(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118647378 A
(43)申请公布日 2024.09.13

(21)申请号 202280090933.7
(22)申请日 2022.12.09
(30)优先权数据
63/287,716 2021.12.09 US
63/306,399 2022.02.03 US
63/397,322 2022.08.11 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.08.05
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/052404 2022.12.09
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/107696 EN 2023.06.15
(71)申请人 巴拉疗法公司
地址 美国加利福尼亚州圣地亚哥市
(72)发明人 鲁本·阿巴扬
弗拉迪斯拉夫·泽诺诺维奇·帕钦斯基
尼古拉·萨楚克
亚历山大·瓦西里耶维奇·伊瓦奇琴科
亚历山大·库瓦特
(74)专利代理机构 合肥市科融知识产权代理事务所(普通合伙) 34126
专利代理师 陈思聪
(51)Int.Cl.
A61K 31/404(2006.01)
A61K 31/397(2006.01)
A61K 31/407(2006.01)
A61K 31/438(2006.01)
A61K 31/517(2006.01)
C07D 209/04(2006.01)
C07D 239/74(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

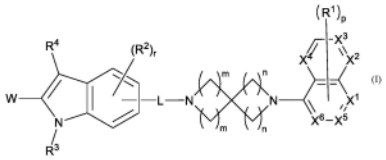
权利要求书42页 说明书457页

(54)发明名称

梅嫩蛋白与MLL相互作用的抑制剂

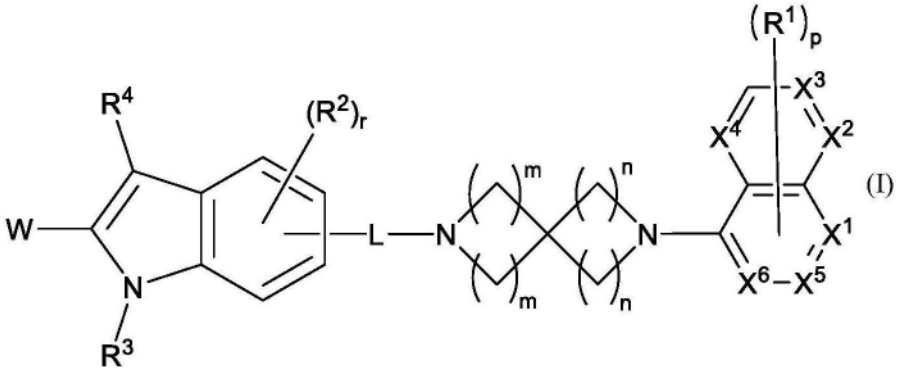
(57)摘要

本发明是有关作为梅嫩蛋白(menin)与MLL相互作用的抑制剂的式(I)的化合物。本发明的抑制剂可用于治疗与梅嫩蛋白-MLL相互作用相关疾病或病症,例如癌症。本发明尤其是关于抑制/阻断梅嫩蛋白-MLL相互作用的化合物及医药组成物、治疗与梅嫩蛋白-MLL相互作用相关疾病或病症的方法以及合成此类化合物的方法。



CN 118647378 A

1.一种式(I)的化合物：



或其医药学上可接受的盐、前药、立体异构物、溶剂合物或互变异构物,其特征在于,

X^1、X^2、X^3、X^4、X^5及X^6各自独立地选自CH或N；

且X^1、X^2、X^3、X^4、X^5及X^6中至少有一个为N；

W为-CN；

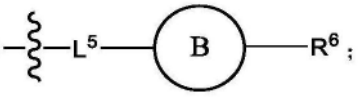
或W及环B连同其所连接的原子及任何中间原子一起形成5-10员杂环；

各R^1独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{10}环烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、杂环、芳基、杂芳基、OH、NH_2、$NHCH_3$及$N(CH_3)_2$,其中该烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂环、环烷基、芳基或杂芳基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、OH、NR^9R^{10}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{10}环烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、杂环、芳基、杂芳基；

各R^2独立地选自卤素、OH、CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^9R^{10}、C_3-C_{10}环烷基、芳基、杂环基、杂芳基；

L选自$(CR^5_2)_q$、$(CR^5_2)_qO$、$(CR^5_2)_qS(O)_s$及$(CR^5_2)_qC(O)$；

R^3选自氢、氘、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基及L^4；

L^4为；

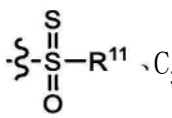
其中,

L^5选自$(CR^5_2)_q$、$(CR^5_2)_qO$、$(CR^5_2)_qS(O)_s$及$(CR^5_2)_qC(O)$；

环B选自C_3-C_{14}环烷基、3至10员杂环、芳基及杂芳基,其中环烷基、杂环、芳基或杂芳基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、CN、NO_2、侧氧基、OH、NR^9R^{10}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、环烷基、杂环、芳基及杂芳基；

R^4选自H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷基-C_1-C_6烷氧基、$C(O)R^7$、杂环基、芳基或杂芳基、,其中该烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、OH、NH_2、C_1-C_6烷基及C_1-C_6烷氧基；

各R^5独立地选自H、卤素、CN、OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基；

R^6选自H、C_1-C_6烷基、-$C(O)R^7$、-$NHC(O)R^7$、$S(O)_sR^{11}$、-$NHS(O)_sR^{11}$、-$NHS(O)_2NR^9R^{10}$、、C_3-C_{10}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷二基C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷二基杂环基、C_1-C_6烷二基芳基及C_1-C_6烷二基杂芳基,其中烷基、环烷基、芳基或杂芳基视情况经一或

多个独立地选自以下取代基取代:卤素、CN、NO_2、侧氧基、OH、NH_2、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、环烷基、杂环、芳基及杂芳基;

R^7选自R^8、OR^8、NR^9R^{10},

R^8选自H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基,其中烷基、烯基、炔基或环烷基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、OH、CN、NO_2、NR^9R^{10};

各R^9及R^{10}选自H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、芳基、杂芳基或杂环,其中该烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、OH、NH_2、C_1-C_6烷基及C_1-C_6烷氧基;

或R^9及R^{10}连同其所连接的原子及任何中间原子一起形成3-14员杂环;

R^{11}选自C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^9R^{10};

m及n各自为独立地选自1、2及3的整数;

p选自0、1及2的整数;

r选自0、1、2及3的整数;

q选自0、1、2、3及4的整数;

s选自0、1及2的整数;

其中,

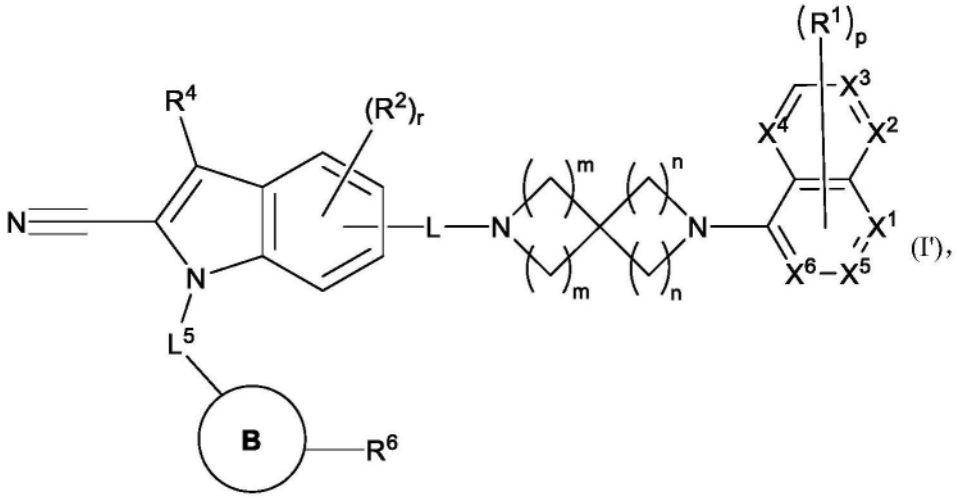
环烷基为含有3-18个碳原子的单环或多环饱和碳环;

芳基具有1至3个芳族环的环状、芳族烃基;

杂环基具有一或多个选自O、N、S、P、Se或B的杂原子的饱和或部分不饱和的3-10员单环、7-12员双环(稠合环、桥接环或螺环)或11-14员三环为统(稠合环、桥接环或螺环);

杂芳基具有5至24个环原子的单价单环或多环芳族基团,其含有一或多个选自N、O、S、P或B的环杂原子,剩余环原子为C。

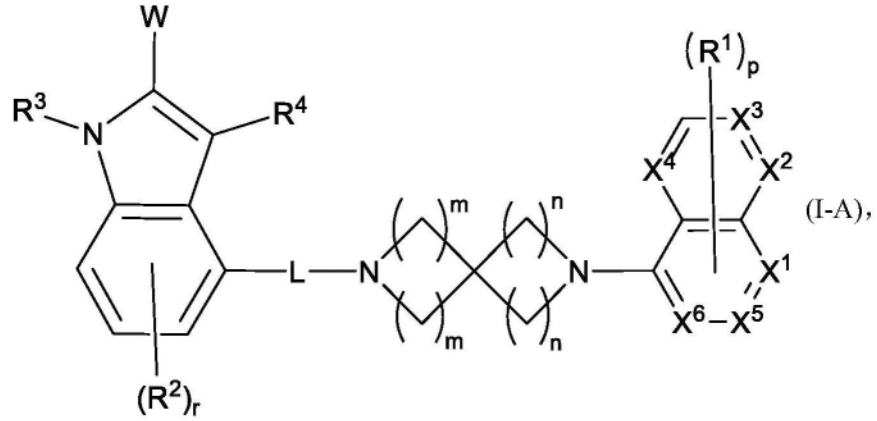
2.根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,该化合物具有式(I'):



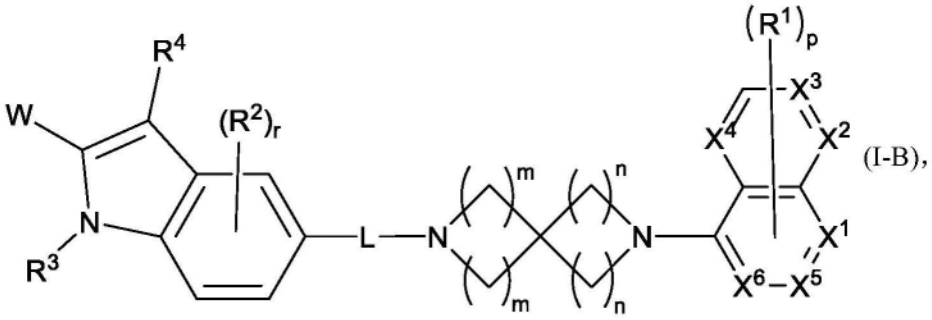
(I'),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物或互变异构物。

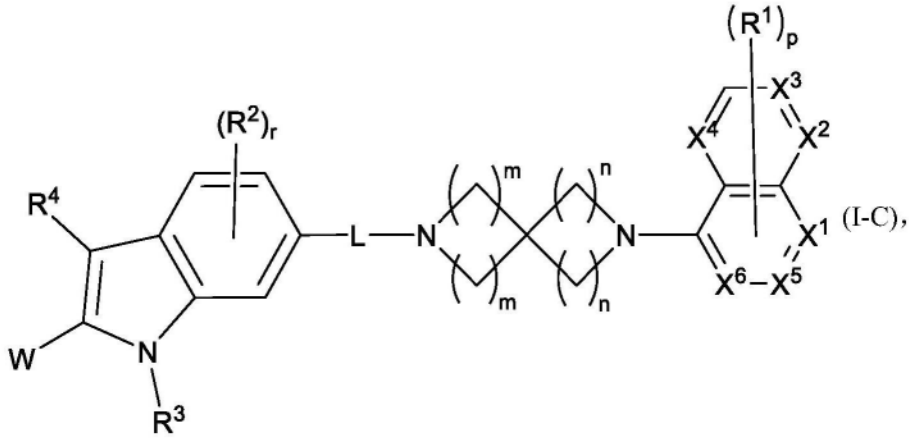
3.根据权利要求1或2所述的化合物,其特征在于,该化合物具有式(I-A)、(I-B)、(I-C)或(I-D):



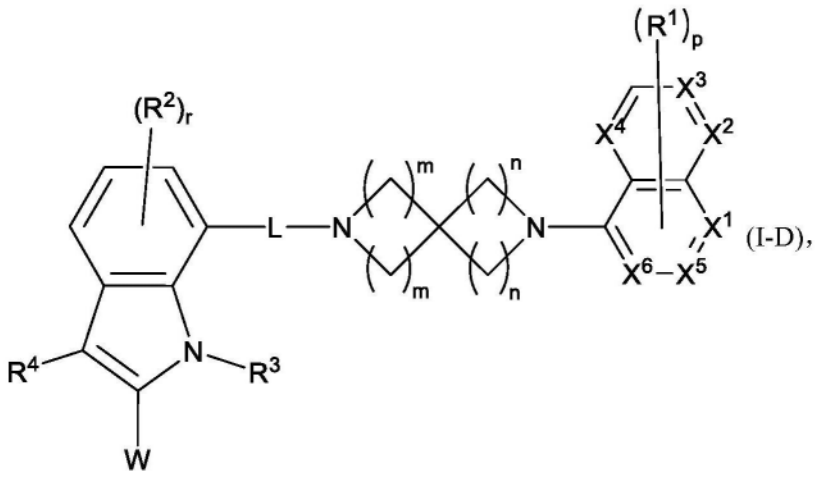
(I-A),



(I-B),



(I-C),

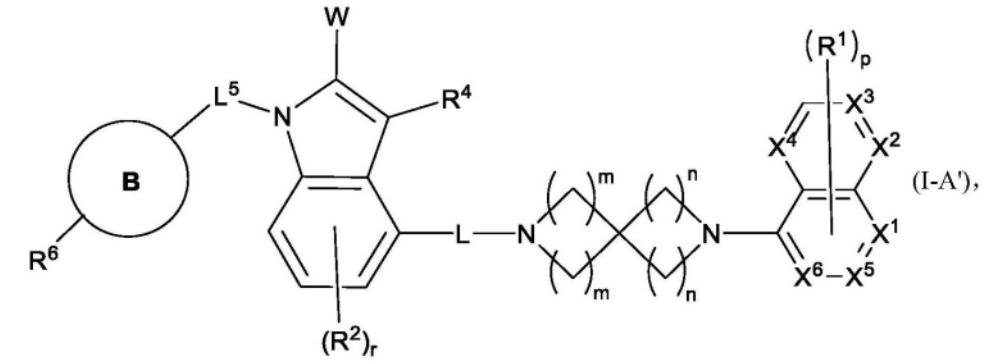


(I-D),

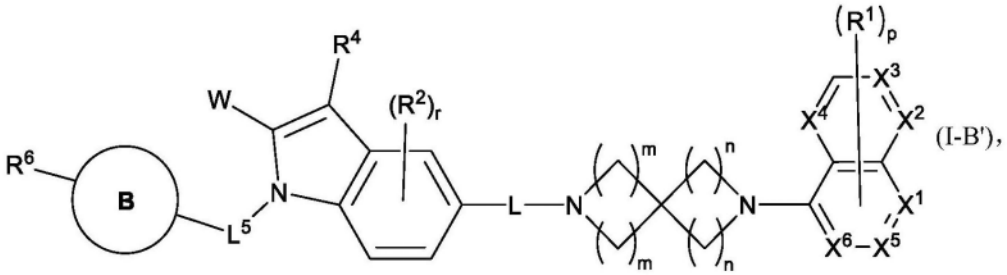
或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物或互变异构物。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其特征在于,该化合物具有式(I-A')、

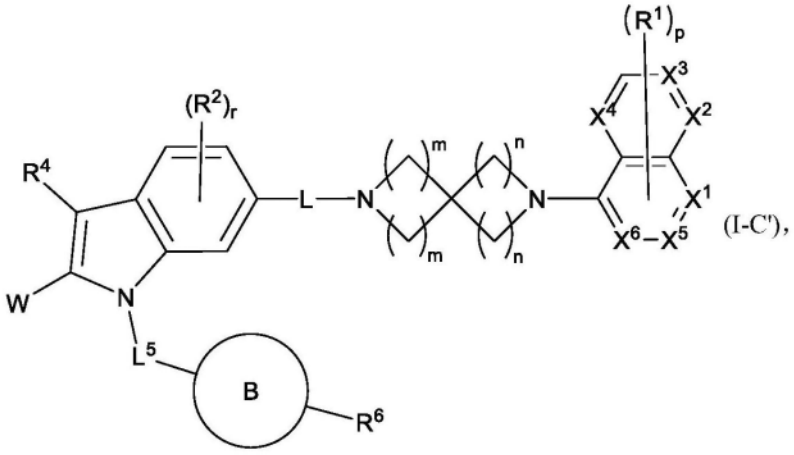
(I-B')、(I-C')、(I-D')：



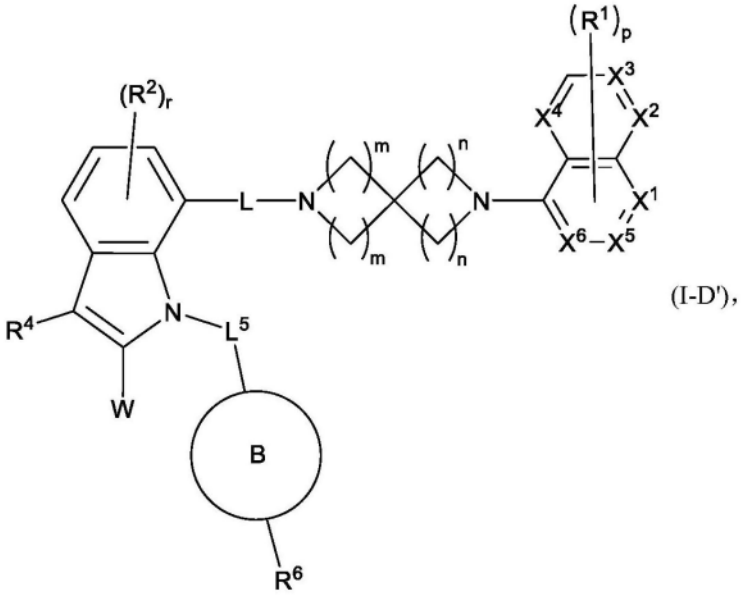
(I-A'),



(I-B'),



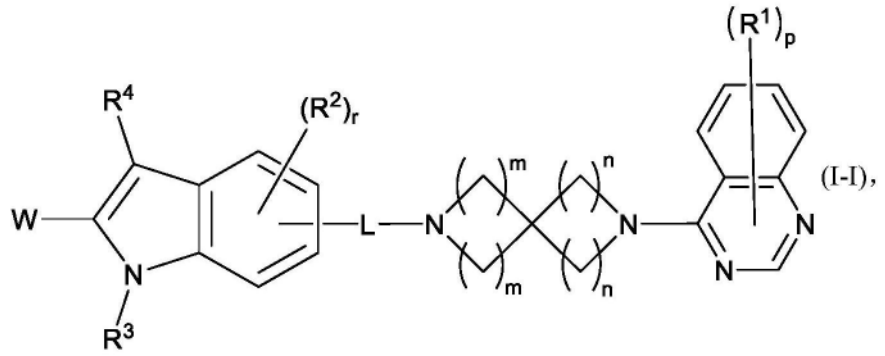
(I-C'),

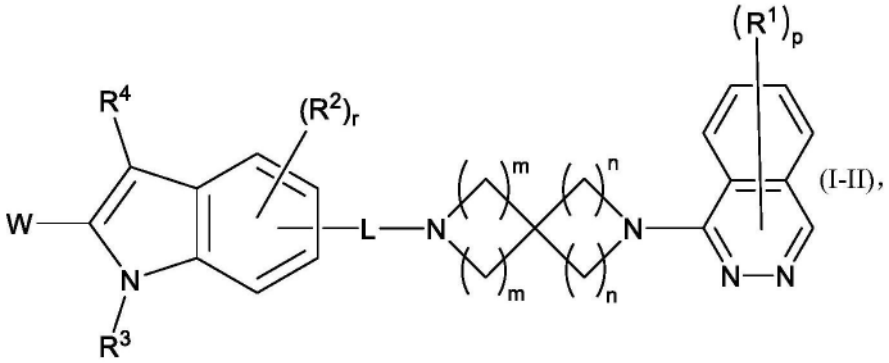


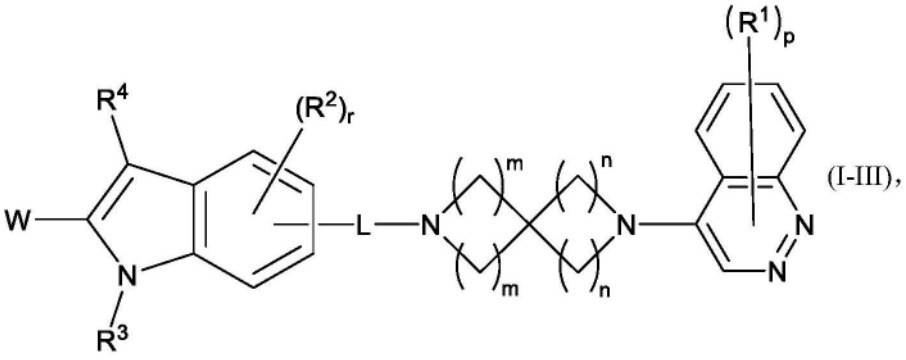
(I-D'),

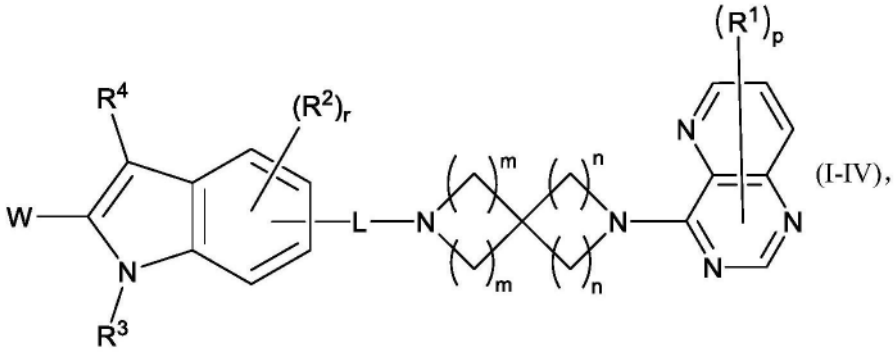
或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物或互变异构物。

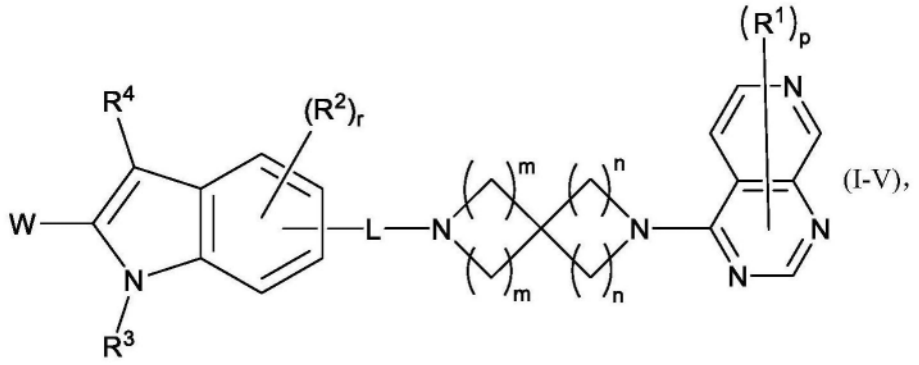
5.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其特征在于,该化合物具有式(I-I)、(I-II)、(I-III)、(I-IV)、(I-V)、(I-VI)或(I-VII):


(I-I),

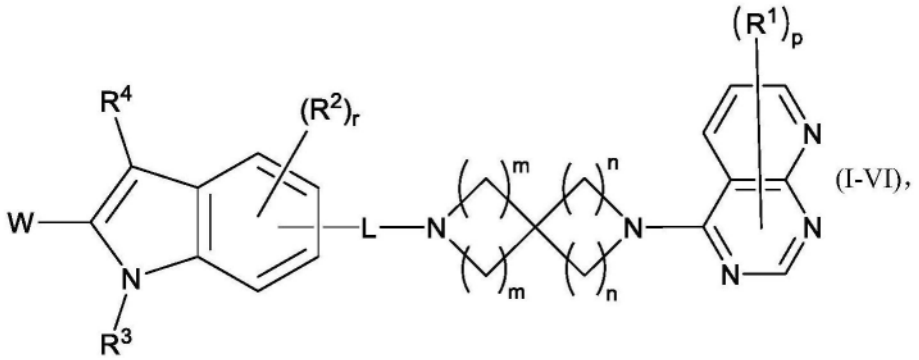

(I-II),


(I-III),

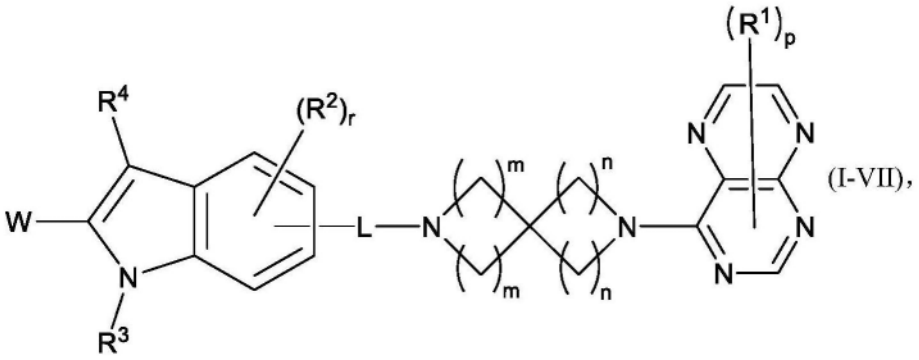

(I-IV),



(I-V),



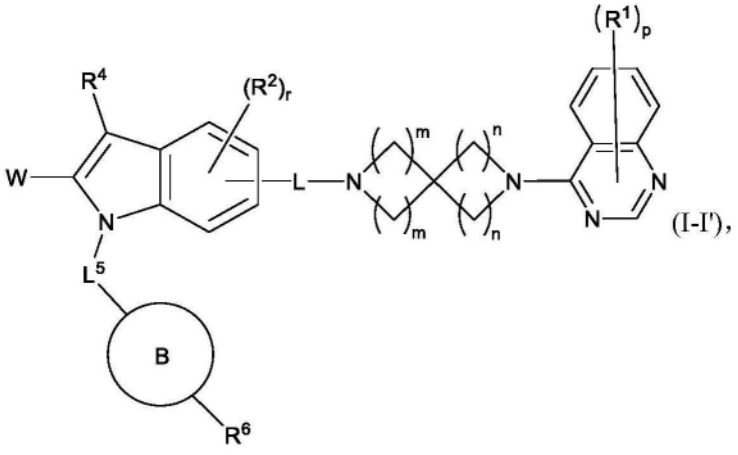
(I-VI),



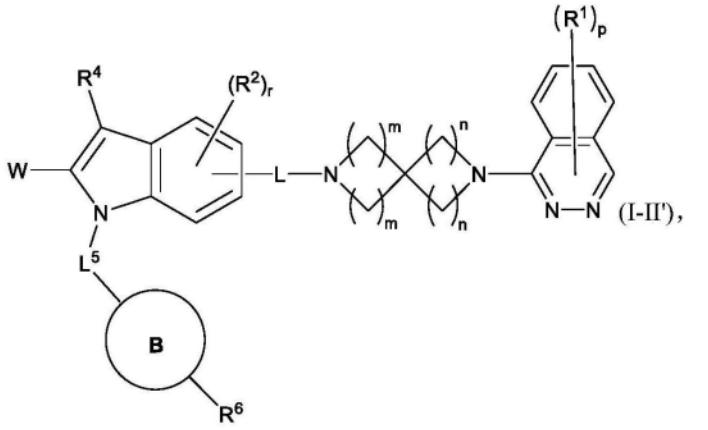
(I-VII),

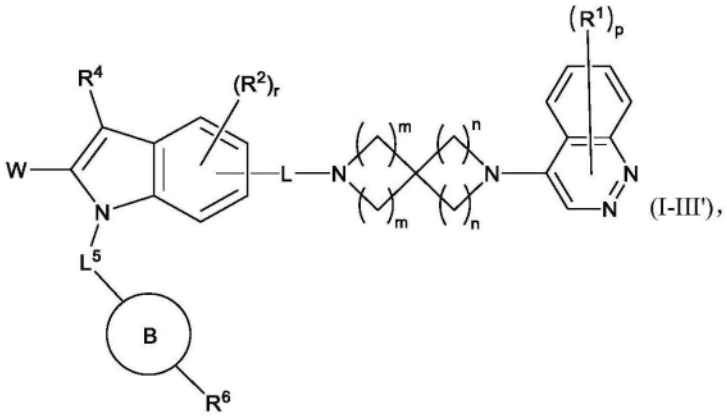
或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物或互变异构物。

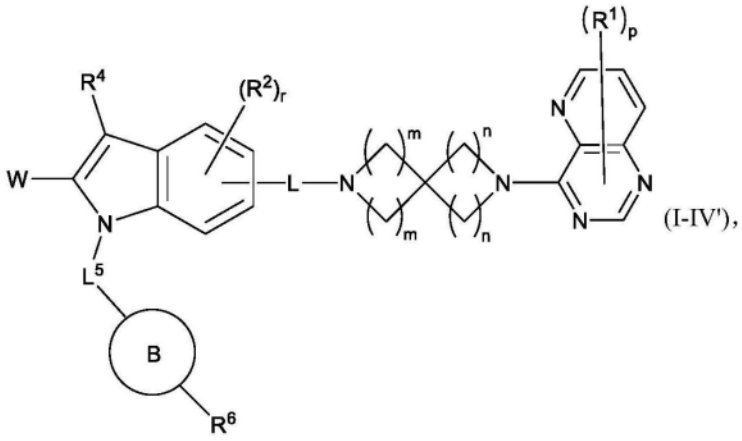
6.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其特征在于,该化合物具有式(I-I')、(I-II')、(I-III')、(I-IV')、(I-V')、(I-VI')或(I-VII'):

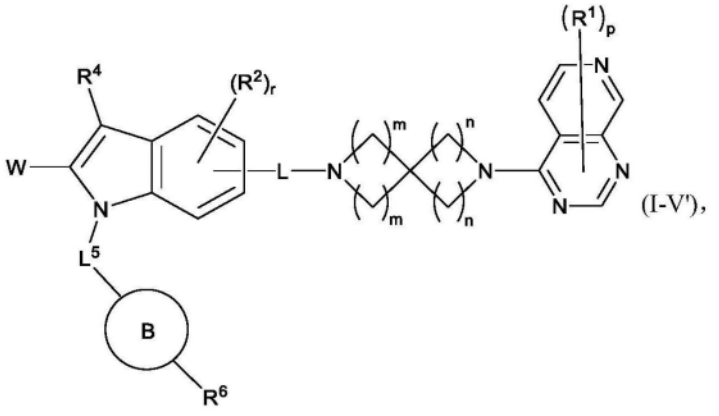


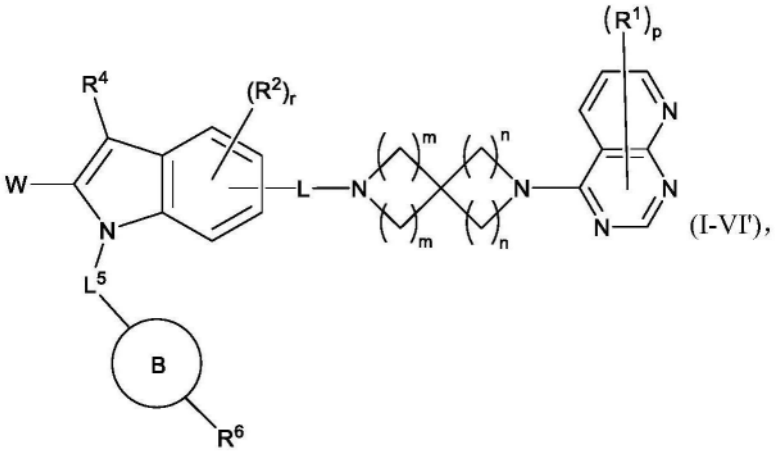
(I-I'),


(I-II'),

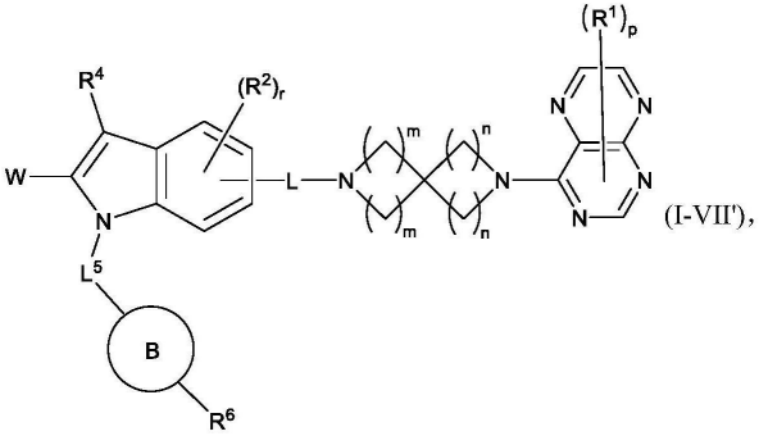

(I-III'),


(I-IV'),


(I-V'),



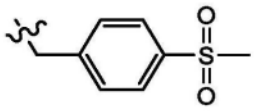
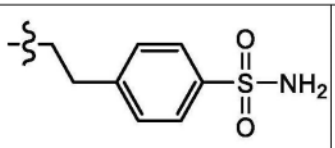
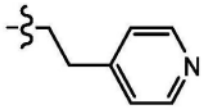
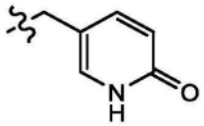
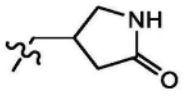
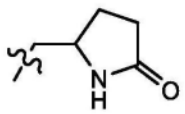
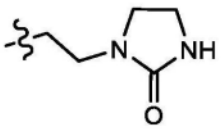
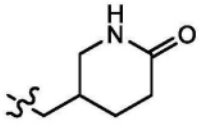
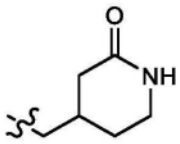
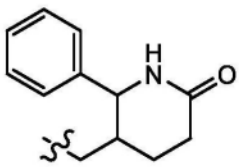
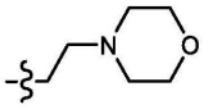
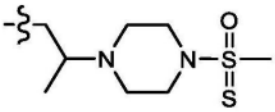
(I-VI'),

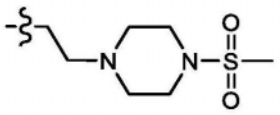
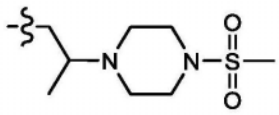
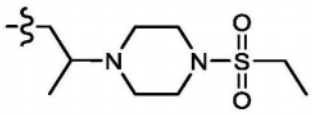
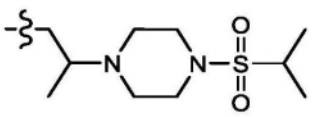
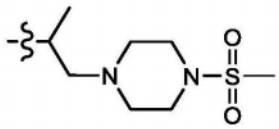
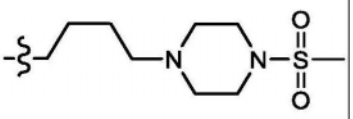
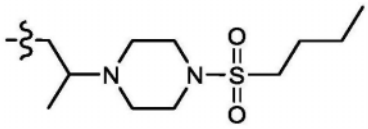
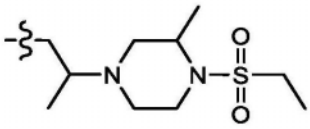
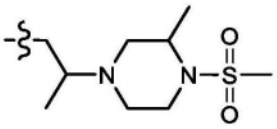
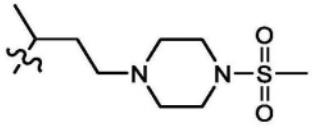
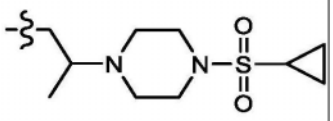
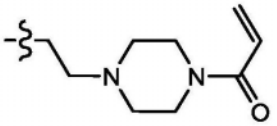
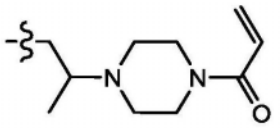
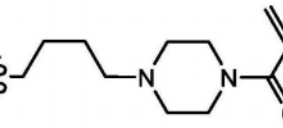
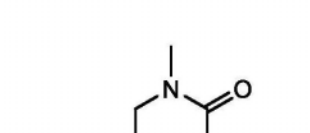
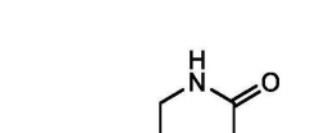
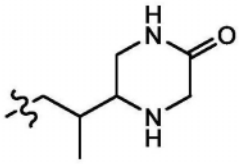
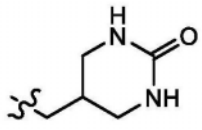
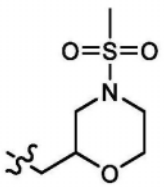
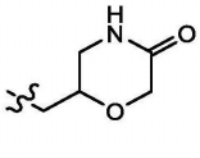
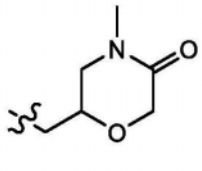
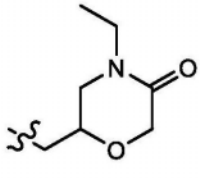
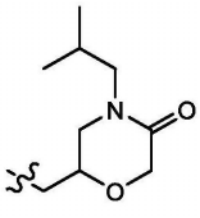
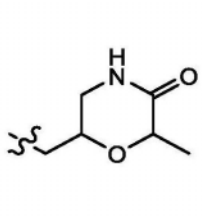
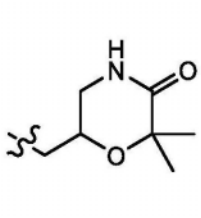


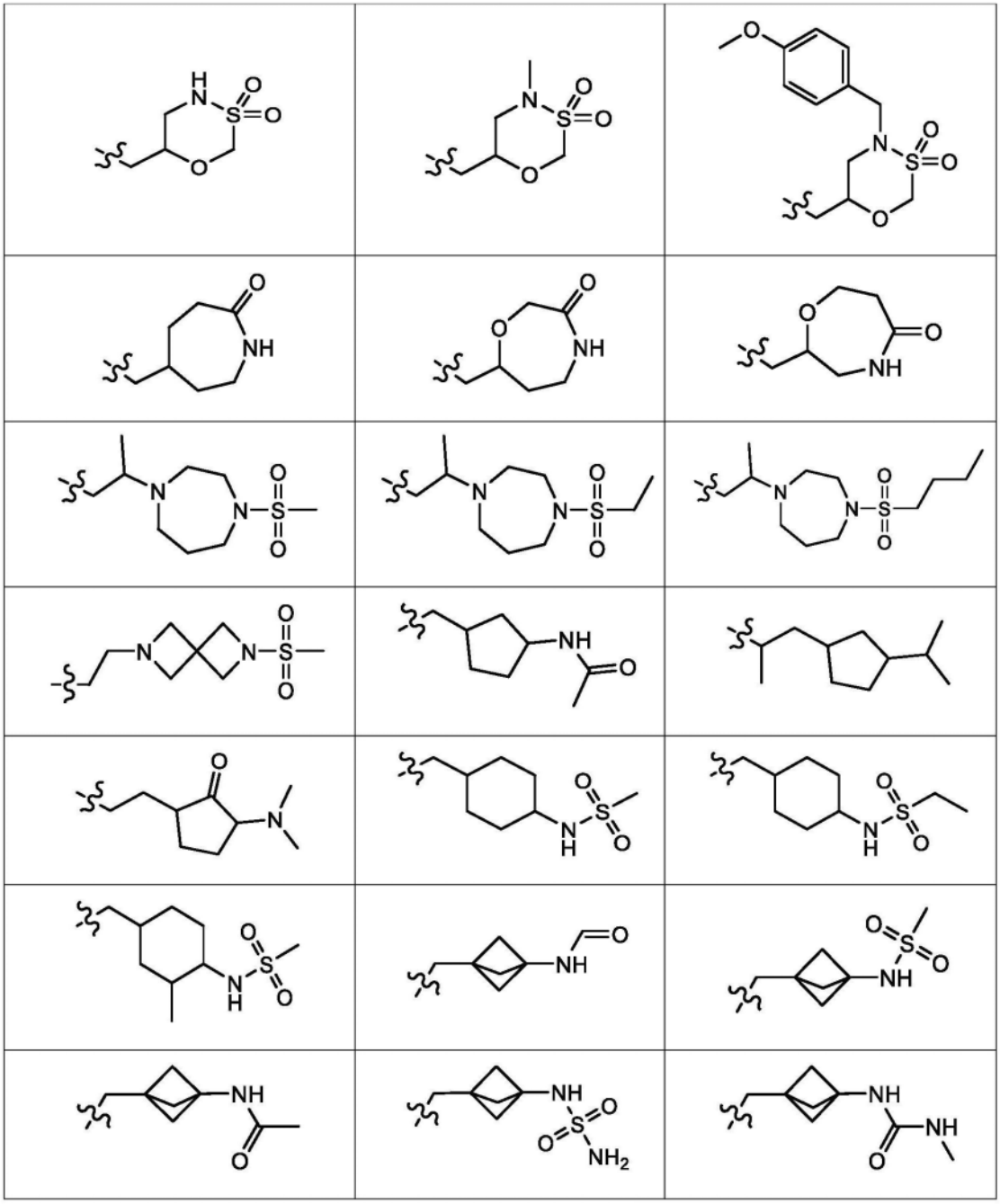
(I-VII'),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物或互变异构物。

7.根据权利要求5所述的化合物,其特征在于,R^3选自:

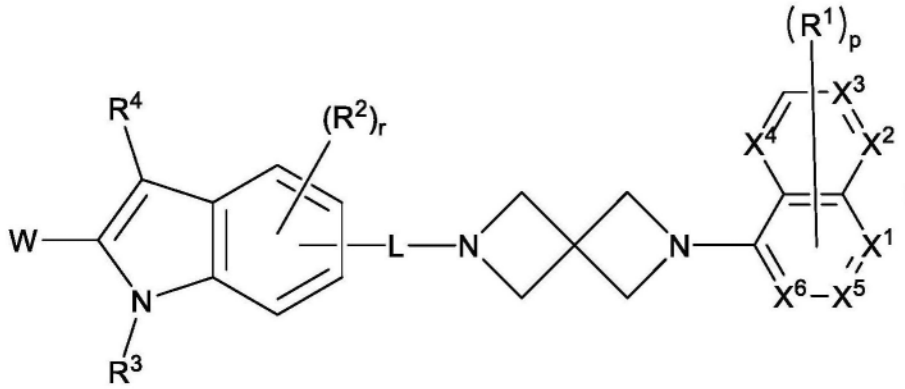
		
		
		
		

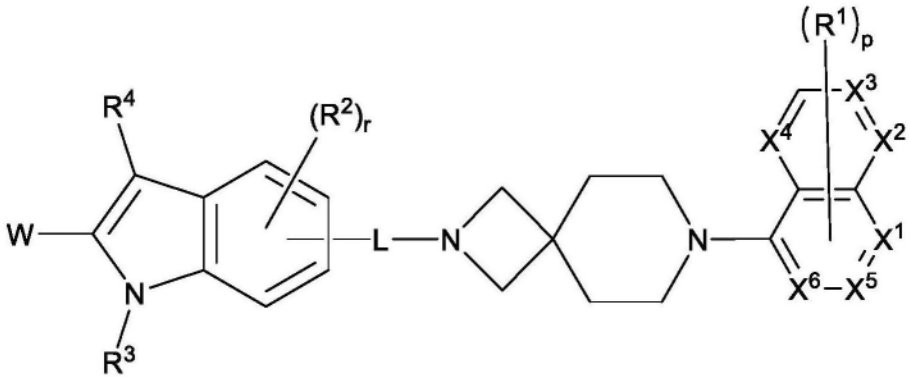


或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物或互变异构物。

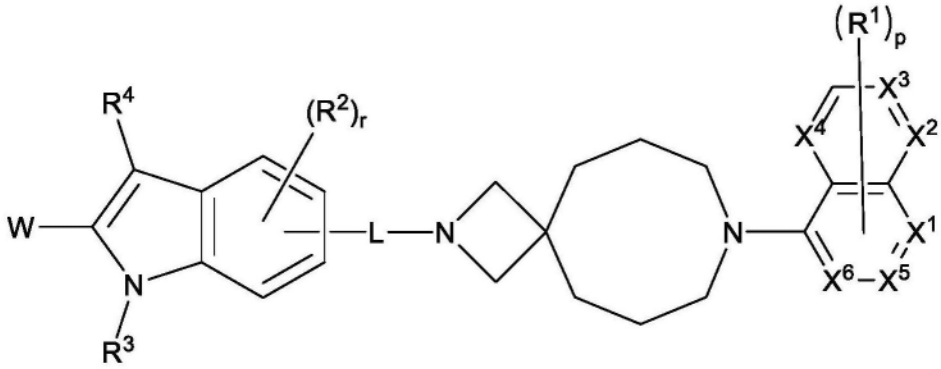
8.根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,该化合物具有式(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)或(I-i):



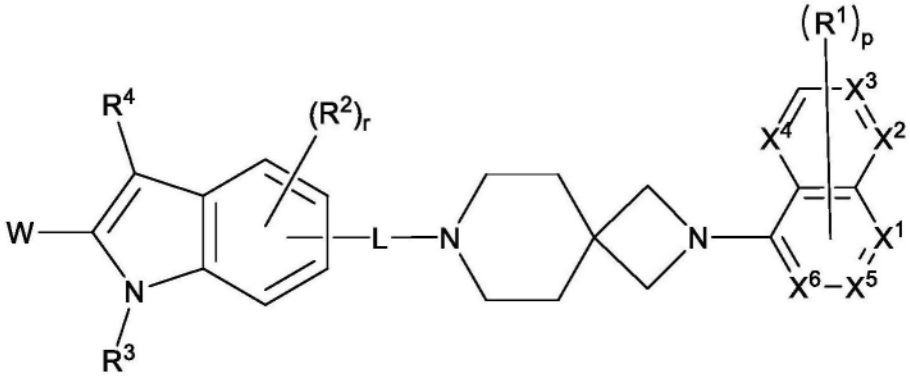
(I-a),



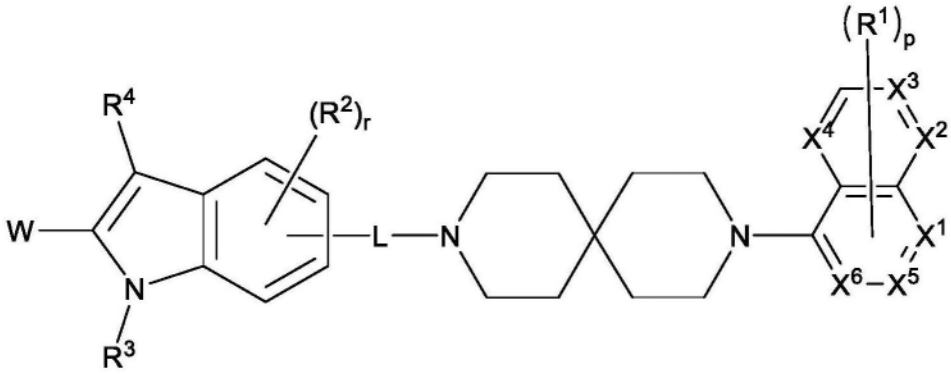
(I-b),



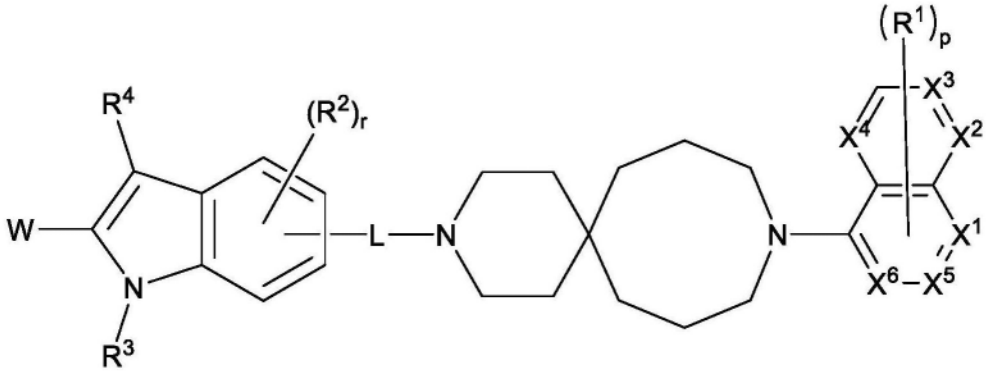
(I-c),



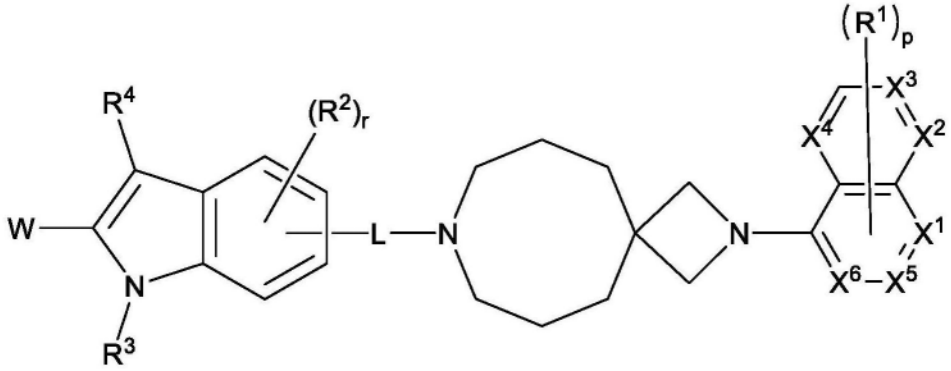
(I-d),



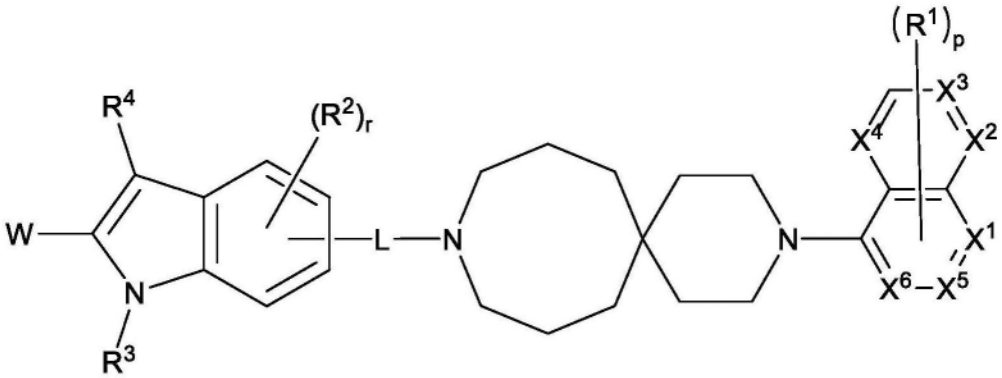
(I-e),



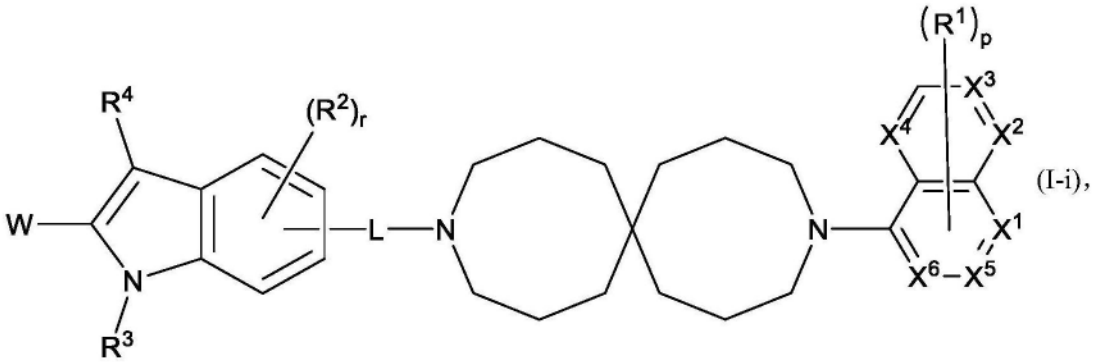
(I-f),



(I-g),



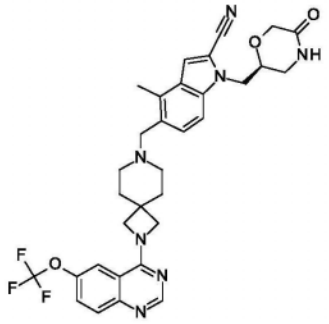
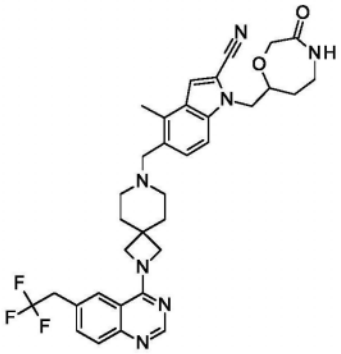
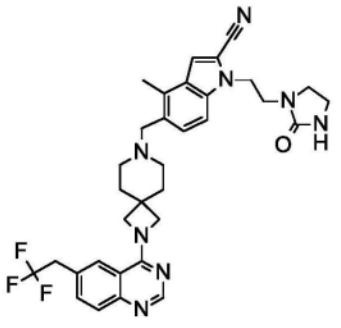
(I-h),

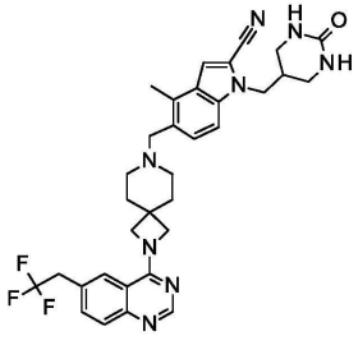
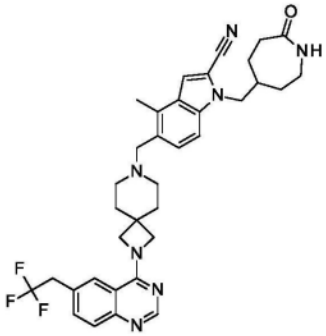
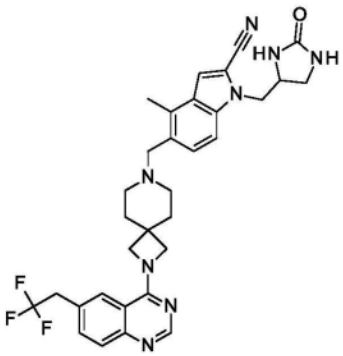
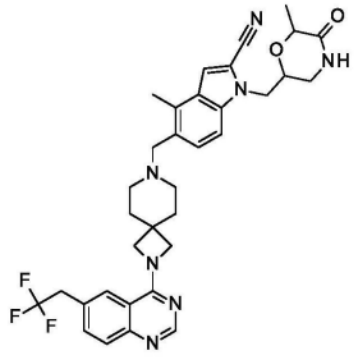


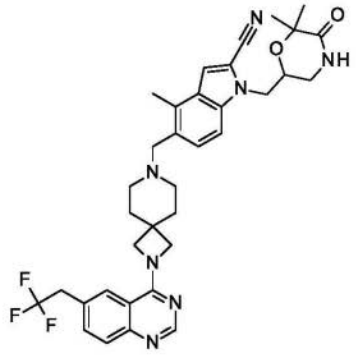
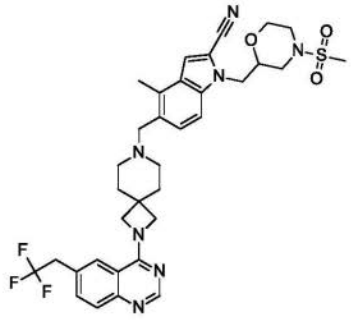
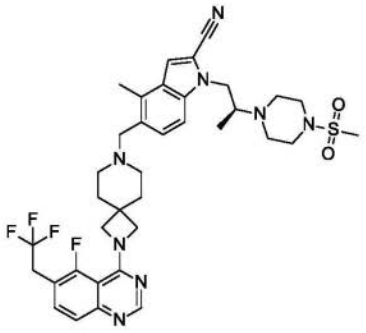
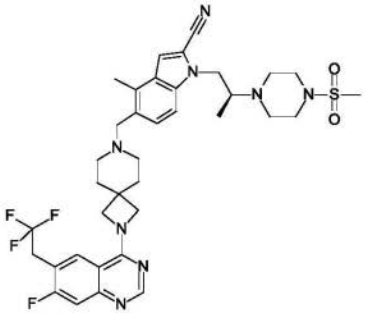
(I-i),

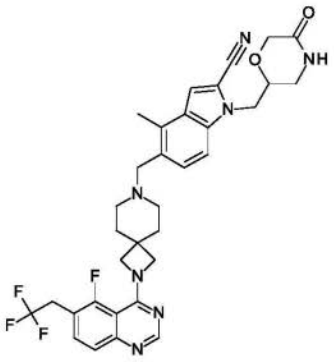
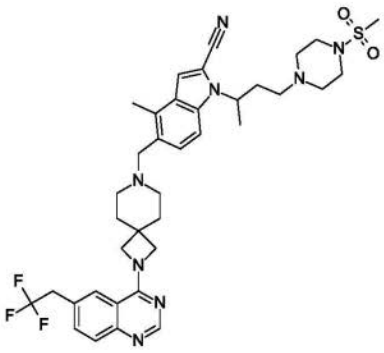
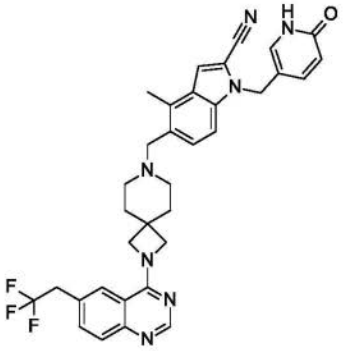
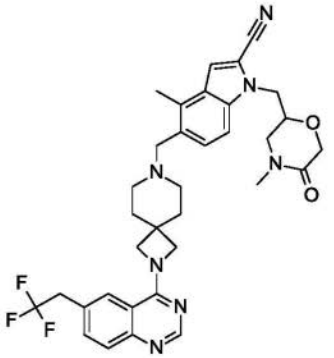
或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物或互变异构物。

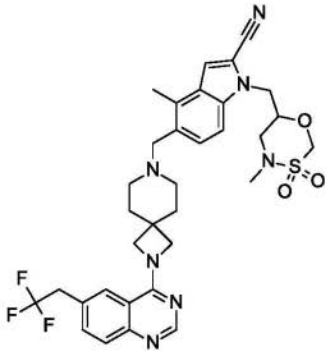
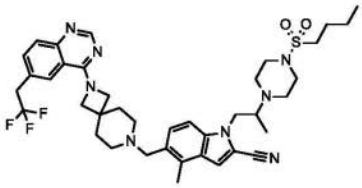
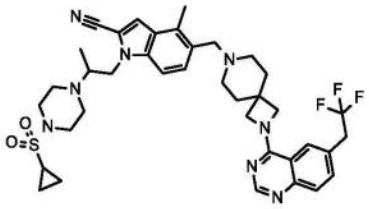
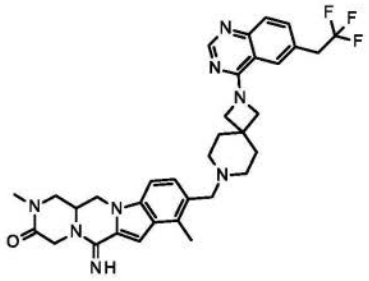
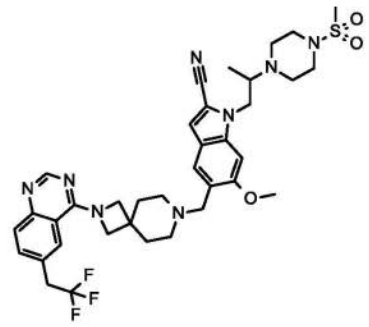
9.一种化合物,其特征在于,选自:

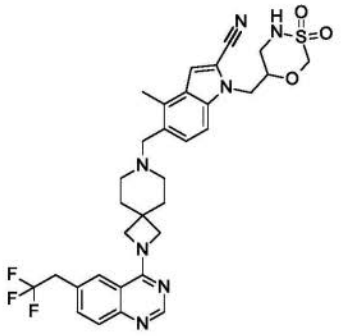
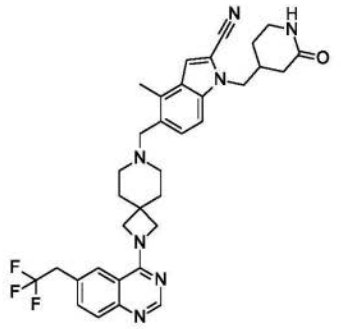
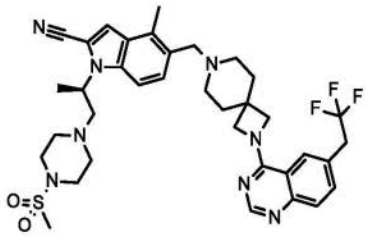
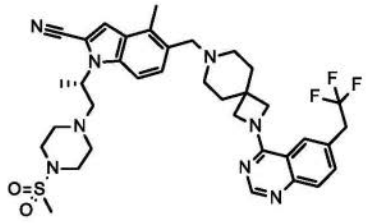
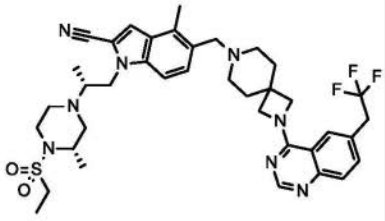
#	结构	IUPAC 名称
1		4-甲基-1-[[(2S)-5-侧氧基吗啉-2-基]甲基]-5-[[2-[6-(三氟甲氧基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
2		4-甲基-1-[(3-侧氧基-1,4-氧氮杂环庚烷-7-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
3		4-甲基-1-[2-(2-侧氧基咪唑啶-1-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈

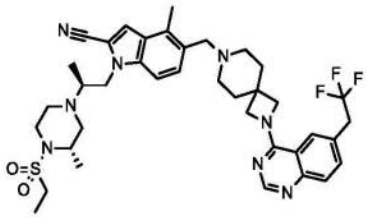
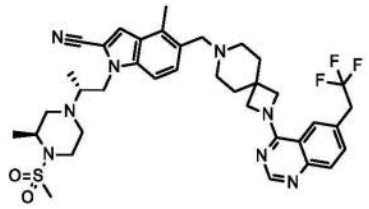
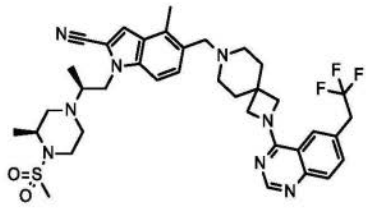
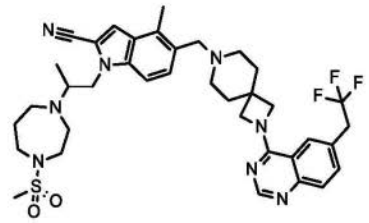
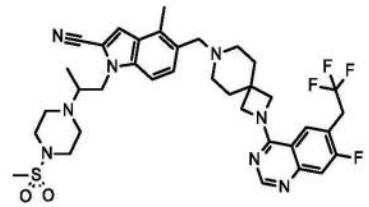
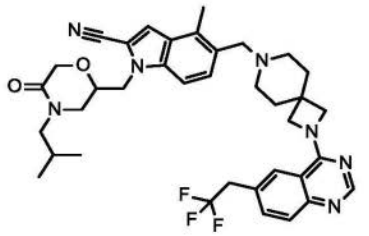
#	结构	IUPAC 名称
4		4-甲基-1-[(2-侧氧基六氢嘧啶-5-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
5		4-甲基-1-[(7-侧氧基氮杂环庚烷-4-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
6		4-甲基-1-[(2-侧氧基咪唑啶-4-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
7		4-甲基-1-[(6-甲基-5-侧氧基-吗啉-2-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈

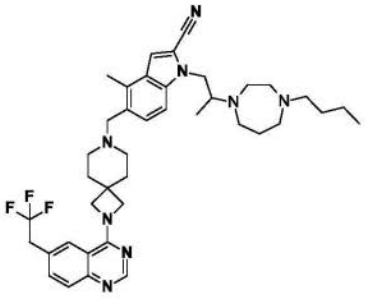
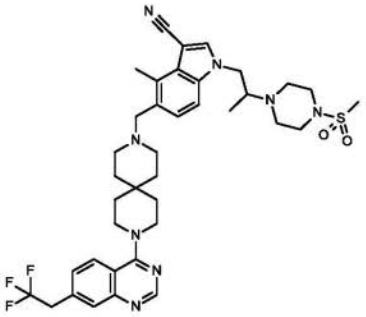
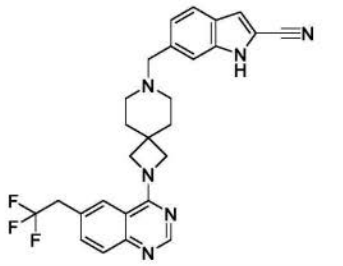
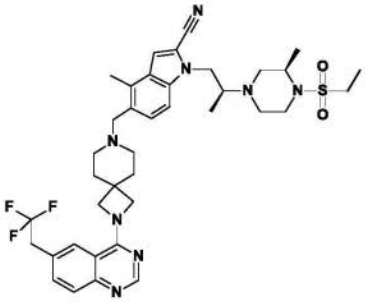
#	结构	IUPAC 名称
8		1-[(6,6-二甲基-5-侧氧基-吗啉-2-基)甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
9		4-甲基-1-[(4-甲基磺酰基吗啉-2-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
10		5-[[2-[5-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-4-甲基-1-[(2S)-2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]吲哚-2-甲腈
11		5-[[2-[7-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-4-甲基-1-[(2S)-2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]吲哚-2-甲腈

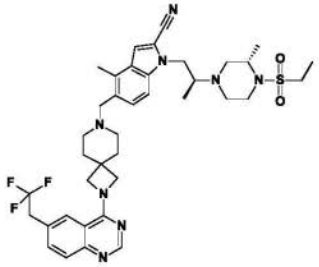
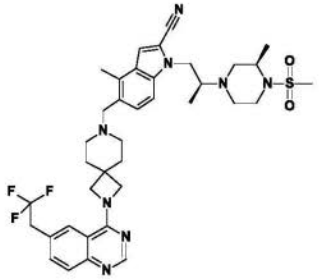
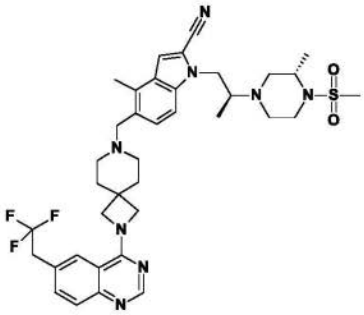
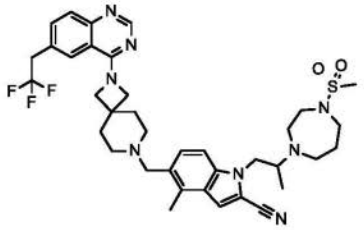
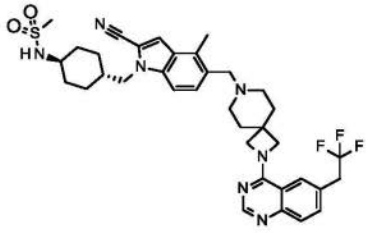
#	结构	IUPAC 名称
12		5-[[2-[5-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-4-甲基-1-[(5-侧氧基吗啉-2-基)甲基]吲哚-2-甲腈
13		4-甲基-1-[1-甲基-3-(4-甲基磺酰基哌嗪-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
14		4-甲基-1-[(6-侧氧基-1H-吡啶-3-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
15		4-甲基-1-[(4-甲基-5-侧氧基-吗啉-2-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈

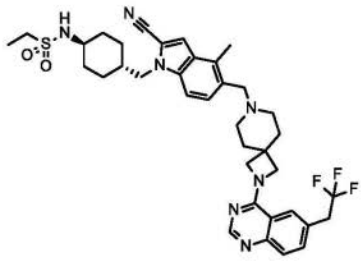
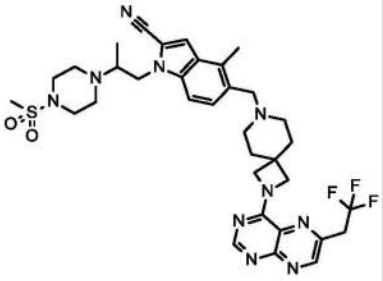
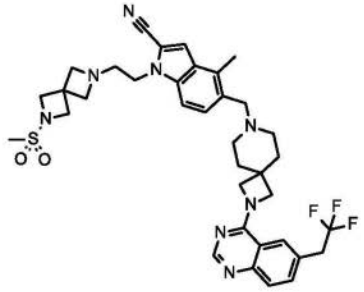
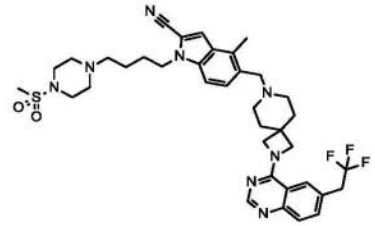
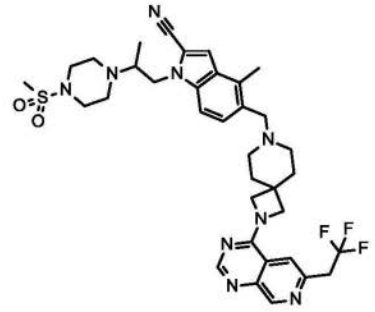
#	结构	IUPAC 名称
16		4-甲基-1-[(4-甲基-3,3-二侧氧基-1,3,4-噁噻吡烷-6-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
17		1-[2-(4-丁基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
18		1-[2-(4-环丙基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
19		2-亚胺基-6,15-二甲基-14-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-3,6,10-三氮杂四环[8.7.0.03,8.011,16]十七碳-1(17),11(16),12,14-四烯-5-酮
20		6-甲氧基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈

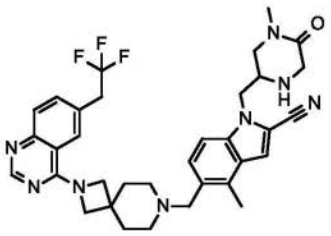
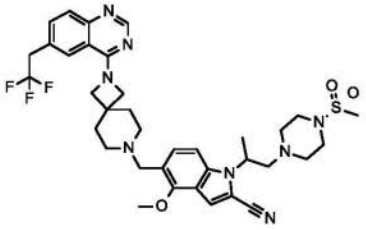
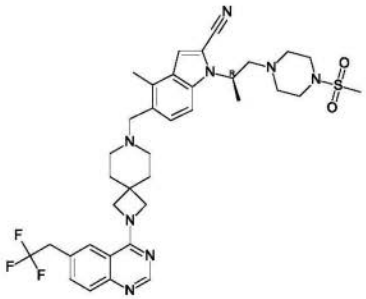
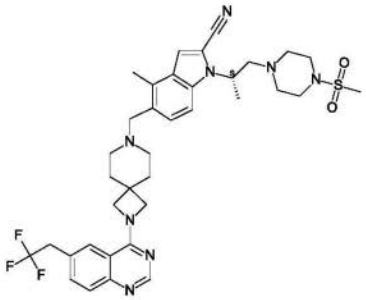
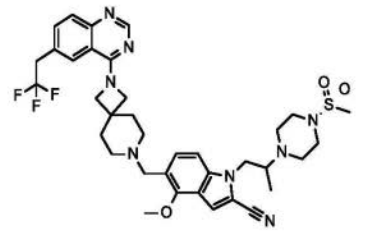
#	结构	IUPAC 名称
21		1-[(3,3-二侧氧基-1,3,4-噁噻咁烷-6-基)甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
22		4-甲基-1-[(2-侧氧基-4-哌啶基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
23		4-甲基-1-[(1R)-1-甲基-2-(4-甲基磺酰基哌咁-1-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
24		4-甲基-1-[(1S)-1-甲基-2-(4-甲基磺酰基哌咁-1-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
25		1-[(2R)-2-[(3S)-4-乙基磺酰基-3-甲基-哌咁-1-基]丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈

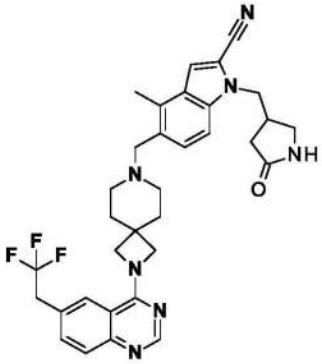
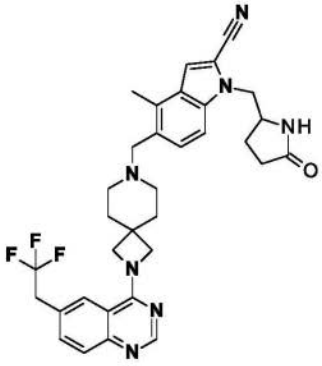
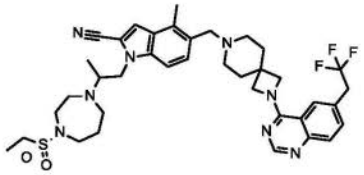
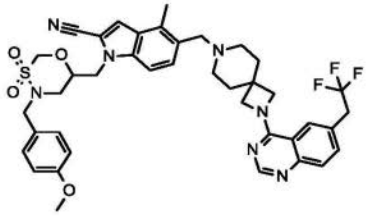
#	结构	IUPAC 名称
26		1-[(2S)-2-[(3S)-4-乙基磺酰基-3-甲基-哌啉-1-基]丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
27		4-甲基-1-[(2R)-2-[(3S)-3-甲基-4-甲基磺酰基-哌啉-1-基]丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
28		4-甲基-1-[(2S)-2-[(3S)-3-甲基-4-甲基磺酰基-哌啉-1-基]丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
29		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
30		5-[[2-[7-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]吲哚-2-甲腈
31		1-[(4-异丁基-5-侧氧基-吲哚啉-2-基)甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈

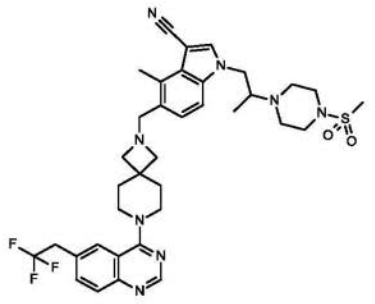
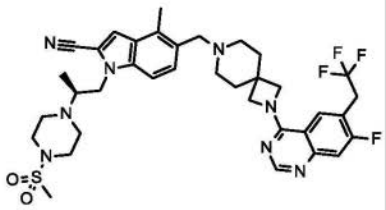
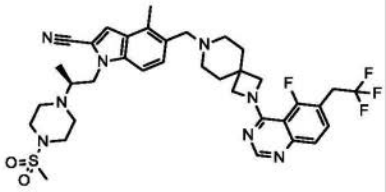
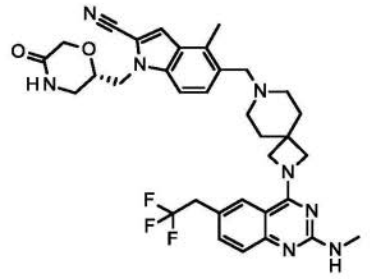
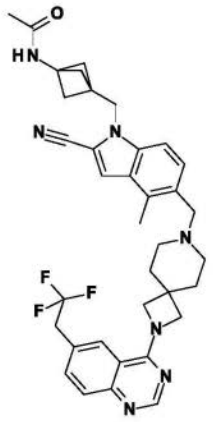
#	结构	IUPAC 名称
32		1-[2-(4-丁基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
33		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[3-[7-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基]甲基]吲哚-3-甲腈
34		6-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈
35		1-[(2S)-2-[(3R)-4-乙基磺酰基-3-甲基-哌啡-1-基]丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈

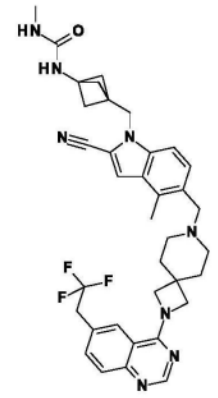
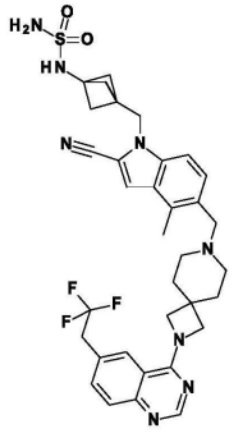
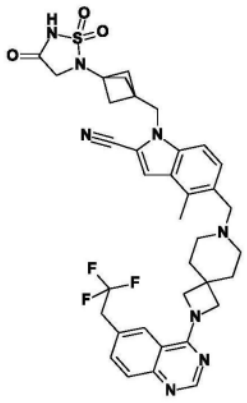
#	结构	IUPAC 名称
36		1-[(2S)-2-[(3S)-4-乙基磺酰基-3-甲基-哌啡-1-基]丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
37		4-甲基-1-[(2R)-2-[(3S)-3-甲基-4-甲基磺酰基-哌啡-1-基]丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
38		4-甲基-1-[(2S)-2-[(3S)-3-甲基-4-甲基磺酰基-哌啡-1-基]丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
39		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
40		*N*-(1R,4R)-[4-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]环己基]甲烷磺酰胺

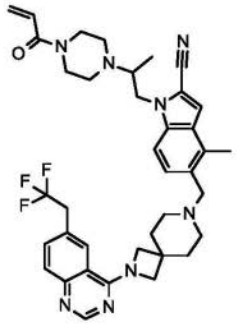
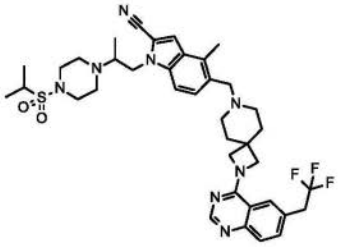
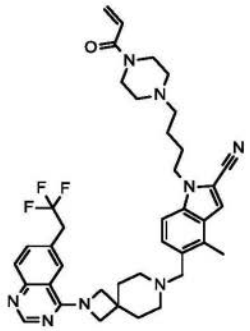
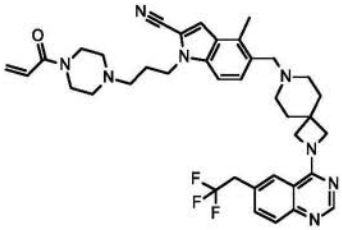
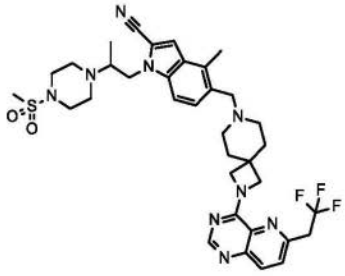
#	结构	IUPAC 名称
41		*N*-(1R,4R)-[4-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]环己基]乙烷磺酰胺
42		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喋啶-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
43		4-甲基-1-[2-(2-甲基磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
44		4-甲基-1-[4-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丁基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
45		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈

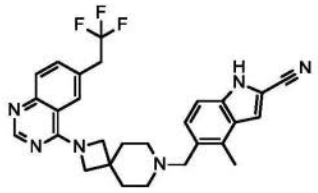
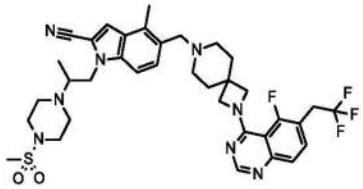
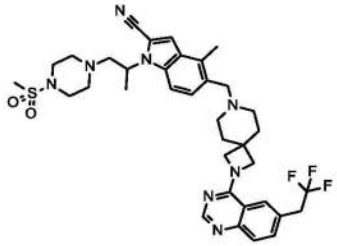
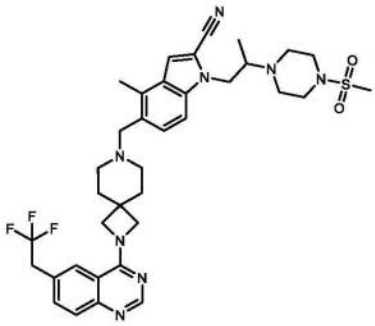
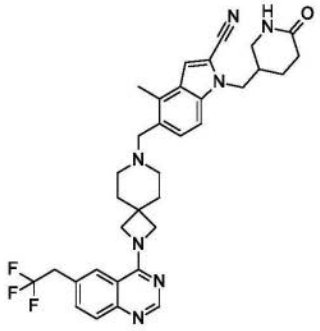
#	结构	IUPAC 名称
46		4-甲基-1-[(4-甲基-5-侧氧基-哌啡-2-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
47		4-甲氧基-1-[1-甲基-2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
48		4-甲基-1-[(1R)-1-甲基-2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
49		4-甲基-1-[(1S)-1-甲基-2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
50		4-甲氧基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈

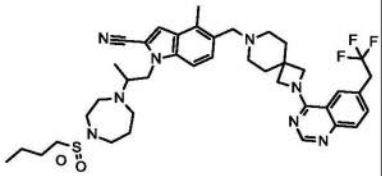
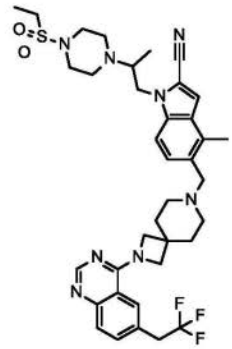
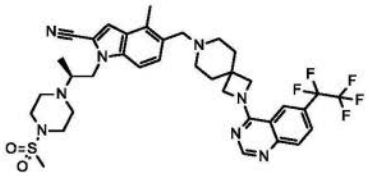
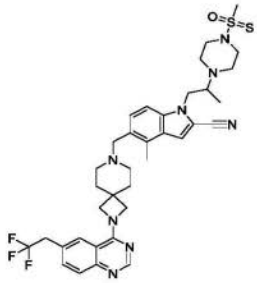
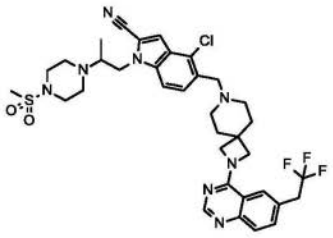
#	结构	IUPAC 名称
51		4-甲基-1-[(5-侧氧基吡咯啶-3-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
52		4-甲基-1-[(5-侧氧基吡咯啶-2-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
53		1-[2-(4-乙基磺酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
54		1-[[4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3,3-二侧氧基-1,3,4-噁噻嗪烷-6-基]甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈

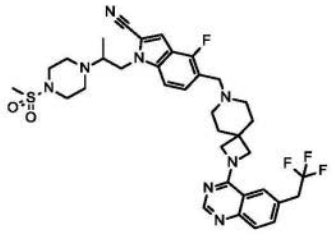
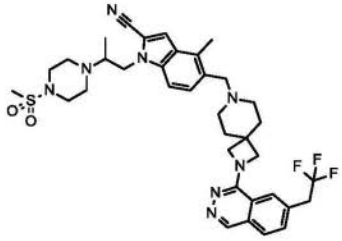
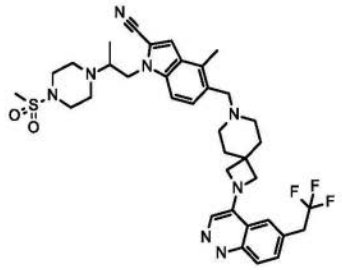
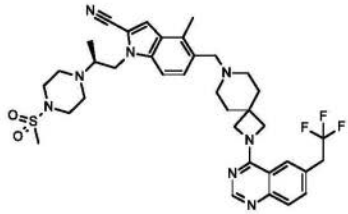
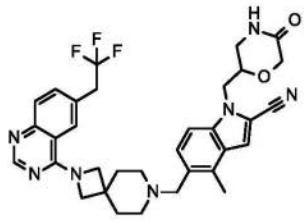
#	结构	IUPAC 名称
55		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[7-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]甲基]吲哚-3-甲腈
56		5-[[2-[7-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-4-甲基-1-[(2S)-2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]吲哚-2-甲腈
57		5-[[2-[5-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-4-甲基-1-[(2S)-2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]吲哚-2-甲腈
58		4-甲基-5-[[2-[2-(甲基胺基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-1-[[(2S)-5-侧氧基吖啉-2-基]甲基]吲哚-2-甲腈
59		*N*-[3-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]乙酰胺

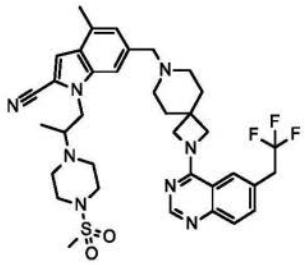
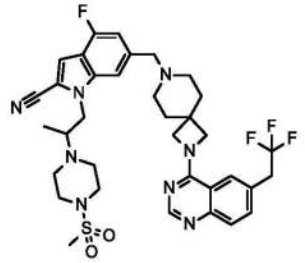
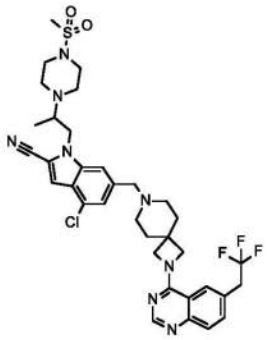
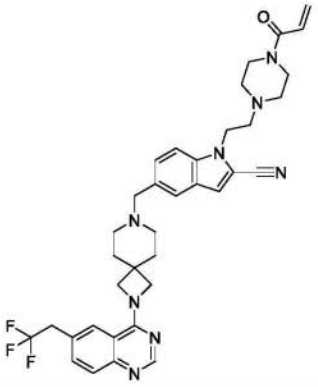
#	结构	IUPAC 名称
60		1-[3-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]-3-甲基-脲
61		4-[7-[[2-氰基-4-甲基-1-[[3-(胺磺酰基胺基)-1-双环[1.1.1]戊基]甲基]吲哚-5-基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉
62		4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-1-[[3-(1,1,4-三侧氧基-1,2,5-噻二唑啶-2-基)-1-双环[1.1.1]戊基]甲基]吲哚-2-甲腈

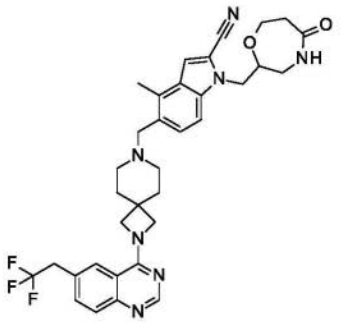
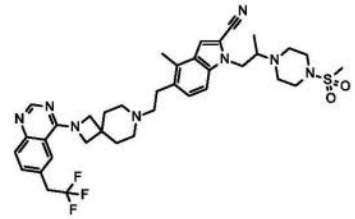
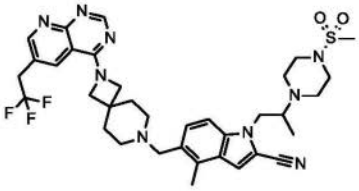
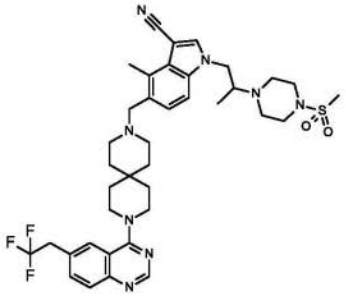
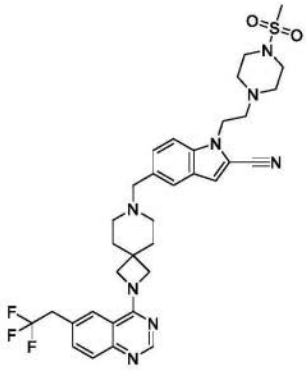
#	结构	IUPAC 名称
63		4-甲基-1-[2-(4-丙-2-烯酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
64		1-[2-(4-异丙基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
65		4-甲基-1-[4-(4-丙-2-烯酰基哌啡-1-基)丁基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
66		4-甲基-1-[3-(4-丙-2-烯酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
67		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈

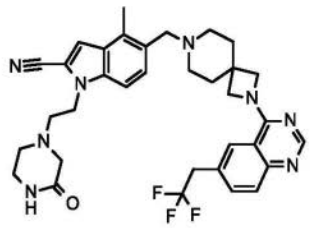
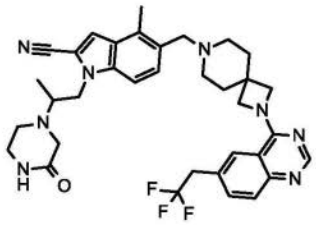
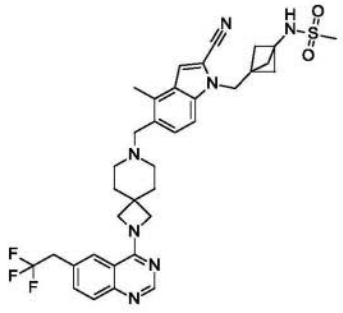
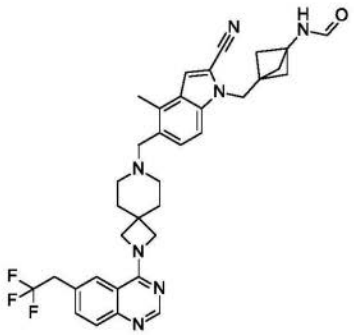
#	结构	IUPAC 名称
68		4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-1H-吲哚-2-甲腈
69		5-[[2-[5-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]吲哚-2-甲腈
70		4-甲基-1-[1-甲基-2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
71		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
72		4-甲基-1-[(6-侧氧基-3-哌啶基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈

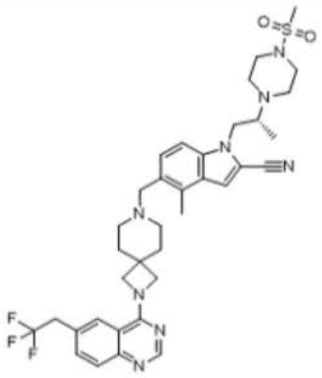
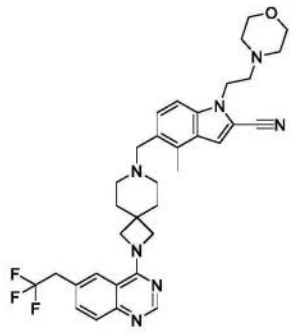
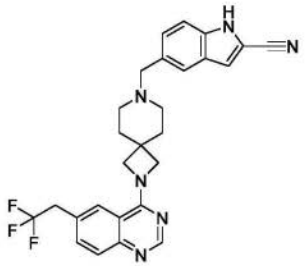
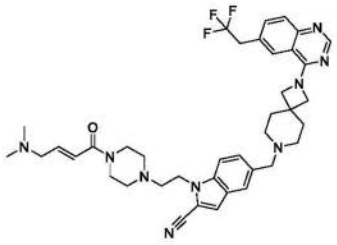
#	结构	IUPAC 名称
73		1-[2-(4-丁基磺酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
74		1-[2-(4-乙基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
75		4-甲基-1-[(2S)-2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
76		4-甲基-1-(2-(4-(甲基硫代磺酰基)哌啡-1-基)丙基)-5-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈
77		4-氯-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈

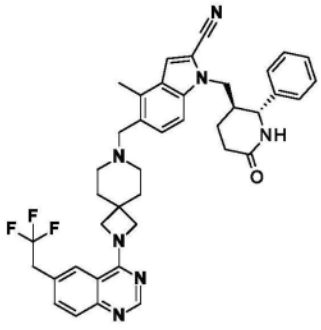
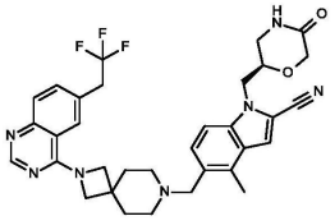
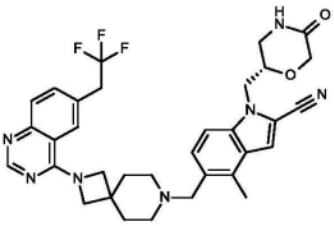
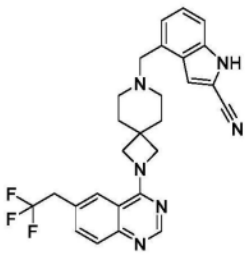
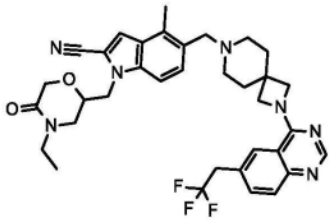
#	结构	IUPAC 名称
78		4-氟-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
79		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[7-(2,2,2-三氟乙基)呔啡-1-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
80		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)啐啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
81		4-甲基-1-[(2S)-2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
82		4-甲基-1-[(5-侧氧基吲哚啉-2-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈

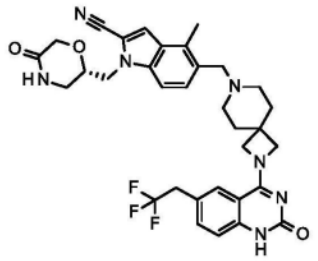
#	结构	IUPAC 名称
83		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-6-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
84		4-氟-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-6-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
85		4-氯-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-6-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
86		1-(2-(4-丙烯酰基哌啉-1-基)乙基)-5-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈

#	结构	IUPAC 名称
87		4-甲基-1-[(5-侧氧基-1,4-氧氮杂环庚烷-2-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
88		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-5-[2-[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]乙基]吲哚-2-甲腈
89		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
90		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-5-[[3-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基]甲基]吲哚-3-甲腈
91		1-(2-(4-(甲基磺酰基)哌啉-1-基)乙基)-5-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈

#	结构	IUPAC 名称
92		4-甲基-1-[2-(3-侧氧基哌啡-1-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
93		4-甲基-1-[2-(3-侧氧基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
94		N-[3-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]甲烷磺酰胺
95		N-[3-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]甲酰胺

#	结构	IUPAC 名称
96		外消旋-(R)-4-甲基-1-(2-(4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基)丙基)-5-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈
97		4-甲基-1-(2-(N-吗啉基)乙基)-5-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈
98		5-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈
99		(E)-1-(2-(4-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯酰基)哌啡-1-基)乙基)-5-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈

#	结构	IUPAC 名称
100		4-甲基-1-[[(2R,3S)-6-侧氧基-2-苯基-3-哌啶基]甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
101		4-甲基-1-[[(2R)-5-侧氧基吗啉-2-基]甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
102		4-甲基-1-[[(2S)-5-侧氧基吗啉-2-基]甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
103		4-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈
104		1-[(4-乙基-5-侧氧基-吗啉-2-基)甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈

#	结构	IUPAC 名称
105		4-甲基-1-[[(2S)-5-侧氧基吖啉-2-基]甲基]-5-[[2-[2-侧氧基-6-(2,2,2-三氟乙基)-1H-喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物或互变异构物。

10.一种医药组成物,其特征在于,包含根据权利要求1至9中任一项所述的化合物或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物或互变异构物,及医药学上可接受的载剂。

11.根据权利要求10所述的医药组成物,其特征在于,进一步包含一或多种另外的医药活性剂。

12.一种抑制细胞中梅嫩蛋白(menin)与MLL相互作用的方法,其特征在于,该方法包含使该细胞与根据权利要求1至9中任一项所述的化合物或根据权利要求10或11所述的医药组成物接触。

13.一种抑制细胞中梅嫩蛋白与MLL1相互作用的方法,其特征在于,该方法包含使该细胞与根据权利要求1至9中任一项所述的化合物或根据权利要求10或11所述的医药组成物接触。

14.根据权利要求12或13所述的方法,其特征在于,该接触为在活体外或活体内进行。

15.一种用于治疗或预防与梅嫩蛋白及MLL的相互作用相关疾病或病症的方法,其特征在于,该方法向有需要的个体施用根据权利要求1至9中任一项所述的化合物或根据权利要求10或11所述的医药组成物。

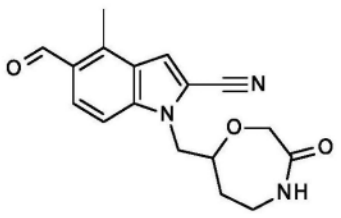
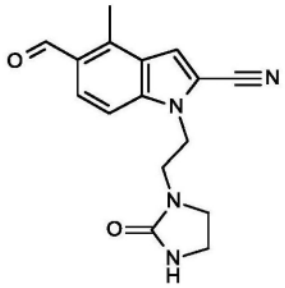
16.根据权利要求15所述的方法,其特征在于,该疾病或病症选自由以下组成的群:白血病、血液为统恶性疾病、实体肿瘤癌症、前列腺癌、乳癌、肝癌、脑瘤及糖尿病。

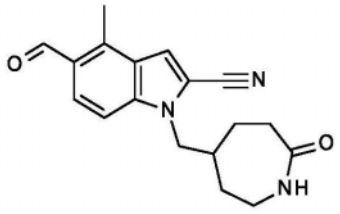
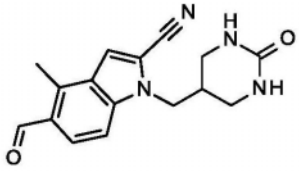
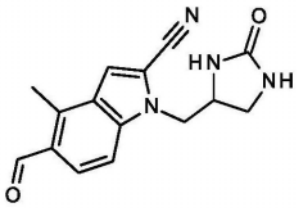
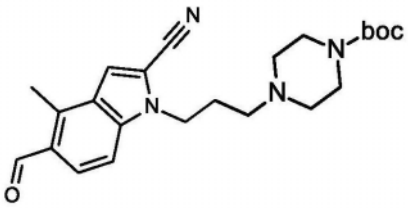
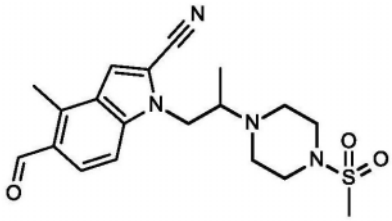
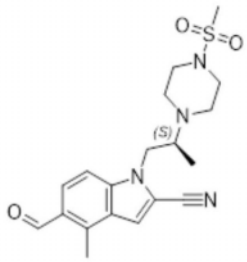
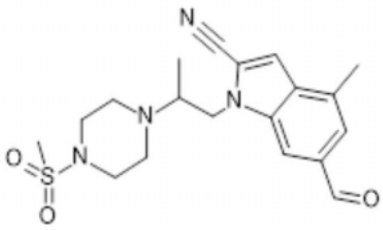
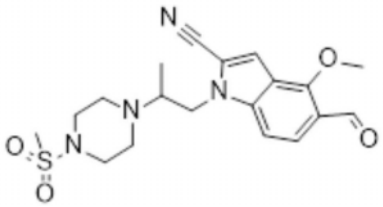
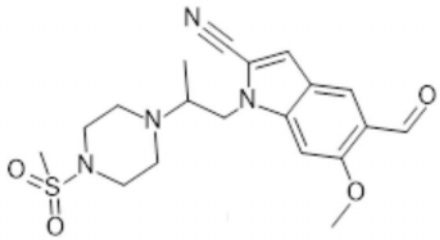
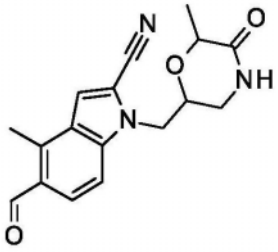
17.根据权利要求16所述的方法,其特征在于,该白血病选自由以下组成群:AML、ALL、混合为白血病及具有MLL部分纵排重复的白血病。

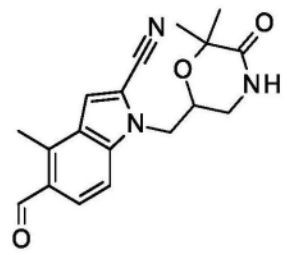
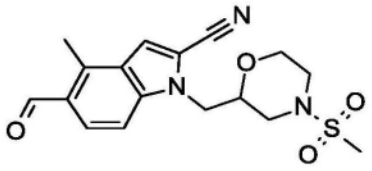
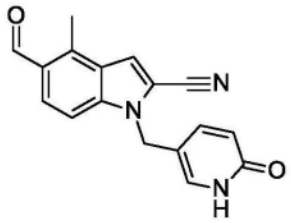
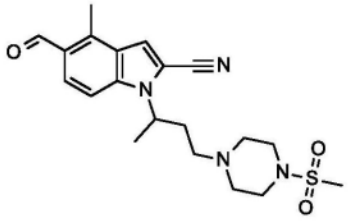
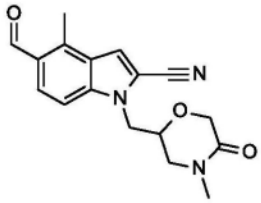
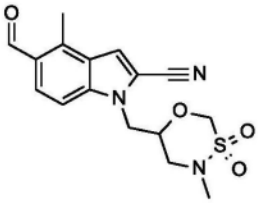
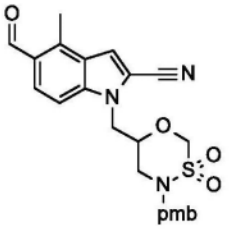
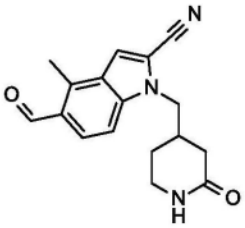
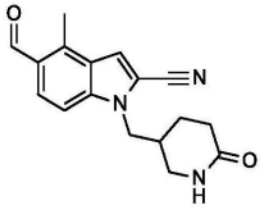
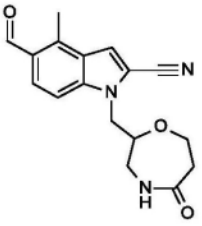
18.根据权利要求12至17中任一项所述的方法,其特征在于,该个体为哺乳动物。

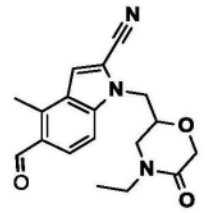
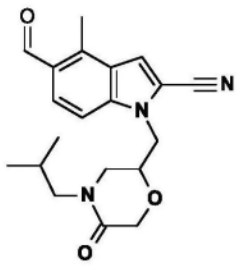
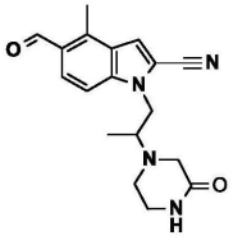
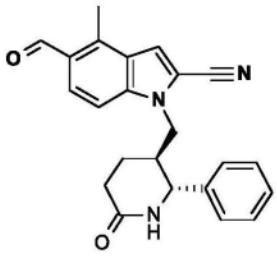
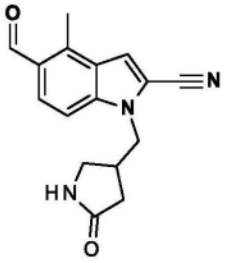
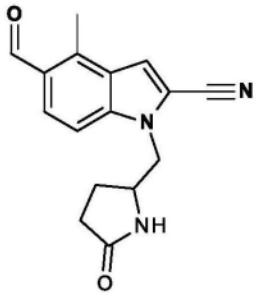
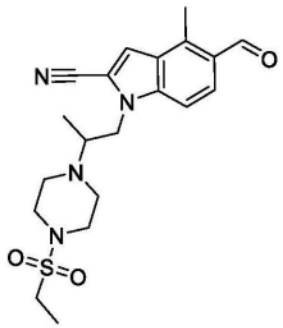
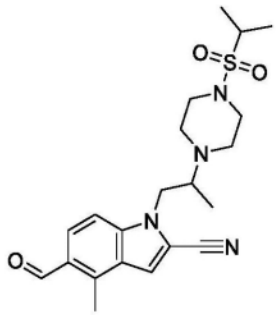
19.根据权利要求18所述的方法,其特征在于,该个体为人类。

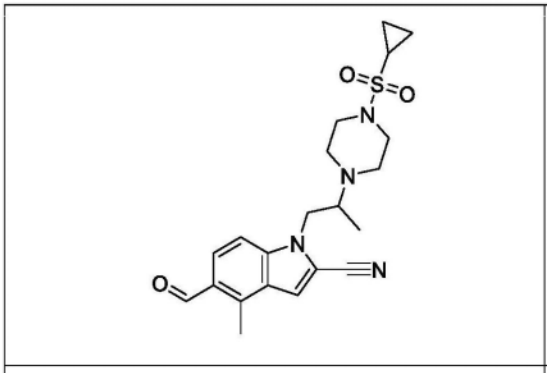
20.一种化合物,其特征在于,选自:

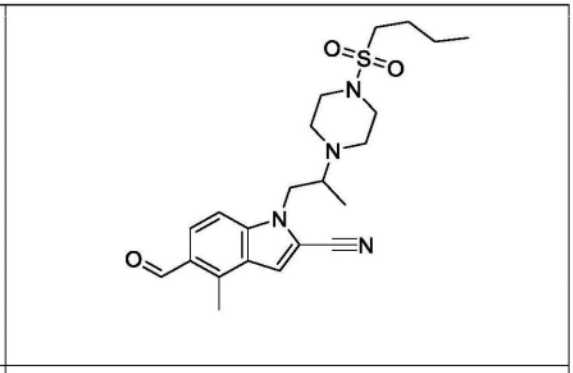
P13	P14
	

P15 	**P87** 
P88 	**P89** 
P98 	**P102** 
P114 	**P121** 
P128 	**P129** 
P131	**P132**

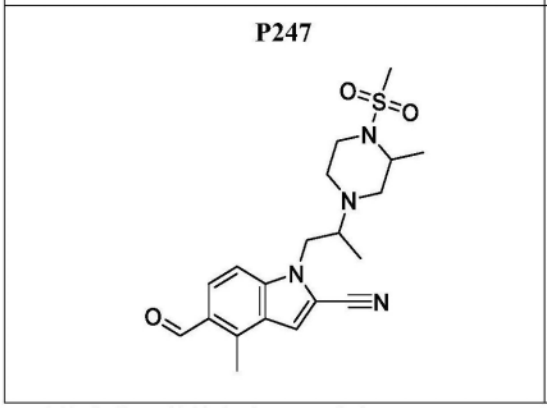
	
P145 	**P180** 
P183 	**P187** 
P191 	**P196** 
P200 	**P210** 
P214	**P216**

	
P219 	P221 
P223 	P225 
P233 	P236 
P239	P242

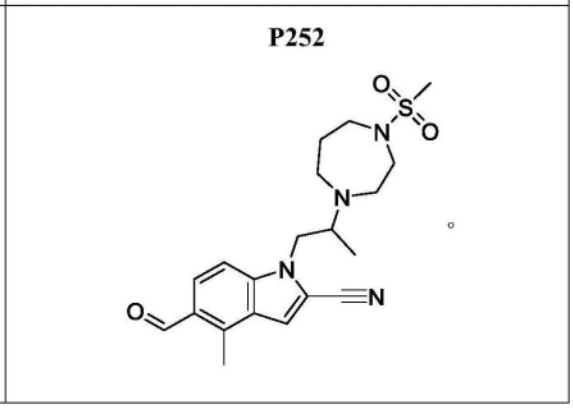




P247

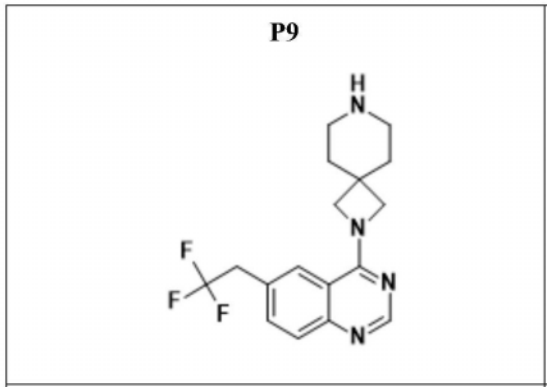


P252

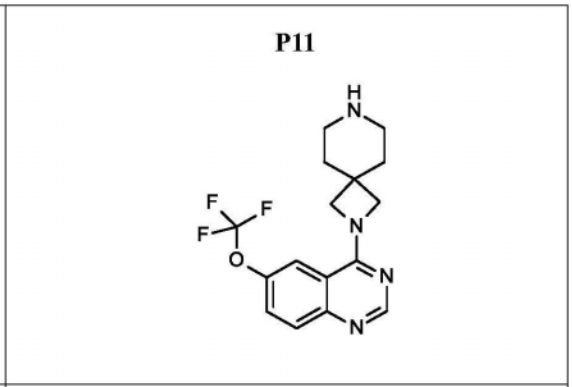


21.一种化合物,其特征在于,选自:

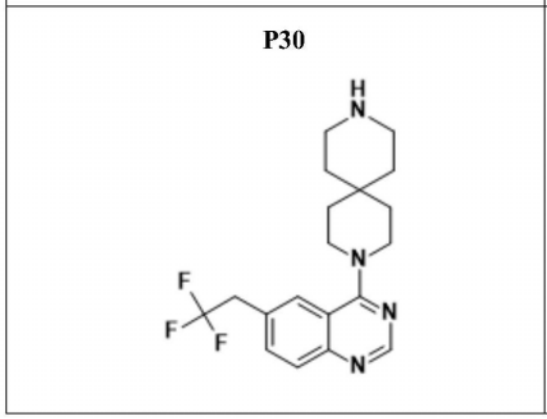
P9



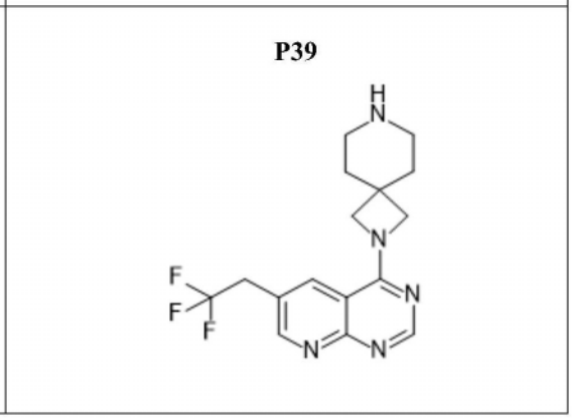
P11

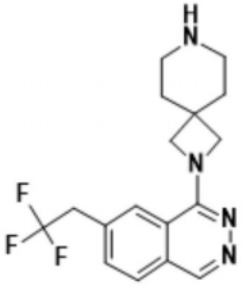
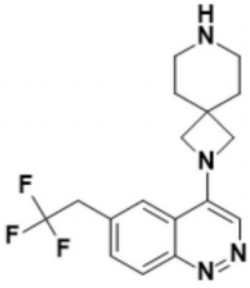
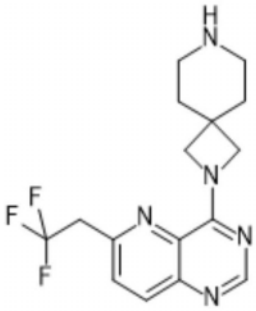
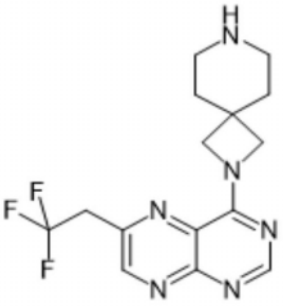
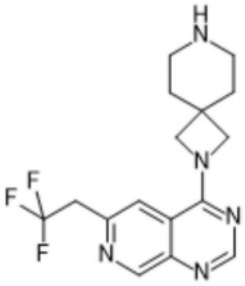
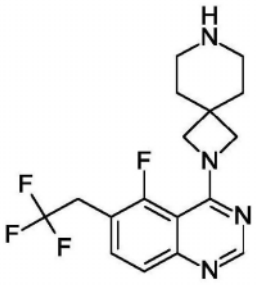
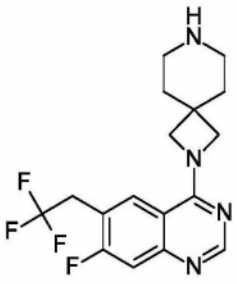
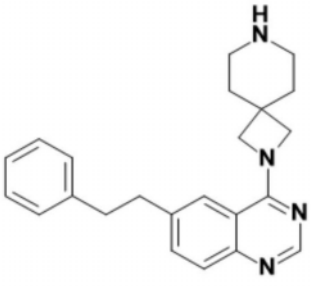


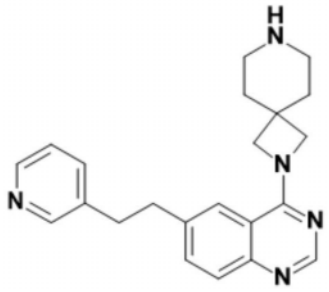
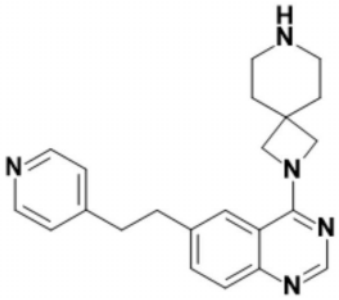
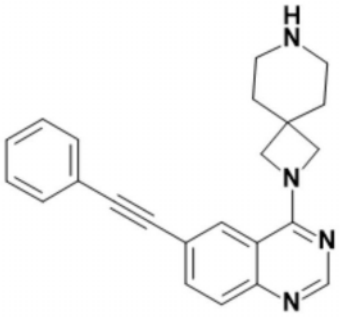
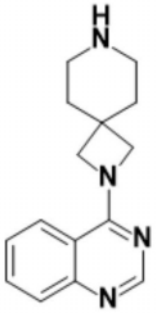
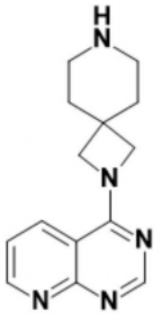
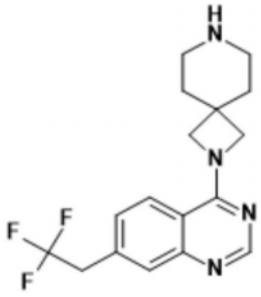
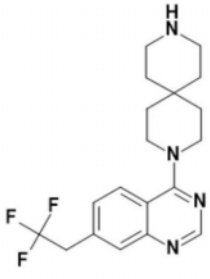
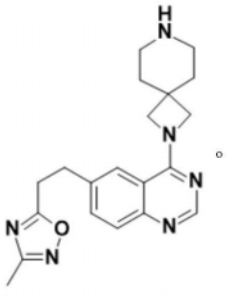
P30



P39



P44 	**P49** 
P61 	**P71** 
P85 	**P137** 
P143 	**P148** 

P150 	P152 
P154 	P156 
P158 	P167 
P169 	P173 

梅嫩蛋白与MLL相互作用的抑制剂

相关申请的交叉引用

[0001] 本发明要求于2021年12月9日提交的美国临时专利申请为列号63/287,716(标题为“梅嫩蛋白(menin)-MLL”)、于202.2年2月3日提交的美国临时专利申请为列号63/306,399(标题为“梅嫩蛋白(menin)-MLL”)以及于2022年8月11日提交的美国临时专利申请为列号63/397,322(梅嫩蛋白(menin)-MLL)的优先权,这些申请的公开内容以引用的方式全文并入本发明中以用于所有目的。

技术领域

[0002] 本发明是有关梅嫩蛋白与MLL的相互作用的抑制剂。本发明的抑制剂可用于治疗与梅嫩蛋白-MLL相互作用相关疾病或病症,例如癌症。本发明尤其是关于抑制/阻断梅嫩蛋白-MLL相互作用的化合物及医药组成物、治疗与梅嫩蛋白-MLL相互作用相关疾病或病症的方法及合成此类化合物的方法。

背景技术

[0003] 在儿童及成人的侵袭性人类急性骨髓性及淋巴球性白血病中常常发生MLL(混合为白血病)基因的易位。MLL与超过60种不同基因中的1者融合产生嵌合MLL融合蛋白,该等融合蛋白增强增殖且阻断造血分化,最终导致急性白血病。患有含MLL易位的白血病的患者具有极差预后且对当前可用治疗反应不佳。使用习知化学疗法及干细胞移植的复发风险极高,使得患者的总体5年存活率仅为约35%。

[0004] 梅嫩蛋白为致癌MLL融合蛋白的必要辅因子且梅嫩蛋白-MLL相互作用对于活体内急性白血病的发展至关重要。利用小分子靶向梅嫩蛋白-MLL相互作用代表着开发新颖抗癌剂的一个具有吸引力的策略。近期的开发,包括梅嫩蛋白晶体结构的测定以及强效小分子及拟肽物抑制剂的开发,皆展示出靶向梅嫩蛋白-MLL相互作用的可行性。另一方面,生物化学及结构研究披露,MLL以接合两个MLL模体的复杂二价模式结合至梅嫩蛋白,且因此抑制此蛋白质-蛋白质相互作用代表一个挑战。

[0005] 在患有初诊急性骨髓性白血病(AML)及急性淋巴母细胞性白血病(ALL)的患者体内以及疗法相关的白血病或骨髓发育不良症候群(MDS)中发现位于染色体带11q23处的MLL基因的染色体重排。作为染色体易位的结果,MLL基因与超过60种不同蛋白质搭配物中的一者,例如最常见与AF4、AF9、ENL、AF6、ELL及AF10融合。通过基因融合物破坏MLL将上调对于白血病发生至关重要的HOXA9及MEIS1基因的表现。HOXA基因在白血病转化中的作用已在活体外及活体内模型中得到验证,由此展示MLL融合蛋白介导的HOXA9及MEIS1基因上调引起增殖增强及造血分化的阻断,最终导致急性白血病。患有含MLL易位的白血病的患者具有极差预后(3年的无事件存活率为20%)且对可用治疗的反应不佳,展示出对新疗法的明显需求。

[0006] MLL融合蛋白的致癌功能主要取决于其与梅嫩蛋白的直接相互作用。梅嫩蛋白为由定位于染色体11q13上的MEN1(多发性内分泌瘤I)基因编码的67kDa蛋白质。梅嫩蛋白为

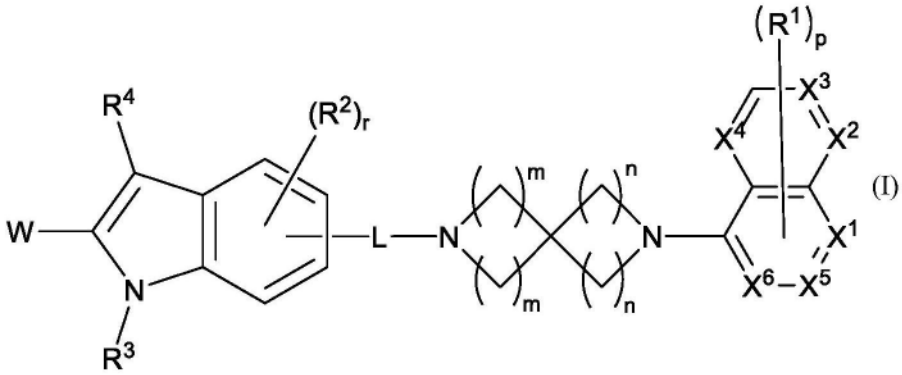
一种广泛表现的蛋白质,主要定位于细胞核中。梅嫩蛋白直接结合至MLL的N末端,其保留在所有MLL融合蛋白中且在将MLL及MLL融合物募集至包括HOXA9在内的目标基因中起到重要作用。MLL融合蛋白与梅嫩蛋白结合的损失在活体外及活体内破坏其致癌特性。在MLL-ENL癌蛋白的N末端内的突变使得蛋白质无法与梅嫩蛋白缔合,从而消除其在小鼠中上调Hox基因表现且诱导白血病的可能。由胺基末端MLL序列构成的显性负性抑制剂的表现抑制MLL-AF9转型的骨髓细胞的生长且阻断致白血病转化。

[0007] 近来,抑制梅嫩蛋白与组蛋白甲基转移酶MLL1(KMT2A)的相互作用已作为新颖治疗策略出现。已在白血病、前列腺、乳房、肝及滑膜肉瘤模型中假定有益的治疗效果。在该等适应症中,已描述梅嫩蛋白募集MLL1主要调控疾病相关基因的表现。

[0008] 阻断梅嫩蛋白-MLL相互作用可能代表逆转白血病中MLL融合蛋白的致癌活性的一种可行方法且可产生新颖治疗剂。

发明内容

[0009] 本发明的第一态样是有关式(I)的化合物:



(I)

或其医药学上可接受的盐、前药、立体异构物、溶剂合物或互变异构物,其中

X^1、X^2、X^3、X^4、X^5及X^6各自独立地选自CH或N;

且X^1、X^2、X^3、X^4、X^5及X^6中至少有一个为N;

W为-CN;

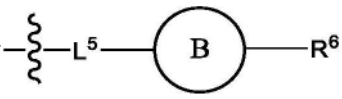
或W及环B连同其所连接的原子及任何插入原子一起形成5-10员杂环;

各R^1独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{10}环烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、杂环、芳基、杂芳基、OH、NH_2、$NHCH_3$及$N(CH_3)_2$,其中该烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂环、环烷基、芳基或杂芳基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、OH、NR^9R^{10}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{10}环烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、杂环、芳基、杂芳基;

各R^2独立地选自卤素、OH、CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^9R^{10}、C_3-C_{10}环烷基、芳基、杂环基、杂芳基;

L选自$(CR^5_2)_q$、$(CR^5_2)_qO$、$(CR^5_2)_qS(O)_s$及$(CR^5_2)_qC(O)$;

R^3选自氢、氘、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基及L^4;

L^4为;

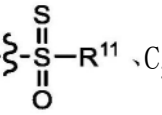
其中

L^5选自$(CR^5_2)_q$、$(CR^5_2)_qO$、$(CR^5_2)_qS(O)_s$及$(CR^5_2)_qC(O)$；

环B选自C_3-C_{14}环烷基、3至10员杂环、芳基及杂芳基，其中环烷基、杂环、芳基或杂芳基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代：卤素、CN、NO_2、侧氧基、OH、NR^9R^{10}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、环烷基、杂环、芳基及杂芳基；

R^4选自H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷基-C_1-C_6烷氧基、$C(O)R^7$、杂环基、芳基或杂芳基，其中该烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代：卤素、OH、NH_2、C_1-C_6烷基及C_1-C_6烷氧基；

各R^5独立地选自H、卤素、CN、OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基；

R^6选自H、C_1-C_6烷基、$-C(O)R^7$、$-NHC(O)R^7$、$S(O)_sR^{11}$、$-NHS(O)_sR^{11}$、$-NHS(O)_2NR^9R^{10}$、、C_3-C_{10}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷二基C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷二基杂环基、C_1-C_6烷二基芳基及C_1-C_6烷二基杂芳基，其中烷基、环烷基、芳基或杂芳基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代：卤素、CN、NO_2、侧氧基、OH、NH_2、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、环烷基、杂环、芳基及杂芳基；R^7选自R^8、OR^8、NR^9R^{10}；

R^8选自H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基，其中烷基、烯基、炔基或环烷基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代：卤素、OH、CN、NO_2、NR^9R^{10}；

各R^9及R^{10}独立地为H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、芳基、杂芳基或杂环，其中该烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代：卤素、OH、NH_2、C_1-C_6烷基及C_1-C_6烷氧基；

或R^9及R^{10}连同其所连接的原子及任何插入原子一起形成3-14员杂环；

R^{11}选自C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^9R^{10}；

m及n各自为独立地选自1、2及3的整数；

p选自0、1及2的整数；

r选自0、1、2及3的整数；

q选自0、1、2、3及4的整数；

s选自0、1及2的整数；

其中

环烷基为含有3-18个碳原子的单环或多环饱和碳环；

芳基具有1至3个芳族环的环状芳族烃基；

杂环基具有一或多个选自O、N、S、P、Se或B的杂原子的饱和或部分不饱和3-10员单环、7-12员双环(稠合环、桥接环或螺环)或11-14员三环为统(稠合环、桥接环或螺环)；

杂芳基具有5至24个环原子的单价单环或多环芳族基团，其含有一或多个选自N、O、S、P或B的环杂原子，其余环原子为C。

[0010] 本发明的另一态样是有关医药组成物，该等医药组成物包含式(I)的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构物或互变异构物，及医药学上可接受的载剂。该医药学上可接受的载剂可进一步包括赋形剂、稀释剂或界面活性剂。

[0011] 本发明的另一态样是有关一种治疗与梅嫩蛋白(menin)及MLL的相互作用相关疾病或病症的方法。该方法包含向需要治疗与梅嫩蛋白及MLL的相互作用相关疾病或病症的

患者施用有效量的式(I)的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构物、互变异构物或医药组成物。

[0012] 本发明的另一态样是有关一种抑制梅嫩蛋白及MLL相互作用的方法。该方法涉及向有需要的患者施用有效量的式(I)的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构物、互变异构物或医药组成物。

[0013] 本发明的另一态样是有关用于制造供抑制梅嫩蛋白及MLL的相互作用的药剂的式(I)的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构物、互变异构物或医药组成物。

[0014] 本发明的另一态样是有关式(I)的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构物、互变异构物或医药组成物在治疗与抑制梅嫩蛋白及MLL的相互作用相关疾病中的用途。

[0015] 本发明的另一态样是有关用于制造供治疗或预防本发明所公开的疾病或病症用的药剂的式(I)的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构物、互变异构物或医药组成物。

[0016] 本发明的另一态样是有关一种治疗或预防有需要的个体的本发明所公开的疾病或病症的方法。该方法涉及向需要治疗的患者施用有效量的式(I)的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构物、互变异构物或医药组成物。

[0017] 本发明的另一态样是有关式(I)的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构物、互变异构物或医药组成物在治疗本发明所公开的疾病或病症中的用途。

[0018] 本发明进一步提供治疗与梅嫩蛋白及MLL的相互作用相关疾病或病症的方法,该等方法包含向罹患该等疾病或病症中的至少一者的患者施用式(I)的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构物、互变异构物或医药组成物。

[0019] 本发明提供梅嫩蛋白及MLL的相互作用的抑制剂,该等抑制剂为治疗疾病及病症的治疗剂。

[0020] 本发明进一步提供相对于已知的梅嫩蛋白及MLL相互作用抑制剂具有改良的功效及安全概貌的化合物及组成物。本发明亦提供在各种类型疾病的治疗中针对梅嫩蛋白及MLL的相互作用具有新颖作用机制的药剂。

[0021] 本发明进一步提供治疗与梅嫩蛋白及MLL的相互作用相关疾病或病症的方法,该等方法包含向罹患该等疾病或病症中的至少一者的患者施用式(I)的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构物、互变异构物或医药组成物。

[0022] 本发明提供梅嫩蛋白及MLL的相互作用的抑制剂,该等抑制剂为治疗疾病及病症的治疗剂。

[0023] 本发明进一步提供治疗选自癌症、急性骨髓性白血病(AML)及急性淋巴母细胞性白血病(ALL)或骨髓发育不良症候群(MDS)的疾病、病症或病况的方法,该等方法包含向罹患该等疾病或病症中的至少一者的患者施用式(I)的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构物、互变异构物或医药组成物。

[0024] 在一些态样中,本发明提供一种可通过用于制备本发明的化合物的方法(例如包含通用程序A或B中所描述的一或多个步骤)获得或通过该方法获得的化合物。

[0025] 在一些态样中,本发明提供一种适用于如本发明的用于制备化合物的方法中的如本发明所描述的中间物(例如该中间物选自制备部分-P1-P175中所描述的中间物)。

[0026] 在一些态样中,本发明提供一种制备本发明的化合物的方法。

[0027] 在一些态样中,本发明提供一种制备本发明的化合物的方法,该方法包含本发明所描述的一或多个步骤。

[0028] 除非另有定义,否则本发明所使用的所有技术及科学术语均具有与本发明所属领域的一般技术人员通常所理解相同的含义。在本说明书中,除非上下文另外清楚地指示,否则单数形式还包括复数。尽管可使用与本发明所描述的方法及材料类似或等效的方法及材料实践或测试本发明,但下文描述适合的方法及材料。本发明所提及的所有公开案、专利申请案、专利及其他参考文献均以引用的方式并入。不承认本发明所引用的参考文献为所主张的发明的先前技术。在有矛盾的情况下,以本说明书(包括定义)为主。另外,材料、方法及实例仅为说明性的且并不意欲为限制性的。在本发明所公开的化合物的化学结构与名称有矛盾的情况下,将以化学结构为主。

[0029] 本发明的其他特征及优势将从以下实施方式及权利要求中而变得显而易见。

实施方式

[0030] 本发明提供通过向有需要的个体施用治疗有效量的如本发明所公开的化合物来治疗、预防或缓解与抑制梅嫩蛋白及MLL1的相互作用相关疾病或病症的方法。

[0031] 本发明的细节阐述于以下随附说明中。尽管可使用与本发明所描述的方法及材料类似或等效的方法及材料实践或测试本发明,但现描述说明性方法及材料。本发明的其他特征、目标及优点将自描述及申请专利范围变得显而易见。除非上下文另外清楚指示,否则在说明书及随附申请专利范围中,单数形式还包括复数。除非另外定义,否则本发明所使用的所有技术及科学术语均具有与本发明所属领域的一般技术者通常所理解相同的含义。本说明书中所引用的所有专利及公开案皆以全文引用的方式并入本发明中。

定义

[0032] 冠词“一(a/an)”在本发明中用以指一个(种)或多于一个(种)(亦即,至少一个(种))冠词的文法对象。举例而言,“一要素”表示一种要素或多于一种要素。

[0033] 除非另外指出,否则术语“及/或”在本发明中用以表示“及”或“或”。

[0034] 术语“视情况经取代”应理解为表示给定化学部分(例如烷基)可以(但不需要)键结其他取代基(例如杂原子)。举例而言,视情况经取代的烷基可为完全饱和的烷基链(亦即,纯烃)。或者,该视情况经取代的烷基可具有一或多个与氢不同的取代基。举例而言,其可在沿链的任何点处结合至卤素原子、羟基或本发明所描述的任何其他取代基。因此,术语“视情况经取代”表示给定化学部分有可能含有其他官能基,但不一定具有任何其他官能基。所描述基团视情况进行的取代中所使用的适合取代基包括但不限于卤素、侧氧基、-OH、-CN、-COOH、-CH_2CN、-O-(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤烷基、(C_1-C_6)卤烷氧基、-O-(C_2-C_6)烯基、-O-(C_2-C_6)炔基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、-OH、-OP(O)$(OH)_2$、-OC(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-OC(O)O(C_1-C_6)烷基、-NH_2、-NH((C_1-C_6)烷基)、-N((C_1-C_6)烷基)$_2$、-NHC(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基、-S(O)$_2$(C_1-C_6)烷基、-S(O)NH(C_1-C_6)烷基及-S(O)N((C_1-C_6)烷基)$_2$。该等取代基本身可视情况经取代。如本发明所使用,“视情况经取代”是指经取代或未经取代,其含义描述于下文中。

[0035] 如本发明所使用,术语“经取代”表示指定基团或部分带有一或多个适合取代基,其中该等取代基可在一或多个位置处连接至指定基团或部分。举例而言,经环烷基取代的芳基可指示该环烷基经一个键或通过与芳基稠合及共享两个或更多个共享原子而连接至芳基的一个原子。

[0036] 如本发明所使用,术语“未经取代”表示指定基团不带有取代基。

[0037] 除非另外明确定义,否则术语“芳基”是指具有1至3个芳族环的环状芳族烃基,包括单环或双环基团,例如苯基、联苯或萘基。在含有两个芳族环(双环等)的情况下,芳基的芳族环可在单个点处接合(例如联苯),或为稠合的(例如萘基)。芳基可视情况在任何连接点处经一或多个取代基,例如经1至5个取代基取代。例示性取代基包括但不限于-H、-卤素、-O-(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基、-O-(C_2-C_6)烯基、-O-(C_2-C_6)炔基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、-OH、-OP(O)(OH)$_2$、-OC(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-OC(O)O(C_1-C_6)烷基、-NH_2、-NH((C_1-C_6)烷基)、-N((C_1-C_6)烷基)$_2$、-S(O)$_2$-(C_1-C_6)烷基、-S(O)NH(C_1-C_6)烷基及-S(O)N((C_1-C_6)烷基)$_2$。该等取代基本身可视情况经取代。另外,当含有两个稠合环时,本发明所定义的芳基可具有与完全不饱和芳族环稠合的一或多个饱和或部分不饱和环。此等芳基的例示性环为统包括但不限于苯基、联苯、萘基、蒽基、丙烯合萘基、菲基、二氢茚基、茚基、四氢萘基、四氢苯并轮烯基及类似基团。

[0038] 除非另外明确定义,否则“杂芳基”表示具有5至24个环原子的单价单环或多环芳族基团,其含有一或多个选自N、O、S、P、Se或B的环杂原子,其余环原子为C。多环芳族基团包括两个或更多个稠合环,且可进一步包括两个或更多个螺稠合环,例如双环、三环、四环及类似环。除非另外明确定义,否则“稠合”表示两个环共享两个环原子。除非另外明确定义,否则“螺稠合(spiro-fused)”表示两个环共享一个环原子。本发明所定义的杂芳基亦表示双环杂芳族基团,其中杂原子选自N、O、S、P或B。本发明所定义的杂芳基亦表示含有一或多个选自N、O、S、P或B的环杂原子的三环杂芳族基团。本发明所定义的杂芳基亦表示含有一或多个选自N、O、S、P或B的环杂原子的四环杂芳族基团。芳族基团视情况独立地经一或多个本发明所描述的取代基取代。实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噻二唑、吲唑、苯并咪唑基、噻吩并[3,2-b]噻吩、三唑基、三吡基、咪唑并[1,2-b]吡唑基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吲唑基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、噻吩并[2,3-b]吡啶基、苯并噻唑基、吲哚基、吲哚啉基、吲哚啉酮基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、苯并呋喃、吭烷基、硫代吭烷基、四氢喹啉基、二氢苯并噻吡、喹啉基、异喹啉基、1,6-萘啶基、苯并[de]异喹啉基、吡啶并[4,3-b][1,6]萘啶基、噻吩并[2,3-b]吡吡基、喹唑啉基、四唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、异吲哚基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,4-b]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、咪唑并[5,4-b]吡啶基、吡咯并[1,2-a]嘧啶基、四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶基、3,4-二氢-2H-1-吡咯并[2,1-b]嘧啶、二苯并[b,d]噻吩、吡啶-2-酮、呋喃并[3,2-c]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噻吡基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、呋喃并[2,3-b]吡啶基、苯

并噻吩基、1,5-□啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、苯并[1,2,3]三唑基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒□基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[c][1,2,5]□二唑、1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮、3,4-二氢-2H-吡唑并[1,5-b][1,2]□□基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶基、噻唑并[5,4-d]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、噻吩并[2,3-b]吡咯基、3H-吲哚基及其衍生物。另外,当含有两个或更多个稠合环时,本发明中所定义的杂芳基可具有与一或多个完全不饱和的芳族环稠合的一或多个饱和或部分不饱和环。在含有多于两个稠合环的杂芳基环为统中,饱和或部分不饱和环可进一步与本发明所描述的饱和或部分不饱和环稠合。此外,当含有三个或更多个稠合环时,本发明中所定义的杂芳基可具有一或多个饱和或部分不饱和环螺稠合。本发明所描述的任何饱和或部分不饱和环视情况经一或多个侧氧基取代。此等杂芳基的例示性环为统包括例如吲哚啉基、吲哚啉酮基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃、□烷基、硫代□烷基、四氢喹啉基、二氢苯并噻□、3,4-二氢-1H-异喹啉基、2,3-二氢苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、吲哚啉基、羟吲哚基、吲哚基、1,6-二氢-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮基、7,8-二氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡□基、8H-吡啶并[3,2-b]吡□基、1,5,6,7-四氢环戊并[b]吡唑并[4,3-e]吡啶基、7,8-二氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡□、吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮基、3,4-二氢吡□并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮基、苯并[c][1,2]□硼杂环戊烯-1(3H)-醇基、6,6a,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]□□-9-酮基或6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[2,3-b]吡咯并[1,2-d][1,4]□□]-9'-酮基。

[0039] 卤素或“卤基”是指氟、氯、溴或碘。

[0040] 烷基是指含有1-12个碳原子的直链或分支链饱和烃。(C_1-C_6)烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、二级丁基、三级丁基、异戊基、新戊基及异己基。

[0041] “烷氧基”是指含有1-12个碳原子且在链中含有末端“O”的直链或分支链饱和烃,亦即,-O(烷基)。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、三级丁氧基或戊氧基。

[0042] “烯基”是指含有2-12个碳原子的直链或分支链不饱和烃。“烯基”在链中含有至少一个双键。烯基的双键可与另一个不饱和基团非共轭或共轭。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、戊烯基或己烯基。烯基可未经取代或经取代。如本发明所定义,烯基可为直链或分支链的。

[0043] “炔基”是指含有2-12个碳原子的直链或分支链不饱和烃。“炔基”在链中含有至少一个参键。烯基的实例包括乙炔基、炔丙基、正丁炔基、异丁炔基、戊炔基或己炔基。炔基可未经取代或经取代。

[0044] 术语“伸烷基(alkylene)”或“伸烷基(alkylenyl)”是指二价烷基。以上提及的单价烷基中的任一者均可为通过自烷基抽出第二个氢原子而形成的伸烷基。如本发明所定义,伸烷基还可为C_1-C_6伸烷基。伸烷基可进一步为C_1-C_4伸烷基。典型伸烷基包括但不限于-

CH_2-、-CH(CH_3)-、-C(CH_3)$_2$-、-CH_2CH_2-、-$CH_2CH(CH_3)$-、-$CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH_2CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-及类似基团。

[0045] “环烷基”表示含有3-18个碳原子的单环或多环饱和或部分不饱和碳环。多环环烷基可为稠合双环环烷基、桥接双环环烷基或螺稠合双环环烷基。多环环烷基包含至少一个非芳族环。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环已基、环庚基、环辛基、降冰片烷基、降冰片烯基、1,2,3,4-四氢萘基、2,3-二氢-1H-茚基、螺[3.5]壬基、螺[5.5]十一烷基、双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.2]辛基或双环[2.2.2]辛烯基。

[0046] “杂环基”、“杂环”或“杂环烷基”为含有3-24个原子的单环或多环,其包括碳及一或多个选自N、O、S、P或B的杂原子且其中该等环并非芳族环。杂环烷基环结构可经一或多个取代基取代。多环杂环烷基包含至少一个非芳族环。多环杂环可为桥接的、稠合的或螺稠合的。该等取代基本身可视情况经取代。杂环基环的实例包括但不限于氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢哌喃基、吡咯啶基、噁唑啉基、噁唑啶基、噻唑啉基、噻唑啶基、哌嗪基、硫代哌嗪基、四氢哌嗪基、二噁啉基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基S-氧化物、硫代吗啉基S-二氧化物、哌啉基、氮呼基、噁呼基、二氮呼基、莨菪烷基、噁唑啶酮基、高莨菪烷基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷及2,6-二氮杂螺[3.3]庚基。

[0047] 术语“芳族基”表示在共轭为统中具有4n+2个电子的平面环。如本发明所使用,“共轭为统”表示非定域电子连接p轨道形成的为统,且该为统可包括孤立电子对。

[0048] 如本发明所使用,术语“卤烷基”是指经一或多个卤素取代的如本发明所定义的烷基。卤烷基的实例包括但不限于三氟甲基、二氟甲基、五氟乙基、三氯甲基等。

[0049] 如本发明所使用,术语“卤烷氧基”是指经一或多个卤素取代的如本发明所定义的烷氧基。卤烷基的实例包括但不限于三氟甲氧基、二氟甲氧基、五氟乙氧基、三氯甲氧基等。

[0050] 如本发明所使用,术语“氰基”表示碳原子通过参键与氮原子接合的取代基,亦即,C≡N。

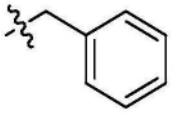
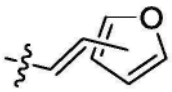
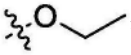
[0051] “螺环烷基”或“螺环基”表示两个环经由单个原子连接的生碳双环为统。环可在大小及性质方面不同,或在大小及性质方面相同。实例包括螺戊烷、螺己烷、螺庚烷、螺辛烷、螺壬烷或螺癸烷。螺环中的一个或两个环可与另一个环碳环、杂环、芳族环或杂芳族环稠合。螺环中的一或多个碳原子可经杂原子(例如O、N、S或P)取代。(C_3-C_{12})螺环烷基为含有3与12个的间的碳原子的螺环。一或多个碳原子可经杂原子取代。

[0052] 术语“螺杂环烷基”、“螺杂环”或“螺杂环基”应理解为表示至少一个环为杂环(例如至少一个环为呋喃基、吗啉基或哌啶基)的螺环。

[0053] 术语“溶剂合物”是指由溶质及溶剂形成的具有可变化学计量的复合物。出于本发明的目的,此类溶剂可不干扰溶质的生物活性。适合溶剂的实例包括但不限于水、MeOH、EtOH及AcOH。水为溶剂分子的溶剂合物通常被称为水合物。水合物包括含化学计量的水的组成物以及含可变量的水的组成物。

[0054] 如本发明所使用,术语“烷基-芳基”(及其变体,例如C_1-C_6烷基-芳基)是指包含共价连接至芳基的烷基的化学部分,其中与分子其余部分的键联为在所叙述的第一个基团,亦即烷基上。类似地,烷基-烷氧基是指包含共价连接至烷氧基的烷基的化学部分,其中与分子其余部分的键联为在烷基上。此命名法还可用于例如烯基-芳基、烯基-杂芳基、炔基-

芳基、炔基-杂芳基。

[0055] 作为非限制性实例，C_1烷基-苯基是指；C_2烯基-呋喃基是指；C_1烷基-C_2烷氧基是指等等。

[0056] 术语“异构物”是指具有相同组成及分子量但物理及/或化学特性不同的化合物。结构差异可存在于构造(几何异构物)或旋转偏光平面的能力(立体异构物)方面。关于立体异构物，式(I)的化合物可具有一或多个不对称碳原子且可以外消旋物、外消旋混合物以及个别镜像异构物或非镜像异构物形式出现。

[0057] 本发明还涵盖经同位素标记的式I的化合物(例如经^{2}H及^{14}C标记的化合物)。氘化(亦即，^{2}H或D)及碳-14(亦即，^{14}C)同位素因其易于制备及可侦测性而尤佳。此外，用例如氘的较重同位素取代可由于较大代谢稳定性而提供某些治疗优势(例如活体内半衰期延长或剂量需求减少)，且因此在某些情况下可为较佳的。经同位素标记的式I的化合物一般可遵循与下文方案及/或实例中所公开的程序类似的程序，通过用适当经同位素标记的试剂取代未经同位素标记的试剂来制备。

[0058] 本发明还包括医药组成物，其包含治疗有效量的所公开的化合物及医药学上可接受的载剂。代表性“医药学上可接受的盐”包括例如水溶性及非水溶性盐，例如乙酸盐、胺芪磺酸盐(amsonate)(4,4-二胺基芪-2,2-二磺酸盐)、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、钙盐、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、克拉维酸盐(clavulariate)、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐(estolate)、乙磺酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、麸胺酸盐、乙内酰胺苯肿酸盐、六氟磷酸盐、己基间苯二酚酸盐(hexylresorcinate)、海卓胺(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、镁盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、杏仁酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、半乳糖二酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡糖胺铵盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、苦味酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐、柳酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基柳酸盐、丹宁酸盐(tannate)、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、三乙碘化物及戊酸盐。

[0059] “患者”或“个体”为哺乳动物，例如人类、小鼠、大鼠、天竺鼠、狗、猫、马、牛、猪或非人类灵长类动物，例如猴、黑猩猩、狒狒或恒河猴。

[0060] 当与化合物结合使用时，“有效量”为有效治疗或预防个体的如本发明所描述的疾病的量。

[0061] 如本发明中所使用，术语“载剂”涵盖载剂、赋形剂及稀释剂，且表示参与将医药剂自个体身体的一个器官或一部分载运或运输至身体另一器官或另一部分的材料、组成物或媒剂，例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或囊封材料。

[0062] 关于个体的术语“治疗”是指改善个体病症的至少一种症状。治疗包括治愈、改善或至少部分缓解病症。

[0063] 除非另外指示，否则术语“病症”在本发明用于表示术语疾病、病况或病痛且可与

该等术语互换使用。

[0064] 如本发明中所使用,术语“施用(administer)”、“给药(administering)”或“施药(administration)”是指向个体直接施用所公开的化合物或所公开的化合物的医药学上可接受的盐或者组成物,或向个体施用该化合物或该化合物的医药学上可接受的盐的前药衍生物或类似物或者组成物,其可在个体的体内形成等效量的活性化合物。

[0065] 如本发明中所使用,术语“前药”表示可通过代谢手段(例如通过水解)在活体内转化成所公开的化合物的化合物。

[0066] 术语“盐”是指医药学上可接受的盐。

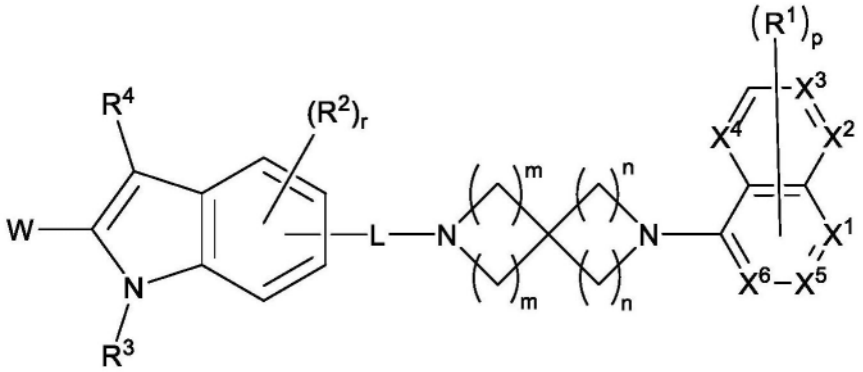
[0067] 术语“医药学上可接受的盐”是指具有酸性官能基(例如羧酸官能基)及碱的本发明的组成物的盐。

[0068] 如本发明所使用,“梅嫩蛋白/MLL相互作用抑制剂”是指抑制梅嫩蛋白与MLL的相互作用的式I的化合物及/或包含式I的化合物的组成物。

[0069] 达成治疗效果所需的本发明所描述的组成物中化合物的量可根据用于特定目的的习知程序,凭经验确定。一般而言,对于施用治疗剂(例如本发明的式I的化合物或组成物(及/或另外的药剂))用于治疗目的,该等治疗剂为以药理学上有效的剂量给予。“药理学上有效的量”、“药理学上有效的剂量”、“治疗有效量”或“有效量”是指足以产生所希望的生理学作用的量或能够达成所希望的结果、尤其是用于治疗病症或疾病的量。如本发明所使用,有效量将包括足以例如延迟病症或疾病的症状的发展、改变病症或疾病的症状的病程(例如减慢疾病症状的进展)、减少或消除病症或疾病的一或多种症状或临床表现及逆转病症或疾病的症状的量。举例而言,向罹患癌症的个体施用治疗剂不仅在根除或缓解潜在病况时提供治疗益处,而且在个体报告与疾病相关的症状的严重程度或持续时间降低时亦提供治疗益处,例如肿瘤负荷减小、循环肿瘤细胞减少、无进展存活期延长。治疗益处还包括停止或减慢潜在疾病或病症的进展,无论是否实现改善。

本发明的化合物

[0070] 在多种实施例中,本发明的梅嫩蛋白与MLL相互作用的抑制剂包含具有式(I)的化合物:



或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中,

X^1、X^2、X^3、X^4、X^5及X^6各自独立地选自CH或N;

且X^1、X^2、X^3、X^4、X^5及X^6中至少有一个为N;

W为-CN;

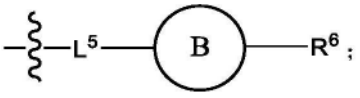
或W及环B连同其所连接的原子及任何中间原子一起形成5-10员杂环；

各R^1独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{10}环烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、杂环、芳基、杂芳基、OH、NH_2、$NHCH_3$及$N(CH_3)_2$，其中该烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂环、环烷基、芳基或杂芳基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代：卤素、OH、NR^9R^{10}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{10}环烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、杂环、芳基、杂芳基；

各R^2独立地选自卤素、OH、CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^9R^{10}、C_3-C_{10}环烷基、芳基、杂环基、杂芳基；

L选自$(CR^5_2)_q$、$(CR^5_2)_qO$、$(CR^5_2)_qS(O)_s$及$(CR^5_2)_qC(O)$；

R^3选自氢、氘、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基及L^4；

L^4为；

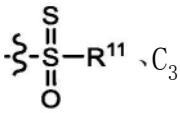
其中，

L^5选自$(CR^5_2)_q$、$(CR^5_2)_qO$、$(CR^5_2)_qS(O)_s$及$(CR^5_2)_qC(O)$；

环B选自C_3-C_{14}环烷基、3至10员杂环、芳基及杂芳基，其中环烷基、杂环、芳基或杂芳基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代：卤素、CN、NO_2、侧氧基、OH、NR^9R^{10}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、环烷基、杂环、芳基及杂芳基；

R^4选自H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷基-C_1-C_6烷氧基、$C(O)R^7$、杂环基、芳基或杂芳基、，其中该烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代：卤素、OH、NH_2、C_1-C_6烷基及C_1-C_6烷氧基；

各R^5独立地选自H、卤素、CN、OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基；

R^6选自H、C_1-C_6烷基、$-C(O)R^7$、$-NHC(O)R^7$、$S(O)_sR^{11}$、$-NHS(O)_sR^{11}$、$-NHS(O)_2NR^9R^{10}$、、C_3-C_{10}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷二基C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷二基杂环基、C_1-C_6烷二基芳基及C_1-C_6烷二基杂芳基，其中烷基、环烷基、芳基或杂芳基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代：卤素、CN、NO_2、侧氧基、OH、NH_2、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、环烷基、杂环、芳基及杂芳基；R^7选自R^8、OR^8、NR^9R^{10}，

R^8选自H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基，其中烷基、烯基、炔基或环烷基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代：卤素、OH、CN、NO_2、NR^9R^{10}；

各R^9及R^{10}选自H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、芳基、杂芳基或杂环，其中该烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代：卤素、OH、NH_2、C_1-C_6烷基及C_1-C_6烷氧基；

或R^9及R^{10}连同其所连接的原子及任何中间原子一起形成3-14员杂环；

R^{11}选自C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^9R^{10}；

m及n各自为独立地选自1、2及3的整数；

p选自0、1及2的整数；

r选自0、1、2及3的整数；

q选自0、1、2、3及4的整数；

s选自0、1及2的整数；

[0071] 在具有式(I)的抑制剂中,

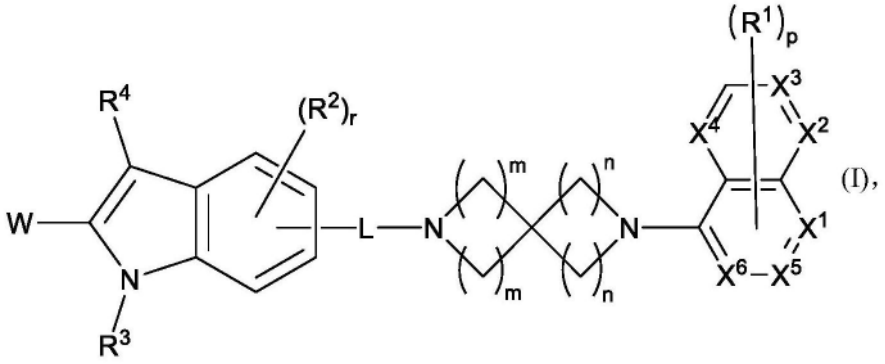
环烷基为含有3-18个碳原子的单环或多环饱和碳环;

芳基具有1至3个芳族环的环状、芳族烃基;

杂环基具有一或多个选自O、N、S、P、Se或B的杂原子的饱和或部分不饱和的3-10员单环、7-12员双环(稠合环、桥接环或螺环)或11-14员三环为统(稠合环、桥接环或螺环);

杂芳基具有5至24个环原子的单价单环或多环芳族基团,其含有一或多个选自N、O、S、P或B的环杂原子,剩余环原子为C。

[0072] 在一个态样中,本发明提供式(I)的化合物及其盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物及互变异构物:



(I),

其中R^1、R^2、R^3、R^4、X^1、$X^{1'}$、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、Y、L、m、n、p及r如本发明所描述。

[0073] 应理解,对于式(I)的化合物,适用时,R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、L、L^4、L^5、B、W、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、m、n、p、r、q及s可各自选自本发明所描述的群组,且适用时,本发明关于R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、L、L^4、L^5、B、W、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、m、n、p、r、q及s中的任一者所描述的任何群组可与本发明关于R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R7、R8、R9、R10、R11、L、L^4、L^5、B、W、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、m、n、p、r、q及s的其余部分中的一或多者所描述的任何群组相组合。

[0074] 在一些实施例中,

X^1、X^2、X^3、X^4、X^5及X^6各自独立地选自CH或N;

且X^1、X^2、X^3、X^4、X^5及X^6中至少有一个为N;

W为-CN;

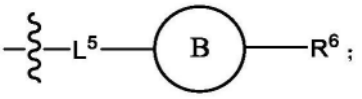
或W及环B连同其所连接的原子及任何中间原子一起形成5-10员杂环;

各R^1独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{10}环烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、杂环、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基-芳基、C_1-C_6烷基-杂芳基、C_2-C_6烯基-芳基、C_2-C_6烯基-杂芳基、C_2-C_6炔基-芳基、C_2-C_6炔基-杂芳基、OH、NH_2、$NHCH_3$及$N(CH_3)_2$,其中该烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂环、环烷基、芳基或杂芳基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、OH、NR^9R^{10}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{10}环烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、杂环、芳基、杂芳基;

各R^2独立地选自卤素、OH、CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^9R^{10}、C_3-C_{10}环烷基、芳基、杂环基、杂芳基;

L选自$(CR^5_2)_q$、$(CR^5_2)_qO$、$(CR^5_2)_qS(O)_s$及$(CR^5_2)_qC(O)$;

R^3选自氢、氘、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基及L^4;

L^4为；

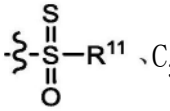
其中，

L^5选自$(CR^5_2)_q$、$(CR^5_2)_qO$、$(CR^5_2)_qS(O)_s$及$(CR^5_2)_qC(O)$；

环B选自C_3-C_{14}环烷基、3至10员杂环、芳基及杂芳基，其中环烷基、杂环、芳基或杂芳基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代：卤素、CN、NO_2、侧氧基、OH、NR^9R^{10}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、环烷基、杂环、芳基及杂芳基；

R^4选自H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷基-C_1-C_6烷氧基、$C(O)R^7$、杂环基、芳基或杂芳基，其中该烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代：卤素、OH、NH_2、C_1-C_6烷基及C_1-C_6烷氧基；

各R^5独立地选自H、卤素、CN、OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基；

R^6选自H、C_1-C_6烷基、$-C(O)R^7$、$-NHC(O)R^7$、$S(O)_sR^{11}$、$-NHS(O)_sR^{11}$、$-NHS(O)_2NR^9R^{10}$、、C_3-C_{10}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷二基C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷二基杂环基、C_1-C_6烷二基芳基及C_1-C_6烷二基杂芳基，其中烷基、环烷基、芳基或杂芳基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代：卤素、CN、NO_2、侧氧基、OH、NH_2、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、环烷基、杂环、芳基及杂芳基；R^7选自R^8、OR^8、NR^9R^{10}，

R^8选自H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基，其中烷基、烯基、炔基或环烷基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代：卤素、OH、CN、NO_2、NR^9R^{10}；

各R^9及R^{10}选自H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、芳基、杂芳基或杂环，其中该烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代：卤素、OH、NH_2、C_1-C_6烷基及C_1-C_6烷氧基；

或R^9及R^{10}连同其所连接的原子及任何中间原子一起形成3-14员杂环；

R^{11}选自C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^9R^{10}；

m及n各自为独立地选自1、2及3的整数；

p选自0、1及2的整数；

r选自0、1、2及3的整数；

q选自0、1、2、3及4的整数；

s选自0、1及2的整数。

[0075] 在一些实施例中，X^1、X^2、X^3、X^4、X^5及X^6各自独立地选自CH或N；且X^1、X^2、X^3、X^4、X^5及X^6中至少有一个为N。

[0076] 在一些实施例中，X^1、X^2、X^3、X^4、X^5及X^6各自独立地选自CH或N；且X^1、X^2、X^3、X^4、X^5及X^6中的至少两者为N。

[0077] 在一些实施例中，X^1、X^2、X^3、X^4、X^5及X^6各自独立地选自CH或N；且X^1、X^2、X^3、X^4、X^5及X^6中的至少三者为N。

[0078] 在一些实施例中，X^1、X^2、X^3、X^4、X^5及X^6各自独立地选自CH或N；且X^1、X^2、X^3、X^4、X^5及X^6中的至少四者为N。

[0079] 在一些实施例中，X^1为CH或N。

[0080] 在一些实施例中,X^1为CH,其中H视情况经R^1置换。

[0081] 在一些实施例中,X^1为CH。

[0082] 在一些实施例中,X^1为CR^1。

[0083] 在一些实施例中,X^1为N。

[0084] 在一些实施例中,X^2为CH或N。

[0085] 在一些实施例中,X^2为CH,其中H视情况经R^1置换。

[0086] 在一些实施例中,X^2为CH。

[0087] 在一些实施例中,X^2为CR^1。

[0088] 在一些实施例中,X^2为N。

[0089] 在一些实施例中,X^3为CH或N。

[0090] 在一些实施例中,X^3为CH,其中H视情况经R^1置换。

[0091] 在一些实施例中,X^3为CH。

[0092] 在一些实施例中,X^3为CR^1。

[0093] 在一些实施例中,X^3为N。

[0094] 在一些实施例中,X^4为CH或N。

[0095] 在一些实施例中,X^4为CH,其中H视情况经R^1置换。

[0096] 在一些实施例中,X^4为CH。

[0097] 在一些实施例中,X^4为CR^1。

[0098] 在一些实施例中,X^4为N。

[0099] 在一些实施例中,X^5为CH或N。

[0100] 在一些实施例中,X^5为CH,其中H视情况经R^1置换。

[0101] 在一些实施例中,X^5为CR^1。

[0102] 在一些实施例中,X^5为N。

[0103] 在一些实施例中,X^6为CH或N。

[0104] 在一些实施例中,X^6为CH,其中H视情况经R^1置换。

[0105] 在一些实施例中,X^6为CH。

[0106] 在一些实施例中,X^6为CR^1。

[0107] 在一些实施例中,X^6为N。

[0108] 在一些实施例中,X^1及X^6各自为N。

[0109] 在一些实施例中,X^1及X^6各自为N且X^2、X^3、X^4及X^5各自为CH,其中各H视情况经R^1置换。

[0110] 在一些实施例中,X^1及X^6各自为N且X^2、X^3、X^4及X^5各自为CH。

[0111] 在一些实施例中,X^1及X^6各自为N;X^2、X^4及X^5各自为CH;且X^3为CR^1。

[0112] 在一些实施例中,X^1及X^6各自为N;X^2、X^4及X^5各自为CH,且X^3为CF。

[0113] 在一些实施例中,X^1及X^6各自为N;X^2、X^3及X^5各自为CH,且X^4为CR^1。

[0114] 在一些实施例中,X^1及X^6各自为N;X^2、X^3及X^5各自为CHCH,且X^4为CF。

[0115] 在一些实施例中,X^5及X^6各自为N。

[0116] 在一些实施例中,X^5及X^6各自为N且X^1、X^2、X^3及X^4各自为CH,其中各H视情况经R^1置换。

[0117] 在一些实施例中,X^5及X^6各自为N且X^1、X^2、X^3及X^4各自为CH。

[0118] 在一些实施例中,X^1及X^5各自为N。

[0119] 在一些实施例中,X^1及X^5各自为N且X^2、X^3、X^4及X^6各自为CH,其中各H视情况经R^1置换。

[0120] 在一些实施例中,X^1及X^5各自为N且X^2、X^3、X^4及X^6各自为CH。

[0121] 在一些实施例中,X^1、X^4及X^6各自为N。

[0122] 在一些实施例中,X^1、X^4及X^6各自为N且X^2、X^3及X^5各自为CHCH,其中各H视情况经R^1置换。

[0123] 在一些实施例中,X^1、X^4及X^6各自为N且X^2、X^3及X^5各自为CH。

[0124] 在一些实施例中,X^1、X^3及X^6各自为N。

[0125] 在一些实施例中,X^1、X^3及X^6各自为N且X^2、X^4及X^5各自为CH,其中各H视情况经R^1置换。

[0126] 在一些实施例中,X^1、X^3及X^6各自为N且X^2、X^4及X^5各自为CH。

[0127] 在一些实施例中,X^1、X^2及X^6各自为N。

[0128] 在一些实施例中,X^1、X^2及X^6各自为N且X^3、X^4及X^5各自为CH,其中各H视情况经R^1置换。

[0129] 在一些实施例中,X^1、X^2及X^6各自为N且X^3、X^4及X^5各自为CH。

[0130] 在一些实施例中,X^1、X^2、X^4及X^6各自为N。

[0131] 在一些实施例中,X^1、X^2、X^4及X^6各自为N且X^3及X^5各自为CH,其中各H视情况经R^1置换。

[0132] 在一些实施例中,X^1、X^2、X^4及X^6各自为N且X^3及X^5各自为CH。

[0133] 在一些实施例中,各R^1独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{10}环烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、杂环、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基-芳基、C_1-C_6烷基-杂芳基、C_2-C_6烯基-芳基、C_2-C_6烯基-杂芳基、C_2-C_6炔基-芳基、C_2-C_6炔基-杂芳基及NR^9R^{10},其中该烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂环、环烷基、芳基或杂芳基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、OH、NR^9R^{10}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{10}环烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、杂环、芳基、杂芳基。

[0134] 在一些实施例中,R^1为卤素。

[0135] 在一些实施例中,R^1为F。在一些实施例中,R^1为Cl。在一些实施例中,R^1为Br。在一些实施例中,R^1为I。

[0136] 在一些实施例中,R^1为F。

[0137] 在一些实施例中,各R^1独立地选自C_3-C_{10}环烷基、杂环、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基-芳基、C_1-C_6烷基-杂芳基、C_2-C_6烯基-芳基、C_2-C_6烯基-杂芳基、C_2-C_6炔基-芳基及C_2-C_6炔基-杂芳基。在一些实施例中,各R^1独立地选自C_3-C_{10}环烷基、杂环、芳基及杂芳基。

[0138] 在一些实施例中,各R^1独立地选自C_1-C_6烷基及C_1-C_6烷氧基。在一些实施例中,各R^1独立地选自C_3-C_{10}环烷基及芳基。在一些实施例中,各R^1独立地选自杂环及杂芳基。

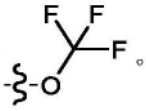
[0139] 在一些实施例中,R^1为C_1-C_6烷基。

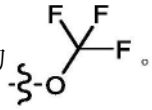
[0140] 在一些实施例中,R^1为甲基。在一些实施例中,R^1为乙基。在一些实施例中,R^1为丙基。在一些实施例中,R^1为正丙基。在一些实施例中,R^1为异丙基。在一些实施例中,R^1为丁

基。在一些实施例中,R^1为正丁基。在一些实施例中,R^1为异丁基。在一些实施例中,R^1为二级丁基。在一些实施例中,R^1为三级丁基。在一些实施例中,R^1为戊基。在一些实施例中,R^1为己基。

[0141] 在一些实施例中,R^1为C_1-C_6烷氧基。

[0142] 在一些实施例中,R^1为甲氧基。在一些实施例中,R^1为乙氧基。在一些实施例中,R^1为丙氧基。在一些实施例中,R^1为丁氧基。在一些实施例中,R^1为戊氧基。在一些实施例中,一个R^1为己氧基。

[0143] 在一些实施例中,R^1为。

[0144] 在一些实施例中,p为1且R^1为。

[0145] 在一些实施例中,R^1为C_3-C_{10}环烷基。

[0146] 在一些实施例中,R^1为单环C_3-C_{10}环烷基。在一些实施例中,R^1为多环C_3-C_{10}环烷基。

[0147] 在一些实施例中,R^1为C_5-C_6环烷基。

[0148] 在一些实施例中,R^1为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基。在一些实施例中,R^1为环丙基。在一些实施例中,R^1为环丁基。在一些实施例中,R^1为环戊基。在一些实施例中,R^1为环己基。在一些实施例中,R^1为环庚基。在一些实施例中,R^1为环辛基。在一些实施例中,R^1为环壬基。在一些实施例中,R^1为环癸基。

[0149] 在一些实施例中,R^1为稠合多环C_3-C_{10}环烷基。在一些实施例中,R^1为桥接多环C_3-C_{10}环烷基。在一些实施例中,R^1为C_3-C_{10}螺环烷基。

[0150] 在一些实施例中,R^1为C_2-C_6烯基。

[0151] 在一些实施例中,R^1为C_2烯基。在一些实施例中,R^1为C_3烯基。在一些实施例中,R^1为C_4烯基。在一些实施例中,R^1为C_5烯基。在一些实施例中,R^1为C_6烯基。

[0152] 在一些实施例中,R^1为C_2-C_6炔基。

[0153] 在一些实施例中,R^1为C_2炔基。在一些实施例中,R^1为C_3炔基。在一些实施例中,R^1为C_4炔基。在一些实施例中,R^1为C_5炔基。在一些实施例中,R^1为C_6炔基。

[0154] 在一些实施例中,R^1为杂环。在一些实施例中,R^1为3-10员杂环。在一些实施例中,R^1为包含一个、两个或三个杂原子的杂环。在一些实施例中,R^1为包含一个、两个或三个杂原子的3-10员杂环。

[0155] 在一些实施例中,R^1为单环杂环。在一些实施例中,R^1为多环杂环。

[0156] 在一些实施例中,R^1为3员杂环。在一些实施例中,R^1为4员杂环。在一些实施例中,R^1为5员杂环。在一些实施例中,R^1为6员杂环。在一些实施例中,R^1为7员杂环。在一些实施例中,R^1为8员杂环。在一些实施例中,R^1为9员杂环。在一些实施例中,R^1为10员杂环。

[0157] 在一些实施例中,R^1为5至6员杂环。

[0158] 在一些实施例中,R^1为芳基。

[0159] 在一些实施例中,R^1为C_6芳基(例如苯基)。

[0160] 在一些实施例中,R^1为杂芳基。在一些实施例中,R^1为5至6员杂芳基。

[0161] 在一些实施例中,R^1为C_1-C_6烷基-芳基。

[0162] 在一些实施例中,R^1为甲基-芳基。在一些实施例中,R^1为乙基-芳基。在一些实施例中,R^1为丙基-芳基。在一些实施例中,R^1为正丙基-芳基。在一些实施例中,R^1为异丙基-芳基。在一些实施例中,R^1为丁基-芳基。在一些实施例中,R^1为正丁基-芳基。在一些实施例中,R^1为异丁基-芳基。在一些实施例中,R^1为二级丁基-芳基。在一些实施例中,R^1为三级丁基-芳基。在一些实施例中,R^1为戊基-芳基。在一些实施例中,R^1为己基-芳基。

[0163] 在一些实施例中,R^1为C_1-C_6烷基-杂芳基。

[0164] 在一些实施例中,R^1为甲基-杂芳基。在一些实施例中,R^1为乙基-杂芳基。在一些实施例中,R^1为丙基-杂芳基。在一些实施例中,R^1为正丙基-杂芳基。在一些实施例中,R^1为异丙基-杂芳基。在一些实施例中,R^1为丁基-杂芳基。在一些实施例中,R^1为正丁基-杂芳基。在一些实施例中,R^1为异丁基-杂芳基。在一些实施例中,R^1为二级丁基-杂芳基。在一些实施例中,R^1为三级丁基-杂芳基。在一些实施例中,R^1为戊基-杂芳基。在一些实施例中,R^1为己基-杂芳基。

[0165] 在一些实施例中,R^1为C_2-C_6烯基-芳基。

[0166] 在一些实施例中,R^1为C_2烯基-芳基。在一些实施例中,R^1为C_3烯基-芳基。在一些实施例中,R^1为C_4烯基-芳基。在一些实施例中,R^1为C_5烯基-芳基。在一些实施例中,R^1为C_6烯基-芳基。

[0167] 在一些实施例中,R^1为C_2-C_6烯基-杂芳基。

[0168] 在一些实施例中,R^1为C_2烯基-杂芳基。在一些实施例中,R^1为C_3烯基-杂芳基。在一些实施例中,R^1为C_4烯基-杂芳基。在一些实施例中,R^1为C_5烯基-杂芳基。在一些实施例中,R^1为C_6烯基-杂芳基。

[0169] 在一些实施例中,R^1为C_2-C_6炔基-芳基。

[0170] 在一些实施例中,R^1为C_2炔基-芳基。在一些实施例中,R^1为C_3炔基-芳基。在一些实施例中,R^1为C_4炔基-芳基。在一些实施例中,R^1为C_5炔基-芳基。在一些实施例中,R^1为C_6炔基-芳基。

[0171] 在一些实施例中,R^1为及C_2-C_6炔基-杂芳基。

[0172] 在一些实施例中,R^1为C_2炔基-杂芳基。在一些实施例中,R^1为C_3炔基-杂芳基。在一些实施例中,R^1为C_4炔基-杂芳基。在一些实施例中,R^1为C_5炔基-杂芳基。在一些实施例中,R^1为C_6炔基-杂芳基。

[0173] 在一些实施例中,R^1为NR^9R^{10}。在一些实施例中,R^1为NHR^{10}。在一些实施例中,R^1为$NHCH_3$。

[0174] 在一些实施例中,p为2,一个R^1为NR^9R^{10},且另一个R^1选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{10}环烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、杂环、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基-芳基、C_1-C_6烷基-杂芳基、C_2-C_6烯基-芳基、C_2-C_6烯基-杂芳基、C_2-C_6炔基-芳基、C_2-C_6炔基-杂芳基及NR^9R^{10},其中该烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂环、环烷基、芳基或杂芳基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^9R^{10}、C_3-C_{10}环烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、杂环、芳基、杂芳基。

[0175] 在一些实施例中,p为2,一个R^1为$NHCH_3$,且另一个R^1为视情况经一或多个卤素取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中,p为2,一个R^1为$NHCH_3$,且另一个R^1为视情况经一或多个氟取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中,一个R^1为$NHCH_3$,且另一个R^1为CH_2CF_3。

[0176] 在一些实施例中,R^1为经一或多个卤素取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个F取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个Cl取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个Br取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个I取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个OH取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个NH_2取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个C_1-C_6烷基取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个C_1-C_6烷氧基取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个NR^9R^{10}取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个C_3-C_{10}环烷基取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个C_2-C_6烯基取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个C_2-C_6炔基取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个杂环取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个芳基取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个杂芳基取代的C_1-C_6烷基。

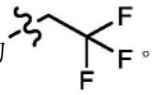
[0177] 在一些实施例中,R^1为经一或多个F取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个F取代的甲基。在一些实施例中,R^1为经一或多个F取代的乙基。在一些实施例中,R^1为经一或多个F取代的丙基。在一些实施例中,R^1为经一或多个F取代的正丙基。在一些实施例中,R^1为经一或多个F取代的异丙基。在一些实施例中,R^1为经一或多个F取代的丁基。在一些实施例中,R^1为经一或多个F取代的正丁基。在一些实施例中,R^1为经一或多个F取代的异丁基。在一些实施例中,R^1为经一或多个F取代的二级丁基。在一些实施例中,R^1为经一或多个F取代的三级丁基。在一些实施例中,R^1为经一或多个F取代的戊基。在一些实施例中,R^1为经一或多个F取代的己基。

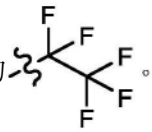
[0178] 在一些实施例中,R^1为$(CH_2)_{0-5}CF_3$。在一些实施例中,R^1为CF_3。在一些实施例中,R^1为CH_2CF_3。

[0179] 在一些实施例中,R^1为-CH_2CF_3。在一些实施例中,R^1为-CF_2CF_3。

[0180] 在一些实施例中,p为1且R^1为$(CH_2)_{0-5}CF_3$。在一些实施例中,p为1且R^1为CF_3。在一些实施例中,p为1且R^1为CH_2CF_3。

[0181] 在一些实施例中,p为2且至少一个及R^1为$(CH_2)_{0-5}CF_3$。在一些实施例中,p为2且至少一个及R^1为CF_3。在一些实施例中,p为2且至少一个及R^1为CH_2CF_3。

[0182] 在一些实施例中,R^1为。

[0183] 在一些实施例中,R^1为。

[0184] 在一些实施例中,R^1为经一或多个卤素取代的C_1-C_6烷氧基。在一些实施例中,R^1为经一或多个F取代的C_1-C_6烷氧基。在一些实施例中,R^1为经一或多个Cl取代的C_1-C_6烷氧基。在一些实施例中,R^1为经一或多个Br取代的C_1-C_6烷氧基。在一些实施例中,R^1为经一或多个I取代的C_1-C_6烷氧基。在一些实施例中,R^1为经一或多个OH取代的C_1-C_6烷氧基。在一些实施例中,R^1为经一或多个NH2取代的C_1-C_6烷氧基。在一些实施例中,R^1为经一或多个C_1-C_6烷基取代的C_1-C_6烷氧基。在一些实施例中,R^1为经一或多个C_1-C_6烷氧基取代的C_1-C_6烷氧基。在一些实施例中,R^1为经一或多个$NR^{12}R^{13}$取代的C_1-C_6烷氧基。在一些实施例中,R^1为经一或多个C_3-C_{10}环烷基取代的C_1-C_6烷氧基。在一些实施例中,R^1为经一或多个C_2-C_6烯基取代的C_1-

C_6烷氧基。在一些实施例中,R^1为经一或多个C_2-C_6炔基取代的C_1-C_6烷氧基。在一些实施例中,R^1为经一或多个杂环取代的C_1-C_6烷氧基。在一些实施例中,R^1为经一或多个芳基取代的C_1-C_6烷氧基。在一些实施例中,R^1为经一或多个杂芳基取代的C_1-C_6烷氧基。

[0185] 在一些实施例中,R^1为经一或多个卤素取代的C_3-C_{10}环烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个F取代的C_3-C_{10}环烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个Cl取代的C_3-C_{10}环烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个Br取代的C_3-C_{10}环烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个I取代的C_3-C_{10}环烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个OH取代的C_3-C_{10}环烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个NH_2取代的C_3-C_{10}环烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个C_1-C_6烷基取代的C_3-C_{10}环烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个C_1-C_6烷氧基取代的C_3-C_{10}环烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个$NR^{12}R^{13}$取代的C_3-C_{10}环烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个C_3-C_{10}环烷基取代的C_3-C_{10}环烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个C_2-C_6烯基取代的C_3-C_{10}环烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个C_2-C_6炔基取代的C_3-C_{10}环烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个杂环取代的C_3-C_{10}环烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个芳基取代的C_3-C_{10}环烷基。在一些实施例中,R^1为经一或多个杂芳基取代的C_3-C_{10}环烷基。

[0186] 在一些实施例中,R^1为经一或多个卤素取代的C_2-C_6烯基。在一些实施例中,R^1为经一或多个F取代的C_2-C_6烯基。在一些实施例中,R^1为经一或多个Cl取代的C_2-C_6烯基。在一些实施例中,R^1为经一或多个Br取代的C_2-C_6烯基。在一些实施例中,R^1为经一或多个I取代的C_2-C_6烯基。在一些实施例中,R^1为经一或多个OH取代的C_2-C_6烯基。在一些实施例中,R^1为经一或多个NH2取代的C_2-C_6烯基。在一些实施例中,R^1为经一或多个C_1-C_6烷基取代的C_2-C_6烯基。在一些实施例中,R^1为经一或多个C_1-C_6烷氧基取代的C_2-C_6烯基。在一些实施例中,R^1为经一或多个$NR^{12}R^{13}$取代的C_2-C_6烯基。在一些实施例中,R^1为经一或多个C_3-C_{10}环烷基取代的C_2-C_6烯基。在一些实施例中,R^1为经一或多个C_2-C_6烯基取代的C_2-C_6烯基。在一些实施例中,R^1为经一或多个C_2-C_6炔基取代的C_2-C_6烯基。在一些实施例中,R^1为经一或多个杂环取代的C_2-C_6烯基。在一些实施例中,R^1为经一或多个芳基取代的C_2-C_6烯基。在一些实施例中,R^1为经一或多个杂芳基取代的C_2-C_6烯基。

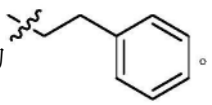
[0187] 在一些实施例中,R^1为经一或多个卤素取代的C_2-C_6炔基。在一些实施例中,R^1为经一或多个杂芳基取代的C_2-C_6炔基。

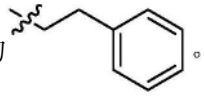
[0188] 在一些实施例中,R^1为经一或多个卤素取代的杂环。在一些实施例中,R^1为经一或多个杂芳基取代的杂环。

[0189] 在一些实施例中,R^1为经一或多个卤素取代的芳基。在一些实施例中,R^1为经一或多个杂芳基取代的芳基。

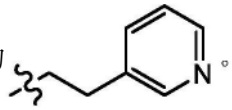
[0190] 在一些实施例中,R^1为经一或多个卤素取代的杂芳基。在一些实施例中,R^1为经一或多个杂芳基取代的杂芳基。

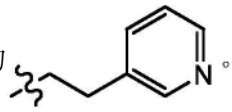
[0191] 在一些实施例中,R^1为经一或多个卤素取代的C_1-C_6烷基-芳基。在一些实施例中,R^1为经一或多个杂芳基取代的C_1-C_6烷基-芳基。

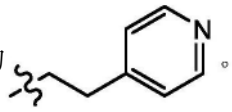
[0192] 在一些实施例中,R^1为。

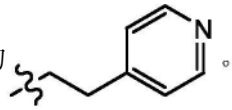
[0193] 在一些实施例中,p为1且R^1为。

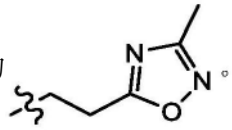
[0194] 在一些实施例中,R^1为经一或多个卤素取代的C_1-C_6烷基-杂芳基。在一些实施例中,R^1为经一或多个杂芳基取代的C_1-C_6烷基-杂芳基。

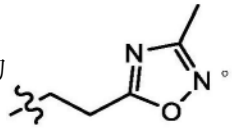
[0195] 在一些实施例中,R^1为。

[0196] 在一些实施例中,p为1且R^1为。

[0197] 在一些实施例中,R^1为。

[0198] 在一些实施例中,p为1且R^1为。

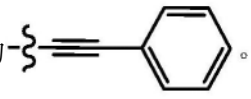
[0199] 在一些实施例中,R^1为。

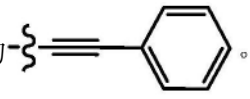
[0200] 在一些实施例中,p为1且R^1为。

[0201] 在一些实施例中,R^1为经一或多个卤素取代的C_2-C_6烯基-芳基。在一些实施例中,R^1为经一或多个杂芳基取代的C_2-C_6烯基-芳基。

[0202] 在一些实施例中,R^1为经一或多个卤素取代的C_2-C_6烯基-杂芳基。在一些实施例中,R^1为经一或多个杂芳基取代的C_2-C_6烯基-杂芳基。

[0203] 在一些实施例中,R^1为经一或多个卤素取代的C_2-C_6炔基-芳基。在一些实施例中,R^1为经一或多个杂芳基取代的C_2-C_6炔基-芳基。

[0204] 在一些实施例中,R^1为。

[0205] 在一些实施例中,p为1且R^1为。

[0206] 在一些实施例中,R^1为经一或多个卤素取代的C_2-C_6炔基-杂芳基。在一些实施例中,R^1为经一或多个杂芳基取代的C_2-C_6炔基-杂芳基。

[0207] 在一些实施例中,R^1为未经取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中,R^1为未经取代的C_1-C_6烷氧基。在一些实施例中,R^1为未经取代的C_3-C_{10}环烷基。在一些实施例中,R^1为未经取代的C_2-C_6烯基。在一些实施例中,R^1为未经取代的C_2-C_6炔基。在一些实施例中,R^1为未经取代的杂环。在一些实施例中,R^1为未经取代的芳基。在一些实施例中,R^1为未经取代的杂芳基。在一些实施例中,R^1为未经取代的C_1-C_6烷基-芳基。在一些实施例中,R^1为未经取代的C_1-C_6

烷基-杂芳基。在一些实施例中,R^1为未经取代的C_2-C_6烯基-芳基。在一些实施例中,R^1为未经取代的C_2-C_6烯基-杂芳基。在一些实施例中,R^1为未经取代的C_2-C_6炔基-芳基。在一些实施例中,R^1为未经取代的C_2-C_6炔基-杂芳基。

[0208] 在一些实施例中,R^1为-OH。

[0209] 在一些实施例中,R^1为-NH_2。

[0210] 在一些实施例中,R^1为-$NHCH_3$。

[0211] 在一些实施例中,R^1为-$N(CH_3)_2$

[0212] 在一些实施例中,L选自$(CR^5_2)_q$、$(CR^5_2)_qO$、$(CR^5_2)_qS(O)_s$及$(CR^5_2)_qC(O)$。

[0213] 在一些实施例中,L为$(CR^5_2)_q$。

[0214] 在一些实施例中,L为$(CR^5_2)_qO$。

[0215] 在一些实施例中,L为$(CR^5_2)_qS(O)_s$。

[0216] 在一些实施例中,s选自0、1及2的整数。

[0217] 在一些实施例中,s为0。

[0218] 在一些实施例中,s为1。

[0219] 在一些实施例中,s为2。

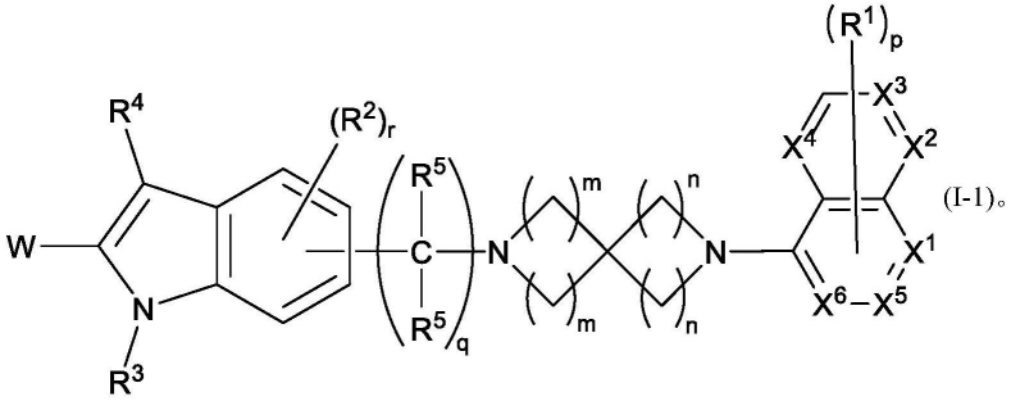
[0220] 在一些实施例中,s为0且L为$(CR^5_2)_qS$。

[0221] 在一些实施例中,s为1且L为$(CR^5_2)_qS(O)$。

[0222] 在一些实施例中,s为2且L为$(CR^5_2)_qS(O)_2$。

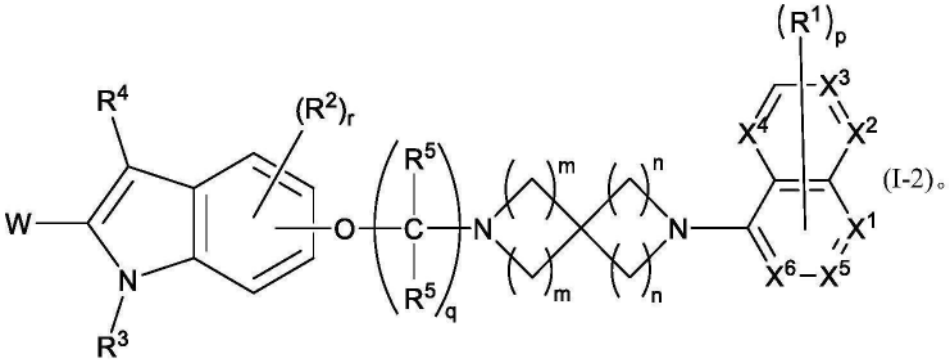
[0223] 在一些实施例中,L为$(CR^5_2)_qC(O)$。

[0224] 在一些实施例中,L为$(CR^5_2)_q$且该化合物具有式I-1:



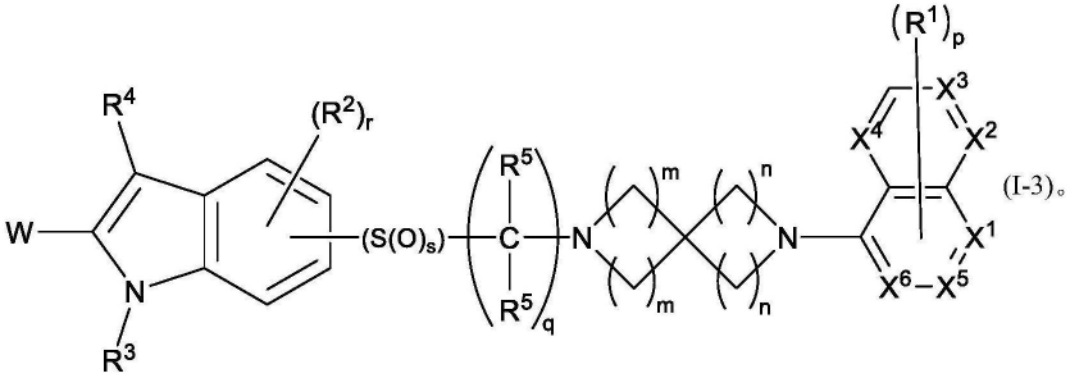
(I-1)。

[0225] 在一些实施例中,L为$(CR^5_2)_qO$且该化合物具有式I-2:



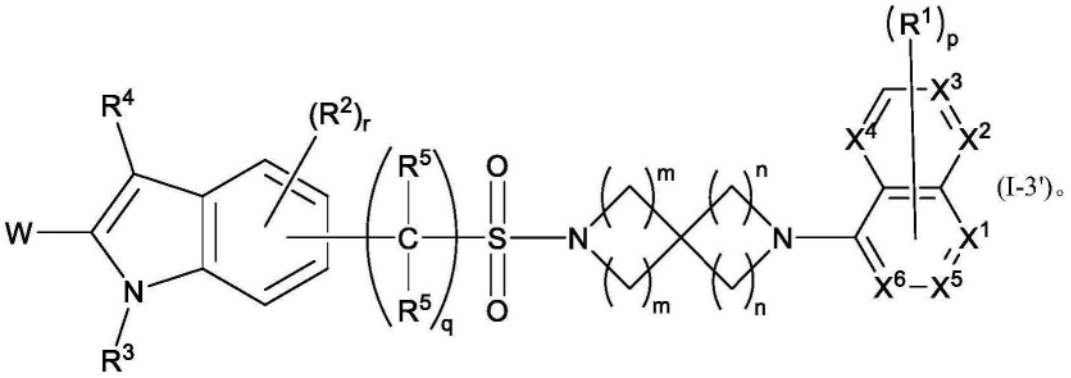
(I-2)。

[0226] 在一些实施例中,L为$(CR^5_2)_qS(O)_s$且该化合物具有式I-3:



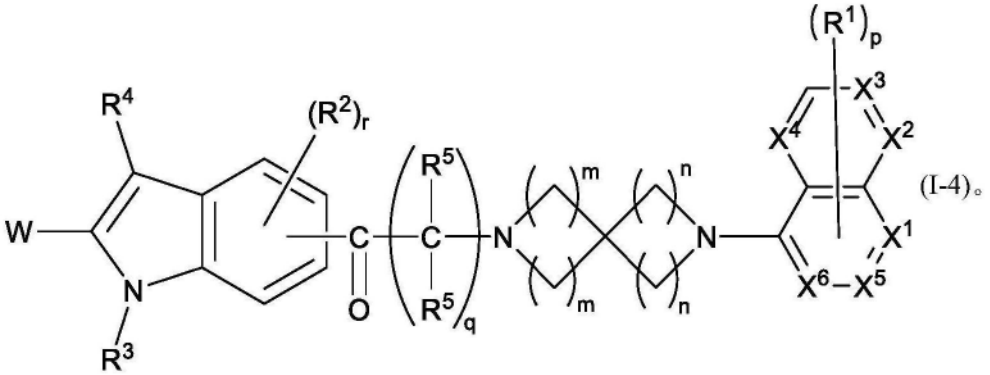
(I-3)。

[0227] 在一些实施例中,L为$(CR^5_2)_qS(O)_2$且该化合物具有式I-3':



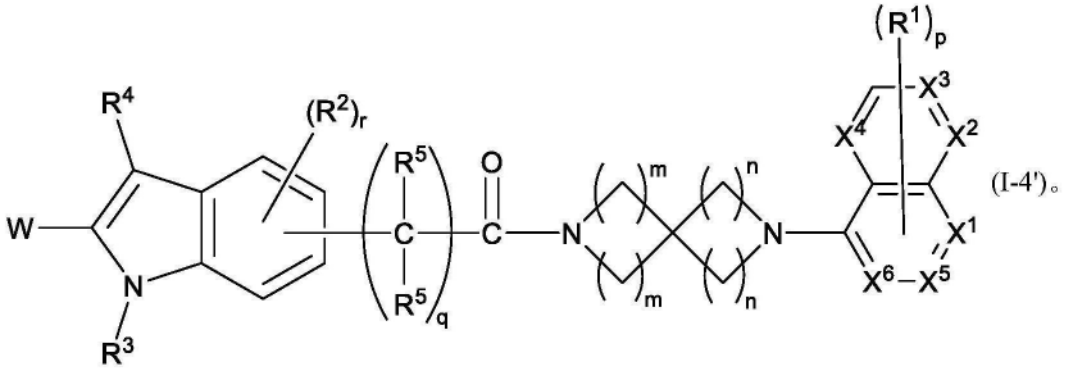
(I-3')。

[0228] 在一些实施例中,L为$(CR^5_2)_qC(O)$且该化合物具有式I-4:



(I-4)。

[0229] 在一些实施例中,L为$(CR^5_2)_qC(O)$且该化合物具有式I-4':



(I-4')。

[0230] 在一些实施例中,q选自0、1、2、3及4的整数。

[0231] 在一些实施例中,q为0。

[0232] 在一些实施例中,q为1。

[0233] 在一些实施例中,q为2。

[0234] 在一些实施例中,q为3。

[0235] 在一些实施例中,q为4。

[0236] 在一些实施例中,q为0且L为键结。

[0237] 在一些实施例中,q为0且L为$S(O)_2$。

[0238] 在一些实施例中,q为0且L为C(O)。

[0239] 在一些实施例中,各R^5独立地选自H、卤素、CN、OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基。

[0240] 在一些实施例中,R^5为H。

[0241] 在一些实施例中,R^5为C_1-C_6烷基。

[0242] 在一些实施例中,R^5为甲基。

[0243] 在一些实施例中,q为1且L为$C(R^5)_2$。

[0244] 在一些实施例中,q为1且L为CH_2。

[0245] 在一些实施例中,q为1且L为$C(R^5)_2O$。

[0246] 在一些实施例中,q为1且L为CH_2O。

[0247] 在一些实施例中,q为1且L为$C(R^5)_2S$。

[0248] 在一些实施例中,q为1且L为CH_2S。

[0249] 在一些实施例中,q为1且L为$C(R^5)_2S(O)$。

[0250] 在一些实施例中,q为1且L为$CH_2S(O)$。

[0251] 在一些实施例中,q为1且L为$C(R^5)_2S(O)_2$。

[0252] 在一些实施例中,q为1且L为$CH_2S(O)_2$。

[0253] 在一些实施例中,q为1且L为$C(R^5)_2C(O)$。

[0254] 在一些实施例中,q为1且L为$CH_2C(O)$。

[0255] 在一些实施例中,q为1且L为$C(R^5)_2C(R^5)_2$。

[0256] 在一些实施例中,q为1且L为CH_2CH_2。

[0257] 在一些实施例中,q为1且L为$C(R^5)_2C(R^5)_2O$。

[0258] 在一些实施例中,q为1且L为CH_2CH_2O。

[0259] 在一些实施例中,q为1且L为$C(R^5)_2C(R^5)_2S$。

[0260] 在一些实施例中,q为1且L为CH_2CH_2S。

[0261] 在一些实施例中,q为1且L为$C(R^5)_2C(R^5)_2S(O)$。

[0262] 在一些实施例中,q为1且L为$CH_2CH_2S(O)$。

[0263] 在一些实施例中,q为1且L为$C(R^5)_2C(R^5)_2S(O)_2$。

[0264] 在一些实施例中,q为1且L为$CH_2CH_2S(O)_2$。

[0265] 在一些实施例中,q为1且L为$C(R^5)_2C(R^5)_2C(O)$。

[0266] 在一些实施例中,q为1且L为$CH_2CH_2C(O)$。

[0267] 在一些实施例中,q为1且L为$(C(R^5)_2)_3$。

[0268] 在一些实施例中,q为1且L为$CH_2CH_2CH_2$。

[0269] 在一些实施例中,q为1且L为$(C(R^5)_2)_3O$。

[0270] 在一些实施例中,q为1且L为$CH_2CH_2CH_2O$。

[0271] 在一些实施例中,q为1且L为$(C(R^5)_2)_3S$。

[0272] 在一些实施例中,q为1且L为$CH_2CH_2CH_2S$。

[0273] 在一些实施例中,q为1且L为$(C(R^5)_2)_3S(O)$。

[0274] 在一些实施例中,q为1且L为$CH_2CH_2CH_2S(O)$。

[0275] 在一些实施例中,q为1且L为$(C(R^5)_2)_3S(O)_2$。

[0276] 在一些实施例中,q为1且L为$CH_2CH_2CH_2S(O)_2$。

[0277] 在一些实施例中,q为1且L为$(C(R^5)_2)_3C(O)$。

[0278] 在一些实施例中,q为1且L为$CH_2CH_2CH_2C(O)$。

[0279] 在一些实施例中,q为1且L为$(C(R^5)_2)_4$。

[0280] 在一些实施例中,q为1且L为$CH_2CH_2CH_2CH_2$。

[0281] 在一些实施例中,q为1且L为$(C(R^5)_2)_4O$。

[0282] 在一些实施例中,q为1且L为$CH_2CH_2CH_2CH_2O$。

[0283] 在一些实施例中,q为1且L为$(C(R^5)_2)_4S$。

[0284] 在一些实施例中,q为1且L为$CH_2CH_2CH_2CH_2S$。

[0285] 在一些实施例中,q为1且L为$(C(R^5)_2)_4S(O)$。

[0286] 在一些实施例中,q为1且L为$CH_2CH_2CH_2CH_2S(O)$。

[0287] 在一些实施例中,q为1且L为$(C(R^5)_2)_4S(O)_2$。

[0288] 在一些实施例中,q为1且L为$CH_2CH_2CH_2CH_2S(O)_2$。

[0289] 在一些实施例中,q为1且L为$(C(R^5)_2)_4C(O)$。

[0290] 在一些实施例中,q为1且L为$CH_2CH_2CH_2CH_2C(O)$。

[0291] 在一些实施例中,L为CH_2。

[0292] 在一些实施例中,L为CH_2CH_2。

[0293] 在一些实施例中,L为C(O)。

[0294] 在一些实施例中,L为CH_2CH_2O。

[0295] 在一些实施例中,各R^2独立地选自卤素、OH、CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^9R^{10}、C_3-C_{10}环烷基、芳基、杂环基、杂芳基。

[0296] 在一些实施例中,R^2为卤素。

[0297] 在一些实施例中,R^2为F。

[0298] 在一些实施例中,R^2为Cl。

[0299] 在一些实施例中,R^2为Br。

[0300] 在一些实施例中,R^2为I。

[0301] 在一些实施例中,R^2为OH。

[0302] 在一些实施例中,R^2为CN。

[0303] 在一些实施例中,R^2为C_1-C_6烷基。

[0304] 在一些实施例中,R^2为甲基。

[0305] 在一些实施例中,R^2为甲基。在一些实施例中,R^2为乙基。在一些实施例中,R^2为丙基。在一些实施例中,R^2为正丙基。在一些实施例中,R^2为异丙基。在一些实施例中,R^2为丁基。在一些实施例中,R^2为正丁基。在一些实施例中,R^2为异丁基。在一些实施例中,R^2为二级丁基。在一些实施例中,R^2为三级丁基。在一些实施例中,R^2为戊基。在一些实施例中,R^2为己

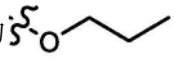
基。

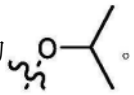
[0306] 在一些实施例中,R^2为C_1-C_6烷氧基。

[0307] 在一些实施例中,R^2为甲氧基。

[0308] 在一些实施例中,R^2为乙氧基。

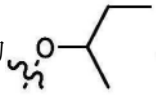
[0309] 在一些实施例中,R^2为丙氧基。

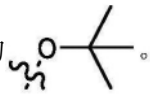
[0310] 在一些实施例中,R^2为。

[0311] 在一些实施例中,R^2为。

[0312] 在一些实施例中,R^2为丁氧基。

[0313] 在一些实施例中,R^2为。

[0314] 在一些实施例中,R^2为。

[0315] 在一些实施例中,R^2为。

[0316] 在一些实施例中,R^2为戊氧基。

[0317] 在一些实施例中,R^2为己氧基。

[0318] 在一些实施例中,R^2为NR^9R^{10}。

[0319] 在一些实施例中,R^2为NH_2。

[0320] 在一些实施例中,R^2为$NHCH_3$。

[0321] 在一些实施例中,R^2为$N(CH_3)_2$。

[0322] 在一些实施例中,R^2为C_3-C_{10}环烷基。

[0323] 在一些实施例中,R^2为环丙基。

[0324] 在一些实施例中,R^2为环丁基。

[0325] 在一些实施例中,R^2为环戊基。

[0326] 在一些实施例中,R^2为芳基。

[0327] 在一些实施例中,R^2为苯基。

[0328] 在一些实施例中,R^3选自氢、氘、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基及L^4。

[0329] 在一些实施例中,R^3为H。

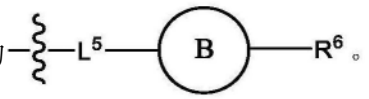
[0330] 在一些实施例中,R^3为C_1-C_6烷基。

[0331] 在一些实施例中,R^3为甲基。

[0332] 在一些实施例中,R^3为C_3-C_{10}环烷基。

[0333] 在一些实施例中,R^3为环丙基。

[0334] 在一些实施例中,R^3为L^4。

[0335] 在一些实施例中,L^4为。

[0336] 在一些实施例中,L^5选自$(CR^5_2)_q$、$(CR^5_2)_qO$、$(CR^5_2)_qS(O)_s$及$(CR^5_2)_qC(O)$。

[0337] 在一些实施例中,L^5为$(CR^5_2)_q$。

[0338] 在一些实施例中,L^5为$(CR^5_2)_q O$。

[0339] 在一些实施例中,L^5为$(CR^5_2)_q S(O)_s$。

[0340] 在一些实施例中,s选自0、1及2的整数。

[0341] 在一些实施例中,s为0。

[0342] 在一些实施例中,s为1。

[0343] 在一些实施例中,s为2。

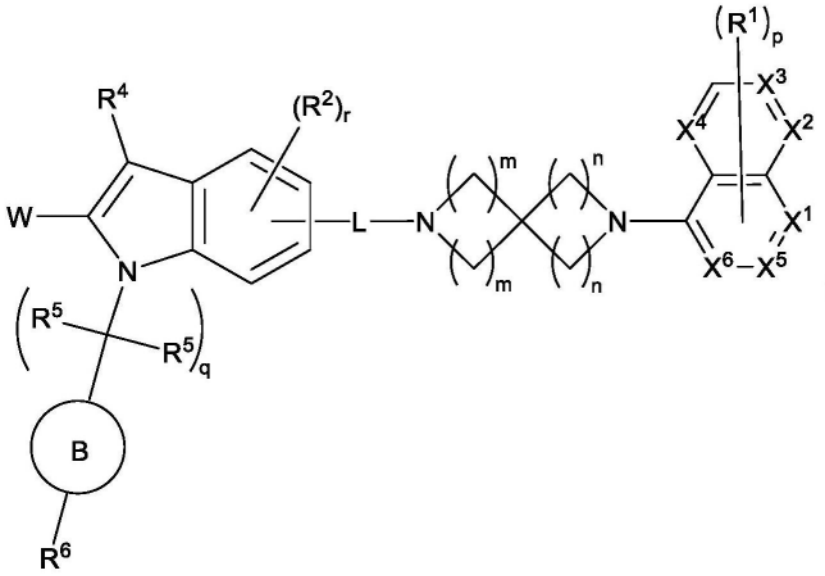
[0344] 在一些实施例中,s为0且L为$(CR^5_2)_q S$。

[0345] 在一些实施例中,s为1且L为$(CR^5_2)_q S(O)$。

[0346] 在一些实施例中,s为2且L为$(CR^5_2)_q S(O)_2$。

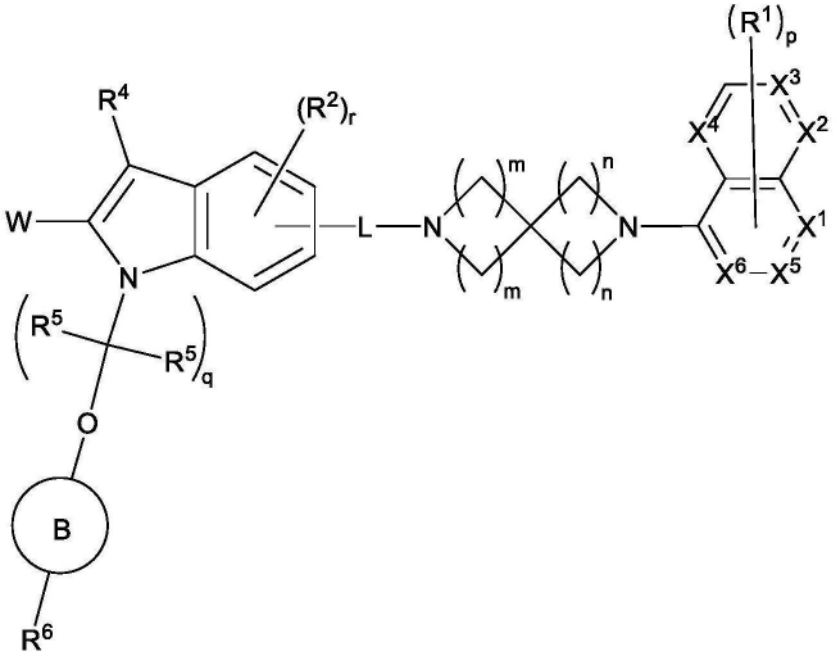
[0347] 在一些实施例中,L^5为$(CR^5_2)_q C(O)$。

[0348] 在一些实施例中,L^5为$(CR^5_2)_q$且该化合物具有式I-11:



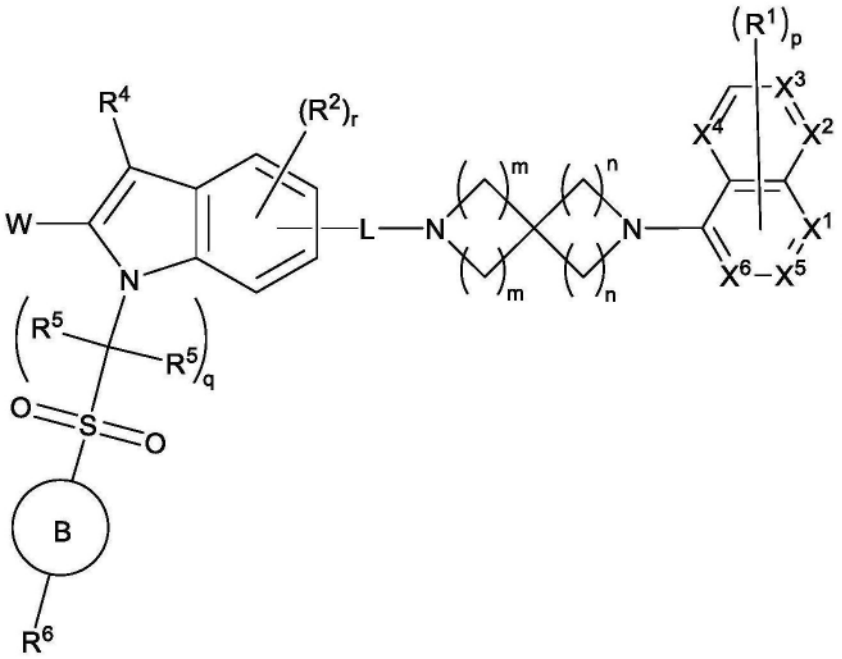
(I-11)。

[0349] 在一些实施例中,L^5为$(CR^5_2)_q O$且该化合物具有式I-12:



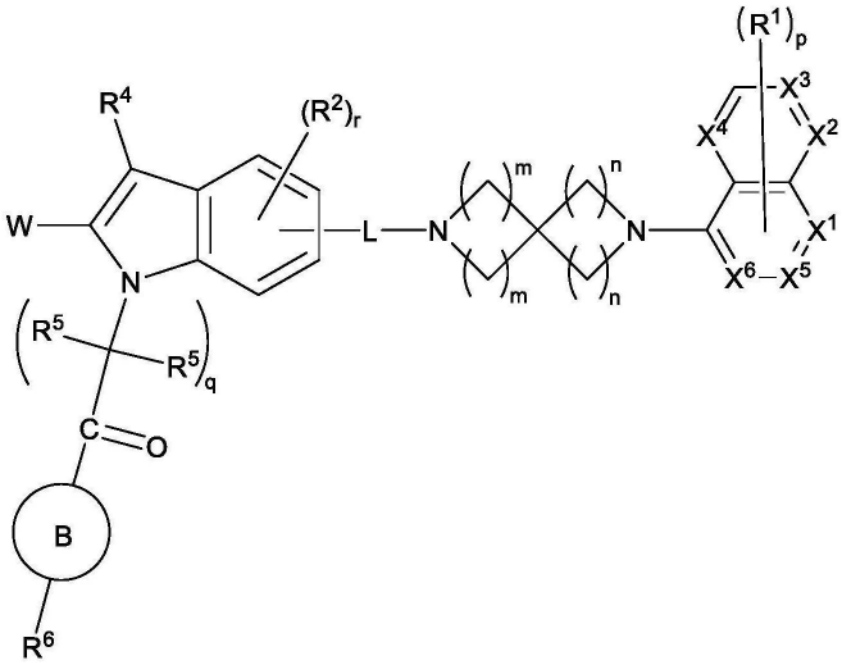
(I-12)。

[0350] 在一些实施例中,L^5为$(CR^5_2)_qS(O)_2$且该化合物具有式I-13:



(I-13)。

[0351] 在一些实施例中,L^5为$(CR^5_2)_qS(O)_2$且该化合物具有式I-14:



(I-14)。

[0352] 在一些实施例中,q选自0、1、2、3及4的整数。

[0353] 在一些实施例中,q为0。

[0354] 在一些实施例中,q为1。

[0355] 在一些实施例中,q为2。

[0356] 在一些实施例中,q为3。

[0357] 在一些实施例中,q为4。

[0358] 在一些实施例中,q为0且L^5为键。

[0359] 在一些实施例中,q为0且L^5为$S(O)_2$。

[0360] 在一些实施例中,q为0且L^5为C(O)。

[0361] 在一些实施例中,各R^5独立地选自H、卤素、CN、OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基。

[0362] 在一些实施例中,R^5为H。

[0363] 在一些实施例中,R^5为C_1-C_6烷基。

[0364] 在一些实施例中,R^5为甲基。

[0365] 在一些实施例中,q为1且L^5为$C(R^5)_2$。

[0366] 在一些实施例中,q为1且L^5为CH_2。

[0367] 在一些实施例中,q为1且L^5为$C(R^5)_2O$。

[0368] 在一些实施例中,q为1且L^5为CH_2O。

[0369] 在一些实施例中,q为1且L^5为$C(R^5)_2S$。

[0370] 在一些实施例中,q为1且L^5为CH_2S。

[0371] 在一些实施例中,q为1且L^5为$C(R^5)_2S(O)$。

[0372] 在一些实施例中,q为1且L^5为$CH_2S(O)$。

[0373] 在一些实施例中,q为1且L^5为$C(R^5)_2S(O)_2$。

[0374] 在一些实施例中,q为1且L^5为$CH_2S(O)_2$。

[0375] 在一些实施例中,q为1且L^5为$C(R^5)_2C(O)$。

[0376] 在一些实施例中,q为1且L^5为$CH_2C(O)$。

[0377] 在一些实施例中,q为1且L^5为$C(R^5)_2C(R^5)_2$。

[0378] 在一些实施例中,q为1且L^5为CH_2CH_2。

[0379] 在一些实施例中,q为1且L^5为$C(R^5)_2C(R^5)_2O$。

[0380] 在一些实施例中,q为1且L^5为CH_2CH_2O。

[0381] 在一些实施例中,q为1且L^5为$C(R^5)_2C(R^5)_2S$。

[0382] 在一些实施例中,q为1且L^5为CH_2CH_2S。

[0383] 在一些实施例中,q为1且L^5为$C(R^5)_2C(R^5)_2S(O)$。

[0384] 在一些实施例中,q为1且L^5为$CH_2CH_2S(O)$。

[0385] 在一些实施例中,q为1且L^5为$C(R^5)_2C(R^5)_2S(O)_2$。

[0386] 在一些实施例中,q为1且L^5为$CH_2CH_2S(O)_2$。

[0387] 在一些实施例中,q为1且L^5为$C(R^5)_2C(R^5)_2C(O)$。

[0388] 在一些实施例中,q为1且L^5为$CH_2CH_2C(O)$。

[0389] 在一些实施例中,q为1且L^5为$(C(R^5)_2)_3$。

[0390] 在一些实施例中,q为1且L^5为$CH_2CH_2CH_2$。

[0391] 在一些实施例中,q为1且L^5为$(C(R^5)_2)_3O$。

[0392] 在一些实施例中,q为1且L^5为$CH_2CH_2CH_2O$。

[0393] 在一些实施例中,q为1且L^5为$(C(R^5)_2)_3S$。

[0394] 在一些实施例中,q为1且L^5为$CH_2CH_2CH_2S$。

[0395] 在一些实施例中,q为1且L^5为$(C(R^5)_2)_3S(O)$。

[0396] 在一些实施例中,q为1且L^5为$CH_2CH_2CH_2S(O)$。

[0397] 在一些实施例中,q为1且L^5为$(C(R^5)_2)_3S(O)_2$。

[0398] 在一些实施例中,q为1且L^5为$CH_2CH_2CH_2S(0)_2$。

[0399] 在一些实施例中,q为1且L^5为$(C(R^5)_2)_3C(0)$。

[0400] 在一些实施例中,q为1且L^5为$CH_2CH_2CH_2C(0)$。

[0401] 在一些实施例中,q为1且L^5为$(C(R^5)_2)_4$。

[0402] 在一些实施例中,q为1且L^5为$CH_2CH_2CH_2CH_2$。

[0403] 在一些实施例中,q为1且L^5为$(C(R^5)_2)_40$。

[0404] 在一些实施例中,q为1且L^5为$CH_2CH_2CH_2CH_20$。

[0405] 在一些实施例中,q为1且L^5为$(C(R^5)_2)_4S$。

[0406] 在一些实施例中,q为1且L^5为$CH_2CH_2CH_2CH_2S$。

[0407] 在一些实施例中,q为1且L^5为$(C(R^5)_2)_4S(0)$。

[0408] 在一些实施例中,q为1且L^5为$CH_2CH_2CH_2CH_2S(0)$。

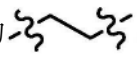
[0409] 在一些实施例中,q为1且L^5为$(C(R^5)_2)_4S(0)_2$。

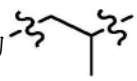
[0410] 在一些实施例中,q为1且L^5为$CH_2CH_2CH_2CH_2S(0)_2$。

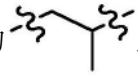
[0411] 在一些实施例中,q为1且L^5为$(C(R^5)_2)_4C(0)$。

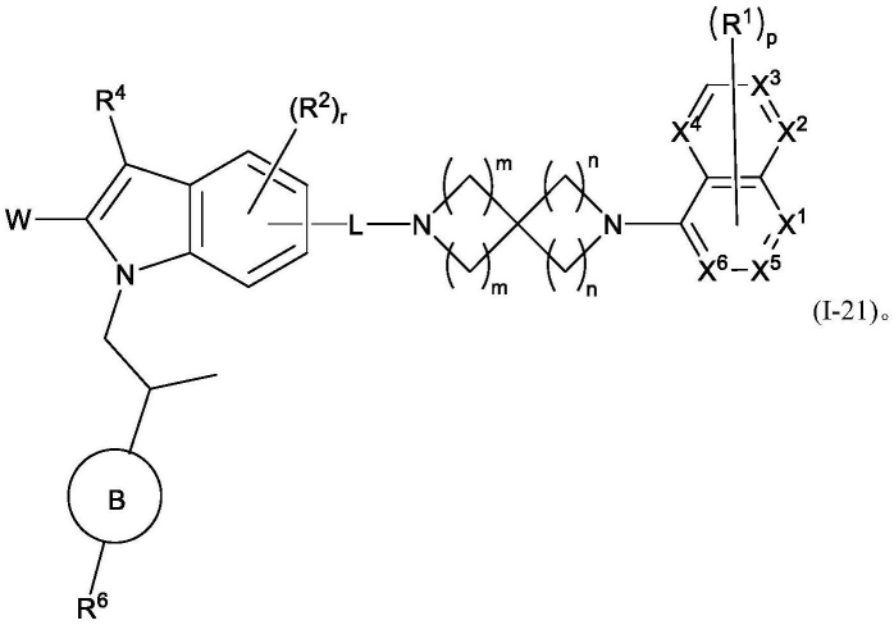
[0412] 在一些实施例中,q为1且L^5为$CH_2CH_2CH_2CH_2C(0)$。

[0413] 在一些实施例中,L^5为$-CH_2-$。

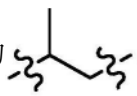
[0414] 在一些实施例中,L^5为。

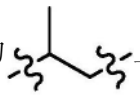
[0415] 在一些实施例中,L^5为。

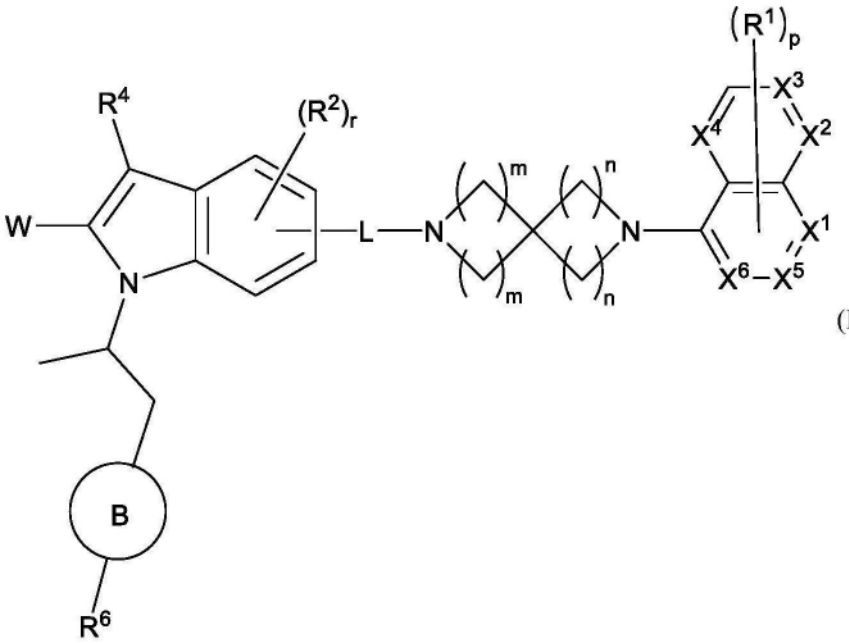
[0416] 在一些实施例中,L^5为且该化合物具有式I-21:



(I-21)。

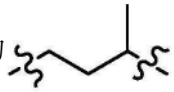
[0417] 在一些实施例中,L^5为。

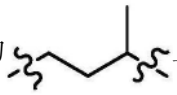
[0418] 在一些实施例中,L^5为且该化合物具有式I-22:

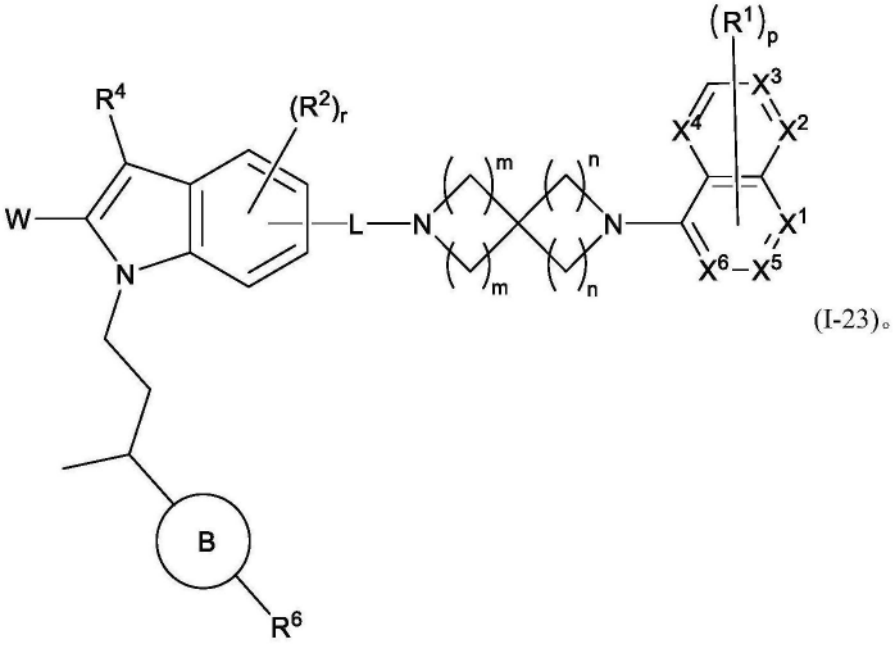


(I-22)。

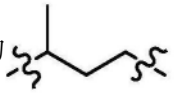
[0419] 在一些实施例中,L^5为。

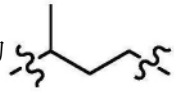
[0420] 在一些实施例中,L^5为。

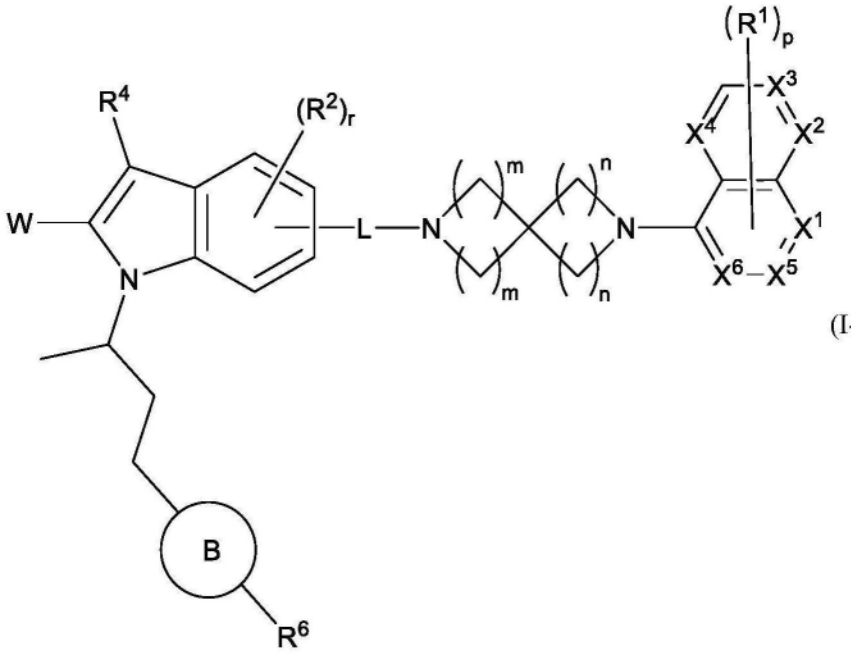
[0421] 在一些实施例中,L^5为且该化合物具有式I-23:



(I-23)。

[0422] 在一些实施例中,L^5为。

[0423] 在一些实施例中,L^5为且该化合物具有式I-24:



(I-24)。

[0424] 在一些实施例中,L^5为。

[0425] 在一些实施例中,环B为芳基、杂芳基、3至8员杂环或C_3-C_{14}环烷基,其中芳基、杂芳基、杂环或环烷基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、CN、NO_2、侧氧基、OH、NR^9R^{10}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基及杂环。

[0426] 在一些实施例中,环B为芳基,其中芳基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、CN、NO_2、侧氧基、OH、NR^9R^{10}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基及杂环。

[0427] 在一些实施例中,环B为苯基,其中苯基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、CN、NO_2、侧氧基、OH、NR^9R^{10}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基及杂环。

[0428] 在一些实施例中,环B为苯二基,其中苯二基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、CN、NO_2、侧氧基、OH、NR^9R^{10}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基及杂环。

[0429] 在一些实施例中,环B为苯二基-1,4,其中苯二基-1,4视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、CN、NO_2、侧氧基、OH、NR^9R^{10}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基及杂环。

[0430] 在一些实施例中,环B为苯二基-1,3,其中苯二基-1,3视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、CN、NO_2、侧氧基、OH、NR^9R^{10}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基及杂环。

[0431] 在一些实施例中,环B为苯二基-1,2,其中苯二基-1,2视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、CN、NO_2、侧氧基、OH、NR^9R^{10}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基及杂环。

[0432] 在一些实施例中,环B为苯基。

[0433] 在一些实施例中,环B为苯二基。

[0434] 在一些实施例中,环B为苯二基-1,4。

[0435] 在一些实施例中,环B为苯二基-1,3。

[0436] 在一些实施例中,环B为苯二基-1,2。

[0437] 在一些实施例中,环B为杂芳基,其中杂芳基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、CN、NO_2、侧氧基、OH、NR^9R^{10}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基及杂环。

[0438] 在一些实施例中,环B为杂芳基。

[0439] 在一些实施例中,环B为单环5员杂芳基。

[0440] 在一些实施例中,环B为单环5员杂芳基,其含有一个N作为环杂原子,剩余环原子为C。

[0441] 在一些实施例中,环B为单环5员杂芳基,其含有两个N作为环杂原子,剩余环原子为C。

[0442] 在一些实施例中,环B为单环5员杂芳基,其含有一个N及一个O作为环杂原子,剩余环原子为C。

[0443] 在一些实施例中,环B为单环5员杂芳基,其含有一个O作为环杂原子,剩余环原子为C。

[0444] 在一些实施例中,环B为单环5员杂芳基,其含有一个S作为环杂原子,剩余环原子为C。

[0445] 在一些实施例中,环B为单环6员杂芳基。

[0446] 在一些实施例中,环B为单环6员杂芳基,其含有一个N作为环杂原子,剩余环原子为C。

[0447] 在一些实施例中,环B为单环6员杂芳基,其含有两个N作为环杂原子,剩余环原子为C。

[0448] 在一些实施例中,环B为单环6员杂芳基,其含有三个N作为环杂原子,剩余环原子为C。

[0449] 在一些实施例中,环B为双环9员杂芳基。

[0450] 在一些实施例中,环B为双环9员杂芳基,其含有一个N作为环杂原子,剩余环原子为C。

[0451] 在一些实施例中,环B为双环9员杂芳基,其含有两个N作为环杂原子,剩余环原子为C。

[0452] 在一些实施例中,环B为双环9员杂芳基,其含有三个N作为环杂原子,剩余环原子为C。

[0453] 在一些实施例中,环B为双环9员杂芳基,其含有一个O作为环杂原子,剩余环原子为C。

[0454] 在一些实施例中,环B为双环9员杂芳基,其含有一个S作为环杂原子,剩余环原子为C。

[0455] 在一些实施例中,环B为双环10员杂芳基。

[0456] 在一些实施例中,环B为双环10员杂芳基,其含有一个N作为环杂原子,剩余环原子为C。

[0457] 在一些实施例中,环B为双环10员杂芳基,其含有两个N作为环杂原子,剩余环原子为C。

[0458] 在一些实施例中,环B为双环10员杂芳基,其含有三个N作为环杂原子,剩余环原子为C。

[0459] 在一些实施例中,环B为3至8员杂环,其中杂环视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、CN、NO_2、侧氧基、OH、NR^9R^{10}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基及杂环。

[0460] 在一些实施例中,环B为3至8员杂环。

[0461] 在一些实施例中,环B为3员杂环。

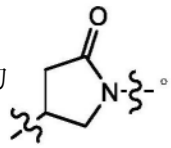
[0462] 在一些实施例中,环B为3员杂环,其含有一个N作为环杂原子,剩余环原子为C。

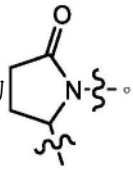
[0463] 在一些实施例中,环B为4员杂环。

[0464] 在一些实施例中,环B为4员杂环,其含有一个N作为环杂原子,剩余环原子为C。

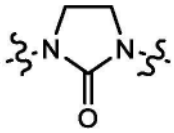
[0465] 在一些实施例中,环B为5员杂环。

[0466] 在一些实施例中,环B为5员杂环,其含有一个N作为环杂原子,剩余环原子为C。

[0467] 在一些实施例中,环B为。

[0468] 在一些实施例中,环B为。

[0469] 在一些实施例中,环B为5员杂环,其含有两个N作为环杂原子,剩余环原子为C。

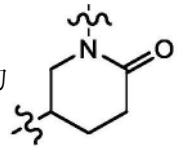
[0470] 在一些实施例中,环B为。

[0471] 在一些实施例中,环B为5员杂环,其含有一个O作为环杂原子,剩余环原子为C。

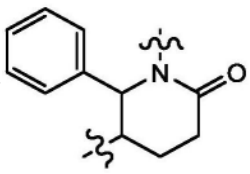
[0472] 在一些实施例中,环B为5员杂环,其含有一个S作为环杂原子,剩余环原子为C。

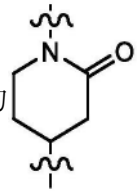
[0473] 在一些实施例中,环B为6员杂环。

[0474] 在一些实施例中,环B为6员杂环,其含有一个N作为环杂原子,剩余环原子为C。

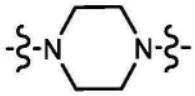
[0475] 在一些实施例中,环B为。

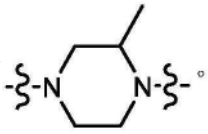
[0476] 在一些实施例中,环B为6员杂环,其含有一个N作为环杂原子,剩余环原子为经芳基取代的C。

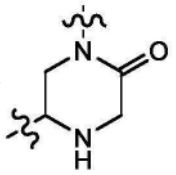
[0477] 在一些实施例中,环B为。

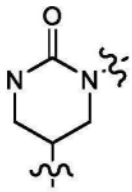
[0478] 在一些实施例中,环B为。

[0479] 在一些实施例中,环B为6员杂环,其含有两个N作为环杂原子,剩余环原子为C。

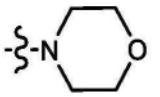
[0480] 在一些实施例中,环B为。

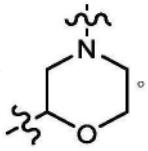
[0481] 在一些实施例中,环B为。

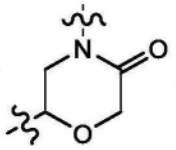
[0482] 在一些实施例中,环B为。

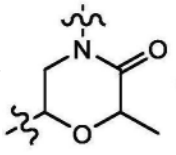
[0483] 在一些实施例中,环B为。

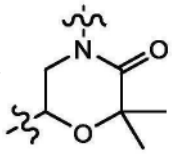
[0484] 在一些实施例中,环B为6员杂环,其含有一个N及一个O作为环杂原子,剩余环原子为C。

[0485] 在一些实施例中,环B为。

[0486] 在一些实施例中,环B为。

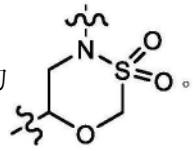
[0487] 在一些实施例中,环B为。

[0488] 在一些实施例中,环B为。

[0489] 在一些实施例中,环B为。

[0490] 在一些实施例中,环B为6员杂环,其含有一个N、一个S及一个O作为环杂原子,剩余

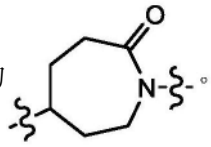
环原子为C。

[0491] 在一些实施例中,环B为。

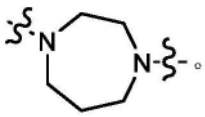
[0492] 在一些实施例中,环B为7员杂环。

[0493] 在一些实施例中,环B为单环7员杂环。

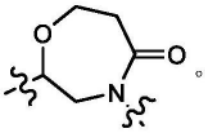
[0494] 在一些实施例中,环B为单环7员杂环,其含有一个N作为环杂原子,剩余环原子为C。

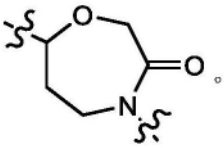
[0495] 在一些实施例中,环B为。

[0496] 在一些实施例中,环B为单环7员杂环,其含有两个N作为环杂原子,剩余环原子为C。

[0497] 在一些实施例中,环B为。

[0498] 在一些实施例中,环B为单环7员杂环,其含有一个N及一个O作为环杂原子,剩余环原子为C。

[0499] 在一些实施例中,环B为。

[0500] 在一些实施例中,环B为。

[0501] 在一些实施例中,环B为双环7员杂环。

[0502] 在一些实施例中,环B为双环7员杂环,其含有两个N作为环杂原子,剩余环原子为C。

[0503] 在一些实施例中,环B为。

[0504] 在一些实施例中,环B为C_3-C_{14}环烷基,其中环烷基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、CN、NO_2、侧氧基、OH、NR^9R^{10}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基及杂环。

[0505] 在一些实施例中,环B为单环环烷基。

[0506] 在一些实施例中,环B为稠合双环环烷基。

[0507] 在一些实施例中,环B为桥接双环环烷基。

[0508] 在一些实施例中,环B为螺双环环烷基。

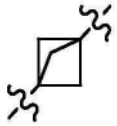
[0509] 在一些实施例中,环B为3员环烷基。

[0510] 在一些实施例中,环B为4员环烷基。

[0511] 在一些实施例中,环B为5员环烷基。

[0512] 在一些实施例中,环B为单环5员环烷基。

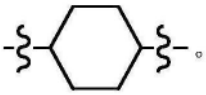
[0513] 在一些实施例中,环B为桥接双环5员环烷基。

[0514] 在一些实施例中,环B为。

[0515] 在一些实施例中,环B为。

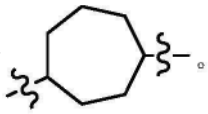
[0516] 在一些实施例中,环B为6员环烷基。

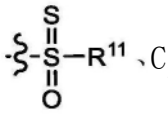
[0517] 在一些实施例中,环B为单环6员环烷基。

[0518] 在一些实施例中,环B为。

[0519] 在一些实施例中,环B为7员环烷基。

[0520] 在一些实施例中,环B为单环7员环烷基。

[0521] 在一些实施例中,环B为。

[0522] 在一些实施例中,R^6选自H、C_1-C_6烷基、-C(O)R^7、-NHC(O)R^7、S(O)$_s$$R^{11}$、-NHS(O)$_s$$R^{11}$、-NHS(O)$_2$$NR^9R^{10}$、、C_3-C_{10}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷二基C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷二基杂环基、C_1-C_6烷二基芳基及C_1-C_6烷二基杂芳基,其中烷基、环烷基、芳基或杂芳基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、CN、NO_2、侧氧基、OH、NR^9R^{10}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、环烷基、杂环、芳基及杂芳基。

[0523] 在一些实施例中,R^6为H。

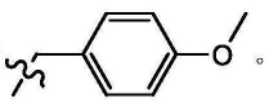
[0524] 在一些实施例中,R^6为C_1-C_6烷基,其中烷基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、OH、CN、NR^9R^{10}、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基。

[0525] 在一些实施例中,R^6为C_1-C_6烷基。

[0526] 在一些实施例中,R^6为CH_3。

[0527] 在一些实施例中,R^6为C_1-C_6烷二基芳基,其视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、CN、NO_2、侧氧基、OH、NR^9R^{10}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、环烷基、杂环、芳基及杂芳基。

[0528] 在一些实施例中,R^6为视情况经一个C_1-C_6烷氧基取代的C_1-C_6烷二基芳基。

[0529] 在一些实施例中,R^6为。

[0530] 在一些实施例中,R^6为C_2H_5。

[0531] 在一些实施例中,R^6为丙基。

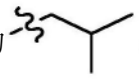
[0532] 在一些实施例中,R^6为正丙基。

[0533] 在一些实施例中,R^6为异丙基。

[0534] 在一些实施例中,R^6为丁基。

[0535] 在一些实施例中,R^6为正丁基。

[0536] 在一些实施例中,R^6为异丁基。

[0537] 在一些实施例中,R^6为。

[0538] 在一些实施例中,R^6为三级丁基。

[0539] 在一些实施例中,R^6为戊基。

[0540] 在一些实施例中,R^6为己基。

[0541] 在一些实施例中,R^6为-C(O)R^7。

[0542] 在一些实施例中,R^7选自R^8、OR^8、NR^9R^{10}。

[0543] 在一些实施例中,R^7为R^8。

[0544] 在一些实施例中,R^7为OR^8。

[0545] 在一些实施例中,R^7为NR^9R^{10}。

[0546] 在一些实施例中,R^8选自H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基,其中烷基、烯基、炔基或环烷基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、OH、CN、NO_2、NR^9R^{10}。

[0547] 在一些实施例中,R^8为H。

[0548] 在一些实施例中,R^8为C_1-C_6烷基,其中烷基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、OH、CN、NO_2、NR^9R^{10}。

[0549] 在一些实施例中,R^8为C_1-C_6烷基。

[0550] 在一些实施例中,R^8为-CH_3。在一些实施例中,R^8为-C_2H_5。在一些实施例中,R^8为-$CH_2CH_2CH_3$。在一些实施例中,R^8为-$CH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^8为-$CH_2CH_2CH_2CH_3$。在一些实施例中,R^8为-$CH_2CH(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^8为戊基。在一些实施例中,R^8为己基。

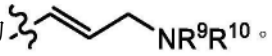
[0551] 在一些实施例中,R^8为C_2-C_6烯基,其中烯基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、OH、CN、NO_2、NR^9R^{10}。

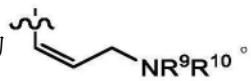
[0552] 在一些实施例中,R^8为C_2-C_6烯基。

[0553] 在一些实施例中,R^8为-CH=CH_2。

[0554] 在一些实施例中,R^8为-CH=CH-CH_3。

[0555] 在一些实施例中,R^8为-CH=CH-CH_2-NR^9R^{10}。

[0556] 在一些实施例中,R^8为。

[0557] 在一些实施例中,R^8为。

[0558] 在一些实施例中,R^8为C_2-C_6炔基,其中炔基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、OH、CN、NO_2、NR^9R^{10}。

[0559] 在一些实施例中,R^8为C_3-C_{10}环烷基,其中环烷基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、OH、CN、NO_2、NR^9R^{10}。

[0560] 在一些实施例中,R^6为-NHC(O)R^7。

[0561] 在一些实施例中,R^7选自R^8、OR^8、NR^9R^{10}

[0562] 在一些实施例中,R^7为NR^9R^{10}。

[0563] 在一些实施例中,R^7为NH_2。

[0564] 在一些实施例中,R^7为$NHCH_3$。

[0565] 在一些实施例中,R^7为R^8。

[0566] 在一些实施例中,R^8选自H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基,其中烷基、烯基、炔基或环烷基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、OH、CN、NO_2、NR^9R^{10}。

[0567] 在一些实施例中,R^8为H。

[0568] 在一些实施例中,R^8为C_1-C_6烷基,其中烷基视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、OH、CN、NO_2、NR^9R^{10}。

[0569] 在一些实施例中,R^8为C_1-C_6烷基。

[0570] 在一些实施例中,R^8为甲基。

[0571] 在一些实施例中,R^6为$S(O)_sR^{11}$。

[0572] 在一些实施例中,s选自0、1及2的整数。

[0573] 在一些实施例中,s为0。

[0574] 在一些实施例中,s为1。

[0575] 在一些实施例中,s为2。

[0576] 在一些实施例中,R^6为-SR^{11}。

[0577] 在一些实施例中,R^6为-$S(O)R^{11}$。

[0578] 在一些实施例中,R^6为-$S(O)_2R^{11}$。

[0579] 在一些实施例中,R^{11}选自C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^9R^{10}。

[0580] 在一些实施例中,R^{11}为C_1-C_6烷基。

[0581] 在一些实施例中,R^{11}为甲基。

[0582] 在一些实施例中,R^{11}为乙基。

[0583] 在一些实施例中,R^{11}为丙基。

[0584] 在一些实施例中,R^{11}为正丙基。

[0585] 在一些实施例中,R^{11}为异丙基。

[0586] 在一些实施例中,R^{11}为丁基。

[0587] 在一些实施例中,R^{11}为正丁基。

[0588] 在一些实施例中,R^{11}为异丁基。

[0589] 在一些实施例中,R^{11}为三级丁基。

[0590] 在一些实施例中,R^{11}为戊基。在一些实施例中,R^{11}为己基。

[0591] 在一些实施例中,R^{11}为C_3-C_{10}环烷基。

[0592] 在一些实施例中,R^{11}为单环C_3-C_{10}环烷基。

[0593] 在一些实施例中,R^{11}为环丙基。

[0594] 在一些实施例中,R^{11}为环丁基。

[0595] 在一些实施例中,R^{11}为环戊基。

[0596] 在一些实施例中,R^{11}为环己基。

[0597] 在一些实施例中,R^{11}为环庚基。

[0598] 在一些实施例中,R^{11}为双环C_5-C_{10}环烷基。

[0599] 在一些实施例中,R^{11}为双环稠合C_5-C_{10}环烷基。

[0600] 在一些实施例中,R^{11}为双环桥接C_5-C_{10}环烷基。

[0601] 在一些实施例中,R^{11}为双环螺C_5-C_{10}环烷基。

[0602] 在一些实施例中,R^{11}为C_1-C_6烷氧基。

[0603] 在一些实施例中,R^{11}为NR^9R^{10}。

[0604] 在一些实施例中,R^6为-$S(O)_2$-C_1-C_6烷基。

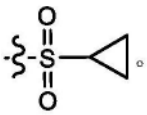
[0605] 在一些实施例中,R^6为-$S(O)_2CH_3$。

[0606] 在一些实施例中,R^6为-$S(O)_2CH_2CH_3$。

[0607] 在一些实施例中,R^6为-$S(O)_2(CH_2)_2CH_3$。

[0608] 在一些实施例中,R^6为-$S(O)_2(CH_2)_3CH_3$。

[0609] 在一些实施例中,R^6为-$S(O)_2CH(CH_3)_2$。

[0610] 在一些实施例中,R^6为。

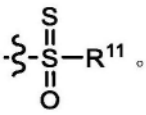
[0611] 在一些实施例中,R^6为-$NHS(O)_2R^{11}$。

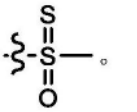
[0612] 在一些实施例中,R^6为-$NHS(O)_2CH_3$。

[0613] 在一些实施例中,R^6为-$NHS(O)_2CH_2CH_3$。

[0614] 在一些实施例中,R^6为-$NHS(O)_2NR^9R^{10}$。

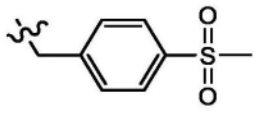
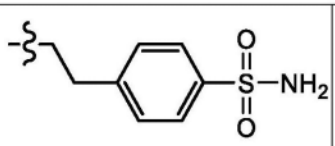
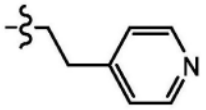
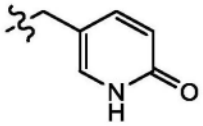
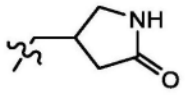
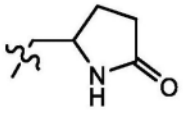
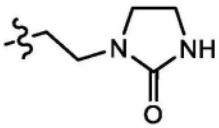
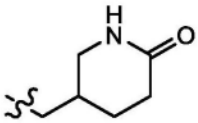
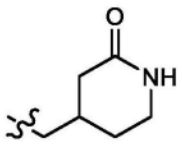
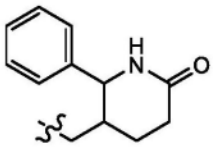
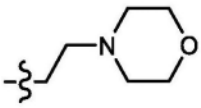
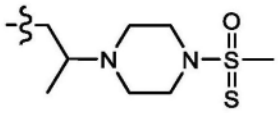
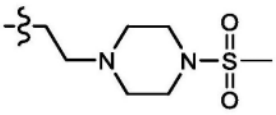
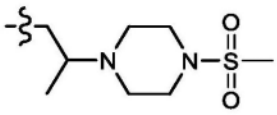
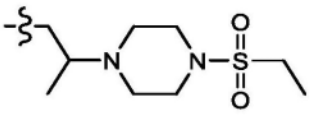
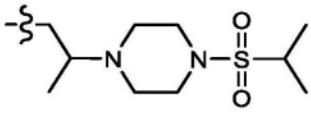
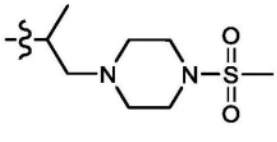
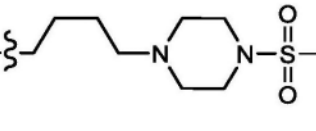
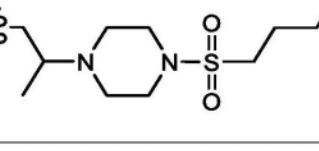
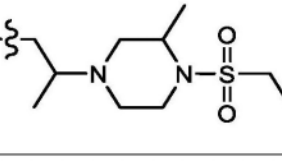
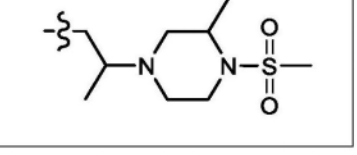
[0615] 在一些实施例中,R^6为-$NHS(O)_2NH_2$。

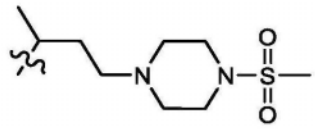
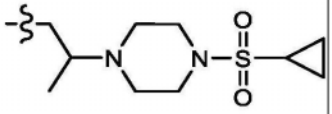
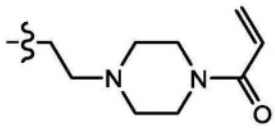
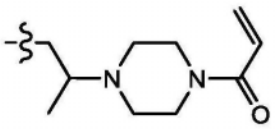
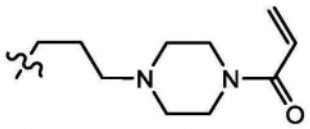
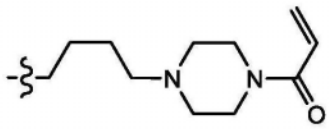
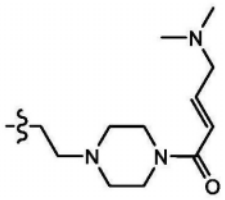
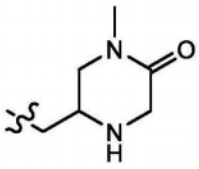
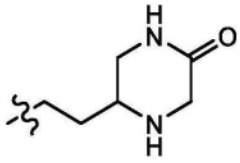
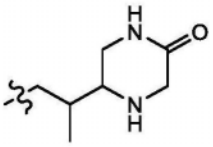
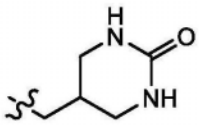
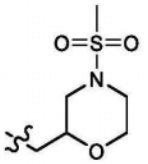
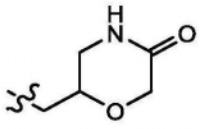
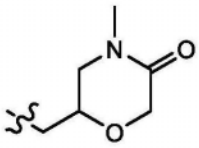
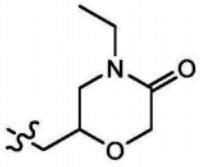
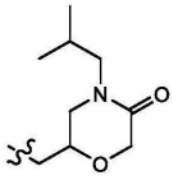
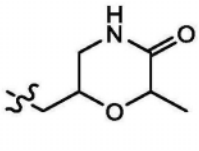
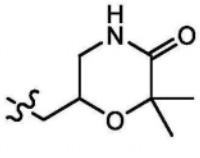
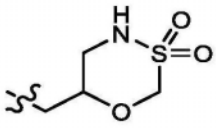
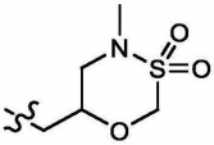
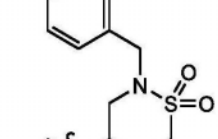
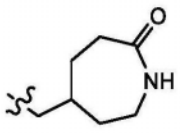
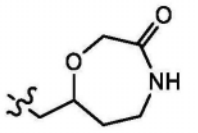
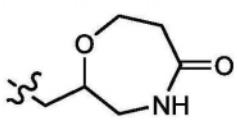
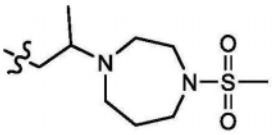
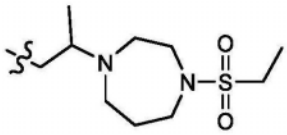
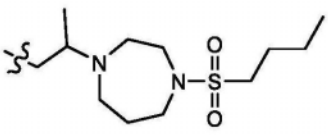
[0616] 在一些实施例中,R^6为。

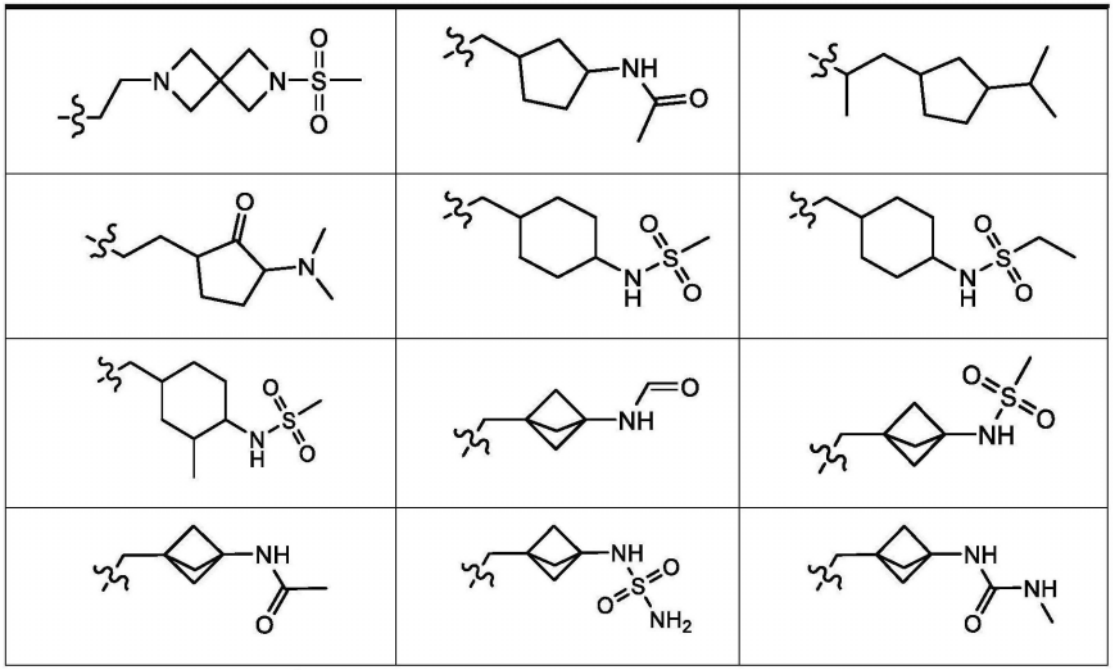
[0617] 在一些实施例中,R^6为。

[0618] 在一些实施例中,L^4选自表1。

表1.



[0619] 在一些实施例中,R^4选自H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷基-C_1-C_6烷氧基、C(O)R^7、芳基、杂芳基或杂环,其中该烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环视情况经一或多个独立地选自以下取代基取代:卤素、OH、NR^9R^{10}、C_1-C_6烷基及C_1-C_6烷氧基。

[0620] 在一些实施例中,R^4为H。

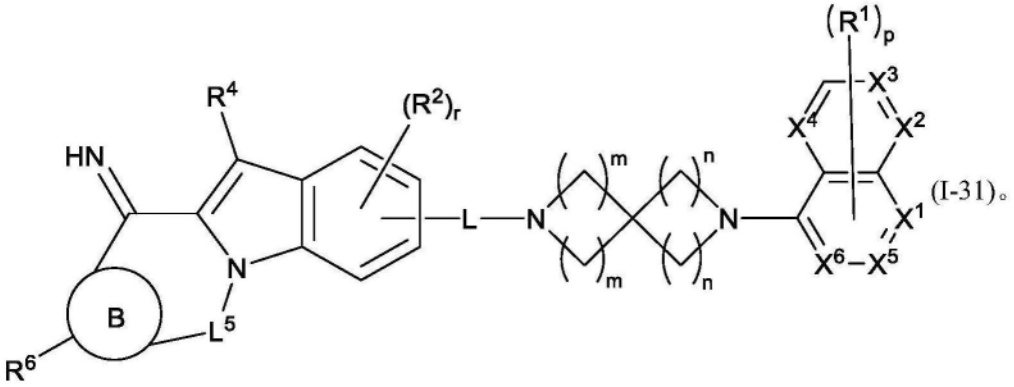
[0621] 在一些实施例中,R^4为C_1-C_6烷基。

[0622] 在一些实施例中,R^4为甲基。

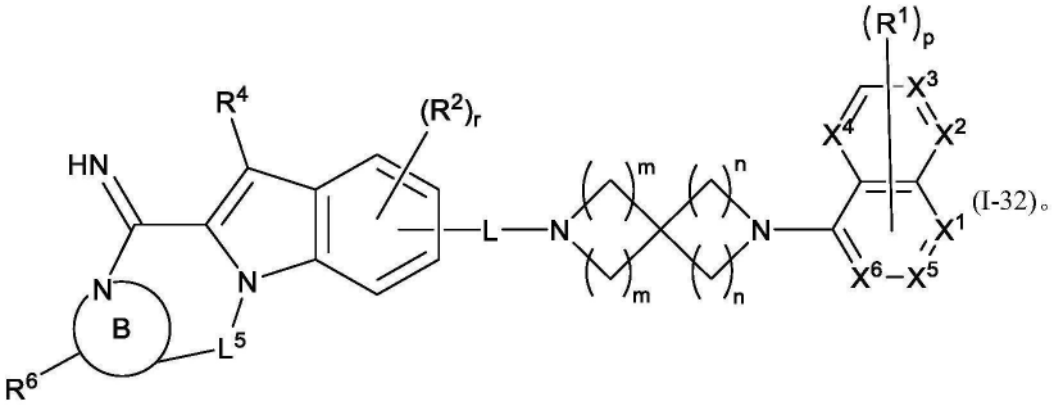
[0623] 在一些实施例中,W为-CN。

[0624] 在一些实施例中,W及环B连同其所连接的原子及任何中间原子一起形成5-10员杂环。

[0625] 在一些实施例中,该化合物具有式I-31:

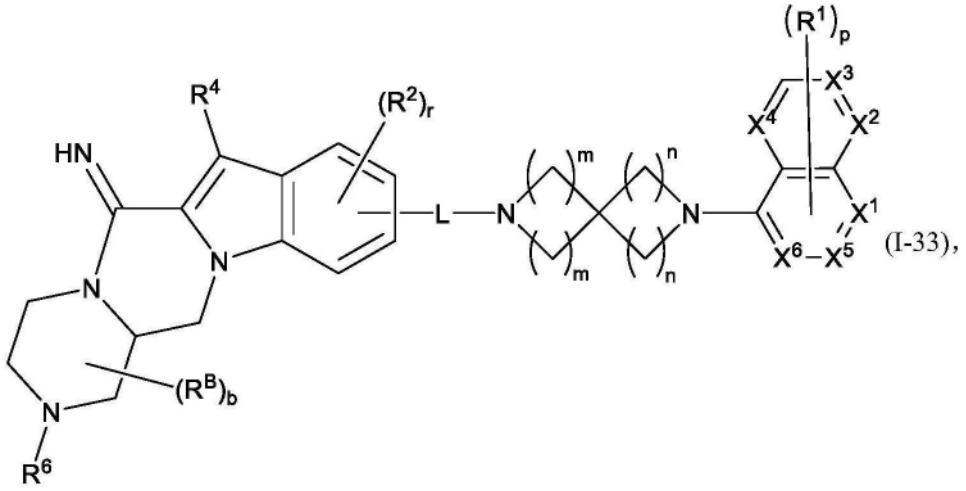


[0626] 在一些实施例中,该化合物具有式I-32:



(I-32)。

[0627] 在一些实施例中,该化合物具有式I-33:



(I-33),

其中R^B选自卤素、CN、NO_2、侧氧基、OH、NR^9R^{10}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基及杂环;b选自0、1、2、3、4的整数;且所有其他变量如本发明所定义。

[0628] 在一些实施例中,m及n各自为独立地选自1、2及3的整数。

[0629] 在一些实施例中,各m为1。

[0630] 在一些实施例中,各m为2。

[0631] 在一些实施例中,各m为3。

[0632] 在一些实施例中,各n为1。

[0633] 在一些实施例中,各n为2。

[0634] 在一些实施例中,各n为3。

[0635] 在一些实施例中,m及n的值选自表2。

表2

选项	m	n
1	1	1
2	1	2

3	1	3
4	2	1
5	2	2
6	2	3
7	3	1
8	3	2
9	3	3

[0636] 在一些实施例中,p选自0、1及2的整数。

[0637] 在一些实施例中,p为0。

[0638] 在一些实施例中,p为1。

[0639] 在一些实施例中,p为2。

[0640] 在一些实施例中,r选自0、1、2及3的整数。

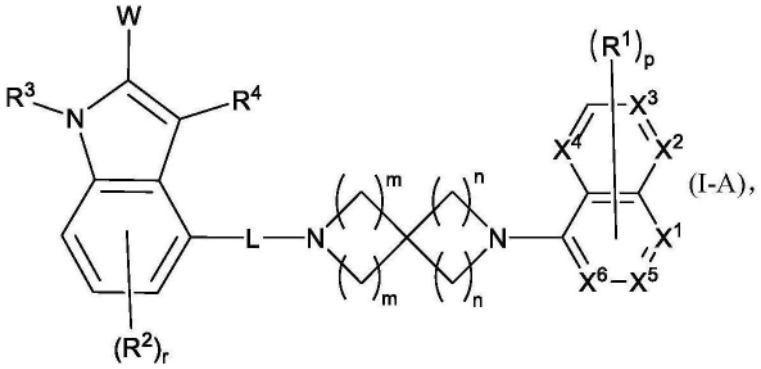
[0641] 在一些实施例中,r为0。

[0642] 在一些实施例中,r为1。

[0643] 在一些实施例中,r为2。

[0644] 在一些实施例中,r为3。

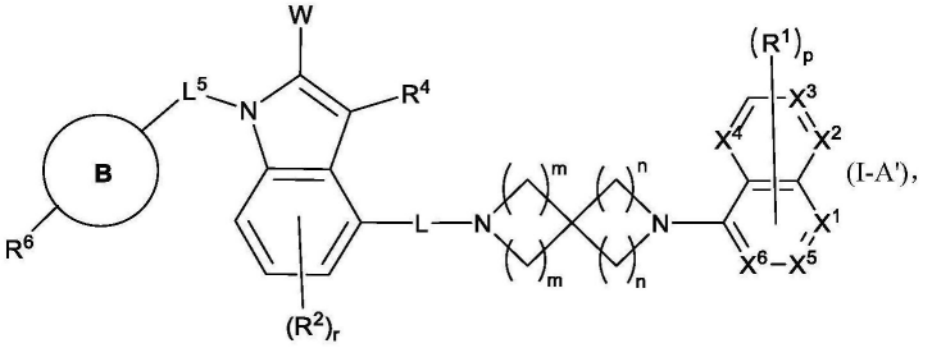
[0645] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-A):



(I-A),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

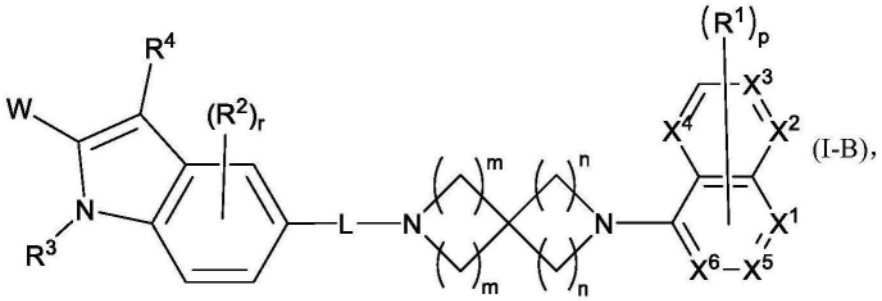
[0646] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-A'):



(I-A'),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

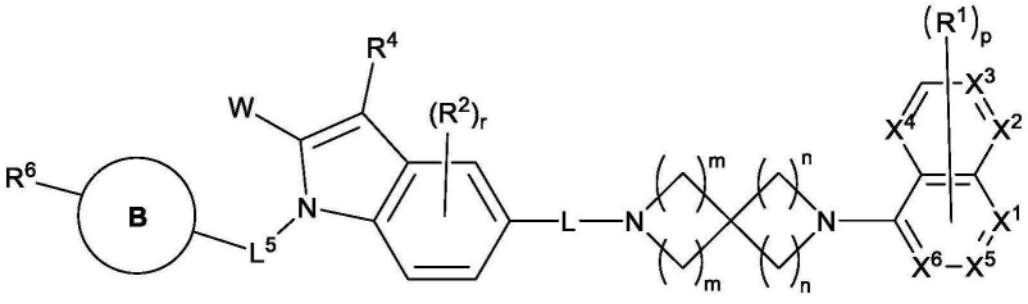
[0647] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B):



(I-B),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

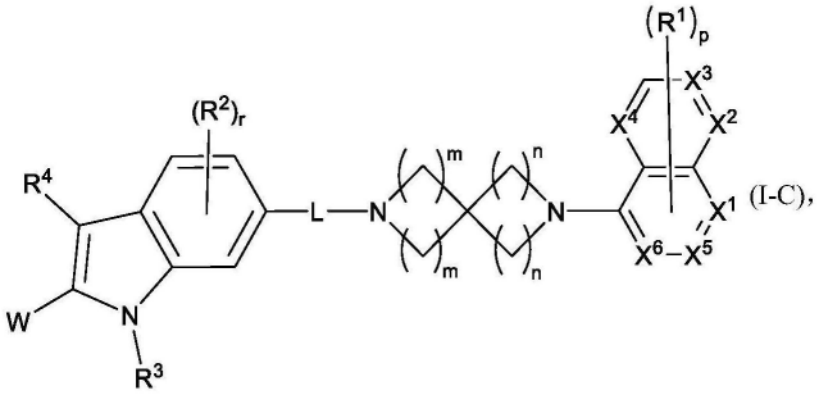
[0648] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B'):



(I-B'),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

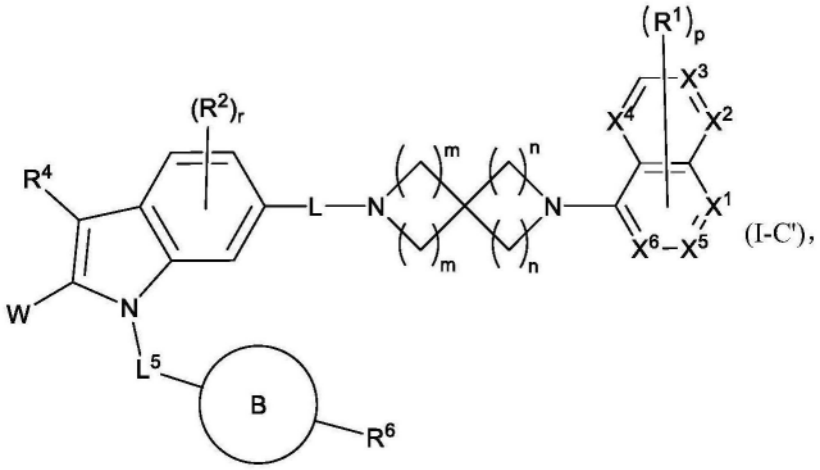
[0649] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-C):



(I-C),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

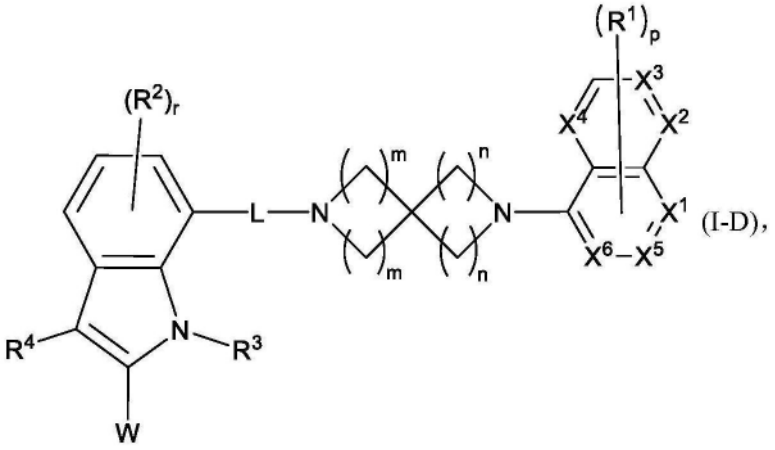
[0650] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-C'):



(I-C'),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

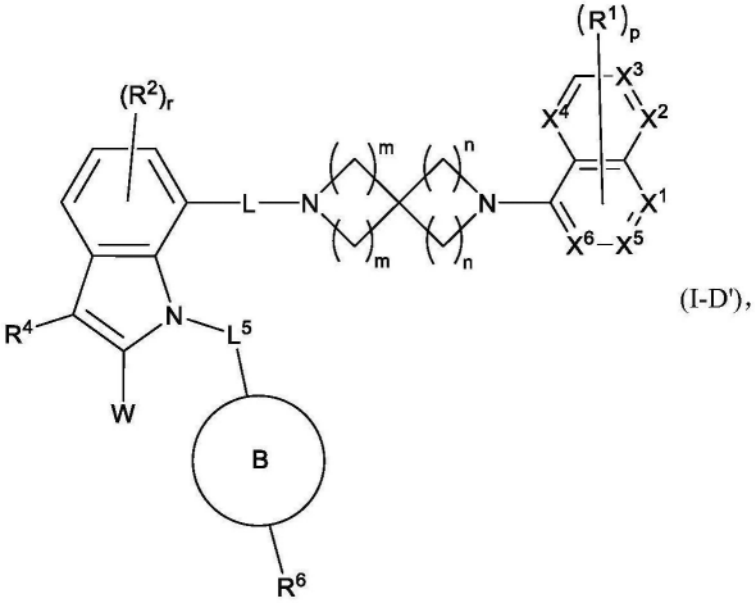
[0651] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-D):



(I-D),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

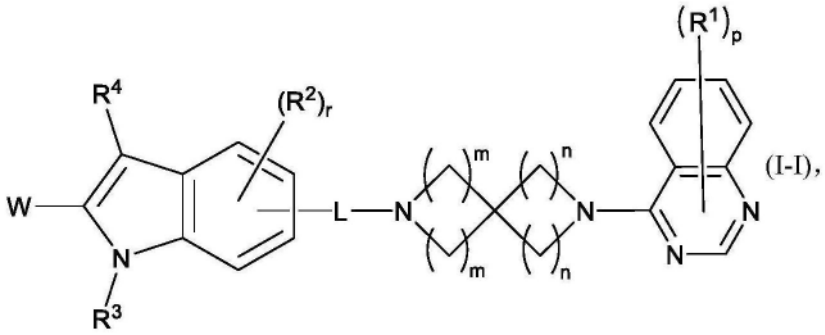
[0652] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-D'):



(I-D'),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

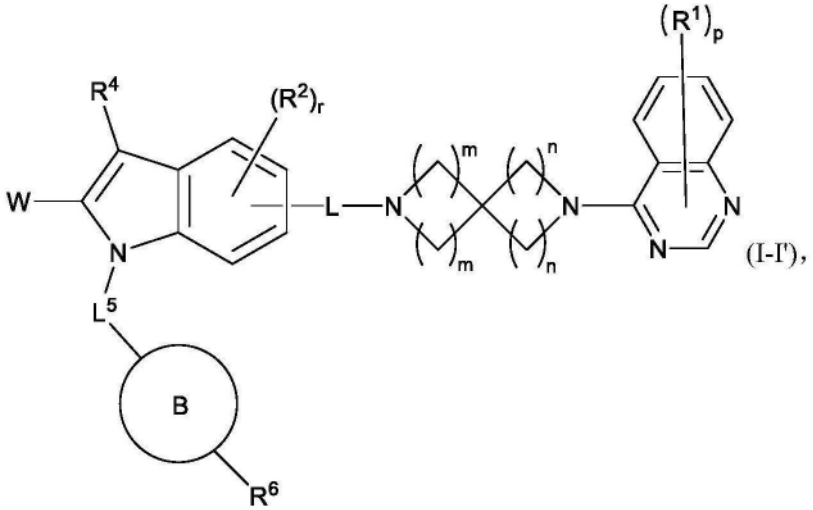
[0653] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-I):



(I-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

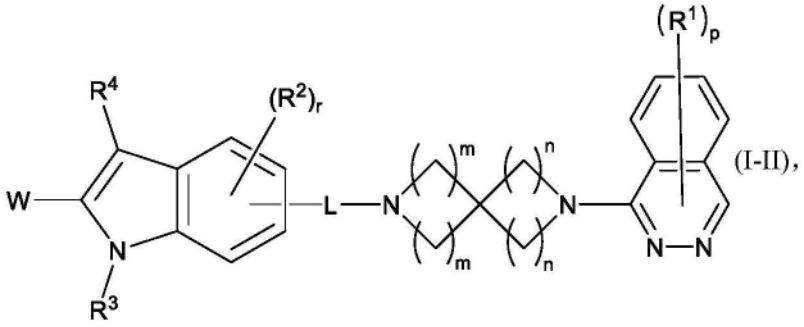
[0654] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-I'):



(I-I'),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

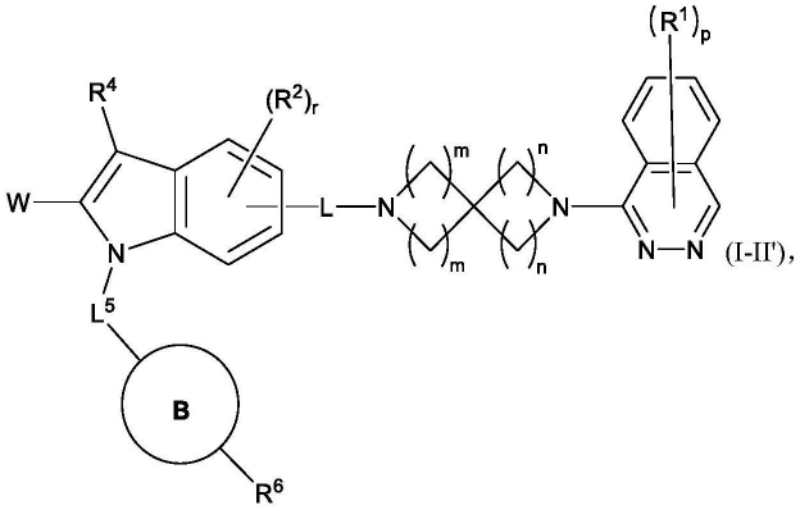
[0655] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-II):



(I-II),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

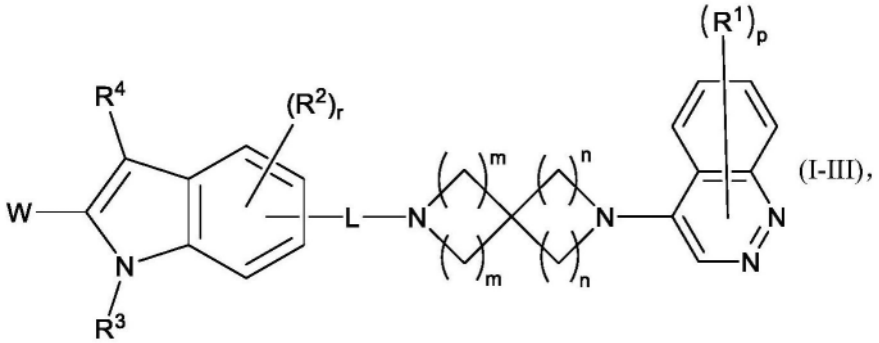
[0656] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-II'):



(I-II'),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

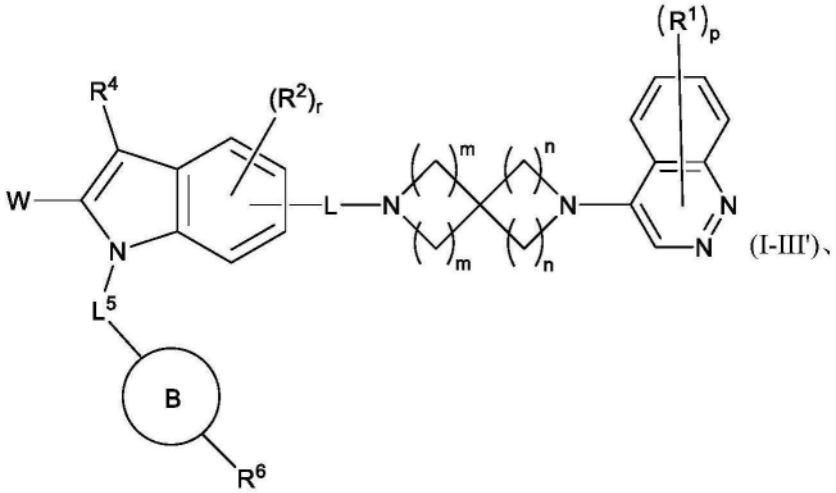
[0657] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-III):



(I-III),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

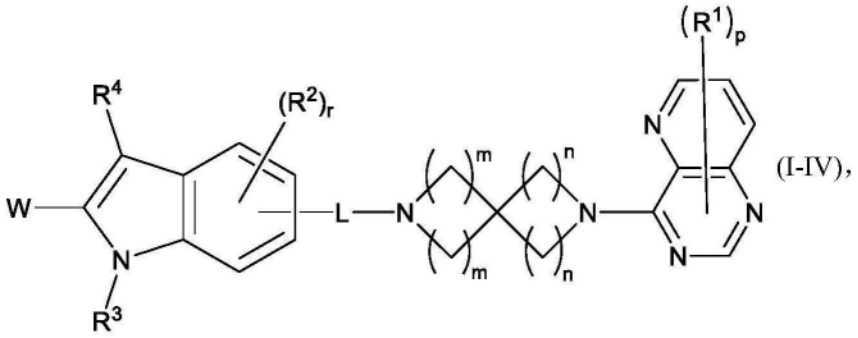
[0658] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-III'):



(I-III'),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

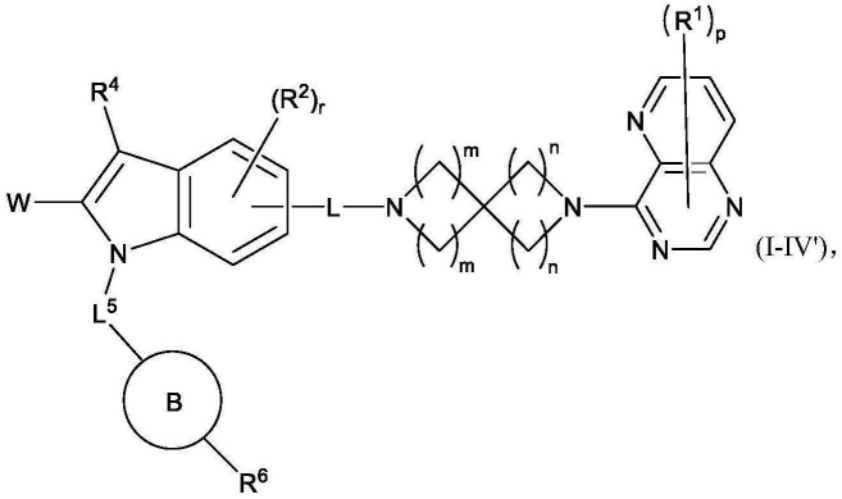
[0659] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-IV):



(I-IV),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

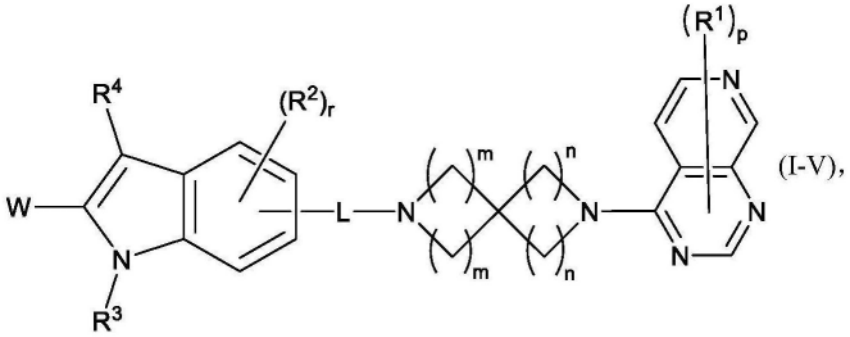
[0660] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-IV'):



(I-IV'),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

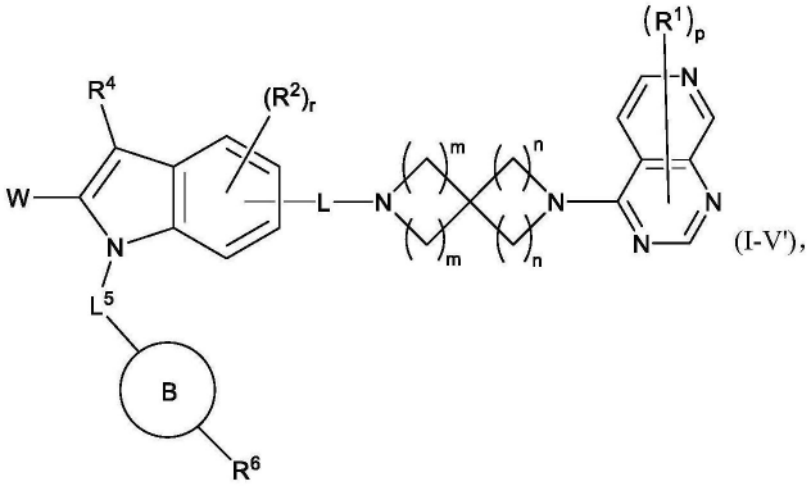
[0661] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-V):



(I-V),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

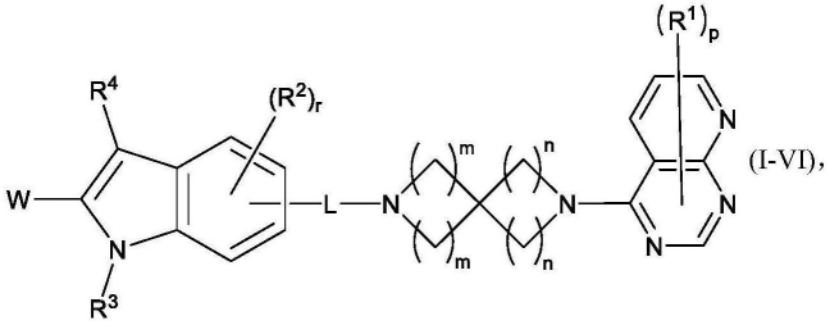
[0662] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-V'):



(I-V'),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

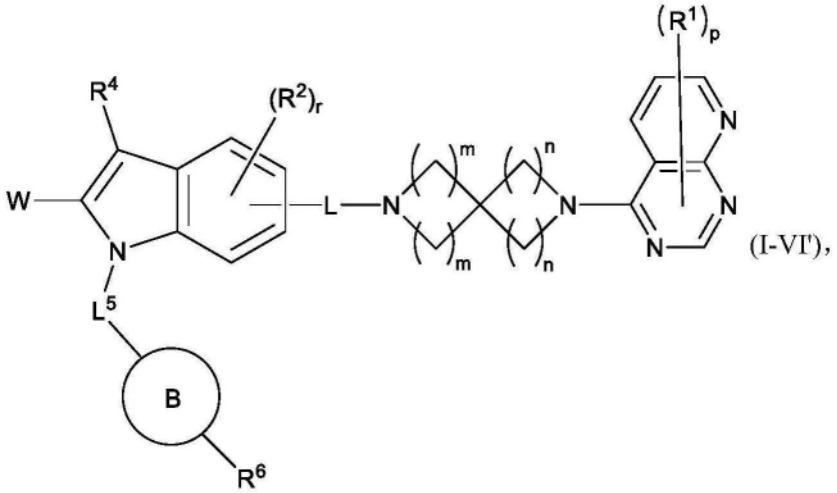
[0663] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-VI):



(I-VI),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

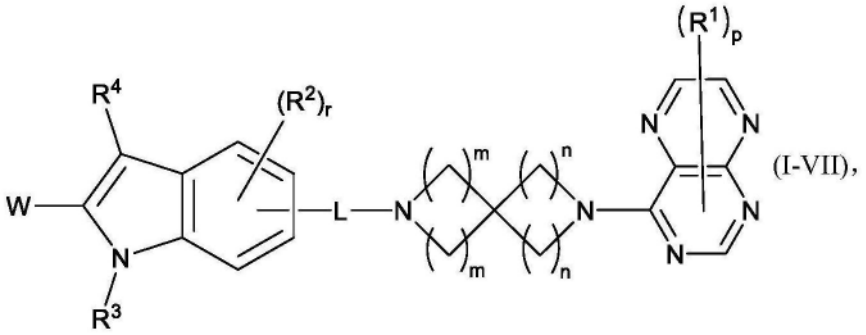
[0664] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-VI'):



(I-VI'),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

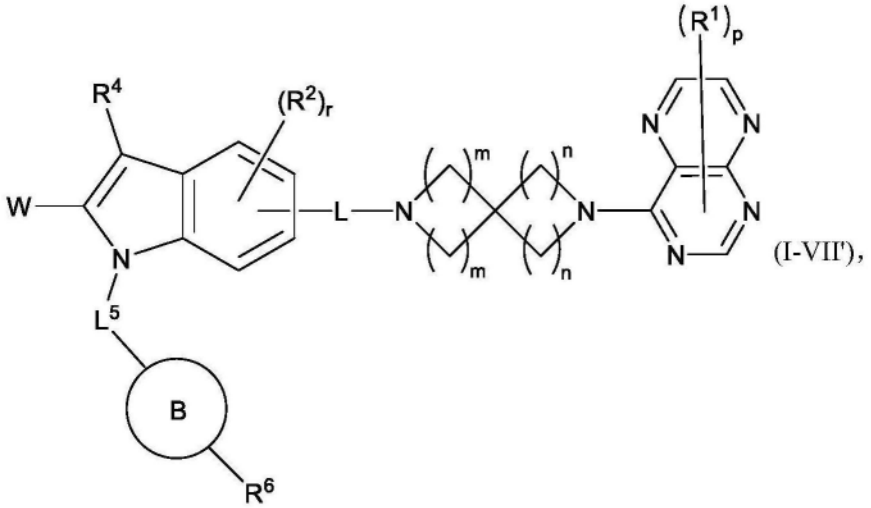
[0665] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-VII):



(I-VII),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

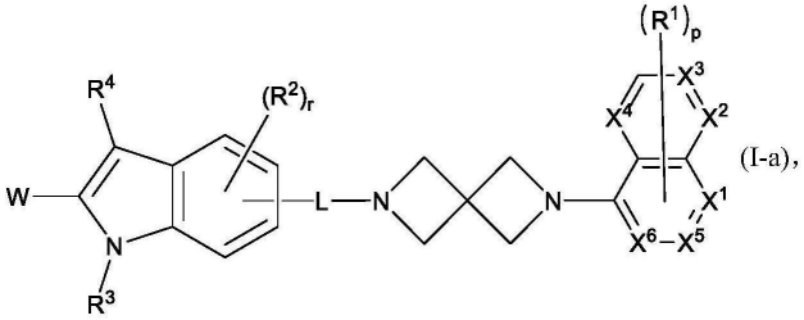
[0666] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-VII'):



(I-VII'),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

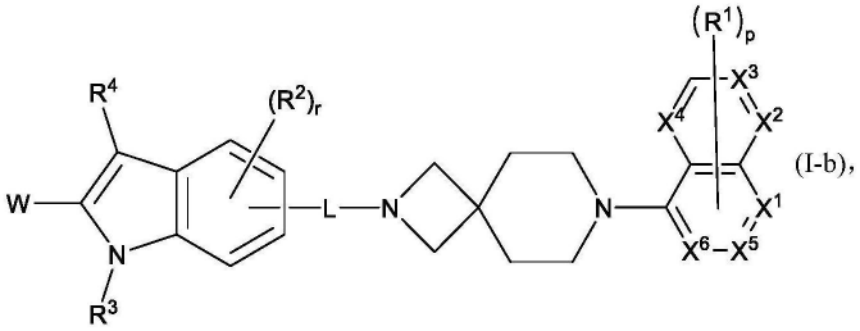
[0667] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-a):



(I-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

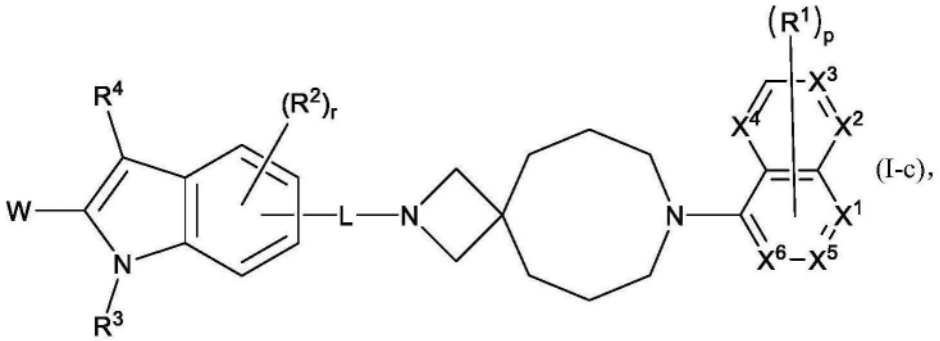
[0668] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-b):



(I-b),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

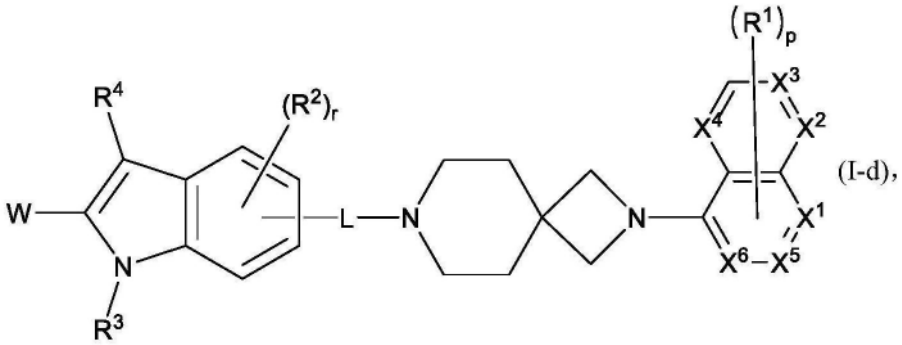
[0669] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-c):



(I-c),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

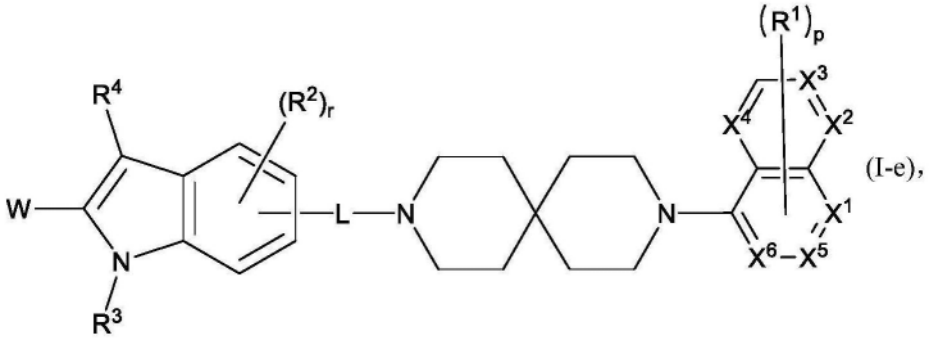
[0670] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-d):



(I-d),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

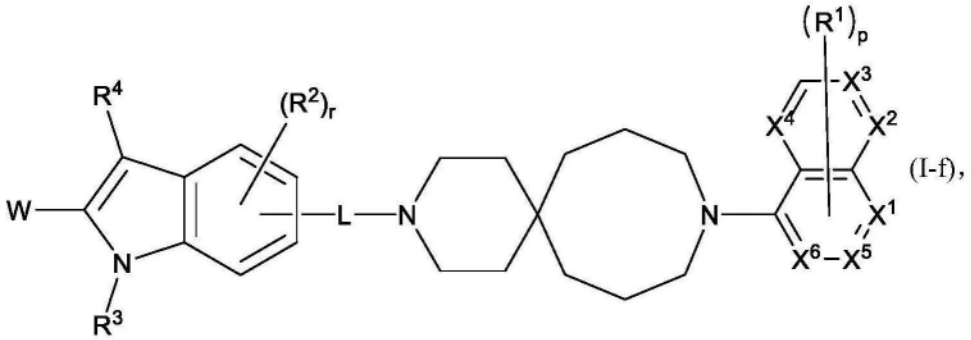
[0671] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-e):



(I-e),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

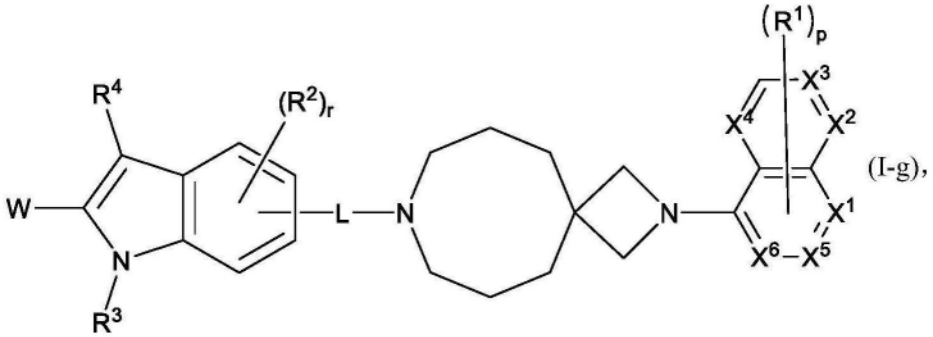
[0672] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-f):



(I-f),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

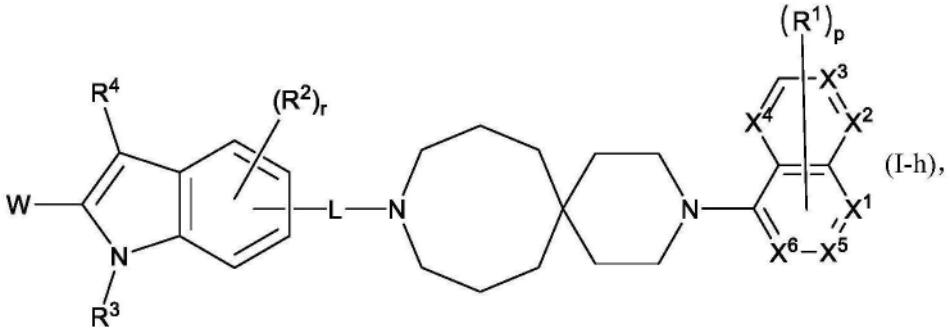
[0673] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-g):



(I-g),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

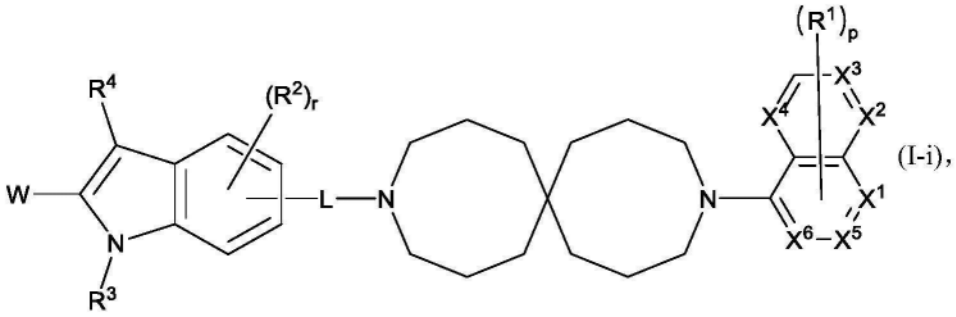
[0674] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-h):



(I-h),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

[0675] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-i):

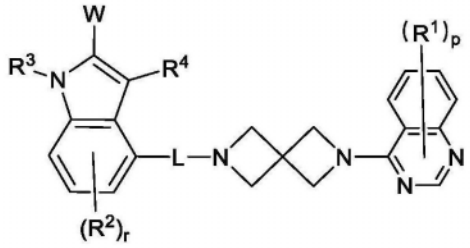
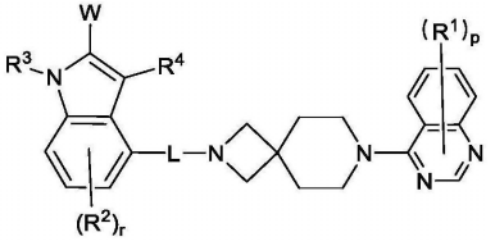
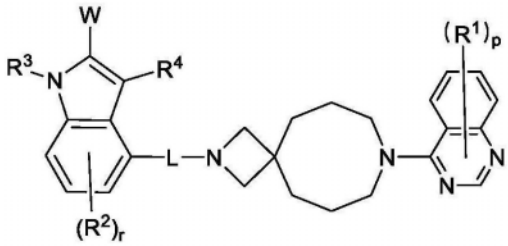
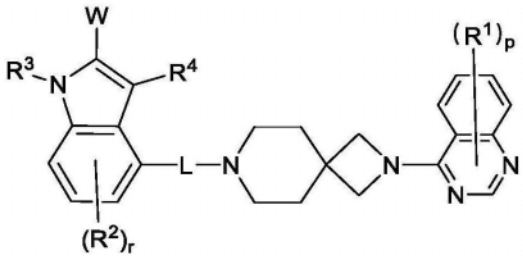
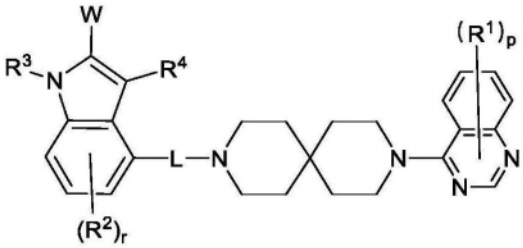
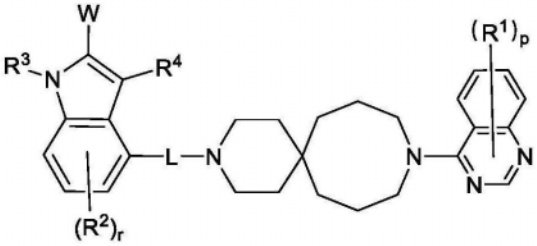


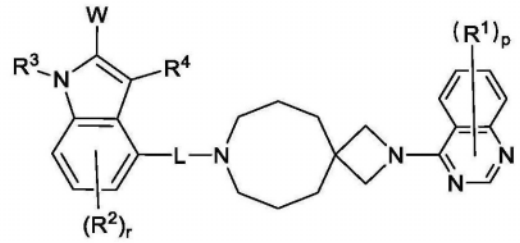
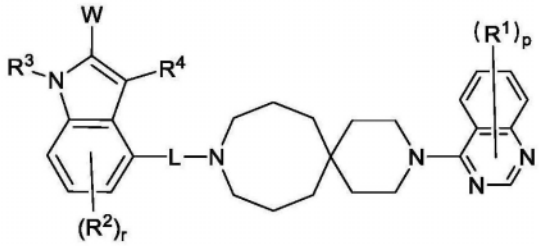
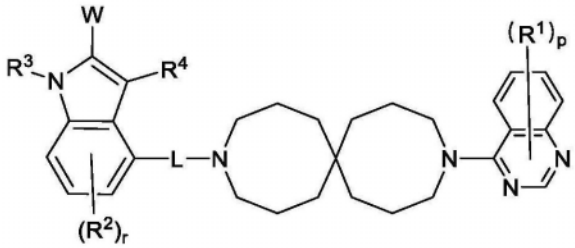
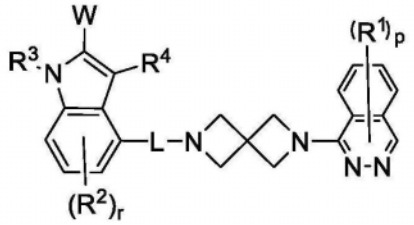
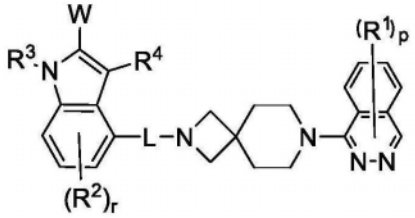
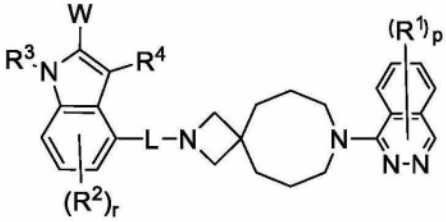
或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

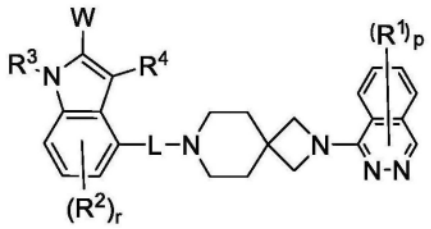
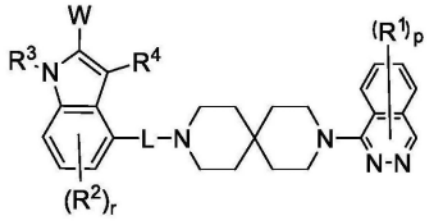
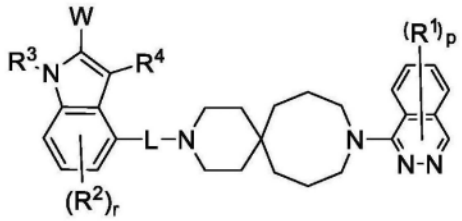
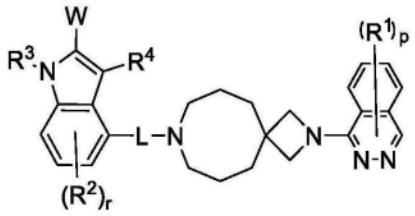
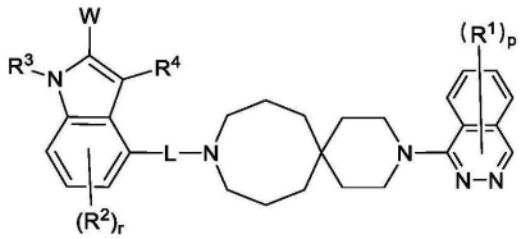
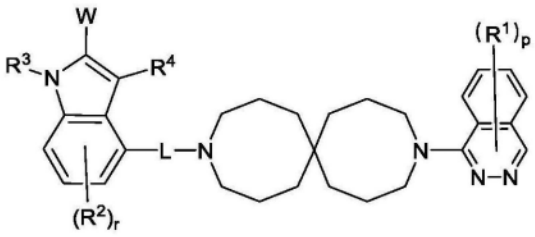
[0676] 在一些实施例中,该化合物选自表3或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或其互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

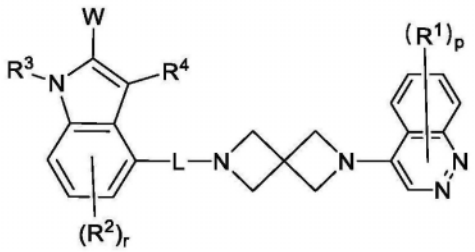
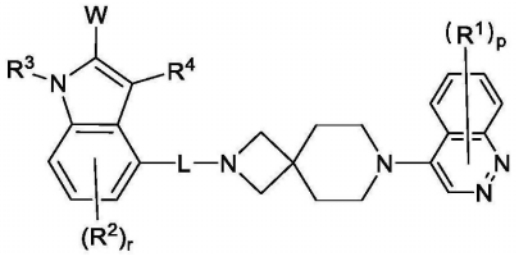
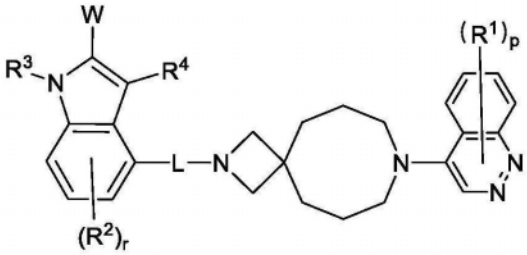
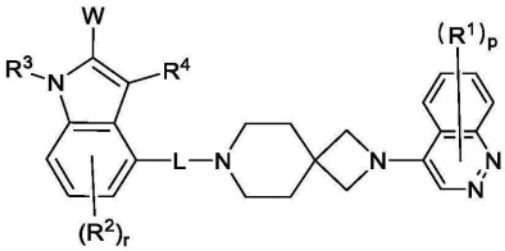
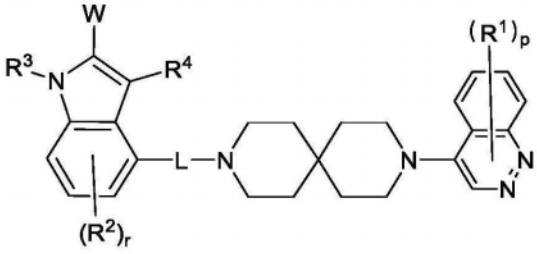
表3.

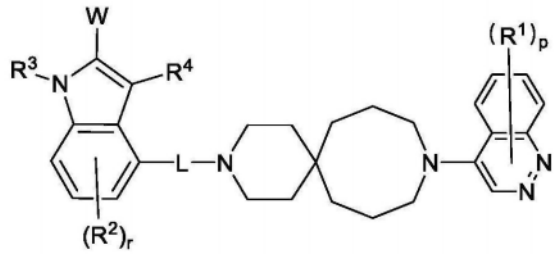
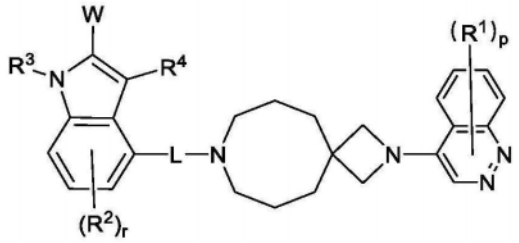
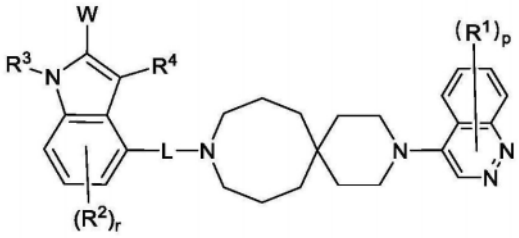
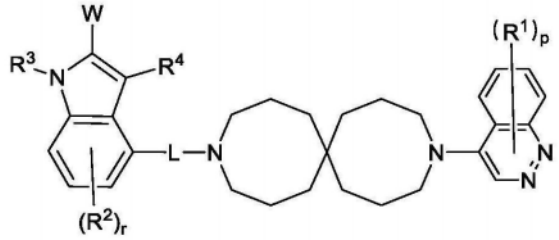
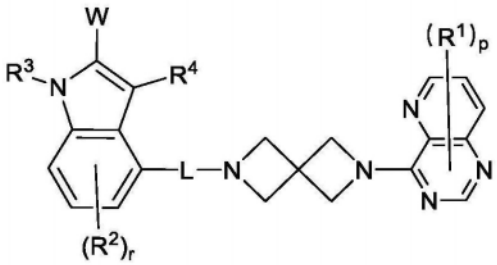
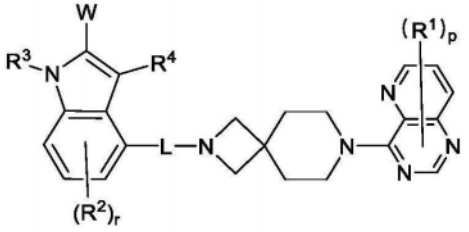
化合物编号	结构

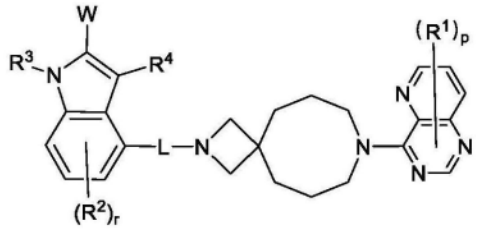
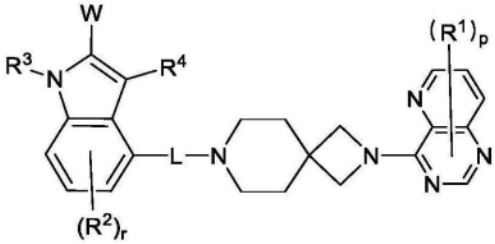
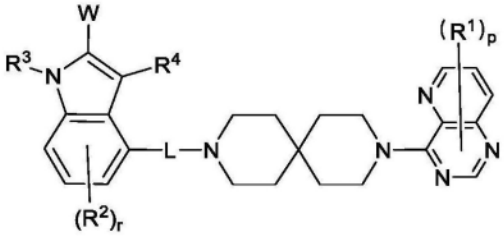
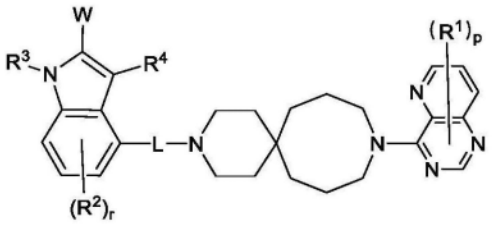
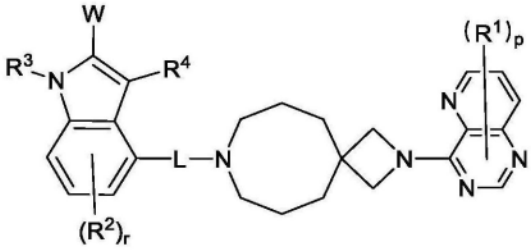
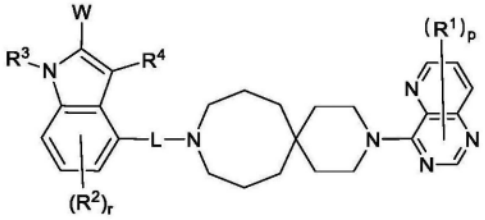
化合物编号	结构
I-A-I-a	
I-A-I-b	
I-A-I-c	
I-A-I-d	
I-A-I-e	
I-A-I-f	

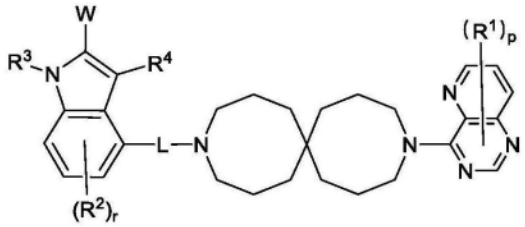
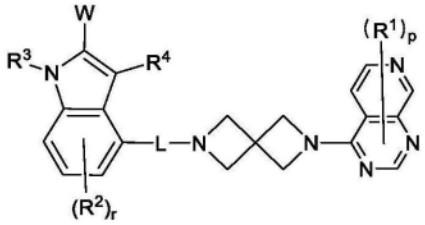
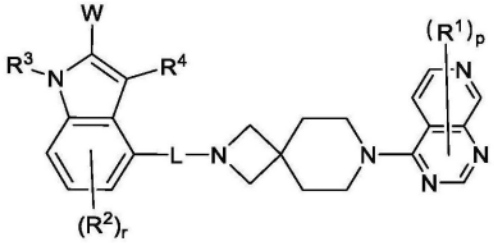
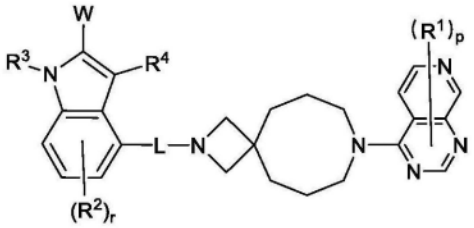
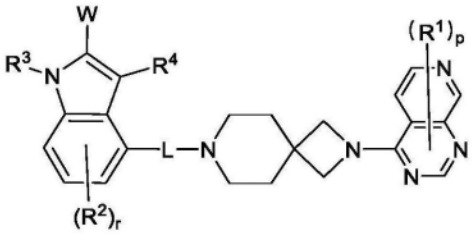
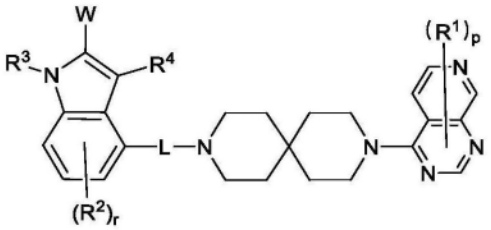
化合物编号	结构
I-A-I-g	
I-A-I-h	
I-A-I-i	
I-A-II-a	
I-A-II-b	
I-A-II-c	

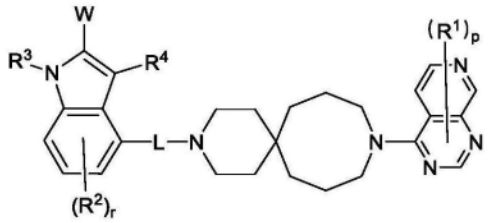
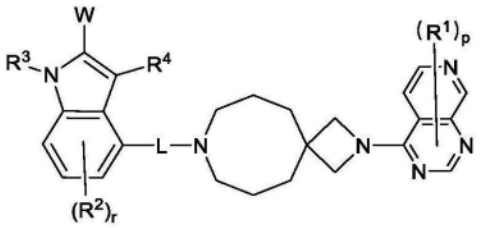
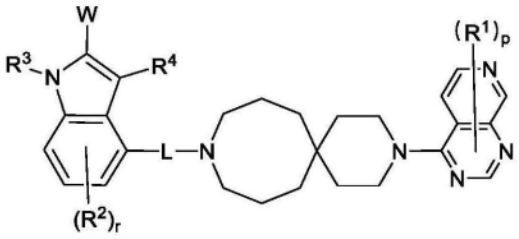
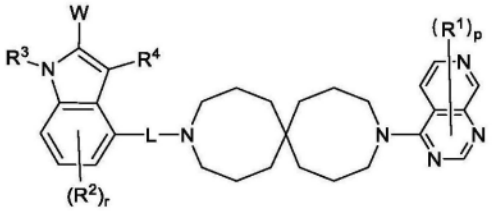
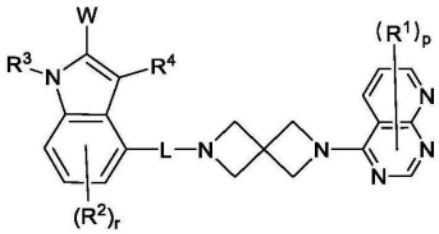
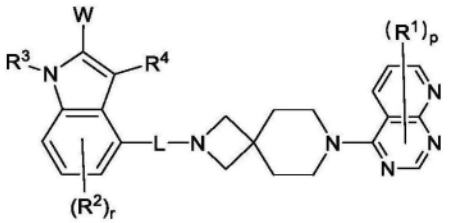
化合物编号	结构
I-A-II-d	
I-A-II-e	
I-A-II-f	
I-A-II-g	
I-A-II-h	
I-A-II-i	

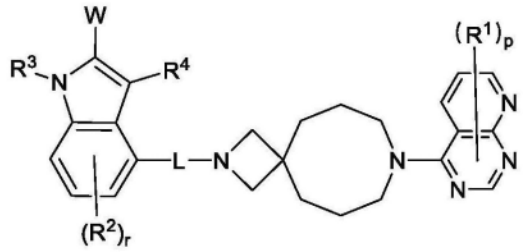
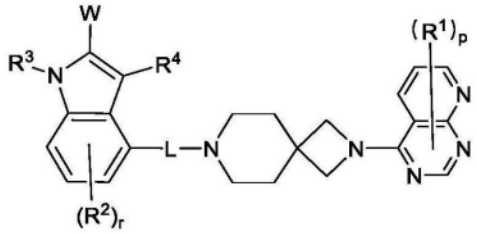
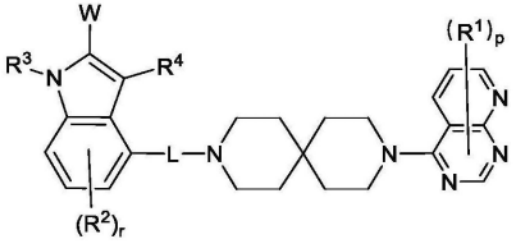
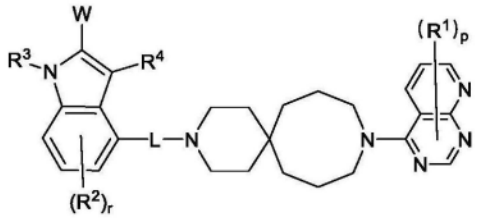
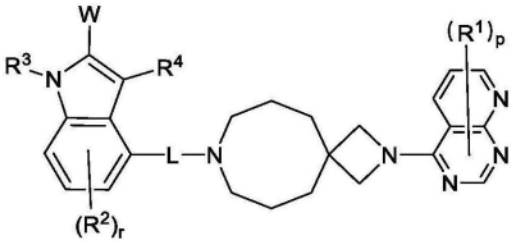
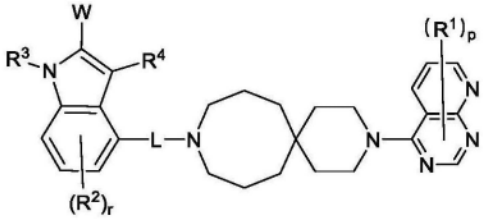
化合物编号	结构
I-A-III-a	
I-A-III-b	
I-A-III-c	
I-A-III-d	
I-A-III-e	

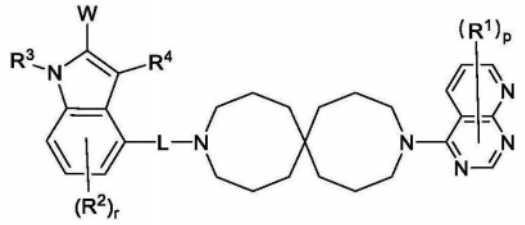
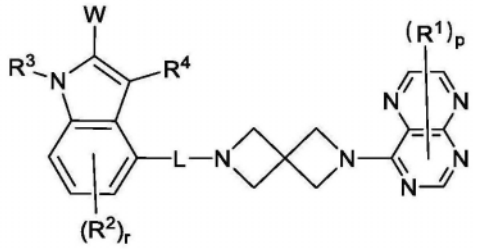
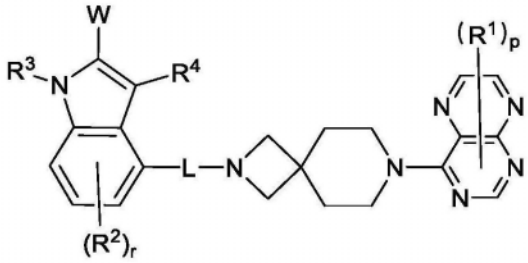
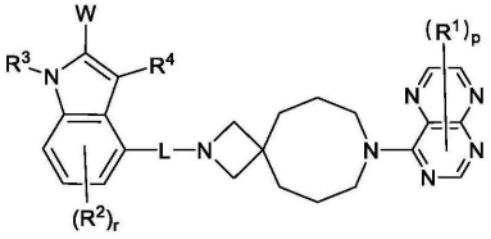
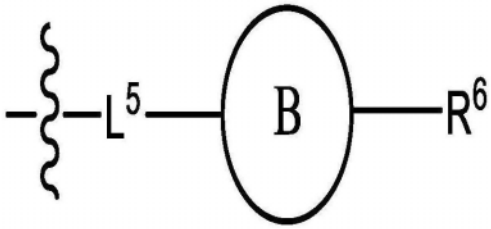
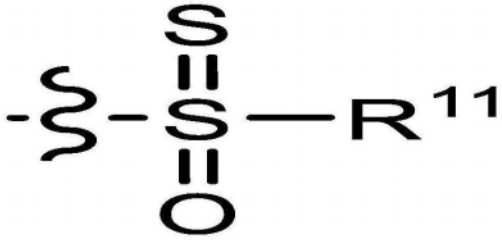
化合物编号	结构
I-A-III-f	
I-A-III-g	
I-A-III-h	
I-A-III-i	
I-A-IV-a	
I-A-IV-b	

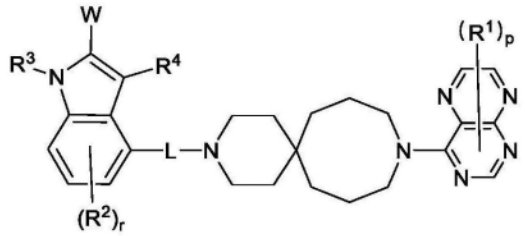
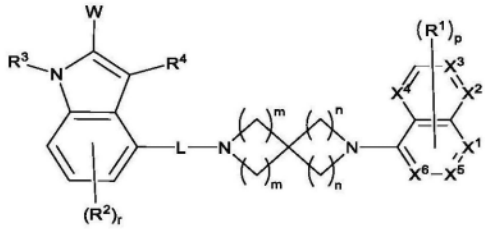
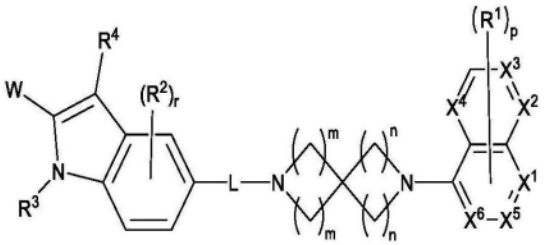
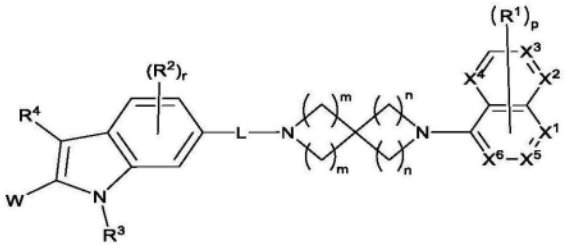
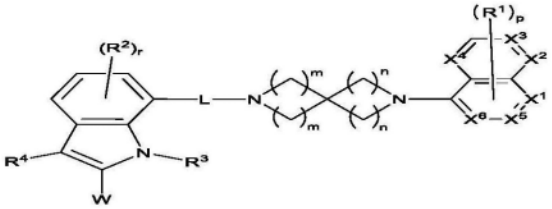
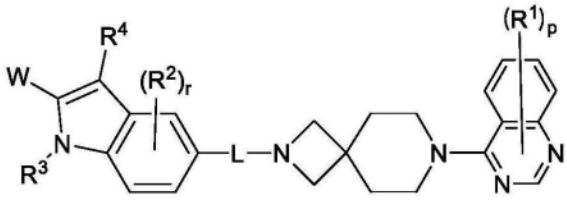
化合物编号	结构
I-A-IV-c	
I-A-IV-d	
I-A-IV-e	
I-A-IV-f	
I-A-IV-g	
I-A-IV-h	

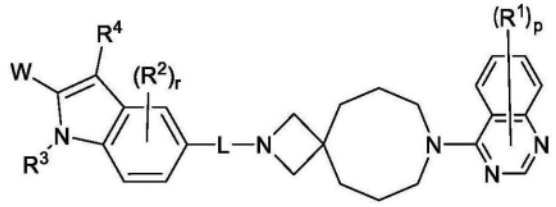
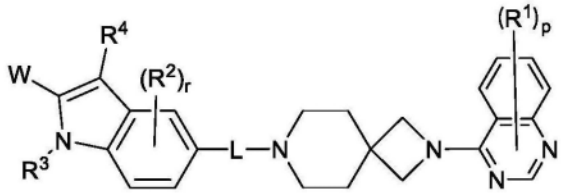
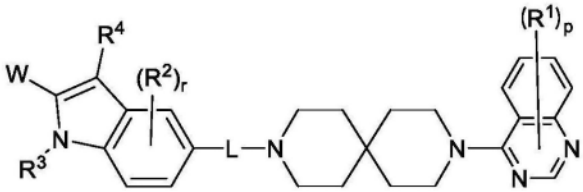
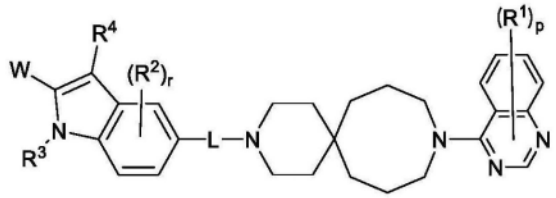
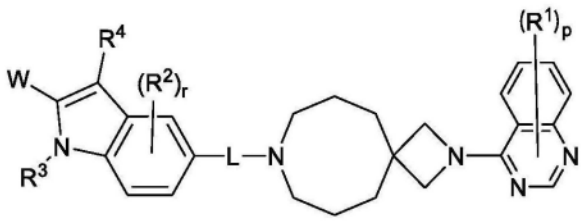
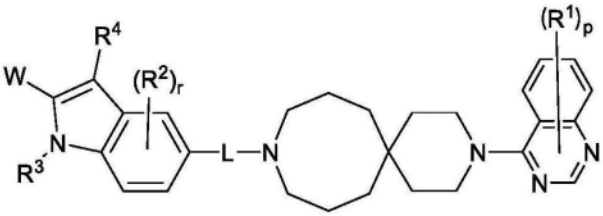
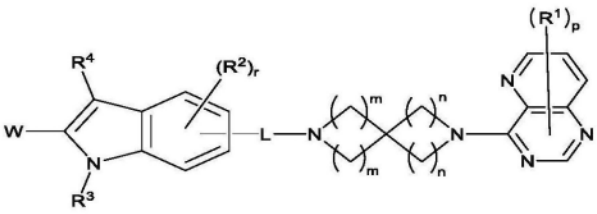
化合物编号	结构
I-A-IV-i	
I-A-V-a	
I-A-V-b	
I-A-V-c	
I-A-V-d	
I-A-V-e	

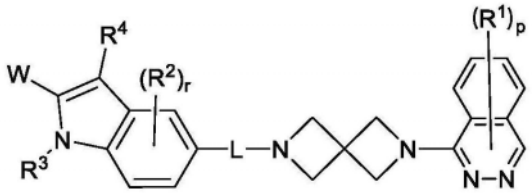
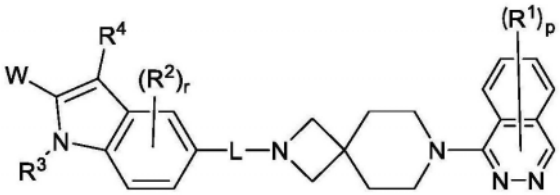
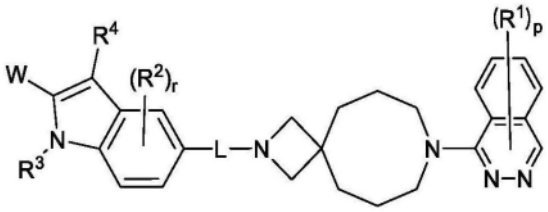
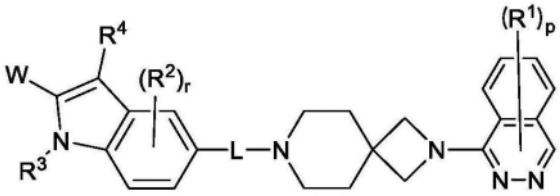
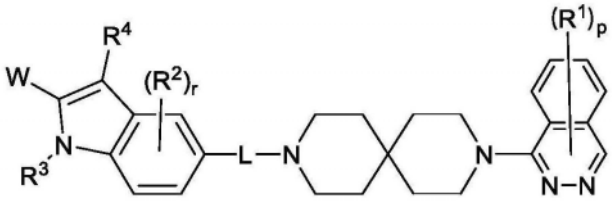
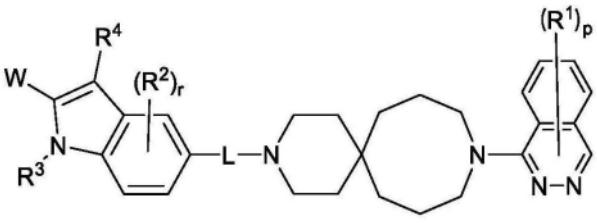
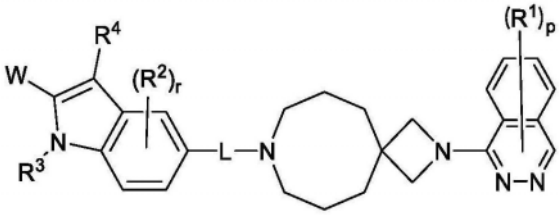
化合物编号	结构
I-A-V-f	
I-A-V-g	
I-A-V-h	
I-A-V-i	
I-A-VI-a	
I-A-VI-b	

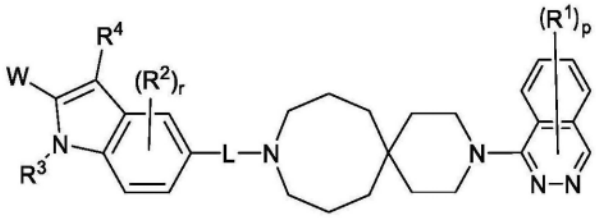
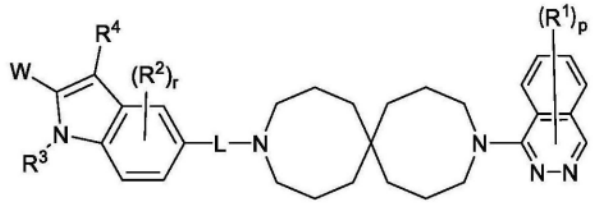
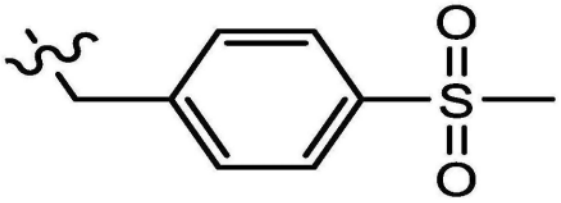
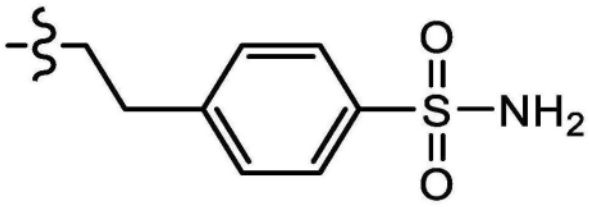
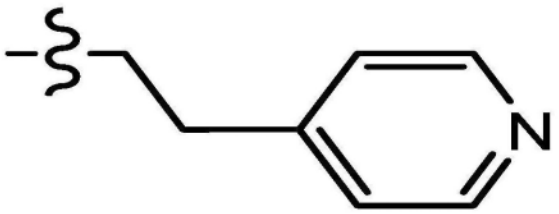
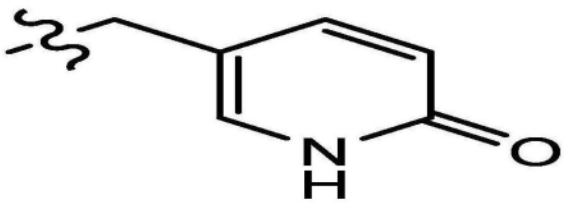
化合物编号	结构
I-A-VI-c	
I-A-VI-d	
I-A-VI-e	
I-A-VI-f	
I-A-VI-g	
I-A-VI-h	

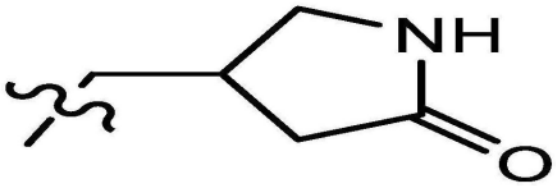
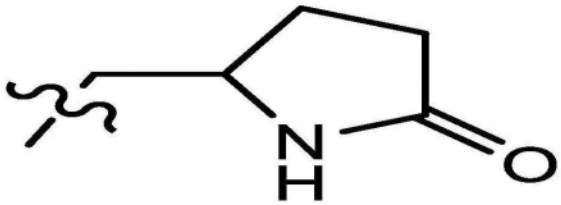
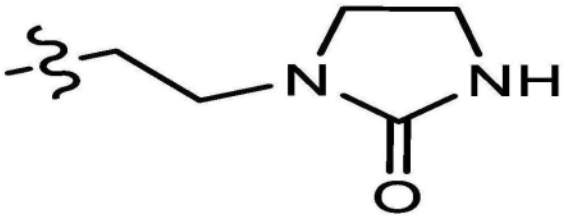
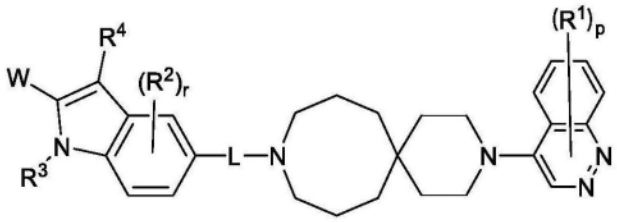
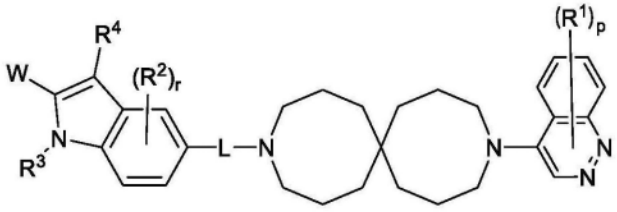
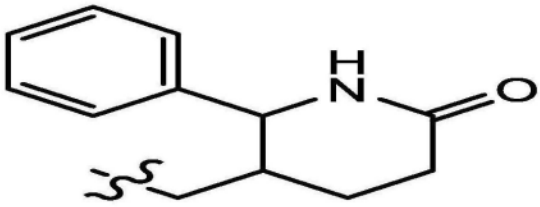
化合物编号	结构
I-A-VI-i	
I-A-VII-a	
I-A-VII-b	
I-A-VII-c	
I-A-VII-d	
I-A-VII-e	

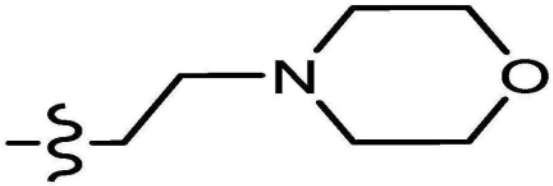
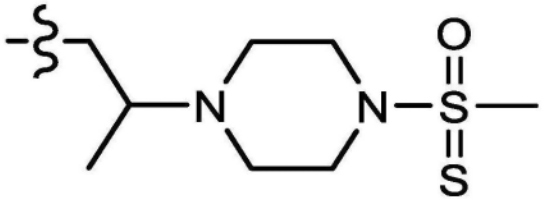
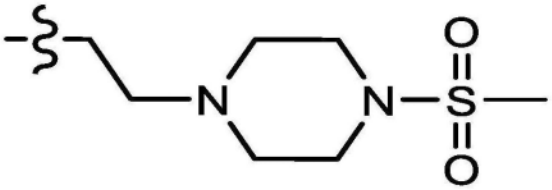
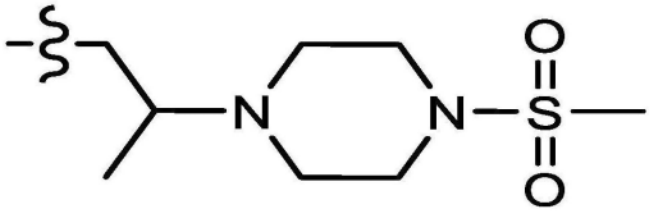
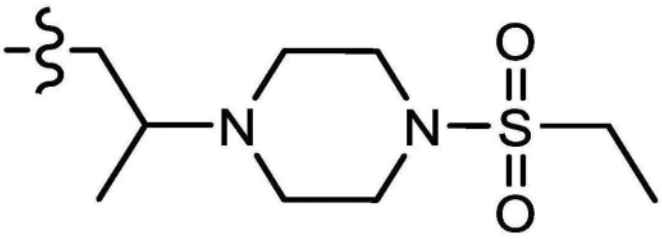
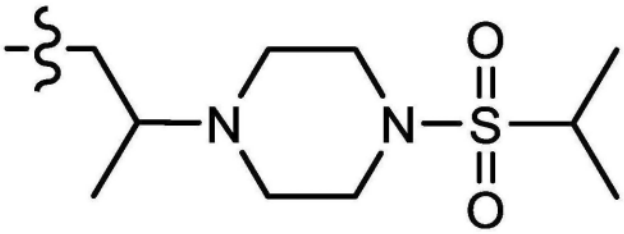
化合物编号	结构
I-A-VII-f	
I-A-VII-g	
I-A-VII-h	
I-A-VII-i	
I-B-I-a	
I-B-I-b	

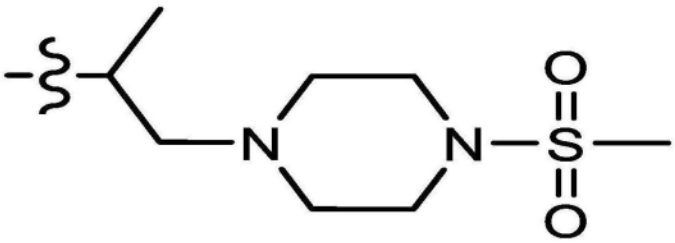
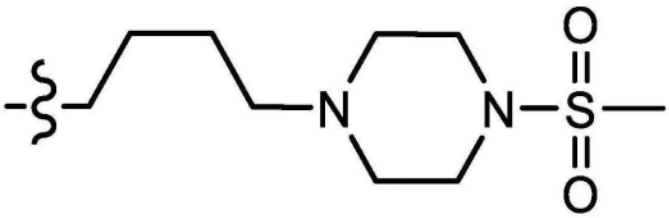
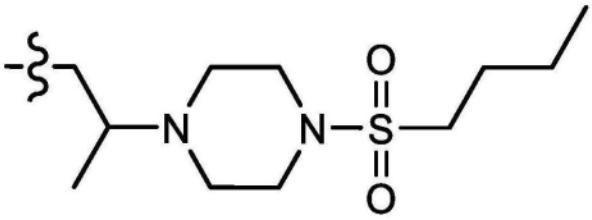
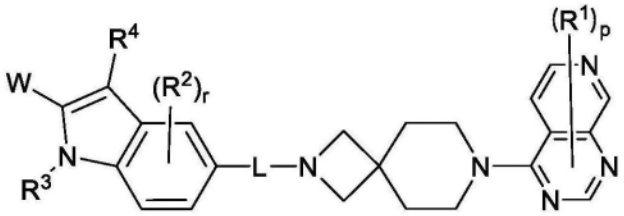
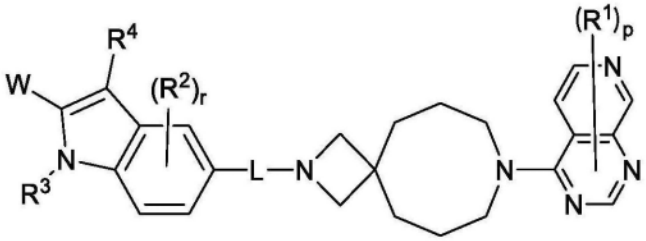
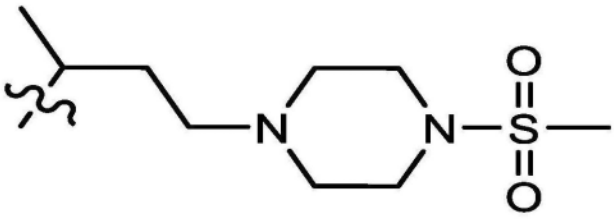
化合物编号	结构
I-B-I-c	
I-B-I-d	
I-B-I-e	
I-B-I-f	
I-B-I-g	
I-B-I-h	
I-B-I-i	

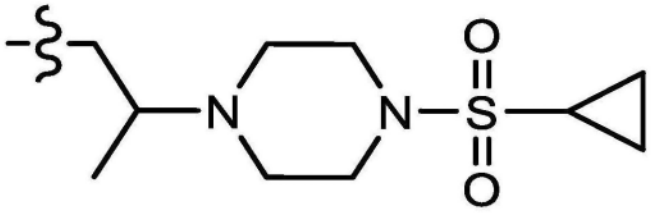
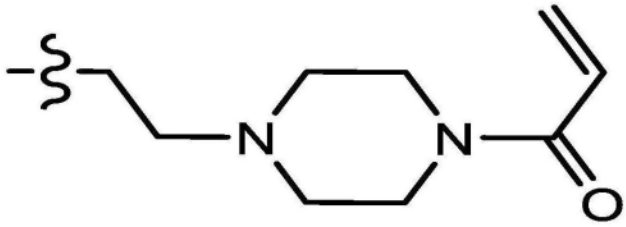
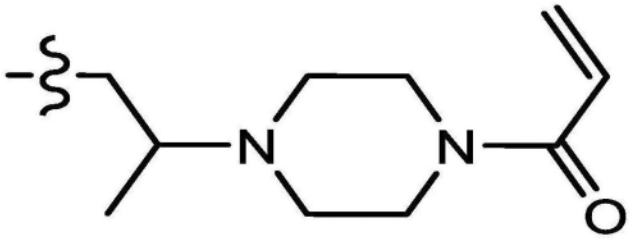
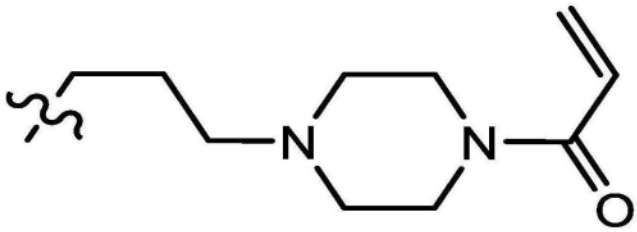
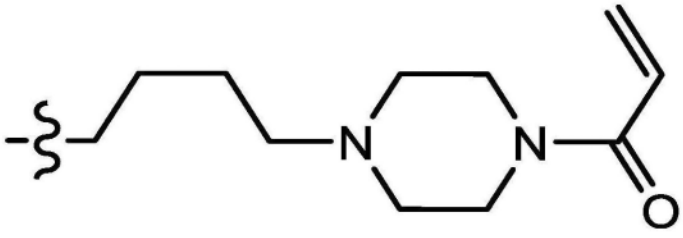
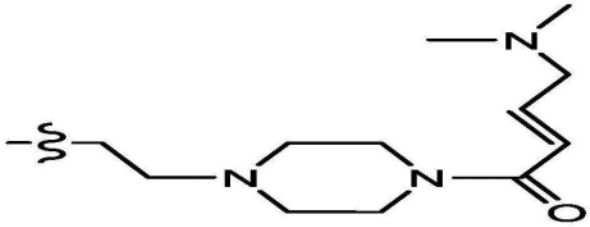
化合物编号	结构
I-B-II-a	
I-B-II-b	
I-B-II-c	
I-B-II-d	
I-B-II-e	
I-B-II-f	
I-B-II-g	

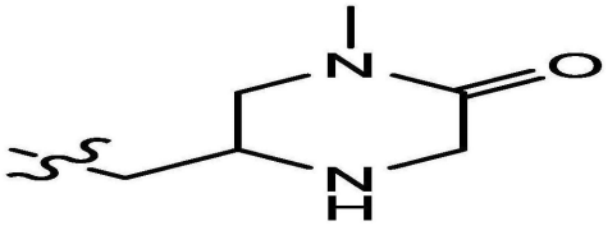
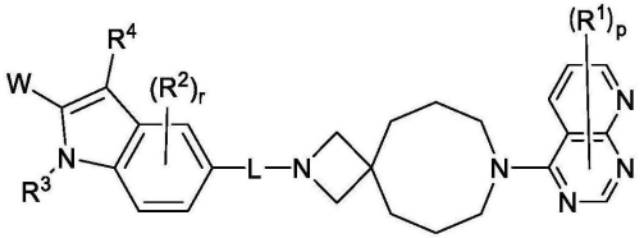
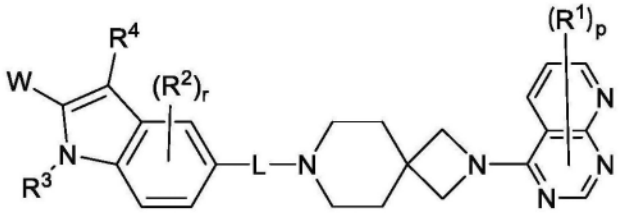
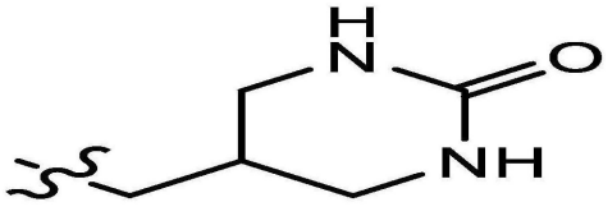
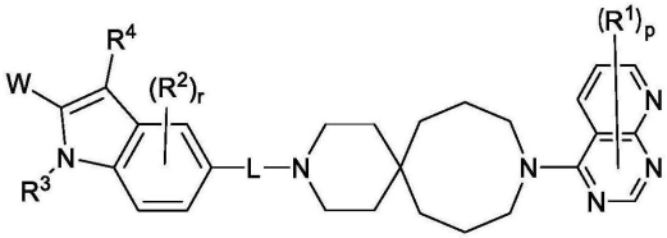
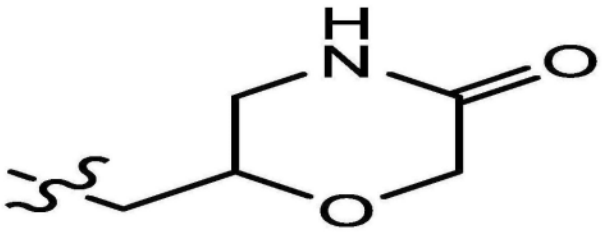
化合物编号	结构
I-B-II-h	
I-B-II-i	
I-B-III-a	
I-B-III-b	
I-B-III-c	
I-B-III-d	

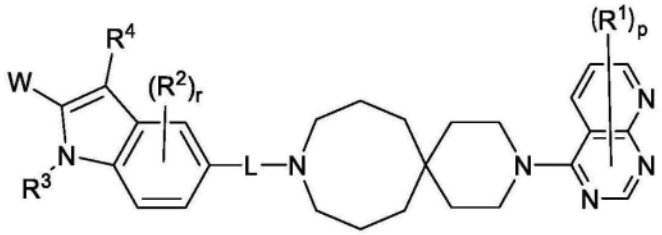
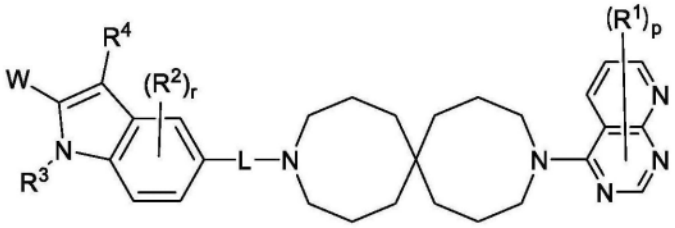
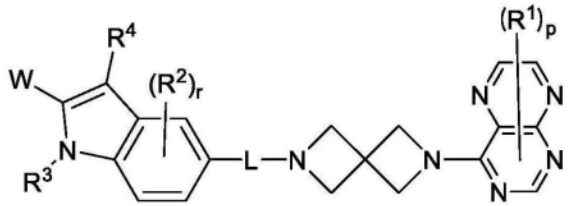
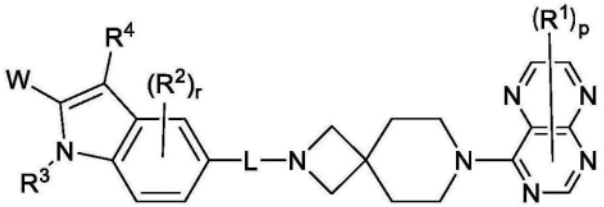
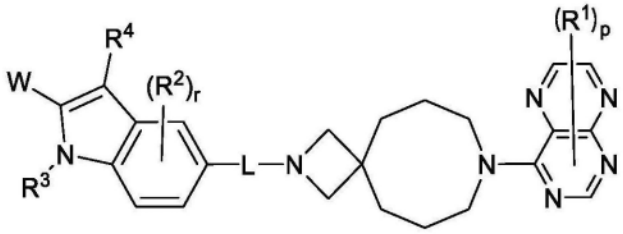
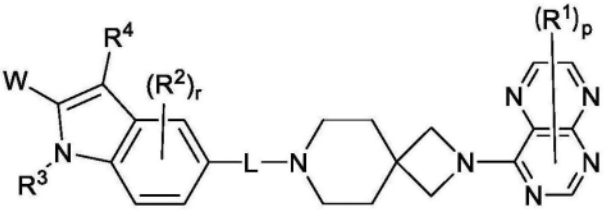
化合物编号	结构
I-B-III-e	
I-B-III-f	
I-B-III-g	
I-B-III-h	
I-B-III-i	
I-B-IV-a	

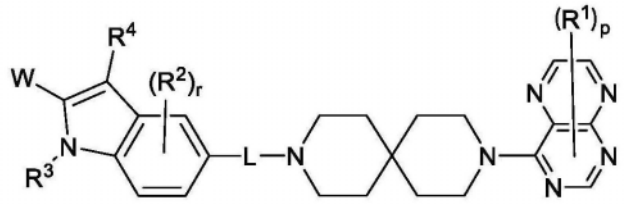
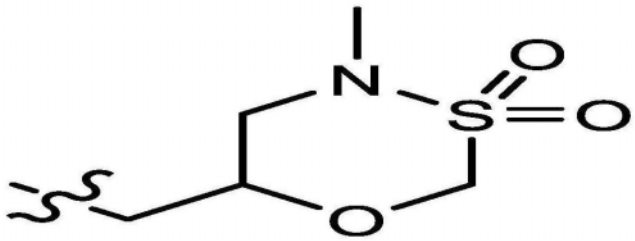
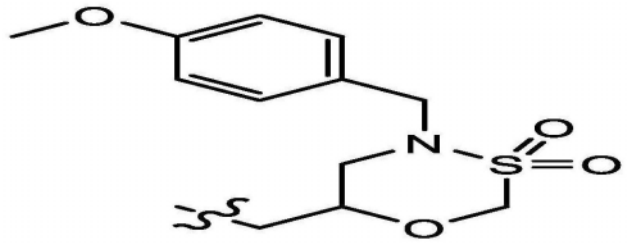
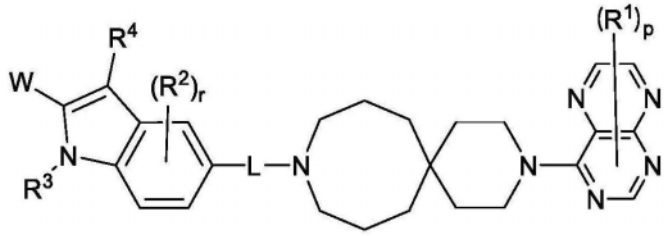
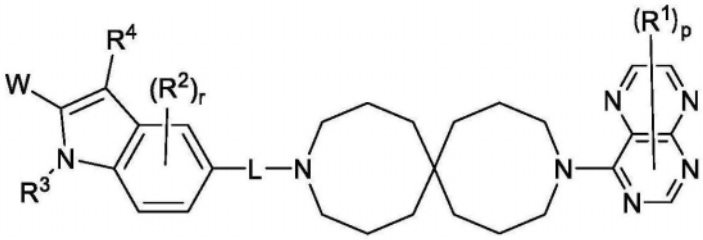
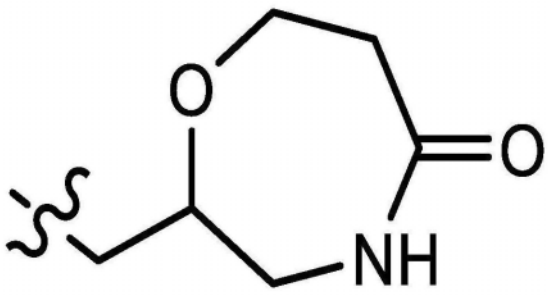
化合物编号	结构
I-B-IV-b	
I-B-IV-c	
I-B-IV-d	
I-B-IV-e	
I-B-IV-f	
I-B-IV-g	

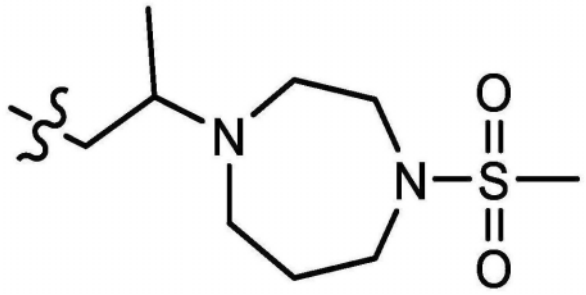
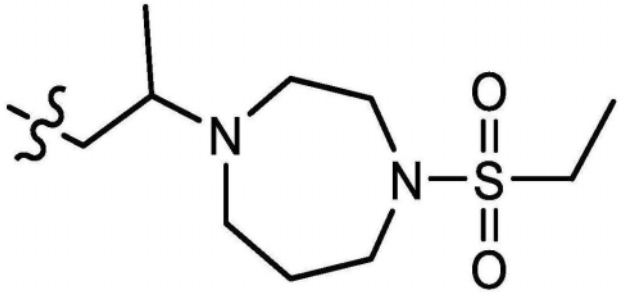
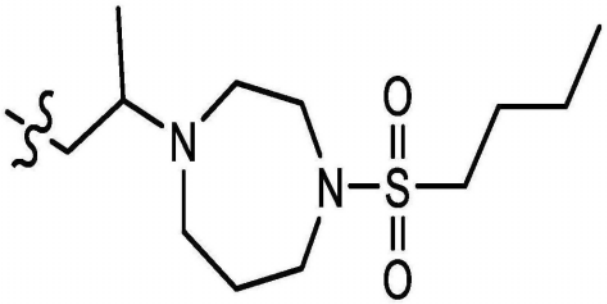
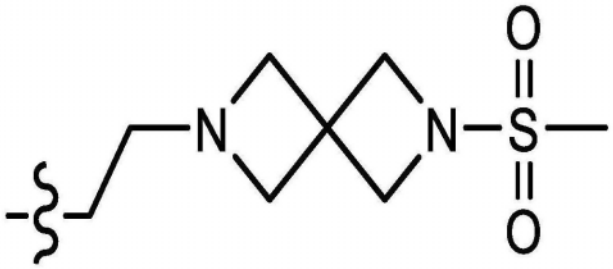
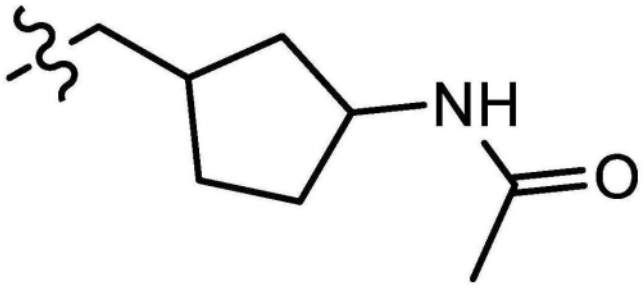
化合物编号	结构
I-B-IV-h	
I-B-IV-i	
I-B-V-a	
I-B-V-b	
I-B-V-c	
I-B-V-d	

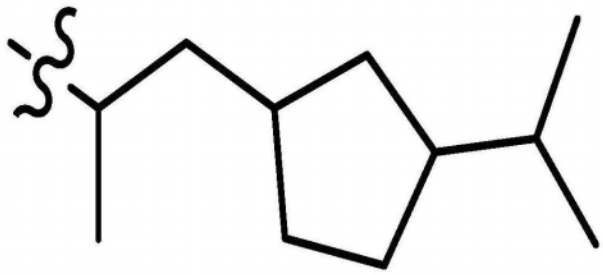
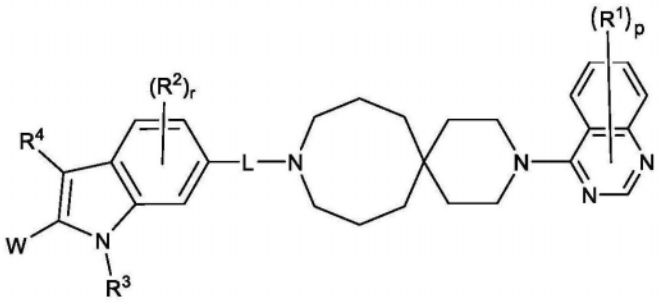
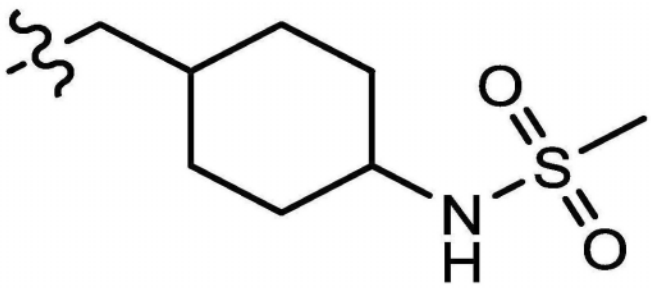
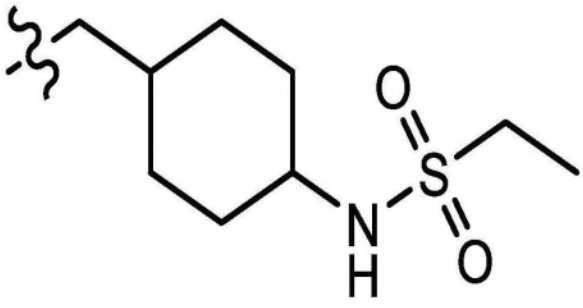
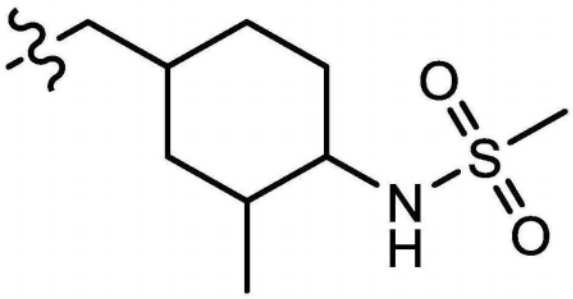
化合物编号	结构
I-B-V-e	
I-B-V-f	
I-B-V-g	
I-B-V-h	
I-B-V-i	
I-B-VI-a	

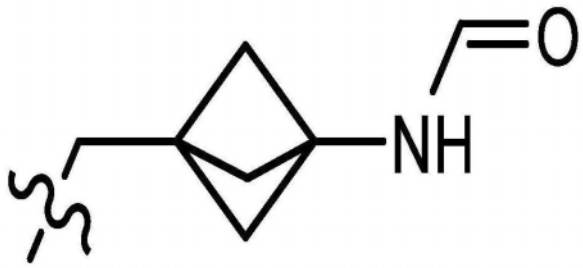
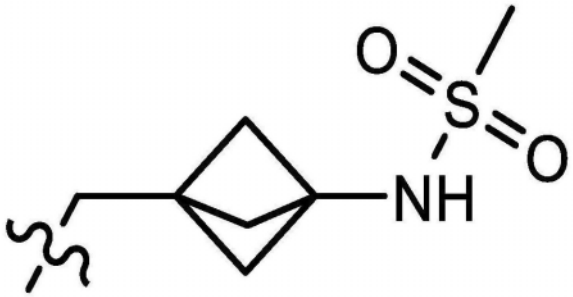
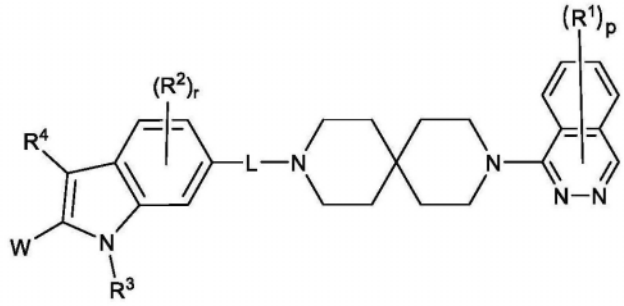
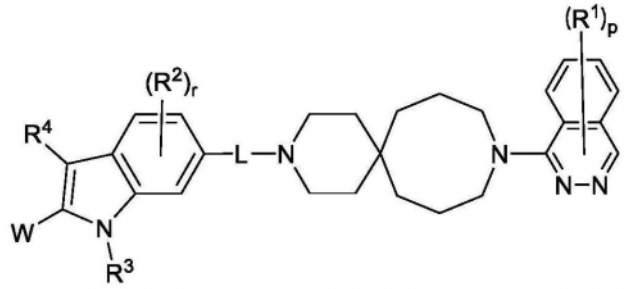
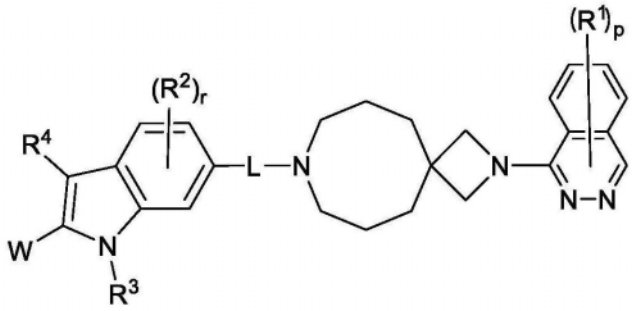
化合物编号	结构
I-B-VI-b	
I-B-VI-c	
I-B-VI-d	
I-B-VI-e	
I-B-VI-f	
I-B-VI-g	

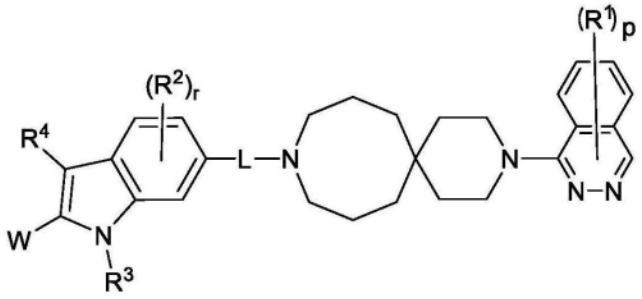
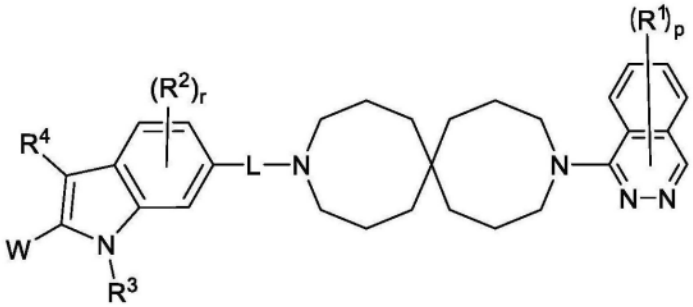
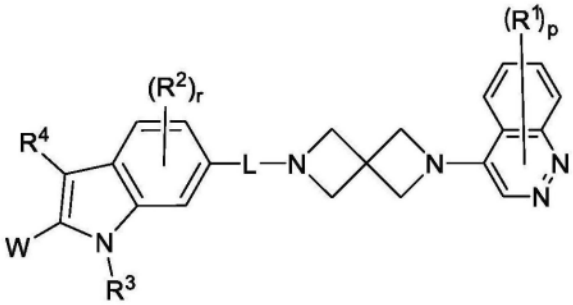
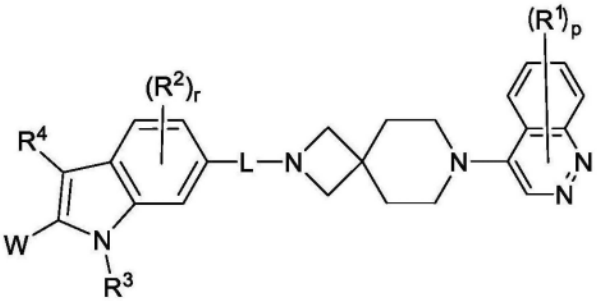
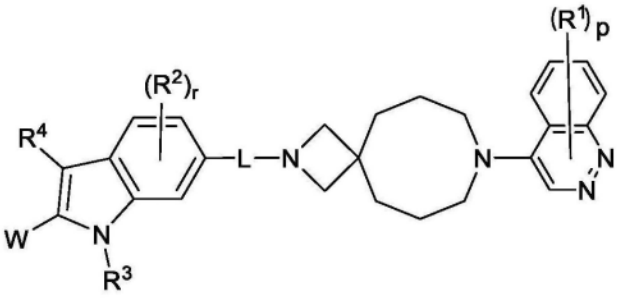
化合物编号	结构
I-B-VI-h	
I-B-VI-i	
I-B-VII-a	
I-B-VII-b	
I-B-VII-c	
I-B-VII-d	

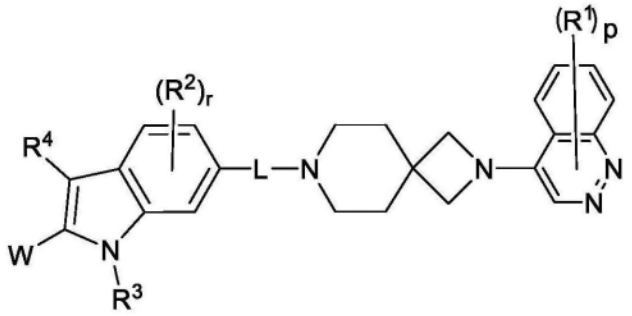
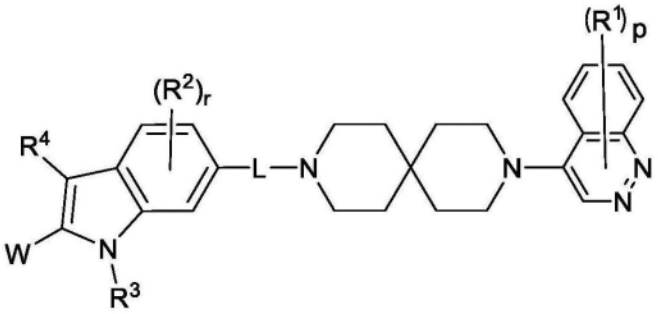
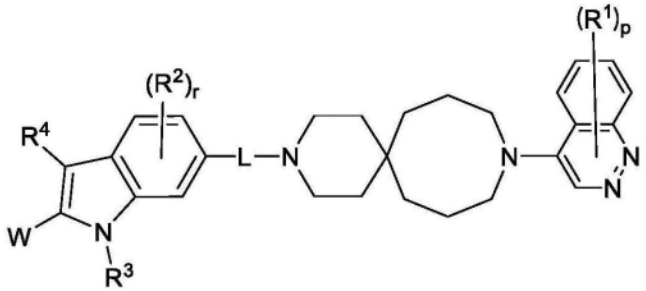
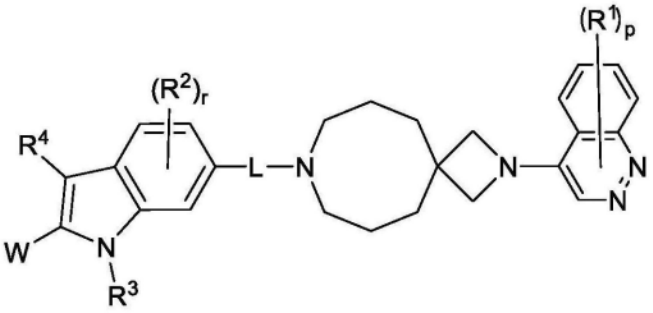
化合物编号	结构
I-B-VII-e	
I-B-VII-f	
I-B-VII-g	
I-B-VII-h	
I-B-VII-i	
I-C-I-a	

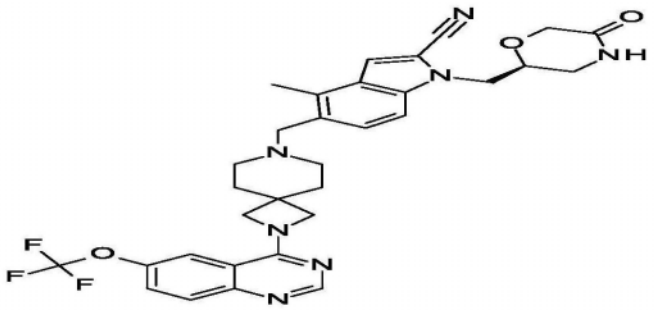
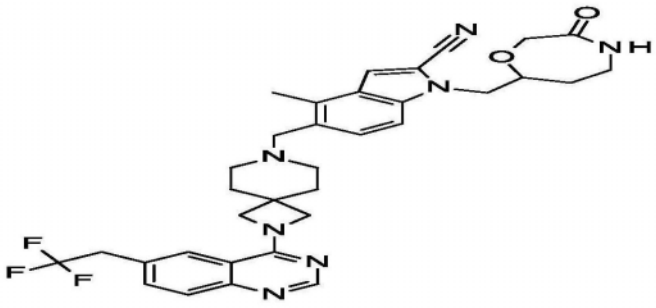
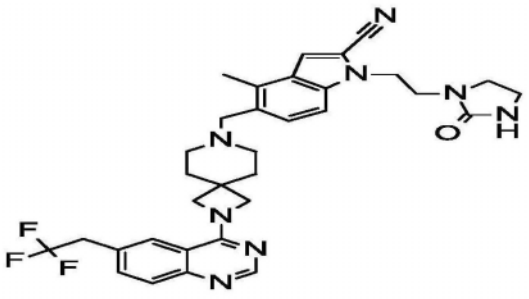
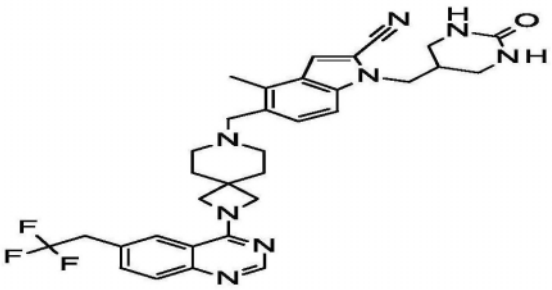
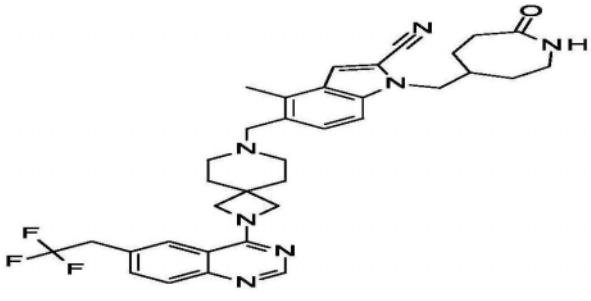
化合物编号	结构
I-C-I-b	
I-C-I-c	
I-C-I-d	
I-C-I-e	
I-C-I-f	

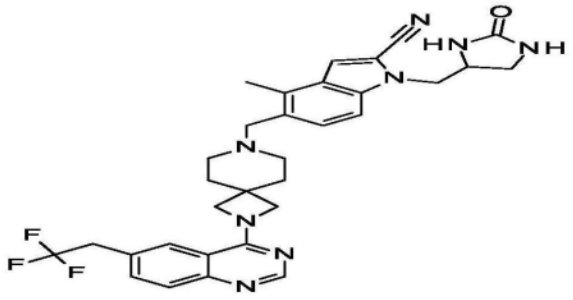
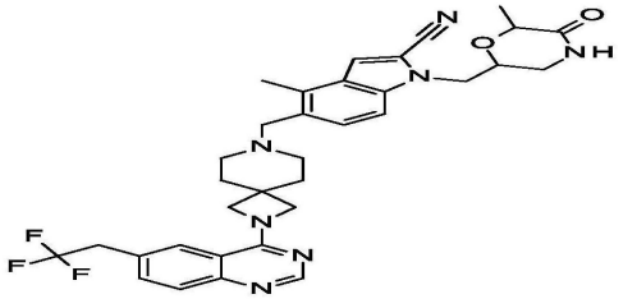
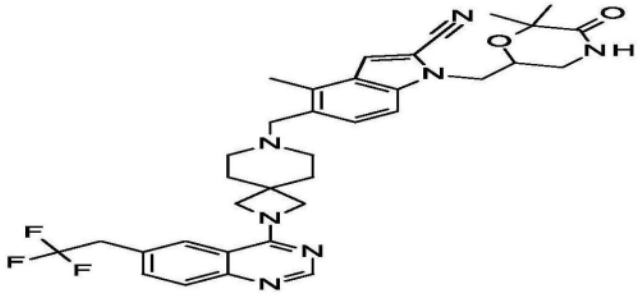
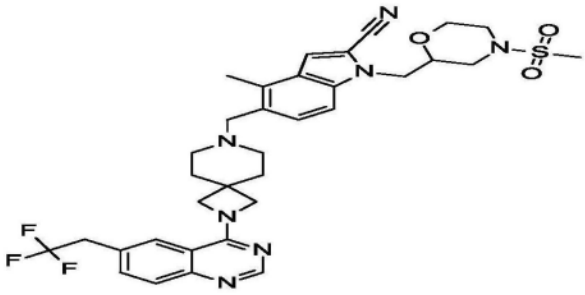
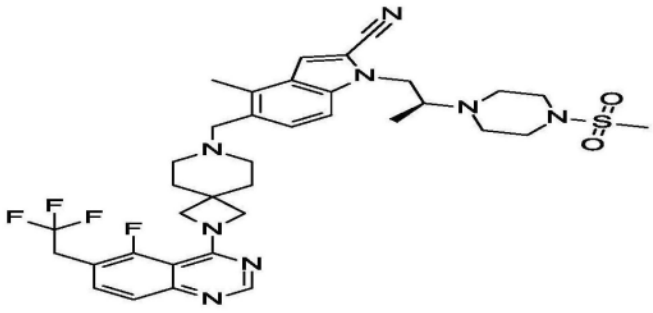
化合物编号	结构
I-C-I-g	
I-C-I-h	
I-C-I-i	
I-C-II-a	
I-C-II-b	

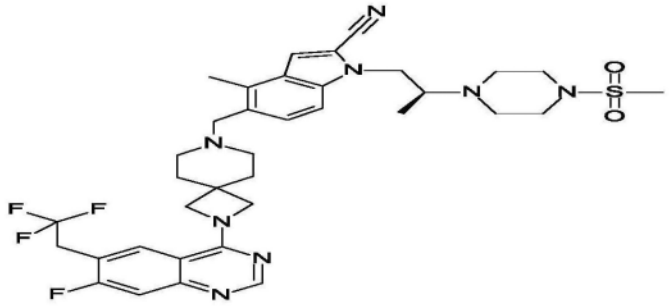
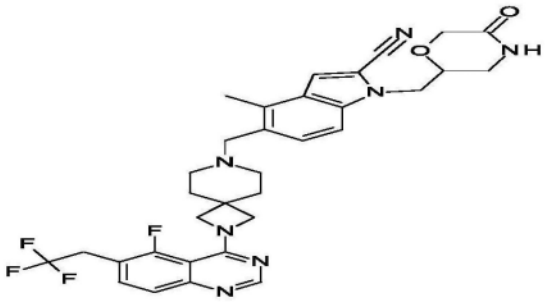
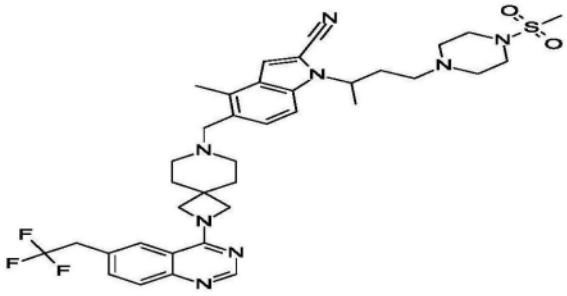
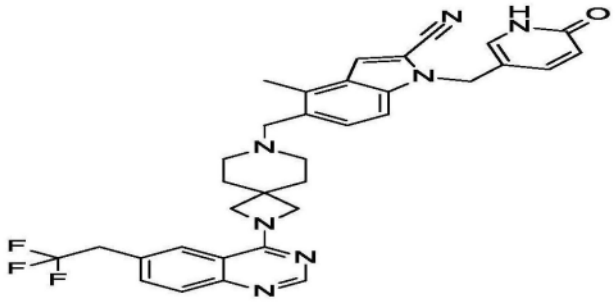
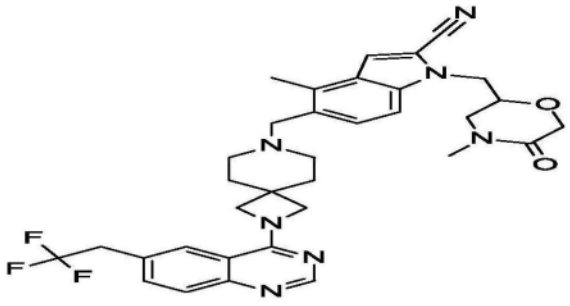
化合物编号	结构
I-C-II-c	
I-C-II-d	
I-C-II-e	
I-C-II-f	
I-C-II-g	

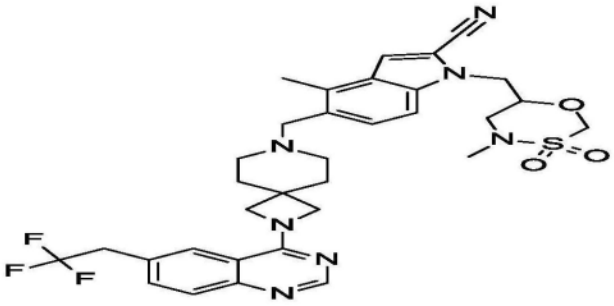
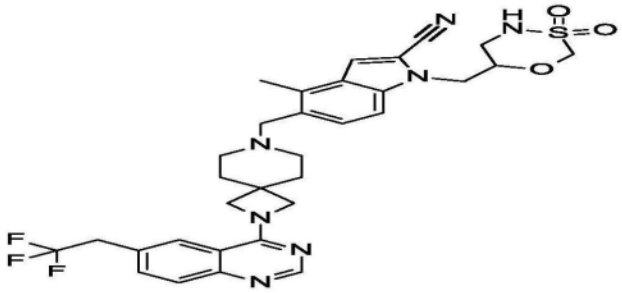
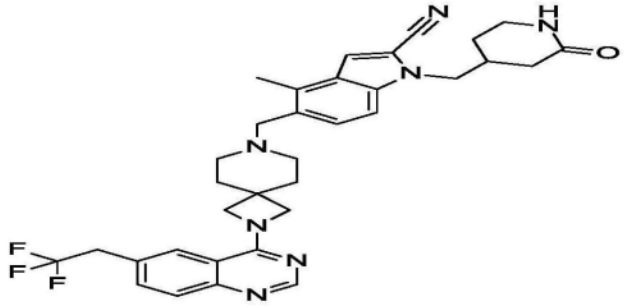
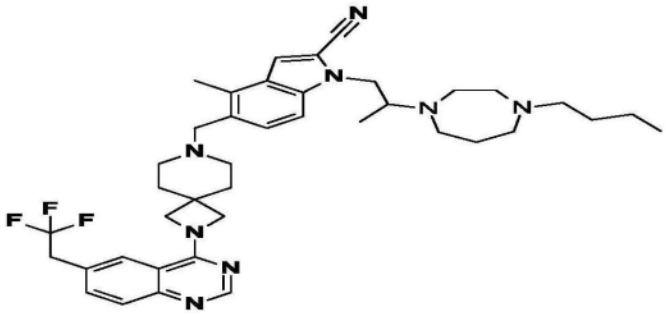
化合物编号	结构
I-C-II-h	
I-C-II-i	
I-C-III-a	
I-C-III-b	
I-C-III-c	

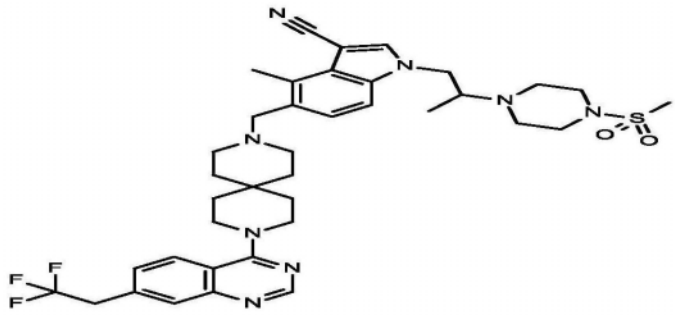
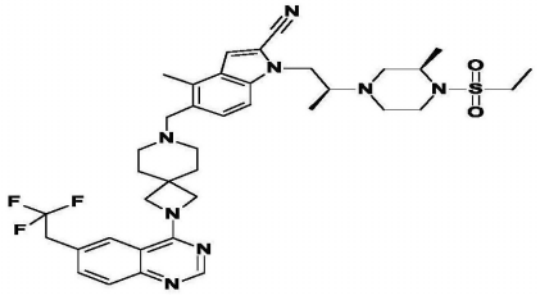
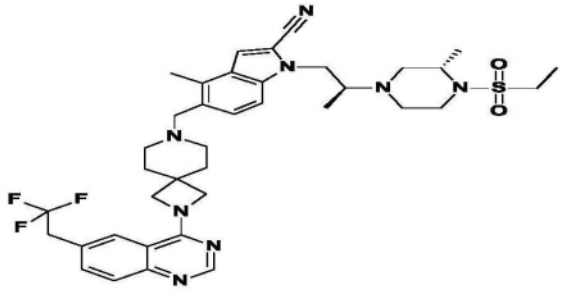
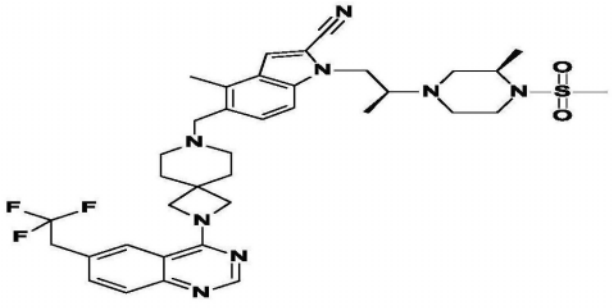
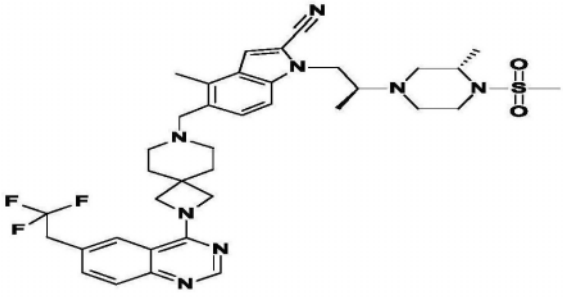
化合物编号	结构
I-C-III-d	
I-C-III-e	
I-C-III-f	
I-C-III-g	

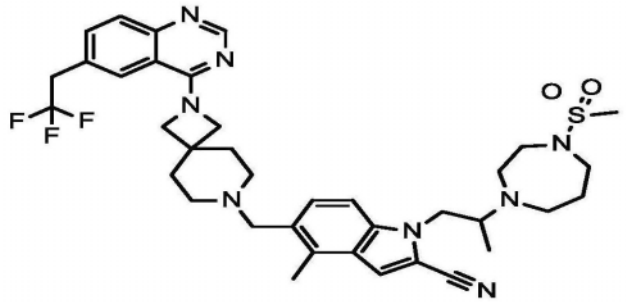
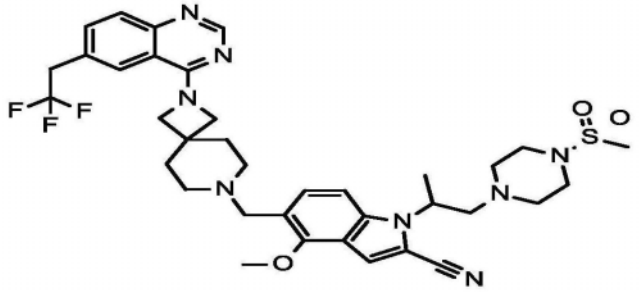
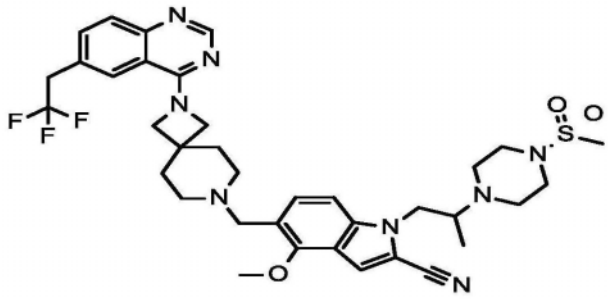
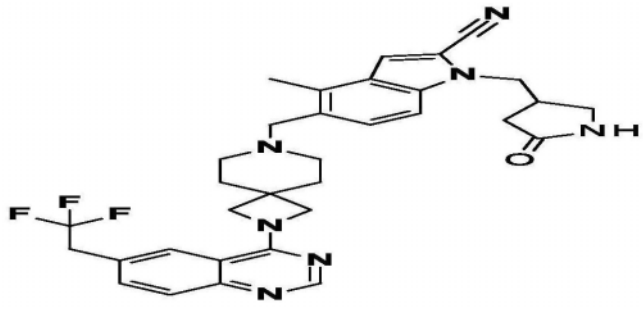
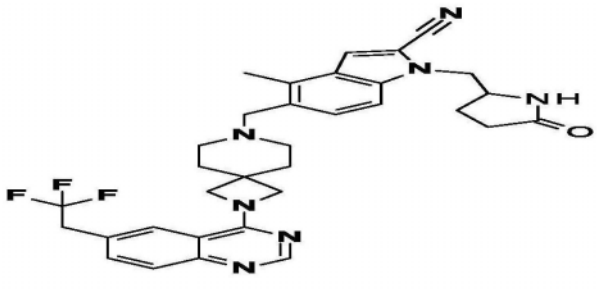
化合物编号	结构
I-C-III-h	
I-C-III-i	
I-C-IV-a	
I-C-IV-b	
I-C-IV-c	

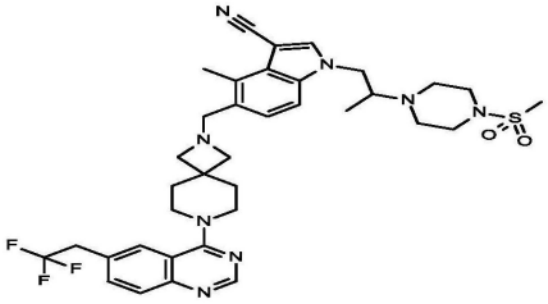
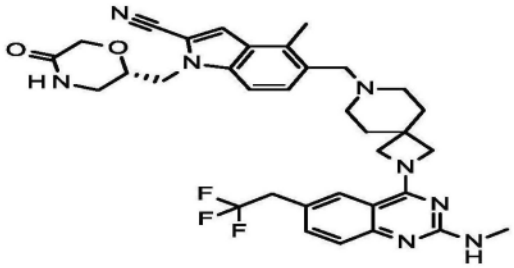
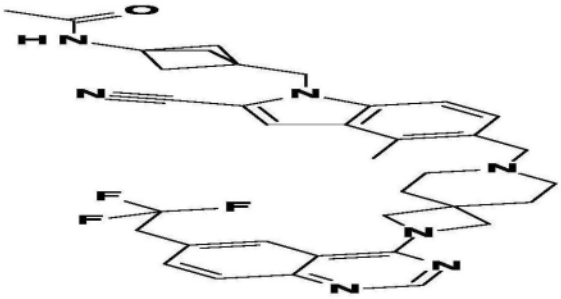
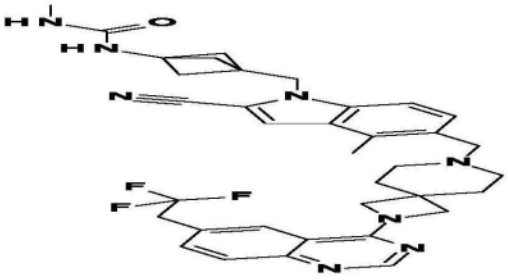
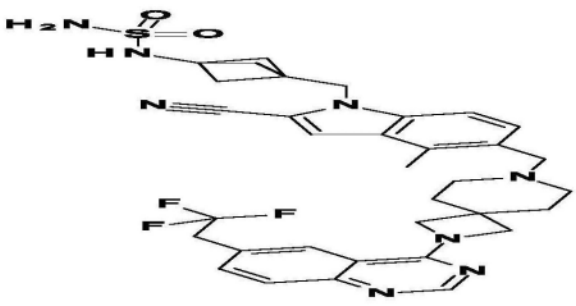
化合物编号	结构
I-C-IV-d	
I-C-IV-e	
I-C-IV-f	
I-C-IV-g	
I-C-IV-h	

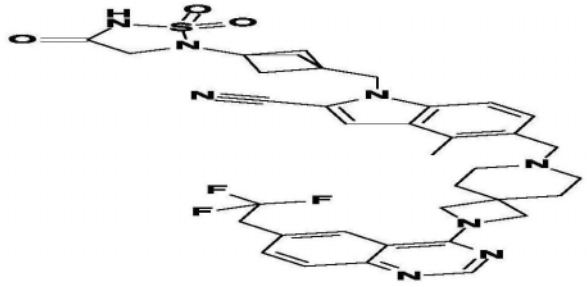
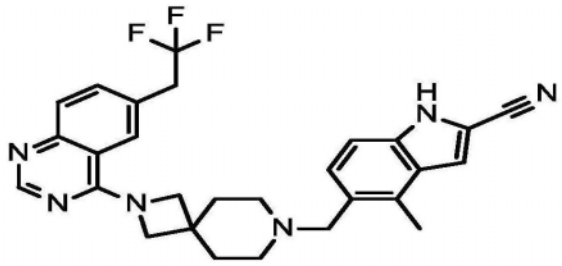
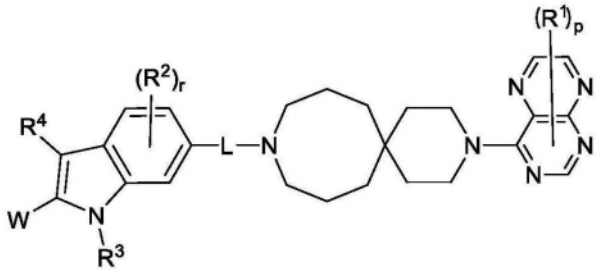
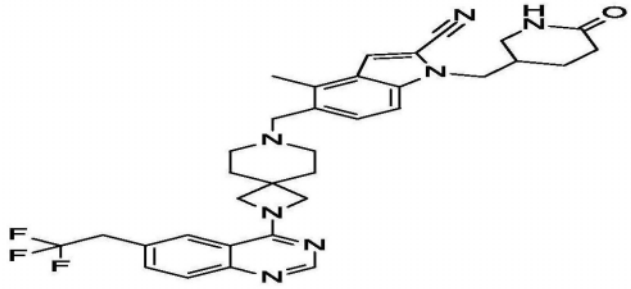
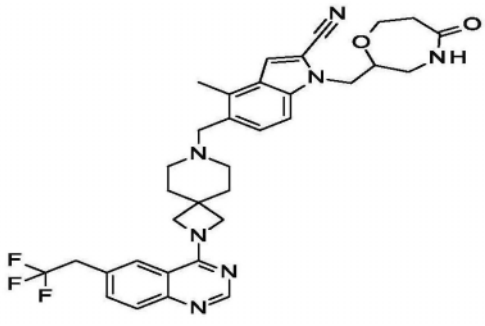
化合物编号	结构
I-C-IV-i	
I-C-V-a	
I-C-V-b	
I-C-V-c	
I-C-V-d	

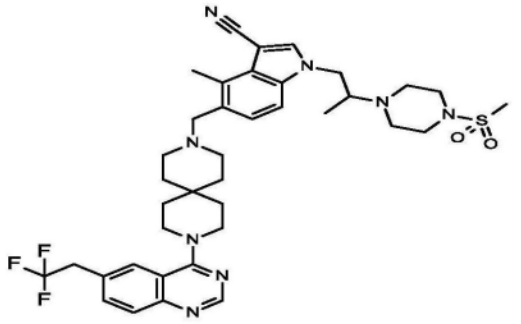
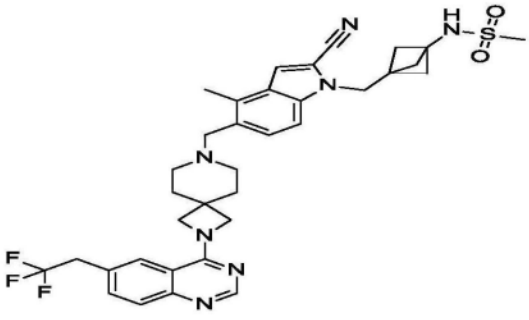
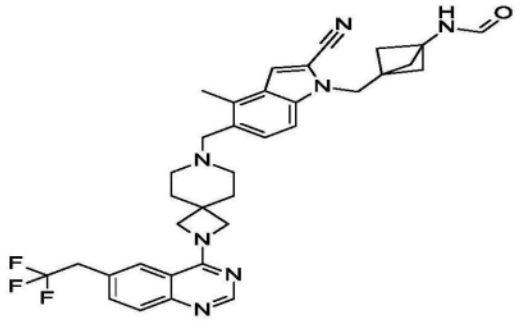
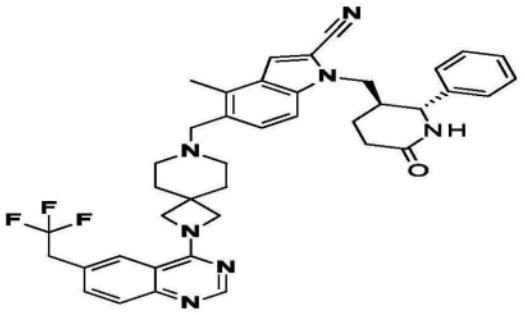
化合物编号	结构
I-C-V-e	
I-C-V-f	
I-C-V-g	
I-C-V-h	

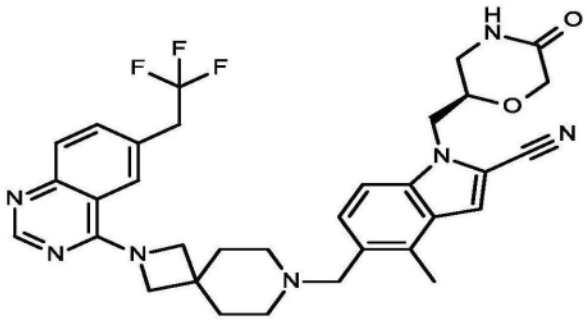
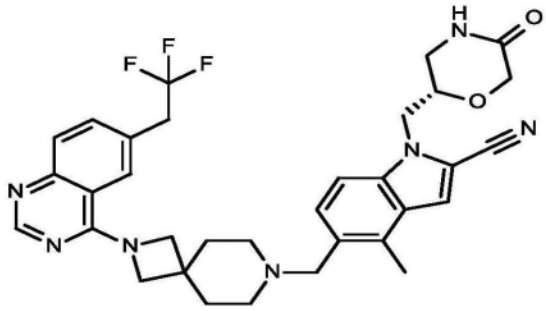
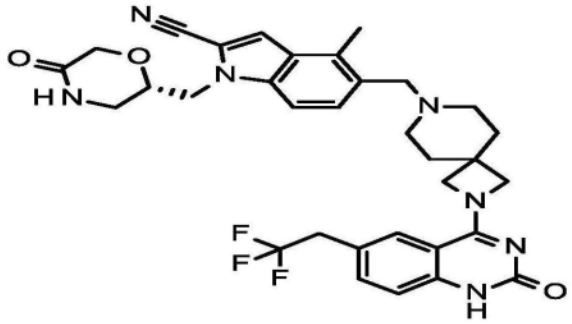
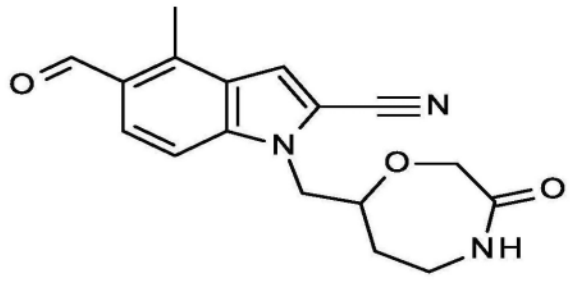
化合物编号	结构
I-C-V-i	
I-C-VI-a	
I-C-VI-b	
I-C-VI-c	
I-C-VI-d	

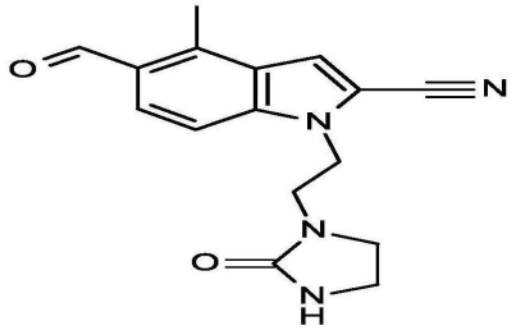
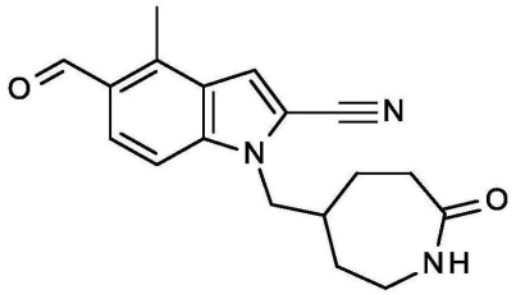
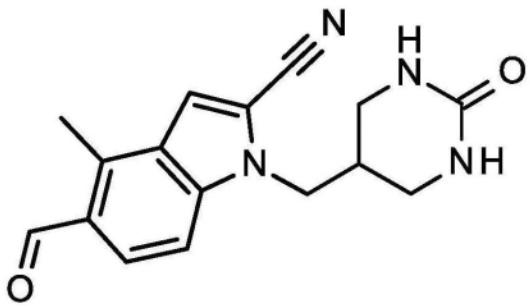
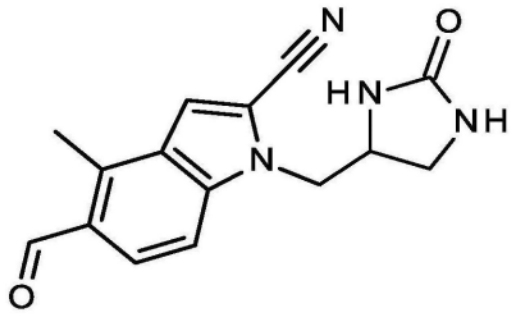
化合物编号	结构
I-C-VI-e	
I-C-VI-f	
I-C-VI-g	
I-C-VI-h	
I-C-VI-i	

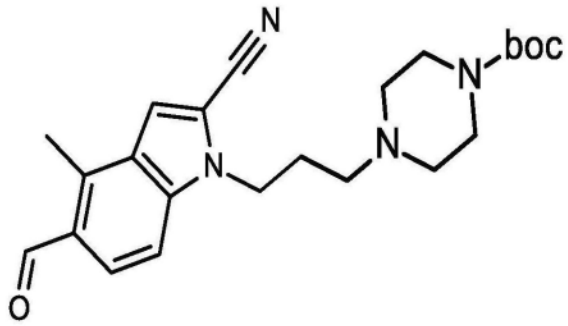
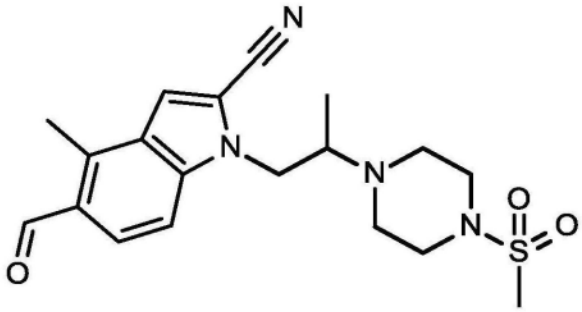
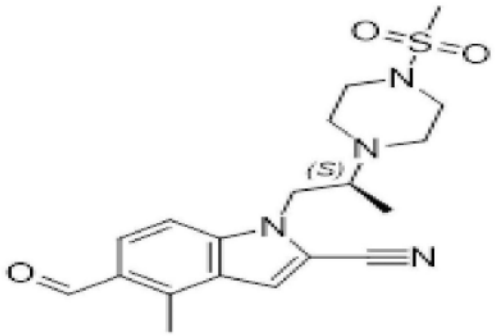
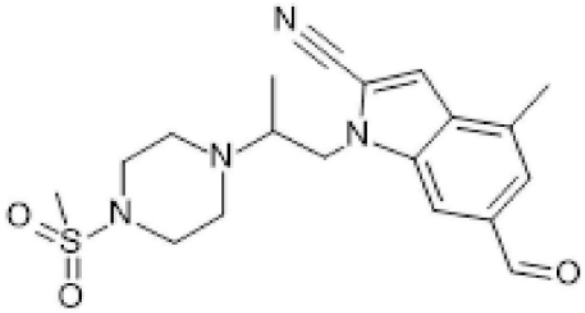
化合物编号	结构
I-C-VII-a	
I-C-VII-b	
I-C-VII-c	
I-C-VII-d	
I-C-VII-e	

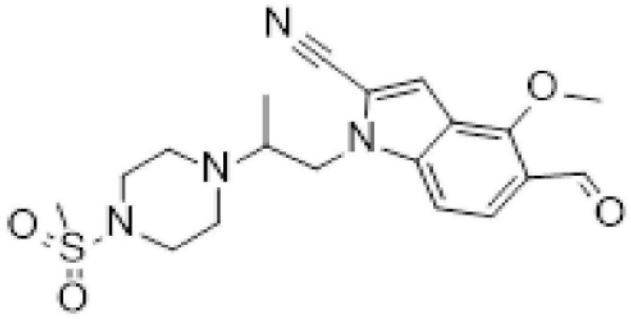
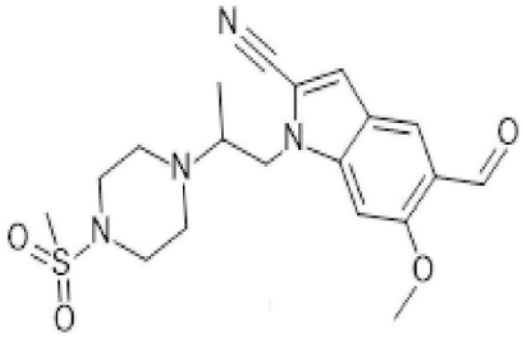
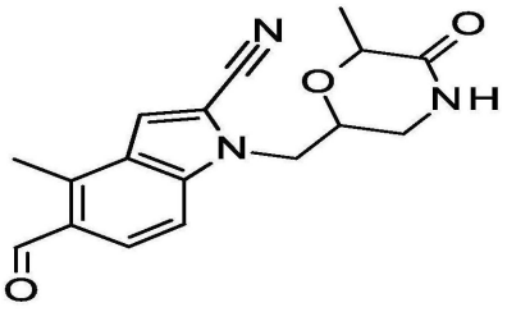
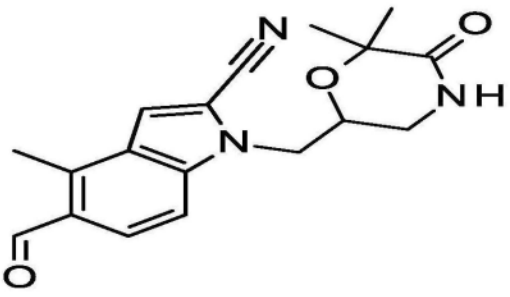
化合物编号	结构
I-C-VII-f	
I-C-VII-g	
I-C-VII-h	
I-C-VII-i	
I-D-I-a	

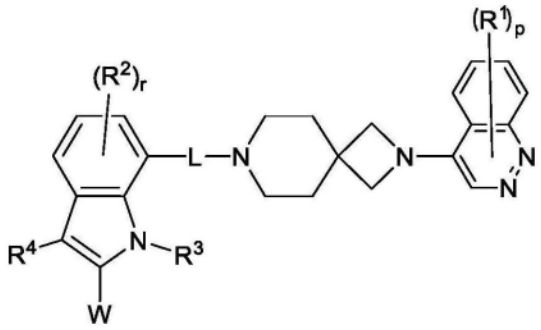
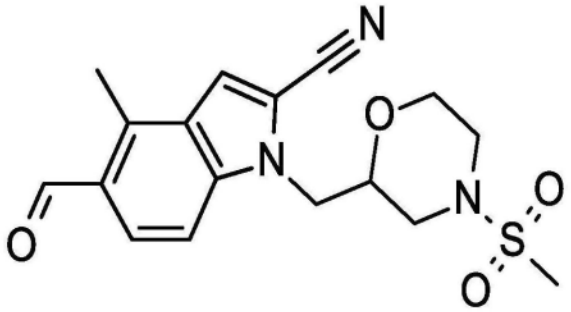
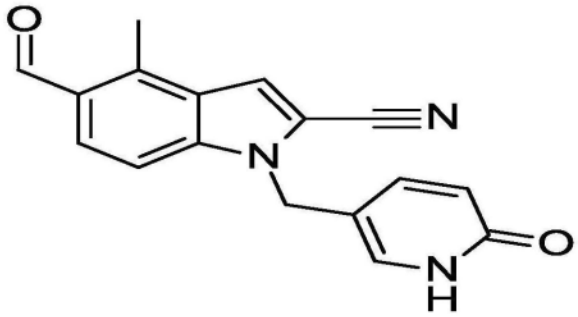
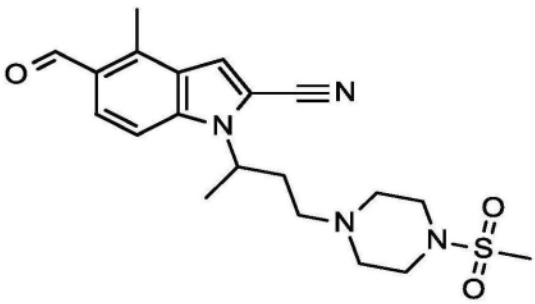
化合物编号	结构
I-D-I-b	
I-D-I-c	
I-D-I-d	
I-D-I-e	

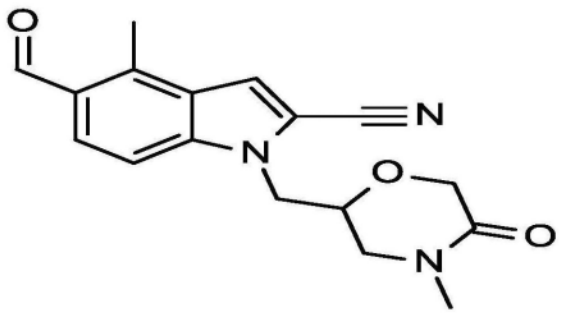
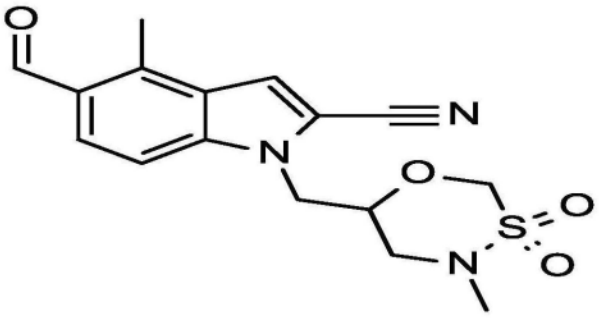
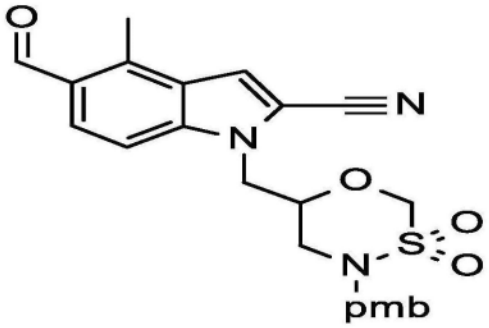
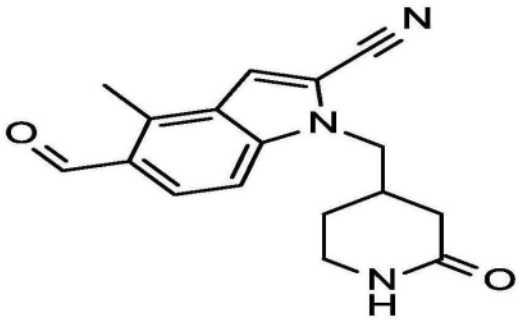
化合物编号	结构
I-D-I-f	
I-D-I-g	
I-D-I-h	
I-D-I-i	

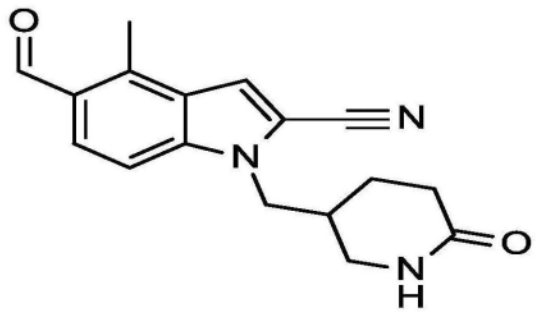
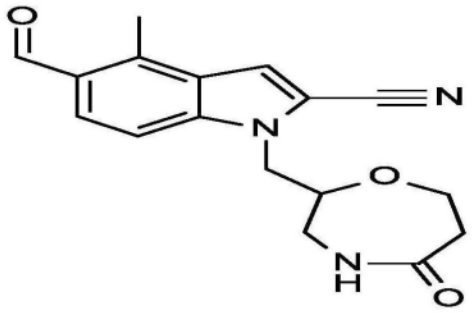
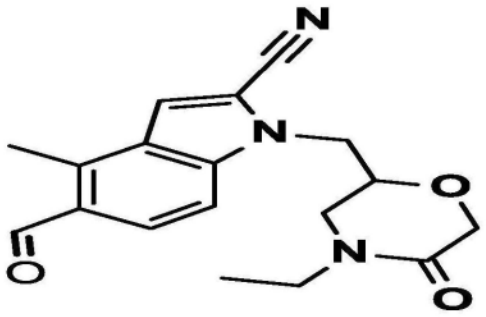
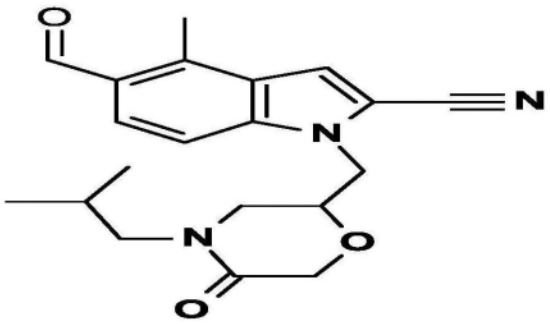
化合物编号	结构
I-D-II-a	
I-D-II-b	
I-D-II-c	
I-D-II-d	

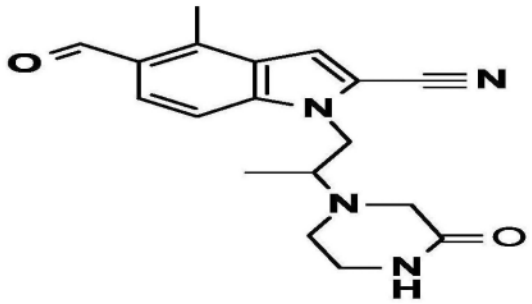
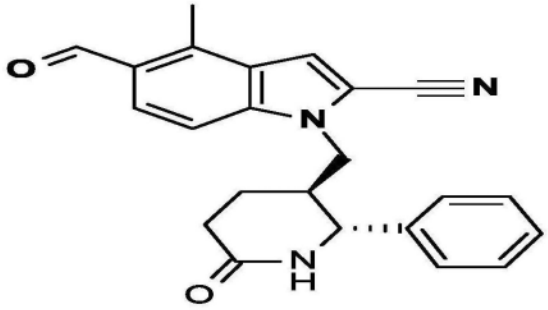
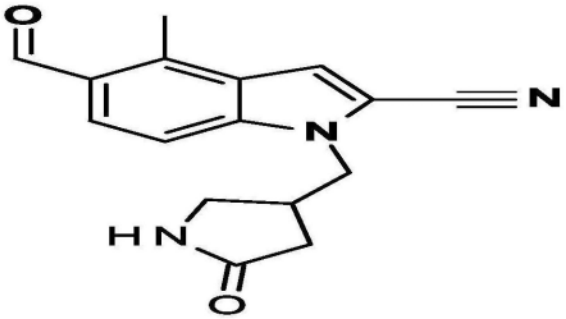
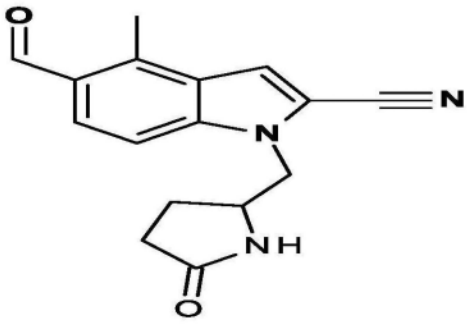
化合物编号	结构
I-D-II-e	
I-D-II-f	
I-D-II-g	
I-D-II-h	

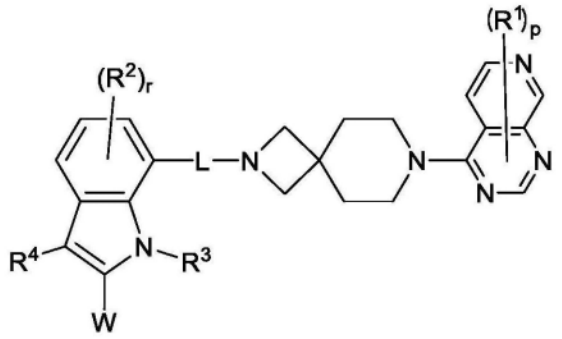
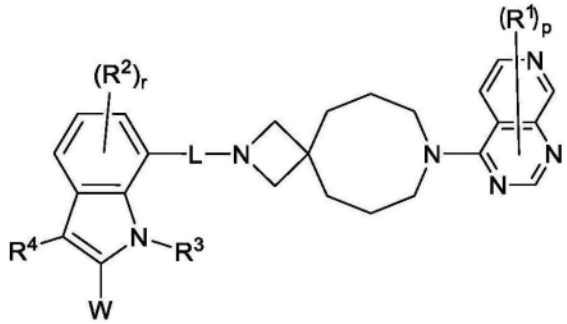
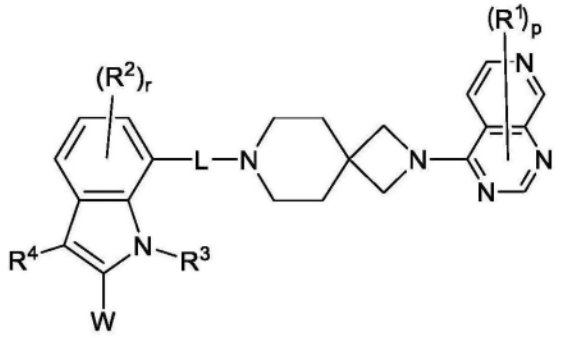
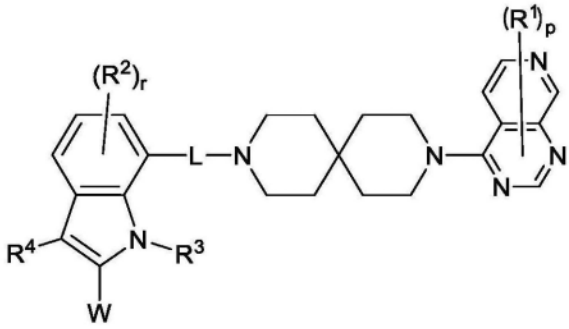
化合物编号	结构
I-D-II-i	
I-D-III-a	
I-D-III-b	
I-D-III-c	

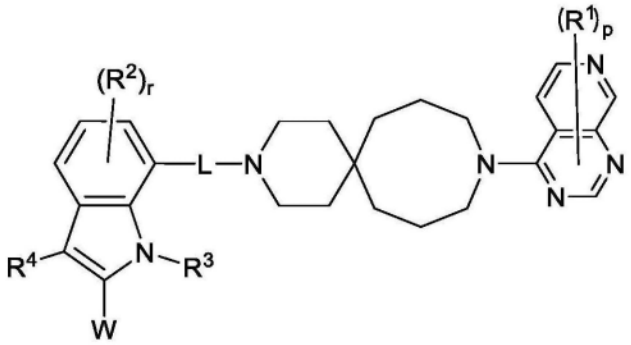
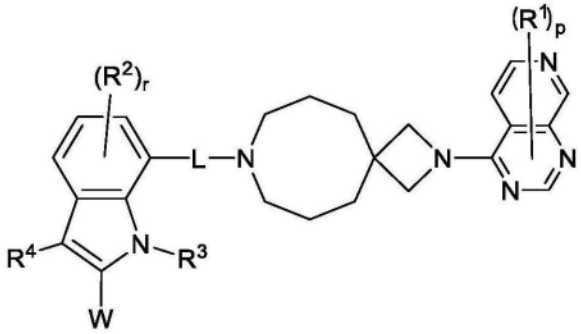
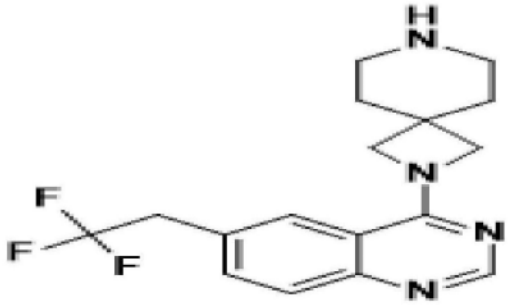
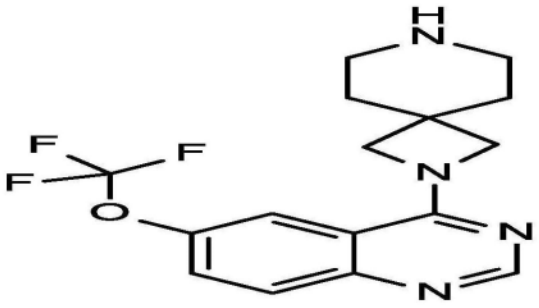
化合物编号	结构
I-D-III-d	
I-D-III-e	
I-D-III-f	
I-D-III-g	

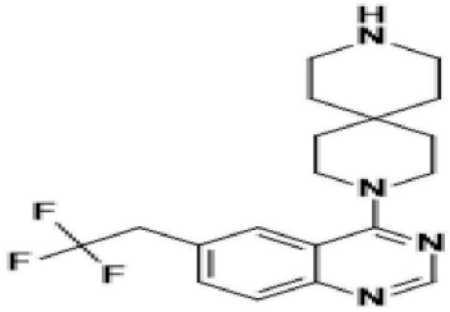
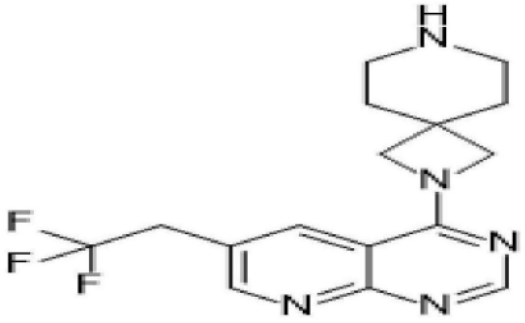
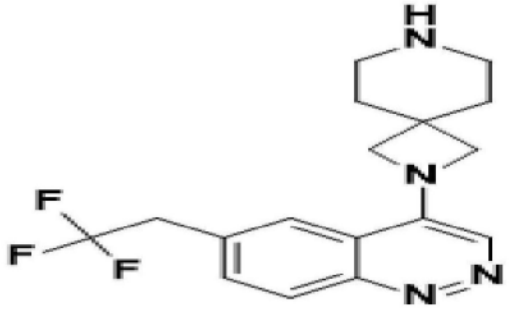
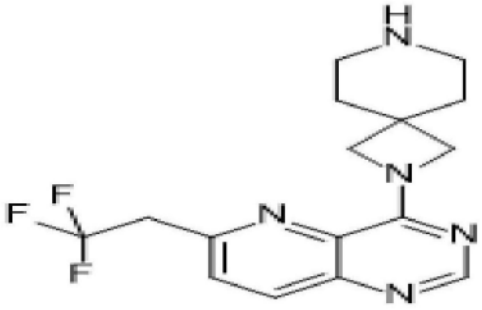
化合物编号	结构
I-D-III-h	
I-D-III-i	
I-D-IV-a	
I-D-IV-b	

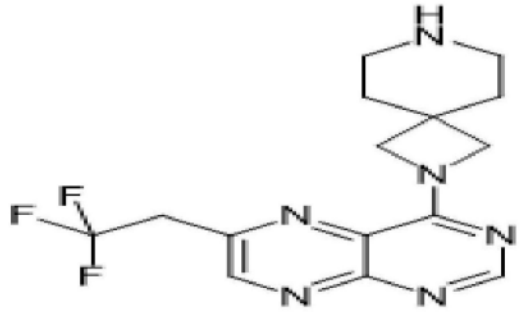
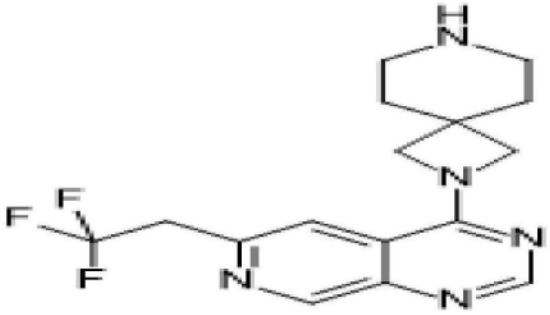
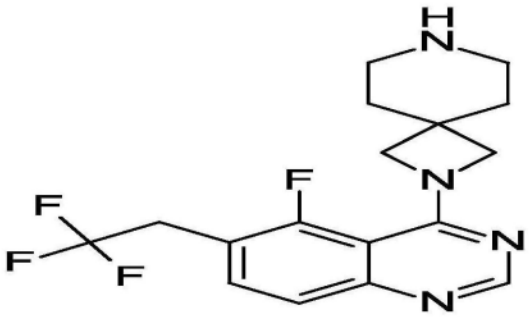
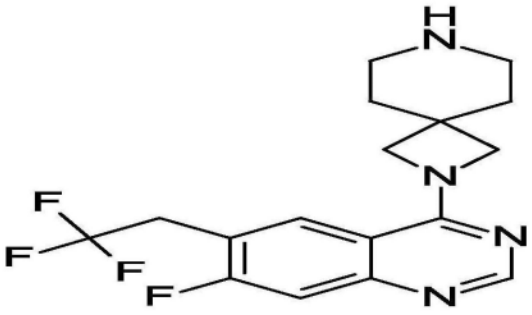
化合物编号	结构
I-D-IV-c	
I-D-IV-d	
I-D-IV-e	
I-D-IV-f	

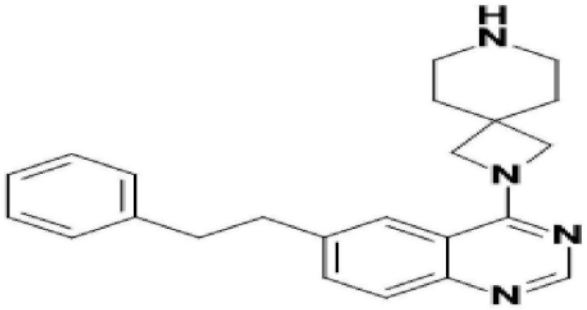
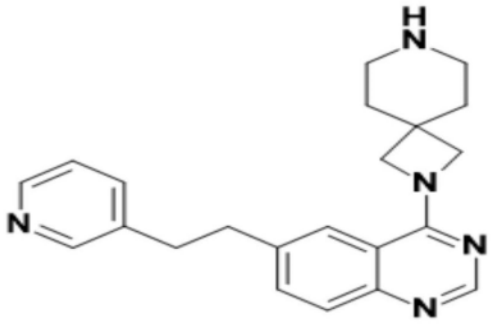
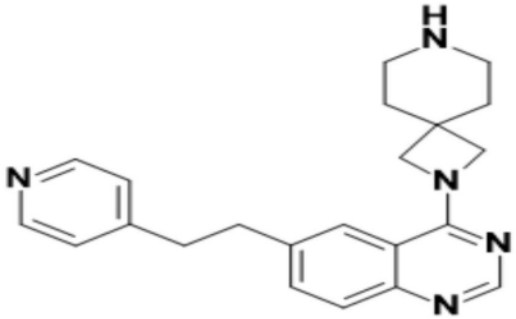
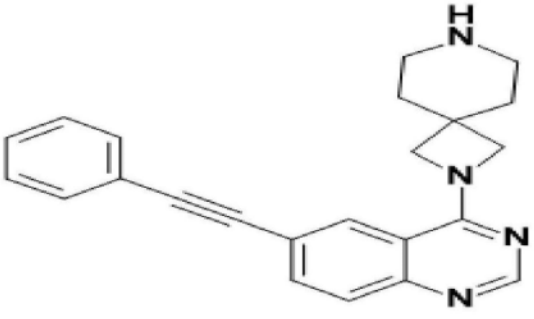
化合物编号	结构
I-D-IV-g	
I-D-IV-h	
I-D-IV-i	
I-D-V-a	

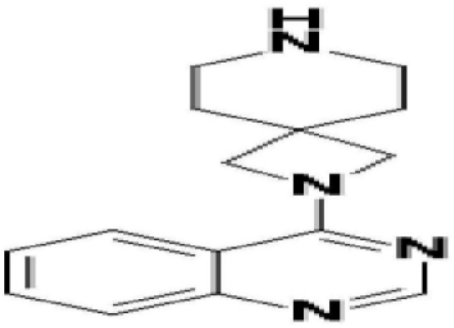
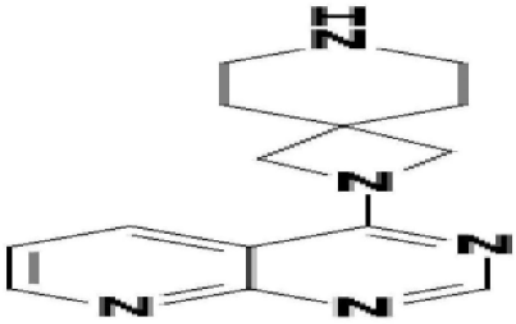
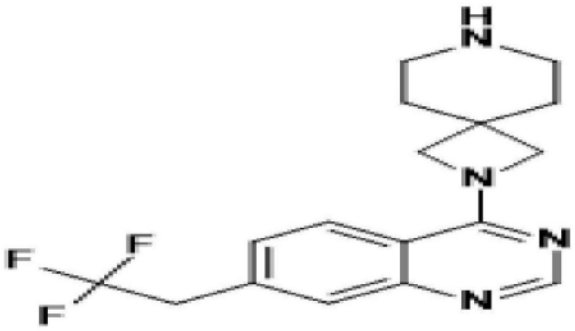
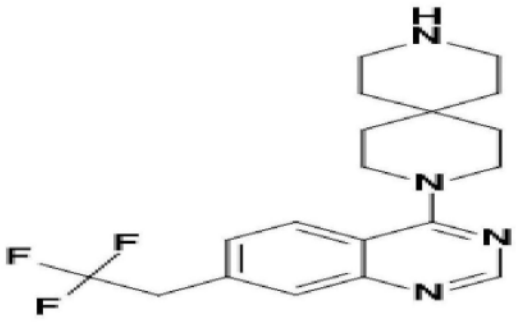
化合物编号	结构
I-D-V-b	
I-D-V-c	
I-D-V-d	
I-D-V-e	

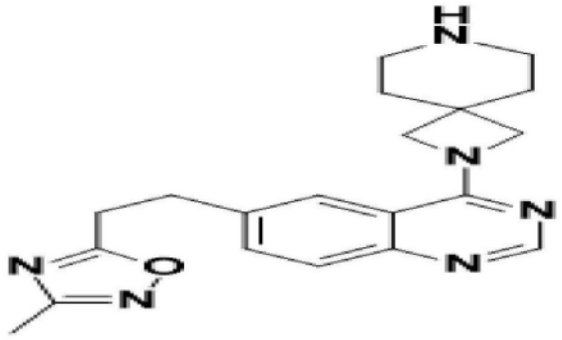
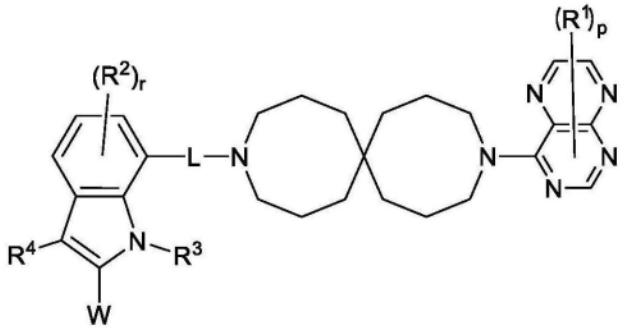
化合物编号	结构
I-D-V-f	
I-D-V-g	
I-D-V-h	
I-D-V-i	

化合物编号	结构
I-D-VI-a	
I-D-VI-b	
I-D-VI-c	
I-D-VI-d	

化合物编号	结构
I-D-VI-e	
I-D-VI-f	
I-D-VI-g	
I-D-VI-h	

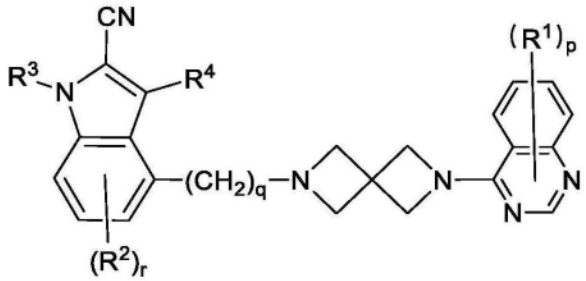
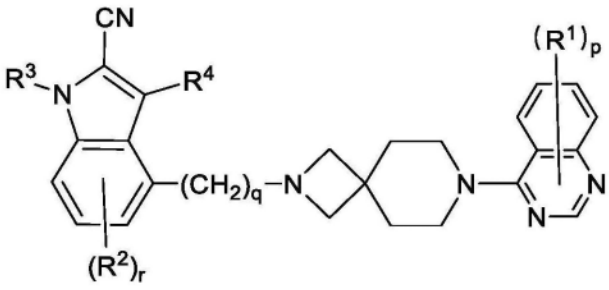
化合物编号	结构
I-D-VI-i	
I-D-VII-a	
I-D-VII-b	
I-D-VII-c	

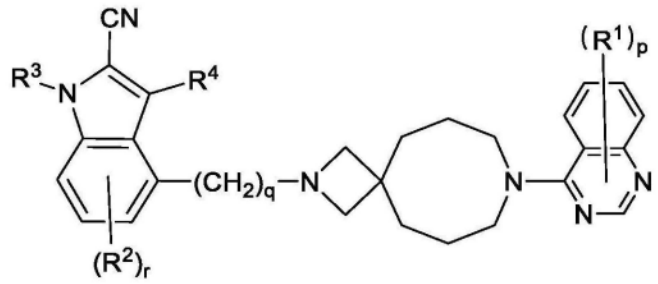
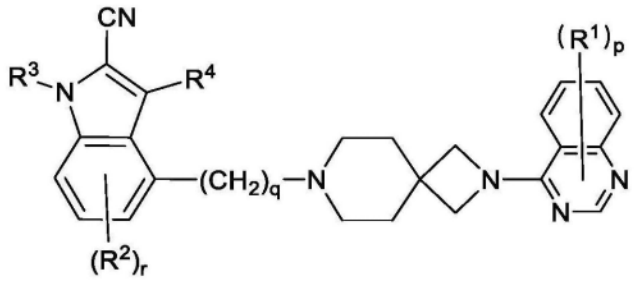
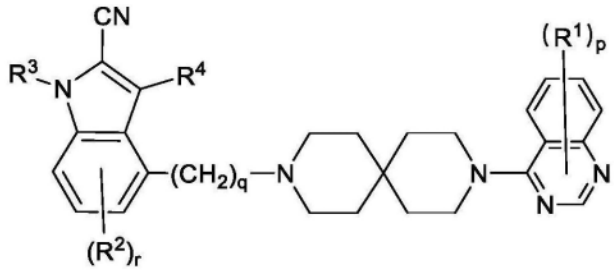
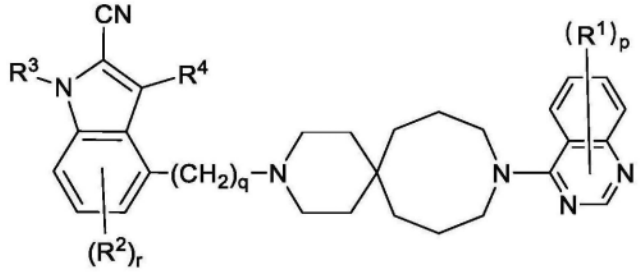
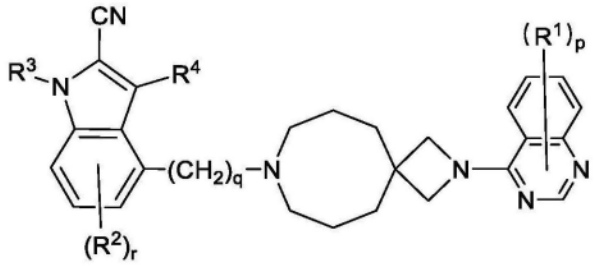
化合物编号	结构
I-D-VII-d	
I-D-VII-e	
I-D-VII-f	
I-D-VII-g	

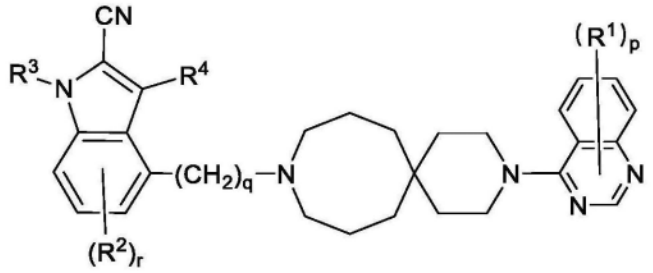
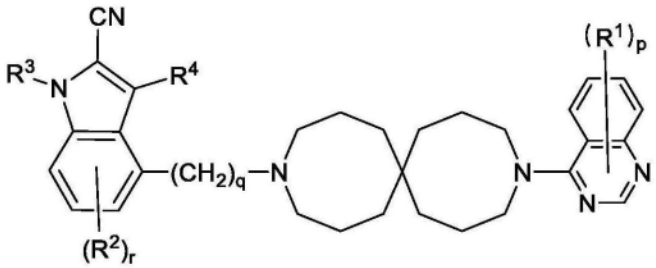
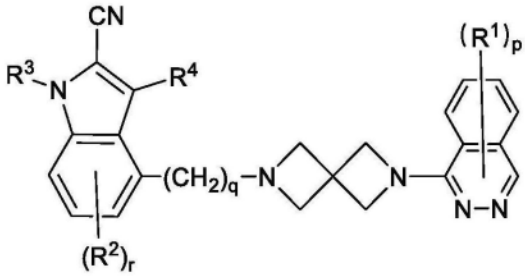
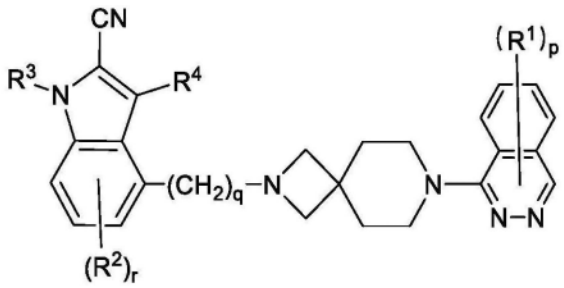
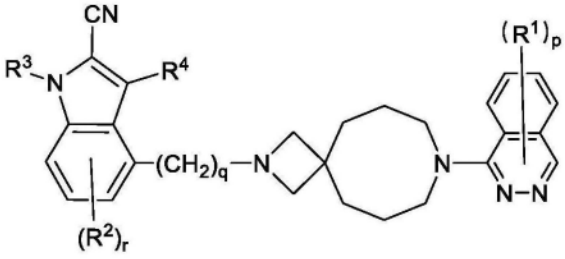
化合物编号	结构
I-D-VII-h	
I-D-VII-i	

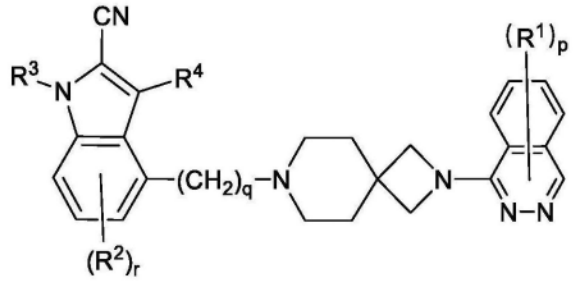
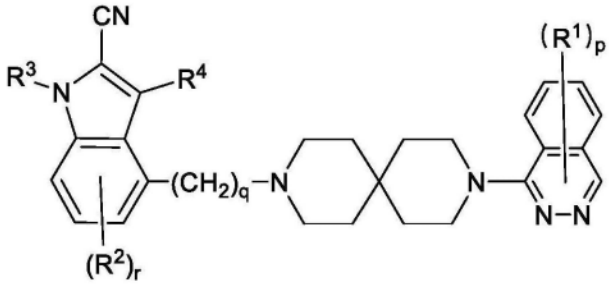
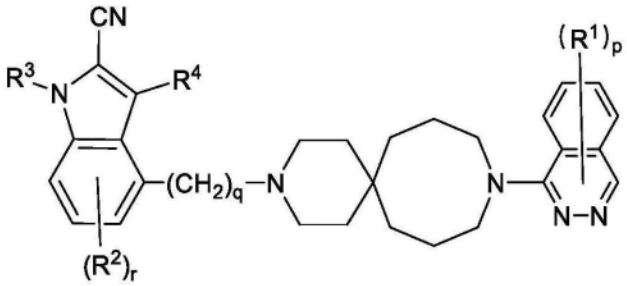
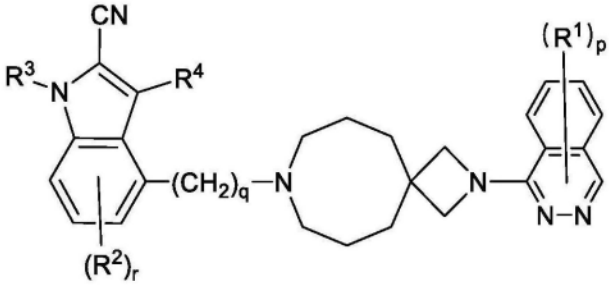
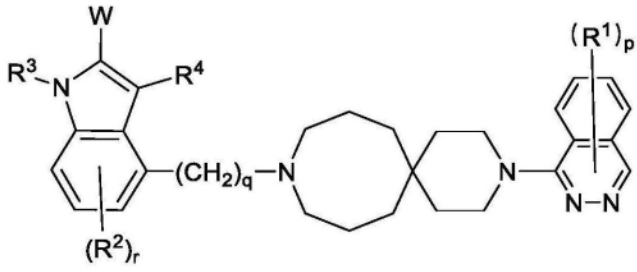
[0677] 在一些实施例中,该化合物选自表4或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或其互变异构物,其中所有变量如本发明所定义。

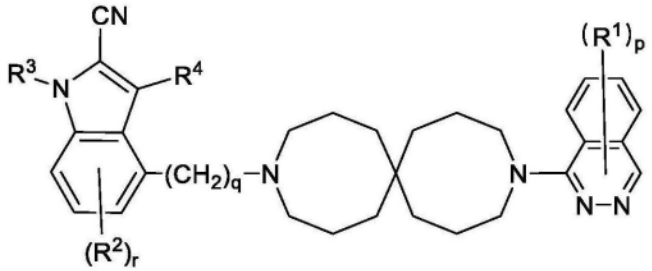
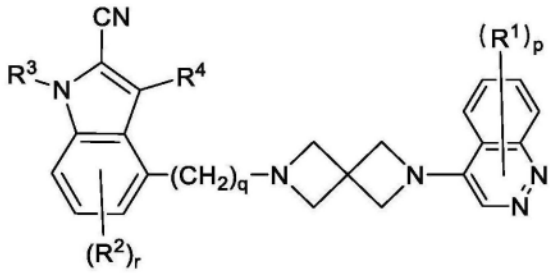
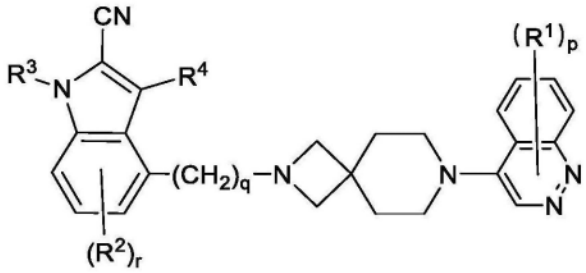
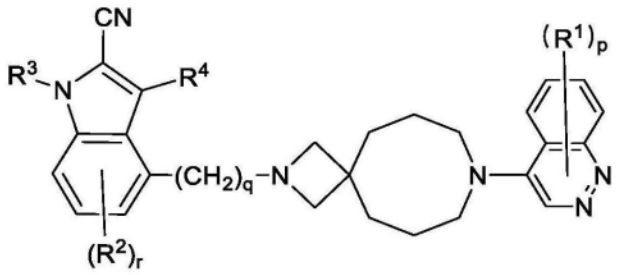
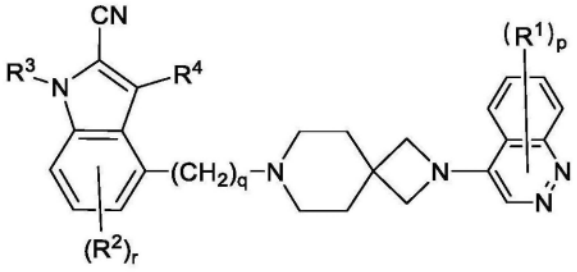
表4.

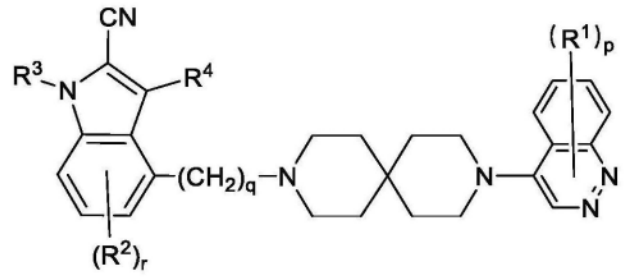
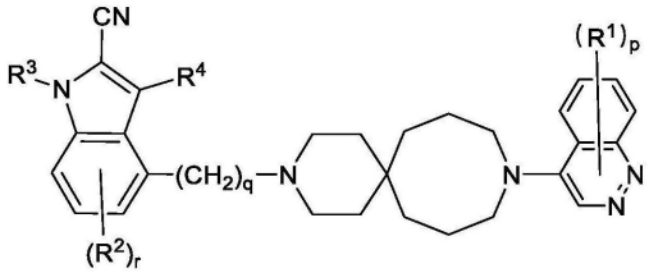
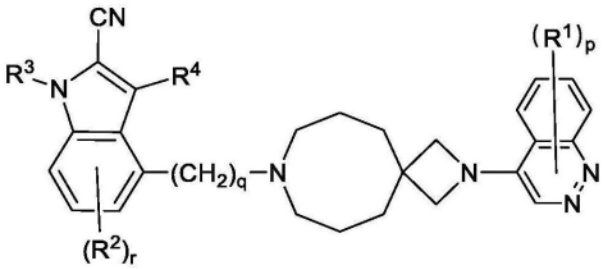
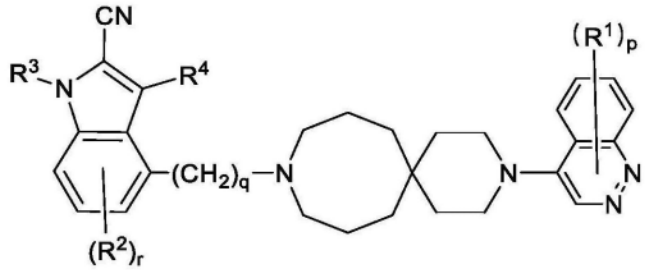
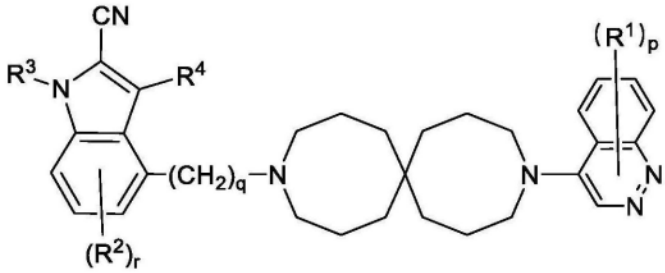
化合物编号	结构
I-A-I-a-I	
I-A-I-b-I	

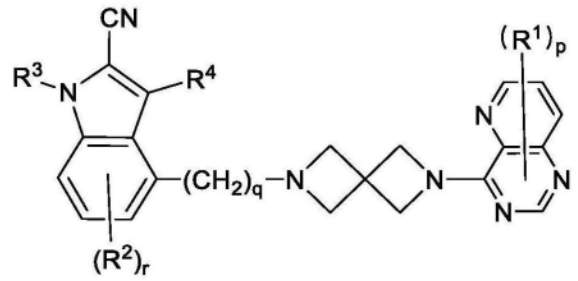
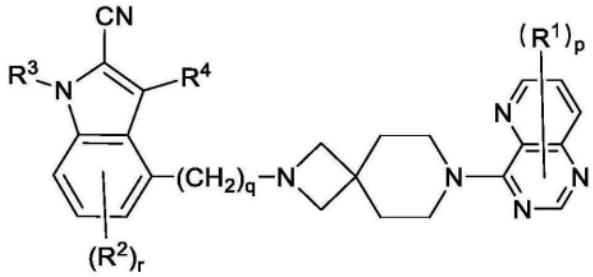
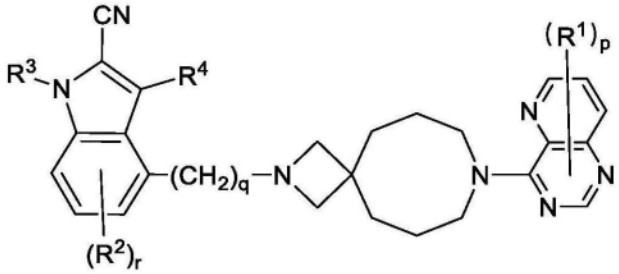
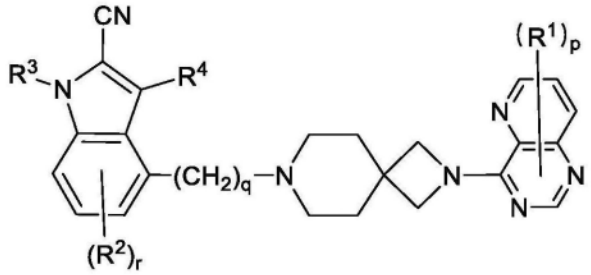
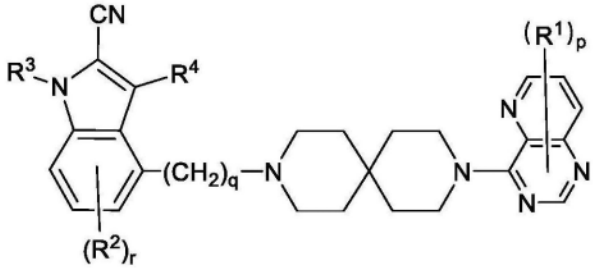
化合物编号	结构
I-A-I-c-I	
I-A-I-d-I	
I-A-I-e-I	
I-A-I-f-I	
I-A-I-g-I	

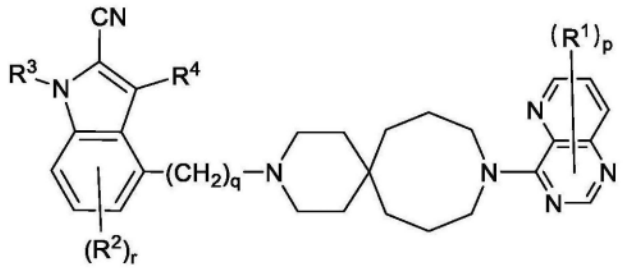
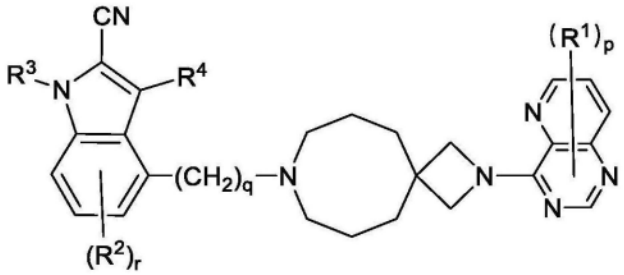
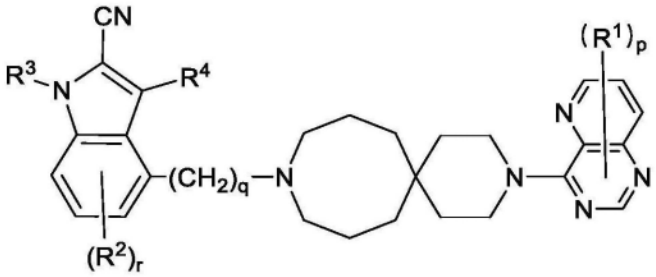
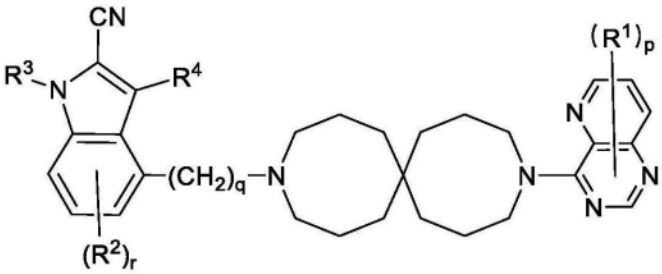
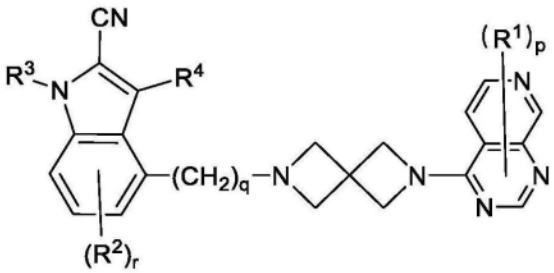
化合物编号	结构
I-A-I-h-I	
I-A-I-i-I	
I-A-II-a-I	
I-A-II-b-I	
I-A-II-c-I	

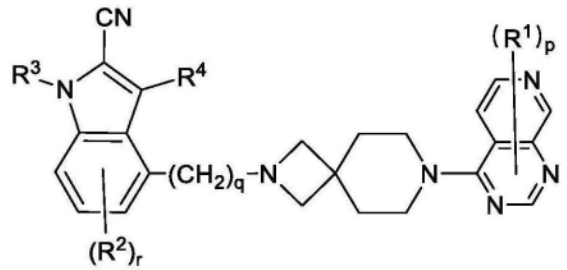
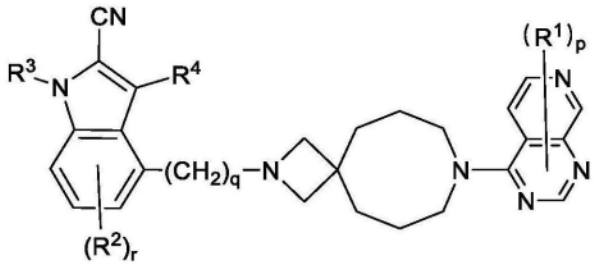
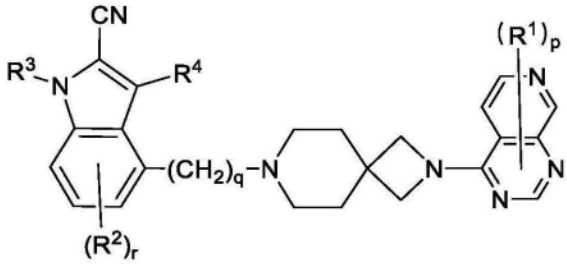
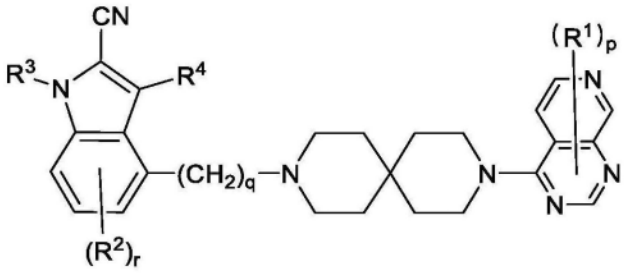
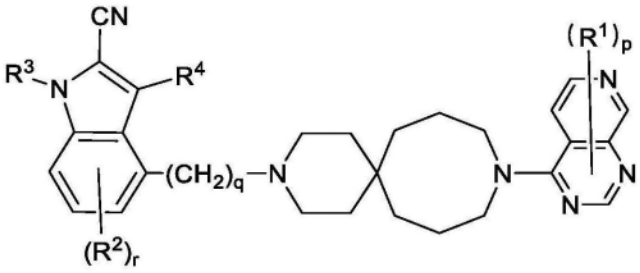
化合物编号	结构
I-A-II-d-I	
I-A-II-e-I	
I-A-II-f-I	
I-A-II-g-I	
I-A-II-h-I	

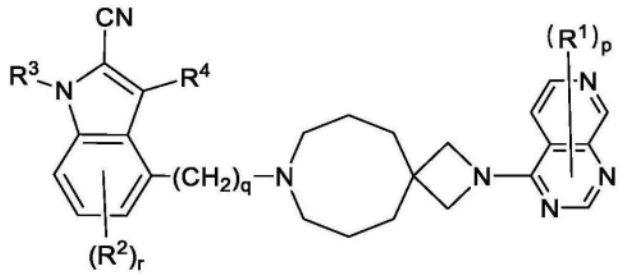
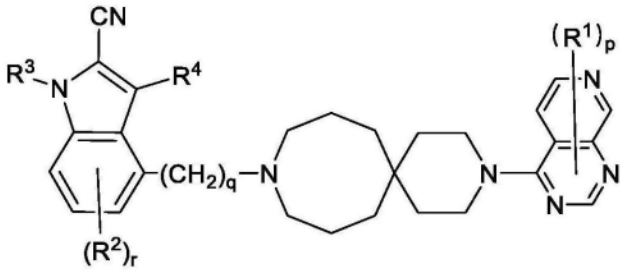
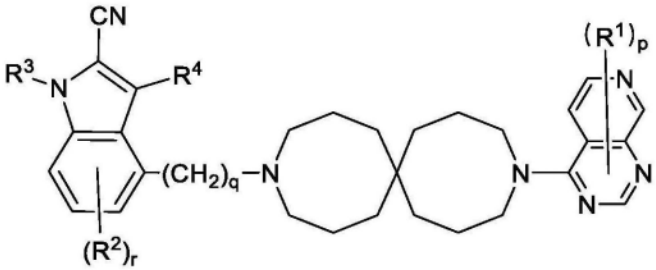
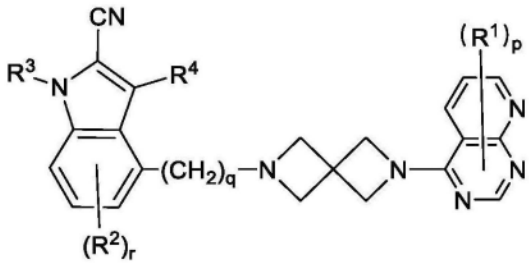
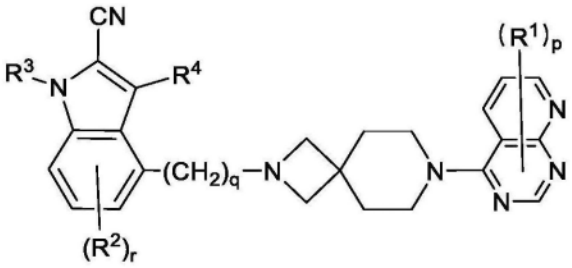
化合物编号	结构
I-A-II-i-I	
I-A-III-a-I	
I-A-III-b-I	
I-A-III-c-I	
I-A-III-d-I	

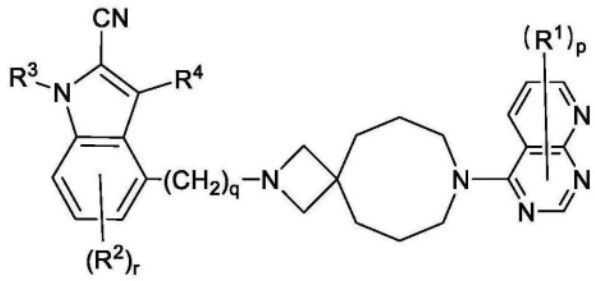
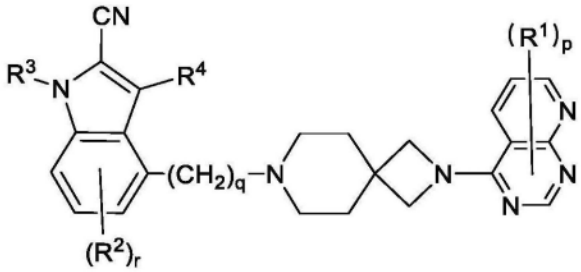
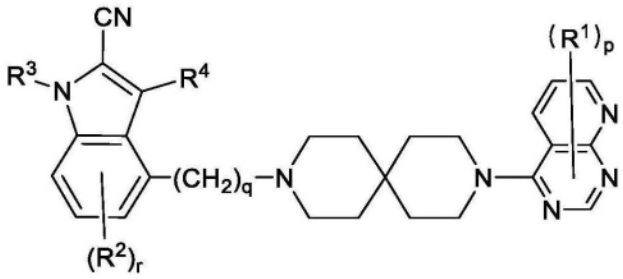
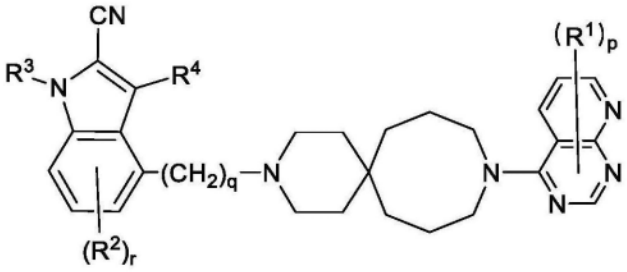
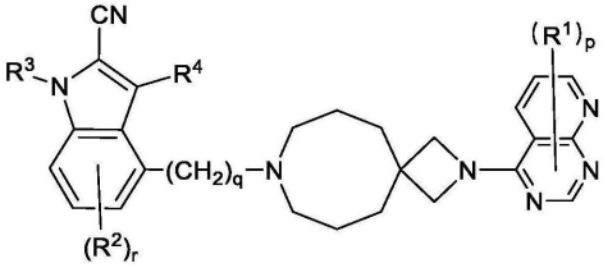
化合物编号	结构
I-A-III-e-I	
I-A-III-f-I	
I-A-III-g-I	
I-A-III-h-I	
I-A-III-i-I	

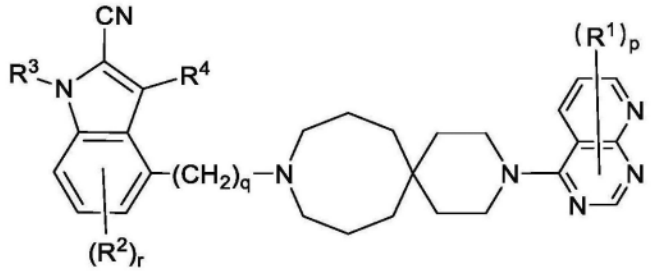
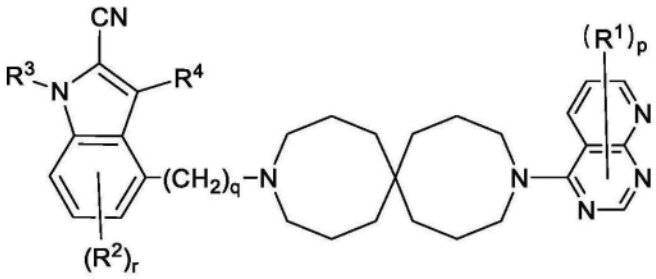
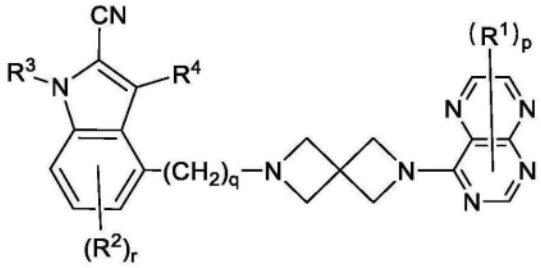
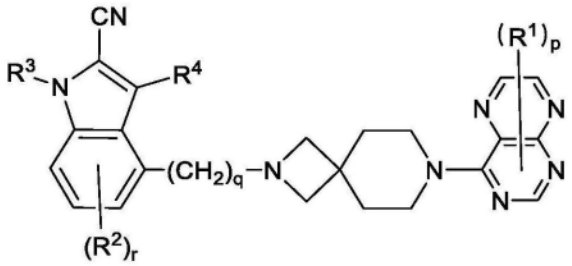
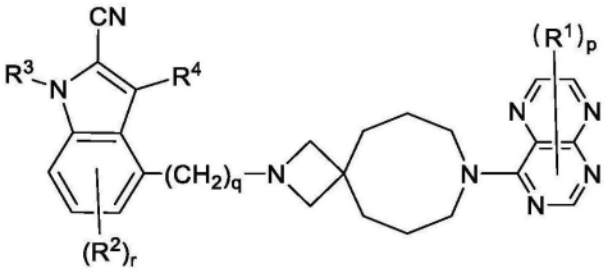
化合物编号	结构
I-A-IV-a-I	
I-A-IV-b-I	
I-A-IV-c-I	
I-A-IV-d-I	
I-A-IV-e-I	

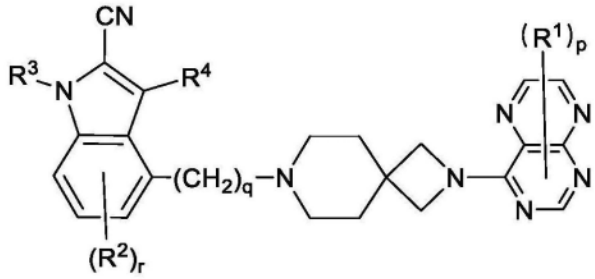
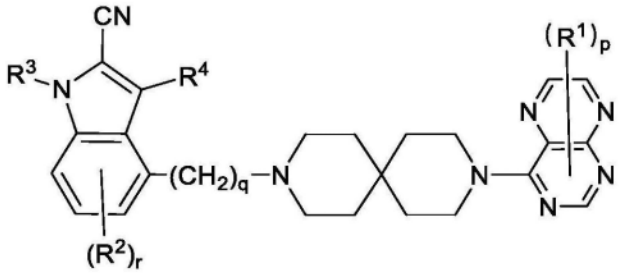
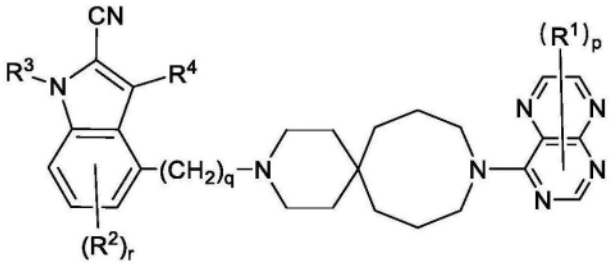
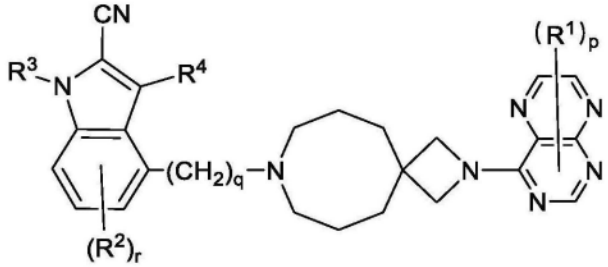
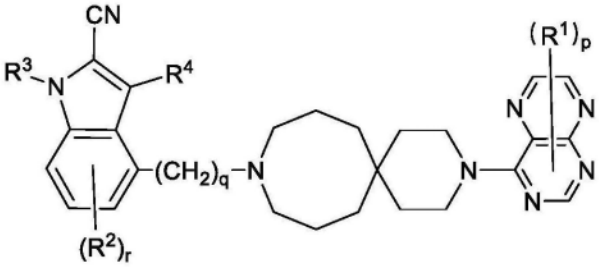
化合物编号	结构
I-A-IV-f-I	
I-A-IV-g-I	
I-A-IV-h-I	
I-A-IV-i-I	
I-A-V-a-I	

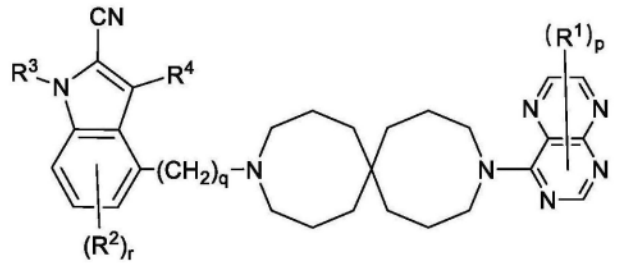
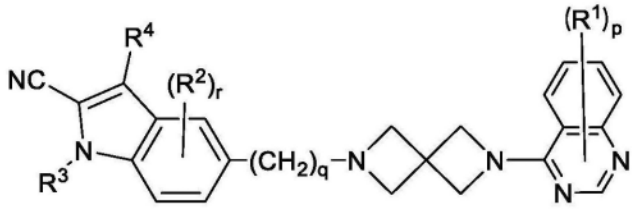
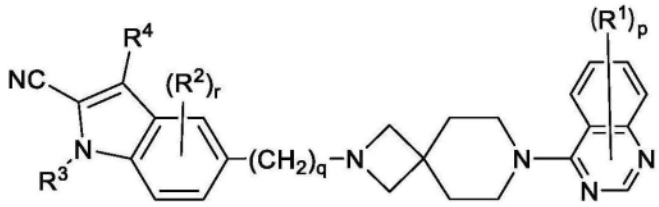
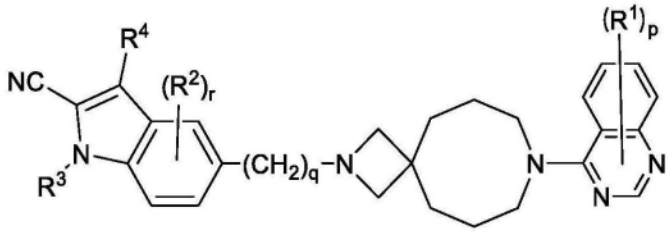
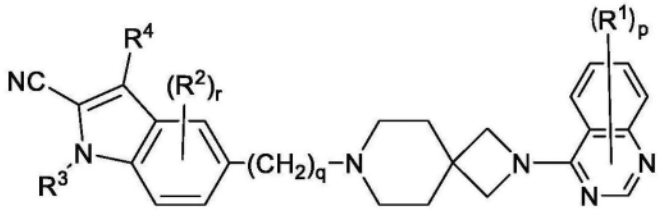
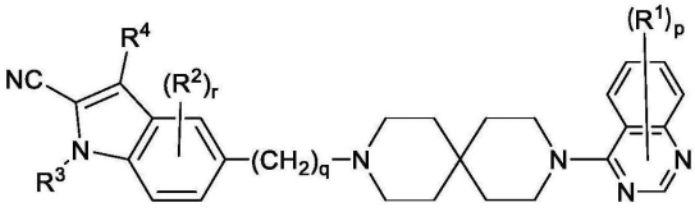
化合物编号	结构
I-A-V-b-I	
I-A-V-c-I	
I-A-V-d-I	
I-A-V-e-I	
I-A-V-f-I	

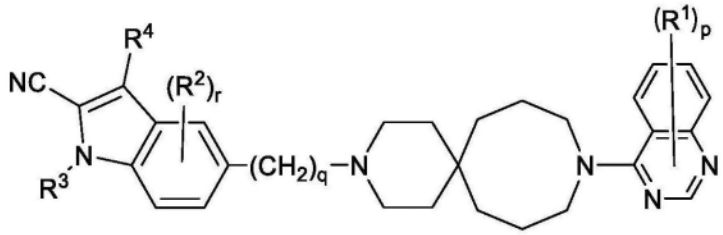
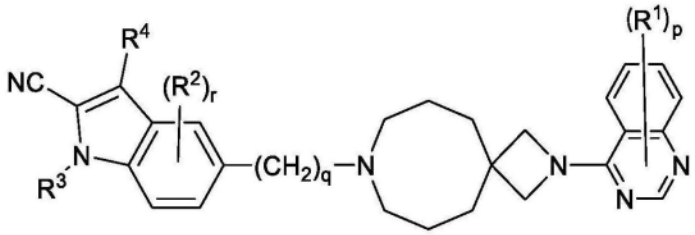
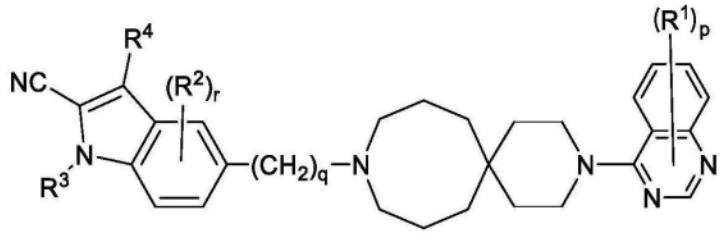
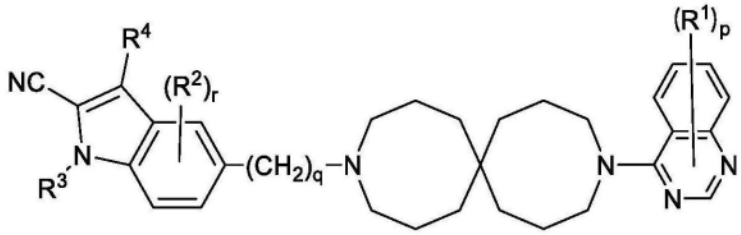
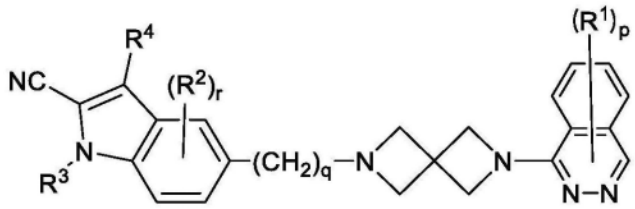
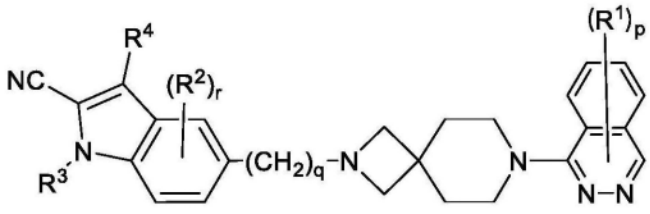
化合物编号	结构
I-A-V-g-I	
I-A-V-h-I	
I-A-V-i-I	
I-A-VI-a-I	
I-A-VI-b-I	

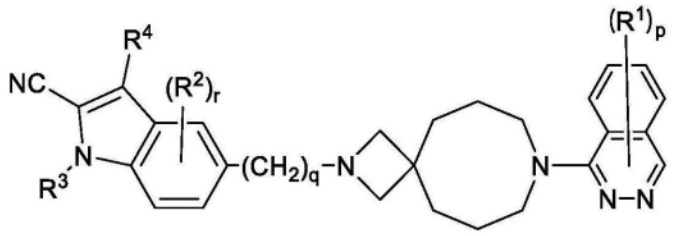
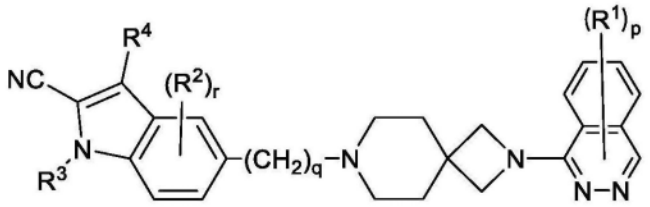
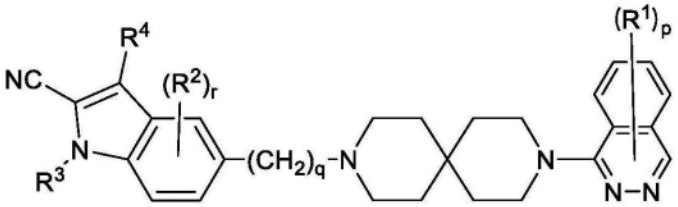
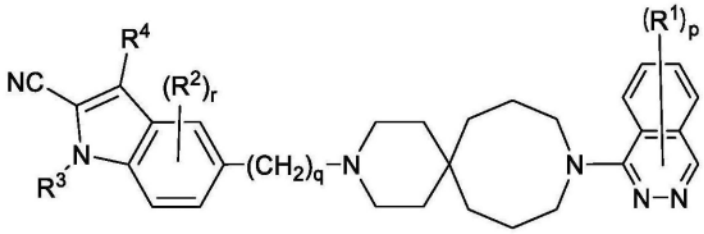
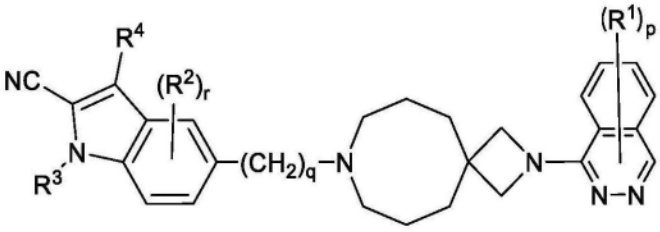
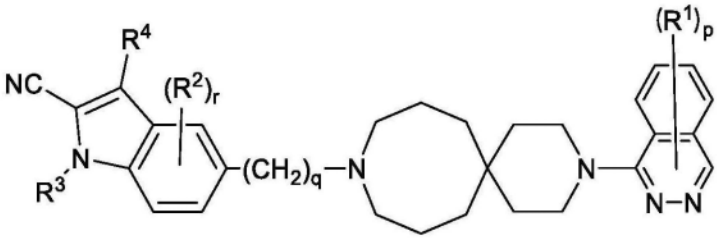
化合物编号	结构
I-A-VI-c-I	
I-A-VI-d-I	
I-A-VI-e-I	
I-A-VI-f-I	
I-A-VI-g-I	

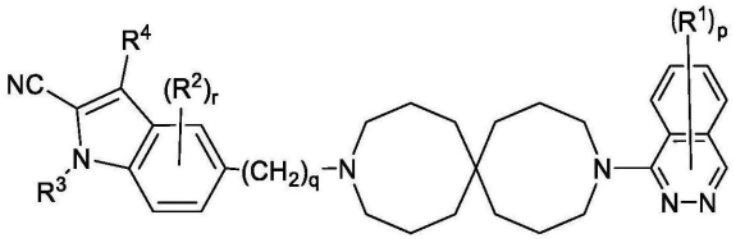
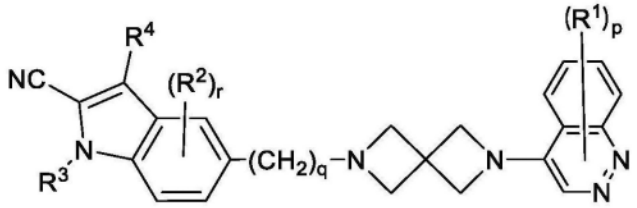
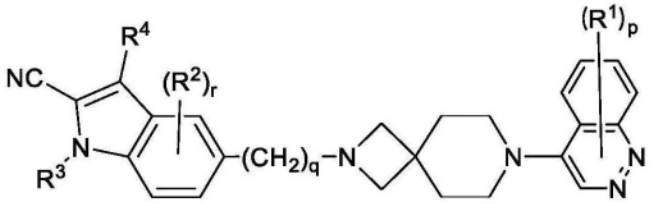
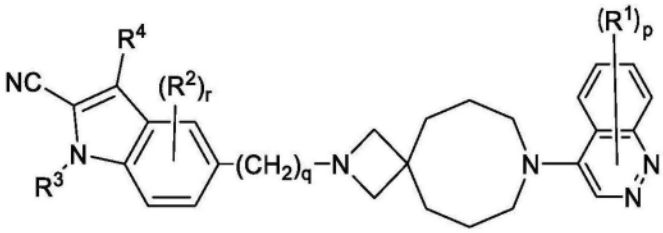
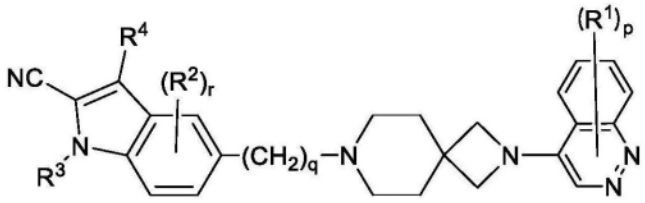
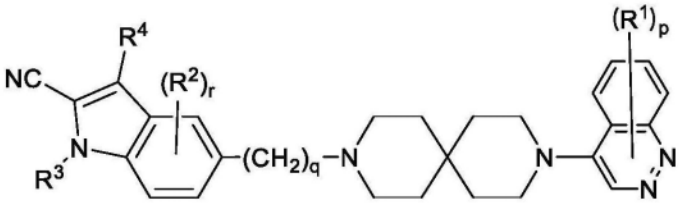
化合物编号	结构
I-A-VI-h-I	
I-A-VI-i-I	
I-A-VII-a-I	
I-A-VII-b-I	
I-A-VII-c-I	

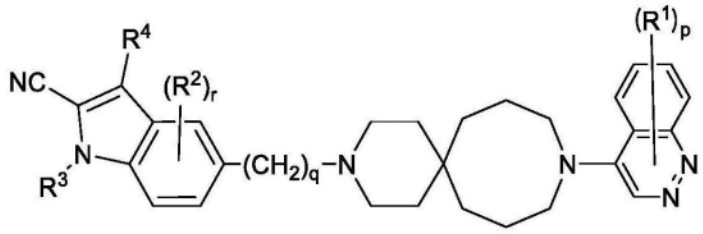
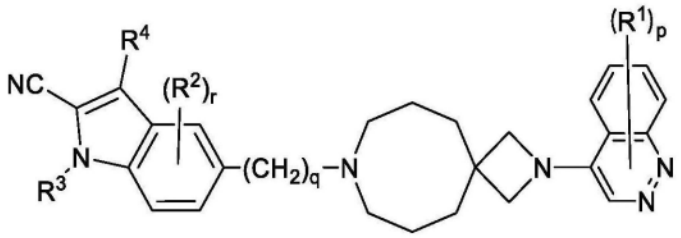
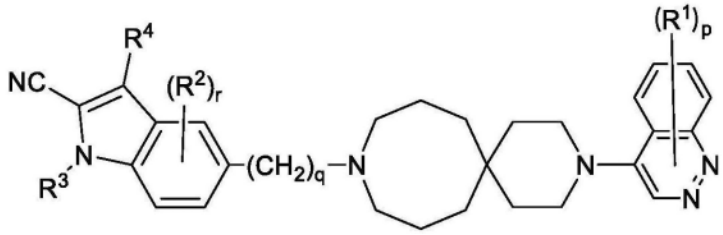
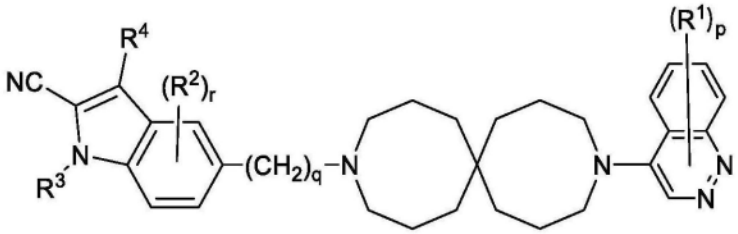
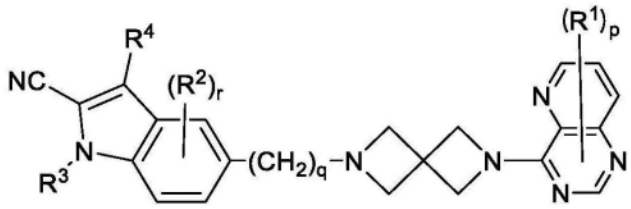
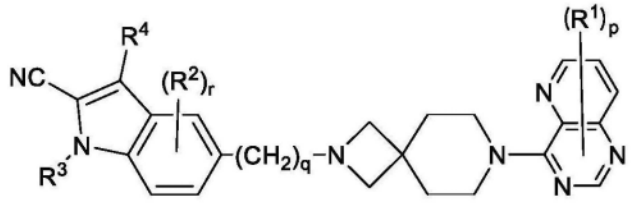
化合物编号	结构
I-A-VII-d-I	
I-A-VII-e-I	
I-A-VII-f-I	
I-A-VII-g-I	
I-A-VII-h-I	

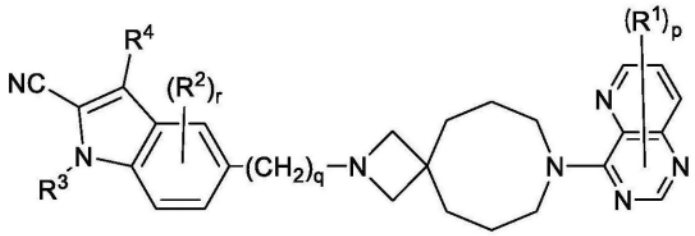
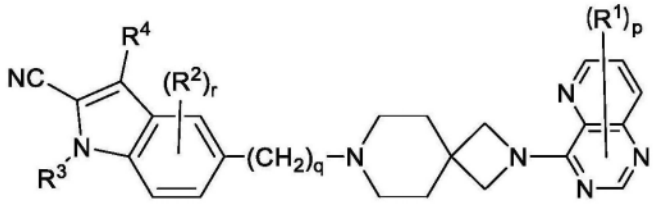
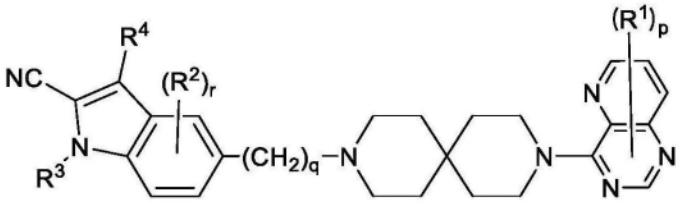
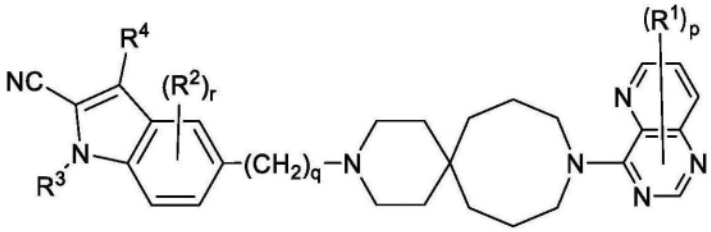
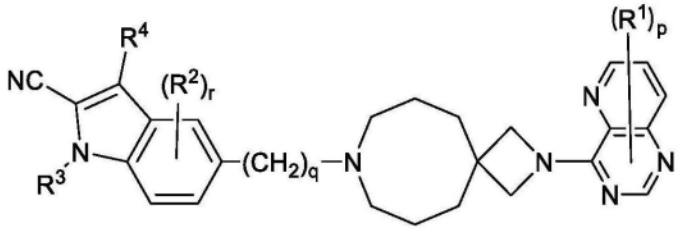
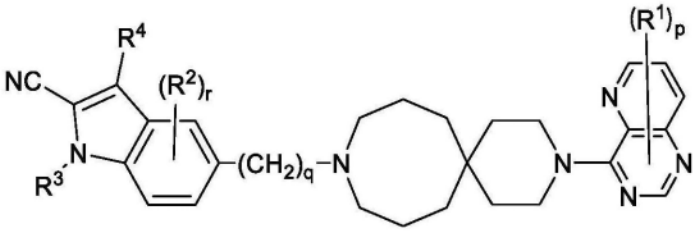
化合物编号	结构
I-A-VII-i-I	
I-B-I-a-I	
I-B-I-b-I	
I-B-I-c-I	
I-B-I-d-I	
I-B-I-e-I	

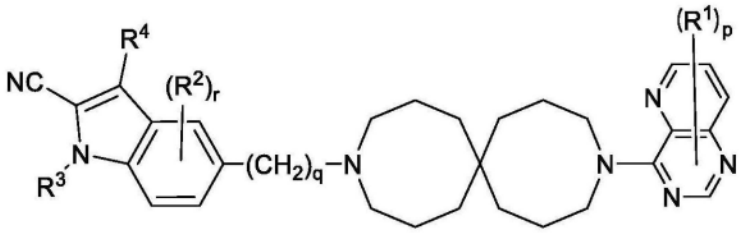
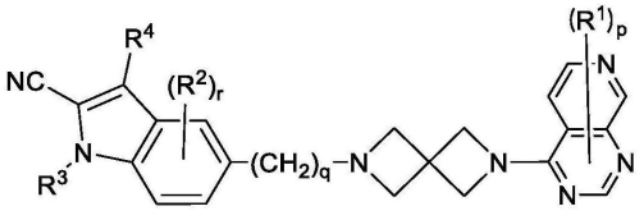
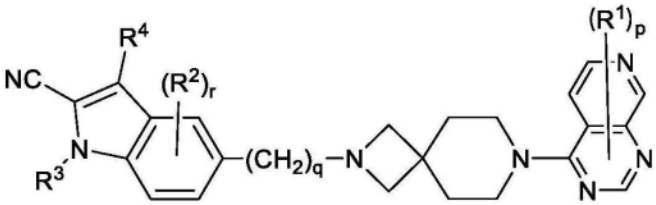
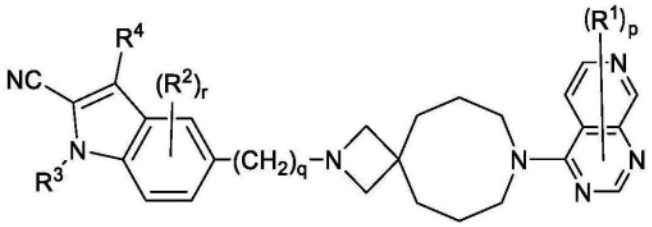
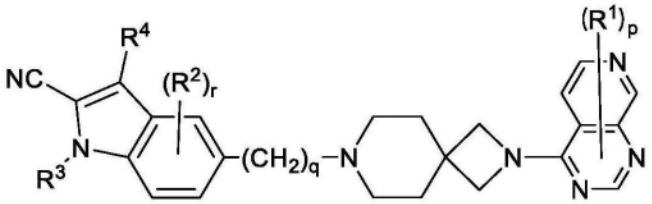
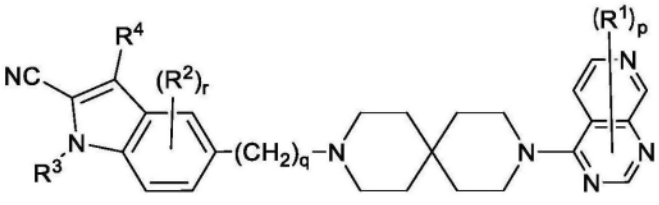
化合物编号	结构
I-B-I-f-I	
I-B-I-g-I	
I-B-I-h-I	
I-B-I-i-I	
I-B-II-a-I	
I-B-II-b-I	

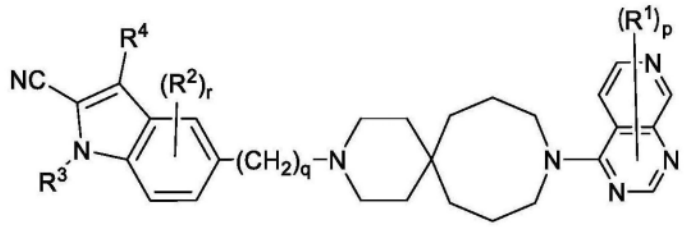
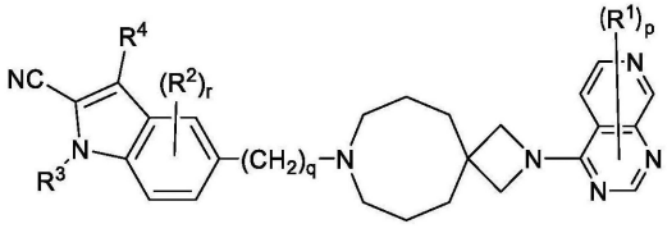
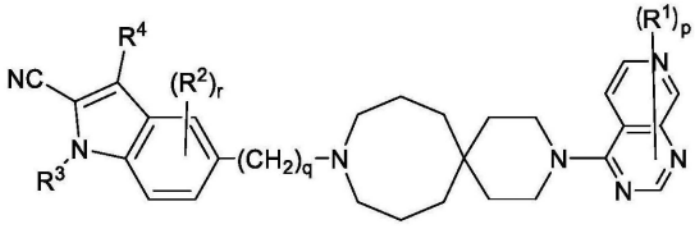
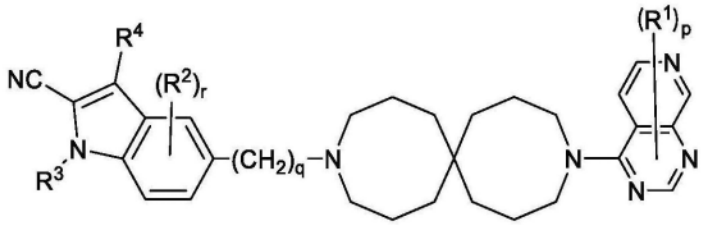
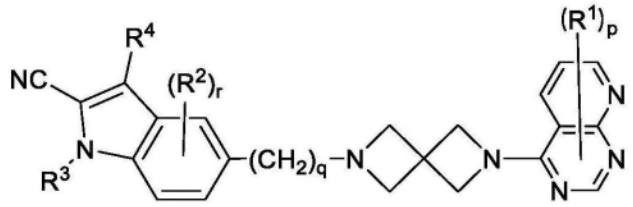
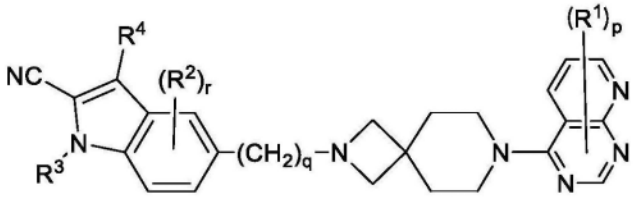
化合物编号	结构
I-B-II-c-I	
I-B-II-d-I	
I-B-II-e-I	
I-B-II-f-I	
I-B-II-g-I	
I-B-II-h-I	

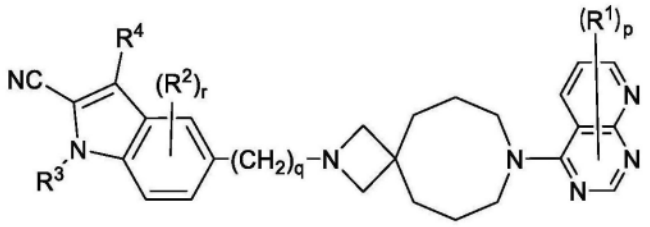
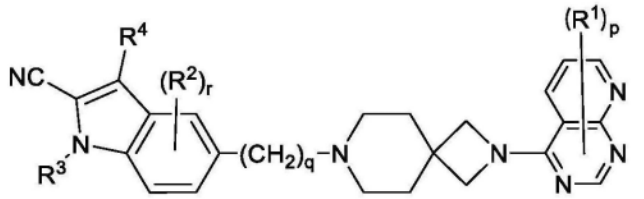
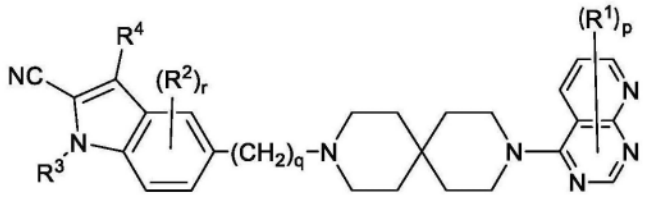
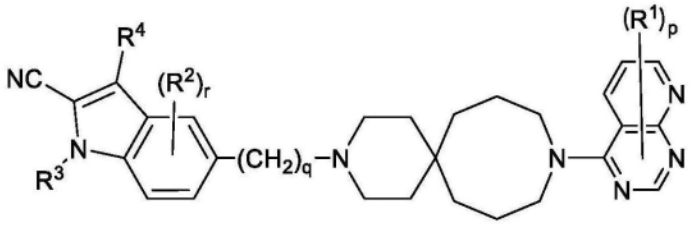
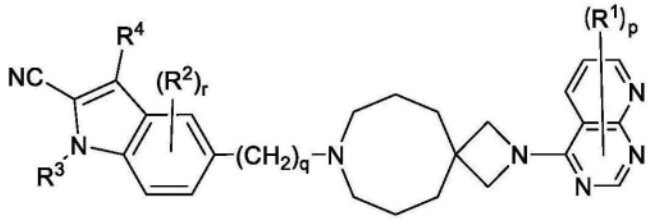
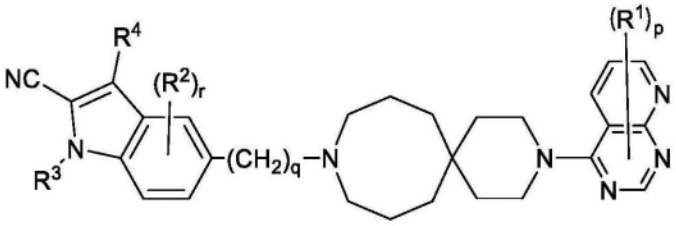
化合物编号	结构
I-B-II-i-I	
I-B-III-a-I	
I-B-III-b-I	
I-B-III-c-I	
I-B-III-d-I	
I-B-III-e-I	

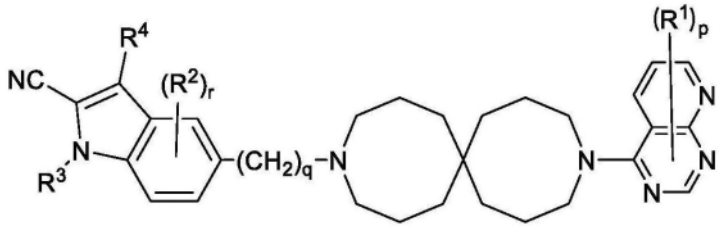
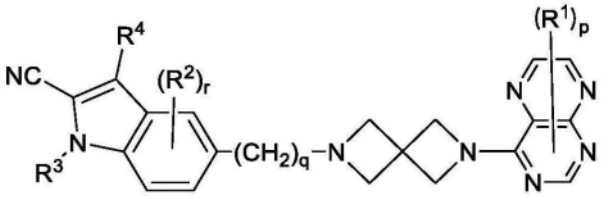
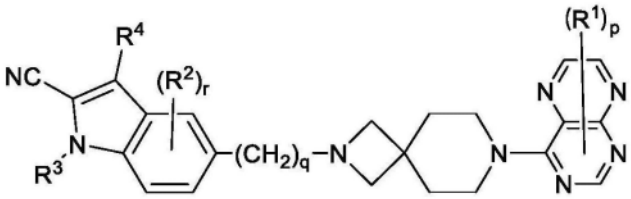
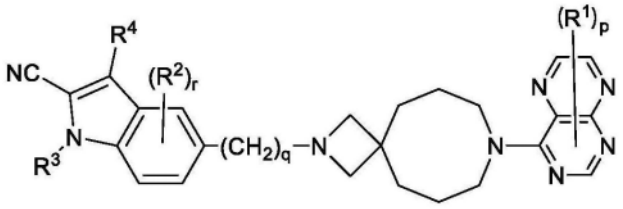
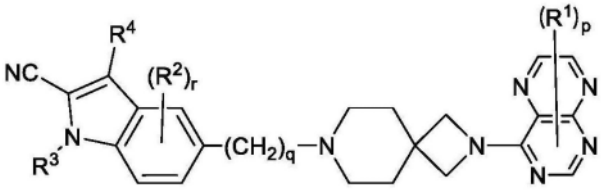
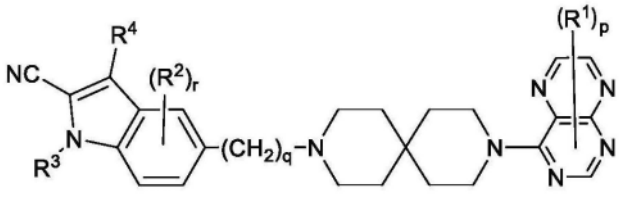
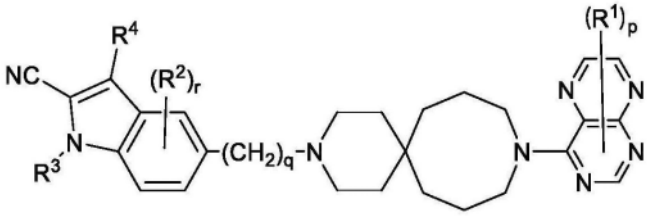
化合物编号	结构
I-B-III-f-I	
I-B-III-g-I	
I-B-III-h-I	
I-B-III-i-I	
I-B-IV-a-I	
I-B-IV-b-I	

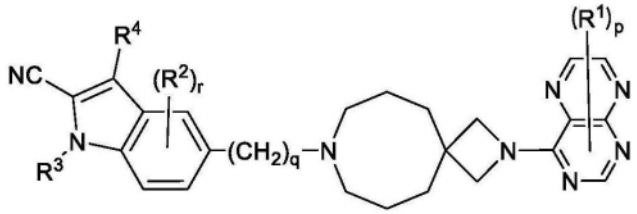
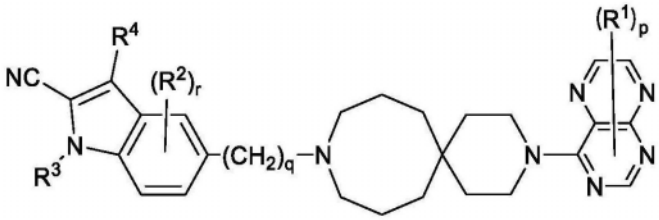
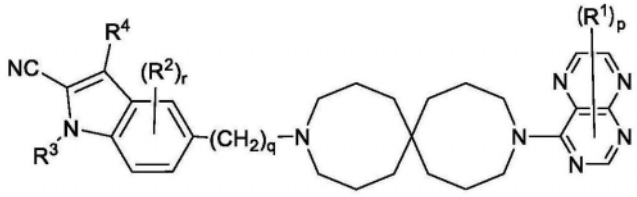
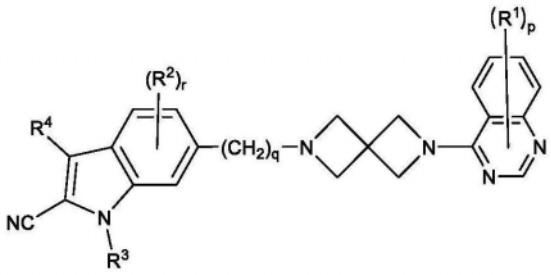
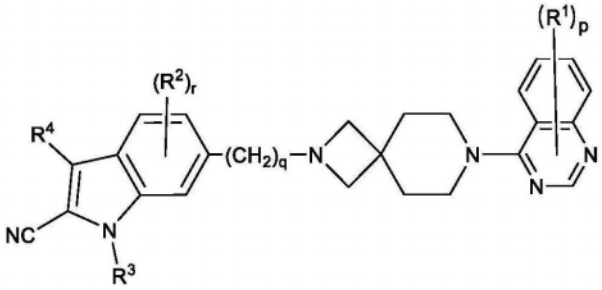
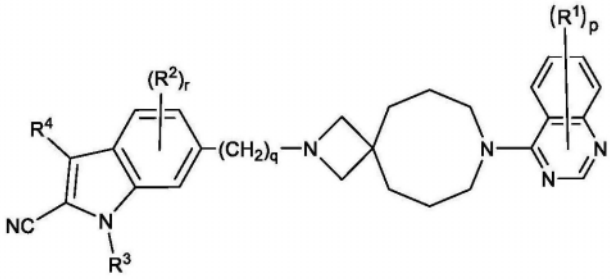
化合物编号	结构
I-B-IV-c-I	
I-B-IV-d-I	
I-B-IV-e-I	
I-B-IV-f-I	
I-B-IV-g-I	
I-B-IV-h-I	

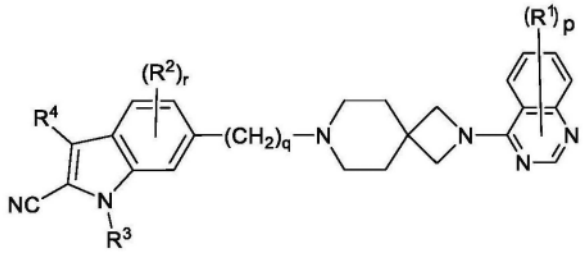
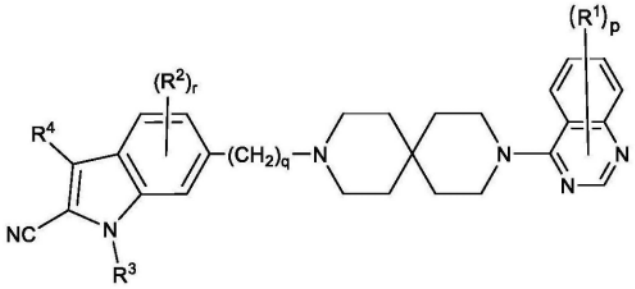
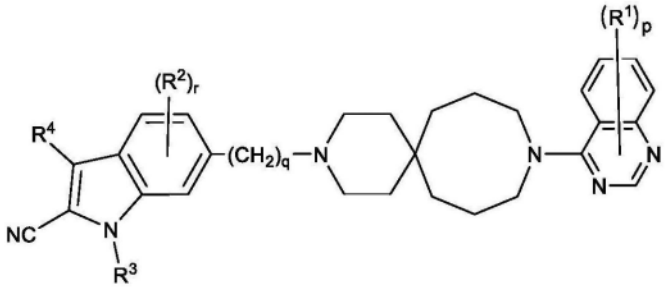
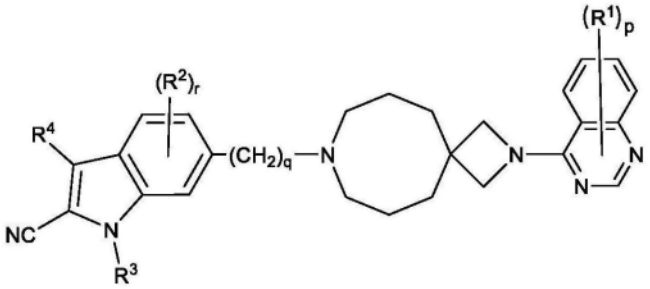
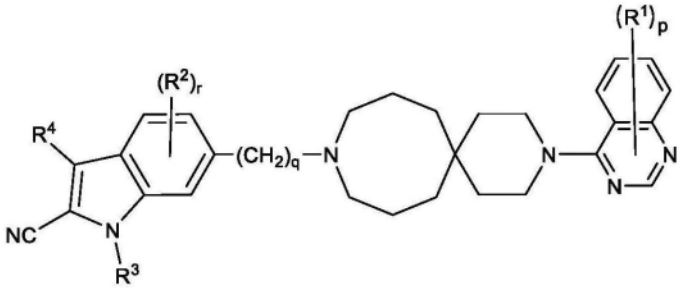
化合物编号	结构
I-B-IV-i-I	
I-B-V-a-I	
I-B-V-b-I	
I-B-V-c	
I-B-V-d-I	
I-B-V-e	

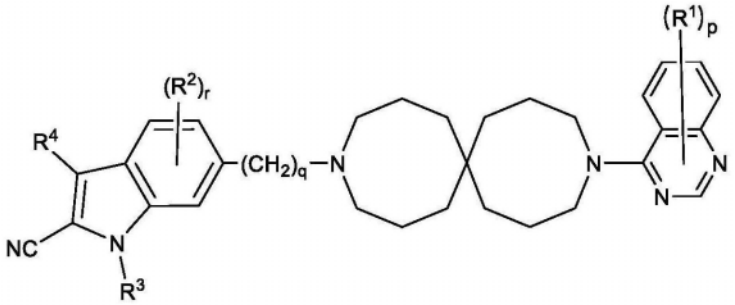
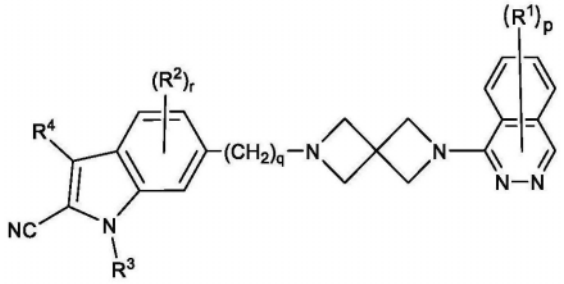
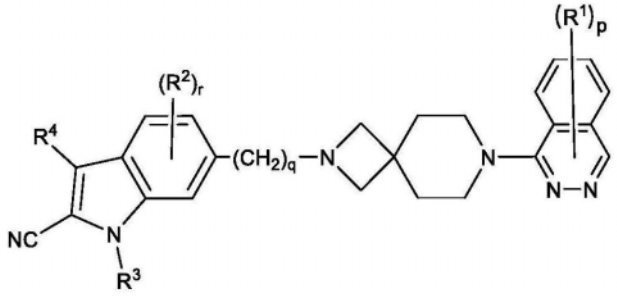
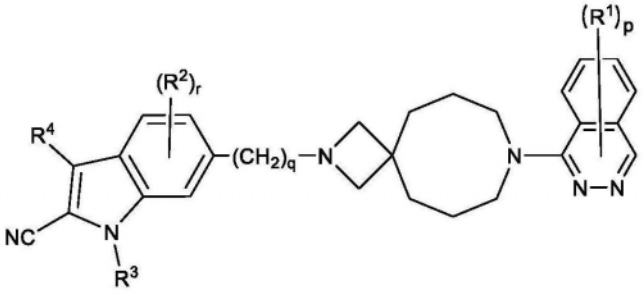
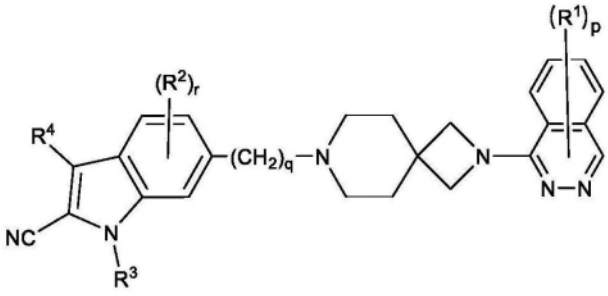
化合物编号	结构
I-B-V-f	
I-B-V-g	
I-B-V-h	
I-B-V-i	
I-B-VI-a	
I-B-VI-b	

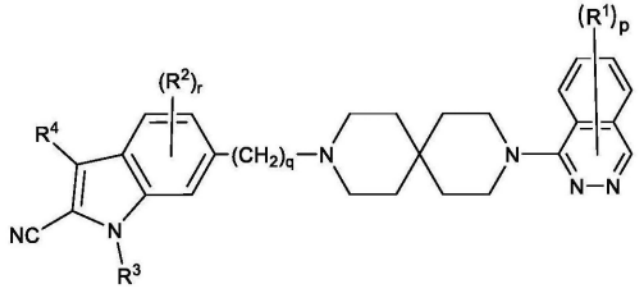
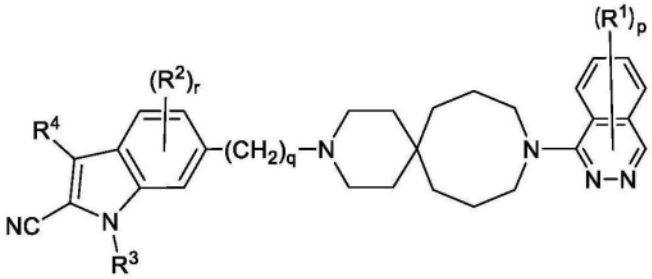
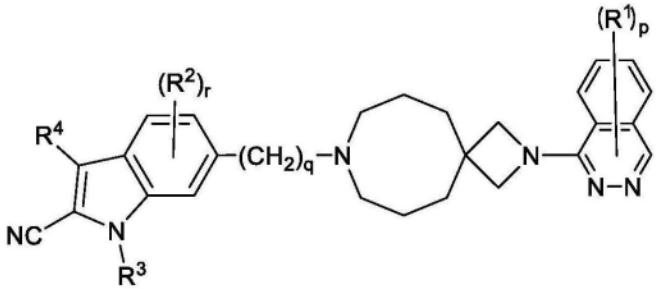
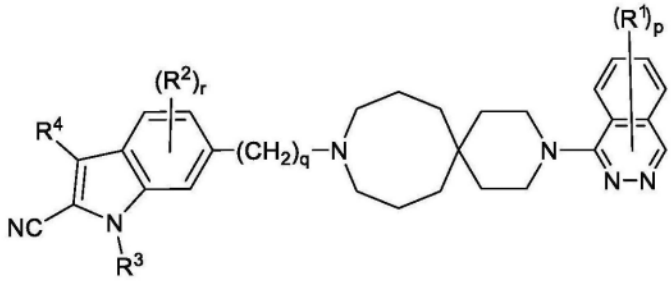
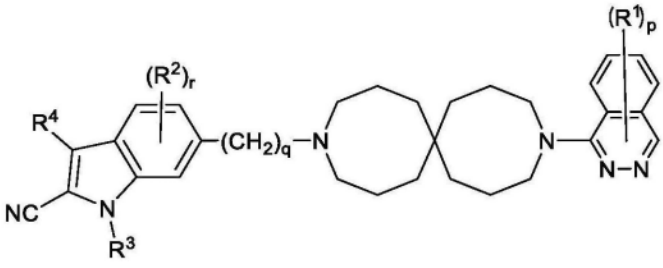
化合物编号	结构
I-B-VI-c	
I-B-VI-d-I	
I-B-VI-e	
I-B-VI-f	
I-B-VI-g	
I-B-VI-h	

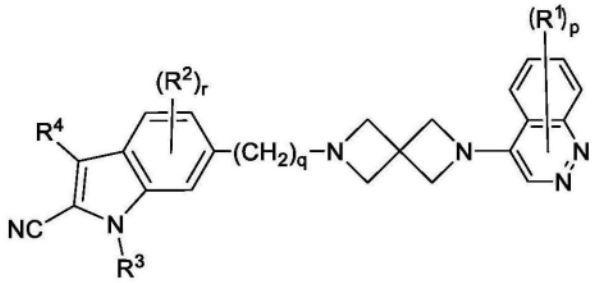
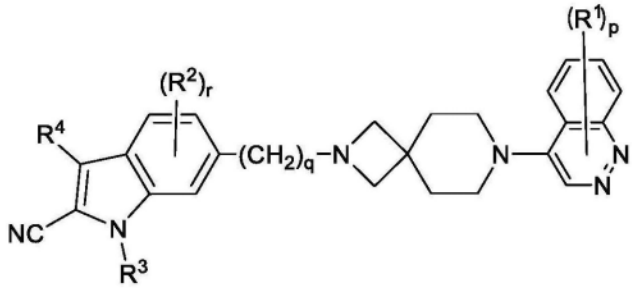
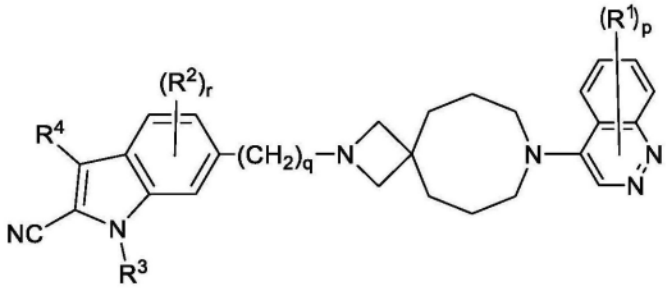
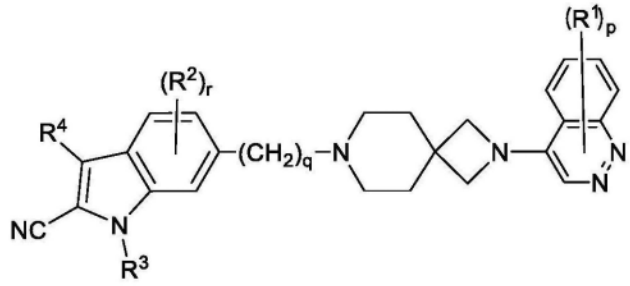
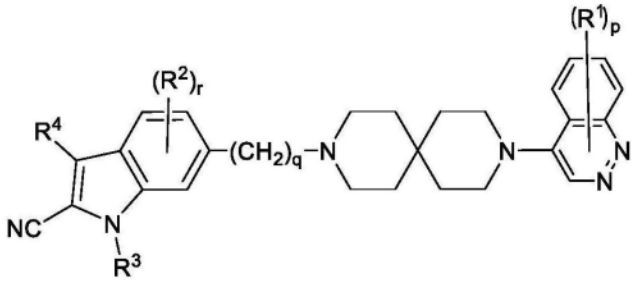
化合物编号	结构
I-B-VI-i	
I-B-VII-a	
I-B-VII-b	
I-B-VII-c	
I-B-VII-d-I	
I-B-VII-e	
I-B-VII-f	

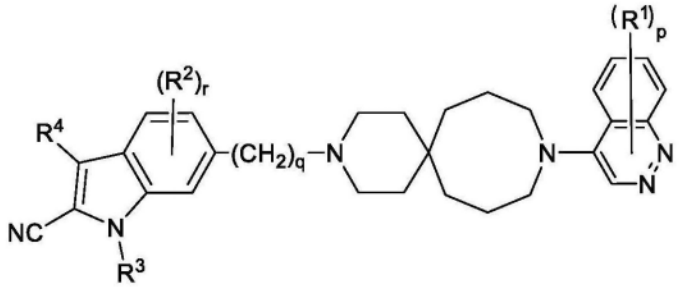
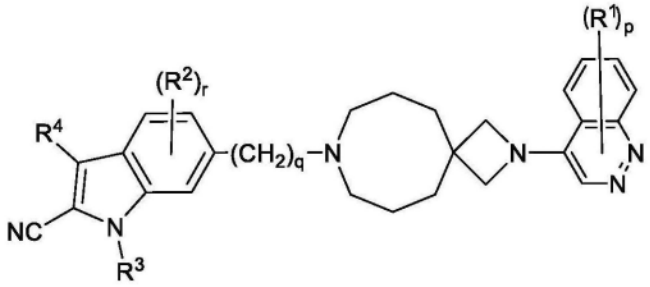
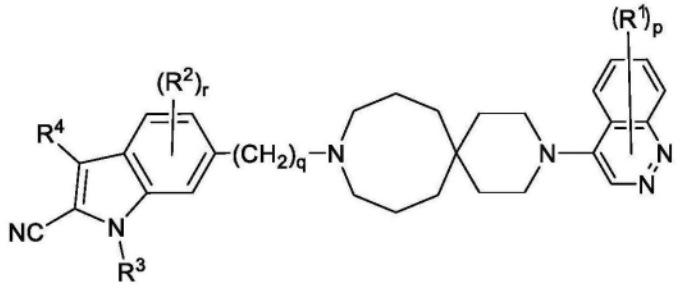
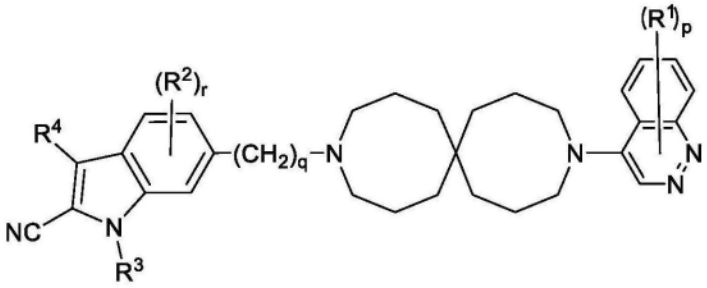
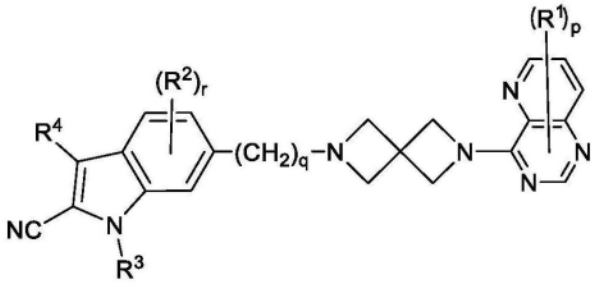
化合物编号	结构
I-B-VII-g	
I-B-VII-h	
I-B-VII-i	
I-C-I-a	
I-C-I-b	
I-C-I-c	

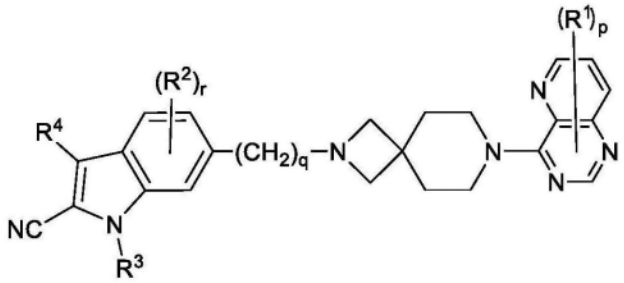
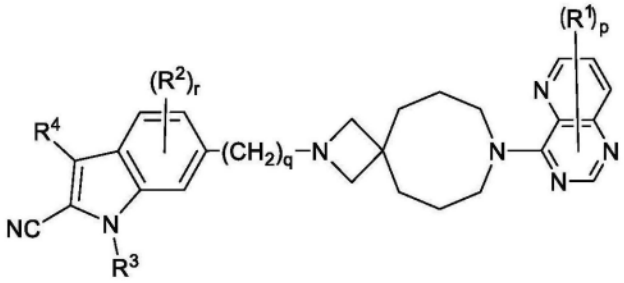
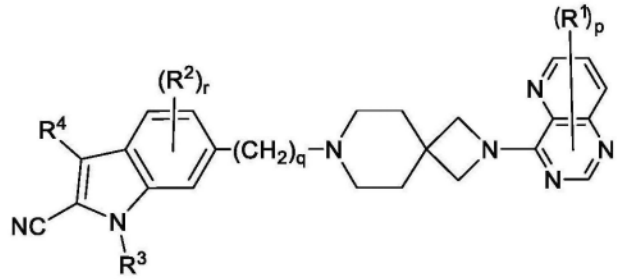
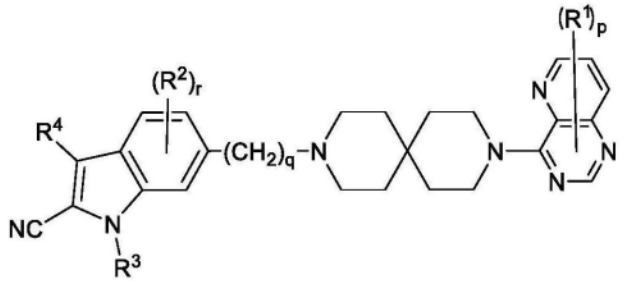
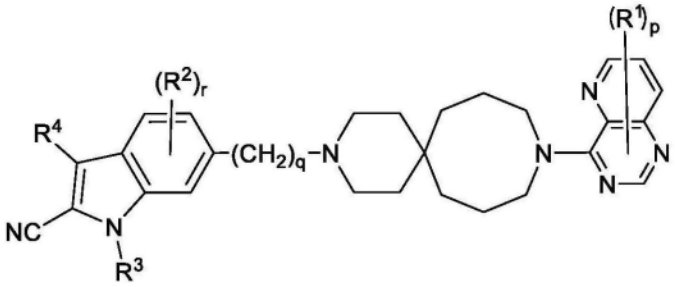
化合物编号	结构
I-C-I-d	
I-C-I-e	
I-C-I-f	
I-C-I-g	
I-C-I-h	

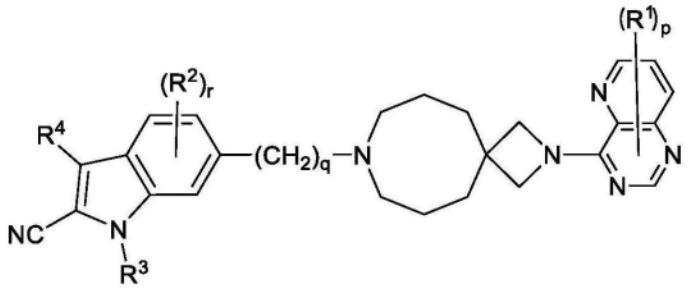
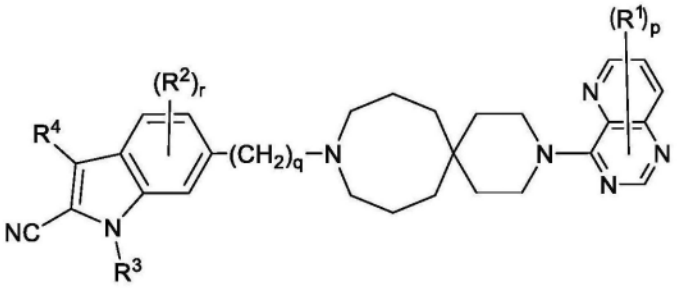
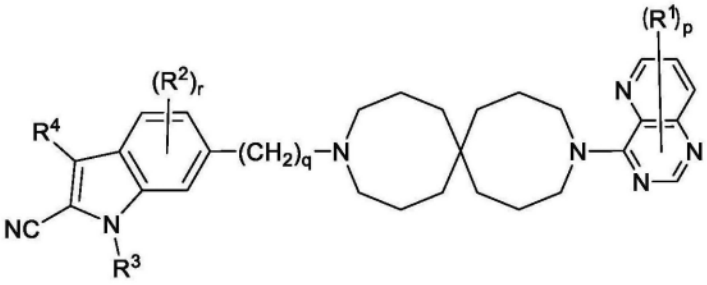
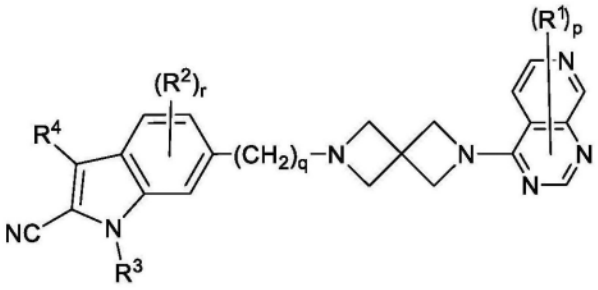
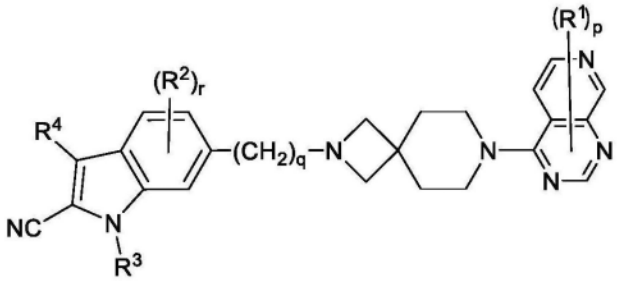
化合物编号	结构
I-C-I-i	
I-C-II-a	
I-C-II-b	
I-C-II-c	
I-C-II-d	

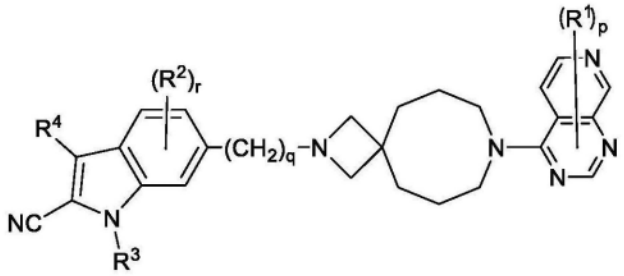
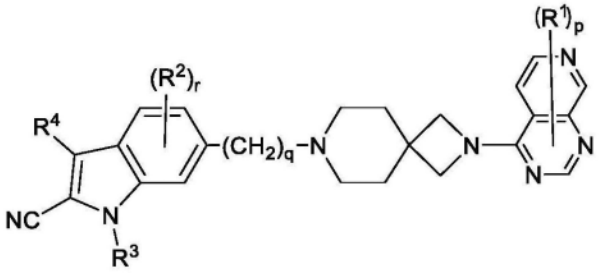
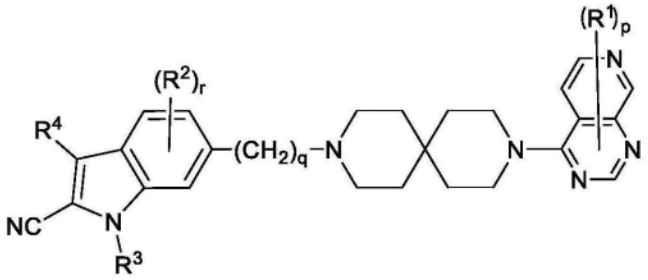
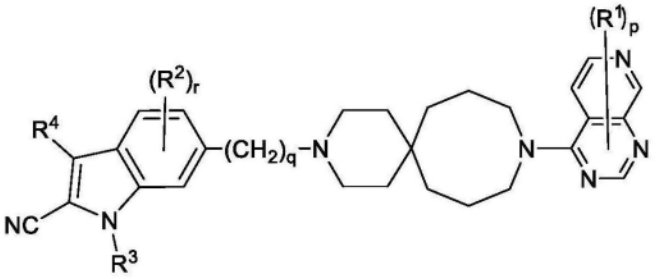
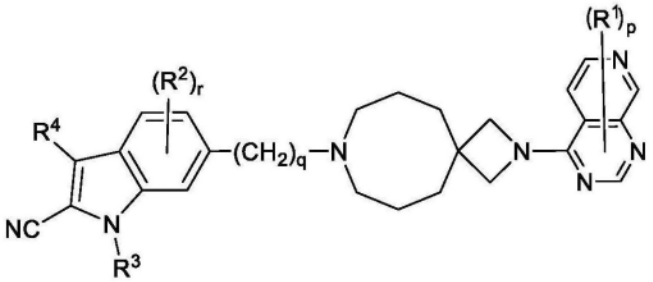
化合物编号	结构
I-C-II-e	
I-C-II-f	
I-C-II-g	
I-C-II-h	
I-C-II-i	

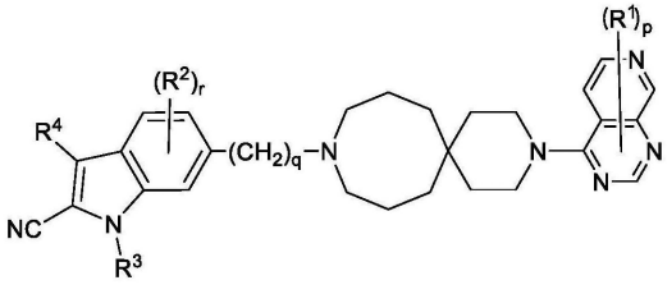
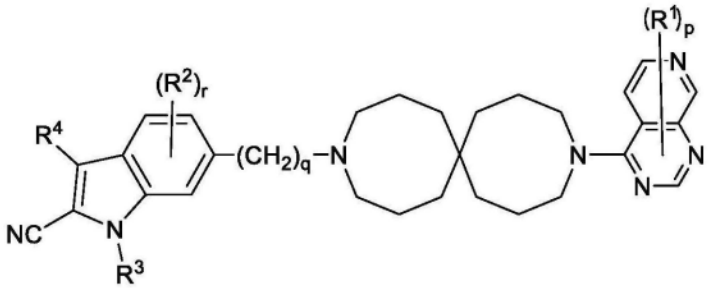
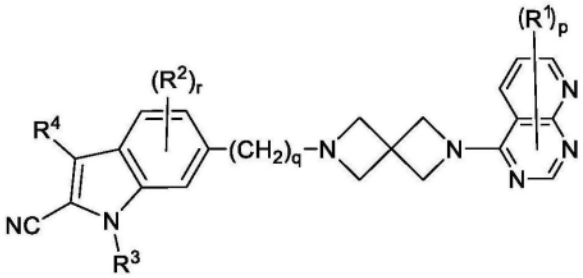
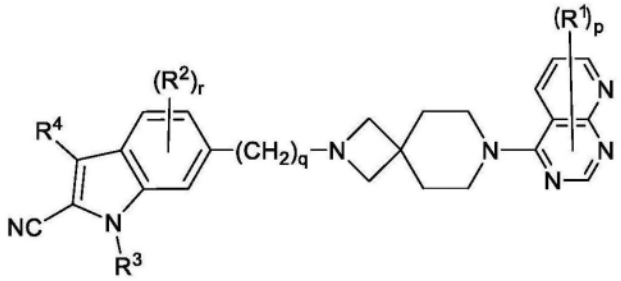
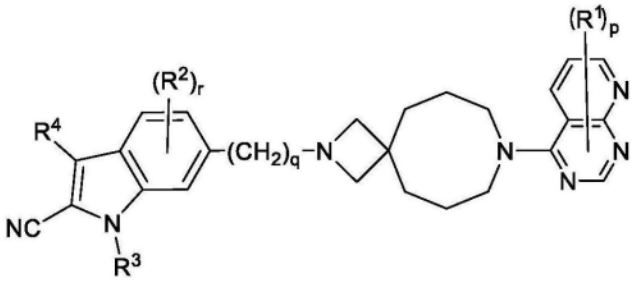
化合物编号	结构
I-C-III-a	
I-C-III-b	
I-C-III-c	
I-C-III-d	
I-C-III-e	

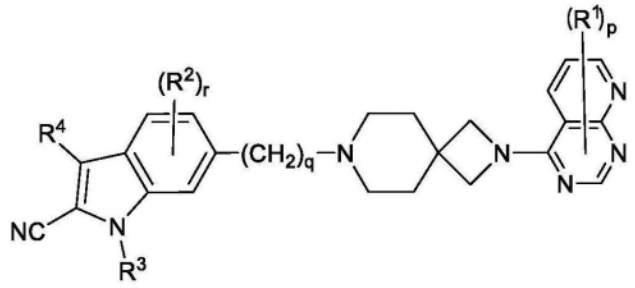
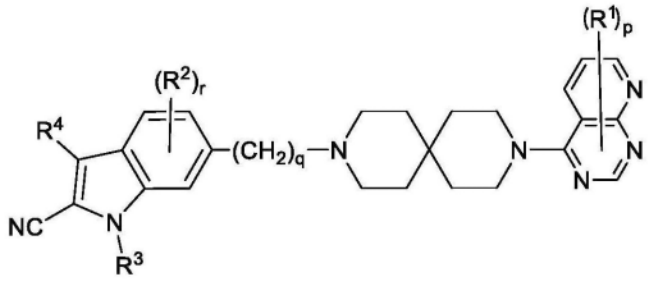
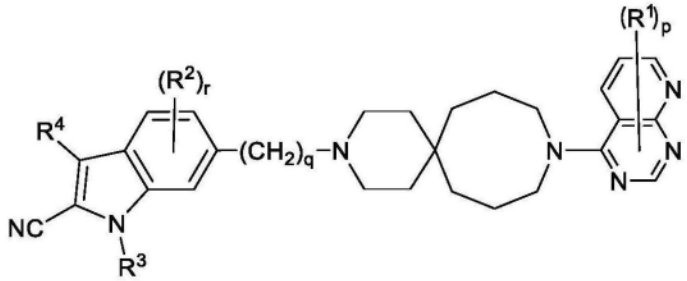
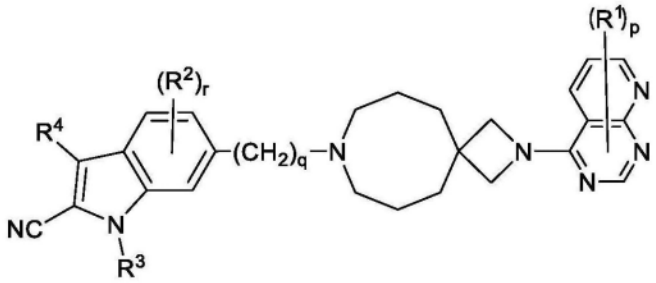
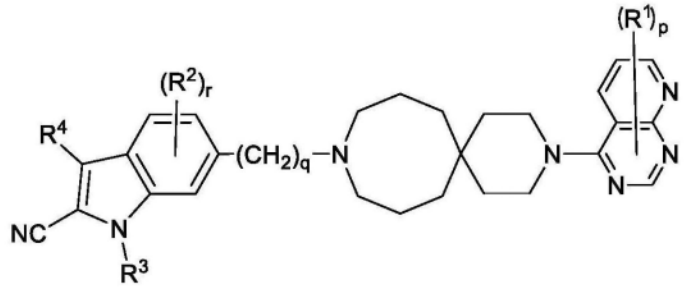
化合物编号	结构
I-C-III-f	
I-C-III-g	
I-C-III-h	
I-C-III-i	
I-C-IV-a	

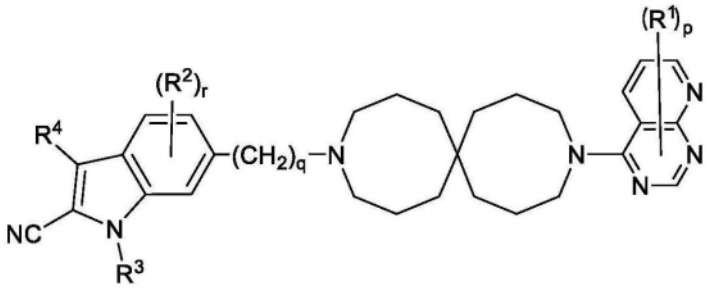
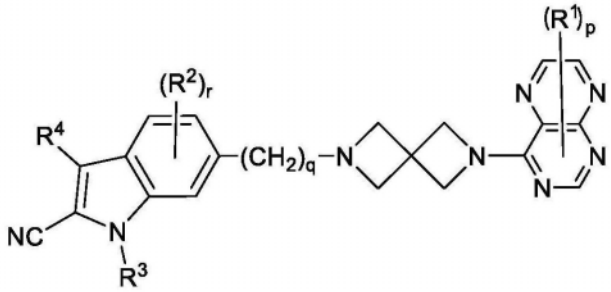
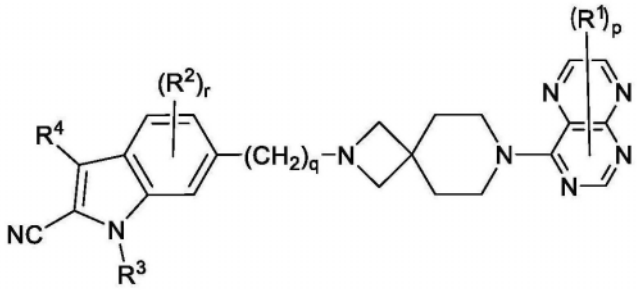
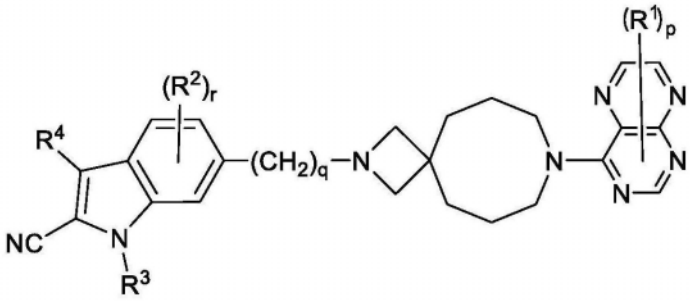
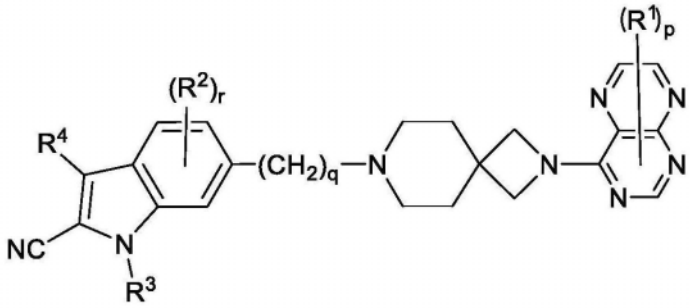
化合物编号	结构
I-C-IV-b	
I-C-IV-c	
I-C-IV-d	
I-C-IV-e	
I-C-IV-f	

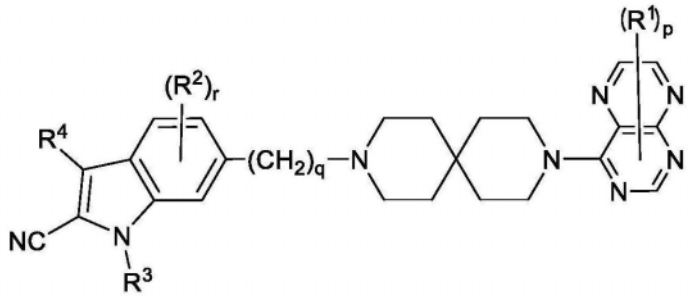
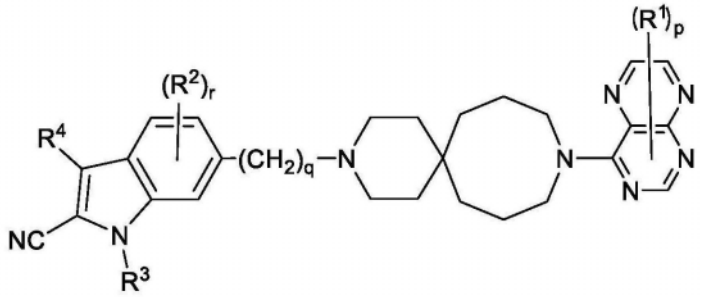
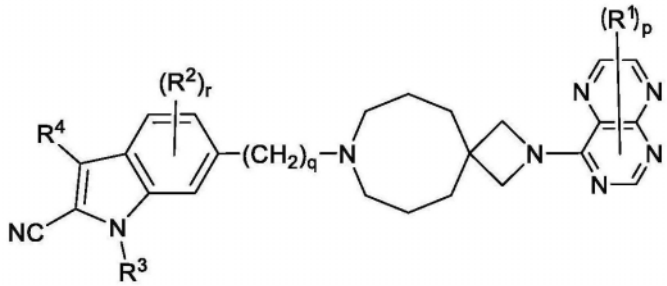
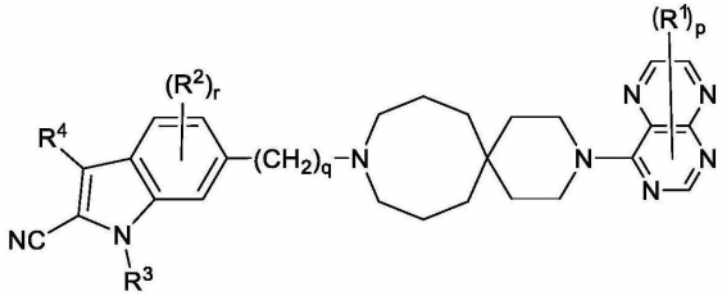
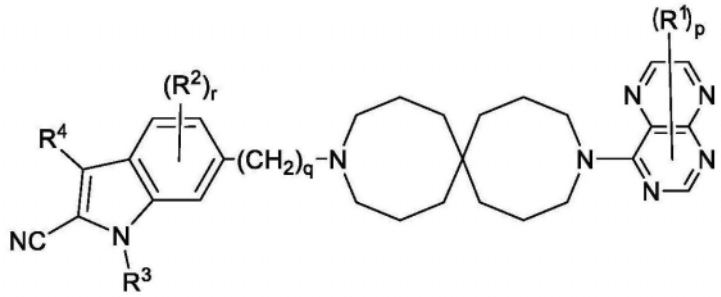
化合物编号	结构
I-C-IV-g	
I-C-IV-h	
I-C-IV-i	
I-C-V-a	
I-C-V-b	

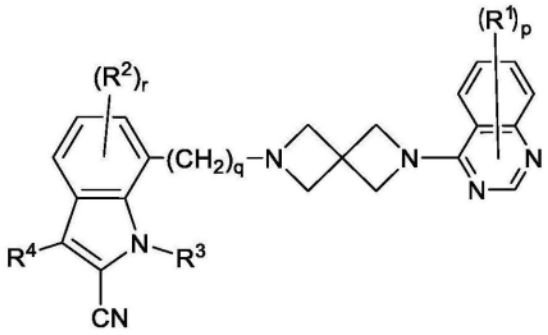
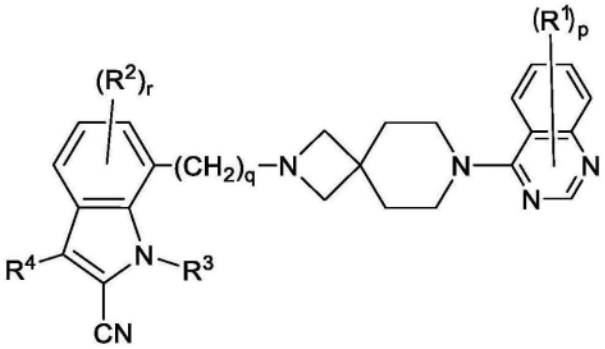
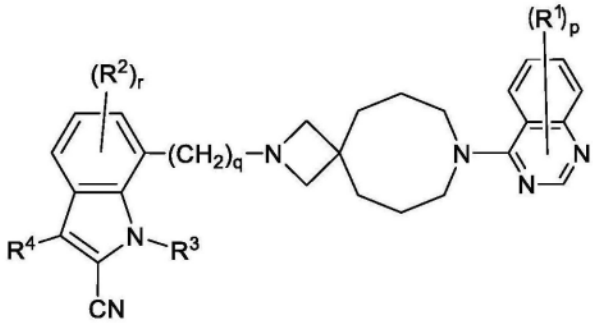
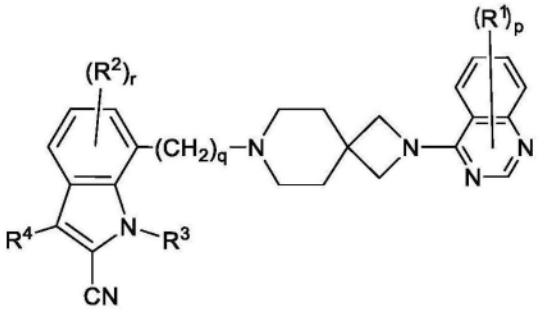
化合物编号	结构
I-C-V-c	
I-C-V-d	
I-C-V-e	
I-C-V-f	
I-C-V-g	

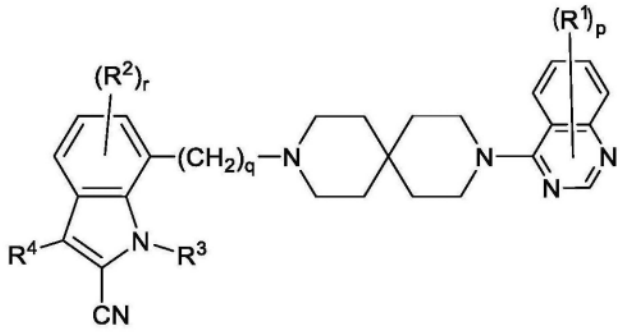
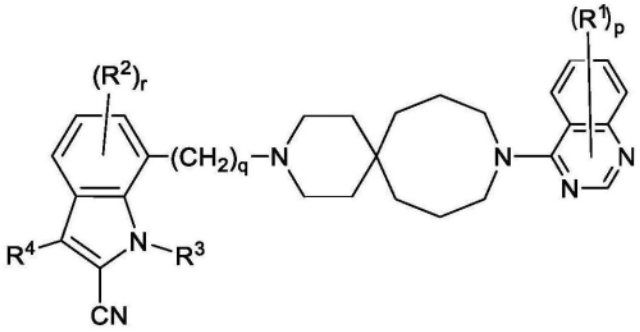
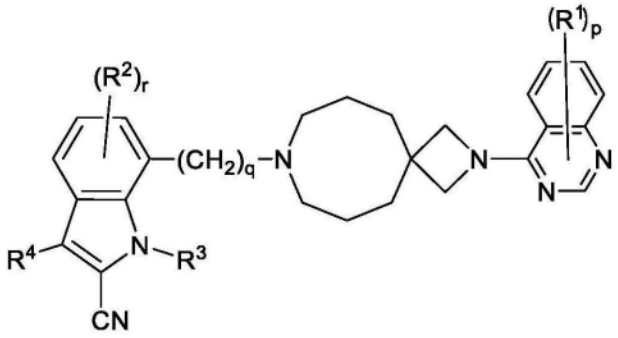
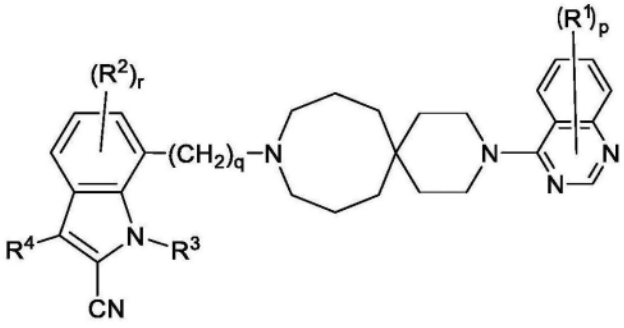
化合物编号	结构
I-C-V-h	
I-C-V-i	
I-C-VI-a	
I-C-VI-b	
I-C-VI-c	

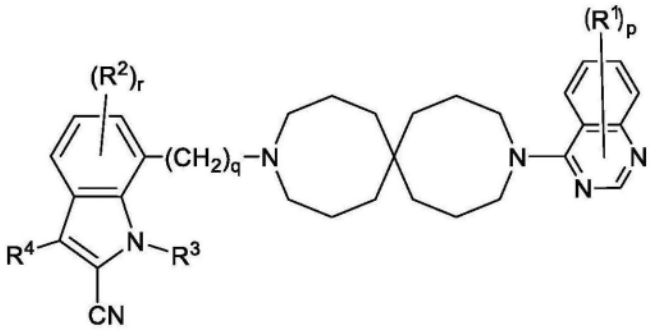
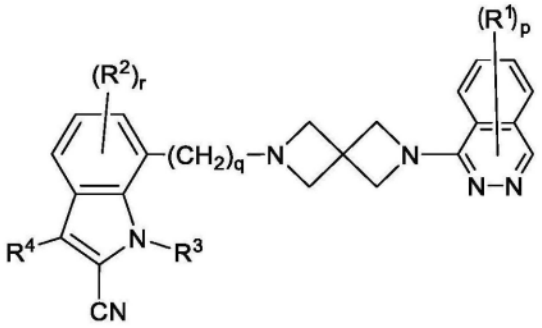
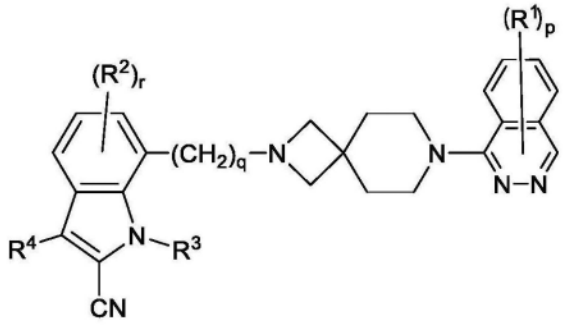
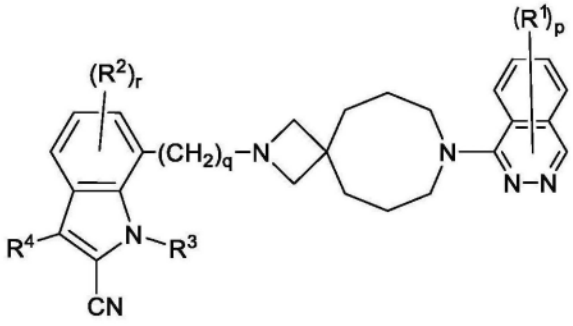
化合物编号	结构
I-C-VI-d	
I-C-VI-e	
I-C-VI-f	
I-C-VI-g	
I-C-VI-h	

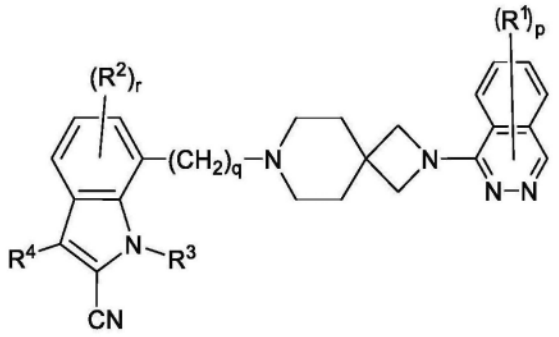
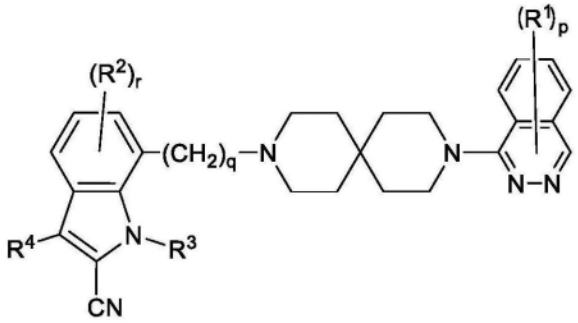
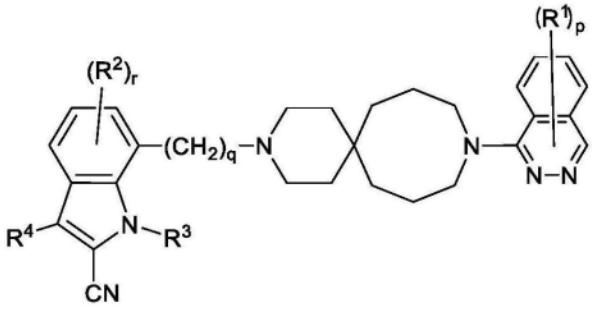
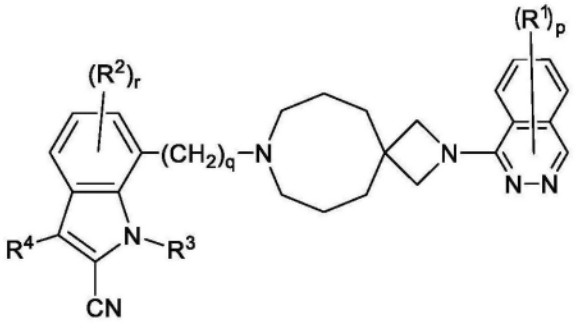
化合物编号	结构
I-C-VI-i	
I-C-VII-a	
I-C-VII-b	
I-C-VII-c	
I-C-VII-d	

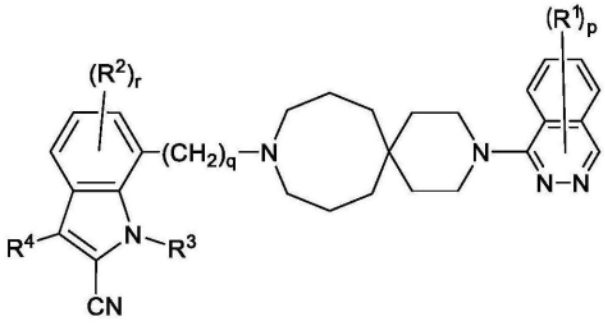
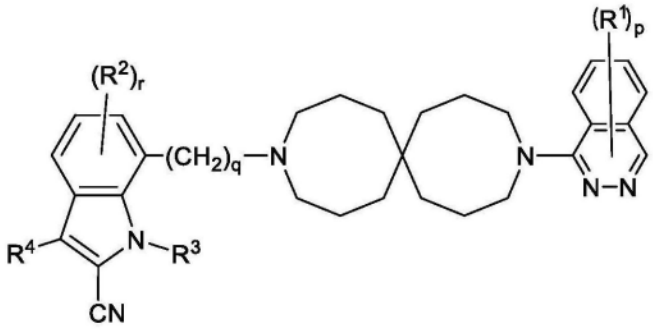
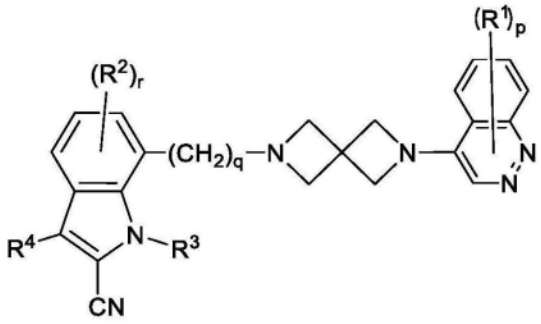
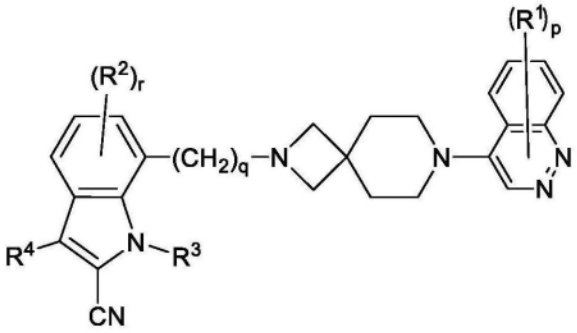
化合物编号	结构
I-C-VII-e	
I-C-VII-f	
I-C-VII-g	
I-C-VII-h	
I-C-VII-i	

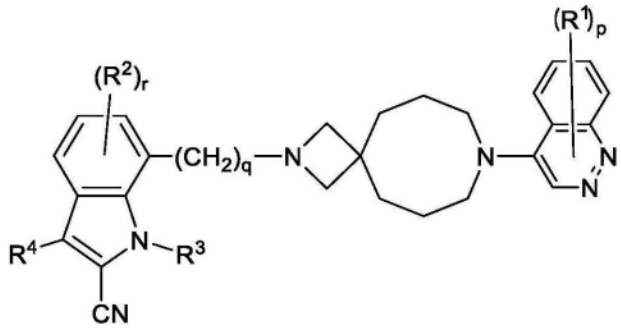
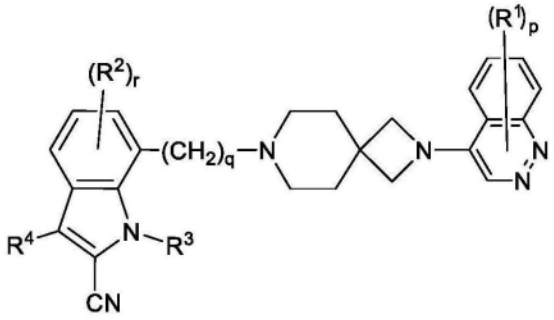
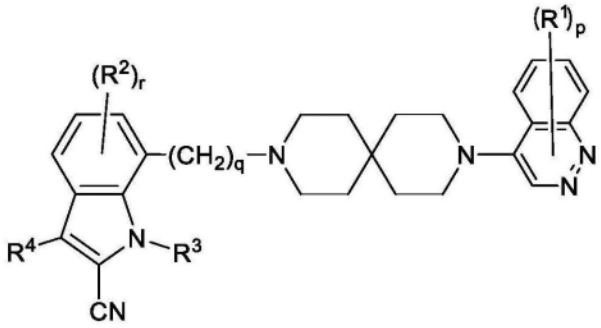
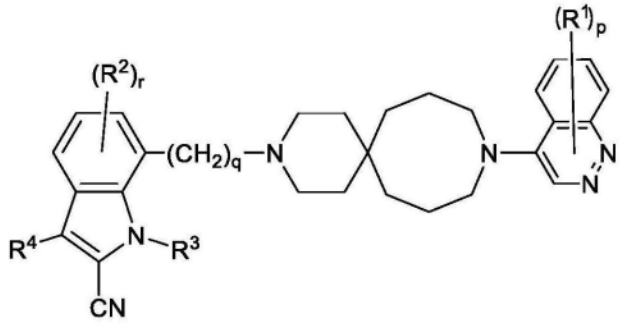
化合物编号	结构
I-D-I-a	
I-D-I-b	
I-D-I-c	
I-D-I-d	

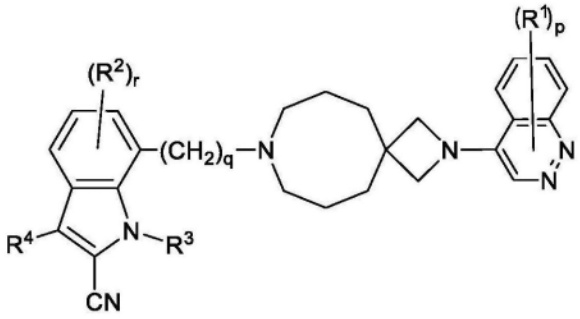
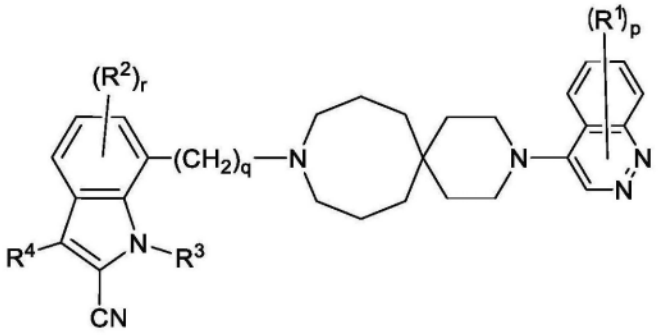
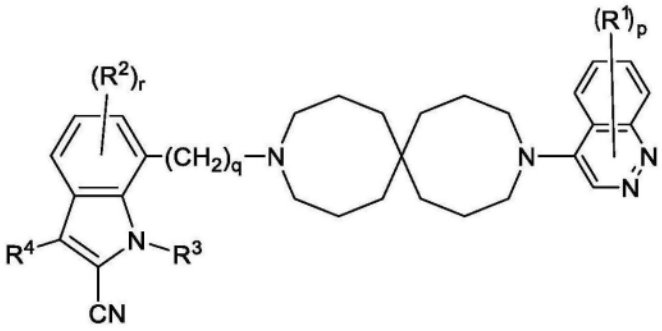
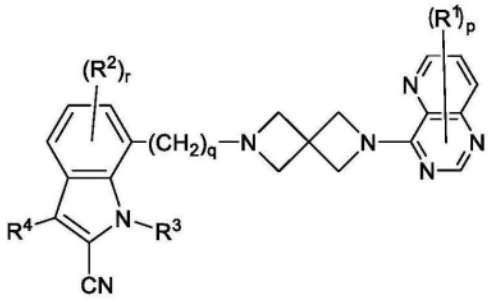
化合物编号	结构
I-D-I-e	
I-D-I-f	
I-D-I-g	
I-D-I-h	

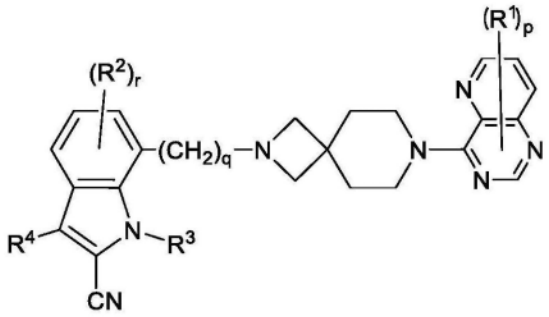
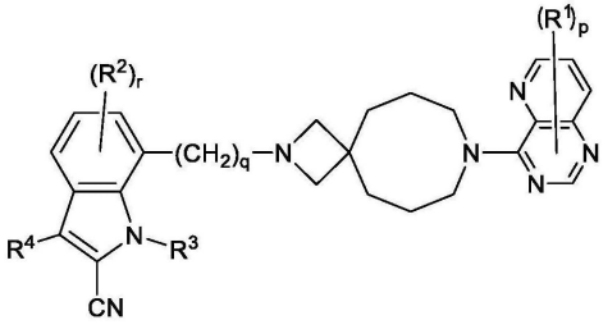
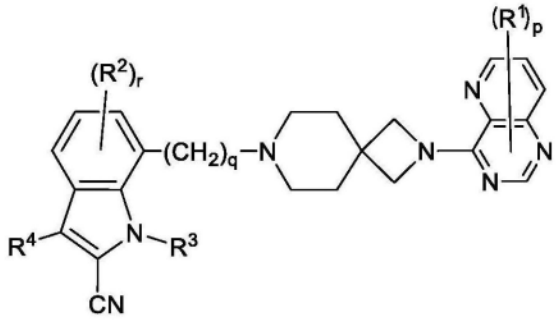
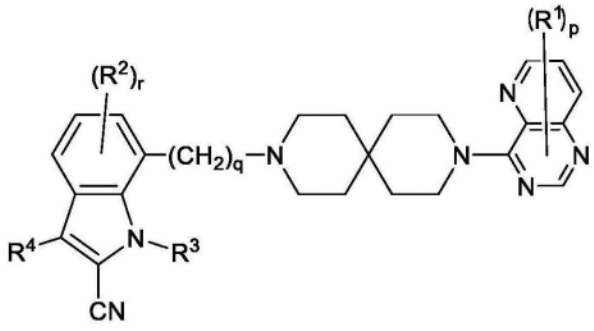
化合物编号	结构
I-D-I-i	
I-D-II-a	
I-D-II-b	
I-D-II-c	

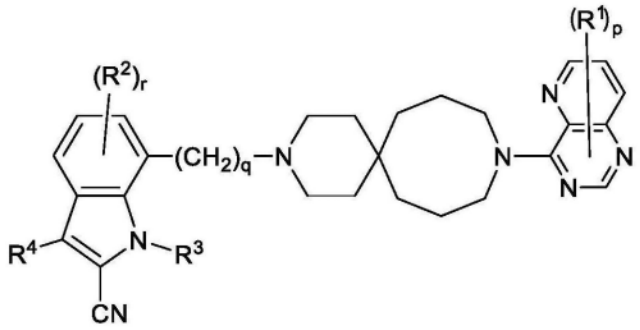
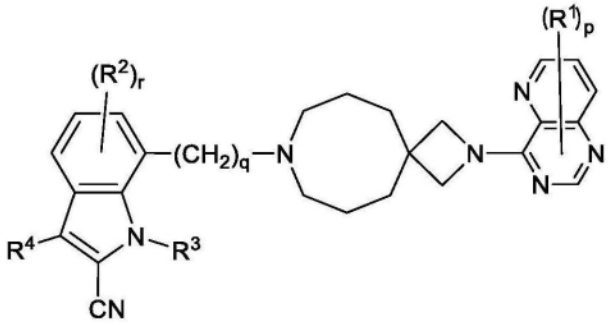
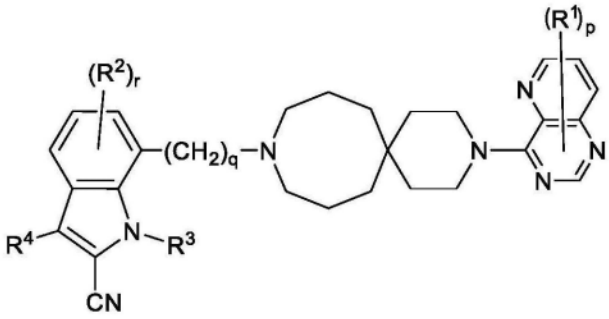
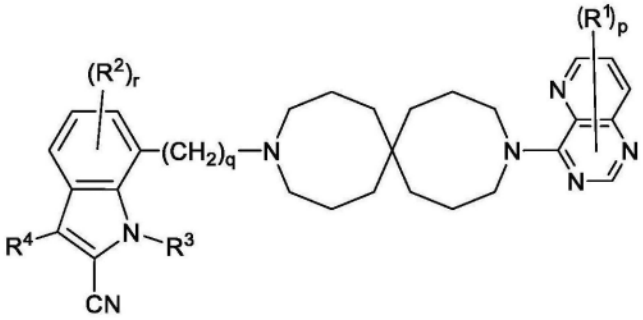
化合物编号	结构
I-D-II-d-I	
I-D-II-e	
I-D-II-f	
I-D-II-g	

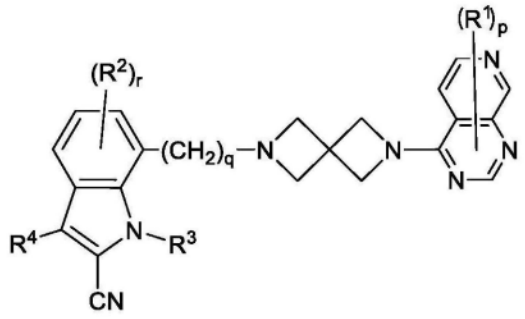
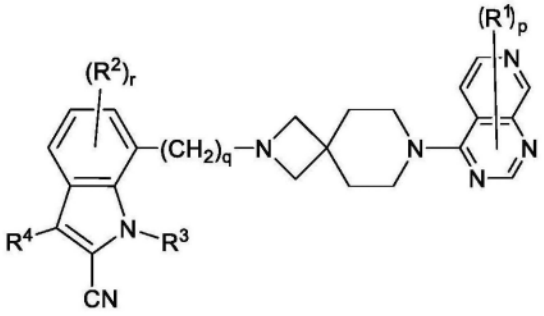
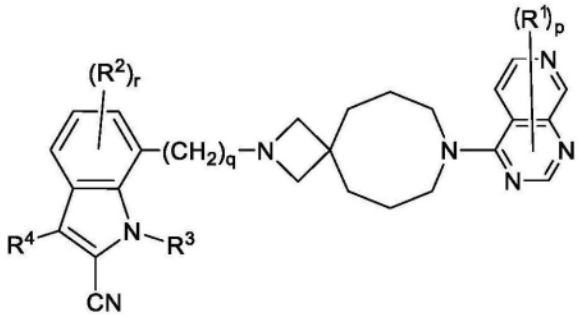
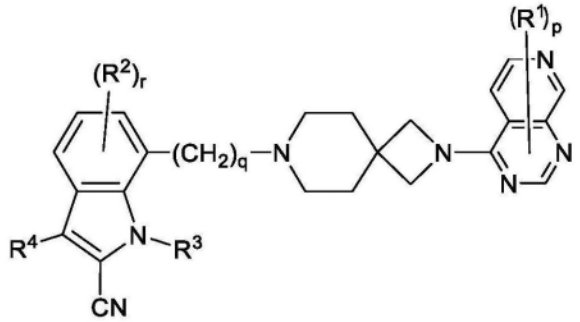
化合物编号	结构
I-D-II-h	
I-D-II-i	
I-D-III-a	
I-D-III-b	

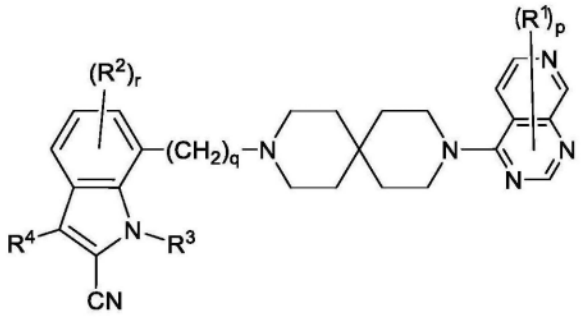
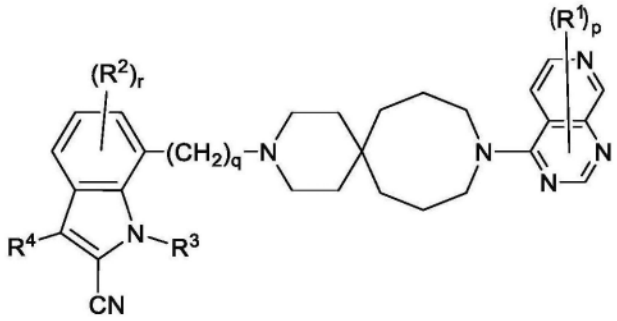
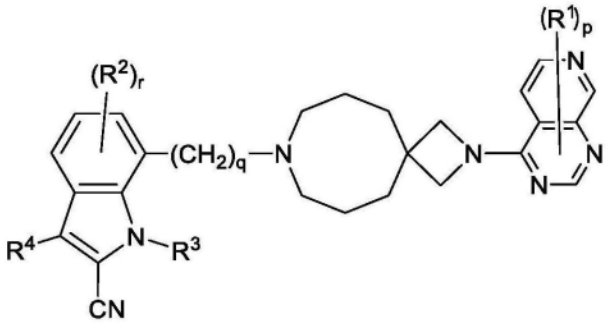
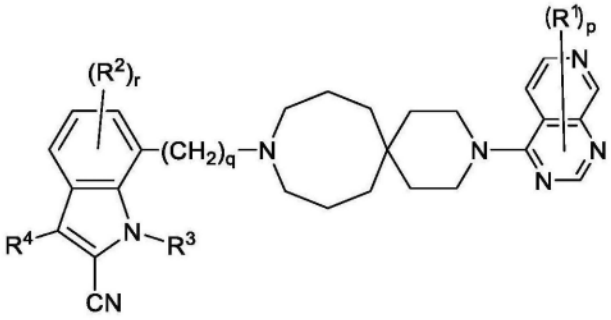
化合物编号	结构
I-D-III-c	
I-D-III-d	
I-D-III-e	
I-D-III-f	

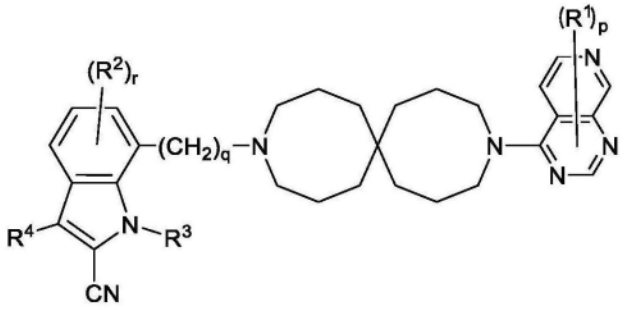
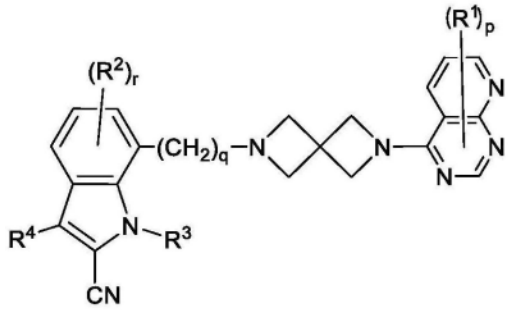
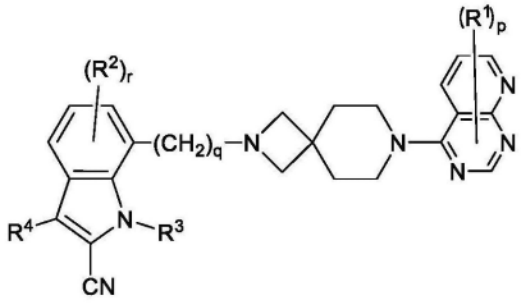
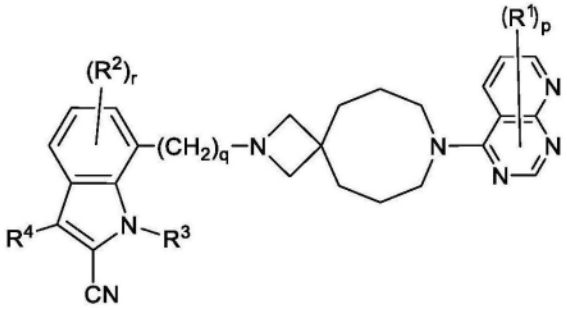
化合物编号	结构
I-D-III-g	
I-D-III-h	
I-D-III-i	
I-D-IV-a	

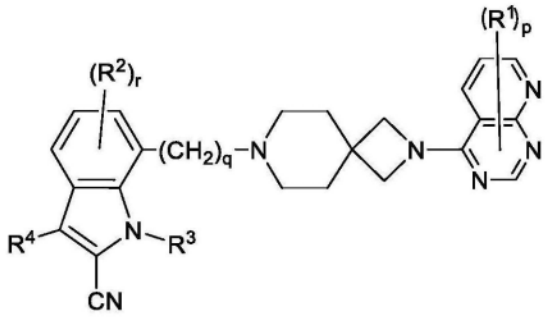
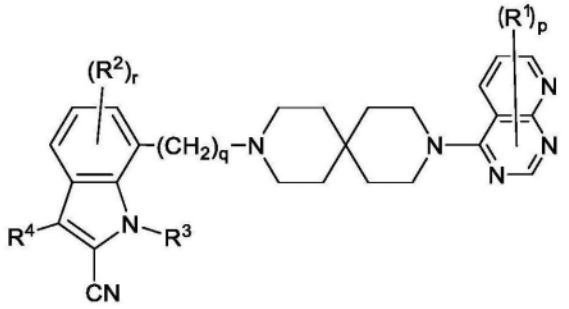
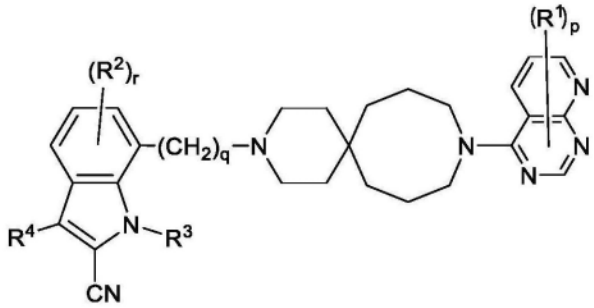
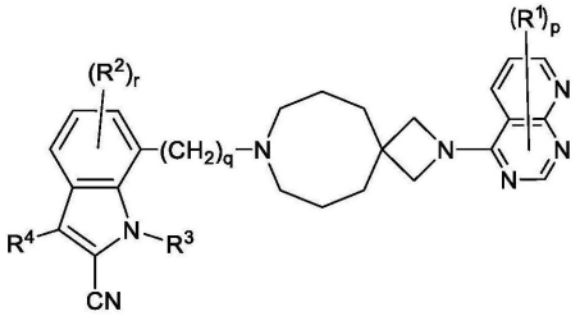
化合物编号	结构
I-D-IV-b	
I-D-IV-c	
I-D-IV-d	
I-D-IV-e	

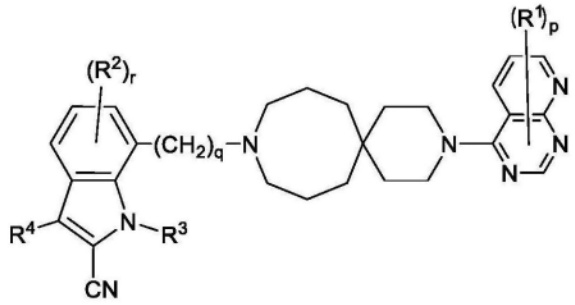
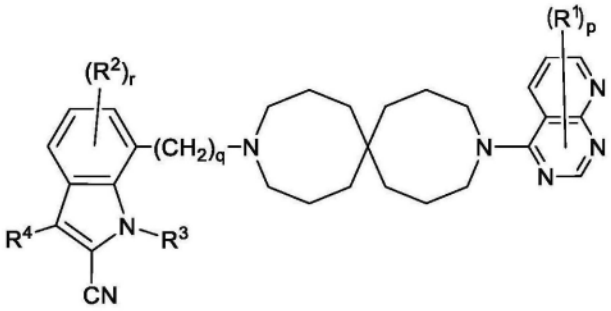
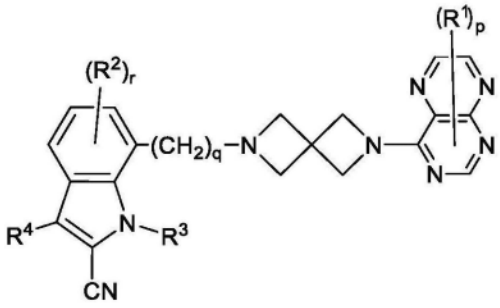
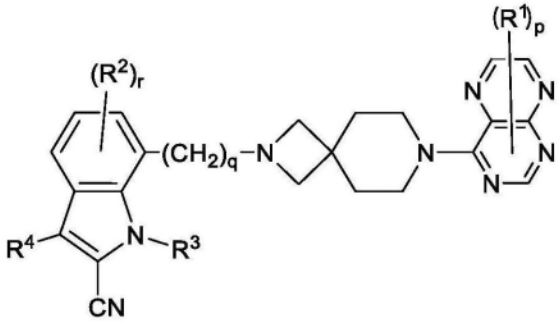
化合物编号	结构
I-D-IV-f	
I-D-IV-g	
I-D-IV-h	
I-D-IV-i	

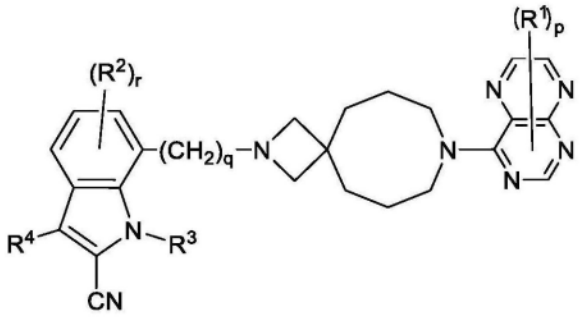
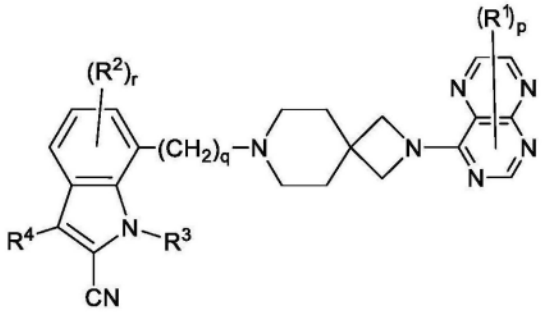
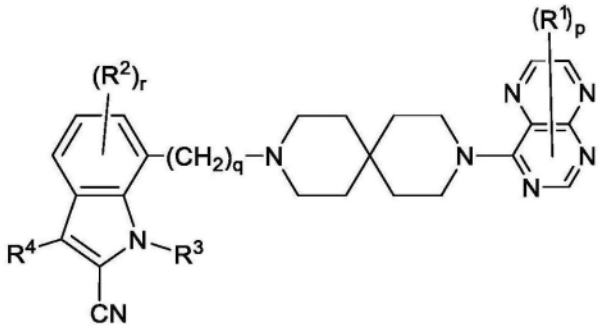
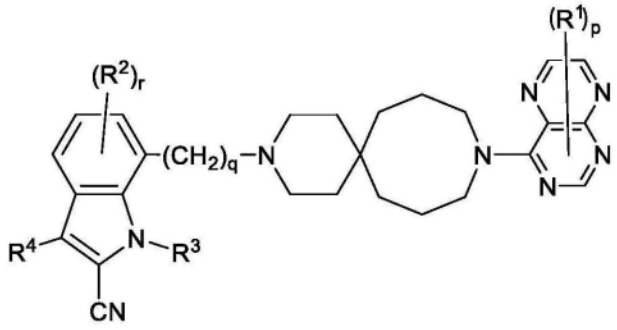
化合物编号	结构
I-D-V-a	
I-D-V-b	
I-D-V-c	
I-D-V-d	

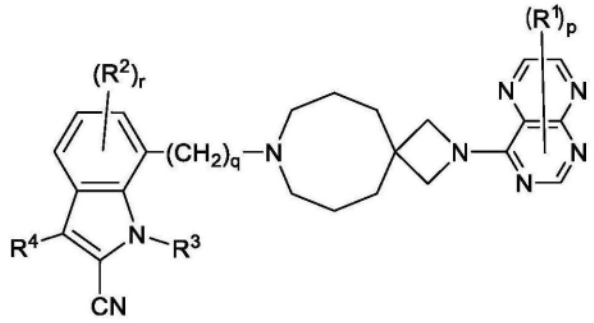
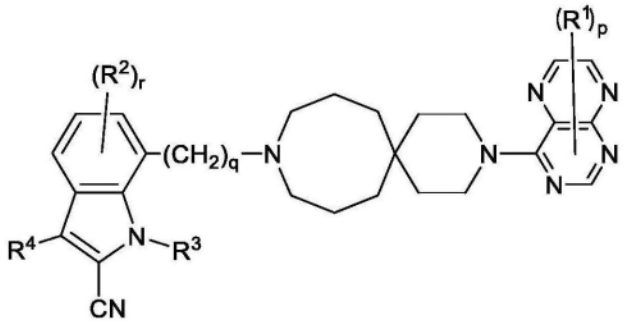
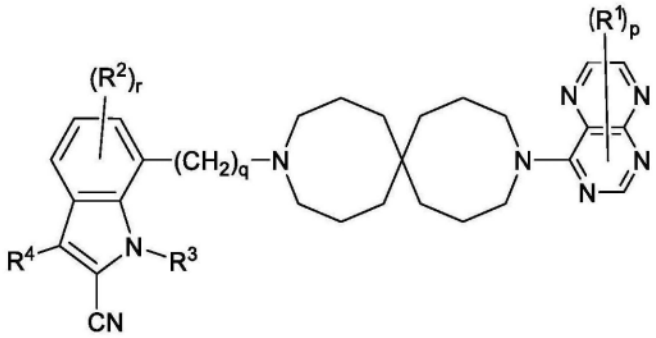
化合物编号	结构
I-D-V-e	
I-D-V-f	
I-D-V-g	
I-D-V-h	

化合物编号	结构
I-D-V-i	
I-D-VI-a	
I-D-VI-b	
I-D-VI-c	

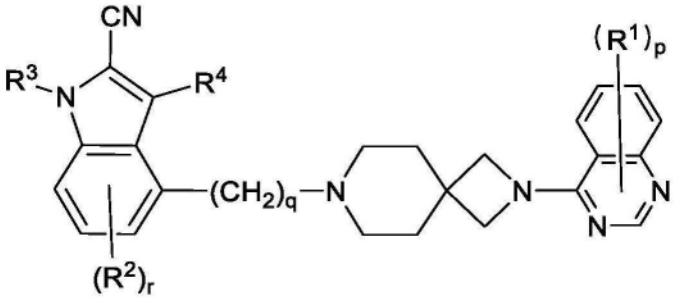
化合物编号	结构
I-D-VI-d	
I-D-VI-e	
I-D-VI-f	
I-D-VI-g	

化合物编号	结构
I-D-VI-h	
I-D-VI-i	
I-D-VII-a	
I-D-VII-b	

化合物编号	结构
I-D-VII-c	
I-D-VII-d	
I-D-VII-e	
I-D-VII-f	

化合物编号	结构
I-D-VII-g	
I-D-VII-h	
I-D-VII-i	

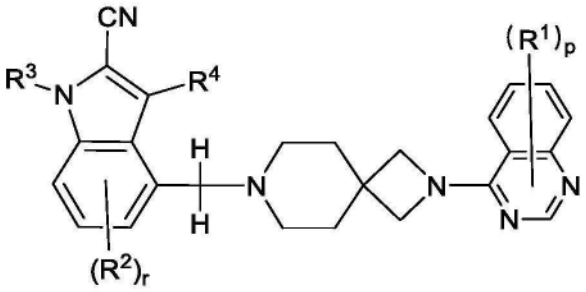
[0678] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-A-I-d-I):



(I-A-I-d-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

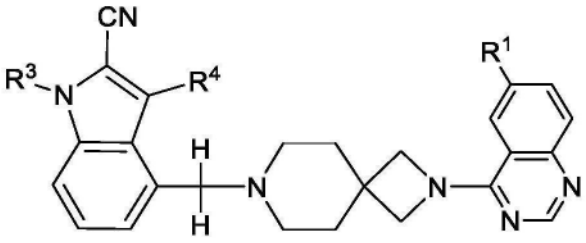
[0679] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-A-I-d-I-1):



(I-A-I-d-I-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

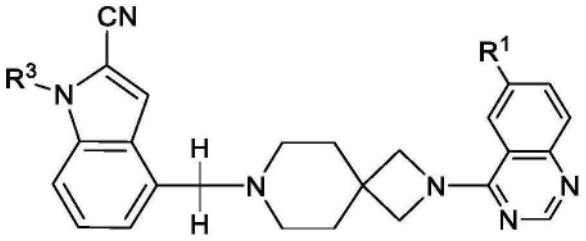
[0680] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-A-I-d-I-1-A):



(I-A-I-d-I-1-A),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

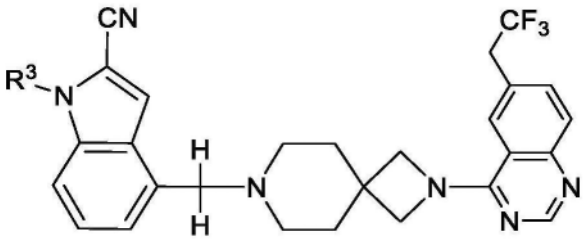
[0681] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-A-I-d-I-1-A-H):



(I-A-I-d-I-1-A-H),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

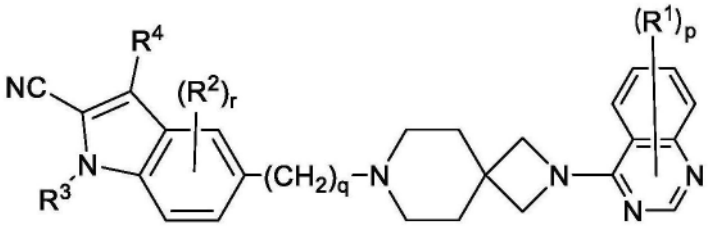
[0682] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-A-I-d-I-1-A-H-1):



(I-A-I-d-I-1-A-H-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

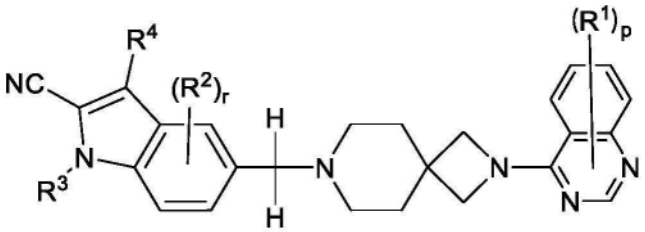
[0683] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I):



(I-B-I-d-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

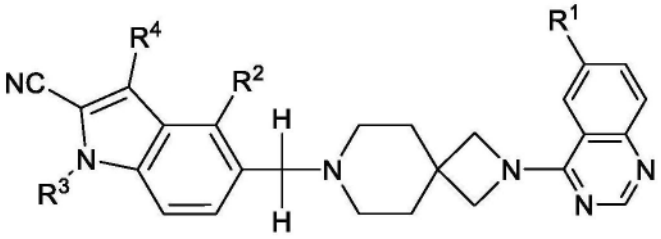
[0684] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1):



(I-B-I-d-I-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

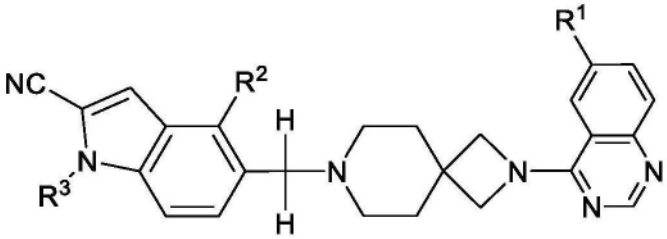
[0685] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A):



(I-B-I-d-I-1-A),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

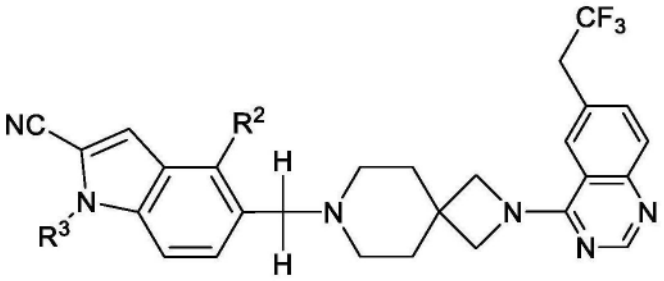
[0686] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H):



(I-B-I-d-I-1-A-H),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

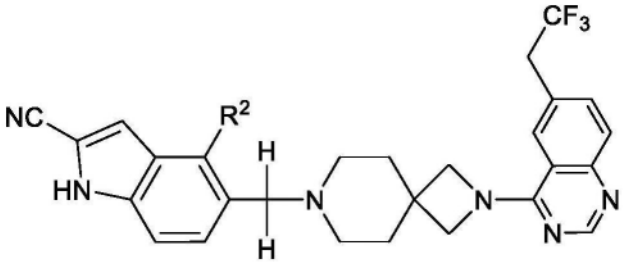
[0687] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

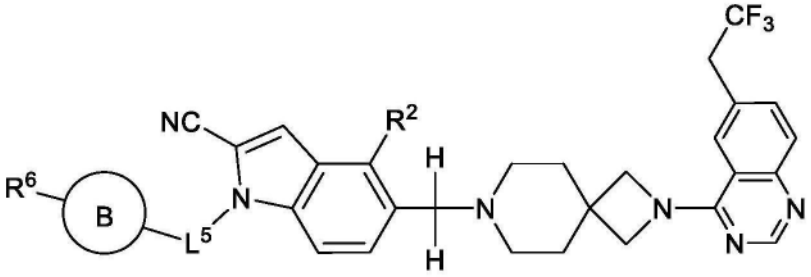
[0688] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-h):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-h),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

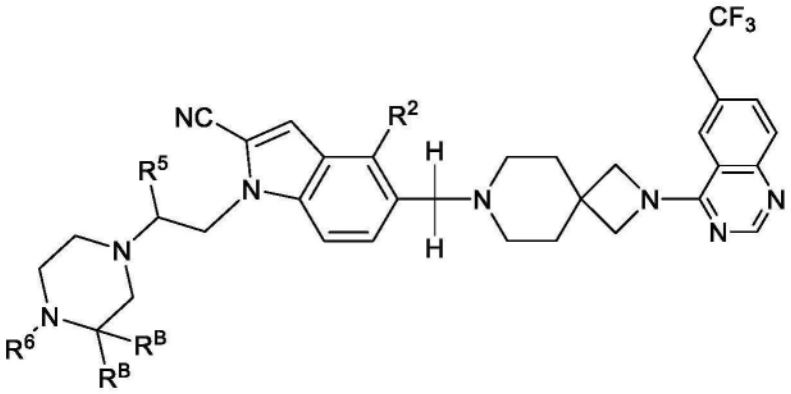
[0689] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

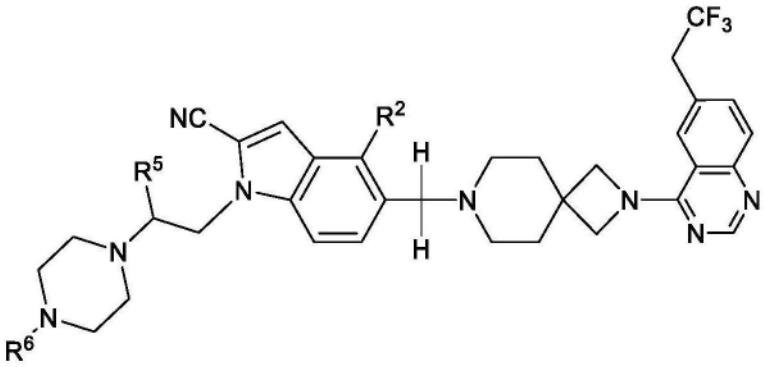
[0690] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-G):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-G),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中各R^B独立地选自H、C_1-C_6烷基,或两个R^B形成侧氧基且所有其他变量如本发明所定义。

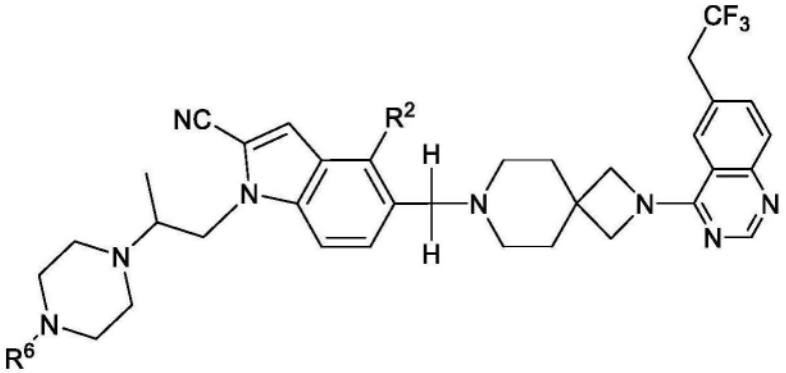
[0691] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-I):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

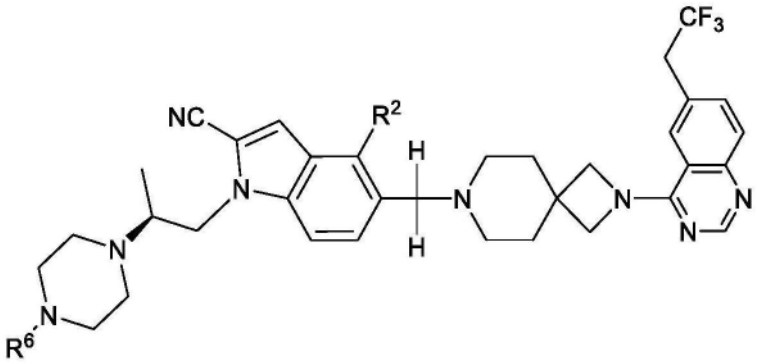
[0692] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-I-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-I-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

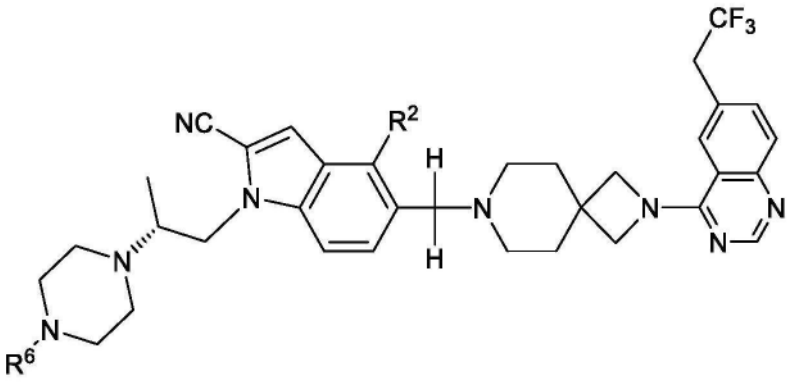
[0693] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-I-a*):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-I-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

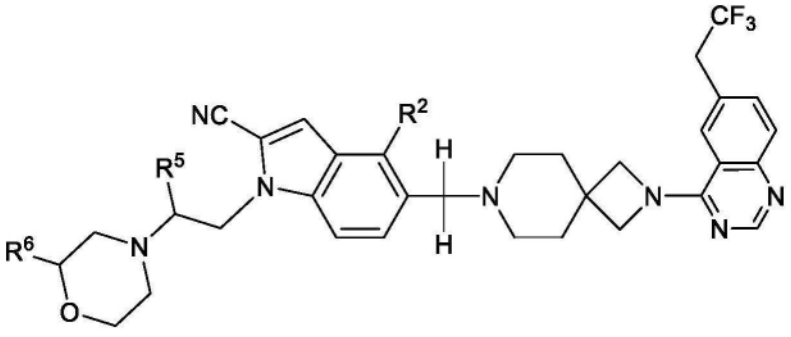
[0694] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-I-a**):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-I-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

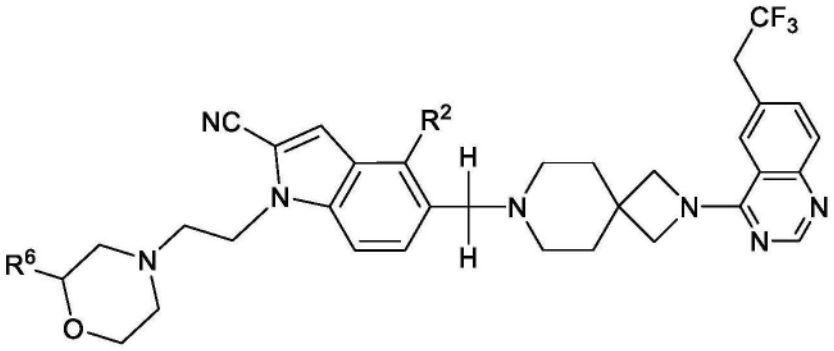
[0695] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-II):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-II),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

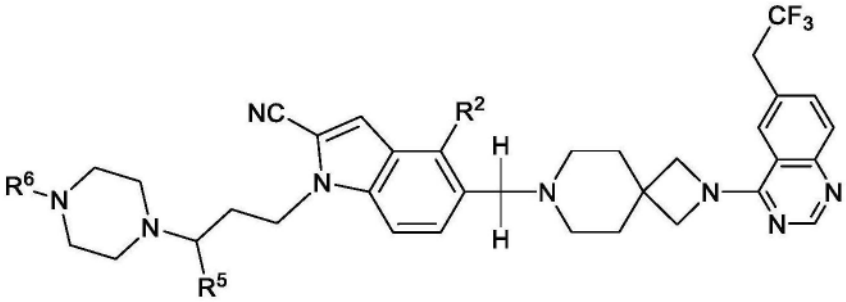
[0696] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-II-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-II-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

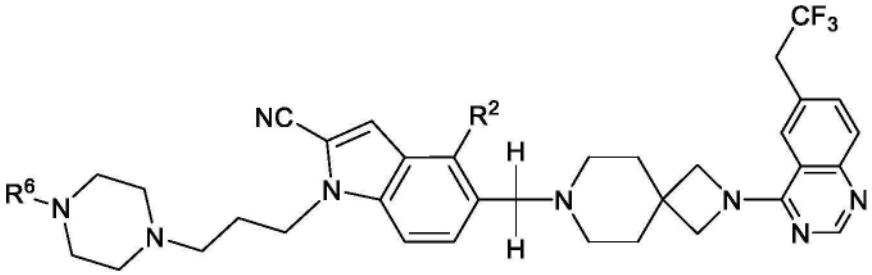
[0697] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-III):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-III),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

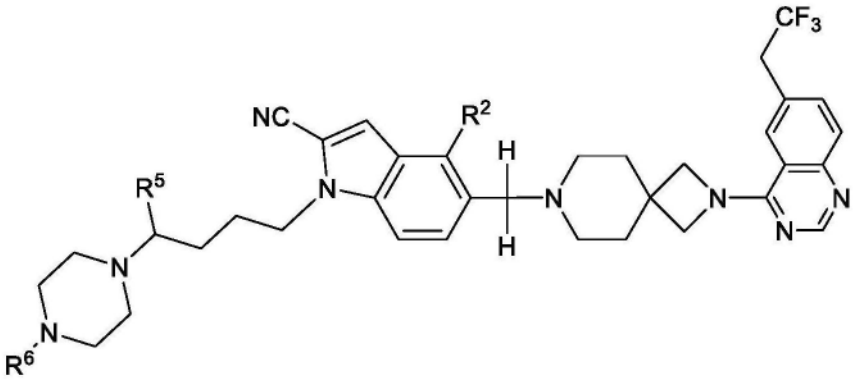
[0698] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-III-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-III-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

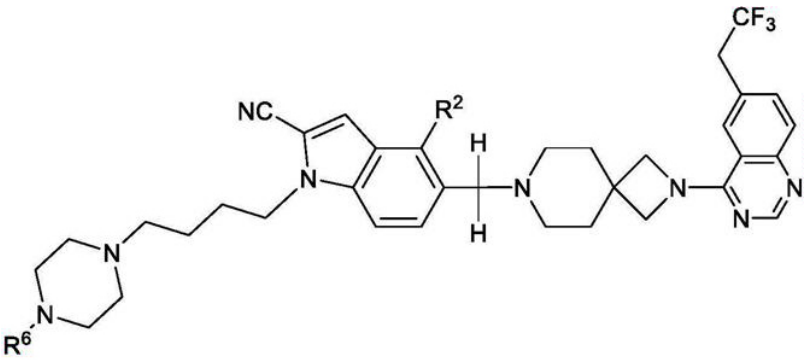
[0699] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-IV):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-IV),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

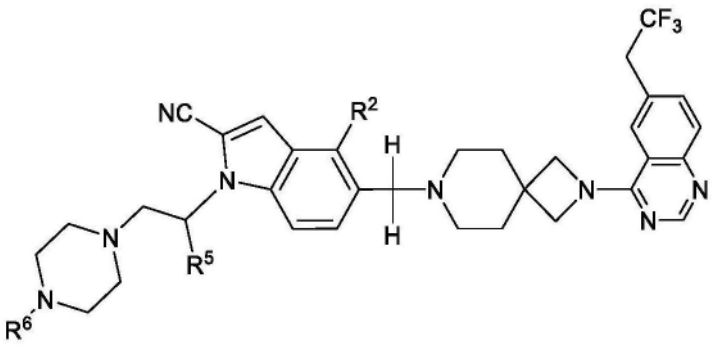
[0700] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-IV-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-IV-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

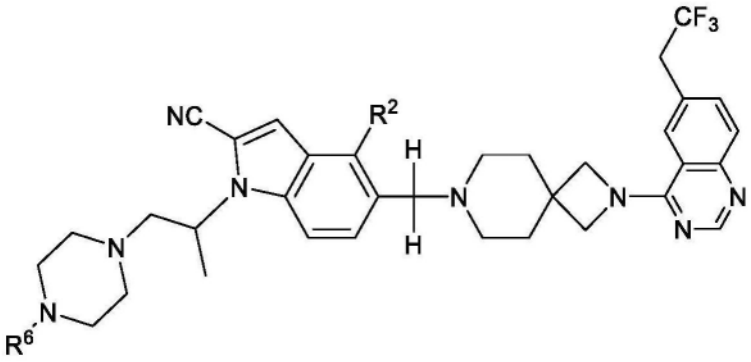
[0701] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-V):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-V),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

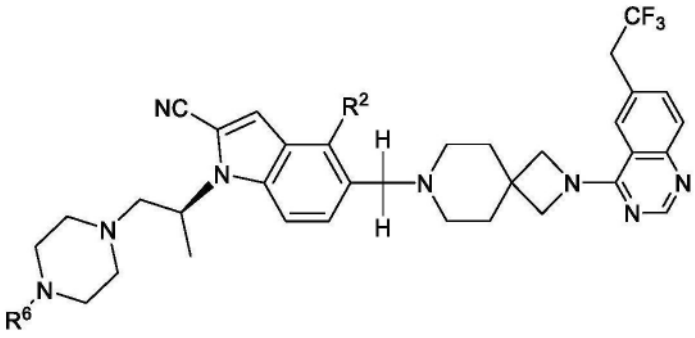
[0702] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-V-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-V-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

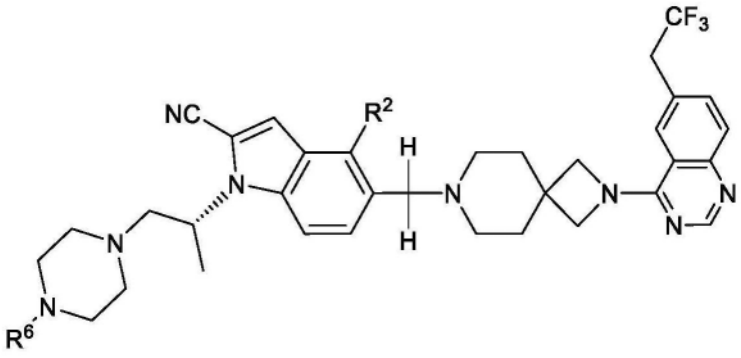
[0703] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-V-a*):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-V-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

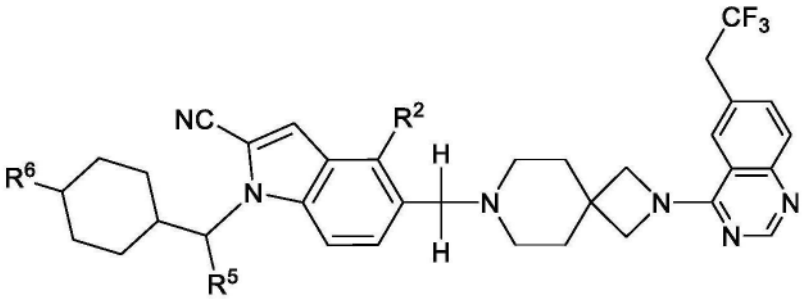
[0704] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-V-a**):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-V-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

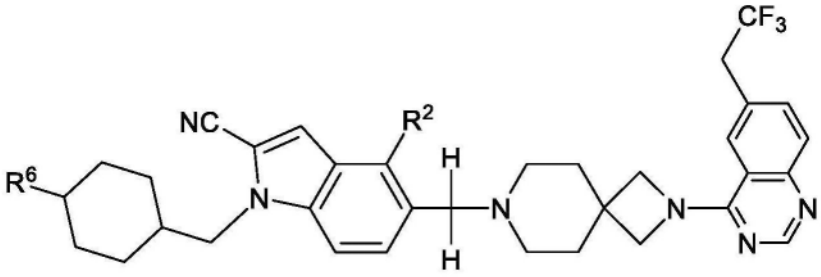
[0705] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-VI):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-VI),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

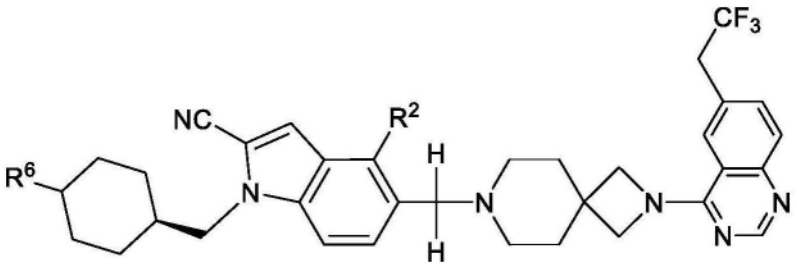
[0706] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-VI-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-VI-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

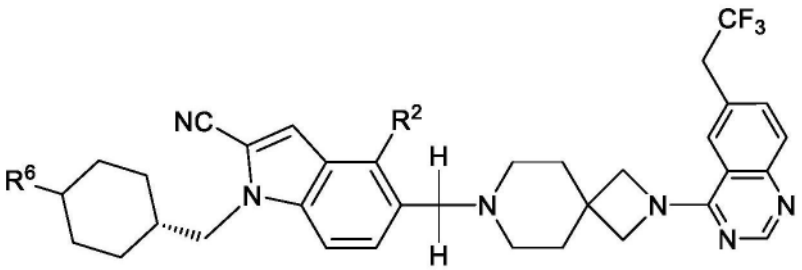
[0707] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-VI-a*):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-VI-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

[0708] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-VI-a**):

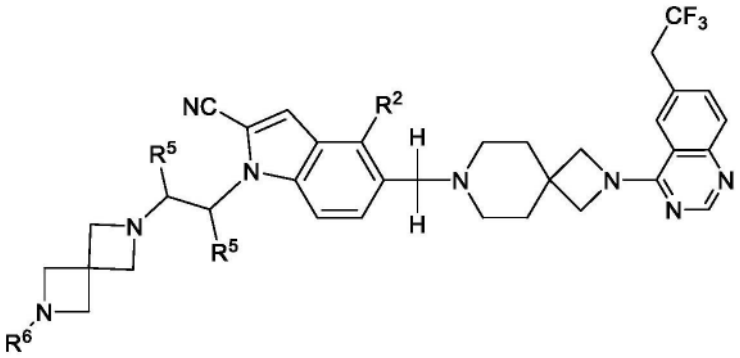


(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-VI-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异

构物。

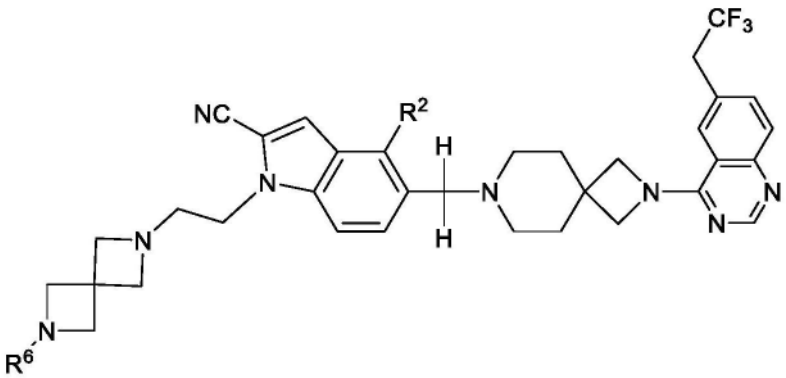
[0709] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-VII):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-VII),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

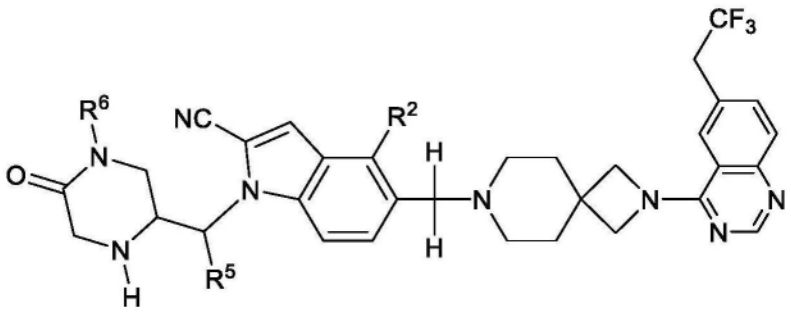
[0710] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-VII-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-VII-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

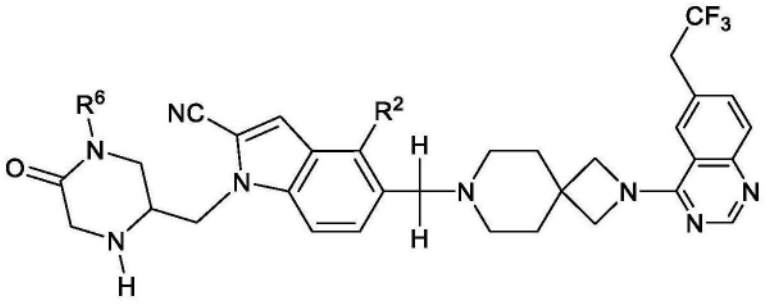
[0711] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-VIII):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-VIII),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

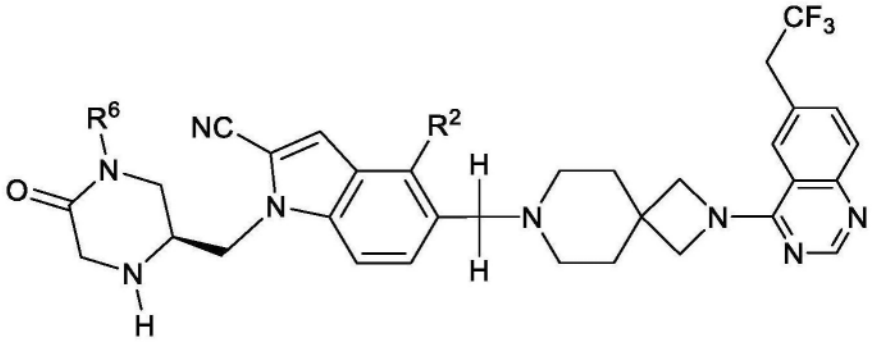
[0712] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-VIII-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-VIII-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

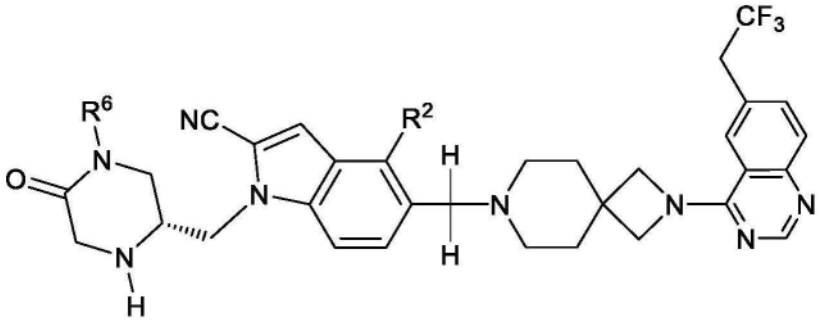
[0713] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-VIII-a*):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-VIII-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

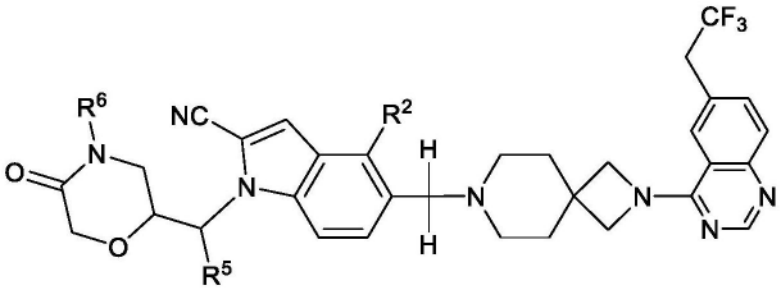
[0714] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-VIII-a**):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-VIII-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

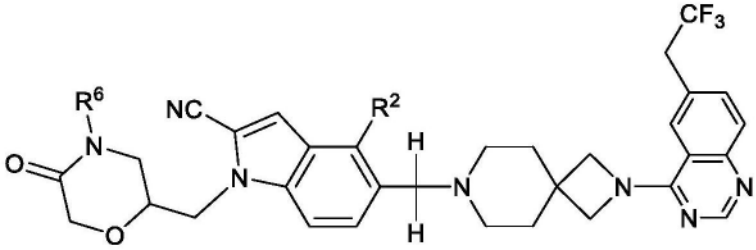
[0715] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-IX):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-IX),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

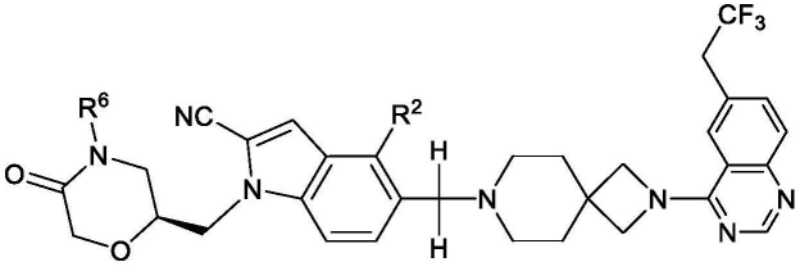
[0716] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-IX-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-IX-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

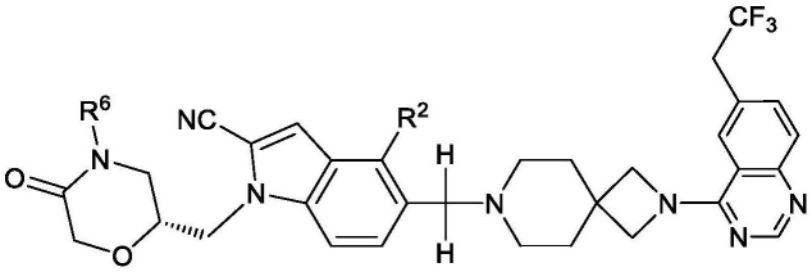
[0717] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-IX-a*):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-IX-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

[0718] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-IX-a**):

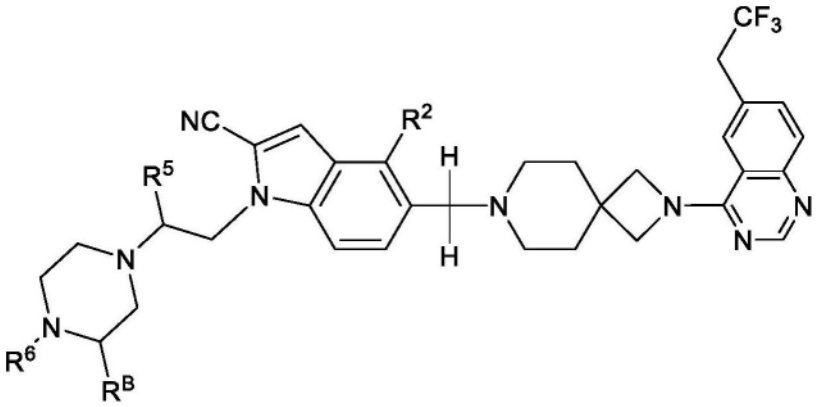


(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-IX-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异

构物。

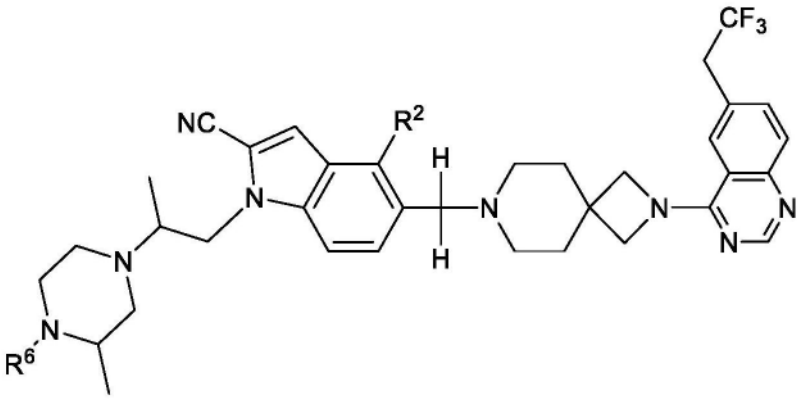
[0719] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-X):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-X),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中R^B为C_1-C_6烷基,且所有其他变量如本发明所定义。

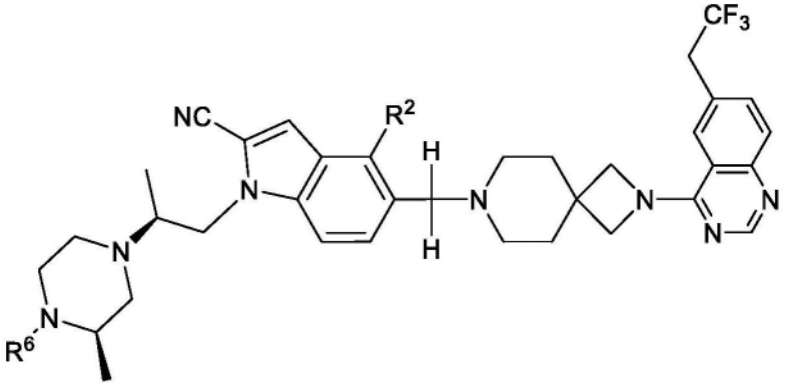
[0720] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-X-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-X-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

[0721] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-X-a*):

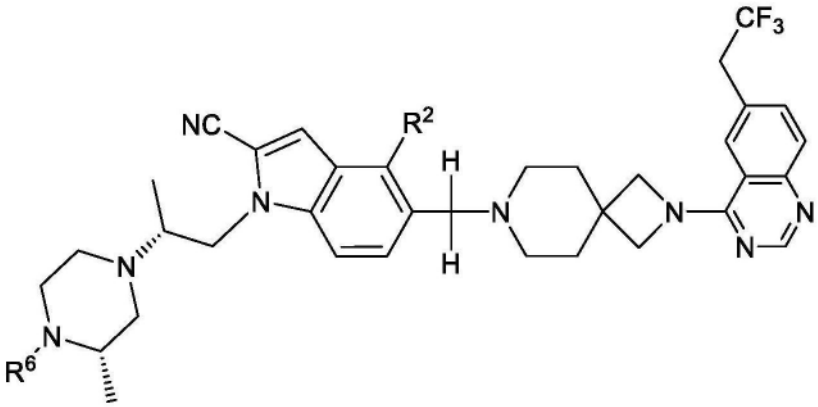


(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-X-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异

构物。

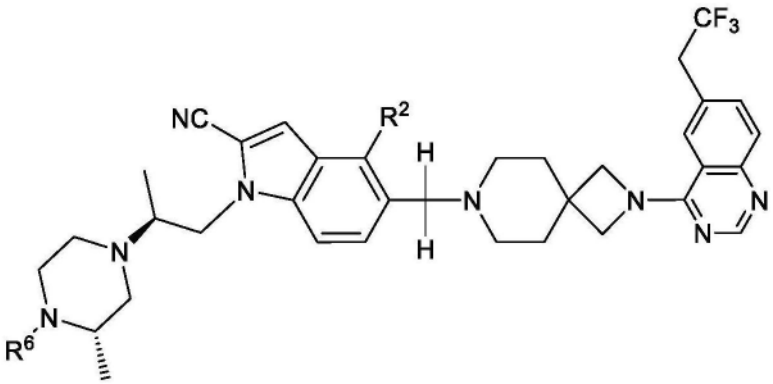
[0722] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-X-a**):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-X-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

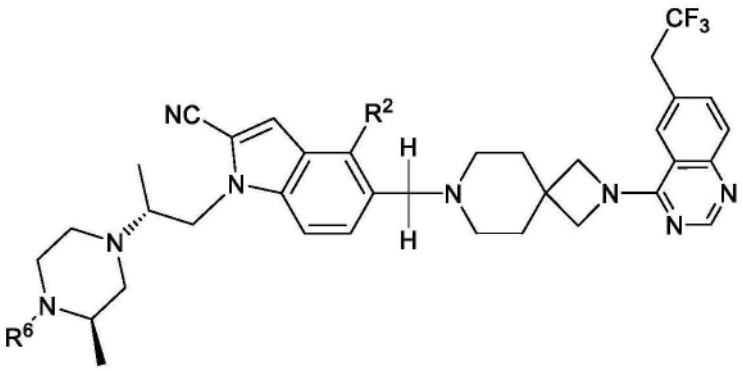
[0723] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-X-a***):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-X-a***),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

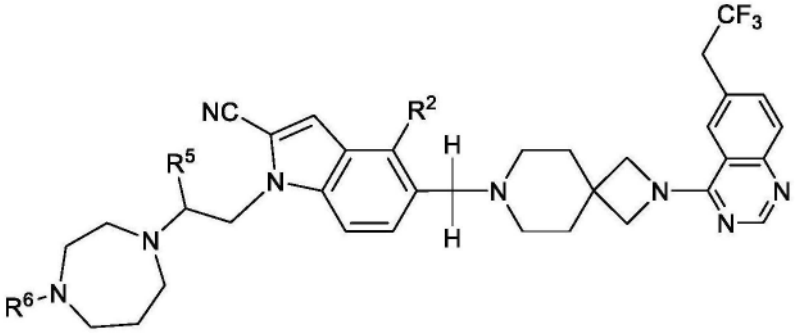
[0724] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-X-a****):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-X-a****),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

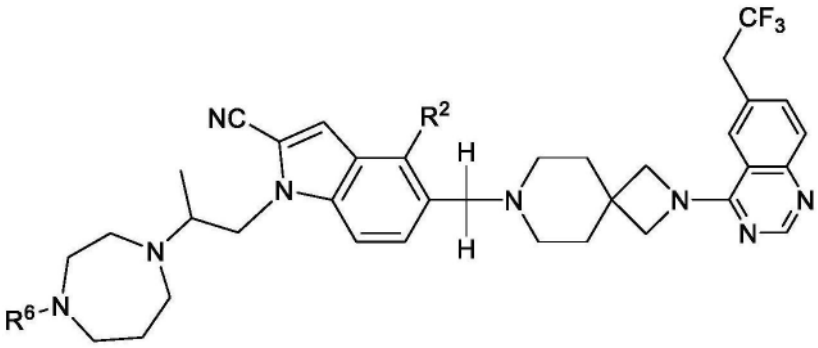
[0725] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XI):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XI),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

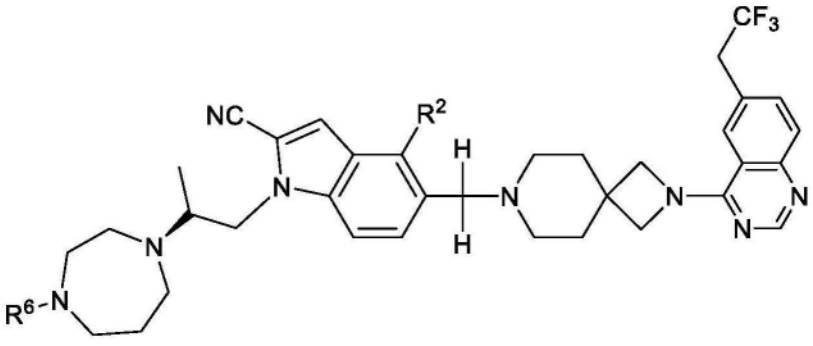
[0726] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XI-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XI-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

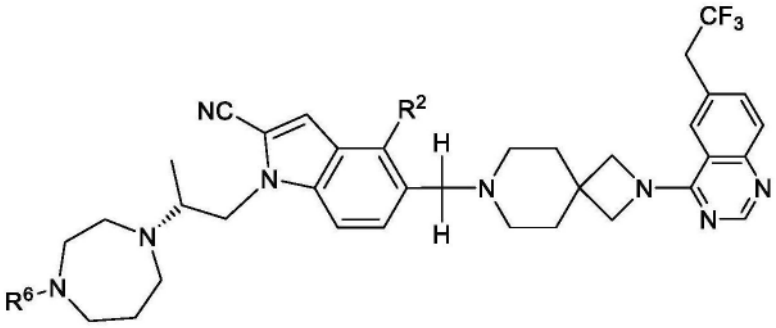
[0727] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XI-a*):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XI-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

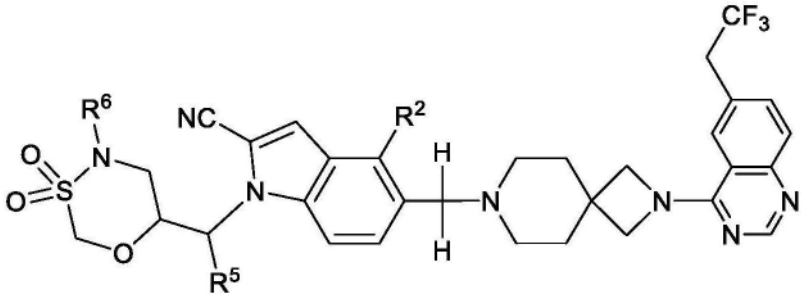
[0728] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XI-a**):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XI-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

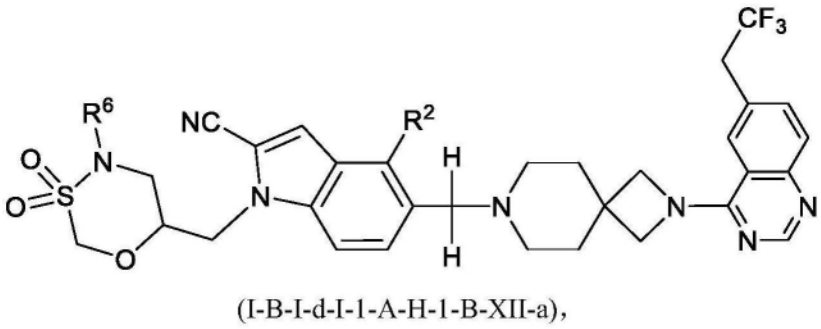
[0729] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-IX):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XII),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

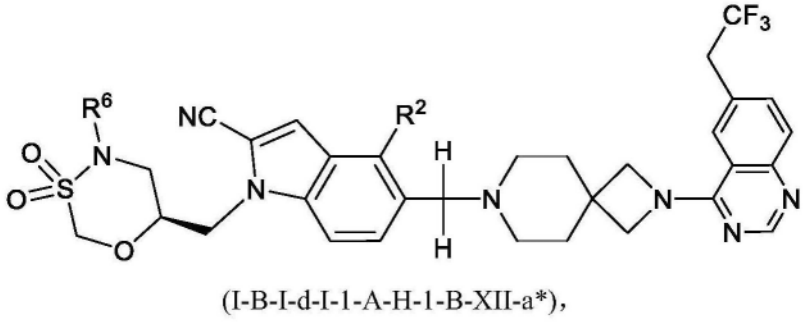
[0730] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XII-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XII-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

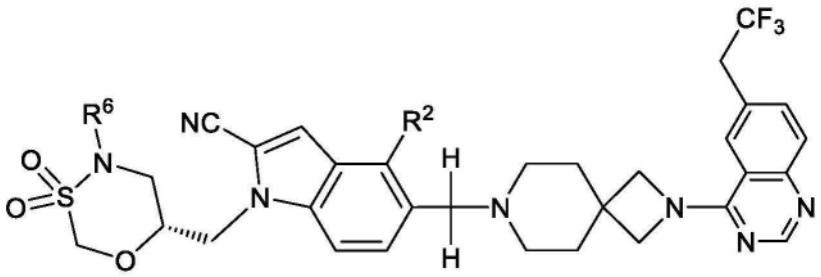
[0731] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-IX-a*):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XII-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

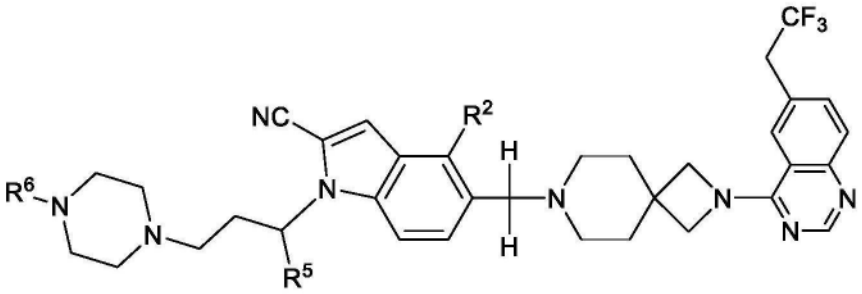
[0732] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XII-a**):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XII-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

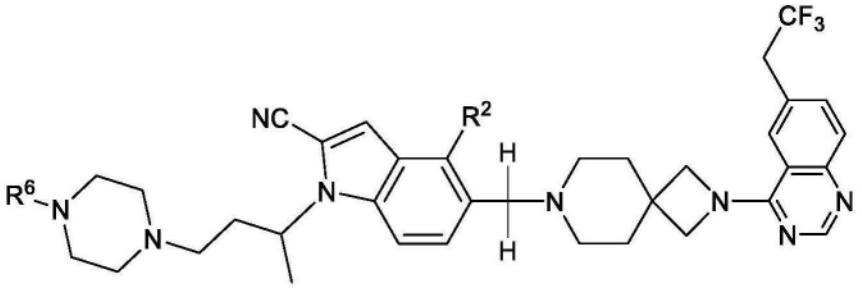
[0733] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XIII):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XIII),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

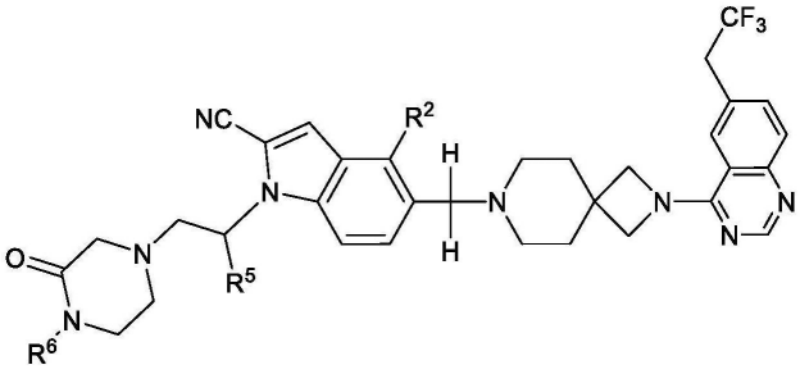
[0734] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XIII-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XIII-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

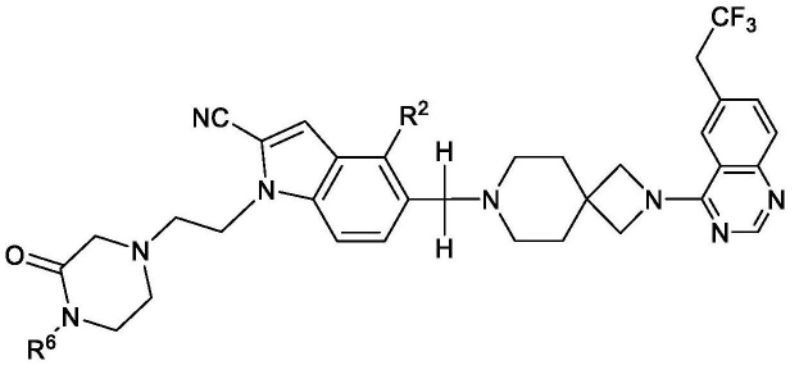
[0735] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XIV):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XIV),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

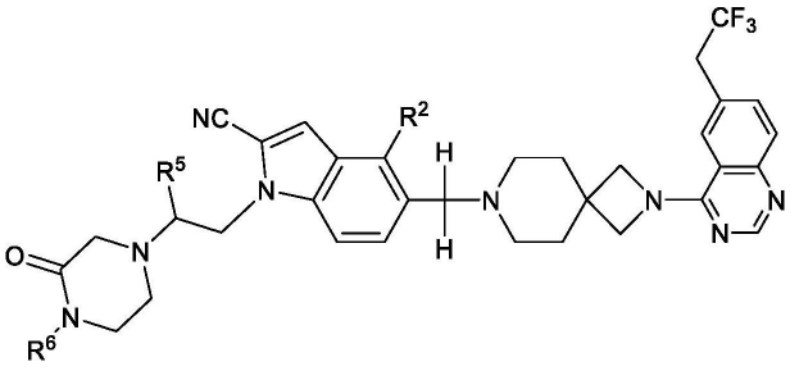
[0736] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XIV-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XIV-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

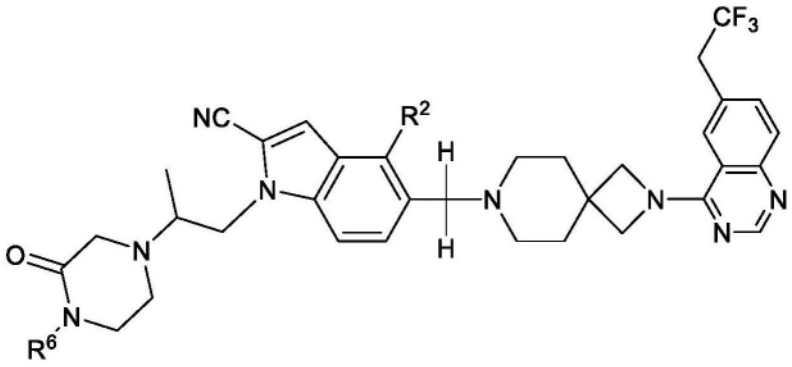
[0737] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XV):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XIV),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

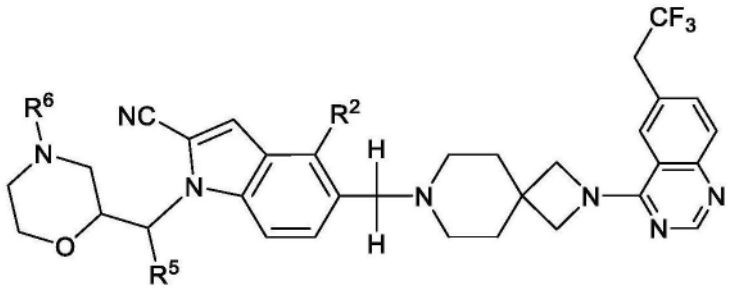
[0738] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XV-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XV-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

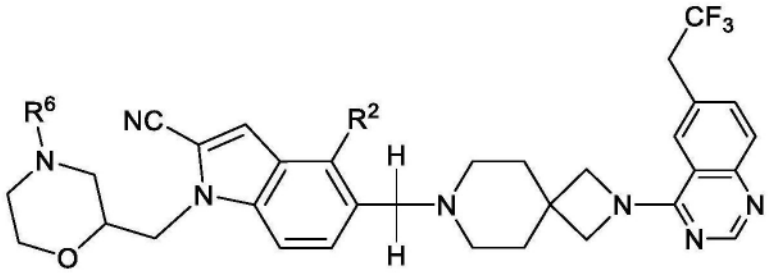
[0739] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVI):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVI),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

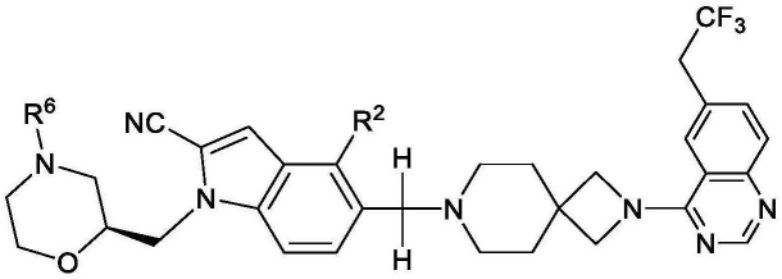
[0740] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVI-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVI-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

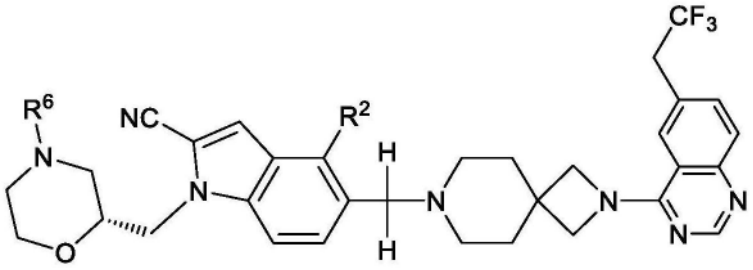
[0741] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVI-a*):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVI-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

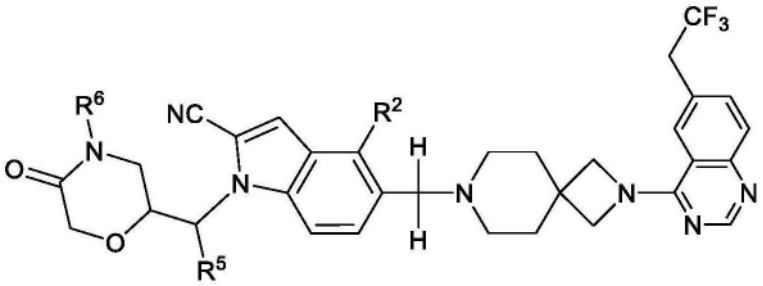
[0742] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVI-a**):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVI-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

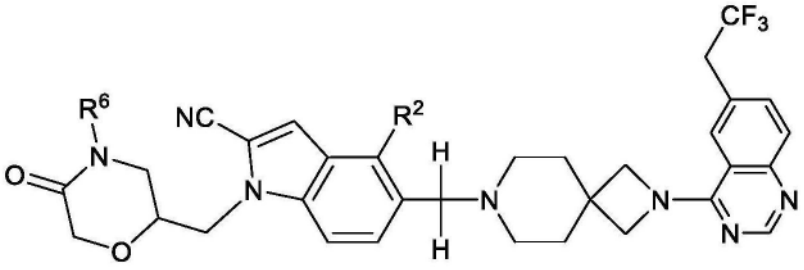
[0743] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVII):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVII),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

[0744] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVII-a):

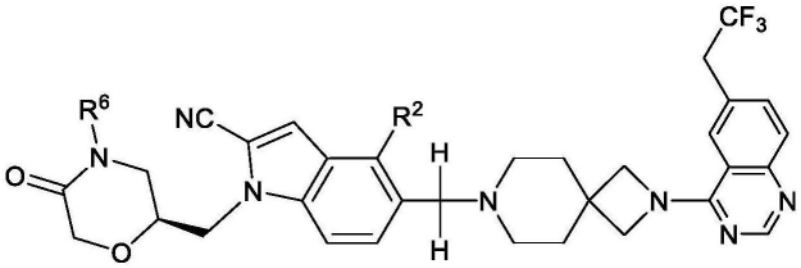


(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVII-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异

构物。

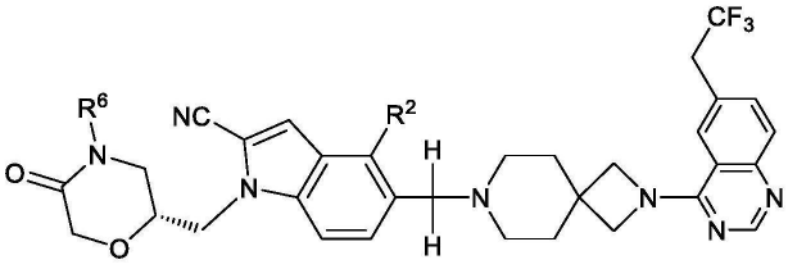
[0745] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVII-a*):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVII-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

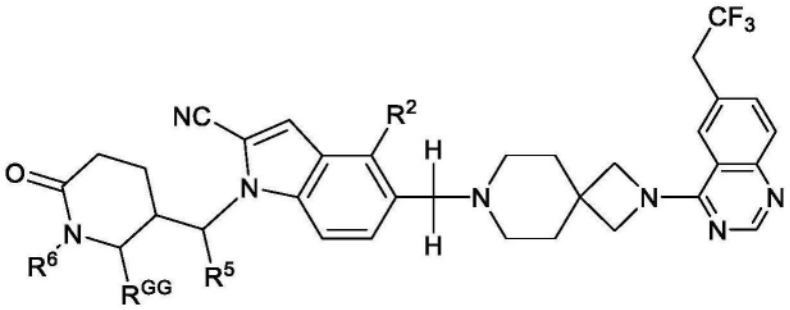
[0746] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVII-a**):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVII-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

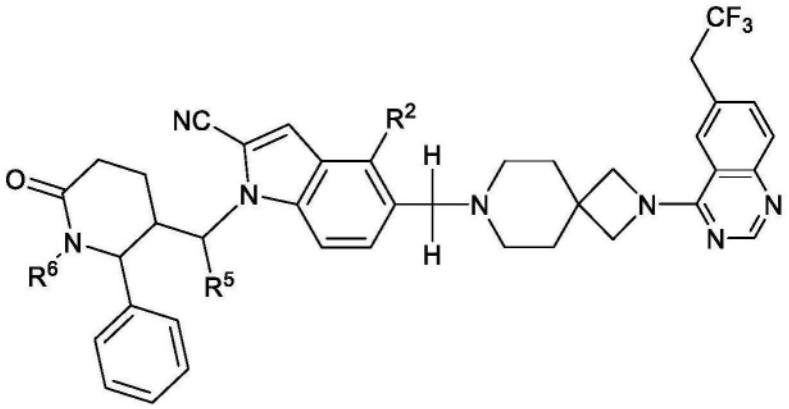
[0747] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-GG):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-GG),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中R^{GG}选自H、C_1-C_6烷基、芳基、杂芳基且所有其他变量如本发明所定义。

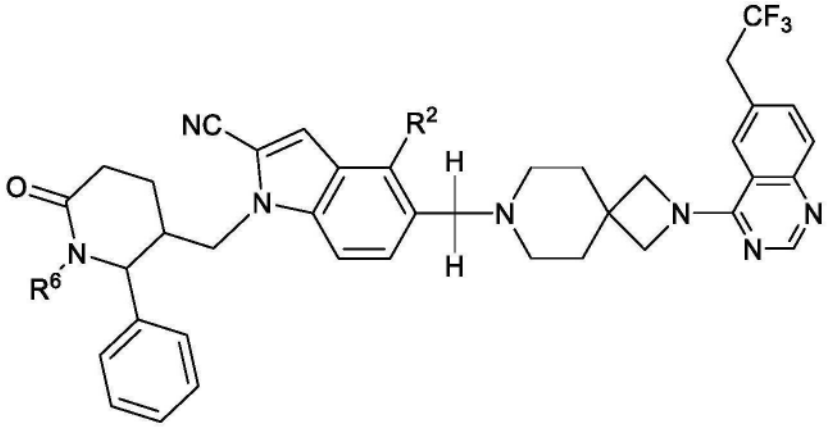
[0748] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVIII):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVIII),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

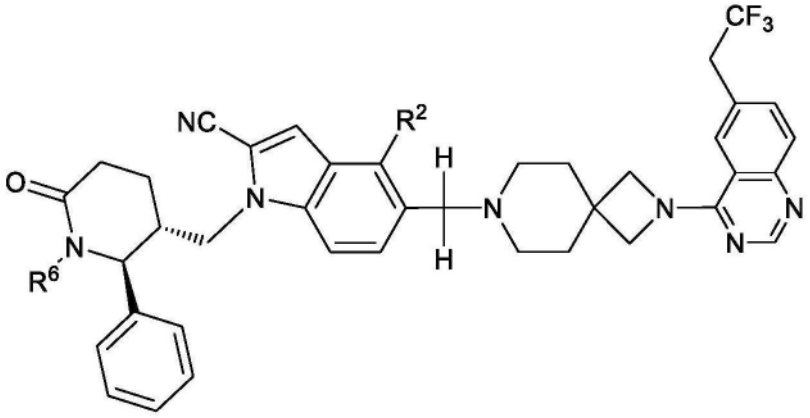
[0749] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVIII-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVIII-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

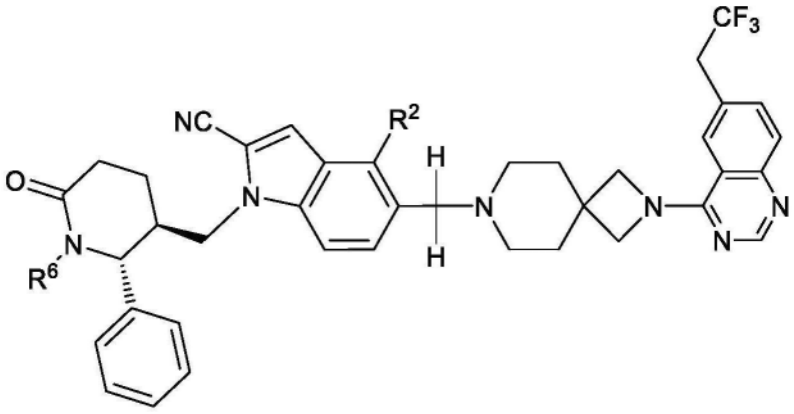
[0750] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVIII-a*):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVIII-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

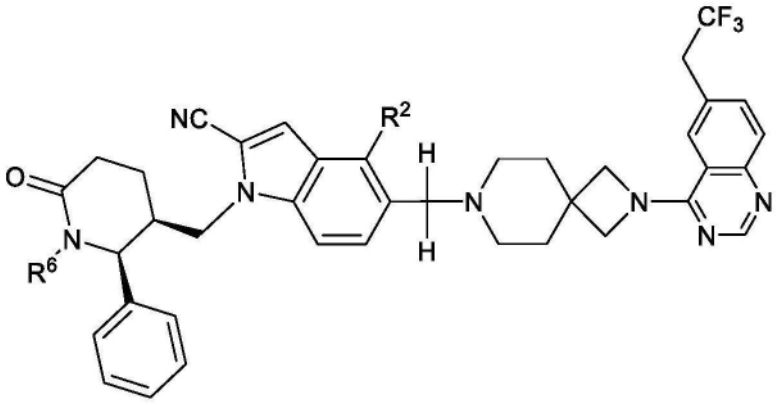
[0751] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVIII-a**):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVIII-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

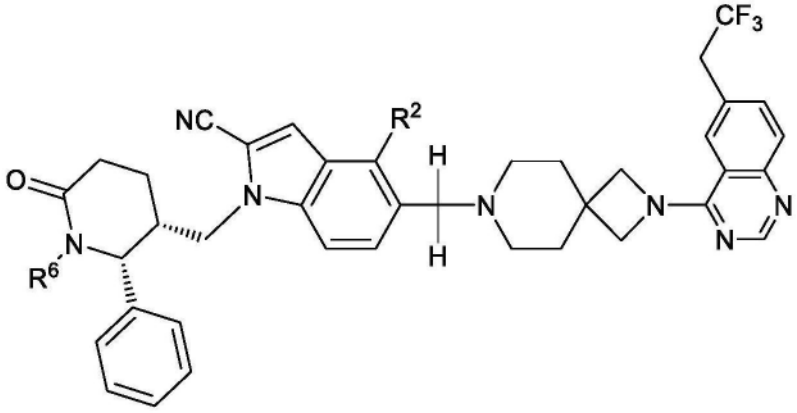
[0752] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVIII-a***):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVIII-a***),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

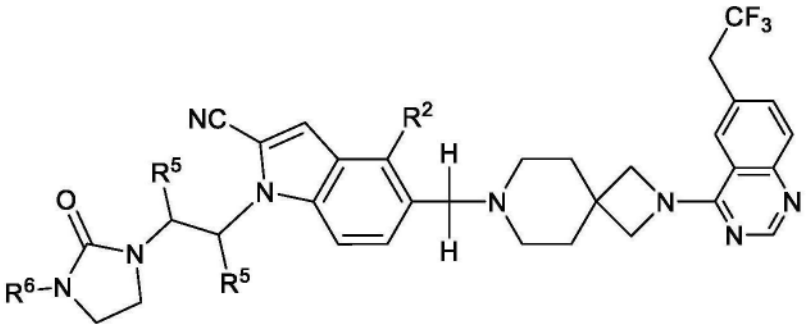
[0753] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVIII-a****):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XVIII-a****),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

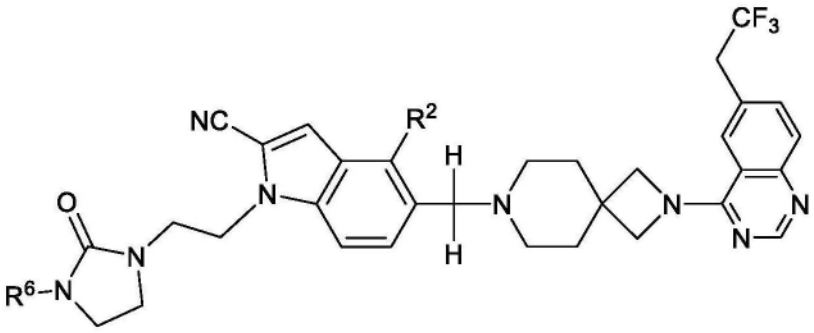
[0754] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XIX):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XIX),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

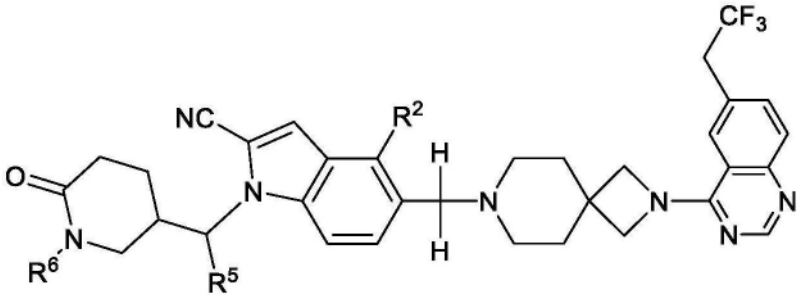
[0755] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XIX-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XIX-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

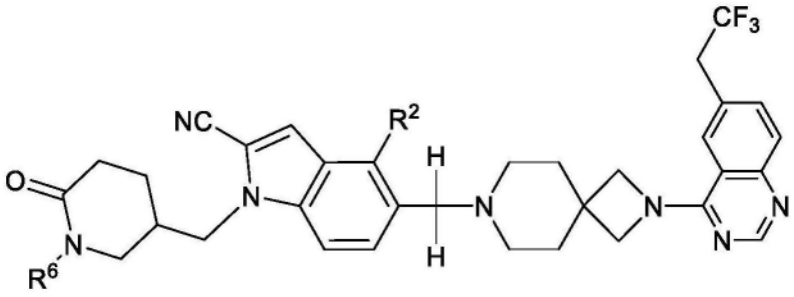
[0756] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XX):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XX),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

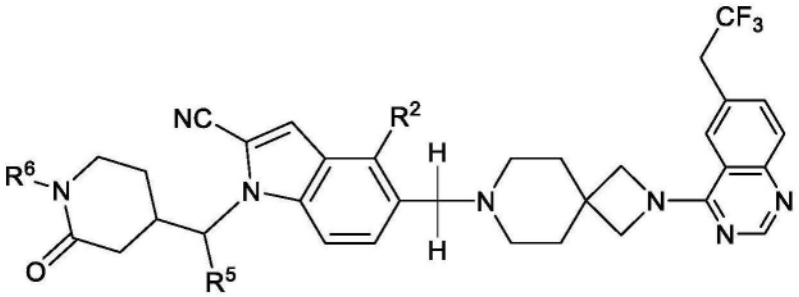
[0757] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XX-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XX-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

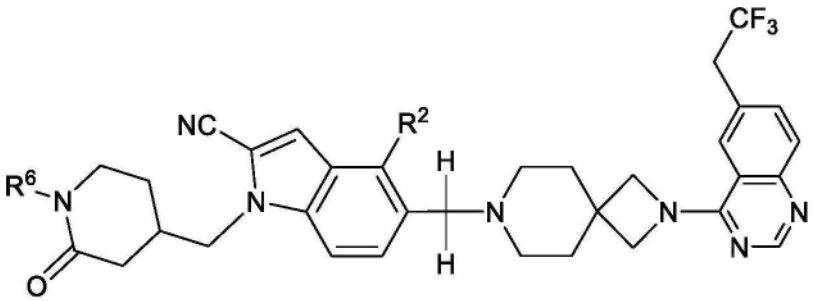
[0758] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXI):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXI),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

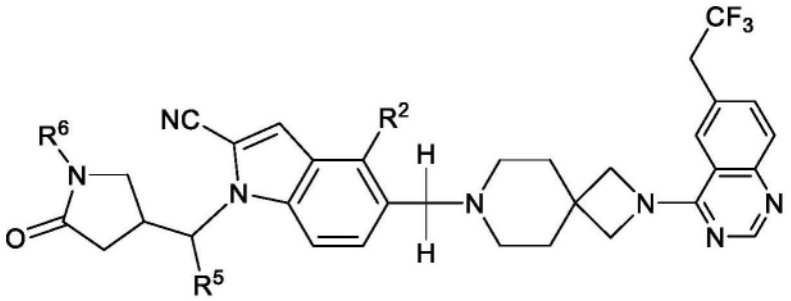
[0759] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXI-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXI-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

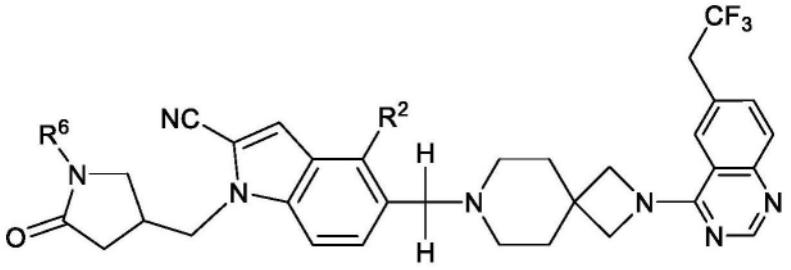
[0760] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXII):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXII),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

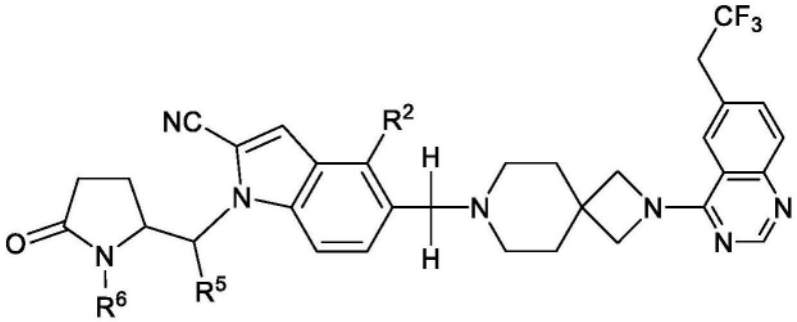
[0761] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXII-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXII-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

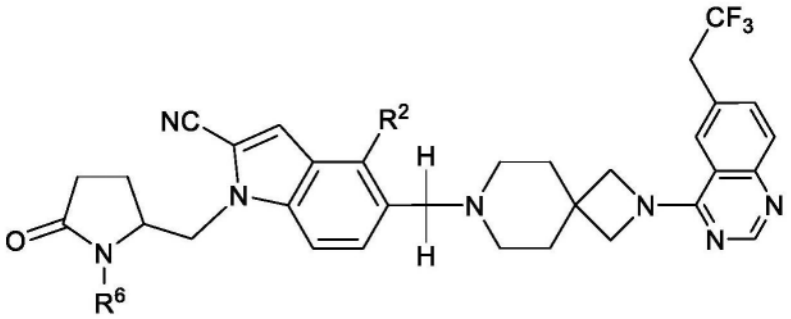
[0762] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXIII):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXIII),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

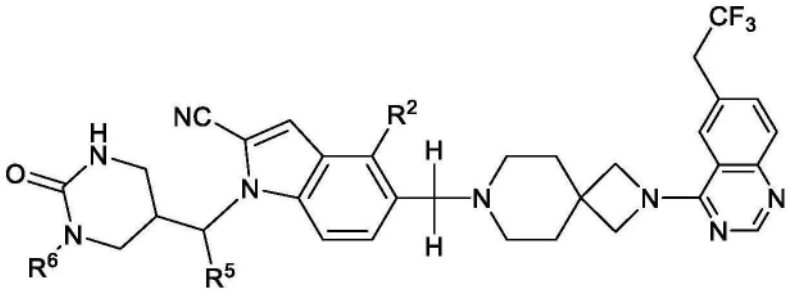
[0763] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXIII-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXIII-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

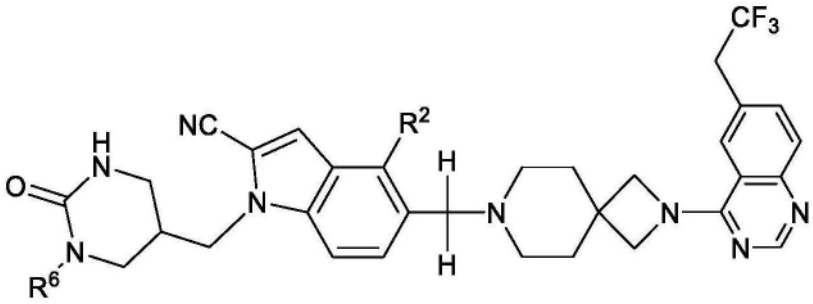
[0764] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXIV):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXIV),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

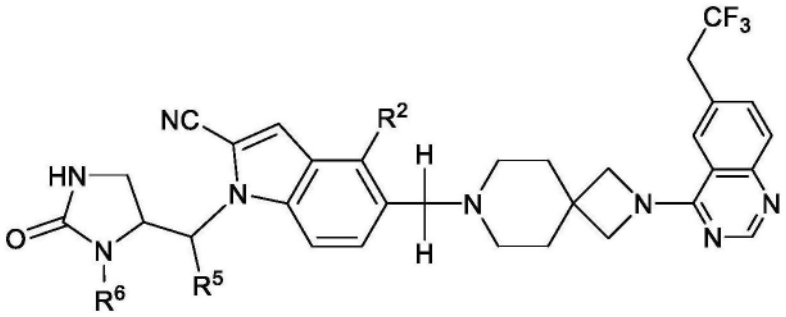
[0765] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXIV-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXIV-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

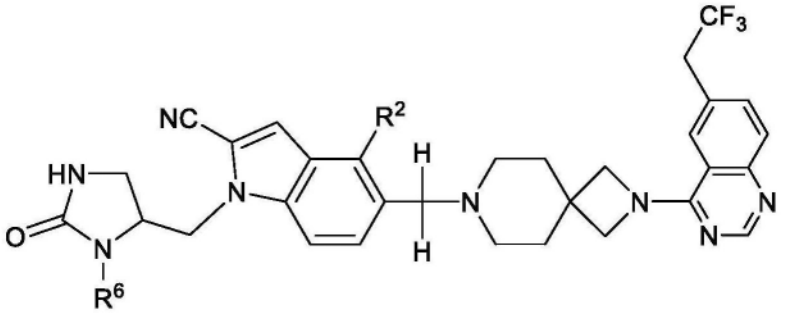
[0766] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXV):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXV),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

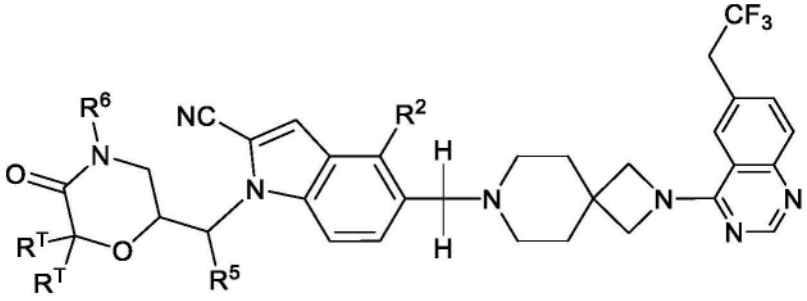
[0767] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXV-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXV-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

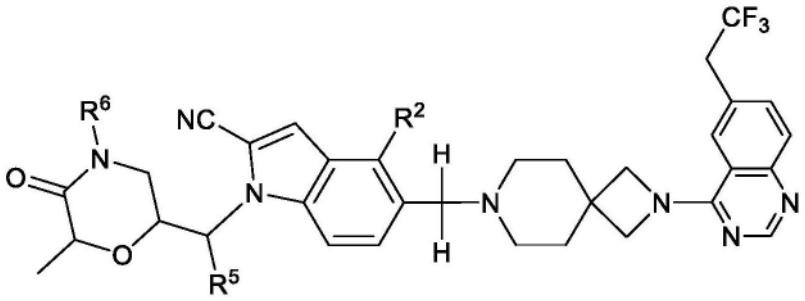
[0768] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-GT):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-GT),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中各R^T独立地选自H、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、芳基、杂芳基。

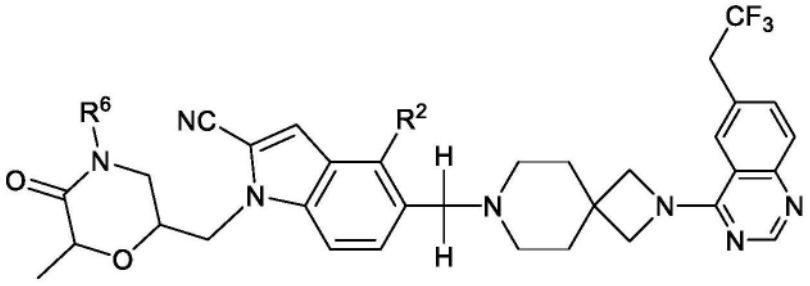
[0769] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXVI):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXVI),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

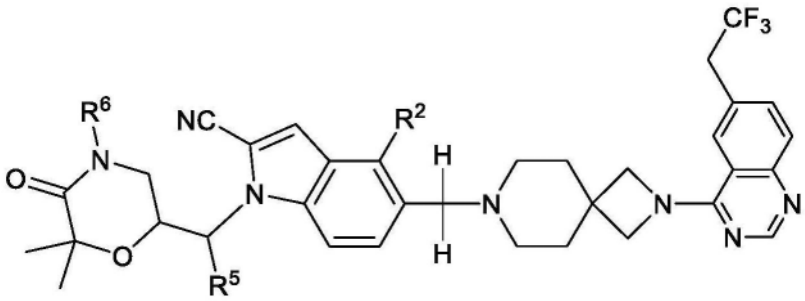
[0770] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXVI-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXVI-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

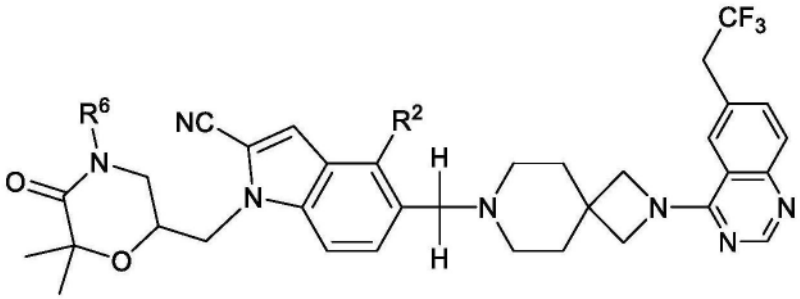
[0771] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXVII):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXVII),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

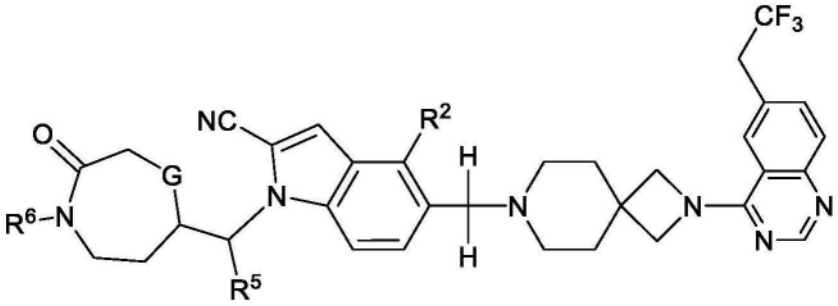
[0772] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXVII-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXVII-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

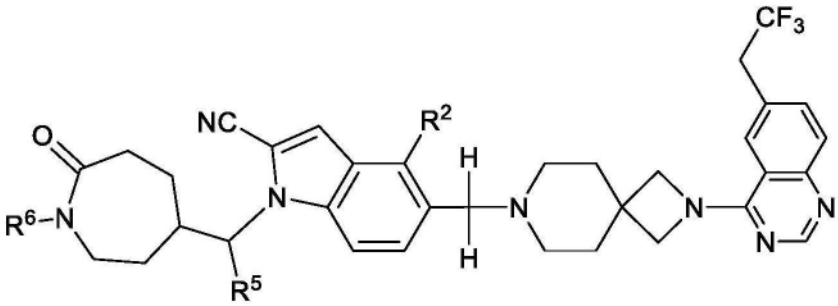
[0773] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-GGG):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-GGG),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中G选自CH_2、O、S、NH,且所有其他变量如本发明所定义。

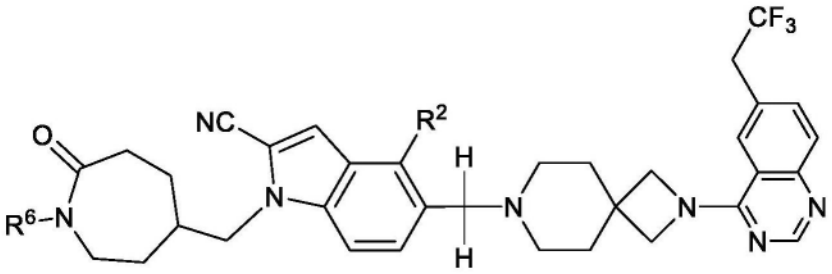
[0774] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXVIII):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXVIII),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

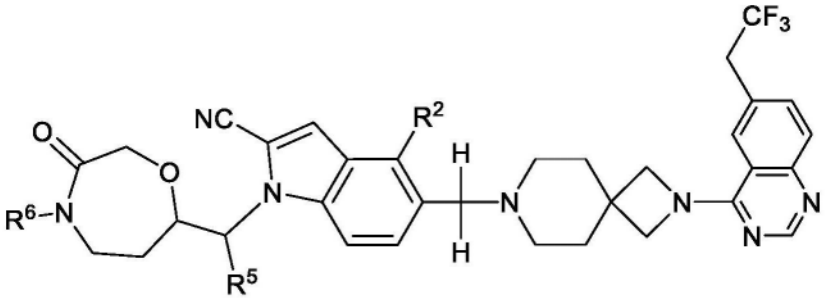
[0775] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXVIII-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXVIII-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

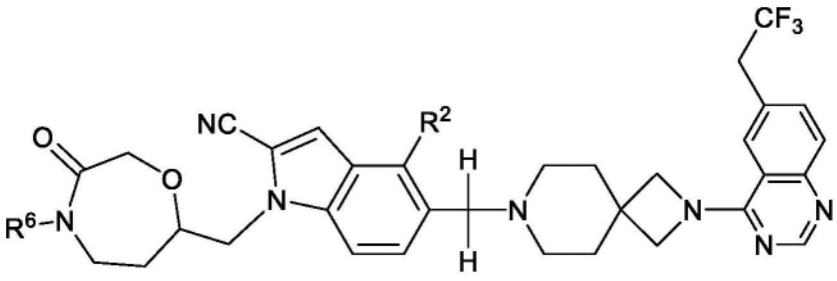
[0776] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXIX):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXIX),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

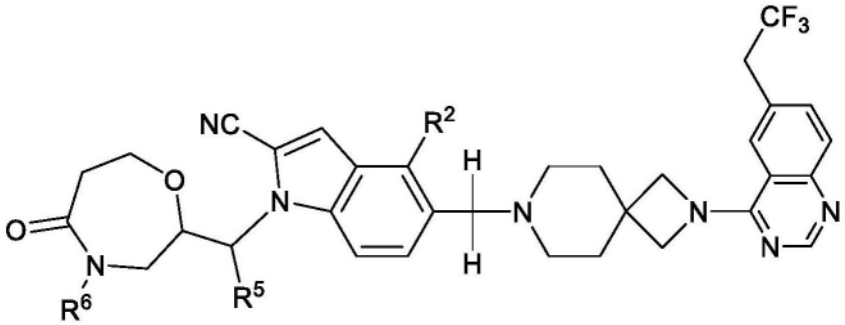
[0777] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXIX-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXIX-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

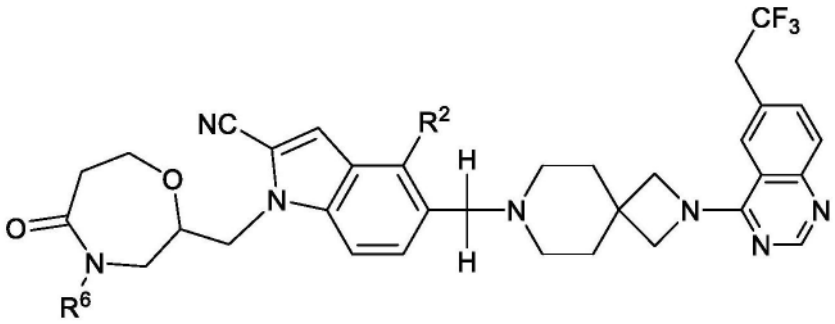
[0778] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXX):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXX),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

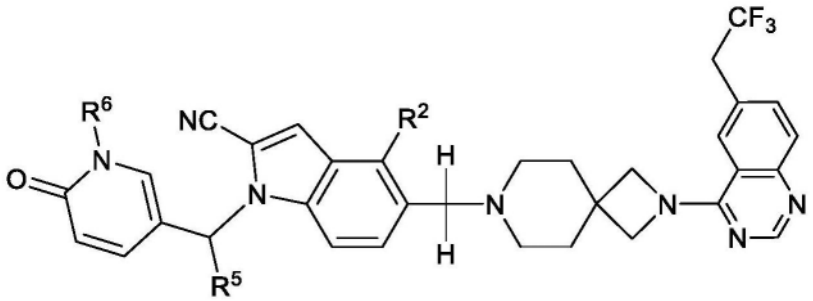
[0779] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXX-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXX-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

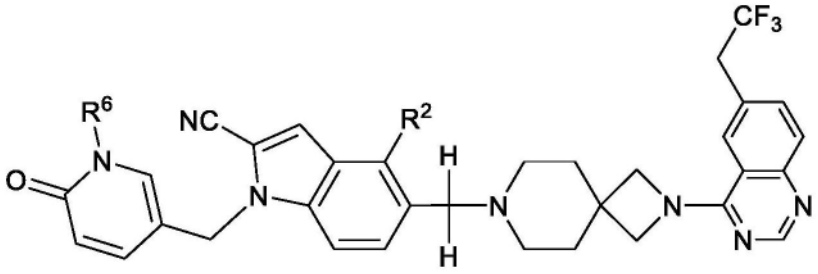
[0780] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXXI):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXXI),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

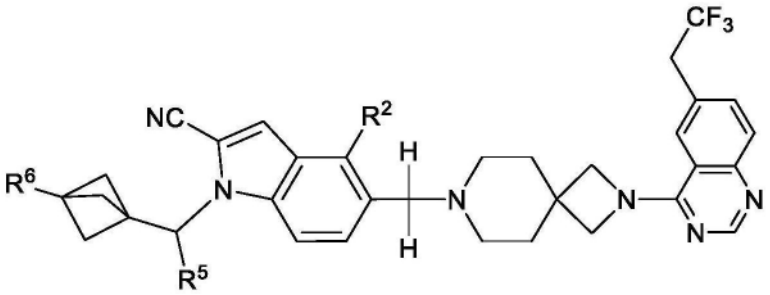
[0781] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXXI-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXXI-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

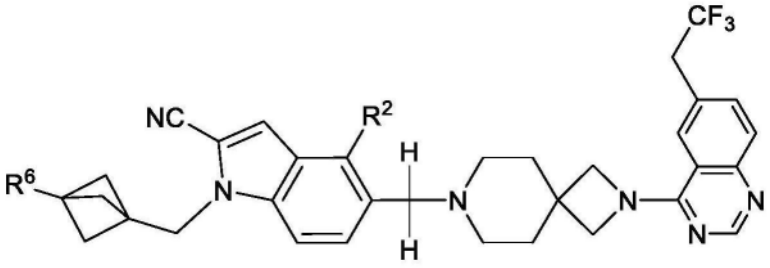
[0782] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXXII):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXXII),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

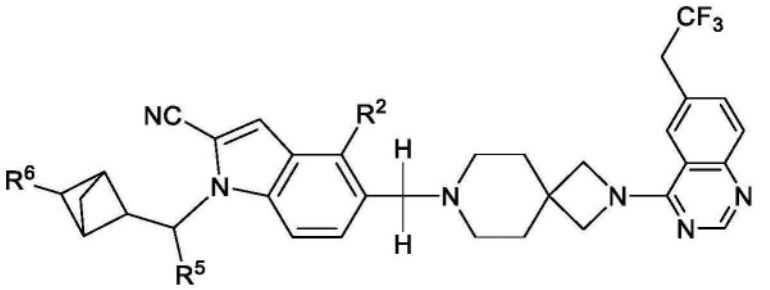
[0783] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXXII-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXXII-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

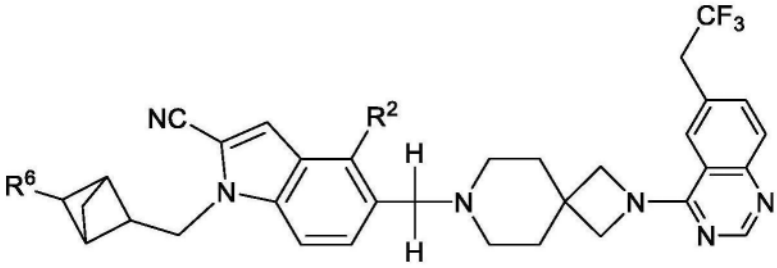
[0784] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXXIII):



(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXXIII),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

[0785] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXXIII-a):

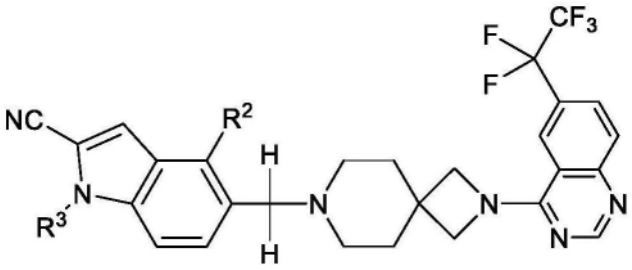


(I-B-I-d-I-1-A-H-1-B-XXXIII-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异

构物。

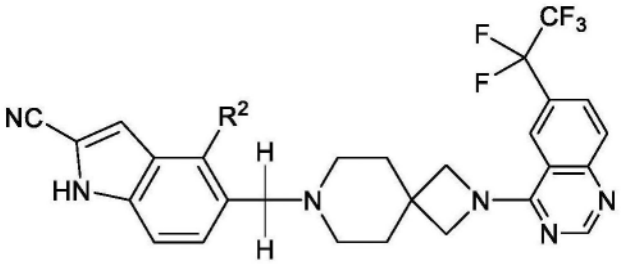
[0786] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-2):



(I-B-I-d-I-1-A-H-2),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

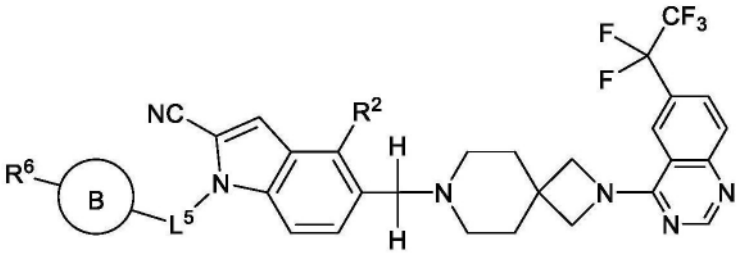
[0787] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-2-h):



(I-B-I-d-I-1-A-H-2-h),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

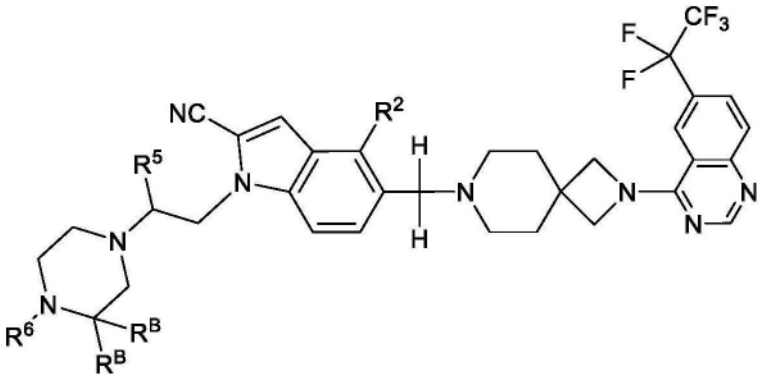
[0788] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-2-B):



(I-B-I-d-I-1-A-H-2-B),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

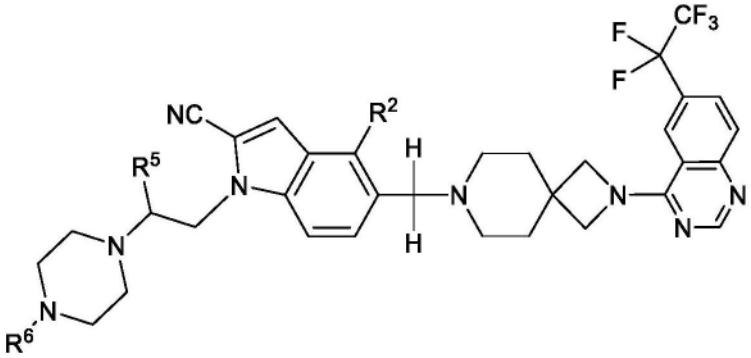
[0789] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-2-B-G):



(I-B-I-d-I-1-A-H-2-B-G),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中各R^B独立地选自H、C_1-C_6烷基,或两个R^B形成侧氧基,所有其他变量如本发明所定义。

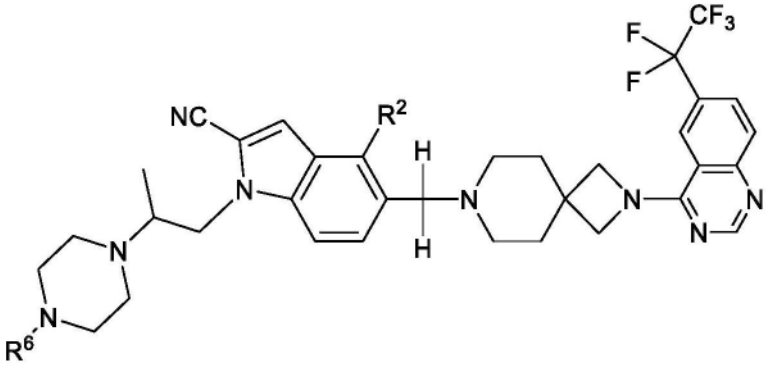
[0790] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-2-B-I):



(I-B-I-d-I-1-A-H-2-B-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

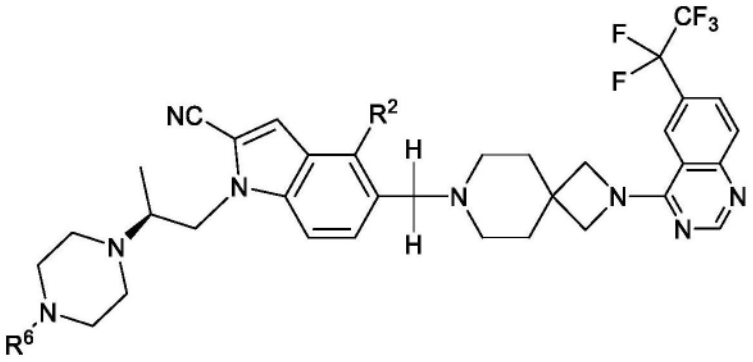
[0791] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-2-B-I-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-2-B-I-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

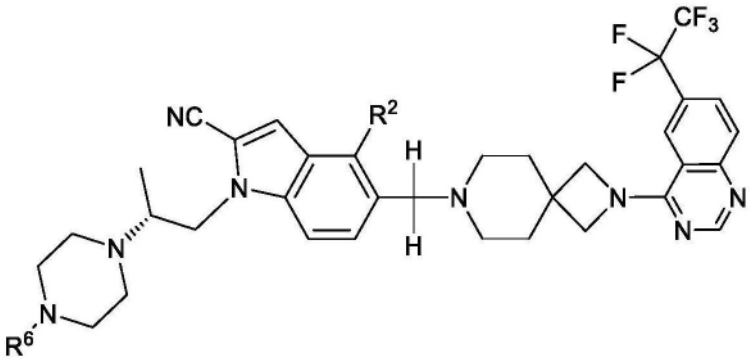
[0792] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-2-B-I-a*):



(I-B-I-d-I-1-A-H-2-B-I-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

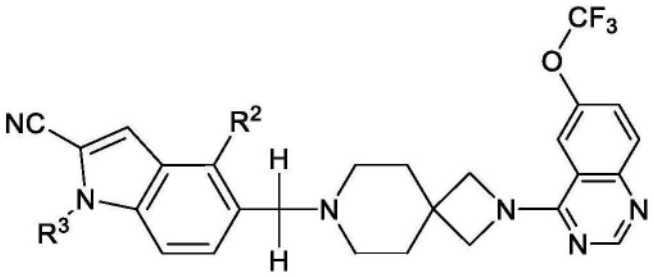
[0793] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-2-B-I-a**):



(I-B-I-d-I-1-A-H-2-B-I-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

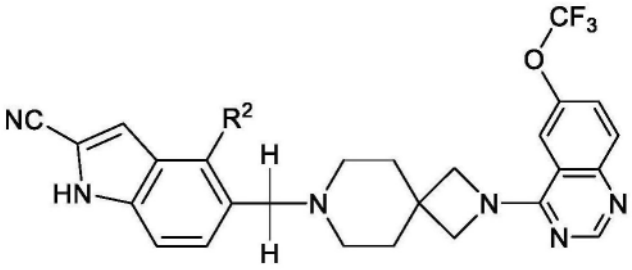
[0794] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-3):



(I-B-I-d-I-1-A-H-3),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

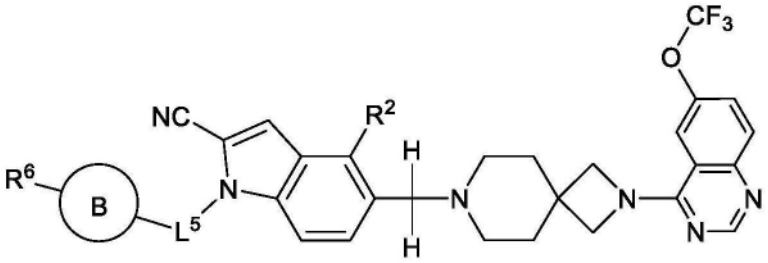
[0795] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-3-h):



(I-B-I-d-I-1-A-H-3-h),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

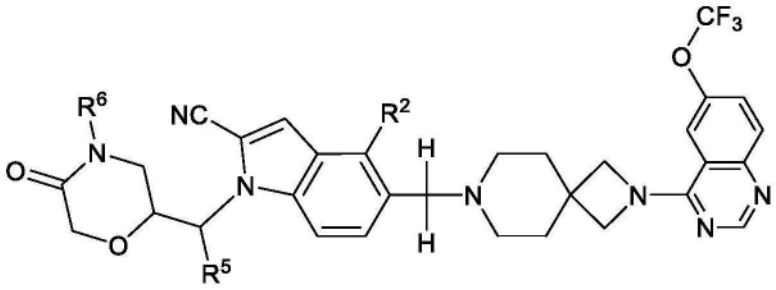
[0796] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-3-B):



(I-B-I-d-I-1-A-H-3-B),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

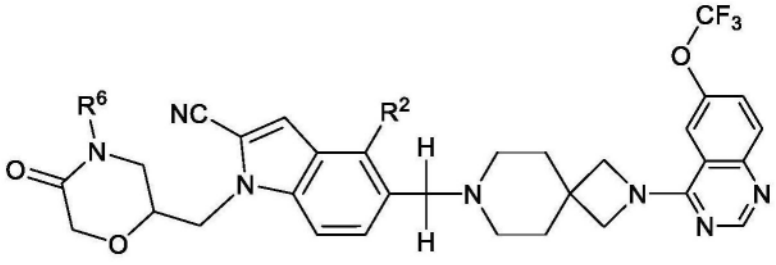
[0797] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-3-B-I):



(I-B-I-d-I-1-A-H-3-B-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

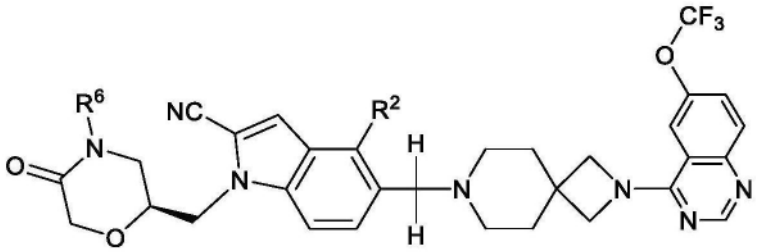
[0798] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-3-B-I-a):



(I-B-I-d-I-1-A-H-3-B-I-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

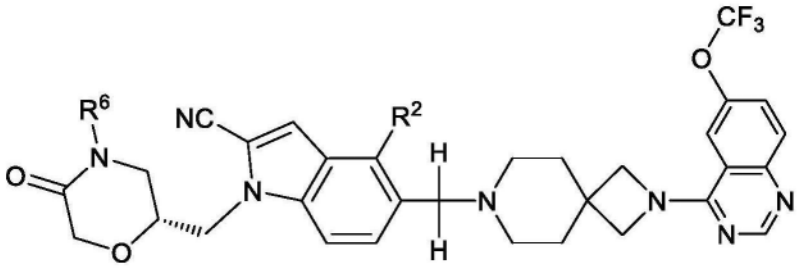
[0799] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-3-B-I-a*):



(I-B-I-d-I-1-A-H-3-B-I-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

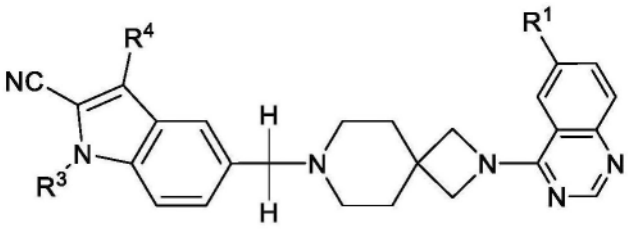
[0800] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-A-H-3-B-I-a**):



(I-B-I-d-I-1-A-H-3-B-I-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

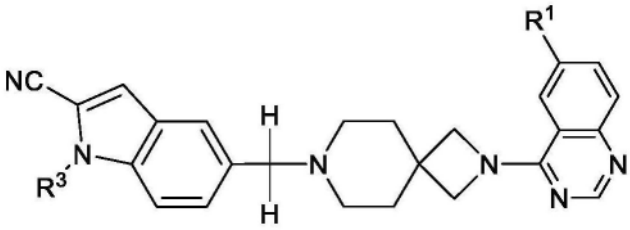
[0801] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-B):



(I-B-I-d-I-1-B),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

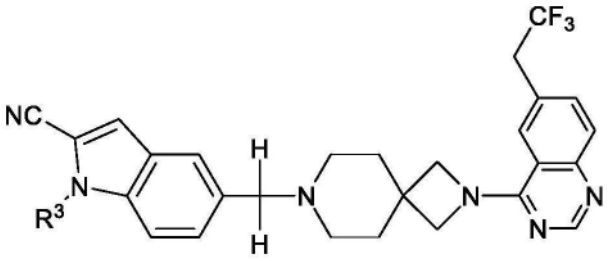
[0802] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-B-H):



(I-B-I-d-I-1-B-H),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

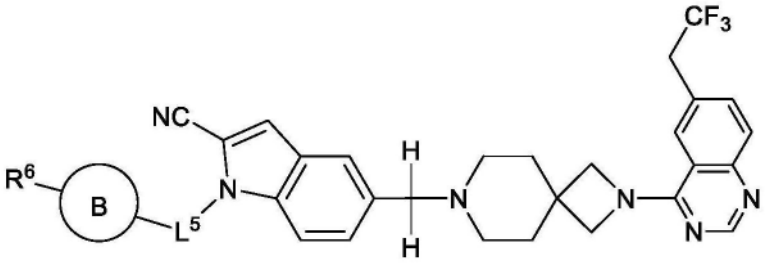
[0803] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-B-H-1):



(I-B-I-d-I-1-B-H-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

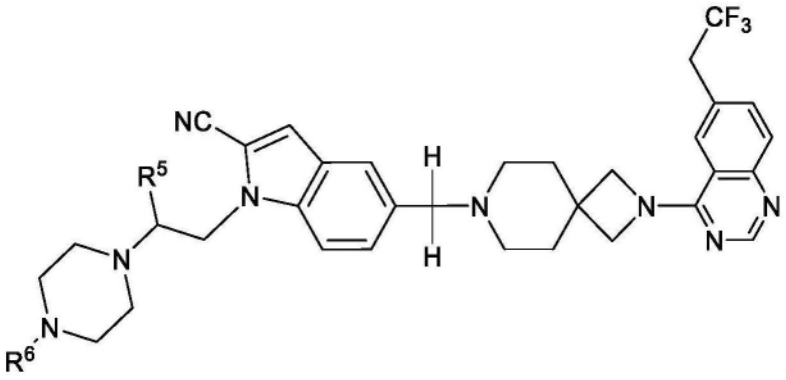
[0804] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-B-H-1-B):



(I-B-I-d-I-1-B-H-1-B),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

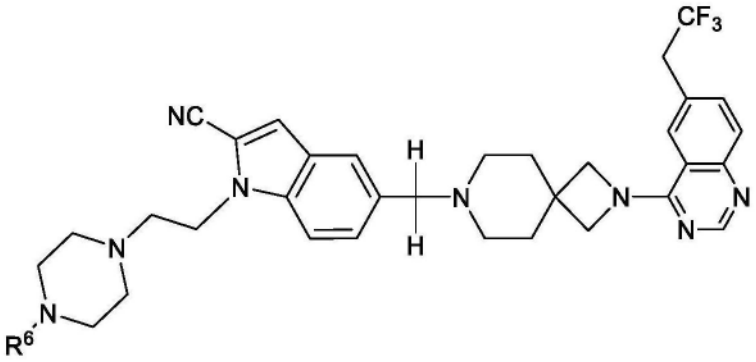
[0805] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-B-H-1-B-I):



(I-B-I-d-I-1-B-H-1-B-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

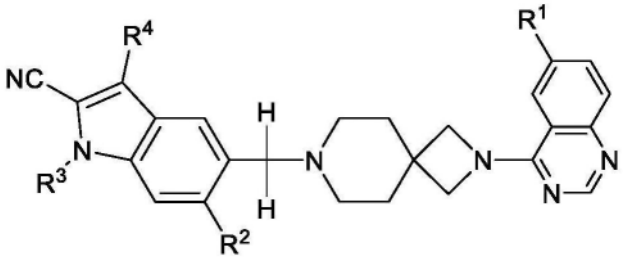
[0806] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-B-H-1-B-I-a):



(I-B-I-d-I-1-B-H-1-B-I-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

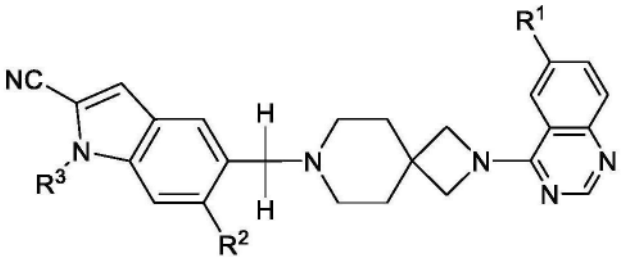
[0807] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-C):



(I-B-I-d-I-1-C),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

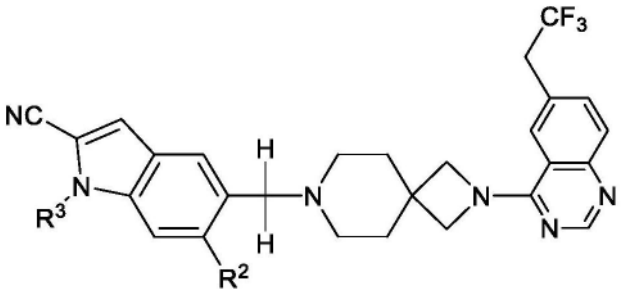
[0808] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-C-H):



(I-B-I-d-I-1-C-H),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

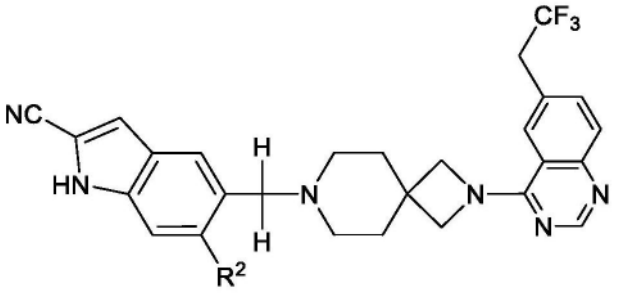
[0809] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-C-H-1):



(I-B-I-d-I-1-C-H-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

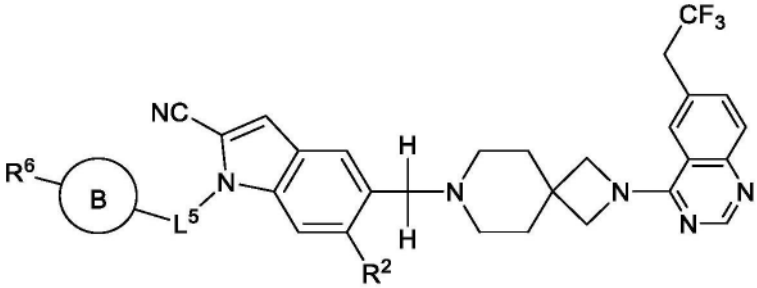
[0810] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-C-H-1-h):



(I-B-I-d-I-1-C-H-1-h),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

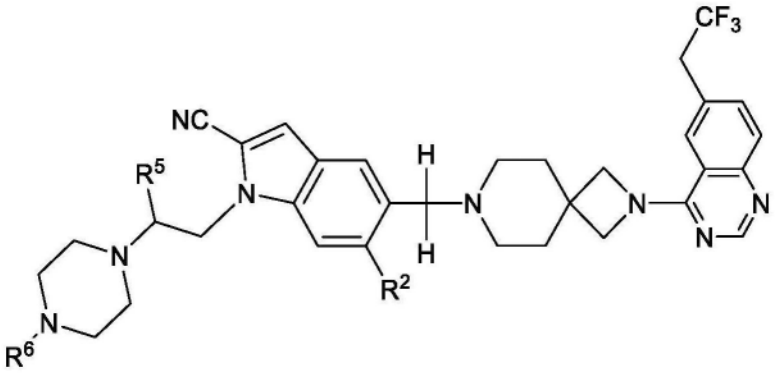
[0811] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-C-H-1-B):



(I-B-I-d-I-1-C-H-1-B),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

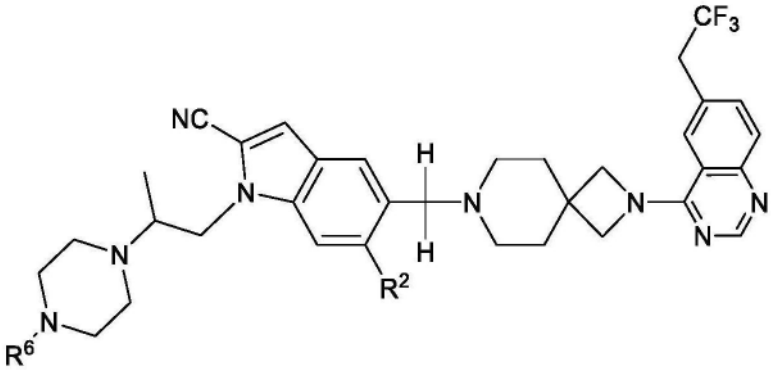
[0812] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-C-H-1-B-I):



(I-B-I-d-I-1-C-H-1-B-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

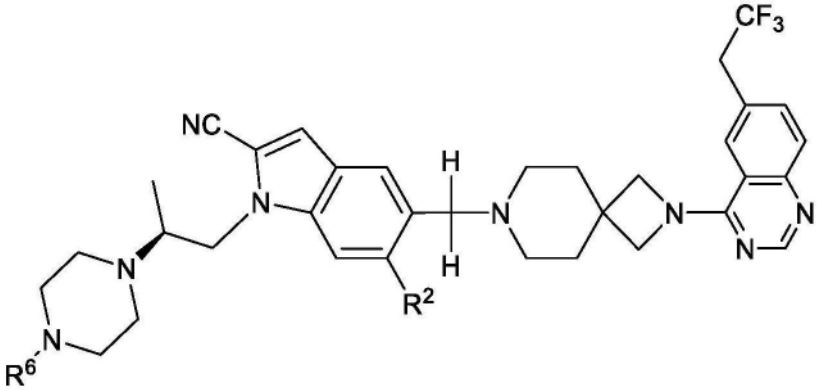
[0813] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-C-H-1-B-I-a):



(I-B-I-d-I-1-C-H-1-B-I-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

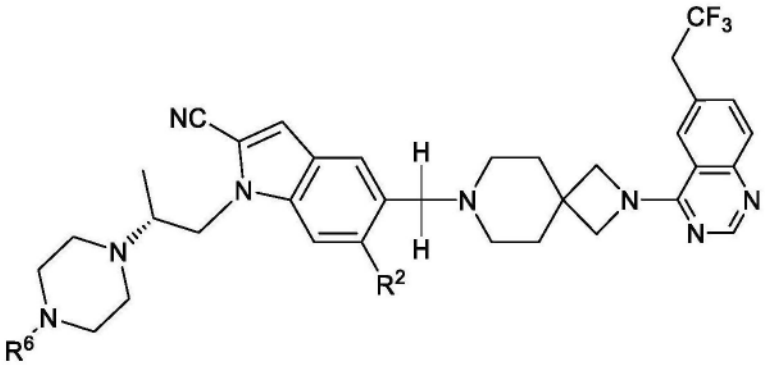
[0814] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-C-H-1-B-I-a*):



(I-B-I-d-I-1-C-H-1-B-I-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

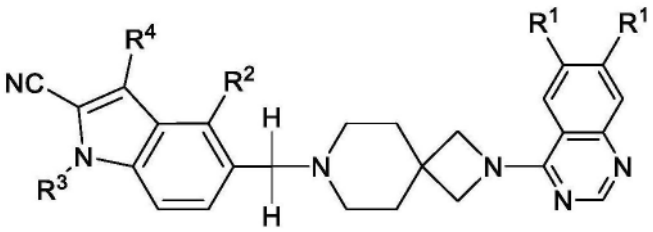
[0815] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-C-H-1-B-I-a**):



(I-B-I-d-I-1-C-H-1-B-I-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

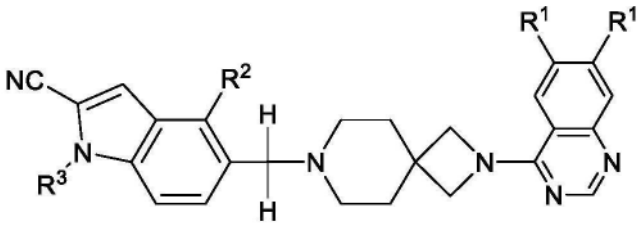
[0816] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-D):



(I-B-I-d-I-1-D),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

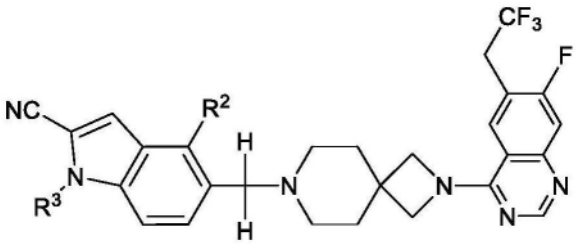
[0817] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-D-H):



(I-B-I-d-I-1-D-H),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

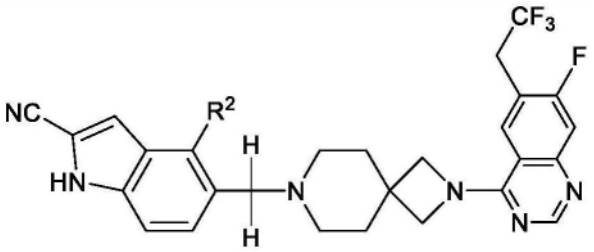
[0818] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-D-H-1):



(I-B-I-d-I-1-D-H-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

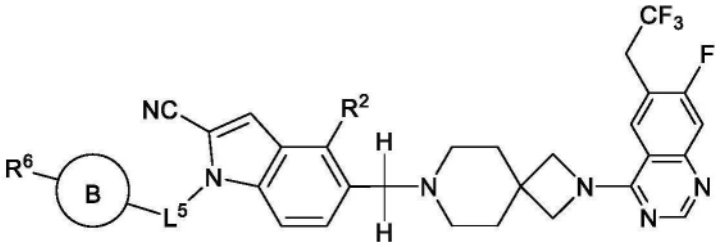
[0819] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-D-H-1-h):



(I-B-I-d-I-1-D-H-1-h),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

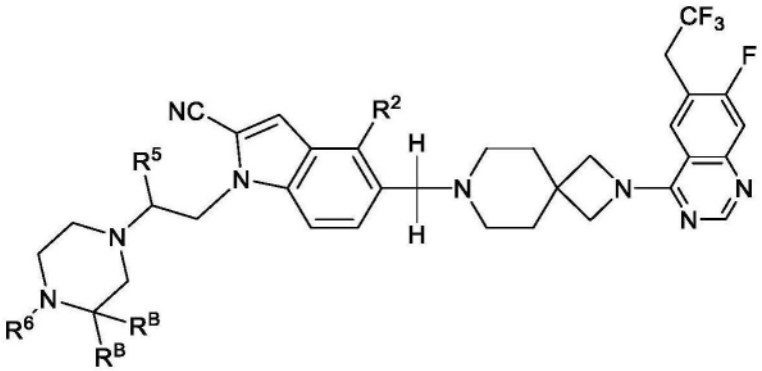
[0820] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-D-H-1-B):



(I-B-I-d-I-1-D-H-1-B),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

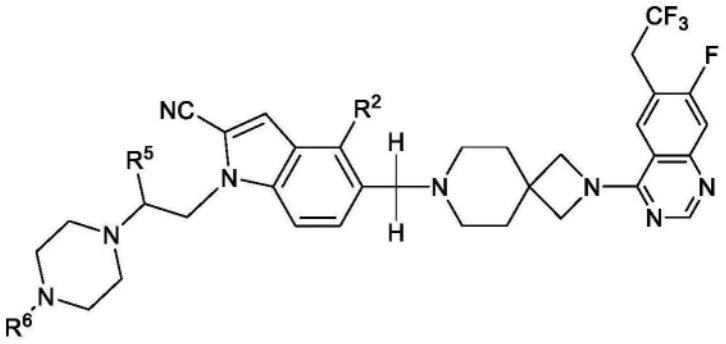
[0821] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-D-H-1-B-G):



(I-B-I-d-I-1-D-H-1-B-G),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中各R^B独立地选自H、C_1-C_6烷基,或两个R^B形成侧氧基,所有其他变量如本发明所定义。

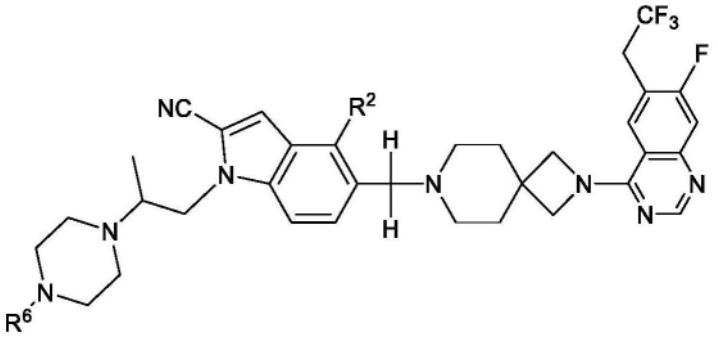
[0822] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-D-H-1-B-I):



(I-B-I-d-I-1-D-H-1-B-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

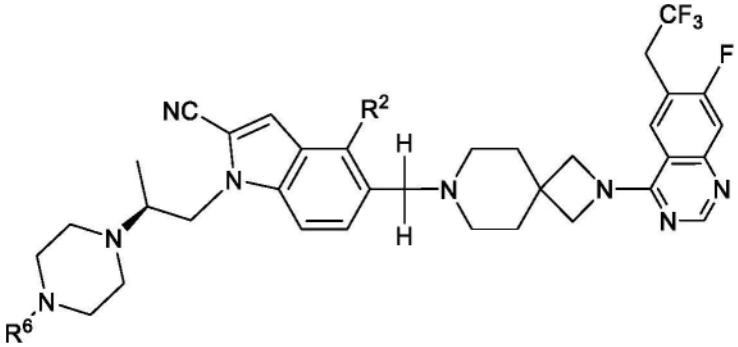
[0823] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-D-H-1-B-I-a):



(I-B-I-d-I-1-D-H-1-B-I-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

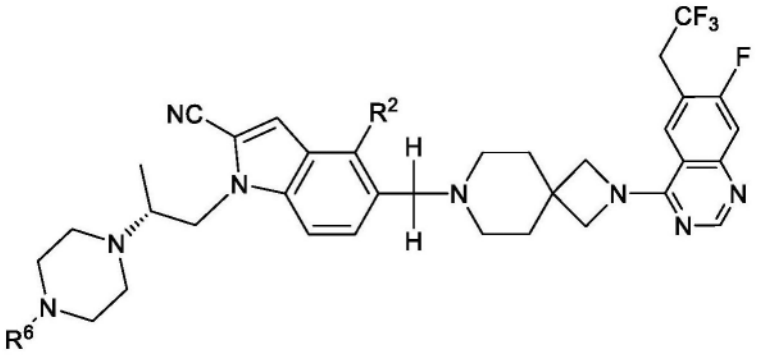
[0824] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-D-H-1-B-I-a*):



(I-B-I-d-I-1-D-H-1-B-I-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

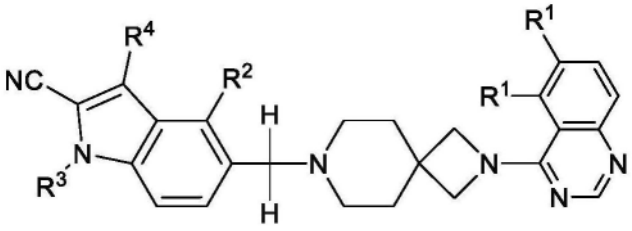
[0825] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-D-H-1-B-I-a**):



(I-B-I-d-I-1-D-H-1-B-I-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

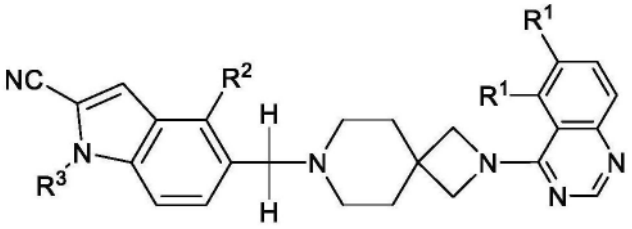
[0826] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-E):



(I-B-I-d-I-1-E),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

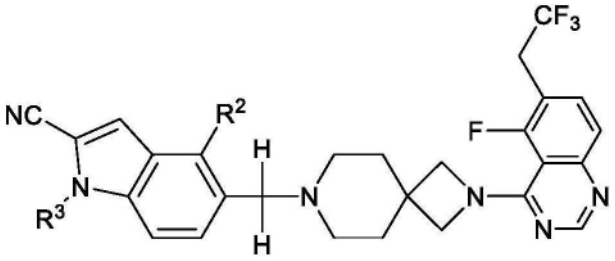
[0827] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-E-H):



(I-B-I-d-I-1-E-H),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

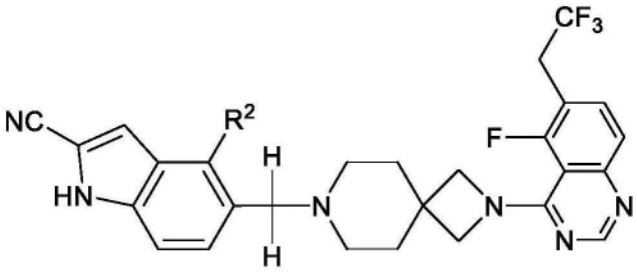
[0828] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-E-H-1):



(I-B-I-d-I-1-E-H-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

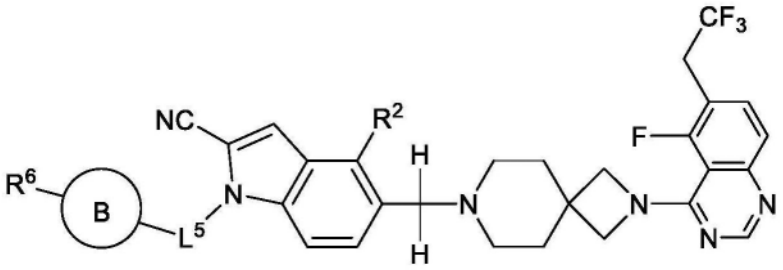
[0829] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-E-H-1-h):



(I-B-I-d-I-1-E-H-1-h),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

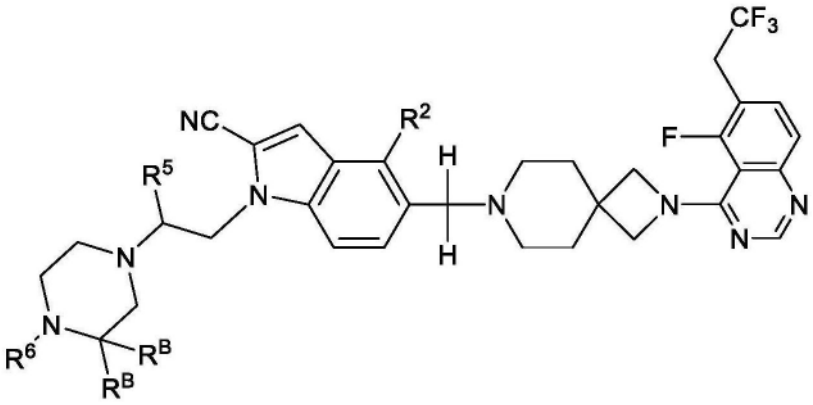
[0830] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-E-H-1-B):



(I-B-I-d-I-1-E-H-1-B),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

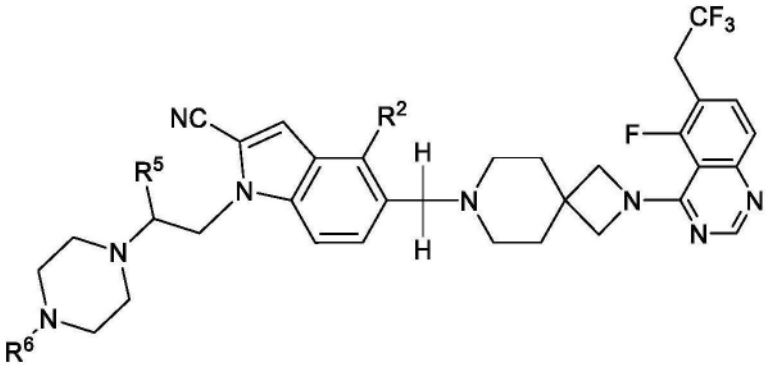
[0831] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-E-H-1-B-G):



(I-B-I-d-I-1-E-H-1-B-G),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中各R^B独立地选自H、C_1-C_6烷基,或两个R^B形成侧氧基,所有其他变量如本发明所定义。

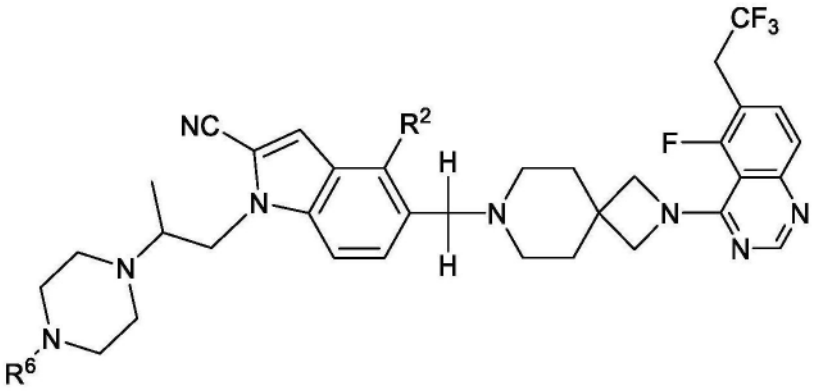
[0832] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-E-H-1-B-I):



(I-B-I-d-I-1-E-H-1-B-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

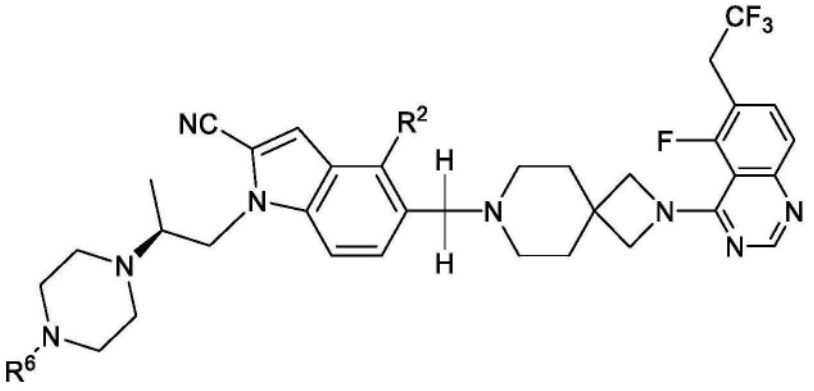
[0833] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-E-H-1-B-I-a):



(I-B-I-d-I-1-E-H-1-B-I-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

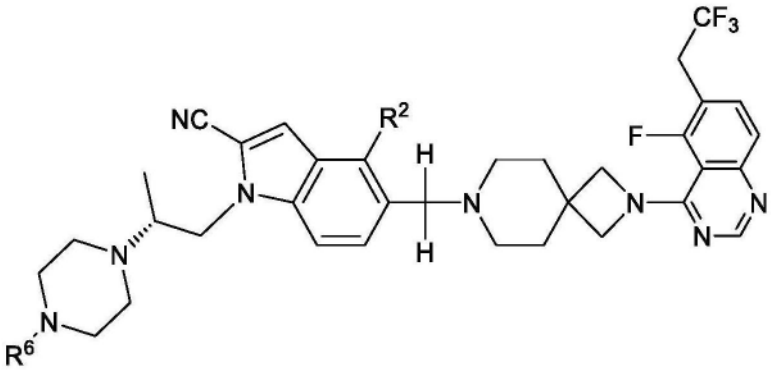
[0834] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-E-H-1-B-I-a*):



(I-B-I-d-I-1-E-H-1-B-I-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

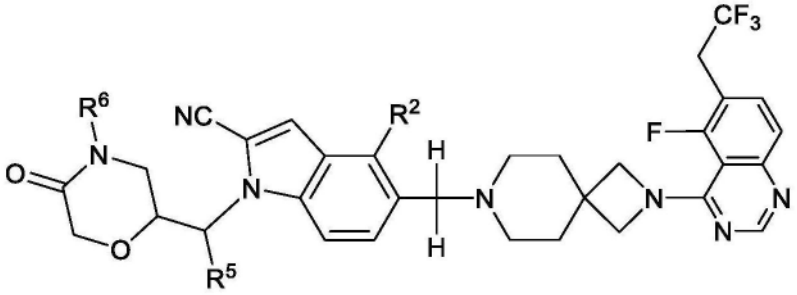
[0835] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-E-H-1-B-I-a**):



(I-B-I-d-I-1-E-H-1-B-I-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

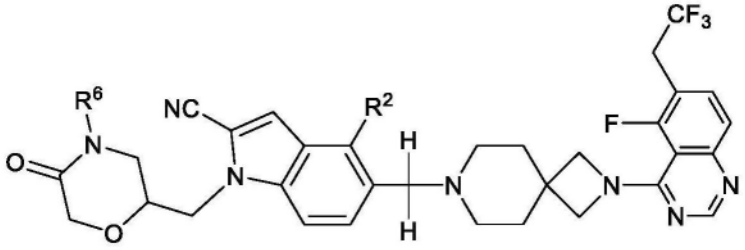
[0836] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-E-H-1-B-II):



(I-B-I-d-I-1-E-H-1-B-II),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

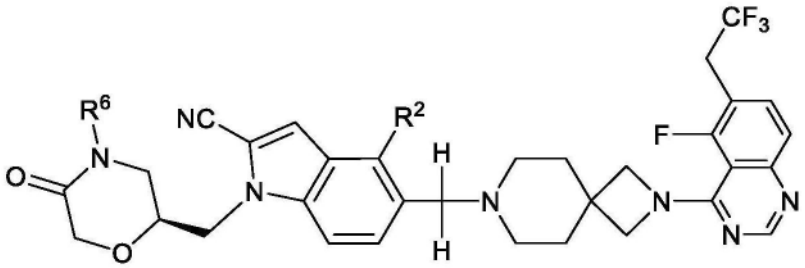
[0837] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-E-H-1-B-II-a):



(I-B-I-d-I-1-E-H-1-B-II-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

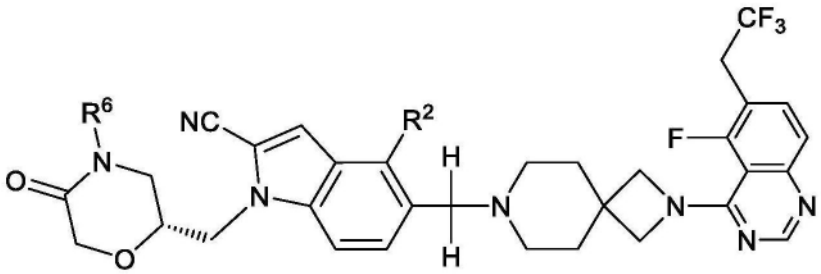
[0838] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-E-H-1-B-II-a*):



(I-B-I-d-I-1-E-H-1-B-II-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

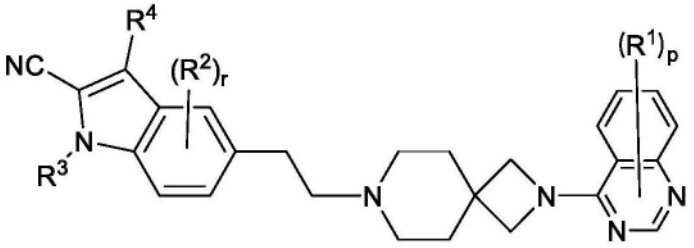
[0839] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-1-E-H-1-B-II-a**):



(I-B-I-d-I-1-E-H-1-B-II-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

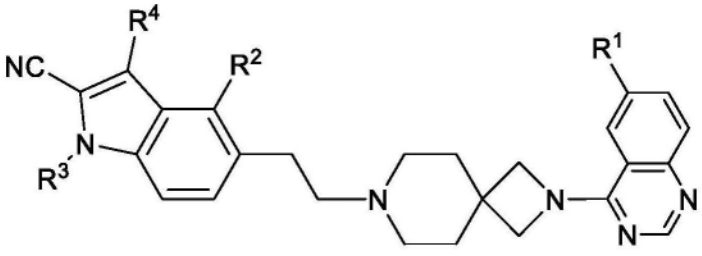
[0840] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-2):



(I-B-I-d-I-2),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

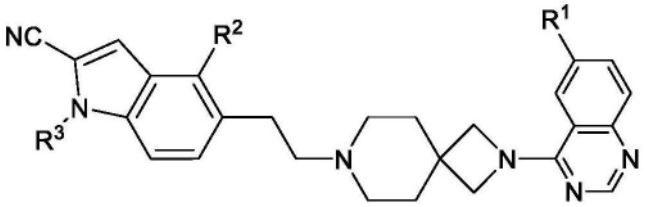
[0841] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-2-A):



(I-B-I-d-I-2-A),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

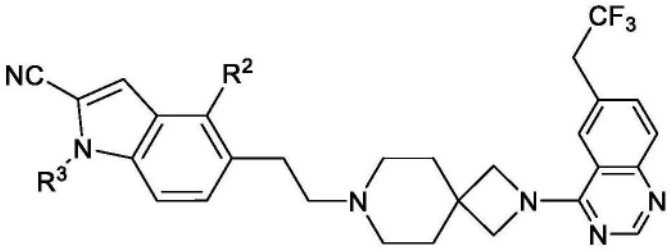
[0842] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-2-A-H):



(I-B-I-d-I-2-A-H),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

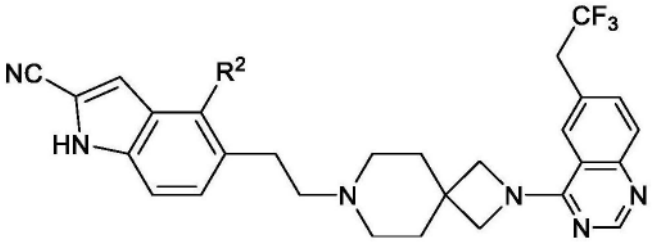
[0843] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-2-A-H-1):



(I-B-I-d-I-2-A-H-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

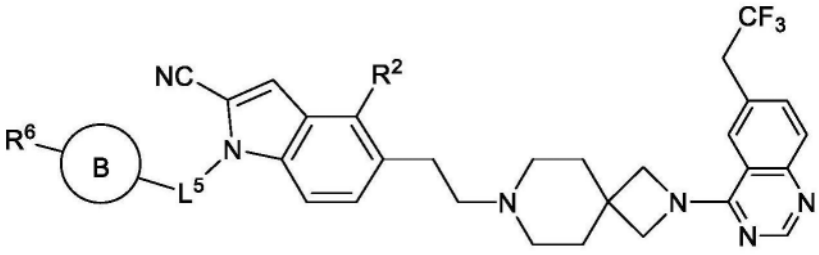
[0844] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-2-A-H-1-h):



(I-B-I-d-I-2-A-H-1-h),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

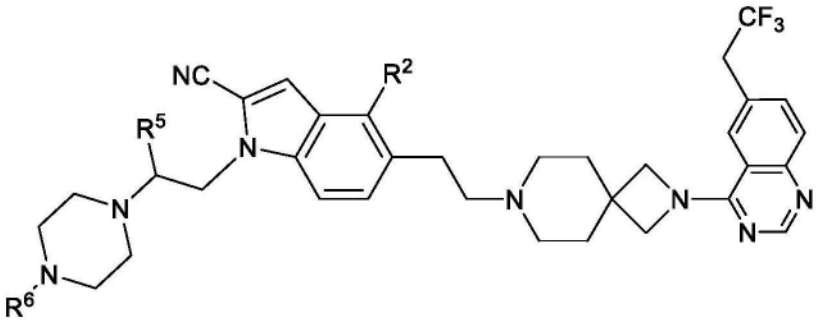
[0845] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-2-A-H-1-B):



(I-B-I-d-I-2-A-H-1-B),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

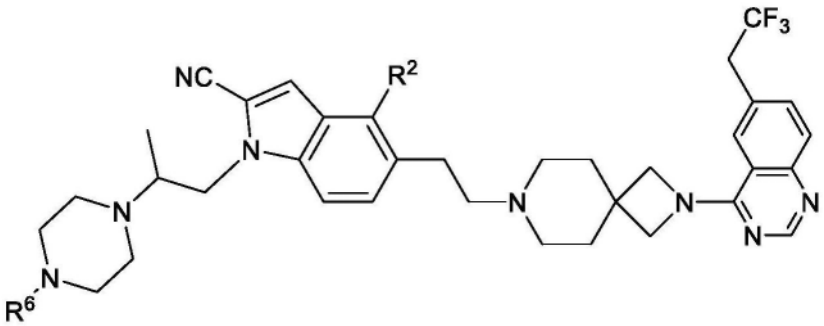
[0846] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-2-A-H-1-B-I):



(I-B-I-d-I-2-A-H-1-B-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

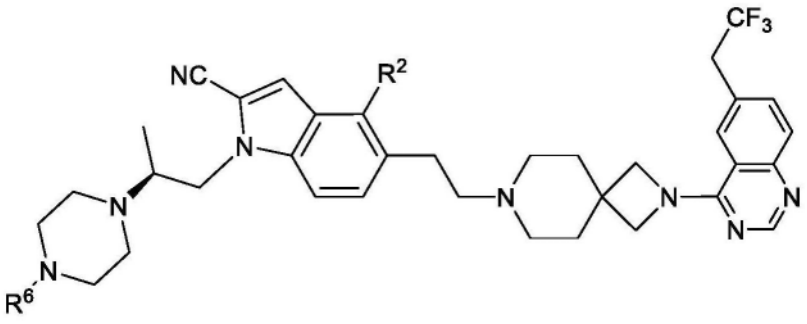
[0847] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-2-A-H-1-B-I-a):



(I-B-I-d-I-2-A-H-1-B-I-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

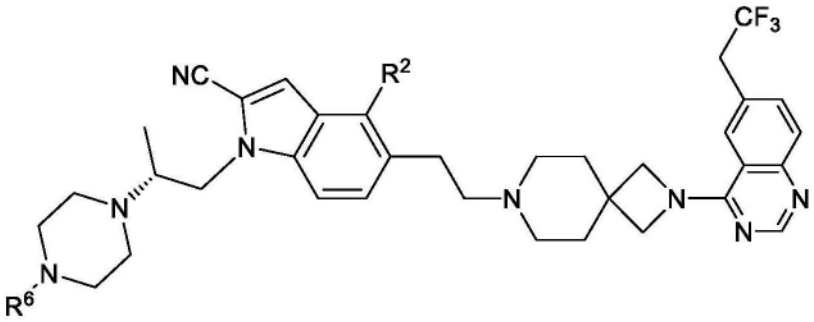
[0848] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-2-A-H-1-B-I-a*):



(I-B-I-d-I-2-A-H-1-B-I-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

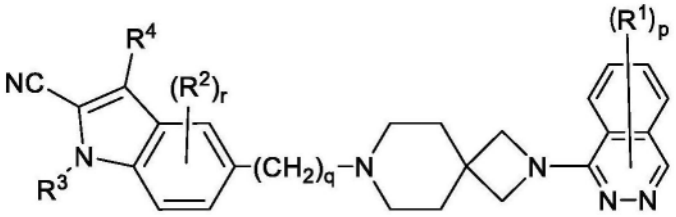
[0849] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-2-A-H-1-B-I-a**):



(I-B-I-d-I-2-A-H-1-B-I-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

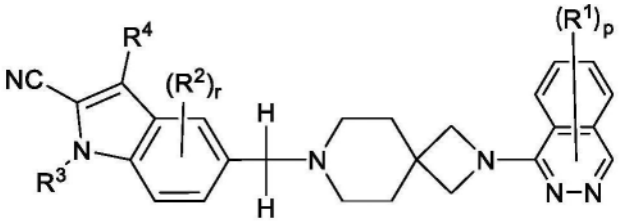
[0850] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-II-d-I):



(I-B-II-d-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

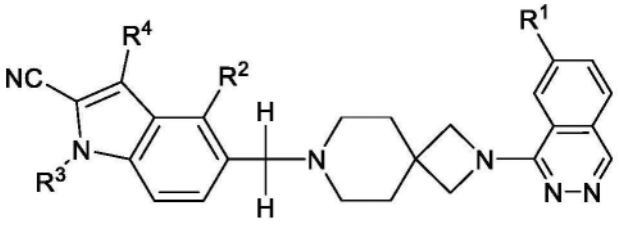
[0851] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-II-d-I-1):



(I-B-II-d-I-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

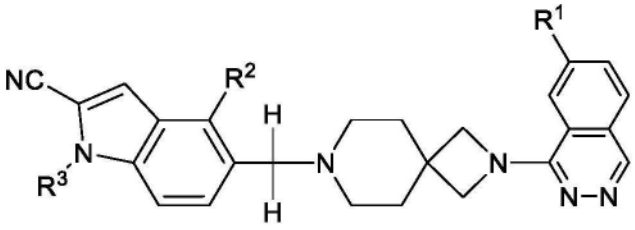
[0852] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-II-d-I-1-A):



(I-B-II-d-I-1-A),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

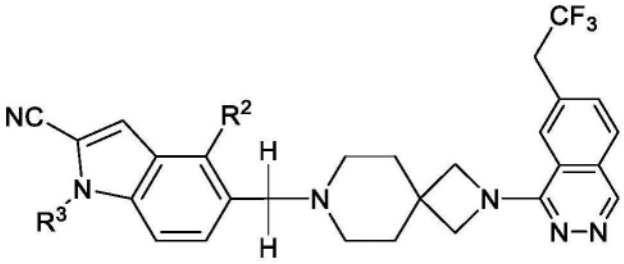
[0853] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-II-d-I-1-A-H):



(I-B-II-d-I-1-A-H),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

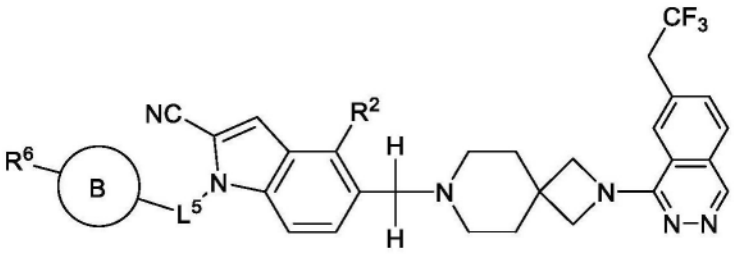
[0854] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-II-d-I-1-A-H-1):



(I-B-II-d-I-1-A-H-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

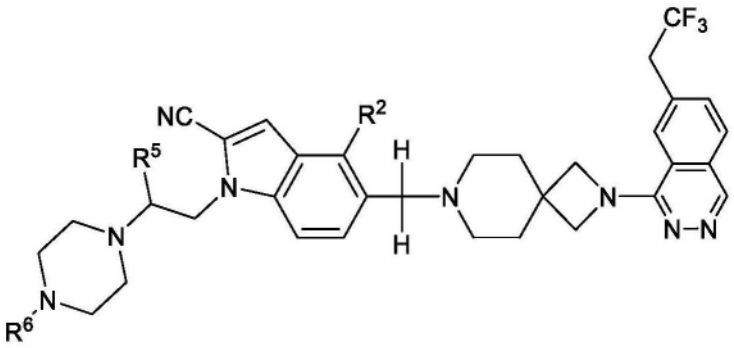
[0855] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-II-d-I-1-A-H-1-B):



(I-B-II-d-I-1-A-H-1-B),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

[0856] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-II-d-I-1-A-H-1-B-I):

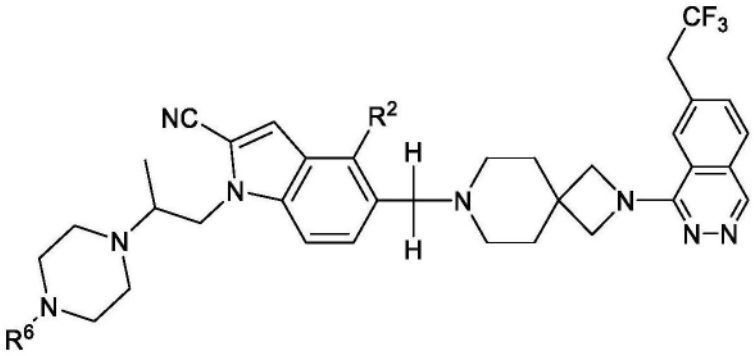


(I-B-II-d-I-1-A-H-1-B-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异

构物。

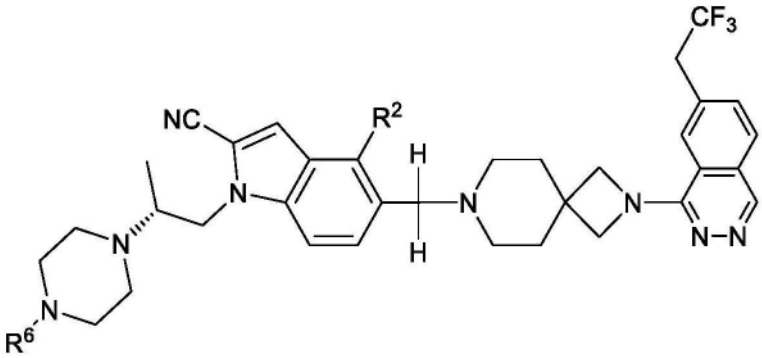
[0857] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-II-d-I-1-A-H-1-B-I-a):



(I-B-II-d-I-1-A-H-1-B-I-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

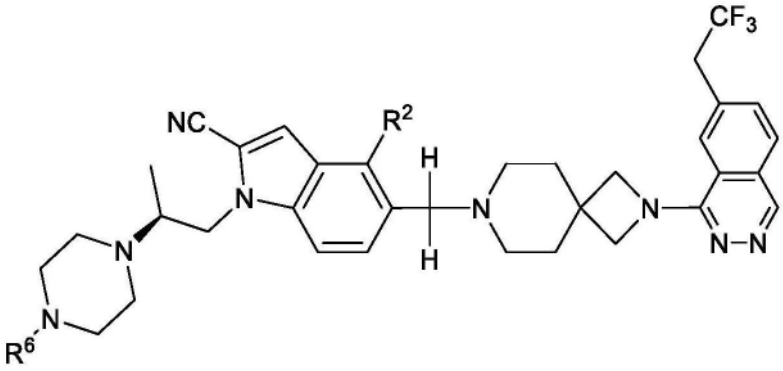
[0858] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-II-d-I-1-A-H-1-B-I-a*):



(I-B-II-d-I-1-A-H-1-B-I-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

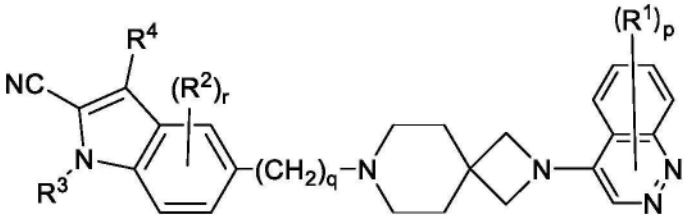
[0859] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-II-d-I-1-A-H-1-B-I-a**):



(I-B-II-d-I-1-A-H-1-B-I-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

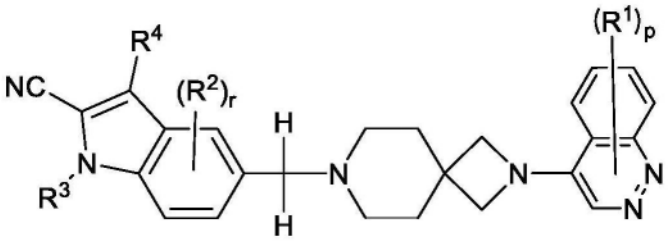
[0860] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-III-d-I):



(I-B-III-d-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

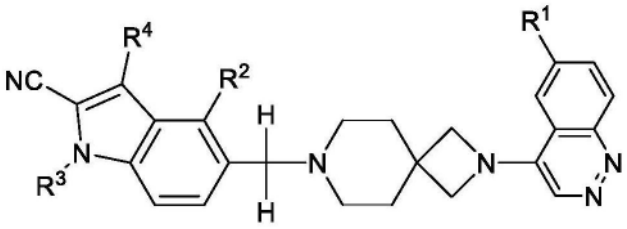
[0861] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-III-d-I-1):



(I-B-III-d-I-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

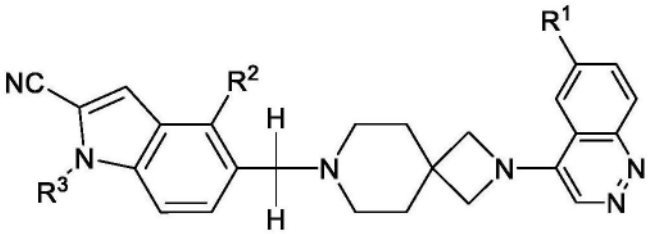
[0862] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-III-d-I-1-A):



(I-B-III-d-I-1-A),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

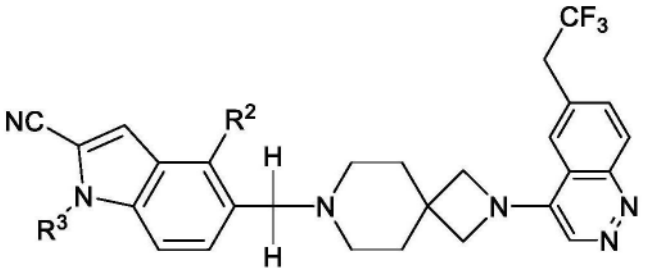
[0863] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-III-d-I-1-A-H):



(I-B-III-d-I-1-A-H),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

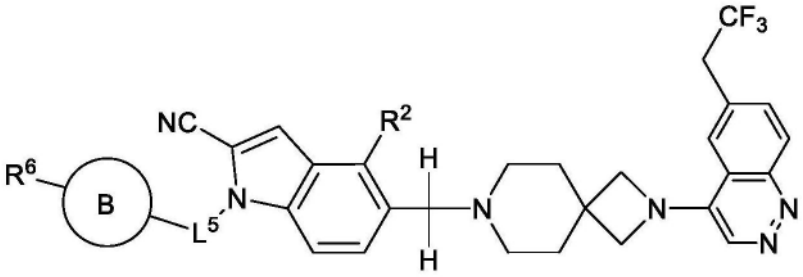
[0864] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-III-d-I-1-A-H-1):



(I-B-III-d-I-1-A-H-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

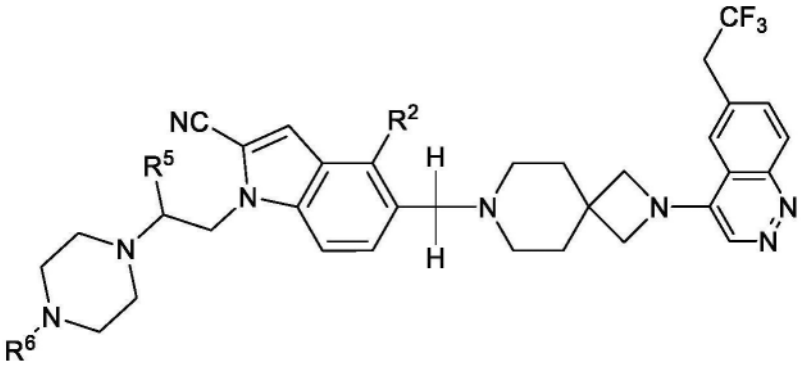
[0865] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-III-d-I-1-A-H-1-B):



(I-B-III-d-I-1-A-H-1-B),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

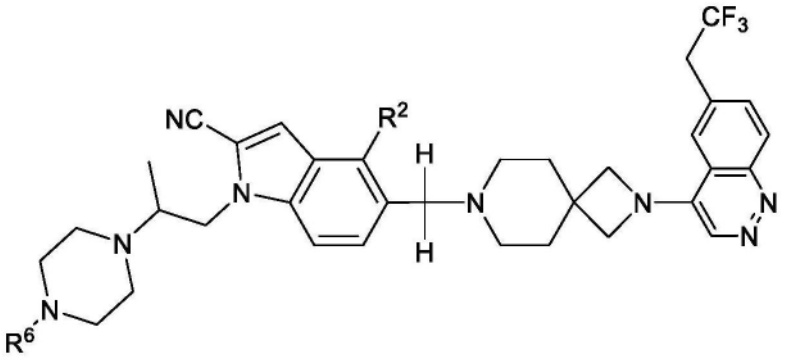
[0866] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-III-d-I-1-A-H-1-B-I):



(I-B-III-d-I-1-A-H-1-B-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

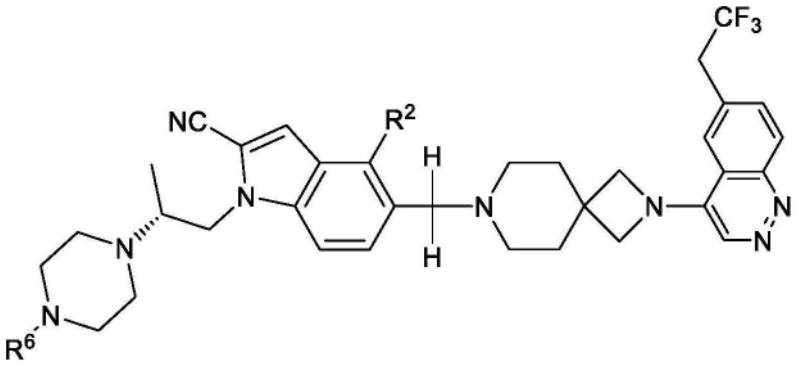
[0867] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-III-d-I-1-A-H-1-B-I-a):



(I-B-III-d-I-1-A-H-1-B-I-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

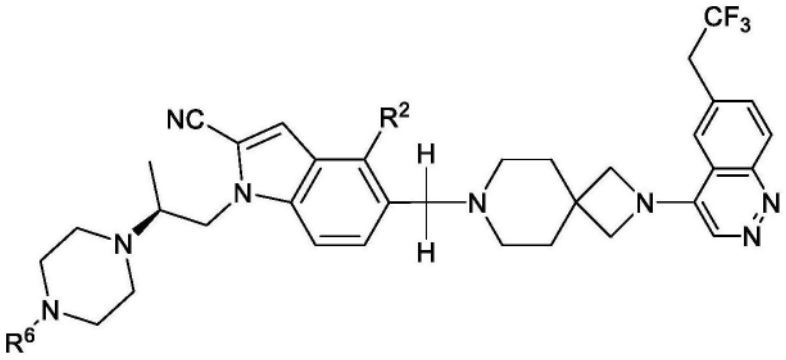
[0868] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-III-d-I-1-A-H-1-B-I-a*):



(I-B-III-d-I-1-A-H-1-B-I-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

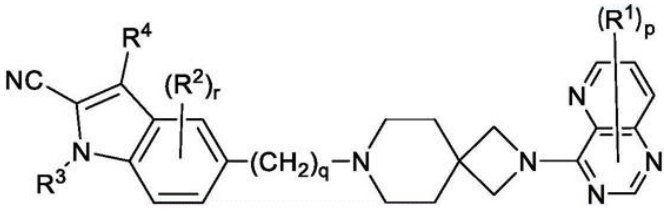
[0869] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-III-d-I-1-A-H-1-B-I-a**):



(I-B-III-d-I-1-A-H-1-B-I-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

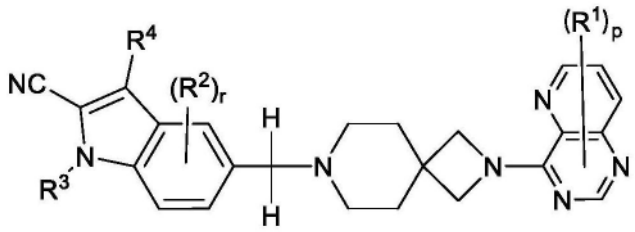
[0870] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-IV-d-I):



(I-B-IV-d-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

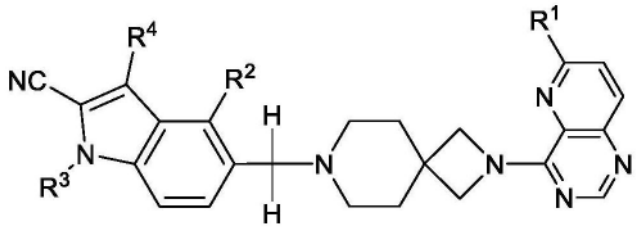
[0871] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-IV-d-I-1):



(I-B-IV-d-I-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

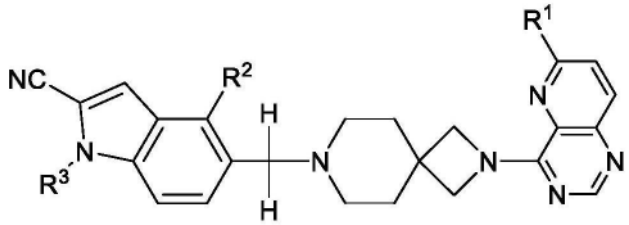
[0872] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-IV-d-I-1-A):



(I-B-IV-d-I-1-A),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

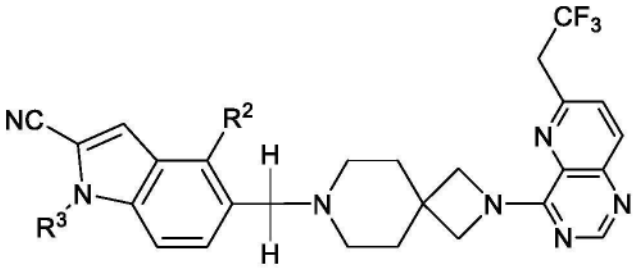
[0873] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-IV-d-I-1-A-H):



(I-B-IV-d-I-1-A-H),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

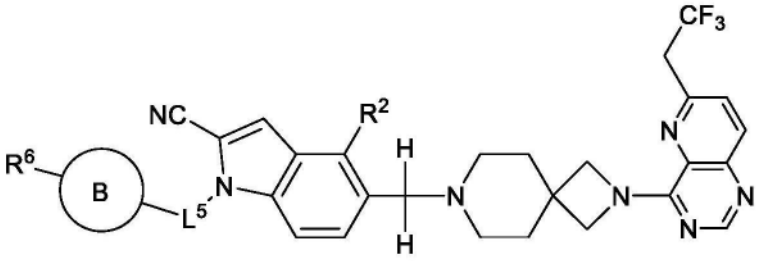
[0874] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-IV-d-I-1-A-H-1):



(I-B-IV-d-I-1-A-H-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

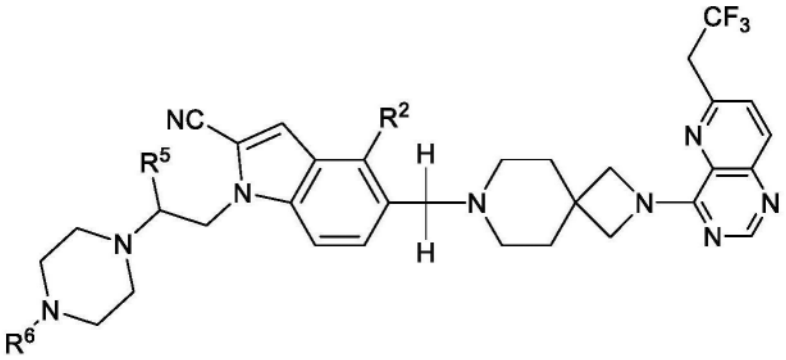
[0875] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-IV-d-I-1-A-H-1-B):



(I-B-IV-d-I-1-A-H-1-B),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

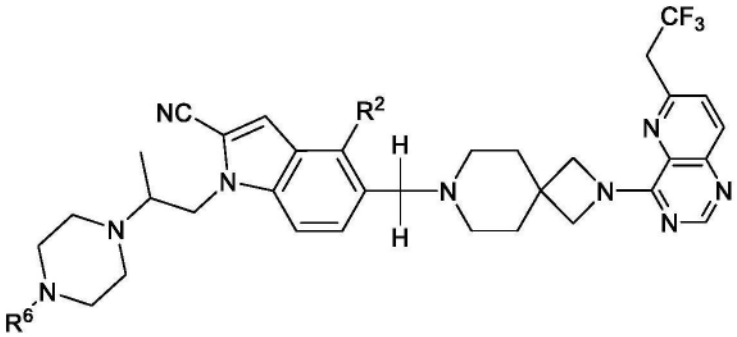
[0876] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-IV-d-I-1-A-H-1-B-I):



(I-B-IV-d-I-1-A-H-1-B-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

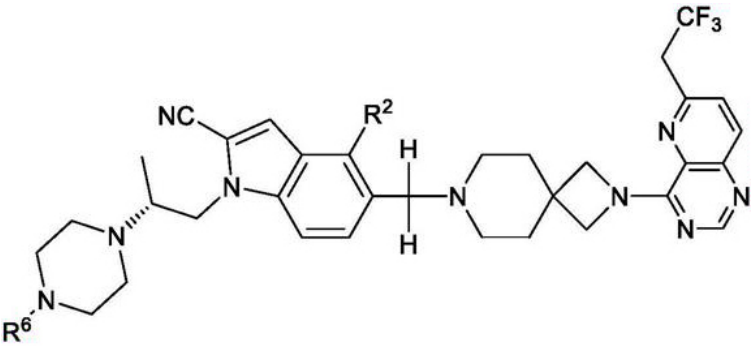
[0877] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-IV-d-I-1-A-H-1-B-I-a):



(I-B-IV-d-I-1-A-H-1-B-I-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

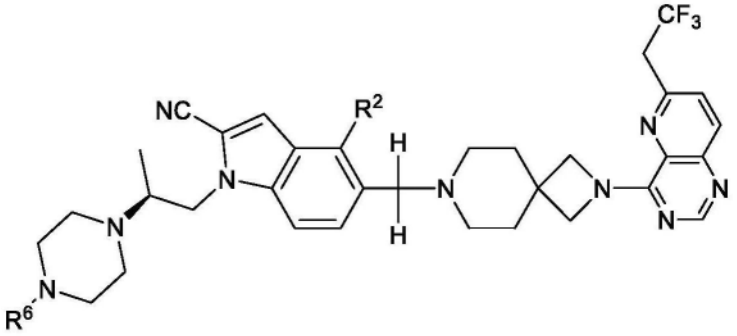
[0878] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-IV-d-I-1-A-H-1-B-I-a*):



(I-B-IV-d-I-1-A-H-1-B-I-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

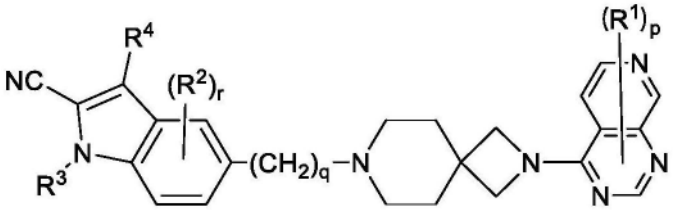
[0879] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-IV-d-I-1-A-H-1-B-I-a**):



(I-B-IV-d-I-1-A-H-1-B-I-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

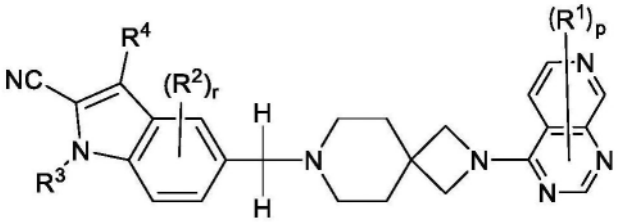
[0880] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-V-d-I):



(I-B-V-d-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

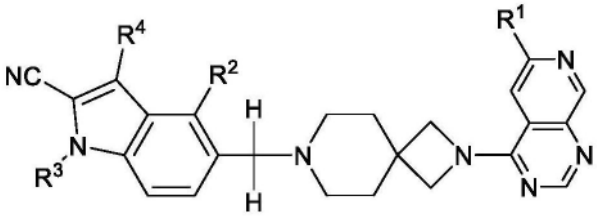
[0881] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-V-d-I-1):



(I-B-V-d-I-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

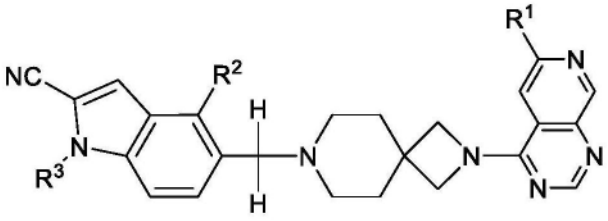
[0882] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-V-d-I-1-A):



(I-B-V-d-I-1-A),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

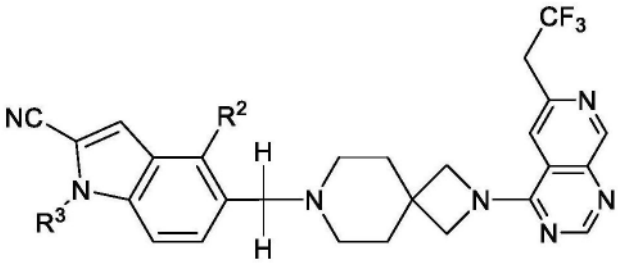
[0883] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-V-d-I-1-A-H):



(I-B-V-d-I-1-A-H),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

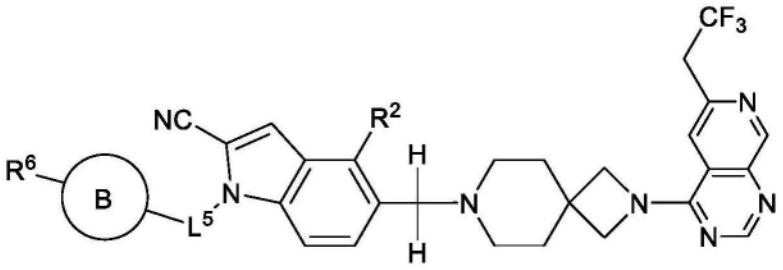
[0884] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-V-d-I-1-A-H-1):



(I-B-V-d-I-1-A-H-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

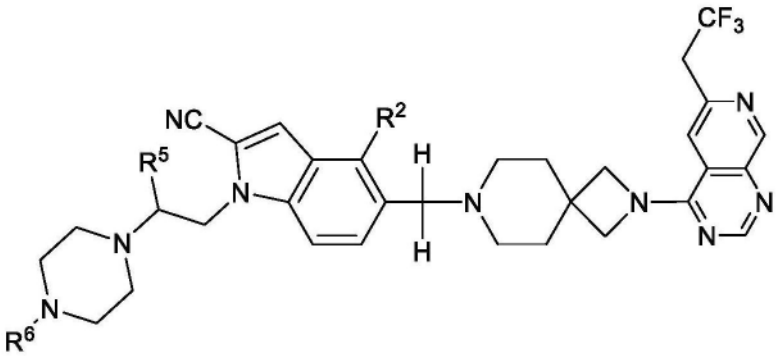
[0885] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-V-d-I-1-A-H-1-B):



(I-B-V-d-I-1-A-H-1-B),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

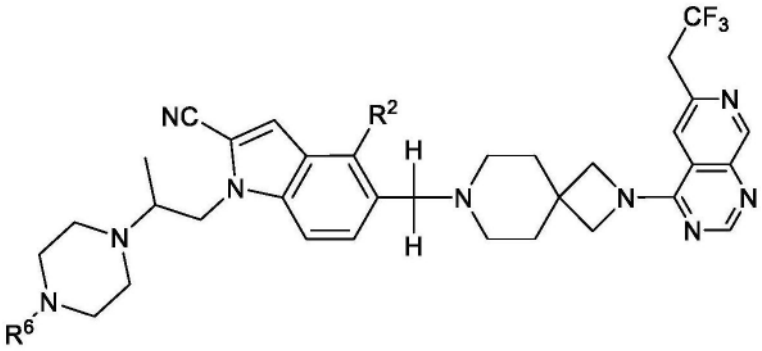
[0886] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-V-d-I-1-A-H-1-B-I):



(I-B-V-d-I-1-A-H-1-B-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

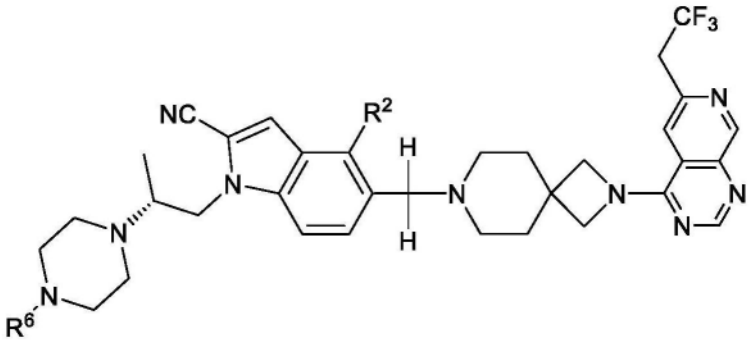
[0887] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-V-d-I-1-A-H-1-B-I-a):



(I-B-V-d-I-1-A-H-1-B-I-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

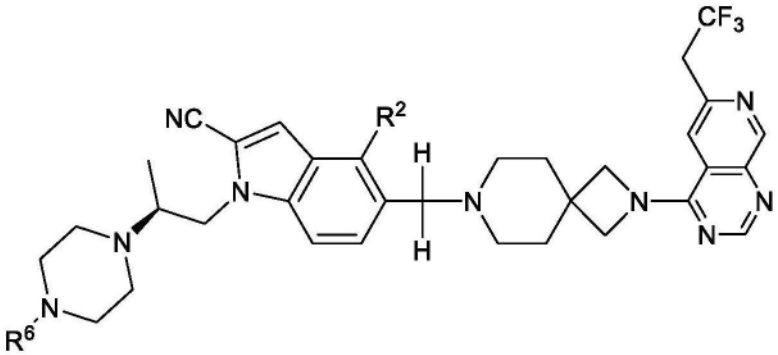
[0888] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-V-d-I-1-A-H-1-B-I-a*):



(I-B-V-d-I-1-A-H-1-B-I-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

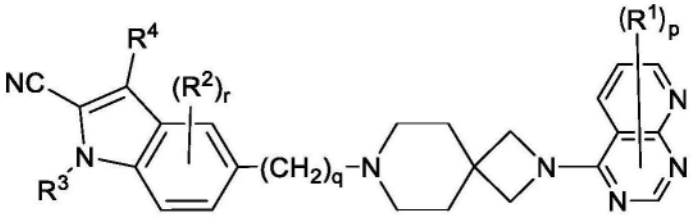
[0889] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-V-d-I-1-A-H-1-B-I-a**):



(I-B-V-d-I-1-A-H-1-B-I-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

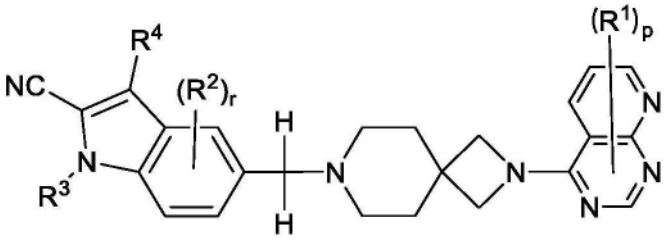
[0890] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-VI-d-I):



(I-B-VI-d-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

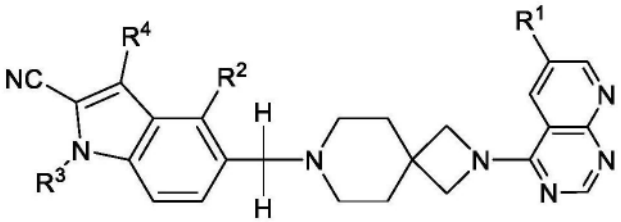
[0891] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-VI-d-I-1):



(I-B-VI-d-I-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

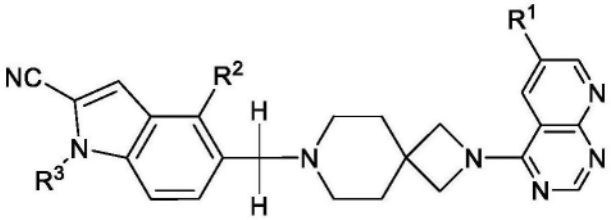
[0892] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-VI-d-I-1-A):



(I-B-VI-d-I-1-A),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

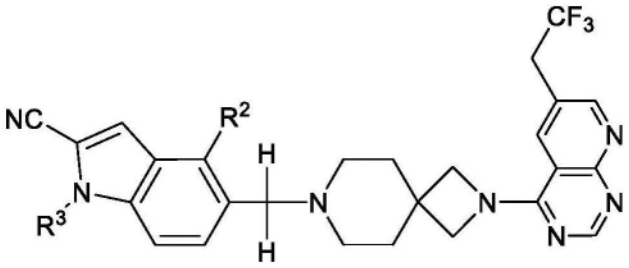
[0893] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-VI-d-I-1-A-H):



(I-B-VI-d-I-1-A-H),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

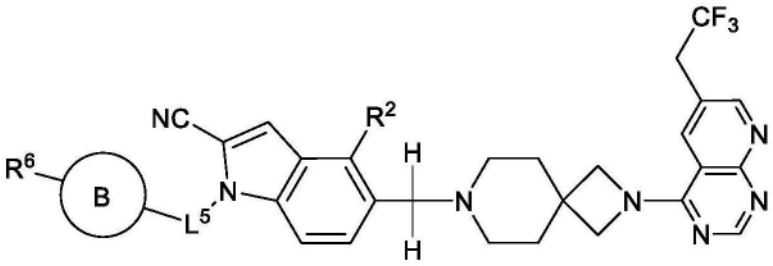
[0894] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-VI-d-I-1-A-H-1):



(I-B-VI-d-I-1-A-H-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

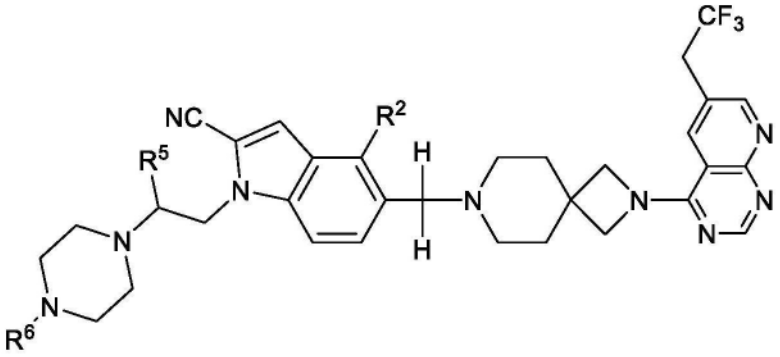
[0895] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-VI-d-I-1-A-H-1-B):



(I-B-VI-d-I-1-A-H-1-B),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

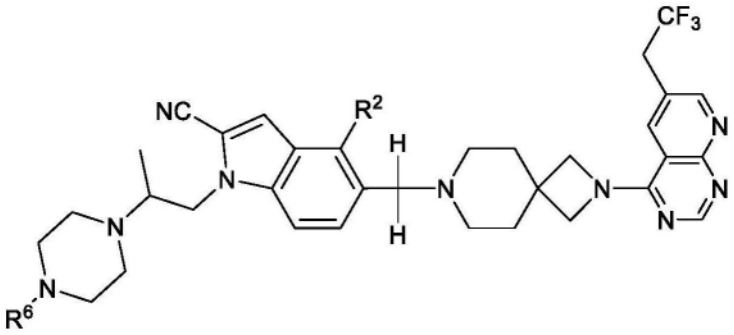
[0896] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-VI-d-I-1-A-H-1-B-I):



(I-B-VI-d-I-1-A-H-1-B-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

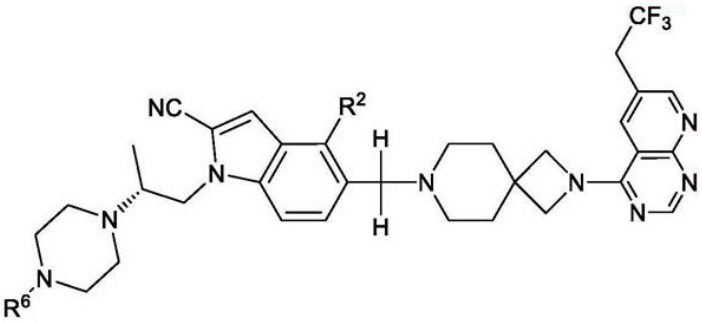
[0897] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-VI-d-I-1-A-H-1-B-I-a):



(I-B-VI-d-I-1-A-H-1-B-I-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

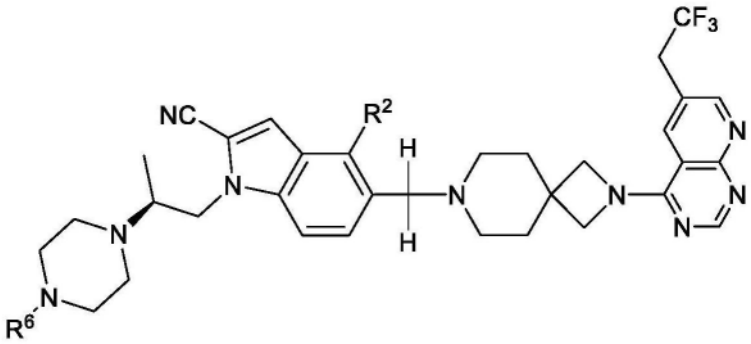
[0898] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-VI-d-I-1-A-H-1-B-I-a*):



(I-B-VI-d-I-1-A-H-1-B-I-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

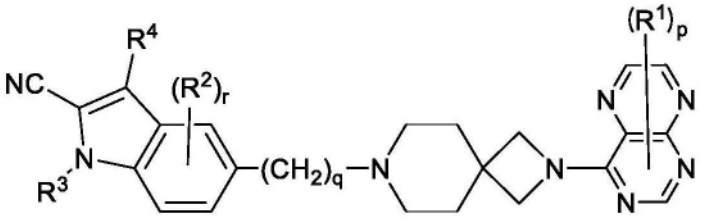
[0899] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-VI-d-I-1-A-H-1-B-I-a**):



(I-B-VI-d-I-1-A-H-1-B-I-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

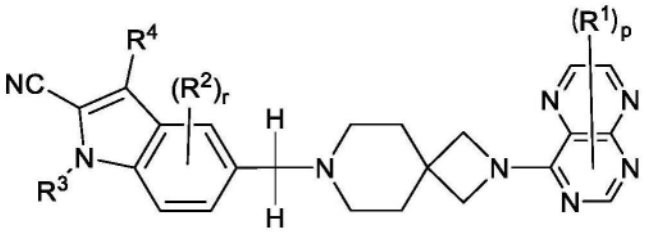
[0900] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-VII-d-I):



(I-B-VII-d-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

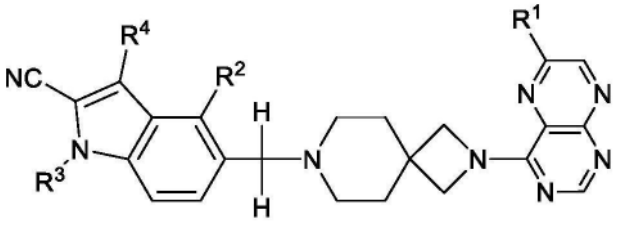
[0901] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-VII-d-I-1):



(I-B-VII-d-I-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

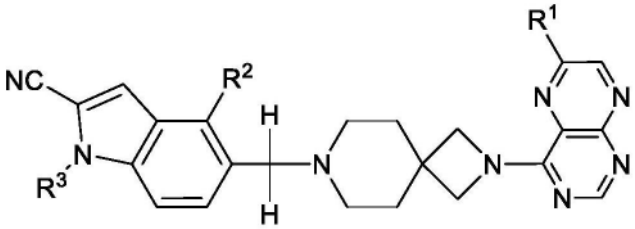
[0902] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-VII-d-I-1-A):



(I-B-VII-d-I-1-A),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

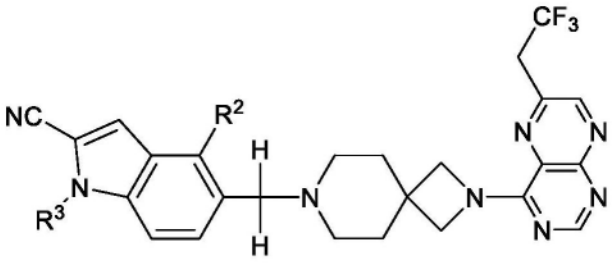
[0903] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-VII-d-I-1-A-H):



(I-B-VII-d-I-1-A-H),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

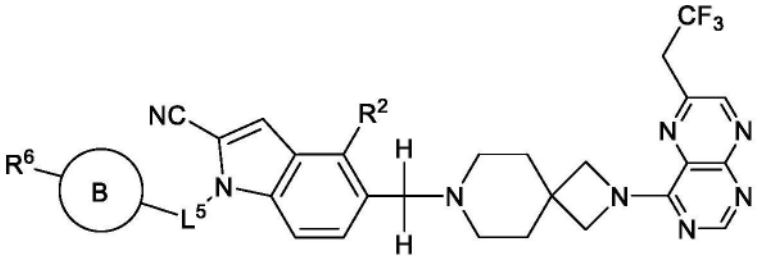
[0904] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-VII-d-I-1-A-H-1):



(I-B-VII-d-I-1-A-H-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

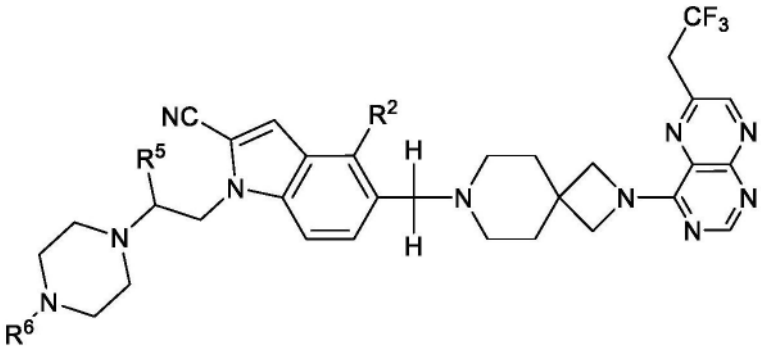
[0905] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-VII-d-I-1-A-H-1-B):



(I-B-VII-d-I-1-A-H-1-B),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

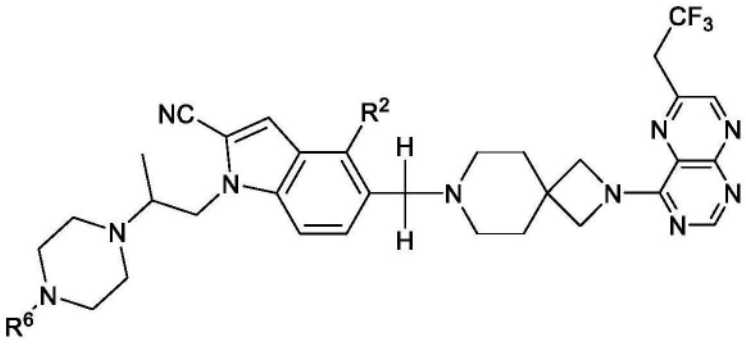
[0906] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-VII-d-I-1-A-H-1-B-I):



(I-B-VII-d-I-1-A-H-1-B-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

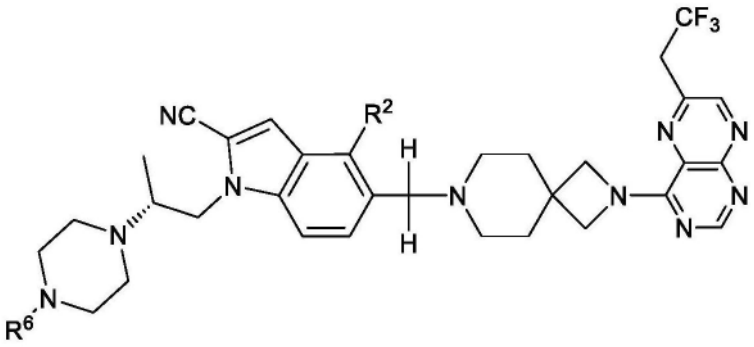
[0907] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-VII-d-I-1-A-H-1-B-I-a):



(I-B-VII-d-I-1-A-H-1-B-I-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

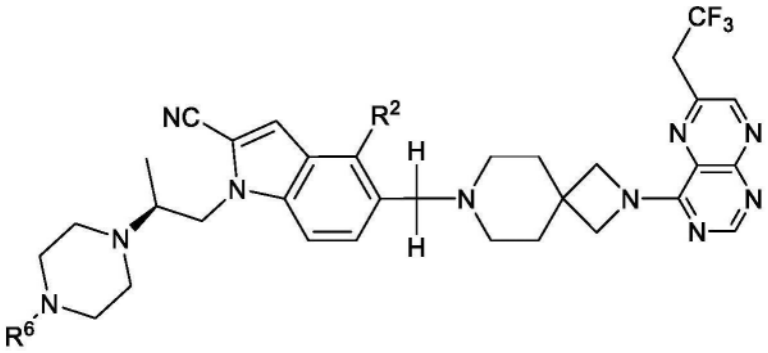
[0908] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-VII-d-I-1-A-H-1-B-I-a*):



(I-B-VII-d-I-1-A-H-1-B-I-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

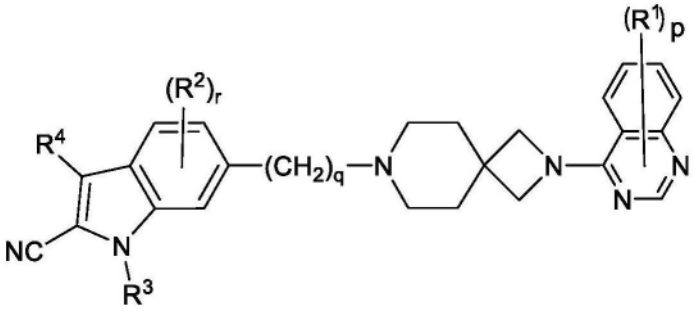
[0909] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-VII-d-I-1-A-H-1-B-I-a**):



(I-B-VII-d-I-1-A-H-1-B-I-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

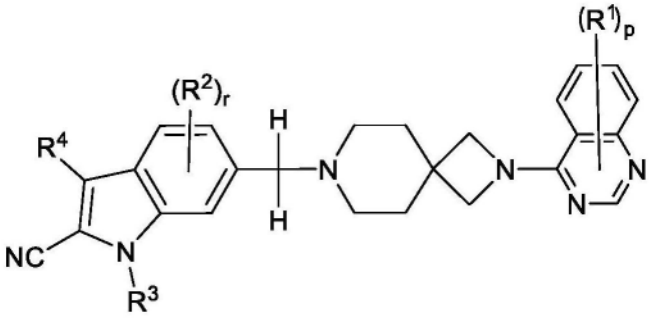
[0910] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-C-I-d-I):



(I-C-I-d-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

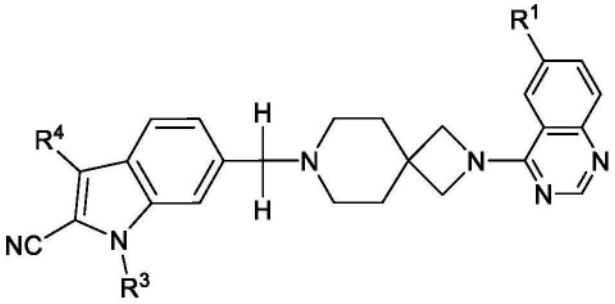
[0911] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-C-I-d-I-1):



(I-C-I-d-I-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

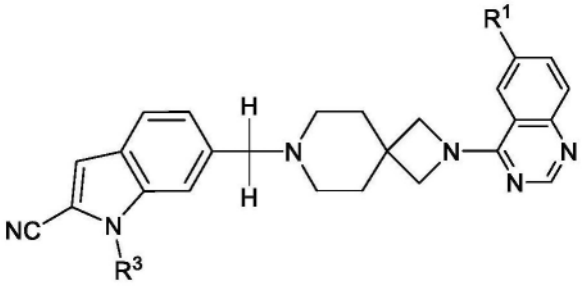
[0912] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-C-I-d-I-1-A):



(I-C-I-d-I-1-A),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

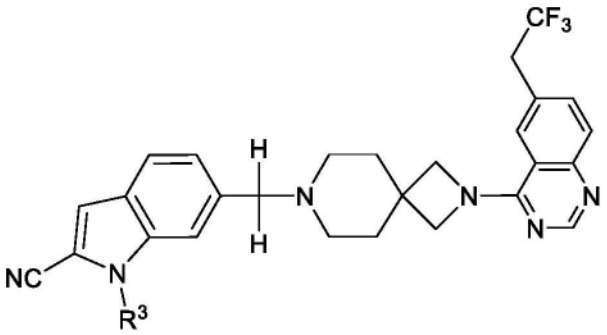
[0913] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-C-I-d-I-1-A-H):



(I-C-I-d-I-1-A-H),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

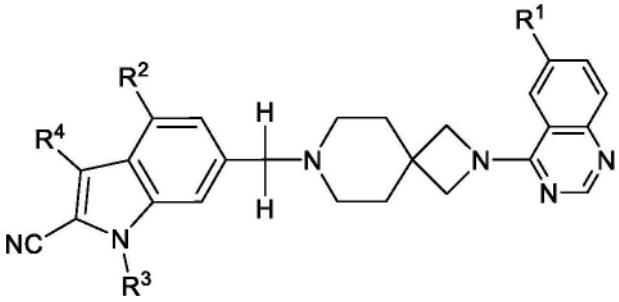
[0914] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-C-I-d-I-1-A-H-1):



(I-C-I-d-I-1-A-H-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

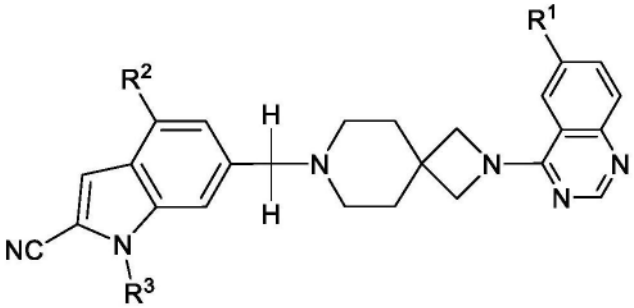
[0915] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-C-I-d-I-1-B):



(I-C-I-d-I-1-B),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

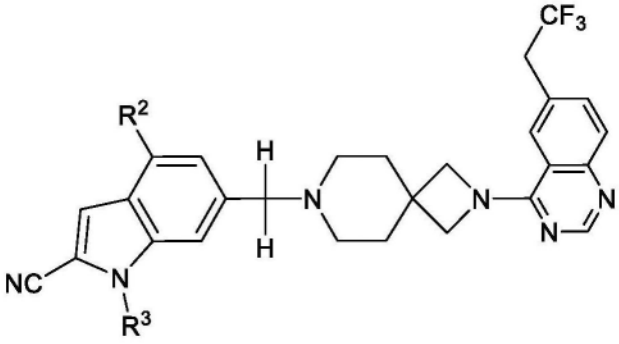
[0916] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-C-I-d-I-1-B-H):



(I-C-I-d-I-1-B-H),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

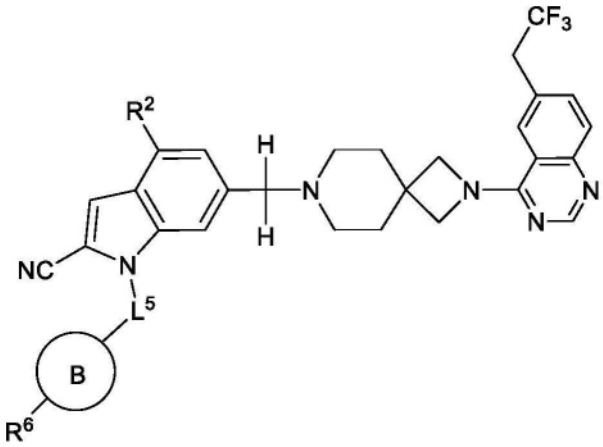
[0917] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-C-I-d-I-1-B-H-1):



(I-C-I-d-I-1-B-H-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

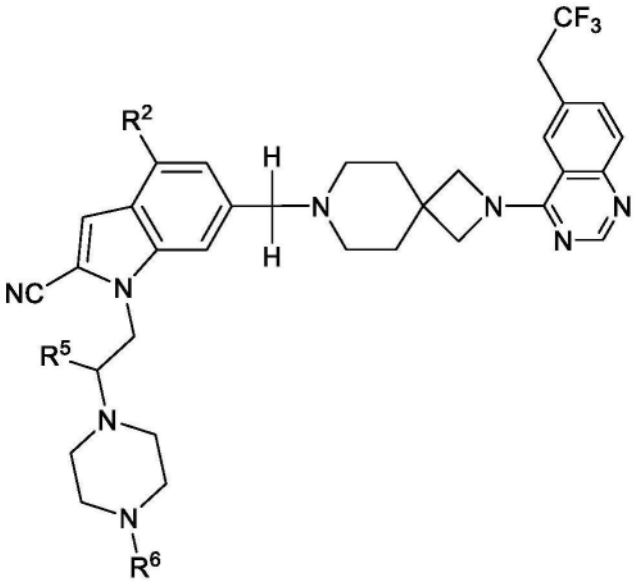
[0918] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-C-I-d-I-1-B-H-1-B):



(I-C-I-d-I-1-B-H-1-B),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

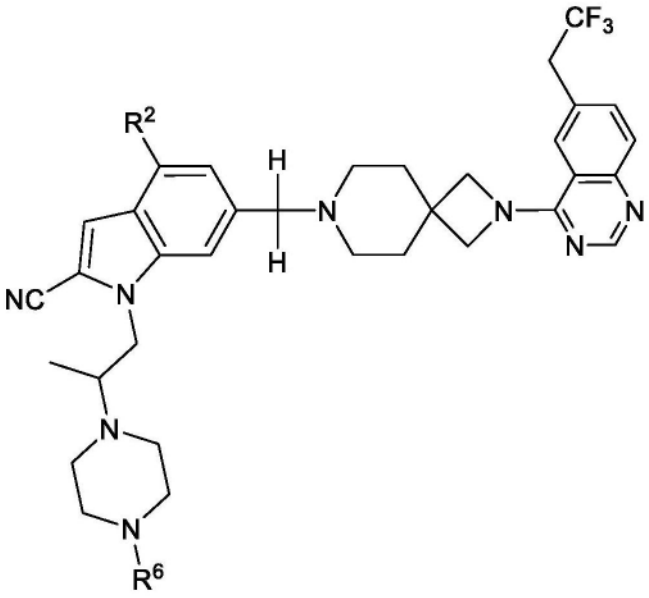
[0919] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-C-I-d-I-1-B-H-1-B-I):



(I-C-I-d-I-1-B-H-1-B-I),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

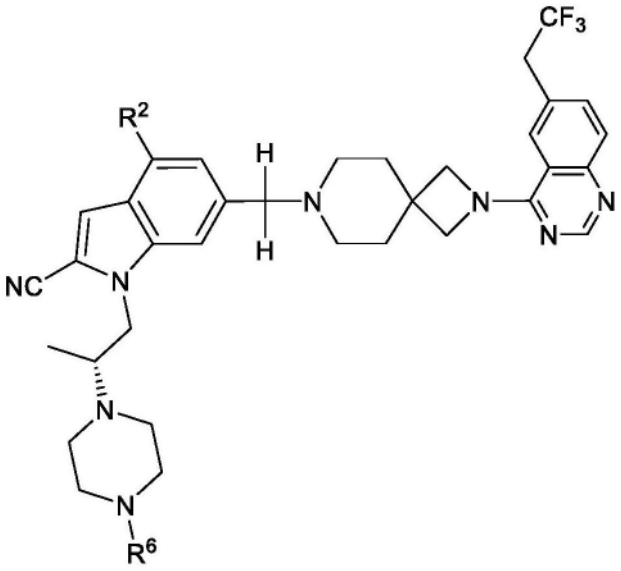
[0920] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-C-I-d-I-1-B-H-1-B-I-a):



(I-C-I-d-I-1-B-H-1-B-I-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

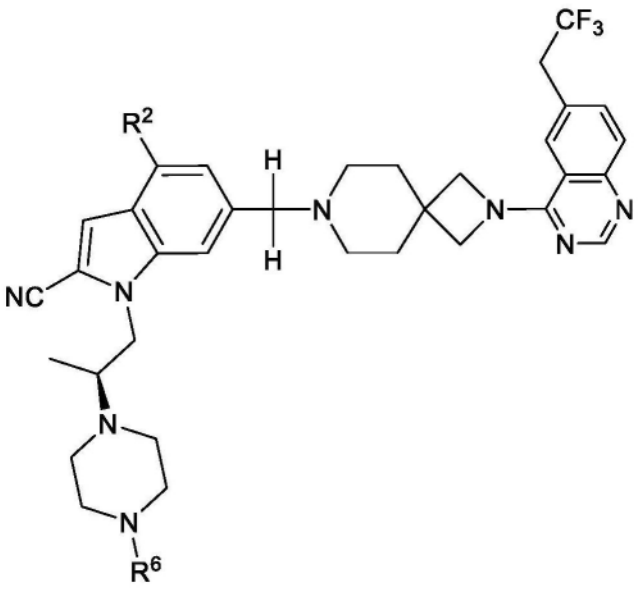
[0921] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-C-I-d-I-1-B-H-1-B-I-a*):



(I-C-I-d-I-1-B-H-1-B-I-a*),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

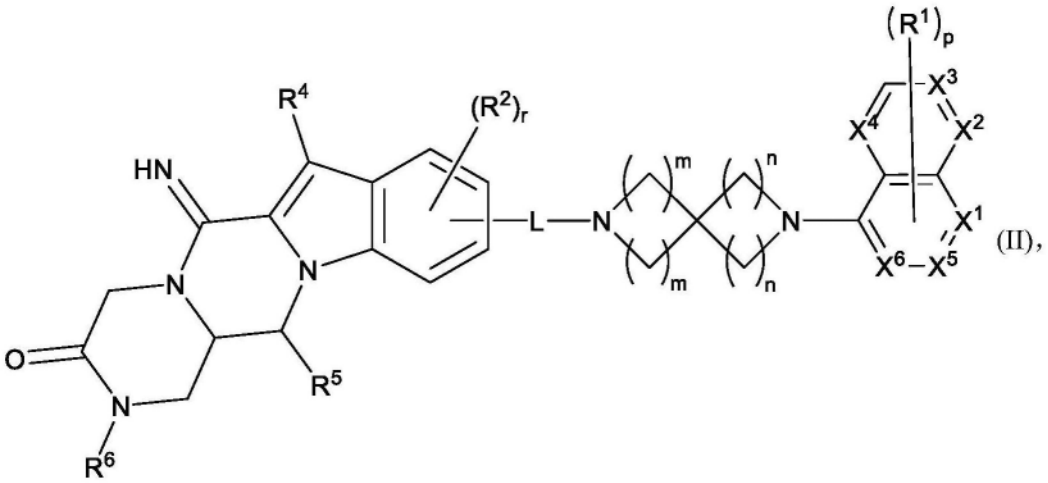
[0922] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-C-I-d-I-1-B-H-1-B-I-a**):



(I-C-I-d-I-1-B-H-1-B-I-a**),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

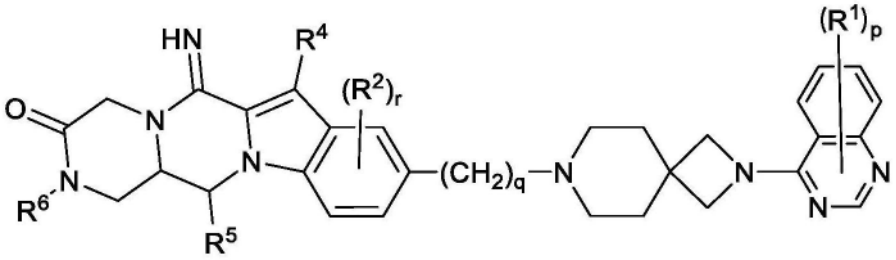
[0923] 在一些实施例中,该化合物具有式(II):



(II),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

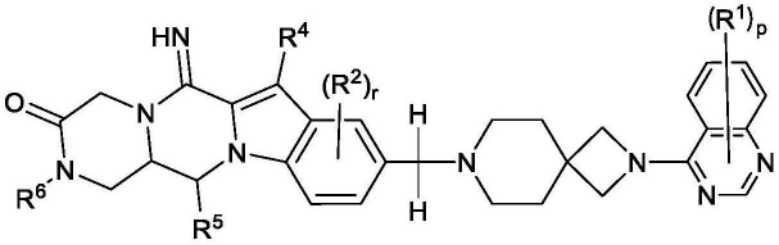
[0924] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-II):



(I-B-I-d-I-II),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

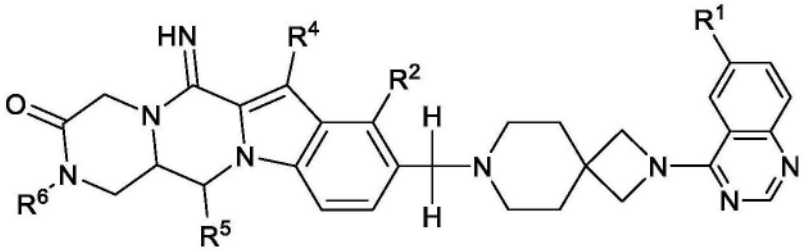
[0925] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-II-1):



(I-B-I-d-I-II-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

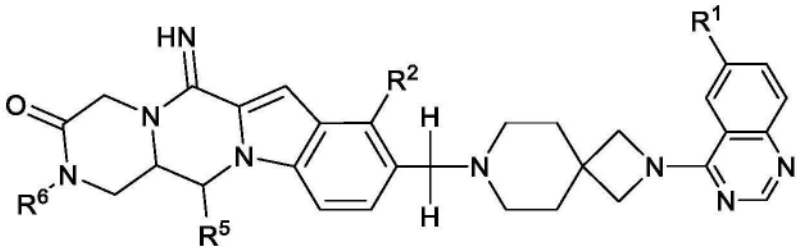
[0926] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-II-1-A):



(I-B-I-d-I-II-1-A),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

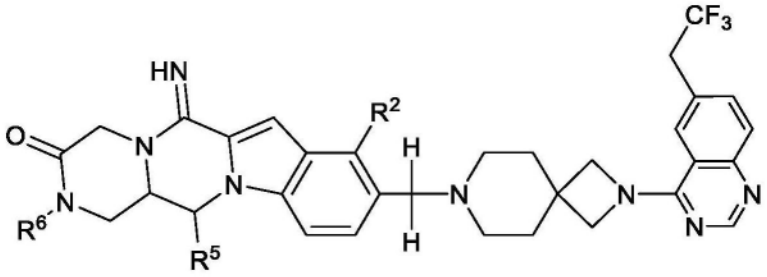
[0927] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-II-1-A-H):



(I-B-I-d-I-II-1-A-H),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

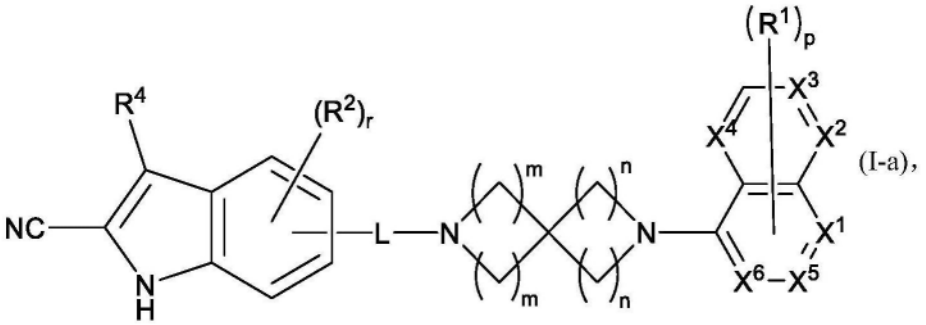
[0928] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-B-I-d-I-II-1-A-H-1):



(I-B-I-d-I-II-1-A-H-1),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

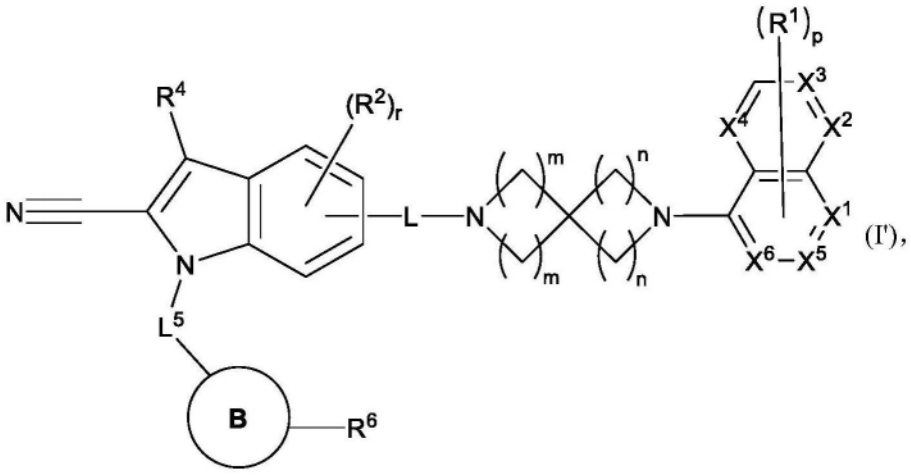
[0929] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-a):



(I-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

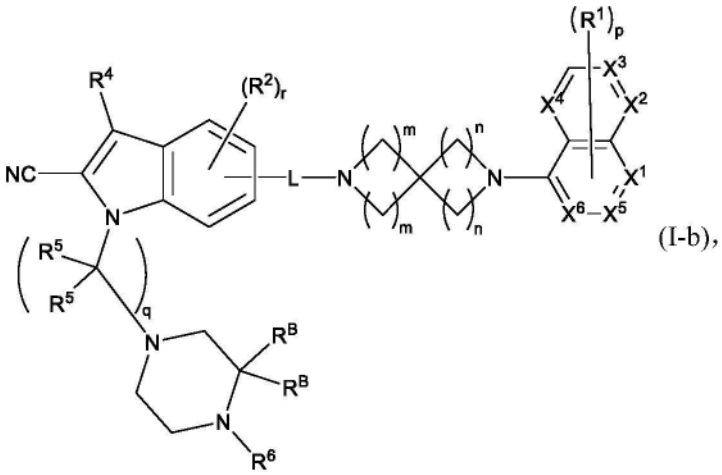
[0930] 在一些实施例中,该化合物具有式I':



(I'),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

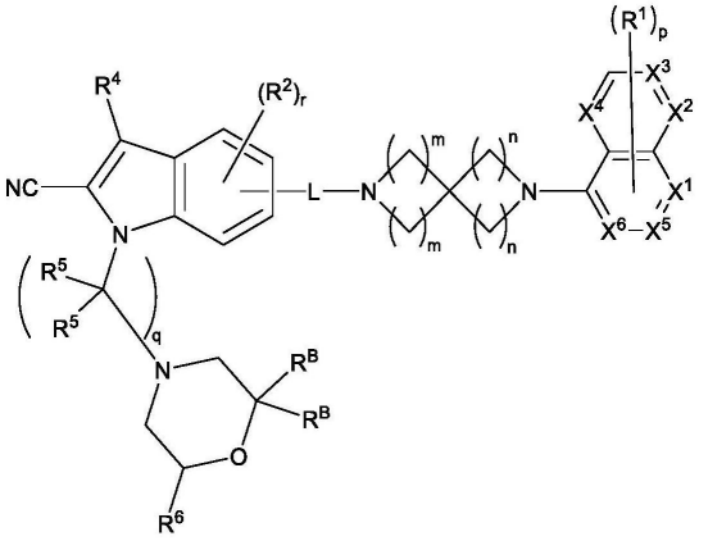
[0931] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-b):



(I-b),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中各R^B独立地选自H、C_1-C_6烷基,或两个R^B形成侧氧基,所有其他变量如本发明所定义。

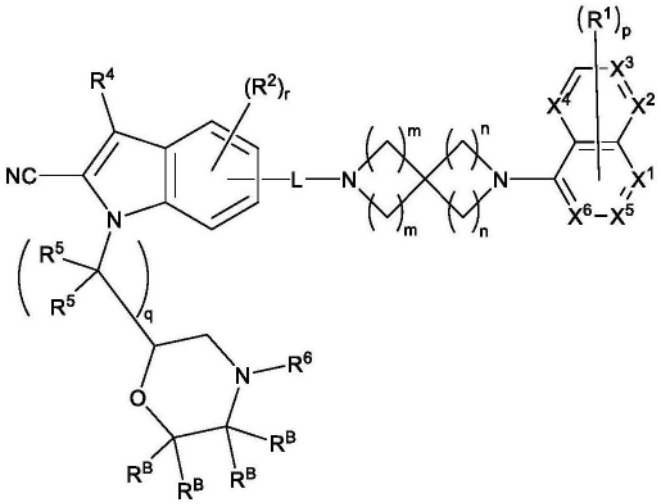
[0932] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-c):



(I-c)

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中各R^B独立地选自H、C_1-C_6烷基,或两个R^B形成侧氧基,所有其他变量如本发明所定义。

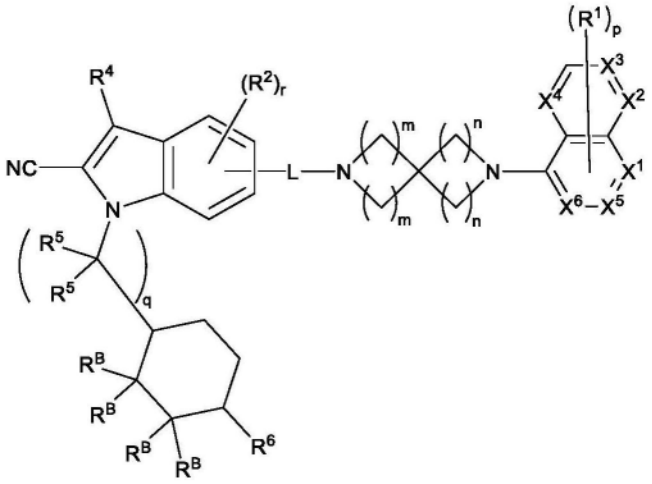
[0933] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-d):



(I-d)

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中各R^B独立地选自H、C_1-C_6烷基,或两个R^B形成侧氧基,所有其他变量如本发明所定义。

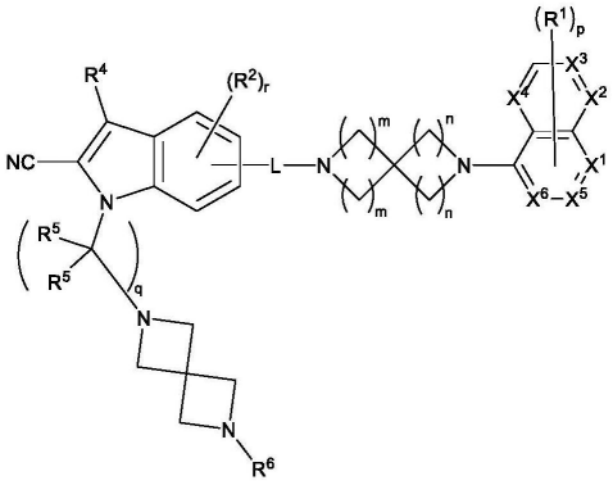
[0934] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-e):



(I-e)

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中各R^B独立地选自H、C_1-C_6烷基,或两个R^B形成侧氧基,所有其他变量如本发明所定义。

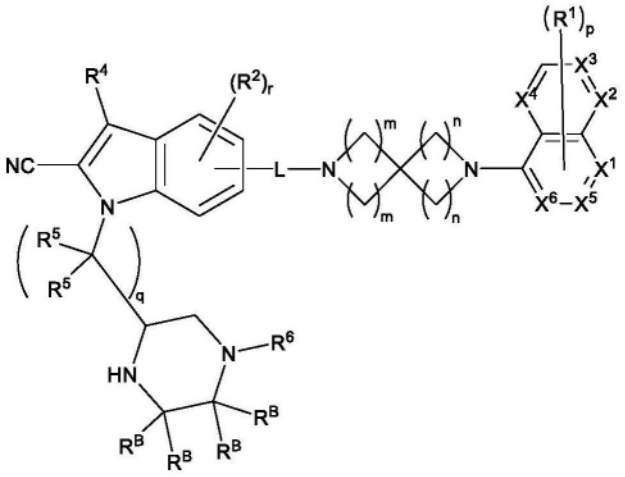
[0935] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-f):



(I-f)

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中各R^B独立地选自H、C_1-C_6烷基,或两个R^B形成侧氧基,所有其他变量如本发明所定义。

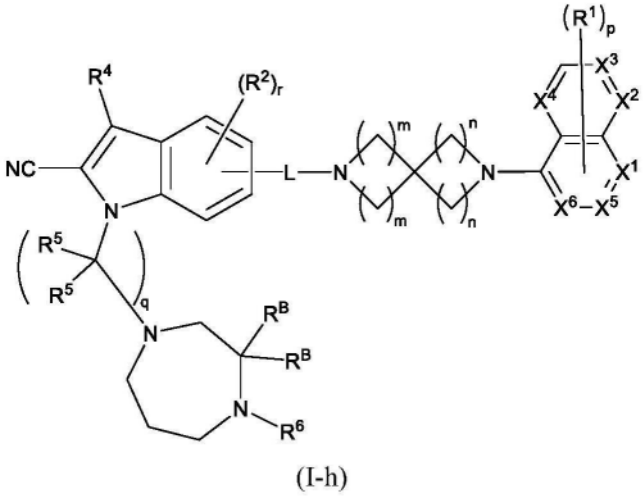
[0936] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-g):



(I-g)

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中各R^B独立地选自H、C_1-C_6烷基,或两个R^B形成侧氧基,所有其他变量如本发明所定义。

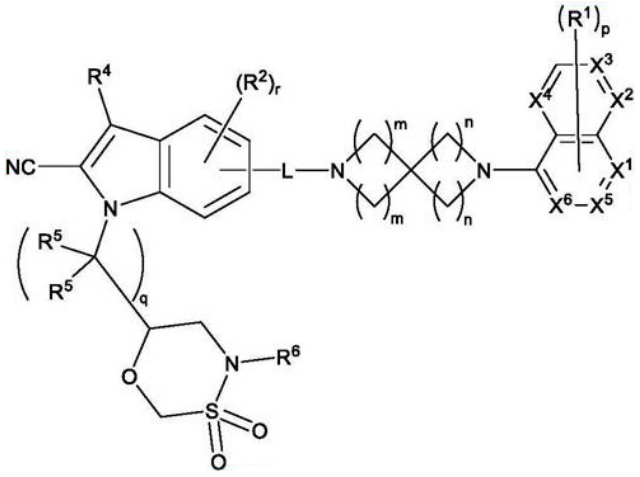
[0937] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-h):



(I-h)

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中各R^B独立地选自H、C_1-C_6烷基,或两个R^B形成侧氧基,所有其他变量如本发明所定义。

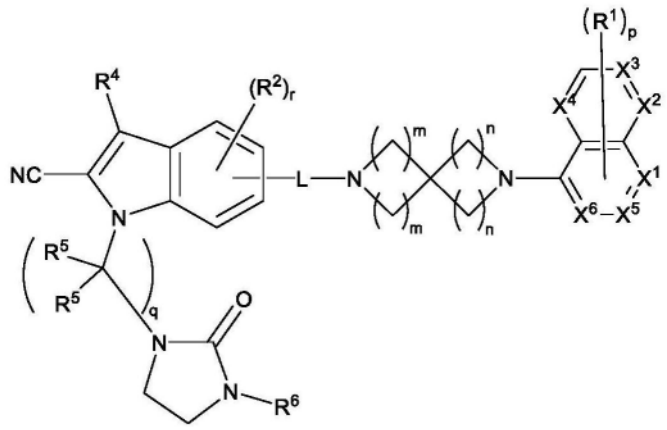
[0938] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-i):



(I-i)

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

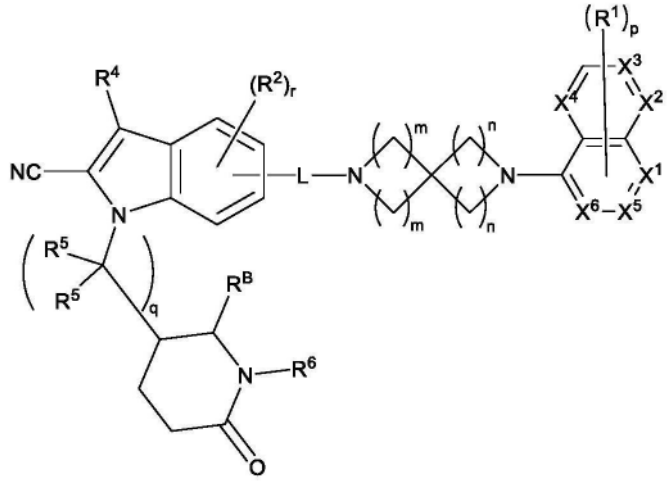
[0939] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-j):



(I-j)

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

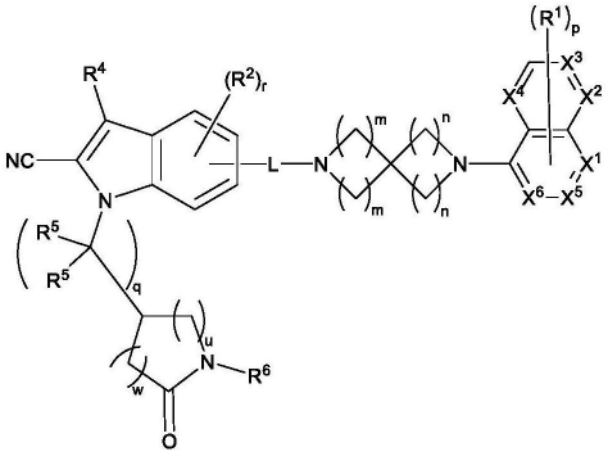
[0940] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-k):



(I-k)

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中R^B选自H、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、芳基、杂芳基,且所有其他变量如本发明所定义。

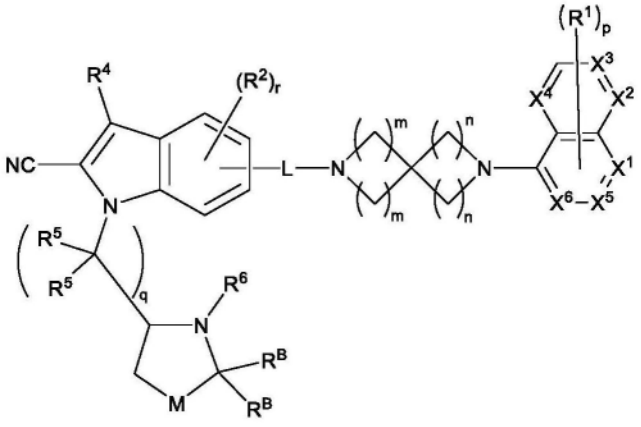
[0941] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-l):



(I-l)

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中指数u选自1、2及3的整数,指数W为选自1、2及3的整数且所有其他变量如本发明所定义。

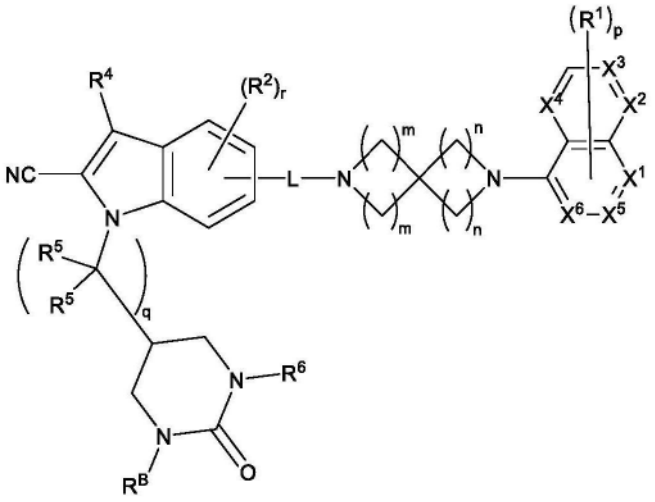
[0942] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-m):



(I-m)

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中各R^B独立地选自H、C_1-C_6烷基,或两个R^B形成侧氧基、M选自CH_2、O及NH,且所有其他变量如本发明所定义。

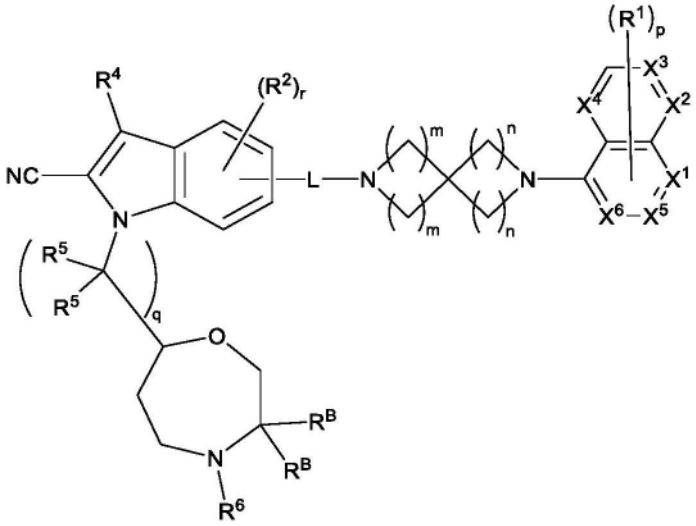
[0943] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-n):



(I-n)

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中R^B选自H、C_1-C_6烷基、芳基,且所有其他变量如本发明所定义。

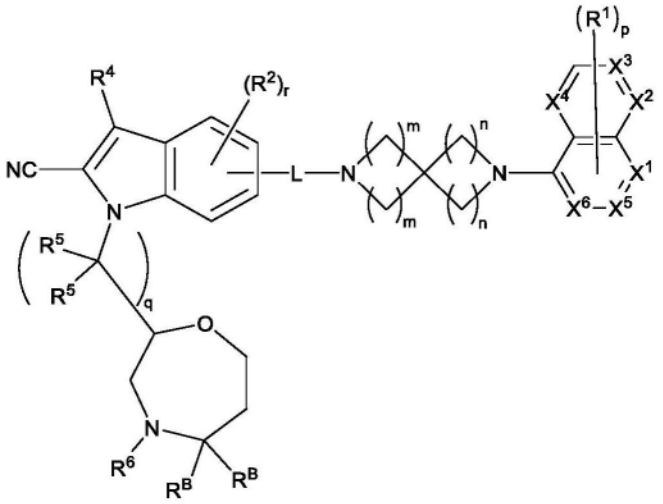
[0944] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-o):



(I-o)

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中各R^B独立地选自H、C_1-C_6烷基,或两个R^B形成侧氧基,且所有其他变量如本发明所定义。

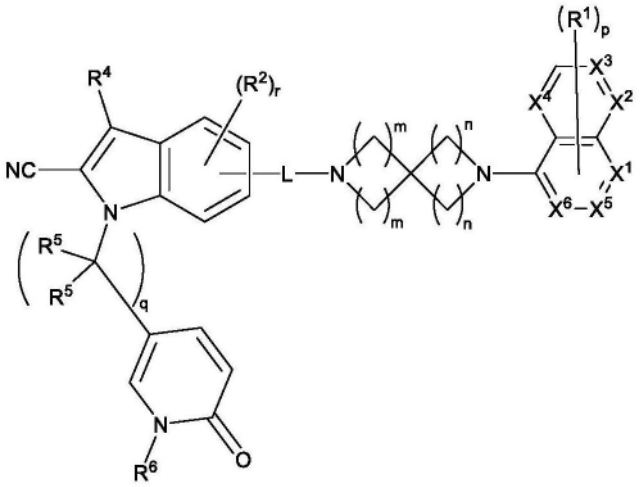
[0945] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-p):



(I-p)

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物,其中各R^B独立地选自H、C_1-C_6烷基,或两个R^B形成侧氧基,且所有其他变量如本发明所定义。

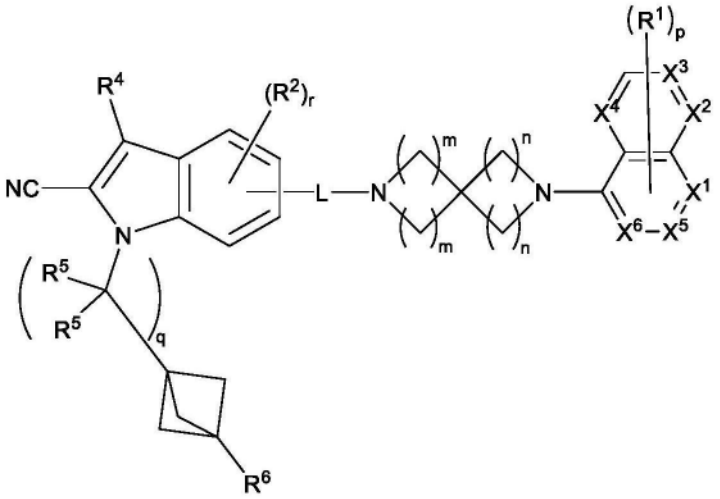
[0946] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-r):



(I-r)

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

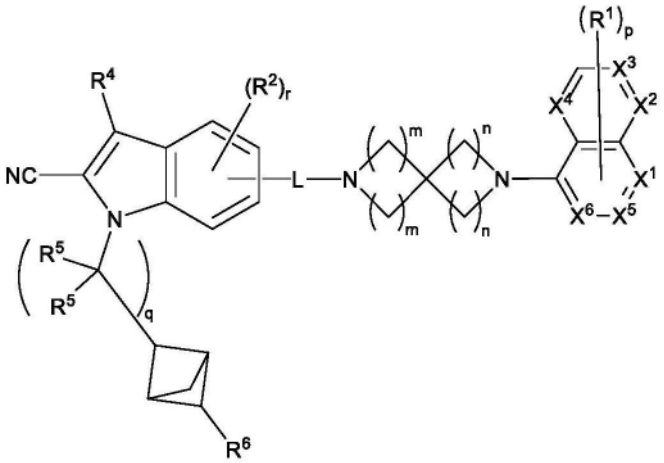
[0947] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-s):



(I-s)

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

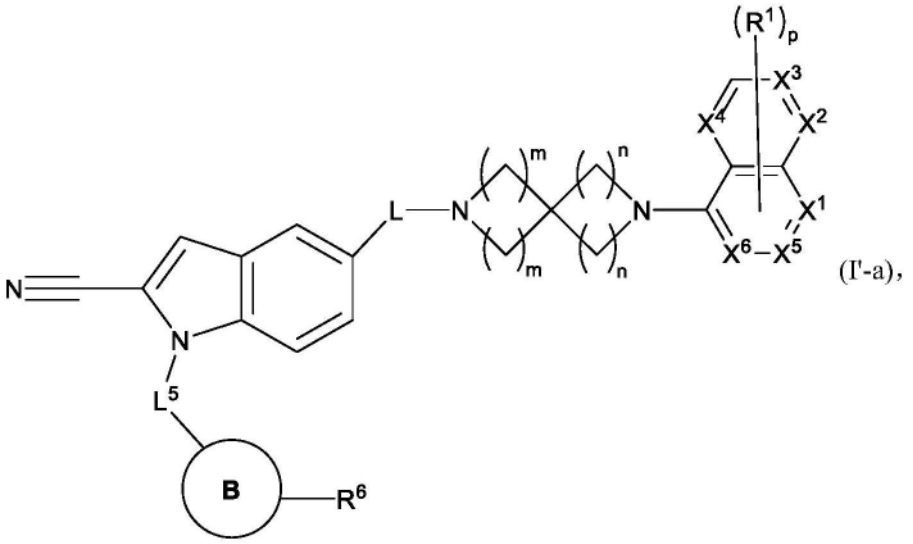
[0948] 在一些实施例中,该化合物具有式(I-t):



(I-t)

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

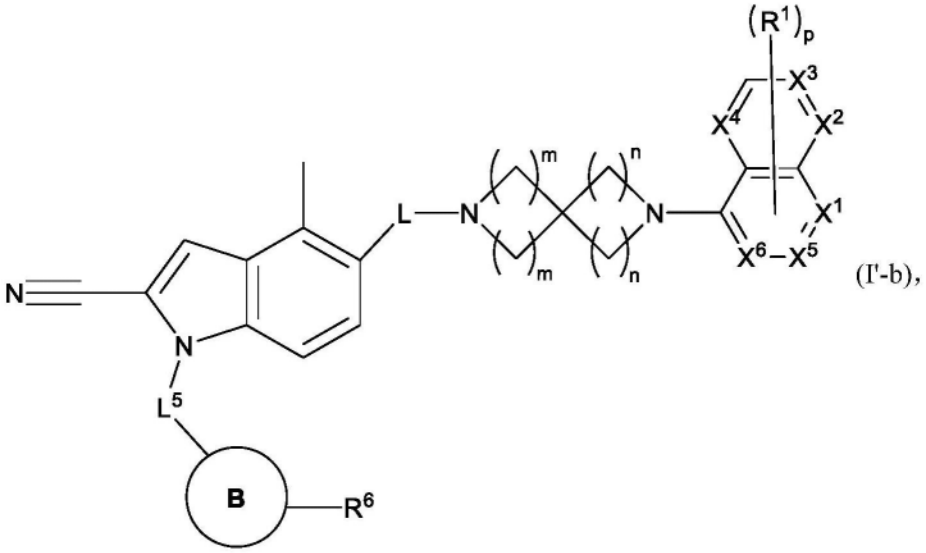
[0949] 在一些实施例中,该化合物具有式I'-a:



(I'-a),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

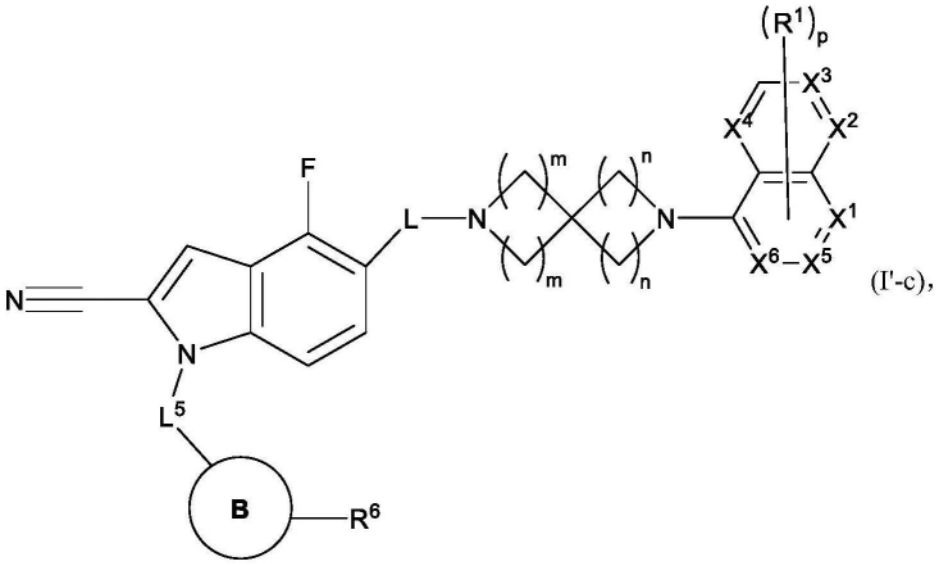
[0950] 在一些实施例中,该化合物具有式I'-b:



(I'-b),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

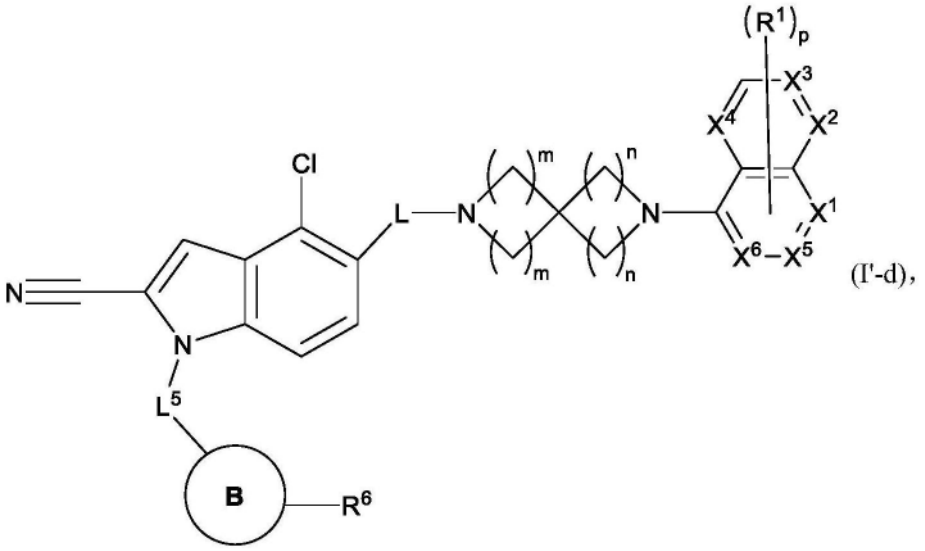
[0951] 在一些实施例中,该化合物具有式I'-c:



(I'-c),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

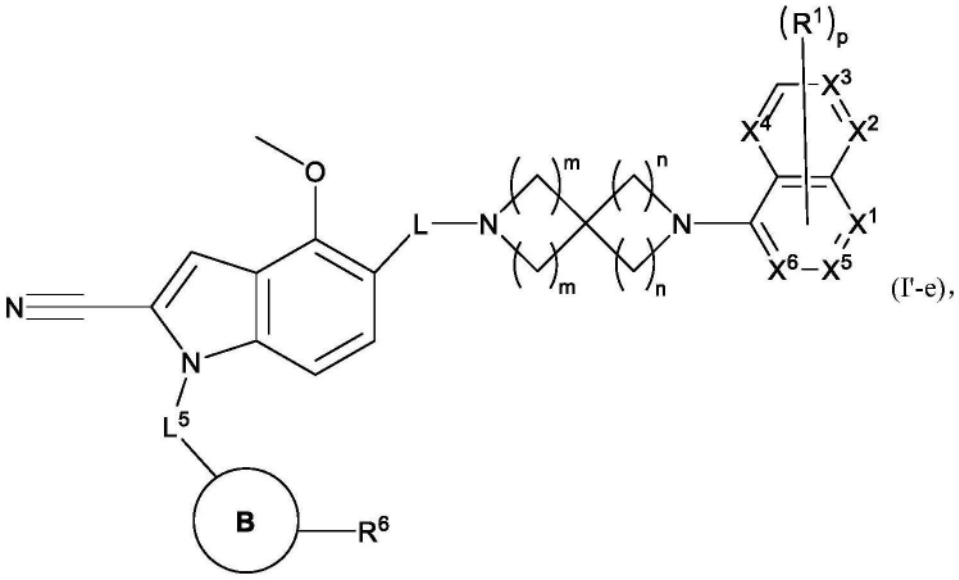
[0952] 在一些实施例中,该化合物具有式I'-d:



(I'-d),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

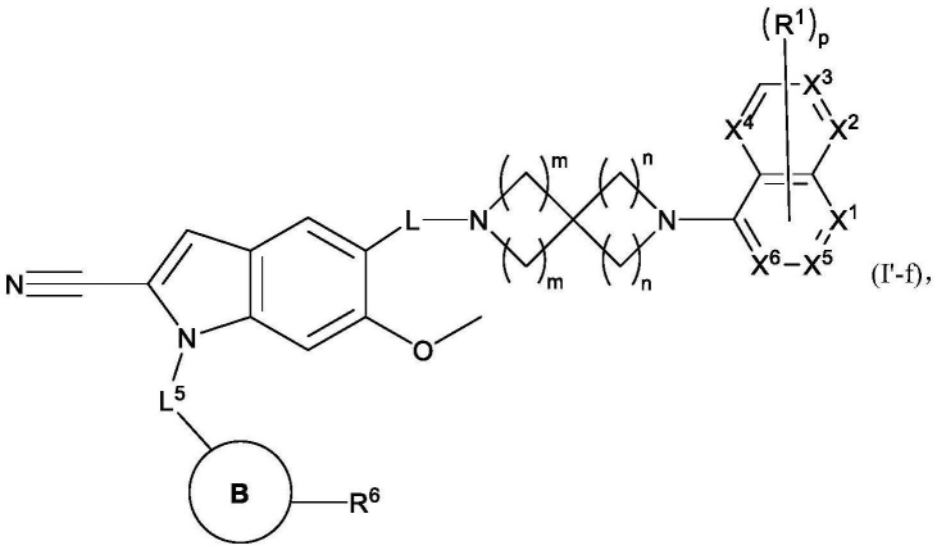
[0953] 在一些实施例中,该化合物具有式I'-e:



(I'-e),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

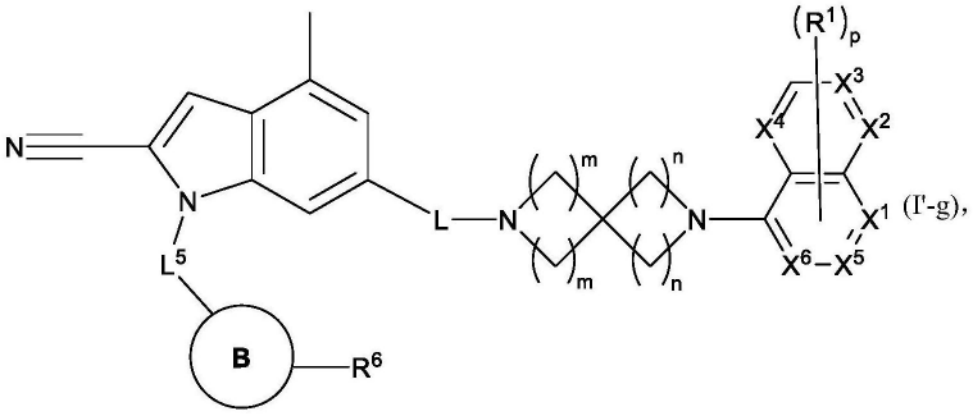
[0954] 在一些实施例中,该化合物具有式I'-f:



(I'-f),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

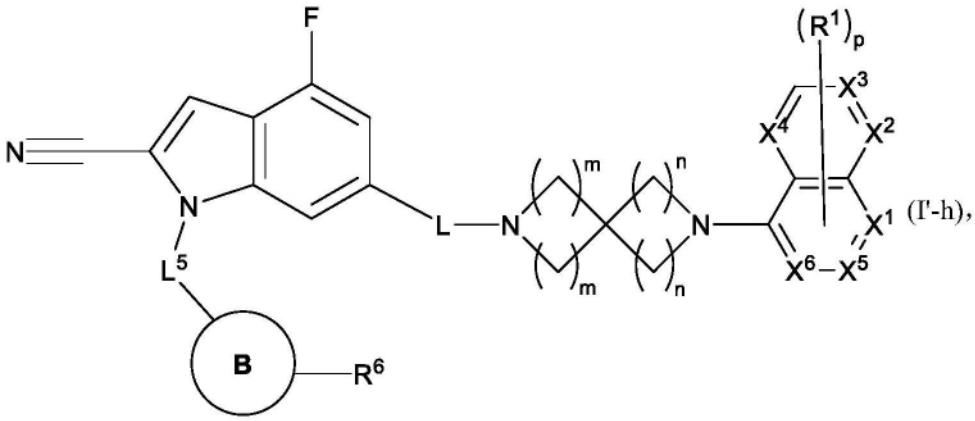
[0955] 在一些实施例中,该化合物具有式I'-g:



(I'-g),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

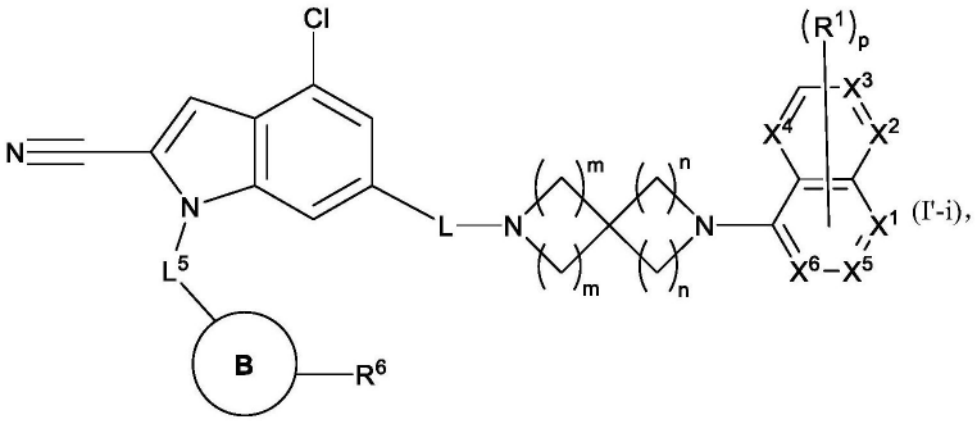
[0956] 在一些实施例中,该化合物具有式I'-h:



(I'-h),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

[0957] 在一些实施例中,该化合物具有式I'-i:



(I'-i),

或其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

[0958] 在一些实施例中,该化合物选自表5中所描述的化合物及其医药学上可接受的盐、立体异构物、溶剂合物、前药、同位素衍生物或互变异构物。

[0959] 在一些实施例中,该化合物选自表1中所描述的化合物以及其前药及医药学上可

接受的盐。

[0960] 在一些实施例中,该化合物选自表1中所描述的化合物及其医药学上可接受的盐。

[0961] 在一些实施例中,该化合物选自表5中所描述的化合物的前药及其医药学上可接受的盐。

[0962] 在一些实施例中,该化合物选自表5中所描述的化合物。

[0963] 表5.式I的化合物的某些实例

#	IUPAC 名称
1	4-甲基-1-[[(2S)-5-侧氧基吖啉-2-基]甲基]-5-[[2-[6-(三氟甲氧基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
2	4-甲基-1-[(3-侧氧基-1,4-氧氮杂环庚烷-7-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈

#	IUPAC 名称
3	4-甲基-1-[2-(2-侧氧基咪唑啶-1-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
4	4-甲基-1-[(2-侧氧基六氢嘧啶-5-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
5	4-甲基-1-[(7-侧氧基氮杂环庚烷-4-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
6	4-甲基-1-[(2-侧氧基咪唑啶-4-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
7	4-甲基-1-[(6-甲基-5-侧氧基-吲六啉-2-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
8	1-[(6,6-二甲基-5-侧氧基-吲六啉-2-基)甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
9	4-甲基-1-[(4-甲基磺酰基吲六啉-2-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
10	5-[[2-[5-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-4-甲基-1-[(2S)-2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]吲哚-2-甲腈
11	5-[[2-[7-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-4-甲基-1-[(2S)-2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]吲哚-2-甲腈
12	5-[[2-[5-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-4-甲基-1-[(5-侧氧基吲六啉-2-基)甲基]吲哚-2-甲腈
13	4-甲基-1-[1-甲基-3-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
14	4-甲基-1-[(6-侧氧基-1H-吡啶-3-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
15	4-甲基-1-[(4-甲基-5-侧氧基-吲六啉-2-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
16	4-甲基-1-[(4-甲基-3,3-二侧氧基-1,3,4-噁噻啉烷-6-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑

#	IUPAC 名称
	啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
17	1-[2-(4-丁基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
18	1-[2-(4-环丙基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
19	2-亚胺基-6,15-二甲基-14-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-3,6,10-三氮杂四环[8.7.0.03,8.011,16]十七碳-1(17),11(16),12,14-四烯-5-酮
20	6-甲氧基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
21	1-[(3,3-二侧氧基-1,3,4-噁噻啡烷-6-基)甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
22	4-甲基-1-[(2-侧氧基-4-哌啶基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
23	4-甲基-1-[(1R)-1-甲基-2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
24	4-甲基-1-[(1S)-1-甲基-2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
25	1-[(2R)-2-[(3S)-4-乙基磺酰基-3-甲基-哌啡-1-基]丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
26	1-[(2S)-2-[(3S)-4-乙基磺酰基-3-甲基-哌啡-1-基]丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
27	4-甲基-1-[(2R)-2-[(3S)-3-甲基-4-甲基磺酰基-哌啡-1-基]丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
28	4-甲基-1-[(2S)-2-[(3S)-3-甲基-4-甲基磺酰基-哌啡-1-基]丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
29	4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈

#	IUPAC 名称
30	5-[[2-[7-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]吲哚-2-甲腈
31	1-[(4-异丁基-5-侧氧基-吗啉-2-基)甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
32	1-[2-(4-丁基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
33	4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-5-[[3-[7-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基]甲基]吲哚-3-甲腈
34	6-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈
35	1-[(2S)-2-[(3R)-4-乙基磺酰基-3-甲基-哌啉-1-基]丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
36	1-[(2S)-2-[(3S)-4-乙基磺酰基-3-甲基-哌啉-1-基]丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
37	4-甲基-1-[(2R)-2-[(3S)-3-甲基-4-甲基磺酰基-哌啉-1-基]丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
38	4-甲基-1-[(2S)-2-[(3S)-3-甲基-4-甲基磺酰基-哌啉-1-基]丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
39	4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
40	*N*-(1R,4R)-[4-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]环己基]甲烷磺酰胺
41	*N*-(1R,4R)-[4-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]环己基]乙烷磺酰胺
42	4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
43	4-甲基-1-[2-(2-甲基磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈

#	IUPAC 名称
44	4-甲基-1-[4-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丁基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
45	4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
46	4-甲基-1-[(4-甲基-5-侧氧基-哌啉-2-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
47	4-甲氧基-1-[1-甲基-2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
48	4-甲基-1-[(1R)-1-甲基-2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
49	4-甲基-1-[(1S)-1-甲基-2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
50	4-甲氧基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
51	4-甲基-1-[(5-侧氧基吡咯啶-3-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
52	4-甲基-1-[(5-侧氧基吡咯啶-2-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
53	1-[2-(4-乙基磺酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
54	1-[[4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3,3-二侧氧基-1,3,4-噁噻啉烷-6-基]甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
55	4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-5-[[7-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]甲基]吲哚-3-甲腈
56	5-[[2-[7-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-4-甲基-1-[(2S)-2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]吲哚-2-甲腈
57	5-[[2-[5-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-4-甲基-1-[(2S)-

#	IUPAC 名称
	2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]吲哚-2-甲腈
58	4-甲基-5-[[2-[2-(甲基胺基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-1-[[(2S)-5-侧氧基吖啉-2-基]甲基]吲哚-2-甲腈
59	*N*-[3-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]乙酰胺
60	1-[3-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]-3-甲基-脲
61	4-[7-[[2-氰基-4-甲基-1-[[3-(胺磺酰基胺基)-1-双环[1.1.1]戊基]甲基]吲哚-5-基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉
62	4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-1-[[3-(1,1,4-三侧氧基-1,2,5-噻二唑啶-2-基)-1-双环[1.1.1]戊基]甲基]吲哚-2-甲腈
63	4-甲基-1-[2-(4-丙-2-烯酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
64	1-[2-(4-异丙基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
65	4-甲基-1-[4-(4-丙-2-烯酰基哌啡-1-基)丁基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
66	4-甲基-1-[3-(4-丙-2-烯酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
67	4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
68	4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-1H-吲哚-2-甲腈
69	5-[[2-[5-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]吲哚-2-甲腈
70	4-甲基-1-[1-甲基-2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈

#	IUPAC 名称
71	4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
72	4-甲基-1-[(6-侧氧基-3-哌啶基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
73	1-[2-(4-丁基磺酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
74	1-[2-(4-乙基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
75	4-甲基-1-[(2S)-2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
76	4-甲基-1-(2-(4-(甲基硫代磺酰基)哌啉-1-基)丙基)-5-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈
77	4-氯-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
78	4-氟-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
79	4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-5-[[2-[7-(2,2,2-三氟乙基)呔啉-1-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
80	4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)啐啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
81	4-甲基-1-[(2S)-2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
82	4-甲基-1-[(5-侧氧基吙啉-2-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
83	4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-6-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
84	4-氟-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-6-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂

#	IUPAC 名称
	螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
85	4-氯-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-6-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
86	1-(2-(4-丙烯酰基哌啡-1-基)乙基)-5-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈
87	4-甲基-1-[(5-侧氧基-1,4-氧氮杂环庚烷-2-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
88	4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[2-[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]乙基]吲哚-2-甲腈
89	4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
90	4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[3-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基]甲基]吲哚-3-甲腈
91	1-(2-(4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基)乙基)-5-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈
92	4-甲基-1-[2-(3-侧氧基哌啡-1-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
93	4-甲基-1-[2-(3-侧氧基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
94	N-[3-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]甲烷磺酰胺
95	N-[3-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]甲酰胺
96	外消旋-(R)-4-甲基-1-(2-(4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基)丙基)-5-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈
97	4-甲基-1-(2-(N-吡咯啉基)乙基)-5-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈

#	IUPAC 名称
98	5-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈
99	(E)-1-(2-(4-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯酰基)哌啉-1-基)乙基)-5-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈
100	4-甲基-1-[[(2R,3S)-6-侧氧基-2-苯基-3-哌啶基]甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
101	4-甲基-1-[[(2R)-5-侧氧基吖啉-2-基]甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
102	4-甲基-1-[[(2S)-5-侧氧基吖啉-2-基]甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
103	4-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈
104	1-[(4-乙基-5-侧氧基-吖啉-2-基)甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈
105	4-甲基-1-[[(2S)-5-侧氧基吖啉-2-基]甲基]-5-[[2-[2-侧氧基-6-(2,2,2-三氟乙基)-1H-喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈

[0964] 在一些实施例中,该化合物为表5中所描述的化合物中的任一者的中性形式(亦即,不为盐)。

[0965] 在一些实施例中,该化合物为表5中所描述的化合物中的任一者的医药学上可接受的盐。

[0966] 在一些实施例中,该化合物为表5中所描述的化合物中的任一者的锂盐、钠盐、钾盐、钙盐或镁盐。

[0967] 在一些实施例中,该化合物为表5中所描述的化合物中的任一者的钠盐或钾盐。

[0968] 在一些实施例中,该化合物为表5中所描述的化合物中的任一者的钠盐。

[0969] 在一些实施例中,该化合物为表5中所描述的化合物中的任一者的钾盐。

[0970] 在一些态样中,本发明提供一种化合物,该化合物为具有本发明所公开的式的化合物中的任一者的同位素衍生物(例如经同位素标记的化合物)。

[0971] 在一些实施例中,该化合物为表5中所描述的化合物中的任一者以及其前药及医药学上可接受的盐的同位素衍生物。

[0972] 在一些实施例中,该化合物为表5中所描述的化合物中的任一者及其医药学上可接受的盐的同位素衍生物。

[0973] 在一些实施例中,该化合物为表5中所描述的化合物的前药中的任一者及其医药学上可接受的盐的同位素衍生物。

[0974] 在一些实施例中,该化合物为表5中所描述的化合物中的任一者的同位素衍生物。

[0975] 应理解,可使用多种此项技术中公认的技术中的任一者来制备同位素衍生物。举例而言,一般可通过进行本发明所描述的方案中及/或实例中所公开的程序,用经同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来制备同位素衍生物。

[0976] 在一些实施例中,同位素衍生物为经氘标记的化合物。

[0977] 在一些实施例中,同位素衍生物具有本发明所公开的式的化合物中的任一者的经氘标记的化合物。

[0978] 如本发明所使用,术语"同位素衍生物"是指一或多个原子经同位素浓化或标记的化合物衍生物。举例而言,相较于相应式(I)的化合物,式(I)的化合物的同位素衍生物关于一或多种同位素为同位素浓化或标记的。在一些实施例中,同位素衍生物为经一或多个选自^{2}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{29}Si、^{31}P及^{34}S的原子浓化或标记。在一些实施例中,同位素衍生物为氘标记的化合物(亦即,关于一或多个氢原子为^{2}H浓化的)。

[0979] 在一些实施例中,该化合物为表5中所描述的化合物中的任一者以及其前药及医药学上可接受的盐的经氘标记的化合物。

[0980] 在一些实施例中,该化合物为表5中所描述的化合物中的任一者及其医药学上可接受的盐的经氘标记的化合物。

[0981] 在一些实施例中,该化合物为表5中所描述化合物的前药中的任一者及医药学上可接受的盐的经氘标记的化合物。

[0982] 在一些实施例中,该化合物为表5中所描述的化合物中的任一者的经氘标记的化合物。

[0983] 应理解,经氘标记的化合物包含氘丰度实质上大于0.015%的氘天然丰度的氘原子。

[0984] 在一些实施例中,经氘标记的化合物中各氘原子的氘增浓因子为至少3500(在各氘原子处52.5%氘并入量)、至少4000(60%氘并入量)、至少4500(67.5%氘并入量)、至少5000(75%氘)、至少5500(82.5%氘并入量)、至少6000(90%氘并入量)、至少6333.3(95%氘并入量)、至少6466.7(97%氘并入量)、至少6600(99%氘并入量)或至少6633.3(99.5%氘并入量)。如本发明所使用,术语"氘浓化因子"表示氘丰度与氘天然丰度的间的比率。

[0985] 应理解,可使用多种此项技术公认的技术中的任一者来制备经氘标记的化合物。举例而言,一般可通过进行本发明所描述的方案中及/或实例中所公开的程序,用经氘标记的试剂代替非氘标记的试剂来制备经氘标记的化合物。

[0986] 含有前述氘原子的本发明的化合物或其医药学上可接受的盐或溶剂合物在本发明的范围内。此外,用氘(亦即,^{2}H)取代可因较高代谢稳定性而提供某些治疗优势,例如增加的活体内半衰期或降低的剂量需求。

[0987] 在一些实施例中,该化合物为经^{18}F标记的化合物。

[0988] 在一些实施例中,该化合物为^{123}I标记的化合物、^{124}I标记的化合物、^{125}I标记的化合物、^{129}I标记的化合物、^{131}I标记的化合物、^{135}I标记的化合物或其任何组合。

[0989] 在一些实施例中,该化合物为^{33}S标记的化合物、^{34}S标记的化合物、^{35}S标记的化合物、^{36}S标记的化合物或其任何组合。

[0990] 应理解,^{18}F、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{129}I、^{131}I、^{135}I、^{3}S、^{34}S、^{35}S及/或^{36}S标记的化合物可使用多种此项技术中公认的技术中的任一者制备。举例而言,氘标记的化合物一般可通过进行

方案中及/或本发明所描述的实例中所公开的程序,用^{18}F、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{129}I、^{131}I、^{135}I、^{3}S、^{34}S、^{35}S及/或^{36}S标记的试剂代替非同位素标记的试剂制备。

[0991] 含有前述^{18}F、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{129}I、^{131}I、^{135}I、^{3}S、^{34}S、^{35}S及^{36}S原子中的一或多者的本发明的化合物或其医药学上可接受的盐或溶剂合物为在本发明的范围内。另外,用同位素(例如^{18}F、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{129}I、^{131}I、^{135}I、^{3}S、^{34}S、^{35}S及/或^{36}S)取代可因较高代谢稳定性而提供某些治疗优势,例如延长的活体内半衰期或降低的剂量需求。

[0992] 为避免疑问,应理解,在本说明书中以“本发明所描述”限定基团时,该基团涵盖第一次出现及最广泛的定义以及该基团的各个及所有特定定义。

[0993] 选择的构成式(I)的化合物的各种官能基及取代基通常应使得该化合物的分子量不超过1000道尔顿(dalton)。更通常地,该化合物的分子量将小于900道尔顿,例如小于800道尔顿,或小于750道尔顿,或小于700道尔顿,或小于650道尔顿。更适宜地,分子量小于600道尔顿,且例如为550道尔顿或更小。

[0994] 本发明的化合物的适合医药学上可接受的盐为例如具有足够碱性的本发明的化合物的酸加成盐,例如,与例如无机或有机酸,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、甲酸、柠檬酸、甲烷磺酸或顺丁烯二酸的酸加成盐。另外,具有足够酸性的本发明的化合物的适合医药学上可接受的盐为:碱金属盐,例如钠盐或钾盐;碱土金属盐,例如钙盐或镁盐;铵盐;或与提供医药学上可接受的阳离子的有机碱的盐,例如与甲胺、二甲胺、二乙胺、三甲胺、哌啶、味啉或参-(2-羟乙基)胺的盐。

[0995] 应理解,本发明所公开的式中的任一化合物及其任何医药学上可接受的盐包含该等化合物的立体异构物、立体异构物混合物、所有异构形式的多晶型物。

[0996] 如本发明所使用,术语“异构”表示具有相同分子式但在其原子键结序列或其原子空间排列方面不同的化合物。原子空间排列不同的异构物称为“立体异构物”。不互为镜像的立体异构物称为“非镜像异构物”,且互为不可重迭的镜像的立体异构物称为“镜像异构物”或有时称为光学异构物。含有等量具相反对掌性的个别镜像异构形式的混合物称为“外消旋混合物”。

[0997] 如本发明所使用,术语“对掌性中心”是指键结至四个不同取代基的碳原子。

[0998] 如本发明所使用,术语“对掌性异构物”表示具有至少一个对掌性中心的化合物。具有超过一个对掌性中心的化合物可以个别非镜像异构物形式或以非镜像异构物混合物形式存在,称为“非镜像异构混合物”。当存在一个对掌性中心时,立体异构物可以该对掌性中心的绝对组态(R或S)表征。绝对组态是指连接至对掌性中心的取代基的空间排列。所考虑的连接至对掌性中心的取代基为根据Cahn、Ingold及Prelog的序列法则(Sequence Rule)评级。(Cahn等人,Angew.Chem.Inter.Edit.1966,5,385;errata 511;Cahn等人,Angew.Chem.1966,78,413;Cahn及Ingold,J.Chem.Soc.1951(London),612;Cahn等人,Experientia 1956,12,81;Cahn,J.Chem.Educ.1964,41,116)。

[0999] 如本发明所使用,术语“几何异构物”表示绕双键或环烷基连接基团(例如1,3-环丁基)旋转受阻而存在的非镜像异构物。此等组态以其名称带有前缀顺式及反式或Z及E来区分,由此指示根据Cahn-Ingold-Prelog法则,基团处于分子中双键的同侧或对侧。

[1000] 应理解,本发明的化合物可描绘为不同对掌性异构物或几何异构物。还应理解,当化合物具有对掌性异构形式或几何异构形式时,所有异构形式均意欲包括在本发明的范围

内,且该等化合物的命名不排除任何异构形式,应理解,并非所有异构物皆可具有相同活性水平。

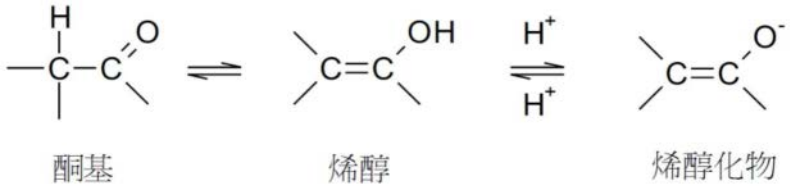
[1001] 应理解,本发明中所论述的结构及其他化合物包括其所有阻转异构物。还应理解,并非所有阻转异构物皆可具有相同活性水平。

[1002] 如本发明所使用,术语"阻转异构物(atropic isomer)"为两种异构物的原子在空间排列方面不同的一类立体异构物。阻转异构物的存在为归因于大基团绕中心键的旋转受阻引起的旋转受限。此类阻转异构物通常以混合物形式存在,但由于近期层析技术的进步,可在选定情况下分离两种阻转异构物的混合物。

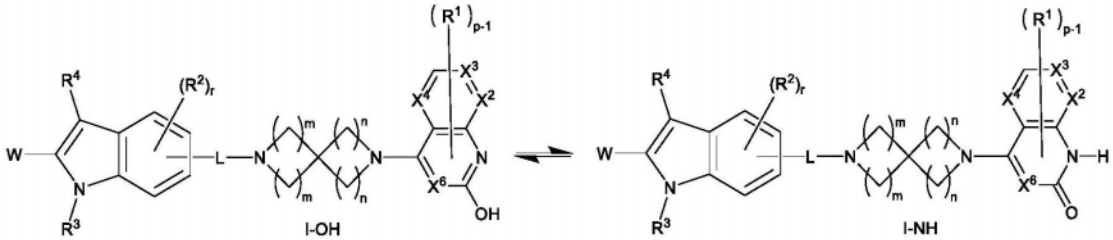
[1003] 如本发明所使用,术语"互变异构物"为平衡存在且容易自一种异构形式转化成另一种异构形式的两种或更多种结构异构物中的一者。此转化引起氢原子的正式迁移伴随邻近共轭双键的交换。互变异构物为以溶液中互变异构物集合的混合物的形式存在。在可能发生互变异构化的溶液中,将达到互变异构物的化学平衡。互变异构物的确切比率取决于若干因素,包括温度、溶剂及pH值。可通过互变异构化互相转化的互变异构物的概念称为互变异构现象。在可能的各种互变异构类型中,有两种为通常观测到的。在酮-烯醇互变异构中,出现电子及氢原子的同时移位。环-链互变异构为由糖链分子中的醛基(-CHO)与同一分子中的一个羟基(-OH)反应以使其呈环状(环形)形式而出现,如葡萄糖所展现的。

[1004] 应理解,本发明的化合物可描绘为不同互变异构物。还应理解,当化合物具有互变异构形式时,所有互变异构形式均意欲包括在本发明的范围中,且该等化合物的命名不排除任何互变异构物形式。应理解,某些互变异构物具有比其他互变异构物要高的活性水平。

[1005] 本发明所公开的式中的任一化合物可以多种不同的互变异构形式存在,且提及式(I)的化合物包括所有此类形式。为避免疑问,在化合物可以若干互变异构形式中的一者存在,且仅具体描述或显示一者的情况下,所有其他形式仍包含在式(I)或(II)内。互变异构形式的实例包括酮形式、烯醇形式及烯醇化物形式,例如在以下互变异构物对中:酮/烯醇(如下所示)、亚胺/烯胺、酰胺/亚胺基醇、脒/脒、亚硝基/肟、硫酮/硫酚及硝基/异硝基。



[1006] 作为式(I)的化合物的互变异构的非限制性实例可通过具有以OH呈现的取代基R^1的化合物呈现:



[1007] 分子式相同但原子键结的性质或序列或者原子在空间中的排列不同的化合物称为"异构物"。原子空间排列不同的异构物称为"立体异构物"。不互为镜像的立体异构物称为"非镜像异构物"且互为不可重迭的镜像的异构物称为"镜像异构物"。当化合物具有不对

称中心时,例如,其与四个不同基团键结时,可能存在一对镜像异构物。镜像异构物可以通过其不对称中心的绝对组态表征且依据Cahn及Prelog的R-定序法则及S-定序法则描述,或通过分子旋转偏光平面的方式描述且指定为右旋或左旋的(亦即,分别为(+)-异构物或(-)-异构物)。对掌性化合物可呈个别镜像异构物形式或呈其混合物形式存在。含有相等比例的镜像异构物的混合物称为“外消旋混合物”。

[1008] 本发明的化合物可具有一或多个不对称中心;因此,此类化合物可制备为个别(R)-立体异构物或(S)-立体异构物形式或者其混合物形式。除非另外指示,否则本说明书及申请专利范围中特定化合物的描述或命名欲包括个别镜像异构物及其混合物,如外消旋混合物或其他混合物。用于确定立体化学及分离立体异构物的方法为此项技术中熟知的(参见“Advanced Organic Chemistry”,第4版,J.March,John Wiley and Sons,New York,2001第4章中的论述),例如通过自光学活性起始物质合成或通过解析外消旋形式进行。一些本发明的化合物可具有几何异构中心(E-异构物及Z-异构物)。应理解,本发明涵盖具有炎性小体抑制活性的所有光学非镜像异构物及几何异构物以及其混合物。

[1009] 本发明涵盖包含一或多个同位素取代的如本发明所定义的本发明的化合物。

[1010] 应理解,若适用,本发明所描述的任何式的化合物包括化合物自身,以及其盐,及其溶剂合物。举例而言,盐可形成于阴离子与经取代的本发明所揭示化合物上带正电的基团(例如胺基)的间。适合阴离子包括氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硫酸氢根、胺基磺酸根、硝酸根、磷酸根、柠檬酸根、甲烷磺酸根、三氟乙酸根、麸胺酸根、葡萄糖醛酸根、戊二酸根、苹果酸根、顺丁烯二酸根、琥珀酸根、反丁烯二酸根、酒石酸根、甲苯磺酸根、水杨酸根、乳酸根、萘磺酸根及乙酸根(例如三氟乙酸根)。

[1011] 如本发明所使用,术语“医药学上可接受的阴离子”是指适于形成医药学上可接受的盐的阴离子。同样,盐还可在阳离子与本发明所揭示化合物上带负电的取代基(例如羧酸根)的间形成。适合阳离子包括钠离子、钾离子、镁离子、钙离子及铵阳离子,例如四甲铵离子或二乙胺离子。经取代的本发明所公开的化合物还包括含有四级氮原子的盐。

[1012] 应理解,本发明的化合物,例如化合物的盐,可以水合形式或未水合(无水)形式或以与其他溶剂分子的溶剂合物形式存在。水合物的非限制性实例包括单水合物、二水合物等。溶剂合物的非限制性实例包括乙醇溶剂合物、丙酮溶剂合物等。

[1013] 如本发明所使用,术语“溶剂合物”表示含有化学计量或非化学计量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物倾向于在结晶固体状态中截留固定莫耳比的溶剂分子,由此形成溶剂合物。若溶剂为水,则形成的溶剂合物为水合物;且若溶剂为醇,则形成的溶剂合物为醇化物。水合物为通过组合一或多个分子的水与一分子的水保持其分子状态H_2O的物质来形成。

[1014] 如本发明所使用,术语“类似物”是指结构类似于另一化合物但组成略有不同(如在一个原子经不同元素的原子置换或存在特定官能基的情形,或一个官能基经另一官能基置换的情形)的化合物。因此,类似物为功能及外观类似或相当,但结构或来源与参考化合物不同的化合物。

[1015] 如本发明中所使用,术语“衍生物”是指具有共同核心结构且经如本发明中所描述的各种基团取代的化合物。

[1016] 如本发明所使用,术语“生物类性体”是指由一原子或原子团与广泛类似的另一原

子或原子团交换产生的化合物。生物类性体置换的目的为产生与母体化合物具有类似生物特性的新化合物。生物类性体置换可为基于物理化学或拓朴学的。羧酸生物类性体的实例包括但不限于酰基磺酰胺、四唑、磺酸盐及膦酸盐。参见例如Patani及LaVoie,Chem.Rev.96,3147-3176,1996。

[1017] 还应理解,本发明所公开的式中的任一者的某些化合物可以溶剂合形式以及未溶剂合形式存在,例如以水合形式存在。适合医药学上可接受的溶剂合物为例如水合物,例如半水合物、单水合物、二水合物或三水合物。应理解,本发明涵盖具有炎性小体抑制活性的所有此类溶剂合形式。

[1018] 还应理解,本发明所公开的式中的任一者的某些化合物可展现多形现象,且本发明涵盖具有炎性小体抑制活性的所有此类形式或其混合物。一般已知,结晶材料可使用习知技术分析,例如X射线粉末绕射分析、差示扫描热量测定、热解重量分析、漫反射红外傅立叶变换(Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform;DRIFT)光谱分析、近红外(NIR)光谱分析、溶液及/或固态核磁共振光谱分析。此类结晶材料的水含量可通过卡尔费歇尔分析(Karl Fischer analysis)测定。

[1019] 含有胺官能基的本发明所公开的式中的任一化合物还可形成N-氧化物。本发明提及的含有胺官能基的式(I)或(II)的化合物还包括N-氧化物。若化合物含有数个胺官能基,则一个或多于一个氮原子可经氧化而形成N-氧化物。N-氧化物的具体实例为三级胺或含氮杂环的氮原子的N-氧化物。N-氧化物可通过用氧化剂,例如过氧化氢或过氧酸(例如过氧羧酸)处理相应胺形成,参见例如Advanced Organic Chemistry,Jerry March,第4版,Wiley Interscience,pages。更特定言的,N-氧化物可通过L.W.Deady(Syn.Comm.1977,7,509-514)的程序制备,其中胺化合物与间氯过氧苯甲酸(mCPBA)例如在例如二氯甲烷的类惰性溶剂中反应。

[1020] 本发明所公开的式中的任一化合物可以前药形式施用,该前药在人体或动物体内分解以释放本发明的化合物。前药可用于改变本发明的化合物的物理特性及/或药物动力学特性。当本发明的化合物含有可连接特性改良基团的适合基团或取代基时,可形成前药。前药的实例包括在本发明所公开的式中的任一者中的酯或酰胺基处含有活体内可裂解烷基或酰基取代基的衍生物。

[1021] 因此,本发明包括如上文所定义的本发明所公开的式中的任一化合物,该等化合物可通过有机合成获得且可在人体或动物体内藉助于其前药裂解获得。因此,本发明包括通过有机合成方式产生的本发明所公开的式中的任一化合物,以及在人体或动物体内藉助于前驱化合物代谢产生的此类化合物,亦即,本发明所公开的式中任一化合物可为合成产生的化合物或代谢产生的化合物。

[1022] 本发明所公开的式中任一化合物的适合医药学上可接受的前药为基于合理医学判断适于施用人体或动物体而无不合需要的药理学活性且无过度毒性的前药。前药的各种形式已例如描述在以下文献中:a)Methods in Enzymology,第42卷,第309-396页,K.Widder等人编辑(Academic Press,1985);b)Design of Pro-drugs,H.Bundgaard编辑,(Elsevier,1985);c)A Textbook of Drug Design and Development,Krogsgaard-Larsen及H.Bundgaard编辑,“Design and Application of Pro-drugs”,第5章,H.Bundgaard,第113-191页(1991);d)H.Bundgaard,Advanced Drug Delivery Reviews,8,1-38(1992);e)

H.Bundgaard等人,Journal of Pharmaceutical Sciences,77,285(1988);f)N.Kakeya等人,Chem.Pharm.Bull.,32,692(1984);g)T.Higuchi及V.Stella,"Pro-Drugs as Novel Delivery Systems",A.C.S.Symposium Series,第14卷;及h)E.Roche(编辑),"Bioreversible Carriers in Drug Design",Pergamon Press,1987。

[1023] 具有羟基的本发明所公开的式中任一化合物的适合医药学上可接受的前药为例如其活体内可裂解的酯或醚。含有羟基的本发明所公开的式中任一化合物的活体内可裂解的酯或醚为例如在人体或动物体内裂解产生母体羟基化合物的医药学上可接受的酯或醚。针对羟基的适合医药学上可接受的酯形成基团包括无机酯,例如磷酸酯(包括胺基磷酸环酯)。针对羟基的其他适合医药学上可接受的酯形成基团包括C_1-C_{10}烷酰基,例如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基以及经取代的苯甲酰基及苯乙酰基;C_1-C_{10}烷氧羰基,例如乙氧羰基、N,N-(C_1-C_6烷基)$_2$胺甲酰基、2-二烷基胺基乙酰基及2-羧基乙酰基。苯乙酰基及苯甲酰基上的环取代基的实例包括胺基甲基、N-烷基胺基甲基、N,N-二烷基胺基甲基、N-吗啉基甲基、哌啉-1-基甲基及4-(C_1-C_4烷基)烷基哌啉-1-基甲基。针对羟基的适合医药学上可接受的醚形成基团包括α-酰氧基烷基,例如乙酰氧基甲基及特戊酰氧基甲基。

[1024] 具有羧基的本发明所公开的式中任一化合物的适合医药学上可接受的前药例如为其活体内可裂解的酰胺,例如与以下形成的酰胺:胺,例如氨;C_{1-4}烷胺,例如甲胺;(C_1-C_4烷基)$_2$胺,例如二甲胺、N-乙基-N-甲胺或二乙胺;C_1-C_4烷氧基-C_2-C_4烷基胺,例如2-甲氧基乙胺;苯基-C_1-C_4烷基胺,例如苯甲胺;及胺基酸,例如甘胺酸。

[1025] 具有胺基的本发明所公开的式中任一化合物的适合医药学上可接受的前药例如为其活体内可裂解的酰胺衍生物。来自胺基的适合医药学上可接受的酰胺包括例如与C_1-C_{10}烷酰基形成的酰胺,该等烷酰基例如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基以及经取代的苯甲酰基及苯乙酰基。苯乙酰基及苯甲酰基上的环取代基的实例包括胺甲基、N-烷基胺甲基、N,N-二烷基胺甲基、N-吗啉基甲基、哌啉-1-基甲基及4-(C_1-C_4烷基)哌啉-1-基甲基。

[1026] 本发明所公开的式中任一化合物的活体内作用可部分通过在施用本发明所公开的式中任一化合物的后在人体或动物体内形成的一或多种代谢物来发挥。如上文所陈述,本发明所公开的式中任一化合物的活体内效应还可藉助于前驱化合物(前药)的代谢来发挥。

合成化合物的方法

[1027] 本发明的化合物可通过多种方法,包括标准化学方法制得。适合的合成途径描绘于下文给出的方案中。

[1028] 式(I)的化合物可通过如部分由以下合成方案所阐述的有机合成技术中已知的方法制备。在下文所描述的方案中,应充分理解,需要时,根据通用原则或化学方法使用敏感或反应性基团的保护基。保护基为根据标准有机合成方法操作(T.W.Greene及P.G.M.Wuts,"Protective Groups in Organic Synthesis",第三版,Wiley,New York 1999)。此等基团为使用熟习此项技术者显而易见的方法在化合物合成的适宜阶段移除。熟习此项技术者的选择程序以及反应条件及次序将认识到式(I)的化合物中是否存在立体中心。因此,本发明包括两种可能的立体异构物(除非在合成中指明)且不仅包括外消旋化合物且还包括个别镜像异构物及/或非镜像异构物。当化合物需要呈单一镜像异构物或非镜像异构物形式时,

其可通过立体特异性合成或通过解析最终产物或任何适宜中间物而获得。可通过此项技术中已知的任何适合方法来实现对最终产物、中间物或起始物质的解析。参见例如“Stereochemistry of Organic Compounds”,E.L.Eliel,S.H.Wilen及L.N.Mander(Wiley-Interscience,1994)。

[1029] 本发明的化合物可由市售起始物质制得或使用已知的有机、无机及/或酶过程合成。

化合物的制备

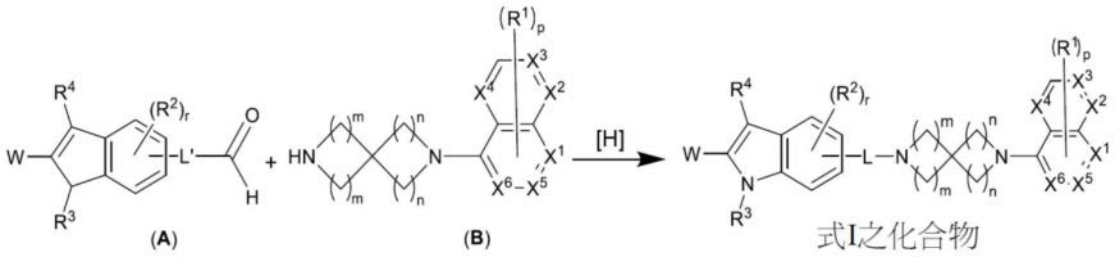
[1030] 本发明的化合物可以熟习有机合成技术者熟知的多种方式制备。举例而言,本发明的化合物可使用下文所描述的方法以及合成有机化学技术中已知的合成方法或熟习此项技术者所了解的其变化形式合成。适合方法包括但不限于下文所描述的方法。本发明的化合物可通过遵循一般程序A或B中所概述的步骤合成,该等一般程序包含不同的组装中间物或化合物的序列。起始物质为市售的或通过所报导文献中的已知程序或如下文所说明来制得。

一般程序

[1031] 一般而言,式(I)的化合物可使用羰基化合物(A)与胺(B)在适当还原剂([H])存在下进行的还原胺化反应制备:

$A\text{-}C(O)H+B\text{-}NH_2+[H]\rightarrow$式(I)的化合物

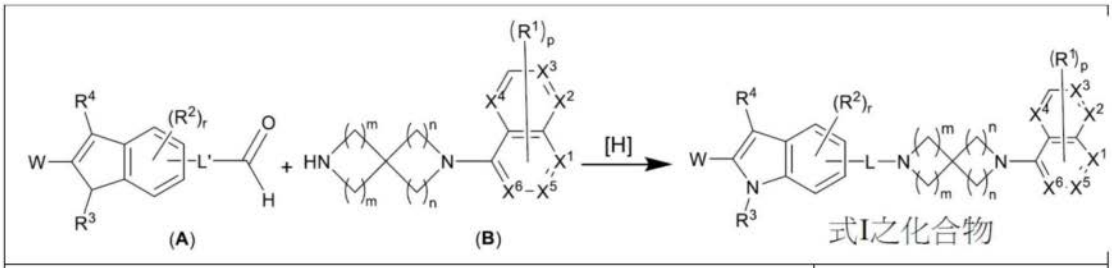
[1032] 在更具体的态样中,式(I)的化合物可根据以下呈现的方案获得:



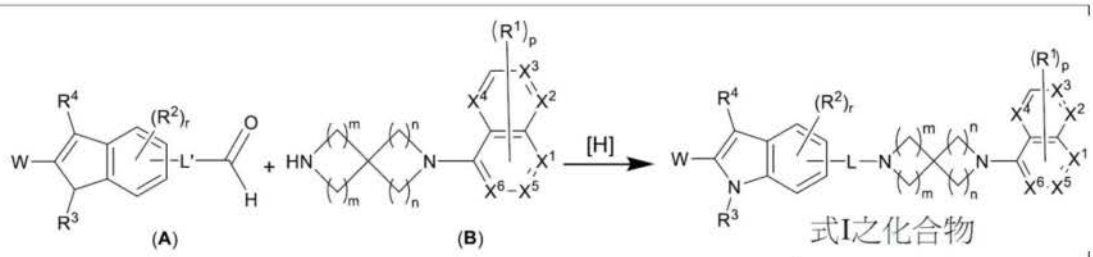
[1033] 试剂(A)及(B)可为市售化合物本身或为自市售试剂合成的产物。对于化合物(A)及(B),可使用一个步骤或多步合成程序制备,包括但不限于本发明在制备部分中所描述的程序。

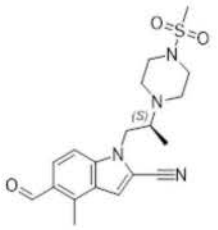
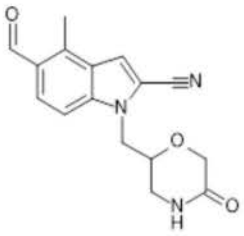
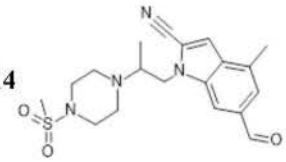
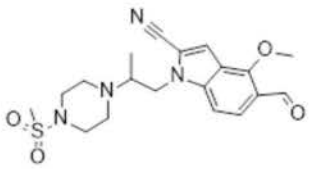
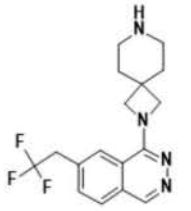
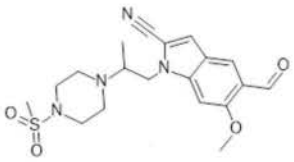
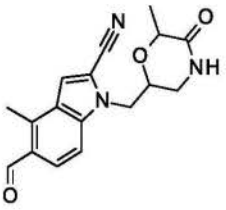
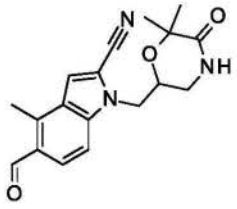
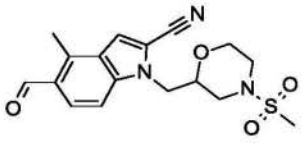
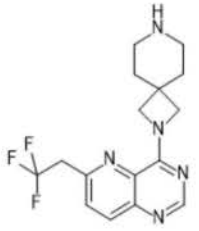
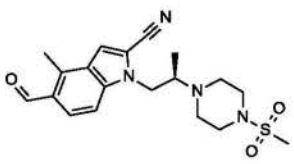
[1034] 作为式(I)的化合物的制备的非限制性实例可通过表6中呈现的任一化合物(A)与任一化合物(B)根据本发明中段落[1028]中呈现的反应方案,在本发明所描述的条件或此项技术已知的任何其他还原胺化条件下反应而呈现。

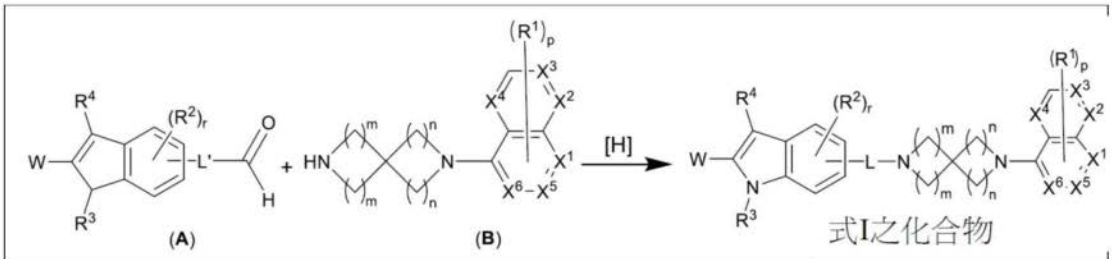
表6.

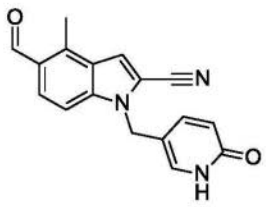
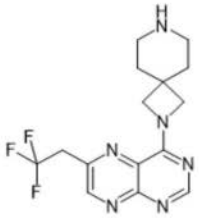
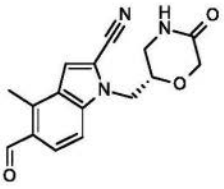
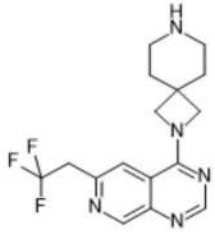
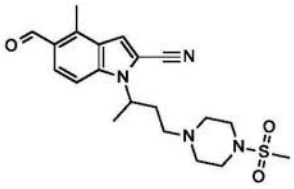
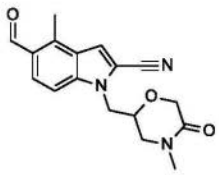
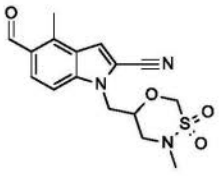
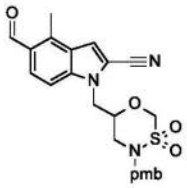


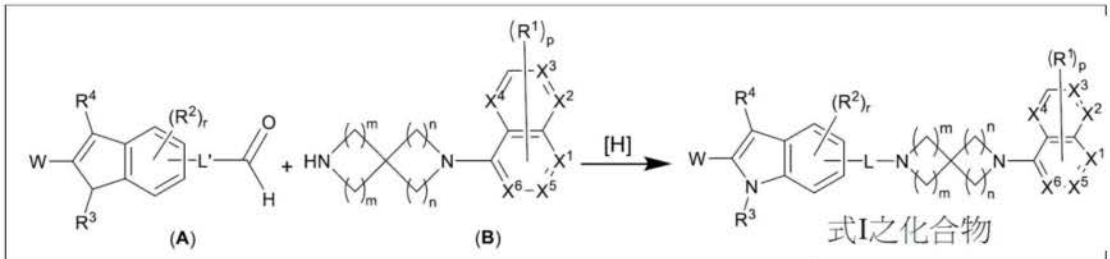
(A)		(B)
P13	P14	P9
P15	P87	P11
P88	P89	P28
P97	P98	P30
P102	P105	P39

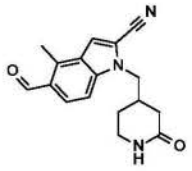
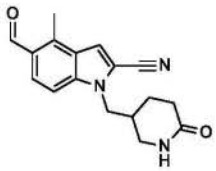
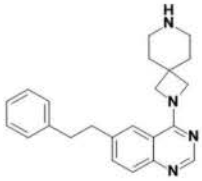
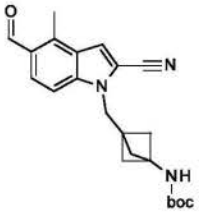
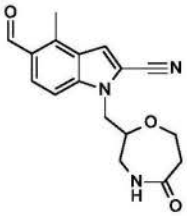
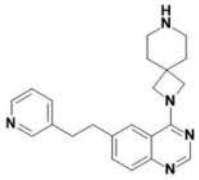
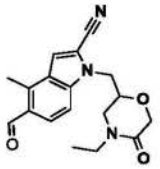
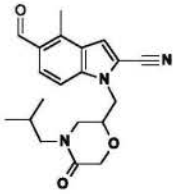
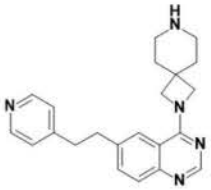
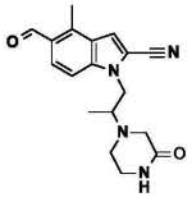
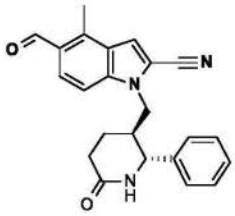
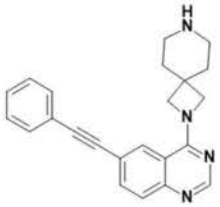
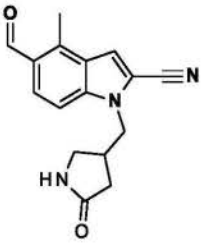
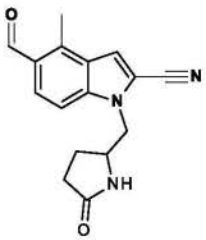
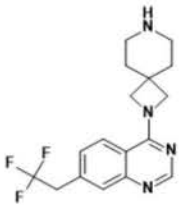


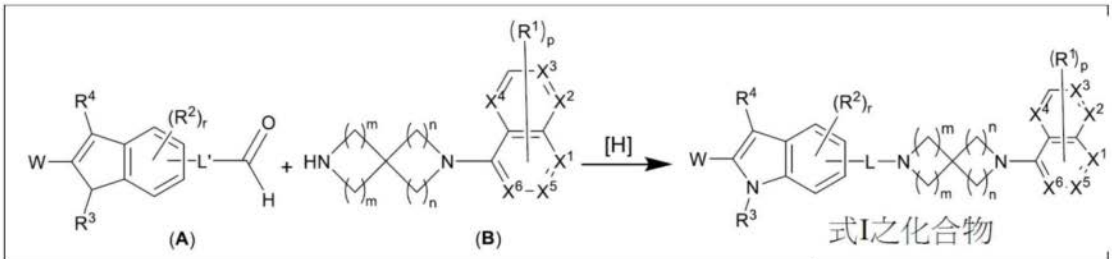
(A)		(B)
		
P114 	P121 	P44 
P128 	P129 	P49 
P131 	P132 	P61 
P138 	P145	P71

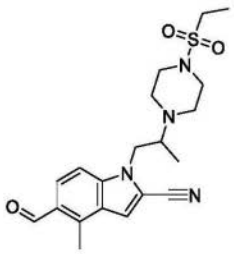
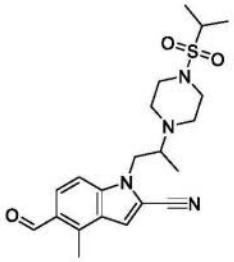
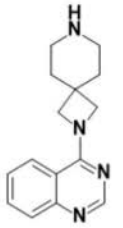
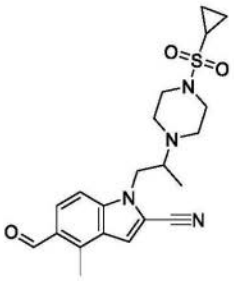
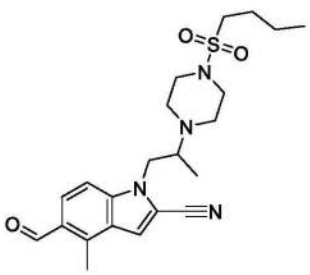
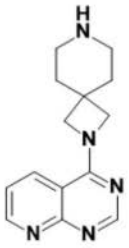
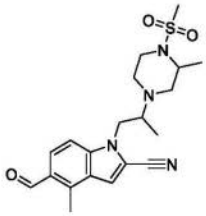
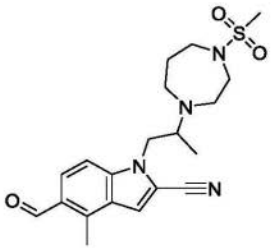
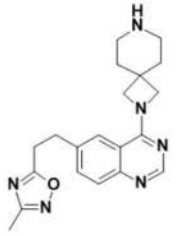


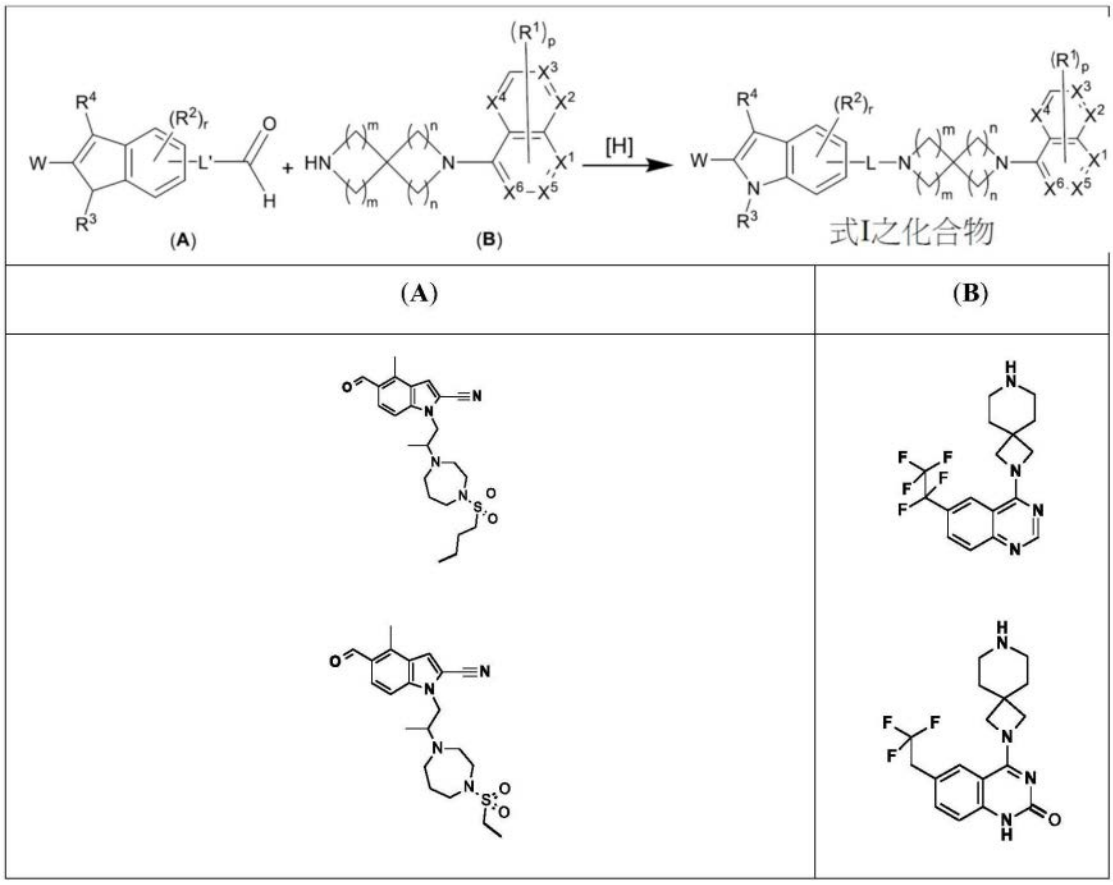
(A)		(B)
		
P176	P177	P85
		
P180	P183	P137
		
P187	P191	P143
		
P196	P200	P148



(A)		(B)
		
P203	P210	P150
		
P214	P216	P152
		
P219	P221	P154
		
P223	P225	P167
		

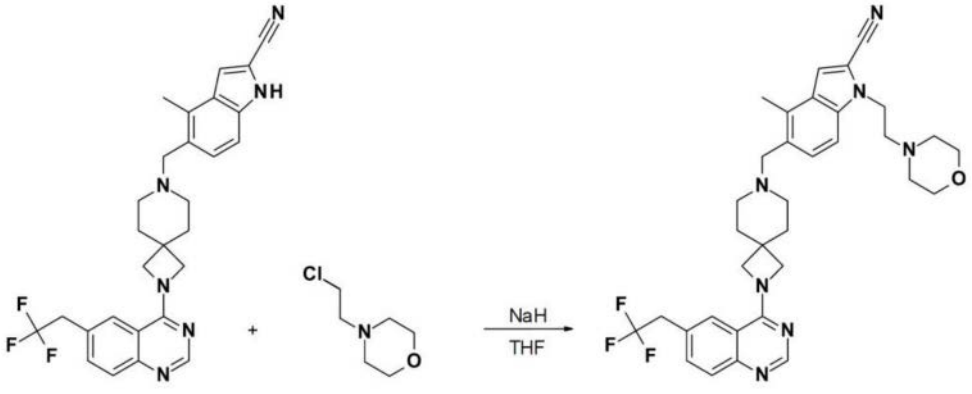


(A)	(B)
P233  P236 	P156 
P239  P242 	P158 
P247  252 	P169  P173 



[1035] 本领域中的专家应显而易见的是,根据以上描述的程序获得的式(I)的化合物中的任一者均可经历进一步转化及修饰而获得其他式(I)的化合物。

[1036] 作为式(I)的化合物进一步转化的特定非限制性实例可通过自化合物68(实例9)制备化合物97(实例15)的反应呈现:



生物分析

[1037] 通过上述方法设计、选择及/或优化的化合物在制成后,即可使用熟习此项技术者已知的多种分析表征以确定化合物是否具有生物活性。举例而言,该等分子可通过包括但不限于以下描述的分析法在内的习知分析法表征,以确定其是否具有预测的活性、结合活性及/或结合特异性。

[1038] 此外,还可使用高通量筛选加速使用此类分析法进行的分析。因此,可使用此项技

术中已知的技术快速筛选本发明所描述的分子的活性。用于执行高通量筛选的一般方法描述于例如Devlin(1998)High Throughput Screening,Marcel Dekker;及美国专利第5,763,263号中。高通量分析可使用一或多种不同分析技术,包括但不限于以下描述的分析技术。

[1039] 各种活体外或活体内生物分析可适用于侦测本发明的化合物的作用。此等活体外或活体内生物分析可包括但不限于酶活性分析、电泳迁移率变动分析、报导基因分析、活体外细胞生存力分析及本发明所描述的分析。

医药组成物

[1040] 在一些态样中,本发明提供一种医药组成物,其包含本发明的化合物作为活性成分。在一些实施例中,本发明提供一种医药组成物,其包含本发明所描述的式中的各者的至少一种化合物,或其医药学上可接受的盐或溶剂合物,及一或多种医药学上可接受的载剂或赋形剂。在一些实施例中,本发明提供一种医药组成物,其包含至少一种选自表5的化合物。

[1041] 如本发明所使用,术语「组成物」意欲涵盖包含指定量的指定成分的产物,以及由指定量的指定成分的组合直接或间接产生的任何产物。

[1042] 本发明的化合物可调配为例如锭剂、胶囊(其各自包括持续释放或定时释放调配物)、丸剂、粉剂、颗粒剂、酏剂、酊剂、悬浮液、糖浆及乳液的形式以供经口施用。本发明的化合物还可调配用于静脉内(推注或输注)、腹膜内、局部、皮下、肌肉内或经皮(例如贴片)施用,全部使用医药技术中的一般技术者熟知的形式。

[1043] 本发明的调配物可呈包含水性媒剂的水性溶液形式。水性媒剂组分可包含水及至少一种医药学上可接受的赋形剂。可接受的适合赋形剂包括选自由以下组成群者:增溶剂、螯合剂、防腐剂、张力剂、增黏剂/悬浮剂、缓冲剂及pH调节剂,以及其混合物。

[1044] 可使用任何适合的增溶剂。增溶剂的实例包括环糊精,例如选自由以下组成群者:羟丙基-β-环糊精、甲基-β-环糊精、随机甲基化β-环糊精、乙基化β-环糊精、三乙酰基-β-环糊精、全乙酰化β-环糊精、羧甲基-β-环糊精、羟乙基-β-环糊精、2-羟基-3-(三甲铵基)丙基-β-环糊精、葡糖基-β-环糊精、硫酸化β-环糊精(S-β-CD)、麦芽糖基-β-环糊精、β-环糊精磺丁基醚、分支化β-环糊精、羟丙基-γ-环糊精、随机甲基化γ-环糊精及三甲基-γ-环糊精,以及其混合物。

[1045] 可使用任何适合的螯合剂。适合螯合剂的实例包括选自由以下组成群者:乙二胺四乙酸及其金属盐、依地酸二钠、依地酸三钠及依地酸四钠,以及其混合物。

[1046] 可使用任何适合的防腐剂。防腐剂的实例包括选自由以下组成群者:四级铵盐,例如苯扎卤铵(benzalkonium halide)(较佳为苯扎氯铵(benzalkonium chloride))、葡糖酸氯己定(chlorhexidine gluconate)、苄索氯铵(benzethonium chloride)、氯化鲸蜡基吡锭、苯甲基溴、硝酸苯汞、乙酸苯汞、新癸酸苯汞、硫柳汞(merthiolate)、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠、对羟基苯甲酸乙酯、丙基胺基丙基二胍及对羟基苯甲酸丁酯,及山梨酸,以及其混合物。

[1047] 防腐剂的实例包括选自由以下组成群者:四级铵盐,例如苯扎卤铵(较佳为苯扎氯铵)、葡糖酸氯己定、苄索氯铵、氯化鲸蜡基吡锭、苯甲基溴、硝酸苯汞、硫柳汞、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠、对羟基苯甲酸乙酯、丙基

胺基丙基二胍及对羟基苯甲酸丁酯,及山梨酸,以及其混合物。

[1048] 水性媒剂还可包括调节张力(渗透压)的张力剂。张力剂可选自由以下组成群:二醇(例如丙二醇、二乙二醇、三乙二醇)、丙三醇、右旋糖、甘油、甘露糖醇、氯化钾及氯化钠,以及其混合物。在一些实施例中,张力剂选自由以下组成群:二醇(例如丙二醇、三乙二醇)、丙三醇、右旋糖、甘油、甘露糖醇、氯化钾及氯化钠,以及其混合物。

[1049] 水性媒剂还可含有增黏剂/悬浮剂。适合增黏剂/悬浮剂包括选自由以下组成群者:纤维素衍生物,例如甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素;聚乙二醇(例如聚乙二醇300、聚乙二醇400);羧甲基纤维素;羟丙基甲基纤维素;及交联丙烯酸聚合物(卡波姆(carbomer)),例如丙烯酸与聚烯基醚或二乙烯基二醇交联的聚合物(卡波普(Carbopols),例如卡波普934、卡波普934P、卡波普971、卡波普974及卡波普974P),以及其混合物。

[1050] 为了将调配物调至可接受的pH值(典型地pH值范围为约5.0至约9.0,更佳为约5.5至约8.5,尤其为约6.0至约8.5、约7.0至约8.5、约7.2至约7.7、约7.1至约7.9或约7.5至约8.0),调配物可以含有pH调节剂。pH调节剂典型地为矿物酸或金属氢氧化物碱,该碱选自以下的群:氢氧化钾、氢氧化钠;及盐酸,以及其混合物,且较佳为氢氧化钠及/或盐酸。添加此等酸性及/或碱性pH调节剂以将调配物调至可接受的目标pH值范围。因此,可能无需同时使用酸与碱,即,取决于调配物,添加酸或碱中的一者可能足以使混合物达到所需pH值范围。

[1051] 水性媒剂还可含有使pH值稳定的缓冲剂。当使用时,缓冲液选自由以下组成群:磷酸盐缓冲液(例如磷酸二氢钠及磷酸氢二钠)、硼酸盐缓冲液(例如硼酸或其盐,包括四硼酸二钠)、柠檬酸盐缓冲液(例如柠檬酸或其盐,包括柠檬酸钠),及ε-胺基已酸,以及其混合物。

[1052] 调配物可进一步包含润湿剂。适合类别的润湿剂包括选自由以下组成群者:聚氧化丙烯-聚氧化乙烯嵌段共聚物(泊洛沙姆(poloxamer))、蓖麻油的聚乙氧基化醚、聚氧乙烯化去水山梨醇酯(聚山梨醇酯)、氧乙基化辛基苯酚的聚合物(泰洛沙泊(Tyloxapol))、聚乙二醇40硬脂酸酯、脂肪酸二醇酯、脂肪酸甘油酯、蔗糖脂肪酯及聚氧化乙烯脂肪酯,以及其混合物。

[1053] 口服组成物一般包括惰性稀释剂或可食用的医药学上可接受的载剂。其可以封装于明胶胶囊中或压缩成锭剂。出于经口治疗性施用的目的,活性化合物可并有赋形剂且以锭剂、口含锭或胶囊形式使用。还可使用适用作漱口水的流体载剂制备口服组成物,其中流体载剂中的化合物为经口施用并漱口且吐出或吞咽。可包括医药学上相容的黏合剂及/或佐剂材料作为组成物的一部分。锭剂、丸剂、胶囊、口含锭及类似物可含有以下成分或具有类似性质的化合物中的任一者:黏合剂,例如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂,例如淀粉或乳糖;崩解剂,例如褐藻酸、初凝胶(Primogel)或玉米淀粉;润滑剂,例如硬脂酸镁或Sterotes;滑动剂,例如胶态二氧化硅;甜味剂,例如蔗糖或糖精;或调味剂,例如胡椒薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂。

[1054] 根据本发明的另一态样,提供一种医药组成物,其包含如上文所定义的本发明的化合物,或其医药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,以及医药学上可接受的稀释剂或载剂。

[1055] 在一些实施例中,本发明所描述的医药组成物可进一步包含一或多种另外的医药活性剂。

[1056] 本发明的组成物可呈适用于以下的形式:口服使用(例如呈锭剂、口含锭、硬或软胶囊、水性或油性悬浮液、乳液、可分散性粉剂或颗粒剂、糖浆或酏剂形式)、局部使用(例如呈乳膏、软膏、凝胶剂,或者水性或油性溶液或悬浮液形式)、经吸入施用(例如呈细微粉碎的粉末或液体气雾剂形式)、经吹入施用(例如呈细微粉碎的粉末形式)或非经肠施用(例如呈供静脉内、皮下、肌肉内、腹膜内或肌肉内给药的无菌水性或油性溶液形式或者呈供经直肠给药的栓剂形式)。

[1057] 本发明的组成物可通过习知程序,使用此项技术中熟知的习知医药赋形剂获得。因此,拟供口服使用的组成物可含有例如一或多种着色剂、甜味剂、调味剂及/或防腐剂。

[1058] 用于疗法中的本发明的治疗有效量的化合物为足以治疗或预防本发明所提及的MLL相关病况、减慢其进展及/或减轻与该病况相关的症状的量。

[1059] 用于疗法中的本发明的治疗有效量的化合物为足以治疗本发明所提及的MLL相关病况、减慢其进展及/或减轻与该病况相关的症状的量。

[1060] 用于治疗或预防目的的式(I)的化合物的剂量规格将根据病况的性质及严重程度、动物或个体的年龄及性别以及施用途径,根据药品的熟知原理自然地变化。

使用方法

[1061] 在一些态样中,本发明提供一种抑制梅嫩蛋白与MLL的相互作用(例如活体外或活体内)的方法,该方法包含使细胞与治疗有效量的本发明的化合物或其医药学上可接受的盐接触。

[1062] 在一些态样中,本发明提供一种治疗或预防有需要的个体的本发明所公开的疾病或病症的方法,其包含向该个体施用治疗有效量的本发明的化合物或其医药学上可接受的盐或本发明的医药组成物。

[1063] 在一些态样中,本发明提供一种治疗有需要的个体的本发明所公开的疾病或病症的方法,该方法包含向该个体施用治疗有效量的本发明的化合物或其医药学上可接受的盐或本发明的医药组成物。

[1064] 在一些实施例中,该疾病或病症与MLL相关。在一些实施例中,该疾病或病症为涉及梅嫩蛋白-MLL结合的疾病或病症。

[1065] 本发明的化合物为梅嫩蛋白与MLL及MLL融合蛋白的相互作用的抑制剂。在一些实施例中,本发明是有关一种抑制梅嫩蛋白与MLL或MLL融合蛋白的间相互作用的方法,该方法通过使梅嫩蛋白及MLL或MLL融合蛋白与本发明的化合物接触进行。接触可在活体外或活体内进行。在一些实施例中,本发明的化合物可结合至梅嫩蛋白,由此干扰MLL与梅嫩蛋白的结合。在一些实施例中,本发明提供一种抑制梅嫩蛋白的活性的方法,该方法为通过使梅嫩蛋白与本发明的化合物在MLL或MLL融合蛋白存在下接触进行。在其他实施例中,本发明提供一种抑制MLL或MLL融合蛋白与梅嫩蛋白的结合的方法,该方法包含使梅嫩蛋白与本发明的化合物在MLL或MLL融合蛋白存在下接触。

[1066] 本发明的化合物还可用于治疗与梅嫩蛋白-MLL相互作用或梅嫩蛋白-MLL融合蛋白相互作用相关疾病。举例而言,可根据本发明的方法治疗的疾病及病况包括癌症,例如白血病,及通过梅嫩蛋白-MLL相互作用或梅嫩蛋白-MLL融合蛋白相互作用介导的其他疾病或病症,例如糖尿病。

[1067] 在一些实施例中,该疾病或病症选自由以下组成群:白血病、血液为统恶性疾病、

实体肿瘤癌症、前列腺癌、乳癌、肝癌、脑瘤及糖尿病。在一些实施例中,该白血病选自由以下组成群:AML、ALL、混合为白血病及具有MLL部分纵排重复的白血病。

[1068] 在一些实施例中,该疾病或病症为癌症。

[1069] 在一些实施例中,该癌症选自血液为统癌症(例如白血病及淋巴瘤)、膀胱癌、脑癌(例如神经胶质瘤)、弥漫型内因性脑桥神经胶质瘤(DIPG))、乳癌(例如三阴性乳癌)、结直肠癌、子宫颈癌、胃肠癌(例如结直肠癌、胃癌)、泌尿生殖为统癌症、头颈癌、肝癌、肺癌、黑素瘤、卵巢癌、胰脏癌、前列腺癌、肾癌(例如肾细胞癌)、皮肤癌、甲状腺癌(例如乳头状甲状腺癌)、睾丸癌、肉瘤(例如尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma))及AIDS相关癌症。在一些实施例中,癌症选自心脏癌症,例如肉瘤(例如血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤及脂肪肉瘤)、黏液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤及畸胎瘤;肺癌,包括例如支气管癌(例如鳞状细胞支气管癌、未分化小细胞支气管癌、未分化大细胞支气管癌及腺癌)、肺泡及细支气管癌瘤、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤错构瘤、间皮瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、支气管腺瘤/类癌及胸膜肺母细胞瘤;胃肠癌,包括例如食道癌(例如鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤及淋巴瘤)、胃癌(例如癌瘤、淋巴瘤及平滑肌肉瘤)、胰脏癌(例如导管腺癌、胰岛素瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、类癌及血管活性肠肽瘤)、小肠癌(例如腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤及纤维瘤)、大肠或结肠癌(例如腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤及平滑肌瘤)及其他消化道癌症(例如肛门癌、肛门直肠癌、阑尾癌、肛管癌、舌癌、胆囊癌、胃肠基质瘤(GIST)、结肠癌、结直肠癌、肝外胆管癌、肝内胆管癌、直肠癌及小肠癌);泌尿生殖道癌症,包括例如肾癌(例如腺癌、威尔姆氏肿瘤(Wilm's tumor)(肾母细胞瘤)、淋巴瘤及白血病)、膀胱及尿道的癌症(例如鳞状细胞癌、移行细胞癌及腺癌)、前列腺癌(例如腺癌及肉瘤)、睾丸癌(例如精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤及脂肪瘤)以及移行细胞癌、肾盂及输尿管以及其他泌尿器官的移行细胞癌、尿道癌及膀胱癌;肝癌,包括例如肝细胞瘤(例如肝细胞癌)、胆管上皮癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤及血管瘤;骨癌,包括例如骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨瘤(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨黏液性纤维瘤、骨样骨瘤及巨细胞肿瘤;神经为统癌症,包括例如颅骨癌(例如骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤及变形性骨炎);脑膜癌(例如脊膜瘤、脊膜肉瘤及神经胶质过多);脑癌(例如星形细胞瘤、神经管母细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、胚细胞瘤(松果体瘤)、多形性神经胶母细胞瘤、寡树突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤及先天性肿瘤);脊髓癌(例如神经纤维瘤、脊膜瘤、神经胶质瘤及肉瘤)及其他神经为统癌症(例如脑干神经胶质瘤、弥漫型内因性脑桥神经胶质瘤(DIPG)、脑瘤、中枢神经为统癌症、小脑星形细胞瘤、大脑星形细胞瘤/恶性神经胶质瘤、儿童小脑星形细胞瘤、儿童大脑星形细胞瘤、原发性中枢神经为统淋巴瘤、视路及下丘脑神经胶质瘤、神经为统淋巴瘤、幕上原始神经外胚层肿瘤、松果体母细胞瘤及幕上原始神经外胚层肿瘤);妇科癌症,包括例如子宫癌(例如子宫内膜癌)、子宫颈癌(例如子宫颈癌瘤及癌前子宫颈发育不良)、卵巢癌(例如卵巢癌瘤包括浆液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、类别不明癌瘤、颗粒细胞肿瘤、塞特利氏雷迪格细胞肿瘤(Sertoli Leydig cell tumor)、无性细胞瘤及恶性畸胎瘤)、外阴癌(例如鳞状细胞癌、上皮内癌瘤、腺癌、纤维肉瘤及黑素瘤)、阴道癌(例如透明细胞癌瘤、鳞状细胞癌、葡萄样肉瘤

及胚胎性横纹肌肉瘤)及输卵管癌(例如癌瘤);其他生殖道癌症,包括例如子宫内膜癌、子宫内膜子宫癌、生殖细胞肿瘤、妊娠滋养细胞肿瘤、妊娠滋养细胞肿瘤神经胶质瘤、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞肿瘤、卵巢低度恶性潜能肿瘤、阴茎癌、阴道癌、外阴癌、颅外生殖细胞肿瘤、性腺外生殖细胞肿瘤、子宫癌、子宫体癌、子宫肉瘤;淋巴及血液癌,包括例如血液癌症(例如急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴母细胞性白血病、慢性淋巴球性白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤及骨髓发育不良症候群、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤(恶性淋巴瘤)及瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia))及其他淋巴或血液癌,包括例如儿童白血病、骨髓增生性病症(例如原发性骨髓纤维化)、浆细胞赘瘤/多发性骨髓瘤、骨髓发育不良、骨髓发育不良症候群、皮肤T细胞淋巴瘤、淋巴赘瘤、AIDS相关淋巴瘤、胸腺瘤、胸腺瘤及胸腺癌、蕈样霉菌病及塞扎莱氏症候群(Sezary Syndrome);皮肤癌,包括例如恶性黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、牛皮癣、梅克尔细胞癌(merkel cell carcinoma)、梅克尔细胞皮肤癌瘤、黑素瘤及类癌肿瘤;肾上腺癌,包括例如神经母细胞瘤;其他与内分泌为统相关的癌症,包括例如肾上腺皮质癌、多发性内分泌瘤(例如I型多发性内分泌瘤)、多发性内分泌瘤症候群、副甲状腺癌症、垂体肿瘤、嗜铬细胞瘤、胰岛细胞胰脏癌及胰岛细胞瘤);结缔组织癌(例如骨癌、骨及关节癌症、骨肉瘤及恶性纤维组织细胞瘤);与头部、颈部及口腔相关的癌症(例如头颈癌、副鼻窦及鼻腔癌、转移性鳞状颈癌、口腔癌、咽喉癌、食道癌、喉癌、咽癌、下咽癌、唇及口腔癌、鼻咽癌口腔癌、口咽癌及唾液腺癌);及与眼睛相关的癌症(例如眼癌、眼内黑素瘤)。在一些实施例中,癌症为尤文氏肉瘤。

[1070] 在一些实施例中,癌症为血液为统癌症,例如白血病或淋巴瘤。可通过本发明的化合物治疗的示例白血病及淋巴瘤包括混合为白血病(MLL)、MLL相关白血病、MLL相关白血病、MLL阳性白血病、MLL诱发的白血病、重排型混合为白血病(MLL-r)、与MLL重排或LJ基因重排相关的白血病、急性白血病、慢性白血病、惰性白血病、淋巴母细胞性白血病、淋巴球性白血病、骨髓性白血病(myeloid leukemia)、骨髓性白血病(myelogenous leukemia)、儿童白血病、急性淋巴细胞性白血病(ALL)(又称为急性淋巴母细胞性白血病或急性淋巴性白血病)、急性骨髓性白血病(AML)(又称为急性骨髓性白血病或急性骨髓母细胞性白血病)、急性颗粒球性白血病、急性非淋巴细胞性白血病、慢性淋巴球性白血病(CLL)(又称为慢性淋巴母细胞性白血病)、慢性骨髓性白血病(chronic myelogenous leukemia,CML)(又称为慢性骨髓性白血病(chronic myeloid leukemia))、疗法相关的白血病、骨髓发育不良症候群(MDS)、骨髓增生性疾(MPD)(例如原发性骨髓纤维化(PMF))、骨髓增生性赘瘤形成(MPN)、浆细胞赘瘤、多发性骨髓瘤、骨髓发育不良、皮肤T细胞淋巴瘤、淋巴赘瘤、AIDS相关淋巴瘤、胸腺瘤、胸腺癌、蕈样霉菌病、阿尔伯特-巴赞二氏症候群(Alibert-Bazin syndrome)、蕈样肉芽肿、塞扎莱氏症候群、毛细胞白血病、T细胞前淋巴细胞性白血病(T-PLL)、大颗粒淋巴球性白血病、脑膜白血病、白血病性软脑膜炎、白血病性脑膜炎、多发性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(恶性淋巴瘤)及瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症。

[1071] 在一些实施例中,可用本发明的化合物治疗的疾病及病况包括胰岛素抗性、糖尿病前期、糖尿病(例如2型糖尿病或1型糖尿病)及糖尿病风险。在一些实施例中,可用本发明的化合物治疗的疾病及病况包括高血糖症。在一些实施例中,高血糖症与糖尿病,例如2型

糖尿病相关。在一些实施例中,本发明的化合物被用于在患者或个体中治疗对其他抗糖尿病药的反应损失及/或β细胞功能降低。在一些实施例中,本发明的化合物被用于在患者或个体中恢复对其他抗糖尿病药的反应及/或恢复β细胞功能及/或降低对胰岛素的需求。在一些实施例中,本发明的化合物被用于减轻胰岛素抵抗、降低糖尿病风险或降低服用他汀(statin)的个体的由他汀引起的血糖增加。在一些实施例中,本发明的化合物被用于治疗服用他汀的个体的糖尿病或预防服用他汀的个体的糖尿病。本发明的方法包括减小、降低、抑制、抑止、限制或控制个体的血糖水平升高。在其他态样中,本发明的方法包括增加、刺激、增强、促进、诱导或活化个体的胰岛素敏感性。他汀包括但不限于阿托伐他汀(atorvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、美伐他汀(mevastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、罗素他汀(rousuvastatin)及辛伐他汀(simvastatin)。

[1072] 在一些态样中,本发明提供一种治疗或预防有需要的个体的癌症的方法,该方法包含向该个体施用治疗有效量的本发明的化合物或其医药学上可接受的盐或本发明的医药组成物。

[1073] 在一些态样中,本发明提供一种治疗或预防有需要的个体的癌症的方法,该方法包含向该个体施用治疗有效量的本发明的化合物或其医药学上可接受的盐或本发明的医药组成物。

[1074] 在一些态样中,本发明提供一种用于抑制梅嫩蛋白与MLL的相互作用(例如活体外或活体内)的本发明的化合物或其医药学上可接受的盐。

[1075] 在一些态样中,本发明提供用于治疗或预防本发明所公开的疾病或病症的本发明的化合物或其医药学上可接受的盐。

[1076] 在一些态样中,本发明提供用于治疗本发明所公开的疾病或病症的本发明的化合物或其医药学上可接受的盐。

[1077] 在一些态样中,本发明提供用于治疗或预防有需要的个体的癌症的本发明的化合物或其医药学上可接受的盐。

[1078] 在一些态样中,本发明提供用于治疗有需要的个体的癌症的本发明的化合物或其医药学上可接受的盐。

[1079] 在一些态样中,本发明提供本发明的化合物或其医药学上可接受的盐在制造用于抑制梅嫩蛋白与MLL的相互作用(例如活体外或活体内)的药剂中的用途。

[1080] 在一些态样中,本发明提供本发明的化合物或其医药学上可接受的盐在制造用于治疗或预防本发明所公开的疾病或病症的药剂中的用途。

[1081] 在一些态样中,本发明提供本发明的化合物或其医药学上可接受的盐在制造用于治疗本发明所公开的疾病或病症的药剂中的用途。

[1082] 在一些态样中,本发明提供本发明的化合物或其医药学上可接受的盐在制造用于治疗或预防有需要的个体的癌症的药剂中的用途。

[1083] 在一些态样中,本发明提供本发明的化合物或其医药学上可接受的盐在制造用于治疗有需要的个体的癌症的药剂中的用途。

[1084] 本发明提供充当梅嫩蛋白与MLL的相互作用的抑制剂(例如活体外或活体内)的化合物。因此,本发明提供一种在活体外或活体内抑制梅嫩蛋白与MLL相互作用的方法,该方

法包含使细胞与治疗有效量的如本发明所定义的化合物或其医药学上可接受的盐接触。

[1085] 在一些实施例中,梅嫩蛋白/MLL相互作用抑制剂为本发明的化合物。

[1086] 本发明的化合物的有效性可根据阐明与此项技术中所描述相同的标准实践,通过业界公认的分析/疾病模型确定且见于当前常识中。

[1087] 本发明亦提供一种治疗需要此类治疗的个体的牵涉到梅嫩蛋白与MLL的相互作用的疾病或病症的方法,该方法包含向该个体施用治疗有效量的如本发明所定义的化合物或其医药学上可接受的盐或医药组成物。

[1088] 在一些实施例中,个体为哺乳动物。在一些实施例中,个体为人类。

施用途径

[1089] 本发明的化合物或包含此等化合物的医药组成物可通过任何适宜投药途径施用个体,无论是全身地/周围地还是局部地(亦即,在所希望的作用位点处)。

[1090] 施用途径包括但不限于口服(例如通过摄取);经颊;舌下;经皮(包括例如通过贴片、膏药等);经黏膜(包括例如通过贴片、膏药等);鼻内(例如通过鼻喷雾);经眼(例如通过滴眼剂);经肺(例如通过使用(例如经由)气雾剂(例如经由口腔或鼻)的吸入或吹入疗法);经直肠(例如通过栓剂或灌肠剂);经阴道(例如通过子宫托);非经肠,例如通过注射,包括皮下、皮内、肌肉内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、囊下、眶内、腹膜内、气管内、表皮下、关节内、蛛膜下及胸骨内注射;或通过例如皮下或肌肉内植入药物储槽或储集囊。

[1091] 以下实例中及本发明中别处所使用的缩写为:

ACN 乙腈

AcOH 乙酸

anh. 无水

aq. 水溶液

Boc_2O 二碳酸二-三级丁酯

br. 宽峰

BSA 牛血清白蛋白

d 双峰

DBU 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯

DCE 二氯乙烷

DCM 二氯甲烷

DIPEA N,N-二异丙基乙胺

DMAA 1,3-二甲基戊胺

DMAP 4-(二甲基胺基)吡啶

DMEM 杜贝卡氏改良型依格氏培养基(Dulbecco's modified Eagle's medium)

DMF N,N-二甲基甲酰胺

DMSO 二甲亚砜

DTT 二硫苏糖醇

FBS 胎牛血清

h 小时

HATU 六氟磷酸(1-[双(二甲基胺基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡锭3-氧

化物

HPLC 高压(或高效)液相层析法

IPA 异丙醇

LAH 氢化锂铝

LCMS 液相层析质谱法

m 多重峰

M 莫耳浓度

MHz 百万赫

min 分钟

Ms 甲磺酰基

NBS N-溴代琥珀酰亚胺

NMR 核磁共振

$Pd_2(dba)_3$ 参(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)

$Pd(dppf)Cl_2$ [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)

PyBOP

q 四重峰

rt 室温

s 单峰

sat. 饱和

STAB 三乙酰氧基硼氢化钠

t 温度、三重峰

T3P 丙基膦酸酐

TEA 三乙胺

TFA 三氟乙酸

THF 四氢呋喃

TLC 薄层层析

TRIS 2-胺基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇

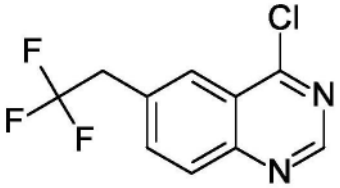
TsOH 甲苯磺酸(例如p-TsOH)

实例

化合物制备的一般合成程序及实例.

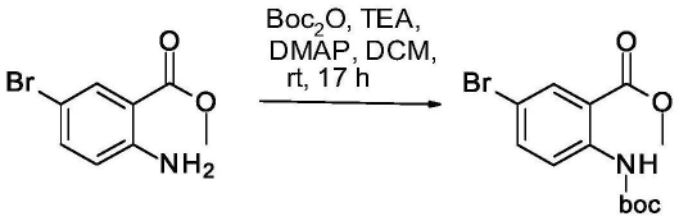
合成结构单元

合成4-氯-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P7)



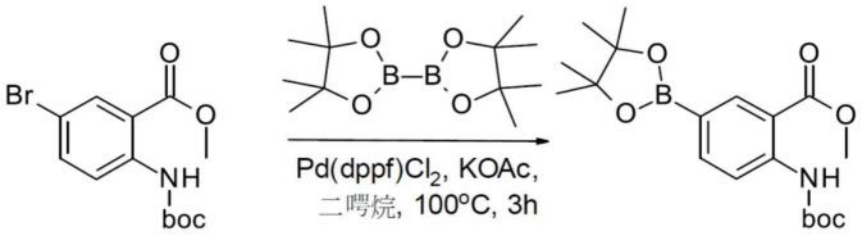
P7

[1092] 制备1. 5-溴-2-[(三级丁氧基羰基)胺基]苯甲酸甲酯(P1)



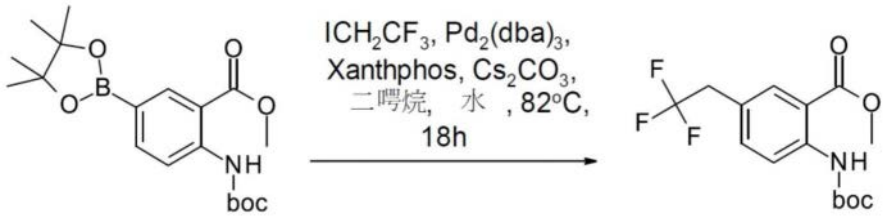
向2-胺基-5-溴苯甲酸甲酯(25g,0.109mol)于DCM(250ml)中的溶液中添加Boc_2O(26.5g,0.122mol)、三乙胺(62g,0.61mol)及DMAP(4g,0.033mol)。在环境温度下,将该溶液搅拌17小时。接着,添加250ml水,并在搅拌下,分数小份添加硫酸氢钾,直至pH值达到3。用二氯甲烷(200ml)洗涤水相,浓缩有机溶液,并将残余物使用硅胶管柱层析法(30%二氯甲烷/己烷)纯化。分离出呈白色固体状的5-溴-2-[(三级丁氧基羰基)胺基]苯甲酸酯(P1)(14.3g,40%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:10.02(s,1H),8.10(d,J=9.0Hz,1H),7.98(d,J=2.4Hz,1H),7.76(d,J=9.0,2.4Hz,1H),3.84(s,3H),1.43(s,9H)。

[1093] 制备2. 2-[(三级丁氧基羰基)胺基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸甲酯(P2)



将5-溴-2-[(三级丁氧基羰基)胺基]苯甲酸酯(P1,14.3g,0.043mol)及双(频哪醇基)二硼(22g,0.087mol)溶解于二噁烷(120ml)中。将乙酸钾(12.6g,0.129mol)添加至该溶液中。在氩氛围下,在70℃下将混合物搅拌30分钟。接着,添加Pd(dppf)Cl_2(3.2g),并在100℃下,将反应混合物再搅拌3小时(TLC控制)。将混合物冷却至室温并经由硅藻土过滤。接着,浓缩滤液,并将残余物通过硅胶管柱层析法(二氯甲烷)纯化,得到呈白色固体状的产物(P2)(16g,99%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:10.31(s,1H),8.26(d,J=8.8Hz,2H),7.83(d,J=8.4Hz,1H),3.87(s,3H),1.48(s,9H),1.29(s,12H)。

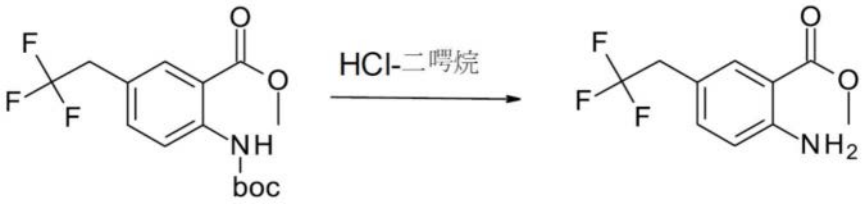
[1094] 制备3. 2-[(三级丁氧基羰基)胺基]-5-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酸甲酯(P3)



将2-[(三级丁氧基羰基)胺基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸甲酯(P2,11.2g,30mmol)溶解于二噁烷(100ml)中,添加于水(8ml)中的碳酸铯(32.6g,118mmol)。在氩氛围下,在70℃下将混合物搅拌30分钟。接着,添加1,1,1-三氟-2-碘-乙烷(18.6g,89mmol)、$Pd_2(dba)_3$(2.6g)及Xantphos(2.6g)。在82℃下,将反应混合物搅拌18小时,接着将混合物冷却并经由硅藻土过滤。浓缩滤液。将残余物通过硅胶管柱层析法(二氯甲烷-己烷-1:1)纯化,得到呈白色固体状的产物(P3)(5.85g,59%产率)。^1H NMR

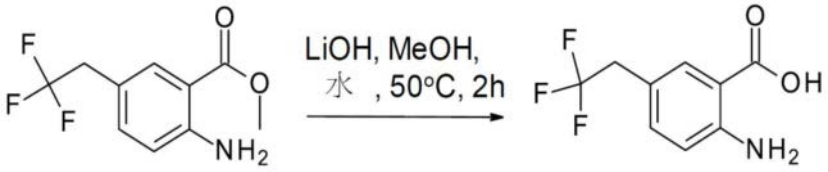
(400MHz,DMSO-d_6),δ:10.10(s,1H),8.20(t,J=20.8Hz,1H),7.92(s,1H),7.50(d,J=23.8Hz,1H),3.86(s,3H),3.74-3.48(m,2H),1.48(s,9H)。

[1095] 制备4. 2-胺基-5-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酸甲酯(P4)



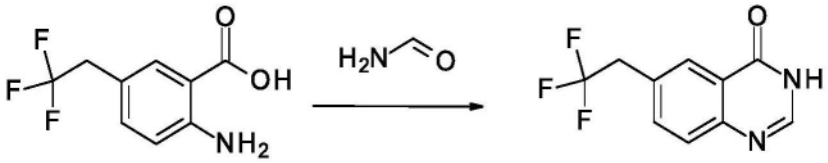
将3M HCl的二噁烷溶液添加至2-[(三级丁氧基羰基)胺基]-5-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酸甲酯(P3,5.85g,17.6mmol)中。在室温下,将反应混合物搅拌2小时(NMR控制)并浓缩至干,得到呈盐酸盐形式的产物(P4,4.6g,100%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:7.62-7.70(m,1H),7.19-7.27(m,1H),6.86-6.84(m,1H),3.79(s,3H),4.03-3.58(m,2H)。

[1096] 制备5. 2-胺基-5-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酸(P5)



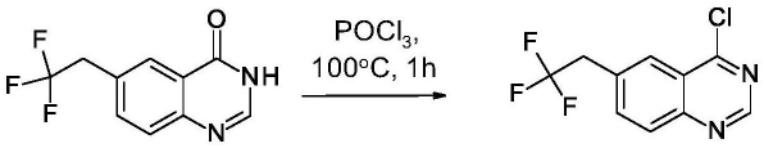
将于水(35ml)中的氢氧化锂(2g,83mmol)添加至2-胺基-5-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酸甲酯(P4,4.6g,17.6mmol)于甲醇(100ml)中的溶液中。在50℃下,将反应混合物搅拌2小时。接着,将反应混合物冷却,浓缩至干,并添加水(50ml)。在搅拌下,将浓HCl添加至所获得的溶液中并用冷水冷却,直至pH=3。将所获得的沉淀过滤,用水(15ml)洗涤并干燥,得到呈白色固体状的产物P5(3g,78%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:7.62-7,70(s,1H),7.23(d,J=8.3Hz,1H),6.81(d,J=8.1Hz,1H),3.55-3.33(m,2H)。

[1097] 制备6. 6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4(3H)-酮(P6)



在小瓶中,将2-胺基-5-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酸(P5,3g,13.7mmol)及甲酰胺(2.2g,49mmol)在155℃下搅拌1.5小时,且接着在165℃下搅拌40分钟。将反应混合物冷却,添加饱和碳酸氢钠溶液(50ml),并在室温下将混合物搅拌30分钟。将所形成的沉淀过滤,用水(55ml)洗涤并干燥,得到呈白色固体状的产物P6(2.52g,85%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:12.30(s,1H),8.4-8,16(m,1H),8,07-8,16(m,1H),7.78(d,J=8.6Hz,1H),7.68(d,J=7.8Hz,1H),3.79-3.90(m,2H)。

[1098] 制备7. 4-氯-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P7)



将$POCl_3$(35ml)添加至6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4(3H)-酮(P6,2.52g,11mmol)

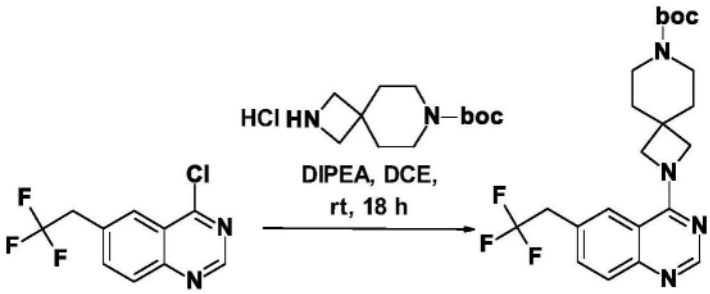
中,将反应混合物搅拌并回流1小时。将溶液冷却并倒入冰冷的碳酸氢钠水溶液中。将混合物搅拌30分钟,接着用DCM(2×50ml)萃取。蒸发二氯甲烷后,将残余物通过硅胶管柱层析法(二氯甲烷-乙酸乙酯-10:1)纯化,得到呈褐色固体状的产物(P7,1.9g,70%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:9.12-9.07(m,1H),8.25-8.22(m,1H),8.12(d,J=8.3Hz,1H),7.93(d,J=8.1,Hz,1H),3.70-3.60(m,2H)。

合成4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9)



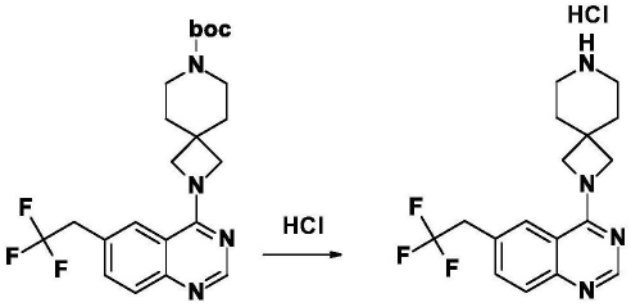
P9

[1099] 制备8. 2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P8)



将DIPEA(7/9g,61mmol)及2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯盐酸盐(3.2g,12.2mmol)添加至4-氯-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P7,3g,12.2mmol)于二氯乙烷(60ml)中的溶液中。在室温下,将反应溶液搅拌18小时(LCMS控制)。接着,将产物在二氧化硅上通过管柱层析法(乙酸乙酯-甲醇10:1)纯化,得到呈白色固体状的P8(5.1g,96%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.47-8.43(m,1H),7.99-7.95(m,1H),7.68(m,2H),4.65-3.96(m,4H),3.96-3.75(m,2H),3.48-3.40(m,4H),2.63—2.48(m,4H),1.86-1.63(m,4H),1.41(s,9H)。

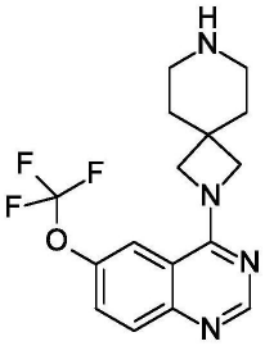
[1100] 制备9. 4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9)



向2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P8,5.1g,11.7mmol)中添加二噁烷-HCl溶液(3M,120ml)。在室温下,将反应混合物搅

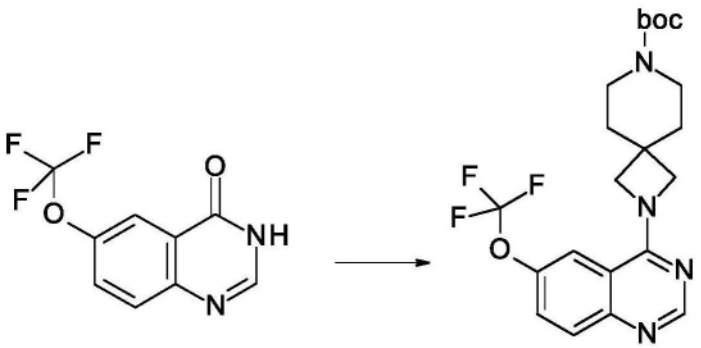
拌3小时(LCMS控制),接着真空蒸发至干,得到呈白色固体状的4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉盐酸盐(P9,4.4g,100%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:9.44(s,1H),9.29(s,1H),8.85-8.80(m,1H),8.14-8.08(m,1H),8.06-7.98(m,2H),4.90-4.76(m,2H),4.38-4.24(m,2H),4.03-3.89(m,2H),3.18-2.97(m,4H),2.20-2.02(m,4H)。

合成4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(三氟甲氧基)喹唑啉(P11)



P11

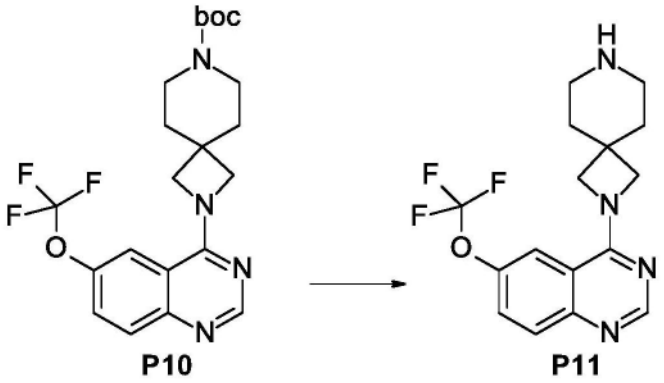
[1101] 制备10. 2-[6-(三氟甲氧基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P10)



P10

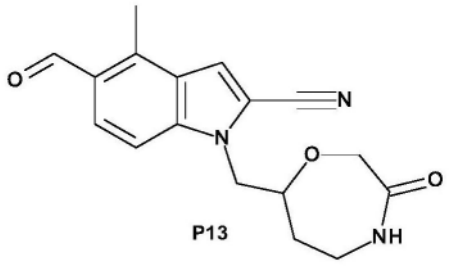
向6-(三氟甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(230mg,1mmol,如US2005/54626,2005,A1中所描述制备)及2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(263mg,1mmol)于DMAA(4ml)中的溶液中添加DBU(610mg,4mmol)及PyBOP(564mg,1.5mmol)。在50℃下,将反应混合物搅拌48小时,接着添加水(30ml),并将产物用乙酸乙酯(2×5ml)萃取。将萃取物用盐水洗涤,浓缩。在硅胶上利用乙酸乙酯进行快速层析,得到2-[6-(三氟甲氧基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P10,350mg,80%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.45(s,1H),7.88(m,3H),3.33(m,6H),2.08(m,2H),1.75(m,4H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:439。

[1102] 制备11.[4-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)苯基]胺(P11)

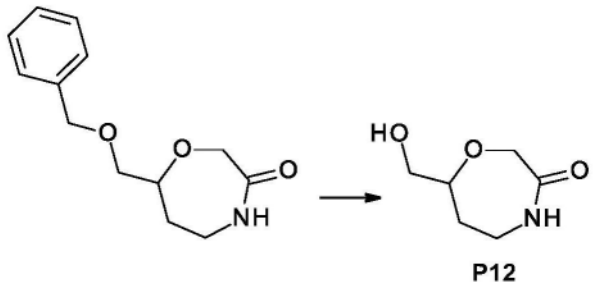


向2-[6-(三氟甲氧基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P10,350mg,0.8mmol)中添加TFA(3ml)。在20℃下,将反应混合物搅拌1小时,接着添加浓碳酸氢钠水溶液(20ml),并将混合物用DCM(2×10ml)萃取,将DCM蒸发至干,得到4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(三氟甲氧基)喹唑啉(P11,270mg,100%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.87(s,1H),8.13(m,2H),7.94(m,1H),4.84(m,3H),3.90(m,2H),3.85(m,2H),3.70(m,2H),2.08(m,4H).LCMS(ESI)[MH]$^{+}$:339。

合成5-甲酰基-4-甲基-1-[(3-侧氧基-1,4-氧氮杂环庚烷-7-基)甲基]吲哚-2-甲腈(P13)

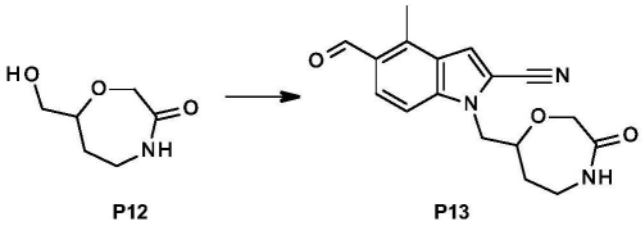


[1103] 制备12. 7-(羟基甲基)-1,4-氧氮杂环庚烷-3-酮(P12)



将7-[(苯甲氧基)甲基]-1,4-氧氮杂环庚烷-3-酮(2,25g,10mmol,根据WO2016/75240,2016,A1制备)溶解于MeOH(70ml)中,并在氢气(70巴)下与Pd-C 10%(0.5g)一起搅拌18小时。将反应混合物过滤,蒸发至干,得到7-(羟基甲基)-1,4-氧氮杂环庚烷-3-酮(P12,1.45g,100%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:10.2(s,1H),7.63(s,1H),4.70(m,1H),4.40(m,2H),3.55(m,1H),3.38(m,1H),3.19(m,2H),1.87(m,1H),1.53(m,1H)。

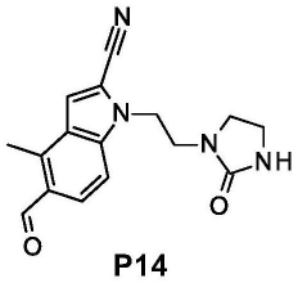
[1104] 制备13. 5-甲酰基-4-甲基-1-[(3-侧氧基-1,4-氧氮杂环庚烷-7-基)甲基]吲哚-2-甲腈(P13)



P12 P13

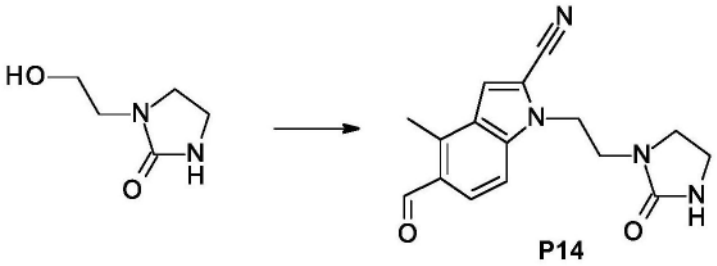
向7-(羟基甲基)-1,4-氧氮杂环庚烷-3-酮(P12,123mg,0.85mmol)于DMAA(2ml)中的溶液中添加DIPEA(131mg,1.02mmol)及MsCl(116mg,1.02mmol)。在50℃下,将混合物搅拌45分钟,接着添加2-氰基-4-甲基-5-甲酰基吲哚(P97,78mg,0.42mmol)及碳酸钾(300mg,2.2mmol),并在90℃下将混合物搅拌48小时,将产物用乙酸乙酯(3×5ml)自水(10ml)中萃取出来,将乙酸乙酯蒸发至干。将残余物用无水乙酸乙酯(4ml)洗涤,过滤,干燥,得到纯产物(P13,53mg,41%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:10.38(s,1H),7.82(m,2H),7.70(m,2H),4.45(m,1H),4.41(m,1H),3.98(m,2H),3.30(m,3H),3.20(m,2H),2.86(m,3H).LCMS(ESI)[MH]$^{+}$:312。

合成2-乙炔基-4-甲基-1-[2-(2-侧氧基咪唑啶-1-基)乙基]-1H-吲哚-5-甲醛(P14)



P14

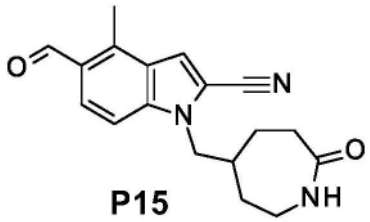
[1105] 制备14. 2-乙炔基-4-甲基-1-[2-(2-侧氧基咪唑啶-1-基)乙基]-1H-吲哚-5-甲醛(P14)



P14

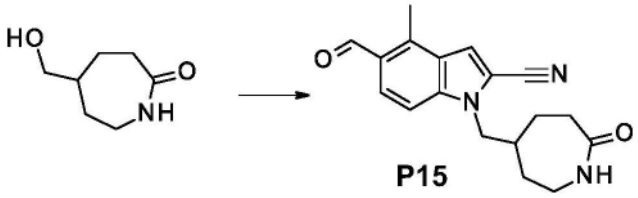
向1-(2-羟基乙基)咪唑啶-2-酮(130mg,1mmol)于DMAA(3ml)中的溶液中添加DIPEA(258mg,2mmol)及MsCl(132mg,1.15mmol)。在50℃下,将混合物搅拌45分钟,接着添加2-氰基-4-甲基-5-甲酰基吲哚(P97,92mg,0.5mmol)及碳酸钾(400mg,2.9mmol),并在90℃下将混合物搅拌48小时。将产物用乙酸乙酯(3×5ml)自水(40ml)中萃取出来,将乙酸乙酯蒸发至干。将残余物用无水乙酸乙酯(4ml)洗涤,过滤,干燥,得到纯2-乙炔基-4-甲基-1-[2-(2-侧氧基咪唑啶-1-基)乙基]-1H-吲哚-5-甲醛(P14,47mg,32%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:(8.9(s,1H),6.85(n,1H),6.40(m,3H),3.46(m,3H),3.02(m,2H),2.20(m,2H),1.75(m,4H).LCMS(ESI)[MH]$^{+}$:297。

合成5-甲酰基-4-甲基-1-[(7-侧氧基氮杂环庚烷-4-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P15)



P15

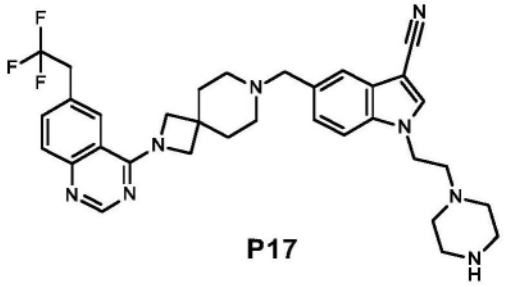
[1106] 制备15. 5-甲酰基-4-甲基-1-[(7-侧氧基氮杂环庚烷-4-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P15)



P15

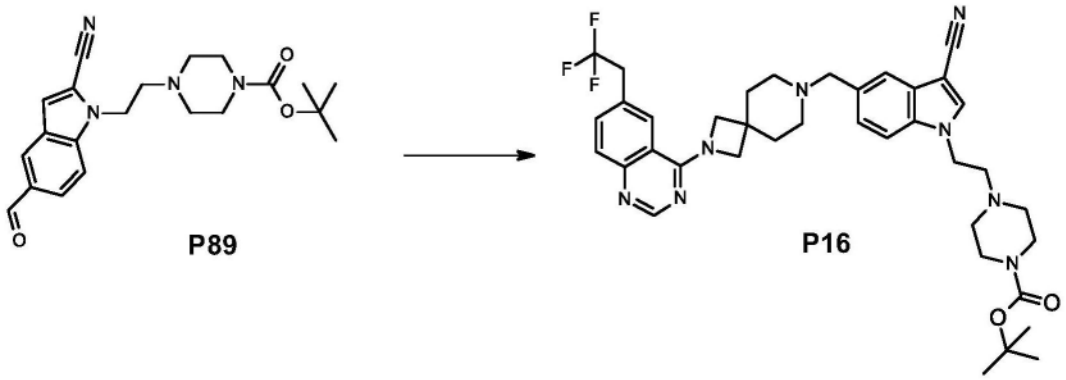
向5-(羟基甲基)氮杂环庚烷-2-酮(312mg,2.2mmol,如CN113277991,2021,A中所描述制备)于DMAA(3ml)中的溶液中添加DIPEA(405mg,3.14mmol)及MsCl(300mg,2.02mmol)。在50℃下,将混合物搅拌45分钟,接着添加2-氰基-4-甲基-5-甲酰基吲哚(P97,92mg,0.5mmol)及碳酸钾(400mg,2.9mmol),并在90℃下将混合物再搅拌48小时。反应完成后,添加水(40ml)并将产物用乙酸乙酯(3×5ml)萃取。将乙酸乙酯蒸发至干。将残余物用无水乙酸乙酯(4ml)洗涤,过滤,并干燥,得到纯5-甲酰基-4-甲基-1-[(7-侧氧基氮杂环庚烷-4-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P15,128mg,83%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:10.45(s,1H),7.85(m,1H),7.40(m,1H),6.15(m,1H),4.18(m,1H),3.45(m,2H),3.2(m,2H),2.95(m,3H),2.45(m,2H),1.35(m,4H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:310。

合成1-(2-哌啡-1-基乙基)-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(P17)



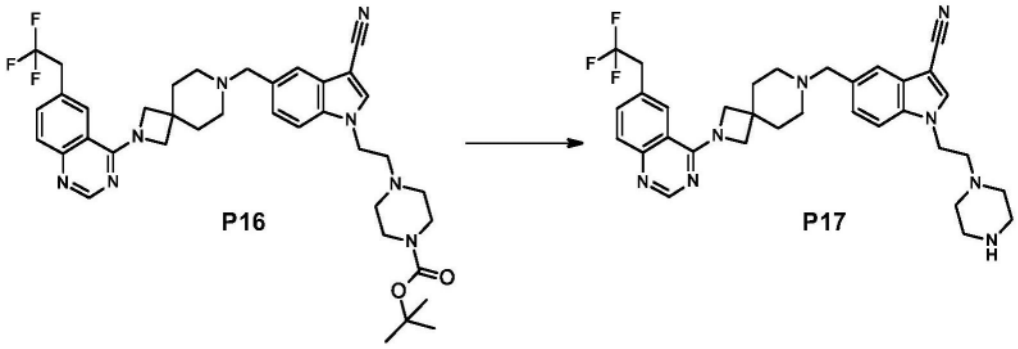
P17

[1107] 制备16. 4-{2-[2-氰基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-1-基]乙基}哌啡-1-甲酸三级丁酯(P16)



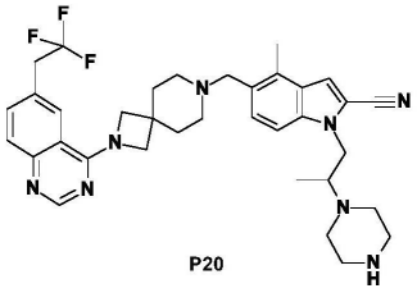
在室温下,将4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉盐酸盐(P9,200mg,0.535mmol)、4-[2-(2-氰基-5-甲酰基-1H-吲哚-1-基)乙基]哌啶-1-甲酸三级丁酯(P89,306mg,0.8mmol)及三乙酰氧基硼氢化物(227mg,1.07mmol)于DCM(10ml)中的混合物搅拌24小时(LCMS控制)。接着,在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌30分钟并分离。将水相用DCM(100ml)萃取。浓缩合并的DCM萃取物,并将残余物在二氧化硅上通过管柱层析法,利用乙酸乙酯-甲醇(10:2)纯化,得到呈白色固体状的4-{2-[2-氰基-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}-1H-吲哚-1-基]乙基}哌啶-1-甲酸三级丁酯(P16,190mg,51%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:703。

[1108] 制备17. 1-(2-哌啶-1-基乙基)-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(P17)

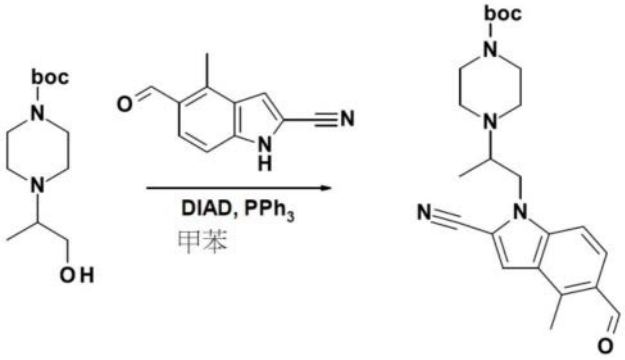


将4-{2-[2-氰基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-1-基]乙基}哌啶-1-甲酸三级丁酯(P16,190mg,0.27mmol)添加至HCl的二噁烷溶液(3M,12ml)中。在室温下,将反应混合物搅拌3小时(LCMS控制),接着真空蒸发至干,得到呈白色固体状的1-(2-哌啶-1-基乙基)-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈盐酸盐(P17,172mg,100%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:603。

合成4-甲基-1-(2-哌啶-1-基丙基)-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈(P20)

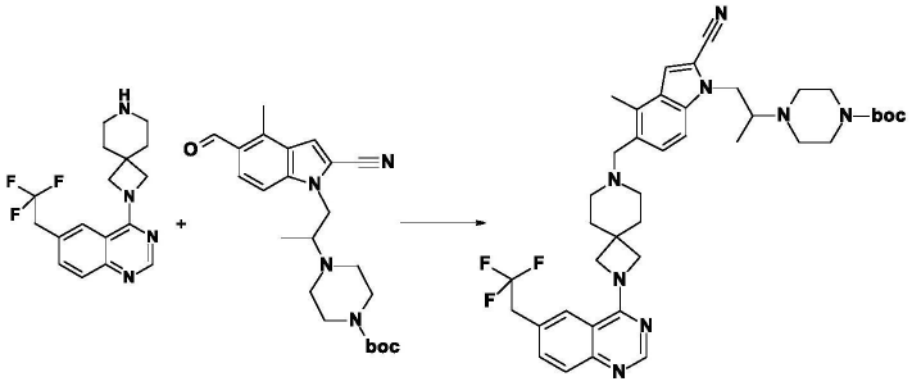


[1109] 制备18. 5-甲酰基-4-甲基-1-{2-[4-(三级丁基羧酸基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P18)



向2-[4-(三级丁基羧酸基)哌啡-1-基]丙-1-醇(200mg,0.9mmol)、5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈P97(165mg,0.9mmol)及三苯基膦(354mg,1.35mmol)于甲苯(5ml)中的混合物中添加DIAD(273mg,1.35mmol),并在环境温度下将所得混合物搅拌隔夜。蒸发溶剂。蒸发后,在硅胶上利用二氯甲烷/乙酸乙酯(0→20%)溶析对残余物进行管柱层析,得到5-甲酰基-4-甲基-1-{2-[4-(三级丁基羧酸基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P18,130mg,37%)。LCMS[MH^+]:411.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:10.37(s,1H),7.82-7.78(m,2H),7.63(d,J=7.0Hz,1H),4.82-4.73(m,1H),4.39-4.31(m,1H),4.27-4.20(m,1H),3.25-3.10(m,4H),2.85(s,3H),2.64-2.52(m,2H),2.25-2.19(m,2H),1.38(s,9H),1,18-1,12(m,3H)。

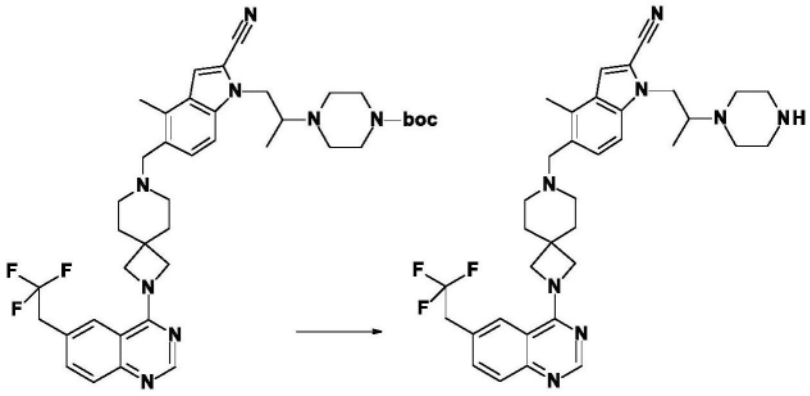
[1110] 制备19. 4-甲基-1-{2-[4-(三级丁基羧酸基)哌啡-1-基]丙基}-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(P19)



将3Å分子筛(200mg)添加至5-甲酰基-4-甲基-1-{2-[4-(三级丁基羧酸基)哌啡-

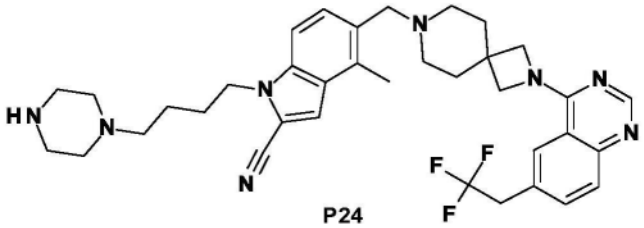
1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P18,130mg,0.34mmol)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,113mg,0.34mmol)于甲醇(1ml)中的混合物中。接着,添加$NaBH_3CN$(42mg,0.67mmol),并在环境温度下将反应混合物搅拌隔夜。添加饱和碳酸氢钠水溶液及二氯甲烷,并将有机层分离,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发滤液。蒸发后,对残余物进行HPLC,得到目标化合物4-甲基-1-{2-[4-(三级丁基羧酸基)哌啡-1-基]丙基}-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(P19,39mg,17%)。LCMS(ESI)[MH^+]:731。

[1111] 制备20. 4-甲基-1-(2-哌啡-1-基丙基)-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈(P20)



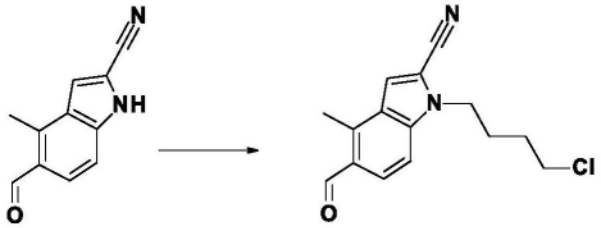
向4-甲基-1-{2-[4-(三级丁基羧酸基)哌啡-1-基]丙基}-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(P19,39mg,5.8mmol)中添加TFA(1ml)。在室温下,将溶液搅拌2小时(LCMS控制),接着蒸发至干,添加碳酸氢钠水溶液(5ml),将产物用DCM(3×5ml)萃取。将有机相用硫酸钠干燥,浓缩至干,得到产物P20(31mg,100%)。LCMS(ESI)[MH^+]:631。

合成4-(7-{[2-乙炔基-4-甲基-1-(4-哌啡-1-基丁基)-1H-吲哚-5-基]甲基}-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P24)



P24

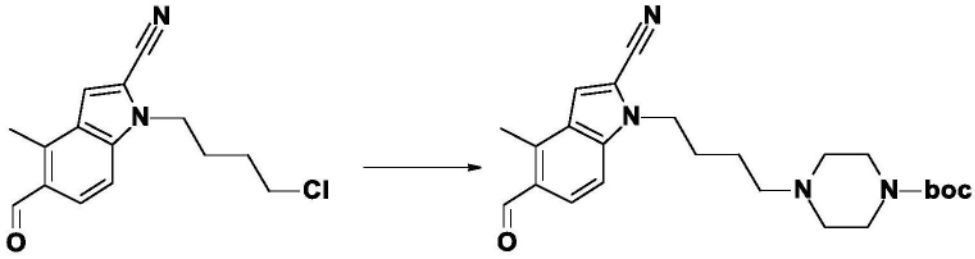
[1112] 制备21. 1-(4-氯丁基)-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P21)



向5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈P97(184mg,1.0mmol)于10ml MeCN中的溶液中添加1,4-二氯丁烷(1.27g,10mmol)、K_2CO_3(2g)及NaI(0.5g)。在80℃下,将反应混合物搅

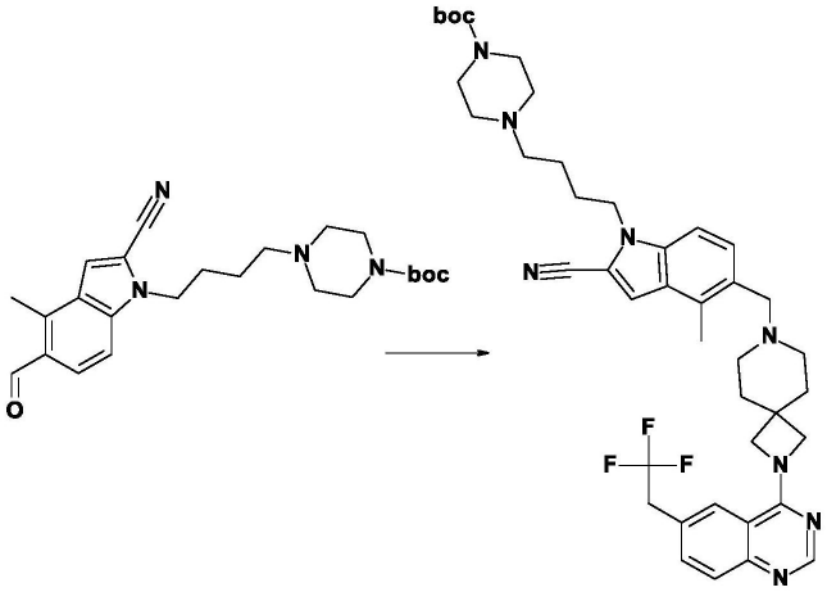
拌24小时,接着蒸发至干,用水(15ml)洗涤,真空干燥,并用己烷(3ml)洗涤,得到1-(4-氯丁基)-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P21,244mg,89%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:10.37(s,1H),7.89-7.81(m,2H),7.68(d,J=6.8Hz,1H),4.42(t,J=7.0Hz,2H),3.64(t,J=6.8Hz,2H),2.85(s,3H),1.95-1.79(m,2H),1.79-1.63(m,2H)。

[1113] 制备22. 4-[4-(2-氰基-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-1-基)丁基]哌啡-1-甲酸三级丁酯(P22)



向1-(4-氯丁基)-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P21,244mg,0.89mmol)于MeCN(3ml)中的溶液中添加Boc-哌啡(215mg,1.16mmol)及K_2CO_3(0.4g)。在80℃下,将混合物搅拌24小时,接着过滤,浓缩。蒸发后,在硅胶上利用二氯甲烷/乙酸乙酯(0→50%)溶析对残余物进行管柱层析,得到标题化合物P22(238mg,63%)。LCMS[MH^+]:425。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:10.44(s,1H),7.91(d,J=9.0Hz,1H),7.39(s,1H),7.33(d,J=8.2Hz,1H),4,36(t,J=7.1Hz,2H),3.48-3.34(m,4H),2.90(s,3H),2.43-2.29(m,5H),1.98-1.89(m,2H),1.60-1.52(m,2H),1.43(s,9H)。

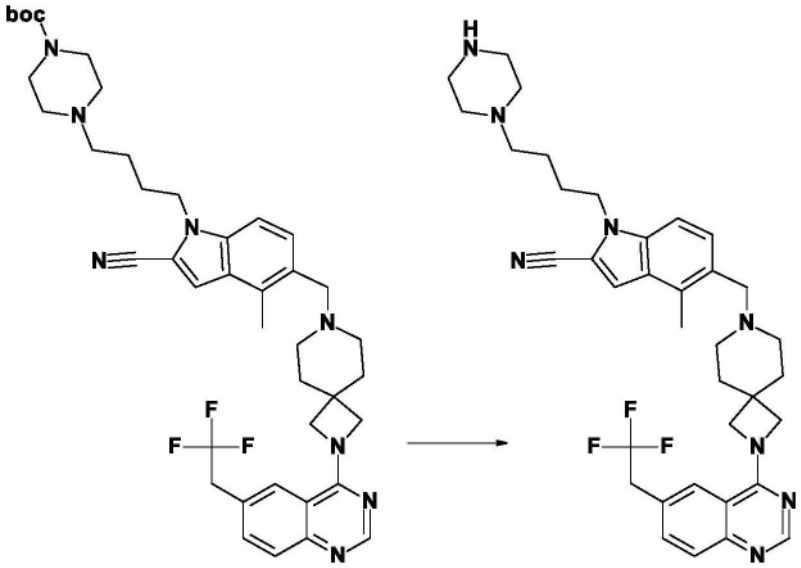
[1114] 制备23. 4-{4-[2-乙炔基-4-甲基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-1-基]丁基}哌啡-1-甲酸三级丁酯(P23)



向4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,182mg,0.54mmol)、4-[4-(2-氰基-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-1-基)丁基]哌啡-1-甲酸三级丁酯(P22,230mg,0.54mmol)于DCM(5ml)中的溶液中添加DIPEA(210mg,1.63mmol)及STAB(345mg,1.63mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌24小时(LCMS控制),接着用饱和$NaHCO_3$水

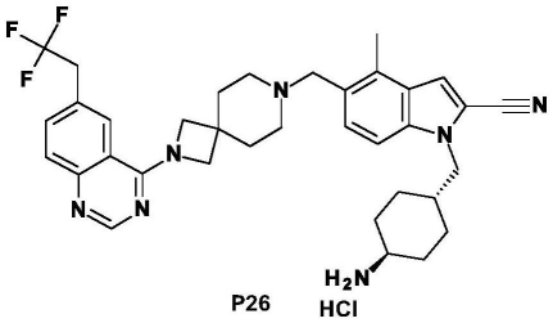
溶液洗涤,用DCM(2×5ml)萃取。蒸发后,在硅胶上利用乙酸乙酯-甲醇(0→30%)溶析对残余物进行管柱层析,得到标题化合物P23(167mg,43%)。LCMS(ESI)[MH^+]:745。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:8.59(s,1H),7.83-7.72(m,2H),7.60(d,J=6.0Hz,1H),7.34(d,J=9.6Hz,1H),7.23-7.11(m,2H),4.39-4.17(m,6H),4.17-4.08(m,2H),2.54(s,3H),2.49-2.33(m,2H),2.33-2.27(m,6H),1.95-1.82(m,6H),1.57-1.47(m,2H),1.43(s,9H)。

[1115] 制备24. 4-(7-{[2-乙炔基-4-甲基-1-(4-哌啉-1-基丁基)-1H-吲哚-5-基]甲基}-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P24)

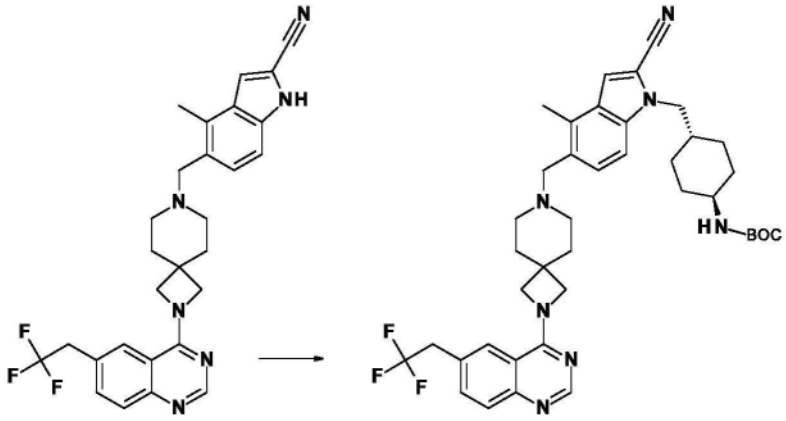


在室温下,将4-{4-[2-乙炔基-4-甲基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-1-基]丁基}哌啉-1-甲酸三级丁酯(P23,167mg,0.224mmol)于TFA(1ml)中的溶液搅拌2小时(LCMS控制),接着蒸发至干,添加碳酸氢钠水溶液(5ml),将产物用二氯甲烷(3×5ml)萃取。将有机相用硫酸钠干燥,浓缩至干,得到目标化合物P24(144mg,100%)。LCMS(ESI)[MH^+]:644。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.44(s,1H),8.20-7.95(m,1H),7.74-7.68(m,2H),7.42(d,J=6.0Hz,1H),7.31(d,J=9.5Hz,1H),4.35-4.28(m,3H),3.92-3.81(m,2H),3.54-3.48(m,2H),3.43-3.31(m,4H),2.64-2.56(m,4H),2.45-2.30(m,4H),2.25-2.16(m,6H),1.82-1.73(m,6H),1.42-1.31(m,2H)。

合成1-[(反-4-胺基环己基)甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-1H-吲哚-2-甲腈盐酸盐(P26)

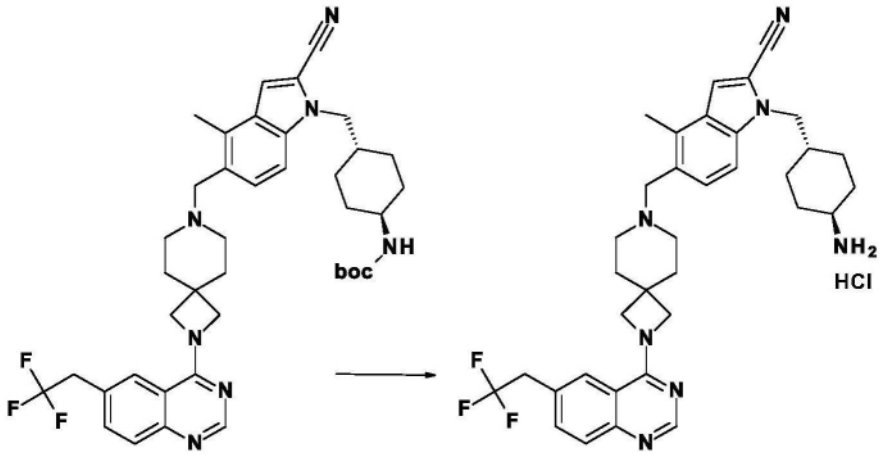


[1116] 制备25.(反-4-{[2-氰基-5-({2-[6-(2,2-二甲基丙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-4-甲基-1H-吲哚-1-基]甲基}环己基)胺基甲酸三级丁酯(P25)



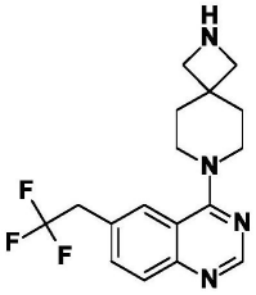
向甲烷磺酸{反-4-[(三级丁氧基羰基)胺基]环己基}甲酯(118mg,0.4mmol,根据WO2018/67422,2018,A1制备)及4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(150mg,0.30mmol)于MeCN(3ml)中的溶液中添加碳酸钾(138mg,1mmol)。在50℃下,将反应混合物搅拌24小时,接着过滤并浓缩。蒸发后,在硅胶上利用乙酸乙酯-甲醇(0→30%)溶析对残余物进行管柱层析,得到标题化合物P25(70mg,30%)。LCMS(ESI)[MH^+]:716。

[1117] 制备26. 1-[(反-4-胺基环己基)甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-1H-吲哚-2-甲腈盐酸盐(P26)



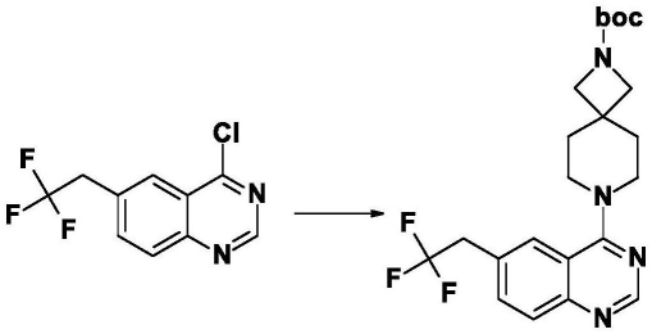
向(反-4-{[2-氰基-5-({2-[6-(2,2-二甲基丙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-4-甲基-1H-吲哚-1-基]甲基}环己基)胺基甲酸三级丁酯P25(70mg,0.1mmol)中添加2ml的3M HCl的二噁烷溶液。在室温下,将反应混合物搅拌2小时(LCMS控制),接着蒸发至干,得到P26(68mg,100%)。LCMS(ESI)[MH^+]:616。

合成4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P28)



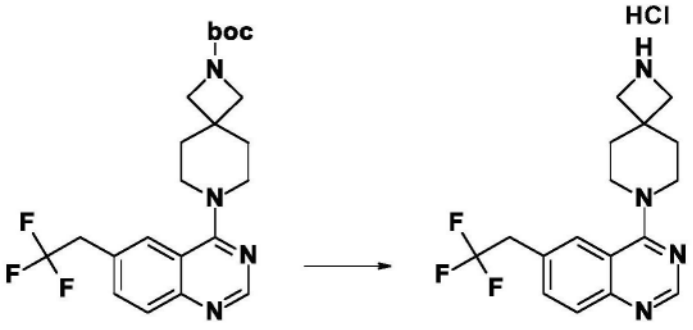
P28

[1118] 制备27. 7-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸三级丁酯(P27)



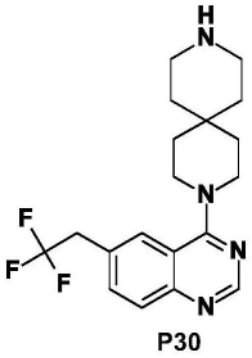
向4-氯-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P7,3g,12.2mmol)于DCM(60ml)中的溶液中添加DIPEA(7.9g,61mmol)及2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸三级丁酯盐酸盐(3.2g,12.2mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌18小时(LCMS控制)。反应完成后,蒸发溶剂,并将残余物在二氧化硅上通过管柱层析法,利用乙酸乙酯-甲醇(10:1)纯化,得到5.1g呈白色固体状的产物P27。LCMS(ESI)$[MH]^+$:437。

[1119] 制备28. 4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P28)



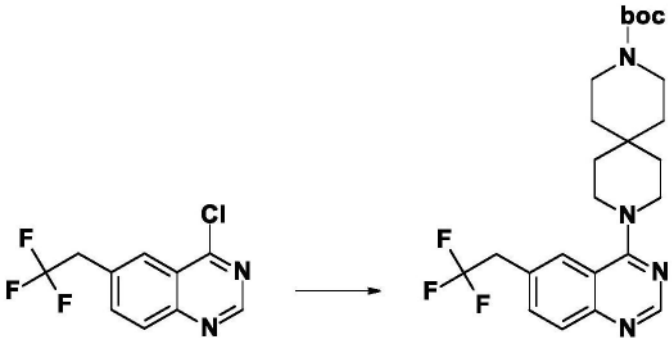
将7-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸三级丁酯(P27,5.1g,11.7mmol)添加至二噁烷-HCl溶液(3M,120ml)中。在室温下,将反应混合物搅拌3小时(LCMS控制),接着减压蒸发至干,得到呈白色固体状的4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉盐酸盐(P28,4.4g,100%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:337。

合成3-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷(P30)



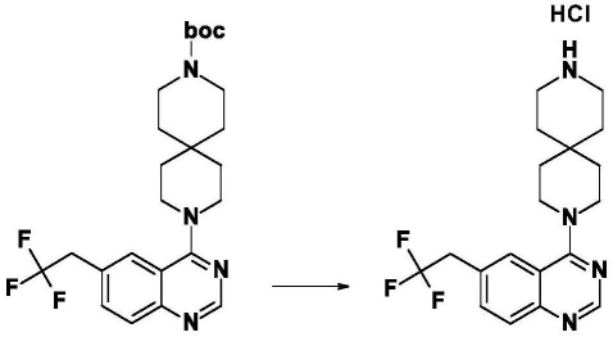
P30

[1120] 制备29. 9-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸三级丁酯(P29)



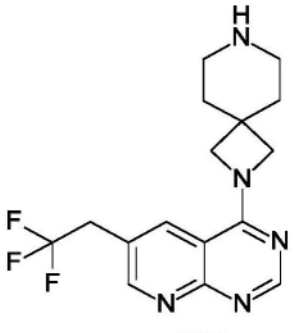
向4-氯-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P7,3g,12.2mmol)于二氯乙烷(60ml)中的溶液中添加DIPEA(7.9g,61mmol)及3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸三级丁酯(3.5g,12.2mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌18小时(LCMS控制)。蒸发溶剂后,将残余物在二氧化硅上通过管柱层析法,利用乙酸乙酯-甲醇(10:1)纯化,得到呈白色固体状的产物P29(5.1g,92%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:465。

[1121] 制备30. 3-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷(P30)



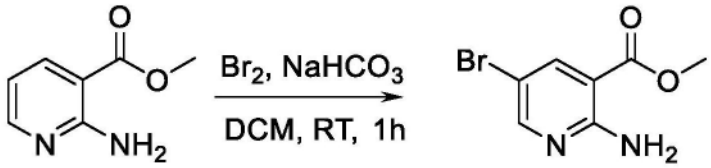
将9-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸三级丁酯(P29,5.1g,11.7mmol)添加至HCl/二噁烷溶液(3M,120ml)中。在室温下,将反应混合物搅拌3小时(LCMS控制),接着将溶剂减压蒸发至干,得到呈白色固体状的3-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷(P30,4.4g,100%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:364。

合成4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶(P39)



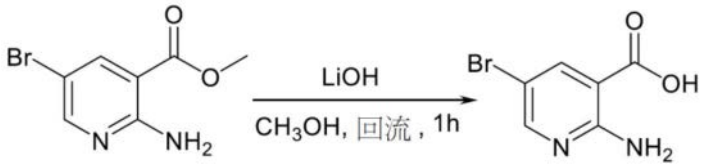
P39

[1122] 制备31. 2-胺基-5-溴烟碱酸甲酯(P31)



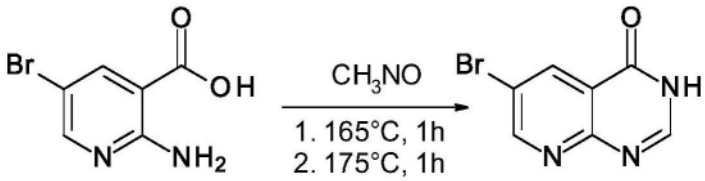
在0℃下,向2-胺基烟碱酸甲酯(2g,13.15mmol)及碳酸氢钠(2.2g,26.31mmol)于DCM(30ml)中的经搅拌溶液中逐滴添加溴(1.01ml,39mmol)于DCM(20ml)中的溶液。在室温下,将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物用硫酸氢钠溶液(50ml)淬灭并用DCM(2×40ml)萃取。将合并的有机层用盐水(40ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并减压蒸发,得到呈黄色固体状的标题化合物(P31)(2.76g,91%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.29(d,J=2.5Hz,1H),8.12(d,J=2.5Hz,1H),7.32(s,2H),3.82(s,3H)。

[1123] 制备32. 2-胺基-5-溴烟碱酸(P32)



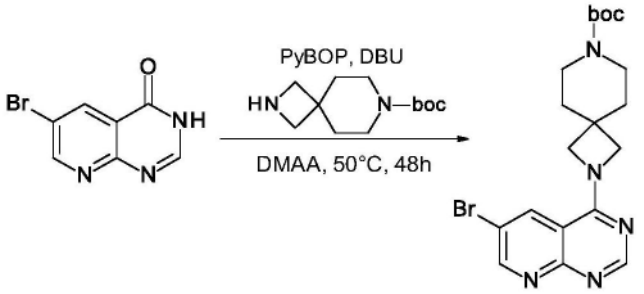
向P31(2.76g,11.95mmol)于DCM(100ml)中的溶液中添加LiOH(1.72g,71.7mmol)于水中的溶液,将反应混合物回流1小时,接着减压蒸发并将其溶解于水中,用HCl将pH值调至约3。将残余物过滤并用水洗涤,得到呈白色固体状的标题化合物(P32)(2.05g,79%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:13.30(s,1H),8.25(d,J=2.5Hz,1H),8.09(d,J=2.5Hz,1H),7.38(s,1H)。

[1124] 制备33. 6-溴吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(P33)



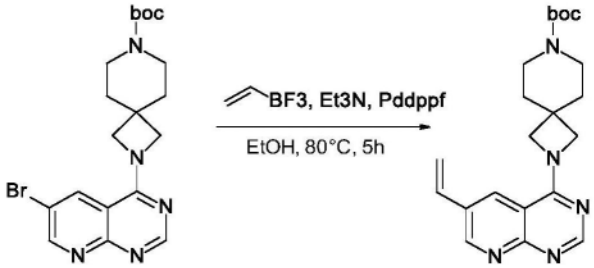
使P32(2g,9.22mmol)于甲酰胺(1.66g,36.88mmol)中的溶液在165℃下回流1小时且接着在175℃下回流1小时。将残余物用水洗涤并添加至碳酸氢钠溶液(30ml)中,且搅拌以粉碎残余物。接着,将沉淀过滤并用水洗涤,得到呈白色固体状的标题化合物(P33)(2.03g,97%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:12.69(s,1H),9.03(d,J=2.6Hz,1H),8.60(d,J=2.6Hz,1H),8.35(s,1H)。

[1125] 制备34. 2-(6-溴吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P34)



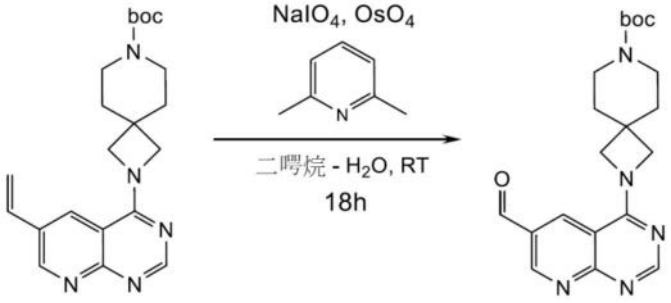
在60℃下,将P33(144mg,0.64mmol)、胺(205mg,0.78mmol)、PyBOP(416mg,1.11mmol)及DBU(474mg,3.12mmol)于DMAA(2ml)中的混合物搅拌48小时。接着,将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(2×10ml)萃取,用盐水(40ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶管柱层析法(EtOAc至含1% MeOH的EtOAc梯度)纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(P34)(150mg,44%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:9.03(d,J=2.4Hz,1H),8.59(s,1H),8.46(d,J=2.5Hz,1H),3.35(br.s,2H),3.29(br.s,2H),2.51(br.s,2H),2.49(br.s,2H),1.74(s,4H),1.40(s,9H)。

[1126] 制备35. 2-(6-乙烯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P35)



向P34(150mg,0.35mmol)于EtOH(2ml)中的溶液中添加DIPEA(87mg,0.75mmol)及乙烯基-BF3(92mg,0.70mmol)。接着,向混合物中填充氩并添加Pddppf(30mg)。在80℃下,将反应混合物搅拌5小时。接着,将反应混合物冷却至室温,用EtOAc及水萃取,经硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶管柱层析法(EtOAc至含1% MeOH的EtOAc梯度)纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(P35)(130mg,99%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:382。

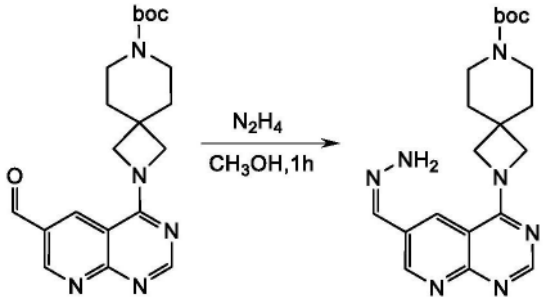
[1127] 制备36. 2-(6-甲酰基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P36)



向填充氩的P35(130mg,0.3mmol)、2,6-二甲基吡啶(58mg,0.48mmol)及$NaIO_4$

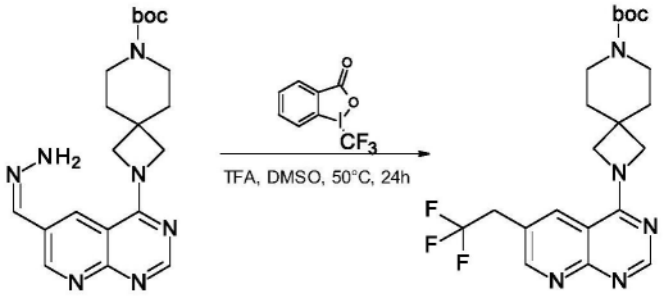
(241mg,0,99mmol)于二噁烷(6ml)及水(2ml)的混合物中的溶液中添加OsO_4(17mg,0.06mmol)于t-BuOH(1ml)中的溶液。在室温下,将反应混合物搅拌20小时。将反应混合物用DCM(2×10ml)萃取并通过硅胶管柱层析法(EtOAc至含1% MeOH的EtOAc梯度)纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(P36)(110mg,84%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:10.19(s,1H),9.46(d,J=2.2Hz,1H),8.83(s,1H),8.65(d,J=2.2Hz,1H),4.36(br.s,2H),3.17(d,J=3.4Hz,2H),1.89(t,J=5.4Hz,4H),1.72(s,2H),1.62(s,2H),1.49(s,9H)。

[1128] 制备37. 2-{6-[(E)-亚肼基甲基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基}-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P37)



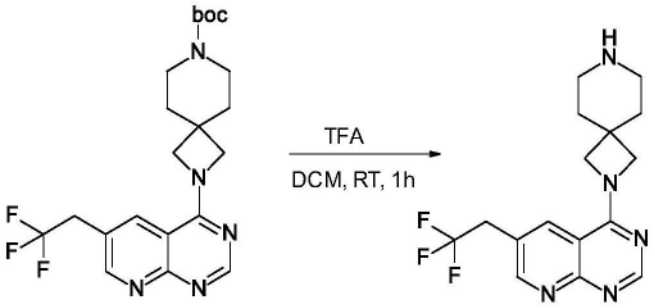
向P36(100mg,0.26mmol)于MeOH(1ml)中的经搅拌溶液中逐滴添加水合肼的水溶液(39mg,0.72mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物减压蒸发,得到呈白色固体状的标题化合物(P37)(87mg,84%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:398。

[1129] 制备38. 2-[6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P38)



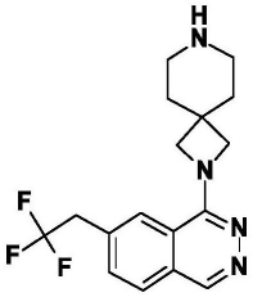
向P37(87mg,0.22mmol)、3-(三氟甲基)-2-苯并呋喃-1(3H)-酮(97mg,0.31mmol)及TFA(25mg,0.22mmol)于DMSO(2ml)中的溶液中填充氩。在50℃下,将反应混合物搅拌24小时。将反应混合物用EtOAc萃取,将合并的有机层减压蒸发并通过硅胶管柱层析法(EtOAc至含50% MeOH的EtOAc梯度)纯化,得到呈白色固体状的标题化合物P38(39mg,41%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:8.95(s,1H),8.78(s,1H),8.12(s,1H),4.29(s,4H),3.55(d,J=10.4Hz,2H),3.47(s,4H),1.94-1.84(m,4H),1.48(s,9H)。

[1130] 制备39. 4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶(P39)



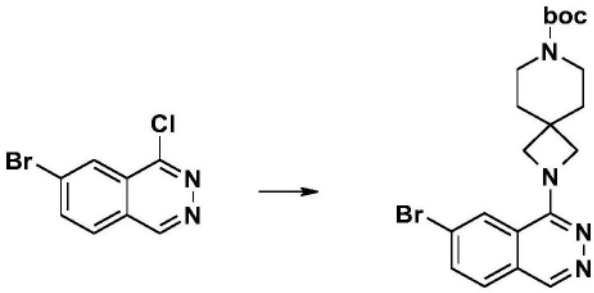
在室温下,将P38(39mg,0.09mmol)及TFA(3ml)于DCM(1ml)中的溶液搅拌1小时。将反应混合物减压蒸发,接着添加碳酸钾水溶液并用DCM(2×10ml)萃取,经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(P39)(25mg,83%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:8.94(d,J=1.8Hz,1H),8.77(s,1H),8.14-8.08(m,1H),4.27(s,4H),3.58-3.49(m,2H),3.17(d,J=3.0Hz,1H),2.89(s,4H),1.93-1.86(m,4H)。

合成1-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-7-(2,2,2-三氟乙基)呔啪(P44)



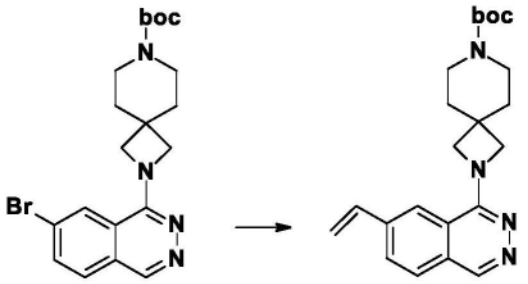
P44

[1131] 制备40. 2-[7-溴呔啪-1-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P40)



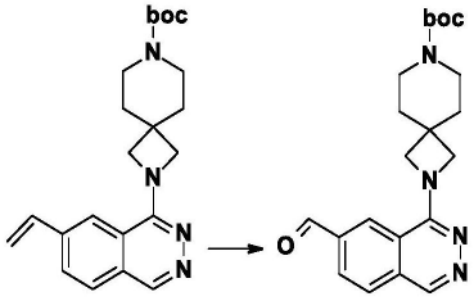
向粗7-溴-1-氯呔啪(1.55g,6.37mmol)(根据US2015/259331,2015合成)于二氯乙烷(40ml)中的溶液中添加DIPEA(7.9g,61mmol)及2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯盐酸盐(1.67g,6.37mmol)。在室温下。将反应溶液搅拌18小时(LCMS控制)。接着,将产物在二氧化硅上通过管柱层析法,利用乙酸乙酯-甲醇(10-1)纯化,得到呈白色固体状的标题化合物P40(1.3g,47%)。LCMS(ESI)[MH^+]:434。

[1132] 制备41. 2-(7-乙烯基呔啪-1-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P41)



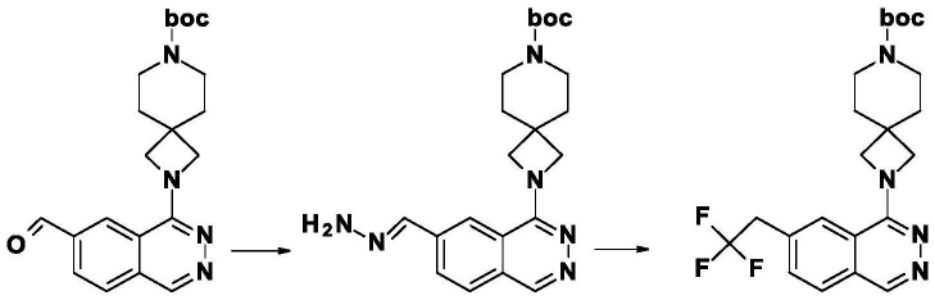
向2-[7-溴呔啪-1-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P40,0.30g,0.69mmol)于EtOH(10ml)、水(0.5ml)中的溶液中添加TEA(140mg,1.39mmol)。接着,添加乙烯基三氟硼酸钾(140mg,1.03mmol)及二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(0.17g,0.21mmol),并在80℃下,将反应混合物搅拌24小时。将反应混合物用EtOAc及H_2O处理,并分离各层。将有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将粗材料在二氧化硅上(梯度溶析,0-40% EtOAc/已烷)纯化,得到呈白色固体状的标题化合物P41(210mg,80%)。LCMS(ESI)[MH^+]:381。

[1133] 制备42. 2-(7-甲酰基呔啪-1-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P42)



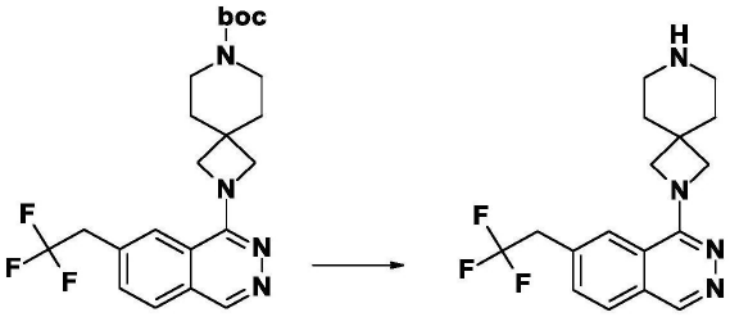
向2-(7-乙烯基呔啪-1-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P41,210mg,0.55mmol)于二噁烷(2ml)及水(0.42ml)中的溶液中添加2,6-二甲基吡啶(113mg,1.1mmol)、四氧化锇(10mg)于tert-BuOH(0.5ml)中的溶液及高碘酸钠(354mg,1.65mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌24小时,反应完成后,将溶液冷却并添加至冰冷的碳酸氢钠水溶液中。在15℃下,将混合物搅拌30分钟,接着用DCM(2×50ml)萃取,蒸发DCM,将残余物通过硅胶管柱层析法(DCM-乙酸乙酯-1:1)纯化,得到呈褐色固体状的标题产物P42(145mg,65%)。LCMS(ESI)[MH^+]:383。

[1134] 制备43. 2-[7-(2,2,2-三氟乙基)呔啪-1-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P43)



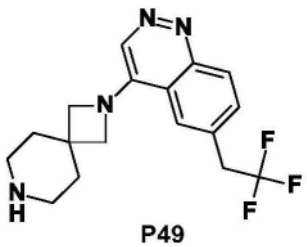
向2-(7-甲酰基呔啪-1-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P42,145mg,0.38mmol)于MeOH(1ml)中的溶液中添加水合肼(38mg,0.76mmol)。在室温下,将该溶液搅拌2小时(TLC控制),接着将反应混合物蒸发至干,得到粗腙(150mg),其不经纯化即用于下一阶段。在氩氛围下,将该腙(150mg,0.38mmol)溶解于DMSO(1ml)中,接着添加Togni试剂(144mg,0.456mmol)及TFA(43mg,0.38mmol)。在50℃下,将所得混合物搅拌24小时。冷却至室温后,将反应混合物用乙酸乙酯(3×25ml)萃取并将合并的有机层用水(3×60ml)及盐水(25ml)洗涤且经Na_2SO_4干燥。将有机层浓缩,并将残余物通过HPLC(二氧化硅C-18,MeCN-H_2O)分离,得到P43(75mg,45%)。LCMS(ESI)[MH^+]:437。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:9.96(s,1H),7.78-7.82(m,2H),7.71(d,J=10.6Hz,1H),4.33-4,26(m,4H),3.64-3.54(m,2H),3.53-3.42(m,4H),1.94-1.84(m,4H),1.48(s,9H)。

[1135] 制备44. 1-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-7-(2,2,2-三氟乙基)呔啪(P44)



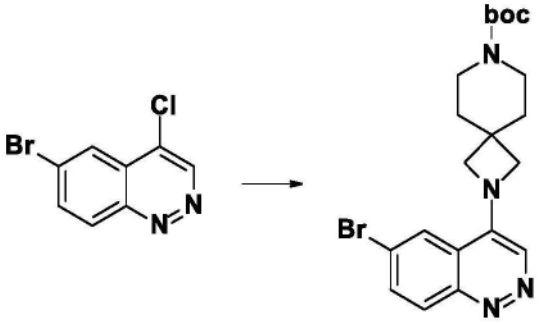
向2-[7-(2,2,2-三氟乙基)呔啪-1-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P43,75mg,0.17mmol)中添加TFA(1ml)。在室温下,将溶液搅拌2小时(LCMS控制),接着蒸发至干,添加碳酸氢钠水溶液(5ml),将产物用DCM(3×5ml)萃取。将有机相用Na_2SO_4干燥,浓缩至干,得到1-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-7-(2,2,2-三氟乙基)呔啪P44(57mg,100%)。LCMS(ESI)[MH^+]:337。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.20(s,1H),8.25-8.17(m,2H),8.17-8.08(m,1H),4.60-4.40(m,4H),4.11-3.98(m,2H),3.17-3,08(m,4H),2.12-2.03(m,4H)。

合成4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)哔啉(P49)



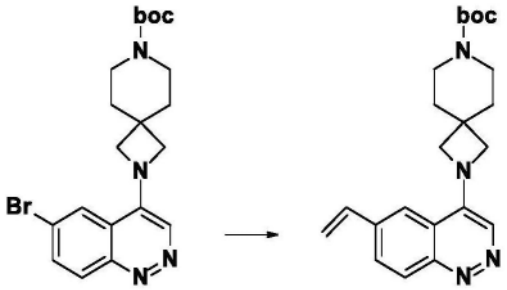
P49

[1136] 制备45. 2-(6-溴哔啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P45)



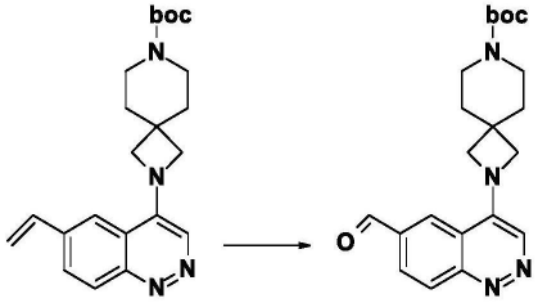
向粗6-溴-4-氯啐啉(根据US2015/259331,2015,A1中所描述的程序制备;1.55g,6.37mmol)于二氯乙烷(40ml)中的溶液中添加DIPEA(7.9g,61mmol)及2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯盐酸盐(1.67g,6.37mmol)。在室温下。将反应溶液搅拌18小时(LCMS控制)。将产物在二氧化硅上通过管柱层析法,利用乙酸乙酯-甲醇(10:1)纯化,得到呈白色固体状的标题化合物P45(1.3g,47%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:434。

[1137] 制备46. 2-(6-乙烯基啐啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P46)



向2-(6-溴啐啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P45,0.30g,0.69mmol)于EtOH(10ml)中的溶液中添加水(0.5ml)及TEA(140mg,1.39mmol)。接着,添加乙烯基三氟硼酸钾(140mg,1.03mmol)及二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(0.17g,0.21mmol),并在80℃下,将反应混合物搅拌24小时。将反应混合物用EtOAc及H_2O处理,并分离各层。将有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将粗材料在二氧化硅上纯化(梯度溶析,0-40% EtOAc/己烷),得到呈白色固体状的标题化合物P46(210mg,80%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:381。

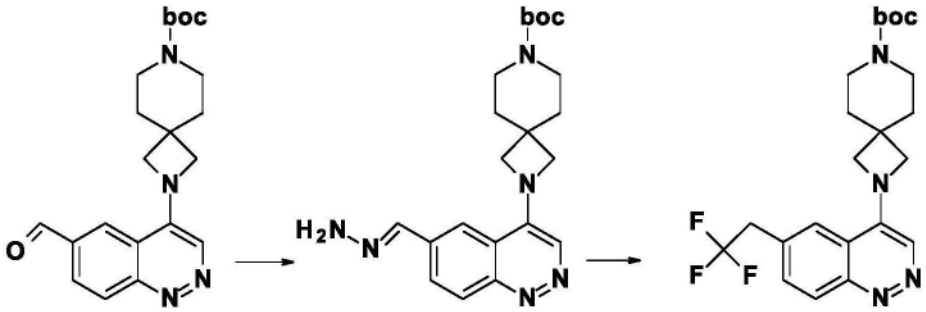
[1138] 制备47. 2-(6-甲酰基啐啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P47)



向2-(6-乙烯基啐啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P46,

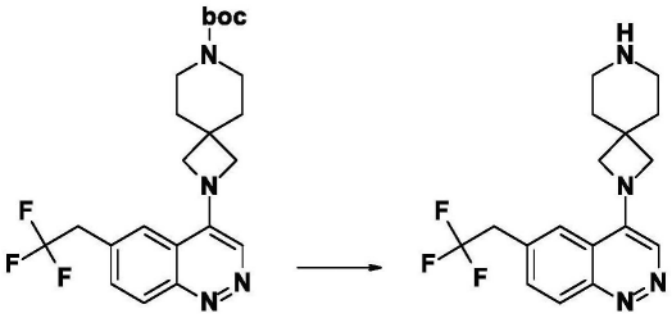
210mg,0.55mmol)于二噁烷(2ml)及水(0.42ml)的混合物中的溶液中添加2,6-二甲基吡啶(113mg,1.1mmol)、四氧化锇(10mg)于tert-BuOH(0.5ml)中的溶液及高碘酸钠(354mg,1.65mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌24小时,反应完成后,将溶液冷却并添加至冰冷的碳酸氢钠水溶液中。在15℃下,将混合物搅拌30分钟,接着用DCM(2×50ml)萃取,蒸发DCM,将残余物通过硅胶管柱层析法(DCM-乙酸乙酯-1:1)纯化,得到呈褐色固体状的标题产物P47(145mg,65%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:383。

[1139] 制备48. 2-(6-(2,2,2-三氟乙基)吡啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P48)



向2-(6-甲酰基吡啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P47,145mg,0.38mmol)于MeOH(1ml)中的溶液中添加水合肼(38mg,0.76mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌2小时(TLC控制),接着将反应混合物蒸发至干,得到粗腙(150mg),其不经纯化即用于下一步骤中。在氩氛围下,将腙(150mg,0.38mmol)溶解于DMSO(1ml)中,添加Togni试剂(144mg,0.456mmol)及TFA(43mg,0.38mmol)。在50℃下,将所得混合物搅拌24小时。冷却至室温后,将混合物用乙酸乙酯(3×25ml)萃取,并将合并的有机层用水(3×60ml)及盐水(25ml)洗涤并在Na_2SO_4下干燥。将有机层浓缩,并将残余物通过HPLC(二氧化硅C-18,MeCN-H_2O)分离,得到P48(75mg,45%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:437。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:8.35(s,1H),8.29(d,J=5.2Hz,1H),7.80(s,1H),7.62(d,J=9.4Hz,1H),4.29-4.17(m,4H),3.60-3.43(m,6H),1.92-1.85(m,4H),1.49(s,9H)。

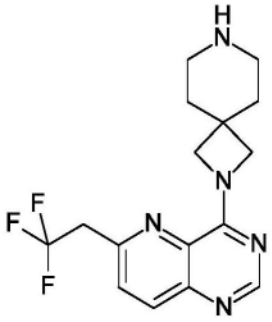
[1140] 制备49. 4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)吡啉(P49)



向2-(6-(2,2,2-三氟乙基)吡啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P48,75mg,0.17mmol)中添加TFA(1ml)。在室温下,将该溶液搅拌2小时(LCMS控制),接着蒸发至干。将碳酸氢钠水溶液(5ml)添加至残余物中,将产物用DCM(3×5ml)萃取。将萃取物用硫酸钠干燥,浓缩至干,得到4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)吡

啉P49(57mg,100%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:337。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.35(s,1H),8.14-8.07(m,1H),8.03(s,1H),7.73-7.66(m,1H),4.25-4.14(m,4H),4.09-3.82(m,6H),2.10-1.94(m,4H)。

合成4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(P61)



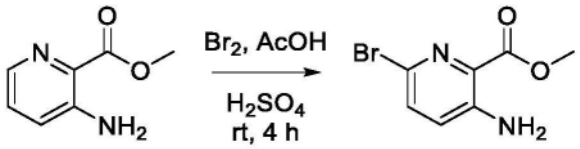
P61

[1141] 制备50. 3-胺基吡啶甲酸甲酯(P50)



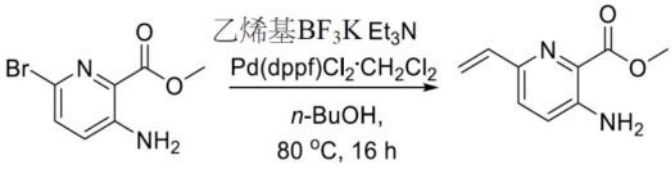
在室温下,向3-胺基吡啶甲酸(1.00g,7.24mmol,1.0eq)于甲醇(4.0ml)及DCM(16ml)中的溶液中添加三甲基硅烷基重氮甲烷(7.23ml,14.5mmol,2.0eq)。接着,在室温下将混合物溶液搅拌16小时,将溶液用水处理并用EtOAc萃取。将有机层收集起来,用盐水洗涤,经$MgSO_4$(s)干燥,过滤,并真空浓缩,得到呈橙色固体状的P50(555mg,50%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:8.06(dd,J=4.0,1.4Hz,1H),7.22(dd,J=8.4,4.0Hz,1H),7.05(dd,J=8.4,1.4Hz,1H),5.73(br.s,2H),3.97(s,3H)。

[1142] 制备51. 3-胺基-6-溴吡啶甲酸甲酯(P51)



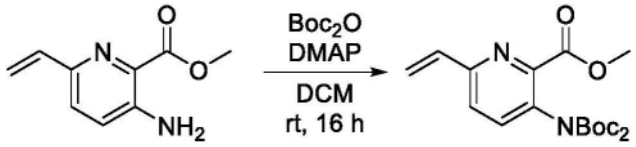
在室温下,向P50(5.00g,32.8mmol,1.0eq)于2M硫酸(101ml)中的溶液中添加溴(1.68ml,32.8mmol,1.0eq)于乙酸(12.6ml)中的溶液。在室温下将混合物溶液搅拌4小时后,将溶液用$Na_2S_2O_{3(水溶液)}$处理并用EtOAc萃取。将有机层收集起来,用盐水洗涤,经$MgSO_{4(s)}$干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过快速管柱层析法(EtOAc:正己烷=1:3)纯化,得到呈橙色固体状的P51(5.56g,73%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:7.34(d,J=8.6Hz,1H),6.94(d,J=8.6Hz,1H),5.82(br.s,2H),3.95(s,3H)。

[1143] 制备52. 3-胺基-6-乙烯基吡啶甲酸甲酯(P52)



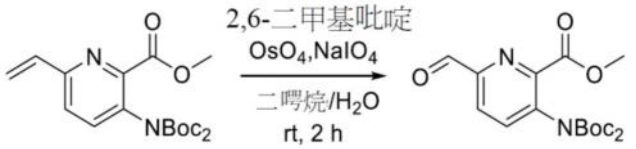
在室温下,向P51(500mg,2.16mmol,1.0eq)于正丁醇(10ml)中的经搅拌溶液中添加乙烯基三氟硼酸钾(435mg,3.25mmol,1.5eq)及三甲胺(1.51ml,10.8mmol,5.0eq)。用氩使溶液脱气,且接着添加二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯甲烷错合物。接着,在80℃下,将反应混合物搅拌16小时,将其冷却至室温并经由硅藻土垫过滤。将溶液用水处理并用EtOAc萃取。将有机层收集起来,用盐水洗涤,经$MgSO_4$(s)干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过快速管柱层析法(EtOAc:正己烷=1:2)纯化,得到呈黄色固体状的P52(230mg,60%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:7.47(d,J=8.8Hz,1H),7.04(d,J=8.8Hz,1H),6.81(dd,J=17.6,10.8Hz,1H),5.86(dd,J=17.6,0.8Hz,1H),5.79(br.s,2H),5.36(dd,J=10.8,0.8Hz,1H),3.97(s,3H);LCMS(ESI)$[MH]^+$:179.1。

[1144] 制备53. 3-(二-三级丁氧基羰基胺基)-6-乙烯基吡啶甲酸甲酯(P53)



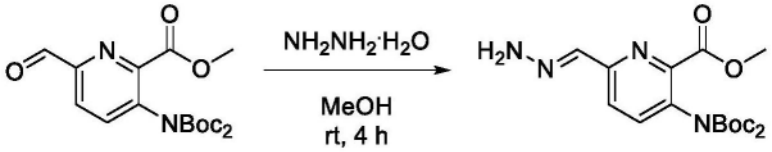
在室温下,向P52(230mg,1.29mmol,1.0eq)于DCM(10ml)中的溶液中添加二碳酸二-三级丁酯(0.890ml,3.87mol,3.0eq)及4-二甲基胺基吡啶(15.7mg,0.129mmol,0.1eq)。在室温下将反应混合物搅拌16小时后,对其进行真空浓缩。将残余物通过快速管柱层析法(EtOAc:正己烷=1:3)纯化,得到呈白色固体状的P53(432mg,88%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:7.54(m,2H),6.91(dd,J=17.6,11.2Hz,1H),6.22(d,J=17.6Hz,1H),5.60(d,J=11.2Hz,1H),3.94(s,3H),1.38(s,18H);LCMS(ESI)$[MH]^+$:379.2。

[1145] 制备54. 3-(二-三级丁氧基羰基胺基)-6-甲酰基吡啶甲酸甲酯(P54)



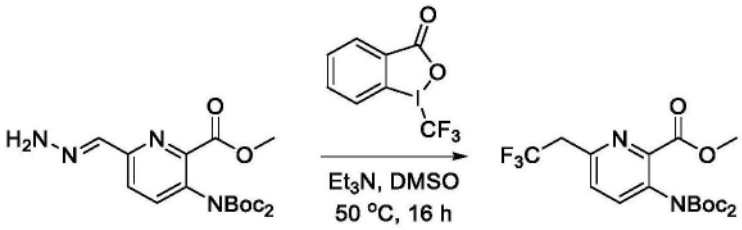
在室温下,向P53(432mg,1.14mmol,1.00eq)于1,4-二噁烷(10ml)及水(2.5ml)中的溶液中添加2.5%四氧化锇的三级丁醇溶液(0.226ml,0.0228mmol,0.02eq)、高碘酸钠(977mg,4.56mmol,4.00eq)、2,6-二甲基吡啶(265ml,2.28mmol,2.00eq)并在室温下搅拌2小时。将混合物溶液经由硅藻土过滤并用EtOAc萃取。将有机层收集起来,用盐水洗涤,经$MgSO_{4(s)}$干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过快速管柱层析法(EtOAc:二氯甲烷=1:4)纯化,得到呈黄色固体状的P54(402mg,93%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.15(s,1H),8.13(d,J=8.0Hz,1H),7.77(dd,J=8.0Hz,1H),4.00(s,3H),1.39(s,18H)。

[1146] 制备55.(E)-3-(二-三级丁氧基羰基胺基)-6-(亚肼基甲基)-吡啶甲酸甲酯(P55)



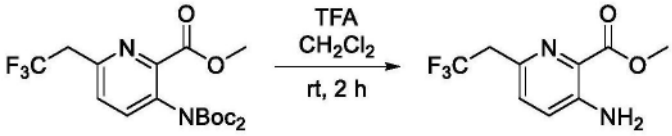
在室温下,向P54(402mg,1.06mmol,1.0eq)于甲醇(9ml)中的溶液中添加单水合肼(63.5mg,1.27mol,1.2eq)并在室温下将混合物溶液搅拌4小时。将溶液真空浓缩,得到呈黄色固体状的P55(428mg),其不经纯化即用于下一步骤中。

[1147] 制备56. 3-(二-三级丁氧基羰基胺基)-6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶甲酸甲酯(P56)



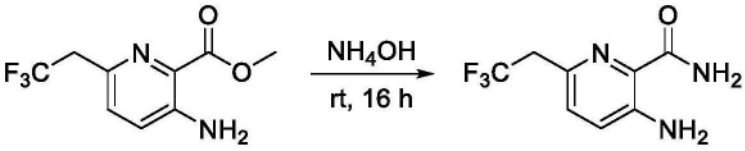
向P55(428mg,1.08mmol,1.0eq)于DMSO(10ml)中的溶液中添加1-三氟甲基-1,2-苯并碘氧杂戊环-3-(1H)-酮(377mg,1.19mmol,1.1eq)并将混合物搅拌10分钟。将三乙胺(0.197ml,1.41mmol,1.3eq)添加至反应混合物中并将溶液在50℃下搅拌16小时。将溶液冷却至室温后,用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经$MgSO_{4(s)}$干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过快速管柱层析法(EtOAc:正己烷=1:2)纯化,得到呈黄色固体状的P56(258mg,粗品)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:7.60(d,J=8.0Hz,1H),7.53(d,J=8.0Hz,1H),3.95(s,3H),2.80(q,J=10.4Hz,2H),1.38(s,18H);LRMS(ESI)$[MH]^+$:435.1。

[1148] 制备57. 3-胺基-6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶甲酸甲酯(P57)



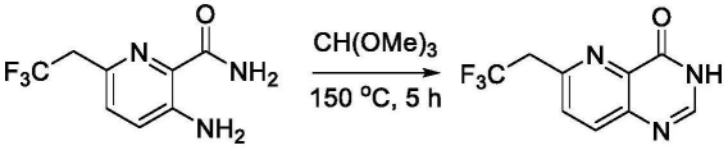
向P56(3.6g,8.29mmol,1.0eq)于DCM(20ml)中的溶液中添加三氟乙酸(10ml)并在室温下将混合物搅拌2小时。将溶液真空浓缩并通过快速管柱层析法(EtOAc:正己烷=1:1)纯化,得到呈黄色固体状的P57(1.9g,98%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:7.28(d,J=8.6Hz,1H),7.07(d,J=8.6Hz,1H),3.97(s,3H),3.57(q,J=10.8Hz,2H);LCMS(ESI)$[MH]^+$:235.1。

[1149] 制备58. 3-胺基-6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶甲酰胺(P58)



在室温下,将P57(1.90g,8.11mmol,1.0eq)于28%氨水(50ml)中的溶液搅拌16小时。将溶液用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层收集起来,用盐水洗涤,经$MgSO_4$(s)干燥,过滤,并真空浓缩,得到呈黄色固体状的P58(1.45g,81%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:7.82(br.s,1H),7.19(d,J=8.4Hz,1H),7.00(d,J=8.4Hz,1H),5.98(br.s,2H),5.42(br.s,1H),3.45(q,J=10.8Hz,2H)。

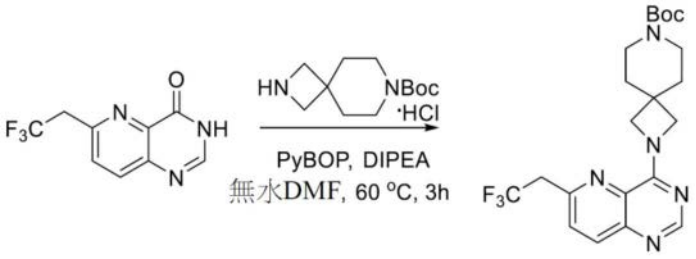
[1150] 制备59. 6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(P59)



在150℃下,将在密封管中的P58(50.0mg,0.114mmol,1.0eq)于原甲酸三甲酯(5.0ml)中的溶液搅拌5小时。将溶液冷却至室温后,将其用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层收集起来,用盐水洗涤,经$MgSO_{4(s)}$干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过快速管柱层析法(甲醇:DCM=1:10)纯化,得到呈浅黄色固体状的P59(38mg,73%)。^1H NMR(400MHz,

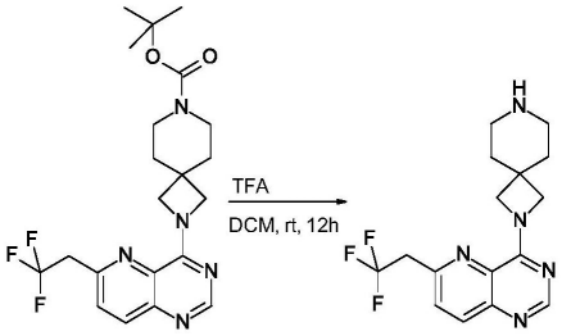
$CDCl_3$),δ:12.30(br.s,1H),8.23(s,1H),8.17(d,J=8.4Hz,1H),7.82(d,J=8.4Hz,1H),3.91(q,J=10.4Hz,2H);LCMS(ESI)[MH]$^+$:230.1。

[1151] 制备60. 2-(6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P60)



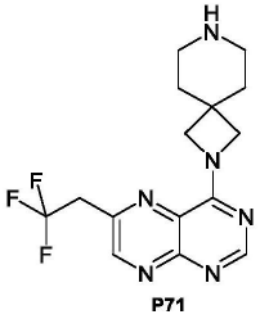
向P59(410mg,1.79mmol,1.0eq)于无水N,N-二甲基甲酰胺(10ml)中的溶液中添加2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯盐酸盐(564mg,2.15mmol,1.2eq)、六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶鏻(1.86g,3.58mmol,2.0eq)及N,N-二异丙基乙胺(0.934mg,5.36mmol,3.0eq)。在60℃下将反应混合物搅拌3小时后,将其冷却至室温并通过C18快速管柱层析法(0-100%甲醇/H_2O)直接纯化,得到呈橙色固体状的P60(580mg,74%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:8.55(s,1H),8.05(d,J=8.6Hz,1H),7.58(d,J=8.6Hz,1H),4.61(s,2H),4.08(s,2H),3.69(q,J=10.4Hz,2H),3.53-3.48(m,2H),3.41-3.36(m,2H),1.85-1.83(m,,4H),1.47(s,9H);LCMS(ESI)[MH]$^+$:438.2。

[1152] 制备61. 4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(P61)

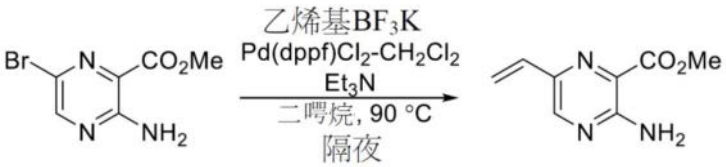


向P60(330mg,0.68mmol)于DCM(3ml)中的经搅拌溶液中添加TFA(0.860g,10eq)。在室温下搅拌反应隔夜后,将溶液用饱和$NaHCO_3$处理并用EtOAc萃取。将合并的有机层经$MgSO_4$(s)干燥,过滤,并浓缩,得到呈黄色固体状的产物P61(240mg,94%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:338.4。

合成4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喋啶(P71)

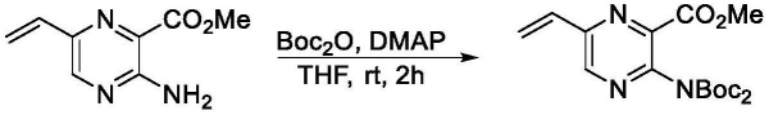


[1153] 制备62. 3-胺基-6-乙烯基-吡啉-2-甲酸甲酯(P62)



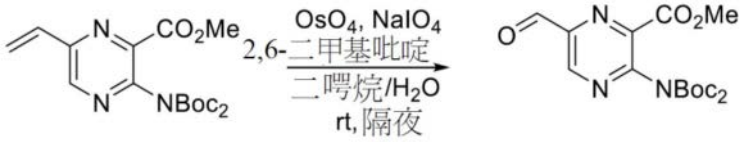
向3-胺基-6-溴吡啉-2-甲酸甲酯(12.0g,51.72mmol)于二噁烷(120ml)中的经搅拌溶液中添加乙烯基三氟硼酸钾(10.4g,77.6mmol)及三乙胺(37.7ml,259mmol)。将溶液用氩吹扫30分钟,且接着添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)二氯甲烷错合物(4.23g,5.17mmol)并再次吹扫。在回流下,将混合物搅拌16小时。通过TLC监测显示反应完成。将溶液用乙酸乙酯处理并用$NaHCO_3$(水溶液)及水洗涤。将有机相经$MgSO_4$(s)干燥,过滤,并真空浓缩,得到粗产物。将残余物通过硅胶管柱层析法(25%EtOAc/正己烷)纯化,得到呈黄色固体状的3-胺基-6-乙烯基吡啉-2-甲酸甲酯(P62,7.5g,75%产率)。

[1154] 制备63. 3-(二(三级丁氧基羰基)胺基)-6-乙烯基吡啉-2-甲酸甲酯(P63)



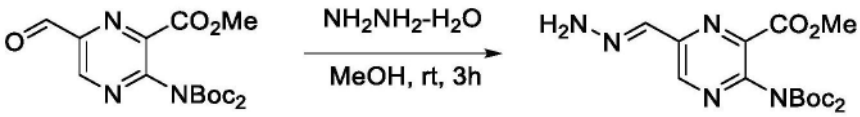
向P62(7.5g,41.9mmol)于四氢呋喃(100ml)中的溶液中添加二碳酸二-三级丁酯(48.2ml,209.5mmol)及4-二甲基胺基吡啶(512mg,4.19mmol)。在室温下搅拌反应隔夜。其显示起始物质消耗。对其进行浓缩以移除溶剂。将混合物用EtOAc/水萃取并通过硅胶管柱层析法(25% EtOAc/正己烷)纯化,得到呈黄色固体状的P63(14.57g,92%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:8.67(s,1H),6.92(dd,J=17.6Hz,11.0Hz,1H),6.41(d,J=17.6Hz,1H),5.75(d,J=11.0Hz,1H),3.98(s,3H),1.39(s,18H)。

[1155] 制备64. 3-(二(三级丁氧基羰基)胺基)-6-甲酰基吡啉-2-甲酸甲酯(P64)



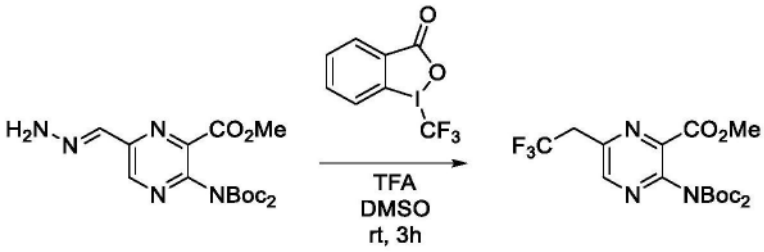
在室温下,向P63(14.0g,36.9mmol)于二噁烷(400ml)及H_2O(100ml)中的经搅拌溶液中添加2,6-二甲基吡啶(8.6ml,73.8mmol)、2.5%四氧化锇于三级丁醇中的溶液(188mg,0.74mmol)及高碘酸钠(31.59g,147.6mmol)。在室温下,将混合物搅拌16小时。通过TLC监测显示反应完成。将所得混合物过滤,并将滤液用水处理并用EtOAc萃取。将有机层经$MgSO_4$(s)干燥,过滤并真空浓缩,得到粗产物。将残余物通过硅胶管柱层析法(25% EtOAc/正己烷)纯化,得到呈褐色固体状的P64(9.96g,71%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:10.23(s,1H),9.18(s,1H),4.03(s,3H),1.42(s,18H)。

[1156] 制备65.(E)-3-(二(三级丁氧基羰基)胺基)-6-(亚肼基甲基)吡啉-2-甲酸甲酯(P65)



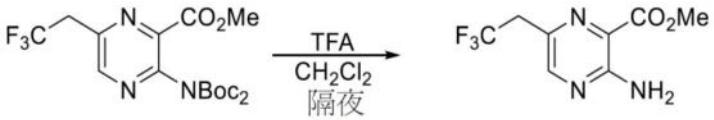
在0℃下,向P64(9.96g,26.1mmol)于甲醇(50ml)中的经搅拌溶液中添加单水合肼(1.52ml,31.3mmol)并搅拌10分钟。将溶液升温至室温并再搅拌5小时。将溶液浓缩,得到作为粗产物的P65,将其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:9.11(s,1H),7.86(s,1H),6.11(br.s,2H),3.98(s,3H),1.39(s,18H)。

[1157] 制备66. 3-(二(三级丁氧基羰基)胺基)-6-(2,2,2-三氟乙基)吡啉-2-甲酸甲酯(P66)



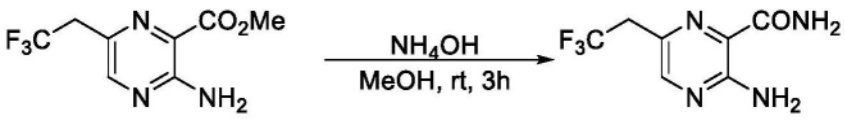
在0℃下,向P65(26.1mmol)于DMSO(70ml)中的经搅拌溶液中添加1-(三氟甲基)-1,2-苯并碘氧杂戊环-3(1H)-酮(1.52ml,31.3mmol)及TFA(2.0ml)并搅拌10分钟。将溶液升温至室温并搅拌3小时。将混合物用水处理并用EtOAc萃取。将合并的有机层经$MgSO_4$(s)干燥,过滤,并浓缩,得到残余物。将残余物通过硅胶管柱层析法(20-33% EtOAc/正己烷)纯化,得到呈白色固体状的P66(4.54g,40%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:8.68(s,1H),3.99(s,3H),3.80(q,J=10.4Hz,2H),1.40(s,18H)。

[1158] 制备67. 3-胺基-6-(2,2,2-三氟乙基)吡啉-2-甲酸甲酯(P67)



在室温下,向P66(4.54g,10.43mmol)于DCM(20ml)中的经搅拌溶液中添加三氟乙酸(10.0ml)并搅拌隔夜。将混合物浓缩,得到作为产物的P67,将其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.30(s,1H),7.43(br.s,2H),3.84(s,3H),3.71(q,J=11.2Hz,2H)。

[1159] 制备68. 3-胺基-6-(2,2,2-三氟乙基)吡啉-2-甲酰胺(P68)



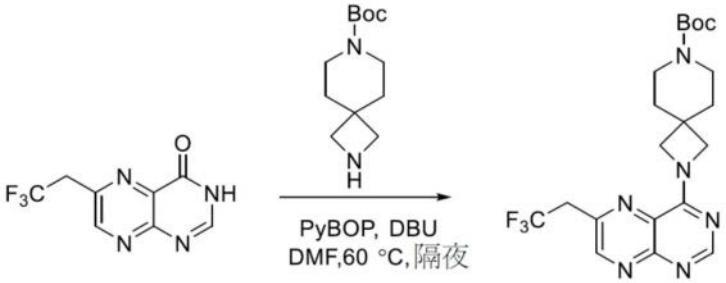
在室温下,向P67(11.28mmol)于甲醇(40ml)中的经搅拌溶液中添加33%氢氧化铵溶液(10ml)并搅拌3小时。将溶液浓缩,得到呈黄色固体状的P68,将其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.23(s,1H),7.89(br.s,1H),7.68(br.s,1H),3.68(q,J=11.2Hz,2H)。

[1160] 制备69. 6-(2,2,2-三氟乙基)哔啶-4(3H)-酮(P69)



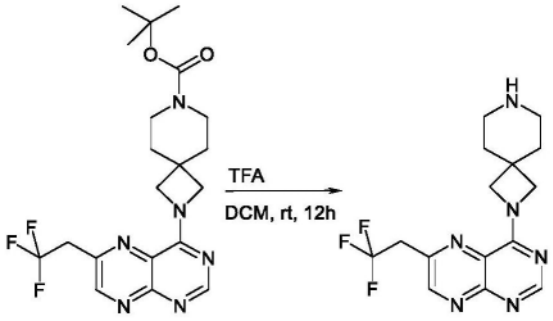
在室温下,向P68(11.28mmol)于原甲酸三乙酯(24.4ml)中的经搅拌溶液中添加乙酸酐(12.3ml)并加热至120℃。在120℃下将混合物搅拌3小时后,将溶液冷却至室温并浓缩。将粗产物用异丙醇处理。将所得沉淀通过过滤收集并在空气下干燥,得到呈杏黄色固体状的P69(1.96g,76%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:12.89(br.s,1H),9.04(s,1H),8.37(s,1H),4.12(q,J=11.4Hz,2H);HPLC纯度:100.0%,Rt=8.434分钟。

[1161] 制备70. 2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喋啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P70)



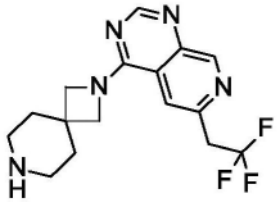
向P69(800mg,3.48mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(100ml)中的经搅拌溶液中添加2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯盐酸盐(1.094g,4.18mmol)、N,N-二异丙基乙胺(1.82ml)及六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶鏻(5.44g,10.44mmol)。在60℃下搅拌反应隔夜并冷却至室温后,将溶液用水处理并用EtOAc萃取。将合并的有机层经$MgSO_4$(s)干燥,过滤,并浓缩,得到残余物。将残余物通过C18反相管柱(0-75% MeOH/水)纯化,得到粗固体。将固体悬浮于溶液(10% EtOAc/正己烷)中。将所得沉淀通过过滤收集,得到呈黄色固体状的P70(799mg,52%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.92(s,1H),8.71(s,1H),4.57(s,2H),4.13(s,2H),3.76(q,J=10.4Hz,2H),3.53-3.48(m,2H),3.42-3.35(m,2H),1.86-1.84(m,4H),1.47(s,9H);LCMS(ESI)[MH]$^+$:439.2;HPLC纯度:98.7%,Rt=20.806分钟。

[1162] 制备71. 4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喋啶(P71)



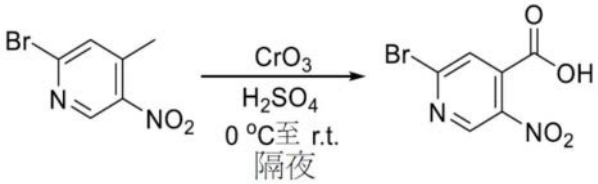
向P70(300mg,0.68mmol)于DCM(3ml)中的经搅拌溶液中添加TFA(0.78g,10eq)。在室温下搅拌反应隔夜后,将溶液用饱和$NaHCO_3$处理并用EtOAc萃取。将合并的有机层经$MgSO_4$(s)干燥,过滤,并浓缩,得到呈黄色固体状的产物P71(224mg,97%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:339.2。

合成4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(P85)



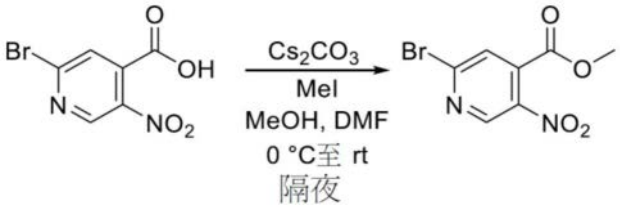
P85

[1163] 制备72. 2-溴-5-硝基异烟碱酸(P72)



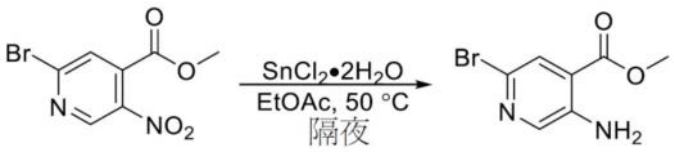
在冰浴中,向2-溴-4-甲基-5-硝基-吡啶(10.0g,46.5mmol)及硫酸(100ml)中的混合物中缓慢添加三氧化铬(15.5g,153mmol)。在室温下,将混合物搅拌隔夜。在冰浴中通过水缓慢淬灭混合物。将所得固体通过过滤收集并用水洗涤,得到呈白色固体状的P72(9.15g,80%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:9.10(s,1H),8.13(s,1H),4.59(br.s,1H)。

[1164] 制备73. 2-溴-5-硝基异烟碱酸甲酯(P73)



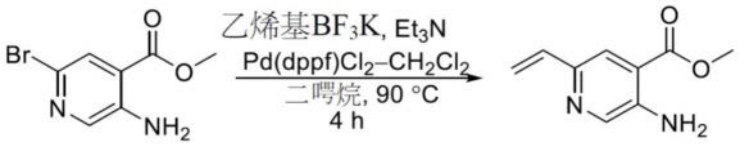
将P72(9.15g,37.2mmol)及碳酸铯(6.04g,18.6mmol)于MeOH(75ml)中的混合物搅拌30分钟,且接着浓缩溶液。在冰浴中,将混合物用DMF(75ml)及碘甲烷(2.80ml,44.6mmol)处理。在室温下搅拌反应隔夜。在冰浴中通过水缓慢淬灭混合物。将所得固体通过过滤收集并用水洗涤,得到呈白色固体状的P73(9.20g,95%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:9.17(d,J=0.4Hz,1H),8.22(d,J=0.4Hz,1H),3.90(s,3H)。

[1165] 制备74. 5-胺基-2-溴异烟碱酸甲酯(P74)



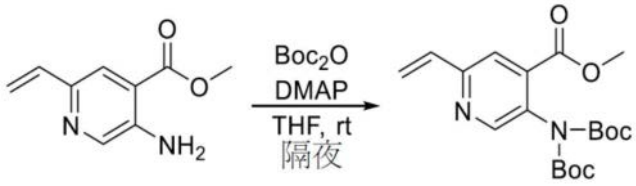
在50℃下,将P73(9.20g,35.4mmol)及二水合氯化锡(II)(39.91g,176.9mmol)于EtOAc(118ml)中的混合物搅拌隔夜。在冰浴中通过$NaHCO_{3(水溶液)}$淬灭混合物。将溶液经由硅藻土垫过滤并用EtOAc洗涤。将滤液用EtOAc萃取。将合并的有机层经$MgSO_{4(s)}$干燥,过滤,并减压浓缩,得到呈黄色固体状的P74(8.00g,98%),将其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.04(s,1H),7.59(s,1H),6.79(s,2H,NH_2),3.28(s,3H)。

[1166] 制备75. 5-胺基-2-乙烯基异烟碱酸甲酯(P75)



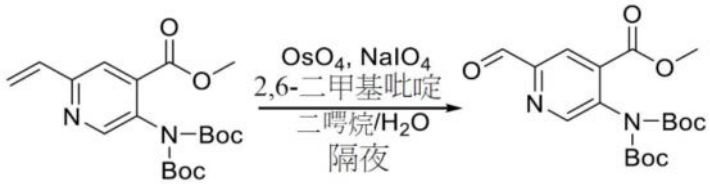
将P74(8.00g,30.7mmol)、乙烯基三氟硼酸钾(6.16g,46.0mmol)及三乙胺(21.4ml,15.3mmol)于二噁烷(123ml)中的混合物用氩脱气15分钟。将混合物用二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯甲烷错合物(2.48g,3.07mmol)处理。在90℃下,将反应混合物搅拌4小时。将混合物用硅藻土垫过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶管柱层析法(0-50% EtOAc/正己烷)纯化,得到呈黄色固体状的P75(5.8g,94%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:8.16(s,1H),7.64(s,1H),6.70(dd,J=17.6,10.8Hz,1H),5.98(dd,J=17.4,1.2Hz,1H),5.68(s,2H),5.26(dd,J=10.8,1.2Hz,1H),3.91(s,3H)。

[1167] 制备76. 5-(二-三级丁氧基羰基胺基)-2-乙烯基异烟碱酸甲酯(P76)



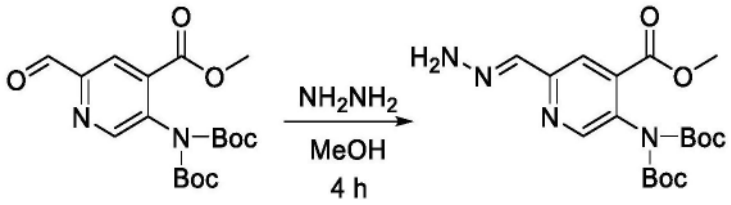
在室温下,将P75(5.80g,32.6mmol)、二碳酸二-三级丁酯(28.4g,130mmol)及DMAP(0.40g,3.3mmol)于THF(129ml)中的混合物搅拌隔夜。将混合物减压浓缩。将混合物用水处理并用EtOAc萃取。将合并的有机层经$MgSO_{4(s)}$干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过硅胶管柱层析法(0-50% EtOAc/正己烷)纯化,得到呈黄色固体状的P76(8.3g,69%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:8.42(s,1H),7.81(s,1H),6.83(dd,J=17.4,10.8Hz,1H),6.29(dd,J=17.4,1.0Hz,1H),5.58(dd,J=10.8,1.0Hz,1H),3.90(s,3H),1.36(s,18H)。

[1168] 制备77. 5-(二-三级丁氧基羰基胺基)-2-甲酰基异烟碱酸甲酯(P77)



向P76(8.30g,22.5mmol)于二噁烷(180ml)及水(45ml)中的混合物中添加高碘酸钠(19.2g,89.8mmol)、2,6-二甲基吡啶(5.2ml,44.92mmol)及四氧化锇(2.5%于tert-BuOH中,4.5ml,0.45mmol)。在室温下将溶液搅拌隔夜后,将混合物过滤并用EtOAc洗涤。将有机层经$MgSO_{4(s)}$干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过硅胶管柱层析法(0-35% EtOAc/正己烷)纯化,得到呈黄色固体状的P77(6.23g,74%)。^{1}H NMR(400MHz,$DMSO\text{-}d_6$):δ10.02(s,1H),8.92(d,J=0.8Hz,1H),8.23(d,J=0.8Hz,1H),3.87(s,3H),1.31(s,18H);LCMS(ESI)$[MH]^+$:381.2。

[1169] 制备78. 5-(二-三级丁氧基羰基胺基)-(E)-2-(亚肼基甲基)异烟碱酸甲酯(P78)



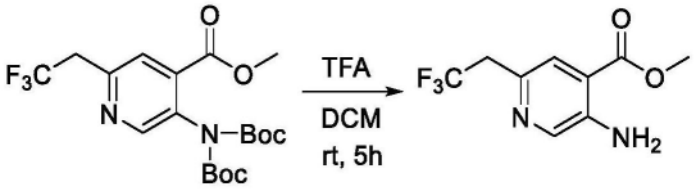
在室温下,将P77(6.23g,16.4mmol)及肼(0.90ml,20mmol)于MeOH(126ml)中的溶液搅拌4小时。将溶液减压浓缩,得到呈黄色油状的P78(6.50g,粗品),将其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.41(s,1H),8.05(s,1H),7.72(s,1H),7.58(s,2H),3.82(s,3H),1.31(s,18H)。

[1170] 制备79. 5-(二-三级丁氧基羰基胺基)-2-(2,2,2-三氟乙基)异烟碱酸甲酯(P79)



在冰浴中,向P78(6.50g,16.4mmol)及TFA(1.20ml,16.44mmol)于DMSO(63.5ml)中的溶液中添加1-(三氟甲基)-1,2苯并碘氧杂戊环-3(1H)-酮(5.69g,18.0mmol)。在室温下搅拌反应隔夜后,将混合物用$NaHCO_3$(水溶液)处理并用EtOAc萃取。将合并的有机层经$MgSO_4$(s)干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过硅胶管柱层析法(0-50% EtOAc/正己烷)纯化,得到呈黄色固体状的P79(4.3g,60%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:8.48(s,1H),7.83(s,1H),3.91(s,3H),3.68(q,J=10.4Hz,2H),1.37(s,18H)。

[1171] 制备80. 5-胺基-2-(2,2,2-三氟乙基)异烟碱酸甲酯(P80)



在室温下,将P79(4.30g,16.4mmol)及TFA(16.5ml)于DCM(33ml)中的混合物搅拌5小时。将混合物用$NaHCO_{3\,(水溶液)}$处理并用DCM萃取。将合并的有机层经$MgSO_{4\,(s)}$干燥,过滤,并减压浓缩,得到呈黄色油状的P80(2.18g,粗品),将其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.21(s,1H),7.55(s,1H),6.74(s,2H),3.83(s,3H),3.61(q,J=11.6Hz,2H)。

[1172] 制备81. 5-胺基-2-(2,2,2-三氟乙基)异烟碱酸(P81)



在室温下,将P80(2.18g,9.31mmol)及氢氧化钠(1M于水中的溶液,25.9ml,25.9mmol)于MeOH(26ml)中的溶液搅拌隔夜。将Dowax H^+添加至混合物中。将溶液过滤,用EtOAc及MeOH洗涤,并减压浓缩,得到呈黄色油状的P81(1.94g),将其不经进一步纯化即用

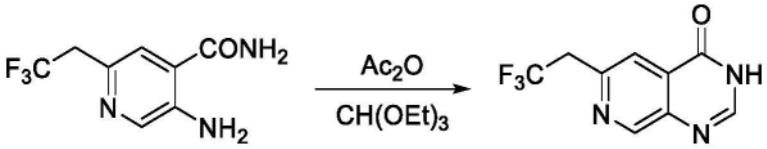
于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.03(s,1H),7.56(s,1H),3.54(q,J=11.6Hz,2H);LRMS(ESI)[MH]$^+$:221.1。

[1173] 制备82. 5-胺基-2-(2,2,2-三氟乙基)异烟碱酰胺(P82)



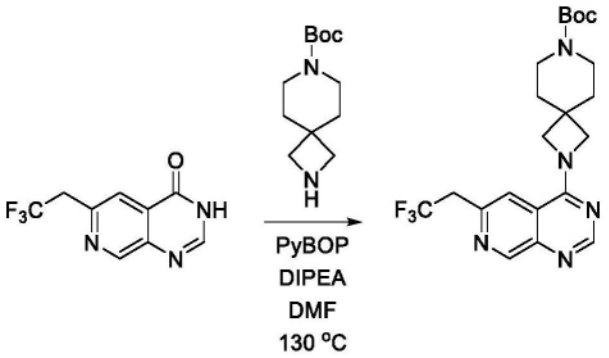
在室温下,将P81(1.94g,8.82mmol)、氯化铵(1.40g,26.45mmol)、HATU(6.70g,17.64mmol)及DIPEA(3.1ml,18mmol)于DMF(38ml)中的混合物搅拌隔夜。将混合物用水处理并用EtOAc萃取。将合并的有机层经$MgSO_{4(s)}$干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过硅胶管柱层析法(0-75% EtOAc/含有1%三乙胺的正己烷)纯化,得到呈黄色固体状的P82(1.0g,51%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.09(s,1H),7.99(br.s,1H),7.45(s,2H),6.62(s,2H),3.50(q,J=11.2Hz,2H)。

[1174] 制备83. 6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(P83)



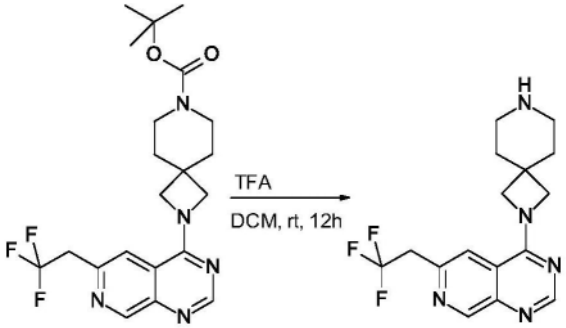
在120℃下,将P82(1.0g,4.7mmol)及乙酸酐(6.5ml,69mmol)于原甲酸三乙酯(13ml)中的混合物搅拌6小时。将混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶管柱层析法(0-100% EtOAc/含有1%三乙胺的正己烷)纯化,得到呈黄色固体状的P83(0.80g,74%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:9.03(s,1H),8.24(s,1H),8.05(s,1H),3.98(q,J=11.2Hz,2H);LRMS(ESI)[MH]$^+$:230.1;HPLC纯度:91.5%,t_R=11.00分钟。

[1175] 制备84. 2-(6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P84)



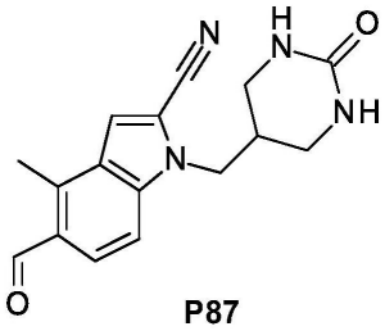
在130℃下,将P83(0.30g,1.3mmol)、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(549mg,2.10mmol)、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三吡咯啶鏻(1.09g,2.10mmol)及DIPEA(1.2ml,6.5mmol)于DMF(6.0ml)中的混合物搅拌6小时。将混合物用水处理并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经$Na_2SO_{4(s)}$干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过硅胶管柱层析法纯化(0-100% EtOAc/含有1%三乙胺的正己烷),得到呈黄色固体状的P84(169mg,30%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:9.23(s,1H),8.69(s,1H),7.62(s,1H),4.29(s,4H),3.74(q,J=10.6Hz,2H),3.46(s,4H),1.88-1.85(m,4H),1.48(s,9H);LRMS(ESI)[MH]$^+$:438.2;HPLC纯度:97.07%,t_R=19.55分钟。

[1176] 制备85. 4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(P85)



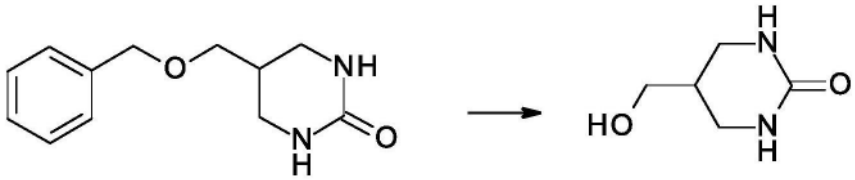
向P84(150mg,0.34mmol)于DCM(3ml)中的经搅拌溶液中添加TFA(0.391g,10eq)。在室温下搅拌反应隔夜后,将溶液用饱和$NaHCO_3$处理并用EtOAc萃取。将合并的有机层经$MgSO_4$(s)干燥,过滤,并浓缩,得到呈黄色固体状的产物P85(85mg,73%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:338.3。

合成5-甲酰基-4-甲基-1-[(2-侧氧基六氢嘧啶-5-基)甲基]吲哚-2-甲腈(P87)



P87

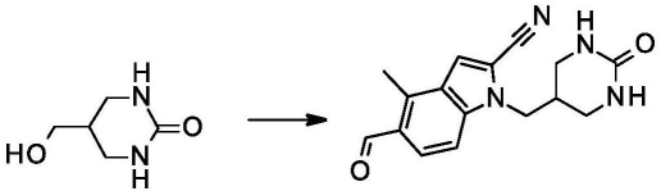
[1177] 制备86. 5-(羟基甲基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(P86)



P86

在氢气(70巴)下,将5-[(苯甲氧基)甲基]四氢嘧啶-2(1H)-酮(229mg,1.04mmol,使用WO2015/62486,2015,A1中所描述的程序制备)于MeOH(30ml)中的溶液与Pd-C 10%(0.25g)一起搅拌18小时。接着,将反应混合物过滤,蒸发至干,得到5-(羟基甲基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(P86,130mg,98%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:6.02(s,2H),4.67(m,1H),3.14(m,2H),2.85(m,2H),2.07(m,2H),1.85(m,1H)。

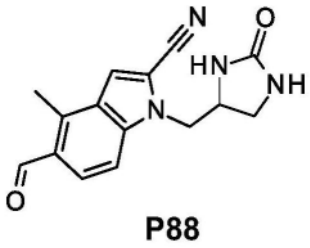
[1178] 制备87. 2-乙炔基-4-甲基-1-[(2-侧氧基六氢嘧啶-5-基)甲基]-1H-吲哚-5-甲醛(P87)



P86 P87

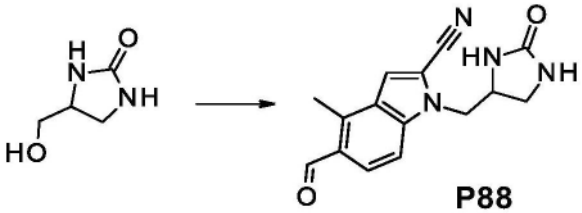
向5-(羟基甲基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(P86,130mg,1mmol)于DMAA(3ml)中的溶液中添加DIPEA(258mg,2mmol)及MsCl(132mg,1.15mmol)。在50℃下,将混合物搅拌45分钟,接着添加2-氰基-4-甲基-5-甲酰基吲哚(92mg,0.5mmol)及碳酸钾(400mg,2.9mmol),并在90℃下将混合物搅拌48小时,接着将产物用乙酸乙酯(3×5ml)自水(40ml)中萃取出来,将乙酸乙酯蒸发至干。将残余物用无水乙酸乙酯(4ml)洗涤,过滤,并干燥,得到纯2-乙炔基-4-甲基-1-[(2-侧氧基六氢嘧啶-5-基)甲基]-1H-吲哚-5-甲醛(P87,28mg,9.5%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:10.40(s,1H),7.85(m,3H),6.15(m,2H),4.46(m,2H),2.90(m,6H),2.44(m,2H).LCMS(ESI)[MH]$^{+}$:297。

合成5-甲酰基-4-甲基-1-[(2-侧氧基咪唑啶-4-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P88)



P88

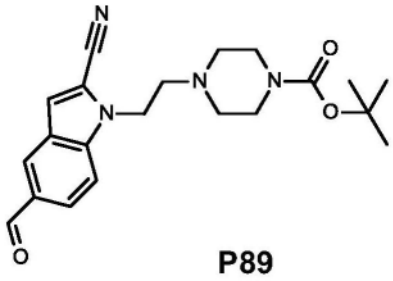
[1179] 制备88. 5-甲酰基-4-甲基-1-[(2-侧氧基咪唑啶-4-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P88)



P88

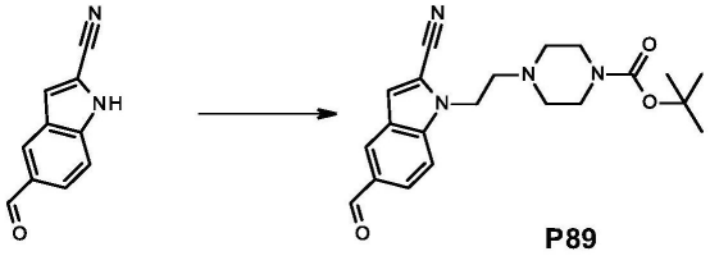
向4-(羟基甲基)咪唑啶-2-酮(116mg,1mmol,如US2015/284405,2015,A1中所描述制备)于DMAA(6ml)中的溶液中添加DIPEA(194mg,1.5mmol)及MsCl(137mg,1.2mmol)。在50℃下,将混合物搅拌45分钟,接着添加2-氰基-4-甲基-5-甲酰基吲哚(P97,92mg,0.5mmol)及碳酸钾(400mg,2.9mmol),并在90℃下将混合物再搅拌48小时,接着将反应混合物用水(40ml)淬灭并将产物用乙酸乙酯(3×5ml)萃取。将有机溶剂蒸发至干,并将残余物用无水乙酸乙酯(4ml)洗涤,过滤,并干燥,得到纯5-甲酰基-4-甲基-1-[(2-侧氧基咪唑啶-4-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P88,28mg,20%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:10.38(s,1H),8.05(m,1H),7.73(m,1H),6.60(m,1H),6.00(m,1H),5.55(m,1H),4.38(m,1H),4,35(m,2H),3.0(m,3H).LCMS(ESI)[MH]$^{+}$:283。

合成4-[2-(2-氰基-5-甲酰基-1H-吲哚-1-基)乙基]哌啡-1-甲酸三级丁酯(P89)



P89

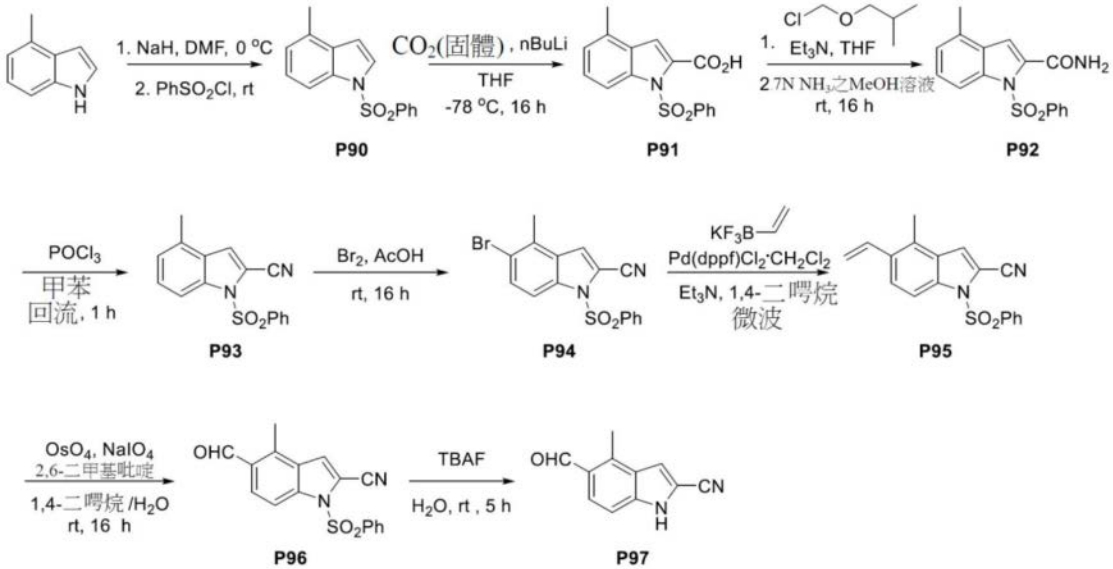
[1180] 制备89. 4-[2-(2-氰基-5-甲酰基-1H-吲哚-1-基)乙基]哌啡-1-甲酸三级丁酯(P89)



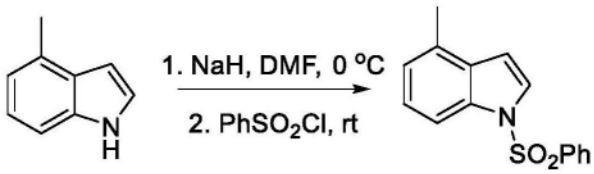
P89

向4-{2-[(甲基磺酰基)氧基]乙基}哌啡-1-甲酸三级丁酯(330mg,1.07mmol)及2-氰基-5-甲酰基吲哚于MeCN(10ml)中的溶液中添加碳酸钾(490mg,3.55mmol),并在60℃下将混合物搅拌20小时(LCMS控制)。反应完成后,将混合物过滤,浓缩滤液并将残余物在二氧化硅上通过管柱层析法,利用乙酸乙酯-DCM(1:1)纯化,得到4-[2-(2-氰基-5-甲酰基-1H-吲哚-1-基)乙基]哌啡-1-甲酸三级丁酯(P89,380mg,93%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:383。

合成5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P97)



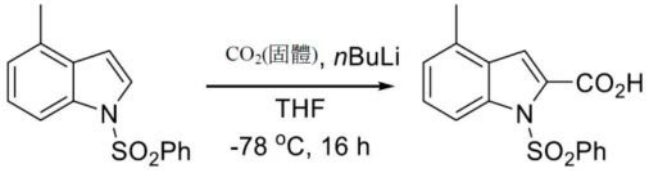
[1181] 制备90. 4-甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吲哚(P90)



在0℃下,向4-甲基-1H-吲哚(69.0g,0.525mol,1.0eq)于无水DMF(600ml)中的溶

液中添加60％于矿物油中的氢化钠(31.5g,0.789mol,1.5eq)。在0℃下搅拌1小时后,在0℃下将苯磺酰氯添加至混合物中。在0℃下将溶液搅拌16小时后,将其用H_2O淬灭并用EtOAc萃取。将有机层收集起来,用盐水洗涤,经$MgSO_{4(s)}$干燥,过滤,并真空浓缩,得到呈粉色固体状的P90(169g,粗品),将其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:7.89-7.87(m,2H),7.83(d,J＝8.4Hz,1H),7.56(d,J＝3.6Hz,1H),7.54-7.50(m,1H),7.45-7.41(m,2H),7.23-7.19(m,1H),7.04-7.01(m,1H),6.69(d,J＝3.6Hz,1H),2.47(s,3H);LRMS(ESI)$[MH]^+$:272.1。

[1182] 制备91. 4-甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吲哚-2-甲酸(P91)



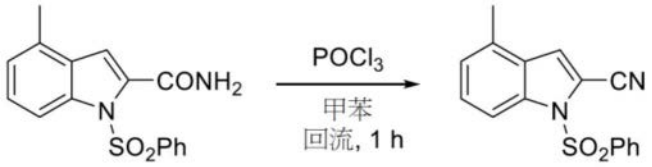
在-78℃下,向P90(10.0g,36.9mmol,1.00eq)于无水THF(100ml)中的溶液中逐滴添加2.5M正丁基锂于己烷中的溶液(22.1ml,55.3mmol,1.5eq)。在室温下将其搅拌1小时后,将混合物溶液冷却至-78℃并添加过量$CO_{2(s)}$。在-78℃下将溶液搅拌10分钟后,将混合物逐渐升温至室温并搅拌16小时。将混合物溶液用水淬灭并通过1N $HCl_{(水溶液)}$酸化。将溶液用EtOAc萃取,并将有机层收集起来,经$MgSO_{4(s)}$干燥,过滤,并浓缩,得到呈紫色固体状的P91(10.2g,88％),将其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:13.58(s,1H),8.01-7.99(m,2H),7.81(d,J＝8.4Hz,1H),7.72-7.68(m,1H),7.62-7.58(m,2H),7.38(s,1H),7.36-7.32(m,1H),7.12-7.10(m,1H),2.43(s,3H);LRMS(ESI)$[MH]^+$:316.1。

[1183] 制备92. 4-甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吲哚-2-甲酰胺(P92)



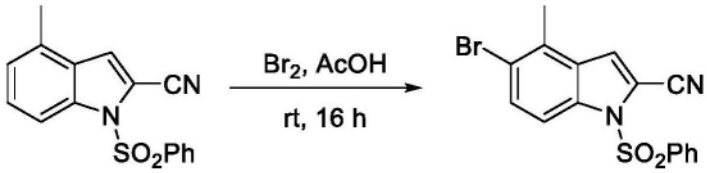
在室温下,向P91(10.2g,32.3mmol,1.0eq)于无水THF(170ml)中的经搅拌溶液中添加氯甲酸异丁酯(4.62ml,35.6mmol,1.1eq)及TEA(4.96ml,35.6mmol,1.1eq)。在室温下将溶液搅拌1小时后,添加7N氨于甲醇中的溶液(23.1ml,161mmol,5.0eq)。在室温下将混合物溶液搅拌16小时后,对其进行浓缩并用EtOAc萃取。将有机层收集起来,用盐水洗涤,经$MgSO_{4(s)}$干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过快速管柱层析法(EtOAc:正己烷＝2:1)纯化,得到呈白色固体状的P92(6.3g,62％)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:8.20(br s,1H),8.13-8.11(m,2H),7.76(d,J＝8.4Hz,1H),7.70-7.66(m,2H),7.60-7.56(m,2H),7.28-7.24(m,1H),7.08-7.06(m,2H),2.41(s,3H);LRMS(ESI)$[MH]^+$:315.1。

[1184] 制备93. 4-甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吲哚-2-甲腈(P93)



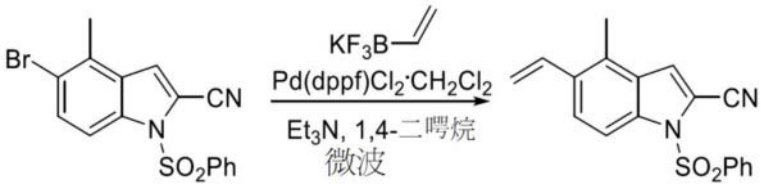
在室温下,向P92(42.9g,0.136mol,1.0eq)于甲苯(750ml)中的溶液中添加磷酰氯(44.6ml,0.477mol,3.5eq)并在回流下搅拌1小时。将溶液冷却至室温后,将其用水淬灭并用饱和$NaHCO_{3(水溶液)}$中和。将混合物溶液用EtOAc萃取。将有机层收集起来,用盐水洗涤,经$MgSO_{4(s)}$干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过快速管柱层析法(EtOAc:正己烷=1:3)纯化,得到呈浅黄色固体状的P93(35.8g,88%)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:8.11(s,1H),7.98-7.92(m,3H),7.79-7.73(m,1H),7.67-7.62(m,2H),7.53-7.49(m,1H),7.22-7.20(m,1H),2.45(s,3H);LRMS(ESI)$[MH]^+$:297.1。

[1185] 制备94. 5-溴-4-甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吲哚-2-甲腈(P94)



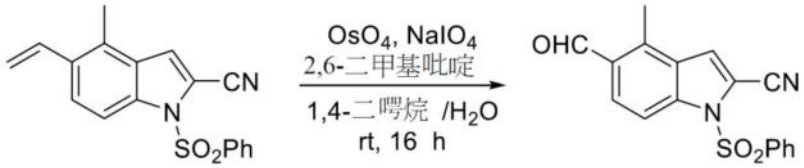
在室温下,向P93(4.17g,14.1mmol,1.0eq)于乙酸(60ml)中的溶液中添加溴(1.44ml,28.1mol,2.0eq)并在室温下,将混合物搅拌16小时。将混合物溶液用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层收集起来,用$Na_2S_2O_{3(水溶液)}$洗涤,经$MgSO_{4(s)}$干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过快速管柱层析法(EtOAc:正己烷=1:5)纯化,得到呈黄色固体状的P94(4.81g,91%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.02-8.00(m,2H),7.95-7.93(m,1H),7.68-7.61(m,1H),7.53-7.49(m,2H),7.39(s,1H),2.51(s,3H)。

[1186] 制备95. 4-甲基-1-(苯基磺酰基)-5-乙烯基-1H-吲哚-2-甲腈(P95)



在室温下,向P94(4.00g,10.6mmol,1.0eq)于1,4-二噁烷(35ml)中的溶液中添加乙烯基三氟硼酸钾(2.14g,15.9mmol,1.5eq)及TEA(7.42ml,53.3mmol,5.0eq)。将溶液用氩脱气后,添加二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯甲烷错合物(0.870mg,1.06mmol,0.1eq)。通过使用800W及110℃的条件使溶液在微波反应器中反应2小时。将溶液冷却至室温后,将混合物用EtOAc稀释,经由硅藻土垫过滤,并真空浓缩。将残余物通过快速管柱层析法(EtOAc:正己烷=1:6)纯化,得到呈橙色固体状的P95(3.12g,91%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.04-8.01(m,3H),7.67(d,J=8.8Hz,1H),7.63-7.59(m,1H),7.52-7.48(m,2H),7.42(d,J=1.2Hz,1H),6.99(dd,J=17.6,11.2Hz,1H),5.67(dd,J=17.6,1.2Hz,1H),5.37(dd,J=11.2,1.2Hz,1H),2.45(s,3H);LRMS(ESI)$[MH]^+$:323.0。

[1187] 制备96. 5-甲酰基-4-甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吲哚-2-甲腈(P96)



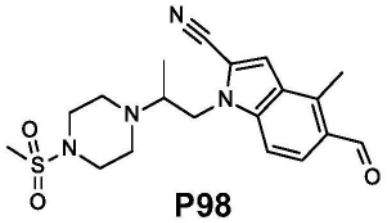
在室温下,向P95(3.12g,9.68mmol,1.0eq)于1,4-二噁烷/H_2O(20/5ml)中的溶液中添加2.5% OsO_4于三级丁醇中的溶液(1.97ml,0.193mmol,0.02eq)、高碘酸钠(8.28g,38.7mmol,4.0eq)、2,6-二甲基吡啶(2.25g,19.3mmol,2.0eq)并在室温下搅拌16小时。将混合物溶液经由硅藻土垫过滤并用EtOAc萃取。将有机层收集起来,用盐水洗涤,经$MgSO_{4(s)}$干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过快速管柱层析法(EtOAc:正己烷=1:2)纯化,得到呈黄色固体状的P96(1.46g,46%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:10.38(s,1H),8.20(d,J=8.8Hz,1H),8.07-8.05(m,2H),8.01(d,J=8.8Hz,1H),7.68-7.63(m,1H),7.56-7.52(m,3H),2.82(s,3H);LRMS(ESI)$[MH]^+$:325.1。

[1188] 制备97. 5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P97)

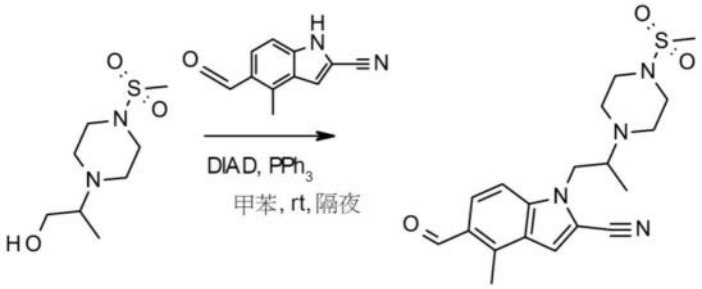


向P96(1.46g,4.50mmol,1.0eq)于THF(22ml)中的溶液中添加1M氟化四正丁基铵于THF中的溶液(5.40ml,5.40mmol,1.2eq)并在室温下搅拌5小时。将混合物溶液经由硅藻土垫过滤并用EtOAc萃取。将有机层收集起来,用盐水洗涤,经$MgSO_{4(s)}$干燥,过滤,并真空浓缩,得到粗固体。将粗固体用甲醇洗涤并通过过滤收集,得到呈浅黄色固体状的P97(672mg,81%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:12.93(br.s,1H),10.35(s,1H),7.78-7.75(m,2H),7.42(d,J=8.4Hz,1H),2.85(s,3H);LRMS(ESI)$[MH]^+$:185.1。

合成5-甲酰基-4-甲基-1-{2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P98)

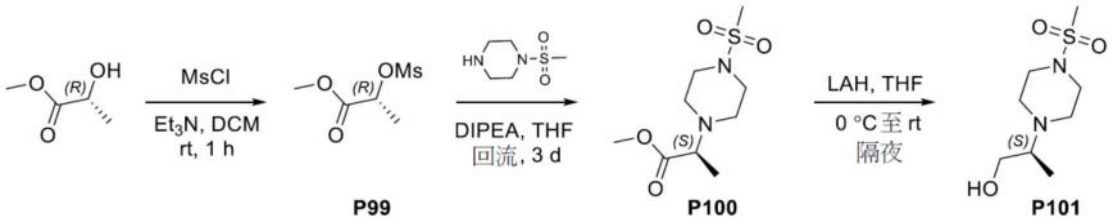


[1189] 制备98. 5-甲酰基-4-甲基-1-{2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P98)



将5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈P97(3.0g,16.3mmol)、2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙-1-醇(3.6g,16.3mmol)及三苯基膦(6.4g,24.4mmol)于无水THF(50ml)中的溶液在冰浴中搅拌15分钟。将DIAD(4.8ml,24.4mmol)逐滴添加至溶液中。在室温下搅拌反应隔夜。将混合物用水处理并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶层析法(0-20% EtOAc/二氯甲烷)纯化,得到呈白色固体状的化合物P98(2.6g,42%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:389。

合成(S)-2-(4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基)丙-1-醇(P101)

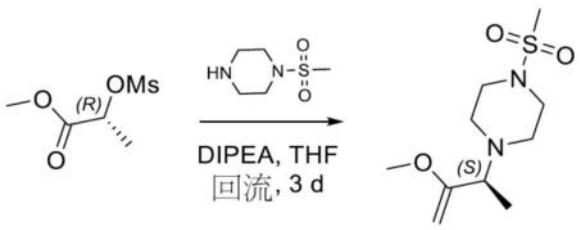


[1190] 制备99.(R)-2-((甲基磺酰基)氧基)丙酸甲酯(P99)



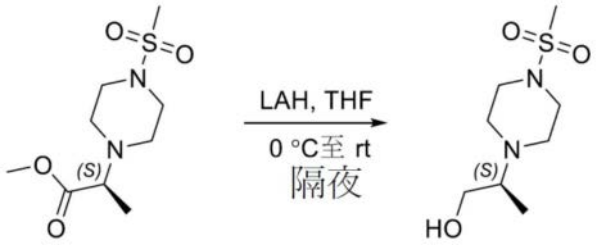
在冰浴中,向(R)-(+)-乳酸甲酯(25.00g,0.24mol)于DCM(400ml)中的溶液中添加三乙胺(67.0ml)。将混合物在冰浴中搅拌15分钟,且接着将甲烷磺酰氯(22.5ml)添加至混合物中。在室温下搅拌反应1小时后,将混合物用DCM及水处理并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩,得到呈粗黄色液体状的P99(45.57g),将其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:5.14(q,J=7.2Hz,1H),3.81(s,3H),3.15(s,3H),1.62(d,J=7.2Hz,3H)。

[1191] 制备100.(S)-2-(4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基)丙酸甲酯(P100)



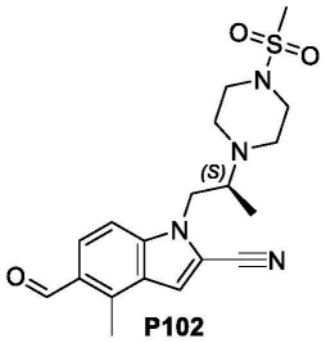
向P99(33.95g,0.19mmol)及1-甲基磺酰基1-哌啡(25.50g,0.160mmol)于THF(无水,450ml)中的溶液中添加DIPEA(54.1ml)。在70℃下搅拌反应3天。通过LCMS监测显示1-甲基磺酰基1-哌啡消耗,接着浓缩溶液。将残余物用乙酸乙酯及水处理。将有机层经Na_2SO_4干燥过滤,并浓缩,得到残余物。将残余物通过硅胶层析法(EtOAc:正己烷=1:2至4:1)纯化,得到呈白色固体状的P100(20.15g,58%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:3.71(s,3H),3.40(q,J=7.2Hz,1H),3.28-3.23(m,4H),2.77(s,3H),2.75-2.67(m,4H),1.13(d,J=7.2Hz,3H)。

[1192] 制备101.(S)-2-(4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基)丙-1-醇(P101)

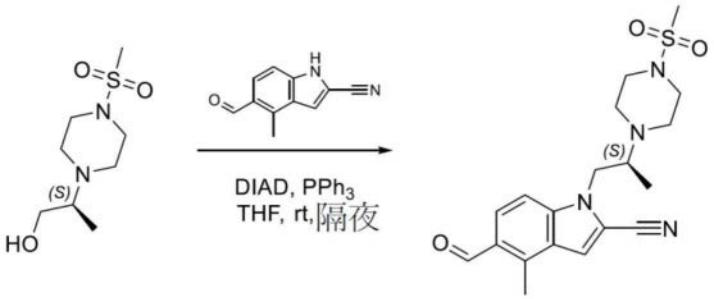


在冰浴中,向P100(17.00g,67.92mmol)于无水THF(120ml)中的溶液中逐滴添加LAH于THF中的溶液(1M,102ml)。将混合物缓慢升温至室温并搅拌隔夜。在冰浴中,将混合物用水(4.0ml)及15%NaOH$_{(水溶液)}$(4.0ml)处理。将混合物用DCM稀释,并将其经由硅藻土垫过滤。将滤液经Na_2SO_4干燥过滤,并浓缩,得到呈白色固体状的P101(14.78g,98%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:3.47-3.21(m,6H),2.99-2.75(m,7H),2.57-2.51(m,2H),0.93(d,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI)[MH]$^+$:223.1。

合成5-甲酰基-4-甲基-1-{(2S)-2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P102)

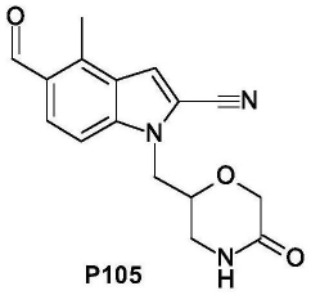


[1193] 制备102. 5-甲酰基-4-甲基-1-{(2S)-2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P102)



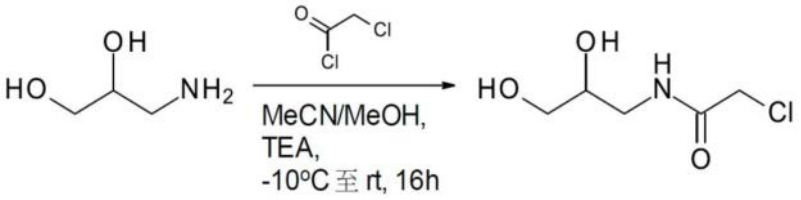
在冰浴中,将P97(672mg,3.65mmol)、P101(892mg,4.01mmol)及三苯基膦(1.244g,4.74mmol)于无水THF(17ml)中的溶液搅拌15分钟。在冰浴中逐滴添加DIAD(0.934ml)并在室温下搅拌反应隔夜。将混合物用水处理并用DCM萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶层析法(0-20% EtOAc/DCM)纯化,得到呈白色固体状的P102(682mg,48%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:10.43(s,1H),7.89(d,J=8.8Hz,1H),7.36(s,1H),7.24(d,J=8.8Hz,1H),4.30(dd,J=14.8,8.8Hz,1H),4.12(dd,J=14.8,4.8Hz,1H),3.23-3.11(m,5H),2.90(s,3H),2.86-2.80(m,2H),2.75(s,3H),1.11(d,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI)[MH]$^+$:389.2。

合成5-甲酰基-4-甲基-1-[(5-侧氧基吗啉-2-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P105)



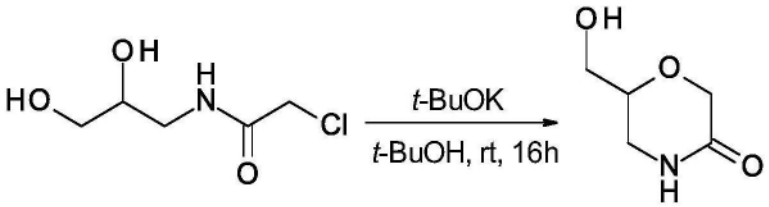
P105

[1194] 制备103. 2-氯-N-((S)-2,3-二羟基丙基)乙酰胺(P103)



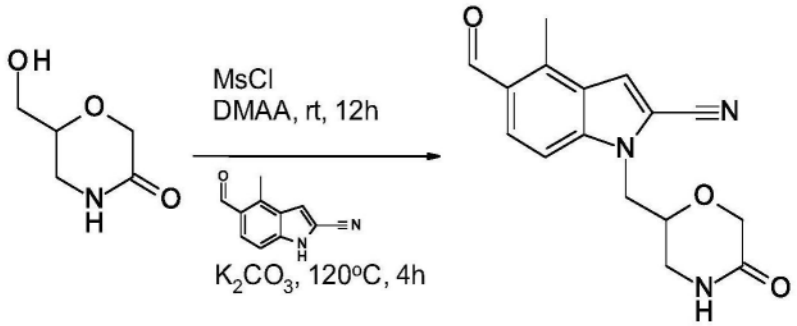
在-10℃下,向3-胺基-1,2-丙二醇(5.24g,57.5mmol)于CH_3CN/MeOH混合物(190/33ml)中的溶液中添加三乙胺(9.60ml,1.2eq)。接着,在氮气下,在-10℃下经1.5小时逐滴添加氯乙酰氯(5.10ml,1.1eq)。使反应混合物达到室温并搅拌隔夜(16小时)。将粗品在真空下浓缩并在硅胶上通过快速层析法,利用MeOH/EtOAc(8:92)进行纯化,得到呈白色固体状的产物P103(7g,73%)。

[1195] 制备104. 6-(羟基甲基)吗啉-3-酮(P104)



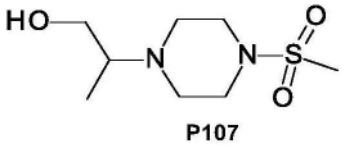
在Ar下,在室温下经2小时向三级丁醇钾(8.37g,2.5eq)于150ml三级丁醇中的经搅拌溶液中添加于150ml三级丁醇中的2-氯-N-((S)-2,3-二羟基丙基)乙酰胺(P103,5g,29.8mmol)。又一小时后,添加MeOH(50ml)及H_2O(3ml),并将反应混合物搅拌隔夜。将粗品在真空下浓缩并在硅胶上通过快速层析法,利用MeOH/EtOAc(20:80)进行纯化,得到呈白色固体状的P104(2.7g,69%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.95(s,1H),4.89(s,1H),4.01-3.97(m,2H),3.68-3.60(m,1H),3.39(d,2H),3.21-3.14(m,1H),3.09-3.01(m,1H)。

[1196] 制备105. 5-甲酰基-4-甲基-1-[(5-侧氧基吗啉-2-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P105)



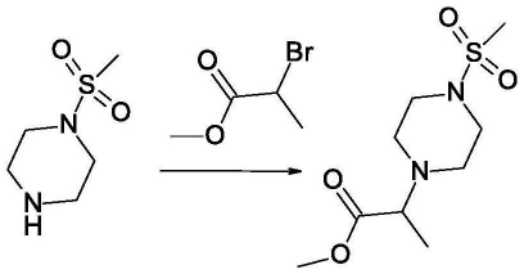
在室温下,向6-(羟基甲基)吗啉-3-酮(P104,200mg,15mmol)及DIPEA(256mg,1.2eq)于DMAA(5ml)中的溶液中添加MsCl(192mg,1.1eq)。在室温下,将反应混合物搅拌16小时。接着,添加K_2CO_3(600mg,4eq)及5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈P97(200mg,1eq),并将混合物加热至140℃,保持4小时。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。蒸发后,在硅胶上利用二氯甲烷/MeOH(0-20%)溶析对残余物进行管柱层析,得到呈黄色固体状的产物P105(50mg,16%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:298。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:10.35(s,1H),7.83(d,J=7.4Hz,1H),7.39-7.31(m,2H),4.45-4.39(m,2H),4.21-4.18(m,1H),4.18-4.12(m,2H),4.10-4.03(m,1H),3.95-3.86(m,1H),2.82(s,3H)。

合成2-(4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基)丙-1-醇(P107)



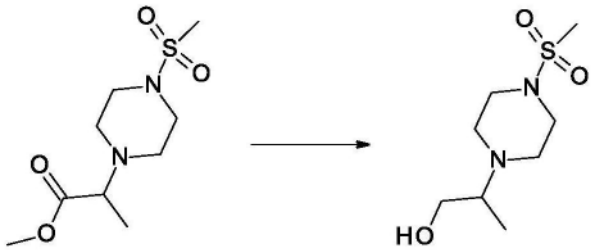
P107

[1197] 制备106. 2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙酸甲酯(P106)



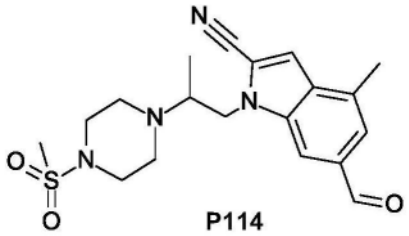
向1-(甲基磺酰基)哌啡(10.0g,61.0mmol)及K_2CO_3(4.2g,30.5mmol)于CH_3CN(无水,100ml)中的溶液中添加2-溴丙酸甲酯(10.2g,61.0mmol)。在80℃下搅拌反应隔夜。通过LCMS监测显示1-甲基磺酰基1-哌啡消耗。将混合物过滤,并浓缩滤液。将残余物通过自乙酸乙酯/己烷再结晶来纯化,得到呈白色固体状的P106(12.0g,77%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:3.71(s,3H),3.40(q,J=7.2Hz,1H),3.28-3.23(m,4H),2.77(s,3H),2.75-2.67(m,4H),1.13(d,J=7.2Hz,3H)。

[1198] 制备107. 2-(4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基)丙-1-醇(P107)



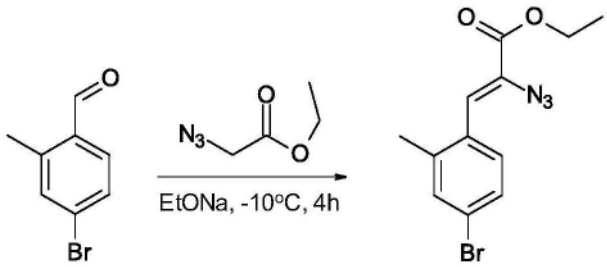
在冰浴中,向LAH(1.8g,48.0mmol)于无水THF(100ml)中的溶液中逐滴添加P106(12.0g,48.0mmol)于THF(50ml)中的溶液。将混合物缓慢升温至室温并搅拌1小时。在冰浴中,将混合物用水(2.0ml)及10% NaOH(水溶液)(6.0ml)处理。将混合物用DCM稀释,并将其经由硅藻土垫过滤。将滤液经Na_2SO_4干燥过滤,并浓缩,得到呈白色固体状的P107(10.0g,94%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:4.30(s,1H),3.44(d,J=4.6Hz,1H),3.29-3.22(m,1H),2.64-2.53(m,4H),2.84(s,3H),3.12-2.98(m,4H),0.92(d,J=6.3Hz,3H)。

合成6-甲酰基-4-甲基-1-[(5-侧氧基吡啉-2-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P114)



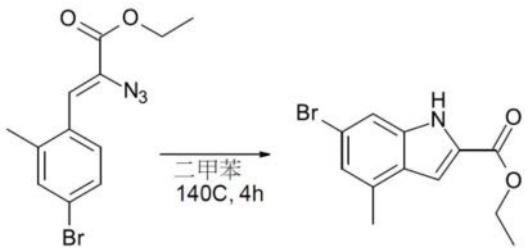
P114

[1199] 制备108. 2-迭氮基-3-(4-溴-2-甲基苯基)丙烯酸乙酯(P108)



将NaH(3.62g,60%于矿物油中的分散液,3eq)分数份添加至60ml乙醇中并搅拌,直至形成澄清溶液。接着,将该溶液冷却至-20℃并在该温度下,逐滴添加2-甲基-4-溴苯甲醛(6g,30mmol)及迭氮乙酸乙酯(11.7g,3eq)于60ml乙醇中的溶液。将反应混合物在-10℃下搅拌2小时且在室温下再搅拌2小时。接着,将反应混合物用饱和NH_4Cl稀释并过滤出沉淀,用水洗涤并在真空下干燥,得到呈黄色固体状的产物P108(8g,85%)。

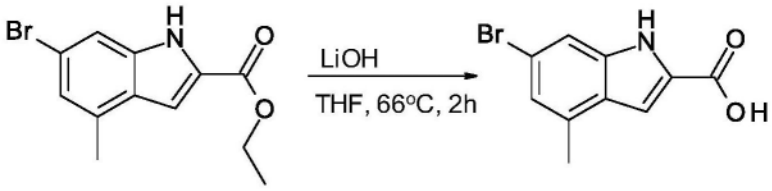
[1200] 制备109. 6-溴-4-甲基-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(P109)



使2-迭氮基-3-(4-溴-2-甲基苯基)丙烯酸乙酯(P108,8g,15mmol)于二甲苯中的溶液回流4小时。将反应质量冷却至约-15℃并过滤出沉淀,得到呈黄色固体状的产物P109

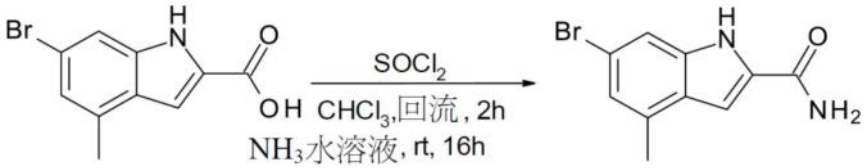
(1.56g,21%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.92-7.84(m,1H),7.37(s,1H),7.03(s,1H),4.40(q,J=7.1Hz,2H),2.35(s,3H),1.47-1.35(m,3H)。

[1201] 制备110. 6-溴-4-甲基-1H-吲哚-2-甲酸(P110)



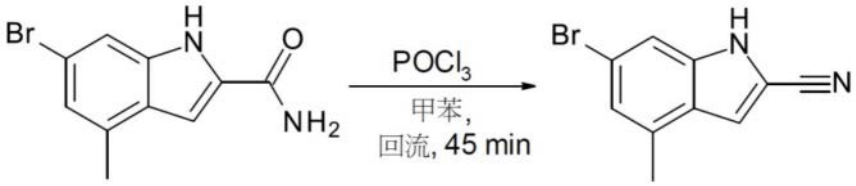
向6-溴-4-甲基-1H-吲哚-2-甲酸乙酯的THF溶液(P109,1g,3.54mmol)中添加于H_2O中的氢氧化锂(127mg,1.5eq)。将混合物在回流下加热2小时。向冷却的混合物中添加1M盐酸溶液,直至pH值为3。将酸性混合物倒入水中并将有机层分离。将水层用$CHCl_3$萃取。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥。减压移除溶剂,得到呈灰白色固体状的产物P110(890mg,98%)。

[1202] 制备111. 6-溴-4-甲基-1H-吲哚-2-甲酰胺(P111)



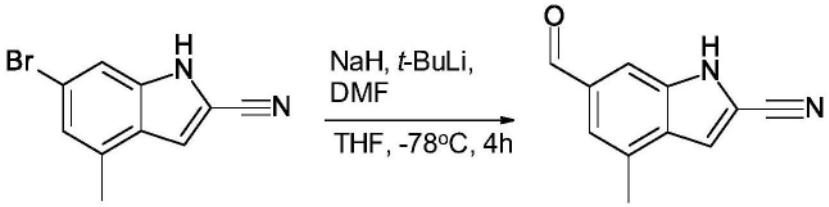
使6-溴-4-甲基-1H-吲哚-2-甲酸(P110,890mg,3.5mmol)、亚硫酰氯(542mg,1.3eq)于氯仿及1滴二甲基甲酰胺中的混合物回流2小时。将反应混合物冷却至20℃,倒入10ml的25%氨溶液及5g冰的混合物中,接着搅拌16小时。将沉淀过滤出来并用水洗涤,得到呈黄色固体状的产物P111(630mg,71%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:11.63(s,1H),7.97(s,1H),7.40(s,1H),7.37(s,1H),7.18(s,1H),6.99(s,1H),2.47(s,3H)。

[1203] 制备112. 6-溴-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P112)



将氧氯化磷添加至6-溴-4-甲基-1H-吲哚-2-甲酰胺(P111,630mg,2.5mmol)于甲苯(6ml)中的悬浮液中并使混合物回流45分钟。冷却后,将混合物倒入Na_2CO_3水溶液中,并将混合物,直至起泡平息。分离各层,将水相用EtOAc萃取并将合并的有机层干燥($MgSO_4$)且蒸发至干。将粗材料通过管柱层析法纯化,得到呈黄色固体状的产物P112(460mg,79%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:8.56(s,1H),7.44(s,1H),7.20(s,1H),7.16(s,1H),2.54(s,3H)。

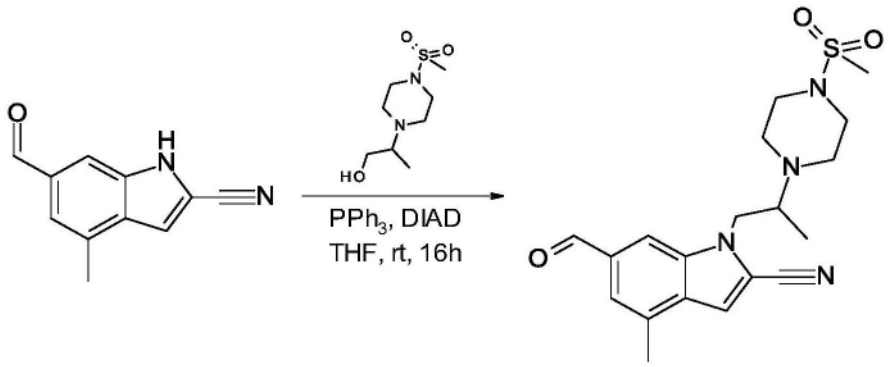
[1204] 制备113. 6-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P113)



在室温下,向6-溴-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P112,430mg,1.8mmol)于20ml无水

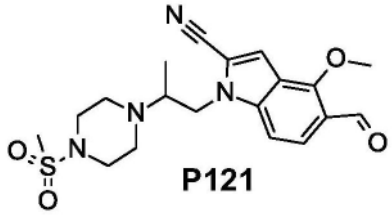
THF中的溶液中分数份添加NaH(146mg,60％于矿物油中的分散液,2eq)。搅拌15分钟后,将反应混合物在丙酮/干冰浴上冷却(形成微黄色沉淀)。接着,逐滴添加tert-BuLi(2.17ml,1.7M于戊烷中,2eq)并在搅拌20分钟后,添加无水DMF(0.850ml,6eq)。在-78℃下,将反应混合物搅拌4小时且接着,用饱和NH_4Cl溶液淬灭。分离各相,将水相用EtOAc(20ml×3)萃取。将有机相合并,用水及盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶管柱层析法(CH_2Cl_2/Et_2O-30/1)纯化,得到呈灰白色固体状的产物P113(220mg,65％)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:12.92(s,1H),10.03(s,1H),7.90(s,1H),7.54(s,J＝12.7Hz,1H),2.55(s,3H)。

[1205] 制备114. 6-甲酰基-4-甲基-1-{2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P114)

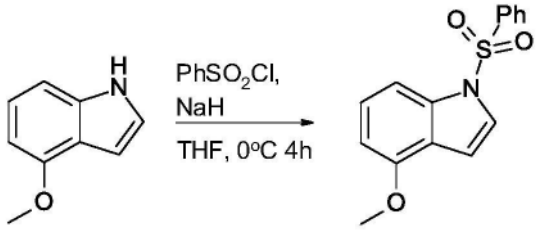


向2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙-1-醇(P107,125mg,1.3eq)、6-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P113,80mg,0.43mmol)及三苯基膦(145mg,1.3eq)于THF(5ml)中的混合物中添加DIAD(114mg,1.3eq),并在环境温度下将所得混合物搅拌隔夜。蒸发溶剂。蒸发后,在硅胶上利用二氯甲烷/乙酸乙酯(0-20％)溶析对残余物进行管柱层析,得到呈黄色固体状的产物P114(84mg,50％)。LCMS(ESI)[MH^+]:389。

合成5-甲酰基-4-甲氧基-1-{2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P121)



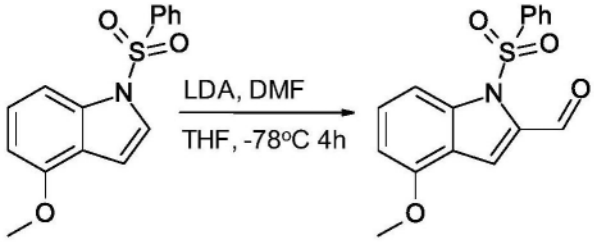
[1206] 制备115. 4-甲氧基-1-(苯基磺酰基)-1H-吲哚(P115)



在0℃下,向4-甲氧基-1H-吲哚(2.8g,19mmol)于THF中的溶液中依序添加NaH(0.837g,60％于矿物油中,1.1eq)及$PhSO_2Cl$(3.7g,1.1eq)。在25℃下搅拌4小时后,将反应

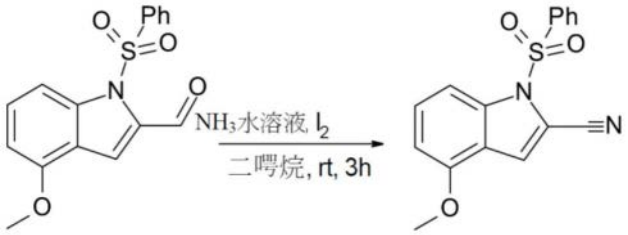
溶液倒入冰水中。将沉淀的固体通过过滤收集起来且再溶解于EtOAc中。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液、盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥并浓缩。接着，使固体在石油醚(2.0L)中形成浆液并过滤，得到呈深黄色固体状的产物P115(4.2g，77％)。

[1207] 制备116. 4-甲氧基-1-(苯基磺酰基)-1H-吲哚-2-甲醛(P116)



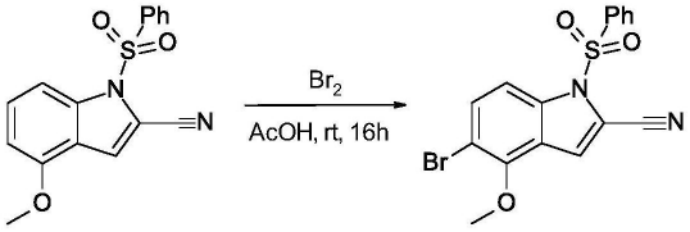
在Ar氛围下，在-78℃下将n-BuLi(5.85ml，1.05eq)添加至二异丙胺的THF溶液(1.55g，1.1eq)中。将反应混合物搅拌10分钟。将4-甲氧基-1-(苯基磺酰基)-1H-吲哚P115的THF溶液(4g，14mmol)逐滴添加至该LDA溶液中。整体搅拌10分钟(溶液的颜色变为黄色)且接着将DMF(4.2ml，3eq)添加至混合物中。整体搅拌4小时并将其倒入水中。分离有机层，并用$CHCl_3$萃取水层。将合并的有机层用水洗涤并经$MgSO_4$干燥。减压移除溶剂。使残余物在己烷中形成浆液并过滤出固体，得到呈黄色固体状的产物P116(2.9g，66％)。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)，δ:10.30(s，1H)，7.92(d，J＝7.5Hz，2H)，7.70(d，J＝8.3Hz，2H)，7.63-7.53(m，4H)，6.89(d，J＝8.0Hz，1H)，3.88(s，3H)。

[1208] 制备117. 4-甲氧基-1-(苯基磺酰基)-1H-吲哚-2-甲腈(P117)



将4-甲氧基-1-(苯基磺酰基)-1H-吲哚-2-甲醛(P116，2.9g，9.2mmol)溶解于二噁烷/THF(20/9ml)中并添加NH_3水溶液(10ml)。在室温下，将混合物搅拌15分钟，在冰浴上冷却并分数份添加I_2(2.8g，1.2eq)。将反应混合物在冰浴上搅拌20分钟，移除冰浴，并在室温下将反应混合物搅拌，直至完成。接着，将反应混合物用饱和$Na_2S_2O_3$稀释，分离有机层，浓缩并使其在Et_2O/Hex 1/1中再形成浆液，获得黄色固体P117(2.21g，77％)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)，δ:7.96(dd，J＝7.5，6.2Hz，1H)，7.76(t，J＝7.5Hz，1H)，7.66(dd，J＝15.8，7.9Hz，1H)，7.55(dd，J＝17.8，9.4Hz，1H)，6.92(d，J＝8.0Hz，1H)，3.86(d，J＝15.8Hz，1H)。

[1209] 制备118. 5-溴-4-甲氧基-1-(苯基磺酰基)-1H-吲哚-2-甲腈(P118)



将4-甲氧基-1-(苯基磺酰基)-1H-吲哚-2-甲腈P117(250mg，0.8mmol)溶解于乙腈(25ml)中并分数份添加N-溴代琥珀酰亚胺(171mg，1.2eq)。在室温下，将混合物搅拌16小

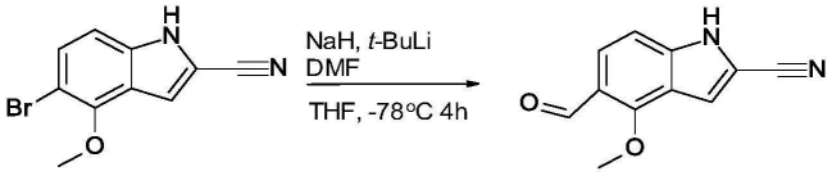
时。将反应混合物用饱和Na_2SO_3稀释并用EtOAc萃取,分离有机层,浓缩并将产物使用管柱层析法纯化。获得呈黄色固体状的产物P118(200mg,64%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6),δ:8.27(s,1H),8.04-7.97(m,2H),7.79(s,3H),7.68(t,J=7.6Hz,2H),4.02(s,3H)。

[1210] 制备119. 5-溴-4-甲氧基-1H-吲哚-2-甲腈(P119)



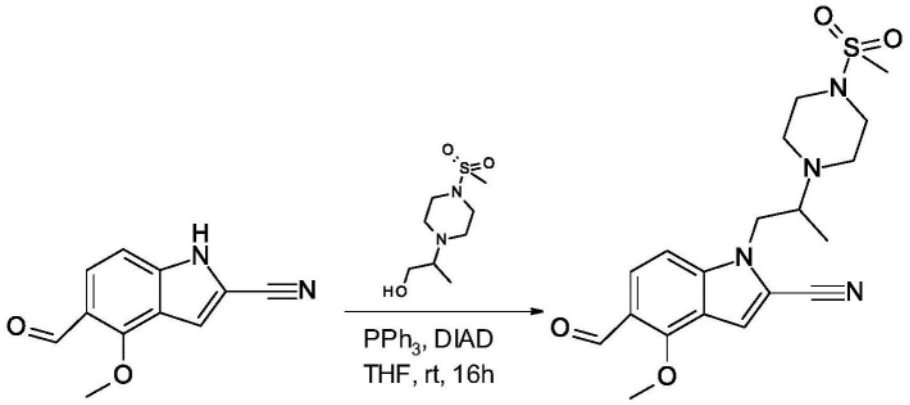
向5-溴-4-甲氧基-1-(苯基磺酰基)-1H-吲哚-2-甲腈P118(200mg,0.5mmol)于二噁烷(4ml)中的悬浮液中添加LiOH(37mg,3eq)于水(1ml)中的溶液。在40℃下,将反应混合物搅拌2小时。将反应混合物自乳白色悬浮液变为黄色溶液。将反应混合物用水稀释并将沉淀过滤,用己烷洗涤,并干燥,收集到呈灰白色固体状的产物P119(110mg,86%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:7.58(s,1H),7.42(d,J=8.8Hz,1H),7.13(d,J=8.8Hz,1H),4.04(s,3H)。

[1211] 制备120. 5-甲酰基-4-甲氧基-1H-吲哚-2-甲腈(P120)



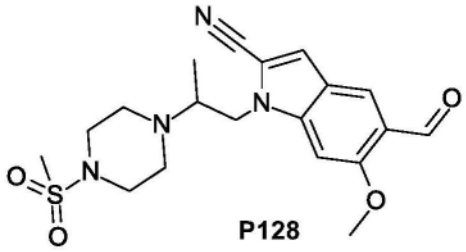
在室温下,向5-溴-4-甲氧基-1H-吲哚-2-甲腈P119(90mg,0.36mmol)于5ml无水THF中的溶液中分数份添加NaH(16mg,60%于矿物油中的分散液,1.1eq)。搅拌15分钟后,将反应混合物在丙酮/干冰浴上冷却(形成微黄色沉淀)。接着,逐滴添加tert-BuLi(0.425ml,1.7M于戊烷中,2eq)并在搅拌20分钟后,添加无水DMF(0.166ml,6eq)。在-78℃下,将反应混合物搅拌4小时,且接着用饱和NH_4Cl溶液淬灭。分离各相,将水相用EtOAc(20ml×3)萃取。将有机相合并,用水及盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶管柱层析法(CH_2Cl_2/Et_2O-30/1)纯化,得到呈灰白色固体状的产物P120(49mg,68%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:10.36(s,1H),7.91(s,1H),7.64(d,J=8.7Hz,1H),7.18(d,J=8.7Hz,1H),4.28(s,3H)。

[1212] 制备121. 5-甲酰基-4-甲氧基-1-{2-[4-(甲基磺酰基)哌啉-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P121)

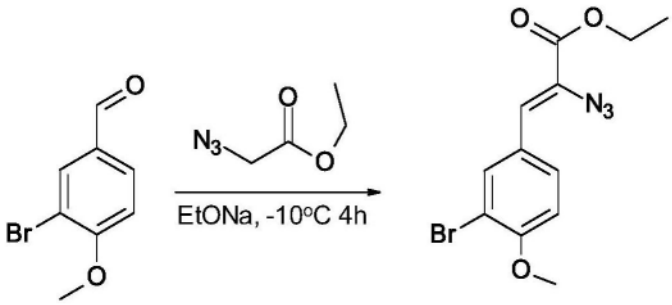


向2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙-1-醇P107(44mg,1.1eq)、5-甲酰基-4-甲氧基-1H-吲哚-2-甲腈P120(45mg,0.225mmol)及三苯基膦(65mg,1.1eq)于THF(2ml)中的混合物中添加DIAD(50mg,1.1eq),并在环境温度下将所得混合物搅拌隔夜。蒸发溶剂。蒸发后,在硅胶上利用二氯甲烷/乙酸乙酯(0-20%)溶析对残余物进行管柱层析,得到呈黄色固体状的5-甲酰基-4-甲氧基-1-{(2S)-2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈P121(45mg,49%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:405。

合成5-甲酰基-6-甲氧基-1-{2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P128)

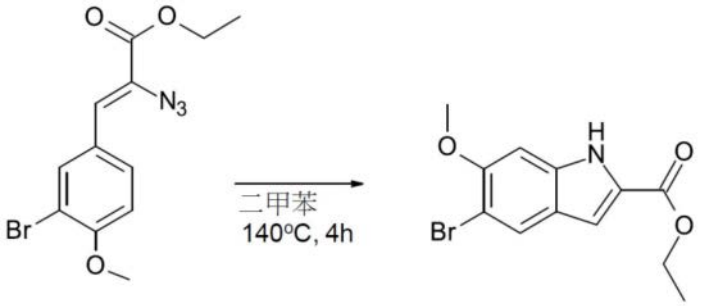


[1213] 制备122. 2-迭氮基-3-(3-溴-4-甲氧基苯基)丙烯酸乙酯(P122)



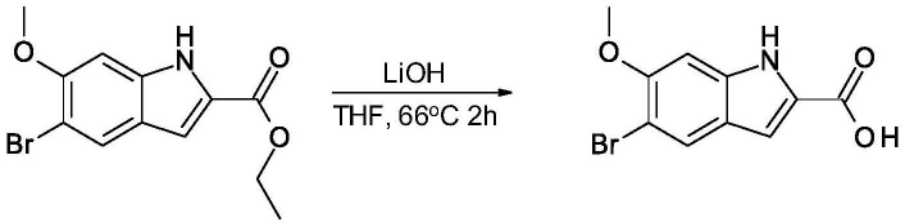
将NaH分数份添加至60ml乙醇中并搅拌,直至形成澄清溶液。接着,将该溶液冷却至-20℃并在该温度下,逐滴添加3-溴-4-甲氧基苯甲醛(7g,33mmol)及迭氮乙酸乙酯(12.6g,3eq)于60ml乙醇中的溶液。将反应混合物在-10℃下搅拌2小时并在室温下再搅拌2小时。接着,将反应混合物用饱和NH_4Cl稀释并将沉淀过滤,用水洗涤,并在真空下干燥,得到呈黄色固体状的产物P122(6.5g,61%)。

[1214] 制备123.乙基5-溴-6-甲氧基-1H-吲哚-2-甲酸(P123)



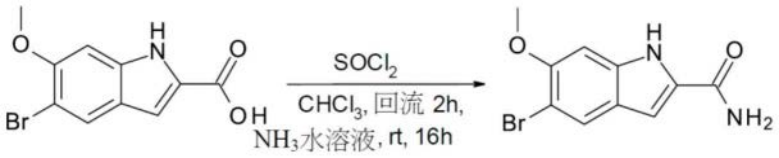
使2-迭氮基-3-(3-溴-4-甲氧基苯基)丙烯酸乙酯P122(5g,15mmol)于二甲苯中的溶液回流4小时。将反应混合物冷却至约-15℃并过滤出沉淀,得到呈黄色固体状的产物P123(600mg,13%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:11.86(s,1H),7.89(s,1H),7.06(d,J=1.8Hz,1H),6.99(s,1H),4.32(q,J=7.1Hz,2H),1.32(t,J=7.1Hz,3H)。

[1215] 制备124. 5-溴-6-甲氧基-1H-吲哚-2-甲酸(P124)



向5-溴-6-甲氧基-1H-吲哚-2-甲酸乙酯P123(300mg,1mmol)的THF溶液中添加于H_2O中的氢氧化锂(48mg,2eq)。将混合物在回流下加热2小时。向冷却的混合物中添加1M盐酸溶液,直至pH值为3。将酸性混合物倒入水中并将有机层分离。用$CHCl_3$萃取水层。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥。减压移除溶剂,得到呈灰白色固体状的产物P124(250mg,92%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:12.88(s,1H),11.74(s,1H),7.87(s,1H),7.03-6.95(m,2H),3.85(s,3H)。

[1216] 制备125. 5-溴-6-甲氧基-1H-吲哚-2-甲酰胺(P125)



使5-溴-6-甲氧基-1H-吲哚-2-甲酸P124(250mg,0.9mmol)、亚硫酰氯(138mg,1.2eq)于氯仿及1滴二甲基甲酰胺中的混合物回流2小时。将反应混合物冷却至20℃,倒入10ml的25%氨溶液及5g冰的混合物中,接着搅拌16小时。将沉淀过滤并用水洗涤,得到呈黄色固体状的产物P125(200mg,80%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:11.54(s,1H),7.91(s,1H),7.83(s,1H),7.05-6.96(m,3H),3.84(s,3H)。

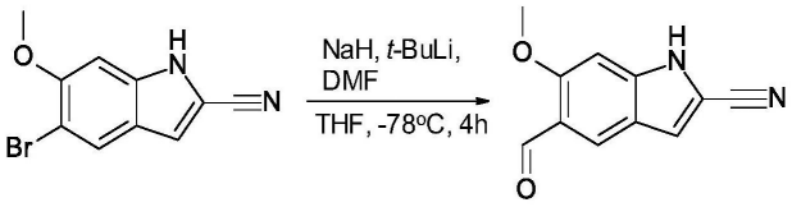
[1217] 制备126. 5-溴-6-甲氧基-1H-吲哚-2-甲腈(P126)



将氧氯化磷添加至5-溴-6-甲氧基-1H-吲哚-2-甲酰胺(P125,200mg,0.74mmol)于甲苯(2ml)中的悬浮液中并使混合物回流45分钟。冷却后,将混合物倒入Na_2CO_3水溶液中,并

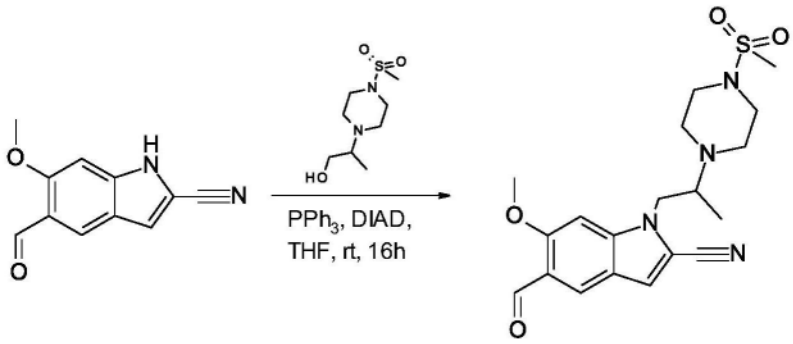
将混合物搅拌,直至起泡平息。分离各层,将水相用EtOAc萃取,并将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并蒸发至干。将粗材料通过管柱层析法纯化,得到呈黄色固体状的产物P126(160mg,86%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:12.32(s,1H),7.91(s,1H),7.26(s,1H),7.03(s,1H),3.89(s,3H)。

[1218] 制备127. 5-甲酰基-6-甲氧基-1H-吲哚-2-甲腈(P127)



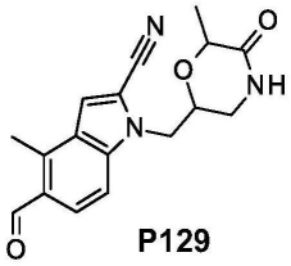
在室温下,向5-溴-6-甲氧基-1H-吲哚-2-甲腈(P126,150mg,0.6mmol)于3ml无水THF中的溶液中分数份添加NaH(27mg,60%于矿物油中的分散液,1.2eq)。搅拌15分钟后,将反应混合物在丙酮/干冰浴上冷却(形成微黄色沉淀)。接着,逐滴添加tert-BuLi(0.708ml,1.7M于戊烷中,2eq)并在20分钟搅拌后,添加无水DMF(0.278ml,6eq)。在-78℃下,将反应混合物搅拌4小时,且接着用饱和NH_4Cl溶液淬灭。分离各相,将水相用EtOAc(20ml×3)萃取。将有机相合并,用水及盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶管柱层析法(CH_2Cl_2/Et_2O-30/1)纯化,得到呈灰白色固体状的产物P127(88mg,74%)。

[1219] 制备128. 5-甲酰基-6-甲氧基-1-{2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P128)



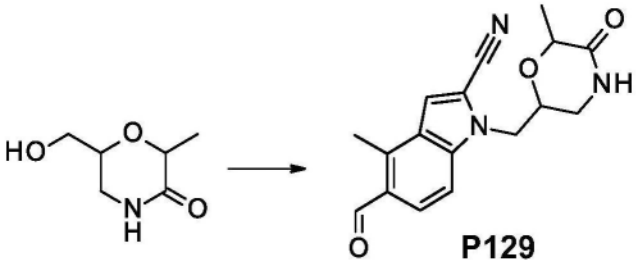
向2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙-1-醇P107(97mg,1.1eq)、5-甲酰基-6-甲氧基-1H-吲哚-2-甲腈(P127,80mg,0.225mmol)及三苯基膦(126mg,1.2eq)于THF(2ml)中的混合物中添加DIAD(97mg,1.2eq),并在环境温度下将所得混合物搅拌隔夜。蒸发溶剂。蒸发后,在硅胶上利用二氯甲烷/乙酸乙酯(0-20%)溶析对残余物进行管柱层析,得到呈黄色固体状的产物P128(90mg,56%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:405。

合成5-甲酰基-4-甲基-1-[(6-甲基-5-侧氧基味啉-2-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P129)



P129

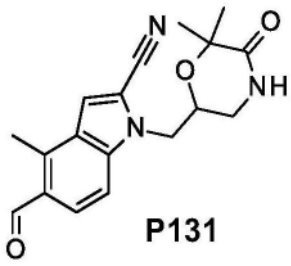
[1220] 制备129. 5-甲酰基-4-甲基-1-[(6-甲基-5-侧氧基吗啉-2-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P129)



P129

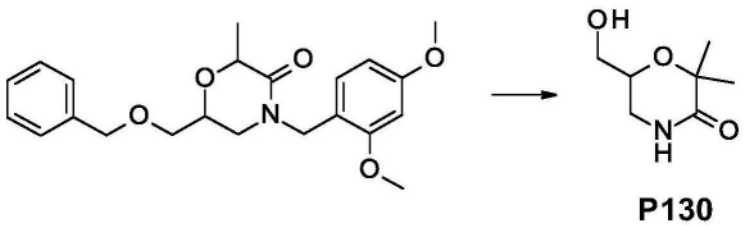
向6-(羟基甲基)-2-甲基吗啉-3-酮(145mg,1mmol,如Danklmaier,Johann;Hoenig,Helmut;Liebigs Annalen der Chemie,1988,第1149-1154页中所描述制备)于DMAA(6ml)中的溶液中添加DIPEA(194mg,1.5mmol)及MsCl(137mg,1.2mmol)。在50℃下,将混合物搅拌45分钟,接着添加2-氰基-4-甲基-5-甲酰基吲哚(P97,92mg,0.5mmol)及碳酸钾(400mg,2.9mmol),并在90℃下将混合物搅拌48小时。添加水(40ml)后,用乙酸乙酯(3×5ml)萃取产物,将乙酸乙酯蒸发至干。将残余物用无水乙酸乙酯(4ml)洗涤,过滤,并干燥,得到纯5-甲酰基-4-甲基-1-[(6-甲基-5-侧氧基吗啉-2-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P128,78mg,50%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:10.4(s,1H),7.88(m,3H),7.65(m,1H),4.62(m,1H),4.43(m,1H),4.26(m,2H),3.26(m,3H),3.10(m,1H),2.87(m,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:312。

合成1-[(6,6-二甲基-5-侧氧基吗啉-2-基)甲基]-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P131)



P131

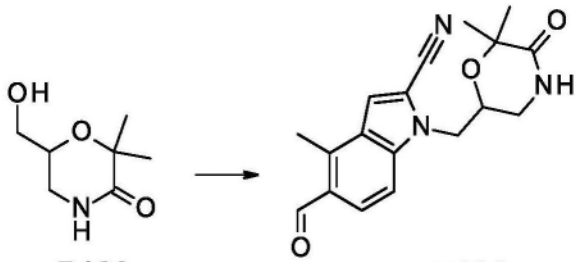
[1221] 制备130. 6-(羟基甲基)-2,2-二甲基吗啉-3-酮(P130)



P130

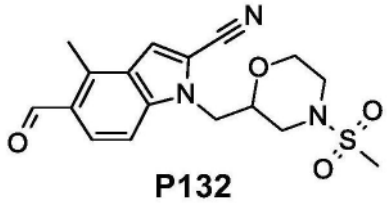
在搅拌下,在氮气下,在-75℃温度下向6-[(苯甲氧基)甲基]-4-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-甲基吡啉-3-酮(3.85g,10mmol,根据US2015/105370,2015,A1中所描述的程序制备)于THF(120ml)中的溶液中添加LDA的溶液(12mmol)。在相同温度下,将反应混合物搅拌30分钟,接着添加碘甲烷(1.7g,12mmol)。使反应混合物达到室温并添加氯化铵水溶液。将产物用乙酸乙酯(2×70ml)萃取,将有机相蒸发至干。将残余物溶解于乙酸(70ml)中并在70巴氢气压力下与$PdCl_2$(0.35g)一起在50℃搅拌18小时。将混合物蒸发至干,并将残余物在硅胶上通过快速层析法,利用MeOH-EtOAc(15-85)进行纯化,得到6-(羟基甲基)-2,2-二甲基吡啉-3-酮(P130,0.52g,36%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:7.83(s,1H),4.80(m,1H),3.75(m,1H),3.44(m,1H),3.15(m,1H),3.06(m,1H),1.27(m,6H)。

[1222] 制备131. 1-[(6,6-二甲基-5-侧氧基吡啉-2-基)甲基]-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P131)

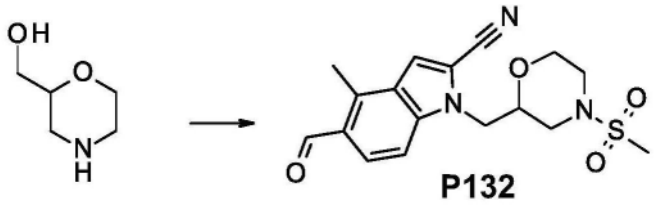


向6-(羟基甲基)-2,2-二甲基吡啉-3-酮(P130,159mg,1mmol)于DMAA(6ml)中的溶液中添加DIPEA(194mg,1.5mmol)及MsCl(137mg,1.2mmol)。在50℃下,将混合物搅拌45分钟,接着添加2-氰基-4-甲基-5-甲酰基吲哚(P97,92mg,0.5mmol)及碳酸钾(400mg,2.9mmol),并在90℃下将混合物搅拌48小时,添加水(40ml)后,用乙酸乙酯(3×5ml)萃取产物,并将乙酸乙酯蒸发至干。将残余物用无水乙酸乙酯(4ml)洗涤,过滤,并干燥,得到纯5-甲酰基-4-甲基-1-[(6-甲基-5-侧氧基吡啉-2-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P131,78mg,48%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:10.3(s,1H),7.84(m,3H),7.3(m,2H),4.48(m,1H),4.25(m,2H),3.15(m,1H),3.0(m,3H),1.25(m,6H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:326。

合成5-甲酰基-4-甲基-1-{[4-(甲基磺酰基)吡啉-2-基]甲基}-1H-吲哚-2-甲腈(P132)

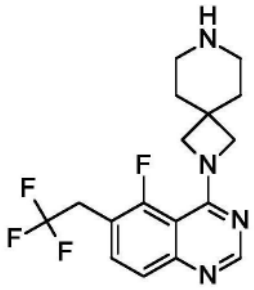


[1223] 制备132. 5-甲酰基-4-甲基-1-{[4-(甲基磺酰基)吡啉-2-基]甲基}-1H-吲哚-2-甲腈(P132)

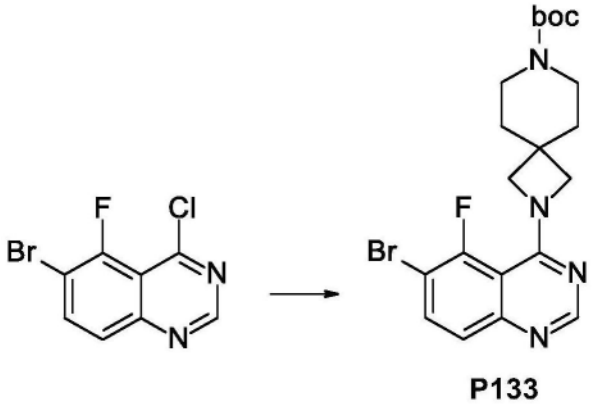


向吗啉-2-基甲醇(117mg,1mmol,根据WO2004/33440,2004,A1制备)于DMAA(6ml)中的溶液中添加DIPEA(387mg,3mmol)及MsCl(239mg,2.1mmol)。在20℃下,将混合物搅拌45分钟,接着添加2-氰基-4-甲基-5-甲酰基吲哚(P97,92mg,0.5mmol)及碳酸钾(600mg,4.35mmol),并在90℃下将混合物搅拌48小时。将水(40ml)添加至反应混合物中,并将产物用乙酸乙酯(3×5ml)萃取,将乙酸乙酯蒸发至干。将残余物用无水乙酸乙酯(4ml)洗涤,过滤,并干燥,得到纯5-甲酰基-4-甲基-1-{[4-(甲基磺酰基)吗啉-2-基]甲基}-1H-吲哚-2-甲腈(P132,57mg,62%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:10.4(s,1H),8.14(m,1H),7.51(m,1H),6.55(m,1H),4.22(m,1H),3.88(m,2H),3.75(m,4H),3.58(m,2H),2.95(m,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:362。

合成4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-5-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P137)

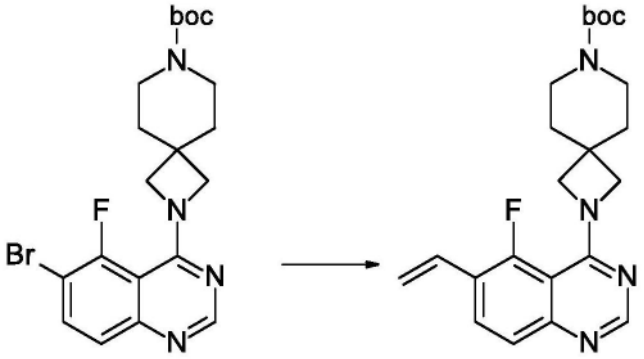


[1224] 制备133. 2-(6-溴-5-氟喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P133)



向粗3-氯-6-溴-5-氟喹唑啉(WO2021/250521,2021,A1)于DCE(40ml)中的溶液中添加DIPEA(7.9g,61mmol)及2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯盐酸盐(1.67g,6.37mmol)。在室温下,将反应溶液搅拌18小时(LCMS控制)。接着,将产物在二氧化硅上通过管柱层析法,利用乙酸乙酯-己烷(1-31)纯化,得到呈白色固体状的标题化合物P133(1.3g,47%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:8.72(s,1H),7.82(m,1H),7.55(m,1H),4.12(m,4H),3.42(m,4H),1.84(m,4H),1.45(s,9H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:452。

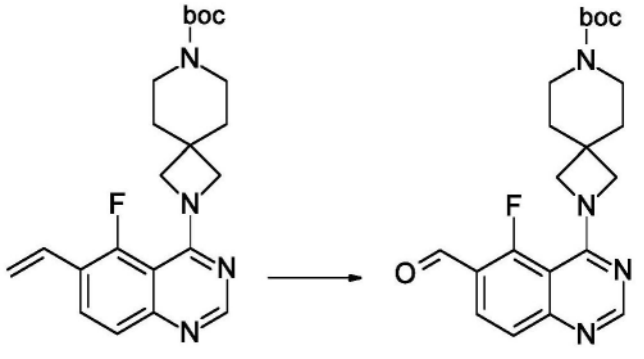
[1225] 制备134. 2-(5-氟-6-乙烯基喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P134)



P133 P134

向2-[5-氟-7-溴喹唑啉-1-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P133,0.30g,0.69mmol)于EtOH(10ml)中的溶液中添加水(0.5ml)及TEA(140mg,1.39mmol)。接着,添加乙烯基三氟硼酸钾(140mg,1.03mmol)及二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(0.17g,0.21mmol),并在80℃下,将反应混合物搅拌24小时。将反应混合物用EtOAc及H_2O处理,并分离各层。将有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将粗材料在二氧化硅上纯化(梯度溶析,0-40% EtOAc/己烷),得到呈白色固体状的P134(210mg,80%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:399。

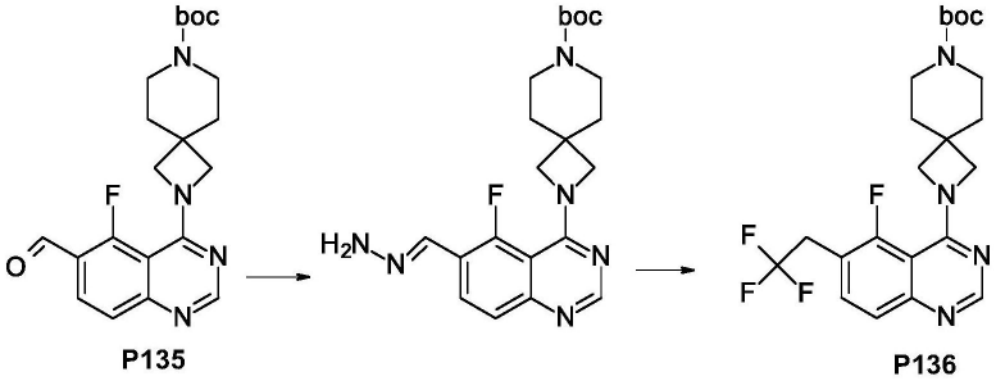
[1226] 制备135. 2-(5-氟-6-甲酰基喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P135)



P134 P135

向2-(7-乙烯基喹唑啉-1-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P134,210mg,0.55mmol)于二噁烷(2ml)及水(0.42ml)中的溶液中添加2,6-二甲基吡啶(113mg,1.1mmol)、四氧化锇(10mg)于tert-BuOH(0.5ml)中的溶液及高碘酸钠(354mg,1.65mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌24小时,反应完成后,将溶液冷却并添加至冰冷的碳酸氢钠水溶液中。在15℃下,将混合物搅拌30分钟,接着用DCM(2×50ml)萃取,浓缩DCM,将残余物通过硅胶管柱层析法(二氯甲烷-乙酸乙酯-1:1)纯化,得到呈褐色固体状的P135(145mg,65%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:10.54(s,1H),8.65(s,1H),8.14(m,1H),7.62(m,1H),4.12(m,4H),3.42(m,4H),1.84(m,4H),1.45(s,9H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:401。

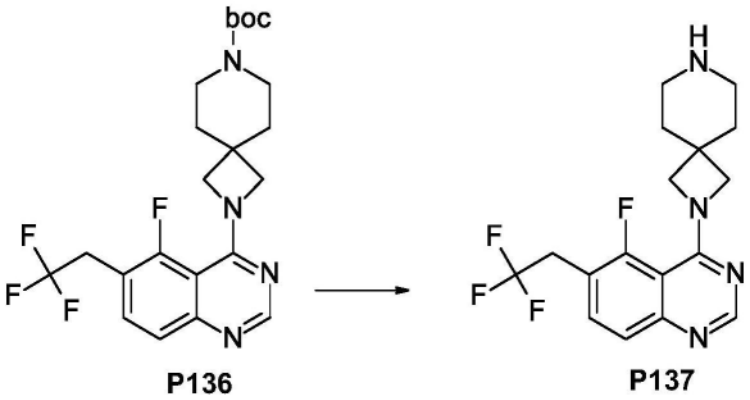
[1227] 制备136. 2-[5-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P136)



P135 P136

向2-(7-甲酰基喹唑啉-1-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P135,145mg,0.38mmol)于MeOH(1ml)中的溶液中添加水合肼(38mg,0.76mmol)。在室温下,将该溶液搅拌2小时(TLC控制),接着将反应混合物蒸发至干,得到粗腙(150mg),其不经纯化即用于下一阶段。在氩氛围下,将腙(150mg,0.38mmol)溶解于DMSO(1ml)中,接着添加Togni试剂(144mg,0.456mmol)及TFA(43mg,0.38mmol)。在50℃下,将所得混合物搅拌24小时。冷却至室温后,将混合物用乙酸乙酯(3×25ml)萃取并将合并的有机层用水(3×60ml)及盐水(25ml)洗涤,并在Na_2SO_4下干燥。将有机层浓缩,并将残余物通过HPLC(二氧化硅C18,MeCN-H_2O)分离,得到P136(75mg,45%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:8.55(s,1H),7.85(m,1H),7.55(m,1H),4.32(m,4H),3.62m,2H),3.51(m,4H),1.83(m,4H),1.45(s,9H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:455。

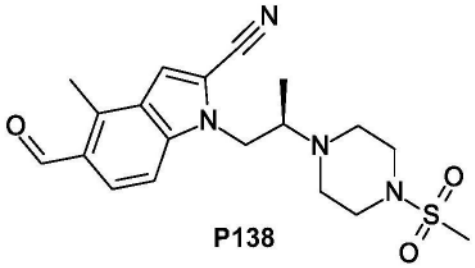
[1228] 制备137. 4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-5-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P137)



P136 P137

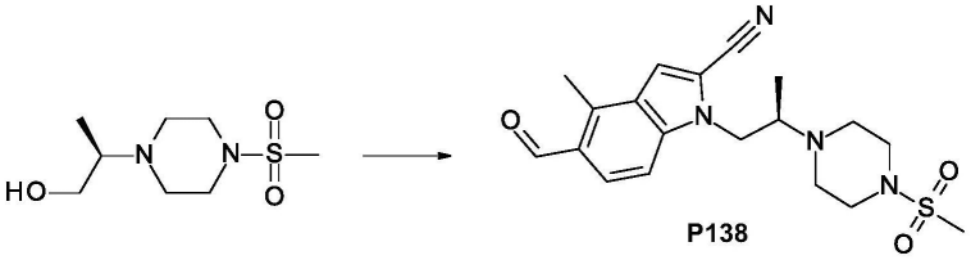
向2-[7-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-1-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(75mg,0.17mmol)中添加TFA(1ml)。在室温下,将该溶液搅拌2小时(LCMS控制),接着蒸发至干,添加碳酸氢钠水溶液(5ml),将产物用DCM(3×5ml)萃取。将有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩至干,得到1-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-7-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(57mg,100%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.64(s,1H),7.74(m,2H),),4.32(m,4H),3.62m,2H),3.51(m,4H),1.83(m,4H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:355。

合成5-甲酰基-4-甲基-1-{(2S)-2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P138)



P138

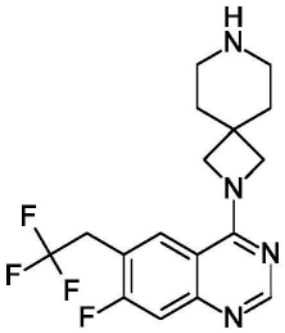
[1229] 制备138. 5-甲酰基-4-甲基-1-{(2S)-2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P138)



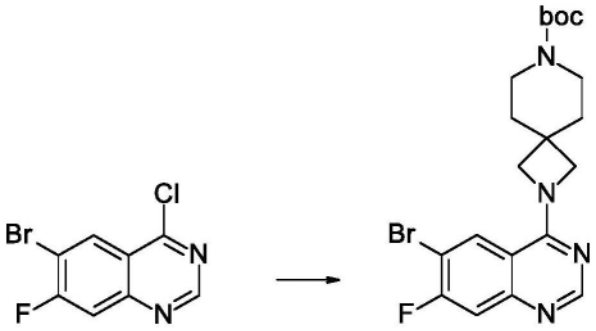
P138

向2-[4-(三级丁基羧酸基)哌啡-1-基]丙-1-醇(200mg,0.9mmol)、5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(165mg,0.9mmol)及三苯基膦(354mg,1.35mmol)于甲苯(5ml)中的混合物中添加DIAD(273mg,1.35mmol),并在环境温度下将所得混合物搅拌隔夜。蒸发溶剂。蒸发后,在硅胶上利用二氯甲烷/乙酸乙酯(0→20%)溶析对残余物进行管柱层析,得到P138(130mg,37%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:10.37(s,1H),7.82-7.78(m,2H),7.63(d,J=7.0Hz,1H),4.82-4.73(m,1H),4.39-4.31(m,1H),4.27-4.20(m,1H),3.25-3.10(m,4H),2.85(s,3H),2.64-2.52(m,2H),2.25-2.19(m,2H),1.38(s,9H),1,18-1,12(m,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:411。

合成4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-7-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P143)



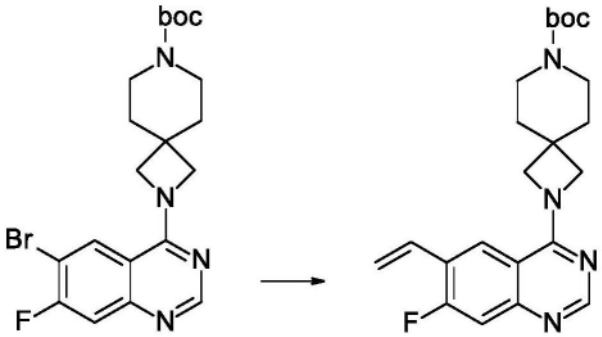
[1230] 制备139. 2-(6-溴-7-氟喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P139)



P139

向粗3-氯-6-溴-7-氟喹唑啉(1.6g,根据WO2011/131741,2011,A1合成)于DCM(40ml)中的溶液中添加DIPEA(7.9g,61mmol)及2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯盐酸盐(1.67g,6.37mmol)。在室温下,将反应溶液搅拌18小时(LCMS控制)。接着,将产物在二氧化硅上通过管柱层析法,利用乙酸乙酯-己烷(1-31)纯化,得到呈白色固体状的P139(1.3g,47%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.42(s,1H),8.18(m,1H),7.65(m,1H),3.38(m,4H),2.50(m,4H),1.68(m,4H),1.44(s,9H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:451。

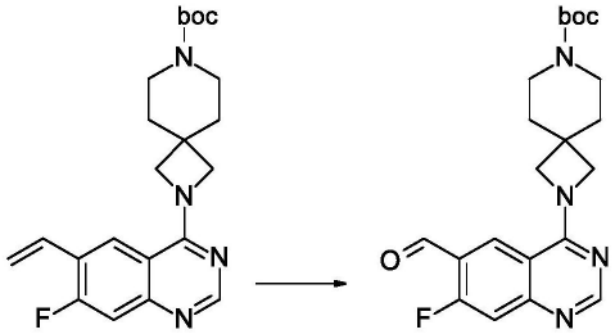
[1231] 制备140. 2-(7-氟-6-乙烯基喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P140)



P139 P140

向2-[6-溴-7-氟喹唑啉-1-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P139,0.30g,0.69mmol)于EtOH(10ml)中的溶液中添加水(0.5ml)及TEA(140mg,1.39mmol)。接着,添加乙烯基三氟硼酸钾(140mg,1.03mmol)及二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(0.17g,0.21mmol),并在80℃下,将反应混合物搅拌24小时。将反应混合物用EtOAc及H_2O处理,并分离各层。将有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将粗材料在二氧化硅上纯化(梯度溶析,0-40% EtOAc/己烷),得到呈白色固体状的P140(210mg,80%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:8.56(s,1H),7.90(m,1H),7.45(m,1H),6.86(m,1H),5.79(m,1H),5.43(m,1H),4.2(m,4H),3.47(m,4H),1.82(m,4H),145(m,9H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:399。

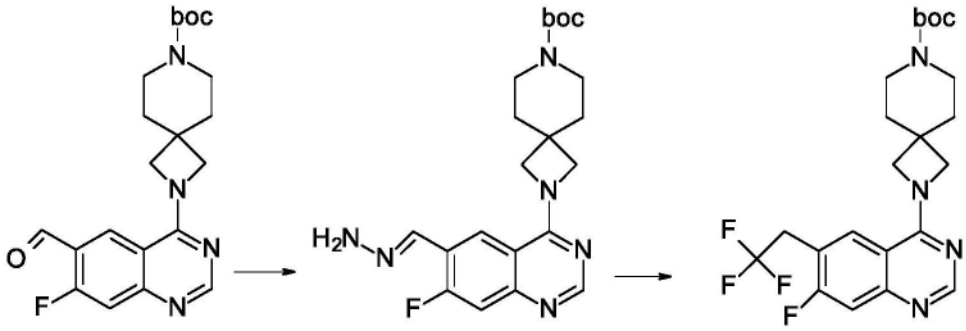
[1232] 制备141. 2-(7-氟-6-甲酰基喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P141)



P140 P141

向2-(6-乙烯基-7-氟喹唑啉-1-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P140,210mg,0.55mmol)于二噁烷(2ml)及水(0.42ml)中的溶液中添加2,6-二甲基吡啶(113mg,1.1mmol)、四氧化锇(10mg)于tert-BuOH(0.5ml)中的溶液及高碘酸钠(354mg,1.65mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌24小时,反应完成后,将溶液冷却并添加至冰冷的碳酸氢钠水溶液。在15℃下,将混合物搅拌30分钟,接着用DCM(2×50ml)萃取,浓缩DCM,将残余物通过硅胶管柱层析法(二氯甲烷-乙酸乙酯-1:1)纯化,得到呈褐色固体状的P141(145mg,65%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:10.37(s,1H),8.60(s,1H),8.40(m,1H),7.56(m,1H),4.32(m,4H),3.48(m,4H),1.85(m,4H),1.44(s,9H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:401。

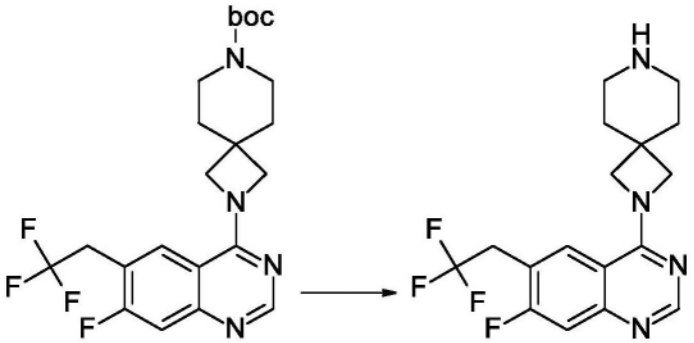
[1233] 制备142. 2-[7-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P142)



P141 P142

向2-(6-甲酰基-7-氟喹唑啉-1-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P141,145mg,0.38mmol)于MeOH(1ml)中的溶液中添加水合肼(38mg,0.76mmol)。在室温下,将该溶液搅拌2小时(TLC控制),接着将反应混合物蒸发至干,得到粗腙(150mg),其不经纯化即用于下一阶段。在氩氛围下,将腙(150mg,0.38mmol)溶解于DMSO(1ml)中,接着添加Togni试剂(144mg,0.456mmol)及TFA(43mg,0.38mmol)。在50℃下,将所得混合物搅拌24小时。冷却至室温后,将混合物用乙酸乙酯(3×25ml)萃取并将合并的有机层用水(3×60ml)及盐水(25ml)洗涤并在无水Na_2SO_4下干燥。将有机层浓缩,并将残余物通过HPLC(二氧化硅C18,MeCN-H_2O)分离,得到P142(75mg,45%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:8.66(s,1H),7.83(m,1H),7,50(m,1H),4.25(m,4H),3.58(m,2H),3.43(m,4H),1.85(m,4H),1.44(s,9H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:455。

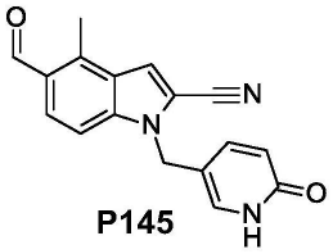
[1234] 制备143. 4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-7-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P143)



P142 P143

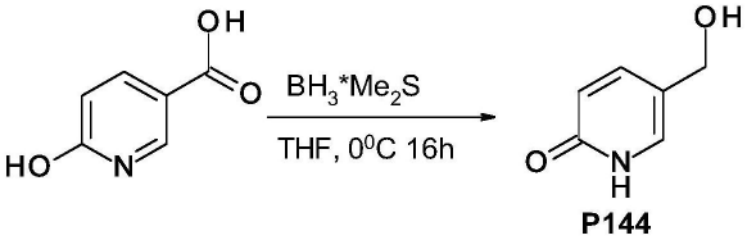
向2-[6-(2,2,2-三氟乙基)-7-氟喹唑啉-1-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P142,75mg,0.17mmol)中添加TFA(1ml)。在室温下,将该溶液搅拌2小时(LCMS控制),接着蒸发至干,添加碳酸氢钠水溶液(5ml),将产物用DCM(3×5ml)萃取。将有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩至干,得到P143(57mg,100%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:355。

合成5-甲酰基-4-甲基-1-[(6-侧氧基-1,6-二氢吡啶-3-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P145)



P145

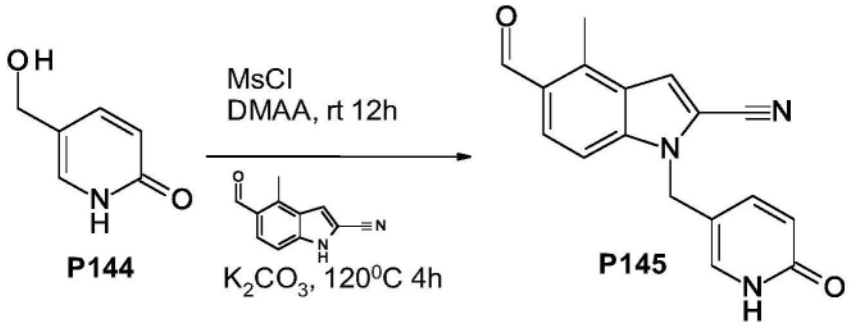
[1235] 制备144. 5-(羟基甲基)吡啶-2(1H)-酮(P144)



P144

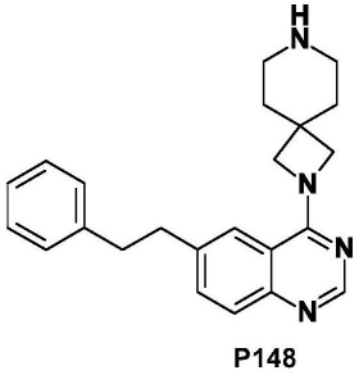
在0℃下,向6-羟基烟碱酸(1.0g,7.2mmol)于20ml MeOH中的分散液中逐滴添加BH_3*Me_2S(2M,5eq)。在室温下,将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物冷却至0℃并缓慢添加MeOH(100ml)。将反应混合物搅拌15分钟,且接着浓缩至干。将残余物悬浮于20% MeOH-80% $CHCl_3$中,搅拌5分钟,并过滤出固体。浓缩滤液,得到呈白色固体状的产物P144(800mg,89%)。

[1236] 制备145. 5-甲酰基-4-甲基-1-[(6-侧氧基-1,6-二氢吡啶-3-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P145)

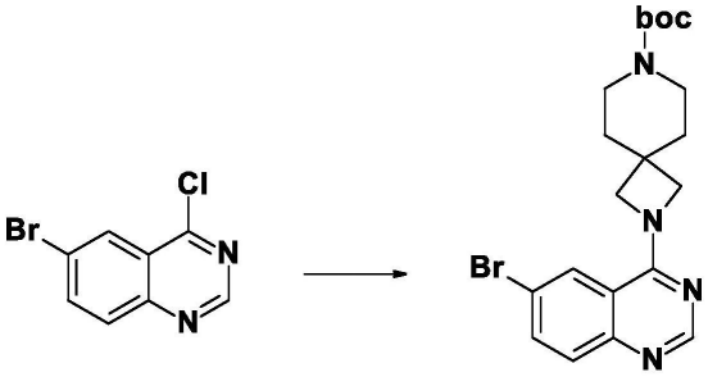


在室温下,向5-(羟基甲基)吡啶-2(1H)-酮(P144,100mg,0.8mmol)及DIPEA(1.2eq)于DMAA(5ml)中的溶液中添加MsCl(1.1eq)。在室温下,将反应混合物搅拌16小时。接着,添加K_2CO_3(4eq)及5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P97,1eq)并将混合物加热至140℃,保持4小时。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。蒸发后,将残余物在硅胶上利用二氯甲烷-MeOH(0-20%)溶析进行管柱层析,得到呈黄色固体状的产物P145(110mg,47%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:11.53(s,1H),10.36(s,1H),7.86(d,J=12.0Hz,2H),7.79(d,J=8.9Hz,1H),7.44(s,1H),7.23(dd,J=9.4,2.3Hz,1H),6.29(d,J=9.5Hz,1H),5.36(s,2H),2.85(s,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:292。

合成4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2-苯基乙基)喹唑啉(P148)



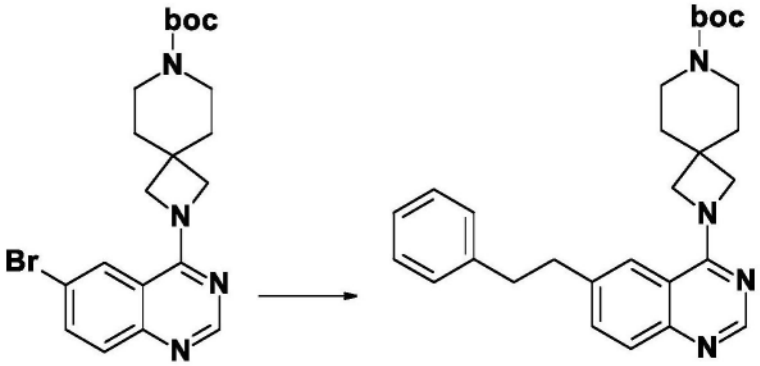
[1237] 制备146. 2-(6-溴喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P146)



向根据WO2013/57711,2013,A1制备的6-溴-4-氯喹唑啉(3g,12.3mmol)于DCM(60ml)中的溶液中添加DIPEA(7.9g,61mmol)及2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯盐酸盐(3.2g,12.2mmol)。在室温下,将反应溶液搅拌18小时(LCMS控制)。接着,将所获得的产物在二氧化硅上通过管柱层析法,利用乙酸乙酯-甲醇(10:1)纯化,得到呈白色固体状的

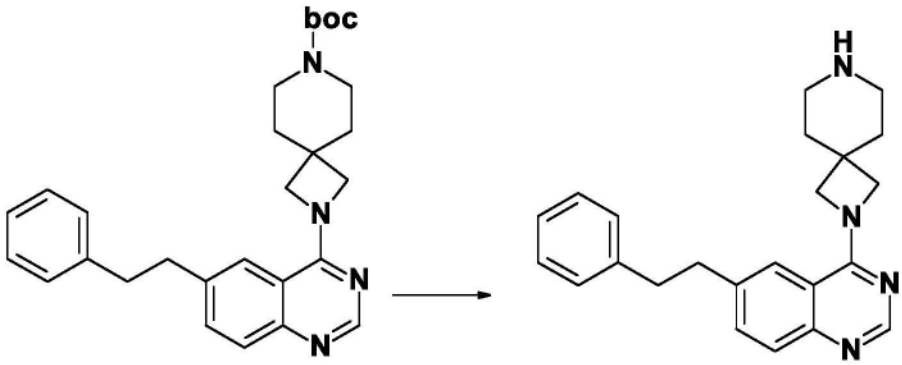
5.1g(96%)P146。LCMS(ESI)[MH]$^+$:434。

[1238] 制备147. 2-[6-(2-苯基乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P147)



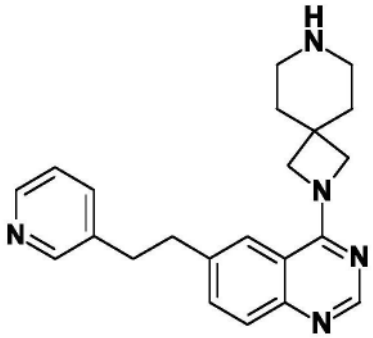
在氩氛围下,向2-(6-溴喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P146,200mg,0.46mmol)于DMAA(2ml)中的溶液中添加TEA(186mg,1.84mmol)、苯乙烯(144mg,1.48mmol)及Pd(PPh$_3$)$_4$(20mg)。在90℃下,将混合物搅拌16小时(LCMS控制)。反应完成后,添加Pd-C(30mg)并在室温下,在氢气氛围下搅拌混合物,直至反应完成(LCMS控制)。接着,将混合物过滤,用盐水(40ml)洗涤并用乙酸乙酯(2×5ml)萃取,浓缩并将残余物通过硅胶管柱层析法(二氯甲烷-乙酸乙酯-1:1)纯化,得到标题产物P147(145mg,69%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:459。

[1239] 制备148. 4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2-苯基乙基)喹唑啉(P148)



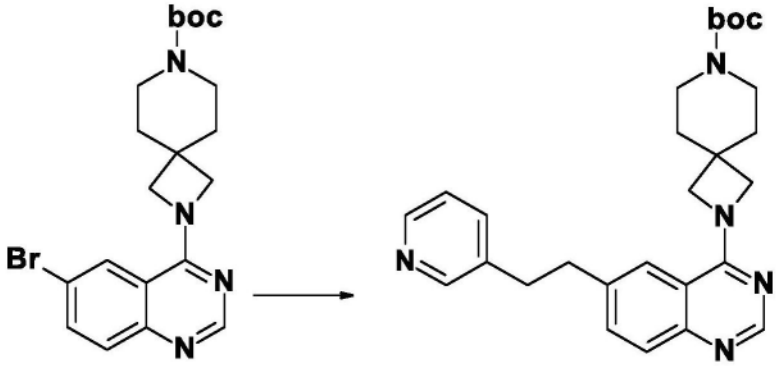
向2-[6-(2-苯基乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P147,145mg,0.316mmol)中添加TFA(1ml)。在室温下,将该溶液搅拌2小时(LCMS控制),接着将反应混合物蒸发至干,添加碳酸氢钠水溶液(5ml),将产物用DCM(3×5ml)萃取。将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥,浓缩至干,得到标题产物P148(113mg,100%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:359。

合成4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2-吡啶-3-基乙基)喹唑啉(P150)



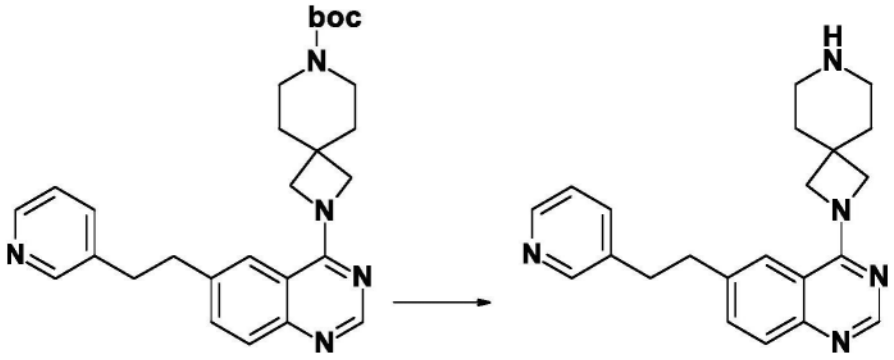
P150

[1240] 制备149. 2-[6-(2-吡啶-3-基乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P149)



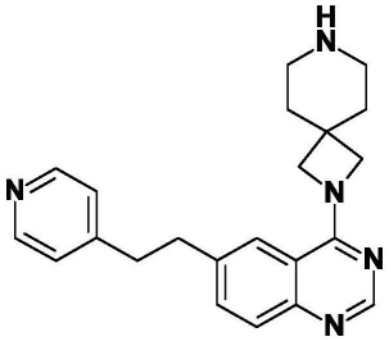
在氩氛围下,向2-(6-溴喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P146,200mg,0.46mmol)于DMAA(2ml)中的溶液中添加TEA(186mg,1.84mmol)、3-乙烯基吡啶(144mg,1.48mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(20mg)。在90℃下,将混合物搅拌16小时(LCMS控制)。反应完成后,添加Pd-C(30mg)并在氢气氛围下,在室温下搅拌混合物,直至反应完成(LCMS控制)。接着,将混合物过滤,用盐水(40ml)洗涤并用乙酸乙酯(2×5ml)萃取,浓缩并将残余物通过硅胶管柱层析法(DCM-乙酸乙酯-1:1)纯化,得到标题产物P149(145mg,69%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:460。

[1241] 制备150. 4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2-吡啶-3-基乙基)喹唑啉(P150)



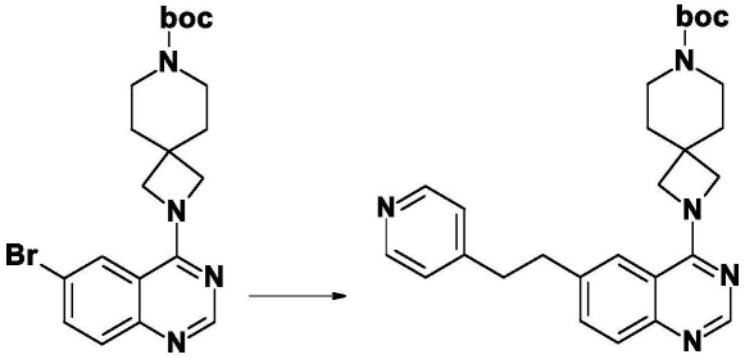
向2-[6-(2-吡啶-3-基乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P149,145mg,0.316mmol)中添加TFA(1ml)。在室温下,将该溶液搅拌2小时(LCMS控制),接着蒸发至干,添加碳酸氢钠水溶液(5ml),将产物用DCM(3×5ml)萃取。将有机相用硫酸钠干燥,浓缩至干,得到标题产物P150 113mg,100%。LCMS(ESI)$[MH]^+$:360。

合成4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2-吡啶-4-基乙基)喹唑啉(P152)



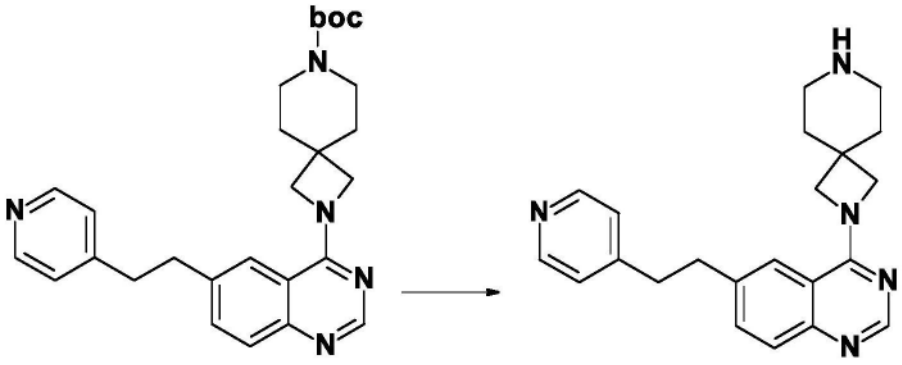
P152

[1242] 制备151. 2-[6-(2-吡啶-4-基乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P151)



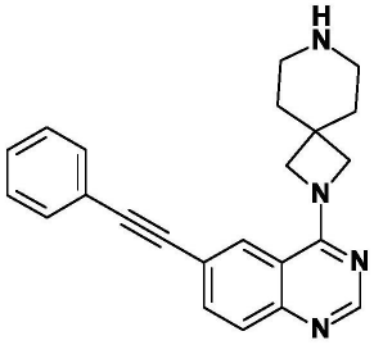
在氩氛围下,向2-(6-溴喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P146,200mg,0.46mmol)于DMAA(2ml)中的溶液中添加TEA(186mg,1.84mmol)、4-乙烯基吡啶(144mg,1.48mmol)及Pd(PPh$_3$)$_4$(20mg)。在90℃下,将混合物搅拌16小时(LCMS控制)。反应完成后,添加Pd/C(30mg)并在氢气氛围下,在室温下搅拌混合物,直至反应完成(LCMS控制)。接着,将混合物过滤,用盐水(40ml)洗涤并用乙酸乙酯(2×5ml)萃取,浓缩并将残余物通过硅胶管柱层析法(二氯甲烷-乙酸乙酯-1:1)纯化,得到标题产物P151(145mg,69%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:460。

[1243] 制备152. 4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2-吡啶-4-基乙基)喹唑啉(P152)



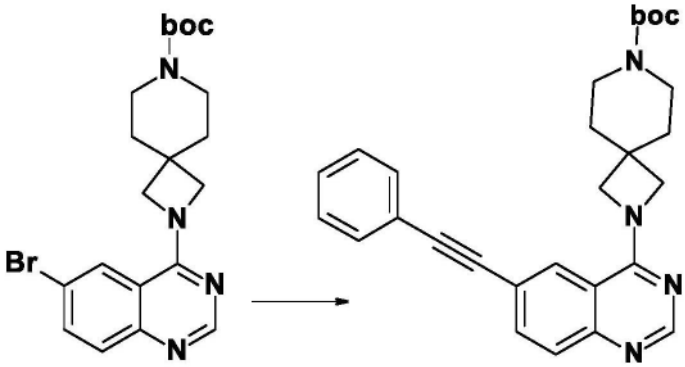
向2-[6-(2-吡啶-4-基乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P151,145mg,0.316mmol)中添加TFA(1ml)。在室温下,将该溶液搅拌2小时(LCMS控制),接着蒸发至干,添加碳酸氢钠水溶液(5ml),用DCM(3×5ml)萃取产物。将有机相用硫酸钠干燥,浓缩至干,得到标题化合物P152(113mg,100%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:360。

合成4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(苯基乙炔基)喹唑啉(P154)



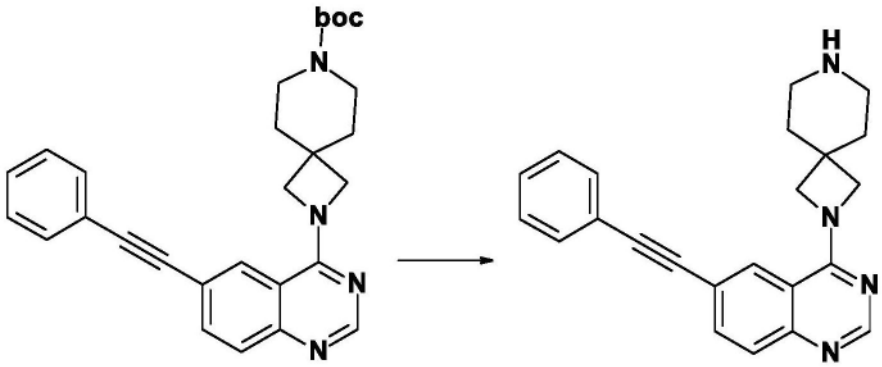
P154

[1244] 制备153. 2-[6-(苯基乙炔基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P153)



将2-(6-溴喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P146,80mg,0.185mmol)溶解于DMF(1mL)中,并在油浴上,在80℃下用N_2吹扫10分钟。接着,添加二氯化双(三苯基膦)钯(II)(11mg,0.016mmol)、三苯基膦(10mg,0.037mmol)及碘化铜(7mg,0.037mmol)。用N_2吹扫5分钟后,添加二乙胺(0.5ml,5mmol),随后添加苯基乙炔(0.03ml,0.27mmol)。将容器封闭,并在80℃下搅拌反应16小时。将反应混合物倒入冰水中,并将沉淀通过过滤分离,用水洗涤,并真空干燥。将产物在DCM中搅拌30分钟。将沉淀通过过滤分离,用DCM及二异丙基醚洗涤并在50℃下真空干燥,得到2-[6-(苯基乙炔基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P153,56mg,70%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:455。

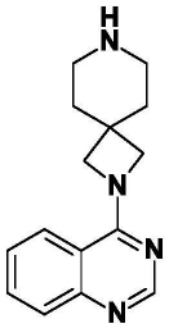
[1245] 制备154. 4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(苯基乙炔基)喹唑啉(P154)



向2-[6-(苯基乙炔基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P153,56mg,0.123mmol)中添加TFA(1ml)。在室温下,将溶液搅拌2小时(LCMS控制),接着蒸发至干,添加碳酸氢钠水溶液(5ml),将产物用DCM(3×5ml)萃取。将有机相用硫酸钠干燥,

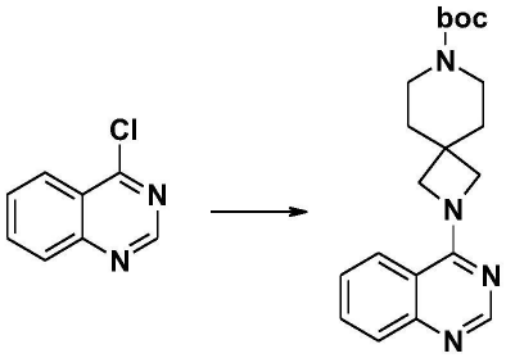
浓缩至干,得到1-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-7-(2,2,2-三氟乙基)呔啪(P154,44mg,100%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:355。

合成4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)喹唑啉(P156)



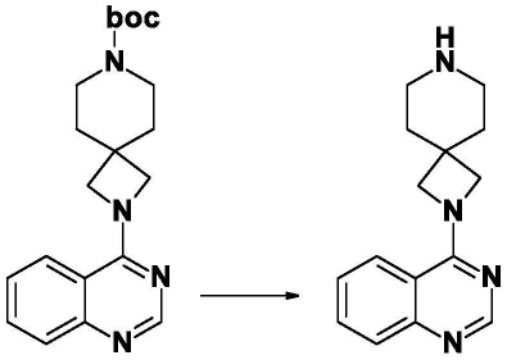
P156

[1246] 制备155. 2-(喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P155)



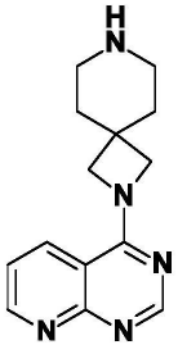
向根据WO2007/38387,2007,A2制备的4-氯喹唑啉(3g,18.2mmol)于DCM(60ml)中的溶液中添加DIPEA(7/9g,61mmol)及2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯盐酸盐(4.8g,18.2mmol)。在室温下,将反应溶液搅拌18小时(LCMS控制)。接着,将产物在二氧化硅上通过管柱层析法,利用乙酸乙酯-甲醇(10:1)纯化,得到呈白色固体状的P155(6.2g,96%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:355。

[1247] 制备156. 4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)喹唑啉(P156)



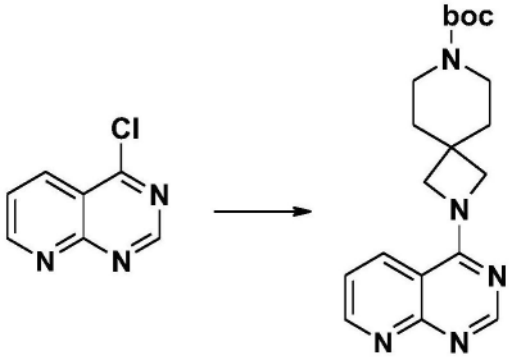
向2-(喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(6.2g,17.5mmol)中添加TFA(60ml)。在室温下,将该溶液搅拌2小时(LCMS控制),接着蒸发至干,添加碳酸氢钠水溶液(100ml),将产物用DCM(3×50ml)萃取。将有机相用硫酸钠干燥并浓缩至干,得到标题化合物P156(4.44g,100%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:255。

合成4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶(P158)



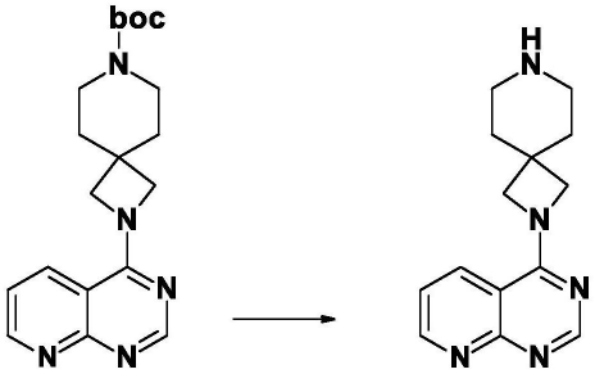
P158

[1248] 制备157. 2-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P157)



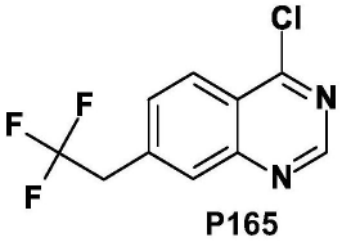
向根据Robins;Hitchings[Journal of the American Chemical Society,1955,第77卷,第2256,2259页]所描述的程序制备的4-氯-吡啶并[2,3-d]嘧啶(3g,18.2mmol)于二氯乙烷(60ml)中的溶液中添加DIPEA(7.9g,61mmol)及2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯盐酸盐(4.8g,18.2mmol)。在室温下,将反应溶液搅拌18小时(LCMS控制)。蒸发溶剂后,将产物在二氧化硅上通过管柱层析法,利用乙酸乙酯-甲醇(10:1)纯化,得到呈白色固体状的P157(6.2g,96%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:356。

[1249] 制备158. 4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶(P158)



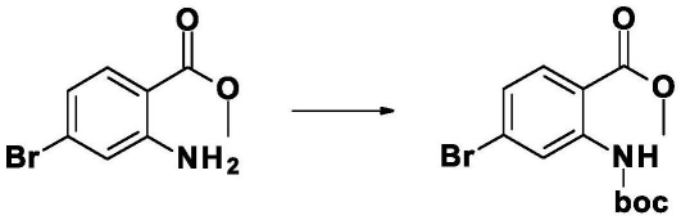
向2-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P157,6.2g,17.5mmol)中添加TFA(60ml)。在室温下,将该溶液搅拌2小时(LCMS控制),接着蒸发至干,添加碳酸氢钠水溶液(100ml),将产物用DCM(3×50ml)萃取。将有机相用硫酸钠干燥,浓缩至干,得到标题化合物P158(4.44g,100%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:256。

合成4-氯-7-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P165)



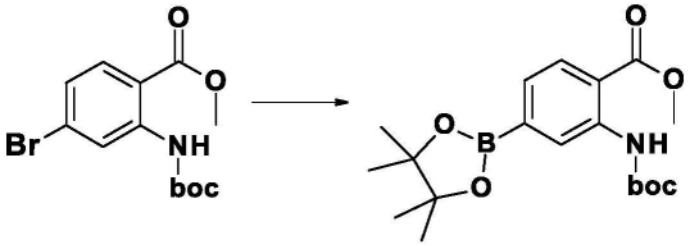
P165

[1250] 制备159. 4-溴-2-[(三级丁氧基羰基)胺基]苯甲酸甲酯(P159)



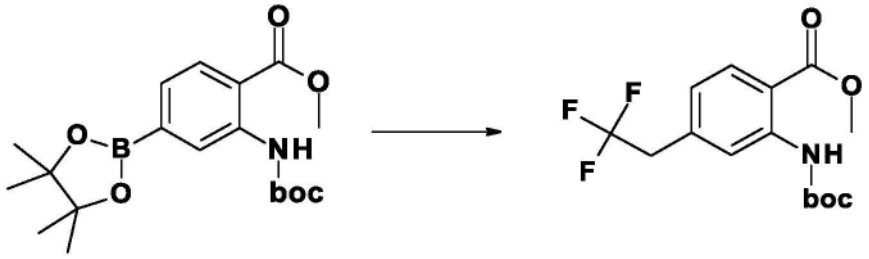
向2-胺基-4-溴苯甲酸甲酯(25g,0.109mol)于DCM(250ml)中的溶液中添加Boc_2O(26.5g,0.122mol)、三乙胺(62g,0.61mol)及DMAP(4g,33mmol)。在环境温度下,将该溶液搅拌18小时,接着添加水(250ml)并在搅拌下分数小份添加硫酸氢钾,直至pH=3。用DCM(200ml)萃取水相,浓缩有机溶液,并将残余物用硅胶管柱层析法(30% DCM/己烷)纯化,得到呈白色固体状的4-溴-2-[(三级丁氧基羰基)胺基]苯甲酸甲酯P159(14.3g,40%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:331。

[1251] 制备160. 2-[(三级丁氧基羰基)胺基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸甲酯(P160)



将4-溴-2-[(三级丁氧基羰基)胺基]苯甲酸甲酯(P159,14.3g,43mmol)及双(频哪醇基)二硼(22g,87mmol)溶解于二噁烷(120ml)中,接着添加乙酸钾(12.6g,0.129mol)。在氩氛围下,在70℃下将混合物搅拌30分钟,添加$Pd(dppf)Cl_2$(3.2g),并在100℃下将反应混合物搅拌3小时(TLC控制),将混合物冷却并经由硅藻土过滤。接着,浓缩滤液。将残余物通过硅胶管柱层析法(DCM)纯化,得到呈白色固体状的标题产物P160(16g,99%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:378。

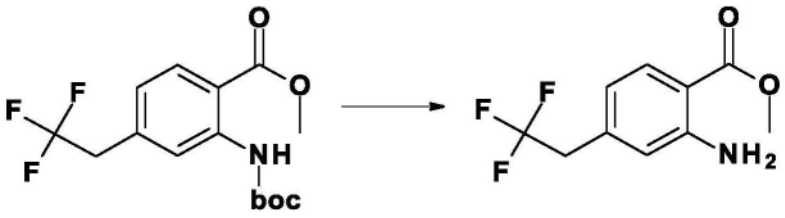
[1252] 制备161. 2-[(三级丁氧基羰基)胺基]-4-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酸甲酯(P161)



将2-[(三级丁氧基羰基)胺基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-

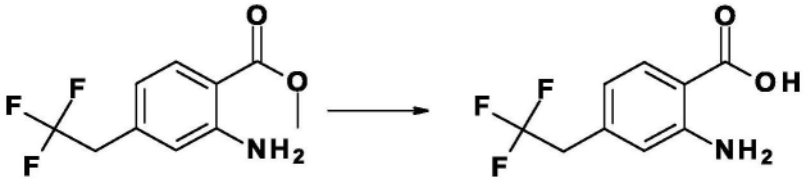
基)苯甲酸甲酯(P160,11.2g,30mmol)溶解于二噁烷(100ml)中,添加碳酸铯(32.6g,118mmol)及水(8ml)。在氩氛围下,在70℃下将混合物搅拌30分钟,接着添加碘三氟乙烷(18.6g,89mmol)、$Pd_2(dba)_3$(2.6g)及Xantphos(2.6g)。在82℃下,将反应混合物搅拌20小时,接着将混合物冷却并经由硅藻土过滤。浓缩滤液。将残余物通过硅胶管柱层析法(DCM-己烷-1:1)纯化,得到呈白色固体状的标题产物P161(5.85g,59%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:334。

[1253] 制备162. 2-胺基-4-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酸甲酯(P162)



向2-[(三级丁氧基羰基)胺基]-4-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酸甲酯(P161,5.85g,17.6mmol)中添加3M HCl于二噁烷中的溶液。在室温下,将反应混合物搅拌2小时(NMR控制)并浓缩至干,得到呈盐酸盐形式的标题产物P162(4.6g,100%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:234。

[1254] 制备163. 2-胺基-4-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酸(P163)



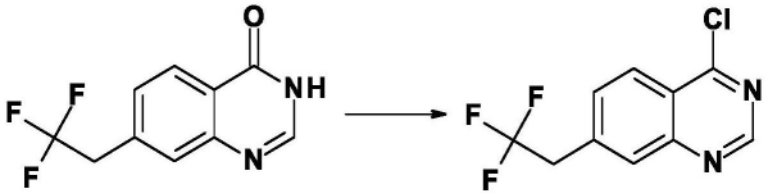
向2-胺基-4-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酸甲酯(P162,4.6g,17.6mmol)于甲醇(100ml)中的溶液中添加氢氧化锂(2g,83mmol)及水(35ml)。在50℃下,将混合物搅拌1小时(TLC控制),接着冷却,浓缩至干,并添加水(50ml)。在搅拌并用冷水冷却下,向溶液中添加浓HCl直至pH=3,将沉淀过滤,用水(15ml)洗涤并干燥,得到呈白色固体状的标题产物P163(3g,78%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:220。

[1255] 制备164. 7-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4(3H)-酮(P164)



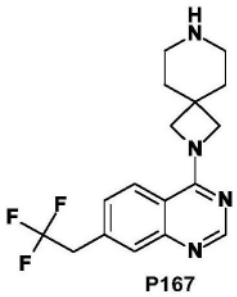
在小瓶中,将2-胺基-4-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酸(P163,3g,13.7mmol)及甲酰胺(2.2g,49mmol)的混合物在155℃下搅拌1.5小时,并在165℃下搅拌40分钟,冷却,并添加饱和碳酸氢钠溶液(50ml)。在室温下,将混合物搅拌30分钟。将产物过滤,用水(55ml)洗涤并干燥,得到呈白色固体状的标题产物P164(2.52g,85%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:229。

[1256] 制备165. 4-氯-7-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P165)



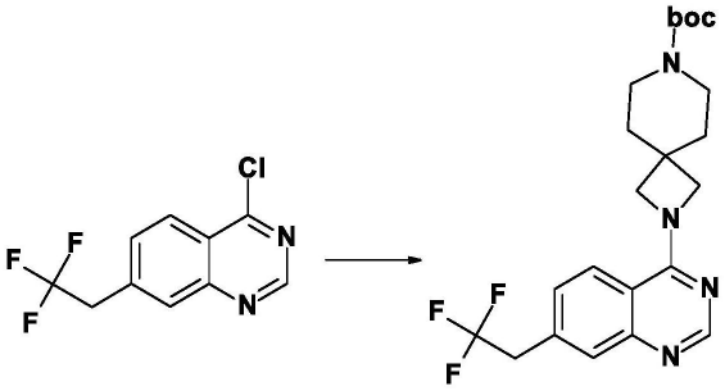
向7-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4(3H)-酮(P164,2.52g,11mmol)中添加$POCl_3$(35ml),搅拌反应混合物并使其回流45分钟(TLC控制),反应完成后,将溶液冷却并添加至冰冷的碳酸氢钠水溶液中。在15℃下,将混合物搅拌30分钟,接着用DCM(2×50ml)萃取,浓缩DCM,将残余物通过硅胶管柱层析法(二氯甲烷-乙酸乙酯-10:1)纯化,得到呈褐色固体状的标题产物P165(1.9g,70%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:247。

合成4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-7-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P167)



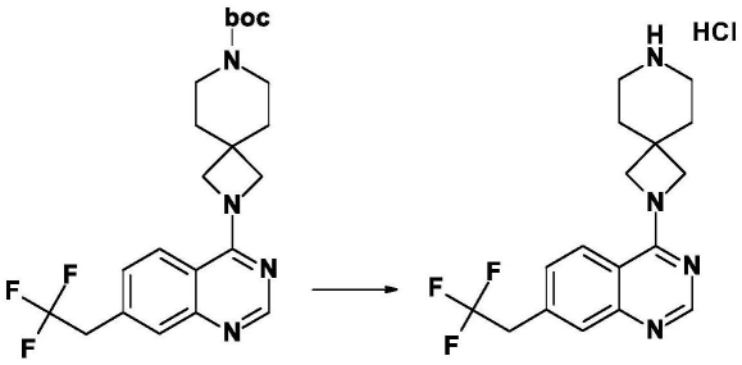
P167

[1257] 制备166. 2-[7-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P166)



向4-氯-7-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P165,3g,12.2mmol)于二氯乙烷(60ml)中的溶液中添加DIPEA(7.9g,61mmol)及2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯盐酸盐(3.2g,12.2mmol)。在室温下,将反应溶液搅拌18小时(LCMS控制)。将产物在二氧化硅上通过管柱层析法,利用乙酸乙酯-甲醇(10:1)纯化,得到呈白色固体状的标题产物P166(5.1g,96%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:437。

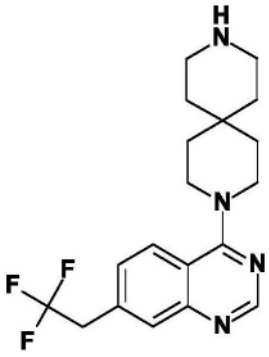
[1258] 制备167. 4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-7-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P167)



向2-[7-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P166,5.1g,11.7mmol)中添加HCl的二噁烷溶液(3M,120ml)。在室温下,将反应混合物

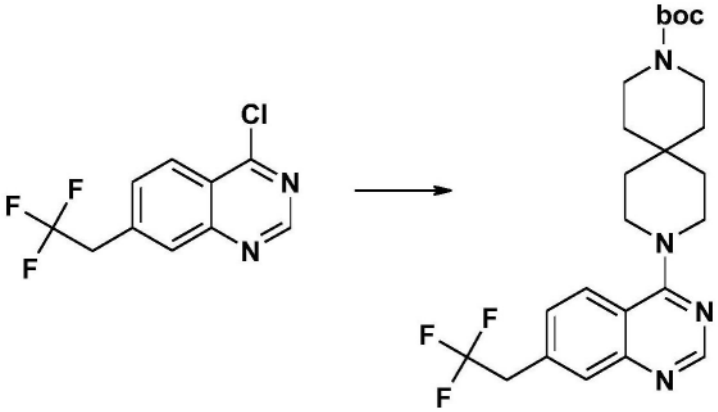
搅拌3小时(LCMS控制),接着真空蒸发至干,得到呈白色固体状的4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-7-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉盐酸盐(P167,4.4g,100%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:337。

合成3-[7-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷(P169)



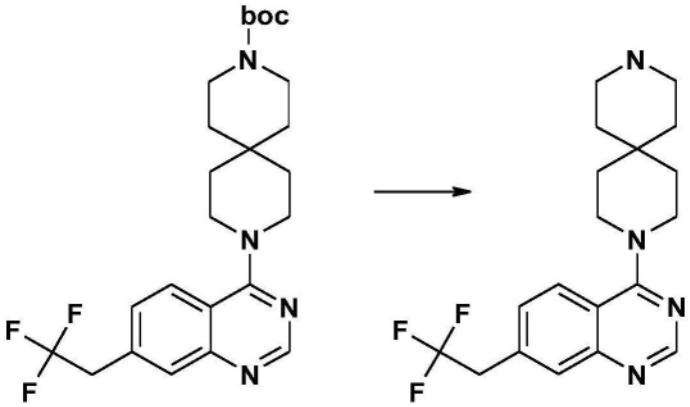
P169

[1259] 制备168. 9-[7-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸三级丁酯(P168)



向4-氯-7-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P165,3g,12.2mmol)于二氯乙烷(60ml)中的溶液中添加DIPEA(7.9g,61mmol)及3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸三级丁酯(3.2g,12.0mmol)。在室温下,将反应溶液搅拌18小时(LCMS控制)。接着,将产物在二氧化硅上通过管柱层析法,利用乙酸乙酯-甲醇(10:1)纯化,得到呈白色固体状的标题产物P168(5.1g,93%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:465。

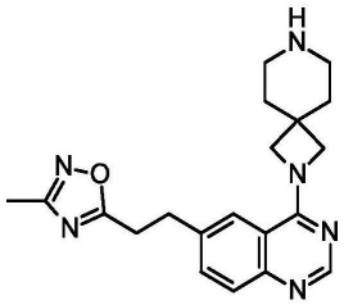
[1260] 制备169. 3-[7-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷(P169)



向9-[7-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸三

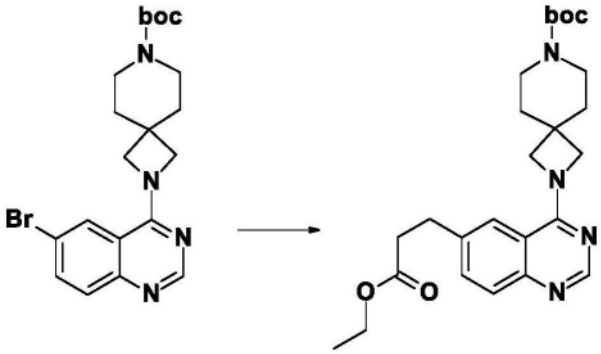
级丁酯(P168,5.1g,11mmol)于50ml DCM中的溶液中添加TFA(60ml)。在室温下,将该溶液搅拌2小时(LCMS控制),接着蒸发至干,添加碳酸氢钠水溶液(100ml),将产物用DCM(3×50ml)萃取。将有机相用硫酸钠干燥,浓缩至干,得到标题化合物P169(4.0g,100%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:365。

合成4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]喹唑啉(P173)



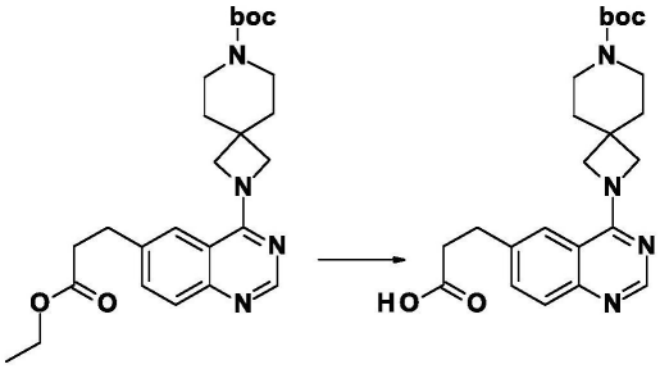
P173

[1261] 制备170. 2-[6-(3-乙氧基-3-侧氧基丙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P170)



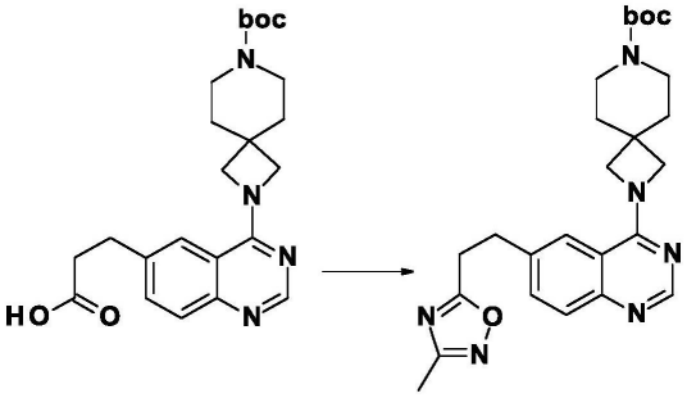
在氩氛围下,向2-(6-溴喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P146,200mg,0.46mmol)于DMAA(2ml)中的溶液中添加TEA(186mg,1.84mmol)、丙烯酸乙酯(148mg,1.48mmol)及Pd(PPh_3)$_4$(20mg)。在90℃下,将混合物搅拌16小时(LCMS控制)。反应完成后,添加Pd/C(30mg)并在氢气氛围下,在室温下搅拌混合物,直至反应完成(LCMS控制)。接着,将混合物过滤,用盐水(40ml)洗涤并用乙酸乙酯(2×5ml)萃取,浓缩并将残余物通过硅胶管柱层析法(DCM-乙酸乙酯-1:1)纯化,得到标题产物P170(145mg,69%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:455。

[1262] 制备171. 3-{4-[7-(三级丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]喹唑啉-6-基}丙酸(P171)



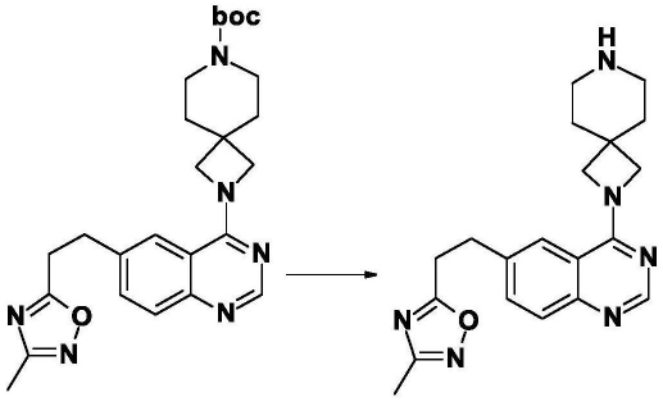
向2-[6-(3-乙氧基-3-侧氧基丙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P170,145mg,0.53mmol)于MeOH(10ml)中的溶液中添加NaOH(64mg,1.6mmol)于水(1ml)中的溶液。在室温下,将混合物搅拌4小时(TLC控制),接着浓缩,溶解于水(8ml)中,添加HCl直至pH＝4,将水相用DCM(3×30ml)萃取。将有机相蒸发至干,得到标题化合物P171(115mg,84%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:427。

[1263] 制备172. 2-{6-[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]喹唑啉-4-基}-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P172)



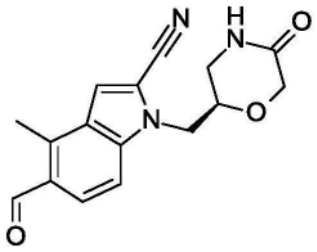
将前一阶段制备的酸(P171,115mg,0.27mmol)溶解于DMAA(1ml)中,添加CDI(66mg,0.41mmol),在50℃下将混合物搅拌4小时,接着添加N-羟基乙脒(25mg,0.41mmol)并在90℃下将混合物搅拌24小时。反应完成(LCMS控制)后,将反应混合物冷却,添加盐水(20ml),将产物用乙酸乙酯(2×5ml)萃取。将有机相蒸发至干并将残余物通过硅胶管柱层析法(二氯甲烷-乙酸乙酯-1:1)分离,得到标题产物P172(81mg,65%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:465。

[1264] 制备173. 4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]喹唑啉(P173)

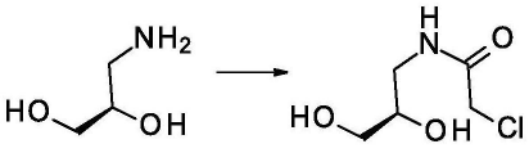


在室温下,将2-{6-[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]喹唑啉-4-基}-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸三级丁酯(P172,81mg,17.6mmol)于TFA(1ml)中的溶液搅拌2小时(LCMS控制),接着蒸发至干,添加碳酸氢钠水溶液(10ml),将产物用DCM(3×5ml)萃取。将有机相用硫酸钠干燥,浓缩至干,得到标题化合物P173(64mg,100%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:365。

合成5-甲酰基-4-甲基-1-[[(2R)-5-侧氧基吗啉-2-基]甲基]吲哚-2-甲腈(P176)



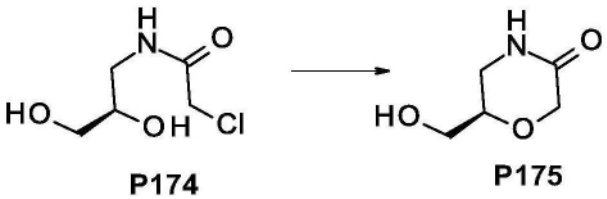
[1265] 制备174. 2-氯-N-[(2R)-2,3-二羟基丙基]乙酰胺(P174)



P174

向(2R)-3-胺基丙-1,2-二醇(10g,0.110mol)于MeCN(330ml)及MeOH(63ml)的混合物中的溶液中添加三乙胺(13.32g,0.132mol)。接着,在搅拌下,在氩下,在-20℃温度下经1小时逐滴添加氯乙酰氯(13.77g,0.122mol)。使反应混合物达到室温并搅拌隔夜。将反应混合物浓缩至干,与无水乙酸乙酯(0.5L)一起振荡,将溶液过滤并干燥。将乙酸乙酯蒸发,得到呈米色油状的纯2-氯-N-[(2R)-2,3-二羟基丙基]乙酰胺P174(9.2g,50%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.02(s,1H),4.27(s,1H),4.48(s,1H),4.06(s,2H),3.53(m,1H),3.31(m,3H),3.03(m,1H)。

[1266] 制备175.(6R)-6-(羟基甲基)吗啉-3-酮(P175)

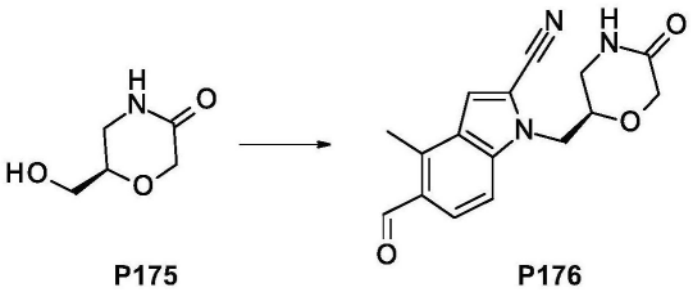


P174 P175

将三级丁醇钾(15.4g,0.138mol)溶解于tert-BuOH(100ml)中,接着在搅拌下,在

氩下,在30℃温度经1小时添加2-氯-N-[(2R)-2,3-二羟基丙基]乙酰胺(P174,9.2g,0.055mol)于tert-BuOH(220ml)中的溶液。将反应混合物搅拌1小时,接着添加MeOH(50ml)及水(3ml)且再搅拌反应15分钟。将粗品浓缩并在硅胶上通过快速层析法,利用MeOH/EtOAc(30:70)进行纯化,得到呈白色固体状的(6R)-6-,(羟基甲基)吗啉-3-酮(P175,3.4g,47%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:7.93(s,1H),4.85(t,J=5.5Hz,1H),4.00(m,2H),3.65(m,1H),3.45(m,2H)3.18(m,1H),3.07(m,1H)。

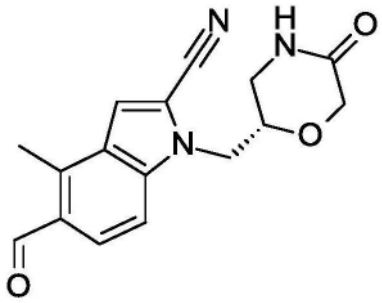
[1267] 制备176. 5-甲酰基-4-甲基-1-{[(2R)-5-侧氧基吗啉-2-基]甲基}-1H-吲哚-2-甲腈(P176)



P175 P176

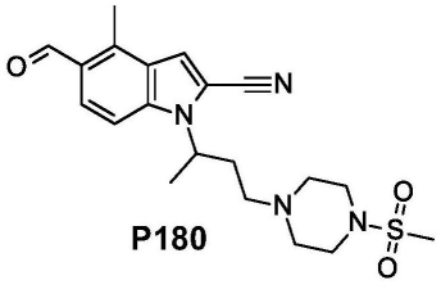
向(6R)-6-(羟基甲基)吗啉-3-酮(P175,1.07g,8.15mmol)于DMAA(20ml)中的溶液中添加DIPEA(1.6g,12.25mmol)及MsCl(1.21g,10.6mmol)。在50℃下,将混合物搅拌45分钟。接着,添加2-氰基-4-甲基-5-甲酰基吲哚(P97,0.5g,2.72mmol)及碳酸钾(3g,22mmol),并在100℃下将混合物再搅拌18小时并用水(100ml)淬灭。用乙酸乙酯(3×100ml)萃取并蒸发至干后,将所获得的残余物用无水乙酸乙酯(150ml)洗涤,过滤,并干燥,得到5-甲酰基-4-甲基-1-{[(2R)-5-侧氧基吗啉-2-基]甲基}-1H-吲哚-2-甲腈(P176,245mg,30%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:12.37(s,1H),8.03(m,1H),7.84(m,2H),7.69(d,J=12.2Hz,1H),4.63(m,1H),4.44(m,1H),4.05(m,1H),3.90(m,2H),3.40(m,1H),3.17(m,1H),2.84(s,3H)。

合成5-甲酰基-4-甲基-1-[[(2S)-5-侧氧基吗啉-2-基]甲基]吲哚-2-甲腈(P177)



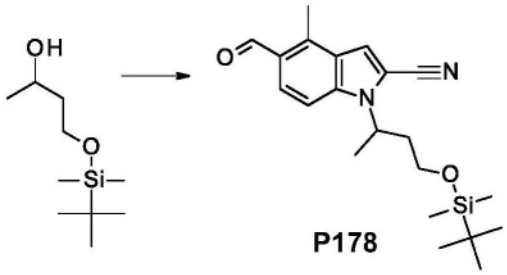
此化合物P177为使用以上关于合成P176(制备174-176)所描述的程序,在第一步骤使用(2S)-3-胺基丙-1,2-二醇代替(2R)-3-胺基丙-1,2-二醇获得。

合成5-甲酰基-4-甲基-1-{1-甲基-3-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P180)



P180

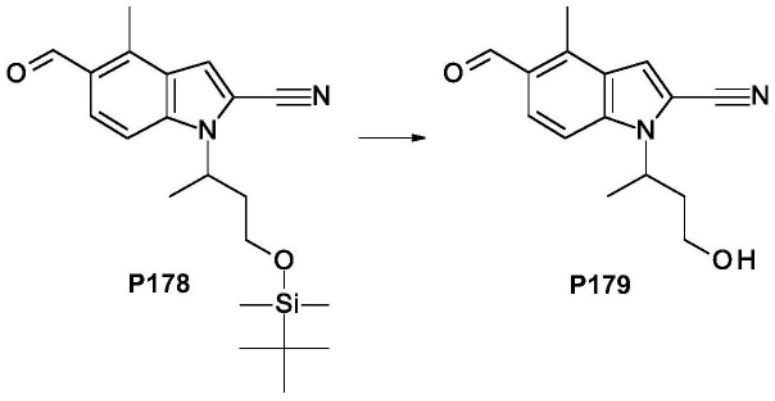
[1268] 制备178. 1-(3-{[三级丁基(二甲基)硅烷基]氧基}-1-甲基丙基)-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P178)



P178

在室温下,向4-{[三级丁基(二甲基)硅烷基]氧基}丁-2-醇(816mg,4mmol,如EP1466898,2004,A1中所描述制备)于DMAA(20ml)中的溶液中添加TEA(404mg,4mmol)及MsCl(458mg,4mmol)。在20℃下,将混合物搅拌45分钟,接着添加2-氰基-4-甲基-5-甲酰基吲哚(552mg,3mmol)及碳酸钾(1600mg,11.6mmol),并在100℃下将混合物搅拌48小时。添加水(40ml),并用乙酸乙酯(3×50ml)萃取产物,将乙酸乙酯蒸发至干。将残余物用无水乙酸乙酯(10ml)洗涤,过滤,干燥,得到1-(3-{[三级丁基(二甲基)硅烷基]氧基}-1-甲基丙基)-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P178,480mg,43%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:10.38(s,1H),8.17(m,1H),7.50(m,1H),6.55(m,1H),4.70(m,1H),3.34(m,2H),3.0(m,3H),2.48(m,2H),2.29(m,2H),1,33(m,3H),0.82(s,9H),0.05(s,6H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:371。

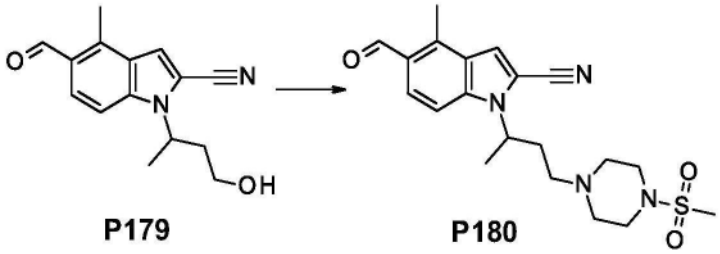
[1269] 制备179. 5-甲酰基-1-(3-羟基-1-甲基丙基)-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P179)



P178 P179

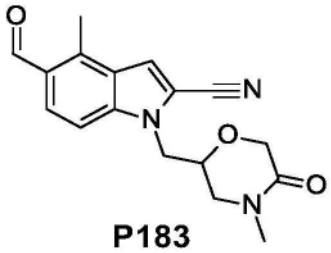
向1-(3-{[三级丁基(二甲基)硅烷基]氧基}-1-甲基丙基)-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P178,480mg,1.29mmol)于MeOH(30ml)中的溶液中添加HCl(0.5ml)。在20℃下,将混合物搅拌45分钟(TLC控制),接着添加碳酸氢钠水溶液及DCM,并将有机层分离,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发滤液。将残余物蒸发至干后得到P179(307mg,93%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:10.41(s,1H),7.91(m,2H),7.68(m,1H),4.70(m,1H),3.34(m,2H),3.0(m,3H),2.48(m,2H),2.29(m,2H),1,33(m,3H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:257。

[1270] 制备180. 5-甲酰基-4-甲基-1-{1-甲基-3-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P180)

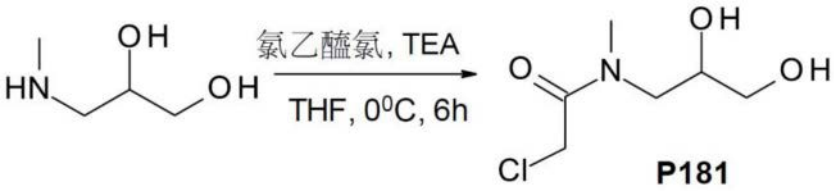


向5-甲酰基-1-(3-羟基-1-甲基丙基)-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P179,307mg,1.2mmol)于MeCN(15ml)中的溶液中添加DIPEA(155mg,1.2mmol)及MsCl(137mg,1.2mmol)。在20℃下,将混合物搅拌45分钟(TLC控制),接着添加1-(甲基磺酰基)哌啡(394,2.4mmol)及K_2CO_3(1.38g,10mmol)。在80℃下,将混合物搅拌18小时,冷却,过滤。蒸发后,对残余物进行HPLC纯化,得到目标化合物5-甲酰基-4-甲基-1-{1-甲基-3-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P180,96mg,19%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:425。

合成5-甲酰基-4-甲基-1-[(4-甲基-5-侧氧基吗啉-2-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P183)

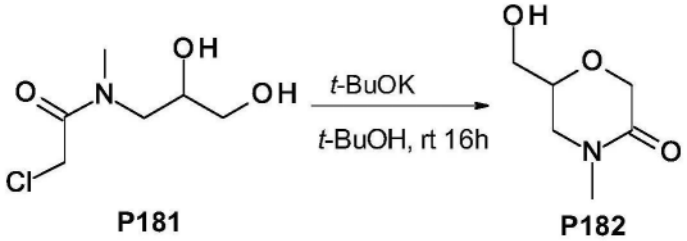


[1271] 制备181. 2-氯-N-(2,3-二羟基丙基)-N-甲基乙酰胺(P181)



在0℃下,向3-(甲基胺基)丙-1,2-二醇(2.0g,19mmol)及TEA(1.2eq)于ACN/MeOH(84/16ml)中的溶液中逐滴添加氯乙酰氯(1.1eq)。在25℃下搅拌6小时后,减压移除溶剂。将残余物通过管柱层析法(EtOAc/MeOH,80/20v/v)纯化,得到呈透明油状的产物P181(2.5g,72%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:183。

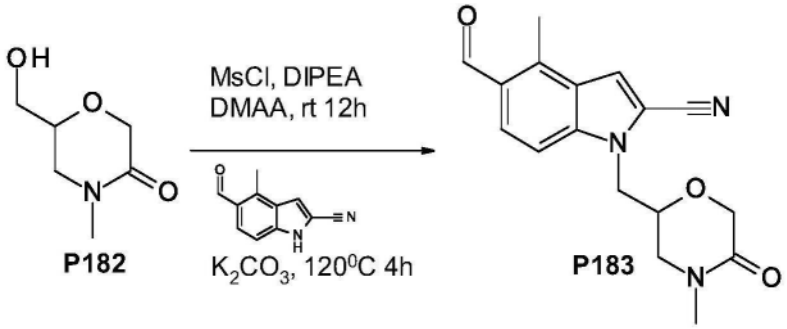
[1272] 制备182. 5-(羟基甲基)-1-甲基哌啶-2-酮(P182)



在氮气下,在室温下经2小时向三级丁醇钾(2.5eq)于75ml三级丁醇中的经搅拌溶

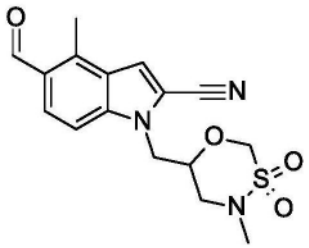
液中添加于5ml三级丁醇中的2-氯-N-(2,3-二羟基丙基)-N-甲基乙酰胺(P181,2.5g,13.8mmol)。又一小时后,添加MeOH(50ml)及H_2O(3ml),并将反应混合物再搅拌20分钟。将粗品在真空下浓缩,并在硅胶上通过快速层析法,利用MeOH/EtOAc(20:80)进行纯化,得到呈透明油状的P182(1.0g,50%)。

[1273] 制备183. 5-甲酰基-4-甲基-1-[(4-甲基-5-侧氧基吡啉-2-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P183)

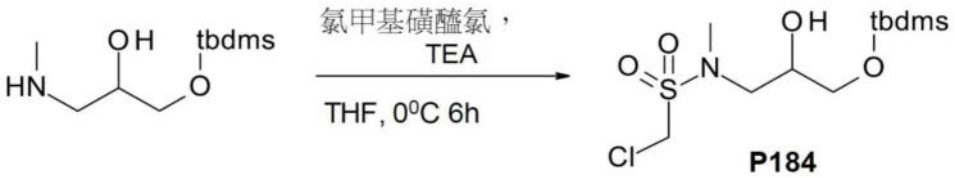


在室温下,向5-(羟基甲基)-1-甲基哌啶-2-酮(P182,79mg,0.54mmol)及DIPEA(1.2eq)于DMAA(5ml)中的溶液中添加MsCl(1.1eq)。在室温下,将反应混合物搅拌12小时,接着,添加K_2CO_3(4eq)及5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(1eq)并在140℃下将混合物加热4小时。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。蒸发后,将残余物在硅胶上利用DCM/MeOH(0-20%)溶析进行管柱层析,得到呈黄色固体状的产物P183(38mg,22%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:10.37(s,1H),7.83(d,J=6.6Hz,2H),7.68(d,J=8.8Hz,1H),4.63(d,J=15.1Hz,1H),4.55-4.37(m,1H),4.18(s,1H),4.12-3.82(m,3H),3.32(s,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:312。

合成5-甲酰基-4-甲基-1-[(4-甲基-3,3-二氧离子基-1,3,4-噁噻吡烷-6-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P187)

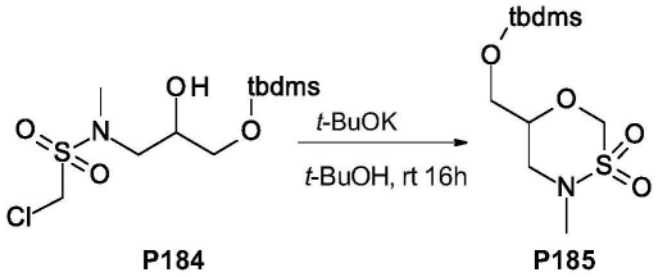


[1274] 制备184.N-(3-{[三级丁基(二甲基)硅烷基]氧基}-2-羟基丙基)-1-氯-N-甲基甲烷磺酰胺(P184)



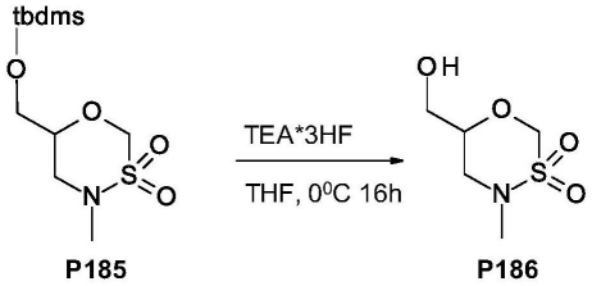
在0℃下,向1-{[三级丁基(二甲基)硅烷基]氧基}-3-(甲基胺基)丙-2-醇(1.0g,4.6mmol)及TEA(1.2eq)于THF(30ml)中的溶液中逐滴添加氯甲基磺酰氯(1.1eq)。在25℃下搅拌6小时后,减压移除溶剂。将残余物通过管柱层析法(EtOAc/MeOH,80/20v/v)纯化,得到呈透明油状的产物P184(0.9g,59%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:333。

[1275] 制备185. 6-({[三级丁基(二甲基)硅烷基]氧基}甲基)-4-甲基-1,3,4-噁噻吡烷3,3-二氧化物(P185)



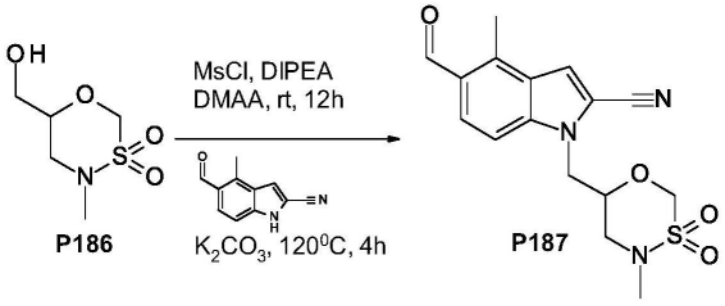
在氮气下,在室温下经2小时向三级丁醇钾(2.5eq)于30ml三级丁醇中的经搅拌溶液中添加于30ml三级丁醇中的N-(3-{[三级丁基(二甲基)硅烷基]氧基}-2-羟基丙基)-1-氯-N-甲基甲烷磺酰胺(P184,0.5g,1.5mmol)。又一小时后,添加MeOH(50ml)及H_2O(3ml),并将反应混合物再搅拌20分钟。将粗品在真空下浓缩并在硅胶上通过快速层析法,利用MeOH/EtOAc(20:80)进行纯化,得到呈透明油状的P185(0.29g,65%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:4.62(s,2H),4.02-3.89(m,1H),3.77(dd,J=10.6,5.1Hz,1H),3.62-3.54(m,2H),2.84(s,3H),0.89(s,9H),0.07(s,6H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:297。

[1276] 制备186.(4-甲基-3,3-二氧离子基-1,3,4-噁噻吡烷-6-基)甲醇(P186)



在N_2氛围下,在0℃下向6-({[三级丁基(二甲基)硅烷基]氧基}甲基)-4-甲基-1,3,4-噁噻吡烷3,3-二氧化物(P185,0.29g,0.98mmol)于20ml无水THF中的溶液中添加三乙胺三氢氟酸盐(7eq)。在室温下,将该溶液搅拌12小时并使用旋转蒸发器移除所有挥发性物质。将残余物溶解于EtOAc中并用冷饱和$NaHCO_3$溶液洗涤。将滤液通过管柱层析法纯化(DCM/MeOH=10:1v/v),得到P186(150mg,84%)。

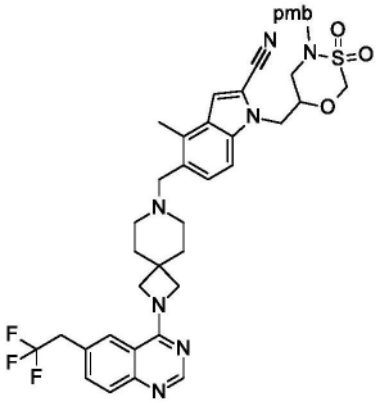
[1277] 制备187. 5-甲酰基-4-甲基-1-[(4-甲基-3,3-二氧离子基-1,3,4-噁噻吡烷-6-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P187)



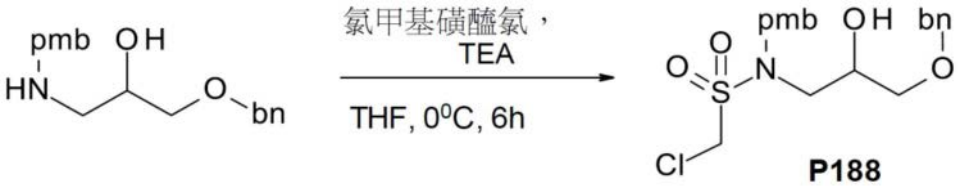
在室温下,向(4-甲基-3,3-二氧离子基-1,3,4-噁噻吡烷-6-基)甲醇(P186,

98mg,0.54mmol)及DIPEA(1.2eq)于DMAA(5ml)中的溶液中添加MsCl(1.1eq)。在室温下,将反应混合物搅拌12小时。接着,添加K_2CO_3(4eq)及5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(1eq)并将混合物加热至140℃,保持4小时。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。蒸发后,将残余物在硅胶上利用DCM/MeOH(0-10%)溶析进行管柱层析,得到呈黄色固体状的产物P187(60mg,32%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:348。

合成1-{[4-(4-甲氧基苯甲基)-3,3-二氧离子基-1,3,4-噁噻吡烷-6-基]甲基}-4-甲基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(P192)

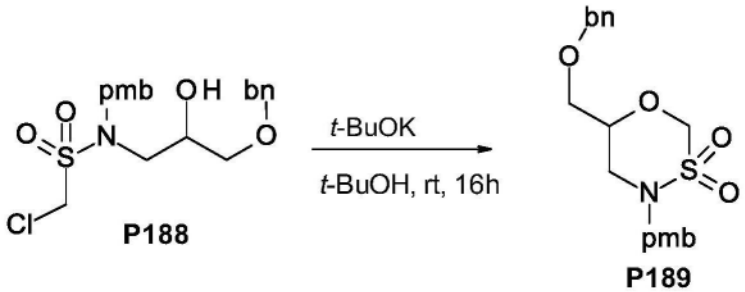


[1057] 制备188.N-[3-(苯甲氧基)-2-羟基丙基]-1-氯-N-(4-甲氧基苯甲基)甲烷磺酰胺(P188)



在0℃下,向1-(苯甲氧基)-3-[(4-甲氧基苯甲基)胺基]丙-2-醇(0.5g,1.66mmol)及TEA(1.2eq)于THF(10ml)中的溶液中逐滴添加氯甲基磺酰氯(1.1eq)。在25℃下搅拌6小时后,减压移除溶剂。将残余物通过管柱层析法(EtOAc/MeOH,80/20v/v)纯化,得到呈透明油状的产物P188(0.52g,76%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:7.45-7.20(m,7H),6.89(t,J=9.1Hz,2H),4.80-4.68(m,2H),4.64-4.47(m,3H),4.46-4.36(m,1H),4.00(s,1H),3.81(s,3H),3.59(ddd,J=19.0,13.3,7.4Hz,1H),3.56-3.14(m,4H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:415。

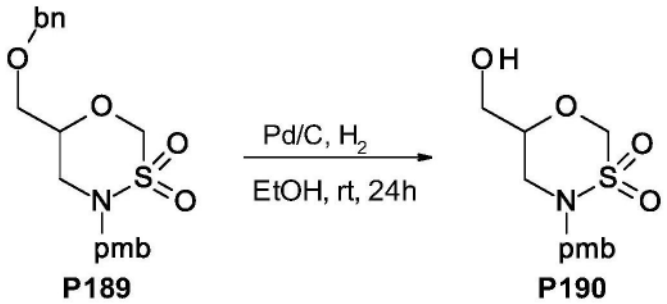
[1278] 制备189. 6-[(苯甲氧基)甲基]-4-(4-甲氧基苯甲基)-1,3,4-噁噻吡烷3,3-二氧化物(P189)



在氮气下,在室温下经2小时向三级丁醇钾(2.5eq)于30ml三级丁醇中的经搅拌溶

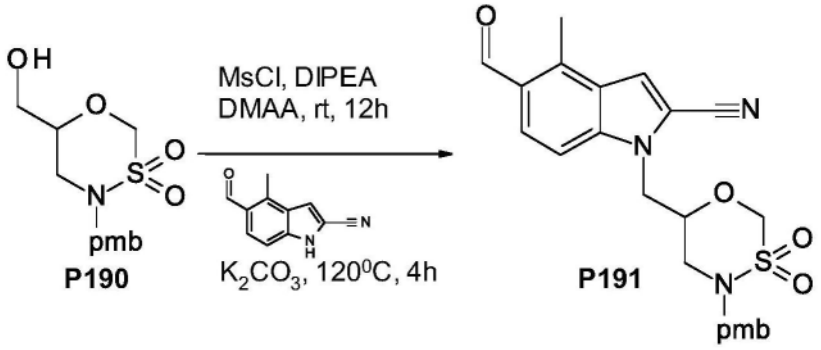
液中添加于30ml三级丁醇中的N-[3-(苯甲氧基)-2-羟基丙基]-1-氯-N-(4-甲氧基苯甲基)甲烷磺酰胺(P188,0.5g,1.2mmol)。又一小时后,添加MeOH(50ml)及H_2O(3ml),并将反应混合物再搅拌20分钟。将粗品在真空下浓缩并在硅胶上通过快速层析法,利用MeOH/EtOAc(20:80)进行纯化,得到呈透明油状的P189(0.3g,66%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:7.31(ddd,J=22.0,15.8,7.4Hz,7H),6.96-6.82(m,2H),4.77-4.60(m,2H),4.52(d,J=12.4Hz,2H),4.13(p,J=7.2Hz,1H),4.04(d,J=14.0Hz,1H),4.00-3.86(m,1H),3.82(d,J=4.9Hz,3H),3.63-3.29(m,3H),3.12(dd,J=13.7,2.1Hz,1H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:379。

[1279] 制备190.[4-(4-甲氧基苯甲基)-3,3-二氧离子基-1,3,4-噁噻吡烷-6-基]甲醇(P190)



向乙基6-[(苯甲氧基)甲基]-4-(4-甲氧基苯甲基)-1,3,4-噁噻吡烷3,3-二氧化物(P189,150mg,0.4mmol)的EtOH溶液中添加Pd/C(10%,150mg)。在H_2氛围下,在室温下将混合物搅拌24小时。过滤Pd/C,将滤液真空浓缩并通过管柱层析法纯化,得到呈透明油状的产物P190(60mg,53%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:7.26(d,J=8.6Hz,2H),6.93(d,J=8.6Hz,2H),4.93-4.81(m,3H),4.33(d,J=14.3Hz,1H),4.15(t,J=12.1Hz,1H),3.98-3.85(m,1H),3.75(s,3H),3.43(dt,J=11.2,5.4Hz,1H),3.36-3.29(m,3H),3.13(dd,J=14.0,1.9Hz,1H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:288。

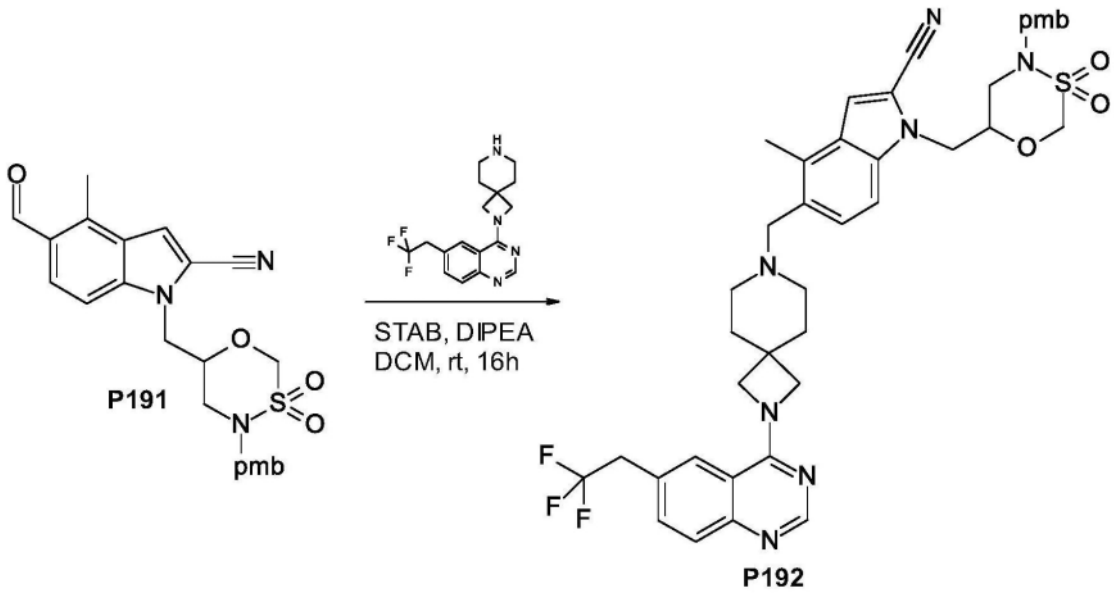
[1280] 制备191. 5-甲酰基-1-{[4-(4-甲氧基苯甲基)-3,3-二氧离子基-1,3,4-噁噻吡烷-6-基]甲基}-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P191)



在室温下,向[4-(4-甲氧基苯甲基)-3,3-二氧离子基-1,3,4-噁噻吡烷-6-基]甲醇(P190,50mg,0.17mmol)及DIPEA(1.2eq)于DMAA(5ml)中的溶液中添加MsCl(1.1eq)。在室温下,将反应混合物搅拌12小时。接着,添加K_2CO_3(4eq)及5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(1eq)并将混合物加热至140℃,保持4小时。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。蒸发后,将残余物在硅胶上利用二氯甲烷/EtOAc(0-20%)溶析进行管柱层析,得到呈黄色固体

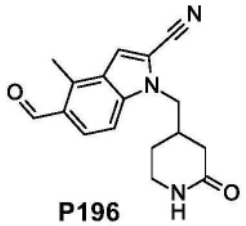
状的产物P191(48mg,61%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:10.37(s,1H),7.85(d,J=7.1Hz,2H),7.65(d,J=8.8Hz,1H),7.26(d,J=8.5Hz,2H),6.93(d,J=8.5Hz,2H),4.80(dd,J=27.0,11.9Hz,2H),4.55(d,J=15.3Hz,1H),4.46-4.17(m,4H),3.75(d,J=6.2Hz,3H),3.56-3.38(m,2H),2.85(s,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:455。

[1281] 制备192. 1-{[4-(4-甲氧基苯甲基)-3,3-二氧离子基-1,3,4-噁噻吡烷-6-基]甲基}-4-甲基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(P192)

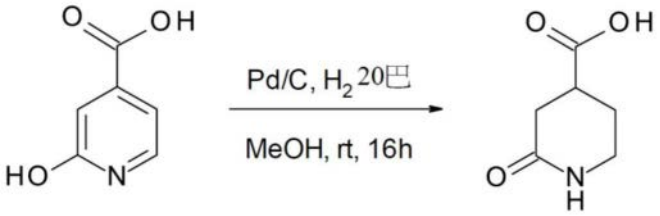


在室温下,搅拌5-甲酰基-1-{[4-(4-甲氧基苯甲基)-3,3-二氧离子基-1,3,4-噁噻吡烷-6-基]甲基}-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P191,43mg,0.1mmol)、三乙酰氧基硼氢化物(3eq)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(1.2eq)于DCM(2ml)中的混合物(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌30分钟,将水相用DCM(30ml)萃取,浓缩DCM,并将残余物通过HPLC纯化,得到黄色固体状P192(23mg,31%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:775。

合成5-甲酰基-4-甲基-1-[(2-侧氧基哌啶-4-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P196)



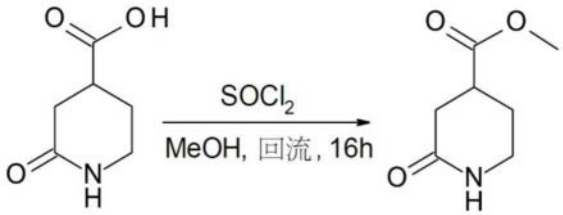
[1282] 制备193. 2-侧氧基哌啶-4-甲酸(P193)



P193

将2-羟基异烟碱酸(2.8g,20mmol)于50ml MeOH中的分散液与Pd/C(10%,1g)一起放入高压釜中。在20巴H_2下,在室温下将反应混合物搅拌16小时。反应完成后,过滤固体,将滤液真空浓缩,得到呈白色固体状的产物P193(1.63g,63%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6),δ:12.37(br.s,1H),7.47(s,1H),3.24-3.12(m,2H),2.81-2.72(m,1H),2.34-2.22(m,2H),2.03-1.91(m,1H),1.76-1.58(m,1H)。

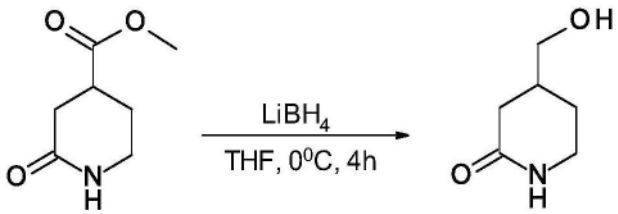
[1283] 制备194. 2-侧氧基哌啶-4-甲酸甲酯(P194)



P193 P194

向2-侧氧基哌啶-4-甲酸(P193,1.6g,11mmol)于20ml MeOH中的溶液中逐滴添加$SOCl_2$(1.2eq)。使反应混合物回流16小时。蒸发后,利用DCM/EtOAc(0-10%)溶析对残余物进行管柱层析,得到呈灰白色固体状的产物P194(1.4g,80%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:3.68(s,3H),3.28(m,2H),2.79(m,1H),2.53(m,2H),2.45-2.24(m,1H),2.13-2.02(m,1H),1.89-1.76(m,1H)。

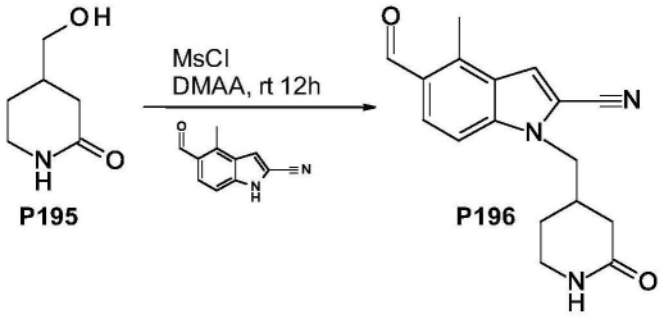
[1284] 制备195. 2-侧氧基哌啶-4-甲酸甲酯(P195)



P194 P195

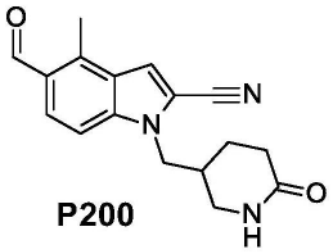
在0℃下,向2-侧氧基哌啶-4-甲酸甲酯(P194,0.5g,2.9mmol)及无水MeOH(3eq)于20ml无水THF中的溶液中分数份添加$LiBH_4$(3eq)。在0℃下,将反应混合物搅拌4小时。将混合物通过添加NaOH(1M)淬灭且接着使其升温至室温。添加EtOAc并将分离的水相用EtOAc萃取。蒸发合并的有机相后,利用DCM/MeOH(0-10%)溶析对残余物进行管柱层析,得到呈透明油状的P195(0.31g,82%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:4.45(s,1H),3.64(t,J=6.7Hz,2H),3.44(d,J=18.4Hz,2H),1.76(dd,J=14.3,7.1Hz,2H),1.52(dt,J=13.4,6.6Hz,2H)。

[1285] 制备196. 5-甲酰基-4-甲基-1-[(2-侧氧基哌啶-4-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P196)

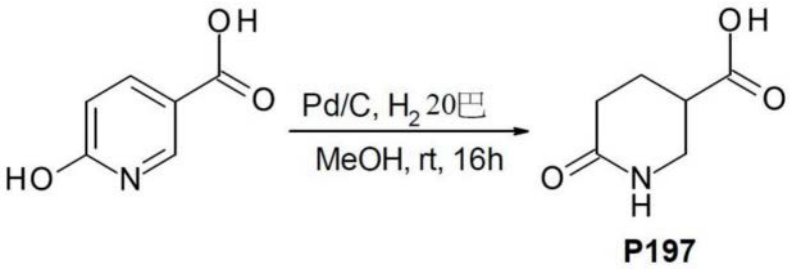


在室温下,向4-(羟基甲基)哌啶-2-酮(P195,50mg,0.4mmol)及DIPEA(1.2eq)于DMAA(5ml)中的溶液中添加MsCl(1.1eq)。在室温下,将反应混合物搅拌16小时。接着,添加K_2CO_3(4eq)及5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(1eq)并将混合物加热至140℃,保持4小时。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。蒸发后,在硅胶上利用DCM/MeOH(0-20%)溶析对残余物进行管柱层析,得到呈黄色固体状的P196(28mg,24%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:296。

合成5-甲酰基-4-甲基-1-[(6-侧氧基哌啶-3-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P200)

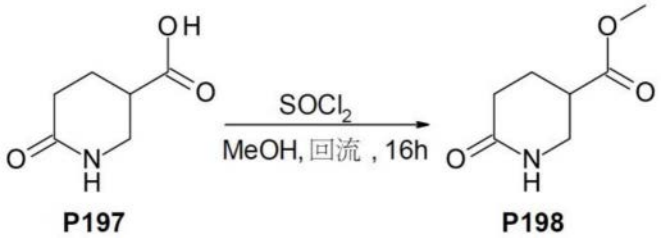


[1286] 制备197. 6-侧氧基哌啶-3-甲酸(P197)



将6-羟基烟碱酸(2.0g,14mmol)于50ml MeOH中的分散液与Pd/C(10%,1g)一起放入高压釜中。在20巴H_2下,在室温下将反应混合物搅拌16小时。过滤固体,将滤液真空浓缩,得到呈白色固体状的P197(1.3g,63%)。^{1}H-NMR(DMSO-d_6),δ:1.75-1.88(m,1H),1.91-2.01(m,1H),2.11-2.24(m,2H),2.66-2.73(m,1H),3.21-3.32(m,2H),7.45(s,1H),12.51(br.s,1H)。

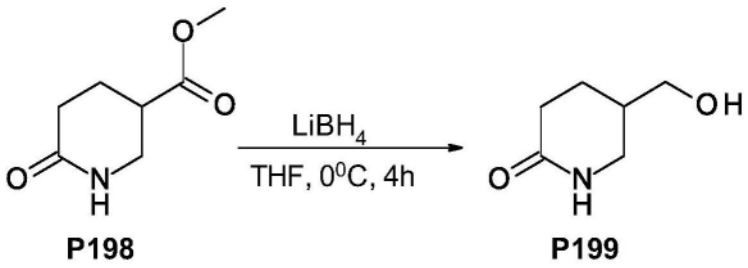
[1287] 制备198. 6-侧氧基哌啶-3-甲酸甲酯(P198)



向6-侧氧基哌啶-3-甲酸(P197,1.3g,9mmol)于20ml MeOH中的溶液中逐滴添加$SOCl_2$(1.2eq)。将反应混合物回流16小时。蒸发后,利用DCM/EtOAc(0-10%)溶析对残余物

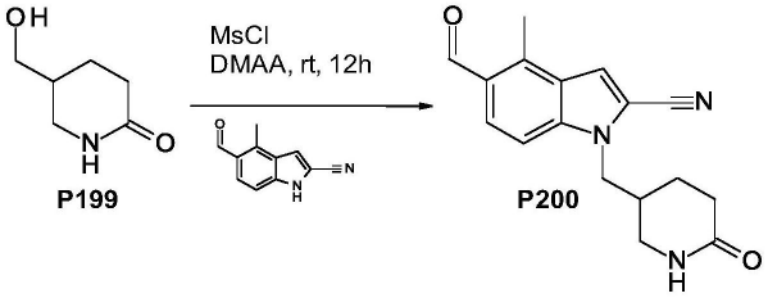
进行管柱层析,得到呈灰白色固体状的P198(1.2g,84%)。

[1288] 制备199. 5-(羟基甲基)哌啶-2-酮(P199)



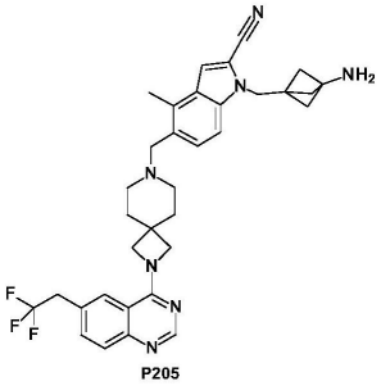
在0℃下,向6-侧氧基哌啶-3-甲酸甲酯(P198,0.5g,2.9mmol)及无水MeOH(3eq)于20ml THF中的溶液中分数份添加$LiBH_4$(3eq)。在0℃下,将反应混合物搅拌4小时。将混合物通过添加NaOH(1M)淬灭且接着使其升温至室温。添加EtOAc并将分离的水相用EtOAc萃取。蒸发后,利用DCM/MeOH(0-10%)溶析对残余物进行管柱层析,得到呈透明油状的P199(0.3g,80%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:7.40(s,1H),4.75(s,1H),3.43(s,2H),3.37-3.25(m,2H),3.22-3.16(m,1H),2.15-2.07(m,2H),1.83-1.68(m,2H)。

[1289] 制备200. 5-甲酰基-4-甲基-1-[(6-侧氧基哌啶-3-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P200)



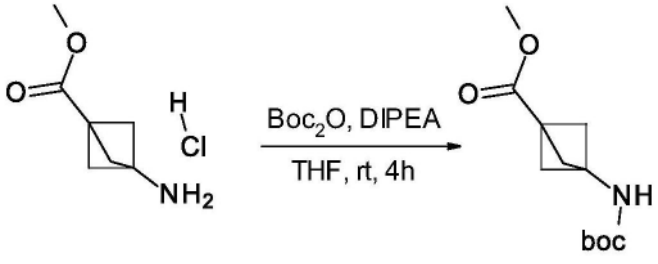
在室温下,向5-(羟基甲基)哌啶-2-酮(P199,100mg,0.8mmol)及DIPEA(1.2eq)于DMAA(5ml)中的溶液中添加MsCl(1.1eq)。在室温下,将反应混合物搅拌16小时。接着,添加K_2CO_3(4eq)及5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P97,1eq)并将混合物加热至140℃,保持4小时。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。蒸发有机相后,将残余物在硅胶上利用DCM/MeOH(0-20%)溶析进行管柱层析,得到呈黄色固体状的P200(50mg,22%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:10.37(s,1H),7.93-7.81(m,2H),7.71(d,J=8.9Hz,1H),7.41(s,1H),4.50-4.28(m,2H),2.97(d,J=20.8Hz,2H),2.87(d,J=12.8Hz,3H),2.32-2.05(m,3H),1.74-1.45(m,2H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:296。

合成1-[(3-胺基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基]-4-甲基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(P205)



P205

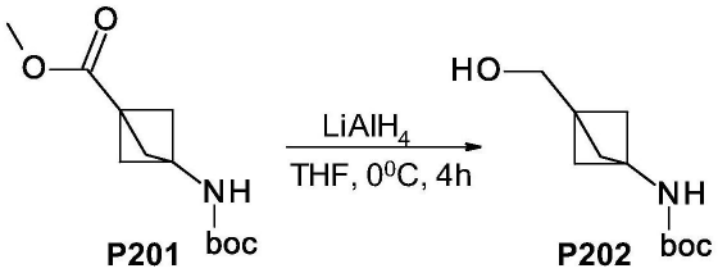
[1290] 制备201. 3-[(三级丁氧基羰基)胺基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(P201)



P201

将3-胺基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯盐酸盐27(0.8g,4.5mmol)、Boc酐(1.1eq)及DIPEA(5eq)组合于THF(20ml)中。在室温下,将反应混合物搅拌4小时,真空浓缩,再溶解于EtOAc中,并用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤,接着用3%柠檬酸溶液洗涤。浓缩有机相,并将残余物通过管柱层析法(已烷/EtOAc10%)纯化,得到呈白色固体状的P201(1.07g,98%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:3.69(s,1H),2.29(s,2H),1.46(s,3H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:242。

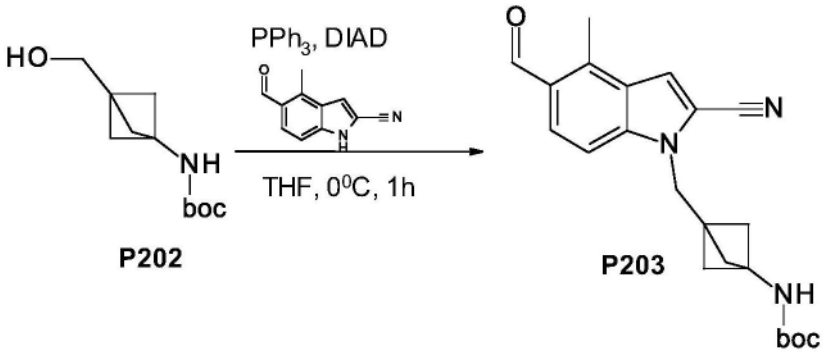
[1291] 制备202. [3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]胺基甲酸三级丁酯(P202)



P201 P202

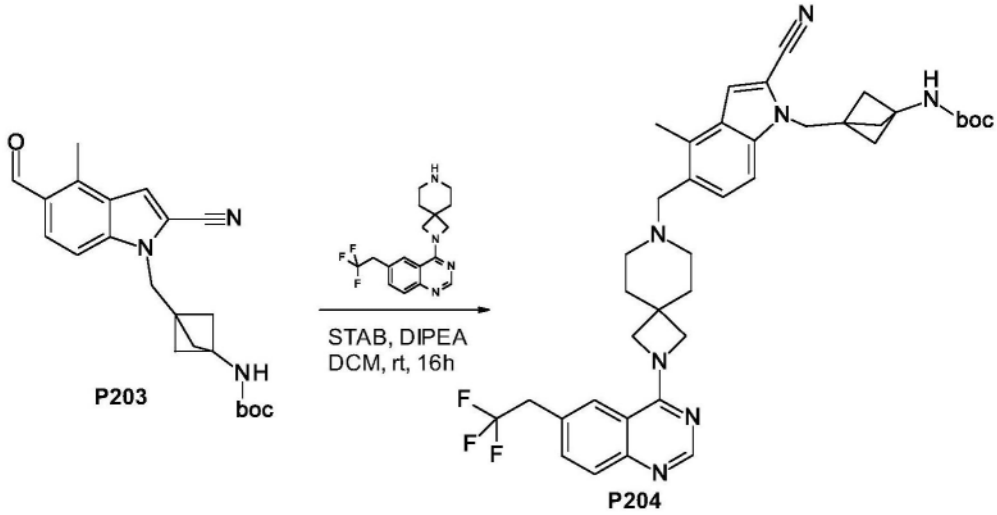
在0℃下,向3-[(三级丁氧基羰基)胺基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(P201,500mg,2mmol)于THF(20ml)中的溶液中分数小份添加$LiAlH_4$(1.5eq)。在0℃下搅拌反应4小时。将反应混合物通过添加湿EtOAc淬灭并使其在EtOAc与H_2O的间分配。浓缩有机相,并将残余物通过管柱层析法(DCM/MeOH 10%)纯化,得到呈白色固体状的P202(380mg,86%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:214。

[1292] 制备203.N-[3-[(2-氰基-5-甲酰基-4-甲基-吲哚-1-基)甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]胺基甲酸三级丁酯(P203)



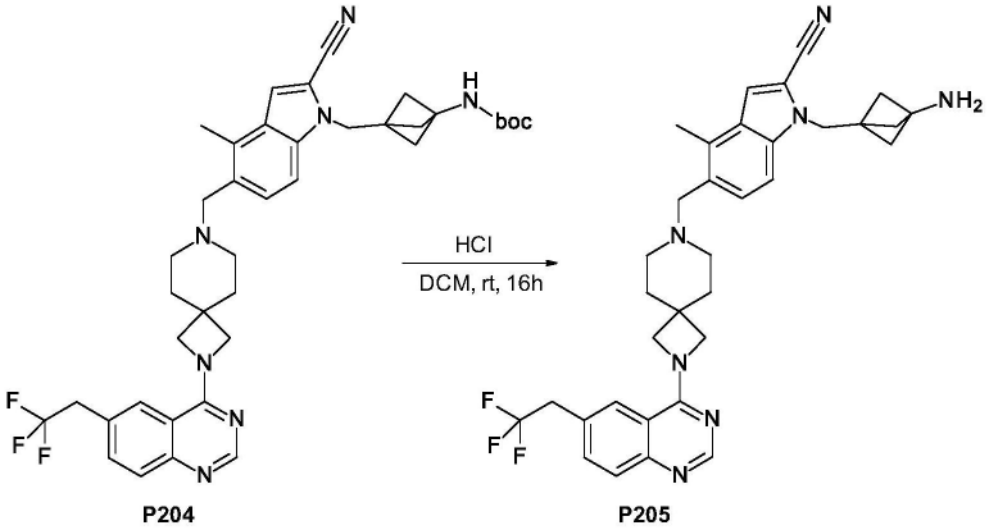
在0℃下,向[3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]胺基甲酸三级丁酯(P202,350mg,1.6mmol)、6-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(1.1eq)及三苯基膦(1.3eq)于THF(5ml)中的溶液中逐滴添加DIAD(1.3eq),并在0℃下将所得混合物搅拌1小时。蒸发溶剂。蒸发后,利用DCM/乙酸乙酯(0-20%)对残余物进行管柱层析,得到呈黄色固体状的P203(185mg,30%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:10.36(s,1H),7.90-7.78(m,2H),7.61(d,J=8.8Hz,1H),7.43(s,1H),4.55(s,2H),2.86(s,3H),2.13(s,1H),1.73(s,6H),1.32(s,9H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:380。

[1293] 制备204.(3-{[2-氰基-4-甲基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-1-基]甲基}双环[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸三级丁酯(P204)



在室温下,搅拌N-[3-[(2-氰基-5-甲酰基-4-甲基-吲哚-1-基)甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]胺基甲酸三级丁酯(P203,90mg,0.24mmol)、三乙酰氧基硼氢化物(3eq)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(1.2eq)于DCM(5ml)中的混合物(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌30分钟,分离有机层,将水相用DCM(30ml)萃取,浓缩DCM,并将残余物通过HPLC纯化,得到P204(87mg,52%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:701。

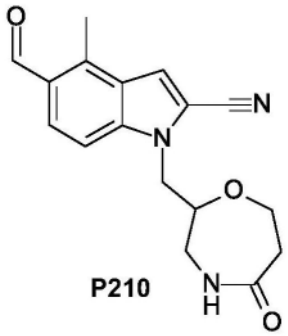
[1294] 制备205. 1-[(3-胺基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基]-4-甲基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(P205)



P204 P205

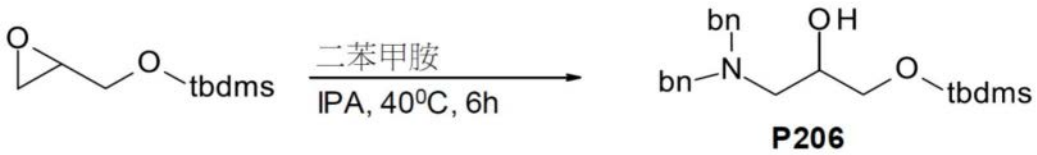
向(3-{[2-氰基-4-甲基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-1-基]甲基}双环[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸三级丁酯(P205,200mg,0.03mmol)于20ml无水THF中的溶液中添加HCl(3M于二噁烷中,10eq)。在室温下,将反应混合物搅拌16小时。用饱和$NaHCO_3$淬灭反应并用EtOAc萃取。浓缩有机相,并将残余物通过管柱层析法(EtOAc/MeOH 20%)纯化,得到呈黄色固体状的产物P205(70mg,94%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:601。

合成5-甲酰基-4-甲基-1-[(5-侧氧基-1,4-氧氮杂环庚烷-2-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P210)



P210

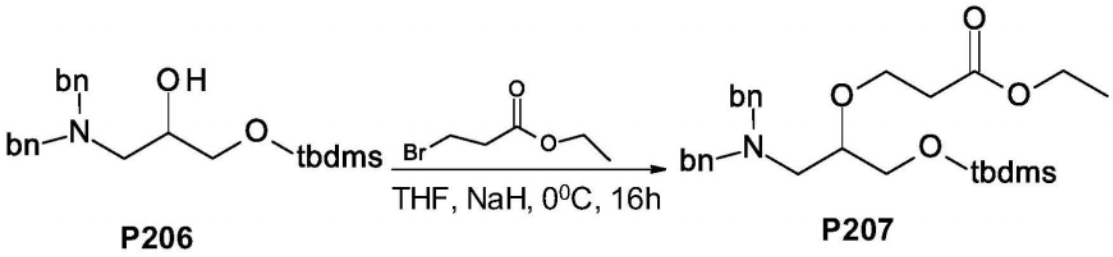
[1295] 制备206. 1-{[三级丁基(二甲基)硅烷基]氧基}-3-(二苯甲基胺基)丙-2-醇(P206)



P206

向三级丁基(二甲基)(氧杂环丙烷-2-基甲氧基)硅烷(5g,27mmol)于IPA(20ml)中的溶液中添加二苯甲基胺(1.1eq)。在室温下搅拌6小时后,减压移除溶剂。将残余物通过管柱层析法(EtOAc/MeOH,80/20v/v)纯化,得到呈黄色油状的P206(6.5g,63%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:387。

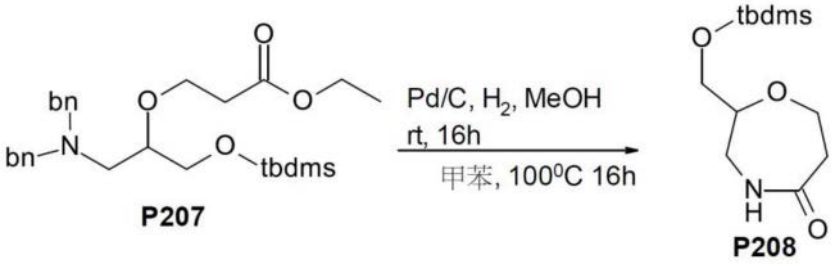
[1296] 制备207. 3-{2-{[三级丁基(二甲基)硅烷基]氧基}-1-[(二苯甲基胺基)甲基]乙氧基}丙酸乙酯(P207)



P206 P207

在0℃下,向1-{[三级丁基(二甲基)硅烷基]氧基}-3-(二苯甲基胺基)丙-2-醇(P206,5g,13mmol)于THF(100ml)中的溶液中分数份添加NaH(1.1eq)。搅拌1小时后,逐滴添加于THF(20ml)中的3-溴丙酸乙酯(1.1eq)。在室温下搅拌6小时后,减压移除溶剂。将残余物通过管柱层析法(DCM/EtOAc,0-10%)纯化,得到呈黄色油状的P207(2.7g,42%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:487。

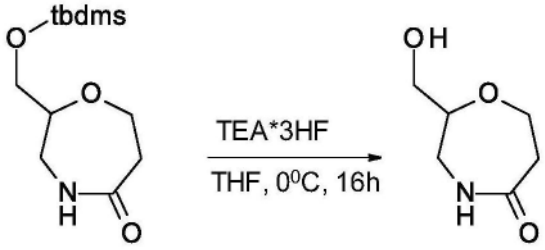
[1297] 制备208. 2-({[三级丁基(二甲基)硅烷基]氧基}甲基)-1,4-氧氮杂环庚烷-5-酮(P208)



P207 P208

在H_2下,在室温下将3-{2-{[三级丁基(二甲基)硅烷基]氧基}-1-[(二苯甲基胺基)甲基]乙氧基}丙酸乙酯(P207,1g,2mmol)及Pd/C(10%,500mg)于MeOH(20ml)中的溶液搅拌16小时。减压移除溶剂并将残余物再溶解于甲苯(50ml)中,并在100℃下搅拌16小时。减压移除溶剂。将残余物通过管柱层析法(DCM/EtOAc,0-10%)纯化,得到呈黄色油状的产物P208(280mg,66%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:260。

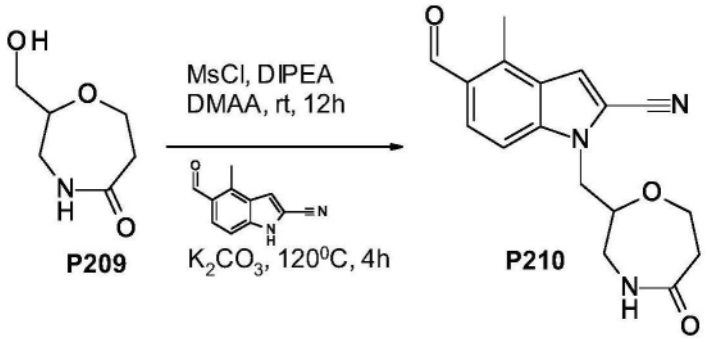
[1298] 制备209. 2-(羟基甲基)-1,4-氧氮杂环庚烷-5-酮(P209)



P208 P209

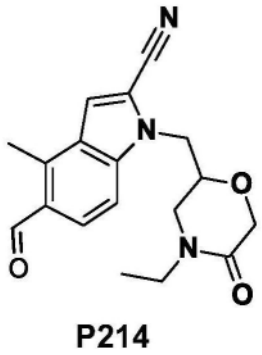
在N_2氛围下,在0℃下向2-({[三级丁基(二甲基)硅烷基]氧基}甲基)-1,4-氧氮杂环庚烷-5-酮(P208,560mg,2.2mmol)于20ml无水THF中的溶液中添加三乙胺三氢氟酸盐(7eq)。在室温下,将该溶液搅拌12小时并使用旋转蒸发器移除所有挥发性物质。将残余物溶解于EtOAc中并用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤。将滤液通过管柱层析法(DCM/MeOH=10:1v/v)纯化,得到P209(250mg,80%)。

[1299] 制备210. 5-甲酰基-4-甲基-1-[(5-侧氧基-1,4-氧氮杂环庚烷-2-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P210)

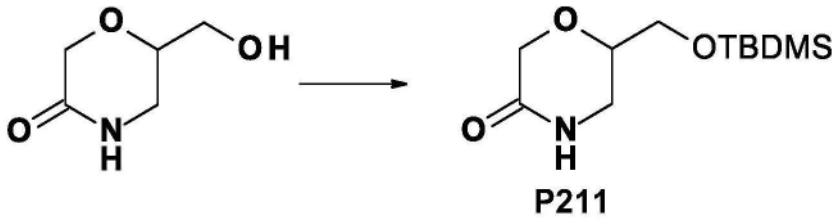


在室温下,向2-(羟基甲基)-1,4-氧氮杂环庚烷-5-酮(P209,100mg,0.7mmol)及DIPEA(1.2eq)于DMAA(5ml)中的溶液中添加MsCl(1.1eq)。在室温下,将反应混合物搅拌12小时。接着,添加K_2CO_3(4eq)及5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P97,1eq)并将混合物加热至140℃,保持4小时。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。蒸发后,在硅胶上利用DCM/MeOH(0-20%)溶析对残余物进行管柱层析,得到呈黄色固体状的P210(90mg,23%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:312。

合成1-[(4-乙基-5-侧氧基哌嗪-2-基)甲基]-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P214)

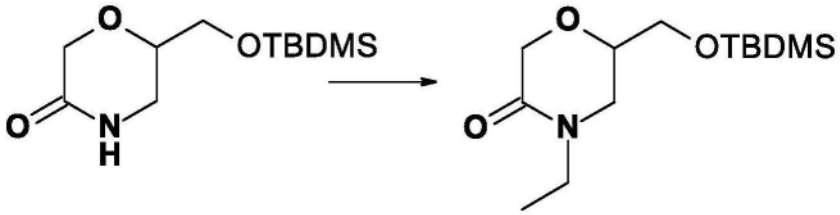


[1300] 制备211. 6-({[三级丁基(二甲基)硅烷基]氧基}甲基)哌嗪-3-酮(P211)



向6-(羟基甲基)哌嗪-3-酮(1.2g,9mmol)于10ml DMF中的溶液中添加咪唑(0.623g,9mmol)及三级丁基二甲基硅烷基氯化物(1.37g,9mmol)。在室温下,将该溶液搅拌18小时。接着,在真空中移除溶剂并将残余物溶解于150ml乙酸乙酯中。将溶液用水洗涤并将有机层经$MgSO_4$干燥。移除溶剂后,将固体通过硅胶管柱层析法(梯度溶析,0-10% EtOAc/MeOH)纯化,得到P211(1.75g,78%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:7.93(s,1H),4.03-3.98(m,2H),3.72-3.66(m,2H),3.63-3.57(m,1H),3.22-3.07(m,2H),0.86(s,9H),0.04(s,6H)。

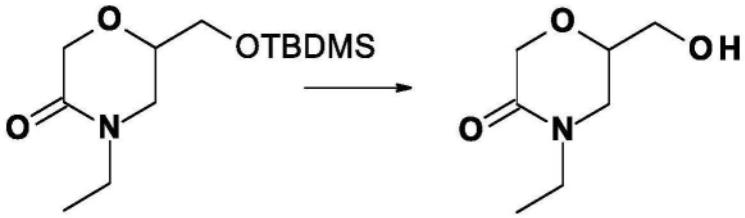
[1301] 制备212. 6-({[三级丁基(二甲基)硅烷基]氧基}甲基)-4-乙基哌嗪-3-酮(P212)



P211 P212

向6-({[三级丁基(二甲基)硅烷基]氧基}甲基)味啉-3-酮(P211,0.3g,2.3mmol)于10ml DMAA中的溶液中添加氢化钠(0.04g)并在室温下,将混合物搅拌30分钟。添加碘乙烷(0.3g,2.3mmol)并在室温下将所形成的溶液搅拌18小时(TLC监测)。将反应混合物用水(100ml)及EtOAc(100ml)稀释。分离有机层,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥过滤,并减压浓缩。利用EtOAc溶析对残余物进行二氧化硅快速层析,得到P212(0.35g,97%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:4.08-3.98(m,2H),3.86-3.77(m,1H),3.72-3.61(m,2H),3.34-3.20(m,4H),3.09(t,3H,J=7.2),0.87(s,9H),0.05(s,6H)。

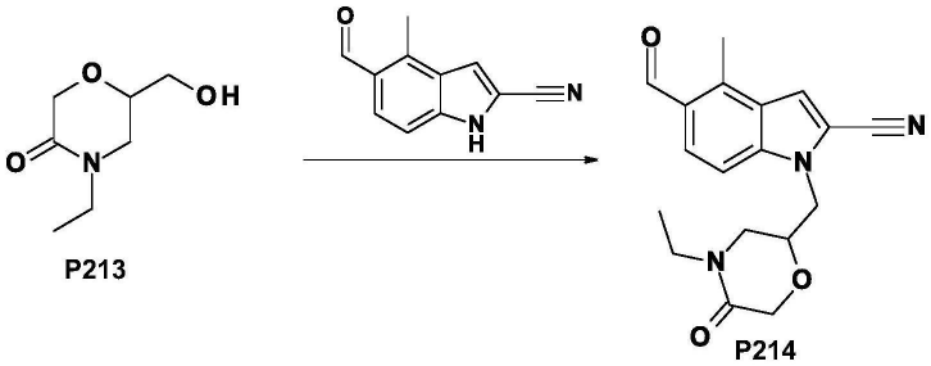
[1302] 制备213. 4-乙基-6-(羟基甲基)味啉-3-酮(P213)



P212 P213

在室温下,将6-({[三级丁基(二甲基)硅烷基]氧基}甲基)-4-乙基味啉-3-酮(P212,0.35g,2.3mmol)、HCl(2ml)及水(2ml)于THF中的混合物搅拌3小时且接着减压浓缩。将混合物通过硅胶管柱层析法(梯度溶析,0-10% EtOAc/MeOH)纯化,得到P213(183mg,92%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3CN),δ:4.15-4.03(m,2H),3.86-3.76(m,1H),3.62-3.51(m,2H),3.45-3.19(m,4H),3.01-2.88(m,1H),1.11(t,3H,J=7.2)。

[1303] 制备214. 1-[(4-乙基-5-侧氧基味啉-2-基)甲基]-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P214)

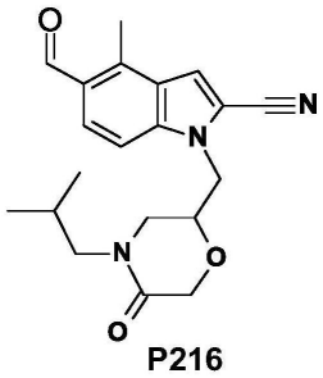


P213 P214

在0℃下,向4-乙基-6-(羟基甲基)味啉-3-酮(P213,0.19g,1.2mmol)于5ml DMAA中的溶液中添加K_2CO_3(0.825g,6mmol)及甲烷磺酰氯(0.275g,2.4mmol)。30分钟后,添加5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P97,0.220g,1.2mmol)。在80℃下,将混合物搅拌24小时。

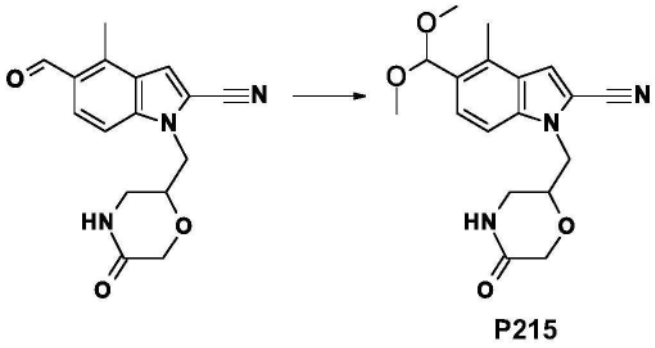
冷却至室温后,将混合物用乙酸乙酯(3×25ml)萃取,并将合并的有机层用水(3×60ml)及盐水(25ml)洗涤并在Na_2SO_4下干燥。移除溶剂后,将固体通过硅胶管柱层析法(梯度溶析,0-50% DCM/EtOAc)纯化,得到P214(0.102g,26%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:10.36(s,1H),7.84(d,J=8.6Hz,1H),7.78(d,J=8.6Hz,1H),7.51(s,1H),4.15(m,2H),3.87(m,3H),3.39(m,2H),2.85(s,3H),3.37(m,2H),1.06(t,J=7.1Hz,3H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:326。

合成5-甲酰基-1-[(4-异丁基-5-侧氧基呋喃-2-基)甲基]-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P216)



P216

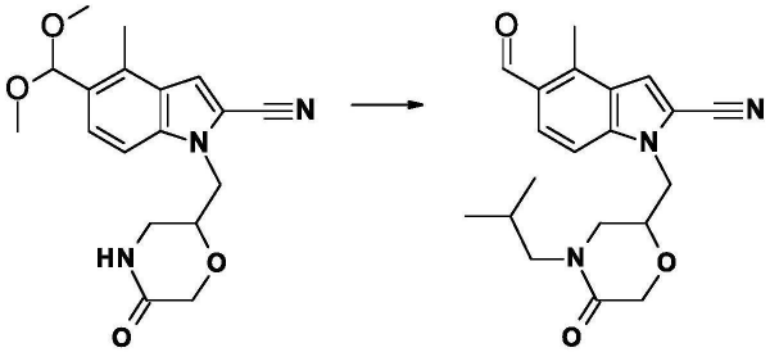
[1304] 制备215. 5-(二甲氧基甲基)-4-甲基-1-[(5-侧氧基呋喃-2-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P215)



P215

将1-[(5-侧氧基呋喃-2-基)甲基]-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(0.1g,0.33mmol)及原甲酸三甲酯(0.054g,0.51mmol)添加至10ml甲醇中。接着,逐滴添加10μl浓硫酸。在60℃下搅拌3小时后,停止反应。接着,将30% $NaHCO_3$水溶液(10.0ml)添加至反应混合物中。将混合物用DCM(3×25ml)萃取并将合并的有机层用水(3×60ml)及盐水(25ml)洗涤并在Na_2SO_4下干燥。将溶剂减压蒸馏,得到P215(0.087g,76%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.01(s,1H),7.58(s,1H),7.53-7.46(m,2H),7.53(s,1H),4.60-4.52(m,1H),4.42-4.31(m,1H),4.09-4.03(m,1H),4.03-3.86(m,2H),3.29(s,3H),3.25(s,6H),2.94(s,1H),2.78(s,1H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:326。

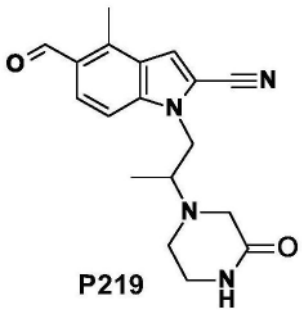
[1305] 制备216. 5-(二甲氧基甲基)-4-甲基-1-[(5-侧氧基呋喃-2-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P216)



P215 P216

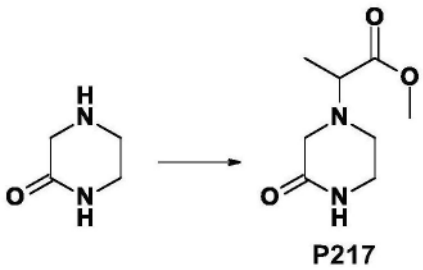
向5-(二甲氧基甲基)-4-甲基-1-[(5-侧氧基味啉-2-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P215,0.087g,0.25mmol)于5ml DMAA中的溶液中添加氢化钠(0.013g)并在室温下,将混合物搅拌30分钟。添加异丁基溴化物(30μl)并在室温下将溶液再搅拌18小时(TLC监测)。将反应混合物用水(100ml)及EtOAc(100ml)稀释。分离有机层,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥过滤,并减压浓缩。用EtOAc溶析对残余物进行二氧化硅快速层析,得到P216(0.06g,67%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:10.43(s,1H),7.93(d,J=8.9Hz,1H),7.45(s,1H),7.40(d,J=8.9Hz,1H),4.5-4.45(m,1H),4.28(d,J=16.5Hz,1H),4.22-4.14(m,1H),4.08(d,J=16.7Hz,1H),3.47-3.38(m,1H),3.37-3.26(m,2H),3.16-3.11(m,1H),2.91(s,3H),2.08-1.93(m,1H),1.69-1.53(m,1H),0.99-0.82(m,6H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:354。

合成5-甲酰基-4-甲基-1-[2-(3-侧氧基哌啡-1-基)丙基]-1H-吲哚-2-甲腈(P219)



P219

[1306] 制备217. 2-(3-侧氧基哌啡-1-基)丙酸甲酯(P217)

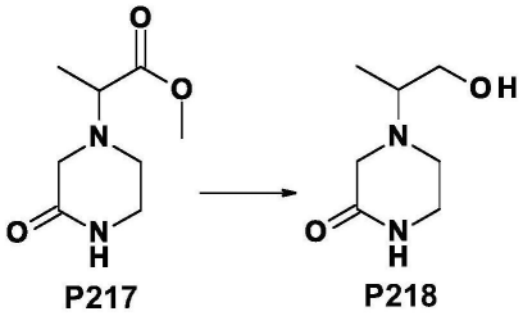


P217

向哌啡-2-酮(1.5g,15.mmol)及2-溴丙酸甲酯(2.76g,16.5mmol)于15ml ACN中的溶液中添加K_2CO_3(6.21g,45mmol)并在80℃下将混合物搅拌隔夜(TLC监测)。将反应混合物用水(100ml)及EtOAc(100ml)稀释。分离有机层,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥过滤,并减压浓缩。利用EtOAc溶析对残余物进行二氧化硅快速层析,得到呈黄色油状的P217(2.43g,

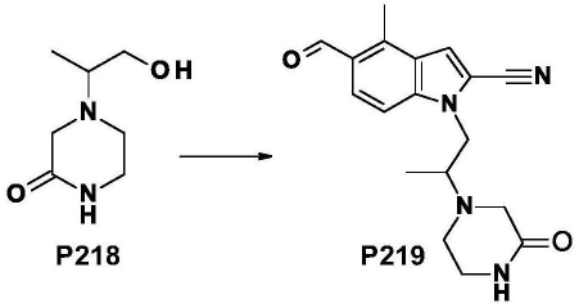
86%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:7.74(s,1H),3.36(s,3H),3.45(q,J=7.1Hz,1H),3.10(m,4H),2.78-2.70(m,1H),2.67-2.61(m,1H),1.20(d,J=7.1Hz,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:187。

[1307] 制备218. 4-(2-羟基-1-甲基乙基)哌啡-2-酮(P218)



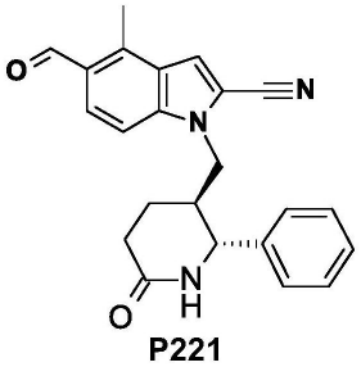
向2-(3-侧氧基哌啡-1-基)丙酸甲酯(P217,1g,5mmol)于15ml THF中的溶液中添加$LiBH_4$(0.237g,10mmol),并在室温下,将反应混合物搅拌隔夜(TLC监测)。将反应混合物用水(100ml)及EtOAc(100ml)稀释。分离有机层,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥过滤,并减压浓缩。用EtOAc溶析对残余物进行二氧化硅快速层析,得到P218(0.515g,66%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:6.21(s,1H),3.55-3.45(m,1H),3.43-3.30(m,4H),3.24-3.20(m,1H),2.97-2.76(m,3H),1.84-1.61(m,1H),0.97(d,J=6.7Hz,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:145。

[1308] 制备219. 5-甲酰基-4-甲基-1-[2-(3-侧氧基哌啡-1-基)丙基]-1H-吲哚-2-甲腈(P219)



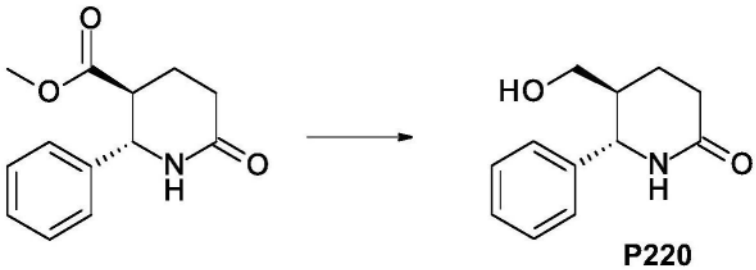
在0℃下,向4-(2-羟基-1-甲基乙基)哌啡-2-酮(P218,0.25g,1.6mmol)于5ml DMAA中的溶液中添加K_2CO_3(1.09g,8mmol)及甲烷磺酰氯(0.362g,3.2mmol)。30分钟后,添加5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P97,0.220g,1.2mmol)。在80℃下,将混合物搅拌24小时。冷却至室温后,将混合物用乙酸乙酯(3×25ml)萃取并将合并的有机层用水(3×60ml)及盐水(25ml)洗涤并在Na_2SO_4下干燥。移除溶剂后,将固体通过硅胶管柱层析法(梯度溶析,0-50% DCM/EtOAc)纯化,得到P219(0.082g,16%)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:10.44(s,1H),7.92(d,J=8.7Hz,1H),7.43(s,1H),7.38(d,J=8.7Hz,1H),3.44-3.38(m,3H),3.37-3.26(m,2H),3.24-3.17(m,1H),2.81-2.73(m,3H),2.65-2.58(m,2H),1.30-1.21(m,2H),1.12(d,J=6.8Hz,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:325。

合成5-甲酰基-4-甲基-1-{[(2R,3S)-6-侧氧基-2-苯基哌啶-3-基]甲基}-1H-吲哚-2-甲腈(P221)



P221

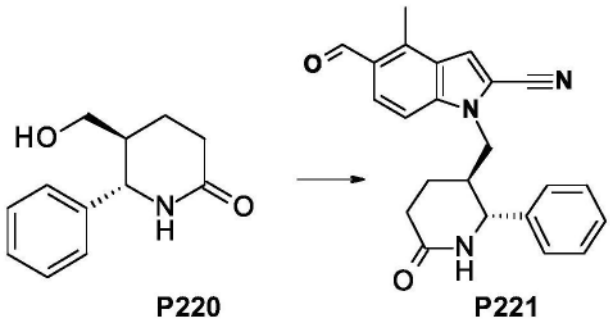
[1309] 制备220.(5S,6S)-5-(羟基甲基)-6-苯基哌啶-2-酮(P220)



P220

向(2S,3S)-6-侧氧基-2-苯基哌啶-3-甲酸甲酯(0.5g,2mmol)于10ml THF中的溶液中添加$LiBH_4$(0.09g,4mmol),并在室温下,将混合物搅拌隔夜(TLC监测)。将反应混合物用水(100ml)及EtOAc(100ml)稀释。分离有机层,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥过滤,并减压浓缩。用EtOAc溶析对残余物进行二氧化硅快速层析,得到P220(0.16g,36%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:7.57(s,1H),7.41-7.32(m,2H),7.30-7.22(m,3H),4.65-4.62(m,1H),4.27(d,J=7.2Hz,1H),3.39-3.30(m,1H),3.28-3.14(m,1H),2.30-2.19(m,2H),1.89-1.78(m,1H),1.75-1.65(m,1H),1.63-1.54(m,1H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:206。

[1310] 制备221. 5-甲酰基-4-甲基-1-{[(2R,3S)-6-侧氧基-2-苯基哌啶-3-基]甲基}-1H-吲哚-2-甲腈(P221)

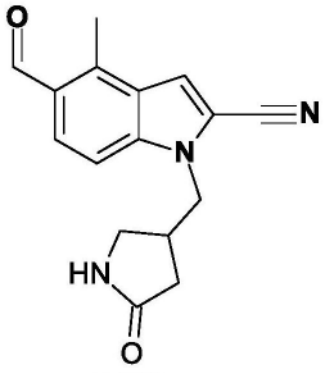


P220 P221

在0℃下,向(5S,6S)-5-(羟基甲基)-6-苯基哌啶-2-酮(P220,0.16g,0.8mmol)于5ml DMAA中的溶液中添加DIPEA(720μL)及甲烷磺酰氯(0.07g,0.9mmol)。30分钟后,添加5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P97,0.072g,0.4mmol)。在80℃下,将混合物搅拌24小时。冷却至室温后,将混合物用乙酸乙酯(3×25ml)萃取并将合并的有机层用水(3×60ml)及盐水(25ml)洗涤,并在Na_2SO_4下干燥。移除溶剂后,将固体通过硅胶管柱层析法(梯度溶析,0-50% DCM/EtOAc)纯化,得到P221(0.1g,34%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:10.40(s,1H),7.80(d,J=8.8Hz,1H),7.54-7.41(m,2H),7.43-7.37(m,2H),7.36-7.32(m,2H),6.70(d,J=8.8Hz,1H),5.79(s,1H),4.38-4.30(m,1H),4.25-4.08(m,2H),2.86(s,3H),2.62-2.52

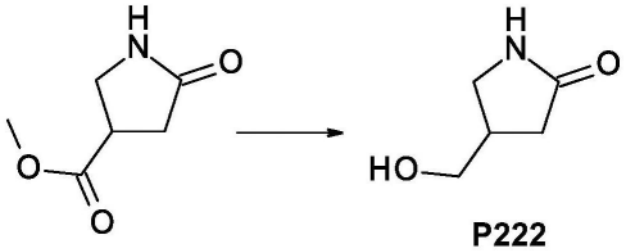
(m,2H),2.45-2.32(m,1H),1.95-1.72(m,1H),1.35-1.24(m,1H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:372。

合成5-甲酰基-4-甲基-1-[(5-侧氧基吡咯啶-3-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P223)



P223

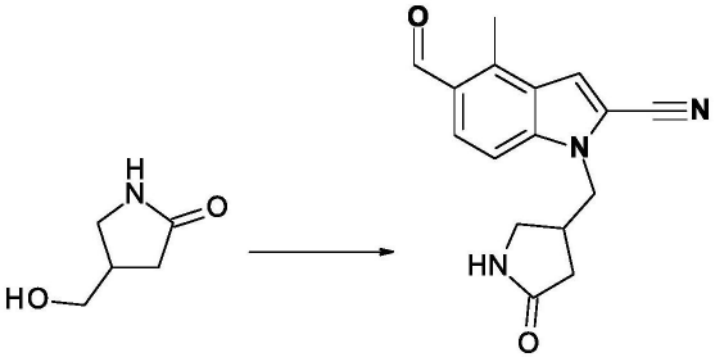
[1311] 制备222. 4-(羟基甲基)吡咯啶-2-酮(P222)



P222

向5-侧氧基吡咯啶-3-甲酸甲酯(1.1g,7.7mmol)于15ml THF中的溶液中添加$LiBH_4$(0.34g,15mmol)并在室温下搅拌隔夜(TLC监测)。将反应混合物用水(100ml)及EtOAc(100ml)稀释。分离有机层,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥过滤,并减压浓缩。用EtOAc溶析对残余物进行二氧化硅快速层析,得到P222(0.5g,57%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:7.44(s,1H),4.75(t,J=5.2Hz,1H),3.38-3.30(m,3H),3.28-3.23(m,1H),2.47-2.38(m,1H),2.23-2.11(m,1H),1.92-1.83(m,1H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:116。

[1312] 制备223. 5-甲酰基-4-甲基-1-[(5-侧氧基吡咯啶-3-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P223)

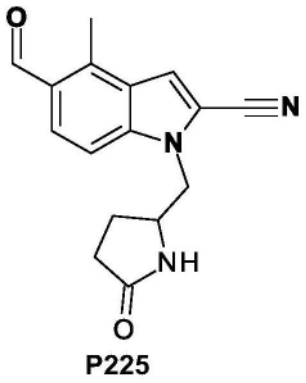


P222 P223

在0℃下,向4-(羟基甲基)吡咯啶-2-酮(P222,0.3g,2.6mmol)于5ml DMAA中的溶液中添加DIPEA(2ml)及甲烷磺酰氯(0.358g,3.1mmol)。30分钟后,添加5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P97,0.072g,0.4mmol)。在80℃下,将混合物搅拌24小时。冷却至室温后,将混合物用乙酸乙酯(3×25ml)萃取并将合并的有机层用水(3×60ml)及盐水(25ml)洗涤,

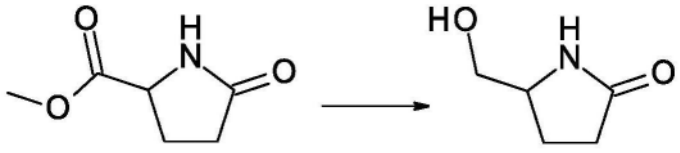
并在Na_2SO_4下干燥。移除溶剂后,将固体通过硅胶管柱层析法(梯度溶析,0-50% CH_2Cl_2/EtOAc)纯化,得到P223(16mg,2%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:10.41(s,1H),7.94(d,J=8.5Hz,1H),7.44(s,1H),7.32(d,J=8.5Hz,1H),5.93(s,1H),4.44-4.30(m,1H),3.69-3.53(m,2H),2.91(s,3H),2.62-2.45(m,2H),2.28-2.14(m,1H),1.69-1.60(m,1H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:282。

合成5-甲酰基-4-甲基-1-[(5-侧氧基吡咯啶-2-基)甲基]吲哚-2-甲腈(P225)



P225

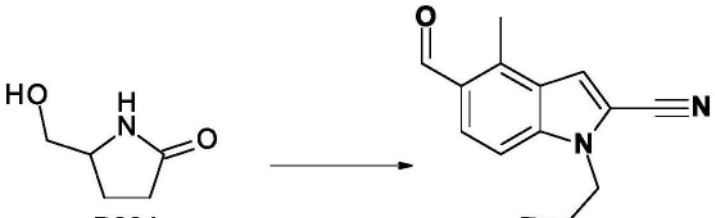
[1313] 制备224. 5-(羟基甲基)吡咯啶-2-酮(P224)



P224

向5-侧氧基吡咯啶-3-甲酸甲酯(2.5g,19.5mmol)于15ml THF中的溶液中添加$LiBH_4$(0.772g,39mmol),并在室温下,将反应混合物搅拌隔夜(TLC监测)。将反应混合物用水(100ml)及EtOAc(100ml)稀释。分离有机层,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥过滤,并减压浓缩。用EtOAc溶析对残余物进行二氧化硅快速层析,得到P224(1.3g,65%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:7.53(s,1H),4.76(t,J=5.4Hz,1H),3.53-3.45(m,1H),3.34-3.29(m,2H),2.18-1.94(m,3H),1.77-1.60(m,1H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:116。

[1314] 制备225. 5-甲酰基-4-甲基-1-[(5-侧氧基吡咯啶-2-基)甲基]吲哚-2-甲腈(P225)



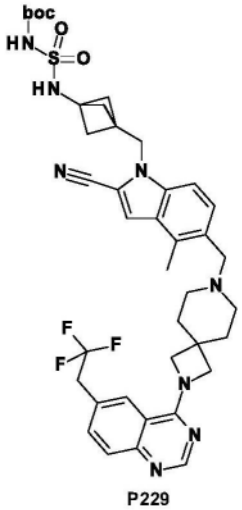
P224

P225

在0℃下,向5-(羟基甲基)吡咯啶-2-酮(P224,0.3g,2.6mmol)于5ml DMAA中的溶液中添加DIPEA(2ml)及甲烷磺酰氯(0.358g,3.1mmol)。30分钟后,添加5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P97,0.072g,0.4mmol)。在80℃下,将混合物搅拌24小时。冷却至室温后,

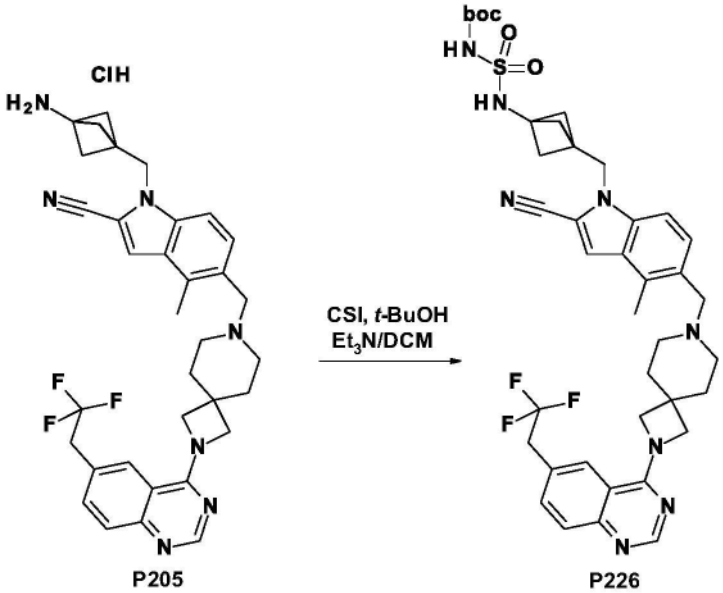
将混合物用乙酸乙酯(3×25ml)萃取,并将合并的有机层用水(3×60ml)及盐水(25ml)洗涤并在Na_2SO_4下干燥。移除溶剂后,将固体通过硅胶管柱层析法(梯度溶析,0-50% DCM/EtOAc)纯化,得到P225(40mg,5%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:10.37(s,1H),7.86(d,J=8.7Hz,1H),7.58(s,1H),7.20(d,J=8.7Hz,1H),7.03(s,1H),4.41-4.44(m,1H),3.97-3.86(m,1H),2.83(s,3H),2.76-2.66(m,2H),2.47-2.45(m,1H),1.97-1.86(m,2H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:282。

合成N-[[3-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]胺磺酰基]胺基甲酸三级丁酯(P226)



P229

[1315] 制备226.N-[[3-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]胺磺酰基]胺基甲酸三级丁酯盐酸盐(P226)

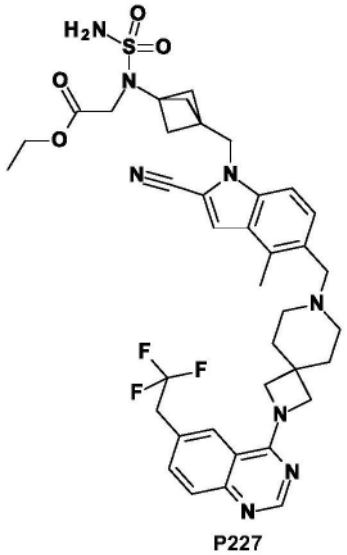


P205 P226

在0℃下,向氯磺酰基异氰酸酯(50mg,0.35mmol)于无水DCM(2ml)中的经搅拌溶液中逐滴添加t-BuOH(26mg,0.35mmol)。的后,在0℃下添加于无水DCM(5ml)中的1-[(3-胺基-1-双环[1.1.1]戊基)甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮

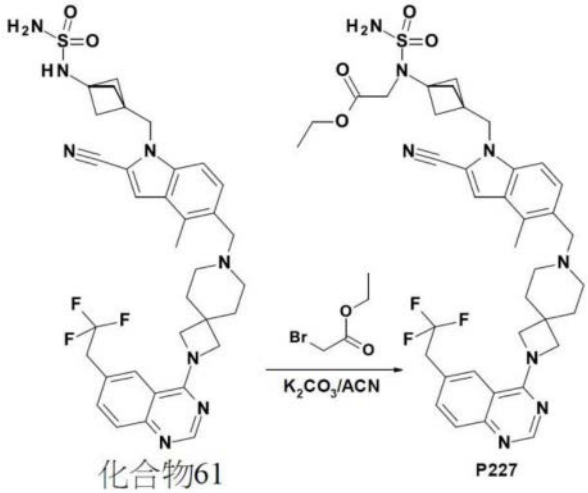
杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈盐酸盐(P205,150mg,0.24mmol)。使所得溶液升温至室温,保持1小时的时段。将反应混合物用水稀释。分离有机层,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并将滤液蒸发,得到N-[[3-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]胺磺酰基]胺基甲酸三级丁酯(P226,120mg,67%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:779。

合成2-[[3-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]-胺磺酰基-胺基]乙酸乙酯(P227)



P227

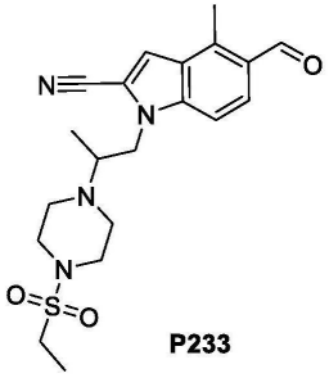
[1316] 制备227. 2-[[3-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]-胺磺酰基-胺基]乙酸乙酯(P227)



化合物61 P227

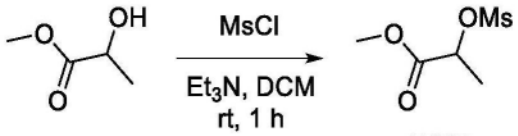
向4-[7-[[2-氰基-4-甲基-1-[[3-(胺磺酰基胺基)-1-双环[1.1.1]戊基]甲基]吲哚-5-基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉三氟乙酸盐(化合物61,80mg,0.1mmol)、K_2CO_3(41mg,0.3mmol)于ACN(2ml)中的经搅拌混合物添加溴乙酸甲酯(17mg,0.1mmol)并在室温下,将反应混合物搅拌12小时。添加水(5ml)及EtOAc(5ml)。分离有机层,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并蒸发滤液。将2-[[3-[[2-氰基-4-甲基-5-

[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]-胺磺酰基-胺基]乙酸乙酯不经另外的纯化即用于下一步骤中。LCMS(ESI)[MH]$^+$:765。合成1-(2-(4-(乙基磺酰基)哌啡-1-基)丙基)-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P233)



P233

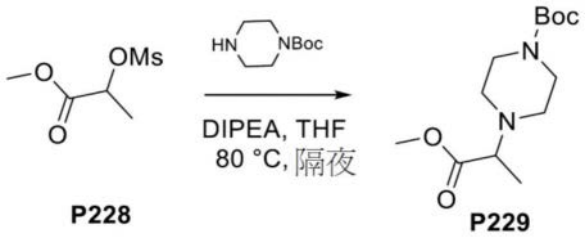
[1317] 制备228. 2-((甲基磺酰基)氧基)丙酸甲酯(P228)



P228

在冰浴中,向2-羟基丙酸甲酯(25ml,0.26mol)于DCM(435ml)中的经搅拌溶液中添加三乙胺(72ml,0.52mol)。将混合物在冰浴中搅拌15分钟,且接着将甲烷磺酰氯(24ml,0.31mol)添加至混合物中。在室温下搅拌反应1小时后,将混合物用水处理并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经$Na_2SO_{4(s)}$干燥过滤,并浓缩,得到呈橙色油状的P231(45.0g),将其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:5.14(q,J=7.0Hz,1H),3.80(s,3H),3.15(s,3H),1.61(d,J=7.0Hz,3H);LCMS(ESI)[MH]$^+$:183.0。

[1318] 制备229. 4-(1-甲氧基-1-侧氧基丙-2-基)哌啡-1-甲酸三级丁酯(P229)



P228 P229

向P228(45.0g,248mmol)及1-boc-哌啡(41g,220mmol)于无水THF(740ml)中的经搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(76ml)。在80℃下搅拌反应隔夜。将溶液浓缩。将残余物用水处理并用EtOAc萃取。将合并的有机层经Mg_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过硅胶层析法(0-40% EtOAc/正己烷)纯化,得到呈橙色油状的P229(49.5g,70%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:5.13(q,J=7.0Hz,1H),3.69(s,3H),3.44-3.41(m,4H),3.14(s,3H),2.54-2.51(m,4H),1.29(d,J=7.0Hz,3H)。

[1319] 制备230. 2-(哌啡-1-基)丙酸甲酯盐酸盐(P230)



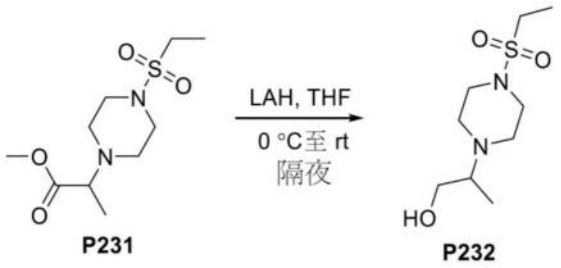
向P229(5.0g,18.4mmol)于DCM(15ml)中的经搅拌溶液中添加4N HCl于二噁烷中的溶液(15ml)。在室温下,将混合物搅拌2小时。将溶液用水处理并用EtOAc萃取。将水层浓缩,得到呈橙色油状的P230(3.6g),将其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD),δ:4.52(q,J=7.2Hz,1H),3.89(s,3H),3.85-3.79(m,4H),3.73-3.70(m,4H),1.71(d,J=7.2Hz,3H)。

[1320] 制备231. 2-(4-(乙基磺酰基)哌啡-1-基)丙酸甲酯(P231)



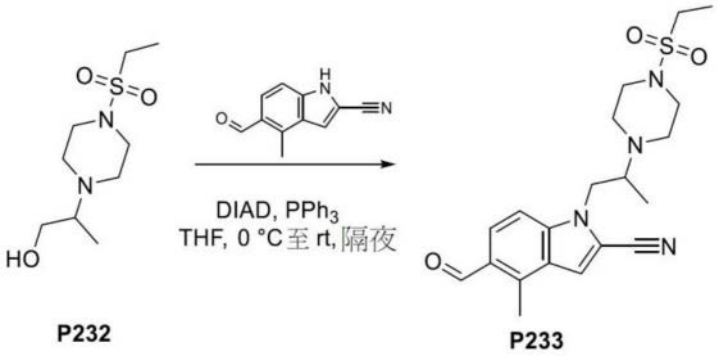
在0℃下,向P230(3.60g,20.9mmol)于DCM(52ml)中的经搅拌溶液中添加TEA(9.3ml,66.9mmol)并搅拌15分钟。在0℃下将乙烷磺酰氯(2.4ml,25.1mmol)添加至溶液中后,将溶液在室温下搅拌隔夜。将溶液用水处理并用EtOAc萃取。将合并的有机层用$NaHCO_{3(水溶液)}$洗涤,经$MgSO_{4(s)}$干燥,过滤,并真空浓缩,得到残余物。将残余物通过硅胶管柱层析法(80% EtOAc/正己烷)纯化,得到呈无色油状的P231(2.53g)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:3.70(s,3H),3.37-3.29(m,5H),2.93(q,J=7.2Hz,2H),2.69-2.66(m,4H),1.36(t,J=7.2Hz,3H),1.30(d,J=7.2Hz,3H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:265.1。

[1321] 制备232. 2-(4-乙基磺酰基哌啡-1-基)丙-1-醇(P232)



在冰浴中,向P231(2.53g,9.57mmol)于无水THF(17ml)中的溶液中逐滴添加LAH(1M于THF中的溶液,14.4ml)。在室温下,将混合物搅拌隔夜。在冰浴中,将混合物用水及15% $NaOH_{(水溶液)}$处理。将混合物经由硅藻土垫过滤,并浓缩滤液。将残余物溶解于DCM中,经$Na_2SO_{4(s)}$干燥过滤,并浓缩。将残余物通过硅胶层析法(0-10% MeOH/DCM)纯化,得到呈无色油状的P232(1.2g,55%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:3.45-3.41(m,1H),3.38-3.27(m,5H),2.96(q,J=7.6Hz,2H),2.91-2.82(m,1H),2.77-2.72(m,2H),2.53-2.47(m,2H),1.37(t,J=7.6Hz,3H),0.92(d,J=6.4Hz,3H);LCMS(ESI)$[MH]^+$:237.1。

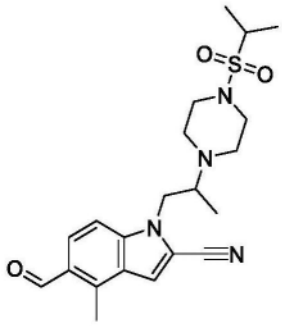
[1322] 制备233. 1-(2-(4-(乙基磺酰基)哌啡-1-基)丙基)-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P233)



P232 P233

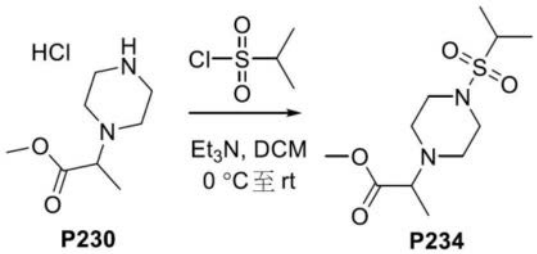
在冰浴中,将P97(364mg,1.98mmol)、P232(480mg,1.82mmol)及三苯基膦(567mg,2.16mmole)于无水THF(5.0ml)中的溶液搅拌20分钟。在冰浴中将偶氮二甲酸二异丙酯(437mg,2.16mmol)逐滴添加至反应中后,在室温下搅拌反应隔夜。浓缩溶液以移除溶剂。将残余物通过硅胶管柱层析法(50% EtOAc/正己烷)纯化。将经分离的产物用甲醇处理并搅拌一段时间。通过过滤收集所得固体,得到呈白色固体状的P233(208mg,31%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:10.43(s,1H),7.89(d,J=8.8Hz,1H),7.36(s,1H),7.24(d,J=8.8Hz,1H),4.29(dd,J=8.8,14.4Hz,1H),4.12(dd,J=5.2,14.8Hz,1H),3.29-3.17(m,4H),3.16-3.10(m,1H),2.95-2.91(m,2H),2.90(s,3H),2.81-2.78(m,2H),2.44-2.42(m,2H),1.35(t,J=7.6Hz,3H),1.10(d,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI)$[MH]^+$:403.2。HPLC纯度:95.4%,t_R=20.213分钟。

合成5-甲酰基-1-(2-(4-(异丙基磺酰基)哌啡-1-基)丙基)-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P236)



P236

[1323] 制备234. 2-(4-(异丙基磺酰基)哌啡-1-基)丙酸甲酯(P234)

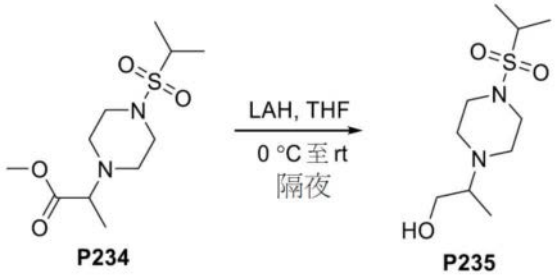


P230 P234

在0℃下,向P230(1.80g,8.60mmol,1.0eq)于DCM(22ml)中的溶液中添加TEA(4.0ml,27.5mmol,3.2eq)及丙烷-2-磺酰氯(1.90ml,17.2mmol,2.0eq)。在室温下搅拌反应

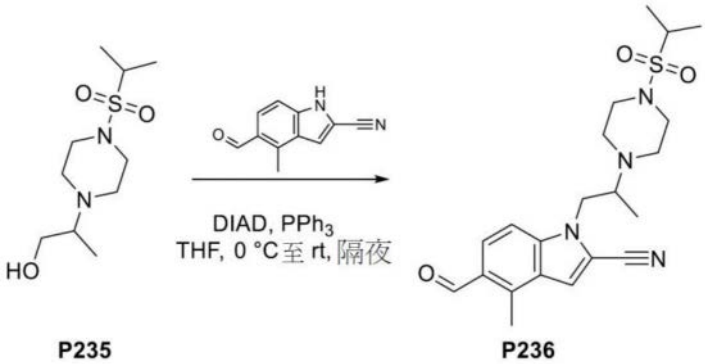
2小时。将此混合物用水处理并用DCM萃取。将有机层经无水$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过硅胶管柱纯化(15-50% EtOAc/正己烷),得到呈褐色油状的P234(250mg,22%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d),δ:3.71(s,3H),3.39-6.20(m,5H),3.20-3.13(m,1H),2.69-2.61(m,4H),1.34(d,J=6.8Hz,6H),1.30(d,J=6.8Hz,3H)。

[1324] 制备235. 2-(4-(异丙基磺酰基)哌啡-1-基)丙酸甲酯(P235)



向P234(1.2g,4.4mmol,1.0eq)于THF(11ml)中的溶液中添加1M LAH的THF溶液(6.6ml,6.6mmol,1.5eq)。在室温下搅拌反应隔夜。将混合物用15% $NaOH_{(水溶液)}$淬灭,经由硅藻土垫过滤,并用DCM洗涤。将滤液经无水$MgSO_4$干燥,过滤,并蒸发。将所得粗材料通过C18反相管柱(0-100% MeOH/水)纯化,得到呈无色油状的P235(930mg,84%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d),δ:3.44-3.31(m,6H),3.23-3.13(m,1H),3.06(br.s,1H),2.90-2.80(m,1H),2.73-2.67(m,2H),2.49-2.44(m,2H),1.34(d,J=6.8Hz,6H),0.91(d,J=6.8Hz,3H)。

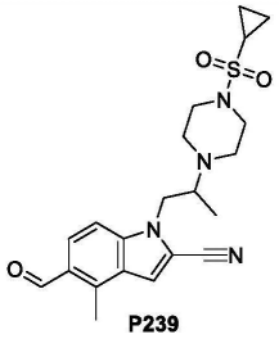
[1325] 制备236. 5-甲酰基-1-(2-(4-(异丙基磺酰基)哌啡-1-基)丙基)-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P236)



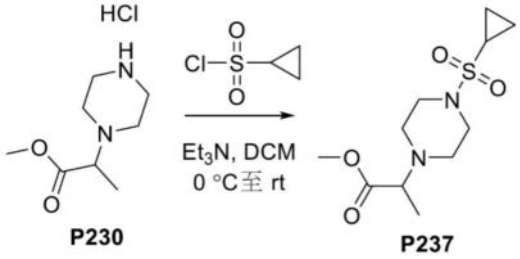
将P97(336mg,1.82mmol)、P235(500mg,2.00mmol)及三苯基膦(619mg,2.36mmol)于无水THF(6ml)中的溶液在冰浴中搅拌20分钟。在冰浴中,将偶氮二甲酸二异丙酯(477mg,2.36mmol)添加至反应中。在室温下搅拌反应隔夜后,将溶液浓缩以移除溶剂。将残余物通过硅胶管柱层析法(50%EtOAc/正己烷)纯化。将经分离的产物用甲醇处理并搅拌一段时间。将所得固体通过过滤收集,得到呈白色固体状的P236(210mg,28%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:10.43(s,1H),7.89(d,J=9.0Hz,1H),7.36(s,1H),7.24(d,J=9.0Hz,1H),4.30(dd,J=14.8,8.8Hz,1H),4.11(dd,J=14.8,5.2Hz,1H),3.25-3.27(m,4H),3.18-3.10(m,2H),2.90(s,3H),2.79-2.75(m,2H),2.42-2.36(m,2H),1.32(d,J=3.6Hz,3H),1.30(d,J=3.6Hz,3H),1.09(d,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI)$[MH]^+$:417.2。HPLC纯度:91%,t_R=21.361分钟。

合成1-(2-(4-(环丙基磺酰基)哌啡-1-基)丙基)-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-

甲腈(P239)

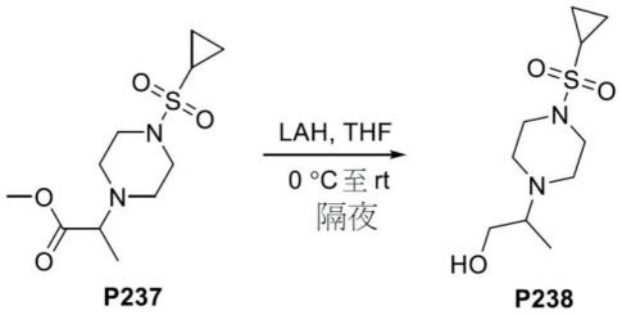


[1326] 制备237. 2-(4-(环丙基磺酰基)哌啡-1-基)丙酸甲酯(P237)



在0℃下,向P230(3.70g,17.8mmol)于DCM(45ml)中的经搅拌溶液中添加三乙胺(8.1ml,57mmol)并搅拌10分钟。在0℃下将环丙烷磺酰氯(5.0g,36mmol)添加至溶液中后,在室温下将溶液搅拌3小时。将溶液用水处理并用DCM萃取。将合并的有机层用$NaHCO_{3(水溶液)}$洗涤,经$MgSO_{4(s)}$干燥,过滤,并真空浓缩,得到残余物。将残余物通过硅胶管柱层析法(80%EtOAc/正己烷)纯化,得到呈黄色油状的P237(1.77g,36%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:3.72(s,3H),3.34-3.32(m,5H),2.71-2.69(m,4H),2.28-2.22(m,1H),1.31(d,J=3.6Hz,3H),1.19-1.15(m,2H),1.00-0.95(m,2H)。

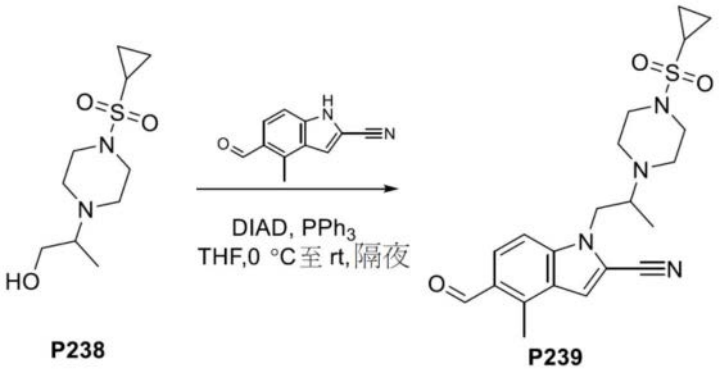
[1327] 制备238. 2-(4-(环丙基磺酰基)哌啡-1-基)丙-1-醇(P238)



在冰浴中,向P237(1.77g,6.4mmol)于无水THF(15ml)中的溶液中逐滴添加LAH的溶液(2M于THF中,4.8ml,9.6mmol)。在室温下,将混合物搅拌隔夜。在冰浴中,将混合物用水及15% $NaOH_{(水溶液)}$处理。将混合物经由硅藻土垫过滤,并浓缩滤液。将残余物溶解于DCM中,经$Na_2SO_{4(s)}$干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过逆相管柱纯化(30%甲醇/水),得到呈白色固体状的P238(960mg,60%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:3.46-3.42(m,1H),3.38-3.31(br.m,5H),2.92-2.83(m,1H),2.79-2.74(m,2H),2.55-2.50(m,2H),2.30-2.23(m,1H),1.20-1.16(m,2H),1.03-0.97(m,2H),0.93(d,J=6.8Hz,3H)。

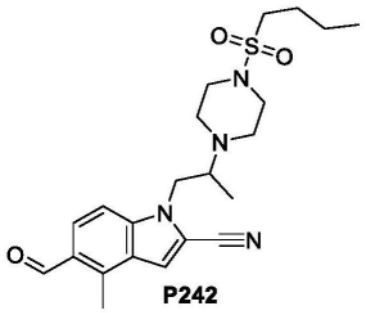
[1328] 制备239. 1-(2-(4-(环丙基磺酰基)哌啡-1-基)丙基)-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲

哚-2-甲腈(P239)

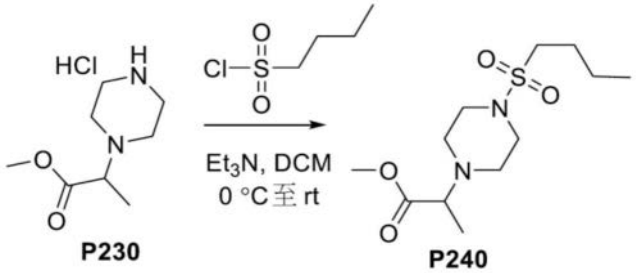


将P97(364mg,1.98mmol)、P238(540mg,2.17mmol)及三苯基膦(675mg,2.57mmole)于无水THF(8.0ml)中的溶液在冰浴中搅拌20分钟。在冰浴中将偶氮二甲酸二异丙酯(0.51ml,2.6mmol)逐滴添加至反应中后,在室温下搅拌反应隔夜。将溶液浓缩以移除溶剂。将残余物通过硅胶管柱层析法(50% EtOAc/正己烷)纯化,得到呈白色固体状的P238(208mg,23%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:10.43(s,1H),7.89(d,J=8.8Hz,1H),7.36(s,1H),7.25(d,J=8.8Hz,1H),4.31(dd,J=8.8Hz,14.8Hz,1H),4.12(dd,J=5.6Hz,14.8Hz,1H),3.30-3.20(m,4H),3.14-3.11(m,1H),2.88(s,3H),2.84-2.79(m,2H),2.48-2.42(m,2H),2.25-2.20(m,1H),1.17-1.12(m,2H),1.10(d,J=6.8Hz,3H),1.00-0.94(m,2H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:415.2。HPLC纯度:90%,t_R=20.906分钟。

合成1-(2-(4-(环丙基磺酰基)哌啡-1-基)丙基)-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P242)



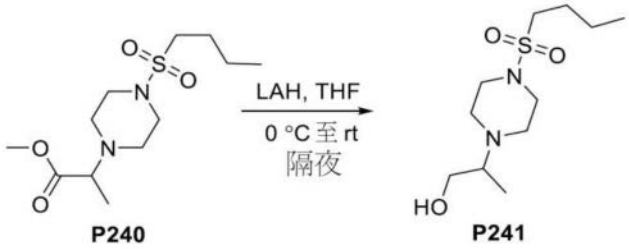
[1329] 制备240. 2-(4-(丁基磺酰基)哌啡-1-基)丙酸甲酯(P240)



在0℃下,向P230(6.00g,28.8mmol)于DCM(72ml)中的经搅拌溶液中添加TEA(13ml,92mmol),并将其搅拌10分钟。在0℃下将丁烷-1-磺酰氯(7.50ml,57.5mmol)添加至反应中后,在室温下将溶液搅拌4小时。将溶液用水处理并用DCM萃取。将有机层用$NaHCO_{3(水溶液)}$洗涤,经$MgSO_{4(s)}$干燥,过滤,并真空浓缩,得到残余物。将残余物通过硅胶管柱

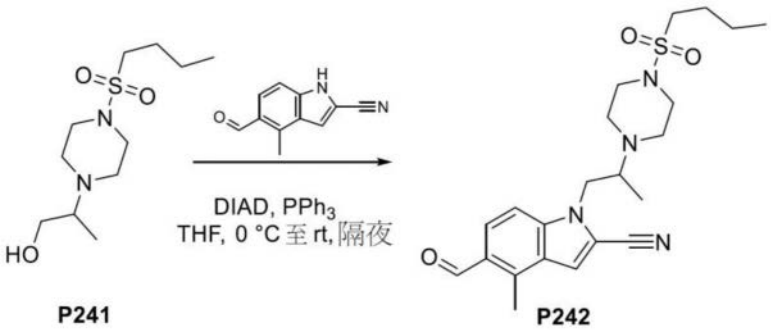
层析法(9% MeOH/DCM)纯化,得到呈白色固体状的P240(3.57g,42%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:3.71(s,3H),3.38-3.29(m,5H),2.91-2.87(m,2H),2.73-2.64(m,4H),1.83-1.75(m,2H),1.47-1.41(m,2H),1.30(d,J=7.2Hz,3H),0.94(t,J=7.2Hz,3H)。

[1330] 制备241. 2-(4-(丁基磺酰基)哌啡-1-基)丙-1-醇(P241)



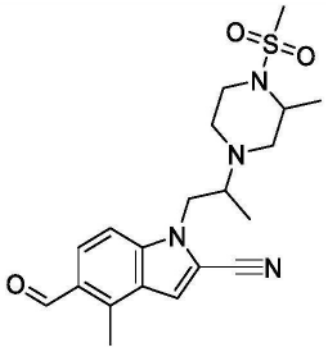
在冰浴中,向P240(3.5g,12mmol)于无水THF(30ml)中的溶液中添加LAH(2M于THF中的溶液,9.0ml,18mmol)。在室温下,将混合物搅拌隔夜。在冰浴中,将混合物用水及15% $NaOH_{(水溶液)}$处理。将混合物经由硅藻土垫过滤。浓缩滤液。将残余物溶解于DCM中,经$Na_2SO_{4(s)}$干燥,通过C18逆相管柱(30% MeOH/水)纯化,得到呈无色油状的P241(1.4g,44%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:3.45-3.42(m,1H),3.37-3.26(br.m,5H),2.93-2.82(m,3H),2.77-2.72(m,2H),2.53-2.48(m,2H),1.84-1.76(m,2H),1.50-1.41(m,2H),0.97-0.92(m,6H)。

[1331] 制备242. 1-(2-(4-(丁基磺酰基)哌啡-1-基)丙基)-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P242)



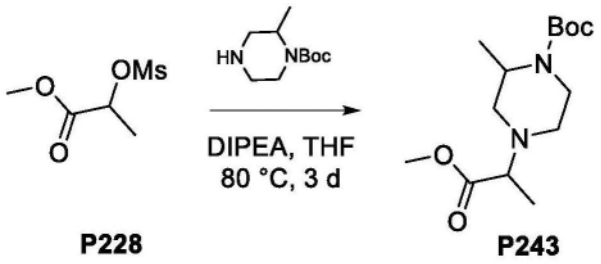
将P97(320mg,1.72mmol)、P241(500mg,1.89mmol)及三苯基膦(588mg,2.24mmol)于无水THF(7.0ml)中的溶液在冰浴中搅拌20分钟。在冰浴中将偶氮二甲酸二异丙酯(453mg,2.24mmol)添加至反应中后,在室温下搅拌反应隔夜并浓缩。将残余物通过硅胶管柱层析法(50% EtOAc/正己烷,且接着25% EtOAc/DCM)纯化。将经分离的产物用甲醇处理并搅拌一段时间。将所得固体通过过滤收集,得到呈白色固体状的P242(193mg,26%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:10.43(s,1H),7.89(d,J=9.0Hz,1H),7.36(s,1H),7.24(d,J=9.0Hz,1H),4.30(dd,J=14.8,8.8Hz,1H),4.12(dd,J=14.8,5.2Hz,1H),3.26-3.09(m,5H),2.90(s,3H),2.89-2.84(m,2H),2.83-2.79(m,2H),2.46-2.40(m,2H),1.81-1.70(m,2H),1.49-1.40(m,2H),1.10(d,J=6.8Hz,3H),0.95(t,J=7.6Hz,3H);LCMS(ESI)$[MH]^+$:431.2。HPLC纯度:94%,t_R=23.189分钟。

合成1-(2-(4-(环丙基磺酰基)哌啡-1-基)丙基)-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P247)



P247

[1332] 制备243. 4-(1-甲氧基-1-侧氧基丙-2-基)-2-甲基哌啡-1-甲酸三级丁酯(P243)



P228 P243

向P228(5.46g,30.0mmol)及1-boc-2-甲基哌啡(5.00g,25.0mmol)于无水THF(85ml)中的溶液中添加DIPEA(8.70ml)。在80℃下搅拌反应3天。减压移除溶剂。将残余物用水处理并用EtOAc萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥过滤,并浓缩,得到呈橙色油状的P243(8.98g),其不经进一步纯化即用于下一步骤。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.19(br.s,1H),3.78(br.s,1H),3.68(s,3H),3.32-3.30(m,1H),3.12-2.99(m,1H),2.79-2.70(m,1H),2.61-2.55(m,1H),2.44-2.33(m,1H),1.63(d,J=6.8Hz,3H),1.45(s,9H),1.27(d,J=7.0Hz,3H);LCMS(ESI)$[MH]^+$:287.2。

[1333] 制备244. 2-(3-甲基哌啡-1-基)丙酸甲酯盐酸盐(P244)



P243 P244

向P243(8.98g,31.4mmol)于DCM(27ml)中的溶液中添加4N HCl于二噁烷中的溶液(27ml)。在室温下,将混合物搅拌2小时。将溶液用水洗涤。将水层浓缩,得到呈橙色油状的P244(6.20g),将其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^1H NMR(400MHz,CD_3OD),δ:4.51(q,J=7.2Hz,1H),3.98-3.90(m,2H),3.89(s,3H),3.88-3.46(m,6H),1.71(d,J=7.2Hz,3H),1.50-1.47(m,3H);LCMS(ESI)$[MH]^+$:187.1。

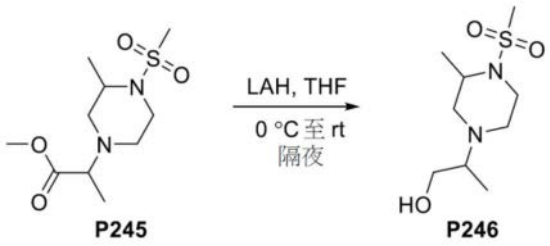
[1334] 制备245. 2-(3-甲基-4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基)丙酸甲酯(P245)



P244 P245

在0℃下,向P244(1.50g,8.05mmol)于无水DCM(20ml)中的经搅拌溶液中添加TEA(3.60ml,25.8mmol)并搅拌15分钟。在0℃下将甲烷磺酰氯(0.75ml,9.7mmol)添加至溶液中后,将溶液在室温下搅拌隔夜。将溶液用水处理并用EtOAc萃取。将合并的有机层用$NaHCO_{3(水溶液)}$洗涤,经$MgSO_{4(s)}$干燥,过滤,并真空浓缩,得到残余物。将残余物通过硅胶管柱层析法(0-65% EtOAc/正己烷)纯化,得到呈黄色固体状的P245(930mg)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:4.07-3.99(br.m,1H),3.68(s,3H),3.53-3.48(m,1H),3.37-3.30(m,1H),3.29-3.19(m,1H),2.84(s,3H),2.71-2.53(m,3H),2.48-2.41(m,1H),1.33(t,J=7.2Hz,3H),1.28-1.25(m,3H);LCMS(ESI)$[MH]^+$:265.1。

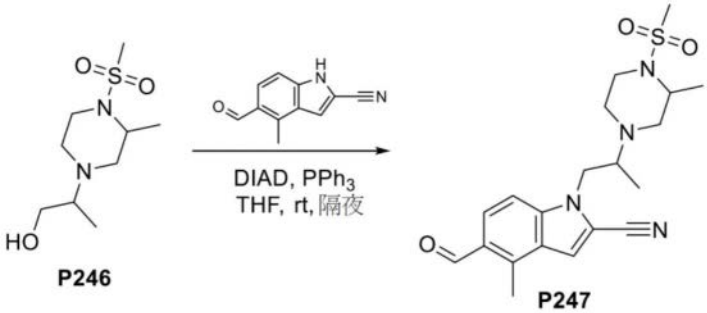
[1335] 制备246. 2-(3-甲基-4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基)丙-1-醇(P246)



P245 P246

在冰浴中,向P245(930mg,3.52mmol)于无水THF(5.9ml)中的溶液中逐滴添加LAH(1M于THF中的溶液,5.3ml)。在室温下,将混合物搅拌隔夜。将混合物用H_2O(0.20ml)处理且接着在冰浴中用15% $NaOH_{(水溶液)}$(0.20ml)处理。将混合物经由硅藻土垫过滤,并浓缩滤液。将残余物溶解于DCM,经$Na_2SO_{4(s)}$干燥过滤,并浓缩,得到呈黄色油状的P246(680.0mg),将其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^1H NMR(400MHz,CD_3OD),δ:4.00-3.95(br.m,1H),3.59-3.39(m,3H),2.89(s,3H),2.80-2.61(m,4H),2.59-2.50(m,1H),2.43-2.37(m,1H),1.36-1.33(m,3H),0.98-0.96(m,3H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:237.1。

[1336] 制备247. 5-甲酰基-4-甲基-1-(2-(3-甲基-4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基)丙基)-1H-吲哚-2-甲腈(P247)

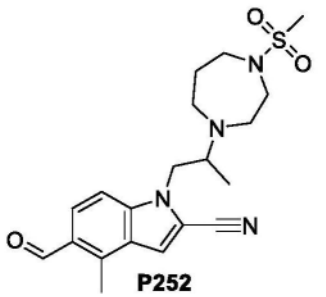


P246 P247

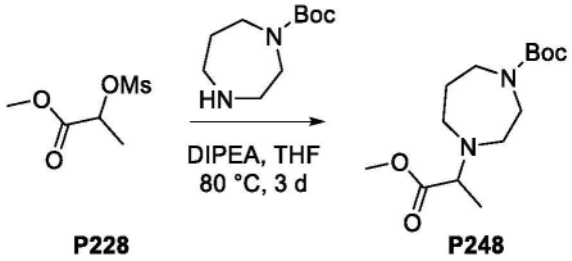
将P97(389mg,2.11mmol)、P246(549mg,2.32mmol)及三苯基膦(722mg,2.75mmol)于无水THF(7.0ml)中的溶液在冰浴中搅拌20分钟。在冰浴中将偶氮二甲酸二异丙酯

(0.55ml,2.75mmol)逐滴添加至反应中后,在室温下搅拌反应隔夜。将溶液浓缩以移除溶剂。将残余物通过硅胶管柱层析法(50% EtOAc/正己烷,且接着25% EtOAc/DCM)纯化。将经分离的产物用甲醇处理并搅拌一段时间。将所得固体通过过滤收集,得到呈白色固体状的P247(236mg,28%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:10.42(s,2H),7.89(d,J=8.8Hz,2H),7.39-7.36(m,2H),7.29(d,J=8.8Hz,1H),7.23(d,J=8.8Hz,1H),4.37(dd,J=7.2Hz,14.8Hz,1H),4.28(dd,J=10Hz,14.8Hz,1H),4.16-4.08(m,2H),4.04-4.02(m,1H),3.91-3.90(m,1H),3.55-3.45(m,2H),3.33-3.30(m,1H),3.26-3.13(m,2H),3.08-3.02(m,1H),2.95-2.92(m,1H),2.89(s,6H),2.81(s,3H),2.80(s,3H),2.78-2.74(m,2H),2.67-2.56(m,3H),2.40-2.33(m,1H),2.13-2.10(m,1H),1.20(d,J=6.8Hz,3H),1.11(d,J=6.8Hz,3H),1.00(d,J=6.8Hz,3H),0.89(d,J=6.8Hz,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:403.20。HPLC纯度:91.1%,t_R=20.644分钟。

合成1-(2-(4-(环丙基磺酰基)哌啡-1-基)丙基)-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P252)

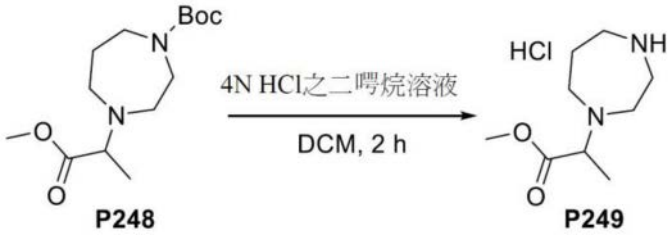


[1337] 制备251. 4-(1-甲氧基-1-侧氧基丙-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸三级丁酯(P251)



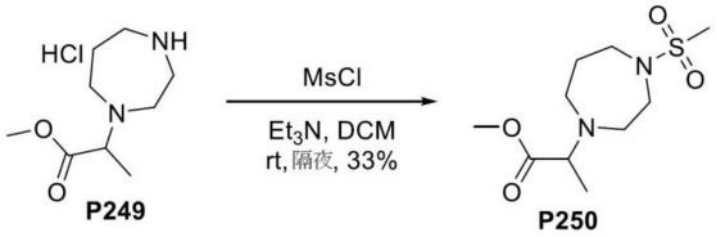
向P228(11g,59.9mmol)及1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸三级丁酯(10g,49.9mmol)于无水THF(171ml)中的溶液中添加DIPEA(17.4ml)。在80℃下搅拌反应3天。将溶液用水处理并用EtOAc萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥过滤,并浓缩,得到呈橙色油状的P248(15.3g),其不经进一步纯化即用于下一步骤。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:3.68(d,J=2.0Hz,3H),3.48-3.38(m,4H),2.85-2.58(m,4H),1.79-1.72(m,2H),1.64(br.s,1H),1.44(s,9H),1.30-1.28(m,3H)。

[1338] 制备249. 2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙酸甲酯盐酸盐(P249)



向P248(15.3g,53.4mmol)于二氯甲烷(46ml)中的溶液中添加4N HCl于二噁烷中的溶液(46ml)。在室温下,将混合物搅拌2小时。将溶液用水萃取。将合并的水层浓缩,得到呈橙色油状的P249(11.4g),将其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD),δ:4.53(q,J=7.2Hz,1H),3.94-3.89(m,2H),3.88(s,3H),3.78-3.74(m,2H),3.72-3.64(m,2H),3.52-3.50(m,2H),2.43-2.37(m,2H),1.70(d,J=7.2Hz,3H)。

[1339] 制备250. 2-(4-(甲基磺酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙酸甲酯(P250)



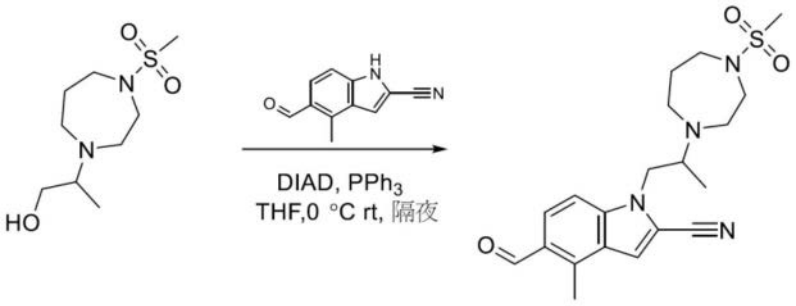
在冰浴中,向P249(1.00g,5.37mmol)于无水DCM(13ml)中的溶液中添加三乙胺(2.40ml,17.2mmol)。将混合物在冰浴中搅拌15分钟,且接着将甲烷磺酰氯(0.50ml,6.4mmol)添加至混合物中。在室温下搅拌反应16小时后,将混合物用水处理并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经$MgSO_{4(s)}$干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶层析法(0-50% EtOAc/正己烷)纯化,得到呈无色液体状的P250(517mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:3.71(s,3H),3.54-3.31(m,5H),2.96-2.73(m,7H),1.93-1.75(m,2H),1.30(d,J=7.2Hz,1H);LCMS(ESI)$[MH]^+$:265.1。

[1340] 制备251. 2-(4-(甲基磺酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙-1-醇(P251)



在冰浴中,向P250(515mg,1.95mmol)于无水THF(5ml)中的溶液中逐滴添加LAH(1M于THF中的溶液,2.9ml)。在室温下,将混合物搅拌隔夜。将混合物通过H_2O(2.0ml)且接着在冰浴中通过15%$NaOH_{(水溶液)}$(2.0ml)淬灭。将混合物经由硅藻土垫过滤,并浓缩滤液。将残余物通过C18逆相层析法(0-100% MeOH/H_2O)纯化,得到呈无色胶状的P251(394mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:3.53-3.34(m,5H),3.28(dd,J=10.4,10.8Hz,1H),3.00-2.84(m,3H),2.83(s,3H),2.68-2.53(m,2H),2.00-1.78(m,3H),0.90(d,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI)$[MH]^+$:237.2。

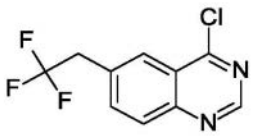
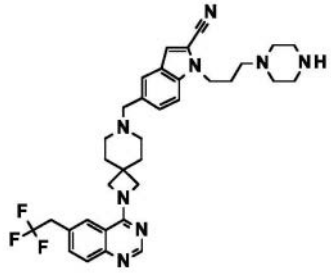
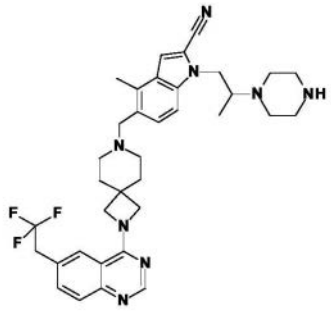
[1341] 制备252. 5-甲酰基-4-甲基-1-(2-(4-(甲基磺酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基)-1H-吲哚-2-甲腈(P252)

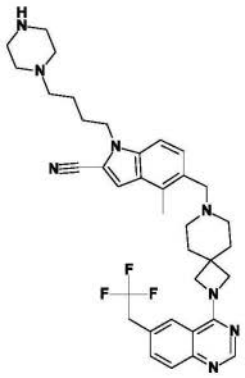
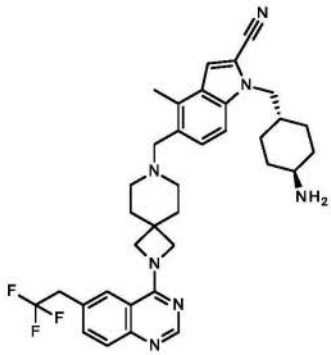
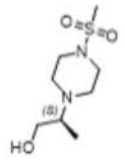
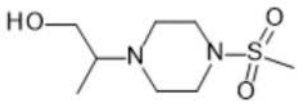
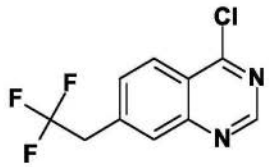


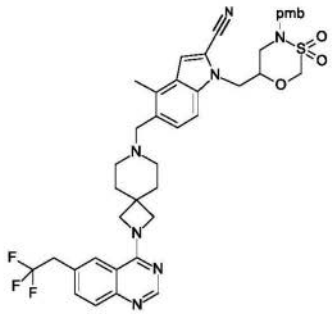
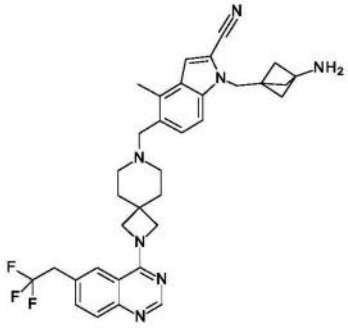
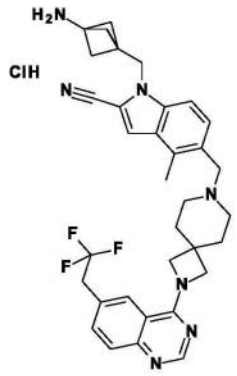
将P97(567mg,3.07mmol)、P251(800mg,3.39mmol)及三苯基膦(1210mg,4.61mmol)于无水THF(11ml)中的溶液在冰浴中搅拌20分钟。在冰浴中将偶氮二甲酸二异丙酯(0.91ml,4.61mmol)逐滴添加至反应中后,在室温下搅拌反应隔夜。将溶液浓缩以移除溶剂。将残余物通过硅胶管柱层析法(50% EtOAc/正己烷,25% EtOAc/DCM,30% EtOAc/正己烷)纯化。将经分离的产物用甲醇处理并搅拌一段时间。将所得固体通过过滤收集,得到呈白色固体状的P252(258mg,19%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:10.43(s,1H),7.89(d,J=8.6Hz,1H),7.37(s,1H),7.26(d,J=8.6Hz,1H),4.31(dd,J=8.4Hz,14.8Hz,1H),4.11(dd,J=6.4Hz,14.8Hz,1H),3.41-3.31(m,2H),3.30-3.25(m,3H),2.92(s,3H),2.91-2.84(m,2H),2.75(s,3H),2.89-2.59(m,2H),1.79-1.68(m,2H),1.09(d,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI)$[MH]^+$:403.2。HPLC纯度:98%,t_R=15.648分钟。

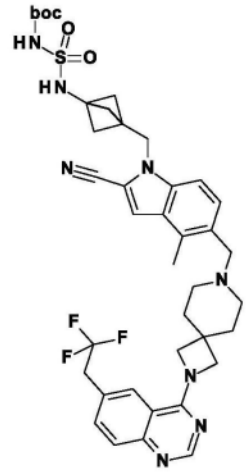
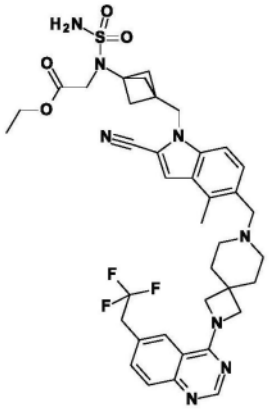
[1342] 在表7中呈现关键中间物的某些实例。

表7.关键中间物的某些实例.

#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
P7		4-氯-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉	247.03	247
P17		1-(3-哌啉-1-基丙基)-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	617.33	617
P20		4-甲基-1-(2-哌啉-1-基丙基)-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	631.35	631

#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
P24		4-甲基-1-(4-哌啉-1-基丁基)-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	645.36	645
P26		1-[(4-胺基环己基)甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	616.338	616
P101		(S)-2-(4-(甲基磺酰基)哌啉-1-基)丙-1-醇	223	223.1
P107		2-(4-(甲基磺酰基)哌啉-1-基)丙-1-醇	-	-
P165		4-氯-7-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉	247.03	247

#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
P192		1-{[4-(4-甲氧基苯甲基)-3,3-二氧离子基-1,3,4-噁噻吡烷-6-基]甲基}-4-甲基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈		775
P205		1-[(3-胺基双环[1.1.1]戊-1-基)甲基]-4-甲基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈	600.306	601
P228		1-[(3-胺基-1-双环[1.1.1]戊基)甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈盐酸盐	600.306	600

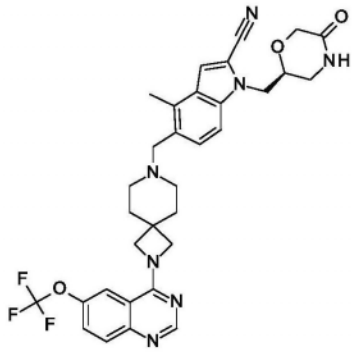
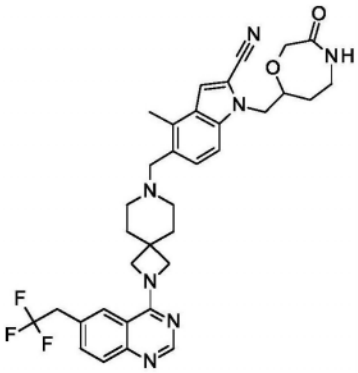
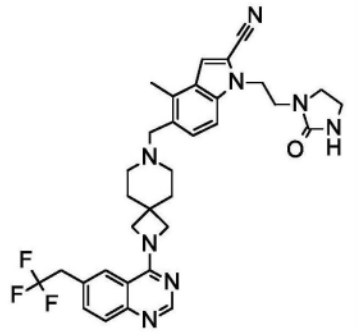
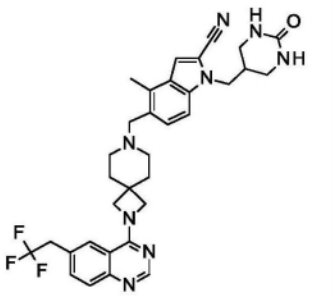
#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
P229		*N*-[[3-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]胺磺酰基]胺基甲酸三级丁酯	779.331	779
P230		2-[[3-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]-胺磺酰基-胺基]乙酸乙酯	765.316	765

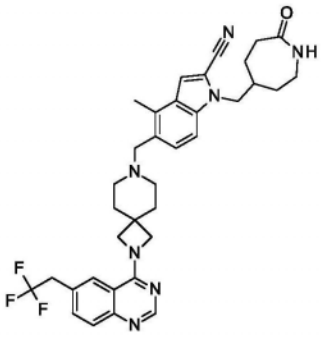
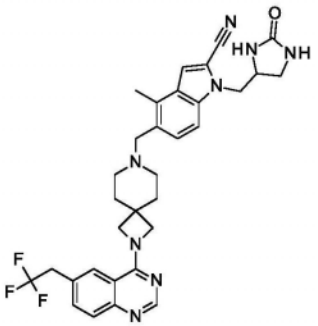
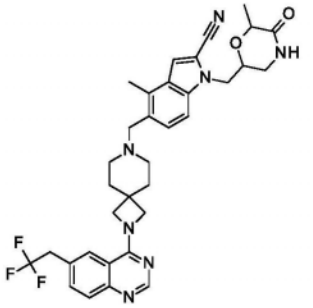
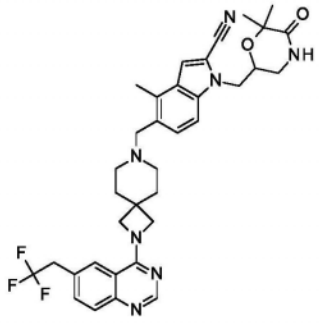
最终化合物的实例

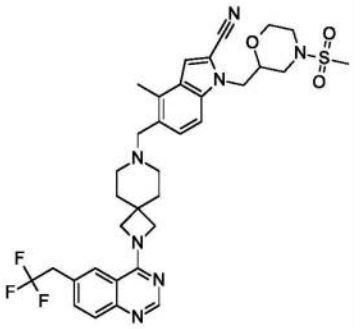
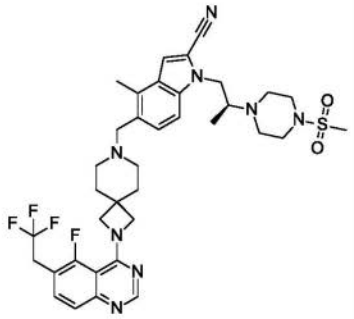
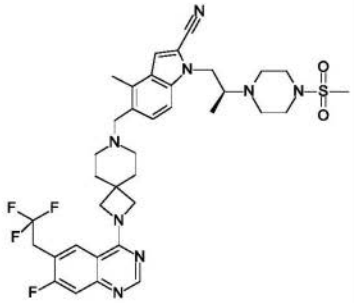
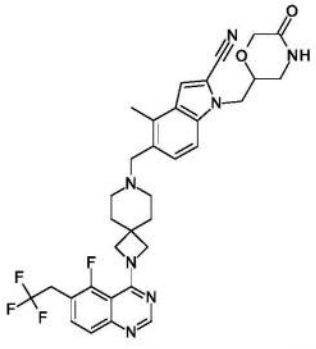
[1343] 表8呈现式(I)的化合物的某些非限制性实例。

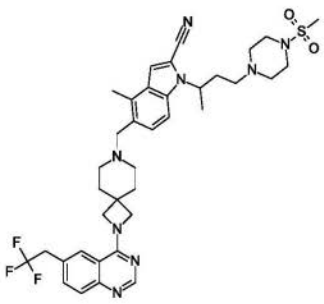
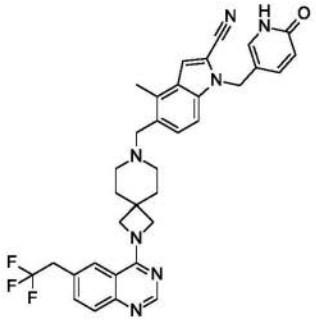
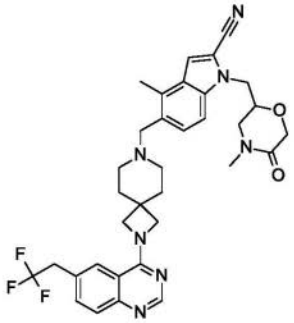
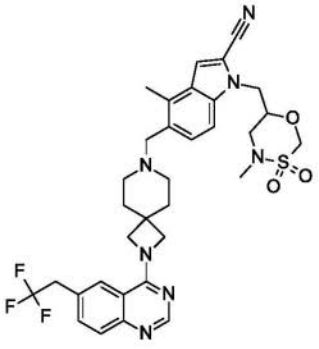
[1344] 表8.选定的式(I)的化合物的实例

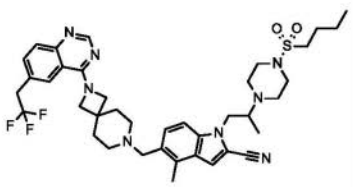
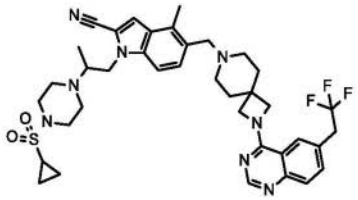
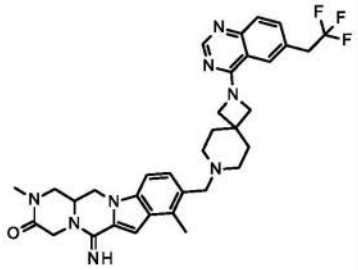
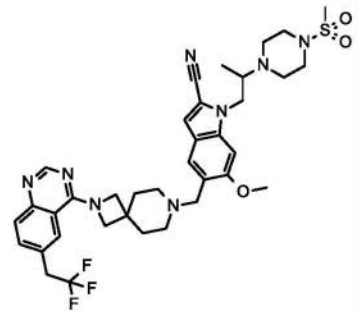
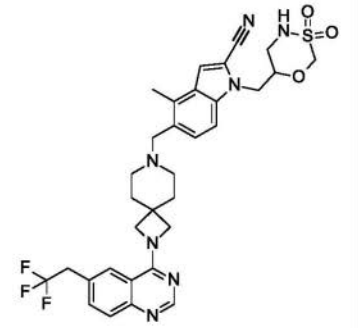
#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值

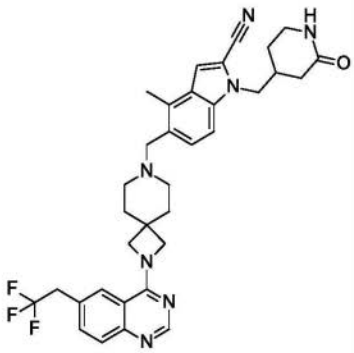
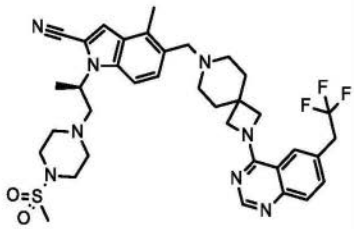
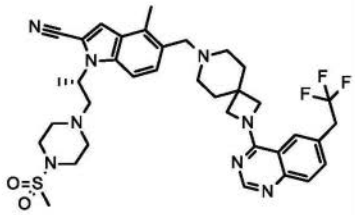
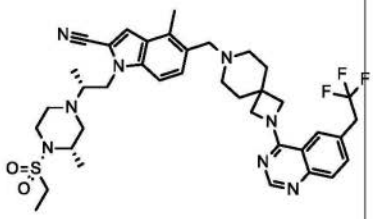
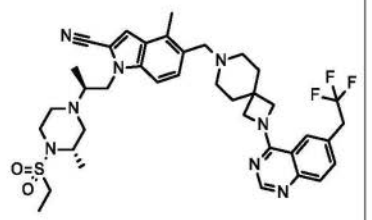
#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
1		4-甲基-1-[[(2S)-5-侧氧基吗啉-2-基]甲基]-5-[[2-[6-(三氟甲氧基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 3**	620.26	620
2		4-甲基-1-[(3-侧氧基-1,4-氧氮杂环庚烷-7-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 4**	632.296	632
3		4-甲基-1-[2-(2-侧氧基咪唑啶-1-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 5**	617.296	617
4		4-甲基-1-[(2-侧氧基六氢嘧啶-5-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 6**	617.296	617

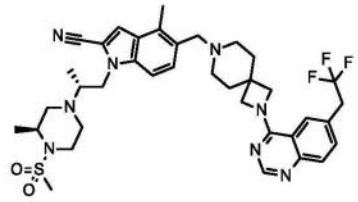
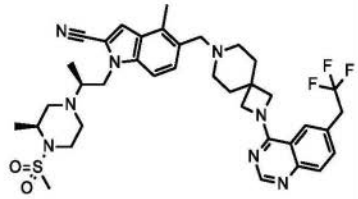
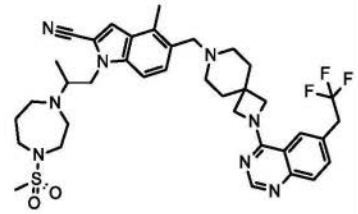
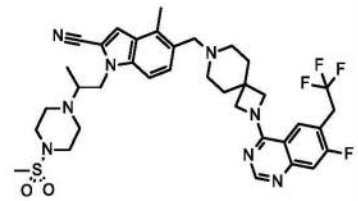
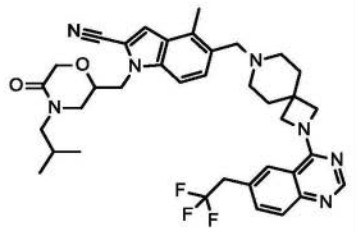
#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
5		4-甲基-1-[(7-侧氧基氮杂环庚烷-4-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 7**	630.317	630
6		4-甲基-1-[(2-侧氧基咪唑啶-4-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 8**	603.281	603
7		4-甲基-1-[(6-甲基-5-侧氧基-吗啉-2-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 11**	632.296	632
8		1-[(6,6-二甲基-5-侧氧基-吗啉-2-基)甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 12**	646.312	646

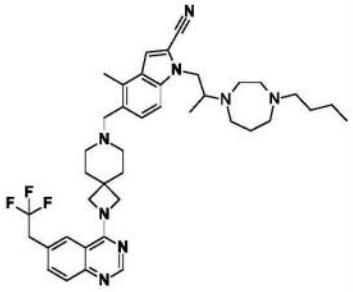
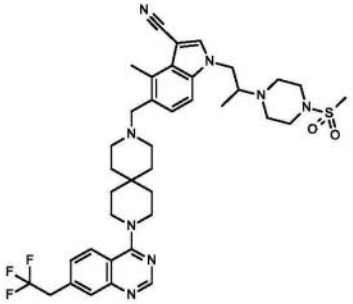
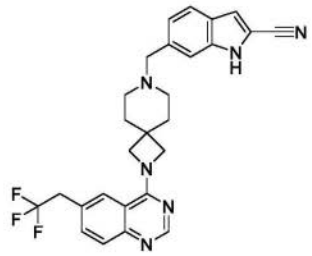
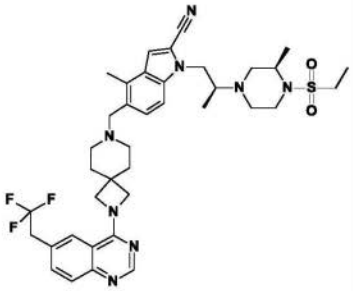
#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
9		4-甲基-1-[(4-甲基磺酰基吗啉-2-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 13**	682.28	682
10		5-[[2-[5-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-4-甲基-1-[(2S)-2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]吲哚-2-甲腈 **实例 14**	727.317	727
11		5-[[2-[7-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-4-甲基-1-[(2S)-2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]吲哚-2-甲腈 **实例 16**	727.317	727
12		5-[[2-[5-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-4-甲基-1-[(5-侧氧基吗啉-2-基)甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 35**	636.271	636

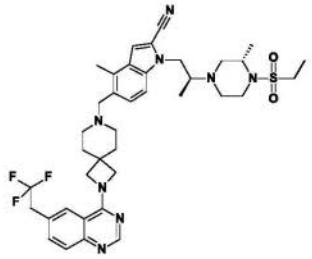
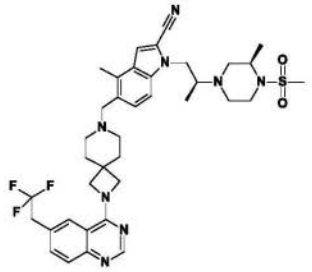
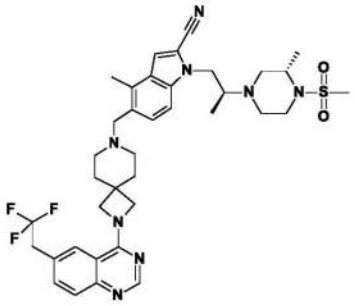
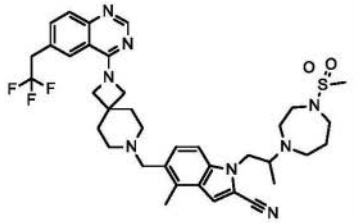
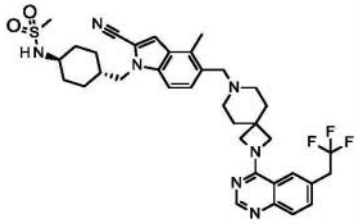
#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
13		4-甲基-1-[1-甲基-3-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 36**	723.342	723
14		4-甲基-1-[(6-侧氧基-1H-吡啶-3-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 37**	612.27	613
15		4-甲基-1-[(4-甲基-5-侧氧基-吗啉-2-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 38**	632.296	633
16		4-甲基-1-[(4-甲基-3,3-二侧氧基-1,3,4-噁噻唍烷-6-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 39**	668.263	668

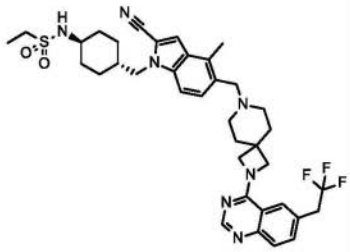
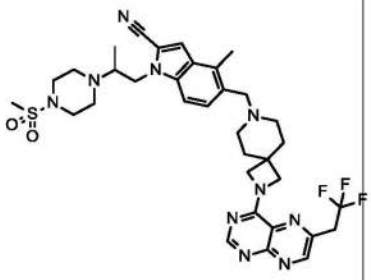
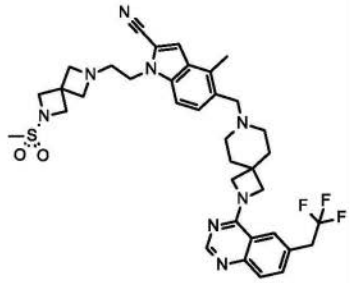
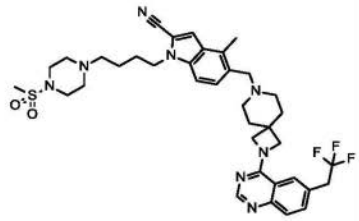
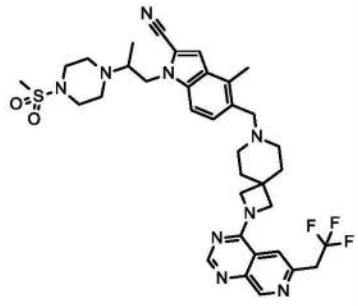
#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
17		1-[2-(4-丁基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	751.37	751
18		1-[2-(4-环丙基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	735.34	735
19		2-亚胺基-6,15-二甲基-14-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-3,6,10-三氮杂四环[8.7.0.03,8.011,16]十七碳-1(17),11(16),12,14-四烯-5-酮	631.31	631
20		6-甲氧基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 30**	725.32	725
21		1-[(3,3-二侧氧基-1,3,4-噁噻啉烷-6-基)甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 40**	654.247	654

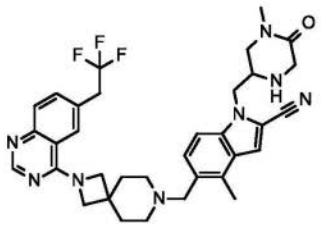
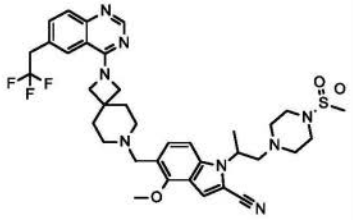
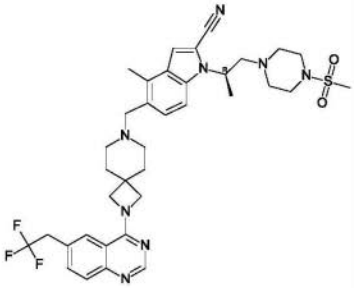
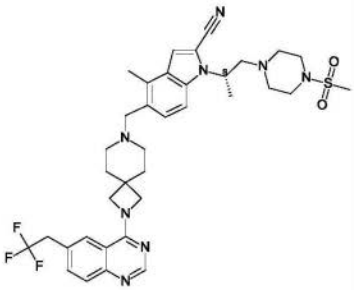
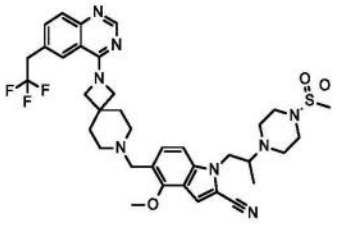
#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
22		4-甲基-1-[(2-侧氧基-4-哌啶基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 41**	616.301	617
23		4-甲基-1-[(1R)-1-甲基-2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 20**	709.33	709
24		4-甲基-1-[(1S)-1-甲基-2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 20**	709.33	709
25		1-[(2R)-2-[(3S)-4-乙基磺酰基-3-甲基-哌啡-1-基]丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	737.36	737
26		1-[(2S)-2-[(3S)-4-乙基磺酰基-3-甲基-哌啡-1-基]丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 49**	737.36	738

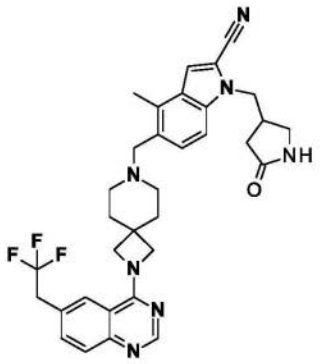
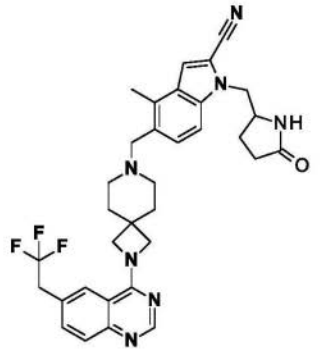
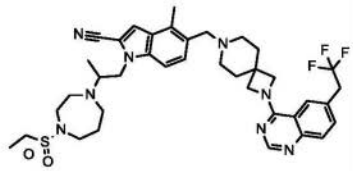
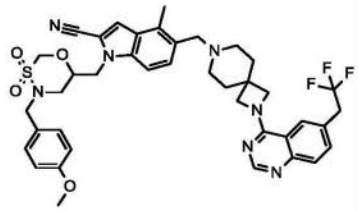
#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
27		4-甲基-1-[(2R)-2-[(3S)-3-甲基-4-甲基磺酰基-哌啡-1-基]丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	723.34	724
28		4-甲基-1-[(2S)-2-[(3S)-3-甲基-4-甲基磺酰基-哌啡-1-基]丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	723.34	724
29		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	723.34	723
30		5-[[2-[7-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]吲哚-2-甲腈	727.32	727
31		1-[(4-异丁基-5-侧氧基-吲哚-2-基)甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 52**	674.34	674

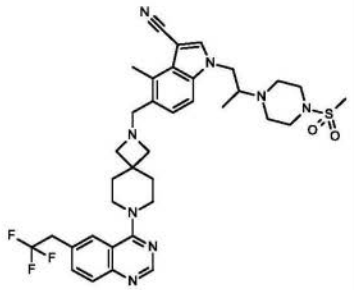
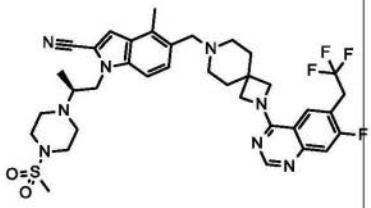
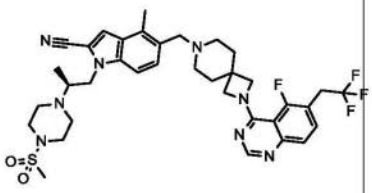
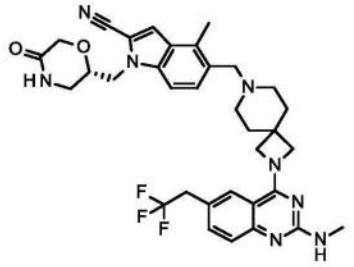
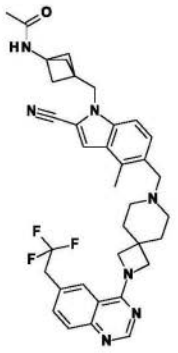
#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
32		1-[2-(4-丁基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	701.427	701
33		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[3-[7-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基]甲基]吲哚-3-甲腈	757.357	757
34		6-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈	491.22	491
35		1-[(2S)-2-[(3R)-4-乙基磺酰基-3-甲基-哌啡-1-基]丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 49**	737.36	738

#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
36		1-[(2S)-2-[(3S)-4-乙基磺酰基-3-甲基-哌啉-1-基]丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 49**	737.36	738
37		4-甲基-1-[(2R)-2-[(3S)-3-甲基-4-甲基磺酰基-哌啉-1-基]丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 48**	723.342	724
38		4-甲基-1-[(2S)-2-[(3S)-3-甲基-4-甲基磺酰基-哌啉-1-基]丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 48**	723.342	724
39		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 50**	723.342	723
40		*N*-(1R,4R)-[4-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]环己基]甲烷磺酰胺 **实例 26**	694.32	694

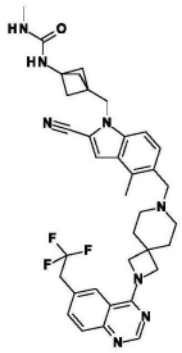
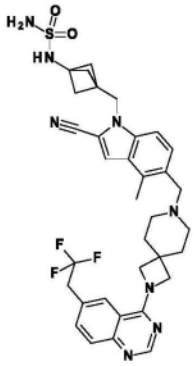
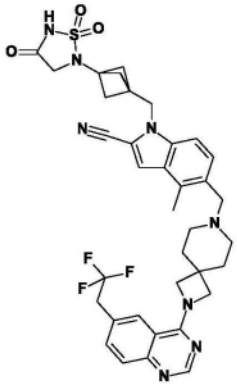
#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
41		*N*-(1R,4R)-[4-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]环己基]乙烷磺酰胺 **实例 27**	708.33	708
42		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喋啶-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 32**	711.32	711.8
43		4-甲基-1-[2-(2-甲基磺酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	707.31	707
44		4-甲基-1-[4-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丁基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 25**	723.34	723
45		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 34**	710.32	710

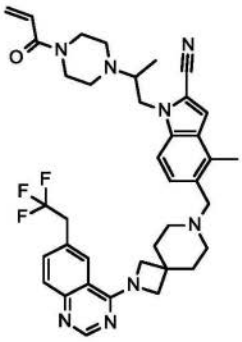
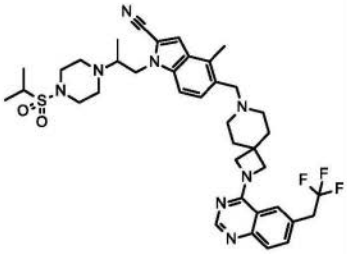
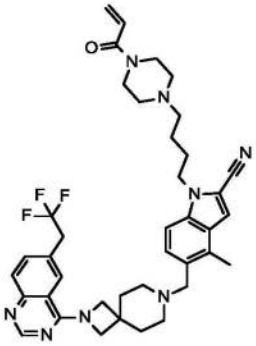
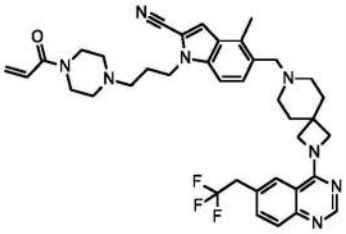
#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
46		4-甲基-1-[(4-甲基-5-侧氧基-哌啡-2-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	631.31	631
47		4-甲氧基-1-[1-甲基-2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 29**	725.321	725
48		4-甲基-1-[(1R)-1-甲基-2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	709.33	709
49		4-甲基-1-[(1S)-1-甲基-2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	709.33	709
50		4-甲氧基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 29**	725.321	725

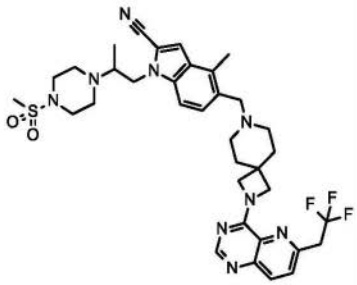
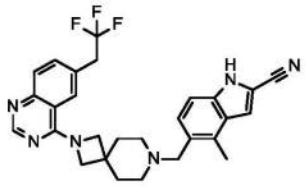
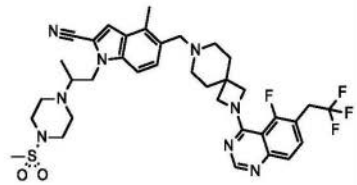
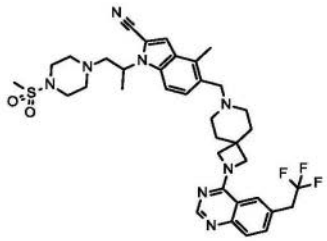
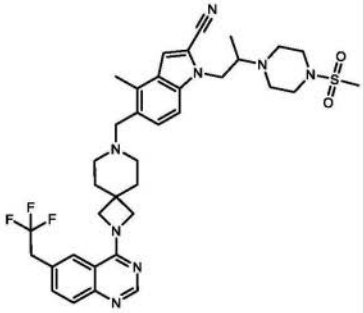
#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
51		4-甲基-1-[(5-侧氧基吡咯啶-3-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 58**	602.286	602
52		4-甲基-1-[(5-侧氧基吡咯啶-2-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 59**	602.286	602
53		1-[2-(4-乙基磺酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 55**	737.36	737
54		1-[[4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3,3-二侧氧基-1,3,4-噁噻吡烷-6-基]甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	774.31	774

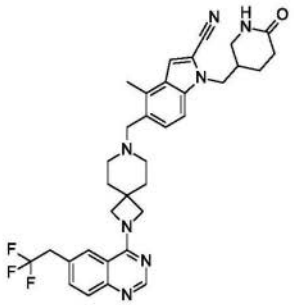
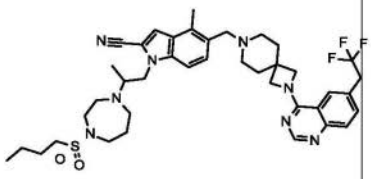
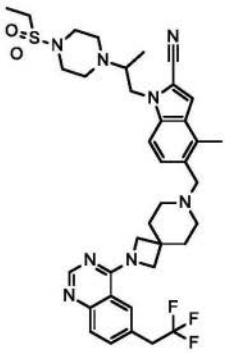
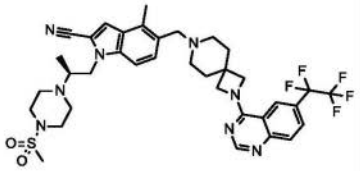
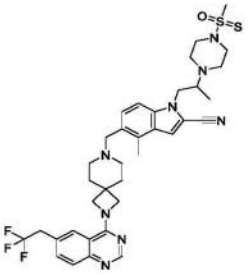
#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
55		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[7-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]甲基]吲哚-3-甲腈	709.326	709
56		5-[[2-[7-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-4-甲基-1-[(2S)-2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]吲哚-2-甲腈	727.32	727
57		5-[[2-[5-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-4-甲基-1-[(2S)-2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]吲哚-2-甲腈	727.32	727
58		4-甲基-5-[[2-[2-(甲基胺基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-1-[[(2S)-5-侧氧基吡啉-2-基]甲基]吲哚-2-甲腈	647.307	647
59		*N*-[3-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]乙酰胺	642.317	642

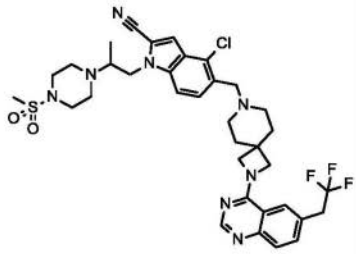
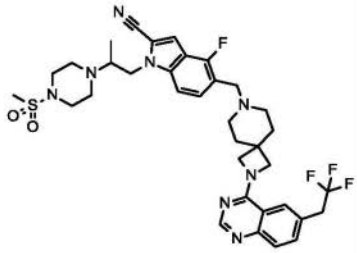
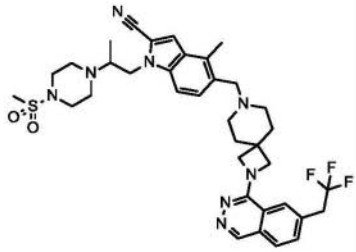
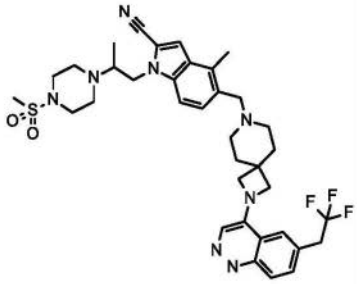
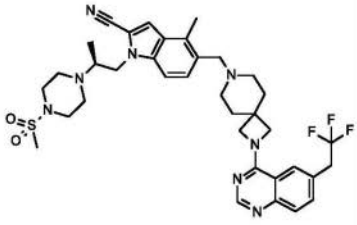
实例 60

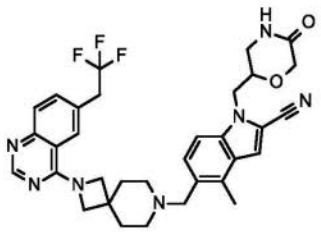
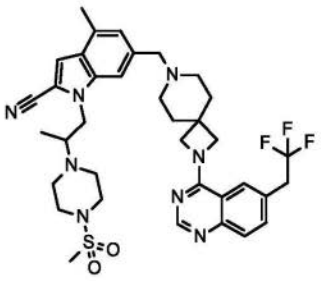
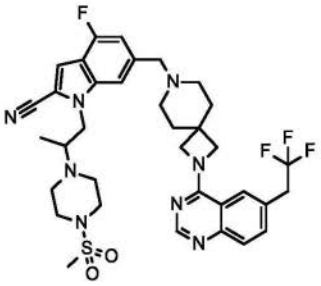
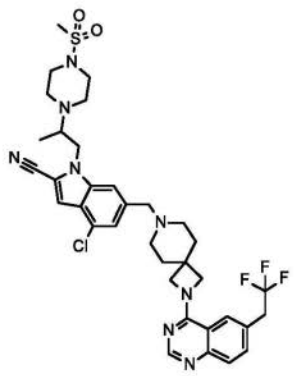
#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
60		1-[3-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]-3-甲基-脲 **实例 61**	657.328	657
61		4-[7-[[2-氰基-4-甲基-1-[[3-(胺磺酰基胺基)-1-双环[1.1.1]戊基]甲基]吲哚-5-基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉 **实例 62**	679.279	679
62		4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-1-[[3-(1,1,4-三侧氧基-1,2,5-噻二唑啶-2-基)-1-双环[1.1.1]戊基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 63**	719.274	719

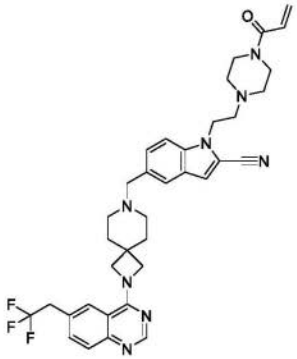
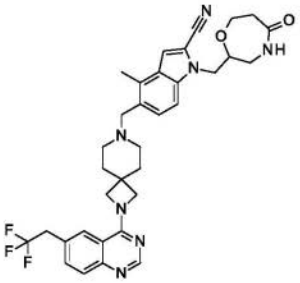
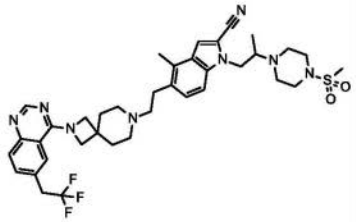
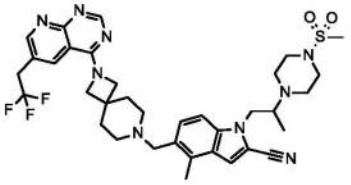
#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
63		4-甲基-1-[2-(4-丙-2-烯酰基哌啉-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 23**	685.36	685
64		1-[2-(4-异丙基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	737.36	737
65		4-甲基-1-[4-(4-丙-2-烯酰基哌啉-1-基)丁基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 24**	699.37	699
66		4-甲基-1-[3-(4-丙-2-烯酰基哌啉-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	685.36	685

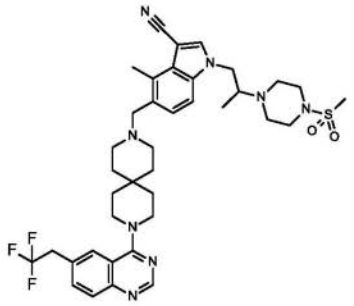
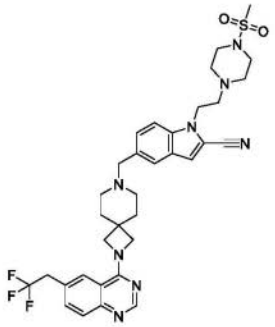
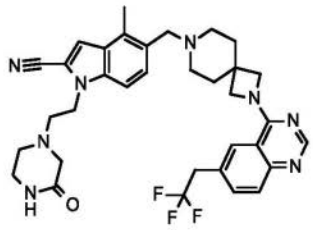
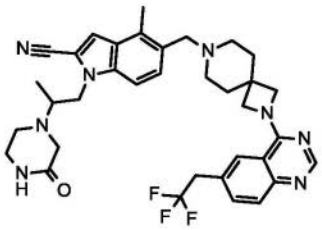
#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
67		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 33**	710.32	710.8
68		4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-1H-吲哚-2-甲腈 **实例 9**	505.233	505
69		5-[[2-[5-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]吲哚-2-甲腈	727.32	727
70		4-甲基-1-[1-甲基-2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 19**	709.326	709
71		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啉-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 19**	709.326	709

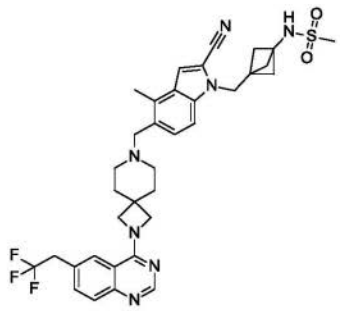
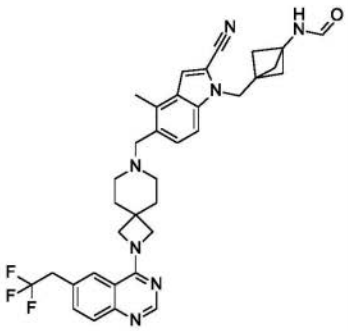
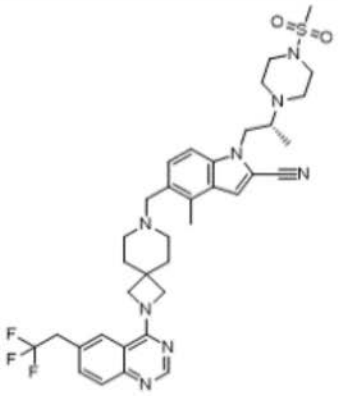
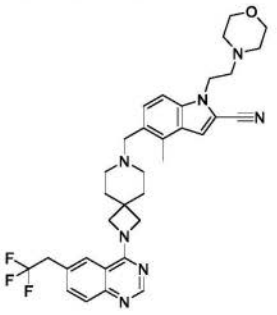
#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
72		4-甲基-1-[(6-侧氧基-3-哌啶基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 42**	616.301	617
73		1-[2-(4-丁基磺酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 54**	765.39	765
74		1-[2-(4-乙基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	723.34	723
75		4-甲基-1-[(2S)-2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 56**	745.31	745
76		4-甲基-1-(2-(4-(甲基硫代磺酰基)哌啡-1-基)丙基)-5-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈	725.30	725

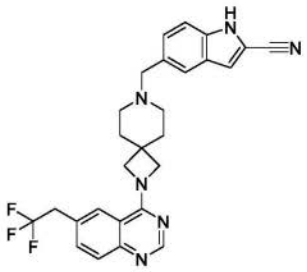
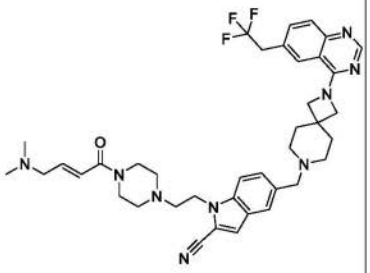
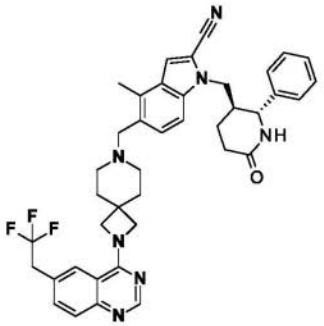
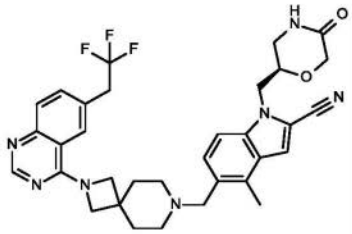
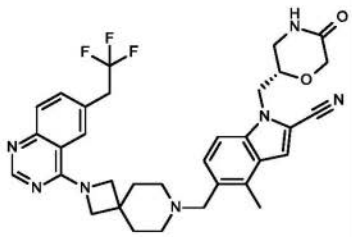
#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
77		4-氯-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	729.27	729
78		4-氟-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	713.30	713
79		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[7-(2,2,2-三氟乙基)呔啡-1-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 21**	709.33	709
80		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)啐啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 22**	709.33	709
81		4-甲基-1-[(2S)-2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	709.33	709

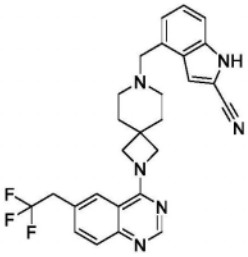
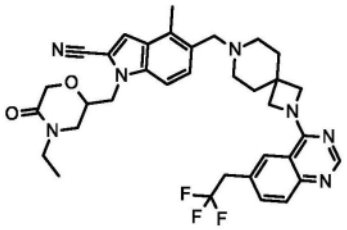
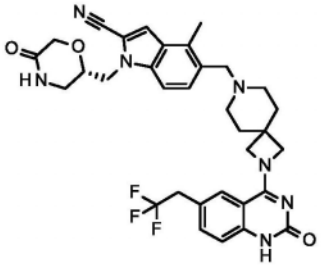
#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
82		4-甲基-1-[(5-侧氧基吗啉-2-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 28**	618.28	618
83		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-6-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 31**	709.33	709
84		4-氟-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-6-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	713.30	713
85		4-氯-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-6-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	729.27	729

#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
86		1-(2-(4-丙烯酰基哌啡-1-基)乙基)-5-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈	657.33	657
87		4-甲基-1-[(5-侧氧基-1,4-氧氮杂环庚烷-2-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 47**	632.296	632
88		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[2-[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]乙基]吲哚-2-甲腈	723.34	723
89		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 18**	710.32	710

#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
90		4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[3-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基]甲基]吲哚-3-甲腈	737.357	737
91		1-(2-(4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基)乙基)-5-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈 **实例 1**	681.29	681
92		4-甲基-1-[2-(3-侧氧基哌啡-1-基)乙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	631.31	631
93		4-甲基-1-[2-(3-侧氧基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 53**	645.33	645

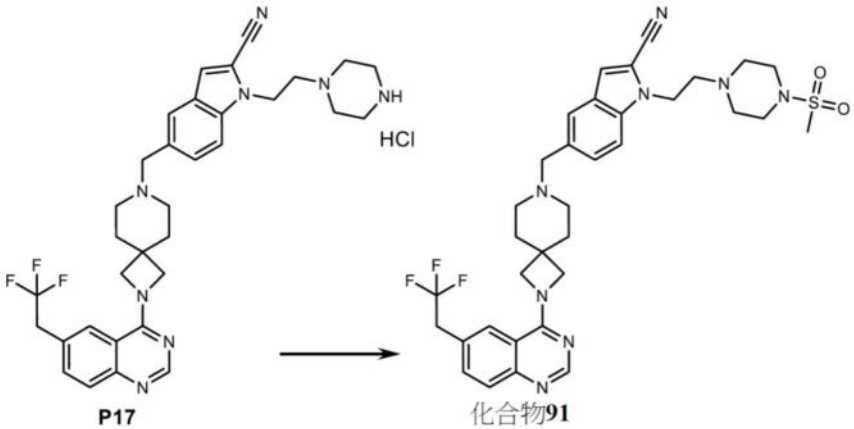
#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
94		N-[3-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]甲烷磺酰胺 **实例 44**	678.284	678
95		N-[3-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]甲酰胺 **实例 43**	628.301	628
96		外消旋-(R)-4-甲基-1-(2-(4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基)丙基)-5-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈 **实例 17**	709.33	709
97		4-甲基-1-(2-(N-吗啉基)乙基)-5-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈 **实例 15**	618.32	618

#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
98		5-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈 **实例 10**	491.22	491
99		(E)-1-(2-(4-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯酰基)哌啡-1-基)乙基)-5-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈 **实例 2**	714.39	714
100		4-甲基-1-[[(2R,3S)-6-侧氧基-2-苯基-3-哌啶基]甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 57**	692.332	692
101		4-甲基-1-[[(2R)-5-侧氧基吗啉-2-基]甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 45**	618.28	618
102		4-甲基-1-[[(2S)-5-侧氧基吗啉-2-基]甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 46**	618.28	618

#	结构	IUPAC 名称	$[MH]^+$ 计算值	$[MH]^+$ 实验值
103		4-((2-(6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲腈	491.22	491
104		1-[(4-乙基-5-侧氧基-吗啉-2-基)甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈 **实例 51**	646.31	646
105		4-甲基-1-[[(2S)-5-侧氧基吗啉-2-基]甲基]-5-[[2-[2-侧氧基-6-(2,2,2-三氟乙基)-1H-喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈	634.275	634

合成化合物的代表性实例

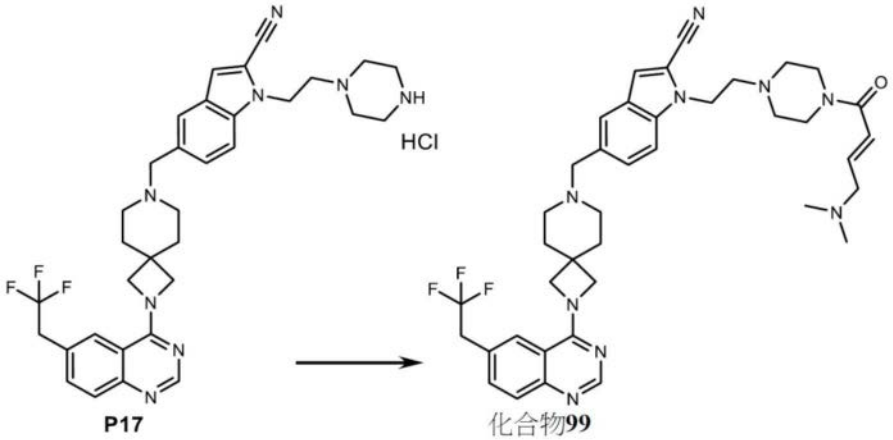
[1345] 实例1. 1-{2-[4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基]乙基}-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物91)



在室温下,将1-(2-哌啶-1-基乙基)-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈盐酸盐(P17,60mg,0.094mmol)、乙烷磺酰氯(18mg,0.14mmol)及DIPEA(97mg,0.75mmol)于DCM(5ml)中的混合物搅拌24小时(LCMS控制)。接着,在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌30分钟,并分离各层。将水相用DCM(100ml)萃取。将合并的有机萃取物浓缩并将残余物在二氧化硅上通过管柱层析

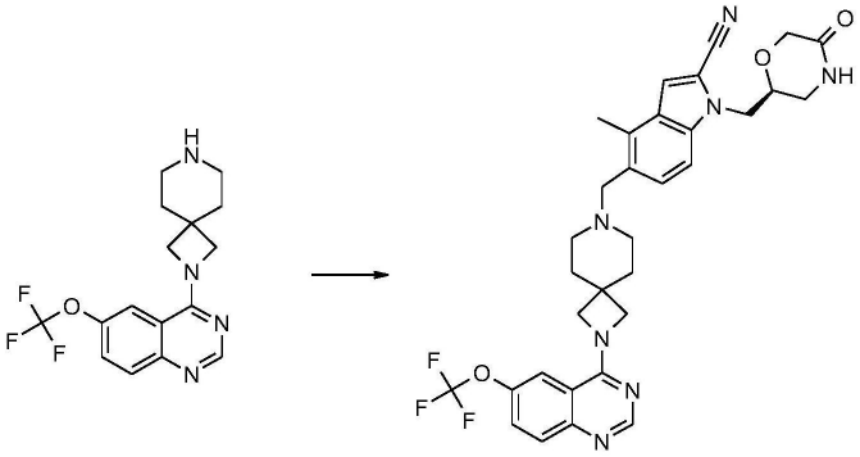
法,利用乙酸乙酯-甲醇(10:2)纯化,得到化合物91(18mg,28%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.43(s,1H),7.96(s,1H),7.73-7.68(m,2H),7.65-7.55(m,2H),7.45-7.34(m,2H),4.40(t,J=5.4Hz,2H),4.20(.s,4H),3.84(q,J=11.7Hz,2H),3.54(s,2H),3.04(t,J=4.9Hz,4H),2.84(s,3H),2.70(t,J=5.6Hz,2H),2.53(s,2H),2.65-2.47(m,4H),2.37(s,2H),1.83-1.72(m,4H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:681。

[1346] 实例2. 1-(2-{4-[(2E)-3-(二甲基胺基)丙-2-烯酰基]哌啉-1-基}乙基)-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物99)



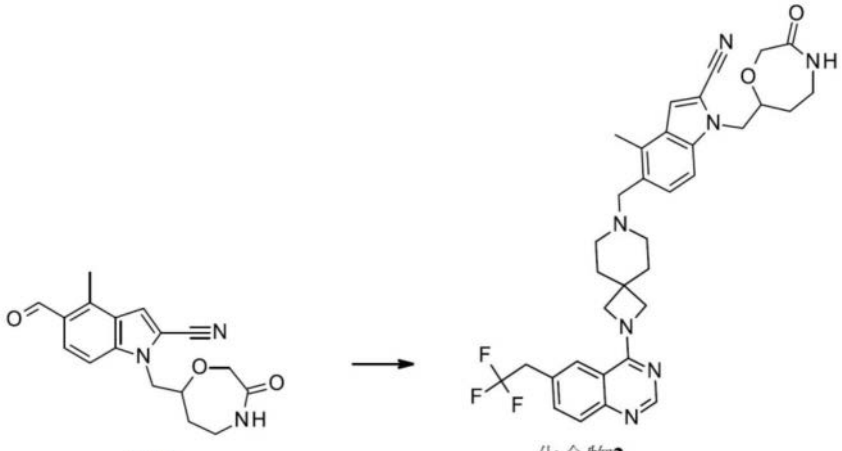
向1-(2-哌啉-1-基乙基)-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈盐酸盐(P17,60mg,0.094mmol)、(2E)-3-(二甲基胺基)丙烯酸(18mg,0.14mmol)及DIPEA(97mg,0.75mmol)于DCM(5ml)中的混合物中添加T3P于乙酸乙酯中的溶液(0.15mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌24小时(LCMS控制)。接着,在搅拌下将碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物。将混合物搅拌30分钟并分离各层。将水相用DCM(100ml)萃取。浓缩合并的DCM萃取物,并将残余物在二氧化硅上通过管柱层析法,利用乙酸乙酯-甲醇(10:2)纯化,得到目标化合物(化合物99,30mg,45%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.83(s,1H),7.98-8.08(m,2H),7.84-7.94(m,3H),7.7-7.41(m,1H),7.60(s,1H),6.96(d,J=15.2Hz,1H),6.75-6.62(m,1H),4.91-4.73(m,4H),4.43-4.31(m,6H),3.96-3.81(m,2H),3.40-3-20(m,6H),3.20-2.77(m,4H),2.82-2.67(m,6H),2.3 4-2.04(m,4H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:714。

[1347] 实例3. 4-甲基-1-[[(2S)-5-侧氧基吡咯啉-2-基]甲基]-5-[[2-[6-(三氟甲氧基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈(化合物1)



在室温下,将5-甲酰基-4-甲基-1-{[(2S)-5-侧氧基吡咯烷-2-基]甲基}-1H-吲哚-2-甲腈(P177,147mg,0.8mmol)、4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟甲氧基)喹唑啉(P11,270mg,0.8mmol)、DIPEA(1.03g,8mmol)及STAB(1.7g,8mmol)于DCM(30ml)中的混合物搅拌24小时(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌30分钟,将水相用DCM(2×20ml)萃取,蒸发至干。将残余物与MeCN(5ml)一起回流2小时,冷却,过滤,用MeCN(1ml)洗涤,并干燥,得到纯产物(化合物1,25mg,5%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.48(s,1H),8.01(d,J=4.1Hz,1H),7.82(m,3H),7.52(s,1H),7.46(d,J=8.6Hz,1H),7.31(d,J=8.7Hz,1H),4.54(dd,J=15.4,3.3Hz,1H),4.37(dd,J=15.4,7.7Hz,1H),4.22(s,4H),3.94(m,3H),3.51(s,2H),3.31(m,1H),3.16(t,J=11.3Hz,1H),2.50(s,3H),2.37(s,4H),1.78(s,4H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:620。

[1348] 实例4. 4-甲基-1-[(3-侧氧基-1,4-氧氮杂环庚烷-7-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈(化合物2)

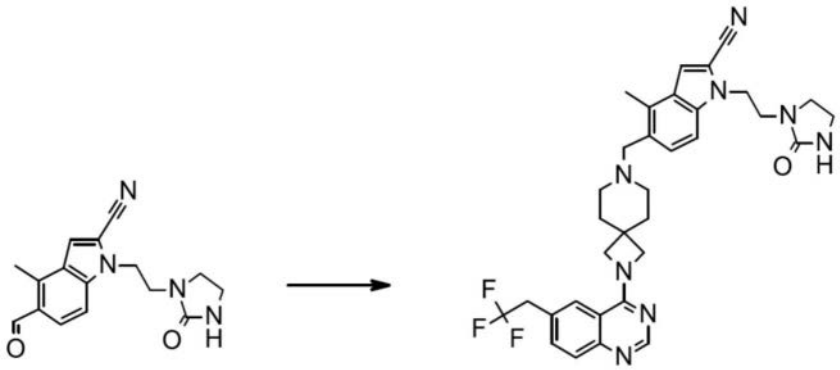


P13 化合物2

向5-甲酰基-4-甲基-1-[(3-侧氧基-1,4-氧氮杂环庚烷-7-基)甲基]吲哚-2-甲腈(P13,53mg,0.17mmol)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,57mg,0.17mmol)的混合物中添加于DCM(20ml)中的DIPEA(219mg,1.7mmol)及STAB(360mg,1.7mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌24小时(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌30分钟,将水相用DCM(2×20ml)萃取,并将萃取物蒸发至干。将残余物与MeCN(1ml)一起回流2小时,冷却,过滤,用MeCN(1ml)洗涤,并干燥,得到纯产物

(化合物2,40mg,37%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.47(s,1H),8.45(s,1H),7.98(s,1H),7.86(d,J=1.6Hz,1H),7.72(m,2H),7.54(s,1H),7.38(d,J=8.7Hz,1H),7.30(d,J=8.6Hz,1H),4.50(m,2H),4.15(s,4H),3.86(m,2H),3.52(s,2H),2.50(s,3H),2.38(s,4H),1.83(s,6H),1.80(s,4H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:632。

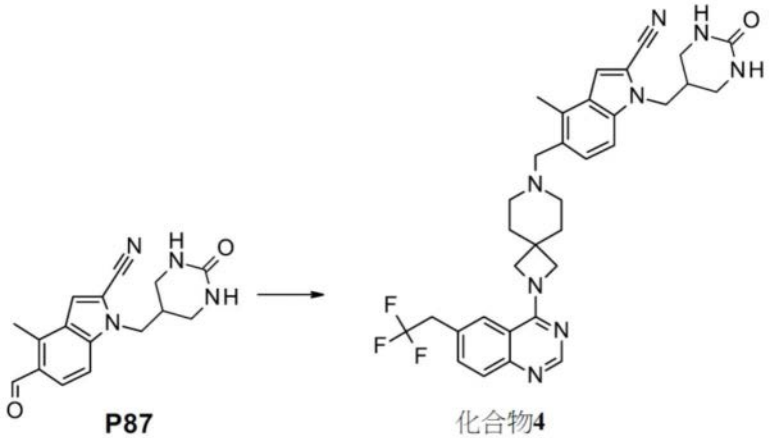
[1349] 实例5.N-[反-4-({9-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一-3-基}甲基)环己基]乙烷磺酰胺(化合物3)



P14 化合物3

向2-乙炔基-4-甲基-1-[2-(2-侧氧基咪唑啶-1-基)乙基]-1H-吲哚-5-甲醛(P14,47mg,0.16mmol)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,53mg,0.16mmol)的混合物中添加于DCM(20ml)中的DIPEA(219mg,1.7mmol)及STAB(360mg,1.7mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌48小时(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌30分钟,将水相用DCM(2×20ml)萃取,并将萃取物蒸发至干。将残余物与MeCN(1ml)一起回流2小时,冷却,过滤,用MeCN(1ml)洗涤,并干燥,得到纯产物(化合物3,20mg,20%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.44(s,1H),7.98(s,1H),7.70(m,2H),7.50(s,1H),7.42(d,J=8.6Hz,1H),7.32(d,J=8.6Hz,1H),6.31(s,1H),4.38(t,J=5.7Hz,2H),4.21(s,4H),3.86(m,2H),3.52(s,2H),3.40(t,J=5.6Hz,2H),3.20(m,2H),3.12(m,2H),2.51(s,3H),2.38(s,4H),1.78(s,4H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:617。

[1350] 实例6. 4-甲基-1-[(2-侧氧基六氢嘧啶-5-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈(化合物4)

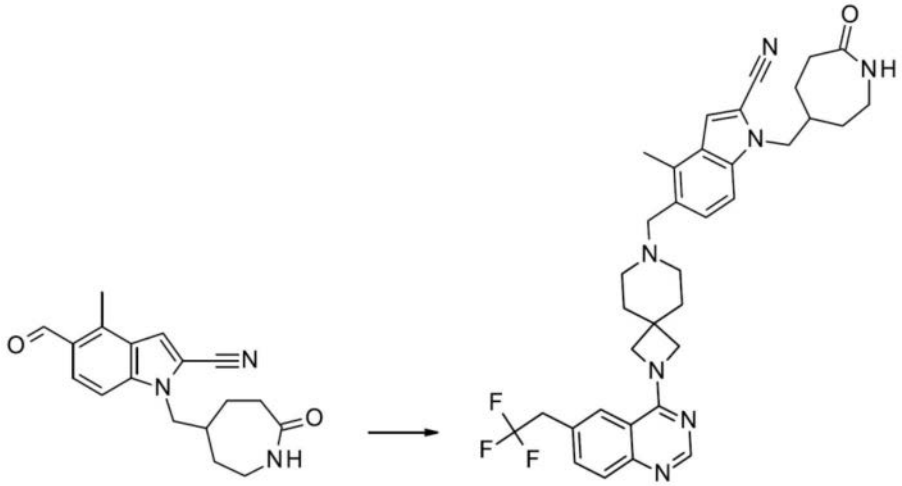


P87 化合物4

向2-乙炔基-4-甲基-1-[(2-侧氧基六氢嘧啶-5-基)甲基]-1H-吲哚-5-甲醛(P87,26mg,0.088mmol)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,

29.5mg,0.088mmol)的混合物中添加于DCM(5ml)中的DIPEA(57mg,0.44mmol)及STAB(93mg,0.44mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌48小时(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌30分钟,将水相用DCM(2×10ml)萃取,将萃取物蒸发至干并将残余物与MeCN(0.5ml)一起回流2小时,冷却,过滤,用MeCN(1ml)洗涤,并干燥,得到纯产物(化合物4,22mg,41%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.44(s,1H),7.98(s,1H),7.71(m,2H),7.58(s,1H),7.46(d,J=8.6Hz,1H),7.33(d,J=8.9Hz,1H),6.14(s,2H),4.33(d,J=7.3Hz,2H),4.22(s,5H),3.86(m,2H),3.52(s,2H),3.03(m,2H),2.94(m,2H),2.50(s,3H),2.37(s,4H),1.79(s,4H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:617。

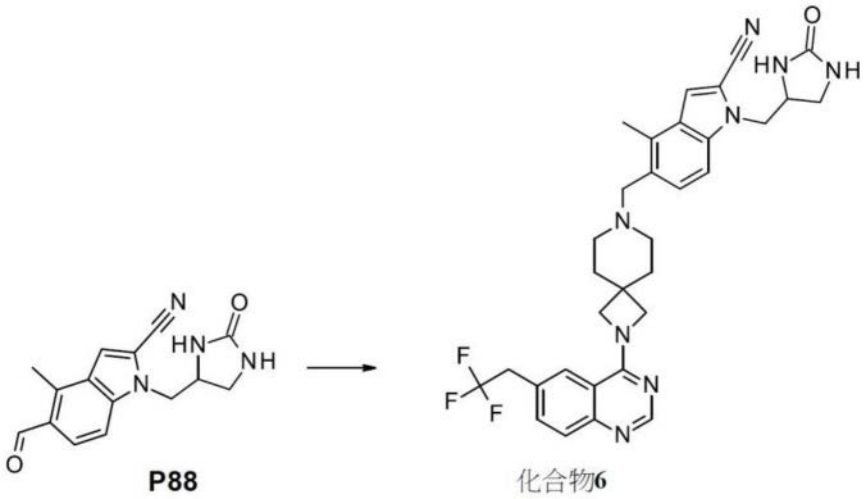
[1351] 实例7. 4-甲基-1-[(7-侧氧基氮杂环庚烷-4-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈(化合物5)



P15 化合物5

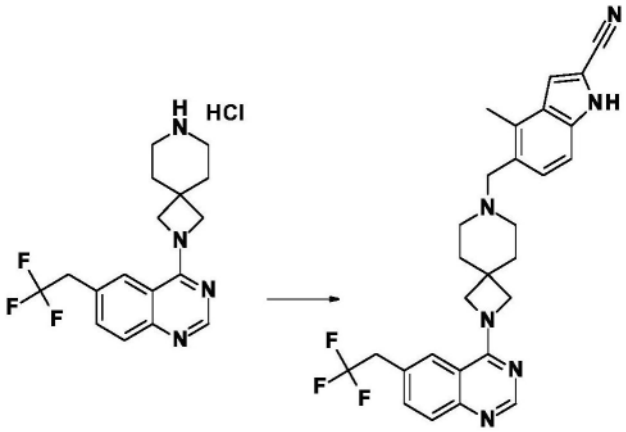
向5-甲酰基-4-甲基-1-[(7-侧氧基氮杂环庚烷-4-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P15,108mg,0.35mmol)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,117mg,0.35mmol)的混合物中添加于DCM(40ml)中的DIPEA(452mg,3.5mmol)及STAB(742mg,3.5mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌48小时(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物再搅拌30分钟,将水相用DCM(2×30ml)萃取,并将有机溶剂蒸发至干。将残余物与MeCN(15ml)一起回流2小时,冷却,过滤,用MeCN(5ml)洗涤,并干燥,得到纯产物(化合物5,56mg,26%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.45(s,1H),7.98(s,1H),7.71(m,2H),7.54(s,1H),7.45(m,2H),7.31(d,J=8.7Hz,1H),4.18(m,7H),3.86(m,2H),3.51(s,2H),3.05(m,2H),2.50(s,3H),2.40(s,4H),2.13(m,2H),1.78(s,4H),1.58(m,2H),1.23(m,2H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:630。

[1352] 实例8. 4-甲基-1-[(2-侧氧基咪唑啶-4-基)甲基]-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物6)



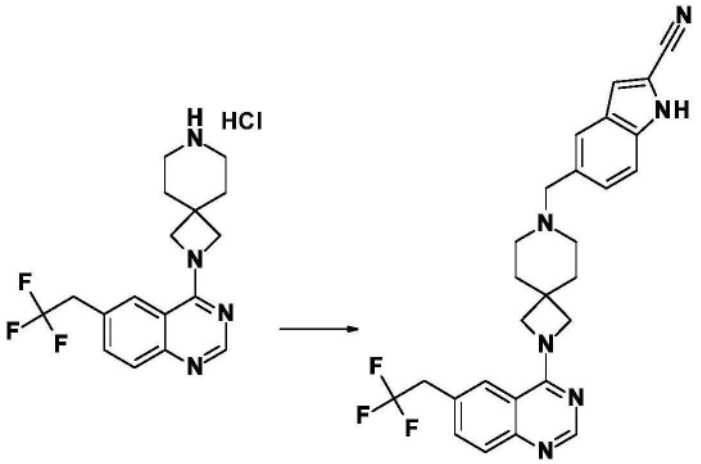
向5-甲酰基-4-甲基-1-[(2-侧氧基咪唑啶-4-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P88,28mg,0.1mmol)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,33mg,0.1mmol)的混合物中添加于DCM(10ml)中的DIPEA(129mg,1mmol)及STAB(212mg,1mmol)并在室温下将混合物搅拌48小时(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物再搅拌30分钟,将水相用DCM(2×10ml)萃取,将DCM蒸发至干。将残余物与MeCN(0.5ml)一起回流2小时,冷却,过滤,用MeCN(0.5ml)洗涤,并干燥,得到纯产物(化合物6,15mg,24%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:603。

[1353] 实例9. 4-甲基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物68)



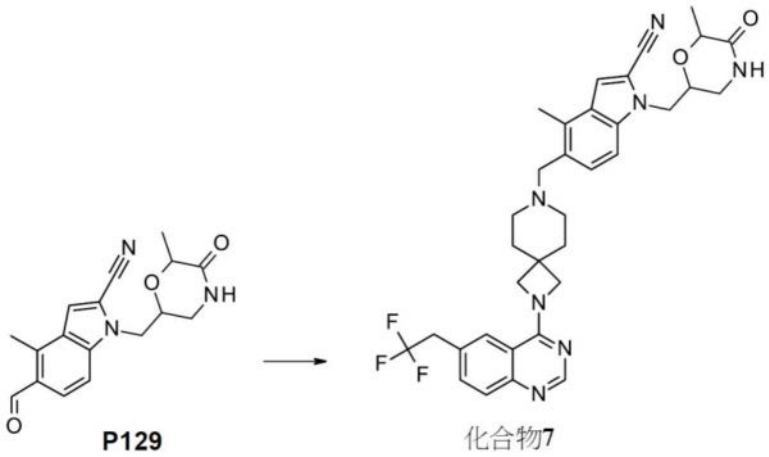
化合物68为使用实例6中所描述的程序及适当基质制备:2-氰基-4-甲基-5-甲酰基吲哚(P97)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉盐酸盐(P9)。产率31%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:12.24(s,1H),8.43(s,1H),7.97(s,1H),7.70(s,2H),7.43(s,1H),7.30-7.14(m,2H),4.20(s,4H),3.86(q,J=11.3Hz,2H),3.50(s,2H),2.53(s,2H),2.37(s,4H),1.77(br.s,4H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:505。

[1354] 实例10. 4-甲基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物98)



化合物98为使用实例6中所描述的程序及适当基质制备:2-氰基-5-甲酰基吲哚及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉盐酸盐(P9)。产率27%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:12.31(s,1H),8.43(s,1H),7.96(s,1H),7.73-7.48(m,2H),7.56(s,1H),7.43-7.36(m,1H),7.42-7.21(m,2H),4.50-4.00(m,4H),3.86(q,J=11.7Hz,2H),3.52(s,2H),2.53(s,2H),2.53-2.16(m,4H),1.90-1.75(m,4H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:491。

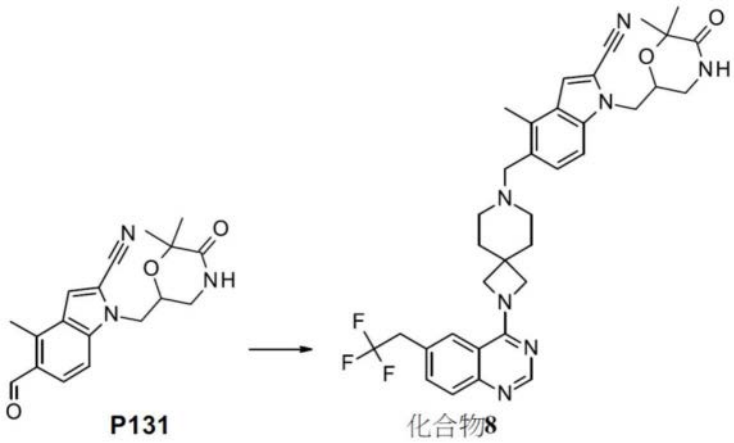
[1355] 实例11. 4-甲基-1-[(6-甲基-5-侧氧基-吲哚-2-基)甲基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈(化合物7)



P129 化合物7

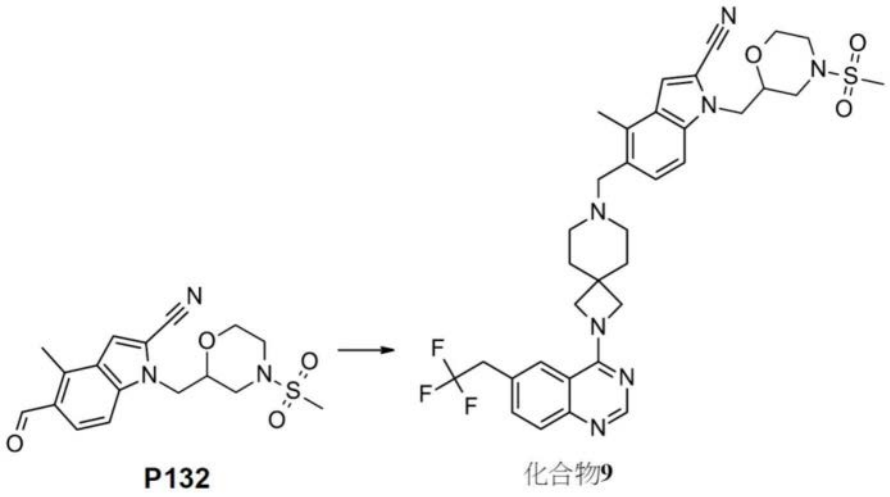
向5-甲酰基-4-甲基-1-[(6-甲基-5-侧氧基吲哚-2-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P129,33mg,0.106mmol)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,36mg,0.1mmol)的混合物中添加于DCM(10ml)中的DIPEA(129mg,1mmol)及STAB(212mg,1mmol)并在室温下将混合物搅拌48小时(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物再搅拌30分钟,将水相用DCM(2×10ml)萃取,并将有机溶剂蒸发至干。将残余物与MeCN(0.5ml)一起回流2小时,冷却,过滤,用MeCN(0.5ml)洗涤,并干燥,得到纯化合物7(46mg,73%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.44(s,1H),7.98(s,1H),7.86(d,J=4.2Hz,1H),7.72(m,2H),7.53(m,1H),7.47(d,J=8.6Hz,1H),7.31(d,J=8.7Hz,1H),4.52(dd,J=15.3,3.6Hz,1H),4.36(dd,J=15.3,7.5Hz,1H),4.22(s,4H),4.07(m,1H),4.00(q,J=6.8Hz,1H),3.86(m,2H),3.52(s,2H),3.32(m,1H),3.15(m,1H),2.50(s,3H),2.38(s,4H),1.78(s,4H),1.20(d,J=6.8Hz,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:632。

[1356] 实例12. 1-[(6,6-二甲基-5-侧氧基-吡啉-2-基)甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈(化合物8)



向5-甲酰基-4-甲基-1-[(6-甲基-5-侧氧基吡啉-2-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P131,78mg,0.24mmol)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,81mg,0.24mmol)的混合物中添加于DCN(10ml)中的DIPEA(129mg,1mmol)及STAB(212mg,1mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌48小时(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物再搅拌30分钟,将水相用DCM(2×10ml)萃取并蒸发至干。将残余物与MeCN(0.5ml)一起回流2小时,冷却,过滤,用MeCN(0.5ml)洗涤,并干燥,得到化合物8(46mg,21%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.44(s,1H),7.98(s,1H),7.79(d,J=4.6Hz,1H),7.71(m,2H),7.53(s,1H),7.47(d,J=8.6Hz,1H),7.31(d,J=8.6Hz,1H),4.50(dd,J=15.2,4.0Hz,1H),4.35(dd,J=15.2,6.6Hz,1H),4.22(s,4H),4.15(ddt,J=10.1,6.9,3.5Hz,1H),3.86(m,2H),3.52(m,2H),3.23(m,1H),3.09(t,J=11.2Hz,1H),2.50(s,3H),2.38(s,4H),1.78(s,4H),1.24(s,3H),1.11(s,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:646。

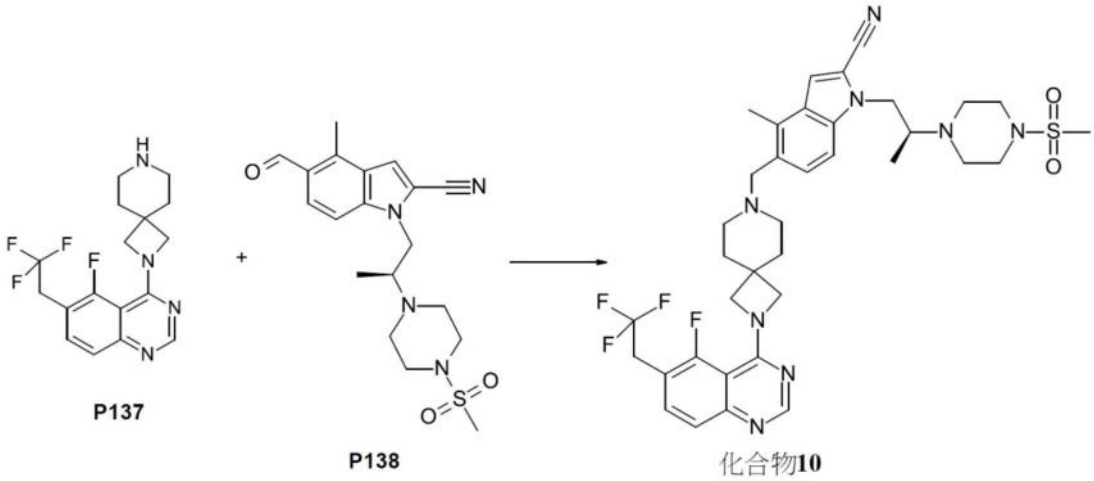
[1357] 实例13. 4-甲基-1-{[4-(甲基磺酰基)吡啉-2-基]甲基}-5-({2-[7-(2,2,2-三氟乙基)-1-萘基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物9)



向5-甲酰基-4-甲基-1-{[4-(甲基磺酰基)吡啉-2-基]甲基}-1H-吲哚-2-甲腈(P132,57mg,0.31mmol)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,104mg,0.31mmol)的混合物中添加于DCM(30ml)中的DIPEA(400mg,3.1mmol)及STAB

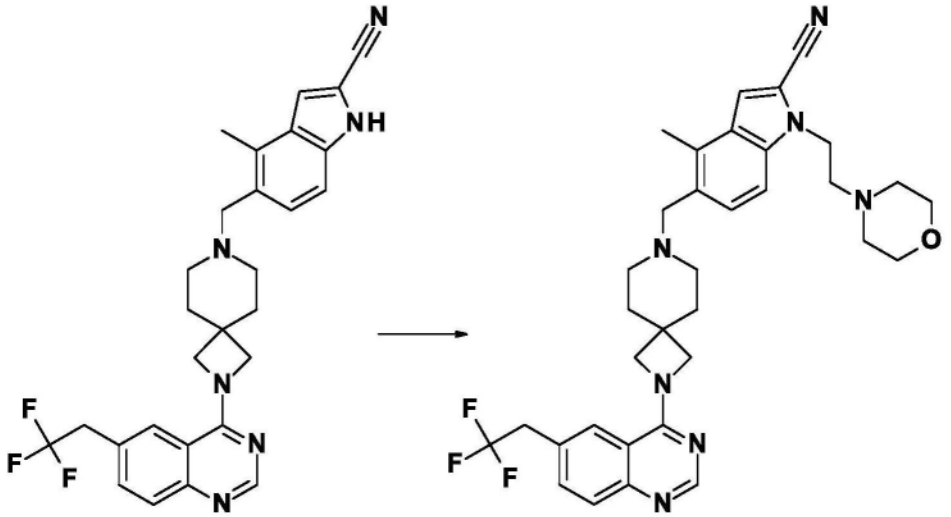
(657mg,3.1mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌48小时(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌30分钟,将水相用DCM(2×20ml)萃取,将有机溶剂蒸发至干。将残余物与MeCN(0.3ml)一起回流2小时,冷却,过滤,用MeCN(0.5ml)洗涤,并干燥,得到纯化合物9(34mg,16%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.44(s,1H),7.97(s,1H),7.70(m,2H),7.51(m,2H),7.31(d,J=8.6Hz,1H),4.57(dd,J=15.2,3.1Hz,1H),4.27(dd,J=15.2,8.5Hz,1H),4.13(s,4H),3.85(m,4H),3.67(d,J=11.3Hz,1H),3.52(s,2H),3.38(td,J=11.6,2.2Hz,1H),3.29(m,1H),2.91(s,3H),2.83(td,J=11.6,3.1Hz,1H),2.67(t,J=10.9Hz,1H),2.51(s,3H),2.38(s,4H),1.78(s,4H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:682。

[1358] 实例14. 5-({2-[5-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-4-甲基-1-{(2S)-2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(化合物10)



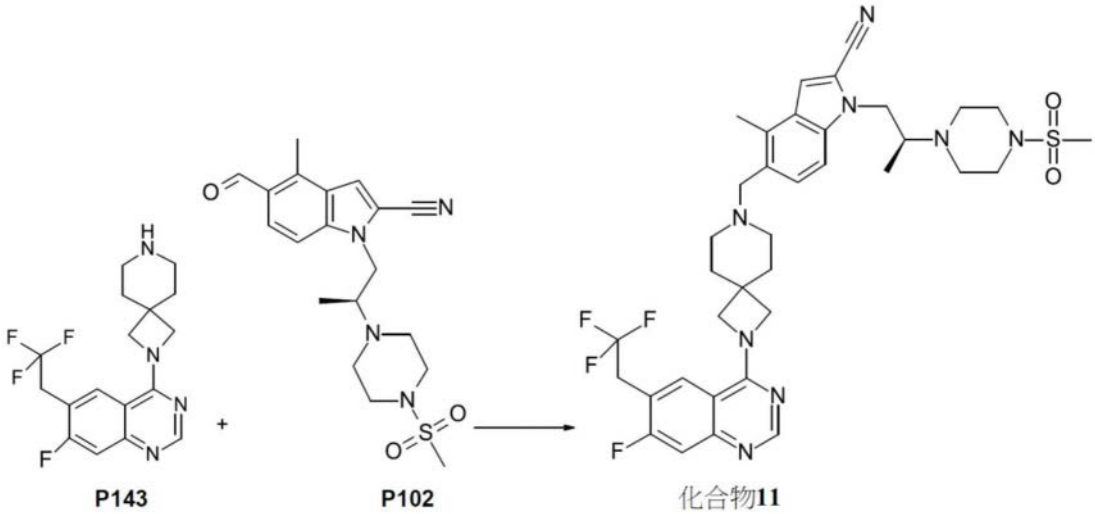
将分子筛3Å(200mg)添加至5-甲酰基-4-甲基-1-{(2S)-2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P138,130mg,0.34mmol)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-5-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P137,113mg,0.34mmol)于甲醇(1ml)中的混合物中。接着,添加$NaBH_3CN$(42mg,0.67mmol),并在环境温度下将反应混合物搅拌隔夜。添加饱和碳酸氢钠水溶液及DCM,并将有机层分离,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发滤液。蒸发后,对残余物进行HPLC纯化,得到目标化合物10(39mg,17%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.49(s,1H),7.80(m,1H),7.58(d,J=8.6Hz,1H),7.50(s,1H),7.39(d,J=8.6Hz,1H),7.30(d,J=8.6Hz,1H),4.32(dd,J=14.9,8.1Hz,1H),4.17(dd,J=14.8,5.8Hz,1H),4.05(s,4H),3.84(m,2H),3.50(s,2H),3.05(m,5H),2.82(s,3H),2.77(m,2H),2.50(s,3H),2.41(m,6H),1.72(s,4H),0.98(d,J=6.7Hz,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:727。

[1359] 实例15. 4-甲基-1-(2-吡啉-4-基乙基)-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物97)



在氩氛围下,向4-甲基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物68,73mg,0.145mmol)于无水THF(3ml)中的溶液中添加氢化钠(60%,15mg,0.36mmol)。在室温下,将混合物搅拌1小时,接着添加4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐(27mg,0.145mmol)。在室温下,将反应混合物再搅拌20小时。接着,在搅拌下,将碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物中。将混合物搅拌30分钟并分离各层。将水相用DCM(100ml)萃取。将合并的DCM萃取物浓缩,并将残余物通过HPLC二氧化硅-C18(MeCN-H_2O)纯化,得到产物(化合物97,27mg,30%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.84(s,1H),8.06(s,1H),8.15-7.94(m,1H),7.89 -7.80(m,1H),7.80(s,2H),7.74(s,1H),4.82-4.77(m,4H),4.42-4.37(m,2H),3.95(q,J=11.2Hz,2H),3.56(s,2H),3.49-3.34(m,4H),2.65(s,4H),2.53(s,3H),2.41-2.16(m,4H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:618。

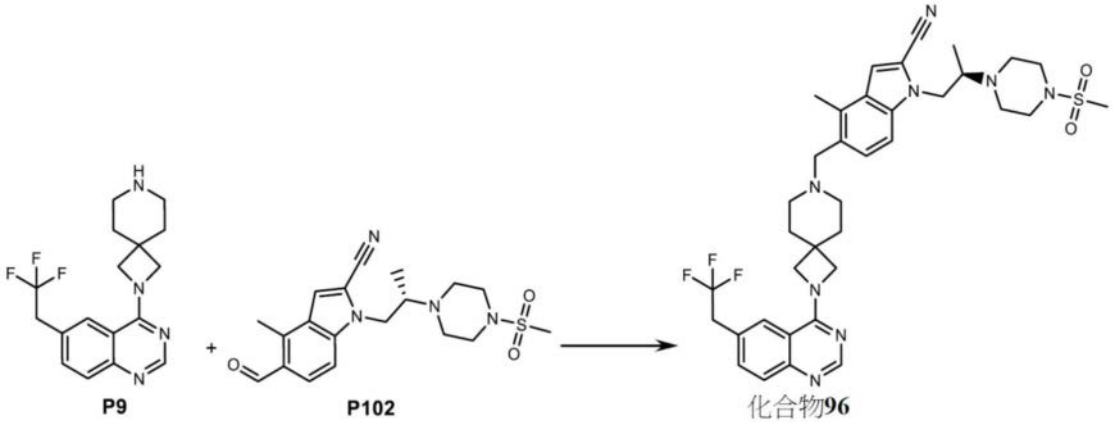
[1360] 实例16. 7-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮(化合物11)



将分子筛3Å(200mg)添加至5-甲酰基-4-甲基-1-{(2S)-2-[4-(三级丁基羧酸基)哌嗪-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P102,130mg,0.34mmol)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)-7-氟喹唑啉(P143,113mg,0.34mmol)于甲醇(1ml)中的混合物

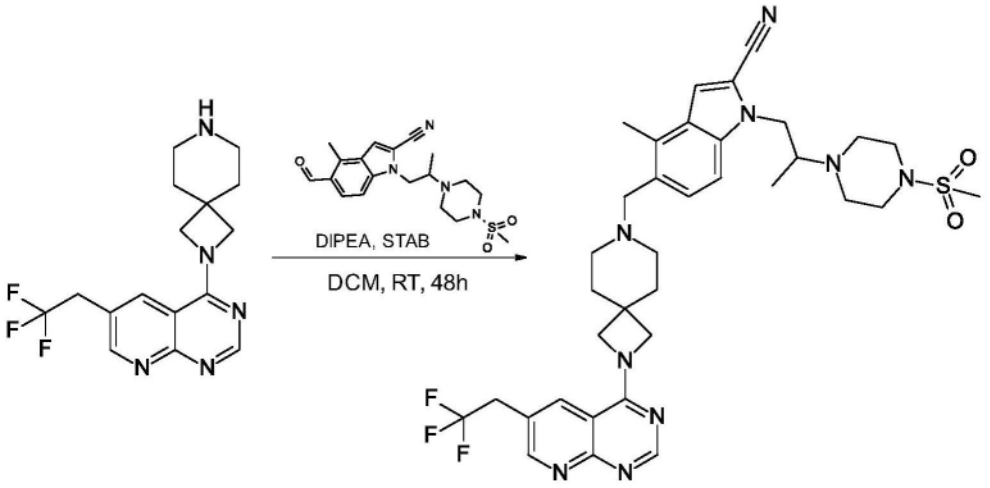
中。接着,添加$NaBH_3CN$(42mg,0.67mmol),并在环境温度下将反应混合物搅拌隔夜。添加饱和碳酸氢钠水溶液及DCM,并将有机层分离,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发滤液。蒸发后,对残余物进行HPLC纯化,得到化合物11(39mg,17%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.44(s,1H),8.10(d,J=7.8Hz,1H),7.50(m,2H),7.40(d,J=8.7Hz,1H),7.31(d,J=8.6Hz,1H),4.32(dd,J=14.9,8.0Hz,1H),4.23(s,4H),4.17(dd,J=14.8,5.9Hz,1H),3.92(m,2H),3.51(s,2H),3.05(m,5H),2.82(s,3H),2.77(m,2H),2.51(s,3H),2.40(m,6H),1.79(s,4H),0.98(d,J=6.7Hz,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:727。

[1361] 实例17. 4-甲基-1-{2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物96)



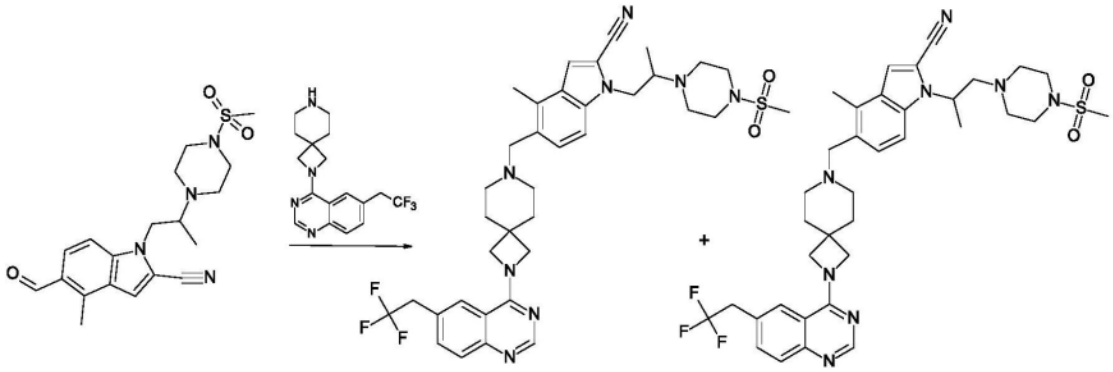
将分子筛3Å(200mg)添加至5-甲酰基-4-甲基-1-{(2S)-2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P102,130mg,0.34mmol)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,113mg,0.34mmol)于甲醇(1ml)中的混合物中。接着,添加$NaBH_3CN$(42mg,0.67mmol),并在环境温度下将反应混合物搅拌隔夜。添加饱和碳酸氢钠水溶液及二氯甲烷,并将有机层分离,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发滤液。蒸发后,对残余物进行HPLC,得到目标化合物96(39mg,17%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.44(s,1H),7.98(s,1H),7.70(t,J=5.9Hz,2H),7.50(s,1H),7.38(s,1H),7.31(d,J=8.6Hz,1H),4.38-4.09(m,5H),3.86(q,J=11.4Hz,2H),3.59-3.45(m,2H),3.10-2.85(m,5H),2.82(s,3H),2.80-2.70(m,2H),2.45-2.40(m,4H),1.90-1.70(m,4H),0.98(d,J=6.7Hz,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:709。

[1362] 实例18. 4-甲基-1-{2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物89)



向P39(20mg,0.06mmol)、醛P98(23mg,0.06mmol)及DIPEA(38mg,0.3mmol)于DCM(1ml)中的溶液中添加STAB(50mg,0.24mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌48小时。添加碳酸氢钠水溶液,将混合物搅拌15分钟,并用DCM(2×5ml)萃取,将浓缩的萃取物通过硅胶管柱层析法(EtOAc至50% MeOH/EtOAc梯度)纯化,得到呈白色固体状的标题化合物89(13mg,31%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:710。

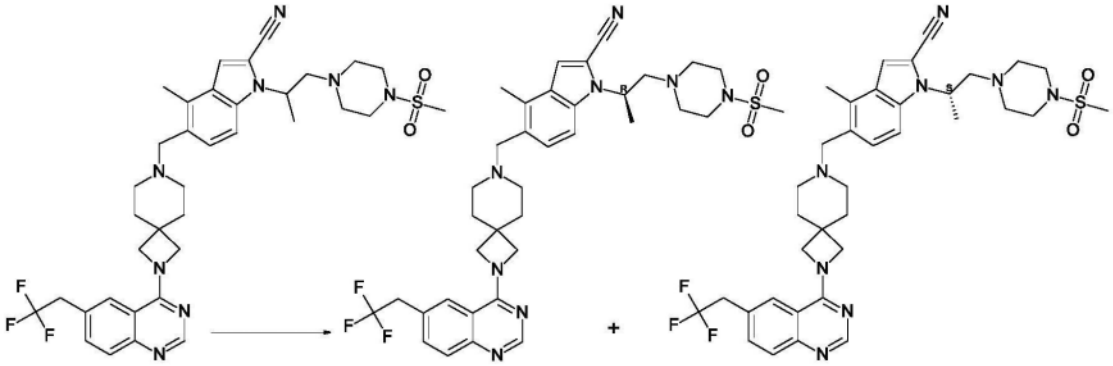
[1363] 实例19. 4-甲基-1-{2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物71)及4-甲基-1-{1-甲基-2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]乙基}-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物70)



向溶解于二氯甲烷(50ml)中的化合物P98(2.6g,6.7mmol)、Et_3N(2.9ml,20.1mmol)及化合物P9(2.25g,6.7mmol)的溶液中添加STAB(4.26g,20.1mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌18小时(LCMS控制),浓缩,将残余物在THF中通过硅胶管柱层析法纯化且通过HPLC C-18纯化,得到化合物71(2.7g,57%产率)及化合物70(95mg,2%产率)。化合物71:LCMS(ESI)[MH]$^+$:709。化合物70:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.44(s,1H),7.97(s,1H),7.71(m,2H),7.49(s,1H),7.39(d,J=8.6Hz,1H),7.31(d,J=8.6Hz,1H),4.32(dd,J=14.7,8.1Hz,1H),4.19(d,J=6.1Hz,5H),3.86(q,J=11.4Hz,2H),3.52(m,2H),3.02(m,5H),2.82(s,3H),2.76(m,2H),2.51(s,3H),2.41(s,6H),1.79(s,4H),0.98(d,J=6.6Hz,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:709。

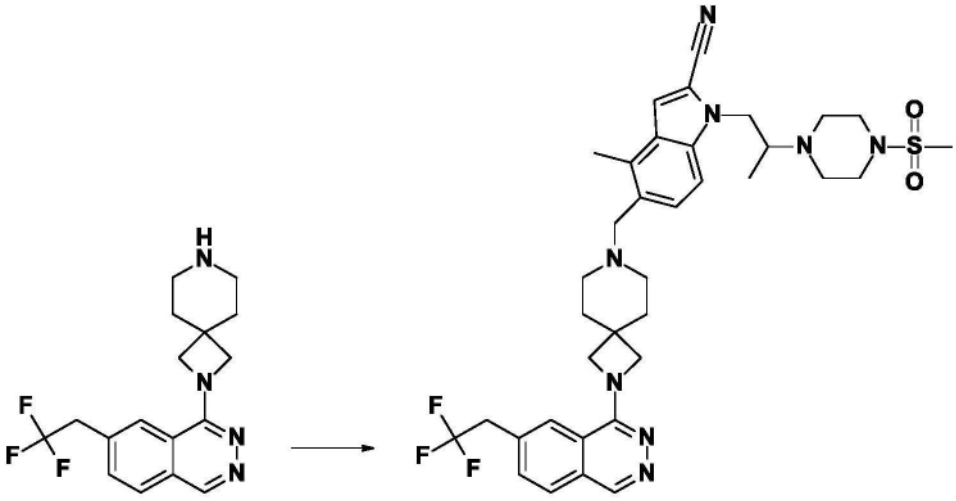
[1364] 实例20. 4-甲基-1-{(1R)-1-甲基-2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]乙基}-5-({2-

[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物23)及4-甲基-1-{(1S)-1-甲基-2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]乙基}-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物24)



化合物23及24为通过分离镜像异构物混合物(化合物70),在23℃下使用Phenomenex Cell-4 45mm及移动相MeCN/EtOH/HCOOH 90/10/0.1,利用UV/CD 254nm侦测器及1ml/min移动相流量获得。由此获得化合物23(37mg)及化合物24(30mg)。化合物23:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.44(s,1H),7.97(s,1H),7.71(m,2H),7.49(s,1H),7.39(d,J=8.6Hz,1H),7.31(d,J=8.6Hz,1H),4.32(dd,J=14.7,8.1Hz,1H),4.19(d,J=6.1Hz,5H),3.86(q,J=11.4Hz,2H),3.52(m,2H),3.02(m,5H),2.82(s,3H),2.76(m,2H),2.51(s,3H),2.41(s,6H),1.79(s,4H),0.98(d,J=6.6Hz,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:709。化合物24:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.44(s,1H),7.97(s,1H),7.71(m,2H),7.49(s,1H),7.39(d,J=8.6Hz,1H),7.31(d,J=8.6Hz,1H),4.32(dd,J=14.7,8.1Hz,1H),4.19(d,J=6.1Hz,5H),3.86(q,J=11.4Hz,2H),3.52(m,2H),3.02(m,5H),2.82(s,3H),2.76(m,2H),2.51(s,3H),2.41(s,6H),1.79(s,4H),0.98(d,J=6.6Hz,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:709。

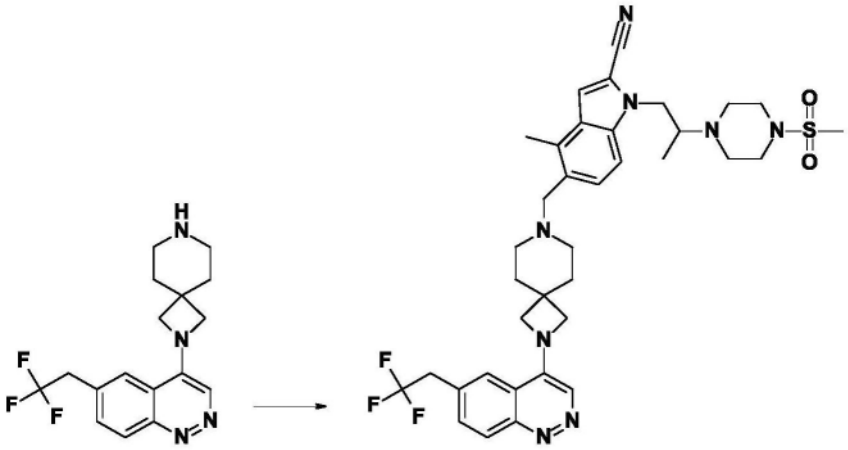
[1365] 实例21. 4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[7-(2,2,2-三氟乙基)呔啡-1-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈(化合物79)



在室温下,将1-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-7-(2,2,2-三氟乙基)呔啡P44(37mg,0.1mmol)、5-甲酰基-4-甲基-1-{2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-

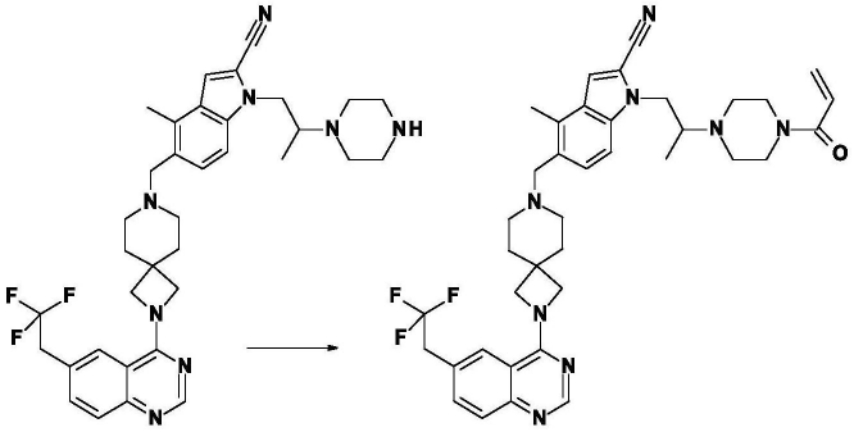
甲腈P98(39mg,0.1mmol)、DIPEA(65mg,0.5mmol)及STAB(106mg,0.5mmol)于DCM(4ml)中的混合物搅拌24小时(LCMS控制),接着用$NaHCO_3$水溶液洗涤,用DCM(2×5ml)萃取。蒸发溶剂,并在硅胶上利用乙酸乙酯-甲醇(0→30%)溶析对残余物进行管柱层析,得到标题化合物79(36mg,50%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.99(s,1H),8.03(s,1H),7.99(d,J=8.3Hz,1H),7.85(d,J=8.3Hz,1H),7.50(s,1H),7.40(d,J=8.7Hz,1H),7.32(d,J=8.7Hz,1H),4.32(dd,J=14.8,8.0Hz,1H),4.17(m,5H),3.98(q,J=11.4Hz,2H),3.52(m,2H),3.05(m,5H),2.83(s,3H),2.78(m,2H),2.51(s,3H),2.40(s,6H),1.79(s,4H),0.98(d,J=6.7Hz,3H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:709。

[1366] 实例22. 4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)啐啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈(化合物80)



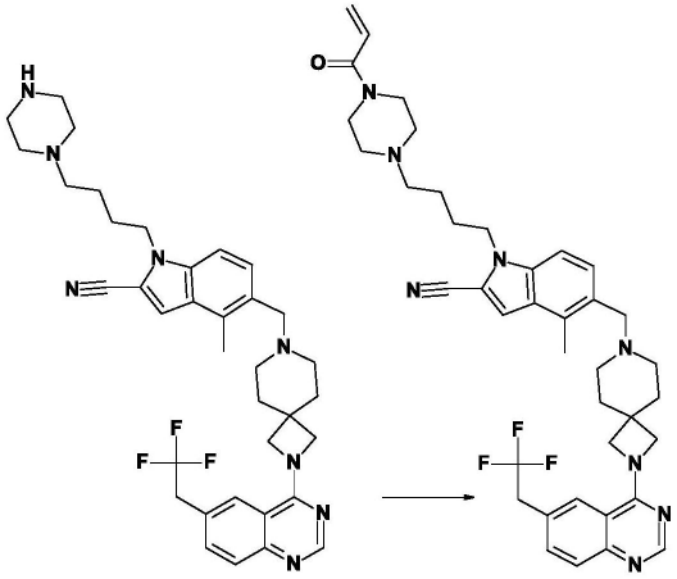
在室温下,将4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)啐啉(P49,37mg,0.1mmol)、5-甲酰基-4-甲基-1-{2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P98,39mg,0.1mmol)、DIPEA(65mg,0.5mmol)及STAB(106mg,0.5mmol)于DCM(4ml)中的混合物搅拌24小时(LCMS控制),接着用$NaHCO_3$水溶液洗涤,用DCM(2×5ml)萃取。蒸发后,在硅胶上利用乙酸乙酯-甲醇(0→30%)溶析对残余物进行管柱层析,得到标题化合物80(36mg,50%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.34(s,1H),8.10(d,J=8.8Hz,1H),8.02(s,1H),7.71(d,J=8.8Hz,1H),7.50(s,1H),7.40(d,J=8.7Hz,1H),7.31(d,J=8.7Hz,1H),4.33(dd,J=14.8,8.0Hz,1H),4.21(m,5H),3.91(q,J=11.4Hz,2H),3.52(m,2H),3.03(m,5H),2.83(s,3H),2.78(m,2H),2.51(s,3H),2.40(m,6H),1.80(s,4H),0.98(d,J=6.7Hz,3H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:709。

[1367] 实例23. 1-[2-(4-丙烯酰基哌啡-1-基)丙基]-4-甲基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物63)



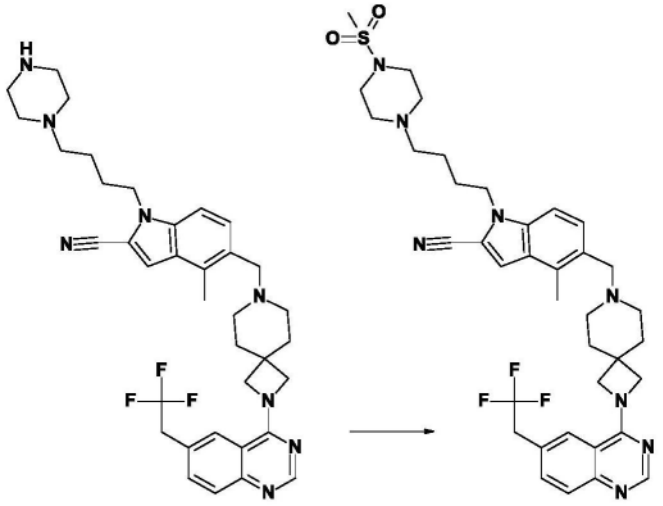
在室温下,将4-甲基-1-(2-哌啶-1-基丙基)-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈(P20,50mg,0.079mmol)、丙烯酰氯(11mg,0.12mmol)及K_2CO_3(28mg,0.2mmol)于MeCN(2ml)中的混合物搅拌24小时。将反应混合物浓缩,并将残余物通过HPLC(二氧化硅C-18,MeCN-H_2O)分离,得到标题化合物63(19mg,30%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:685。

[1368] 实例24. 1-[4-(4-丙烯酰基哌啶-1-基)丁基]-4-甲基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物65)



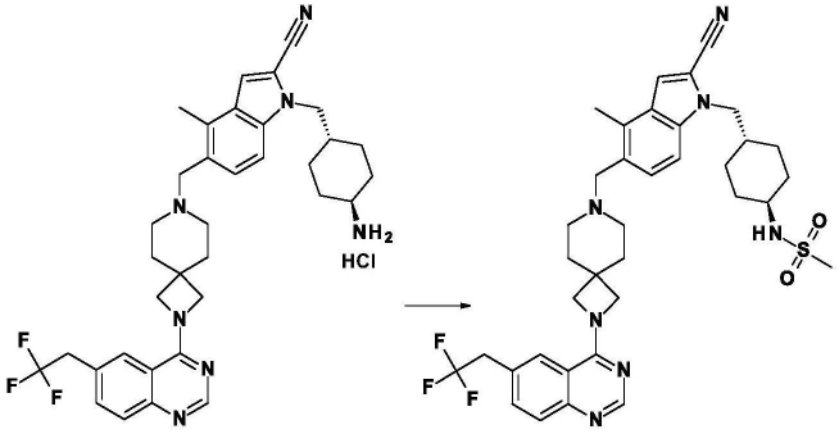
在室温下,将4-(7-{[2-乙炔基-4-甲基-1-(4-哌啶-1-基丁基)-1H-吲哚-5-基]甲基}-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P24,50mg,0.077mmol)、丙烯酰氯(11mg,0.12mmol)及K_2CO_3(28mg,0.2mmol)于MeCN(2ml)中的混合物搅拌24小时。将反应混合物浓缩,并将残余物通过HPLC(二氧化硅C-18,MeCN-H_2O)分离,得到标题化合物65(21mg,32%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6),δ:8.44(s,1H),7.97(s,1H),7.71(m,2H),7.52(s,1H),7.42(d,J=8.6Hz,1H),7.32(d,J=8.6Hz,1H),6.76(dd,J=16.6,10.5Hz,1H),6.07(dd,J=16.6,2.3Hz,1H),5.64(dd,J=10.3,2.3Hz,1H),4.32(t,J=7.0Hz,2H),4.20(m,4H),3.86(q,J=11.3Hz,2H),3.50(m,6H),2.50(s,3H),2.38(m,3H),2.27(m,7H),1.78(m,6H),1.41(p,J=7.9Hz,2H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:699。

[1369] 实例25. 4-甲基-1-{4-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丁基}-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物44)



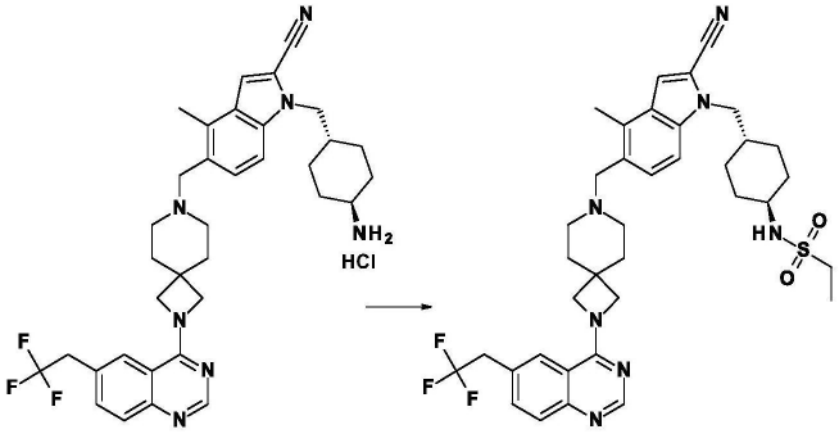
在室温下,将4-(7-{[2-乙炔基-4-甲基-1-(4-哌啡-1-基丁基)-1H-吲哚-5-基]甲基}-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P24,50mg,0.077mmol)、MsCl(13mg,0.12mmol)及DIPEA(50mg,0.4mmol)于MeCN(2ml)中的混合物搅拌24小时。将反应混合物浓缩,并将所获得的残余物通过HPLC(二氧化硅C-18,MeCN-H_2O)纯化,得到标题化合物44(39mg,70%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:723。

[1370] 实例26.N-(反-4-{[2-氰基-4-甲基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-1-基]甲基}环己基)甲烷磺酰胺(化合物40)



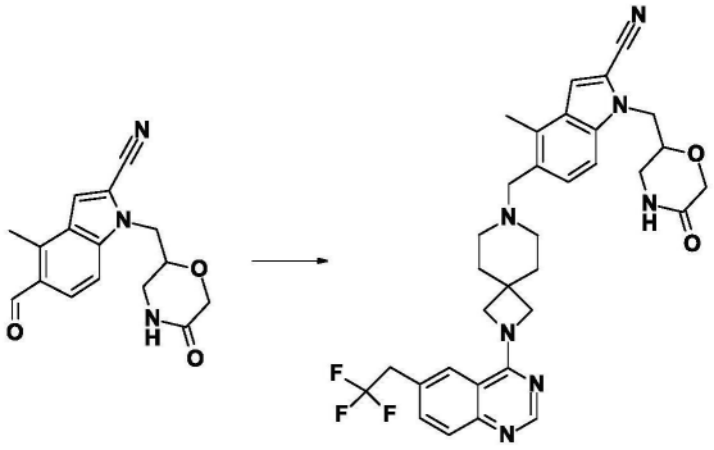
在室温下,将1-[(反-4-胺基环己基)甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-1H-吲哚-2-甲腈盐酸盐P26(34mg,0.053mmol)、MsCl(7mg,0.06mmol)及DIPEA(39mg,0.30mmol)于DCM(1ml)中的混合物搅拌24小时。将反应混合物浓缩,并将残余物通过HPLC(二氧化硅C-18,MeCN-H_2O)分离,得到标题化合物40(29mg,80%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.45(s,1H),7.98(s,1H),7.72(m,2H),7.52(s,1H),7.42(d,J=8.6Hz,1H),7.31(d,J=8.6Hz,1H),6.96(d,J=7.4Hz,1H),4.20(s,4H),4.13(d,J=7.4Hz,2H),3.86(q,J=11.5Hz,2H),3.52(s,2H),3.06(m,1H),2.88(s,3H),2.51(s,3H),2.39(m,4H),1.88(m,2H),1.79(m,5H),1.52(m,2H),1.14(m,4H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:694。

[1371] 实例27. 5-({2-[5-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-4-甲基-1-[(5-侧氧基吡咯啉-2-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(化合物41)



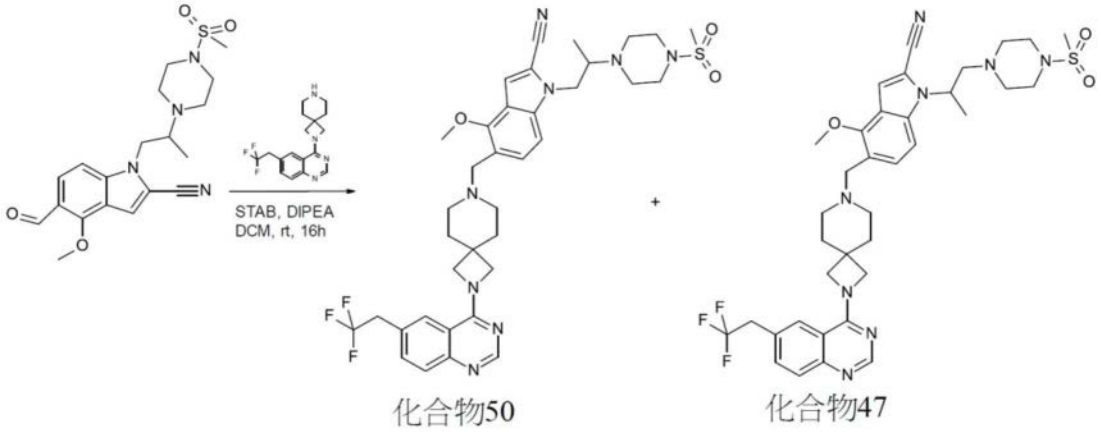
在室温下,将1-[(反-4-胺基环己基)甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-1H-吲哚-2-甲腈盐酸盐P26(34mg,0.053mmol)、乙基磺酰氯(7mg,0.06mmol)及DIPEA(39mg,0.30mmol)于DCM(1ml)中的混合物搅拌24小时。将反应混合物浓缩,并将残余物通过HPLC(二氧化硅C-18,MeCN-H_2O)分离,得到标题化合物41(29mg,80%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.45(s,1H),7.98(s,1H),7.72(m,2H),7.52(s,1H),7.42(d,J=8.6Hz,1H),7.31(d,J=8.6Hz,1H),6.98(d,J=7.4Hz,1H),4.21(s,4H),4.13(d,J=7.2Hz,2H),3.86(q,J=11.5Hz,2H),3.52(s,2H),3.01(s,1H),2.96(q,J=7.3Hz,2H),2.51(s,3H),2.39(m,4H),1.82(m,7H),1.51(m,2H),1.15(m,7H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:708。

[1372] 实例28. 4-甲基-1-[(5-侧氧基吡咯啉-2-基)甲基]-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物82)



在室温下,将4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,87mg,0.26mmol)、5-甲酰基-4-甲基-1-[(5-侧氧基吡咯啉-2-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P105,76mg,0.26mmol)、DIPEA(168mg,1.3mmol)及STAB(276mg,1.3mmol)于DCM(7ml)中的混合物搅拌24小时(LCMS控制),接着用$NaHCO_3$水溶液洗涤,用DCM(2×10ml)萃取。蒸发溶剂后,在硅胶上利用乙酸乙酯-甲醇(0→30%)溶析对残余物进行管柱层析,得到标题化合物82(46mg,29%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:618。

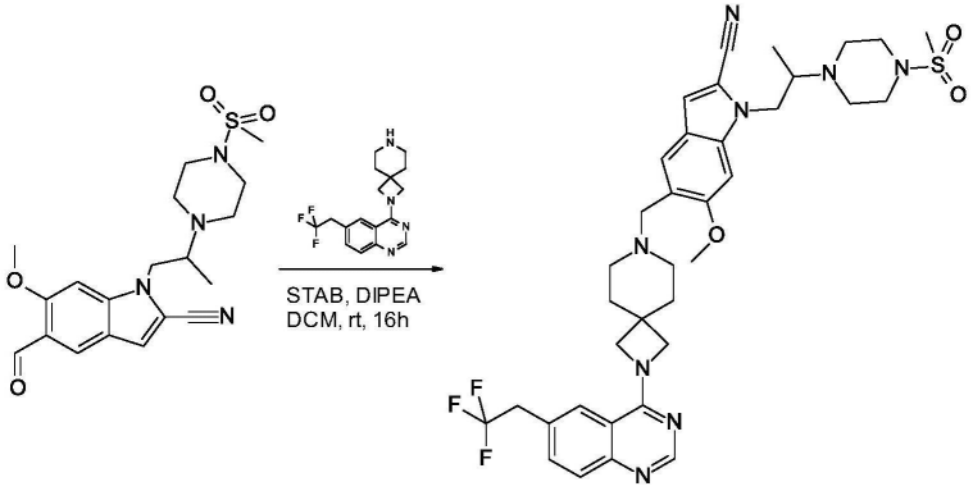
[1373] 实例29. 4-甲氧基-1-{2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物50)及4-甲氧基-1-{1-甲基-2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]乙基}-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物47)



化合物50 化合物47

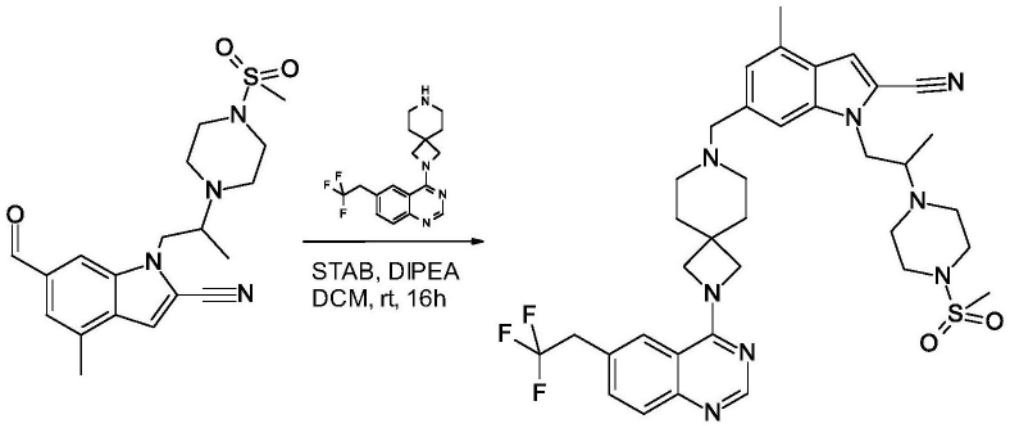
在室温下,搅拌5-甲酰基-4-甲氧基-1-{2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P121,45mg,0.11mmol)、三乙酰氧基硼氢化物(70mg,3eq)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉盐酸盐(P9,45mg,1.2eq)于DCM(2ml)中的混合物(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌30分钟,将水相用DCM(30ml)萃取,蒸发DCM,并将残余物在二氧化硅上通过管柱层析法,利用乙酸乙酯-甲醇混合物(10-2)纯化。使用HPLC分离两种产物(化合物50及47)。化合物50:14mg,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.44(s,1H),7.98(s,1H),7.71(m,2H),7.56(s,1H),7.37(d,J=8.6Hz,1H),7.31(d,J=8.6Hz,1H),4.32(dd,J=15.0,8.1Hz,1H),4.22(s,4H),4.17(dd,J=14.8,5.9Hz,1H),3.99(s,3H),3.86(q,J=11.5Hz,2H),3.53(m,2H),3.02(m,5H),2.83(s,3H),2.77(m,2H),2.41(s,6H),1.80(s,4H),0.99(d,J=6.7Hz,3H)。化合物47:2.1mg。LCMS(ESI)$[MH]^+$:725。

[1374] 实例30. 6-甲氧基-1-{2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物20)



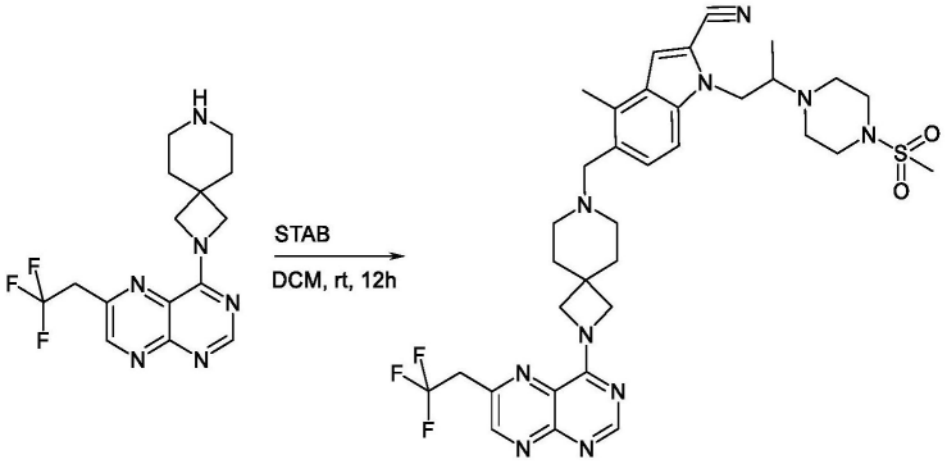
在室温下,搅拌5-甲酰基-6-甲氧基-1-{2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P128,90mg,0.11mmol)、三乙酰氧基硼氢化物(142mg,3eq)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,113mg,1.5eq)于DCM(2ml)中的混合物(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌30分钟,将水相用DCM(30ml)萃取,浓缩有机相后,将残余物通过HPLC纯化,得到黄色油状物(化合物20,68mg,42%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.44(s,1H),7.98(s,1H),7.71(m,2H),7.58(s,1H),7.32(s,1H),7.08(s,1H),4.26(m,6H),3.89(s,3H),3.86(q,J=11.5Hz,2H),3.51(s,2H),3.12(m,1H),3.01(m,4H),2.82(s,3H),2.77(m,2H),2.44(m,6H),1.83(s,4H),0.99(d,J=6.6Hz,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:725。

[1375] 实例31. 4-甲基-1-{2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-6-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物83)



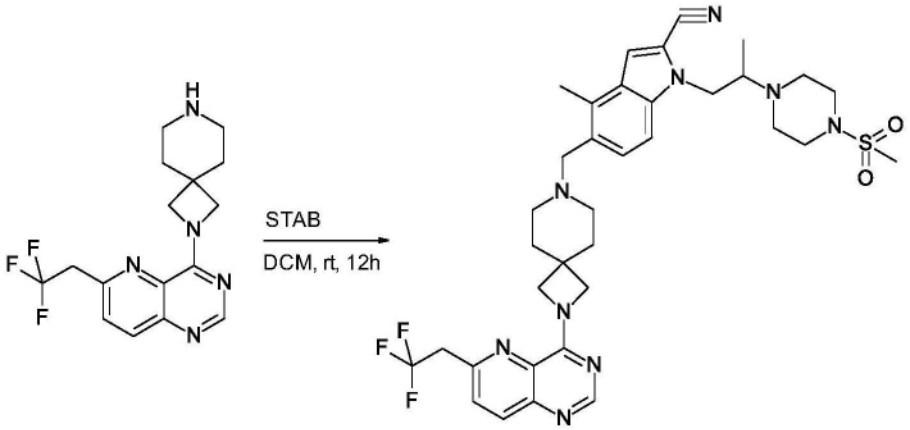
在室温下,搅拌6-甲酰基-4-甲基-1-{2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P114,40mg,0.1mmol)、三乙酰氧基硼氢化物(65mg,3eq)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,52mg,1.5eq)于DCM(2ml)中的混合物(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物再搅拌30分钟,将水相用DCM(30ml)萃取,蒸发DCM,并将残余物通过HPLC纯化。获得呈黄色油状的化合物83(20mg,27%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.45(s,1H),7.97(s,1H),7.71(m,2H),7.44(s,1H),7.34(s,1H),6.98(s,1H),4.33(dd,J=14.8,7.8Hz,1H),4.19(dd,J=14.8,5.9Hz,1H),3.85(q,J=11.4Hz,2H),3.56(m,2H),3.02(m,6H),2.82(s,3H),2.76(m,2H),2.51(s,3H),2.42(m,7H),1.83(m,4H),1.25(m,2H),1.00(d,J=6.7Hz,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:709。

[1376] 实例32. 4-甲基-1-[2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喋啶-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈(化合物42)



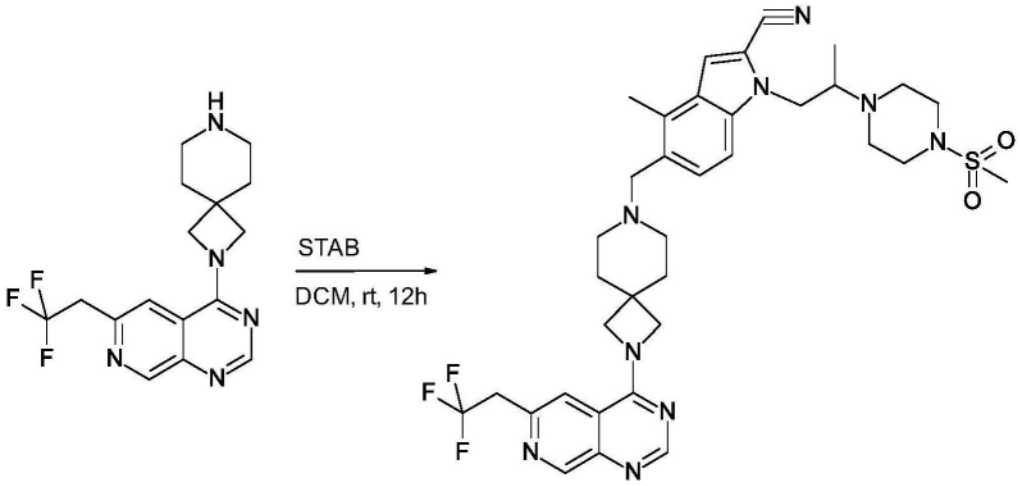
在室温下,搅拌5-甲酰基-4-甲基-1-{2-[4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P98,58mg,1eq)、三乙酰氧基硼氢化钠(78mg,2.5eq)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喋啶(P71,50mg,0.15mmol)于DCM(2ml)中的混合物(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌30分钟,将水相用DCM(30ml)萃取,浓缩DCM,并将残余物通过HPLC纯化。获得呈黄色油状的化合物42(25mg,24%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:711.8。

[1377] 实例33. 4-甲基-1-{2-[4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基]丙基}-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物67)



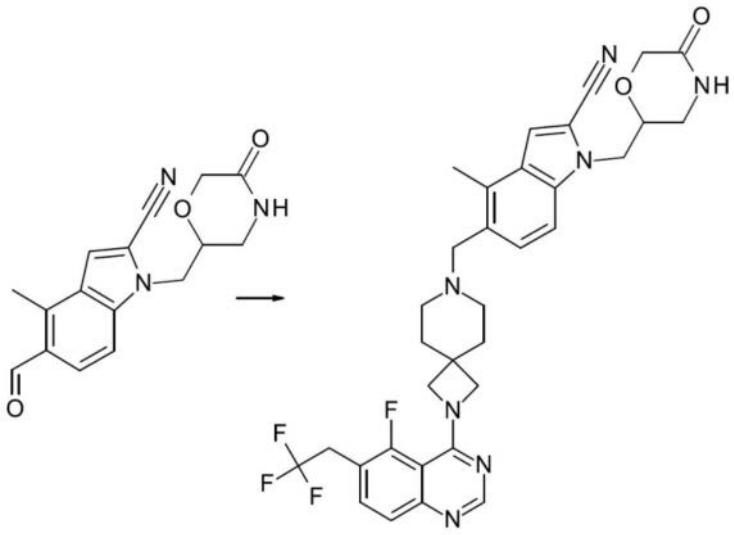
在室温下,搅拌5-甲酰基-4-甲基-1-{2-[4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P98,58mg,1eq)、三乙酰氧基硼氢化钠(78mg,2.5eq)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(P61,50mg,0.15mmol)于DCM(2ml)中的混合物(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌30分钟,将水相用DCM(30ml)萃取,浓缩DCM,并将残余物通过HPLC纯化,得到呈黄色油状的化合物67(15mg,14%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:710.8。

[1378] 实例34. 4-甲基-1-{2-[4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基]丙基}-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物45)



在室温下,搅拌5-甲酰基-4-甲基-1-{2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P98,80mg,0.21mmol)、三乙酰氧基硼氢化物(131mg,3eq)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(P85,76mg,1.1eq)于DCM(2ml)中的混合物(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物再搅拌30分钟,将水相用DCM(30ml)萃取,浓缩DCM,并将残余物通过HPLC纯化,得到呈黄色油状的化合物45(35mg,24%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:710。

[1379] 实例35. 5-[[2-[5-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-4-甲基-1-[(5-侧氧基味啉-2-基)甲基]吲哚-2-甲腈(化合物12)

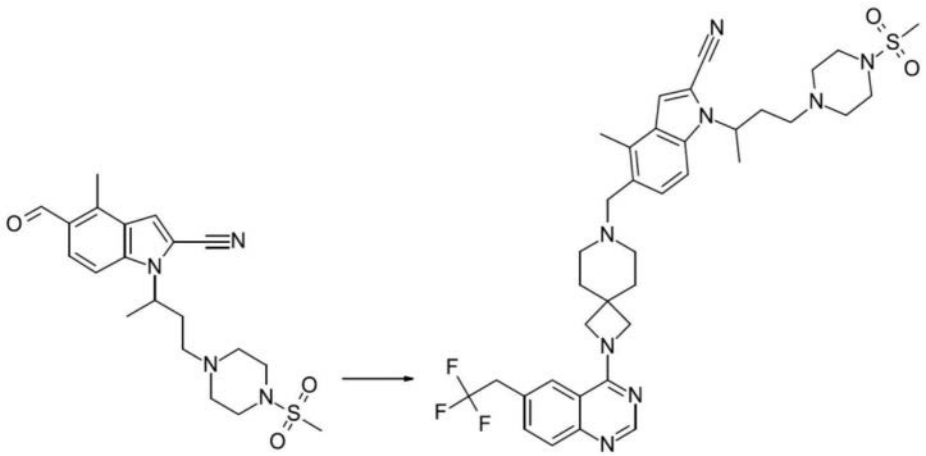


化合物12

在室温下,将5-甲酰基-4-甲基-1-[(5-侧氧基味啉-2-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P105,28mg,0.1mmol)、4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-5-氟-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P137,37mg,0.1mmol)、DIPEA(130mg,1mmol)及STAB(212mg,1mmol)于DCM(10ml)中的混合物搅拌48小时(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物再搅拌30分钟,将水相用DCM(2×5ml)萃取,将有机萃取物蒸发至干。将残余物与MeCN(0.5ml)一起回流2小时,冷却,过滤,用MeCN(0.5ml)洗涤并干燥,得到化合物12(9mg,14%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.49(s,1H),8.01(d,J=4.1Hz,1H),7.80(t,J=8.1Hz,1H),7.58(d,J=

8.6Hz,1H),7.52(s,1H),7.46(d,J＝8.7Hz,1H),7.30(d,J＝7.6Hz,1H),4.54(d,J＝15.3Hz,1H),4.36(dd,J＝15.4,7.7Hz,1H),4.01(m,6H),3.85(m,3H),3.49(s,2H),3.16(t,J＝11.3Hz,1H),2.50(s,3H),2.33(s,5H),1.71(s,4H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:636。

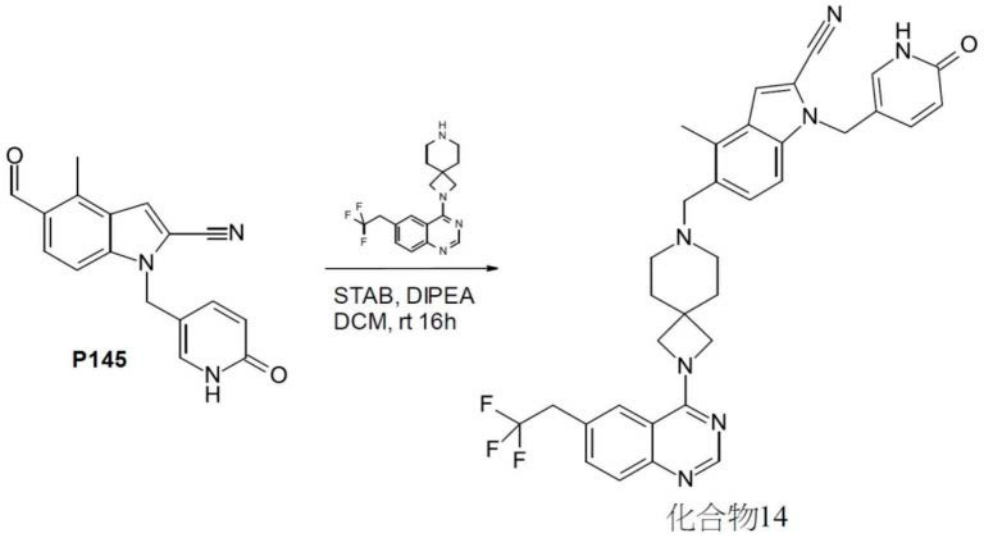
[1380] 实例36. 4-甲基-1-{1-甲基-3-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物13)



P180 化合物13

向化合物5-甲酰基-4-甲基-1-{1-甲基-3-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-1H-吲哚-2-甲腈(P180,96mg,0.23mmol)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,77mg,0.23mmol)的混合物中添加于DCM(30ml)中的DIPEA(297mg,2.3mmol)及STAB(488mg,2.3mmol)。在室温下,将混合物搅拌48小时(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌30分钟,将水相用DCM(2×20ml)萃取,并将合并的有机相蒸发至干。将残余物与MeCN(0.3ml)一起回流2小时,冷却,过滤,用MeCN(0.5ml)洗涤,并干燥,得到化合物13(39mg,23%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.45(s,1H),7.98(s,1H),7.71(m,2H),7.54(s,1H),7.48(d,J＝8.7Hz,1H),7.28(d,J＝8.7Hz,1H),4.87(s,1H),4.21(s,4H),3.86(m,2H),3.51(s,2H),3.29(s,2H),2.95(m,4H),2.83(s,3H),2.50(s,3H),2.36(m,5H),2.09(m,5H),1.78(s,4H),1.62(d,J＝6.9Hz,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:723。

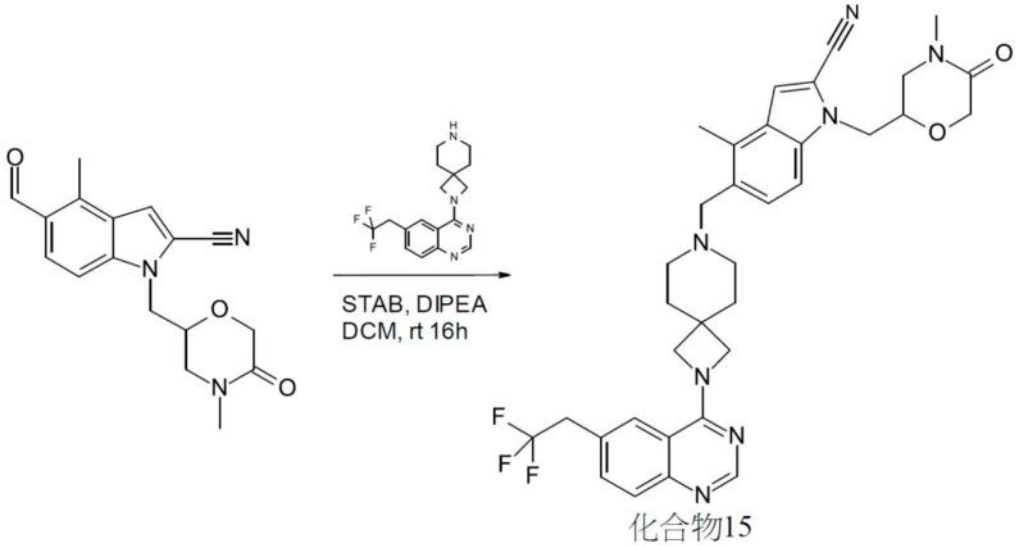
[1381] 实例37. 4-甲基-1-[(6-侧氧基-1,6-二氢吡啶-3-基)甲基]-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物14)



化合物14

在室温下,搅拌5-甲酰基-4-甲基-1-[(6-侧氧基-1,6-二氢吡啶-3-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P145,100mg,0.34mmol)、三乙酰氧基硼氢化物(3eq)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,1.2eq)于DCM(1ml)中的混合物(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物再搅拌30分钟,将水相用DCM(30ml)萃取,浓缩DCM,并将残余物通过HPLC纯化,得到黄色固体,即化合物14(33mg,16%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:11.58(s,1H),8.44(s,1H),7.98(s,1H),7.74-7.68(m,2H),7.60-7.54(m,2H),7.42(s,1H),7.33(d,J=8.6Hz,1H),7.24(dd,J=9.5,2.6Hz,1H),6.29(d,J=9.4Hz,1H),5.28(s,2H),4.18(d,J=23.8Hz,4H),3.86(q,J=11.6Hz,2H),3.51(s,2H),2.30(d,J=59.7Hz,4H),1.78(s,4H).LCMS(ESI)[MH]$^{+}$:613。

[1382] 实例38. 4-甲基-1-[(4-甲基-5-侧氧基吡嗪-2-基)甲基]-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物15)

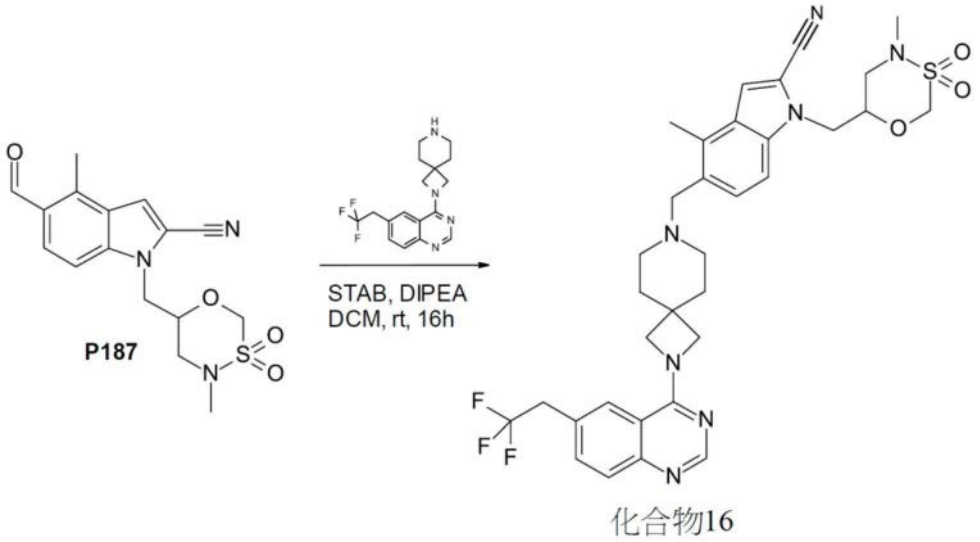


化合物15

在室温下,搅拌5-甲酰基-4-甲基-1-[(4-甲基-5-侧氧基吡嗪-2-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P183,31mg,0.1mmol)、三乙酰氧基硼氢化物(3eq)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,1.2eq)于DCM(2ml)中的混合物(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌又30分钟,并将水相用DCM(30ml)萃取,浓缩

DCM,并将残余物通过HPLC纯化,得到黄色固体,即化合物15(10mg,16%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.44(s,1H),7.98(s,1H),7.71(m,2H),7.53(s,1H),7.45(d,J=8.6Hz,1H),7.32(d,J=8.6Hz,1H),4.55(dd,J=15.4,3.3Hz,1H),4.38(dd,J=15.4,7.9Hz,1H),4.18(m,5H),3.94(m,4H),3.52(s,2H),3.40(m,2H),2.85(s,3H),2.51(m,3H),2.38(s,4H),1.78(s,4H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:633。

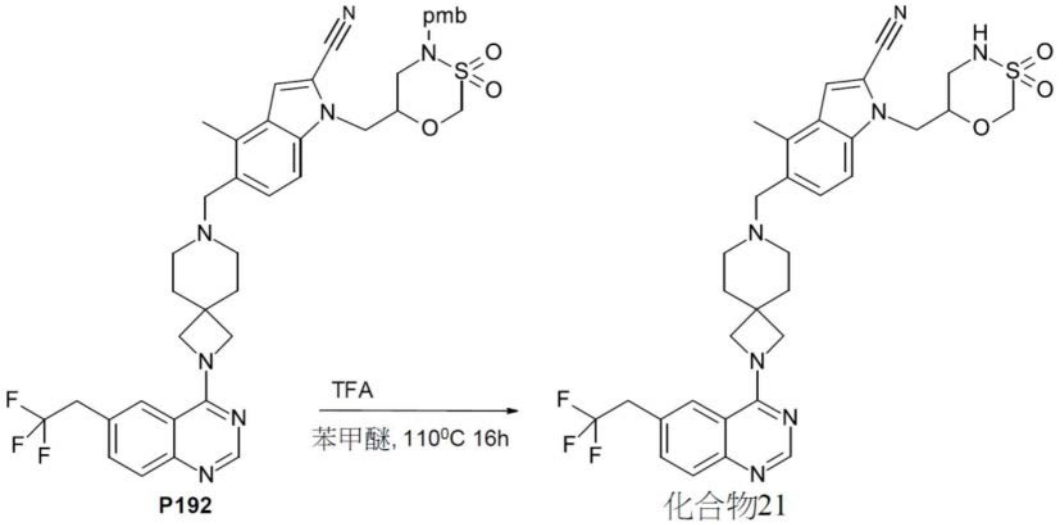
[1383] 实例39. 4-甲基-1-[(4-甲基-3,3-二氧离子基-1,3,4-噁噻呋烷-6-基)甲基]-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物16)



化合物16

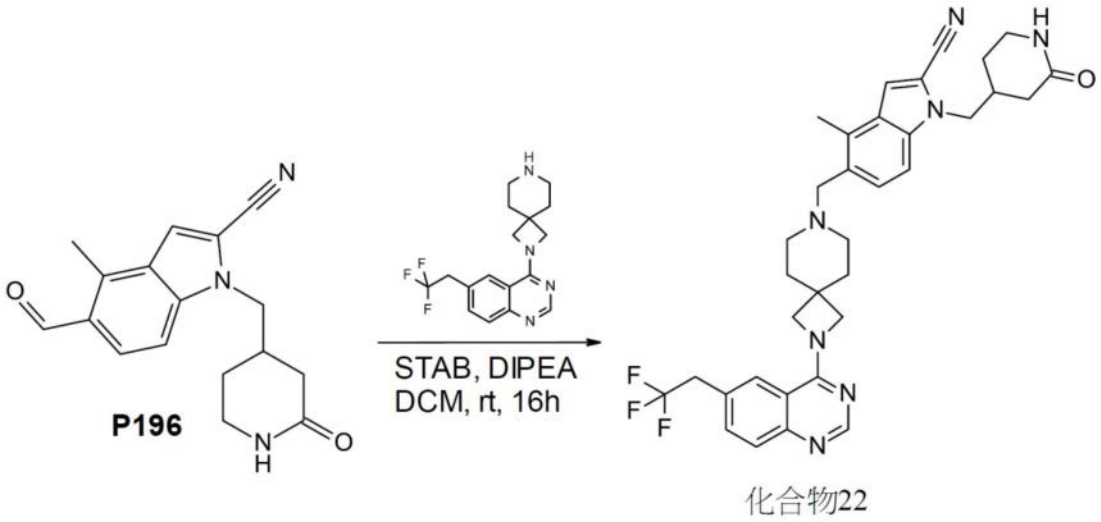
在室温下,搅拌5-甲酰基-4-甲基-1-[(4-甲基-3,3-二氧离子基-1,3,4-噁噻呋烷-6-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P187,14mg,0.04mmol)、三乙酰氧基硼氢化物(3eq)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,1.2eq)于DCM(2ml)中的混合物(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌30分钟,将水相用DCM(30ml)萃取,浓缩DCM,并将残余物通过HPLC纯化,得到黄色固体,即化合物16(10mg,37%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:669。

[1384] 实例40. 1-[(3,3-二氧离子基-1,3,4-噁噻呋烷-6-基)甲基]-4-甲基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物21)



向1-{[4-(4-甲氧基苯甲基)-3,3-二氧离子基-1,3,4-噁噻吡烷-6-基]甲基}-4-甲基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(P192,23mg,0.03mmol)于1ml苯甲醚中的溶液中添加TFA(10eq)。并在110℃下将反应混合物搅拌16小时。使反应混合物在水与EtOAc的间分配。将有机相合并,用水及盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过HPLC纯化,得到呈灰白色固体状的化合物21(10mg,51%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.46(s,1H),7.97(s,1H),7.71(m,2H),7.54(m,1H),7.45(m,1H),7.34(m,1H),7.28(m,1H),4.82(d,J=11.8Hz,1H),4.51(m,2H),4.30(m,5H),4.03(m,2H),3.84(m,2H),3.46(m,3H),2.50(s,3H),2.35(m,4H),1.79(s,4H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:654。

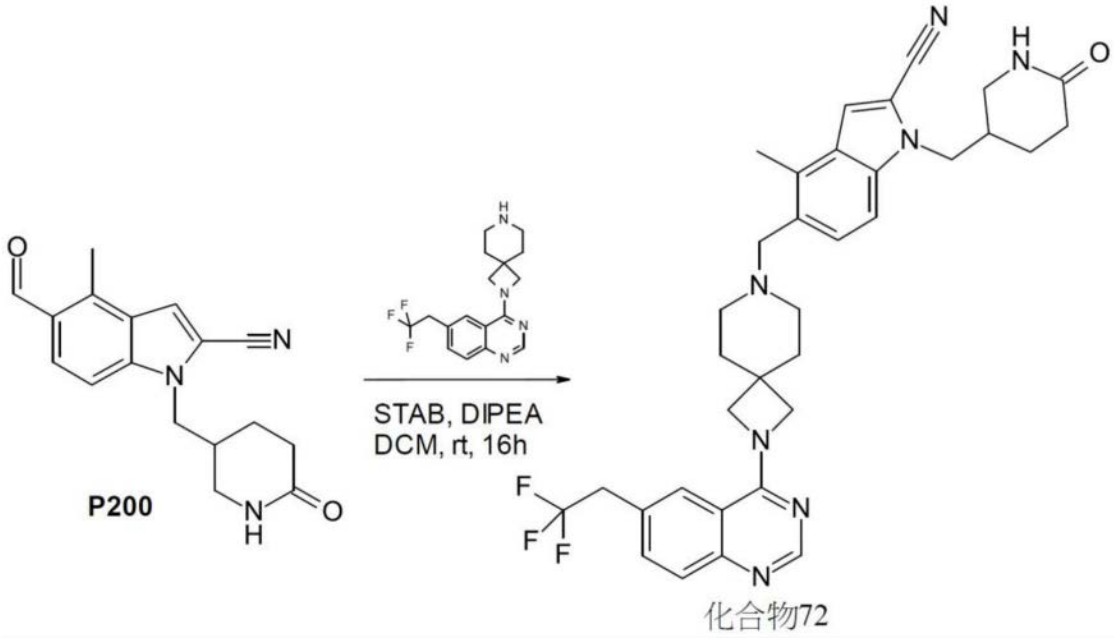
[1385] 实例41. 4-甲基-1-[(2-侧氧基哌啶-4-基)甲基]-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物22)



在室温下,搅拌5-甲酰基-4-甲基-1-[(2-侧氧基哌啶-4-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P196,28mg,0.1mmol)、三乙酰氧基硼氢化物(3eq)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,1.2eq)于DCM(1ml)中的混合物(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物再搅拌30分钟,将有机相分离,将水相用DCM(30ml)萃取,将合并的DCM相浓缩,并将残余物通过HPLC纯化,得到呈黄色油状的化合物22(9mg,15%)。

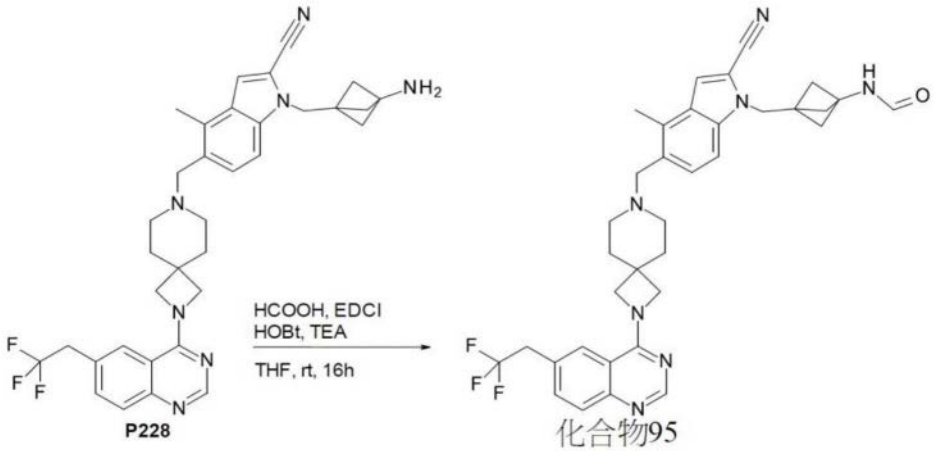
LCMS(ESI)[MH]$^+$:617。

[1386] 实例42. 4-甲基-1-[(6-侧氧基哌啶-3-基)甲基]-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物72)



在室温下,搅拌5-甲酰基-4-甲基-1-[(6-侧氧基哌啶-3-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P200,50mg,0.17mmol)、三乙酰氧基硼氢化物(3eq)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,1.2eq)于DCM(1ml)中的混合物(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物再搅拌30分钟,接着分离有机层,并将水相用DCM(30ml)萃取,将合并的有机相浓缩并将残余物通过HPLC纯化,得到呈黄色固体状的化合物72(15mg,14%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:617。

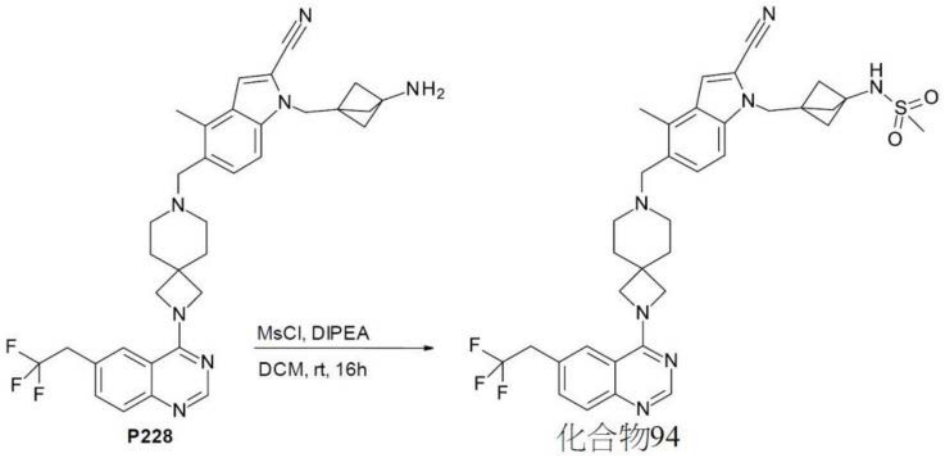
[1387] 实例43.(3-{[2-氰基-4-甲基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-1-基]甲基}双环[1.1.1]戊-1-基)甲酰胺(化合物95)



在室温下,将1-[(3-胺基-1-双环[1.1.1]戊基)甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈(P228,50mg,0.08mmol)、TEA(3eq)、HOBt(3eq)、HCOOH(3eq)及EDCI(3eq)的溶液搅拌16小时。减压移除溶

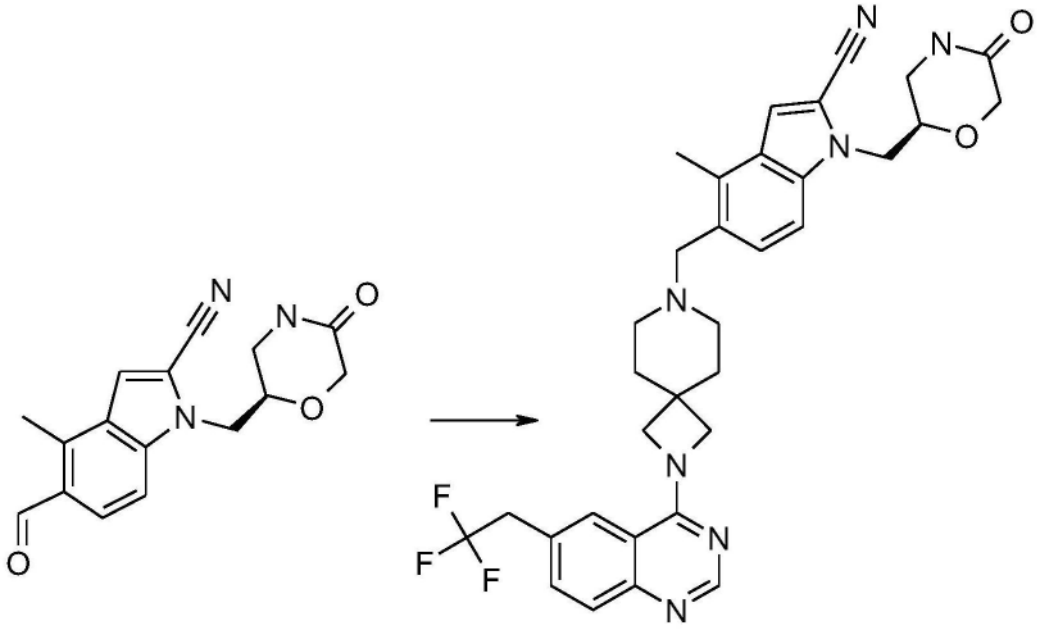
剂并将残余物通过HPLC纯化,得到呈黄色固体状的化合物95(10mg,19%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.47(s,1H),8.45(s,1H),7.98(s,1H),7.86(d,J=1.6Hz,1H),7.72(m,2H),7.54(s,1H),7.38(d,J=8.7Hz,1H),7.30(d,J=8.6Hz,1H),4.50(m,2H),4.15(s,4H),3.86(m,2H),3.52(s,2H),2.50(s,3H),2.38(s,4H),1.83(s,6H),1.80(s,4H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:628。

[1388] 实例44.N-{反-4-[(2-{6-[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]喹唑啉-4-基}-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基]环己基}乙烷-磺酰胺(化合物94)



向1-[(3-胺基-1-双环[1.1.1]戊基)甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈(P205,20mg,0.05mmol)及DIPEA(2eq)的溶液中添加MsCl(1.1eq)。在室温下,将反应混合物搅拌16小时。减压移除溶剂并将残余物通过HPLC纯化,得到呈黄色固体状的化合物94(2mg,9%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:678。

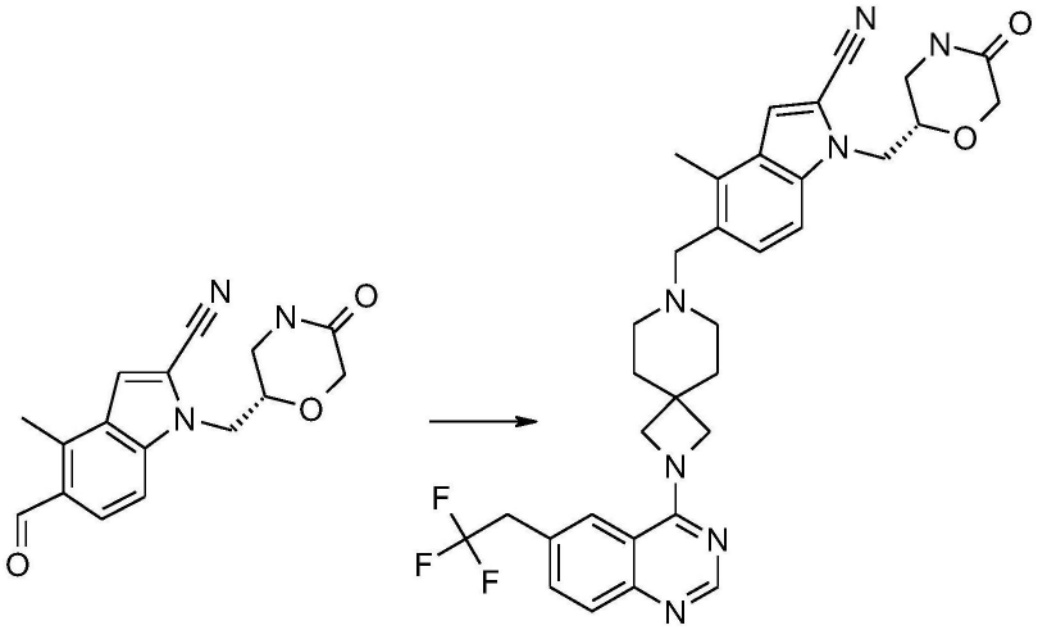
[1389] 实例45. 4-甲基-1-{[(2R)-5-侧氧基吡咯啉-2-基]甲基}-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物101)



在室温下,将5-甲酰基-4-甲基-1-{[(2R)-5-侧氧基吡咯啉-2-基]甲基}-1H-吲哚-

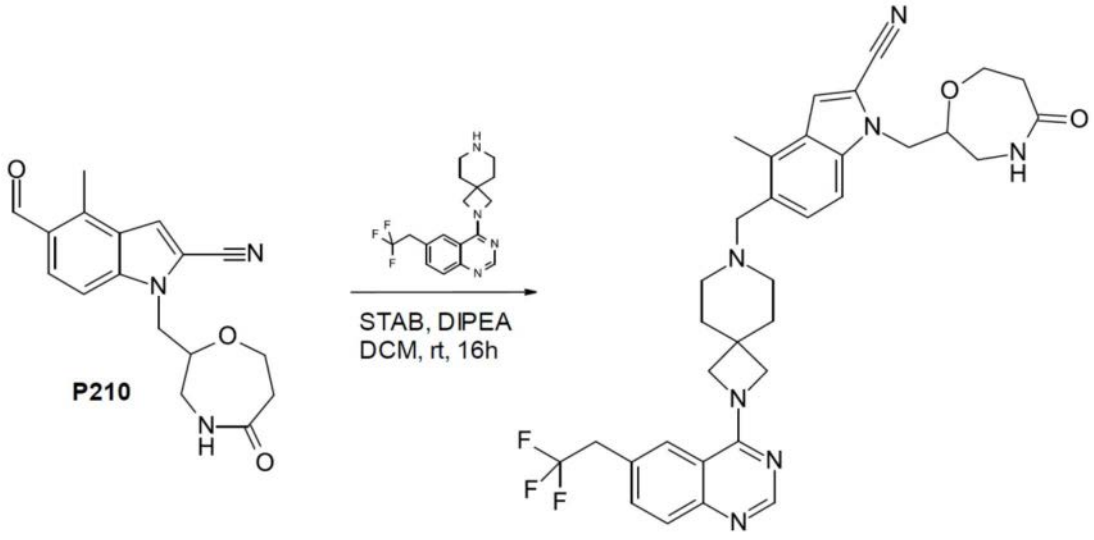
2-甲腈(P176,177mg,0.60mmol)、4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,200mg,0.6mmol)、DIPEA(384mg,2.98mmol)及STAB(631mg,2.98mmol)于DCM(30ml)中的混合物搅拌24小时(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌30分钟,将水相用DCM(2×20ml)萃取,蒸发至干。将残余物与MeCN(30ml)一起回流2小时,冷却,过滤,用MeCN(10ml)洗涤,并干燥,得到纯4-甲基-1-{[(2R)-5-侧氧基吡咯啉-2-基]甲基}-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物101,174mg,47%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.46(s,1H),7.99(m,2H),7.73(m,2H),7.52(m,1H),7.46(d,J=5.6Hz,1H),7.31(d,J=4.8Hz,1H),4.54(m,1H),4.20(m,2H),4.05(m,1H),3.90(m,4H),3.52(m,2H),3.35(m,1H),3.17(m,1H),2.39(m,2H),1.79(m,4H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:618。

[1390] 实例46. 4-甲基-1-{[(2S)-5-侧氧基吡咯啉-2-基]甲基}-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物102)



化合物为使用实例45中所描述的程序并用5-甲酰基-4-甲基-1-{[(2S)-5-侧氧基吡咯啉-2-基]甲基}-1H-吲哚-2-甲腈P177代替5-甲酰基-4-甲基-1-{[(2R)-5-侧氧基吡咯啉-2-基]甲基}-1H-吲哚-2-甲腈P176制备。获得化合物102,产率49%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.46(s,1H),7.99(m,2H),7.73(m,2H),7.52(m,1H),7.46(d,J=5.6Hz,1H),7.31(d,J=4.8Hz,1H),4.54(m,1H),4.20(m,2H),4.05(m,1H),3.90(m,4H),3.52(m,2H),3.35(m,1H),3.17(m,1H),2.39(m,2H),1.79(m,4H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:618。

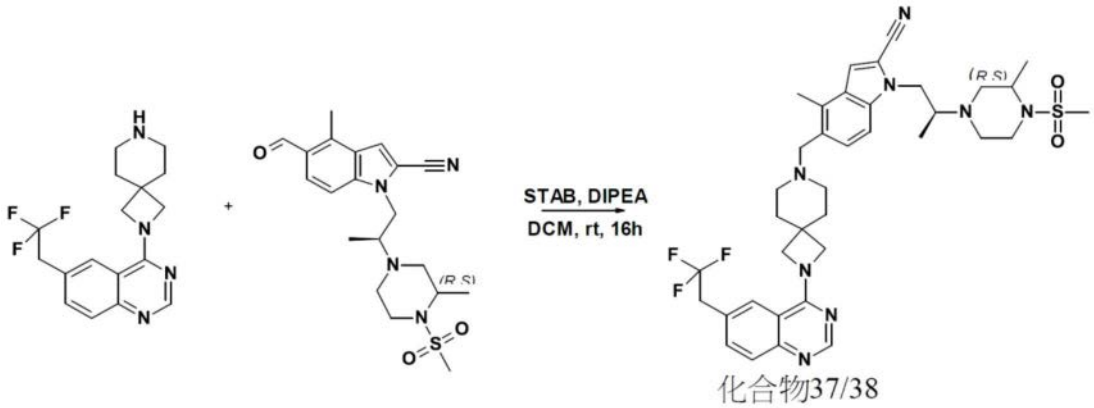
[1391] 实例47. 4-甲基-1-[(5-侧氧基-1,4-氧氮杂环庚烷-2-基)甲基]-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物87)



化合物87

在室温下,搅拌5-甲酰基-4-甲基-1-[(5-侧氧基-1,4-氧氮杂环庚烷-2-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P210,50mg,0.16mmol)、三乙酰氧基硼氢化物(3eq)及4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,1.2eq)于DCM(1ml)中的混合物(LCMS控制),接着在搅拌下添加碳酸氢钠水溶液。将混合物再搅拌30分钟,分离有机层,将水相用DCM(30ml)萃取,将合并的DCM溶液浓缩,并将残余物通过HPLC纯化,得到黄色固体,即化合物87(3mg,3%)。LCMS(ESI)[MH]$^+$:635。

[1392] 实例48. 1-{(2S)-2-[(3R/S)-4-(甲基磺酰基)-3-甲基哌啡-1-基]丙基}-4-甲基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物37/38)

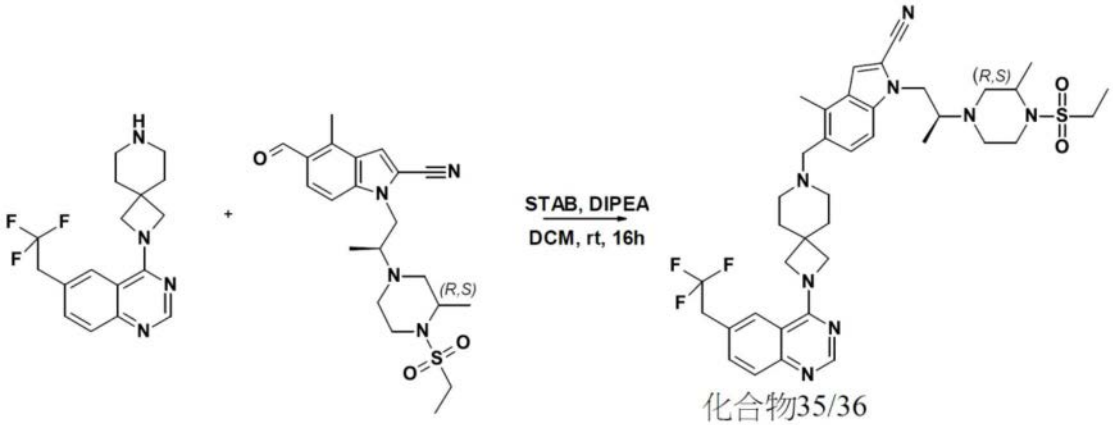


化合物37/38

在室温下,将4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,100mg,0.3mmol)、1-{(2S)-2-[(3R/S)-4-(甲基磺酰基)-3-甲基哌啡-1-基]丙基}-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(120mg,0.3mmol)、DIPEA(194mg,1.5mmol)及STAB(315mg,1.5mmol)于DCM(10ml)中的混合物搅拌16小时(LCMS控制),接着用$NaHCO_3$水溶液洗涤,并用DCM(2×5ml)萃取。通过HPLC(二氧化硅C-18,MeCN-H_2O)分离R-异构物及S-异构物。SR-异构物(化合物37):50mg(23%),^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:8.62(s,1H),7.84(d,J=8.5Hz,1H),7.78(s,1H),7.64(d,J=8.7Hz,1H),7.37(d,J=8.6Hz,1H),7.23(s,1H),7.16(d,J=8.7Hz,1H),4.36(dd,J=14.6,6.6Hz,1H),4.26(s,4H),4.09(m,2H),3.52(m,5H),3.32(m,

1H),3.22(m,1H),2.84(s,3H),2.68(m,4H),2.57(s,3H),2.48(s,4H),1.92(s,4H),1.25(d,J=6.7Hz,3H),0.99(d,J=6.7Hz,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:724。SS-异构物(化合物38):60mg(27%),^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:8.61(s,1H),7.83(d,J=8.6Hz,1H),7.79(s,1H),7.64(d,J=8.5Hz,1H),7.36(d,J=8.4Hz,1H),7.21(s,1H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),4.28(d,J=19.0Hz,5H),4.08(dd,J=14.7,4.9Hz,1H),3.93(s,1H),3.52(q,J=11.0Hz,5H),3.27(m,1H),3.08(m,1H),2.94(m,1H),2.82(s,3H),2.77(m,1H),2.56(s,3H),2.43(m,5H),2.21(d,J=11.2Hz,1H),1.89(s,4H),1.09(d,J=6.8Hz,3H),0.97(d,J=6.6Hz,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:724。

[1393] 实例49. 1-{(2S)-2-[(3R/S)-4-(乙基磺酰基)-3-甲基哌啡-1-基]丙基}-4-甲基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物35/36)

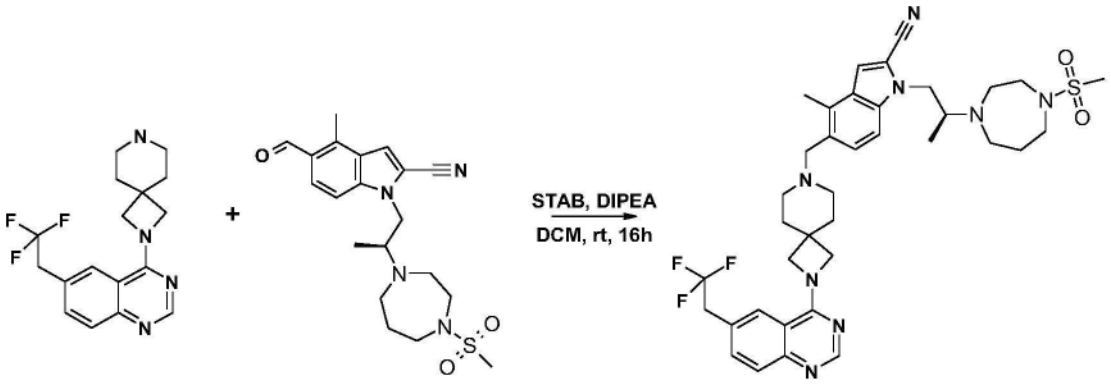


化合物35/36

在室温下,将4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,0.64mg,0.19mmol)、1-{(2S)-2-[(3R/S)-4-(乙基磺酰基)-3-甲基哌啡-1-基]丙基}-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(78mg,0.19mmol)、DIPEA(123mg,0.95mmol)及STAB(200mg,0.95mmol)于DCM(10ml)中的混合物搅拌16小时(LCMS控制),接着用$NaHCO_3$水溶液洗涤,并用DCM(2×5ml)萃取。通过HPLC(二氧化硅C-18,MeCN-H_2O)分离R-异构物及S-异构物。SR-异构物(化合物35):8mg(14%),^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:8.61(s,1H),7.83(d,J=8.6Hz,1H),7.79(s,1H),7.63(d,J=8.6Hz,1H),7.36(d,J=8.6Hz,1H),7.22(s,1H),7.15(d,J=8.6Hz,1H),4.36(dd,J=14.5,6.5Hz,1H),4.26(s,4H),4.10(dd,J=14.6,8.1Hz,1H),4.01(s,1H),3.52(m,5H),3.29(m,2H),2.95(m,2H),2.69(m,2H),2.60(m,2H),2.56(s,3H),2.46(s,4H),1.89(s,4H),1.34(t,J=7.4Hz,3H),1.27(d,J=6.7Hz,3H),0.98(d,J=6.7Hz,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:738。SS-异构物(化合物36):16mg(28%),^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:8.61(s,1H),7.83(d,J=8.6Hz,1H),7.78(s,1H),7.63(d,J=8.4Hz,1H),7.35(d,J=8.6Hz,1H),7.20(s,1H),7.09(d,J=8.5Hz,1H),4.28(m,5H),4.07(dd,J=14.8,5.1Hz,1H),3.88(s,1H),3.55(m,5H),3.30(t,J=12.2Hz,1H),3.07(m,1H),2.93(m,3H),2.75(m,1H),2.56(s,3H),2.46(s,4H),2.35(m,1H),2.21(d,J=11.1Hz,1H),1.89(s,4H),1.32(t,J=7.4Hz,3H),1.08(d,J=6.8Hz,3H),0.98(d,J=6.7Hz,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:738。

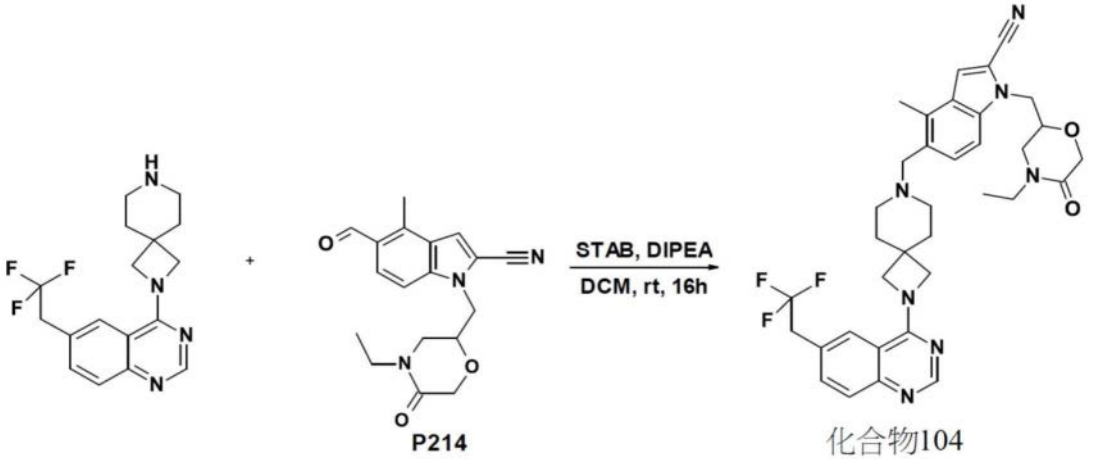
[1394] 实例50. 4-甲基-1-{(2S)-2-[4-(甲基磺酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]丙基}-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-

2-甲腈(化合物39)



在室温下,将4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,70mg,0.21mmol)、5-甲酰基-4-甲基-1-[(2S)-2-(4-甲基磺酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基]吲哚-2-甲腈(P252,84mg,0.21mmol)、DIPEA(150mg,1.0mmol)及STAB(221mg,0.21mmol)于DCM(10ml)中的混合物搅拌16小时(LCMS控制),接着用$NaHCO_3$水溶液洗涤,用DCM(2×5ml)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将粗材料通过硅胶管柱层析法(梯度溶析,0-40% EtOAc/MeOH)纯化,得到呈白色固体状的化合物39(102mg,68%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.44(s,1H),7.98(s,1H),7.71(m,2H),7.51(s,1H),7.42(d,J=8.7Hz,1H),7.31(d,J=8.6Hz,1H),4.25(m,6H),3.86(m,2H),3.52(m,2H),3.16(m,5H),2.80(m,2H),2.73(s,3H),2.55(m,5H),2.38(m,4H),1.78(s,4H),1.61(m,2H),0.98(d,J=6.6Hz,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:723。

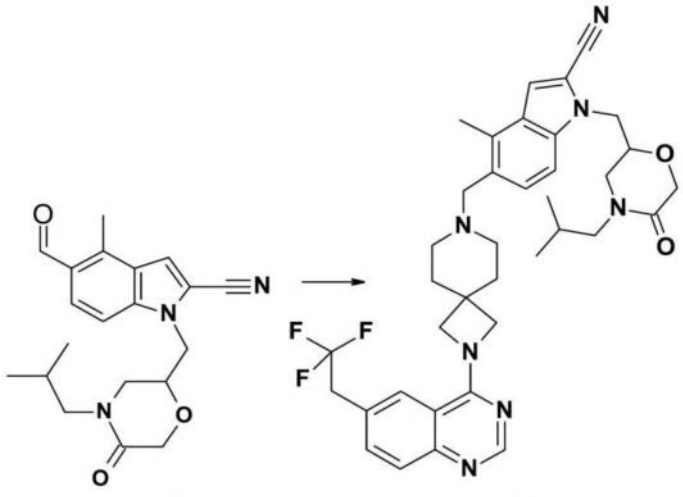
[1395] 实例51. 1-[(4-乙基-5-侧氧基呋喃-2-基)甲基]-4-甲基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物104)



在室温下,将4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,52mg,0.15mmol)、1-[(4-乙基-5-侧氧基呋喃-2-基)甲基]-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P214,50mg,0.15mmol)、DIPEA(98mg,0.75mmol)及STAB(163mg,0.75mmol)于DCM(10ml)中的混合物搅拌16小时(LCMS控制),接着用$NaHCO_3$水溶液洗涤,用DCM(2×15ml)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将粗材料通过硅胶管柱层析法(梯度溶析,0-40% EtOAc/MeOH)纯化,得到呈白色固体状的化合物104(102mg,68%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.45(s,1H),7.97(s,1H),7.71(m,2H),7.54(s,1H),7.48(d,J=8.6Hz,1H),7.32(d,

J＝8.6Hz,1H),4.56(dd,J＝15.4,3.0Hz,1H),4.39(dd,J＝15.4,8.2Hz,1H),4.23(s,4H),4.15(m,1H),4.02(d,J＝16.3Hz,1H),3.87(m,3H),3.48(m,3H),3.37(m,2H),3.27(dd,J＝13.6,7.0Hz,1H),2.51(s,3H),2.35(s,4H),1.79(s,4H),1.06(t,J＝7.1Hz,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:646。

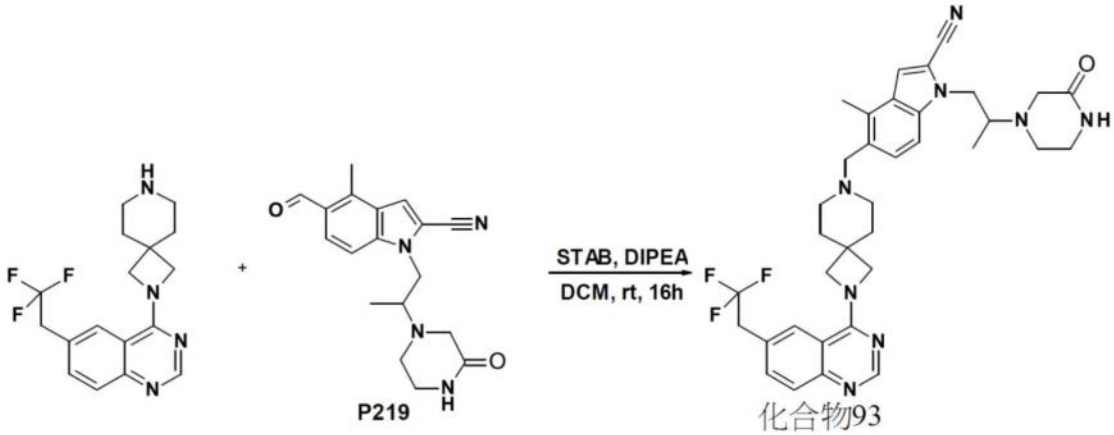
[1396] 实例52. 1-[(4-异丁基-5-侧氧基吡嗪-2-基)甲基]-4-甲基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物31)



P216 化合物31

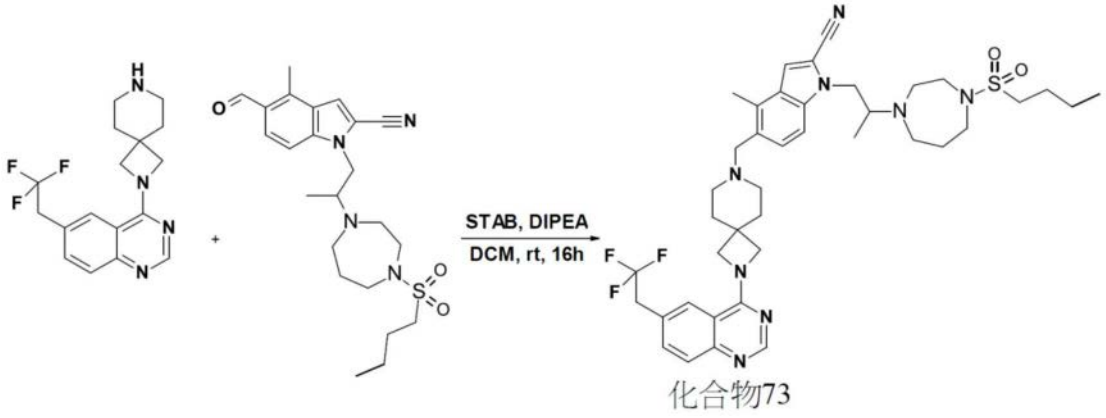
在室温下,将4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,57mg,0.15mmol)、5-甲酰基-1-[(4-异丁基-5-侧氧基吡嗪-2-基)甲基]-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(P216,60mg,0.17mmol)、DIPEA(98mg,0.75mmol)及STAB(163mg,0.75mmol)于DCM(10ml)中的混合物搅拌16小时(LCMS控制),接着将其用$NaHCO_3$水溶液洗涤,用DCM(2×15ml)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将粗材料通过硅胶管柱层析法(梯度溶析,0-40% EtOAc/MeOH)纯化,得到呈白色固体状的化合物31(56mg,68%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.44(s,1H),7.98(s,1H),7.71(m,2H),7.53(s,1H),7.47(d,J＝8.6Hz,1H),7.32(d,J＝8.6Hz,1H),4.55(dd,J＝15.5,3.0Hz,1H),4.39(dd,J＝15.4,8.1Hz,1H),4.22(s,4H),4.17(m,1H),4.06(d,J＝16.3Hz,1H),3.94(d,J＝16.3Hz,1H),3.86(m,2H),3.52(s,2H),3.45(dd,J＝12.1,3.1Hz,1H),3.35(d,J＝11.3Hz,1H),3.21(dd,J＝13.2,7.9Hz,1H),3.07(dd,J＝13.2,7.1Hz,1H),2.51(s,3H),2.38(s,4H),1.92(m,1H),1.79(s,4H),0.84(m,6H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:674。

[1397] 实例53. 4-甲基-1-[2-(3-侧氧基哌嗪-1-基)丙基]-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物93)



在室温下,将4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,91mg,0.3mmol)、5-甲酰基-4-甲基-1-[2-(3-侧氧基哌啡-1-基)丙基]-1H-吲哚-2-甲腈(P219,88mg,0.27mmol)、DIPEA(194mg,1.5mmol)及STAB(315mg,1.5mmol)于DCM(10ml)中的混合物搅拌16小时(LCMS控制),接着用$NaHCO_3$水溶液洗涤,用DCM(2×5ml)萃取。将粗产物通过HPLC(二氧化硅C-18,ACN-H_2O)分离,得到化合物93(23mg,13%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.44(s,1H),7.98(s,1H),7.69(m,3H),7.49(s,1H),7.41(d,J=8.6Hz,1H),7.30(d,J=8.6Hz,1H),4.34(dd,J=14.9,8.2Hz,1H),4.23(s,4H),4.18(dd,J=15.0,6.2Hz,1H),4.02(m,1H),3.86(m,2H),3.51(s,2H),3.11(m,4H),2.84(m,2H),2.44(s,3H),2.38(m,4H),1.78(s,4H),0.97(d,J=6.7Hz,3H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:645。

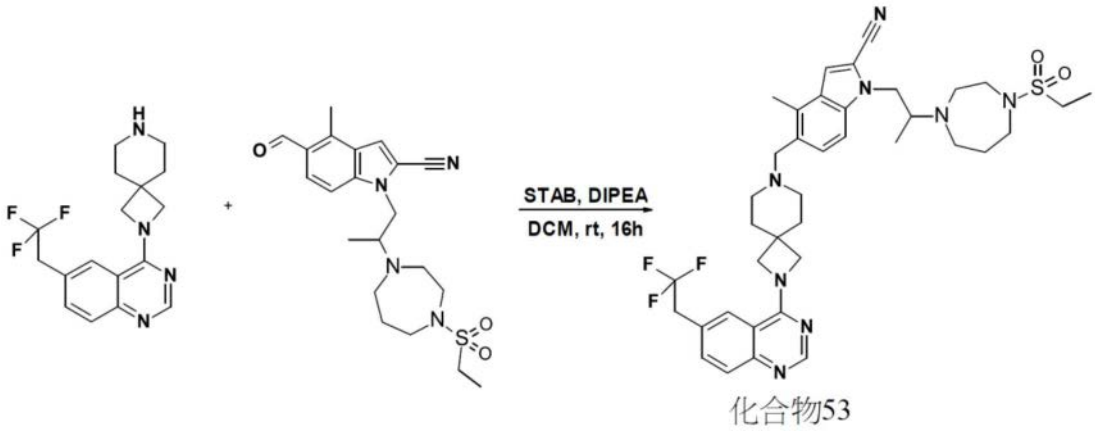
[1398] 实例54. 1-{2-[4-(丁基磺酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]丙基}-4-甲基-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物73)



在室温下,将4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,30mg,0.09mmol)、1-[2-(4-丁基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基]-5-甲酰基-4-甲基-1H-吲哚-2-甲腈(34mg,0.09mmol)、DIPEA(65mg,0.5mmol)及STAB(106mg,0.5mmol)于DCM(4ml)中的混合物搅拌24小时(LCMS控制),接着用$NaHCO_3$水溶液洗涤,用DCM(2×5ml)萃取。蒸发后,在硅胶上利用乙酸乙酯-甲醇(0→30%)溶析对残余物进行管柱层析,得到化合物73(41mg,60%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.45(s,1H),7.97(s,1H),7.71(m,2H),7.52(s,1H),7.42(d,J=8.7Hz,1H),7.31(d,J=8.9Hz,1H),4.31(dd,J=14.8,8.1Hz,1H),4.20(s,4H),4.15(dd,J=14.8,6.2Hz,1H),3.86(m,2H),3.52(s,2H),3.20(m,5H),2.92(m,2H),2.78(m,

2H),2.58(m,1H),2.50(s,3H),2.38(s,4H),1.79(s,4H),1.56(m,5H),1.34(h,J＝7.4Hz,2H),0.98(d,J＝6.6Hz,3H),0.86(t,J＝7.4Hz,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:765。

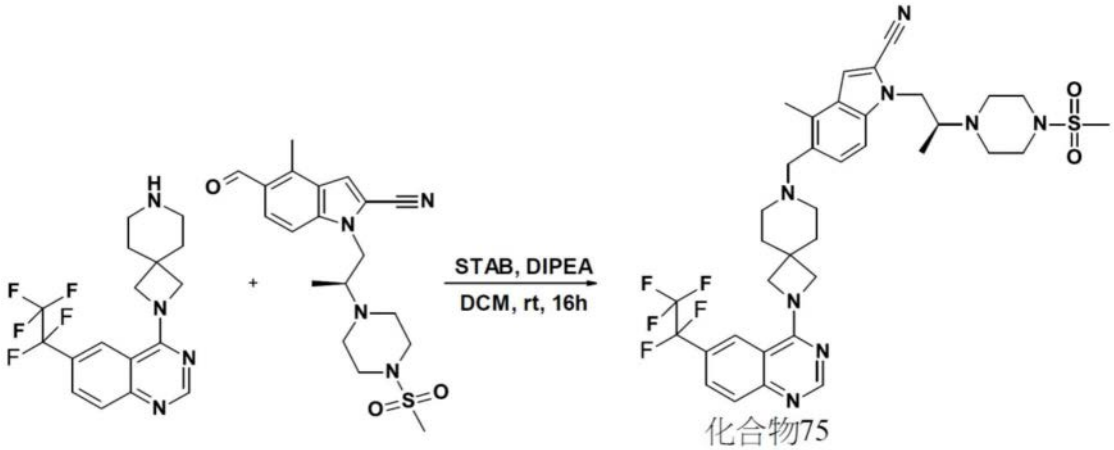
[1399] 实例55. 1-[2-(4-乙基磺酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈(化合物53)



化合物53

在室温下,将4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,50mg,0.15mmol)、1-[2-(4-乙基磺酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基]-5-甲酰基-4-甲基-吲哚-2-甲腈(52mg,0.15mmol)、DIPEA(95mg,0.74mmol)及STAB(157mg,0.74mmol)于DCM(4ml)中的混合物搅拌24小时(LCMS控制),接着用$NaHCO_3$水溶液洗涤,用DCM(2×5ml)萃取。蒸发后,在硅胶上利用乙酸乙酯-甲醇(0→30%)溶析对残余物进行管柱层析,得到化合物53(63mg,67%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.44(s,1H),7.98(s,1H),7.72(m,2H),7.52(s,1H),7.42(d,J＝8.6Hz,1H),7.31(d,J＝8.6Hz,1H),4.31(dd,J＝14.8,8.2Hz,1H),4.21(s,4H),4.14(dd,J＝14.9,6.3Hz,1H),3.86(m,2H),3.52(s,2H),3.19(m,6H),2.90(q,J＝7.3Hz,2H),2.78(m,2H),2.57(m,1H),2.50(s,3H),2.38(s,4H),1.78(s,4H),1.60(m,2H),1.10(t,J＝7.4Hz,3H),0.98(d,J＝6.7Hz,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:737。

[1400] 实例56. 4-甲基-1-{(2S)-2-[4-(甲基磺酰基)哌啡-1-基]丙基}-5-({2-[6-(五氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物75)

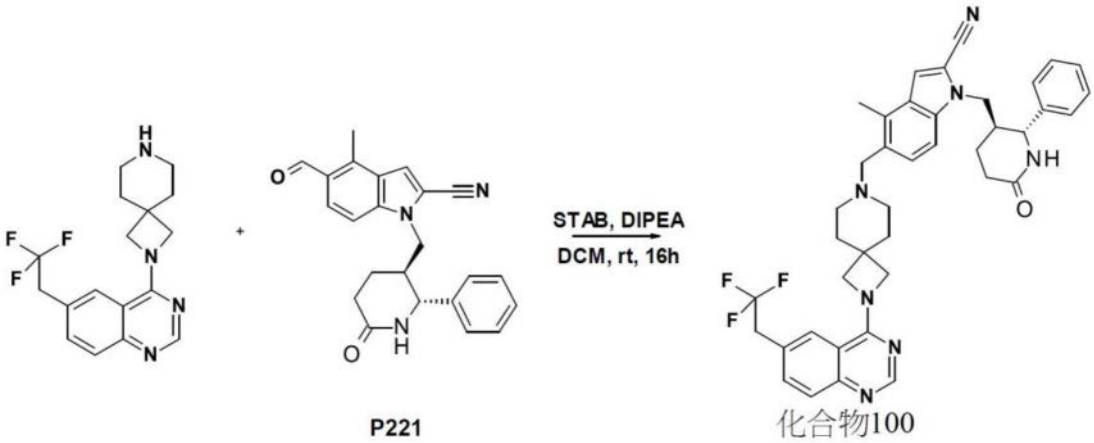


化合物75

在室温下,将4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(五氟乙基)喹唑啉(5mg,0.013mmol)、5-甲酰基-4-甲基-1-[(2S)-2-(4-甲基磺酰基哌啡-1-基)丙基]吲哚-2-甲腈

(P138,5mg,0.013mmol)、DIPEA(8mg,0.067mmol)及STAB(14mg,0.067mmol)于DCM(4ml)中的混合物搅拌24小时(LCMS控制),接着用$NaHCO_3$水溶液洗涤,用DCM(2×5ml)萃取。蒸发后,在硅胶上利用乙酸乙酯-甲醇(0→30%)溶析对残余物进行管柱层析,得到化合物75(5mg,50%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:745。

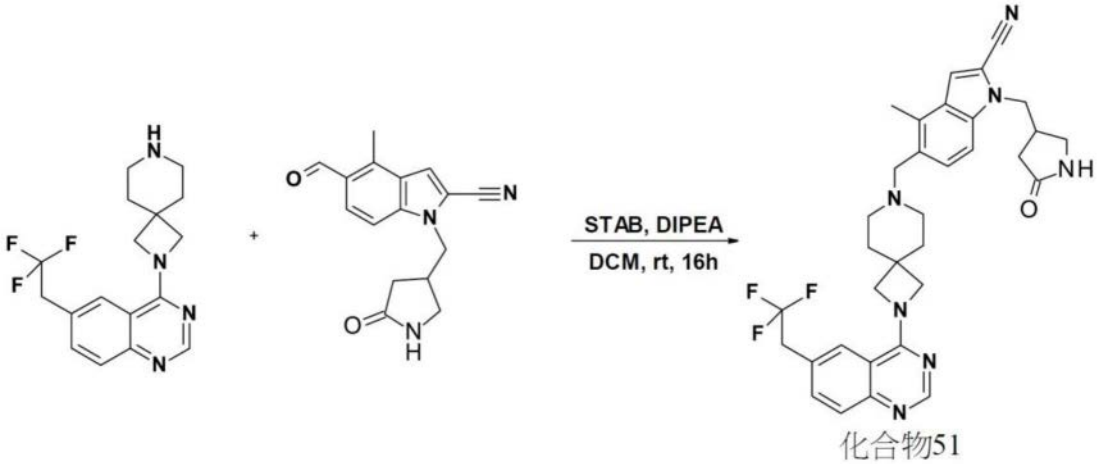
[1401] 实例57. 4-甲基-1-{[(2R,3S)-6-侧氧基-2-苯基哌啶-3-基]甲基}-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物100)



P221 化合物100

在室温下,将4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,98mg,0.2mmol)、5-甲酰基-4-甲基-1-{[(2R,3S)-6-侧氧基-2-苯基哌啶-3-基]甲基}-1H-吲哚-2-甲腈(P221,100mg,0.2mmol)、DIPEA(250μl)及STAB(0.285mg,1mmol)于DCM(4ml)中的混合物搅拌24小时(LCMS控制),接着用$NaHCO_3$水溶液洗涤,用DCM(2×5ml)萃取。蒸发后,在硅胶上利用乙酸乙酯-甲醇(0→30%)溶析对残余物进行管柱层析,得到化合物100(47mg,25%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.44(s,1H),7.97(s,1H),7.77(s,1H),7.71(m,2H),7.51(s,1H),7.41(m,2H),7.34(m,3H),7.22(d,J=8.6Hz,1H),6.86(d,J=8.6Hz,1H),4.34(d,J=8.0Hz,1H),4.27(dd,J=14.9,9.8Hz,1H),4.20(s,4H),4.11(dd,J=15.0,4.7Hz,1H),3.86(m,2H),3.48(s,2H),2.51(s,3H),2.34(m,4H),2.26(m,3H),1.77(s,4H),1.63(m,1H),1.49(m,1H).LCMS(ESI)$[MH]^+$:692。

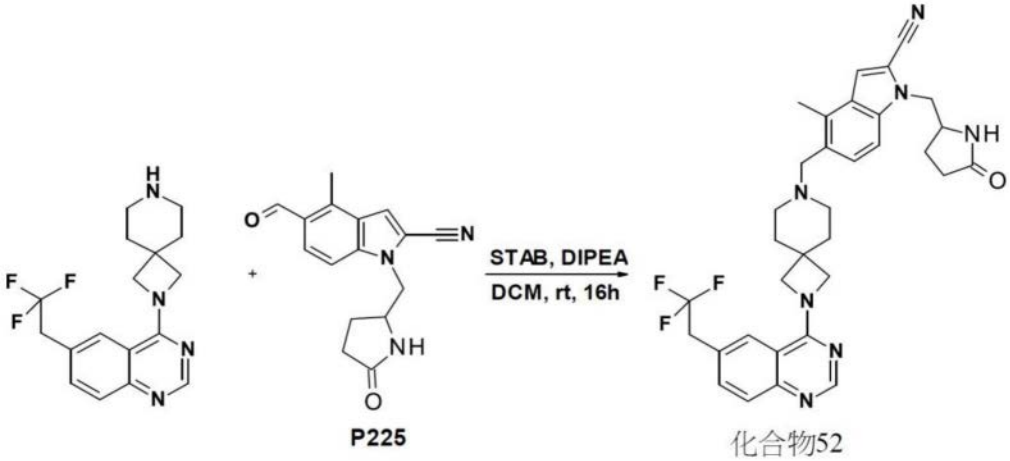
[1402] 实例58. 4-甲基-1-[(5-侧氧基吡咯啶-3-基)甲基]-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物51)



化合物51

在室温下,将4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,19mg,0.05mmol)、5-甲酰基-4-甲基-1-[(5-侧氧基吡咯啶-3-基)甲基]-1H-吲哚-2-甲腈(P223,16mg,0.2mmol)、DIPEA(250μl)及STAB(0.285mg,1mmol)于DCM(4ml)中的混合物搅拌24小时(LCMS控制),接着用$NaHCO_3$水溶液洗涤,用DCM(2×5ml)萃取。蒸发后,在硅胶上利用乙酸乙酯-甲醇(0→30%)溶析对残余物进行管柱层析,得到化合物51(8mg,23%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:602。

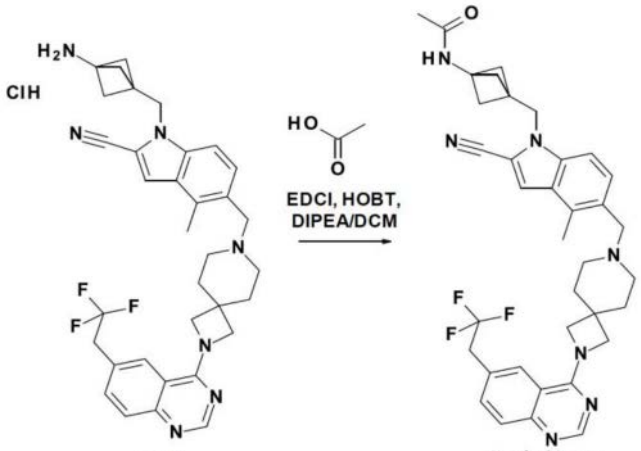
[1403] 实例59. 4-甲基-1-[(5-侧氧基吡咯啶-2-基)甲基]-5-({2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)-1H-吲哚-2-甲腈(化合物52)



P225 化合物52

在室温下,将4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(P9,47mg,0.14mmol)、5-甲酰基-4-甲基-1-[(5-侧氧基吡咯啶-2-基)甲基]吲哚-2-甲腈(P225,40mg,0.14mmol)、DIPEA(130μl)及STAB(0.150mg,0.7mmol)于DCM(4ml)中的混合物搅拌24小时(LCMS控制),接着用$NaHCO_3$水溶液洗涤,用DCM(2×5ml)萃取。将粗产物通过HPLC(二氧化硅C-18,ACN-H_2O)分离,得到化合物52(8mg,23%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:602。

[1404] 实例60. N-[3-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]乙酰胺(化合物59)

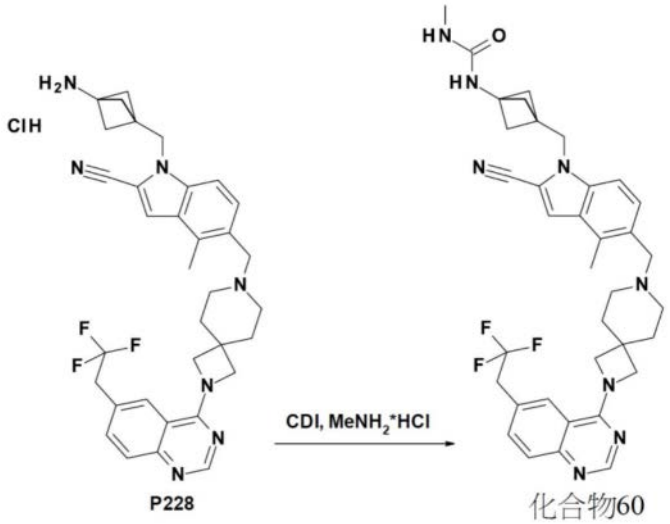


P228 化合物59

将N,N-二异丙基乙胺(30mg,0.24mmol)添加至1-[(3-胺基-1-双环[1.1.1]戊基)甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]

甲基]吲哚-2-甲腈盐酸盐(P228,60mg,0.09mmol)、乙酸(7mg,0.1mol)、1-羟基苯并三唑水合物(13mg,0.1mmol)及N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐(22mg,0.11mmol)于DCM(1ml)中的溶液中。在环境温度下将反应混合物搅拌12小时。将反应混合物用10%柠檬酸(10ml)、10% K_2CO_3(10ml)及水(10ml)洗涤。将有机层干燥,过滤并蒸发至干。将残余物在硅胶上通过管柱层析法,利用DCM/甲醇(0%→10%)作为溶析剂进行纯化,得到化合物59(30mg,50%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.44(s,1H),8.30(s,1H),7.98(s,1H),7.71(m,2H),7.53(s,1H),7.37(d,J=8.7Hz,1H),7.30(d,J=8.6Hz,1H),4.48(s,2H),4.21(s,4H),3.86(m,2H),3.51(s,2H),2.50(s,3H),2.37(s,4H),1.79(s,10H),1.69(s,3H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:642。

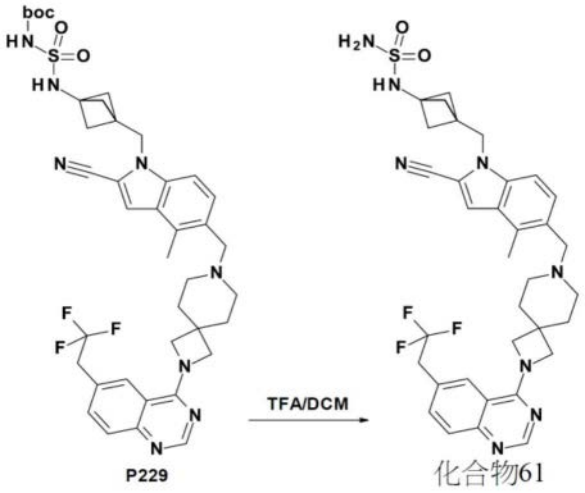
[1405] 实例61. 1-[3-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]-3-甲基-脲(化合物60)



P228 化合物60

将CDI(16mg,0.1mmol)添加至1-[(3-胺基-1-双环[1.1.1]戊基)甲基]-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-2-甲腈盐酸盐(P228,60mg,0.09mmol)及Et_3N(25mg,0.25mmol)于DCM(1ml)中的溶液中。在环境温度下,将反应混合物搅拌12小时。接着,添加甲胺盐酸盐(7mg,0.1mmol)。在环境温度下,将反应混合物搅拌12小时。将反应混合物用10%柠檬酸(10ml)、10% K_2CO_3(10ml)及水(10ml)洗涤。将有机层干燥,过滤并蒸发至干。将残余物在硅胶上通过管柱层析法,利用DCM/甲醇(0%→10%)作为溶析剂进行纯化,得到化合物60(30mg,50%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.45(s,1H),7.98(s,1H),7.71(m,2H),7.53(s,1H),7.38(d,J=8.5Hz,1H),7.31(d,J=8.7Hz,1H),6.46(s,1H),5.52(q,J=4.3Hz,1H),4.47(s,2H),4.22(s,4H),3.86(m,2H),3.56(s,2H),2.50(s,3H),2.45(d,J=4.6Hz,3H),2.40(s,4H),1.81(s,4H),1.75(s,6H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:657。

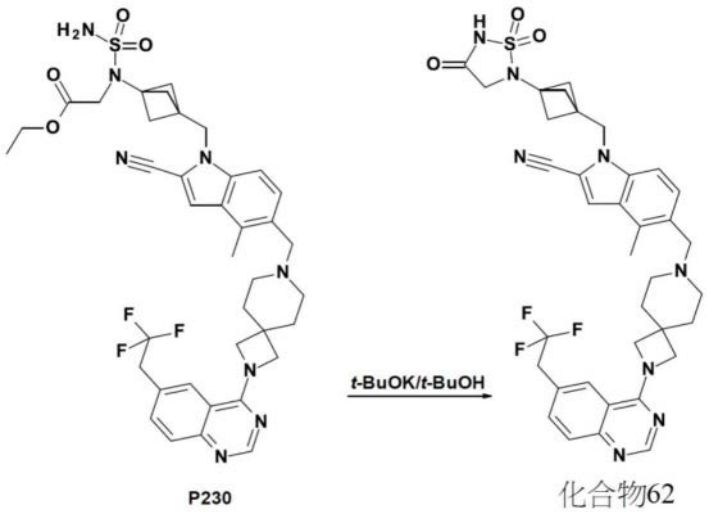
[1406] 实例62. 4-[7-[[2-氰基-4-甲基-1-[[3-(胺磺酰基胺基)-1-双环[1.1.1]戊基]甲基]吲哚-5-基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(化合物61)



P229 化合物61

在0℃下,将三氟乙酸(140mg,1.15mmol)逐滴添加至N-[[3-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]胺磺酰基]胺基甲酸三级丁酯(P229,120mg,0.15mmol)于无水DCM(5ml)中的经搅拌溶液中。在室温下,将该溶液搅拌4小时。将反应混合物蒸发,得到呈三氟乙酸盐形式的4-[7-[[2-氰基-4-甲基-1-[[3-(胺磺酰基胺基)-1-双环[1.1.1]戊基]甲基]吲哚-5-基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]-6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉(化合物61,100mg,98%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6),δ:8.86(s,1H),8.05(m,2H),7.84(m,1H),7.69(s,1H),7.60(d,J=8.7Hz,1H),7.51(d,J=8.7Hz,1H),7.39(s,1H),6.52(s,2H),4.10-5.10(m,8H),3.95(m,2H),3.39(m,2H),3.21(m,2H),2.62(s,3H),2.25(m,2H),1.99(m,2H),1.77(s,6H).LCMS(ESI)[MH]$^+$:679。

[1407] 实例63. 4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]-1-[[3-(1,1,4-三侧氧基-1,2,5-噻二唑啶-2-基)-1-双环[1.1.1]戊基]甲基]吲哚-2-甲腈(化合物62)



P230 化合物62

向2-[[3-[[2-氰基-4-甲基-5-[[2-[6-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]甲基]吲哚-1-基]甲基]-1-双环[1.1.1]戊基]-胺磺酰基-胺基]乙酸乙酯(P230,100mg,0.14mmol)中添加于THF(2ml)中的tert-BuOK(17mg,0.15mmol)并在室温下将反应混合物搅拌12小时。添加水(5ml)及EtOAc(5ml)。分离有机层,用盐水洗涤,经硫酸

钠干燥,过滤,并蒸发滤液。蒸发后,对残余物进行HPLC,得到目标化合物(62,5mg,6%)。LCMS(ESI)$[MH]^+$:719。

生物分析

[1408] 实例A.用于测定MEN1活性抑制的效力的初级分析.

使用重组MEN1蛋白(Creativebiomart,目录号MEN1-35H)及定制荧光素标记的MLL4-43肽(Eton Bioscience Inc.)测定化合物活性。使用微量盘读取器ClarioStar Plus,通过荧光偏振分析测定在化合物存在下MEN1与MLL4-43的间的相互作用。该反应为在分析缓冲液(50mM TRIS-HCl pH 7.4-7.6、50mM NaCl、1mM DTT、0.1mg/ml BSA)中进行。使用Biomek FX液体处理为统将化合物以化合物于DMSO中的100×溶液形式施配于384孔菱形孔盘(Diamond Well Plate)(Axigen,目录号P-384-120SQ-C-S)上。在分析缓冲液中制备2×MEN1混合物(MEN1的最终浓度为10nM)并将每孔10μl混合物添加至含NBS的384孔白色反应盘(Reaction plate)(Corning,目录号4513)中。使用不含MEN1的10μl分析缓冲液作为阴性对照。将盘以100g离心1分钟。接着,使用Biomek台,经由以下步骤将化合物添加至反应盘中:将3μl的100×化合物(于DMSO中)与27μl分析缓冲液充分混合,接着将2μl此混合物添加至含10μlMEN1混合物的反应盘中。将盘以100g离心1分钟并在室温下培育20分钟。接下来,添加每孔8μLMLL4-43肽达到0.5nM的MLL最终浓度。将盘在室温下培育1小时。接着,使用微量盘读取器量测荧光偏振。本分析的结果显示于表A中。EC_{50}的值以字母A-E显示,其中:A≤0.075μM;0.075μM<B≤0.5μM;0.5μM<C≤1μM;1<D≤5μM;E>5μM。

[1409] 表A:MEN1活性抑制分析

化合物编号	EC_{50}，uM*	化合物编号	EC_{50}，uM*	化合物编号	EC_{50}，uM*	化合物编号	EC_{50}，uM*
1	A	25	A	59	A	82	A
2	A	26	A	60	A	83	E
3	A	27	A	61	A	86	B
4	A	28	A	62	A	87	A
5	A	29	A	63	A	89	A
6	D	30	A	64	A	91	A
7	A	31	B	65	A	93	A
9	B	40	A	66	A	94	A
12	A	41	B	67	A	95	A
13	A	42	A	68	A	97	A
14	A	44	A	70	A	98	A
15	A	45	A	71	A	99	A
16	A	46	D	72	A	100	B
17	A	47	A	73	A	101	A
18	A	50	A	74	A	102	A
20	A	51	A	75	A	104	A
21	A	52	A	78	B	105	C
22	A	53	A	79	E		
23	A	57	A	80	A		
24	A	58	A	81	A		

*-EC_{50}:半数最大有效浓度:在特定暴露时间后诱导在基线与最大值的间的一半的反应的化合物的浓度;EC_{50}:A≤0.075μM;0.075μM<B≤0.5μM;0.5μM<C≤1μM;1<D≤5μM;E>5μM

[1410] 实例B.细胞生长抑制分析.

将HEK293(Institute of Cytology Russian Academy of Science)、MV4-11(ATCC,CRL-9591)、MOLM-13(AcceGen,ABC-TC517S)以500个细胞/孔(HEK293)及2000个细胞/孔(MV4-11、MOLM-13)的密度接种于384孔透明底盘(Greiner目录号781090)中45μl总体

积的含具有10％ FBS(HyClone目录号SV30160.03)的DMEM(PanEco,目录号Ｃ420,Russia)或RPMI(PanEco,目录号C330,Russia)中。使HEK293在37℃、5％ CO_2下黏附隔夜。在化合物盘(Cmpnds plate)(菱形孔盘,Axigen,目录号P-384-120SQ-C-S)中制备500×化合物于DMSO(Sigma目录号D2650)中的溶液且包括仅DMSO的对照。将1μl的500×化合物(化合物盘)添加至稀释盘(Dilution plate)(菱形孔盘,Axigen,目录号P-384-120SQ-C-S)中的49μl培养基中,混合且接着将5μl的10×化合物溶液转移至细胞中,随后以100g离心1分钟。最终DMSO浓度为0.2％。在培育3天的后,将10μl的1×化合物添加至细胞中。培育7天的后,将12μl CellTiter-Glo(Promega,目录号G7572)添加至细胞中,将盘以100g离心1分钟且使用微量盘读取器(CLARIOStar)量测发光信号。此等分析的结果显示于表B1、B2及B3中。

[1411] 表B1:MV4-11细胞生长抑制分析

化合物编号	MV4-11, CC_{50}, *μM	化合物编号	MV4-11, CC_{50}, *μM	化合物编号	MV4-11, CC_{50}, *μM	化合物编号	MV4-11, CC_{50}, *μM
2	B	**26**	A	**59**	A	**80**	B
3	B	**27**	A	**60**	A	**81**	A
4	B	**28**	A	**61**	A	**82**	A
5	B	**29**	A	**63**	B	**89**	A
7	A	**30**	A	**64**	A	**91**	C
12	B	**40**	B	**65**	B	**93**	A
13	A	**42**	B	**66**	B	**94**	B
14	A	**44**	D	**67**	B	**95**	A
17	B	**45**	B	**68**	B	**97**	C
18	A	**47**	B	**70**	A	**98**	C
20	B	**50**	A	**71**	A	**99**	D
22	B	**51**	B	**72**	B	**101**	B
23	A	**53**	A	**73**	A	**102**	A
24	B	**57**	A	**74**	A		
25	B	**58**	B	**79**	C		

*-CC_{50}:细胞毒性浓度:当与未处理对照相比较时使细胞生存力降低50％的提取物浓度;MV4-11 CC_{50}:A≤0.1μM;0.1μM<B≤0.5μM;0.5μM<C≤1μM;1<D≤5μM;E>5μM

[1412] 表B2:MOLM-13细胞生长抑制分析

化合物编号	MOLM-13 CC_{50}，[a] μM	化合物编号	MOLM-13 CC_{50}，[a] μM	化合物编号	MOLM-13 CC_{50}，[a] μM	化合物编号	MOLM-13 CC_{50}，[a] μM
2	D	**26**	C	**59**	A	**80**	D
3	D	**27**	B	**60**	A	**81**	B
4	C	**28**	B	**61**	B	**82**	B
5	C	**29**	B	**63**	B	**89**	C
7	B	**30**	B	**64**	C	**91**	D
12	C	**40**	D	**65**	D	**93**	C
13	C	**42**	B	**66**	B	**94**	B
14	A	**44**	E	**67**	B	**95**	B
17	D	**45**	D	**68**	C	**97**	D
18	C	**47**	D	**70**	B	**98**	D
20	D	**50**	D	**71**	B	**99**	D
22	C	**51**	D	**72**	C	**101**	D
23	D	**53**	B	**73**	C	**102**	B
24	D	**57**	B	**74**	B		
25	C	**58**	B	**79**	D		

*-CC_{50}:细胞毒性浓度:当与未处理对照相比较时使细胞生存力降低50％的提取物浓度;MOLM-13CC_{50}:A≤0.1μM;0.1μM<B≤0.5μM;0.5μM<C≤1μM;1<D≤5μM;E>5μM

[1413] 表B3:HEK293细胞生长抑制分析

化合物编号	HEK293，CC_{50}，*	化合物编号	HEK293，CC_{50}，*	化合物编号	HEK293，CC_{50}，*	化合物编号	HEK293，CC_{50}，*μM

	μM		μM		μM		
2	B	**26**	B	**59**	B	**80**	C
3	B	**27**	C	**60**	B	**81**	D
4	B	**28**	C	**61**	C	**82**	B
5	A	**29**	C	**63**	B	**89**	A
7	B	**30**	C	**64**	C	**91**	C
12	A	**40**	D	**65**	A	**93**	B
13	C	**42**	A	**66**	B	**94**	C
14	A	**44**	B	**67**	C	**95**	B
17	C	**45**	C	**68**	B	**97**	B
18	B	**47**	D	**70**	C	**98**	C
20	B	**50**	B	**71**	C	**99**	A
22	B	**51**	B	**72**	A	**101**	B
23	B	**53**	C	**73**	E	**102**	A
24	B	**57**	C	**74**	D		
25	B	**58**	A	**79**	C		

*-CC_{50}:细胞毒性浓度:当与未处理对照相比较时使细胞生存力降低50%的提取物浓度;HEK293 CC_{50}:A≤2μM;2μM<B≤5μM;5μM<C≤10μM;10<D≤20μM;E>20

等效内容

[1414] 本领域技术人员仅通过常规实验即可认识到或确定本文具体描述的具体实施例的许多等效方案。此类等效方案旨在涵盖在所附权利要求的范围内。