(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116249531 A
(43)申请公布日 2023.06.09

(21)申请号 202180058558.3
(22)申请日 2021.07.21
(30)优先权数据
63/054,478 2020.07.21 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.01.29
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/042489 2021.07.21
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/020424 EN 2022.01.27
(71)申请人 密执安大学评议会
地址 美国密歇根州
(72)发明人 卡格里·贝西里 詹森·雷希 托马斯·乌本 布伦南·沃奇
(74)专利代理机构 成都超凡明远知识产权代理有限公司 51258
专利代理师 陈伟秋
(51)Int.Cl.
A61K 31/5025(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/551(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 7/00(2006.01)
A61P 7/06(2006.01)

权利要求书29页 说明书113页

(54)发明名称

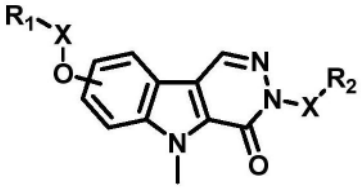
用于激活丙酮酸激酶的组合物和方法

(57)摘要

本文提供了用于激活丙酮酸激酶(例如,受试者中)的组合物和方法。特别地,本文提供了用于使用丙酮酸激酶激活剂来治疗疾病或病症(例如,眼部疾病、血液疾患或癌症)的组合物和方法。

CN 116249531 A

1.一种组合物,包括化合物:



其中

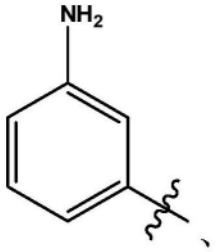
X是空位或选自-H、-CH_2-、-CHR_3-、-CR_3R_4-、-$(CH_2)_n$-、-$(CHR_3)_n$-、-$(CR_3R_4)_n$-,其中n-1-6;

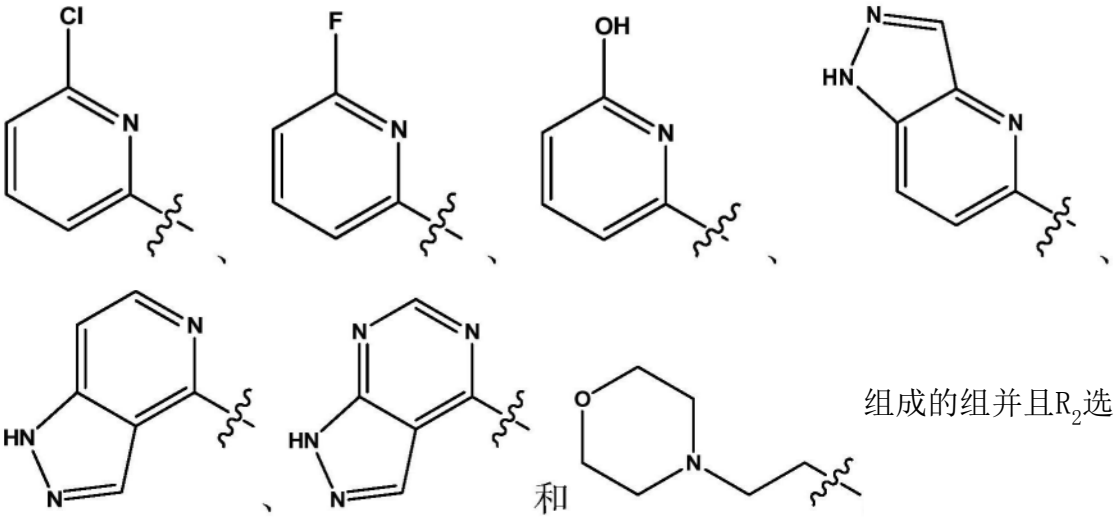
R_1选自由以下组成的组:-H、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_3、NR_3R_4、-OH、OR_3、-SOR_3、-SO_2R_3、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环和任选取代的三环杂环;

R_2选自由以下组成的组:-H、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_3、NR_3R_4、-OH、OR_3、-SOR_3、-SO_2R_3、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环和任选取代的三环杂环;

R_3和R_4各自独立地选自由以下组成的组:任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环和任选取代的三环杂环。

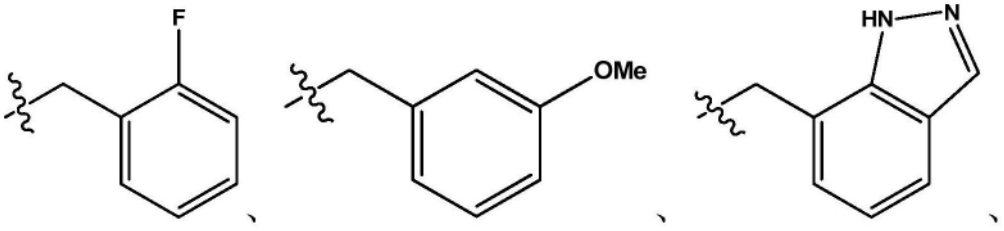
2.根据权利要求1所述的组合物,其中,R_1选自由

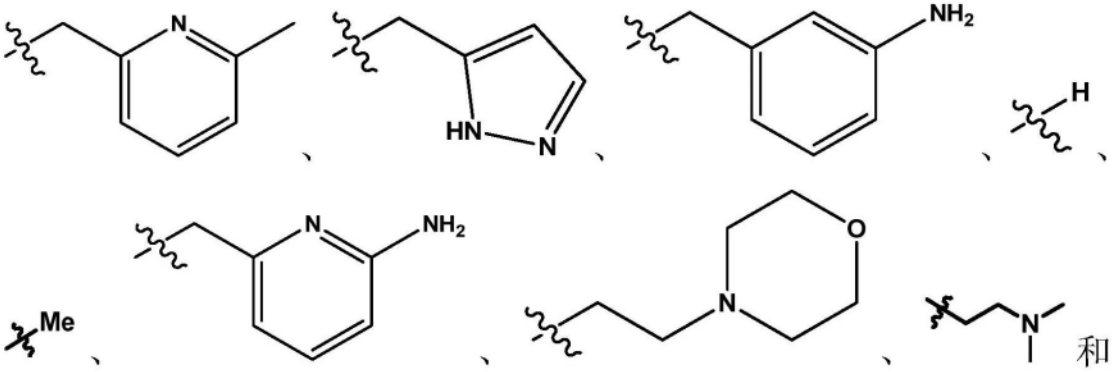




组成的组并且R_2选自由

和

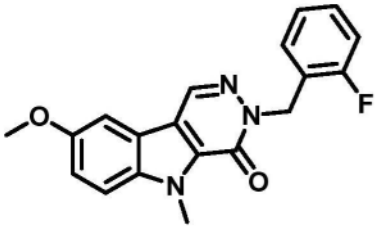


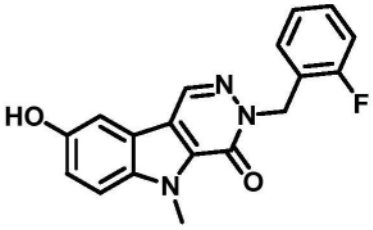


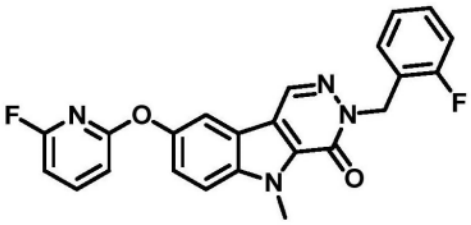


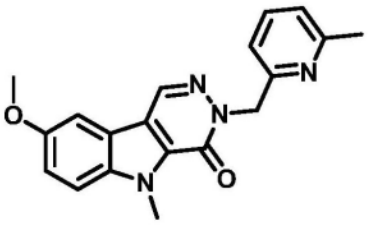
组成的组。

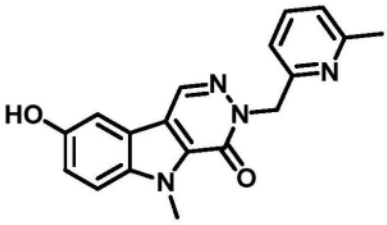
3.根据权利要求1或2所述的组合物,其中,所述化合物选自由以下组成的组:

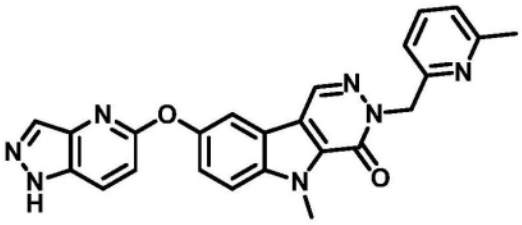


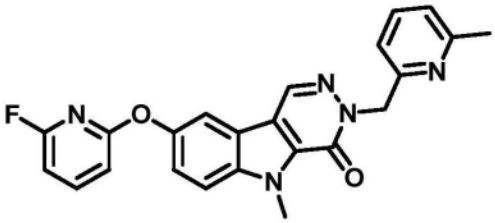


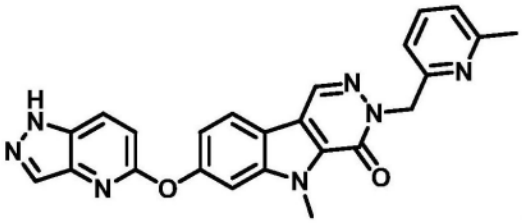


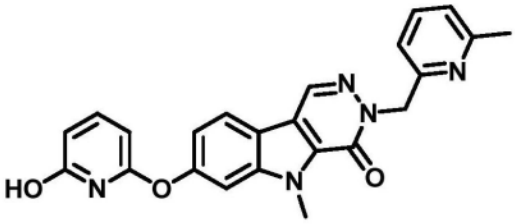


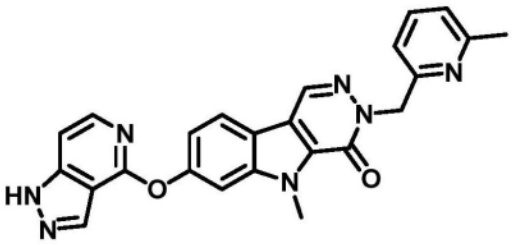


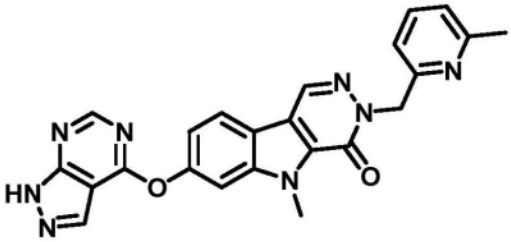


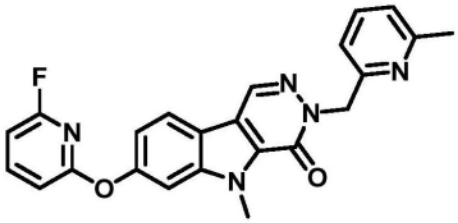


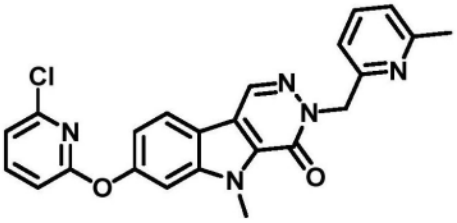


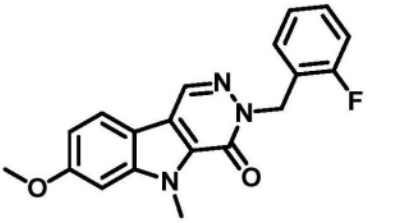


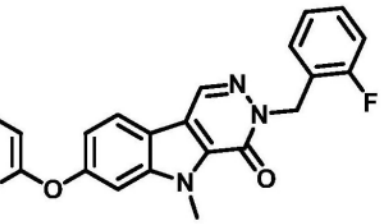


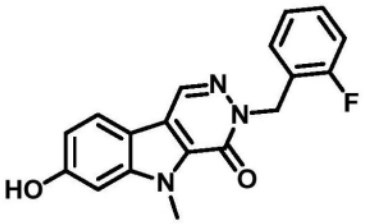




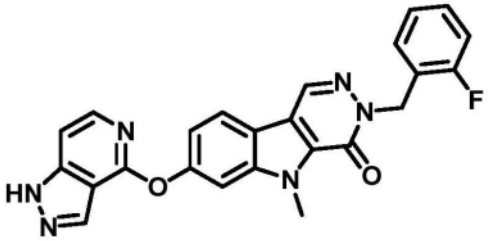




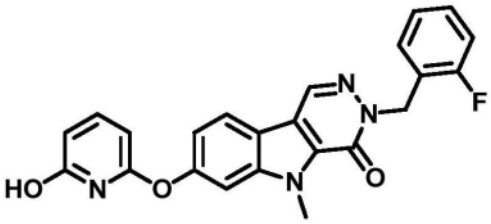




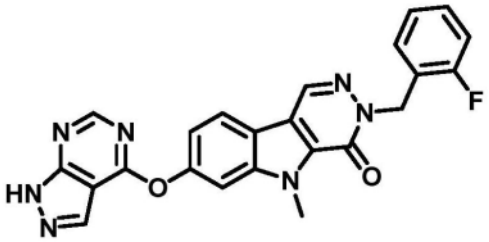




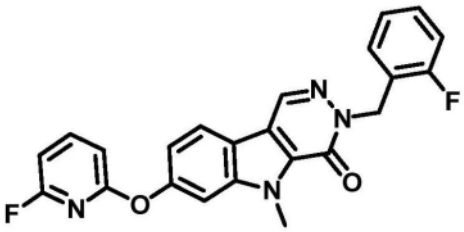
、



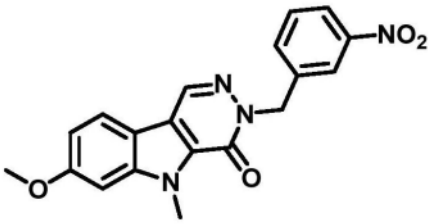
、



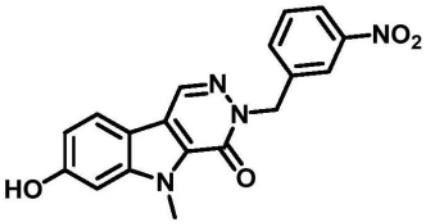
、



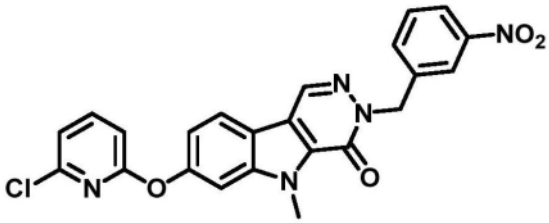
、



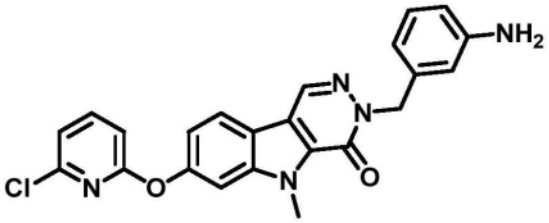
、



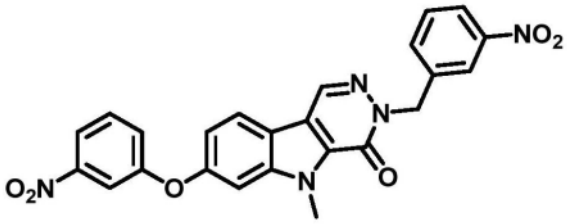
、



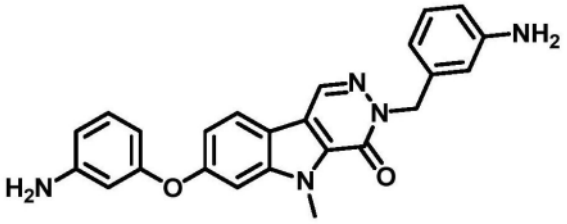
、



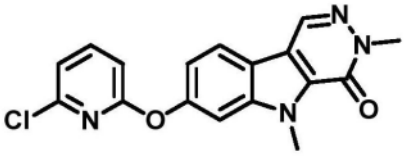
、



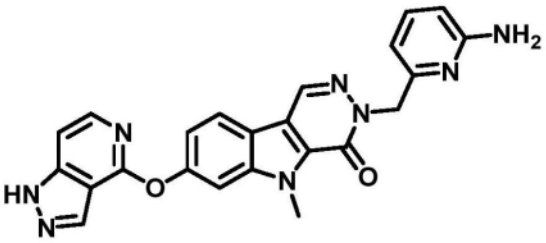
、

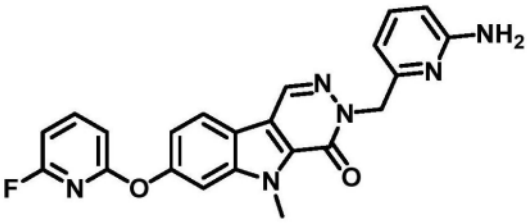


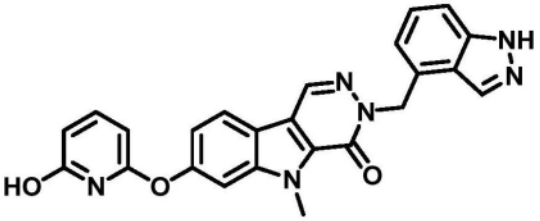
、

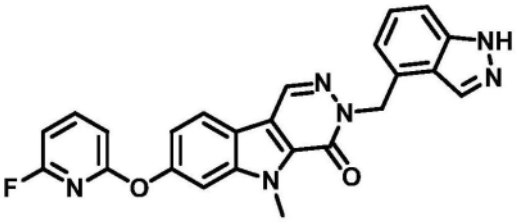


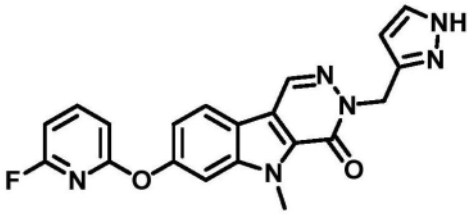
、

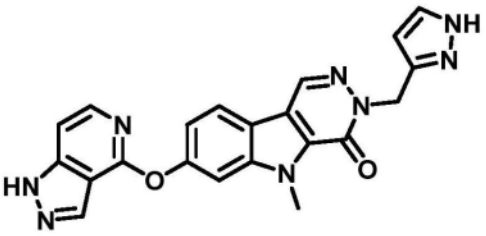


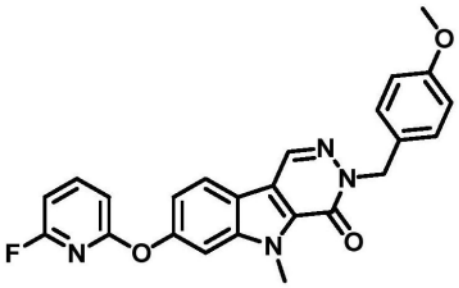


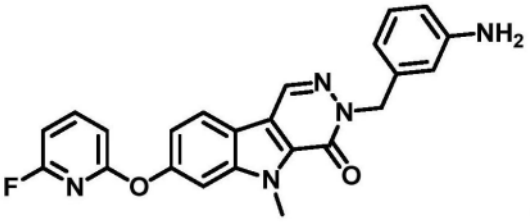


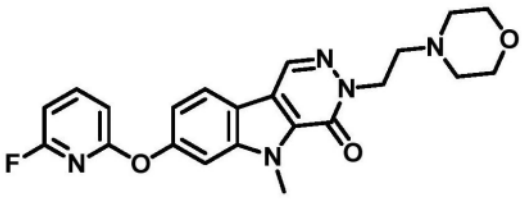


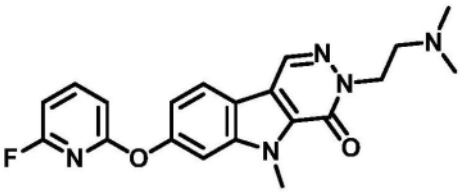


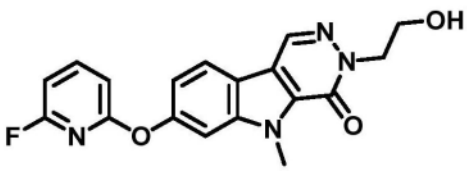


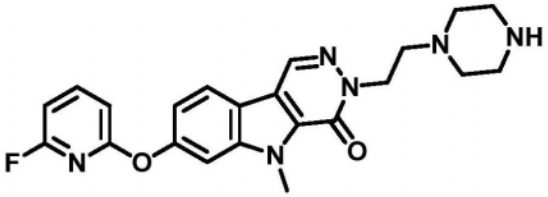
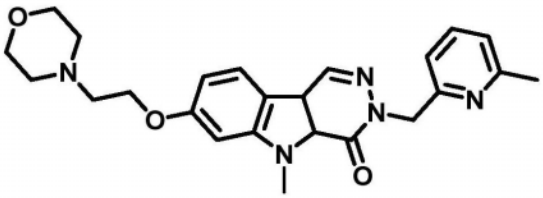
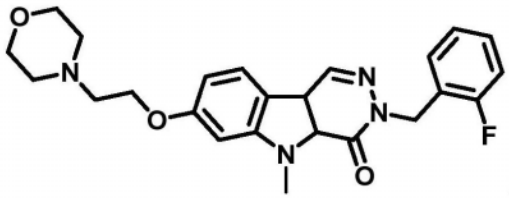
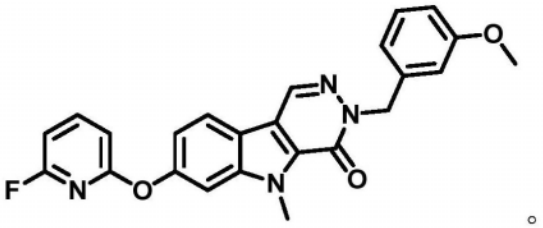




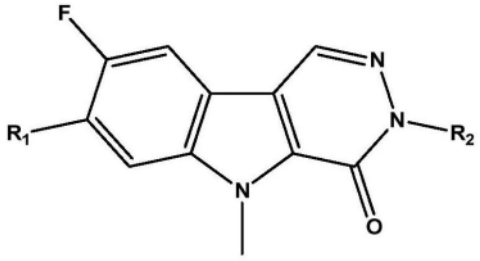
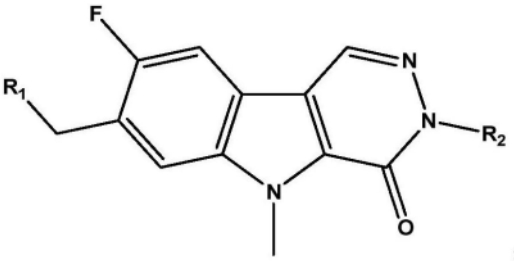







、

、

和

。

4.一种组合物,包括:


或

,

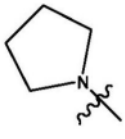
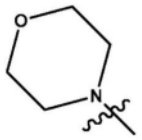
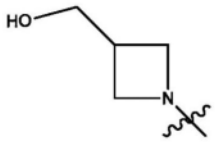
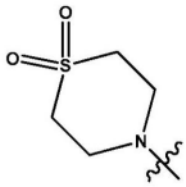
其中R_1选自由以下组成的组:-H、-F、-Cl、-Br、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_3、-NR_3R_4、-OH、-OR_3、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环和任选取代的三环杂环;

R_2选自由以下组成的组:-H、-CH_3、-$(CH_2)_n$-R_5、-$(CHR_3)_n$-R_5、-$(CR_3R_4)_n$-R_5、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环和任选取代的三环杂环;

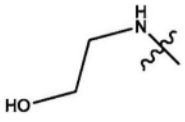
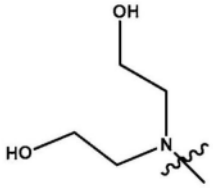
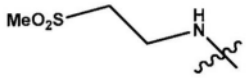
R_3和R_4各自独立地选自由以下组成的组:任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环和任选取代的三环杂环;以及

R_5选自由以下组成的组:-H、-F、-Cl、-Br、-NO_2、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_3、-NR_3R_4、-OH、-OR_3、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环和任选取代的三环杂环。

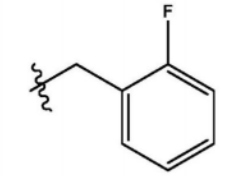
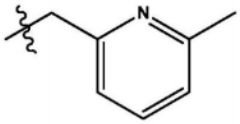
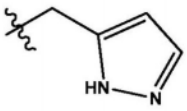
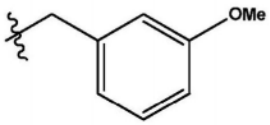
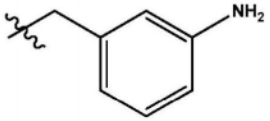
5.根据权利要求4所述的组合物，其中，R_1选自由OCH_3、OH、NH2、NCH_3、$N(CH_3)_2$、

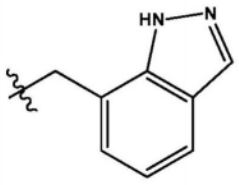
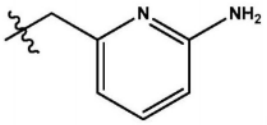
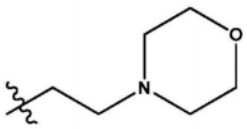

、

、

、

、

组成的组，


、

和


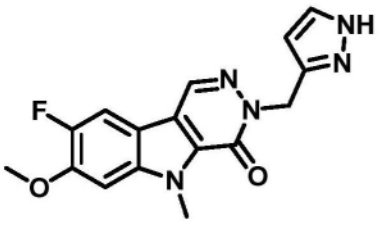
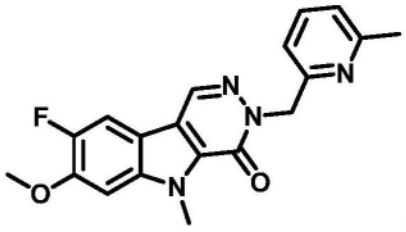
并且R_2选自由

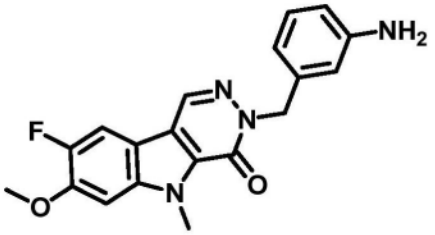

、

、

、

、

、

、

、

和


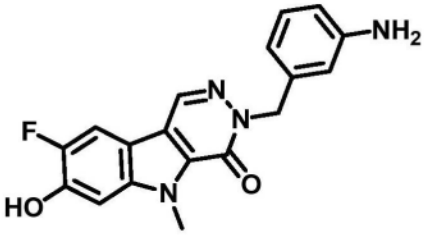
组成的组。

6.根据权利要求4或5中任一项所述的组合物，其中，所述化合物选自由以下组成的组：

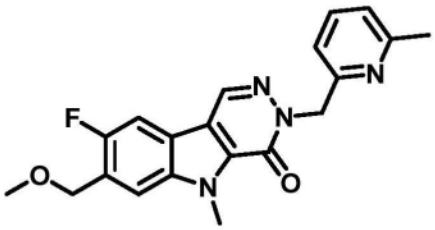

、

、



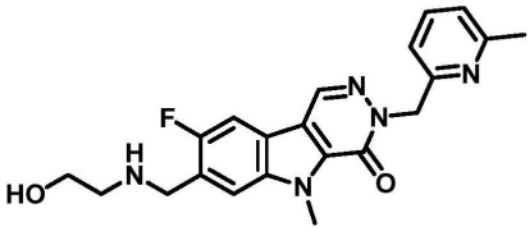
、



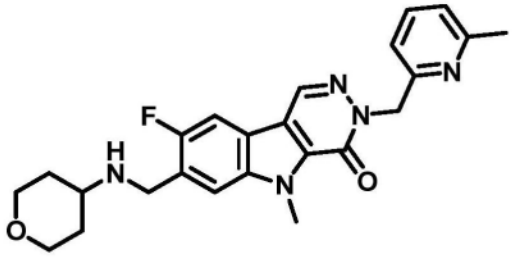
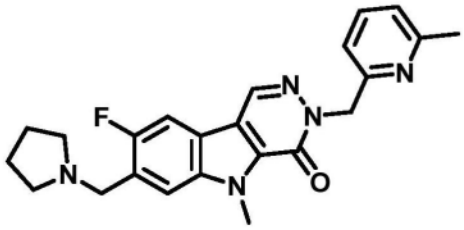
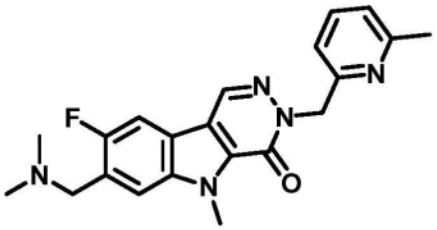
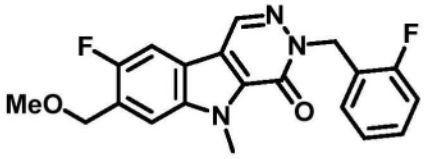
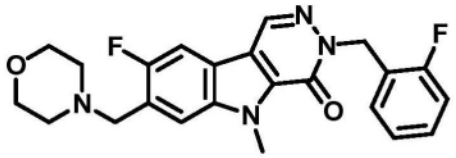
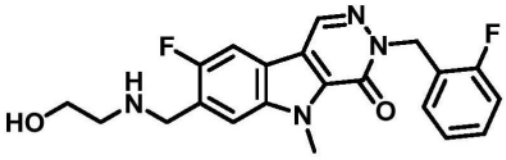
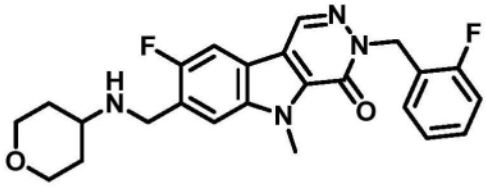
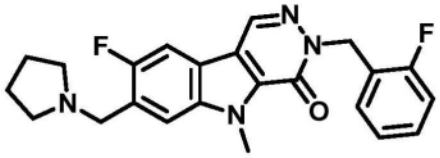
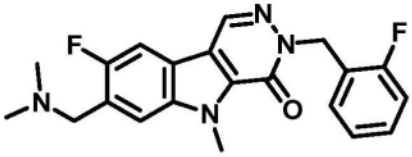
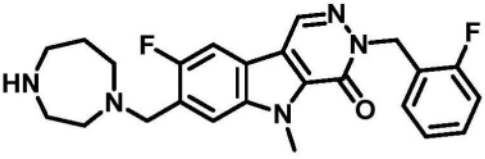
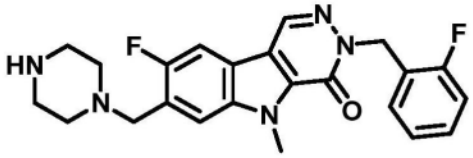
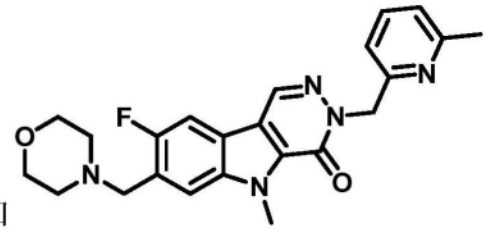
、



、



、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

和

。

7.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中,所述化合物的至少一个氢被氘替换。

8.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中,所述组合物是药物组合物。

9.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中,所述组合物被配制成用于注射、用于口服递送或作为滴眼剂。

10.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中,所述组合物包括药学上可接受的

载体。

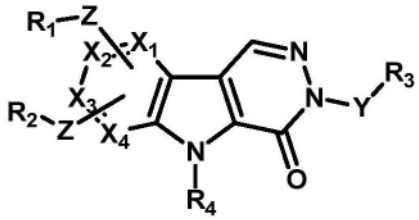
11.根据前述权利要求中任一项所述的组合物，其中，所述组合物是丙酮酸激酶激活剂。

12.根据权利要求16所述的组合物，其中，所述丙酮酸激酶选自由PKM1和PKM2组成的组。

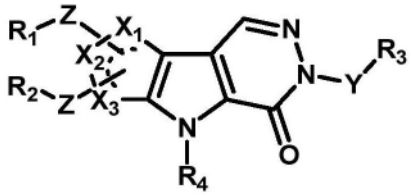
13.一种激活受试者的丙酮酸激酶的方法，包括：

向所述受试者给药组合物，所述组合物包括：

选自以下的化合物



式I或



式II：

其中X_1、X_2、X_3和X_4独立地选自由CH、CO、N、NH、S和O组成的组；

Z选自由以下组成的组：空位、键、任选取代的C1-6烷基、-O-、-S-、$-CH_2-$、$-CHR_5-$、$-CR_5R_6-$、-S(=O)CH_2-、$-S(=O)_2CH_2-$、$-NR_5-$、$-NR_5C(=O)-$、$-C(O)NR_5-$、-C(=O)-、-OC(=O)-、-C(=O)O-、$-NR_5C(=O)O-$、$-OC(=O)NR_5-$、$-NR_5C(=O)NR_5-$、$-OC(R_5)_2-$、$-C(R_5)_2O-$、$-NR_4C(R_5)_2-$、$C(R_6)_2NR_5-$、-S(=O)-、$S(=O)_2-$、$-S(=O)_2O-$、$-OS(=O)_2-$、$-S(=O)_2NR_5-$、$-NR_5S(=O)_2-$、$-S(=O)NR_5-$、$-NR_5S(=O)-$、$-OS(=O)NR_5-$、$-NR_5S(=O)O-$和$-S(=O)(=NR_5)-$，其中与R_1或R_2的连接点位于左侧；

R_5和R_6各自独立地选自由以下组成的组：氢、卤素、-CN、OR_7、NR_7R_8、$-N(R_7)C(=O)R_8$、$-C(=O)N(R_7)-$、$-C(=O)R_7$、$-C(=O)OR_7$、$-SR_7$、$-S(=O)R_7$、$-S(=O)_2R_7$、任何最佳取代的$-C_1-C_6$烷基，其中；

R_7和R_8各自独立地选自由氢、任何最佳取代的$-C_1-C_6$烷基组成的组；并且R_7和R_8一起作为任选取代的C_1-C_6单环环烷基环或任选取代的单环杂环；

Y选自由以下组成的组：空位，$-CH_2-$，$-CHR_9-$，$-CR_9R_{10}-$，$-(CH_2)_n-$，$-(CHR_9)_n-$，$-(CR_9R_{10})_n-$，其中n-1-6，-C(=O)-，-S(=O)-和$-S(=O)_2-$；

R_9和R_{10}各自独立地选自由氢、卤素、-CN、任何最佳取代的$-C_1-C_6$烷基组成的组，并且R_9和R_{10}一起作为任选取代的C_1-C_6单环环烷基环或任选取代的单环杂环；

R_1选自由以下组成的组：-H、-F、-Cl、-Br、$-NO_2$、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、$-NHR_{11}$、$-NR_{11}R_{12}$、-OH、$-OR_{11}$、CH_2-、$-CHR_9-$、$-CR_9R_{10}$、$-(CH_2)_n-$、$-(CHR_9)_n-$、$-(CR_9R_{10})_n-$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取

代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环和任选取代的三环杂环；

R_2选自由以下组成的组：-H、-F、-Cl、-Br、-NO_2、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_{11}、-$NR_{11}R_{12}$、-OH、-OR_{11}、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环和任选取代的三环杂环；

R_3选自由以下组成的组：-H、-F、-Cl、-Br、-NO_2、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_{11}、-$NR_{11}R_{12}$、-OH、-OR_{11}、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环和任选取代的三环杂环；

R_{11}和R_{12}各自独立地选自由以下组成的组：任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环和任选取代的三环杂环；

R_4选自由以下组成的组：氢、-CH_3、-CHR_{13}、-$CR_{13}R_{14}$、-S(=O)R_{13}、-S(=O)$_2R_{13}$、任选取代的烷基、最佳取代的卤代烷基、最佳取代的烯基、最佳取代的炔基、最佳取代的环烷基、最佳取代的杂环、最佳取代的芳基、-C(=O)R_{15}和氮保护基团；其中；

R_{13}和R_{14}各自独立地选自由以下组成的组：任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环和任选取代的三环杂环；

R_{15}选自由以下组成的组：氢、-CH_3、任选取代的烷基、最佳取代的卤代烷基、最佳取代的烯基、最佳取代的炔基、最佳取代的环烷基、最佳取代的杂环和最佳取代的芳基

其中所述给药激活所述受试者的所述丙酮酸激酶。

14.根据权利要求13所述的方法，其中，所述丙酮酸激酶选自由PKM1和PKM2组成的组。

15.根据权利要求13或14所述的方法，其中，所述激活治疗或减轻所述受试者的疾病或病症的症状。

16.根据权利要求15所述的方法，其中，所述疾病或病症选自由眼部疾患、癌症和血液疾患组成的组。

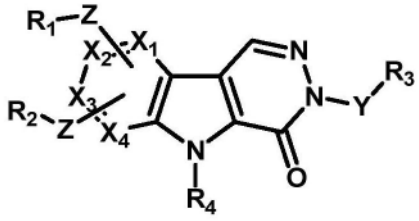
17.根据权利要求16所述的方法，其中，所述眼部疾患选自由以下组成的组：视力丧失、视网膜营养不良、黄斑变性、视网膜变性、糖尿病视网膜病变、增生性玻璃体视网膜病变和视网膜脱离。

18.根据权利要求16所述的方法，其中，所述血液疾患选自由以下组成的组：贫血、溶血性贫血、镰状细胞病、地中海贫血、遗传性球形红细胞增多症、遗传性椭圆形红细胞增多症、无β脂蛋白血症和巴森-科恩茨威格综合征。

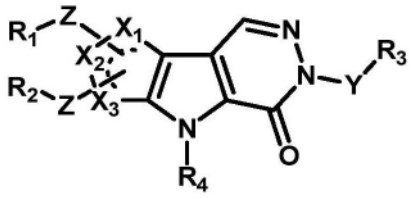
19.一种激活受试者的眼睛的PKM2的方法，包括

向受试者的眼睛给药组合物，所述组合物包括：

选自以下的化合物



式Ⅰ或



式Ⅱ：

其中X_1、X_2、X_3和X_4独立地选自CH、CO、N、NH、S或O；

Z是空位、键、任选取代的C1-6烷基、-O-、-S-、$-CH_2-$、$-CHR_5-$、$-CR_5R_6-$、$-(CH_2)_n-$、$-(CHR_5)_n-$、$-(CR_5R_6)_n-$、-S(=O)CH_2、$-S(=O)_2CH_2-$、$-NR_5-$、$-NR_5C(=O)-$、-C(O)NR_5-、-C(=O)-、-OC(=O)-、-C(=O)O-、$-NR_5C(=O)O-$、-OC(=O)NR_5-、$-NR_5C(=O)NR_5-$、$-OC(R_5)_2-$、$-C(R_5)_2O-$、$-NR_4C(R_5)_2-$、$C(R_6)_2NR_5-$、-S(=O)-、$S(=O)_2-$、$-S(=O)_2O-$、$-OS(=O)_2-$、$-S(=O)_2NR_5-$、$-NR_5S(=O)_2-$、$-S(=O)NR_5-$、$-NR_5S(=O)-$、$-OS(=O)NR_5-$、$-NR_5S(=O)O-$或-S(=O)($=NR_5$)-，其中与R_1或R_2的连接点位于左侧并且n＝1-6；

R_5和R_6各自独立地是氢、卤素、-CN、OR_7、NR_7R_8、$-N(R_7)C(=O)R_8$、$-C(=O)N(R_7)$、$-C(=O)R_7$、$-C(=O)OR_7$、$-SR_7$、$-S(=O)R_7$、$-S(=O)_2R_7$或任何最佳取代的$-C_1-C_6$烷基；

R_7和R_8各自独立地是氢、任何最佳取代的$-C_1-C_6$烷基；或替代地R_7和R_8一起作为任选取代的C_1-C_6单环环烷基环或任选取代的单环杂环；

Y是空位、$-CH_2-$、$-CHR_9-$、$-CR_9R_{10}-$、$-(CH_2)_n-$、$-(CHR_9)_n-$、$-(CR_9R_{10})_n-$、-C(=O)-、-S(=O)-、$-S(=O)_2-$，其中n＝1-6；

R_9和R_{10}各自独立地是氢、卤素、-CN或任何最佳取代的$-C_1-C_6$烷基；或替代地R_9和R_{10}可以一起作为任选取代的C_1-C_6单环环烷基环或任选取代的单环杂环；

R_1是-H、-F、-Cl、-Br、$-NO_2$、-CN、$-NH_2$、$-NHR_{11}$、$-NR_{11}R_{12}$、-OH、$-OR_{11}$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

R_2是-H、-F、-Cl、-Br、$-NO_2$、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、$-NHR_{11}$、$-NR_{11}R_{12}$、-OH、$-OR_{11}$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环、任选取代的三环杂环；

R_3是-H、-F、-Cl、-Br、$-NO_2$、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、$-NHR_{11}$、$-NR_{11}R_{12}$、-OH、$-OR_{11}$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环、任选取代的三环杂环；

R_{11}和R_{12}各自独立地是任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的

三环杂环；

R_4是氢、-CH_3、-CHR_{13}、-$CR_{13}R_{14}$、-S(=O)R_{13}、-S(=O)$_2R_{13}$、任选取代的烷基、最佳取代的卤代烷基、最佳取代的烯基、最佳取代的炔基、最佳取代的环烷基、最佳取代的杂环、最佳取代的芳基、-C(=O)R_{15}或氮保护基团；其中；

R_{13}和R_{14}各自独立地是任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环、任选取代的三环杂环；

R_{15}是氢、-CH_3、任选取代的烷基、最佳取代的卤代烷基、最佳取代的烯基、最佳取代的炔基、最佳取代的环烷基、最佳取代的杂环、最佳取代的芳基

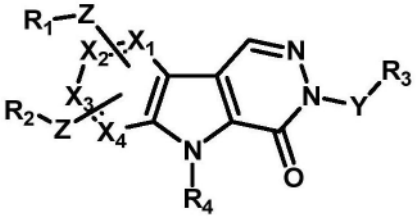
或其药学上可接受的盐

其中所述给药激活所述受试者的眼睛的PKM2。

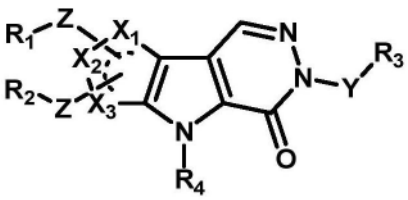
20.一种治疗疾病或病症的方法，包括：

向有此需要的受试者给药丙酮酸激酶激活剂，所述丙酮酸激酶激活剂包括：

选自以下的化合物



式I或



式II：

其中X_1、X_2、X_3和X_4独立地选自CH、CO、N、NH、S或O；

Z是空位、键、任选取代的C1-6烷基、-O-、-S-、-CH_2-、-CHR_5-、-CR_5R_6-、-$(CH_2)_n$-、-$(CHR_5)_n$-、-$(CR_5R_6)_n$-、-S(=O)CH_2、-S(=O)$_2CH_2$-、-NR_5-、-NR_5C(=O)-、-C(O)NR_5-、-C(=O)-、-OC(=O)-、-C(=O)O-、-NR_5C(=O)O-、-OC(=O)NR_5-、-NR_5C(=O)NR_5-、-OC$(R_5)_2$-、-C$(R_5)_2$O-、-NR_4C$(R_5)_2$-、C$(R_6)_2NR_5$-、-S(=O)-、S(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$O-、-OS(=O)$_2$-、-S(=O)$_2NR_5$-、-NR_5S(=O)$_2$-、-S(=O)NR_5-、-NR_5S(=O)-、-OS(=O)NR_5-、-NR_5S(=O)O-或-S(=O)(=NR_5)-，其中与R_1或R_2的连接点位于左侧并且n=1-6；

R_5和R_6各自独立地是氢、卤素、-CN、OR_7、NR_7R_8、-N(R_7)C(=O)R_8、-C(=O)N(R_7)、-C(=O)R_7、-C(=O)OR_7、-SR_7、-S(=O)R_7、-S(=O)$_2R_7$或任何最佳取代的-C_1-C_6烷基；

R_7和R_8各自独立地是氢、任何最佳取代的-C_1-C_6烷基；或替代地R_7和R_8一起作为任选取代的C_1-C_6单环环烷基环或任选取代的单环杂环；

Y是空位、-CH_2-、-CHR_9-、-CR_9R_{10}-、-$(CH_2)_n$-、-$(CHR_9)_n$-、-$(CR_9R_{10})_n$-、-C(=O)-、-S(=

0)-、-S(=0)$_2$-，其中n=1-6；

R_9和R_{10}各自独立地是氢、卤素、-CN或任何最佳取代的-C_1-C_6烷基；或替代地R_9和R_{10}可以一起作为任选取代的C_1-C_6单环环烷基环或任选取代的单环杂环；

R_1是-H、-F、-Cl、-Br、-NO_2、-CN、-NH_2、-NHR_{11}、-$NR_{11}R_{12}$、-OH、-OR_{11}、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

R_2是-H、-F、-Cl、-Br、-NO_2、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_{11}、-$NR_{11}R_{12}$、-OH、-OR_{11}、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环、任选取代的三环杂环；

R_3是-H、-F、-Cl、-Br、-NO_2、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_{11}、-$NR_{11}R_{12}$、-OH、-OR_{11}、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环、任选取代的三环杂环；

R_{11}和R_{12}各自独立地是任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

R_4是氢、-CH_3、-CHR_{13}、-$CR_{13}R_{14}$、-S(=0)R_{13}、-S(=0)$_2R_{13}$、任选取代的烷基、最佳取代的卤代烷基、最佳取代的烯基、最佳取代的炔基、最佳取代的环烷基、最佳取代的杂环、最佳取代的芳基、-C(=0)R_{15}或氮保护基团；其中；

R_{13}和R_{14}各自独立地是任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环、任选取代的三环杂环；

R_{15}是氢、-CH_3、任选取代的烷基、最佳取代的卤代烷基、最佳取代的烯基、最佳取代的炔基、最佳取代的环烷基、最佳取代的杂环、最佳取代的芳基

或其药学上可接受的盐

其中所述给药治疗或减轻所述受试者的所述疾病或病症的症状。

21.根据权利要求20所述的方法，其中，所述疾病或病症选自由眼部疾患、癌症和血液疾患组成的组。

22.根据权利要求21所述的方法，其中，所述眼部疾患选自由以下组成的组：视力丧失、视网膜营养不良、黄斑变性、视网膜变性、糖尿病视网膜病变、增生性玻璃体视网膜病变和视网膜脱离。

23.根据权利要求22所述的方法，其中，所述血液疾患选自由以下组成的组：贫血、溶血性贫血、镰状细胞病、地中海贫血、遗传性球形红细胞增多症、遗传性椭圆形红细胞增多症、无β脂蛋白血症和巴森-科恩茨威格综合征。

24.根据权利要求13至23中任一项所述的方法，其中，所述给药预防和R_1-Z-s或减少所述受试者的眼睛的感光细胞死亡。

25.根据权利要求13至24中任一项所述的方法，其中，所述激活剂被配制成用于注射、用于口服递送或作为滴眼剂。

26.根据权利要求25所述的方法，其中，所述注射是玻璃体内注射。

27.根据权利要求13至26中任一项所述的方法，其中，

R_2-Z-是H；

并且R_1-Z选自由以下组成的组：空位、键、任选取代的C_{1-6}烷基、-O-、-S-、-CH_2-、-CHR_5-、-CR_5R_6-、-$(CH_2)_n$-、-$(CHR_5)_n$-、-$(CR_5R_6)_n$-、-S(=O)CH_2、-NR_5-、-NR_5C(=O)-、-C(O)NR_5-、-C(=O)-、-S(=O)-，其中与R_1的连接点位于左侧并且n=1-6；

R_5和R_6各自独立地选自由以下组成的组：氢、-CN、OR_7、NR_7R_8、任何最佳取代的-C_1-C_6烷基，并且R_7和R_8一起作为任选取代的C_1-C_6单环环烷基环或任选取代的的单环杂环；其中；

R_7和R_8各自独立地选自由氢、任何最佳取代的-C_1-C_6烷基组成的组；并且R_7和R_8一起作为任选取代的C_1-C_6单环环烷基环或任选取代的单环杂环；

Y选自由以下组成的组：空位、-CH_2-、-CHR_9-、-CR_9R_{10}--$(CH_2)_n$-、-$(CHR_9)_n$-、-$(CR_9R_{10})_n$-，其中n=1-3；

R_9和R_{10}各自独立地选自由氢、任何最佳取代的-C_1-C_6烷基组成的组，并且R_9和R_{10}一起作为任选取代的C_1-C_6单环环烷基环或任选取代的单环杂环；

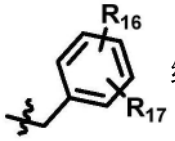
R_1是-H、-F、-Cl、-Br、-NO_2、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_{11}、-$NR_{11}R_{12}$、-OH、-OR_{11}、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

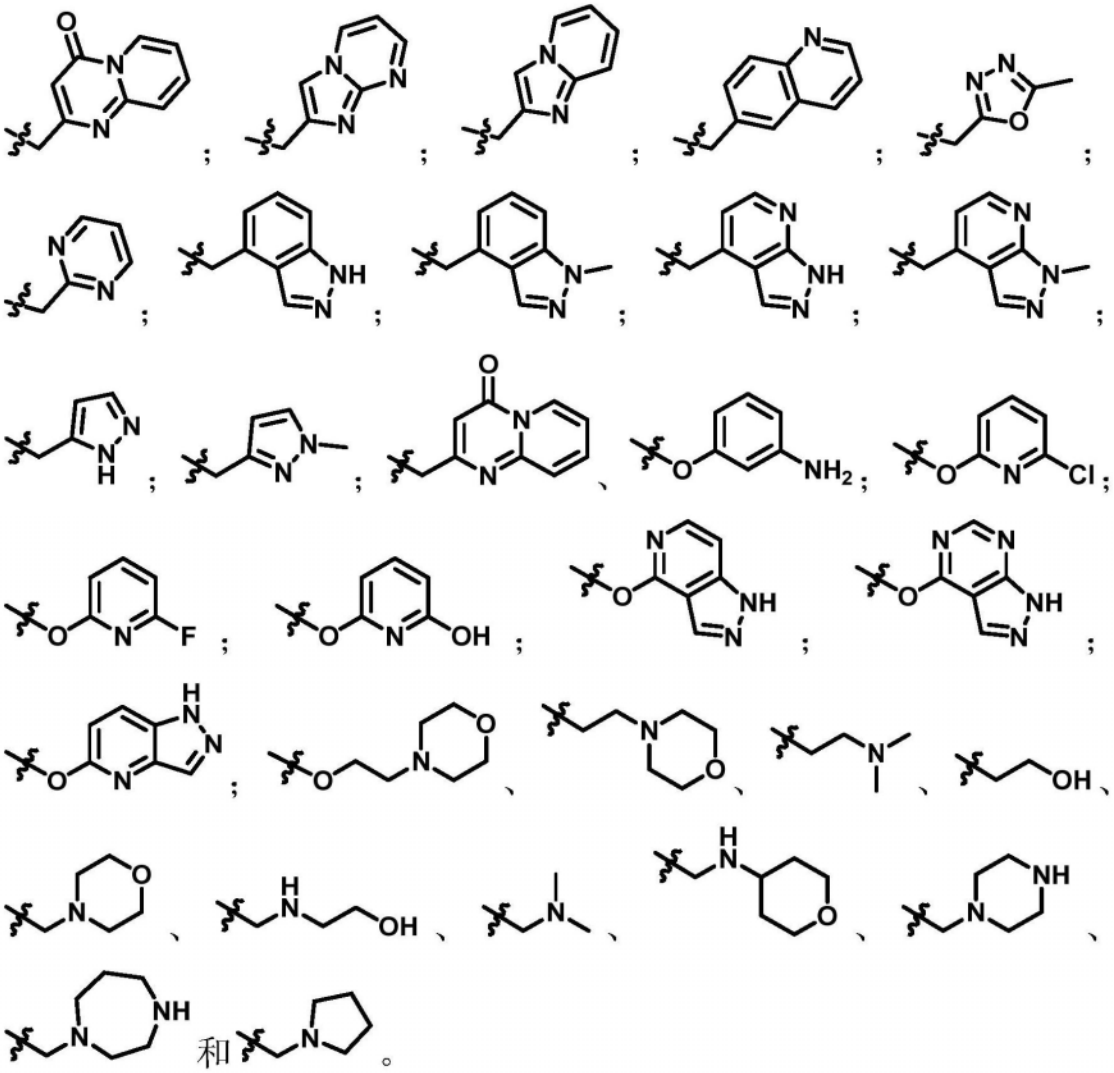
R_2是-H、-F、-Cl、-Br、-NO_2、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_{11}、-$NR_{11}R_{12}$、-OH、-OR_{11}、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

R_3是-H、-F、-Cl、-Br、-NO_2、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_{11}、-$NR_{11}R_{12}$、-OH、-OR_{11}、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环、任选取代的三环杂环；

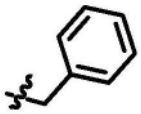
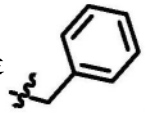
R_{11}和R_{12}各自独立地选自由以下组成的组：任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环和任选取代的三环杂环；以及

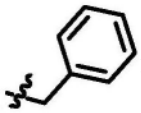
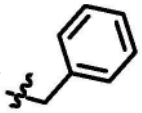
R_4是-CH_3。

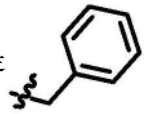
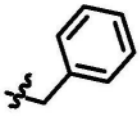
28.根据权利要求13至28中任一项所述的方法，其中，Z-R_1、Z-R_2、Z-R_3和Y-R3单独地或组合地选自由  组成的组，其中R_{16}和R_{17}位于芳基环的邻位、间位或对位并且选自由H、-OCH_3、C_1-C_4烷基、-NH_2、-卤素、-CN、-OH、-S(=O)Me、-S(=O)$_2$Me、-CH_2OMe和-$CH_2NR_{18}R_{19}$组成的组；其中R_{18}和R_{19}选自-H、C_1-C_4烷基、最佳取代的芳基或杂环或一起形成碳环或杂环；

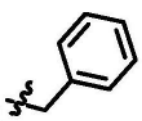
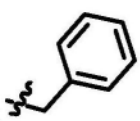


和 。

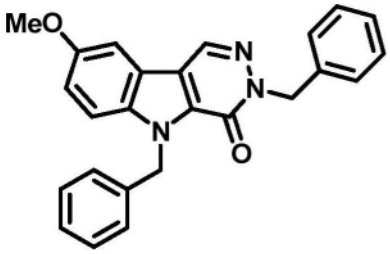
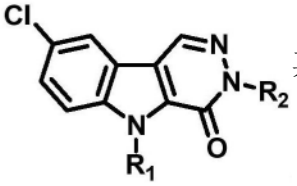
29.根据权利要求13至28中任一项所述的方法，其中，所述化合物是式I的化合物，其中$Z\text{-}R_2$是H，$Z\text{-}R_1$不是8-OCH_3，R_4不是  并且$Y\text{-}R_3$不是  。

30.根据权利要求13至28中任一项所述的方法，其中，所述化合物是式I的化合物，其中$Z\text{-}R_2$是H，$Z\text{-}R_1$不是8-Cl，R_4不是CH_3或  并且$Y\text{-}R_3$不是CH_3或  。

31.根据权利要求13至28中任一项所述的方法，其中，所述化合物是式I的化合物并且R_2不是  或CH_3，并且$Y\text{-}R_3$不是  。

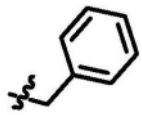
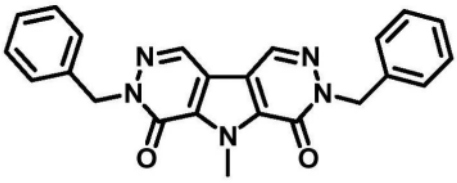
32.根据权利要求13至28中任一项所述的方法，其中，所述化合物是式I的化合物并且$Z\text{-}R_1$不是  ，X_1不是CO，R_2不是CH_3，并且$Y\text{-}R_3$不是  。

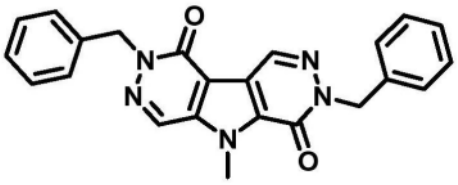
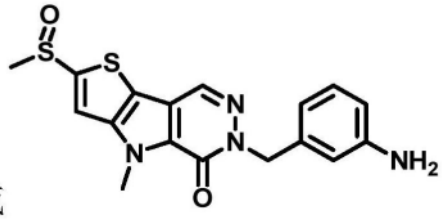
33.根据权利要求13至32中任一项所述的方法，其中，所述化合物不是



其中R_1和R_2独立地是CH3

；

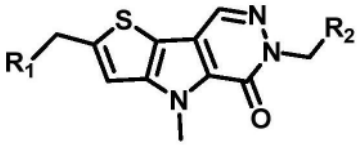
或


；

；


；或

。

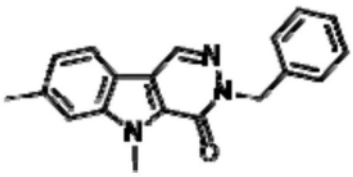
34.根据权利要求13至33中任一项所述的方法，其中，所述化合物选自表2中所述的化合物。

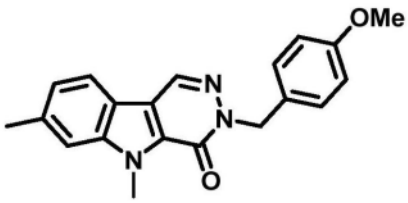
35.根据权利要求13至34中任一项所述的方法，其中，所述化合物是：

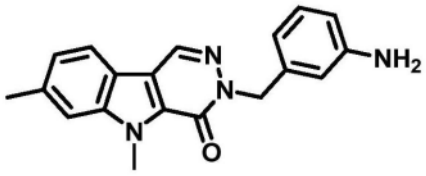


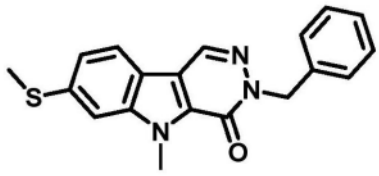
其中R_1是取代的单环或双环碳环或杂环部分并且R_2是取代的单环或双环杂环部分。

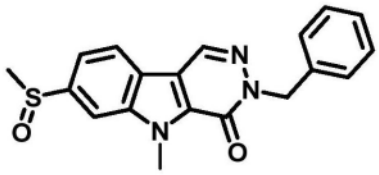
36.根据权利要求13至35中任一项所述的方法，其中，所述化合物是

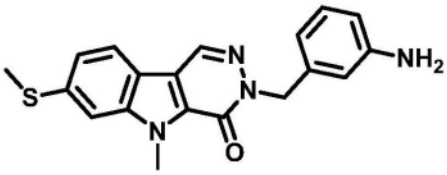


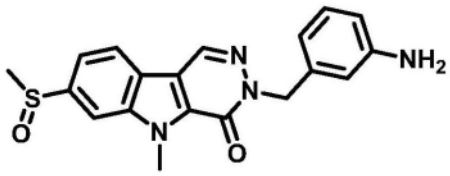


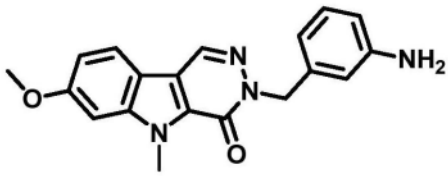


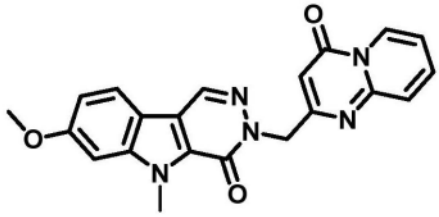


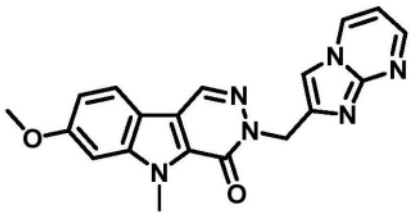


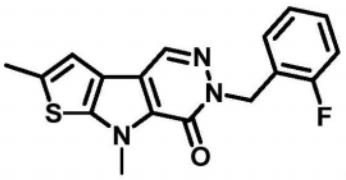
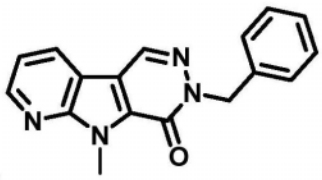
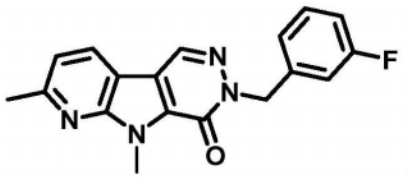
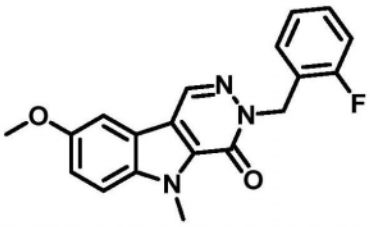
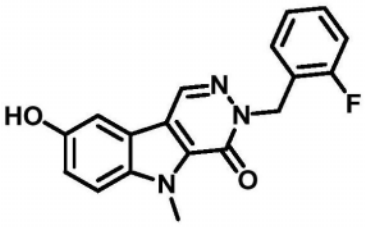
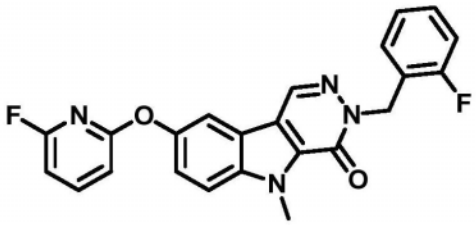
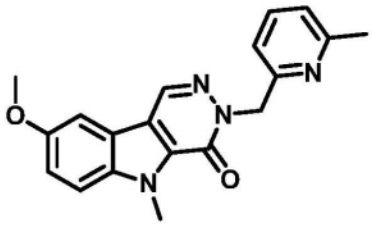
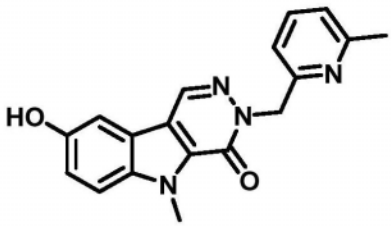
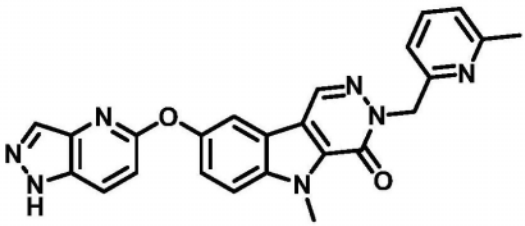
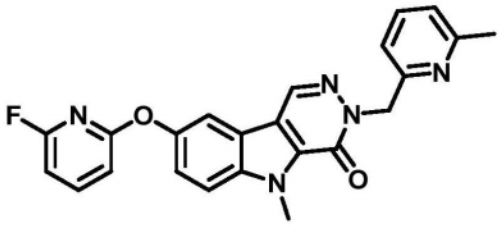
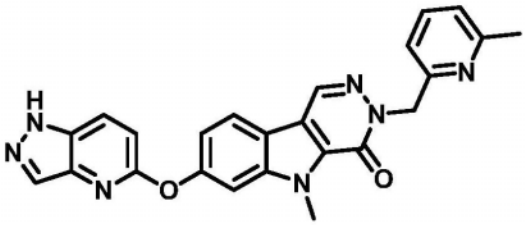
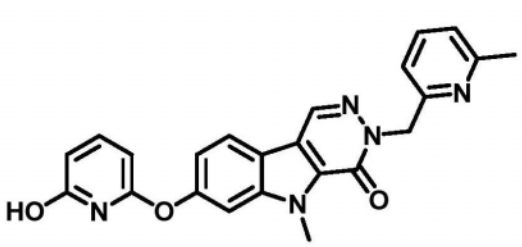
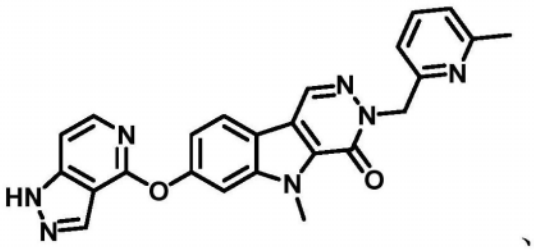
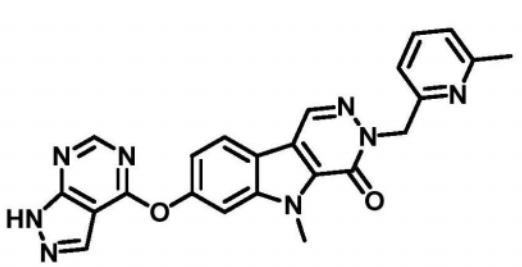
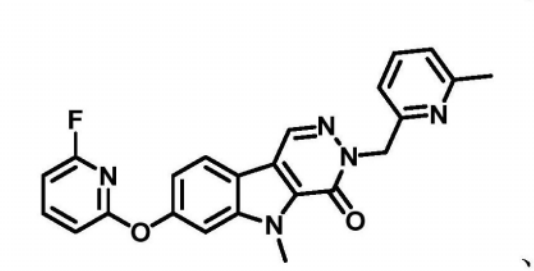
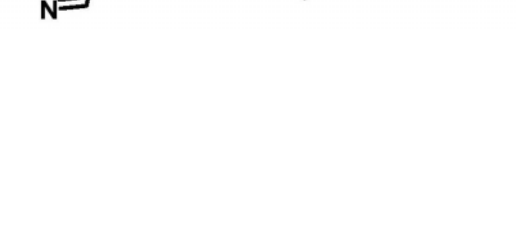


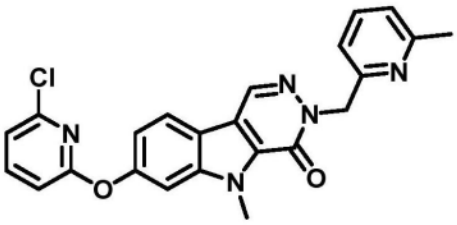


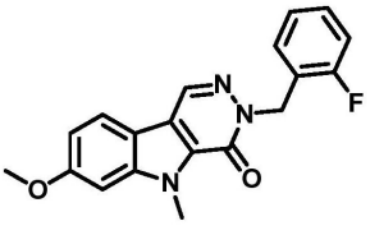


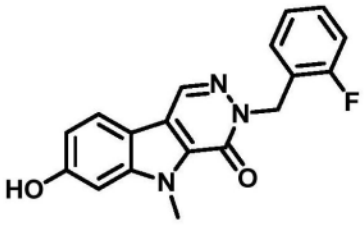


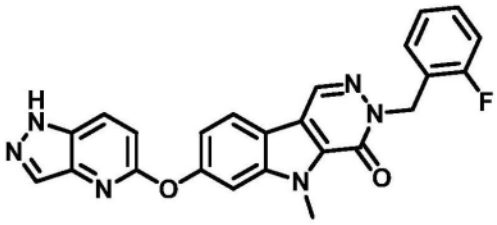


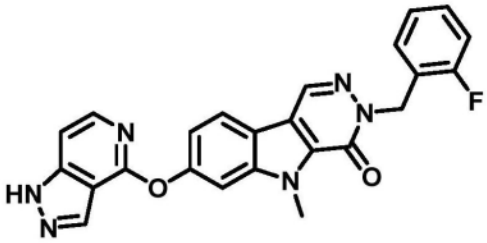

















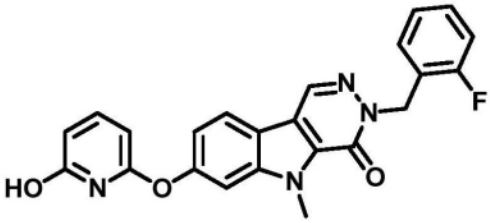



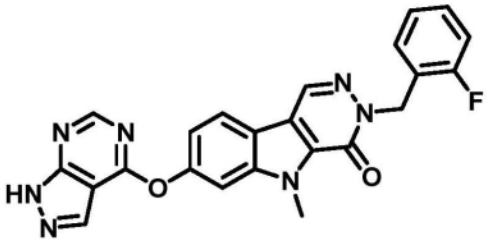


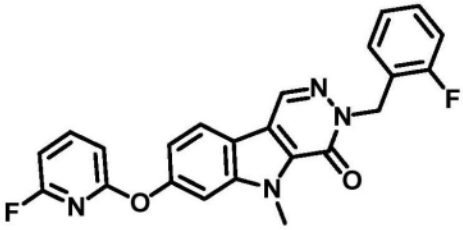


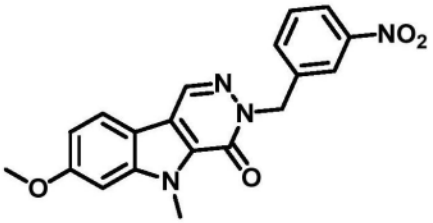


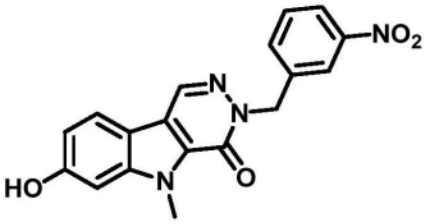


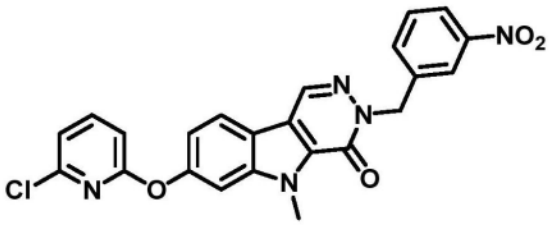


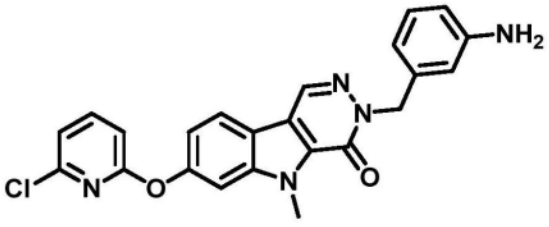


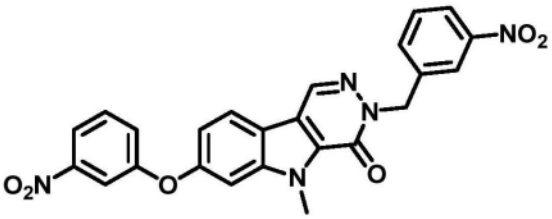




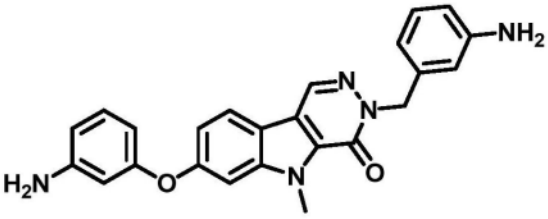




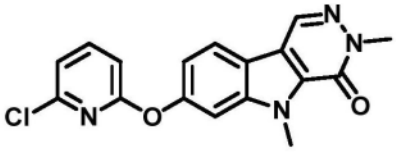




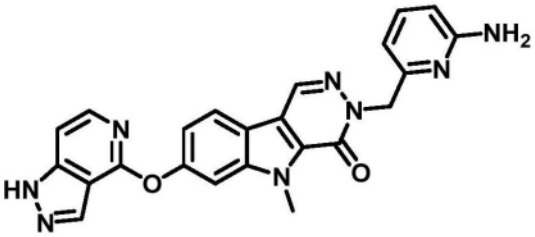
、



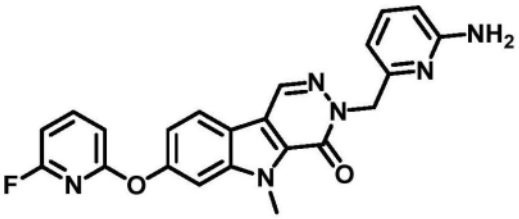
、



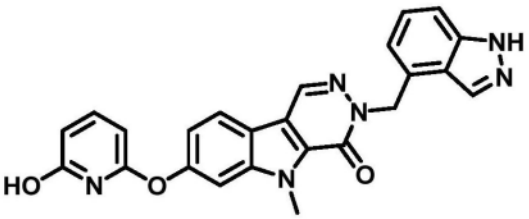
、



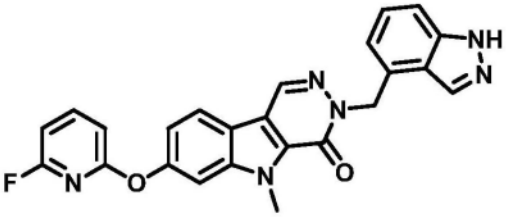
、



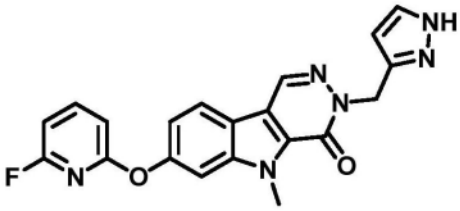
、



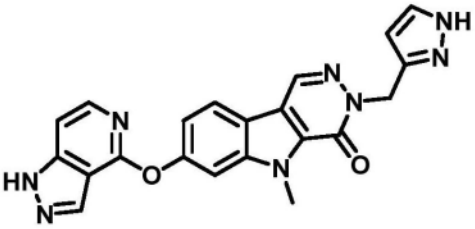
、



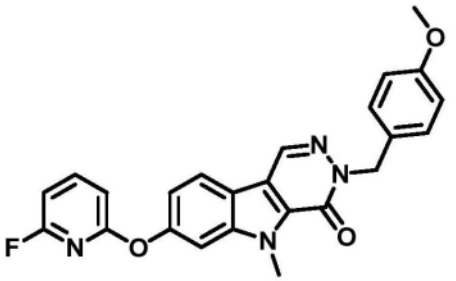
、



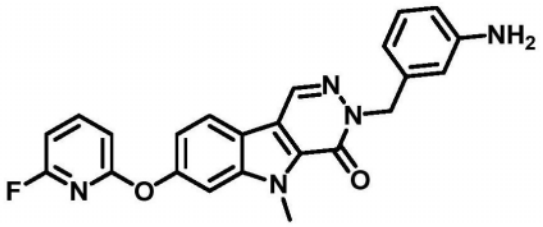
、

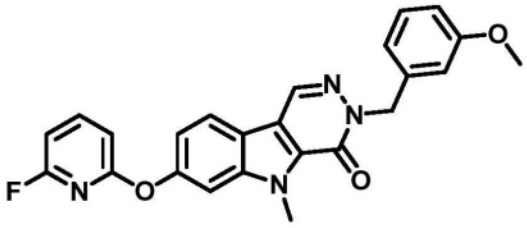


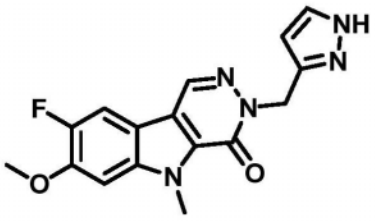
、

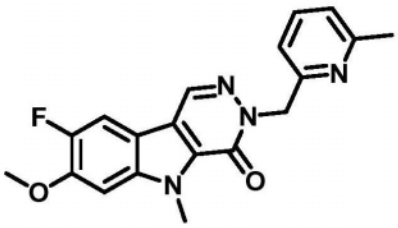


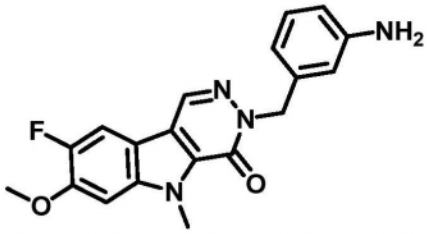
、

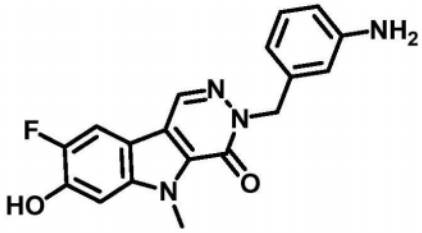


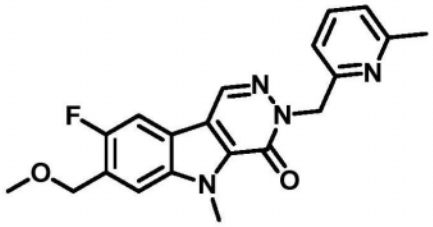


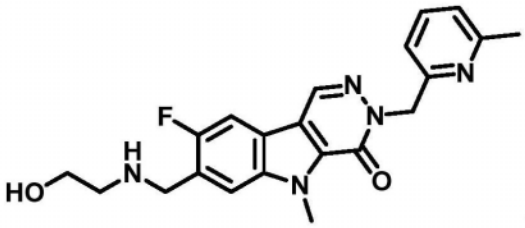


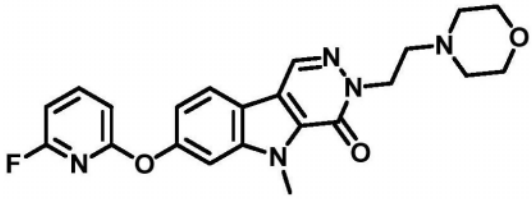


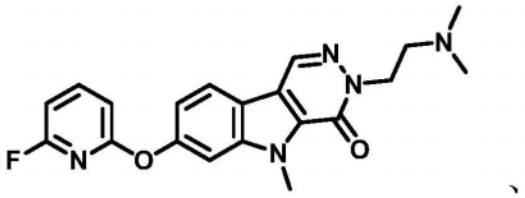


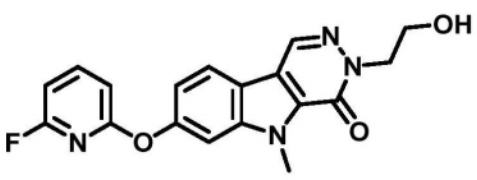


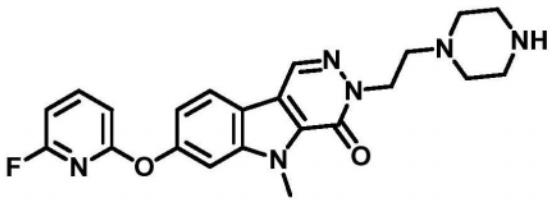


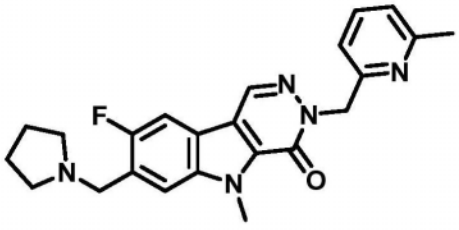


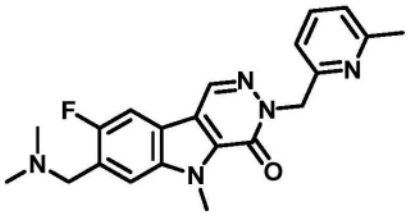
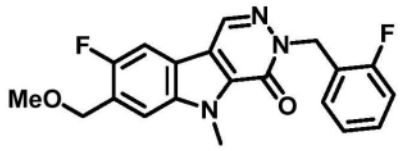
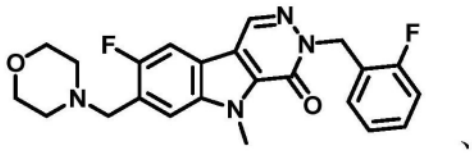
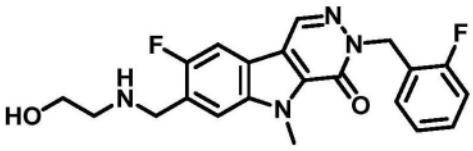
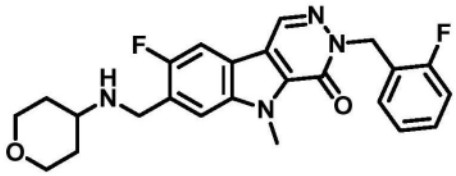
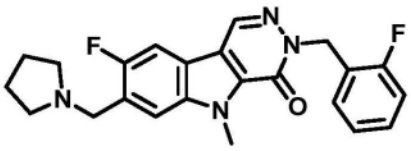
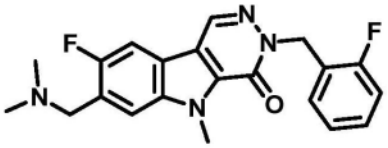
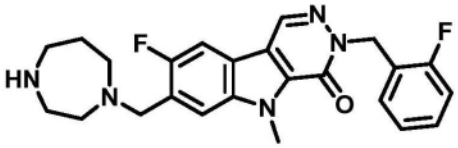
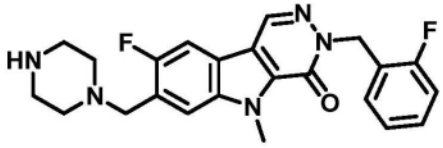
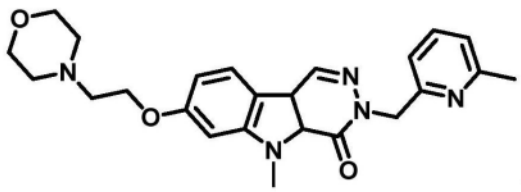
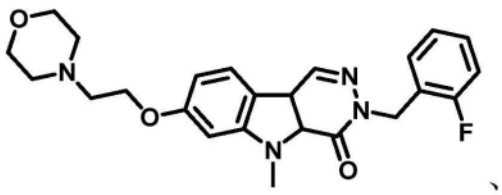
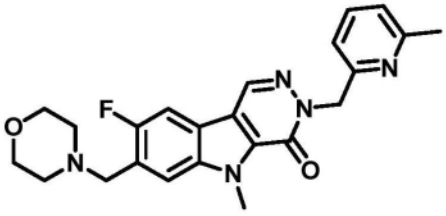




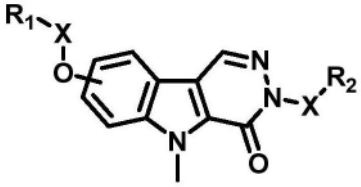







、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

和 。

37.根据权利要求13至26中任一项所述的方法,其中,所述化合物是



其中

X是空位或选自-H、-CH_2-、-CHR_3-、-CR_3R_4-、-$(CH_2)_n$-、-$(CHR_3)_n$-、-$(CR_3R_4)_n$-,其中n-1-6;

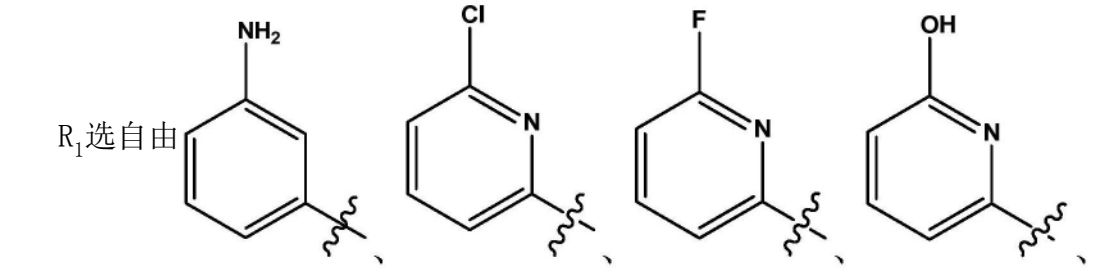
R_1选自由以下组成的组:-H、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_3、NR_3R_4、-OH、OR_3、-SOR_3、-SO_2R_3、任选取

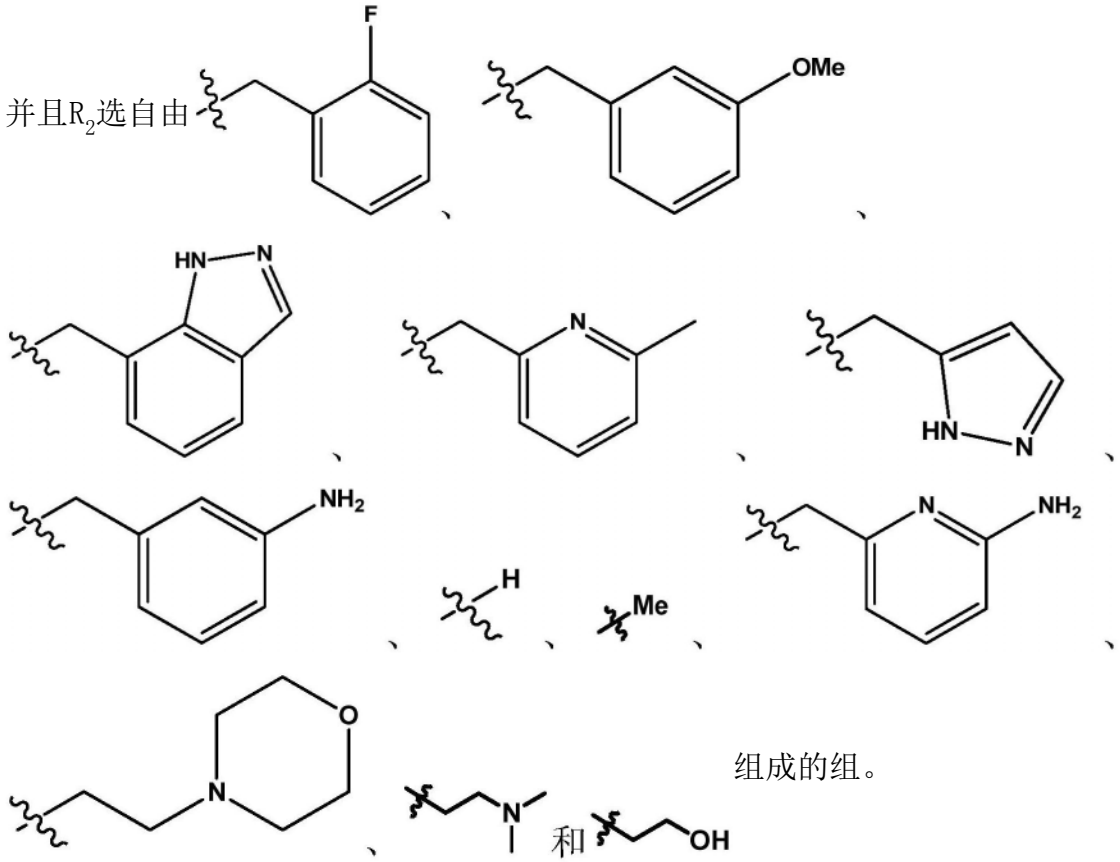
代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环和任选取代的三环杂环；

R_2选自由以下组成的组：-H、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_3、NR_3R_4、-OH、OR_3、-SOR_3、-SO_2R_3、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环和任选取代的三环杂环；

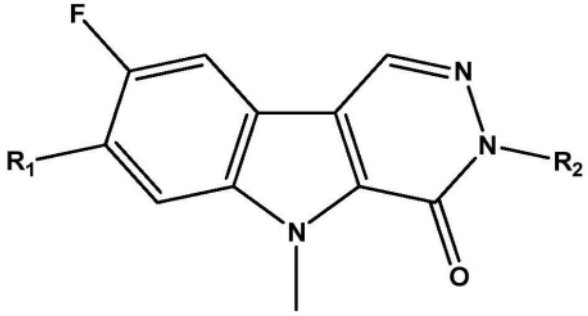
R_3和R_4各自独立地选自由以下组成的组：任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环和任选取代的三环杂环。

38.根据权利要求37所述的方法，其中，

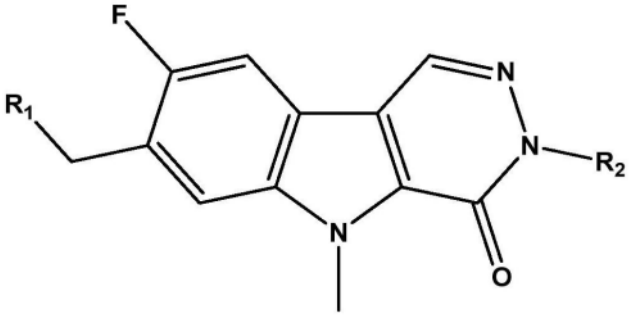
R_1选自由  组成的组

并且R_2选自由  组成的组。

39.根据权利要求13至26中任一项所述的方法，其中，所述化合物是



或



，

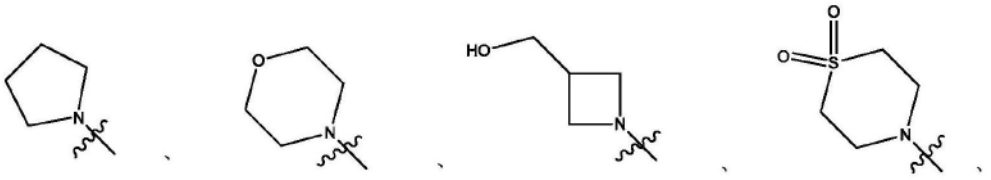
其中R_1选自由以下组成的组：-H、-F、-Cl、-Br、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_3、-NR_3R_4、-OH、-OR_3、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环和任选取代的三环杂环；

R_2选自由以下组成的组：-H、-CH_3、-$(CH_2)_n$-R_5、-$(CHR_3)_n$-R_5、-$(CR_3R_4)_n$-R_5、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环和任选取代的三环杂环；

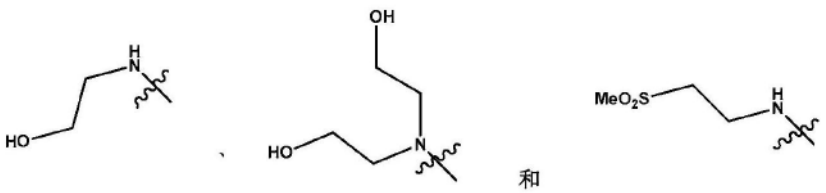
R_3和R_4各自独立地选自由以下组成的组：任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环和任选取代的三环杂环；以及

R_5选自由以下组成的组：-H、-F、-Cl、-Br、-NO_2、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_3、-NR_3R_4、-OH、-OR_3、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环和任选取代的三环杂环。

40.根据权利要求39所述的方法，其中，R_1选自由以下组成的组：OCH_3、OH、NH2、NCH_3、N



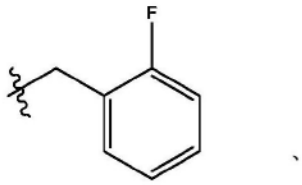
$(CH_3)_2$、

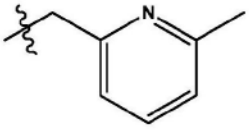


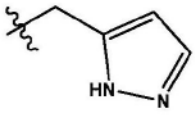
和

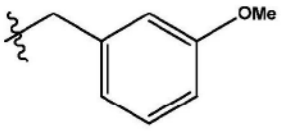
。

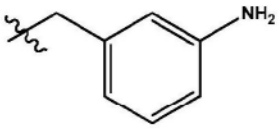
41.根据权利要求39所述的方法，其中，R_2选自由以下组成的组：



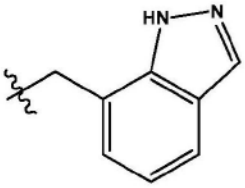
、


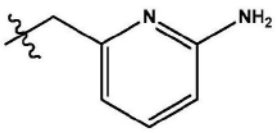
、


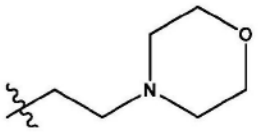
、


、


、

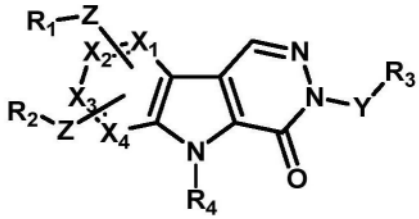

、


、


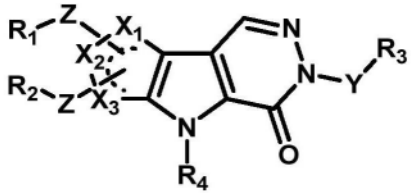
和


。

42.组合物用于治疗或减轻受试者的疾病或病症的症状的用途，所述组合物包括：选自以下的化合物



式I或



式II：

其中X_1、X_2、X_3和X_4独立地选自CH、CO、N、NH、S或O；

Z是空位、键、任选取代的C1-6烷基、-O-、-S-、$-CH_2-$、$-CHR_5-$、$-CR_5R_6-$、$-(CH_2)_n-$、$-(CHR_5)_n-$、$-(CR_5R_6)_n-$、-S(=O)CH_2、$-S(=O)_2CH_2-$、$-NR_5-$、$-NR_5C(=O)-$、-C(O)NR_5-、-C(=O)-、-OC(=O)-、-C(=O)O-、$-NR_5C(=O)O-$、-OC(=O)NR_5-、$-NR_5C(=O)NR_5-$、$-OC(R_5)_2-$、$-C(R_5)_2O-$、$-NR_4C(R_5)_2-$、$C(R_6)_2NR_5-$、-S(=O)-、$S(=O)_2-$、$-S(=O)_2O-$、$-OS(=O)_2-$、$-S(=O)_2NR_5-$、$-NR_5S(=O)_2-$、$-S(=O)NR_5-$、$-NR_5S(=O)-$、$-OS(=O)NR_5-$、$-NR_5S(=O)O-$或$-S(=O)(=NR_5)-$，其中与R_1或R_2的连接点位于左侧并且n＝1-6；

R_5和R_6各自独立地是氢、卤素、-CN、OR_7、NR_7R_8、$-N(R_7)C(=O)R_8$、$-C(=O)N(R_7)$、$-C(=O)R_7$、$-C(=O)OR_7$、$-SR_7$、$-S(=O)R_7$、$-S(=O)_2R_7$或任何最佳取代的$-C_1-C_6$烷基；

R_7和R_8各自独立地是氢、任何最佳取代的-C_1-C_6烷基;或替代地R_7和R_8一起作为任选取代的C_1-C_6单环环烷基环或任选取代的单环杂环;

Y是空位、-CH_2-、-CHR_9-、-CR_9R_{10}-、-$(CH_2)_n$-、-$(CHR_9)_n$-、-$(CR_9R_{10})_n$-、-C(=O)-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-,其中n=1-6;

R_9和R_{10}各自独立地是氢、卤素、-CN或任何最佳取代的-C_1-C_6烷基;或替代地R_9和R_{10}可以一起作为任选取代的C_1-C_6单环环烷基环或任选取代的单环杂环;

R_1是-H、-F、-Cl、-Br、-NO_2、-CN、-NH_2、-NHR_{11}、-$NR_{11}R_{12}$、-OH、-OR_{11}、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环;

R_2是-H、-F、-Cl、-Br、-NO_2、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_{11}、-$NR_{11}R_{12}$、-OH、-OR_{11}、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环、任选取代的三环杂环;

R_3是-H、-F、-Cl、-Br、-NO_2、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_{11}、-$NR_{11}R_{12}$、-OH、-OR_{11}、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环、任选取代的三环杂环;

R_{11}和R_{12}各自独立地是任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环;

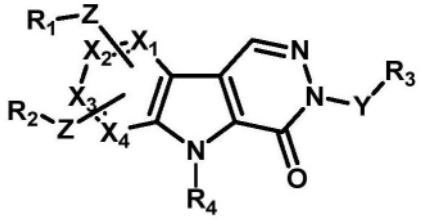
R_4是氢、-CH_3、-CHR_{13}、-$CR_{13}R_{14}$、-S(=O)R_{13}、-$S(=O)_2R_{13}$、任选取代的烷基、最佳取代的卤代烷基、最佳取代的烯基、最佳取代的炔基、最佳取代的环烷基、最佳取代的杂环、最佳取代的芳基、-C(=O)R_{15}或氮保护基团;其中;

R_{13}和R_{14}各自独立地是任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环、任选取代的三环杂环;

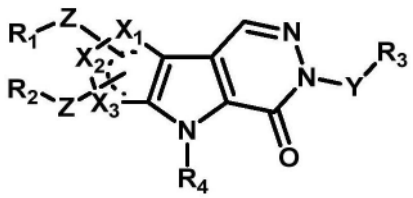
R_{15}是氢、-CH_3、任选取代的烷基、最佳取代的卤代烷基、最佳取代的烯基、最佳取代的炔基、最佳取代的环烷基、最佳取代的杂环、最佳取代的芳基

或其药学上可接受的盐。

43.组合物在制备用于治疗疾病或病症的药物中的用途,所述组合物包括:选自以下的化合物



式I或



式 II：

其中X_1、X_2、X_3和X_4独立地选自CH、CO、N、NH、S或O；

Z是空位、键、任选取代的C1-6烷基、-O-、-S-、$-CH_2-$、$-CHR_5-$、$-CR_5R_6-$、$-(CH_2)_n-$、$-(CHR_5)_n-$、$-(CR_5R_6)_n-$、-S(=O)CH_2、$-S(=O)_2CH_2-$、$-NR_5-$、$-NR_5C(=O)-$、-C(O)NR_5-、-C(=O)-、-OC(=O)-、-C(=O)O-、$-NR_5C(=O)O-$、-OC(=O)NR_5-、$-NR_5C(=O)NR_5-$、$-OC(R_5)_2-$、$-C(R_5)_2O-$、$-NR_4C(R_5)_2-$、$C(R_6)_2NR_5-$、$-S(=O)-$、$S(=O)_2-$、$-S(=O)_2O-$、$-OS(=O)_2-$、$-S(=O)_2NR_5-$、$-NR_5S(=O)_2-$、$-S(=O)NR_5-$、$-NR_5S(=O)-$、$-OS(=O)NR_5-$、$-NR_5S(=O)O-$或$-S(=O)(=NR_5)-$，其中与R_1或R_2的连接点位于左侧并且n＝1-6；

R_5和R_6各自独立地是氢、卤素、-CN、OR_7、NR_7R_8、$-N(R_7)C(=O)R_8$、$-C(=O)N(R_7)$、$-C(=O)R_7$、$-C(=O)OR_7$、$-SR_7$、$-S(=O)R_7$、$-S(=O)_2R_7$或任何最佳取代的$-C_1-C_6$烷基；

R_7和R_8各自独立地是氢、任何最佳取代的$-C_1-C_6$烷基；或替代地R_7和R_8一起作为任选取代的C_1-C_6单环环烷基环或任选取代的单环杂环；

Y是空位、$-CH_2-$、$-CHR_9-$、$-CR_9R_{10}-$、$-(CH_2)_n-$、$-(CHR_9)_n-$、$-(CR_9R_{10})_n-$、-C(=O)-、-S(=O)-、$-S(=O)_2-$，其中n＝1-6；

R_9和R_{10}各自独立地是氢、卤素、-CN或任何最佳取代的$-C_1-C_6$烷基；或替代地R_9和R_{10}可以一起作为任选取代的C_1-C_6单环环烷基环或任选取代的单环杂环；

R_1是-H、-F、-Cl、-Br、$-NO_2$、-CN、$-NH_2$、$-NHR_{11}$、$-NR_{11}R_{12}$、-OH、$-OR_{11}$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

R_2是-H、-F、-Cl、-Br、$-NO_2$、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、$-NHR_{11}$、$-NR_{11}R_{12}$、-OH、$-OR_{11}$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环、任选取代的三环杂环；

R_3是-H、-F、-Cl、-Br、$-NO_2$、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、$-NHR_{11}$、$-NR_{11}R_{12}$、-OH、$-OR_{11}$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环、任选取代的三环杂环；

R_{11}和R_{12}各自独立地是任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

R_4是氢、$-CH_3$、$-CHR_{13}$、$-CR_{13}R_{14}$、$-S(=O)R_{13}$、$-S(=O)_2R_{13}$、任选取代的烷基、最佳取代的卤代烷基、最佳取代的烯基、最佳取代的炔基、最佳取代的环烷基、最佳取代的杂环、最佳取代的芳基、$-C(=O)R_{15}$或氮保护基团；其中；

R_{13}和R_{14}各自独立地是任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环、任选取代的三环杂环；

R_{15}是氢、-CH_3、任选取代的烷基、最佳取代的卤代烷基、最佳取代的烯基、最佳取代的炔基、最佳取代的环烷基、最佳取代的杂环、最佳取代的芳基

或其药学上可接受的盐。

用于激活丙酮酸激酶的组合物和方法

技术领域

[0001] 本文提供了用于激活丙酮酸激酶(例如,受试者中)的组合物和方法。特别地,本文提供了用于使用丙酮酸激酶激活剂来治疗疾病或病症(例如,眼部疾病、血液疾患或癌症)的组合物和方法。

背景技术

[0002] 光感受器死亡是许多视网膜疾患(包括视网膜脱离、视网膜营养不良和年龄相关性黄斑变性(AMD))中视力丧失的最终原因。AMD影响美国1700万人,潜在的年度市场规模为400亿美元(Wong,W.L.et al.Lancet Glob.Health 2,e106-116(2014))。视网膜营养不良(包括视网膜色素变性(RP))影响美国100,000人,潜在的年度市场规模为4.8亿美元。视网膜脱离影响全球750,000人,市场规模为1.5亿美元(Haimann,M.H.,et al.Arch.Ophthalmol.Chic.Ill 1960 100,289-292(1982))。视觉功能不佳和失明的患者经历导致终生视力服务、患者和护理人员的生产力损失以及生活质量下降。在美国,每年因视力低下造成的医疗补充成本价值为55亿美元,并且生活质量损失的价值为每年105亿美元(Frick,K.D.,et al.Arch.Ophthalmol.Chic.Ill 1960125,544-550(2007))。没有成功的治疗选项存在来预防视网膜疾病中的光感受器死亡。

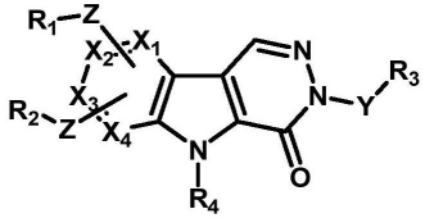
[0003] 存在用于神经保护方式来改善光感受器存活和相关疾患的迫切未满足的需求。

发明内容

[0004] 本文提供了用于激活丙酮酸激酶(例如,受试者中)的组合物和方法。特别地,本文提供了用于使用丙酮酸激酶激活剂来治疗疾病或病症(例如,眼部疾病、血液疾患或癌症)的组合物和方法。

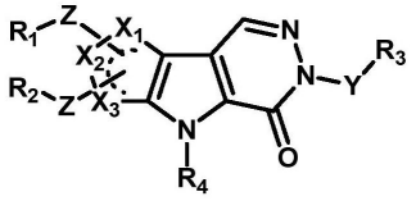
[0005] 光感受器的代谢重编程是用于与年龄相关性黄斑变性、视网膜营养不良、视网膜变性、糖尿病视网膜病变和视网膜脱离相关的视力丧失的治疗解决方案(Aït-Ali,N.et al.Cell 161,817-832(2015);Zhang,L.et al.J.Clin.Invest.126,4659-4673(2016))。PKM2(光感受器中有氧糖酵解和能量代谢的关键调节因子)通过小分子激活剂(包括ML-265)的激活通过有利于细胞中的分解代谢活性重编程代谢并增强能量产生(Anastasiou,D.et al.Nat.Chem.Biol.8,839-847(2012;Wubben et al.Sci Rep.2017and Wubben et al.Sci Rep.2020))。限制PKM2表达和眼内光感受器的有氧糖酵解减少眼部递送后任何潜在的脱靶效应、增加治疗的特异性并扩大治疗窗(Rajala,R.V.S.,et al.Sci.Rep.6,37727(2016);Lindsay,K.J.et al.Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.111,15579-15584(2014))。

[0006] 因此,在一些实施方式中,本文提供了用于例如治疗疾病或病症(例如,眼部疾患)的丙酮酸激酶激活剂。例如,在一些实施方式中,提供了一种组合物,该组合物包括:选自以下的化合物



式Ⅰ或

[0007]



式Ⅱ：

[0008] 其中X_1、X_2、X_3和X_4独立地选自CH、CO、N、NH、S或O；

[0009] Z是空位、键、任选取代的C1-6烷基、-O-、-S-、-CH_2-、-CHR_5-、-CR_5R_6-、-$(CH_2)_n$-、-$(CHR_5)_n$-、-$(CR_5R_6)_n$-、-S(=O)CH_2、-S(=O)$_2CH_2$-、-NR_5-、-NR_5C(=O)-、-C(O)NR_5-、-C(=O)-、-OC(=O)-、-C(=O)O-、-NR_5C(=O)O-、-OC(=O)NR_5-、-NR_5C(=O)NR_5-、-OC$(R_5)_2$-、-C$(R_5)_2$O-、-NR_4C$(R_5)_2$-、C$(R_6)_2NR_5$-、-S(=O)-、S(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$O-、-OS(=O)$_2$-、-S(=O)$_2NR_5$-、-NR_5S(=O)$_2$-、-S(=O)NR_5-、-NR_5S(=O)-、-OS(=O)NR_5-、-NR_5S(=O)O-或-S(=O)(=NR_5)-，其中与R_1或R_2的连接点位于左侧并且n=1-6；

[0010] R_5和R_6各自独立地是氢、卤素、-CN、OR_7、NR_7R_8、-N(R_7)C(=O)R_8、-C(=O)N(R_7)、-C(=O)R_7、-C(=O)OR_7、-SR_7、-S(=O)R_7、-S(=O)$_2R_7$或任何最佳取代的-C_1-C_6烷基；

[0011] R_7和R_8各自独立地是氢、任何最佳取代的-C_1-C_6烷基；或替代地R_7和R_8一起作为任选取代的C_1-C_6单环环烷基环或任选取代的单环杂环；

[0012] Y是空位、-CH_2-、-CHR_9-、-CR_9R_{10}-、-$(CH_2)_n$-、-$(CHR_9)_n$-、-$(CR_9R_{10})_n$-、-C(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-，其中n=1-6；

[0013] R_9和R_{10}各自独立地是氢、卤素、-CN或任何最佳取代的-C_1-C_6烷基；或替代地R_9和R_{10}可以一起作为任选取代的C_1-C_6单环环烷基环或任选取代的单环杂环；

[0014] R_1是-H、-F、-Cl、-Br、-NO_2、-CN、-NH_2、-NHR_{11}、-$NR_{11}R_{12}$、-OH、-OR_{11}、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

[0015] R_2是-H、-F、-Cl、-Br、-NO_2、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_{11}、-$NR_{11}R_{12}$、-OH、-OR_{11}，R_2是-H、-F、-Cl、-Br、-NO_2、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_{11}、-$NR_{11}R_{12}$、-OH、-OR_{11}、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环、任选取代的三环杂环；

[0016] R_3是-H、-F、-Cl、-Br、-NO_2、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_{11}、-$NR_{11}R_{12}$、-OH、-OR_{11}、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环、任选取代的三环杂环；

[0017] R_{11}和R_{12}各自独立地是任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的

双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

[0018] R_4是氢、-CH_3、-CHR_{13}、-$CR_{13}R_{14}$、-S(=O)R_{13}、-S(=O)$_2R_{13}$、任选取代的烷基、最佳取代的卤代烷基、最佳取代的烯基、最佳取代的炔基、最佳取代的环烷基、最佳取代的杂环、最佳取代的芳基、-C(=O)R_{15}或氮保护基团；其中；

[0019] R_{13}和R_{14}各自独立地是任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环、任选取代的三环杂环；

[0020] R_{15}是氢、-CH_3、任选取代的烷基、最佳取代的卤代烷基、最佳取代的烯基、最佳取代的炔基、最佳取代的环烷基、最佳取代的杂环、最佳取代的芳基，或其药学上可接受的盐。

[0021] 在一些实施方式中，R_2-Z-是H并且R_1-Z-选自；

[0022] Z是空位、键、任选取代的C_{1-6}烷基、-O-、-S-、-CH_2-、-CHR_5-、-CR_5R_6-、-$(CH_2)_n$-、-$(CHR_5)_n$-、-$(CR_5R_6)_n$-、-S(=O)CH_2、-NR_5-、-NR_5C(=O)-、-C(O)NR_5-、-C(=O)-、-S(=O)-，其中与R_1的连接点位于左侧并且n=1-6；

[0023] R_5和R_6各自独立地是氢、-CN、OR_7、NR_7R_8或任何最佳取代的-C_1-C_6烷基；或替代地R_7和R_8可以一起作为任选取代的C_1-C_6单环环烷基环或任选取代的单环杂环；其中；

[0024] R_7和R_8各自独立地是氢、任何最佳取代的-C_1-C_6烷基；或替代地R_7和R_8可以一起作为任选取代的C_1-C_6单环环烷基环或任选取代的单环杂环；

[0025] Y是空位、-CH_2-、-CHR_9-、-CR_9R_{10}-、-$(CH_2)_n$-、-$(CHR_9)_n$-、-$(CR_9R_{10})_n$-，其中n=1-3；

[0026] R_9和R_{10}各自独立地是氢或任何最佳取代的-C_1-C_6烷基；或替代地R_9和R_{10}可以一起作为任选取代的C_1-C_6单环环烷基环或任选取代的单环杂环；

[0027] R_1是-H、-F、-Cl、-Br、-NO_2、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_{11}、-$NR_{11}R_{12}$、-OH、-OR_{11}、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

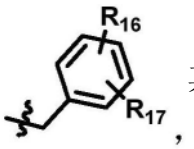
[0028] R_2是-H、-F、-Cl、-Br、-NO_2、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_{11}、-$NR_{11}R_{12}$、-OH、-OR_{11}、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

[0029] R_3是-H、-F、-Cl、-Br、-NO_2、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_{11}、-$NR_{11}R_{12}$、-OH、-OR_{11}、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环、任选取代的三环杂环；

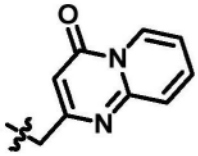
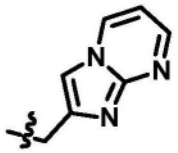
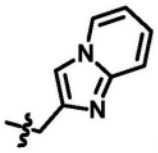
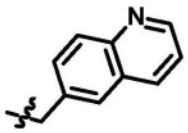
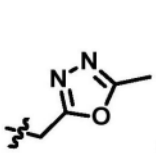
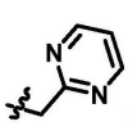
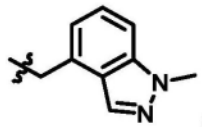
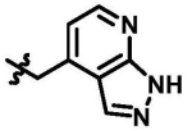
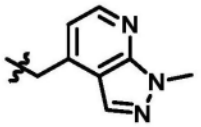
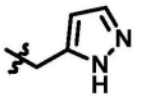
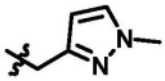
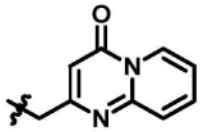
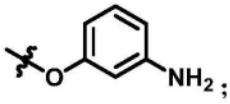
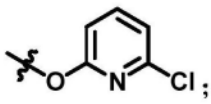
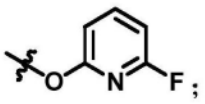
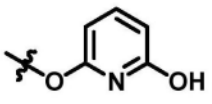
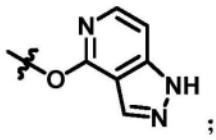
[0030] R_{11}和R_{12}各自独立地是任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

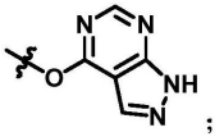
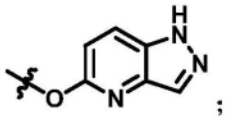
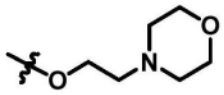
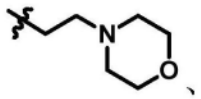
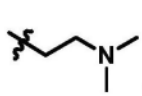
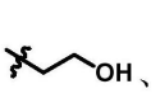
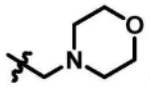
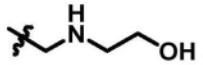
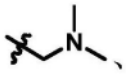
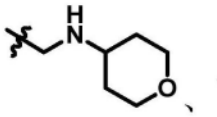
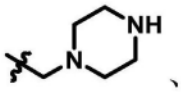
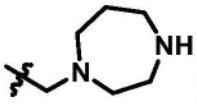
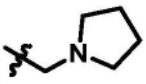
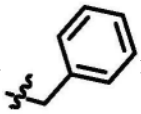
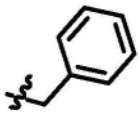
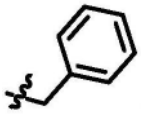
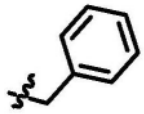
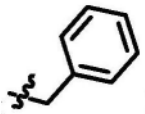
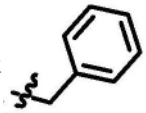
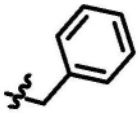
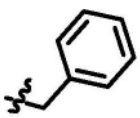
[0031] R_4是-CH_3。

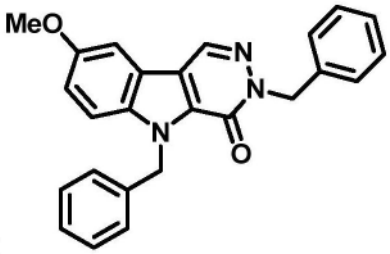
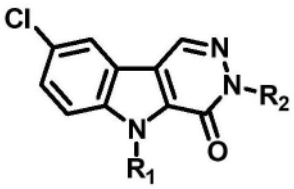
[0032] 在一些示例性实施方式中，Z-R_1、Z-R_2、Z-R_3和Y-R_3单独地或组合地选自，例如，

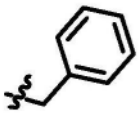
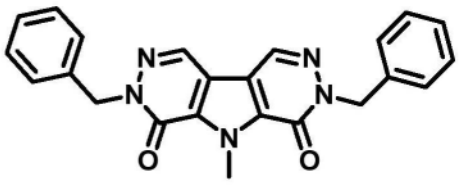
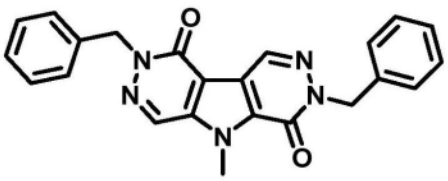
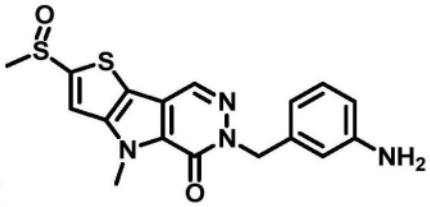


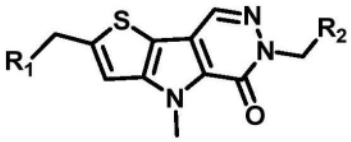
，其中R_{16}和R_{17}可以位于芳基环的邻位、间位或对位并且选自H、-OCH_3、C_1-C_4烷基、-NH_2、-卤素、-CN、-OH、-S(=O)Me、-S(=O)$_2$Me、-CH_2OMe、-$CH_2NR_{18}R_{19}$，其中R_{18}和R_{19}选自-

H、C_1-C_4烷基、最佳取代的芳基或杂环或一起形成碳环或杂环  ;  ;  ;  ;  ;  ; ;  ;  ;  ;  ;  ;  、  ;  ;  ;  ;  ;

[0033]  ;  ;  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。在一些实施方式中，该化合物是式I的化合物，其中Z-R_2是H，Z-R_1不是8-OCH_3，R_4不是  并且Y-R_3不是  。在一些实施方式中，该化合物是式I的化合物，其中Z-R_2是H，Z-R_1不是8-Cl，R_4不是CH_3或  并且Y-R_3不是CH_3或  。在一些实施方式中，该化合物是式I的化合物并且R_2不是  或CH_3，并且Y-R_3不是  。在一些实施方式中，该化合物是式I的化合物并且Z-R_1不是  ，X_1不是CO，R_2不是CH_3，并且Y-R_3不是  。在一些实施方式中，该化合物不是



其中R_1和R_2独立地是CH3或

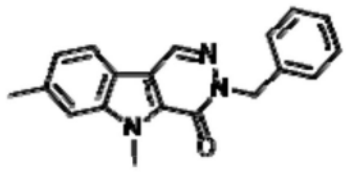
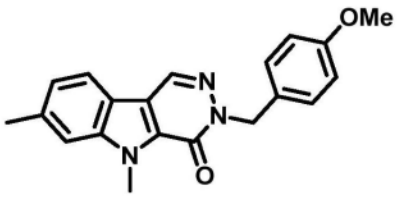
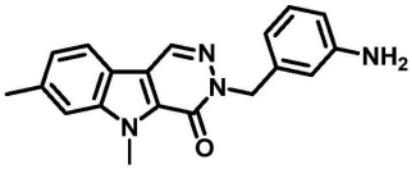
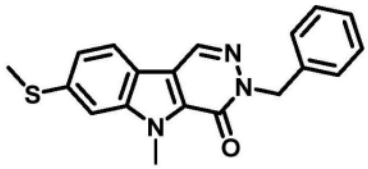
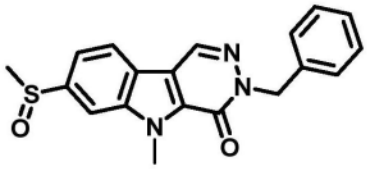
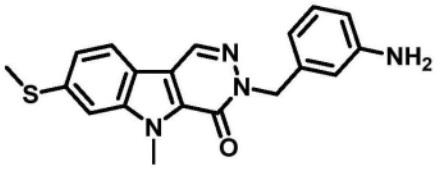
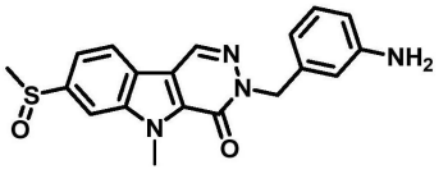
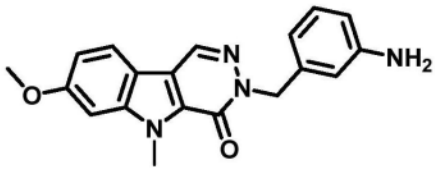
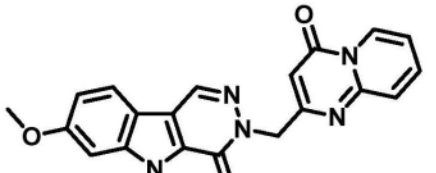
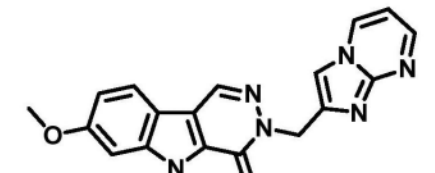




在一些实施方式中，该化合物选自表2中所述的化合物。在一些实施方式中，该化合物是：



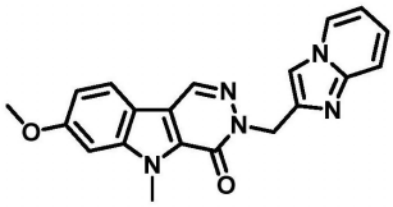
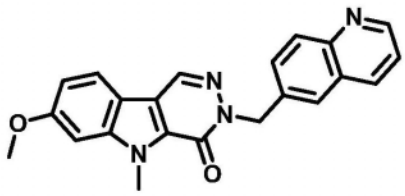
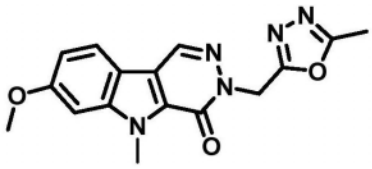
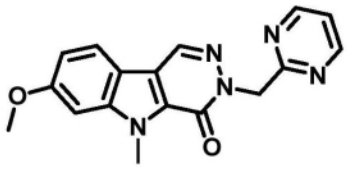
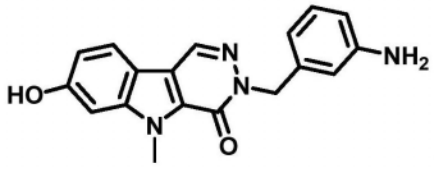
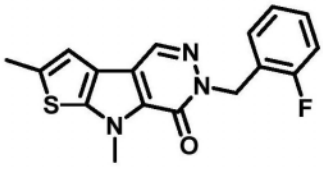
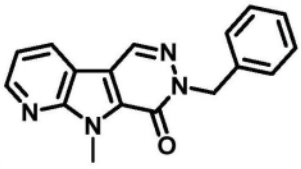
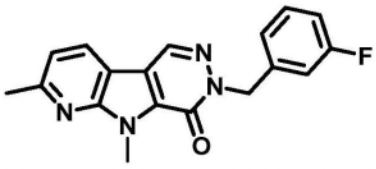
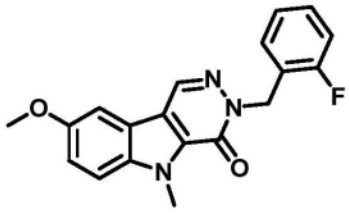
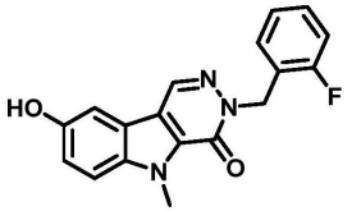
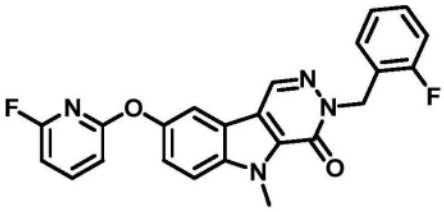
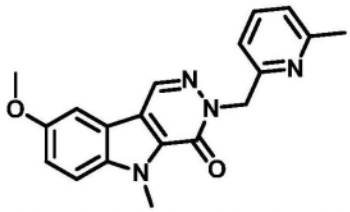
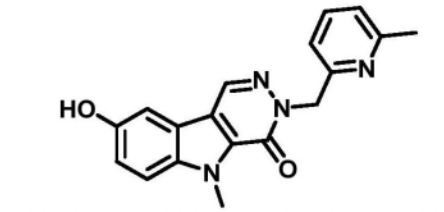
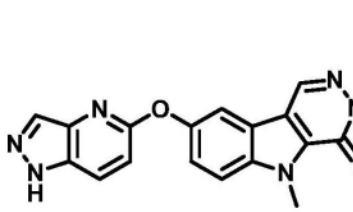
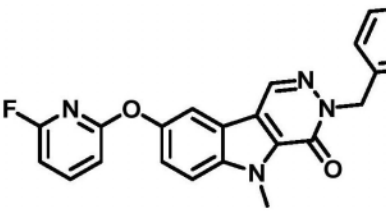
[0034] 其中R_1是取代的单环或双环碳环或杂环部分并且R_2是取代的单环或双环杂环部分。

[0035] 在一些示例性实施方式中，该化合物是

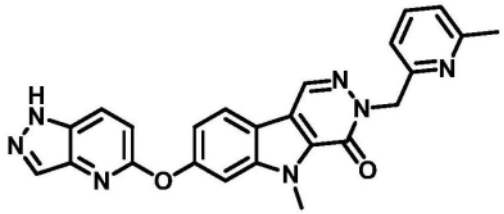
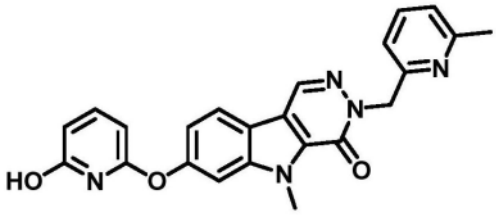
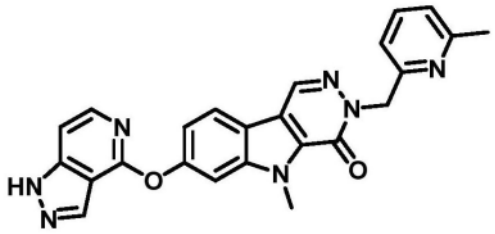
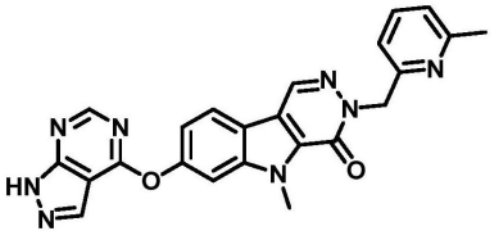
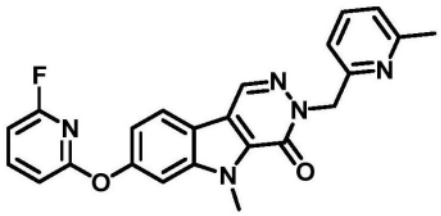
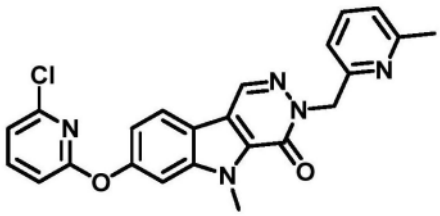
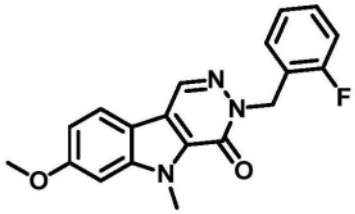
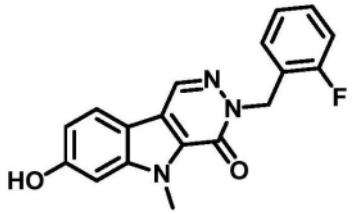
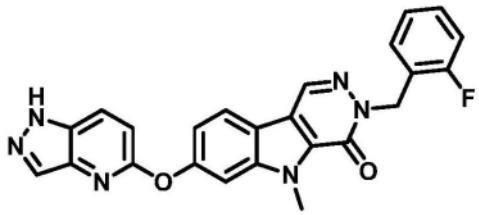
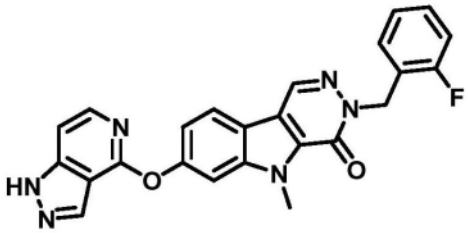
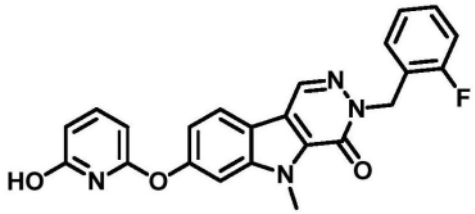
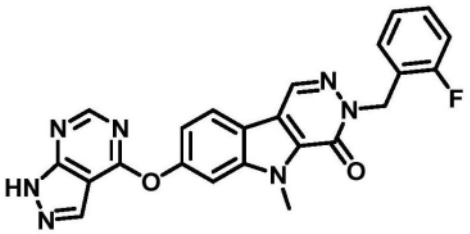
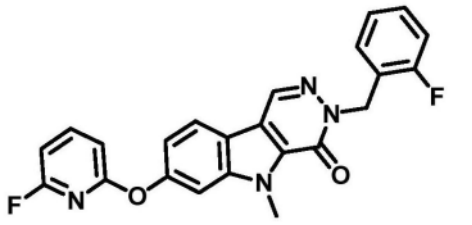
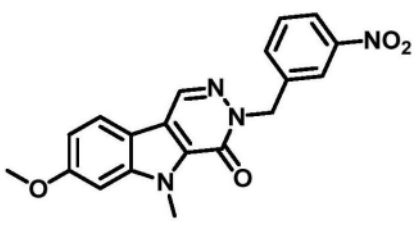
[0036]

[0037]

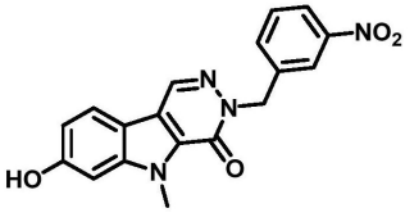
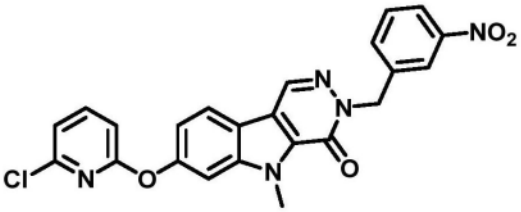
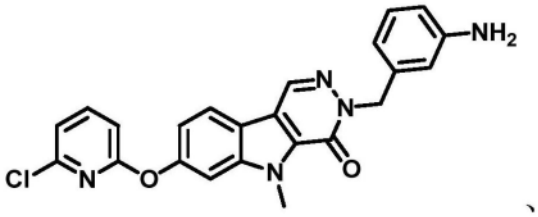
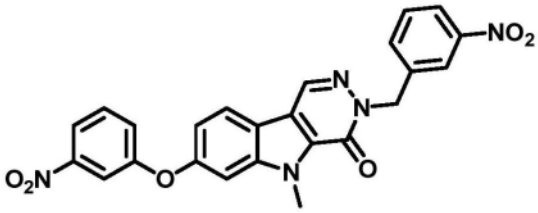
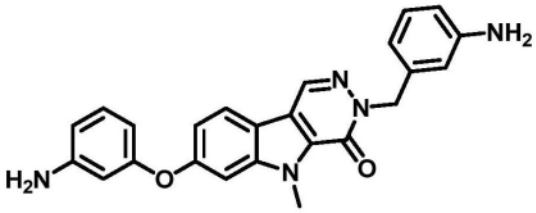
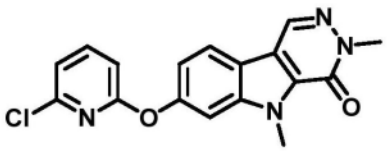
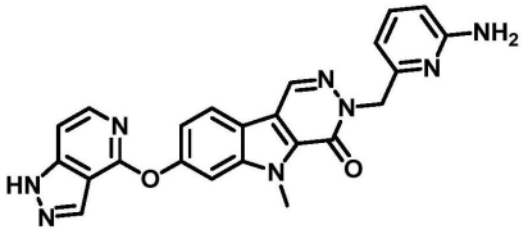
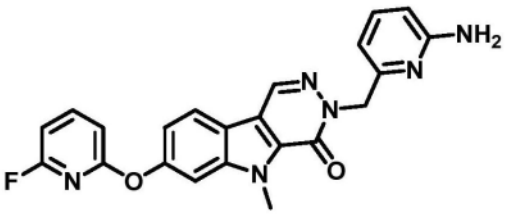
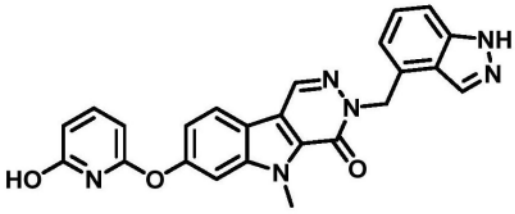
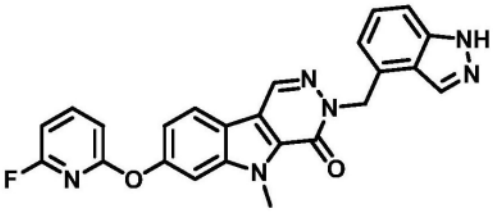
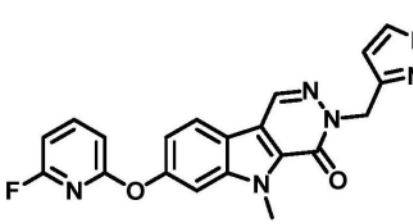
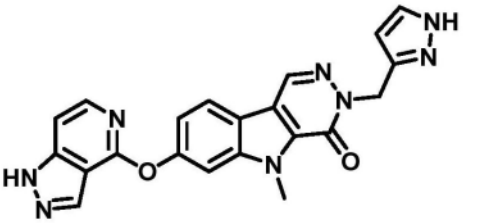
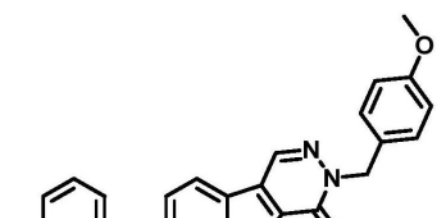
[0038]

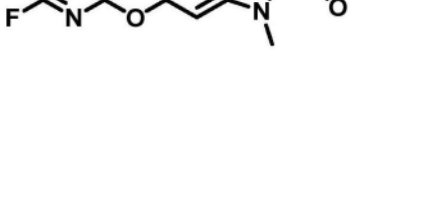
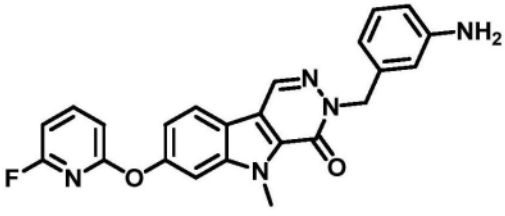

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

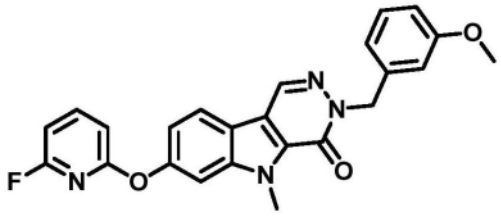
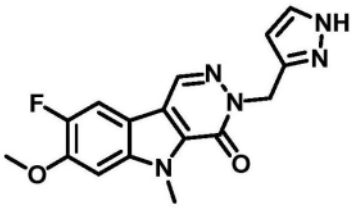
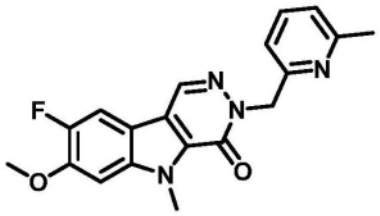
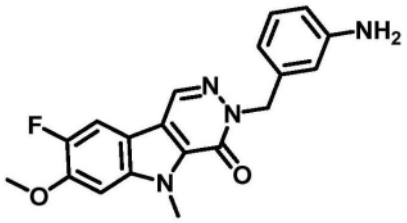
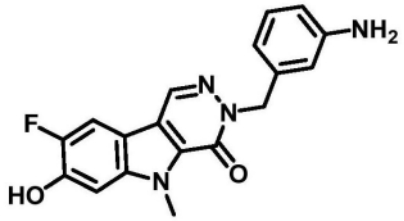
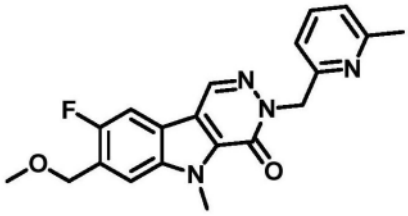
、

、

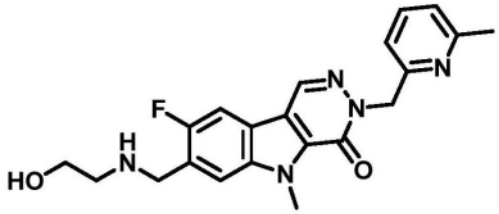
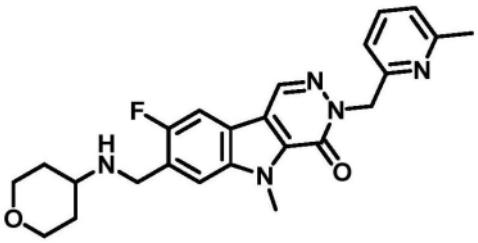
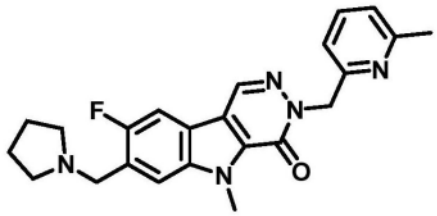
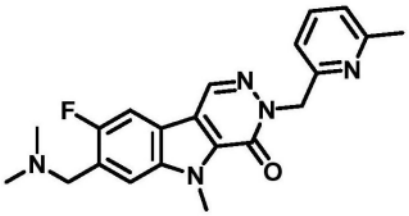
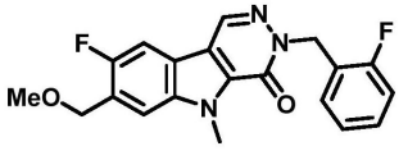
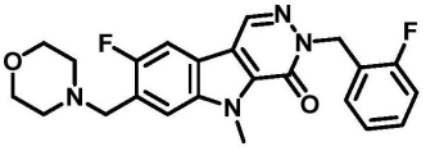
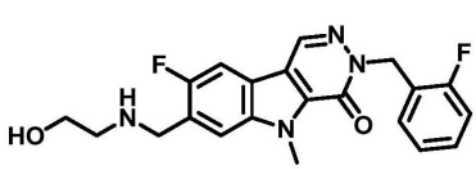
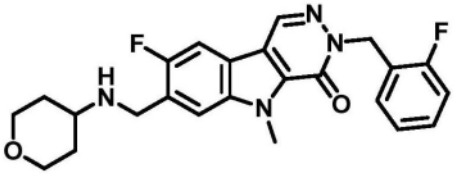
[0039]

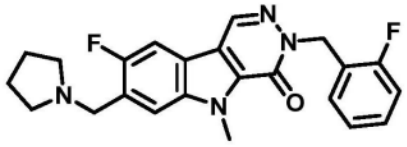
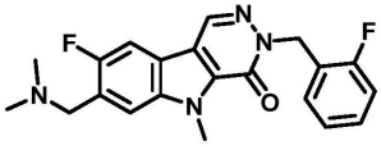
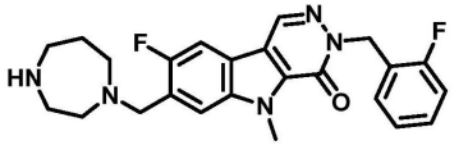
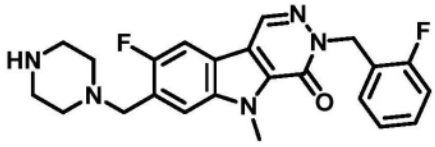
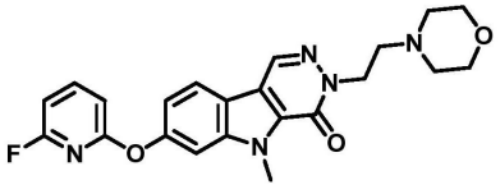
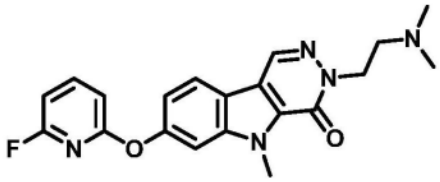














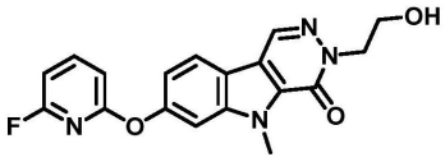
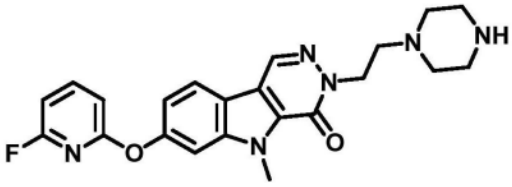
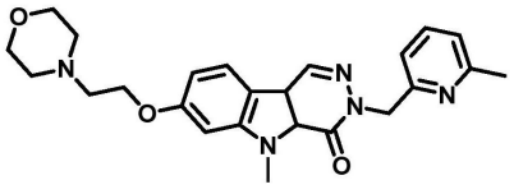
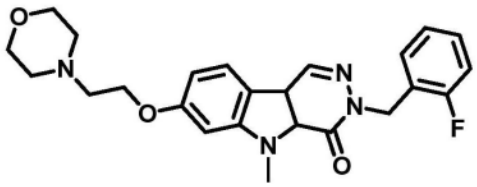
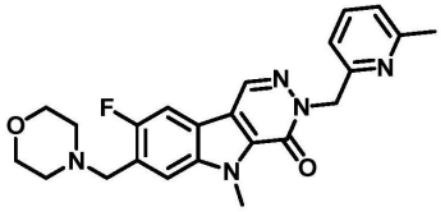



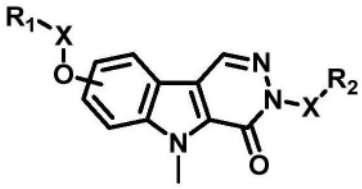
[0040]


、

、

、

、

、

、

[0041]

、

、

、

或

。

[0042] 在一些实施方式中，该化合物是

[0043]


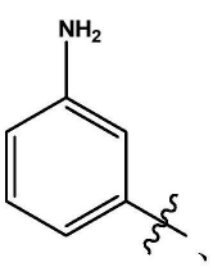
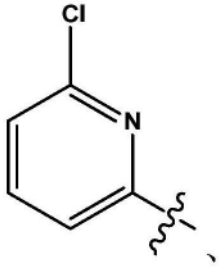
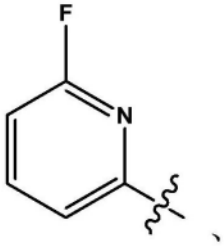
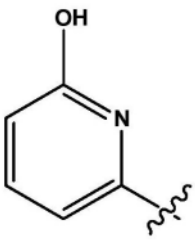
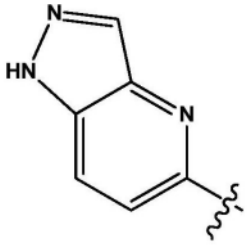
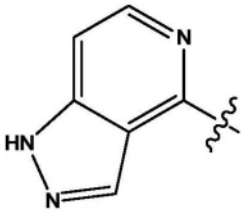
[0044] 其中

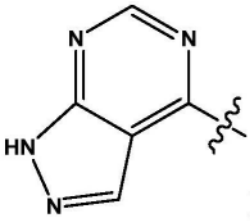
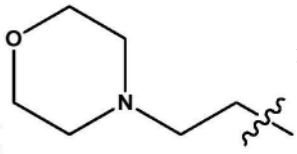
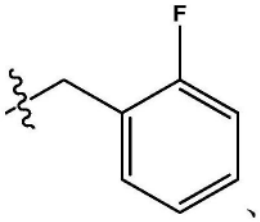
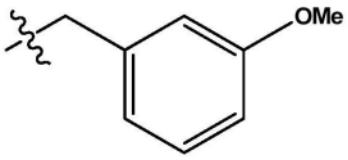
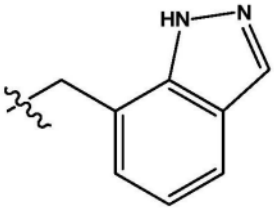
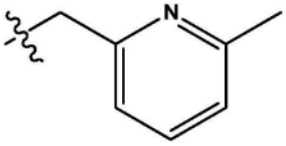
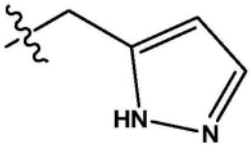
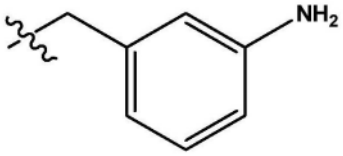
[0045] X是空位或选自-H、-CH_2-、-CHR_3-、-CR_3R_4-、-$(CH_2)_n$-、-$(CHR_3)_n$-、-$(CR_3R_4)_n$-，其中n-1-6；

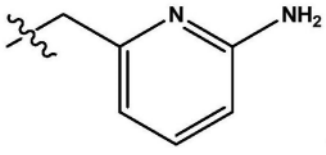
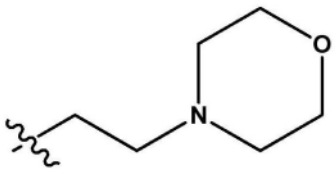
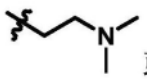
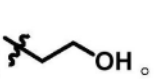
[0046] R_1选自，例如，-H、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_3、NR_3R_4、-OH、OR_3、-SOR_3、-SO_2R_3、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

[0047] R_2选自，例如，-H、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_3、NR_3R_4、-OH、OR_3、-SOR_3、-SO_2R_3、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

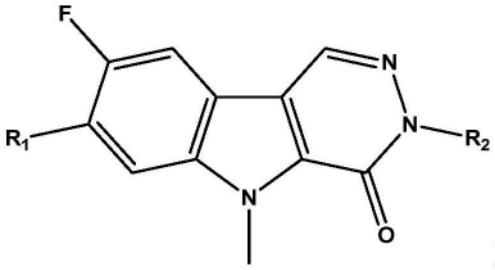
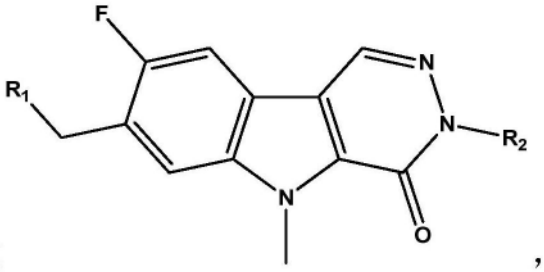
[0048] R_3和R_4各自独立地选自以下的组，例如，任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；以及。

[0049] 在一些实施方式中，R_1选自，例如，、、、、、、

[0050] 或并且R_2选自，例如，、、、、、、、、

[0051] 、、或。

[0052] 在另外实施方式中，该化合物是

[0053] 或，

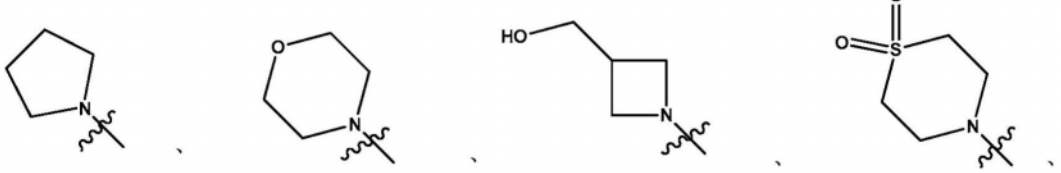
[0054] 其中R_1选自，例如，-H、-F、-Cl、-Br、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_3、-NR_3R_4、-OH、-OR_3、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

[0055] R_2选自，例如，-H、-CH_3、-$(CH_2)_n$-R_5-、-$(CHR_3)_n$-R_5-、-$(CR_3R_4)_n$-R_5-、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

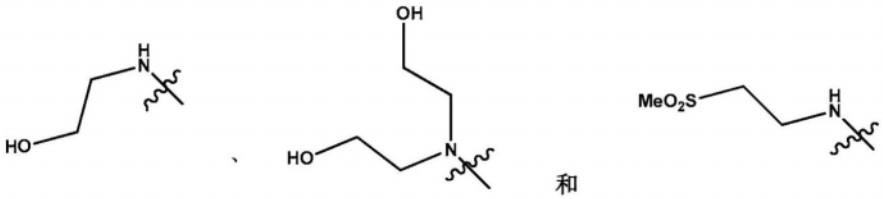
[0056] R_3和R_4各自独立地选自，例如，任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；以及

[0057] R_5是-H、-F、-Cl、-Br、-NO_2、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_3、-NR_3R_4、-OH、-OR_3、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环、任选取代的三环杂环。

[0058] 在一些实施方式中，R_1选自，例如，OCH_3、OH、NH2、NCH_3、$N(CH_3)_2$、

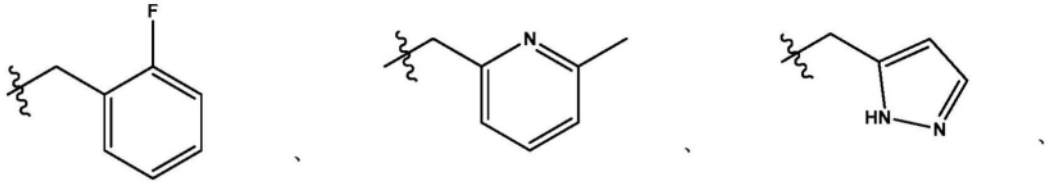


[0059]

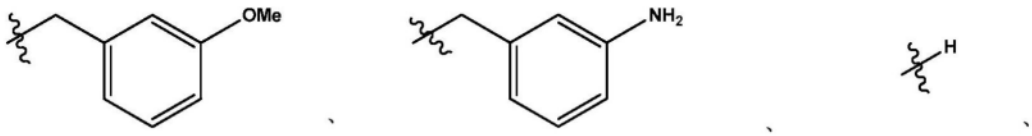


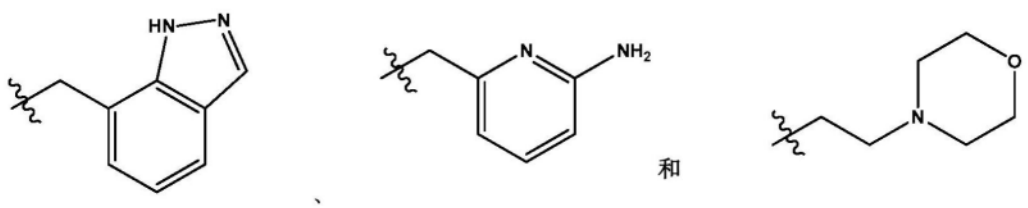
和

[0060] 并且R_2选自，例如，



[0061]





和

[0062] 在一些实施方式中，任何上述化合物的一个或多个氢被氘替换。

[0063] 在一些实施方式中，该组合物是药物组合物。在一些实施方式中，该组合物被配制成用于注射、用于口服递送或作为滴眼剂。在一些实施方式中，该组合物包括药学上可接受的载体。在一些实施方式中，该组合物是丙酮酸激酶(例如，PKM1或PKM2)激活剂。

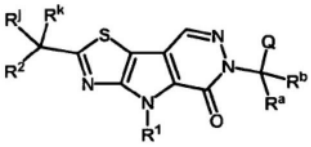
[0064] 在另外实施方式中，本文提供了一种激活受试者(例如，受试者的眼睛)的丙酮酸激酶的方法，该方法包括：向受试者(例如，受试者的眼睛)给药本文所述的化合物，其中该给药激活丙酮酸激酶。在一些实施方式中，激活治疗或减轻所述受试者的疾病或病症(例如眼部疾患、癌症或血液疾患)的症状。示例性眼部疾患包括但不限于视力丧失、视网膜营养不良、黄斑变性、视网膜变性、糖尿病视网膜病变、视网膜脱离或增生性玻璃体视网膜病变。示例性血液疾患包括但不限于贫血、溶血性贫血、镰状细胞病、地中海贫血、遗传性球形红细胞增多症、遗传性椭圆形红细胞增多症、无β脂蛋白血症或巴森-科恩茨威格综合征(Bassen-Kornzweig syndrome)。

[0065] 另外的实施方式提供了一种治疗疾病或病症的方法，该方法包括：向有此需要的受试者给药本文所述的丙酮酸激酶激活剂，其中该给药治疗或减轻受试者的疾病或病症的症状。

[0066] 另外实施方式提供了一种治疗眼部疾患的方法，该方法包括：

[0067] 向有此需要的受试者的眼睛给药本文所述的化合物，其中该给药治疗或减轻受试者的眼部疾患的症状。在一些实施方式中，该给药预防或减少受试者的眼睛的感光细胞死亡。在一些实施方式中，该给药预防或减少受试者的眼睛的增生性玻璃体视网膜病变。在一些实施方式中，激活剂被配制成用于注射(例如，玻璃体内注射)、用于口服递送或作为滴眼剂。

[0068] 另外实施方式提供了一种治疗眼部疾患的方法，该方法包括：

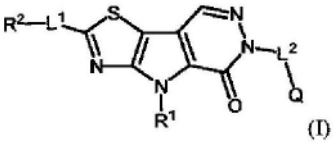
[0069] 向有此需要的受试者的眼睛给药选自的化合物，其中R^1是

(I)

氢、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、$-OR^{o1}$、$-C(=O)R^{c1}$或氮保护基团；其中：R^{01}是氢、任选取代的烷基或氧保护基团；R^{c1}是任选取代的烷基或$-N(R^{cn})2$，其中R^{cn}的每个实例独立地是氢、$-C_{1-6}$烷基或氮保护基团；

[0070] R^2和Q各自独立地是任选取代的5元或6元单环杂芳基；R^a和R^b各自独立地是氢、卤素、-CN、$-NO_2$、$-N_3$、任选取代的烷基、$-OR^{o3}-N(R^{n1})_2$、$-C(=O)N(R^{n1})_2$或$-C(=O)R^{c2}$；或替代地R^a和R^b可以与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基；其中：R^{n1}的每个实例独立地是氢、任选取代的$-C_1-C_6$烷基或氮保护基团；R^{o3}是氢、任选取代的$-C_1-C_6$烷基或氧保护基团；以及R^{c2}是任选取代的$-C_1-C_6$烷基；并且R^j和R^k各自独立地是氢、卤素、-CN、$-OR^{o7}$、$-N(R^{n5})2$、$-N(R^{n5})C(=O)R^{c5}$、$-C(=O)N(R^{n5})_2$、$-C(=O)R^{c5}$、$-C(=O)OR^{o7}$、$-SR^{js}$、$-S(=O)_2R^{js}$、$-S(=O)R^{js}$或任选取代的$-C_1-C_6$烷基；或替代地R^j和R^k可以与它们所连接的碳原子一起形成C=O、任选取代的C_1-C_6单环环烷基环或任选取代的C_3-C_6单环杂环基环；其中：R^{n5}的每个实例独立地是氢、任选取代的$-C_1-C_6$烷基、$-OR^{o8}$或氮保护基团，其中R^{o8}是氢、

任选取代的-C_1-C_6烷基或氧保护基团;R^{o7}的每个实例独立地是氢、任选取代的-C_1-C_6烷基或氧保护基团;R^{c5}的每个实例独立地是任选取代的-C_1-C_6烷基;并且R^{js}的每个实例独立地是任选取代的-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{6-12}芳基、任选取代的杂芳基或硫保护基团或包括式



(I)

的化合物,其中Q是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;R^1是氢、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、-OR^{01}、-C(=O)R^{c1}或氮保护基团;L^1是键、任选取代的亚烷基-O-、-S-、-S-CH_2--S(=O)CH_2--S(=O)$_2CH_2$--NR^3-、-NR^3C(=O)-、-C(=O)NR^3-、—C(=O)-、-OC(=O)-、-C(=O)O--NR^3C(=O)O-、-OC(=O)NR^3-、-NR^3C(=O)NR^3-、-OC(R)$_2$-、-C(R)$_2$O-、-NR^3C(R^4)$_2$-、-C(R^4)$_2N R^3$-、-S(=O)$_2$--S(=O)--S(=O)$_2$O--OS(=O)$_2$--S(=O)O--OS(=O)-、-S(=O)$_2N R^3$-、-NR^3S(=O)$_2$--S(=O)NR^3-、-NR^3S(=O)-、-NR^3S(=O)$_2$O-、-OS(=O)$_2N R^3$-、-NR^3S(=O)O-、-OS(=O)NR^3-或-S(=O)(=NR^3)-,其中与R^2的连接点位于左手侧;L^2是键、任选取代的亚烷基、-C(=O)-、-S(=O)$_2$-或-S(=O)-,其中与Q的连接点位于右手侧;R^2是氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基、或氮保护基团(当L^1-NR^3-、-NR^3C(=O)-、-NR^3C(=O)O--NR^3C(R)$_2$--NR^3S(=O)$_2$-、-NR^3S(=O)-、-NR^3C(=O)NR^3-、-NR^3S(=O)$_2$O-或-NR^3S(=O)O-时)、氧保护基团(当L^1是-O-、-OC(=O)-、-OC(=O)NR^3-、-OC(R^4)$_2$--OS(=O)$_2$-、-OS(=O)$_2N R^3$-、-OS(=O)NR^3-或-OS(=O)-时)或硫保护基团(当L^1是-S-时);R^3的每个实例独立地是氢、-OR^{o2}、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或氮保护基团;R^{o1}和R^{o2}的每个实例独立地是氢、任选取代的烷基或氧保护基团;R^{c1}的每个实例独立地是任选取代的烷基或-N(R^{cn})$_2$,其中R^{cn}的每个实例独立地是氢、-Ci-$_6$烷基或氮保护基团;并且R^4的每个实例独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;前提是当Li和L_2是任选取代的亚甲基时,Q和R^2不都是任选取代的5元或6元单环杂芳基。其中该给药治疗或减轻受试者的眼部疾患的症状。

[0071] 本文描述了另外的实施方式。

[0072] 定义

[0073] 为了促进对本公开的理解,下面定义了许多术语和短语:

[0074] 如本文所用,术语“脂肪族”表示包括但不限于烷基、烯基、炔基、脂环族的基团。

[0075] 术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘的任何基团。

[0076] 如本文所用,术语“烷基”是指不饱和碳链取代基基团。通常,烷基具有通式C_nH_{2n+1}。示例性烷基包括但不限于甲基(CH_3)、乙基(C_2H_5)、丙基(C_3H_7)、丁基(C_4H_9)、戊基(C_5H_{11})等。

[0077] 术语“烯基”是指包含2-12个碳原子并具有一个或多个双键的单价直链或支链烃链。烯基基团的实例包括但不限于烯丙基、丙烯基、2-丁烯基、3-己烯基和3-辛烯基基团。双键碳中的一个可以任选地是烯基取代基的连接点。在某些方面,术语“烯基”是指包含2-6个碳原子并具有一个或多个双键的单价直链或支链烃链。在其他方面,术语“烯基”是指包含

2-4个碳原子并具有一个或多个双键的单价直链或支链烃链。

[0078] 术语“炔基”是指包含2-12个碳原子并且特征在于具有一个或多个三键的单价直链或支链烃链。炔基基团的实例包括但不限于乙炔基、炔丙基和3-己炔基。三键碳中的一个可以任选地是炔基取代基的连接点。

[0079] 如本文所用，术语“芳基”表示单个芳环(诸如苯环)，或两个或更多个芳环(例如，联苯基、萘、蒽)，或芳环和一个或多个非芳环。芳基基团可以任选地被低级脂肪族基团(例如，烷基、烯基、炔基或脂环族)取代。此外，脂肪族基团和芳基基团可以进一步被一个或多个官能团(包括但不限于包括N、S、O、-NH_2、-$NHCOCH_3$、-OH、低级烷氧基(C_1-C_4)和卤素(-F、-Cl、-Br或-I)的化学部分)取代。

[0080] 如本文所用，术语“取代的脂肪族”是指其中至少一个脂肪族氢原子已被，例如，卤素、氨基、羟基、硝基、硫基、酮、醛、酯、酰胺、低级脂肪族、取代的低级脂肪族或环(芳基、取代的芳基、环脂族或取代的环脂族等)替换的烷烃、烯烃、炔烃或脂环族部分。这样的实例包括但不限于1-氯乙基等。

[0081] 如本文所用，术语“取代的芳基”是指由至少一个芳环组成的芳环或稠合芳环体系，并且其中环碳上的至少一个氢原子已被，例如，卤素、氨基、羟基、硝基、硫代、酮、醛、酯、酰胺、低级脂肪族、取代的低级脂肪族或环(芳基、取代的芳基、环脂族或取代的环脂族)替换。这样的实例包括但不限于羟基苯基等。

[0082] 如本文所用，术语“环脂族”是指包含稠环体系的脂肪族结构。这样的实例包括但不限于萘烷等。

[0083] 如本文所用，术语“取代的环脂族”是指其中至少一个脂肪族氢原子已被卤素、硝基、硫基、氨基、羟基、酮、醛、酯、酰胺、低级脂肪族、取代的低级脂肪族或环(芳基、取代的芳基、环脂族或取代的环脂族)替换的环脂族结构。这样的实例包括但不限于1-氯癸烷、双环庚烷、辛烷和壬烷(例如，降冰片基(nonrbornyl))等。

[0084] 如本文所用，术语“杂环”表示，例如，包含一个或多个杂原子的芳族环或非芳族环。杂原子可以彼此相同或不同。杂原子的实例包括但不限于氮、氧和硫。芳族和非芳族杂环是本领域熟知的。芳族杂环的一些非限制性实例包括吡啶、嘧啶、吲哚、嘌呤、喹啉和异喹啉。非芳族杂环化合物的非限制性实例包括哌啶、哌嗪、吗啉、吡咯烷和吡唑烷。含氧杂环的实例包括但不限于呋喃、环氧乙烷、2H-吡喃、4H-吡喃、2H-色原烯和苯并呋喃。含硫杂环的实例包括但不限于噻吩、苯并噻吩和对噻嗪。含氮环的实例包括但不限于吡咯、吡咯烷、吡唑、吡唑烷、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、吡啶、哌啶、吡嗪、哌嗪、嘧啶、吲哚、嘌呤、苯并咪唑、喹啉、异喹啉、三唑和三嗪。包含两个不同杂原子的杂环的实例包括但不限于吩噻嗪、吗啉、对噻嗪、噁嗪、噁唑、噻嗪和噻唑。杂环任选地进一步被选自脂肪族、硝基、乙酰基(即-C(=O)-CH_3)或芳基基团的一个或多个基团取代。

[0085] 如本文所用，术语“取代的杂环”是指其中至少一个环碳原子被氧、氮或硫替换，并且其中至少一个脂肪族氢原子已被卤素、羟基、硫基、硝基、氨基、酮、醛、酯、酰胺、低级脂肪族、取代的低级脂肪族或环(芳基、取代的芳基、环脂族或取代的环脂族)替换的杂环结构。这样的实例包括但不限于2-氯吡喃基。

[0086] 如本文所用，术语“接头”是指连接分子的多个官能单元的有机或无机分子。在一些实施方式中，接头是单个部分或链，其包含最高达并包括连接两个不同结构部分的八个

连续原子,其中这样的原子是,例如,碳、氮、氧或硫。

[0087] 如本文所用,术语“低级烷基取代的氨基”是指包含最高达并包括八个碳原子的任何烷基单元,其中脂肪族氢原子中的一个被氨基基团替换。这样的实例包括但不限于乙氨基等。

[0088] 如本文所用,术语化合物的“衍生物”是指化学修饰的化合物,其中化学修饰发生在化合物的官能团或主链上。

[0089] 如本文所用,术语“受试者”是指待通过本公开的方法治疗的生物体。这样的生物体优选地包括但不限于哺乳动物(例如,鼠科动物、猿猴、马科动物、牛科动物、猪科动物、犬科动物、猫科动物等),并且最优选地包括人类。在本公开的背景下,术语“受试者”通常是指将接受或已经接受针对以眼部疾患为特征的病症的治疗(例如,给药本公开的化合物和任选的一种或多种其他剂)的个体。

[0090] 如本文所用,术语“已诊断”是指通过其体征和症状(例如,对常规疗法抵抗)或遗传分析、病理学分析、组织学分析等识别疾病。

[0091] 如本文所用,术语“有效量”是指足以实现有益或期望结果的化合物(例如,本公开的化合物)的量。有效量可以在一次或多次给药、应用或剂量中给药,并且不限于旨在限于特定制剂或给药途径。

[0092] 如本文所用,术语“共同给药”是指向受试者给药至少两种剂(例如,本公开的化合物)或疗法。在一些实施方式中,两种或更多种剂/疗法的共同给药是同时的。在一些实施方式中,在第二剂/疗法之前给药第一剂/疗法。本领域技术人员理解所使用的各种剂/疗法的制剂和/或给药途径可以变化。本领域技术人员可以容易地确定共同给药的合适剂量。在一些实施方式中,当共同给药剂/疗法时,各剂/疗法以低于其单独给药的适当剂量给药。因此,在剂/疗法的共同给药降低一种或多种已知潜在有害(例如,毒性)剂的必需剂量的实施方式中,共同给药是特别期望的。

[0093] 如本文所用的,术语“有毒的”是指与给药毒物之前的相同细胞或组织相比,对细胞或组织的任何不利或有害作用。

[0094] 如本文所用的,术语“药物组合物”是指活性剂与载体(惰性或活性的)的组合,使得该组合物特别适合于体内或离体的诊断或治疗用途。

[0095] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”是指任何标准药物载体,诸如磷酸盐缓冲盐水溶液、水、乳剂(例如,诸如油/水或水/油乳剂),以及各种类型的润湿剂。组合物还可以包括稳定剂和防腐剂。例如载体、稳定剂和佐剂。(参见例如,Martin,Remington's Pharmaceutical Sciences,15th Ed.,Mack Publ.Co.,Easton,PA[1975])。

[0096] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指本公开的化合物的任何药学上可接受的盐(例如,酸或碱),其在给药于受试者时能够提供本公开的化合物或者其活性代谢物或残余物。如本领域技术人员所知,本公开的化合物的“盐”可以衍生自无机或有机酸和碱。酸的实例包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、甲苯-对-磺酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸等。在获得本公开的化合物以及它们的药学上可接受的酸加成盐中,其他酸,诸如草酸,虽然它们自身不是药学上可接受的,但是可以用作中间体在盐的制备中采用。

[0097] 碱的实例包括但不限于碱金属(例如钠)氢氧化物、碱土金属(例如镁)氢氧化物、氨以及式NW_4^+的化合物,其中W是C_{1-4}烷基等。

[0098] 盐的实例包括但不限于:乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、富马酸盐、氟庚酸盐(flucoheptanoate)、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、扑酸盐(palmoate)、果胶酸盐、过硫酸盐、苯丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸盐等。盐的其他实例包括与合适的阳离子诸如Na^+、NH_4^+和NW_4^+(其中W是C_{1-4}烷基基团)等化合的本公开的化合物的阴离子。

[0099] 对于治疗用途,本公开的化合物的盐被考虑是药学上可接受的。然而,还发现非药学上可接受的酸和碱的盐可以用于,例如,药学上可接受的化合物的制备或纯化中。

[0100] 如本文所用,术语“样品”以其最广义使用。从某种意义上说,这意指包括从任何来源获得的样本或培养物,以及生物和环境样品。生物样品可以从动物(包括人类)获得,并包括流体、固体、组织和气体。生物样品包括血液制品,诸如血浆、血清等。环境样品包括环境材料,诸如表面物质、土壤、水和工业样品。然而,这样的实例不应被解释为限制适用于本公开的样品类型。

[0101] 如本文所用,术语“纯化的”或“纯化”是指从样品中去除非期望的组分。如本文所用,术语“基本上纯化的”是指至少60%、优选75%、以及最优选90%或更多不含它们通常与之缔合的其他组分的分子。

[0102] 术语“测试化合物”是指任何化学实体、药学药物等,其可用于治疗或预防身体机能的疾病、病、弊病或疾患,或以其他方式改变样品的生理或细胞状态(例如,丙酮酸激酶水平)。测试化合物包括已知的和潜在的治疗化合物两者。可以通过使用本公开的筛选方法确定测试化合物是治疗性的。“已知的治疗化合物”是指已示出(例如,通过动物试验或对人类给药的先前经验)在这样的治疗或预防中有效的治疗化合物。

具体实施方式

[0103] 本文提供了用于激活丙酮酸激酶(例如,受试者中)的组合物和方法。特别地,本文提供了用于使用丙酮酸激酶激活剂来治疗疾病或病症(例如,眼部疾病、血液疾患或癌症)的组合物和方法。

[0104] 光感受器的代谢重编程是用于与AMD、视网膜营养不良和视网膜脱离相关的视力丧失的治疗解决方案(Aït-Ali,N.et al.Cell 161,817-832(2015);Zhang,L.et al.J.Clin.Invest.126,4659-4673(2016);Include Wubben et al.Sci Rep.2017;Wubben et al.Sci Rep.2020)。PKM2(光感受器中有氧糖酵解和能量代谢的关键调节因子)通过小分子激活剂(例如,本文所述的那些)的激活通过有利于细胞中的分解代谢活性重编程代谢并增强能量产生。限制PKM2表达和眼内光感受器的有氧糖酵解减少眼部递送后任何潜在的脱靶效应、增加治疗的特异性并扩大治疗窗。

[0105] 与具有高代谢需求的细胞(包括肿瘤细胞)类似,光感受器维持PKM2表达(Rajala et al.,同上;Lindsay et al.,同上;Ng,S.K.et al.Clin.Experiment.Ophthalmol.43,

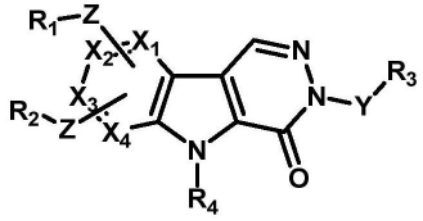
367-376(2015))。这与其他终末分化神经元形成鲜明对比，后者仅表达组成性活性PKM1异形体(Jurica,M.S.et al.Struct.Lond.Engl.1993 6,195-210(1998))。与PKM1不同，PKM2的活性在细胞中受到严格调节。作为四聚物，PKM2显示高催化活性，并且与ATP合成和分解代谢相关。非四聚物形式具有低催化活性，并且与代谢中间体的合成代谢和穿梭至生物合成途径有关(Gui,D.Y.,et al.Sci.Signal.6,pe7(2013);Wong,N.,et al.Cancer Lett.356,184-191(2015);Yang,W.&Lu,Z.J.Cell Sci.128,1655-1660(2015))。在光感受器中选择性缺失PKM2异形体的小鼠模型证明补偿性PKM1异形体表达和视网膜中总体PKM活性的净增加(参见例如，WO 2019/079541;通过援引以其全文并入本文)。在由视网膜脱离引起的急性光感受器变性下，该小鼠模型示出视网膜细胞死亡减少。该模型还示出PKM2的磷酸化减少，这促进光感受器应激期间啮齿动物视网膜中四聚化和酶活性的增加。因此，在光感受器特异性PKM2敲除小鼠的视网膜中观察到的代谢重编程模拟了营养剥夺后PKM2的激活，通过替代组成性活性PKM1来规避急性凋亡应激(Wubben et al.Sci Rep.2017)。此外，已经证明用ML-265对PKM2的小分子激活也规避外视网膜应激模型中的光感受器细胞凋亡，而对视网膜没有任何长期毒性作用(Wubben et al.Sci Rep.2020)

[0106] 因此，本文提供了用于激活丙酮酸激酶(例如，PKM1或PKM2)以重编程光感受器代谢和阻断细胞凋亡，从而预防许多视网膜疾病中的视力丧失，并且治疗其他疾病或病症(例如，血液疾患或癌症)的组合物和方法。

[0107] I.激活剂

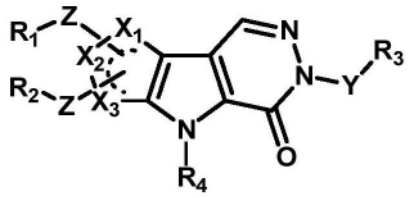
[0108] 本文提供了丙酮酸激酶(例如，PKM1或PKM2)激活剂。以下提供了示例性的非限制性实例。

[0109] 在一些实施方式中，化合物选自



式I或

[0110]



式II：

[0111] 其中X_1、X_2、X_3和X_4独立地选自CH、CO、N、NH、S或O；

[0112] Z是空位、键、任选取代的C1-6烷基、-O-、-S-、-CH_2-、-CHR_5-、-CR_5R_6-、-$(CH_2)_n$-、-$(CHR_5)_n$-、-$(CR_5R_6)_n$-、-S(=O)CH_2、-S(=O)$_2CH_2$-、-NR_5-、-NR_5C(=O)-、-C(O)NR_5-、-C(=O)-、-OC(=O)-、-C(=O)O-、-NR_5C(=O)O-、-OC(=O)NR_5-、-NR_5C(=O)NR_5-、-OC$(R_5)_2$-、-C$(R_5)_2$O-、-NR_4C$(R_5)_2$-、C$(R_6)_2NR_5$-、-S(=O)-、S(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$O-、-OS(=O)$_2$-、-S(=O)

$_2NR_5$-、-$NR_5S(=O)_2$-、-$S(=O)NR_5$-、-$NR_5S(=O)$-、-$OS(=O)NR_5$-、-$NR_5S(=O)O$-或-$S(=O)(=NR_5)$-，其中与R_1或R_2的连接点位于左侧并且n＝1-6；

[0113] R_5和R_6各自独立地是氢、卤素、-CN、OR_7、NR_7R_8、$-N(R_7)C(=O)R_8$、$-C(=O)N(R_7)$、$-C(=O)R_7$、$-C(=O)OR_7$、$-SR_7$、$-S(=O)R_7$、$-S(=O)_2R_7$或任何最佳取代的-C_1-C_6烷基；

[0114] R_7和R_8各自独立地是氢、任何最佳取代的-C_1-C_6烷基；或替代地R_7和R_8一起作为任选取代的C_1-C_6单环环烷基环或任选取代的单环杂环；

[0115] Y是空位、$-CH_2$-、$-CHR_9$-、$-CR_9R_{10}$-、$-(CH_2)_n$-、$-(CHR_9)_n$-、$-(CR_9R_{10})_n$-、-C(＝O)-、-S(＝O)-、$-S(=O)_2$-，其中n＝1-6；

[0116] R_9和R_{10}各自独立地是氢、卤素、-CN或任何最佳取代的-C_1-C_6烷基；或替代地R_9和R_{10}可以一起作为任选取代的C_1-C_6单环环烷基环或任选取代的单环杂环；

[0117] R_1是-H、-F、-Cl、-Br、$-NO_2$、-CN、$-NH_2$、$-NHR_{11}$、$-NR_{11}R_{12}$、-OH、$-OR_{11}$、$-CH_2$-、$-CHR_9$-，$-CR_9R_{10}$、$-(CH_2)_n$-、$-(CHR_9)_n$-、$-(CR_9R_{10})_n$-、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

[0118] R_2是-H、-F、-Cl、-Br、$-NO_2$、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、$-NHR_{11}$、$-NR_{11}R_{12}$、-OH、$-OR_{11}$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环、任选取代的三环杂环；

[0119] R_3是-H、-F、-Cl、-Br、$-NO_2$、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、$-NHR_{11}$、$-NR_{11}R_{12}$、-OH、$-OR_{11}$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环、任选取代的三环杂环；

[0120] R_{11}和R_{12}各自独立地是任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

[0121] R_4是氢、$-CH_3$、$-CHR_{13}$、$-CR_{13}R_{14}$、$-S(=O)R_{13}$、$-S(=O)_2R_{13}$、任选取代的烷基、最佳取代的卤代烷基、最佳取代的烯基、最佳取代的炔基、最佳取代的环烷基、最佳取代的杂环、最佳取代的芳基、-C(＝O)R_{15}或氮保护基团；其中；

[0122] R_{13}和R_{14}各自独立地是任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环、任选取代的三环杂环；

[0123] R_{15}是氢、$-CH_3$、任选取代的烷基、最佳取代的卤代烷基、最佳取代的烯基、最佳取代的炔基、最佳取代的环烷基、最佳取代的杂环、最佳取代的芳基，或其药学上可接受的盐。

[0124] 在一些实施方式中，R_2-Z-是H并且R_1-Z-选自；

[0125] Z是空位、键、任选取代的C_{1-6}烷基、-O-、-S-、$-CH_2$-、$-CHR_5$-、$-CR_5R_6$-、$-(CH_2)_n$-、$-(CHR_5)_n$-、$-(CR_5R_6)_n$-、$-S(=O)CH_2$、$-NR_5$-、$-NR_5C(=O)$-、-C(O)NR_5-、-C(＝O)-、-S(＝O)-，其中与R_1的连接点位于左侧并且n＝1-6；

[0126] R_5和R_6各自独立地是氢、-CN、OR_7、NR_7R_8或任何最佳取代的-C_1-C_6烷基；或替代地R_7和R_8可以一起作为任选取代的C_1-C_6单环环烷基环或任选取代的单环杂环；其中；

[0127] R_7和R_8各自独立地是氢、任何最佳取代的-C_1-C_6烷基；或替代地R_7和R_8可以一起作为任选取代的C_1-C_6单环环烷基环或任选取代的单环杂环；

[0128] Y是空位、-CH_2-、-CHR_9-、-CR_9R_{10}-、-$(CH_2)_n$-、-$(CHR_9)_n$-、-$(CR_9R_{10})_n$-，其中n＝1-3；

[0129] R_9和R_{10}各自独立地是氢或任何最佳取代的-C_1-C_6烷基；或替代地R_9和R_{10}可以一起作为任选取代的C_1-C_6单环环烷基环或任选取代的单环杂环；

[0130] R_1是-H、-F、-Cl、-Br、-NO_2、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_{11}、-$NR_{11}R_{12}$、-OH、-OR_{11}、-CH_2-、-CHR_9-、-CR_9R_{10}-、-$(CH_2)_n$-、-$(CHR_9)_n$-、-$(CR_9R_{10})_n$-、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

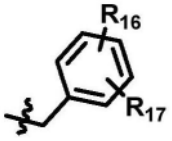
[0131] R_2是-H、-F、-Cl、-Br、-NO_2、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_{11}、-$NR_{11}R_{12}$、-OH、-OR_{11}、-CH_2-、-CHR_9-、-CR_9R_{10}-、-$(CH_2)_n$-、-$(CHR_9)_n$-、-$(CR_9R_{10})_n$-、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

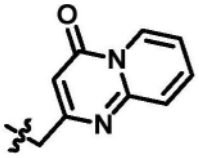
[0132] R_3是-H、-F、-Cl、-Br、-NO_2、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_{11}、-$NR_{11}R_{12}$、-OH、-OR_{11}、-CH_2-、-CHR_9-、-CR_9R_{10}-、-$(CH_2)_n$-、-$(CHR_9)_n$-、-$(CR_9R_{10})_n$-、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环、任选取代的三环杂环；

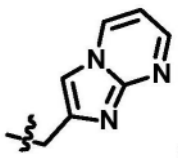
[0133] R_{11}和R_{12}各自独立地是任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

[0134] R_4是-CH_3。

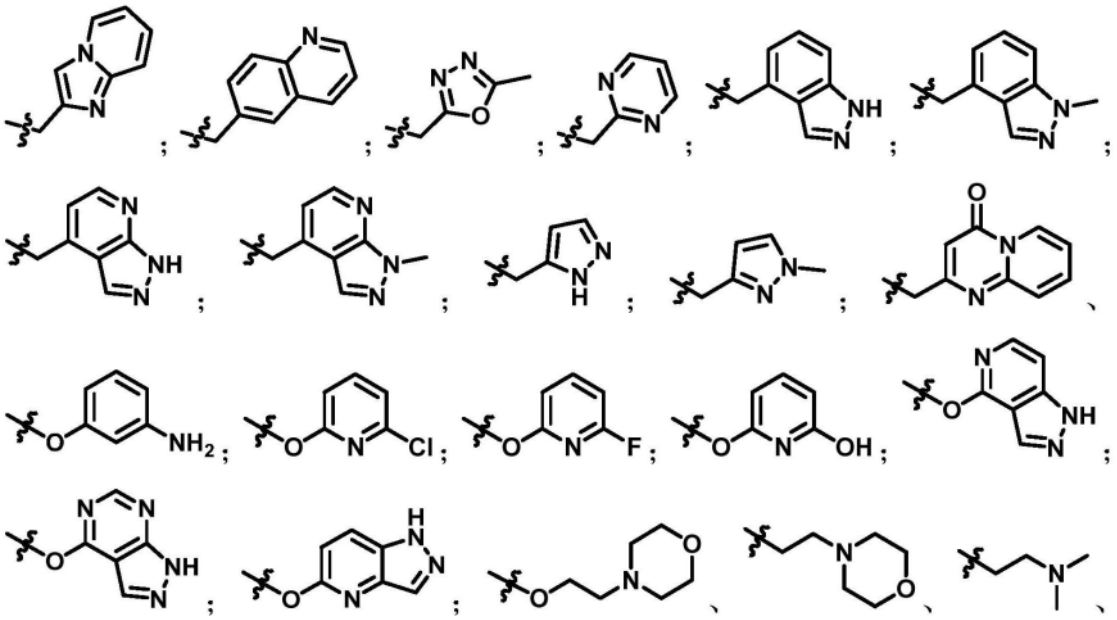
[0135] 在一些示例性实施方式中，Z-R_1、Z-R_2、Z-R_3和Y-R_3单独地或组合地选自，例如，

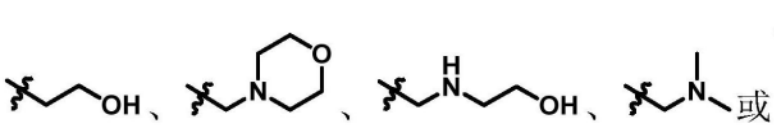
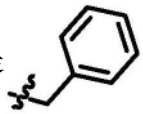
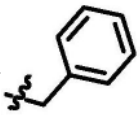
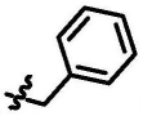
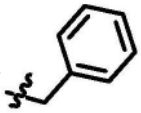
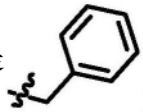
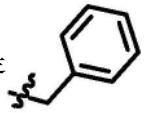
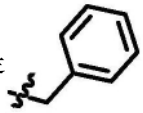
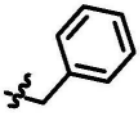
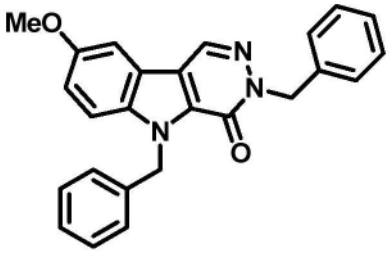
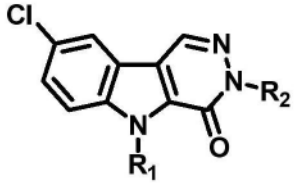


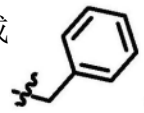
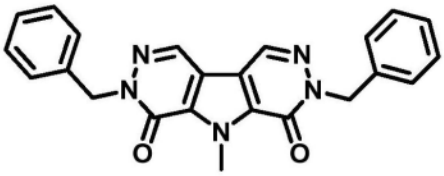
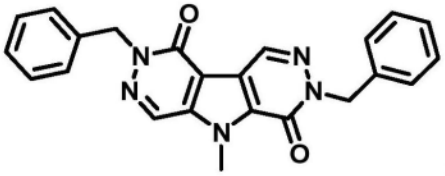
，其中R_{16}和R_{17}可以位于芳基环的邻位、间位或对位并且选自H、-OCH_3、C_1-C_4烷基、-NH_2、-卤素、-CN、-OH、-S(＝O)Me、-$S(=O)_2$Me、-CH_2OMe、-$CH_2NR_{18}R_{19}$，其中R_{18}和R_{19}选自-H、C_1-C_4烷基、最佳取代的芳基或杂环或一起形成碳环或杂环；

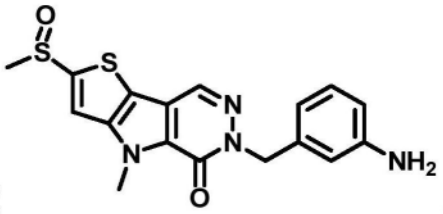
；

；

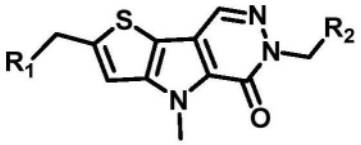


[0136]  在一些实施方式中，该化合物是式I的化合物，其中Z-R_2是H，Z-R_1不是8-OCH_3，R_4不是  并且Y-R_3不是  。在一些实施方式中，该化合物是式I的化合物，其中Z-R_2是H，Z-R_1不是8-Cl，R_4不是CH_3或  并且Y-R_3不是CH_3或  。在一些实施方式中，该化合物是式I的化合物并且R_2不是  或CH_3，并且Y-R_3不是  。在一些实施方式中，该化合物是式I的化合物并且Z-R_1不是  ，X_1不是CO，R_2不是CH_3，并且Y-R_3不是  。在一些实施方式中，该化合物不是  ；  ，其中R_1和R_2独立地是CH3

或 ；；；

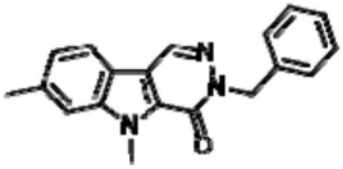
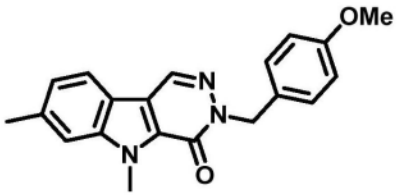
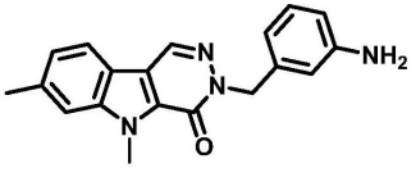
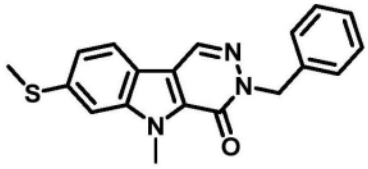
或。

在一些实施方式中，该化合物选自表2中所述的化合物。在一些实施方式中，该化合物是：

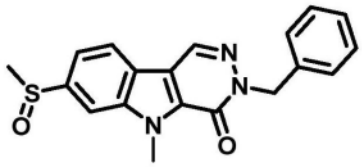
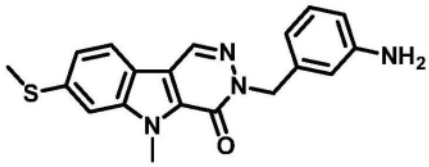
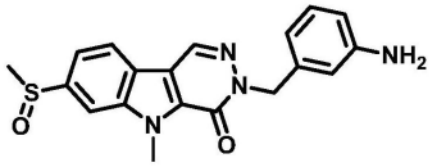
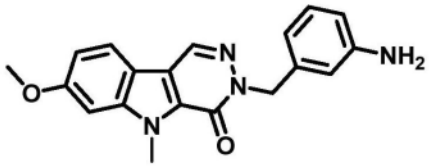
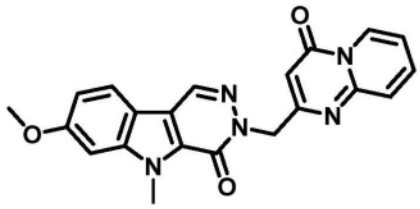
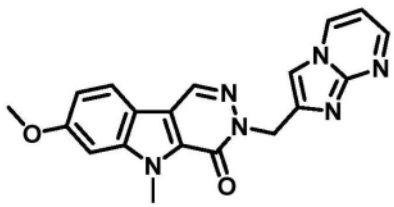
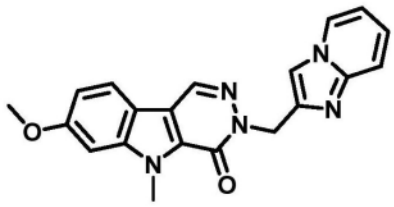
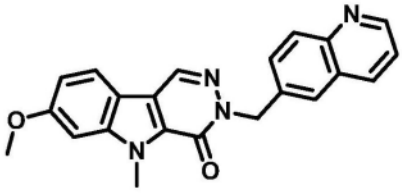
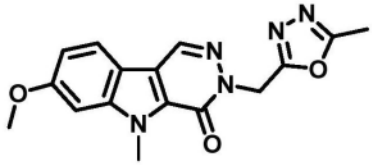
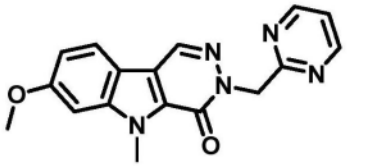
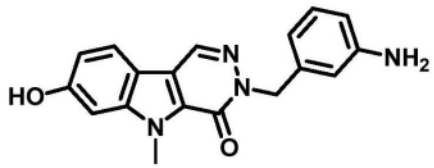
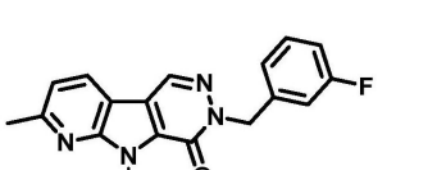
[0137] 

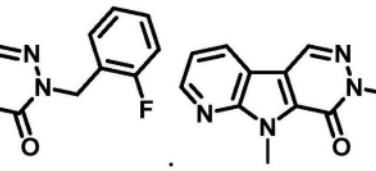
[0138] 其中R_1是取代的单环或双环碳环或杂环部分并且R_2是取代的单环或双环杂环部分。

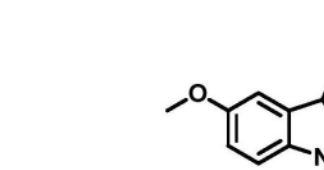
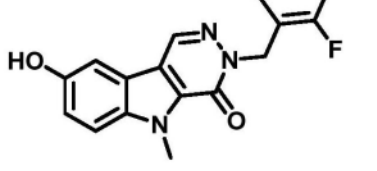
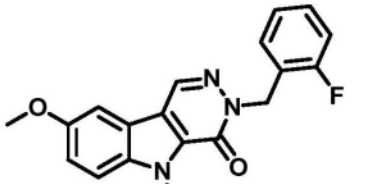
[0139] 在一些示例性实施方式中，该化合物是

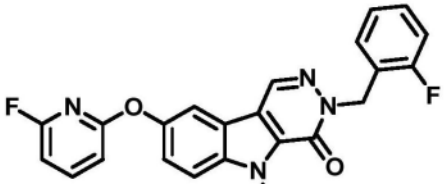
[0140] 、、、、

[0141]

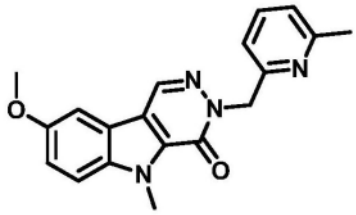
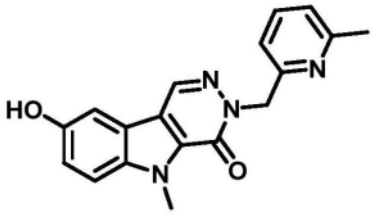
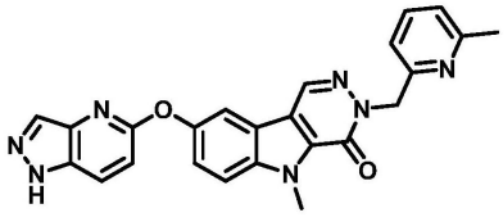
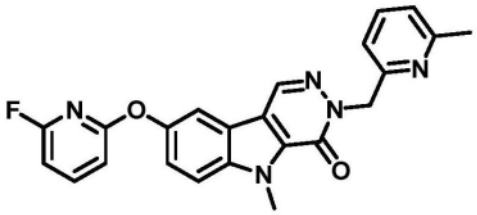
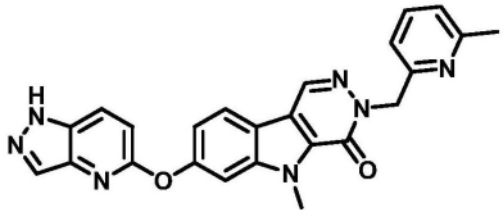
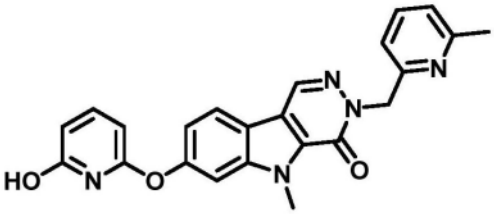
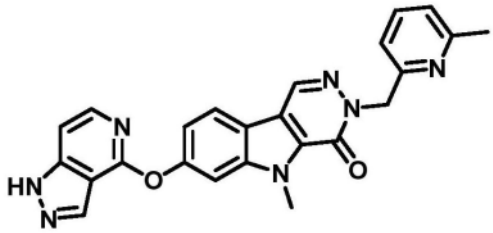
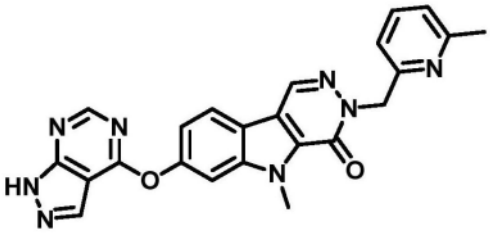
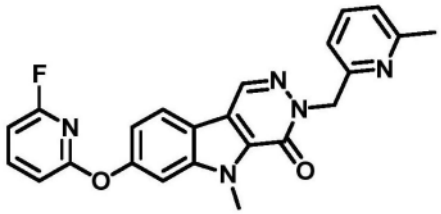
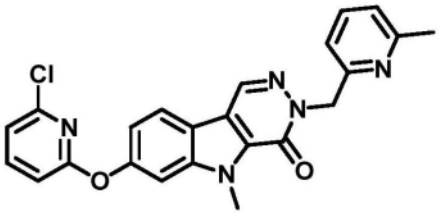
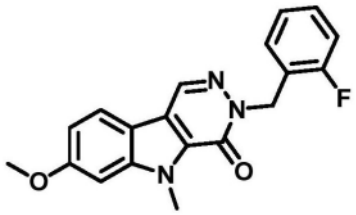
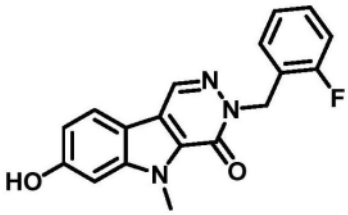
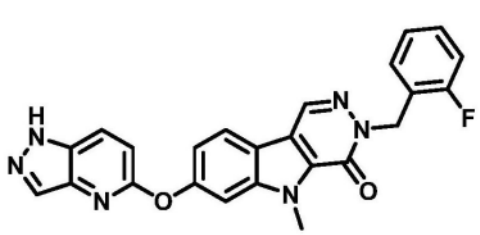
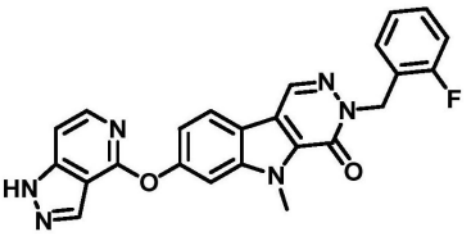















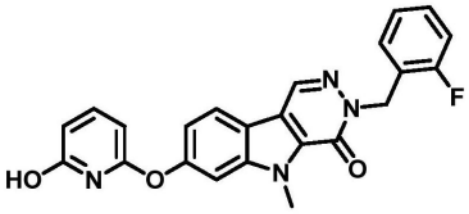
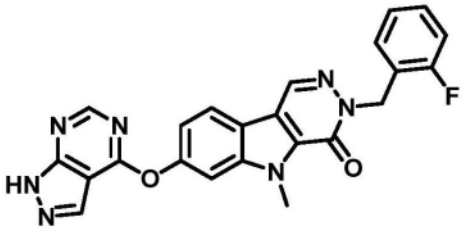
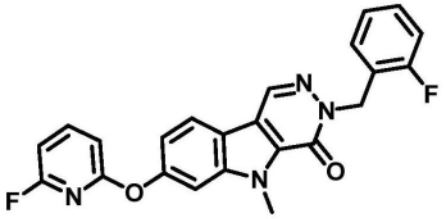
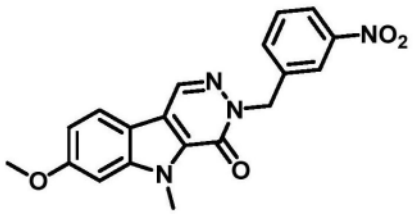
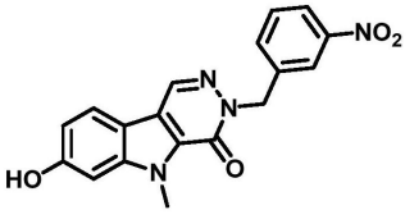
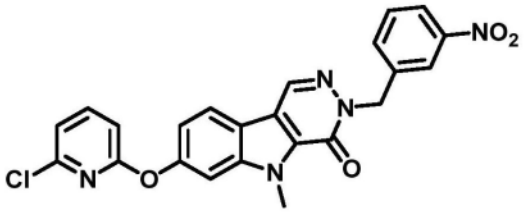
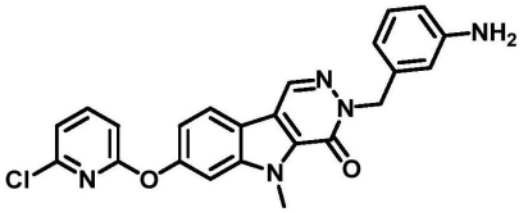
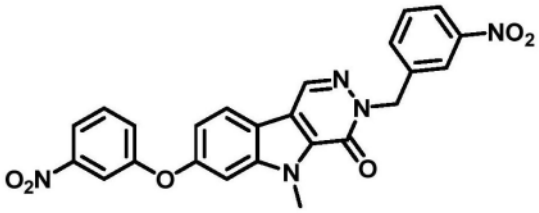
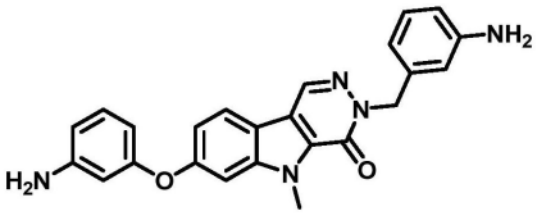
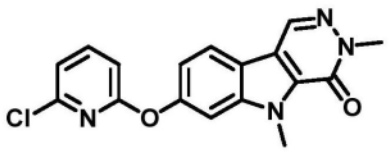
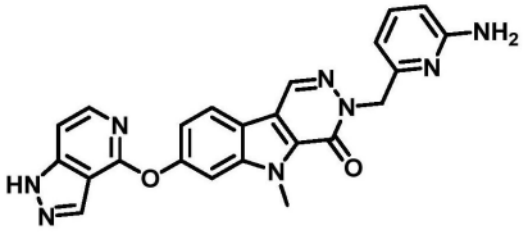
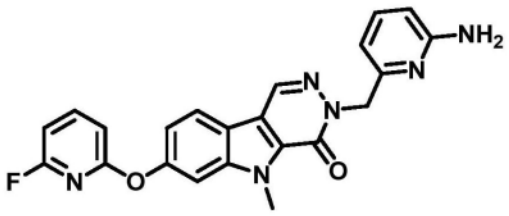
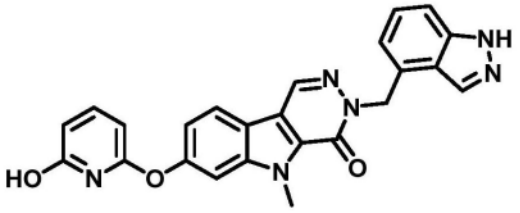
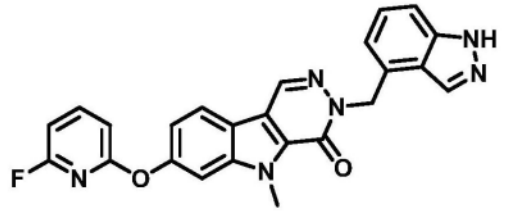






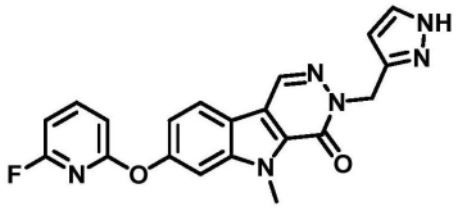
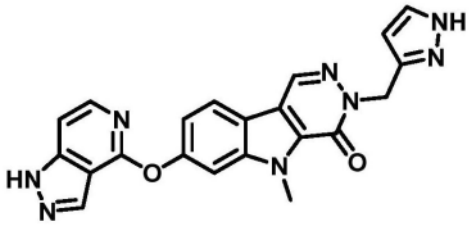
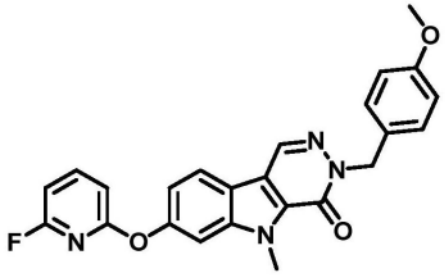
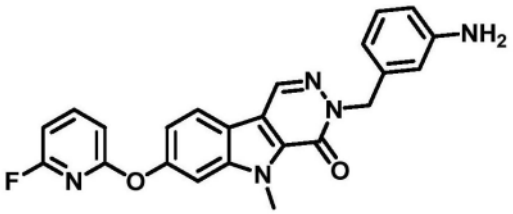
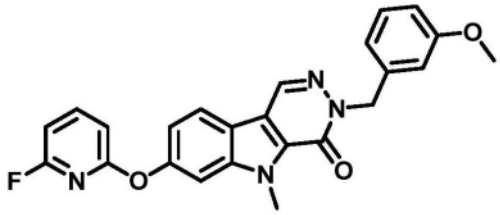
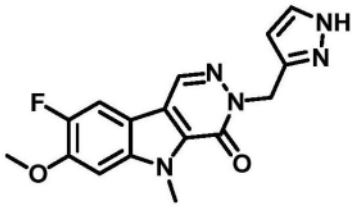
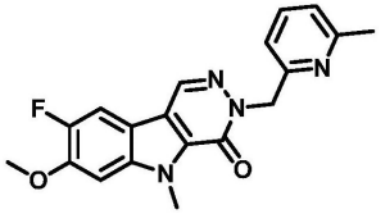
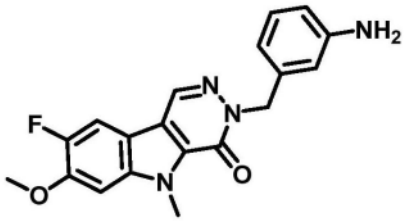
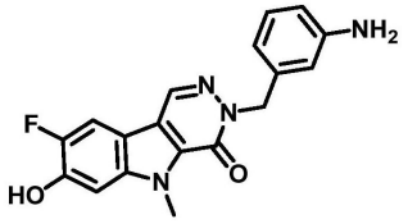
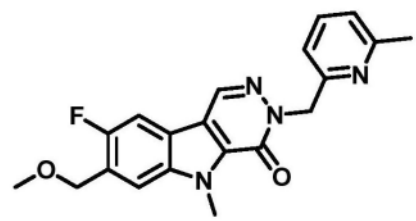
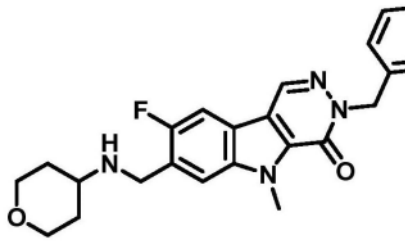
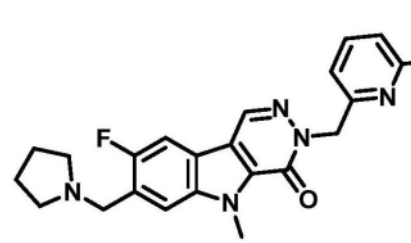
[0142]

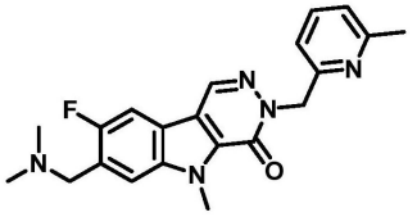
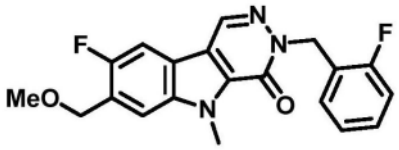
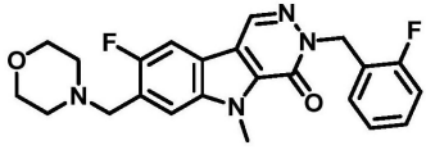
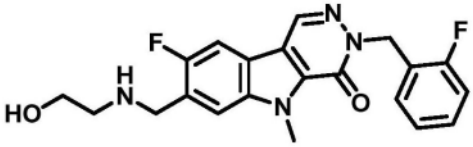
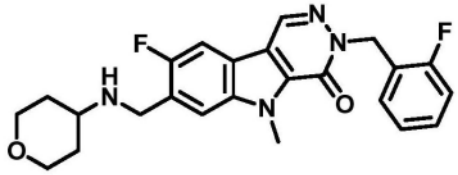
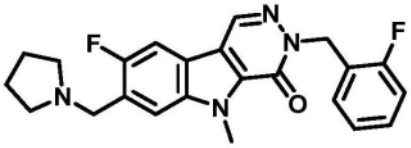
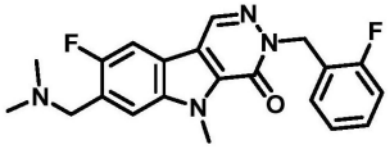
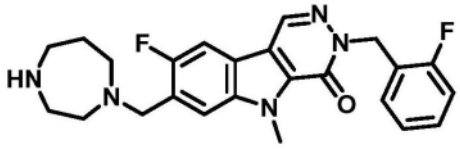















[0143]

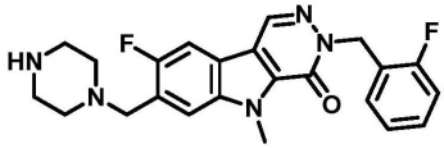
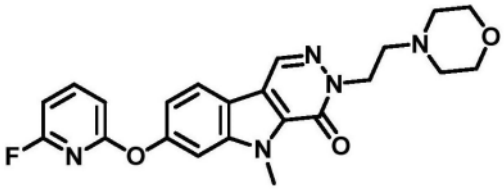
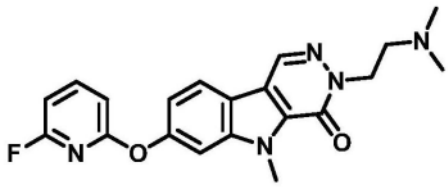
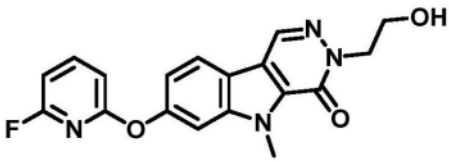
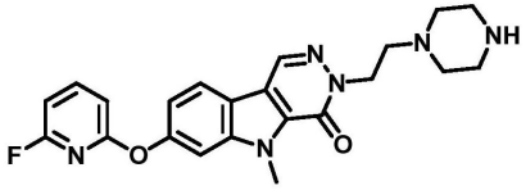
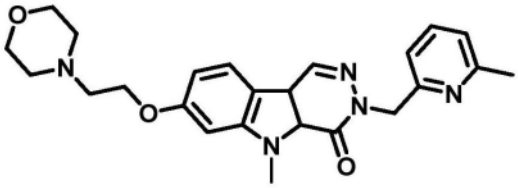
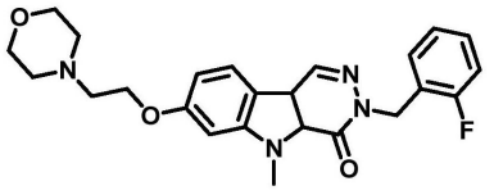















[0144]

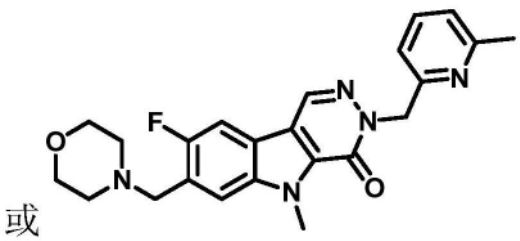













[0145]

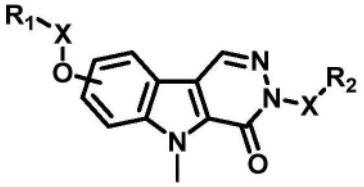








[0146]



或 。

[0147] 在一些实施方式中，该化合物是

[0148] 

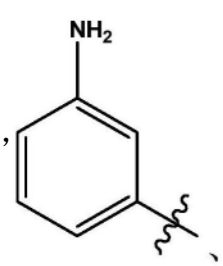
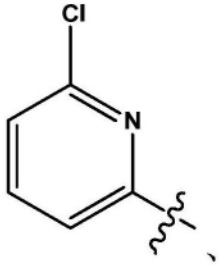
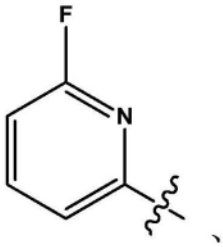
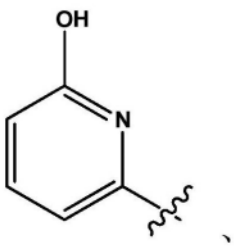
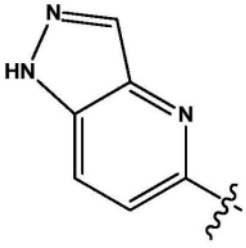
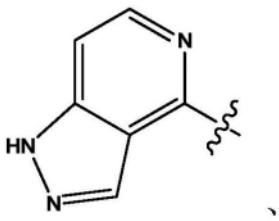
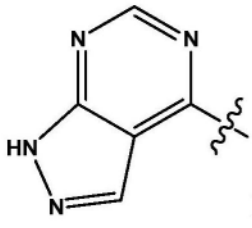
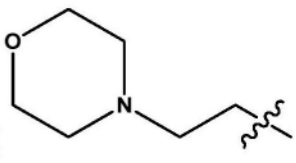
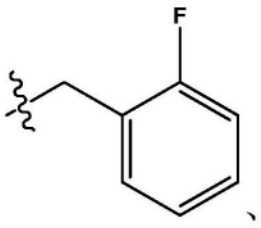
[0149] 其中

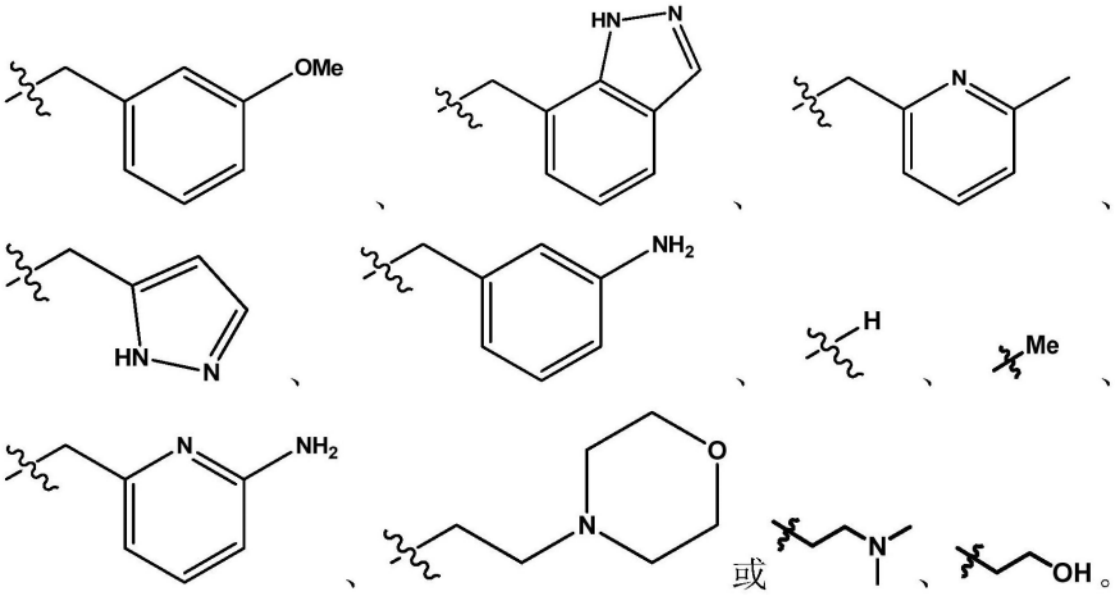
[0150] X是空位或选自-H、-CH_2-、-CHR_3-、-CR_3R_4-、-$(CH_2)_n$-、-$(CHR_3)_n$-、-$(CR_3R_4)_n$-，其中n-1-6；

[0151] R_1选自，例如，-H、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_3、NR_3R_4、-OH、OR_3、-SOR_3、-SO_2R_3、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

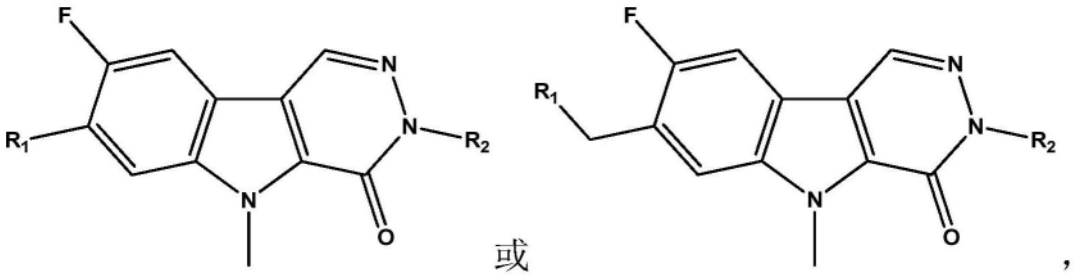
[0152] R_2选自，例如，-H、-CN、-NO_2、-NH_2、-NHR_3、NR_3R_4、-OH、OR_3、-SOR_3、-SO_2R_3、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

[0153] R_3和R_4各自独立地选自以下的组，例如，任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；以及

[0154] 在一些实施方式中，R_1选自，例如，、、、、、、或并且R_2选自，例如，、



[0155] 在另外实施方式中，该化合物是

[0156] 

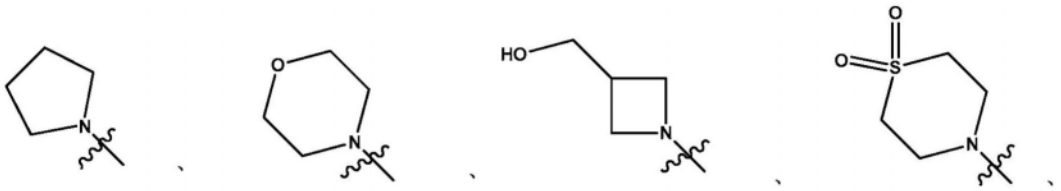
[0157] 其中R_1选自，例如，-H、-F、-Cl、-Br、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、$-NHR_3$、$-NR_3R_4$、-OH、$-OR_3$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

[0158] R_2选自，例如，-H、$-CH_3$、$-(CH_2)_n-R_5$、$-(CHR_3)_n-R_5$、$-(CR_3R_4)_n-R_5$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；

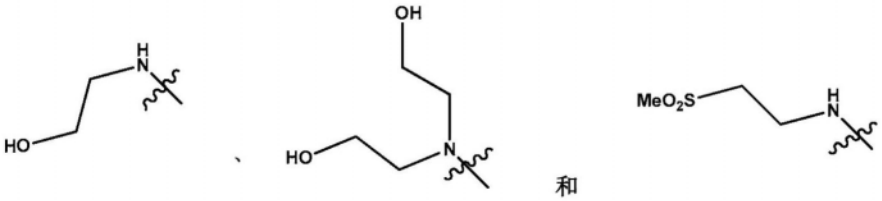
[0159] R_3和R_4各自独立地选自，例如，任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环或任选取代的三环杂环；以及

[0160] R_5是-H、-F、-Cl、-Br、$-NO_2$、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、$-NHR_3$、$-NR_3R_4$、-OH、$-OR_3$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的单环环烷基、任选取代的双环环烷基、任选取代的三环环烷基、任选取代的单环杂环、任选取代的双环杂环、任选取代的三环杂环。

[0161] 在一些实施方式中，R_1选自，例如，OCH_3、OH、NH2、NCH_3、$N(CH_3)_2$、

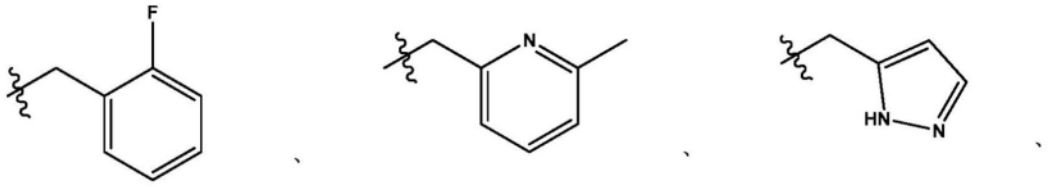


[0162]

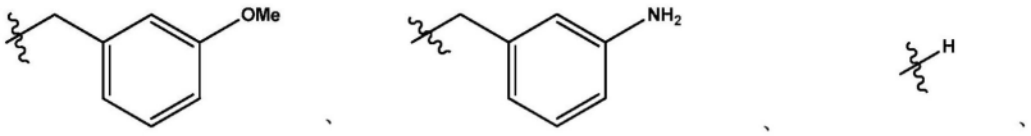


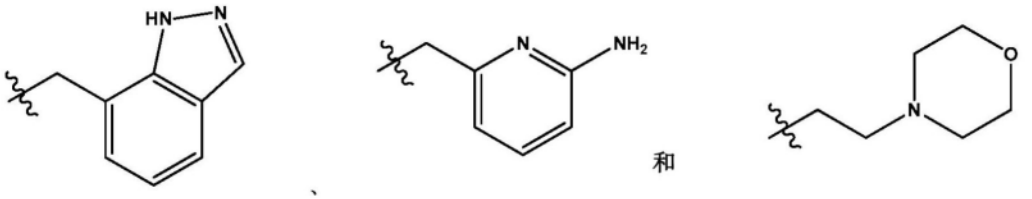
和

[0163] 并且R_2选自，例如，



[0164]





和

[0165] 在一些实施方式中，一个或多个氢或任何上述化合物被氘(D)替换(参见例如，Cargnin et al.,Future Medicinal Chemistry;(2019)11(16),2039-2042))。由于D的质量是H的两倍，因此C-D键更能抵抗氧化过程，例如由CYP450或其他参与代谢的酶催化，同时通常保留非常类似的空间特性。因此，对应于可氧化软点的H-D等排替换通常保留药效学，同时改善药物的药代动力学，对半衰期和/或曲线值下面积产生影响，并最终影响剂量和/或给药方案。

[0166] 以下实施例1描述了所述化合物的合成和活性。

[0167] II.治疗方法

[0168] 在一种实施方式中，提供了用于治疗如本文所述的疾病、病症或疾患的方法

[0169] (例如，治疗)，该方法包括给药化合物、化合物的药学上

[0170] 可接受的盐或包括本文所述的化合物的药物组合物。

[0171] 可以将本文所述的化合物和组合物例如在体外或离体给药于培养的细胞，或例如在体内给药于受试者，以治疗和/或诊断各种疾患，包括下文所述的那些疾患。

[0172] 在一些实施方式中，提供了上述丙酮酸激酶(例如，PKM2)激活剂在治疗眼部疾患中的方法和用途。在一些实施方式中，眼部疾患是，例如，视网膜营养不良、视力丧失、黄斑变性、视网膜脱离或增生性玻璃体视网膜病变。在一些实施方式中，该给药预防或减少受试者的眼睛的感光细胞死亡。

[0173] 在一些实施方式中，本公开提供了预防、抑制、阻断和/或减少(例如，有此需要的人受试者中)感光细胞死亡的组合物、试剂盒、系统和/或方法。在一些实施方式中，激活剂抑制光感受器细胞凋亡。在一些实施方式中，光感受器死亡和/或细胞凋亡由视网膜脱离、年龄相关性黄斑变性、创伤、炎症、葡萄膜炎、糖尿病、遗传性视网膜变性和/或影响感光细胞的疾病引起。在一些实施方式中，光感受器死亡和/或细胞凋亡由视网膜脱离引起。在一些实施方式中，视网膜脱离由一种或多种基础疾病、疾患或病症(例如，年龄相关性黄斑变性、创伤、炎症、葡萄膜炎、糖尿病、遗传性视网膜变性等)引起。在一些实施方式中，本公开发现在多种病症和/或疾病中增强光感受器生存力和/或抑制光感受器死亡的效用，包括但不限于黄斑变性(例如干性、湿性、非渗出性或渗出性/新生血管性)、遗传性视网膜变性(例如视网膜色素变性、斯塔夏茨病(Stargardt's disease)、厄舍综合征(Usher Syndrome)等)、眼部炎症性疾病(例如葡萄膜炎)、眼部感染(例如细菌、真菌、病毒)、自身免疫性视网膜炎(例如由感染引发)、创伤、糖尿病视网膜病变、脉络膜新生血管形成、视网膜缺血、视网膜血管闭塞性疾病(例如视网膜静脉分枝阻塞、视网膜中央静脉阻塞、视网膜动脉分枝阻塞、视网膜中央动脉阻塞等)、病理性近视、血管样条纹症、(例如任何病因的)黄斑水肿和/或中心性浆液性脉络膜视网膜病变。

[0174] 在一些实施方式中，本公开提供了用于治疗患有这样的视网膜脱离和或视网膜疾患并且需要治疗的患者的方法。在一些实施方式中，将包括至少一种本文所述的PKM2激活剂的药物组合物以足以治疗疾患或疾病的量和位置递送至这样的患者。在一些实施方式中，激活剂(或包括这样的激活剂的药物组合物)可以全身或局部递送至患者，并且治疗这样的患者的医疗专业人员的普通技术人员有能力确定最合适的递送途径、时程和治疗剂量。应当理解，应用治疗患者的方法最优选地基本上减轻或甚至消除这样的症状；然而，如同许多医学治疗，如果在该方法期间、之后或以其他方式作为结果，患者的疾病或疾患的症状消退到可确定的程度，则认为该方法的应用是成功的。

[0175] 在一些实施方式中，本文所述的化合物用于治疗血液疾患(例如，本文所述的那些)。在本公开的一种实施方式中，提供了用于在有此需要下增加红细胞(RBC)寿命的方法，该方法包括将血液与有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐；包括本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物接触。

[0176] 在另外实施方式中，将化合物或药物组合物直接加入至全血或浓缩红细胞中(例如体外)。在另一种实施方式中，向有此需要的受试者给药化合物或药物组合物。

[0177] 在本公开的一种实施方式中，提供了用于在有此需要下调节血液中2,3-二磷酸甘油酸水平的方法，将血液与有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐；包括本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物接触。

[0178] 在本公开的一种实施方式中，提供了用于治疗镰状细胞病的方法，该方法包括向有此需要的受试者给药有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐；包括本文所述

的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物。

[0179] 如此处所用,镰状细胞病(SCD)、血红蛋白SS病和镰状细胞贫血可互换使用。镰状细胞病(SCD)描述了一组遗传性红细胞疾患。在某些实施方式中,患有SCD的受试者在其红细胞中具有异常血红蛋白,称为血红蛋白S或镰状血红蛋白。在某些实施方式中,患有SCD的受试者具有至少一个导致身体产生血红蛋白S的异常基因。在某些实施方式中,患有SCD的受试者具有两个血红蛋白S基因,即血红蛋白SS。

[0180] 在本公开的一种实施方式中,提供了治疗受试者的丙酮酸激酶缺乏症(PKD)的方法,该方法包括向受试者给药有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐;包括本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物。

[0181] 在本公开的一种实施方式中,提供了治疗受试者的贫血的方法,该方法包括向受试者给药有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐;包括本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物。在某些实施方式中,贫血是红细胞生成异常性贫血,诸如I型、II型、III型或IV型先天性红细胞生成异常性贫血。在某些实施方式中,贫血是溶血性贫血。在某些实施方式中,溶血性贫血是先天性和/或遗传性形式的溶血性贫血,诸如PKD、镰状细胞病、地中海贫血(例如α或β)、遗传性球形红细胞增多症、遗传性椭圆形红细胞增多症、阵发性睡眠性血红蛋白尿、无β脂蛋白血症(巴森-科恩茨威格综合征)。在某些实施方式中,溶血性贫血是获得性溶血性贫血,诸如自身免疫性溶血性贫血、药物诱导的溶血性贫血。在某些实施方式中,溶血性贫血是作为多系统疾病的一部分的贫血,诸如先天性红细胞生成性紫癜、范科尼(Fanconi)、戴-布(Diamond-Blackfan)的贫血。

[0182] 如本文所用,术语“贫血”是指红细胞(RBC)和/或血红蛋白缺乏。如本文所用,贫血包括所有类型的临床贫血,例如(但不限于):小细胞性贫血、缺铁性贫血、血红蛋白病、血红素合成缺陷、珠蛋白合成缺陷、铁粒幼细胞缺陷、正常细胞性贫血、慢性病性贫血、再生障碍性贫血、溶血性贫血、大细胞性贫血、巨幼细胞10贫血、恶性贫血、双形性贫血、早产儿贫血、范科尼贫血、遗传性球形红细胞增多症、镰状细胞病、温型自身免疫性溶血性贫血、冷凝集素溶血性贫血、骨硬化症、地中海贫血和骨髓增生异常综合征。

[0183] 在某些实施方式中,本文提供了通过给药有效量的本文描述的化合物或其药学上可接受的盐;包括本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物,来增加其受试者的血红蛋白的量的方法。在某些实施方式中,提供的方法增加受试者的血红蛋白浓度。

[0184] 在本公开的一种实施方式中,提供了用于治疗溶血性贫血的方法,该方法包括向受试者给药有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐;包括本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物。在另外实施方式中,溶血性贫血是遗传性和/或先天性溶血性贫血、获得性溶血性贫血或作为多系统疾病的一部分的贫血。在某些实施方式中,溶血性贫血是先天性贫血。在某些实施方式中,溶血性贫血是遗传性的(例如非球形红细胞性溶血性贫血或遗传性球形红细胞增多症)。

[0185] 在本公开的一种实施方式中,提供了治疗地中海贫血;遗传性球形红细胞增多症;遗传性椭圆形红细胞增多症;无β脂蛋白血症或巴森-科恩茨威格综合征;阵发性睡眠性血

红蛋白尿;获得性溶血性贫血(例如,先天性贫血(例如,酶病));镰状细胞病;或慢性病性贫血的方法,该方法包括向受试者给药有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐;包括本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物。在一种实施方式中,获得性溶血性贫血包括先天性贫血。在某些实施方式中,提供的方法是治疗地中海贫血。在某些实施方式中,地中海贫血是β-地中海贫血。

[0186] 在一些实施方式中,本文所述的化合物用于治疗增生性疾患(例如,本文所述的那些)。在一些实施方式中,提供了治疗增生性疾病的方法,该方法包括向受试者给药有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐;包括本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物。如本文所用,"增生性疾病"是指由于细胞繁殖导致的异常生长或扩增而发生的疾病(Walker,Cambridge Dictionary of Biology;Cambridge University Press:Cambridge,UK,1990)。增生性疾病可能与以下相关:1)正常静止细胞的病理性增殖;2)细胞从其正常位置的病理移位(例如,赘生性细胞的转移);3)蛋白水解酶(诸如基质金属蛋白酶(例如,胶原酶、明胶酶和弹性蛋白酶))的病理表达;或4)病理性血管生成,如增生性视网膜病变和肿瘤转移。示例性的增生性疾病包括癌症(即"恶性赘生物")、良性赘生物、血管生成、炎性疾病和自身免疫性疾病。在某些实施方式中,增生性疾病是癌症。在某些实施方式中,增生性疾病是自身免疫性疾病。在某些实施方式中,增生性疾病是增生性玻璃体视网膜病变。

[0187] 术语"赘生物"和"肿瘤"在本文中可互换使用并且是指异常组织块,其中该块的生长超过正常组织的生长并且不与正常组织的生长协调。赘生物或肿瘤可能是"良性"或"恶性",这取决于以下特征:细胞分化程度(包括形态和功能)、生长速率、局部侵袭和转移。"良性赘生物"通常分化良好,具有比恶性赘生物生长较慢的特征,并且保持局限于原发部位。此外,良性赘生物不具有浸润、侵袭或转移至远处部位的能力。示例性良性赘生物包括但不限于脂肪瘤、软骨瘤、腺瘤、软垂疣、老年性血管瘤、脂溢性角化病、雀斑痣和皮脂腺增生。在一些情况下,某些"良性"肿瘤后来可能导致恶性赘生物,这可能是由肿瘤的赘生性细胞亚群的另外基因变化引起的,并且这些肿瘤被称为"恶变前赘生物"。示例性恶变前赘生物是畸胎瘤。

[0188] 相反,"恶性赘生物"通常是分化不良的(间变性)并且具有特征性的快速生长伴有周围组织的进行性浸润、侵袭和破坏。此外,恶性赘生物通常具有转移至远处部位的能力。术语"转移(metastasis)"、"转移性的(metastatic)"或"转移(metastasize)"是指癌细胞从原发性或原始肿瘤扩散或迁移至另一个器官或组织,并且通常可通过存在原发性或原始肿瘤的组织类型的"继发性肿瘤"或"继发性细胞块"来识别,而不是继发性(转移性)肿瘤所位于的器官或组织的那些。例如,已迁移至骨的前列腺癌被称为转移性前列腺癌,并且包括在骨组织中生长的癌性前列腺癌细胞。

[0189] 术语"癌症"是指一类以异常细胞的发展为特征的疾病,这些异常细胞不受控制地增殖并具有浸润和破坏正常身体组织的能力。参见,例如,Stedman's Medical Dictionary,25th ed.;Hensyl ed.;Williams&Wilkins:Philadelphia,1990。示例性癌症包括实体瘤、软组织肿瘤及其转移瘤。公开的方法还可用于治疗非实体癌。示例性实体瘤包括各种器官系统的恶性肿瘤(例如肉瘤、腺癌和癌),诸如肺、乳腺、淋巴、胃肠道(例如,结肠)和泌尿生殖(例如,肾脏、尿路上皮或睾丸肿瘤)道、咽、前列腺和卵巢的恶性肿瘤。示例

性腺癌包括结直肠癌、肾细胞癌、肝癌、非小细胞肺癌和小肠癌。其他示例性癌症包括:急性淋巴细胞白血病,成人;急性淋巴细胞白血病,儿童;急性髓性白血病,成人;肾上腺皮质癌;肾上腺皮质癌,儿童;AIDS相关的淋巴瘤;AIDS相关的恶性肿瘤;肛门癌;星形细胞瘤,儿童小脑;星形细胞瘤,儿童脑;胆管癌,肝外;膀胱癌;膀胱癌,儿童;骨癌、骨肉瘤/恶性纤维组织细胞瘤;脑干胶质瘤,儿童;脑肿瘤,成人;脑肿瘤,脑干胶质瘤,儿童;脑肿瘤,小脑星形细胞瘤,儿童;脑肿瘤,脑星形细胞瘤/恶性胶质瘤,儿童;脑肿瘤,室管膜瘤,儿童;脑肿瘤,髓母细胞瘤,儿童;脑肿瘤,幕上原始神经外胚瘤(Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors),儿童;脑肿瘤,视觉通路和下丘脑胶质瘤,儿童;脑肿瘤,儿童(其他);乳腺癌;乳腺癌和妊娠;乳腺癌,儿童;乳腺癌,男性;支气管腺瘤/类癌,儿童;类癌肿瘤,儿童;类癌肿瘤,胃肠道;癌,肾上腺皮质;癌,胰岛细胞;原发性不明癌(Carcinoma of Unknown Primacy);中枢神经系统淋巴瘤,原发性;小脑星形细胞瘤,儿童;脑星形细胞瘤/恶性胶质瘤,儿童;宫颈癌;儿童癌症;慢性淋巴细胞白血病;慢性髓细胞性白血病;慢性骨髓增殖症;腱鞘透明细胞肉瘤;结肠癌;结直肠癌,儿童;皮肤T细胞淋巴瘤;子宫内膜癌;室管膜瘤,儿童;上皮癌,卵巢;食管癌;食管癌,儿童;尤因肿瘤家族(Ewing's Family of Tumors);颅外生殖细胞肿瘤,儿童;性腺外生殖细胞肿瘤;肝外胆管癌;眼癌,眼内黑素瘤;眼癌,视网膜母细胞瘤;胆囊癌;胃(胃)癌;胃(胃)癌,儿童;胃肠道类癌瘤;生殖细胞肿瘤,颅外,儿童;生殖细胞肿瘤,性腺外;生殖细胞肿瘤,卵巢;妊娠滋养细胞肿瘤;胶质瘤,儿童脑干;胶质瘤,儿童视觉通路和下丘脑;毛细胞白血病;头颈癌;肝细胞(肝)癌,成人(原发性);肝细胞(肝)癌,儿童(原发性);霍奇金(Hodgkin's)淋巴瘤,成人;霍奇金淋巴瘤,儿童;妊娠期间的霍奇金淋巴瘤;下咽癌;下丘脑和视觉通路胶质瘤,儿童;眼内黑素瘤;胰岛细胞癌(内分泌胰腺);卡波西(Kaposi's)肉瘤;肾癌;喉癌;喉癌,儿童;白血病,急性淋巴细胞,成人;白血病,急性淋巴细胞,儿童;白血病,急性髓性,成人;白血病,急性髓性,儿童;白血病,慢性淋巴细胞;白血病,慢性髓细胞性;白血病,毛细胞;唇和口腔癌;肝癌,成人(原发性);肝癌,儿童(原发性);肺癌,非小细胞;肺癌,小细胞;淋巴细胞白血病,成人急性;淋巴细胞白血病,儿童急性;淋巴细胞白血病,慢性;淋巴瘤,AIDS相关;淋巴瘤,中枢神经系统(原发性);淋巴瘤,皮肤T细胞;淋巴瘤,霍奇金,成人;淋巴瘤,霍奇金,儿童;淋巴瘤,霍奇金,妊娠期间;淋巴瘤,非霍奇金,成人;淋巴瘤,非霍奇金,儿童;淋巴瘤,非霍奇金,妊娠期间;淋巴瘤,原发性中枢神经系统;巨球蛋白血症,瓦尔登斯特伦(Waldenstrom's);男性乳腺癌;恶性间皮瘤,成人;恶性间皮瘤,儿童;恶性胸腺瘤;髓母细胞瘤,儿童;黑素瘤;黑素瘤,眼内;梅克尔(Merkel)细胞癌;间皮瘤,恶性;转移性鳞状颈部癌伴随隐性原发性;多发性内分泌瘤综合征,儿童;多发性骨髓瘤/浆细胞瘤;蕈样肉芽肿;骨髓增生异常综合征;髓细胞性白血病,慢性;髓性白血病,儿童急性;骨髓瘤,多发性;骨髓增殖症,慢性;鼻腔和鼻旁窦癌;鼻咽癌;鼻咽癌,儿童;神经母细胞瘤;非霍奇金淋巴瘤,成人;非霍奇金淋巴瘤,儿童;妊娠期非霍奇金淋巴瘤;非小细胞肺癌;口腔癌,儿童;口腔癌和唇癌;口咽癌;骨肉瘤/骨恶性纤维组织细胞瘤;卵巢癌,儿童;卵巢上皮癌;卵巢生殖细胞肿瘤;卵巢低恶性潜能肿瘤;胰腺癌;胰腺癌,儿童;胰腺癌,胰岛细胞;鼻旁窦和鼻腔癌;甲状旁腺癌;阴茎癌;嗜铬细胞瘤;松果体和幕上原始神经外胚瘤,儿童;垂体瘤;浆细胞瘤/多发性骨髓瘤;胸膜肺母细胞瘤;妊娠和乳腺癌;妊娠和霍奇金淋巴瘤;妊娠和非霍奇金淋巴瘤;原发性中枢神经系统淋巴瘤;原发性肝癌,成人;原发性肝癌,儿童;前列腺癌;直肠癌;肾细胞(肾)癌;肾细胞癌,

儿童;肾盂和输尿管,移行细胞癌;视网膜母细胞瘤;横纹肌肉瘤,儿童;唾液腺癌;唾液腺癌,儿童;肉瘤,尤因肿瘤家族;卡波西肉瘤;肉瘤(骨肉瘤)/骨恶性纤维组织细胞瘤;肉瘤,横纹肌肉瘤,儿童;肉瘤,软组织,成人;肉瘤,软组织,儿童;塞扎里(Sezary)综合症;皮肤癌;皮肤癌,儿童;皮肤癌(黑素瘤);皮肤癌,梅克尔细胞;小细胞肺癌;小肠癌;软组织肉瘤,成人;软组织肉瘤,儿童;鳞状颈部癌伴随隐性原发性,转移性;胃(胃)癌;胃(胃)癌,儿童;幕上原始神经外胚瘤,儿童;T细胞淋巴瘤,皮肤;睾丸癌;胸腺瘤,儿童;胸腺瘤,恶性;甲状腺癌;甲状腺癌,儿童;肾盂和输尿管移行细胞癌;滋养细胞肿瘤,妊娠;不明原发部位,癌症,儿童;罕见的儿童癌;输尿管和肾盂,移行细胞癌;尿道癌;子宫肉瘤;阴道癌;视觉通路和下丘脑胶质瘤,儿童;外阴癌;瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症;和维尔姆斯(Wilms')瘤。还可以根据本文所述的方法治疗或预防上述癌症的转移。

[0190] 组合物可以被配制成用于局部(例如,眼部;眼内空间;等)、肠胃外、口服或外用给药。例如,肠胃外制剂可以包括速释或缓释液体制剂、干粉、乳剂、混悬剂或任何其他标准制剂或由它们组成。药物组合物的口服制剂可以是,例如,液体溶液,诸如溶解于稀释剂(例如,水、盐水、果汁等)中的有效量的组合物、在适当液体中的混悬剂或适当的乳剂。口服制剂还可以以片剂形式递送,并且可以包括赋形剂、着色剂、稀释剂、缓冲剂、润湿剂、防腐剂、调味剂和药理学相容的赋形剂。外用制剂可以包括化合物以增强活性成分通过皮肤或组织或其他受影响区域的吸收或渗透,诸如二甲亚砜和相关类似物。药物组合物还可以使用经皮装置(诸如贴剂或泵,其可以包括在具有粘合剂系统的合适溶剂系统中的组合物,诸如丙烯酸乳剂和聚酯贴剂)外用递送。可以经由滴眼剂或其他外用眼部递送方法递送组合物。可以在眼睛中的任何位置(包括,例如,玻璃体腔、前房等)眼内递送组合物。组合物可以玻璃体内递送,如通常进行玻璃体内注射Lucentis(雷珠单抗)、Avastin(贝伐珠单抗)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、抗生素等。组合物可以眼周递送(例如递送至眼珠(眼球)周围但在骨性眼眶内的组织)。组合物可以经由眼内植入物(例如更昔洛韦植入物、氟轻松(fluocinolone)植入物等)递送。在眼内植入物递送中,包含本公开的组合物的装置经外科手术植入(例如在玻璃体腔内),并且药物被释放到眼睛中(例如以预定速率)。可以使用封装细胞技术(例如通过Neurotech)给药组合物,其中经遗传修饰的细胞被工程化以产生和分泌本公开的组合物。可以使用缝合或放置在眼球旁边的装置经由经巩膜(transcleral)药物递送来递送组合物,该装置将缓慢洗脱药物,然后组合物将扩散到眼睛中。

[0191] 在一些实施方式中,PKM2激活剂与用于视网膜脱离或黄斑变性(例如,激光或其他外科手术、雷珠单抗、维生素或营养补充剂)、血液疾患或癌症(例如,化疗或放疗)的另一种治疗共同给药。

[0192] 在一些实施方式中,本公开提供了两种或更多种本文所述的抗细胞凋亡和/或光感受器保护组合物的共同给药。在一些实施方式中,本公开提供了本文所述的一种或多种抗细胞凋亡和/或光感受器保护组合物与用于治疗本文所述的病症(例如,视网膜脱离、血液疾患或癌症)的一种或多种另外的药物组合物的共同给药。

[0193] 药物化合物可以以组合物的形式给药,根据良好药学实践,该组合物与药学上可接受的载体和任选的赋形剂、佐剂等一起配制。药物组合物可以以固体、半固体或液体剂型的形式:诸如散剂、溶液、酏剂、糖浆、混悬剂、乳膏、滴剂、糊剂和喷雾剂。如本领域技术人员将认识到的,根据选择的给药途径(例如滴眼剂、注射等),组合物形式是确定的。通常,优选

使用化合物或剂的单位剂型，以实现活性药物化合物的容易且准确给药。通常，治疗有效的药物化合物以范围为总组合物的按重量计约0.5％至约99％的浓度水平存在于这样的剂型中：例如，以足以提供期望的单位剂量的量。在一些实施方式中，药物组合物可以以单剂量或多剂量给药。具体给药途径和剂量方案将由技术人员根据待治疗个体的状况和所述个体对治疗的反应来确定。在一些实施方式中，用于向受试者给药的单位剂型的药物组合物包括药物化合物和一种或多种无毒的药学上可接受的载体、佐剂或负载体。如上所述，可以与这样的材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据各种因素而变化。多种材料可用作本公开的组合物中的载体、佐剂和负载体，如制药领域中可获得的。可注射制剂，诸如油质溶液、混悬剂或乳剂，可以如本领域已知的那样配制，根据需要使用合适的分散剂或润湿剂和助悬剂。无菌可注射制剂可以采用无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂，诸如无菌无热原水或1,3-丁二醇。可以采用的其他可接受的负载体和溶剂中是5％右旋糖注射剂、林格(Ringer's)注射剂和等渗氯化钠注射剂(如USP/NF中所述)。此外，通常可以采用无菌非挥发性油作为溶剂或悬浮介质。出于此目的，可以使用任何温和的非挥发性油，包括合成的甘油单酯、甘油二酯或甘油三酯。脂肪酸(诸如油酸)也可用于制备可注射组合物。

[0194] 在一些实施方式中，本公开的组合物(例如，小分子PKM2激活剂)经光学给药，例如，使用本文描述的技术和/或其他技术(例如，注射、外用给药等)(参见，例如，Janoria et al.Expert Opinion on Drug Delivery.July 2007,Vol.4,No.4,Pages 371-388;Ghate& Edelhauser.Expert Opin Drug Deliv.2006March;3(2):275-87;Bourges et al.Adv Drug Deliv Rev.2006November 15;58(11):1182-202.Epub 2006Sep.22;Gomes Dos Santos et al.Curr Pharm Biotechnol.2005February;6(1):7-15;通过援引以其全文并入本文)。

[0195] 在一些实施方式中，组合物(例如，小分子PKM2激活剂)作为试剂盒的一部分提供。在一些实施方式中，本公开的试剂盒包括一种或多种组合物和/或药物组合物。在一些实施方式中，试剂盒包括被配置为用于与一种或多种另外的组合物(例如药物组合物)共同给药的组合物。在一些实施方式中，一种或多种组合物与一种或多种其他剂共同给药以有效保护光感受器和/或抑制细胞凋亡或治疗血液疾患或癌症。

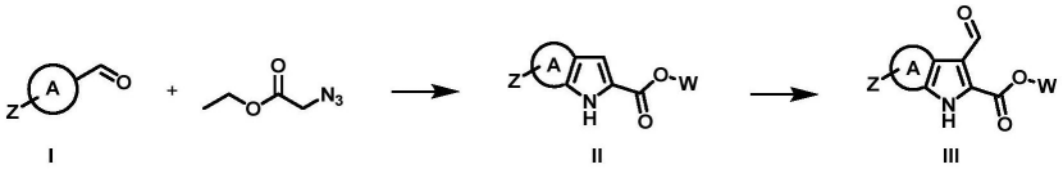
[0196] 实验

[0197] 提供以下实施例以证明和进一步说明本公开的某些优选实施方式和方面，并且不应解释为限制本公开的范围。

[0198] 实施例1

[0199] 示例性化合物在下文中通过参考以下其一般制备的说明性合成方案和随后的具体实施例进行描述。技术人员将认识到，为了获得本文的各种化合物，可以适当地选择起始材料，使得最终期望的取代基将在有或没有适当保护的情况下通过反应方案进行，以产生期望的产物。替代地，可能有必要或期望采用合适的基团代替最终期望的取代基，该合适的基团可以通过反应方案携带并在适当的情况下被期望的取代基替换。反应可在熔点和溶剂的回流温度之间进行，并且优选地在0℃和溶剂的回流温度之间进行。可以使用常规加热或微波加热来加热反应。反应还可以在高于溶剂的正常回流温度的密封压力容器中进行。

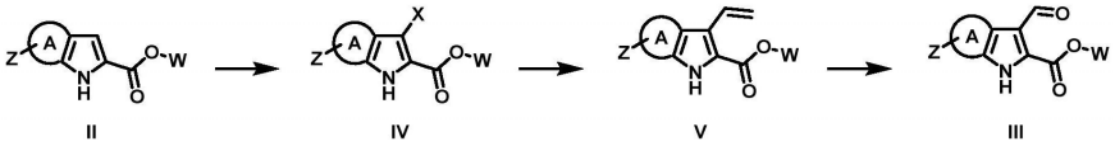
[0200] 方案1

[0201] 

I II III

[0202] 化合物II(方案1)购自市售来源或在标准Hemetsberger条件下通过与叠氮基乙酸乙酯反应从市售化合物I生成。通过采用维尔斯迈尔－哈克(Vilsmeier-Haack)试剂使用标准条件完成化合物II向化合物III的转化。

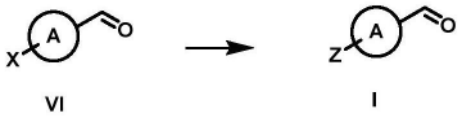
[0203] 方案2

[0204] 

II IV V III

[0205] 在化合物II与维尔斯迈尔－哈克反应条件不相容的情况下,化合物III通过方案2中所示的合成顺序生成。其中化合物II用N-溴代琥珀酰亚胺、N-氯代琥珀酰亚胺或N-碘代琥珀酰亚胺处理生成化合物IV,其中X是Cl、Br或I。通过在标准Stille交叉偶联下用三甲基乙烯基锡处理,化合物IV转化成化合物V。通过用臭氧气体处理以促进烯烃裂解并随后用三苯基膦处理提供期望的醛来实现化合物V向化合物III的转化。替代地,化合物V通过烯烃二羟基化和金属介导的裂解转化成化合物III。选择与底物相容的合适试剂以完成期望的二羟基化和裂解事件。

[0206] 方案3

[0207] 

VI I

[0208] 在其中具有期望的“Z”部分的化合物I不可商购获得的情况下,可以经由SnAR或合适的金属介导的交叉偶联反应从期望的前体化合物VI生成期望的化合物,其中X是官能团或受保护的官能团,这将允许期望的反应性和官能团掺入。在一些情况下,在反应之前去除保护基团。

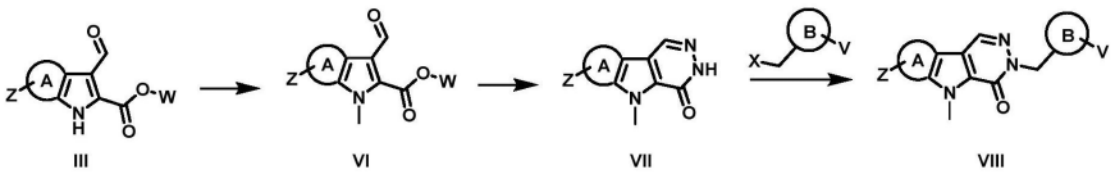
[0209] 方案4

[0210] 

VII II

[0211] 在其中具有期望的“Z”部分的化合物II不可商购获得的情况下,可以经由SnAR或合适的金属介导的交叉偶联反应从期望的前体化合物VI生成期望的化合物,其中X是官能团或受保护的官能团,这将允许期望的反应性和官能团掺入。在一些情况下,在反应之前去除保护基团。

[0212] 方案5

[0213] 

III VI VII VIII

[0214] 通过在二甲基甲酰胺中用甲基碘和碳酸钾处理将化合物III转化成化合物VIII。其他碱(诸如碳酸铯、氢化钠等)提供相同的结果。在升高的温度下在乙氧基乙醇中用肼处理化合物VIII导致形成化合物IX。通过用叔丁醇钾或等价的碱和期望的烷化剂处理化合物IX来完成化合物X的生成。烷化剂可以包含被保护基团掩蔽的期望的官能度以促进期望的反应性。

[0215] 化学:

[0216] 在获得以下实施例中描述的化合物和相应的分析数据中,除非另有说明,否则遵循以下实验和分析方案。

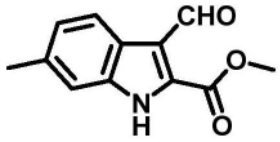
[0217] 除非另有说明,否则反应混合物在室温(rt)下在氮气气氛下进行磁力搅拌。在溶液被"干燥"的情况下,它们通常经干燥剂(诸如Na_2SO_4或$MgSO_4$)干燥。在混合物、溶液和萃取物被"浓缩"的情况下,它们通常在减压下在旋转蒸发器上浓缩。

[0218] 使用预装筒在硅胶(SiO2)上进行正相快速柱色谱法(FCC),用指定的溶剂洗脱。

[0219] 在Bruker 400AscendTM光谱仪上以400MHz的^1H频率和100MHz的^{13}C频率获得NMR谱。化学位移(δ)以相对于内标的百万分率(ppm)计报告。在具有SunFire Prep C18 OBD 5μm 50×100mm反相柱的制备型HPLC柱(Waters 2545,四元梯度模块)上纯化最终产物。流动相是梯度溶剂A(具有0.1% TFA的H2O)和溶剂B(具有0.1% TFA的MeCN),流量为60mL/min,并且溶剂B的增加率为1%/min。所有最终化合物均具有纯度≥95%,如由Waters ACQUITY UPLC使用反相柱(SunFire,C18-5μm,4.6×150mm)以及梯度溶剂A(具有0.1% TFA的H2O)和溶剂B(具有0.1% TFA的CH3CN)测定。ESI质谱分析在Thermo-Scientific LCQ Fleet质谱仪上进行。

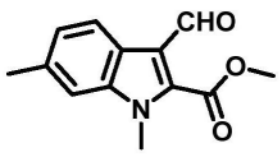
[0220] 使用ChemDraw Ultra 6.0.2(CambridgeSoft Corp.,剑桥(Cambridge),马萨诸塞州(MA))或ACD/名称版本9(Advanced 5Chemistry Development,多伦多(Toronto),安大略省(Ontario),加拿大)生成化学名称。

[0221] 中间体A:3-甲酰基-6-甲基-1H-吲哚-2-甲酸甲酯。

[0222] 

[0223] 在0℃下将三氯氧磷(0.30mL,3.18mmol)滴加至DMF(6mL)。将所得反应混合物温热至室温并搅拌10分钟。将反应混合物冷却至0℃,并滴加在DMF(3mL)中的6-甲基-1h-吲哚-2-甲酸甲酯(503mg,2.66mmol)。将反应混合物加热至80℃并搅拌1.5小时,冷却至室温并倒入50mL的冰水中。经由真空过滤收集所得沉淀物以提供期望的产物(478mg,83%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.76(s,1H),10.59(s,1H),8.12(d,J=8.3Hz,1H),7.37-7.34(m,1H),7.15(dd,J=8.3,1.4Hz,1H),3.99(s,3H),2.44(s,3H)。

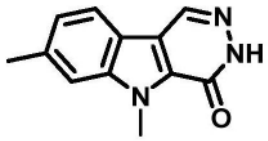
[0224] 中间体B:3-甲酰基-1,6-二甲基-1H-吲哚-2-甲酸甲酯。

[0225] 

[0226] 向3-甲酰基-6-甲基-1H-吲哚-2-甲酸甲酯(478mg,2.20mmol)在DMF(4mL)中的溶

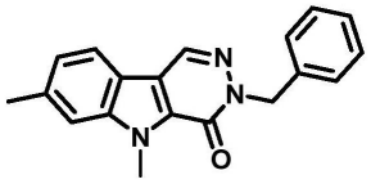
液中加入K_2CO_3(911mg,6.60mmol)和碘甲烷(0.15mL,2.42mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜并倒入水(40mL)中。经由真空过滤收集所得沉淀物,提供期望的产物(451mg,87%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.41(s,1H),8.18(d,J=8.2Hz,1H),7.58-7.52(m,1H),7.26-7.17(m,1H),4.02(s,3H),4.00(s,3H),2.49(s,3H)。

[0227] 中间体C:5,7-二甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮。

[0228] 

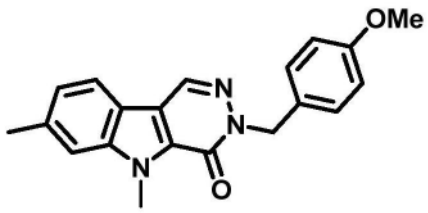
[0229] 向3-甲酰基-1,6-二甲基-1H-吲哚-2-甲酸甲酯(451mg,1.95mmol)在乙氧基乙醇(5mL)中的溶液中加入肼(7.81mmol)并将反应混合物加热至135℃过夜。将反应混合物冷却至室温并加入水。反应混合物用EtOAc(3×10mL)萃取。将有机物合并、干燥、浓缩并通过快速柱色谱法(在DCM中的0-20% MeOH)纯化以提供期望的产物(239mg,58%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.75(s,1H),8.71(s,1H),8.07(d,J=8.1Hz,1H),7.58-7.52(m,1H),7.23(dd,J=8.1,1.4Hz,1H),4.25(s,3H),2.54(s,3H)。

[0230] 实施例1:3-苄基-5,7-二甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮。

[0231] 

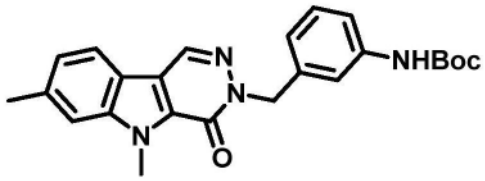
[0232] 在0℃下向5,7-二甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮(53mg,0.25mmol)和KOtBu(35mg,0.29mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入苄基溴(51mg,0.30mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌过夜。加入水并将反应混合物用DCM(3×10mL)萃取。将有机物合并、干燥、浓缩并通过快速柱色谱法(在己烷中的0-100% EtOAc)纯化以提供期望的产物(45mg,61%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.78(s,1H),8.08(d,J=8.0Hz,1H),7.57(s,1H),7.36-7.31(m,4H),7.31-7.22(m,2H),5.41(s,2H),4.26(s,3H),2.54(s,3H)。

[0233] 实施例2:3-(4-甲氧基苄基)-5,7-二甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮。

[0234] 

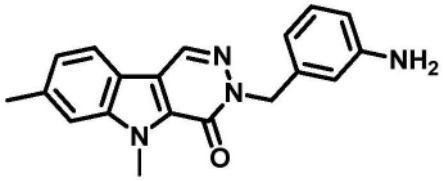
[0235] 以与实施例1类似的方式制备实施例2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.76(s,1H),8.07(d,J=8.2Hz,1H),7.56(s,1H),7.35-7.28(m,2H),7.24(dd,J=8.2,1.4Hz,1H),6.93-6.86(m,2H),5.33(s,2H),4.26(s,3H),3.72(s,3H),2.54(s,3H)。

[0236] 中间体D:(3-((5,7-二甲基-4-氧亚基-4,5-二氢-3H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-3-基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯。

[0237] 

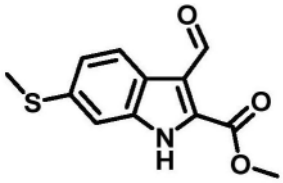
[0238] 以与实施例1类似的方式制备中间体D。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.31(s,1H),8.79(s,1H),8.09(d,J=8.2Hz,1H),7.57(s,1H),7.44-7.38(m,1H),7.39-7.31(m,1H),7.26-7.22(m,1H),7.22-7.16(m,1H),6.95-6.89(m,1H),5.34(s,2H),4.26(s,3H),2.54(s,3H),1.44(s,9H)。

[0239] 实施例3:3-(3-氨基苄基)-5,7-二甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮。

[0240] 

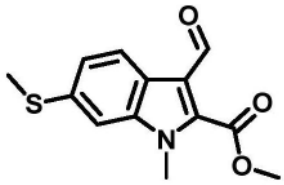
[0241] 向(3-((5,7-二甲基-4-氧亚基-4,5-二氢-3H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-3-基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(53mg,0.13mmol)在DCM(5mL)中的溶液加入HCl(1mL,在二噁烷中的4M HCl)并将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用DCM(10mL)稀释、用饱和碳酸氢钠水溶液(2×5mL)洗涤、干燥、浓缩并通过hplc纯化以提供期望的产物(24mg,60%)。

[0242] 中间体E:3-甲酰基-6-(甲硫基)-1H-吲哚-2-甲酸甲酯。

[0243] 

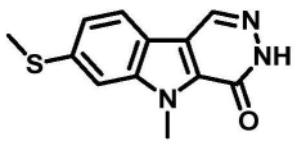
[0244] 以与中间体A类似的方式生成中间体E。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.79(s,1H),10.58(s,1H),8.15(d,J=8.5Hz,1H),7.36(d,J=1.6Hz,1H),7.23(dd,J=8.6,1.7Hz,1H),3.99(s,3H),2.54(s,3H)。

[0245] 中间体F:3-甲酰基-1-甲基-6-(甲硫基)-1H-吲哚-2-甲酸甲酯。

[0246] 

[0247] 以与中间体B类似的方式生成中间体F。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.41(s,1H),8.19(dd,J=8.5,0.6Hz,1H),7.57(d,J=1.5Hz,1H),7.27(dd,J=8.5,1.6Hz,1H),4.05(s,3H),4.00(s,3H),2.60(s,3H)。

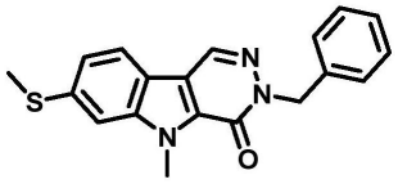
[0248] 中间体G:5-甲基-7-(甲硫基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮。

[0249] 

[0250] 以与中间体C类似的方式制备中间体G。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.90-12.71

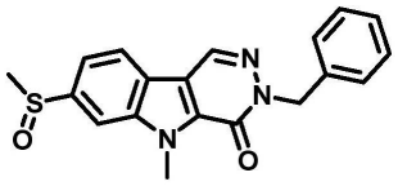
(m,1H),8.72(s,1H),8.11(dd,J＝8.4,0.6Hz,1H),7.57(dd,J＝1.7,0.7Hz,1H),7.29(dd,J＝8.4,1.6Hz,1H),4.27(s,3H),2.63(s,3H)。

[0251] 实施例4:3-苄基-5-甲基-7-(甲硫基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮。

[0252] 

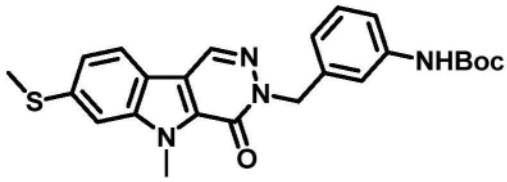
[0253] 以与实施例1类似的方式制备实施例4。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.79(s,1H),8.11(dd,J＝8.4,0.6Hz,1H),7.57(dd,J＝1.6,0.6Hz,1H),7.36-7.25(m,6H),5.41(s,2H),4.28(s,3H),2.63(s,3H)。

[0254] 实施例5:3-苄基-5-甲基-7-(甲基亚磺酰基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮。

[0255] 

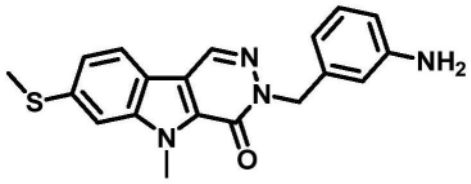
[0256] 向3-苄基-5-甲基-7-(甲硫基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮(27.0mg,0.081mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液加入3-氯过氧苯甲酸(13.9mg,0.081mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用DCM(20mL)稀释、用饱和碳酸氢钠水溶液(3×10mL)萃取、干燥、浓缩并通过快速柱色谱法(在己烷中的0-100% EtOAc)纯化以提供期望的产物(10mg,53%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.89(s,1H),8.41(dd,J＝8.4,0.7Hz,1H),8.11(dd,J＝1.4,0.7Hz,1H),7.67(dd,J＝8.3,1.4Hz,1H),7.37-7.31(m,4H),7.31-7.25(m,1H),5.43(s,2H),4.35(s,3H),2.85(s,3H)。

[0257] 中间体H:(3-((5-甲基-7-(甲硫基)-4-氧亚基-4,5-二氢-3H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-3-基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯。

[0258] 

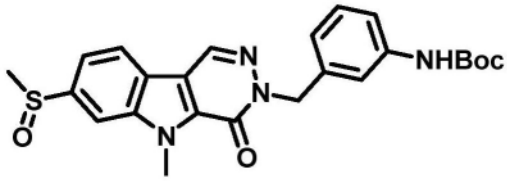
[0259] 以与实施例1类似的方式从5-甲基-7-(甲硫基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮制备中间体H。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.31(s,1H),8.79(s,1H),8.15-8.10(m,1H),7.59-7.54(m,1H),7.44-7.39(m,1H),7.33-7.26(m,1H),7.22-7.16(m,1H),7.17-7.07(m,1H),6.94-6.89(m,1H),5.34(s,2H),4.27(s,3H),2.63(s,3H),1.45(s,9H)。

[0260] 实施例6:3-苄基-5-甲基-7-(甲硫基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮。

[0261] 

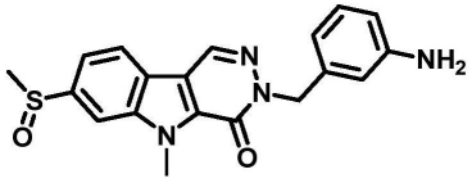
[0262] 以与实施例3类似的方式从(3-((5-甲基-7-(甲硫基)-4-氧亚基-4,5-二氢-3H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-3-基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯制备实施例6。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.77(s,1H),8.12(dd,J=8.4,0.6Hz,1H),7.57(d,J=1.6Hz,1H),7.30(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.03-6.90(m,1H),6.54-6.39(m,3H),5.24(s,2H),5.05(s,2H),4.28(s,3H),2.63(s,3H)。

[0263] 中间体I:(3-((5-甲基-7-(甲基亚磺酰基)-4-氧亚基-4,5-二氢-3H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-3-基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯。

[0264] 

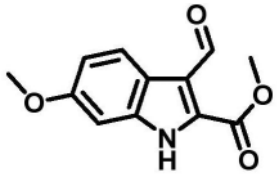
[0265] 以与实施例5类似的方式从(3-((5-甲基-7-(甲硫基)-4-氧亚基-4,5-二氢-3H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-3-基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯生成中间体I。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.31(s,1H),8.90(s,1H),8.45-8.39(m,1H),8.14-8.08(m,1H),7.71-7.64(m,1H),7.44-7.39(m,1H),7.39-7.33(m,1H),7.23-7.17(m,1H),6.96-6.89(m,1H),5.36(s,2H),4.34(s,3H),2.86(s,3H),1.45(s,9H)。

[0266] 实施例7:3-(3-氨基苄基)-5-甲基-7-(甲基亚磺酰基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮。

[0267] 

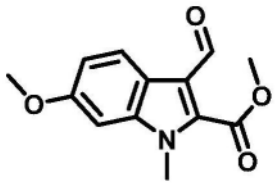
[0268] 以与实施例3类似的方式从(3-((5-甲基-7-(甲基亚磺酰基)-4-氧亚基-4,5-二氢-3H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-3-基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯生成实施例7。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.91(s,1H),8.42(d,J=8.3Hz,1H),8.12(d,J=1.3Hz,1H),7.73-7.64(m,1H),7.28-7.20(m,1H),7.03-6.94(m,1H),6.93-6.83(m,2H),5.38(s,2H),4.35(s,3H),2.85(s,3H)。

[0269] 中间体J:3-甲酰基-6-甲氧基-1H-吲哚-2-甲酸甲酯。

[0270] 

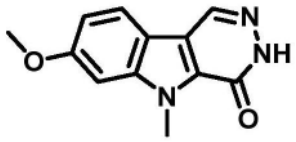
[0271] 以与中间体A类似的方式从市售的6-甲氧基-1h-吲哚-2-甲酸甲酯生成中间体J。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.67(s,1H),10.58(s,1H),8.13-8.08(m,1H),7.00-6.93(m,2H),3.98(s,3H),3.82(s,3H)。

[0272] 中间体K:3-甲酰基-6-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-2-甲酸甲酯。

[0273] 

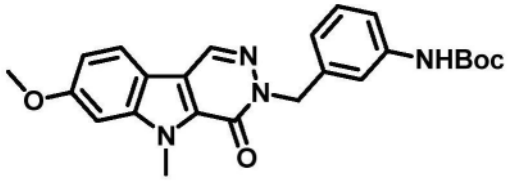
[0274] 以与中间体B类似的方式从3-甲酰基-6-甲氧基-1H-吲哚-2-甲酸甲酯生成中间体K。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.42(s,1H),8.16(d,J=8.8Hz,1H),7.27-7.19(m,1H),7.00(dd,J=8.9,2.3Hz,1H),4.03(d,J=1.4Hz,3H),3.99(s,3H),3.88(s,3H)。

[0275] 中间体L:7-甲氧基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮。

[0276] 

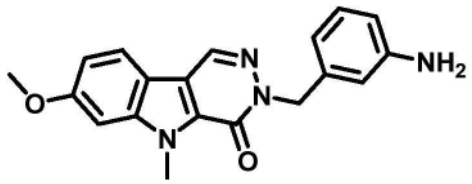
[0277] 以与中间体C类似的方式从3-甲酰基-6-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-2-甲酸甲酯生成中间体L。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.69(s,1H),8.67(s,1H),8.06(d,J=8.8Hz,1H),7.23(d,J=2.2Hz,1H),7.01(dd,J=8.7,2.2Hz,1H),4.24(s,3H),3.91(s,3H)。

[0278] 中间体M:(3-((7-甲氧基-5-甲基-4-氧亚基-4,5-二氢-3H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-3-基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯。

[0279] 

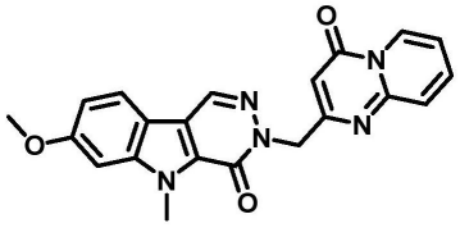
[0280] 以与实施例1类似的方式从7-甲氧基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮生成中间体M。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.29(s,1H),8.75(s,1H),8.08(d,J=8.8Hz,1H),7.44-7.31(m,2H),7.25(d,J=2.2Hz,1H),7.22-7.15(m,1H),7.02(dd,J=8.8,2.2Hz,1H),6.96-6.85(m,1H),5.34(s,2H),4.26(s,3H),3.92(s,3H),1.44(s,9H)。

[0281] 实施例8:3-(3-氨基苄基)-7-甲氧基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮。

[0282] 

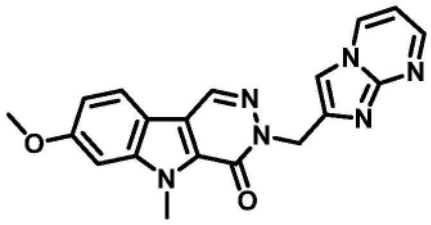
[0283] 以与实施例3类似的方式从(3-((7-甲氧基-5-甲基-4-氧亚基-4,5-二氢-3H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-3-基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯生成实施例8。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.73(s,1H),8.08(d,J=8.8Hz,1H),7.24(d,J=2.2Hz,1H),7.02(dd,J=8.8,2.2Hz,1H),6.99-6.89(m,1H),6.51-6.41(m,3H),5.24(s,2H),5.08(s,2H),4.26(s,3H),3.92(s,3H)。

[0284] 实施例9:7-甲氧基-5-甲基-3-((4-氧亚基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮。

[0285] 

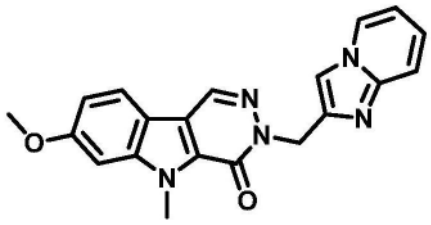
[0286] 以与实施例3类似的方式从7-甲氧基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮生成实施例9。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.96-8.92(m,1H),8.82(s,1H),8.11(d,J=8.8Hz,1H),8.02-7.94(m,1H),7.70-7.64(m,1H),7.40-7.33(m,1H),7.29-7.25(m,1H),7.08-7.02(m,1H),5.94(s,1H),5.44-5.35(m,2H),4.26(s,3H),3.93(s,3H)。

[0287] 实施例10:3-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基甲基)-7-甲氧基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮。

[0288] 

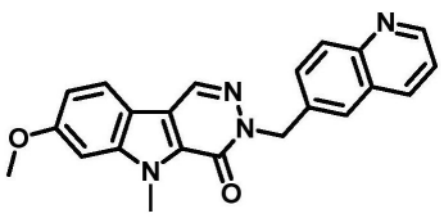
[0289] 以与实施例3类似的方式从7-甲氧基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮生成实施例10。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.87(dd,J=6.8,2.0Hz,1H),8.77(s,1H),8.49(dd,J=4.1,2.0Hz,1H),8.10(d,J=8.8Hz,1H),7.69(d,J=0.8Hz,1H),7.26(d,J=2.2Hz,1H),7.07-6.99(m,2H),5.60-5.50(m,2H),4.27(s,3H),3.92(s,3H)。

[0290] 实施例11:3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-7-甲氧基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮。

[0291] 

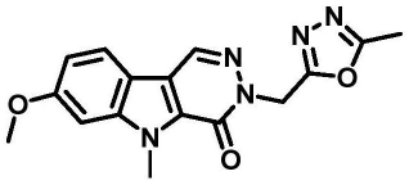
[0292] 以与实施例3类似的方式从7-甲氧基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮生成实施例11。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.74(s,1H),8.49-8.43(m,1H),8.08(dd,J=8.8,0.5Hz,1H),7.73(d,J=0.8Hz,1H),7.51-7.44(m,1H),7.25(d,J=2.1Hz,1H),7.20(ddd,J=9.1,6.7,1.3Hz,1H),7.02(dd,J=8.7,2.2Hz,1H),6.90-6.81(m,1H),5.50(s,2H),4.27(s,3H),3.92(s,3H)。

[0293] 实施例12:7-甲氧基-5-甲基-3-(喹啉-6-基甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮。

[0294] 

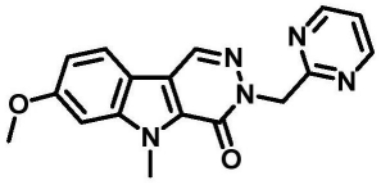
[0295] 以与实施例3类似的方式从7-甲氧基-5-甲基-3,5-二氢-4H-呫嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮生成实施例12。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.87(dd,J＝4.2,1.7Hz,1H),8.80(s,1H),8.37-8.32(m,1H),8.09(d,J＝8.8Hz,1H),8.00(d,J＝8.7Hz,1H),7.89-7.83(m,1H),7.76(dd,J＝8.7,2.0Hz,1H),7.51(dd,J＝8.3,4.2Hz,1H),7.25(d,J＝2.2Hz,1H),7.03(dd,J＝8.7,2.2Hz,1H),5.61(s,2H),4.27(s,3H),3.92(s,3H)。

[0296] 实施例13:7-甲氧基-5-甲基-3-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-呫嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮。

[0297] 

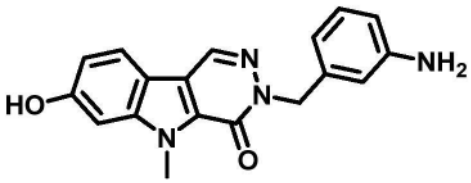
[0298] 以与实施例3类似的方式从7-甲氧基-5-甲基-3,5-二氢-4H-呫嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮生成实施例13。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.78(s,1H),8.13-8.04(m,1H),7.26(d,J＝2.1Hz,1H),7.04(dd,J＝8.8,2.2Hz,1H),5.62(s,2H),4.24(s,3H),3.92(s,3H),2.47(s,3H)。

[0299] 实施例14:7-甲氧基-5-甲基-3-(嘧啶-2-基甲基)-3,5-二氢-4H-呫嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮。

[0300] 

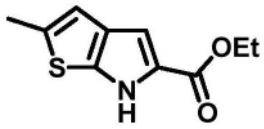
[0301] 以与实施例3类似的方式从7-甲氧基-5-甲基-3,5-二氢-4H-呫嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮生成实施例14。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.80-8.71(m,3H),8.10(d,J＝8.8Hz,1H),7.41(t,J＝4.9Hz,1H),7.26(d,J＝2.2Hz,1H),7.04(dd,J＝8.8,2.2Hz,1H),5.60(s,2H),4.24(s,3H),3.92(s,3H)。

[0302] 实施例15:3-(3-氨基苄基)-7-羟基-5-甲基-3,5-二氢-4H-呫嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮。

[0303] 

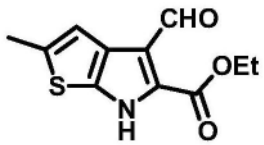
[0304] 在0℃下向(3-((7-甲氧基-5-甲基-4-氧亚基-4,5-二氢-3H-呫嗪并[4,5-b]吲哚-3-基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(76.4mg,0.176mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入在DCM(1.00mL)中的1M三溴硼烷并将反应混合物温热至室温3小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)并且所得反应混合物用DCM萃取。将有机层合并、干燥、浓缩并通过快速柱色谱法(在DCM中的0-20％ MeOH)纯化以提供期望的产物(32mg,57％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.95(s,1H),8.68(s,1H),7.98(d,J＝8.6Hz,1H),7.00-6.85(m,3H),6.50-6.38(m,2H),5.23(s,2H),5.02(s,2H),4.18(s,3H)。

[0305] 中间体N:2-甲基-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-甲酸乙酯。

[0306] 

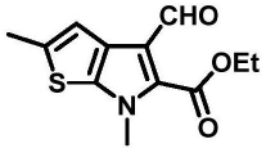
[0307] 在0℃下向5-甲基噻吩-3-甲醛(1.00g,7.93mmol)在乙醇(50mL)中的溶液中加入2-叠氮基乙酸乙酯(1.33g,10.3mmol),然后滴加在乙醇中的乙醇钠(10.3mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌过夜。加入饱和氯化铵水溶液(50mL)并且将所得反应混合物用DCM(3×20mL)萃取。将有机物干燥、浓缩、溶解于甲苯中并回流1.5小时。将反应混合物浓缩并通过快速柱色谱法(在己烷中的0-30% EtOAc)纯化以提供期望的产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.10(s,1H),6.86(d,J=2.0Hz,1H),6.71(dt,J=1.6,1.2Hz,1H),4.26(q,J=7.1Hz,2H),2.45(d,J=1.3Hz,3H),1.30(t,J=7.1Hz,3H)。

[0308] 中间体O:4-甲酰基-2-甲基-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-甲酸乙酯。

[0309] 

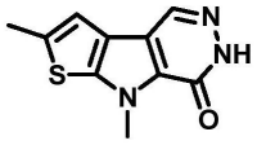
[0310] 以与中间体A类似的方式从2-甲基-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-甲酸乙酯生成中间体O。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.97(s,1H),10.42(s,1H),7.11-6.97(m,1H),4.39(q,J=7.1Hz,2H),3.30(s,3H),1.37(t,J=7.1Hz,3H)。

[0311] 中间体P:4-甲酰基-2,6-二甲基-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-甲酸乙酯。

[0312] 

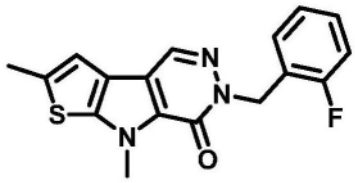
[0313] 以与中间体B类似的方式从4-甲酰基-2-甲基-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-甲酸乙酯生成中间体P。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.35(s,1H),7.11-7.07(m,1H),4.40(q,J=7.1Hz,2H),3.99(s,3H),2.56-2.53(m,3H),1.37(t,J=7.1Hz,3H)。

[0314] 中间体Q:2,8-二甲基-6,8-二氢-7H-噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-7-酮。

[0315] 

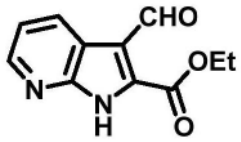
[0316] 以与中间体C类似的方式从4-甲酰基-2,6-二甲基-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-甲酸乙酯生成中间体Q。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.52(s,1H),8.40(s,1H),7.15(s,1H),4.18(s,3H),2.57(s,3H)。

[0317] 实施例16:6-(2-氟苄基)-2,8-二甲基-6,8-二氢-7H-噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-7-酮。

[0318] 

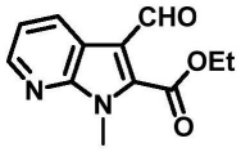
[0319] 以与实施例1类似的方式从2,8-二甲基-6,8-二氢-7H-噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-7-酮生成实施例16。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.49(s,1H),7.38-7.30(m,1H),7.26-7.11(m,4H),5.42(s,2H),4.20(s,3H),2.58(s,3H)。

[0320] 中间体R:3-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯。

[0321] 

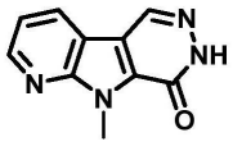
[0322] 向1H-吡咯并[2,3-B]吡啶-2-甲酸乙酯(1.00g,5.25mmol)在乙酸(3mL)和水(6mL)中的溶液中加入六亚甲基四胺(812mg,5.78)并将所得反应混合物加热至120℃持续9小时。将反应混合物冷却至室温并将体积减半。将反应混合物冷却至0℃并通过过滤收集所得沉淀物以提供期望的产物(52.2mg,5%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.44(s,1H),10.59(s,1H),8.59(dd,J=8.0,1.7Hz,1H),8.55(dd,J=4.6,1.7Hz,1H),7.38(dd,J=8.0,4.6Hz,1H),4.47(q,J=7.1Hz,2H),1.41(t,J=7.1Hz,3H)。

[0323] 中间体S:3-甲酰基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯。

[0324] 

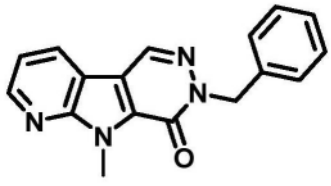
[0325] 以与中间体B类似的方式从3-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯生成中间体S。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.64(s,1H),8.78(dd,J=8.0,1.7Hz,1H),8.58(dd,J=4.6,1.7Hz,1H),7.33(dd,J=8.0,4.6Hz,1H),4.57(q,J=7.2Hz,2H),4.22(s,4H),1.51(t,J=7.1Hz,4H)。

[0326] 中间体T:9-甲基-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮。

[0327] 

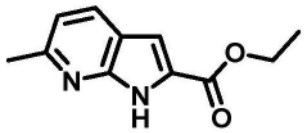
[0328] 以与中间体C类似的方式从3-甲酰基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯生成中间体T。

[0329] 实施例17:7-(2-氟苄基)-9-甲基-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮。

[0330] 

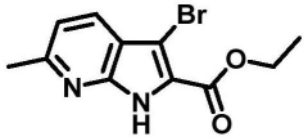
[0331] 以与实施例1类似的方式从9-甲基-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮生成实施例17。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.86(d,J=1.6Hz,1H),8.73-8.64(m,2H),7.55-7.45(m,1H),7.40-7.24(m,5H),5.44(s,2H),4.29(d,J=1.5Hz,3H)。

[0332] 中间体U:6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯

[0333] 

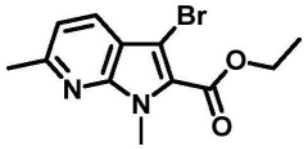
[0334] 以与中间体N类似的方式从市售的3-吡啶甲醛生成中间体U。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.01(d,J=8.1Hz,1H),7.16(s,1H),7.09(d,J=8.2Hz,1H),4.42(q,J=7.1Hz,2H),2.63(s,3H),1.43(t,J=7.1Hz,3H)。

[0335] 中间体V:3-溴-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯。

[0336] 

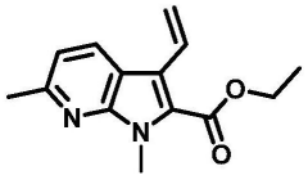
[0337] 向6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯(102mg,500mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入N-溴代琥珀酰亚胺(94mg,525mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠水溶液并且将所得反应混合物用DCM(3×10mL)萃取。将有机层合并、干燥、浓缩并通过快速柱色谱法(在己烷中的0-100% EtOAc)纯化以提供期望的产物(96mg,68%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.67(s,1H),7.88(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),7.17(d,J=8.2Hz,1H),4.37(q,J=7.1Hz,2H),2.60(s,3H),1.37(t,J=7.1Hz,3H)。

[0338] 中间体W:3-溴-1,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯。

[0339] 

[0340] 以与中间体B类似的方式从3-溴-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯生成中间体W。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.91(d,J=8.2Hz,1H),7.18(d,J=8.1Hz,1H),4.47(q,J=7.1Hz,2H),4.10(s,3H),2.68(s,3H),1.47(t,J=7.1Hz,3H)。

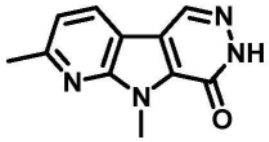
[0341] 中间体X:1,6-二甲基-3-乙烯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯。

[0342] 

[0343] 向3-溴-1,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯(71mg,0.24mmol)在DMF中的溶液中加入三丁基(乙烯基)锡烷(83mg,0.26mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(27mg,23mmol)并且将氮气鼓泡通过反应混合物15分钟。将反应混合物加热至100℃过夜。将反应混合物冷却至室温并加入水。将所得反应混合物用EtOAc(3×15mL)萃取,并且将有机层合并、干燥、浓缩并通过FCC(在己烷中的0-100% EtOAc)纯化以提供期望的产物(57mg,99%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.27(d,J=8.3Hz,1H),7.43(dd,J=18.0,11.5Hz,1H),

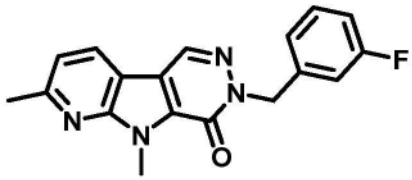
7.13(d,J＝8.2Hz,1H),5.83(dd,J＝18.0,1.5Hz,1H),5.43(dd,J＝11.5,1.5Hz,1H),4.46(q,J＝7.1Hz,2H),4.07(s,3H),1.46(t,J＝7.1Hz,3H)。

[0344] 中间体Y:2,9-二甲基-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮。

[0345] 

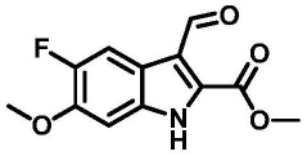
[0346] 将臭氧流轻轻鼓泡通过冷却至-78℃的1,6-二甲基-3-乙烯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯(71mg,0.29mmol)在DCM(10mL)中的溶液。当如通过TLC表明起始原料已消耗时,加入三苯基膦(303mg,1.15mmol)并将反应混合物温热至室温并搅拌4小时。将反应混合物浓缩,溶解于乙氧基乙醇(5mL)中并加入肼(116mg,1.15mmol)并将反应混合物加热至135℃并搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,加入水并将所得反应混合物用EtOAc(3×10mL)萃取。将有机层合并、干燥、浓缩并通过快速柱色谱法(在己烷中的0-100% EtOAc)纯化以提供期望的产物(45mg,73%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.87(s,1H),8.73(s,1H),8.52(d,J＝8.1Hz,1H),7.34(d,J＝8.1Hz,1H),4.23(s,3H),2.68(s,3H)。

[0347] 实施例18:7-(3-氟苄基)-2,9-二甲基-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮。

[0348] 

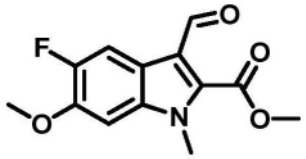
[0349] 以与实施例1类似的方式从2,9-二甲基-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮生成实施例18。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.81(s,1H),8.53(d,J＝8.1Hz,1H),7.44-7.31(m,2H),7.28-7.19(m,2H),7.15(td,J＝7.4,1.2Hz,1H),5.48(s,2H),4.24(s,3H),2.69(s,3H)。

[0350] 中间体Z:5-氟-3-甲酰基-6-甲氧基-1H-吲哚-2-甲酸甲酯

[0351] 

[0352] 以与中间体A类似的方式从市售的起始材料生成中间体Z。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.85(s,1H),10.55(s,1H),7.89(d,J＝11.6Hz,1H),7.12(d,J＝7.4Hz,1H),3.98(s,3H),3.91(s,3H)。

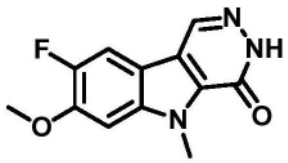
[0353] 中间体AA:5-氟-3-甲酰基-6-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-2-甲酸甲酯

[0354] 

[0355] 以与中间体B类似的方式生成中间体AA。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.38(s,1H),

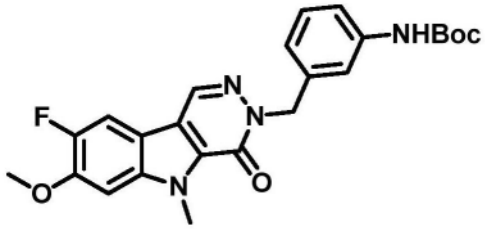
7.93(d,J＝11.5Hz,1H),7.45(d,J＝7.3Hz,1H),4.05(s,3H),3.98(s,3H),3.96(s,3H)。

[0356] 中间体AB:8-氟-7-甲氧基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0357] 

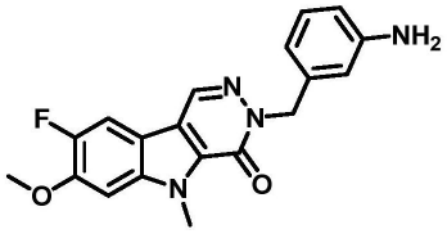
[0358] 以与中间体C类似的方式生成中间体AB。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.72(s,1H),8.65(s,1H),8.06(d,J＝11.3Hz,1H),7.46(d,J＝7.2Hz,1H),4.26(s,3H),4.00(s,3H)。

[0359] 实施例19:(3-((8-氟-7-甲氧基-5-甲基-4-氧亚基-4,5-二氢-3H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-3-基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯

[0360] 

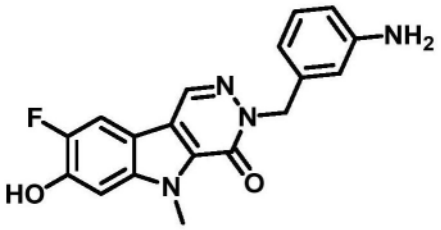
[0361] 以与中间体D类似的方式生成实施例19。

[0362] 实施例20:3-(3-氨基苄基)-8-氟-7-甲氧基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0363] 

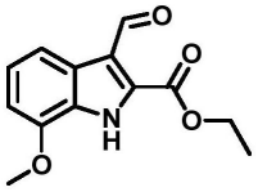
[0364] 以与实施例3类似的方式生成实施例20。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.71(s,1H),8.08(d,J＝11.3Hz,1H),7.48(d,J＝7.2Hz,1H),6.94(t,J＝7.9Hz,1H),6.50-6.40(m,3H),5.23(s,2H),5.04(s,2H),4.28(s,3H),4.01(s,3H)。

[0365] 实施例21:3-(3-氨基苄基)-8-氟-7-羟基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0366] 

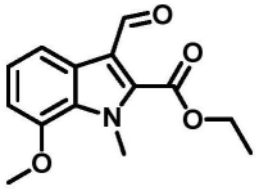
[0367] 以与实施例15类似的方式生成实施例21。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.54(s,1H),7.68(d,J＝10.8Hz,1H),7.10-7.02(m,1H),6.95(d,J＝7.4Hz,1H),6.69(dt,J＝8.7,1.6Hz,2H),6.63(ddd,J＝7.9,2.2,1.1Hz,1H),5.51(s,3H),5.40-5.33(m,2H),4.20(s,2H),3.37(s,1H)。

[0368] 中间体AC:3-甲酰基-7-甲氧基-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

[0369] 

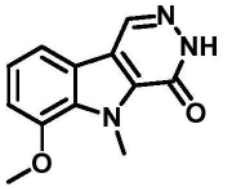
[0370] 以与中间体A类似的方式生成中间体AC。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.92(s,1H),10.59(s,1H),7.85-7.74(m,1H),7.23(t,J=8.0Hz,1H),6.95(dd,J=7.8,0.8Hz,1H),4.43(q,J=7.1Hz,2H),3.96(s,3H),1.40(t,J=7.1Hz,3H)。

[0371] 中间体AD:3-甲酰基-7-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

[0372] 

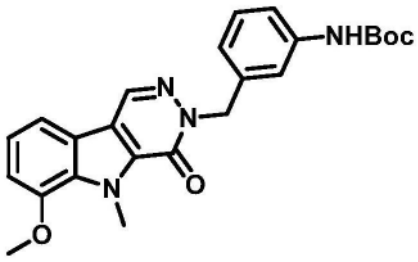
[0373] 以与中间体B类似的方式生成中间体AD。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.36(s,1H),7.89(dd,J=8.1,0.9Hz,1H),7.25(t,J=8.0Hz,1H),6.98(dd,J=7.9,0.9Hz,1H),4.47(q,J=7.1Hz,2H),4.27(s,3H),3.95(s,3H),1.42-1.36(m,3H)。

[0374] 中间体AE:6-甲氧基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0375] 

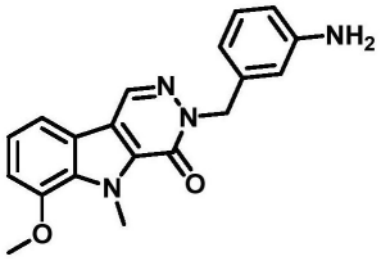
[0376] 以与中间体C类似的方式生成中间体AE。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.75(s,1H),8.71(s,1H),7.74(dd,J=8.0,0.9Hz,1H),7.27(t,J=7.9Hz,1H),7.09(dd,J=7.9,0.9Hz,1H),4.53(s,3H),3.97(s,3H)。

[0377] 实施例22:(3-((6-甲氧基-5-甲基-4-氧亚基-4,5-二氢-3H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-3-基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯

[0378] 

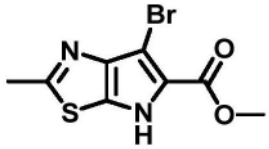
[0379] 以与中间体D类似的方式生成实施例22。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.31(s,1H),8.79(s,1H),7.76(dd,J=8.1,0.9Hz,1H),7.39(s,1H),7.36(d,J=8.3Hz,1H),7.28(t,J=7.9Hz,1H),7.19(t,J=7.8Hz,1H),7.12-7.08(m,1H),6.91(d,J=7.7Hz,1H),5.33(s,2H),4.54(s,3H),3.97(s,3H),1.44(s,9H)。

[0380] 实施例23:3-(3-氨基苄基)-6-甲氧基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0381] 

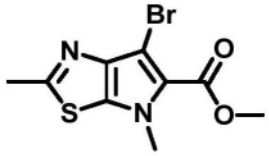
[0382] 以与实施例3类似的方式生成实施例23。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.77(s,1H),7.75(dd,J＝8.1,0.9Hz,1H),7.28(t,J＝7.9Hz,1H),7.09(dd,J＝7.9,0.9Hz,1H),6.94(t,J＝7.9Hz,1H),6.50-6.39(m,3H),5.24(s,2H),5.05(s,2H),4.55(s,3H),3.97(s,3H)。

[0383] 中间体AF:6-溴-2-甲基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-甲酸甲酯

[0384] 

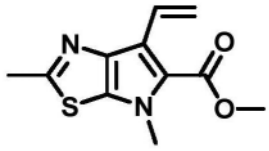
[0385] 以与中间体V类似的方式生成中间体AF。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.67(s,1H),3.84(s,3H),2.72(s,3H)。

[0386] 中间体AG:6-溴-2,4-二甲基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-甲酸甲酯

[0387] 

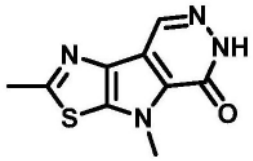
[0388] 以与中间体W类似的方式生成中间体AG。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ3.98(s,3H),3.84(s,3H),2.74(s,3H)。

[0389] 中间体AH:2,4-二甲基-6-乙烯基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-甲酸甲酯

[0390] 

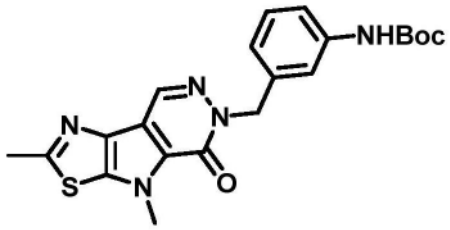
[0391] 以与中间体X类似的方式生成中间体AH。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.30(dd,J＝17.6,11.2Hz,1H),6.43(dd,J＝17.6,2.4Hz,1H),5.43(dd,J＝11.1,2.4Hz,1H),3.94(s,3H),3.85(s,3H),2.76(s,3H)。

[0392] 中间体AI:2,4-二甲基-4,6-二氢-5H-噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5-酮

[0393] 

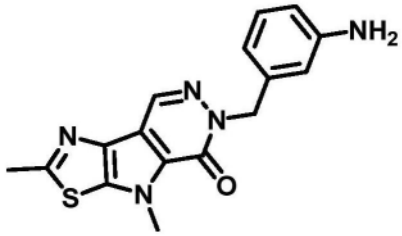
[0394] 以与中间体C类似的方式生成中间体AI。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.65(s,1H),8.45(s,1H),4.26(s,3H),2.82(s,3H)。

[0395] 实施例24:(3-((2,4-二甲基-5-氧亚基-4,5-二氢-6H-噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-6-基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯

[0396] 

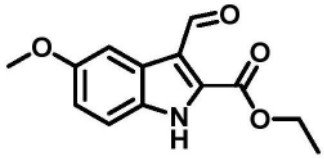
[0397] 以与中间体D类似的方式生成实施例24。

[0398] 实施例25:6-(3-氨基苄基)-2,4-二甲基-4,6-二氢-5H-噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5-酮

[0399] 

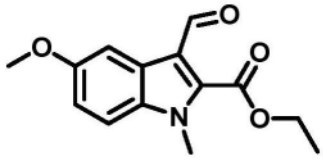
[0400] 以与实施例3类似的方式生成实施例25。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.51(s,1H),6.94(t,J=7.6Hz,1H),6.51-6.39(m,3H),5.20(s,2H),5.05(s,2H),4.28(s,3H),2.82(s,3H)。

[0401] 中间体AJ:3-甲酰基-5-甲氧基-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

[0402] 

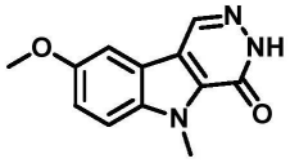
[0403] 以与中间体A类似的方式生成中间体AJ。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.77(s,1H),10.60(s,1H),7.70(d,J=2.5Hz,1H),7.48(dd,J=9.0,0.5Hz,1H),7.05(dd,J=9.0,2.5Hz,1H),4.45(q,J=7.1Hz,2H),3.81(s,3H),1.40(t,J=7.1Hz,3H)。

[0404] 中间体AK:3-甲酰基-5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

[0405] 

[0406] 以与中间体B类似的方式生成中间体AH。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.44(s,1H),7.77(d,J=2.5Hz,1H),7.67(d,J=9.2Hz,1H),7.11(dd,J=9.1,2.6Hz,1H),4.46(q,J=7.1Hz,2H),4.04(s,3H),3.83(s,3H),1.40(t,J=7.1Hz,3H)。

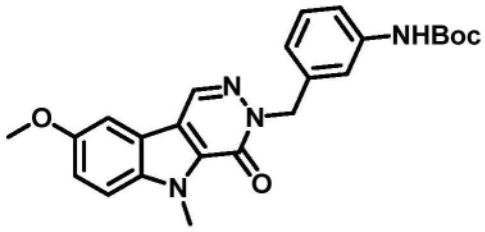
[0407] 中间体AL:8-甲氧基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0408] 

[0409] 以与中间体C类似的方式生成中间体AL。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.71(s,1H),8.73(s,1H),7.75(d,J=2.4Hz,1H),7.71-7.62(m,1H),7.23(dd,J=9.0,2.5Hz,1H),4.25

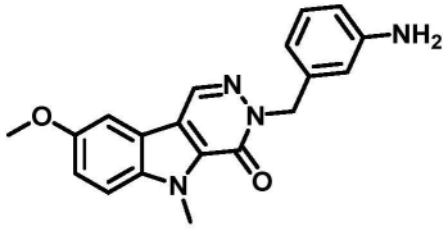
(s,3H),3.87(s,3H)。

[0410] 实施例26:(3-((8-甲氧基-5-甲基-4-氧亚基-4,5-二氢-3H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-3-基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯

[0411] 

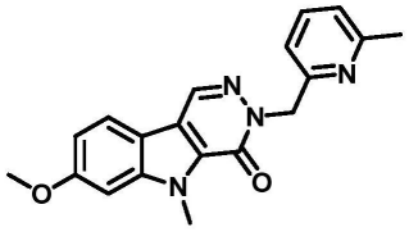
[0412] 以与中间体D类似的方式生成实施例26。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.31(s,1H),8.80(s,1H),7.77(d,J=2.5Hz,1H),7.69(dd,J=9.2,0.5Hz,1H),7.39(s,1H),7.35(d,J=8.3Hz,1H),7.24(dd,J=9.1,2.5Hz,1H),7.19(t,J=7.8Hz,1H),6.91(dt,J=7.7,1.2Hz,1H),5.33(s,2H),4.26(s,3H),3.87(s,3H),1.44(s,9H)。

[0413] 实施例27:3-(3-氨基苄基)-8-甲氧基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0414] 

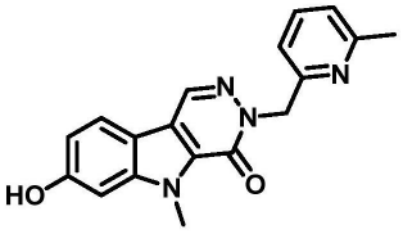
[0415] 以与实施例3类似的方式生成实施例27。

[0416] 实施例28:7-甲氧基-5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0417] 

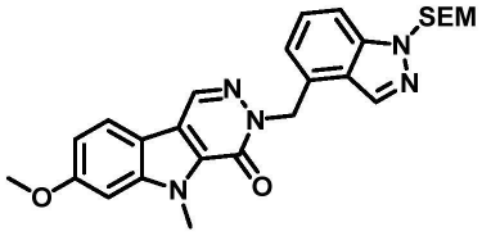
[0418] 以与实施例15类似的方式生成实施例28。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.77(s,1H),8.09(d,J=8.8Hz,1H),7.60(t,J=7.7Hz,1H),7.26(d,J=2.2Hz,1H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),7.04(dd,J=8.8,2.2Hz,1H),6.82(d,J=7.7Hz,1H),5.45(s,2H),4.25(s,3H),3.92(s,3H),2.45(s,3H)。

[0419] 实施例29:7-羟基-5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0420] 

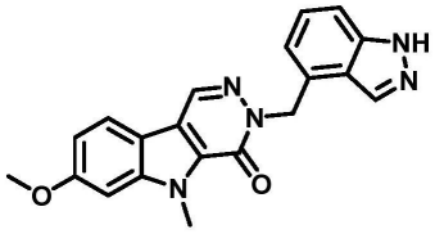
[0421] 以与实施例15类似的方式生成实施例29。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.97(s,1H),8.72(s,1H),8.00(d,J=8.6Hz,1H),7.59(t,J=7.7Hz,1H),7.13(d,J=7.7Hz,1H),6.97(d,J=2.0Hz,1H),6.92(dd,J=8.6,2.1Hz,1H),6.80(d,J=7.8Hz,1H),5.44(s,2H),4.17(s,3H),2.45(s,3H)。

[0422] 中间体AM:7-甲氧基-5-甲基-3-((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0423] 

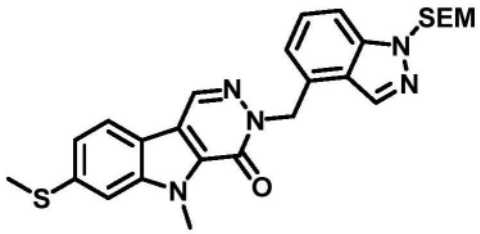
[0424] 以与中间体D类似的方式生成中间体AM。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.77(s,1H),8.25(d,J=1.0Hz,1H),8.07(d,J=8.7Hz,1H),7.66(d,J=8.5Hz,1H),7.38(dd,J=8.5,7.0Hz,1H),7.24(d,J=2.0Hz,1H),7.07-6.99(m,2H),5.77-5.70(m,4H),4.26(s,3H),3.91(s,3H),3.56-3.47(m,2H),0.85-0.72(m,2H),-0.07--0.15(m,9H)。

[0425] 实施例30:3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-甲氧基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0426] 

[0427] 向7-甲氧基-5-甲基-3-((1-((2(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮(38.2mg,78.0μmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入TFA(1mL)并将反应混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物用DCM(10mL)稀释、用饱和碳酸氢钠水溶液(2×5mL)洗涤、干燥、浓缩并通过快速柱色谱法(在己烷中的0-100%EtOAc)纯化。

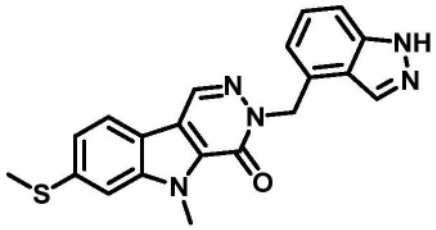
[0428] 中间体AN:5-甲基-7-(甲硫基)-3-((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0429] 

[0430] 以与实施例1类似的方式生成中间体AN。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.81(s,1H),8.26(d,J=0.9Hz,1H),8.11(d,J=8.5Hz,1H),7.66(d,J=8.4Hz,1H),7.58(d,J=1.6Hz,1H),7.38(dd,J=8.4,7.1Hz,1H),7.30(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.06(d,J=7.1Hz,1H),5.74(d,J=8.2Hz,2H),4.28(s,3H),3.56-3.46(m,3H),2.63(s,2H),0.78(dd,J=8.6,

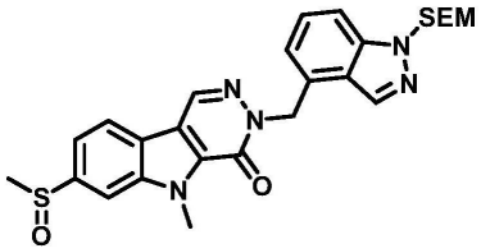
7.6Hz,2H),-0.12(s,9H)。

[0431] 实施例31:3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-5-甲基-7-(甲硫基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0432] 

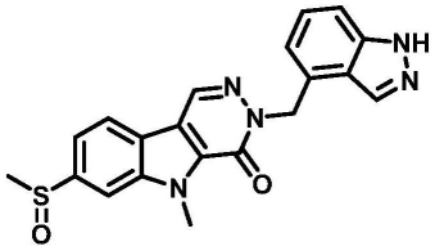
[0433] 以与实施例AN类似的方式生成实施例31。

[0434] 中间体AO:5-甲基-7-(甲基亚磺酰基)-3-((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0435] 

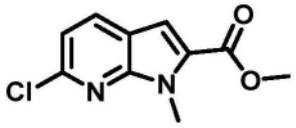
[0436] 以与实施例1类似的方式生成中间体AO。

[0437] 实施例32:3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-5-甲基-7-(甲基亚磺酰基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0438] 

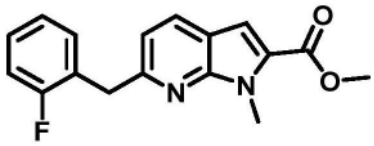
[0439] 以与实施例31类似的方式生成实施例32。

[0440] 中间体AP:6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯

[0441] 

[0442] 以与中间体B类似的方式从市售材料生成中间体AP。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.22(d,J=8.3Hz,1H),7.33(s,1H),7.29(d,J=8.3Hz,1H),4.02(s,3H),3.89(s,3H)。

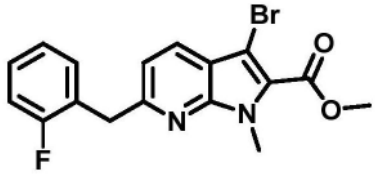
[0443] 中间体AQ:6-(2-氟苄基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯。

[0444] 

[0445] 在氮气气氛下向密封管中的6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯(105.9mg,471.4μmol)溶液中加入四(三苯基膦)钯(0)(9.602mg,8.309μmol),然后加入在

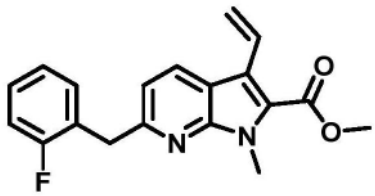
THF中的氯化(2-氟苄基)锌(II)(111.5mg,530.9μmol)。将反应混合物加热至100℃持续2小时。冷却反应混合物并加入水(30mL)。反应混合物用EtOAc(3×30mL)萃取。将有机物合并、干燥、浓缩并通过快速柱色谱法(在己烷中的0-50% EtOAc)纯化,得到期望的产物(42.1mg,30.6%)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.06(d,J=8.1Hz,1H),7.37(td,J=7.7,1.9Hz,1H),7.32-7.26(m,1H),7.25(s,1H),7.22-7.13(m,2H),7.07(d,J=8.1Hz,1H),4.25(s,2H),4.02(s,3H),3.88(s,3H)。

[0446] 中间体AR:3-溴-6-(2-氟苄基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯

[0447] 

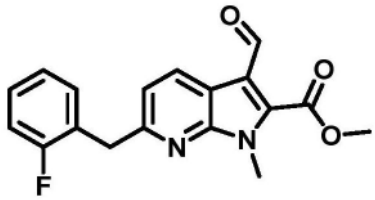
[0448] 以与中间体V类似的方式生成中间体AR。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.96(d,J=8.2Hz,1H),7.37(td,J=7.6,1.7Hz,1H),7.33-7.27(m,1H),7.22-7.13(m,3H),4.30-4.27(m,2H),4.00(s,3H),3.93(s,3H)。

[0449] 中间体AS:6-(2-氟苄基)-1-甲基-3-乙烯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯

[0450] 

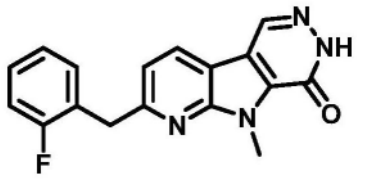
[0451] 以与中间体AR类似的方式生成中间体AS。

[0452] 中间体AT:6-(2-氟苄基)-3-甲酰基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯

[0453] 

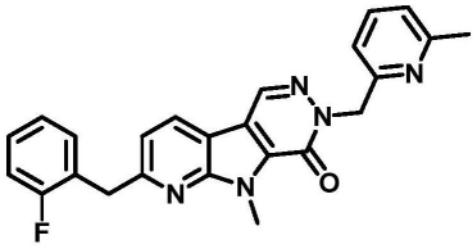
[0454] 以与中间体Y类似的方式生成中间体AT。

[0455] 中间体AU:2-(2-氟苄基)-9-甲基-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮

[0456] 

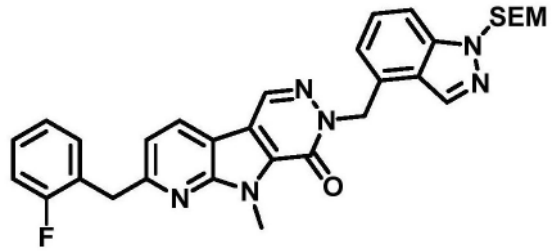
[0457] 以与中间体C类似的方式生成中间体AU。

[0458] 实施例33:2-(2-氟苄基)-9-甲基-7-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮

[0459] 

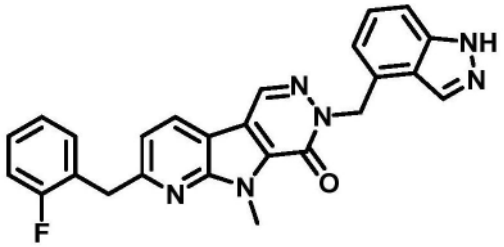
[0460] 以与实施例1类似的方式生成实施例33。

[0461] 中间体AV:2-(2-氟苄基)-9-甲基-7-((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)甲基)-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮

[0462] 

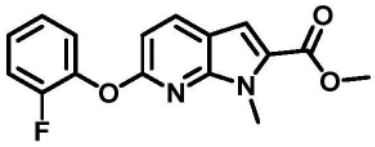
[0463] 以与实施例1类似的方式生成中间体AV。

[0464] 实施例34:7-((1H-吲唑-4-基)甲基)-2-(2-氟苄基)-9-甲基-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮

[0465] 

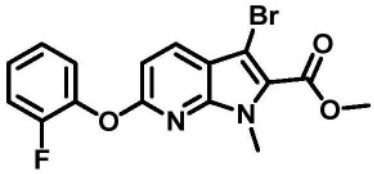
[0466] 以与实施例31类似的方式生成实施例34。

[0467] 中间体AW:6-(2-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯。

[0468] 

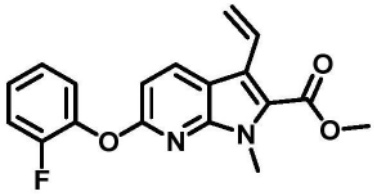
[0469] 在氮气气氛下向密封管中的6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯(105.9mg,471.4μmol)的溶液中加入在甲苯中的1-氟-2-羟基苯(68.70mg,54.70μmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(34.54mg,37.71μmol)、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三(异丙基)联苯(35.96mg,75.43μmol)和碳酸钾(143.3mg,1.037mmol)。将反应混合物加热至110℃并搅拌过夜。冷却反应混合物并加入水(30mL)。反应混合物用乙基EtOAc(3×30mL)萃取。将有机物合并、干燥、浓缩并通过快速柱色谱法(在己烷中的0-100% EtOAc)纯化,得到期望的产物(95.2mg,67.2%)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.21(d,J=8.5Hz,1H),7.47-7.38(m,2H),7.37-7.29(m,2H),7.28(d,J=5.0Hz,1H),6.96(d,J=8.5Hz,1H),3.85(s,3H),3.75(s,3H)。

[0470] 中间体AX:3-溴-6-(2-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯

[0471] 

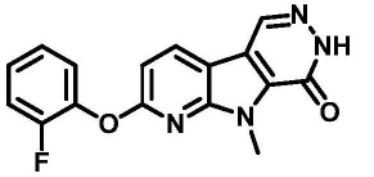
[0472] 以与中间体V类似的方式生成中间体AX。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.10(d,J＝8.6Hz,1H),7.46-7.40(m,2H),7.39-7.27(m,2H),7.06(d,J＝8.6Hz,1H),3.91(s,3H),3.74(s,3H)。

[0473] 中间体AY:6-(2-氟苯氧基)-1-甲基-3-乙烯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯

[0474] 

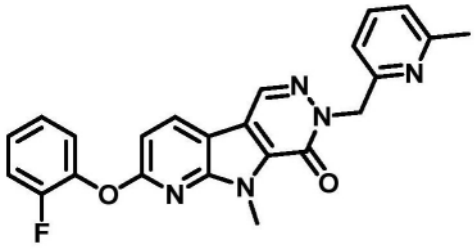
[0475] 以与中间体X类似的方式生成中间体AY。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.50(d,J＝8.7Hz,1H),7.46-7.42(m,1H),7.42-7.38(m,1H),7.38-7.27(m,3H),6.98(d,J＝8.6Hz,1H),5.91(dd,J＝18.1,1.4Hz,1H),5.46(dd,J＝11.5,1.3Hz,1H),3.89(s,3H),3.71(s,3H)。

[0476] 中间体AZ:2-(2-氟苯氧基)-9-甲基-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮

[0477] 

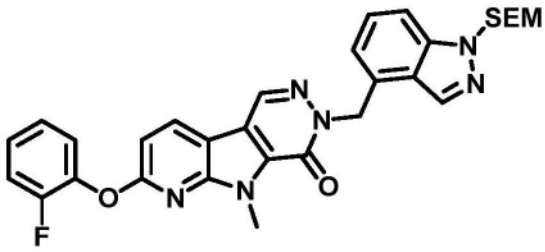
[0478] 以与中间体C类似的方式生成中间体AZ。

[0479] 实施例35:2-(2-氟苯氧基)-9-甲基-7-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮

[0480] 

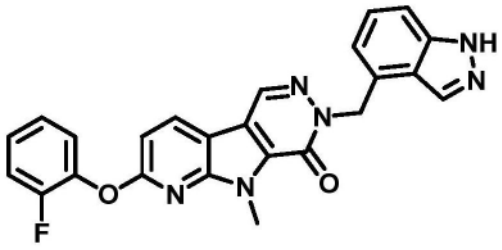
[0481] 以与实施例1类似的方式生成实施例35。

[0482] 中间体BA:2-(2-氟苯氧基)-9-甲基-7-((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)甲基)-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮

[0483] 

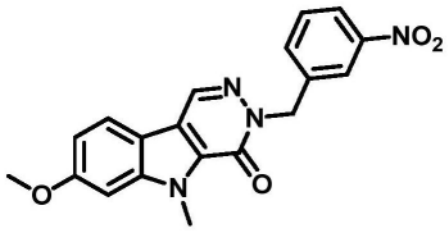
[0484] 以与实施例1类似的方式生成中间体BA。

[0485] 实施例36:2-(2-氟苯氧基)-9-甲基-7-((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)甲基)-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮

[0486] 

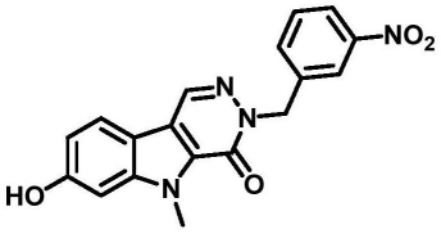
[0487] 以与中间体31类似的方式生成实施例36。需要NMR。计划Rxn。

[0488] 实施例37:7-甲氧基-5-甲基-3-(3-硝基苄基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0489] 

[0490] 以与实施例1类似的方式生成实施例37。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.80(s,1H),8.20-8.14(m,2H),8.09(d,J=8.8Hz,1H),7.78(dt,J=7.6,1.4Hz,1H),7.65(t,J=7.9Hz,1H),7.25(d,J=2.2Hz,1H),7.03(dd,J=8.8,2.2Hz,1H),5.55(s,2H),4.26(s,3H),3.92(s,3H)。

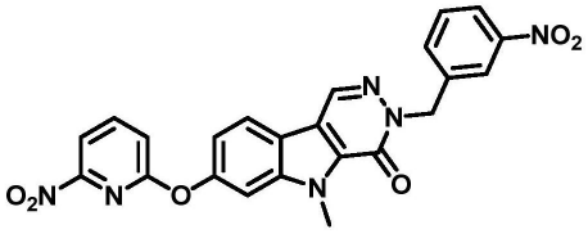
[0491] 实施例38:7-羟基-5-甲基-3-(3-硝基苄基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0492] 

[0493] 以与实施例15类似的方式生成实施例38。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.00(s,1H),8.75(s,1H),8.21-8.13(m,2H),7.99(d,J=8.6Hz,1H),7.77(dt,J=7.7,1.3Hz,1H),7.65(td,J=7.7,0.8Hz,1H),6.96(d,J=1.9Hz,1H),6.91(dd,J=8.6,2.1Hz,1H),5.54(s,2H),4.17(s,3H)。

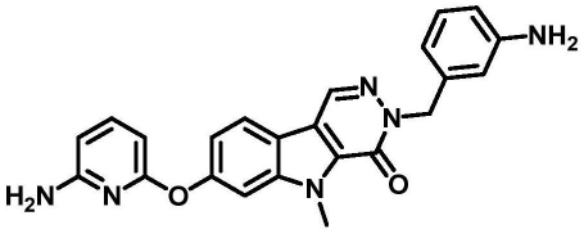
[0494] 实施例39:5-甲基-3-(3-硝基苄基)-7-((6-硝基吡啶-2-基)氧基)-3,5-二氢-4H-

哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0495] 

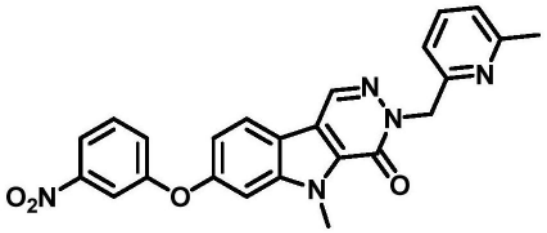
[0496] 以与中间体XXX2类似的方式生成实施例39。

[0497] 实施例40:5-甲基-3-(3-硝基苄基)-7-((6-硝基吡啶-2-基)氧基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

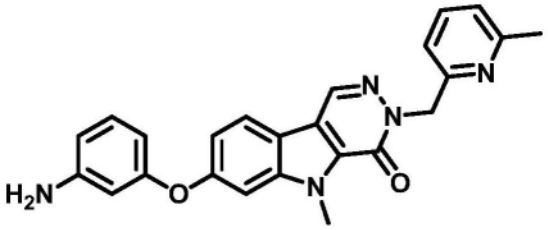
[0498] 

[0499] 以与实施例XXX3类似的方式生成实施例40。

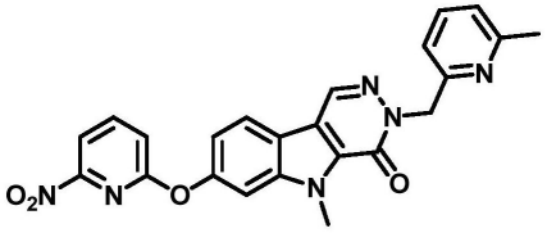
[0500] 实施例41:5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-(3-硝基苯氧基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0501] 

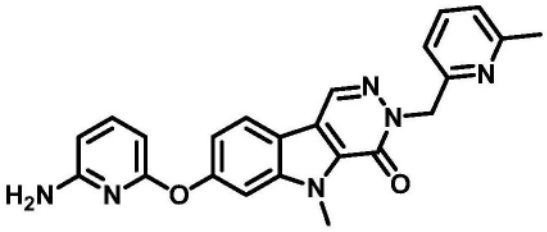
[0502] 实施例42:7-(3-氨基苯氧基)-5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0503] 

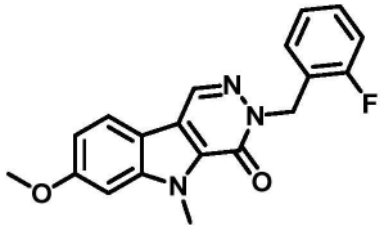
[0504] 实施例43:5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-((6-硝基吡啶-2-基)氧基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0505] 

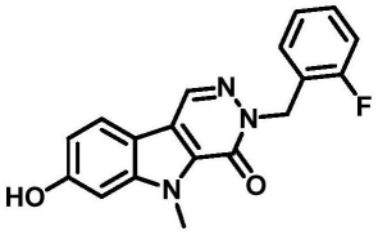
[0506] 实施例44:7-((6-氨基吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0507] 

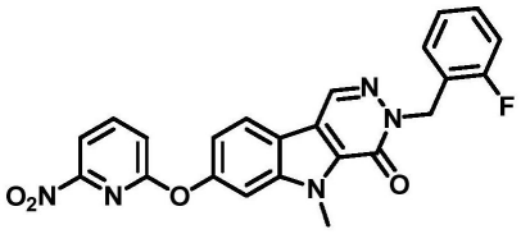
[0508] 实施例45:3-(2-氟苄基)-7-甲氧基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0509] 

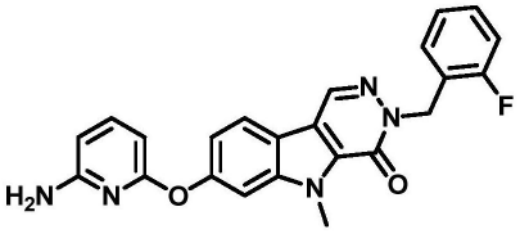
[0510] 实施例46:3-(2-氟苄基)-7-羟基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0511] 

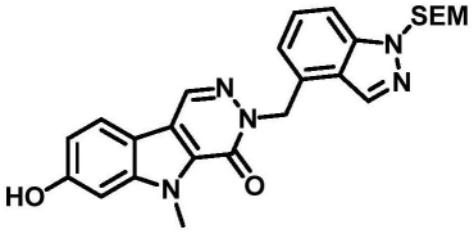
[0512] 实施例47:3-(2-氟苄基)-5-甲基-7-((6-硝基吡啶-2-基)氧基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0513] 

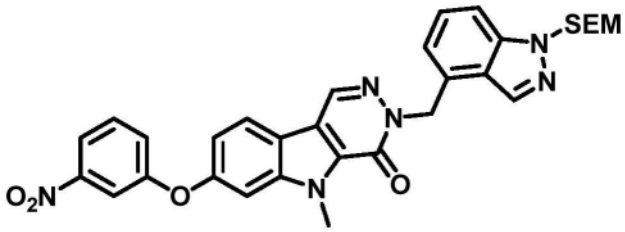
[0514] 实施例48:7-((6-氨基吡啶-2-基)氧基)-3-(2-氟苄基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0515] 

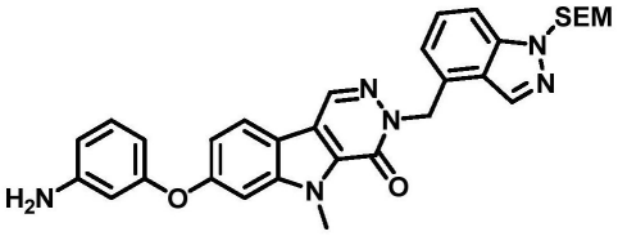
[0516] 中间体AC:7-羟基-5-甲基-3-((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0517] 

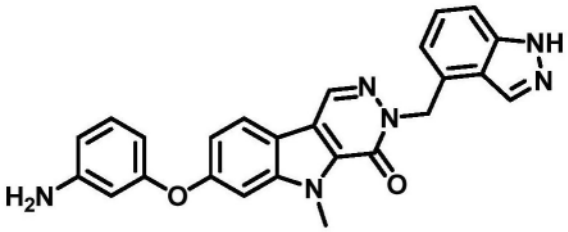
[0518] 中间体AD:5-甲基-7-(3-硝基苯氧基)-3-((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0519] 

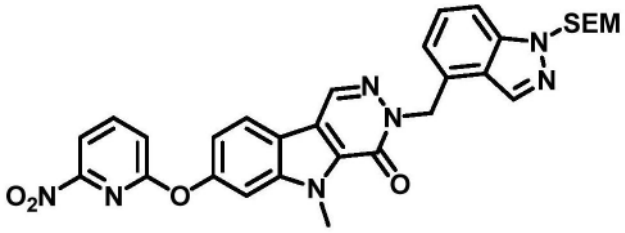
[0520] 中间体AE:7-(3-氨基苯氧基)-5-甲基-3-((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0521] 

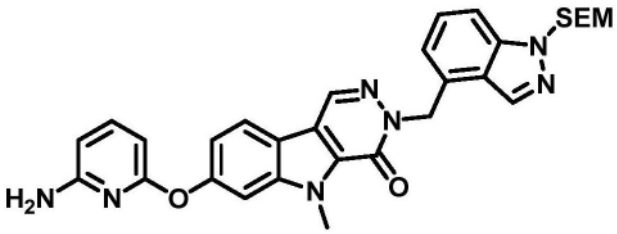
[0522] 实施例49:3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-(3-氨基苯氧基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0523] 

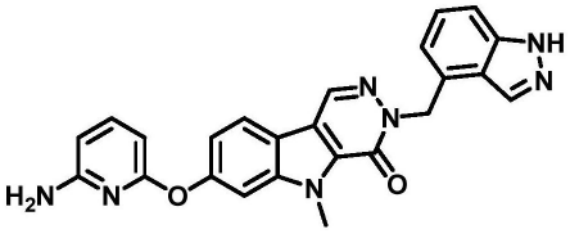
[0524] 中间体AF:5-甲基-7-((6-硝基吡啶-2-基)氧基)-3-((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0525] 

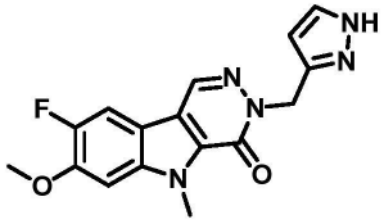
[0526] 中间体AG:7-((6-氨基吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-3-((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0527] 

[0528] 实施例50:3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-((6-氨基吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

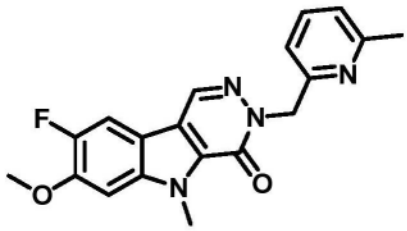
[0529] 

[0530] 实施例51:3-((1H-吡唑-3-基)甲基)-8-氟-7-甲氧基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0531] 

[0532] 通过用在DMF(3mL)中的$CsCO_3$(119mg,364mmol)和甲磺酸(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲基酯(31.6mg,0.121mmol)处理中间体AB(30mg,0.121mmol)生成实施例51。将反应混合物搅拌48小时并加入水。用EtOAc(5mL×3)萃取反应混合物并将有机物干燥、浓缩并通过FCC(在己烷中的0-100% EtOAc)纯化以提供8-氟-7-甲氧基-5-甲基-3-((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮。随后将8-氟-7-甲氧基-5-甲基-3-((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮溶解于甲醇(3mL)中,并用在二噁烷中的0.4mL的4M HCl处理。将所得反应混合物用EtOAc稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机物干燥、浓缩并通过FCC(在己烷中的0-100% EtOAc)纯化以提供期望的产物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.63(s,1H),8.68(s,1H),8.07(d,J=11.2Hz,1H),7.62(s,1H),7.47(d,J=7.3Hz,1H),6.13(s,1H),5.39(d,J=19.9Hz,2H),4.28(s,3H),4.00(s,3H)。

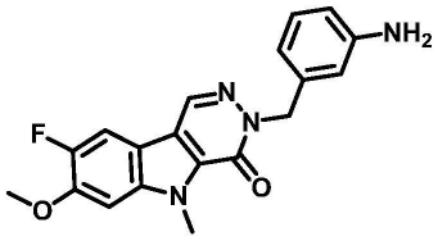
[0533] 实施例52:8-氟-7-甲氧基-5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0534] 

[0535] 以与实施例1类似的方式从中间体AB和市售的2-(氯甲基)-6-甲基吡啶生成实施

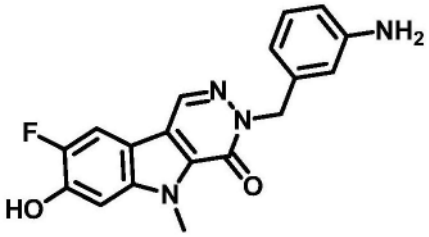
例52。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.63(s,1H),8.68(s,1H),8.07(d,J＝11.2Hz,1H),7.62(s,1H),7.47(d,J＝7.3Hz,1H),6.13(s,1H),5.39(d,J＝19.9Hz,2H),4.28(s,3H),4.00(s,3H)。

[0536] 实施例53:3-(3-氨基苄基)-8-氟-7-甲氧基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0537] 

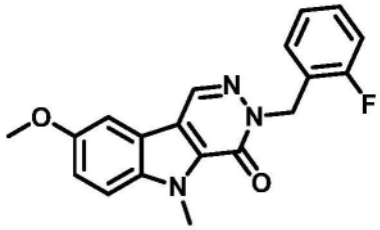
[0538] 通过采用与实施例3的生成概述的类似试剂和程序从中间体AB生成实施例53。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.71(s,1H),8.08(d,J＝11.3Hz,1H),7.48(d,J＝7.2Hz,1H),6.94(dd,J＝7.9Hz,1H),6.54-6.30(m,4H),5.23(s,2H),5.04(s,2H),4.28(s,3H),4.01(s,3H)。

[0539] 实施例54:3-(3-氨基苄基)-8-氟-7-羟基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0540] 

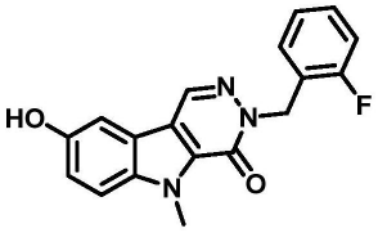
[0541] 采用用于生成实施例15的类似程序从实施例53生成实施例54。1HNMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.54(s,1H),7.68(d,J＝10.8Hz,1H),7.10-7.01(m,1H),6.95(d,J＝7.4Hz,1H),6.75-6.58(m,3H),5.74-5.70(m,1H),5.51(s,3H),5.44-5.32(m,2H),4.20(s,3H)。

[0542] 实施例55:3-(2-氟苄基)-8-甲氧基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0543] 

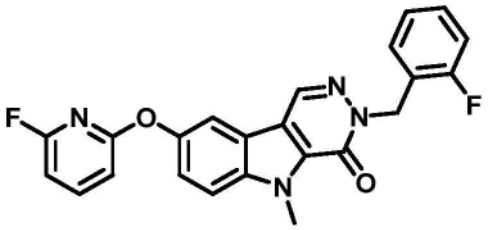
[0544] 通过用在DMF中的KOtBu(199mg,1.77mmol)和1-(氯甲基)-2-氟苯(141mg,0.98mmol)处理中间体AL(203mg,0.89mmol)生成实施例55。将反应混合物在室温下搅拌过夜并加入水。过滤所得沉淀物以提供期望的产物(205mg)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.81(s,1H),7.76(d,J＝2.5Hz,1H),7.69(dd,J＝9.1,0.6Hz,1H),7.34(dddd,J＝8.9,7.3,5.4,2.1Hz,1H),7.30-7.09(m,4H),5.46(s,2H),4.26(s,3H),3.87(s,3H)。

[0545] 实施例56:3-(2-氟苄基)-8-羟基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0546] 

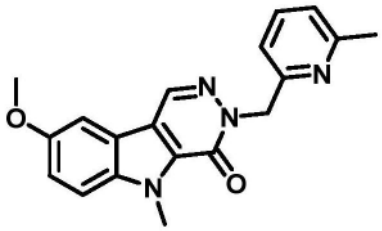
[0547] 采用用于生成实施例15的类似程序从实施例53生成实施例56。1HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.46(s,1H),8.73(s,1H),7.59(d,J＝8.9Hz,1H),7.46(dd,J＝2.4,0.6Hz,1H),7.39-7.27(m,1H),7.26-7.06(m,4H),5.45(s,2H),4.23(s,3H)。

[0548] 实施例57:3-(2-氟苄基)-7-((6-氟吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0549] 

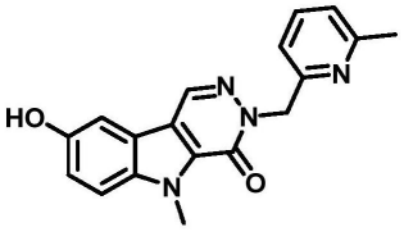
[0550] 通过用在DMF中的2,6-二氟吡啶(11.7mg,0.102mmol)和KOtBu(32mg,0.232mmol)处理实施例56生成实施例57。将反应混合物在100℃下搅拌过夜,冷却至室温并向反应混合物中加入水。将反应混合物用EtOAc稀释、用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤、干燥、浓缩并通过DCC(在己烷中的0-100%EtOAc)纯化以提供期望的产物(36mg)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.46(s,1H),8.73(s,1H),7.59(d,J＝8.9Hz,1H),7.46(dd,J＝2.4,0.6Hz,1H),7.39-7.27(m,1H),7.26-7.06(m,4H),5.45(s,2H),4.23(s,3H)。

[0551] 实施例58:8-甲氧基-5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0552] 

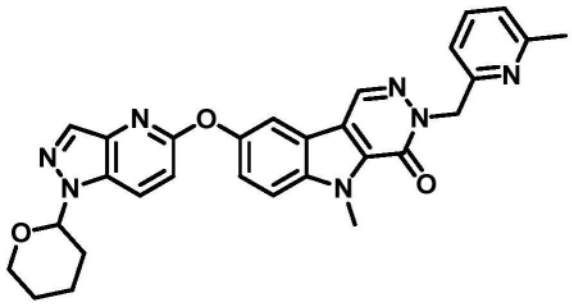
[0553] 通过用于生成实施例55的类似程序生成实施例58,其中采用市售的2-(氯甲基)-6-甲基吡啶来提供期望的产物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.44(s,1H),8.74(s,1H),7.80-6.66(m,6H),5.44(s,2H),4.23(s,3H),2.45(s,3H)。

[0554] 实施例59:8-羟基-5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0555] 

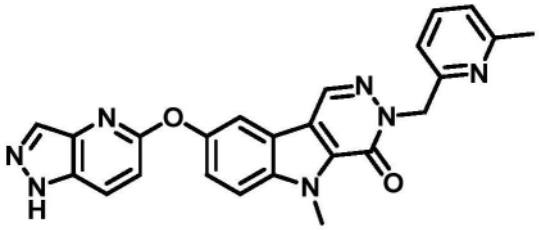
[0556] 采用用于生成实施例15的类似程序从实施例53生成实施例59。1HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.44(s,1H),8.74(s,1H),7.80-6.66(m,6H),5.44(s,2H),4.23(s,3H),2.45(s,3H)。

[0557] 中间体AH:5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)氧基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0558] 

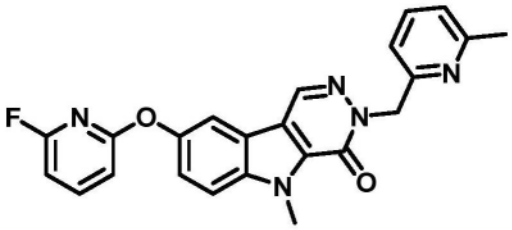
[0559] 通过用在DMF(3mL)中的5-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(16mg,0.56mmol)和$CsCO_3$(31mg,94mmol)处理实施例59(15mg,0.47mmol)生成实施例AH。将反应混合物加热至120℃过夜。将反应混合物冷却至室温、用EtOAc稀释、用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤、干燥、浓缩并通过DCC(在己烷中的0-100% EtOAc)纯化以提供期望的产物(5mg)。1HNMR(400MHz,氯仿-d)δ8.52(s,1H),8.14-8.06(m,2H),7.88(dd,J=2.3,0.6Hz,1H),7.59(dd,J=9.0,0.6Hz,1H),7.55-7.44(m,2H),7.12-7.02(m,2H),6.94-6.87(m,1H),5.66(s,2H),5.63(dd,J=8.5,3.7Hz,1H),4.41(s,3H),4.18-4.06(m,1H),3.82-3.71(m,1H),2.58(s,3H),2.29-2.14(m,2H),1.87-1.56(m,4H)。

[0560] 实施例60:8-((1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0561] 

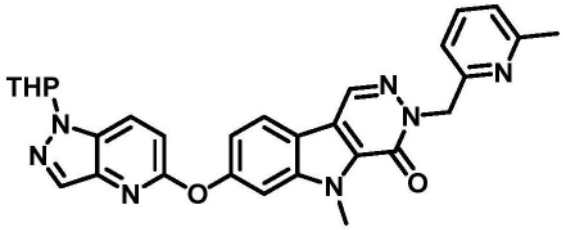
[0562] 通过用在二噁烷(0.2mL)中的4M HCl处理在甲醇(1mL)中的中间体AH(5mg,0.009mmol)生成实施例60。将反应混合物搅拌过夜、用EtOAc稀释、用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤、干燥、浓缩并通过FCC(在己烷中的0-100% EtOAc)纯化。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.52(s,1H),8.05(s,1H),7.92(dd,J=8.9,1.0Hz,1H),7.87(dd,J=2.2,0.6Hz,1H),7.60(dd,J=9.0,0.6Hz,1H),7.57-7.43(m,2H),7.14(d,J=9.0Hz,1H),7.05(d,J=7.6Hz,1H),6.91(d,J=7.7Hz,1H),5.67(s,2H),4.41(s,3H),2.58(s,3H)。

[0563] 实施例61:7-((6-氟吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0564] 

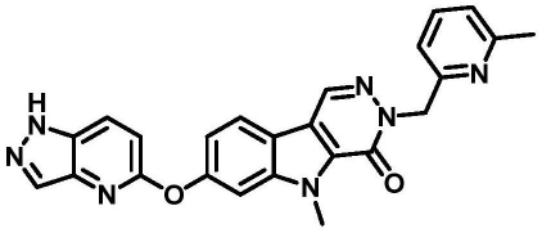
[0565] 以与生成实施例57类似的方式从实施例59生成实施例61。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.83(s,1H),8.10(dd,J＝2.3,0.6Hz,1H),8.04(dt,J＝8.6,7.9Hz,1H),7.86(dd,J＝9.0,0.6Hz,1H),7.60(t,J＝7.7Hz,1H),7.47(dd,J＝9.0,2.4Hz,1H),7.14(d,J＝7.7Hz,1H),7.01-6.94(m,1H),6.92-6.87(m,1H),6.84(d,J＝7.8Hz,1H),5.47(s,2H),4.32(s,3H),2.45(s,3H)。

[0566] 中间体AI:5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)氧基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0567] 

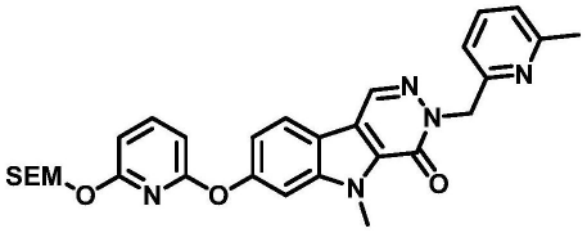
[0568] 通过与用于生成中间体AH类似的程序从实施例29生成中间体AI。1HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.86(s,1H),8.44(d,J＝0.9Hz,1H),8.30-8.21(m,2H),7.67(d,J＝2.0Hz,1H),7.61(t,J＝7.7Hz,1H),7.26(dd,J＝8.6,2.0Hz,1H),7.16(t,J＝8.7Hz,2H),6.85(d,J＝7.8Hz,1H),5.69(dd,J＝9.6,2.5Hz,1H),5.48(s,2H),4.25(s,3H),3.96(d,J＝12.0Hz,1H),3.70(dt,J＝11.6,6.7Hz,1H),2.46(s,3H),2.26-2.11(m,1H),1.99(d,J＝6.1Hz,2H),1.81-1.65(m,1H),1.58(dq,J＝9.8,5.7,4.8Hz,2H)。

[0569] 实施例62:7-((1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0570] 

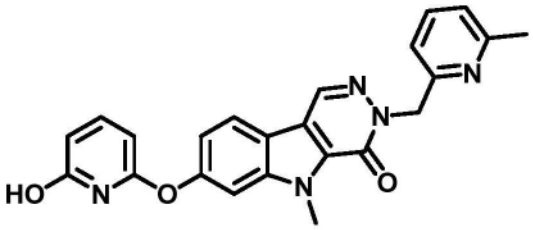
[0571] 通过与生成实施例60类似的程序从中间体AI生成实施例62。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.32(s,1H),8.85(s,1H),8.26(dd,J＝8.7,0.6Hz,1H),8.14(dd,J＝8.9,1.0Hz,1H),8.03-7.99(m,1H),7.66-7.55(m,2H),7.24(dd,J＝8.6,2.0Hz,1H),7.19(d,J＝8.9Hz,1H),7.15(d,J＝7.6Hz,1H),6.85(d,J＝7.7Hz,1H),5.48(s,2H),4.24(s,3H),2.46(s,3H)。

[0572] 中间体AJ:5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-((6-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲氧基)吡啶-2-基)氧基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0573] 

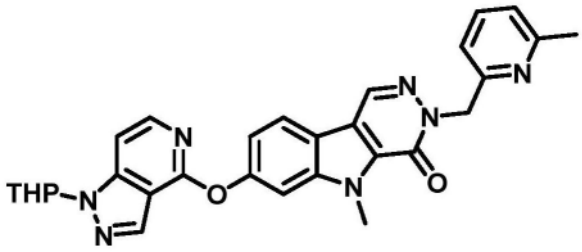
[0574] 通过用2-氯-6-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲氧基)吡啶处理并采用与生成实施例57中所用的类似反应条件从实施例29生成中间体AJ。

[0575] 实施例63:7-((6-羟基吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0576] 

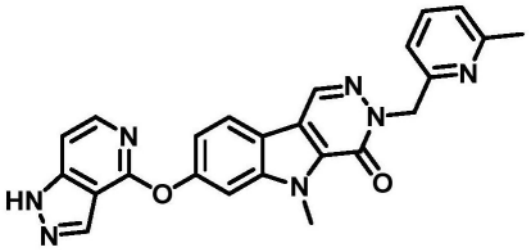
[0577] 通过用在二噁烷(1.0mL)中的4M HCl处理在DCM(3mL)中的中间体AJ(28.9mg,0.53mmol)生成实施例63。将反应混合物在室温下搅拌1小时。加入水和K_2CO_3(50mg)并将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物用DCM稀释并用水洗涤、干燥、浓缩并通过FCC(在己烷中的0-100% EtOAc)纯化以提供期望的产物(7.3mg)。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.46(s,1H),7.97(dd,J=8.6,0.6Hz,1H),7.63-7.54(m,1H),7.49(t,J=7.7Hz,1H),7.24(d,J=2.0Hz,1H),7.17(dd,J=8.7,2.1Hz,1H),7.05(d,J=7.7Hz,1H),6.84(d,J=7.8Hz,1H),6.48(dd,J=8.3,0.7Hz,1H),6.13(d,J=7.7Hz,1H),5.59(s,2H),4.28(s,3H),2.58(s,3H)。

[0578] 中间体AK:5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氧基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0579] 

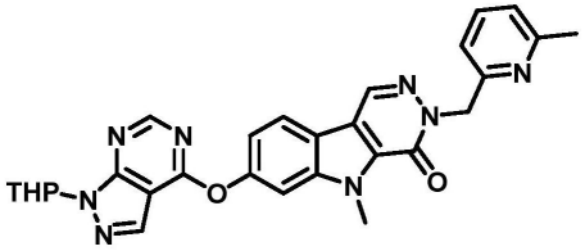
[0580] 使用与用于生成中间体AI的程序类似的程序从实施例29生成中间体AK。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.88(s,1H),8.35(d,J=0.8Hz,1H),8.29(dd,J=8.7,0.6Hz,1H),7.88(d,J=6.0Hz,1H),7.78-7.73(m,1H),7.61(t,J=7.7Hz,1H),7.51(dd,J=6.1,1.0Hz,1H),7.31(dd,J=8.6,2.0Hz,1H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.86(d,J=7.8Hz,1H),5.95-5.89(m,1H),5.48(s,2H),3.92(d,J=11.2Hz,1H),3.86-3.71(m,1H),2.55(d,J=5.3Hz,1H),2.45(s,3H),2.43-2.30(m,1H),2.01(d,J=14.8Hz,2H),1.77(s,1H),1.61(s,0H)。

[0581] 实施例64:7-((1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氧基)-5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0582] 

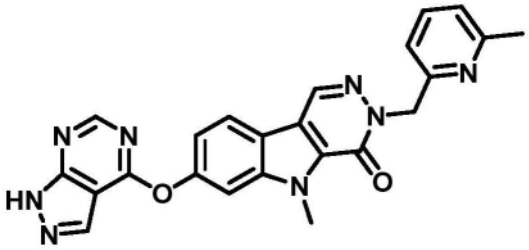
[0583] 以与生成实施例60中使用的程序类似的方式从中间体AK生成实施例64。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.55(s,1H),8.58(s,1H),8.29(s,1H),8.09(dd,J＝8.6,0.6Hz,1H),7.95(d,J＝6.0Hz,1H),7.52(t,J＝7.7Hz,1H),7.48(dd,J＝2.0,0.6Hz,1H),7.32(dd,J＝8.6,2.0Hz,1H),7.15(d,J＝6.1Hz,1H),7.06(d,J＝7.7Hz,1H),6.92(d,J＝7.7Hz,1H),5.68(s,2H),4.35(s,3H),2.58(s,3H)。

[0584] 中间体AL:5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0585] 

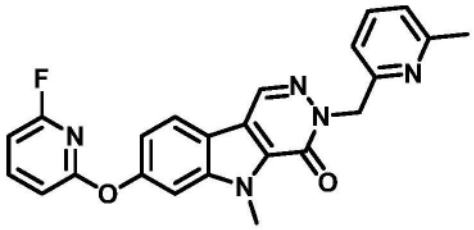
[0586] 以与用于生成中间体AI的程序类似的程序,通过用4-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶处理从实施例29生成中间体AL。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.90(s,1H),8.60(s,1H),8.38-8.30(m,1H),8.26(d,J＝0.5Hz,1H),7.92-7.85(m,1H),7.61(t,J＝7.7Hz,1H),7.40(dd,J＝8.6,2.0Hz,1H),7.15(d,J＝7.6Hz,1H),6.87(d,J＝7.8Hz,1H),6.01(d,J＝10.3Hz,1H),5.48(s,2H),4.26(s,3H),3.98(d,J＝11.8Hz,1H),3.74(d,J＝12.8Hz,1H),2.71-2.65(m,1H),2.58-2.54(m,1H),2.45(s,3H),2.35-2.31(m,1H),2.13-1.41(m,2H)。

[0587] 实施例65:7-((1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)-5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0588] 

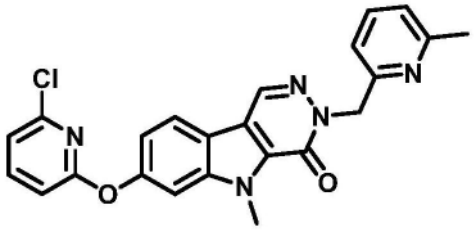
[0589] 以与生成实施例60中使用的程序类似的方式从中间体AL生成实施例65。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ14.20(s,1H),8.89(s,1H),8.53(s,1H),8.34(d,J＝8.6Hz,1H),8.17(d,J＝1.3Hz,1H),7.87(d,J＝2.0Hz,1H),7.61(t,J＝7.7Hz,1H),7.39(dd,J＝8.6,2.0Hz,1H),7.15(d,J＝7.6Hz,1H),6.86(d,J＝7.8Hz,1H),5.48(s,2H),4.26(s,3H),2.45(s,3H)。

[0590] 实施例66:7-((6-氟吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0591] 

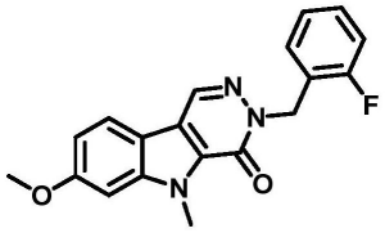
[0592] 使用与生成实施例57中所采用的程序类似的程序从实施例29生成实施例66。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.87(s,1H),8.29(d,J＝8.6Hz,1H),8.06(q,J＝8.2Hz,1H),7.68(d,J＝2.0Hz,1H),7.61(t,J＝7.7Hz,1H),7.24(dd,J＝8.6,2.1Hz,1H),7.15(d,J＝7.7Hz,1H),7.01(dd,J＝7.9,1.6Hz,1H),6.92(dd,J＝7.9,2.4Hz,1H),6.84(d,J＝7.8Hz,1H),5.47(s,2H),4.25(s,3H),2.45(s,3H)。

[0593] 实施例67:7-((6-氯吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0594] 

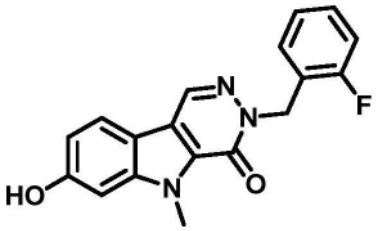
[0595] 以与生成实施例57中所采用的程序类似的程序,通过用2-氯-6-硝基吡啶处理实施例29生成实施例67。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.88(s,1H),8.29(d,J＝8.7Hz,1H),8.00-7.92(m,1H),7.73(s,1H),7.68(d,J＝2.0Hz,1H),7.35-7.20(m,3H),7.10(d,J＝8.2Hz,1H),6.95(s,1H),5.52(s,2H),4.25(s,3H),2.45(s,3H)。

[0596] 实施例68:3-(2-氟苄基)-7-甲氧基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0597] 

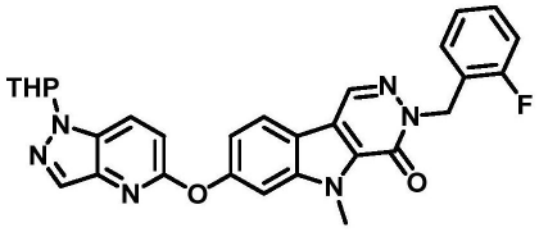
[0598] 由用在DMF中的1-(氯甲基)-2-氟苯和KOtBu处理中间体L生成实施例68。将反应混合物在室温下搅拌过夜,加入水并通过过滤收集所得沉淀物以提供期望的产物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.76(s,1H),8.08(dd,J＝8.8,0.5Hz,1H),7.37-7.30(m,1H),7.27-7.10(m,5H),7.03(dd,J＝8.8,2.2Hz,1H),5.46(s,2H),4.25(s,3H),3.92(s,3H)。

[0599] 实施例69:3-(2-氟苄基)-7-羟基-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0600] 

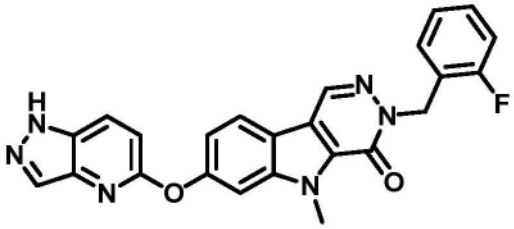
[0601] 采用与用于生成实施例15的类似程序从实施例68生成实施例69。1HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.99(s,1H),8.71(s,1H),8.02-7.95(m,1H),7.39-7.26(m,1H),7.27-7.10(m,3H),6.96(dd,J=2.1,0.6Hz,1H),6.91(dd,J=8.6,2.1Hz,1H),5.45(s,2H),4.17(s,3H)。

[0602] 中间体AM:3-(2-氟苄基)-5-甲基-7-((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)氧基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0603] 

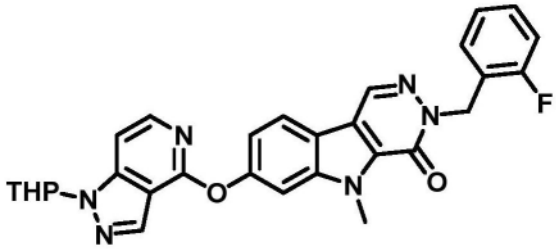
[0604] 通过与生成中间体AI类似的程序从实施例69生成中间体AM。

[0605] 实施例70:7-((1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)氧基)-3-(2-氟苄基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0606] 

[0607] 以与生成实施例60中使用的程序类似的方式从中间体AM生成实施例70。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.32(s,1H),8.84(s,1H),8.24(dd,J=8.6,0.6Hz,1H),8.14(dd,J=8.9,1.0Hz,1H),8.01(t,J=1.2Hz,1H),7.64-7.58(m,1H),7.40-7.31(m,1H),7.28-7.09(m,5H),5.49(s,2H),4.24(s,3H)。

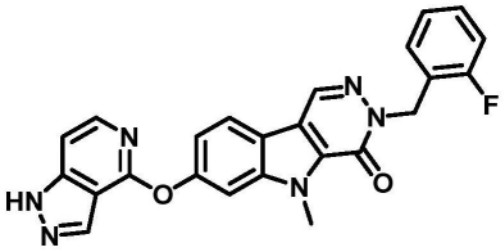
[0608] 中间体AN:3-(2-氟苄基)-5-甲基-7-((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氧基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0609] 

[0610] 通过与生成中间体AI中所采用的类似程序,通过用5-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶处理实施例69生成中间体AN。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.86(s,1H),8.34(d,J=0.7Hz,1H),8.27(d,J=8.6Hz,1H),7.88(d,J=6.1Hz,1H),7.75(d,J=2.0Hz,1H),7.50(dd,J=6.1,0.9Hz,1H),7.41-7.11(m,5H),5.96-5.88(m,1H),5.49(s,

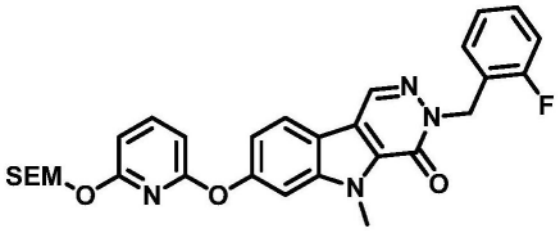
2H),4.25(s,3H),3.92(d,J＝11.6Hz,1H),3.82(d,J＝28.1Hz,1H),2.70-2.65(m,1H),2.55(d,J＝5.3Hz,2H),2.46(s,0H),2.37-2.28(m,1H),2.03(s,2H),1.61(s,1H)。

[0611] 实施例71:7-((1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氧基)-3-(2-氟苄基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0612] 

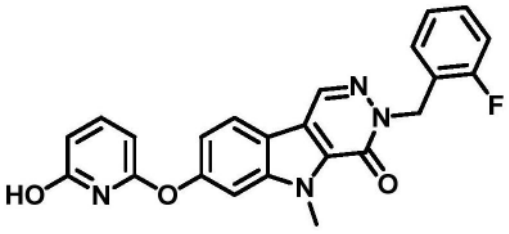
[0613] 以与实施例60类似的方式从中间体AN生成实施例71。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.72(s,1H),8.54(s,1H),8.26(d,J＝1.0Hz,1H),8.06(dd,J＝8.6,0.6Hz,1H),7.94(d,J＝6.0Hz,1H),7.47(dd,J＝2.1,0.5Hz,1H),7.36-7.23(m,3H),7.17-7.04(m,3H),5.62(s,2H),4.34(s,3H)。

[0614] 中间体AO:3-(2-氟苄基)-5-甲基-7-((6-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲氧基)吡啶-2-基)氧基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0615] 

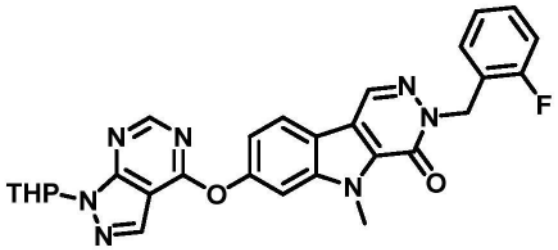
[0616] 通过用于生成中间体AJ所采用的程序从实施例69生成中间体AO。1HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.87(s,1H),8.34(d,J＝8.7Hz,1H),7.73(d,J＝2.1Hz,1H),7.40-7.11(m,6H),6.16(dd,J＝9.2,1.1Hz,1H),5.58(s,2H),5.48(s,2H),5.33(dd,J＝7.6,1.1Hz,1H),4.26(s,3H),3.72(dd,J＝8.5,7.5Hz,2H),0.91(dd,J＝8.4,7.6Hz,2H),-0.02(s,9H)。

[0617] 实施例72:3-(2-氟苄基)-7-((6-羟基吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0618] 

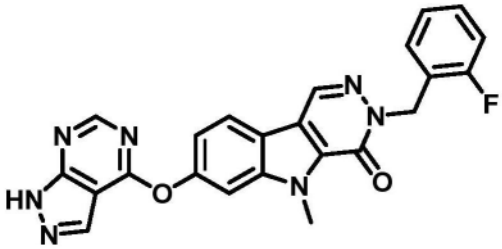
[0619] 通过与生成实施例63中所采用的类似程序从中间体AO生成实施例72。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.79(s,1H),8.83(s,1H),8.23(d,J＝8.7Hz,1H),7.69(s,1H),7.58(s,1H),7.43-7.29(m,1H),7.28-7.10(m,4H),6.55-6.31(m,2H),5.48(s,2H),4.24(s,3H)。

[0620] 中间体AP:3-(2-氟苄基)-5-甲基-7-((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0621] 

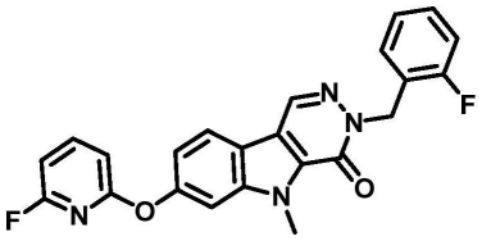
[0622] 通过用于生成中间体AN所采用的类似程序从实施例69生成中间体AP。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.89(s,1H),8.60(s,1H),8.33(d,J＝8.7Hz,1H),8.25(s,1H),7.87(d,J＝2.1Hz,1H),7.43-7.32(m,2H),7.29-7.11(m,3H),6.01(dd,J＝10.2,2.5Hz,1H),5.49(s,2H),4.26(s,3H),3.98(d,J＝12.0Hz,1H),3.72(t,J＝12.6Hz,1H),2.70-2.65(m,1H),2.58-2.54(m,1H),2.36-2.30(m,1H),2.05(d,J＝13.0Hz,1H),1.94(d,J＝17.0Hz,1H),1.60(s,1H)。

[0623] 实施例73:7-((1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)-3-(2-氟苄基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0624] 

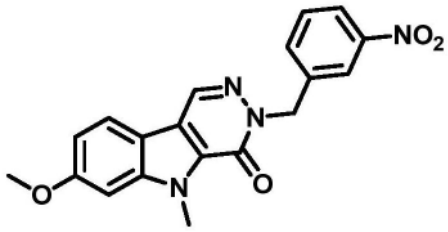
[0625] 通过与生成实施例71中所采用的类似程序从中间体AP生成实施例73。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ11.38(s,1H),8.63(s,1H),8.57(s,1H),8.13(t,J＝4.3Hz,2H),7.48(d,J＝2.0Hz,1H),7.36-7.24(m,3H),7.17-7.06(m,2H),5.63(s,2H),4.38(s,3H)。

[0626] 实施例74:3-(2-氟苄基)-7-((6-氟吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0627] 

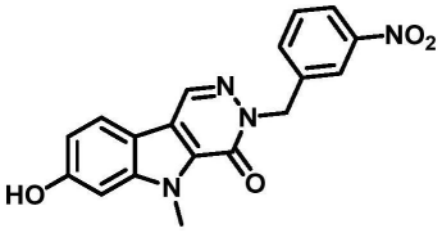
[0628] 使用与生成实施例57中所采用的程序类似的程序从实施例69生成实施例74。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.86(s,1H),8.28(d,J＝8.6Hz,1H),8.06(q,J＝8.1Hz,1H),7.67(d,J＝1.9Hz,1H),7.41-7.29(m,1H),7.29-7.10(m,4H),7.00(dd,J＝8.0,1.6Hz,1H),6.92(dd,J＝7.8,2.5Hz,1H),5.48(s,2H),4.25(s,3H)。

[0629] 实施例75:7-甲氧基-5-甲基-3-(3-硝基苄基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0630] 

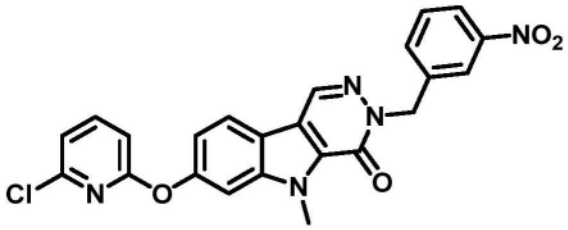
[0631] 通过与生成实施例69中使用的方案类似的方案,通过用1-(氯甲基)-3-硝基苯处理中间体L生成实施例75。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.80(s,1H),8.21-8.13(m,2H),8.09(d,J=8.8Hz,1H),7.82-7.75(m,1H),7.69-7.59(m,1H),7.25(d,J=2.2Hz,1H),7.03(dd,J=8.8,2.2Hz,1H),5.55(s,2H),4.26(s,3H),3.92(s,3H)。

[0632] 实施例76:7-羟基-5-甲基-3-(3-硝基苄基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0633] 

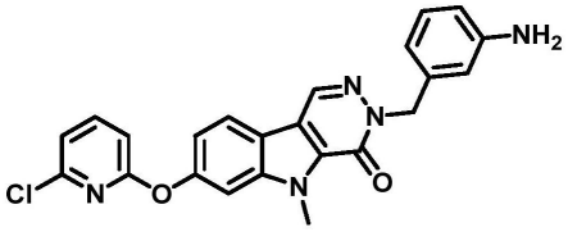
[0634] 采用与用于生成实施例15的类似程序从实施例75生成实施例76。1HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.00(s,1H),8.75(s,1H),8.20-8.12(m,2H),7.99(d,J=8.6Hz,1H),7.82-7.71(m,1H),7.71-7.59(m,1H),6.96(d,J=2.0Hz,1H),6.94-6.87(m,1H),5.54(s,2H),4.17(s,3H)。

[0635] 实施例77:7-((6-氯吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-3-(3-硝基苄基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0636] 

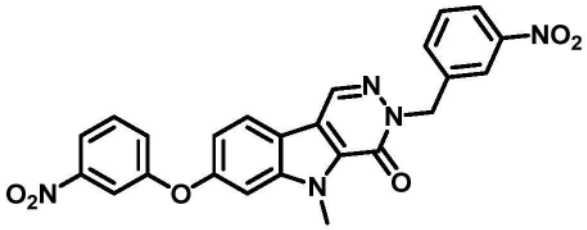
[0637] 以与生成实施例57中所采用的程序类似的程序,通过用2-氯-6-硝基吡啶处理实施例76生成实施例77。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.89(s,1H),8.28(dd,J=8.7,0.6Hz,1H),8.22-8.12(m,2H),7.94(dd,J=8.1,7.7Hz,1H),7.79(d,J=7.9Hz,1H),7.70-7.61(m,2H),7.29(dd,J=7.6,0.6Hz,1H),7.23(dd,J=8.6,2.1Hz,1H),7.09(dd,J=8.2,0.6Hz,1H),5.57(s,2H),4.25(s,3H)。

[0638] 实施例78:3-(3-氨基苄基)-7-((6-氯吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0639] 

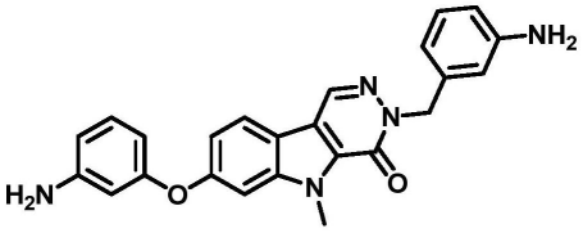
[0640] 通过用氯化亚锡二水合物(57.4mg,0.254mmol)、1,4-二噁烷(3mL)、乙醇(3mL)和水(0.1mL)处理实施例77(23.5mg,0.051mmol)生成实施例78。将反应混合物加热至100℃持续5小时并冷却至室温。将反应混合物过滤、用EtOAc稀释、用饱和碳酸氢盐水溶液洗涤、干燥、浓缩并通过FCC(在DCM中的0-10% MeOH)纯化以提供期望的产物(11mg)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.83(s,1H),8.27(dd,J=8.7,0.6Hz,1H),7.99-7.90(m,1H),7.66(d,J=2.0Hz,1H),7.28(dd,J=7.6,0.6Hz,1H),7.22(dd,J=8.6,2.1Hz,1H),7.09(dd,J=8.2,0.6Hz,1H),7.00-6.89(m,1H),6.52-6.37(m,3H),5.27(s,2H),5.03(s,2H),4.26(s,3H)。

[0641] 实施例79:5-甲基-3-(3-硝基苄基)-7-(3-硝基苯氧基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0642] 

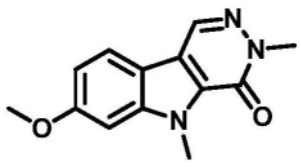
[0643] 在与生成57类似的条件下通过用间-硝基氟甲苯(m-Nitrobenzofluoride)处理实施例76生成实施例79。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.55(s,1H),8.32(t,J=2.0Hz,1H),8.17(ddd,J=8.2,2.3,1.1Hz,1H),8.06(dd,J=8.7,0.6Hz,1H),8.02(ddd,J=8.2,2.2,1.0Hz,1H),7.85(t,J=2.3Hz,1H),7.82(ddd,J=7.7,1.8,1.1Hz,1H),7.55(td,J=8.1,7.3Hz,2H),7.41(ddd,J=8.3,2.5,1.0Hz,1H),7.22-7.18(m,1H),7.15(dd,J=8.6,2.1Hz,1H)。

[0644] 实施例80:3-(3-氨基苄基)-7-(3-氨基苯氧基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0645] 

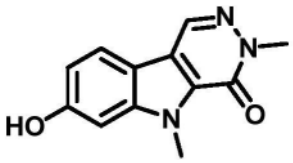
[0646] 通过用于生成实施例78的类似程序从实施例79生成实施例80。1HNMR(400MHz,氯仿-d)δ8.48(s,1H),7.97-7.87(m,1H),7.23-7.03(m,4H),6.96-6.74(m,2H),6.67-6.56(m,1H),6.55-6.30(m,3H),5.43(s,2H),4.27(s,3H)。

[0647] 中间体A0:7-甲氧基-3,5-二甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0648] 

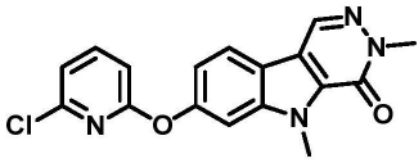
[0649] 由用在DMF中的碘甲烷(75.6mg,0.53mmol)和KOtBu(109mg,0.97mmol)处理中间体I(110mg,0.48mmol)生成中间体AO。将反应混合物加热至60℃持续7小时,冷却至室温并加入水。将所得反应混合物用DCM萃取,并且将有机物合并、干燥、浓缩并通过FCC(在DCM中的0-5% MeOH)纯化以提供期望的产物(64mg)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.68(d,J=0.6Hz,1H),8.06(d,J=8.7Hz,1H),7.23(d,J=2.2Hz,1H),7.01(dd,J=8.7,2.2Hz,1H),4.25(s,3H),3.91(s,3H),3.78(s,3H)。

[0650] 中间体AQ:7-羟基-3,5-二甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0651] 

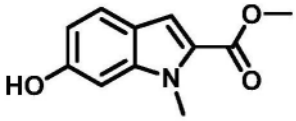
[0652] 采用用于生成实施例15的类似程序从中间体AO生成中间体AQ。1HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.94(s,1H),8.63(s,1H),8.02-7.91(m,1H),6.97-6.92(m,1H),6.92-6.85(m,1H),4.17(s,3H),3.77(s,3H)。

[0653] 实施例81:7-((6-氯吡啶-2-基)氧基)-3,5-二甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0654] 

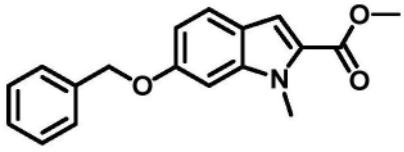
[0655] 以与生成实施例57中所采用的程序类似的程序,通过用2-氯-6-硝基吡啶处理中间体AQ生成实施例81。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.78(s,1H),8.27(d,J=8.6Hz,1H),7.98-7.90(m,1H),7.65(d,J=2.0Hz,1H),7.28(d,J=7.7Hz,1H),7.24-7.19(m,1H),7.11-7.05(m,1H),4.25(s,3H),3.81(s,3H)。

[0656] 中间体AR:6-羟基-1-甲基-1H-吲哚-2-甲酸甲酯

[0657] 

[0658] 通过采用与用于生成实施例15的类似程序,从市售的6-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-2-甲酸甲酯生成中间体AQ。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.56(s,1H),7.47(d,J=8.5Hz,1H),7.16(d,J=0.9Hz,1H),6.79(dt,J=2.1,0.7Hz,1H),6.69(dd,J=8.6,2.1Hz,1H),3.90(s,3H),3.82(s,3H)。

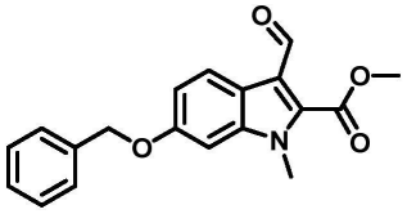
[0659] 中间体AS:6-(苄氧基)-1-甲基-1H-吲哚-2-甲酸甲酯

[0660] 

[0661] 通过用在DMF中的氢化钠(327mg,8.18mmol)处理,然后用苄基溴(1.12g,6.55mmol)处理中间体AR(1.12g,4.56mmol)生成中间体AS。将反应混合物在室温下搅拌过夜并加入水。将所得反应混合物用EtOAc萃取,并将有机物合并、干燥并通过FCC(在己烷中

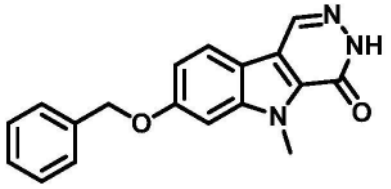
的0-50% EtOAc)纯化以提供期望的产物(1.37g)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.57(d,J=8.7Hz,1H),7.54-7.46(m,2H),7.46-7.28(m,3H),7.25-7.17(m,2H),6.86(dd,J=8.7,2.2Hz,1H),5.20(s,2H),3.99(s,3H),3.83(s,3H)。

[0662] 中间体AT:6-(苄氧基)-3-甲酰基-1-甲基-1H-吲哚-2-甲酸甲酯

[0663] 

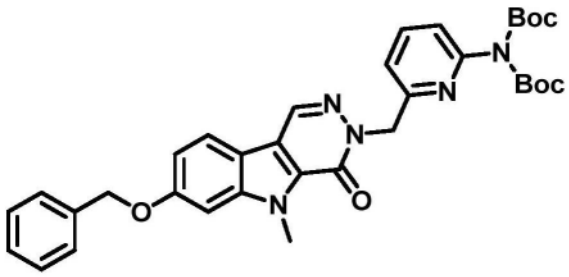
[0664] 通过与生成中间体B中所采用的方案类似的方案从中间体AS生成中间体AT。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.42(s,1H),8.17(d,J=8.8Hz,1H),7.68-7.31(m,6H),7.08(dd,J=8.9,2.2Hz,1H),5.22(s,2H),4.03(s,3H),3.99(s,3H)。

[0665] 中间体AU:7-(苄氧基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0666] 

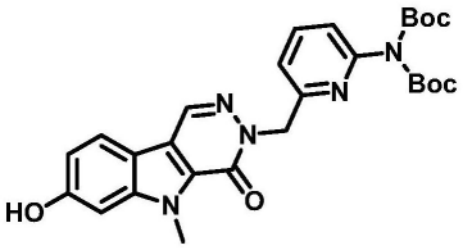
[0667] 通过与生成中间体C中所采用的方案类似的方案从中间体AT生成中间体AU。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.72(s,1H),8.69(s,1H),8.09(d,J=8.8Hz,1H),7.68-7.28(m,6H),7.09(dd,J=8.8,2.2Hz,1H),5.26(s,2H),4.24(s,3H)。

[0668] 中间体AV:(6-((7-(苄氧基)-5-甲基-4-氧亚基-4,5-二氢-3H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸双叔丁酯

[0669] 

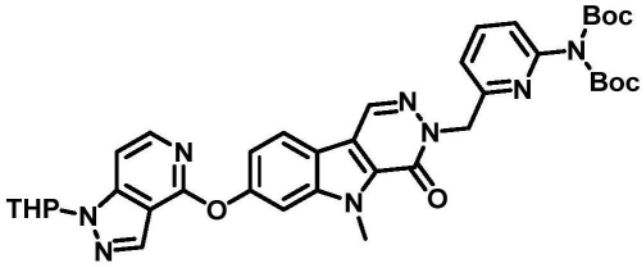
[0670] 在与生成实施例1中所使用的反应条件类似的反应条件下,通过用2-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-6-(溴甲基)吡啶处理中间体AU生成中间体AV。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.75(s,1H),8.11(dd,J=8.7,2.2Hz,1H),7.82(t,J=7.8Hz,1H),7.56-7.50(m,2H),7.48-7.33(m,4H),7.25(dd,J=7.9,0.8Hz,1H),7.15-7.08(m,2H),5.46(s,2H),5.27(s,2H),4.24(s,3H),1.31(s,18H)。

[0671] 中间体AW:(6-((7-羟基-5-甲基-4-氧亚基-4,5-二氢-3H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸双叔丁酯

[0672] 

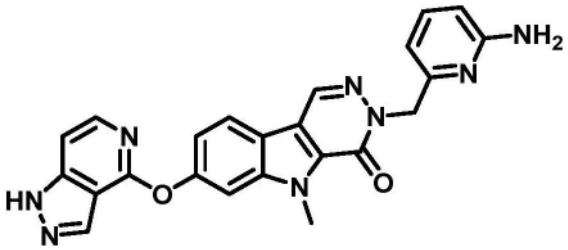
[0673] 在氢气气氛下,通过用在乙醇中的10% Pd/C(41mg)处理中间体AV(408mg,0.67mmol)持续12小时生成中间体AW。将反应混合物通过硅藻土过滤并浓缩以提供无需纯化即可使用的期望的产物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.85(s,1H),8.33-8.24(m,2H),7.91-7.78(m,2H),7.77-7.72(m,1H),7.51(dd,J=6.1,0.9Hz,1H),7.34-7.24(m,2H),7.17-7.12(m,1H),5.97-5.89(m,1H),5.49(s,2H),4.24(s,3H),3.98-3.86(m,1H),3.84-3.70(m,1H),2.14-1.57(m,6H),1.32(s,18H)。

[0674] 中间体AX:(6-((5-甲基-4-氧亚基-7-((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氧基)-4,5-二氢-3H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸双叔丁酯

[0675] 

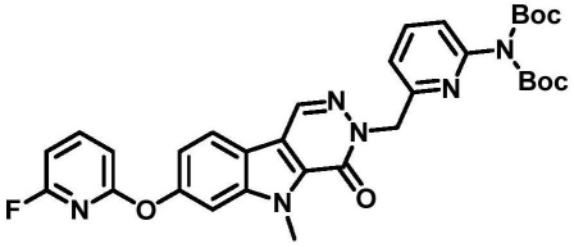
[0676] 通过与生成中间体AI中所采用的类似程序,通过用5-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶处理中间体AW生成中间体AX。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.85(s,1H),8.33-8.24(m,2H),7.91-7.78(m,2H),7.77-7.72(m,1H),7.51(dd,J=6.1,0.9Hz,1H),7.34-7.24(m,2H),7.17-7.12(m,1H),5.97-5.89(m,1H),5.49(s,2H),4.24(s,3H),3.98-3.86(m,1H),3.84-3.70(m,1H),2.14-1.57(m,6H),1.32(s,18H)。

[0677] 实施例82:7-((1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氧基)-3-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0678] 

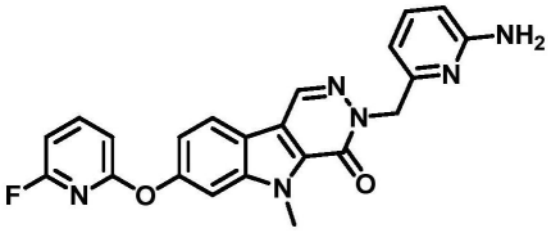
[0679] 通过用在二噁烷(0.3mL)中的4M HCl处理在甲醇(2mL)中的中间体AX(16mg,0.22mmol)生成实施例82,并将反应混合物在室温下搅拌8小时。通过hplc纯化反应混合物以提供期望的产物(3.2mg)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.76(s,1H),8.25(d,J=8.6Hz,1H),8.13(s,1H),7.84(d,J=6.1Hz,1H),7.66(d,J=2.0Hz,1H),7.39(dd,J=8.3,7.3Hz,1H),7.34-7.27(m,2H),6.48(d,J=8.1Hz,1H),6.34(d,J=7.4Hz,1H),5.42(s,2H),4.33(s,3H)。

[0680] 中间体AY:(6-((7-((6-氟吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-4-氧亚基-4,5-二氢-3H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸双叔丁酯

[0681] 

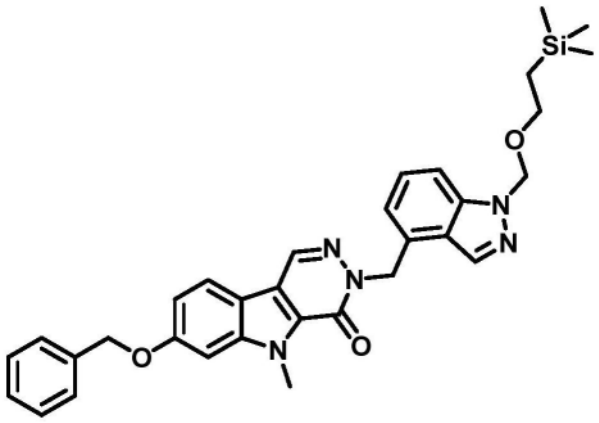
[0682] 使用与生成实施例57中所采用的程序类似的程序从中间体AW生成中间体AY。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.55(s,1H),8.04(dd,J=8.6,0.6Hz,1H),7.83(q,J=8.0Hz,1H),7.38(dd,J=8.2,7.4Hz,1H),7.34(dd,J=2.1,0.6Hz,1H),7.19(dd,J=8.6,2.0Hz,1H),6.85(ddd,J=7.9,1.5,0.6Hz,1H),6.68(ddd,J=7.8,2.7,0.6Hz,1H),6.52(dq,J=7.4,0.6Hz,1H),6.40(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),5.50(s,2H),4.46(s,2H),4.34(s,3H)。

[0683] 实施例83:3-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-7-((6-氟吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0684] 

[0685] 使用与生成实施例82中所采用的程序类似的程序从中间体AY生成实施例83。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.55(s,1H),8.04(dd,J=8.6,0.6Hz,1H),7.83(q,J=8.0Hz,1H),7.38(dd,J=8.2,7.4Hz,1H),7.34(dd,J=2.1,0.6Hz,1H),7.19(dd,J=8.6,2.0Hz,1H),6.85(ddd,J=7.9,1.5,0.6Hz,1H),6.68(ddd,J=7.8,2.7,0.6Hz,1H),6.52(dq,J=7.4,0.6Hz,1H),6.40(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),5.50(s,2H),4.46(s,2H),4.34(s,3H)。

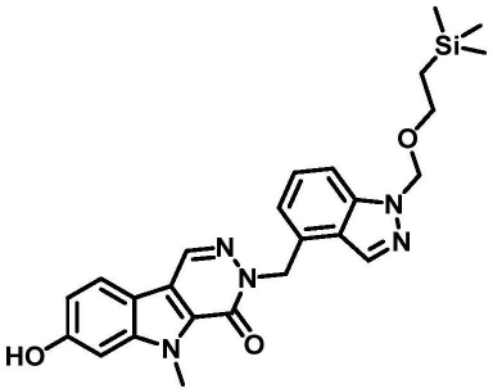
[0686] 中间体AZ:7-(苄氧基)-5-甲基-3-((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0687] 

[0688] 通过用在在DMF中的4-(溴甲基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑(289mg,0.85mmol)和K_2CO_3(243mg,1.79mmol)处理中间体AU(215mg,0.70mmol)生成中间体AZ。将反应混合物在室温下搅拌过夜并加入水。将反应混合物用EtOAc稀释、用饱和碳酸氢

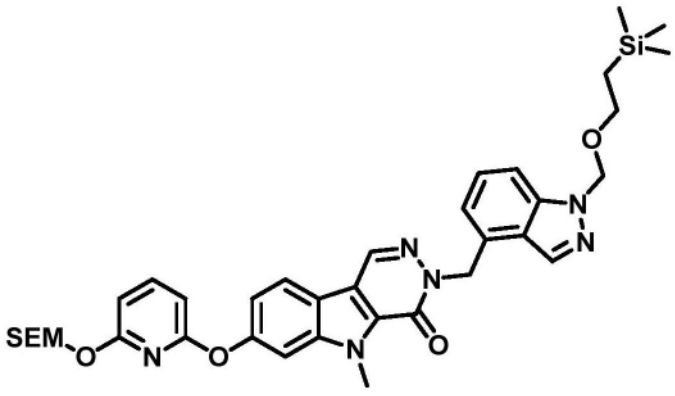
盐水溶液洗涤、干燥、浓缩并通过FCC(在己烷中的0-100% EtOAc)纯化以提供期望的产物(220mg)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.78(s,1H),8.26(d,J=0.9Hz,1H),8.09(d,J=8.8Hz,1H),7.66(d,J=8.5Hz,1H),7.56-7.33(m,7H),7.14-7.00(m,2H),5.75(d,J=2.0Hz,2H),5.72(s,2H),5.26(s,2H),4.25(s,3H),3.56-3.46(m,2H),0.85-0.66(m,2H),-0.12(s,9H)。

[0689] 中间体BA:7-羟基-5-甲基-3-((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0690] 

[0691] 通过与用于生成中间体AW的程序类似的程序生成中间体BA。1HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.98(s,1H),8.72(s,1H),8.24(d,J=0.9Hz,1H),7.98(d,J=8.6Hz,1H),7.66(d,J=8.4Hz,1H),7.38(dd,J=8.5,7.1Hz,1H),7.07-7.00(m,1H),6.95(d,J=2.0Hz,1H),6.90(dd,J=8.6,2.1Hz,1H),5.74(s,2H),5.71(s,2H),4.18(s,3H),3.57-3.46(m,2H),0.84-0.72(m,2H),-0.12(s,9H)。

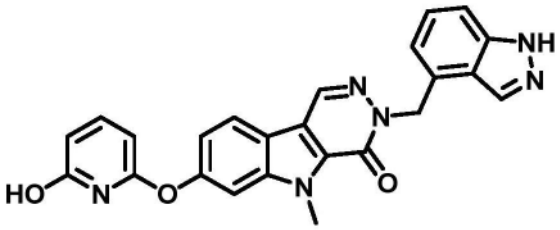
[0692] 中间体BB:5-甲基-7-((6-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲氧基)吡啶-2-基)氧基)-3-((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0693] 

[0694] 通过与用于生成中间体AJ所采用的的类似程序从中间体BA生成中间体BB。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.85(s,1H),8.53(d,J=1.1Hz,1H),8.32(dd,J=8.7,0.5Hz,1H),7.72(d,J=2.1Hz,1H),7.58(d,J=8.7Hz,1H),7.35(dd,J=9.1,7.6Hz,1H),7.29-7.20(m,2H),6.95(dd,J=6.8,0.9Hz,1H),6.15(dd,J=9.1,1.1Hz,1H),5.74(d,J=12.0Hz,2H),5.65(s,2H),5.57(s,2H),5.30(dd,J=7.6,1.1Hz,1H),4.27(s,3H),3.76-3.68(m,2H),3.59-3.50(m,2H),0.97-0.87(m,2H),0.84-0.74(m,2H),-0.02(s,9H),-0.17(s,9H)。

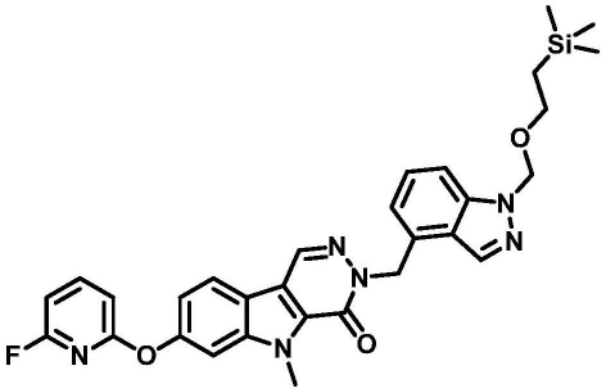
[0695] 实施例84:3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-((6-羟基吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-3,5-

二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0696] 

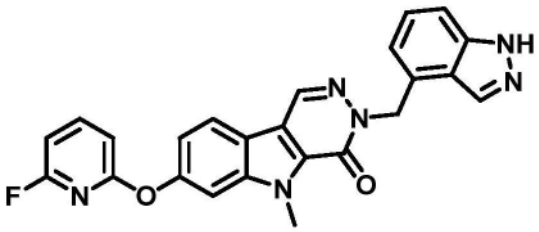
[0697] 通过用在二噁烷(0.5mL)中的4M HCl处理在甲醇(2mL)中的中间体BB(21.2mg，0.030mmol)生成实施例84。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用EtOAc稀释、用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤、干燥、浓缩并通过FCC(在DCM中的0-10％ MeOH)纯化以提供期望的产物(4.2mg)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.12(s,1H),10.77(s,1H),8.84(s,1H),8.22(d,J＝8.7Hz,1H),8.19-8.13(m,1H),7.68(t,J＝7.8Hz,1H),7.57(d,J＝2.0Hz,1H),7.47(d,J＝8.4Hz,1H),7.30(dd,J＝8.4,7.0Hz,1H),7.15(dd,J＝8.7,2.1Hz,1H),7.06-6.93(m,1H),6.57-6.29(m,2H),5.72(s,2H),4.25(s,3H)。

[0698] 中间体BC:7-((6-氟吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-3-((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0699] 

[0700] 使用与生成实施例82中所采用的程序类似的程序从中间体BA生成中间体BC。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.52(s,1H),8.44(d,J＝1.0Hz,1H),8.00(dd,J＝8.6,0.6Hz,1H),7.87-7.78(m,1H),7.74-7.66(m,1H),7.35-7.30(m,2H),7.25-7.20(m,1H),7.18(dd,J＝8.6,2.0Hz,1H),6.88-6.82(m,1H),6.69-6.65(m,1H),5.74(s,2H),5.73(s,2H),4.34(s,3H),3.68-3.59(m,2H),0.99-0.90(m,2H),0.03(s,9H)。

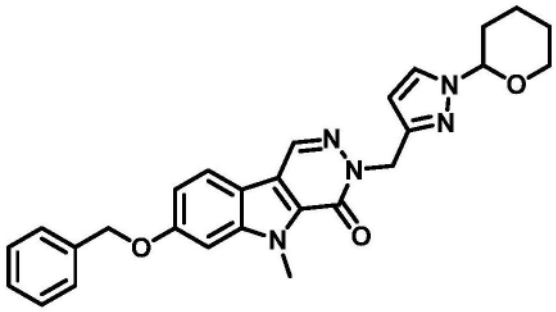
[0701] 实施例85:3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-((6-氟吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0702] 

[0703] 通过采用与用于生成实施例84的方案类似的程序生成实施例85。1HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.12(s,1H),8.86(s,1H),8.26(dd,J＝8.6,0.5Hz,1H),8.19-8.14(m,1H),8.11-8.01(m,1H),7.66(dd,J＝2.1,0.6Hz,1H),7.47(d,J＝8.4Hz,1H),7.30(dd,J＝8.4,

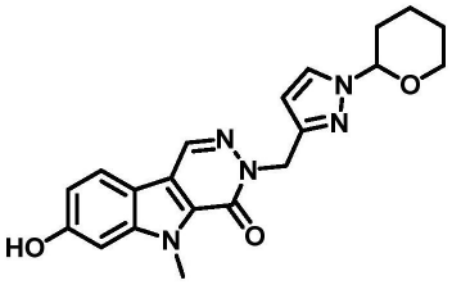
7.0Hz,1H),7.22(dd,J＝8.6,2.1Hz,1H),7.06-6.96(m,2H),6.92(dd,J＝7.8,2.4Hz,1H),5.73(s,2H),4.26(s,3H)。

[0704] 中间体BD:7-(苄氧基)-5-甲基-3-((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0705] 

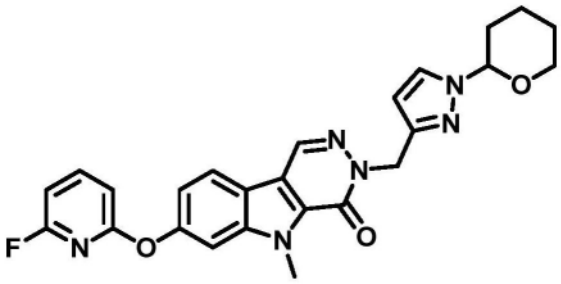
[0706] 通过用在DMF(8mL)中的$CsCO_3$(1.70g,5.22mmol)和甲磺酸(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲基酯(652mg,2.52mmol)处理中间体AU(637mg,2.09mmol)生成中间体BD。将反应混合物搅拌48小时并加入水。将反应混合物用EtOAc(5mL×3)萃取并将有机物干燥、浓缩并通过FCC(在己烷中的0-100% EtOAc)纯化以提供期望的产物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.72(s,1H),8.08(d,J＝8.8Hz,1H),7.77(dd,J＝3.3,2.4Hz,1H),7.57-7.51(m,2H),7.47-7.31(m,3H),7.15-7.07(m,1H),6.23(d,J＝2.4Hz,1H),6.16(d,J＝2.4Hz,1H),5.34-5.29(m,1H),5.26(s,2H),4.40(d,J＝5.9Hz,2H),4.25(s,3H),3.98-3.81(m,1H),3.68-3.53(m,1H),2.16-1.40(m,6H)。

[0707] 中间体BE:7-羟基-5-甲基-3-((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0708] 

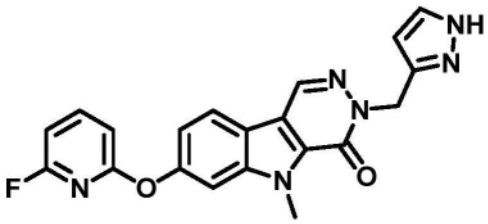
[0709] 通过与用于生成中间体AW的程序类似的程序生成中间体BE。1HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.95(s,1H),8.66(s,1H),8.03-7.94(m,1H),6.95(dd,J＝2.1,0.6Hz,1H),6.90(dd,J＝8.6,2.1Hz,1H),6.23(d,J＝2.4Hz,1H),6.15(d,J＝2.4Hz,1H),4.40(d,J＝5.8Hz,2H),4.18(s,3H),3.98-3.85(m,1H),3.67-3.49(m,1H),2.16-1.39(m,6H)。

[0710] 中间体BF:7-((6-氟吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-3-((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0711] 

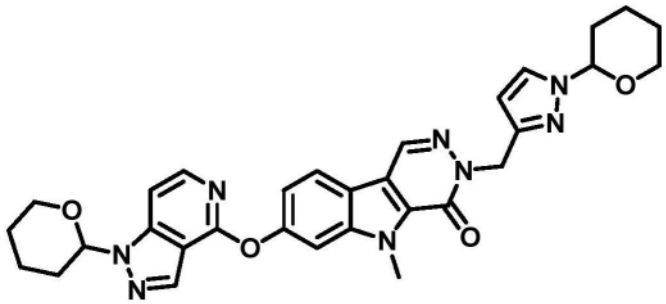
[0712] 使用与生成实施例82中所采用的程序类似的程序从中间体BE生成中间体BF。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.81(s,1H),8.27(dd,J=8.7,0.6Hz,1H),8.06(dt,J=8.6,7.9Hz,1H),7.79(d,J=2.4Hz,1H),7.66(dd,J=2.1,0.5Hz,1H),7.22(dd,J=8.6,2.1Hz,1H),7.03-6.96(m,1H),6.92(dd,J=7.9,2.4Hz,1H),6.17(d,J=2.4Hz,1H),5.76(s,2H),5.39-5.27(m,1H),4.26(s,3H),3.91(d,J=11.7Hz,1H),3.64-3.53(m,1H),2.19-1.45(m,6H)。

[0713] 实施例86:3-((1H-吡唑-3-基)甲基)-7-((6-氟吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0714] 

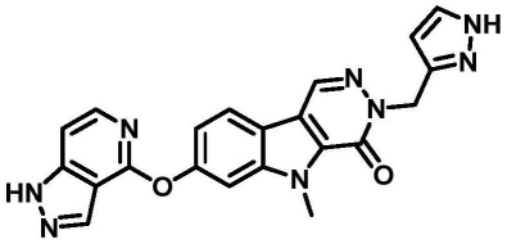
[0715] 以与生成实施例60中使用的程序类似的方式从中间体BF生成实施例86。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.65(s,1H),8.80(s,1H),8.27(d,J=8.6Hz,1H),8.14-7.99(m,1H),7.70-7.56(m,2H),7.22(dd,J=8.6,2.1Hz,1H),7.00(dd,J=7.9,1.6Hz,1H),6.92(dd,J=7.9,2.4Hz,1H),6.14(s,1H),5.40(s,2H),4.26(s,3H)。

[0716] 中间体BG:5-甲基-3-((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-7-((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氧基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0717] 

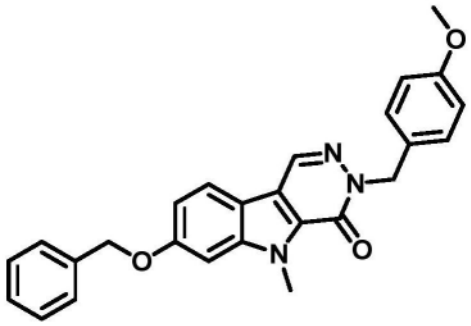
[0718] 以与生成中间体AX中使用的程序类似的方式从中间体BE生成中间体BG。

[0719] 实施例87:3-((1H-吡唑-3-基)甲基)-7-((1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氧基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0720] 

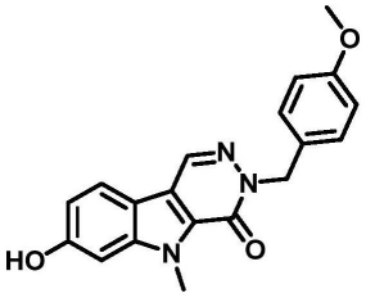
[0721] 以与生成实施例60中使用的程序类似的方式从中间体BG生成实施例87。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.63(s,1H),12.65(s,1H),8.80(s,1H),8.33-8.23(m,2H),7.84-7.78(m,1H),7.76-7.70(m,1H),7.64(s,1H),7.33-7.24(m,3H),5.42(d,J＝21.1Hz,2H),4.26(s,3H)。

[0722] 中间体BH:7-(苄氧基)-3-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0723] 

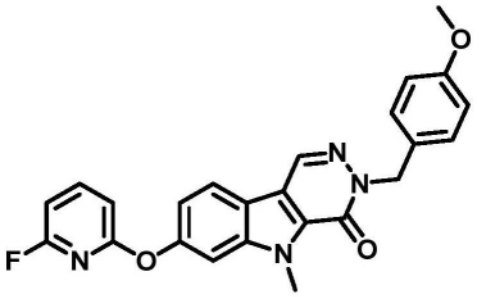
[0724] 通过用1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(134mg,0.85mmol)和K_2CO_3(294mg,2.13mmol)处理在DMF(6mL)中的中间体AU(260mg,0.85mmol)生成中间体BH。将反应混合物在室温下搅拌过夜、用EtOAc稀释、用水洗涤、干燥、浓缩并通过FCC(在己烷中的0-100% EtOAc)纯化以提供期望的产物(270mg)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.73(s,1H),8.08(d,J＝8.8Hz,1H),7.56-7.49(m,2H),7.47-7.40(m,1H),7.40-7.33(m,1H),7.33-7.25(m,2H),7.27-7.20(m,2H),7.09(dd,J＝8.8,2.2Hz,1H),6.92-6.84(m,2H),5.32(s,2H),5.26(s,2H),4.25(s,3H),3.72(s,3H)。

[0725] 中间体BI:7-羟基-3-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0726] 

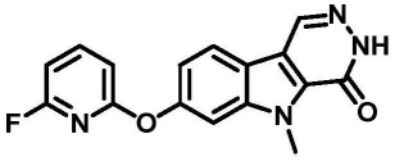
[0727] 通过与用于生成中间体AW的程序类似的程序生成中间体BI。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.97(s,1H),8.68(s,1H),7.97(d,J＝8.6Hz,1H),7.32-7.23(m,2H),6.93-6.82(m,4H),5.31(s,2H),4.17(s,3H),3.72(s,3H)。

[0728] 实施例88:7-((6-氟吡啶-2-基)氧基)-3-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0729] 

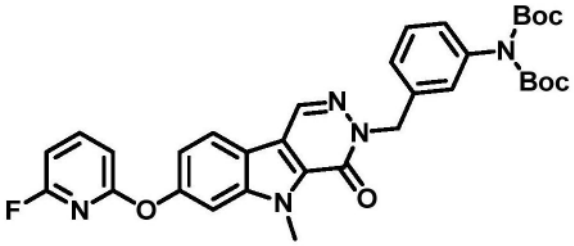
[0730] 使用与生成实施例82中采用的程序类似的程序从中间体BI生成实施例88。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.83(d,J＝2.9Hz,1H),8.26(dd,J＝8.5,2.7Hz,1H),8.06(q,J＝8.5,7.9Hz,1H),7.66(s,1H),7.31(d,J＝8.1Hz,2H),7.22(d,J＝9.0Hz,1H),7.00(d,J＝8.2Hz,1H),6.96-6.86(m,3H),5.35(d,J＝3.0Hz,2H),4.25(d,J＝2.9Hz,3H),3.73(d,J＝2.8Hz,3H)。

[0731] 中间体BJ:7-((6-氟吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0732] 

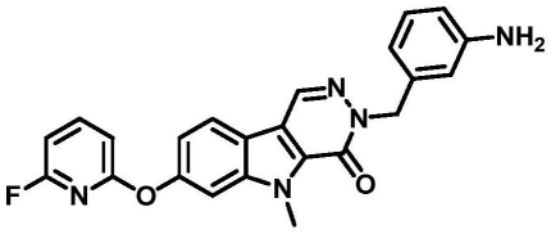
[0733] 通过将实施例88(75.2mg,0.175mmol)溶解于三氟乙酸(3mL)中并将所得反应混合物加热至60℃持续5小时来生成中间体BJ。将反应混合物浓缩、溶解于DCM中、用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤、干燥、浓缩并通过FCC(在己烷中的0-100％ EtOAc)纯化以提供期望的产物(43mg)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.82(s,1H),8.77(s,1H),8.26(dd,J＝8.6,0.6Hz,1H),8.06(dt,J＝8.6,7.9Hz,1H),7.65(dd,J＝2.1,0.6Hz,1H),7.21(dd,J＝8.6,2.1Hz,1H),6.99(ddd,J＝8.1,1.8,0.6Hz,1H),6.92(ddd,J＝8.0,2.5,0.5Hz,1H),4.24(s,3H)。

[0734] 中间体BK:(3-((7-((6-氟吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-4-氧亚基-4,5-二氢-3H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-3-基)甲基)苯基)氨基甲酸双叔丁酯

[0735] 

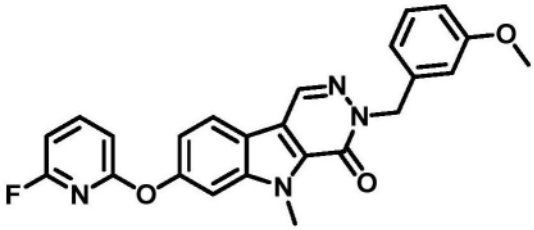
[0736] 通过与用于生成中间体AV所采用的程序类似的程序生成中间体BK。

[0737] 实施例89:3-(3-氨基苄基)-7-((6-氟吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0738] 

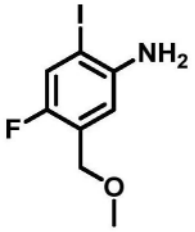
[0739] 使用与生成实施例82中所采用的程序类似的程序从中间体BK生成实施例89。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.50(s,1H),8.04-7.99(m,1H),7.86-7.78(m,1H),7.34-7.30(m,1H),7.21-7.16(m,1H),7.16-7.09(m,1H),6.89-6.81(m,2H),6.81-6.77(m,1H),6.71-6.65(m,1H),6.64-6.59(m,1H),5.43(s,2H),4.33(s,3H)。

[0740] 实施例90:7-((6-氟吡啶-2-基)氧基)-3-(3-甲氧基苄基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0741] 

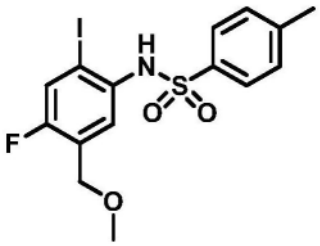
[0742] 使用与生成中间体BH所采用的程序类似的程序从中间体BJ生成实施例90。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.84(s,1H),8.30-8.24(m,1H),8.06(dt,J=8.6,7.9Hz,1H),7.66(dd,J=2.1,0.5Hz,1H),7.28-7.20(m,2H),7.00(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),6.94-6.76(m,4H),5.39(s,2H),4.25(s,3H),3.73(d,J=1.2Hz,3H)。

[0743] 中间体BL:4-氟-2-碘-5-(甲氧基甲基)苯胺

[0744] 

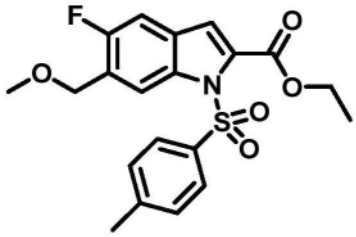
[0745] 通过用1-碘吡咯烷-2,5-二酮(3.08g,13.78mmol)处理在乙酸中的4-氟-3-(甲氧基甲基)苯胺(1.84g,11.89mmol)生成中间体BL,并将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用EtOAc稀释、用饱和硫代硫酸钠水溶液洗涤并通过FCC(在己烷中的0-50%EtOAc)纯化以提供期望的产物。1HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.39(d,J=9.3Hz,1H),6.83-6.75(m,1H),5.08(s,2H),4.36-4.26(m,2H),3.29(s,3H)。

[0746] 中间体BM:N-(4-氟-2-碘-5-(甲氧基甲基)苯基)-4-甲基苯磺酰胺

[0747] 

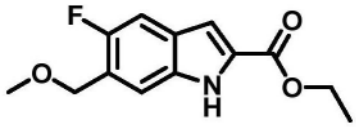
[0748] 通过用吡啶(1.00mL,12.27mmol)和4-甲基苯磺酰氯(1.56g,8.18mmol)处理在DCM(50mL)中的中间体BL(2.30g,8.18mmol)生成中间体BM,并将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤、干燥、浓缩并通过FCC(在己烷中的0-100%EtOAc)纯化以提供期望的产物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.69(s,1H),7.73-7.66(m,1H),7.62-7.53(m,2H),7.43-7.34(m,2H),7.02-6.96(m,1H),4.36-4.27(m,2H),3.19(s,3H),2.38(s,3H)。

[0749] 中间体BN:5-氟-6-(甲氧基甲基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

[0750] 

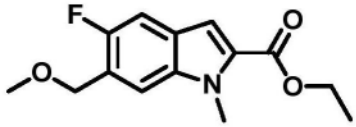
[0751] 通过用Pd(P(Ph_3)$_4$)(413mg,0.36mmol)、丙炔酸乙酯(2.10g,21.44mol)、DIPEA(4.62g,35.73mmol)和$ZnBr_2$(4.83g,21.44mmol)处理在脱气的THF(50mL)中的中间体BM(3.11g,7.15mmol)生成中间体BN。将反应混合物加热至80℃过夜,冷却至室温并通过硅藻土过滤。将滤液用饱和碳酸氢钠洗涤、干燥、浓缩并通过FCC(在己烷中的0-100% EtOAc)纯化以提供期望的产物(1.76g)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.07-8.02(m,1H),7.85-7.81(m,2H),7.51(d,J=9.8Hz,1H),7.46-7.41(m,2H),7.35(d,J=0.8Hz,1H),4.60(d,J=1.2Hz,2H),4.36(q,J=7.1Hz,2H),3.35(s,3H),2.36(s,3H),1.32(t,J=7.1Hz,3H).zz

[0752] 中间体BO:5-氟-6-(甲氧基甲基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

[0753] 

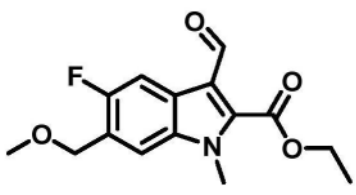
[0754] 通过用氢氧化钾(796mg,14.19mmol)处理在乙醇(25mL)和THF(25mL)中的中间体BN(2.30g,5.68mmol)生成中间体BO。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc稀释并用水洗涤、干燥、浓缩并通过FCC(在DCM中的0-10% MeOH)纯化以提供期望的产物(4.62g)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.00(s,1H),7.47(dd,J=6.2,0.9Hz,1H),7.43(d,J=10.8Hz,1H),7.12(dd,J=2.2,0.9Hz,1H),4.58-4.51(m,2H),4.35(q,J=7.1Hz,2H),3.34(s,3H),1.35(t,J=7.1Hz,3H)。

[0755] 中间体BP:5-氟-6-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

[0756] 

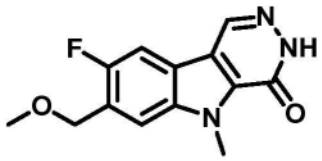
[0757] 通过用K_2CO_3(69.3mg,0.50mmol)和MeI(31.3mg,0.22mmol)处理在DMF(3mL)中的中间体BO(50.4mg,0.20mmol)生成中间体BP。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释、用水洗涤、干燥浓缩并通过FCC(在己烷中的0-50% EtOAc)纯化以提供期望的产物。1HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.64(d,J=6.0Hz,1H),7.47(d,J=10.5Hz,1H),7.24(d,J=0.8Hz,1H),4.57(s,2H),4.33(q,J=7.1Hz,2H),4.04(s,3H),3.36(s,3H),1.34(t,J=7.1Hz,3H)。

[0758] 中间体BQ:5-氟-3-甲酰基-6-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

[0759] 

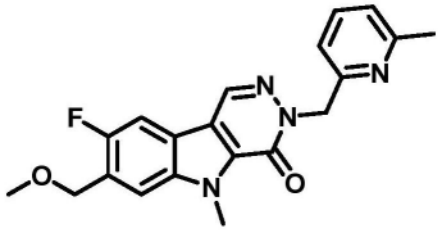
[0760] 通过与用于生成中间体A所采用的类似程序从中间体BP生成中间体BQ。z1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.42(s,1H),7.96(d,J＝10.5Hz,1H),7.82(d,J＝6.0Hz,1H),4.60(t,J＝0.9Hz,2H),4.48(qd,J＝7.1,1.7Hz,2H),4.07(s,3H),3.38(s,3H),1.41(td,J＝7.1,1.0Hz,3H)。

[0761] 中间体BR:8-氟-7-(甲氧基甲基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0762] 

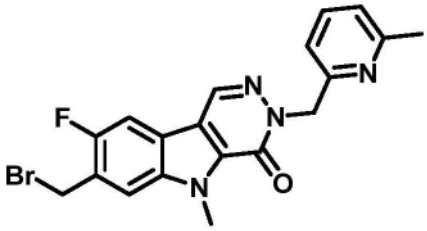
[0763] 通过与用于生成中间体C所采用的类似程序从中间体BQ生成中间体BR。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.80(s,1H),8.72(s,1H),8.07(d,J＝10.2Hz,1H),7.80(d,J＝5.9Hz,1H),4.65(d,J＝1.2Hz,2H),4.29(s,3H),3.40(s,3H)。

[0764] 实施例91:8-氟-7-(甲氧基甲基)-5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0765] 

[0766] 通过用2-(溴甲基)-6-甲基-吡啶(19.7mg,0.106mmol)和Cs_2CO_3(78.6mg,0.241mmol)处理在DMF(3mL)中的中间体BR(25.2mg,0.097mmol)生成实施例91。将反应混合物在室温下搅拌过夜、用EtOAc稀释、用水洗涤、干燥、浓缩并通过FCC(在己烷中的0-100％EtOAc)纯化以提供期望的产物(23mg)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.82(s,1H),8.10(d,J＝10.2Hz,1H),7.83(d,J＝5.8Hz,1H),7.60(t,J＝7.7Hz,1H),7.14(d,J＝7.6Hz,1H),6.85(d,J＝7.7Hz,1H),5.46(s,2H),4.66(d,J＝1.0Hz,2H),4.30(s,3H),3.39(d,J＝13.3Hz,3H),2.45(s,3H)。

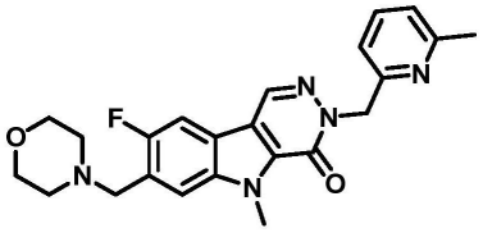
[0767] 中间体BS:7-(溴甲基)-8-氟-5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0768] 

[0769] 通过用BBr_3(461mg,1.843mmol)处理在DCM(5mL)中的实施例91(150mg,0.41mmol)生成中间体BS,并将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用DCM稀释、用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤、干燥、浓缩并通过FCC(在己烷中的0-100％ EtOAc)纯化以提供期望的产物(120mg)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.82(s,1H),8.15(d,J＝10.2Hz,1H),8.04(d,J＝6.1Hz,1H),7.61(t,J＝7.7Hz,1H),7.15(d,J＝7.7Hz,1H),6.86(d,J＝7.8Hz,1H),5.46(s,

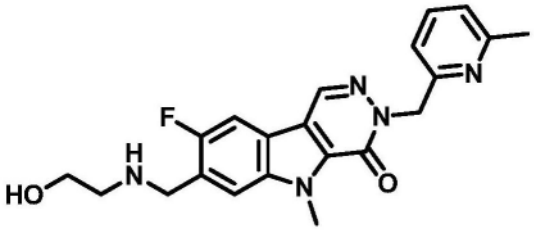
2H),4.92(d,J＝1.2Hz,2H),4.28(s,3H),2.44(s,3H)。

[0770] 实施例92:8-氟-5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-(吗啉代甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0771] 

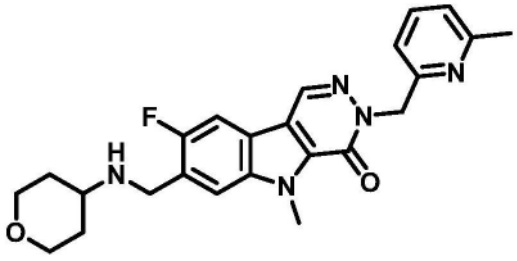
[0772] 通过用三乙胺(27.4mg,0.271mmol)和吗啉(11.8mg,0.135mmol)处理在DCM(3mL)中的中间体BS(38.1mg,0.068mmol)生成实施例92,并将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用DCM稀释、用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤、干燥、浓缩并通过FCC(在DCM中的0-20％ MeOH)纯化以提供期望的产物(23mg)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.81(s,1H),8.08(d,J＝10.1Hz,1H),7.78(d,J＝5.9Hz,1H),7.60(t,J＝7.7Hz,1H),7.14(d,J＝7.6Hz,1H),6.84(d,J＝7.7Hz,1H),4.29(s,3H),3.75-3.69(m,2H),3.65-3.57(m,6H),2.47(t,J＝4.6Hz,4H),2.44(s,3H)。

[0773] 实施例93:8-氟-7-(((2-羟乙基)氨基)甲基)-5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0774] 

[0775] 通过与用于生成实施例92的程序类似的程序从中间体BS生成实施例93。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.80(s,1H),8.05(d,J＝10.3Hz,1H),7.85(d,J＝6.0Hz,1H),7.60(t,J＝7.7Hz,1H),7.14(d,J＝7.6Hz,1H),6.84(d,J＝7.7Hz,1H),5.46(s,2H),4.52(t,J＝5.4Hz,1H),4.29(s,3H),3.95(s,2H),3.52(q,J＝5.6Hz,2H),2.67(t,J＝5.7Hz,2H),2.53-2.51(m,1H),2.45(s,3H)。

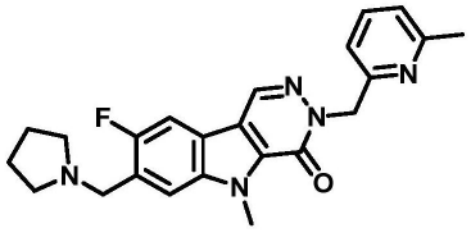
[0776] 实施例94:8-氟-5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0777] 

[0778] 通过与用于生成实施例92的程序类似的程序从中间体BS生成实施例94。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.87(s,1H),7.09(d,J＝10.0Hz,1H),7.00(d,J＝5.9Hz,1H),6.81(t,J＝7.8Hz,1H),6.36(d,J＝7.6Hz,1H),6.11(d,J＝7.8Hz,1H),4.75(s,2H),3.52(s,3H),3.36-3.28(m,2H),3.17(dd,J＝11.4,4.5Hz,2H),2.67-2.57(m,2H),2.51(s,1H),2.16-

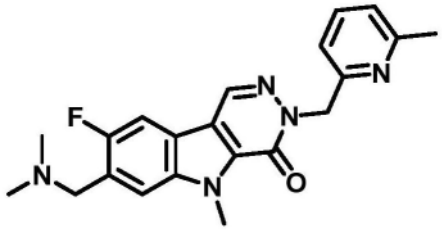
2.04(m,1H),1.72(s,3H),1.23-1.13(m,2H),0.84-0.67(m,2H)。

[0779] 实施例95:8-氟-5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0780] 

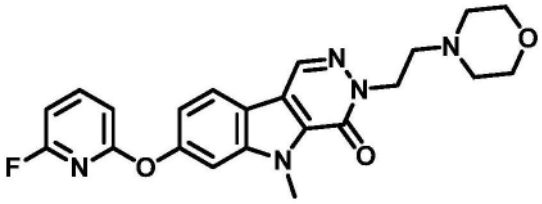
[0781] 通过与用于生成实施例92的程序类似的程序从中间体BS生成实施例95。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.80(s,1H),8.06(d,J=10.2Hz,1H),7.77(d,J=5.9Hz,1H),7.60(t,J=7.7Hz,1H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),6.84(d,J=7.7Hz,1H),5.46(s,2H),4.29(s,3H),3.82(s,2H),2.54(s,4H),2.44(s,3H),1.73(s,4H)。

[0782] 实施例96:7-((二甲基氨基)甲基)-8-氟-5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0783] 

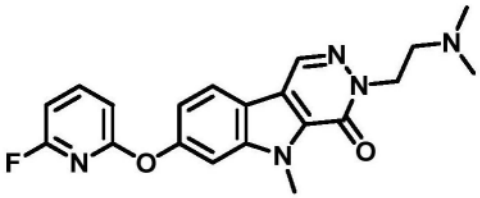
[0784] 通过与用于生成实施例92的程序类似的程序从中间体BS生成实施例96。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.81(s,1H),8.07(d,J=10.2Hz,1H),7.77(d,J=5.9Hz,1H),7.60(t,J=7.7Hz,1H),7.14(d,J=7.7Hz,1H),6.84(d,J=7.8Hz,1H),5.46(s,2H),4.29(s,3H),3.68-3.60(m,2H),2.44(s,3H),2.23(d,J=1.5Hz,6H)。

[0785] 实施例97:7-((6-氟吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-3-(2-吗啉代乙基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0786] 

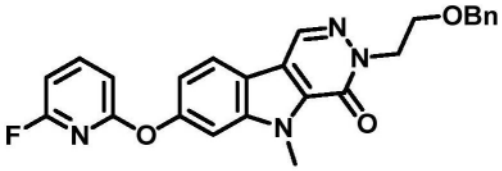
[0787] 通过用碳酸钾(11.2mg,0.081mmol)和4-(2-氯乙基)吗啉(4.9mg,0.033mmol)处理在DMF(3mL)中的中间体BJ(10.1mg,0.033mmol)生成实施例97,并将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释、用水洗涤、干燥、浓缩并通过FCC(0-30% MeOH,DCM)纯化以提供期望的产物(9.3mg)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.81(s,1H),8.32-8.24(m,1H),8.12-8.02(m,1H),7.65(d,J=2.0Hz,1H),7.22(dd,J=8.7,2.1Hz,1H),7.00(dd,J=7.9,1.6Hz,1H),6.92(dd,J=7.8,2.4Hz,1H),4.36(t,J=6.9Hz,2H),4.25(s,3H),3.58-3.51(m,4H),2.79-2.67(m,2H),2.47(t,J=4.5Hz,4H)。

[0788] 实施例98:3-(2-(二甲基氨基)乙基)-7-((6-氟吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0789] 

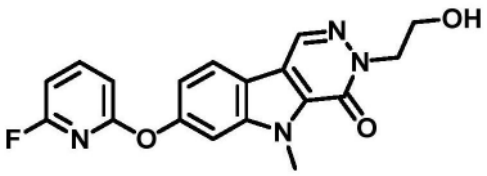
[0790] 通过用于生成实施例97的类似程序从中间体BJ生成实施例98。1HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.80(s,1H),8.26(dd,J＝8.6,0.5Hz,1H),8.12-7.99(m,1H),7.67-7.61(m,1H),7.21(dd,J＝8.6,2.1Hz,1H),6.99(dd,J＝7.9,1.6Hz,1H),6.92(dd,J＝7.8,2.4Hz,1H),4.38-4.29(m,2H),4.25(s,3H),2.74-2.64(m,2H),2.22(s,6H)。

[0791] 中间体BT:3-(2-(苄氧基)乙基)-7-((6-氟吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0792] 

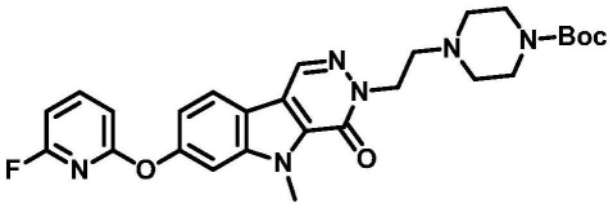
[0793] 通过用于生成实施例97的类似程序从中间体BJ生成中间体BT。

[0794] 实施例99:7-((6-氟吡啶-2-基)氧基)-3-(2-羟乙基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0795] 

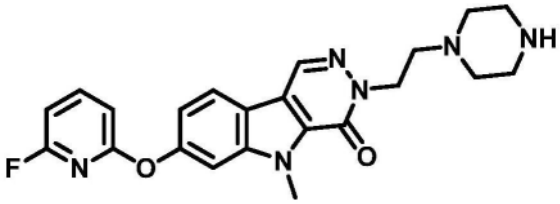
[0796] 通过用10% Pd/C(5.0mg)处理在EtOH(5mL)中的中间体BS(20.2mg,0.045mmol)生成实施例99,并将反应混合物置于氢气气氛下并将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤并浓缩以提供期望的产物(12mg)。1H NMR(400MHz,)δ8.80(s,1H),8.26(dd,J＝8.7,0.6Hz,1H),8.10-8.02(m,1H),7.68-7.63(m,1H),7.21(dd,J＝8.6,2.1Hz,1H),7.00(dd,J＝7.8,1.6Hz,1H),6.92(dd,J＝7.9,2.4Hz,1H),4.86-4.78(m,1H),4.33-4.27(m,2H),4.26(s,3H),3.83-3.73(m,2H)。

[0797] 中间体BU:4-(2-(7-((6-氟吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-4-氧亚基-4,5-二氢-3H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-3-基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0798] 

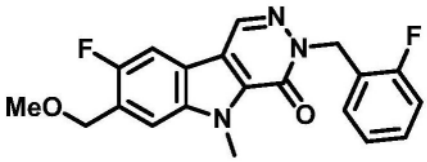
[0799] 通过用于生成实施例97的类似程序从中间体BJ生成中间体BU。1HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.80(s,1H),8.26(dd,J＝8.6,0.5Hz,1H),8.11-7.98(m,1H),7.64(dd,J＝2.1,0.5Hz,1H),7.21(dd,J＝8.6,2.1Hz,1H),6.99(dd,J＝8.0,1.6Hz,1H),6.91(dd,J＝7.9,2.5Hz,1H),4.42-4.30(m,2H),4.25(s,3H),3.32-3.23(m,4H),2.82-2.72(m,2H),2.48-2.39(m,5H),1.39(s,9H)。

[0800] 实施例100:7-((6-氟吡啶-2-基)氧基)-5-甲基-3-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-3,5-二氢-4H-呫嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0801] 

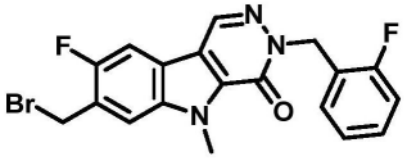
[0802] 通过用在二噁烷(138mg,1.11mol)中的4M HCl处理在DCM(5mL)中的中间体BU(23.1mg,0.044mmol)生成实施例100,并将反应混合物在室温下搅拌5小时。将反应混合物浓缩,溶解于甲醇(5mL)中并通过碱性柱以提供期望的化合物(15.1mg)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.80(s,1H),8.26(d,J=8.6Hz,1H),8.11-8.01(m,1H),7.65(d,J=2.1Hz,1H),7.22(dd,J=8.7,2.1Hz,1H),7.00(dd,J=7.9,1.7Hz,1H),6.92(dd,J=7.9,2.4Hz,1H),4.40-4.29(m,2H),4.25(s,3H),2.76-2.63(m,4H),2.56(p,J=1.9Hz,2H),2.47-2.39(m,4H),2.33(p,J=1.9Hz,1H)。

[0803] 实施例101:8-氟-3-(2-氟苄基)-7-(甲氧基甲基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-呫嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0804] 

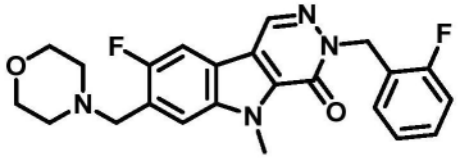
[0805] 通过与生成实施例91所采用的类似程序从中间体BR生成实施例101。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.80(s,1H),8.08(d,J=10.2Hz,1H),7.82(d,J=5.9Hz,1H),7.34(tdd,J=7.4,5.4,2.0Hz,1H),7.29-7.09(m,3H),5.46(s,2H),4.68-4.60(m,2H),4.29(s,3H),3.40(s,3H)。

[0806] 中间体BU:7-(溴甲基)-8-氟-3-(2-氟苄基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-呫嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0807] 

[0808] 通过与用于生成实施例BS所采用的类似程序从实施例101生成中间体BU。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.80(s,1H),8.13(d,J=10.2Hz,1H),8.03(d,J=6.2Hz,1H),7.41-7.30(m,1H),7.30-7.07(m,3H),5.46(s,2H),4.91(d,J=1.1Hz,2H),4.28(s,3H)。

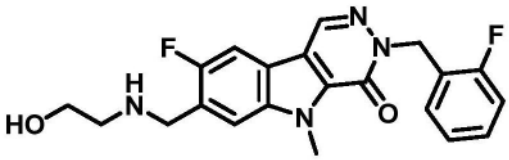
[0809] 实施例102:8-氟-3-(2-氟苄基)-5-甲基-7-(吗啉代甲基)-3,5-二氢-4H-呫嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0810] 

[0811] 通过与用于生成实施例92的程序类似的程序从中间体BU生成实施例102。1H NMR

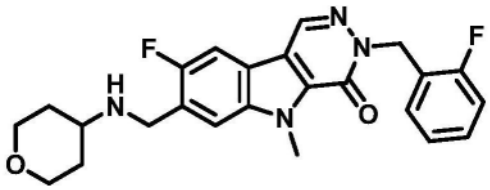
(400MHz,DMSO-d6)δ8.79(s,1H),8.06(d,J＝10.1Hz,1H),7.78(d,J＝5.9Hz,1H),7.41-7.31(m,1H),7.30-7.10(m,3H),5.47(s,2H),4.29(s,3H),3.71(s,2H),3.64-3.55(m,4H),2.49-2.42(m,4H)。

[0812] 实施例103:8-氟-3-(2-氟苄基)-7-(((2-羟乙基)氨基)甲基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0813] 

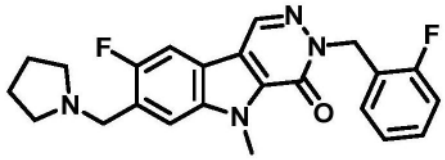
[0814] 通过与用于生成实施例92的程序类似的程序从中间体BU生成实施例103。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.79(s,1H),8.05(d,J＝10.2Hz,1H),7.88(d,J＝6.0Hz,1H),7.42-7.32(m,1H),7.28-7.17(m,2H),7.14(td,J＝7.4,1.2Hz,1H),5.47(s,2H),4.63(s,1H),4.48-2.04(bs,1H),4.29(s,3H),4.01(s,2H),3.54(q,J＝5.5Hz,2H),2.77-2.70(m,2H)。

[0815] 实施例104:8-氟-3-(2-氟苄基)-5-甲基-7-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0816] 

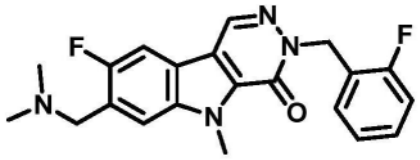
[0817] 通过与用于生成实施例92的程序类似的程序从中间体BU生成实施例104。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.78(s,1H),8.02(d,J＝10.2Hz,1H),7.86(d,J＝6.0Hz,1H),7.40-7.29(m,1H),7.27-7.10(m,3H),5.47(s,2H),4.28(s,3H),3.96(s,2H),3.91-3.79(m,2H),3.30-3.23(m,2H),2.74-2.63(m,1H),2.18(s,1H),1.83(d,J＝13.0Hz,2H),1.32(tt,J＝20.4,10.3Hz,2H)。

[0818] 实施例105:8-氟-3-(2-氟苄基)-5-甲基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0819] 

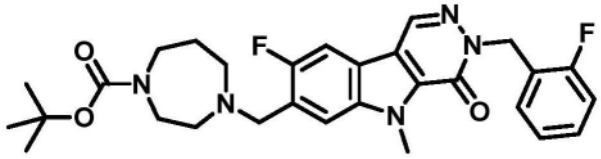
[0820] 通过与用于生成实施例92的程序类似的程序从中间体BU生成实施例105。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.79(s,1H),8.04(d,J＝10.1Hz,1H),7.77(d,J＝5.9Hz,1H),7.40-7.29(m,1H),7.28-7.08(m,3H),5.47(s,2H),4.29(s,3H),3.87-3.77(m,2H),2.59-2.52(m,4H),1.80-1.66(m,4H)。

[0821] 实施例106:7-((二甲基氨基)甲基)-8-氟-3-(2-氟苄基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0822] 

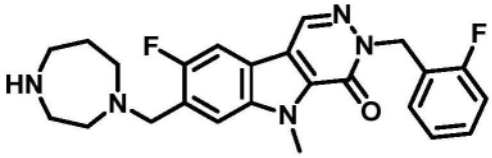
[0823] 通过与用于生成实施例92的程序类似的程序从中间体BU生成实施例106。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.79(s,1H),8.05(d,J＝10.2Hz,1H),7.76(d,J＝5.9Hz,1H),7.38-7.30(m,1H),7.26-7.09(m,3H),5.47(s,2H),4.29(s,3H),3.63(d,J＝1.2Hz,2H),2.23(s,6H)。

[0824] 中间体BV:4-((8-氟-3-(2-氟苄基)-5-甲基-4-氧亚基-4,5-二氢-3H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-7-基)甲基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

[0825] 

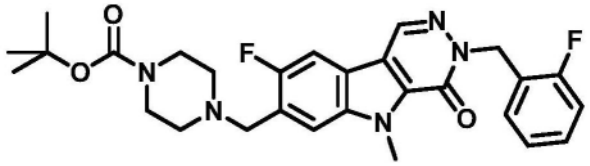
[0826] 通过与用于生成实施例92的程序类似的程序从中间体BU生成中间体BV。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.79(s,1H),8.05(d,J＝10.2Hz,1H),7.79(d,J＝5.9Hz,1H),7.40-7.26(m,1H),7.26-7.06(m,3H),5.47(s,2H),4.29(s,3H),3.85(s,2H),3.46-3.35(m,4H),2.76-2.59(m,4H),1.76(s,2H),1.40(d,J＝7.0Hz,9H)。

[0827] 实施例107:7-((1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基)-8-氟-3-(2-氟苄基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0828] 

[0829] 通过将中间体BV(43.8mg,0.082mmol)溶解于三氟乙酸(3mL)中生成实施例107。将反应混合物在室温下搅拌30分钟并浓缩以提供期望的产物(35mg)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.97(s,2H),8.85(s,1H),8.31-8.20(m,1H),8.07-8.01(m,1H),7.40-7.31(m,1H),7.29-7.18(m,2H),7.18-7.10(m,1H),5.48(s,2H),4.55(s,2H),4.31(s,3H),3.72-3.07(m,9H),2.24-2.04(m,2H)。

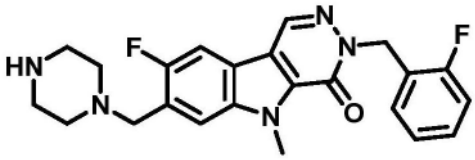
[0830] 中间体BW:4-((8-氟-3-(2-氟苄基)-5-甲基-4-氧亚基-4,5-二氢-3H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0831] 

[0832] 通过与用于生成实施例92的程序类似的程序从中间体BU生成中间体BW。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.79(s,1H),8.06(d,J＝10.1Hz,1H),7.77(d,J＝5.8Hz,1H),7.40-7.29(m,1H),7.28-7.10(m,3H),5.47(s,2H),4.29(s,3H),3.73(s,2H),3.41-3.32(m,4H),2.46-2.39(m,4H),1.39(s,9H)。

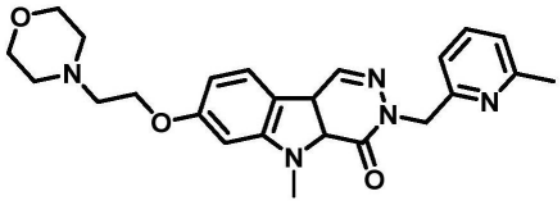
[0833] 实施例108:8-氟-3-(2-氟苄基)-5-甲基-7-(哌嗪-1-基甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪

并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0834] 

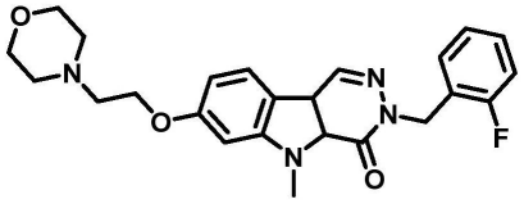
[0835] 通过与用于生成实施例107的程序类似的程序从中间体BW生成实施例108。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.81(s,1H),8.66(s,2H),8.13(d,J＝10.1Hz,1H),7.87(d,J＝5.9Hz,1H),7.41-7.30(m,1H),7.26-7.08(m,3H),5.47(s,2H),4.30(s,3H),4.00(s,2H),3.24-3.15(m,4H),2.95-2.79(m,4H)。

[0836] 实施例109:5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7-(2-吗啉代乙氧基)-3,4a,5,9b-四氢-4H-呋喃并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0837] 

[0838] 通过用Cs_2CO_3(92.5mg,0.284mmol)和4-(2-氯乙基)-吗啉盐酸盐(17.6mg,0.095mmol)处理在DMF(3mL)中的实施例29(30.3mg,0.095mmol)生成实施例109,并允许所得反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释、用水洗涤、干燥、浓缩并通过FCC(在己烷中的0-100% EtOAc)纯化以提供期望的产物(32mg)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.76(s,1H),8.08(d,J＝8.7Hz,1H),7.64-7.53(m,1H),7.29(d,J＝2.2Hz,1H),7.14(d,J＝7.6Hz,1H),7.04(dd,J＝8.8,2.2Hz,1H),6.82(d,J＝7.8Hz,1H),5.45(s,2H),4.29-4.22(m,5H),3.66-3.56(m,4H),2.81-2.73(m,2H),2.51(q,J＝1.9Hz,4H),2.45(s,3H)。

[0839] 实施例110:3-(2-氟苄基)-5-甲基-7-(2-吗啉代乙氧基)-3,4a,5,9b-四氢-4H-呋喃并[4,5-b]吲哚-4-酮

[0840] 

[0841] 通过与用于生成实施例109的程序类似的程序从实施例46生成实施例110。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.75(s,1H),8.07(d,J＝8.8Hz,1H),7.38-7.31(m,1H),7.29(d,J＝2.2Hz,1H),7.27-7.09(m,3H),7.03(dd,J＝8.8,2.2Hz,1H),5.46(s,2H),4.29-4.19(m,5H),3.65-3.57(m,4H),2.81-2.74(m,2H),2.56-2.50(m,4H)。

[0842] 实施例2

[0843] 药理实施例

[0844] 丙酮酸激酶活性酶测定。重组酶。使用乳酸脱氢酶(LDH)并通过340nm处的吸光度测量NADH损耗的连续酶偶联测定用于确定丙酮酸激酶活性。对于使用ML-265的AC50测量(实现半数最大激活所需的激活剂浓度),使用200μL/孔测定体积以96孔形式进行测定,其中在50mM Tris-HCl(pH7.4)、100mM KCl和5mM $MgCl_2$的测定缓冲液中,最终浓度为20nM的

人重组PKM2(Sigma,SAE0021)、不同浓度的ML-265、0.5mM PEP、1mM ADP、0.2mM NADH和8U的乳酸脱氢酶(LDH)。使用SPECTROstar Omega酶标仪(BMG LABTECH Inc.,卡里(Cary),北卡罗来纳州(NC),美国)监测340nm处吸光度的降低。使用MARS软件计算初始速度。将数据归一化为DMSO(二甲亚砜)处理的PKM2活性。

[0845] 细胞培养。对于661W细胞系实验,在开始用DMSO或ML-265处理之前更换培养基。将细胞与DMSO或不同浓度的ML-265温育2小时。在具有蛋白酶抑制剂(Complete-Mini,Roche Diagnostics,印第安纳波利斯(Indianapolis),印第安纳州(IN))的RIPA裂解和提取缓冲液(目录号:89900,Life Technologies Corporation,格兰德艾兰(Grand Island),纽约州(NY))中裂解和均质细胞,并且通过以10,000rpm离心10分钟去除细胞碎片。十微升的上清液用于评估丙酮酸激酶活性,并且如前所述将活性归一化为总蛋白质含量。

[0846] 结果示出于下表1中。

[0847] 表1

[0848]

实施例	EC50(nM)	最大激活(%)	细胞EC50(nM)	最大激活(%)
1	117	212	15	431
2	106	90		
3	428	193	28	310
4	527	267	22	309
5	192	226	13	295
6				
7	63	222	18	355
8	117	271	25	324
9				
10				
11	110	170		
12	131	123		
13				
14	NA	NA		
15	40	254	124	296
16	40	231	58	279
17	74	157	17	281
18	41	264	23	292
20	15	199	67	229
21	25	299	75	273
23	22	196	33	288
27	26	307		
52	97	225	66	305
53	15	199	37	229
54	53	299	75	273
57	62	234	81	370

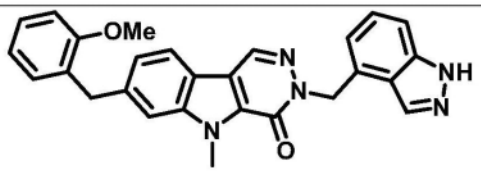
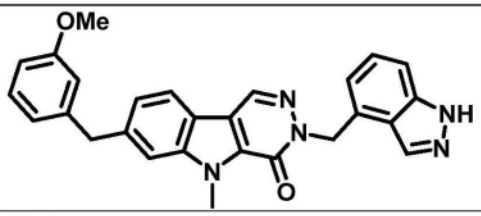
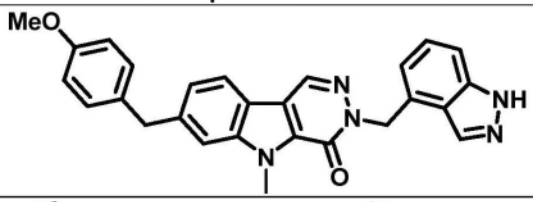
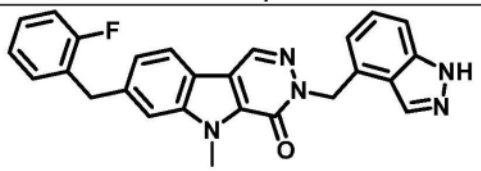
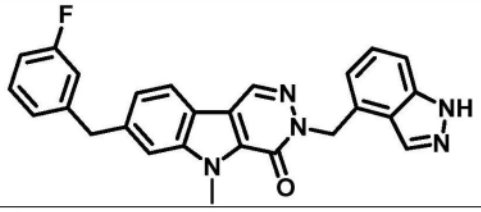
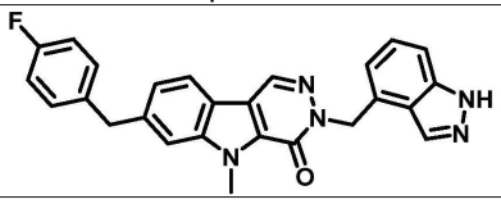
60	67	243	54	334
61	76	293	120	223
62	82	221	134	376
63	31	219	78	302
64	69	165	73	272
65	43	191	115	262
66	36	154	121	323
67	49	277	147	290
70	82	191	162	210
71	28	165	69	278
72	55	206	72	222
73	22	232	104	189
74	62	234	81	370
78	35	195	47	247
80	45	286	235	325
81	49	336	259	259
85	63	330	76	315
86	63	195	172	352
87	50	270	95	317
90	72	218	60	202

[0849] 实施例3

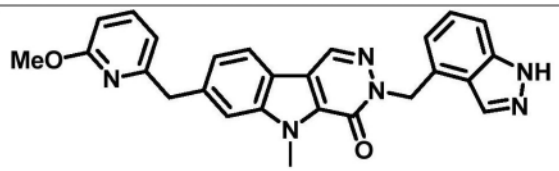
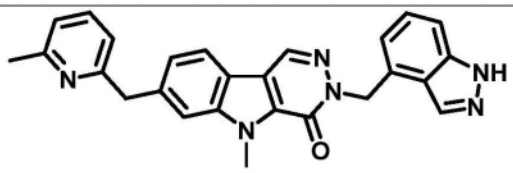
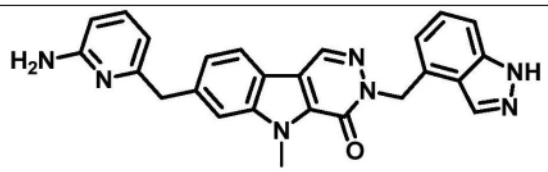
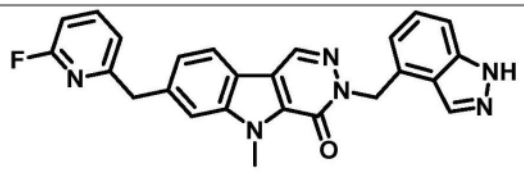
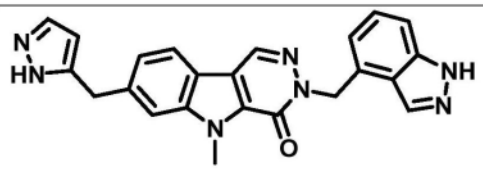
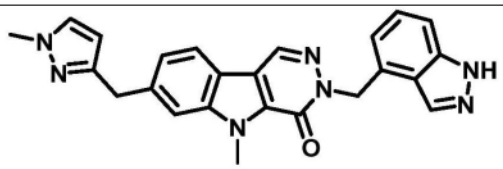
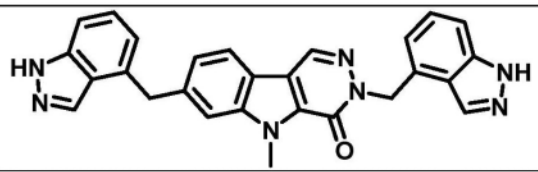
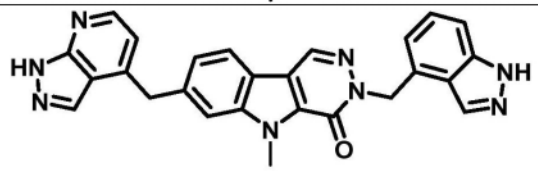
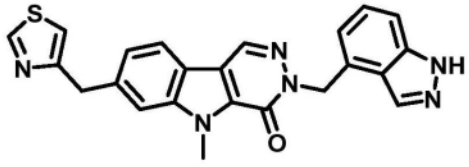
[0850] 表2示出了另外的化合物。使用本文所述的方法或其他合适的合成方案合成化合物。

[0851] 表2

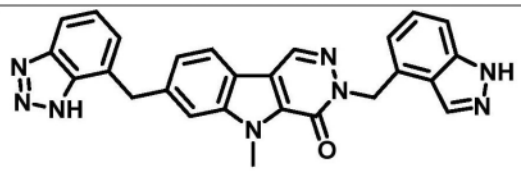
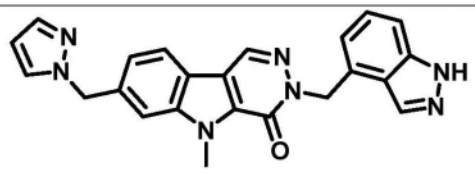
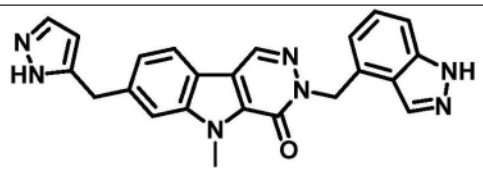
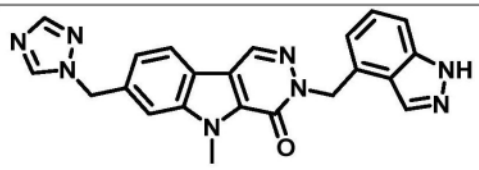
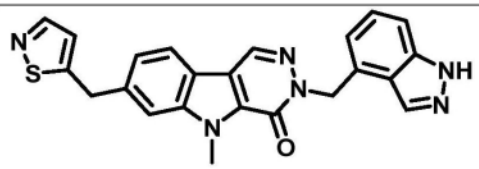
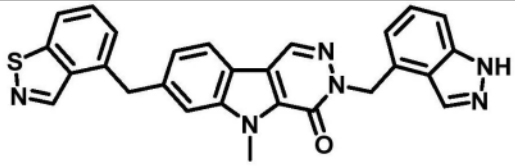
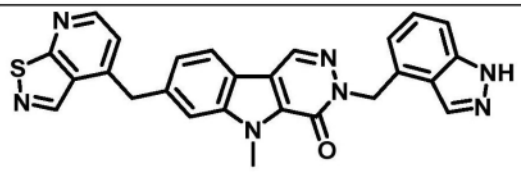
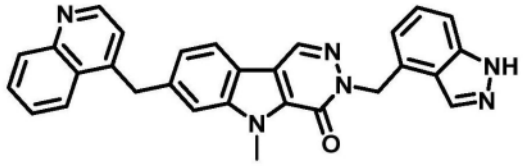
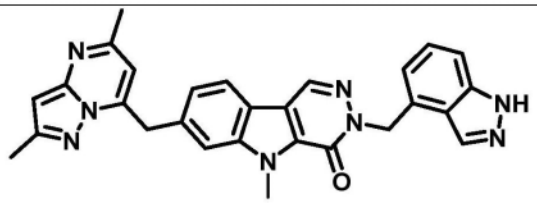
[0852]

化合物#	结构	名称
1		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-(2-甲氧基苄基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
2		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-(3-甲氧基苄基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
3		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
4		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-(2-氟苄基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
5		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-(3-氟苄基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
6		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-(4-氟苄基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

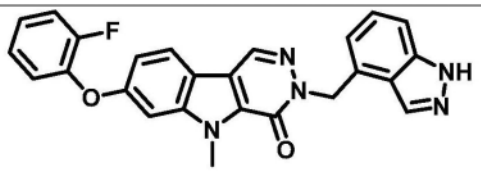
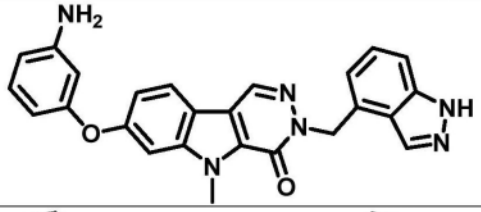
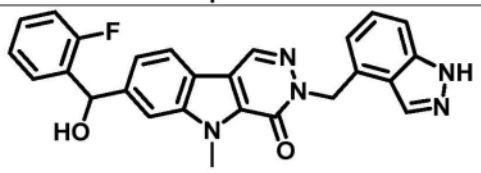
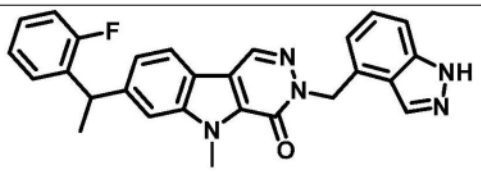
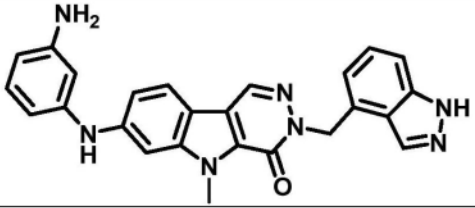
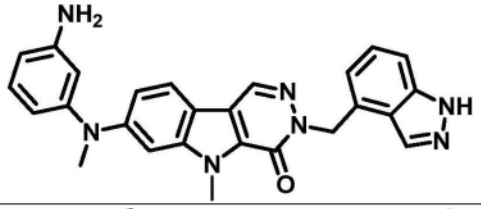
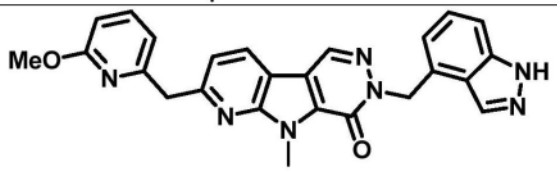
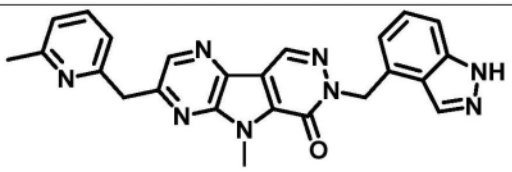
[0853]

7		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
8		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-5-甲基-7-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
9		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
10		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-((6-氟吡啶-2-基)甲基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
11		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-((1H-吡唑-5-基)甲基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
12		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-5-甲基-7-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
13		3,7-双((1H-吲唑-4-基)甲基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
14		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
15		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-5-甲基-7-(噻唑-4-基甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

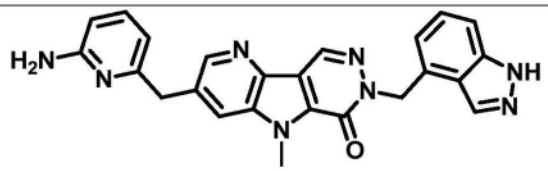
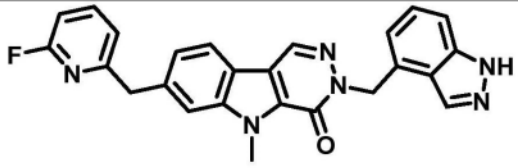
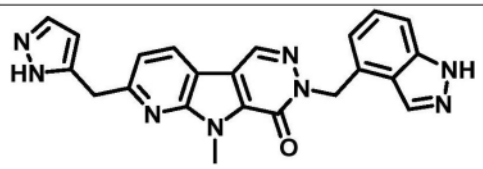
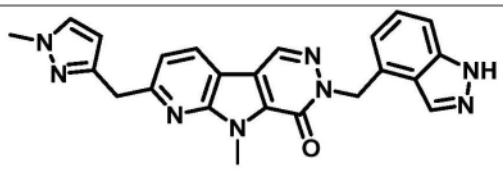
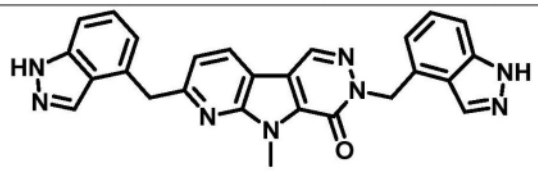
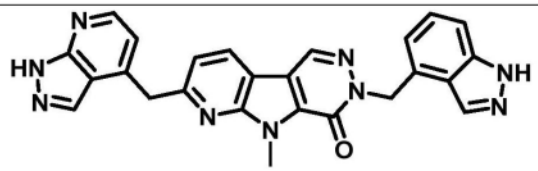
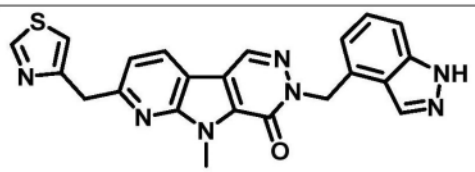
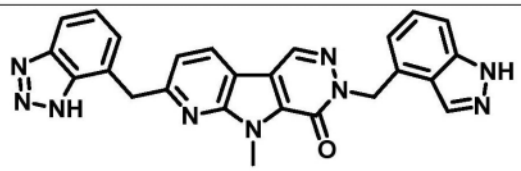
[0854]

16		7-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-基)甲基)-3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
17		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
18		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-((1H-吡唑-5-基)甲基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
19		7-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
20		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-(异噻唑-5-基甲基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
21		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-(苯并[d]异噻唑-4-基甲基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
22		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-(异噻唑并[5,4-b]吡啶-4-基甲基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
23		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-5-甲基-7-(喹啉-4-基甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
24		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-((2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)甲基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

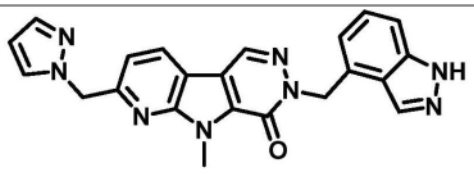
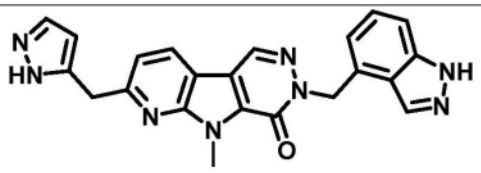
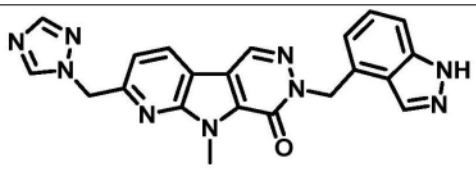
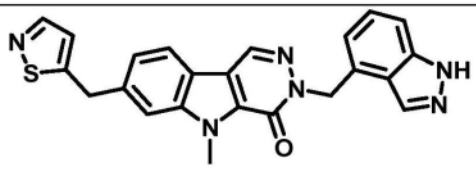
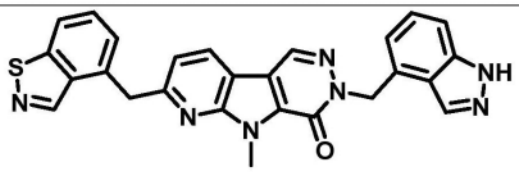
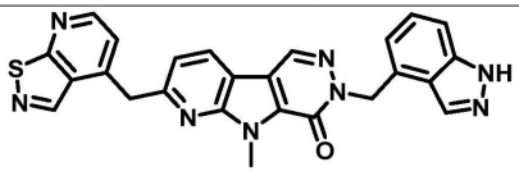
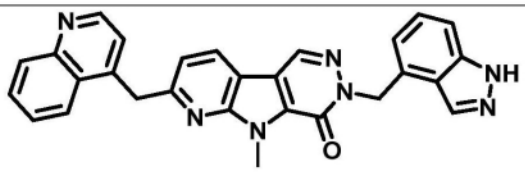
[0855]

25		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-(2-氟苯氧基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
26		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-(3-氨基苯氧基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
27		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-((2-氟苯基)(羟基)甲基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
28		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-(1-(2-氟苯基)乙基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
29		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-((3-氨基苯基)氨基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
30		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-((3-氨基苯基)(甲基)氨基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
31		7-((1H-吲唑-4-基)甲基)-2-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-9-甲基-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮
32		7-((1H-吲唑-4-基)甲基)-5-甲基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-5,7-二氢-6H-吡嗪并[2',3':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-6-酮

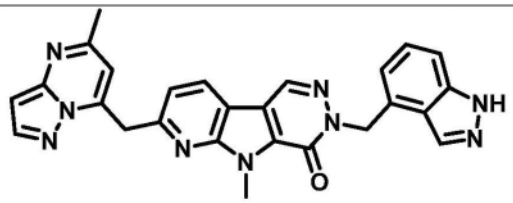
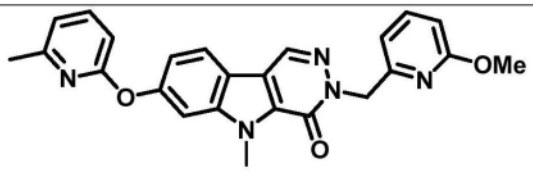
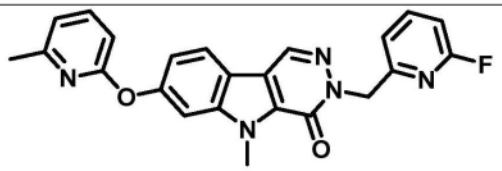
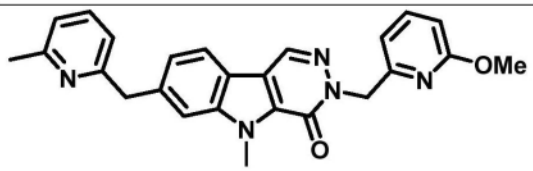
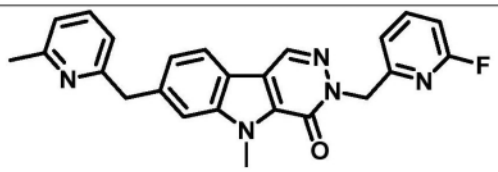
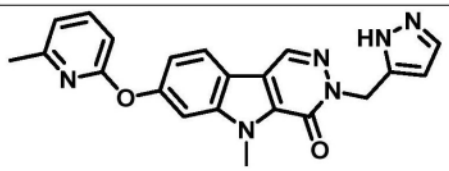
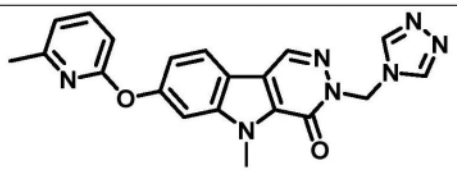
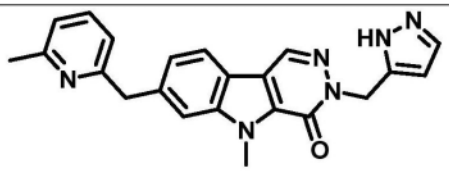
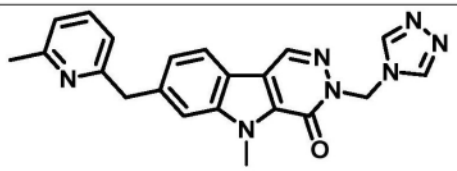
[0856]

33		7-((1H-吲唑-4-基)甲基)-3-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-5-甲基-5,7-二氢-6H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-6-酮
34		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-((6-氟吡啶-2-基)甲基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
35		7-((1H-吲唑-4-基)甲基)-2-((1H-吡唑-5-基)甲基)-9-甲基-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮
36		7-((1H-吲唑-4-基)甲基)-9-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮
37		2,7-双((1H-吲唑-4-基)甲基)-9-甲基-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮
38		7-((1H-吲唑-4-基)甲基)-2-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲基)-9-甲基-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮
39		7-((1H-吲唑-4-基)甲基)-9-甲基-2-(噻唑-4-基甲基)-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮
40		2-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-基)甲基)-7-((1H-吲唑-4-基)甲基)-9-甲基-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮

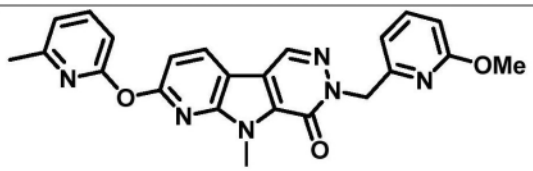
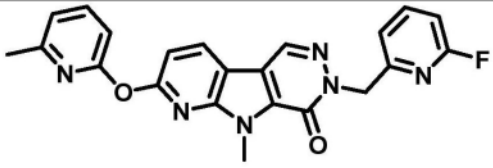
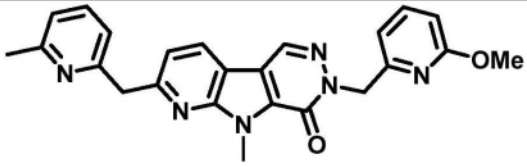
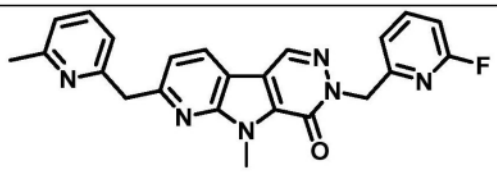
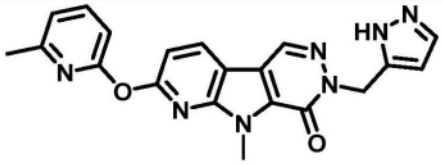
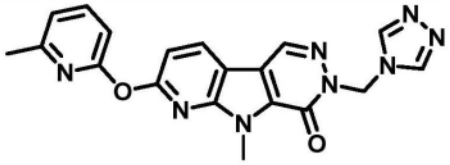
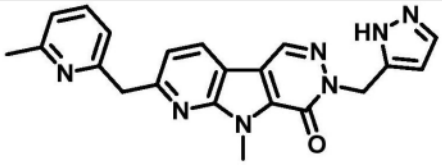
[0857]

41		7-((1H-吲唑-4-基)甲基)-2-((1H-吡唑-1-基)甲基)-9-甲基-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮
42		7-((1H-吲唑-4-基)甲基)-2-((1H-吡唑-5-基)甲基)-9-甲基-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮
43		2-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-7-((1H-吲唑-4-基)甲基)-9-甲基-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮
44		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-(异噻唑-5-基甲基)-5-甲基-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
45		7-((1H-吲唑-4-基)甲基)-2-(苯并[d]异噻唑-4-基甲基)-9-甲基-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮
46		7-((1H-吲唑-4-基)甲基)-2-(异噻唑并[5,4-b]吡啶-4-基甲基)-9-甲基-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮
47		7-((1H-吲唑-4-基)甲基)-9-甲基-2-(喹啉-4-基甲基)-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮

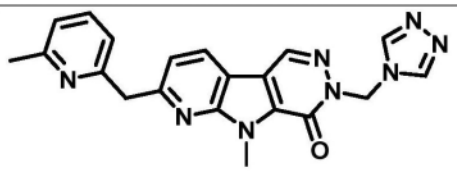
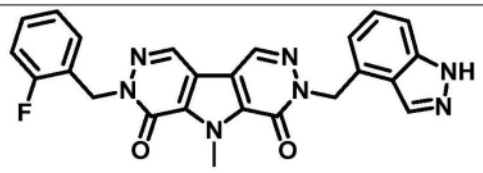
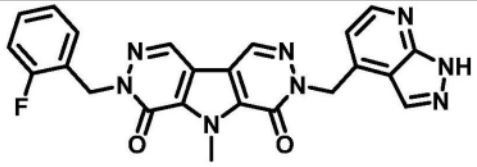
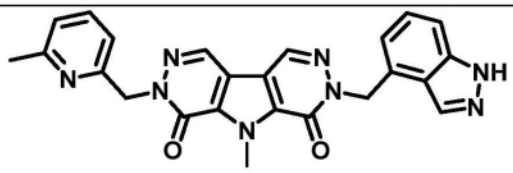
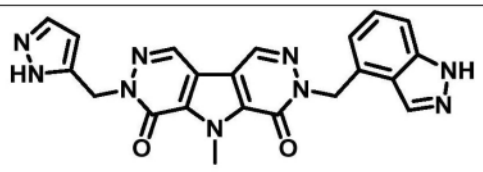
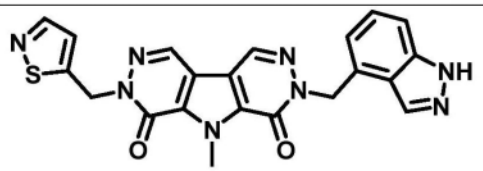
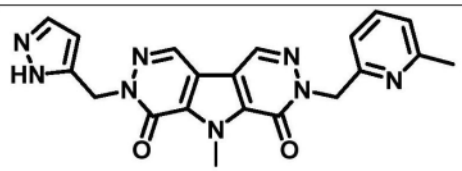
[0858]

48		7-((1H-吲唑-4-基)甲基)-9-甲基-2-((5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)甲基)-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮
49		3-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-5-甲基-7-((6-甲基吡啶-2-基)氧基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
50		3-((6-氟吡啶-2-基)甲基)-5-甲基-7-((6-甲基吡啶-2-基)氧基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
51		3-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-5-甲基-7-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
52		3-((6-氟吡啶-2-基)甲基)-5-甲基-7-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
53		3-((1H-吡唑-5-基)甲基)-5-甲基-7-((6-甲基吡啶-2-基)氧基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
54		3-((4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基)-5-甲基-7-((6-甲基吡啶-2-基)氧基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
55		3-((1H-吡唑-5-基)甲基)-5-甲基-7-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮
56		3-((4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基)-5-甲基-7-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-3,5-二氢-4H-哒嗪并[4,5-b]吲哚-4-酮

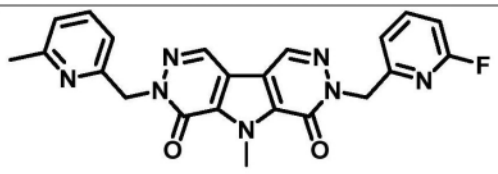
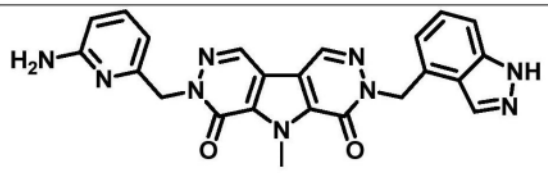
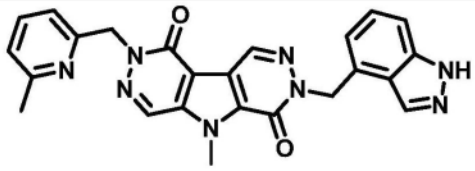
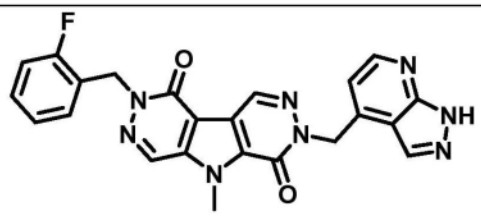
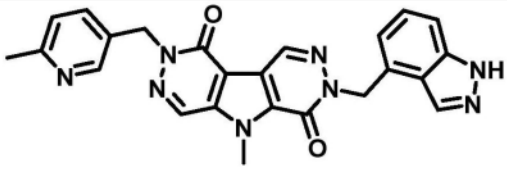
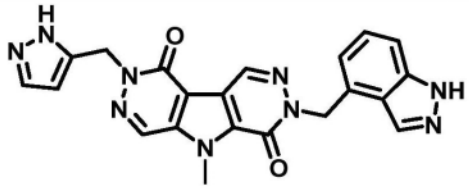
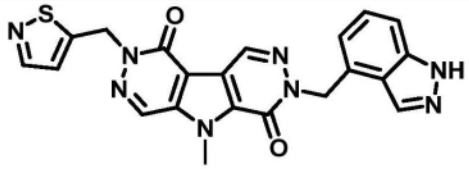
[0859]

57		7-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-9-甲基-2-((6-甲基吡啶-2-基)氧基)-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮
58		7-((6-氟吡啶-2-基)甲基)-9-甲基-2-((6-甲基吡啶-2-基)氧基)-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮
59		7-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-9-甲基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮
60		7-((6-氟吡啶-2-基)甲基)-9-甲基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮
61		7-((1H-吡唑-5-基)甲基)-9-甲基-2-((6-甲基吡啶-2-基)氧基)-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮
62		7-((4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基)-9-甲基-2-((6-甲基吡啶-2-基)氧基)-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮
63		7-((1H-吡唑-5-基)甲基)-9-甲基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮

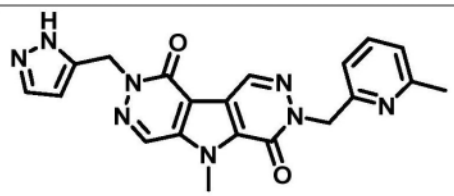
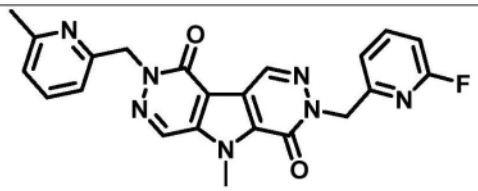
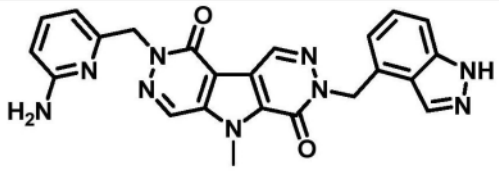
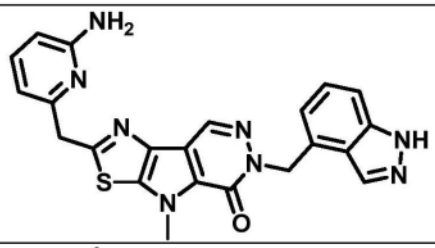
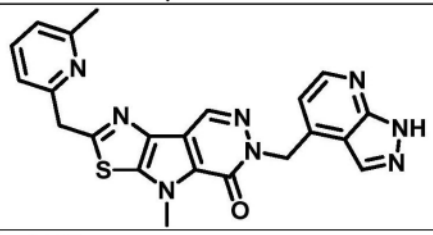
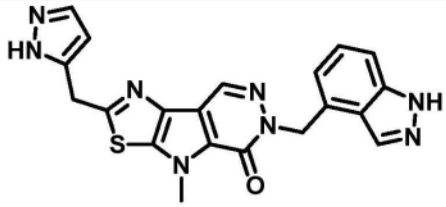
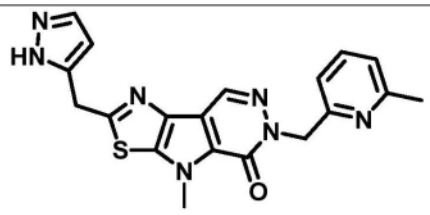
[0860]

64		7-((4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基)-9-甲基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-7,9-二氢-8H-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-8-酮
65		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-(2-氟苄基)-5-甲基-5,7-二氢-3H-吡咯并[2,3-d:4,5-d']双哒嗪-4,6-二酮
66		3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲基)-7-(2-氟苄基)-5-甲基-5,7-二氢-3H-吡咯并[2,3-d:4,5-d']双哒嗪-4,6-二酮
67		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-5-甲基-7-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-5,7-二氢-3H-吡咯并[2,3-d:4,5-d']双哒嗪-4,6-二酮
68		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-((1H-吡唑-5-基)甲基)-5-甲基-5,7-二氢-3H-吡咯并[2,3-d:4,5-d']双哒嗪-4,6-二酮
69		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-(异噻唑-5-基甲基)-5-甲基-5,7-二氢-3H-吡咯并[2,3-d:4,5-d']双哒嗪-4,6-二酮
70		3-((1H-吡唑-5-基)甲基)-5-甲基-7-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-5,7-二氢-3H-吡咯并[2,3-d:4,5-d']双哒嗪-4,6-二酮

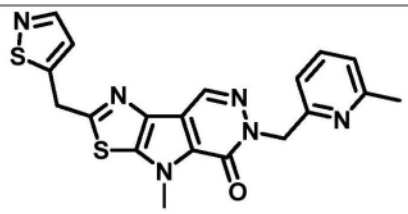
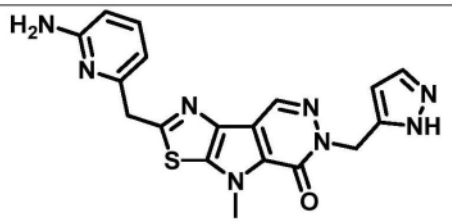
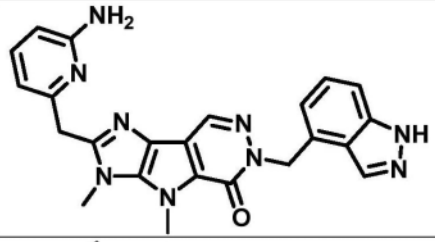
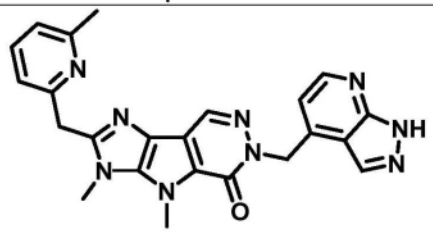
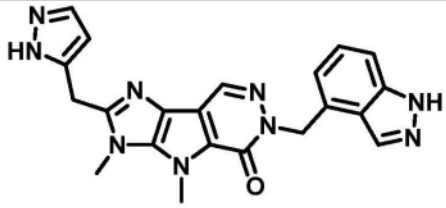
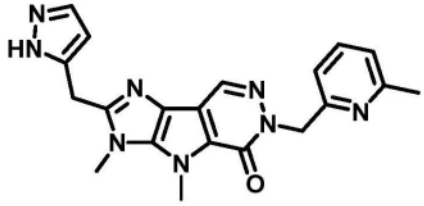
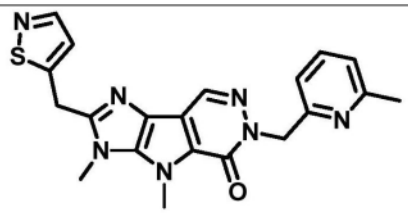
[0861]

71		3-((6-氟吡啶-2-基)甲基)-5-甲基-7-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-5,7-二氢-3H-吡咯并[2,3-d:4,5-d']双哒嗪-4,6-二酮
72		3-((1H-吲唑-4-基)甲基)-7-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-5-甲基-5,7-二氢-3H-吡咯并[2,3-d:4,5-d']双哒嗪-4,6-二酮
73		7-((1H-吲唑-4-基)甲基)-5-甲基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-5,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-d:4,5-d']双哒嗪-1,6(2H)-二酮
74		7-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲基)-2-(2-氟苄基)-5-甲基-5,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-d:4,5-d']双哒嗪-1,6(2H)-二酮
75		7-((1H-吲唑-4-基)甲基)-5-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-5,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-d:4,5-d']双哒嗪-1,6(2H)-二酮
76		7-((1H-吲唑-4-基)甲基)-2-((1H-吡唑-5-基)甲基)-5-甲基-5,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-d:4,5-d']双哒嗪-1,6(2H)-二酮
77		7-((1H-吲唑-4-基)甲基)-2-(异噻唑-5-基甲基)-5-甲基-5,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-d:4,5-d']双哒嗪-1,6(2H)-二酮

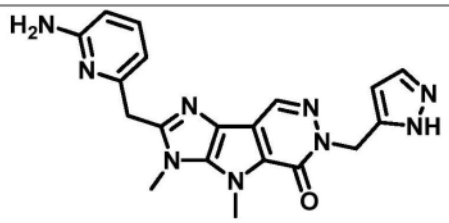
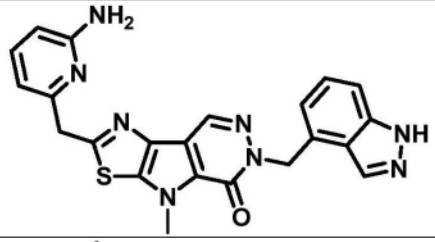
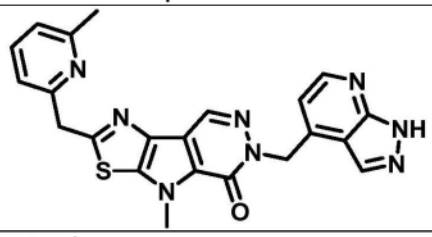
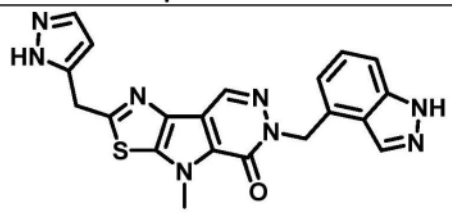
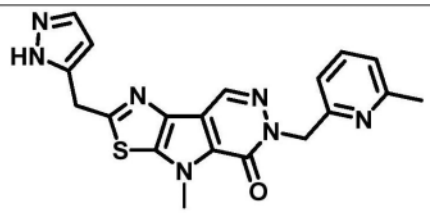
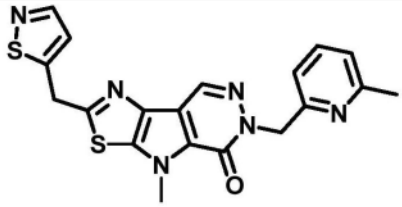
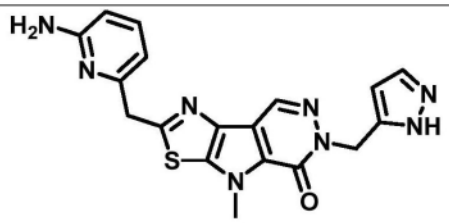
[0862]

78		2-((1H-吡唑-5-基)甲基)-5-甲基-7-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-5,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-d:4,5-d']双哒嗪-1,6(2H)-二酮
79		7-((6-氟吡啶-2-基)甲基)-5-甲基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-5,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-d:4,5-d']双哒嗪-1,6(2H)-二酮
80		7-((1H-吲唑-4-基)甲基)-2-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-5-甲基-5,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-d:4,5-d']双哒嗪-1,6(2H)-二酮
81		6-((1H-吲唑-4-基)甲基)-2-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-4-甲基-4,6-二氢-5H-噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5-酮
82		6-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲基)-4-甲基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-4,6-二氢-5H-噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5-酮
83		6-((1H-吲唑-4-基)甲基)-2-((1H-吡唑-5-基)甲基)-4-甲基-4,6-二氢-5H-噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5-酮
84		2-((1H-吡唑-5-基)甲基)-4-甲基-6-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-4,6-二氢-5H-噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5-酮

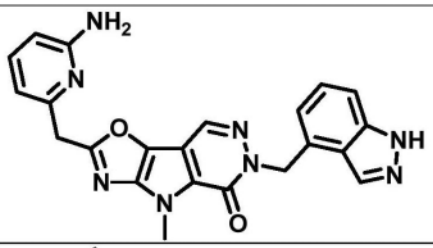
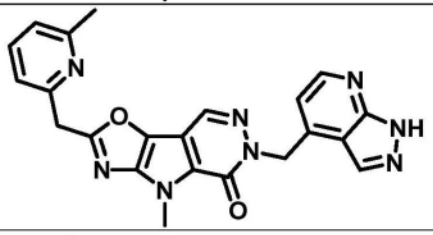
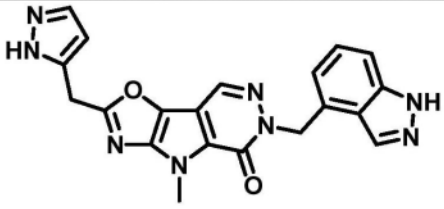
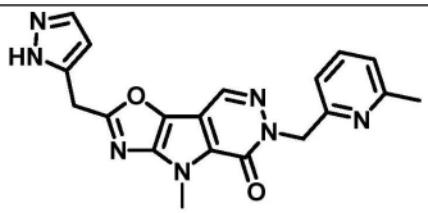
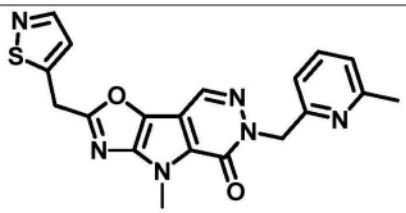
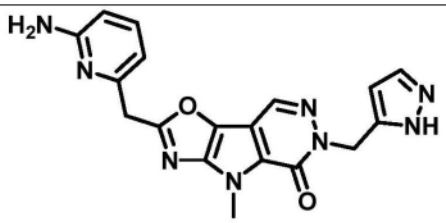
[0863]

85		2-(异噻唑-5-基甲基)-4-甲基-6-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-4,6-二氢-5H-噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5-酮
86		6-((1H-吡唑-5-基)甲基)-2-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-4-甲基-4,6-二氢-5H-噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5-酮
87		6-((1H-吲唑-4-基)甲基)-2-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-3,4-二甲基-4,6-二氢咪唑并[4',5':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5(3H)-酮
88		6-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲基)-3,4-二甲基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-4,6-二氢咪唑并[4',5':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5(3H)-酮
89		6-((1H-吲唑-4-基)甲基)-2-((1H-吡唑-5-基)甲基)-3,4-二甲基-4,6-二氢咪唑并[4',5':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5(3H)-酮
90		2-((1H-吡唑-5-基)甲基)-3,4-二甲基-6-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-4,6-二氢咪唑并[4',5':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5(3H)-酮
91		2-(异噻唑-5-基甲基)-3,4-二甲基-6-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-4,6-二氢咪唑并[4',5':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5(3H)-酮

[0864]

92		6-((1H-吡唑-5-基)甲基)-2-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-3,4-二甲基-4,6-二氢咪唑并[4',5':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5(3H)-酮
93		6-((1H-吲唑-4-基)甲基)-2-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-4-甲基-4,6-二氢-5H-噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5-酮
94		6-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲基)-4-甲基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-4,6-二氢-5H-噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5-酮
95		6-((1H-吲唑-4-基)甲基)-2-((1H-吡唑-5-基)甲基)-4-甲基-4,6-二氢-5H-噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5-酮
96		2-((1H-吡唑-5-基)甲基)-4-甲基-6-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-4,6-二氢-5H-噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5-酮
97		2-(异噻唑-5-基甲基)-4-甲基-6-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-4,6-二氢-5H-噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5-酮
98		6-((1H-吡唑-5-基)甲基)-2-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-4-甲基-4,6-二氢-5H-噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5-酮

[0865]

99		6-((1H-吲唑-4-基)甲基)-2-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-4-甲基-4,6-二氢-5H-噁唑并[5',4':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5-酮
100		6-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲基)-4-甲基-2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-4,6-二氢-5H-噁唑并[5',4':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5-酮
101		6-((1H-吲唑-4-基)甲基)-2-((1H-吡唑-5-基)甲基)-4-甲基-4,6-二氢-5H-噁唑并[5',4':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5-酮
102		2-((1H-吡唑-5-基)甲基)-4-甲基-6-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-4,6-二氢-5H-噁唑并[5',4':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5-酮
103		2-(异噻唑-5-基甲基)-4-甲基-6-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-4,6-二氢-5H-噁唑并[5',4':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5-酮
104		6-((1H-吡唑-5-基)甲基)-2-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-4-甲基-4,6-二氢-5H-噁唑并[5',4':4,5]吡咯并[2,3-d]哒嗪-5-酮

[0866] 上述说明书中提到的所有出版物和专利均通过援引并入本文。本公开所描述的方法和系统的各种修改和变化对于本领域技术人员来说将是显而易见的，而不脱离本公开的范围和精神。尽管已经结合特定的优选实施方式对本公开进行了描述，但应当理解，所要求保护的本公开不应过度限于这样的特定实施方式。实际上，用于进行本公开的所描述模式的对于相关领域技术人员来说是显而易见的各种修改旨在在以下权利要求的范围内。