



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107108512 B

(45) 授权公告日 2021.05.04

(21) 申请号 201580066923.X

(22) 申请日 2015.10.10

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107108512 A

(43) 申请公布日 2017.08.29

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2014/088315 2014.10.10 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2017.06.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2015/091614 2015.10.10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02016/055028 EN 2016.04.14

(73) 专利权人 基因泰克公司

地址 美国加利福尼亚州

专利权人 星座制药股份有限公司

(72) 发明人 F·A·罗梅罗 S·R·马格努森

R·帕斯托 V·H·W·崔 J·默里

(续)

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 陈桢

(51) Int.Cl.

C07D 223/16 (2006.01)

(续)

(56) 对比文件

WO 2008052628 A1, 2008.05.08

WO 2012151512 A2, 2012.11.08

US 3361750 A, 1968.01.02

Puzicha, Gisbert等.Oxazepines and thiazepines. XXI. CD-spectra of optically active 2-methyl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-ones and related. 《Monatshefte fuer Chemie》.1990,第121卷(第4期),293-8页.

Cohen, Victor I.等.The synthesis of substituted 1,5-benzodiazepines.《Journal of Heterocyclic Chemistry》.1993,第30卷(第3期),835-7页.

Levai, Albert等.Oxazepines and thiazepines. XXVIII. Circular dichroism of optically active 2,3-dihydro-2-methyl-1,5-benzoxazepin-4(5H)-ones.《Monatshefte fuer Chemie》.1993,第124卷(第1期),65-9页.

Lee, Jung等.Solid-Phase Synthesis of 3,4,5-Substituted 1,5-Benzodiazepin-2-ones.《Journal of Organic Chemistry》.1999,第64卷(第9期),3060-3065页.

Cheng, Ting-Jen Rachel等.High-throughput identification of antibacterials against methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and the transglycosylase.《Bioorganic & Medicinal Chemistry》.2010,第18卷(第24期),8512-8529页. (续)

审查员 高原

权利要求书47页 说明书292页

(54) 发明名称

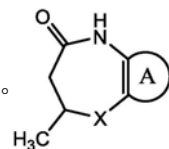
治疗性化合物及其用途

(57) 摘要

本发明涉及式(I)化合物及其盐,以及其组合物和用途,其中A具有说明书中所定义的任意值。该化合物可用作CBP和/或EP300的抑制剂。本发明还包括药物组合物,所述药物组合物包含式

(I) 化合物或其药学上可接受的盐,以及包括使用这些化合物和其盐用于治疗各种CBP和/或

EP300介导的病症的方法。



(I)

[接上页]

(72) 发明人 T·克劳福德 D·J·伯迪克  
B·K·阿尔布雷克特 A·科特  
A·M·泰勒 C·G·纳斯维斯查克  
Y·勒布朗 M·C·休伊特  
K·W·莱 K·陈

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

REGISTRY.REGISTRY.《REGISTRY》.2013,全文.

(51) Int.Cl.

C07D 243/12 (2006.01)

C07D 267/14 (2006.01)

C07D 281/10 (2006.01)

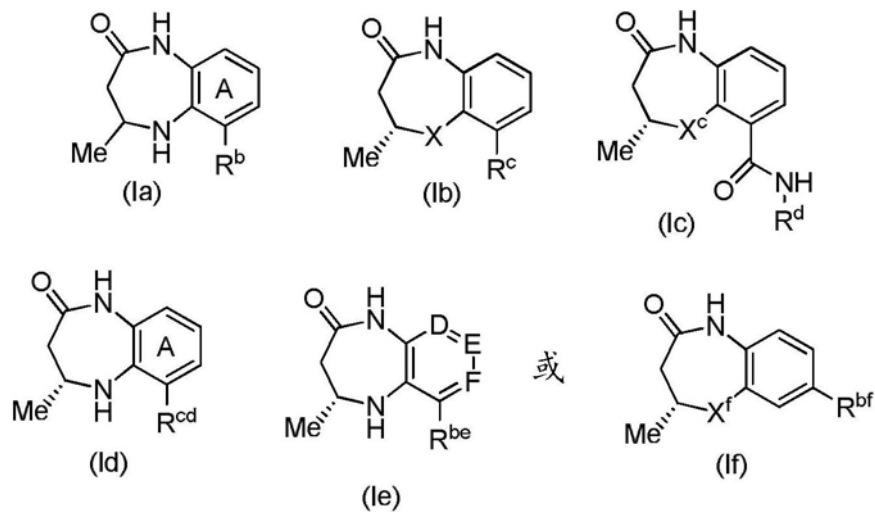
A61K 31/551 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

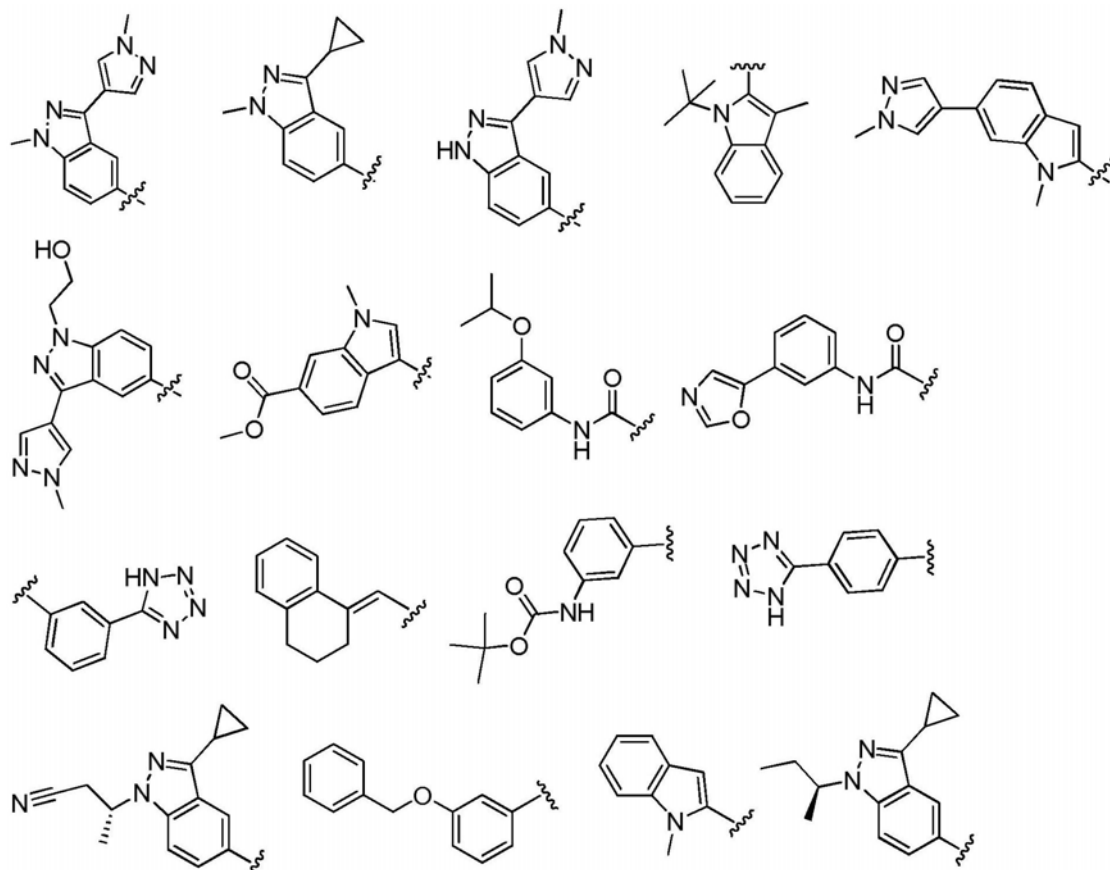
Sajid Jahangir等.Absolute  
configuration of 1,5-diazepin-2-ones: A  
critical test case for density functional  
theory.《Computational and Theoretical  
Chemistry》.2014,第1044卷第15-23页.

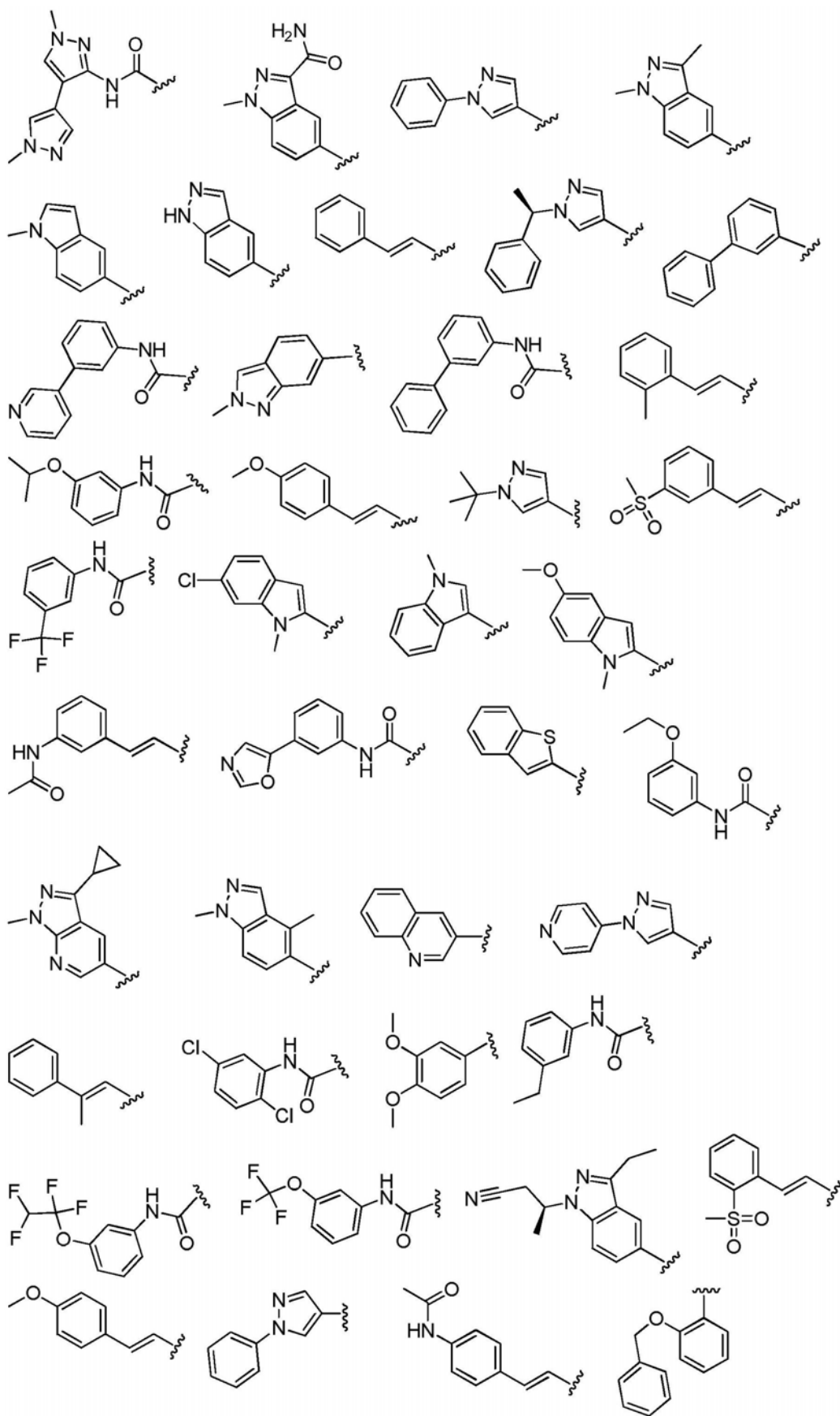
1. 式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) 或 (If) 化合物或其盐：



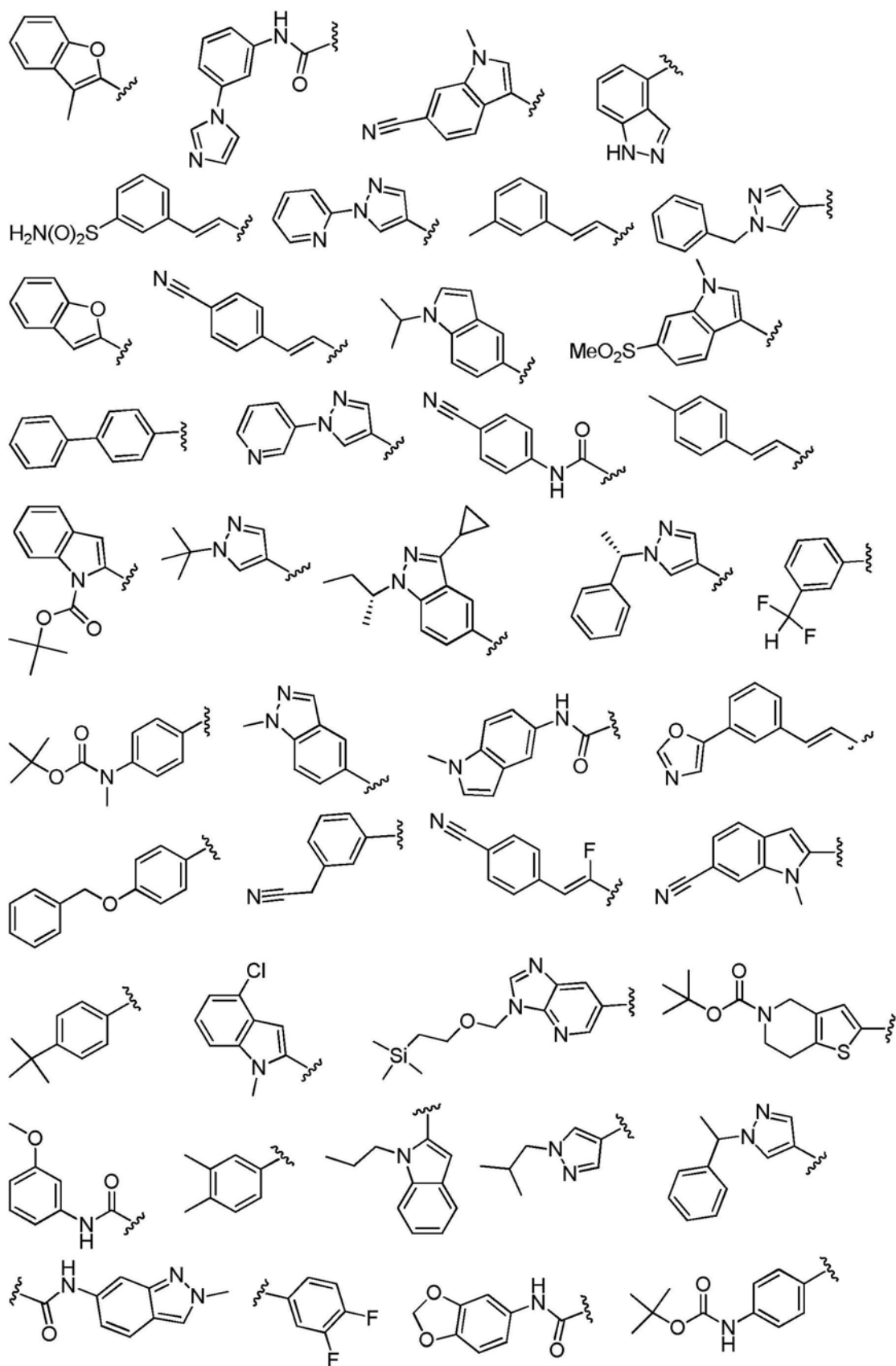
其中：

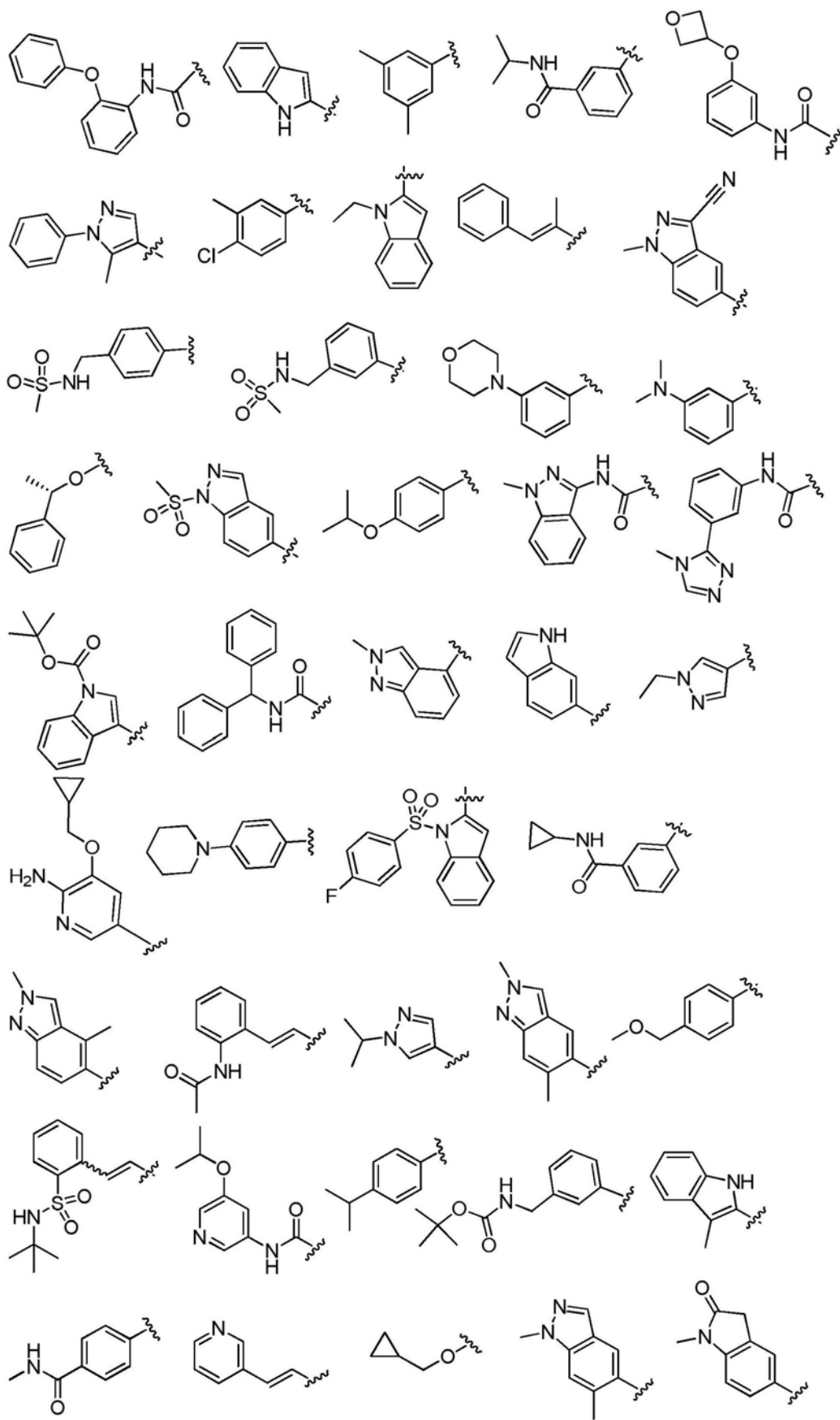
$R^b$  为乙基、乙炔基、





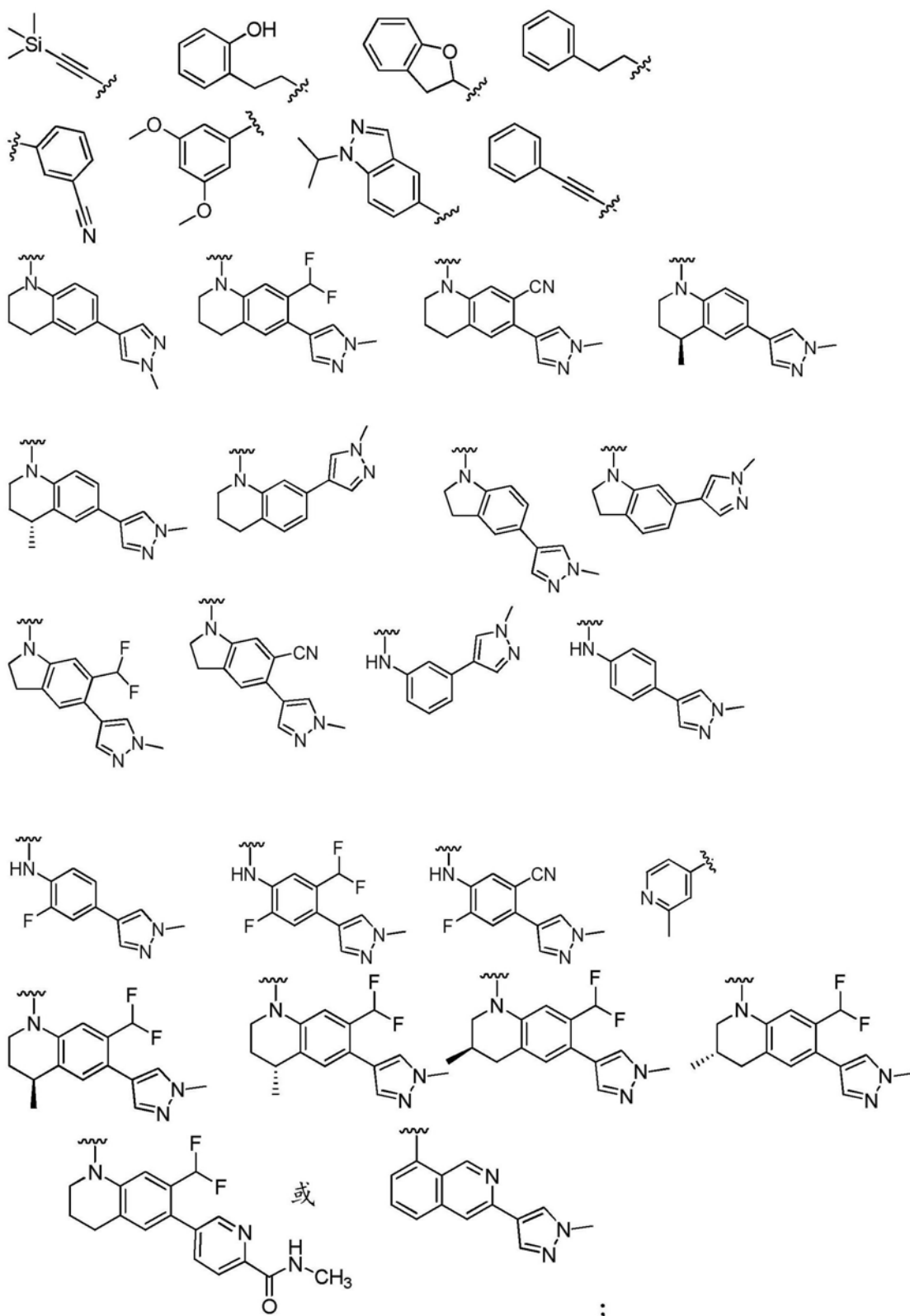












X为NH、O或 $-\text{CH}_2-$ ;

$\text{R}^c$ 为 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、6-10元芳基和5-14元杂芳基,其中任意 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、6-10元芳基和5-14元杂芳基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团 $\text{R}^f$ :氧代、3-20元碳环基、3-20元杂环基、卤素、 $-\text{N}(\text{R}^g)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^g)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^g)_2$ 、 $-\text{O}-\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^g$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^g$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^g$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^h)_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^g$ 、 $\text{N}(\text{R}^g)-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^g$ 和 $\text{C}_{1-6}$ 烷基,所述3-20

元碳环基、3-20元杂环基和C<sub>1-6</sub>烷基任选取代有一个或多个独立选自以下的R<sup>i</sup>:氧代、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、氰基、-O-R<sup>1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>1</sup>)-C(O)-R<sup>1</sup>、-N(R<sup>1</sup>)-C(O)-O-R<sup>1</sup>、-N(R<sup>1</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>、3-20元杂环基和3-20元碳环基;

每个R<sup>g</sup>独立选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基和3-20元碳环基,其中每个C<sub>1-6</sub>烷基和3-20元碳环基任选取代有一个或多个基团R<sup>j</sup>,或两个R<sup>g</sup>与它们所连接的氮一起形成3-20元杂环基,所述3-20元杂环基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:卤素和C<sub>1-3</sub>烷基;

每个R<sup>h</sup>独立为C<sub>1-6</sub>烷基;

每个R<sup>j</sup>独立选自卤素和3-20元碳环基;且

每个R<sup>1</sup>独立选自氢和C<sub>1-6</sub>烷基;

X<sup>c</sup>为NH或O;

R<sup>d</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基、6-10元芳基或5-10元杂芳基,其中每个C<sub>1-6</sub>烷基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团R<sup>o</sup>:卤素、氰基、-O-R<sup>p</sup>、3-20元碳环基、3-20元杂环基和C<sub>1-6</sub>烷基,其中任意C<sub>1-6</sub>烷基、3-20元碳环基和3-20元杂环基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:C<sub>1-4</sub>烷基、-O-R<sup>q</sup>和卤素;

R<sup>p</sup>独立选自C<sub>1-6</sub>烷基、3-20元碳环基和3-20元杂环基,其中每个C<sub>1-6</sub>烷基、3-20元碳环基和3-20元杂环基任选取代有一个或多个卤素;且

R<sup>q</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基,其任选取代有一个或多个卤素;

R<sup>cd</sup>为-(6-10元芳基)-Y或5-14元杂芳基,其中任意6-10元芳基和5-14元杂芳基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:氧代、3-20元碳环基、3-20元杂环基、卤素、-N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>g</sup>、-C(O)-O-R<sup>g</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>g</sup>、-C(O)-N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>g</sup>)-C(O)-R<sup>g</sup>、-Si(R<sup>h</sup>)<sub>3</sub>、-N(R<sup>g</sup>)-C(O)-O-R<sup>g</sup>、N(R<sup>g</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>g</sup>和C<sub>1-6</sub>烷基,所述3-20元碳环基、3-20元杂环基和C<sub>1-6</sub>烷基任选取代有一个或多个R<sup>id</sup>;

Y为(6-10元芳基)或(5-14元杂芳基),其任选取代有一个或多个基团R<sup>id</sup>;

每个R<sup>id</sup>独立选自氧代、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、氰基、-O-R<sup>1d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>1d</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>1d</sup>)-C(O)-R<sup>1d</sup>、-N(R<sup>1d</sup>)-C(O)-O-R<sup>1d</sup>、-N(R<sup>1d</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1d</sup>、3-20元杂环基和3-20元碳环基;

每个R<sup>1d</sup>独立选自氢和C<sub>1-6</sub>烷基,其中每个C<sub>1-6</sub>烷基任选取代有一个或多个基团R<sup>md</sup>;

每个R<sup>md</sup>独立为-Si(R<sup>nd</sup>)<sub>3</sub>;且

每个R<sup>nd</sup>独立选自C<sub>1-6</sub>烷基;

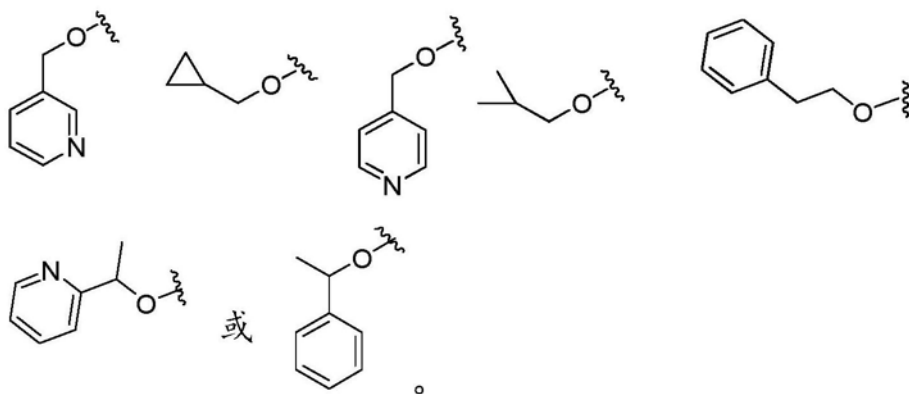
D、E和F中的一个为N且其余的D、E和F为CH;且

R<sup>be</sup>为6-10元芳基或5-14元杂芳基,其中任意6-10元芳基和5-14元杂芳基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:氧代、3-20元碳环基、3-20元杂环基、卤素、-N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>g</sup>、-C(O)-O-R<sup>g</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>g</sup>、-C(O)-N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>g</sup>)-C(O)-R<sup>g</sup>、-Si(R<sup>h</sup>)<sub>3</sub>、-N(R<sup>g</sup>)-C(O)-O-R<sup>g</sup>、N(R<sup>g</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>g</sup>和C<sub>1-6</sub>烷基,所述3-20元碳环基、3-20元杂环基和C<sub>1-6</sub>烷基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:氧代、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、氰基、-O-R<sup>1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>1</sup>)-S(O)-R<sup>1</sup>、-N(R<sup>1</sup>)-C(O)-R<sup>1</sup>、-N(R<sup>1</sup>)-C(O)-O-R<sup>1</sup>、-N(R<sup>1</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>、3-20元杂环基和3-20元碳环基;

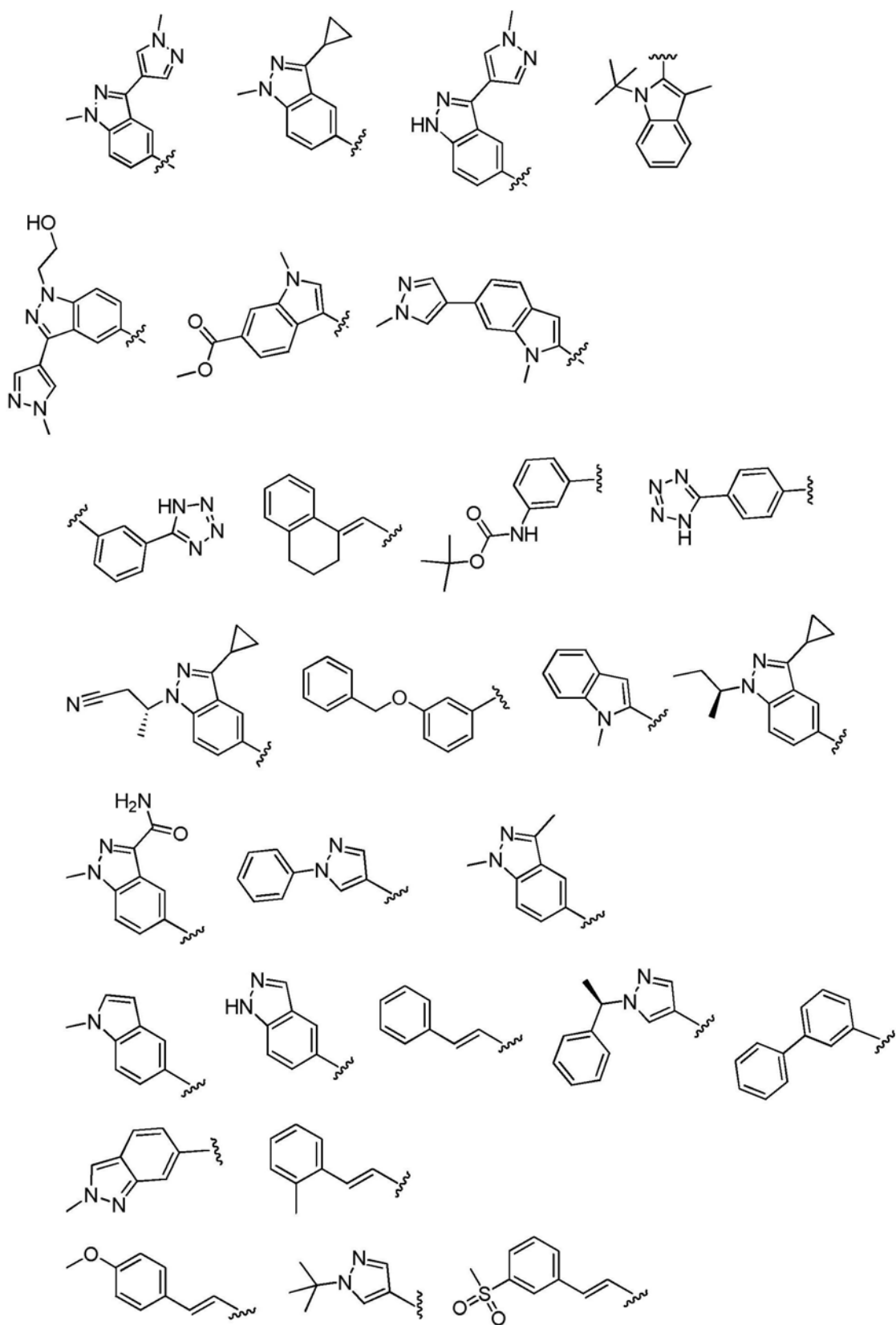
X<sup>f</sup>为NH、O、S或-C(R<sup>af</sup>)<sub>2</sub>-;

每个R<sup>af</sup>为H;

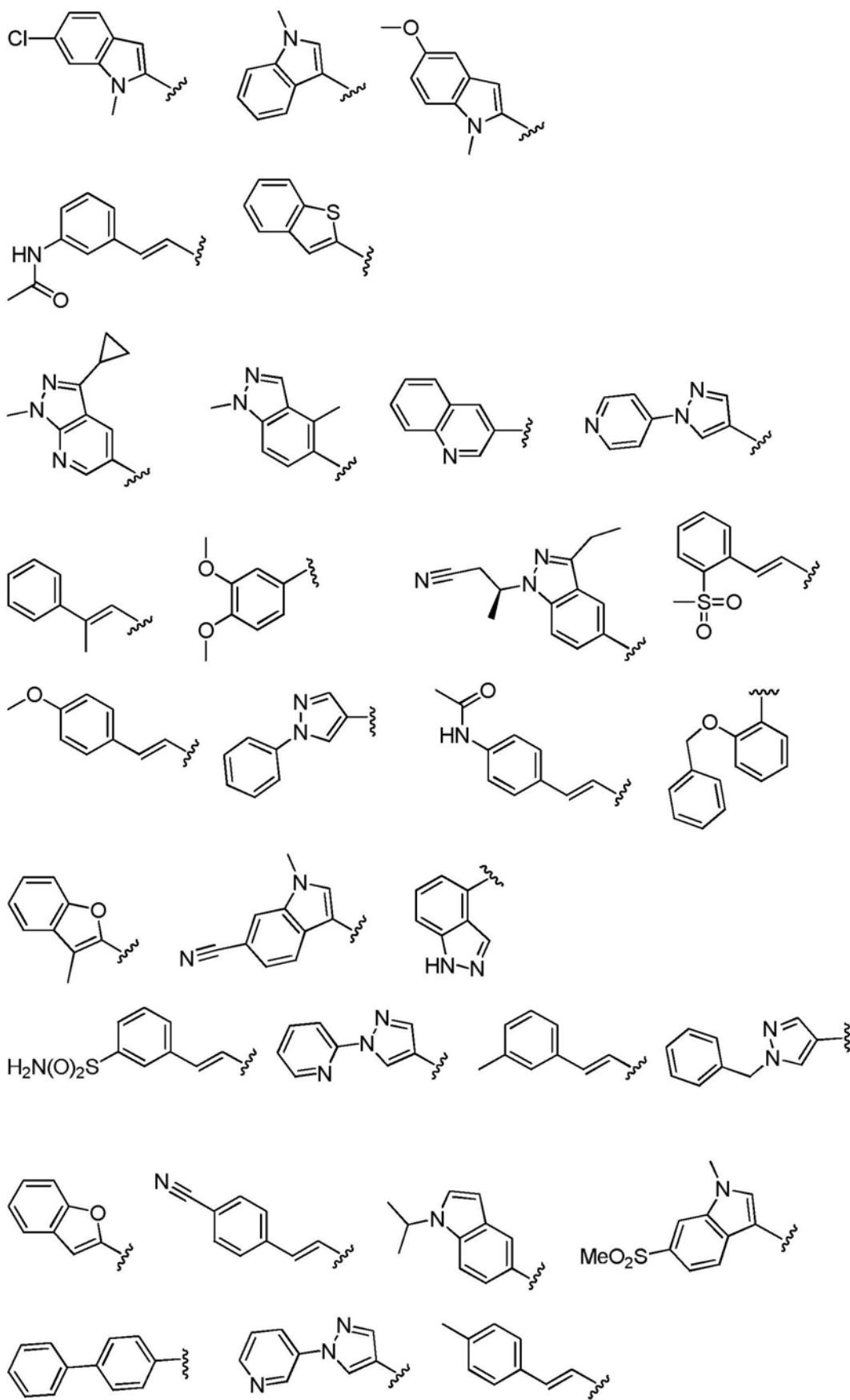
R<sup>bf</sup>为

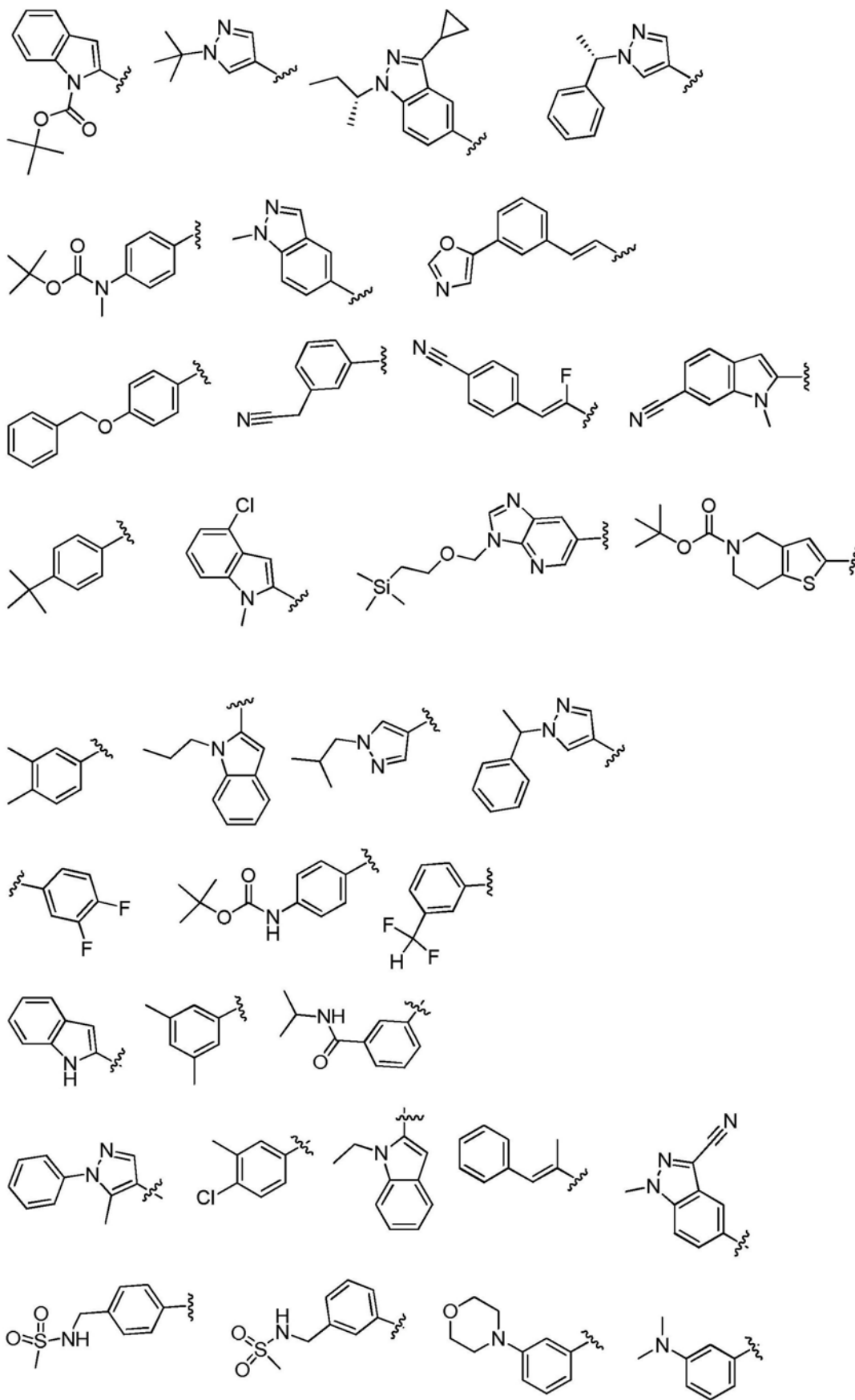


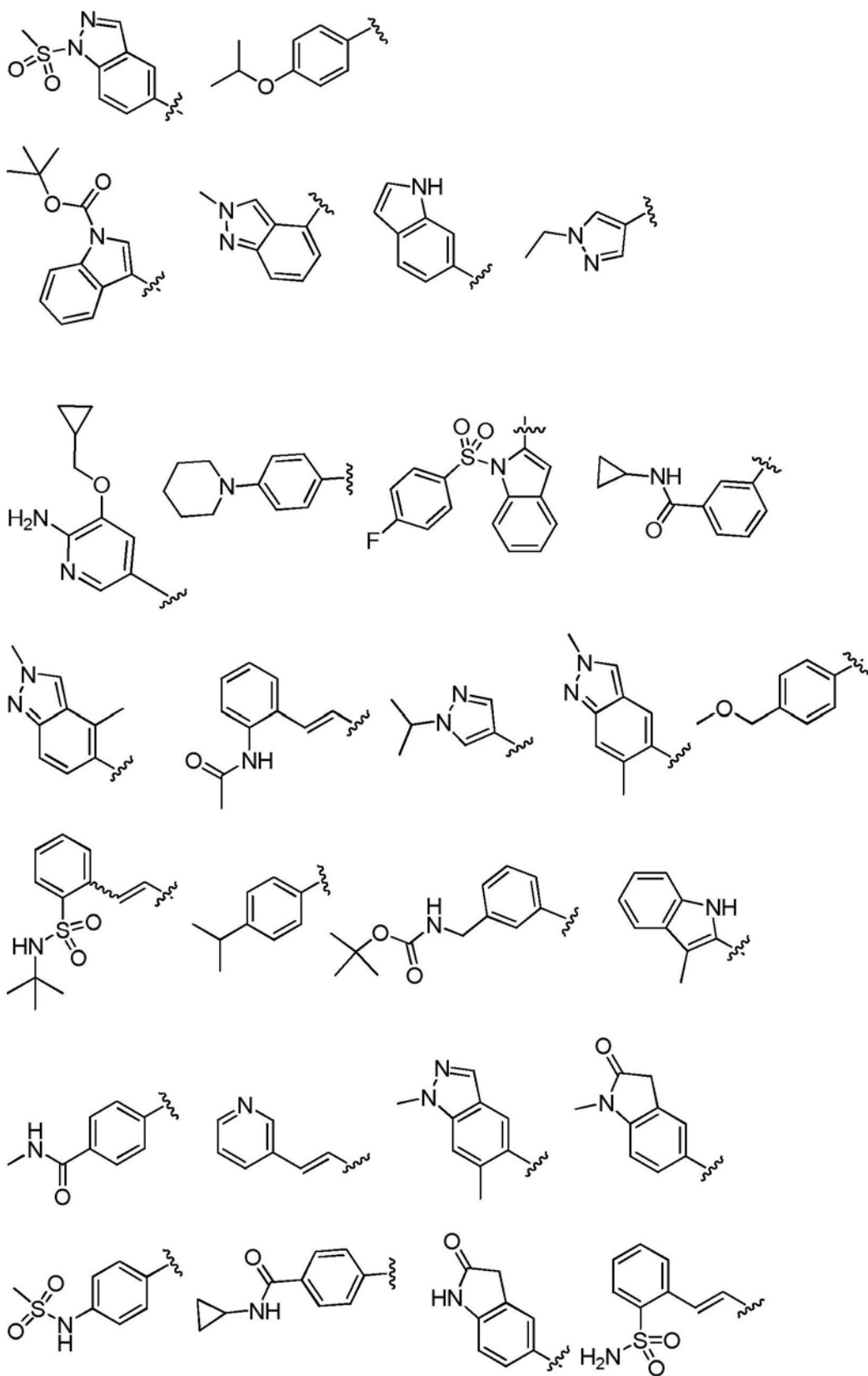
2. 权利要求1的化合物或其盐,其中X为NH。
3. 权利要求1的化合物或其盐,其中X为O。
4. 权利要求1的化合物或其盐,其中X为CH<sub>2</sub>。
5. 权利要求1的化合物或其盐,所述化合物为式(Ia)化合物。
6. 权利要求1的化合物或其盐,所述化合物为式(Ib)化合物。
7. 权利要求6的化合物或其盐,其中R<sup>c</sup>为:

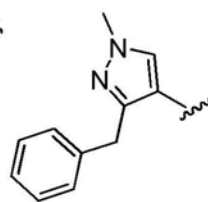
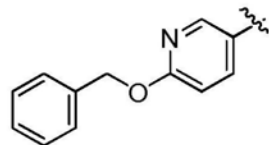
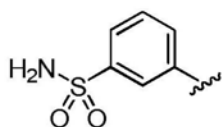
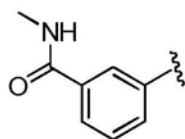
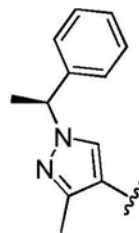
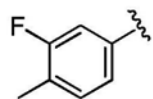
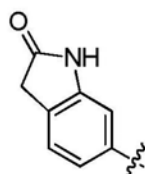
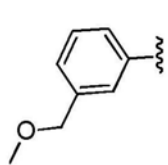
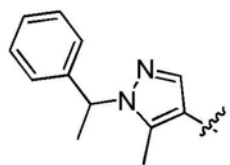
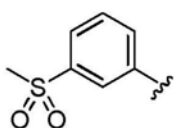
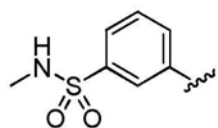
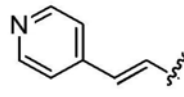
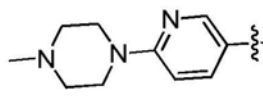
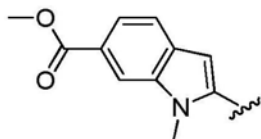
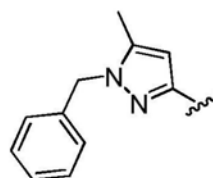
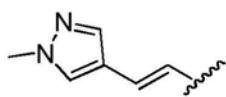
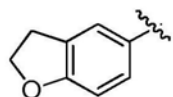
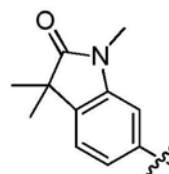
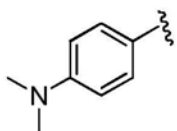
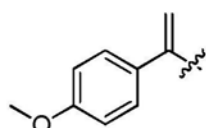
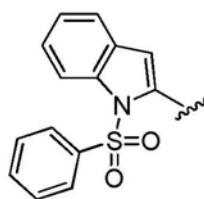
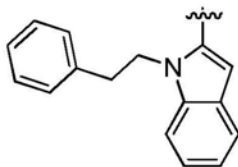
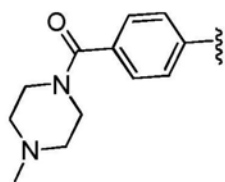
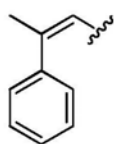
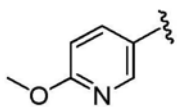
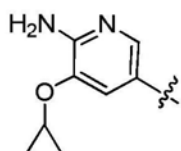
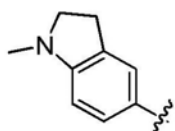


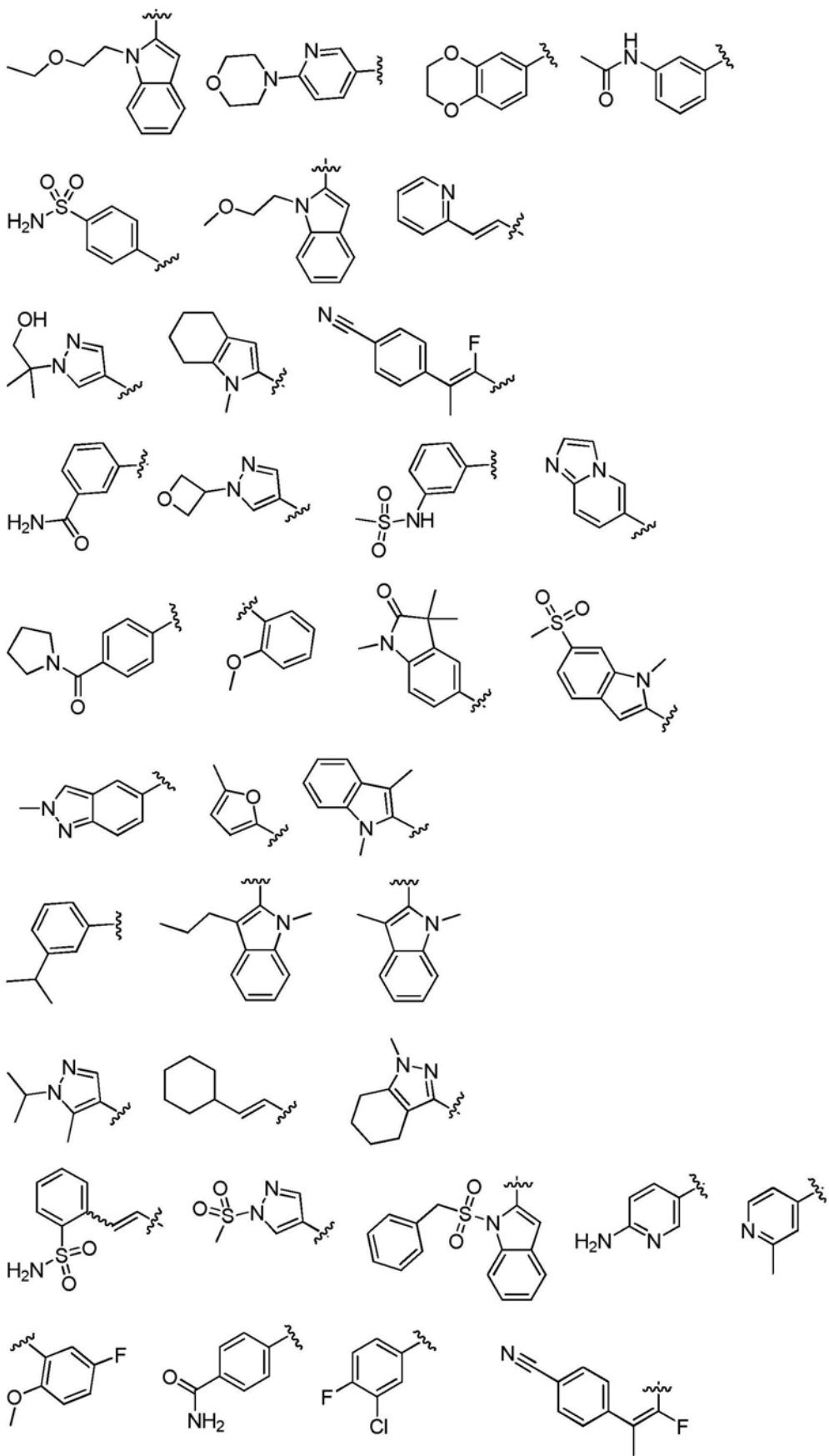


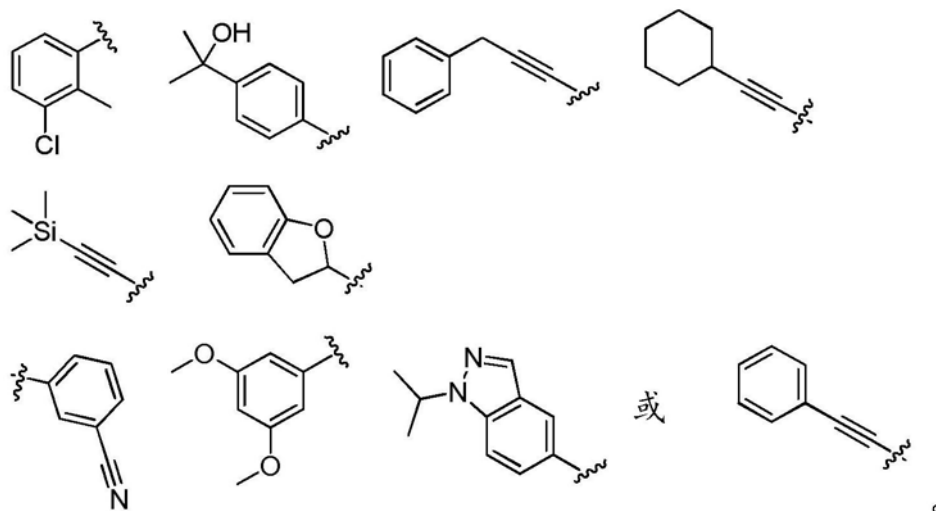










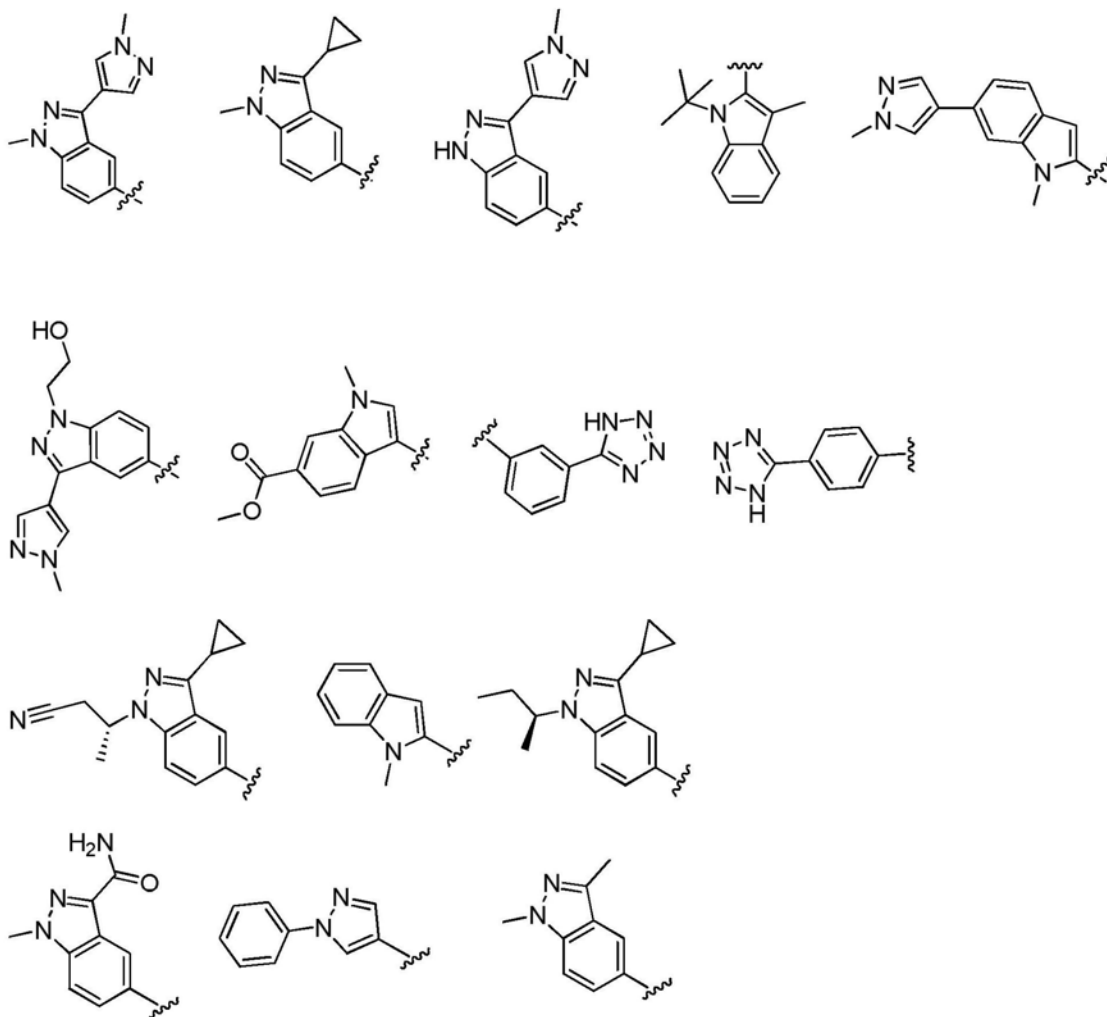


8. 权利要求1的化合物或其盐,所述化合物为式(Ic)化合物。

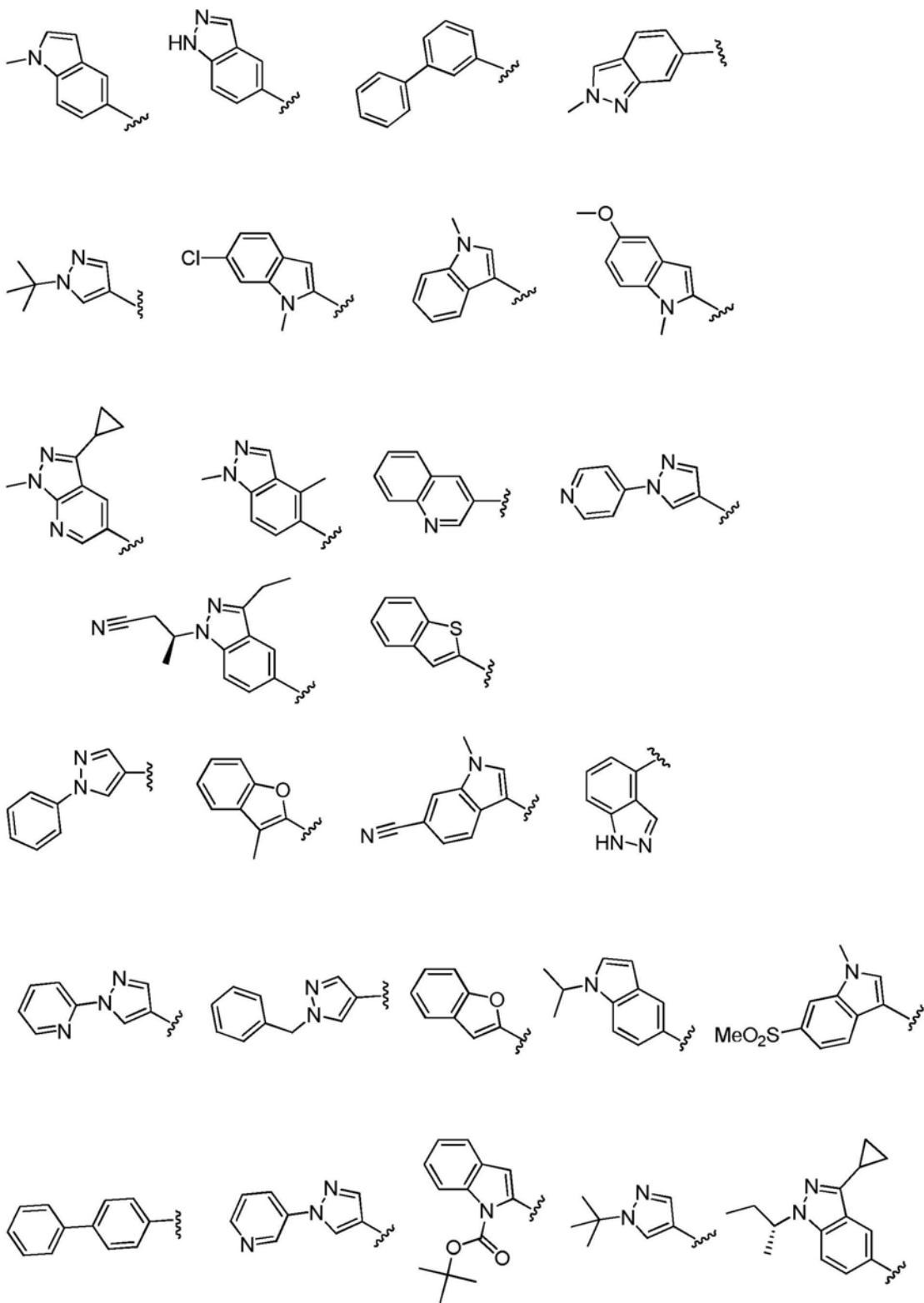
9. 权利要求8的化合物或其盐,其中 $R^d$ 为:

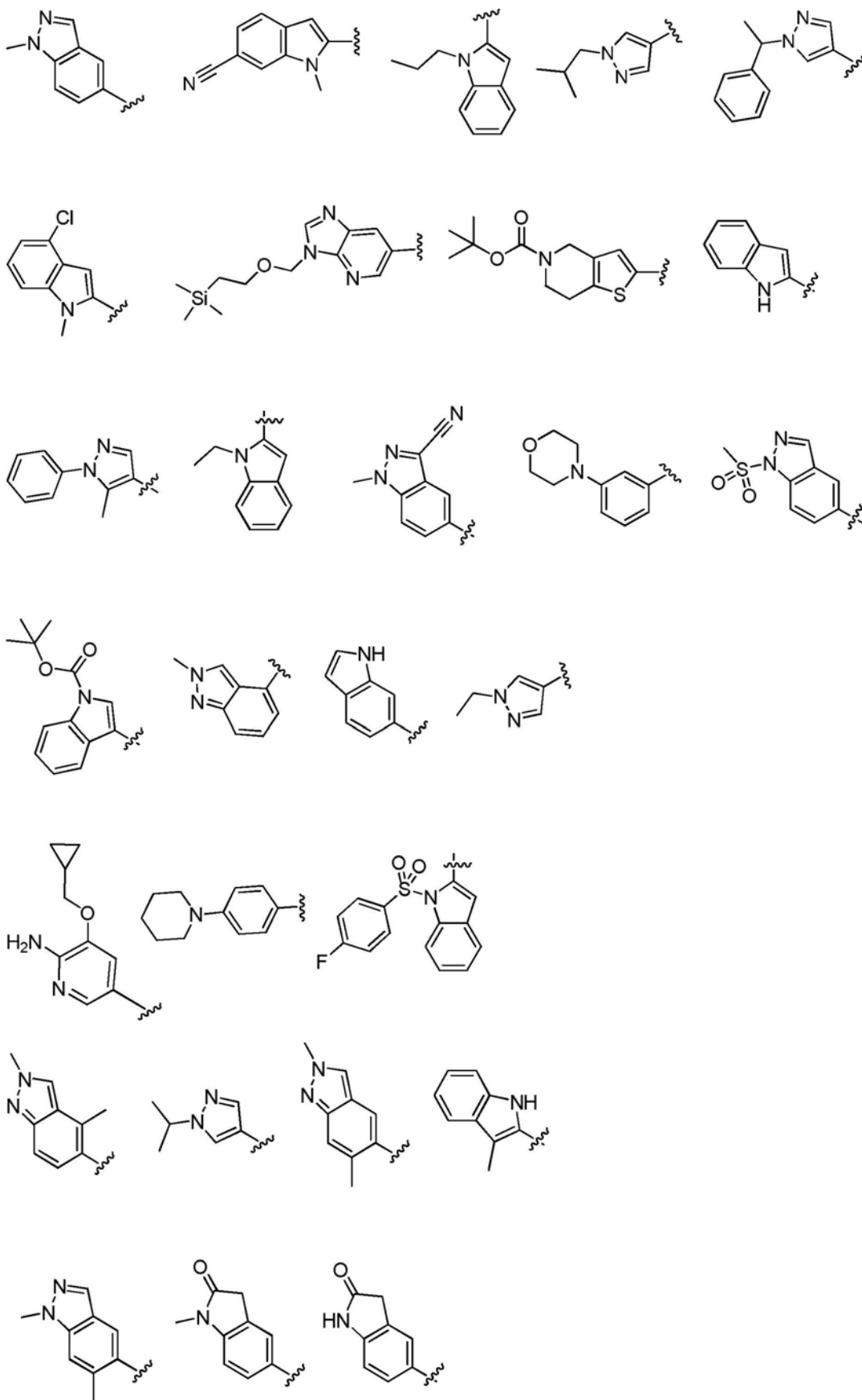


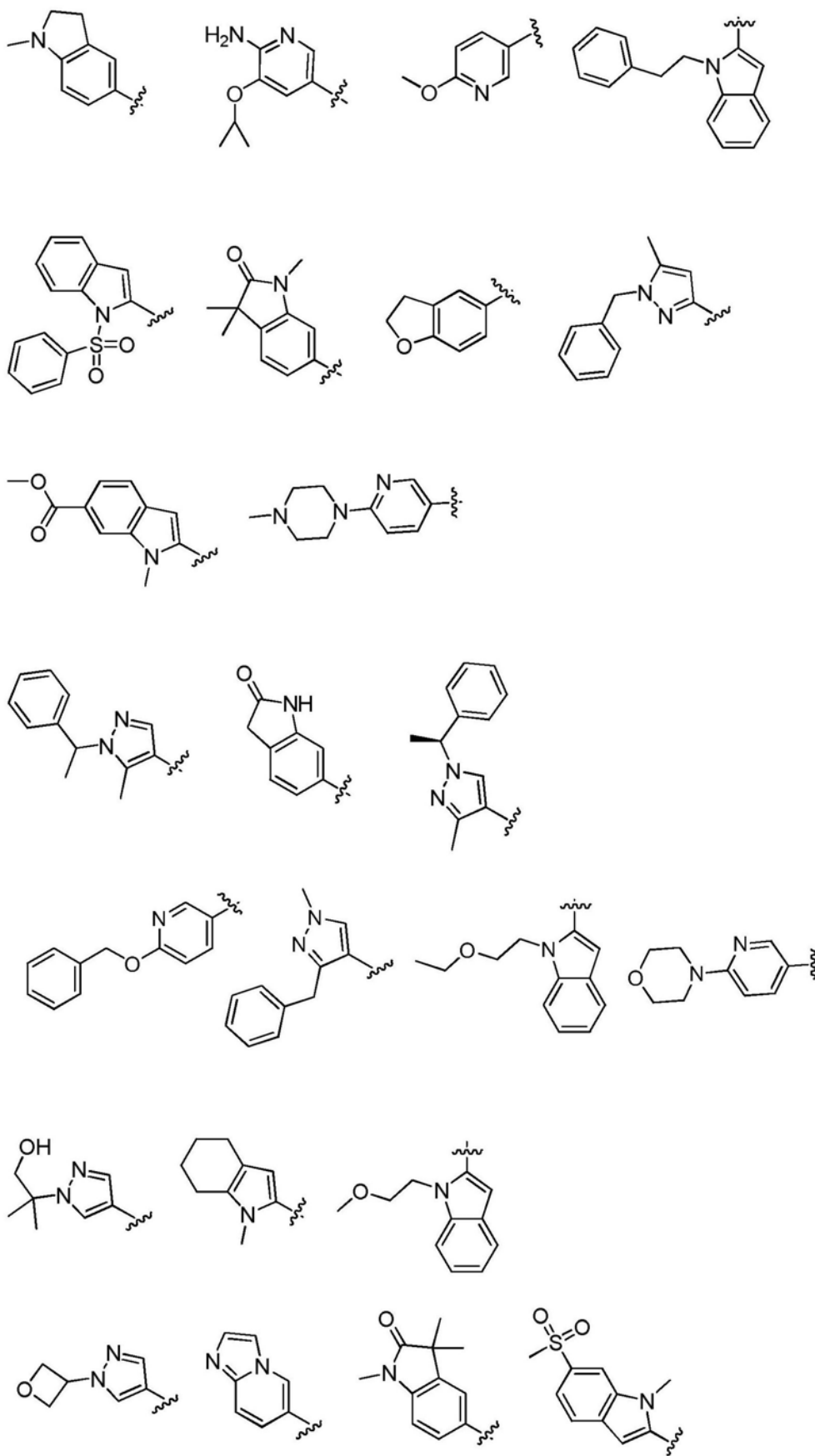
11. 权利要求10的化合物或其盐, 其中R<sup>cd</sup>为:

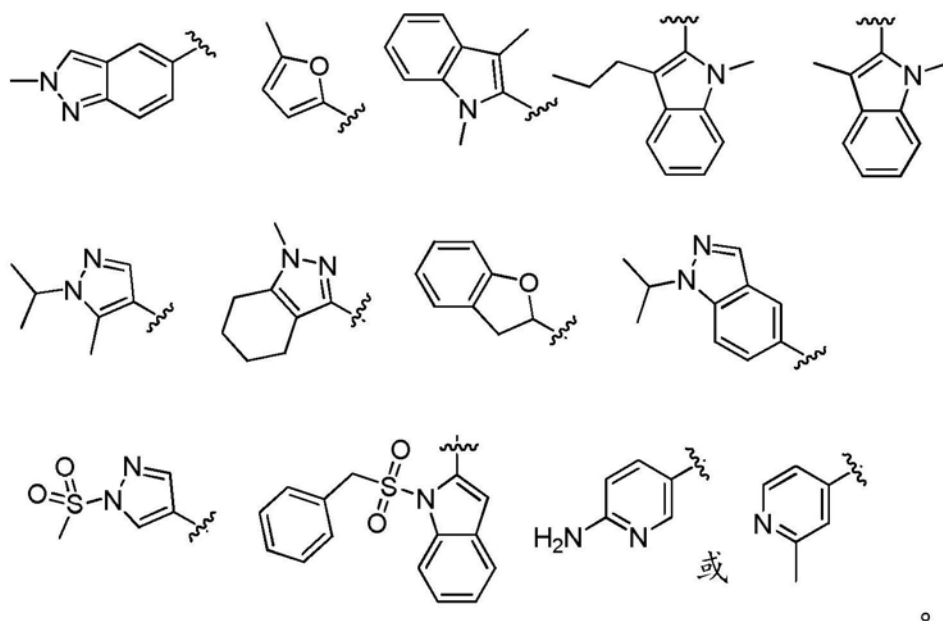






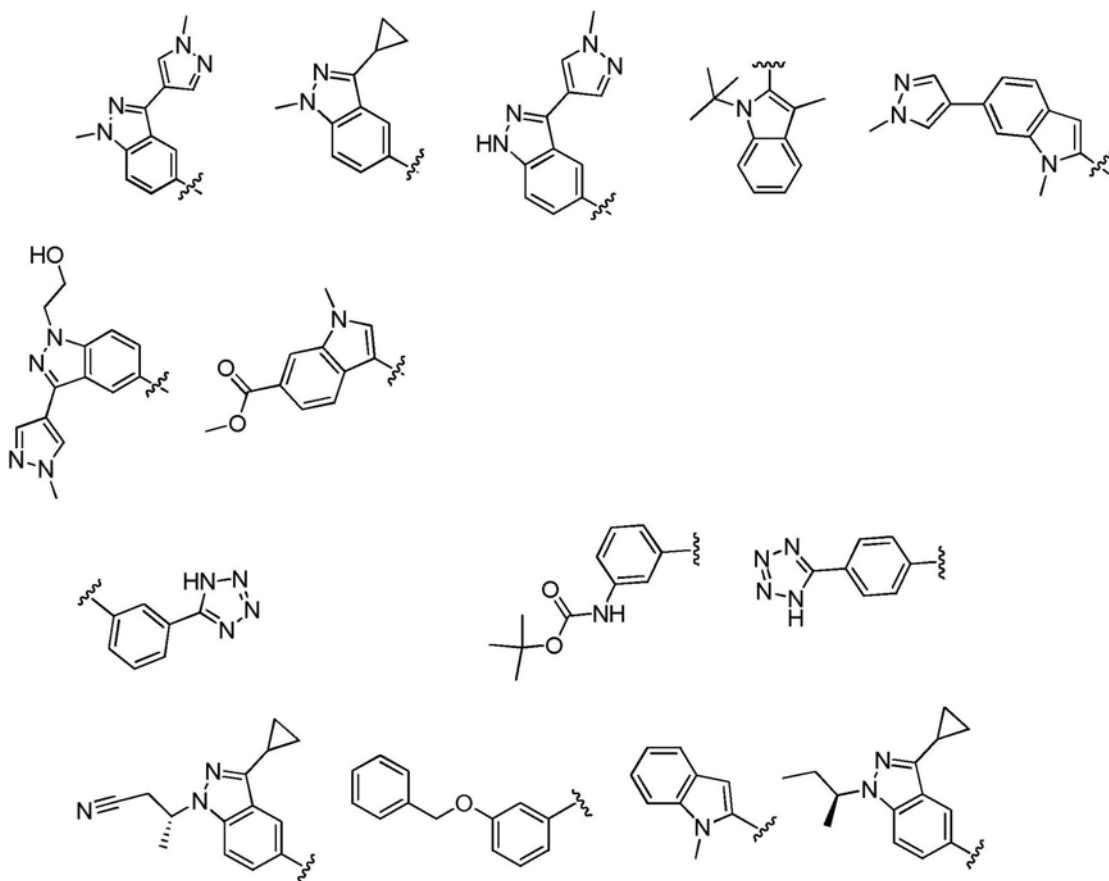


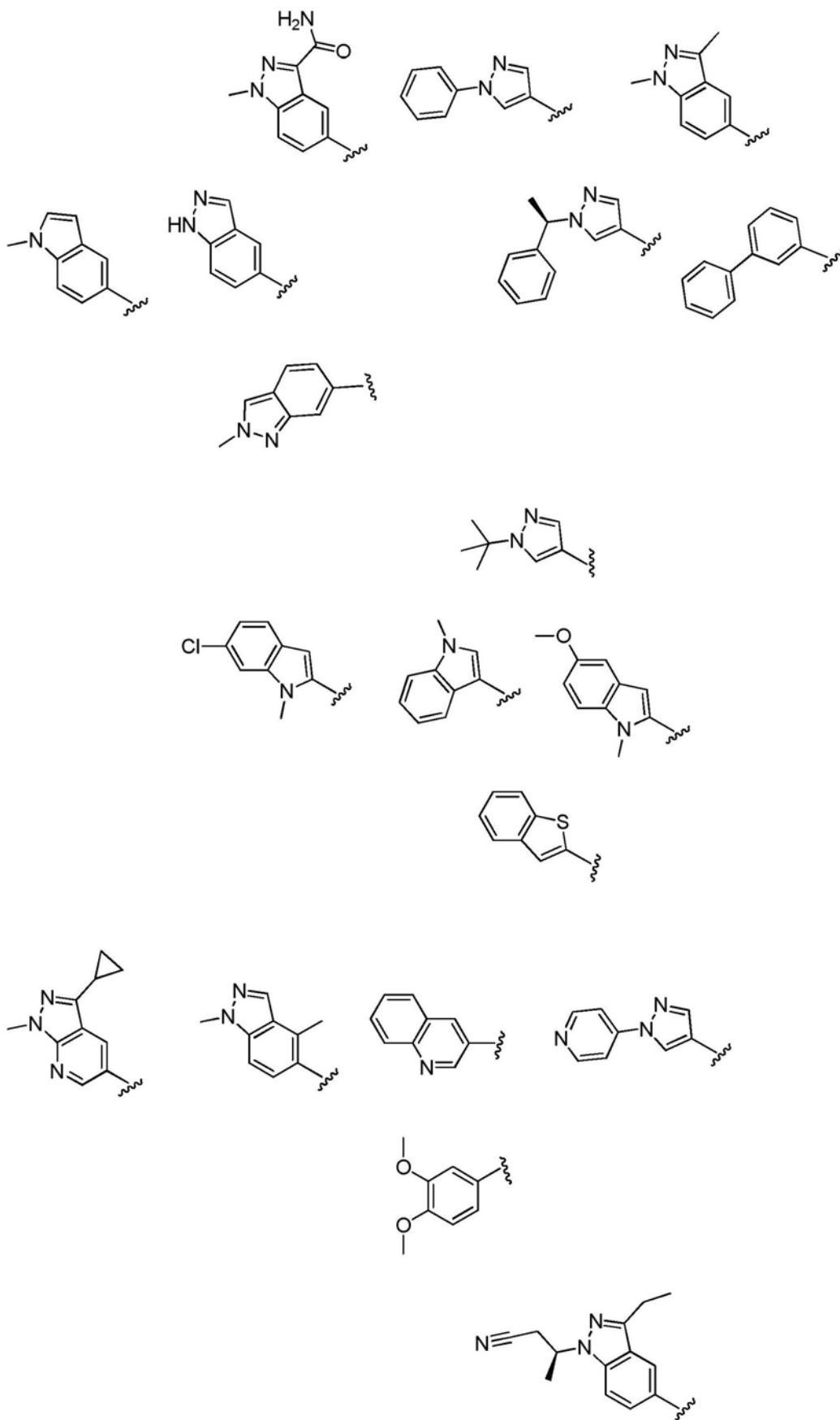


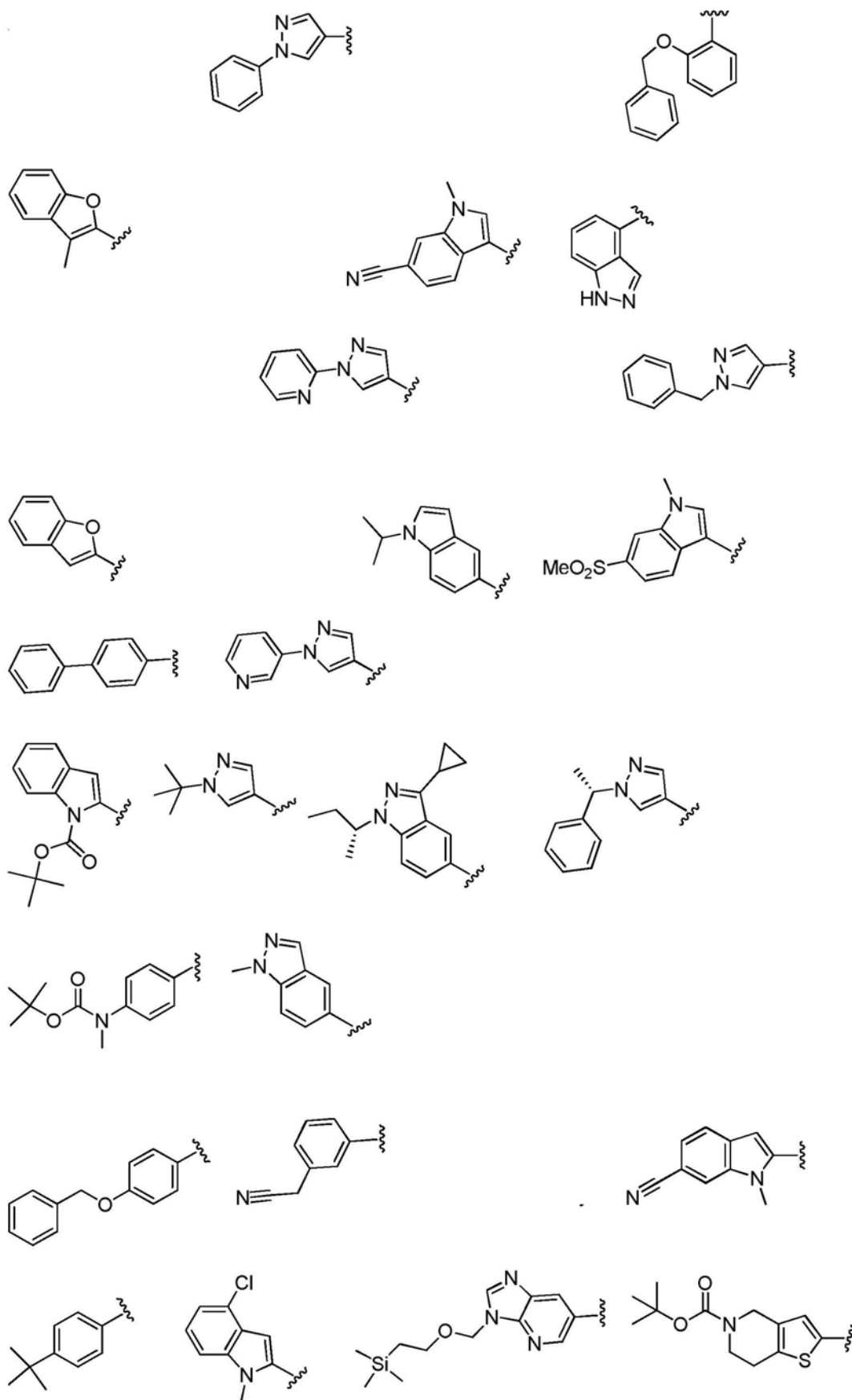


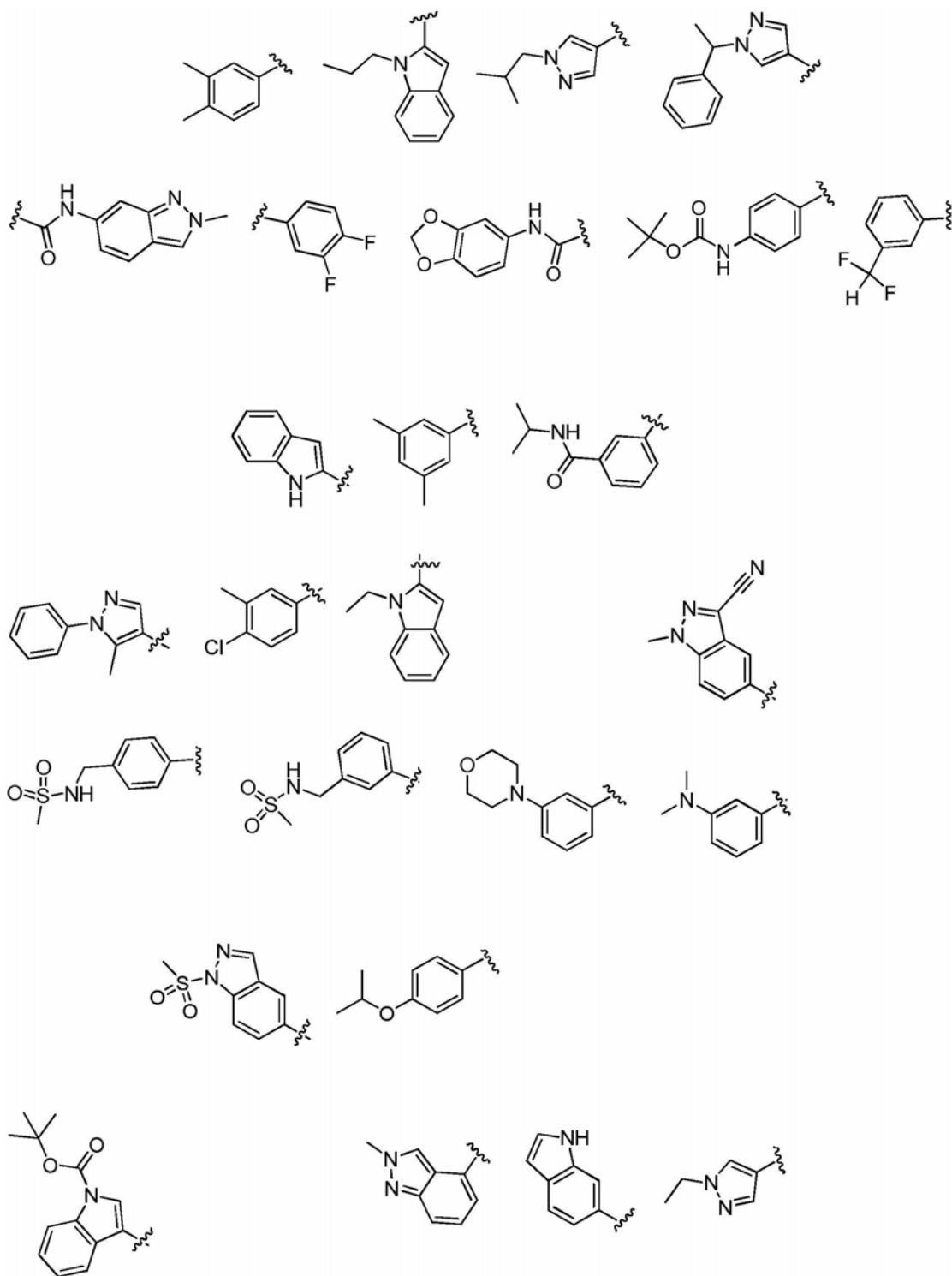
12. 权利要求1的化合物或其盐,所述化合物为式(Ie)化合物。

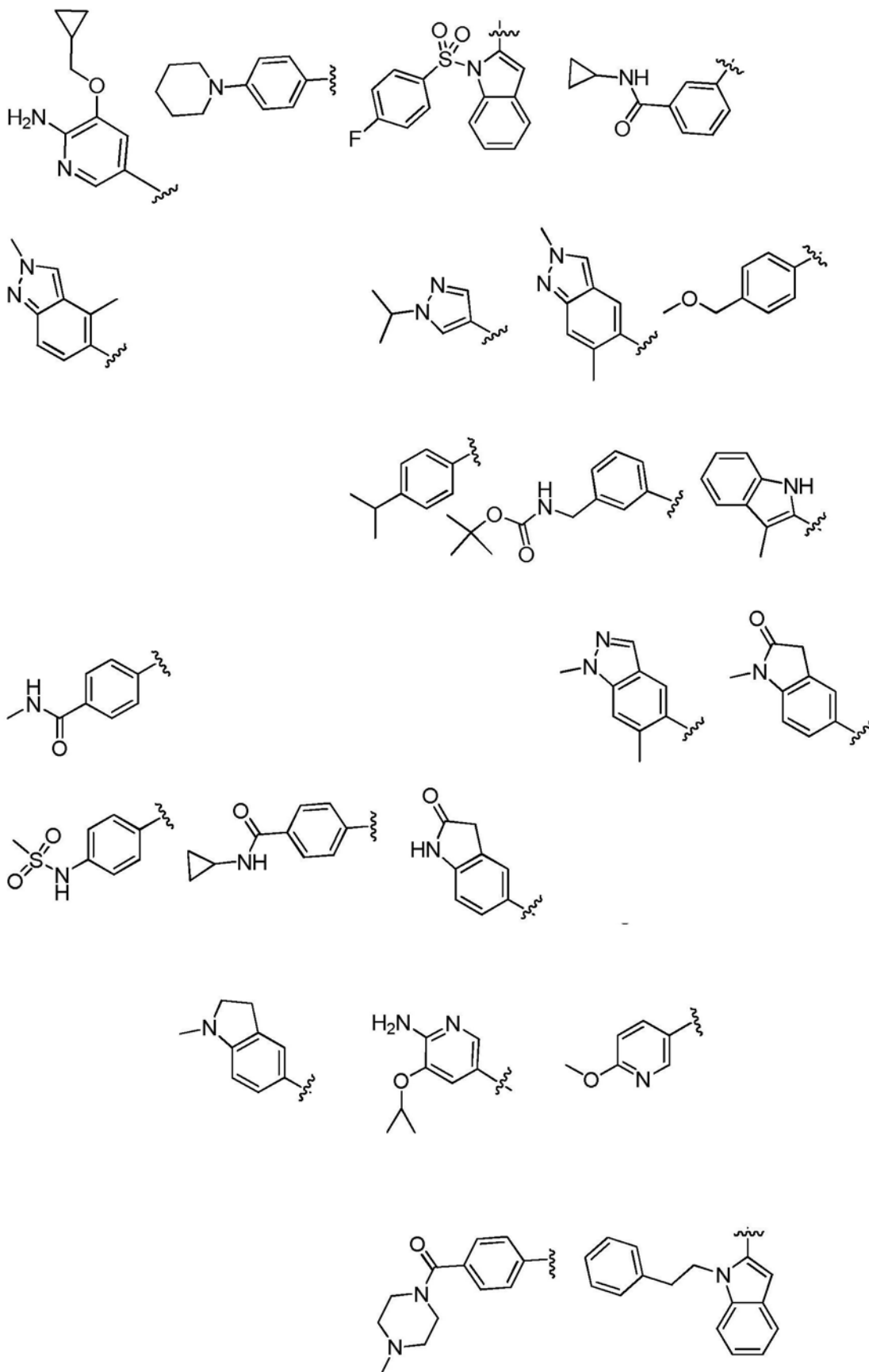
13. 权利要求12的化合物或其盐,其中R<sup>be</sup>为:



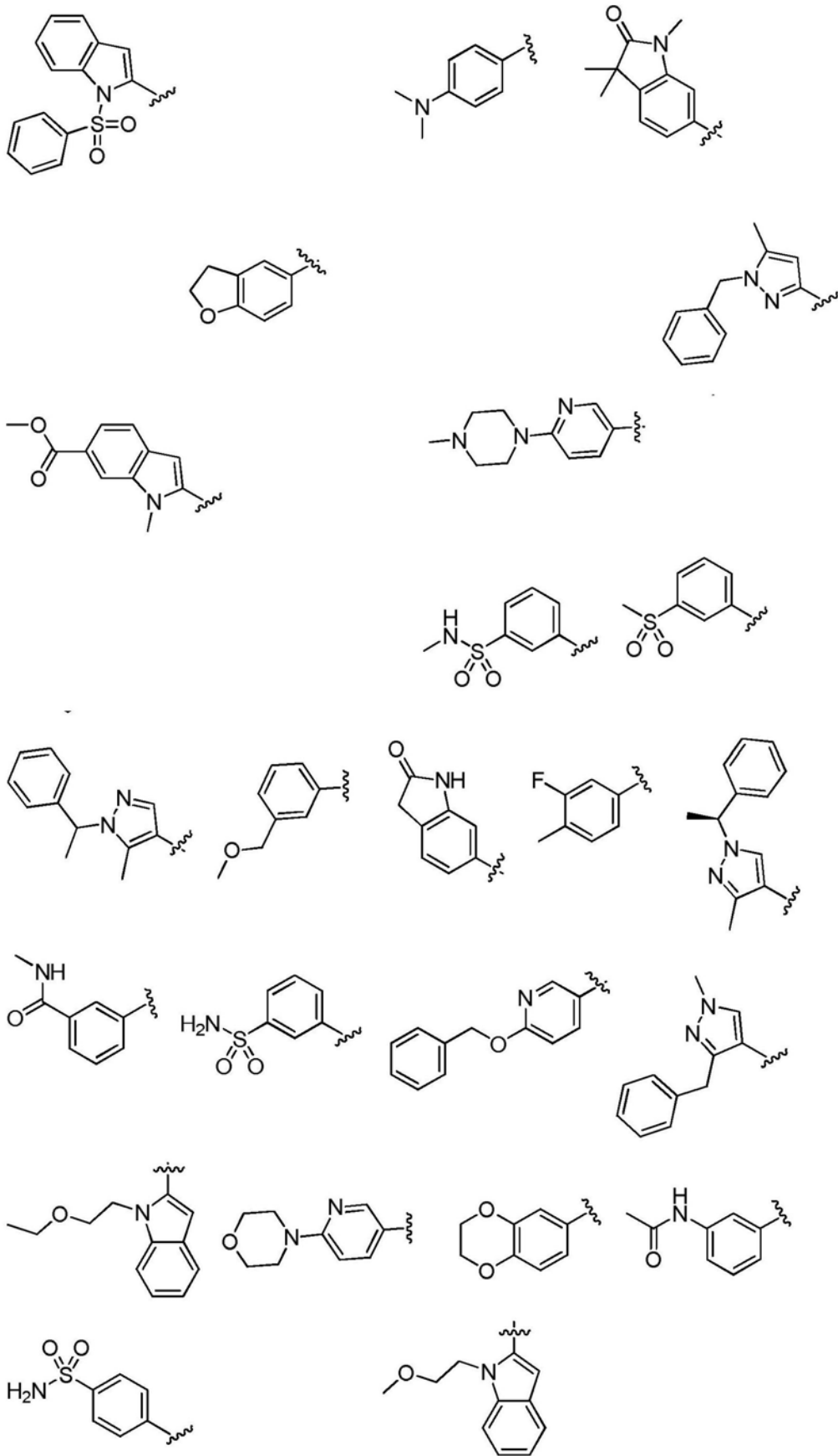


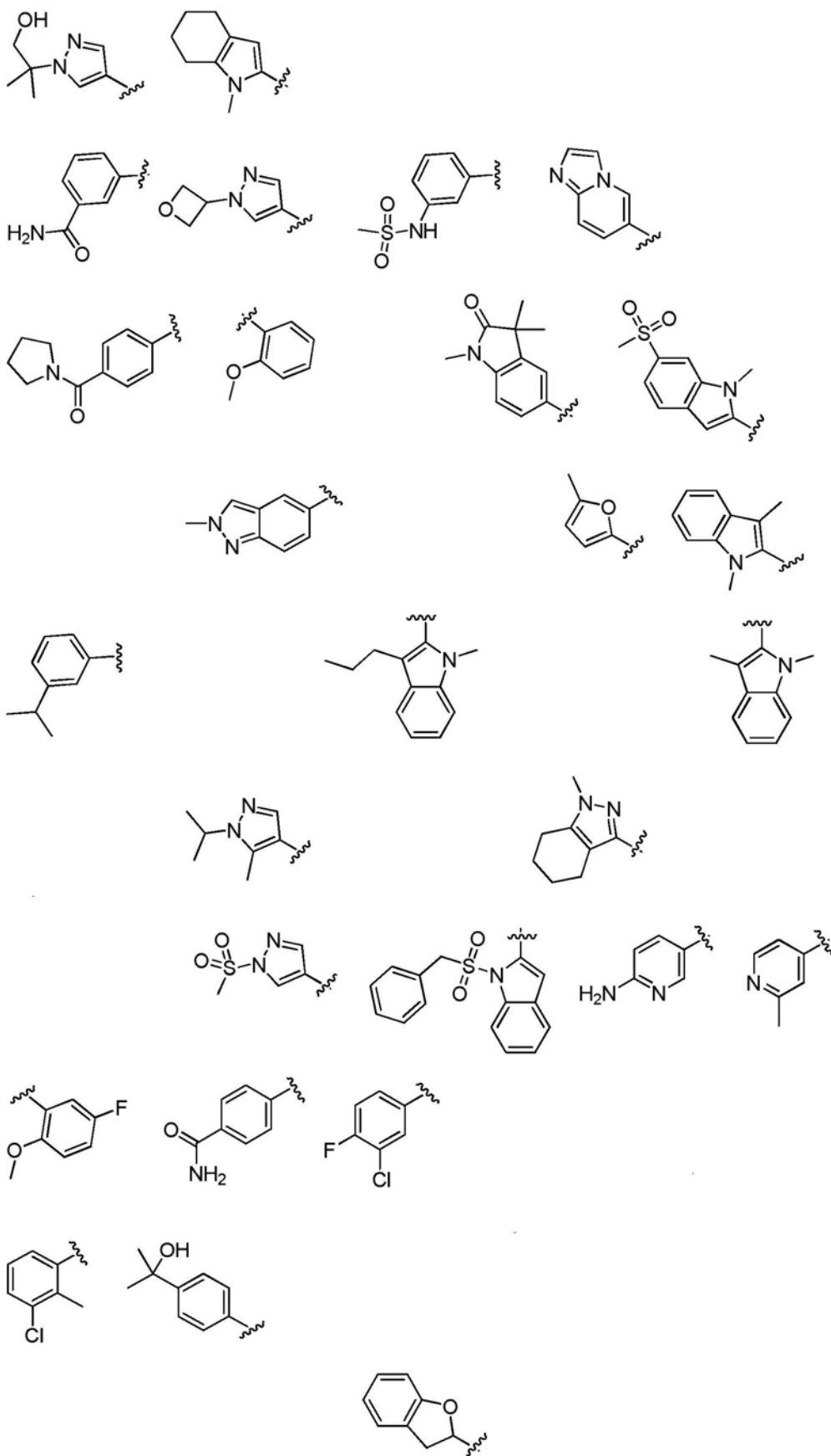


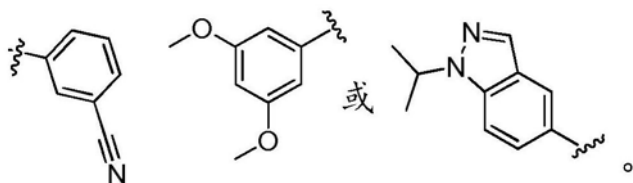




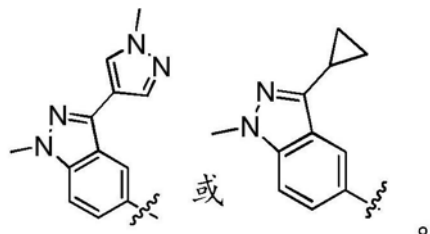






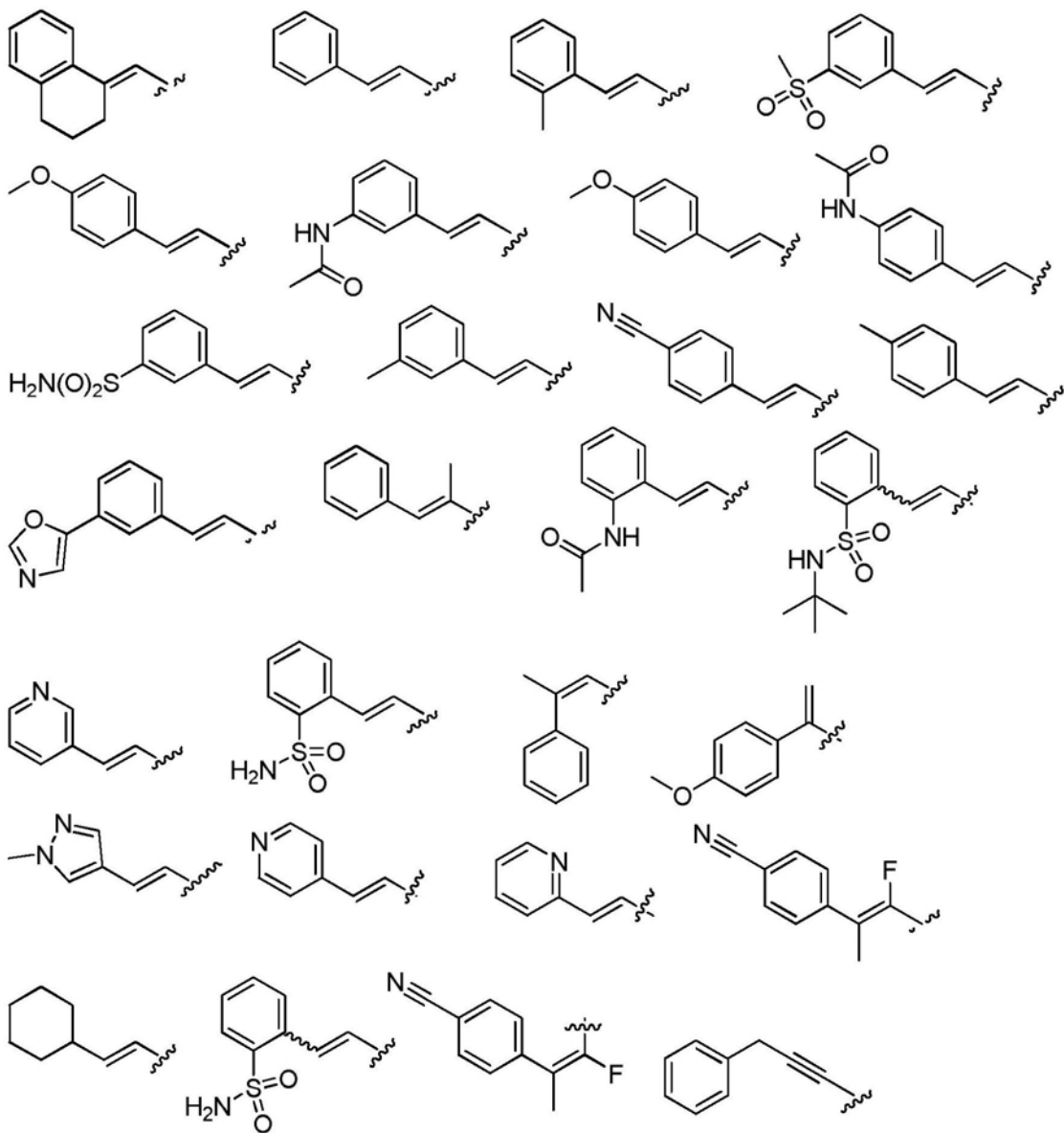


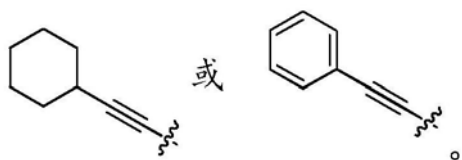
14. 权利要求12的化合物或其盐, 其中 $R^{be}$ 为:



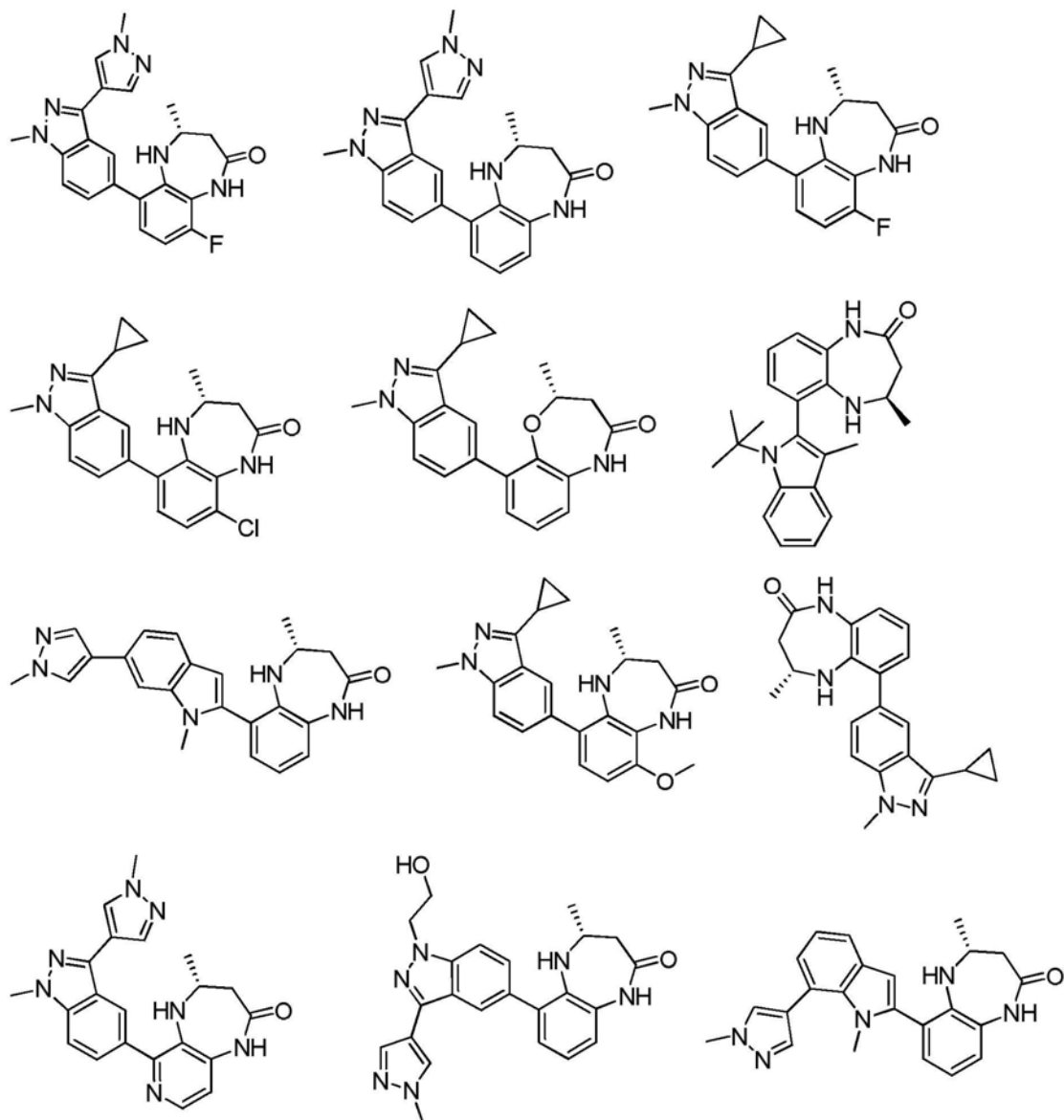
15. 权利要求1的化合物或其盐, 所述化合物为式 (If) 化合物。

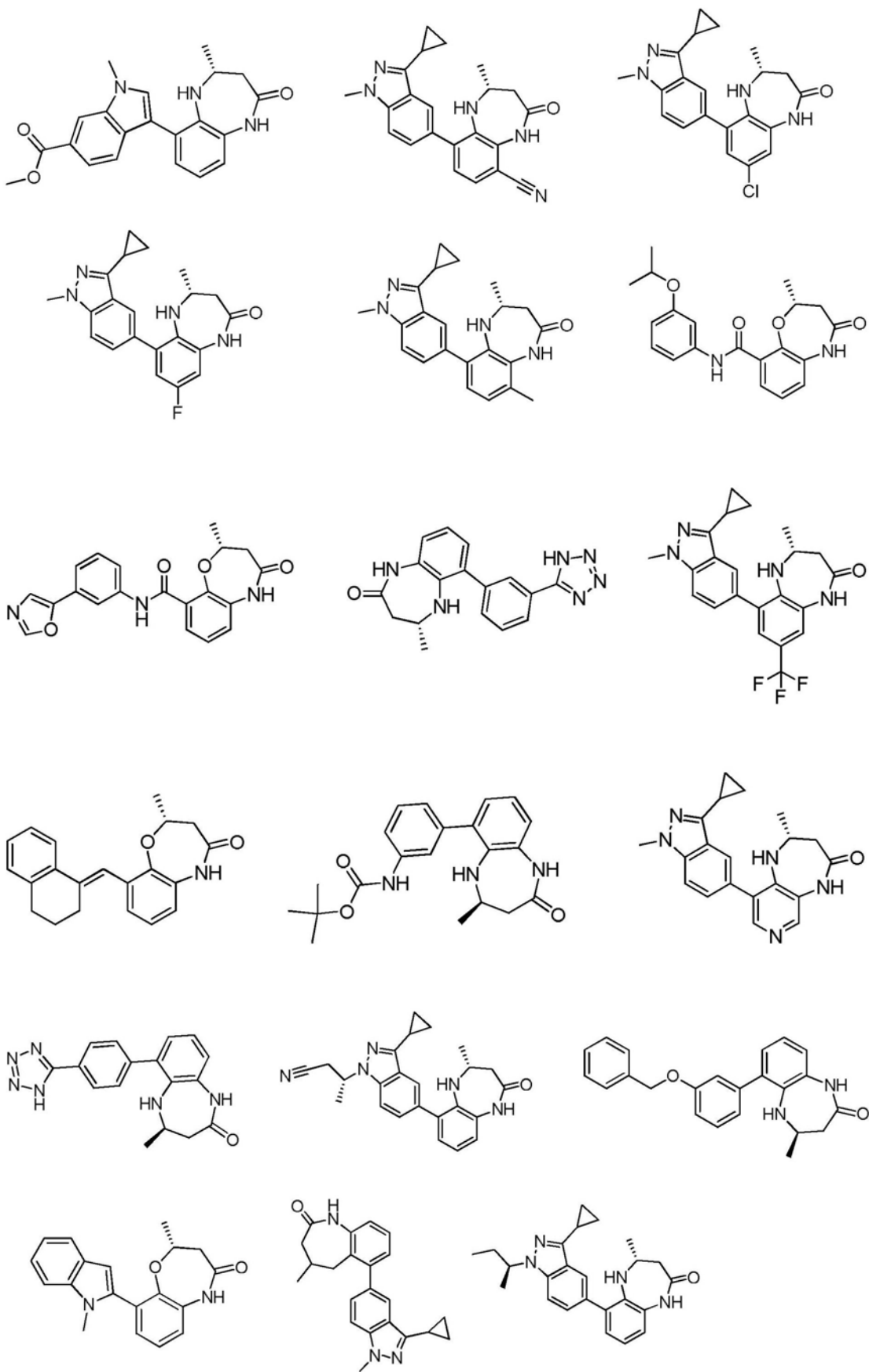
16. 权利要求1-5中任一一项的化合物或其盐, 其中 $R^b$ 为:

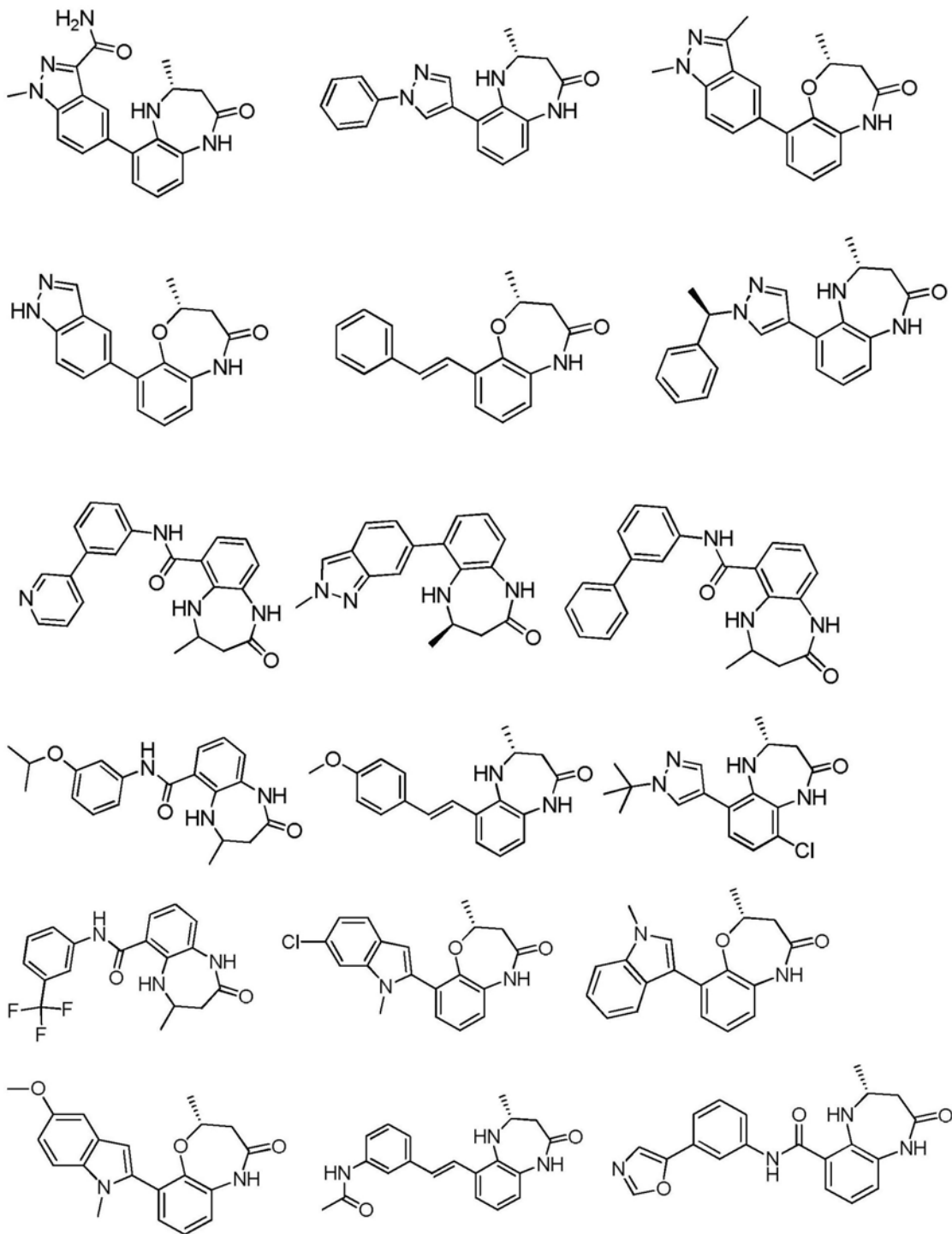


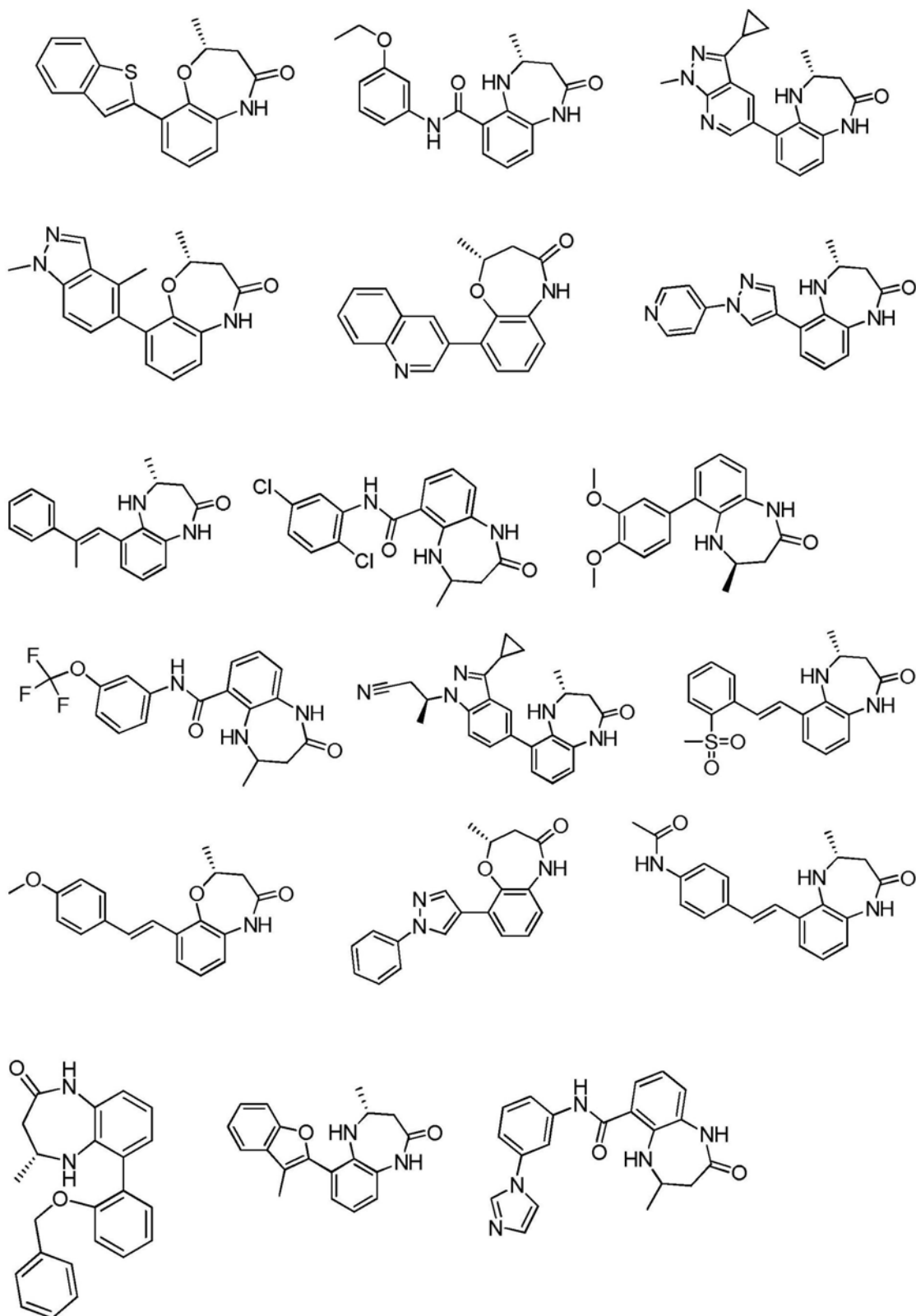


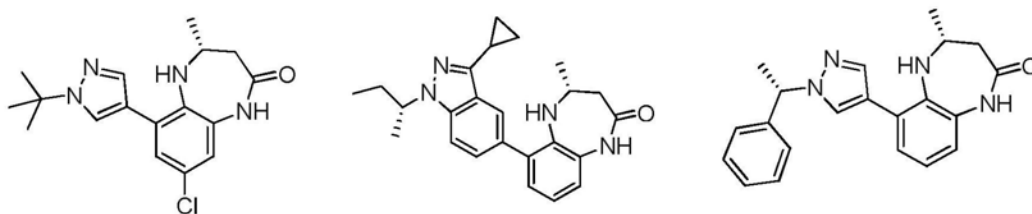
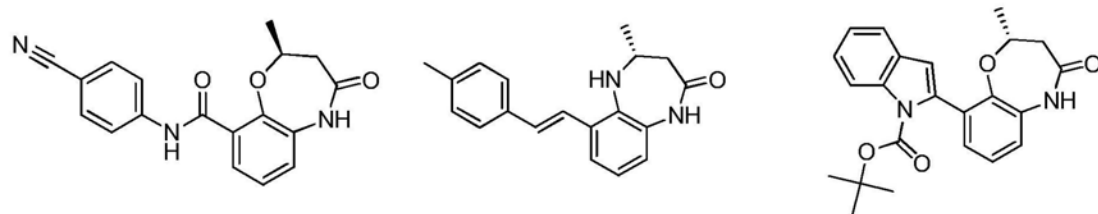
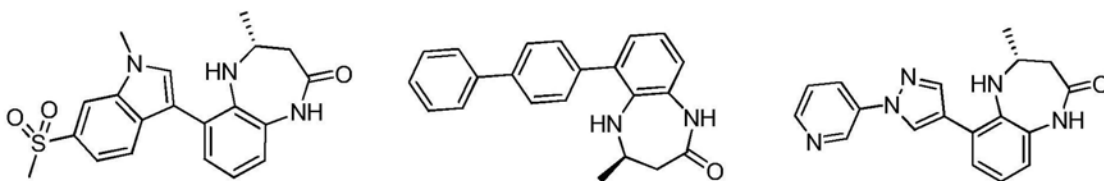
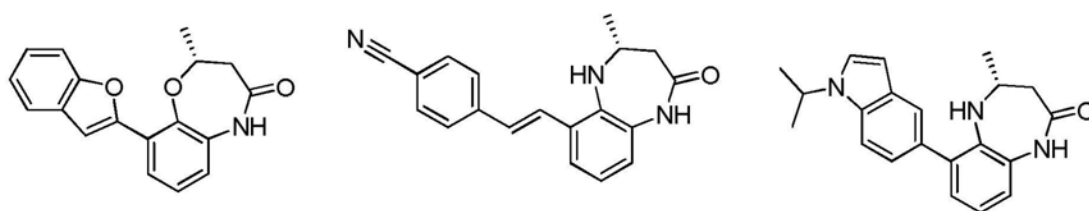
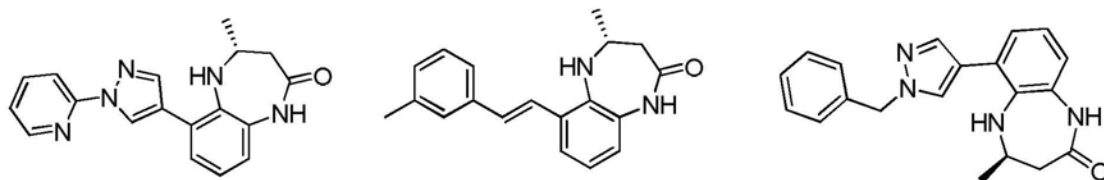
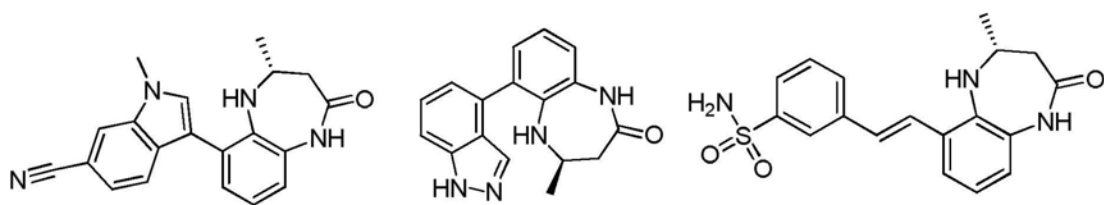
17. 化合物或其盐, 所述化合物选自:



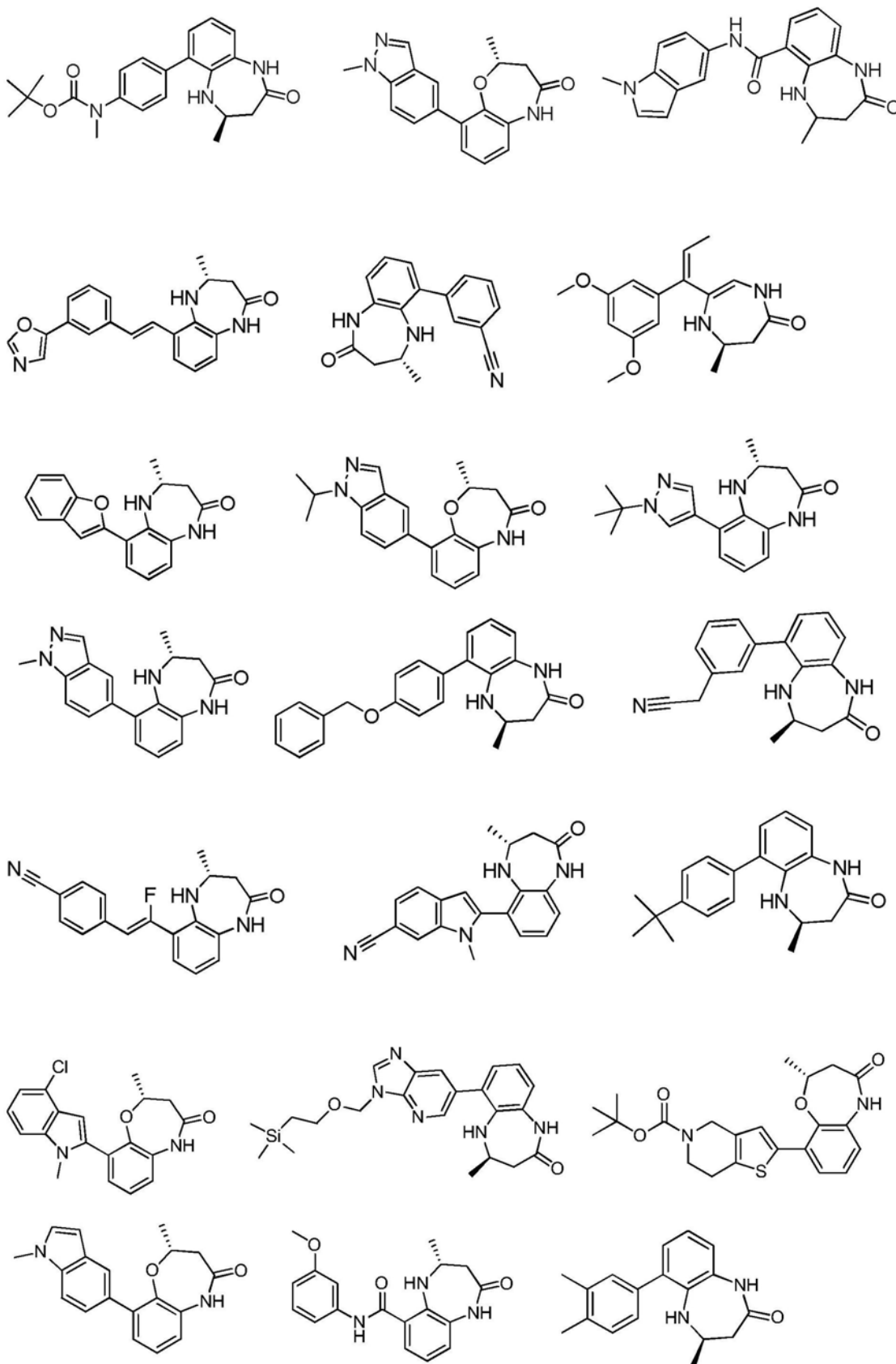


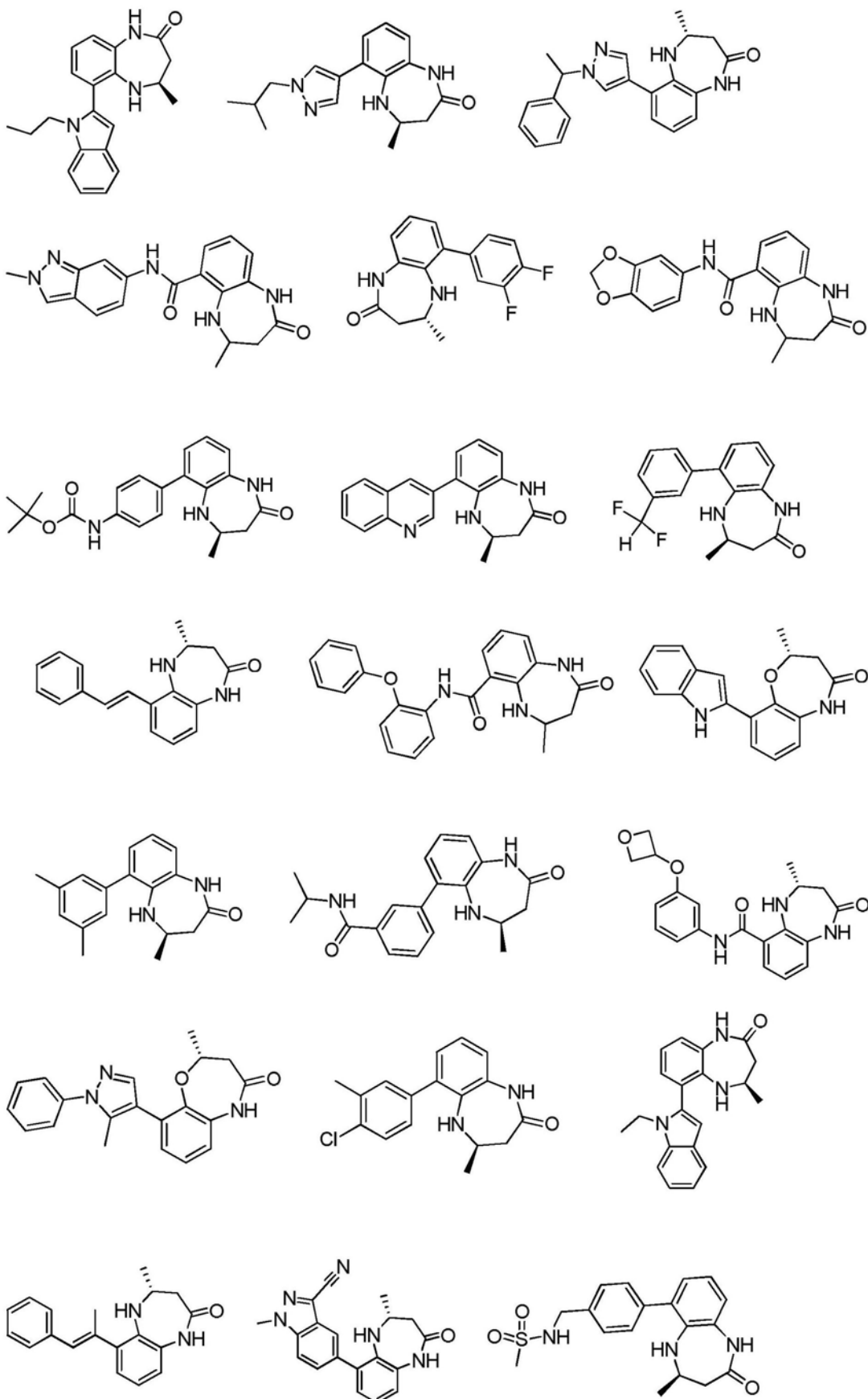


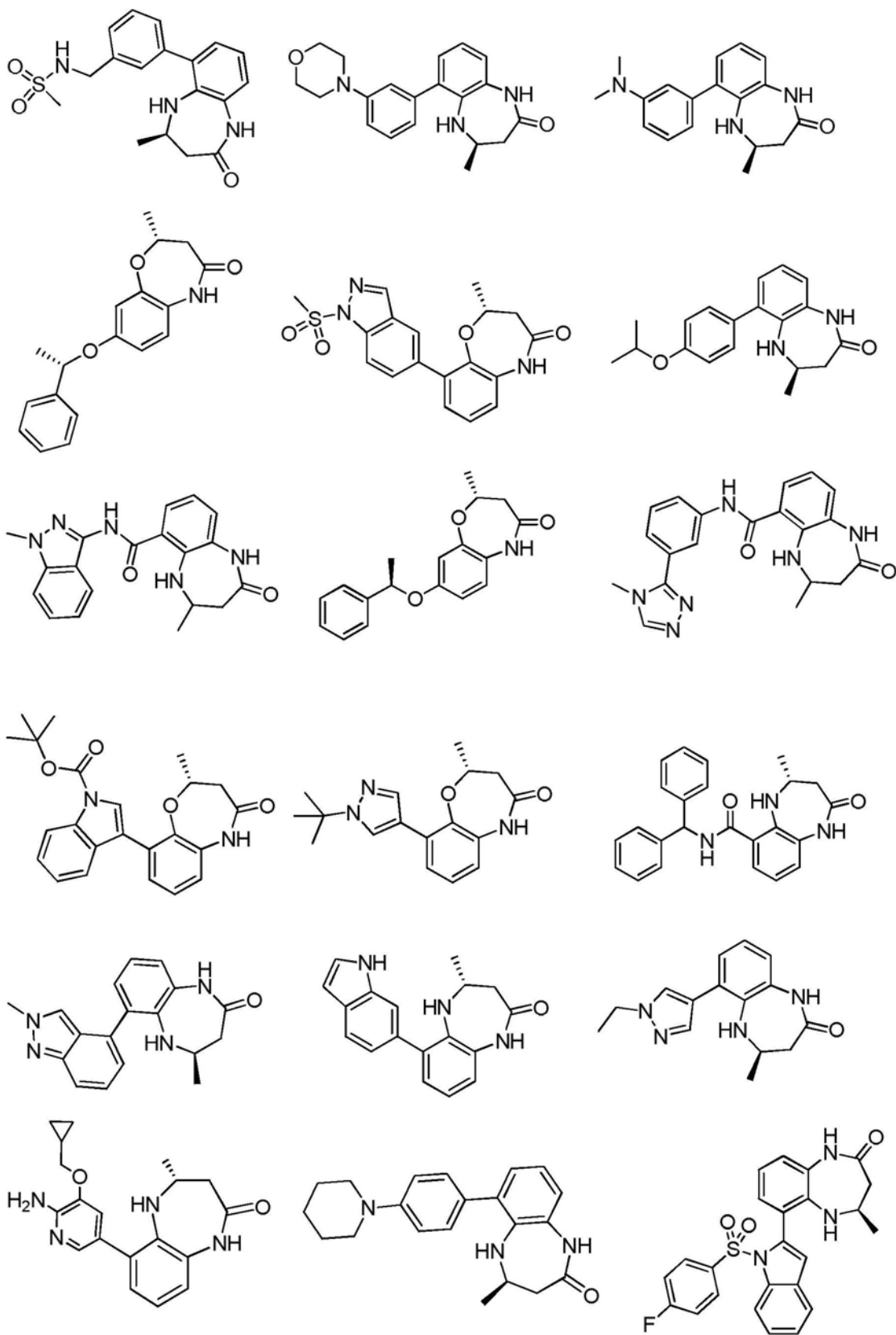


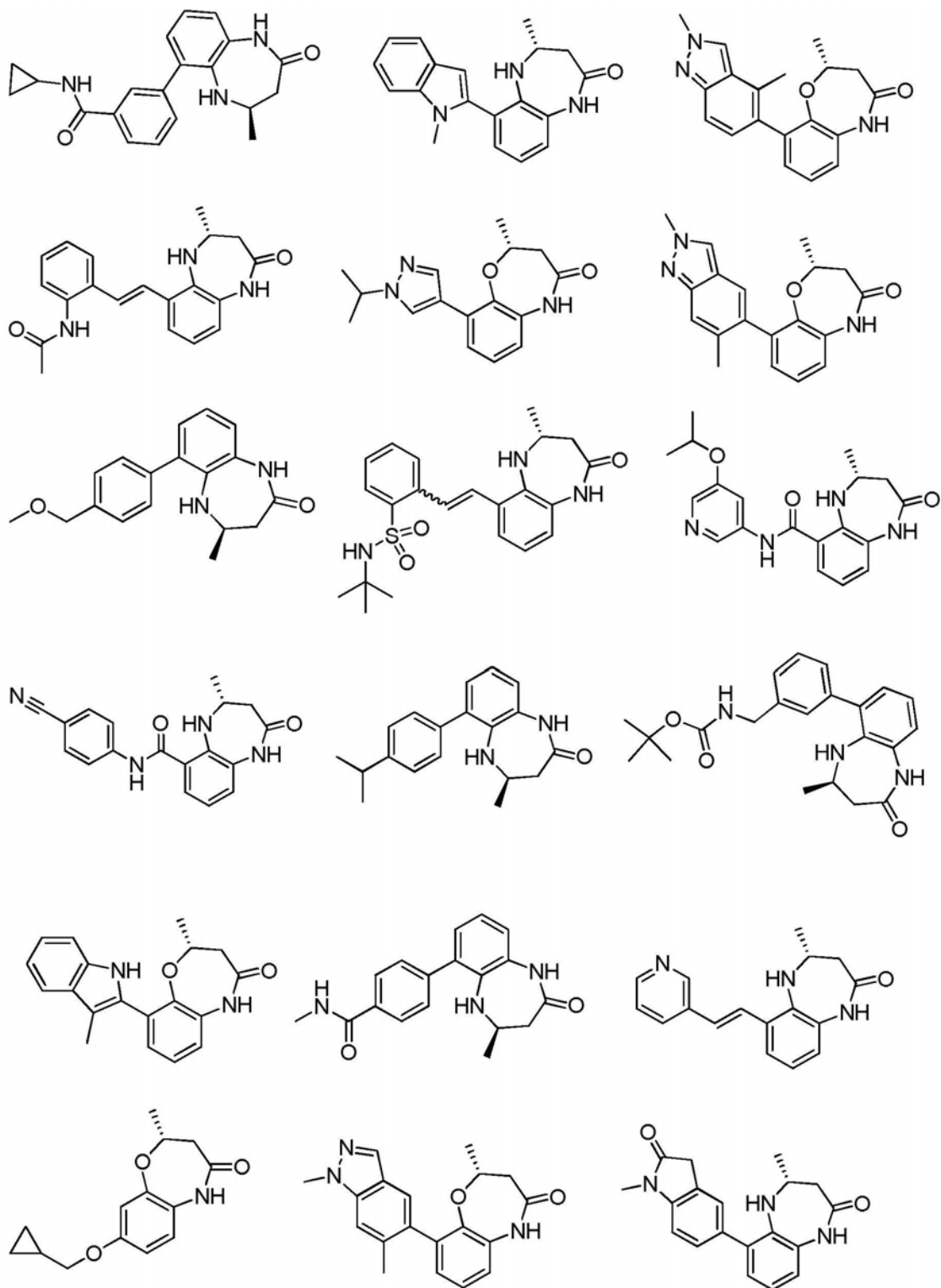


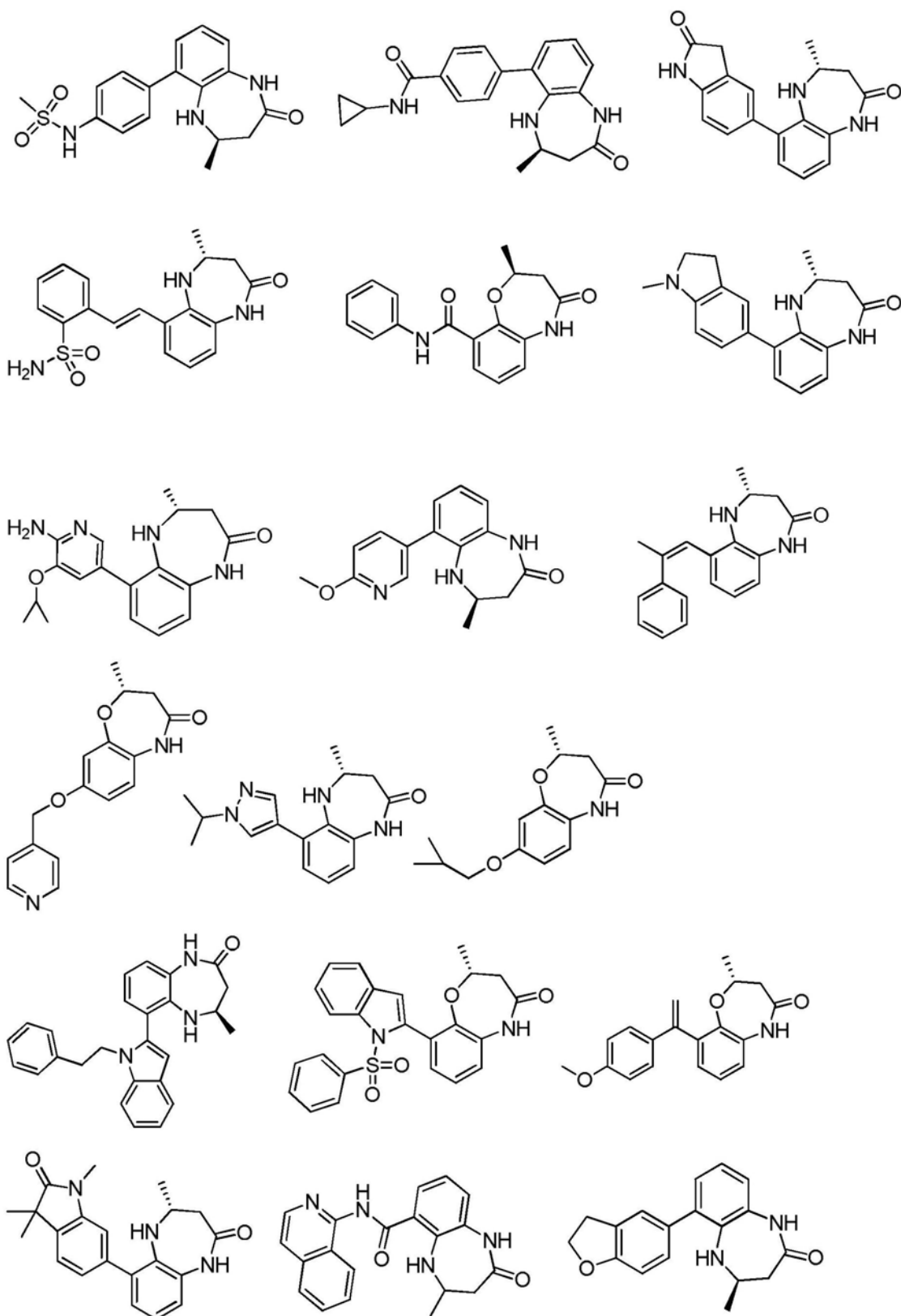


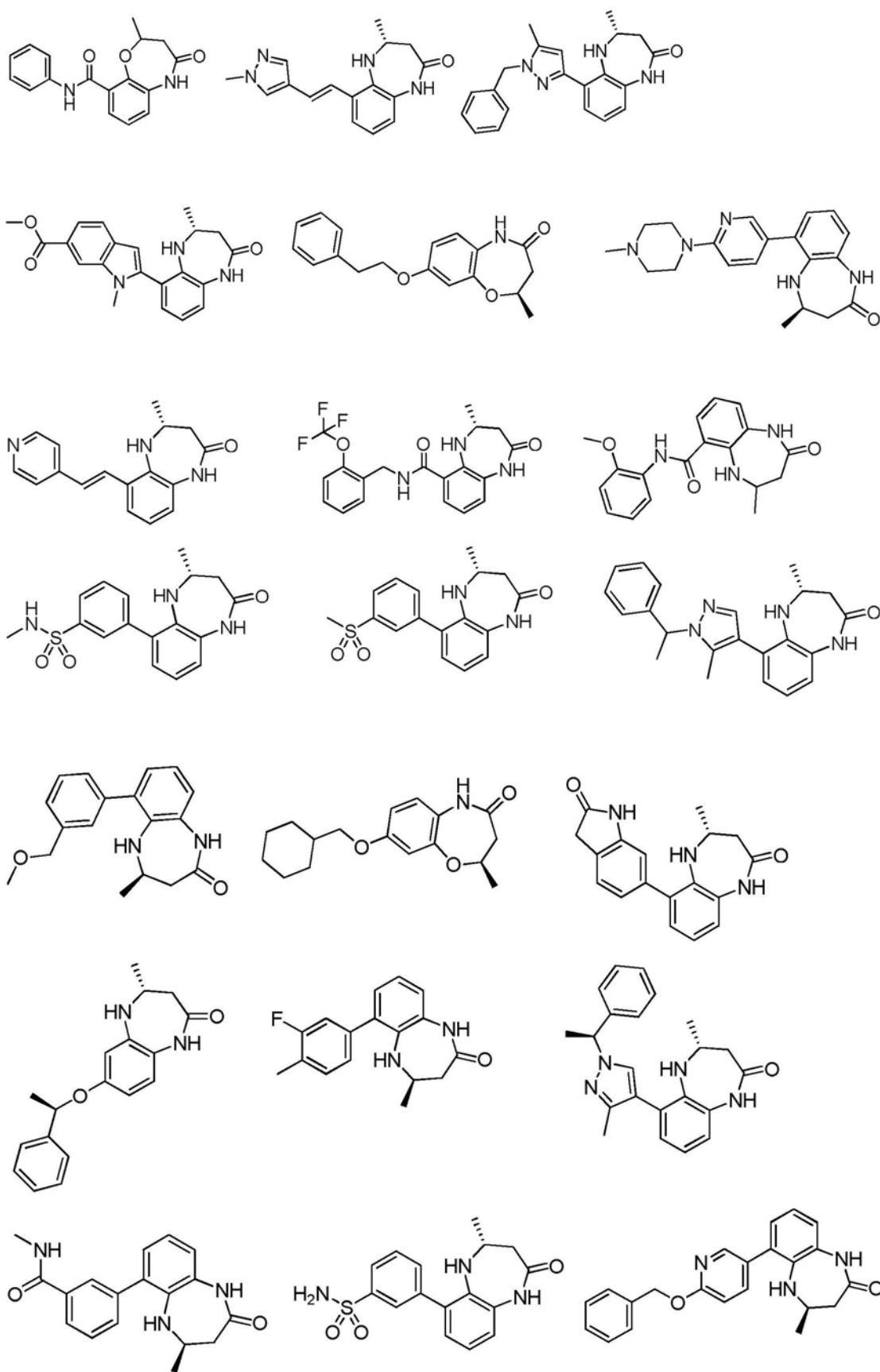


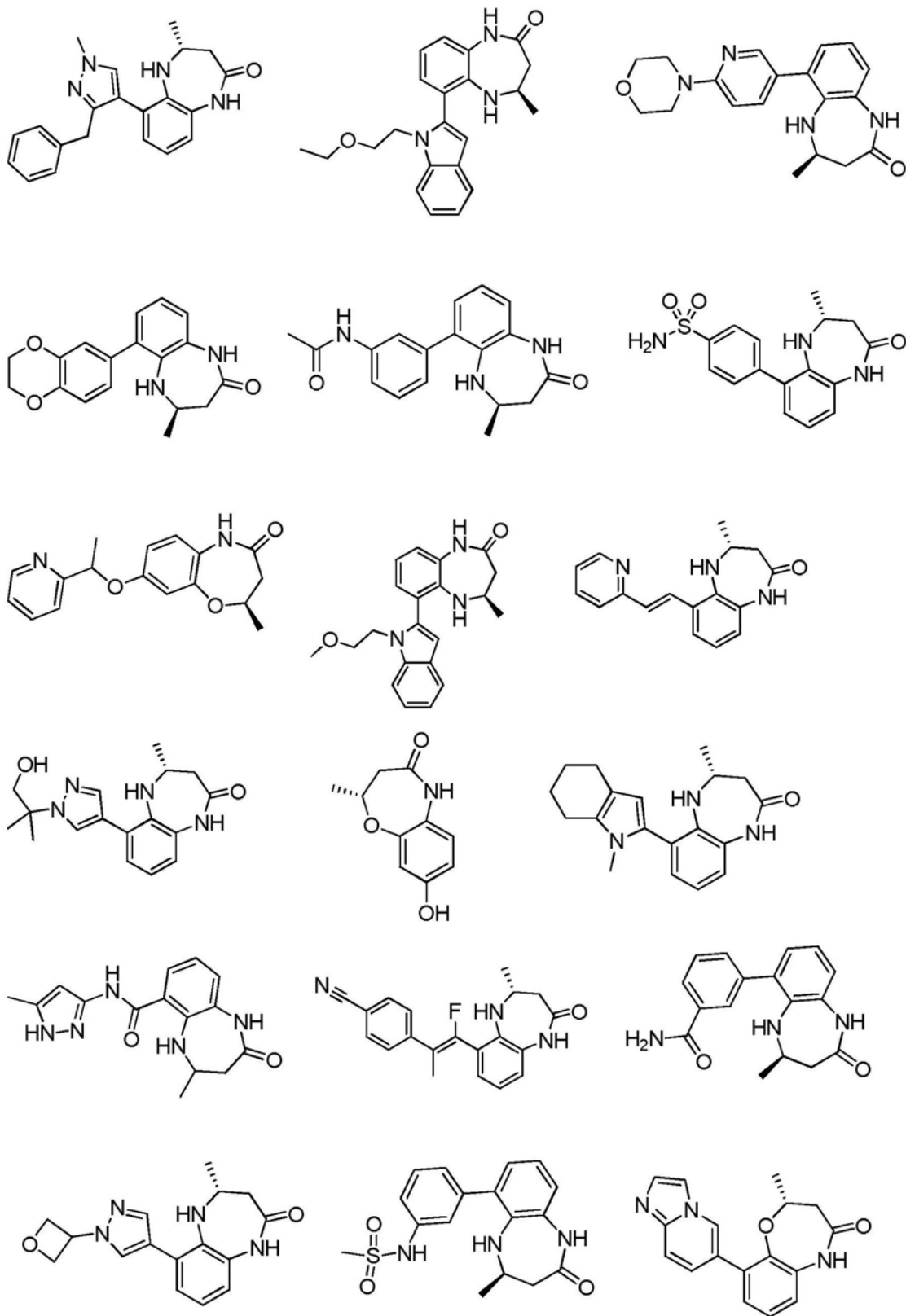


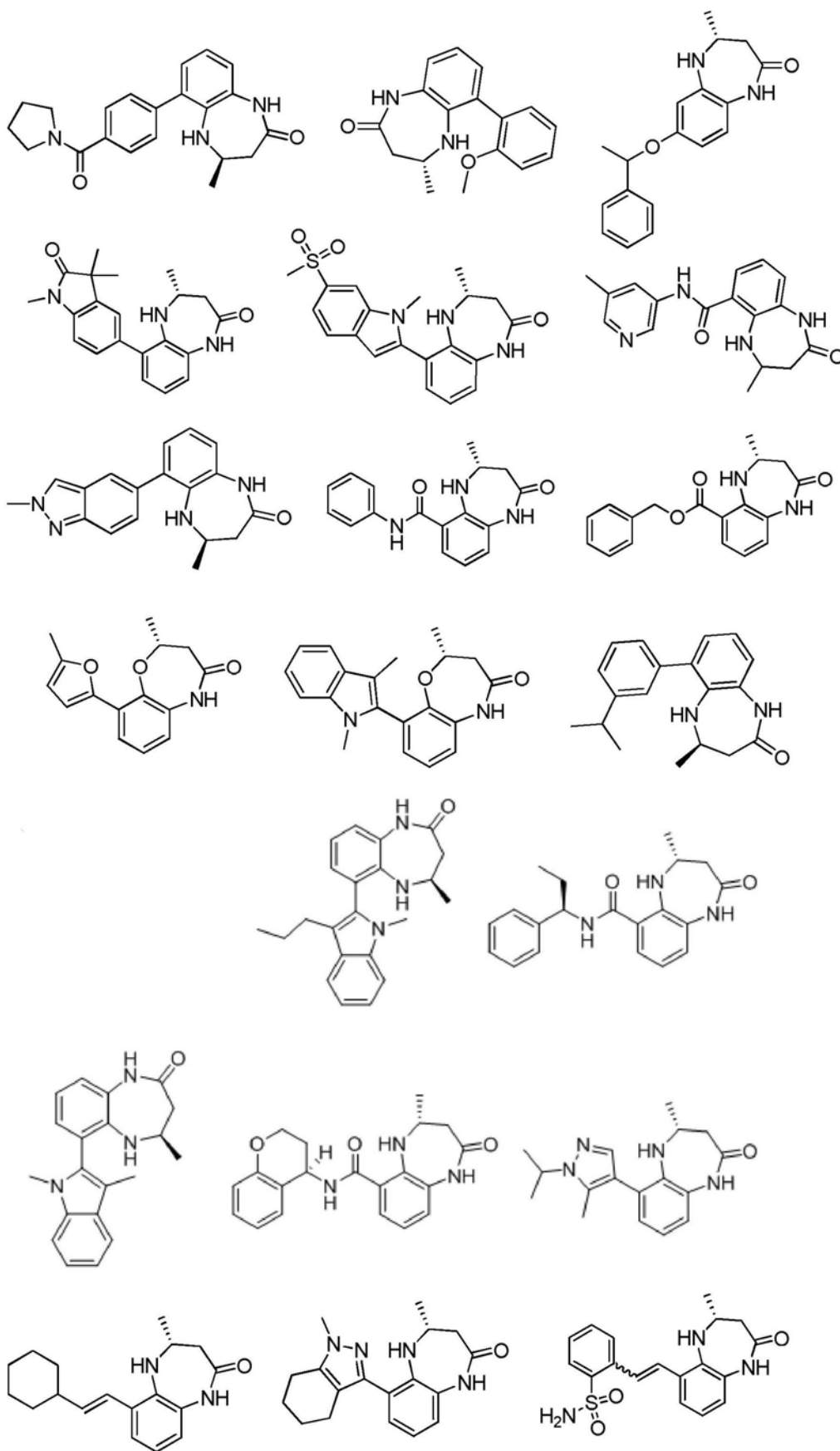




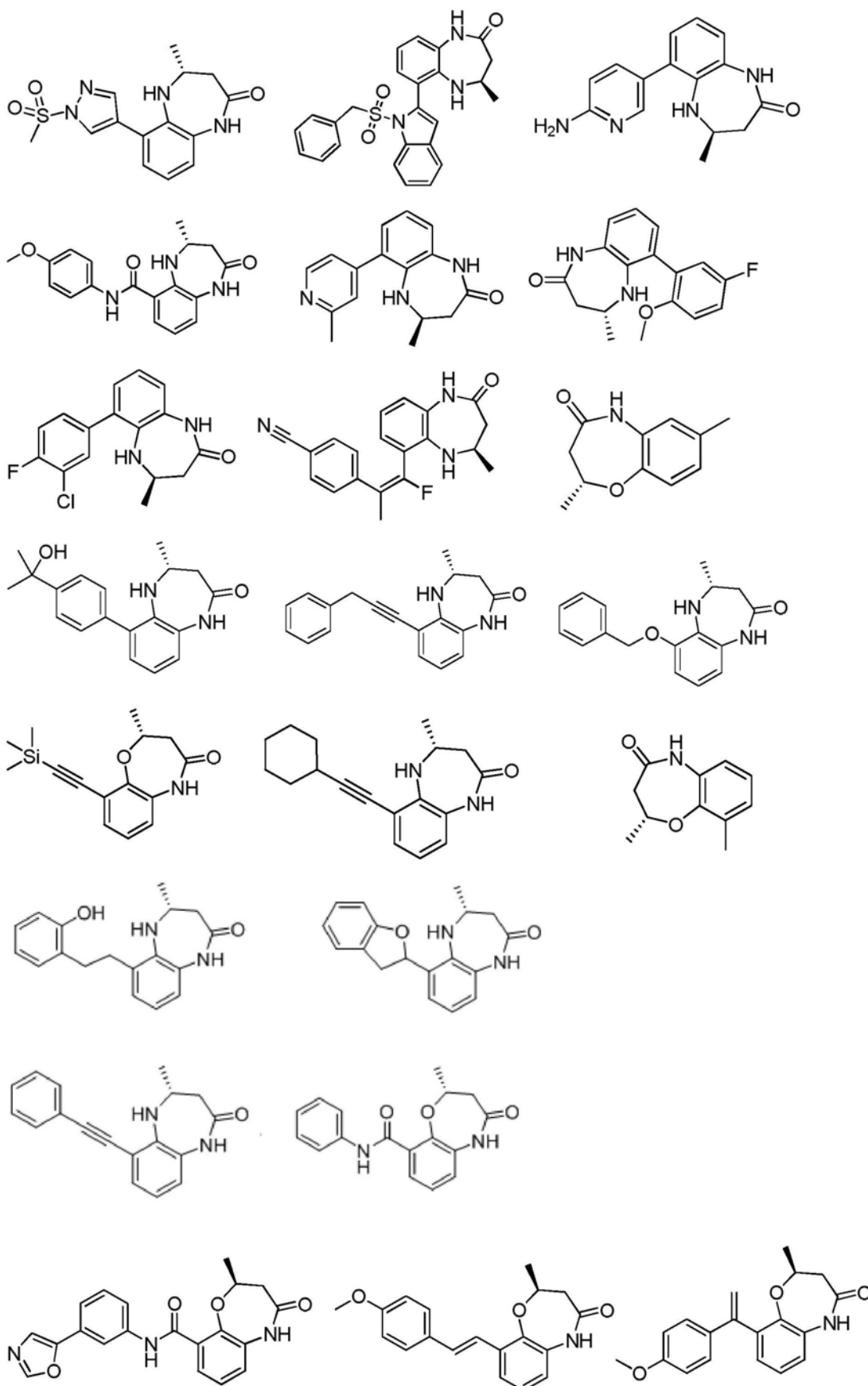


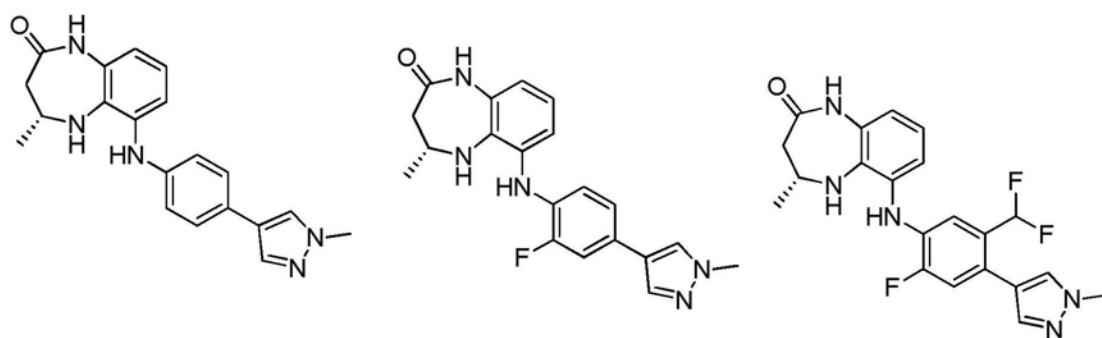
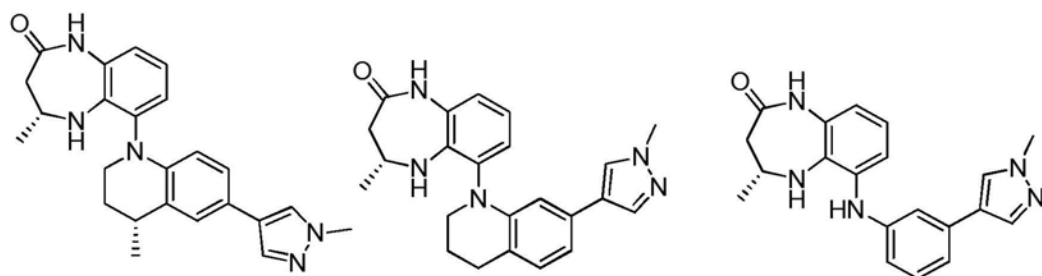
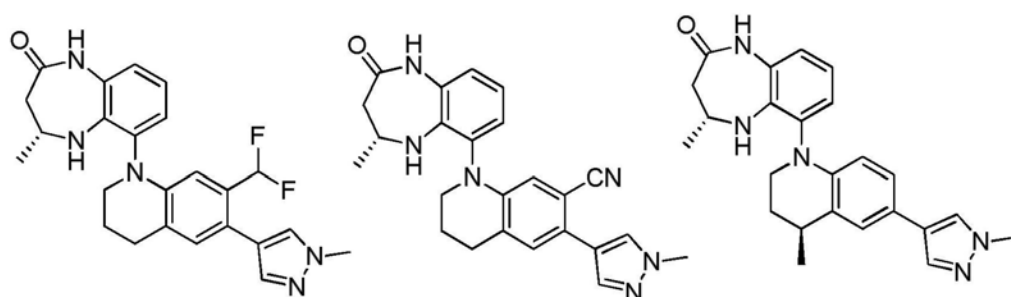
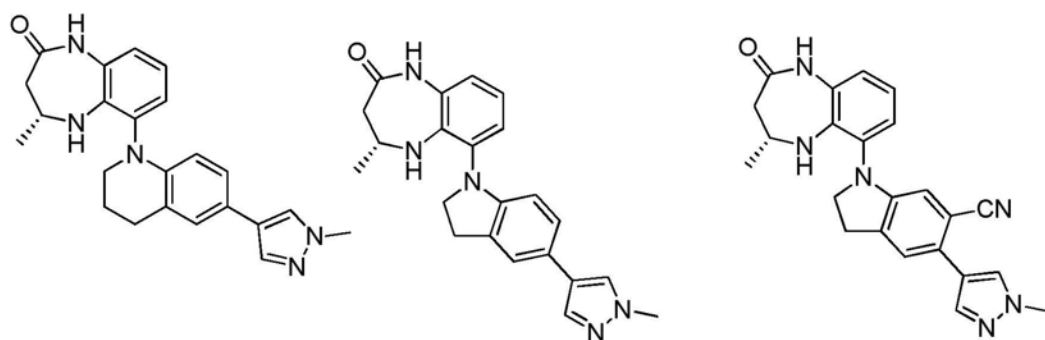
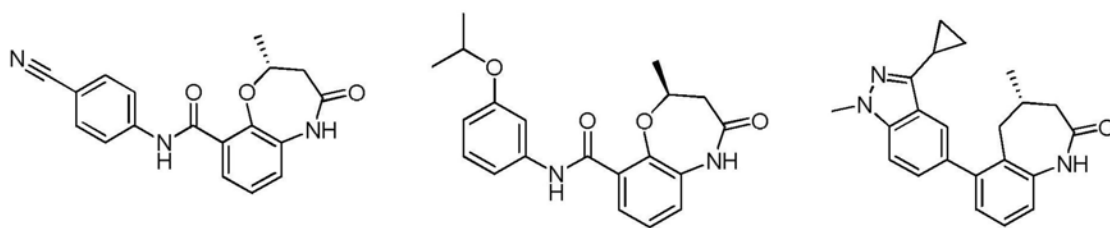


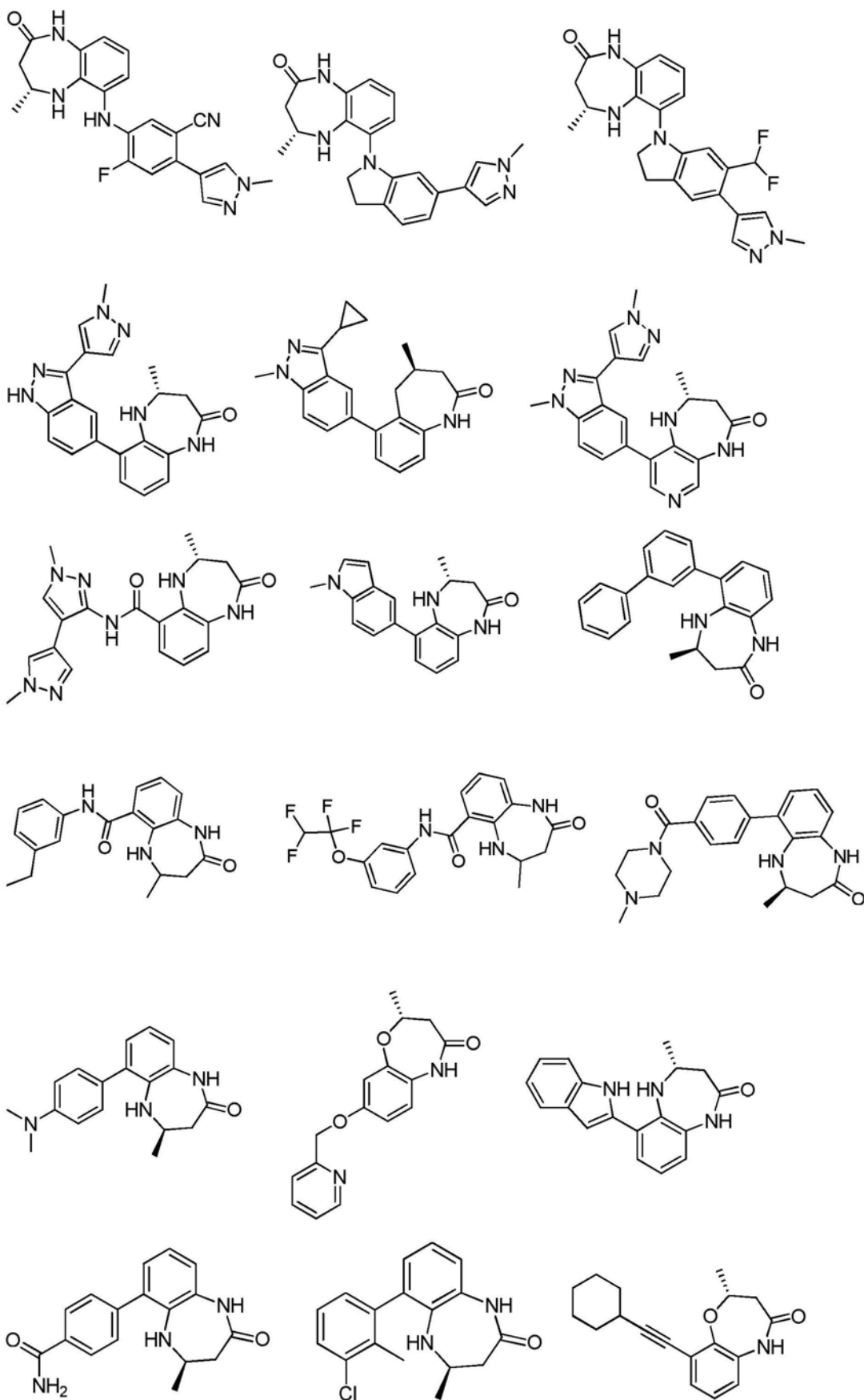


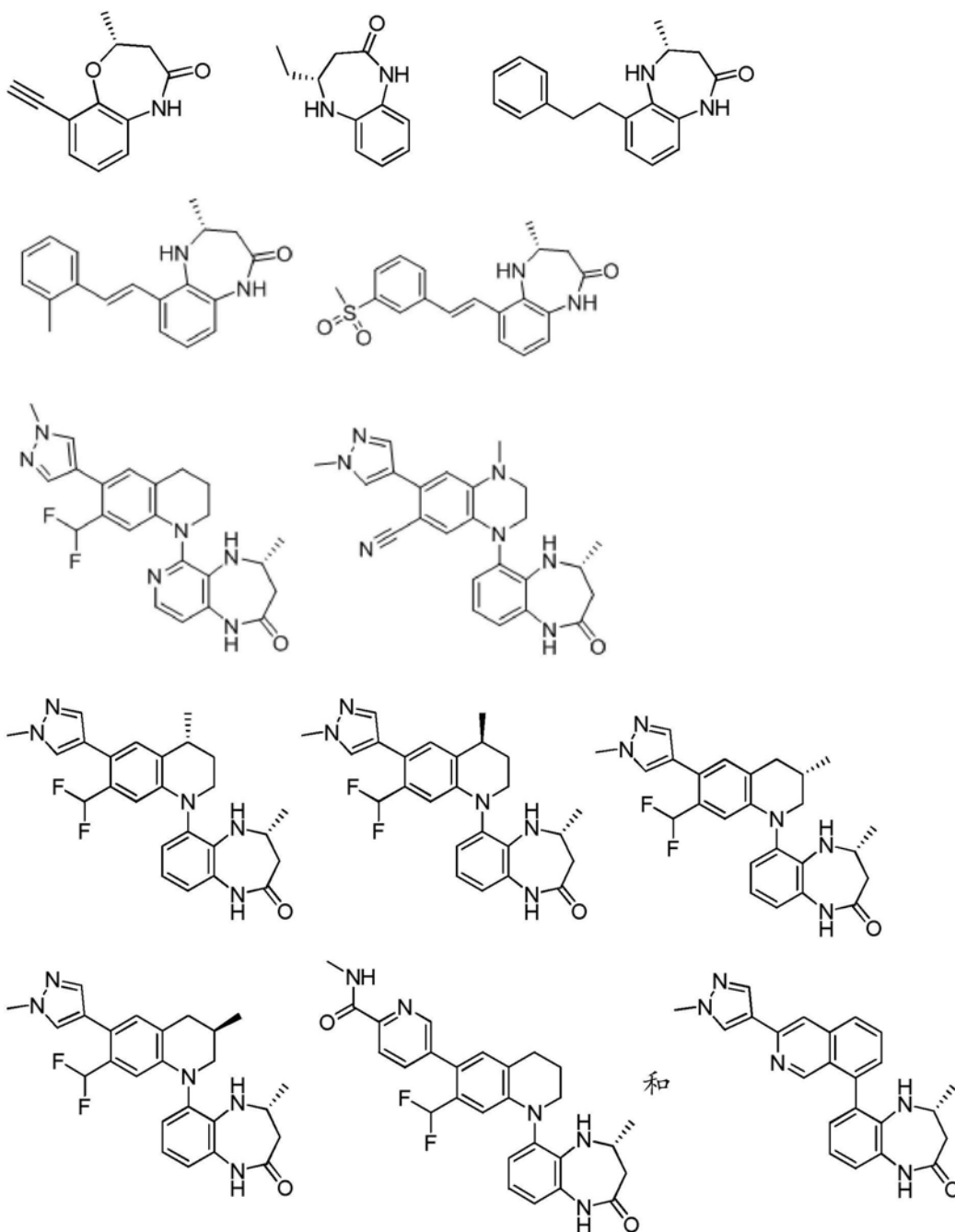












。

18. 一种组合物, 其包含权利要求1-17中任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的佐剂、载体或媒介物。

19. 权利要求1-17中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗动物中CBP和/或EP300介导的病症的药物中的用途。

20. 权利要求19的用途, 其中所述病症为癌症、炎症病症或自身免疫性疾病。

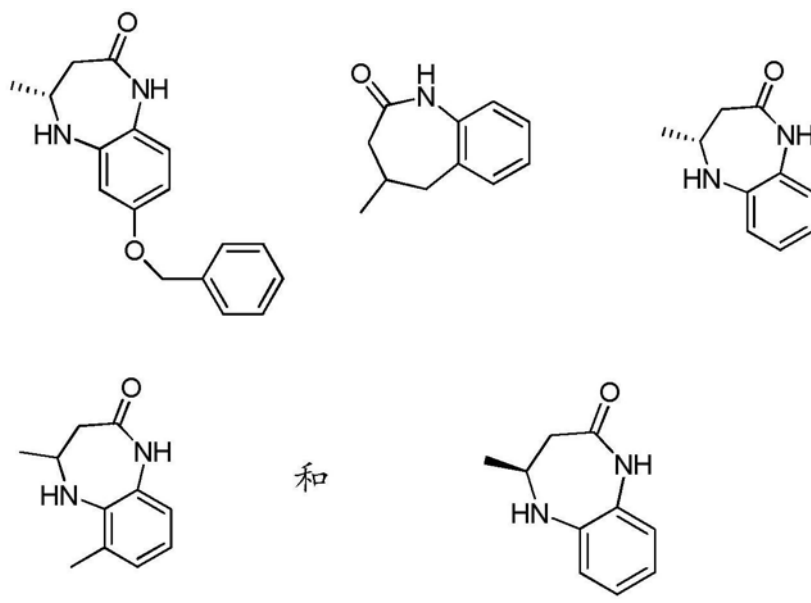
21. 权利要求20的用途, 其中所述癌症选自听神经瘤、急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、急性T细胞性白血病、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、支气管癌、子宫颈癌、软骨肉瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、慢性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、胰腺癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、异常增殖性变化、胚胎癌、子宫内膜癌、内皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、红

白血病、食管癌、雌激素受体阳性乳腺癌、原发性血小板增多症、尤因氏肿瘤、纤维肉瘤、滤泡淋巴瘤、生殖细胞睾丸癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、胶质肉瘤、重链疾病、头颈癌、成血管细胞瘤、肝癌、肝细胞癌、激素不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴细胞性白血病、淋巴瘤、T细胞或B-细胞源性淋巴恶性肿瘤、髓质癌、成神经管细胞瘤、黑素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、粘液肉瘤、成神经细胞瘤、NUT中线癌、非小细胞肺癌、少突神经胶质瘤、口腔癌、成骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状腺癌、乳头状癌、松果体瘤、真性红细胞增多症、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原细胞瘤、皮肤癌、小细胞肺癌、实体肿瘤、小细胞肺癌、胃癌、鳞状细胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲状腺癌、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、睾丸肿瘤、子宫癌和威尔姆斯氏肿瘤。

22. 权利要求20的用途,其中所述癌症选自肺癌、乳腺癌、胰腺癌、结直肠癌和黑素瘤。

23. 权利要求20的用途,其中所述炎性病症或自身免疫性疾病选自艾迪生病、急性痛风、强直性脊柱炎、哮喘、动脉粥样硬化、贝切特病、大疱性皮肤病、慢性阻塞性肺疾病、克罗恩病、皮炎、湿疹、巨细胞性动脉炎、纤维化、肾小球性肾炎、肝血管闭塞、肝炎、垂体炎、免疫缺陷综合征、炎性肠病、川崎病、狼疮性肾炎、多发性硬化、心肌炎、肌炎、肾炎、器官移植排斥反应、骨关节炎、胰腺炎、心包炎、结节性多动脉炎、肺炎、原发性胆汁性肝硬化、牛皮癣、牛皮癣关节炎、类风湿性关节炎、巩膜炎、硬化性胆管炎、败血症、系统性红斑狼疮、多发性大动脉炎、中毒性休克、甲状腺炎、I型糖尿病、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、白癜风、血管炎和韦格纳肉芽肿。

24. 选自以下的化合物:



或其药学上可接受的盐在制备用于治疗动物中CBP和/或EP-300介导的病症的药物中的用途。

## 治疗性化合物及其用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及可用作CBP/EP300的抑制剂的化合物及使用此类抑制剂治疗癌症的方法。

### 背景技术

[0002] 染色质是构成染色体的DNA和蛋白质的复杂组合。发现在真核细胞的核内,分为异染色质(浓缩)和常染色质(延伸)形式。染色质的主要组分是DNA和蛋白质。组蛋白是染色质的主要蛋白质组分,作为DNA缠绕的线轴起作用。染色质的功能是将DNA包装到更小的体积中以适应细胞,加强DNA以允许有丝分裂和减数分裂,并用作控制表达和DNA复制的机制。染色质结构受到对组蛋白(特别是组蛋白H3和H4)的一系列翻译后修饰的控制,且最常见的是延伸超出核心核小体结构的“组蛋白尾部”。组蛋白尾部往往受蛋白质-蛋白质相互作用,也是组蛋白最易于翻译后修饰的部分。这些修饰包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化和SUMO化。这些表观遗传标记被特异性酶写入和消除,这些酶将标签置于组蛋白尾部的特定残基上,从而形成表观遗传密码,然后由细胞解释,以允许基因特异性调节染色质结构并由此转录。

[0003] 在所有类别的蛋白质中,组蛋白是其中最易经受翻译后修饰的。组蛋白修饰是动态的,因为其可响应于特定刺激而被添加或去除,并且这些修饰既引导结构变化至染色质又引导基因转录中的改变。不同类别的酶,即组蛋白乙酰基转移酶(HAT)和组蛋白去乙酰化酶(HDAC),乙酰化或去乙酰化特异性组蛋白赖氨酸残基(Struhl K.,Genes Dev.,1989,12,5,599-606)。

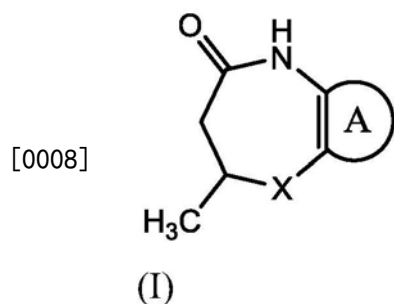
[0004] 大约110个氨基酸长的溴结构域(bromodomain)被发现于大量的染色质相关蛋白中,并且已在大约70个人类蛋白质中被鉴定,通常与其它蛋白质基序相邻(Jeanmougin F., et al.,Trends Biochem.Sci.,1997,22,5,151-153;和Tamkun J.W.,et al.,Cell,1992,7,3,561-572)。溴结构域与经修饰的组蛋白之间的相互作用可能是引起染色质结构变化和基因调控的重要机制。含有溴结构域的蛋白质已经涉及疾病过程,包括癌症、炎症和病毒复制。参见例如Prinjha et al.,Trends Pharm.Sci.,33(3):146-153(2012)和Muller et al.,Expert Rev.,13(29):1-20(September 2011)。

[0005] 细胞型特异性和适当的组织功能需要严格控制受其环境影响的不同转录程序。该转录体内平衡(transcriptional homeostasis)的改变与许多疾病状态直接相关,最明显的是癌症、免疫炎症、神经病症和代谢疾病。溴结构域位于用于控制独特的疾病相关转录途径的关键染色质修饰复合物中。观察结果强调,含有溴结构域的蛋白质的突变与癌症以及免疫和神经功能障碍有关。因此,通过选择性抑制跨越特异性家族的溴结构域,诸如选择性抑制CBP/EP300的溴结构域,创造作为人类功能障碍的新颖治疗剂的各种机会。

[0006] 因此,对癌症、免疫病症和其它CBP/EP300溴结构域相关疾病的治疗存在需要。

## 发明内容

[0007] 一个方面包括式 (I) 化合物：



[0009] 或其盐，其中：

[0010] X为NH、O、S或 $-C(R^a)_2$ ；

[0011] 每个 $R^a$ 独立选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基和 $C_{3-6}$ 碳环基；

[0012] 环A为6元杂芳基环或苯并环 (benzo ring)，其中环A任选取代有一个或多个独立选自以下的基团 $R^b$ ： $R^c$ 、-F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、-N( $R^d$ )<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N( $R^d$ )<sub>2</sub>、-S(O)-N( $R^d$ )<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N( $R^d$ )<sub>2</sub>、-O- $R^d$ 、-S- $R^d$ 、-O-C(O)- $R^d$ 、-O-C(O)-O- $R^d$ 、-C(O)- $R^d$ 、-C(O)-O- $R^d$ 、-S(O)- $R^d$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^d$ 、-O-C(O)-N( $R^d$ )<sub>2</sub>、-N( $R^d$ )-C(O)-OR<sup>d</sup>、-N( $R^d$ )-C(O)-N( $R^d$ )<sub>2</sub>、-N( $R^d$ )-C(O)- $R^d$ 、-N( $R^d$ )-S(O)- $R^d$ 、-N( $R^d$ )-S(O)<sub>2</sub>- $R^d$ 、-N( $R^d$ )-S(O)-N( $R^d$ )<sub>2</sub>、-CH=C( $R^e$ )<sub>2</sub>和-N( $R^d$ )-S(O)<sub>2</sub>-N( $R^d$ )<sub>2</sub>；

[0013] 每个 $R^c$ 独立选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、3-20元碳环基、3-20元杂环基，其中任意 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、3-20元碳环基和3-20元杂环基任选取代有一个或多个基团 $R^f$ ；

[0014] 每个 $R^f$ 独立选自氧代、3-20元碳环基、3-20元杂环基、卤素、-NO<sub>2</sub>、-N( $R^g$ )<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N( $R^g$ )<sub>2</sub>、-S(O)-N( $R^g$ )<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N( $R^g$ )<sub>2</sub>、-O- $R^g$ 、-S- $R^g$ 、-O-C(O)- $R^g$ 、-C(O)- $R^g$ 、-C(O)-O- $R^g$ 、-S(O)- $R^g$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^g$ 、-C(O)-N( $R^g$ )<sub>2</sub>、-N( $R^g$ )-C(O)- $R^g$ 、-Si( $R^h$ )<sub>3</sub>、-N( $R^g$ )-C(O)-O- $R^g$ 、-N( $R^g$ )-S(O)- $R^g$ 、N( $R^g$ )-S(O)<sub>2</sub>- $R^g$ 和 $C_{1-6}$ 烷基，所述3-20元碳环基、3-20元杂环基和 $C_{1-6}$ 烷基任选取代有一个或多个 $R^i$ ，

[0015] 每个 $R^g$ 独立选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、3-20元碳环基和3-20元杂环基，其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、3-20元碳环基和3-20元杂环基任选取代有一个或多个基团 $R^j$ ，或两个 $R^g$ 与它们所连接的氮一起形成3-20元杂环基，所述3-20元杂环基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团：氧代、卤素和 $C_{1-3}$ 烷基，所述 $C_{1-3}$ 烷基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团：氧代和卤素；

[0016] 每个 $R^h$ 独立选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基和 $C_{3-6}$ 碳环基；

[0017] 每个 $R^j$ 独立选自氧代、卤素、氨基、羟基、-Si( $R^k$ )<sub>3</sub>、3-20元碳环基、3-20元杂环基和 $C_{1-6}$ 烷基，其中任意3-20元碳环基、3-20元杂环基和 $C_{1-6}$ 烷基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团：氧代、 $C_{1-4}$ 烷基和卤素；

[0018] 每个 $R^k$ 独立选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基和 $C_{3-6}$ 碳环基；

[0019] 每个 $R^i$ 独立选自氧代、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、氰基、-N( $R^l$ )<sub>2</sub>、-O- $R^l$ 、-S(O)- $R^l$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^l$ 、-S(O)-N( $R^l$ )<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N( $R^l$ )<sub>2</sub>、-N( $R^l$ )-S(O)- $R^l$ 、-N( $R^l$ )-C(O)- $R^l$ 、-N( $R^l$ )-C(O)-O- $R^l$ 、-N( $R^l$ )-S(O)<sub>2</sub>- $R^l$ 、3-20元杂环基和3-20元碳环基，其任选取代有一个或多个独立选自以下的基团：卤素和 $C_{1-6}$ 烷基；

[0020] 每个 $R^1$ 独立选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、3-20元碳环基和3-20元杂环基，其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、3-20元碳环基和3-20元杂环基任选取代有一个或多个基团 $R^m$ ；或两个 $R^1$ 与它们所连接的氮一起形成3-20元杂环基，所述3-20元杂环基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团：氧代、卤素和 $C_{1-3}$ 烷基，所述 $C_{1-3}$ 烷基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团：氧代和卤素；且

[0021] 每个 $R^m$ 独立选自氧代、卤素、氨基、羟基、 $-\text{Si}(R^n)_3$ 、3-20元碳环基、3-20元杂环基和 $C_{1-6}$ 烷基，其中任意3-20元碳环基、3-20元杂环基和 $C_{1-6}$ 烷基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团：氧代、 $C_{1-4}$ 烷基和卤素；

[0022] 每个 $R^n$ 独立选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基和 $C_{3-6}$ 碳环基；

[0023] 每个 $R^d$ 独立选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、3-20元碳环基和3-20元杂环基，其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、3-20元碳环基和3-20元杂环基任选取代有一个或多个基团 $R^o$ ，或两个 $R^d$ 与它们所连接的氮一起形成3-20元杂环基，所述3-20元杂环基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团：氧代、卤素和 $C_{1-3}$ 烷基，所述 $C_{1-3}$ 烷基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团：氧代和卤素；

[0024] 每个 $R^o$ 独立选自氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 $-\text{O}-R^p$ 、3-20元碳环基、3-20元杂环基和 $C_{1-6}$ 烷基，其中任意 $C_{1-6}$ 烷基、3-20元碳环基和3-20元杂环基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团：氧代、 $C_{1-4}$ 烷基、 $-\text{O}-R^q$ 和卤素；

[0025] 每个 $R^p$ 独立选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、3-20元碳环基和3-20元杂环基，其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、3-20元碳环基和3-20元杂环基任选取代有一个或多个基团 $R^r$ ，

[0026] 每个 $R^r$ 独立选自氧代、卤素、氨基、羟基、 $-\text{Si}(R^s)_3$ 、3-20元碳环基、3-20元杂环基和 $C_{1-6}$ 烷基，其中任意3-20元碳环基、3-20元杂环基和 $C_{1-6}$ 烷基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团：氧代、 $C_{1-4}$ 烷基和卤素；

[0027] 每个 $R^s$ 独立选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基和 $C_{3-6}$ 碳环基；

[0028] 每个 $R^q$ 独立选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、3-20元碳环基和3-20元杂环基，其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、3-20元碳环基和3-20元杂环基任选取代有一个或多个基团 $R^t$ ，

[0029] 每个 $R^t$ 独立选自氧代、卤素、氨基、羟基、 $-\text{Si}(R^u)_3$ 、3-20元碳环基、3-20元杂环基和 $C_{1-6}$ 烷基，其中任意3-20元碳环基、3-20元杂环基和 $C_{1-6}$ 烷基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团：氧代、 $C_{1-4}$ 烷基和卤素；

[0030] 每个 $R^u$ 独立选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基和 $C_{3-6}$ 碳环基；且

[0031] 两个 $R^e$ 基团与它们所连接的碳一起形成3-20元碳环基；

[0032] 或其盐。

[0033] 另一方面包括组合物，其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的佐剂、载体或媒介物。

[0034] 另一方面包括治疗动物中CBP和/或EP-300介导的病症的方法，所述方法包括向所述动物施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0035] 另一方面包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其用于医学疗法。

[0036] 另一方面包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其用于预防性或治疗性处置



CBP和/或EP-300介导的病症。

[0037] 另一方面包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗动物(例如,哺乳动物诸如人)中CBP和/或EP-300介导的病症的药物中的用途。

[0038] 另一方面包括用于CBP和/或EP300研究的化合物。

[0039] 另一方面包括可用于制备式(I)化合物或其盐的本文公开的合成中间体和合成方法。

## 具体实施方式

### [0040] 化合物和定义

[0041] 下文更详细地描述定义和术语。化学元素按照元素周期表,CAS版本,Handbook of Chemistry and Physics,第75版鉴定。

[0042] 除非另有说明,否则式I化合物包括给定结构的对映异构、非对映异构和几何异构(或构象)形式。举例而言,包括针对每个不对称中心的R和S构型、Z和E双键异构体及Z和E构象异构体,以及对映异构、非对映异构和几何异构(或构象)混合物。除非另有说明,否则包括本文描述的结构的所有互变异构形式。另外,除非另有说明,否则本文描述的结构还意在包括区别仅在于存在一个或多个同位素富集原子的化合物。举例而言,包括式I化合物,其中一个或多个氢被氘或氚,碳被<sup>13</sup>C-或<sup>14</sup>C碳,氮被<sup>15</sup>N氮,硫被<sup>33</sup>S、<sup>34</sup>S或<sup>36</sup>S硫,氧被<sup>17</sup>O或<sup>18</sup>O氧或氟被<sup>18</sup>F氟独立地置换或富集。此类化合物可用作例如分析工具、生物学测定中的探针或治疗剂。

[0043] 在描述具体对映异构体的情况下,在某些实施方案中可提供基本上不含相应对映异构体的物质,并且还可称为“光学富集的”。本文使用的“光学富集的”意指对映异构体的混合物由显著更大比例的一种对映体组成,并且可通过对映体过量(ee%)描述。在某些实施方案中,对映异构体的混合物由至少约90重量%的给定对映异构体(约90%ee)组成。在其它实施方案中,对映异构体的混合物由至少约95重量%,98重量%或99重量%的给定对映异构体组成(约95%、98%或99%ee)。对映异构体和非对映体可通过本领域技术人员已知的任何方法自外消旋混合物中分离,包括自其中一种立体异构体比其它立体异构体更易溶解的溶剂中重结晶,手性高压液相色谱(HPLC)、超临界流体色谱法(SFC)、手性盐的形成和结晶,然后通过任何上述方法分离,或通过不对称合成制备和任选进一步富集。参见例如 Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

[0044] 术语“杂原子”意指任何独立选自碳或氢以外的原子,例如氧、硫、氮、磷或硅(包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式;以及任何氮的季铵化形式)中的一种或多种。

[0045] 本文使用的术语“卤素”和“卤素”是指选自氟(氟代、-F),氯(氯代、-Cl),溴(溴代、-Br)和碘(碘代、-I)的原子。

[0046] 术语“氧代”指=O。

[0047] 本文使用的术语“不饱和”意指该部分具有一个或多个不饱和单元。

[0048] 单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“碳环基”是指具有3至20个碳原子的饱和、部分不饱和或芳族环系。在一个实施方案中,碳环基包括3至12碳原子(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)。在另一实施方案中,碳环基包括C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>或C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>。在其它实施方案中,作为单环的碳环基包括C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>或C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>。在另一实施方案中,作为二环的碳环基包括C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>。在另一实施方案中,作为螺环系统的碳环基包括C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>。单环碳环基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、全氘代环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、苯基和环十二烷基;具有7至12个环原子的二环碳环基包括[4,3]、[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]环系统,例如二环[2.2.1]庚烷、二环[2.2.2]辛烷、茚和二环[3.2.2]壬烷;且螺碳环基螺[2.2]戊烷、螺[2.3]己烷、螺[2.4]庚烷、螺[2.5]辛烷和螺[4.5]癸烷。术语碳环基包括如本文所定义的芳基环系统。术语碳环还包括环烷基环(例如饱和或部分不饱和的单-、双-或螺-碳环)。

[0049] 本文使用的术语“烷基”是指饱和直链或支链烃基。在一个实施方案中,烷基含有一至十八个碳原子(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)。在其它实施方案中,烷基为C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>。C<sub>0</sub>烷基是指键。烷基的实例包括甲基(Me、-CH<sub>3</sub>)、乙基(Et、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、1-丙基(n-Pr、n-丙基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-丙基(i-Pr、i-丙基、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、1-丁基(n-Bu、n-丁基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-甲基-1-丙基(i-Bu、i-丁基、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-丁基(s-Bu、s-丁基、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-甲基-2-丙基(t-Bu、t-丁基、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、1-戊基(n-戊基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-戊基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-戊基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-甲基-2-丁基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3-甲基-1-丁基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-甲基-1-丁基(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、1-己基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-己基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-己基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))、2-甲基-2-戊基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-甲基-2-戊基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、4-甲基-2-戊基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3-甲基-3-戊基(-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-甲基-3-戊基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基。

[0050] 本文使用的术语“烯基”表示具有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基。烯基包括具有“顺式”和“反式”取向,或者“E”和“Z”取向的基团。在一个实例中,烯基为2至18个碳原子(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)。在其它实例中,烯基为C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>或C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>。实例包括但不限于乙烯基(ethenyl)或乙炔基(vinyl)(-CH=CH<sub>2</sub>)、丙-1-烯基(-CH=CHCH<sub>3</sub>)、丙-2-烯基(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基和己-1,3-二烯基。

[0051] 本文使用的术语“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基。在一个实例中,炔基含有2至18个碳原子(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)。在其它实例中,炔基是C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>或C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>。实例包括但不限于乙炔基(-C≡CH)、丙-1-炔基(-C≡CCH<sub>3</sub>)、丙-2-炔基(炔丙基、-CH<sub>2</sub>C≡CH)、丁-1-炔基、丁-2-炔基和丁-3-炔基。

[0052] 术语“烷氧基”是指由式-OR表示的直链或支链基团,其中R为烷基、烯基、炔基或碳环基。烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和环丙氧基。

[0053] 本文使用的术语“卤代烷基”是指取代有一个或多个(例如1、2、3或4个)卤素基团

的本文所定义的烷基。

[0054] 单独使用或作为“芳基烷基”、“芳基烷氧基”或“芳基氧基烷基”中较大部分的一部分使用的术语“芳基”是指单环、二环或三环碳环系统,其包括稠环,其中系统中的至少一个环为芳族的。术语“芳基”可与术语“芳基环”互换使用。在一个实施方案中,芳基包括具有6-20个碳原子的基团(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>芳基)。在另一实施方案中,芳基包括具有6-10个碳原子的基团(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基)。芳基的实例包括苯基、萘基、蒽基、联苯、菲基、并四苯基、1,2,3,4-四氢萘基、1H-茛基、2,3-二氢-1H-茛基等,其可被一个或多个本文所述的取代基取代或独立取代。具体的芳基为苯基。在另一实施方案中,芳基包括与一个或多个碳环稠合的芳基环,诸如茛基、二氢菲基或四氢萘基等,其中基团或连接点在芳族环上。

[0055] 单独使用或作为较大部分例如“杂芳基烷基”或“杂芳基烷氧基”的一部分使用的术语“杂芳基”是指具有5至14个环原子的单环、二环或三环系统,其中至少一个环是芳族的且含有至少一个杂原子。在一个实施方案中,杂芳基包括4-6元单环芳族基团,其中一个或多个环原子是独立任选取代的氮、硫或氧。在另一实施方案中,杂芳基包括5-6元单环芳族基团,其中一个或多个环原子是独立地任选取代的氮、硫或氧。在一些实施方案中,杂芳基为C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>杂芳基,其中杂芳基环含有1-20个碳原子且其余的环原子包括一个或多个氮、硫或氧原子。杂芳基的实例包括噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、四唑基、硫杂三唑基、氧杂三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、四嗪基、四唑[1,5-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、嘌呤基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、苯并咪唑基、吲哚基、1,3-噻唑-2-基、1,3,4-三唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噻二唑-5-基、1H-四唑-5-基、1,2,3-三唑-5-基和吡啶-2-基N-氧化物。术语“杂芳基”还包括其中杂芳基与一个或多个芳基、碳环基或杂环基环稠合的基团,其中基团或连接点在杂芳基环上。非限制性实例包括吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹嗪基、呋唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢喹啉基和四氢异喹啉基。杂芳基可为单环、二环或三环的。

[0056] 本文使用的术语“杂环基”是指如本文所定义的“碳环基”,其中一个或多个(例如1、2、3或4个)碳原子已经被杂原子(例如O、N或S)替换。在一些实施方案中,杂环基是指饱和环系,诸如3至12元饱和杂环基环系。在一些实施方案中,杂环基是指杂芳基环系,诸如5-14元杂芳基环系。杂环基可任选地取代有一个或多个独立选自本文所定义的那些取代基。

[0057] 在一个实例中,杂环基包括3-12个环原子且包括单环、二环、三环和螺环系统,其中环原子为碳,并且一至五个环原子为选自氮、硫或氧的杂原子,其独立地任选被一个或多个基团取代。在一个实例中,杂环基包括1至4个杂原子。在另一实例中,杂环基包括具有一个或多个选自氮、硫或氧的杂原子的3元至7元单环。在另一实例中,杂环基包括具有一个或多个选自氮、硫或氧的杂原子的4元至6元单环。在另一实例中,杂环基包括3元单环。在另一实例中,杂环基包括4元单环。在另一实例中,杂环基包括5-6元单环。在一个实例中,杂环基包括0至3个双键。任何氮或硫杂原子可任选地被氧化(例如NO、SO、SO<sub>2</sub>),并且任何氮杂原子可任选被季铵化(例如[NR<sub>4</sub>]<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>、[NR<sub>4</sub>]<sup>+</sup>OH<sup>-</sup>)。实例性杂环基包括环氧乙烷基、氮杂环丙烷基、硫杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、1,2-二硫杂环丁烷基、1,

3-二硫杂环丁烷基、吡咯烷基、二氢-1H-吡咯基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、二氢噻吩基、四氢噻吩基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、1,1-二氧化-硫吗啉基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、六氢噻喃基、六氢嘧啶基、噁嗪烷基(oxazinanyl)、噻嗪基(thiazinanyl)、硫杂氧杂环己烷基(thioxanyl)、高哌嗪基、高哌啶基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂茛基、氧氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂环庚烷基、二氮杂茛基、硫氮杂茛基、硫氮杂环庚烷基、四氢噻喃基、噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、1,1-二氧化异噻唑烷酮基、噁唑烷酮基、咪唑烷酮基、4,5,6,7-四氢[2H]吡唑基、四氢苯并咪唑基、4,5,6,7-四氢苯并[d]咪唑基、1,6-二咪唑[4,5-d]吡唑并[2,3-b]吡啶基、噻嗪基、噁嗪基、噻二嗪基、噁二嗪基、二噻嗪基、二噁嗪基、氧杂噻嗪基、硫杂三嗪基、氧杂三嗪基、二噻嗪基(dithiadiazinyl)、咪唑啉基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吡啶基、噻喃基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、二噻烷基、二硫杂环戊烷基、嘧啶酮基、嘧啶二酮基、嘧啶-2,4-二酮基、哌嗪酮基、哌嗪二酮基、吡唑烷基咪唑啉基、3-氮杂二环[3.1.0]己烷基、3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷基、6-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、3-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基、氮杂二环[2.2.2]己烷基、2-氮杂二环[3.2.1]辛烷基、8-氮杂二环[3.2.1]辛烷基、2-氮杂二环[2.2.2]辛烷基、8-氮杂二环[2.2.2]辛烷基、7-氧杂二环[2.2.1]庚烷、氮杂螺[3.5]壬烷基、氮杂螺[2.5]辛烷基、氮杂螺[4.5]癸烷基、1-氮杂螺[4.5]癸-2-酮基、氮杂螺[5.5]十一烷基、四氢吡啶基、八氢吡啶基、四氢异吡啶基、四氢吡唑基、1,1-二氧化六氢噻喃基。含有硫或氧原子和一至三个氮原子的5元杂环基的实例为噻唑基,包括噻唑-2-基和噻唑-2-基N-氧化物;噻二唑基,包括1,3,4-噻二唑-5-基和1,2,4-噻二唑-5-基;噁唑基,例如噁唑-2-基;和噁二唑基,诸如1,3,4-噁二唑-5-基和1,2,4-噁二唑-5-基。含有2至4个氮原子的5元环杂环基的实例包括咪唑基,诸如咪唑-2-基;三唑基,诸如1,3,4-三唑-5-基;1,2,3-三唑-5-基;1,2,4-三唑-5-基;和四唑基,诸如1H-四唑-5-基。苯并稠合的5元杂环基的实例为苯并噁唑-2-基、苯并噻唑-2-基和苯并咪唑-2-基。实例性6元杂环基含有一至三个氮原子和任选的硫或氧原子,例如吡啶基,诸如吡啶-3-基和吡啶-4-基;嘧啶基,诸如嘧啶-2-基和嘧啶-4-基;三嗪基,诸如1,3,4-三嗪-2-基和1,3,5-三嗪-4-基;哒嗪基,具体为哒嗪-3-基;和吡嗪基。其它实例性杂环基为吡啶N-氧化物和哒嗪N-氧化物及吡啶基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、哒嗪基和1,3,4-三嗪-2-基。

[0058] 本文使用的术语“部分不饱和”是指这样的环部分:在环原子之间包含至少一个双键或三键,但环部分不是芳族的。

[0059] 本文使用的术语“抑制剂”是指以可测量的亲和力和活性结合并抑制CBP和/或EP300的溴结构域的化合物。在某些实施方案中,抑制剂具有小于约20 $\mu$ M,小于约1 $\mu$ M,小于约500nM,小于约100nM或小于约10nM的IC<sub>50</sub>或结合常数。

[0060] 本文使用的术语“可测量的亲和力”和“可测量的抑制”是指(i)包含式I化合物或其组合和此类溴结构域,和(ii)在不存在所述化合物的情况下包含此类溴结构域的等效样品或其组合物之间CBP和/或EP300的溴结构域的活性(例如,降低对赖氨酸乙酰基识别染色质的识别)的可测量性降低。

[0061] “药学上可接受的盐”包括酸和碱加成盐。应当理解,当将本文中的化合物或实例显示为特定盐时,意欲涵盖相应的游离碱以及相应游离碱的其它盐(包括相应的游离碱的

药上可接受的盐)。

[0062] “药上可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物学效用和性质并且不具有生物学或其它不期望的效用和性质,与无机酸或有机酸形成的那些盐,所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸等,所述有机酸可选自脂族、环脂族、芳族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类的有机酸,诸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、天冬氨酸、抗坏血酸、谷氨酸、邻氨基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、扑酸、苯基乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0063] “药上可接受的碱加成盐”包括衍生自钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等无机碱的那些。具体的碱加成盐是铵、钾、钠、钙和镁盐。衍生自药上可接受的有机无毒碱的盐包括以下物质的盐:伯胺、仲胺和叔胺;经取代的胺,包括天然存在的经取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂,诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙基氨基乙醇、氨丁三醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、嘧啶、N-乙基嘧啶、聚胺树脂等等。具体的有机无毒碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、氨丁三醇、二环己胺、胆碱和咖啡因。

[0064] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的结构异构体,其经由低能量屏障相互转化。举例而言,质子互变异构体(也称为质子移变互变异构体)包括经由质子迁移的相互转化,诸如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价态互变异构体包括通过重组一些键合电子的相互转化。

[0065] “溶剂化物”是指一种或多种溶剂分子和本发明化合物的缔合物或络合物。溶剂的实例包括水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。术语“水合物”是指溶剂分子是水的络合物。

[0066] “治疗有效量”是指(i)治疗特定疾病、病状或病症,(ii)减轻、改善或消除特定疾病、病状或病症的一种或多种症状,或(iii)延迟本文所述的特定疾病、病状或病症的一种或多种症状的发作的本发明化合物的量。在癌症的情况下,药物的治疗有效量可减少癌细胞的数量;减少肿瘤大小;抑制(即,在一定程度上减慢并优选停止)癌细胞浸润到外周器官中;抑制(即,在一定程度上减慢并优选停止)肿瘤转移;在一定程度上抑制肿瘤生长;和/或在一定程度上减轻一种或多种与癌症相关的症状。对于癌症治疗,例如可通过评估疾病进展时间(TTP)和/或确定响应率(RR)来测量效力。在免疫学病症的情况下,治疗有效量为足以减轻或缓解过敏性病症、自身免疫性和/或炎症疾病的症状或急性炎症反应的量(例如,哮喘)的量。

[0067] “治疗(Treatment)”(和变型诸如“治疗(treat)”或“治疗(treating)”)的变化是指试图改变被治疗的个体或细胞的自然过程,并且可用于预防或在临床病理过程中实施的临床干预。治疗的期望效果包括以下一种或多种:预防疾病的复发;减轻症状;减轻疾病的任何直接或间接病理后果;疾病状态稳定(即不恶化);防止转移;降低疾病进展的速度;改善或缓解疾病状态;如果不接受治疗和缓解或改善预后,则与预期的生存期相比延长生存期。在某些实施方案中,式I化合物用于延迟疾病或病症的发展或减缓疾病或病症的进展。那些需要治疗的个体包括那些已经患有所述病状或病症的患者,以及那些易患有所述病状或病症的个体(例如,通过遗传突变或基因或蛋白质的异常表达)。

[0068] “CBP/EP300溴结构域抑制剂”或“CBP和/或EP300溴结构域抑制剂”是指结合CBP溴结构域和/或EP300溴结构域并抑制和/或降低CBP和/或EP300的生物活性的化合物。在一些实施方案中,CBP/EP300溴结构域抑制剂主要通过和CBP溴结构域和/或EP300溴结构域的接触和/或相互作用(例如,单独地)结合CBP和/或EP300。在一些实施方案中,CBP/EP300溴结构域抑制剂通过与CBP溴结构域和/或EP300溴结构域以及另外CBP和/或EP300残基和/或结构域的接触和/或相互作用结合CBP和/或EP300。在一些实施方案中,CBP/EP300溴结构域抑制剂基本上或完全抑制CBP和/或EP300的生物学活性。在一些实施方案中,生物学活性为CBP和/或EP300的溴结构域与染色质(例如与DNA相关的组蛋白)和/或另一乙酰化蛋白的结合。在某些实施方案中,CBP/EP300溴结构域抑制剂阻断CBP/EP300活性,以恢复由功能障碍状态到抗原刺激的T细胞的功能性应答(例如增殖、细胞因子产生、靶细胞杀伤)。在一些实施方案中,CBP/EP300溴结构域抑制剂结合并抑制CBP溴结构域。在一些实施方案中,CBP/EP300溴结构域抑制剂结合并抑制EP300溴结构域。

[0069] 本文使用的“一”或“一个”意指一个或多个或者一种或多种,除非另有明确说明。本文使用的“另一”意指至少另一个或更多个或者另一种或更多种。

[0070] 示例性变量

[0071] 在某些实施方案中,X为NH。

[0072] 在某些实施方案中,X为O。

[0073] 在某些实施方案中,X为S。

[0074] 在某些实施方案中,X为CH<sub>2</sub>。

[0075] 在某些实施方案中,环A为6元杂芳基环,其任选取代有一个或多个独立选自以下的基团R<sup>b</sup>:R<sup>c</sup>、-F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>d</sup>、-S-R<sup>d</sup>、-O-C(O)-R<sup>d</sup>、-O-C(O)-O-R<sup>d</sup>、-C(O)-R<sup>d</sup>、-C(O)-O-R<sup>d</sup>、-S(O)-R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>d</sup>、-O-C(O)-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>d</sup>)-C(O)-OR<sup>d</sup>、-N(R<sup>d</sup>)-C(O)-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>d</sup>)-C(O)-R<sup>d</sup>、-N(R<sup>d</sup>)-S(O)-R<sup>d</sup>、-N(R<sup>d</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>d</sup>、-N(R<sup>d</sup>)-S(O)-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>、-CH=C(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>和-N(R<sup>d</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>;或其盐。

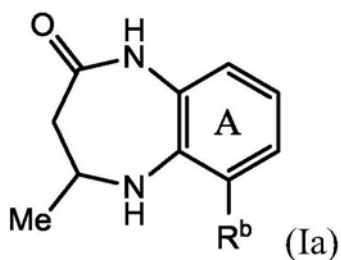
[0076] 在某些实施方案中,环A为6元杂芳基环,其任选取代有一个或多个独立选自以下的基团R<sup>b</sup>:R<sup>c</sup>、-F、-Cl、-Br、-I、-C(O)-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>d</sup>和-CH=C(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>;或其盐。

[0077] 在某些实施方案中,环A为苯并环,其任选取代有一个或多个独立选自以下的基团R<sup>b</sup>:R<sup>c</sup>、-F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>d</sup>、-S-R<sup>d</sup>、-O-C(O)-R<sup>d</sup>、-O-C(O)-O-R<sup>d</sup>、-C(O)-R<sup>d</sup>、-C(O)-O-R<sup>d</sup>、-S(O)-R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>d</sup>、-O-C(O)-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>d</sup>)-C(O)-OR<sup>d</sup>、-N(R<sup>d</sup>)-C(O)-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>d</sup>)-C(O)-R<sup>d</sup>、-N(R<sup>d</sup>)-S(O)-R<sup>d</sup>、-N(R<sup>d</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>d</sup>、-N(R<sup>d</sup>)-S(O)-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>、-CH=C(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>和-N(R<sup>d</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>;或其盐。

[0078] 在某些实施方案中,环A为苯并环,其任选取代有一个或多个独立选自以下的基团R<sup>b</sup>:R<sup>c</sup>、-F、-Cl、-Br、-I、-C(O)-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>d</sup>和-CH=C(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>或其盐。

[0079] 在某些实施方案中,所述化合物为式(Ia)化合物:

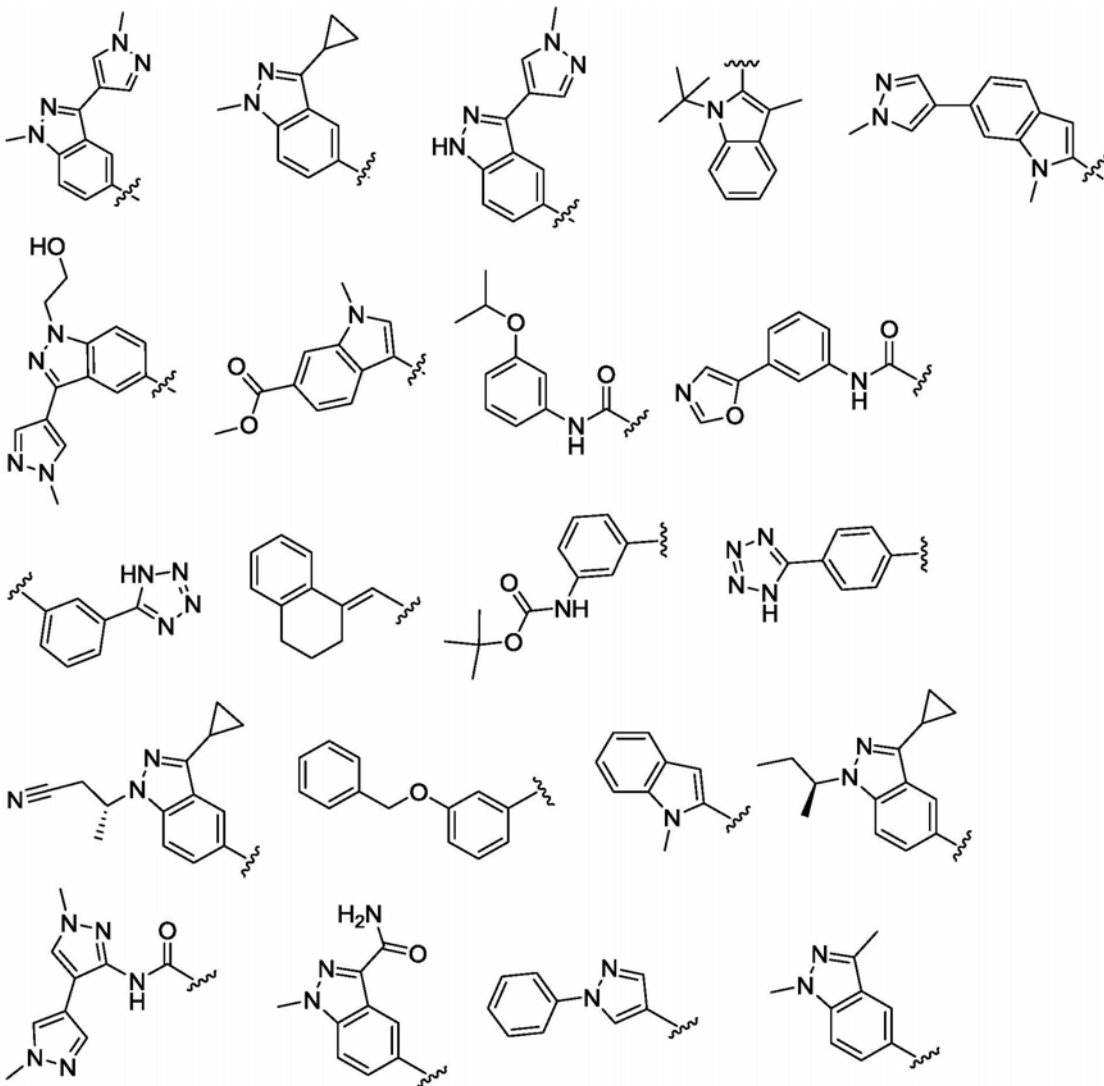
[0080]



[0081] 其中环A任选取代有一个或多个独立选自以下的另外基团 $R^b$ :  $R^c$ 、-F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>d</sup>、-S-R<sup>d</sup>、-O-C(O)-R<sup>d</sup>、-O-C(O)-O-R<sup>d</sup>、-C(O)-R<sup>d</sup>、-C(O)-O-R<sup>d</sup>、-S(O)-R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>d</sup>、-O-C(O)-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>d</sup>)-C(O)-OR<sup>d</sup>、-N(R<sup>d</sup>)-C(O)-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>d</sup>)-C(O)-R<sup>d</sup>、-N(R<sup>d</sup>)-S(O)-R<sup>d</sup>、-N(R<sup>d</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>d</sup>、-N(R<sup>d</sup>)-S(O)-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>、-CH=C(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>和-N(R<sup>d</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>;或其盐。

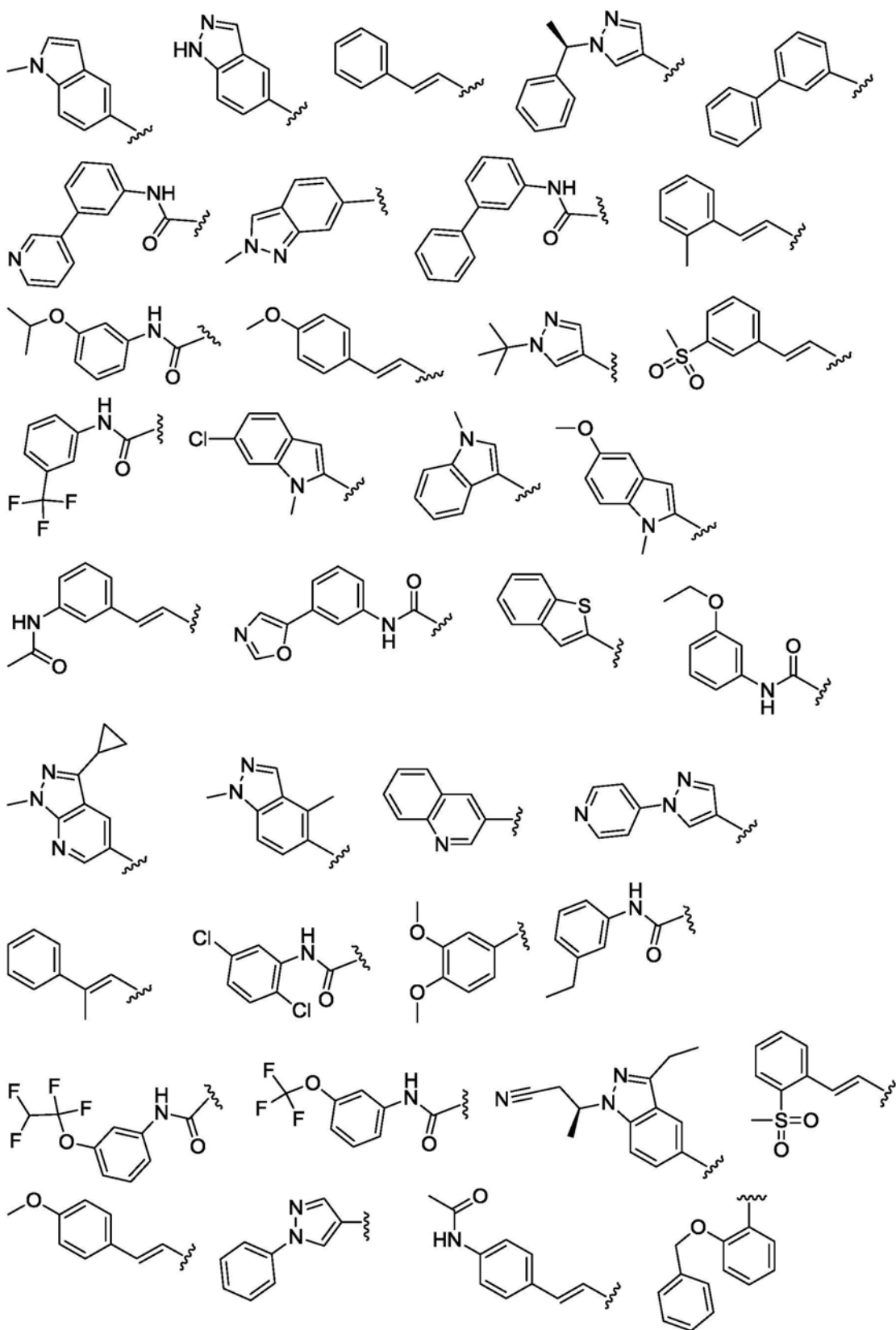
[0082] 在某些实施方案中,所述化合物为式(Ia)化合物,其中环A任选取代有一个或多个独立选自以下的另外基团 $R^b$ :  $R^c$ 、-F、-Cl、-Br、-I、-C(O)-N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>d</sup>和-CH=C(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>或其盐。

[0083] 在某些实施方案中, $R^b$ 为H、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、

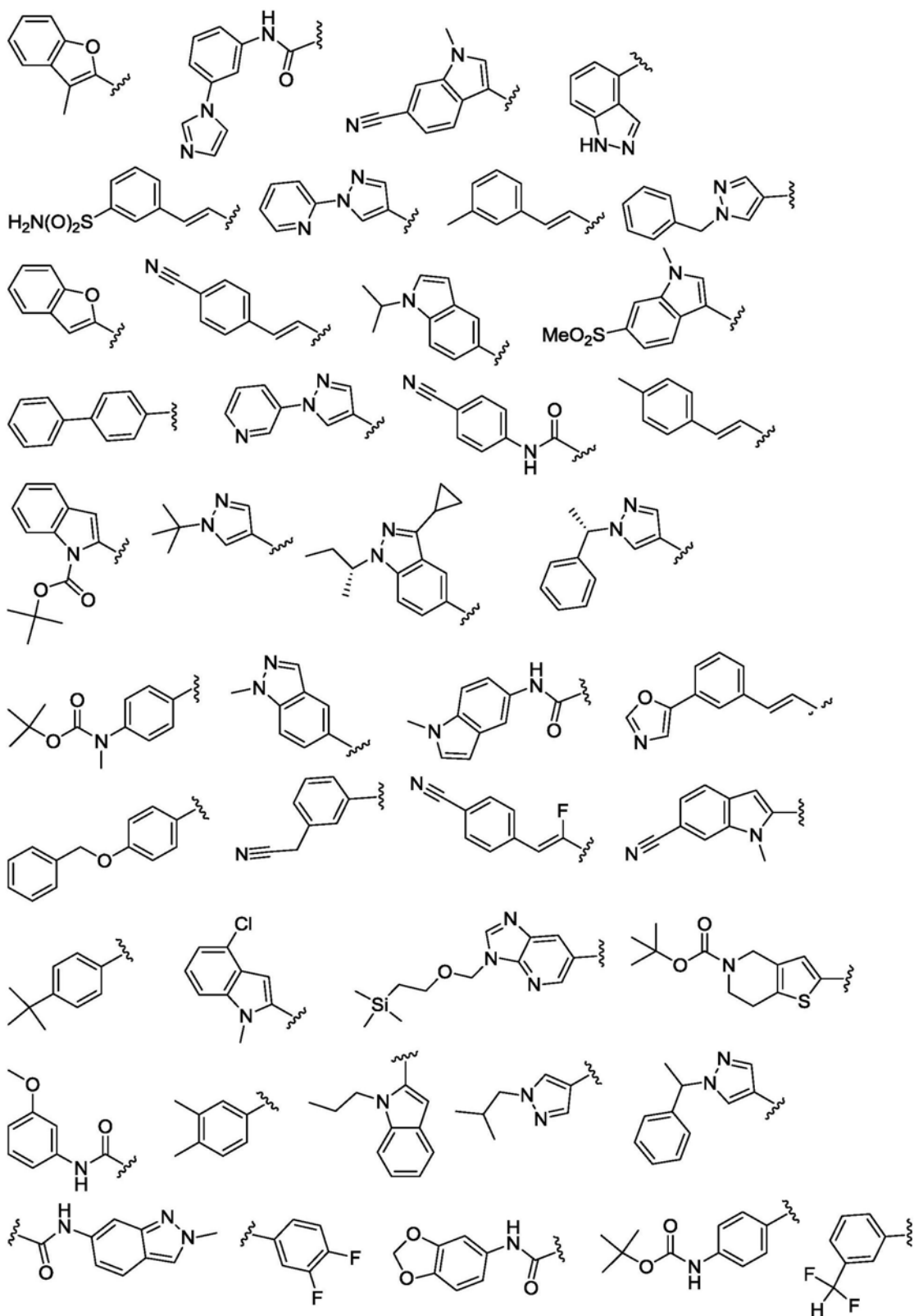


[0084]

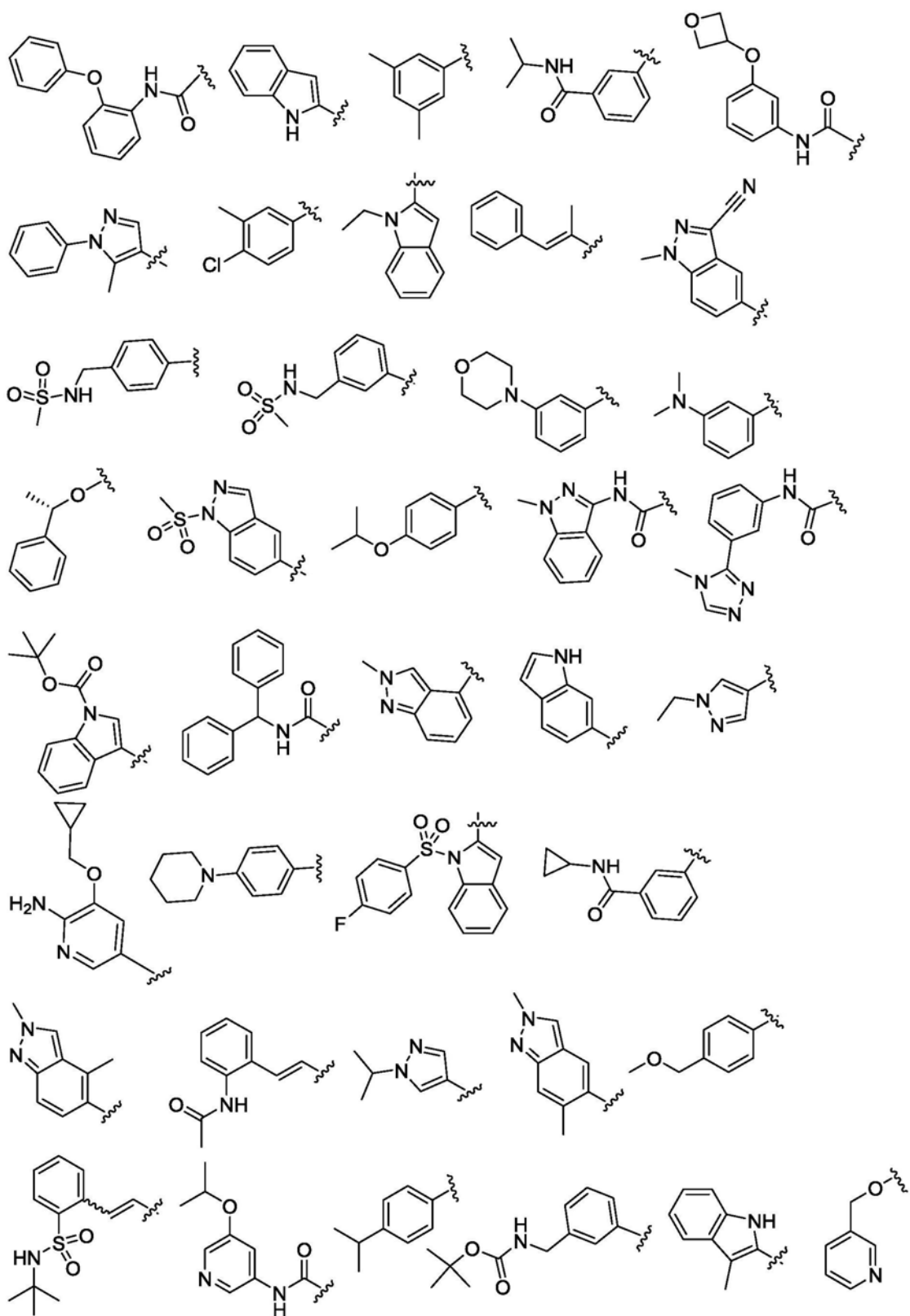
[0085]



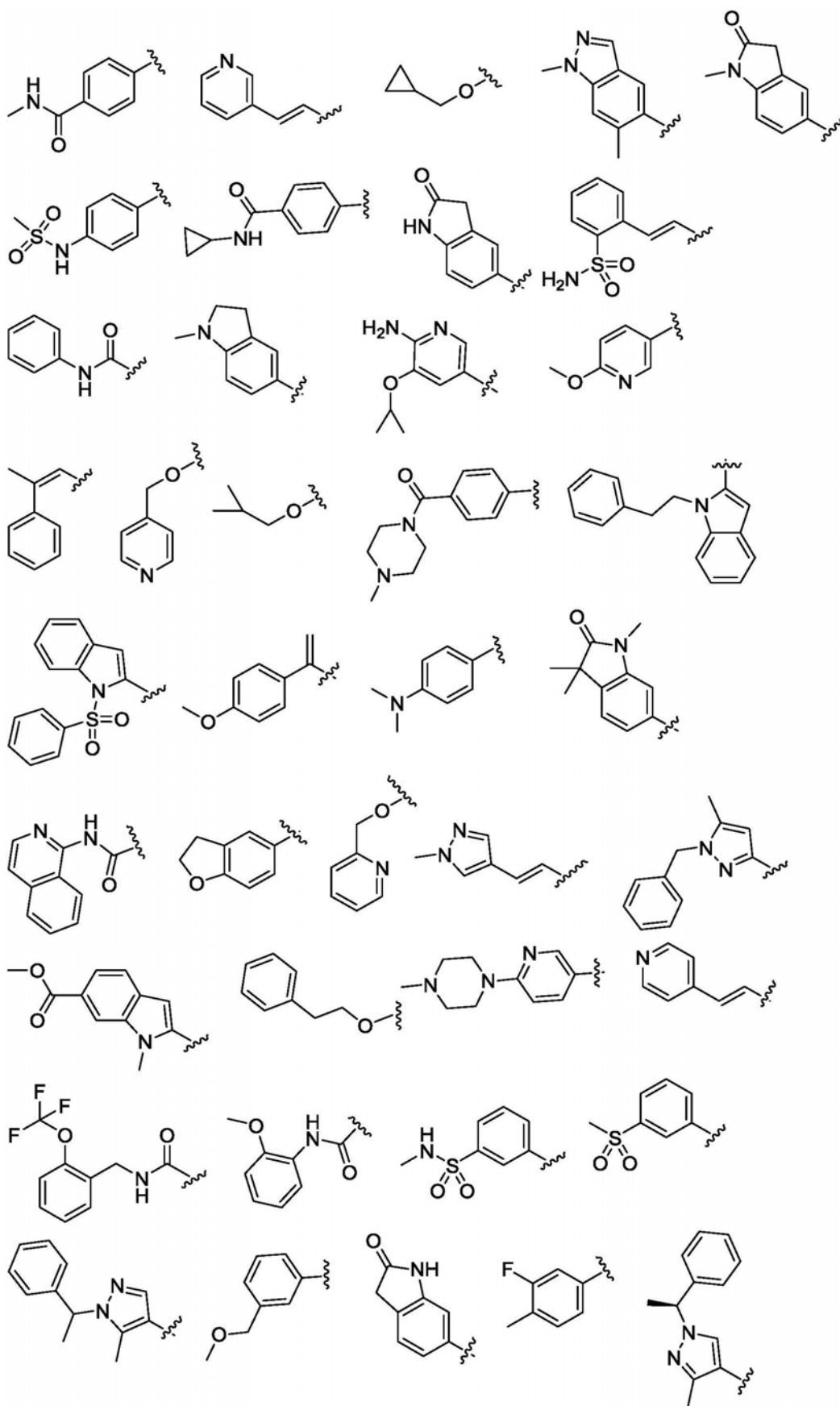


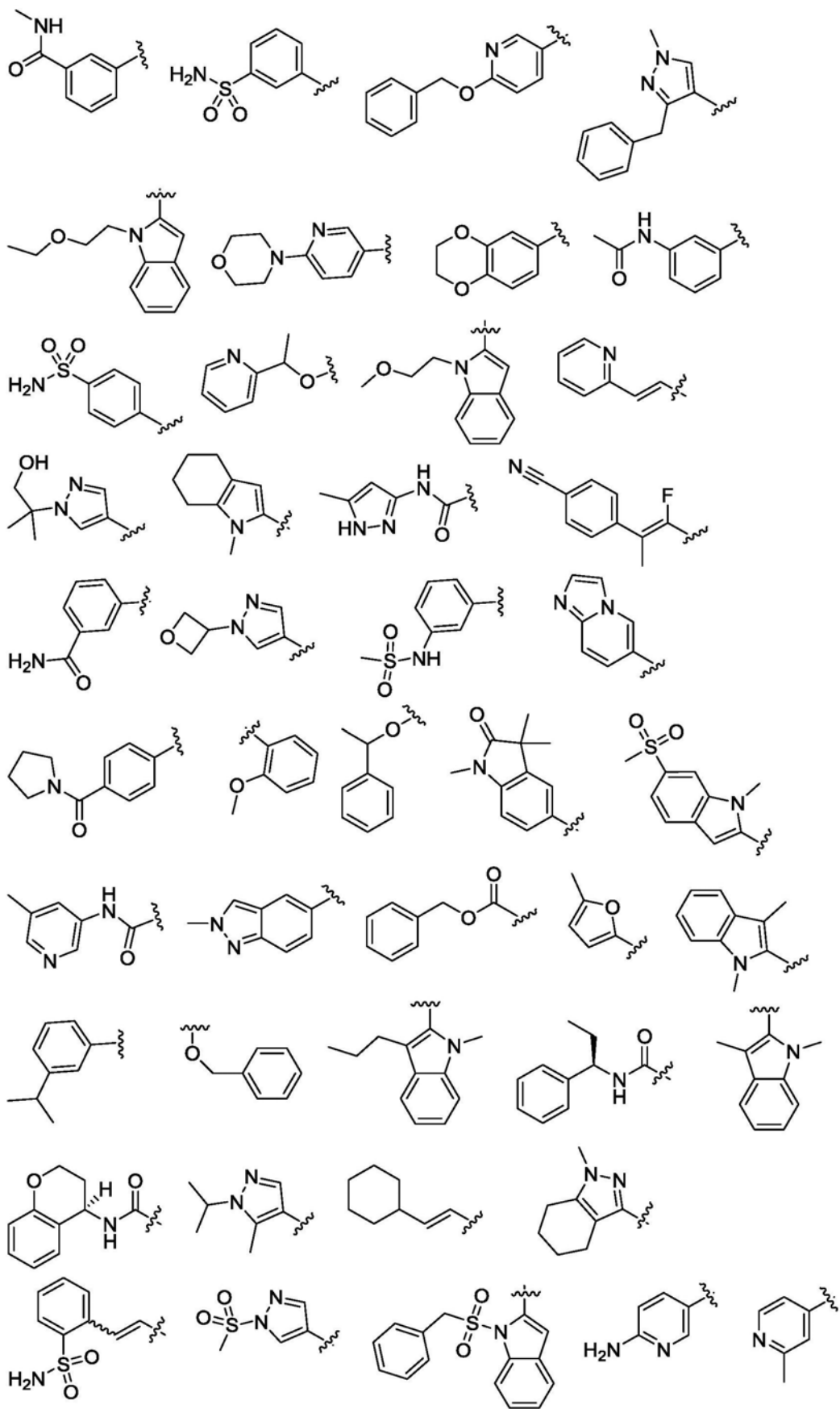


[0087]

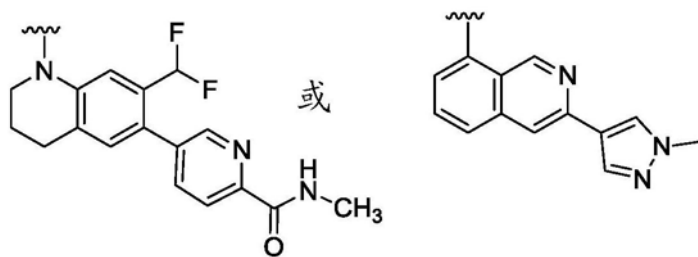


[0088]

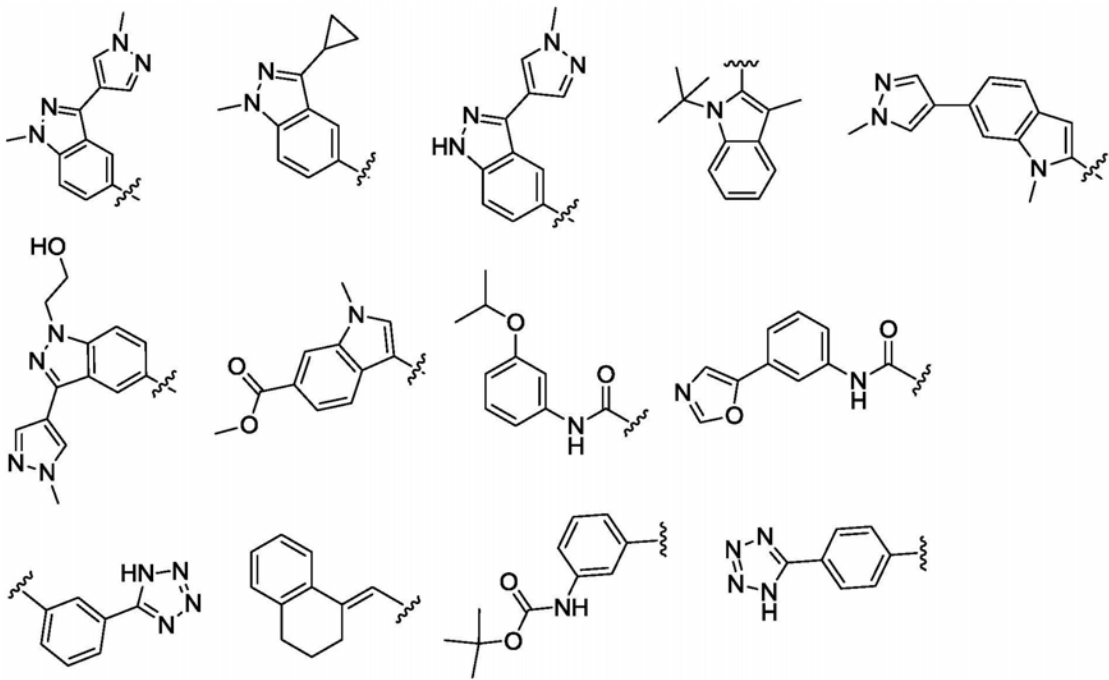




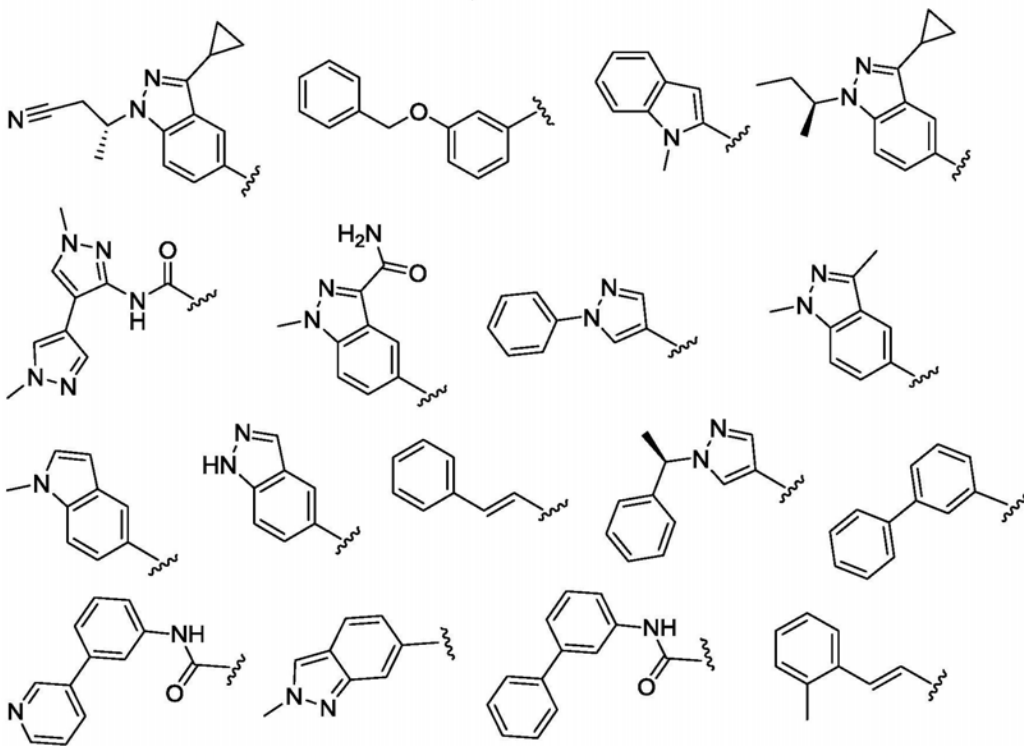




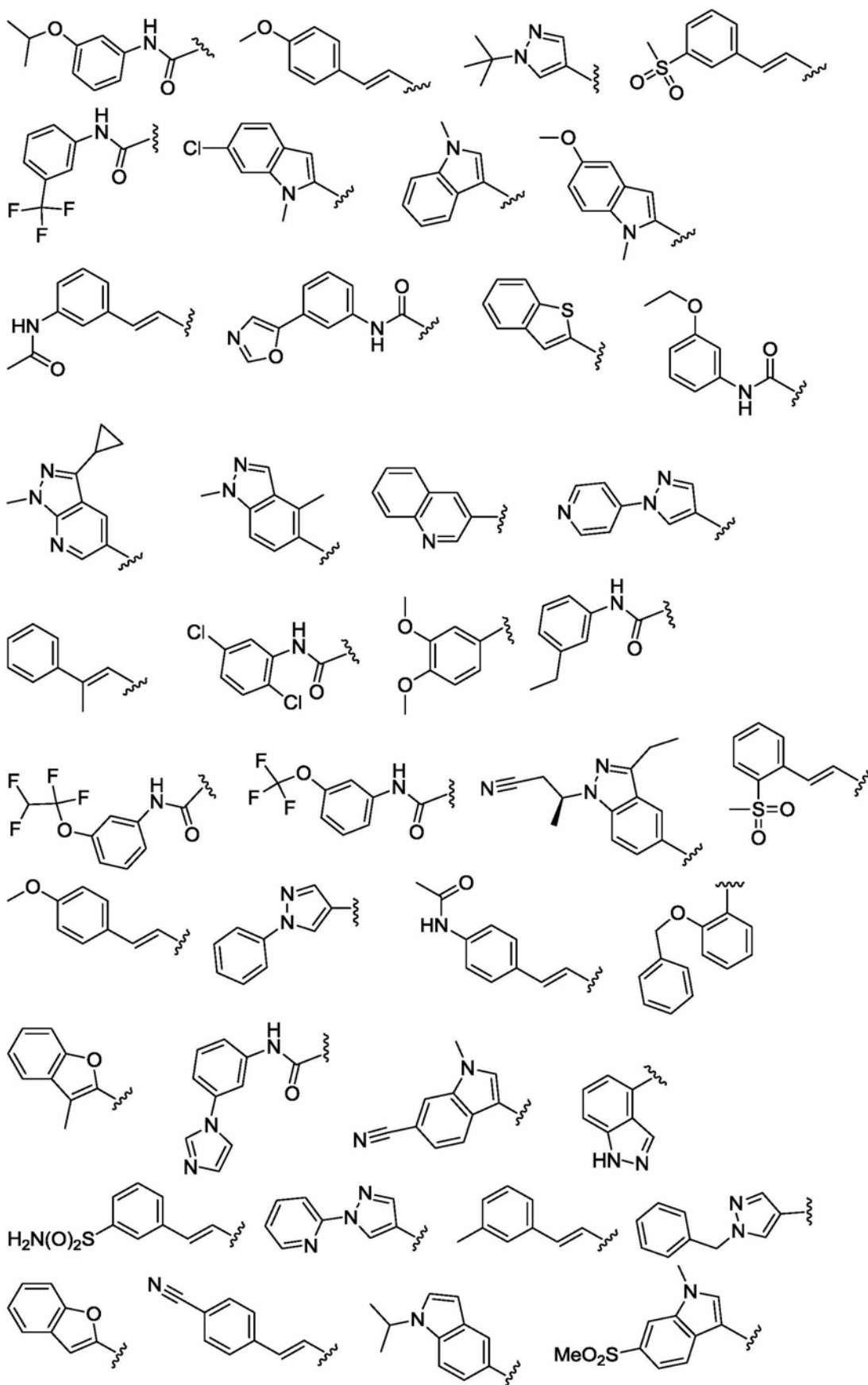
[0092] 在某些实施方案中, R<sup>b</sup>为H、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、



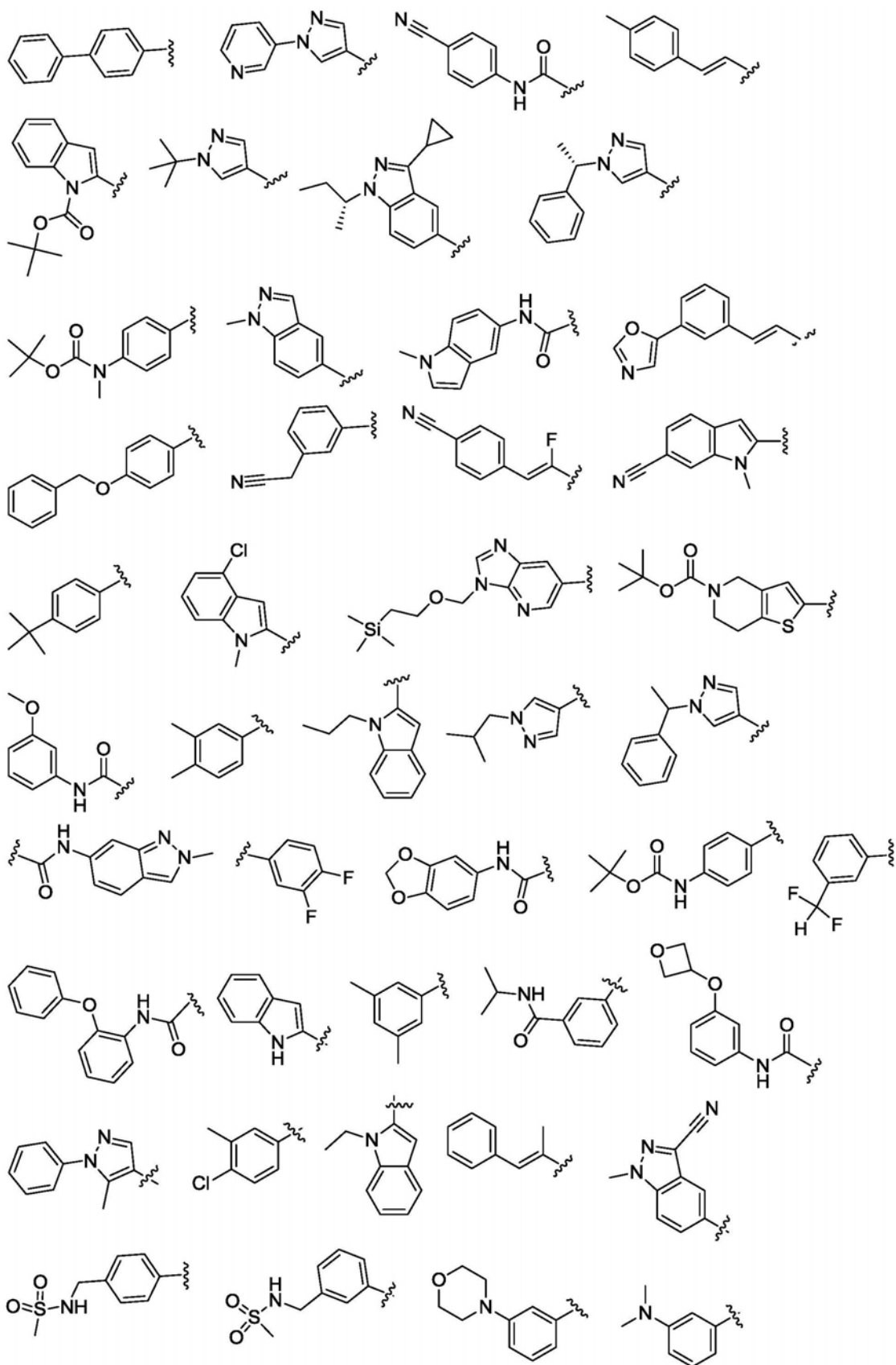
[0093]



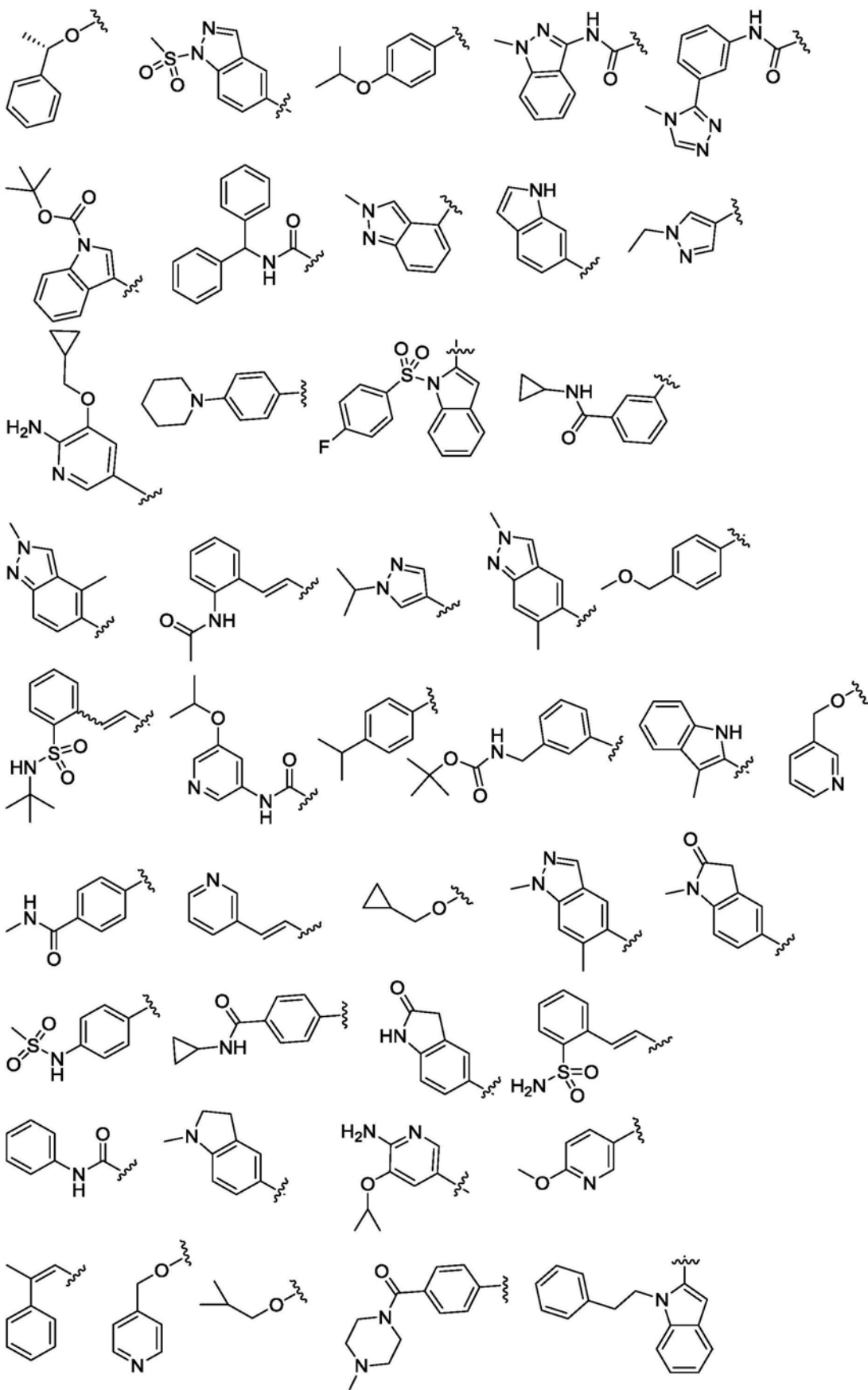
[0094]



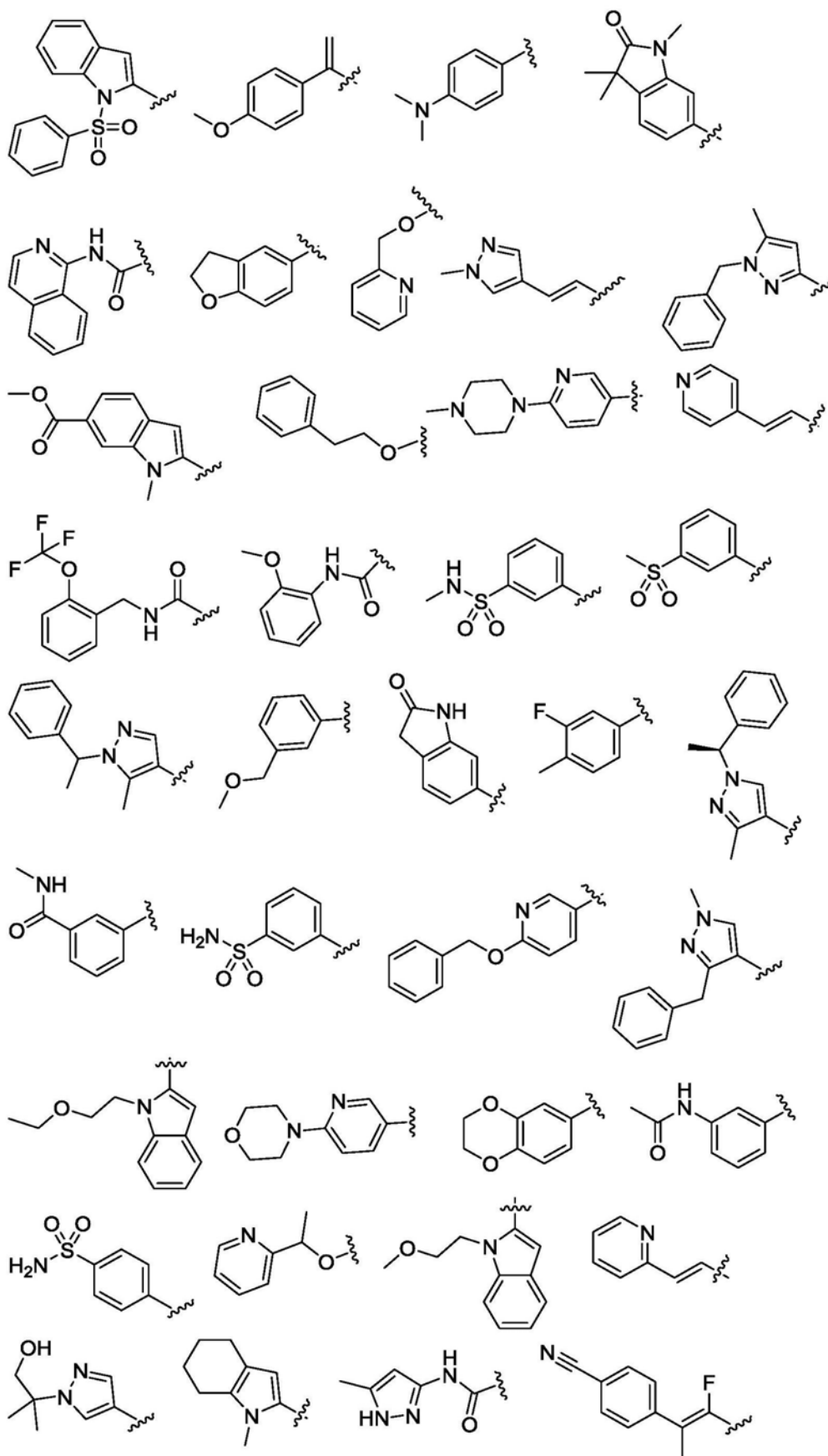
[0095]



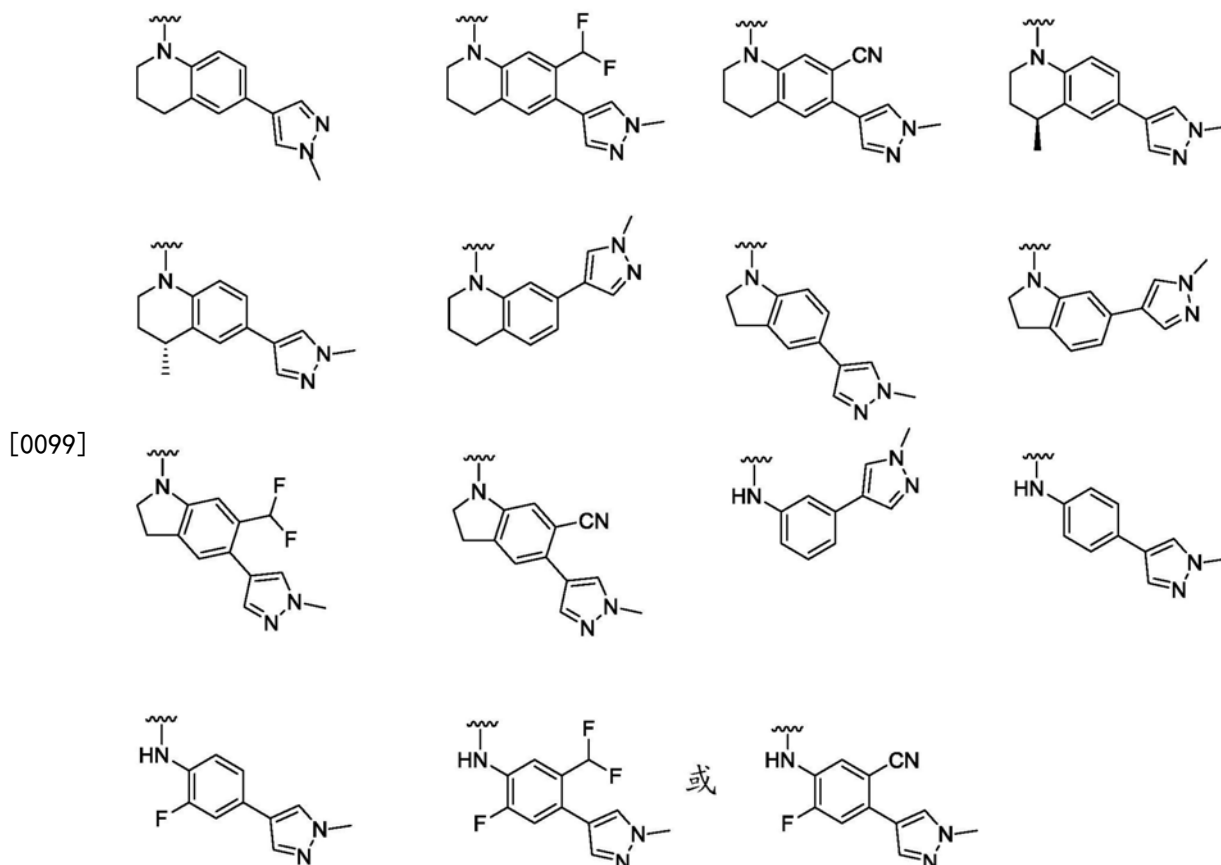




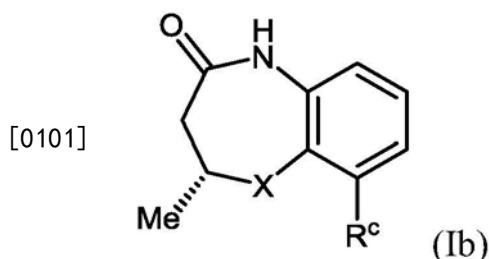
[0097]







[0100] 在某些实施方案中,所述化合物为式 (Ib) 化合物:



[0102] 其中:

[0103] X为NH、O或-CH<sub>2</sub>-;

[0104] R<sup>c</sup>为C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、6-10元芳基和5-14元杂芳基,其中任意C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、6-10元芳基和5-14元杂芳基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团R<sup>f</sup>:氧代、3-20元碳环基、3-20元杂环基、卤素、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>g</sup>、-S-R<sup>g</sup>、-O-C(O)-R<sup>g</sup>、-C(O)-R<sup>g</sup>、-C(O)-O-R<sup>g</sup>、-S(O)-R<sup>g</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>g</sup>、-C(O)-N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>g</sup>)-C(O)-R<sup>g</sup>、-Si(R<sup>h</sup>)<sub>3</sub>、-N(R<sup>g</sup>)-C(O)-O-R<sup>g</sup>、-N(R<sup>g</sup>)-S(O)-R<sup>g</sup>、N(R<sup>g</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>g</sup>和C<sub>1-6</sub>烷基,所述3-20元碳环基、3-20元杂环基和C<sub>1-6</sub>烷基任选取代有一个或多个R<sup>i</sup>独立选自以下的:氧代、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、氰基、-N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>1</sup>、-S(O)-R<sup>1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>、-S(O)-N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>1</sup>)-S(O)-R<sup>1</sup>、-N(R<sup>1</sup>)-C(O)-R<sup>1</sup>、-N(R<sup>1</sup>)-C(O)-O-R<sup>1</sup>、-N(R<sup>1</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>、3-20元杂环基和3-20元碳环基,其任选取代有一个或多个基团R<sup>m</sup>独立选自以下的:卤素和C<sub>1-6</sub>烷基;且

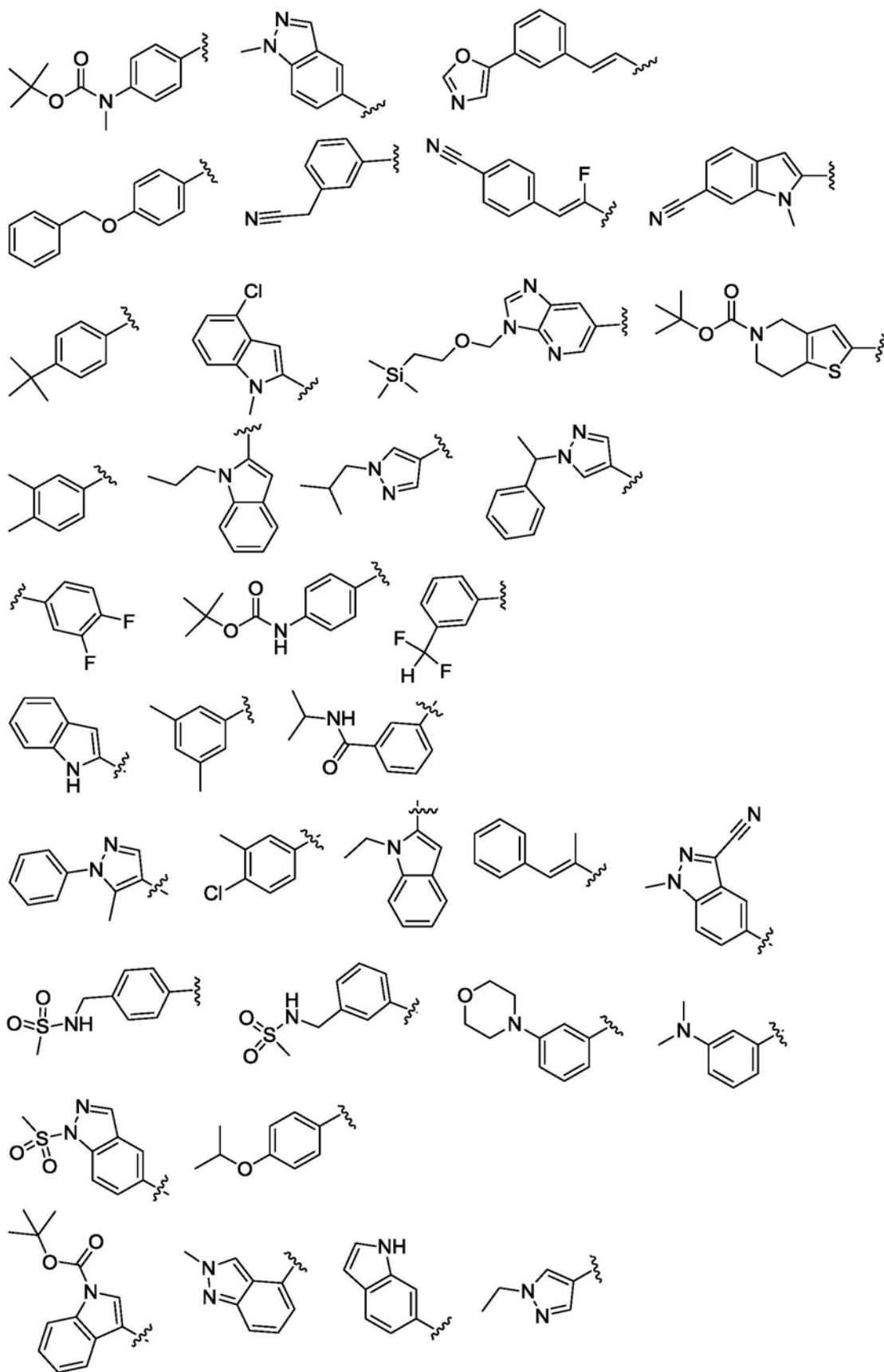
[0105] R<sup>h</sup>独立选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>3-6</sub>碳环基;

[0106] 或其盐。

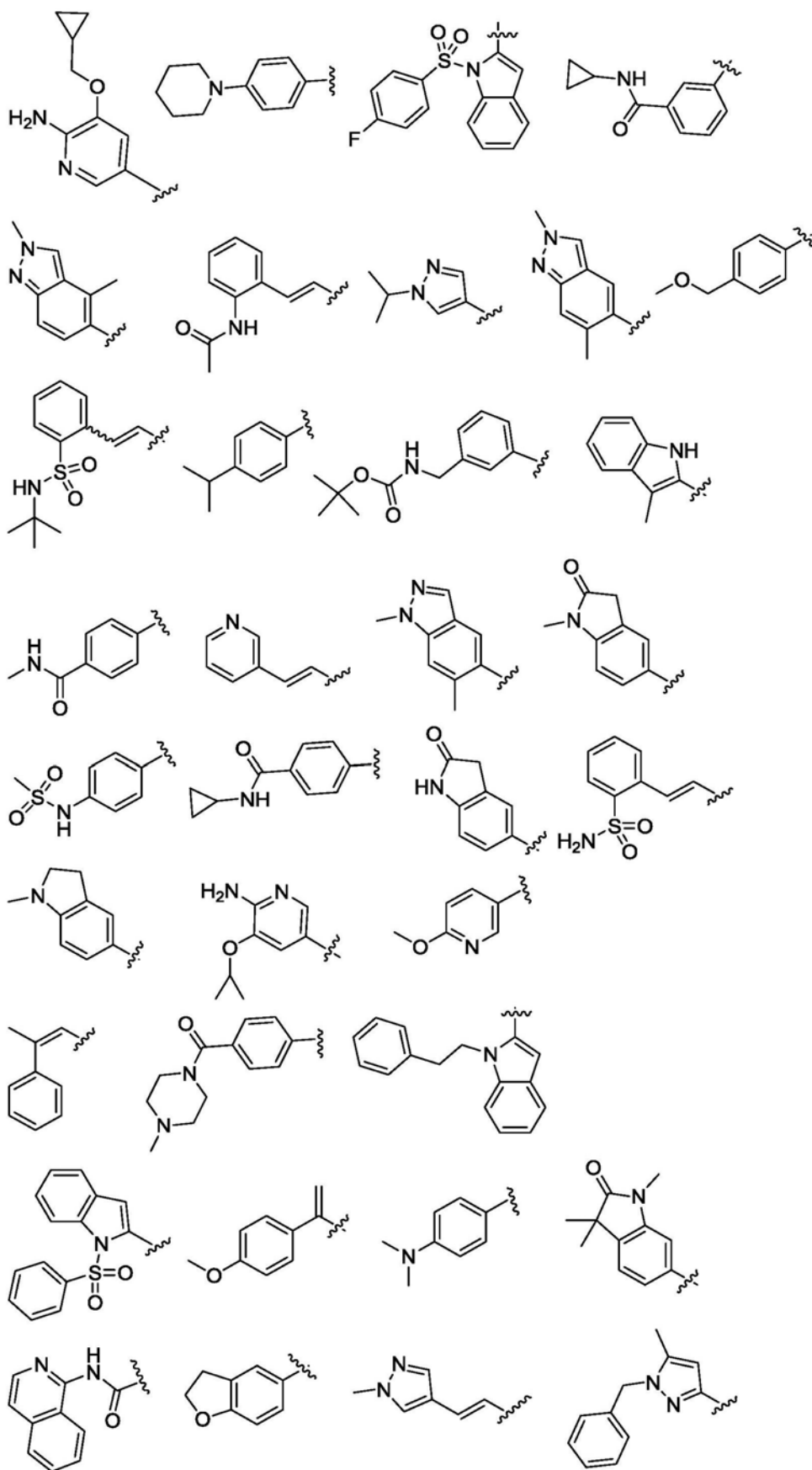




[0110]

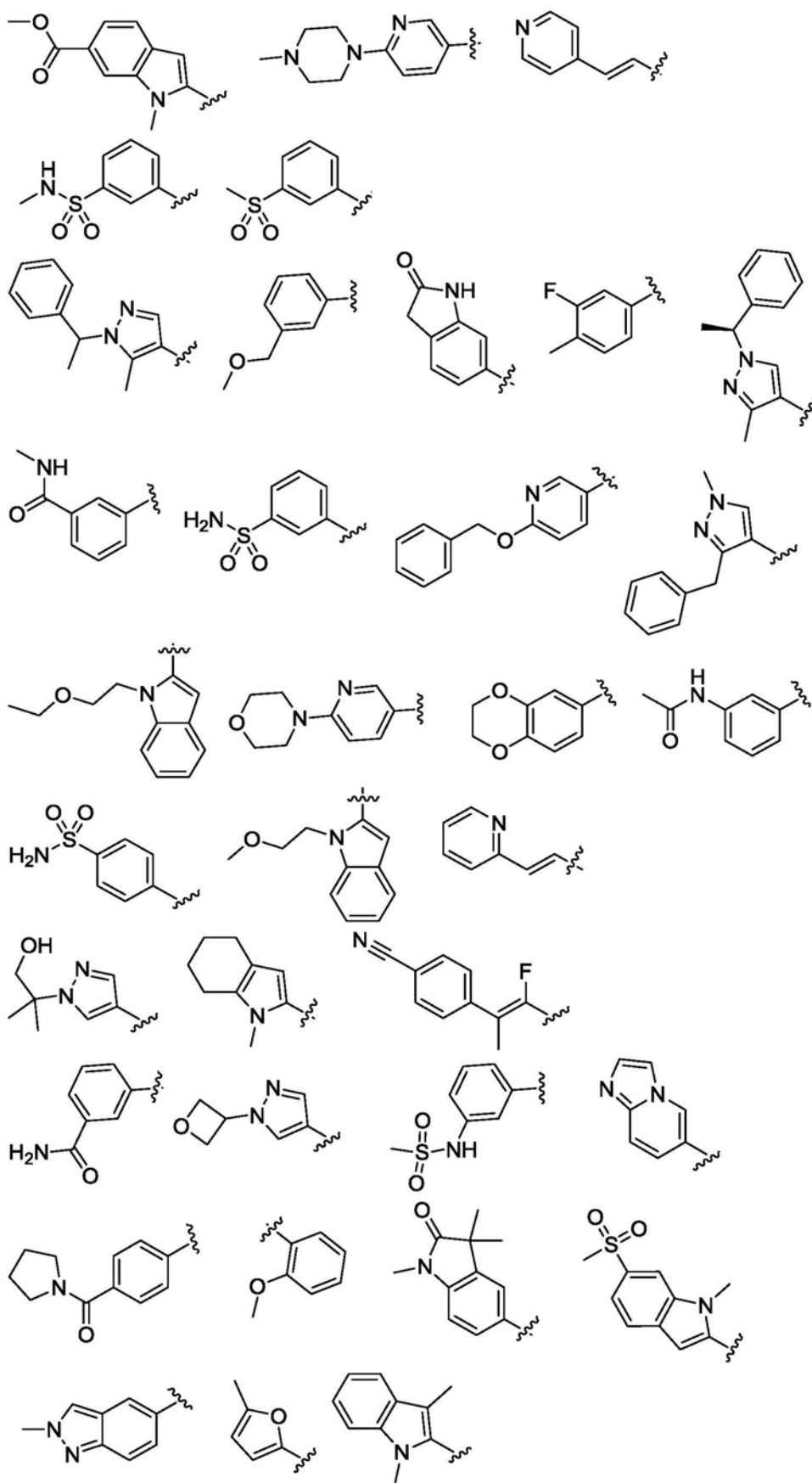


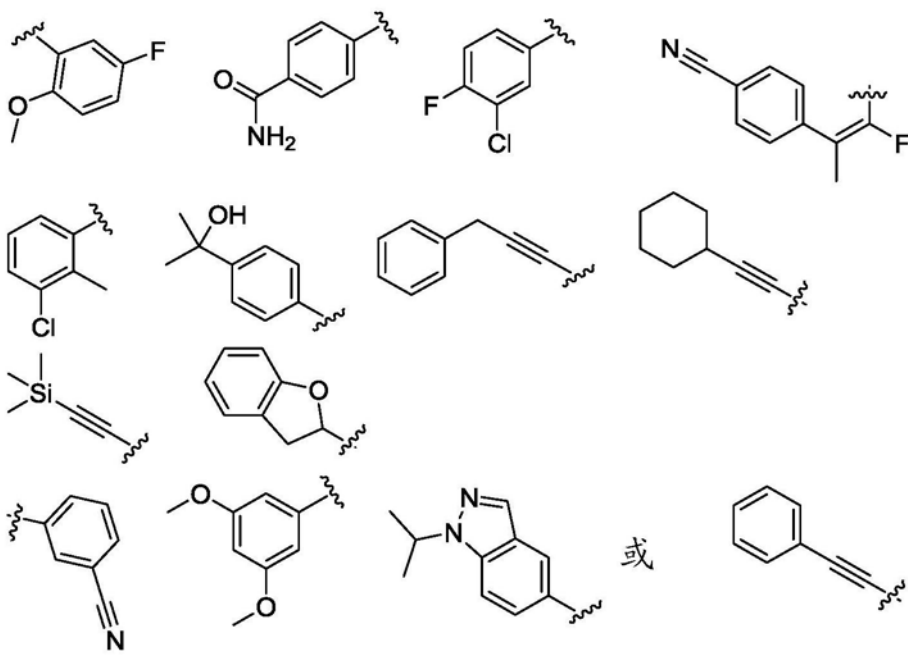
[0111]



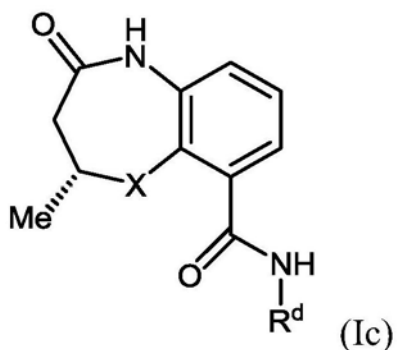


[0112]





[0115] 在某些实施方案中,所述化合物为式(Ic)化合物:



[0119] R<sup>d</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基、6-10元芳基或5-10元杂芳基,其中每个C<sub>1-6</sub>烷基、6-10元芳基或5-10

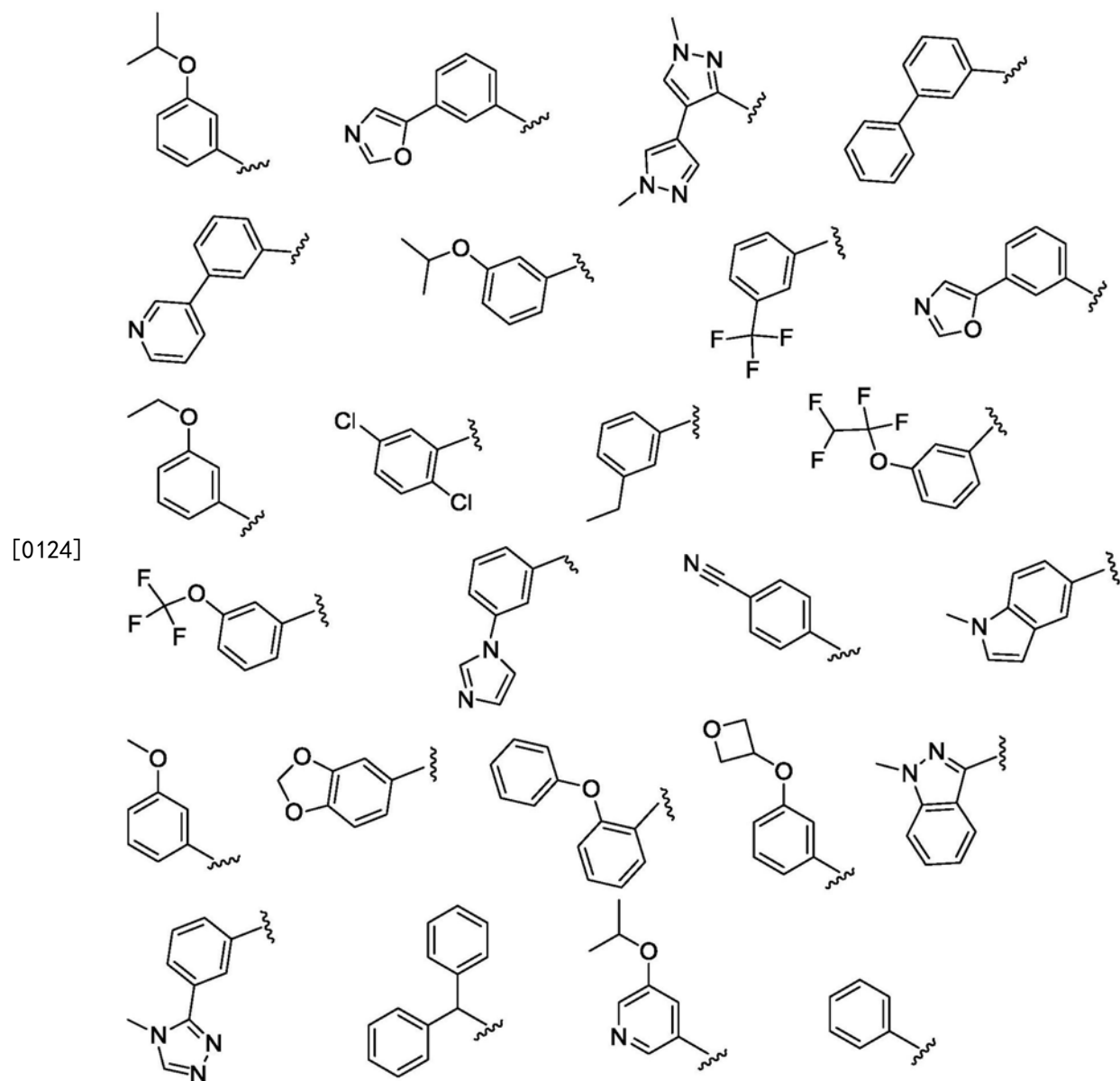
元杂芳基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团 $R^0$ : 氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、-O- $R^p$ 、3-20元碳环基、3-20元杂环基和 $C_1$ - $C_6$ 烷基, 其中任意 $C_1$ - $C_6$ 烷基、3-20元碳环基和3-20元杂环基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团: 氧代、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、-O- $R^q$ 和卤素;

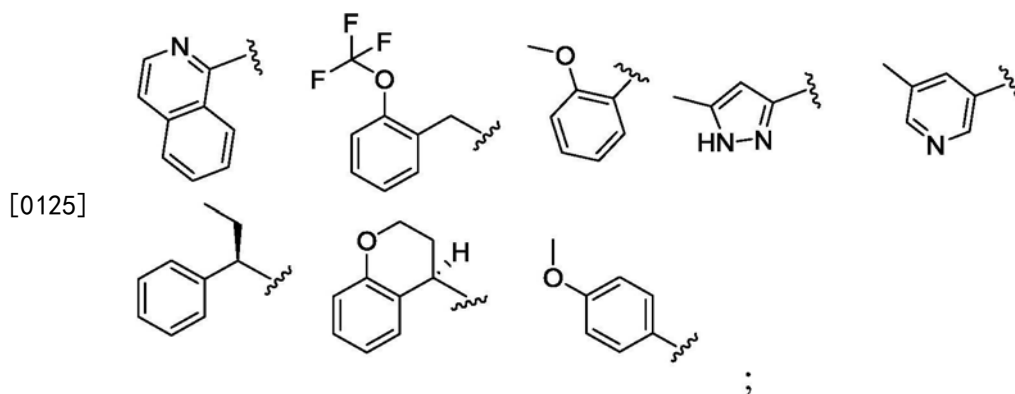
[0120]  $R^p$ 独立选自氢、 $C_1$ -6烷基、 $C_2$ -6烯基、 $C_2$ -6炔基、3-20元碳环基和3-20元杂环基, 其中每个 $C_1$ -6烷基、 $C_2$ -6烯基、 $C_2$ -6炔基、 $C_1$ -6烷氧基、3-20元碳环基和3-20元杂环基任选取代有一个或多个卤素;

[0121]  $R^q$ 为 $C_1$ -6烷基任选取代有一个或多个卤素;

[0122] 或其盐。

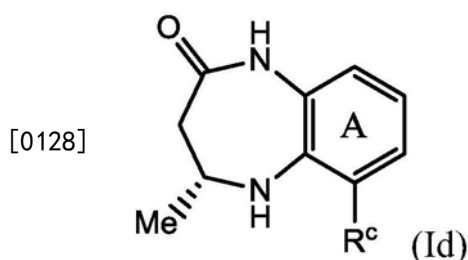
[0123] 在某些实施方案中, 所述化合物为式 (Ic) 化合物, 其中 $R^d$ 为:





[0126] 或其盐。

[0127] 在某些实施方案中,所述化合物为式 (Id) 化合物:



[0129] 其中:

[0130]  $R^c$  为-(6-10元杂芳基)-Y、-(6-10元杂芳基)-Y或5-14元杂芳基,其中任意6-10元杂芳基和5-14元杂芳基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:氧代、3-20元碳环基、3-20元杂环基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^g)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^g)_2$ 、 $-O-R^g$ 、 $-S-R^g$ 、 $-O-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-O-R^g$ 、 $-S(O)-R^g$ 、 $-S(O)_2-R^g$ 、 $-C(O)-N(R^g)_2$ 、 $-N(R^g)-C(O)-R^g$ 、 $-Si(R^h)_3$ 、 $-N(R^g)-C(O)-O-R^g$ 、 $-N(R^g)-S(O)-R^g$ 、 $N(R^g)-S(O)_2-R^g$ 和 $C_{1-6}$ 烷基,所述3-20元碳环基、3-20元杂环基和 $C_{1-6}$ 烷基任选取代有一个或多个 $R^i$ ;

[0131] Y为(6-10元杂芳基)或(5-14元杂芳基)任选取代有一个或多个基团 $R^i$ ;

[0132] 每个 $R^i$ 独立选自氧代、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、氰基、 $-N(R^1)_2$ 、 $-O-R^1$ 、 $-S(O)-R^1$ 、 $-S(O)_2-R^1$ 、 $-S(O)-N(R^1)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^1)_2$ 、 $-N(R^1)-S(O)-R^1$ 、 $-N(R^1)-C(O)-R^1$ 、 $-N(R^1)-C(O)-O-R^1$ 、 $-N(R^1)-S(O)_2-R^1$ 、3-20元杂环基和3-20元碳环基,其任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:卤素和 $C_{1-6}$ 烷基;

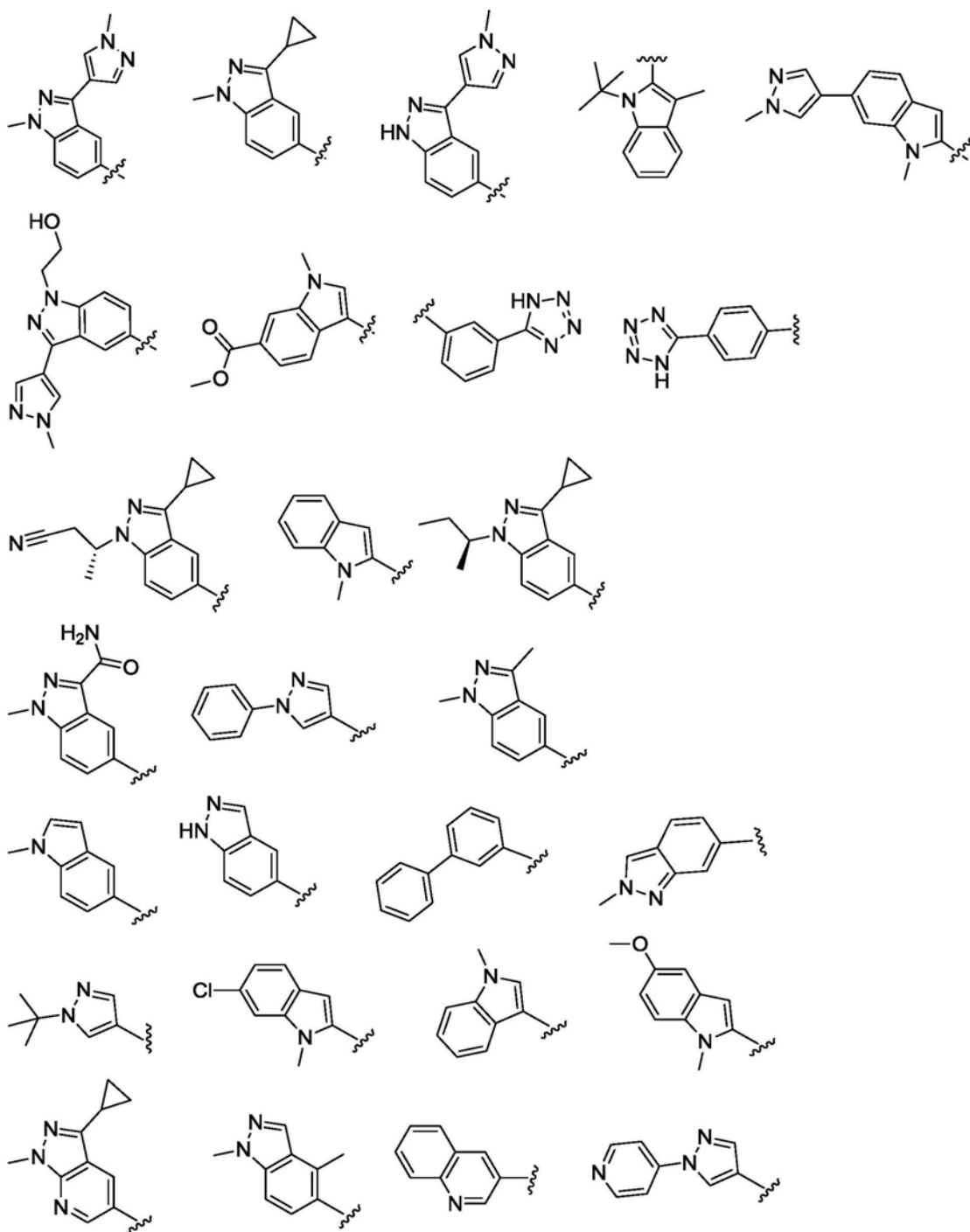
[0133] 每个 $R^1$ 独立选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、3-20元碳环基和3-20元杂环基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、3-20元碳环基和3-20元杂环基任选取代有一个或多个基团 $R^m$ ;

[0134] 每个 $R^m$ 独立选自氧代、卤素、氨基、羟基、 $-Si(R^n)_3$ 、3-20元碳环基、3-20元杂环基和 $C_{1-6}$ 烷基,其中任意3-20元碳环基、3-20元杂环基和 $C_{1-6}$ 烷基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:氧代、 $C_{1-4}$ 烷基和卤素;且

[0135] 每个 $R^n$ 独立选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基和 $C_{3-6}$ 碳环基;

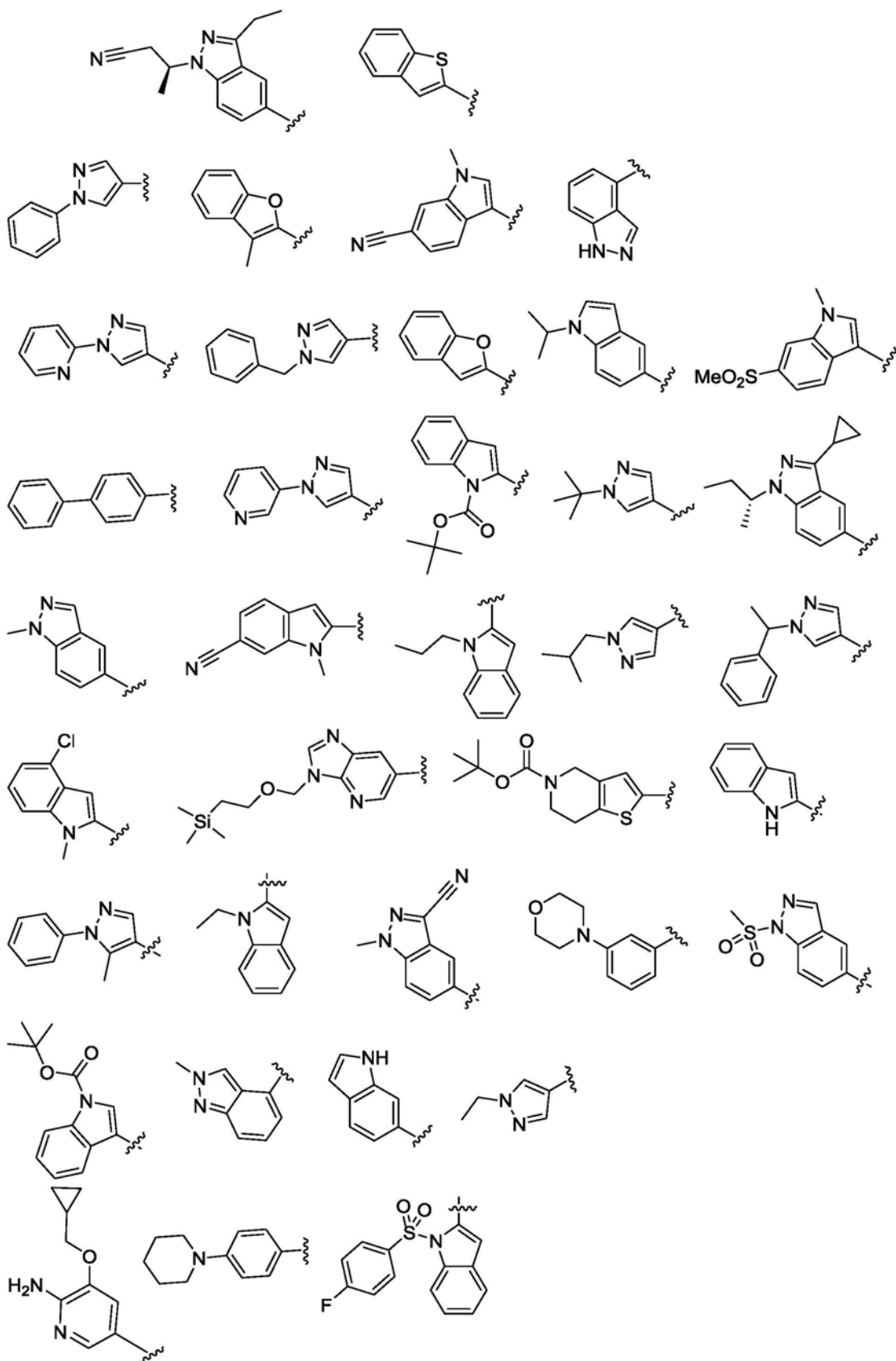
[0136] 或其盐。

[0137] 在某些实施方案中,所述化合物为式 (Id) 化合物,其中 $R^c$ 为:

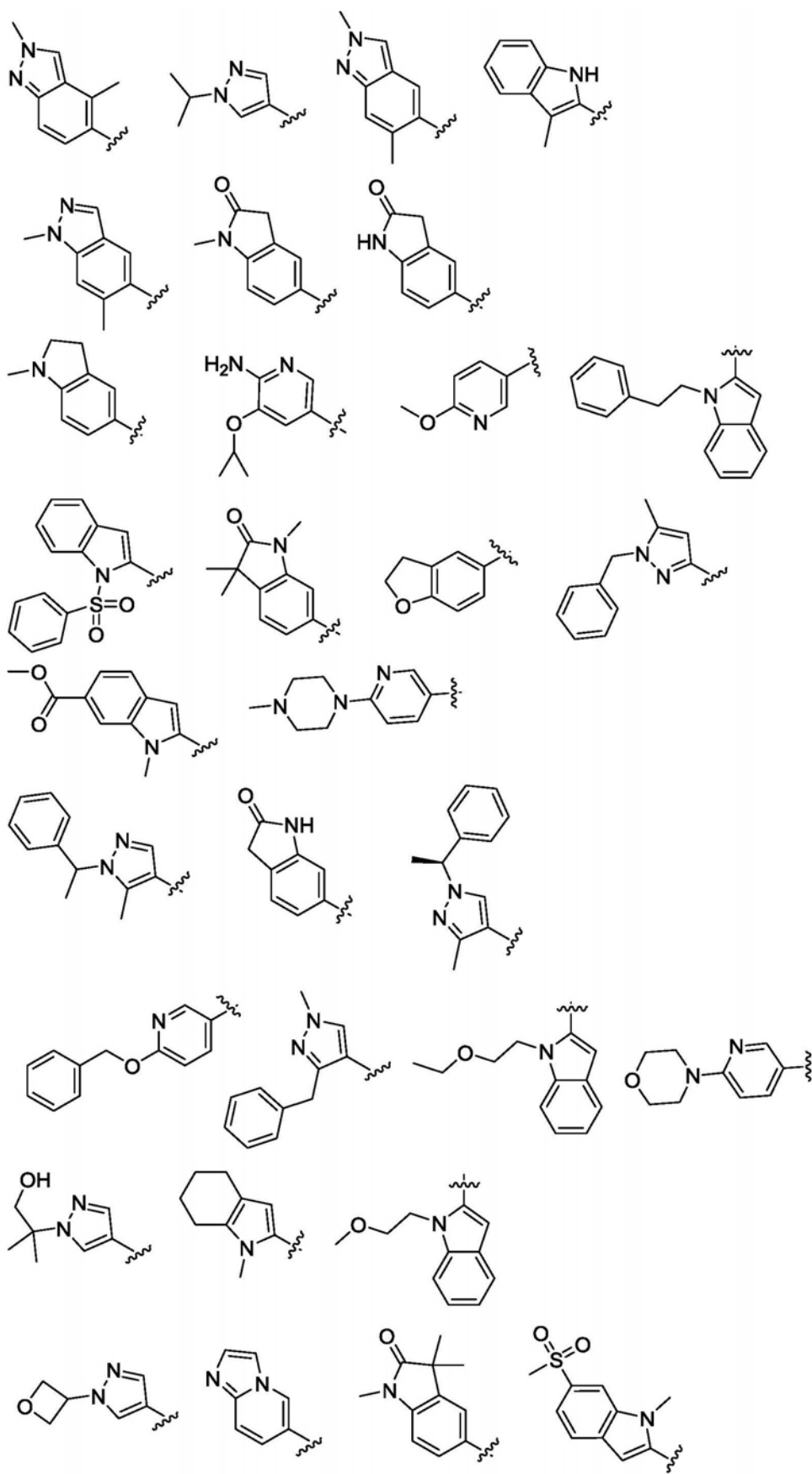


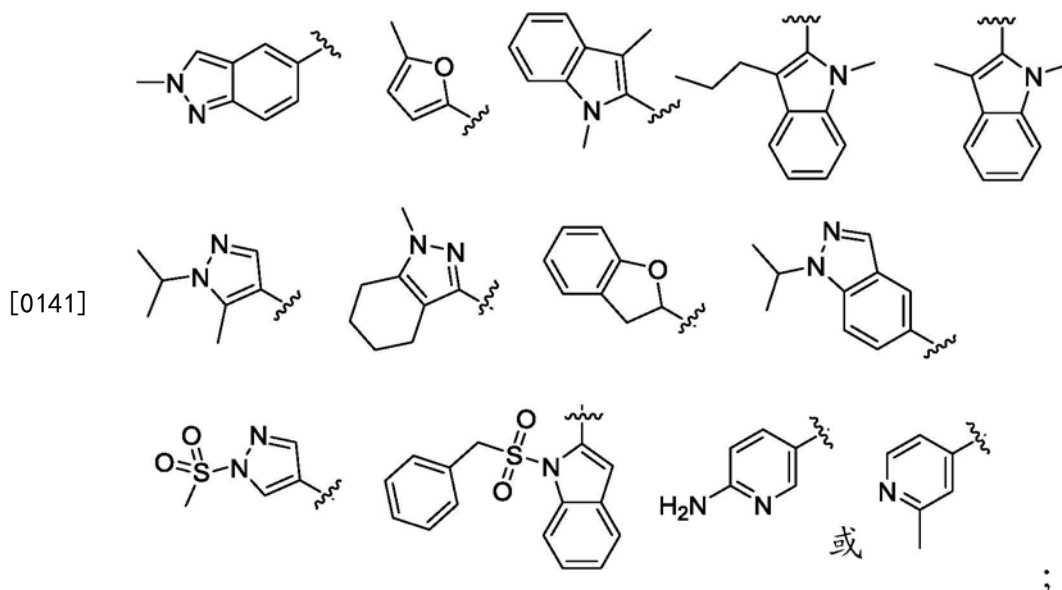
[0138]

[0139]



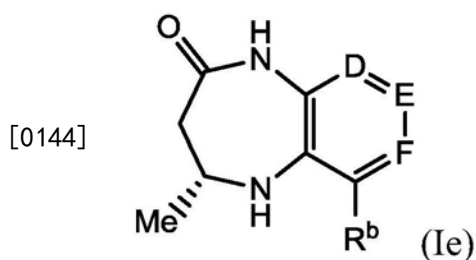
[0140]





[0142] 或其盐。

[0143] 在某些实施方案中,所述化合物为式 (Ie) 化合物:



[0145] 其中:

[0146] D、E和F中的一个为N且其余的D、E和F为CH;且

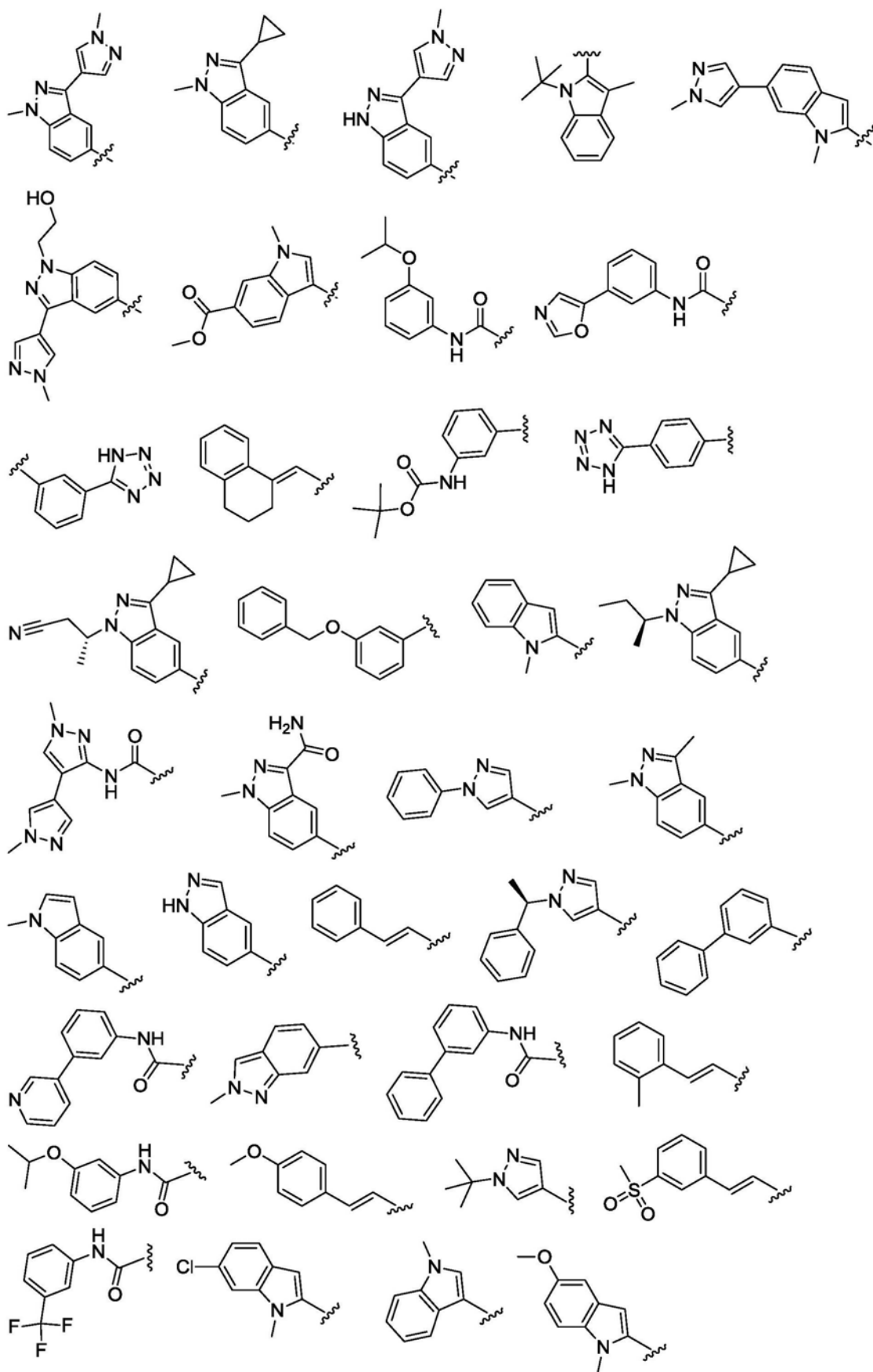
[0147] R<sup>b</sup>为6-10元杂芳基或5-14元杂芳基,其中任意6-10元杂芳基和5-14元杂芳基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:氧代、3-20元碳环基、3-20元杂环基、卤素、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>g</sup>、-S-R<sup>g</sup>、-O-C(O)-R<sup>g</sup>、-C(O)-R<sup>g</sup>、-C(O)-O-R<sup>g</sup>、-S(O)-R<sup>g</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>g</sup>、-C(O)-N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>g</sup>)-C(O)-R<sup>g</sup>、-Si(R<sup>h</sup>)<sub>3</sub>、-N(R<sup>g</sup>)-C(O)-O-R<sup>g</sup>、-N(R<sup>g</sup>)-S(O)-R<sup>g</sup>、N(R<sup>g</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>g</sup>和C<sub>1-6</sub>烷基,所述3-20元碳环基、3-20元杂环基和C<sub>1-6</sub>烷基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:氧代、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、氰基、-N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>1</sup>、-S(O)-R<sup>1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>、-S(O)-N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>1</sup>)-S(O)-R<sup>1</sup>、-N(R<sup>1</sup>)-C(O)-R<sup>1</sup>、-N(R<sup>1</sup>)-C(O)-O-R<sup>1</sup>、-N(R<sup>1</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>、3-20元杂环基和3-20元碳环基,其任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:卤素和C<sub>1-6</sub>烷基;

[0148] 或其盐。

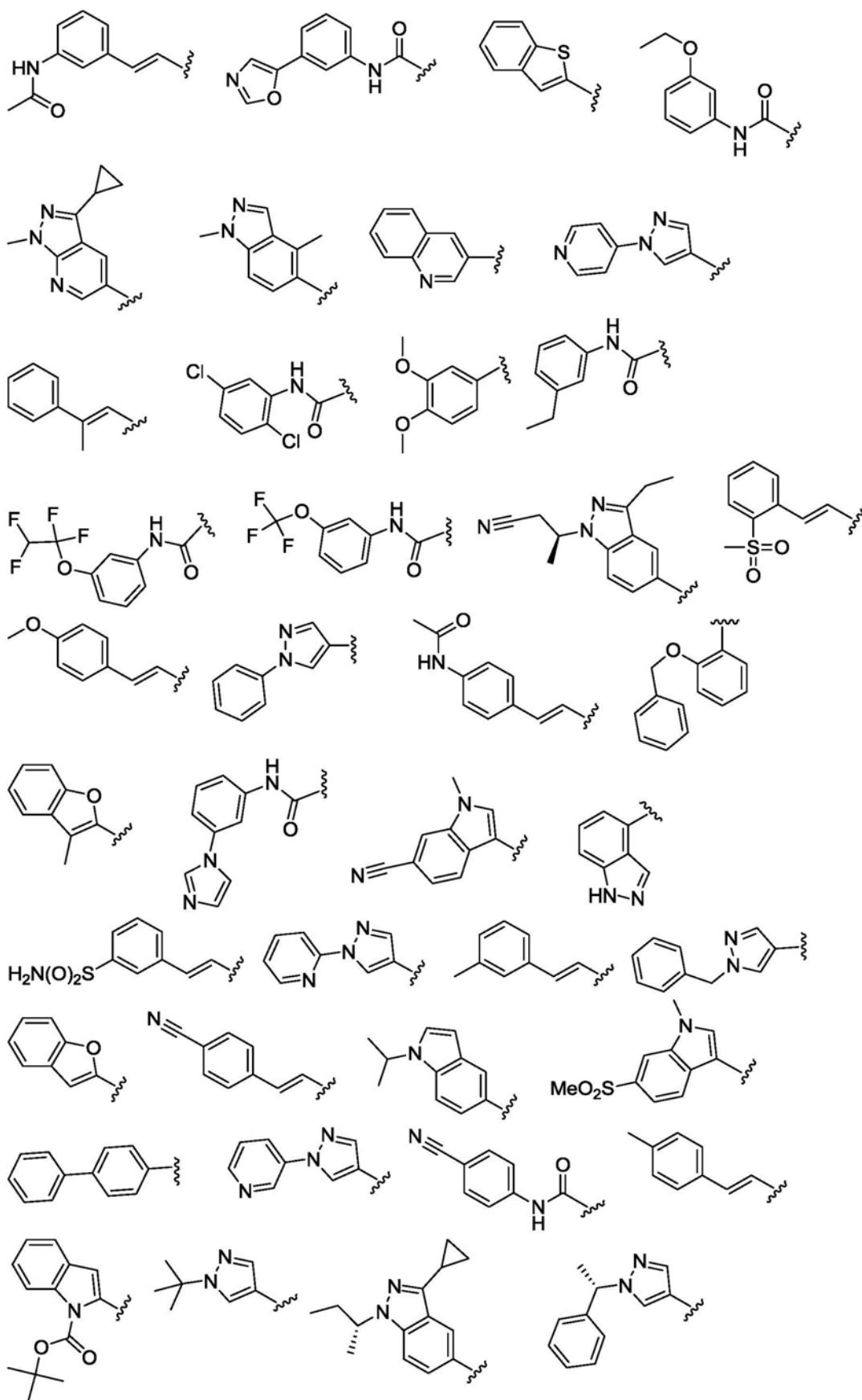
[0149] 在某些实施方案中,所述化合物为式 (Ie) 化合物,其中R<sup>b</sup>为:



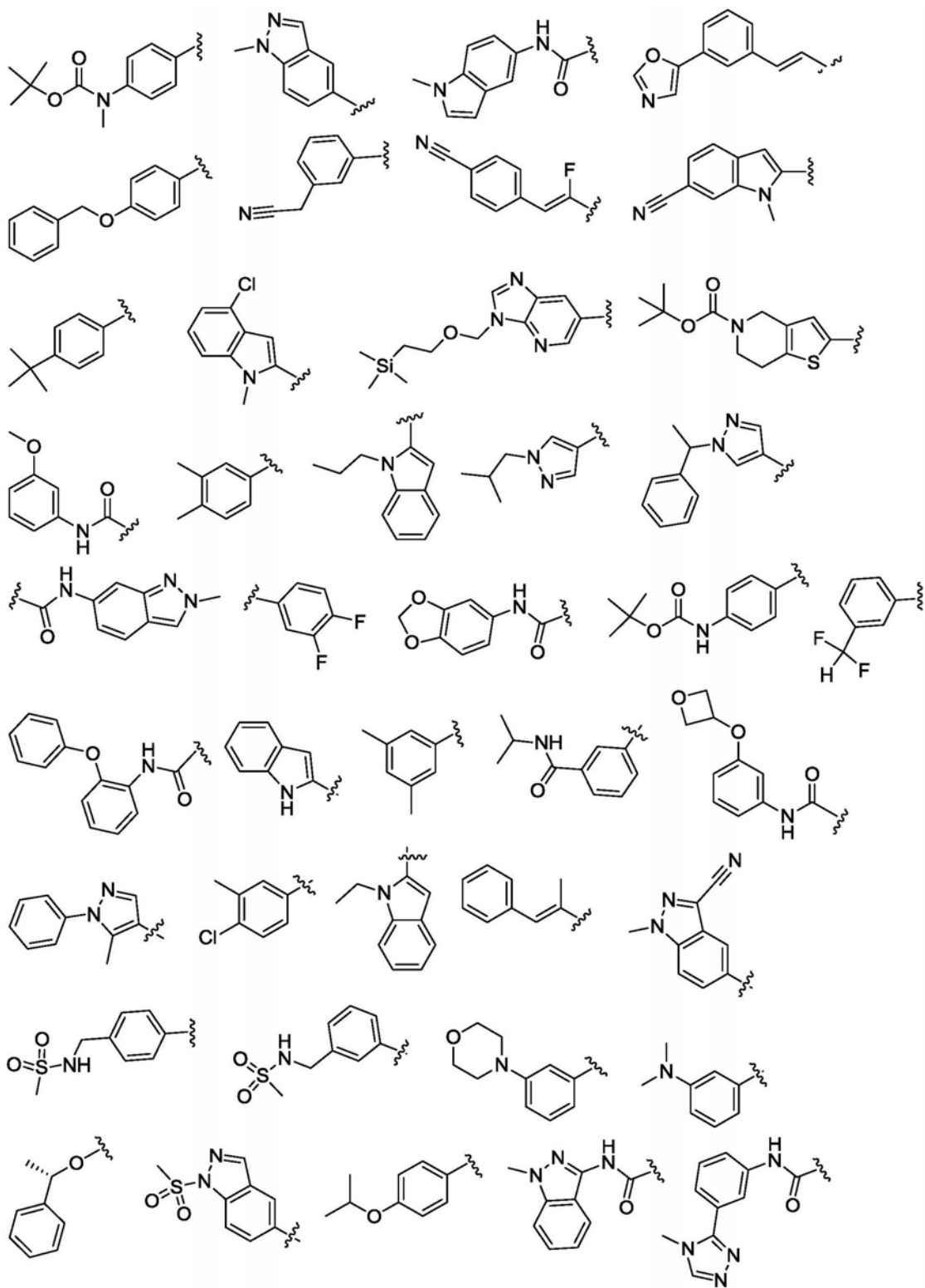
[0150]

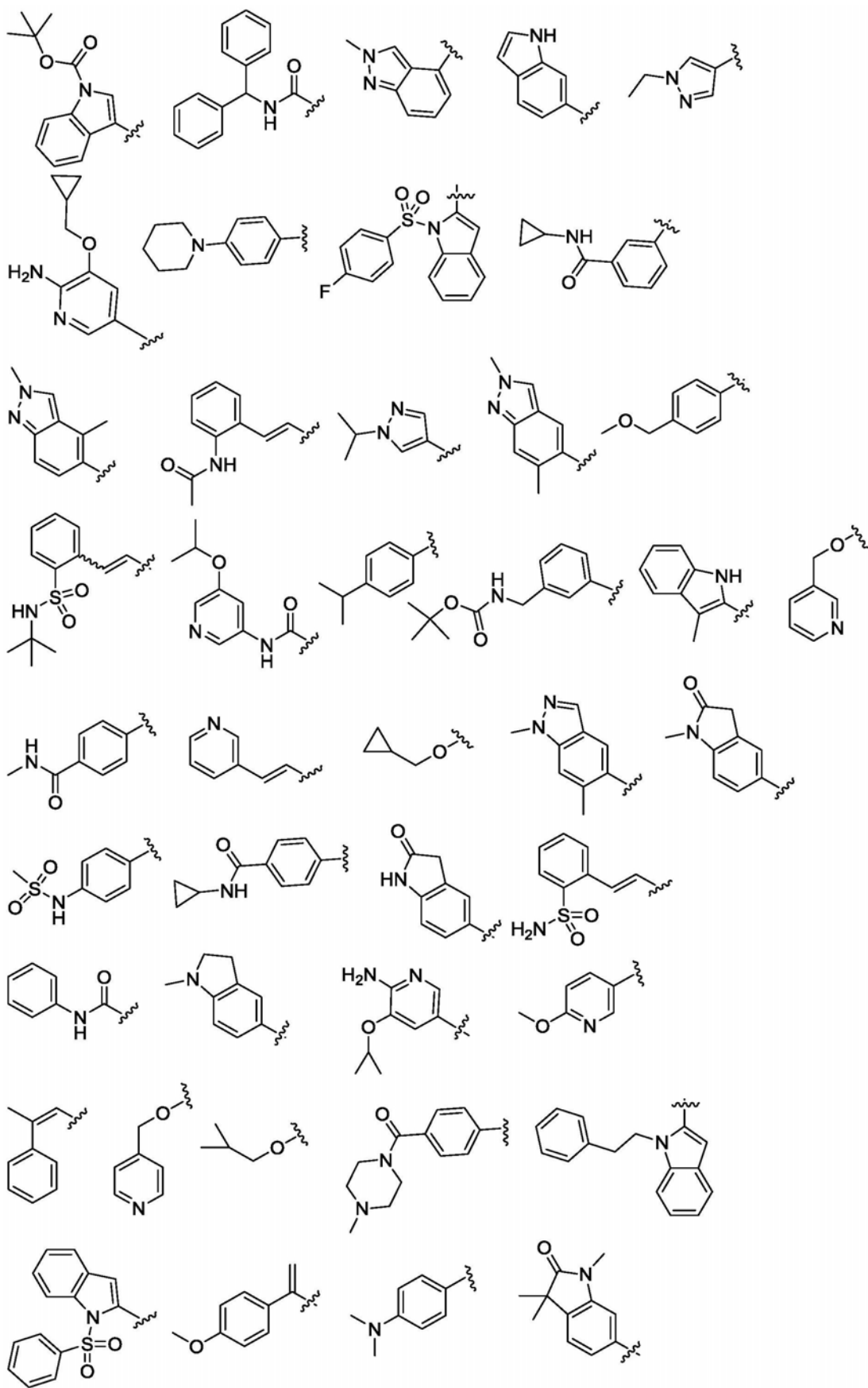


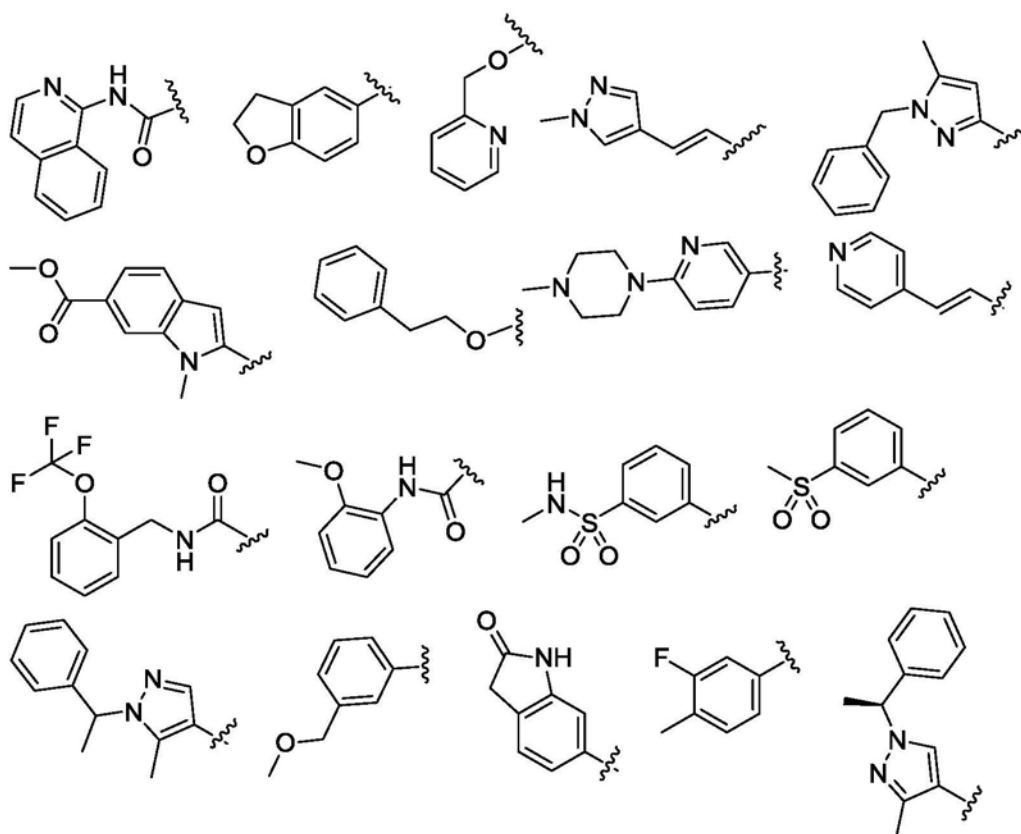
[0151]



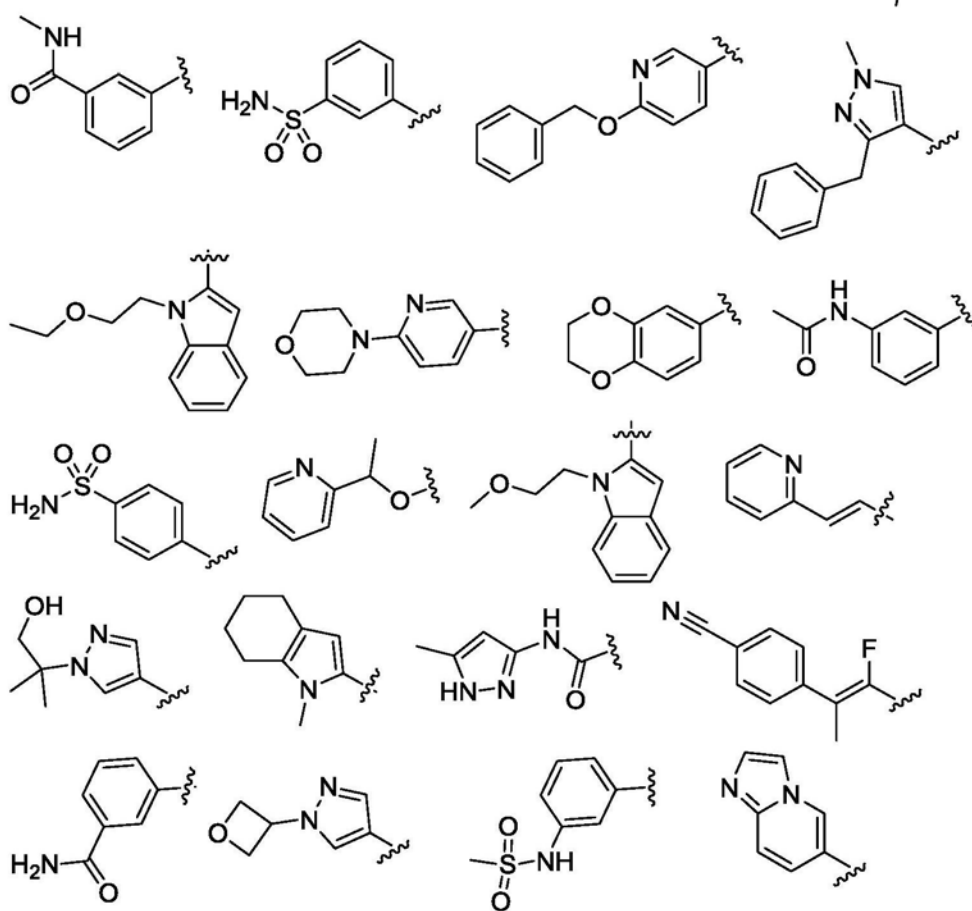
[0152]

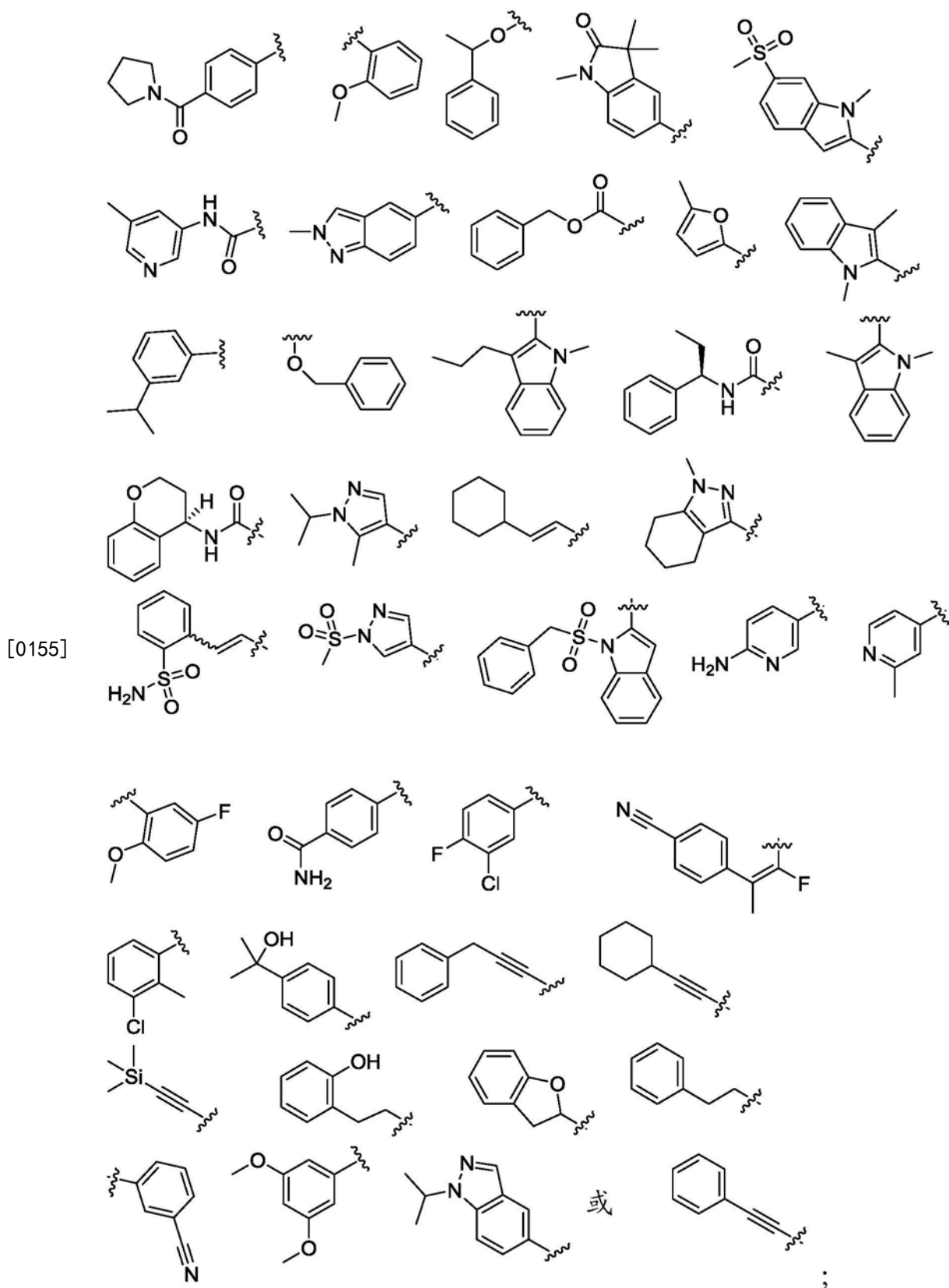






[0154]

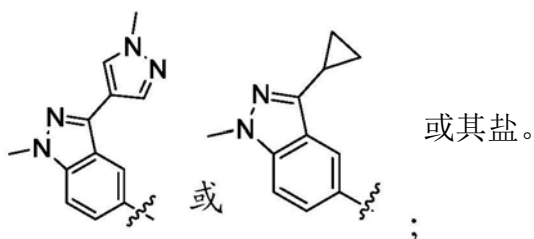




[0156] 或其盐。

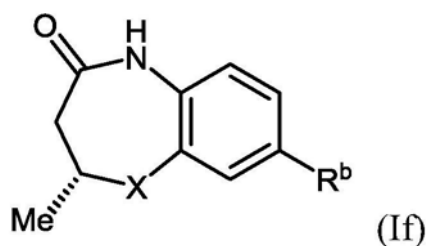
[0157] 在某些实施方案中,所述化合物为式(Ie)化合物,其中R<sup>b</sup>为:

[0158]



[0159] 在某些实施方案中,所述化合物为式 (If) 化合物:

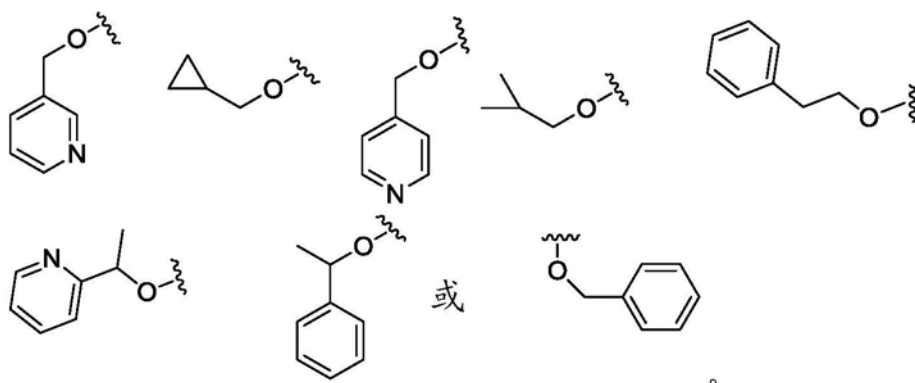
[0160]



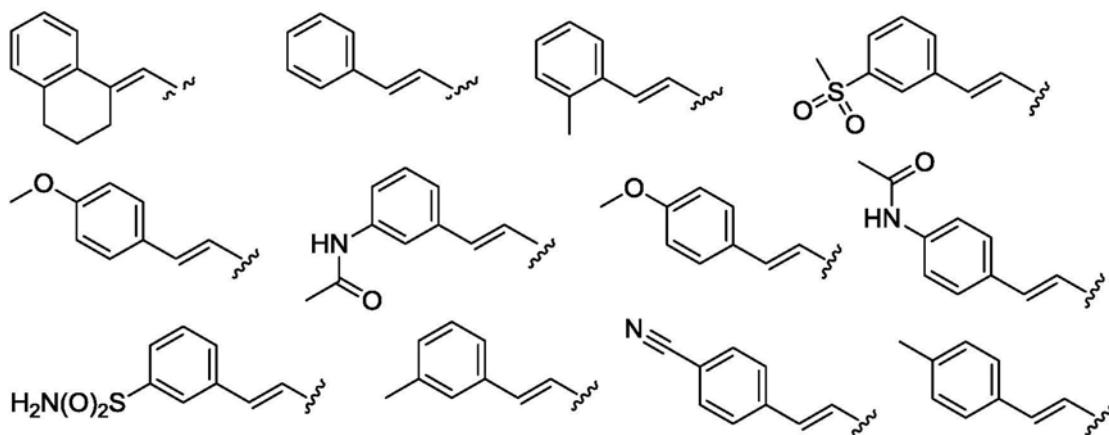
[0161] 其中:

[0162] X为NH、O、S或 $-C(R^a)_2$ ;[0163]  $R^b$ 为 $-O-R^d$ ;且[0164]  $R^d$ 为 $C_{1-6}$ 烷基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:3-20元碳环基和3-20元杂环基。[0165] 在某些实施方案中,所述化合物为式 (If) 化合物,其中 $R^b$ 为:

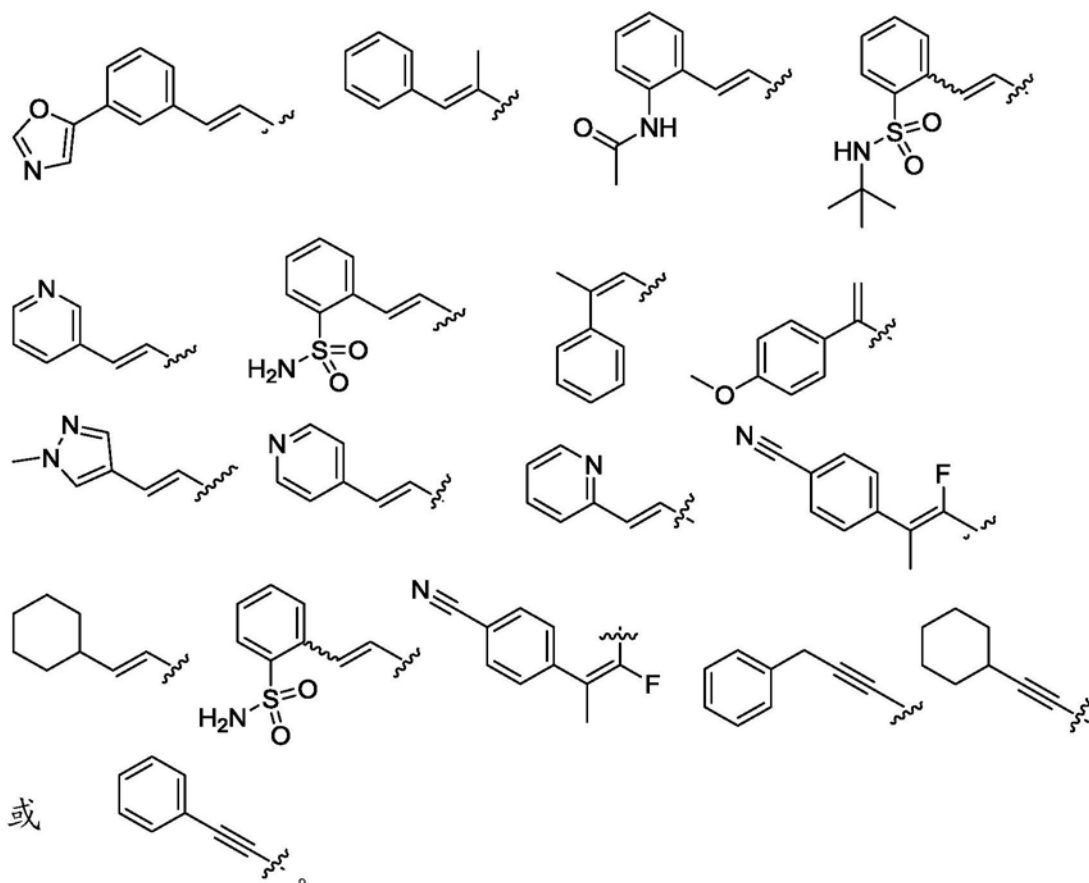
[0166]

[0167] 在某些实施方案中, $R^b$ 为:

[0168]

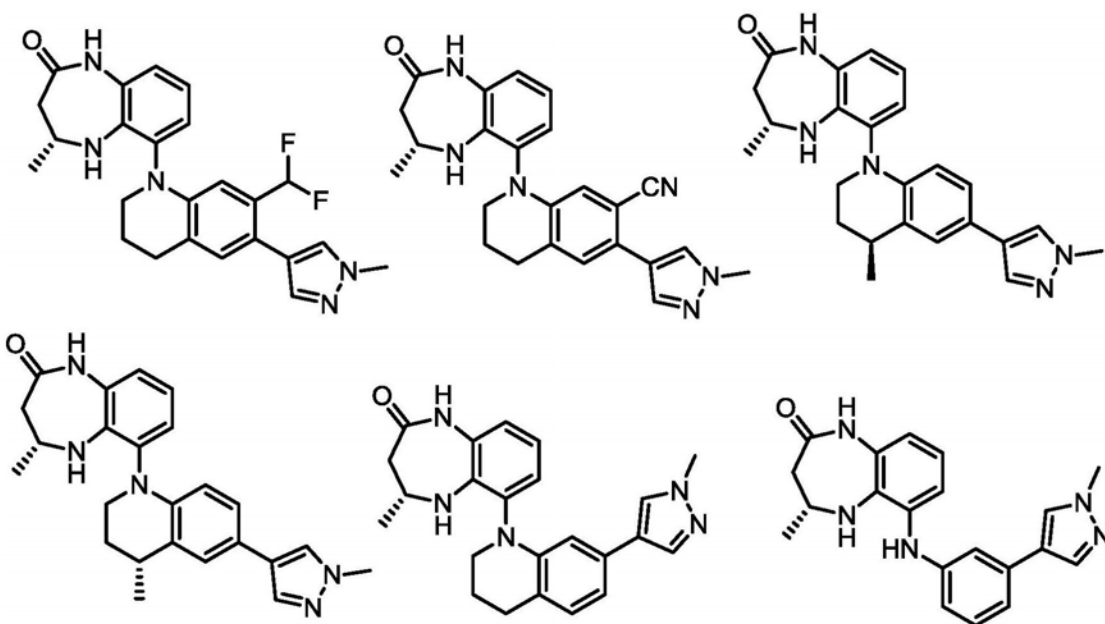


[0169]



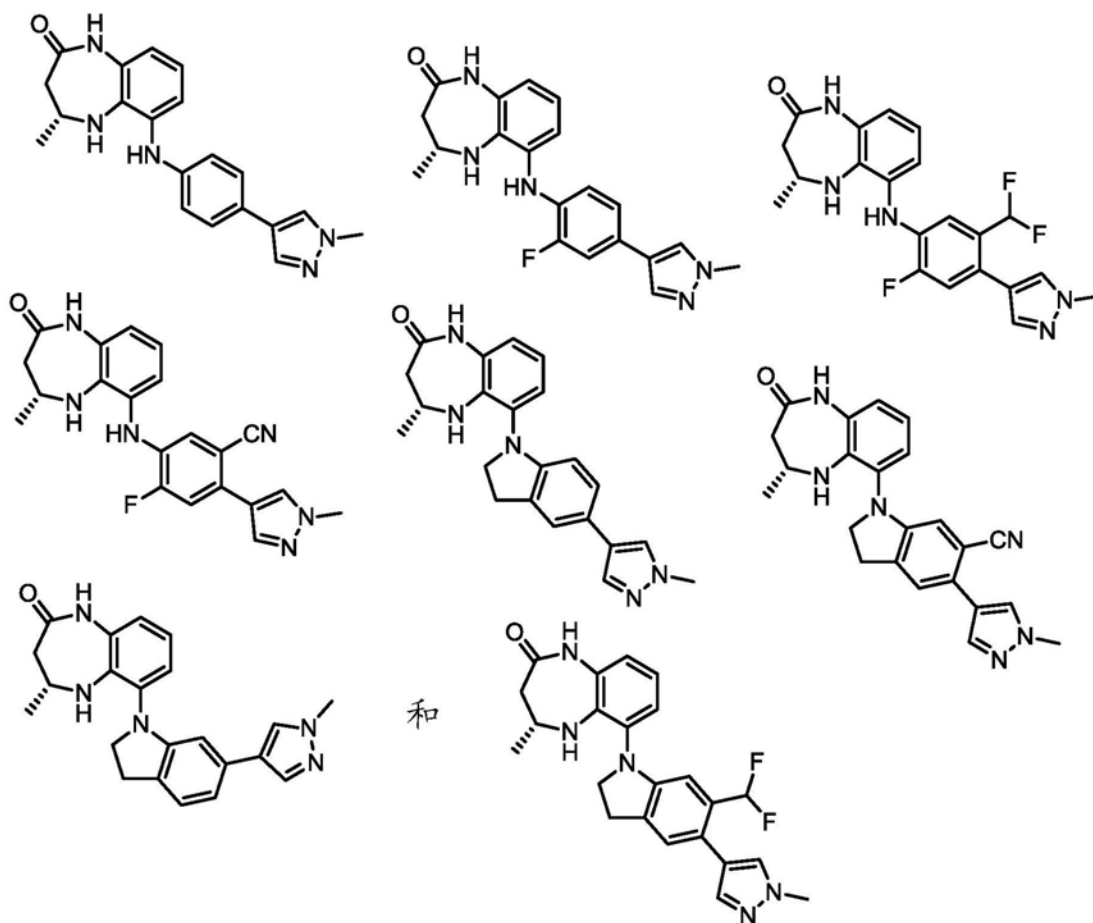
[0170] 在某些实施方案中,所述化合物为选自以下的化合物:

[0171]





[0172]

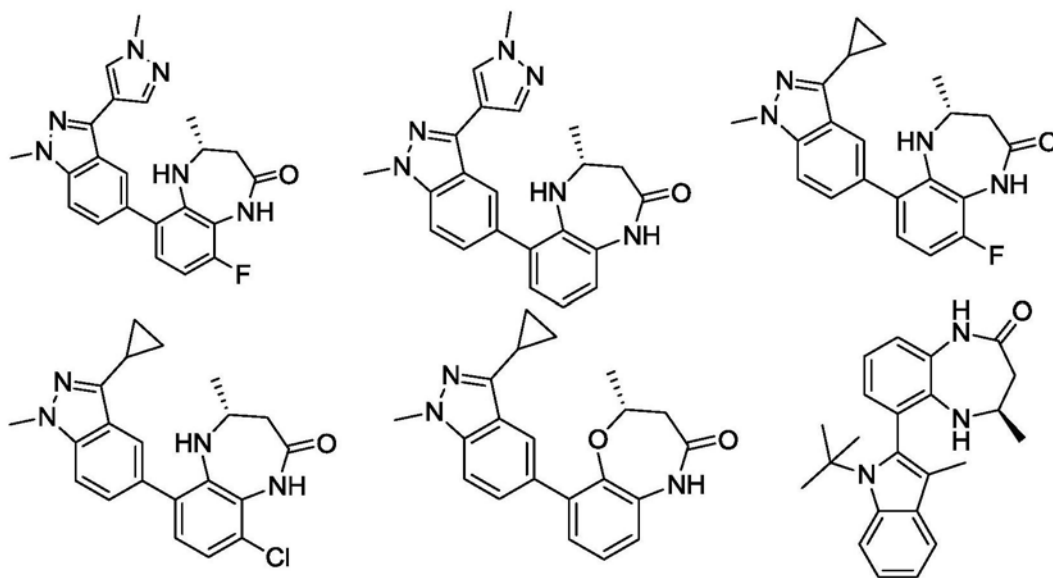


;

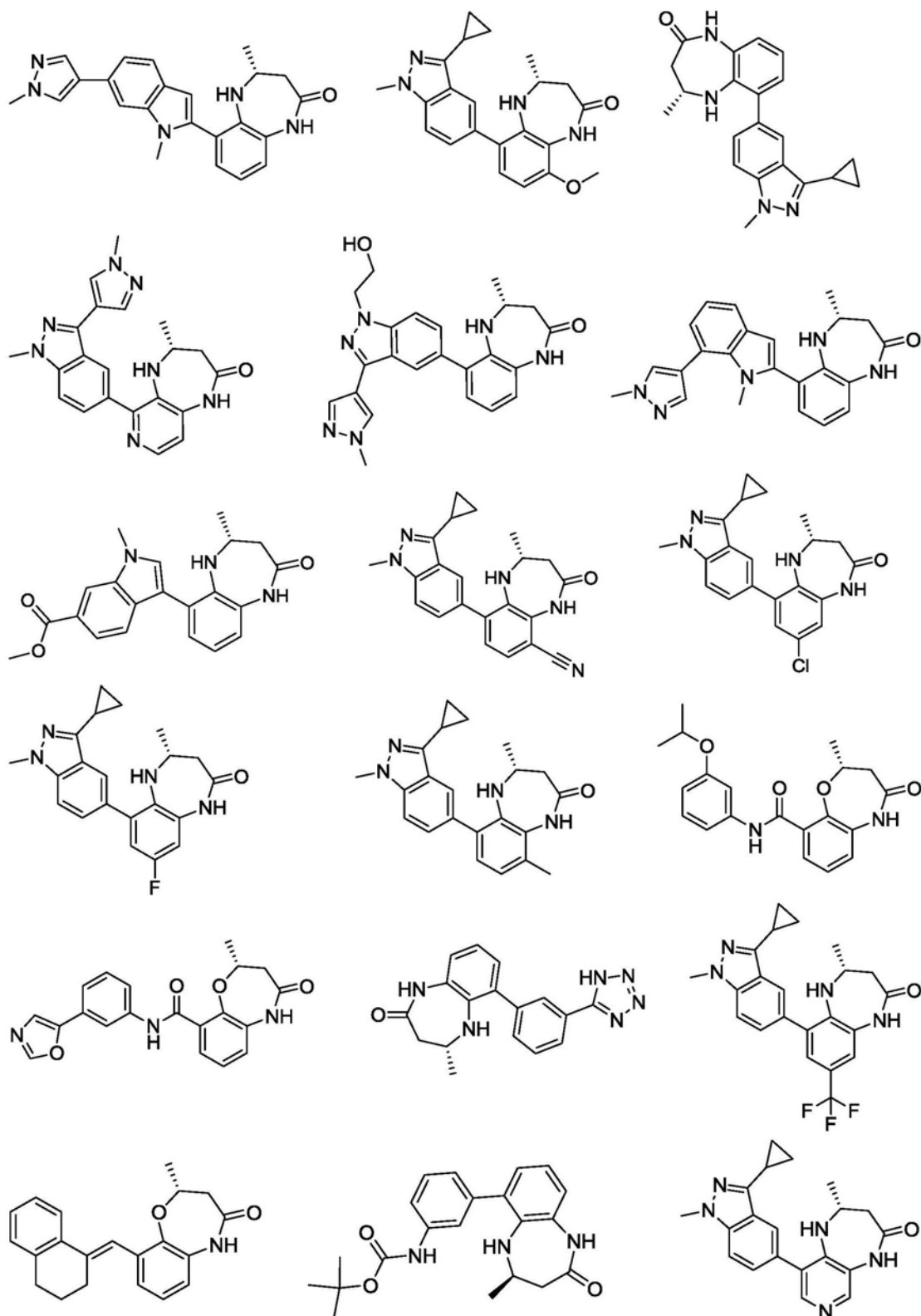
[0173] 及其盐。

[0174] 在某些实施方案中,所述化合物为选自以下的化合物:

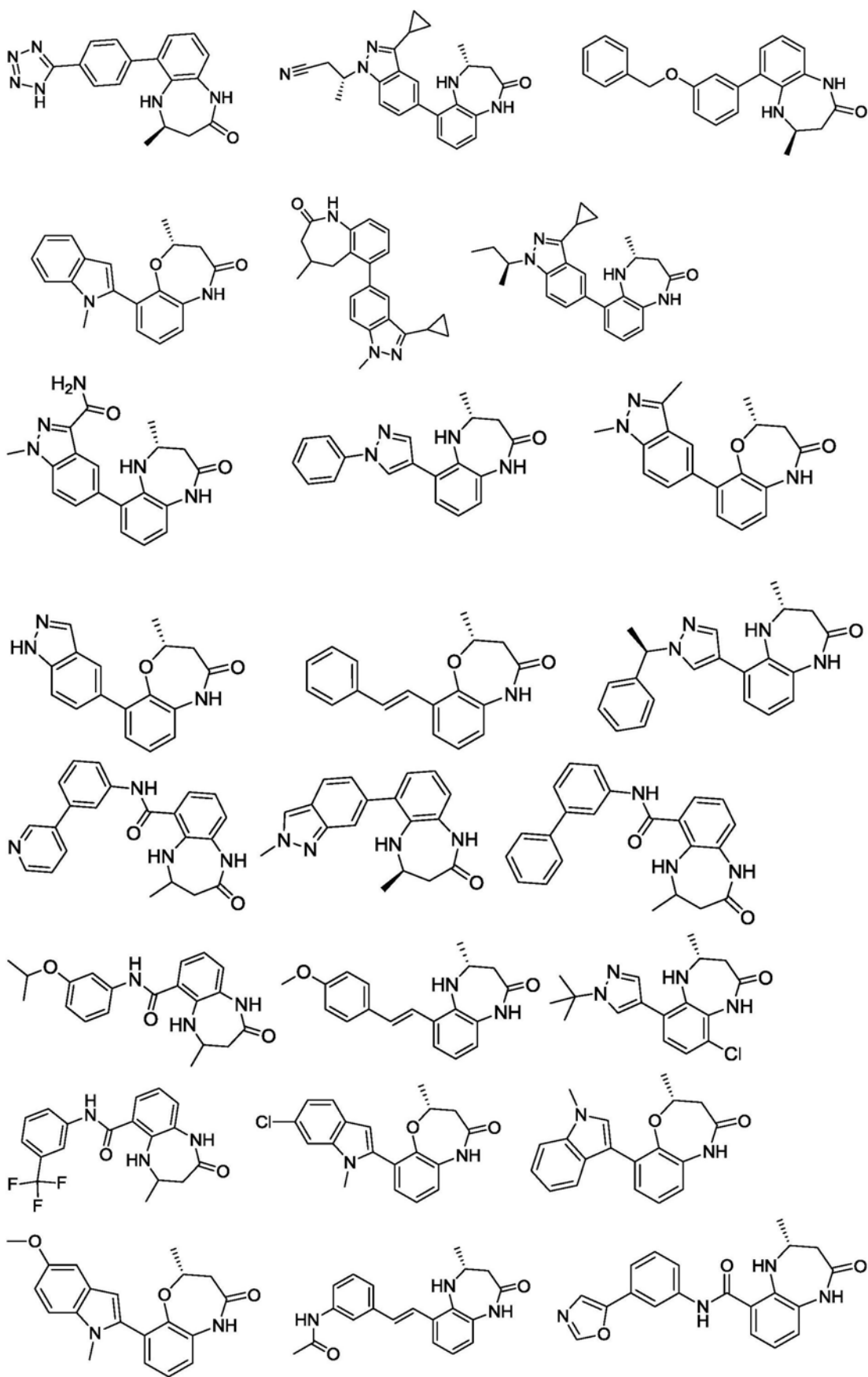
[0175]



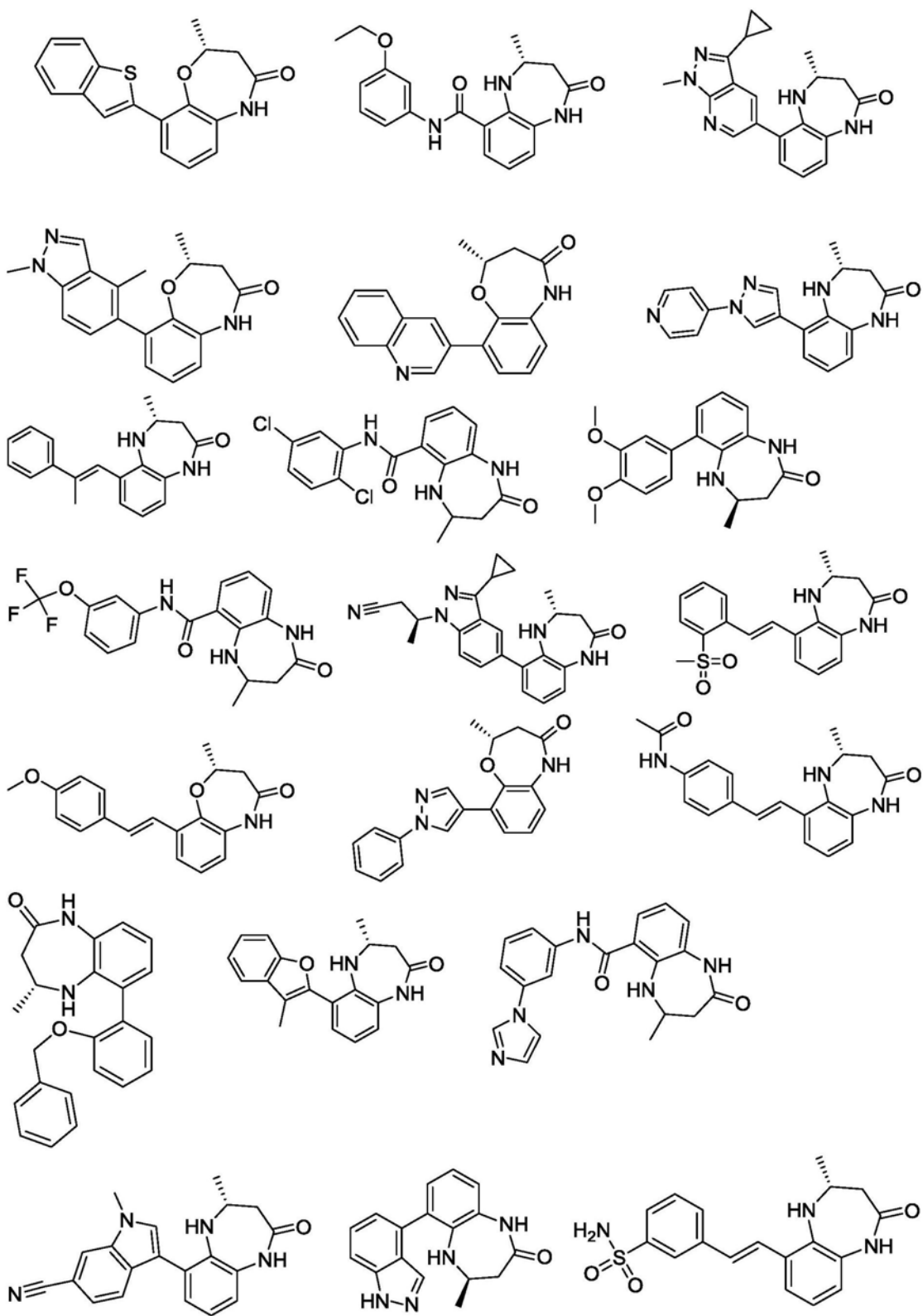
[0176]

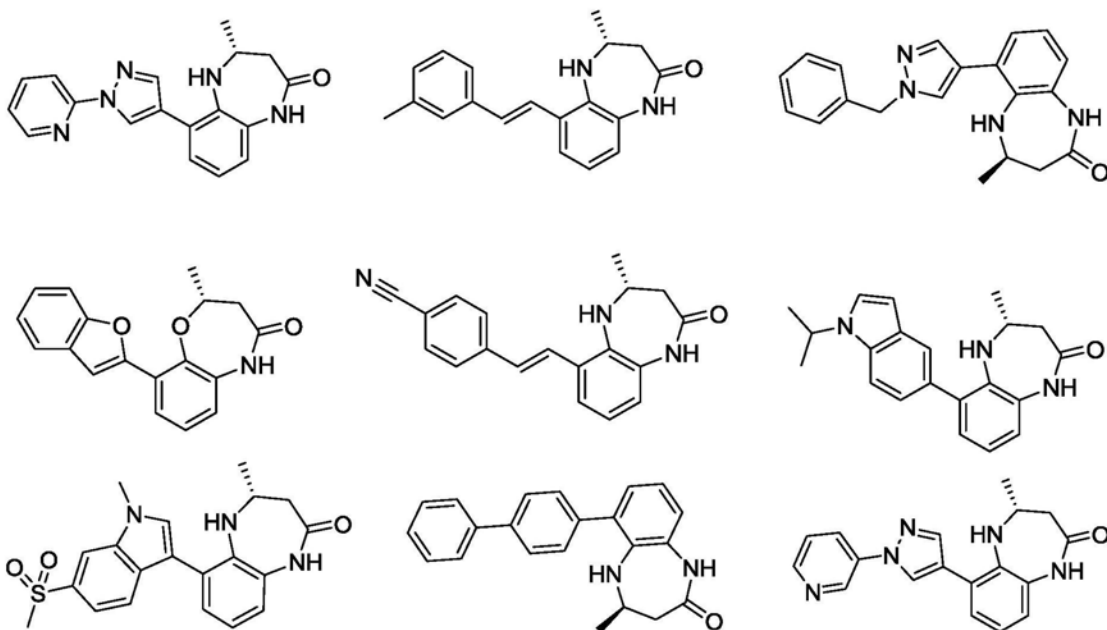


[0177]

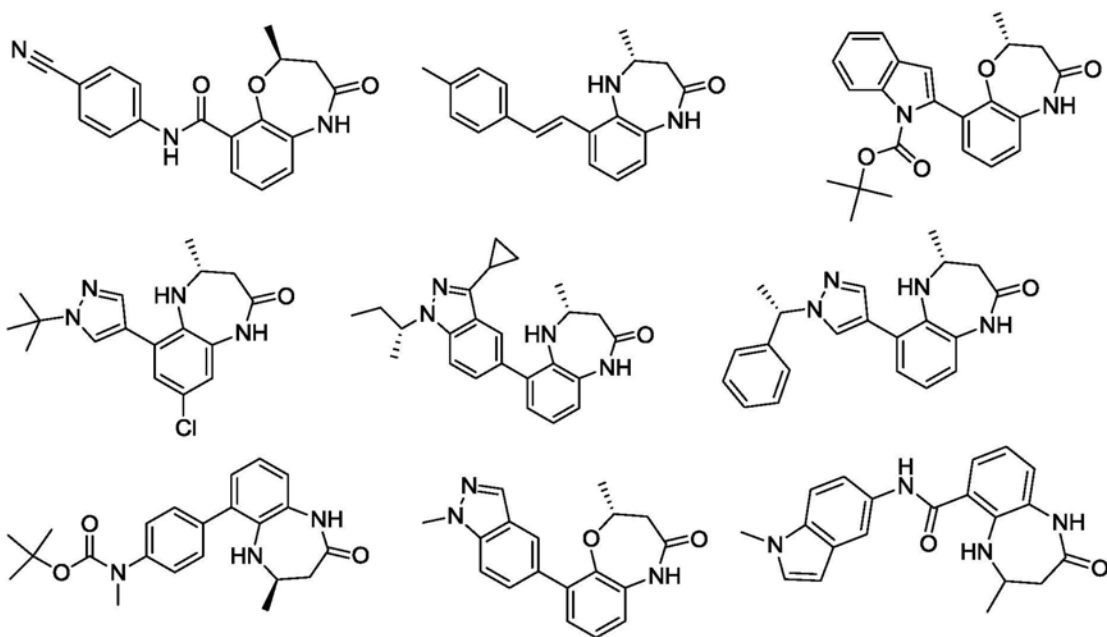


[0178]

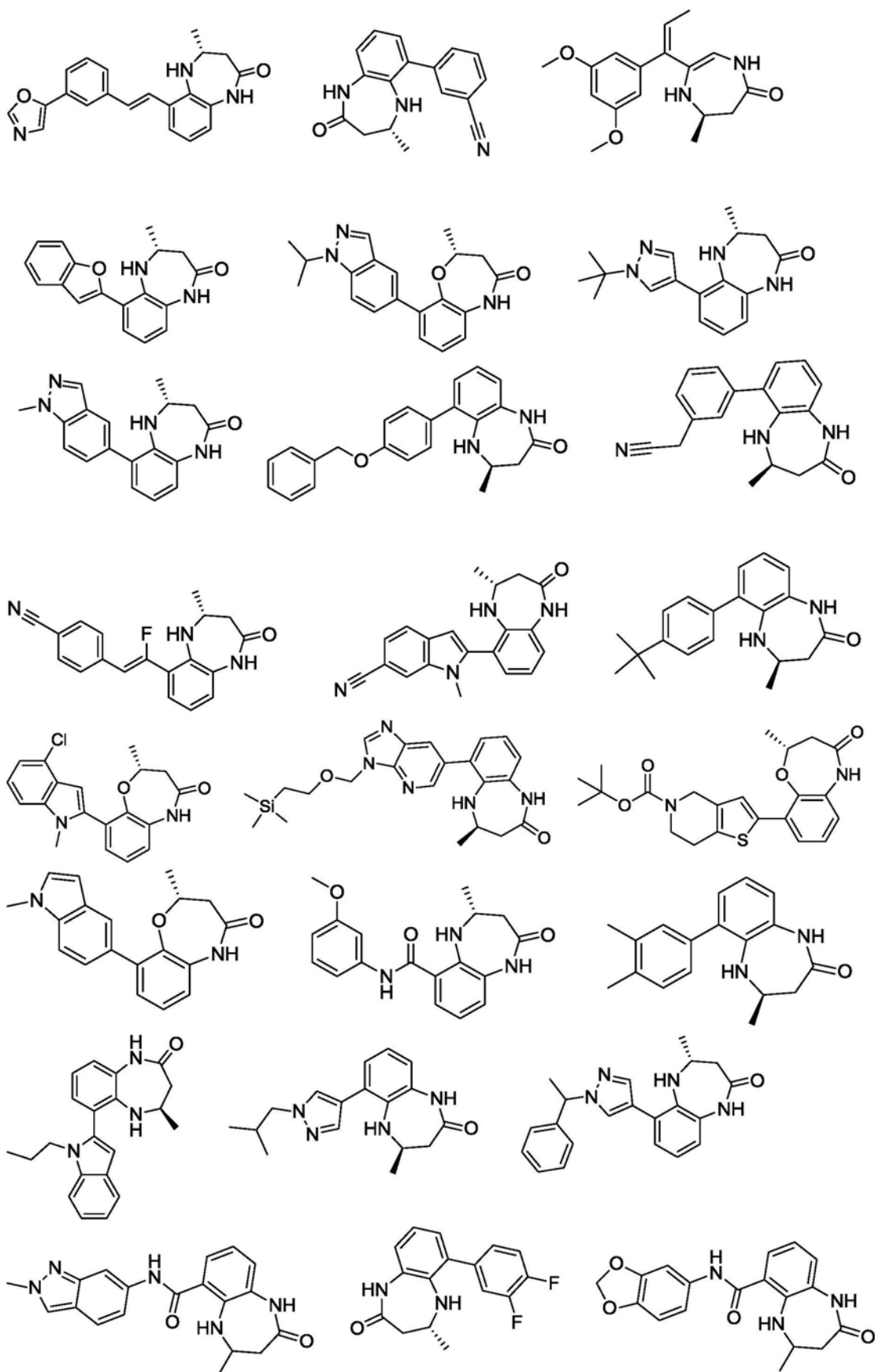


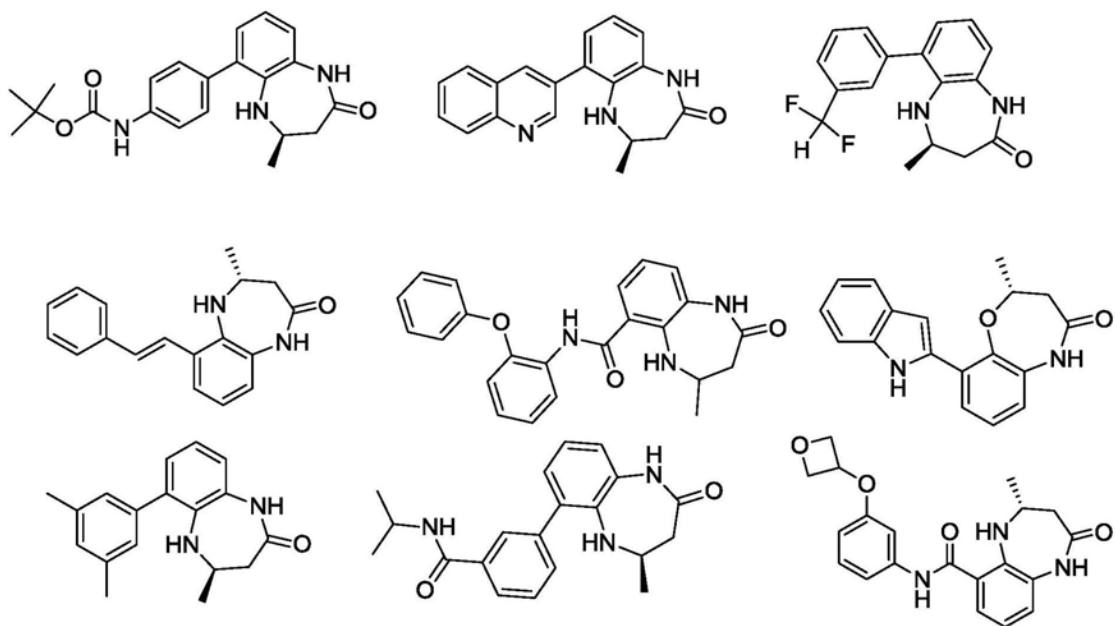


[0179]

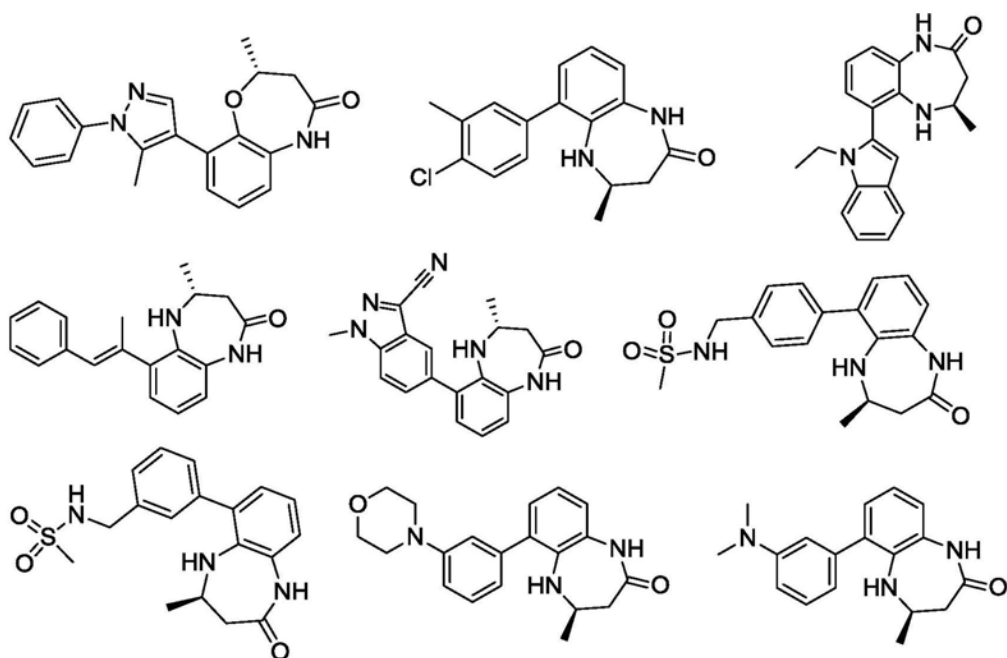


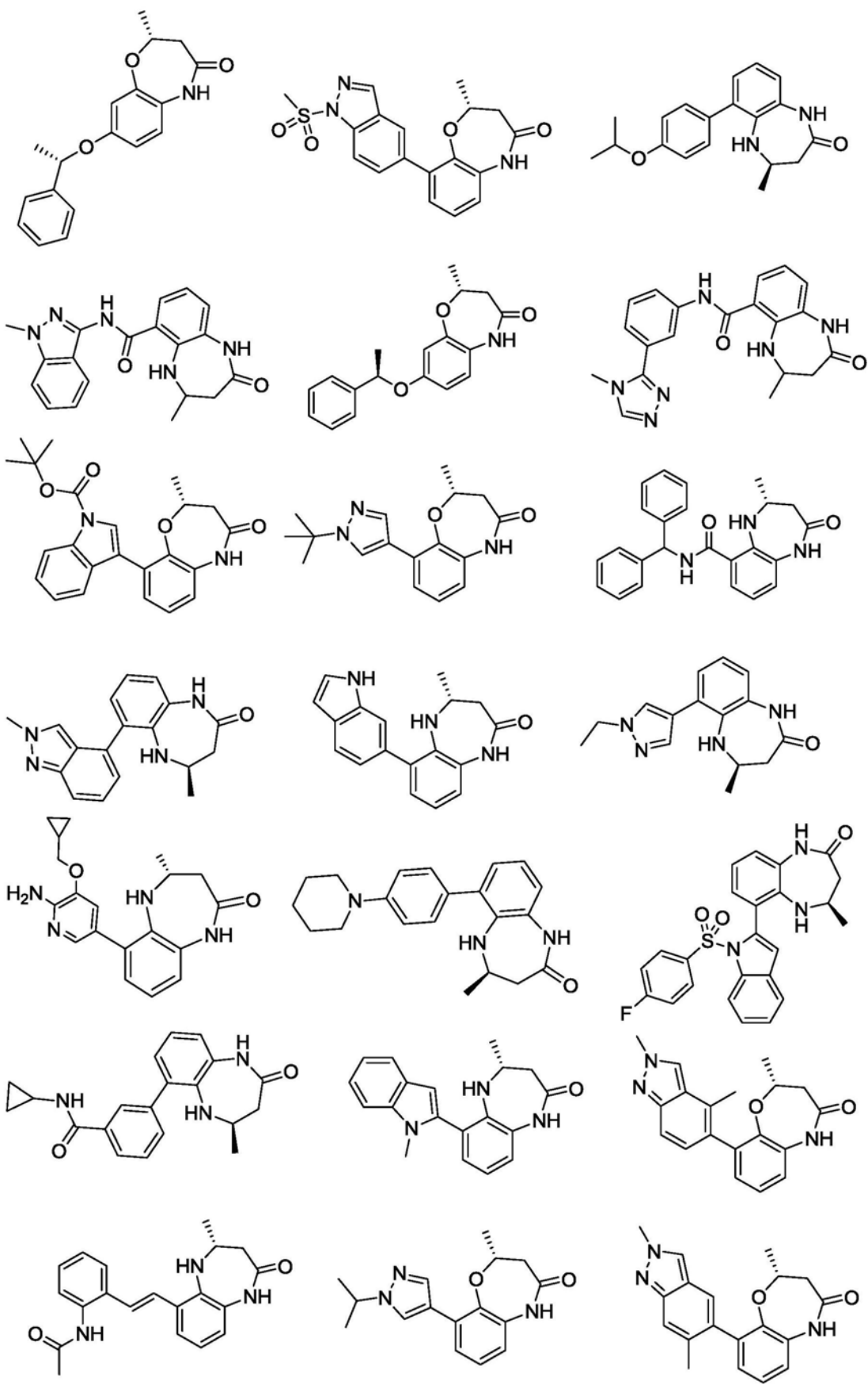
[0180]



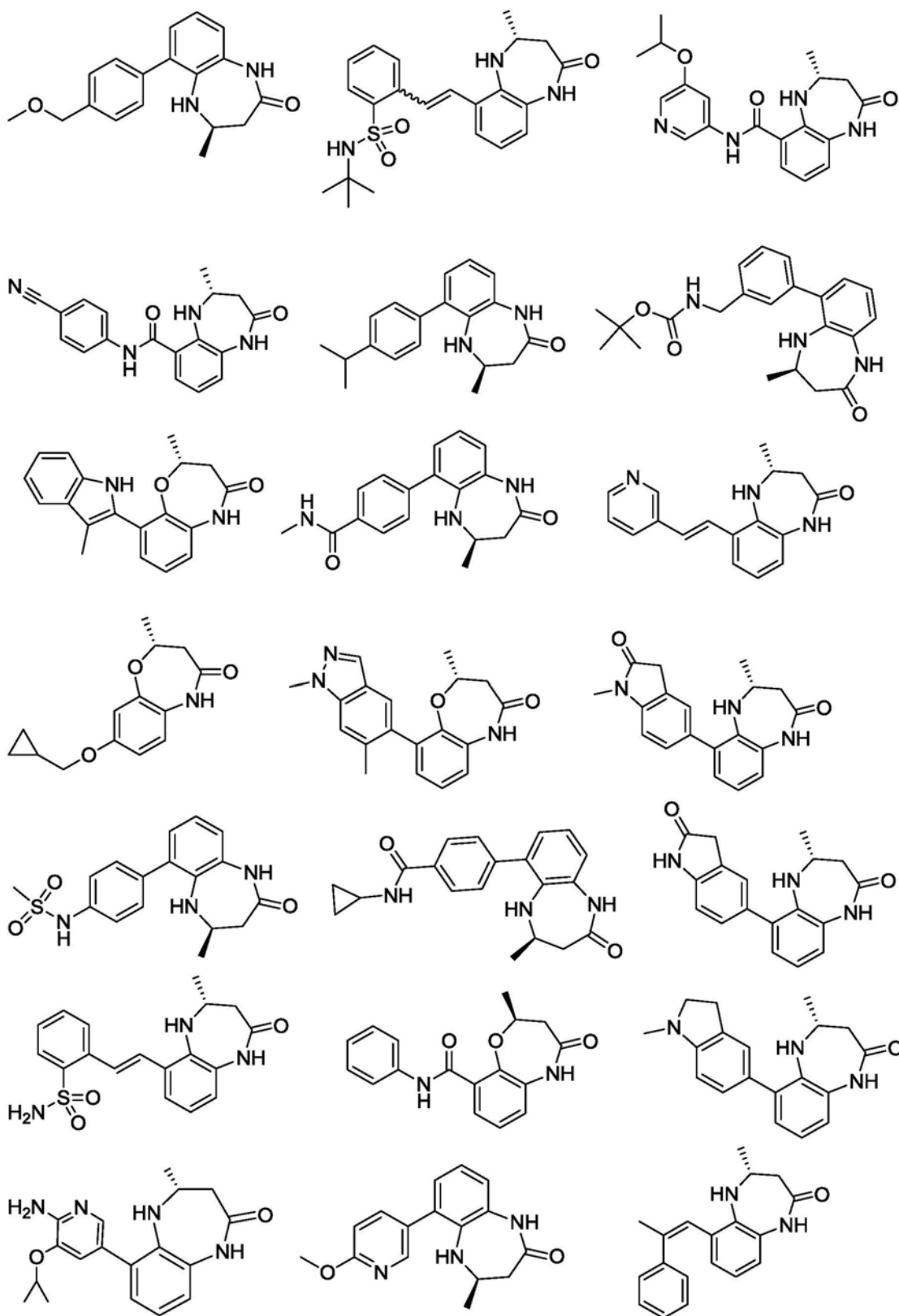


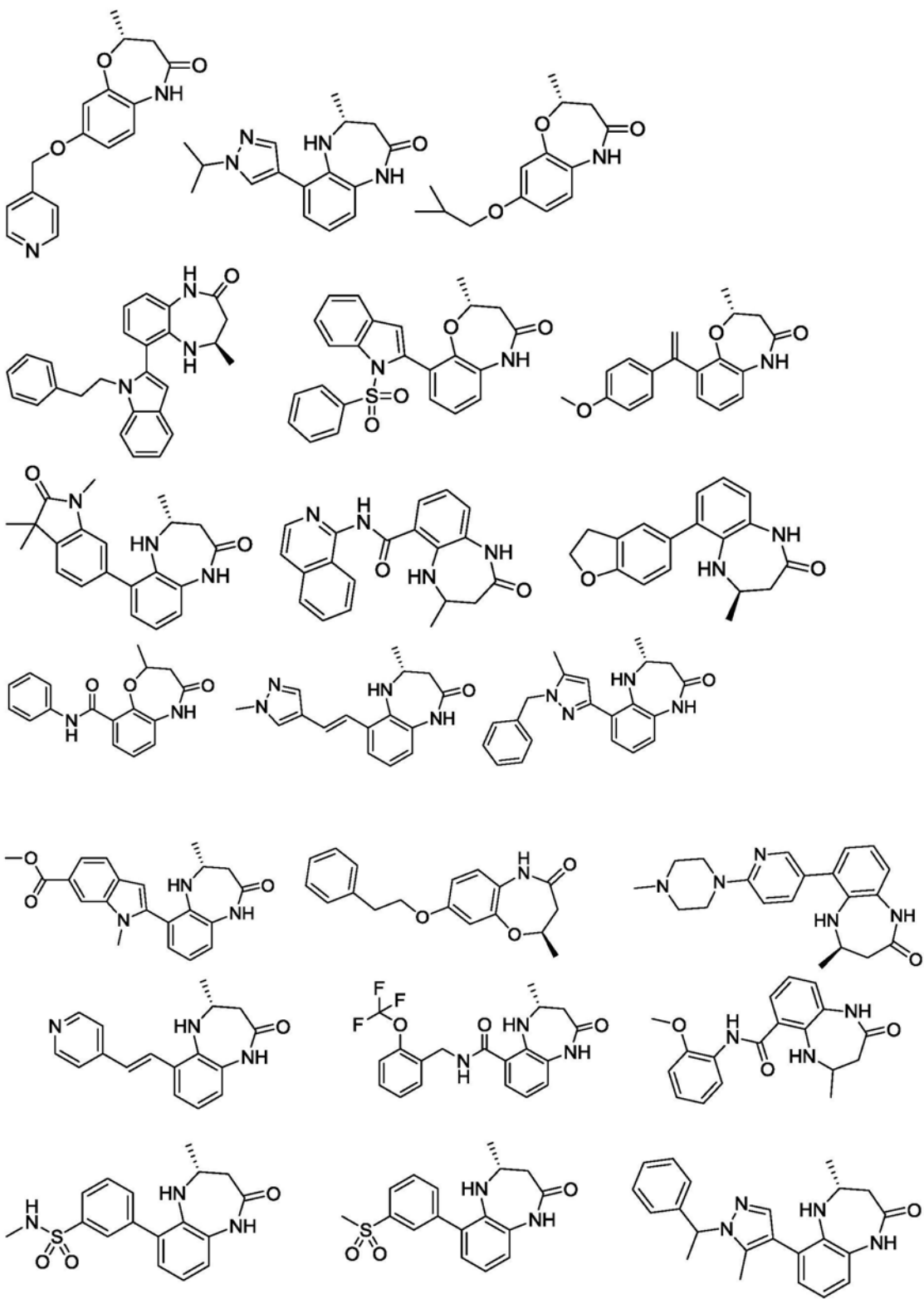
[0181]



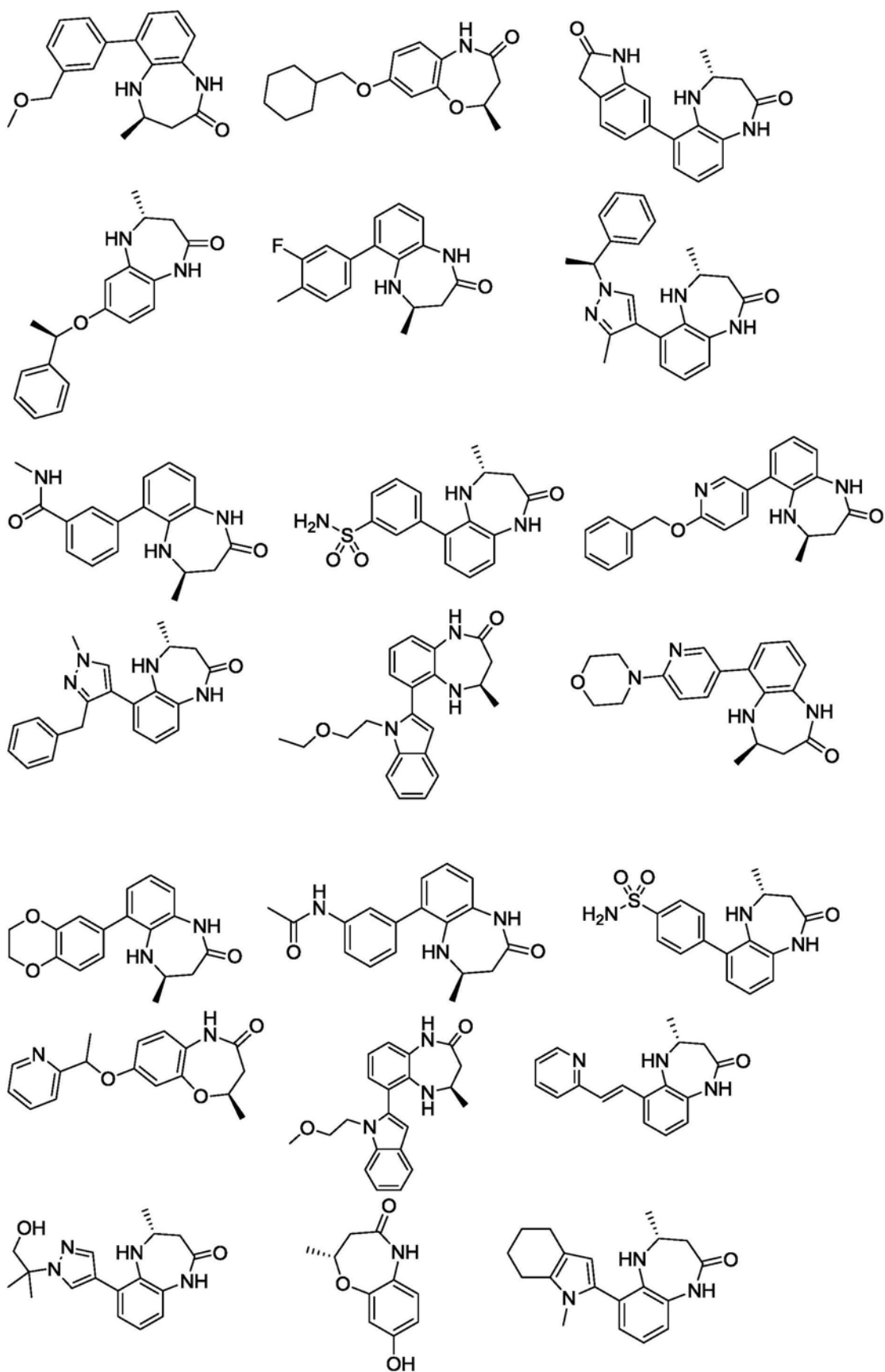




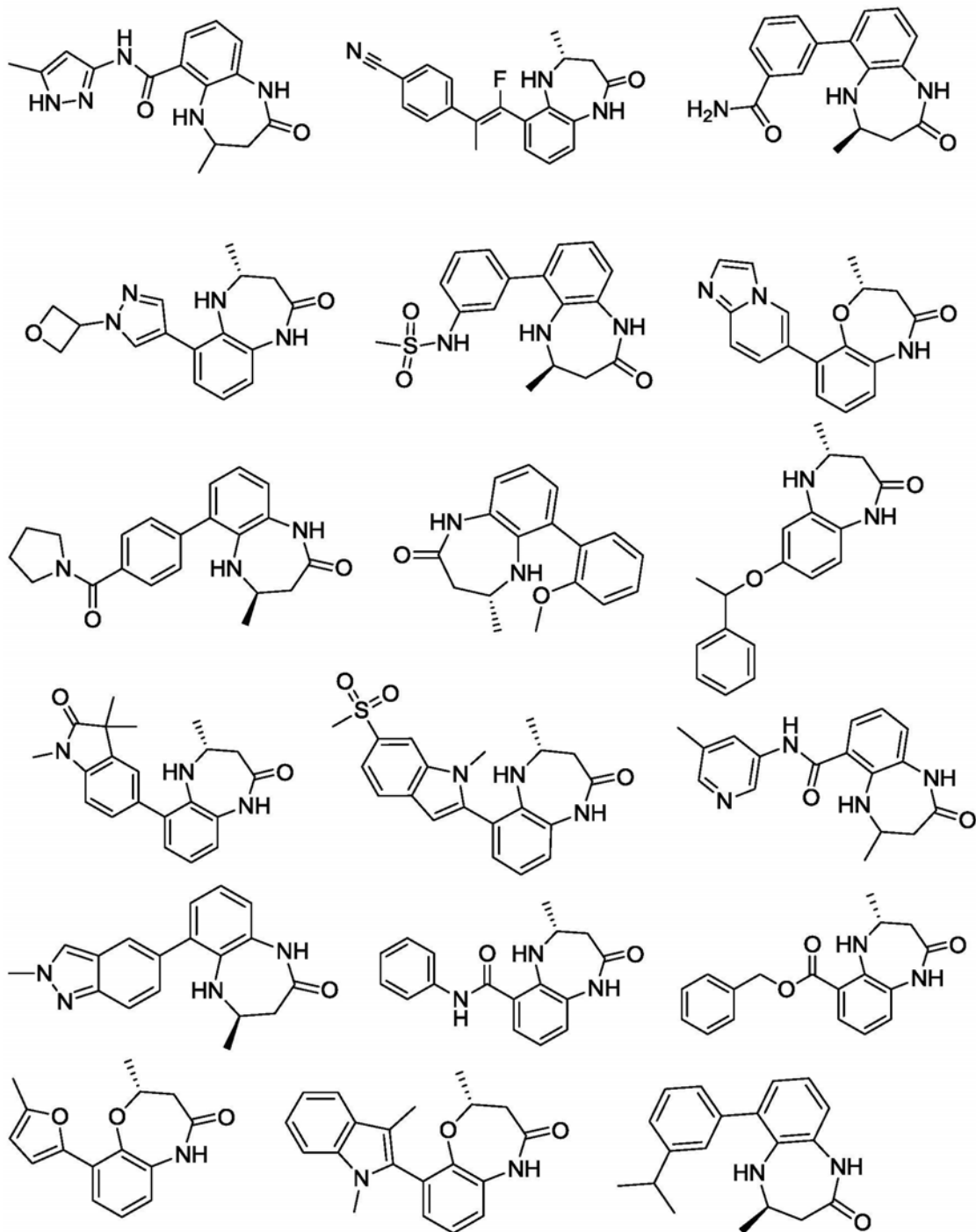


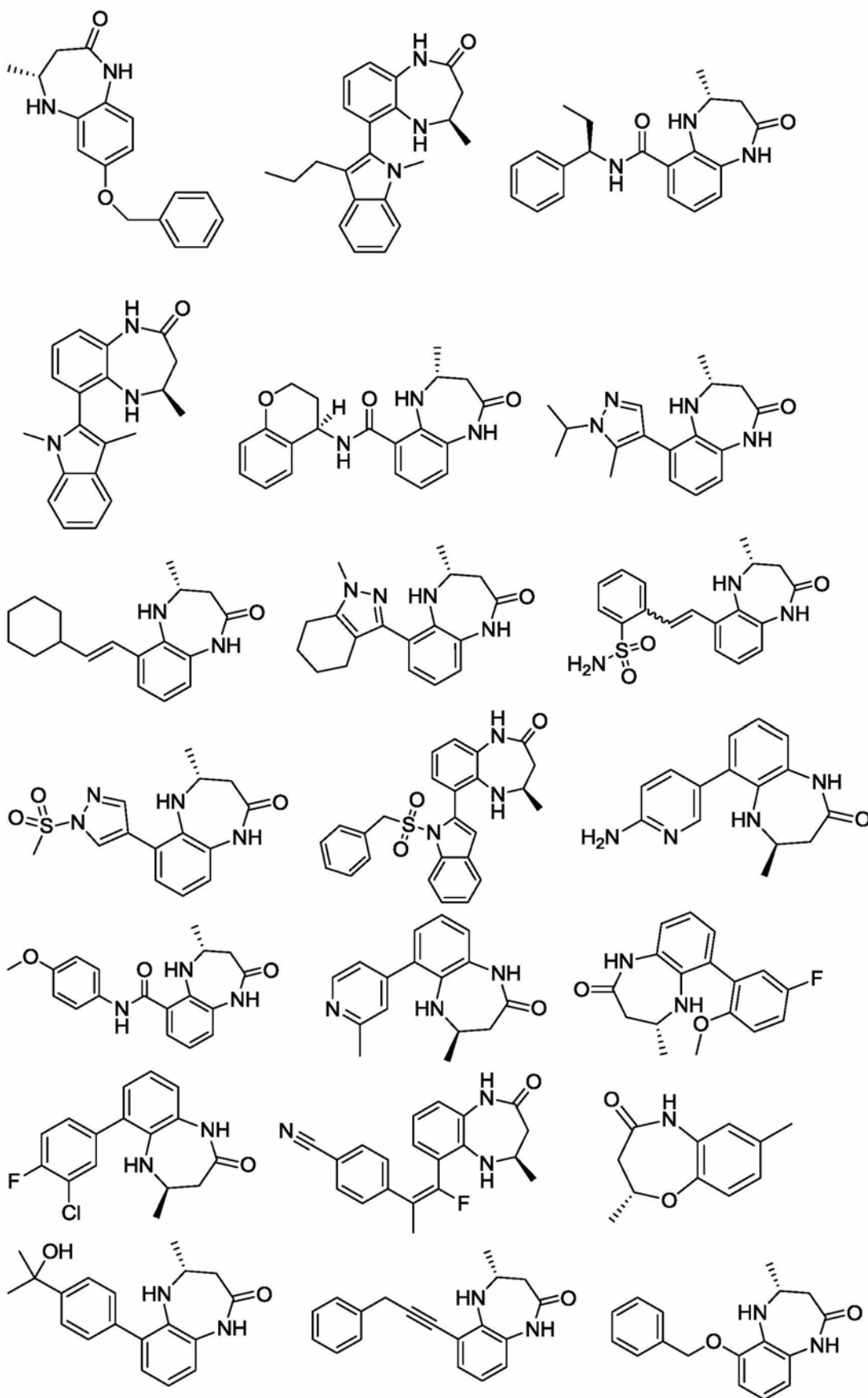


[0185]

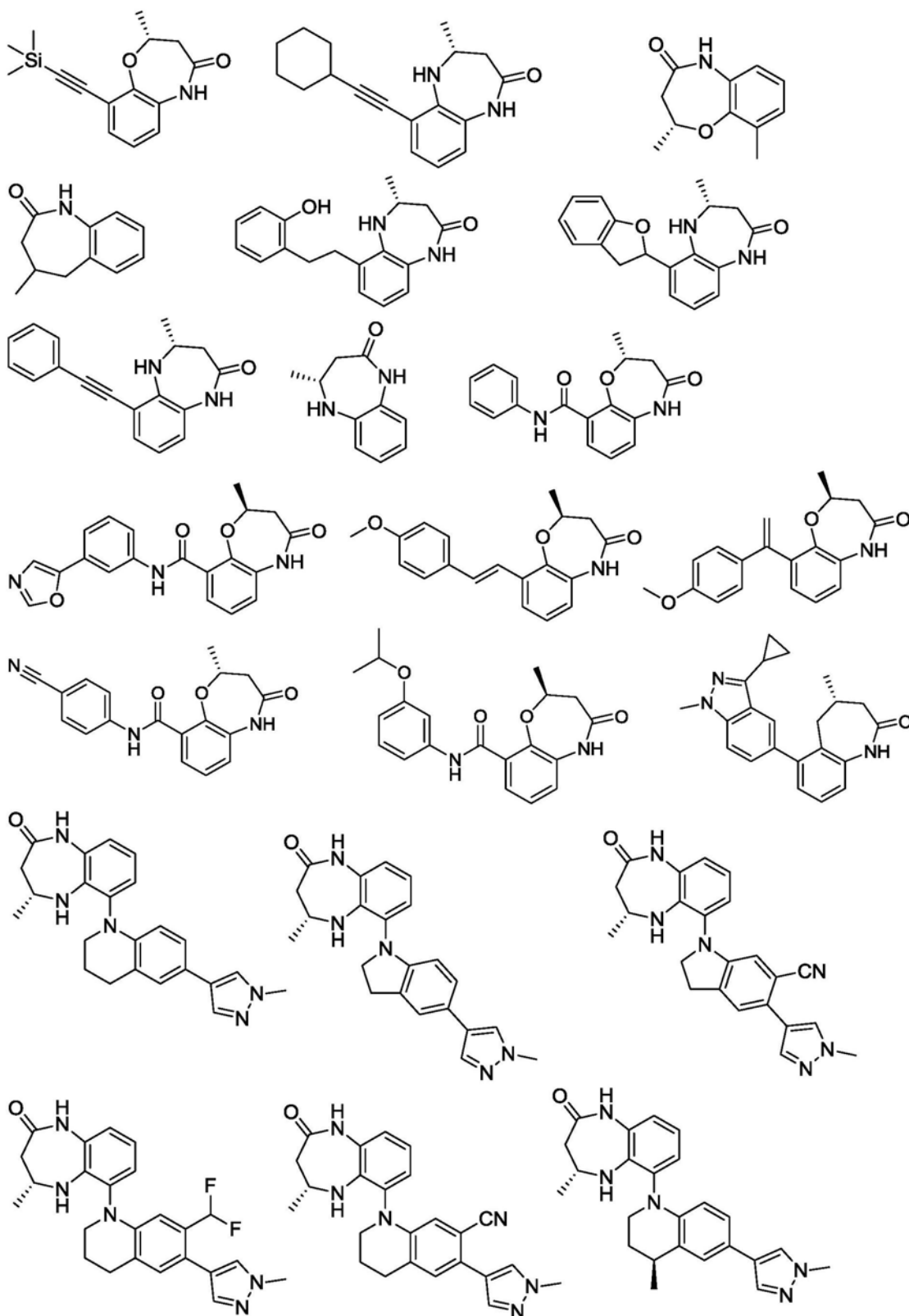


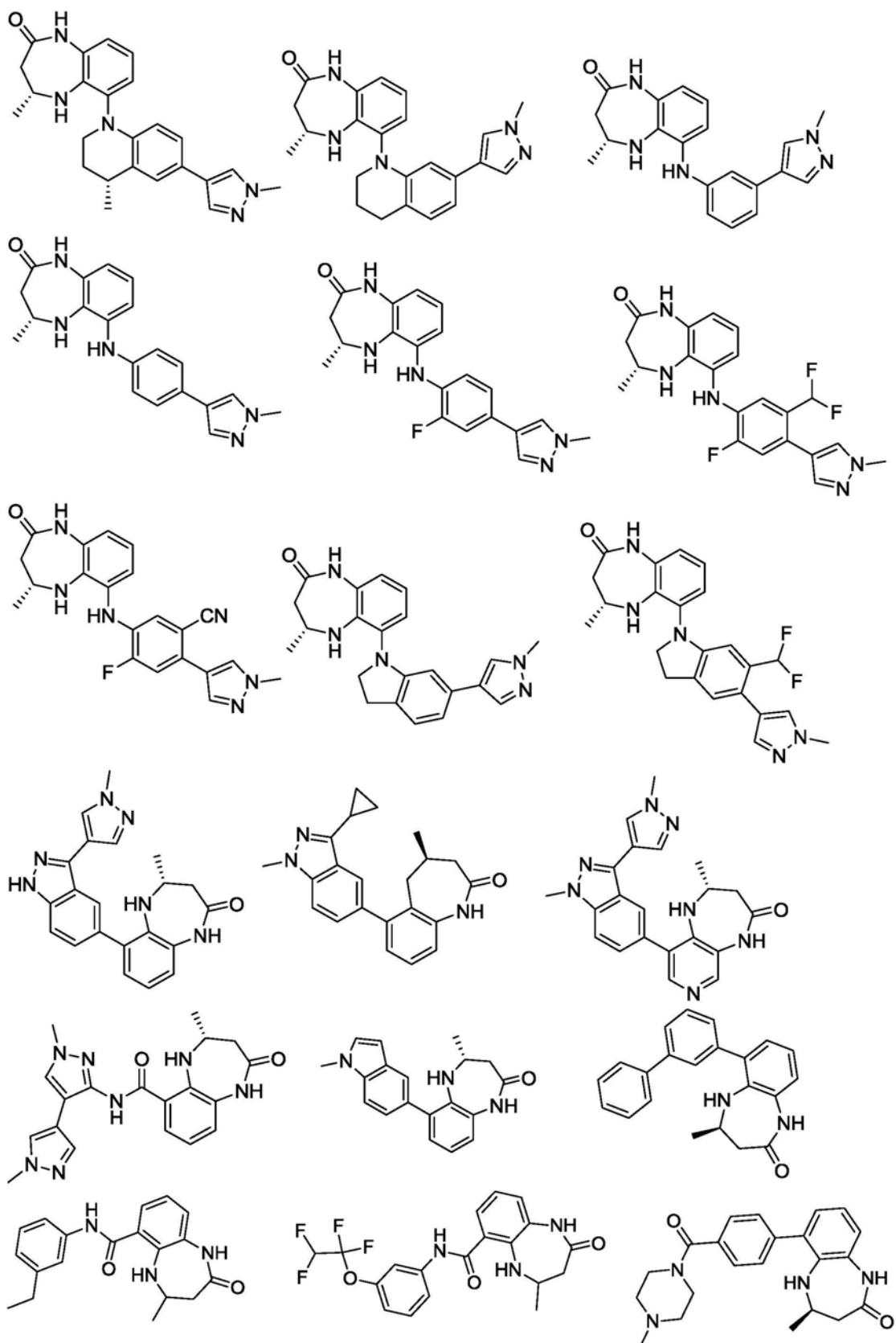
[0186]



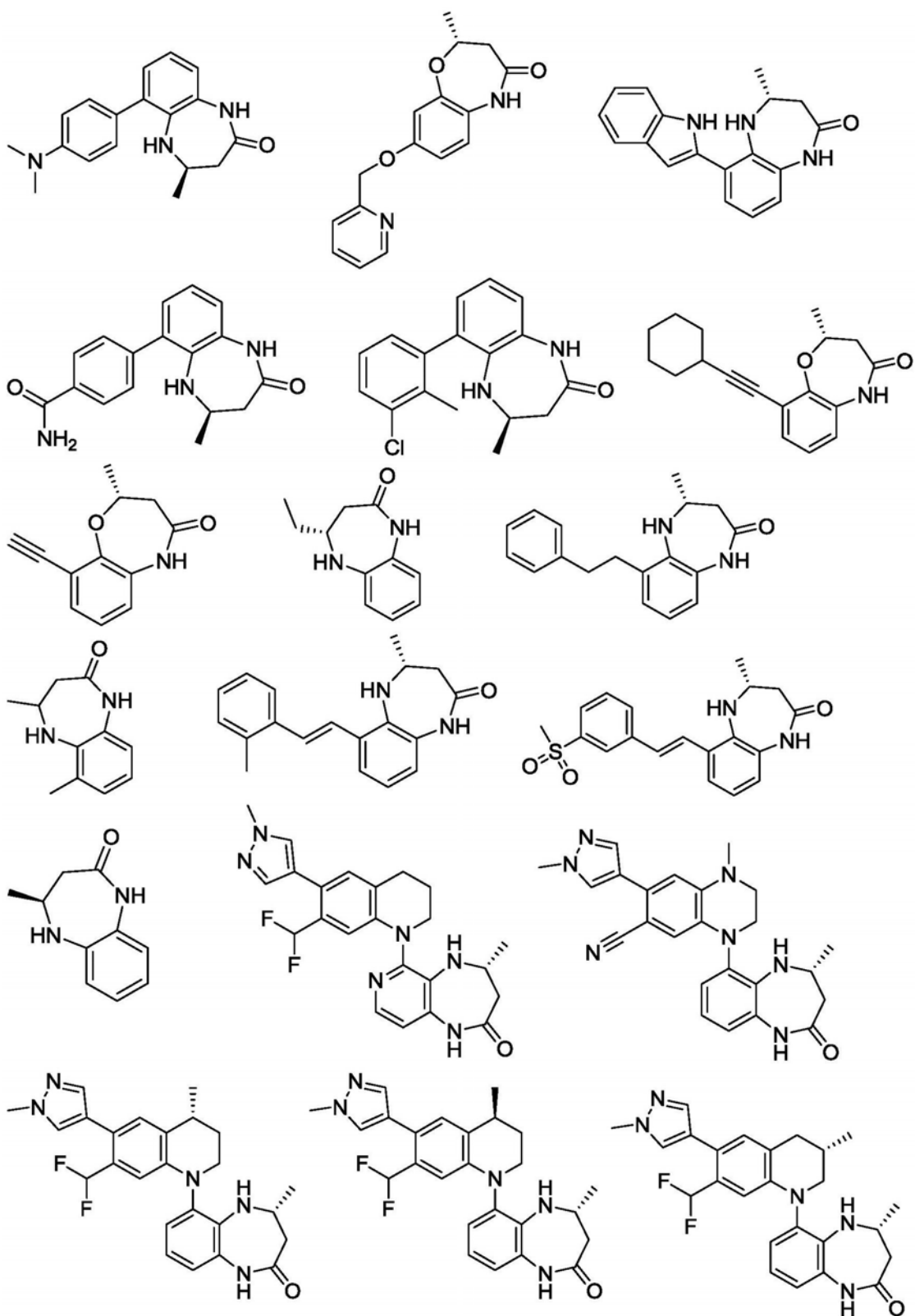


[0188]

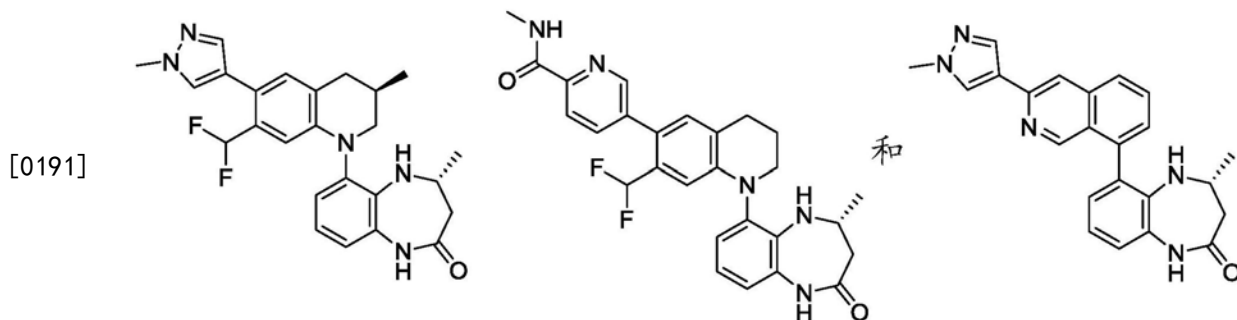




[0190]







[0192] 及其盐。

[0193] 在某些实施方案中,所述化合物为本文实施例中所述的化合物或其游离碱或盐。

[0194] 用途、制剂和施用

[0195] 药学上可接受的组合物

[0196] 另一方面包括药物组合物,其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,所述组合物还包含药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。在另一实施方案中,所述组合物还包含有效地可测量地抑制CBP和/或EP300的溴结构域的量的化合物。在某些实施方案中,将组合物配制用于施用至有需要的患者。

[0197] 本文使用的术语“患者”或“个体”是指动物,诸如哺乳动物,诸如人。在一个实施方案中,患者或个人是指人。

[0198] 术语“药学上可接受的载体、佐剂或媒介物”是指不破坏用其配制的化合物的药理学活性的无毒载体、佐剂或媒介物。可用于本发明组合物的药学上可接受的载体、佐剂或媒介物包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白诸如人血清白蛋白、缓冲物质诸如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质,诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0199] 包含式I化合物或其盐的组合物可口服、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、经皮、经直肠、经鼻、含服、舌下、经阴道、腹膜内、肺内、皮内、硬膜外或经由植入的储库施用。本文使用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、脑内和颅内注射或输注技术。

[0200] 在一个实施方案中,将包含式I化合物或其盐的组合物配制成用于口服施用的固体剂型。用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在某些实施方案中,式(I)化合物或其盐的固体口服剂型还包含包含以下一种或多种:(i) 惰性、药学上可接受的赋形剂或载体,诸如柠檬酸钠或磷酸二钙;和(ii) 填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇或硅酸;(iii) 粘合剂,诸如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖或阿拉伯胶;(iv) 保湿剂,诸如甘油;(v) 崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐或碳酸钠;(vi) 溶剂阻断剂,诸如石蜡;(vii) 吸收促进剂,诸如季铵盐;(viii) 润湿剂,诸如鲸蜡醇或单硬脂酸甘油酯;(ix) 吸收剂,诸如高岭土或膨润土;和(x) 润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、聚乙二醇或月桂基硫酸钠。在某些实施方案中,将固体口服剂型配制成胶囊、片剂或丸剂。在某些实施方案中,固体口服剂型还包含缓冲剂。在某些实施方案中,用于固体口服剂型的此类组合物可配制成包含一种或多种赋形

剂诸如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)、聚乙二醇等的软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0201] 在某些实施方案中,包含式I化合物或其盐的组合物的片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂任选地包含包衣或壳,诸如肠溶衣。它们可任选地包含遮光剂,并且还可呈组合物形式,其可仅在或优选在肠道的某一部分中任选以延迟的方式释放活性成分。包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡,其也可使用诸如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)的赋形剂以及高分子量的聚乙二醇等作为软和硬填充的明胶胶囊中的填充剂。

[0202] 在另一实施方案中,组合物包含微胶囊化的式(I)化合物或其盐,并且任选地还包含一种或多种赋形剂。

[0203] 在另一实施方案中,组合物包含含有口服施用的式I化合物或其盐的液体剂量制剂,并且任选地还包含一种或多种药学上可接受的乳剂、微乳液、溶液剂、混悬液、糖浆剂和酏剂。在某些实施方案中,液体剂型任选地还包含一种或多种惰性稀释剂诸如水或其它溶剂;增溶剂和乳化剂诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(具体为棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇或脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。在某些实施方案中,液体口服组合物任选地还包含一种或多种佐剂,诸如润湿剂、混悬剂、增甜剂、矫味剂和芳香剂。

[0204] 可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性混悬液可根据已知技术使用合适的分散剂或润湿剂和混悬剂配制。无菌可注射制剂还可为无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、混悬液或乳液,例如作为于1,3-丁二醇中的溶液。可使用的可接受的媒介物和溶剂为水、林格氏溶液,U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,无菌不挥发性油通常用作溶剂或混悬介质。为此,可使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸诸如油酸可用于制备注射剂。

[0205] 可注射制剂可例如通过细菌滞留过滤器过滤或通过掺入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂(其在使用前可溶解或分散在无菌水或其它无菌可注射介质中)进行灭菌。

[0206] 为了延长一种式(I)化合物的作用,通常希望减缓化合物从皮下或肌肉注射的吸收。这可通过使用具有差的水溶性的结晶性或无定形材料的液体混悬液来实现。然后化合物的吸收速率取决于其溶解速率,其依次取决于晶体尺寸和结晶形式。可选择地,肠胃外施用的化合物形式的延迟吸收通过将化合物溶解或混悬于油媒介物中来实现。通过在可生物降解的聚合物诸如聚丙交酯-聚乙交酯中形成化合物的微胶囊基质来制备可注射的贮库形式。取决于化合物与聚合物的比例和所使用的具体聚合物的性质,可控制化合物释放的速率。其它可生物降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。贮库注射制剂也通过将化合物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备。

[0207] 在某些实施方案中,将用于直肠或阴道施用的组合物配制成栓剂,其可如下制备:使式(I)化合物或其盐与合适的无刺激性赋形剂或载体诸如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡例如那些在环境温度是固体但在体温是液体并因此在直肠或阴道腔中熔化并释放式(I)化合物的那些混合。

[0208] 用于局部或透皮施用式(I)化合物的实例剂型包括软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液剂、喷雾剂、吸入剂或贴剂。式(I)化合物或其盐在无菌条件下与药学上可接

受的载体,以及任选的防腐剂或缓冲剂混合。另外的制剂实例包括眼用制剂、滴耳剂、滴眼剂、透皮贴剂。透皮剂型可如下制备:将式(I)化合物或其盐溶解或分配于介质中,例如乙醇或二甲基亚砷。吸收增强剂也可用于增加化合物通过皮肤的通量。速率可通过提供速率控制膜或通过化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制。

[0209] 使用苯醇或其它合适的防腐剂、用于提高生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其它常规的增溶剂或分散剂,可将式(I)化合物或其盐的鼻气雾剂或吸入制剂制备成盐水溶液。

[0210] 在某些实施方案中,药物组合物可与或不与食物一起施用。在某些实施方案中,药学上可接受的组合物不与食物一起施用。在某些实施方案中,本发明的药学上可接受的组合物与食物一起施用。

[0211] 任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄速率、药物联用、治疗医师的判断和正在治疗的具体疾病的严重程度。组合物中所提供的式I化合物或其盐的量还将取决于组合物中的具体化合物。

[0212] 在一个实施方案中,每剂量肠胃外施用的本发明化合物的治疗有效量将在每天约0.01-100mg/kg患者体重,或者约0.1-20mg/kg患者体重的范围内,其中所使用的化合物的典型初始范围为0.3至15mg/kg/天。在另一实施方案中,口服单位剂型诸如片剂和胶囊剂含有约5至约100mg本发明化合物。

[0213] 例如片剂口服剂型包含约2mg、5mg、25mg、50mg、100mg、250mg或500mg式(I)化合物或其盐,并且还包含约5-30mg无水乳糖,约5-40mg交联羧甲纤维素钠、约5-30mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP) K30和约1-10mg硬脂酸镁。配制片剂的方法包括将粉末状成分混合在一起并进一步与PVP溶液混合。可将所得组合物干燥,造粒,与硬脂酸镁混合,并使用常规设备压制成片剂形式。气溶胶制剂的实例可如下制备:将约2-500mg式I化合物或其盐溶解于合适的缓冲溶液,例如磷酸盐缓冲液,并且(如果需要)添加增稠剂,例如盐诸如氯化钠。该溶液可被过滤,例如使用0.2微米过滤器,以去除杂质和污染物。

[0214] 化合物和药学上可接受的组合物的用途

[0215] 另一方面包括式(I)化合物或其盐用于(体外或体内)抑制溴结构域(体外或体内抑制CBP/EP300的溴结构域)的用途。

[0216] 另一实施方案包括治疗动物中溴结构域介导的病症(例如,CBP/EP300溴结构域介导的病症)的方法,包括向所述动物施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。CBP/EP300介导的病症包括但不限于本文所述的那些病症。

[0217] 另一实施方案包括动物中增加包括细胞毒剂的癌症治疗的功效的方法,包括向所述动物施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0218] 另一实施方案包括延长动物中对癌症疗法的响应持续时间的方法,包括对经历癌症疗法的动物施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中当施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐时,对癌症疗法的响应持续时间,比不存在施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐的情况下对癌症疗法的响应持续时间延长。

[0219] 另一实施方案包括在个体中治疗癌症的方法,包括向所述个体施用(a)式(I)化合物或其药学上可接受的盐,和(b)细胞毒性剂。在一个实施方案中,所述细胞毒性剂选自抗

微管剂、铂配位络合物、烷化剂、抗生素、拓扑异构酶II抑制剂、抗代谢物、拓扑异构酶I抑制剂、激素和激素类似物、信号转导途径抑制剂、非受体酪氨酸激酶血管生成抑制剂、免疫治疗剂、促凋亡剂、LDH-A抑制剂、脂肪酸生物合成抑制剂、细胞周期信号传导抑制剂、HDAC抑制剂、蛋白酶体抑制剂和癌症代谢抑制剂。在一个实施方案中,所述细胞毒性剂为紫杉烷。在一个实施方案中,所述紫杉烷为紫杉醇或多西紫杉醇。在一个实施方案中,所述细胞毒性剂为铂剂。在一个实施方案中,所述细胞毒性剂为EGFR的拮抗剂。在一个实施方案中,所述EGFR的拮抗剂为N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺或其药学上可接受的盐(例如,厄洛替尼(erlotinib))。在一个实施方案中,所述细胞毒性剂为RAF抑制剂。在一个实施方案中,所述RAF抑制剂为BRAF或CRAF抑制剂。在一个实施方案中,所述RAF抑制剂为威罗菲尼(vemurafenib)。在一个实施方案中,所述细胞毒性剂为PI3K抑制剂。

[0220] 在某些实施方案中,治疗可在一个或多个症状发展之后施用。在其它实施方案中,治疗可在没有症状的情况下施用。例如,治疗可在症状发作之前(例如,鉴于症状的历史和/或鉴于遗传或其它易感因素)向敏感个体施用。症状解决后也可继续治疗,例如以预防或延迟复发。

[0221] 在一些实施方案中,提供了增强具有癌症的个体中的免疫功能的方法,包括施用有效量的本文公开的任何CBP/EP300溴域结构域抑制剂。在任一方法的一些实施方案中,个体中的CD8<sup>+</sup> T细胞相对于施用CBP/EP300溴域结构域抑制剂之前具有增强的引发、活化、增殖和/或溶细胞活性。在一些实施方案中,相对于施用CBP/EP300溴域结构域抑制剂之前,CD8<sup>+</sup> T细胞的数目升高。在一些实施方案中,相对于施用CBP/EP300溴域结构域抑制剂之前,CD8<sup>+</sup> T细胞具有降低的一种或多种以下生物标志物的表达水平:IFNA17、IGF1、FSCN1、SUMO2、C1orf129、EIF2S2、TDGF1、AIDA、CCR4、CD160、MC4R、KRTAP2-2、MTIJP、OR4N2、KRTAP4-5、MTIL//MTIL、IL13、LCEID、KIR2DL2、LOC158696、LIF、IL28A、TAS2R13、CTLA4和/或FOXP3。在一些实施方案中,相对于施用CBP/EP300溴域结构域抑制剂之前,CD8<sup>+</sup> T细胞具有降低的CD160和/或KIR2DL2的表达水平。

[0222] 在增强免疫功能的方法的一些实施方案中,相对于施用CBP/EP300溴域结构域抑制剂之前,增强的免疫功能的特征在于个体中的Treg细胞(例如,在一个或多个肿瘤位点)具有降低的一种或多种以下标志物的表达水平:IL28A、GPR87、ANKRD37、CABLES1、RAPGEF2、TRIM69、MT1L//MT1L、FAM1138、FOXP3、CSF2、OCM2、GLIPR1、FGFBP2、CTLA4、CST7、GOLGA6L1、IFIT3、FAM13A、APOD、AK2、CLDN1、HSD11B1、DNAJC12、PHEX、IL2、FOXO4L3、GNA15、ZBTB32、RDH10、OR52E5、CYP2A6、GZMH、CCL20、ADM、LOC100131541、RNF122、FAM36A、AMY2B、GPR183、MYOF、IL29、AIDA、SPRY1、ENOPH1、IL1RN、SLAMF1、PGM2L1、SSBP3、MMP23B、HIST1H3J、MYO1B、BEND5、S1PR1、CDK6、GPR56、ZC3H1A、DOK5、DUSP1、CYB5R2、KCNA2、LAG3、KLF10、GK、SHC4、IL12RB2、CD109、HAVCR2 (TIM-3)、LTA、FAM40B、HMGCS1、HSPA1A、ZNF705A、CMAH、KIF3A、CHN1、KBTBD8、TNF、MOP-1、RASGRP4、INSIG1、SLAMF7、OR10H4、LPL、HIST1H2BJ、LIF、IGF1、IL18RAP、OR52N4、OR1D2、CCR4、CXCR5、IL1R1、MICAL2、NRN1、PICALM、B3GNT5、IFI44L、CXCR3、ICOS、IFIT2、NCR3、HSPA1B、CD80、GNG2、C7orf68、GPR171、RPS10P7、IL23A、LOC283174、PLK2、EMP1、FNBP1L、CD226、RBMS3、IL23R、PTGER4、GZMB、F5和/或HIST1H2BK。在一些实施方案中,所述Treg细胞生物标志物是LAG3、CTLA4和/或FOXP3中的一种或多种。在增强免疫功能的方法的一些实施方案中,增强的免疫功能的特征在于在Treg细胞存在下增强未受攻击的(naive) T

细胞对CD3/CD28刺激的应答性。在一些实施方案中,CD8T细胞引发的特征在于CD8T细胞中增加的T细胞增殖和/或增强的溶细胞活性。在一些实施方案中,CD8T细胞活化的特征在于T-IFN<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T细胞的频率升高。在一些实施方案中,CD8T细胞为抗原特异性T细胞。在一些实施方案中,免疫逃避被抑制。

[0223] 在一些实施方案中,本文提供的方法可用于治疗需要增强免疫原性的病状,诸如增加用于治疗癌症的肿瘤免疫原性的病状。例如,本文提供的是用于增强T细胞功能以上调细胞介导的免疫应答和用于治疗T细胞功能障碍病症、肿瘤免疫的CBP/EP300溴结构域抑制剂。在一些实施方案中,CBP/EP300溴结构域抑制剂通过抑制调节性T (Treg) 细胞的抑制功能和/或缓解慢性刺激的CD8<sup>+</sup>T细胞上的T细胞耗尽来促进抗肿瘤免疫。CBP/EP300溴结构域抑制剂还可用于在胸腺外Treg细胞分化期间降低FOXP3表达。持续的FOXP3表达对于维持Treg细胞的抑制活性是必要的。在一些实施方案中,通过CBP/EP300溴结构域抑制减少FOXP3表达削弱Treg细胞抑制活性并促进肿瘤抗免疫。Treg细胞高度富集来源于多种癌症适应症的肿瘤,包括黑素瘤、NSCLC、肾癌、卵巢癌、结肠癌、胰腺癌,肝细胞癌和乳腺癌。在这些适应症的一个亚组中,增加的肿瘤内Treg细胞密度与患者预后差相关。这些适应症包括NSCLC、卵巢癌、胰腺癌、肝细胞癌和乳腺癌。预测CBP/EP300溴结构域抑制剂会削弱这些癌症适应症中的肿瘤内Treg细胞功能,以增强效应器T细胞活性。在其它实施方案中,CBP/EP300溴结构域抑制剂可用于治疗感染性疾病,其中一些病原体可能已经进化以操纵调节性T (Treg) 细胞,从而免疫抑制宿主以确保存活,诸如逆转录病毒感染(例如,HIV)、分枝杆菌感染(例如,结核病)和寄生虫感染(例如,利什曼原虫和疟疾)。

[0224] CBP和/或EP300介导的病症

[0225] “CBP和/或EP300介导的病症”特征在于CBP和/或EP300的溴结构域参与病症的起始、一种或多种症状或疾病标志物的表现、严重程度或进展。在一个实施方案中,所述溴结构域介导的病症为CBP溴结构域介导的病症。在一个实施方案中,所述溴结构域介导的病症为EP300溴结构域介导的病症。

[0226] CBP和/或EP300介导的病症包括癌症,其包括但不限于听神经瘤、急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病(单核细胞性、成髓细胞性、腺癌、血管肉瘤、星形细胞瘤、骨髓单核细胞性和早幼粒细胞性)、急性T细胞性白血病、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、支气管癌、子宫颈癌、软骨肉瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、慢性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性(粒细胞性)白血病、慢性骨髓性白血病、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、囊腺癌、弥散性大B细胞淋巴瘤、异常增殖性变化(发育异常和花生)、胚胎癌、子宫内膜癌、内皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、红白血病、食管癌、雌激素受体阳性乳腺癌、原发性血小板增多症、尤因氏肿瘤、纤维肉瘤、滤泡淋巴瘤、生殖细胞睾丸癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、胶质肉瘤、重链疾病、成血管细胞瘤、肝癌、肝细胞癌、激素不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴细胞性白血病、淋巴瘤(霍奇金氏淋巴瘤和非霍奇金氏淋巴瘤)、膀胱、乳腺、结肠、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤和子宫的恶性肿瘤和过度增生性病症、T细胞或B-细胞源性淋巴恶性肿瘤、髓质癌、成神经管细胞瘤、黑素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、粘液肉瘤、成神经细胞瘤、NUT中线癌(NMC)、非小细胞肺癌、少突神经胶质瘤、口腔癌、成骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状腺癌、乳头状癌、松果体瘤、真性红细胞增多症、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、

成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原细胞瘤、皮肤癌、小细胞肺癌、实体肿瘤(癌和肉瘤)、小细胞肺癌、胃癌、鳞状细胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲状腺癌、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、睾丸肿瘤、子宫癌和威尔姆斯氏肿瘤。

[0227] 在某些实施方案中,所述癌症为肺癌、乳腺癌、胰腺癌、结直肠癌和/或黑素瘤。在某些实施方案中,所述癌症为肺癌。在某些实施方案中,所述肺癌为NSCLC。在某些实施方案中,所述癌症为乳腺癌。在某些实施方案中,所述癌症为黑素瘤。

[0228] CBP和/或EP300介导的病症还包括炎性疾病、炎性病状和自身免疫性疾病,其包括但不限于:艾迪生病、急性痛风、强直性脊柱炎、哮喘、动脉粥样硬化、贝切特病、大疱性皮肤病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、克罗恩病、皮炎、湿疹、巨细胞性动脉炎、肾小球性肾炎、肝炎、垂体炎、炎性肠病、川崎病、狼疮性肾炎、多发性硬化、心肌炎、肌炎、肾炎、器官移植排斥反应、骨关节炎、胰腺炎、心包炎、结节性多动脉炎、肺炎、原发性胆汁性肝硬化、牛皮癣、牛皮癣关节炎、类风湿性关节炎、巩膜炎、硬化性胆管炎、败血症、系统性红斑狼疮、多发性大动脉炎、中毒性休克、甲状腺炎、I型糖尿病、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、白癜风、血管炎和韦格纳肉芽肿。

[0229] CBP和/或EP300介导的病症还包括AIDS;慢性肾脏疾病,包括但不限于糖尿病性肾病、高血压性肾病、HIV相关性肾病、肾小球性肾炎、狼疮肾炎、IgA肾病、局灶性节段性肾小球硬化、膜性肾小球性肾炎、微小变化疾病、多囊肾病和肾小管间质性肾炎;急性肾损伤或疾病或病状,包括但不限于缺血-再灌注诱导的、心脏和大手术诱导的、经皮冠状动脉介入诱导的、放射性对比剂诱导的、败血症诱导的、肺炎诱导的和药物毒性诱导的急性肾损伤或疾病或病状;肥胖症;血脂异常;高胆固醇血症;阿尔茨海默病;代谢综合征;肝脂肪变性;II型糖尿病;胰岛素抵抗;糖尿病性视网膜病变。

[0230] CBP和/或EP300抑制剂还可用于提供男性节育。

#### [0231] 化合物和其它药剂的共同施用

[0232] 式(I)化合物或其盐可单独使用或与其它药物组合使用。举例而言,药物组合制剂或给药方案的第二药剂可具有与式(I)化合物互补的活性,使得它们不会不利地相互影响。化合物可以一体药物组合物一起给药或分开给药。在一个实施方案中,化合物或药学上可接受的盐可与细胞毒性剂共同施用以治疗增殖性疾病和癌症。

[0233] 术语“共同施用”是指同时施用或任何方式的分开依序施用式(I)化合物或其盐及另外的一种或多种活性药物成分,包括细胞毒剂和放射治疗。如果不是同时施用,则化合物在彼此接近的时间内施用。此外,化合物是否以相同的剂型施用并不重要,例如,一种化合物可局部施用,另一种化合物可口服施用。

[0234] 作为多剂量方案的一部分,这些另外的药剂可与含有本发明化合物的组合物分开施用。可选择地,这些药剂可为单一剂型的一部分,与单一组合物中的本发明化合物一起混合。如果作为多剂量方案的一部分施用,则两种活性剂可同时、依序或在彼此之间5小时内的一段时间内进行。

[0235] 本文使用的术语“联用”、“组合”和相关术语是指根据本发明同时或依序施用治疗剂。举例而言,本发明化合物可与另一种治疗剂同时或依序以分开的单位剂量形式或以单一剂量形式一起施用。因此,本发明提供了单一单位剂型,其包含式I化合物、另外的治疗剂和药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。

[0236] 可与载体材料组合以产生单一剂型的本发明化合物和另外的治疗剂两者(在包含如上所述的另外的治疗剂的那些组合中)的量将根据所治疗的宿主和具体施用模式而变化。在某些实施方案中,将本发明的组合物配制成使得可以施用本发明的0.01-100mg/kg体重/天的剂量。

[0237] 通常,可共同施用具有针对所治疗的疾病或病状的活性的任何药剂。此类药剂的实例可在Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T.Devita and S.Hellman(editors), 6<sup>th</sup> edition(February 15,2001),Lippincott Williams&Wilkins Publishers中找到。本领域普通技术人员将能够基于所涉及的药物和疾病的具体特征来辨别哪些药剂组合将是有益的。

[0238] 在一个实施方案中,所述治疗方法包括共同施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种细胞毒性剂。本文使用的术语“细胞毒性剂”是指抑制或防止细胞功能和/或引起细胞死亡或破坏的物质。细胞毒性剂包括但不限于放射性同位素(例如,At<sup>211</sup>、I<sup>131</sup>、I<sup>125</sup>、Y<sup>90</sup>、Re<sup>186</sup>、Re<sup>188</sup>、Sm<sup>153</sup>、Bi<sup>212</sup>、P<sup>32</sup>、Pb<sup>212</sup>和Lu的放射性同位素);化学治疗剂;生长抑制剂;酶及其片段诸如核分解酶;和毒素,例如细菌、真菌、植物或动物来源的小分子毒素或酶活性毒素,包括其片段和/或变体。

[0239] 示例性细胞毒性剂可选自抗微管剂、铂配位络合物、烷化剂、抗生素、拓扑异构酶II抑制剂、抗代谢物、拓扑异构酶I抑制剂、激素和激素类似物、信号转导途径抑制剂、非受体酪氨酸激酶血管生成抑制剂、免疫治疗剂、促凋亡剂、LDH-A抑制剂;脂肪酸生物合成抑制剂;细胞周期信号传导抑制剂;HDAC抑制剂、蛋白酶体抑制剂;和癌症代谢抑制剂。

[0240] “化学治疗剂”包括可用于治疗癌症的化合物。化学治疗剂的实例包括厄洛替尼(erlotinib) (TARCEVA<sup>®</sup>, Genentech/OSI Pharm.)、硼替佐米(bortezomib) (VELCADE<sup>®</sup>, Millennium Pharm.)、双硫仑(disulfiram)、表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate)、salinosporamide A、卡非佐米(carfilzomib)、17-AAG(格尔德霉素(geldanamycin))、根赤壳菌素(radicicol)、乳酸脱氢酶A(LDH-A)、氟维司群(fulvestrant) (FASLODEX<sup>®</sup>, AstraZeneca)、舒尼替尼(sunitib) (SUTENT<sup>®</sup>, Pfizer/Sugen)、来曲唑(letrozole) (FEMARA<sup>®</sup>, Novartis)、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate) (GLEEVEC<sup>®</sup>, Novartis)、finasunate(VATALANIB<sup>®</sup>, Novartis)、奥沙利铂(oxaliplatin) (ELOXATIN<sup>®</sup>, Sanofi)、5-FU(5-氟尿嘧啶)、甲酰四氢叶酸(leucovorin)、雷帕霉素(Rapamycin) (Sirolimus, RAPAMUNE<sup>®</sup>, Wyeth)、拉帕替尼(lapatinib) (TYKERB<sup>®</sup>, GSK572016, Glaxo Smith Kline)、Lonafamib(SCH 66336)、索拉非尼(sorafenib) (NEXAVAR<sup>®</sup>, Bayer Labs)、吉非替尼(gefitinib) (IRESSA<sup>®</sup>, AstraZeneca)、AG1478、烷化剂诸如塞替派(thiotepa)和CYTOXAN<sup>®</sup>环磷酰胺;烷基磺酸酯类诸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮丙啶类(aziridine)诸如苯佐替哌(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)和乌瑞替哌(uredopa);乙撑亚胺类(ethylenimines)和甲基蜜胺类(methylamelamines),

包括六甲蜜胺(altretamine)、三乙撑蜜胺(triethylenemelamine)、三乙撑磷酰胺(triethylenephosphoramidate)、三乙撑硫代磷酰胺(triethylenethiophosphoramidate)和三羟甲蜜胺(trimethylomelamine);番荔枝内酯类(acetogenins)(尤其是布拉他辛(bullatacin)和布拉他辛酮(bullatacinone));喜树碱(camptothecin)(包括托泊替康(topotecan)和伊立替康(irinotecan));苔藓抑素(bryostatin);callystatin;CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物);隐藻素类(cryptophycins)(特别是隐藻素1和隐藻素8);肾上腺皮质类固醇(包括泼尼松(prednisone)和泼尼松龙(prednisolone));乙酸环丙氯地孕酮(cyproterone acetate);5 $\alpha$ -还原酶,包括非那雄胺(finasteride)和度他雄胺(dutasteride);伏立诺他(vorinostat)、罗米地辛(romidepsin)、帕比司他(panobinostat)、丙戊酸(valproic acid)、mocetinostat、多拉司他丁(dolastatin);阿地白介素(aldesleukin)、滑石(talc)、倍癌霉素(duocarmycin)(包括合成类似物KW-2189和CB1-TM1);软珊瑚醇(eleutherobin);水鬼蕉碱(pancratistatin);匍枝珊瑚醇(sarcodictyin);海绵抑制素(spongistatin);氮芥类(nitrogen mustards),诸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、chlorophosphamide、雌莫司汀(estramustine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、双氯乙基甲胺(mechlorethamine)、盐酸氧氮芥(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑(melphalan)、新氮芥(novembichin)、苯芥胆固醇(phenesterine)、泼尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard);亚硝基脲类(nitrosureas),诸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)和雷莫司汀(ranimustine);抗生素类,诸如烯二炔类(enediyne)抗生素(例如加利车霉素(calicheamicin),尤其是加利车霉素 $\gamma$  1I和加利车霉素 $\omega$  1I(Angew,Chem.Intl.Ed.Engl.1994 33:183-186);达内霉素(dynemicin),包括达内霉素A;二膦酸盐类(bisphosphonates),诸如氯膦酸盐(clodronate);埃斯波霉素(esperamicin);以及新制癌菌素(neocarzinostatin)生色团和相关色蛋白烯二炔类抗生素生色团)、阿克拉霉素类(aclacinomysins)、放线菌素(actinomycin)、氨茴霉素(authramycin)、重氮丝氨酸(azaserine)、博来霉素(bleomycin)、放线菌素C(cactinomycin)、carabycin、洋红霉素(carminomycin)、嗜癌霉素(carzinophilin)、色霉素(chromomycin)、更生霉素(dactinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、**ADRIAMYCIN<sup>®</sup>**(多柔比星(doxorubicin))、吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉子基-多柔比星和脱氧多柔比星)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、依达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素(mitomycin)诸如丝裂霉素C、霉酚酸(mycophenolic acid)、诺拉霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycin)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素(porfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑菌素(streptonigrin)、链佐星(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin);抗代谢物类,诸如甲氨喋呤(methotrexate)和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,诸如二甲叶酸(denopterin)、甲氨喋呤、蝶罗呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate);嘌呤类似物,诸如氟达拉滨



(fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,诸如安西他滨(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、双脱氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依诺他滨(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine);雄激素类,诸如卡鲁睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、环硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾内酯(testolactone);抗肾上腺类,诸如氨鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane);叶酸补充剂,诸如亚叶酸;醋葡萄糖内酯(aceglatone);醛磷酰胺糖苷(aldophosphamide glycoside);氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid);恩尿嘧啶(eniluracil);氨苯吡啶(amsacrine);bestrabucil;比生群(bisantrene);依达曲沙(edatraxate);defofamine;地美可辛(demecolcine);地吡醌(diaziquone);依氟鸟氨酸(elfomithine,eflornithine);依利醋铵(elliptinium acetate);埃博霉素(epothilone);依托格鲁(etoglucid);硝酸镓;羟基脲;香菇多糖(lentinan);氯尼达明(lonidamine);美登木素生物碱类(maytansinoids),诸如美登素(maytansine)和安丝菌素(ansamitocin);米托胍脲(mitoguazone);米托蒽醌(mitoxantrone);莫哌达醇(mopidamol);二胺硝吡啶(nitracrine);喷司他丁(pentostatin);蛋氨酸芥(phenamet);吡柔比星(pirarubicin);洛索蒽醌(losoxantrone);鬼臼酸(podophyllinic acid);2-乙基酰肼;丙卡巴肼(procarbazine);**PSK<sup>®</sup>**多糖复合物(JHS Natural Products,Eugene, Oreg.);雷佐生(razoxane);根霉素(rhizoxin);西佐喃(sizofiran);锗螺胺(spirogermanium);细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid);三亚胺醌(triaziquone);2,2',2"-三氯三乙胺;单端孢菌烯类(trichothecenes)(尤其是T-2毒素、verracurin A、杆孢菌素(roridin)A和蛇形菌素(anguidine));乌拉坦(urethan);长春地辛(vindesine);达卡巴嗪(dacarbazine);甘露莫司汀(mannomustine);二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷(pipobroman);gacytosine;阿糖胞苷(arabinoside)("Ara-C");环磷酰胺;噻替哌(thiotepa);类紫杉醇(taxoids),例如TAXOL(紫杉醇(paclitaxel); Bristol-Myers Squibb Oncology,Princeton,NJ)、**ABRAXANE<sup>®</sup>**(不含克列莫佛(Cremophor))、紫杉醇的白蛋白工程化纳米颗粒制剂(American Pharmaceutical Partners,Schaumburg,Ill.)和**TAXOTERE<sup>®</sup>**(多西他塞(docetaxel,doxetaxel); Sanofi-Aventis)、苯丁酸氮芥(chlorambucil);**GEMZAR<sup>®</sup>**(吉西他滨(gemcitabine)); 6-巯鸟嘌呤;巯基嘌呤;甲氨喋呤;铂类似物,诸如顺铂和卡铂;长春碱(vinblastine);依托泊苷(etoposide)(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌(mitoxantrone);长春新碱(vincristine);**NAVELBINE<sup>®</sup>**(长春瑞滨(vinorelbine));能灭瘤(novantrone);替尼泊苷(teniposide);依达曲沙(edatrexate);道诺霉素(daunomycin);氨基蝶呤;卡培他滨(capecitabine)(**XELODA<sup>®</sup>**);伊班膦酸盐(ibandronate);CPT-11;拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(difluoromethylornithine)(DMFO);类视黄醇,诸如视黄酸;以及上述任何物质的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0241] 化学治疗剂还包括:(i)作用为调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素剂,诸如抗雌激素类和选择性雌激素受体调节物(SERM),包括例如他莫昔芬(tamoxifen)(包括

**NOLVADEX<sup>®</sup>**; 枸橼酸他莫昔芬)、雷洛昔芬 (raloxifene)、屈洛昔芬 (droloxifene)、iodoxyfene、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬 (trioxifene)、keoxifene、LY117018、奥那司酮 (onapristone) 和 **FARESTON<sup>®</sup>** (枸橼酸托瑞米芬 (toremifene citrate)); (ii) 抑制调节肾上腺中雌激素生成的酶芳香酶的芳香酶抑制剂, 诸如例如 4 (5) -咪唑、氨鲁米特 (aminoglutethimide)、**MEGASE<sup>®</sup>** (醋酸甲地孕酮 (megestrol acetate))、**AROMASIN<sup>®</sup>** (依西美坦 (exemestane); Pfizer)、福美坦 (formestane)、法偈唑 (fadrozole)、**RIVISOR<sup>®</sup>** (伏氯唑 (vorozole))、**FEMARA<sup>®</sup>** (来曲唑 (letrozole); Novartis) 和 **ARIMIDEX<sup>®</sup>** (阿那曲唑 (anastrozole); AstraZeneca); (iii) 抗雄激素类, 诸如氟他米特 (flutamide)、尼鲁米特 (nilutamide)、比卡鲁胺 (bicalutamide)、亮丙瑞林 (leuprolide) 和戈舍瑞林 (goserelin); 布舍瑞林 (buserelin)、曲普瑞林 (tripterelin)、醋酸甲羟孕酮 (medroxyprogesterone acetate)、己烯雌酚 (diethylstilbestrol)、普雷马林 (premarin)、氟甲睾酮 (fluoxymesterone)、全反式维甲酸、芬维A胺 (fenretinide), 以及曲沙他滨 (troxacitabine) (一种 1,3-二氧杂环戊烷核苷胞嘧啶类似物); (iv) 蛋白激酶抑制剂; (v) 脂质激酶抑制剂; (vi) 反义寡核苷酸, 具体为抑制牵涉异常细胞增殖的信号传导途径中的基因表达的那些, 诸如例如 PKC- $\alpha$ 、Ralf 和 H-Ras; (vii) 核酶诸如 VEGF 表达抑制剂 (例如 **ANGIOZYME<sup>®</sup>**) 和 HER2 表达抑制剂; (viii) 疫苗诸如基因疗法疫苗, 例如 **ALLOVECTIN<sup>®</sup>**、**LEUVECTIN<sup>®</sup>** 和 **VAXID<sup>®</sup>**; **PROLEUKIN<sup>®</sup>**、rIL-2; 拓扑异构酶 1 抑制剂诸如 **LURTOTECAN<sup>®</sup>**; **ABARELIX<sup>®</sup>** rmRH; 和 (ix) 上述任何物质的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0242] 化学治疗剂还包括抗体, 如阿仑单抗 (alemtuzumab) (Campath)、贝伐单抗 (bevacizumab) (**AVASTIN<sup>®</sup>**, Genentech); 西妥昔单抗 (cetuximab) (**ERBITUX<sup>®</sup>**, Imclone); 帕尼单抗 (panitumumab) (**VECTIBIX<sup>®</sup>**, Amgen)、利妥昔单抗 (rituximab) (**RITUXAN<sup>®</sup>**, Genentech/Biogen Idec)、培妥珠单抗 (pertuzumab) (**OMNITARG<sup>®</sup>**, 2C4, Genentech)、曲妥珠单抗 (trastuzumab) (**HERCEPTIN<sup>®</sup>**, Genentech)、托西莫单抗 (tositumomab) (Bexxar, Corixa) 和抗体药物缀合物吉妥珠单抗奥佐米星 (gemtuzumab ozogamicin) (**MYLOTARG<sup>®</sup>**, Wyeth)。与本发明化合物组合的、具有作为化疗剂的治疗潜力的其它人源化单克隆抗体包括: 阿泊珠单抗 (apolizumab)、阿塞珠单抗 (aselizumab)、atlizumab、巴品珠单抗 (bapineuzumab)、bivatuzumab mertansine、cantuzumab mertansine、西利珠单抗 (cedelizumab)、赛妥珠单抗 (certolizumab pegol)、cidfusituzumab、cidtuzumab、达克珠单抗 (daclizumab)、依库利珠单抗 (eculizumab)、依法利珠单抗 (efalizumab)、依帕珠单抗 (epratuzumab)、厄利珠单抗 (erlizumab)、泛维珠单抗 (felvizumab)、芳妥珠单抗 (fontolizumab)、吉妥珠单抗奥佐米星、inotuzumab ozogamicin、易普利单抗 (ipilimumab)、拉贝珠单抗 (labetuzumab)、林妥珠单抗 (lintuzumab)、马妥珠单抗 (matuzumab)、美泊利单抗 (mepolizumab)、莫维珠单抗 (motavizumab)、motovizumab、那他珠单抗 (natalizumab)、尼妥珠单抗 (nimotuzumab)、

nolovizumab、numavizumab、ocrelizumab、奥玛珠单抗 (omalizumab)、帕利珠单抗 (palivizumab)、帕考珠单抗 (pascolizumab)、pecfusituzumab、pectuzumab、培克珠单抗 (pexelizumab)、ralivizumab、兰尼单抗 (ranibizumab)、reslivizumab、瑞利珠单抗 (reslizumab)、resyvizumab、罗维珠单抗 (rovelizumab)、鲁利单抗 (ruplizumab)、西罗珠单抗 (sibrotuzumab)、西利珠单抗 (siplizumab)、索土珠单抗 (sontuzumab)、tacatuzumab、tetraxetan、tadocizumab、他利珠单抗 (talizumab)、tefibazumab、托珠单抗 (tocilizumab)、托利珠单抗 (toralizumab)、tucotuzumab、celmoleukin、tucosituzumab、umavizumab、乌珠单抗 (urtoxazumab)、ustekinumab、维西珠单抗 (visilizumab) 和抗-白细胞介素-12 (ABT-874/J695, Wyeth Research and Abbott Laboratories), 其为排他性地为重组的人序列、全长IgG $\lambda$ 抗体, 经遗传修饰识别白细胞介素-12p40蛋白质。

[0243] 化学治疗剂还包括“EGFR抑制剂”, 其是指结合或以其它方式与EGFR直接相互作用并防止或降低其信号传导活性的化合物, 或者称为“EGFR拮抗剂”。此类药剂的实例包括结合EGFR的抗体和小分子。结合EGFR的抗体的实例包括MAb 579 (ATCC CRL HB 8506)、MAb 455 (ATCC CRL HB8507)、MAb 225 (ATCC CRL 8508)、MAb 528 (ATCC CRL 8509) (参见美国专利第4,943,533号, Mendelsohn et al.) 及其变体, 诸如嵌合的225 (C225或西妥昔单抗; **ERBUTIX<sup>®</sup>**) 和重构的人225 (H225) (参见W0 96/40210, Imclone Systems Inc.); 完全人类EGFR靶向抗体IMC-11F8 (Imclone); 结合II型突变EGFR的抗体 (美国专利第5,212,290号); 如美国专利第5,891,996号中所述结合EGFR的人源化和嵌合抗体; 和结合EGFR的人抗体, 诸如ABX-EGF或Panitumumab (参见W098/50433, Abgenix/Amgen); EMD 55900 (Stragliotto et al. Eur. J. Cancer 32A:636-640 (1996)); 针对EGFR与EGF和TGF- $\alpha$ 两者竞争EGFR结合的人源化EGFR抗体EMD7200 (matuzumab) (EMD/Merck); 人EGFR抗体, HuMax-EGFR (GenMab); 称为E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3和E7.6.3并述于US 6,235,883的完全人抗体; MDX-447 (Medarex Inc); 和mAb 806或人源化mAb 806 (Johns et al., J. Biol. Chem. 279 (29):30375-30384 (2004))。抗-EGFR抗体可与细胞毒性剂缀合, 从而产生免疫缀合物 (参见例如, EP659,439A2, Merck Patent GmbH)。EGFR拮抗剂包括小分子, 诸如美国专利第5,616,582、5,457,105、5,475,001、5,654,307、5,679,683、6,084,095、6,265,410、6,455,534、6,521,620、6,596,726、6,713,484、5,770,599、6,140,332、5,866,572、6,399,602、6,344,459、6,602,863、6,391,874、6,344,455、5,760,041、6,002,008和5,747,498号, 以及以下PCT公开: W098/14451、W098/50038、W099/09016和W099/24037。具体的小分子EGFR拮抗剂包括OSI-774 (CP-358774, 厄洛替尼, **TARCEVA<sup>®</sup>** Genentech/OSI Pharmaceuticals); PD 183805 (CI 1033, 2-丙烯酰胺, N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]-6-喹唑啉基]-, 二盐酸盐, Pfizer Inc.); ZD1839, 吉非替尼 (**IRESSA<sup>®</sup>**) 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基) 喹唑啉, AstraZeneca); ZM 105180 ((6-氨基-4-(3-甲基苯基)-氨基)-喹唑啉, Zeneca); BIBX-1382 (N8-(3-氯-4-氟-苯基)-N2-(1-甲基-哌啶-4-基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,8-二胺, Boehringer Ingelheim); PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-苯基乙基)氨基]-1H-吡唑并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯酚); (R)-6-(4-羟基苯基)-4-[(1-苯基乙基)氨基]-7H-吡唑并[2,3-d]嘧啶); CL-387785 (N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-6-喹唑啉基]-2-丁炔酰胺 (butynamide)); EKB-569

(N-[4-[ (3-氯-4-氟苯基) 氨基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰胺) (Wyeth); AG1478 (Pfizer); AG1571 (SU 5271; Pfizer); 双重EGFR/HER2酪氨酸激酶抑制剂诸如拉帕替尼 (**TYKERB®**, GSK572016或N-[3-氯-4-[ (3-氟苯基) 甲氧基] 苯基]-6[[2-甲基磺酰基] 乙基] 氨基] 甲基]-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺)。

[0244] 化学治疗剂还包括前面段落所述的EGFR靶向药物的“酪氨酸激酶抑制剂”; 小分子HER2酪氨酸激酶抑制剂诸如可自Takeda获得的TAK165; CP-724,714, ErbB2受体酪氨酸激酶的口服选择性抑制剂 (Pfizer and OSI); 双HER抑制剂诸如EKB-569 (可自Wyeth获得), 其优先结合EGFR但抑制HER2和EGFR过表达细胞; 拉帕替尼 (GSK572016; 可得自Glaxo-SmithKline), 口服HER2和EGFR酪氨酸激酶抑制剂; PKI-166 (可得自Novartis); pan-HER抑制剂, 诸如canertinib (CI-1033; Pharmacia); Raf-1抑制剂, 诸如可得自ISIS Pharmaceuticals的反义剂ISIS-5132, 其抑制Raf-1信号传导的; 非HER靶向TK抑制剂, 诸如甲磺酸伊马替尼 (**GLEEVEC®**, 可得自Glaxo SmithKline); 多靶点酪氨酸激酶抑制剂诸如舒尼替尼 (**SUTENT®**, 可得自Pfizer); VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂诸如瓦他拉尼 (vatalanib) (PTK787/ZK222584, 可得自Novartis/Schering AG); MAPK细胞外调节激酶I抑制剂CI-1040 (可得自Pharmacia); 喹唑啉类, 诸如PD 153035, 4-(3-氯苯胺基) 喹唑啉; 吡啶并嘧啶类; 嘧啶并嘧啶类; 吡唑并嘧啶类, 诸如CGP 59326、CGP 60261和CGP62706; 吡唑并嘧啶类, 4-(苯基氨基)-7H-吡唑并[2,3-d]嘧啶类; 姜黄素 (curcumin) (姜黄素 (diferuloyl methane), 4,5-双(4-氟苯胺基) 邻苯二甲酰亚胺); 含有硝基噻吩部分的酪氨酸磷酸酯类 (tyrphostines); PD-0183805 (Warner-Lambert); 反义分子 (例如结合编码HER的核酸的那些); 喹啉类 (美国专利第5,804,396号); tryphostins (美国专利第5,804,396号); ZD6474 (Astra Zeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); 泛-HER抑制剂人CI-1033 (Pfizer); Affinitac (ISIS 3521; Isis/Lilly); 甲磺酸伊马替尼 (**GLEEVEC®**); PKI 166 (Novartis); GW2016 (Glaxo SmithKline); CI-1033 (Pfizer); EKB-569 (Wyeth); Semaxinib (Pfizer); ZD6474 (AstraZeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); INC-1C11 (Imclone), 雷帕霉素 (sirolimus, **RAPAMUNE®**); 或述于任一以下专利公开中的那些: 美国专利第5,804,396号; WO 1999/09016 (American Cyanamid); WO 1998/43960 (American Cyanamid); WO 1997/38983 (Warner Lambert); WO 1999/06378 (Warner Lambert); WO 1999/06396 (Warner Lambert); WO 1996/30347 (Pfizer, Inc); WO 1996/33978 (Zeneca); WO1996/3397 (Zeneca) 和WO 1996/33980 (Zeneca)。

[0245] 化学治疗剂还包括地塞米松 (dexamethasone)、干扰素、秋水仙碱 (colchicine)、美托品 (metoprine)、环孢菌素 (cyclosporine)、两性霉素 (amphotericin)、甲硝唑 (metronidazole)、阿仑单抗 (alemtuzumab)、阿利维A酸 (alitretinoin)、别嘌呤醇 (allopurinol)、氨磷汀 (amifostine)、三氧化二砷 (arsenic trioxide)、天冬酰胺酶 (asparaginase)、活卡介苗 (BCG live)、贝伐珠单抗 (bevacuzimab)、贝沙罗汀 (bexarotene)、克拉屈滨 (cladribine)、氯法巴明 (clofarabine)、达比泊汀 $\alpha$  (darbepoetin alfa)、地尼白介素 (denileukin)、右雷佐生 (dexrazoxane)、阿法依泊汀 (epoetin alfa)、厄洛替尼 (erlotinib)、非格司亭 (filgrastim)、乙酸组氨瑞林 (histrelin acetate)、替伊莫单抗 (ibritumomab)、干扰素 $\alpha$ -2a、干扰素 $\alpha$ -2b、来那度胺 (lenalidomide)、左旋咪唑

(levamisole)、美司钠(mesna)、甲氧沙林(methoxsalen)、诺龙(nandrolone)、奈拉滨(nelarabine)、诺菲妥珠单抗(nofetumomab)、奥普瑞白介素(oprelvekin)、帕利夫明(palifermin)、帕米膦酸盐(pamidronate)、培加酶(pegademase)、培门冬酶(pegaspargase)、培非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)、普拉霉素(plicamycin)、卟吩姆钠(porfimer sodium)、奎纳克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、沙莫司亭(sargramostim)、替莫唑胺(temozolomide)、VM-26、6-TG、托瑞米芬(toremifene)、维A酸(tretinoin)、ATRA、戊柔比星(valrubicin)、唑来膦酸盐(zoledronate)和唑来膦酸及其药学上可接受的盐。

[0246] 化学治疗剂还包括氢化可的松、乙酸氢化可的松、乙酸可的松、替可的松匹伐酯(tixocortol pivalate)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、triamcinolone alcohol、莫米松(mometasone)、安西奈德(amcinonide)、布地奈德(budesonide)、地奈德(desonide)、氟轻松(fluciclonide)、氟西奈德(fluciclonolone acetonide)、倍他米松(betamethasone)、倍他米松磷酸钠、地塞米松、地塞米松磷酸钠、氟可龙(flucicortolone)、氢化可的松-17-丁酸酯、氢化可的松-17-戊酸酯、二丙酸阿氯米松(acicmetasone dipropionate)、戊酸倍他米松、二丙酸倍他米松、泼尼卡酯(prednicarbate)、氯倍他松-17-丁酸酯、氯倍他松-17-丙酸酯、己酸氟可龙( )、特戊酸氟可龙和乙酸氟泼尼定(fluprednidene acetate);免疫选择性抗炎肽(ImSAID)诸如苯丙氨酸-谷氨酰胺-甘氨酸(FEG)及其D-异构体形式(feG)(IMULAN BioTherapeutics, LLC);抗风湿药物诸如硫唑嘌呤(azathioprine)、环孢菌素(ciclosporin)(环孢霉素(cyclosporine)A)、D-青霉胺、金盐、羟氯喹(hydroxychloroquine)、来氟米特(leflunomide)、米诺环素(minocycline)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF $\alpha$ )阻断剂诸如依那西普(etanercept)(Enbrel)、英夫利昔单抗(infliximab)(Remicade)、阿达木单抗(adalimumab)(Humira)、赛妥珠单抗(certolizumab pegol)(Cimzia)、戈利木单抗(golimumab)(Simponi)、白细胞介素1(IL-1)阻断剂诸如阿那白滞素(anakinra)(Kineret)、T细胞共刺激阻断剂诸如阿巴西普(abatacept)(Orencia)、白细胞介素6(IL-6)阻断剂诸如托珠单抗(tocilizumab)(**ACTEMERA®**);白细胞介素13(IL-13)阻断剂诸如雷贝珠单抗(lebrikizumab);干扰素 $\alpha$ (IFN)阻断剂诸如罗利珠单抗(Rontalizumab); $\beta$ 7整合素阻断剂诸如rhuMAb Beta7;IgE途径阻断剂诸如抗-M1引物(prime);分泌的同源三聚体LTa3和膜结合异源三聚体LTa1/ $\beta$ 2阻断剂诸如抗淋巴毒素 $\alpha$ (LTa);放射性同位素(例如At<sup>211</sup>、I<sup>131</sup>、I<sup>125</sup>、Y<sup>90</sup>、Re<sup>186</sup>、Re<sup>188</sup>、Sm<sup>153</sup>、Bi<sup>212</sup>、P<sup>32</sup>、Pb<sup>212</sup>和Lu的放射性同位素);各种研究性药剂诸如thioplatin、PS-341、苯丁酸盐(phenylbutyrate)、ET-18-OCH<sub>3</sub>或法尼基转移酶抑制剂(L-739749、L-744832);多酚,诸如槲皮素(queracetin)、白藜芦醇(resveratrol)、白皮杉醇(piceatannol)、表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechine gallate)、茶黄素(theaflavin)、黄烷醇(flavanol)、原花青素(procyanidin)、桦木酸(betulinic acid)及其衍生物;自噬抑制剂诸如氯喹(chloroquine); $\delta$ -9-四氢大麻酚(屈大麻酚(dronabinol)), **MARINOL®**;  $\beta$ -拉帕醌(lapachone);拉帕醇(lapachol);秋水仙碱(colchicine);桦木酸;乙酰喜树碱(乙酰基camptothecin)、莨菪亭(scopolectin)和9-氨基喜树碱;鬼臼毒素(podophyllotoxin);替加氟(tegafur)(**UFTORAL®**);贝沙罗汀(bexarotene)(**TARGRETIN®**);二膦酸盐诸如

氯膦酸盐(例如, **BONEFOS®** 或 **OSTAC®**)、依替膦酸盐(etidronate) (**DIDROCAL®**)、NE-58095、唑来膦酸/唑来膦酸盐(**ZOMETA®**)、阿仑膦酸盐(**FOSAMAX®**)、帕米膦酸盐(**AREDIA®**)、替鲁膦酸(**SKELID®**)或利塞膦酸盐(**ACTONEL®**);和表皮生长因子受体(EGF-R);疫苗诸如**THERATOPE®**疫苗;哌立福辛(perifosine)、COX-2抑制剂(例如塞来昔布(celecoxib)或依托考昔(etoricoxib))、蛋白酶体抑制剂(例如PS341);CCI-779;替吡法尼(tipifarnib) (R11577);奥拉非尼(orafenib)、ABT510;Bcl-2抑制剂,诸如奥美林钠(oblimersen sodium) (**GENASENSE®**);吡虫啉酮(pixantrone);法尼基转移酶抑制剂,诸如拉那非尼(lonafarnib) (SCH 6636, SARASAR™);和任何上述药剂的药学上可接受的盐、酸或衍生物;以及上述两种或更多种药剂的组合,诸如CHOP,即环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松龙组合疗法的缩写;和FOLFOX,即奥沙利铂(ELOXATIN™)与5-FU和亚叶酸组合的治疗方案的缩写。

[0247] 化学治疗剂还包括具有镇痛、解热和抗炎作用的非甾体抗炎药。NSAID包括酶环加氧酶的非选择性抑制剂。NSAID的具体实例包括阿司匹林;丙酸衍生物诸如布洛芬(ibuprofen)、非诺洛芬(fenoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、奥沙普嗪(oxaprozin)和萘普生(naproxen);乙酸衍生物诸如吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、依托度酸(etodolac)、双氯芬酸(diclofenac);烯醇酸衍生物诸如吡罗昔康(piroxicam)、美洛昔康(meloxicam)、替诺昔康(tenoxicam)、屈噁昔康(droxicam)、氯诺昔康(lornoxicam)和依索昔康(isoxicam);芬那酸衍生物诸如甲芬那酸(mefenamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、氟芬那酸(flufenamic acid)、托芬那酸(tolfenamic acid);以及COX-2抑制剂诸如塞来昔布(celecoxib)、依托考昔(etoricoxib)、鲁米考昔(lumiracoxib)、帕瑞考昔(parecoxib)、罗非考昔(rofecoxib)、罗非考昔(rofecoxib)和伐地考昔(valdecoxib)。NSAID可适用于症状缓解,诸如类风湿性关节炎、骨关节炎、炎性关节病、强直性脊柱炎、牛皮癣关节炎、赖特综合征、急性痛风、痛经、转移性骨痛、头痛和偏头痛、术后疼痛、由于炎症和组织损伤引起的轻度至中度疼痛、发热、肠梗阻和肾绞痛。

[0248] 在某些实施方案中,化学治疗剂包括但不限于多柔比星、地塞米松、长春新碱、环磷酰胺、氟尿嘧啶、托泊替康、干扰素、铂衍生物、紫杉烷类(例如,紫杉醇、多西他赛)、长春花生物碱(例如,长春碱)、蒽环类(例如,阿霉素)、表鬼臼毒素(例如,依托泊苷)、顺铂、mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)、甲氨蝶呤、放线菌素D、多拉司他汀10、秋水仙碱、三甲曲沙、美托品、环孢霉素、柔红霉素、替尼泊苷、两性霉素、烷化剂(例如,苯丁酸氮芥)、5-氟尿嘧啶、喜树碱(camptothecin)、顺铂、甲硝唑和甲磺酸伊马替尼等。在其它实施方案中,本发明化合物与生物制剂诸如贝伐珠单抗或帕尼单抗组合施用。

[0249] 在某些实施方案中,本发明的化合物或其药理学上可接受的组合物与选自以下任何一种或多种的抗增殖或化学治疗剂组合施用:阿巴瑞克(abarelix)、阿地白介素、阿仑单抗、阿维A酸、别嘌醇、六甲蜜胺、氨磷汀、阿那曲唑、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿扎胞苷、活卡介苗、贝伐珠单抗,氟尿嘧啶,贝沙罗汀、博来霉素、硼替佐米、白消安、卡鲁唑酮、卡培他滨、喜树碱、卡铂、卡莫司汀、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、克拉屈滨、氯法巴明、环磷酰胺、阿糖胞苷、更生霉素、达比泊汀α、阿柔比星、地尼白介素、右雷佐生、多西他赛、阿霉素(中性)、

盐酸阿霉素、丙酸屈他雄酮、表柔比星、阿法依泊汀、厄洛替尼、雌莫司汀、磷酸依托泊苷、依托泊苷、依西美坦、非格司亭、氟尿苷、氟达拉滨、氟维司群、吉非替尼、吉西他滨、吉妥珠单抗、乙酸戈舍瑞林、乙酸组氨瑞林、羟基脲、替伊莫单抗、依达比星、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼、干扰素 $\alpha$ -2a、干扰素 $\alpha$ -2b、伊立替康、来那度胺、来曲唑、甲酰四氢叶酸、乙酸亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、乙酸甲地孕酮、美法仑、巯嘌呤、6-MP、美司钠、甲氨蝶呤、甲氧沙林、丝裂霉素C、米托坦、米托蒽醌、诺龙酮、奈拉滨、诺菲妥珠单抗、奥普瑞白介素、奥沙利铂、紫杉醇、帕利夫明、帕米膦酸盐、培加酶、培门冬酶、培非格司亭、培美曲塞二钠、喷司他丁、哌泊溴烷、普拉霉素、吡吩姆钠、丙卡巴肼、奎纳克林、拉布立酶、利妥昔单抗、沙莫司亭、索拉非尼、链佐星、马来酸舒尼替尼、滑石、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊苷、VM-26、睾内酯、硫鸟嘌呤、6-TG、噻替哌、托泊替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥珠单抗、维A酸、ATRA、尿嘧啶氮芥、戊柔比星、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、唑来膦酸盐或唑来膦酸。

[0250] 化学治疗剂还包括阿尔茨海默病的治疗, 诸如盐酸多奈哌齐 (donepezil hydrochloride) 和利伐斯的明 (rivastigmine); 帕金森病的治疗, 诸如L-DOPA/卡比多巴 (carbidopa)、恩他卡朋 (entacapone)、罗毗尼洛 (ropinrole)、普拉克索 (pramipexole)、溴隐亭 (bromocriptine)、培高利特 (pergolide)、trihexephendyl和金刚烷胺 (amantadine); 用于治疗多发性硬化 (MS) 的药剂, 诸如 $\beta$ 干扰素 (例如, **Avonex<sup>®</sup>** 和 **Rebif<sup>®</sup>**)、乙酸格拉默 (glatiramer acetate) 和米托蒽醌 (mitoxantrone); 哮喘的治疗, 诸如沙丁胺醇 (albuterol) 和孟鲁司特钠 (montelukast sodium); 用于治疗精神分裂症的药剂, 诸如再普乐 (zyprexa)、利培酮 (risperdal)、思瑞康 (seroquel) 和氟哌啶醇 (haloperidol); 抗炎剂, 诸如皮质类固醇、TNF阻断剂、IL-1RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和柳氮磺吡啶; 免疫调节剂和免疫抑制剂, 诸如环孢菌素、他克莫司 (tacrolimus)、雷帕霉素、吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil)、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺胺吡啶; 神经营养因子, 诸如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO抑制剂、干扰素、抗惊厥剂、离子通道阻断剂、利鲁唑 (riluzole) 和抗帕金森病剂; 用于治疗心血管疾病的药剂, 诸如 $\beta$ -阻断剂、ACE抑制剂、利尿剂、硝酸盐 (nitrate)、钙通道阻断剂和他汀类; 治疗肝病的药剂, 诸如皮质类固醇、考来烯胺 (cholestyramine)、干扰素和抗病毒剂; 用于治疗血液病症的药剂, 诸如皮质类固醇、抗白血病剂和生长因子; 和用于治疗免疫缺陷病症的药剂, 诸如 $\gamma$ 球蛋白。

[0251] 此外, 化学治疗剂包括本文所述的任何化学治疗剂的药学上可接受的盐、酸或衍生物, 以及它们中的两种或更多种的组合。

[0252] 在另一个实施方案中, 提供了使用CBP/EP300溴结构域抑制剂与PD-1轴结合拮抗剂组合治疗和/或延缓癌症进展的方法。本文还提供了增强具有癌症的个体中的免疫功能的方法, 包括向所述个体施用有效量的CBP/EP300溴结构域抑制剂和有效量的PD-1轴结合拮抗剂。PD-1轴结合拮抗剂包括PD-1结合拮抗剂、PD-L1结合拮抗剂和PD-L2结合拮抗剂。

[0253] 术语“PD-1轴结合拮抗剂”是这样的分子: 其抑制PD-1轴结合配偶体与一个或多个其结合配偶体相互作用, 以便去除由PD-1信号传导轴上的信号传导引起的T细胞功能障碍, 结果是恢复或增强T细胞功能 (例如, 增殖、细胞因子产生、靶细胞杀伤)。本文使用的PD-1轴结合拮抗剂包括PD-1结合拮抗剂、PD-L1结合拮抗剂和PD-L2结合拮抗剂。

[0254] 术语“PD-1结合拮抗剂”是降低、阻断、抑制、消除或干扰由PD-1与一种或多种其结合配偶体 (诸如PD-L1、PD-L2) 相互作用引起的信号转导的分子。在一些实施方案中, PD-1结

合拮抗剂是抑制PD-1与其结合配偶体结合的分子。在具体方面,PD-1结合拮抗剂抑制PD-1与PD-L1和/或PD-L2的结合。举例而言,PD-1结合拮抗剂包括抗PD-1抗体、其抗原结合片段、免疫粘附素、融合蛋白、寡肽和减少、阻断、抑制、消除或干扰由PD-1与PD-L1和/或PD-L2相互作用引起的信号转导的其它分子。在一个实施方案中,PD-1结合拮抗剂减少由或通过经PD-1在T淋巴细胞介导的信号传导上表达的细胞表面蛋白介导的负性共刺激信号,从而使功能失调的T细胞功能失调较少(例如,增强对抗原识别的效应器应答)。在一些实施方案中,PD-1结合拮抗剂为抗PD-1抗体。在一个具体方面,PD-1结合拮抗剂为本文所述的MDX-1 106。在另一具体方面,PD-1结合拮抗剂为本文所述的Merck 3745。在另一具体方面,PD-1结合拮抗剂为本文所述的CT-011。

[0255] 术语“PD-L1结合拮抗剂”是降低、阻断、抑制、消除或干扰由PD-L1与一个或多个其结合配偶体(例如PD-1、B7)的相互作用引起的信号转导的分子。在一些实施方案中,PD-L1结合拮抗剂是抑制PD-L1与其结合配偶体结合的分子。在具体方面,PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1与PD-1和/或B7-1的结合。在一些实施方案中,PD-L1结合拮抗剂包括抗-PD-L1抗体、其抗原结合片段、免疫粘附素、融合蛋白、寡肽和减少、阻断、抑制、消除或干扰由PD-L1与一个或多个其结合配偶体(诸如PD-1、B7-1)的相互作用引起的信号转导的其它分子。在一个实施方案中,PD-L1结合拮抗剂减少由或通过经PD-L1在T淋巴细胞介导的信号传导上表达的细胞表面蛋白的负性共刺激信号,从而使功能失调的T细胞功能失调较少(例如,增强对抗原识别的效应器应答)。在一些实施方案中,PD-L1结合拮抗剂为抗-PD-L1抗体。在一个具体方面,抗-PD-L1抗体为本文所述的YW243.55.S70。在另一具体方面,抗-PD-L1抗体为本文所述的MDX-1 105。在另一具体方面,抗PD-L1抗体为本文所述的MPDL3280A。

[0256] 术语“PD-L2结合拮抗剂”是降低、阻断、抑制、消除或干扰由PD-L2与一个或多个其结合配偶体(诸如PD-1)相互作用引起的信号转导的分子。在一些实施方案中,PD-L2结合拮抗剂是抑制PD-L2与其结合配偶体结合的分子。在一个具体方面,PD-L2结合拮抗剂抑制PD-L2与PD-1的结合。在一些实施方案中,PD-L2拮抗剂包括抗-PD-L2抗体、其抗原结合片段、免疫粘附素、融合蛋白、寡肽和降低、阻断、抑制、消除或干扰由PD-L2与一个或多个其结合配偶体(诸如PD-1)相互作用引起的信号转导的其它分子。在一个实施方案中,PD-L2结合拮抗剂减少由或通过经PD-L2在T淋巴细胞介导的信号传导上表达的细胞表面蛋白的负性共刺激信号,从而使功能失调的T细胞功能失调较少(例如,增强对抗原识别的效应器应答)。在一些实施方案中,PD-L2结合拮抗剂为免疫粘附素。

[0257] “PD-1”的备选名称包括CD279和SLEB2。“PD-L1”的备选名称包括B7-H 1、B7-4、CD274和B7-H。“PD-L2”的备选名称包括B7-DC、B7-1和CD273。在一些实施方案中,PD-1、PD-L1和PD-L2是人PD-1、PD-L1和PD-L2。在一些实施方案中,PD-1结合拮抗剂是抑制PD-1与其配体结合配偶体结合的分子。在一个具体方面,PD-1配体结合配偶体是PD-L1和/或PD-L2。在另一实施方案中,PD-L1结合拮抗剂是抑制PD-L1与其结合配偶体结合的分子。在一个具体方面,PD-L1结合配偶体是PD-1和/或B7-1。在另一实施方案中,PD-L2结合拮抗剂是抑制PD-L2与其结合配偶体结合的分子。在一个具体方面,PD-L2结合配偶体是PD-1。拮抗剂可为抗体、其抗原结合片段、免疫粘附素、融合蛋白或寡肽。在一些实施方案中,PD-1结合拮抗剂为抗-PD-1抗体(例如,人抗体、人源化抗体或嵌合抗体)。在一些实施方案中,所述抗-PD-1抗体选自MDX-1 106、Merck 3475(也称为:派姆单抗(pembrolizumab)、lambrolizumab或



MK-3475)、纳武单抗(nivolumab)(BMS-936558)、CT-011和MPDL3280A。在一些实施方案中,PD-1结合拮抗剂为免疫粘附素(例如,包含与恒定区(例如,免疫球蛋白序列的Fc区)融合的PD-L1或PD-L2的细胞外或PD-1结合部分的免疫粘附素)。在一些实施方案中,所述PD-1结合拮抗剂为AMP-224。在一些实施方案中,所述PD-L1结合拮抗剂为抗-PD-L1抗体。在一些实施方案中,所述抗PD-L1结合拮抗剂选自YW243.55.S70、MPDL3280A和MDX-1 105。MDX-1 105也称为BMS-936559,是W02007/005874中描述的抗-PD-L1抗体。抗体YW243.55.S70(分别为SEQ ID NO:20和21所示的重链和轻链可变区序列)是W0 2010/077634 A1中描述的抗-PD-L1抗体。MDX-1 106也称为MDX-1 106-04、ON0-4538或BMS-936558,是W02006/121168中描述的抗-PD-1抗体。Merck 3745也称为MK-3475或SCH-900475,是W02009/114335中描述的抗-PD-1抗体。CT-011也称为hBAT或hBAT-1,是W02009/101611中描述的抗-PD-1抗体。AMP-224也称为B7-DCIg,是W02010/027827和W02011/066342中描述的PD-L2-Fc融合可溶性受体。在一些实施方案中,所述抗-PD-1抗体为MDX-1 106。“MDX-1106”的备选名称包括MDX-1 106-04、ON0-4538、BMS-936558或纳武单抗。在一些实施方案中,所述抗-PD-1抗体为纳武单抗(CAS登记号:946414-94-4)。在一些实施方案中,所述癌症为黑素瘤、NSCLC和肾细胞癌。

[0258] 为了治疗炎症性疾病或自身免疫性疾病,可与甲氨蝶呤、托法替尼(tofacitinib)、6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤、柳氮磺胺吡啶、美沙拉嗪(mesalazine)、奥沙拉嗪(olsalazine)、氯喹/羟氯喹、青霉胺、金硫苹果酸盐(肌内和口服)、硫唑嘌呤、秋水仙碱、皮质类固醇(口服、吸入和局部注射)、 $\beta$ -2肾上腺素受体激动剂(沙丁胺醇、特布他林、salmeteral)、黄嘌呤(茶碱、氨茶碱)、色甘酸盐(cromoglycate)、奈多罗米(nedocromil)、酮替芬(ketotifen)、异丙托铵(ipratropium)和氧托品(oxitropium)、环孢菌素、FK506、雷帕霉素、吗替麦考酚酯、来氟米特、NSAID(例如布洛芬)、皮质类固醇(例如泼尼松龙)、磷酸二酯酶抑制剂、adenosine激动剂、抗血栓形成剂、补体抑制剂、肾上腺素能剂、通过促炎细胞因子诸如TNF或IL-1(例如,NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制剂)干扰信号传导的药剂、IL-1转换酶抑制剂、T-细胞信号传导抑制剂(例如激酶抑制剂)、金属蛋白酶抑制剂、柳氮磺胺吡啶、6-巯基嘌呤、血管紧张素转化酶抑制剂、可溶性细胞因子受体(例如可溶性p55或p75TNF受体和衍生物p75TNFRigG(依那西普)和p55TNFRigG(来那西普(Lenercept))、siL-1RI、siL-1RII、siL-6R)、抗炎细胞因子(例如IL-4、IL-10、IL-11、IL-13和TGF)、塞来昔布、叶酸、硫酸羟氯喹、罗非考昔、依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗、托珠单抗、阿巴西普、蔡普生、伐地考昔、柳氮磺胺吡啶、甲泼尼龙(methylprednisolone)、美洛昔康、乙酸甲泼尼龙、金硫苹果酸钠、阿司匹林、曲安奈德、萘磺酸丙氧酚(propoxyphene napsylate)/对乙酰氨基酚(apap)、叶酸(folate)、萘丁美酮(nabumetone)、双氯芬酸、吡罗昔康、依托度酸、双氯芬酸钠、奥沙普嗪、盐酸羟考酮(oxycodone HCl)、重酒石酸氢可酮(hydrocodone bitartrate)/对乙酰氨基酚、双氯芬酸钠/米索前列醇(misoprostol)、芬太尼(fentanyl)、阿那白滞素、盐酸曲马多(tramadol HCl)、双水杨酯(salsalate)、舒林酸、氰钴胺(cyanocobalamin)/fa/吡多辛(pyridoxine)、对乙酰氨基酚(acetaminophen)、阿仑膦酸钠(alendronate sodium)、泼尼松龙、可的松、倍他米松、硫酸吗啡、盐酸利多卡因(lidocaine hydrochloride)、吲哚美辛、硫酸葡萄糖胺(glucosamine sulf)/软骨素(chondroitin)、盐酸阿米替林(amitriptyline HCl)、磺胺嘧啶(sulfadiazine)、盐酸羟考酮/对乙酰氨基酚、盐酸奥洛他定(olopatadine HCl)、米索前列醇、蔡普生钠、奥美拉唑(omeprazole)、环磷酰胺、利妥昔单抗、IL-1 TRAP、

MRA、CTLA4-IG、IL-18BP、抗-IL-12、抗-IL1S、BIRB-796、SCI0-469、VX-702、AMG-548、VX-740、罗氟司特(Roflumilast)、IC-485、CDC-801、S1P1激动剂(诸如FTY720)、PKC家族抑制剂(例如鲁伯斯塔(Ruboxistaurin)或AEB-071)或Mesopram。在某些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与甲氨蝶呤或来氟米特共同施用。在中度或重度类风湿关节炎病例中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与上述环孢菌素和抗-TNF抗体共同施用。式(I)化合物或其药学上可接受的盐还可与以下药剂共同施用:布地奈德(budesonide);表皮生长因子;皮质类固醇;环孢菌素(cyclosporin)、柳氮磺吡啶;对氨基水杨酸盐;6-巯基嘌呤;硫唑嘌呤;甲硝唑;脂氧合酶抑制剂;美沙拉嗪;奥沙拉嗪;巴柳氮;抗氧化剂;凝血噁烷(thromboxane)抑制剂;IL-1受体拮抗剂;抗-IL-1单克隆抗体;抗-IL-6单克隆抗体;生长因子;弹性蛋白酶抑制剂;吡啶基-咪唑化合物;针对其它人细胞因子或生长因子(例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-23、EMAP-II、GM-CSF、FGF和PDGF)的抗体或它们的拮抗剂;细胞表面分子(例如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69或CD90或它们的配体);甲氨蝶呤;环孢菌素;FK506;雷帕霉素;吗替麦考酚酯;来氟米特;NSAID(例如布洛芬);皮质类固醇(例如泼尼松龙);磷酸二酯酶抑制剂;腺苷激动剂;抗血栓形成剂;补体抑制剂;肾上腺素能剂;通过促炎细胞因子干扰信号传导的药剂,诸如TNF- $\alpha$ 或IL-1(例如NIK、IKK或MAP激酶抑制剂);IL-1转化酶抑制剂;TNF转化酶抑制剂;T-细胞信号传导抑制剂诸如激酶抑制剂;金属蛋白酶抑制剂;柳氮磺吡啶;硫唑嘌呤;6-巯基嘌呤;血管紧张素转化酶抑制剂;可溶性细胞因子受体(例如可溶性p55或p75TNF受体、siL-1RI、siL-1RII、siL-6R)和抗炎性细胞因子(例如IL-4、IL-10、IL-11、IL-13或TGF $\beta$ )。

[0259] 为了治疗克罗恩病,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与以下药剂共同施用:TNF拮抗剂(例如抗-TNF抗体)、D2E7(阿达木单抗)、CA2(英夫利昔单抗)、CDP-571、TNFR-Ig构建体、(p75TNFRigG(依那西普))、p55TNFRigG(LENERCEPT™)抑制剂或PDE4抑制剂。

[0260] 为了治疗炎症肠病,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与以下药剂共同施用:皮质类固醇(例如布地奈德或地塞米松);柳氮磺吡啶;5-氨基水杨酸;奥沙拉嗪;干扰促炎细胞因子诸如IL-1(例如IL-1转化酶抑制剂或IL-1ra)的合成或作用的药剂;T细胞信号传导抑制剂(例如酪氨酸激酶抑制剂);6-巯基嘌呤;IL-11;美沙拉嗪;泼尼松;硫唑嘌呤;巯基嘌呤;英夫利昔单抗;甲泼尼龙琥珀酸钠;地诺芬酯(diphenoxylate)/硫酸阿托品(atropine sulfate);盐酸洛哌丁胺(loperamide hydrochloride);甲氨蝶呤;奥美拉唑;叶酸;环丙沙星(ciprofloxacin)/葡萄糖-水;重酒石酸氢可酮/对乙酰氨基酚;盐酸四环素(tetracycline hydrochloride);氟轻松;甲硝唑;硫柳汞(thimerosal)/硼酸;考来烯胺/蔗糖;盐酸环丙沙星;硫酸莨菪碱;盐酸哌替啶(meperidine hydrochloride);盐酸咪达唑仑(midazolam hydrochloride);盐酸羟考酮/对乙酰氨基酚;盐酸异丙嗪(promethazine hydrochloride);磷酸钠;磺胺甲噁唑/甲氧苄啶;塞来昔布;聚卡波非;萘磺酸丙氧酚;氢化可的松;多种维生素剂(multivitamin);巴柳氮二钠;磷酸可待因(codeine phosphate)/对乙酰氨基酚;盐酸考来维仑(colesevelam HCl);氰钴胺;叶酸;左氧氟沙星(levofloxacin);甲泼尼龙;那他珠单抗或干扰素- $\gamma$ 。

[0261] 为了治疗多发性硬化,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与以下药剂共同施用:皮质类固醇;泼尼松龙;甲泼尼龙;硫唑嘌呤;环磷酰胺;环孢菌素;甲氨蝶呤;4-氨基吡啶;替扎尼定(tizanidine);干扰素-1a(AVONEX®;Biogen);干扰素-1b(

**BETASERON®**; Chiron/Berlex); 干扰素- $\alpha$ 3 (Interferon Sciences/Fujimoto), 干扰素- $\alpha$  (Alfa Wassermann/J&J)、干扰素1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics)、聚乙二醇化干扰素2b (Enzon/Schering-Plough)、共聚物1 (Cop-1; **COPAXONE®**; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); 高压氧; 静脉注射免疫球蛋白; 克拉屈滨; 针对其它人细胞因子或生长因子及其受体 (例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-23、IL-15、IL-16、EMAP-II、GM-CSF、FGF或PDGF) 的抗体或它们的拮抗剂

[0262] 为了治疗AIDS, 式(I) 化合物或其药学上可接受的盐可与针对以下的抗体共同施用: 细胞表面分子诸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90或它们的配体。式(I) 化合物或其药学上可接受的盐还可与以下药剂共同施用: 甲氨蝶呤、环孢菌素、FK506、雷帕霉素、吗替麦考酚酯、来氟米特、S1P1激动剂、NSAID (例如布洛芬)、皮质类固醇 (例如泼尼松龙)、磷酸二酯酶抑制剂、腺苷激动剂、抗血栓形成剂、补体抑制剂、肾上腺素能剂、通过促炎细胞因子诸如TNF或IL-1 (例如, NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制剂) 干扰信号传导的药剂、IL-1转化酶抑制剂、TACE抑制剂、T-细胞信号传导抑制剂 (例如激酶抑制剂)、金属蛋白酶抑制剂、柳氮磺吡啶、硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、血管紧张素转化酶抑制剂、可溶性细胞因子受体 (例如可溶性p55或p75TNF受体、siL-1RI、siL-1RII或siL-6R) 或抗炎性细胞因子 (例如IL-4、IL-10、IL-13或TGF)。

[0263] 式(I) 化合物或其药学上可接受的盐还可与以下药剂共同施用: 诸如阿仑单抗、屈大麻酚、达克珠单抗、米托蒽醌、盐酸扎利罗登 (xaliproden hydrochloride)、氨吡啶 (fampridine)、乙酸格拉默、那他珠单抗、sinnabidol、免疫因子 (immunokine) NNS03、ABR-215062、AnergiX.MS、趋化因子受体拮抗剂、BBR-2778、calagualine、CPI-1189、LEM (脂质体包裹的米托蒽醌)、THC.CBD (大麻素激动剂)、MBP-8298、mesopram (PDE4抑制剂)、MNA-715、抗-IL-6受体抗体、neurovax、吡非尼酮 (pirfenidone) allotrap 1258 (RDP-1258)、sTNF-R1、他仑帕奈 (talampanel)、特立氟胺 (teriflunomide)、TGF- $\beta$ 2、替利莫肽 (tiplimotide)、VLA-4拮抗剂 (例如TR-14035、VLA4Ultrahaler或Antegran-ELAN/Biogen)、干扰素 $\gamma$ 拮抗剂或IL-4激动剂。

[0264] 用于治疗强直性脊柱炎, 式(I) 化合物或其药学上可接受的盐可与以下药剂共同施用: 布洛芬、双氯芬酸、米索前列醇、萘普生、美洛昔康、吡罗昔康、双氯芬酸、塞来昔布、罗非考昔、柳氮磺吡啶、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、米诺环素、泼尼松、抗-TNF抗体、D2E7 (**HUMIRA®**)、CA2 (英夫利昔单抗)、CDP 571、TNFR-Ig构建体、(p75TNFRigG (**ENBREL®**)或p55TNFRigG (**LENERCEPT®**))。

[0265] 为了治疗哮喘, 式(I) 化合物或其药学上可接受的盐可与以下药剂共同施用: 沙丁胺醇、沙美特罗 (salmeterol)/氟替卡松 (fluticasone)、孟鲁司特钠、丙酸氟替卡松、布地奈德、泼尼松、昔萘酸沙美特罗、盐酸左旋沙丁胺醇 (levalbuterol HCl)、硫酸沙丁胺醇/异丙托铵、泼尼松龙磷酸钠、曲安奈德、二丙酸倍氯米松、异丙托溴铵、阿奇霉素 (azithromycin)、乙酸吡布特罗 (pirbuterol acetate)、泼尼松龙、无水茶碱、甲泼尼龙琥珀酸钠、克拉霉素 (clarithromycin)、扎鲁司特 (zafirlukast)、富马酸福莫特罗 (formoterol fumarate)、流感病毒疫苗、阿莫西林三水合物 (amoxicillin trihydrate)、氟尼缩松 (flunisolide)、色甘酸钠、盐酸非索非那定 (fexofenadine hydrochloride)、氟

尼缩松/薄荷醇(menthol)、阿莫西林/克拉维酸盐(clavulanate)、左氧氟沙星、愈创木酚甘油醚(guaifenesin)、地塞米松磷酸钠、盐酸莫西沙星(moxifloxacin HCl)、盐酸多西环素(doxycycline hyclate)、愈创木酚甘油醚/d-甲吗喃(methorphan)、p-麻黄碱/cod/-氯苯那敏(chlorphenir)、加替沙星(gatifloxacin)、盐酸西替利嗪(cetirizine hydrochloride)、糠酸莫米松(mometasone furoate)、昔萘酸沙美特罗、苯佐那酯(benzonatate)、头孢氨苄(cephalexin)、pe/氢可酮/氯苯那敏、盐酸西替利嗪/伪麻黄碱(pseudoephed)、去氧肾上腺素(phenylephrine)/cod/异丙嗪、可待因/异丙嗪、头孢丙烯(cefprozil)、地塞米松、愈创木酚甘油醚/伪麻黄碱、氯苯那敏(chlorpheniramine)/氢可酮、奈多罗米钠(nedocromil sodium)、硫酸特布他林、肾上腺素(epinephrine)、甲泼尼龙、抗-IL-13抗体或硫酸间羟异丙肾上腺素(metaproterenol sulfate)。

[0266] 为了治疗COPD,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与以下药剂共同施用:硫酸沙丁胺醇/异丙托铵、异丙托溴铵、沙美特罗/氟替卡松、沙丁胺醇、昔萘酸沙美特罗、丙酸氟替卡松、泼尼松、无水茶碱、甲泼尼龙琥珀酸钠、孟鲁司特钠、布地奈德、富马酸福莫特罗、曲安奈德、左氧氟沙星、愈创木酚甘油醚、阿奇霉素、二丙酸倍氯米松、盐酸左旋沙丁胺醇、氟尼缩松、头孢曲松钠(ceftriaxone sodium)、阿莫西林三水合物、加替沙星、扎鲁司特、阿莫西林/克拉维酸盐、氟尼缩松/薄荷醇、氯苯那敏/氢可酮、硫酸间羟异丙肾上腺素、甲泼尼龙、糠酸莫米松、p-麻黄碱/cod/氯苯那敏、乙酸吡布特罗、p-麻黄碱/氯雷他定(loratadine)、硫酸特布他林、噻托溴铵(tiotropium bromide)、(R,R)-福莫特罗、TgAAT、西洛司特(cilomilast)或罗氟司特。

[0267] 为了治疗牛皮癣,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与以下药剂共同施用:卡泊三烯(calcipotriene)、丙酸氯倍他索(clobetasol propionate)、曲安奈德、丙酸卤倍他索(halobetasol propionate)、他扎罗汀(tazarotene)、甲氨蝶呤、氟轻松、二丙酸倍他米松增强型(betamethasone diprop augmented)、氟西奈德、阿维A(acitretin)、焦油香波(tar shampoo)、戊酸倍他米松、糠酸莫米松、酮康唑(ketoconazole)、普莫卡因(pramoxine)/氟新诺龙(flucinolone)、戊酸氢化可的松、氟氢缩松(flurandrenolide)、豚、倍他米松、丙酸氯倍他索/emoll、丙酸氟替卡松、阿奇霉素、氢化可的松、保湿配方、叶酸、地奈德、吡美莫司(pimecrolimus)、煤焦油、二乙酸二氟拉松(diflorasone diacetate)、依那西普叶酸、乳酸、甲氧沙林、he/碱式没食子酸铋(bismuth subgal)/znox/resor、乙酸甲泼尼龙、泼尼松、防晒霜(sunscreen)、氯氟舒松(halcinonide)、水杨酸、地蒽酚(anthralin)、特戊酸氯可托龙、煤提取物、煤焦油/水杨酸、煤焦油/水杨酸/硫、去羟米松(desoximetasone)、地西洋(diazepam)、emollient、氟轻松/emollient、矿物油/蓖麻油/na lact、矿物油/花生油、石油/肉豆蔻酸异丙酯、补骨脂素(psoralen)、水杨酸、皂/三溴沙仑(tribromsalan)、硫柳汞/硼酸、塞来昔布、英夫利昔单抗、环孢菌素、alefacept、依法利珠单抗、他克莫司、吡美莫司、PUVA、UVB、柳氮磺吡啶、ABT-874或ustekinamab。

[0268] 为了治疗牛皮癣关节炎,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与以下药剂共同施用:甲氨蝶呤、依那西普、罗非考昔、塞来昔布、叶酸、柳氮磺吡啶、萘普生、来氟米特、乙酸甲泼尼龙、吡罗昔康、硫酸羟氯喹、泼尼松、舒林酸、二丙酸倍他米松增强型、英夫利昔单抗、甲氨蝶呤、叶酸、曲安奈德、双氯芬酸、二甲基亚砷、吡罗昔康、双氯芬酸钠、酮洛芬、美洛昔康、甲泼尼龙、萘丁美酮、托美汀钠(tolmetin sodium)、卡泊三烯、环孢菌素、双氯芬酸钠/

米索前列醇、氟轻松、硫酸葡萄糖胺、金硫苹果酸钠、重酒石酸氢可酮/对乙酰氨基酚、布洛芬、利塞膦酸钠(risedronate sodium)、磺胺嘧啶、硫鸟嘌呤、伐地考昔、alefacept、D2E7(阿达木单抗)或依法利珠单抗。

[0269] 为了治疗狼疮,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与以下药剂共同施用: NSAID(例如双氯芬酸、萘普生、布洛芬、吡罗昔康或吲哚美辛); COX2抑制剂(例如塞来昔布、罗非考昔或伐地考昔); 抗疟剂(例如羟氯喹); 类固醇(例如泼尼松、泼尼松龙、布地奈德或地塞米松); 细胞毒剂(例如硫唑嘌呤、环磷酰胺、吗替麦考酚酯或甲氨蝶呤); PDE4的抑制剂或嘌呤合成抑制剂(例如Cellcept®)。举例而言,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与以下药剂共同施用: 柳氮磺吡啶、5-氨基水杨酸、奥沙拉嗪、Imuran®(一种干扰促炎细胞因子(例如IL-1)的合成、产生或作用的药剂)或半胱天冬酶(caspase)抑制剂(例如IL-1转化酶抑制剂或IL-1ra)。

[0270] 式(I)化合物或其药学上可接受的盐还可与以下药剂共同施用: T细胞信号传导抑制剂(例如酪氨酸激酶抑制剂),或靶向T细胞活化的分子(例如CTLA-4-IgG、抗-B7家族抗体或抗-PD-1家族抗体)。

[0271] 式(I)化合物或其药学上可接受的盐还可与以下药剂共同施用: IL-11抗体、抗-细胞因子抗体(例如fonotolizumab(抗-IFN $\gamma$ 抗体))或抗-受体抗体(例如抗-IL-6受体抗体或针对B-细胞表面分子的抗体)。

[0272] 式(I)化合物或其药学上可接受的盐还可与以下药剂共同施用: LJP 394(阿贝莫司(abetimus))、可消耗或灭活B-细胞的药剂(例如利妥昔单抗(抗-CD20抗体)或lymphotoxin-B(抗-BlyS抗体))、TNF拮抗剂(例如抗-TNF抗体)、D2E7(阿达木单抗)、CA2(英夫利昔单抗)、CDP 571、TNFR-Ig构建体、(p75TNFRigG(依那西普)或p55TNFRigG(LENERCEPT™))。

[0273] 式(I)化合物或其药学上可接受的盐还可与一种或多种用于预防或治疗AIDS的药剂共同施用: HIV逆转录酶抑制剂、HIV蛋白酶抑制剂、免疫调节剂或其它逆转录病毒药物。逆转录酶抑制剂的实例包括但不限于阿巴卡韦(abacavir)、阿德福韦(adeфовir)、去羟肌苷(didanosine)、地拉夫定二匹酯(dipivoxil delavirdine)、依法韦仑(efavirenz)、恩曲他滨(emtricitabine)、拉米夫定(lamivudine)、奈韦拉平(nevirapine)、利匹韦林(rilpivirine)、司他夫定(stavudine)、替诺福韦(tenоfovir)、扎西他宾(zalcitabine)和齐多夫定(zidovudine)。蛋白酶抑制剂的实例包括但不限于安普那韦(amprenavir)、阿扎那韦(atazanavir)、达瑞那韦(darunavir)、茚地那韦(indinavir)、福沙那韦(fosamprenavir)、洛匹那韦(lopinavir)、奈非那韦(nelfinavir)、利托那韦(ritonavir)、沙奎那韦(saquinavir)和替拉诺韦(tipranavir)。其它逆转录病毒药物的实例包括但不限于,埃替格韦(elvitegravir)、恩夫韦肽(enfuvirtide)、马拉维若(maraviroc)和雷特格韦(raltegravir)。

[0274] 为了治疗II型糖尿病、肝脂肪变性、胰岛素抵抗、代谢综合征或相关疾病,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与以下药剂共同施用: 胰岛素或经修饰以改善在体内的作用持续时间的胰岛素; 刺激胰岛素分泌的药剂,诸如乙酰己胺(acetohexamide)、氯丙酰胺(chlorpropamide)、格列本脲(glyburide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡嗪

(glipizide)、格列齐特(glicazide)、格列吡脲(glycopyramide)、格列喹酮(gliquidone)、瑞格列奈(rapaglinide)、那格列奈(nataglinide)、妥拉磺脲(tolazamide)或甲苯磺丁脲(tolbutamide);作为胰高血糖素样肽激动剂的药剂,诸如艾塞那肽(exanatide)、利拉鲁肽(liraglutide)或他司鲁肽(taspoglutide);抑制二肽基肽酶IV的药剂,诸如维格列汀(vildagliptin)、西格列汀(sitagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、利格列汀(linagliptin)、alogliptin或septagliptin;结合过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 的药剂,诸如罗格列酮(rosiglitazone)或吡格列酮(pioglitazone);减少胰岛素抵抗的药剂,诸如二甲双胍(metformin);或降低小肠中葡萄糖吸收的药剂,诸如阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)或伏格列波糖(voglibose)。

[0275] 为了治疗急性肾病或慢性肾病,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与以下药剂共同施用:多巴胺(dopamine)、利尿剂(例如呋塞米(furosemide))、布美他尼(bumetanide)、噻嗪类(thiazide)、甘露醇、葡萄糖酸钙、碳酸氢钠、沙丁胺醇、帕立骨化醇(paricalcitol)、度骨化醇(doxercalciferol)、西那卡塞(cinacalcet)或bardoxalone methyl。

[0276] 可与载体材料组合以产生单一剂型的式(I)化合物或其盐和另外的药剂(在包含如上所述的另外的治疗剂的那些组合中)的量将取决于所治疗的宿主和具体施用方式。在某些实施方案中,配制本发明的组合物使得可施用本发明的0.01-100mg/kg体重/天的剂量。

[0277] 另外的治疗剂和式(I)化合物可协同作用。因此,此类组合物中另外的治疗剂的量可小于仅使用该治疗剂的单一疗法中所需的量,或者在使用较低剂量时可能对患者的副作用较少。在某些实施方案中,在此类组合物中,可施用0.01-1,000 $\mu$ g/kg体重/天的另外的治疗剂的剂量。

[0278] 本文提供延长具有癌症的个体中对细胞毒性剂的响应持续时间的方法,包括向所述个体施用(a)有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和(b)有效量的细胞毒性剂。

[0279] 在任一方法的某些实施方案中,所述细胞毒性剂为靶向疗法。在某些实施方案中,所述靶向疗法为EGFR拮抗剂、RAF抑制剂和/或PI3K抑制剂中的一种或多种。

[0280] 在任一方法的某些实施方案中,所述靶向疗法为EGFR拮抗剂。在任一方法的某些实施方案中,所述EGFR拮抗剂为N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺和/或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述EGFR拮抗剂为N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺。在某些实施方案中,所述EGFR拮抗剂为N-(4-(3-氟苄基氧基)-3-氯苯基)-6-(5-((2-(甲基磺酰基)乙基氨基)甲基)呋喃-2-基)喹唑啉-4-胺,二4-甲基苯磺酸盐或其药学上可接受的盐(例如,拉帕替尼)。

[0281] 在任一方法的某些实施方案中,靶向疗法为RAF抑制剂。在某些实施方案中,所述RAF抑制剂为BRAF抑制剂。在某些实施方案中,所述RAF抑制剂为CRAF抑制剂。在某些实施方案中,所述BRAF抑制剂为威罗菲尼。在某些实施方案中,所述RAF抑制剂为3-(2-氰基丙-2-基)-N-(4-甲基-3-(3-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)苯基)苯甲酰胺或其药学上可接受的盐(例如,AZ628(CAS#878739-06-1))。

[0282] 在任一方法的某些实施方案中,所述靶向疗法为PI3K抑制剂。

[0283] 在任一方法的某些实施方案中,所述细胞毒性剂为化学疗法。在任一方法的某些

实施方案中,所述化学疗法为紫杉烷。在某些实施方案中,所述紫杉烷为紫杉醇。在某些实施方案中,所述紫杉烷为多西他赛。

[0284] 在任一方法的某些实施方案中,所述细胞毒性剂为铂剂。在某些实施方案中,所述铂剂为卡铂。在某些实施方案中,所述铂剂为顺铂。在任一方法的某些实施方案中,所述细胞毒性剂为紫杉烷和铂剂。在某些实施方案中,所述紫杉烷为紫杉醇。在某些实施方案中,所述紫杉烷为多西他赛。在某些实施方案中,所述铂剂为卡铂。在某些实施方案中,所述铂剂为顺铂。

[0285] 在任一方法的某些实施方案中,所述细胞毒性剂为长春花生物碱。在某些实施方案中,所述长春花生物碱为长春瑞滨。在任一方法的某些实施方案中,所述化学疗法为核苷类似物。在某些实施方案中,所述核苷类似物为吉西他滨。

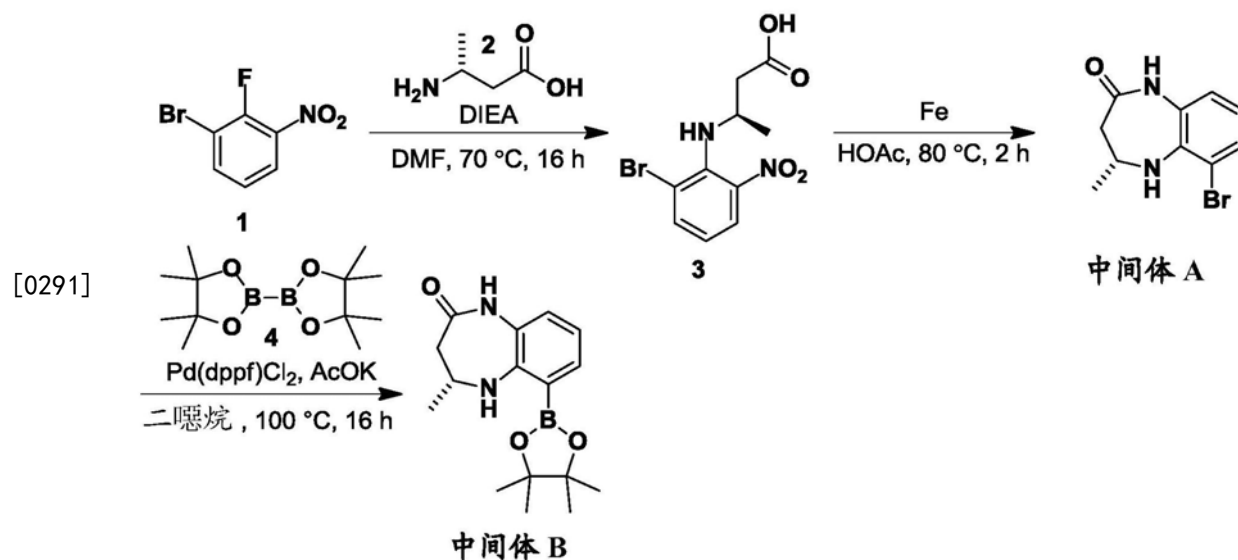
[0286] 在任一方法的某些实施方案中,所述细胞毒性剂为放射疗法。

[0287] 在任一方法的某些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐与细胞毒性剂(例如,靶向疗法、化学疗法和/或放射疗法)同时(concomitantly)施用。在某些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐在细胞毒性剂(例如,靶向疗法、化学疗法和/或放射疗法)之前和/或与其同时(concurrently)施用。

[0288] 实施例(Exemplification)

[0289] 如下文实施例中所述,在某些示例性实施方案中,根据以下通用操作制备化合物。应当理解,虽然通用方法描述了本发明的某些化合物的合成,但是以下通用方法和本领域普通技术人员已知的其它方法可应用于如本文所述的所有化合物及这些化合物中的每一种的亚类和种类。

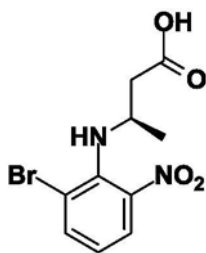
[0290] A和B的通用操作



[0292] 步骤1:

[0293] (R)-3-((2-溴-6-硝基苯基)氨基)丁酸

[0294]

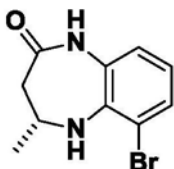


[0295] 向1-溴-2-氟-3-硝基苯(3.0g, 13.64mmol)于DMF(50mL)中的溶液中逐份添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(5.3g, 40.91mmol)和(R)-3-氨基丁酸(1.7g, 16.36mmol)。将所得混合物加热至80℃且保持10h。使反应混合物冷却至室温后,添加水(30mL)并将混合物用HCl(1N)酸化至pH 6,然后用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(3.7g, 90%),其为黄色固体,其不需要进一步纯化。

[0296] 步骤2:

[0297] (R)-6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮

[0298]

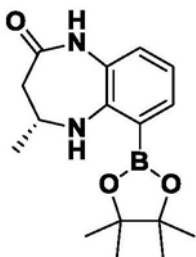


[0299] 向(R)-3-((2-溴-6-硝基苯基)氨基)丁酸(7.5g, 24.74mmol)于乙酸(50mL)中的溶液中添加Fe粉(7.0g, 0.125mol)。将混合物加热至100℃且保持1h。使反应混合物冷却至室温后,过滤反应混合物并真空浓缩滤液。添加水(30mL)并用EtOAc(60mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=3/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(中间体A, 3.2g, 51%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.63(s, 1H), 7.26(d, J=8.0Hz, 1H), 6.87(d, J=7.6Hz, 1H), 6.71-6.67(m, 1H), 4.58(s, 1H), 3.98-3.97(m, 1H), 2.40-2.41(m, 1H), 2.21-2.18(m, 1H), 1.20(d, J=6.0Hz, 3H)。

[0300] 步骤3:

[0301] (R)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮

[0302]



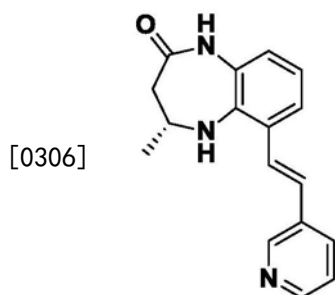
[0303] 向(R)-6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮(1.6g, 6.27mmol)于二噁烷(25mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(2.3g, 9.41mmol)、KOAc(1.8g, 18.82mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.5g, 0.68mmol)。在氮气气氛下,将混合物加热至100℃且保持16h。使反应混合物冷却至室温后,过滤该混合物并真空浓缩,得到标题化合物(中间体B, 1.8g,



粗制的), 其为棕色固体, 其不需要进一步纯化。

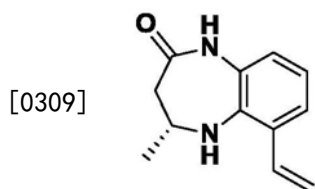
[0304] 实施例1

[0305] (4R)-4-甲基-6-[(E)-2-(3-吡啶基)乙烯基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮



[0307] 步骤1:

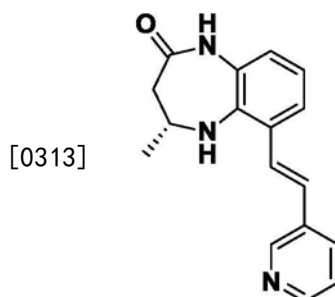
[0308] (R)-4-甲基-6-乙烯基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮



[0310] 向(R)-6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮(中间体A, 500mg, 1.96mmol)于二噁烷(3mL)和H<sub>2</sub>O(0.8mL)中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(445mg, 2.94mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(139mg, 0.19mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.3g, 3.99mmol)。将反应混合物在微波中在100℃辐照0.5h。使反应混合物冷却至室温后,添加冰水(15mL)并用DCM(20mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=1/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(100mg, 25%),其为棕色固体。

[0311] 步骤2:

[0312] (4R)-4-甲基-6-[(E)-2-(3-吡啶基)乙烯基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮



[0314] 将(R)-4-甲基-6-乙烯基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮(100mg, 0.49mmol)、3-溴吡啶(94mg, 0.59mmol)和乙酸钯(II)(22mg, 0.10mmol)于三乙胺(3mL)中的混合物在微波中在120℃辐照0.5h。使反应混合物冷却至室温后,添加冰水(5mL)并用EtOAc(10mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过反相

色谱(乙腈17-17%/0.2%甲酸/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(6mg,4%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.72 (s, 1H), 8.40 (d,  $J$ =4.8Hz, 1H), 8.12 (d,  $J$ =8.0Hz, 1H), 7.59 (d,  $J$ =16.0Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.10 (d,  $J$ =16.4Hz, 1H), 6.97-6.94 (m, 2H), 4.18-4.14 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.29-2.24 (m, 1H), 1.35 (d,  $J$ =6.4Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 280。

[0315] 以与实施例1类似的方式制备以下化合物:

[0316] 实施例2和3

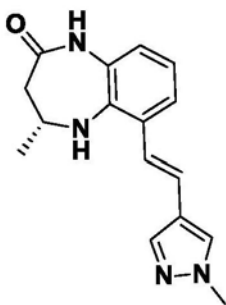
[0317]

实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 2	(4R)-4-甲基-6-[(E)-2-(2-吡啶基)乙烯基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.51 (s, 1H), 8.58 (d, $J$ =4.0 Hz, 1H), 7.87 (d, $J$ =15.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.43 (t, $J$ =5.2 Hz, 1H) 7.25 - 7.11 (m, 2H), 6.88 (d, $J$ =4.4 Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 2.51 - 2.43 (m, 1H), 2.17 - 2.12 (m, 1H), 1.26 (d, $J$ =6.0 Hz, 3H)	280
实施例 3	(4R)-4-甲基-6-[(E)-2-(4-吡啶基)乙烯基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.48 (s, 1H), 8.52 (d, $J$ =6.0 Hz, 2H), 7.74 (d, $J$ =16.0 Hz, 1H), 7.58 (d, $J$ =6.0 Hz, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.07 (d, $J$ =16.0 Hz, 1H), 6.87 - 6.83 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.03 - 4.01 (m, 1H), 2.43 - 2.38 (m, 1H), 2.13 - 2.08 (m, 1H), 1.24 (d, $J$ =6.4 Hz, 3H)	280

[0318] 实施例4

[0319] (4R)-4-甲基-6-[(E)-2-(1-甲基吡啶-4-基)乙烯基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮

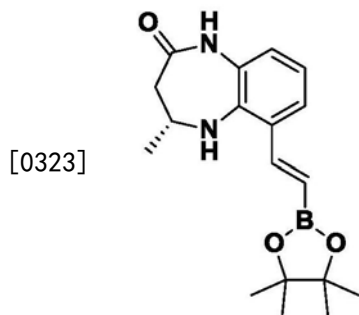
[0320]



[0321] 步骤1:

[0322] (R,E)-4-甲基-6-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)乙烯基)-

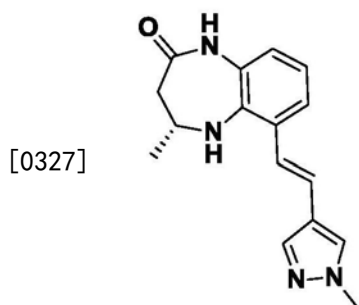
4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮



[0324] 在氮气气氛下,将(R)-6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮(中间体A,500.0mg,1.96mmol)、(E)-6-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)乙烯基)-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷(dioxazaborocane)-4,8-二酮(968mg,3.13mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.6g,4.91mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(183.1mg,0.20mmol)和2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯(168.2mg,0.41mmol)于MeCN(10mL)中的混合物加热至70℃且保持15h。使反应混合物冷却至室温后,添加水(20mL)并用EtOAc(20mL x 2)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(800mg),其为棕色油状物,其不需要进一步纯化。

[0325] 步骤2:

[0326] (4R)-4-甲基-6-[(E)-2-(1-甲基吡啶-4-基)乙烯基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮



[0328] 将(R,E)-4-甲基-6-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)乙烯基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮(100.0mg,0.30mmol)、4-溴-1-甲基-1H-吡啶(72mg,0.45mmol)、三(二亚苄基-丙酮)二钯(27.9mg,0.03mmol)和2-二-叔丁基-膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯(25.2mg,0.06mmol)于MeCN(3mL)中的混合物在微波中在95℃辐照45min。使反应混合物冷却至室温后,添加冰水(10mL)并用EtOAc(10mL x 2)萃取混合物。真空浓缩合并的有机层。通过反相色谱(乙腈8-38%/0.1%NH<sub>4</sub>OH/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(10mg,12%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.79-7.76(m, 2H), 7.41-7.35(m, 1H), 7.19(d, J=16.0Hz, 1H), 7.00-6.85(m, 3H), 4.21-4.12(m, 1H), 3.91(s, 3H), 2.59-2.54(m, 1H), 2.30-2.25(m, 1H), 1.37(d, J=6.0Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 283。

[0329] 以与实施例4类似的方式制备以下化合物:

[0330] 实施例5-12

[0331]

实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 5	(4R)-4- 甲 基 -6-[(E)-2-(2- 甲基磺 酰基苯基) 乙烯 基]-1,3,4,5-四氢-1,5- 苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.53 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.08 - 4.05 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.17 - 2.12 (m, 1H), 1.26 (d, $J$ $= 6.0$ Hz, 3H)	357
实施例 6	(4R)-4- 甲 基 -6-[(E)-2-(3- 甲基磺 酰基苯基) 乙烯 基]-1,3,4,5-四氢-1,5- 苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.49 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.90 - 6.88 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.07 - 4.05 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)	357
实施例 7	(4R)-4- 甲 基 -6-[(E)-2-(邻甲苯基) 乙烯基]-1,3,4,5-四氢 -1,5-苯并二氮杂草 -2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.44 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 4 H), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 4 H), 2.13 - 2.08 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)	293

[0332]

实施例 8	4-[(E)-2-[(4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]乙烯基]苯甲腈	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.47 (s, 1H), 7.82 (s, 4 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.43 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.03 - 4.01 (m, 1H), 2.43 - 2.38 (m, 1H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H)	304
实施例 9	<i>N</i> -[2-[(E)-2-[(4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]乙烯基]苯基]乙酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.86 - 7.85 (m, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 5H), 7.16 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.33 - 2.29 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H)	336
实施例 10	3-[(E)-2-[(4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]乙烯基]苯磺酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.49 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 2H) 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.18 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 6.88 - 6.87 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.07 - 3.07 (m, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	358
实施例 11	2-[(E)-2-[(4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]乙烯基]苯磺酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.03 - 7.89 (m, 3H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 7.01 - 7.97 (m, 2H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.32 - 2.27 (m, 1H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H)	358
实施例 12	(4R)-4-甲基-6-[(E)-2-(3-噁唑-5-基苯基)乙烯基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.63 - 7.45 (m, 4 H), 7.13 - 7.10 (m, 1H), 6.97 - 6.93 (m, 2H), 4.19 - 4.14 (m, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.29 - 2.24 (m, 1H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz,	346

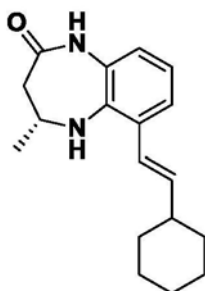
[0333]

		3H)	
--	--	-----	--

[0334] 实施例13

[0335] (4R)-6-[(E)-2-环己基乙烯基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮

[0336]



[0337] 在氮气气氛下,将(R)-6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮(中间体A,100mg,392 $\mu$ mol)、(E)-(2-环己基乙烯基)硼酸(66mg,0.43mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(255mg,0.78mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(30mg,0.04mmol)于二噁烷(2mL)和H<sub>2</sub>O(0.5mL)中的混合物加热至110℃且保持0.5h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩溶剂。通过反相色谱(乙腈64-74%/0.1%NH<sub>4</sub>OH/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(40mg,36%),其为浅黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.21-7.19(m,1H),6.91-6.86(m,2H),6.64-6.59(m,1H),6.10-6.04(m,1H),4.15-4.07(m,1H),2.52-2.49(m,1H),2.28-2.23(m,2H),1.90-1.75(m,4H),1.74-1.68(m,1H),1.40-1.18(m,8H)。LCMS M/Z (M+H) 285。

[0338] 以与实施例13类似的方式制备以下化合物:

[0339] 实施例14-19

[0340]

实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 14	(4R)-4-甲基-6-(3-甲基苯并呋喃-2-基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂 <del>草</del> -2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.63 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.27 (m, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 2H), 4.08 - 4.03 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.35	307

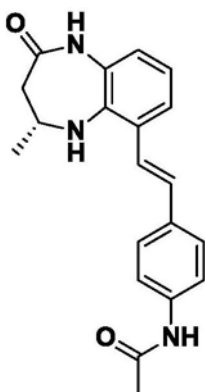
[0341]

		- 2.27 (m, 4H), 1.14 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)	
实施例 15	(4R)-4-甲基-6-(1-甲基 吡啶-5-基)-1,3,4,5-四 氢-1,5-苯并二氮杂草 -2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.22 - 7.21 (m, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 7.06 - 7.04 (m, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 1H), 6.47 - 6.46 (m, 2H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.72 - 2.67 (m, 1H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)	306
实施例 16	(4R)-6-(1H-吡啶-2- 基)-4-甲基-1,3,4,5-四 氢-1,5-苯并二氮杂草 -2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 4H), 6.57 (s, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 2.76 - 2.71 (m, 2H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)	292
实施例 17	(4R)-4-甲基 -6-[(E)-2-(对甲苯基)乙 烯基]-1,3,4,5-四氢-1,5- 苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.46 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.04 - 4.02 (m, 1H), 2.43 - 2.39 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)	293
实施例 18	(4R)-6-[(E)-2-(4-甲氧 基苯基)乙烯基]-4-甲 基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯 并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.05 - 6.89 (m, 5H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.33 - 2.25 (m,	309

			1H), 1.33 (d, $J$ = 6.0 Hz, 3H)	
[0342]	实施例 19	(4R)-4-甲基-6-[(E)-2-(间甲基)乙烯基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.43 - 7.36 (m, 4H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.03 - 6.89 (m, 4H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.28 - 2.24 (m, 1H), 1.34 (d, $J$ = 6.0 Hz, 3H)	293

[0343] 实施例20

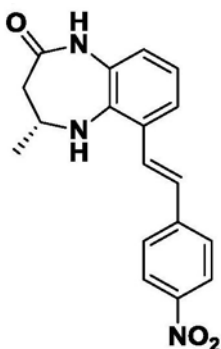
[0344] N-[4-[(E)-2-[(4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]乙  
烯基]苯基]乙酰胺



[0345]

[0346] 步骤1:

[0347] (R,E)-4-甲基-6-(4-硝基苯乙烯基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2  
(3H)-酮



[0348]

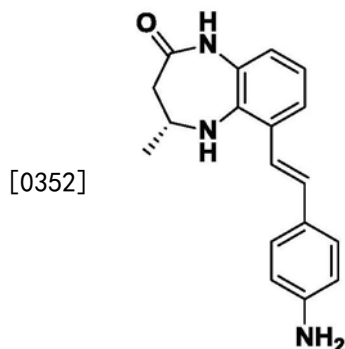
[0349] 向(R)-6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮(中间体A, 300mg, 1.18mmol)于TEA(5mL)中的溶液中添加1-硝基-4-乙烯基苯(263mg, 1.76mmol)、乙酸钡(II)(53mg, 0.24mmol)和三邻甲基膦(72mg, 0.24mmol)。在氮气气氛下,将所得混合物加热至120℃且保持1h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩溶剂。添加水(50mL)并用EtOAc(50mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤



并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=1/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(150mg, 39%),其为黄色固体。

[0350] 步骤2:

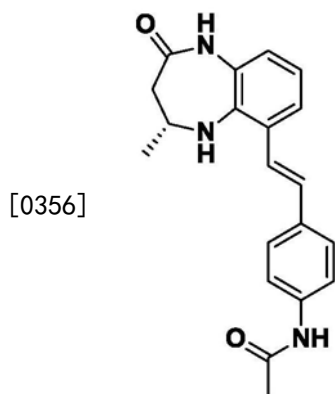
[0351] (R,E)-6-(4-氨基苯乙烯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮



[0353] 向(R,E)-4-甲基-6-(4-硝基苯乙烯基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮(150mg, 0.46mmol)于EtOH/H<sub>2</sub>O(15/1, 8mL)中的溶液中添加NH<sub>4</sub>Cl(124mg, 2.3mmol)和Fe粉(130mg, 2.3mmol)。将混合物加热至80℃且保持1h。使反应混合物冷却至室温后,过滤该溶液并用H<sub>2</sub>O(20mL)稀释滤液。用EtOAc(20mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层用饱和氯化钠溶液洗涤并真空浓缩,得到标题化合物(50mg, 37%),其为黄色固体,其不需要进一步纯化。

[0354] 步骤3:

[0355] N-[4-[(E)-2-[(4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]乙烯基]苯基]乙酰胺



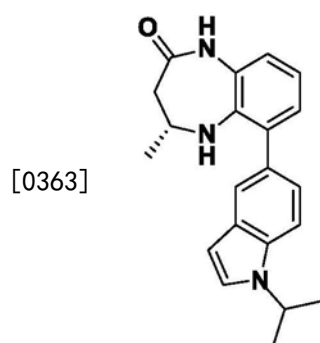
[0357] (R,E)-6-(4-氨基苯乙烯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮(50mg, 0.17mmol)于AcOH(5mL)中的溶液中添加Ac<sub>2</sub>O(26mg, 0.26mmol)。将混合物在15℃搅拌1h。将混合物过滤并真空浓缩。通过反相色谱(乙腈8-38%/0.1%NH<sub>4</sub>OH/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(5mg, 9%),其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7.58-7.55(m, 4H), 7.44-7.36(m, 2H), 7.07-6.93(m, 3H), 4.22-4.14(m, 1H), 2.59-2.54(m, 1H), 2.32-2.24(m, 1H), 2.15(s, 3H), 1.38(d, J=6.4Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 336。

[0358] 以与实施例20类似的方式制备以下化合物:

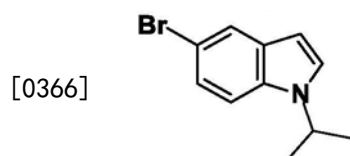
[0359] 实施例21

实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 21	<i>N</i> -[3-[( <i>E</i> )-2-[(4 <i>R</i> )-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]乙烯基]苯基]乙酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.86 (s, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 5H), 7.08 - 6.95 (m, 3H), 4.20 - 4.18 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.33 - 2.17 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H)	336

[0361] 实施例22

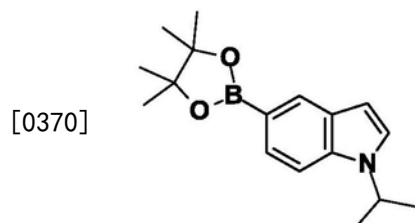
[0362] (4*R*)-6-(1-异丙基吲哚-5-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮

[0364] 步骤1:

[0365] 5-溴-1-异丙基-1*H*-吲哚

[0367] 在0℃,向5-溴-1*H*-吲哚(1.0g,5.10mmol)于DMF(10mL)中的溶液中加入NaH(365mg,9.13mmol)。将混合物在0℃搅拌30min,然后添加2-碘丙烷(1.3g,7.65mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。将溶液倾入冰水(20mL)中并通过过滤收集黄色固体。将析出物用水洗涤并真空干燥,得到标题化合物(1.0g,82%),其为黄色固体,其不需要进一步纯化。

[0368] 步骤2:

[0369] 1-异丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1*H*-吲哚

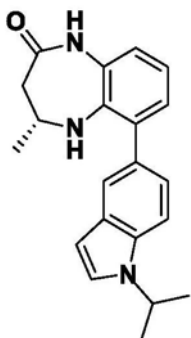
[0371] 在氮气气氛下,5-溴-1-异丙基-1*H*-吲哚(500mg,2.10mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(793mg,3.12mmol)、AcOK(613mg,6.25mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钯(II)(179mg,0.21mmol)于二噁烷(15mL)中的混合物加热至100℃且保持16h。使反应混合物冷却至室温后,将溶液真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=5/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(500mg,84%),其为黄

色固体。

[0372] 步骤3

[0373] (4R)-6-(1-异丙基吡咯-5-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮

[0374]



[0375] 将(R)-6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮(中间体A, 150mg, 0.59mmol)、1-异丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡咯(252mg, 0.88mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (575mg, 1.76mmol) 和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II) (51mg, 0.06mmol) 于二噁烷(5mL) 和H<sub>2</sub>O (1mL) 中的混合物在微波中在100℃辐照1h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩溶剂。通过反相色谱(乙腈50-60%/0.1%NH<sub>4</sub>OH/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(8mg, 4%),其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.55-7.49 (m, 2H), 7.41 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.96-6.95 (m, 2H), 6.50 (d, J=3.2Hz, 1H), 4.81-4.77 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.54 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.4Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 334。

[0376] 以与实施例22类似的方式制备以下化合物:

[0377] 实施例23-27

[0378]

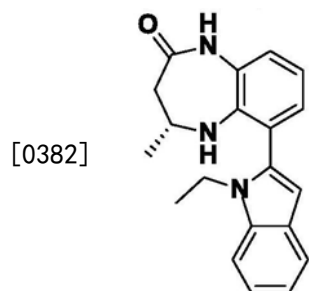
实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 23	(4R)-4-甲基-6-(1-甲基-2-氧代-二氢吲哚-5-基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.30 - 7.27 (m, 2H), 7.09 - 7.06 (m, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 3H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.72 - 2.67 (m, 1H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)	322
实施例 24	(4R)-4-甲基-6-(1,3,3-三甲基-2-氧代-二氢吲哚-5-基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.12 - 7.10 (m, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 3H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.73 - 2.68 (m, 1H), 2.32 - 2.27 (m, 1H), 1.38 - 1.35 (m, 6H), 1.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)	350
实施例 25	(4R)-4-甲基-6-(1-甲基二氢吲哚-5-基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.02 - 6.90 (m, 5H), 6.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 1H), 3.34 - 3.29 (m, 2H), 2.98 - 2.94 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.67 - 2.65 (m, 1H), 2.27 - 2.22 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)	308
实施例 26	(4R)-4-甲基-6-(1,3,3-三甲基-2-氧代-二氢吲哚-6-基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9.59 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.03 - 6.88 (m, 5H), 3.92 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.21 - 2.16 (m, 1H), 1.31 (s, 6 H), 1.12 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)	350
实施例 27	(4R)-4-甲基-6-(1-甲基吲唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9.57 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.81 - 3.80 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H),	307

[0379]

		2.21 - 2.18 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)	
--	--	---	--

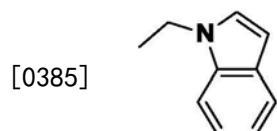
[0380] 实施例28

[0381] (4R)-6-(1-乙基吲哚-2-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮



[0383] 步骤1:

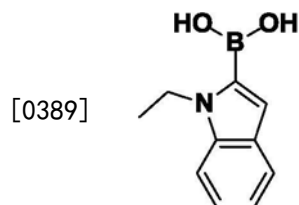
[0384] 1-乙基-1H-吲哚



[0386] 在0℃,向NaH(0.48g,12mmol)于THF(50mL)中的混悬液中逐滴添加1H-吲哚(1.17g,10mmol)。将混合物在0℃搅拌30min。添加碘乙烷(1.87g,12mmol)并使所得混合物在20℃再搅拌2h。添加水(50mL)并用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=5/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(1.2g,83%),其为无色油状物。

[0387] 步骤2:

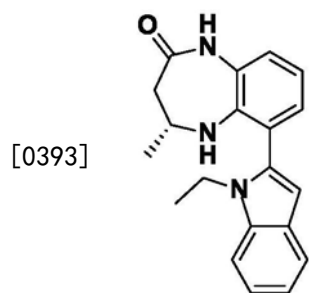
[0388] (1-乙基-1H-吲哚-2-基)硼酸



[0390] 在0℃,向1-乙基-1H-吲哚(580mg,4mmol)于无水THF(20mL)中的溶液中逐滴添加t-BuLi/THF(1.3M,5.2mL,4mmol)。将混合物在0℃搅拌1h,然后添加硼酸三异丙酯(4.7g,25mmol)。将混合物在20℃再搅拌2h。将混合物用饱和氯化钠溶液(30mL)淬灭并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=1/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(0.5g,66%),其为白色固体。

[0391] 步骤3:

[0392] (4R)-6-(1-乙基吲哚-2-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮



[0394] 将(1-乙基-1H-吡啶-2-基)硼酸(189mg, 1.0mmol)、(R)-6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮(中间体A, 254mg, 1.0mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(212mg, 2.0mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(115mg, 0.1mmol)于二噁烷/水(5mL/1mL)中的混合物加热至回流温度且保持2h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩溶剂。添加水(30mL)并用EtOAc(50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过反相色谱(乙腈49-79%/0.1%NH<sub>4</sub>OH/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(44mg, 14%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.59 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 3H), 7.00 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.10-3.95 (m, 2H), 3.94-3.86 (m, 1H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 1.18 (t, J=7.0Hz, 1H), 1.11 (d, J=6.0Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 320。

[0395] 以与实施例28类似的方式制备以下化合物:

[0396] 实施例29-32

[0397]

实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 29	(4R)-4-甲基-6-(1-丙基吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 3H), 7.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.10 - 3.95 (m, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 2.70 - 2.65 (m, 1H), 2.39 - 2.34 (m, 1H), 1.66 - 1.60 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 0.74 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	334

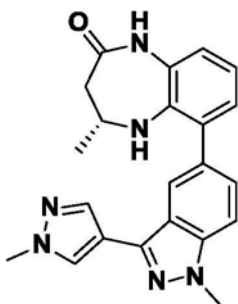
[0398]

实施例 30	(4R)-4-甲基-6-[1-(2-苯基乙基)吡啶-2-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.60 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (t, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 5H), 6.88 (t, $J$ = 7.2 Hz, 1H), 6.78 (br.s, 1H), 6.72 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.10 - 3.95 (m, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 2.90 (br s, 2H), 2.63 - 2.61 (m, 1H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 1.09 (d, $J$ = 6.4 Hz, 3H)	396
实施例 31	(4R)-6-[1-(2-乙氧基乙基)吡啶-2-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.59 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, $J$ = 6.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 3H), 6.97 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.21 (br s, 2H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 3.56 (t, $J$ = 5.6 Hz, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 2.69 (br s, 1H), 2.35 - 2.31 (m, 1H), 1.14 (d, $J$ = 6.4 Hz, 3H), 1.01 (t, $J$ = 6.6 Hz, 3H)	364
实施例 32	(4R)-6-[1-(2-甲氧基乙基)吡啶-2-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.58 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (t, $J$ = 6.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 3H), 6.98 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.22 (br. s, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 1H), 3.51 (br s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.70 (br s, 1H), 2.34 - 2.30 (m, 1H), 1.14 (d, $J$ = 6.4 Hz, 3H)	350

[0399] 实施例33

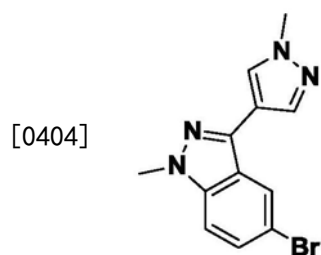
[0400] (4R)-4-甲基-6-[1-甲基-3-(1-甲基吡啶-4-基)吡啶-5-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮

[0401]



[0402] 步骤1:

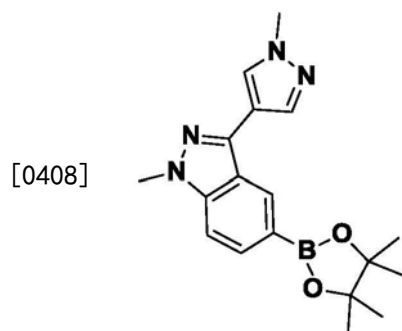
[0403] 5-溴-1-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲唑



[0405] 在氮气气氛下,将5-溴-3-碘-1-甲基-1H-吲唑(400mg,1.18mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑(295.4mg,1.42mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(86.2mg,0.118mmol)和碳酸钾(488.6mg,3.54mmol)于二噁烷/H<sub>2</sub>O(5mL/0.5mL)中的混合物加热至100℃且保持16h。使反应混合物冷却至室温后,添加水(5mL)并用EtOAc(10mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=3/1至1/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(270g,78.1%),其为白色固体。LCMS M/Z (M+H) 291。

[0406] 步骤2:

[0407] 1-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吲唑



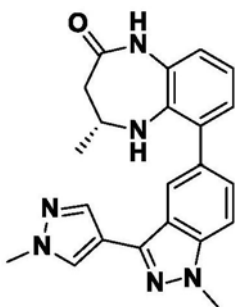
[0409] 在氮气气氛下,将5-溴-1-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲唑(270mg,0.798mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(243.2mg,0.957mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(58.3mg,0.0798mmol)和乙酸钾(234.6mg,2.39mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物加热至100℃且保持2h。使反应混合物冷却至室温后,添加水(5mL)并用EtOAc(10mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(320mg,粗制的),其为棕色油状物,其不需要进一步纯化。

[0410] 步骤3:

[0411] (4R)-4-甲基-6-[1-甲基-3-(1-甲基吡唑-4-基)吲唑-5-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮



[0412]

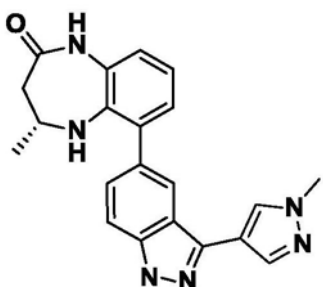


[0413] 将1-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑(320mg, 0.946mmol)、(R)-6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮(中间体A, 193.1mg, 0.757mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(56mg, 0.08mmol)和碳酸钾(313.4mg, 2.271mmol)于二噁烷/H<sub>2</sub>O(3mL/0.3mL)中的混合物加热至100℃且保持12h在氮气气氛下。使反应混合物冷却至室温后,添加水(5mL)并用EtOAc(10mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过反相色谱(乙腈26-56%/0.2%甲酸/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(28mg, 10%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.03(s, 1H), 7.93-7.89(m, 1H), 7.83-7.81(m, 1H), 7.53-7.49(m, 1H), 7.43-7.39(m, 1H), 7.13-7.07(m, 1H), 7.01-6.92(m, 2H), 4.15(s, 3H), 4.01(s, 3H), 3.99-3.96(m, 1H), 2.82-2.75(m, 1H), 2.51-2.45(m, 1H), 1.19(d, J=6.27Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 387。

[0414] 实施例34

[0415] (4R)-4-甲基-6-[3-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡唑-5-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮

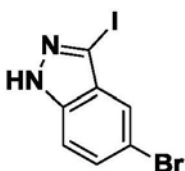
[0416]



[0417] 步骤1:

[0418] 5-溴-3-碘-1H-吡唑

[0419]

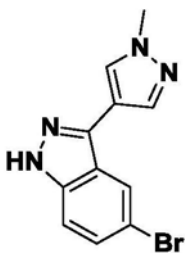


[0420] 将5-溴-1H-吡唑(2.5g, 10.51mmol)、KOH(2.5g, 10.51mmol)和碘(2.5g, 10.51mmol)于DMF(15mL)中的混合物在20℃搅拌16h。过滤混合物并真空浓缩滤液。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=3/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(2.6g, 81%),其为黄色固体。

[0421] 步骤2:

[0422] 5-溴-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑

[0423]

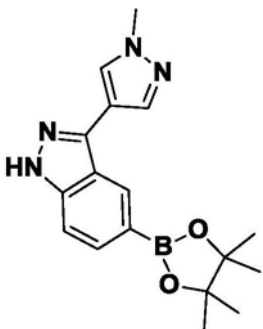


[0424] 在氮气气氛下,将5-溴-3-碘-1H-吡唑(8.0g,33.81mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑(7.8g,50.72mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(9.34g,67.60mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(2.47g,3.38mmol)于二噁烷(60mL)和H<sub>2</sub>O(20mL)中的混合物加热至110℃且保持16h。使反应混合物冷却至室温后,过滤混合物并真空浓缩滤液。通过硅胶色谱(DCM/MeOH=10/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(6.3g,64%),其为棕色固体。

[0425] 步骤3:

[0426] 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑

[0427]

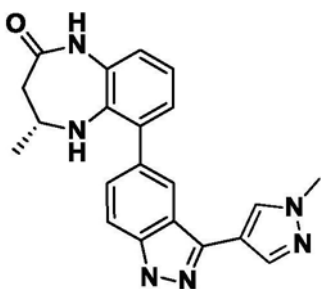


[0428] 在氮气气氛下,将5-溴-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑(2.6g,7.41mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(2.8g,11.10mmol)、NaOAc(1.2g,14.81mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(541mg,0.74mmol)于二噁烷(25mL)中的混合物加热至110℃且保持16h。使反应混合物冷却至室温后,过滤混合物并真空浓缩滤液。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=3/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(900mg,30%),其为黄色固体。

[0429] 步骤4:

[0430] (4R)-4-甲基-6-[3-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡唑-5-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮

[0431]

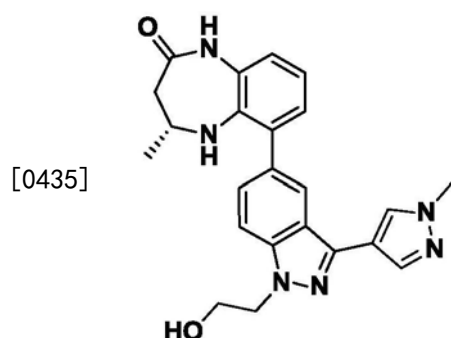


[0432] 将3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-

基)-1H-吡唑(400mg, 1.00mmol)、(R)-6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮(中间体A, 383mg, 1.5mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(276mg, 2.00mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(73mg, 0.10mmol)于二噁烷(4mL)和H<sub>2</sub>O(2mL)中的混合物在微波中在120℃辐照30min。使反应混合物冷却至室温后,过滤混合物并真空浓缩滤液。通过反相色谱(乙腈7-15%/0.1%NH<sub>4</sub>OH/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(340mg, 75%),其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ13.03(s, 1H), 9.59(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.96-7.91(m, 2H), 7.60(d, J=8.0Hz, 1H), 7.34(d, J=6.8Hz, 1H), 6.97-6.89(m, 3H), 3.89-3.83(m, 5H), 2.61(s, 1H), 2.20(s, 1H), 1.05(s, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 373。

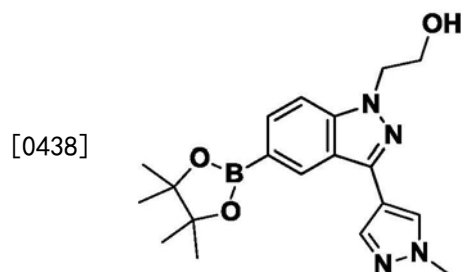
#### [0433] 实施例35

[0434] (4R)-6-[1-(2-羟基乙基)-3-(1-甲基吡唑-4-基)吡唑-5-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂萘-2-酮



[0436] 步骤1:

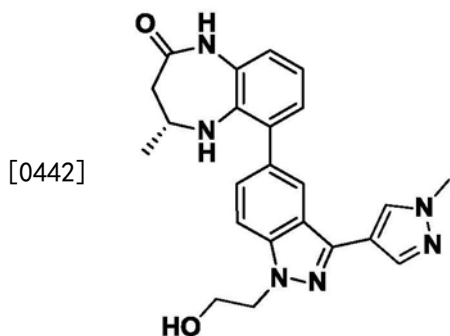
[0437] 2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇



[0439] 在氮气气氛下,将3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑(330mg, 1.02mmol)、1,3-二氧杂环戊-2-酮(270mg, 3.05mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(670mg, 2.04mmol)于DMF(3.0mL)中的混合物加热至回流温度且保持2h。使反应混合物冷却至室温后,添加水(20mL)并用EtOAc(20mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过制备型TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(48mg, 13%),其为白色固体。

[0440] 步骤2:

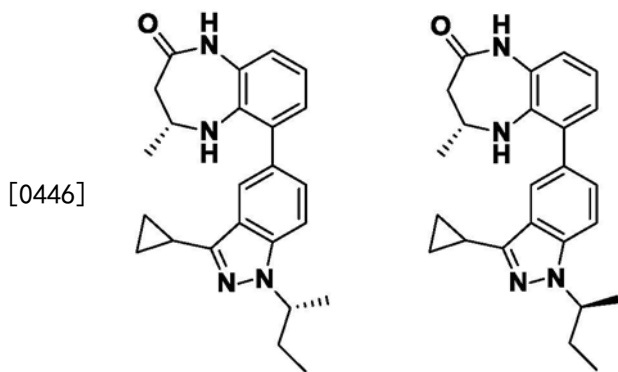
[0441] (4R)-6-[1-(2-羟基乙基)-3-(1-甲基吡唑-4-基)吡唑-5-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂萘-2-酮



[0443] 向2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-咪唑-1-基)乙醇(48mg,0.13mmol)、(R)-6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮(中间体A,35mg,0.13mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(37mg,0.27mmol)于二噁烷/H<sub>2</sub>O=3:1(3.0mL)中的溶液中添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(10mg,14μmol)。将混合物在回流温度搅拌30min。使反应混合物冷却至室温后,添加水(10mL)并用EtOAc(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL x 3)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过制备型TLC纯化粗残余物(DCM/MeOH=20/1),得到标题化合物(4mg,5%),其为棕色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.00(s,1H),7.89(s,1H),7.82(s,1H),7.52(d,J=8.0Hz,1H),7.43-7.39(m,2H),7.07(d,J=8.0Hz,1H),6.96-6.93(m,2H),4.54(t,J=4.8Hz,2H),4.21-4.18(m,2H),3.99(s,3H),3.96(m,1H),3.62(s,1H),3.03(t,J=4.8Hz,1H),2.79(m,1H),2.75(m,1H),1.19(d,J=6.0Hz,2H)。LCMS M/Z (M+H) 417。

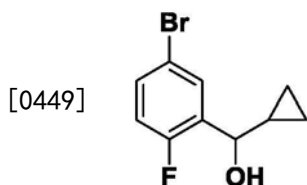
[0444] 实施例36和37

[0445] (R)-6-(1-((R)-仲丁基)-3-环丙基-1H-咪唑-5-基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮和(R)-6-(1-((S)-仲丁基)-3-环丙基-1H-咪唑-5-基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮



[0447] 步骤1:

[0448] (5-溴-2-氟苯基)(环丙基)甲醇

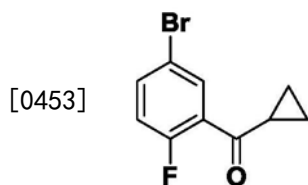


[0450] 在0℃,向5-溴-2-氟苯甲醛(10g,49.3mmol)于THF(60mL)中的溶液中添加环丙基溴化镁/THF(118mL,0.5M)。将混合物在室温搅拌3h。浓缩混合物并通过硅胶色谱(石油醚/

EtOAc=5/1) 纯化残余物, 得到标题产物 (5g, 41%), 其为无色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.70-7.68 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 4.34 (d, J=8.0Hz, 1H), 1.23-1.21 (m, 1H), 0.65-0.62 (m, 1H), 0.55-0.45 (m, 3H)。

[0451] 步骤2:

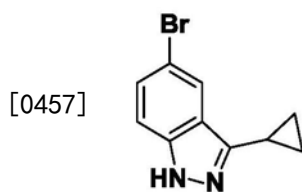
[0452] (5-溴-2-氟苯基)(环丙基)甲酮



[0454] 将5-溴-2-氟苯甲醛 (5g, 20.4mmol) 和MnO<sub>2</sub> (8.87g, 102mmol) 于DCM (50mL) 中的混合物加热至40℃且保持5h。过滤混合物并真空浓缩, 得到标题化合物 (4.8g, 97%), 其为棕色固体, 其不需要进一步纯化。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.87-7.85 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 4.13-4.11 (m, 1H), 2.63-2.60 (m, 1H), 1.28-1.26 (m, 2H), 1.11-1.08 (m, 2H)。

[0455] 步骤3:

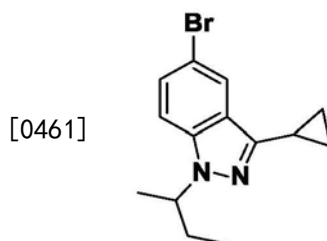
[0456] 5-溴-3-环丙基-1H-吡唑



[0458] 将(5-溴-2-氟苯基)(环丙基)甲酮 (5.0g, 20.60mmol)、肼 (4.0g, 123.66mmol)、CuO (82mg, 1.00mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.7g, 41.01mmol) 于DMF (25mL) 中的混合物加热至110℃且保持16h。使反应混合物冷却至室温后, 过滤混合物并真空浓缩滤液。通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc=5/1) 纯化粗残余物, 得到标题化合物 (2.7g, 55%), 其为棕色油状物。

[0459] 步骤4:

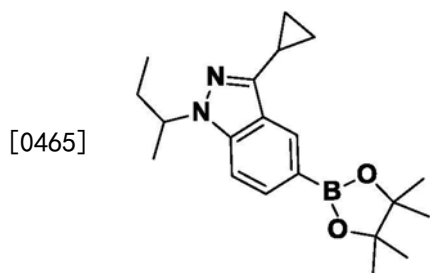
[0460] 5-溴-1-(仲丁基)-3-环丙基-1H-吡唑



[0462] 在0℃, 向5-溴-3-环丙基-1H-吡唑 (2.5g, 10.51mmol) 于DMF (15mL) 中的溶液中添加NaH (304mg, 12.61mmol)。在氮气气氛下, 将所得混合物在0℃搅拌30min, 然后添加2-溴丁烷 (3.1g, 15.77mmol)。将反应混合物在室温再搅拌2h。将混合物倾入冰-水 (50mL) 中并用EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩, 得到粗产物, 通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc=20/1) 将其纯化, 得到标题化合物 (2.7g, 87%), 其为黄色固体。

[0463] 步骤5:

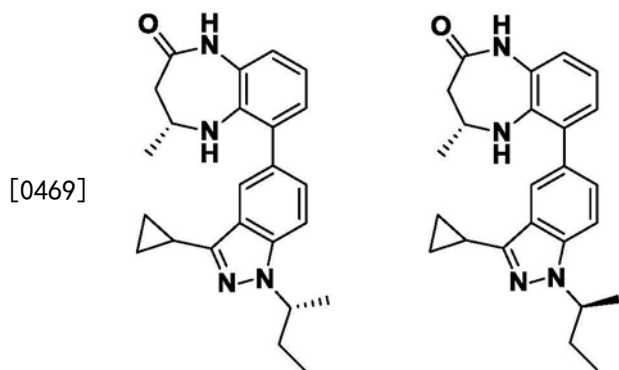
[0464] 1-(仲丁基)-3-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡啶



[0466] 在氮气气氛下,将5-溴-1-(仲丁基)-3-环丙基-1H-吡啶(2.5g,8.51mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(3.6g,12.80mmol)、K<sub>2</sub>OAc(1.7g,17.01mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(625mg,0.85mol)于二噁烷(25mL)中的混合物加热至110℃且保持16h。使反应混合物冷却至室温后,过滤混合物并真空浓缩滤液。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=10/1)纯化粗残余物得到标题产物(940mg,32%),其为黄色固体。

[0467] 步骤6:

[0468] (R)-6-(1-((R)-仲丁基)-3-环丙基-1H-吡啶-5-基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂<sup>2</sup>草-2(3H)-酮和(R)-6-(1-((S)-仲丁基)-3-环丙基-1H-吡啶-5-基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂<sup>2</sup>草-2(3H)-酮

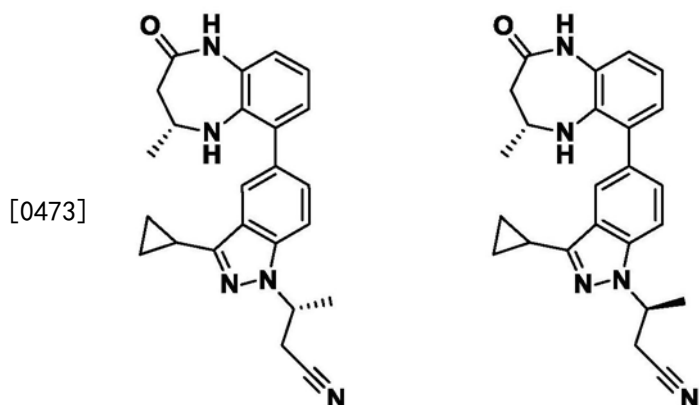


[0470] 将1-(仲丁基)-3-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡啶(400mg,1.2mmol)、(R)-6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂<sup>2</sup>草-2(3H)-酮(中间体A,450mg,1.80mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(325mg,2.41mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(86mg,0.12mol)于二噁烷(4mL)和H<sub>2</sub>O(2mL)中的混合物在微波中在120℃辐照30min。使反应混合物冷却至室温后,过滤混合物并真空浓缩滤液。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=3/1)纯化粗残余物,得到外消旋化合物(400mg,88%),其为黄色固体使用手性SFC(AD(250mm\*30mm,10um),50%IPA+NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O 80mL/min)将其分离,得到(R)-6-(1-((R)-仲丁基)-3-环丙基-1H-吡啶-5-基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂<sup>2</sup>草-2(3H)-酮(124mg,第一个峰),其为白色固体,和(R)-6-(1-((S)-仲丁基)-3-环丙基-1H-吡啶-5-基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂<sup>2</sup>草-2(3H)-酮(145mg,第二个峰),其为白色固体。绝对构型任意归属于各对映异构体。实施例36:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.71(s,1H),7.62(d,J=8.4Hz,1H),7.37-7.34(m,1H),7.08(d,J=6.0Hz,1H),7.02-6.98(m,2H),4.65-

4.61 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 2H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.54 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.19 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.06-1.03 (m, 4H), 0.78 (t, J=7.6Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 389。实施例37:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.71 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 2H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.56 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.19 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.06-1.03 (m, 4H), 0.78 (t, J=7.6Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 389。

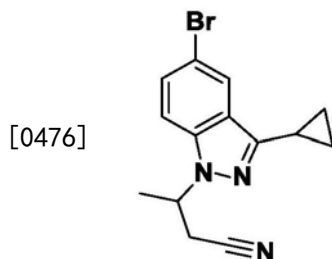
[0471] 实施例38和39

[0472] (R)-3-(3-环丙基-5-((R)-4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-6-基)-1H-吡啶-1-基)丁腈和(S)-3-(3-环丙基-5-((R)-4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-6-基)-1H-吡啶-1-基)丁腈



[0474] 步骤1

[0475] 3-(5-溴-3-环丙基-1H-吡啶-1-基)丁腈

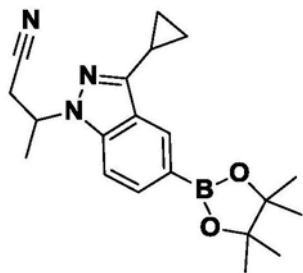


[0477] 在0℃,向5-溴-3-环丙基-1H-吡啶(2.5g,10.51mmol)于DMF(15mL)中的溶液中添加NaH(304mg,12.61mmol)。在氮气气氛下,将所得混合物在0℃搅拌30min,然后添加3-溴丁腈(2.3g,15.81mmol)。将反应混合物在室温再搅拌2h。将混合物倾入冰-水(50mL)中并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并真空浓缩,得到粗产物,通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=20/1)将其纯化,得到标题化合物(2.6g,81%),其为黄色固体。

[0478] 步骤2:

[0479] 3-(3-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡啶-1-基)丁腈

[0480]

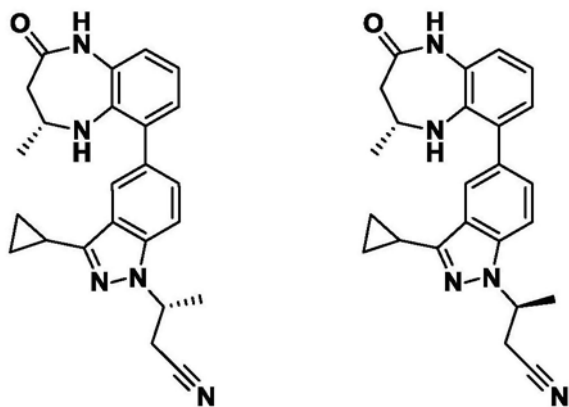


[0481] 在氮气气氛下,将3-(5-溴-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)丁腈(2.6g,7.41mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(2.8g,11.10mmol)、NaOAc(1.2g,14.81mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(541mg,0.74mol)于二噁烷(25mL)中的混合物加热至110℃且保持16h。使反应混合物冷却至室温后,过滤混合物并真空浓缩滤液。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=10/1)纯化粗残余物得到标题产物(900mg,30%),其为黄色固体。

[0482] 步骤3:

[0483] (R)-3-(3-环丙基-5-((R)-4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈和(S)-3-(3-环丙基-5-((R)-4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈

[0484]



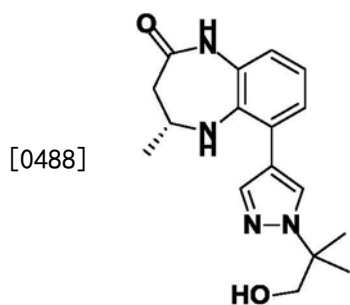
[0485] 将3-(3-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈(400mg,1.0mmol)、(R)-6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮(中间体A,383mg,1.5mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(276mg,2.0mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(73mg,0.10mol)于二噁烷(4mL)和H<sub>2</sub>O(2mL)中的混合物在微波中在120℃辐照30min。使反应混合物冷却至室温后,过滤混合物并真空浓缩滤液。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=3/1)纯化粗残余物,得到外消旋混合物(340mg,75%),其为黄色固体使用手性SFC(OJ(250mm\*30mm,20um),35%MeOH+NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O 80mL/min)将其分离,得到(R)-3-(3-环丙基-5-((R)-4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈(79.8mg,第一个峰),其为白色固体,和(S)-3-(3-环丙基-5-((R)-4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈(93.8mg,第二个峰),其为白色固体。绝对构型任意归属于各对映异构体。实施例38:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.74(s,1H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),7.40(d,J=7.2Hz,1H),7.10-7.07(m,1H),7.03-6.98(m,2H),5.20-5.12(m,1H),4.02-3.98(m,1H),3.16-3.14(m,1H),3.07-3.06(m,1H),2.76-2.73



(m, 1H), 2.36-2.26 (m, 2H), 1.63 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.18 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.07-1.04 (m, 4H)。LCMS M/Z (M+H) 400。实施例39:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.75 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 5.19-5.14 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.16-3.14 (m, 1H), 3.08-3.07 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 2H), 1.63 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.18 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.08-1.05 (m, 4H)。LCMS M/Z (M+H) 400。

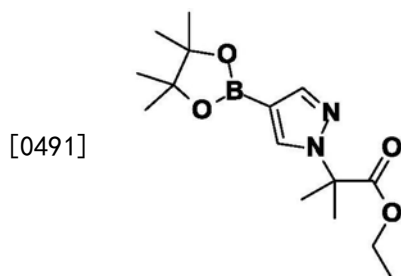
[0486] 实施例40

[0487] (4R)-6-[1-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吡唑-4-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮



[0489] 步骤1:

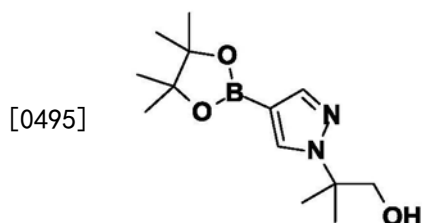
[0490] 2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



[0492] 向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑 (500mg, 2.58mmol) 于DMF (5mL) 中的溶液中添加 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.68g, 5.15mmol) 和2-溴-2-甲基丙酸乙酯 (603mg, 3.09mmol)。将反应混合物在室温搅拌18h。真空浓缩混合物并通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc=10/1) 纯化粗残余物, 得到标题化合物 (300mg, 38%), 其为白色固体。

[0493] 步骤2:

[0494] 2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇

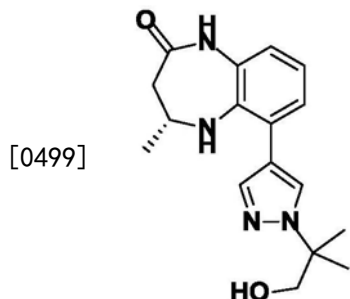


[0496] 在室温, 向2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯 (300mg, 0.98mmol) 于MeOH (5mL) 中的溶液中添加 $\text{NaBH}_4$  (230mg, 5.84mmol)。将反应混合物在室温搅拌48h。真空浓缩该混合物。添加水 (10mL) 并用EtOAc

(30mL x 3) 萃取。将合并的有机层以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(300mg,粗制的),其为白色固体,其不需要进一步纯化。

[0497] 步骤3:

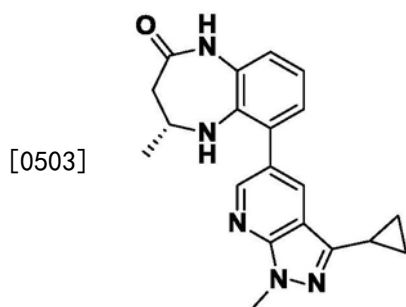
[0498] (4R)-6-[1-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吡唑-4-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮



[0500] 在氮气气氛下,将2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇(300mg,0.88mmol)、碳酸钾(163mg,1.18mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(44mg,0.06mmol)和(R)-6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮(中间体A,150mg,0.59mmol)于二噁烷(8mL)和H<sub>2</sub>O(2mL)中的混合物加热至100℃且保持18h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩混合物并通过硅胶色谱(DCM/MeOH=20/1)纯化粗残余物。通过反相色谱(乙腈24-54%/0.1%NH<sub>4</sub>OH/水)进一步纯化残余物,得到标题化合物(18mg,18%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.50(s,1H),7.92(s,1H),7.59(s,1H),6.99-6.95(m,1H),6.85-6.79(m,2H),4.92(s,1H),4.05-4.03(m,1H),3.96-3.94(m,1H),3.59(d,J=4.0Hz,2H),2.20-2.15(m,1H),1.50(s,6H),1.18(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS M/Z (M+H) 315。

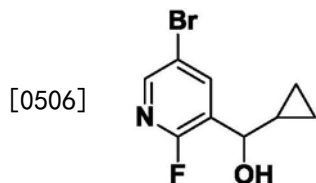
[0501] 实施例41

[0502] (4R)-6-(3-环丙基-1-甲基-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮



[0504] 步骤1:

[0505] (5-溴-2-氟吡啶-3-基)(环丙基)甲醇

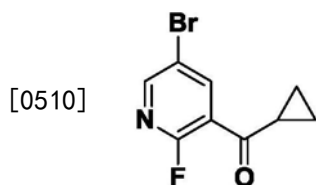


[0507] 在0℃,向5-溴-2-氟吡啶-3-甲醛(2.0g,9.8mmol)于THF(10mL)中的溶液中逐滴添

加环丙基溴化镁/THF (0.5M, 24.0mL)。将混合物在0℃搅拌2h。将反应混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液洗涤并用EtOAc (50mL x 3) 萃取。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=10/1)纯化粗残余物, 得到标题化合物(0.57g, 24%), 其为无色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.16-8.10 (m, 2H), 4.30 (d, J=7.6Hz, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.17-1.14 (m, 1H), 0.65-0.49 (m, 4H)。

[0508] 步骤2:

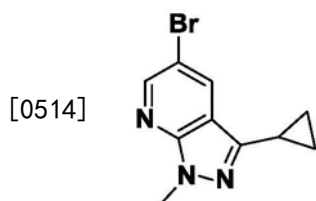
[0509] 5-溴-2-氟吡啶-3-基(环丙基)甲酮



[0511] 将(5-溴-2-氟吡啶-3-基)(环丙基)甲醇(0.57g, 2.32mmol)和MnO<sub>2</sub>(2.01g, 23.2mmol)于DCM(10.0mL)中的混合物加热至40℃且保持16h。使反应混合物冷却至室温后, 过滤混合物并真空浓缩, 得到标题化合物(485mg, 86%), 其为白色固体。

[0512] 步骤3:

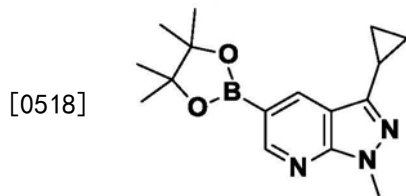
[0513] 5-溴-3-环丙基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶



[0515] 将(5-溴-2-氟吡啶-3-基)(环丙基)甲酮(0.58g, 2.38mmol)、甲基胂(40% aq., 1.37g, 11.88mmol)、CuO(9.4mg, 11.9μmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(656.9mg, 4.75mmol)于DMF(5.0mL)中的混合物加热至100℃且保持16h。使反应混合物冷却至室温后, 过滤混合物并真空浓缩滤液。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=10/1)纯化粗残余物, 得到标题化合物(0.37g, 62%), 其为白色固体。LCMS M/Z (M+H) 254。

[0516] 步骤4:

[0517] 3-环丙基-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

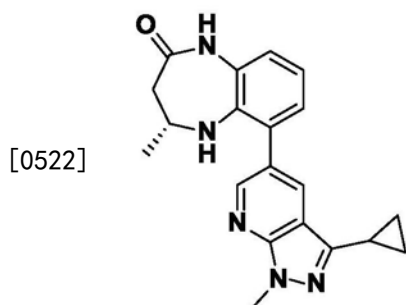


[0519] 将5-溴-3-环丙基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(320mg, 1.27mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(386.8mg, 1.52mmol)、KOAc(249mg, 2.54mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(93mg, 120μmol)于二噁烷(5mL)中的混合物在微波中在120℃辐照30min。使反应混合物冷却至室温后, 添加水(20mL)并用EtOAc(20mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL x 3)洗涤, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩。通过制备型TLC(石油醚/EtOAc=10/1)纯化粗残余

物,得到标题化合物(100mg,26%),其为白色固体。

[0520] 步骤5:

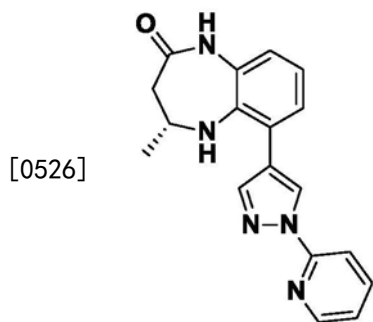
[0521] (4R)-6-(3-环丙基-1-甲基-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮



[0523] 将3-环丙基-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(100mg,0.33mmol)、(R)-6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮(中间体A,85.3mg,0.33mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(69.3mg,0.50mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(24mg,33μmol)于二噁烷(1.5mL)和H<sub>2</sub>O(0.5mL)中的混合物在微波中在120℃辐照30min。使反应混合物冷却至室温后,添加水(20mL)并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤(10mL x 3),经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过制备型TLC(石油醚/EtOAc=1/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(21mg,18%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.50(s,1H),8.01(s,1H),7.52(s,1H),7.05-6.94(m,3H),4.13(s,3H),3.99(m,1H),3.44(s,1H),2.81-2.77(m,1H),2.51-2.46(m,1H),2.22-2.19(m,1H),1.24(d,J=6.0Hz,2H),1.08-1.06(m,4H)。LCMS M/Z (M+H) 348。

[0524] 实施例42

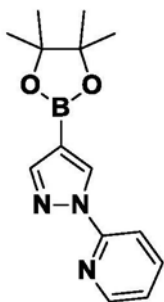
[0525] (4R)-4-甲基-6-[1-(2-吡啶基)吡唑-4-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮



[0527] 步骤1:

[0528] 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶

[0529]

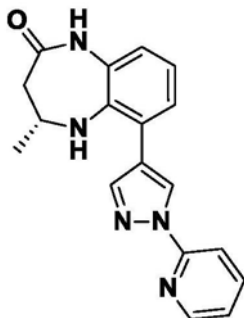


[0530] 将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑 (500mg, 2.57mmol)、2-氟吡啶 (274mg, 2.83mmol) 和碳酸铯 (1.67g, 5.14mmol) 于DMF (10mL) 中的混合物加热至100℃且保持16h。使反应混合物冷却至室温后,用EtOAc (20mL) 和水 (20mL) 处理混合物。分离有机层,用盐水 (20mL) 洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物 (500mg,粗制的),其为无色油状物,其不需要进一步纯化。

[0531] 步骤2:

[0532] (4R)-4-甲基-6-[1-(2-吡啶基)吡唑-4-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮

[0533]

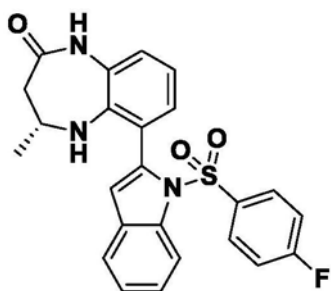


[0534] 在氮气气氛下,将2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶 (250mg, 0.92mmol)、(R)-6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮 (中间体A, 235mg, 0.92mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物 (66mg, 0.09mmol) 和碳酸钾 (149mg, 1.84mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 和H<sub>2</sub>O (2mL) 中的混合物加热至100℃且保持4h。使反应混合物冷却至室温后,过滤混合物并真空浓缩滤液。通过反相色谱 (乙腈30-60%/0.2%甲酸/水) 纯化粗残余物,得到标题化合物 (17mg, 6%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.70 (s, 1H), 8.46 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.89 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.14 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.00-6.85 (m, 2H), 4.15-3.99 (m, 1H), 3.84 (br s, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.52-2.47 (m, 1H), 1.35 (d, J=6.4Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 320。

[0535] 实施例43

[0536] (4R)-6-[1-(4-氟苯基)磺酰基吡啶-2-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮

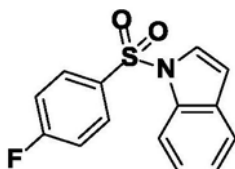
[0537]



[0538] 步骤1:

[0539] 1-((4-氟苯基)磺酰基)-1H-吲哚

[0540]

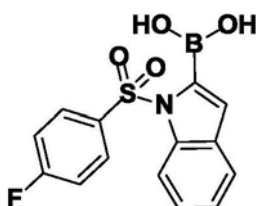


[0541] 在0℃,向NaH(0.49g,12.29mmol)于THF(50mL)中的混悬液中逐滴添加1H-吲哚(1.2g,10.24mmol)。将混合物在0℃搅拌30min,然后添加4-氟苯-1-磺酰氯(2.33g,11.97mmol)并将所得混合物在20℃再搅拌2h。添加水(50mL)并用EtOAc(100mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=5/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(2.5g,89%),其为无色油状物。

[0542] 步骤2:

[0543] (1-((4-氟苯基)磺酰基)-1H-吲哚-2-基)硼酸

[0544]

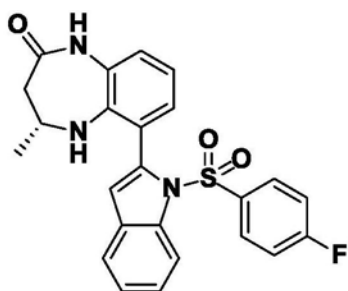


[0545] 在0℃,向1-((4-氟苯基)磺酰基)-1H-吲哚(1.1g,4.00mmol)于无水THF(20mL)中的溶液中逐滴添加t-BuLi/THF(1.3M,5.2mL,4.00mmol)。将混合物在0℃搅拌1h,然后添加硼酸三异丙酯(4.7g,24.99mmol)。将混合物在20℃再搅拌2h。然后将混合物用饱和氯化钠溶液(30mL)淬灭并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=1/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(0.4g,32%),其为白色固体。

[0546] 步骤3:

[0547] (4R)-6-[1-((4-氟苯基)磺酰基)吲哚-2-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮

[0548]

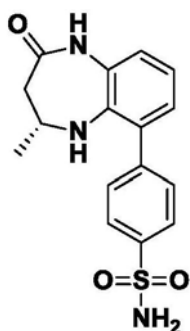


[0549] A mixture of (1-((4-氟苯基)磺酰基)-1H-吡咯-2-基)硼酸 (319mg, 1.00mmol)、(R)-6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮(中间体A, 255mg, 1.00mmol)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (212mg, 2.00mmol) 和四(三苯基膦)钯(0) (116mg, 0.10mmol) 于二噁烷/水 (5mL/1mL) 加热至回流温度且保持2h。使反应混合物冷却至室温后, 真空浓缩溶剂。添加水 (30mL) 并用EtOAc (50mL) 萃取。将合并的有机层经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并真空浓缩。通过反相色谱(乙腈45-75%/0.1% $\text{NH}_4\text{OH}$ /水)纯化粗残余物, 得到标题化合物 (45mg, 10%), 其为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99-7.95 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.33-7.23 (m, 4H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.85-6.84 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.37-2.33 (m, 1H), 0.99-0.98 (m, 3H)。LCMS  $\text{M}/\text{Z}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) 450。

## [0550] 实施例44

[0551] 4-[(4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]苯磺酰胺

[0552]



[0553] 将(R)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮(中间体B, 100mg, 0.33mmol)、4-溴苯磺酰胺 (132mg, 0.56mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (323mg, 0.99mmol) 和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II) (30mg, 33 $\mu\text{mol}$ ) 于二噁烷 (3.5mL) 和 $\text{H}_2\text{O}$  (0.8mL) 中的混合物在微波中在110 $^\circ\text{C}$ 辐照1h。使反应混合物冷却至室温后, 真空浓缩反应混合物。通过反相色谱(乙腈30%/0.2%甲酸/水)纯化粗残余物, 得到标题化合物 (20mg, 18%), 其为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.00 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.55 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.03-6.97 (m, 3H), 4.02-3.96 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 1H), 1.17 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H)。LCMS  $\text{M}/\text{Z}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) 332。

[0554] 以与实施例44类似的方式制备以下化合物:

[0555] 实施例45-48

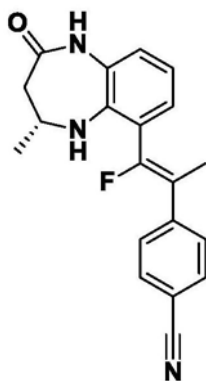
[0556]

实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 45	(4R)-6-(1-异丙基-5-甲基-吡唑-4-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.47 (s, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 3H), 4.66 - 4.60 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.54 - 1.50 (m, 6H), 1.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)	299
实施例 46	(4R)-6-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.36 - 7.33 (m, 2H), 7.01 - 6.98 (m, 3H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 2.76 - 2.71 (m, 1H), 2.32 - 2.27 (m, 1H), 1.60 (s, 6H), 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)	311
实施例 47	(4R)-4-甲基-6-[(E)-2-苯基丙-1-烯基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.62 - 7.60 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 6.96 - 6.95 (m, 1H), 6.95 - 6.94 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.34 - 2.32 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)	293
实施例 48	(4R)-4-甲基-6-[(Z)-2-苯基丙-1-烯基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.17 - 7.14 (m, 4H), 6.77 - 6.74 (m, 1H), 6.62 - 6.61 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.20 - 2.15 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)	293

[0557] 实施例49

[0558] 4-[(Z)-2-氟-1-甲基-2-[(4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]乙烯基]苯甲腈

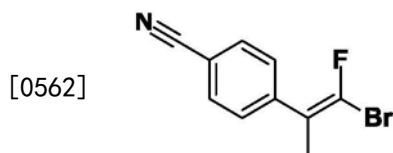
[0559]



[0560] 步骤1:



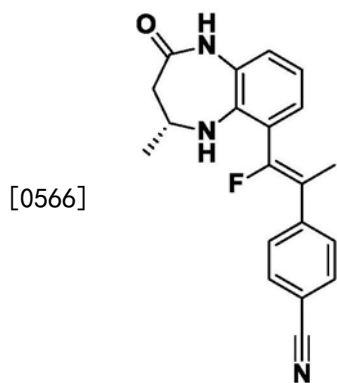
[0561] (E)-4-(1-溴-1-氟丙-1-烯-2-基)苯甲腈



[0563] 将4-乙酰基苯甲腈(500mg, 3.44mmol)、三苯基膦(903mg, 3.44mmol)和三溴氟甲烷(933mg, 3.44mmol)于THF(20mL)中的混合物在20℃搅拌10h。在20℃, 历时1h逐滴添加二乙基锌的溶液(1M in hexane, 3.4mL, 3.4mmol)。通过添加甲醇(2mL)淬灭后, 真空浓缩混合物。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=10/1)纯化粗残余物得到标题产物(500mg, 60%), 其为白色固体。

[0564] 步骤2:

[0565] 4-[ (Z)-2-氟-1-甲基-2-[(4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]乙烯基]苯甲腈



[0567] 将(E)-4-(1-溴-1-氟丙-1-烯-2-基)苯甲腈(200mg, 0.83mmol)、(R)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮(中间体B, 275mg, 0.91mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(60mg, 0.08mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(547mg, 1.68mmol)于15mL(二噁烷/H<sub>2</sub>O=5/1)中的混合物加热至100℃且保持1h。使反应混合物冷却至室温后, 真空浓缩混合物并将粗残余物溶于EtOAc(20mL), 用水(15mL x 2)洗涤。真空浓缩合并的有机层并通过反相色谱(乙腈40-60%/0.1%NH<sub>4</sub>OH/水)纯化粗产物, 得到两种烯类异构体, 使用手性SFC(SFC80; Chiralpak OJ250×30mm I.D., 5μm; 超临界CO<sub>2</sub>/IPA+NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O=45/55; 80mL/min)将其进一步分离, 得到标题化合物(10mg, 3%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.63(s, 1H), 7.88(d, J=8.4Hz, 2H), 7.79(d, J=8.0Hz, 2H), 7.09-7.01(m, 2H), 6.90-6.86(m, 1H), 4.70(s, 1H), 3.98(m, 1H), 2.50-2.46(m, 1H), 2.23-2.21(m, 1H), 1.89(s, 3H), 1.20(d, J=6.0Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 336。

[0568] 以与实施例49类似的方式制备以下化合物:

[0569] 实施例50-52

[0570]

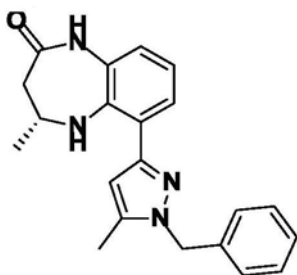
实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 50	4-[(Z)-2- 氟 -2-[(4R)-4- 甲 基 -2-氧代-1,3,4,5-四 氢-1,5- 苯并二氮 杂草-6-基] 乙 烯 基] 苯甲腈	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.84 - 7.74 (m, 4H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.28 (d, $J = 38.0$ Hz, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 1H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.36 - 2.34 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)	322
实施例 51	4-[(E)-2- 氟 -1- 甲 基-2-[(4R)-4- 甲 基 -2-氧代-1,3,4,5-四 氢-1,5- 苯并二氮 杂草-6-基] 乙 烯 基] 苯甲腈	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9.52 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.87 - 6.85 (m, 1H), 6.72 - 6.61 (m, 2H), 4.81 - 4.78 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.29 - 2.26 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.07 - 2.04 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)	336
实施例 52	(4R)-4- 甲 基 -6-[(E)-1- 甲 基-2- 苯 基 - 乙 烯 基]-1,3,4,5- 四 氢 -1,5- 苯并二氮杂	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9.52 (s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 4H), 7.38 - 7.27 (m, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 4.25 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.18	293
	草-2-酮	- 2.13 (m, 4H), 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)	

[0571]

[0572] 实施例53

[0573] (4R)-6-(1-苄基-5-甲基-吡唑-3-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草  
-2-酮

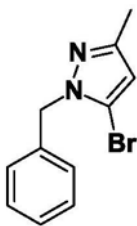
[0574]



[0575] 步骤1:

[0576] 1-苄基-5-溴-3-甲基-1H-吡唑

[0577]

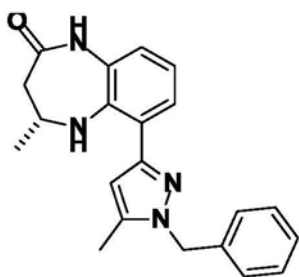


[0578] 向5-溴-3-甲基-1H-吡唑 (200mg, 1.24mmol) 于乙腈 (15mL) 中的溶液中添加 $K_2CO_3$  (340mg, 2.48mmol)。将混合物在室温搅拌30min, 然后添加苄基溴 (235mg, 1.37mmol) 并加热至80℃且保持3h。使反应混合物冷却至室温后, 过滤反应混合物并真空浓缩滤液。添加水 (20mL) 并用EtOAc (35mL x 3) 萃取。将合并的有机层经无水 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到标题化合物 (240mg, 粗制的), 其不需要进一步纯化。

[0579] 步骤2:

[0580] (4R)-6-(1-苄基-5-甲基-吡唑-3-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂<sup>草</sup>-2-酮

[0581]



[0582] 将1-苄基-5-溴-3-甲基-1H-吡唑 (150mg, 0.60mmol)、(R)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂<sup>草</sup>-2(3H)-酮 (中间体B, 200mg, 0.66mmol)、碳酸铯 (390mg, 1.20mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (22mg, 0.03mmol) 于二噁烷 (4mL) 和 $H_2O$  (1mL) 中的混合物在微波中在110℃辐照30min。使反应混合物冷却至室温后, 过滤反应混合物并真空浓缩滤液。通过反相色谱 (乙腈 40-60%/0.1% $HCl$ /水) 纯化粗残余物, 得到标题化合物 (18mg, 8%)。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.41-7.40 (m, 4H), 7.34-7.32 (m, 2H), 6.95-6.94 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.92-3.91 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.18-2.16 (m, 1H), 2.54-2.53 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.28-2.25 (m, 1H), 1.09 (d,  $J=6.0Hz$ , 3H)。LCMSM/Z (M+H) 347。

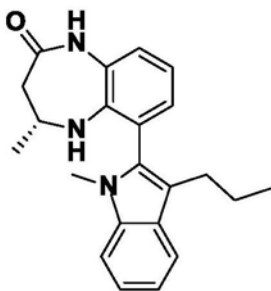
[0583] 以与类似实施例53的方式制备以下化合物:

实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 54	(4R)-6-(3-苄基-1-甲基-吡唑-4-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.50 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 3H), 7.02 (d, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 6.86 - 6.85 (m, 1H), 6.75 - 6.73 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 - 3.63 (m, 2 H), 2.43 - 2.41 (m, 1H), 2.10 - 2.08 (m, 1H), 1.01 (d, $J$ = 6.4 Hz, 3H)	347

[0585] 实施例55

[0586] (4R)-4-甲基-6-(1-甲基-3-丙基-吡唑-2-基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮

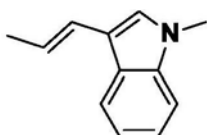
[0587]



[0588] 步骤1:

[0589] (E)-1-甲基-3-(丙-1-烯-1-基)-1H-吡唑

[0590]

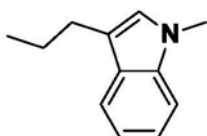


[0591] 在0℃,向乙基三苯基溴化磷(3.7g,10.0mmol)于无水THF(30mL)中的溶液中逐滴添加t-BuLi/THF(1.3M,7.7mL,10.0mmol)。将混合物在0℃搅拌,然后添加1-甲基-1H-吡唑-3-甲醛(1.32g,8.33mmol)。将混合物在20℃再搅拌2h。将混合物用饱和氯化钠溶液(30mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=10/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(0.9g,63%),其为白色固体。

[0592] 步骤2:

[0593] 1-甲基-3-丙基-1H-吡唑

[0594]

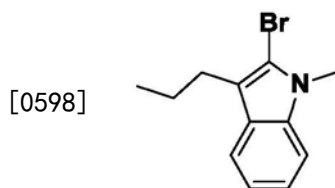


[0595] 向(E)-1-甲基-3-(丙-1-烯-1-基)-1H-吡唑(342mg,2.0mmol)于MeOH(10mL)和

EtOAc (10mL) 中的溶液中添加Pd/C (5%wt, 0.1g)。在氢气气氛 (15psi) 下, 将混合物在20℃搅拌。然后过滤混合物并真空浓缩, 得到标题化合物 (250mg, 72%), 其为无色油状物。

[0596] 步骤3:

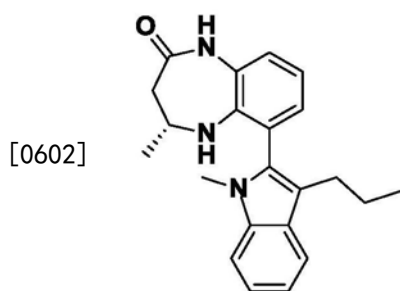
[0597] 2-溴-1-甲基-3-丙基-1H-吡啶



[0599] 将1-甲基-3-丙基-1H-吡啶 (250mg, 1.45mmol)、溴化铜(II) (650mg, 2.9mmol) 和四丁基溴化铵 (48mg, 0.15mmol) 于DCE (5mL) 和水 (0.5mL) 中的混合物在20℃搅拌2h。将混合物过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc = 10/1) 纯化粗残余物, 得到标题化合物 (200mg, 55%), 其为无色油状物。

[0600] 步骤4:

[0601] (4R)-4-甲基-6-(1-甲基-3-丙基-吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~  
-2-酮

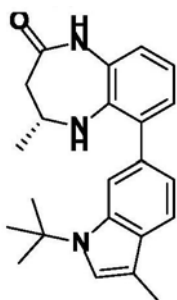


[0603] 将2-溴-1-甲基-3-丙基-1H-吡啶 (200mg, 0.8mmol)、(R)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮 (中间体B, 242mg, 0.8mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (170mg, 1.6mmol), 和四(三苯基膦) 钯 (0) (92mg, 0.08mmol) 的混合物溶于二噁烷/水 (5mL/1mL)。将混合物加热至回流温度且保持2h。使反应混合物冷却至室温后, 真空浓缩溶剂。添加水 (10mL) 并用EtOAc (10mL x 2) 萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩。通过反相色谱 (乙腈47-77%/0.1%NH<sub>4</sub>OH/水) 纯化粗残余物, 得到标题化合物 (15mg, 5%), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.61 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.50-2.35 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 3H), 0.90-0.83 (m, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 348。

[0604] 实施例56

[0605] (4R)-6-(1-叔丁基-3-甲基-吡啶-2-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮

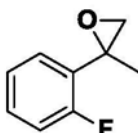
[0606]



[0607] 步骤1:

[0608] 2-(2-氟苯基)-2-甲基氧杂环丙烷

[0609]

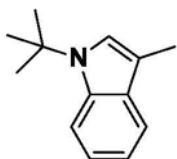


[0610] 在0℃,向三甲基碘化铈(6.1g,30mmol)于THF(100mL)中的溶液中添加t-BuOK(3.4g,30mmol)。将混合物温热至室温并搅拌5min,然后添加1-(2-氟苯基)乙酮(3.5g,25mmol)。将混合物在室温再搅拌3h。过滤析出物,并真空浓缩滤液。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=20/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(3.0g,79%),其为无色油状物。

[0611] 步骤2:

[0612] 1-(叔丁基)-3-甲基-1H-吲哚

[0613]

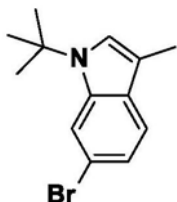


[0614] 将2-(2-氟苯基)-2-甲基氧杂环丙烷(1.5g,10mmol)和2-甲基丙-2-胺(1.46g,20mmol)于DMF(5.0mL)中的混合物在微波中在240℃辐照2h。使反应混合物冷却至室温后,添加水(20mL)并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=20/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(1.0g,53%),其为无色油状物。

[0615] 步骤3:

[0616] 6-溴-1-(叔丁基)-3-甲基-1H-吲哚

[0617]



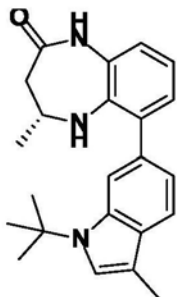
[0618] 向1-(叔丁基)-3-甲基-1H-吲哚(561mg,3.0mmol)于(三氟甲基)苯(30mL)中的溶液中添加N-溴琥珀酰亚胺(534mg,3.0mmol)。将混合物加热至回流温度且保持2h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩混合物。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=10/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(500mg,63%),其为无色油状物。

[0619] 步骤4:

[0620] (4R)-6-(1-(叔丁基)-3-甲基-吲哚-2-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂

## 草-2-酮

[0621]

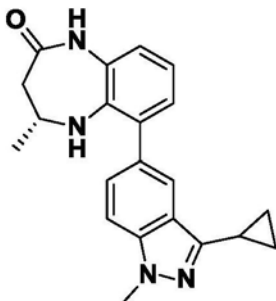


[0622] 将6-溴-1-(叔丁基)-3-甲基-1H-吡啶 (130mg, 0.5mmol)、(R)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮 (中间体B, 150mg, 0.5mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II) (70mg, 0.1mmol) 和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (106mg, 1.0mmol) 于MeCN (5.0mL) 和 $\text{H}_2\text{O}$  (1.0mL) 中的混合物在微波中在130℃辐照30min。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩溶剂。通过制备型TLC (石油醚/EtOAc=1/1) 纯化粗残余物,得到标题化合物 (27mg, 15%), 其为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69-7.64 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.14-7.08 (m, 3H), 6.96-6.91 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.36-2.32 (m, 3H), 1.76-1.72 (m, 9H), 1.22-1.18 (m, 3H)。LCMS  $\text{M}/\text{Z}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) 362。

## [0623] 实施例57

[0624] (4R)-6-(3-环丙基-1-甲基-吡啶-5-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮

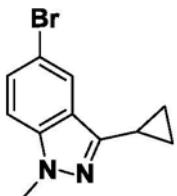
[0625]



[0626] 步骤1:

[0627] 5-溴-3-环丙基-1-甲基-1H-吡啶

[0628]

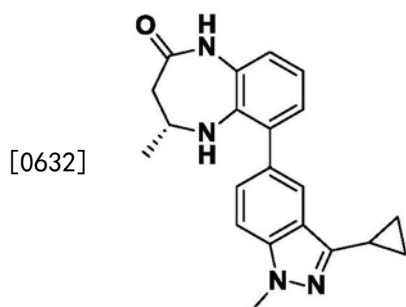


[0629] 将(5-溴-2-氟苯基)(环丙基)甲酮 (5.0g, 20.60mmol)、甲基肼 (40% aq., 5.7g, 123.01mmol)、 $\text{CuO}$  (82mg, 1.00mmol) 和 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5.7g, 41.01mmol) 于DMF (25mL) 中的混合物加热至110℃且保持16h。使反应混合物冷却至室温后,过滤混合物并真空浓缩滤液。通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc=10/1) 纯化粗残余物得到标题产物 (2.7g, 52%), 其为棕色油状物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (s, 1H), 7.40 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 3.93 (s,

3H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.01-1.00 (m, 4H)。

[0630] 步骤2:

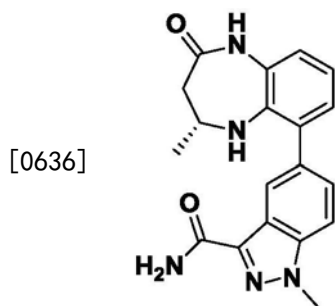
[0631] (4R)-6-(3-环丙基-1-甲基-吡唑-5-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮



[0633] 在氮气气氛下,将5-溴-3-环丙基-1-甲基-1H-吡唑 (199mg, 0.79mmol)、(R)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮(中间体B, 200mg, 0.66mmol)、碳酸钾 (273mg, 1.78mmol) 和双(三苯基膦)二氯化钯(II) (49mg, 0.07mmol) 于1,4-二噁烷 (4mL) 和水 (1mL) 中的混合物加热至100℃且保持12h。使反应混合物冷却至25℃后,添加水 (20mL) 并用EtOAc (20mL x 2) 萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩。通过反相色谱(乙腈26-56%/0.2%甲酸/水)纯化粗残余物,得到标题化合物 (46mg, 20%), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.74 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 3H), 4.02-3.97 (m, 4H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.07-1.03 (m, 4H)。LCMS M/Z (M+H) 347。

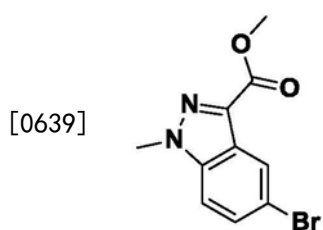
[0634] 实施例58

[0635] 1-甲基-5-[(4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]吡唑-3-甲酰胺



[0637] 步骤1:

[0638] 5-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯



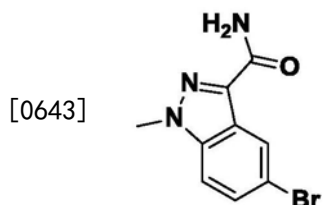
[0640] 在20℃,向5-溴-1H-吡唑-3-甲酸甲酯 (762mg, 3.0mmol) 于乙腈 (20mL) 中的溶液中



添加碳酸钾 (2.0g, 15mmol) 和碘甲烷 (1.1ml, 15.5mmol)。在氮气气氛下, 将混合物在 20℃ 搅拌 10h。真空浓缩该混合物。通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc=10/1 至 5/1) 纯化粗残余物, 得到标题化合物 (600mg, 75%), 其为浅黄色固体。

[0641] 步骤2:

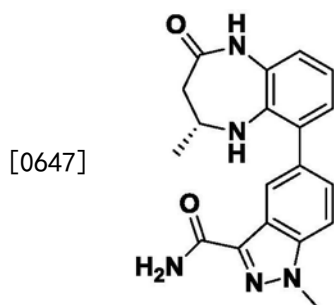
[0642] 5-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺



[0644] 向 5-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸酯 (320mg, 1.2mmol) 于甲醇 (5ml) 中的混合物中添加氢氧化铵水溶液 (5mL)。将混合物加热至 90℃ 且保持 10h 在氮气气氛下。使反应混合物冷却至室温后, 真空浓缩混合物, 得到标题化合物 (320mg, 粗制的), 其为白色固体, 其不需要进一步纯化。LCMS M/Z (M+H) 254。

[0645] 步骤3:

[0646] 1-甲基-5-[(4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-6-基]吡唑-3-甲酰胺

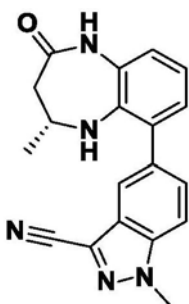


[0648] 向 5-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺 (70mg, 0.28mmol)、碳酸铯 (182mg, 0.56mmol) 和 (R)-4-甲基-6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮 (中间体B, 84mg, 0.28mmol) 于二噁烷 (20ml)/H<sub>2</sub>O (4ml) 中的混合物中添加 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (II) (22mg, 0.03mmol)。在氮气气氛下, 将所得混合物加热至 100℃ 且保持 10h。使反应混合物冷却至室温后, 真空浓缩混合物。通过反相色谱 (乙腈 10-40%/0.2% 甲酸/水) 纯化粗残余物, 得到标题化合物 (24mg, 24%), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 7.02-7.01 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.04-4.00 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.59-2.31 (m, 1H), 1.17-1.16 (s, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 350。

[0649] 实施例59

[0650] 1-甲基-5-[(4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-6-基]吡唑-3-甲腈

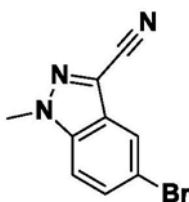
[0651]



[0652] 步骤1:

[0653] 5-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-甲腈

[0654]

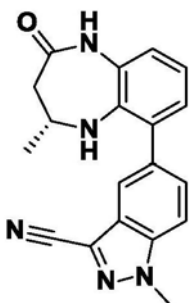


[0655] 向5-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-甲酰胺(320mg,粗制的)于THF(9ml)中的溶液中添加三氟甲磺酸酐(0.9ml)和吡啶(0.9ml)。将混合物在20℃搅拌10h。添加水(10mL)并用EtOAc(15mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(320mg,粗制的),其为黄色固体,其不需要进一步纯化。

[0656] 步骤2:

[0657] 1-甲基-5-[ (4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-6-基]吲唑-3-甲腈

[0658]

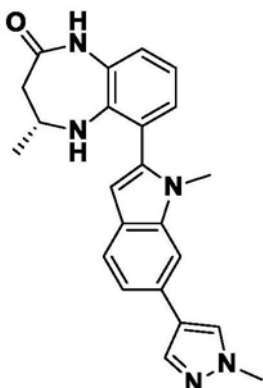


[0659] 向5-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-甲腈(200mg,粗制的)、碳酸铯(767mg,2.36mmol)和(R)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮(中间体B,300mg,1.2mmol)于二噁烷(20ml)和H<sub>2</sub>O(4ml)中的混合物添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(87mg,0.12mmol)。在氮气气氛下,将所得混合物加热至100℃且保持10h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩混合物。通过反相色谱(乙腈39-59%/0.2%甲酸/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(46mg,12%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.88(d,J=8.4Hz,1H),7.79(s,1H),7.60-7.58(m,1H),7.09-7.08(m,1H),7.06-7.02(m,2H),4.25(s,3H),4.03-4.01(m,1H),2.79-2.75(m,1H),2.37-2.33(m,1H),1.19(s,3H)。LCMS M/Z(M+H) 332。

[0660] 实施例60

[0661] (4R)-4-甲基-6-[1-甲基-6-(1-甲基吡唑-4-基)吲唑-2-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-

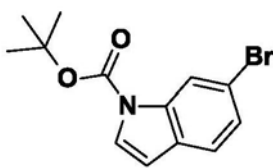
苯并二氮杂~~草~~-2-酮



[0662]

[0663] 步骤1:

[0664] 6-溴-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯

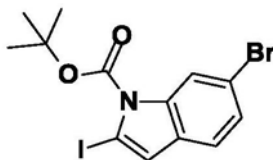


[0665]

[0666] 向6-溴-1H-吲哚 (10g, 51mmol) 于二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中添加4-二甲基氨基吡啶 (623mg, 5.1mmol)、三乙胺 (15.48g, 153mmol) 和一缩二碳酸二叔丁酯 (12.3g, 56mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。真空浓缩所得混合物。添加水 (100mL) 并用EtOAc (100mL x 2) 萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩, 得到粗产物, 通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc=100/1) 将其纯化, 得到标题化合物 (15g, 95%), 其为黄色固体。

[0667] 步骤2:

[0668] 6-溴-2-碘-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯

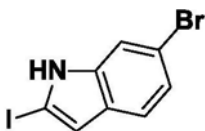


[0669]

[0670] 在-78℃, 向6-溴-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (5g, 16.88mmol) 于THF (30mL) 中的溶液中逐滴添加二异丙基氨基锂/THF (2M, 21mmol, 10.5mL)。在氮气气氛下, 将所得混合物在-78℃搅拌1h, 然后添加I<sub>2</sub> (4.7g, 19mmol) /THF (100mL)。将所得混合物在室温搅拌2h。添加水 (100mL) 并用EtOAc (200mL x 2) 萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩, 得到粗产物, 通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc=100/1) 将其纯化, 得到标题化合物 (5.2g, 73%), 其为黄色固体。

[0671] 步骤3:

[0672] 6-溴-2-碘-1H-吲哚



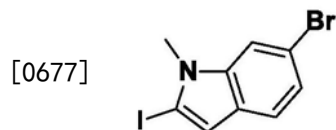
[0673]

[0674] 向6-溴-2-碘-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (5.2g, 12.32mmol) 于MeOH (50mL) 中的溶液

中添加氢氧化钠(5M, 24.6mL)。在氮气气氛下,将反应混合物加热至90℃且保持2h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩所得混合物。添加水(50mL)并用EtOAc(100mL x 2)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到粗产物,通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=50/1)将其纯化,得到标题化合物(3g, 76%),其为黄色固体。

[0675] 步骤4:

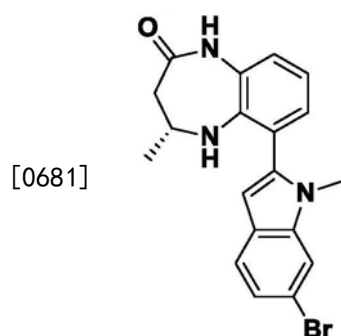
[0676] 6-溴-2-碘-1-甲基-1H-吡啶



[0678] 在0℃,向6-溴-2-碘-1H-吡啶(3g, 9.32mmol)于THF(20mL)中的溶液中添加NaH(1.1g, 27.96mmol)。在氮气气氛下,将所得混合物在0℃搅拌30min。添加碘甲烷(4g, 27.96mmol)并将反应混合物在室温再搅拌2h。将混合物倾入冰-水中并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到粗产物,通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=50/1)将其纯化,得到标题化合物(1.36g, 43%),其为黄色固体。

[0679] 步骤5:

[0680] (R)-6-(6-溴-1-甲基-1H-吡啶-2-基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮

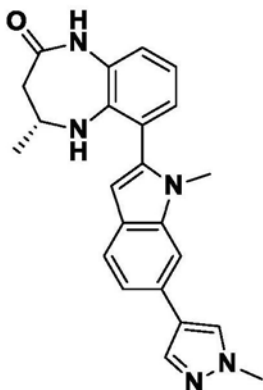


[0682] 向6-溴-2-碘-1-甲基-1H-吡啶(860mg, 2.56mmol)于二噁烷/H<sub>2</sub>O(10mL, 5/1)中的溶液中添加(R)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮(中间体B, 773mg, 2.56mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(542.6mg, 5.12mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(150mg, 0.2mmol)。在氮气气氛下,将反应混合物加热至80℃且保持3h。使反应混合物冷却至室温后,添加水(20mL)并用EtOAc(50mL x 2)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到粗产物,通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=1/1)将其纯化,得到标题化合物(460mg, 46%),其为黄色固体。

[0683] 步骤6:

[0684] (4R)-4-甲基-6-[1-甲基-6-(1-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮

[0685]

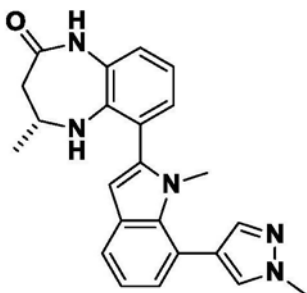


[0686] 向(R)-6-(6-溴-1-甲基-1H-吡啶-2-基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮(460mg, 1.2mmol)于二噁烷/H<sub>2</sub>O(5mL, 5/1)中的溶液中添加1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡啶(274mg, 1.32mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(253mg, 2.39mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(100mg, 0.12mmol)。将反应容器密封并在微波中在130℃辐照1h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩反应混合物。通过反相色谱(乙腈28-58%/0.1%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(36mg, 8%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.63(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.53(d, J=8.0Hz, 1H), 7.30(d, J=8.0Hz, 1H), 7.02-6.96(m, 2H), 6.89-6.85(m, 1H), 6.43(s, 1H), 4.27(s, 1H), 3.91-3.82(m, 4H), 3.54(s, 3H), 2.62-2.58(m, 1H), 2.26-2.21(m, 1H), 1.05(s, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 386。

[0687] 实施例61

[0688] (4R)-4-甲基-6-[1-甲基-7-(1-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮

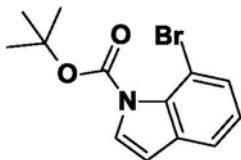
[0689]



[0690] 步骤1:

[0691] 7-溴-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

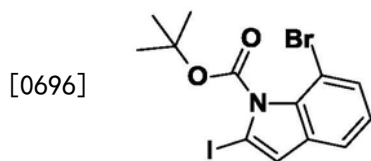
[0692]



[0693] 向7-溴-1H-吡啶(10g, 51mmol)于二氯甲烷(100mL)中的溶液中添加4-二甲基氨基吡啶(623mg, 5.1mmol)、三乙胺(15.48g, 153mmol)和一缩二碳酸二叔丁酯(12.3g, 56mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。真空浓缩所得混合物。添加水(100mL)并用EtOAc(100mL x 2)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到粗产物,通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=100/1)将其纯化,得到标题化合物(13.6g, 90%),其为黄色固体。

[0694] 步骤2:

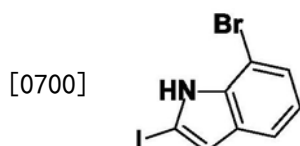
[0695] 7-溴-2-碘-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯



[0697] 在-78℃,向7-溴-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(5g,16.88mmol)于THF(30mL)中的溶液中逐滴添加二异丙基氨基锂/THF(2M,21mmol,10.5mL)。在氮气气氛下,将所得混合物在-78℃搅拌1h,然后添加I<sub>2</sub>(4.7g,19mmol)/THF(100mL)。将所得混合物在室温搅拌2h。添加水(100mL)并用EtOAc(200mL x 2)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到粗产物,通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=100/1)将其纯化,得到标题化合物(5.0g,70%),其为黄色固体。

[0698] 步骤3:

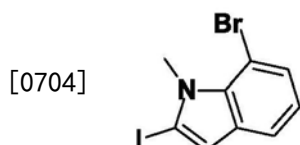
[0699] 7-溴-2-碘-1H-吲哚



[0701] 向7-溴-2-碘-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(2g,4.74mmol)于MeOH(20mL)中的溶液添加氢氧化钠水溶液(5M,9.5mL)。在氮气气氛下,将反应混合物加热至90℃且保持2h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩所得混合物。添加水(20mL)并用EtOAc(50mL x 2)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到粗产物,通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=50/1)将其纯化,得到标题化合物(1.4g,91%),其为黄色固体。

[0702] 步骤4:

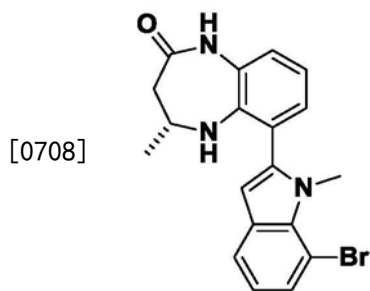
[0703] 7-溴-2-碘-1-甲基-1H-吲哚



[0705] 在0℃,向7-溴-2-碘-1H-吲哚(1.4g,4.35mmol)于THF(20mL)中的溶液中添加NaH(0.52g,13.05mmol)。在氮气气氛下,将所得混合物在0℃搅拌30min。添加碘甲烷(2.47g,17.39mmol)并将反应混合物在室温再搅拌2h。将混合物倾入冰-水中并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到粗产物,通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=50/1)将其纯化,得到标题化合物(0.6g,41%),其为黄色固体。

[0706] 步骤5:

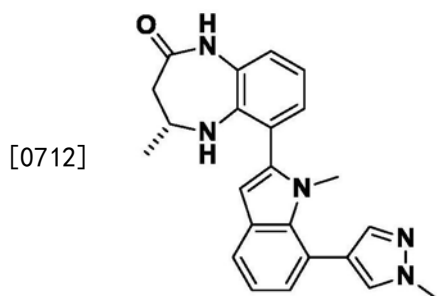
[0707] (R)-6-(7-溴-1-甲基-1H-吲哚-2-基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~2(3H)-酮



[0709] 向7-溴-2-碘-1-甲基-1H-吲哚 (600mg, 1.79mmol) 于二噁烷/H<sub>2</sub>O (10mL, 5/1) 中的溶液中添加(R)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮(中间体B, 647.6mg, 2.14mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (378.6mg, 3.57mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (150mg, 0.2mmol)。在氮气气氛下,将反应混合物加热至80℃且保持3h。使反应混合物冷却至室温后,添加水(20mL)并用EtOAc (50mL x 2) 萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到粗产物,通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc = 1/1) 将其纯化,得到标题化合物(200mg, 30%), 其为黄色固体。

[0710] 步骤6:

[0711] (4R)-4-甲基-6-[1-甲基-7-(1-甲基吡唑-4-基) 吲哚-2-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮

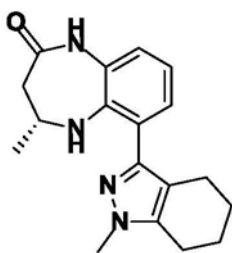


[0713] 向(R)-6-(7-溴-1-甲基-1H-吲哚-2-基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮(200mg, 0.52mmol) 于二噁烷/H<sub>2</sub>O (5mL, 5/1) 中的溶液中添加1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑(166mg, 1.56mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (217mg, 1.04mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (40mg, 0.05mmol)。将反应容器密封并在微波中在110℃辐照40min。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩反应混合物。通过反相色谱(乙腈30-60%/0.1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/水) 纯化粗残余物,得到标题化合物(33mg, 16%), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.61 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.07-6.84 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.49-2.20 (m, 2H), 1.09 (s, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 386。

[0714] 实施例62

[0715] (4R)-4-甲基-6-(1-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑-3-基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮

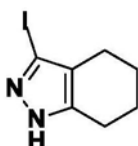
[0716]



[0717] 步骤1:

[0718] 3-碘-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶

[0719]

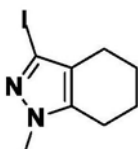


[0720] 向4,5,6,7-四氢-1H-吡啶 (900mg, 7.37mmol) 和KOH (827mg, 14.73mmol) 于DMF (10ml) 中的溶液中添加碘 (3.74g, 14.73mmol)。将混合物在室温搅拌8h。添加水 (50mL) 并用EtOAc (50mL x 3) 萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩, 得到标题化合物 (1.8g, 98%), 其为黄色固体。

[0721] 步骤2:

[0722] 3-碘-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶

[0723]

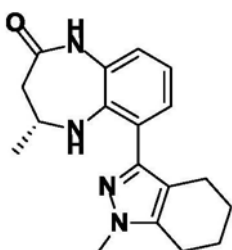


[0724] 在0℃, 向3-碘-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶 (1.8g, 7.26mmol) 于THF (20mL) 中的溶液中添加NaH (871mg, 21.77mmol)。在0℃搅拌30min后, 添加MeI (2.6g, 18.14mmol) 并将反应混合物在室温搅拌1h。用水 (20ml) 淬灭反应混合物并用EtOAc (20mL x 2) 萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc=1:1) 纯化粗产物, 得到标题化合物 (1.2g, 63%), 其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.66 (s, 3H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 2H)。

[0725] 步骤3:

[0726] (4R)-4-甲基-6-(1-甲基-4,5,6,7-四氢吡啶-3-基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮

[0727]



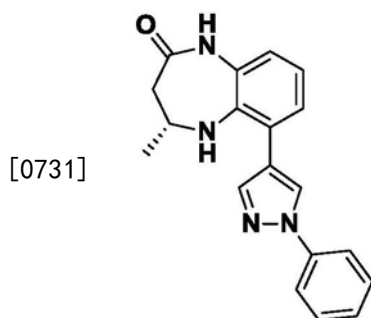
[0728] 在氮气气氛下, 将(R)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮(中间体B, 100mg, 0.33mmol)、3-碘-1-甲基-4,5,6,7-四氢吡啶 (104mg, 0.40)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70mg, 0.66mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)



二茂铁]二氯化钨(II) (24mg, 0.03mmol) 于1,4-二噁烷(4mL) 和水(1mL) 中的混合物加热至120℃且保持16h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩混合物并通过反相色谱(乙腈26-56%/0.2%甲酸/水) 纯化粗残余物,得到标题化合物(29mg, 23%), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.47 (s, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.86-6.79 (m, 2H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.65-2.62 (m, 2H), 2.51-2.50 (m, 2H), 2.39-2.38 (m, 1H), 2.20-2.18 (m, 1H), 1.80-1.78 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.09 (d, J=6.4Hz, 3H), LCMS M/Z (M+H) 311。

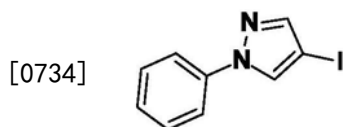
[0729] 实施例63

[0730] (4R)-4-甲基-6-(1-苯基吡唑-4-基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮



[0732] 步骤1:

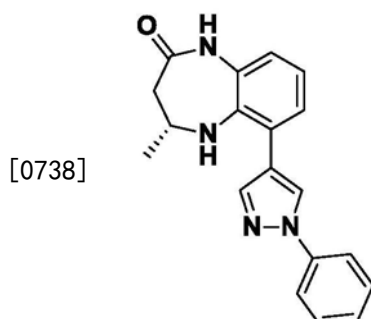
[0733] 4-碘-1-苯基-1H-吡唑



[0735] 在氮气气氛下,将4-碘-1H-吡唑(1.00g, 5.15mmol)、苯基硼酸(950mg, 7.73mmol)、乙酸铜(1.87g, 10.3mmol) 和吡啶(1.48g, 20.6mmol) 于DMF (20mL) 中的混合物加热至80℃且保持16h。使反应混合物冷却至室温后,添加水(20mL) 并用EtOAc (20mL×3) 萃取混合物。将合并的有机层用盐水(30mL×2) 洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(400mg, 粗制的) 其为白色固体,其不需要进一步纯化。LCMS M/Z (M+H) 271。

[0736] 步骤2:

[0737] (4R)-4-甲基-6-(1-苯基吡唑-4-基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮



[0739] 在氮气气氛下,将4-碘-1-苯基-1H-吡唑(400mg, 1.48mmol)、(R)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮(中间体B, 535mg, 1.78mmol)、碳酸钾(408mg, 2.96mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂

铁]二氯化钨(II)与二氯甲烷的络合物(109mg, 0.15mmol)于二噁烷(10mL)和H<sub>2</sub>O(2mL)中的混合物加热至100℃且保持16h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩混合物。通过反相色谱(乙腈28-58%/0.2%甲酸/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(113mg, 24%),其为灰色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.04(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.76(d, J=7.6Hz, 1H), 7.52(t, J=7.6Hz, 2H), 7.48(br s, 1H), 7.37(t, J=7.6Hz, 2H), 7.10(d, J=1.6Hz, 1H), 6.97-6.88(m, 2H), 4.11-3.97(m, 1H), 3.85(br s, 1H), 2.81-2.76(m, 1H), 2.53-2.46(m, 1H), 1.35(d, J=6.4Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 319。

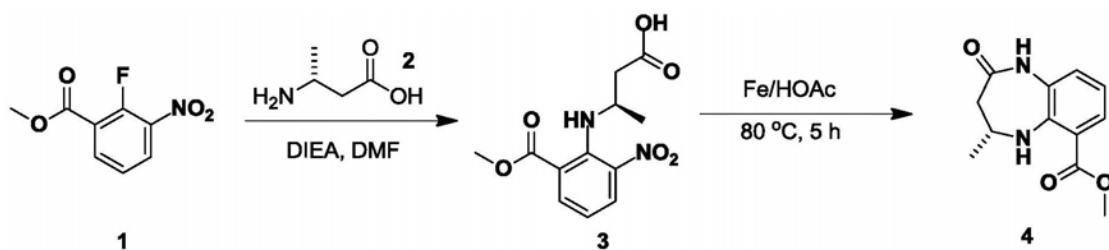
[0740] 以与实施例63类似的方式制备以下化合物:

[0741] 实施例64-65

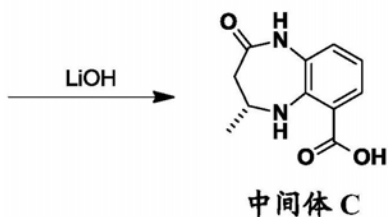
[0742]

实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 64	(4R)-4-甲基-6-[1-(3-吡啶基)吡唑-4-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.16 - 8.10 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 - 6.84 (m, 2H), 4.15 - 3.96 (m, 1H), 3.78 (br s, 1H), 2.81 - 2.77 (m, 1H), 2.53 - 2.47 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	320
实施例 65	(4R)-4-甲基-6-[1-(4-吡啶基)吡唑-4-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.70 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 7.00 - 6.87 (m, 2H), 4.13 - 3.94 (m, 1H), 3.73 (br s, 1H), 2.79 (dd, J = 13.6, 4.4 Hz, 1H), 2.54 - 2.47 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	320

[0743] 中间体C的通用操作



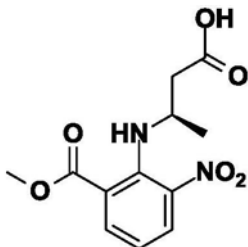
[0744]



[0745] 步骤1:

[0746] (R)-3-((2-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)丁酸

[0747]

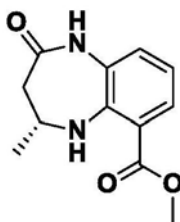


[0748] 向2-氟-3-硝基苯甲酸甲酯(4.0g, 20.09mmol)于DMF(80mL)中的溶液添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(7.8g, 60.35mmol)和(R)-3-氨基丁酸(2.3g, 22.30mmol)。将所得混合物加热至80℃且保持15h。使反应混合物冷却至室温后,添加水(50mL)并用EtOAc(100mL x 3)萃取混合物。将有机层以无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(4.1g, 73%),其为黄色固体,其不需要进一步纯化。

[0749] 步骤2:

[0750] (R)-4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂<sup>7</sup>6-甲酸甲酯

[0751]

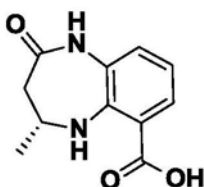


[0752] 将(R)-3-((2-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)丁酸(4.1g, 14.53mmol)和Fe粉(4.2g, 75.21mmol)于乙酸(50mL)中的混合物加热至100℃且保持1h。使反应混合物冷却至室温后,过滤反应混合物并真空浓缩滤液。添加水(20mL)并用EtOAc(80mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=3/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(1.5g, 44%),其为白色固体。

[0753] 步骤3:

[0754] (R)-4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂<sup>7</sup>6-甲酸

[0755]

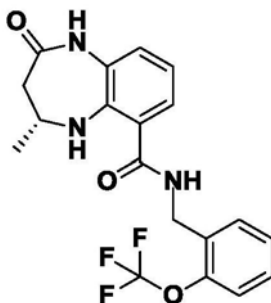


[0756] 向(R)-4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-6-甲酸甲酯(1.3g, 5.55mmol)于DMF/H<sub>2</sub>O(40mL/10mL)中的溶液中添加LiOH(720mg, 30.06mmol)。将所得混合物加热至80℃且保持15h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩溶剂。添加水(20mL)并用EtOAc(30mL x 3)萃取混合物。将水相用HCl(1N)酸化至pH 3。通过过滤收集所得析出物,得到标题化合物(中间体C, 1.0g, 82%),其为白色固体。

[0757] 实施例66

[0758] (4R)-4-甲基-2-氧代-N-[[2-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-6-甲酰胺

[0759]



[0760] 向(R)-4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-6-甲酸(中间体C, 100mg, 0.45mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加(2-(三氟甲氧基)苯基)甲胺(104mg, 0.54mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(176mg, 1.36mmol)和HATU(131mg, 0.54mmol)。将反应混合物在15℃搅拌15h。添加冰水(5mL)并用EtOAc(10mL x 3)萃取混合物。真空浓缩合并的有机层。通过反相色谱(乙腈40-60%/0.2%甲酸/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(30mg, 17%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.54(s, 1H), 9.02-8.99(m, 1H), 7.42-7.33(m, 5H), 7.01-6.99(m, 1H), 6.80-6.78(m, 1H), 4.50-4.47(m, 2H), 3.89-3.85(m, 1H), 2.41-2.37(m, 1H), 2.24-2.19(m, 1H), 1.26(d, J=6.0Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 394。

[0761] 以与实施例66类似的方式制备以下化合物:

[0762] 实施例67-75

[0763]

实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 67	<i>N</i> -(3-异丙氧基苯基)-2-甲基-4-氧代-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-9-甲酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.52 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 - 7.13 (m, 4H), 6.69 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.98 - 4.93 (m, 1H), 4.62 - 4.56 (m, 1H), 2.84 - 2.79 (m, 1H), 2.52 - 2.48 (m, 1H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H)	355
实施例 68	<i>N</i> -(3-异丙氧基苯基)-2-甲基-4-氧代-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-9-甲酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.51 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 - 7.17 (m, 4H), 6.70 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 4.97 - 4.91 (m, 1H), 4.62 - 4.56 (m, 1H), 2.83 - 2.79 (m, 1H), 2.52 - 2.46 (m, 1H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H)	355
实施例 69	(4 <i>R</i> )- <i>N</i> -二苯甲基-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-甲酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.57 (s, 1H), 9.38 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 11H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.36 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 2.38 - 2.35 (m, 1H), 2.21 - 2.16 (m, 1H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	386

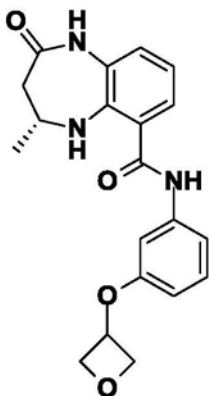
[0764]

实施例 70	(4R)-N-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-甲酰胺	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.2 (s, 1H), 9.6 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 3H), 3.92 - 3.89 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.44 - 2.39 (m, 1H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)	326
实施例 71	(4R)-N-[(4R)-色满-4-基]-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-甲酰胺	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.56 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 3H), 5.27 - 5.25 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 3.97 - 3.96 (m, 1H), 2.50 - 2.06 (m, 5H), 1.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)	352
实施例 72	(4R)-4-甲基-2-氧代-N-[(1R)-1-苯基丙基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-甲酰胺	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) $\delta$ 7.37 - 7.32 (m, 5H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.22 - 7.06 (m, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 4.90 - 4.92 (m, 1H), 3.97 - 3.92 (m, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.27 - 2.22 (m, 1H), 1.91 - 1.87 (m, 2H), 1.01 - 0.98 (m, 6H)	338
实施例 73	(4R)-N-(3-甲氧基苯基)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-甲酰胺	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) $\delta$ 7.49 - 7.47 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.12 - 7.11 (m, 1H), 7.00 - 6.98 (m, 1H), 6.75 - 6.74 (m, 1H), 4.08 - 4.05 (m,	326

		1H), 3.83 (s, 3H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)	
实施例 74	(4R)-N-(3-乙氧基苯基)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-甲酰胺	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.47 - 7.46 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 2H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 7.00 - 6.98 (m, 1H), 6.74 - 6.71 (m, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 3H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 1.43 - 1.39 (m, 3H), 1.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)	340
实施例 75	(4R)-4-甲基-N-(3-噁唑-5-基苯基)-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-甲酰胺	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 4H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)	363

[0766] 实施例76

[0767] (4R)-4-甲基-N-[3-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基]-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~䄂~~-6-甲酰胺

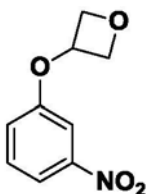


[0768]

[0769] 步骤1:

[0770] 3-(3-硝基苯氧基)氧杂环丁烷

[0771]

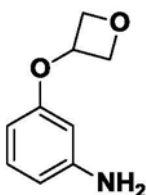


[0772] 在0℃,向氧杂环丁-3-醇(500mg,6.75mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加NaH(405mg,10.13mmol)。将混合物在0℃搅拌30min,然后添加1-氟-3-硝基苯(1.14g,8.08mmol)。使混合物在室温搅拌过夜,然后将其倾入冰水(20mL)中并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(500mg,32%),其为黄色油状物。

[0773] 步骤2:

[0774] 3-(氧杂环丁-3-基氧基)苯胺

[0775]

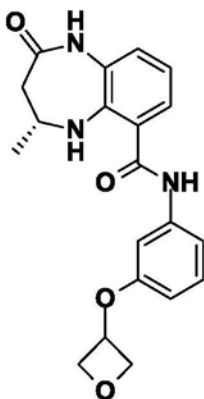


[0776] 在氮气气氛下,向3-(3-硝基苯氧基)氧杂环丁烷(200mg,1.02mmol)于MeOH(20mL)中的溶液中添加Raney Ni(20mg,10%)。将混悬液在真空下脱气并用H<sub>2</sub>冲洗若干次。将混合物在H<sub>2</sub>(气球)下在室温搅拌2h。通过过滤除去固体并真空浓缩滤液,得到标题化合物(150mg,89%),其为淡黄色固体。

[0777] 步骤3:

[0778] (4R)-4-甲基-N-[3-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基]-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-6-甲酰胺

[0779]



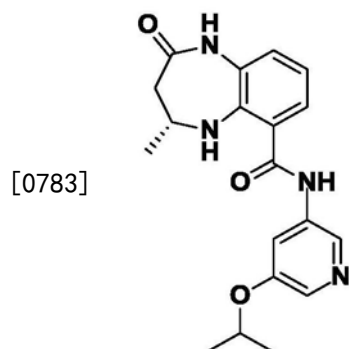
[0780] 向(R)-4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-6-甲酸(中间体C,150mg,0.68mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加3-(氧杂环丁-3-基氧基)苯胺(135mg,0.82mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(264mg,2.04mmol)和HATU(297mg,0.78mmol)。将混合物在室温搅拌16h。真空浓缩该混合物。通过反相色谱(乙腈19-49%/0.1%NH<sub>4</sub>OH/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(105mg,42%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.45-7.43(m,1H),7.24-7.22(m,3H),7.11-7.08(m,1H),6.96-6.92(m,1H),6.55-6.53(m,1H),5.28-5.24(m,1H),5.02-4.98(m,2H),4.70-4.67(m,2H),4.04-4.03(m,1H),2.57-2.52(m,1H),2.35-2.30(m,



1H), 1.26 (d, J=6.4Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 368。

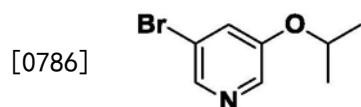
[0781] 实施例77

[0782] (4R)-N-(5-异丙氧基-3-吡啶基)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-6-甲酰胺



[0784] 步骤1:

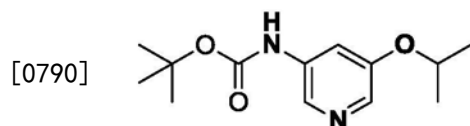
[0785] 3-溴-5-异丙氧基吡啶



[0787] 在0℃,向5-溴吡啶-3-醇(500mg,2.87mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加NaH(133mg,3.33mmol)。将混合物在0℃搅拌30min,然后添加2-碘丙烷(739mg,4.35mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。将溶液倾入冰水(10mL)中并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(280mg,45%),其为黄色油状物。

[0788] 步骤2:

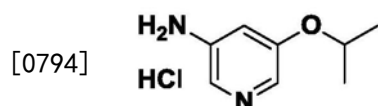
[0789] (5-异丙氧基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[0791] 将3-溴-5-异丙氧基吡啶(280mg,1.30mmol)、氨基甲酸叔丁酯(228mg,1.95mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(844mg,2.59mmol)、三(二苄基-丙酮)二钯(0)(125mg,130μmol)和2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯(75mg,130μmol)溶于二噁烷(4mL)和H<sub>2</sub>O(1mL)中的混合物在微波中在100℃辐照30min。使反应混合物冷却至室温后,过滤混合物并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=5/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(150mg,46%),其为白色固体。

[0792] 步骤3:

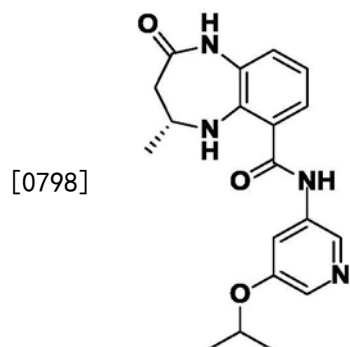
[0793] 5-异丙氧基吡啶-3-胺盐酸盐



[0795] 向(5-异丙氧基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.59mmol)于MeOH(5mL)中的溶液逐滴添加HCl/MeOH溶液(4M,10mL)。将混合物在室温搅拌3h。真空浓缩混合物,得到标题化合物(80mg,71%),其为白色固体。

[0796] 步骤4:

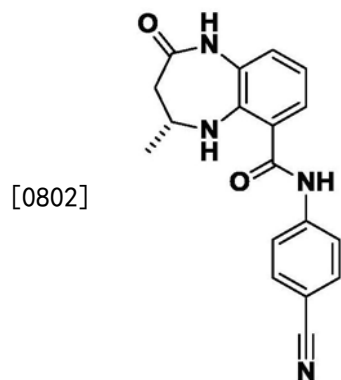
[0797] (4R)-N-(5-异丙氧基-3-吡啶基)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-甲酰胺



[0799] 向5-异丙氧基吡啶-3-胺盐酸盐(80mg,0.42mmol)于吡啶(5mL)中的溶液添加(R)-4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-6-甲酸(中间体C,87mg,0.40mmol)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(85mg,0.66mmol)。使所得混合物在室温搅拌8h。真空浓缩混合物并通过反相色谱(乙腈23-43%/0.2%甲酸/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(48mg,34%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ8.40(s,1H),7.96-7.89(m,2H),7.50-7.48(m,1H),7.13-7.10(m,1H),6.96-6.92(m,1H),4.70-4.65(m,1H),4.07-4.02(m,1H),2.59-2.54(m,1H),2.37-2.31(m,1H),1.37-1.35(m,6H),1.27(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS M/Z (M+H) 355。

[0800] 实施例78

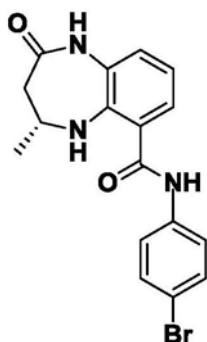
[0801] (4R)-N-(4-氰基苯基)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-甲酰胺



[0803] 步骤1:

[0804] (R)-N-(4-溴苯基)-4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-6-甲酰胺

[0805]

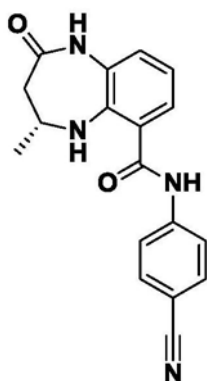


[0806] 向(R)-4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-6-甲酸(中间体C,300mg,1.36mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加4-溴苯胺(279mg,1.62mmol)、HATU(616mg,1.62mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(352mg,2.72mmol)。将反应混合物在0℃搅拌15h,然后将其添加至冰冷的水(10mL)中。通过过滤收集所得固体,用水(15mL)洗涤并真空干燥,得到标题化合物(300mg,59%),其为白色固体。

[0807] 步骤2:

[0808] (4R)-N-(4-氰基苯基)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-6-甲酰胺

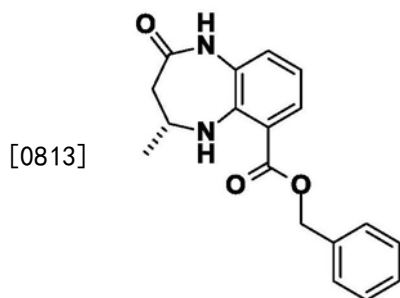
[0809]



[0810] 向(R)-N-(4-溴苯基)-4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-6-甲酰胺(100mg,0.27mmol)于NMP(3mL)中的溶液中添加CuCN(48mg,0.53mmol)和CuI(25mg,0.13mmol)。将反应混合物在微波中在200℃辐照0.5h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩混合物并将粗残余物溶于EtOAc(10mL)中并用水(10mL)洗涤。真空浓缩有机层。通过反相色谱(乙腈13-43%/0.1%NH<sub>4</sub>OH/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(15mg,18%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.70(s,1H),9.61(s,1H),7.89(d,J=8.8Hz,2H),7.79(d,J=8.4Hz,2H),7.38(d,J=6.8Hz,1H),7.06(d,J=7.2Hz,1H),6.85(t,J=8.0Hz,1H),6.58(s,1H),3.94(s,1H),2.47-2.42(m,1H),2.25-2.20(m,1H),1.14(m,J=6.4Hz,2H),LCMS M/Z(M+H) 321。

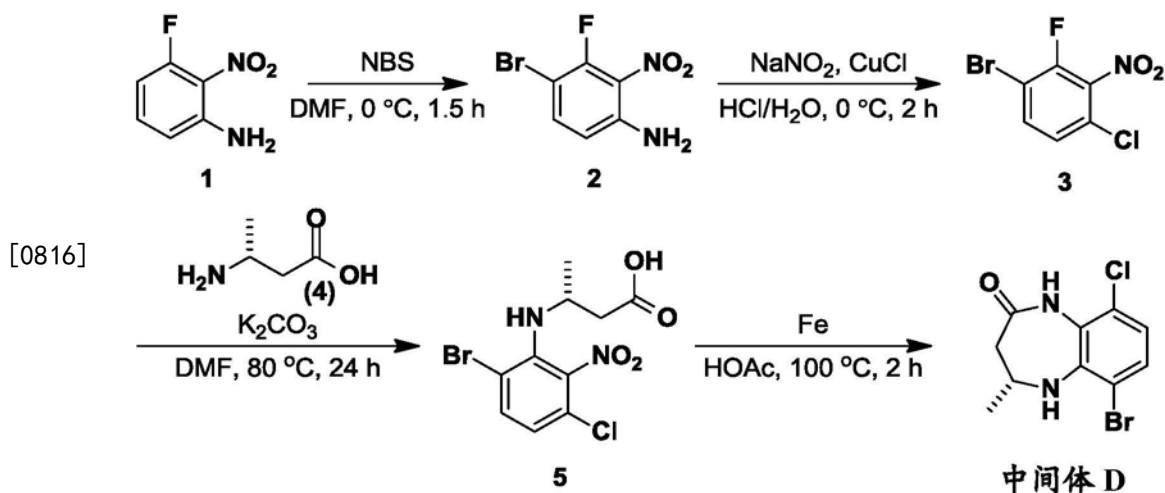
[0811] 实施例79

[0812] (4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-6-甲酸苄酯



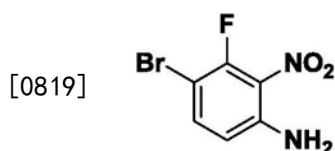
[0814] 向(R)-4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-6-甲酸(中间体C, 100mg, 0.45mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加苯甲醇(60mg, 0.55mmol)和三苯基膦(179mg, 0.68mmol)。将溶液用真空脱气并用N<sub>2</sub>冲洗若干次,然后在0℃将(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二异丙酯(180mg, 0.89mmol)逐滴添加至混合物中。使所得混合物在室温搅拌30min。真空浓缩溶液并用水(50mL)稀释粗残余物且用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过反相色谱(乙腈25-50%/0.1% NH<sub>4</sub>OH/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(60mg, 43%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7.84-7.82(m, 1H), 7.48-7.37(m, 5H), 7.15-7.13(m, 1H), 6.82-6.77(m, 1H), 5.36(s, 2H), 4.09-4.03(m, 1H), 2.62-2.58(m, 1H), 2.49-2.43(m, 1H), 1.34(d, J=6.0Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 311。

[0815] 中间体D的通用操作



[0817] 步骤1:

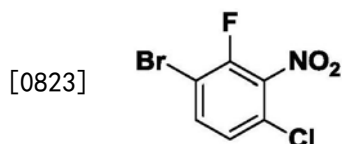
[0818] 4-溴-3-氟-2-硝基苯胺



[0820] 在0℃,向3-氟-2-硝基苯胺(9.5g, 60.9mmol)于二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液中逐滴添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮(9.75g, 54.8mmol)并将混合物搅拌1.5h。将反应混合物用冰水(100mL)淬灭并用EtOAc(100mL x 3)萃取。将有机层以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=10/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(13.5g, 94%),其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.54-7.50(m, 1H), 7.16(s, 2H), 6.76(d, J=7.6Hz, 1H)。

[0821] 步骤2:

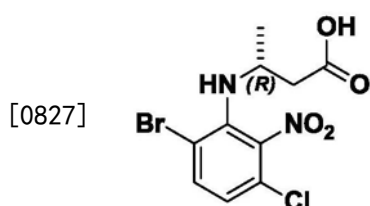
[0822] 1-溴-4-氯-2-氟-3-硝基苯



[0824] 在0℃,向4-溴-3-氟-2-硝基苯胺(6.0g,25.5mmol)于浓HCl(50mL)中的溶液中逐滴添加NaNO<sub>2</sub>(1.94g,28.1mmol)并将混合物搅拌1h,然后逐滴添加CuCl(3.8g,38.3mmol)于浓HCl(2mL)中的溶液。将反应混合物在0℃搅拌0.5h。用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液将混合物调节至pH 7并过滤。将滤液用EtOAc(50mL x 3)萃取,用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=50/1至20/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(4.8g,74%),其为棕色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.10-8.06(m,1H),77.67-7.65(m,1H)。

[0825] 步骤3:

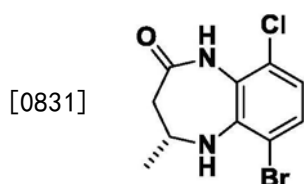
[0826] (R)-3-((6-溴-3-氯-2-硝基苯基)氨基)丁酸



[0828] 在氮气气氛下,将1-溴-4-氯-2-氟-3-硝基苯(500mg,1.98mmol)、(R)-3-氨基丁酸(243mg,2.36mmol)和碳酸钾(815mg,5.9mmol)于乙腈(6mL)中的混合物加热至80℃且保持16h。添加水(20mL)并将混合物用HCl(1N)酸化至pH 6,然后用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL x 3)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(520mg,粗制的),其为灰色固体,其不需要进一步纯化。

[0829] 步骤4:

[0830] (R)-6-溴-9-氯-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮

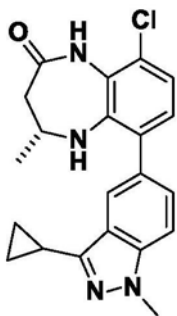


[0832] 在氮气气氛下,将(R)-3-((6-溴-3-氯-2-硝基苯基)氨基)丁酸(520mg,粗制的)和Fe粉(430mg,7.7mmol)于乙酸(5mL)中的混合物加热至100℃且保持2h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩混合物,然后添加水(20mL)。用碳酸钾调节混合物至pH 8并过滤。用EtOAc(20mL x 3)萃取滤液,用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(中间体D,550mg,粗制的),其为棕色固体,其不需要进一步纯化。

[0833] 实施例80

[0834] (2R)-6-氯-9-(3-环丙基-1-甲基-吡啶-5-基)-2-甲基-1,2,3,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-4-酮

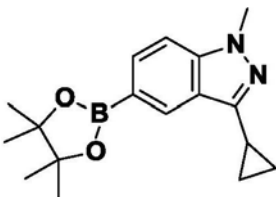
[0835]



[0836] 步骤1:

[0837] 3-环丙基-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑

[0838]

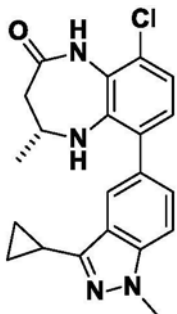


[0839] 在氮气气氛下,将5-溴-3-环丙基-1-甲基-1H-吡唑 (5.0g, 19.90mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (6.1g, 23.90mmol)、K<sub>2</sub>OAc (4.9g, 59.7mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (1.5g, 2.00mol) 于二噁烷 (25mL) 中的混合物加热至110℃且保持16h。使反应混合物冷却至室温后,过滤混合物并真空浓缩滤液。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=10/1)纯化粗残余物得到标题产物 (3.0g, 51%), 其为黄色固体。

[0840] 步骤2:

[0841] (2R)-6-氯-9-(3-环丙基-1-甲基-吡唑-5-基)-2-甲基-1,2,3,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-4-酮

[0842]



[0843] 在氮气气氛下,将(R)-6-溴-9-氯-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮(中间体D, 241mg, 0.83mmol)、3-环丙基-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑 (298mg, 1.0mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II) (58.5mg, 0.08mmol) 和碳酸钾 (229mg, 1.66mmol) 于二噁烷/H<sub>2</sub>O (10mL/2mL) 中的混合物加热至90℃且保持3h。使反应混合物冷却至室温后,添加水 (10mL) 并用EtOAc (10mL x 3) 萃取混合物。将有机层用盐水洗涤,,经无水干燥Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,过滤并真空浓缩,得到粗产物,通过反相色谱(乙腈 36-66%/0.2%甲酸/水)将其纯化,得到标题化合物 (45.0mg, 14.2%), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (s, 1H), 7.52-7.31 (m, 3H), 7.15-6.96 (m, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.65 (s, 1H), 2.94-2.65 (m, 1H), 2.58-2.35 (m, 1H), 2.30-2.08 (m, 1H), 1.32-1.15 (m, 3H), 1.13-

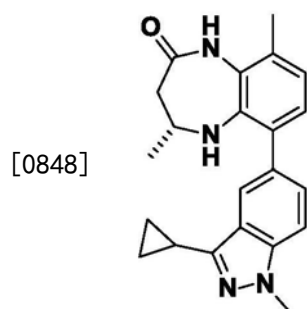
1.00 (m, 4H)。LCMS M/Z (M+H) 381。

[0844] 以与实施例80类似的方式制备以下化合物：

实施例	化合物名称	NMR	m/z
[0845] 实施例 81	(2R)-9-(1-叔丁基吡唑-4-基)-6-氯-2-甲基-1,2,3,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-4-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H) 7.62 (s, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 4.16 - 4.15 (m, 1H), 4.03 - 4.00 (m, 1H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.17 (d, $J$ = 6.4 Hz, 3H)	333

[0846] 实施例82

[0847] (4R)-6-(3-环丙基-1-甲基-吡唑-5-基)-4,9-二甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮

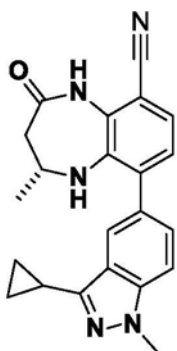


[0849] 在氮气气氛下,将(R)-9-氯-6-(3-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮(中间体D,250mg,0.66mmol)、甲基三氟硼酸钾(242mg,1.98mmol)、乙酸钯(12mg,0.07mmol)、二(金刚烷-1-基)(丁基)膦(46.6mg,0.13mmol)和碳酸铯(1.29g,3.96mmol)于甲苯(20mL)和水(5mL)中的混合物加热至100℃且保持16h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩混合物并通过反相色谱(乙腈40-70%/0.2%甲酸/水)纯化残余物,得到标题化合物(29mg,12%),其为黄色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (s, 1H), 7.42 (d,  $J$  = 8.4Hz, 1H), 7.33 (d,  $J$  = 8.4Hz, 1H), 7.13-7.00 (m, 2H), 6.93 (d,  $J$  = 7.6Hz, 1H), 4.14-3.94 (m, 4H), 3.55 (br s, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.43-2.29 (m, 4H), 2.26-2.13 (m, 1H), 1.21 (d,  $J$  = 6.4Hz, 3H), 1.12-0.98 (m, 4H)。LCMS M/Z (M+H) 361。

[0850] 实施例83

[0851] (4R)-6-(3-环丙基-1-甲基-吡唑-5-基)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-9-甲腈

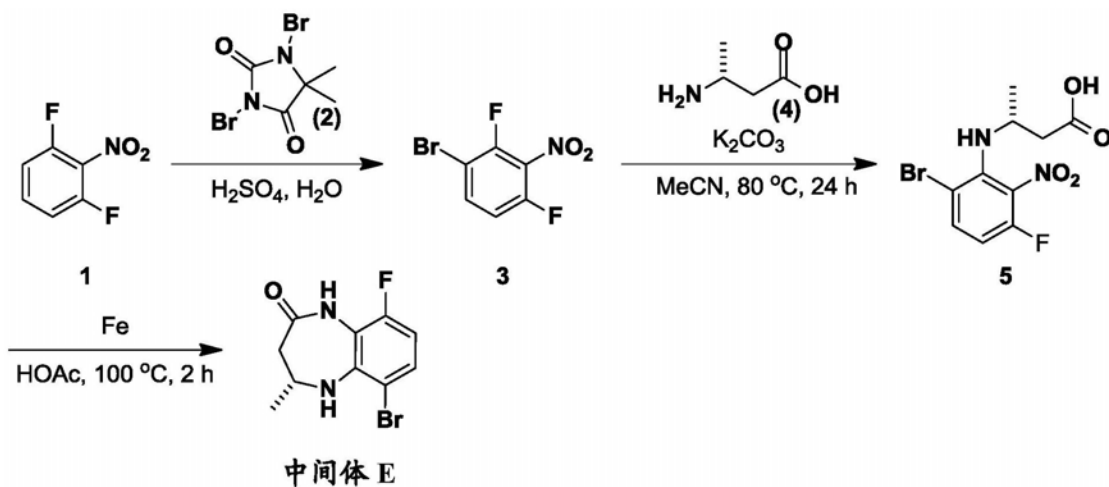
[0852]



[0853] 在氮气气氛下,将(R)-9-氯-6-(3-环丙基-1-甲基-1H-咪唑-5-基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮(中间体D,250mg,0.66mmol)、亚铁氰化钾(139mg,0.33mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(64mg,0.07mmol)、二-叔丁基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(55.8mg,0.13mmol)和乙酸钾(129mg,1.32mmol)于二噁烷(10mL)和水(10mL)中的混合物加热至100℃且保持16h。使反应混合物冷却至室温后,过滤混合物并真空浓缩滤液。通过反相色谱(乙腈45-55%/0.2%甲酸/水)纯化残余物,得到标题化合物(38mg,16%),其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) δ7.70(s,1H),7.53(s,1H),7.46(d,J=8.8Hz,1H),7.35-7.23(m,2H),7.15(d,J=8.0Hz,1H),4.10-3.97(m,4H),3.73(s,1H),3.82(d,J=13.2Hz,1H),2.55-2.50(m,1H),2.28-2.12(m,1H),1.24(d,J=6.3Hz,3H),1.13-1.00(m,4H)。LCMS M/Z (M+H) 372。

[0854] 中间体E的通用操作

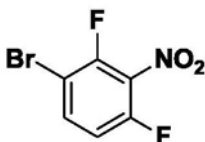
[0855]



[0856] 步骤1:

[0857] 1-溴-2,4-二氟-3-硝基苯

[0858]

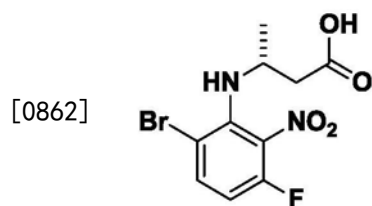


[0859] 将1,3-二氟-2-硝基苯(2g,12.57mmol)和1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(1.98g,6.91mmol)于浓硫酸(20mL)中的混合物在26℃搅拌16h。将反应混合物用冰水(20mL)淬灭并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将有机层以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(1.5g,50%),其为黄色固体,其不需要进一步纯化。



[0860] 步骤2:

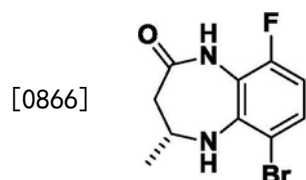
[0861] (R)-3-((6-溴-3-氟-2-硝基苯基)氨基)丁酸



[0863] 在氮气气氛下,将1-溴-2,4-二氟-3-硝基苯(2.0g,8.4mmol)、(R)-3-氨基丁酸(865mg,8.4mmol)和碳酸钾(2.32g,16.8mmol)于乙腈(30mL)中的混合物加热至80℃且保持5h。使反应混合物冷却至室温后,添加水(20mL)并将混合物用HCl(2N)酸化至pH 2,然后用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL x 3)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(600mg,粗制的),其为黄色油状物,其不需要进一步纯化。

[0864] 步骤3:

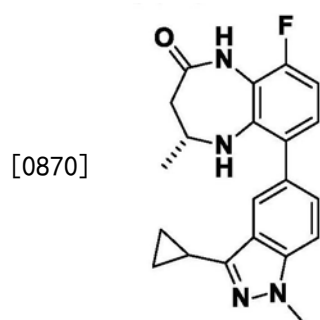
[0865] (R)-6-溴-9-氟-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮



[0867] 在氮气气氛下,将(R)-3-((6-溴-3-氟-2-硝基苯基)氨基)丁酸(250mg,0.78mmol)和Fe粉(436mg,7.8mmol)于乙酸(10mL)中的混合物加热至100℃且保持2h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩混合物。添加水(20mL)。用碳酸钾调节混合物至pH=8并过滤。用EtOAc(10mL x 3)萃取滤液,用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(中间体E,130mg),其为黄色油状物,其不需要进一步纯化。

[0868] 实施例84

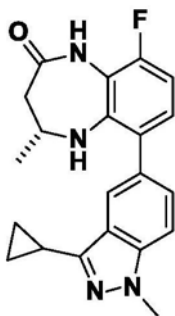
[0869] (2R)-9-(3-环丙基-1-甲基-吲唑-5-基)-6-氟-2-甲基-1,2,3,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-4-酮



[0871] 步骤1:

[0872] (2R)-9-(3-环丙基-1-甲基-吲唑-5-基)-6-氟-2-甲基-1,2,3,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-4-酮

[0873]



[0874] 在氮气气氛下,将(R)-6-溴-9-氟-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮(中间体E,130mg,0.48mmol)、3-环丙基-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑(170.0mg,0.57mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(36.5mg,0.05mmol)和碳酸钾(133.0mg,0.96mmol)于二噁烷/H<sub>2</sub>O(2mL/0.2mL)中的混合物加热至100℃且保持12h。使反应混合物冷却至室温后,添加水(5mL)并用EtOAc(5mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过反相色谱(乙腈40-70%/0.2%甲酸/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(28mg,11%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.68(s,1H),7.42(d,J=8.8Hz,1H),7.39(br s,1H),7.31(d,J=8.4Hz,1H),6.98-6.97(m,1H),6.75-6.72(m,1H),4.04(s,3H),4.00-3.89(m,1H),3.79(br s,1H),2.84-2.81(m,1H),2.61-2.56(m,1H),2.27-2.15(m,1H),1.22(d,J=6.3Hz,3H),1.12-0.99(m,4H)。LCMS M/Z (M+H) 365。

[0875] 以与实施例84类似的方式制备以下化合物:

[0876] 实施例85

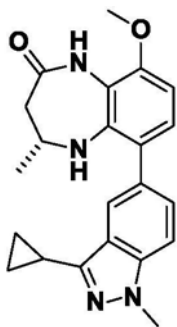
[0877]

实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 85	(2R)-6-氟-2-甲基-9-[1-甲基-3-(1-甲基吡唑-4-基)吡唑-5-基]-1,2,3,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.01 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.98 - 6.95 (m, 1H), 6.75 - 6.71 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.93 - 3.92 (m, 1H), 3.77 (s, 1H), 2.82 - 2.78 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 1.19 (d, J = 8.0 Hz, 3H)	405

[0878] 实施例86

[0879] (2R)-9-(3-环丙基-1-甲基-吡唑-5-基)-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-4-酮

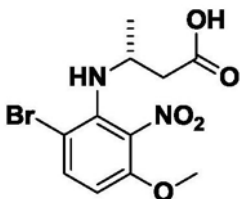
[0880]



[0881] 步骤1:

[0882] (R)-3-((6-溴-3-甲氧基-2-硝基苯基)氨基)丁酸

[0883]

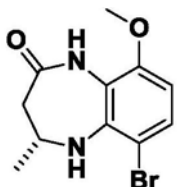


[0884] 将(R)-3-((6-溴-3-氟-2-硝基苯基)氨基)丁酸(300mg, 0.93mmol)和甲醇钠(251mg, 4.65mmol)于MeOH(10mL)中的混合物加热至60℃且保持16h。使反应混合物冷却至室温后,用HCl(5N)将混合物酸化至pH 2,然后用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL x 3)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(350mg,粗制的),其为黄色油状物,其不需要进一步纯化。

[0885] 步骤2:

[0886] (R)-6-溴-9-甲氧基-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮

[0887]

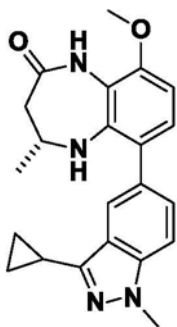


[0888] 在氮气气氛下,将(R)-3-((6-溴-3-甲氧基-2-硝基苯基)氨基)丁酸(350mg, 1.05mmol)和Fe粉(294mg, 5.25mmol)于HOAc(10mL)中的混合物加热至100℃且保持2h。使反应混合物冷却至室温后,用碳酸钾调节混合物至pH 8by并过滤。用EtOAc(10mL x 3)萃取滤液,用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(220mg,粗制的),其为黄色油状物,其不需要进一步纯化。

[0889] 步骤3:

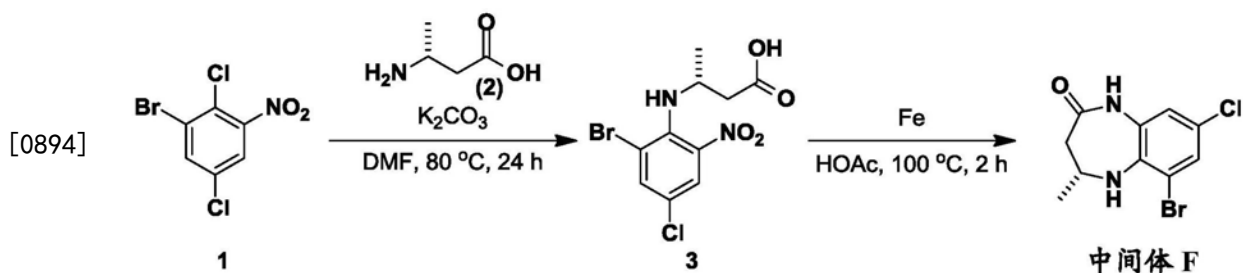
[0890] (2R)-9-(3-环丙基-1-甲基-吡唑-5-基)-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-4-酮

[0891]



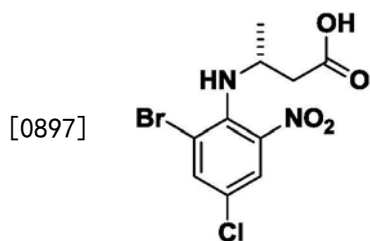
[0892] 在氮气气氛下,将(R)-6-溴-9-甲氧基-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮(220mg,0.77mmol)、3-环丙基-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡啶(230.0mg,0.77mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(56mg,0.08mmol)和碳酸钾(212.0mg,1.54mmol)于二噁烷/H<sub>2</sub>O(5:1,18mL)中的混合物加热至100℃且保持12h。使反应混合物冷却至室温后,添加水(5mL)并用EtOAc(15mL x 3)萃取混合物。将有机层用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过反相色谱(乙腈35-65%/0.2%甲酸/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(26mg,9%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.68(s,1H),7.64(s,1H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.33(d,J=8.4Hz,1H),6.98(d,J=8.4Hz,1H),6.55(d,J=8.4Hz,1H),4.04(s,3H),3.97-3.87(m,4H),3.73(br s,1H),2.81(d,J=14.0Hz,1H),2.60-2.54(m,1H),2.28-2.13(m,1H),1.21(d,J=6.0Hz,3H),1.13-0.98(m,4H)。LCMS M/Z (M+H) 377。

[0893] 中间体F的通用操作



[0895] 步骤1:

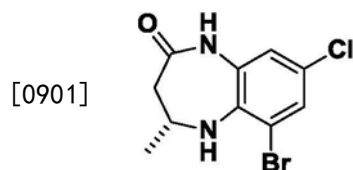
[0896] (R)-3-((2-溴-4-氯-6-硝基苯基)氨基)丁酸



[0898] 在氮气气氛下,将1-溴-2,5-二氯-3-硝基苯(1.3g,4.8mmol)、(R)-3-氨基丁酸(495mg,4.8mmol)和碳酸钾(1.32g,9.6mmol)于二甲基甲酰胺(20mL)中的混合物加热至80℃且保持24h。使反应混合物冷却至室温后,添加水(20mL)并将混合物用HCl(1N)酸化至pH 6,然后用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL x 3)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(630mg,39%),其为黄色固体,其不需要进一步纯化。

[0899] 步骤2:

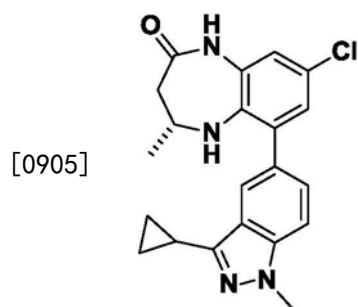
[0900] (R)-6-溴-8-氯-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂**葑**-2(3H)-酮



[0902] 在氮气气氛下,将(R)-3-((2-溴-4-氯-6-硝基苯基)氨基)丁酸(630mg,1.86mmol)和Fe粉(520.8mg,9.3mmol)于乙酸(10mL)中的化合物加热至100℃且保持2h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩混合物,然后添加水(20mL)。用碳酸钾调节混合物至pH 8并过滤。用EtOAc(20mL x 3)萃取滤液,用盐水洗涤,经无水干燥Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,过滤并真空浓缩,得到粗产物,通过制备型TLC(石油醚/EtOAc=3/1)将其纯化,得到标题化合物(中间体F,103mg,20%),其为白色固体。

[0903] 实施例87

[0904] (4R)-8-氯-6-(3-环丙基-1-甲基-吡唑-5-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂**葑**-2-酮

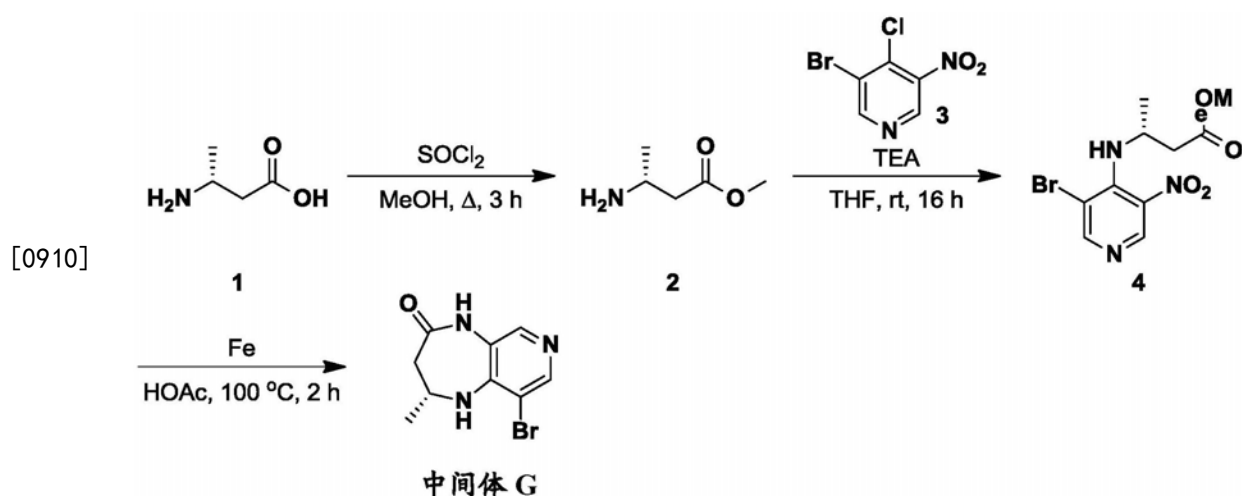


[0906] 在氮气气氛下,将(R)-6-溴-8-氯-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂**葑**-2(3H)-酮(中间体F,103mg,0.356mmol)、3-环丙基-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑(127.4mg,0.427mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(28mg,0.04mmol)和碳酸钾(147.4mg,1.07mmol)于二噁烷/H<sub>2</sub>O(2mL/0.2mL)中的混合物加热至100℃且保持12h。使反应混合物冷却至室温后,添加水(5mL)并用EtOAc(5mL x 3)萃取混合物。将有机层用盐水洗涤,经无水干燥Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,过滤并真空浓缩,得到粗产物,通过反相色谱(乙腈38-59%/0.2%甲酸/水)将其纯化,得到标题化合物(13mg,10%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.77(s,1H),7.63-7.59(m,1H),7.44-7.38(m,1H),7.09-7.01(m,2H),4.69-4.60(m,1H),4.02(s,4H),2.80-2.73(m,1H),2.40-2.26(m,2H),1.17(d,J=6.3Hz,3H),1.11-0.99(m,4H)。LCMS M/Z(M+H) 381。

[0907] 以与实施例87类似的方式制备以下化合物:

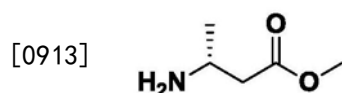
实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 88	(4R)-6-(1-叔丁基吡啶-4-基)-8-氯-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.61 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.94 - 3.99 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.23 - 2.18 (m, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)	333

[0909] 中间体G的通用操作



[0911] 步骤1:

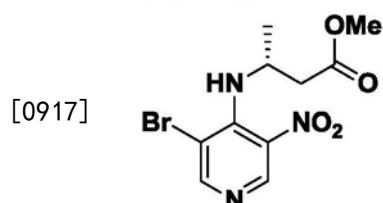
[0912] (R)-3-氨基丁酸甲酯



[0914] 向(R)-3-氨基丁酸(2.0g, 19.0mmol)于MeOH(40mL)中溶液中添加 $\text{SOCl}_2$ (4.6g, 38.0mmol)。在氮气气氛下,将反应混合物加热至 $80^\circ\text{C}$ 且保持3h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩混合物。将粗残余物溶于DCM/MeOH(10:1, 50mL)中,用饱和 $\text{NaHCO}_3$ (50mL)水溶液洗涤并用DCM/MeOH(10:1, 50mL x 2)萃取水层。将合并的有机层经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(500mg, 45%),其为淡棕色油状物。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.70 (s, 3H) 3.44-3.36 (m, 1H) 2.46-2.29 (m, 2H) 1.14 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H)。

[0915] 步骤2:

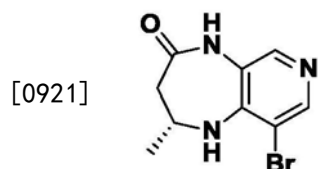
[0916] (R)-3-((3-溴-5-硝基吡啶-4-基)氨基)丁酸甲酯



[0918] 向3-溴-4-氯-5-硝基吡啶 (500mg, 2.0mmol) 和三乙胺 (500mg, 4.5mmol) 于THF (40mL) 中的溶液中添加 (R)-3-氨基丁酸甲酯 (200mg, 1.7mmol)。将反应混合物在26℃搅拌16h。真空浓缩混合物。通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc=5/1) 纯化粗残余物, 得到标题化合物 (400mg, 63%), 其为淡棕色固体。LCMS M/Z (M+H) 318。

[0919] 步骤3:

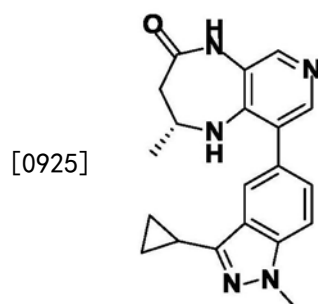
[0920] (R)-9-溴-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]二氮杂~~草~~-4(5H)-酮



[0922] 在氮气气氛下, 将 (R)-甲基3-((3-溴-5-硝基吡啶-4-基)氨基)丁酸甲酯 (400mg, 1.3mmol) 和Fe粉 (400mg, 7.1mmol) 于乙酸 (20mL) 中的混合物加热至100℃且保持3h。使反应混合物冷却至室温后, 真空浓缩混合物, 然后添加水 (20mL)。用碳酸钾调节混合物至pH 8并过滤。用EtOAc (20mL x 3) 萃取滤液, 用盐水洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc=1/1) 纯化粗残余物, 得到标题化合物 (中间体G, 260mg, 81%), 其为淡棕色固体。

[0923] 实施例89

[0924] (2R)-9-(3-环丙基-1-甲基-吡啶-5-基)-2-甲基-1,2,3,5-四氢吡啶并[3,4-b][1,4]二氮杂~~草~~-4-酮

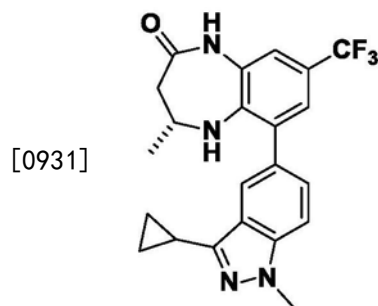


[0926] 向 (R)-9-溴-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]二氮杂~~草~~-4(5H)-酮 (中间体G, 100mg, 0.4mmol)、碳酸钠 (100mg, 1.0mmol) 和3-环丙基-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡啶 (130mg, 0.4mmol) 于二噁烷 (20mL) /H<sub>2</sub>O (4mL) 中的混合物添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物 (30mg, 0.04mmol)。在氮气气氛下, 将所得混合物加热至110℃且保持16h。使反应混合物冷却至室温后, 真空浓缩混合物。通过制备型TLC (DCM/MeOH=10:1) 纯化粗残余物, 得到标题化合物 (94mg, 68%), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.70 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.61 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.16 (d, J=3.2Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84-3.82 (m, 1H), 2.66-2.51 (m, 1H), 2.53-2.49 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.13-1.12 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.96-0.91 (m, 2H)。LCMS M/Z (M+H) 348。

[0927] 以与实施例89类似的方式制备以下化合物:

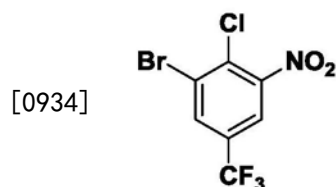
实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 90	(2 <i>R</i> )-2-甲基-9-[1-甲基-3-(1-甲基吡唑-4-基)吲唑-5-基]-1,2,3,5-四氢吡啶并[3,4- <i>b</i> ][1,4]二氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.04 - 8.00 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.98 - 3.93 (m, 1H), 2.76 - 2.71 (m, 2H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H)	388

[0929] 实施例91

[0930] (4*R*)-6-(3-环丙基-1-甲基-吲唑-5-基)-4-甲基-8-(三氟甲基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮

[0932] 步骤1:

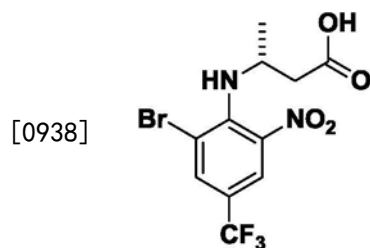
[0933] 1-溴-2-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)苯



[0935] 将1-氯-2-硝基-4-(三氟甲基)苯(1.0g, 4.4mmol)和1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.7g, 2.45mmol)于浓硫酸(4.1mL)中的混合物在15℃搅拌18h。将反应混合物用冰水(20mL)淬灭并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将有机层以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(1.3g, 99%),其为白色固体,其不需要进一步纯化。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (s, 1H) 8.00 (s, 1H)。

[0936] 步骤2:

[0937] (R)-3-((2-溴-6-硝基-4-(三氟甲基)苯基)氨基)丁酸

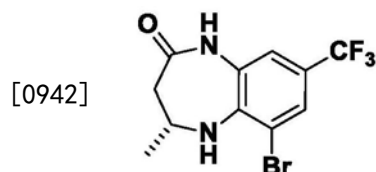




[0939] 在氮气气氛下,将1-溴-2-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)苯(1.3g,4.3mmol)、(R)-3-氨基丁酸(484mg,2.8mmol)和碳酸钾(1.08g,7.8mmol)于二甲基甲酰胺(30mL)中的化合物加热至80℃且保持18h。使反应混合物冷却至室温后,添加水(20mL)并将混合物用HCl(2N)酸化至pH 2且用EtOAc(30mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(30mL x 3)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(1.35g,粗制的),其为棕色油状物,其不需要进一步纯化。LCMS M/Z (M+H) 323。

[0940] 步骤3:

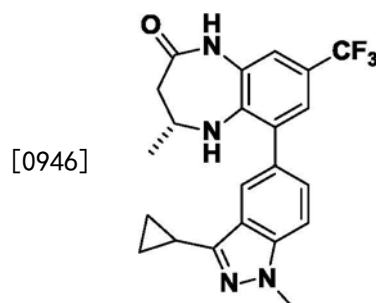
[0941] (R)-6-溴-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮



[0943] 在氮气气氛下,将(R)-3-((2-溴-6-硝基-4-(三氟甲基)苯基)氨基)丁酸(1.3g,3.5mmol)和Fe粉(2.0g,17.5mmol)于乙酸(10mL)中的混合物加热至60℃且保持1h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩混合物,然后添加水(20mL)。用碳酸钾调节混合物至pH 8并过滤。用EtOAc(10mL x 3)萃取滤液,用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(1.1g,粗制的),其为棕色固体,其不需要进一步纯化。LCMS M/Z (M+H) 323。

[0944] 步骤4:

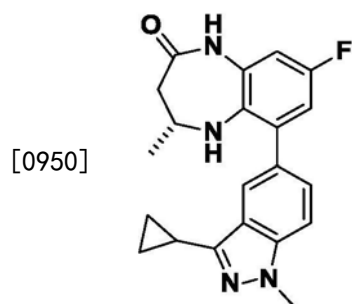
[0945] (4R)-6-(3-环丙基-1-甲基-吡唑-5-基)-4-甲基-8-(三氟甲基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮



[0947] 在氮气气氛下,将(R)-6-溴-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮(170mg,0.5mmol)、3-环丙基-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑(189mg,0.6mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(35mg,0.05mmol)和碳酸钾(219mg,1.6mmol)于二噁烷/H<sub>2</sub>O(5:1,6mL)中的混合物加热至100℃且保持12h。使反应混合物冷却至室温后,添加水(5mL)并用EtOAc(5mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过反相色谱(乙腈45-75%/0.2%甲酸/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(28mg,11%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.78(s,1H),7.61(d,J=8.8Hz,1H),7.40(d,J=7.2Hz,1H),7.25(d,J=4.8Hz,2H),4.01(s,4H),2.77-2.73(m,1H),2.51-2.47(m,1H),2.46-2.28(m,1H),1.20(d,J=6.4Hz,3H),1.06-1.01(m,4H)。LCMS M/Z (M+H) 415。

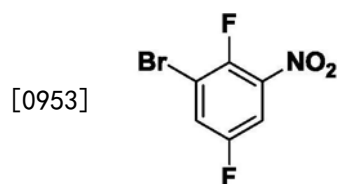
[0948] 实施例92

[0949] (4R)-6-(3-环丙基-1-甲基-吡唑-5-基)-8-氟-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮



[0951] 步骤1:

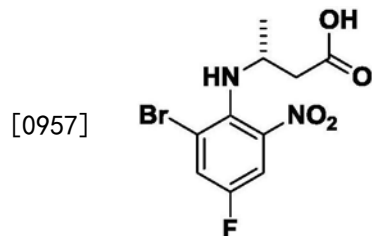
[0952] 1-溴-2,5-二氟-3-硝基苯



[0954] 将1,4-二氟-2-硝基苯 (2g, 12.6mmol) 和1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮 (2.0g, 7.0mmol) 于浓硫酸 (15mL) 中的混合物在20℃搅拌18h。将反应混合物用冰水 (100mL) 淬灭,用EtOAc (20mL x 3) 萃取。将合并的有机层以无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚)纯化残余物,得到标题化合物 (0.7g, 23%), 其为无色油状物。

[0955] 步骤2:

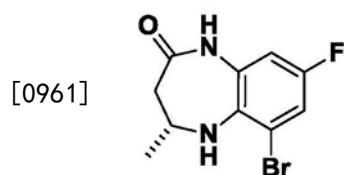
[0956] (R)-3-((2-溴-4-氟-6-硝基苯基)氨基)丁酸



[0958] 在氮气气氛下,将1-溴-2,5-二氟-3-硝基苯 (0.7g, 2.9mmol)、(R)-3-氨基丁酸 (288mg, 2.8mmol) 和碳酸钾 (813g, 5.9mmol) 于乙腈 (10mL) 中的混合物加热至80℃且保持18h。使反应混合物冷却至室温后,添加水 (20mL) 并将混合物用HCl (2N) 酸化至pH 2,然后用EtOAc (20mL x 3) 萃取。将合并的有机层用 (20mL x 3) 盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物 (0.5g, 粗制的), 其为棕色油状物,其不需要进一步纯化。LCMS M/Z (M+H) 321。

[0959] 步骤3:

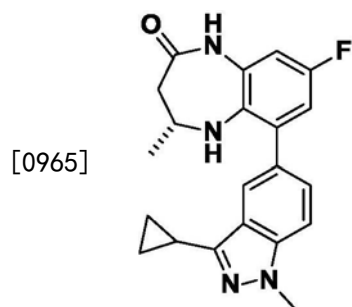
[0960] (R)-6-溴-4-甲基-8-氟-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮



[0962] 在氮气气氛下,将(R)-3-((2-溴-4-氟-6-硝基苯基)氨基)丁酸(150mg,0.47mmol)和Fe粉(130mg,2.3mmol)于乙酸(5mL)中的混合物加热至60℃且保持1h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩溶剂。添加水(10mL)。用碳酸钾调节混合物至pH 8并过滤。用EtOAc(10mL x 3)萃取滤液,用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(75mg,粗制的),其为棕色固体,其不需要进一步纯化。LCMS M/Z (M+H) 273。

[0963] 步骤4:

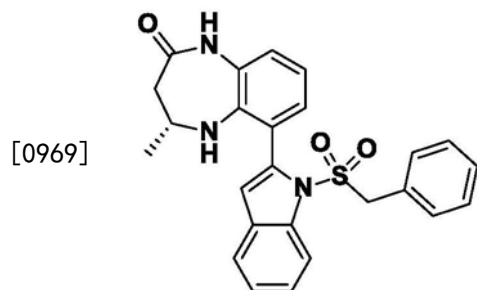
[0964] (4R)-6-(3-环丙基-1-甲基-吲唑-5-基)-8-氟-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮



[0966] 在氮气气氛下,将(R)-6-溴-4-甲基-8-氟-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮(75mg,0.275mmol)、3-环丙基-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吲唑(98mg,0.33mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(20mg,0.028mmol)和碳酸钾(114mg,0.824mmol)于二噁烷/H<sub>2</sub>O(5:1,6mL)中的化合物加热至100℃且保持12h。使反应混合物冷却至室温后,添加水(5mL)并用EtOAc(5mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过反相色谱(乙腈35-65%/0.2%甲酸/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(28.0mg,28%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ 7.76(s,1H),7.58(d,J=7.2Hz,1H),7.41-7.38(m,1H),6.87(d,J=8.8Hz,1H),6.79(d,J=9.2Hz,1H),4.00-3.95(m,4H),2.77-2.74(d,J=7.2Hz,1H),2.32-2.27(m,2H),1.14(d,J=6.4Hz,3H),1.06-1.01(m,4H)。LCMS M/Z (M+H) 365。

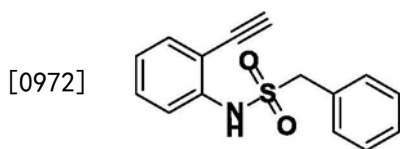
[0967] 实施例93

[0968] (4R)-6-(1-苄基磺酰基吲唑-2-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮



[0970] 步骤1:

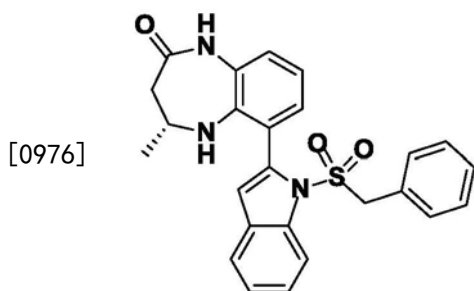
[0971] N-(2-乙炔基苯基)-1-苯基甲磺酰胺



[0973] 在20℃,向2-乙炔基苯胺(234mg,2.0mmol)于无水DCM(10mL)中的混合物中添加吡啶(1.0mL)和苯基甲磺酰氯(456mg,2.4mmol)。将混合物在20℃搅拌3h。真空浓缩混合物并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=5/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(300mg,55%),其为黄色油状物。

[0974] 步骤2:

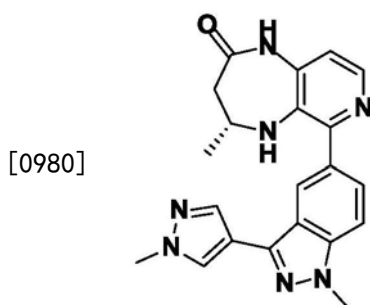
[0975] (4R)-6-(1-苄基磺酰基吲哚-2-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮



[0977] 将N-(2-乙炔基苯基)-1-苯基甲磺酰胺(300mg,1.1mmol)、(R)-6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮(279mg,1.1mmol)、碘化亚铜(I)(42mg,0.22mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯化钯(II)(77mg,0.11mmol)于MeCN/TEA(10mL/2mL)中的混合物加热至回流温度且保持2h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩溶剂。添加水(10mL)并用EtOAc(10mL)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过反相色谱(乙腈56-86%/0.1%NH<sub>4</sub>OH/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(27mg,5%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) 7.99-7.97(m,1H),7.61(d,J=8.0Hz,1H),7.38-7.26(m,4H),7.18-7.16(m,2H),6.90-6.86(m,1H),6.75-6.73(m,3H),6.54-6.52(m,1H),6.23-6.21(m,1H),4.46-4.43(m,1H),4.30-4.24(m,1H),4.14-3.90(m,1H),3.50-3.40(m,1H),2.99-2.68(m,1H),2.49-2.26(m,1H),1.25(t,J=6.4Hz,3H)。LCMS M/Z(M+H) 446。

[0978] 实施例94

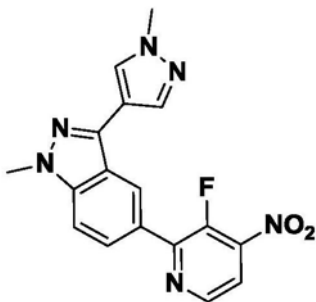
[0979] (4R)-4-甲基-6-[1-甲基-3-(1-甲基吡唑-4-基)吲唑-5-基]-1,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-b][1,4]二氮杂~~草~~-2-酮



[0981] 步骤1:

[0982] 5-(3-氟-4-硝基吡啶-2-基)-1-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑

[0983]

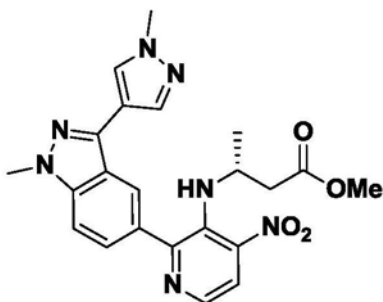


[0984] 向2-氯-3-氟-4-硝基吡啶 (200mg, 1.13mmol)、1-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑 (290mg, 0.87mmol) 和  $K_2CO_3$  (157mg, 1.13mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (43mg, 0.06mmol)。将混合物在回流温度搅拌30min。使反应混合物冷却至室温后,用水 (10mL) 稀释粗混合物并用EtOAc (10mL x 3) 萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL x 3) 洗涤,经无水干燥 $Na_2SO_4$ ,过滤并真空浓缩,得到粗产物,通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=3/1)将其纯化,得到标题化合物 (160mg, 52%),其为黄色固体。

[0985] 步骤2:

[0986] (R)-3-((2-(1-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-5-基)-4-硝基吡啶-3-基)氨基)丁酸甲酯

[0987]

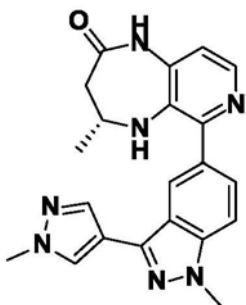


[0988] 向5-(3-氟-4-硝基吡啶-2-基)-1-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑 (160mg, 0.454mmol) 于THF (5mL) 中的溶液中添加(R)-3-氨基丁酸甲酯 (80mg, 0.68mmol) 和 TEA (138mg, 1.36mmol)。在氮气气氛下,将混合物加热至回流温度且保持16h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩反应混合物。通过制备型TLC (DCM/MeOH=20/1) 纯化粗残余物,得到标题化合物 (80mg, 39%),其为棕色固体。

[0989] 步骤3:

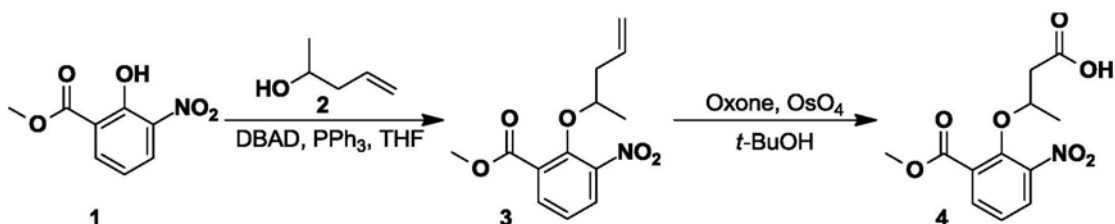
[0990] (4R)-4-甲基-6-[1-甲基-3-(1-甲基吡唑-4-基)吡唑-5-基]-1,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-b][1,4]二氮杂~~草~~-2-酮

[0991]

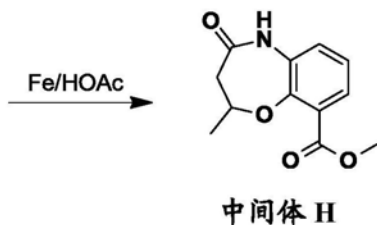


[0992] 向(R)-3-((2-(1-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-5-基)-4-硝基吡啶-3-基)氨基)丁酸甲酯(80mg, 0.18mmol)于AcOH(3.0mL)中的溶液中添加Fe粉(49mg, 0.89 $\mu$ mol)。在氮气下,将混合物加热至100℃且保持16h。使反应混合物冷却至室温后,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液中和粗化合物并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过制备型TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(16mg, 23%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 8.13(d, J=4.8Hz, 1H), 8.04(m, 3H), 7.92(s, 1H), 7.58(d, J=8.4Hz, 1H), 7.52(d, J=8.4Hz, 1H), 6.78(d, J=5.2Hz, 1H), 4.13(s, 3H), 3.99(s, 3H), 3.93(m, 2H), 2.87(m, 1H), 2.66(m, 1H), 3.43(d, J=6.0Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 388。

[0993] 中间体H的通用操作



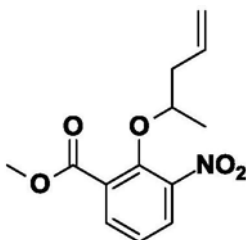
[0994]



[0995] 步骤1:

[0996] 3-硝基-2-(戊-4-烯-2-基氧基)苯甲酸甲酯

[0997]

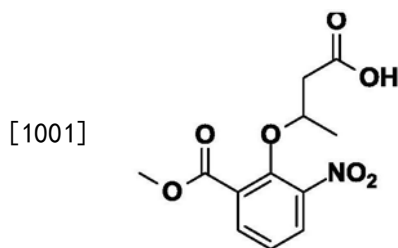


[0998] 历时1h,以小份向2-羟基-3-硝基苯甲酸酯(10.0g, 50.72mmol)、戊-4-烯-2-醇(4.7g, 54.57mmol)和三苯基膦(24.0g, 91.50mmol)于THF(200mL)中的溶液中添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二叔丁酯(21.1g, 91.64mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h。将反应混合物真空浓缩并用水(100mL)稀释粗残余物且用EtOAc(200mL x 3)萃取。将合并的有机层经无

水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=10/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(5.2g,39%),其为黄色固体。

[0999] 步骤2:

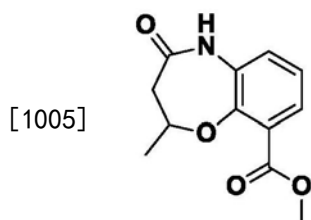
[1000] 3-(2-(甲氧基羰基)-6-硝基苯氧基)丁酸



[1002] 向3-硝基-2-(戊-4-烯-2-基氧基)苯甲酸甲酯(2.4g,9.05mmol)和过硫酸氢钾制剂(oxone)(11.7g,18.2mmol)于DMF(50mL)中的溶液中逐滴添加OsO<sub>4</sub>(23mg,0.01mol)于t-BuOH(0.5mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌15h。添加水(150mL)并用EtOAc(120mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(2.5g,98%),其为黄色固体,其不需要进一步纯化。

[1003] 步骤3:

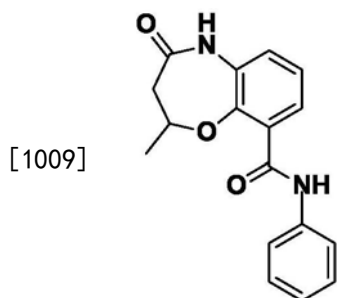
[1004] 2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂~~草~~-9-甲酸甲酯



[1006] 向3-(2-(甲氧基羰基)-6-硝基苯氧基)丁酸(5.2g,18.36mmol)于乙酸(100mL)中的溶液中添加Fe粉(5.1g,91.32mmol)。将所得混合物加热至80℃且保持1h。使反应混合物冷却至室温后,过滤反应混合物并真空浓缩滤液。添加水(100mL)并用EtOAc(150mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=3/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(中间体H,2.0g,46%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.81(s,1H),7.35-7.33(m,1H),6.99(d,J=4.4Hz,1H),4.85-4.80(m,1H),2.63-2.58(m,1H),2.42-2.37(m,1H),1.36(d,J=6.0Hz,3H)。

[1007] 实施例95

[1008] 2-甲基-4-氧代-N-苯基-3,5-二氢-2H-1,5-苯并氧氮杂~~草~~-9-甲酰胺



[1010] 在0℃,向苯胺(79.2mg,0.85mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加AlMe<sub>3</sub>的溶液(2.0M

于甲苯中, 0.4mL, 0.85mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌30分钟, 直至气体放出停止。添加2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂草-9-甲酸甲酯(中间体H, 100mg, 0.43mmol)于DCM(2mL)中的溶液并将混合物加热至回流温度且保持15h。使反应混合物冷却至室温后, 小心地用5% HCl水溶液(2mL)淬灭反应混合物。分离合并的有机层并用DCM(10mL x 3)萃取水层。将合并的有机层用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)和水(10mL)洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩。通过反相色谱(乙腈30-50%/0.2%甲酸/水)纯化粗残余物, 得到标题化合物(35mg, 28%), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.23 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.18-7.07 (m, 3H), 4.87-4.83 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 1.30 (d, J=7.6Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 297。

[1011] 以与实施例95类似的方式制备以下化合物:

[1012] 实施例96-99

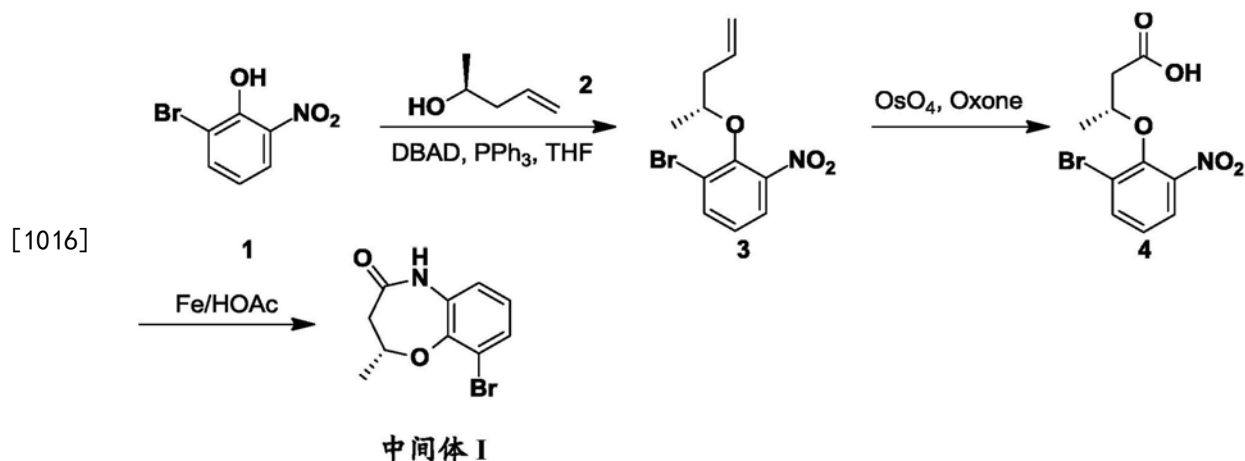
[1013]

实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 96	2-甲基-4-氧代-N-苯基-3,5-二氢-2H-1,5-苯并氧氮杂草-9-甲酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.66 - 7.55 (m, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 4.98 - 4.96 (m, 1H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.53 - 2.48 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	297
实施例 97	2-甲基-4-氧代-N-苯基-3,5-二氢-2H-1,5-苯并氧氮杂草-9-甲酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.66 - 7.55 (m, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 4.98 - 4.96 (m, 1H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.53 - 2.48 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	297
实施例 98	2-甲基-N-(3-噁唑-5-基苯基)-4-氧代-3,5-二氢-2H-1,5-苯并氧氮杂草-9-甲酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.40 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.66 - 7.64 (m, 2H), 7.48 - 7.17 (m, 5H), 4.88 - 4.84 (m, 1H), 2.78 - 2.73 (m, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	364



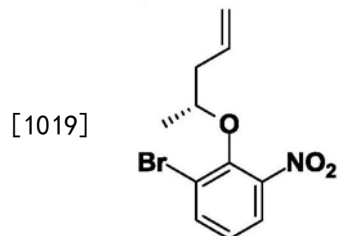
[1014]	实施例 99 2-甲基- <i>N</i> -(3-噁唑-5-基苯基)-4-氧代-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-9-甲酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.41 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.66 - 7.64 (m, 2H), 7.48 - 7.17 (m, 5H), 4.88 - 4.84 (m, 1H), 2.78 - 2.73 (m, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	364
--------	---	--	-----

[1015] 中间体I的通用操作



[1017] 步骤1:

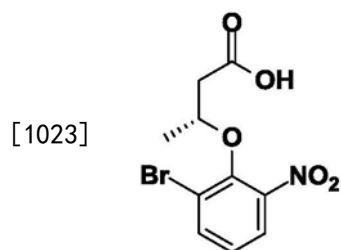
[1018] (R)-1-溴-3-硝基-2-(戊-4-烯-2-基氧基)苯



[1020] 历时1h,以小份向2-溴-6-硝基苯酚(10.0g,45.87mmol)、(S)-戊-4-烯-2-醇(4.7g,54.57mmol)和三苯基膦(24.0g,91.50mmol)于THF(200mL)中的溶液中添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二叔丁酯(21.1g,91.64mmol)。将反应混合物在室温再搅拌3h。真空浓缩该混合物。添加水(300mL)并用EtOAc(200mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=10/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(5.2g,40%),其为黄色固体。

[1021] 步骤2:

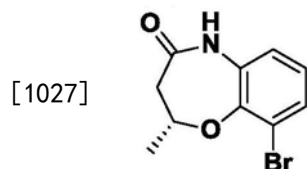
[1022] (R)-3-(2-溴-6-硝基苯氧基)丁酸



[1024] 向(R)-1-溴-3-硝基-2-(戊-4-烯-2-基氧基)苯(2.6g, 9.09mmol)和过硫酸氢钾制剂(11.7g, 18.2mmol)于DMF(50mL)中的溶液中逐滴添加OsO<sub>4</sub>(23mg, 0.01mol)于t-BuOH(0.5mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌15h。添加水(150mL)并用EtOAc(120mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩, 得到标题化合物(2.8g, 100%), 其为黄色固体, 其不需要进一步纯化。

[1025] 步骤3:

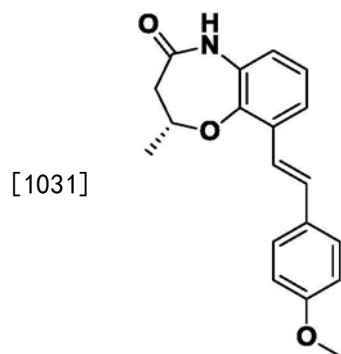
[1026] (R)-9-溴-2-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂~~草~~-4(5H)-酮



[1028] 将(R)-3-(2-溴-6-硝基苯氧基)丁酸(5.6g, 18.42mmol)和Fe粉(5.1g, 91.32mmol)于乙酸(100mL)中的混合物加热至80℃且保持1h。使反应混合物冷却至室温后, 过滤反应混合物并真空浓缩滤液。添加水(100mL)并用EtOAc(150mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=3/1)纯化粗残余物, 得到标题化合物(中间体I, 2.0g, 42%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.81(s, 1H), 7.35-7.33(m, 1H), 6.99(d, J=4.4Hz, 1H), 4.85-4.80(m, 1H), 2.63-2.58(m, 1H), 2.42-2.37(m, 1H), 1.36(d, J=6.0Hz, 3H)。

[1029] 实施例100

[1030] (R,E)-9-(4-甲氧基苯乙烯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂~~草~~-4(5H)-酮



[1032] 将(R)-9-溴-2-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂~~草~~-4(5H)-酮(中间体I, 100mg, 0.39mmol)、(E)-(4-甲氧基苯乙烯基)硼酸(84mg, 0.32mmol)、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯(18.68mg, 0.039mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(35.72mg, 0.039mmol)和NaOH(2M, 1.6mL, 3.2mmol)于MeCN(5mL)中的混合物在微波中在90℃辐照0.5h。使反应混合物冷却至室温后, 添加冰水(5mL)并用EtOAc(10mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩。通过反相色谱(乙腈50-80%/0.2%甲酸/水)纯化粗残余物。使用手性SFC(SFC80; Chiralpak AS 250×30mm I.D., 5μm; 超临界CO<sub>2</sub>/EtOH+NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O=30/70; 80mL/min)进一步纯化产物, 得到标题化合物(5mg, 4%), 其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7.56-7.49(m, 3H), 7.35(d, J=16.4Hz, 1H), 7.19-7.13(m, 2H), 6.94(d, J=8.8Hz, 3H), 4.96-4.93(m, 1H), 3.83(s, 3H), 2.76-2.73(m, 1H), 2.49-2.44

(m, 1H), 1.51 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H)。LCMS  $M/Z$  ( $M+H$ ) 310。

[1033] 以与实施例100类似的方式制备以下化合物。使用相应的(R)-戊-4-烯-2-醇代替，以与中间体I类似的方式制备实施例101和103的中间体溴化物。

[1034] 实施例101-103

[1035]

实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 101	( <i>S,E</i> )-9-(4-甲氧基苯乙烯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并[ <i>b</i> ][1,4]氧氮杂草-4(5 <i>H</i> )-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.56 - 7.49 (m, 3H), 7.35 (d, $J=16.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 6.97 - 6.93 (m, 3H), 4.96 - 4.93 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.76 - 2.73 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 1.51 (d, $J=6.0\text{ Hz}$ , 3H)	310

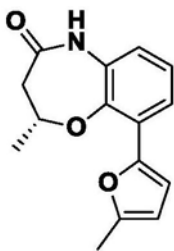
[1036]

实施例 102	( <i>R</i> )-9-(1-(4-甲氧基苯基)乙烯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并[ <i>b</i> ][1,4]氧氮杂草-4(5 <i>H</i> )-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.21 (d, $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.13 (d, $J=4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 6.88 - 6.66 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.02 - 3.96 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.94 (s, 1H), 2.77 - 2.72 (m, 1H), 2.28 - 2.23 (m, 1H), 1.09 (d, $J=6.4\text{ Hz}$ , 3H)	310
实施例 103	( <i>S</i> )-9-(1-(4-甲氧基苯基)乙烯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并[ <i>b</i> ][1,4]氧氮杂草-4(5 <i>H</i> )-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.21 (d, $J=7.2\text{ Hz}$ , 2H), 7.14 - 7.12 (m, 2H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 6.88 - 6.66 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.02 - 3.96 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.94 (s, 1H), 2.77 - 2.72 (m, 1H), 2.28 - 2.23 (m, 1H), 1.09 (d, $J=6.4\text{ Hz}$ , 3H)	310

[1037] 实施例104

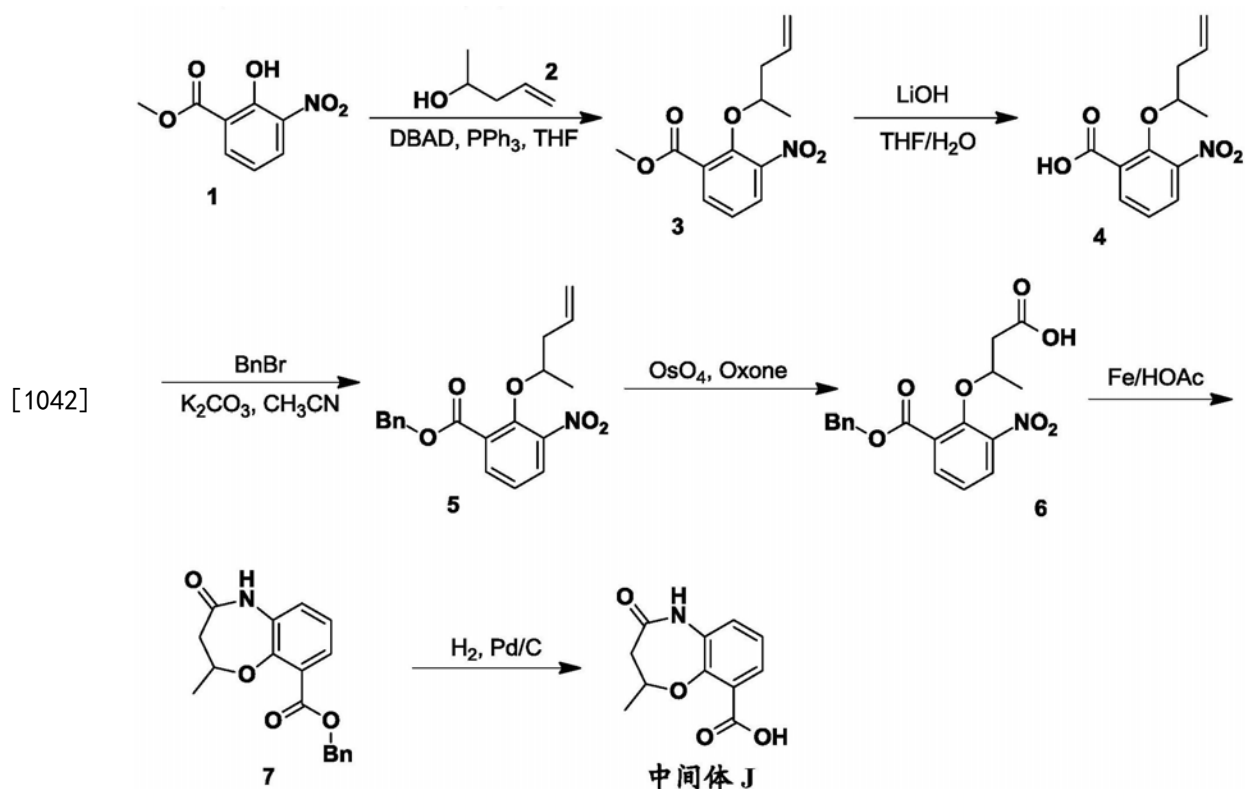
[1038] (2*R*)-2-甲基-9-(5-甲基-2-呋喃基)-3,5-二氢-2*H*-1,5-苯并氧氮杂草-4-酮

[1039]



[1040] 将(R)-9-溴-2-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂草-4(5H)-酮(中间体I, 100mg, 0.39mmol)、(5-甲基furan-2-基)硼酸(92.00mg, 0.73mmol)、(2-二环己基膦基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)甲磺酸盐(32.42mg, 0.04mmol)和NaOH(2M, 1.6mL, 3.2mmol)于MeCN(3mL)中的混合物在微波中在90℃辐照0.5h。使反应混合物冷却至室温后,添加冰水(5mL)并用EtOAc(10mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过反相色谱(乙腈35-65%/0.1%NH<sub>4</sub>OH/水)纯化粗残余物。使用手性SFC(SFC80;Chiralpak AS 250×30mm I.D., 5μm;超临界CO<sub>2</sub>/EtOH+NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O=40/60;50mL/min)进一步纯化产物,得到标题化合物(11.7mg, 12%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.69(s, 1H), 7.46(d, J=6.4Hz, 1H), 7.12(t, J=8.0Hz, 1H), 6.92(d, J=6.4Hz, 1H), 6.82(d, J=3.2Hz, 1H), 6.22(d, J=2.4Hz, 1H), 4.82-4.78(m, 1H), 2.79-2.74(m, 1H), 2.34-2.29(m, 4H), 1.43(d, J=6.0Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 258。

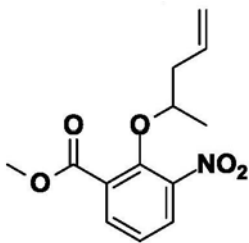
[1041] 中间体J的通用操作



[1043] 步骤1:

[1044] 3-硝基-2-(戊-4-烯-2-基氧基)苯甲酸甲酯

[1045]

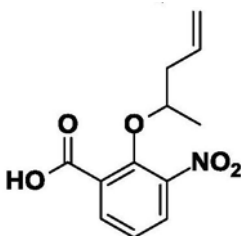


[1046] 历时1h,以小份向2-羟基-3-硝基苯甲酸甲酯(9.0g,45.65mmol)、戊-4-烯-2-醇(4.7g,54.57mmol)和三苯基膦(24.0g,91.50mmol)于THF(200mL)中的溶液中添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二叔丁酯(21.1g,91.64mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h。真空浓缩该混合物。添加水(200mL)并用EtOAc(200mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=10/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(6.0g,50%),其为黄色固体。

[1047] 步骤2:

[1048] 3-硝基-2-(戊-4-烯-2-基氧基)苯甲酸

[1049]

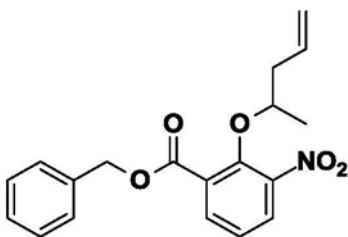


[1050] 向3-硝基-2-(戊-4-烯-2-基氧基)苯甲酸甲酯(9.0g,33.93mmol)于THF/H<sub>2</sub>O(4:1,200mL)中的溶液中添加LiOH(4.0g,0.17mol)。将所得混合物加热至80℃且保持15h。使反应混合物冷却至室温后,添加饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(10mL)淬灭反应混合物。真空浓缩该混合物。添加水(100mL)并用EtOAc(200mL x 3)萃取混合物。真空浓缩合并的有机层,得到标题化合物(8.1g,95%),其为白色固体,其不需要进一步纯化。

[1051] 步骤3:

[1052] 3-硝基-2-(戊-4-烯-2-基氧基)苯甲酸苄酯

[1053]

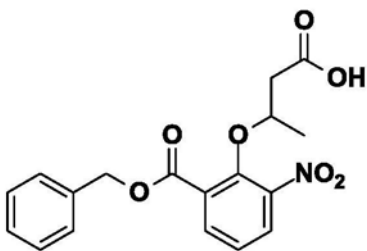


[1054] 向3-硝基-2-(戊-4-烯-2-基氧基)苯甲酸(8.1g,32.24mmol)于MeCN(100mL)中的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(8.9g,64.40mmol)和(溴甲基)苯(5.5g,32.24mmol)。将所得混合物加热至50℃且保持10h。使反应混合物冷却至室温后,过滤混悬液并真空浓缩滤液。添加水(30mL)并用EtOAc(100mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(10.1g,92%),其为黄色固体,其不需要进一步纯化。

[1055] 步骤4:

[1056] 3-(2-((苄基氧基)羰基)-6-硝基苯氧基)丁酸

[1057]

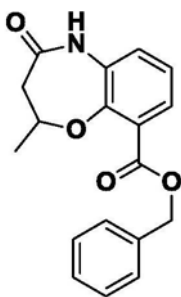


[1058] 向3-硝基-2-(3-氧丙基氧基)苯甲酸苄酯(9.3g, 27.24mmol)和过硫酸氢钾制剂(35.1g, 54.6mmol)于DMF(150mL)中的溶液中逐滴添加OsO<sub>4</sub>(69mg, 0.27mol)于t-BuOH(1.5mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌15h。添加水(300mL)并用EtOAc(200mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩, 得到标题化合物(9.8g, 100%), 其为黄色固体, 其不需要进一步纯化。

[1059] 步骤5:

[1060] 2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂茛-9-甲酸

[1061]

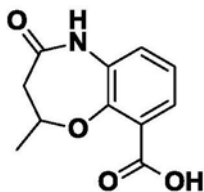


[1062] 将3-(2-((苄基氧基)羰基)-6-硝基苯氧基)丁酸(9.8g, 27.27mmol)和Fe粉(7.6g, 136.09mmol)于乙酸(150mL)中的溶液加热至100℃且保持2h。使反应混合物冷却至室温后, 过滤反应混合物并真空浓缩滤液。添加水(100mL)并用EtOAc(200mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=3/1)纯化粗残余物, 得到标题化合物(4.1g, 48%), 其为白色固体。

[1063] 步骤6:

[1064] 2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂茛-9-甲酸

[1065]

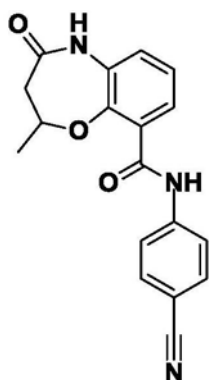


[1066] 在氮气气氛下, 向2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂茛-9-甲酸(3.11g, 10mmol)于MeOH(60mL)中的溶液中添加Pd/C(wt. 5%, 0.6g)。将混悬液在真空下脱气, 然后用H<sub>2</sub>冲洗。在H<sub>2</sub>气氛下, 将反应混合物在25℃搅拌3h。过滤反应混合物并真空浓缩滤液, 得到标题化合物(中间体J, 2.21g, 100%), 其为白色固体。

[1067] 实施例105

[1068] N-(4-氰基苯基)-2-甲基-4-氧代-3,5-二氢-2H-1,5-苯并氧氮杂茛-9-甲酰胺

[1069]



[1070] 向(R)-4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-6-甲酸(中间体J, 50mg, 0.23mmol)于DMF (3mL)中的溶液中添加4-异氰酸根合苯甲腈(42mg, 0.29mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(64mg, 0.50mmol)。将反应混合物在25℃搅拌0.5h。添加冰水(5mL)并用EtOAc (10mL×3)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过反相色谱(乙腈20-50%/0.1%NH<sub>4</sub>OH/水)纯化粗残余物。使用手性SFC (SFC80; Chiralpak OJ250×30mm I.D., 5μm; 超临界CO<sub>2</sub>/MeOH+NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O=40/60; 80mL/min)进一步纯化残余物,得到标题化合物(6mg, 8%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ10.69 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.91-7.81 (m, 4H), 7.30-7.17 (m, 3H), 4.85-4.80 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 1H), 1.27 (d, *J*=6.4Hz, 3H)。LCMS *M/Z* (*M*+H) 322。

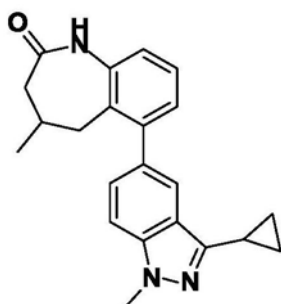
[1071] 以与实施例105类似的方式制备以下化合物:

实施例	化合物名称	NMR	<i>m/z</i>
[1072] 实施例 106	<i>N</i> -(4-氰基苯基)-2-甲基-4-氧代-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂 <del>草</del> -9-甲酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.69 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.30 - 7.16 (m, 3H), 4.85 - 4.80 (m, 1H), 2.76 - 2.71 (m, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H)	322

[1073] 实施例107

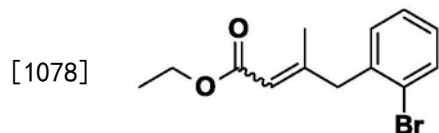
[1074] 6-(3-环丙基-1-甲基-吡唑-5-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1-苯并氮杂~~草~~-2-酮

[1075]



[1076] 步骤1:

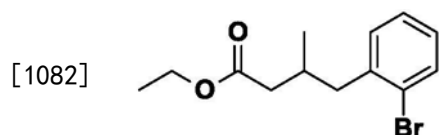
[1077] 4-(2-溴苯基)-3-甲基丁-2-烯酸乙酯



[1079] 在室温,向1-(2-溴苯基)丙-2-酮(10.0g,47.2mmol)于THF(100mL)中的溶液中添加t-BuOK(7.93g,70.8mmol)和2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(15.9g,70.8mmol)。在氮气气氛下,将所得混合物加热至80℃且保持2h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩混合物。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=20/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(9.0g,68%),其为透明油状物。

[1080] 步骤2:

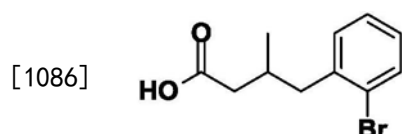
[1081] 4-(2-溴苯基)-3-甲基丁酸乙酯



[1083] 在氢气气氛(15psi)下,将4-(2-溴苯基)-3-甲基丁-2-烯酸乙酯(1g,3.5mmol)和二氧化铂(200mg,0.88mmol)于EtOAc(30mL)中的混合物在23℃搅拌10h。过滤混合物并真空浓缩滤液,得到标题化合物(1.0g,粗制的),其为黄色油状物,其不需要进一步纯化。

[1084] 步骤3:

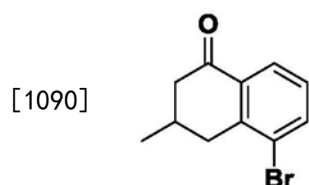
[1085] 4-(2-溴苯基)-3-甲基丁酸



[1087] 向4-(2-溴苯基)-3-甲基丁酸乙酯(1g,粗制的)于THF(30mL)和H<sub>2</sub>O(30mL)中的溶液中添加氢氧化锂一水合物(1g,25mmol)。将混合物加热至60℃且保持10h。使反应混合物冷却至室温后,将混合物用EtOAc(20mL)洗涤。用HCl(2N)酸化水层至pH 2-3并用EtOAc(20mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(1g,粗制的),其为黄色油状物,其不需要进一步纯化。

[1088] 步骤4:

[1089] 5-溴-3-甲基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮



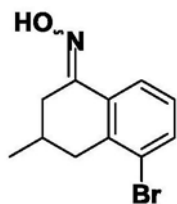
[1091] 将4-(2-溴苯基)-3-甲基丁酸(1g,粗制的)于多聚磷酸(20g)中的溶液加热至90℃且保持2h。然后将混合物冷却至60℃并添加水(50mL)。用EtOAc(20mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(700mg,粗制的),其为黄色油状物,其不需要进一步纯化。LCMS M/Z (M+H) 239。

[1092] 步骤5:



[1093] 5-溴-3-甲基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮肟

[1094]



[1095] 向5-溴-3-甲基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(700mg,粗制的)和盐酸羟胺(221mg,3.2mmol)于乙醇(3.6ml)中的混合物添加吡啶(2.2ml)。将混合物加热至70℃且保持10h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩混合物,得到标题化合物(800mg,粗制的),其为黄色油状物,其不需要进一步纯化。

[1096] 步骤6:

[1097] 6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂~~草~~-2(3H)-酮

[1098]

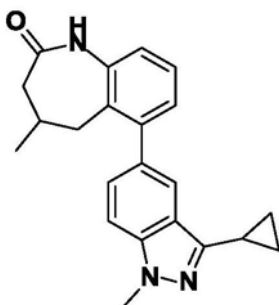


[1099] 将5-溴-3-甲基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮肟(800mg,粗制的)和多聚磷酸(11g)的混合物加热至130℃且保持1h。使反应混合物冷却至室温后,添加水(50mL)并用EtOAc(50mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=10/1至3/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(500mg,62%),其为浅黄色固体。LCMS M/Z (M+H) 254。

[1100] 步骤7:

[1101] 6-(3-环丙基-1-甲基-吡唑-5-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1-苯并氮杂~~草~~-2-酮

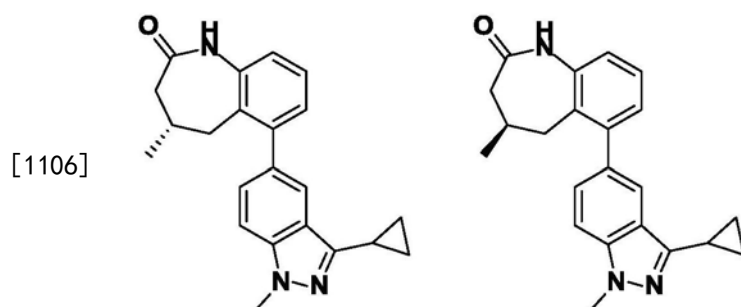
[1102]



[1103] 在氮气气氛下,将6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂~~草~~-2(3H)-酮(500mg,2.0mmol)、碳酸钾(552mg,4.0mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(140mg,2mmol)和3-环丙基-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑(626mg,2mmol)于二噁烷(30mL)/H<sub>2</sub>O(4mL)中的混合物加热至100℃且保持10h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩混合物。通过反相色谱(乙腈50-80%/0.2%甲酸/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(300mg,43%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.68(s,1H),7.54(d,J=8.8Hz,1H),7.39(d,J=1.6Hz,1H),7.34-7.30(m,1H),7.20-7.17(m,1H),7.07(d,J=8.0Hz,1H),4.01(s,3H),2.75-2.72(m,1H),2.62-2.59(m,2H),2.39-2.25(m,2H),2.09-2.07(m,1H),1.07-1.01(m,7H)。LCMS M/Z (M+H) 346。

[1104] 实施例108和109

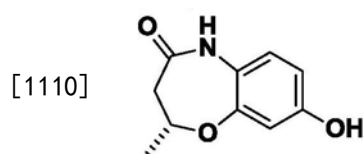
[1105] (4R)-6-(3-环丙基-1-甲基-吡唑-5-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1-苯并氮杂草-2-酮和(4S)-6-(3-环丙基-1-甲基-吡唑-5-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1-苯并氮杂草-2-酮



[1107] 使用手性SFC(SFC80;Chiralpak AD 250×30mm I.D.,5 $\mu$ m;超临界CO<sub>2</sub>/EtOH+NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O=75/25;60mL/min)分离外消旋6-(3-环丙基-1-甲基-吡唑-5-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1-苯并氮杂草-2-酮,得到(4R)-6-(3-环丙基-1-甲基-吡唑-5-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1-苯并氮杂草-2-酮(71mg,第一个峰)和(4S)-6-(3-环丙基-1-甲基-吡唑-5-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1-苯并氮杂草-2-酮(59mg,第二个峰),其为白色固体。绝对构型任意归属于各对映异构体。实施例108:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 7.67(s,1H),7.54(d,J=8.4Hz,1H),7.39(d,J=1.2Hz,1H),7.36-7.30(m,1H),7.19-7.17(m,1H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),4.02(s,3H),2.75-2.72(m,1H),2.62-2.59(m,2H),2.39-2.27(m,2H),2.08-2.05(m,1H),1.07-1.01(m,7H)。LCMS M/Z(M+H) 346。实施例109:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 7.67(s,1H),7.53(d,J=8.8Hz,1H),7.39(d,J=1.6Hz,1H),7.32-7.29(m,1H),7.19-7.17(m,1H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),4.01(s,3H),2.76-2.71(m,1H),2.62-2.59(m,2H),2.38-2.26(m,2H),2.08-2.06(m,1H),1.07-1.01(m,7H)。LCMS M/Z(M+H) 346。

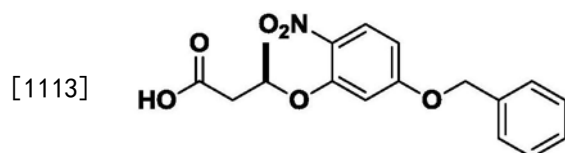
[1108] 实施例110

[1109] (2R)-8-羟基-2-甲基-3,5-二氢-2H-1,5-苯并氧氮杂草-4-酮



[1111] 步骤1:

[1112] (R)-3-(5-(苄基氧基)-2-硝基苯氧基)丁酸

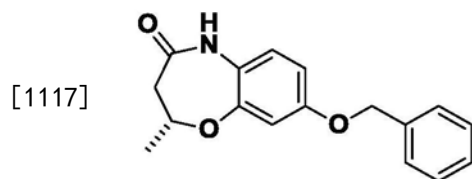


[1114] 在0℃,向(R)-3-羟基丁酸钠(1g,4.04mmol,1当量)于DMF中的溶液中添加氢化钠(170mg,4.25mmol,1.05当量)。将混合物在0℃搅拌30min,然后添加4-(苄基氧基)-2-氟-1-硝基苯(536mg,4.25mmol,1.05当量)并将混合物再搅拌18h。将混合物用EtOAc稀释并用1N HCl洗涤。将有机层以无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱(用己烷/EtOAc洗脱)纯

化粗残余物,得到标题化合物(140mg,10%)。LCMS M/Z (M+H) 332。

[1115] 步骤2:

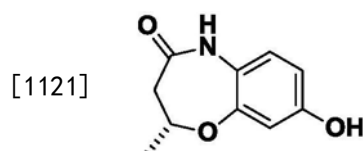
[1116] (R)-8-(苄基氧基)-2-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂**草**-4(5H)-酮



[1118] 将(R)-3-(5-(苄基氧基)-2-硝基苯氧基)丁酸(140mg,0.423mmol)和Fe粉(189mg,3.38mmol)于乙酸(0.5mL)中的混合物加热至110℃且保持16h。使反应混合物冷却至室温后,过滤反应混合物并真空浓缩滤液。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=3/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(75mg,63%),其为白色固体。LCMS M/Z (M+H) 284。

[1119] 步骤3:

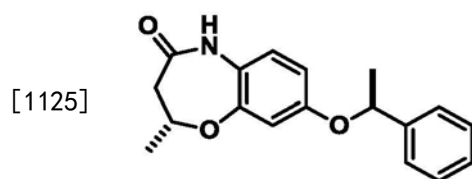
[1120] (2R)-8-羟基-2-甲基-3,5-二氢-2H-1,5-苯并氧氮杂**草**-4-酮



[1122] 向(R)-8-(苄基氧基)-2-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂**草**-4(5H)-酮(75mg,0.265mmol)于MeOH(2mL)中的溶液中添加Pd/C(5%wt,28mg)。在氢气气氛下,将混合物在20℃搅拌2h。过滤混合物并真空浓缩,得到标题化合物(24mg,47%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.36(s,1H),9.33(s,1H),6.79(d,J=8.7Hz,1H),6.47(dd,J=8.6,2.6Hz,1H),6.41(d,J=2.7Hz,1H),4.69(m,1H),2.53(m,1H),2.29(d,J=7.5Hz,1H),1.28(d,J=6.2Hz,3H)。LCMS M/Z (M+H) 194。

[1123] 实施例111

[1124] (2R)-2-甲基-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]-3,5-二氢-2H-1,5-苯并氧氮杂**草**-4-酮



[1126] 在室温,向三苯基膦聚合物键合型(polymer bound)3.2mmol/g(162mg)、(R)-8-羟基-2-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂**草**-4(5H)-酮(0.05g,0.259mmol)、(R)-1-苯基乙醇(0.095g,0.776mmol)于THF(2mL)中的溶液中逐滴添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二叔丁酯(0.119g,0.518mmol)于THF(1mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌18h。通过硅藻土过滤混合物并真空浓缩。通过硅胶色谱(用己烷/EtOAc洗脱)纯化残余物,得到标题化合物(44mg,57%),其为无定形固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.24-9.55(m,1H),7.35(d,J=17.6Hz,4H),7.17-7.28(m,1H),6.78-6.87(m,1H),6.58-6.67(m,1H),6.43-6.57(m,1H),5.32-5.49(m,1H),4.56-4.72(m,1H),2.51-2.54(m,1H),2.26-2.35(m,1H),1.50(d,J=6.2Hz,3H),1.26(d,J=6.2Hz,3H)。LCMSM/Z (M+H) 298。

[1127] 以与实施例111类似的方式制备以下化合物:

[1128] 实施例112-117

[1129]

实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 112	(2 <i>R</i> )-8-(环丙基甲氧基)-2-甲基-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.43 (s, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.64 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.74 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.50 - 2.58 (m, 1H), 2.32 (dd, <i>J</i> = 14.1, 7.4 Hz, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 1.17 (br s, 1H), 0.48 - 0.59 (m, 2H), 0.23 - 0.32 (m, 2H)	248
实施例 113	(2 <i>R</i> )-8-异丁氧基-2-甲基-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.44 (s, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.65 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.67 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.54 (dd, <i>J</i> = 14.1, 4.7 Hz, 1H), 2.33 (dd, <i>J</i> = 14.1, 7.4 Hz, 1H), 1.90 - 2.02 (m, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H)	250

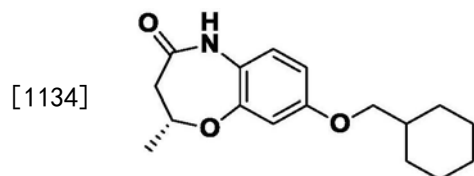
[1130]

实施例 114	(2 <i>R</i> )-2-甲基-8-(3-吡啶基甲氧基)-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.48 (s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 2.55 (dd, <i>J</i> = 14.1, 4.5 Hz, 1H), 2.35 (dd, <i>J</i> = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)	285
实施例 115	(2 <i>R</i> )-2-甲基-8-(4-吡啶基甲氧基)-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.48 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.72 - 6.78 (m, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.63 - 4.80 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)	285
实施例 116	(2 <i>R</i> )-2-甲基-8-(2-吡啶基甲氧基)-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.47 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 7.82 (dt, <i>J</i> = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.72 (m, 1H), 2.55 (dd, <i>J</i> = 14.1, 4.5 Hz, 1H), 2.34 (dd, <i>J</i> =	285

		14.1, 7.4 Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	
[1131]	实施例 117 (2R)-2-甲基-8-[(1R)-1-苯基乙氧基]-3,5-二氢-2H-1,5-苯并氧氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.40 (s, 1H), 7.36 - 7.42 (m, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.21 - 7.28 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.43 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J = 11.6, 6.7$ Hz, 1H), 2.52 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.27 (dd, $J = 14.1, 7.6$ Hz, 1H), 1.52 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	298

[1132] 实施例118

[1133] (2R)-8-(环己基甲氧基)-2-甲基-3,5-二氢-2H-1,5-苯并氧氮杂草-4-酮



[1135] 向 (2R)-8-羟基-2-甲基-3,5-二氢-2H-1,5-苯并氧氮杂草-4-酮 (30mg, 0.155mmol) 于 THF (2.0mL) 中的溶液中添加环己基甲醇 (70mg, 0.62mmol)、偶氮二甲酸二叔丁酯 (145mg, 0.62mmol) 和三苯基膦 (160mg, 0.62mmol)。将混合物加热至 50℃ 且保持过夜。使反应混合物冷却至室温后, 过滤反应混合物并真空浓缩。通过制备型 HPLC (乙腈 5-85% / 0.1% NH<sub>4</sub>OH / 水) 纯化粗残余物, 得到标题化合物 (15.2mg, 34%), 其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.42 (s, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.69-6.61 (m, 1H), 6.57 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.79-4.66 (m, 1H), 3.72 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.40-2.29 (m, 1H), 1.82-1.59 (m, 6H), 1.31 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.27-1.09 (m, 3H), 1.09-0.95 (m, 2H)。LCMS M/Z (M+H) 290。

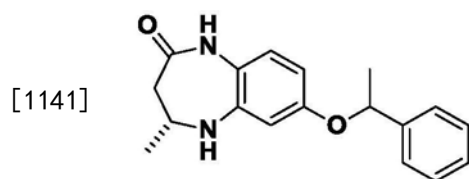
[1136] 以与实施例118类似的方式制备以下化合物:

[1137] 实施例119和120

实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 119	(2R)- 甲基 -8-[1-(2-吡啶基)乙氧基]-3,5-二氢-2H-1,5-苯并氧氮杂草-4-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.40 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.58 - 8.51 (m, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 6.68 - 6.59 (m, 1H), 6.60 - 6.50 (m, 1H), 5.44 - 5.34 (m, 1H), 4.75 - 4.61 (m, 1H), 3.17 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.39 - 2.23 (m, 1H), 1.62 - 1.51 (m, 3H), 1.33 - 1.17 (m, 3H)	299
实施例 120	(2R)-2- 甲基 -8-(2-苯基乙氧基)-3,5-二氢-2H-1,5-苯并氧氮杂草-4-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.43 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 4H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.70 - 6.62 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.78 - 4.66 (m, 1H), 4.15 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	298

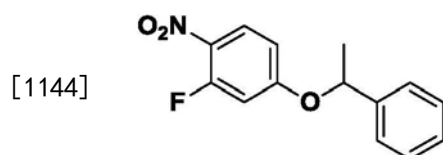
[1139] 实施例121

[1140] (4R)-甲基-7-(1-苯基乙氧基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮



[1142] 步骤1:

[1143] 2-氟-1-硝基-4-(1-苯基乙氧基)苯

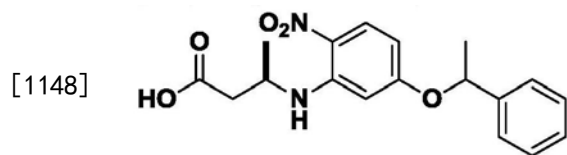


[1145] 向3-氟-4-硝基苯酚于甲苯中的溶液中添加(1-溴乙基)苯和碳酸银。将混合物加热至50℃且保持30min。使反应混合物冷却至室温后,过滤反应混合物并真空浓缩。通过硅

胶色谱纯化粗残余物,得到标题化合物。LCMS  $M/Z$  ( $M+H$ ) 262。

[1146] 步骤2:

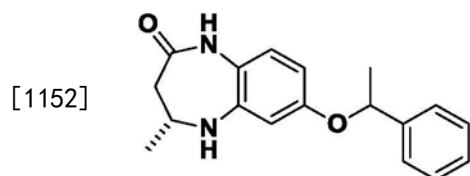
[1147] (3R)-3-(2-硝基-5-(1-苯基乙氧基)苯基氨基)丁酸



[1149] 向2-氟-1-硝基-4-(1-苯基乙氧基)苯(0.486g, 1.860mmol)于DMSO(10mL)中的溶液中添加(R)-3-氨基丁酸HCl(0.389g, 2.79mmol)和碳酸钾(0.514g, 3.72mmol)。将混合物加热至100℃且保持18h。使反应混合物冷却至室温后,添加1N HCl并用EtOAc萃取混合物两次。将合并的有机层经无水干燥MgSO<sub>4</sub>,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(甲醇/DCM)纯化粗残余物,得到标题化合物,其为无定形固体。LCMS  $M/Z$  ( $M+H$ ) 345。

[1150] 步骤3:

[1151] (4R)-甲基-7-(1-苯基乙氧基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮



[1153] 向(3R)-3-(2-硝基-5-(1-苯基乙氧基)苯基氨基)丁酸(0.133g, 0.386mmol)于乙醇(4mL)和乙酸(0.4mL)中的溶液中添加铁粉(0.173g, 3.09mmol)。将混合物加热至110℃且保持3h。使反应混合物冷却至室温后,过滤反应混合物并真空浓缩滤液。通过制备型HPLC(乙腈/0.1%三氟乙酸/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(92mg, 80%),其为非对映异构体的灰白色无定形固体混合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.28 (br s, 2H), 7.30-7.43 (m, 8H), 7.22-7.28 (m, 2H), 6.66-6.74 (m, 2H), 6.46-6.53 (m, 2H), 6.31-6.41 (m, 2H), 5.33 (q,  $J$  = 6.3Hz, 4H), 3.76-3.89 (m, 2H), 2.39 (dd,  $J$  = 13.5, 4.2Hz, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 1.51 (d,  $J$  = 6.4Hz, 3H), 1.50 (d,  $J$  = 6.4Hz, 3H), 1.17 (d,  $J$  = 6.4Hz, 3H), 1.14 (d,  $J$  = 6.4Hz, 3H)。LCMS  $M/Z$  ( $M+H$ ) 297。

[1154] 以与实施例121类似的方式制备以下化合物:

[1155] 实施例122



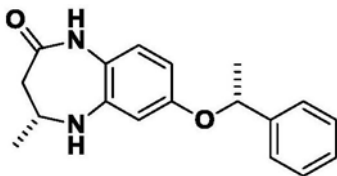
实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 122	(4R)-7-苄基氧基-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.24 (s, 1H), 7.18 - 7.49 (m, 5H), 6.74 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 6.50 (d, $J$ = 2.7 Hz, 1H), 6.36 (dd, $J$ = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 5.30 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.78 (dt, $J$ = 6.4, 3.6 Hz, 1H), 2.39 (dd, $J$ = 13.3, 4.0 Hz, 1H), 2.17 (dd, $J$ = 13.2, 7.4 Hz, 1H), 1.15 (d, $J$ = 8.0 Hz, 3H)	283

[1156]

[1157] 实施例123

[1158] (4R)-4-甲基-7-[(1R)-1-苄基乙氧基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮

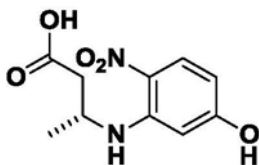
[1159]



[1160] 步骤1:

[1161] (R)-3-((5-羟基-2-硝基苯基)氨基)丁酸

[1162]

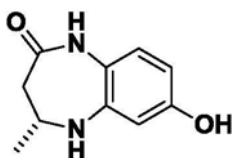


[1163] 向3-氟-4-硝基苯酚 (1.535g, 9.77mmol) 于DMSO (25mL) 中的溶液中添加 (R)-3-氨基丁酸, HCl (1.5g, 10.75mmol) 和碳酸钾 (2.70g, 19.54mmol)。将混合物加热至100℃且保持18h。使反应混合物冷却至室温后, 过滤反应混合物并真空浓缩滤液。通过硅胶色谱 (DCM/甲醇) 纯化残余物, 得到标题化合物 (900mg, 38%), 其为橙色油状物。LCMS M/Z (M+H) 241。

[1164] 步骤2:

[1165] (R)-7-羟基-4-甲基-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

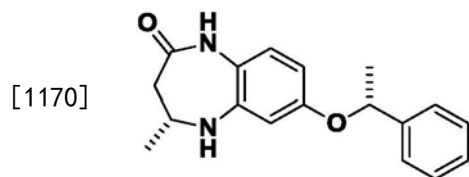
[1166]



[1167] 向 (R)-3-((5-羟基-2-硝基苯基)氨基)丁酸 (0.433, 1.803mmol) 于乙醇 (10mL) 和乙酸 (2mL) 中的溶液中添加铁粉 (0.805g, 14.42mmol)。将混合物加热至110℃且保持18h。使反应混合物冷却至室温后, 过滤反应混合物并真空浓缩滤液。通过硅胶色谱 (DCM/甲醇) 纯化残余物, 其为无定形固体, 其不需要进一步纯化。LCMS M/Z (M+H) 193。

[1168] 步骤3:

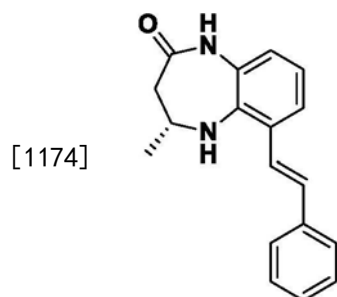
[1169] (4R)-4-甲基-7-[(1R)-1-苯基乙氧基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂**草**-2-酮



[1171] 在室温,向三苯基膦聚合物键合型3.2mmol/g (0.134g,0.510mmol)、(R)-7-羟基-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂**草**-2(3H)-酮(0.049g,0.255mmol)、(S)-1-苯基乙醇(0.092ml,0.765mmol)于THF(2mL)中的溶液中逐滴添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二叔丁酯(0.117g,0.510mmol)于THF(1mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌18h。通过硅藻土过滤混合物并真空浓缩。通过制备型HPLC(乙腈/0.1%三氟乙酸/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(7.3mg,7%),其为灰白色无定形固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.28(s,1H),7.30-7.40(m,4H),7.21-7.28(m,1H),6.70(d,J=8.8Hz,1H),6.52(br s,1H),6.36(d,J=6.6Hz,1H),5.33(q,J=6.3Hz,1H),3.82(dd,J=10.7,6.7Hz,1H),2.39(dd,J=13.5,4.1Hz,1H),2.13(dd,J=13.4,7.3Hz,1H),1.51(d,J=6.2Hz,3H),1.14(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS M/Z (M+H) 297。

[1172] 实施例124

[1173] (4R)-4-甲基-6-[(E)-苯乙烯基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂**草**-2-酮



[1175] 向(R)-6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂**草**-2(3H)-酮(中间体A,510mg,2.0mmol)于二甲基乙酰胺(10mL)中的溶液中添加苯乙烯(0.25g,2.4mmol)、[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.0652g,0.1mmol)、四丁基氯化铵(0.0556g,0.2mmol)和三乙胺(0.41mL,3mmol)。将反应混合物加热至80℃且保持18h。使反应混合物冷却至室温后,添加EtOAc并用盐水(x 3)洗涤混合物。将有机层以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(己烷/EtOAc)纯化粗残余物,得到标题化合物(472mg,85%),其为灰白色无定形固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.49(s,1H),8.08(d,J=7.8Hz,1H),7.91(d,J=7.8Hz,1H),7.78(d,J=15.8Hz,1H),7.63(t,J=7.5Hz,1H),7.54(s,2H),7.39-7.51(m,3H),6.84-6.94(m,2H),5.09(s,1H),3.98-4.11(m,1H),2.44(dd,J=12.8,4.8Hz,1H),2.14(dd,J=12.9,7.1Hz,1H),1.26(d,J=6.0Hz,3H)。LCMS M/Z (M+H) 279。

[1176] 以与实施例124类似的方式制备以下化合物:

[1177] 实施例125和126

[1178]

实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 125	N-叔丁基-2-[2-(4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基)乙烯基]苯磺酰胺	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.50 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.23 - 7.82 (m, 6H), 6.53 - 7.15 (m, 3H), 3.76 - 4.11 (m, 1H), 2.31 - 2.47 (m, 1H), 2.06 - 2.19 (m, 1H), 1.19 - 1.28 (m, 3H), 1.10 - 1.17 (m, 9H) (TFA 盐) (旋转异构体)	414
实施例 126	2-[2-(4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基)乙烯基]苯磺酰胺	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.49 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.38 - 7.51 (m, 3H), 6.86 - 6.94 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J$	358
[1179]		= 12.9, 4.9 Hz, 1H), 2.13 (dd, $J = 12.8, 7.3$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)	

[1180] 以与实施例110和123类似的方式,自相应的羟基/氨基丙酸酯和适当取代的氯-或氟-取代的硝基苯制备以下化合物:

[1181] 实施例127-133

[1182]

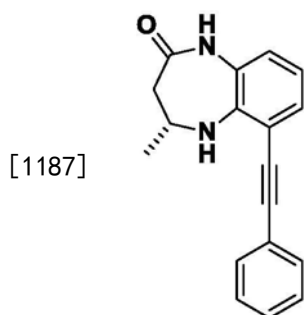
实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 127	(2 <i>R</i> )-2,9- 二 甲 基 -3,5- 二 氢 -2 <i>H</i> -1,5- 苯并氧氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.58 (br s, 1H), 6.93 - 6.97 (m, 2H), 6.81 - 6.85 (m, 1H), 4.77 (sxt, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 2.57 (dd, <i>J</i> = 13.9, 5.0 Hz, 1H), 2.35 (dd, <i>J</i> = 14.1, 6.95 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.47 Hz, 3H)	192
实施例 128	(2 <i>R</i> )-2,7- 二 甲 基 -3,5- 二 氢 -2 <i>H</i> -1,5- 苯并氧氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.60 (br s, 1H), 6.79 - 6.92 (m, 3H), 4.64 - 4.75 (m, 1H), 2.56 (dd, <i>J</i> = 14.0, 4.9 Hz, 1H), 2.34 (dd, <i>J</i> = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)	192
实施例 129	(4 <i>R</i> )-6-苄基氧基-4- 甲基-1,3,4,5-四氢 -1,5-苯并二氮杂草 -2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.46 (s, 1H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.38 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 6.76 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 6.66 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.50 - 6.57 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.48 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 3.85 - 3.98 (m, 1H), 2.41 (dd, <i>J</i> = 13.3, 4.1 Hz,	283

[1183]

		1H), 2.20 (dd, $J = 13.4, 8.0$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	
实施例 130	4,6-二甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.36 (s, 1H), 6.84 (dd, $J = 7.2, 1.1$ Hz, 1H), 6.60 - 6.76 (m, 2H), 4.33 (br s, 1H), 3.85 - 4.01 (m, 1H), 2.35 (dd, $J = 13.1, 4.8$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (dd, $J = 13.1, 7.7$ Hz, 1H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	191
实施例 131	(2R)-2-甲基-1,2,3,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-4-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.41 (s, 1H), 6.76 - 6.94 (m, 3H), 6.60 - 6.73 (m, 1H), 5.25 (br s, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.42 (dd, $J = 13.3, 3.9$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 13.3, 7.3$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)	177
实施例 132	(2R)-2-乙基-1,2,3,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-4-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.44 (s, 1H), 6.82 - 6.92 (m, 3H), 6.65 - 6.72 (m, 1H), 5.32 (br s, 1H), 3.53 - 3.63 (m, 1H), 2.43 (dd, $J = 13.3, 3.7$ Hz, 1H), 2.22 - 2.31 (m, 1H), 1.45 - 1.61 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 14.7$ Hz, 3H)	191
实施例 133	(2S)-2-甲基-1,2,3,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-4-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.41 (s, 1H), 6.77 - 6.91 (m, 3H), 6.63 - 6.74 (m, 1H), 5.25 (br s, 1H), 3.68 - 3.87 (m, 1H), 2.42 (dd, $J = 13.3, 3.9$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 13.4, 7.3$ Hz, 1H),	177
[1184]		1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	

[1185] 实施例134

[1186] (4R)-4-甲基-6-(2-苯基乙炔基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮



[1188] 在氮气气氛下,向(R)-6-氯-4-甲基-4,5-二氢-1H苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮(中间体A,67mg,0.318mmol)、二氯化钪双乙腈(8.25mg,0.032mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦(30.3mg,0.064mmol)、碳酸铯(269mg,0.827mmol)的溶液中添加苯乙炔(45.4μl,0.413mmol),随后添加乙腈(1mL)。将混合物加热至80℃且保持36h。使反应混合物冷却至室温后,用EtOAc稀释反应混合物,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(用己烷/EtOAc/0.1%三乙胺洗脱)纯化残余物,得到标题化合物(8.5mg,10%),其为灰白色无定形固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ10.22-10.29(m,1H),7.52-7.56(m,3H),7.46-7.52(m,1H),7.21-7.28(m,1H),7.00(s,1H),6.83-6.89(m,1H),6.50(s,1H),4.62-4.73(m,1H),3.06-3.16(m,1H),2.85-2.95(m,2H),1.28(d,J=6.5Hz,3H)。LCMS M/Z (M+H) 277。

[1189] 以与实施例134类似的方式制备以下化合物:

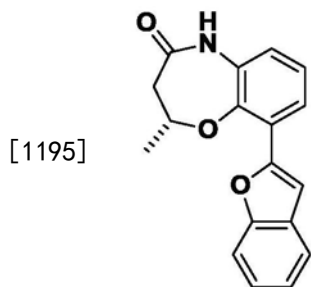
[1190] 实施例135-138

实施例	化合物名称	NMR	m/z
[1191] 实施例 135	(4 <i>R</i> )-6-(2-环己基乙炔基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.56 (s, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.83 - 6.89 (m, 1H), 6.65 - 6.72 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.91 - 4.03 (m, 1H), 2.64 - 2.76 (m, 1H), 2.37 - 2.45 (m, 1H), 2.27 - 2.35 (m, 1H), 1.83 (br s, 2H), 1.63 - 1.72 (m, 2H), 1.50 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H),	283

		1.31 - 1.42 (m, 4H), 1.23 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。	
实施例 136	(4 <i>R</i> )-4- 甲基 -6-(3-苯基丙-1-炔基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.11 - 10.19 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 1.6$ Hz, 4H), 7.10 - 7.18 (m, 1H), 6.84 - 6.94 (m, 1H), 6.71 - 6.79 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.70 - 4.84 (m, 1H), 4.09 - 4.24 (m, 1H), 3.53 - 4.02 (m, 2H), 2.91 - 3.07 (m, 1H), 2.77 - 2.89 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)	291
[1192] 实施例 137	(2 <i>R</i> )-2- 甲基 -9-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-4-酮	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.74 (br s, 1H), 7.17 (dd, $J = 6.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.81 - 4.91 (m, 1H), 2.45 - 2.57 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.22 (s, 9H)	274
实施例 138	(2 <i>R</i> )-9-(2-环己基乙炔基)-2- 甲基 -3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-4-酮	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.69 (s, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 6.99 - 7.04 (m, 1H), 6.96 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 4.77 - 4.90 (m, 1H), 2.63 - 2.71 (m, 1H), 2.56 (dd, $J = 14.2, 5.0$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 14.2, 7.9$ Hz, 1H), 1.75 - 1.86 (m, 2H), 1.63 - 1.75 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.30 - 1.41 (m, 6H)	284

[1193] 实施例139

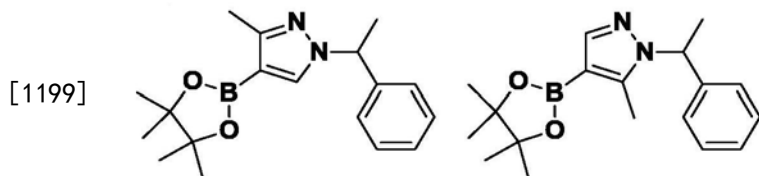
[1194] (2*R*)-9-(苯并呋喃-2-基)-2-甲基-3,5-二氢-2*H*-1,5-苯并氧氮杂草-4-酮



[1196] 向一次性(disposable)反应小瓶中装入苯并咪唑-2-基硼酸(95mg, 0.586mmol)、(R)-9-溴-2-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂草-4(5H)-酮(中间体A, 75mg, 0.293mmol)、碳酸钾(81mg, 0.586mmol)、甲磺酸合(2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)预催化剂(10.82mg, 0.015mmol)、搅拌棒和1,4-二噁烷/水(19:1)(2mL),然后脱气(4个真空/氮气重填循环)并加热至100℃且保持6h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩反应混合物。通过硅胶色谱(用己烷/EtOAc洗脱)纯化残余物,得到标题化合物,其为灰白色无定形固体。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.79 (br s, 1H), 7.72 (td, J=8.0, 1.5Hz, 2H), 7.62 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.42 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.34 (dt, J=7.7, 1.3Hz, 1H), 7.27 (dt, J=7.5, 1.0Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.08 (dd, J=7.9, 1.7Hz, 1H), 4.89-4.97 (m, J=5.4Hz, 1H), 2.82 (dd, J=14.3, 5.6Hz, 1H), 2.39 (dd, J=14.3, 4.7Hz, 1H), 1.49 (d, J=6.2Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 294。

[1197] 以与实施例139类似的方式,自中间体A或中间体I制备以下化合物。在表前示出所选的构成砌块的合成。

[1198] 3-甲基-1-(1-苯基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑和5-甲基-1-(1-苯基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑的混合物



[1200] 步骤1:

[1201] 向4-溴-3-甲基-1H-吡唑(0.805g, 5mmol)和碳酸铯(3.26g, 10.00mmol)于乙腈(5mL)中的溶液中添加(1-溴乙基)苯(0.682mL, 5.00mmol)。将混合物加热至50℃且保持18h。使反应混合物冷却至室温后,过滤反应混合物并真空浓缩滤液。通过硅胶色谱(用己烷和EtOAc洗脱)纯化残余物,得到无色油状物,其不需要进一步纯化。

[1202] 使用与上述类似的条件制备实施例157-160的烷基化的吡啶和吡唑。

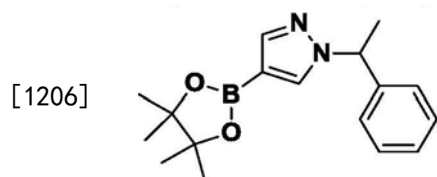
[1203] 步骤2:

[1204] 在氮气气氛下,向甲磺酸合(2-二环己基膦基-2',6'-di甲氧基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物(15.30mg, 0.020mmol)及3-甲基-1-(1-苯基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑和5-甲基-1-(1-苯基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑的混合物(104mg, 0.392mmol)于二噁烷(2mL)中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷



(114 $\mu$ l, 0.784mmol) 和三乙胺 (164 $\mu$ l, 1.177mmol)。将混合物加热至100℃且保持2.5h。使反应混合物冷却至室温后,用EtOAc稀释反应混合物,过滤并真空浓缩滤液。残余物用于实施例182和183的合成。

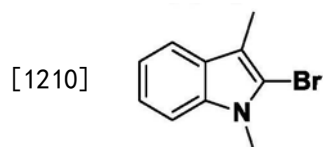
[1205] 1-(1-苯基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑



[1207] 向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑 (1g, 5.15mmol) 和碳酸铯 (2.015g, 6.18mmol) 于乙腈 (50mL) 中的溶液中添加1-溴乙基) 苯 (0.774mL, 5.67mmol)。将混合物加热至50℃且保持18h。使反应混合物冷却至室温后,过滤反应混合物并真空浓缩滤液。通过硅胶色谱(用己烷和EtOAc洗脱)纯化残余物,得到标题化合物,其为无色油状物,其用于实施例173的合成。

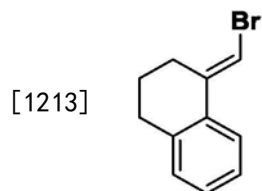
[1208] 使用与针对实施例80的步骤1中所用构建模块相同的条件,制备以下两种溴化物,然后转化成其相应的频哪醇硼酸酯。

[1209] 2-溴-1,3-二甲基-1H-吡唑



[1211] 根据以下文献操作制备实施例151使用的吡唑溴化物: Bedford, R.B.; Fey, N.; Haddow, M.F.; Sankey, R.F. Chem. Commun. 2011, 47, 3649-3651。

[1212] (E)-1-(溴亚甲基)-1,2,3,4-四氢萘



[1214] 根据以下文献操作制备实施例169使用的溴化物: Bhorge, Y.R.; Chang, S.-H.; Chang, C.-T.; Yan, T.-H. Tetrahedron 2012, 68, 4846-4851。

[1215] 实施例140-187

[1216]

实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 140	(2 <i>R</i> )-9-(苯并噻吩-2-基)-2-甲基-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.77 (br s, 1H), 7.96 - 7.99 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 - 7.89 (m, 1H), 7.65 - 7.68 (m, 1H), 7.39 (dt, <i>J</i> = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.36 (dt, <i>J</i> = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.20 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 4.82 - 4.91 (m, 1H), 2.84 (dd, <i>J</i> = 14.0, 6.5 Hz, 1H), 2.30 (ddd, <i>J</i> = 14.0, 4.0, 0.9 Hz, 1H), 1.45 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)	310
实施例 141	(2 <i>R</i> )-2-甲基-9-[( <i>E</i> )-苯乙烯基]-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.67 (br s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.46 (m, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.24 - 7.31 (m, 2H), 7.11 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 4.83 - 4.93 (m, 1H), 2.62 (dd, <i>J</i> = 14.1, 5.1 Hz, 1H), 2.39 (dd, <i>J</i> = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 1.40 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz,	280

[1217]

		3H)	
实施例 142	(2 <i>R</i> )-2- 甲基 -9-(1- 甲基 吲 哚 -2- 基 )-3,5- 二 氢 -2 <i>H</i> -1,5- 苯 并 氧 氮 杂 草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.81 (br s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.48 (m, 1H), 7.13 - 7.22 (m, 4H), 7.05 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 4.63 (dquin, <i>J</i> = 6.7, 4.9 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.64 (dd, <i>J</i> = 14.2, 4.8 Hz, 1H), 2.39 (dd, <i>J</i> = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)	307
实施例 143	2-[(2 <i>R</i> )-2- 甲基 -4- 氧 代 -3,5- 二 氢 -2 <i>H</i> -1,5- 苯 并 氧 氮 杂 草-9-基]吲 哚-1- 甲酸叔丁酯	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.80 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (dt, <i>J</i> = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.13 - 7.21 (m, 2H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.43 - 4.62 (m, 1H), 2.52 - 2.61 (m, 1H), 2.28 - 2.40 (m, 1H), 1.25 (s, 9H), 0.89 (s, 3H)	393
实施例 144	(2 <i>R</i> )-9-[1-( 苯 磺 酰 基)吲 哚-2-基]-2-甲 基 -3,5- 二 氢 -2 <i>H</i> -1,5- 苯 并 氧 氮 杂 草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.82 (s, 1H), 7.98 - 8.10 (m, 1H), 7.65 - 7.72 (m, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.47 - 7.52 (m,	433

[1218]

		2H), 7.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.07 - 7.21 (m, 3H), 6.71 - 6.85 (m, 1H), 4.74 - 4.91 (m, 1H), 2.88 (dd, $J = 14.5, 3.8$ Hz, 1H), 2.38 - 2.49 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H)	
实施例 145	(2R)-2-甲基-9-(3-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-4-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.85 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 8.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.04 - 7.11 (m, 2H), 6.99 (ddd, $J = 7.9, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 4.70 (dquin, $J = 6.6, 5.1$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 13.8, 5.1$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 0.99 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	307
实施例 146	(2R)-2-甲基-9-(1-甲基吡啶-5-基)-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-4-酮	未确定	307
实施例 147	(2R)-9-(1-叔丁基吡啶-4-基)-2-甲基-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-4-酮	$^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.64 (br s, 1 H), 8.19 (br s, 1 H), 7.89 (br s, 1 H), 7.42 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.06 (br s, 1 H), 6.87 (br s, 1 H), 4.74 (br s, 1 H), 2.71 (br s, 1 H), 2.30 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 1.56 (s, 9 H),	300

[1219]

		1.37 (d, $J = 5.6$ Hz, 3 H)。	
实施例 148	(2 <i>R</i> )-2- 甲 基 -9-(3- 喹 啉 基 )-3,5- 二 氢 -2 <i>H</i> -1,5- 苯 并 氧 氮 杂 草 -4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.81 (s, 1H), 9.03 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 7.9, 3.5$ Hz, 2H), 7.79 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.65 (ddd, $J = 8.1, 7.0,$ 0.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 7.6,$ 1.8 Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 4.72 (dquin, $J = 6.3, 5.0$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 14.3, 4.9$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J = 14.1, 6.7$ Hz, 1H), 1.03 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	305
实施例 149	2-[(2 <i>R</i> )-2- 甲 基 -4- 氧 代 -3,5- 二 氢 -2 <i>H</i> -1,5- 苯 并 氧 氮 杂 草 -9- 基 ]-6,7- 二 氢 -4 <i>H</i> - 噻 吩 并 [3,2- <i>c</i> ]吡 啶 -5- 甲 酸 叔 丁 酯	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.70 (s, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.9,$ 1.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.11 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J =$ 7.9, 1.5 Hz, 1H), 4.74 - 4.82 (m, 1H), 4.44 (br s, 2H), 3.65 (t, $J =$ 5.8 Hz, 2H), 2.75 - 2.84 (m, 3H), 2.25 (dd, $J = 13.7, 3.0$ Hz, 1H), 1.39 - 1.47 (m, 12H)	415

[1220]

实施例 150	(2 <i>R</i> )-2-甲基-9-(1-苯基吡唑-4-基)-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.70 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 - 7.94 (m, 2H), 7.44 - 7.59 (m, 3H), 7.34 (tt, <i>J</i> = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.13 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.83 (sxt, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 2.74 (dd, <i>J</i> = 14.1, 5.6 Hz, 1H), 2.33 (dd, <i>J</i> = 14.1, 4.9 Hz, 1H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)	320
实施例 151	(2 <i>R</i> )-9-(1,3-二甲基吲哚-2-基)-2-甲基-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) (约 1:1 的旋转异构体的混合物) δ 9.81 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.13 - 7.25 (m, 6H), 7.06 (s, 4H), 4.62 - 4.71 (m, 1H), 4.41 - 4.50 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 0.78 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)	321
实施例 152	3-[(2 <i>R</i> )-2-甲基-4-氧代-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-9-基]吲哚-1-甲酸叔丁酯	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.77 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 (td, <i>J</i> = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.41 (m, 3H), 7.19 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 4.64 (sxt, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 2.70 (dd, <i>J</i> = 14.2, 5.2 Hz, 1H), 2.35 (dd, <i>J</i> = 14.1, 5.8 Hz, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz,	393

[1221]

		3H)	
实施例 153	(2 <i>R</i> )-2- 甲基 -9-(5- 甲基 -1- 苯基 -吡唑 -4- 基 )-3,5- 二氢 -2 <i>H</i> -1,5- 苯并氧氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.71 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52 - 7.60 (m, 4H), 7.42 - 7.48 (m, 1H), 7.10 - 7.17 (m, 2H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 4.71 (sxt, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 2.67 (dd, <i>J</i> = 13.9, 5.2 Hz, 1H), 2.33 (dd, <i>J</i> = 13.9, 6.1 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)	334
实施例 154	(2 <i>R</i> )-9-(1-异丙基吡唑 -4- 基 )-2- 甲基 -3,5- 二氢 -2 <i>H</i> -1,5- 苯并氧氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.64 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 4.69 - 4.80 (m, 1H), 4.54 (td, <i>J</i> = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 2.71 (dd, <i>J</i> = 14.1, 5.8 Hz, 1H), 2.29 (dd, <i>J</i> = 13.8, 4.5 Hz, 1H), 1.41 - 1.50 (m, 6H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)	286
实施例 155	(2 <i>R</i> )-2- 甲基 -9-(1- 甲基 吡 唑 -3- 基 )-3,5- 二氢 -2 <i>H</i> -1,5- 苯并氧氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.67 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.07 - 7.23 (m, 3H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 4.65 (sxt, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.67 (dd, <i>J</i> = 13.8, 5.6 Hz, 1H), 2.27 (dd, <i>J</i> = 13.4,	307

[1222]

		5.4 Hz, 1H), 1.14 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	
实施例 156	(2 <i>R</i> )-2-甲基-9-(1-甲基吲唑-5-基)-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.73 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.70$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.13 - 7.18 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 3.57, 5.80$ Hz, 1H), 4.65 (sxt, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.68 (dd, $J = 14.1, 5.1$ Hz, 1H), 2.32 (dd, $J = 13.8, 6.2$ Hz, 1H), 1.00 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	308
实施例 157	(2 <i>R</i> )-9-(1,4-二甲基吲唑-5-基)-2-甲基-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.74 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.13 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.42 - 4.57 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.64 - 2.77 (m, 1H), 2.31 (br s, 4H), 0.71 - 1.00 (m, 3H)	322
实施例 158	(2 <i>R</i> )-9-(2,4-二甲基吲唑-5-基)-2-甲基-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.73 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.99 - 7.07 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.51 (qd, $J = 11.9, 5.9$ Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.60 - 2.79 (m, 1H), 2.30 - 2.40 (m, 1H), 2.16 -	322



[1223]

		2.29 (m, 3H), 0.76 - 1.01 (m, 3H)	
实施例 159	(2R)-9-(1,6-二甲基 吲唑-5-基)-2-甲基 -3,5-二氢-2H-1,5- 苯并氧氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) (约 1:1 的旋转异构体的混合物) δ 9.74 (s, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 2H), 7.49 (br s, 4H), 7.13 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 7.4, 1.8 Hz, 2H), 4.48 - 4.63 (m, 1H), 4.31 - 4.45 (m, 1H), 4.03 (s, 6H), 2.64 - 2.80 (m, 1H), 2.37 - 2.48 (m, 2H), 2.23 - 2.34 (m, 1H), 2.04 - 2.23 (m, 6H), 0.96 (br s, 3H), 0.79 (br s, 3H)	322
实施例 160	(2R)-9-(2,6-二甲基 吲唑-5-基)-2-甲基 -3,5-二氢-2H-1,5- 苯并氧氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) (约 1:1 的旋转异构体的混合物) δ 9.73 (s, 2H), 8.23 (s, 2H), 7.37 - 7.48 (m, 4H), 7.11 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 7.3, 1.7 Hz, 2H), 4.53 - 4.62 (m, 1H), 4.34 - 4.43 (m, 1H), 4.14 (s, 6H), 2.69 - 2.79 (m, 1H), 2.38 - 2.48 (m, 2H), 2.22 - 2.31 (m, 1H), 2.08 (br s, 6H), 0.98 (br s, 3H), 0.81 (br s, 3H)	322
实施例 161	(2R)-9-(5-甲氧基 -1-甲基-吲唑-2- 基)-2-甲基-3,5-二 氢-2H-1,5-苯并氧 氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.80 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.22 (m, 3H), 7.06 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.38	337

[1224]

		(s, 1H), 4.63 (dquin, $J = 6.5, 4.9$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.63 (dd, $J = 13.9, 4.8$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J = 14.2, 7.3$ Hz, 1H), 0.97 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	
实施例 162	(2 <i>R</i> )-9-(4-氯-1-甲基-吡啶-2-基)-2-甲基-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.84 (s, 1H), 7.49 (td, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.11 - 7.24 (m, 5H), 6.49 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.58 - 4.68 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.65 (dd, $J = 14.1, 4.7$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 14.3, 7.1$ Hz, 1H), 0.98 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	341
实施例 163	(2 <i>R</i> )-9-(6-氯-1-甲基-吡啶-2-基)-2-甲基-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.82 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.11 - 7.23 (m, 3H), 7.06 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 4.57 - 4.68 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.63 (dd, $J = 14.2, 4.8$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 14.2, 7.3$ Hz, 1H), 0.96 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	341
实施例 164	(2 <i>R</i> )-9-咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-6-基-2-甲基-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.78 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.56 - 7.62 (m, 2H), 7.38 (dd, $J = 9.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.15 - 7.25 (m, 2H), 7.08 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 4.71 (qd, $J = 11.8, 6.2$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 14.2,$	294

[1225]

		5.0 Hz, 1H), 2.36 (dd, $J = 14.2$ , 6.4 Hz, 1H), 1.11 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	
实施例 165	(2 <i>R</i> )-9-(1,3-二甲基 吡唑-5-基)-2-甲基 -3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5- 苯并氧氮杂草-4-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.73 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.7$ , 1.5 Hz, 1H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 7.02 (dd, $J = 7.4$ , 2.2 Hz, 1H), 4.64 (qd, $J = 11.9$ , 6.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.70 (dd, $J = 13.9$ , 5.2 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (dd, $J = 14.1$ , 6.0 Hz, 1H), 1.03 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	322
实施例 166	(2 <i>R</i> )-9-(3-环丙基 -1-甲基-吡唑-5- 基)-2-甲基-3,5-二 氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧 氮杂草-4-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.73 (s, 1H), 7.82 (dd, $J = 1.5$ , 0.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.7$ , 0.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.7$ , 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 7.7$ , 2.1 Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.6$ , 2.0 Hz, 1H), 4.64 (sxt, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.71 (dd, $J = 13.8$ , 5.4 Hz, 1H), 2.25 - 2.36 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.92 - 1.01 (m, 4H)	348
实施例 167	(2 <i>R</i> )-9-(1-异丙基吡 唑-5-基)-2-甲基 -3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5- 苯并氧氮杂草-4-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.73 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.81 (dd, $J = 1.3$ , 0.7 Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J$ $= 8.7$ , 1.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.18	336

[1226]

		(m, 2H), 7.03 (dd, $J = 5.6, 4.0$ Hz, 1H), 5.01 (spt, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.66 (sxt, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 13.9, 5.2$ Hz, 1H), 2.32 (dd, $J = 13.9, 6.1$ Hz, 1H), 1.50 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.03 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	
实施例 168	(2 <i>R</i> )-9-(1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-甲基-3,5-二氢-2 <i>H</i> -1,5-苯并氧氮杂草-4-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.09 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.11 - 7.19 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 6.2, 3.3$ Hz, 1H), 4.65 (sxt, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 13.9, 5.2$ Hz, 1H), 2.32 (dd, $J = 13.9, 6.4$ Hz, 1H), 1.00 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	294
实施例 169	( <i>R,E</i> )-9-((3,4-二氢萘-1(2 <i>H</i> )-基 idene)甲基)-2-甲基-2,3-二氢苯并[ <i>b</i> ][1,4]氧氮杂草-4(5 <i>H</i> )-酮	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.66 (s, 1H), 7.67 - 7.76 (m, 1H), 7.18 - 7.22 (m, 2H), 7.07 - 7.16 (m, 4H), 6.95 (dd, $J = 7.3, 2.1$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J = 12.5, 6.2$ Hz, 1H), 2.78 - 2.83 (m, 2H), 2.61 - 2.71 (m, 2H), 2.58 (dd, $J = 13.7, 4.9$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 13.9, 7.6$ Hz, 1H), 1.66 - 1.82 (m, 2H), 1.25 - 1.32 (m, 3H)	320

[1227]

实施例 170	(4R)-6-( 苯并呋喃-2-基 )-4- 甲基-1,3,4,5- 四氢 -1,5- 苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.61 (br s, 1H), 7.68 (ddd, <i>J</i> = 7.5, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.35 (m, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.95 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.93 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 4.04 - 4.15 (m, 1H), 2.56 (dd, <i>J</i> = 13.5, 4.5 Hz, 1H), 2.24 (dd, <i>J</i> = 13.5, 6.5 Hz, 1H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)	293
实施例 171	(4R)-4- 甲基 -6-(1- 甲基 吡 啶 -2-基 )-1,3,4,5- 四氢 -1,5- 苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.63 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.94 - 6.99 (m, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.25 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.94 (m, 1H), 2.55 - 2.64 (m, 1H), 2.20 - 2.28 (m, 1H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)	306
实施例 172	(4R)-6-(1-叔丁基吡啶-4-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.50 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 6.1, 3.0 Hz, 1H), 6.78 - 6.88 (m, 2H), 4.03 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.92 - 4.00 (m, 1H), 2.53 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 2.20 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz,	299

[1228]

		1H), 1.51 - 1.61 (m, 9H), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	
实施例 173	4-甲基-6-[1-(1-苯基乙基)吡唑-4-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.50 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 5H), 6.98 (dd, $J = 6.4$ , 2.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 2H), 5.65 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 2.55 - 2.50 (m, 1H), 2.16 (dd, $J = 13.2$ , 6.0 Hz, 1H), 1.85 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.13 (dd, $J = 6.2$ , 1.8 Hz, 3H)	347
实施例 174	(4R)-6-(3,4-二甲基苯基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.56 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05 - 7.10 (m, 1H), 6.83 - 6.93 (m, 3H), 3.86 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.74 (br s, 1H), 2.59 (dd, $J = 13.0$ , 4.8 Hz, 1H), 2.24 - 2.30 (m, 6H), 2.18 (dd, $J = 13.3$ , 5.9 Hz, 1H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	281
实施例 175	(4R)-6-(1H-吡啶-6-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.17 (br s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 - 7.42 (m, 2H), 6.82 - 7.02 (m, 3H), 6.47 (br s, 1H), 3.86 - 3.96 (m, 1H), 3.84 (br s, 1H), 2.63 (dd, $J = 13.0$ , 4.8 Hz, 1H), 2.20	292

[1229]

		(dd, $J = 13.0, 5.5$ Hz, 1H), 1.08 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)	
实施例 176	(4R)-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.55 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 8.25$ Hz, 1H), 6.80 - 6.97 (m, 5H), 3.86 - 3.94 (m, 1H), 3.82 (d, $J = 2.90$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.61 (dd, $J = 13.2, 4.9$ Hz, 1H), 2.17 (dd, $J = 13.0, 5.5$ Hz, 1H), 1.12 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	313
实施例 177	(4R)-4-甲基-6-(2-氧代二氢吡啶-6-基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.42 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.81 - 6.98 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 3.84 (br s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.60 (dd, $J = 13.3, 4.6$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 12.6, 5.7$ Hz, 1H), 1.11 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)	308
实施例 178	(4R)-4-甲基-6-(2-氧代二氢吡啶-5-基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.46 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.83 - 6.92 (m, 4H), 3.88 (br s, 1H), 3.79 (br s, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.60 (dd, $J = 13.2, 4.7$ Hz, 1H), 2.13 - 2.21 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	308

[1230]

实施例 179	(4 <i>R</i> )-4- 甲基 -6-(1- 甲基磺酰基吡唑-4-基 )-1,3,4,5- 四 氢 -1,5- 苯并二氮杂草 -2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.55 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.00 - 7.11 (m, 1H), 6.81 - 6.96 (m, 2H), 4.35 (br s, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.58 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 3H), 2.55 (dd, <i>J</i> = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.18 (dd, <i>J</i> = 13.0, 5.9 Hz, 1H), 1.12 - 1.24 (m, 3H)	321
实施例 180	3-[(4 <i>R</i> )-4- 甲基 -2- 氧代 -1,3,4,5- 四 氢 -1,5- 苯并二氮杂草 -6-基]苯磺酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.62 (s, 1H), 7.77 - 7.89 (m, 2H), 7.56 - 7.73 (m, 2H), 7.38 (s, 2H), 6.89 - 7.02 (m, 3H), 3.91 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2H), 2.63 (dd, <i>J</i> = 12.9, 4.5 Hz, 1H), 2.20 (dd, <i>J</i> = 13.0, 5.2 Hz, 1H), 1.12 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 3H)	332
实施例 181	<i>N</i> - 甲基 -3-[(4 <i>R</i> )-4- 甲基 -2- 氧代 -1,3,4,5- 四 氢 -1,5- 苯并二氮杂草 -6-基]苯磺酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.61 (s, 1H), 7.61 - 7.82 (m, 4H), 7.49 (q, <i>J</i> = 5.05 Hz, 1H), 6.89 - 7.01 (m, 3H), 4.01 (d, <i>J</i> = 2.45 Hz, 1H), 3.86 - 3.96 (m, 1H), 2.64 (dd, <i>J</i> = 13.0, 4.8 Hz, 1H), 2.45 (d, <i>J</i> = 4.91 Hz, 3H), 2.20 (dd, <i>J</i> = 13.0, 5.5 Hz, 1H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)	346
实施例 182	(4 <i>R</i> )-4- 甲基 -6-[3- 甲基 -1-[(1 <i>S</i> )-1- 苯基 乙基 ] 吡唑 -4-基 ]-1,3,4,5- 四 氢 -1,5- 苯并二氮杂草	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.55 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.24 - 7.30 (m, 3H), 6.78 - 6.93 (m, 3H), 5.55 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.80 - 3.94	361



[1231]

	-2-酮	(m, 1H), 2.46 - 2.49 (m, 1H), 2.19 (dd, $J = 13.3, 6.8$ Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.82 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)	
实施例 183	4-甲基-6-[5-甲基-1-(1-苯基乙基)吡唑-4-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.53 (br s, 1H), 7.50 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.22 - 7.39 (m, 3H), 7.17 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.84 - 6.92 (m, 1H), 6.74 - 6.83 (m, 2H), 5.65 (quin, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.74 - 3.93 (m, 1H), 2.42 - 2.48 (m, 1H), 2.13 - 2.24 (m, 1H), 2.02 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.84 (dd, $J = 6.9, 2.7$ Hz, 3H), 0.93 - 1.11 (m, 3H)	361
实施例 184	(4R)-6-(1-苄基吡唑-4-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.51 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.25 - 7.40 (m, 3H), 6.97 (dd, $J = 6.1, 2.3$ Hz, 1H), 6.79 - 6.88 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.94 (br. s, 1H), 2.54 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J = 13.0, 5.7$ Hz, 1H), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	333
实施例 185	(4R)-6-(1-异丙基吡唑-4-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.50 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.98 (dd, $J = 2.90, 6.02$ Hz, 1H), 6.79 - 6.88 (m, 2H), 4.53 (td, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.17 (dd, $J$	285

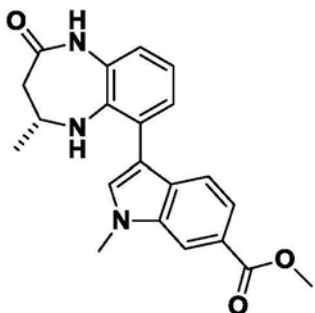
[1232]

		= 13.2, 5.8 Hz, 1H), 1.46 (d, $J$ = 6.7 Hz, 6H), 1.17 (d, $J$ = 6.0 Hz, 3H)	
实施例 186	(4R)-4-甲基-6-[1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.51 (s, 1H), 8.04 - 8.12 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.98 (dd, $J$ = 6.7, 2.7 Hz, 1H), 6.80 - 6.88 (m, 2H), 5.58 - 5.69 (m, 1H), 4.91 - 4.99 (m, 4H), 4.10 (d, $J$ = 2.9 Hz, 1H), 3.97 (td, $J$ = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 2.55 (dd, $J$ = 13.0, 5.0 Hz, 1H), 2.16 (dd, $J$ = 13.0, 5.7 Hz, 1H), 1.18 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H)	299
实施例 187	(4R)-4-甲基-6-(3-甲基磺酰基苯基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.61 (s, 1H), 7.93 (d, $J$ = 6.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 2H), 6.83 - 7.01 (m, 3H), 4.07 (br s, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.65 (dd, $J$ = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.21 (dd, $J$ = 13.2, 5.6 Hz, 1H), 1.14 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H)	331

[1233] 实施例188

[1234] 1-甲基-3-[ (4R) -4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]吡啶-6-甲酸甲酯

[1235]

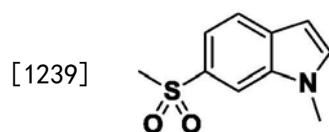


[1236] 在氮气气氛下,向 (R) -6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2

(3H)-酮(中间体A,100mg,0.392mmol)于NMP(2mL)中的溶液中添加1-甲基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(0.148g,0.784mmol)、乙酸钯(diacetoxypalladium)(0.009g,0.039mmol)、碳酸钾(0.108g,0.784mmol)和特戊酸(0.020g,0.196mmol)。将反应混合物加热至110℃for 5h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩反应混合物。先后通过快速色谱和制备型HPLC纯化残余物,得到标题化合物(38mg,20%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ9.58(s,1H),8.17(d,J=0.7Hz,1H),7.69(dd,J=8.4,1.5Hz,2H),7.69(s,1H),7.49(d,J=8.5Hz,1H),6.85-7.01(m,3H),3.94(s,3H),3.89-3.92(m,1H),3.88(s,3H),2.66(dd,J=13.2,4.7Hz,1H),2.18-2.25(m,1H),1.05(d,J=6.2Hz,3H)。LCMSM/Z(M+H)364。

[1237] 以与实施例188类似的方式制备以下化合物。在表前示出所选构建模块的合成。

[1238] 1-甲基-6-(甲基磺酰基)-1H-吡啶



[1240] 根据以下文献操作制备实施例G02792117和G02792118中所用的N-甲基吡啶起始物质:Hebeisen,P.,Kitas,E.A.,Minder,R.E.,Mohr,P.,Wessel,H.P.Animothiazole derivatives.WO2009068467,June 4,2009。

[1241] 实施例189-194

实施例	化合物名称	NMR	m/z
[1242] 实施例 189	(4 <i>R</i> )-4-甲基-6-(1-甲基-4,5,6,7-四氢吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.54 (s, 1H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.76 - 6.84 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 4.10 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 3.81 - 3.91 (m,	310

[1243]

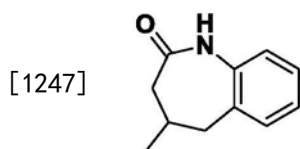
		1H), 3.19 (s, 3H), 2.52 - 2.58 (m, 3H), 2.45 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.20 (dd, $J = 13.5, 6.4$ Hz, 1H), 1.74 - 1.84 (m, 2H), 1.63 - 1.73 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)	
实施例 190	1-甲基-2-[(4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]吲哚-6-甲腈	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.64 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.84 - 3.94 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.64 (dd, $J = 13.0, 4.1$ Hz, 1H), 2.24 (dd, $J = 13.2, 6.0$ Hz, 1H), 1.06 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	331
实施例 191	(4R)-4-甲基-6-(1-甲基-6-甲基磺酰基-吲哚-3-基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.57 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 - 7.60 (m, 2H), 6.91 - 7.00 (m, 2H), 6.84 - 6.89 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.85 - 3.91 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.63 - 2.69 (m, 1H), 2.17 - 2.24 (m, 1H), 1.05 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	384
实施例 192	(4R)-4-甲基-6-(1-甲基-6-甲基磺酰基-吲哚-2-	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.65 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.47$ Hz, 1H), 7.59	384

[1244]

	基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	(dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.64 (dd, $J = 13.2, 3.8$ Hz, 1H), 2.24 (dd, $J = 13.3, 6.4$ Hz, 1H), 1.07 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	
实施例 193	1-甲基-2-[(4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]吡啶-6-甲酸甲酯	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.65 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.65 - 7.73 (m, 2H), 7.04 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.85 - 3.94 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 2.63 (dd, $J = 13.2, 4.0$ Hz, 1H), 2.24 (dd, $J = 13.3, 6.4$ Hz, 1H), 1.06 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	364
实施例 194	1-甲基-3-[(4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]吡啶-6-甲腈	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.56 (s, 1H), 8.17 (dd, $J = 1.3, 0.7$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.3, 0.7$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.83 - 6.88 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 - 3.91 (m, 1H), 2.65 (dd, $J = 13.2, 4.5$ Hz, 1H), 2.20 (dd, $J = 13.5, 5.9$ Hz, 1H), 1.04 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	331

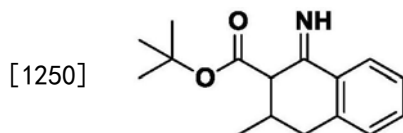
[1245] 实施例195

[1246] 4-甲基-1,3,4,5-四氢-1-苯并氮杂草-2-酮



[1248] 步骤1:

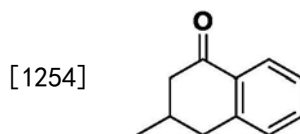
[1249] 1-亚氨基-3-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-甲酸叔丁酯



[1251] 在-78℃,向N,N-二异丙胺(5.79mL,41.0mmol)于二甘醇二甲醚(1000mL)中的溶液中慢慢添加丁基锂(16.39mL,41.0mmol)。将反应混合物在0℃搅拌10min,然后再冷却至-78℃。历时10min,向反应混合物中添加2-甲基苯甲腈(2.4g,20.49mmol)并搅拌5min,然后添加(E)-丁-2-烯酸叔丁酯(2.91g,20.49mmol)。在78℃再搅拌15min后,将反应混合物温热至20℃并在该温度搅拌45min。将反应混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭并用乙醚(x4)萃取。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物,其为黄色油状物,其不需要进一步纯化。LCMS M/Z (M+H) 260。

[1252] 步骤2:

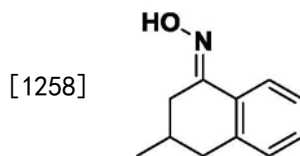
[1253] 3-甲基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮



[1255] 在室温,向1-亚氨基-3-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-甲酸叔丁酯(5g,19.28mmol)于MeOH(20mL)中的溶液中添加6N盐酸水溶液(20mL,120mmol)。将反应混合物加热至70℃(观察到气体放出)且保持1.5h,然后用水稀释反应混合物,并用乙醚萃取产物(重复4次)。将合并的有机层以硫酸钠干燥,过滤,并真空浓缩。通过快速色谱(己烷/乙醚19:1至8:2)纯化残余物,得到标题化合物(产率未确定)。LCMS M/Z (M+H) 161。

[1256] 步骤3:

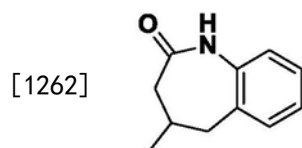
[1257] 3-甲基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮肟



[1259] 向3-甲基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(500mg,3.12mmol)和盐酸羟胺(260mg,3.75mmol)于甲醇(20mL)中的溶液中添加氢氧化钠(150mg,3.75mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜后,添加另外的盐酸羟胺(108mg,1.56mmol)和氢氧化钠(62.4mg,1.56mmol)。然后将反应混合物加热至70℃且保持约1.5h,然后将其真空浓缩。将残余物混悬于EtOAc和二氯甲烷的混合物(9:1),通过硅藻土过滤并真空浓缩滤液,得到标题化合物,其为白色固体(547mg,100%)。LCMS M/Z (M+H) 176。

[1260] 步骤4:

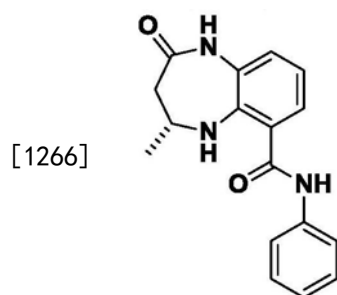
[1261] 4-甲基-1,3,4,5-四氢-1-苯并氮杂**草**-2-酮



[1263] 将多聚磷酸(10mL)添加至3-甲基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮肟(547mg,3.12mmol)并将混合物加热至120℃且保持2h。然后将反应混合物冷却至50℃,然后将其用水(200mL)淬灭(放热过程)(由于反应混合物的高粘度,进行淬灭难以得到较低温度)。将用二氯甲烷萃取产物(重复4次),并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤合并的有机层,以硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(己烷/EtOAc 85:15至65:35)纯化残余物,得到标题化合物,其为白色固体(425mg,78%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.53(br s,1H),7.17-7.26(m,2H),7.07(tt,J=7.5,1.2Hz,1H),6.95(d,J=8.0Hz,1H),2.81(dd,J=13.4,6.7Hz,1H),2.44-2.53(m,1H),2.31(dd,J=13.3,6.6Hz,1H),2.21(dd,J=12.3,6.9Hz,1H),1.79(dd,J=12.3,6.9Hz,1H),0.99(dd,J=6.7,1.3Hz,3H)。LCMS M/Z(M+H) 176。

[1264] 实施例196

[1265] (4R)-4-甲基-2-氧代-N-苯基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂**草**-6-甲酰胺

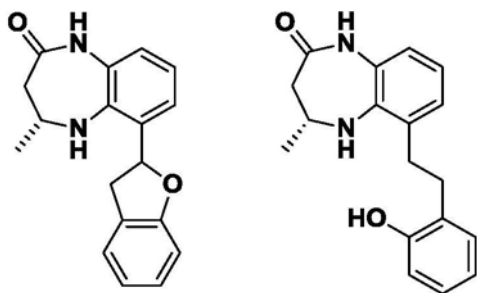


[1267] 在0℃,向(R)-4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂**草**-6-甲酸(中间体C,50mg,0.227mmol)和苯胺(106mg,1.135mmol)于二甲基乙酰胺(2mL)中的溶液中添加(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉代-卡宾鎓(carbenium)六氟磷酸盐(COMU,126mg,0.295mmol)。将反应混合物在0℃搅拌45min,然后添加另外的COMU(50mg)。真空浓缩该混合物。通过硅胶色谱(用己烷和EtOAc洗脱)纯化残余物,得到标题化合物(48mg),其为黄色无定形固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.34(s,1H),9.61(s,1H),7.66-7.75(m,2H),7.39(dd,J=7.8,1.3Hz,1H),7.34(t,J=8.0Hz,2H),7.10(tt,J=7.4,1.0Hz,1H),7.07(dd,J=7.9,1.5Hz,1H),6.87(t,J=7.8Hz,1H),6.67(d,J=2.2Hz,1H),3.89-4.01(m,1H),2.45(dd,J=13.5,4.0Hz,1H),2.24(dd,J=13.4,8.0Hz,1H),1.17(d,J=6.2Hz,3H)。LCMS M/Z(M+H) 296。

[1268] 实施例197和198

[1269] (4R)-6-(2,3-二氢苯并呋喃-2-基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂**草**-2(3H)-酮和(R)-6-(2-羟基苯乙基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂**草**-2(3H)-酮

[1270]



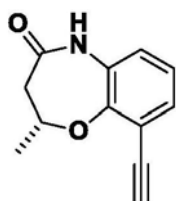
[1271] 向(4R)-6-(苯并呋喃-2-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮(实施例170,40mg,0.137mmol)于3:1EtOAc/丙酮混合物(4mL)中的溶液中添加钯/碳(36mg)。在氢气气氛(1atm)下,将反应混合物在室温搅拌5h,然后除去氢气并通过硅藻土过滤反应混合物。真空浓缩滤液,先后通过硅胶色谱(己烷/EtOAc 8:2至2:8)和反相色谱(乙腈/水10:90至100:0含有0.1%TFA)纯化残余物,得到(4R)-6-(2,3-二氢苯并呋喃-2-基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮(实施例197,19mg,32%,第二个峰)和(R)-6-(2-羟基苯乙基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮(实施例198,10mg,18%,第一个峰)。实施例197:<sup>1</sup>H NMR约1:1的非对映异构体的混合物。(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.49(s,1H),7.24(t,J=6.80Hz,1H),7.15(t,J=7.5Hz,1H),7.06(ddd,J=7.2,5.4,1.7Hz,1H),6.78-6.91(m,4H),6.05(q,J=9.3Hz,1H),3.95(sxt,J=5.7Hz,1H),3.73(dt,J=16.2,9.5Hz,1H),2.96-3.10(m,1H),2.46(dd,J=13.0,5.0Hz,1H),2.07-2.20(m,1H),1.20(t,J=6.0Hz,3H)。LCMS M/Z (M+H) 295。实施例198:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.75(s,1H),8.67(t,J=6.0Hz,1H),7.31-7.38(m,3H),7.26(s,2H),7.13(t,J=7.6Hz,1H),7.09(dd,J=7.8,1.8Hz,1H),4.75(q,J=6.0Hz,1H),4.45(d,J=6.0Hz,2H),2.74(dd,J=14.3,5.4Hz,1H),2.30(dd,J=14.3,4.9Hz,1H),1.26(d,J=6.2Hz,3H)。

[1272] LCMS M/Z (M+H) 297。

[1273] 实施例199

[1274] (2R)-9-乙炔基-2-甲基-3,5-二氢-2H-1,5-苯并氧氮杂草-4-酮

[1275]



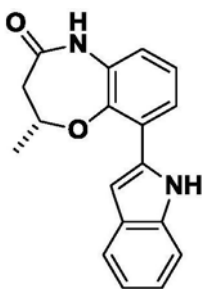
[1276] 向(2R)-2-甲基-9-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-3,5-二氢-2H-1,5-苯并氧氮杂草-4-酮(实施例137,30mg,0.110mmol)于THF(4mL)中的溶液中添加水(0.1mL)和1M TBAF于THF中的溶液(0.13mL,0.13mmol)。将反应混合物在室温搅拌2.5h,然后用MeOH淬灭并真空浓缩。通过快速色谱(己烷/EtOAc7:3至0:10)纯化残余物,得到标题化合物(12mg,55%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.74(s,1H),7.21(dd,J=6.9,2.2Hz,1H),7.01-7.09(m,2H),4.81-4.90(m,1H),4.24(s,1H),2.59(dd,J=14.3,4.7Hz,1H),2.44(dd,J=14.2,7.9Hz,1H),1.36(d,J=6.2Hz,3H)。LCMS M/Z (M+H) 202。

[1277] 实施例200

[1278] (2R)-9-(1H-吡啶-2-基)-2-甲基-3,5-二氢-2H-1,5-苯并氧氮杂草-4-酮



[1279]

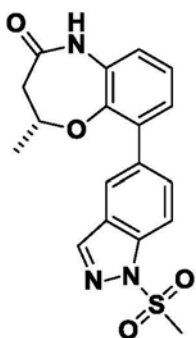


[1280] 向2-[(2R)-2-甲基-4-氧代-3,5-二氢-2H-1,5-苯并氧氮杂茛-9-基]吲哚-1-甲酸叔丁酯(实施例143)于二氯甲烷(4mL)中的溶液中添加三氟乙酸(1.4mL)。将反应混合物在室温搅拌1.5h,然后真空浓缩。通过硅胶色谱(己烷/EtOAc9:1至0:10)纯化残余物,得到标题化合物(24mg,92%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.22(s,1H),9.72(s,1H),7.57(dd,J=7.8,1.3Hz,1H),7.55(d,J=7.8Hz,1H),7.44(d,J=8.0Hz,1H),7.20(t,J=7.8Hz,1H),7.09(t,J=7.5Hz,1H),6.97-7.02(m,2H),6.95(d,J=2.2Hz,1H),4.85(sxt,J=6.0Hz,1H),2.73(dd,J=13.9,5.7Hz,1H),2.33(dd,J=13.8,5.5Hz,1H),1.34(d,J=6.2Hz,3H)。LCMS M/Z (M+H) 293。

[1281] 实施例201

[1282] (2R)-2-甲基-9-(1-甲基磺酰基吲唑-5-基)-3,5-二氢-2H-1,5-苯并氧氮杂茛-4-酮

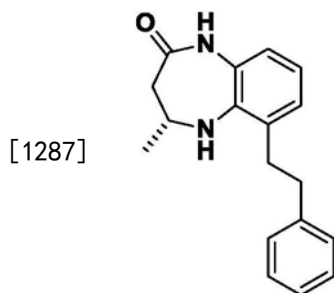
[1283]



[1284] 在0℃,向(2R)-9-(1H-吲唑-5-基)-2-甲基-3,5-二氢-2H-1,5-苯并氧氮杂茛-4-酮(实施例168,0.070g,0.24mmol)于二氯甲烷(3mL)中的溶液中添加吡啶(0.057g,0.720mmol)和甲磺酰氯(0.022g,0.192mmol)。将反应混合物在0℃搅拌10min,然后温热至室温且保持6h。向混合物中添加另外的吡啶(0.057g,0.720mmol)和甲磺酰氯(0.022g,0.192mmol)。将反应混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭,并用EtOAc萃取混合物(重复3次)。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过快速色谱(己烷/EtOAc 19:1至0:10)纯化残余物,得到标题化合物(21mg,24%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.76(s,1H),8.96(d,J=0.9Hz,1H),7.84(t,J=1.0Hz,1H),7.75(td,J=9.3,0.9Hz,1H),7.56(dd,J=9.1,1.6Hz,1H),7.18(d,J=0.5Hz,1H),7.17(s,1H),7.04-7.10(m,1H),4.68(qd,J=11.8,6.1Hz,1H),3.76(s,3H),2.69(dd,J=14.2,5.2Hz,1H),2.36(dd,J=13.9,6.6Hz,1H),1.06(d,J=6.2Hz,3H)。LCMS M/Z (M+H) 372。

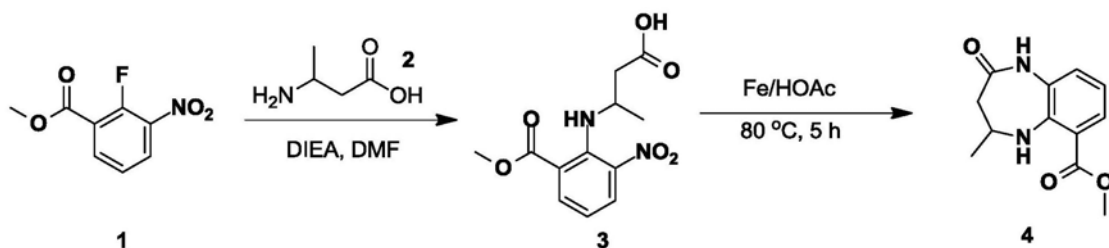
[1285] 实施例202

[1286] (4R)-4-甲基-6-(2-苯基乙基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂茛-2-酮

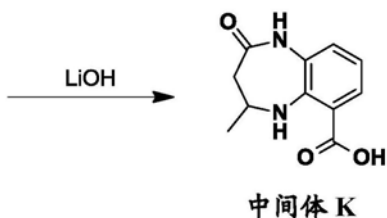


[1288] 向一次性反应管中加入5mol% Pd/C (68.3mg, 0.032mmol) 和搅拌棒, 然后抽空并用氮气回填。向该混合物中添加 (R,E)-4-甲基-6-苯乙烯基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮 (实施例124, 63mg, 0.161mmol) 于乙酸乙酯 (2mL) 中的溶液, 然后添加乙醇 (2mL), 并将气氛抽空并用氢气回填3次。将混合物在室温搅拌4h, 然后将气氛置换为空气。通过过滤除去催化剂, 并用硅藻土浓缩滤液。通过硅胶色谱 (用己烷/乙酸乙酯洗脱) 纯化残余物。真空浓缩, 得到标题化合物 (25.9mg, 57%), 其为白色无定形固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.34-9.43 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.15-7.22 (m, 1H), 6.86-6.92 (m, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.40-4.46 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 1H), 2.82 (s, 4H), 2.33-2.41 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 1H), 1.22 (d, J=6.02Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 281。

[1289] 中间体K的通用操作

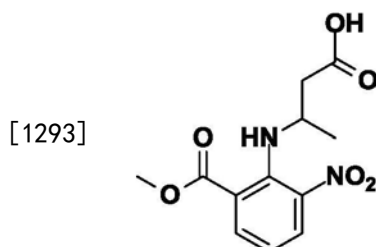


[1290]



[1291] 步骤1:

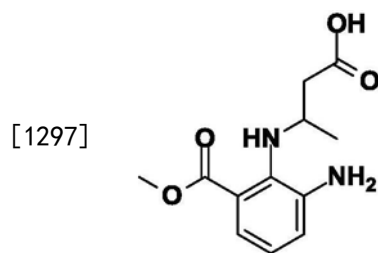
[1292] 3-((2-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)丁酸



[1294] 向2-氟-3-硝基苯甲酸甲酯 (534mg, 2.68mmol) 于DMF (2mL) 中的溶液中添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (1405μl, 8.04mmol) 和3-氨基丁酸 (393mg, 2.82mmol)。将所得混合物加热至80℃且保持15h。使反应混合物冷却至室温后, 添加水 (50mL) 并用EtOAc (100mL x 3) 萃取混合物。将有机层以无水干燥Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 过滤并真空浓缩, 得到标题化合物。

[1295] 步骤2:

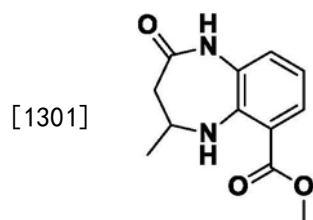
[1296] 3-((2-氨基-6-(甲氧基羰基)苯基)氨基)丁酸



[1298] 向一次性管中加入5mol% Pd/C (285mg, 0.134mmol) 和搅拌棒, 然后抽空并用氮气回填。向该混合物中添加3-((2-氨基-6-(甲氧基羰基)苯基)氨基)丁酸 (757mg, 2.68mmol) 于1:1乙酸乙酯/乙醇 (10mL) 中的溶液, 将容器抽空并用氢气回填3次。将混合物在室温搅拌1h, 然后滤除催化剂。真空浓缩混合物且粗残余物无需进一步纯化。LCMS M/Z (M+H) 253。

[1299] 步骤3:

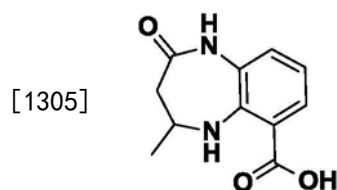
[1300] 4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-6-甲酸甲酯



[1302] 向一次性管中加入3-((2-氨基-6-(甲氧基羰基)苯基)氨基)丁酸 (677mg, 2.68mmol) 和搅拌棒。添加二甲基甲酰胺 (5mL), 随后添加HATU (1122mg, 2.95mmol) 和DIEA (937μl, 5.37mmol)。将混合物在室温搅拌18h, 然后用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤3次, 并用硅藻土真空浓缩。通过硅胶色谱 (用己烷/乙酸乙酯洗脱) 纯化残余物, 得到标题化合物 (0.527g, 84%)。LCMS M/Z (M+H) 235。

[1303] 步骤4:

[1304] 4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-6-甲酸

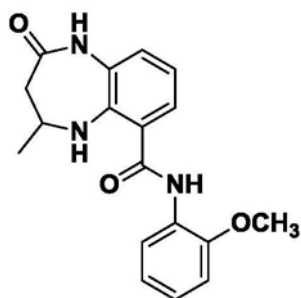


[1306] 向4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-6-甲酸甲酯 (0.527g, 2.250mmol) 于THF (5mL) 中的溶液中添加LiOH/水 (11.25mL, 11.25mmol)。将所得混合物加热至80℃且保持15h。使反应混合物冷却至室温后, 真空浓缩溶剂。添加水 (20mL) 并用EtOAc (30mL x 3) 萃取混合物。将水相用HCl (1N) 酸化至pH 3。通过过滤收集所得析出物, 得到标题化合物 (中间体K, 374mg, 75%), 其为白色固体。LCMS M/Z (M+H) 221。

[1307] 实施例203

[1308] N-(2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-6-甲酰胺

[1309]



[1310] 向4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-甲酸(中间体K,42mg,0.19mmol)、2-甲氧基苯胺(31mg,0.25mmol)和三乙胺(40uL,0.29mmol)于DMF(1.5mL)中的溶液中添加HATU(110mg,0.29mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。真空浓缩混合物并将残余物溶于DCM(5mL)和水(2mL)。分离有机层并真空浓缩。通过反相色谱(乙腈5-85%/0.1%甲酸/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(4.3mg,7%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.77(s,1H),9.58(s,1H),7.75(dd,J=7.9,1.6Hz,1H),7.49(dd,J=7.8,1.5Hz,1H),7.18(ddd,J=8.2,7.4,1.7Hz,1H),7.13-7.03(m,2H),7.02-6.92(m,1H),6.88(t,J=7.8Hz,1H),6.75(d,J=3.1Hz,1H),3.99-3.86(m,1H),3.83(s,3H),2.48-2.42(m,1H),2.31-2.21(m,1H),1.19(d,J=6.3Hz,3H)。LCMS M/Z (M+H) 326。

[1311] 以与实施例203类似的方式制备以下化合物:

[1312] 实施例204-221

[1313]

实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 204	4-甲基-N-(1-甲基 吡啶-5-基)-2-氧代 -1,3,4,5-四氢-1,5- 苯并二氮杂草-6-甲 酰胺	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.18 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.94 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.87 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.40 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.44 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 1.18 (d, $J =$ 6.2 Hz, 3H)	349
实施例 205	N-(1-异喹啉基)-4- 甲基-2-氧代 -1,3,4,5-四氢-1,5- 苯并二氮杂草-6-甲 酰胺	未确定	347
实施例 206	4-甲基-2-氧代 -N-[3-(3-吡啶基)苯 基]-1,3,4,5-四氢 -1,5-苯并二氮杂草 -6-甲酰胺	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.46 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.90 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.63 (dd, $J = 4.9, 1.6$ Hz, 1H), 8.18 - 8.06 (m, 2H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.44 (dd, $J$ $= 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.97 - 6.78 (m, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)	373

[1314]

实施例 207	<i>N</i> -(3-乙基苯基)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-甲酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.25 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.86 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 2.60 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.51 - 2.42 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 1.23 - 1.14 (m, 6H)	324
实施例 208	4-甲基-2-氧代- <i>N</i> -[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-甲酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.18 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.94 (t, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.87 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.44 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)	412
实施例 209	<i>N</i> -(3-咪唑-1-基苯基)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-甲酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.56 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.06 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.80 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.70 (ddd, <i>J</i> = 8.2, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H),	362

[1315]

		6.96 - 6.86 (m, 1H), 6.70 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	
实施例 210	<i>N</i> -(1,3-苯并二氧杂环戊-5-基)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-甲酰胺	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.22 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.16 - 7.02 (m, 2H), 6.92 - 6.81 (m, 2H), 6.66 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	340
实施例 211	4-甲基- <i>N</i> -(1-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-甲酰胺	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.76 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 3H), 6.85 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 4H), 2.50 - 2.44 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	350
实施例 212	4-甲基- <i>N</i> -(2-甲基吡啶-6-基)-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-甲酰胺	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.32 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.88 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 2.50 -	350

[1316]

		2.40 (m, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	
实施例 213	<i>N</i> -(3-异丙氧基苯基)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-甲酰胺	未确定	354
实施例 214	4-甲基-2-氧代- <i>N</i> -[3-(三氟甲基)苯基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-甲酰胺	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.61 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.19 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.09 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.25 (dd, $J = 13.4, 7.8$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	364
实施例 215	4-甲基-2-氧代- <i>N</i> -(3-苯基苯基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-甲酰胺	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.41 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.04 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.53 - 7.33 (m, 7H), 7.08 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	372



[1317]

实施例 216	<i>N</i> -(2,5- 二 氯 苯基)-4- 甲基-2-氧代-1,3,4,5- 四 氢 -1,5- 苯并二氮杂草-6-甲酰胺	未确定	364
实施例 217	4- 甲 基 -2- 氧 代 - <i>N</i> -[3-(三氟甲氧基) 苯基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-甲酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.57 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.85 (td, <i>J</i> = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 6.87 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 4.04 - 3.88 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)	380
实施例 218	4- 甲 基 - <i>N</i> -[3-(4- 甲基-1,2,4-三唑-3-基) 苯基 ]-2- 氧 代 -1,3,4,5- 四 氢 -1,5- 苯并二氮杂草-6-甲酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.51 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.56 - 7.40 (m, 3H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.88 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.45 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)	377

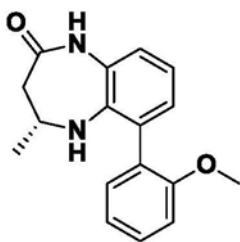
[1318]

实施例 219	4-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-甲酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.08 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 6.80 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.01 - 3.85 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 4H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)	300
实施例 220	4-甲基-2-氧代-N-(2-苯氧基苯基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-甲酰胺	未确定	388
实施例 221	4-甲基-N-(5-甲基-3-吡啶基)-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-甲酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.64 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (dd, <i>J</i> = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.15 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.88 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.37 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)。	311

[1319] 实施例222

[1320] (4R)-6-(2-甲氧基苯基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮

[1321]



[1322] 向 (4R)-6-溴-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮 (中间体A, 51mg, 0.20mmol) 于MeOH中的溶液中添加 (2-甲氧基苯基) 硼酸 (30mg, 0.20mmol)、SiliCat DPP-Pd

(50mg, 0.013mmol) 和  $K_2CO_3$  (83mg, 0.60mmol)。将反应混合物在微波中在 110℃ 辐照 15min。过滤混合物并浓缩。通过反相色谱 (乙腈 5-85%/0.1% 甲酸/水) 纯化粗残余物, 得到标题化合物 (9.3mg, 17%), 其为白色固体。 $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.49 (s, 1H), 7.45-7.34 (m, 1H), 7.18-7.07 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.94-6.75 (m, 3H), 3.97-3.79 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.47 (d,  $J=2.9$ Hz, 1H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.20-1.99 (m, 1H), 1.07-0.83 (m, 3H)。LCMS  $M/Z$  ( $M+H$ ) 283。

[1323] 以与实施例 222 类似的方式制备以下化合物:

[1324] 实施例 223-227

[1325]

实施例	化合物名称	NMR	<u>m/z</u>
实施例 223	(4 <i>R</i> )-6-(3,4-二氟苯基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1H$ NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$ ) $\delta$ 9.54 (s, 1H), 7.57 - 7.34 (m, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 1H), 6.99 - 6.81 (m, 3H), 4.01 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 2.61 (dd, $J = 13.1, 4.8$ Hz, 1H), 2.17 (dd, $J = 13.1, 5.6$ Hz, 1H), 1.12 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	289
实施例 224	(4 <i>R</i> )-4-甲基-6-[3-(1 <i>H</i> -四唑-5-基)苯基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	未确定	321

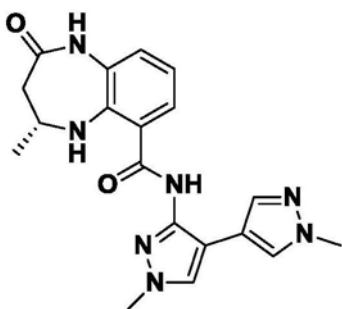
[1326]

实施例 225	(4R)-6-(5- 氟 -2- 甲 氧基-苯基)-4-甲基 -1,3,4,5- 四 氢 -1,5- 苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.57 - 9.42 (m, 1H), 7.21 (td, <i>J</i> = 8.7, 3.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.88 - 6.76 (m, 2H), 3.97 - 3.74 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.13 (dd, <i>J</i> = 13.0, 6.8 Hz, 1H), 1.07 - 0.91 (m, 3H)	301
实施例 226	3-[(4R)-4- 甲 基 -2- 氧代 -1,3,4,5- 四 氢 -1,5-苯并二氮杂草 -6-基]苯甲腈	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.56 (s, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 2H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.01 - 6.84 (m, 3H), 4.05 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 3.94 - 3.80 (m, 1H), 2.63 (dd, <i>J</i> = 13.1, 4.7 Hz, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)	278
实施例 227	(4R)-6-(2-苄基氧基 苯 基 )-4- 甲 基 -1,3,4,5- 四 氢 -1,5- 苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.47 (s, 1H), 7.43 - 7.12 (m, 8H), 7.12 - 7.00 (m, 1H), 6.95 - 6.79 (m, 3H), 5.14 - 5.04 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.57 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.05 - 0.82 (m, 3H)	359

[1327] 实施例228

[1328] (R)-N-(1,1'-二甲基-1H,1'H-[4,4'-联吡唑]-3-基)-4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-  
四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-6-甲酰胺

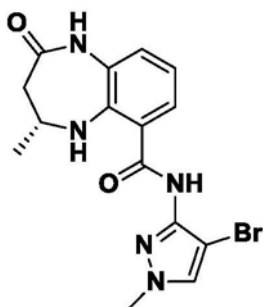
[1329]



[1330] 步骤1:

[1331] (R)-N-(4-溴-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-6-甲酰胺

[1332]

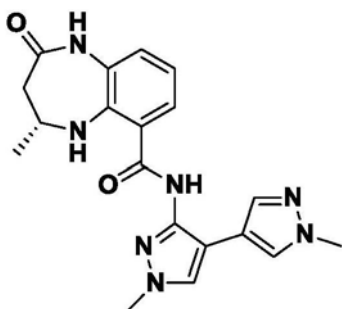


[1333] 向 (4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-6-甲酸 (中间体C, 100mg, 0.45mmol) 于DMF (2mL) 中的溶液中添加HATU (352mg, 0.9mmol) 和三乙胺 (92mg, 0.91mmol), 并将混合物在室温搅拌10min。然后先混合物中加入4-溴-1-甲基-吡啶-3-胺 (160mg, 0.9mmol) 并在室温再搅拌1h。真空浓缩混合物并用EtOAc和水稀释。弃去水层并用水洗涤有机层1次, 经无水干燥 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 过滤, 并真空浓缩。通过硅胶色谱 (1-10% MeOH/DCM) 纯化残余物, 得到标题化合物 (130mg, 76%)。

[1334] 步骤2:

[1335] (R)-N-(1,1'-二甲基-1H,1'H-[4,4'-联吡啶]-3-基)-4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-6-甲酰胺

[1336]

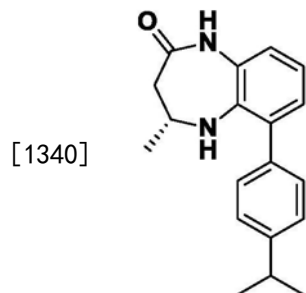


[1337] 向 (4R)-N-(4-溴-1-甲基-吡啶-3-基)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-6-甲酰胺 (54mg, 0.14mmol) 于二噁烷 (0.5mL) 和2M  $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶液 (0.5mL) 中的溶液中添加 (1-甲基吡啶-4-基) 硼酸 (36mg, 0.29mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (II) (11mg, 0.015mmol)。将混合物加热至120℃且保持10min。使反应混合物冷却至室温后, 用EtOAc和水稀释混合物。弃去水层并用水洗涤有机层, 经无水干燥 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 过滤, 并真空浓缩。通过反相HPLC (乙腈5-85%/0.1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ /水) 纯化残余物, 得到标题化合物 (45mg,

86%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.82 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.86 (d, J=5.9Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (dd, J=7.6, 1.5Hz, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.87 (t, J=7.8Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.84 (d, J=5.5Hz, 6H), 3.29 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.17 (d, J=5.2Hz, 1H), 2.51-2.40 (m, 2H), 2.27 (dd, J=13.4, 8.0Hz, 1H), 1.15 (d, J=6.3Hz, 3H)。3.90 (s, 1H), 3.84 (d, J=5.5Hz, 6H), 3.29 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.17 (d, J=5.2Hz, 1H), 2.51-2.40 (m, 2H), 2.27 (dd, J=13.4, 8.0Hz, 1H), 1.15 (d, J=6.3Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 380。

[1338] 实施例229

[1339] (R)-6-(4-异丙基苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮



[1341] 向(R)-6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮(中间体A, 50mg, 0.20mmol)于二噁烷(0.5ml)中的溶液中添加4-异丙基-苯基硼酸(38.57g, 0.52mmol)、0.5ml 2M碳酸钾水溶液和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(16mg, 0.02mmol, 65%)。然后将混合物加热至130℃且保持1h。用EtOAc稀释混合物并用水洗涤。将有机层以无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。通过反相HPLC(乙腈5-85%/0.1%NH<sub>4</sub>OH/水)纯化粗产物,得到标题化合物(39mg, 0.13mmol)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.53 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 2H), 6.95-6.82 (m, 3H), 3.88 (qd, J=6.0, 3.1Hz, 1H), 3.75 (d, J=3.1Hz, 1H), 2.94 (h, J=6.9Hz, 1H), 2.60 (dd, J=13.1, 4.8Hz, 1H), 2.18 (dd, J=13.2, 5.7Hz, 1H), 1.25 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.09 (d, J=6.2Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 295。

[1342] 以与实施例229类似的方式合成以下实施例:

[1343] 实施例230-287

[1344]

实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 230	(4R)-6-(3-氟-4-甲基-苯基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.54 (s, 1H), 7.37 (t, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 6.97 - 6.81 (m, 3H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 2.60 (dd, $J$ = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 2.28 (d, $J$ = 1.9 Hz, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.11 (d, $J$ = 5.8 Hz, 3H)。	285
实施例 231	(4R)-6-[4-(二甲基氨基)苯基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.50 (s, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 6.92 - 6.77 (m, 5H), 3.88 (qd, $J$ = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 3.73 (d, $J$ = 3.2 Hz, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.60 (dd, $J$ = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 2.17 (dd, $J$ = 13.2, 5.5 Hz, 1H), 1.11 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H)。	296
实施例 232	3-[(4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]苯甲酰胺	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.56 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.62 - 7.47 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.99 - 6.85 (m, 3H), 3.94 - 3.80 (m, 2H), 2.61 (dd, $J$ = 13.1, 4.8 Hz, 1H), 2.20 (dd, $J$ = 13.2, 5.9 Hz, 1H), 1.09 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H)。	296
实施例 233	4-[(4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]苯甲酰胺	未确定	296
实施例 234	(4R)-4-甲基-6-(3-喹啉基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.56 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.62 - 7.47 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.99 - 6.85 (m, 3H), 3.94 - 3.80 (m, 2H),	304

[1345]

		2.61 (dd, J = 13.1, 4.8 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 13.2, 5.9 Hz, 1H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	
实施例 235	(4R)-6-(4-氯-3-甲基-苯基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.54 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.81 (m, 3H), 3.93 - 3.83 (m, 2H), 2.60 (dd, J = 13.0, 4.5 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.18 (dd, J = 13.1, 5.5 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 5.7 Hz, 3H)。	301
实施例 236	(4R)-6-(3,5-二甲基苯基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.53 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98 - 6.80 (m, 5H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.73 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.20 (dd, J = 13.2, 6.1 Hz, 1H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	281
实施例 237	<i>N</i> -[4-[(4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]苯基]甲磺酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.83 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 4H), 6.96 - 6.81 (m, 3H), 3.94 - 3.78 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.59 (dd, J = 13.1, 4.9 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 13.1, 5.7 Hz, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	346
实施例 238	<i>N</i> -[3-[(4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]苯基]甲磺酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.70 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 7.09 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.98 - 6.84 (m, 3H), 3.97 - 3.85 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.61 (dd, J = 13.1, 4.9 Hz, 1H), 2.16 (dd, J = 13.1, 5.2 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。	346



[1346]

实施例 239	(4R)-4- 甲 基 -6-[4-(吡咯烷-1- 羰 基 ) 苯 基]-1,3,4,5-四氢 -1,5-苯并二氮杂 草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.56 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 6.98 - 6.85 (m, 3H), 3.89 (dt, J = 13.8, 4.3 Hz, 2H), 3.48 (dt, J = 12.1, 6.4 Hz, 4H), 2.61 (dd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 13.1, 5.6 Hz, 1H), 1.86 (dt, J = 19.6, 8.2 Hz, 4H), 1.10 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。	350
实施例 240	(4R)-6-(6-氨基-3- 吡啶基)-4- 甲 基 -1,3,4,5-四氢-1,5- 苯并二氮杂草-2- 酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.50 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 3H), 6.56 - 6.45 (m, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.94 - 3.78 (m, 2H), 2.58 (dd, J = 13.1, 4.9 Hz, 1H), 2.16 (dd, J = 13.2, 5.6 Hz, 1H), 1.13 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。	269
实施例 241	(4R)-6-(6-苄基氧 基-3-吡啶基)-4- 甲基-1,3,4,5-四氢 -1,5-苯并二氮杂 草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.54 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.29 (m, 5H), 7.00 - 6.82 (m, 4H), 5.39 (s, 2H), 4.00 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.89 (qd, J = 5.6, 3.3 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 13.1, 4.8 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 13.1, 5.5 Hz, 1H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	360
实施例 242	(4R)-6-(3-氯-4-氟 - 苯 基 )-4- 甲 基 -1,3,4,5-四氢-1,5- 苯并二氮杂草-2- 酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.55 (s, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 2H), 7.35 (ddd, J = 8.5, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.81 (m, 3H), 4.03 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.87 (dt, J = 9.0, 5.6 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 13.1, 4.7 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 13.2, 5.7 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	305

[1347]

实施例 243	(4R)-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.51 (s, 1H), 6.98 - 6.76 (m, 6H), 4.28 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.19, 2.58 (dd, J = 13.6, 5.1 Hz, 2H), 2.16 (dd, J = 13.6, 5.5 Hz, 1H), 1.10 (d, J = 5.4 Hz, 3H)。	311
实施例 244	(4R)-6-(3,5-二甲氧基苯基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.53 (s, 1H), 6.95 - 6.81 (m, 3H), 6.50 (dd, J = 14.6, 2.2 Hz, 3H), 3.87 (dt, J = 13.6, 4.5 Hz, 2H), 3.77 (s, 6H), 2.59 (dd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 13.1, 5.7 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。	313
实施例 245	(4R)-4-甲基-6-(3-苯基苯基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.56 (s, 1H), 7.75 - 7.53 (m, 5H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.38 (tt, J = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 7.03 - 6.86 (m, 3H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 3.30 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 13.0, 4.6 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 13.1, 5.6 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 5.9 Hz, 3H)。	329
实施例 246	(4R)-4-甲基-6-(4-苯基苯基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.56 (s, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 4H), 7.54 - 7.34 (m, 5H), 6.98 - 6.85 (m, 3H), 3.92 (dt, J = 12.0, 4.0 Hz, 2H), 2.64 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.13 (d, J = 5.9 Hz, 3H)。	329
实施例 247	(4R)-4-甲基-6-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.51 (s, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.94 - 6.80 (m, 5H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.52 (q, J = 6.2, 5.6 Hz, 5H), 2.61 (dd, J = 13.0, 4.6 Hz, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 6H), 1.13 (d, J = 5.8 Hz,	352

[1348]

		3H)。	
实施例 248	(4 <i>R</i> )-4-甲基-6-(6-吗啉代-3-吡啶基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.51 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.95 - 6.80 (m, 4H), 3.90 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2H), 3.72 (dd, <i>J</i> = 5.7, 4.0 Hz, 5H), 3.29 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 1H), 2.61 (dd, <i>J</i> = 13.0, 4.7 Hz, 1H), 2.16 (dd, <i>J</i> = 13.1, 5.2 Hz, 1H), 1.13 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H)。	339
实施例 249	(4 <i>R</i> )-6-[6-氨基-5-(环丙基甲氧基)-3-吡啶基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.50 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 3H), 5.70 (s, 2H), 4.06 (q, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 3.17 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 3H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 13.0, 4.7 Hz, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.62 - 0.52 (m, 2H), 0.39 - 0.29 (m, 2H)。	339
实施例 250	(4 <i>R</i> )-6-(6-氨基-5-异丙氧基-3-吡啶基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.50 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 3H), 5.74 (s, 2H), 4.62 (hept, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 2.16 (dd, <i>J</i> = 13.1, 5.0 Hz, 1H), 1.33 - 1.11 (m, 9H), 1.07 (s, 1H)。	327
实施例 251	<i>N</i> -甲基- <i>N</i> -[4-[(4 <i>R</i> )-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]苯基]氨基甲酸叔丁	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.55 (s, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 4H), 6.97 - 6.83 (m, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.73 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.59 (dd, <i>J</i> = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.19 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.8 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.09 (d, <i>J</i> =	382

[1349]

	酯	6.2 Hz, 3H)。	
实施例 252	2-[3-[(4 <i>R</i> )-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]苯基]乙腈	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.56 (s, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 3H), 6.98 - 6.86 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.80 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 2.19 (dd, <i>J</i> = 13.7, 5.3 Hz, 1H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)。	292
实施例 253	<i>N</i> -环丙基-4-[(4 <i>R</i> )-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]苯甲酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.56 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 6.98 - 6.86 (m, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.30 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 17H), 2.87 (s, 1H), 2.62 (dd, <i>J</i> = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.18 (dd, <i>J</i> = 13.1, 5.7 Hz, 1H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 0.71 (td, <i>J</i> = 7.1, 4.6 Hz, 2H), 0.63 - 0.55 (m, 2H)。	336
实施例 254	<i>N</i> -环丙基-3-[(4 <i>R</i> )-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]苯甲酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.56 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.59 - 7.46 (m, 2H), 6.99 - 6.85 (m, 3H), 3.87 (s, 1H), 3.81 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 2.86 (td, <i>J</i> = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 2.59 (dd, <i>J</i> = 13.1, 4.7 Hz, 1H), 2.20 (dd, <i>J</i> = 13.2, 6.0 Hz, 1H), 1.11 - 1.04 (m, 3H), 0.68 (ddd, <i>J</i> = 7.1, 4.9, 2.1 Hz, 2H), 0.56 (tt, <i>J</i> = 5.4, 2.7 Hz, 2H)。	336
实施例 255	(4 <i>R</i> )-6-[4-(甲氧基甲基)苯基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.55 (s, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 4H), 6.96 - 6.83 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.75 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 3.42 - 3.21 (m, 3H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 13.1, 4.8 Hz, 1H), 2.18 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.7 Hz, 1H),	297

[1350]

		1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	
实施例 256	<i>N</i> -[[3-[(4 <i>R</i> )-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]苯基]甲基]氨基甲酸叔丁酯	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.55 (s, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 3H), 6.97 - 6.85 (m, 3H), 4.18 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.30 (d, J = 7.0 Hz, 11H), 2.59 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 13.2, 5.6 Hz, 1H), 1.38 (s, 8H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	382
实施例 257	(4 <i>R</i> )-6-(3-氯-2-甲基-苯基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.55 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 7.5, 4.5, 1.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.89 - 6.70 (m, 2H), 3.64 (dd, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.19 (td, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 1.00 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 3H)。	301
实施例 258	<i>N</i> -甲基-4-[(4 <i>R</i> )-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]苯甲酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.56 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 6.99 - 6.85 (m, 3H), 3.87 (dd, J = 18.8, 4.9 Hz, 2H), 3.35 - 3.24 (m, 5H), 2.81 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.62 (dd, J = 13.1, 4.8 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 13.2, 5.5 Hz, 1H), 1.10 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。	310

[1351]

实施例 259	(4 <i>R</i> )-6-(4-苄基氧基苯基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.52 (s, 1H), 7.52 - 7.24 (m, 7H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 6.94 - 6.80 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.74 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 3.35 - 3.23 (m, 5H), 2.59 (dd, <i>J</i> = 13.1, 4.8 Hz, 1H), 2.17 (dd, <i>J</i> = 13.1, 5.8 Hz, 1H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)。	359
实施例 260	<i>N</i> -[3-[(4 <i>R</i> )-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]苯基]氨基甲酸叔丁酯	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.54 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 3H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.99 - 6.83 (m, 4H), 3.90 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 3.77 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 2.58 (dd, <i>J</i> = 13.1, 4.9 Hz, 1H), 2.17 (dd, <i>J</i> = 13.1, 5.7 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)。	368
实施例 261	<i>N</i> -[3-[(4 <i>R</i> )-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]苯基]乙酰胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.00 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (dt, <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.97 - 6.84 (m, 3H), 3.91 (s, 1H), 3.80 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 3.30 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 4H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 13.1, 4.9 Hz, 1H), 2.17 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.5 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)。	310
实施例 262	<i>N</i> -[4-[(4 <i>R</i> )-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]苯基]氨基甲酸叔丁酯	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.52 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 6.93 - 6.82 (m, 3H), 3.87 (dt, <i>J</i> = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 3.74 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 3.28 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 10H), 2.58 (dd, <i>J</i> = 13.1, 4.9 Hz, 1H), 2.17 (dd, <i>J</i> = 13.1, 5.7 Hz, 1H),	368

[1352]

		1.49 (s, 9H), 1.09 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	
实施例 263	(4R)-6-(6-甲氧基-3-吡啶基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.54 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.98 - 6.82 (m, 4H), 3.98 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.42 - 3.15 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 13.1, 4.8 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 13.1, 5.5 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	284
实施例 264	(4R)-6-(1-异丁基吡唑-4-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.48 (s, 1H), 7.91 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 6.5, 2.6 Hz, 1H), 6.89 - 6.78 (m, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 4H), 2.23 - 2.04 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.87 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 6H)。	299
实施例 265	(4R)-6-[3-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.57 (s, 1H), 7.67 - 7.51 (m, 4H), 6.99 - 6.85 (m, 3H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 2.61 (dd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 13.1, 5.7 Hz, 1H), 1.10 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。	303
实施例 266	(4R)-4-甲基-6-(2-甲基吡唑-4-基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.58 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.7, 6.7 Hz, 1H), 7.01 - 6.85 (m, 4H), 4.15 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 3.78 (q, J = 5.6, 4.4 Hz, 2H), 2.62 (dd, J = 13.4, 4.4 Hz, 1H), 2.20 (dd, J =	307

[1353]

		13.3, 6.3 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 5.9 Hz, 3H)。	
实施例 267	(4R)-4-甲基-6-(2-甲基吡唑-6-基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.55 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.04 - 6.84 (m, 4H), 4.19 (s, 3H), 3.85 (dd, J = 26.7, 4.4 Hz, 2H), 2.62 (dd, J = 13.1, 4.8 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 13.2, 5.8 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。	307
实施例 268	(4R)-4-甲基-6-[3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.63 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.07 - 6.92 (m, 3H), 5.75 (s, 2H), 3.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.72 (dd, J = 13.1, 4.8 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.01 - 0.87 (m, 2H), 0.06 (s, 9H)。	424
实施例 269	(4R)-4-甲基-6-(2-甲基-4-吡啶基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.57 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.01 - 6.85 (m, 3H), 4.05 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.19 (dd, J = 13.2, 5.6 Hz, 1H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	268



[1354]

实施例 270	(4 <i>R</i> )-6-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.54 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 6.95 - 6.82 (m, 3H), 3.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 13.1, 5.7 Hz, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	309
实施例 271	(4 <i>R</i> )-4-甲基-6-(2-甲基吲唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.54 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 6.97 - 6.83 (m, 3H), 4.19 (s, 3H), 3.89 (q, J = 7.2, 5.4 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 13.1, 4.8 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 13.2, 5.8 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	307
实施例 272	(4 <i>R</i> )-6-(1 <i>H</i> -吲唑-4-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.20 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.5, 6.9 Hz, 1H), 7.07 - 6.86 (m, 4H), 3.83 - 3.75 (m, 2H), 3.31 (d, J = 5.0 Hz, 12H), 2.67 (dd, J = 12.9, 4.2 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 13.4, 5.9 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。	293
实施例 273	(4 <i>R</i> )-6-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.51 (s, 1H), 7.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 4H), 4.57 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.86 (qt, J = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.58 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 13.2, 5.7 Hz, 1H), 1.10 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。	295

[1355]

实施例 274	(4R)-6-(4-异丙氧基苯基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.52 (s, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.93 - 6.80 (m, 3H), 4.65 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 3.87 (ddt, J = 8.9, 5.9, 3.4 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 13.1, 4.9 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 13.1, 5.7 Hz, 1H), 1.30 (dd, J = 6.0, 1.4 Hz, 6H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	311
实施例 275	(4R)-6-(1-乙基吡唑-4-基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.47 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 6.6, 2.6 Hz, 1H), 6.88 - 6.77 (m, 2H), 4.17 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.05 - 3.91 (m, 2H), 2.16 (dd, J = 13.1, 5.7 Hz, 1H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	271
实施例 276	(4R)-4-甲基-6-[4-(1-哌啶基)苯基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.50 (s, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 6.91 - 6.79 (m, 3H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.74 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.23 - 3.16 (m, 4H), 2.59 (dd, J = 13.1, 4.9 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 13.3, 5.5 Hz, 1H), 1.68 - 1.51 (m, 6H), 1.10 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。	336
实施例 277	(4R)-4-甲基-6-[4-(1 <i>H</i> -四唑-5-基)苯基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	未确定	321

[1356]

实施例 278	(4R)-4- 甲 基 -6-[4-(4-甲基哌嗪 -1- 羰 基 ) 苯 基 ]-1,3,4,5- 四 氢 -1,5- 苯 并 二 氮 杂 草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.56 (s, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 4H), 6.98 - 6.84 (m, 3H), 3.91 (q, J = 7.1, 4.9 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 2.62 (dd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.33 (s, 5H), 2.21 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。	379
实施例 279	<i>N</i> -[[3-[(4R)-4- 甲 基-2-氧代-1,3,4,5- 四氢-1,5- 苯 并 二 氮 杂 草 -6- 基 ] 苯 基 ] 甲 基 ] 甲 磺 酰 胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.55 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 3H), 7.27 (dt, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 6.98 - 6.84 (m, 3H), 4.25 - 4.18 (m, 2H), 3.76 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 16.7 Hz, 3H), 2.60 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 13.1, 5.8 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	379
实施例 280	<i>N</i> -[[4-[(4R)-4- 甲 基-2-氧代-1,3,4,5- 四氢-1,5- 苯 并 二 氮 杂 草 -6- 基 ] 苯 基 ] 甲 基 ] 甲 磺 酰 胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.55 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.40 - 7.23 (m, 3H), 6.98 - 6.84 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.88 (qd, J = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 24.4 Hz, 3H), 2.60 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 13.2, 5.7 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	360
实施例 281	(4R)-6-(3- 异 丙 基 苯 基 )-4- 甲 基 -1,3,4,5- 四 氢 -1,5- 苯 并 二 氮 杂 草 -2- 酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.54 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.16 (dt, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.96 - 6.83 (m, 3H), 3.88 (qd, J = 6.0, 2.9 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.95 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 13.2, 5.9 Hz, 1H), 1.24 (dd, J = 6.9, 1.9 Hz, 6H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	295

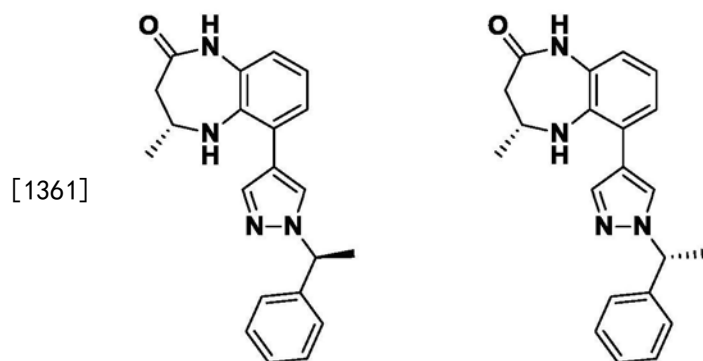
[1357]

实施例 282	<i>N</i> - 异 丙 基 -3-[(4 <i>R</i> )-4- 甲 基 -2-氧代-1,3,4,5-四 氢-1,5- 苯 并 二 氮 杂 草-6-基]苯 甲 酰 胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.57 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (dt, <i>J</i> = 9.7, 1.8 Hz, 2H), 7.59 - 7.46 (m, 2H), 6.99 - 6.86 (m, 3H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.81 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 3.30 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 14H), 2.59 (dd, <i>J</i> = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.21 (dd, <i>J</i> = 13.1, 6.1 Hz, 1H), 1.20 - 1.05 (m, 9H)。	338
实施例 283	<i>N</i> - 甲 基-3-[(4 <i>R</i> )-4- 甲 基 -2- 氧 代 -1,3,4,5-四 氢-1,5- 苯 并 二 氮 杂 草-6- 基]苯 甲 酰 胺	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.62 - 7.47 (m, 2H), 6.99 - 6.85 (m, 3H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 2.81 (dd, <i>J</i> = 12.1, 4.5 Hz, 3H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.20 (dd, <i>J</i> = 13.1, 6.0 Hz, 1H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H)。	310
实施例 284	(4 <i>R</i> )-6-[3-( 甲 氧 基 甲 基 ) 苯 基 ]-4- 甲 基 -1,3,4,5- 四 氢 -1,5- 苯 并 二 氮 杂 草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.55 (s, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 3H), 6.97 - 6.83 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.74 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 3.36 - 3.22 (m, 3H), 2.59 (dd, <i>J</i> = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.19 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.9 Hz, 1H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)。	297
实施例 285	(4 <i>R</i> )-4- 甲 基-6-(3- 吗 啉 代 苯 基 )-1,3,4,5- 四 氢 -1,5- 苯 并 二 氮 杂 草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.53 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.82 (m, 5H), 6.82 - 6.74 (m, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 6H), 3.19 - 3.05 (m, 4H), 2.59 (dd, <i>J</i> = 13.1, 4.9 Hz, 1H), 2.18 (dd, <i>J</i> = 13.1, 5.7 Hz, 1H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H)。	338

[1358]	实施例 286	(4R)-6-(3-苄基氧基苯基)-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.54 (s, 1H), 7.51 - 7.25 (m, 6H), 7.15 - 7.00 (m, 1H), 7.00 - 6.82 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 3.30 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 2.57 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.16 (dd, J = 13.2, 5.8 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。	359
	实施例 287	(4R)-6-[3-(二甲基氨基)苯基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.52 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 3H), 6.75 (ddd, J = 8.5, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 6.66 - 6.57 (m, 2H), 3.86 (qd, J = 6.1, 3.2 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.59 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 13.2, 5.8 Hz, 1H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	296

[1359] 实施例288和289

[1360] (4R)-甲基-6-[1-(1-苯基乙基)吡唑-4-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮和(4S)-甲基-6-[1-(1-苯基乙基)吡唑-4-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮



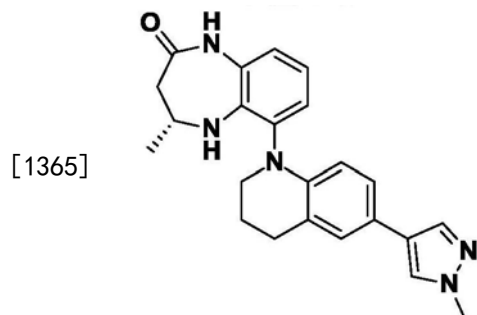
[1362] 使用手性SFC (Regis Whelk0-1 (s, s) (150mm\*21.2mm), 40% 甲醇w/0.1% NH<sub>4</sub>OH) 分离外消旋4-甲基-6-[1-(1-苯基乙基)吡唑-4-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮 (实施例173, 65mg), 得到 (4R)-甲基-6-[1-(1-苯基乙基)吡唑-4-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮 (21mg, 第一个峰) 和 (4S)-甲基-6-[1-(1-苯基乙基)吡唑-4-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮 (23mg, 第二个峰)。绝对构型任意归属于各对映异构体。

实施例288: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.50 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.36-7.23 (m, 5H), 6.99 (dd, J = 2.8, 6.4Hz, 1H), 6.87-6.79 (m, 2H), 5.65 (d, J = 6.0Hz, 1H),

3.99 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.14 (dd,  $J=6.0, 13.2$  Hz, 1H), 1.85 (d,  $J=7.1$  Hz, 3H), 1.13 (dd,  $J=1.8, 6.2$  Hz, 3H)。LCMS  $M/Z$  ( $M+H$ ) 347。实施例289:  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.50 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38-7.24 (m, 5H), 6.98 (dd,  $J=2.8, 6.4$  Hz, 1H), 6.87-6.79 (m, 2H), 5.65 (d,  $J=6.0$  Hz, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.16 (dd,  $J=6.0, 13.2$  Hz, 1H), 1.85 (d,  $J=7.1$  Hz, 3H), 1.13 (dd,  $J=1.8, 6.2$  Hz, 3H)。LCMS  $M/Z$  ( $M+H$ ) 347。

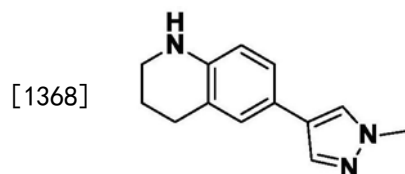
[1363] 实施例290

[1364] (R)-4-甲基-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮



[1366] 步骤1:

[1367] 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉

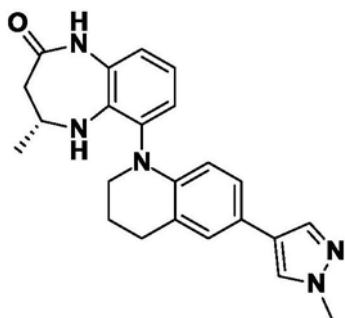


[1369] 在氮气气氛下,将6-溴-1,2,3,4-四氢喹啉(17.0g, 80.16mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑(25.0g, 120.23mmol)、 $K_2CO_3$ (33.2g, 240.47mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(5.8g, 8.02mmol)于二噁烷/ $H_2O$ (5:1, 150mL)中的混合物加热至120℃且保持16小时。冷却至室温后,过滤混合物并真空浓缩滤液。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=1/1)纯化粗残余物得到标题产物(8.0g, 47%),其为黄色固体。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.71 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.50 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.23 (t,  $J=5.2$  Hz, 1H), 2.75 (t,  $J=6.4$  Hz, 1H), 1.94-1.88 (m, 2H)。

[1370] 步骤2:

[1371] (R)-4-甲基-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮

[1372]

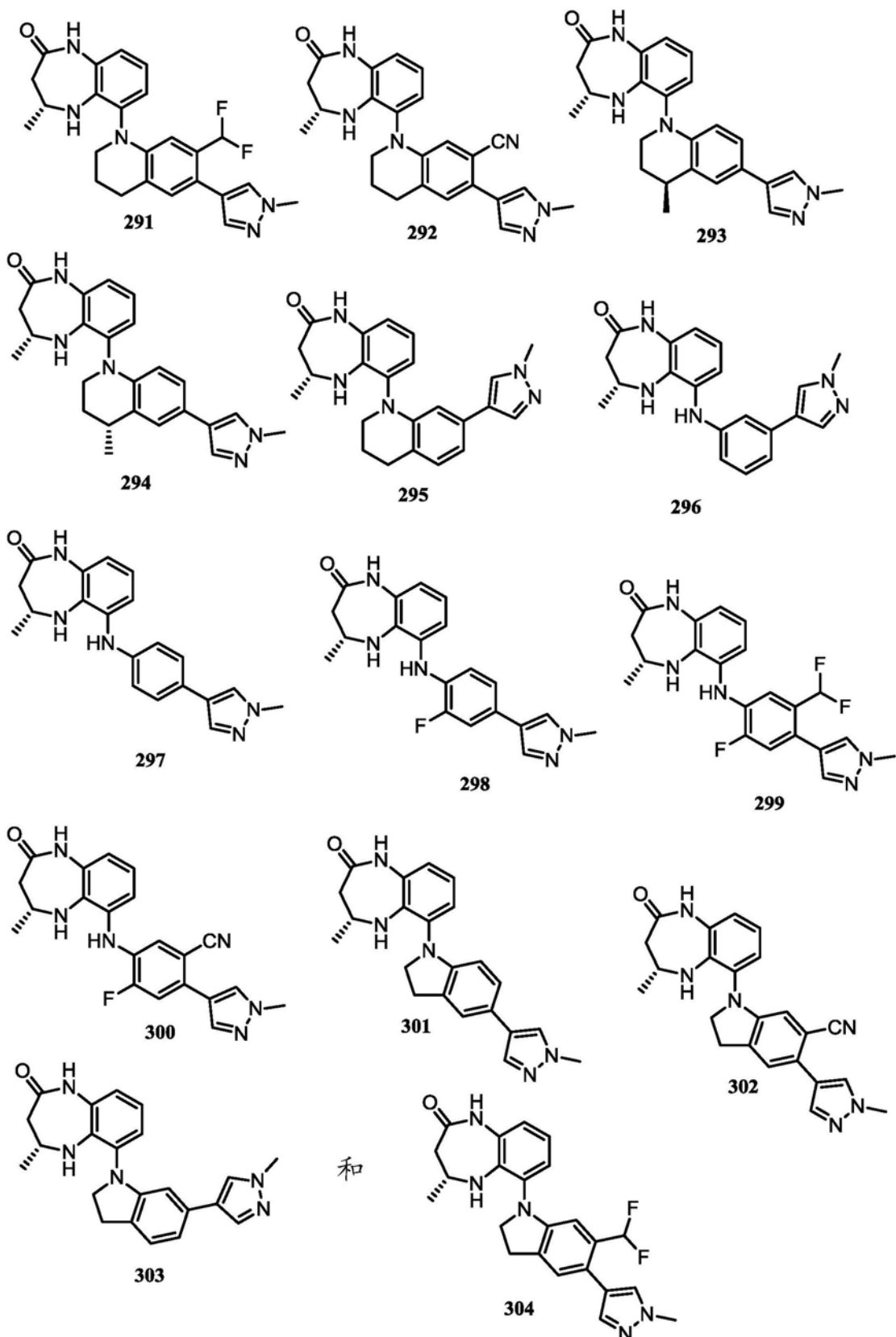


[1373] 向(R)-6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-2(3H)-酮(中间体A, 300mg, 1.18mmol)于二噁烷(10mL)中的溶液中添加6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉(301mg, 1.41mmol)、t-BuONa(340mg, 3.53mmol)和[1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)二氯化钯(II)(78mg, 0.1mmol)。在氮气气氛下,将混合物加热至120℃且保持16小时。冷却至室温后,过滤混合物并真空浓缩滤液。用水(10mL)稀释粗残余物并用EtOAc(10mL×3)萃取混合物。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL×3)洗涤,经无水干燥Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>并真空浓缩。通过反相色谱(乙腈25-55%/0.1%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(70mg, 15%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.65(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.02-6.97(m, 2H), 6.84-6.77(m, 2H), 6.20-6.10(m, 1H), 4.55-4.46(m, 1H), 3.97-3.91(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.51-3.41(m, 3H), 3.01-2.91(m, 2H), 2.71-2.68(m, 1H), 2.54-2.52(m, 1H), 2.15-2.14(m, 2H), 1.30-1.20(m, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 388。

[1374] 实施例291-304

[1375] 使用与实施例290类似的Pd-偶联操作合成实施例291-304。

[1376]



[1377] 及其盐。

[1378] 以与实施例290类似的方式制备以下化合物：

[1379] 实施例291-304



[1380]

实施例	化合物名称	NMR	m/z
实施例 291	(4 <i>R</i> )-6-[7-(二氟甲基)-6-(1-甲基吡唑-4-基)-3,4-二氢-2 <i>H</i> -喹啉-1-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.71 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.98 - 6.95 (m, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.46 (t, <i>J</i> = 55.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 4H), 3.59 - 3.56 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.79 - 2.60 (m, 1H), 2.58 - 2.44 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 1.27 - 1.17 (m, 3H)	438
实施例 292	1-[(4 <i>R</i> )-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-6-基]-6-(1-甲基吡唑-4-基)-3,4-二氢-2 <i>H</i> -喹啉-7-甲腈	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.85 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 3H), 6.42 - 6.39 (m, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 4H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.44 - 3.41 (m, 1H), 3.04 - 3.01 (m, 1H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.72 - 2.69 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.16 - 2.11 (m, 2H), 1.28 - 1.22 (m, 3H)	413
实施例 293	( <i>R, R</i> )-4-甲基-6-[4-甲基-6-(1-甲基吡唑-4-基)-3,4-二氢-2 <i>H</i> -喹啉-1-基]-1,3,4,5-四氢	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.62 (s, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 1H), 7.37 - 7.17 (m, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 1H), 6.92 - 6.64 (m, 3H), 6.05 -	402

[1381]

	-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	5.86 (m, 1H), 4.71 - 4.44 (m, 1H), 3.96 - 3.68 (m, 4H), 3.57 - 3.35 (m, 2H), 3.22 - 2.88 (m, 2H), 2.32 - 1.69 (m, 3H), 1.42 - 1.28 (m, 3H), 1.18 - 1.04 (m, 3H)	
实施例 294	( <i>R, S</i> )-4-甲基-6-[4-甲基-6-(1-甲基吡唑-4-基)-3,4-二氢-2 <i>H</i> -喹啉-1-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.61 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 - 7.56 (m, 1H), 7.36 - 7.15 (m, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.92 - 6.69 (m, 3H), 6.12 - 5.85 (m, 1H), 4.83 - 4.40 (m, 1H), 4.18 - 3.69 (m, 5H), 3.49 - 3.21 (m, 1H), 2.34 - 1.43 (m, 2H), 1.41 - 1.18 (m, 5H), 1.17 - 1.00 (m, 3H), 0.92 - 0.74 (m, 1H)	402
实施例 295	(4 <i>R</i> )-4-甲基-6-[7-(1-甲基吡唑-4-基)-3,4-二氢-2 <i>H</i> -喹啉-1-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.64 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.70 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 4.76 - 4.55 (m, 1H), 3.97 - 3.80 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.48 - 3.44 (m, 2H), 2.95 - 2.71 (m, 2H), 2.33 - 1.80 (m, 4H), 1.21 - 1.01 (m, 3H)	388
实施例 296	(4 <i>R</i> )-4-甲基-6-[3-(1-甲基吡唑-4-基)苯胺基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.51 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.12 - 6.92 (m, 1H), 6.88 - 6.87 (m, 3H), 6.76 - 6.69 (m, 2H), 6.58 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.93 -	348

[1382]

		3.85 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.54 - 2.53 (m, 1H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)	
实施例 297	(4R)-4- 甲 基 -6-[4-(1- 甲 基 吡 唑 -4- 基 ) 苯 胺 基 ]-1,3,4,5- 四 氢 -1,5-苯并二氮杂草 -2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.50 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 3H), 6.88 - 6.85 (m, 1H), 6.78 - 6.72 (m, 3H), 6.69 - 6.67 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.91 - 3.86 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 2.18 - 2.13 (m, 1H), 1.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)	348
实施例 298	(4R)-6-[2- 氟 -4-(1- 甲 基 吡 唑 -4-基)苯 胺 基 ]-4- 甲 基 -1,3,4,5- 四 氢 -1,5- 苯 并 二 氮 杂 草 -2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.51 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 12.8$ Hz, 3H), 7.19 - 7.17 (m, 2H), 6.75 - 6.67 (m, 4H), 4.45 (s, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.49 - 2.47 (m, 1H), 2.18 - 2.13 (m, 1H), 1.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)	366
实施例 299	(4R)-6-[5-( 二 氟 甲 基)-2-氟-4-(1-甲基 吡 唑 -4- 基 ) 苯 胺 基 ]-4- 甲 基 -1,3,4,5- 四 氢 -1,5-苯并二氮 杂草-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.57 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.88 - 6.76 (m, 4H), 6.86 (t, $J = 54.0$ Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.91 - 3.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.54 - 2.53 (m, 1H), 2.20 - 2.15 (m, 1H),	416

[1383]

		1.11 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)	
实施例 300	4-氟-5-[[ $(4R)$ -4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂萆-6-基]氨基]-2-(1-甲基吡唑-4-基)苯甲腈	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.58 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.87 - 6.75 (m, 4H), 4.72 (s, 1H), 3.91 - 3.89 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.43 - 2.18 (m, 2H), 1.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)	391
实施例 301	$(4R)$ -4-甲基-6-[5-(1-甲基吡唑-4-基)二氢吲哚-1-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂萆-2-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.61 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.84 - 6.70 (m, 2H), 6.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.97 - 3.96 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.68 - 2.55 (m, 3H), 2.39 - 2.23 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)	374
实施例 302	1-[[ $(4R)$ -4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂萆-6-基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)二氢吲哚-6-甲腈	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.63 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.80 - 6.75 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.22 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 2.45 - 2.28 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)	399

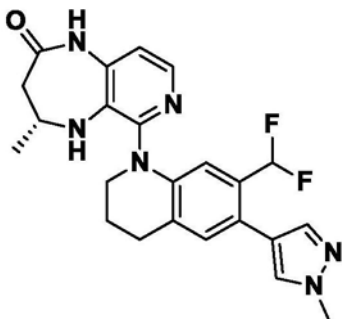
[1384]

实施例 303	(4R)-4-甲基-6-[6-(1-甲基吡唑-4-基)二氢吲哚-1-基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.62 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.03 - 7.01 (m, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.85 - 4.62 (m, 1H), 4.04 - 4.02 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.70 - 3.51 (m, 1H), 3.17 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.79 - 2.76 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 1.62 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	374
实施例 304	(4R)-6-[6-(二氟甲基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)二氢吲哚-1-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.60 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.86 - 6.84 (m, 1H), 6.78 - 6.74 (m, 1H), 6.75 (t, <i>J</i> = 53.6 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.16 - 3.09 (m, 3H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 2.29 - 2.24 (m, 2H), 1.18 - 1.15 (m, 3H)。	424

[1385] 实施例305

[1386] (4R)-6-[7-(二氟甲基)-6-(1-甲基吡唑-4-基)-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-b][1,4]二氮杂草-2-酮

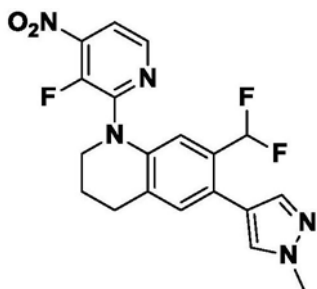
[1387]



[1388] 步骤1:

[1389] 7-(二氟甲基)-1-(3-氟-4-硝基吡啶-2-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉

[1390]

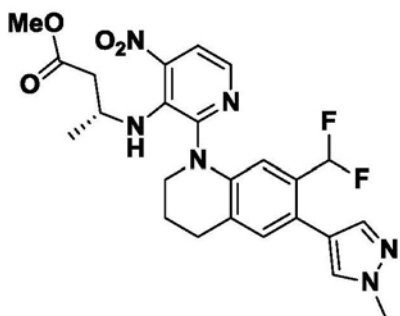


[1391] 向2-氯-3-氟-4-硝基-吡啶(100mg, 0.57mmol)于二噁烷(4mL)中的溶液中添加7-(二氟甲基)-6-(1-甲基吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉(115mg, 0.44mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(284mg, 0.87mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(25mg, 0.4mmol)和乙酸钯(II)(10mg, 0.04mmol)。将反应混合物在微波中在140℃辐照1h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩反应混合物。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=1/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(24mg, 11%),其为红色固体。LCMS M/Z (M+H) 404。

[1392] 步骤2:

[1393] (R)-3-((2-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4-硝基吡啶-3-基)氨基)丁酸甲酯

[1394]

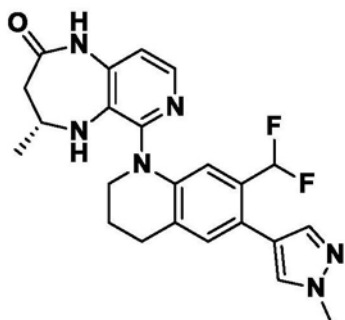


[1395] 在氮气气氛下,将7-(二氟甲基)-1-(3-氟-4-硝基-2-吡啶基)-6-(1-甲基吡唑-4-基)-3,4-二氢-2H-喹啉(100mg, 0.25mmol)、三乙胺(0.07mL, 0.50mmol)和methyl (3R)-3-氨基丁酸甲酯(44mg, 0.37mmol)于THF(2mL)中的混合物加热至60℃且保持12h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩反应混合物。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=1/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(80mg, 65%),其为红色固体。LCMS M/Z (M+H) 501。

[1396] 步骤3:

[1397] (4R)-6-[7-(二氟甲基)-6-(1-甲基吡唑-4-基)-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-b][1,4]二氮杂~~草~~-2-酮

[1398]

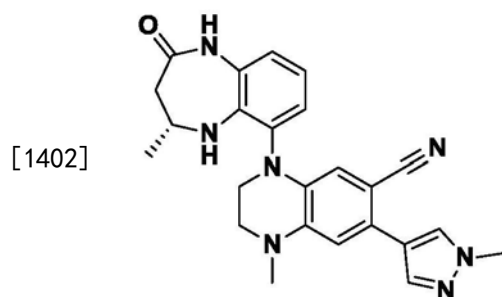


[1399] 在氮气气氛下,将(R)-3-((2-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二

氢喹啉-1(2H)-基)-4-硝基吡啶-3-基)氨基)丁酸甲酯(100mg, 0.20mmol)和Fe粉(56mg, 1mmol)于乙酸(2mL)中的混合物加热至100℃且保持12h。使反应混合物冷却至室温后,过滤混合物并真空浓缩滤液。通过反相色谱(乙腈15-35/0.2%甲酸/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(8mg, 9%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.01 (s, 1H), 7.78-7.67 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.86 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.76 (t, J=55.2Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.90-3.82 (m, 4H), 3.50-3.46 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.72-2.64 (m, 2H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.14 (d, J=6.4Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 439。

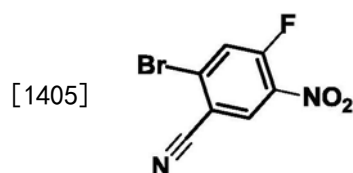
[1400] 实施例306

[1401] 1-甲基-4-[(4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-6-基]-7-(1-甲基吡啶-4-基)-2,3-二氢喹啉-6-甲腈



[1403] 步骤1:

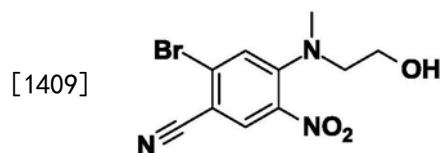
[1404] 2-溴-4-氟-5-硝基苯甲腈



[1406] 在0℃,向2-溴-4-氟-苯甲腈(30g, 150mmol)于硫酸(40mL)中的溶液中添加硝酸钾(16.7g, 165mmol)。将反应混合物在18℃搅拌1.5h。将混合物倾入冰水中并用EtOAc(60mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(36g, 98%),其为黄色固体,其不需要进一步纯化。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.67 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.07 (d, J=10.4Hz, 1H)。

[1407] 步骤2:

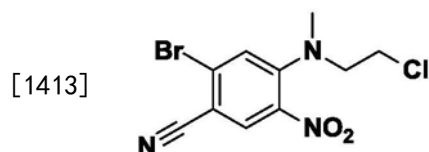
[1408] 2-溴-4-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-5-硝基苯甲腈



[1410] 将2-溴-4-氟-5-硝基-苯甲腈(5.0g, 20.41mmol)、N,N-二异丙基乙基胺(5.27g, 40.81mmol)和2-(甲基氨基)乙醇(1.84g, 24.49mmol)于DMF(20mL)中的混合物加热至80℃且保持16h。使反应混合物冷却至室温后,真空浓缩反应混合物。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=1/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(4.5g, 74%),其为黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.03 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.91 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.56 (t, J=5.2Hz, 2H), 2.95 (s, 3H)。

[1411] 步骤3:

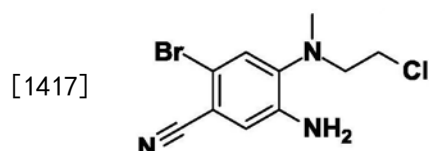
[1412] 2-溴-4-((2-氯乙基)(甲基)氨基)-5-硝基苯甲腈



[1414] 在0℃,向2-溴-4-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-5-硝基苯甲腈(4.5g,15mmol)和吡啶(1.21mL,15mmol)于DCM(50mL)中的溶液中逐滴添加亚硫酸氯(2.18mL,30mmol)。将反应混合物在20℃搅拌16h,然后真空浓缩。添加DCM(20mL)并用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)洗涤混合物。将有机相以无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(4.7g,98%),其为黄色油状物,其不需要进一步纯化。

[1415] 步骤4:

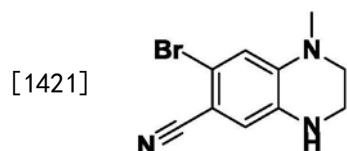
[1416] 5-氨基-2-溴-4-((2-氯乙基)(甲基)氨基)苯甲腈



[1418] 向2-溴-4-((2-氯乙基)(甲基)氨基)-5-硝基苯甲腈(4.7g,14.75mmol)于乙酸(40mL)中的溶液中添加Fe粉(4.12g,73.77mmol)。将反应混合物在20℃搅拌1h。添加水(40mL)并用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液使混合物呈碱性至pH 8,然后用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(4g,94%),其为黄色固体,其不需要进一步纯化。

[1419] 步骤5:

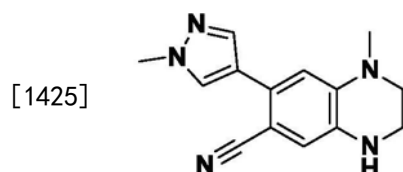
[1420] 7-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲腈



[1422] 将5-氨基-2-溴-4-((2-氯乙基)(甲基)氨基)苯甲腈(4.0g,13.86mmol)、碘化钾(4.6g,27.72mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.75g,41.58mmol)于DMF(20mL)中的混合物加热至80℃且保持7h。使反应混合物冷却至室温后,添加水(40mL)并用EtOAc(100mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(3g,86%),其为棕色固体。LCMS M/Z (M+H) 251.8。

[1423] 步骤6:

[1424] 1-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲腈



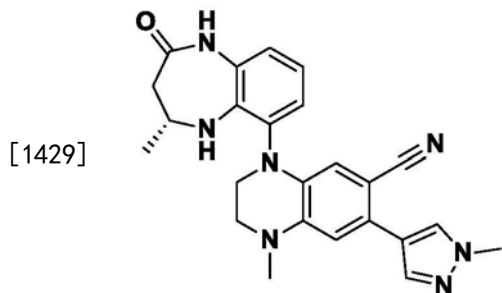
[1426] 向7-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲腈(400mg,1.59mmol)、1-甲基-4-(4,



4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑(400mg,1.9mmol)和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (500mg,4.76mmol)于THF(10mL)和 $\text{H}_2\text{O}$ (2mL)中的溶液中添加(2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)氯化钯(II)(120mg,0.16mmol)和2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯(76mg,0.16mmol)。在氮气气氛下,将所得混合物加热至70℃且保持16h。冷却至室温后,过滤混合物并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=1/2)纯化粗残余物,得到标题化合物(310mg,77%),其为棕色固体。LCMS  $M/Z$  (M+H) 254。

[1427] 步骤7:

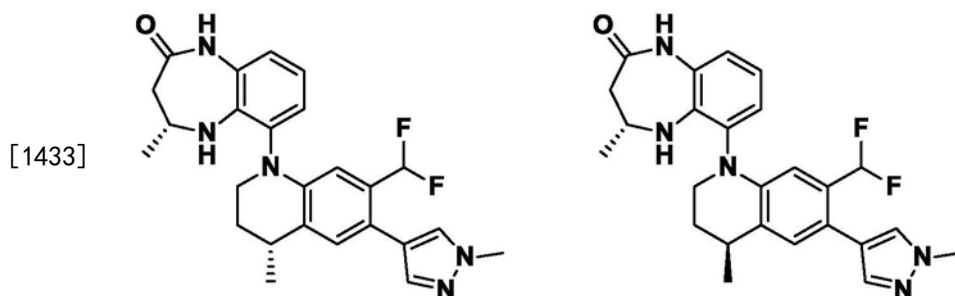
[1428] 1-甲基-4-[(4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-6-基]-7-(1-甲基吡唑-4-基)-2,3-二氢喹啉-6-甲腈



[1430] 向1-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲腈(150mg,0.59mmol)和(R)-6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮(中间体A,166mg,0.65mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的工业中添加t-BuONa(171mg,1.78mmol)和[1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)二氯化钯(II)(47mg,0.06mmol)。在氩气气氛下,将反应混合物加热至120℃且保持16h。冷却至室温后,过滤混合物并真空浓缩。通过反相色谱(乙腈20-50%/0.2%甲酸/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(21mg,8%),其为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89(s,1H),7.76(s,1H),7.34(s,1H),6.96-6.83(m,3H),6.62(s,1H),6.32(s,1H),4.41-4.33(m,1H),3.99-3.92(m,1H),3.95(s,3H),3.80-3.75(m,2H),3.46-3.41(m,2H),3.09(s,3H),2.76-2.52(m,2H),1.28-1.22(m,3H)。LCMS  $M/Z$  (M+H) 428。

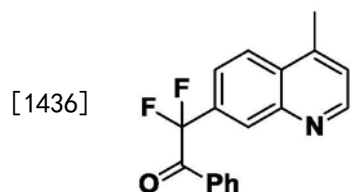
[1431] 实施例307和308

[1432] (R,R)-6-[7-(二氟甲基)-4-甲基-6-(1-甲基吡唑-4-基)-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮和(R,S)-6-[7-(二氟甲基)-4-甲基-6-(1-甲基吡唑-4-基)-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~-2-酮



[1434] 步骤1:

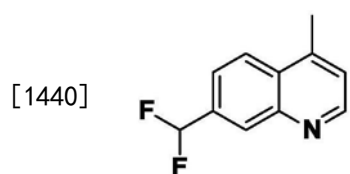
[1435] 2,2-二氟-2-(4-甲基喹啉-7-基)-1-苯基乙酮



[1437] 向7-氯-4-甲基-喹啉 (5.0g, 28.15mmol) 于甲苯 (100mL) 中的溶液中添加2,2-二氟-1-苯基-乙酮 (8.79g, 56.3mmol)、[(三环己基膦)-2-(2'-氨基联苯)]氯化钾 (II) (1.66g, 2.81mmol) 和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (23.9g, 112.59mmol)。在氮气气氛下,将反应混合物加热至120℃且保持16h。冷却至室温后,添加水 (100mL) 并用DCM (100mL x 2) 萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物 (5g, 粗制的), 其为棕色油状物,其不需要进一步纯化。LCMS M/Z (M+H) 298。

[1438] 步骤2:

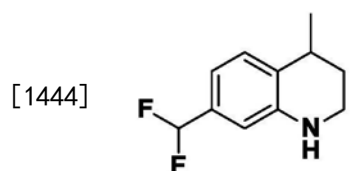
[1439] 7-(二氟甲基)-4-甲基喹啉



[1441] 向2,2-二氟-2-(4-甲基-7-喹啉基)-1-苯基-乙酮 (5.0g, 16.82mmol) 于甲苯 (100mL) 和水 (6mL) 中的溶液中添加KOH (5.66g, 100.91mmol)。将反应混合物加热至100℃且保持16h。冷却至室温后,添加水 (100mL) 并用DCM (100mL x 2) 萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc=10/1) 纯化粗残余物,得到标题化合物 (3.7g, 80%), 其为黄色油状物。LCMS M/Z (M+H) 194。

[1442] 步骤3:

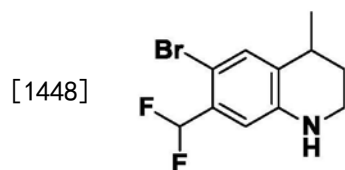
[1443] 7-(二氟甲基)-4-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉



[1445] 在0℃,向7-(二氟甲基)-4-甲基-喹啉 (3.7g, 19.15mmol) 和氰基硼氢化钠 (6.02g, 95.76mmol) 于MeOH (200mL) 中的溶液中逐滴添加三氟化硼乙醚合物 (20.67mL, 38.30mmol)。在氮气气氛下,将反应混合物加热至100℃且保持36h。使反应混合物冷却至室温后,添加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (100mL) 并用DCM (100mL x 2) 萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc=50/1) 纯化粗残余物,得到7-(二氟甲基)-4-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉和7-(二氟甲基)-4-甲基-1,2-二氢喹啉的混合物 (2.5g, 比率=7:2), 其为棕色油状物。将所得混合物溶于MeOH (50mL) 并添加10% Pd/C (403mg, 0.19mmol)。在氢气气氛 (15psi) 下,将混合物在25℃搅拌1h。将反应混合物过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc=100/1) 纯化粗残余物,得到标题化合物 (1.9g, 50%), 其为浅黄色油状物。LCMS M/Z (M+H) 198。

[1446] 步骤4:

[1447] 6-溴-7-(二氟甲基)-4-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉



[1449] 在0℃,向7-(二氟甲基)-4-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉(700mg,3.55mmol)于DCM(10mL)中的溶液中逐份添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮(632mg,3.55mmol)。将所得混合物在室温搅拌1h。添加水(10mL)并用DCM(20mL x 2)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(1g,粗制的),其为红色油状物,其不需要进一步纯化。LCMS M/Z (M+H) 276。

[1450] 步骤5:

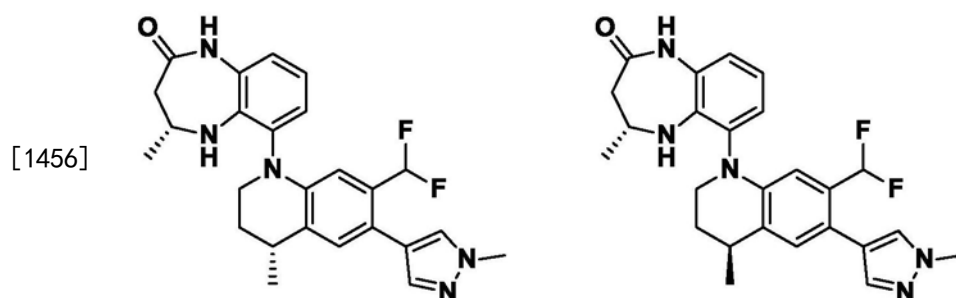
[1451] 7-(二氟甲基)-4-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉



[1453] 向6-溴-7-(二氟甲基)-4-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉(1.0g,3.62mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑(904mg,4.35mmol)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.15g,10.86mmol)于THF(15mL)和H<sub>2</sub>O(3mL)中的溶液中添加(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)氯化钯(II)(285mg,0.36mmol)和2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯(173mg,0.36mmol)。在氮气气氛下,将所得混合物加热至60℃且保持16h。冷却至室温后,过滤混合物并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=3/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(400mg,40%),其为红色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.53(s,1H),7.40(s,1H),7.05(s,1H),6.81(s,1H),6.54(t,J=55.2Hz,1H),3.95(s,3H),3.45-3.23(m,2H),3.00-2.79(m,1H),1.99-1.97(m,1H),1.73-1.69(m,1H),1.31(d,J=6.8Hz,3H)。

[1454] 步骤6:

[1455] (R,R)-6-[7-(二氟甲基)-4-甲基-6-(1-甲基吡唑-4-基)-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~2-酮和(R,S)-6-[7-(二氟甲基)-4-甲基-6-(1-甲基吡唑-4-基)-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂~~草~~2-酮

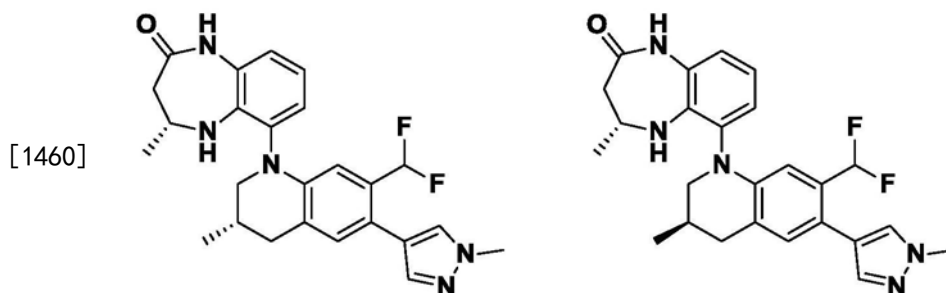


[1457] 向7-(二氟甲基)-4-甲基-6-(1-甲基吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉(300mg,

1.08mmol) 和 (R)-6-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮(中间体A, 304mg, 1.19mmol) 于1,4-二噁烷(5mL) 中的溶液中添加t-BuONa (312mg, 3.25mmol) 和[1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)二氯化钡(II) (86mg, 0.11mmol)。在氩气氛下,将反应混合物加热至110℃且保持16h。冷却至室温后,过滤混合物并真空浓缩。重复上述操作。通过反相色谱(乙腈38-68%/0.05%NH<sub>4</sub>OH/水)纯化合并的粗残余物,得到外消旋混合物(30mg, 3.1%),其为淡黄色固体,使用手性SFC(SFC80;Chiralpak AS 250x 30mm, 5μm;超临界CO<sub>2</sub>/EtOH+DEA=55/45, 50mL/min)将其分离,得到(R,R)-6-[7-(二氟甲基)-4-甲基-6-(1-甲基吡唑-4-基)-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮(8mg, 第一个峰),其为黄色固体,和(R,S)-6-[7-(二氟甲基)-4-甲基-6-(1-甲基吡唑-4-基)-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮(12mg, 第二个峰),其为黄色固体。绝对构型任意归属于各对映异构体。实施例307:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.66-9.65 (m, 1H), 7.74-7.73 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.95-6.72 (m, 4H), 6.30-6.29 (m, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 4H), 3.62-3.44 (m, 1H), 3.28-3.04 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.08-1.80 (m, 1H), 1.37-1.34 (m, 3H), 1.30-1.23 (m, 1H), 1.17-1.09 (m, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 452。实施例308:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.67-9.65 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.92-6.71 (m, 4H), 6.29-6.25 (m, 1H), 4.80-4.55 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 4H), 3.57-3.49 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.08-1.80 (m, 1H), 1.38-1.20 (m, 5H), 1.18-1.07 (m, 3H), 0.90-0.83 (m, 1H)。LCMS M/Z (M+H) 452。

#### [1458] 实施例309和310

[1459] (R,S)-6-[7-(二氟甲基)-3-甲基-6-(1-甲基吡唑-4-基)-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮和(R,R)-6-[7-(二氟甲基)-3-甲基-6-(1-甲基吡唑-4-基)-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮

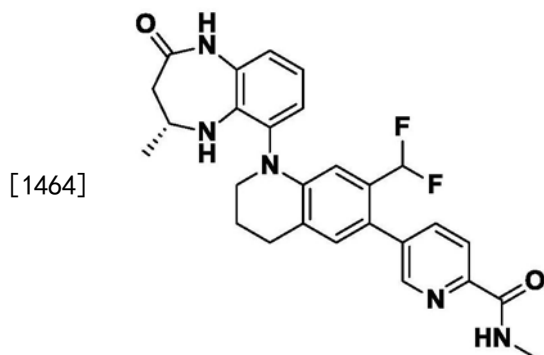


[1461] 使用相应的7-溴-3-甲喹啉代替7-氯-4-甲基-喹啉,以与实施例307和308类似的方式制备实施例309和310。使用手性SFC(SFC80,Chiralpak AD250×30mm I.D., 5μm;超临界CO<sub>2</sub>/MeOH+NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O=60/40;80ml/min)分离(4R)-6-[7-(二氟甲基)-3-甲基-6-(1-甲基吡唑-4-基)-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮(10mg),得到(R,S)-6-[7-(二氟甲基)-3-甲基-6-(1-甲基吡唑-4-基)-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮(1mg, 第一个峰),其为白色固体,和(R,R)-6-[7-(二氟甲基)-3-甲基-6-(1-甲基吡唑-4-基)-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]-4-甲

基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂萘-2-酮(1mg,第二个峰),其为白色固体。绝对构型任意归属于各对映异构体。实施例309:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.65 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.09-7.08 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 2H), 6.84-6.75 (m, 1H), 6.72 (t, J=56.0Hz, 1H), 6.31-6.26 (m, 1H), 5.33-5.31 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 4H), 3.30-3.29 (m, 1H), 3.24-2.86 (m, 3H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.11-1.03 (m, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 452。实施例310:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.65-7.63 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47-7.46 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.97-6.77 (m, 3H), 6.74-6.64 (m, 1H), 6.31-6.28 (m, 1H), 5.35-5.29 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 4H), 3.24-3.19 (m, 1H), 3.04-2.86 (m, 3H), 2.53-2.52 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.18-1.03 (m, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 452。

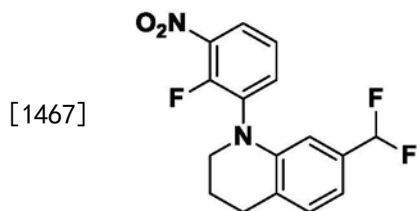
[1462] 实施例311

[1463] 5-[7-(二氟甲基)-1-[(4R)-4-甲基-2-氧代-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂萘-6-基]-3,4-二氢-2H-喹啉-6-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺



[1465] 步骤1:

[1466] 7-(二氟甲基)-1-(2-氟-3-硝基苯基)-1,2,3,4-四氢喹啉

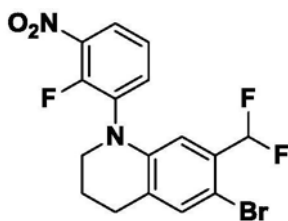


[1468] 向3-溴-2-氟硝基苯(1.0g, 4.55mmol)和7-(二氟甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉(833mg, 4.55mmol)于DMF(20mL)中的溶液中添加4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(526mg, 0.91mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.44g, 13.64mmol)和乙酸钯(II)(102mg, 0.45mmol)。在氮气气氛下,将所得混合物加热至130℃且保持16h。使反应混合物冷却至室温后,过滤反应混合物并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=30/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(450mg, 31%),其为红色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.87 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.13 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.41 (d, J=56.8Hz, 1H), 3.61 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.91 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H)。

[1469] 步骤2:

[1470] 6-溴-7-(二氟甲基)-1-(2-氟-3-硝基苯基)-1,2,3,4-四氢喹啉

[1471]

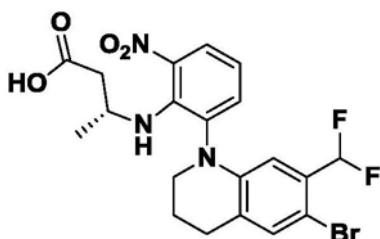


[1472] 在0℃,向7-(二氟甲基)-1-(2-氟-3-硝基-苯基)-3,4-二氢-2H-喹啉(450mg, 1.4mmol)于DCM(10mL)中的溶液中逐份添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮(249mg, 1.4mmol)。将所得混合物在室温搅拌1h。用H<sub>2</sub>O(20mL)淬灭反应混合物并用DCM(20mL)萃取。分离有机相,以无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=30/1)纯化粗残余物,得到标题化合物(500mg, 89%),其为红色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.97-7.87(m, 1H), 7.66-7.55(m, 1H), 7.36-7.28(m, 2H), 6.74(t, J=54.8Hz, 1H), 6.64(s, 1H), 3.62(J=5.6Hz, 2H), 2.91(t, J=6.0Hz, 2H), 2.14-2.02(m, 2H)。

[1473] 步骤3:

[1474] (R)-3-((2-(6-溴-7-(二氟甲基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-6-硝基苯基)氨基)丁酸

[1475]

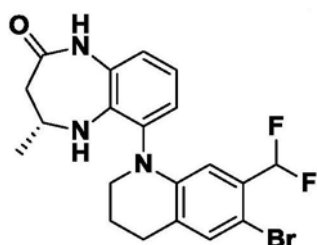


[1476] 向6-溴-7-(二氟甲基)-1-(2-氟-3-硝基-苯基)-3,4-二氢-2H-喹啉(450mg, 1.12mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.10mg, 3.37mmol)和(3R)-3-氨基丁酸(174mg, 1.68mmol)。将所得混合物加热至90℃且保持16h。冷却至室温后,添加水(10mL)并用EtOAc(20mL)萃取混合物。将水相用HCl(2N)酸化至pH 3-4,然后用EtOAc(20mL)萃取。分离有机相,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(200mg, 粗制的),其为红色油状物,其不需要进一步纯化。LCMS M/Z (M+H) 484。

[1477] 步骤4:

[1478] (R)-6-(6-溴-7-(二氟甲基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂䓬-2(3H)-酮

[1479]

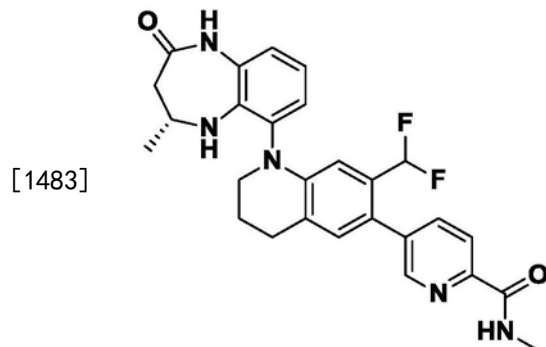


[1480] 向(R)-3-((2-(6-溴-7-(二氟甲基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-6-硝基苯基)氨基)丁酸(150mg, 0.31mmol)于乙酸(3mL)中的溶液中添加Fe粉(90mg, 1.55mmol)。将所得混合物加热至100℃且保持2h。冷却至室温后,过滤混合物并用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液使滤液呈碱性至pH 8,然后用EtOAc(20mL x 2)萃取。分离有机相,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,

得到标题化合物(100mg,粗制的),其为红色油状物,其不需要进一步纯化。LCMS  $M/Z$  ( $M+H$ ) 436。

[1481] 步骤5:

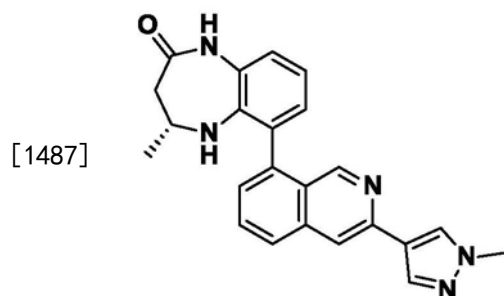
[1482] (R)-5-(7-(二氟甲基)-1-(4-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-6-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺



[1484] 向(R)-6-(6-溴-7-(二氟甲基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮(100mg,0.23mmol)于THF(2mL)和H<sub>2</sub>O(0.5mL)中的溶液中添加2-(N-甲基氨基羰基)吡啶-5-硼酸频哪醇酯(90mg,0.34mmol)、(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)氯化钯(II)(18mg,0.02mmol)、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯(11mg,0.02mmol)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(73mg,0.69mmol)。将反应混合物在微波中在60℃辐照0.5h。真空浓缩反应混合物并通过反相色谱(乙腈34-64%/0.05%NH<sub>4</sub>OH/水)纯化残余物,得到标题化合物(19mg,17%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 9.66(d,J=4.8Hz,1H),8.80(d,J=4.4Hz,1H),8.52(s,1H),8.05(d,J=8.0Hz,1H),7.87(d,J=8.0Hz,1H),7.12(s,1H),7.00-6.89(m,2H),6.86-6.83(m,1H),6.81(t,J=51.2Hz,1H),6.35(d,J=7.2Hz,1H),4.87-4.64(m,1H),3.98-3.80(m,1H),3.61-3.40(m,2H),2.98-2.93(m,2H),2.84(d,J=4.4Hz,3H),2.61-2.55(m,1H),2.31-2.25(m,1H),2.23-1.95(m,2H),1.31-1.03(m,3H)。LCMS  $M/Z$  ( $M+H$ ) 492。

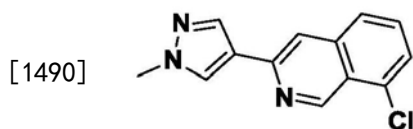
[1485] 实施例312

[1486] (4R)-4-甲基-6-[3-(1-甲基吡啶-4-基)-8-异喹啉基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮



[1488] 步骤1:

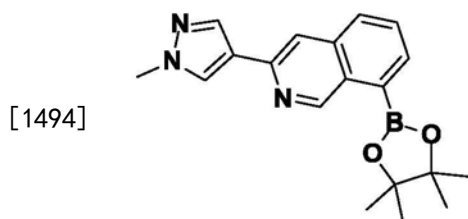
[1489] 8-氯-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)异喹啉



[1491] 向3-溴-8-氯异喹啉 (500mg, 2.1mmol) 于二噁烷/H<sub>2</sub>O (12mL, 5:1) 中的溶液中添加1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑 (472mg, 2.3mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (75mg, 0.1mmol) 和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (437mg, 4.1mmol)。在氮气气氛下,将反应混合物加热至90℃且保持16h。冷却至室温后,过滤混合物并用EtOAc (30mL) 稀释滤液且用H<sub>2</sub>O (20mL x 2) 洗涤。将有机相以无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱 (DCM/MeOH=20/1) 纯化粗残余物,得到标题化合物 (430mg, 85%), 其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.49 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 3.92 (s, 3H)。

[1492] 步骤2:

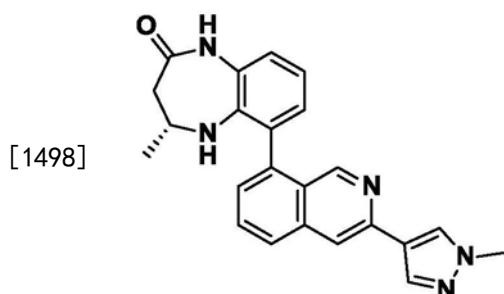
[1493] 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)异喹啉



[1495] 向8-氯-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉 (300mg, 1.2mmol) 于DMF (8mL) 中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (938mg, 3.7mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (45mg, 0.06mmol) 和乙酸钾 (242mg, 2.5mmol)。在氮气气氛下,将反应混合物加热至120℃且保持16h。冷却至室温后,过滤混合物并用EtOAc (40mL) 稀释滤液且用H<sub>2</sub>O (30mL x 2) 洗涤。将有机相以无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱 (DCM/MeOH=50/1) 纯化粗残余物,得到标题化合物 (240mg, 粗制的), 其为黄色固体,其不需要进一步纯化。LCMS M/Z (M+H) 336。

[1496] 步骤3:

[1497] (4R)-4-甲基-6-[3-(1-甲基吡唑-4-基)-8-异喹啉基]-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂<sup>草</sup>-2-酮



[1499] 向3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)异喹啉 (100mg, 0.3mmol) 于THF (10mL) 和H<sub>2</sub>O (2mL) 中的溶液中添加(4R)-6-溴-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂<sup>草</sup>-2-酮 (91mg, 0.36mmol)、(2-二环己基膦基-2',4',6'-



三-异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)氯化钡(II)(24mg,0.03mmol)、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯(14mg,0.03mmol)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(95mg,0.9mmol)。在氮气气氛下,将反应混合物加热至60℃且保持16h。冷却至室温后,真空浓缩反应混合物并用DCM(10mL)稀释残余物且用H<sub>2</sub>O(10mL x 2)洗涤。将有机相以无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。通过反相色谱(乙腈30-60%/0.05%NH<sub>4</sub>OH/水)纯化粗残余物,得到标题化合物(32mg,25%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.42(s,1H),8.81(d,J=8.0Hz,1H),8.26(s,1H),8.08(s,1H),8.04(s,1H),7.94(d,J=8.0Hz,1H),7.85-7.76(m,1H),7.42(d,J=7.2Hz,1H),7.10(d,J=4.8Hz,1H),6.96-6.89(m,2H),3.92(s,3H),3.76-3.72(m,1H),3.66-3.57(m,2H),2.29-2.24(m,1H),0.96-0.79(m,3H)。LCMS M/Z (M+H) 384。

#### [1500] 实施例313

[1501] 使用CBP TR-FRET结合测定法测量抑制剂的IC<sub>50</sub>

[1502] 将经His/Flag表位标记的CBP克隆,表达并纯化至均质。通过使用TR-FRET测定技术(Perkin-Elmer)监测生物素化的的小分子化合物与靶标的接合(engagement)来评估CBP结合和抑制。具体而言,在384孔中,在DMSO(最终0.2%DMSO)或DMSO中的化合物稀释系列的存在下,在50mM HEPES(pH 7.5)、50mM NaCl、1mM TCEP、0.01%(w/v)BSA和0.008%(w/v)Brij-35中,ProxiPlate CBP(最终4nM)与生物素-配体(最终60nM)组合。在室温培育10分钟后,添加Eu-W1024抗-6xHis抗体(Perkin Elmer AD0110)和SureLight™别藻蓝蛋白-链霉亲和素(APC-SA,Perkin Elmer CR130-100),使得最终浓度分别为0.2nMolar抗体和50nMolar APC-SA。平衡20分钟后,在Envision仪器上读取板并使用四参数非线性曲线拟合计算IC<sub>50</sub>。

[1503] 使用BRD4AlphaLisa结合测定法针对抑制剂的IC<sub>50</sub>测量

[1504] 将经His/Flag表位标记的BRD4 BD1<sub>42-168</sub>克隆,表达并纯化至均质。通过使用AlphaLisa技术(Perkin-Elmer)监测生物素化的H4-四乙酰基肽(New England Peptide, NEP2069-1/13)与靶标的接合来评估BRD4结合和抑制。具体而言,在384孔中,在DMSO(最终1.2%DMSO)或DMSO中的化合物稀释系列的存在下,在40mM HEPES(pH 7.0)、40mM NaCl、1mM DTT、0.01%(w/v)BSA和0.008%(w/v)Brij-35中,ProxiPlate BRD4(BD1)(最终30nM)与肽(最终200nM)组合。在室温培育20分钟后,添加AlphaLisa链霉亲和素受体珠粒和AlphaLisa抗-Flag受体珠粒,使得最终浓度分别为10μg/mL。平衡3小时后,在Envision仪器上读取板并使用四参数非线性曲线拟合计算IC<sub>50</sub>。

[1505] MV-4-11细胞中的MYC\_RPL19 QuantiGene测定

[1506] QuantiGene 2.0试剂系统,Affymetrix:HUMAN MYCN;V-myc骨髓细胞瘤病毒相关癌基因,成神经细胞瘤来源的(禽类);NM\_005378 SA-15008。将10,000MV-4-11细胞(GNE自备(in-house))铺板于75μl完全培养基中:RPMI-1640(GNE自备),10%FBS(Life Technologies,目录编号10082),1%Pen-strep(GNE自备),在96孔透明平底板(Costar,目录编号3595)中。历时4小时,在37℃以1:3系列稀释10点剂量响应添加25μl化合物,最终的DMSO浓度=0.2%。然后根据测定试剂盒的方案将细胞裂解并在-80℃冷冻。翌日,通过以下顺序组合以下试剂制备适当体积的工作探针组(Working Probe Set):无核酸酶水、裂解混合物、阻断试剂和2.0探针组(MYC或RPL19)。在捕获板上的每个测定孔中添加20μl工作探针组,然后将80μl裂解物转移到测定板中。将捕获板置于55℃培养箱中进行过夜杂交(16-20小时)。翌日,根据制造商的建议制备洗涤缓冲液。将捕获板用300μl/孔的1X洗涤缓冲液

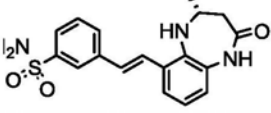
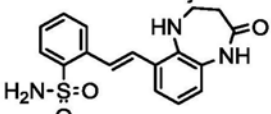
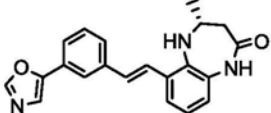
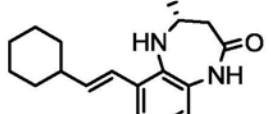
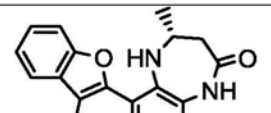
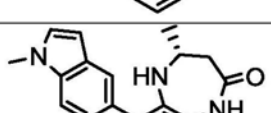
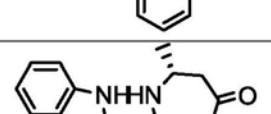
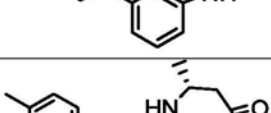
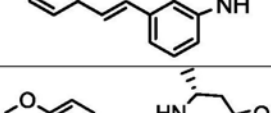
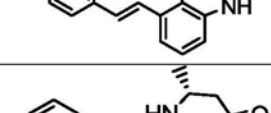
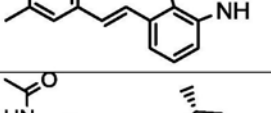
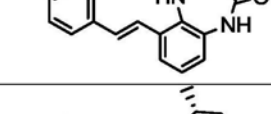
洗涤3次。然后将100 $\mu$ l预扩增剂(Pre-Amplifier)添加到板中,在55℃培育60分钟。培育后,将捕获板用300 $\mu$ l/孔的1X洗涤缓冲液洗涤3次,并将100 $\mu$ l扩增剂添加到板中,在55℃培育60分钟。将捕获板再次用300 $\mu$ l/孔的1X洗涤缓冲液洗涤3次,并将100 $\mu$ l标记探针添加到板中,在50℃培育60分钟。然后将捕获板用300 $\mu$ l/孔的1X洗涤缓冲液洗涤3次,并向板的每个孔中添加100 $\mu$ l 2.0底物。将板在室温在暗处培育5分钟,并使用发光方案在Envision上读取,积分时间设定为0.2秒。

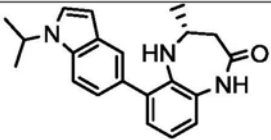
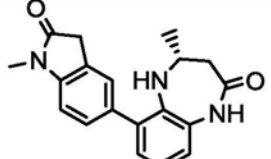
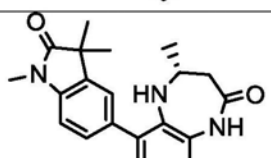
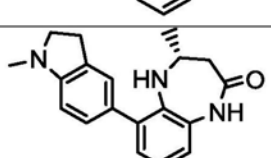
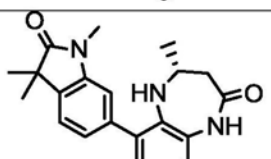
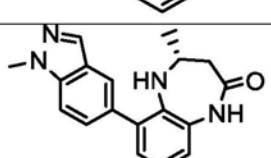
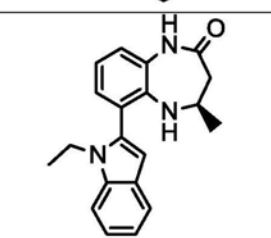
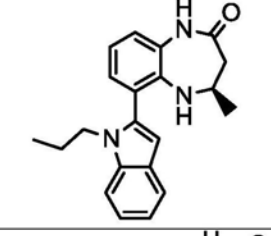
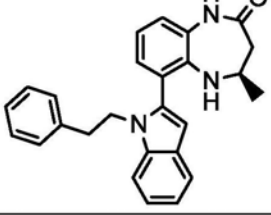
[1507] 来自上述三种测定的代表性式(I)化合物的数据在下表中提供。

[1508]

实施例	化合物	CBP HTRF IC <sub>50</sub>	BRD4 $\alpha$ IC <sub>50</sub>	Myc IC <sub>50</sub>
1		0.498	>5.2632	
2		0.704	2.537	
3		0.608	12.464	
4		0.586		
5		0.213	6.877	
6		0.180		
7		0.166		
8		0.251	20.5	2.214
9		0.457	15.218	

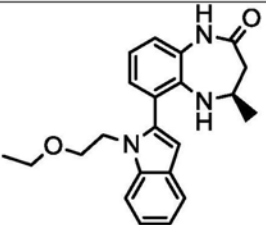
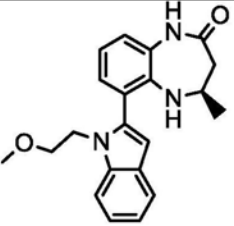
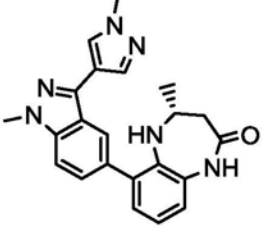
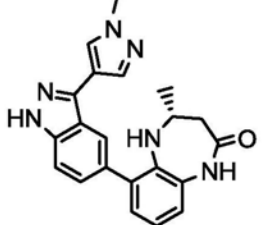
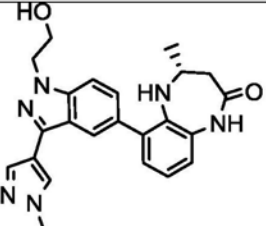
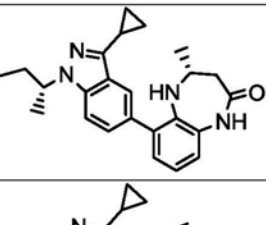
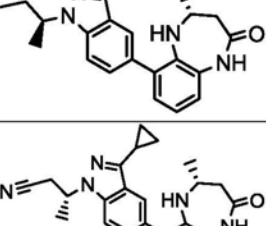
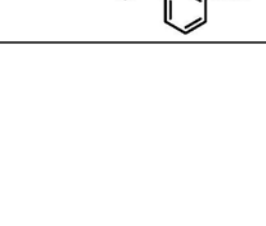
[1509]

10		0.229	2.257	
11		0.255	7.014	0.537
12		0.291	4.752	
13		0.921	6.940	
14		0.224	2.761	
15		0.153	5.836	
16		0.590	2.314	
17		0.261	3.621	
18		0.174	1.473	
19		0.236	3.458	
20		0.221		
21		0.189	4.160	

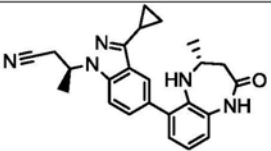
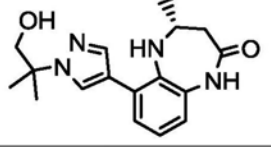
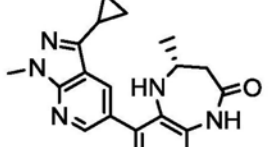
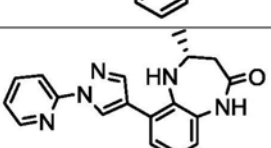
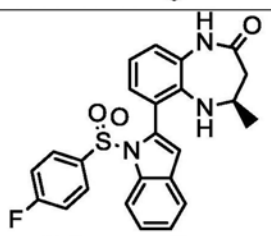
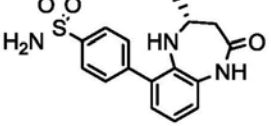
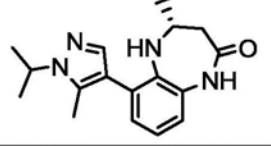
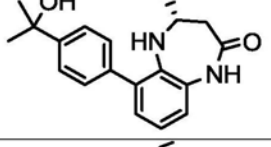
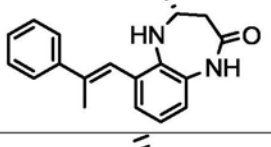
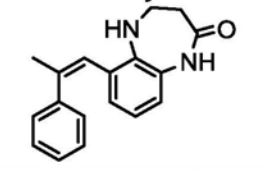
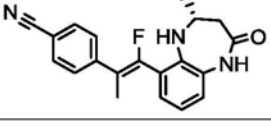
22		0.252	6.080	2.254
23		0.503	>19.7	
24		0.820	>19.7	
25		0.509	5.727	
26		0.560	14.505	
27		0.306	13.011	
28		0.384	5.090	
29		0.331	2.255	
30		0.544	2.726	

[1510]

[1511]

31		0.677	3.161	
32		0.696	8.505	
33		0.019	2.574	0.215
34		0.027	3.126	0.183
35		0.057		
36		0.266	4.967	
37		0.125	3.442	
38		0.119	2.742	0.851

[1512]

39		0.210	4.760	2.957
40		0.719	19.7++	19.763
41		0.195	6.822	
42		0.235	2.671	
43		0.440		
44		0.690	15.431	
45		0.913	>19.7	
46		1.050	>19.7	
47		0.200	3.250	
48		0.526	3.708	
49		0.736	>19.7	

[1513]

50		0.310	8.061	
51		1.033	16.612	
52		0.384	4.646	
53		0.588	10.819	
54		0.663	5.181	
55		0.851	>10.5	
56		0.037	0.898	0.428
57		0.049	4.028	0.495
58		0.132	5.727	

[1514]

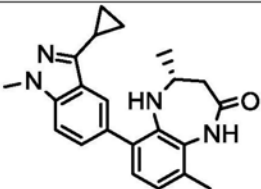
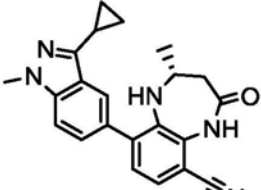
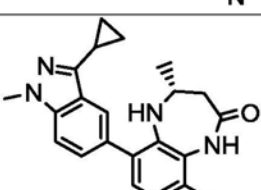
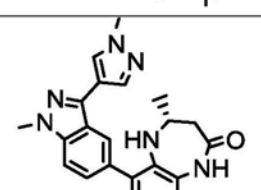
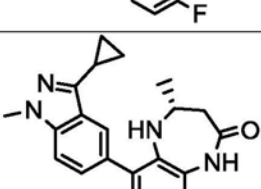
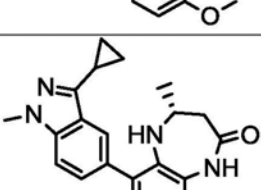
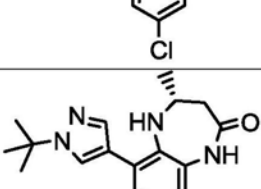
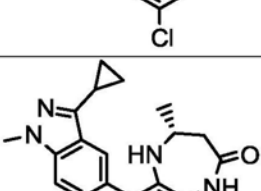
59		0.385	13.056	
60		0.040	0.637	0.326
61		0.065	1.801	0.404
62		0.936	>19.7	
63		0.149	2.487	
64		0.254	5.974	
65		0.199	5.611	
66		0.616	10.482	
67		>19.7	>19.7	
68		0.100	4.509	1.530
69		0.424	>19.7	
70		0.994	>10.5	



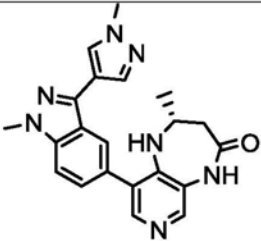
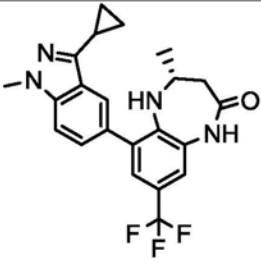
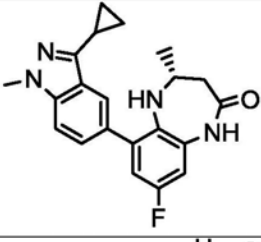
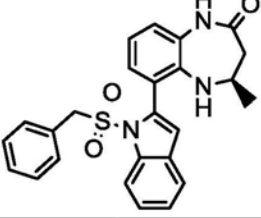
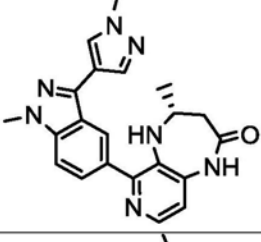
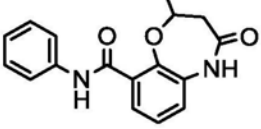
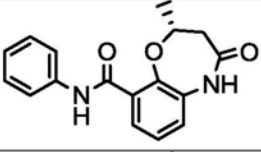
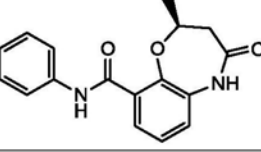
[1515]

71		0.910	5.121	
72		0.894	19.7++	
73		0.320	5.583	1.766
74		0.266	4.133	1.339
75		0.192	5.607	0.889
76		0.377	6.874	2.191
77		0.157	9.297	2.035
78		0.483	17.939	
79		0.838	5.067	
80		0.030	1.686	0.217
81		0.175	6.128	

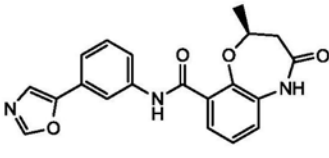
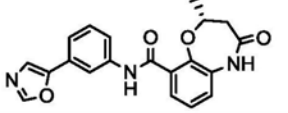
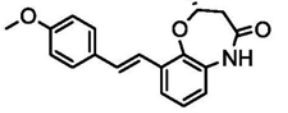
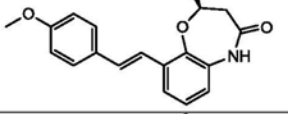
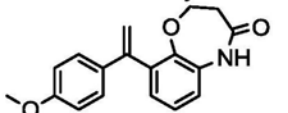
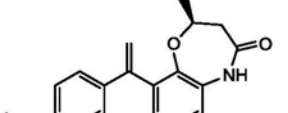
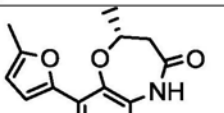
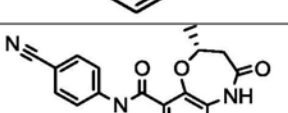
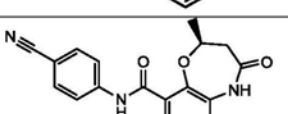
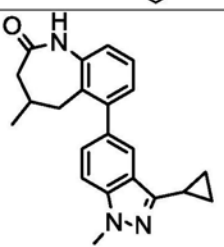
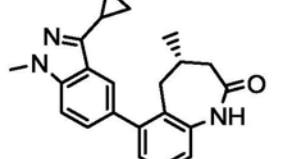
[1516]

82		0.099	3.651	
83		0.082	4.914	0.401
84		0.026	1.477	
85		0.010	0.995	0.049
86		0.046	2.778	0.158
87		0.083	4.688	0.534
88		0.265	13.045	
89		0.118	>19.7	0.720

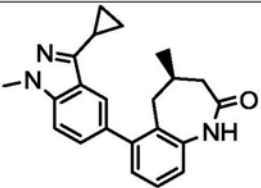
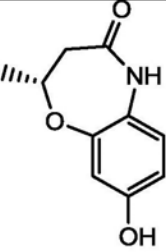
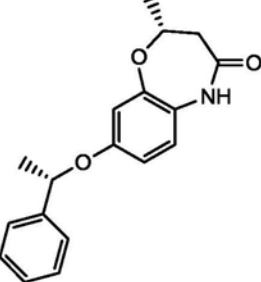
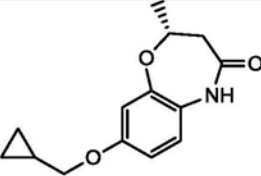
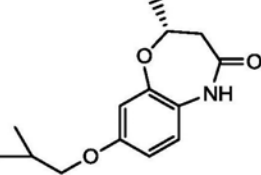
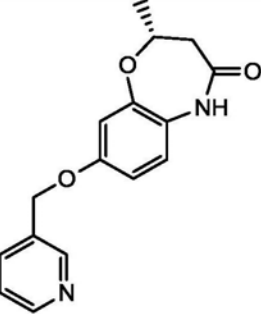
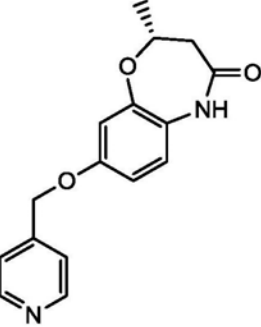
[1517]

90		0.052	>19.7	0.413
91		0.106	13.966	
92		0.098	3.915	0.878
93		0.967	10.484	
94		0.054	7.744	0.864
95		0.566	>19.7	
96		>19.7	>19.7	
97		0.506	22.137	

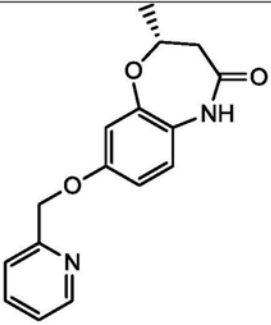
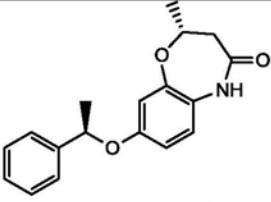
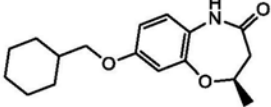
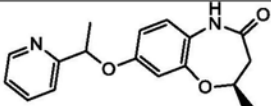
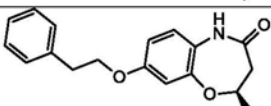
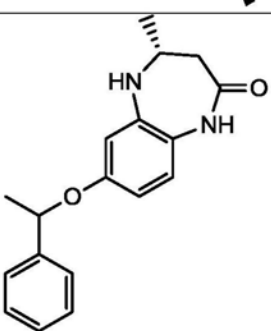
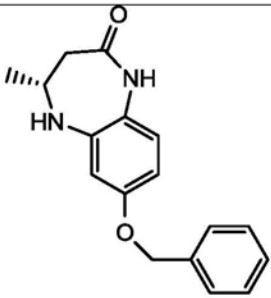
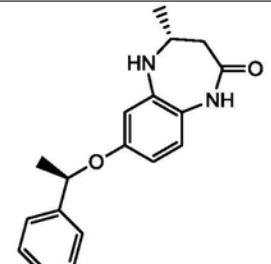
[1518]

98		>19.7	>19.7	
99		0.100	1.479	
100		0.213	2.128	
101		1.899	5.940	
102		0.548	4.675	
103		>19.7	>19.7	
104		0.840	1.373	
105		>19.7	>19.7	
106		0.303	8.014	1.667
107		0.122	1.700	
108		6.911	18.773	

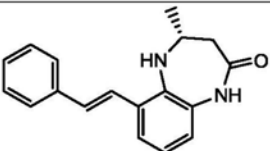
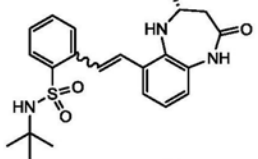
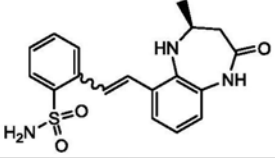
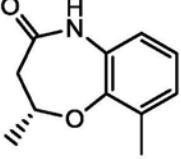
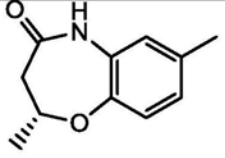
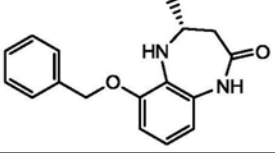
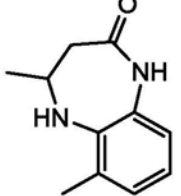
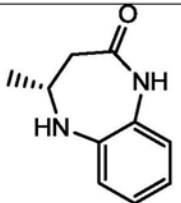
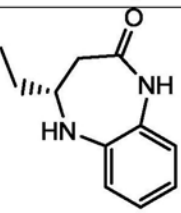
[1519]

109		0.040	0.894	0.327
110		0.723	18.206	
111		0.394	2.218	>4.0
112		0.500	9.334	
113		0.538	13.714	
114		0.493	2.172	
115		0.528	7.575	

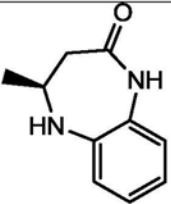
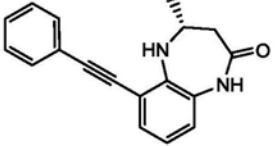
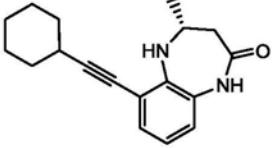
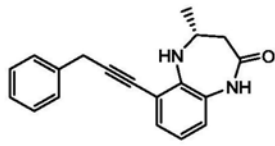
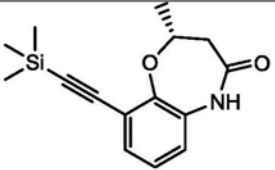
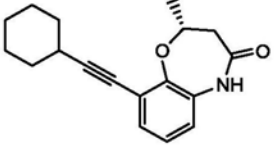
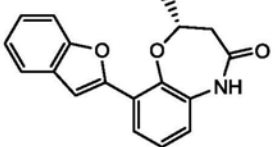
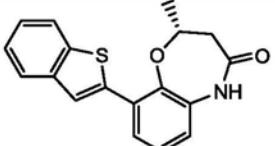
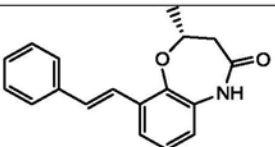
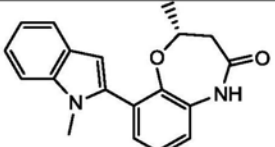
[1520]

116		0.563	10.162	
117		0.398	1.822	
118		0.647	3.081	
119		0.691	3.100	
120		0.599	4.280	
121		0.815	11.344	
122		0.844	>19.7	
123		0.652	12.865	

[1521]

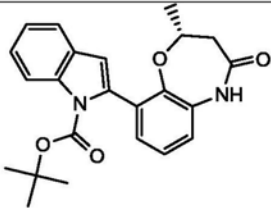
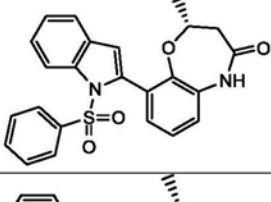
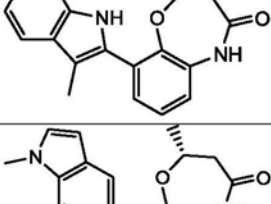
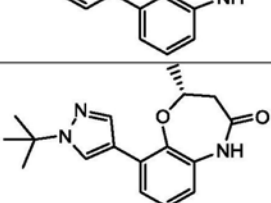
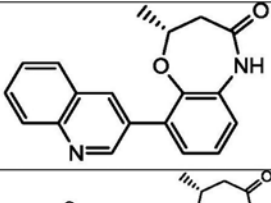
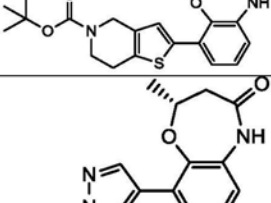
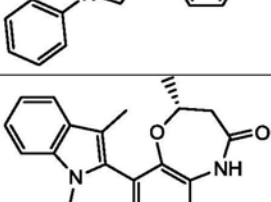
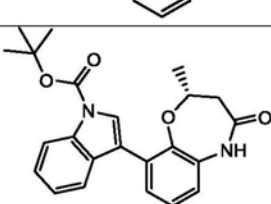


124		0.361	5.560	2.511
125		<0.4803	2.176	
126				
127		2.365	7.472	
128		1.036	18.258	
129		1.326	2.729	
130		13.376	>19.7	
131		2.129	>19.7	
132		8.617	39.8	

[1522]

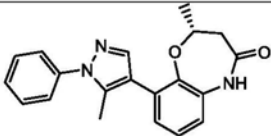
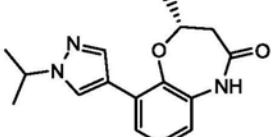
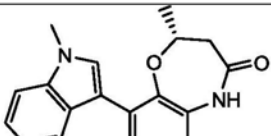
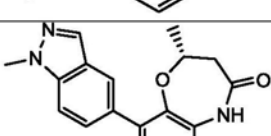
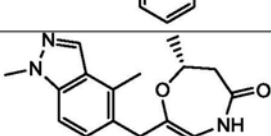
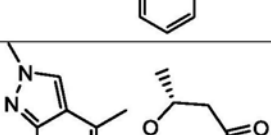
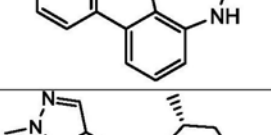
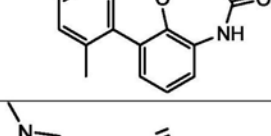
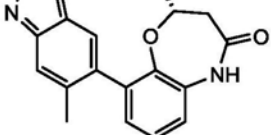
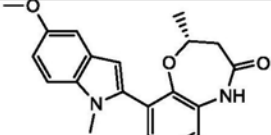
133		>19.7	>19.7	
134		>19.7	>10.5	
135		2.350	16.534	
136		1.191	3.766	
137		2.076	>19.7	
138		1.510	>19.7	
139		0.247	0.658	
140		0.192	0.953	
141		0.154	1.098	
142		0.200	4.756	1.718



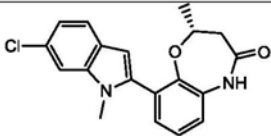
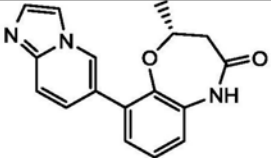
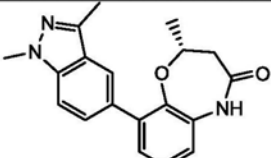
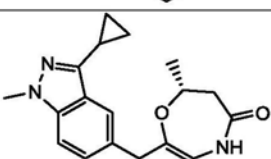
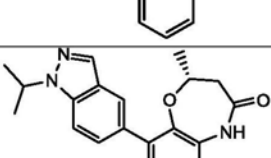
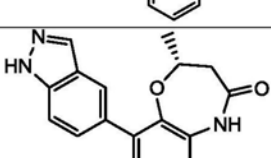
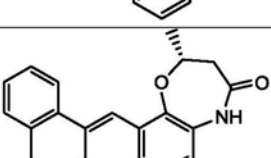
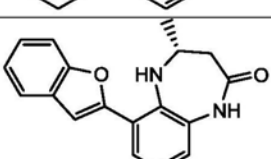
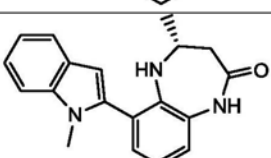
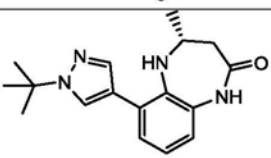
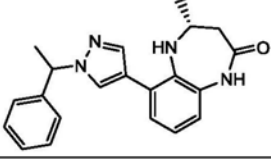
[1523]

143		0.265	4.339	
144		0.547	>19.7	
145		0.493	6.578	6.770
146		0.320	1.686	
147		0.417	13.898	
148		0.197	2.471	
149		0.318	0.396	
150		0.215	1.242	
151		0.843	>19.7	
152		0.412	13.293	

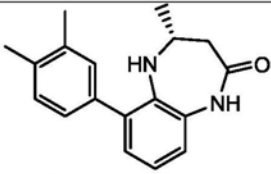
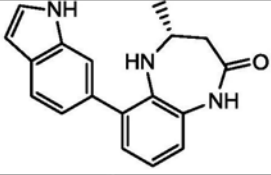
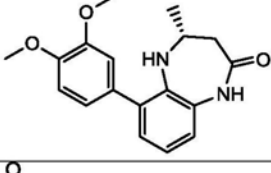
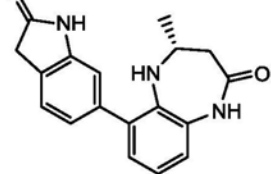
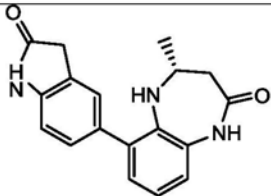
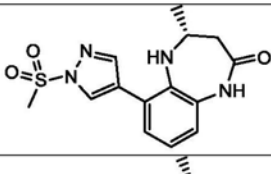
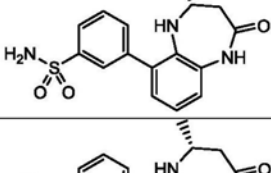
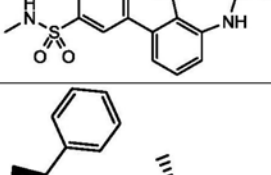
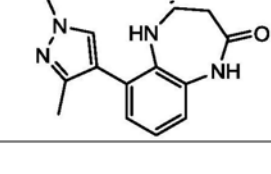
[1524]

153		0.381	10.261	1.949
154		0.467	15.207	3.234
155		0.186	8.072	1.536
156		0.143	11.534	1.228
157		0.265	12.348	0.968
158		0.451	15.223	2.866
159		0.502	5.778	
160		0.472	9.222	
161		0.161	6.079	1.271
162		0.313	8.098	

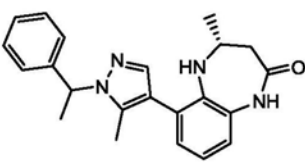
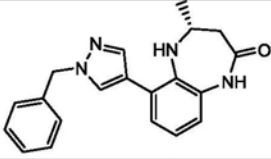
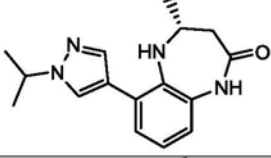
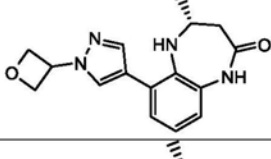
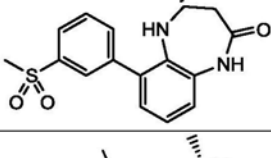
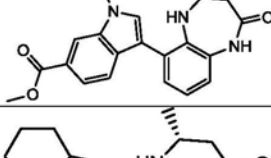
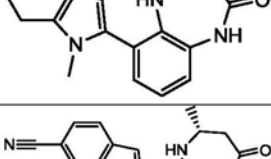
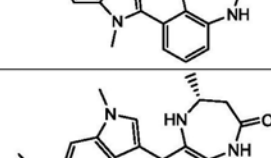
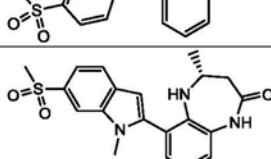
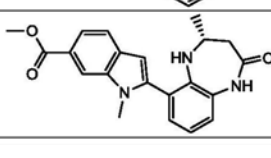

[1525]

163		0.182	14.944	1.734
164		0.776	>19.7	
165		0.163	7.444	0.734
166		0.086	5.128	0.369
167		0.304	11.225	2.610
168		0.154	5.764	1.799
169		0.106		
170		0.303	3.113	
171		0.447	8.342	5.468
172		0.456	20.167	6.872
173		0.336	12.109	

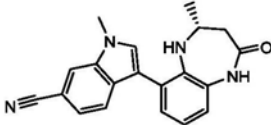
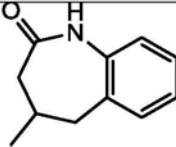
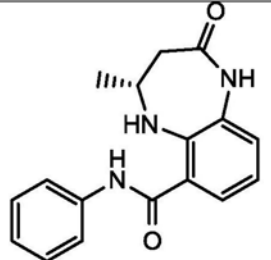
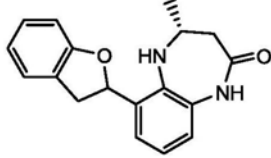
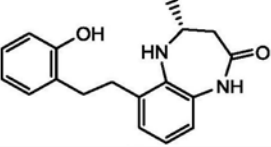
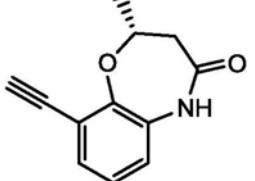
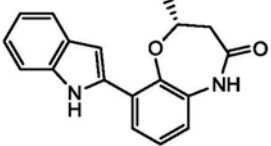
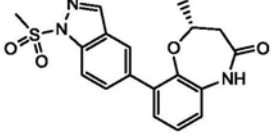
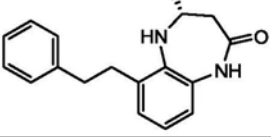
[1526]

174		0.322	14.044	1.558
175		0.428		
176		0.270		
177		0.648	15.234	
178		0.504	14.084	
179		0.967	>19.7	
180		0.660	>19.7	
181		0.635	>19.7	
182		0.654	>19.7	

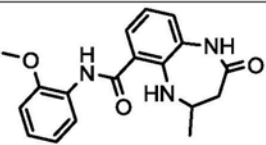
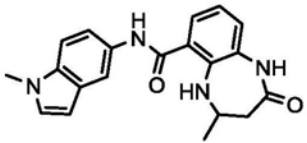
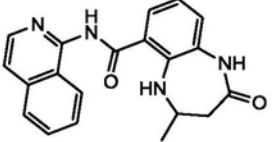
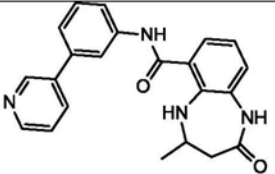
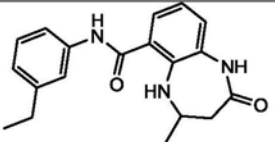
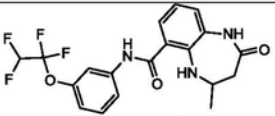
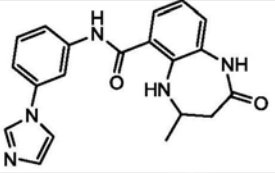
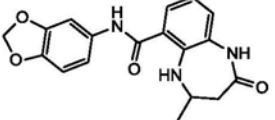
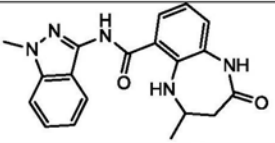
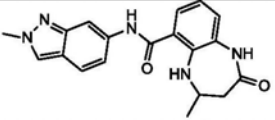
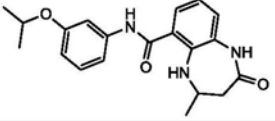
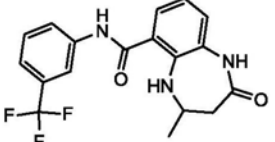
[1527]

183		0.638	>19.7	
184		0.310	2.973	
185		0.531	19.7	9.030
186		0.758	18.546	
187		0.635	10.658	
188		0.204	6.402	0.275
189		0.734	17.808	
190		0.289	17.156	1.733
191		0.388	>19.7	1.098
192		0.825	>19.7	
193		0.591	>19.7	

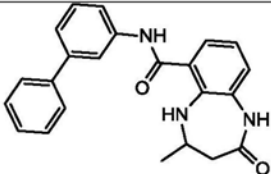
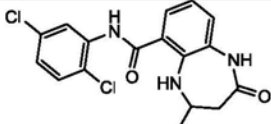
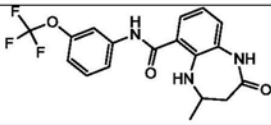
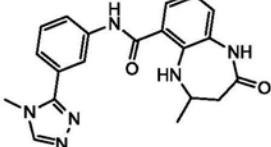
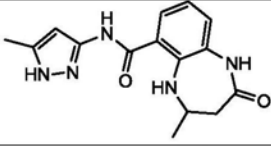
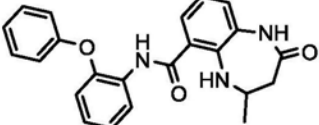
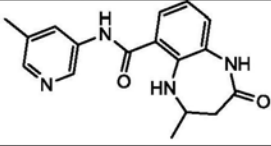
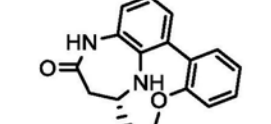
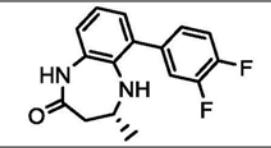
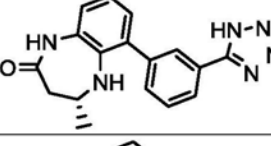
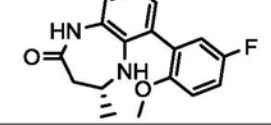
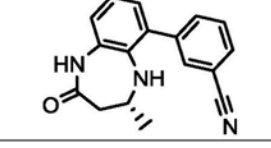
[1528]

194		0.226	6.891	
195		3.675	>19.7	
196		0.838	15.832	
197		8.038	>19.7	
198		7.583	>19.7	
199		2.599	8.884	
200		0.370	1.753	
201		0.395	5.513	3.839
202		9.015	>19.7	

[1529]

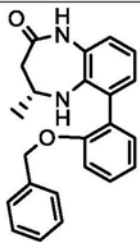
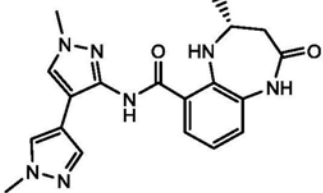
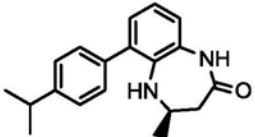
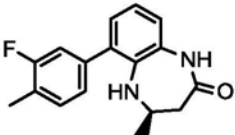
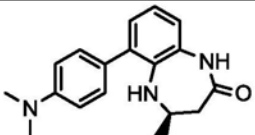
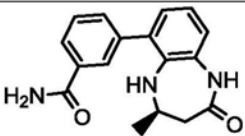
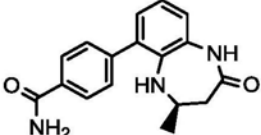
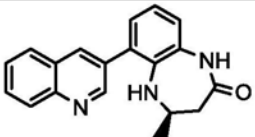
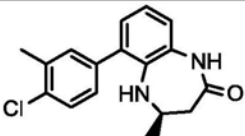
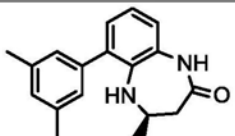
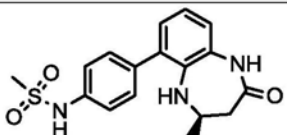
203		0.635	22.498	3.268
204		0.286	4.581	
205		0.561	16.291	
206		0.158	5.592	
207		0.190	6.441	1.730
208		0.209	4.550	
209		0.226	11.601	3.784
210		0.351	9.962	
211		0.397	13.197	
212		0.218	9.099	1.665
213		0.093	5.990	2.099
214		0.181	6.502	

[1530]

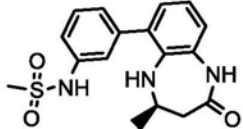
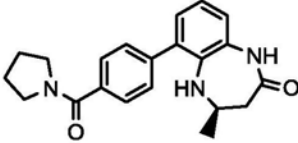
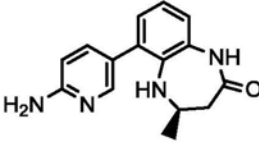
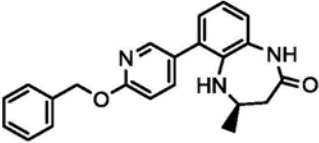
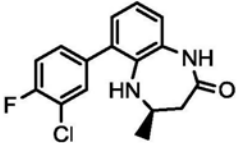
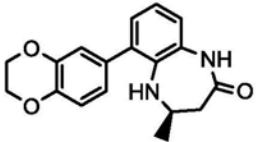
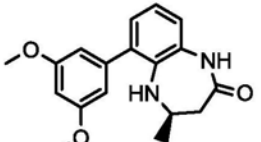
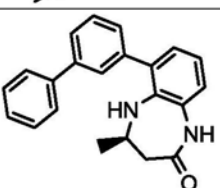
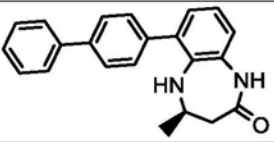
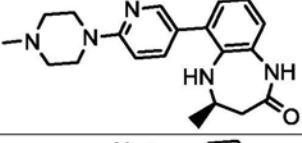
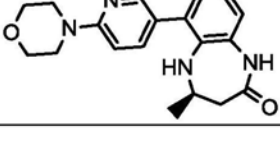
215		0.159	2.324	
216		0.201	9.671	
217		0.209	5.644	
218		0.403	18.233	
219		0.735	18.759	
220		0.369	13.320	
221		0.826	18.339	
222		0.791	>19.7	
223		0.347	>19.7	
224		0.102	>19.7	>19.9
225		0.998	>19.7	
226		0.291	>19.7	



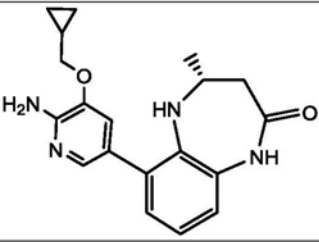
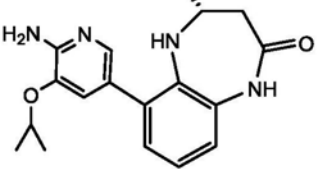
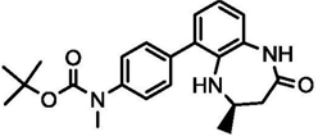
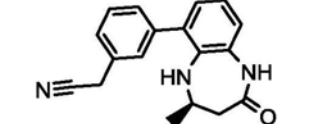
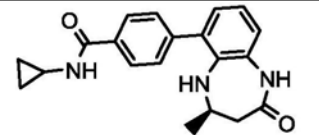
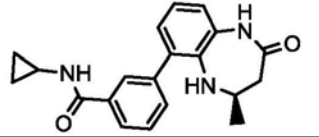
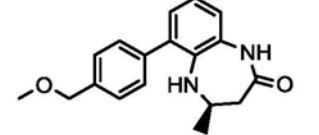
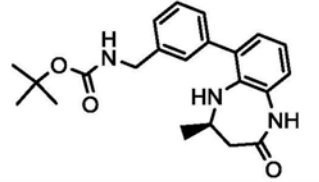
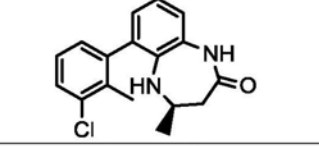
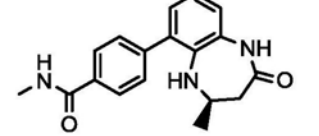
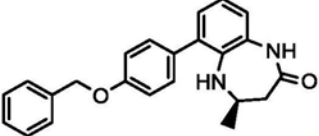
[1531]

227		0.224	5.624	
228		0.126	6.706	0.735
229		0.487	13.443	
230		0.654	7.405	
231		0.559	12.867	
232		0.744	9.720	
233		1.012		
234		0.353	5.794	
235		0.381	3.589	
236		0.374	3.021	
237		0.503	14.921	

[1532]

238		0.772	6.143	
239		0.790	17.448	
240		0.978	11.591	
241		0.661	2.512	
242		1.016	8.551	
243		0.681	6.215	
244		0.297	1.586	
245		0.155	1.252	
246		0.253	2.913	
247		0.607	3.350	
248		0.677	2.571	

[1533]

249		0.435	1.511	
250		0.509	1.007	
251		0.275	13.481	
252		0.308	2.111	
253		0.503	15.395	
254		0.445	11.234	
255		0.477	8.546	
256		0.493	4.284	
257		1.039	7.770	
258		0.495	10.771	
259		0.306	2.254	

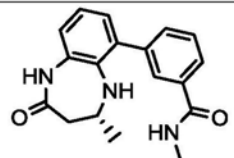
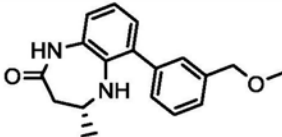
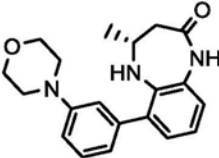
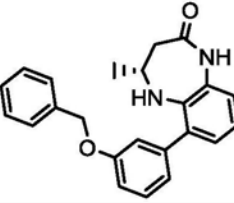
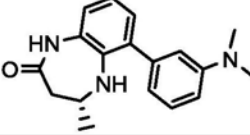
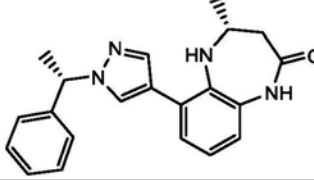
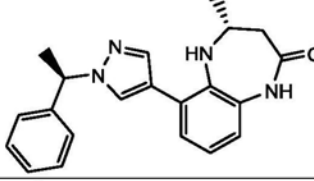
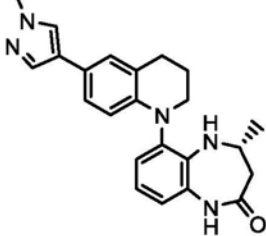
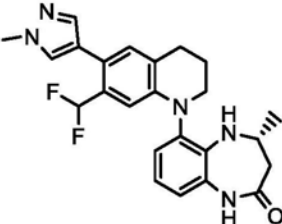
[1534]

260		0.113	2.626	
261		0.689	4.774	
262		0.351	3.926	
263		0.521	10.903	
264		0.335	14.346	
265		0.358	3.650	
266		0.425	6.216	
267		0.158	3.023	
268		0.317	3.379	
269		0.995	8.461	
270		0.311	11.572	
271		0.831	>19.7	

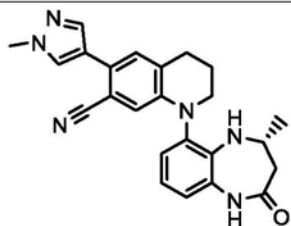
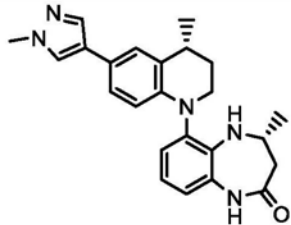
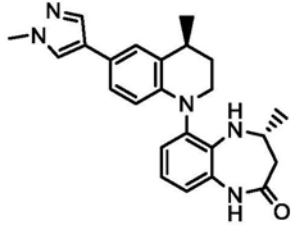
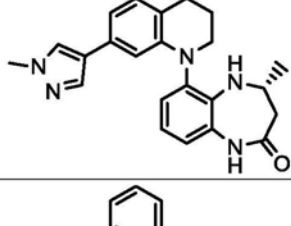
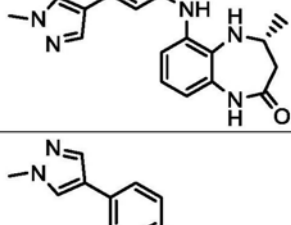
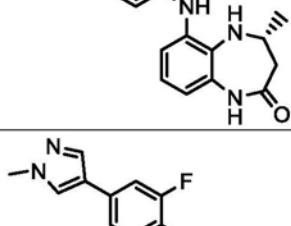
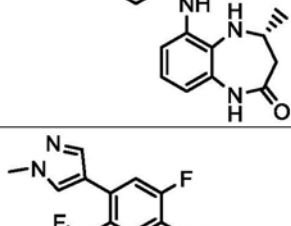
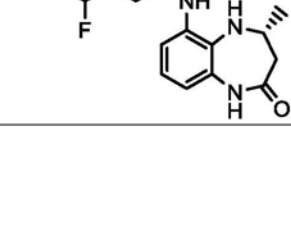
[1535]

272		0.227	6.622	
273		0.561	6.398	
274		0.396	4.140	
275		0.431	7.530	
276		0.440	4.155	
277		0.119		
278		0.542	>19.7	
279		0.391	2.217	
280		0.387	13.946	
281		0.100	3.191	1.942
282		0.156	10.615	3.909

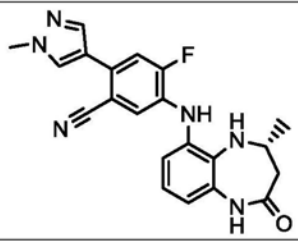
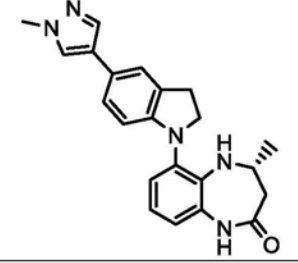
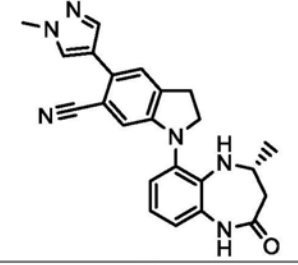
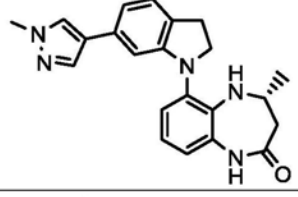
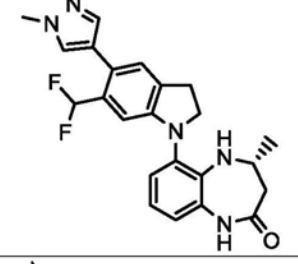
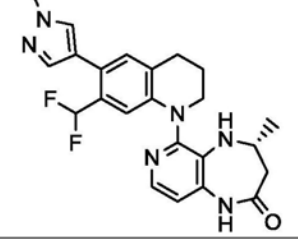
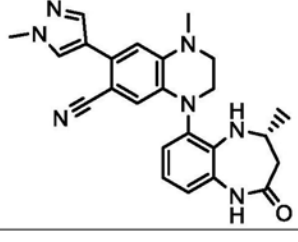
[1536]

283		0.202	10.383	
284		0.176	10.514	
285		0.113	2.598	
286		0.045	1.722	
287		0.210	2.956	1.413
288		0.268	7.646	
289		0.155	6.920	
290		0.014	3.24	0.376
291		0.003	5.71	0.055

[1537]

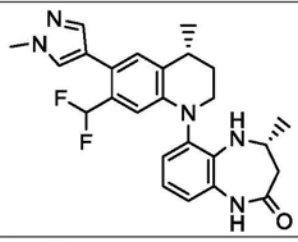
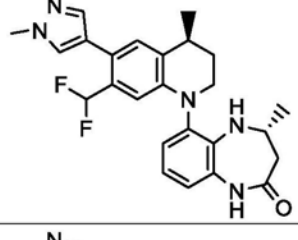
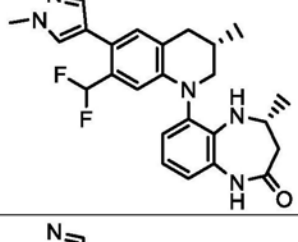
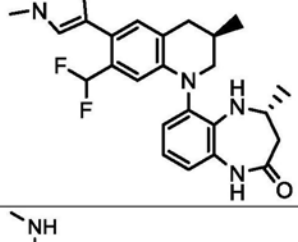
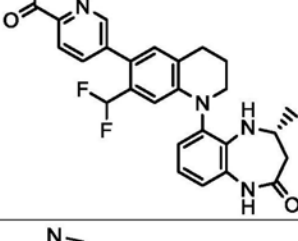
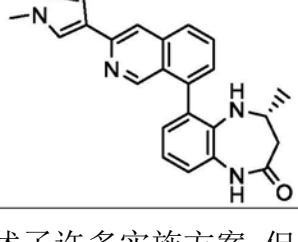
292		0.004	4.80	0.029
293		0.035	9.02	1.812
294		0.009	2.98	0.950
295		0.142	14.29	
296		0.009	4.71	0.152
297		0.020	5.22	0.280
298		0.040	14.71	0.969
299		0.006	6.04	0.095

[1538]

300		0.012	8.19	0.147
301		0.046	5.44	
302		0.010	5.30	0.168
303		0.052	13.77	
304		0.003	3.11	0.047
305		0.004	5.16	0.044
306		0.003	4.36	0.009



[1539]

307		0.019	11.62	2.813
308		0.003	3.24	0.311
309		0.007	3.83	
310		0.015	10.03	
311		0.003	4.18	
312		0.009	4.05	0.222

[1540] 虽然已经描述了许多实施方案,但是可改变这些实施例以提供利用本文所述的化合物和方法的其它实施方案。因此,本发明的范围由所附权利要求而非通过实施例的方式所表示的具体实施方案来限定。