(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116745295 A
(43)申请公布日 2023.09.12

(21)申请号 202180087475.7
(22)申请日 2021.11.08
(30)优先权数据
63/110,688 2020.11.06 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.06.26
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/058424 2021.11.08
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/099117 EN 2022.05.12
(71)申请人 普莱鲁德疗法有限公司
地址 美国特拉华州
(72)发明人 陆亮 安德鲁·保罗·库姆斯
科里·霍华德·巴斯奇
鲁帕·谢蒂 戴超峰
克莱尔·拉佐·贝尔施
约翰·A·罗斯
丹妮尔·朱莉·贝姆·罗斯 梅松
(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司 11219
专利代理师 刘慧 金海霞
(51)Int.Cl.
C07D 487/14(2006.01)

权利要求书47页 说明书287页

(54)发明名称

BRM靶向化合物及相关使用方法

(57)摘要

本公开提供了包含靶蛋白结合部分和E3泛素连接酶结合部分的双功能化合物及相关使用方法。

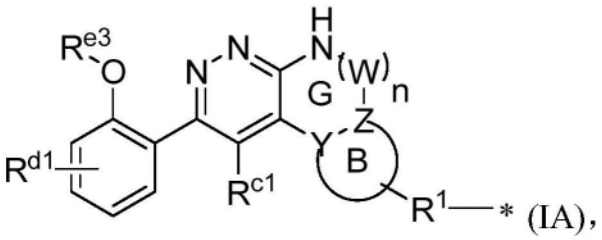
CN 116745295 A

1.一种式(I)的化合物：

PTM-ULM　　(I)

或其药学上可接受的盐或溶剂化物，

其中PTM是式IA的部分：



(IA)，

其中

R^1是共价键，或连接PTM和ULM的化学部分；

*是与ULM的附接点；

n＝0-3；

每个W独立地是任选取代的-CH_2-、-C(O)-、-S(O)-或-$S(O)_2$-；其中当n＝2或3时，仅一个W是-C(O)-、-S(O)-或-$S(O)_2$-，并且另一个W是-CH_2-或经取代的-CH_2-；

R^{c1}和R^{d1}独立地为H、D、卤代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基或C_{1-4}烷氧基；

R^{e3}为H、-C(O)R^f或-P(O)$(OR^g)_2$；其中R^f和R^g独立地为H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}取代的烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}取代的环烷基、C_{3-8}杂环烷基或C_{3-8}取代的杂环烷基；

Z和Y各自独立地为N；CR^h，其中R^h＝H或不存在；或者如果R^1附接至Z，则Z为C并且Y为N或CR^h，其中R^h为H；或者如果R^1附接至Y，则Y为C并且Z为N或CR^h，其中R^h为H；

B是任选取代的5-7元环烷基环、任选取代的5-7元杂芳基环或任选取代的5-7元杂环，其中环B通过Y和Z与环G稠合；并且ULM是结合小脑蛋白E3泛素连接酶的小分子E3泛素连接酶结合部分。

2.根据权利要求1所述的化合物，其中R^1是共价键。

3.根据权利要求1所述的化合物，其中R^1是由下式表示的化学部分：

-$(A)_q$-，

其中：

q是1至14的整数；

每个A独立地选自由以下组成的组：键、$CR^{1a}R^{1b}$、O、S、SO、SO_2、NR^{1c}、SO_2NR^{1c}、$SONR^{1c}$、SO(＝NR^{1c})、SO(＝NR^{1c})NR^{1d}、$CONR^{1c}$、$NR^{1c}CONR^{1d}$、$NR^{1c}C(O)O$、$NR^{1c}SO_2NR^{1d}$、CO、CR^{1a}＝CR^{1b}、C≡C、$SiR^{1a}R^{1b}$、$P(O)R^{1a}$、$P(O)OR^{1a}$、$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、$NR^{1c}C(=NCN)NR^{1d}NR^{1c}C(=NCN)$、$NR^{1c}C(=CNO_2)NR^{1d}$、任选地被0-6个$R^{1a}$和/或$R^{1b}$基团取代的3-11元环烷基、任选地被0-6个$R^{1a}$和/或$R^{1b}$基团取代的3-11元杂环基、任选地被0-6个$R^{1a}$和/或$R^{1b}$基团取代的芳基或任选地被0-6个$R^{1a}$和/或$R^{1b}$基团取代的杂芳基，

其中R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}和R^{1e}各自独立地为-H、D、-卤代基、-C_1-C_8烷基、-O-C_1-C_8烷基、-C_1-C_6卤代烷基、-S-C_1-C_8烷基、-NHC_1-C_8烷基、-N(C_1-C_8烷基)2、3-11元环烷基、芳基、杂芳基、3-11元杂环基、-O-(3-11元环烷基)、-S-(3-11元环烷基)、NH-(3-11元环烷基)、N(3-11元环烷

基)$_2$、N-(3-11元环烷基)(C_1-C_8烷基)、-OH、-NH_2、-SH、-SO_2C_1-C_8烷基、SO(NH)C_1-C_8烷基、P(O)(OC_1-C_8烷基)(C_1-C_8烷基)、-P(O)(OC_1-C_8烷基)$_2$、-C≡C-C_1-C_8烷基、-C≡CH、-CH=CH(C_1-C_8烷基)、-C(C_1-C_8烷基)=CH(C_1-C_8烷基)、-C(C_1-C_8烷基)=C(C_1-C_8烷基)$_2$、-Si(OH)$_3$、-Si(C_1-C_8烷基)$_3$、-Si(OH)(C_1-C_8烷基)$_2$、-C(O)C_1-C_8烷基、-CO_2H、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-NO_2、-SF_5、-SO_2NHC_1-C_8烷基、-SO_2N(C_1-C_8烷基)$_2$、-SO(NH)NHC_1-C_8烷基、-SO(NH)N(C_1-C_8烷基)$_2$、-$SONHC_1$-C_8烷基、-SON(C_1-C_8烷基)$_2$、-$CONHC_1$-C_8烷基、-CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-N(C_1-C_8烷基)CONH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-NHCONH(C_1-C_8烷基)、-NHCON(C_1-C_8烷基)$_2$、-$NHCONH_2$、-N(C_1-C_8烷基)SO_2NH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)SO_2N(C_1-C_8烷基)$_2$、-$NHSO_2$NH(C_1-C_8烷基)、-$NHSO_2$N(C_1-C_8烷基)$_2$或-$NHSO_2NH_2$;并且

其中R^{1a}或R^{1b}各自独立地可以任选地与其他基团连接以形成任选地被0-4个R^{1e}基团取代的环烷基和/或杂环基部分。

4.根据权利要求3所述的化合物,其中q=5并且R^1是由式:-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-表示的化学部分;其中:

A_1、A_3和A_5中的每一者独立地选自由以下组成的组:键、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$O($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$S($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$$NR^{1c}$($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$SO($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$$SO_2$($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$$SO_2NR^{1c}$($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$$SONR^{1c}$($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$SO(=$NR^{1c}$)($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$SO(=$NR^{1c}$)$NR^{1d}$($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$$CONR^{1c}$($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$C(O)O($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$$NR^{1c}$CONR^{1d}($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$$NR^{1c}$C(O)O($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$$NR^{1c}$$SO_2NR^{1d}$($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$C(O)($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$$CR^{1a}$=$CR^{1b}$($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$C≡C($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$$SiR^{1a}R^{1b}$($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$P(O)$R^{1a}$($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$P(O)O$R^{1a}$($CR^{1a}R^{1b}$)$_{0-4}$、($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-4}$、任选取代的3-11元环烷基、3-11元杂环基、芳基和杂芳基;

A_2和A_4中的每一者独立地选自由以下组成的组:键、($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-4}$、任选取代的3-11元环烷基、3-11元杂环基、芳基和杂芳基;

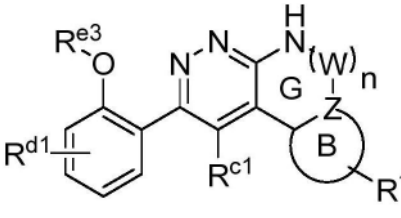
R^{1a}和R^{1b}各自独立地选自由以下组成的组:-H、D、-卤代基、-C_1-C_8烷基、-O-C_1-C_8烷基、-C_1-C_6卤代烷基、-S-C_1-C_8烷基、-NHC_1-C_8烷基、-N(C_1-C_8烷基)2、3-11元环烷基、芳基、杂芳基、3-11元杂环基、-O-(3-11元环烷基)、-S-(3-11元环烷基)、NH-(3-11元环烷基)、N(3-11元环烷基)$_2$、N-(3-11元环烷基)(C_1-C_8烷基)、-OH、-NH_2、-SH、-SO_2C_1-C_8烷基、SO(NH)C_1-C_8烷基、P(O)(OC_1-C_8烷基)(C_1-C_8烷基)、-P(O)(OC_1-C_8烷基)$_2$、-C≡C-C_1-C_8烷基、-C≡CH、-CH=CH(C_1-C_8烷基)、-C(C_1-C_8烷基)=CH(C_1-C_8)、-C(C_1-C_8烷基)=C(C_1-C_8烷基)$_2$、-Si(OH)$_3$、-Si(C_1-C_8烷基)$_3$、-Si(OH)(C_1-C_8烷基)$_2$、-C(O)C_1-C_8烷基、-CO_2H、-CN、-NO_2、-SF_5、-SO_2NHC_1-C_8烷基、-SO_2N(C)$_1$-C_8烷基)$_2$、-SO(NH)NHC_1-C_8烷基、-SO(NH)N(C_1-C_8烷基)$_2$、-$SONHC_1$-C_8烷基、-SON(C_1-C_8烷基)$_2$、-$CONHC_1$-C_8烷基、-CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-N(C_1-C_8烷基)CONH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-NHCONH(C_1-C_8烷基)、-NHCON(C_1-C_8烷基)$_2$、-$NHCONH_2$、-N(C_1-C_8烷基)SO_2NH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)SO_2N-(C_1-C_8烷基)$_2$、-$NHSO_2$NH(C_1-C_8烷基)、-$NHSO_2$N(C_1-C_8烷基)$_2$或-$NHSO_2NH_2$;并且

R^{1c}和R^{1d}各自独立地选自由以下组成的组:H、D、任选取代的C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基、芳基或杂芳基。

5.根据权利要求1或3中任一项所述的化合物，其中R^1为任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基，任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基，-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-，-$(CR^{1a}=CR^{1b})$-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-、其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-，-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-$(CR^{1a}=CR^{1b})$-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-$(CR^{1a}=CR^{1b})$-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-，-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(C≡C)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(C≡C)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-，其中A为O、S或NR^{1c}的-(C≡C)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-，-(C≡C)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$，-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-，-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-，-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-，-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-，-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-A-，-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-A-，-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-A-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-，-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-，-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-，其中每个A独立地为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-，其中每个A独立地为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-$(CR^{1a}=CR^{1b})$-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(C≡C)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-，其中每个A独立地为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-A-(CO)-，其中A为O、S或NR^{1c}的-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-CO-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-，-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-或-(任选地被

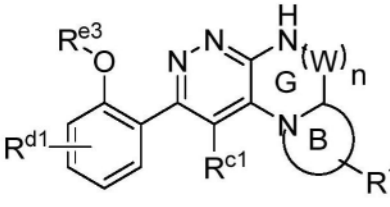
0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中式IA的化合物是式IA-1的化合物:



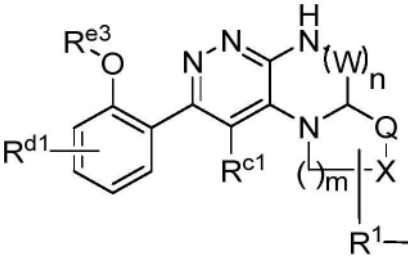
(IA-1)。

7.根据权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中式IA的化合物是式IA-2的化合物:



(IA-2)。

8.根据权利要求1-5或7中任一项所述的化合物,其中式IA的化合物是式IA-3的化合物:



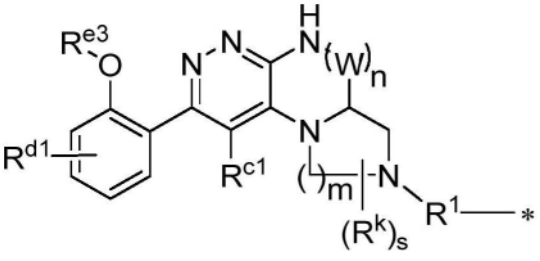
(IA-3);

其中

m＝1至3;并且

X是任选取代的-CH_2-或NH;或者如果R^1附接至X,则X为-CH-或N;并且Q是任选取代的-CH_2-、任选取代的-$(CH_2)_2$-、-C(O)-、任选取代的-$CH_2C(O)$-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、任选取代的-$CH_2S(O)_2$-或任选取代的-$CH_2S(O)$-。

9.根据权利要求1-5或7-8中任一项所述的化合物,其中式IA的化合物是式IA-4的化合物:



(IA-4),

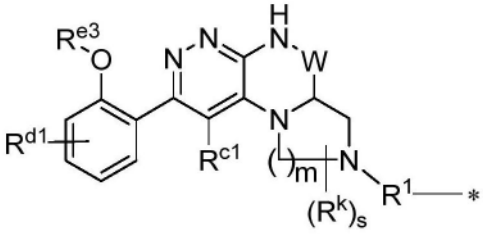
其中

m＝1至3;

每个R^k独立地为H、D、F、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、经取代的C_{1-3}烷基、经取代的C_{1-3}卤代烷基或经取代的C_{1-4}烷氧基;并且

s＝0、1、2、3、4、5、6或7。

10.根据权利要求9所述的化合物,其中式IA-4的化合物是式IA-5的化合物:



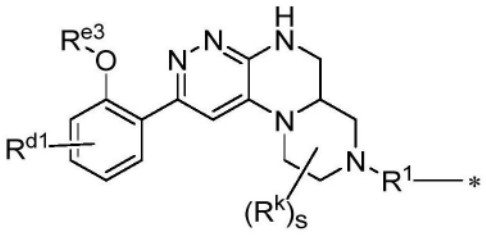
(IA-5)。

11.根据权利要求8-10中任一项所述的化合物,其中m=2。

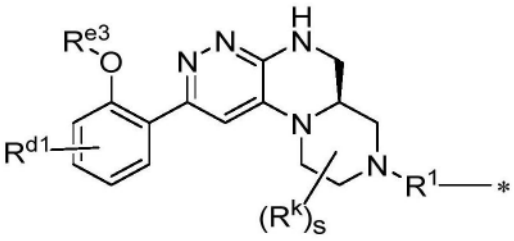
12.根据权利要求8-11中任一项所述的化合物,其中至少一个W是任选取代的-CH_2;并且其中当n=2或3时,仅一个W为-C(O)-、-S(O)-或-$S(O)_2$-并且另一个W为-CH_2-或经取代的-CH_2-。

13.根据权利要求8-11中任一项所述的化合物,其中至少一个W为-C(O)-。

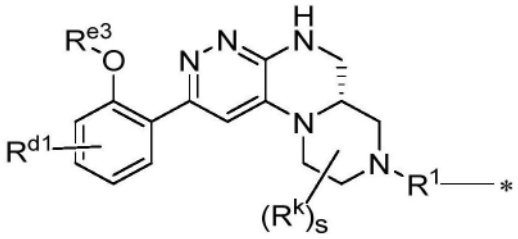
14.根据权利要求11所述的化合物,其中式IA-5的化合物是式IA-6、IA-6a或IA-6b的化合物:



(IA-6);



(IA-6a);或



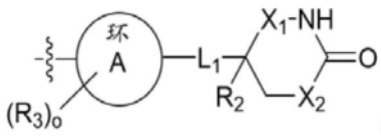
(IA-6b)。

15.根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中R^{e3}为H。

16.根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中R^{d1}为H。

17.根据权利要求1-13中任一项所述的化合物,其中R^{c1}为H。

18.根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中ULM是具有式ULM-I的部分



(ULM-I)

其中:

~~~是与PTM的附接点;

环A是单环、双环或三环芳基、杂芳基或杂环基团,
~~~

L_1为键、-O-、-S-、-NR^a-、-$C(R^a)_2$--C(O)NR^a-；

X_1为键、-C(O)-、-C(S)-、-CH_2-、-$CHCF_3$-、SO_2-、-S(O)、P(O)R^b或-P(O)OR^b-；

X_2为-$C(R^a)_2$-、-NR^a或-S-；

R_2为H、D、任选取代的C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、-CN、-OR^a、-OR^b或-SR^b；

每个R_3独立地为H、D、卤素、氧代基、-OH、-CN、-NO_2、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、C_0-C_1烷基-芳基、C_0-C_1烷基-杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基、-OR^a、-SR^a、-NR^cR^d、-NR^aR^c、-C(O)R^b、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^cR^d、-S(O)R^b、-S(O)$_2NR^cR^d$、-S(O)(=NR^b)R^b、-SF_5、-P(O)R^bR^b、-P(O)(OR^b)(OR^b)、-B(OR^d)(OR^c)或-S(O)$_2R^b$；

每个R^a独立地为H、D、-C(O)R^b、-C(O)OR^c、-C(O)NR^cR^d、-C(=NR^b)NR^bR^c、-C(=NOR^b)NR^bR^c、-C(=NCN)NR^bR^c、-P(OR^c)$_2$、-P(O)R^cR^b、-P(O)OR^cOR^b、-S(O)R^b、-S(O)NR^cR^d、-S(O)$_2R^b$、-S(O)$_2NR^cR^d$、SiR^b_3、-C_1-C_{10}烷基、-C_2-C_{10}烯基、-C_2-C_{10}炔基、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环烷基或杂环烯基；

每个R^b独立地为H、D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环烷基或杂环烯基；

每个R^c或R^d独立地为H、D、-C_1-C_{10}烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、-OC_1-C_6烷基、-O-环烷基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基；或

R^c和R^d连同它们两者所附接的原子一起形成单环或多环杂环烷基，或单环或多环杂环烯基基团；并且

o为1、2、3、4或5。

19.根据权利要求18所述的化合物，其中环A是单环杂芳基、双环杂芳基或三环杂芳基。

20.根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中o为1。

21.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物，其中o为2。

22.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物，其中o为3。

23.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物，其中o为4。

24.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物，其中o为5。

25.根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中L^1为键。

26.根据权利要求1至24中任一项所述的化合物，其中L^1为-C(O)NR^a-。

27.根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中X_1为-C(O)-。

28.根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中X_2为-$C(R^a)_2$-。

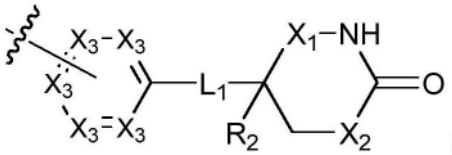
29.根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中R_2为H。

30.根据权利要求1至28中任一项所述的化合物，其中R_2是任选取代的C_{1-4}烷基。

31.根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中至少一个R_3为H。

32.根据权利要求1至30中任一项所述的化合物，其中至少一个R_3为C_{1-6}烷基。

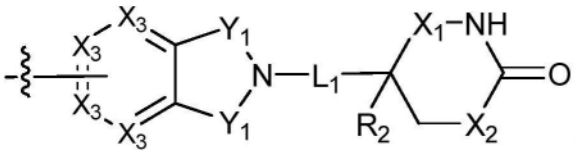
33.根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中ULM-I是下式的化合物：



(ULM-IA)，

其中每个X_3独立地为N、N-氧化物或CR^3并且至少一个X_3为N或N-氧化物；

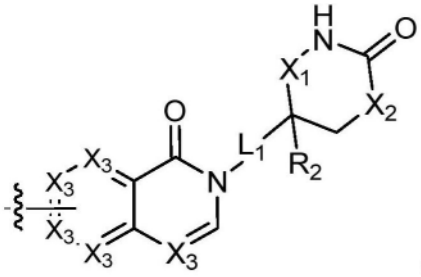
其中~~~是与PTM的附接点;或



(ULM-IB),

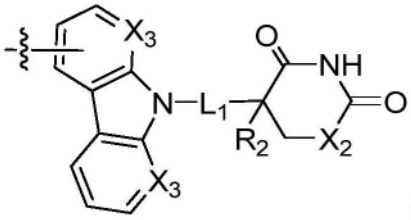
其中每个X_3独立地为N、N-氧化物或CR^3;

其中每个Y_1独立地为-C(O)-或-C$(R^a)_2$-并且至少一个Y_1为-C(O)-;并且其中~~~是与PTM的附接点;或



(ULM-IC),

其中每个X_3独立地为N、N-氧化物或CR^3并且其中~~~是与PTM的附接点;或



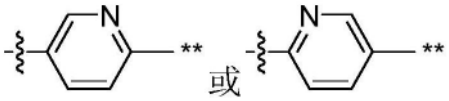
(ULM-ID)

其中每个X_3独立地为N、N-氧化物或CR^3并且其中~~~是与PTM的附接点。

34.根据权利要求18-32中任一项所述的化合物,其中环A为具有至少一个N原子的单环杂芳基。

35.根据权利要求34所述的化合物,其中具有至少一个N原子的所述单环杂芳基为吡啶或哒嗪。

36.根据权利要求34或权利要求35所述的化合物,其中环A为



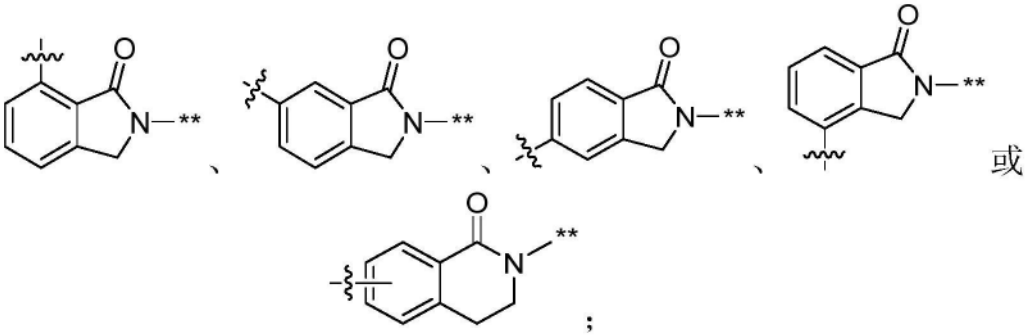
或

其中~~~是与PTM的附接点,并且**是与L_1的附接点。

37.根据权利要求18-32中任一项所述的化合物,其中环A为具有至少一个N原子的双环杂芳基。

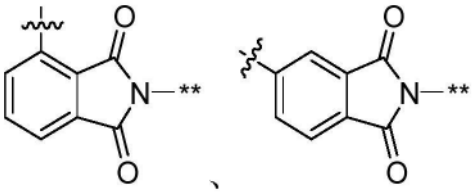
38.根据权利要求37所述的化合物,其中具有至少一个N原子的所述双环杂芳基是异吲哚啉酮、异吲哚啉二酮、异喹啉或异喹啉二酮。

39.根据权利要求37或权利要求38所述的化合物,其中环A为



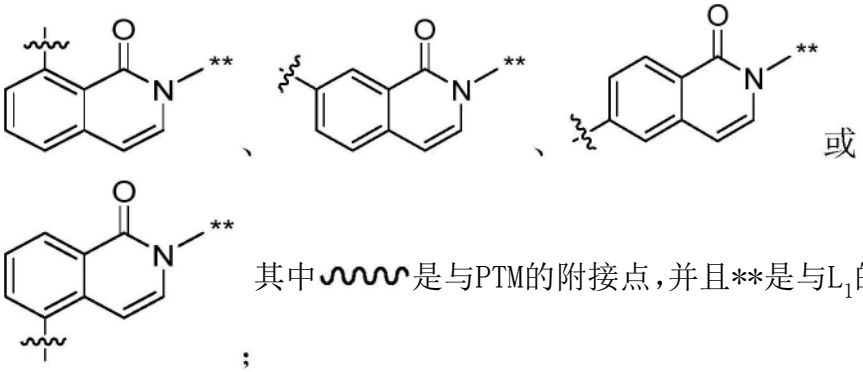
其中是与PTM的附接点，并且**是与L_1的附接点。

40.根据权利要求37或权利要求38所述的化合物，其中环A为



其中  是与PTM的附接点，并且**是与L_1的附接点。

41.根据权利要求37或权利要求38所述的化合物，其中环A为

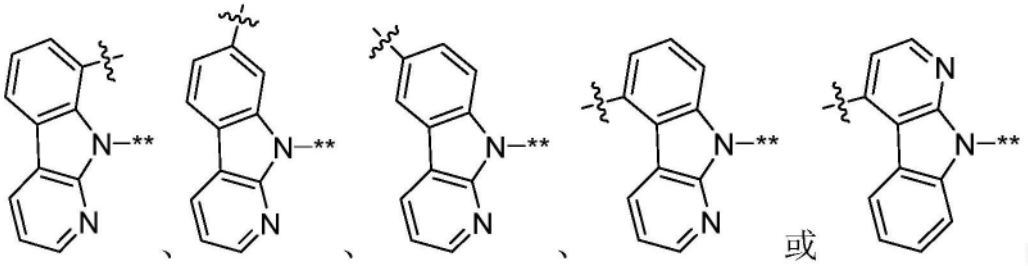


其中是与PTM的附接点，并且**是与L_1的附接点。

42.根据权利要求18-32中任一项所述的化合物，其中环A为具有至少一个N原子的三环杂芳基。

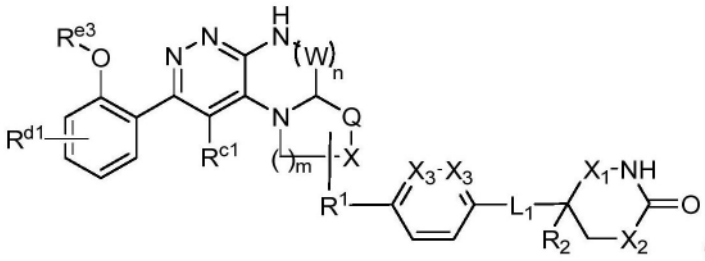
43.根据权利要求42所述的化合物，其中具有至少一个N原子的所述三环杂芳基为咔唑、吡啶并吲哚或吡咯并二吡啶。

44.根据权利要求42或权利要求43所述的化合物，其中环A为

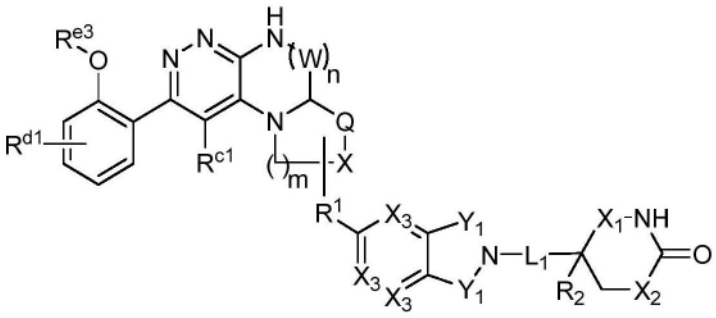


其中  是与PTM的附接点，并且**是与L_1的附接点。

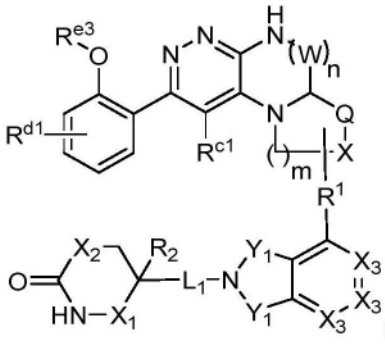
45.根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中式I的化合物是式IA-7、式IA-8、式IA-9、式IA-10、式IA-11、式IA-12或式IA-13的化合物：



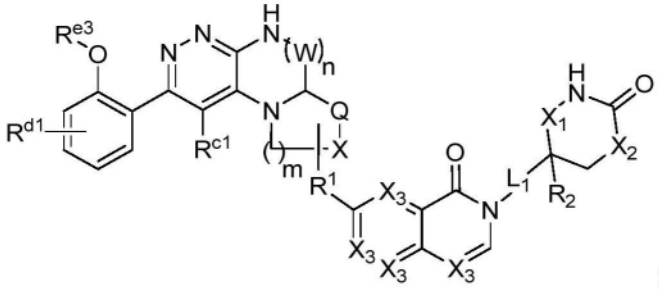
(IA-7)，或



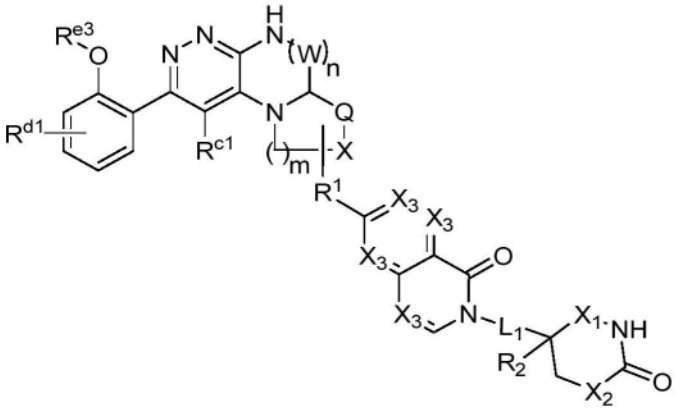
(IA-8)，或



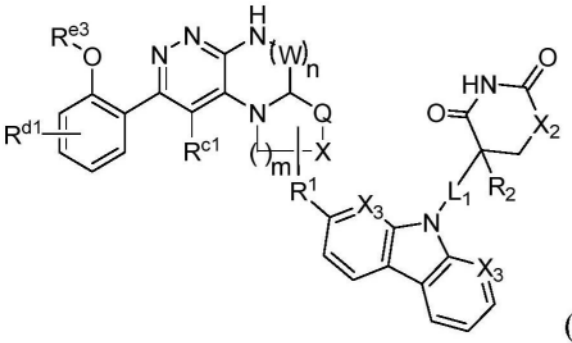
(IA-9)，或



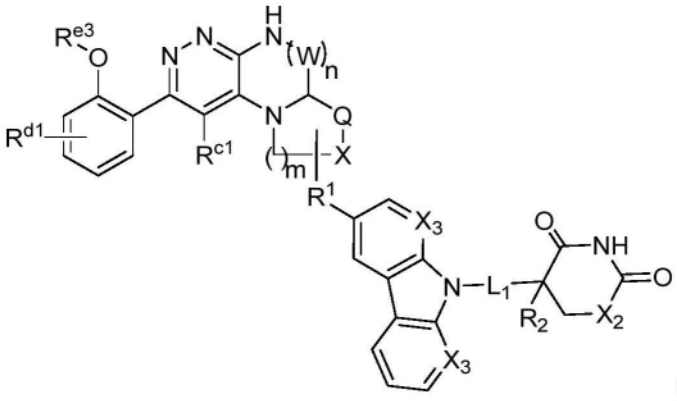
(IA-10)，或



(IA-11)，或



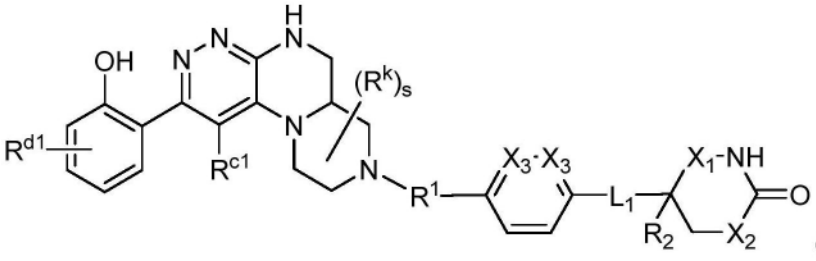
(IA-12)，或



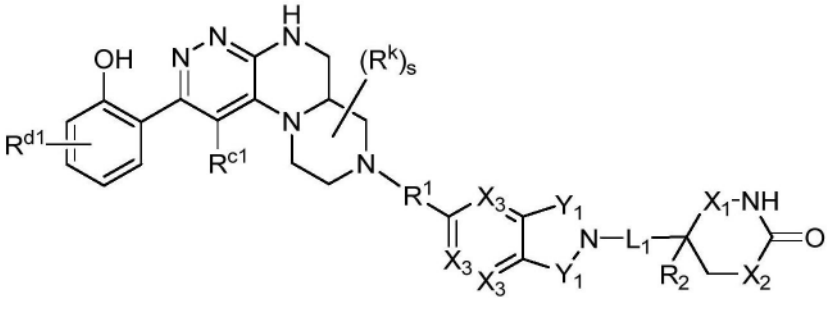
(IA-13)。

46.根据权利要求45所述的化合物，其中式I的化合物是式IA-8或IA-9的化合物。

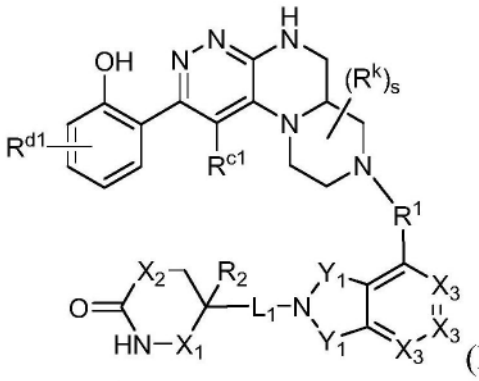
47.根据权利要求45或权利要求46所述的化合物，其中式I的化合物是式IA-7a、式IA-8a、式IA-9a、式IA-10a、式IA-11a、式IA-12a或式IA-13a的化合物：



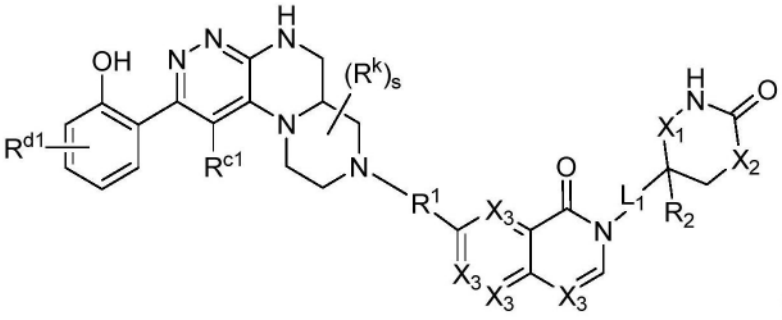
(IA-7a)，或



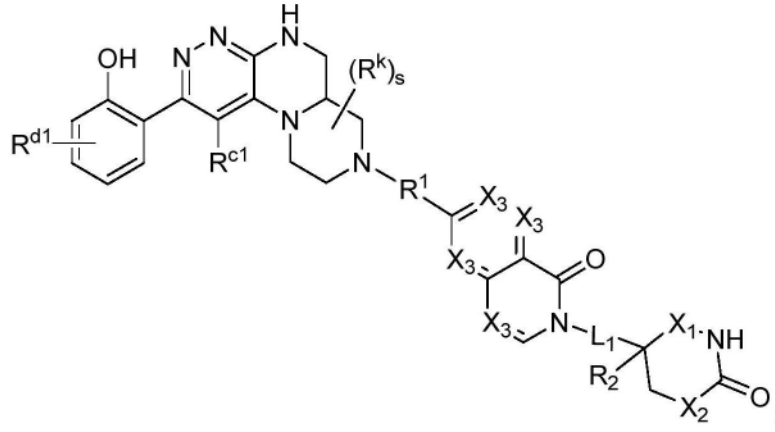
(IA-8a)，或



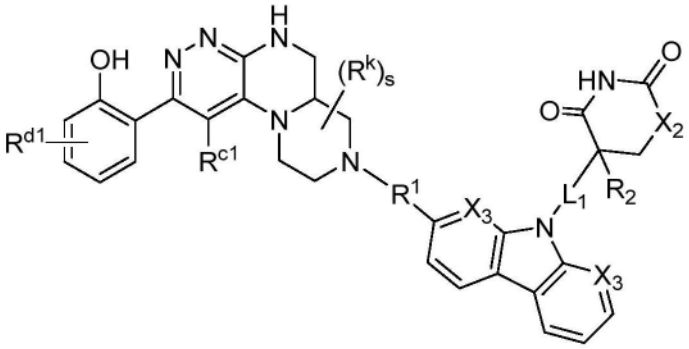
(IA-9a)，或



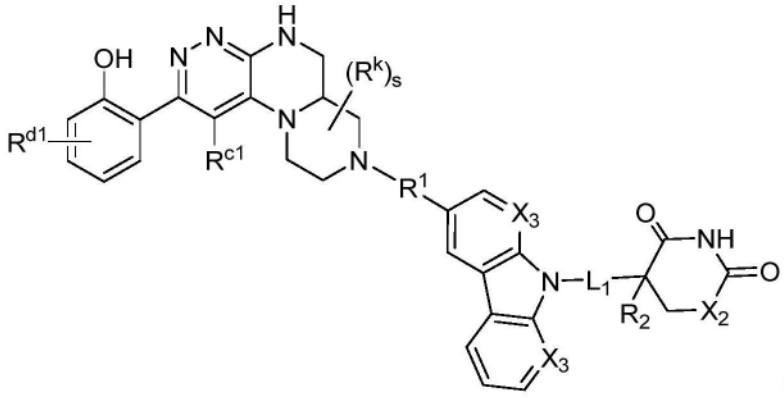
(IA-10a)，或



(IA-11a)，或



(IA-12a)，或



(IA-13a)；

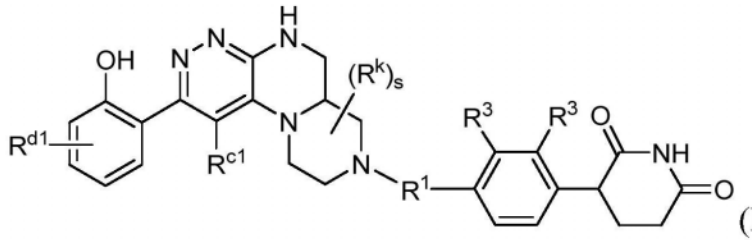
其中

每个R^k独立地为H、D、F、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、经取代的C_{1-3}烷基、经取代的C_{1-3}卤代烷基或经取代的C_{1-4}烷氧基；

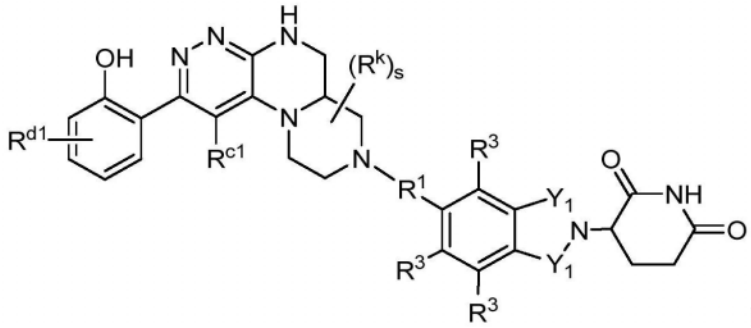
s为0、1、2、3或4；并且

每个Y_1独立地为-C(O)-或-CH_2-并且至少一个Y_1为-C(O)-。

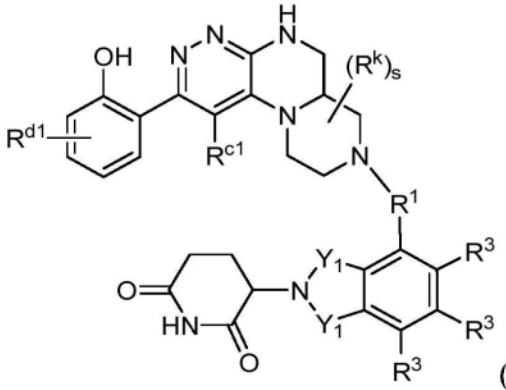
48.根据权利要求47所述的化合物，其中式I的化合物是式IA-7b、式IA-8b、式IA-9b、式IA-10b、式IA-11b、式IA-12b或式IA-13b的化合物：



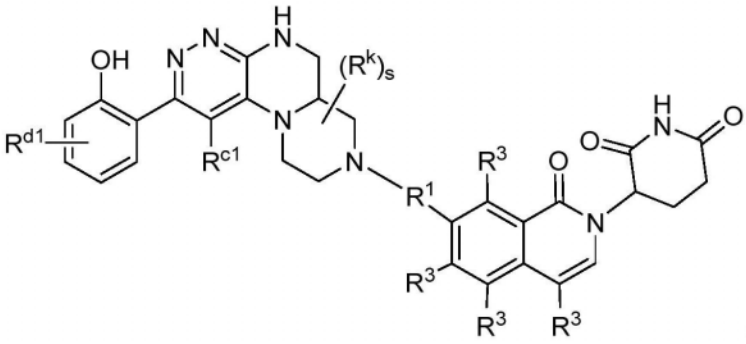
(IA-7b)，或



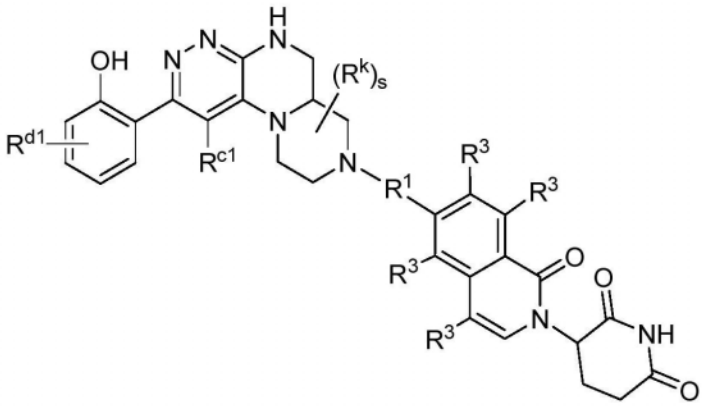
(IA-8b)，或



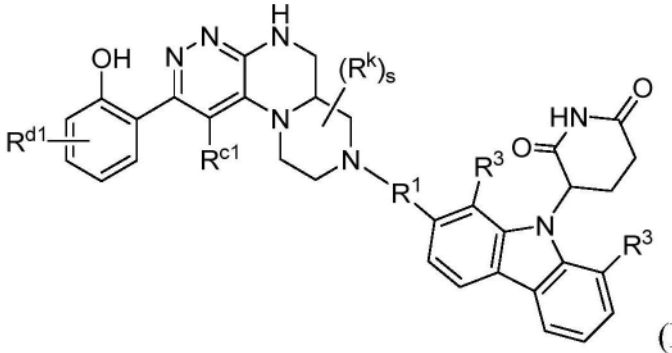
(IA-9b)，或



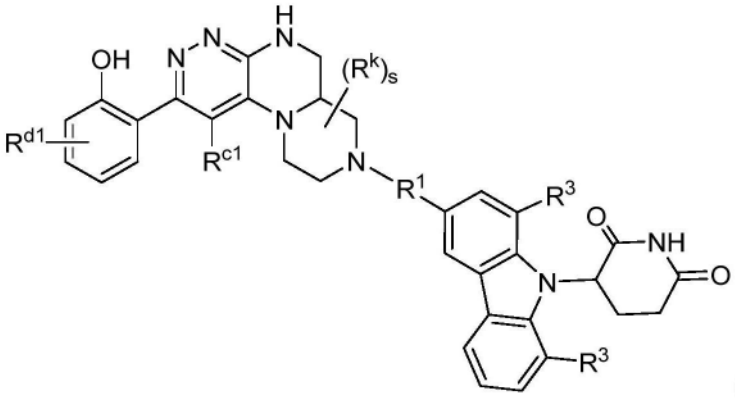
(IA-10b)，或



(IA-11b)，或



(IA-12b)，或



(IA-13b)；

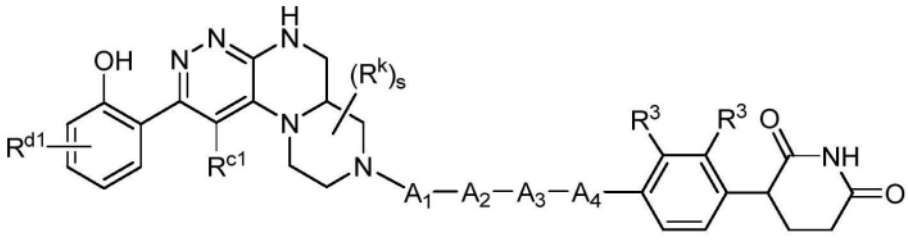
其中

每个R^k独立地为H、D、F、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、经取代的C_{1-3}烷基、经取代的C_{1-3}卤代烷基或经取代的C_{1-4}烷氧基；

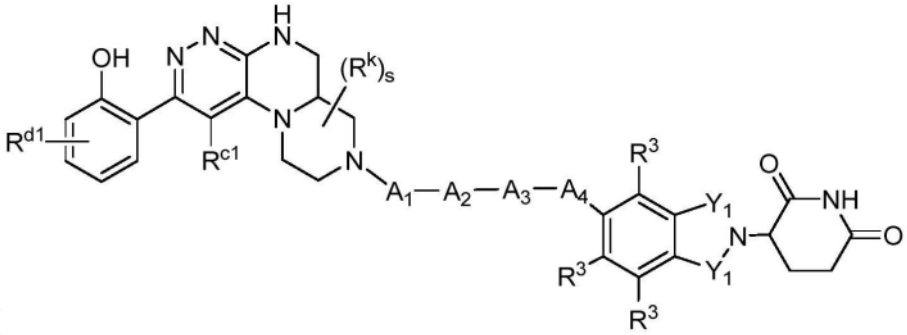
s为0、1、2、3或4；并且

每个Y_1独立地为-C(O)-或-CH_2-并且至少一个Y_1为-C(O)-。

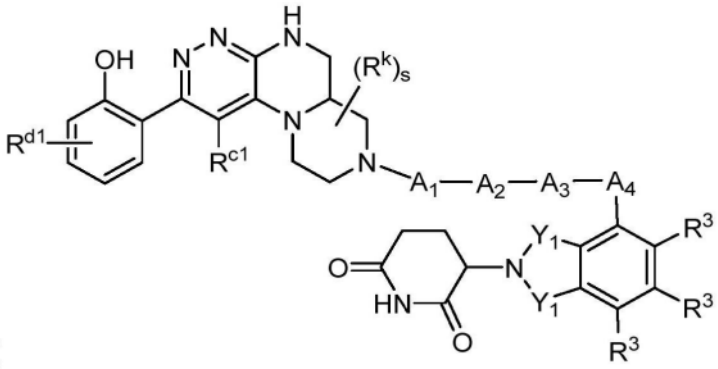
49.根据权利要求48所述的化合物，其中式I的化合物是式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物：



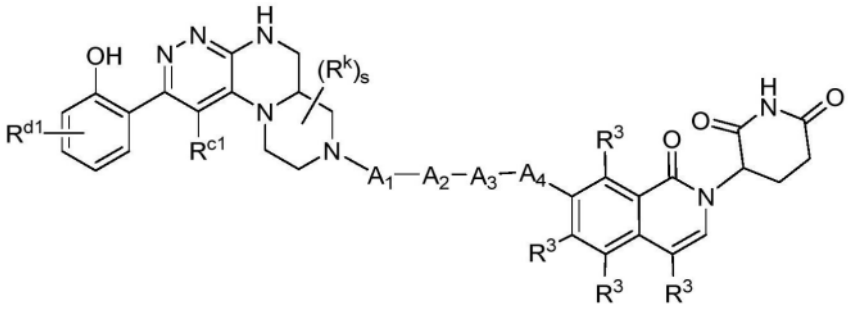
(IA-7c)，



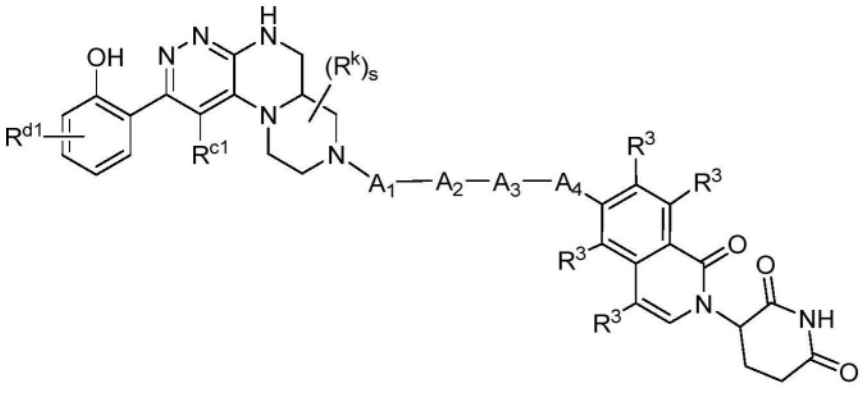
或 (IA-8c)，



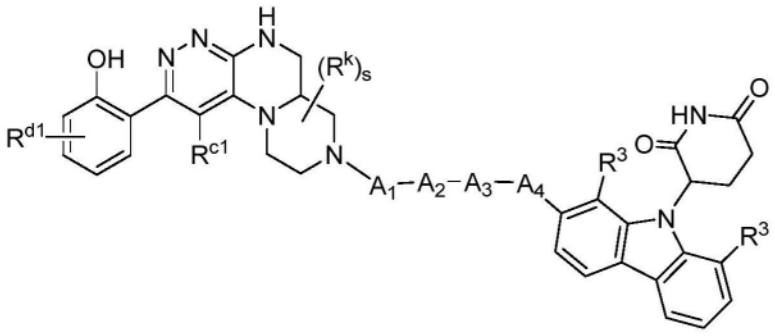
或 (IA-9c)，或



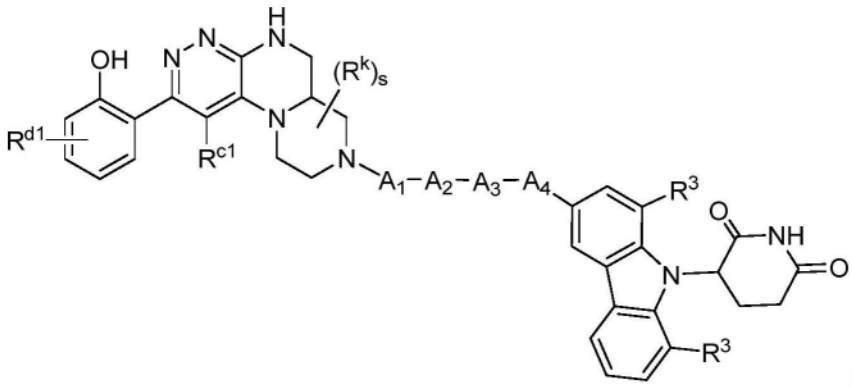
(IA-10c)，或



(IA-11c)，或



(IA-12c)，或



(IA-13c)；

其中

每个R^k独立地为H、D、F、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、经取代的C_{1-3}烷基、经取代的C_{1-3}卤代烷基或经取代的C_{1-4}烷氧基；

s为0、1、2、3或4；

每个Y_1独立地为-C(O)-或-CH_2-并且至少一个Y_1为-C(O)-；

A_1为键、-$(CR^1R^2)_n$-、-O$(CR^1R^2)_n$-、-S$(CR^1R^2)_n$-、-C=O、-C(=O)O、-C(=O)NR^3-、-SO_2-、-SO-、杂芳基、环烷基或杂环烷基；

A_2为键、烷基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

A_3为键、-$(CR^1R^2)_n$-、-(O-$(CR^1R^2)_n$-、-S$(CR^1R^2)_n$-、-C=O、-SO_2-、SO、芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基；

A_4为键、烷基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

其中A_1、A_2、A_3和A_4中的每一者任选地被D、卤代基、烷基、卤代烷基、-CN、-OR^3、NR^cR^d、NO_2、-SR^3、-C=OR^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^3R^3、-SO_2R^b、-SOR^b、-S(=O)(=NR^b)N、环烷基或杂环烷基取代；并且

其中每个A_1、A_2、A_3、A_4上的两个取代基任选地连接以形成另外的3-8元环。

50.根据权利要求49所述的化合物，其中

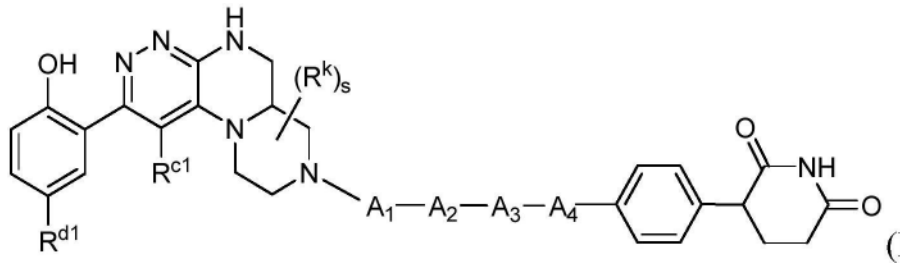
A_1为-CR_1R_2、-C(=O)O或-C(=O)NR^3；

A_2为任选地被D、卤代基、烷基、卤代烷基、-CN或OR^3取代的杂环烷基、杂芳基或环烷基；

A_3为-$(CR^1R^2)_n$；并且

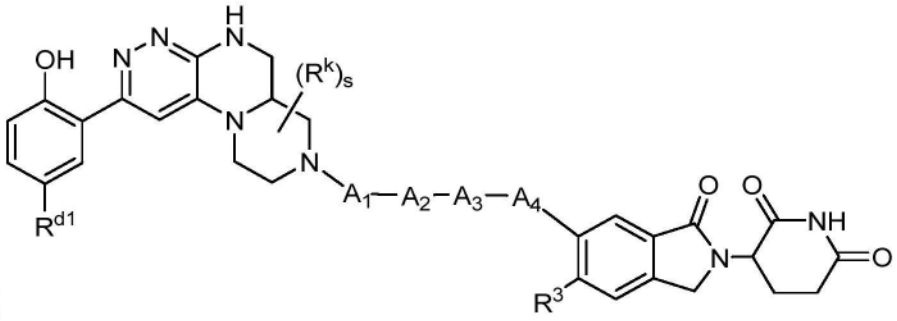
A_4为任选地被D、卤代基、烷基、卤代烷基、-CN或OR^3取代的杂环烷基或杂芳基。

51.根据权利要求49或权利要求50所述的化合物，其中式I的化合物是式IA-7d、式IA-8d1、式IA-8d2、式IA-8d3、式IA-9d1、式IA-9d2、式IA-9d3、式IA-10d、式IA-11d、式IA-12d或式IA-13d的化合物：



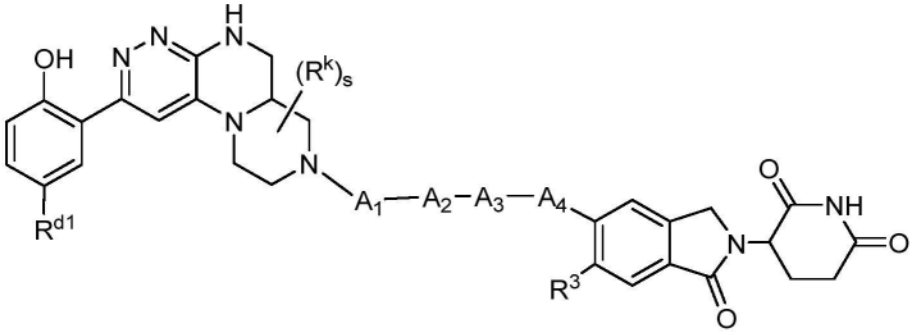
(IA-7d)，

或

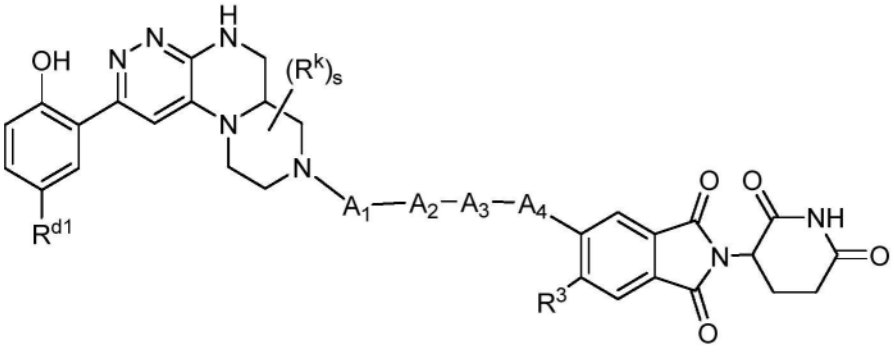


(IA-8d1)，

或

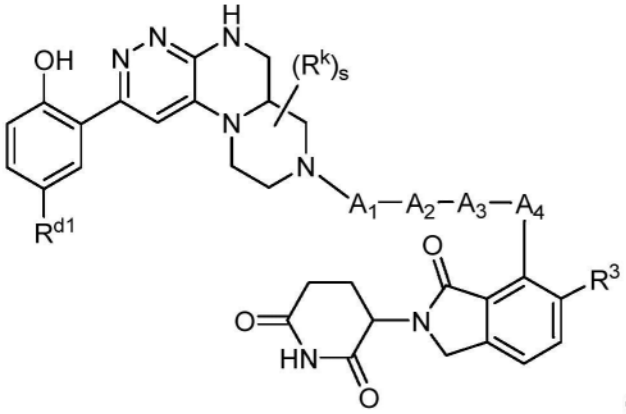


(IA-8d2)，或

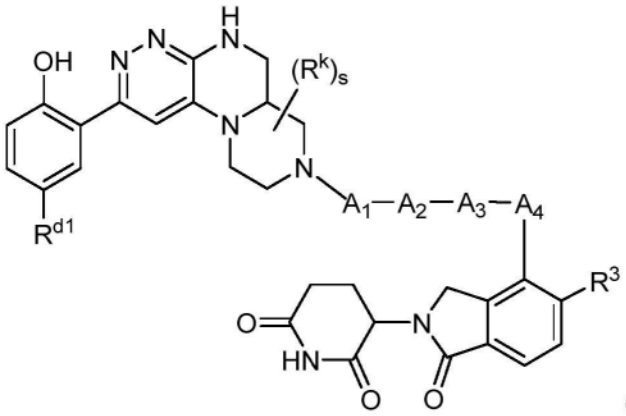


(IA-8d3)，

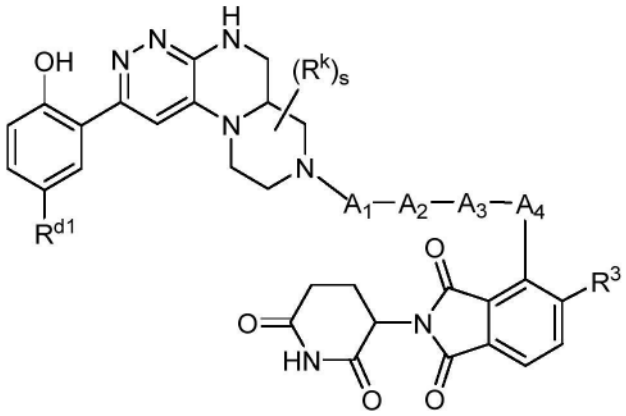
或



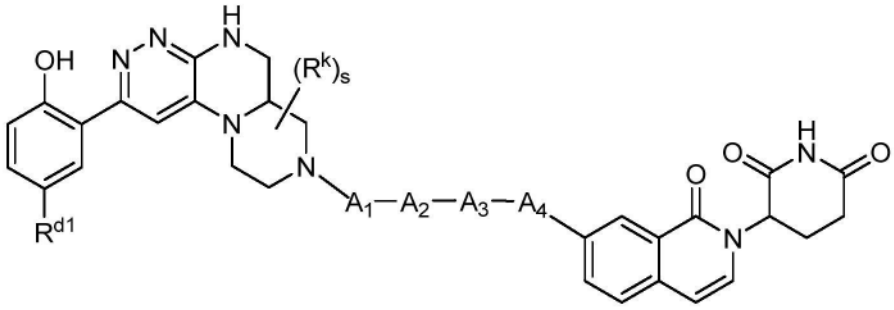
(IA-9d1)，或



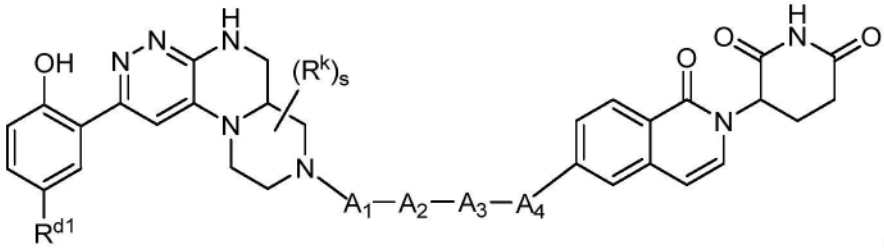
(IA-9d2)，或



(IA-9d3)，或

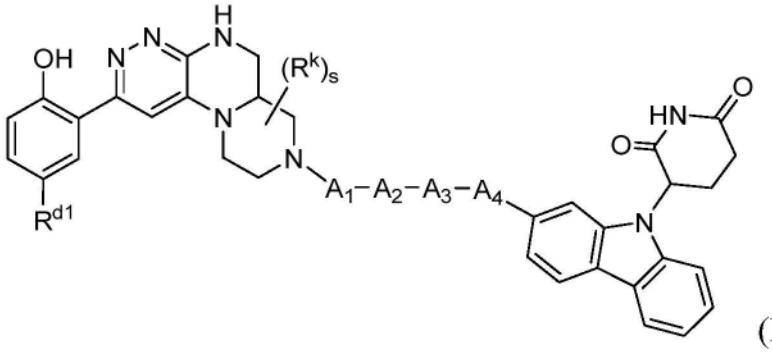


(IA-10c)，或

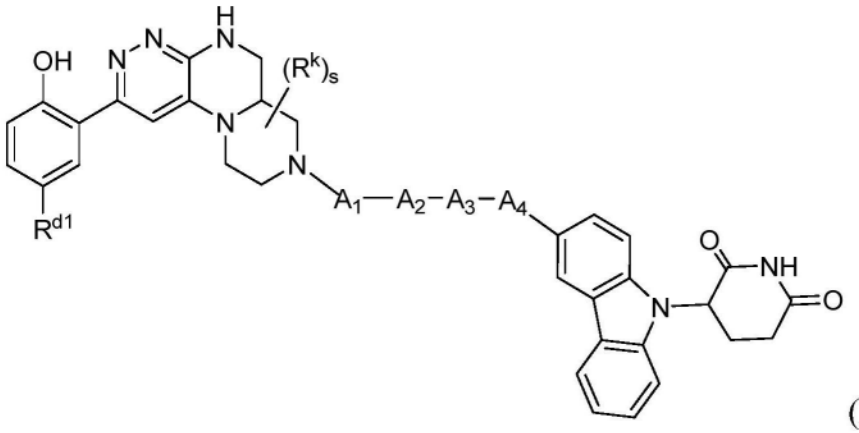


(IA-11c)，

或



(IA-12c)，或



(IA-13c)；

其中每个R^k独立地为H或C_{1-6}烷基；

s为0、1、2、3或4；

R^{d1}为H或F；

R^3为H或F；

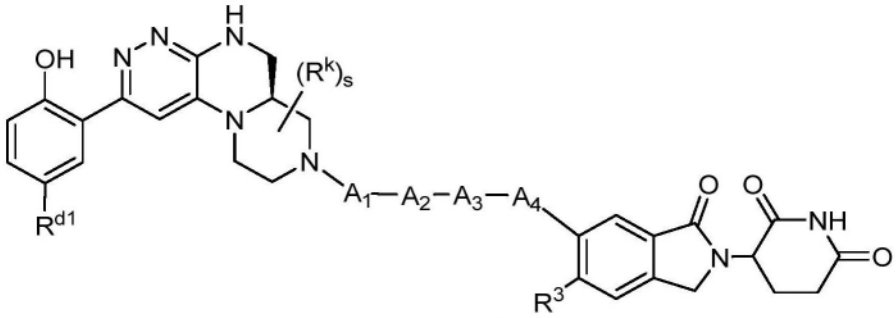
A_1为-CR^1R^2或-C＝O；

A_2为3-8元杂环烷基或3-8元环烷基；

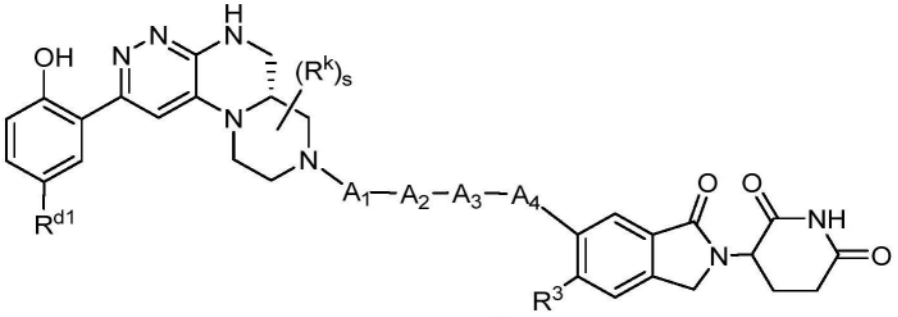
A_3为-CR^1R^2或-C＝O；并且

A_4为3-8元杂环烷基或3-8元环烷基。

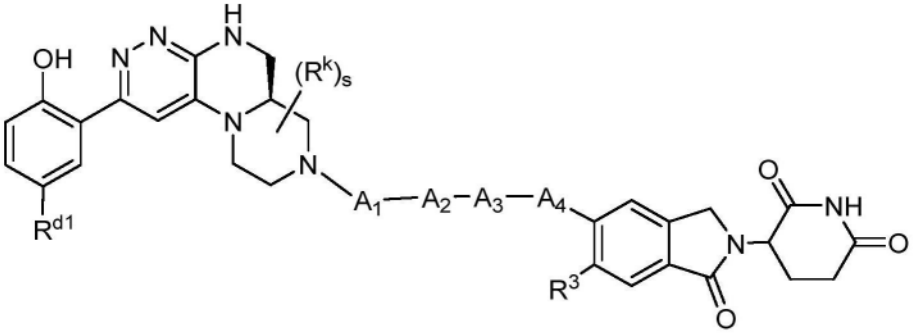
52.根据权利要求51所述的化合物，其中式I的化合物是式A-8d1a、IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物：



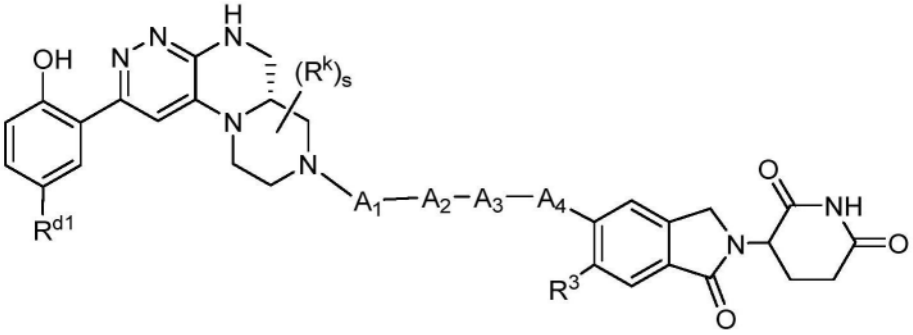
(IA-8d1a)，或



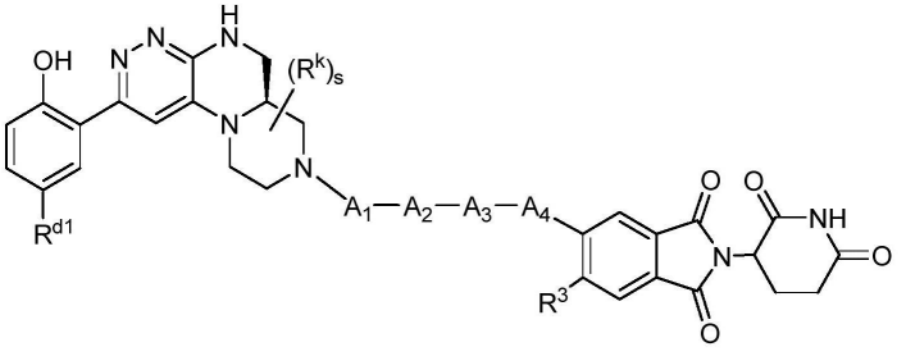
(IA-8d1b)，或



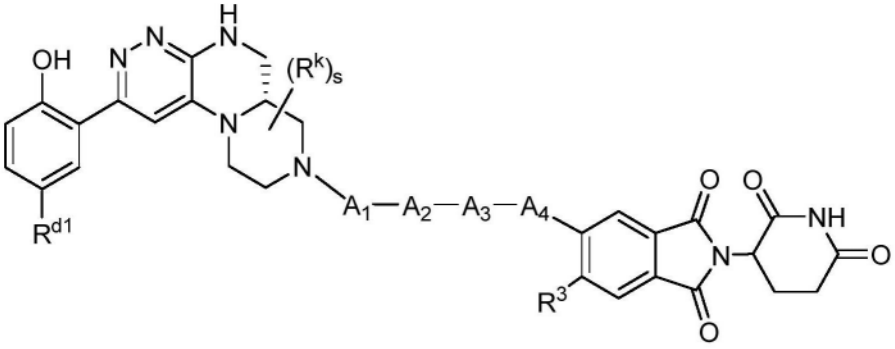
(IA-8d2a)，或



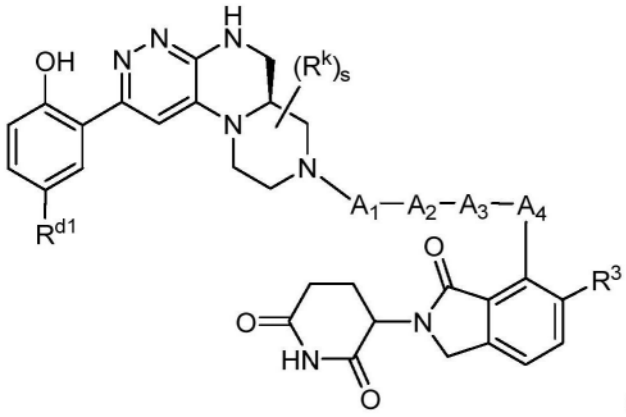
(IA-8d2b)，或



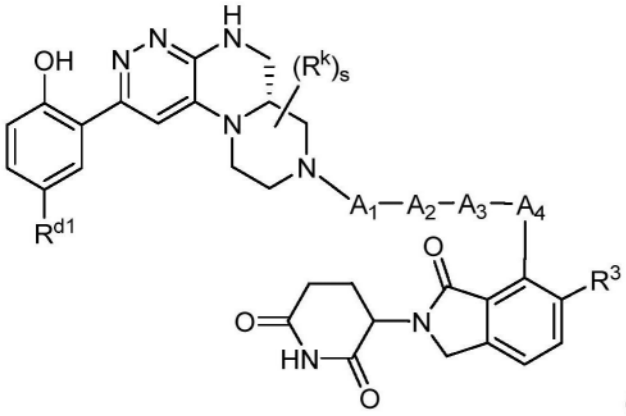
(IA-8d3a)，或



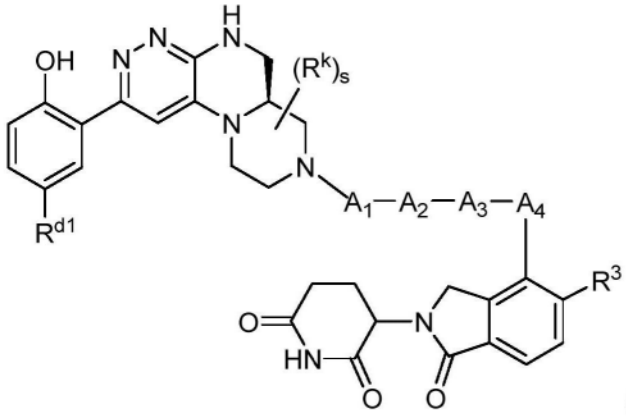
(IA-8d3b)，或



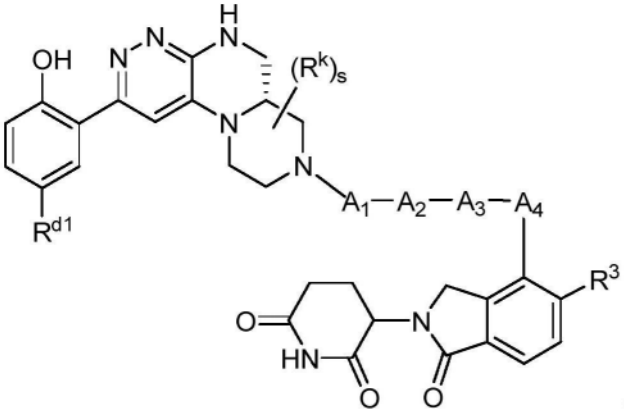
(IA-9d1a)，或



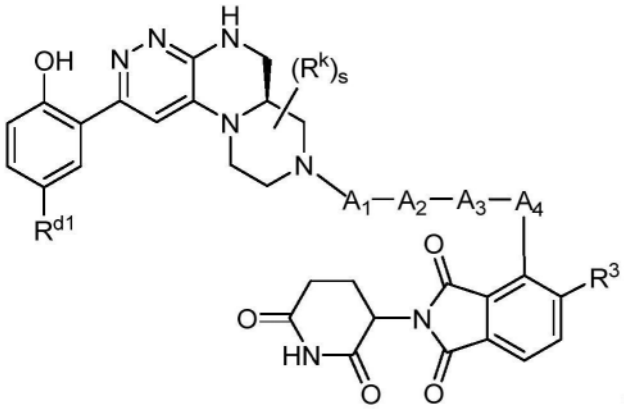
(IA-9d1b)，或



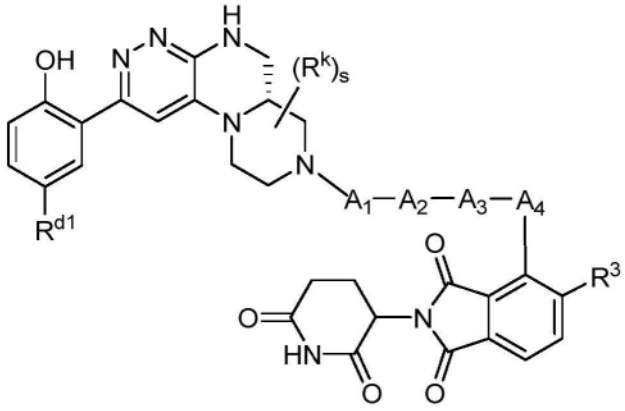
(IA-9d2a)，或



(IA-9d2b)，或



(IA-9d3a)，或



(IA-9d3b)；

其中每个R^k独立地为H或C_{1-6}烷基；

s为0、1、2、3或4；

R^{d1}为H或F；

R^3为H或F；

A_1为$-CR_1R_2$或-C＝O；

A_2为3-8元杂环烷基或3-8元环烷基；

A_3为$-CR^1R^2$或-C＝O；并且

A_4为3-8元杂环烷基或3-8元环烷基。

53.根据权利要求49-52中任一项所述的化合物，其中A_1为$-CH_2$。

54.根据权利要求49-52中任一项所述的化合物，其中A_1为-C＝O。

55.根据权利要求49-54中任一项所述的化合物，其中A_3为$-CR^1R^2$。

56.根据权利要求49-54中任一项所述的化合物，其中A_3为-C＝O。

57.根据权利要求49-56中任一项所述的化合物，其中A_2为哌啶。

58.根据权利要求49-56中任一项所述的化合物，其中A_2为哌嗪。

59.根据权利要求49-56中任一项所述的化合物，其中A_2为吡咯烷。

60.根据权利要求49-56中任一项所述的化合物，其中A_2为氮杂环丁烷。

61.根据权利要求49-60中任一项所述的化合物，其中A_4为哌啶。

62.根据权利要求49-60中任一项所述的化合物，其中A_4为哌嗪。

63.根据权利要求49-60中任一项所述的化合物，其中A_4为吡咯烷。

64.根据权利要求49-60中任一项所述的化合物，其中A_4为氮杂环丁烷。

65.根据权利要求1或3-64中任一项所述的化合物，其中所述化合物选自：

3-(5-(2-(4-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(3-(4-(2-((R)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(3-(4-(2-(2-((R)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)乙基)哌啶-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(2-(4-(2-((R)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(2-(4-(2-(2-((R)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)乙基)哌啶-1-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(2-(4-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(2-(4-((E)-2-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)乙烯基)哌啶-1-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(2-(4-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((4-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((4-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)吡咯烷-1-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)吡咯烷-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(6-(4-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(3-(4-(2-((R)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(3-(4-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(3-(4-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌嗪-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(3-(4-(2-(((6aR,8S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)氧基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮;或

其药学上可接受的盐。

66.根据权利要求1或3-64中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自:

3-(5-(2-(4-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-(3-(4-(2-((R)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-(3-(4-(2-(2-((R)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)乙基)哌啶-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-(2-(4-(2-((R)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-(2-(4-(2-(2-((R)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)乙基)哌啶-1-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-(2-(4-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-(2-(4-((E)-2-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)乙烯基)哌啶-1-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-(2-(4-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-((4-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-((4-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)吡咯烷-1-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)吡咯烷-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(6-(4-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(3-(4-(2-((R)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(3-(4-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(3-(4-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌嗪-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(3-(4-(2-(((6aR,8S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)氧基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮;

N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺;

3-(6-(3-(4-(2-(2-羟基苯基)-6a-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2(1H)-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(3-(4-(4-((6aR)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌

啶-2,6-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((6aS,9S)-2-(2-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((6aR)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(1-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

(3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)新戊酸甲酯；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基-5-(4-((4-羟基-4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)丙基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-基)异

吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((3aR,5s,6aS)-5-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((7-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-羟基-4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-氟-4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)吗啉基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-羟基-4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((S)-2-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)吗啉基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((R)-2-(((1R,5S,6S)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)吗啉基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(8-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环

[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

5-(4,4-二氟-3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

3-(5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-2-甲基吗啉基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

3-(6-(4-((2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((4-(2-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)乙基)哌啶-1-基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((4-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)哌啶-1-基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((S)-1-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙烷-2-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(3-(9-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)丙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(3-(3-氟-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((S)-2-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)吗啉基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((R)-2-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)吗啉基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,3s)-3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)环丁基)氨基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1S,3r)-3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)环丁基)氨基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((((1R,3s)-3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)环丁基)氨基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(((S)-2-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)吗啉基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

(6aS)-N-(1-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酰胺;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

(6aS)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸1-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基酯;

3-(5-(4-(((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

(6aS)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸1-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基酯;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(5-(4-(((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,5S,6s)-6-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1R,5S,6s)-6-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(5-(4-(((1R,5S,6r)-6-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(9-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3aS,7aS)-2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)环己基)八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3aS,6aS)-5-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)环己基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(6-(4-((4-((6aS,9S)-2-(2-羟基苯基)-9-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(4-((6-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(4-((3-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(3-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(6-(4-((3-(羟甲基)-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(2-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)吗啉基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(4-(((S)-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(2-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-1-基)甲基)吗啉基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(4-(((R)-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((R)-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((S)-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)吗啉基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(6-(1-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(4-(2-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(1-(2-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(4-(3-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)丙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(1-(3-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)丙基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

(3-(4-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)新戊酸甲酯;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-3-甲基哌啶-1-基)丙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(3-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)丙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-2-甲基哌啶-1-基)丙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-((6-乙基-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

(3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)磷酸二氢甲酯;

(3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)1-羟基环丙烷-1-甲酸甲酯;

(3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)1-氨基环丙烷-1-甲酸甲酯;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((9-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷-7-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((7-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((5-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)磺酰基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

(6aS)-N-(1-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-2-(2-羟基苯基)-N-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酰胺;

(6aS)-N-(1-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-2-(2-羟基苯基)-N-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酰胺;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(6-(1-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(6-(4-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(6-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-2-甲基哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-氟-4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-3-甲基吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)乙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1R,5S,6s)-6-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)哌啶-

1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-((R)-2-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)吗啉基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[1-[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]乙基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-2-甲基哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]环己基]氨基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-甲基哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-2-甲基哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]环己基]氨基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)环己基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[4-[[8-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]-3-甲基哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-基]甲

基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[1-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[(2R,4R)-4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]-2-甲基哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[4-氟-4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[(2R,4R)-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]-2-甲基哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.2.0]庚烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮；

1-[[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌啶-4-基]甲基]-4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-4-甲腈；

1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-4-甲腈；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(1S,5R)-3-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]异吲哚-1,3-二酮；

5-[3,3-二氟-4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮；

5-[3,3-二氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(2R,4R)-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]-2-甲基哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(2R,4R)-4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]-2-甲基

哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3S,4R)-3-氟-4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3S,4R)-3-氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]异吲哚-1,3-二酮；

5-[3,3-二氟-4-[[6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.2.0]庚烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[6-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-基]异吲哚-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(1S,5R)-6-[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]-3-氮杂双环[3.2.0]庚烷-3-基]异吲哚-1,3-二酮；

5-[3,3-二氟-4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3R,4S)-3-氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3R,4R)-3-氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3R,4R)-3-氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮；

5-[3,3-二氟-4-[[4-[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-羰基]哌嗪-1-基]甲基]哌啶-1-基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮；

5-[3,3-二氟-4-[[4-[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-羰基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环

[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3R,4R)-3-氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S,13S)-4-(2-羟基苯基)-13-甲基-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3S,4S)-3-氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3S,4S)-3-氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3R,4R)-3-氟-4-[[4-[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-羰基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮;

3-(6-((3R,4R)-3-氟-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-[5-[(3R,4R)-3-氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S,13S)-4-(2-羟基苯基)-13-甲基-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]-3-氧代-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮;

3-[5-[(3R,4R)-3-氟-4-[[4-[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-羰基]哌嗪-1-基]甲基]哌啶-1-基]-3-氧代-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3R,4R)-3-氟-4-[[4-[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-羰基]哌嗪-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮;

3-(5-(2-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-哌啶-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-(1-(1-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)丙基)吡咯烷-3-基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-(1'-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)丙基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-(1'-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)丙基)-[1,3'-联哌啶]-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-

二酮；

3-(5-(1'-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)-[1,3'-联哌啶]-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(1'-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(1-((1-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(3R)-3-(5-((1-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙烷-2-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(3R)-3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-((1-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)氧基)异吲哚啉-1,3-二酮；

3-(5-(4-((1-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基))-[1,3'-联哌啶]-1'-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)环己基)(甲基)氨基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(1-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)吡咯烷-3-基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮；

4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-甲酸2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙酯；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((4-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)丁基)(甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)丙基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(5-(3-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(4-((4-氟-4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-氟-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(4-((2-(羟甲基)-4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((2-(羟甲基)-4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(5-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

(R)-3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((4-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)苯氧基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-((S)-2-(5-氟-2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-(1-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)吡咯烷-3-基)哌啶-4-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(1-(4-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)丙基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(1-(4-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)丙基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(1-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)丙烷-2-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-((2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(5-(2-(3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-哌啶-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-(2-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)吡咯烷-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基-5-(6-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

5-(4-((3,3-二氟-4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(6-((3R,4R)-3-氟-4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-(4-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡

嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-2-甲基哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-((S)-2-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)吗啉基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-((R)-2-(((1R,5S,6S)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)吗啉基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((3-乙基-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(6-(4-((3-乙基-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(6-(4-((3-乙基-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(2-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(6-(3-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3R,4R)-3-氟-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(5-氟-2-

羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3R,4R)-3-氟-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(5-氟-2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3R,4R)-3-氟-4-((4-((S)-2-(5-氟-2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3R,4R)-3-氟-4-((4-((S)-2-(5-氟-2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3R,4R)-3-氟-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-氟-6-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(5-氟-2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

或其药学上可接受的盐。

67.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1至66中任一项所述的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

68.一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据权利要求1至66中任一项所述的化合物或根据权利要求67所述的药物组合物。

69.根据权利要求68所述的方法,其中所述癌症是SMARCA4缺失的癌症。

70.根据权利要求68或69所述的方法,其中所述癌症是鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肝细胞癌和肾细胞癌、膀胱癌、肠癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、食道癌、头癌、肾癌、肝癌、肺癌、颈癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌和胃癌;白血病;良性和恶性淋巴瘤,特别是伯基特氏淋巴瘤和非何杰金淋巴瘤;良性和恶性黑素瘤;骨髓增殖性疾病;肉瘤,包括尤因肉瘤、血管肉瘤、卡波西氏肉瘤、脂肪肉瘤、肌肉瘤、外周神经上皮瘤、滑膜肉瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、神经节瘤、神经节神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、松果体细胞瘤、脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经纤维瘤和神经鞘瘤;肠癌、乳腺癌、前列腺癌、宫颈癌、子宫癌、肺癌、卵巢癌、睾丸癌、甲状腺癌、星形细胞瘤、食管癌、胰腺癌、胃癌、肝癌、结肠癌、黑素瘤;癌肉瘤、霍奇金病、维尔姆斯瘤和畸胎癌。

71.根据权利要求68或69中任一项所述的方法,其中所述癌症是T-谱系急性成淋巴细胞性白血病(T-ALL)、T-谱系成淋巴细胞性淋巴瘤(T-LL)、外周T-细胞淋巴瘤、成人T-细胞白血病、前-B ALL、前-B淋巴瘤、大B-细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、B-细胞ALL、费城染色体阳性ALL和费城染色体阳性CML。

72.根据权利要求70所述的方法,其中所述肺癌是SMARCA4缺陷型非小细胞肺癌。

BRM靶向化合物及相关使用方法

[0001] 相关专利申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2020年11月6日提交的美国临时申请号63/110,688的权益,该临时申请的全部内容以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本说明书提供了包含靶蛋白结合部分和E3泛素连接酶结合部分的双功能化合物及相关使用方法。双功能化合物可用作靶向泛素化的调节剂,尤其是对于开关/蔗糖非发酵性(SWI/SNF)有关、基质相关、肌动蛋白依赖性的染色质调节剂亚家族A成员2(SMARCA2)(即BRAHMA或BRM),被根据本公开的双功能化合物降解和/或以其他方式抑制。

背景技术

[0004] 人开关/蔗糖非发酵性(SWI/SNF)复合物是ATP依赖性染色质重塑剂。这些大的复合物通过调控DNA可及性在必需的细胞过程诸如转录、DNA修复和复制中起重要作用。

[0005] 在所有人类癌症的近20%中观察到编码多达20个规范SWI/SNF亚基的基因中有突变,其中在横纹肌样瘤、女性癌症(包括卵巢、子宫、子宫颈和子宫内膜)、肺腺癌、胃腺癌、黑素瘤、食管和肾透明细胞癌中观察到最高频率的突变。

[0006] SMARCA2(BRM)和SMARCA4(BRG1)是含有催化性ATP酶结构域的亚基,并且它们对于SWI/SNF在组蛋白-DNA接触的干扰中的功能是必需的,从而提供了利于基因激活和抑制的转录因子和同源DNA元件的进入点。

[0007] SMARCA2和SMARCA4共有高度同源性(高达75%)。SMARCA4在原发性肿瘤中,特别是在肺癌(12%)、黑素瘤、肝癌和胰腺癌中频繁突变(即,缺失或失活)。SMARCA2是SMARCA4突变(缺失)型癌细胞系中最重要的基因之一。这是因为SMARCA4缺失型癌细胞对于其染色质重塑活性仅依赖于SMARCA2 ATP酶活性,以获得细胞功能诸如细胞增殖、存活和生长。因此,靶向SMARCA2可能是SMARCA4有关的或缺陷型癌症(遗传合成致死)中有前景的治疗方法。

[0008] 先前的研究已经证明使用基因表达操纵(诸如RNAi)的强合成致死;下调SMARCA4突变型癌细胞中的SMARCA2基因表达引起对癌细胞增殖的阻抑。然而,SMARCA2/4布罗莫结构域抑制剂(例如PFI-3)几乎没有表现出对细胞增殖抑制的影响[Vangamudi等人Cancer Res 2015]。这种基因表达下调和基于小分子的方法之间的表型差异引导我们研究SMARCA4缺陷型癌症中的蛋白降解双特异性分子。

[0009] 还有报道称SMARCA2在表达t(4;14)染色体易位的多发性骨髓瘤中发挥作用[Chooi等人Cancer Res abstract 2018]。SMARCA2与NSD2相互作用并调控诸如PRL3和CCND1的基因表达。用shRNA下调SMARCA2基因表达会减少细胞周期S期并阻抑t(4;14)MM细胞的细胞增殖。

[0010] 需要抑制SMARCA2和/或SMARCA4的治疗性化合物。

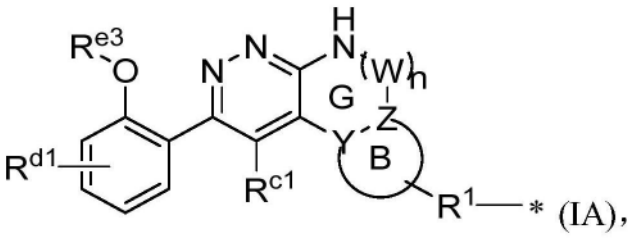
发明内容

[0011] 本公开涉及式(I)的化合物：

[0012] PTM-ULM (I)

[0013] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中

[0014] PTM是式IA的部分：

[0015] 

(IA)，

[0016] 其中

[0017] R^1是共价键，或连接PTM和ULM的化学部分；

[0018] *是与ULM的附接点；

[0019] n＝0-3；

[0020] 每个W独立地为任选取代的-CH_2-、-C(O)-、-S(O)-或-S(O)$_2$-，其中当n＝2或3时，仅一个W是-C(O)-、-S(O)-或-S(O)$_2$-，并且另一个W是-CH_2-或经取代的-CH_2-；

[0021] R^{c1}和R^{d1}独立地为H、D、卤代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基或C_{1-4}烷氧基；

[0022] R^{e3}为H、-C(O)R^f或-P(O)(OR^g)$_2$；其中R^f和R^g独立地为H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}取代的烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}取代的环烷基、C_{3-8}杂环烷基或C_{3-8}取代的杂环烷基；

[0023] Z和Y各自独立地为N、CR^h，其中R^h＝H或不存在；或者如果R^1附接至Z，则Z为C并且Y为N或CR^h，其中R^h为H；或者如果R^1附接至Y，则Y为C并且Z为N或CR^h，其中R^h为H；

[0024] B是任选取代的5-7元环烷基环、任选取代的5-7元杂芳基环或任选取代的5-7元杂环，其中环B通过Y和Z与环G稠合；并且

[0025] ULM是结合小脑蛋白E3泛素连接酶的小分子E3泛素连接酶结合部分。

具体实施方式

[0026] 除非另外定义，否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。本说明书中所使用的术语仅出于描述特定实施方案的目的，并且并非旨在限制本公开。

[0027] 在提供值的范围的情况下，应理解除非上下文另外清楚地指出，否则在该范围的上限与下限之间的每个中间值(至下限单位的十分之一)(诸如在含有许多碳原子的基团的情况下，在该情况下提供落入该范围内的每个碳原子数)以及在该规定范围内的任何其他规定值或中间值都涵盖在本公开内。这些较小范围的上限和下限可独立地包括在较小范围内，也涵盖在本公开内，以规定范围中任何明确排除的限值为条件。在规定范围包括限值中的一者或二者的情况下，不包括那些包括在内的限值中的一者或二者的范围也包括在本公开中。

[0028] 以下术语用于描述本公开。在术语未在本文中具体定义的情况下，该术语由将该术语应用于其用于描述本公开的上下文中的普通技术人员给予本领域公认的含义。

[0029] 除非上下文另外清楚地指出，否则如本文和所附权利要求中使用的冠词“一”和

“一种(个)”在本文中用于指一个或多于一个(例如,至少一个)该冠词的语法对象。举例来说,“一种要素”是指一种要素或多于一种要素。

[0030] 术语“共同施用”或“组合疗法”是指同时施用(在同一时间施用两种或更多种治疗剂)和时间不同的施用(在不同于施用另外的一种或多种治疗剂的时间施用一种或多种治疗剂),只要治疗剂在同一时间在一定程度上,优选以有效量存在于患者体内。在某些优选的方面,本文所述的一种或多种本发明化合物与至少一种另外的生物活性剂(尤其包括抗癌剂)组合共同施用。在特别优选的方面,化合物的共同施用产生协同活性和/或疗法,包括抗癌活性。

[0031] 除非另有说明,否则如本文所用的术语“化合物”是指本文公开的任何特定化学化合物,并且在上下文中包括其互变异构体、区域异构体、几何异构体和(在适用的情况下)立体异构体,包括光学异构体(对映体)和其他立体异构体(非对映体),以及药学上可接受的盐和衍生物,包括其前药和/或氘化形式(在适用的情况下)。考虑到的氘化小分子是其中药物分子中所含的一个或多个氢原子已被氘置换的那些小分子。

[0032] 在上下文中使用时,术语化合物通常是指单一化合物,但也可以包括其他化合物,诸如立体异构体、区域异构体和/或光学异构体(包括外消旋混合物)以及所公开的化合物的特定对映异构体或对映异构体富集的混合物。在上下文中,该术语还指已经被修饰以利于化合物施用和递送至活性部位的化合物的前药形式。应注意,在描述本发明化合物时,描述了许多取代基和与之相关的变量。本领域的普通技术人员应当理解,本文描述的分子是下文一般性描述的稳定化合物。

[0033] 术语“泛素连接酶”是指利于泛素转移至特定底物蛋白,从而靶向底物蛋白进行降解的蛋白家族。例如,单独的或与E2泛素缀合酶组合的E3泛素连接酶蛋白引起泛素附接至靶蛋白上的赖氨酸,并且随后靶向特定蛋白底物以被蛋白酶体降解。因此,单独的或与E2泛素缀合酶复合的E3泛素连接酶负责将泛素转移至靶向的蛋白。一般而言,泛素连接酶参与聚泛素化,使得第二泛素附接至第一泛素;第三泛素附接至第二泛素,等等。聚泛素化标记蛋白以被蛋白酶体降解。然而,存在限于单泛素化的一些泛素化事件,其中通过泛素连接酶仅将单个泛素添加至底物分子。单泛素化蛋白未被靶向于蛋白酶体降解,而是可以改变它们的细胞定位或功能,例如,通过结合具有能够结合泛素的结构域的其他蛋白。更复杂的是,泛素上的不同赖氨酸可以被E3靶向以产生链。最常见的赖氨酸是泛素链上的Lys48。这是用于制备聚泛素的赖氨酸,聚泛素被蛋白酶体识别。

[0034] 如本文所用,“小脑蛋白(CRBN)E3泛素连接酶”是指Cullin环E3泛素连接酶复合物的底物识别亚基。CRBN是最流行的E3连接酶之一,通过双功能蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)募集以诱导泛素化和随后靶蛋白的蛋白酶体降解(Maniaci C.等人,Bioorg Med Chem.2019,27(12):2466-2479)。

[0035] 除非另有说明,否则如本文所用,术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指具有多达十二个碳原子的直链或支链烃基。在一些实施方案中,指定碳原子数(即,C_1-C_8意指1至8个碳)。烷基的示例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。烷基可以如本文所提供的那样被任选取代。在一些实施方案中,烷基是C_1-C_6烷基;在一些实施方案中,烷基是C_1-C_4烷基。

[0036] 当本文中使用一定范围的碳原子时,例如C_1-C_6,涵盖所有范围以及单个碳原子数。

例如，“C_1-C_3”包括C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_3、C_1、C_2和C_3。

[0037] 如与本文定义的取代基组合使用的术语“任选取代的”意指该取代基可以但不要求有一个或多个氢被一个或多个合适的官能团或本文提供的其他取代基置换。例如，取代基可以任选地被以下的一个或多个取代：-H、D、-卤代基、-C1-C_8烷基、-O-C_1-C_8烷基、-C_1-C_6卤代烷基、-S-C_1-C_8烷基、-NHC$_1$-C_8烷基、-N(C_1-C_8烷基)2、3-11元环烷基、芳基、杂芳基、3-11元杂环基、-O-(3-11元环烷基)、-S-(3-11元环烷基)、NH-(3-11元环烷基)、N(3-11元环烷基)$_2$、N-(3-11元环烷基)(C_1-C_8烷基)、-OH、-NH_2、-SH、-SO_2C_1-C_8烷基、SO(NH)C_1-C_8烷基、P(O)(OC_1-C_8烷基)(C_1-C_8烷基)、-P(O)(OC_1-C_8烷基)$_2$、-C≡C-C_1-C_8烷基、-C≡CH、-CH=CH(C_1-C_8烷基)、-C(C_1-C_8烷基)=CH(C_1-C_8烷基)、-C(C_1-C_8烷基)=C(C_1-C_8烷基)$_2$、-Si(OH)$_3$、-Si(C_1-C_8烷基)$_3$、-Si(OH)(C_1-C_8烷基)$_2$、-C(O)C_1-C_8烷基、-CO_2H、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-NO_2、-SF_5、-SO_2NHC$_1$-C_8烷基、-SO_2N(C_1-C_8烷基)$_2$、-SO(NH)NHC$_1$-C_8烷基、-SO(NH)N(C_1-C_8烷基)$_2$、-SONHC$_1$-C_8烷基、-SON(C_1-C_8烷基)$_2$、-CONHC$_1$-C_8烷基、-CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-N(C_1-C_8烷基)CONH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-NHCONH(C_1-C_8烷基)、-NHCON(C_1-C_8烷基)$_2$、-$NHCONH_2$、-N(C_1-C_8烷基)SO_2NH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)SO_2N(C_1-C_8烷基)$_2$、-$NHSO_2$NH(C_1-C_8烷基)、-$NHSO_2$N(C_1-C_8烷基)$_2$或-$NHSO_2NH_2$。在一些实施方案中，以上每个任选的取代基本身任选地被一个或两个基团取代。

[0038] 术语“任选取代的-CH_2-”是指“-CH_2-”或“经取代的-CH_2-”。经取代的-CH_2-也可以称为-CH(取代基)-或-C(取代基)(取代基)-，其中每个取代基独立地选自本文所述的任选取代基。

[0039] 如本文所用的术语“环烷基”是指3-12元环状烷基，并且包括桥环和螺环(例如，金刚烷)。环烷基可以是完全饱和的或部分不饱和的。术语“环烷基”还包括多稠环环系(例如，包含2、3或4个环的环系)，其中单个环烷基环(如上文所定义)可与选自杂环、碳环、芳基或杂芳基的一个或多个基团稠合以形成多稠环环系。此类多稠环环系可以任选地在多稠环的碳环或杂环部分上被一个或多个(例如，1、2、3或4个)氧代基团取代。当化合价要求允许时，多稠环环系的环可经由稠合、螺和桥键彼此连接。应当理解，多稠环环系的各个环可以相对于彼此按任何顺序连接。还应理解，多稠环环系(如上文对环烷基所定义)的附接点可处于环烷基环的任何位置。环烷基的示例包括环丙基、环丁基、环戊基、环庚基、环己基、环庚基、环辛基、茚基、双环[2.2.1]庚烷基、双环[3.1.1]庚烷基、双环[4.1.0]庚烷基、螺[3.3]庚烷基和螺[3.4]辛烷基。在一些实施方案中，环烷基是3-7元环烷基。

[0040] 如本文所用的术语“烯基”是指含有至少一个碳-碳双键的C_2-C_{12}烷基。在一些实施方案中，烯基是任选取代的。在一些实施方案中，烯基是C_2-C_6烯基。

[0041] 如本文所用的术语“炔基”是指含有至少一个碳-碳三键的C_2-C_{12}烷基。在一些实施方案中，烯基是任选取代的。在一些实施方案中，炔基是C_2-C_6炔基。

[0042] 术语“烷氧基”、“烷基氨基”和“烷硫基”以其常规含义使用，并且是指经由氧原子(“氧基”)、氨基基团(“氨基”)或硫基附接至分子的其余部分的那些烷基。术语“烷基氨基”包括单烷基氨基、二烷基氨基，烷基部分可以相同或不同。

[0043] 术语“卤代”或“卤素”，本身或作为另一取代基的一部分，意指氟、氯、溴或碘原子。

[0044] 术语“杂烷基”是指其中一个或多个碳原子已经被选自S、O、P和N的杂原子置换的烷基。示例性的杂烷基包括烷基醚、仲烷基胺和叔烷基胺、烷基酰胺、烷基硫化物等。该基团

可以是端基或桥连基团。如本文所用，当在桥连基团的上下文中使用时，对正链的提及是指连接桥连基团的两个末端位置的原子的直链。

[0045] 如本文所用的术语“芳基”是指单个全碳芳环或多个稠合全碳环系，其中至少一个环是芳香族的。例如，在某些实施方案中，芳基具有6至12个碳原子。芳基包括苯基。芳基还包括具有约9至12个碳原子的多稠环环系(例如，包含2、3或4个环的环系)，其中至少一个环是芳香族的并且其中其他环可以是芳香族的或不是芳香族的。此类多稠环环系任选地在多稠环环系的任何碳环部分上被一个或多个(例如1、2或3个)氧代基团取代。当化合价要求允许时，多稠环环系的环可经由稠合、螺和桥键彼此连接。应理解，如上文所定义的多稠环环系的附接点可处于芳环的任何位置。芳基的非限制性示例包括但不限于苯基、茚基、萘基、1,2,3,4-四氢萘基等。

[0046] 如本文所用的术语“杂芳基”是指在环中具有至少一个除碳以外的原子的单芳环，其中这些原子选自由氧、氮和硫组成的组；“杂芳基”还包括具有至少一个此类芳环的多稠环环系，这些多稠环环系在下面有进一步描述。因此，“杂芳基”包括约1至6个碳原子和约1-4个选自由氧、氮和硫组成的组的杂原子的单芳环。硫原子和氮原子也可以氧化形式存在，条件是该环是芳香族的。示例性的杂芳基环系包括但不限于吡啶基、嘧啶基、噁唑基或呋喃基。“杂芳基”还包括多稠环环系(例如，包含2、3或4个环的环系)，其中如上文定义，杂芳基与一个或多个选自杂芳基(形成例如萘啶基如1,8-萘啶基)、杂环(形成例如1,2,3,4-四氢萘啶基诸如1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶基)、碳环(形成例如5,6,7,8-四氢喹啉基)和芳基(形成例如茚唑基)的环稠合以形成多稠环环系。因此，杂芳基(单芳环或多稠环环系)在杂芳基环内具有约1-20个碳原子和约1-6个杂原子。杂芳基(单芳环或多稠环环系)也可在杂芳基环内具有约5至12个或约5至10个成员。多稠环环系可以任选地在稠环的碳环或杂环部分上被一个或多个(例如，1、2、3或4个)氧代基团取代。当化合价要求允许时，多稠环环系的环可经由稠合、螺和桥键彼此连接。应当理解，多稠环环系的各个环可以相对于彼此按任何顺序连接。还应理解，多稠环环系(如上文对杂芳基所定义)的附接点可处于杂芳基环的任何位置。还应理解，杂芳基或杂芳基多稠环环系的附接点可以处于杂芳基环的任何合适的原子处，包括碳原子和杂原子(例如氮)。示例性的杂芳基包括但不限于吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、噻吩基、吲哚基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噁二唑基、噻二唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吲唑基、喹喔啉基、喹唑啉基、5,6,7,8-四氢异喹啉基苯并呋喃基、苯并咪唑基、硫茚基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹唑啉基-4(3H)-酮、三唑基、4,5,6,7-四氢-1H-吲唑和3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙并[3,4]环戊[1,2-c]吡唑。在一个实施方案中，术语“杂芳基”是指含有至少一个杂原子的单芳环。例如，该术语包括含有一个或多个杂原子的5元和6元单环芳环。杂芳基的非限制性示例包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻唑、嘧啶、噁唑和噻二唑。

[0047] 如本文所用的术语“杂环基”或“杂环”是指在环中具有至少一个除碳以外的原子的单个饱和或部分不饱和的环，其中该原子选自由氧、氮和硫组成的组；该术语还包括具有至少一个此类饱和或部分不饱和环的多稠环环系，这些多稠环环系在下面有进一步描述。因此，该术语包括在环中具有约1至6个碳原子和约1至3个选自由氧、氮和硫组成的组的杂原子的单饱和或部分不饱和环(例如，3、4、5、6或7元环)。该环可以被一个或多个(例如，1、2或3个)氧代基团取代，并且硫原子和氮原子也可以以它们的氧化形式存在。示例性的杂环

包括但不限于氮杂环丁烷基、四氢呋喃基和哌啶基。术语“杂环”还包括多稠环环系(例如，包含2、3或4个环的环系)，其中单个杂环(如上文所定义)可与选自杂环(形成例如1,8-十氢萘啶)、碳环(形成例如十氢喹啉)和芳基的一个或多个基团稠合以形成多稠环环系。因此，杂环(单个饱和环或单个部分不饱和的环或多稠环环系)在杂环内具有约2-20个碳原子和1-6个杂原子。此类多稠环环系可以任选地在多稠环的碳环或杂环部分上被一个或多个(例如，1、2、3或4个)氧代基团取代。当化合价要求允许时，多稠环环系的环可经由稠合、螺和桥键彼此连接。应当理解，多稠环环系的各个环可以相对于彼此按任何顺序连接。因此，杂环(单个饱和环或单个部分不饱和的环或多稠环环系)在杂环环系内具有约3-20个原子，包括约1-6个杂原子。还应理解，多稠环环系(如上文对杂环基所定义)的附接点可处于杂环的任何位置。还应当理解，杂环或杂环多稠环环系的附接点可以处于杂环的任何合适的原子处，包括碳原子和杂原子(例如，氮)。在一个实施方案中，术语杂环包括C_{2-20}杂环。在一个实施方案中，术语杂环包括C_{2-7}杂环。在一个实施方案中，术语杂环包括C_{2-5}杂环。在一个实施方案中，术语杂环包括C_{2-4}杂环。示例性的杂环包括但不限于氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、四氢呋喃基、二氢噁唑基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、1,2,3,4-四氢-喹啉基、苯并噁嗪基、二氢噁唑基、色满基、1,2-二氢吡啶基、2,3-二氢-苯并呋喃基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,4-苯并二噁烷基、螺[环丙烷-1,1’-异吲哚啉基]-3’-酮、异吲哚啉基-1-酮、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、咪唑烷-2-酮N-甲基哌啶、咪唑烷、吡唑烷、丁内酰胺、戊内酰胺、咪唑烷酮、乙内酰脲、二氧戊环、邻苯二甲酰亚胺、1,4-二噁烷、硫代吗啉、硫代吗啉-S-氧化物、硫代吗啉-S,S-氧化物、吡喃、3-吡咯烷、噻喃、吡喃酮、四氢噻吩、奎宁环、托烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、(1R,5S)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷、(1s,4s)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷、(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷和吡咯烷-2-酮。在一个实施方案中，术语“杂环”是指具有至少一个杂原子的单环、饱和或部分不饱和的3-8元环。例如，该术语包括具有至少一个杂原子的单环、饱和或部分不饱和的4、5、6或7元环。杂环的非限制性示例包括氮杂环丙烷、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌啶、哌嗪、环氧乙烷、吗啉和硫代吗啉。如本文所用的术语“9元或10元杂双环”是指具有至少一个杂原子的部分不饱和的或芳族稠合的双环环系。例如，术语9元或10元杂双环包括具有与含有一个或多个杂原子的5元或6元饱和、部分不饱和或芳族环稠合的苯并环的双环环系。

[0048] 如本文所用，术语“杂原子”意在包括氧(O)、氮(N)、硫(S)和硅(Si)。当可行时，氮和硫可以是氧化形式。

[0049] 如本文所用，术语“手性”是指具有镜像配偶体不可重叠性质的分子，而术语“非手性”是指可与它们的镜像配偶体重叠的分子。

[0050] 如本文所用，术语“立体异构体”是指具有相同化学构成但原子或基团的空间排列不同的化合物，例如，对映异构体、非对映异构体、互变异构体。

[0051] 术语“患者”或“受试者”在整个说明书中用于描述对其提供用根据本公开的组合物进行的治疗，包括预防性治疗的动物，优选人或驯养动物。对于特定动物诸如人类患者特异性的感染、病状或疾病状态的治疗，术语患者是指该特定动物，包括家养动物诸如狗或猫，或农场动物诸如马、牛、绵羊等。一般而言，除非在使用该术语的上下文中另有说明或暗示，否则在本公开中，术语患者是指人类患者。

[0052] 术语“有效”用于描述当在其预期用途的上下文中使用时，实现预期结果的化合物、组合物或组分的量。术语有效包括在本申请中另外描述或使用的所有其他有效量或有效浓度术语。

[0053] “药学上可接受的”意指由联邦或州政府的监管机构或除美国以外的国家的相应机构批准的或可批准的，或在《美国药典》或其他普遍认可的药典中列出的在动物例如人中使用的。

[0054] “药学上可接受的盐”是指药学上可接受的并且具有母体化合物的期望药理学活性的本公开的化合物的盐。具体而言，此类盐是无毒的，可以是无机或有机的酸加成盐和碱加成盐。具体地，此类盐包括：(1)与无机酸形成的酸加成盐，无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；或与有机酸形成的酸加成盐，有机酸诸如乙酸、丙酸、己酸、环戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙-二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等；或(2)当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子置换时形成的盐；或当母体化合物中存在的酸性质子与有机碱诸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺等配位时形成的盐。仅举例来说，盐还包括钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铵盐、四烷基铵盐等；并且当化合物含有碱性官能团时，包括非毒性有机酸或无机酸的盐，诸如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等。

[0055] “药学上可接受的赋形剂”是指无毒的、生物学上可耐受的并且在其他方面生物学上适于向受试者施用的物质，诸如惰性物质，其被添加到药理学组合物中或以其他方式用作媒介物、载体或稀释剂以促进药剂的施用并且与其相容。赋形剂的示例包括碳酸钙、磷酸钙、各种糖和各种类型的淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇。

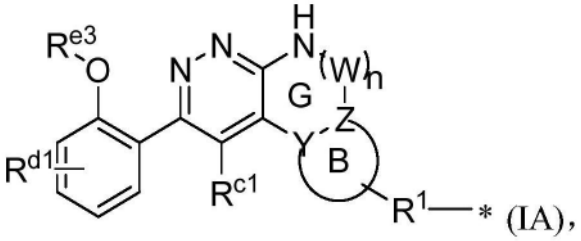
[0056] “溶剂化物”是指式I的化合物与一个或多个溶剂分子的物理缔合。

[0057] 在一个实施方案中，任何疾病或病症的“治疗(treating/treatment)”是指改善疾病或病症(例如，阻止或减少疾病或其临床症状中的至少一种临床症状的发展)。在另一个实施方案中，“治疗”是指改善可能无法被受试者辨别的至少一种身体参数。在另一个实施方案中，“治疗”是指在身体上(例如，稳定可辨别的症状)、生理上(例如，稳定身体参数)或两者上调节疾病或病症。在另一个实施方案中，“治疗”是指延缓疾病或病症的发作。

[0058] 在一个方面，本公开涉及一种式(I)的化合物：

[0059] PTM-ULM (I)

[0060] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中PTM(蛋白质靶向部分)是式IA的部分：

[0061] 

(IA)，

[0062] 其中

[0063] R^1是共价键或连接PTM和ULM的化学部分;*是与ULM的附接点;

[0064] n＝0-3;

[0065] 每个W独立地为任选取代的-CH_2-、-C(O)-、-S(O)-或-$S(O)_2$-,其中当n＝2或3时,仅一个W是-C(O)-、-S(O)-或-$S(O)_2$-,并且另一个W是-CH_2-或经取代的-CH_2-;

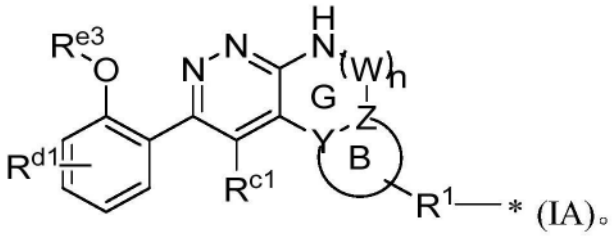
[0066] R^{c1}和R^{d1}独立地为H、D、卤代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基或C_{1-4}烷氧基;

[0067] R^{e3}为H、-C(O)R^f或-P(O)(OR^g)$_2$;其中R^f和R^g独立地为H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}取代的烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}取代的环烷基、C_{3-8}杂环烷基或C_{3-8}取代的杂环烷基;

[0068] Z和Y各自独立地为N或CR^h,其中R^h＝H或不存在,或者如果R^1附接至Z,则Z为C并且Y为N或CR^h,其中R^h为H;或者如果R^1附接至Y,则Y为C并且Z为N或CR^h,其中R^h为H;

[0069] B是任选取代的5-7元环烷基环、任选取代的5-7元杂芳基环或任选取代的5-7元杂环,其中环B通过Y和Z与环G稠合;并且ULM是结合小脑蛋白E3泛素连接酶的小分子E3泛素连接酶结合部分。

[0070] 在一些方面,式I的化合物包括PTM。根据本公开,式I的化合物中的PTM是式IA的部分

[0071] 

[0072] 根据本公开,B是经由Y和Z与环“C”稠合的环。

[0073] 在一些方面,式IA中的B是任选取代的5-7元环烷基环、任选取代的5-7元杂芳基环或任选取代的5-7元杂环。

[0074] 在一些实施方案中,式IA中的B是任选取代的5-7元环烷基环。

[0075] 在一些实施方案中,式IA中的B是未取代的5-7元环烷基环。在一些实施方案中,式IA中的B是经取代的5-7元环烷基环,其中取代基是羟基、卤素、烷氧基、烷基、卤代烷基、氨基、烷基氨基或氰基。

[0076] 在一些实施方案中,式IA中的B是未取代的5-7元杂芳基环。

[0077] 在一些实施方案中,式IA中的B是未取代的5-7元杂芳基环。在一些实施方案中,式IA中的B是经取代的5-7元杂芳基环,其中取代基是羟基、卤素、烷氧基、烷基、卤代烷基、氨基、烷基氨基或氰基。

[0078] 在其他实施方案中,式IA中的B是未取代的5-7元杂环。

[0079] 在一些实施方案中,式IA中的B是未取代的5-7元杂环。在一些实施方案中,式IA中的B是经取代的5-7元杂环,其中取代基是羟基、卤素、烷氧基、烷基、卤代烷基、氨基、烷基氨基、氰基。

[0080] 在一些方面,式IA中的n为0、1、2或3。在一些实施方案中,n＝0。在其他实施方案中,n＝1。在其他实施方案中,n＝2。在其他实施方案中,n＝3。

[0081] 在一些方面,式IA中的每个W独立地为任选取代的-CH_2-、-C(O)-、-S(O)-或-$S(O)_2$-,其中当n＝2或3时,仅一个W可为-C(O)-、-S(O)-或-$S(O)_2$-,并且另一个W为-CH_2-或经取代的-CH_2-。当W是经取代的-CH_2-时,优选的取代基包括D、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基和C_{1-4}烷

氧基。

[0082] 在一些实施方案中，式IA中的W是任选取代的-CH_2-。在其他实施方案中，式IA中的W为-CH_2-。当W是经取代的-CH_2-时，优选的取代基包括D、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基和C_{1-4}烷氧基。

[0083] 在一些实施方案中，式IA中的W为-C(O)-。

[0084] 在一些实施方案中，式IA中的W为-S(O)-。

[0085] 在一些实施方案中，式IA中的W为-$S(O)_2$-。

[0086] 在其中n为2或3的本公开的实施方案中，则仅一个W可为-C(O)-、-S(O)-或-$S(O)_2$-并且另一个W为-CH_2-或经取代的-CH_2-。当W是经取代的-CH_2-时，优选的取代基包括D、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基和C_{1-4}烷氧基。

[0087] 在一些方面，式IA中的R^{c1}和R^{d1}独立地为H、D、卤代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基或C_{1-4}烷氧基。

[0088] 在一些实施方案中，R^{c1}为H。

[0089] 在一些实施方案中，R^{c1}为D。

[0090] 在一些实施方案中，R^{c1}为卤代，例如-F、-Cl、-Br或-I。

[0091] 在一些实施方案中，R^{c1}为C_{1-3}烷基，例如-C_1烷基、-C_2烷基、-C_3烷基、-CH_3、-CH_2CH_3等。

[0092] 在一些实施方案中，R^{c1}为C_{1-3}卤代烷基，例如-C_1卤代烷基、-C_2卤代烷基、-C_3卤代烷基、-CF_3、-CH_2CF_3等。

[0093] 在一些实施方案中，R^{c1}为C_{1-4}烷氧基，例如-C_1烷氧基、-C_2烷氧基、-C_3烷氧基、-C_4烷氧基、-OCH_3、-OCH_2CH_3等。

[0094] 在一些实施方案中，R^{d1}为H。

[0095] 在一些实施方案中，R^{d1}为D。

[0096] 在一些实施方案中，R^{d1}为卤代，例如-F、-Cl、-Br或-I。

[0097] 在一些实施方案中，R^{d1}为C_{1-3}烷基，例如-C_1烷基、-C_2烷基、-C_3烷基、-CH_3、-CH_2CH_3等。

[0098] 在一些实施方案中，R^{d1}为C_{1-3}卤代烷基，例如-C_1卤代烷基、-C_2卤代烷基、-C_3卤代烷基、-CF_3、-CH_2CF_3等。

[0099] 在一些实施方案中，R^{d1}为C_{1-4}烷氧基，例如-C_1烷氧基、-C_2烷氧基、-C_3烷氧基、-C_4烷氧基、-OCH_3、-OCH_2CH_3等。

[0100] 在一些方面，式IA中的R^{e3}为H、-C(O)R^f或-P(O)$(OR^g)_2$；其中R^f和R^g独立地为H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}取代的烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}取代的环烷基、C_{3-8}杂环烷基或C_{3-8}取代的杂环烷基；。

[0101] 在一些实施方案中，R^{e3}为H。

[0102] 在其他实施方案中，R^{e3}为-C(O)R^f，其中R^f为H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}取代的烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}取代的环烷基、C_{3-8}杂环烷基或C_{3-8}取代的杂环烷基。

[0103] 在其他实施方案中，R^{e3}为-C(O)R^f，其中R^f为H。在其他实施方案中，R^{e3}为-C(O)R^f。其中R^f为C_{1-4}烷基，例如-C_1烷基、-C_2烷基、-C_3烷基、-C_4烷基、-CH_3、-CH_2CH_3等。

[0104] 在其他实施方案中，R^{e3}为-C(O)R^f，其中R^f为C_{1-4}取代的烷基，例如-C_1取代的烷基、-C_2取代的烷基、-C_3取代的烷基和-C_4取代的烷基。

[0105] 在其他实施方案中，R^{e3}为-C(O)R^{f}，其中R^{f}为C_{3-8}环烷基，例如C_3环烷基、C_4环烷基、C_5环烷基、C_6环烷基、C_7环烷基和C_8环烷基。

[0106] 在其他实施方案中，R^{e3}为-C(O)R^{f}，其中R^{f}为C_{3-8}取代的环烷基，例如C_3取代的环烷基、C_4取代的环烷基、C_5取代的环烷基、C_6取代的环烷基、C_7取代的环烷基和C_8取代的环烷基。

[0107] 在其他实施方案中，R^{e3}为-C(O)R^{f}，其中R^{f}为C_{3-8}杂环烷基，例如C_3杂环烷基、$C_{4杂环}$烷基、C_5杂环烷基、C_6杂环烷基、$C_{7杂环}$烷基和C_8杂环烷基。

[0108] 在其他实施方案中，R^{e3}为-C(O)R^{f}，其中R^{f}为C_{3-8}取代的杂环烷基，例如C_3取代的杂环烷基、C_4取代的杂环烷基、C_5取代的杂环烷基、C_6取代的杂环烷基、C_7取代的杂环烷基和C_8取代的杂环烷基。

[0109] 在其他实施方案中，R^{e3}为-P(O)$(OR^{g})_2$；其中每个R^{g}独立地为H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}取代的烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}取代的环烷基、C_{3-8}杂环烷基或C_{3-8}取代的杂环烷基。

[0110] 在其他实施方案中，R^{e3}为-P(O)$(OR^{g})_2$；其中每个R^{g}为H。

[0111] 在其他实施方案中，R^{e3}为-P(O)$(OR^{g})_2$；其中每个R^{g}为C_{1-4}烷基，例如-C_1烷基、-C_2烷基、-C_3烷基、-C_4烷基、-CH_3、-CH_2CH_3等。

[0112] 在其他实施方案中，R^{e3}为-P(O)$(OR^{g})_2$；其中一个R^{g}为H，另一个R^{g}为C_{1-4}烷基，例如-C_1烷基、-C_2烷基、-C_3烷基、-C_4烷基、-CH_3、-CH_2CH_3等。

[0113] 在其他实施方案中，R^{e3}为-P(O)$(OR^{g})_2$；其中至少一个R^{g}为C_{1-4}取代的烷基，例如-C_1取代的烷基、-C_2取代的烷基、-C_3取代的烷基和-C_4取代的烷基。

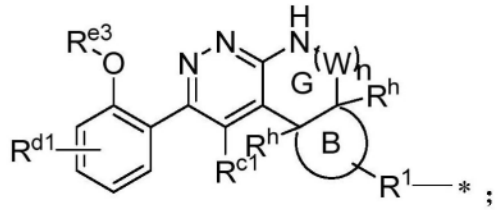
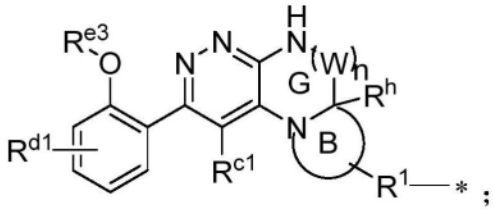
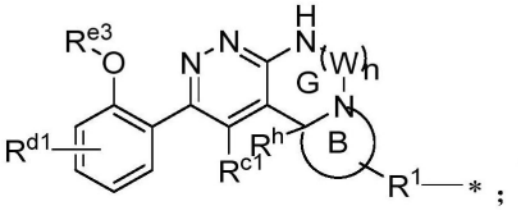
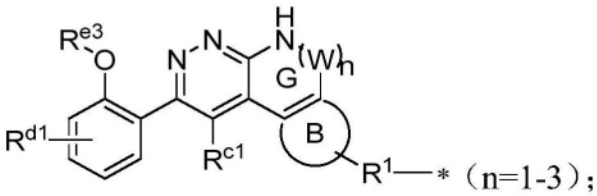
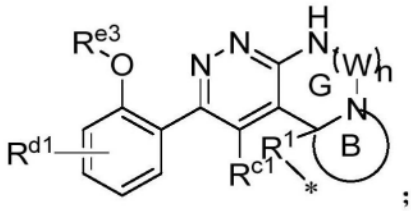
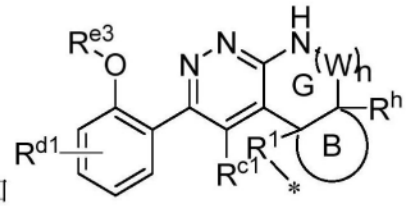
[0114] 在其他实施方案中，R^{e3}为-P(O)$(OR^{g})_2$；其中至少一个R^{g}为C_{3-8}环烷基，例如C_3环烷基、C_4环烷基、C_5环烷基、C_6环烷基、C_7环烷基和C_8环烷基。

[0115] 在其他实施方案中，R^{e3}为-P(O)$(OR^{g})_2$；其中至少一个R^{g}为C_{3-8}取代的环烷基，例如C_3取代的环烷基、C_4取代的环烷基、C_5取代的环烷基、C_6取代的环烷基、C_7取代的环烷基和C_8取代的环烷基。

[0116] 在其他实施方案中，R^{e3}为-P(O)$(OR^{g})_2$；其中至少一个R^{g}为C_{3-8}杂环烷基，例如C_3杂环烷基、C_4杂环烷基、C_5杂环烷基、C_6杂环烷基、C_7杂环烷基和C_8杂环烷基。

[0117] 在其他实施方案中，R^{e3}为-P(O)$(OR^{g})_2$；其中至少一个R^{g}为C_{3-8}取代的杂环烷基，例如C_3取代的杂环烷基、C_4取代的杂环烷基、C_5取代的杂环烷基、C_6取代的杂环烷基、C_7取代的杂环烷基和C_8取代的杂环烷基。

[0118] 在一些方面，式IA中的Z和Y各自独立地为N或CR^{h}、，其中R^{h}＝H，或者当n＝1-3时可以不存在，使得在Z与Y之间形成双键，或者如果R^{1}附接至Z，则Z为C并且Y为N或CR^{h}，其中R^{h}为H；或者如果R^{1}附接至Y，则Y为C并且Z为N或CR^{h}，其中R^{h}为H。这些实施方案的示例包括：

[0119]  ；  ；  ；  （n=1-3）；  ；  ；  ；和  。

[0120] 在一些实施方案中，Z为N。

[0121] 在其他实施方案中，Z为CR^h，其中R^h＝H。

[0122] 在其他实施方案中，Z为CR^h，其中R^h＝不存在，并且Z通过双键与Y键合。

[0123] 在一些实施方案中，Z为C并且附接至R^1。

[0124] 在一些实施方案中，Y为N。

[0125] 在其他实施方案中，Y为CR^h，其中R^h＝H。

[0126] 在其他实施方案中，Y为CR^h，其中R^h＝不存在，并且Y通过双键与Z键合。

[0127] 在一些实施方案中，Y为C并且附接至R^1。

[0128] 在一些实施方案中，PTM是式IA的部分，其中*是与ULM的附接点。

[0129] 在一些方面，式IA中的R^1是共价键，或连接PTM和ULM的化学部分。

[0130] 在一些实施方案中，式IA中的R^1是共价键。

[0131] 在其他实施方案中，式IA中的R^1是连接PTM和ULM的化学部分。

[0132] 用于连接PTM和ULM部分的化学部分是本领域已知的。这些部分在本领域中有时被称为“接头”。在一些实施方案中，式IA中的R^1是用于连接PTM和ULM的化学部分，这是本领域已知的。

[0133] 在一些实施方案中，式IA中的R^1是用于连接PTM和ULM的化学部分，如美国专利申请公开号2019/0300521中所述，其全部内容通过引用并入本文。

[0134] 在其他实施方案中，式IA中的R^1是用于连接PTM和ULM的化学部分，如美国专利申请公开号2019/0255066中所述，其全部内容通过引用并入本文。

[0135] 在其他实施方案中，式IA中的R^1是用于连接PTM和ULM的化学部分，如WO 2019/084030中所述，其全部内容通过引用并入本文。

[0136] 在其他实施方案中，式IA中的R^1是用于连接PTM和ULM的化学部分，如WO 2019/084026中所述，其全部内容通过引用并入本文。

[0137] 在一些实施方案中，式IA中的R^1是由下式表示的化学结构单元：

[0138] $-(A)_q-$，

[0139] 其中：

[0140] q是1至14的整数；

[0141] 每个A独立地选自由以下组成的组：键、$CR^{1a}R^{1b}$、O、S、SO、SO_2、NR^{1c}、SO_2NR^{1c}、$SONR^{1c}$、$SO(=NR^{1c})$、$SO(=NR^{1c})NR^{1d}$、$CONR^{1c}$、$NR^{1c}CONR^{1d}$、$NR^{1c}C(O)O$、$NR^{1c}SO_2NR^{1d}$、CO、$CR^{1a}=CR^{1b}$、C≡C、$SiR^{1a}R^{1b}$、$P(O)R^{1a}$、$P(O)OR^{1a}$、$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、$NR^{1c}C(=NCN)NR^{1d}NR^{1c}C(=NCN)$、$NR^{1c}C(=CNO_2)NR^{1d}$、任选地被0-6个$R^{1a}$和/或$R^{1b}$基团取代的3-11元环烷基、任选地被0-6个$RR^{1a}$和/或$R^{1b}$基团取代的3-11元杂环基、任选地被0-6个$R^{1a}$和/或$R^{1b}$基团取代的芳基，任选地被0-6个$R^{1a}$和/或$R^{1b}$基团取代的杂芳基，

[0142] 并且R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}和R^{1e}各自独立地为-H、D、-卤代基、$-C_1-C_8$烷基、$-C_1-C_6$烷基、$-O-C_1-C_8$烷基、$-S-C_1-C_8$烷基、$-NHC_1-C_8$烷基、$-N(C_1-C_8$烷基$)_2$、3-11元环烷基、芳基、杂芳基、3-11元杂环基、-O-(3-11元环烷基)、-S-(3-11元环烷基)、NH-(3-11元环烷基)、N(3-11元环烷基)$_2$、N-(3-11元环烷基)$(C_1-C_8$烷基)、-OH、$-NH_2$、-SH、$-SO_2C_1-C_8$烷基、$SO(NH)C_1-C_8$烷基、$P(O)(OC_1-C_8$烷基$)(C_1-C_8$烷基)、$-P(O)(OC_1-C_8$烷基$)_2$、$-C≡C-C_1-C_8$烷基、-C≡CH、$-CH=CH(C_1-C_8$烷基)、$-C(C_1-C_8$烷基$)=CH(C_1-C_8$烷基)、$-C(C_1-C_8$烷基$)=C(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-Si(OH)_3$、$-Si(C_1-C_8$烷基$)_3$、$-Si(OH)(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-C(O)C_1-C_8$烷基、$-CO_2H$、-CN、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-NO_2$、$-SF_5$、$-SO_2NHC_1-C_8$烷基、$-SO_2N(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-SO(NH)NHC_1-C_8$烷基、$-SO(NH)N(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-SONHC_1-C_8$烷基、$-SON(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-CONHC_1-C_8$烷基、$-CON(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-N(C_1-C_8$烷基$)CONH(C_1-C_8$烷基)、$-N(C_1-C_8$烷基$)CON(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-NHCONH(C_1-C_8$烷基)、$-NHCON(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-NHCONH_2$、$-N(C_1-C_8$烷基$)SO_2NH(C_1-C_8$烷基)、$-N(C_1-C_8$烷基$)SO_2N(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-NHSO_2NH(C_1-C_8$烷基)、$-NHSO_2N(C_1-C_8$烷基$)_2$或$-NHSO_2NH_2$；或者在上下文容许的情况下，R^{1a}或R^{1b}与其他基团连接或彼此连接，形成被0-4个R^{1e}基团任选取代的环烷基或杂环基部分。

[0143] 在这些实施方案中，q表示连接的A基团的数目。例如，当q＝1时，$-(A)_q-$为$-A_1-$；当q＝2时，$-(A)_q-$为$-A_1-A_2-$；当q＝3时，$-(A)_q-$为$-A_1-A_2-A_3-$；当q＝4时，$-(A)_q-$为$-A_1-A_2-A_3-A_4-$；当q＝5时，$-(A)_q-$为$-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-$；当q＝6时，$-(A)_q-$为$-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-$；当q＝7时，$-(A)_q-$为$-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-$；当q＝8时，$-(A)_q-$为$-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-$；当q＝9时，$-(A)_q-$为$-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-$；当q＝10时，$-(A)_q-$为$-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}-$；当q＝11时，$-(A)_q-$为$-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}-A_{11}-$；当q＝12时，$-(A)_q-$为$-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}-A_{11}-A_{12}-$；当q＝13时，$-(A)_q-$为$-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}-A_{11}-A_{12}-A_{13}-$；以及当q＝14时，$-(A)_q-$为$-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}-A_{11}-A_{12}-A_{13}-A_{14}-$。

[0144] 在一些实施方案中，q＝5并且R^1是由下式表示的化学部分：$-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-$，其中A_1、A_3和A_5中的每一者独立地选自由以下组成的组：键、$-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}NR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SO(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SO_2(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SO_2NR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SONR^{1c}$

$(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SO(=NR^{1c})(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SO(=NR^{1c})NR^{1d}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}CONR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}C(O)O(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}NR^{1c}CONR^{1d}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}NR^{1c}C(O)O(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}NR^{1c}SO_2NR^{1d}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}C(O)(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}CR^{1a}=CR^{1b}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}C\equiv C(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SiR^{1a}R^{1b}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}P(O)R^{1a}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}P(O)OR^{1a}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$、$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、任选取代的3-11元环烷基、3-11元杂环基、芳基和杂芳基；其中A_2和A_4中的每一者独立地选自由以下组成的组：键、$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、任选取代的3-11元环烷基、3-11元杂环基、芳基和杂芳基；其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地选自由以下组成的组：-H、D、-卤代基、-C_1-C_8烷基、-O-C_1-C_8烷基、-C_1-C_6卤代烷基、-S-C_1-C_8烷基、-NHC$_1$-C_8烷基、-N(C_1-C_8烷基)2、3-11元环烷基、芳基、杂芳基、3-11元杂环基、-O-(3-11元环烷基)、-S-(3-11元环烷基)、NH-(3-11元环烷基)、N(3-11元环烷基)$_2$、N-(3-11元环烷基)(C_1-C_8烷基)、-OH、-NH_2、-SH、-SO_2C_1-C_8烷基、SO(NH)C_1-C_8烷基、P(O)(OC_1-C_8烷基)(C_1-C_8烷基)、-P(O)(OC_1-C_8烷基)$_2$、-C≡C-C_1-C_8烷基、-C≡CH、-CH=CH(C_1-C_8烷基)、-C(C_1-C_8烷基)=CH(C_1-C_8)、-C(C_1-C_8烷基)=C(C_1-C_8烷基)$_2$、-Si(OH)$_3$、-Si(C_1-C_8烷基)$_3$、-Si(OH)(C_1-C_8烷基)$_2$、-C(O)C_1-C_8烷基、-CO_2H、-CN、-NO_2、-SF_5、-SO_2NHC$_1$-C_8烷基、-SO_2N(C)$_1$-C_8烷基)$_2$、-SO(NH)NHC$_1$-C_8烷基、-SO(NH)N(C_1-C_8烷基)$_2$、-SONHC$_1$-C_8烷基、-SON(C_1-C_8烷基)$_2$、-CONHC$_1$-C_8烷基、-CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-N(C_1-C_8烷基)CONH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-NHCONH(C_1-C_8烷基)、-NHCON(C_1-C_8烷基)$_2$、-$NHCONH_2$、-N(C_1-C_8烷基)SO_2NH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)SO_2N-(C_1-C_8烷基)$_2$、-$NHSO_2$NH(C_1-C_8烷基)、-$NHSO_2$N(C_1-C_8烷基)$_2$或-$NHSO_2NH_2$；并且R^{1c}和R^{1d}各自独立地选自由H、D、任选取代的C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基、芳基或杂芳基。

[0145] 在一些实施方案中，q=4并且R^1是由下式表示的化学部分：-A_1-A_2-A_3-A_4-，其中A_{1-4}中的每一者独立地选自由以下组成的组：O、S、SO、SO_2、NR^{1c}、SO_2NR^{1c}、$SONR^{1c}$、$SO(=NR^{1c})$、$SO(=NR^{1c})NR^{1d}$、$CONR^{1c}$、$NR^{1c}CONR^{1d}$、$NR^{1c}C(O)O$、$NR^{1c}SO_2NR^{1d}$、CO、$CR^{1a}=CR^{1b}$、C≡C、$SiR^{1a}R^{1b}$、$P(O)R^{1a}$、$P(O)OR^{1a}$、$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、任选取代的3-11元环烷基、3-11元杂环基、芳基和杂芳基；

[0146] 其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地选自由以下组成的组：-H、D、-卤代基、-C_1-C_8烷基、-O-C_1-C_8烷基、-C_1-C_6卤代烷基、-S-C_1-C_8烷基、-NHC$_1$-C_8烷基、-N(C_1-C_8烷基)2、3-11元环烷基、芳基、杂芳基、3-11元杂环基、-O-(3-11元环烷基)、-S-(3-11元环烷基)、NH-(3-11元环烷基)、N(3-11元环烷基)$_2$、N-(3-11元环烷基)(C_1-C_8烷基)、-OH、-NH_2、-SH、-SO_2C_1-C_8烷基、SO(NH)C_1-C_8烷基、P(O)(OC_1-C_8烷基)(C_1-C_8烷基)、-P(O)(OC_1-C_8烷基)$_2$、-C≡C-C_1-C_8烷基、-C≡CH、-CH=CH(C_1-C_8烷基)、-C(C_1-C_8烷基)=CH(C_1-C_8)、-C(C_1-C_8烷基)=C(C_1-C_8烷基)$_2$、-Si(OH)$_3$、-Si(C_1-C_8烷基)$_3$、-Si(OH)(C_1-C_8烷基)$_2$、-C(O)C_1-C_8烷基、-CO_2H、-CN、-NO_2、-SF_5、-SO_2NHC$_1$-C_8烷基、-SO_2N(C)$_1$-C_8烷基)$_2$、-SO(NH)NHC$_1$-C_8烷基、-SO(NH)N(C_1-C_8烷基)$_2$、-SONHC$_1$-C_8烷基、-SON(C_1-C_8烷基)$_2$、-CONHC$_1$-C_8烷基、-CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-N(C_1-C_8烷基)CONH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-NHCONH(C_1-C_8烷基)、-NHCON(C_1-C_8烷基)$_2$、-$NHCONH_2$、-N(C_1-C_8烷基)SO_2NH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)SO_2N-(C_1-C_8烷基)$_2$、-$NHSO_2$NH(C_1-C_8烷基)、-$NHSO_2$N(C_1-C_8烷基)$_2$或-$NHSO_2NH_2$；并且R^{1c}和R^{1d}各自独立地选自由H、D、任选取代的C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基、芳基或杂芳基。

[0147] 在其他实施方案中，q=3并且R^1是由下式表示的化学部分：-A_1-A_2-A_3-，其中A_{1-3}中

的每一者独立地选自由以下组成的组：O、S、SO、SO_2、NR^{1c}、SO_2NR^{1c}、$SONR^{1c}$、$SO(=NR^{1c})$、$SO(=NR^{1c})NR^{1d}$、$CONR^{1c}$、$NR^{1c}CONR^{1d}$、$NR^{1c}C(O)O$、$NR^{1c}SO_2NR^{1d}$、CO、$CR^{1a}=CR^{1b}$、C≡C、$SiR^{1a}R^{1b}$、$P(O)R^{1a}$、$P(O)OR^{1a}$、$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、任选取代的3-11元环烷基、3-11元杂环基、芳基和杂芳基；

[0148] 其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地选自由以下组成的组：-H、D、-卤代基、$-C_1-C_8$烷基、$-O-C_1-C_8$烷基、$-C_1-C_6$卤代烷基、$-S-C_1-C_8$烷基、$-NHC_1-C_8$烷基、$-N(C_1-C_8$烷基$)_2$、3-11元环烷基、芳基、杂芳基、3-11元杂环基、-O-(3-11元环烷基)、-S-(3-11元环烷基)、NH-(3-11元环烷基)、$N(3-11$元环烷基$)_2$、N-(3-11元环烷基)(C_1-C_8烷基)、-OH、$-NH_2$、-SH、$-SO_2C_1-C_8$烷基、$SO(NH)C_1-C_8$烷基、$P(O)(OC_1-C_8$烷基$)(C_1-C_8$烷基)、$-P(O)(OC_1-C_8$烷基$)_2$、$-C\equiv C-C_1-C_8$烷基、-C≡CH、$-CH=CH(C_1-C_8$烷基)、$-C(C_1-C_8$烷基$)=CH(C_1-C_8)$、$-C(C_1-C_8$烷基$)=C(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-Si(OH)_3$、$-Si(C_1-C_8$烷基$)_3$、$-Si(OH)(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-C(O)C_1-C_8$烷基、$-CO_2H$、-CN、$-NO_2$、$-SF_5$、$-SO_2NHC_1-C_8$烷基、$-SO_2N(C)_1-C_8$烷基$)_2$、$-SO(NH)NHC_1-C_8$烷基、$-SO(NH)N(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-SONHC_1-C_8$烷基、$-SON(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-CONHC_1-C_8$烷基、$-CON(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-N(C_1-C_8$烷基$)CONH(C_1-C_8$烷基)、$-N(C_1-C_8$烷基$)CON(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-NHCONH(C_1-C_8$烷基)、$-NHCON(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-NHCONH_2$、$-N(C_1-C_8$烷基$)SO_2NH(C_1-C_8$烷基)、$-N(C_1-C_8$烷基$)SO_2N-(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-NHSO_2NH(C_1-C_8$烷基)、$-NHSO_2N(C_1-C_8$烷基$)_2$或$-NHSO_2NH_2$；并且R^{1c}和R^{1d}各自独立地选自由H、D、任选取代的C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基、芳基或杂芳基。

[0149] 在其他实施方案中，q=2并且R^1是由下式表示的化学部分：$-A_1-A_2-$，其中A_{1-2}中的每一者独立地选自由以下组成的组：O、S、SO、SO_2、NR^{1c}、SO_2NR^{1c}、$SONR^{1c}$、$SO(=NR^{1c})$、$SO(=NR^{1c})NR^{1d}$、$CONR^{1c}$、$NR^{1c}CONR^{1d}$、$NR^{1c}C(O)O$、$NR^{1c}SO_2NR^{1d}$、CO、$CR^{1a}=CR^{1b}$、C≡C、$SiR^{1a}R^{1b}$、$P(O)R^{1a}$、$P(O)OR^{1a}$、$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、任选取代的3-11元环烷基、3-11元杂环基、芳基和杂芳基；

[0150] 其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地选自由以下组成的组：-H、D、-卤代基、$-C_1-C_8$烷基、$-O-C_1-C_8$烷基、$-C_1-C_6$卤代烷基、$-S-C_1-C_8$烷基、$-NHC_1-C_8$烷基、$-N(C_1-C_8$烷基$)2$、3-11元环烷基、芳基、杂芳基、3-11元杂环基、-O-(3-11元环烷基)、-S-(3-11元环烷基)、NH-(3-11元环烷基)、$N(3-11$元环烷基$)_2$、N-(3-11元环烷基)(C_1-C_8烷基)、-OH、$-NH_2$、-SH、$-SO_2C_1-C_8$烷基、$SO(NH)C_1-C_8$烷基、$P(O)(OC_1-C_8$烷基$)(C_1-C_8$烷基)、$-P(O)(OC_1-C_8$烷基$)_2$、$-C\equiv C-C_1-C_8$烷基、-C≡CH、$-CH=CH(C_1-C_8$烷基)、$-C(C_1-C_8$烷基$)=CH(C_1-C_8)$、$-C(C_1-C_8$烷基$)=C(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-Si(OH)_3$、$-Si(C_1-C_8$烷基$)_3$、$-Si(OH)(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-C(O)C_1-C_8$烷基、$-CO_2H$、-CN、$-NO_2$、$-SF_5$、$-SO_2NHC_1-C_8$烷基、$-SO_2N(C)_1-C_8$烷基$)_2$、$-SO(NH)NHC_1-C_8$烷基、$-SO(NH)N(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-SONHC_1-C_8$烷基、$-SON(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-CONHC_1-C_8$烷基、$-CON(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-N(C_1-C_8$烷基$)CONH(C_1-C_8$烷基)、$-N(C_1-C_8$烷基$)CON(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-NHCONH(C_1-C_8$烷基)、$-NHCON(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-NHCONH_2$、$-N(C_1-C_8$烷基$)SO_2NH(C_1-C_8$烷基)、$-N(C_1-C_8$烷基$)SO_2N-(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-NHSO_2NH(C_1-C_8$烷基)、$-NHSO_2N(C_1-C_8$烷基$)_2$或$-NHSO_2NH_2$；并且R^{1c}和R^{1d}各自独立地选自由H、D、任选取代的C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基、芳基或杂芳基。

[0151] 在其他实施方案中，q=1并且R^1是由下式表示的化学部分：$-A_1$，其中A_1选自由以下组成的组：O、S、SO、SO_2、NR^{1c}、SO_2NR^{1c}、$SONR^{1c}$、$SO(=NR^{1c})$、$SO(=NR^{1c})NR^{1d}$、$CONR^{1c}$、$NR^{1c}CONR^{1d}$、$NR^{1c}C(O)O$、$NR^{1c}SO_2NR^{1d}$、CO、$CR^{1a}=CR^{1b}$、C≡C、$SiR^{1a}R^{1b}$、$P(O)R^{1a}$、$P(O)OR^{1a}$、$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、任选取代的

3-11元环烷基、3-11元杂环基、芳基和杂芳基;其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地选自由以下组成的组:-H、D、-卤代基、-C_1-C_8烷基、-O-C_1-C_8烷基、-C_1-C_6卤代烷基、-S-C_1-C_8烷基、-NHC_1-C_8烷基、-N(C_1-C_8烷基)2、3-11元环烷基、芳基、杂芳基、3-11元杂环基、-O-(3-11元环烷基)、-S-(3-11元环烷基)、NH-(3-11元环烷基)、N(3-11元环烷基)$_2$、N-(3-11元环烷基)(C_1-C_8烷基)、-OH、-NH_2、-SH、-SO_2C_1-C_8烷基、SO(NH)C_1-C_8烷基、P(O)(OC_1-C_8烷基)(C_1-C_8烷基)、-P(O)(OC_1-C_8烷基)$_2$、-C≡C-C_1-C_8烷基、-C≡CH、-CH=CH(C_1-C_8烷基)、-C(C_1-C_8烷基)=CH(C_1-C_8)、-C(C_1-C_8烷基)=C(C_1-C_8烷基)$_2$、-Si(OH)$_3$、-Si(C_1-C_8烷基)$_3$、-Si(OH)(C_1-C_8烷基)$_2$、-C(O)C_1-C_8烷基、-CO_2H、-CN、-NO_2、-SF_5、-SO_2NHC_1-C_8烷基、-SO_2N(C)$_1$-C_8烷基)$_2$、-SO(NH)NHC_1-C_8烷基、-SO(NH)N(C_1-C_8烷基)$_2$、-$SONHC_1$-C_8烷基、-SON(C_1-C_8烷基)$_2$、-$CONHC_1$-C_8烷基、-CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-N(C_1-C_8烷基)CONH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-NHCONH(C_1-C_8烷基)、-NHCON(C_1-C_8烷基)$_2$、-$NHCONH_2$、-N(C_1-C_8烷基)SO_2NH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)SO_2N-(C_1-C_8烷基)$_2$、-$NHSO_2NH$(C_1-C_8烷基)、-$NHSO_2$N(C_1-C_8烷基)$_2$或-$NHSO_2NH_2$;并且R^{1c}和R^{1d}各自独立地选自由H、D、任选取代的C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基、芳基或杂芳基。

[0152] 在一些实施方案中,R^1是共价键,任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基,任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基,-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-,-(CR^{1a}=CR^{1b})-,其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-,其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-,其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-,-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(CR^{1a}=CR^{1b})-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-,其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(CR^{1a}=CR^{1b})-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-,-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(C≡C)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-,其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(C≡C)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-,其中A为O、S或NR^{1c}的-(C≡C)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-,-(C≡C)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$,-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-,-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-,-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-,-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-,-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-A-,-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-A-,-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$,其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-A-,其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-,其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-,-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$,其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-A-,其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-A-,其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-,其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-,其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-,其中每个A独立地为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-,其中每个A独立地为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-,其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-,其中A为O、

S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-$(CR^{1a}=CR^{1b})$-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(C≡C)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-，其中每个A独立地为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-A-(CO)-，其中A为O、S或NR^{1c}的-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-CO-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-，其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-，-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-或-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-。

[0153] 在一些实施方案中，R^1为-$CR^{1a}=CR^{1b}$-，例如-CH=CH-。

[0154] 在一些实施方案中，R^1为-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$，例如-$(CH_2)_{1-5}$-、-CH_2-、-$CH_2CH_2CH_2$-等。

[0155] 在一些实施方案中，R^1为-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-，其中A是O、S或NR^{1c}，例如-$(CH_2)_{1-5}$-O-、-$(CH_2)_{1-5}$-S-、-$(CH_2)_{1-5}$-NH-或

[0156] -$(CH_2)_{0-2}$-$(C(CH_3)_2)$-$(CH_2)_{0-2}$-O-。

[0157] 在其他实施方案中，R^1为-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-，其中A为O、S或NR^{1c}，例如，-$(CH_2)_{1-5}$-O-$(CH_2)_{1-5}$-、-$(CH_2)_{1-5}$-S-$(CH_2)_{1-5}$-、-$(CH_2)_{1-5}$-NH-$(CH_2)_{1-5}$-。

[0158] 在一些实施方案中，R^1为-(C≡C)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$，例如-(C≡C)-$(CH_2)_2$-等。

[0159] 在一些实施方案中，R^1为-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-，例如-CH_2-环丁基-。

[0160] 在一些实施方案中，R^1为-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$，例如-CH_2-环丁基-CH_2-等。

[0161] 在一些实施方案中，R^1为-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$，例如-CH_2-氮杂环丁烷基-CH_2-。

[0162] 在一些实施方案中，R^1为-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-，例如-CH_2-氮杂环丁烷基-。

[0163] 在一些实施方案中，R^1为-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-，例如-氮杂环丁烷基-CH_2-、-吡咯烷基-CH_2-、-哌啶基-CH_2-等。

[0164] 在一些实施方案中，R^1为-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-，其中A为O、S或NR^{1c}，例如-CH_2-环丙基-CH_2-O-等。

[0165] 在一些实施方案中，R^1为-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-，其中A为O、S或NR^{1c}，例如-CH_2-哌啶基-CH_2CH_2-O-等。

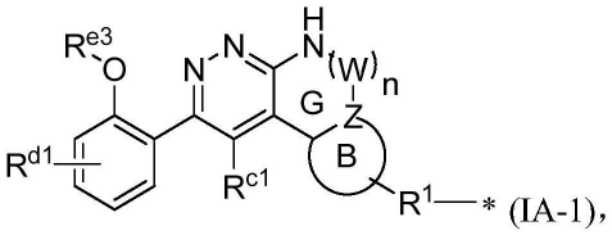
[0166] 在一些实施方案中，R^1为-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-A-，其中A为O、S或NR^{1c}，例如-CH_2-氮杂环丁烷基-O-等。

[0167] 在一些实施方案中，R^1为-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-，其中A为O、S或NR^{1c}，例如-CH_2-O-氮杂环丁烷基-、-CH_2-NH-氮杂环丁烷基-等。

[0168] 在其他实施方案中，R^1为-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-，其中A为O、S或NR^{1c}，诸如-CH_2-O-环丁烯-、-CH_2-NH-环丁烯-等。

[0169] 在一些实施方案中，R^1为-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-，其中A为O、S或NR^{1c}，例如-CH_2-O-CH_2CH_2-O-。

[0170] 在一些方面，式IA的化合物中的Y为CR^h，其中R^h为H，并且式IA的化合物具有式IA-1：

[0171] 

(IA-1)，

[0172] 其中R^{c1}、R^{d1}、R^{e3}、W、Z、B、n和R^1如上文对式IA所述。

[0173] 在一些实施方案中，式IA-1中的n为1。

[0174] 在式IA-1的化合物的一些实施方案中，至少一个W是任选取代的-CH_2-。

[0175] 在式IA-1的化合物的一些实施方案中，至少一个W是-CH_2-或经取代的-CH_2-，其中取代基是烷基、烷氧基、烷基氨基。

[0176] 在式IA-1的化合物的一些实施方案中，至少一个W是-CH_2-。

[0177] 在式IA-1的化合物的一些实施方案中，一个W是-C(O)-。

[0178] 在式IA-1的化合物的一些实施方案中，一个W是-S(O)-。

[0179] 在式IA-1的化合物的一些实施方案中，一个W是-$S(O)_2$-。

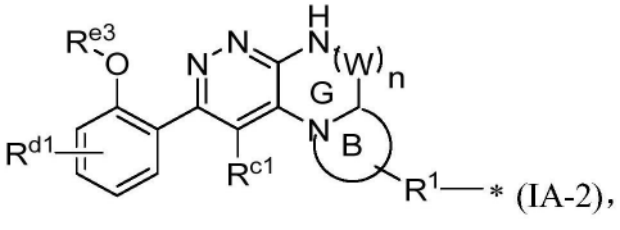
[0180] 在一些实施方案中，式IA-1中的B是任选取代的5-7元环烷基环。

[0181] 在一些实施方案中，式IA-1中的B是任选取代的5-7元环烷基环，其中任选的取代基是羟基、卤素、烷氧基、烷基、卤代烷基、氨基、烷基氨基或氰基。

[0182] 在其他实施方案中，式IA-1中的B是任选取代的5-7元杂环。

[0183] 在一些实施方案中，式IA-1中的B是任选取代的5-7元杂环，其中任选的取代基是羟基、卤素、烷氧基、烷基、卤代烷基、氨基、烷基氨基、氰基。

[0184] 在其他方面，式IA的化合物中的Y为N，并且Z为CR^h，其中R^h为H，并且式IA的化合物具有式IA-2：

[0185] 

(IA-2)，

[0186] 其中R^{c1}、R^{d1}、R^{e3}、W、B、n和R^1如上文对式IA所述。

[0187] 在一些实施方案中，式IA-2中的n为1。

[0188] 在式IA-2的化合物的一些实施方案中，至少一个W是-CH_2-或经取代的-CH_2-。

[0189] 在式IA-2的化合物的一些实施方案中，至少一个W是-CH_2-或经取代的-CH_2-，其中取代基是烷基、烷氧基、烷基氨基。

[0190] 在式IA-2的化合物的一些实施方案中，至少一个W是-CH_2-。

[0191] 在式IA-2的化合物的一些实施方案中，一个W是-C(O)-。

[0192] 在式IA-2的化合物的一些实施方案中，一个W是-S(O)-。

[0193] 在式IA-2的化合物的一些实施方案中，一个W是-$S(O)_2$-。

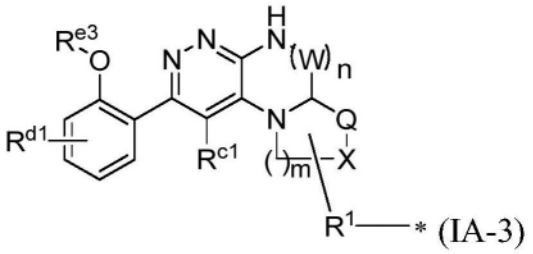
[0194] 在一些实施方案中，式IA-2中的B是任选取代的5-7元杂环。

[0195] 在一些实施方案中，式IA-2中的B是任选取代的5-7元杂环，其中任选的取代基是羟基、卤素、烷氧基、烷基、卤代烷基、氨基、烷基氨基、氰基。

[0196] 在其他实施方案中，式IA-2中的B是任选取代的5-7元杂环。

[0197] 在一些实施方案中，式IA-2中的B是任选取代的5-7元杂环，其中任选的取代基是羟基、卤素、烷氧基、烷基、卤代烷基、氨基、烷基氨基或氰基。

[0198] 在一些方面，式IA的化合物是式IA-3的化合物：

[0199] 

(IA-3)

[0200] 其中m＝1至3；

[0201] X是任选取代的-CH_2-或NH；或者如果R^1附接至X，则X为-CH-或N；

[0202] Q是任选取代的-CH_2-、任选取代的-$(CH_2)_2$-、-C(O)-、任选取代的-$CH_2C(O)$-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、任选取代的-$CH_2S(O)_2$-或任选取代的-$CH_2S(O)$-；并且其中R^{c1}、R^{d1}、R^{e3}、W、Z、B、n和R^1如上文对式IA所述。

[0203] 在式IA-3的化合物的一些实施方案中，n＝1。在式IA-3的化合物的其他实施方案中，n＝2。在式IA-3的化合物的其他实施方案中，n＝3。

[0204] 在式IA-3的化合物的一些实施方案中，X是-CH-。

[0205] 在式IA-3的化合物的其他实施方案中，X是NH。

[0206] 在其中R^1附接至X的式IA-3的化合物的那些实施方案的一些实施方案中，则X为CH。

[0207] 在其中R^1附接至X的式IA-3的化合物的那些实施方案的其他实施方案中，则X为N。

[0208] 在式IA-3的化合物的一些实施方案中，Q是任选取代的-CH_2-。

[0209] 在式IA-3的化合物的一些实施方案中，Q是任选取代的-CH_2-，其中任选的取代基是烷基、烷氧基或烷基氨基。

[0210] 在式IA-3的化合物的一些实施方案中，Q是任选取代的-$(CH_2)_2$-。

[0211] 在式IA-3的化合物的一些实施方案中，Q是任选取代的-$(CH_2)_2$-，其中任选的取代基是烷基、烷氧基或烷基氨基。

[0212] 在式IA-3的化合物的一些实施方案中，Q是-C(O)-。

[0213] 在式IA-3的化合物的一些实施方案中，Q是任选取代的-$CH_2C(O)$-。

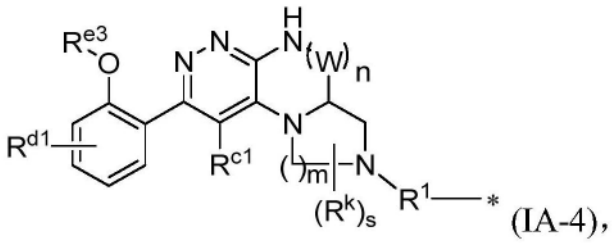
[0214] 在式IA-3的化合物的一些实施方案中,Q是-S(O)-。

[0215] 在式IA-3的化合物的一些实施方案中,Q是$-S(O)_2-$。

[0216] 在式IA-3的化合物的一些实施方案中,Q是任选取代的$-CH_2S(O)_2-$。

[0217] 在式IA-3的化合物的一些实施方案中,Q是任选取代的$-CH_2S(O)-$。

[0218] 在一些方面,式IA的化合物是式IA-4的化合物

[0219] 
(IA-4),

[0220] 其中R^k=H、D、F、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、经取代的C_{1-3}烷基、经取代的C_{1-3}卤代烷基或经取代的C_{1-4}烷氧基;s=0-7;并且m=1-3;并且其中R^{c1}、R^{d1}、R^{e3}、W、n和R^1如上文对式IA所述。

[0221] 在式IA-4的化合物的一些实施方案中,n=1。在式IA-4的化合物的其他实施方案中,n=2。在式IA-4的化合物的其他实施方案中,n=3。

[0222] 在式IA-4的化合物的一些实施方案中,m=1。在式IA-4的化合物的其他实施方案中,m=2。在式IA-4的化合物的其他实施方案中,m=3。

[0223] 在式IA-4的化合物的一些实施方案中,s=0。在式IA-4的化合物的一些实施方案中,s=1。在式IA-4的化合物的其他实施方案中,s=2。在式IA-4的化合物的其他实施方案中,s=3。

[0224] 在式IA-4的化合物的一些实施方案中,R^k=H。

[0225] 在式IA-4的化合物的一些实施方案中,R^k=D。

[0226] 在式IA-4的化合物的一些实施方案中,R^k=F。

[0227] 在式IA-4的化合物的一些实施方案中,R^k=C_{1-3}烷基,例如C_1烷基、C_2烷基、C_3烷基、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$等。

[0228] 在式IA-4的化合物的一些实施方案中,R^k=C_{1-3}卤代烷基,例如C_1卤代烷基、C_2卤代烷基、C_3卤代烷基、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$等。

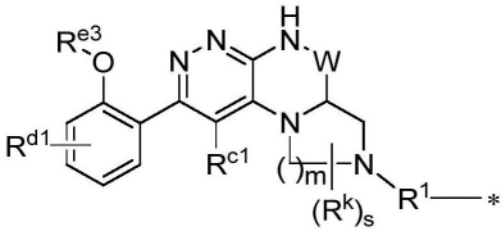
[0229] 在式IA-4的化合物的一些实施方案中,R^k=C_{1-4}烷氧基,例如C_1烷氧基、C_2烷氧基、C_3烷氧基、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$等。

[0230] 在式IA-4的化合物的一些实施方案中,R^k=经取代的C_{1-3}烷基,例如经取代的C_1烷基、经取代的C_2烷基、经取代的C_3烷基等。

[0231] 在式IA-4的化合物的一些实施方案中,R^k=经取代的C_{1-3}卤代烷基,例如经取代的C_1卤代烷基、经取代的C_2卤代烷基、经取代的C_3卤代烷基等。

[0232] 在式IA-4的化合物的一些实施方案中,R^k=经取代的C_{1-4}烷氧基,例如经取代的C_1烷氧基、经取代的C_2烷氧基、经取代的C_3烷氧基等。

[0233] 在一些方面,式IA的化合物是式IA-5的化合物:

[0234] 
(IA-5),

[0235] 其中R^k=H、D、F、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基或C_{1-4}烷氧基;m=1-3;并且s=0-3;并且其中R^{c1}、R^{d1}、R^{e3}、W和R^1如上文对式IA所述。

[0236] 在式IA-5的化合物的一些实施方案中,m=1。在式IA-5的化合物的其他实施方案中,m=2。在式IA-5的化合物的其他实施方案中,m=3。

[0237] 在式IA-5的化合物的一些实施方案中,s=0。在式IA-5的化合物的一些实施方案中,s=1。在式IA-5的化合物的其他实施方案中,s=2。在式IA-5的化合物的其他实施方案中,s=3。

[0238] 在式IA-5的化合物的一些实施方案中,R^k=H。

[0239] 在式IA-5的化合物的一些实施方案中,R^k=D。

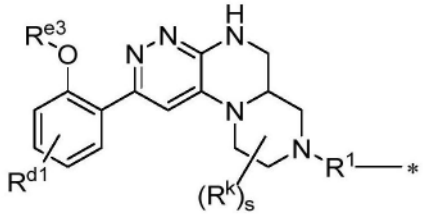
[0240] 在式IA-5的化合物的一些实施方案中,R^k=F。

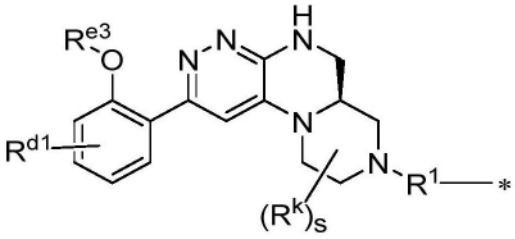
[0241] 在式IA-5的化合物的一些实施方案中,R^k=C_{1-3}烷基,例如C_1烷基、C_2烷基、C_3烷基、-CH_3、-CH_2CH_3等。

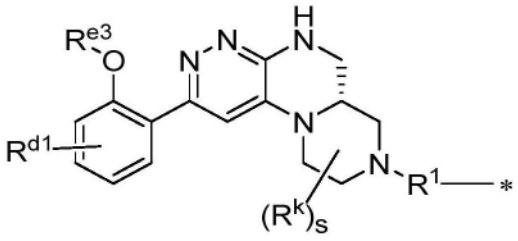
[0242] 在式IA-5的化合物的一些实施方案中,R^k=C_{1-3}卤代烷基,例如C_1卤代烷基、C_2卤代烷基、C_3卤代烷基、-CF_3、-CH_2CF_3等。

[0243] 在式IA-5的化合物的一些实施方案中,R^k=H或C_{1-4}烷氧基,例如C_1烷氧基、C_2烷氧基、C_3烷氧基、-OCH_3、-OCH_2CH_3等。

[0244] 在一些方面,式IA的化合物是式IA-6、式IA-6a或式IA-6b的化合物:


(IA-6),

[0245] 
(IA-6a),或


(IA-6b),

[0246] 其中R^k=H、D、F、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基或C_{1-4}烷氧基;并且s=0-3;并且其中R^{c1}、

R^{d1}、R^{e3}和R^1如上文对式IA所述。

[0247] 在一些实施方案中，该化合物是式IA-6的化合物。在一些实施方案中，该化合物是式IA-6a的化合物。在一些实施方案中，该化合物是式IA-6b的化合物。

[0248] 在式IA-6、式IA-6a或式IA-6b的化合物的一些实施方案中，s＝0。在式IA-6、式IA-6a或式IA-6b的化合物的一些实施方案中，s＝1。在式IA-6、式IA-6a或式IA-6b的化合物的其他实施方案中，s＝2。在式IA-6、式IA-6a或式IA-6b的化合物的其他实施方案中，s＝3。

[0249] 在式IA-6、式IA-6a或式IA-6b的化合物的一些实施方案中，R^k＝H。

[0250] 在式IA-6、式IA-6a或式IA-6b的化合物的一些实施方案中，R^k＝D。

[0251] 在式IA-6、式IA-6a或式IA-6b的化合物的一些实施方案中，R^k＝F。

[0252] 在式IA-6、式IA-6a或式IA-6b的化合物的一些实施方案中，R^k＝C_{1-3}烷基，例如C_1烷基、C_2烷基、C_3烷基、-CH_3、-CH_2CH_3等。

[0253] 在式IA-6、式IA-6a或式IA-6b的化合物的一些实施方案中，R^k＝C_{1-3}卤代烷基，例如C_1卤代烷基、C_2卤代烷基、C_3卤代烷基、-CF_3、-CH_2CF_3等。

[0254] 在式IA-6、式IA-6a或式IA-6b的化合物的一些实施方案中，R^k＝H或C_{1-4}烷氧基，例如C_1烷氧基、C_2烷氧基、C_3烷氧基、-OCH_3、-OCH_2CH_3等。

[0255] 在一些方面，本公开的化合物中的ULM部分是结合小脑蛋白E3泛素连接酶(CRBN)的小分子E3泛素连接酶结合部分。与CRBN结合的此类ULM部分是本领域技术人员已知的。确定小分子是否结合小脑蛋白E3泛素连接酶的方法是本领域已知的，例如，参见Lai A.C., Crews C.M.Nat Rev Drug Discov.2017;16(2):101-114。

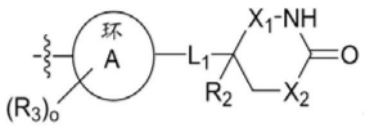
[0256] 在一些实施方案中，ULM是先前描述的ULM。

[0257] 在一些实施方案中，ULM是WO 2020/010227中描述的ULM部分，其全部内容通过引用并入本文。

[0258] 在其他实施方案中，ULM是WO 2020/081450中描述的ULM部分，其全部内容通过引用并入本文。

[0259] 在其他实施方案中，ULM是WO 2018/102725中描述的ULM部分，其全部内容通过引用并入本文。

[0260] 在一些实施方案中，ULM是具有式ULM-I的部分

[0261] 

(ULM-I)

[0262] 其中：

[0263] ∿∿∿是与式IA的PTM的R^1的附接点；

[0264] 环A是单环、双环或三环芳基、杂芳基或杂环烷基，

[0265] L_1为键、-O-、-S-、-NR^a-、-$C(R^a)_2$--C(O)NR^a-；

[0266] X_1为键、-C(O)-、-C(S)-、-CH_2-、-$CHCF_3$-、SO_2-、-S(O)、P(O)R^b或-P(O)OR^b-；

[0267] X_2为-$C(R^a)_2$-、-NR^a或-S-；

[0268] R_2为H、D、任选取代的C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、-CN、-OR^a、-OR^b或-SR^b；

[0269] 每个R_3独立地为H、D、卤素、氧代基、-OH、-CN、-NO_2、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6

炔基、C_0-C_1烷基-芳基、C_0-C_1烷基-杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基、-OR^a、-SR^a、-NR^cR^d、-NR^aR^c、-C(O)R^b、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^cR^d、-S(O)R^b、-S(O)$_2NR^cR^d$、-S(O)(=NR^b)R^b、-SF_5、-P(O)R^bR^b、-P(O)(OR^b)(OR^b)、-B(OR^d)(OR^c)或-S(O)$_2R^b$；

[0270] 每个R^a独立地为H、D、-C(O)R^b、-C(O)OR^c、-C(O)NR^cR^d、-C(=NR^b)NR^bR^c、-C(=NOR^b)NR^bR^c、-C(=NCN)NR^bR^c、-P(OR^c)$_2$、-P(O)R^cR^b、-P(O)OR^cOR^b、-S(O)R^b、-S(O)NR^cR^d、-S(O)$_2R^b$、-S(O)$_2NR^cR^d$、SiR^b_3、-C_1-C_{10}烷基、-C_2-C_{10}烯基、-C_2-C_{10}炔基、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环烷基或杂环烯基；

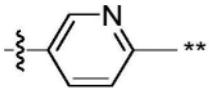
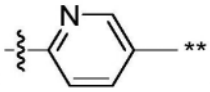
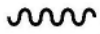
[0271] 每个R^b独立地为H、D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环烷基或杂环烯基；

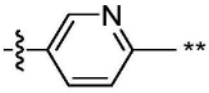
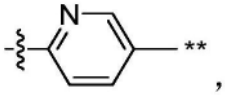
[0272] 每个R^c或R^d独立地为H、D、-C_1-C_{10}烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、-OC_1-C_6烷基、-O-环烷基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基；

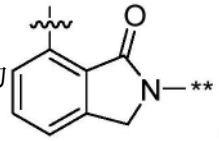
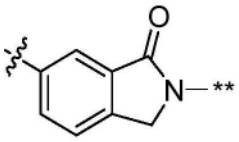
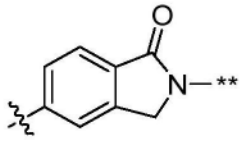
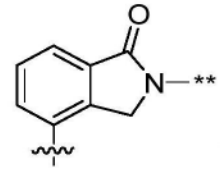
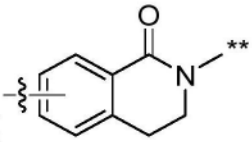
[0273] 或R^c和R^d连同它们两者所附接的原子一起形成单环或多环杂环烷基，或单环或多环杂环烯基基团；

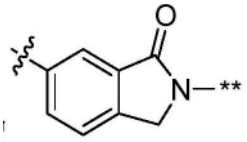
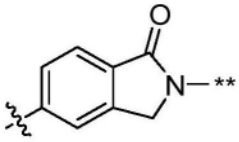
[0274] o为1、2、3、4或5。

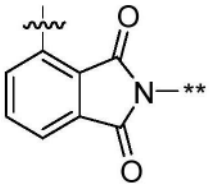
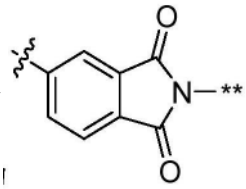
[0275] 在ULM-I的一些实施方案中，环A是双环或三环杂芳基或杂环烷基。在ULM-1的一些实施方案中，环A是双环杂芳基。在ULM-1的一些实施方案中，环A是三环杂芳基。在ULM-1的一些实施方案中，环A是杂双环烷基。在ULM-1的一些实施方案中，环A是杂三环烷基。

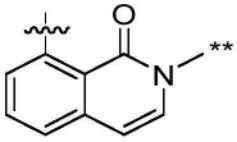
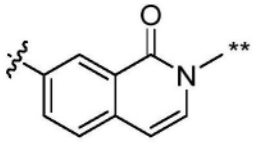
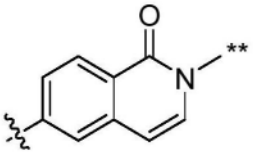
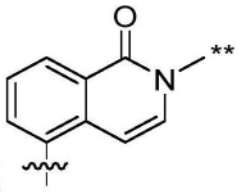
[0276] 在ULM-I的其他实施方案中，环A为具有至少一个N原子的单环杂芳基。在ULM-I的其他实施方案中，环A为吡啶或哒嗪。在ULM-I的其他实施方案中，环A为  或  ，其中  是与PTM的附接点并且**是与L_1的附接点。

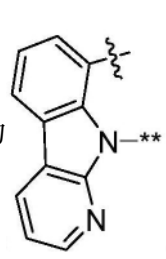
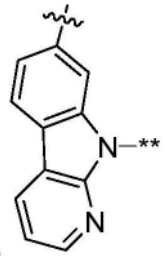
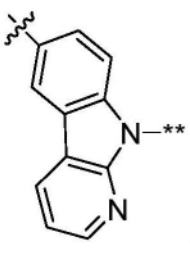
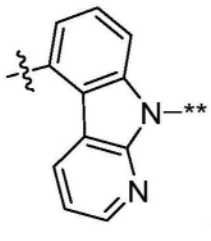
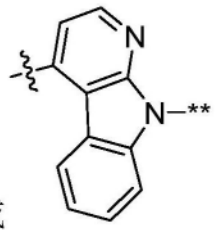
[0277] 在另外的实施方案中，环A为  ，其中  是与PTM的附接点并且**是与L_1的附接点。在另外的实施方案中，环A为  ，其中  是与PTM的附接点并且**是与L_1的附接点。

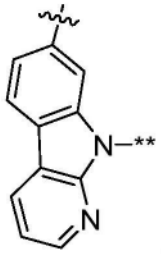
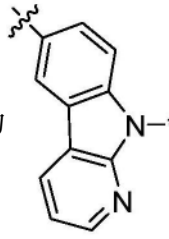
[0278] 在ULM-I的其他实施方案中，环A为具有至少一个N原子的双环杂芳基。在ULM-I的其他实施方案中，环A是异吲哚啉酮、异吲哚啉二酮、异喹啉或异喹啉二酮。在ULM-I的其他实施方案中，环A为  、  、  、  或  ；其中  是与PTM的附接点，并且**是与L_1的附接点。

[0279] 在另外的实施方案中，环A为  ，其中是与PTM的附接点并且**是与L_1的附接点。在另外的实施方案中，环A为  ，其中是与PTM的附接点并且**是与L_1的附接点。

[0280] 在ULM-I的另外的实施方案中，环A为  ，其中是与PTM的附接点并且**是与L_1的附接点。在ULM-I的另外的实施方案中，环A为  ，其中  是与PTM的附接点并且**是与L_1的附接点。

[0281] 在ULM-I的另外的实施方案中，环A为  、  、  、或  ；其中  是与PTM的附接点，并且**是与L_1的附接点。

[0282] 在ULM-I的另外的实施方案中，环A为具有至少一个N原子的三环杂芳基。在ULM-I的另外的实施方案中，环A是咔唑、吡啶并吲哚或吡咯并二吡啶。在ULM-I的另外的实施方案中，环A为  、  、  、  、或  ；其中  是与PTM的附接点，并且**是与L_1的附接点。

[0283] 在ULM-I的另外的实施方案中，环A为  其中  是与PTM的附接点并且**是与L_1的附接点。在ULM-I的另外的实施方案中，环A为  其中 是与PTM的附接点并且**是与L_1的附接点。

[0284] 在ULM-I的一些实施方案中，L_1为键、-O-、-S-、-NR^a-、-$C(R^a)_2$--C(O)NR^a-。在ULM-I的一些实施方案中，L^1为键。在ULM-I的一些实施方案中，L1为C_1-C_6亚烷基。在ULM-I的一些实施方案中，L^1为-C(O)NR^a-。

[0285] 在ULM-I的一些实施方案中，X_1为键、-C(O)-、-C(S)-、-CH_2-、-$CHCF_3$-、SO_2-、-S(O)、P(O)R^b-或-P(O)OR^b-。在ULM-I的一些实施方案中，X_1为键。在ULM-I的一些实施方案中，X_1为-C(O)-。在ULM-I的一些实施方案中，X_1为-CH_2-。在ULM-I的一些实施方案中，X_1为-$CHCF_3$-。

[0286] 在ULM-I的一些实施方案中，X_2为-$C(R^a)_2$-、-NR^a或-S-。在一些实施方案中，X_2为-$C(R^a)_2$-。

[0287] 在ULM-I的一些实施方案中，R_2为H、D、任选取代的C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、-CN、-OR^a、-OR^b或-SR^b。在ULM-I的一些实施方案中，R_2为H。在ULM-I的一些实施方案中，R_2是任选取代的C_{1-4}烷基。

[0288] 在ULM-I的一些实施方案中，每个R_3独立地为H、D、卤素、氧代基、-OH、-CN、-NO_2、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、C_0-C_1烷基-芳基、C_0-C_1烷基-杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基、-OR^a、-SR^a、-NR^cR^d、-NR^aR^c、-C(O)R^b、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^cR^d、-S(O)R^b、-S(O)$_2NR^cR^d$、-S(O)(=NR^b)R^b、-SF_5、-P(O)R^bR^b、-P(O)(OR^b)(OR^b)、-B(OR^d)(OR^c)或-S(O)$_2R^b$。在ULM-I的一些实施方案中，至少一个R_3为H。在ULM-I的一些实施方案中，每个R_3均为H。在ULM-I的一些实施方案中，至少一个R_3为C_{1-6}烷基。

[0289] 在ULM-I的一些实施方案中，每个R^a独立地为H、D、-C(O)R^b、-C(O)OR^c、-C(O)NR^cR^d、-C(=NR^b)NR^bR^c、-C(=NOR^b)NR^bR^c、-C(=NCN)NR^bR^c、-P(OR^c)$_2$、-P(O)R^cR^b、-P(O)OR^cOR^b、-S(O)R^b、-S(O)NR^cR^d、-S(O)$_2R^b$、-S(O)$_2NR^cR^d$、SiR^b_3、-C_1-C_{10}烷基、-C_2-C_{10}烯基、-C_2-C_{10}炔基、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环烷基或杂环烯基。在ULM-I的一些实施方案中，R^a为H。在一些实施方案中，R^a为D。在一些实施方案中，R^a为-C(O)R^b。在一些实施方案中，R^a为-C(O)OR^c。在一些实施方案中，R^a为-C(O)NR^cR^d。在一些实施方案中，R^a为-C(=NR^b)NR^bR^c。在一些实施方案中，R^a为C(=NOR^b)NR^bR^c。在一些实施方案中，R^a为-C(=NCN)NR^bR^c。在其他实施方案中，R^a为-P(OR^c)$_2$、-P(O)R^cR^b、-P(O)OR^cOR^b、-S(O)R^b、-S(O)NR^cR^d、-S(O)$_2R^b$、-S(O)$_2NR^cR^d$、SiR^b_3等等。在另外的实施方案中，R^a为-C_1-C_{10}烷基、-C_2-C_{10}烯基、-C_2-C_{10}炔基、芳基、环烷基、环烯

基、杂芳基、杂环烷基、杂环烯基等等。

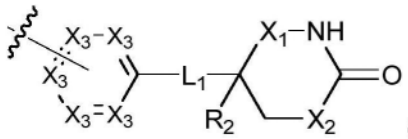
[0290] 在ULM-I的一些实施方案中，每个R^b独立地为H、D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环烷基或杂环烯基。在一些实施方案中，R^b为H。在一些实施方案中，R^b为D。在一些实施方案中，R^b为-C_1-C_6烷基。在一些实施方案中，R^b为-C_2-C_6烯基。在一些实施方案中，R^b为-C_2-C_6炔基。在其他实施方案中，R^b为芳基。在其他实施方案中，R^b为环烷基。在其他实施方案中，R^b为环烯基。在其他实施方案中，R^b为杂芳基。在其他实施方案中，R^b为杂环烷基。在其他实施方案中，R^b为杂环烯基。

[0291] 在ULM-I的一些实施方案中，每个R^c或R^d独立地为H、D、-C_1-C_{10}烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、-OC_1-C_6烷基、-O-环烷基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基。在一些实施方案中，R^c或R^d为H。在一些实施方案中，R^c或R^d为D。在一些实施方案中，R^c或R^d为-C_1-C_{10}烷基。在一些实施方案中，R^c或R^d为-C_2-C_6烯基。在一些实施方案中，R^c或R^d为-C_2-C_6炔基。在其他实施方案中，R^c或R^d为-OC_1-C_6烷基。在其他实施方案中，R^c或R^d为-O-环烷基。在其他实施方案中，R^c或R^d为芳基。在其他实施方案中，R^c或R^d为环烷基。在其他实施方案中，R^c或R^d为环烯基。在其他实施方案中，R^c或R^d为杂芳基。在其他实施方案中，R^c或R^d为杂环烷基。

[0292] 在ULM-I的其他实施方案中，R^c和R^d连同它们两者所附接的原子一起形成单环或多环杂环烷基，或单环或多环杂环烯基基团。在其他实施方案中，R^c或R^d为杂环烯基。在另外的实施方案中，R^c和R^d连同它们两者所附接的原子一起形成单环或多环杂环烷基，或单环或多环杂环烯基基团。在另外的实施方案中，R^c和R^d形成单环杂环烷基。在另外的实施方案中，R^c和R^d形成多环杂环烷基。在另外的实施方案中，R^c和R^d形成单环杂环烯基。在另外的实施方案中，R^c和R^d形成多环杂环烯基。

[0293] 在ULM-1的一些实施方案中，o是1、2、3、4或5。在一些实施方案中，o为1。在一些实施方案中，o为2。在其他实施方案中，o为3。在其他实施方案中，o为4。在另外的实施方案中，o为5。

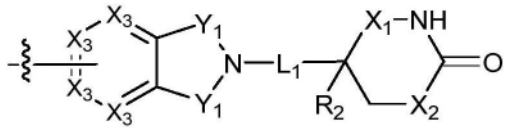
[0294] 在一些实施方案中，ULM-I是下式的化合物：

[0295] 

(ULM-IA)，

[0296] 其中每个X_3独立地为N、N-氧化物或CR^3并且至少一个X_3为N或N-氧化物；

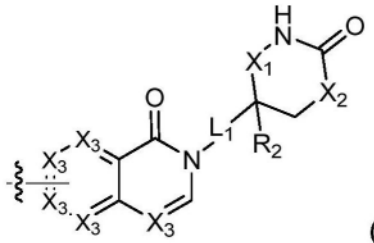
[0297] 其中～是与PTM的附接点；或

[0298] 

(ULM-IB)，

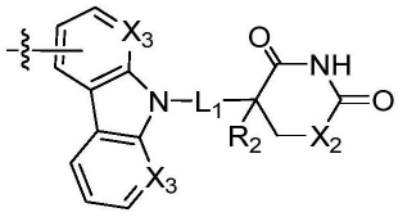
[0299] 其中每个X_3独立地为N、N-氧化物或CR^3；

[0300] 其中每个Y独立地为-C(O)-或-$C(R^a)_2$-并且至少一个Y为-C(O)-；并且其中～是与PTM的附接点；或

[0301] 

(ULM-IC)，

[0302] 其中每个X_3独立地为N、N-氧化物或CR^3并且其中～～～是与PTM的附接点；或

[0303] 

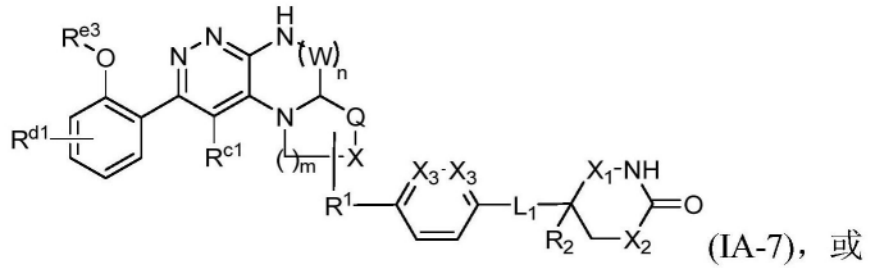
(ULM-ID)

[0304] 其中每个X_3独立地为N、N-氧化物或CR^3并且其中～～～是与PTM的附接点。

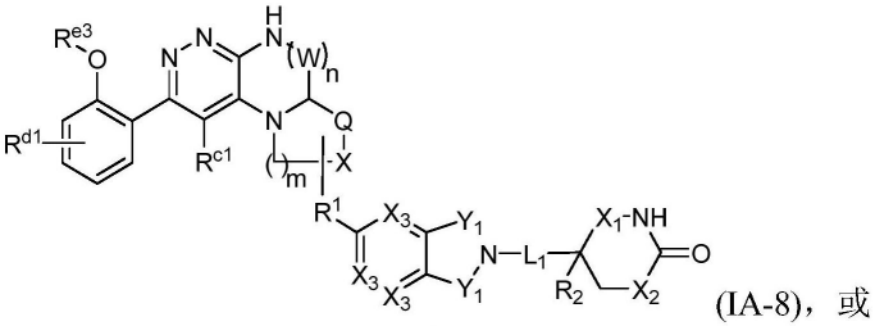
[0305] 在ULM-IA、ULM-IB、ULM-IC或ULM-ID的一些实施方案中，X_2为$-C(R^a)_2-$并且

[0306] 并且R_2为H。

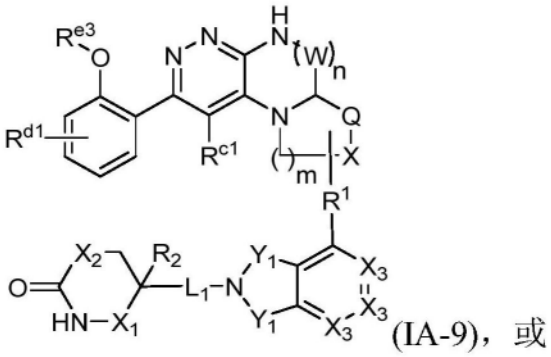
[0307] 在一些实施方案中，式I的化合物是具有式IA-7、式IA-8、式IA-9、式IA-10、式IA-11、式IA-12或式IA-13的那些化合物：

[0308] 

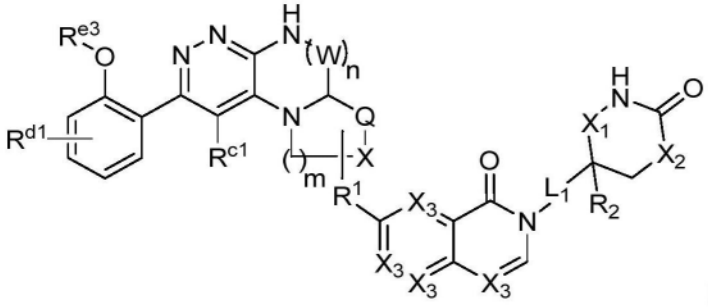
(IA-7)，或



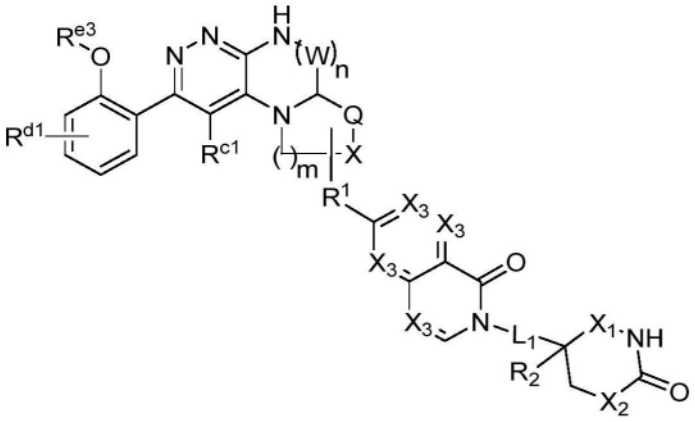
(IA-8)，或



(IA-9)，或

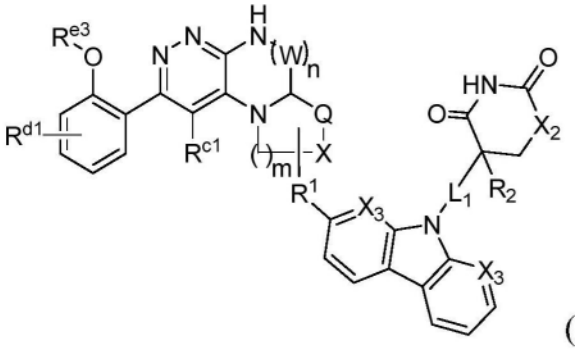


(IA-10)，或

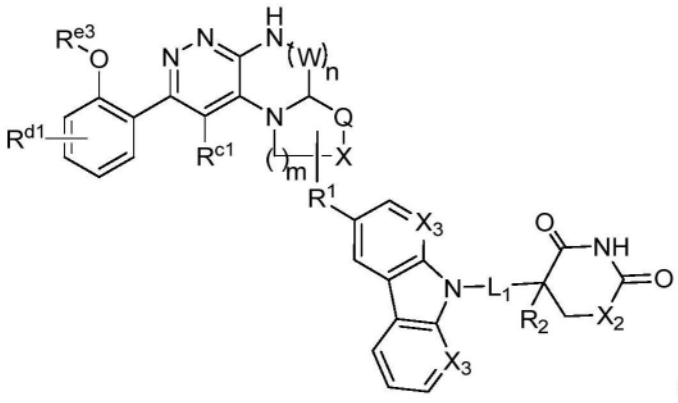


(IA-11)，或

[0309]



(IA-12)，或



(IA-13)；

[0310] 其中：

[0311] 每个W独立地是任选取代的-CH_2-、-C(O)-、-S(O)-或-$S(O)_2$-；其中当n＝2或3时，仅一个W可为-C(O)-、-S(O)-或-$S(O)_2$-，并且另一个W是-CH_2-或经取代的-CH_2-；

[0312] n＝0-3；

[0313] m＝1-3；

[0314] X是任选取代的-CH_2-或NH；或者如果R^1附接至X，则X为-CH-或N；

[0315] Q是任选取代的-CH_2-、任选取代的-$(CH_2)_2$-、-C(O)-、任选取代的-CH_2C(O)-、-S

(O)-、-S(O)$_2$-、任选取代的-CH_2S(O)$_2$-或任选取代的-CH_2S(O)-；

[0316] R^{c1}和R^{d1}独立地为H、D、卤代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基或C_{1-4}烷氧基；

[0317] R^{e3}为H、-C(O)R^f或-P(O)(OR^g)$_2$；其中R^f和R^g独立地为H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}取代的烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}取代的环烷基、C_{3-8}杂环烷基或C_{3-8}取代的杂环烷基；

[0318] R^1是共价键，任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基，任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基，-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$，-(CR^{1a}=CR^{1b})-，其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-，其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-，其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-，-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(CR^{1a}=CR^{1b})-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-，其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(CR^{1a}=CR^{1b})-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-，-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(C≡C)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-，其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(C≡C)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-，其中A为O、S或NR^{1c}的-(C≡C)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-，-(C≡C)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$，-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-，-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-，-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-，-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-，-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-A-，-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-A-，-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$，其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-A-，其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-，其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-，-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$，其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-，其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-A-，其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-，其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-，其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-，其中每个A独立地为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-，其中每个A独立地为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-，其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-，其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-，其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-(CO)，其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(CR^{1a}=CR^{1b})-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-(CO)-，其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(C≡C)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-(CO)-，其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-(CO)-，其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-(CO)-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-，其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-(CO)-，其中A为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-(CO)-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-，其中每个A独立地为O、S或NR^{1c}的-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-A-(CO)-，其中A为O、S或NR^{1c}的-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团

取代的3-11元环烷基)-CO-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-,其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-,其中A为O、S或NR^{1c}的-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-,-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-或-(任选地被0-6个R^{1a}和/或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-;

[0319] L_1为键、-O-、-S-、$-NR^a-$、$-C(R^a)_2-$-C(O)NR^a-;

[0320] X_1为键、-C(O)-、-C(S)-、$-CH_2-$、$-CHCF_3-$、SO_2-、-S(O)、P(O)R^b或-P(O)OR^b-;

[0321] X_2为$-C(R^a)_2-$、$-NR^a$或-S-;

[0322] R_2为H、D、任选取代的C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、-CN、$-OR^a$、$-OR^b$或$-SR^b$;

[0323] 每个X_3独立地为N、N-氧化物或CR^3;并且

[0324] 每个Y独立地为-C(O)-或$-C(R^a)_2-$并且至少一个Y为-C(O)-。

[0325] 在式IA-7、式IA-8、式IA-9、式IA-10、式IA-11、式IA-12和式IA-13的化合物的一些实施方案中,n=1。在式IA-7、式IA-8、式IA-9、式IA-10、式IA-11、式IA-12和式IA-13的化合物的其他实施方案中,n=2。在式IA-7、式IA-8、式IA-9、式IA-10、式IA-11、式IA-12和式IA-13的化合物的其他实施方案中,n=3。

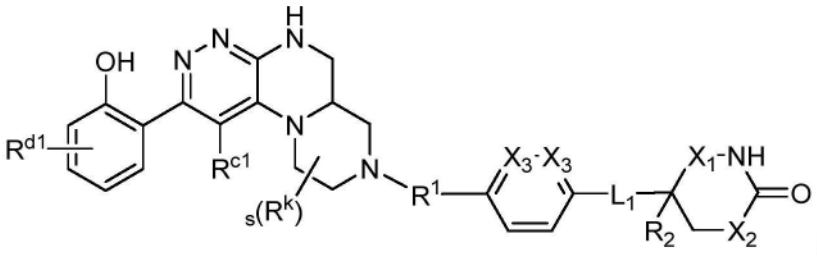
[0326] 在式IA-7、式IA-8、式IA-9、式IA-10、式IA-11、式IA-12和式IA-13的化合物的一些实施方案中,m=1。在式IA-7、式IA-8、式IA-9、式IA-10、式IA-11、式IA-12和式IA-13的化合物的其他实施方案中,m=2。在式IA-7、式IA-8、式IA-9、式IA-10、式IA-11、式IA-12和式IA-13的化合物的其他实施方案中,m=3。

[0327] 在式IA-7、式IA-8、式IA-9、式IA-10、式IA-11、式IA-12和式IA-13的化合物的一些实施方案中,R^{c1}和R^{d1}各自为H。

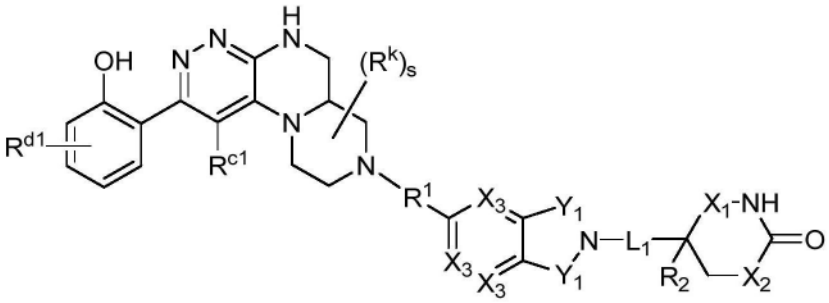
[0328] 在式IA-7、式IA-8、式IA-9、式IA-10、式IA-11、式IA-12和式IA-13的化合物的一些实施方案中,R^{e3}为H。

[0329] 在式IA-7、式IA-8、式IA-9、式IA-10、式IA-11、式IA-12和式IA-13的化合物的一些实施方案中,R^{c1}、R^{d1}和R^{e3}各自为H。

[0330] 在一些实施方案中,式I的化合物是具有式IA-7a、式IA-8a、式IA-9a、式IA-10a、式IA-11a、式IA-12a或式IA-13a的那些化合物:

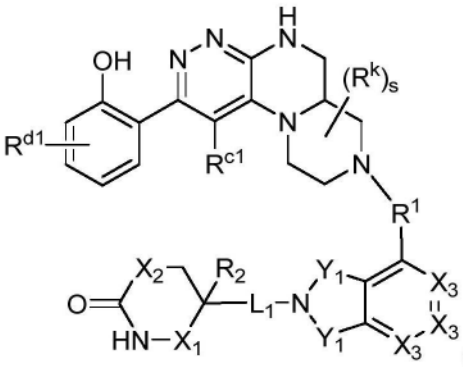


(IA-7a)，或

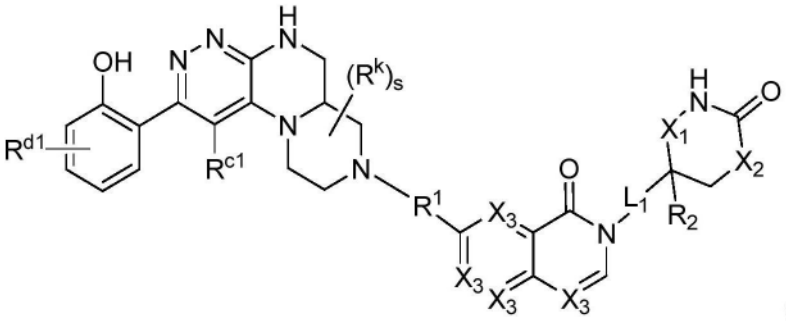


(IA-8a)，或

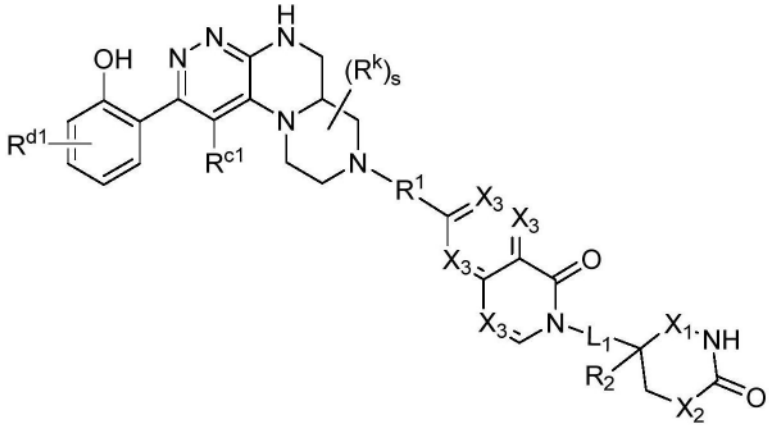
[0331]



(IA-9a)，或

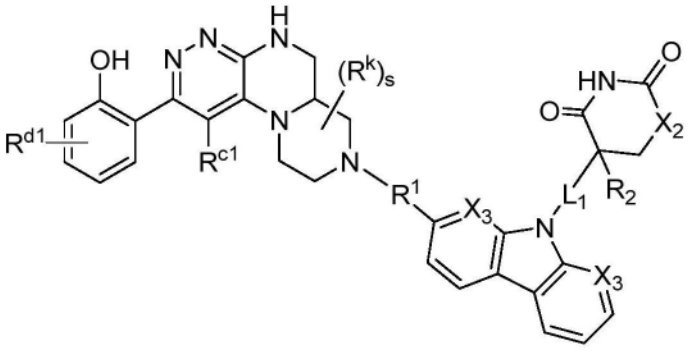


(IA-10a)，或

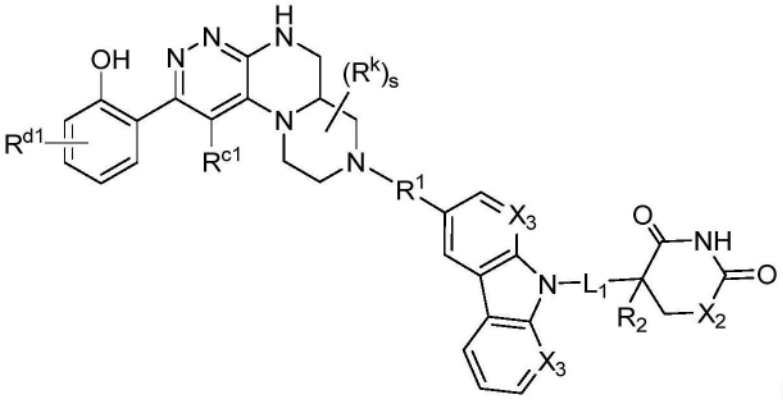


(IA-11a)，或

[0332]



(IA-12a)，或



(IA-13a)；

[0333] 其中

[0334] 每个R^k独立地为H、D、F、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、经取代的C_{1-3}烷基、经取代的C_{1-3}卤代烷基或经取代的C_{1-4}烷氧基；

[0335] s为0、1、2、3或4；

[0336] 每个Y_1独立地为-C(O)-或-CH_2-并且至少一个Y_1为-C(O)-；并且

[0337] R^{d1}、R^{c1}、R^1、R^2、X_1、X_2和X_3如本文所定义。

[0338] 在式IA-7a、式IA-8a、式IA-9a、式IA-10a、式IA-11a、式IA-12a和式IA-13a的化合物的一些实施方案中，s为0。在式IA-7a、式IA-8a、式IA-9a、式IA-10a、式IA-11a、式IA-12a和式IA-13a的化合物的一些实施方案中，S为1。在式IA-7a、式IA-8a、式IA-9a、式IA-10a、式IA-11a、式IA-12a和式IA-13a的化合物的一些实施方案中，S为2。在式IA-7a、式IA-8a、式IA-9a、式IA-10a、式IA-11a、式IA-12a和式IA-13a化合物的一些实施方案中，S为3。在式IA-7a、式IA-8a、式IA-9a、式IA-10a、式IA-11a、式IA-12a和式IA-13a的化合物的一些实施方案中，S为4。

[0339] 在式IA-7a、式IA-8a、式IA-9a、式IA-10a、式IA-11a、式IA-12a和式IA-13a的化合物的一些实施方案中，至少一个R^k为H。在式IA-7a、式IA-8a、式IA-9a、式IA-10a、式IA-11a、式IA-12a和式IA-13a的化合物的一些实施方案中，至少两个R^k为H。在式IA-7a、式IA-8a、式IA-9a、式IA-10a、式IA-11a、式IA-12a和式IA-13a的化合物的一些实施方案中，每个R^k均为H。

[0340] 在式IA-7a、式IA-8a、式IA-9a、式IA-10a、式IA-11a、式IA-12a和式IA-13a的化合物的一些实施方案中，至少一个R^k为C_{1-6}烷基。在式IA-7a、式IA-8a、式IA-9a、式IA-10a、式IA-11a、式IA-12a和式IA-13a的化合物的一些实施方案中，至少两个R^k为C_{1-6}烷基。在式IA-7a、式IA-8a、式IA-9a、式IA-10a、式IA-11a、式IA-12a和式IA-13a的化合物的一些实施方案中，每个R^k均为C_{1-6}烷基。

[0341] 在式IA-7a、式IA-8a、式IA-9a、式IA-10a、式IA-11a、式IA-12a和式IA-13a的化合物的一些实施方案中，至少一个R^k为甲基。在式IA-7a、式IA-8a、式IA-9a、式IA-10a、式IA-11a、式IA-12a和式IA-13a的化合物的一些实施方案中，至少两个R^k为甲基。在式IA-7a、式IA-8a、式IA-9a、式IA-10a、式IA-11a、式IA-12a和式IA-13a的化合物的一些实施方案中，每个R^k均为甲基。

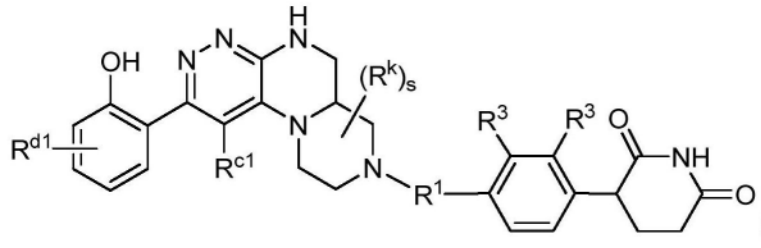
[0342] 在式IA-7a、式IA-8a、式IA-9a、式IA-10a、式IA-11a、式IA-12a和式IA-13a的化合物的一些实施方案中，至少一个Y_1为-C(O)-。在式IA-7a、式IA-8a、式IA-9a、式IA-10a、式IA-11a、式IA-12a和式IA-13a化合物的一些实施方案中，每个Y_1均为-C(O)-。

[0343] 在式IA-7a、式IA-8a、式IA-9a、式IA-10a、式IA-11a、式IA-12a和式IA-13a的化合物的一些实施方案中，至少一个Y_1为-CH_2-。在式IA-7a、式IA-8a、式IA-9a、式IA-10a、式IA-11a、式IA-12a和式IA-13a的化合物的一些实施方案中，每个Y_1均为-CH_2-。

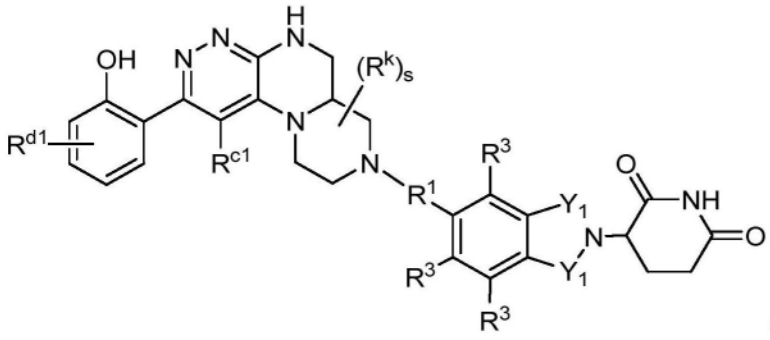
[0344] 在式IA-7a、式IA-8a、式IA-9a、式IA-10a、式IA-11a、式IA-12a和式IA-13a的化合物的一些实施方案中，一个Y_1为-CH_2-且另一个Y_1为-C(O)-。

[0345] 在一些实施方案中，式I的化合物是具有式IA-7b、式IA-8b、式IA-9b、式IA-10b、式IA-11b、式IA-12b或式IA-13b的那些化合物：

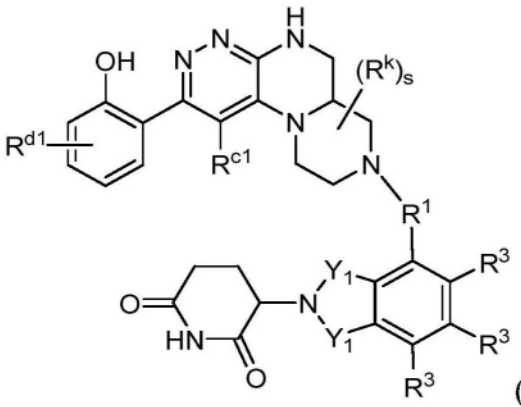
[0346]



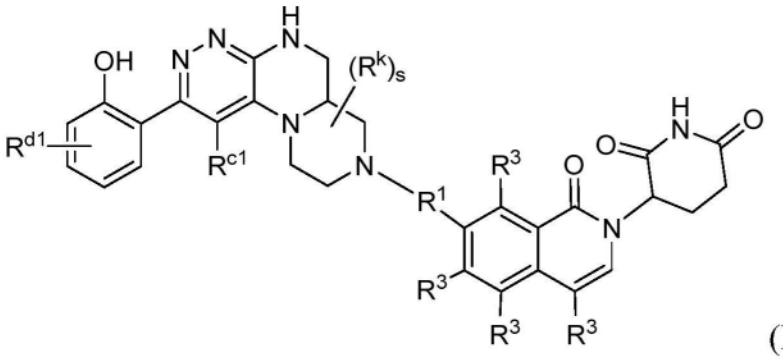
(IA-7b)，或



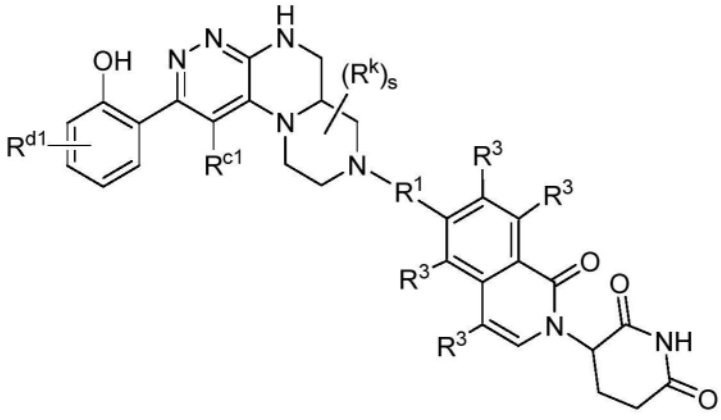
(IA-8b)，或



(IA-9b)，或

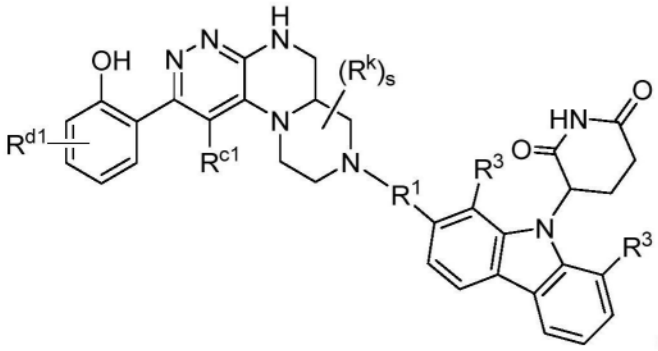


(IA-10b)，或

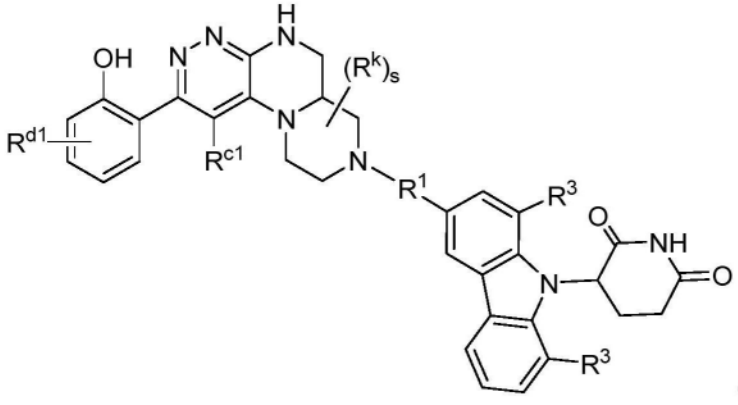


(IA-11b)，或

[0347]



(IA-12b)，或



(IA-13b)；

[0348] 其中

[0349] 每个R^k独立地为H、D、F、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、经取代的C_{1-3}烷基、经取代的C_{1-3}卤代烷基或经取代的C_{1-4}烷氧基；

[0350] s为0、1、2、3或4；

[0351] 每个Y_1独立地为-C(O)-或-CH_2-并且至少一个Y_1为-C(O)-；并且

[0352] R^{d1}、R^{c1}、R^1和R^3如本文所定义。

[0353] 在式IA-7b、式IA-8b、式IA-9b、式IA-10b、式IA-11b、式IA-12b和式IA-13b的化合物的一些实施方案中，s为0。在式IA-7b、式IA-8b、式IA-9b、式IA-10b、式IA-11b、式IA-12b和式IA-13b的化合物的一些实施方案中，s为1。在式IA-7b、式IA-8b、式IA-9b、式IA-10b、式IA-11b、式IA-12b和式IA-13b的化合物的一些实施方案中，s为2。在式IA-7b、式IA-8b、式IA-9b、式IA-10b、式IA-11b、式IA-12b和式IA-13b的化合物的一些实施方案中，s为3。在式IA-7b、式IA-8b、式IA-9b、式IA-10b、式IA-11b、式IA-12b和式IA-13b的化合物的一些实施方案中，s为4。

[0354] 在式IA-7b、式IA-8b、式IA-9b、式IA-10b、式IA-11b、式IA-12b和式IA-13b的化合物的一些实施方案中，至少一个R^k为H。在式IA-7b、式IA-8b、式IA-9b、式IA-10b、式IA-11b、式IA-12b和式IA-13b的化合物的一些实施方案中，至少两个R^k为H。在式IA-7b、式IA-8b、式IA-9b、式IA-10b、式IA-11b、式IA-12b和式IA-13b的化合物的一些实施方案中，每个R^k均为H。

[0355] 在式IA-7b、式IA-8b、式IA-9b、式IA-10b、式IA-11b、式IA-12b和式IA-13b的化合物的一些实施方案中，至少一个R^k为C_{1-6}烷基。在式IA-7b、式IA-8b、式IA-9b、式IA-10b、式IA-11b、式IA-12b和式IA-13b的化合物的一些实施方案中，至少两个R^k为C_{1-6}烷基。在式IA-7b、式IA-8b、式IA-9b、式IA-10b、式IA-11b、式IA-12b和式IA-13b的化合物的一些实施方案中，每个R^k均为C_{1-6}烷基。

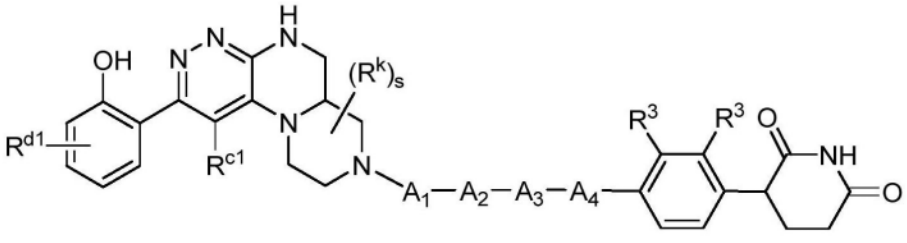
[0356] 在式IA-7b、式IA-8b、式IA-9b、式IA-10b、式IA-11b、式IA-12b和式IA-13b的化合物的一些实施方案中，至少一个R^k为甲基。在式IA-7b、式IA-8b、式IA-9b、式IA-10b、式IA-11b、式IA-12b和式IA-13b的化合物的一些实施方案中，至少两个R^k为甲基。在式IA-7b、式IA-8b、式IA-9b、式IA-10b、式IA-11b、式IA-12b和式IA-13b的化合物的一些实施方案中，每个R^k均为甲基。

[0357] 在式IA-7b、式IA-8b、式IA-9b、式IA-10b、式IA-11b、式IA-12b和式IA-13b的化合物的一些实施方案中，至少一个Y_1为-C(O)-。在式IA-7b、式IA-8b、式IA-9b、式IA-10b、式IA-11b、式IA-12b和式IA-13b的化合物的一些实施方案中，每个Y_1均为-C(O)-。

[0358] 在式IA-7b、式IA-8b、式IA-9b、式IA-10b、式IA-11b、式IA-12b和式IA-13b的化合物的一些实施方案中，至少一个Y_1为$-CH_2-$。在式IA-7b、式IA-8b、式IA-9b、式IA-10b、式IA-11b、式IA-12b和式IA-13b的化合物的一些实施方案中，每个Y_1均为$-CH_2-$。

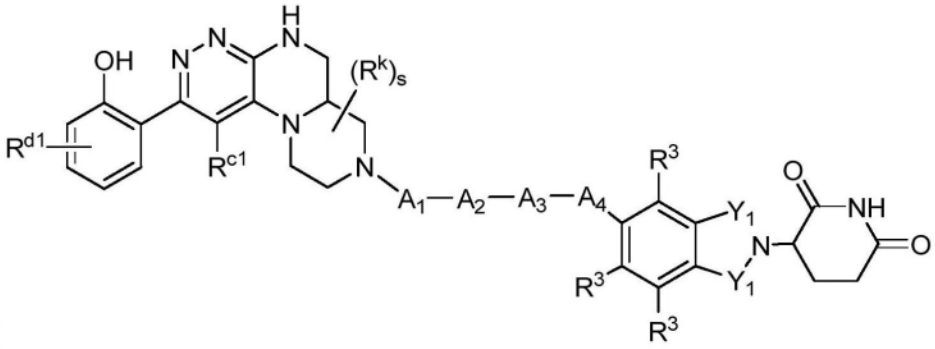
[0359] 在式IA-7b、式IA-8b、式IA-9b、式IA-10b、式IA-11b、式IA-12b和式IA-13b的化合物的一些实施方案中，一个Y_1为$-CH_2-$且另一个Y_1为-C(O)-。

[0360] 在一些实施方案中，式I的化合物是具有式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的那些化合物：

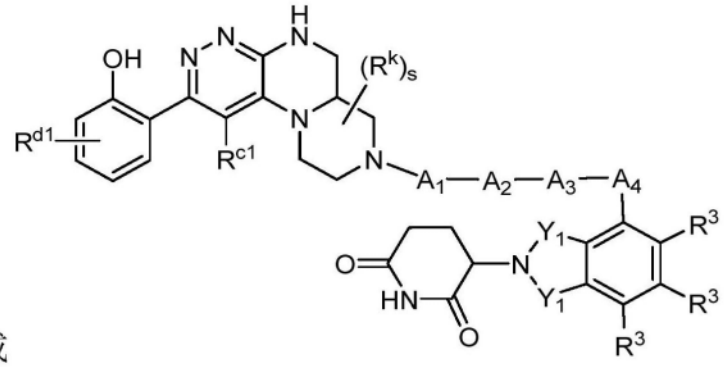


(IA-7c)，

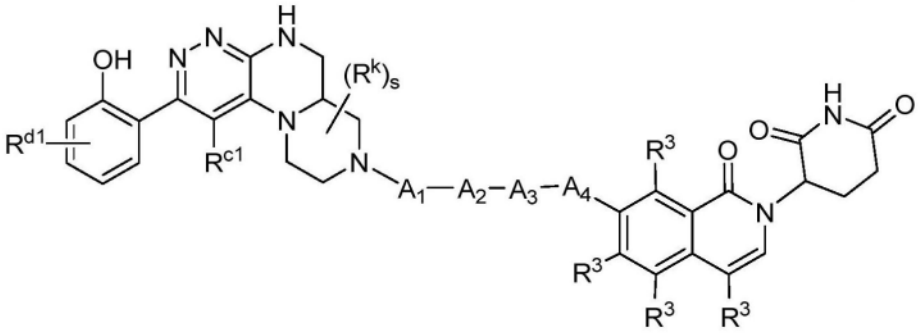
[0361]



或 (IA-8c)，

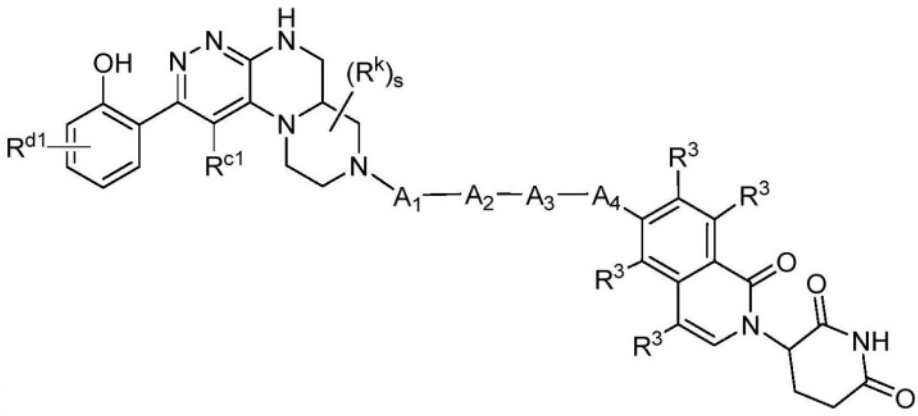


或 (IA-9c)，或

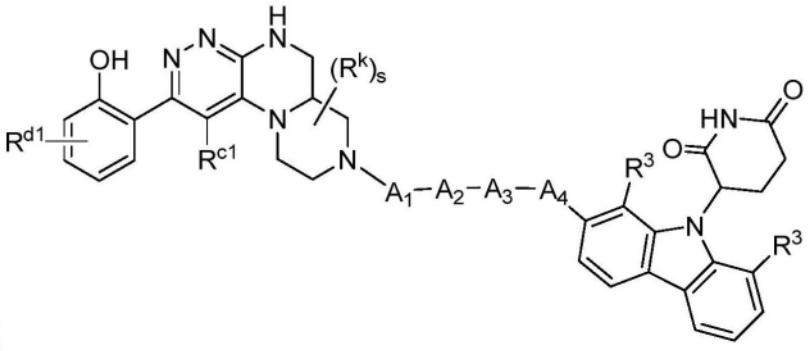


(IA-10c)，

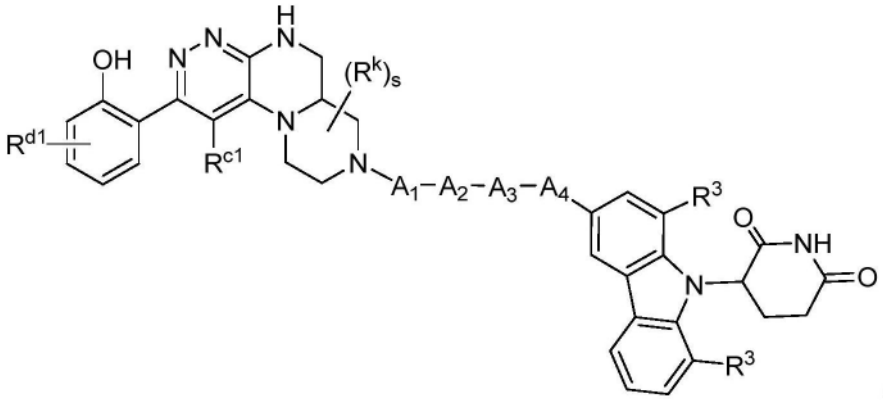
[0362]



或 (IA-11c)，



或 (IA-12c)，或

[0363] 
(IA-13c);

[0364] 其中每个R^k独立地为H、D、F、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、经取代的C_{1-3}烷基、经取代的C_{1-3}卤代烷基或经取代的C_{1-4}烷氧基；

[0365] s为0、1、2、3或4；

[0366] 每个Y_1独立地为-C(O)-或-CH_2-并且至少一个Y_1为-C(O)-；

[0367] A_1为键、-$(CR^1R^2)_n$-、-C=O、-C(=O)O、-C(=O)NR^3-、-SO_2-、-SO-、芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基；

[0368] A_2为键、烷基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

[0369] A_3为键、-$(CR^1R^2)_n$-、-C=O、-SO_2-、SO、芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基；

[0370] A_4为键、烷基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

[0371] 其中A_1、A_2、A_3和A_4中的每一者任选地被D、卤代基、烷基、卤代烷基、-CN、-OR^3、NR^cR^d、NO_2、-SR^3、-C=OR^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^3R^3、-SO_2R^b、-SOR^b、-S(=O)(=NR^b)N、环烷基或杂环烷基取代；并且

[0372] 其中每个A_1、A_2、A_3、A_4上的两个取代基可以连接以形成另外的3-8元环，诸如螺环；并且

[0373] R^{d1}、R^{c1}和R^3如本文所定义。

[0374] 在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_1为键。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_1为-$(CR^1R^2)_n$-。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_1为-C=O。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_1为-C(=O)O。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_1为-C(=O)NR^3-。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_1为-SO_2-。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_1为-SO-。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_1为芳基。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_1为杂芳基。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_1为环烷基。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_1为杂环烷基。

[0375] 在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_1任选地被D、卤代基、烷基、卤代烷基、-CN、$-OR^3$、NR^cR^d、NO_2、$-SR^3$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^3R^3$、$-SO_2R^b$、$-SOR^b$、$-S(=O)(=NR^b)N$、环烷基或杂环烷基取代。

[0376] 在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_2为键。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_2为烷基。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_2为杂环烷基。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_2为杂芳基。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_2为环烷基。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_2为杂芳基。

[0377] 在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_2任选地被D、卤代基、烷基、卤代烷基、-CN、$-OR^3$、NR^cR^d、NO_2、$-SR^3$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^3R^3$、$-SO_2R^b$、$-SOR^b$、$-S(=O)(=NR^b)N$、环烷基或杂环烷基取代。

[0378] 在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_3为键。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_3为$-(CR^1R^2)_n$。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_3为-C=O。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_3为$-SO_2$。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_3为SO。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_3为芳基。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_3为杂芳基。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_3为环烷基。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_3为杂环烷基。

[0379] 在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_3任选地被D、卤代基、烷基、卤代烷基、-CN、$-OR^3$、NR^cR^d、NO_2、$-SR^3$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^3R^3$、$-SO_2R^b$、$-SOR^b$、$-S(=O)(=NR^b)N$、环烷基或杂环烷基取代。

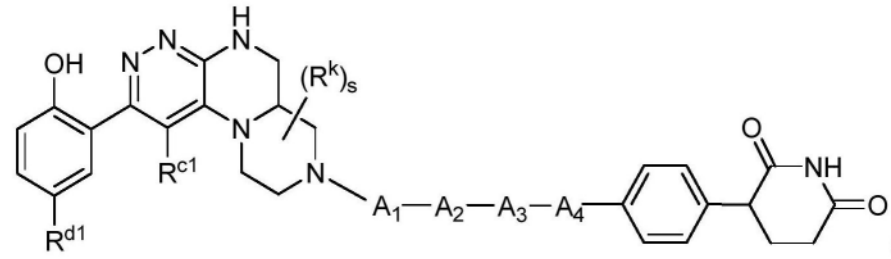
[0380] 在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_4为键。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_4为烷基。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_4为杂环烷基。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_4为杂芳基。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_4为环烷基。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_4为杂芳基。

[0381] 在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_4任选地被D、卤代基、烷基、卤代烷基、-CN、$-OR^3$、NR^cR^d、NO_2、$-SR^3$、-C

=OR^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^3R^3、-SO_2R^b、-SOR^b、-S(=O)(=NR^b)N、环烷基或杂环烷基取代。

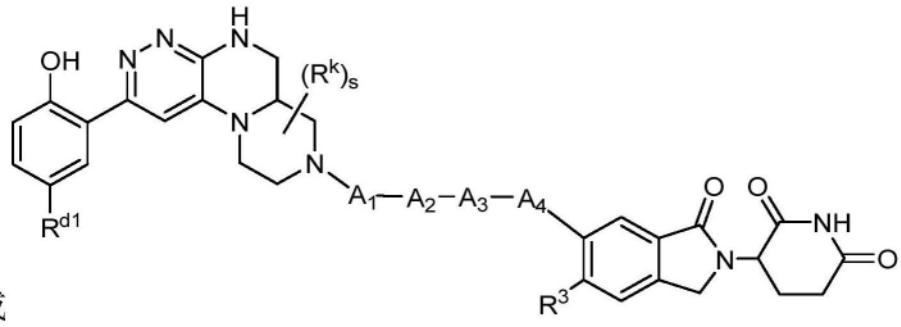
[0382] 在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，每个A_1、A_2、A_3、A_4上的两个取代基可以连接以形成另外的3-8元环。在一些实施方案中，该3-8元环是螺环。

[0383] 在一些实施方案中，式I的化合物是具有式IA-7d、式IA-8d1、式IA-8d2、式IA-8d3、式IA-9d1、式IA-9d2、式IA-9d3、式IA-10d、式IA-11d、式IA-12d或式IA-13d的那些化合物：



(IA-7d)，

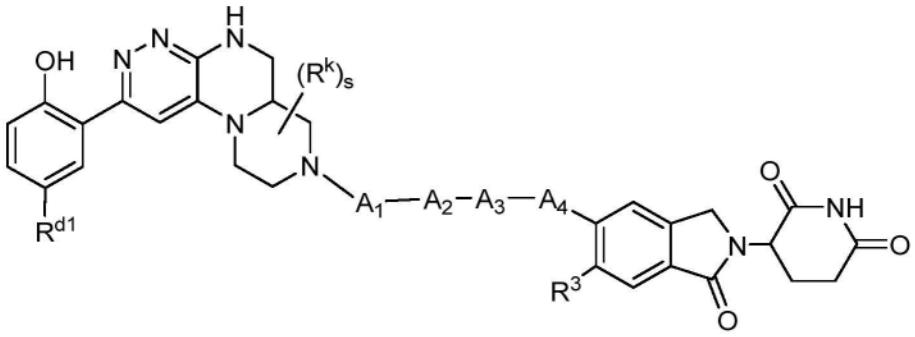
[0384]



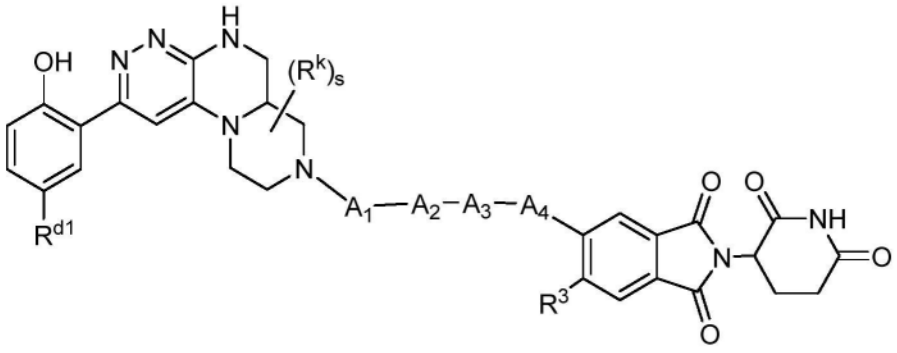
或

(IA-8d1)，

或



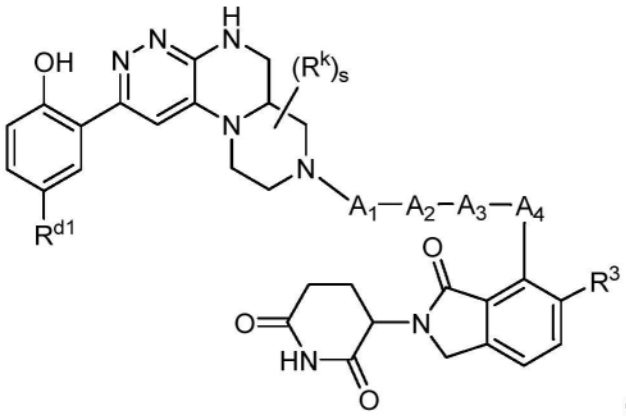
(IA-8d2)，或



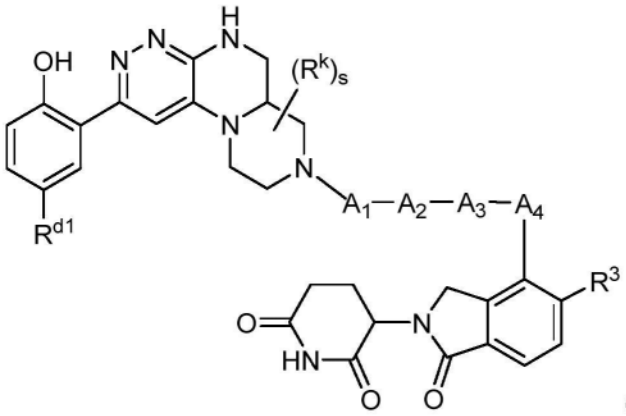
(IA-8d3)，

或

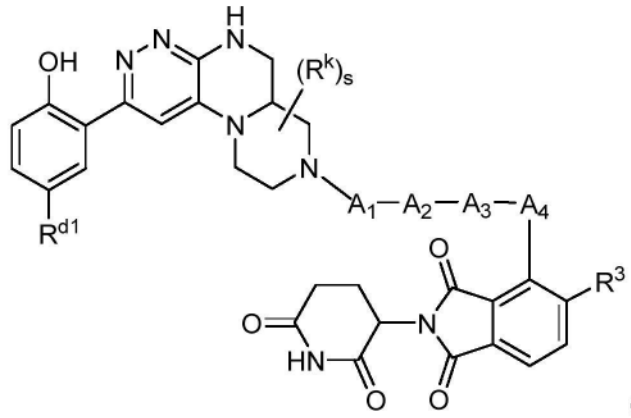
[0385]



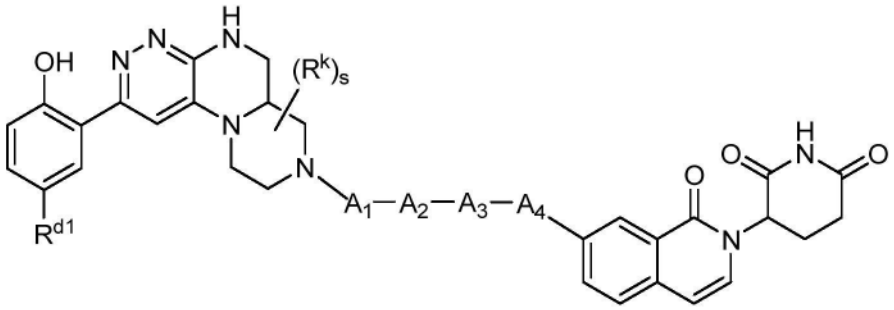
(IA-9d1)，或



(IA-9d2)，或

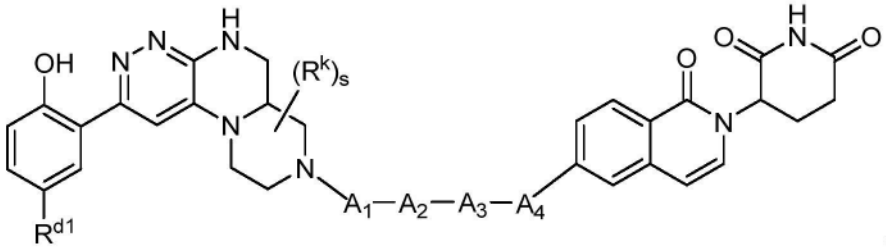


(IA-9d3)，或



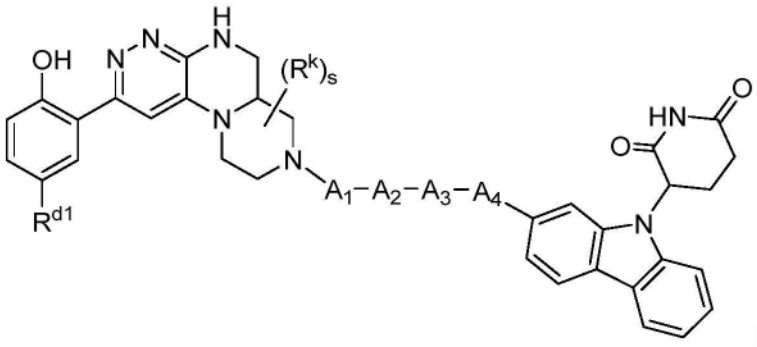
[0386] (IA-10d)，

或

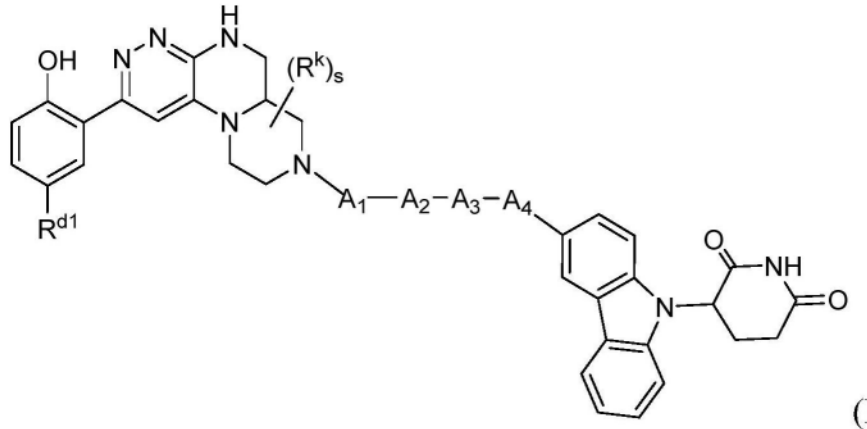


(IA-11d)，

或



(IA-12d)，或

[0387] 

(IA-13d);

[0388] 其中每个R^k独立地为H或C_{1-6}烷基；

[0389] s为0、1、2、3或4；

[0390] R^{d1}为H或F；

[0391] R^3为H或F；

[0392] A_1为$-CR^1R^2$或-C=O；

[0393] A_2为3-8元杂环烷基或3-8元环烷基；

[0394] A_3为$-CR^1R^2$或-C=O；并且

[0395] A_4为3-8元杂环烷基或3-8元环烷基。

[0396] 在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，R^{d1}为H或F。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，R^{d1}为H。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，R^{d1}为F。

[0397] 在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，R^3为H或F。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，R^3为H。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，R^3为F。

[0398] 在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_1为$-CR^1R^2$或-C=O。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_1为$-CR^1R^2$。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_1为-C=O。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c化合物的一些实施方案中，A_1为$-CH_2$。

[0399] 在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_2为3-8元杂环烷基或3-8元环烷基。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_2为3-8元杂环烷基。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_2为3-8元环烷基。

[0400] 在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_3为$-CR^1R^2$或-C=O。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A3为$-CR^1R^2$。在式IA-7c、式IA-8c、式

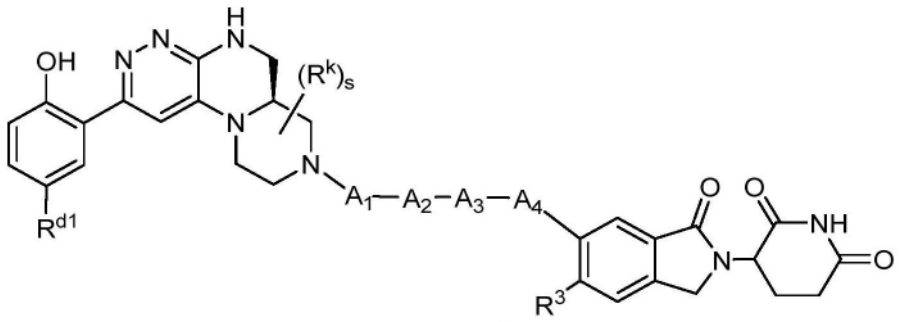
IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_3为-C=O。

[0401] 在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_4为3-8元杂环烷基或3-8元环烷基。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_4为3-8元杂环烷基。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_4为3-8元环烷基。

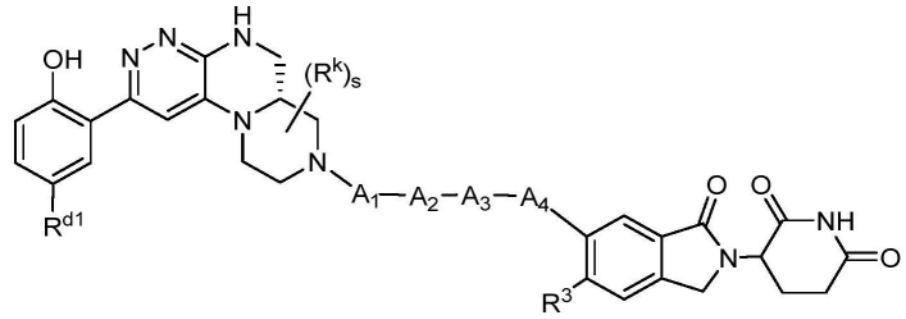
[0402] 在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_2为哌啶、哌嗪、氮杂环丁烷或吡咯烷。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_2为哌啶。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_2为哌嗪。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_2为吡咯烷。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_2为氮杂环丁烷。

[0403] 在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_4为哌啶、哌嗪、氮杂环丁烷或吡咯烷。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_4为哌啶。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_4为哌嗪。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_4为吡咯烷。在式IA-7c、式IA-8c、式IA-9c、式IA-10c、式IA-11c、式IA-12c或式IA-13c的化合物的一些实施方案中，A_4为氮杂环丁烷。

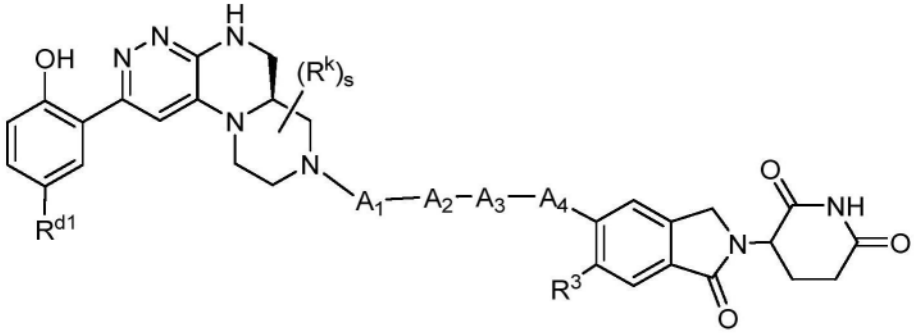
[0404] 在一些实施方案中，式I的化合物是具有式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的那些化合物：

[0405] 

(IA-8d1a)，或

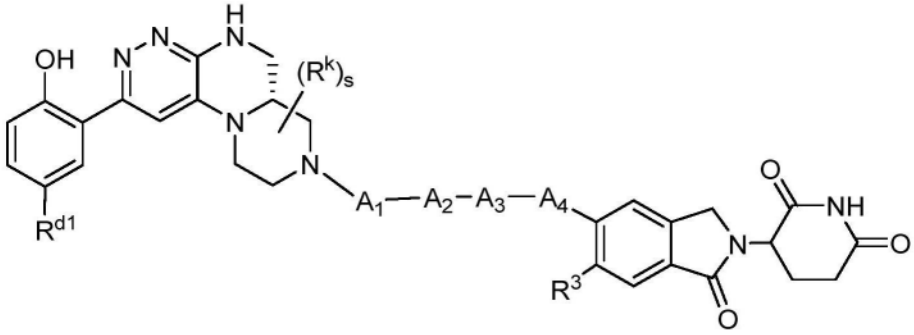


(IA-8d1b)，或

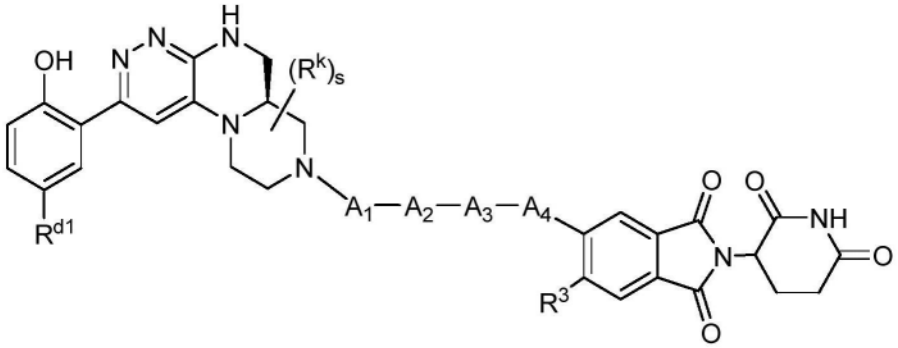


(IA-8d2a)，或

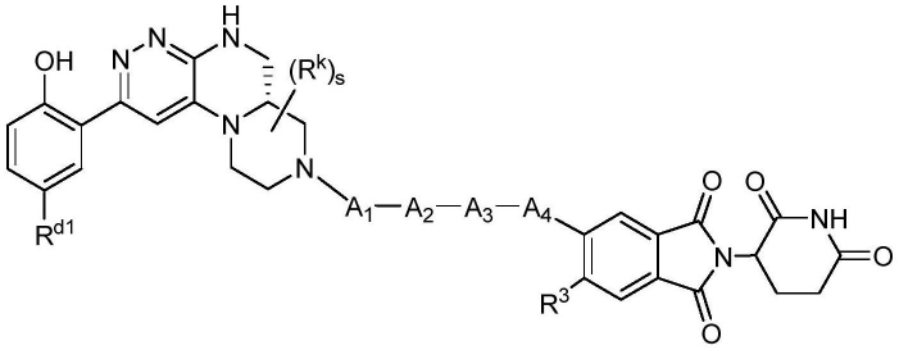
[0406]



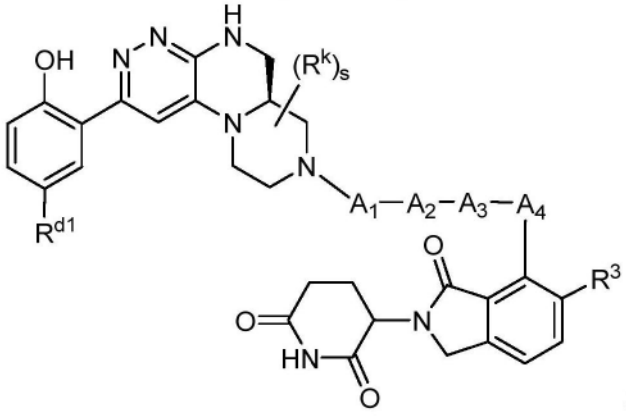
(IA-8d2b)，或



(IA-8d3a)，或

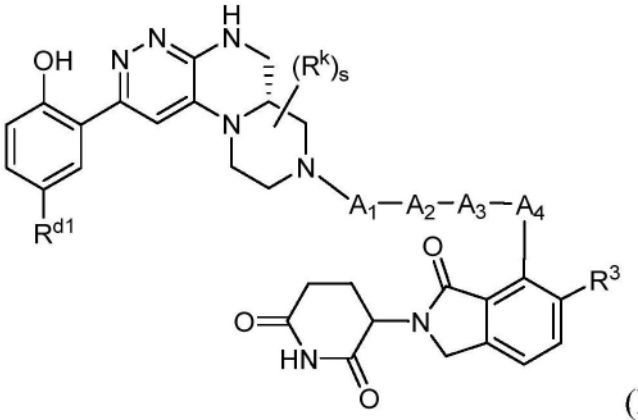


(IA-8d3b)，或

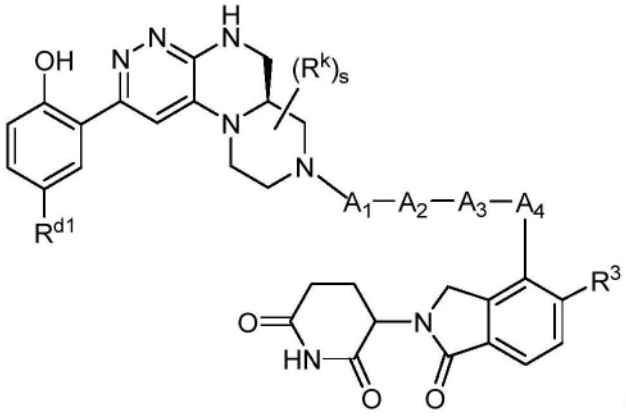


(IA-9d1a)，或

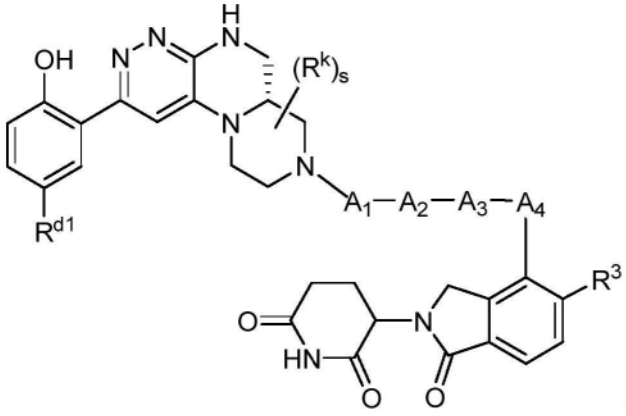
[0407]



(IA-9d1b)，或

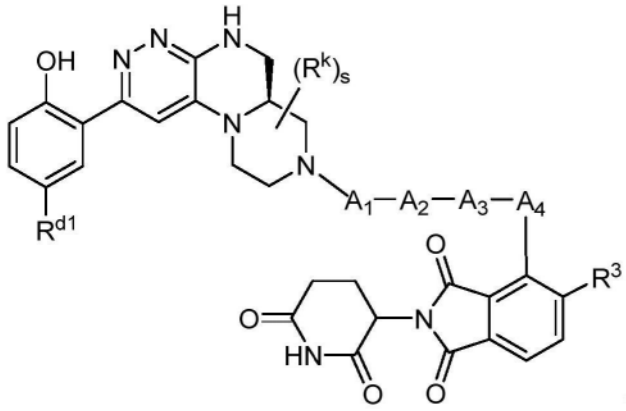


(IA-9d2a)，或

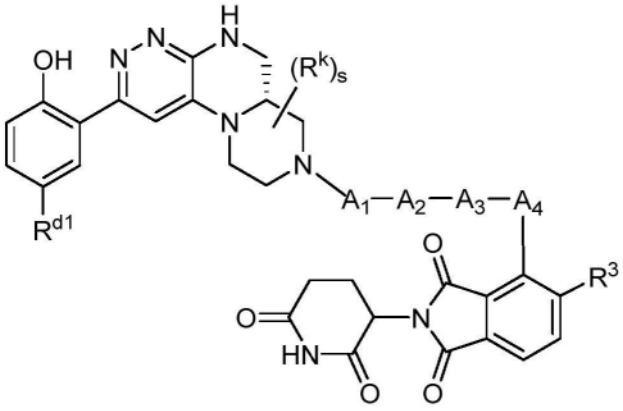


(IA-9d2b)，或

[0408]



(IA-9d3a)，或



(IA-9d3b)；

[0409] 其中每个R^k独立地为H或C_{1-6}烷基；

[0410] s为0、1、2、3或4；

[0411] R^{d1}为H或F；

[0412] R^3为H或F；

[0413] A_1为$-CH_2$或-C＝O；

[0414] A_2为3-8元杂环烷基或3-8元环烷基；

[0415] A_3为$-CR^1R^2$或-C＝O；并且

[0416] A_4为3-8元杂环烷基或3-8元环烷基。

[0417] 在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，R^{d1}为H或F。在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施

方案中，R^{d1}为H。在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，R^{d1}为F。

[0418] 在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，R^3为H或F。在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，R^3为H。在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，R^3为F。

[0419] 在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，A_1为-CH_2或-C＝O。在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，A_1为-CH_2。在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，A_1为-C＝O。

[0420] 在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，A_2为3-8元杂环烷基或3-8元环烷基。在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，A_2为3-8元杂环烷基。在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，A_2为3-8元环烷基。

[0421] 在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，A_2为哌啶、哌嗪、氮杂环丁烷或吡咯烷。

[0422] 在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，A_2为哌啶。在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，A_2为哌嗪。在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，A_2为氮杂环丁烷。在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，A_2为吡咯烷。

[0423] 在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，A_3为-CR^1R^2或-C＝O。在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-

8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，A_3为-CR^1R^2。在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，A_3为-C=O。

[0424] 在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，A_4为3-8元杂环烷基或3-8元环烷基。在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，A_4为3-8元杂环烷基。在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，A_4为3-8元环烷基。

[0425] 在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，A_4为哌啶、哌嗪、氮杂环丁烷或吡咯烷。

[0426] 在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，A_4为哌啶。在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，A_4为哌嗪。在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，A_4为氮杂环丁烷。在式IA-8d1a、式IA-8d1b、式IA-8d2a、式IA-8d2b、式IA-8d3a、式IA-8d3b、式IA-9d1a、式IA-9d1b、式IA-9d2a、式IA-9d2b、式IA-9d3a或式IA-9d3b的化合物的一些实施方案中，A_4为吡咯烷。

[0427] 将显而易见的是，本发明的化合物(包括本文所述的所有亚属)可以具有多个立体中心。因此，存在化合物(以及本文所述的亚属)的多种立体异构体(对映异构体和非对映异构体)。本公开考虑并涵盖本公开所涵盖的任何化合物的每种立体异构体，以及所述立体异构体的混合物。

[0428] 本公开的化合物(包括本文所述的所有亚属)的药学上可接受的盐和溶剂化物也在本公开的范围内。

[0429] 本公开还考虑了本公开的化合物(包括本文所述的所有亚属)的同位素变体。

[0430] 药物组合物和施用方法

[0431] 主题药物组合物通常被配制为提供治疗有效量的作为活性成分的本公开的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。在需要的情况下，药物组合物含有药学上可接受的盐和/或其配位络合物，以及一种或多种药学上可接收的赋形剂、载体(包括惰性固体稀释剂和填料)、稀释剂(包括无菌水溶液和各种有机溶剂)、渗透增强剂、增溶剂和佐剂。

[0432] 本主题药物组合物可以单独施用或与一种或多种其他药剂组合施用，所述药剂通常也以药物组合物的形式施用。在需要的情况下，可以将本发明的一种或多种化合物和其他药剂混合到制剂中，或者两种组分可以配制成单独的制剂，以将它们单独或同时联合使

用。

[0433] 在一些实施方案中,在本发明的药物组合物中提供的一种或多种化合物的浓度小于100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%(或由以上任何两个数字限定并且包括以上任何两个数字的范围内的数字)w/w、w/v或v/v。

[0434] 在一些实施方案中,本发明的一种或多种化合物的浓度大于90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25%、19%、18.75%、18.50%、18.25%、18%、17.75%、17.50%、17.25%、17%、16.75%、16.50%、16.25%、16%、15.75%、15.50%、15.25%、15%、14.75%、14.50%、14.25%、14%、13.75%、13.50%、13.25%、13%、12.75%、12.50%、12.25%、12%、11.75%、11.50%、11.25%、11%、10.75%、10.50%、10.25%、10%、9.75%、9.50%、9.25%、9%、8.75%、8.50%、8.25%、8%、7.75%、7.50%、7.25%、7%、6.75%、6.50%、6.25%、6%、5.75%、5.50%、5.25%、5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、1.25%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%(或由以上任何两个数字限定并且包括以上任何两个数字的范围内的数字)w/w、w/v或v/v。

[0435] 在一些实施方案中,本发明的一种或多种化合物的浓度在约0.0001%至约50%、约0.001%至约40%、约0.01%至约30%、约0.02%至约29%、约0.03%至约28%、约0.04%至约27%、约0.05%至约26%、约0.06%至约25%、约0.07%至约24%、约0.08%至约23%、约0.09%至约22%、约0.1%至约21%、约0.2%至约20%、约0.3%至约19%、约0.4%至约18%、约0.5%至约17%、约0.6%至约16%、约0.7%至约15%、约0.8%至约14%、约0.9%至约12%、约1%至约10%w/w、w/v或v/v的范围内。

[0436] 在一些实施方案中,本发明的一种或多种化合物的浓度在约0.001%至约10%、约0.01%至约5%、约0.02%至约4.5%、约0.03%至约4%、约0.04%至约3.5%、约0.05%至约3%、约0.06%至约2.5%、约0.07%至约2%、约0.08%至约1.5%、约0.09%至约1%、约0.1%至约0.9%w/w、w/v或v/v的范围内。

[0437] 在一些实施方案中,本发明的一种或多种化合物的量等于或小于10g、9.5g、9.0g、8.5g、8.0g、7.5g、7.0g、6.5g、6.0g、5.5g、5.0g、4.5g、4.0g、3.5g、3.0g、2.5g、2.0g、1.5g、1.0g、0.95g、0.9g、0.85g、0.8g、0.75g、0.7g、0.65g、0.6g、0.55g、0.5g、0.45g、0.4g、0.35g、0.3g、0.25g、0.2g、0.15g、0.1g、0.09g、0.08g、0.07g、0.06g、0.05g、0.04g、0.03g、0.02g、0.01g、0.009g、0.008g、0.007g、0.006g、0.005g、0.004g、0.003g、0.002g、0.001g、0.0009g、0.0008g、0.0007g、0.0006g、0.0005g、0.0004g、0.0003g、0.0002g或0.0001g(或由以上任何两个数字限定并且包括以上任何两个数字的范围内的数字)。

[0438] 在一些实施方案中，本发明的一种或多种化合物的量大于0.0001g、0.0002g、0.0003g、0.0004g、0.0005g、0.0006g、0.0007g、0.0008g、0.0009g、0.001g、0.0015g、0.002g、0.0025g、0.003g、0.0035g、0.004g、0.0045g、0.005g、0.0055g、0.006g、0.0065g、0.007g、0.0075g、0.008g、0.0085g、0.009g、0.0095g、0.01g、0.015g、0.02g、0.025g、0.03g、0.035g、0.04g、0.045g、0.05g、0.055g、0.06g、0.065g、0.07g、0.075g、0.08g、0.085g、0.09g、0.095g、0.1g、、0.15g、0.2g、、0.25g、0.3g、、0.35g、0.4g、、0.45g、0.5g、0.55g、0.6g、、0.65g、0.7g、0.75g、0.8g、0.85g、0.9g、0.95g、1g、1.5g、2g、2.5、3g、3.5、4g、4.5g、5g、5.5g、6g、6.5g、7g、7.5g、8g、8.5g、9g、9.5g或10g(或由以上任何两个数字限定并且包括以上任何两个数字的范围内的数字)。

[0439] 在一些实施方案中，本发明的一种或多种化合物的量在0.0001g-10g、0.0005g-9g、0.001g-8g、0.005g-7g、0.01g-6g、0.05g-5g、0.1g-4g、0.5g-4g或1g-3g的范围内。

[0440] 根据本发明的化合物在宽剂量范围内有效。例如，在成人的治疗中，0.01mg/天至1000mg/天、0.5mg/天至100mg/天、1mg/天至50mg/天和5mg/天至40mg/天的剂量是可使用的剂量的示例。示例性剂量为10mg/天至30mg/天。确切剂量将取决于施用途径、施用化合物的形式、待治疗的受试者、待治疗的受试者的体重以及主治医师的偏好和经验。

[0441] 本发明的药物组合物通常含有本发明的活性成分(例如，本公开的化合物)或其药学上可接受的盐和/或配位络合物，以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体，包括但不限于惰性固体稀释剂和填充剂、稀释剂、无菌水溶液和各种有机溶剂、渗透增强剂、增溶剂和佐剂。

[0442] 下文描述了非限制性示例性药物组合物及其制备方法。

[0443] 用于口服施用的药物组合物

[0444] 在一些实施方案中，本发明提供了用于口服施用的药物组合物，该药物组合物含有本发明的化合物和适于口服施用的药物赋形剂。

[0445] 在一些实施方案中，本发明提供了用于口服施用的固体药物组合物，该固体药物组合物包含：(i)有效量的本发明的化合物；任选地(ii)有效量的第二药剂；以及(iii)适于口服施用的药物赋形剂。在一些实施方案中，该组合物还包含：(iv)有效量的第三药剂。

[0446] 在一些实施方案中，药物组合物可以是适于口服的液体药物组合物。适于口服施用的本发明的药物组合物可以以离散剂型存在，诸如胶囊、扁囊剂或片剂，或各自含有预定量的活性成分的液体或气溶胶喷雾剂，所述活性成分为粉末或颗粒、在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液、水包油乳液或油包水液体乳液。这种剂型可以通过任何药学方法制备，但所有方法都包括将活性成分与构成一种或多种必需成分的载体结合的步骤。一般来讲，通过将活性成分与液体载体或细分的固体载体或两者均匀且紧密地混合，并且然后，如果需要，将产物成形为所需的形式来制备组合物。例如，片剂可以通过任选地与一种或多种辅助成分一起压制或模制来制备。压制片剂可以通过在合适的机器中压制任选地与赋形剂混合的自由流动形式(例如粉末或颗粒)的活性成分来制备，所述赋形剂诸如但不限于粘结剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或表面活性剂或分散剂。模制片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备。

[0447] 本发明还涵盖包含活性成分的无水药物组合物和剂型，因为水可以促进一些化合物的降解。例如，在制药领域中可以添加水(例如，5%)作为模拟长期储存的手段，以便确定

诸如储存期或制剂随时间的稳定性的特性。本发明的无水药物组合物和剂型可以使用无水或含有低水分的成分和低水分或低湿度条件来制备。如果预期在制造、包装和/或储存期间与水分和/或湿气充分接触，则可将含有乳糖的本发明的药物组合物和剂型制成无水的。可以制备和储存无水药物组合物以保持其无水性质。因此，可以使用已知防止暴露于水的材料包装无水组合物，使得它们可以被包含在合适的处方试剂盒中。合适包装的示例包括但不限于气密密封的箔、塑料等、单位剂量容器、泡罩包装和条带包装。

[0448] 活性成分可以根据常规的药物配制技术与药物载体以紧密混合物的形式组合。根据施用所需的制剂形式，载体可以采用多种形式。在制备用于口服剂型的组合物中，在口服液体制剂(例如混悬剂、溶液剂和酏剂)或气雾剂的情况下，可以使用任何常用的药物介质作为载体，例如水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等；或在口服固体制剂的情况可以使用载体如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘结剂和崩解剂，在一些实施方案中不使用乳糖。例如，合适的载体包括粉末、胶囊和片剂，以及固体口服制剂。如果需要，片剂可以通过标准水性或非水性技术包衣。

[0449] 适于在药物组合物和剂型中使用的粘结剂包括但不限于玉米淀粉、马铃薯淀粉或其他淀粉、明胶、天然和合成树胶如阿拉伯胶、藻酸钠、藻酸、其他藻酸盐、粉状黄芪胶、瓜尔胶、纤维素及其衍生物(例如乙基纤维素、乙酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素以及它们的混合物。

[0450] 用于本文公开的药物组合物和剂型的合适填充剂的示例包括但不限于滑石、碳酸钙(例如颗粒或粉末)、微晶纤维素、粉状纤维素、葡萄糖结合剂、高岭土、甘露糖醇、硅酸、山梨糖醇、淀粉、预胶化淀粉以及它们的混合物。

[0451] 崩解剂可以用于本发明的组合物中以提供当暴露于水性环境时崩解的片剂。太多的崩解剂可能产生在瓶中崩解的片剂。太少可能不足以发生崩解，并因此可能改变活性成分从剂型中释放的速率和程度。因此，既不太少也不太多以致不利地改变活性成分的释放的足量崩解剂可以用于形成本文公开的化合物的剂型。所使用的崩解剂的量可以根据制剂的类型和施用方式而变化，并且可以是本领域普通技术人员容易辨别的。药物组合物中可以使用约0.5重量％至约15重量％的崩解剂，或约1重量％至约5重量％的崩解剂。可用于形成本发明的药物组合物和剂型的崩解剂包括但不限于琼脂、藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、波拉克林钾(polacrilin potassium)、淀粉羟乙酸钠、马铃薯或木薯淀粉、其他淀粉、预胶化淀粉、其他淀粉、粘土、其他藻胶、其他纤维素、树胶或它们的混合物。

[0452] 可用于形成本发明的药物组合物和剂型的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、十二烷基硫酸钠、滑石、氢化植物油(例如花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂或它们的混合物。另外的润滑剂包括例如硅酸盐硅胶(syloid silica gel)、合成二氧化硅的凝结气溶胶或它们的混合物。可以任选地添加润滑剂，其量小于药物组合物的约1重量％。

[0453] 当需要水性悬浮液和/或酏剂用于口服施用时，其中的活性成分可以与各种甜味剂或调味剂、着色物质或染料以及如果需要，乳化剂和/或悬浮剂，以及稀释剂如水、乙醇、

丙二醇、甘油及它们的各种组合组合。

[0454] 片剂可以是未包衣的或通过已知技术包衣以延缓在胃肠道中的崩解和吸收，从而在较长时间内提供持续作用。例如，可以使用延时材料如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用于口服使用的制剂还可以呈现为硬明胶胶囊，其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合，或者呈现为软明胶胶囊，其中活性成分与水或油介质(例如花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

[0455] 可用于形成本发明的药物组合物和剂型的表面活性剂包括但不限于亲水性表面活性剂、亲脂性表面活性剂以及它们的混合物。即，可以使用亲水性表面活性剂的混合物，可以使用亲脂性表面活性剂的混合物，或者可以使用至少一种亲水性表面活性剂和至少一种亲脂性表面活性剂的混合物。

[0456] 合适的亲水性表面活性剂通常可以具有至少10的HLB值，而合适的亲脂性表面活性剂通常可以具有等于或小于约10的HLB值。用于表征非离子两亲化合物的相对亲水性和疏水性的经验参数是亲水-亲脂平衡(“HLB”值)。具有较低HLB值的表面活性剂更具亲脂性或疏水性，并且在油中具有更大的溶解度，而具有较高HLB值的表面活性剂更具亲水性，并且在水溶液中具有更大的溶解度。

[0457] 亲水性表面活性剂通常被认为是HLB值大于约10的那些化合物，以及HLB标度通常不适用的阴离子、阳离子或两性离子化合物。类似地，亲脂性(例如，疏水性)表面活性剂是HLB值等于或小于约10的化合物。然而，表面活性剂的HLB值仅仅是通常用于配制工业、药物和化妆品乳液的粗略指导。

[0458] 亲水性表面活性剂可以是离子或非离子的。合适的离子表面活性剂包括但不限于烷基铵盐；夫西地酸盐；氨基酸、寡肽和多肽的脂肪酸衍生物；氨基酸、寡肽和多肽的甘油酯衍生物；卵磷脂和氢化卵磷脂；溶血卵磷脂和氢化溶血卵磷脂；磷脂及其衍生物；溶血磷脂及其衍生物；肉碱脂肪酸酯盐；烷基硫酸盐；脂肪酸盐；多库酯钠；酰基乳酸盐；单甘油酯和二甘油酯的单乙酰化酒石酸酯和二乙酰化酒石酸酯；琥珀酰化的单甘油酯和二甘油酯；单甘油酯和二甘油酯的柠檬酸酯；以及它们的混合物。

[0459] 在上述组中，离子表面活性剂包括例如：卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂、溶血磷脂以及它们的衍生物；肉碱脂肪酸酯盐；烷基硫酸盐；脂肪酸盐；多库酯钠；酰基乳酸酯(acylactylates)；单甘油酯和二甘油酯的单乙酰化酒石酸酯和二乙酰化酒石酸酯；琥珀酰化的单甘油酯和二甘油酯；单甘油酯和二甘油酯的柠檬酸酯；以及它们的混合物。

[0460] 离子表面活性剂可以是以下物质的离子化形式：卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油、磷脂酸、磷脂酰丝氨酸、溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺、溶血磷脂酰甘油、溶血磷脂酸、溶血磷脂酰丝氨酸、PEG-磷脂酰乙醇胺、PVP-磷脂酰乙醇胺、脂肪酸的乳酸酯、硬脂酰-2-乳酸酯、硬脂酰乳酸酯、琥珀酰单甘油酯、单甘油酯/二甘油酯的单乙酰/二乙酰酒石酸酯、单甘油酯/二甘油酯的柠檬酸酯、胆酰肌氨酸、己酸酯、辛酸酯、癸酸酯、月桂酸酯、肉豆蔻酸酯、棕榈酸酯、油酸酯、蓖麻油酸酯、亚油酸酯、亚麻酸酯、硬脂酸酯、月桂基硫酸酯、十八烷基硫酸酯、多库酯、月桂酰肉碱、棕榈酰肉碱、肉豆蔻酰肉碱以及它们的盐和混合物。

[0461] 亲水性非离子表面活性剂可以包括但不限于烷基葡糖苷；烷基麦芽糖苷；烷基硫代葡糖苷；月桂基聚乙二醇甘油酯；聚氧化烯烷基醚，诸如聚乙二醇烷基醚；聚氧化烯烷基

酚，诸如聚乙二醇烷基酚；聚氧化烯烷基酚脂肪酸酯，诸如聚乙二醇脂肪酸单酯和聚乙二醇脂肪酸二酯；聚乙二醇甘油脂肪酸酯；聚甘油脂肪酸酯；聚氧化烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯，诸如聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯；多元醇与甘油酯、植物油、氢化植物油、脂肪酸和甾醇中的至少一者的亲水性酯交换产物；聚氧乙烯甾醇、其衍生物和类似物；聚氧乙烯化维生素及其衍生物；聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物；以及它们的混合物；聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯以及多元醇与甘油三酯、植物油和氢化植物油中至少一者的亲水性酯交换产物。多元醇可以是甘油、乙二醇、聚乙二醇、山梨糖醇、丙二醇、季戊四醇或糖类。

[0462] 其他亲水性非离子表面活性剂包括但不限于PEG-10月桂酸酯、PEG-12月桂酸酯、PEG-20月桂酸酯、PEG-32月桂酸酯、PEG-32二月桂酸酯、PEG-12油酸酯、PEG-15油酸酯、PEG-20油酸酯、PEG-20二油酸酯、PEG-32油酸酯、PEG-200油酸酯、PEG-400油酸酯、PEG-15硬脂酸酯、PEG-32二硬脂酸酯、PEG-40硬脂酸酯、PEG-100硬脂酸酯、PEG-20二月桂酸酯、PEG-25三油酸甘油酯、PEG-32二油酸酯、PEG-20月桂酸甘油酯、PEG-30月桂酸甘油酯、PEG-20硬脂酸甘油酯、PEG-20油酸甘油酯、PEG-30油酸甘油酯、PEG-30月桂酸甘油酯、PEG-40月桂酸甘油酯、PEG-40棕榈核油、PEG-50氢化蓖麻油、PEG-40蓖麻油、PEG-35蓖麻油、PEG-60蓖麻油、PEG-40氢化蓖麻油、PEG-60氢化蓖麻油、PEG-60玉米油、PEG-6癸酸/辛酸甘油酯、PEG-8癸酸/辛酸甘油酯、聚甘油基-10月桂酸酯、PEG-30胆固醇、PEG-25植物甾醇、PEG-30大豆甾醇、PEG-20三油酸酯、PEG-40脱水山梨糖醇油酸酯、PEG-80脱水山梨糖醇月桂酸酯、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、POE-9月桂基醚、POE-23月桂基醚、POE-10油基醚、POE-20油基醚，POE-20硬脂基醚、生育酚PEG-100琥珀酸酯、PEG-24胆固醇、聚甘油基-10油酸酯、Tween 40、Tween 60、蔗糖单硬脂酸酯、蔗糖单月桂酸酯、蔗糖单棕榈酸酯、PEG 10-100壬基酚系列、PEG 15-100辛基酚系列和泊洛沙姆(poloxamers)。

[0463] 仅以举例的方式，合适的亲脂性表面活性剂包括：脂肪醇；甘油脂肪酸酯；乙酰化的甘油脂肪酸酯；低级醇脂肪酸酯；丙二醇脂肪酸酯；脱水山梨糖醇脂肪酸酯；聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯；甾醇和甾醇衍生物；聚氧乙烯化的甾醇和甾醇衍生物；聚乙二醇烷基醚；糖酯；糖醚；单甘油酯和二甘油酯的乳酸衍生物；多元醇与甘油酯、植物油、氢化植物油、脂肪酸和甾醇中的至少一者的疏水性酯交换产物；油溶性维生素/维生素衍生物；以及它们的混合物。在该组中，优选的亲脂性表面活性剂包括甘油脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯以及它们的混合物，或者是多元醇与植物油、氢化植物油和甘油三酯中的至少一者的疏水性酯交换产物。

[0464] 在一个实施方案中，组合物可以包含增溶剂以确保本发明的化合物的良好增溶和/或溶解并使本发明的化合物的沉淀最小化。这对于用于非口服使用的组合物(例如用于注射的组合物)尤其重要。也可以添加增溶剂以增加亲水性药物和/或其他组分如表面活性剂的溶解度，或保持组合物为稳定或均匀的溶液或分散体。

[0465] 合适的增溶剂的示例包括但不限于以下：醇和多元醇，诸如乙醇、异丙醇、丁醇、苄醇、乙二醇、丙二醇、丁二醇以及它们的异构体、甘油、季戊四醇、山梨糖醇、甘露糖醇、卡必醇(transcutol)、二甲基异山梨醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素和其他纤维素衍生物、环糊精和环糊精衍生物；平均分子量为约200至约6000的聚乙二醇的醚，诸如四氢糠醇PEG醚(糖原质)或甲氧基PEG；酰胺和其他含氮化合物，诸如2-吡咯烷酮、2-哌啶酮、ε-己内酰胺、N-烷基吡咯烷酮、N-羟烷基吡咯烷酮、N-烷基哌啶酮、N-烷基己内酰胺、

二甲基乙酰胺和聚乙烯吡咯烷酮;酯类,诸如丙酸乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、乙酰柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、丁酸乙酯、三乙酸甘油酯、丙二醇单乙酸酯、丙二醇二乙酸酯、ε-己内酯及其异构体、δ-戊内酯及其异构体、β-丁内酯及其异构体;以及本领域已知的其他增溶剂,诸如二甲基乙酰胺、二甲基异山梨醇、N-甲基吡咯烷酮、单辛精(monooctanoin)、二乙二醇单乙醚和水。

[0466] 也可以使用增溶剂的混合物。示例包括但不限于三醋精、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N-羟乙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基环糊精、乙醇、聚乙二醇200-100、糖原质、卡必醇、丙二醇和二甲基异山梨醇。特别优选的增溶剂包括山梨糖醇、甘油、三醋精、乙醇、PEG-400、糖原质和丙二醇。

[0467] 可以包含的增溶剂的量没有特别限制。给定增溶剂的量可以限于生物可接受的量,该量可以由本领域技术人员容易地确定。在一些情况下,可能有利的是包括远超过生物可接受量的增溶剂的量,例如以最大化药物的浓度,在使用常规技术如蒸馏或蒸发将组合物提供给受试者之前去除过量的增溶剂。因此,如果存在,基于药物和其他赋形剂的组合重量,增溶剂的重量比可以为10重量%、25重量%、50重量%)、100重量%或至多约200重量%>的重量比。如果需要,也可以使用非常少量的增溶剂,诸如5%>、2%>、1%)或甚至更少。通常,增溶剂可以以约1重量%>至约100重量%,更通常约5重量%>至约25重量%>的量存在。

[0468] 组合物还可包含一种或多种药学上可接受的添加剂和赋形剂。此类添加剂和赋形剂包括但不限于防粘剂、消泡剂、缓冲剂、聚合物、抗氧化剂、防腐剂、螯合剂、粘度调节剂、张力调节剂、风味剂、着色剂、增味剂、遮光剂、悬浮剂、粘结剂、填充剂、增塑剂、润滑剂以及它们的混合物。

[0469] 此外,可以将酸或碱掺入组合物中以促进加工、增强稳定性或出于其他原因。药学上可接受的碱的示例包括氨基酸、氨基酸酯、氢氧化铵、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸氢钠、氢氧化铝、碳酸钙、氢氧化镁、硅酸镁铝、合成硅酸铝、合成水滑石(synthetic hydrocalcite)、氢氧化镁铝、二异丙基乙胺、乙醇胺、乙二胺、三乙醇胺、三乙胺、三异丙醇胺、三甲胺、三(羟甲基)氨基甲烷(TRIS)等。还合适的是作为药学上可接受的酸的盐的碱,诸如乙酸、丙烯酸、己二酸、藻酸、链烷磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、葡糖酸、氢醌磺酸、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、草酸、对溴苯磺酸、丙酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、丁二酸、鞣酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸、尿酸等。还可以使用多元酸的盐,诸如磷酸钠、磷酸氢二钠和磷酸二氢钠。当碱是盐时,阳离子可以是任何方便的和药学上可接受的阳离子,诸如铵、碱金属、碱土金属等。示例可以包括但不限于钠、钾、锂、镁、钙和铵。

[0470] 合适的酸是药学上可接受的有机酸或无机酸。合适的无机酸的示例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、硼酸、磷酸等。合适的有机酸的示例包括乙酸、丙烯酸、己二酸、藻酸、链烷磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、葡糖酸、氢醌磺酸、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、丙酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、丁二酸、鞣酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸、尿酸等。

[0471] 注射用药物组合物.

[0472] 在一些实施方案中,本发明提供注射用药物组合物,该药物组合物含有本发明的化合物和适于注射的药物赋形剂。组合物中药剂的组分和量如本文所述。

[0473] 其中可掺入本发明的新型组合物用于注射施用的形式包括水或油混悬剂或乳剂，其含有芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油，以及酏剂、甘露醇、葡萄糖或无菌水溶液，以及类似的药物媒介物。

[0474] 盐水溶液也常规地用于注射。也可以使用乙醇、甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等(以及它们的合适的混合物)、环糊精衍生物和植物油。适当的流动性可以例如通过使用包衣(诸如卵磷脂)来维持，以便在分散的情况下维持所需的粒度并通过使用表面活性剂来维持。可以通过各种抗细菌剂和抗真菌剂，例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、乙基汞硫代水杨酸钠等来防止微生物的作用。

[0475] 通过将所需量的本发明的化合物与如上文列举的各种其他成分(视需要)一起掺入适当溶剂中，随后过滤灭菌来制备无菌可注射溶液。通常，通过将各种灭菌的活性成分掺入到无菌媒介物中来制备分散体，所述无菌媒介物含有基本分散介质和来自上文列举的那些的所需其他成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下，某些期望的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术，该方法由其先前无菌过滤的溶液产生活性成分加上任何另外的期望成分的粉末。

[0476] 用于局部(例如透皮)递送的药物组合物

[0477] 在一些实施方案中，本发明提供了用于透皮递送的药物组合物，该药物组合物含有本发明的化合物和适于透皮递送的药物赋形剂。

[0478] 本发明的组合物可以配制成适于局域(local)或局部(topical)施用的固体、半固体或液体形式的制剂，诸如凝胶、水溶性胶冻剂、霜剂、洗剂、悬浮液、泡沫、粉末、混悬液、软膏剂、溶液、油、糊剂、栓剂、喷雾剂、乳剂、盐水溶液、基于二甲亚砜(DMSO)的溶液。一般来讲，具有较高密度的载体能够提供长时间暴露于活性成分的区域。相比之下，溶液制剂可以使活性成分更直接地暴露于所选区域。

[0479] 药物组合物还可以包含合适的固体或凝胶相载体或赋形剂，它们是允许增加治疗分子穿过皮肤的角质层渗透屏障的渗透或有助于治疗分子穿过皮肤的角质层渗透屏障的递送的化合物。这些渗透增强分子中有许多是局部制剂领域的技术人员已知的。

[0480] 此类载体和赋形剂的示例包括但不限于湿润剂(例如，脲)、二醇(例如，丙二醇)、醇(例如，乙醇)、脂肪酸(例如，油酸)、表面活性剂(例如，肉豆蔻酸异丙酯和月桂基硫酸钠)、吡咯烷酮、甘油单月桂酸酯、亚砜、萜烯(例如，薄荷醇)、胺、酰胺、烷烃、烷醇、水、碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物如聚乙二醇。

[0481] 在本发明的方法中使用的另一示例性制剂采用透皮递送装置(“贴剂”)。此类透皮贴剂可以用于提供受控量的本发明的化合物的连续或不连续输注，无论是否使用另一种制剂。

[0482] 用于递送药剂的透皮贴剂的构造和用途是本领域熟知的。参见，例如，美国专利5,023,252、4,992,445和5,001,139。此类贴剂可以被构造成连续、脉动或按需递送药剂。

[0483] 吸入用药物组合物

[0484] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂或它们的混合物中的溶液和悬浮液，以及粉末。液体或固体组合物可以含有如上所述的合适的药学上可接受的赋形剂。该组合物优选通过用于局域或全身作用的口腔或鼻腔呼吸途径被施用。优选在药学上可接受的溶剂中的组合物可以通过使用惰性气体来雾化。雾化的溶液可以直接

从喷雾装置吸入,或者喷雾装置可以附接到面罩吸入器(face mask tent)或间歇性正压呼吸机。溶液、悬浮液或粉末组合物可以从以适当方式递送制剂的装置施用,优选口服或经鼻施用。

[0485] 其他药物组合物

[0486] 药物组合物还可以由本文所述的组合物和一种或多种适于舌下、颊面、直肠、骨内、眼内、鼻内、硬膜外或脊柱内施用的药学上可接受的赋形剂制备。此类药物组合物的制备是本领域公知的。参见例如Anderson,Philip O.;Knoben,James E.;Troutman,William G编,Handbook of Clinical Drug Data,第十版,McGraw-Hill,2002;Pratt和Taylor编,Principles of Drug Action,第三版,Churchill Livingston,New York,1990;Katzung编,Basic and Clinical Pharmacology,第九版,McGraw Hill,20037ybg;Goodman和Gilman编,The Pharmacological Basis of Therapeutics,第十版,McGraw Hill,2001;Remingtons Pharmaceutical Sciences,第20版,Lippincott Williams&Wilkins.,2000;Martindale,The Extra Pharmacopoeia,第三十二版(The Pharmaceutical Press,London,1999);所有这些文献以全文引用的方式并入本文。

[0487] 本发明的化合物或药物组合物的施用可以通过能够将化合物递送至作用部位的任何方法来实现。这些方法包括口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内、动脉内、皮下、肌内、血管内、腹膜内或输注)、局部(例如经皮应用)、直肠施用、经由导管或支架局域递送或通过吸入。化合物还可以经脂肪内或鞘内施用。

[0488] 在一些实施方案中,本发明的化合物或药物组合物通过静脉内注射施用。

[0489] 所施用的化合物的量将取决于所治疗的受试者、病症或病况的严重程度、施用速率、化合物的处置和处方医师的判断。然而,有效剂量在约0.001mg/kg体重/天至约100mg/kg体重/天,优选约1mg/kg/天至约35mg/kg/天的范围内,以单剂量或分剂量形式。对于70kg的人,这将总计为约0.05g/天至7g/天,优选约0.05g/天至约2.5g/天。在一些情况下,低于上述范围的下限的剂量水平可能是足够的,而在其他情况下,可以使用更大的剂量而不引起任何有害的副作用,例如通过将此类更大的剂量分成若干小剂量用于全天施用。

[0490] 在一些实施方案中,本发明的化合物以单剂量施用。

[0491] 通常,此类施用将通过注射,例如静脉内注射,以便快速引入药剂。然而,可以适当地使用其他途径。单剂量的本发明的化合物也可以用于治疗急性病况。

[0492] 在一些实施方案中,本发明的化合物以多剂量施用。给药可以是每天约一次、两次、三次、四次、五次、六次或多于六次。给药可以是约每月一次、每两周一次、每周一次或每隔一天一次。在另一个实施方案中,本发明的化合物和另一种药剂一起每天施用约一次至约6次。在另一个实施方案中,本发明的化合物和药剂的施用持续少于约7天。在另外的实施方案中,施用持续超过约6、10、14、28天、两个月、六个月或一年。在一些情况下,只要有必要,就实现并保持连续给药。

[0493] 只要有必要,本发明的化合物的施用可以继续。在一些实施方案中,本发明的化合物施用超过1、2、3、4、5、6、7、14或28天。在一些实施方案中,本发明的化合物施用少于28、14、7、6、5、4、3、2或1天。在一些实施方案中,本发明的化合物在持续的基础上长期施用,例如用于治疗慢性效应。

[0494] 有效量的本发明的化合物可以通过具有类似效用的药剂的任何可接受的施用模

式以单剂量或多剂量施用，所述施用模式包括直肠、经颊、鼻内和经皮途径，通过动脉内注射、静脉内、腹膜内、肠胃外、肌内、皮下、口服、局部或作为吸入剂。

[0495] 本发明的组合物还可以经由浸渍或涂覆的装置(例如支架)或动脉插入的圆柱形聚合物递送。这种施用方法可以例如有助于预防或改善诸如气囊血管成形术的手术后的再狭窄。不受理论的束缚，本发明的化合物可以减缓或抑制动脉壁中导致再狭窄的平滑肌细胞的迁移和增殖。本发明的化合物可以例如通过从支架的支柱、从支架移植物、从移植物或从支架的覆盖物或护套的局域递送来施用。在一些实施方案中，将本发明的化合物与基质混合。此类基质可以是聚合物基质，并且可以用于将化合物结合到支架。适用于这种用途的聚合物基质包括例如基于内酯的聚酯或共聚酯，诸如聚交酯、聚己内酯-乙交酯、聚原酸酯、聚酐、聚氨基酸、多糖、聚磷腈、聚(醚-酯)共聚物(例如PEO-PLLA)；聚二甲基硅氧烷、聚(乙烯-乙酸乙烯酯)、基于丙烯酸酯的聚合物或共聚物(例如聚甲基丙烯酸羟乙酯、聚乙烯吡咯烷酮)、氟化聚合物如聚四氟乙烯和纤维素酯。合适的基质可以是非降解的或可以随时间降解，释放一种或多种化合物。本发明的化合物可以通过各种方法如浸涂/旋涂、喷涂、浸涂和/或刷涂施用于支架的表面。化合物可以在溶剂中施用，并且可以使溶剂蒸发，从而在支架上形成化合物层。另选地，化合物可以位于支架或移植物的体内，例如位于微通道或微孔中。当植入时，化合物扩散出支架的主体以接触动脉壁。此类支架可以通过将制造成含有此类微孔或微通道的支架浸入本发明的化合物在合适溶剂中的溶液中，然后蒸发溶剂来制备。支架表面上的过量药物可以通过额外的短暂溶剂洗涤来去除。在另外的实施方案中，本发明的化合物可以与支架或移植物共价连接。可以使用在体内降解的共价接头，从而导致本发明的化合物释放。任何生物不稳定的连接可以用于此目的，诸如酯、酰胺或酸酐连接。本发明的化合物还可以从血管成形术期间使用的球囊经血管内施用。还可以经由心包或经由外膜应用本发明制剂来进行化合物的血管外施用以减少再狭窄。

[0496] 例如，在以下参考文献中公开了可以如所述使用的各种支架装置，所有这些参考文献均以引用的方式并入本文：美国专利5451233；美国专利5040548；美国专利5061273；美国专利5496346；美国专利5292331；美国专利5674278；美国专利3657744；美国专利4739762；美国专利5195984；美国专利5292331；美国专利5674278；美国专利5879382；美国专利6344053。

[0497] 本发明的化合物可以按剂量施用。本领域已知，由于化合物药代动力学的个体间变异性，给药方案的个体化对于最佳治疗是必需的。本发明的化合物的剂量可以根据本公开通过常规实验发现。

[0498] 当本发明的化合物以包含一种或多种药剂并且该药剂具有比本发明的化合物更短的半衰期的组合物形式施用时，可以相应地调节该药剂和本发明的化合物的单位剂型。

[0499] 本发明的药物组合物可以是例如适于口服施用的形式，如片剂、胶囊、丸剂、粉剂、缓释制剂、溶液、悬浮液；适于肠胃外注射的形式，如无菌溶液、悬浮液或乳液；适于局部施用的形式，如软膏剂或霜剂；或适于直肠施用的形式，如栓剂。药物组合物可以是适于单次施用精确剂量的单位剂型。药物组合物将包括常规的药物载体或赋形剂和作为活性成分的根据本发明的化合物。此外，该药物组合物可以包括其他药物或药剂、载体、佐剂等。

[0500] 示例性的肠胃外施用形式包括活性化合物在无菌水溶液(例如丙二醇水溶液或葡萄糖水溶液)中的溶液或悬浮液。如果需要，此类剂型可以并适当地缓冲。

[0501] 使用方法

[0502] 该方法通常包括向受试者施用治疗有效量的本发明的化合物。本发明的化合物组合的治疗有效量可以根据预期应用(体外或体内)或所治疗的受试者和疾病状况(例如,受试者的体重和年龄、疾病状况的严重程度、施用方式等)而变化,这可以由本领域普通技术人员容易地确定。该术语还适用于将在靶细胞中诱导特定应答的剂量,例如减少增殖或下调靶蛋白的活性。具体剂量将根据所选择的具体化合物、所遵循的给药方案、其是否与其他化合物联合施用、施用时间、其所施用的组织以及其所携带的物理递送系统而变化。

[0503] 在某些实施方案中,本发明提供了包含双特异性式的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0504] 在某些实施方案中,本发明提供了包含双特异性式的化合物的药物组合物,该药物组合物用于降解细胞中的靶蛋白。

[0505] 在某些实施方案中,降解靶蛋白的方法,包括向细胞施用治疗有效量的双特异性化合物或药学上可接受的盐,其中该化合物有效降解靶蛋白。

[0506] 在某些实施方案中,本发明提供了包含双特异性式的化合物的药物组合物,该药物组合物用于治疗或预防其中SMARCA2和/或SMARCA4起作用的疾病或病症。

[0507] 在某些实施方案中,本发明提供了包含双特异性式的化合物的药物组合物,该药物组合物用于治疗或预防其中SWI/SNF突变起作用的疾病或病症。

[0508] 在某些实施方案中,靶蛋白是SMARCA2、SMARCA4和/或PB1。

[0509] 在某些实施方案中,靶蛋白复合物是细胞中的SWI/SNF。

[0510] 在某些实施方案中,依赖于SMARCA2或SMARCA4的疾病或病症包括癌症。

[0511] 在某些实施方案中,依赖于SWI/SNF复合物的疾病或病症包括癌症。

[0512] 可通过本发明化合物单独或与至少一种另外的抗癌剂组合治疗的示例性癌症包括鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肝细胞癌和肾细胞癌、膀胱癌、肠癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、食道癌、头癌、肾癌、肝癌、肺癌、颈癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌和胃癌;白血病;良性和恶性淋巴瘤,特别是伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)和非何杰金淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma);良性和恶性黑素瘤;骨髓增殖性疾病;肉瘤,包括尤因肉瘤、血管肉瘤、卡波西氏肉瘤、脂肪肉瘤、肌肉瘤、外周神经上皮瘤、滑膜肉瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、神经节瘤、神经节神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、松果体细胞瘤、脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经纤维瘤和神经鞘瘤;肠癌、乳腺癌、前列腺癌、宫颈癌、子宫癌、肺癌、卵巢癌、睾丸癌、甲状腺癌、星形细胞瘤、食管癌、胰腺癌、胃癌、肝癌、结肠癌、黑素瘤;癌肉瘤、霍奇金病、维尔姆斯瘤(Wilms'tumor)和畸胎癌。

[0513] 在某些实施方案中,可以使用根据本公开的化合物治疗的癌症包括例如T-谱系急性成淋巴细胞性白血病(T-ALL)、T-谱系成淋巴细胞性淋巴瘤(T-LL)、外周T-细胞淋巴瘤、成人T-细胞白血病、前-B ALL、前-B淋巴瘤、大B-细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、B-细胞ALL、费城染色体阳性ALL和费城染色体阳性CML。

[0514] 在某些进一步的实施方案中,该癌是SMARCA2和/或SMARAC4依赖性癌。

[0515] 在某些实施方案中,本发明提供了包含双特异性式的化合物的药物组合物,该药物组合物用于依赖于SMARCA2和/或SMARCA4的疾病或病症中,该疾病或病症是癌症。

[0516] 本公开的化合物以及包含它们的药物组合物可以单独或与医学疗法联合施用以

治疗所述疾病中的任一者。医学疗法包括例如手术和放射疗法(例如，γ-放射疗法、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近距离放射疗法、全身放射性同位素)。

[0517] 在其他方面，本公开的化合物以及包含它们的药物组合物可以单独或与一种或多种其他药剂组合施用以治疗所述疾病中的任一者。

[0518] 在其他方法中，本公开的化合物以及包含它们的药物组合物可以与核受体药剂的激动剂组合施用。

[0519] 在其他方法中，本公开的化合物以及包含它们的药物组合物可以与核受体药剂的拮抗剂组合施用。

[0520] 在其他方法中，本公开的化合物以及包含它们的药物组合物可以与抗增殖剂组合施用。

[0521] 联合疗法

[0522] 为了治疗癌症和其他增殖性疾病，本发明的化合物可以与化疗剂、核受体的激动剂或拮抗剂或其他抗增殖剂联合使用。本发明的化合物还可以与医学疗法如手术或放射疗法，例如γ-放射、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近距离放射疗法和全身放射性同位素联合使用。合适的化学治疗剂的示例包括以下中的任一者：阿巴瑞克(abarelix)、阿地白介素(aldesleukin)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿利维A酸(alitretinoin)、别嘌呤醇(allopurinol)、全反式视黄酸、六甲蜜胺、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿扎胞苷(azacitidine)、苯达莫司汀(bendamustine)、贝伐单抗(bevacizumab)、贝沙罗汀(bexarotene)、博来霉素(bleomycin)、硼替佐比(bortezombi)、硼替佐米(bortezomib)、静脉内白消安(busulfan intravenous)、口服白消安、卡普睾酮(calusterone)、卡培他滨(capecitabine)、卡铂(carboplatin)、卡氮芥(carmustine)、西妥昔单抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、顺铂(cisplatin)、克拉屈滨(cladribine)、氯法拉滨(clofarabine)、环磷酰胺、阿糖胞苷、氮烯唑胺(dacarbazine)、放线菌素D(dactinomycin)、达特肝素钠(dalteparin sodium)、达沙替尼(dasatinib)、柔红霉素(daunorubicin)、地西他滨(decitabine)、地尼白介素(denileukin)、地尼白介素(denileukin diftitox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多西他赛(docetaxel)、多柔比星(doxorubicin)、屈他雄酮丙酸酯(dromostanolone propionate)、依库丽单抗(eculizumab)、表柔比星(epirubicin)、埃罗替尼(erlotinib)、雌氮芥(estramustine)、磷酸依托泊苷(etoposide phosphate)、依托泊苷(etoposide)、依西美坦(exemestane)、枸橼酸芬太尼(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷(floxuridine)、氟达拉滨(fludarabine)、氟尿嘧啶(fluorouracil)、氟维司群(fulvestrant)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他滨(gemcitabine)、吉妥单抗(gemtuzumab ozogamicin)、醋酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、醋酸组氨瑞林(histrelin acetate)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、伊达比星(idarubicin)、异环磷酰胺(ifosfamide)、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)、干扰素α2a、伊立替康(irinotecan)、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、来那度胺(lenalidomide)、来曲唑(letrozole)、甲酰四氢叶酸(leucovorin)、醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、氮芥(mechlorethamine)、醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法仑(melphalan)、巯嘌呤

(mercaptopurine)、甲氨蝶呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、丝裂霉素C(mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、诺龙(nandrolone)、苯丙酸盐(phenpropionate)、奈拉滨(nelarabine)、巯诺莫单抗(nofetumomab)、奥沙利铂(oxaliplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸二钠(pamidronate)、帕比司他(panobinostat)、帕尼单抗(panitumumab)、培门冬酶(pegaspargase)、聚乙二醇非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)、喷司他丁(pentostatin)、哌泊溴烷(pipobroman)、普卡霉素(plicamycin)、丙卡巴肼(procarbazine)、奎纳克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔单抗(rituximab)、鲁索替尼(ruxolitinib)、索拉非尼(sorafenib)、链脲菌素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、苹果酸舒尼替尼(sunitinib maleate)、三苯氧胺(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、睾内酯(testolactone)、沙利度胺(thalidomide)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、拓扑替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫单抗(tositumomab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、维A酸(tretinoin)、乌拉莫司汀(uracil mustard)、戊柔比星(valrubicin)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春瑞滨(vinorelbine)、伏立诺他(vorinstat)和唑来磷酸(zoledronate)。

[0523] 在一些实施方案中,本发明的化合物可以与靶向表观遗传调节剂的治疗剂联合使用。表观遗传调节剂的示例包括溴结构域抑制剂、组蛋白赖氨酸甲基转移酶抑制剂、组蛋白精氨酸甲基转移酶抑制剂、组蛋白脱甲基酶抑制剂、组蛋白脱乙酰基酶抑制剂、组蛋白乙酰化酶抑制剂和DNA甲基转移酶抑制剂。组蛋白脱乙酰酶抑制剂包括例如伏立诺他(vorinostat)。组蛋白精氨酸甲基转移酶抑制剂包括蛋白质精氨酸甲基转移酶(PRMT)如PRMT5、PRMT1和PRMT4的抑制剂。DNA甲基转移酶抑制剂包括DNMT1和DNMT3的抑制剂。

[0524] 为了治疗癌和其他增殖性疾病,本发明的化合物可以与靶向疗法联合使用,所述靶向疗法包括JAK激酶抑制剂(例如鲁索替尼)、PI3激酶抑制剂(包括PI3K-δ选择性和广谱PI3K抑制剂)、MEK抑制剂、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(包括CDK4/6抑制剂和CDK9抑制剂)、BRAF抑制剂、mTOR抑制剂、蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米、卡非佐米(Carfilzomib))、HDAC抑制剂(例如帕比司他、伏立诺他)、DNA甲基转移酶抑制剂、地塞米松、溴和额外末端家族成员(BET)抑制剂、BTK抑制剂(例如依鲁替尼(ibrutinib)、阿卡替尼(acalabrutinib))、BCL2抑制剂(例如维奈托克(venetoclax))、双重BCL2家族抑制剂(例如BCL2/BCLxL)、PARP抑制剂、FLT3抑制剂或LSD1抑制剂。

[0525] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是PD-1的抑制剂,例如抗PD-1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗PD-1单克隆抗体是纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)(也称为MK-3475)或PDR001。在一些实施方案中,抗PD-1单克隆抗体是纳武单抗或派姆单抗。在一些实施方案中,抗PD1抗体是派姆单抗。在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是PD-L1的抑制剂,例如抗PD-L1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗PD-L1单克隆抗体是阿特珠单抗(atezolizumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)或BMS-935559。在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是CTLA-4的抑制剂,例如抗CTLA-4抗体。在一些实施方案中,抗CTLA-4抗体是易普利姆玛(ipilimumab)。

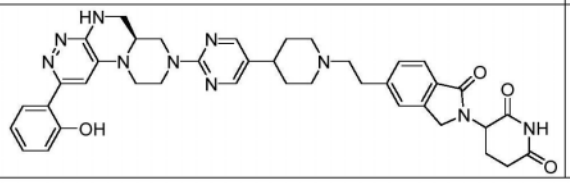
[0526] 在一些实施方案中,药剂是烷基化剂、蛋白酶体抑制剂、皮质类固醇或免疫调节

剂。烷基化剂的示例包括环磷酰胺(CY)、美法仑(MEL)和苯达莫司汀。在一些实施方案中,蛋白酶体抑制剂是卡非佐米。在一些实施方案中,皮质类固醇是地塞米松(DEX)。在一些实施方案中,免疫调节剂是来那度胺(LEN)或泊马度胺(pomalidomide)(POM)。

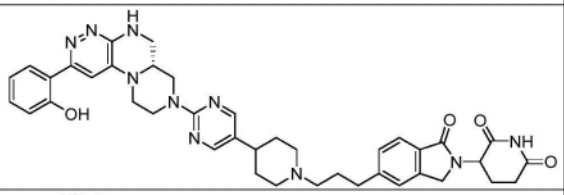
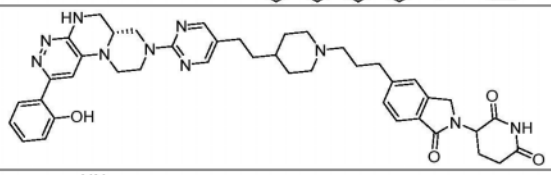
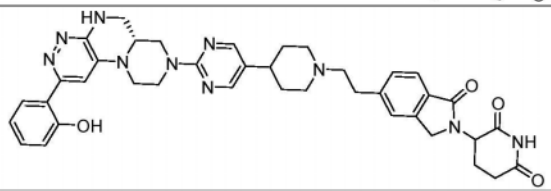
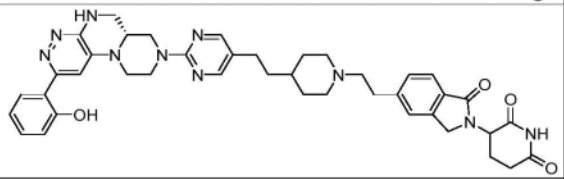
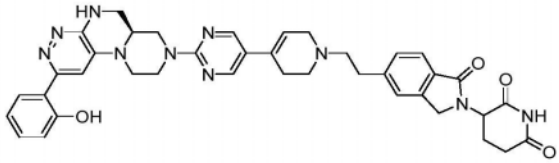
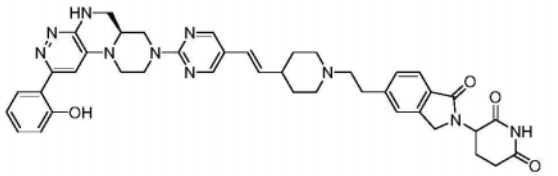
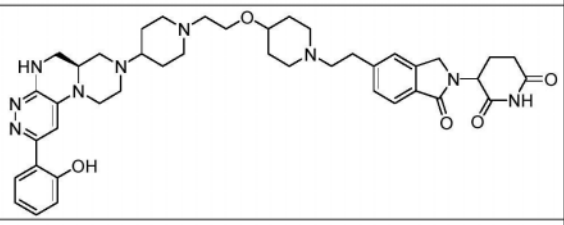
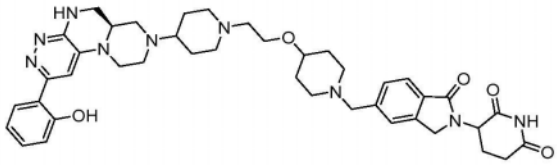
[0527] 本发明的化合物包括但不限于表中所示的那些化合物。

[0528] 表1-化合物

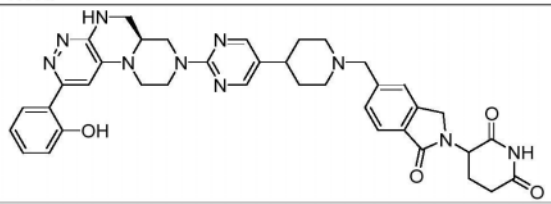
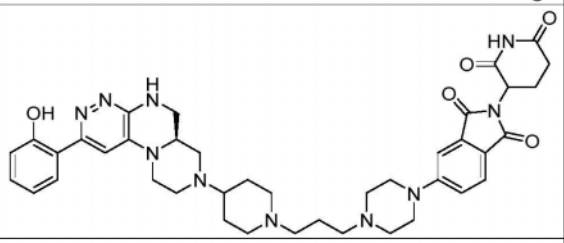
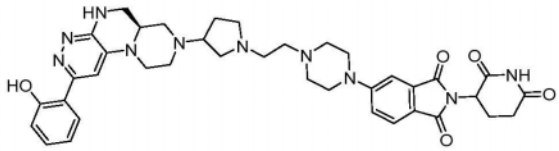
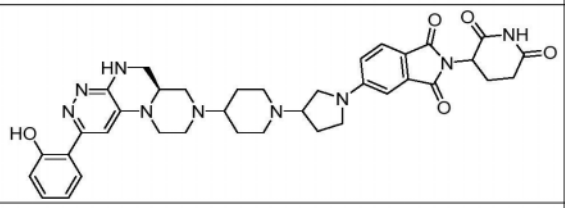
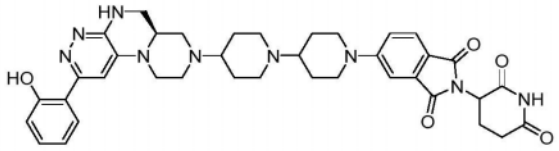
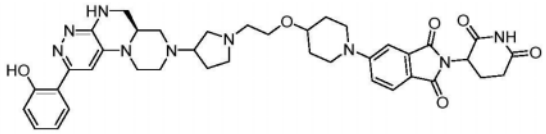
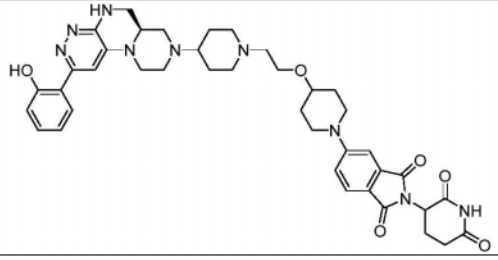
[0529]

实施例	结构	名称
1		3-(5-(2-(4-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

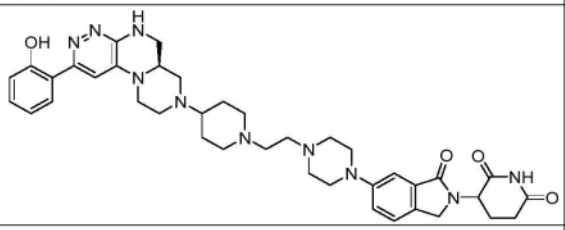
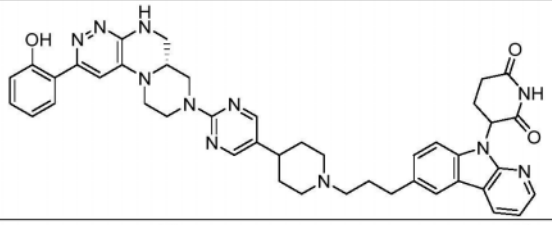
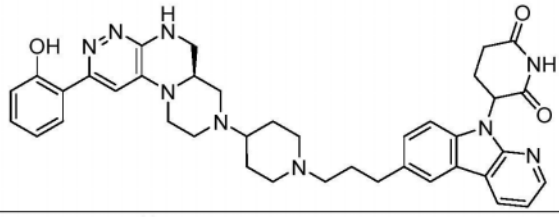
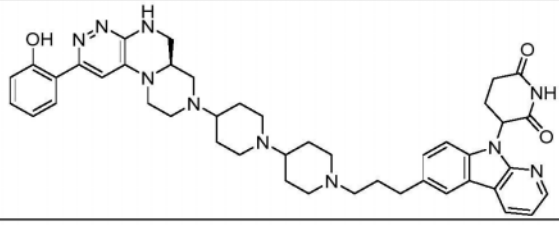
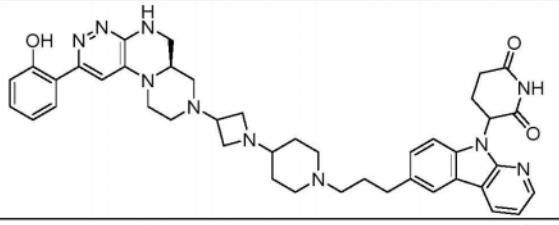
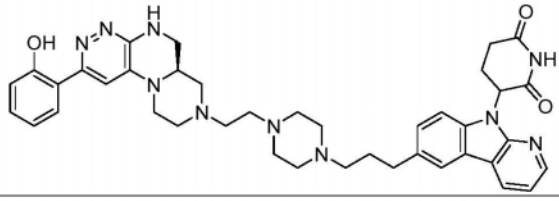
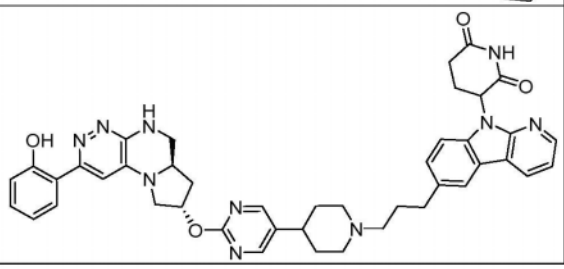
[0530]

实施例	结构	名称
2		3-(5-(3-(4-(2-((*R*)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
3		3-(5-(3-(4-(2-(2-((R)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)乙基)哌啶-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
4		3-(5-(2-(4-(2-((*R*)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
5		3-(5-(2-(4-(2-(2-((*R*)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)乙基)哌啶-1-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
6		3-(5-(2-(4-(2-((*S*)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
7		3-(5-(2-(4-((*E*)-2-(2-((*S*)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)乙烯基)哌啶-1-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
8		3-(5-(2-(4-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
9		3-(5-((4-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

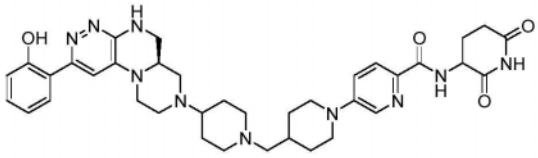
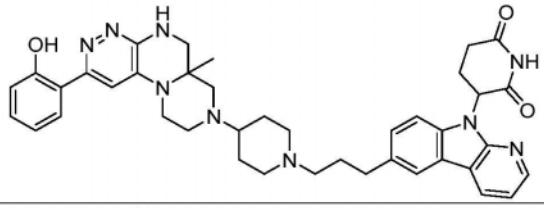
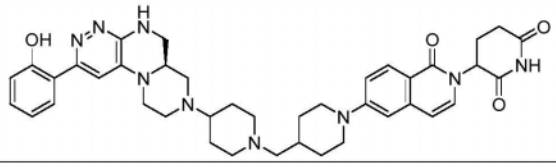
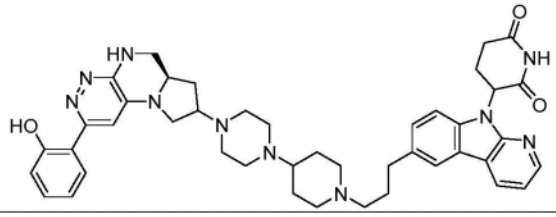
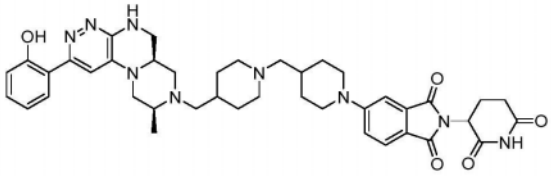
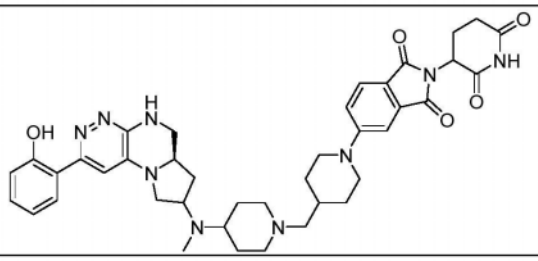
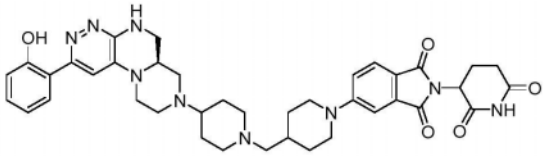
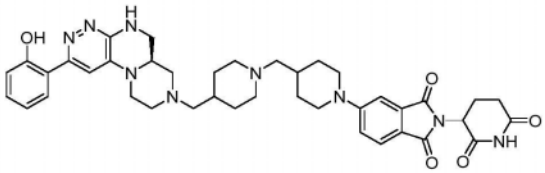
[0531]

实施例	结构	名称
10		3-(5-((4-(2-((*S*)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
11		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
12		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)吡咯烷-1-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
13		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
14		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)异吲哚啉-1,3-二酮
15		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)吡咯烷-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
16		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

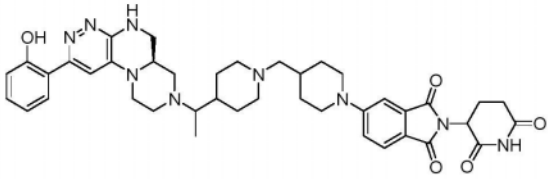
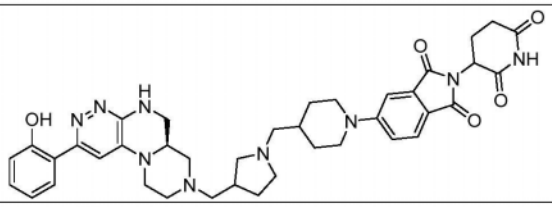
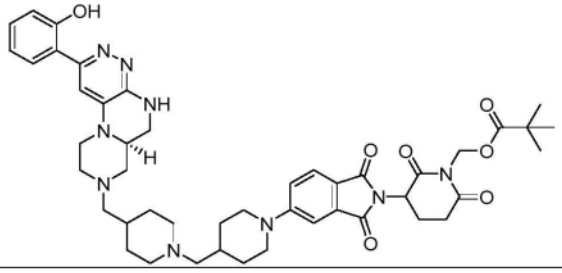
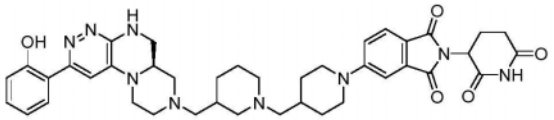
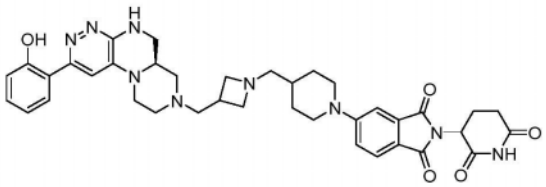
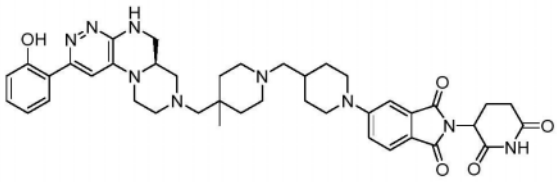
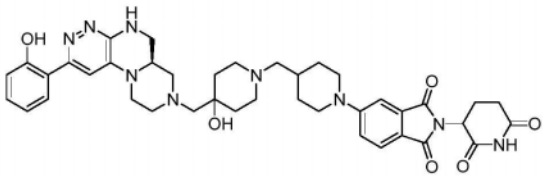
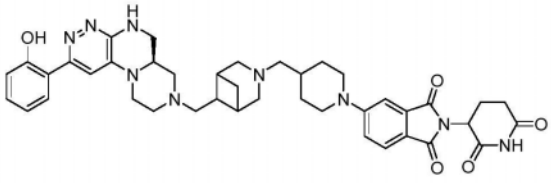
[0532]

实施例	结构	名称
17		3-(6-(4-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
18		3-(6-(3-(4-(2-((R)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮
19		3-(6-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮
20		3-(6-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮
21		3-(6-(3-(4-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮
22		3-(6-(3-(4-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌嗪-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮
23		3-(6-(3-(4-(2-(((6aR,8S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)氧基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮

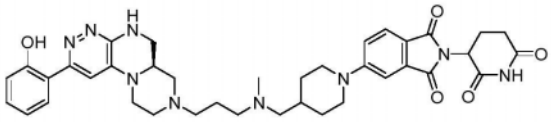
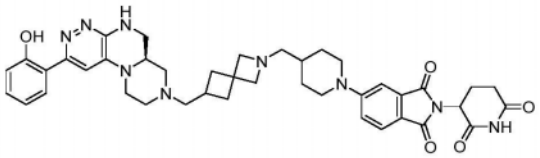
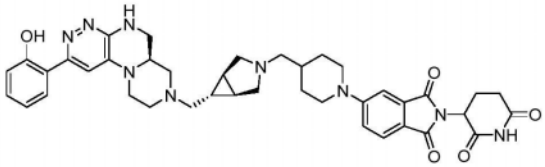
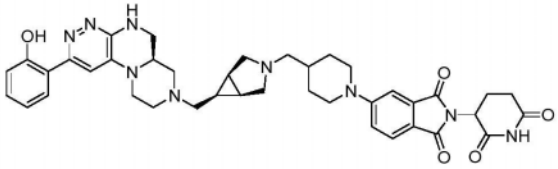
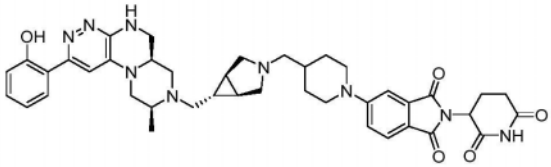
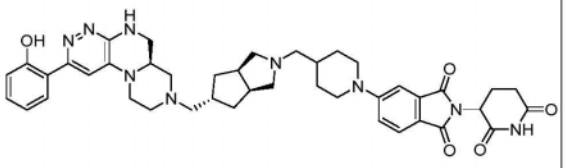
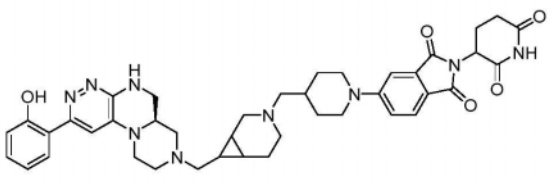
[0533]

实施例	结构	名称
24		N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺
25		3-(6-(3-(4-(2-(2-羟基苯基)-6a-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮
26		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2(1H)-基)哌啶-2,6-二酮
27		3-(6-(3-(4-(4-((6aR)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮
28		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((6aS,9S)-2-(2-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
29		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((6aR)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
30		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
31		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

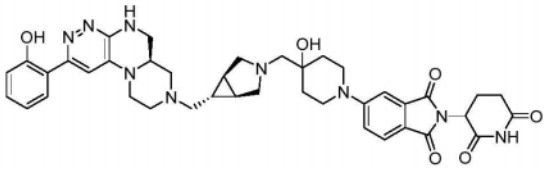
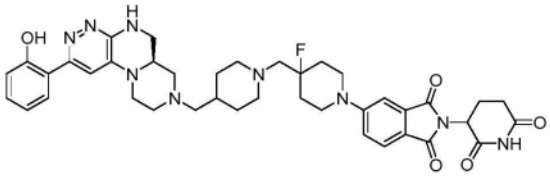
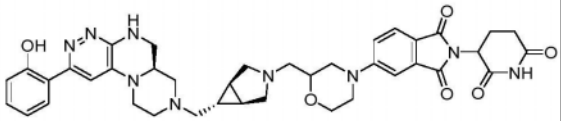
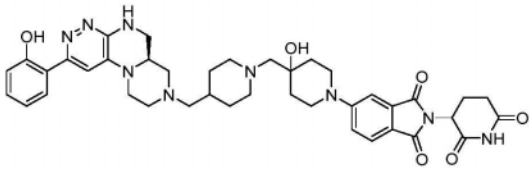
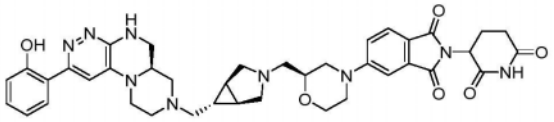
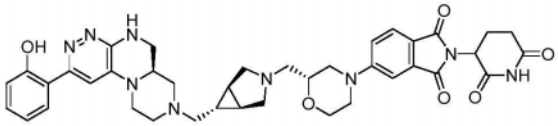
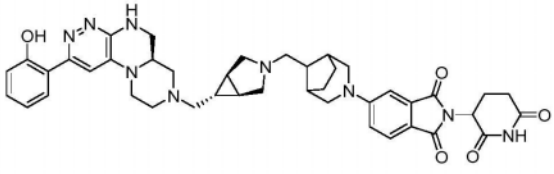
[0534]

实施例	结构	名称
32		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(1-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
33		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
34		(3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)新戊酸甲酯
35		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
36		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
37		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
38		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基-5-(4-((4-羟基-4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
39		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

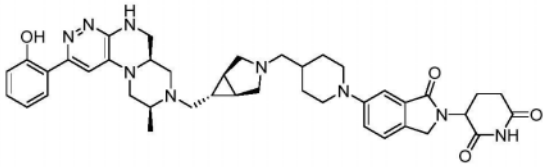
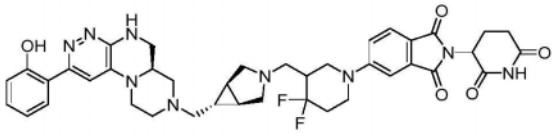
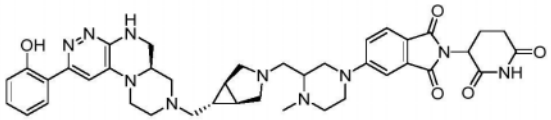
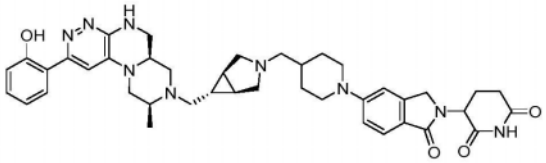
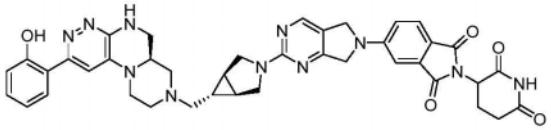
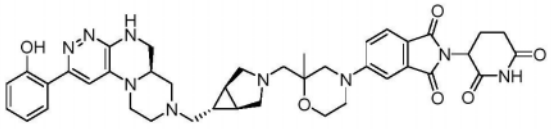
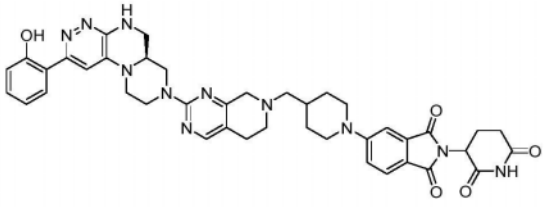
[0535]

实施例	结构	名称
40		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)丙基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
41		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
42		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
43		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
44		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
45		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((3aR,5s,6aS)-5-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
46		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((7-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

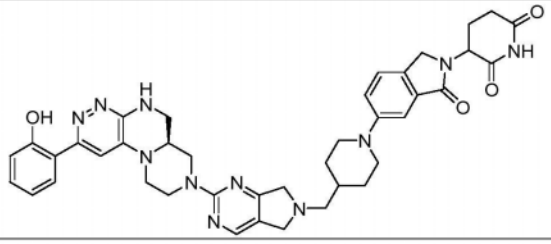
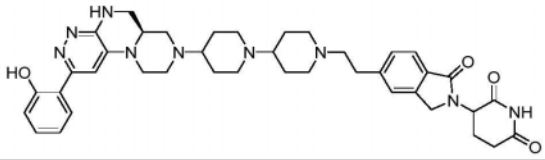
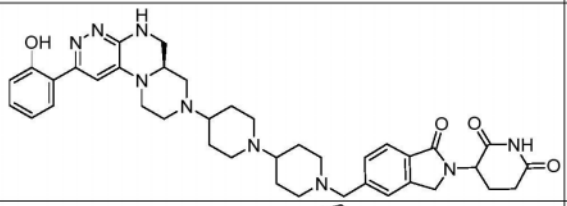
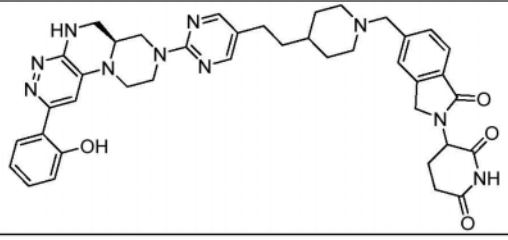
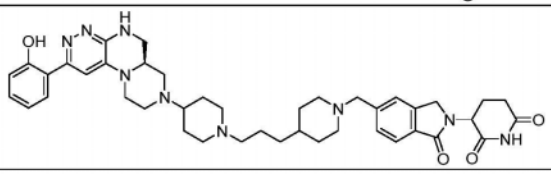
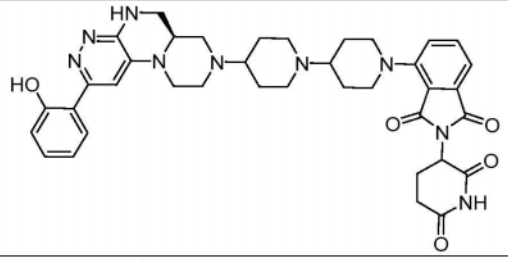
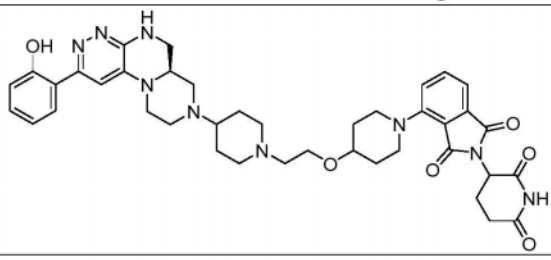
[0536]

实施例	结构	名称
47		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-羟基-4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
48		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-氟-4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
49		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)吗啉基)异吲哚啉-1,3-二酮
50		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-羟基-4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
51		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((S)-2-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)吗啉基)异吲哚啉-1,3-二酮
52		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((R)-2-(((1R,5S,6S)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)吗啉基)异吲哚啉-1,3-二酮
53		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(8-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

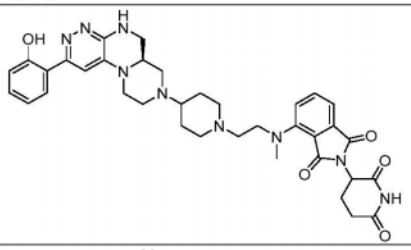
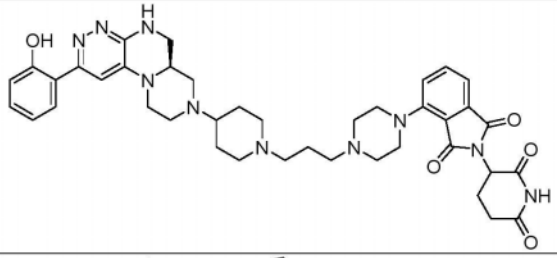
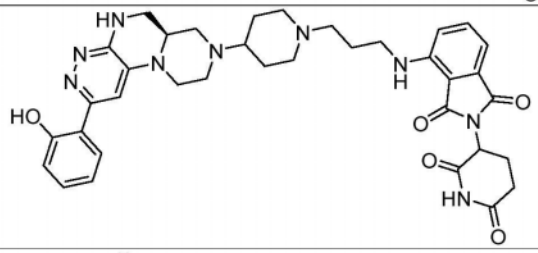
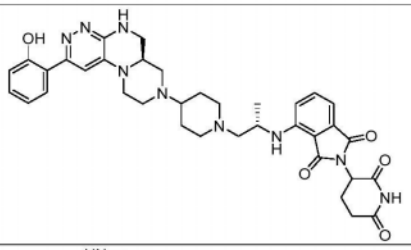
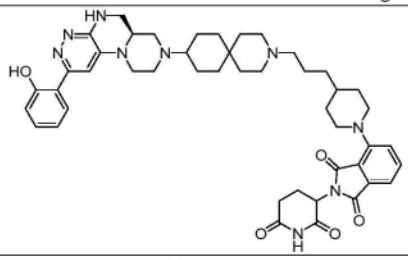
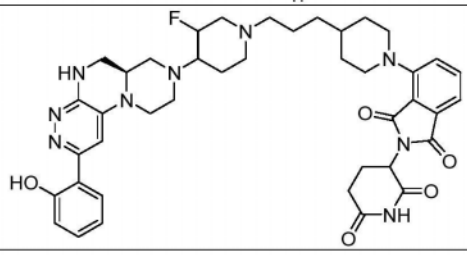
[0537]

实施例	结构	名称
54		3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
55		5-(4,4-二氟-3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
56		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
57		3-(5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
58		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)异吲哚啉-1,3-二酮
59		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-2-甲基吗啉基)异吲哚啉-1,3-二酮
60		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

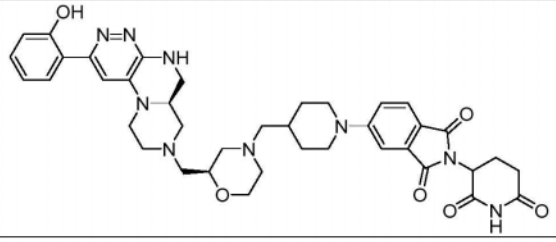
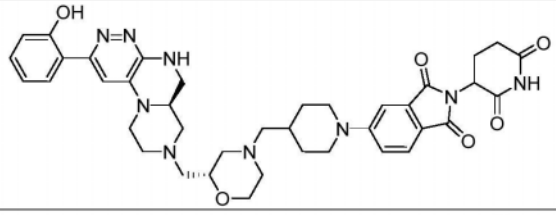
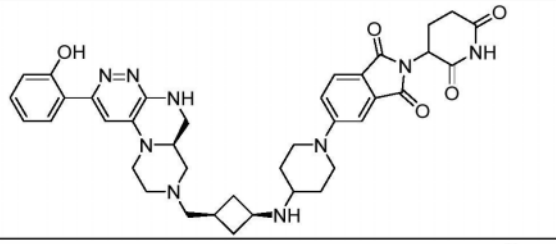
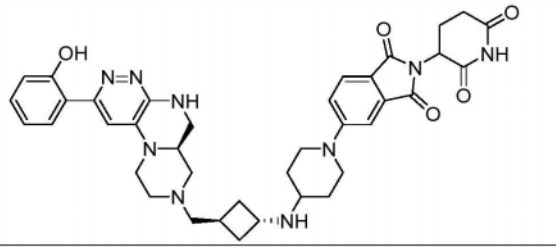
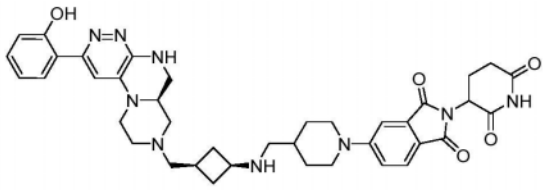
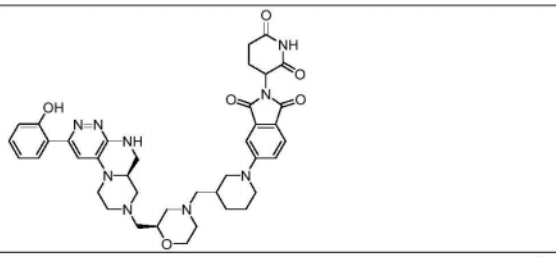
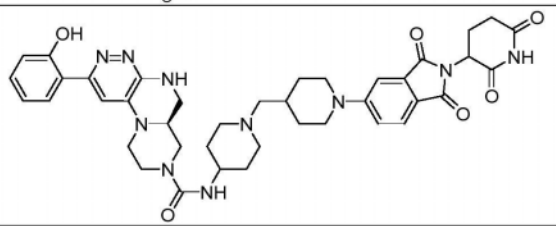
[0538]

实施例	结构	名称
61		3-(6-(4-((2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
62		3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
63		3-(5-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
64		3-(5-((4-(2-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)乙基)哌啶-1-基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
65		3-(5-((4-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)哌啶-1-基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
66		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)异吲哚啉-1,3-二酮
67		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

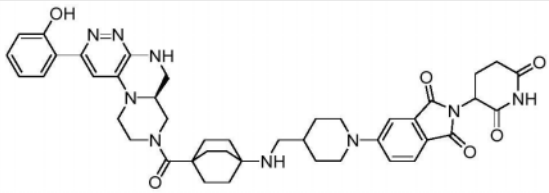
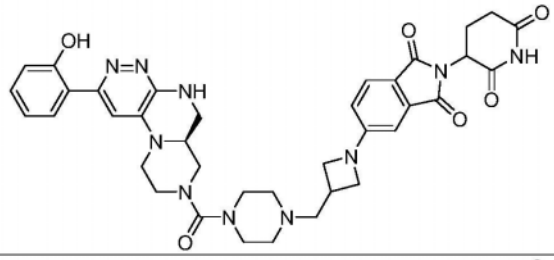
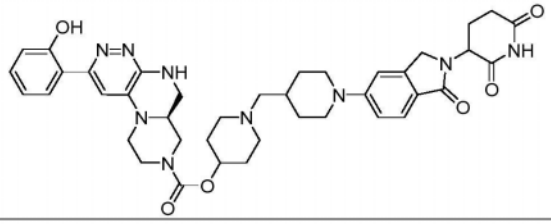
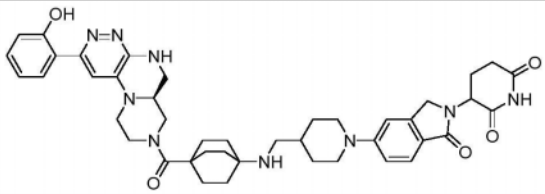
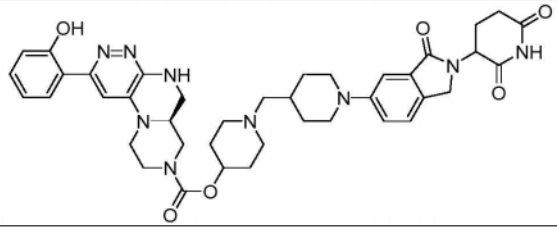
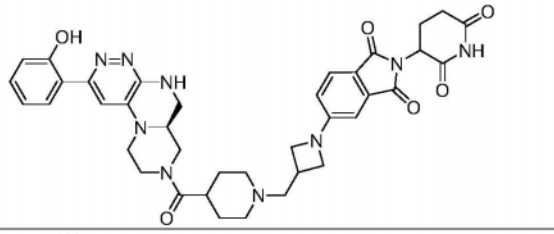
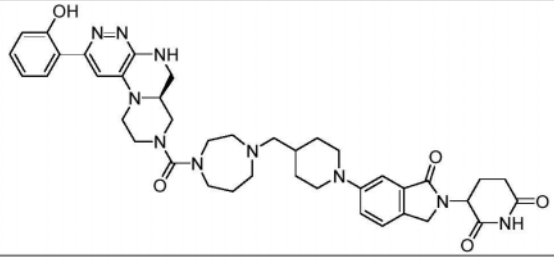
[0539]

实施例	结构	名称
68		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
69		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
70		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
71		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((S)-1-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙烷-2-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
72		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(3-(9-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)丙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
73		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(3-(3-氟-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

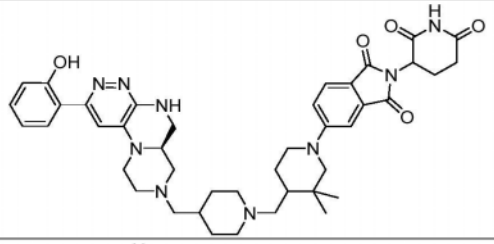
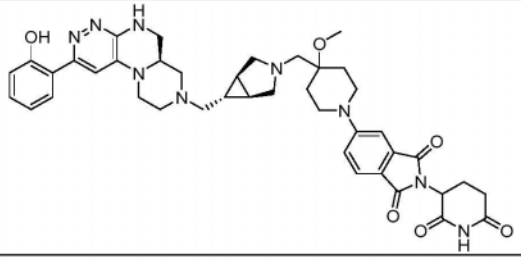
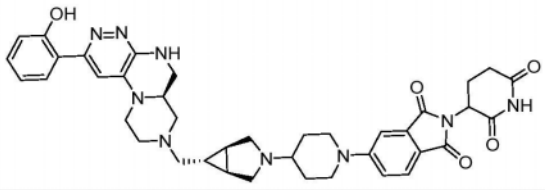
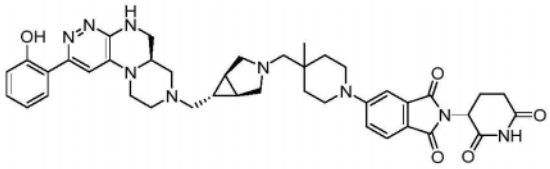
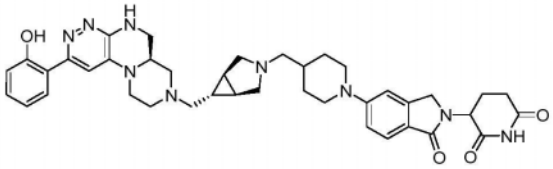
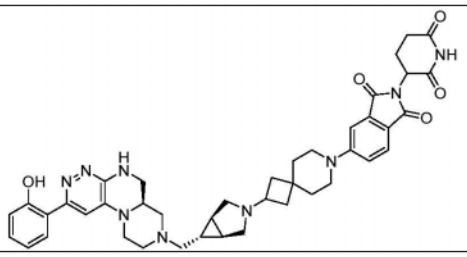
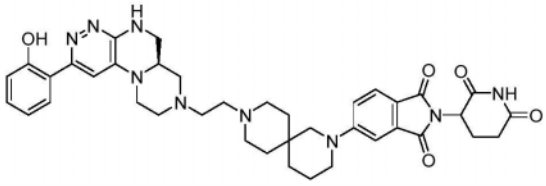
[0540]

实施例	结构	名称
74		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((S)-2-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)吗啉基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
75		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((R)-2-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)吗啉基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
76		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,3s)-3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)环丁基)氨基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
77		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1S,3r)-3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)环丁基)氨基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
78		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,3s)-3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)环丁基)氨基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
79		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(((S)-2-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)吗啉基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
80		(6aS)-N-(1-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酰胺

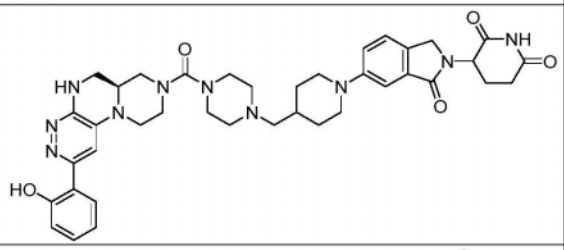
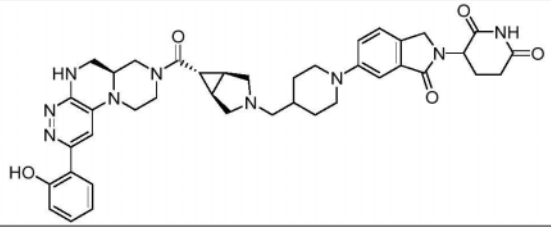
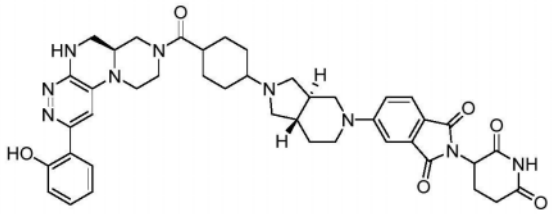
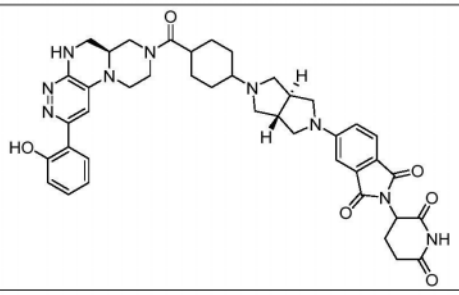
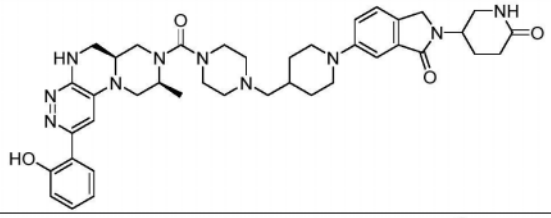
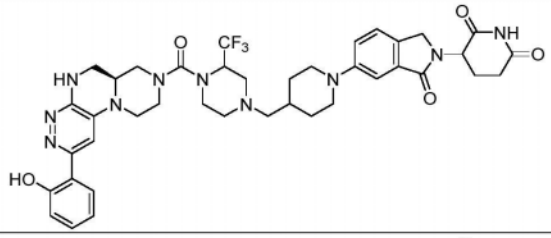
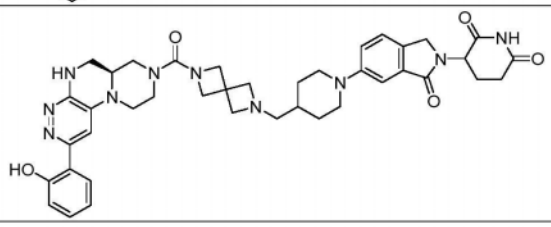
[0541]

实施例	结构	名称
81		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
82		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
83		(6aS)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸 1-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基酯
84		3-(5-(4-(((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
85		(6aS)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸 1-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基酯
86		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
87		3-(5-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

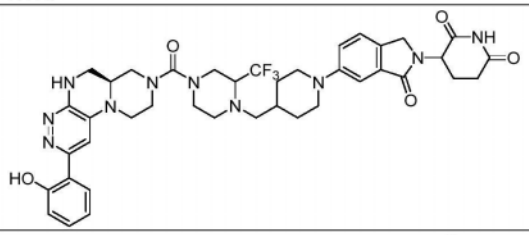
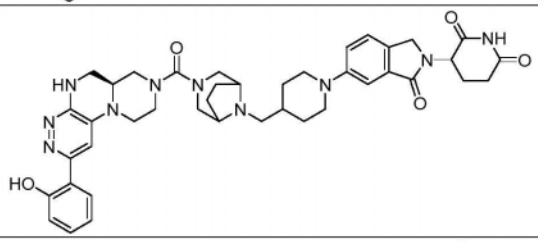
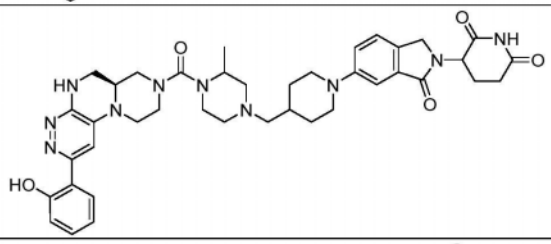
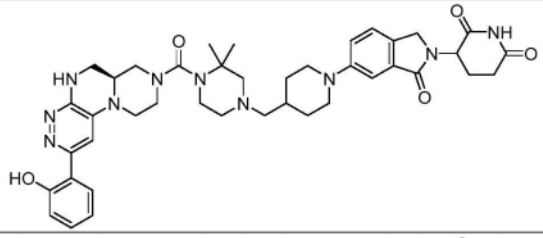
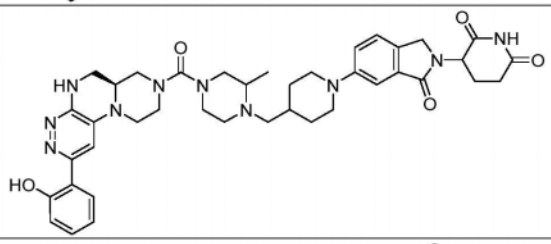
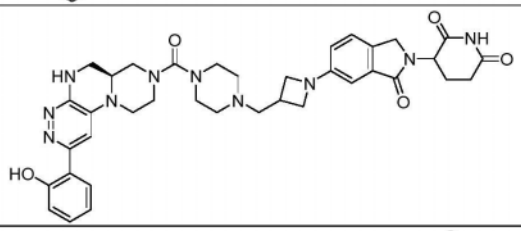
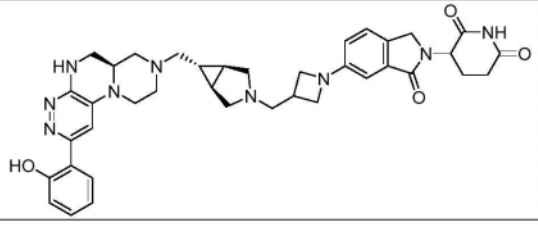
[0542]

实施例	结构	名称
88		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
89		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
90		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
91		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
92		3-(5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
93		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)异吲哚啉-1,3-二酮
94		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(9-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮

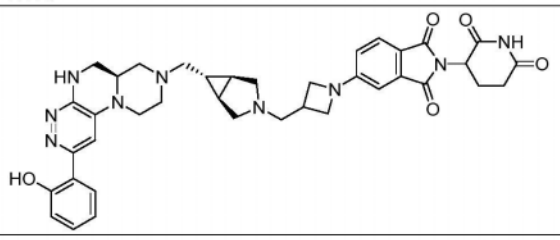
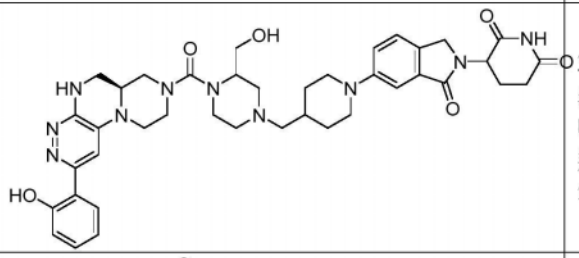
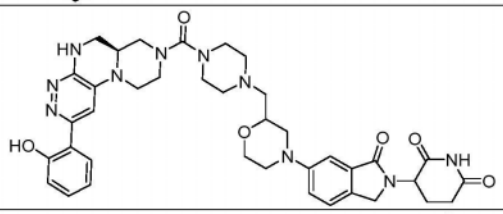
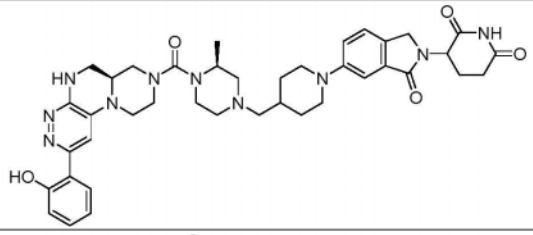
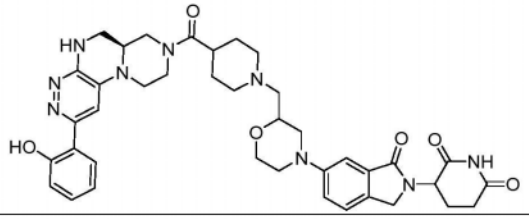
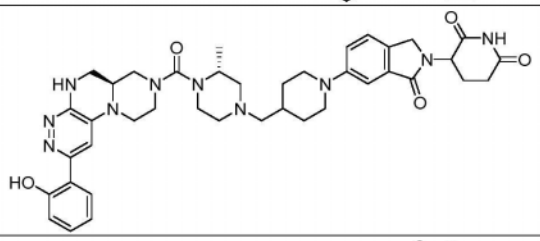
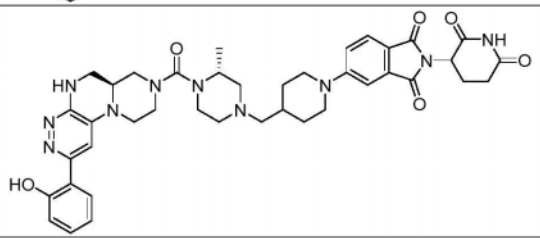
[0543]

实施例	结构	名称
95		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
96		3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
97		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3aS,7aS)-2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)环己基)八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基)异吲哚啉-1,3-二酮
98		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3aS,6aS)-5-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)环己基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)异吲哚啉-1,3-二酮
99		3-(6-(4-((4-((6aS,9S)-2-(2-羟基苯基)-9-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
100		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
101		3-(6-(4-((6-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

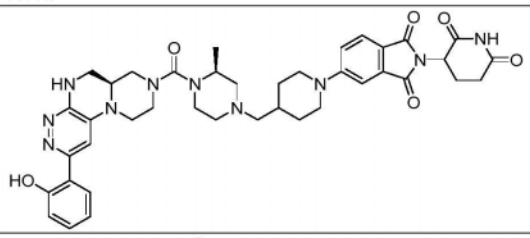
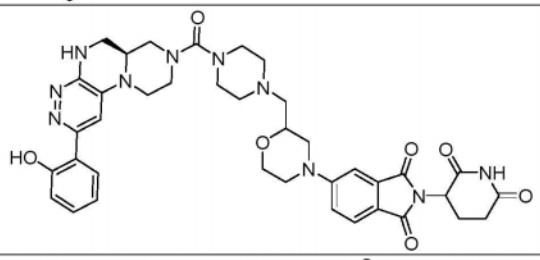
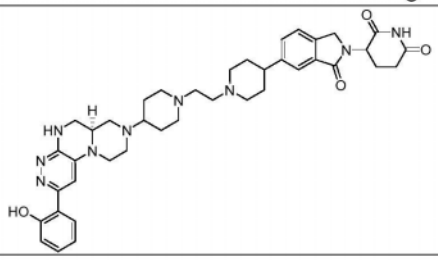
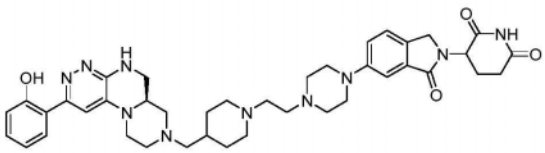
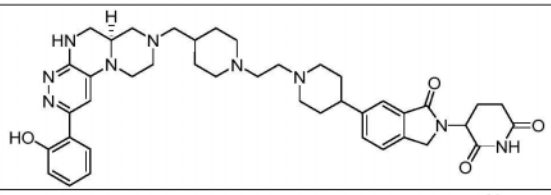
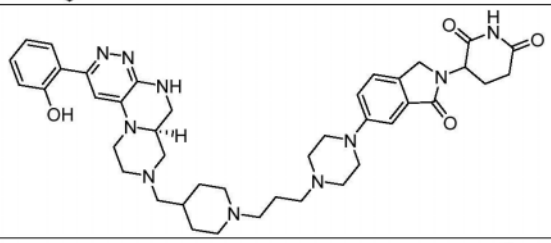
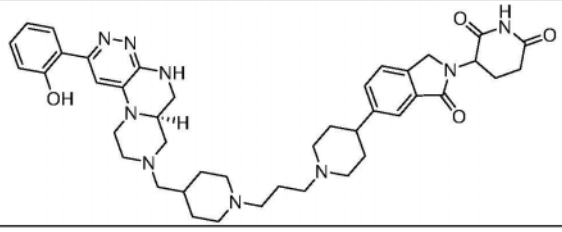
[0544]

实施例	结构	名称
102		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
103		3-(6-(4-((3-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
104		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
105		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
106		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
107		3-(6-(3-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
108		3-(6-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

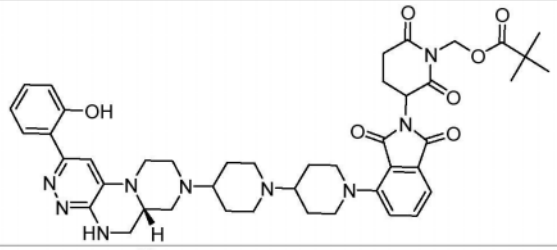
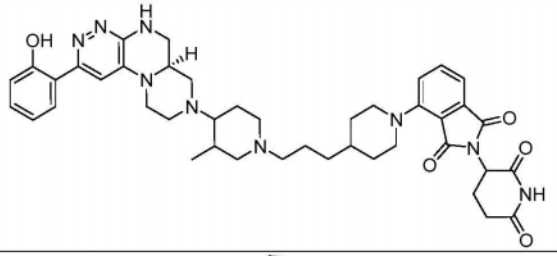
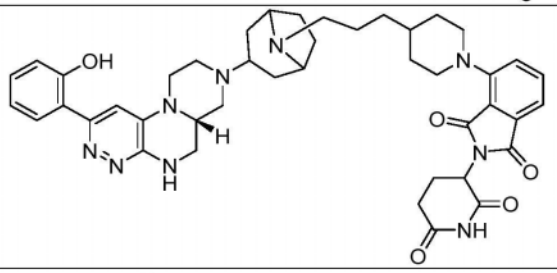
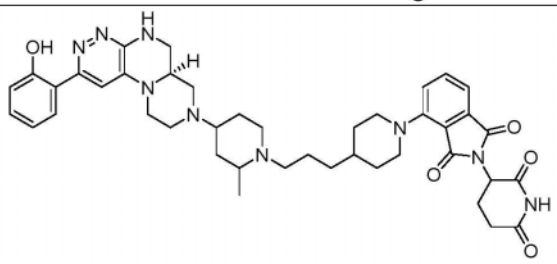
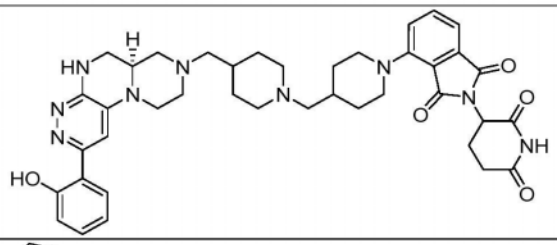
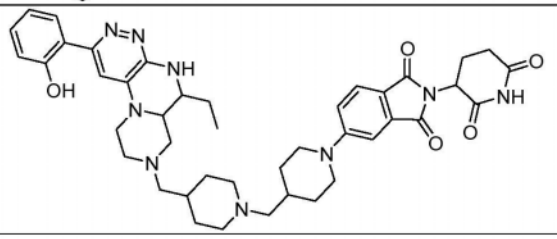
[0545]

实施例	结构	名称
109		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
110		3-(6-(4-((3-(羟甲基)-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
111		3-(6-(2-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)吗啉基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
112		3-(6-(4-(((S)-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
113		3-(6-(2-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)吗啉基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
114		3-(6-(4-(((R)-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
115		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((R)-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

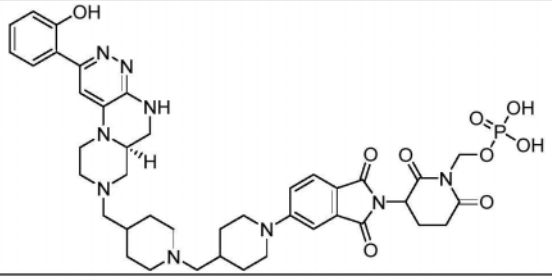
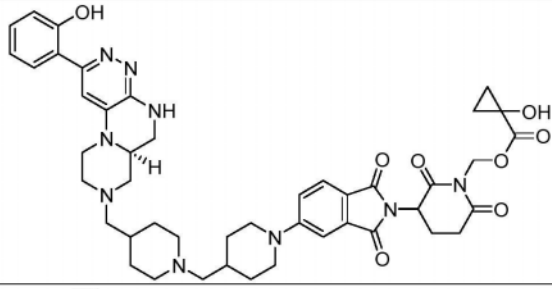
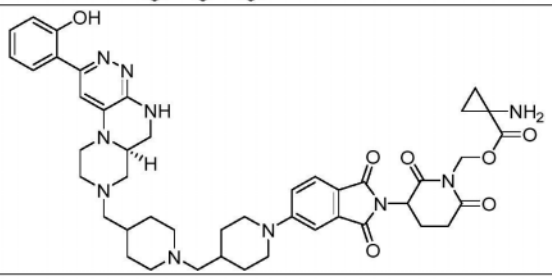
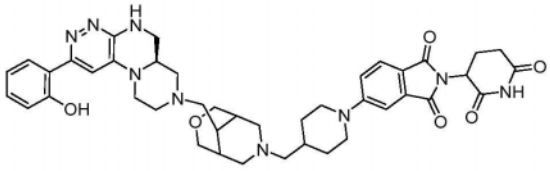
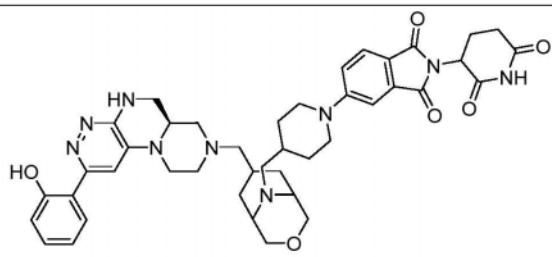
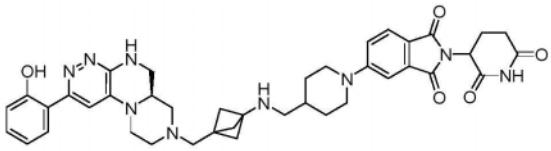
[0546]

实施例	结构	名称
116		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((S)-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
117		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)吗啉基)异吲哚啉-1,3-二酮
118		3-(6-(1-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
119		3-(6-(4-(2-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
120		3-(6-(1-(2-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
121		3-(6-(4-(3-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)丙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
122		3-(6-(1-(3-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)丙基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

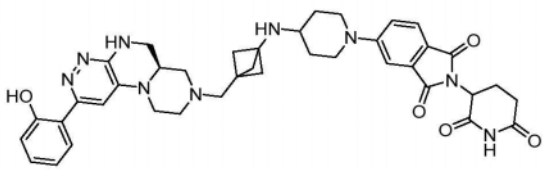
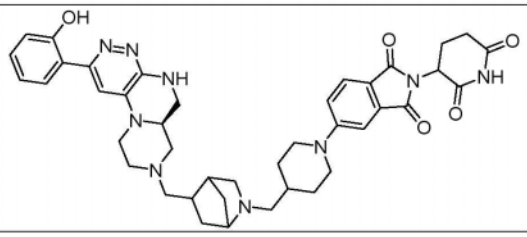
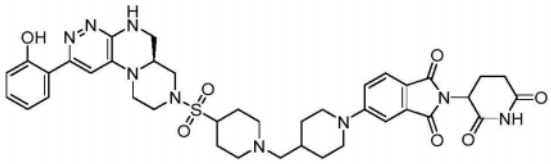
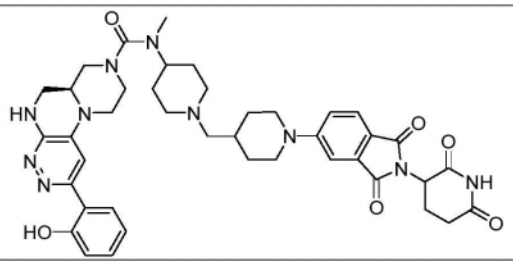
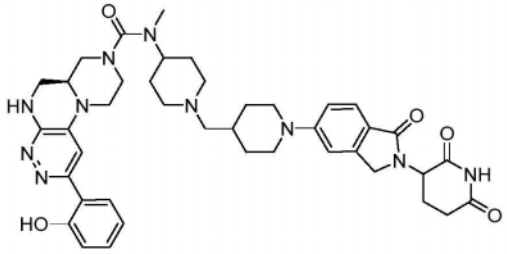
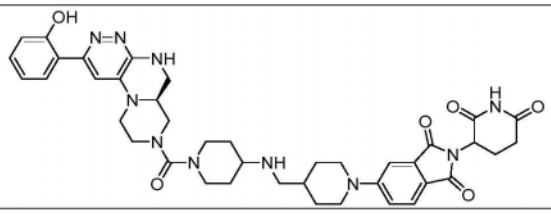
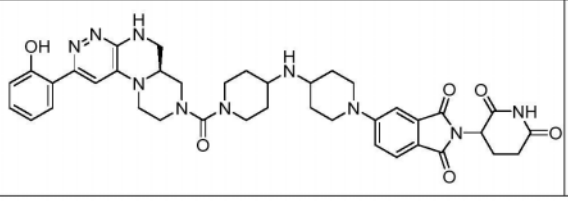
[0547]

实施例	结构	名称
123		(3-(4-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)新戊酸甲酯
124		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-3-甲基哌啶-1-基)丙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
125		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(3-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)丙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
126		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-2-甲基哌啶-1-基)丙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
127		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
128		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-((6-乙基-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

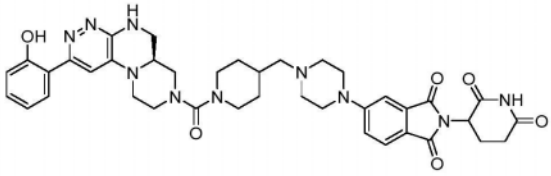
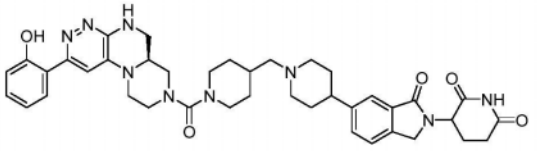
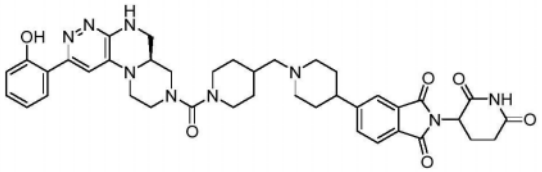
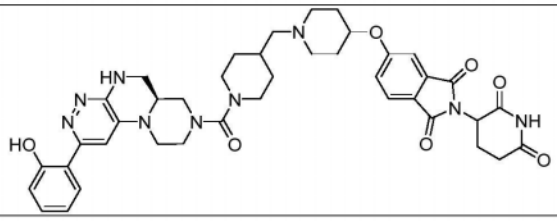
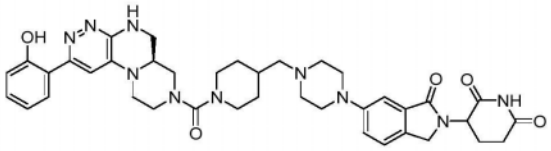
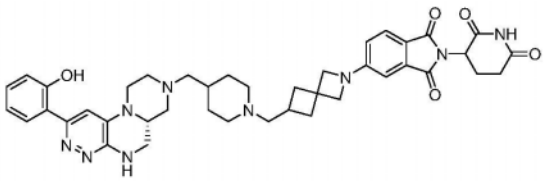
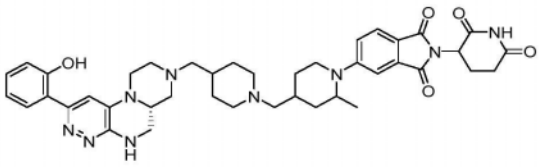
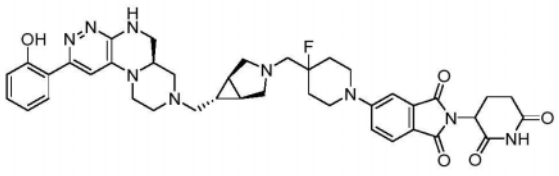
[0548]

实施例	结构	名称
129		(3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)磷酸二氢甲酯
130		(3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)1-羟基环丙烷-1-甲酸甲酯
131		(3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)1-氨基环丙烷-1-甲酸甲酯
132		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((9-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷-7-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
133		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((7-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
134		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

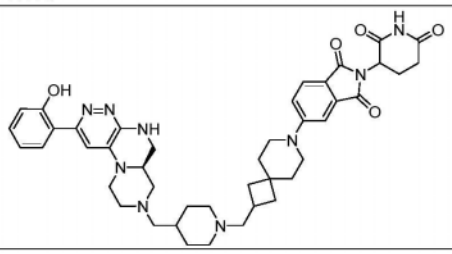
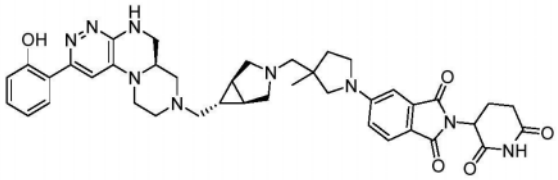
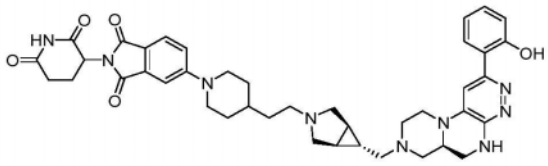
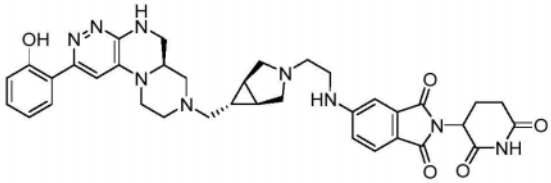
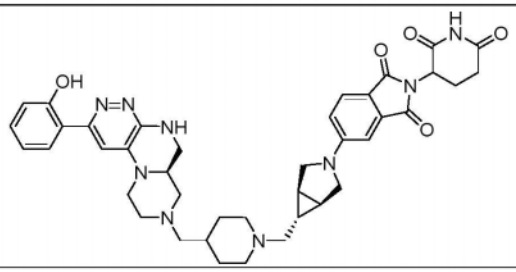
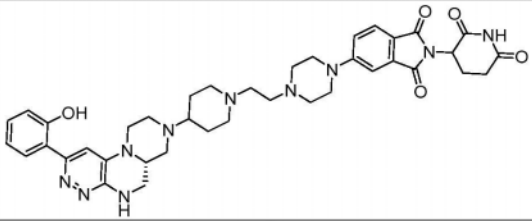
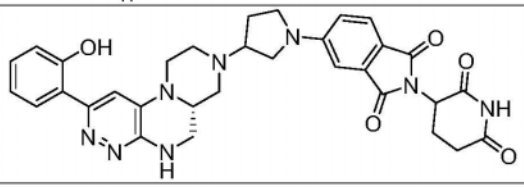
[0549]

实施例	结构	名称
135		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
136		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((5-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
137		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)磺酰基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
138		(6aS)-N-(1-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-2-(2-羟基苯基)-N-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酰胺
139		(6aS)-N-(1-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-2-(2-羟基苯基)-N-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酰胺
140		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
141		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

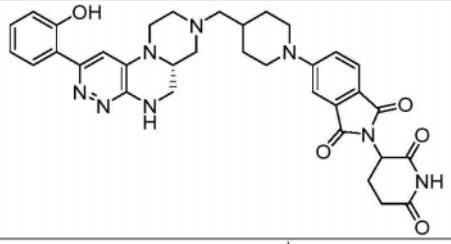
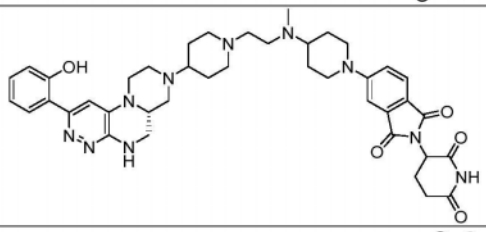
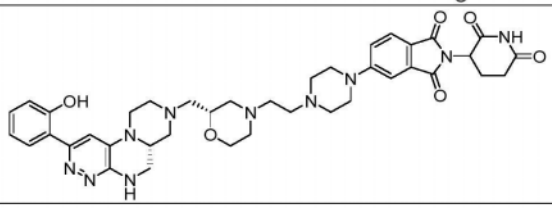
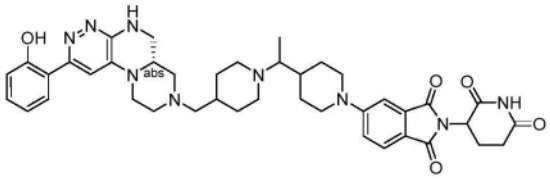
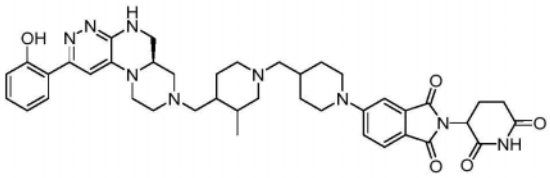
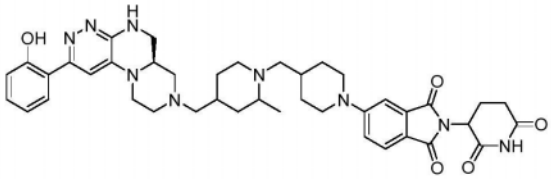
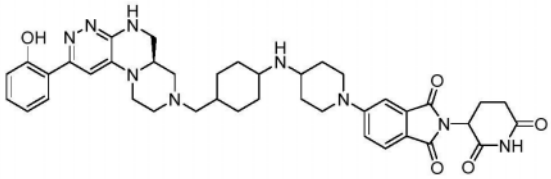
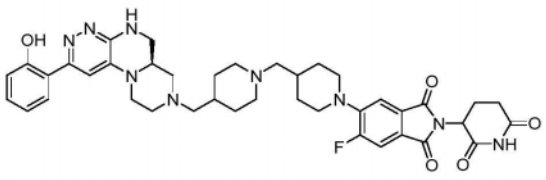
[0550]

实施例	结构	名称
142		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
143		3-(6-(1-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
144		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)异吲哚啉-1,3-二酮
145		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)异吲哚啉-1,3-二酮
146		3-(6-(4-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
147		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(6-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮
148		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-2-甲基哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
149		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-氟-4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

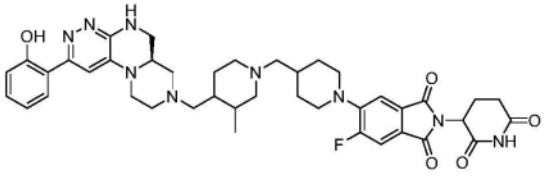
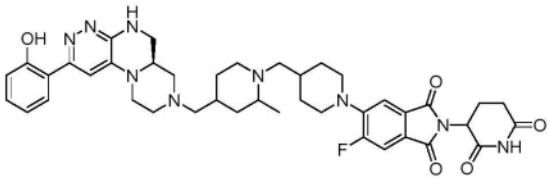
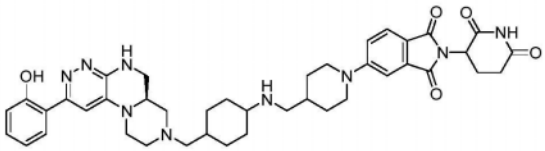
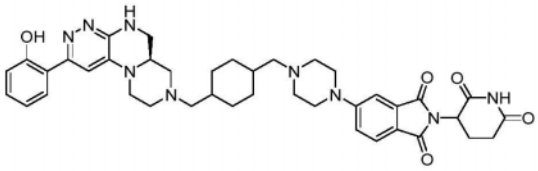
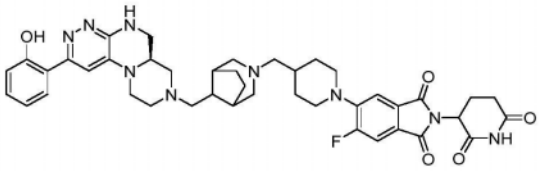
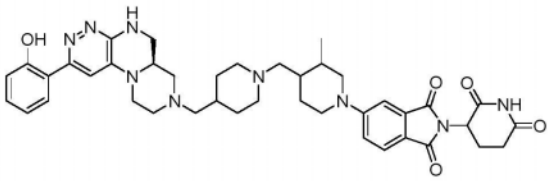
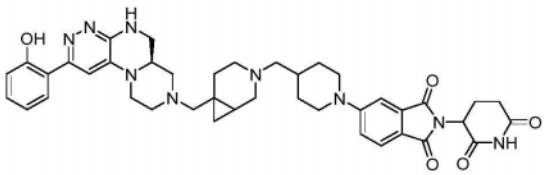
[0551]

实施例	结构	名称
150		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)异吲哚啉-1,3-二酮
151		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-3-甲基吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
152		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)乙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
153		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
154		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1R,5S,6s)-6-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
155		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
156		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

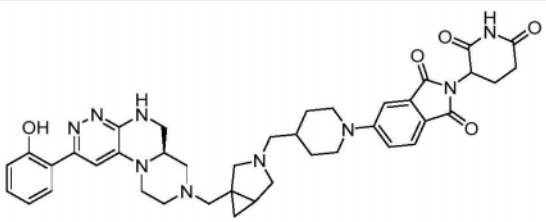
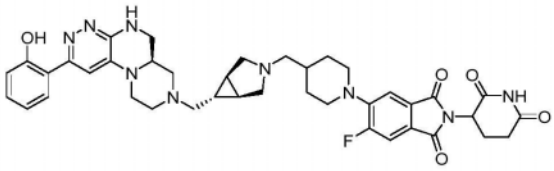
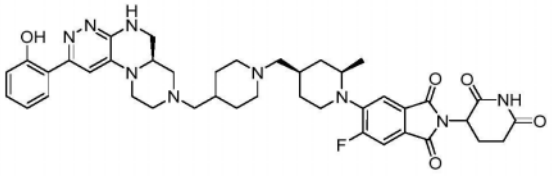
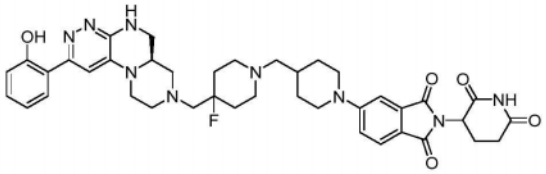
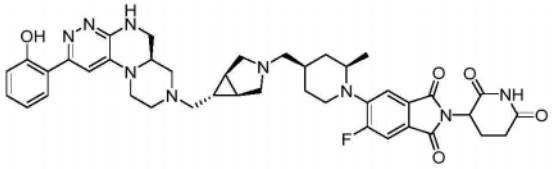
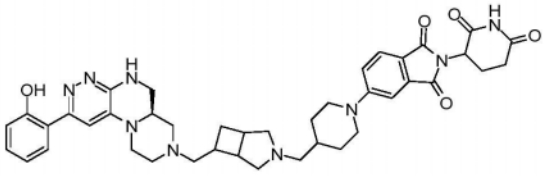
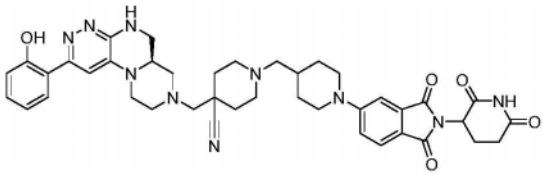
[0552]

实施例	结构	名称
157		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
158		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
159		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-((R)-2-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)吗啉基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
160		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[1-[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]乙基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
161		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
162		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-2-甲基哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
163		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]环己基]氨基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
164		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮

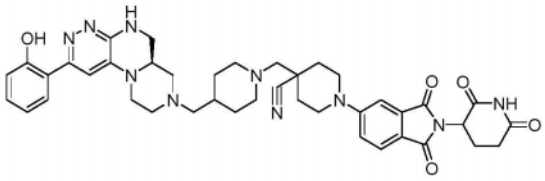
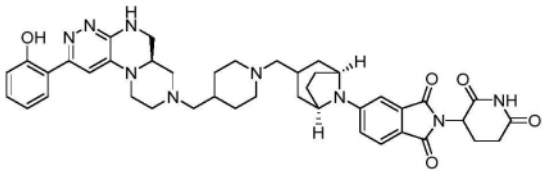
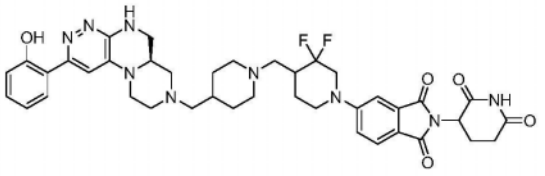
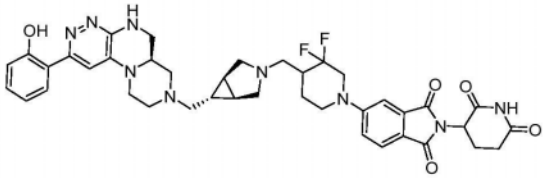
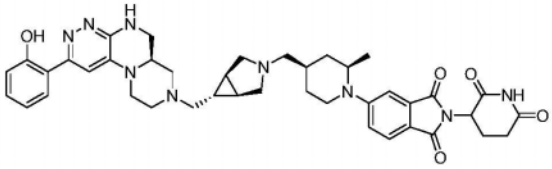
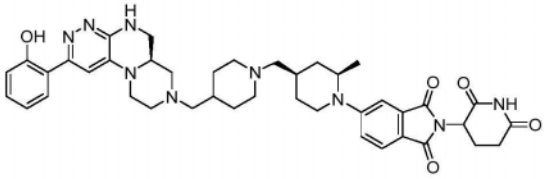
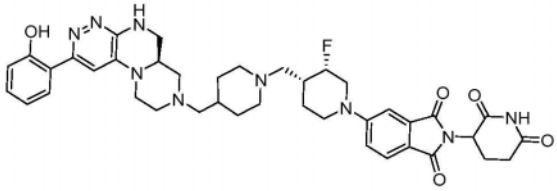
[0553]

实施例	结构	名称
165		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-甲基哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
166		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-2-甲基哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
167		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]环己基]氨基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
168		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)环己基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
169		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[4-[[8-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
170		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]-3-甲基哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
171		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮

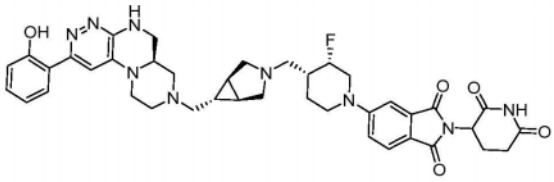
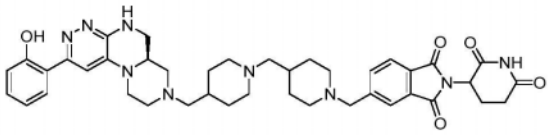
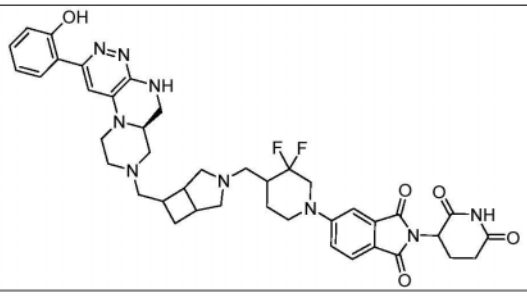
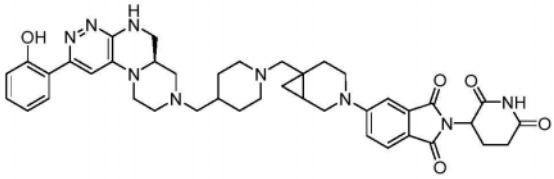
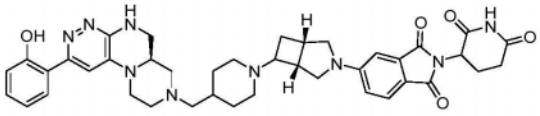
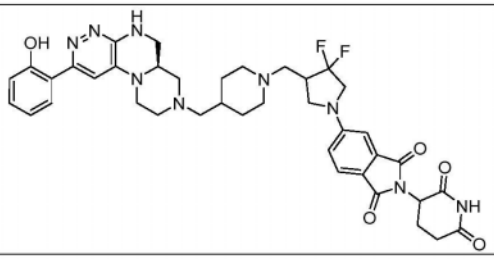
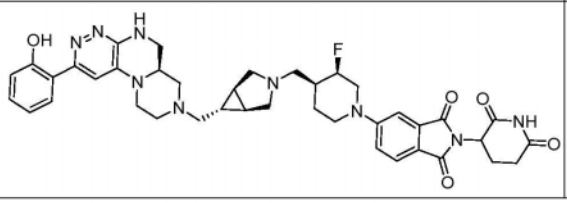
[0554]

实施例	结构	名称
172		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[1-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
173		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
174		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[(2R,4R)-4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]-2-甲基哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
175		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[4-氟-4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
176		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[(2R,4R)-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]-2-甲基哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
177		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.2.0]庚烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
178		1-[[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌啶-4-基]甲基]-4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-4-甲腈

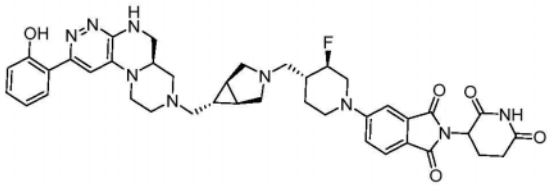
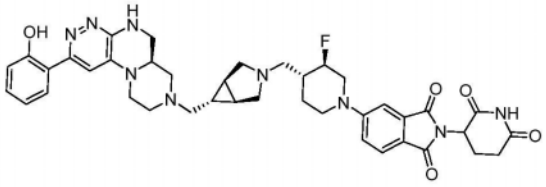
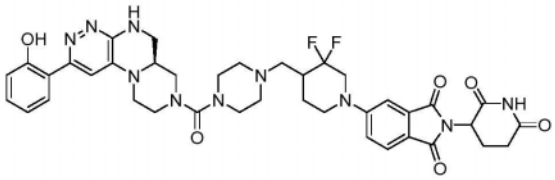
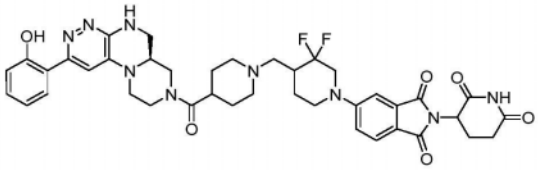
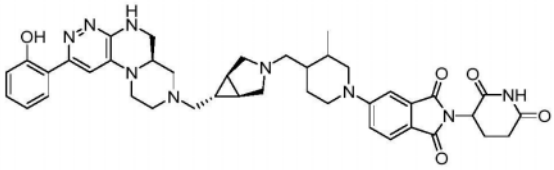
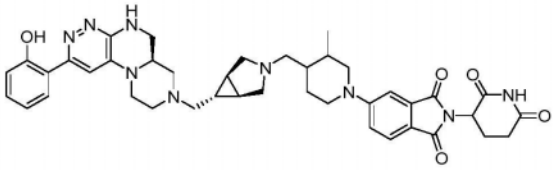
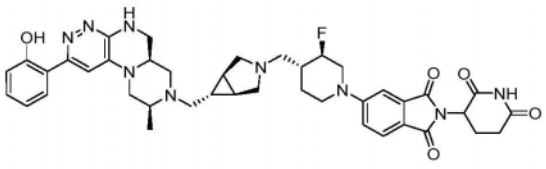
[0555]

实施例	结构	名称
179		1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-4-甲腈
180		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(1S,5R)-3-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]异吲哚-1,3-二酮
181		5-[3,3-二氟-4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮
182		5-[3,3-二氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮
183		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(2R,4R)-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]-2-甲基哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
184		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(2R,4R)-4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]-2-甲基哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
185		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3S,4R)-3-氟-4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮

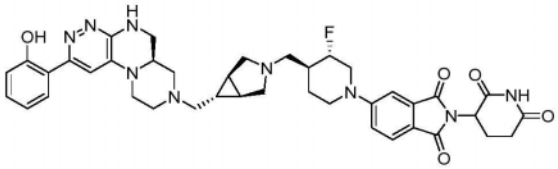
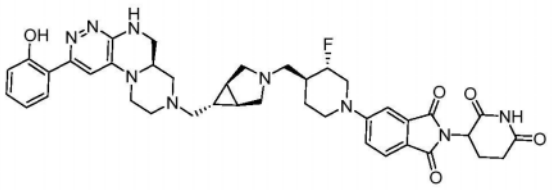
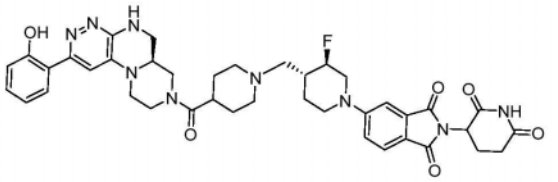
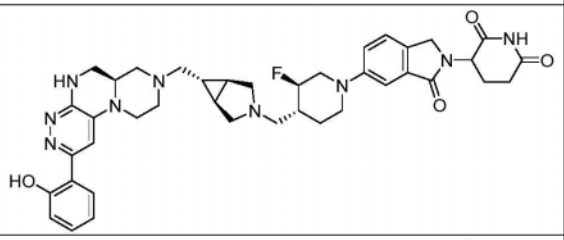
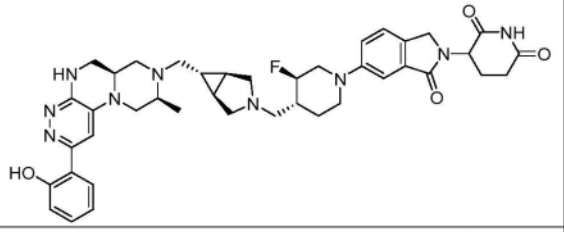
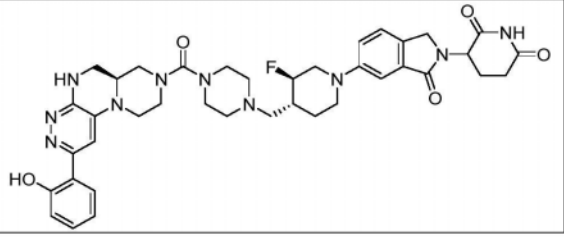
[0556]

实施例	结构	名称
186		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3S,4R)-3-氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
187		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]异吲哚-1,3-二酮
188		5-[3,3-二氟-4-[[6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.2.0]庚烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮
189		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[6-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-基]异吲哚-1,3-二酮
190		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(1S,5R)-6-[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]-3-氮杂双环[3.2.0]庚烷-3-基]异吲哚-1,3-二酮
191		5-[3,3-二氟-4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮
192		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3R,4S)-3-氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己

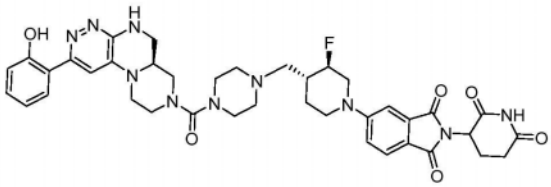
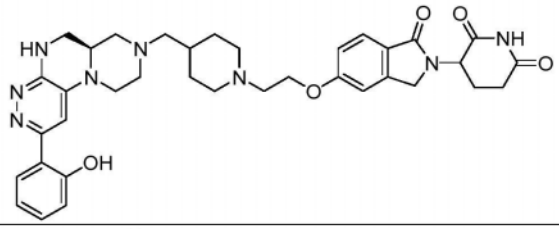
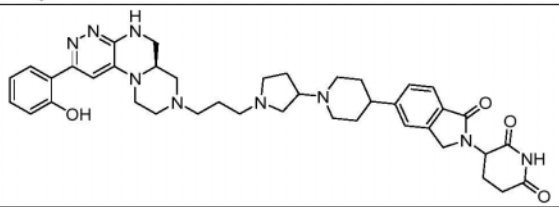
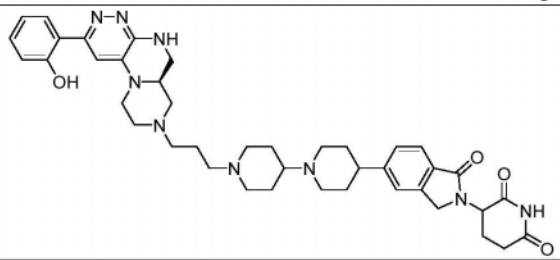
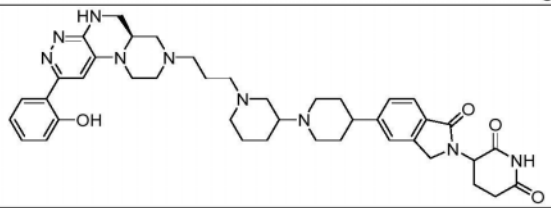
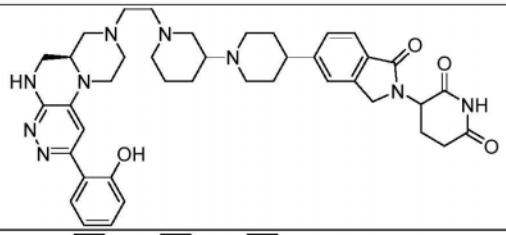
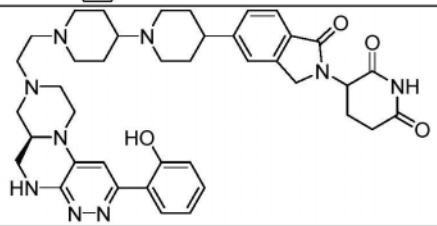
[0557]

实施例	结构	名称
		烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
193		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3R,4R)-3-氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
194		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3R,4R)-3-氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
195		5-[3,3-二氟-4-[[4-[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-羰基]哌嗪-1-基]甲基]哌啶-1-基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮
196		5-[3,3-二氟-4-[[4-[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-羰基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮
197		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
198		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
199		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3R,4R)-3-氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S,13S)-4-(2-羟基苯基)-13-甲基-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]

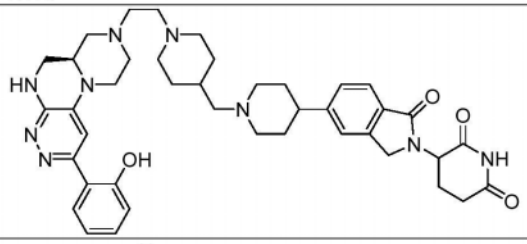
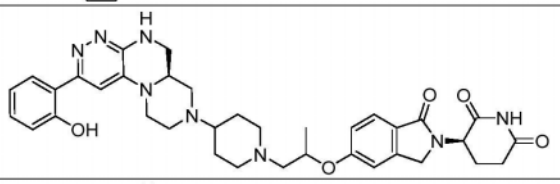
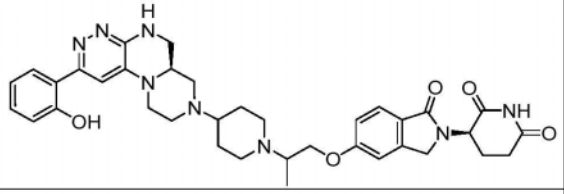
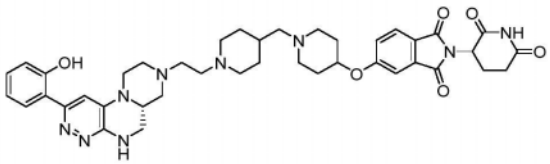
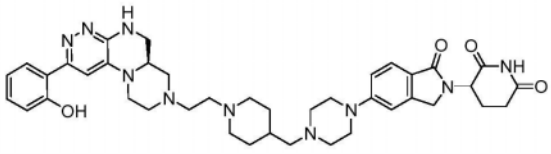
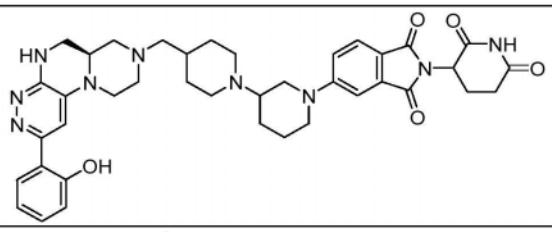
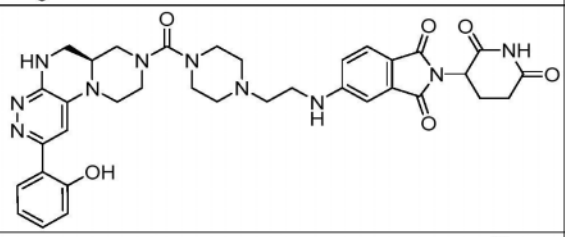
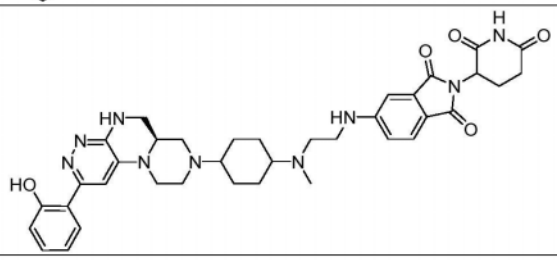
[0558]

实施例	结构	名称
		己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
200		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3S,4S)-3-氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
201		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3S,4S)-3-氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
202		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3R,4R)-3-氟-4-[[4-[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-羰基]哌嗪-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
203		3-(6-((3R,4R)-3-氟-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
204		3-[5-[(3R,4R)-3-氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S,13S)-4-(2-羟基苯基)-13-甲基-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]-3-氧代-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮
205		3-[5-[(3R,4R)-3-氟-4-[[4-[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-羰基]哌嗪-1-基]甲基]哌啶-1-基]-3-氧代-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮

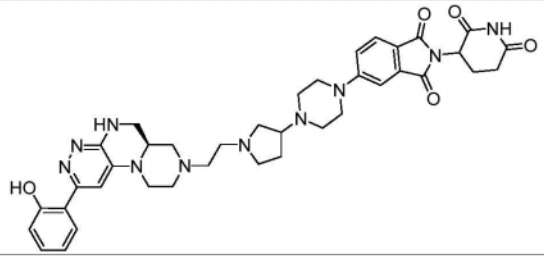
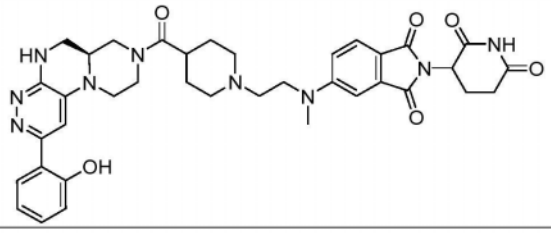
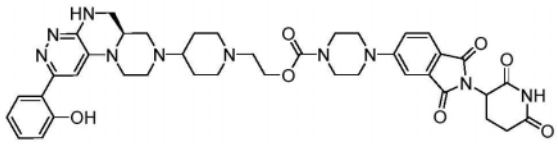
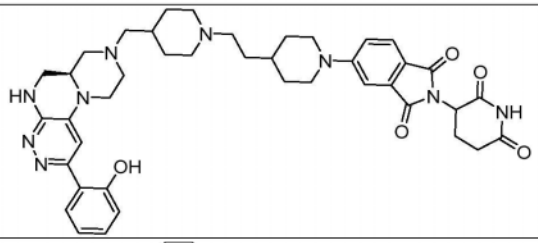
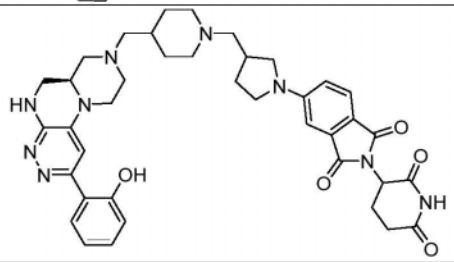
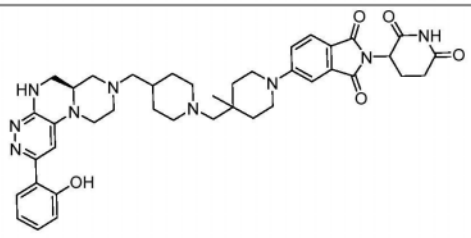
[0559]

实施例	结构	名称
206		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3R,4R)-3-氟-4-[[4-[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-羰基]哌嗪-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮
207		3-(5-(2-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-哌啶-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
208		3-(5-(1-(1-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)丙基)吡咯烷-3-基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
209		3-(5-(1'-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)丙基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
210		3-(5-(1'-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)丙基)-[1,3'-联哌啶]-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
211		3-(5-(1'-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)-[1,3'-联哌啶]-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
212		3-(5-(1'-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

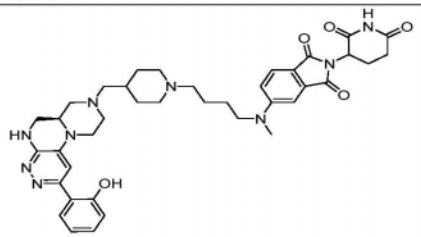
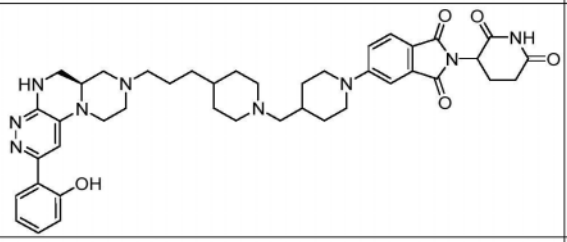
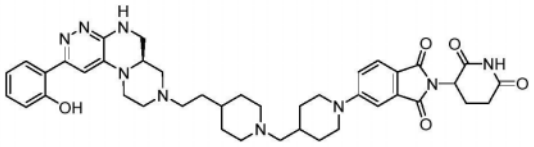
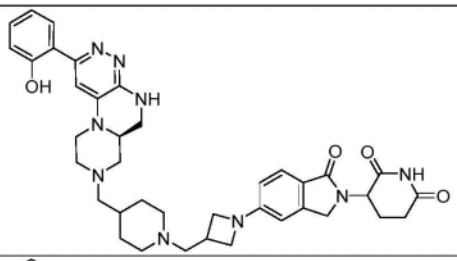
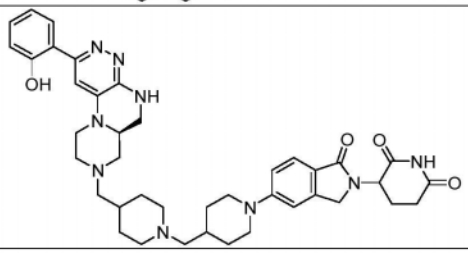
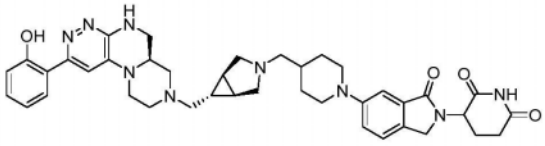
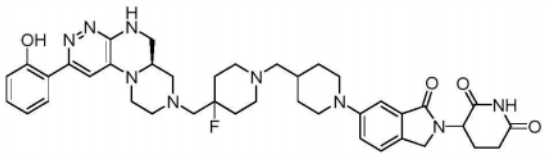
[0560]

实施例	结构	名称
213		3-(5-(1-((1-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
214		(3R)-3-(5-((1-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙烷-2-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
215		(3R)-3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
216		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-((1-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)氧基)异吲哚啉-1,3-二酮
217		3-(5-(4-((1-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
218		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基))-[1,3'-联哌啶]-1'-基)异吲哚啉-1,3-二酮
219		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
220		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)环己基)(甲基)氨基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

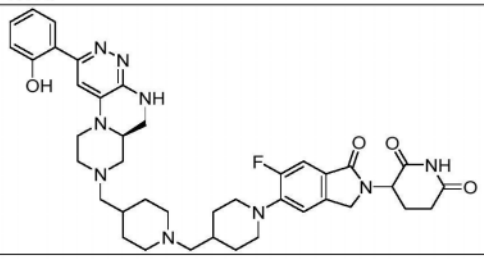
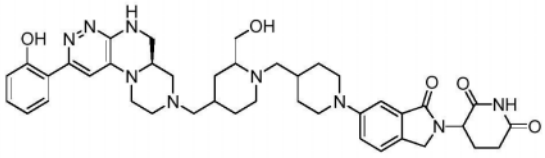
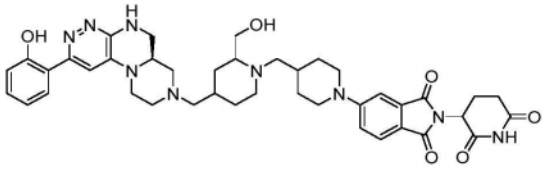
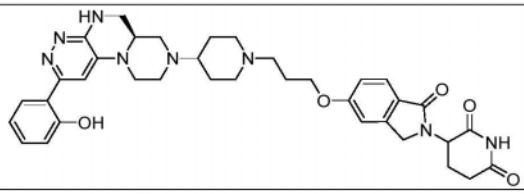
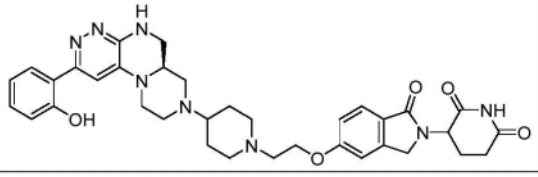
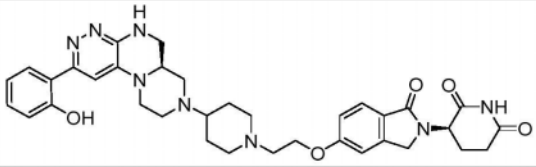
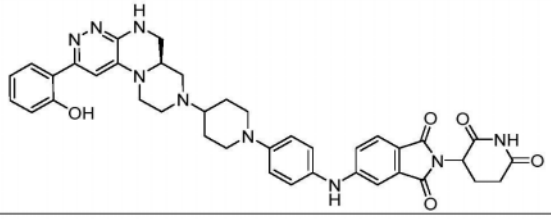
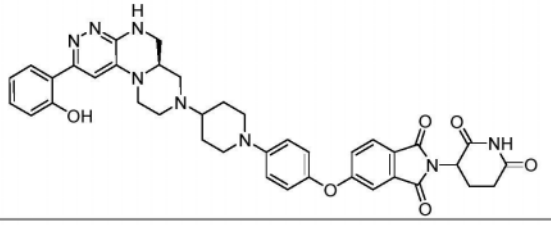
[0561]

实施例	结构	名称
221		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(1-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)吡咯烷-3-基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
222		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
223		4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-甲酸2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙酯
224		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
225		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
226		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

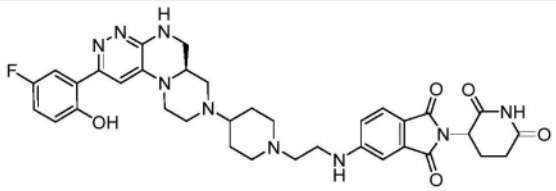
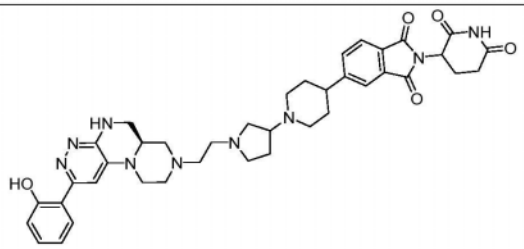
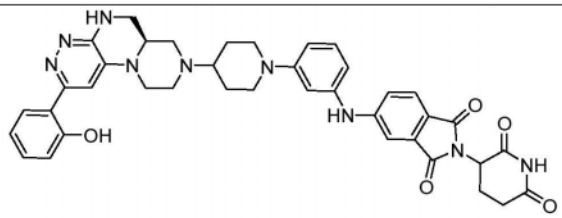
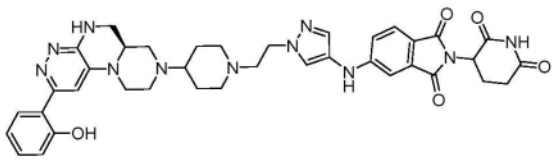
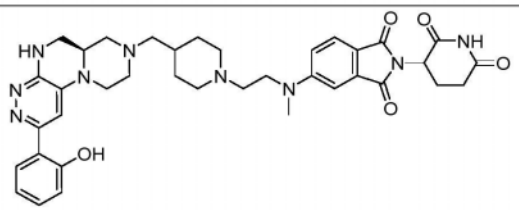
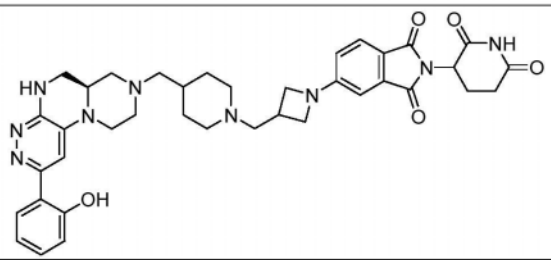
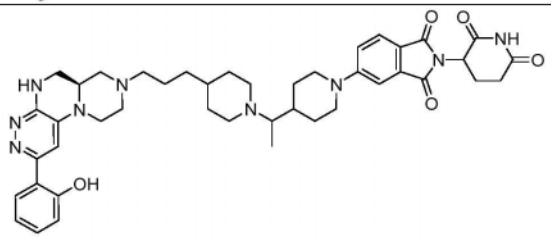
[0562]

实施例	结构	名称
227		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((4-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)丁基)(甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
228		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)丙基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
229		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
230		3-(5-(3-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
231		3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
232		3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
233		3-(6-(4-((4-氟-4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

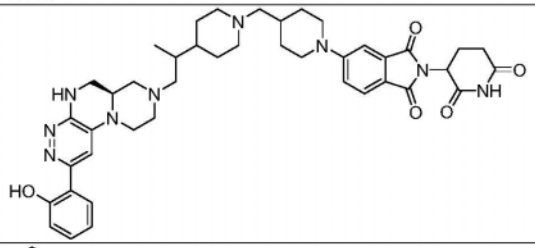
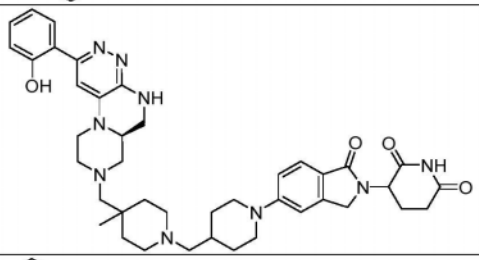
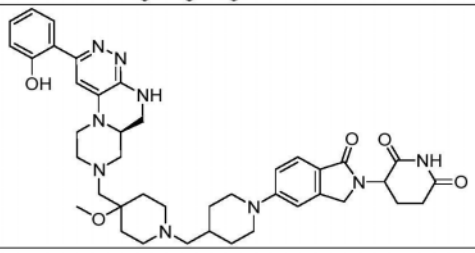
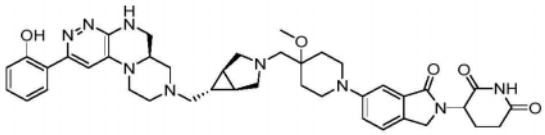
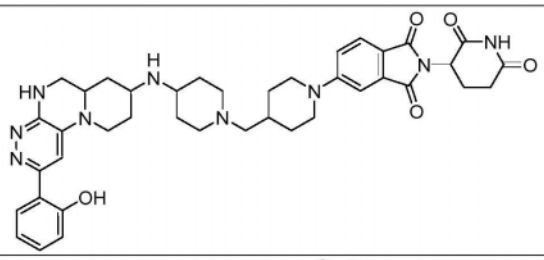
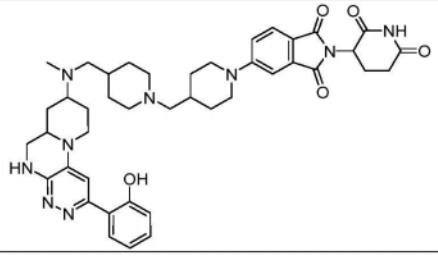
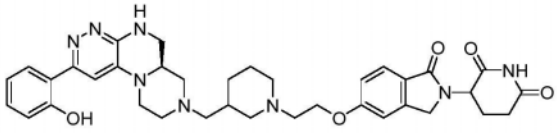
[0563]

实施例	结构	名称
234		3-(6-氟-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
235		3-(6-(4-((2-(羟甲基)-4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
236		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((2-(羟甲基)-4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
237		3-(5-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
238		3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
239		(R)-3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
240		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((4-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
241		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)苯氧基)异吲哚啉-1,3-二酮

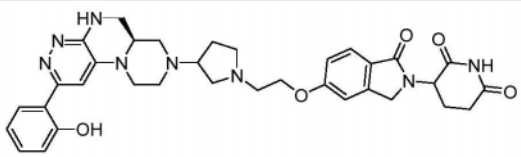
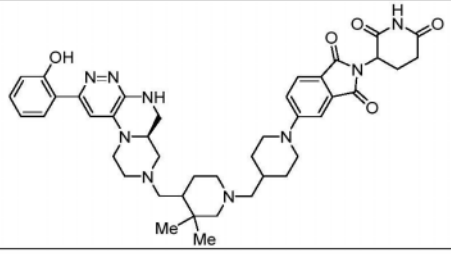
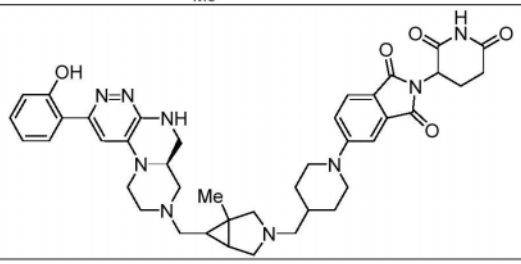
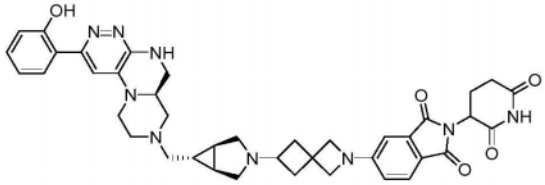
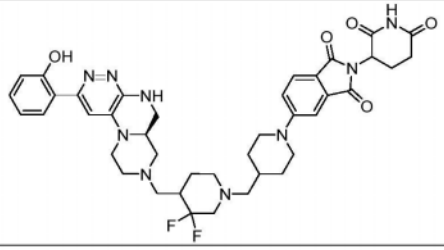
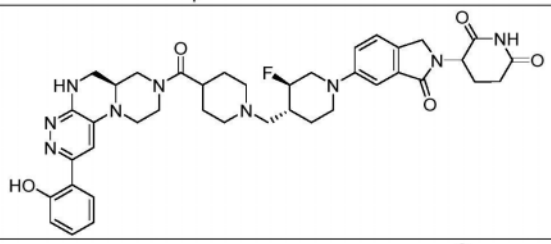
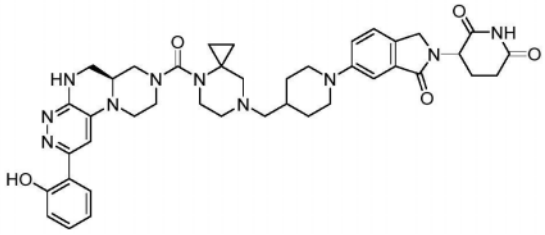
[0564]

实施例	结构	名称
242		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-((S)-2-(5-氟-2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
243		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-(1-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)吡咯烷-3-基)哌啶-4-基)异吲哚啉-1,3-二酮
244		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
245		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
246		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
247		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
248		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(1-(4-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)丙基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

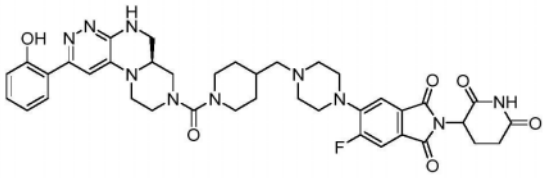
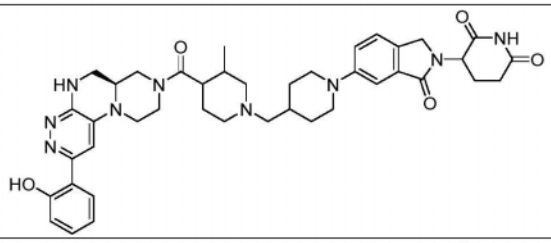
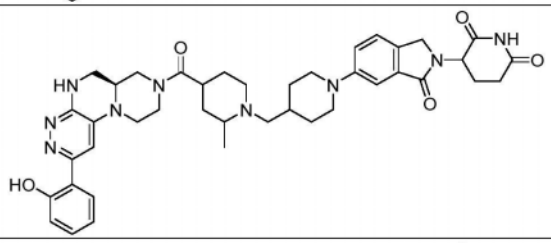
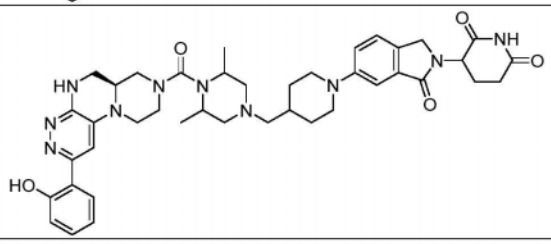
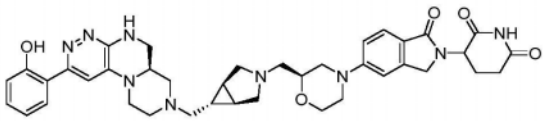
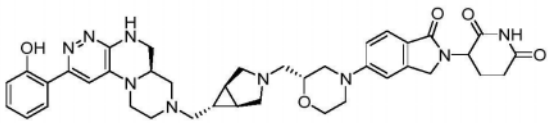
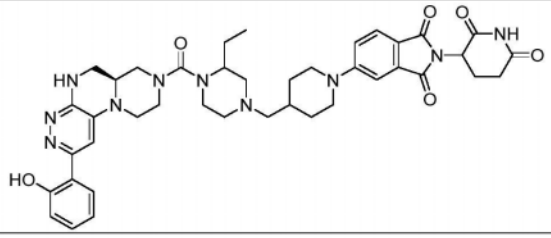
[0565]

实施例	结构	名称
249		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(1-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)丙烷-2-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
250		3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
251		3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
252		3-(6-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
253		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-((2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
254		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
255		3-(5-(2-(3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-哌啶-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

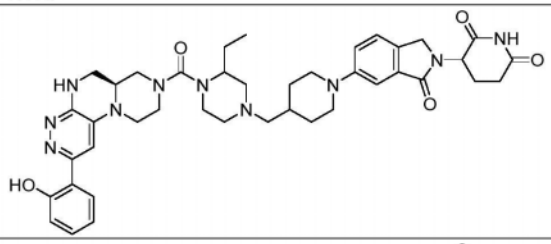
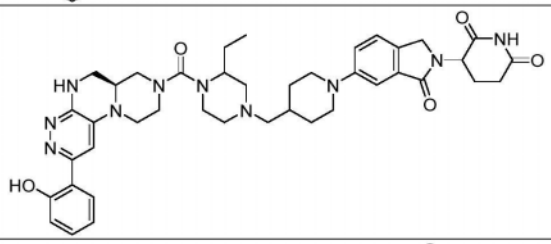
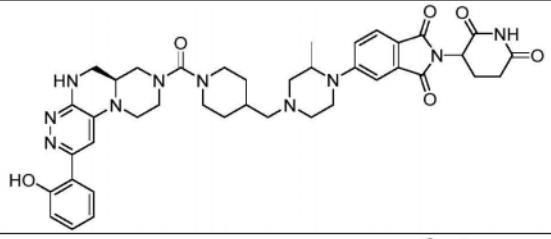
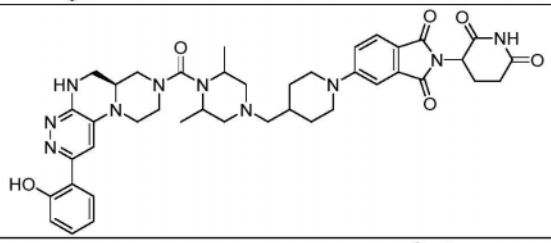
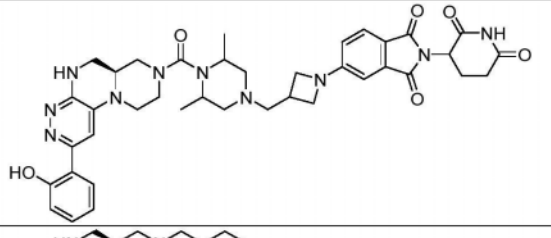
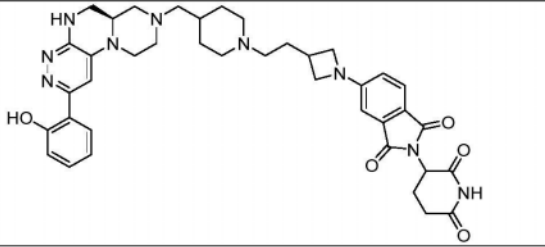
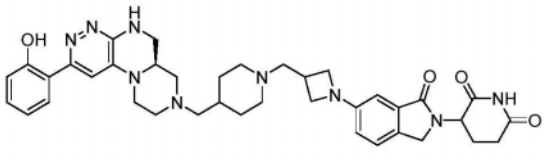
[0566]

实施例	结构	名称
256		3-(5-(2-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)吡咯烷-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
257		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
258		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
259		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基-5-(6-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮
260		5-(4-((3,3-二氟-4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
261		3-(6-((3R,4R)-3-氟-4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
262		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

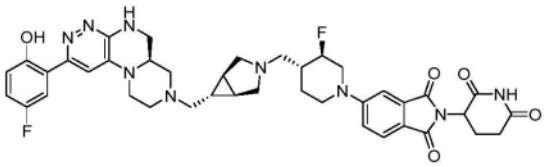
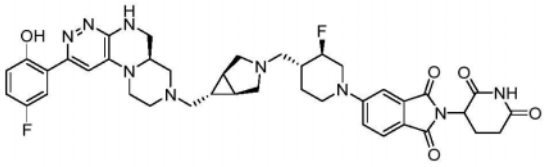
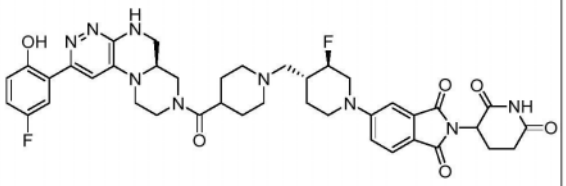
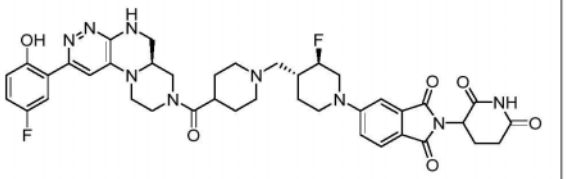
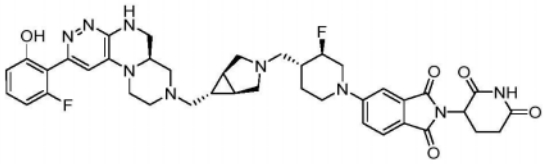
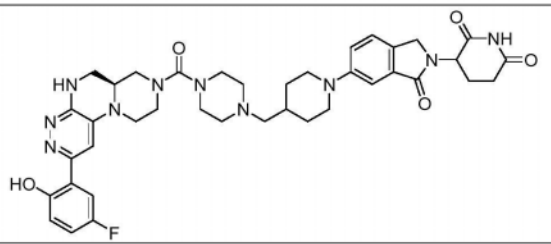
[0567]

实施例	结构	名称
263		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-(4-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
264		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
265		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-2-甲基哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
266		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
267		3-(5-((S)-2-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)吗啉基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
268		3-(5-((R)-2-(((1R,5S,6S)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)吗啉基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
269		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((3-乙基-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0568]

实施例	结构	名称
270		3-(6-(4-((3-乙基-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
271		3-(6-(4-((3-乙基-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
272		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
273		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
274		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
275		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(2-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
276		3-(6-(3-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0569]

实施例	结构	名称
277		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3R,4R)-3-氟-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(5-氟-2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
278		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3R,4R)-3-氟-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(5-氟-2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
279		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3R,4R)-3-氟-4-((4-((S)-2-(5-氟-2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
280		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3R,4R)-3-氟-4-((4-((S)-2-(5-氟-2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
281		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3R,4R)-3-氟-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-氟-6-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
282		3-(6-(4-((4-((S)-2-(5-氟-2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0570] 本发明的化合物可以使用文献中已知的多种制备反应来制备。以下方案提供关于制备本发明的化合物的一般指导。本领域技术人员将理解,可以使用有机化学的一般知识修改或优化方案中所示的制备以制备本发明的各种化合物。用于制备本发明的化合物的示例性合成方法提供于以下方案中。

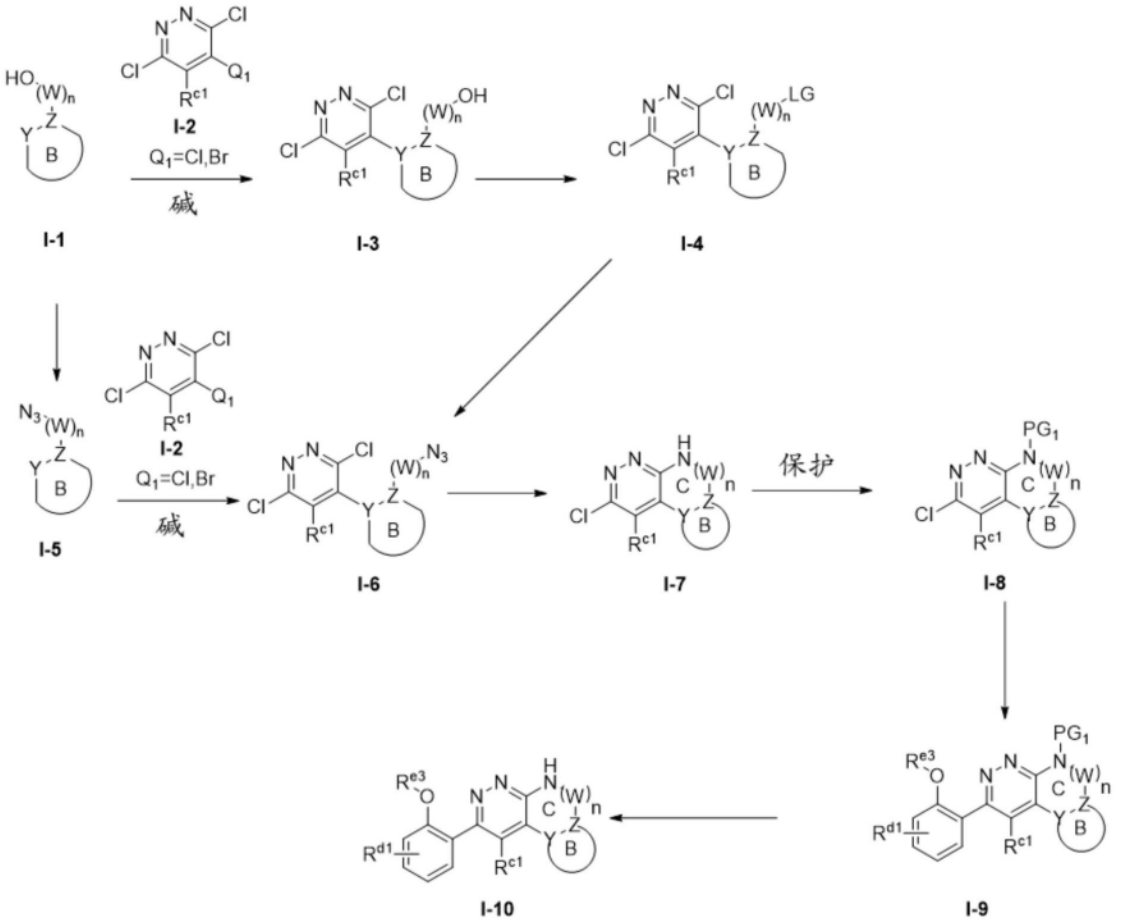
[0571] 提供以下实施例以说明本公开内容内描述的一些概念。虽然认为实施例提供了实施方案,但不应认为其限制本文所述的更一般的实施方案。

[0572] 实施例

[0573] 一般合成程序

[0574] 本文所述的化合物可以根据以下合成方案和一般合成程序制备。

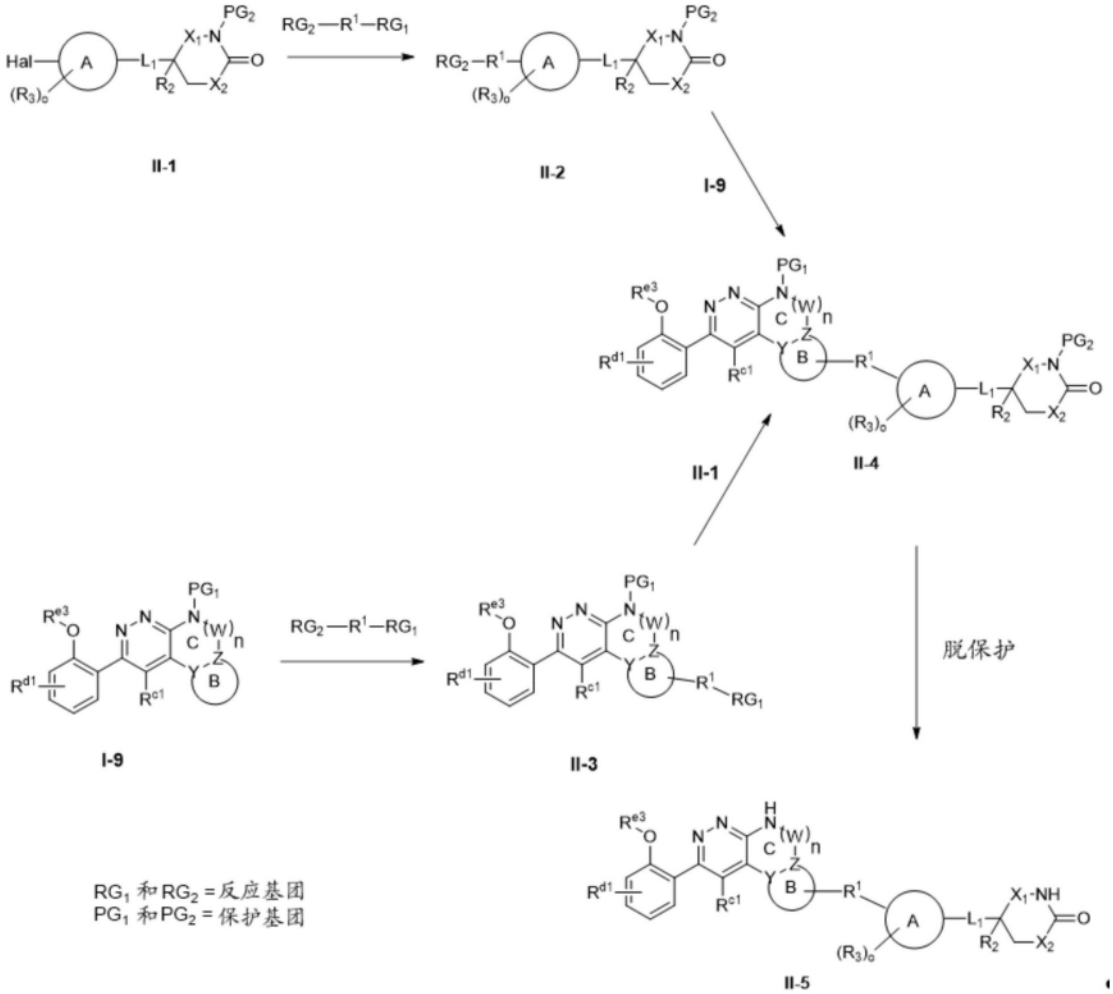
[0575] 方案I

[0576] 

[0577] 式I-10的化合物可以使用例如方案I中所示的顺序来合成。在碱(例如,Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、DIPEA)的存在下,在高温下I-1与化合物I-2之间的S_NAr反应可产生醇I-3。在适当条件下(诸如但不限于,用$SOCl_2$或CBr_4/PPh_3或$MsCl/Et_3N$处理),将I-3的羟基转化为离去基团(LG)可提供化合物I-4,该化合物可以使用NaN_3转化为相应的叠氮化物I-6。另选地,用PPh_3/NaN_3/DEAD处理后,化合物I-1可以转化为叠氮化物I-5。在碱的存在下,I-5与化合物I-2之间的S_NAr反应可以得到化合物I-6。使用PPh_3或Pd/H_2将化合物I-6的叠氮基还原成相应的胺,接着进行分子内环化,可以提供化合物I-7。用适当的基团(例如,Boc、SEM、Bn等)保护-NH基团可产生化合物I-8,该化合物可以使用适当的硼酸或酯(例如,2-羟基-苯基硼酸)在标准Suzuki条件下(例如,在钯催化剂诸如但不限于与二氯甲烷和碱(例如碳酸盐碱)络合的四(三苯基膦)钯(0)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II))的存在下转化为化合物I-9。去除保护基团可以得到化合物I-10,其中W、Y、Z、B、C、n、R^{c1}、R^{d1}和R^{e3}如本文和上文所定义。

[0578] 方案II

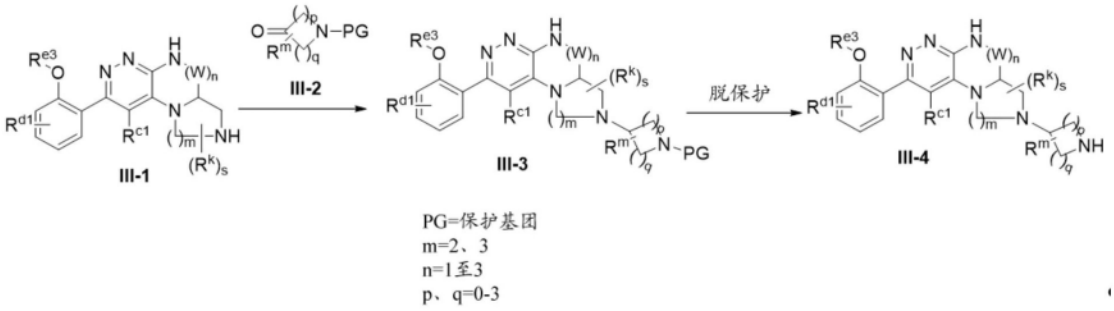
[0579]



[0580] 式II-5的化合物可以使用例如方案II中所示的顺序来合成。使用适当的合成方法(诸如但不限于S_NAr反应、Suzuki偶联、Buchwald反应或铜(I)催化的炔基化等)偶联化合物II-1与R_1可以提供化合物II-2。化合物I-8可以使用适当的合成方法(诸如但不限于S_N2反应、S_NAr反应、还原胺化、Buchwald反应、酰胺形成、Mitsunobu反应、烯烃复分解等)引入以产生化合物II-4。另选地,II-4的合成可以通过将I-9与R_1偶联,接着使用上文提到的适当的合成方法引入II-1来实现。去除保护基团可提供式II-5的化合物,其中W、B、C、Y、Z、X、X_1、X_2、L_1、n、o、R^1、R_2、R_3、R^{c1}、R^{d1}和R^{e3}如本文和上文所定义。

[0581] 方案III

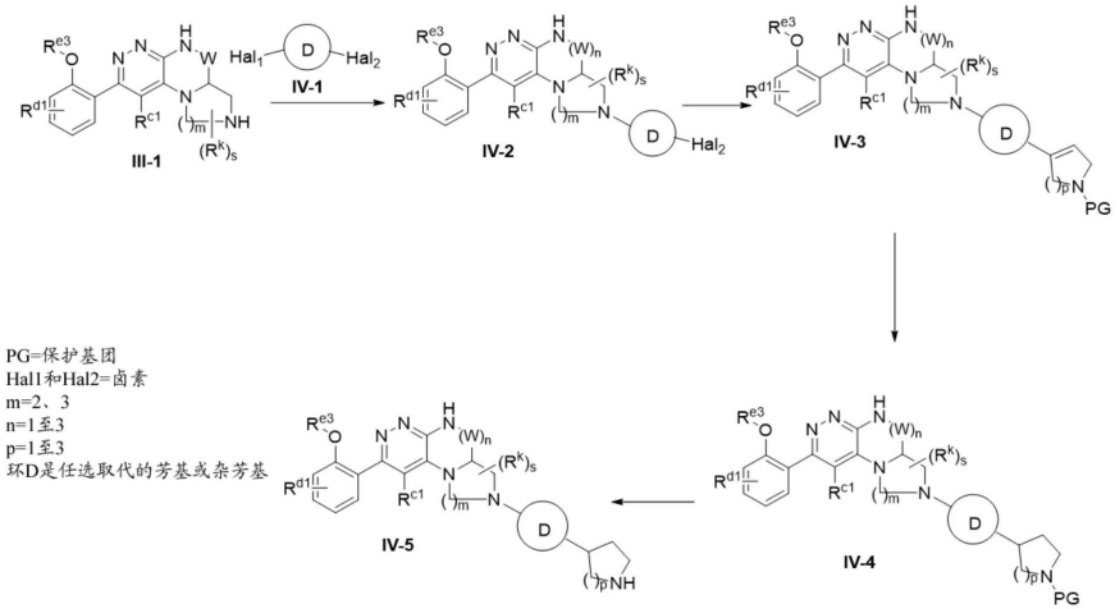
[0582]



[0583] 式III-4的化合物可以使用例如方案III中所示的顺序来合成。在还原条件下(例如,$NaBH_3CN$),化合物III-1和化合物III-2之间的还原胺化可提供化合物III-3。在标准条件下去除保护基团(例如,PG=Boc,用TFA脱保护)可以产生式III-4的化合物,其中W、X、Q、

m、n、p、q、R^{c1}、R^{d1}、R^{m}、R^{k}和R^{e3}如本文和上文所定义。

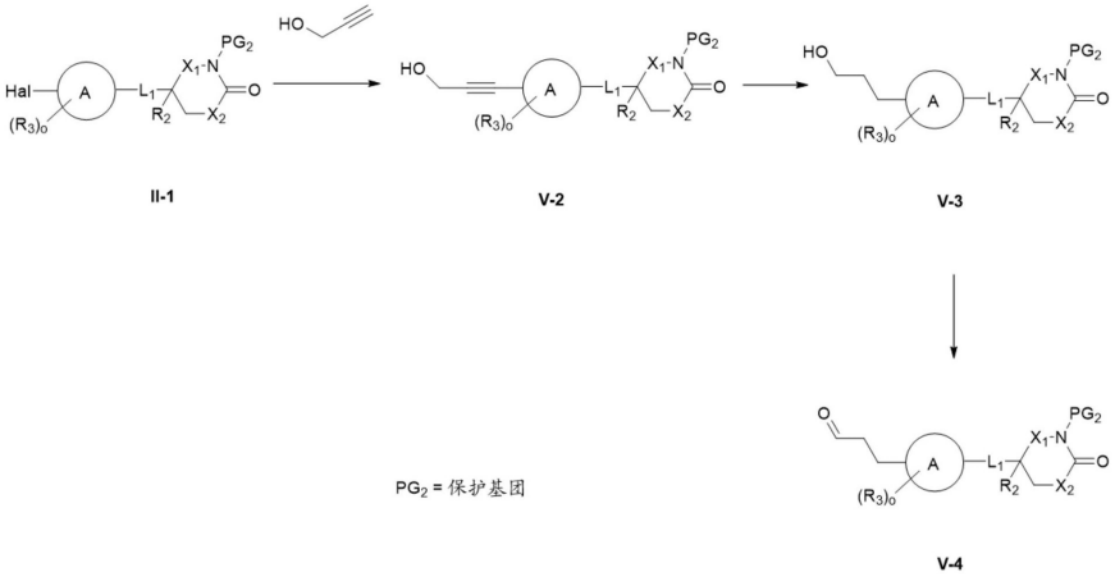
[0584] 方案IV



[0585]

[0586] 式IV-5的化合物可以使用例如方案IV中所示的顺序来合成。化合物III-1和5-溴-2-氯-嘧啶之间的S_NAr反应可以提供化合物IV-2。以下Suzuki反应可提供化合物IV-3。在适当条件下还原烯烃(例如,Pd/C催化氢化),接着去除保护基团(例如,PG=Boc,用TFA脱保护),可以得到式IV-5的化合物,其中W、D、m、n、p、s、R^{c1}、R^{d1}、R^{k}和R^{e3}如本文和上文所定义。

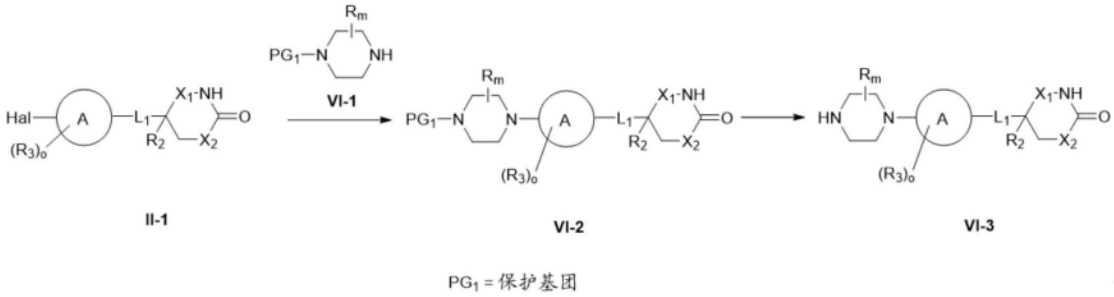
[0587] 方案V



[0588]

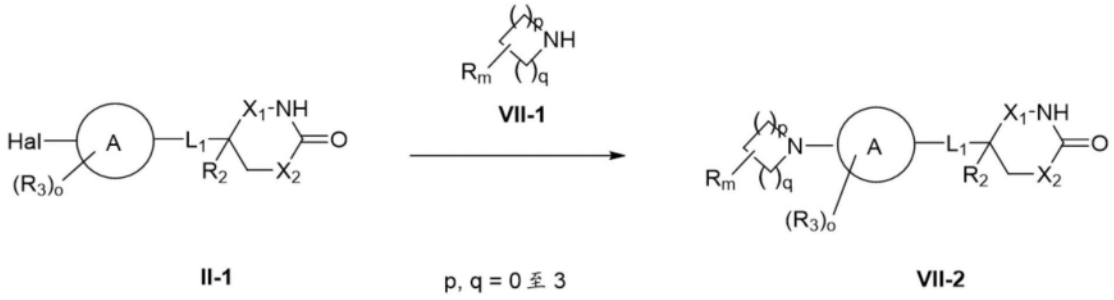
[0589] 式V-4的化合物可以使用例如方案V中所示的顺序合成。化合物II-1的Cu(I)催化炔基化可以提供化合物V-2。在适当条件下还原炔烃(例如,Pd/C催化氢化),接着进行羟基的氧化(例如,戴斯-马丁试剂或TEMPO),提供式V-4的醛,其中X_1、X_2、L_1、o、R_2和R_3如本文和上文所定义。

[0590] 方案VI

[0591] 

[0592] 式VI-3的化合物可以使用例如方案VI中所示的顺序来合成。使用合成方法(诸如但不限于S_NAr反应、Buchwald反应等)进行的化合物II-1与化合物VI-1之间的偶联可以提供化合物VI-2。去除保护基团可得到式VI-3的化合物,其中X_1、X_2、L_1、o、R_2、R_m和R_3如本文和上文所定义。

[0593] 方案VII

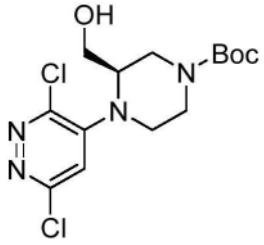
[0594] 

[0595] 式VII-2的化合物可以使用例如方案VII中所示的顺序来合成。使用合成方法(诸如但不限于SNAr反应、Buchwald反应等)的化合物II-1和化合物VII-1之间的偶联可以提供化合物VII-2,其中X_1、X_2、L_1、o、p、q、R_2、R_m和R_3如本文和上文所定义。

[0596] 中间体1:(R)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(Int-1)

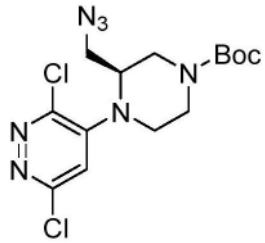
[0597] Int-1

[0598] 步骤1:(R)-4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

[0599] 

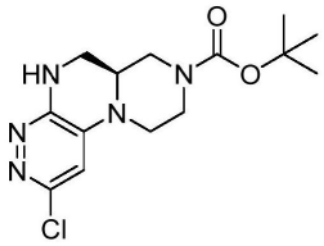
[0600] 向3,4,6-三氯哒嗪(5.7g,31.08mmol)在DMF(24mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(5.95mL,34.2mmol)和(R)-3-(羟甲基)哌嗪-1-羧叔丁酯(7.1g,32.8mmol)。将反应在80℃处搅拌过夜。将反应冷却至45℃并缓慢加水(17mL)。将所得澄清溶液在35℃处搅拌30分钟直至形成沉淀。缓慢地再加一份水(23mL)并将混合物在0℃处再搅拌1小时。过滤混合物并将所得固体用水洗涤,在真空下干燥,得到呈灰白色固体的(R)-4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(8.5g,75.3%收率)。$C_{14}H_{21}Cl_2N_4O_3[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:363.1;实测值:363.1

[0601] 步骤2:(R)-3-(叠氮基甲基)-4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

[0602] 

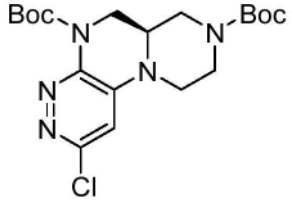
[0603] 在0℃处向(R)-4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.45g,15mmol)和三苯基膦(4.72g,18mmol)在THF(150mL)中的溶液中,添加偶氮二甲酸二异丙酯(3.54mL,18mmol)和DPPA(3.9mL,18mmol)。然后将反应在室温(RT)处搅拌过夜。将反应混合物冷却至0℃,用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水和水洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液,得到粗制的(R)-3-(叠氮基甲基)-4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(19.4g,100%收率),其无需进一步纯化即可使用。假定收率为100%,纯度为30%。$C_{14}H_{20}Cl_2N_7O_2[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:388.1;实测值:388.0。

[0604] 步骤3:(S)-2-氯-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸叔丁酯的合成

[0605] 

[0606] 向粗制的(R)-3-(叠氮基甲基)-4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(30%纯度,20.3g,15.7mmol)在THF(200mL)中的搅拌溶液中添加三苯基膦(4.94g,18.8mmol)。将所得溶液在60℃处搅拌3小时。依次添加水(20mL)和N,N-二异丙基乙胺(8.2mL,47.1mmol)。20小时后,将反应混合物用EtOAc(100mL)和水(100mL)稀释。分离水层并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用0-100% EtOAc/己烷洗脱,得到呈灰白色固体的(S)-2-氯-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸叔丁酯(3.1g,60%收率)。$C_{14}H_{21}ClN_5O_2[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:326.1;实测值:326.2。

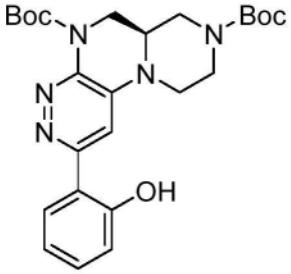
[0607] 步骤4:(R)-2-氯-6a,7,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5,8(6H)-二甲酸二叔丁酯的合成

[0608] 

[0609] 在室温处向(S)-2-氯-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸叔丁酯(3.1g,9.52mmol)在DCM(120mL)中的搅拌溶液中添加二碳酸二叔丁基酯(6.23g,28.6mmol)和4-(二甲基氨基)吡啶(1.16g,9.52mmol)。1小时后,将反应用DCM(120mL)和饱和NH_4Cl水溶液(50mL)稀释。再过1小时后,分离水层并用DCM萃取。将有机层合

并，用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化，用50％ EtOAc/己烷洗脱，得到(R)-2-氯-6a,7,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5,8(6H)-二甲酸二叔丁酯(3.9g，96％收率)。$C_{19}H_{29}ClN_5O_4$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:426.2;实测值:426.3。

[0610] 步骤5:(R)-2-(2-羟基苯基)-6a,7,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5,8(6H)-二甲酸二叔丁酯的合成

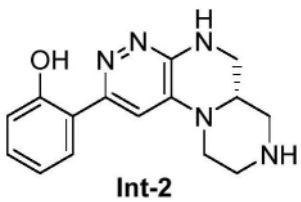
[0611] 

[0612] 在室温处向(R)-2-氯-6a,7,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5,8(6H)-二甲酸二叔丁酯和2-羟基苯基硼酸(1.94g，14.1mmol)在1,4-二噁烷(110mL)中的溶液中添加碳酸钾(3.89g，28.2mmol)和与二氯甲烷络合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.58g，0.70mmol)。将混合物在105℃处搅拌18小时。浓缩反应并将残余物通过快速色谱法纯化(SiO_2，200-300目，EtOAc/己烷＝2/1)，得到呈白色固体的(R)-2-(2-羟基苯基)-6a,7,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5,8(6H)-二甲酸二叔丁酯(2.6g，5.4mmol，76.3％收率)。$C_{25}H_{34}N_5O_5$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:484.3;实测值:484.3。

[0613] 步骤6:(R)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚的合成

[0614] 在室温处向(R)-2-(2-羟基苯基)-6a,7,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5,8(6H)-二甲酸二叔丁酯(1.3g，2.69mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加2,2,2-三氟乙酸(4.1mL)。1小时后，将反应混合物减压浓缩至干。将残余物溶解在MeOH/DCM(1/6，400mL)中并添加饱和$NaHCO_3$水溶液(80mL)。将所得混合物在30℃处搅拌30分钟。分离水层并用MeOHDCM(1/6，80mL×4)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液，得到呈米色固体的粗制(R)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(700mg，92％收率)。$C_{15}H_{18}N_5O$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:284.2;实测值:284.1。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6,)δ14.8(s,1H),7.91(s,1H),7.30(s,1H),7.19(s,2H),6.83-6.86(m,2H),3.92-3.94(m,1H),3.40-3.44(m,1H),3.13-3.15(m,2H),3.00-3.11(m,2H),2.66-2.76(m,2H),2.45-2.50(m,1H),2.28-2.33(m,1H)。

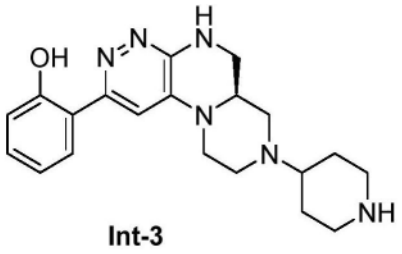
[0615] 中间体2:(S)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(Int-2)

[0616] 

Int-2

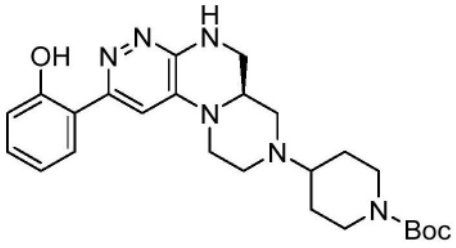
[0617] 使用类似于针对中间体1描述的程序制备标题化合物，在步骤1中用(S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替(R)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。$C_{15}H_{18}N_5O[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:284.2;实测值:284.1。

[0618] 中间体3:(S)-2-(8-(哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(Int-3)

[0619] 

Int-3

[0620] 步骤1:(S)-4-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

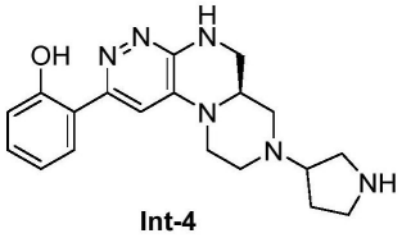
[0621] 

[0622] 在室温处向(R)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(350mg,1.24mmol)和Boc-哌啶(1.23g,6.18mmol)在甲醇(5mL)中的溶液中添加氰基硼氢化钠(233mg,3.71mmol)和乙酸(74.2mg,1.24mmol)。将所得混合物在室温处搅拌16小时，然后减压浓缩至干。将粗残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,200-300目大小，DCM/MeOH=1/20)，得到呈固体的(S)-4-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(380mg,0.81mmol,65.9%收率)。$C_{25}H_{35}N_6O_3[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:467.3;实测值:467.2。

[0623] 步骤2:(S)-2-(8-(哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚的合成

[0624] 在室温处向(S)-4-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.43mmol)在DCM(3mL)中的溶液，添加2,2,2-三氟乙酸(3.0mL)。将所得混合物在室温处搅拌16小时。将反应减压浓缩至干，得到粗制的(S)-2-(8-(哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(150mg,0.41mmol,95.5%收率)，其无需进一步纯化即用于下一步骤。$C_{20}H_{27}N_6O[M+H]^+$的LCMS m/z计算值=367.2;实测值:367.2。

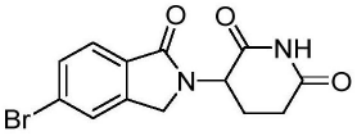
[0625] 中间体4:2-((6aS)-8-(吡咯烷-3-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(Int-4)

[0626] 

Int-4

[0627] 使用类似于针对中间体3描述的程序制备标题化合物，在步骤1中用Boc-3-吡咯烷酮代替Boc-哌啶酮。$C_{19}H_{25}N_6O(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值＝353.2;实测值:353.3。

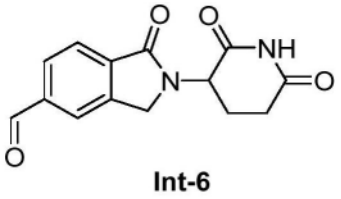
[0628] 中间体5:3-(6-溴-3-氧代-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(Int-5)

[0629] 

Int-5

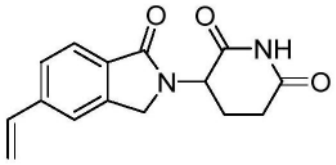
[0630] 向4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(3.08g,10mmol)在DMF(30mL)中的溶液中添加3-氨基哌啶-2,6-二酮、HCl(Accela,目录号:SY030429,1.81g,11mmol)和碳酸钾(4.15g,30mmol)。将反应混合物在70℃处加热20小时。将反应冷却至室温并减压浓缩至干。向残余物中添加水(50mL)并且将混合物在室温处搅拌30分钟，然后过滤。将所得固体用EtOAc洗涤，得到呈浅灰色固体的3-(6-溴-3-氧代-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(2.1g,65%收率)。$C_{13}H_{12}BrN_2O_3[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:323.0;实测值:323.1。

[0631] 中间体6:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-甲醛(Int-6)

[0632] 

Int-6

[0633] 步骤1:3-(1-氧代-5-乙烯基异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[0634] 

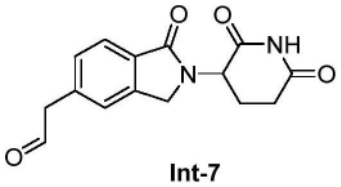
[0635] 将3-(6-溴-3-氧代-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.31mmol)、与二氯甲烷络合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(25mg,0.03mmol)、乙烯基三氟硼酸钾(83mg,0.62mmol)和碳酸铯(302mg,0.93mmol)在1,4-二噁烷(2.4mL)中的混合物在80℃处在N_2下搅拌16小时。将反应冷却至室温后，添加水(30mL)。将反应混合物用MeOH/DCM(1/6)萃取，用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥并过滤。将所得滤出液减压浓缩并且通过硅胶色谱法用0～5% MeOH/DCM纯化，得到呈橙色固体的3-(1-氧代-5-乙烯基异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(80mg,96%收率)。$C_{15}H_{15}N_2O_3[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:271.1;实测值:271.1。

[0636] 步骤2:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-甲醛的合成

[0637] 在0℃处向3-(1-氧代-5-乙烯基异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(70mg,0.26mmol)在1,4-二噁烷(2mL)和水(2mL)中的溶液中添加高碘酸钠(222mg,1.04mmol)和锇酸钾

(8.6mg,0.03mmol),然后添加2,6-二甲基吡啶(60μL,0.52mmol)。将反应在0℃处搅拌1小时,然后用水稀释并用MeOH/DCM(1/6)萃取,将合并的有机相用Na_2SO_3和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物用硅胶色谱法纯化,用0%-5% MeOH/DCM洗脱,得到呈浅黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-甲醛(45mg,64%收率)。$C_{14}H_{13}N_2O_4[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:273.1;实测值:273.2。

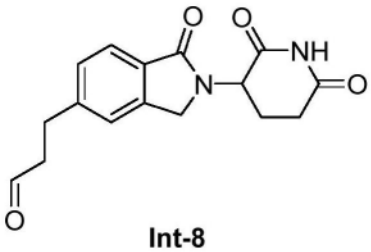
[0638] 中间体7:2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)乙醛(Int-7)

[0639] 

Int-7

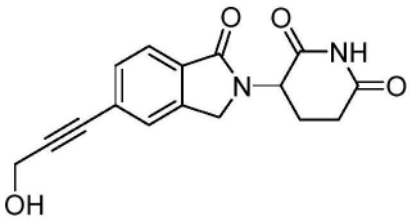
[0640] 在N_2气氛下向含有Pd(t-Bu_3P)$_2$(158mg,0.31mmol)和无水氟化锌(320mg,3.09mmol)的5mL小瓶中添加DMF(4mL)。将混合物在室温处搅拌15分钟。添加在DMF(4mL)中的3-(6-溴-3-氧代-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(200mg,0.62mmol),接着添加乙烯基氧基-三甲基硅烷(0.92mL,6.19mmol)。将反应混合物在80℃处加热1小时,用MeOH/DCM(1/6,40mL)稀释,用水洗涤,用DCM/MeOH萃取两次,然后用盐水洗涤。合并的有机相经Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液减压浓缩,然后通过硅胶色谱法纯化,用5% MeOH/DCM洗脱,得到2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)乙醛(108mg,收率61%)。$C_{15}H_{15}N_2O_4[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:287.1;实测值:287.2。

[0641] 中间体8:3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)丙醛(Int-8)。

[0642] 

Int-8

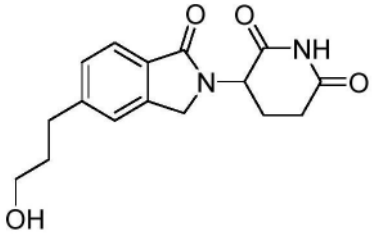
[0643] 步骤1:3-(5-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[0644] 

[0645] 在N_2下,向含有3-(6-溴-3-氧代-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(168.0mg,0.52mmol)、碘化亚铜(I)(9.9mg,0.05mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)(37mg,0.05mmol)的混合物的带隔膜盖的4mL小瓶中添加DMF(3mL)和N,N二异丙基乙胺(0.9mL,5.2mmol)。将混合物用N_2连续鼓泡3分钟,并向鼓泡中装入丙-2-炔-1-醇(90μL,1.56mmol)1分钟。将混合物在60℃处加热20小时。冷却至室温后,将反应混合物用MeOH/DCM(1/6,30mL)稀释并通过硅短小的藻土垫过滤。将所得滤液用NH_4Cl和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用0-10% MeOH/DCM洗脱,得到呈白色固体的3-(5-

(3-羟基丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(136mg,88%收率)。$C_{16}H_{15}N_2O_4$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:299.1;实测值:299.1。

[0646] 步骤2:3-(5-(3-羟丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

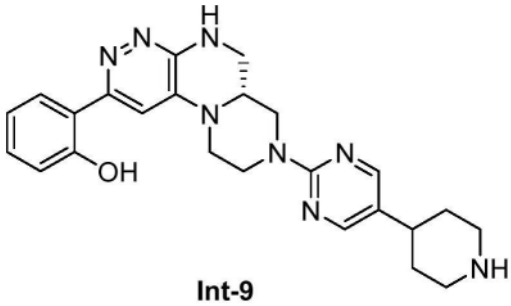
[0647] 

[0648] 将3-(5-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.34mmol)和10%钯碳(36mg,0.34mmol)在甲醇(10mL)中的混合物在H_2气氛下于室温搅拌过夜。使混合物通过针式过滤器,并向所得溶液中装入新鲜的10%钯碳(36mg,0.34mmol)。将混合物在H_2气氛下搅拌3小时。过滤反应物并将所得溶液减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用0-10% MeOH/DCM洗脱,得到3-(5-(3-羟丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(60mg,59%收率)。$C_{16}H_{19}N_2O_4$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:303.1;实测值:303.1。

[0649] 步骤3:3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)丙醛

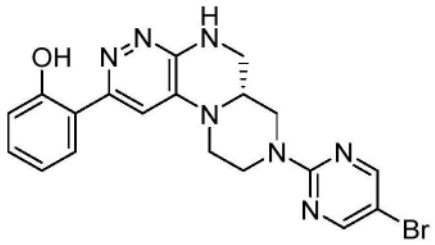
[0650] 向3-(5-(3-羟丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(12mg,0.04mmol)在DCM(1mL)和THF1mL)中的悬浮液中添加戴斯-马丁氧化剂(33mg,0.08mmol)。将反应在室温处搅拌2小时。添加$NaHCO_3$饱和水溶液(10mL)并将反应用MeOH/DCM(1/6,10mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液减压浓缩,然后通过硅胶色谱法纯化,用5% MeOH/DCM洗脱,得到呈灰白色固体的3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)丙醛(8mg,67%收率)。$C_{16}H_{17}N_2O_4$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:301.1;实测值:301.1

[0651] 中间体9:(R)-2-(8-(5-(哌啶-4-基)嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(Int-9)。

[0652] 

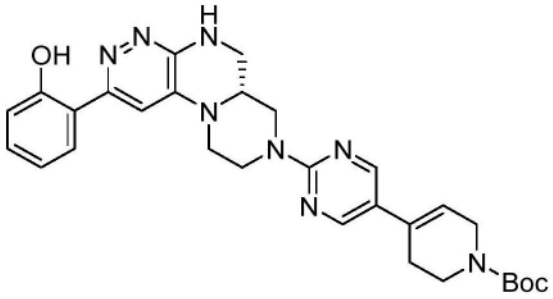
Int-9

[0653] 步骤1:(R)-2-(8-(5-溴嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚的合成

[0654] 

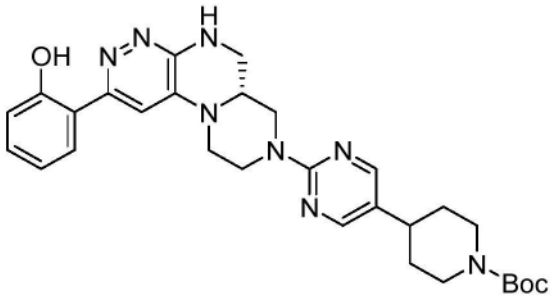
[0655] 在N_2下向含有5-溴-2-氯嘧啶(75mg,0.39mmol)和(S)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(100mg,0.35mmol)的混合物的具有隔膜的20mL小瓶装入乙醇(2mL)和DMF(1.5mL),接着添加Et_3N(60μL,0.43mmol)。将反应混合物在95℃处搅拌2小时,得到呈米色沉淀悬浮液的粗制(R)-2-(8-(5-溴嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚。粗制悬浮液用于下面的反应中。$C_{19}H_{19}BrN_7O(M+H)^+$的LCMS m/z计算值:440.1/442.1;实测值:439.9/441.9。

[0656] 步骤2:(R)-4-(2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的合成

[0657] 

[0658] 向含有(R)-2-(8-(5-溴嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚在DMF(1.1mL)和乙醇(1.5mL)中的粗制悬浮液的具有隔膜盖的20mL小瓶中装入N-Boc-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯(97mg,0.31mmol)、碳酸钾(98mg,0.71mmol)、与二氯甲烷络合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(21mg,0.03mmol)和另外的DMF(0.70mL)。将反应混合物用N_2鼓泡2分钟,然后在100℃处搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,用饱和NH_4Cl(10mL)和水(50mL)以及盐水(2×20mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩,然后通过快速柱色谱纯化(25g SiO_2,0→6% MeOH的DCM溶液,湿负载于DCM中)。合并含有所需产物的级分并在减压和加热(~50℃)下浓缩,得到呈米色固体的(R)-4-(2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(86mg,0.16mmol,两步收率为61%)。$C_{29}H_{35}N_8O_3(M+H)^+$的LCMS m/z计算值:543.3;实测值:543.1。

[0659] 步骤3:(R)-4-(2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0660] 

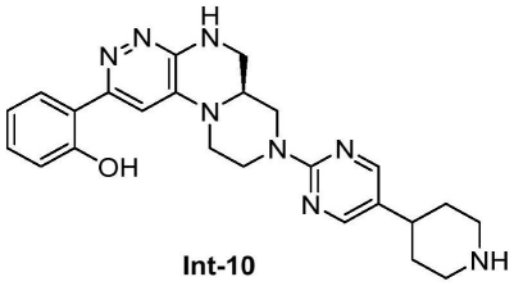
[0661] 向含有(R)-4-(2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(86.5mg,0.16mmol)和10重量%的二羟基钯(湿的)(23mg,0.02mmol)的混合物的具有隔膜盖的4mL小

瓶中装入甲醇(0.30mL)和THF(3mL)。将混合物用N_2鼓泡30秒，然后用H_2鼓泡2分钟，并且顶部加上H_2气球。将反应混合物在室温处搅拌1天。将该反应混合物用N_2鼓泡，再装入10重量%的二羟基钯(湿的)(25mg，0.02mmol)，用N_2鼓泡30秒，然后用H_2鼓泡2分钟，并且顶部加上H_2气球。将反应混合物在室温处再搅拌1天。将该反应混合物用N_2鼓泡，再装入10重量%的二羟基钯(湿的)(10mg，0.01mmol)，用N_2鼓泡30秒，然后用H_2鼓泡2分钟，并且顶部加上H_2气球。将反应混合物在40℃处搅拌1天。将反应混合物通过0.45μm PTFE过滤并减压浓缩，得到呈米色固体的粗制(R)-4-(2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(87mg，0.16mmol，100%收率)。$C_{29}H_{37}N_8O_3$ $(M+H)^+$的LCMS m/z计算值:545.3;实测值:545.1。

[0662] 步骤4:(R)-2-(8-(5-(哌啶-4-基)嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

[0663] 向含有(R)-4-(2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(87mg，0.16mmol)的具有隔膜盖的20mL小瓶装入DCM(2.5mL)，接着装入TFA(600mL，7.8mmol)。将反应混合物在室温处搅拌1天。将反应混合物减压浓缩，得到呈黑色残余物的(R)-2-(8-(5-(哌啶-4-基)嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(120mg)。$C_{24}H_{29}N_8O$ $(M+H)^+$的LCMS m/z计算值:445.2;实测值:445.0。

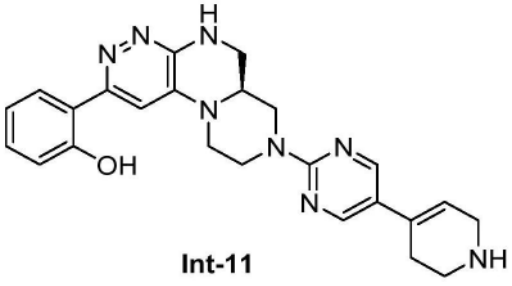
[0664] 中间体10:(S)-2-(8-(5-(哌啶-4-基)嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

[0665] 

Int-10

[0666] 使用类似于针对中间体9描述的程序制备标题化合物，在步骤1中用(R)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚代替(S)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚。$C_{24}H_{29}N_8O$ $(M+H)^+$的LCMS m/z计算值:445.2;实测值:445.1。

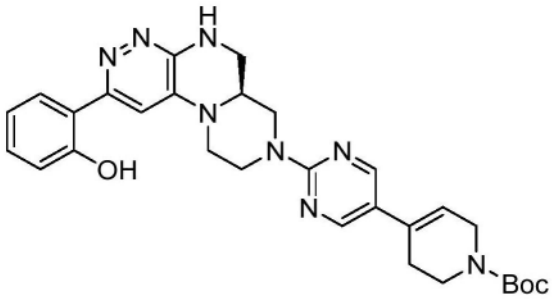
[0667] 中间体11(S)-2-(8-(5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)嘧啶-2-基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(Int-11)

[0668] 

Int-11

[0669] 步骤1:(S)-4-(2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,

5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

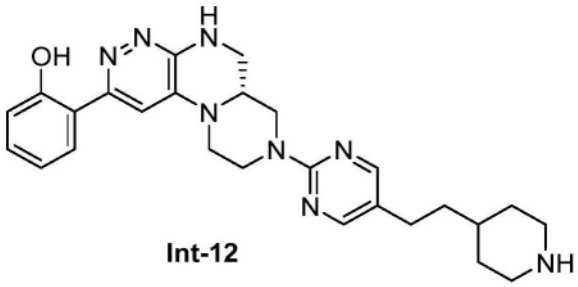
[0670] 

[0671] 步骤1至步骤2,使用类似于针对中间体9描述的程序制备标题化合物,在步骤1中用(R)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚代替(S)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚。$C_{29}H_{35}N_8O_3$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:543.3;实测值:543.2

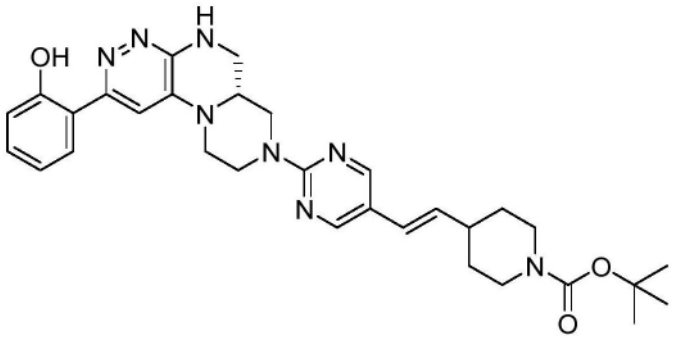
[0672] 步骤2:(S)-2-(8-(5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)嘧啶-2-基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

[0673] 向(S)-4-(2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(65mg,0.12mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(0.46mL)。将反应混合物在室温处搅拌1小时。将反应浓缩至干并将其再溶解于DCM/MeOH 1:6(50mL)中,向其中装入$NaHCO_3$(10mL)并将混合物在室温处搅拌30分钟。分离各相,并且用DCM/MeOH(1:6)萃取水层。合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到所需产物(48mg,90%收率)。$C_{24}H_{27}N_8O$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:443.2;实测值:443.2。

[0674] 中间体12:(R)-2-(8-(5-(2-(哌啶-4-基)乙基)嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(Int-12)

[0675] 

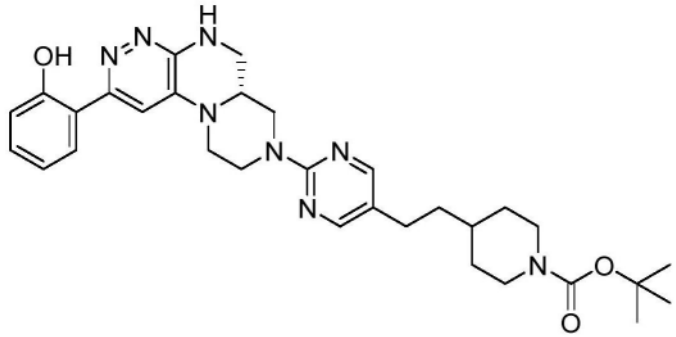
[0676] 步骤1:(R,E)-4-(2-(2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)乙烯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0677] 

[0678] 在N_2下,向含有(E)4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙烯

基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(35mg,0.10mmol)、碳酸钾(33mg,0.24mmol)和与二氯甲烷络合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(7.1mg,0.01mmol)的混合物的带有隔膜盖的4mL小瓶中装入(R)-2-(8-(5-溴嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(0.9mL,0.09mmol)在DMF(0.37mL)和乙醇(0.49mL)中的混合的伸缩粗反应混合物。将反应混合物用另外的DMF(0.65mL)稀释(由于溶解性问题),用N_2鼓泡1分钟,并在100℃处搅拌10小时。将反应混合物用EtOAc(10mL)、饱和NH_4Cl(5mL)和水(5mL)稀释并通过具有硅藻土塞的PE玻璃料真空过滤。用另外的EtOAc和水冲洗固体。分离有机级分,用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤。合并水性级分,用EtOAc(20mL)萃取,用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机层合并,经Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩,并通过FCC纯化(12g SiO_2,0→5% MeOH的DCM溶液,湿负载于DCM中)。合并含有所需产物的级分并在减压和加热(~50℃)下浓缩,得到呈棕褐色泡沫的(R,E)-4-(2-(2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)乙烯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(35mg,0.061mmol,70%收率)。$C_{31}H_{39}N_8O_3$ $(M+H)^+$的LCMS m/z计算值:571.3;实测值:571.2。

[0679] 步骤2:(R)-4-(2-(2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0680] 

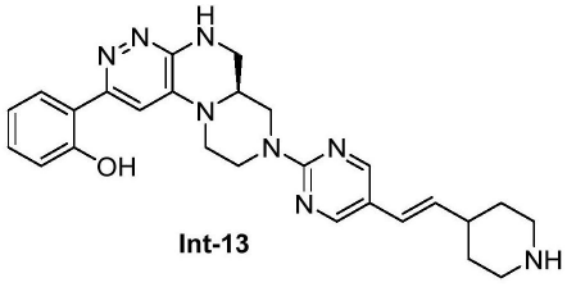
[0681] 向含有(R,E)-4-(2-(2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)乙烯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(35mg,0.06mmol)和10重量%的二羟基钯(湿的)(11.5mg,0.01mmol)的混合物的具有隔膜盖的4mL小瓶中装入甲醇(100μL)和THF(1mL)。将混合物用N_2鼓泡30秒,然后用H_2鼓泡1分钟,并且顶部加上H_2气球。将反应混合物在室温处搅拌2天。将反应混合物通过0.45μm PTFE玻璃料过滤并减压浓缩,得到呈米色固体的粗制(R)-4-(2-(2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(35mg,0.061mmol,100%收率)。$C_{31}H_{41}N_8O_3$ $(M+H)^+$的LCMS m/z计算值:573.3;实测值:573.2。

[0682] 步骤3:(R)-2-(8-(5-(2-(哌啶-4-基)乙基)嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

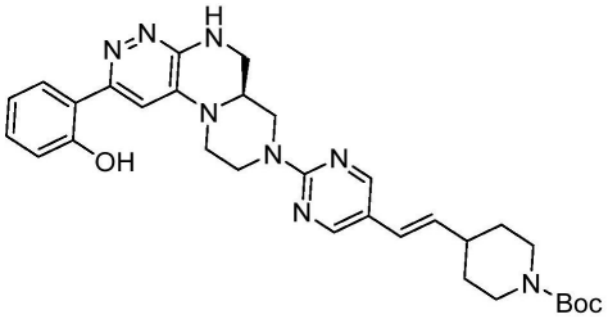
[0683] 向含有(R)-4-(2-(2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(35mg,0.06mmol)的具有隔膜盖的4mL小瓶装入DCM(1mL),接着装入TFA(300mL,3.9mmol)。将反应混合物在室温处搅拌1天。将反应混合物减压浓缩,得到呈黑色残余物的(R)-2-(8-(5-(2-(哌啶-4-基)乙基)嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)

苯酚(45mg)。$C_{26}H_{33}N_8O(M+H)^+$的LCMS m/z计算值:473.3;实测值:473.0。

[0684] 中间体13:(S,E)-2-(8-(5-(2-(哌啶-4-基)乙烯基)嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(Int-13)

[0685] 

[0686] 步骤1:(S,E)-4-(2-(2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)乙烯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

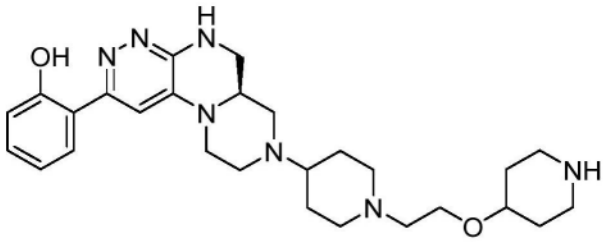
[0687] 

[0688] 使用类似于针对中间体12描述的程序制备标题化合物,步骤1,用(S)-2-(8-(5-溴嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚代替(R)-2-(8-(5-溴嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚。$C_{31}H_{39}N_8O_3[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:571.3;实测值:571.2。

[0689] 步骤2:(S,E)-2-(8-(5-(2-(哌啶-4-基)乙烯基)嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

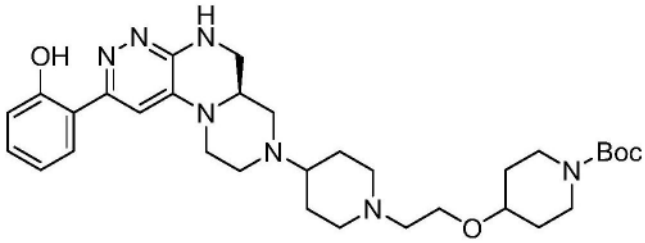
[0690] 向(S,E)-4-(2-(2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)乙烯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(12.0mg,0.02mmol)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(0.3mL)。将反应在室温处搅拌1小时。将反应浓缩至干并且再溶解于DCM/MeOH(1/6,30mL)中。添加饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)并将混合物在室温处搅拌30分钟。用DCM/MeOH(1/6)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。将所得滤液真空浓缩,得到(S,E)-2-(8-(5-(2-(哌啶-4-基)乙烯基)嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(8mg,81%收率)。$C_{26}H_{31}N_8O[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:471.2;实测值:471.2。

[0691] 中间体14:(S)-2-(8-(1-(2-(哌啶-4-基氧基)乙基)哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(Int-14)

[0692] 

Int-14

[0693] 步骤1:(S)-4-(2-(4-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

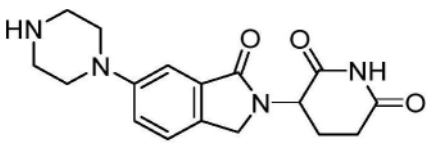
[0694] 

[0695] 在室温处向(R)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(18mg,0.05mmol)和4-(2-氧代乙氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(14mg,0.06mmol)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(31mg,0.15mmol)。15分钟后,将反应混合物用MeOH稀释并通过Prep-HPLC纯化。收集级分并用$NaHCO_3$中和。减压去除挥发物,并用DCM萃取残余物。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。将所得滤液真空浓缩,得到(S)-4-(2-(4-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(16mg,55%收率)。$C_{32}H_{48}N_7O_4$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:594.4;实测值:594.3。

[0696] 步骤2:(S)-2-(8-(1-(2-(哌啶-4-基氧基)乙基)哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

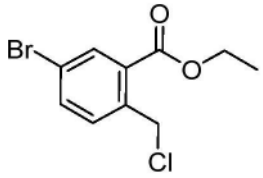
[0697] 在室温处向(S)-4-(2-(4-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(16mg,0.03mmol)在DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加TFA(0.21mL)。1小时后,将反应浓缩至干并再溶解于DCM/MeOH(1/6,30mL)中。添加饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)并将混合物在室温处搅拌30分钟。用DCM/MeOH(1/6)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。将所得滤液真空浓缩,得到(S)-2-(8-(1-(2-(哌啶-4-基氧基)乙基)哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(12mg,90%收率)。$C_{27}H_{40}N_7O_2$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:494.3;实测值:494.2。

[0698] 中间体15:3-(1-氧代-6-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(Int-15)

[0699] 

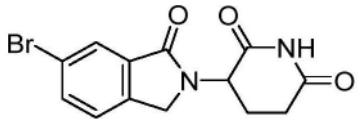
Int-15

[0700] 步骤1:5-溴-2-(氯甲基)苯甲酸乙酯

[0701] 

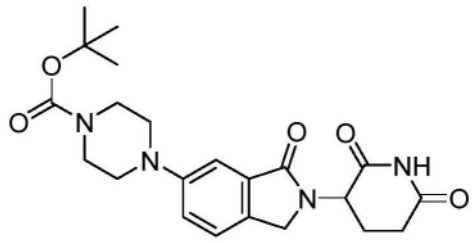
[0702] 向含有6-溴异苯并呋喃-1(3H)-酮(1.56g,7.33mmol)的100mL圆底烧瓶中添加无水乙醇(22mL)。将溶液加热至72℃,然后在6小时内逐份添加亚硫酰氯(3.12mL,43.0mmol)。将反应混合物在冰上稀释于水中,然后用EtOAc萃取三次。将有机层合并并且经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过FCC纯化粗产物(12g SiO_2,0-100% EtOAc的己烷溶液)。合并含有所需产物的级分并浓缩,得到呈棕褐色油状物/固体的5-溴-2-(氯甲基)苯甲酸乙酯(1.57g,5.65mmol,77.1%收率)。

[0703] 步骤2:3-(6-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0704] 

[0705] 向含有5-溴-2-(氯甲基)苯甲酸乙酯(1.57g,5.66mmol)、3-氨基哌啶-2,6-二酮、HCl(1.08g,6.56mmol)和DMF(8mL)的40ml小瓶中添加N,N-二异丙基乙胺(4.0mL,22.96mmol)。将溶液加热至90℃过夜。将反应冷却并滴加到50mL水中。将所得混合物在0℃处搅拌1小时,然后过滤。用EtOAc、己烷和少量甲醇洗涤固体,得到呈浅紫色固体的3-(6-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(1.12g,3.46mmol,61.2%收率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.02(s,1H),7.90-7.79(m,2H),7.60(d,J=8.0Hz,1H),5.17-5.07(m,1H),4.45(d,J=17.6Hz,1H),4.32(d,J=17.5Hz,1H),2.98-2.84(m,1H),2.65-2.55(m,1H),2.39(q,J=12.3,16.3Hz,1H),2.05-1.97(m,1H)。$C_{13}H_{12}BrN_2O_3$(M+H)$^+$的LCMS m/z计算值:323.0/325.0;实测值:323.1/324.9。

[0706] 步骤3:4-(2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

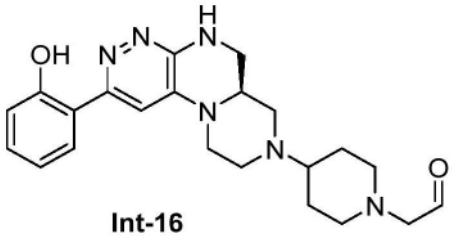
[0707] 

[0708] 向含有3-(6-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(176.0mg,0.54mmol)、1-哌嗪甲酸叔丁酯(166.0mg,0.89mmol)、RuPhosPd G2(49.0mg,0.06mmol)和碳酸铯(400.0mg,1.23mmol)的小瓶中添加DMSO(2mL)。将溶液用氮气鼓泡3分钟,然后加热至100℃过夜。用4N HCl的二噁烷溶液(调节至pH～7)淬灭反应,并在DMSO中稀释至50mg/ml。用乙腈将溶液进一步稀释至～12mg/ml并过滤。使用prep-LCMS(5μm 10×3cm Waters Sunfire C18,29.8-49.8%乙腈水溶液(0.1% TFA),湿负载)纯化滤液,得到呈白色固体的4-(2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(48mg,0.11mmol,20.5%收率)。$C_{22}H_{29}N_4O_5$(M+H)$^+$的LCMS m/z计算值:429.2;实测值:429.1。

[0709] 步骤4:3-(1-氧代-6-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

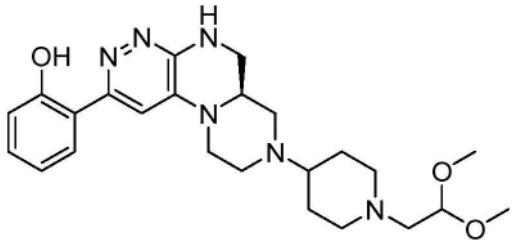
[0710] 向含有4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(48.0mg,0.11mmol)和1,4-二噁烷(0.50mL)的20ml小瓶中滴加4N HCl的二噁烷溶液(0.5mL,2mmol)。将溶液在室温处搅拌2小时。减压去除挥发物,得到呈其HCl盐的3-(3-氧代-5-哌嗪-1-基-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(37mg,0.10mmol,90.5%收率)。$C_{17}H_{21}N_4O_3$(M+H)$^+$的LCMS m/z计算值:329.2;实测值:329.0。

[0711] 中间体16:(S)-2-(4-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙醛

[0712] 

Int-16

[0713] 步骤1:(S)-2-(8-(1-(2,2-二甲氧基乙基)哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

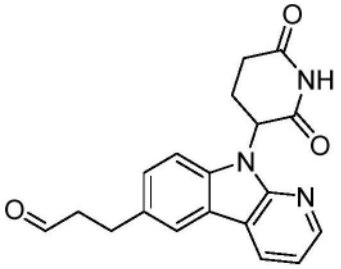
[0714] 

[0715] 向含有(S)-2-(8-(哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(11.0mg,0.03mmol)、碳酸氢钠(29.0mg,0.35mmol)和DMF(300μL)的20ml小瓶中添加2-溴-1,1-二甲氧基乙烷(5.0μL,0.04mmol)。将反应加热至80℃过夜。将反应用5ml MeOH和5ml乙腈稀释,然后过滤。使用prep-LCMS(5μm 10×3cm Waters Sunfire C18,5-25%乙腈水溶液(0.1% TFA),湿负载)纯化溶液,得到呈其TFA盐的(S)-2-(8-(1-(2,2-二甲氧基乙基)哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(9.3mg,0.013mmol,40.6%收率)。$C_{24}H_{35}N_6O_3$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:455.3;实测值:455.1。

[0716] 步骤2:(S)-2-(4-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙醛

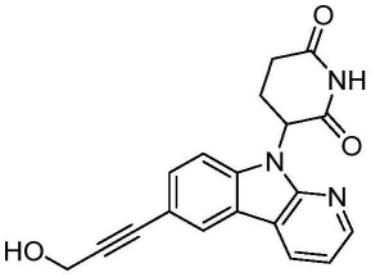
[0717] 向含有(S)-2-(8-(1-(2,2-二甲氧基乙基)哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚;二-2,2,2-三氟乙酸(9.3mg,0.01mmol)的小瓶中添加1,4-二噁烷(200μL)和6M盐酸(水溶液)(200.0μL,1.2mmol)。将溶液加热至70℃保持1小时。冷却至室温后,减压去除挥发物,得到呈黄色固体的呈其HCl盐的(S)-2-(4-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙醛(6.5mg,0.013mmol,99.1%收率)。$C_{22}H_{31}N_6O_3$[M+H_2O+H]$^+$的LCMS m/z计算值:427.2;实测值:427.1。

[0718] 中间体17:3-(9-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-6-基)丙醛(Int-17)

[0719] 

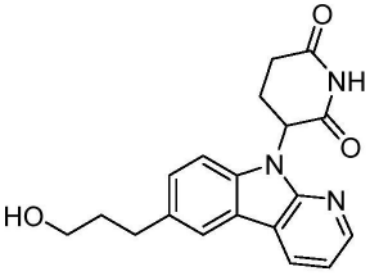
Int-17

[0720] 步骤1:3-(6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮

[0721] 

[0722] 向3-(6-溴-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮(使用WO2020010227中描述的程序制备的,356.4mg,1.0mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(69.8mg,0.10mmol)和碘化亚铜(I)(18.9mg,0.10mmol)在DMF(5mL)中的混合物添加N,N-二异丙基乙胺(1.73mL,9.95mmol)。将混合物用N_2鼓泡1分钟。添加丙-2-炔-1-醇(0.17mL,2.99mmol),混合物用N_2鼓泡2分钟。边搅拌边加热至60℃过夜。使该反应混合物冷却至室温并添加另外的双(三苯基膦)二氯化钯(II)(139.7mg,0.20mmol)、碘化亚铜(I)(37.9mg,0.20mmol)和丙-2-炔-1-醇(0.17mL,2.99mmol)。将反应混合物再次用N_2鼓泡2分钟,然后在60℃处搅拌2小时。使混合物冷却至室温,然后减压浓缩。将残余物经由硅胶色谱法纯化(0-100% EtOAc/己烷),得到呈橙色固体的3-(6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮(135mg,0.41mmol,41%收率)。$C_{19}H_{16}N_3O_3[M+H]^+$ m/z的LCMS计算值=334.1;实测值:333.9。

[0723] 步骤2:3-(6-(3-羟丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮

[0724] 

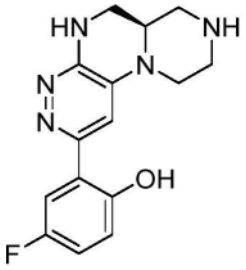
[0725] 将含有3-(6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮(133.0mg,0.40mmol)和Pd/C(10重量%Pd,44.0mg)的小瓶抽空并用N_2回填(4×)。缓慢添加EtOAc(8mL)和MeOH(3.2mL),抽空小瓶并用N_2回填(4×)。然后抽空小瓶并用H_2(气球)回填(4×)。将所得混合物在室温处搅拌三天。将小瓶抽空并用N_2(4×)和另外的Pd/C(10重量%Pd,88.0mg)回填。将反应混合物置于如上所述的H_2气氛下,并在室温处再继续搅拌两天。通过硅藻土过滤并用MeOH洗涤硅藻土垫,接着浓缩滤液,得到粗制的3-(6-(3-羟丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮(纯度~70%,约90mg所需产物,68%收率),其无需

进一步纯化直接用于下一步骤。$C_{19}H_{20}N_3O_3[M+H]^+$ m/z的LCMS计算值＝338.1;实测值:338.0。

[0726] 步骤3:3-(9-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-6-基)丙醛

[0727] 在0℃处向在DCM(4mL)中的粗制3-(6-(3-羟丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮(84.0mg,0.25mmol)添加戴斯-马丁氧化剂(158.41mg,0.37mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌20分钟,然后使其达到室温。在室温处搅拌3小时后,将反应用2mL饱和Na_2CO_3水溶液和2mL饱和$Na_2S_2O_3$水溶液稀释。用1:1THF/EtOAc(3×20mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到呈橙色固体的粗制3-(9-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-6-基)丙醛(纯度～60%),其无需进一步纯化即用于下一步骤。$C_{19}H_{18}N_3O_3[M+H]^+$ m/z的LCMS计算值＝336.1;实测值:336.0。

[0728] 中间体18:(R)-4-氟-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

[0729] 

Int-18

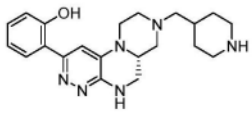
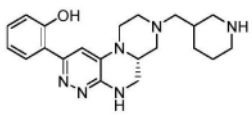
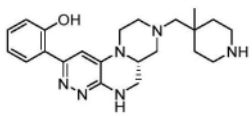
[0730] 通过针对制备Int-1描述的方法使用适当的原材料制备Int-18。$[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:302.1;实测值:302.1。

[0731] 中间体19-46:

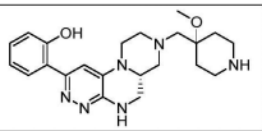
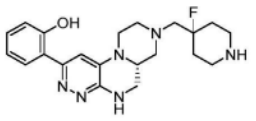
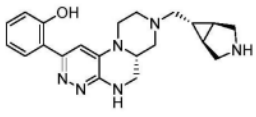
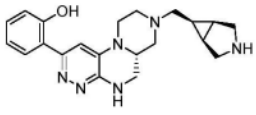
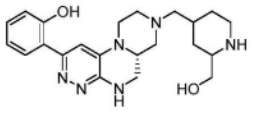
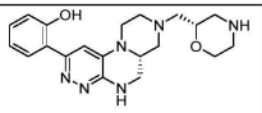
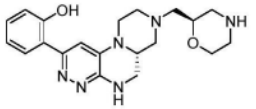
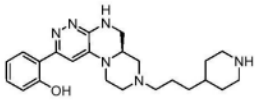
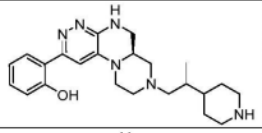
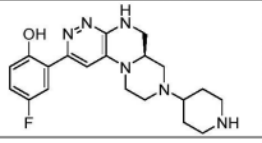
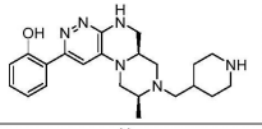
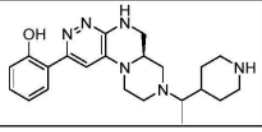
[0732] 通过用于制备Int-3的方法使用适当的原材料制备下表2中所示的中间体。

[0733] 表2:中间体19-46

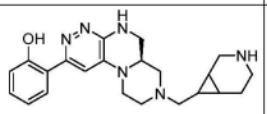
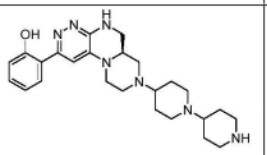
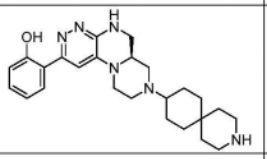
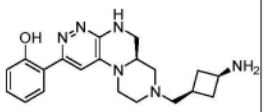
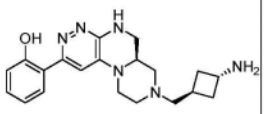
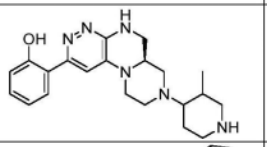
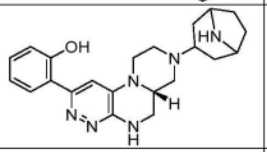
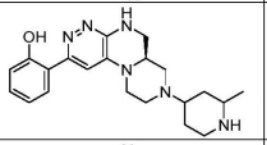
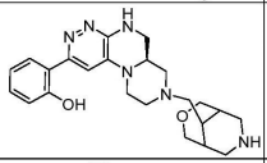
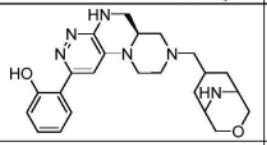
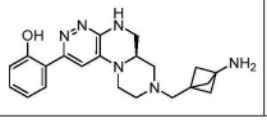
[0734]

中间体	结构	名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
Int-19		(S)-2-(8-(哌啶-4-基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	381.2	381.2
Int-20		2-((6aS)-8-(哌啶-3-基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	381.2	381.3
Int-21		(S)-2-(8-((4-甲基哌啶-4-基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	395.2	395.2

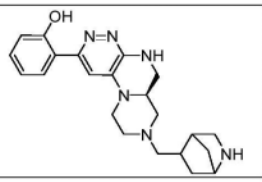
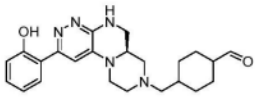
[0735]

中间体	结构	名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
Int-22		(S)-2-(8-((4-甲氧基哌啶-4-基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	411.2	411.3
Int-23		(S)-2-(8-((4-氟哌啶-4-基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	399.2	399.2
Int-24		2-((S)-8-(((1R,5S,6r)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	379.2	379.1
Int-25		2-((S)-8-(((1R,5S,6s)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	379.2	379.2
Int-26		2-((6aS)-8-((2-(羟甲基)哌啶-4-基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	411.2	411.0
Int-27		2-((S)-8-(((S)-吗啉-2-基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	383.2	383.2
Int-28		2-((S)-8-(((R)-吗啉-2-基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	383.2	383.1
Int-29		(S)-2-(8-(3-(哌啶-4-基)丙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	409.3	409.3
Int-30		2-((6aS)-8-(2-(哌啶-4-基)丙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	409.3	409.2
Int-31		(S)-4-氟-2-(8-(哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	385.2	385.3
Int-32		2-((6aS,9S)-9-甲基-8-(哌啶-4-基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	395.3	395.2
Int-33		2-((6aS)-8-(1-(哌啶-4-基)乙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	395.3	395.2

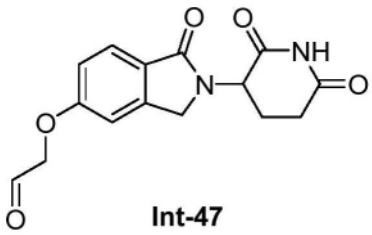
[0736]

中间体	结构	名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
Int-34		2-((6aS)-8-((3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-7-基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	393.2	393.1
Int-35		(S)-2-(8-([1,4'-联哌啶]-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	450.3	450.2
Int-36		(S)-2-(8-(3-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	435.3	435.2
Int-37		2-((S)-8-(((1s,3R)-3-氨基环丁基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	367.2	367.1
Int-38		2-((S)-8-(((1r,3S)-3-氨基环丁基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	367.2	367.2
Int-39		2-((6aS)-8-(3-甲基哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	381.2	381.1
Int-40		2-((6aS)-8-(8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	393.2	393.2
Int-41		2-((6aS)-8-(2-甲基哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	381.2	381.2
Int-42		2-((6aS)-8-((3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	423.2	423.1
Int-43		2-((6aS)-8-((3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-7-基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	423.2	423.2
Int-44		(S)-2-(8-((3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	379.2	379.0

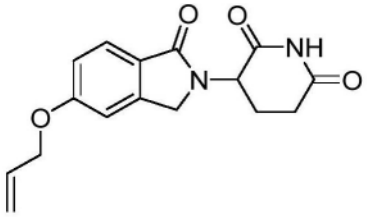
[0737]

中间体	结构	名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
Int-45		2-((6aS)-8-((2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚	393.2	393.1
Int-46		(S)-4-((2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)环己烷-1-甲醛	408.2	408.2

[0738] 中间体47:2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙醛

[0739] 
Int-47

[0740] 步骤1:3-(5-(烯丙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

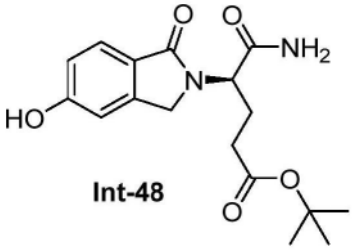
[0741] 

[0742] 在0℃处向3-(6-羟基-3-氧代-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(使用WO 2018/071606中描述的方法制备的,200mg,0.77mmol)和K_2CO_3(106mg,0.77mmol)在DMF(2.5mL)中的搅拌混合物中缓慢添加烯丙基溴(102mg,0.85mmol)。30分钟后,移除冷却浴并将反应混合物温热至25℃。再过14小时后,通过prep-HPLC在C18柱(20-35μM,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1% TFA)/MeOH,以流速:50mL/min纯化混合物,得到呈其TFA盐的所需产物(52mg,0.17mmol,22.5%收率)。$C_{16}H_{17}N_2O_4$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=301.1;实测值:301.2。

[0743] 步骤2:2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙醛(Int-18)

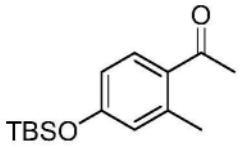
[0744] 在-78℃处向3-(3-氧代-6-丙-2-烯氧基-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(177mg,0.59mmol)在DCM(30mL)中的搅拌混合物中添加O_3。10分钟后,添加二甲基硫醚。再过1小时后,将混合物浓缩,得到粗产物2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]氧基]乙醛(170mg,0.45mmol,76.3%收率)。$C_{15}H_{15}N_2O_5$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=303.1;实测值:303.1。

[0745] 中间体48:(R)-5-氨基-4-(5-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0746] 

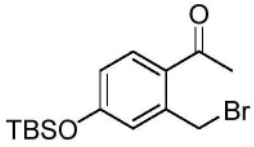
Int-48

[0747] 步骤1:1-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基苯基)乙-1-酮

[0748] 

[0749] 在室温处向4-羟基-2-甲基苯甲酸甲酯(25.0g,150mmol)和咪唑(51.2g,752mmol)在DCM(200mL)中的搅拌溶液中添加TBSCl(34.0g,226mmol)。16小时后,用水(100mL)稀释混合物,并用DCM(300mL)萃取。将有机层用水和盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=20/1)纯化,得到所需产物(46.2g,140mmol,93.1%收率)。$C_{15}H_{25}O_2Si$(M+H)+m/z的LCMS计算值=265.2;实测值:265.3。1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.64(d,J=8.8Hz,1H),6.44-6.47(m,2H),3.63(S,3H),2.34(S,3H),0.77(S,9H),0.00(S,6H)。

[0750] 步骤2:2-(溴甲基)-4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基苯甲酸甲酯

[0751] 

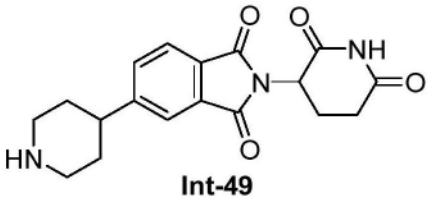
[0752] 在室温处,向4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-甲基苯甲酸甲酯(3.0g,10.7mmol)在四氯化碳(40mL)中的搅拌溶液中添加NBS(2.3g,12.8mmol)和AIBN(0.09g,0.53mmol)。将所得混合物在15℃处搅拌0.5小时,然后加热至80℃。再2.5小时后,将反应混合物倒入水(100mL)中,并且分离有机层。将水层用二氯甲烷(100mL×2)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(100mL×2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE)纯化,得到2-(溴甲基)-4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基苯甲酸甲酯(3.0g,8.3mmol,78%收率)。$C_{15}H_{24}BrO_2Si$(M+H)+m/z的LCMS计算值=343.1;实测值:343.1。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.81(d,J=8.4Hz,1H),6.82(d,J=2.4Hz,1H),6.69(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),4.83(S,2H),3.80(S,3H),0.89(S,9H),0.13(S,6H)。

[0753] 步骤3:(R)-5-氨基-4-(5-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(Int-19)

[0754] 向2-(溴甲基)-4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基苯甲酸甲酯(5.0g,13.91mmol)和(4R)-4,5-二氨基-5-氧代戊酸叔丁酯(2.81g,13.91mmol)在MeCN(70mL)中的混合物中添加DIEA(9.2mL,55.66mmol)。将混合物在80℃处搅拌12小时。

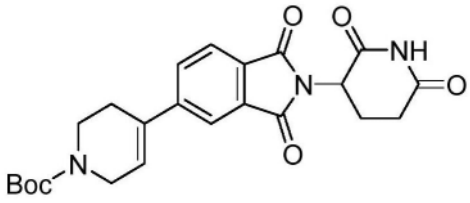
[0755] 将反应混合物用水(50mL)淬灭,用EA(50mL×4)萃取,将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化,得到所需产物(2.0g,5.5mmol,39.6%收率)。$C_{17}H_{23}N_2O_5$(M+H)+m/z的LCMS计算值=335.16;实测值:335.2。

[0756] 中间体49:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(哌啶-4-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0757] 

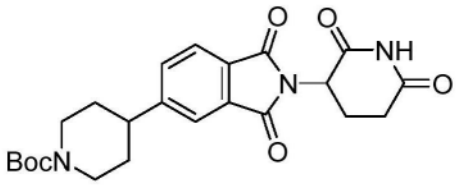
Int-49

[0758] 步骤1:4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

[0759] 

[0760] 将5-溴-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮(500mg,1.48mmol)、N-Boc-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯(459mg,1.48mmol)、K_3PO_4(787mg,3.71mmol)和Pd(dppf)$_2Cl_2$(218mg,0.30mmol)在DMF(10mL)中的溶液在氮气下于90℃处搅拌2小时。将得到的混合物用水稀释并用EA萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(PE/EA=1/1)纯化,得到呈黄色油状物的所需产物(532mg,82%收率)。$C_{23}H_{26}N_3O_6$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=440.2;实测值:384.0(M+H-56)。

[0761] 步骤2:4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

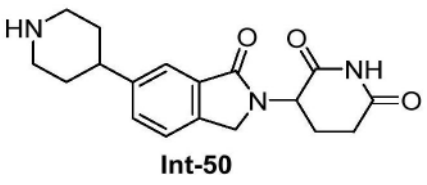
[0762] 

[0763] 将4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(638mg,1.45mmol)和Pd/C(10%,15.4mg,0.15mmol)在THF(5mL)中的混合物在25℃处在氢气下搅拌过夜。过滤所得混合物并浓缩滤液,得到呈白色固体的所需产物(523mg,82%收率)。$C_{23}H_{28}N_3O_6$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=442.2;实测值:386.0(M+H-56)。

[0764] 步骤3:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-哌啶-4-基异吲哚-1,3-二酮

[0765] 将4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(523mg,1.18mmol)和HCl/1,4-二噁烷(4M,3mL,11.9mmol)在DCM(4mL)中的混合物在25℃处搅拌1小时。将所得混合物浓缩,得到呈其HCl盐的所需产物(403mg,100%收率)。$C_{18}H_{20}N_3O_4$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=342.2;实测值:342.0。

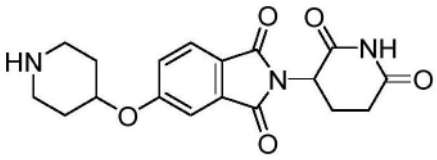
[0766] 中间体50:3-(1-氧代-6-(哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0767] 

Int-50

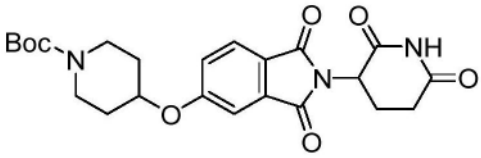
[0768] 使用类似于针对中间体49描述的程序,使用适当的原材料制备标题化合物。$C_{18}H_{22}N_3O_3$ $(M+H)^+$的LCMS m/z计算值:328.2;实测值:328.2。

[0769] 中间体51:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(哌啶-4-基氧基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0770] 

Int-51

[0771] 步骤1:4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

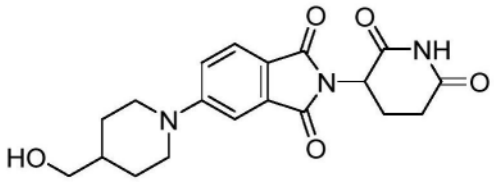
[0772] 

[0773] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-羟基异吲哚-1,3-二酮(使用US20180099940中描述的程序制备的,500mg,1.82mmol)、4-(4-甲基苯基)磺酰基氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(648mg,1.82mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(756mg,5.47mmol)。将所得混合物加热至80℃。16小时后,将混合物用水稀释,用EA萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。浓缩滤液,得到粗制的4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(680mg,1.49mmol,81.5%收率)。$C_{23}H_{28}N_3O_7$(M+H)+m/z的LCMS计算值=458.2;实测值:(M+H-100)+=358.2

[0774] 步骤2:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(哌啶-4-基氧基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0775] 在室温处,向4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.44mmol)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加4M HCl的二噁烷溶液(1.25mL,5mmol)。2小时后,减压去除挥发物,得到呈其TFA盐的所需产物(128mg,0.36mmol,81.9%收率)。$C_{18}H_{20}N_3O_5$(M+H)+m/z的LCMS计算值=358.2;实测值:358.2

[0776] 中间体52:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮:

[0777] 

Int-52

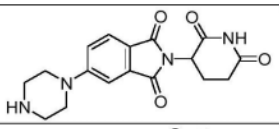
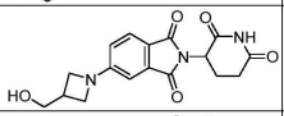
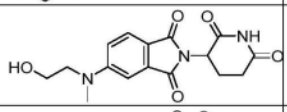
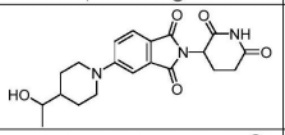
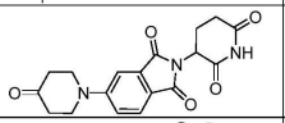
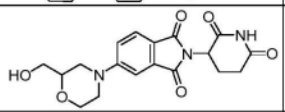
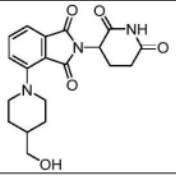
[0778] 向2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(1.00g,3.62mmol)和4-哌啶甲醇(625mg,5.43mmol)在N-甲基吡咯烷酮(7.2mL)中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(2.52mL,14.5mmol)。将反应混合物加热至120℃并搅拌1.5小时。将产物混合物用乙酸乙酯(80mL)稀释并用饱和氯化钠水溶液(60mL)洗涤,然后用水(60mL)洗涤。将有机层用硫酸钠干燥。将干燥的有机层过滤,并将滤液减压浓缩。将获得的残余物用快速柱色谱法纯化,用0-100%乙酸乙酯-己烷洗脱,获得呈黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮(1.22g,91%)。.$C_{19}H_{21}N_3O_5[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:372.1;实测值:372.1。

[0779] 中间体53-60:

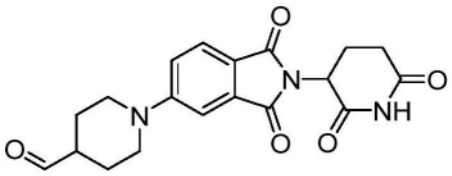
[0780] 通过用于制备Int-52的方法使用适当的原材料制备下表3中所示的中间体。

[0781] 表3-中间体53-60

[0782]

中间体	结构	名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
Int-53		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	343.1	343.1
Int-54		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基]异吲哚-1,3-二酮	344.1	344.1
Int-55		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[2-羟乙基(甲基)氨基]异吲哚-1,3-二酮	332.1	332.2
Int-56		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(1-羟基乙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	386.2	386.1
Int-57		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-氧代哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	356.1	356.0
Int-58		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(羟甲基)吗啉基)异吲哚啉-1,3-二酮	374.1	374.1
Int-59		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	372.2	372.2

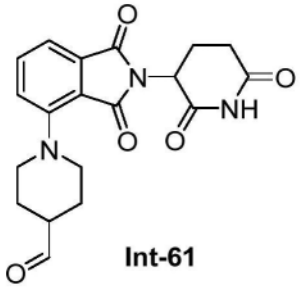
[0783] 中间体60:1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲醛

[0784] 

Int-60

[0785] 在0℃处向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(500mg,1.35mmol)在DCM(25mL)中的搅拌溶液中添加戴斯-马丁氧化剂(1.71g,4.04mmol)。2小时后,去除挥发物并通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1% TFA)/MeCN,以流速:50mL/min纯化残余物,得到1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲醛(447mg,0.63mmol,46.7%收率)。$C_{19}H_{20}N_3O_5$(M+H)+m/z的LCMS计算值=370.2;实测值:370.0。

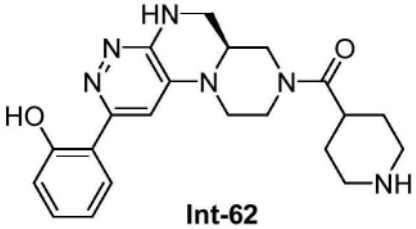
[0786] 中间体61:1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)哌啶-4-甲醛

[0787] 

Int-61

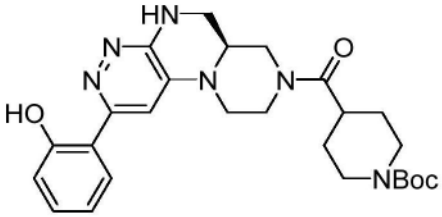
[0788] 使用类似于针对中间体60描述的程序，使用适当的原材料制备标题化合物。$C_{19}H_{20}N_3O_5$ $(M+H)^+$的LCMS m/z计算值:370.1;实测值:370.0。

[0789] 中间体62:(S)-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)(哌啶-4-基)甲酮:

[0790] 

Int-62

[0791] 步骤1:(S)-4-(2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0792] 

[0793] 在0℃处向N-Boc-异哌啶酸(60mg,0.262mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的搅拌溶液中添加1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐(150mg,0.394mmol)和三乙胺(211μL,1.52mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌15分钟。然后添加2-[(10R)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-4-基]苯酚;二盐酸盐(80mg,0.253mmol),并且将反应混合物再搅拌2小时,同时温热至23℃。使用prep-LCMS(5μm 10×3cm Waters CSH-C18、20.2-40.2%乙腈水溶液(0.1% TFA),湿负载)直接纯化产物混合物,得到呈灰白色固体的(S)-4-(2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的三氟乙酸盐(113mg,73%)。$C_{26}H_{34}N_6O_4$ $[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:495.3;实测值:495.2

[0794] 步骤2:(S)-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2'4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)(哌啶-4-基)甲酮的合成

[0795] 向(S)-4-(2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的三氟乙酸盐(113mg,0.186mmol)在二氯甲烷(7.1mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(956μL,12.5mmol)。将反应混合物搅拌1小时。减压浓缩产物混合物,获得呈灰白色油状物的(S)-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2'4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)(哌啶-4-基)甲酮(94mg,99%)。$C_{21}H_{26}N_6O_2$[M+

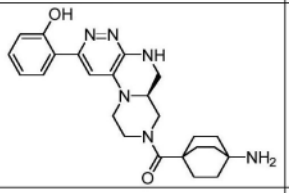
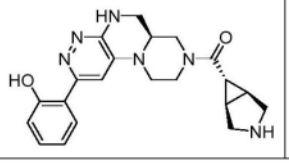
H]$^+$的LCMS m/z计算值:395.2;实测值:395.1。

[0796] 中间体63-64:

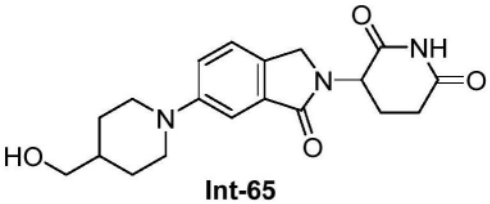
[0797] 通过用于制备Int-62的方法使用适当的原材料制备下表4中所示的中间体。

[0798] 表4-中间体63-64

[0799]

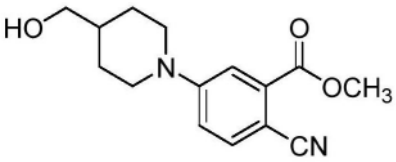
中间体	结构	名称	计算的$(M+H)^+$ m/z	实测的$(M+H)^+$ m/z
Int-63		(S)-(4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-基)(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲酮	435.2	435.1
Int-64		((1R,5S,6r)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲酮	393.2	393.1

[0800] 中间体65:3-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0801] 

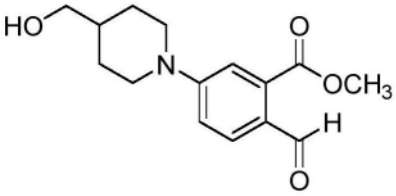
Int-65

[0802] 步骤1:2-氰基-5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯的合成

[0803] 

[0804] 向2-氰基-5-氟苯甲酸甲酯(2.00g,11.2mmol)和4-哌啶甲醇(1.67g,14.5mmol)在二甲基亚砜(22.3mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(5.83mL,33.5mmol)。将反应混合物加热至110℃并搅拌1.5小时。将产物混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释并转移到分液漏斗中。将稀释的反应混合物用饱和氯化钠水溶液(50mL×2)洗涤。将有机层用硫酸钠干燥。过滤干燥的有机层,并将滤液减压浓缩。将所得残余物用快速柱色谱法纯化,用0-100%乙酸乙酯-己烷洗脱,得到呈黄色油状物的2-氰基-5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(3.02g,98%收率)。$C_{15}H_{18}N_2O_3$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:275.1;实测值:275.1。

[0805] 步骤2:2-甲酰基-5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯的合成

[0806] 

[0807] 向2-氰基-5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(3.00g,10.9mmol)、次磷酸钠一水合物(11.7g,111mmol)和乙酸(12.7mL,222mmol)在吡啶(26.3mL)中的溶液中添加作为在水中的浆料(28mL)的雷尼镍(1.97g,33.6mmol)。将反应混合物加热至70℃并搅拌8小时。通

过硅藻土过滤产物混合物，并用乙酸乙酯(50mL×2)洗涤硅藻土。将滤液转移到分液漏斗中。用水(150mL)洗涤稀释的产物混合物。将水层用乙酸乙酯(75×2)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥。过滤干燥的有机层，并将滤液减压浓缩。将所得残余物用快速柱色谱法纯化，用0-100％乙酸乙酯-己烷洗脱，得到呈黄色油状物的2-甲酰基-5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(2.31g，76％)。$C_{15}H_{19}NO_4$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值：278.1；实测值：278.1。

[0808] 步骤3：3-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

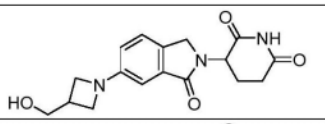
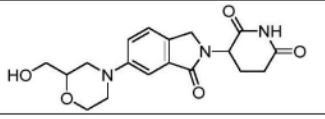
[0809] 向2-甲酰基-5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(2.40g，8.65mmol)在二氯甲烷(48.8mL)和N,N-二甲基甲酰胺(48.8mL)中的搅拌溶液中添加3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(1.85g，11.3mmol)，接着添加N,N-二异丙基乙胺(3.77mL，21.6mmol)。将反应混合物在23℃处搅拌3小时。将反应混合物冷却至0℃。向冷却的反应混合物中添加乙酸(5.94mL，104mmol)，接着添加三乙酰氧基硼氢化钠(5.50g，26.0mmol)。使反应混合物缓慢温热至23℃，并且再搅拌3小时。将产物混合物用水(10mL)稀释。将稀释的产物混合物用饱和碳酸氢钠水溶液碱化，直至观察不到进一步的气体放出。过滤碱化的产物混合物。用水(10mL×2)洗涤渗余物。收集渗余物并置于真空下以获得呈灰白色固体的3-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(1.95g，63％)。$C_{19}H_{23}N_3O_4$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值：358.1；实测值：358.1。

[0810] 中间体66-67：

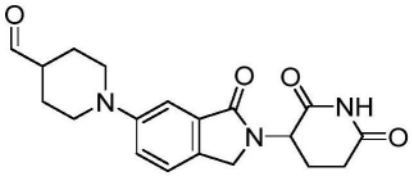
[0811] 通过用于制备Int-65的方法使用适当的原材料制备下表5中所示的中间体。

[0812] 表5-中间体66-67

[0813]

中间体	结构	名称	计算的(M+H)$^+$ m/z	实测的(M+H)$^+$ m/z
Int-66		3-(6-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	330.1	330.2
Int-67		3-(6-(2-(羟甲基)吗啉基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	360.1	360.1

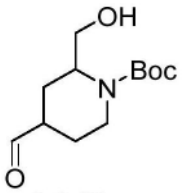
[0814] 中间体68：1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲醛

[0815] 

Int-68

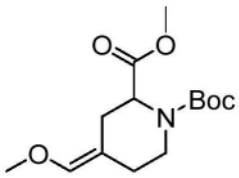
[0816] 在0℃处向3-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(191mg，0.53mmol)在DCM(10mL)和DMF(2mL)中的搅拌溶液中添加戴斯-马丁氧化剂(453mg，1.07mmol)。2小时后，去除挥发物并通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm，100A，80g)上，用流动相：H_2O(0.1％ NH_4HCO_3)/MeCN，以流速：50mL/min纯化残余物，得到所需产物(116mg，0.33mmol，61.1％收率)。$C_{19}H_{22}N_3O_4$(M+H)+m/z的LCMS计算值＝356.2；实测值：356.2。

[0817] 中间体69：4-甲酰基-2-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0818] 

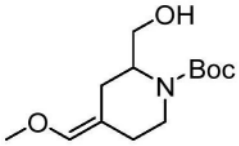
Int-69

[0819] 步骤1:(4E)-4-(甲氧基亚甲基)哌啶-1,2-二甲酸1-O-叔丁基2-O-甲酯

[0820] 

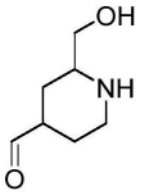
[0821] 在0℃处向(甲氧基甲基)三苯基氯化鏻(3.36g,9.79mmol)在THF(45mL)中的搅拌溶液中添加叔丁醇钾(1.10g,9.79mmol)。0.5小时后,添加4-氧代哌啶-1,2-二甲酸1-O-叔丁基2-O-甲酯(840mg,3.26mmol)在THF(6mL)中的溶液。将所得混合物温热至室温并且再搅拌2小时。将反应混合物用水稀释,并用EA萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并过滤。浓缩滤液并通过硅胶柱用(PE/EA=5/1)纯化残余物,得到(4E)-4-(甲氧基亚甲基)哌啶-1,2-二甲酸1-O-叔丁基2-O-甲酯(795mg,2.79mmol,85.3%收率)。$C_{14}H_{24}NO_5$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=286.2;实测值:186.2(M+H-100)。

[0822] 步骤2:(4Z)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0823] 

[0824] 在室温处向(4E)-4-(甲氧基亚甲基)哌啶-1,2-二甲酸1-O-叔丁基2-O-甲酯(795mg,2.79mmol)在THF(50mL)和MeOH(2.6mL)中的搅拌溶液中添加$LiBH_4$(606mg,27.86mmol)。16小时后,将所得混合物用水稀释并用EA萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并过滤。浓缩滤液,得到(4Z)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(902mg,2.63mmol,94.4%收率)。$C_{13}H_{24}NO_4$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=258.2;实测值:158.2(M+H-100)。

[0825] 步骤3:2-(羟甲基)哌啶-4-甲醛

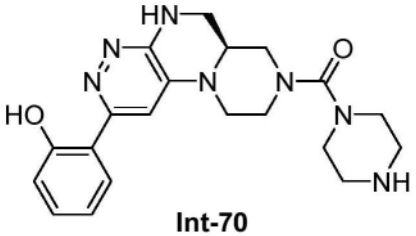
[0826] 

[0827] 在25℃处,向(4Z)-2-(羟甲基)-4-(甲氧基亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(902mg,3.51mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中添加6N HCl(5.80mL,34.80mmol)。20小时后,将所得混合物用$NaHCO_3$水溶液稀释,并用EA萃取。将水相冻干,得到呈粗产物的2-(羟甲基)哌啶-4-甲醛(480mg,3.35mmol,95.6%收率)。$C_7H_{14}NO_2$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=144.2;实测值:144.2。

[0828] 步骤4:4-甲酰基-2-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

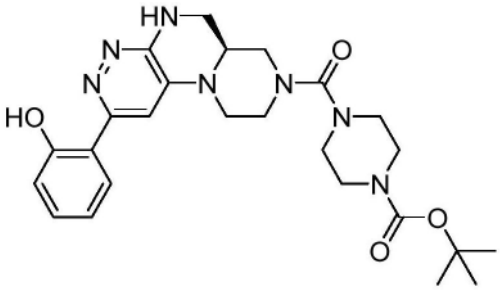
[0829] 向2-(羟甲基)哌啶-4-甲醛(480mg,3.35mmol)在水(5mL)中的溶液中添加TEA(1.40mL,10.1mmol)、DMAP(41.0mg,0.34mmol)和$(Boc)_2O$(1.46g,6.70mmol)。将反应混合物在25℃处搅拌20小时。将所得混合物用EA萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并过滤。浓缩滤液,得到呈粗产物的4-甲酰基-2-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(247mg,1.02mmol,30.3%收率)。$C_{12}H_{22}NO_4$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=244.2;实测值:144.2(M+H-100)。

[0830] 中间体70:[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]-哌嗪-1-基甲酮:

[0831] 

Int-70

[0832] 步骤1:4-[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-羰基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯:

[0833] 

[0834] 在0℃处向1-哌嗪甲酸叔丁酯(237mg,1.27mmol,3当量)和吡啶(171μL,2.12mmol,5.0当量)在二氯甲烷(4.2mL)中的搅拌溶液中添加三光气(189mg,0.635mmol,1.5当量)。将反应混合物温热至室温并且搅拌1.5小时。将产物混合物用二氯甲烷(50mL)稀释并转移至含有1N盐酸水溶液的分液漏斗中。将水层用二氯甲烷(50mL×2)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥。过滤干燥的有机层,并将滤液减压浓缩。将获得的残余物溶解在二氯甲烷(4.2mL)中。向残余物在二氯甲烷中的搅拌溶液中添加2-[(10R)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-4-基]苯酚(120mg,0.424mmol,1.00当量)并添加三乙胺(295μL,2.12mmol,5.00当量)。将反应混合物在23℃处搅拌2小时。将所得产物混合物用甲醇(16mL)稀释并且使用prep-LCMS(5μm 10×3cm Waters CSH-C18、18.6-38.6%乙腈水溶液(0.1% TFA),湿负载)直接纯化,得到呈透明油状物的4-[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-羰基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的三氟乙酸盐(235mg,91%)。$C_{25}H_{33}N_7O_4$ $[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:496.3;实测值:496.2。

[0835] 步骤2:[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]-哌嗪-1-基甲酮。

[0836] 向4-[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-羰基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(220mg,361mmol,1.00当量)在二氯甲烷(7.2mL)中的搅拌溶液中添加2,2,2-三氟乙酸(911μL,11.9mmol,33当量)。将该反应混合物搅拌1.5小

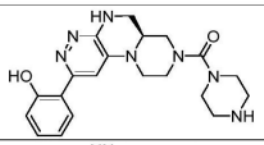
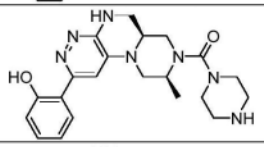
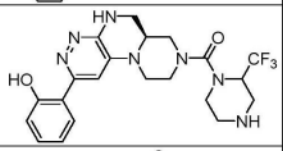
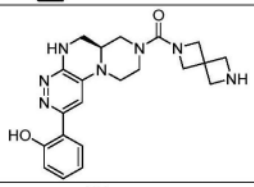
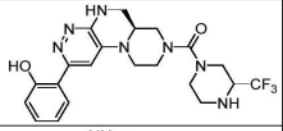
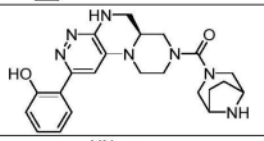
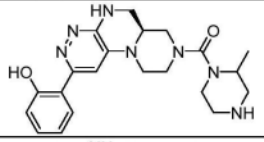
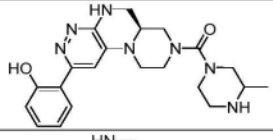
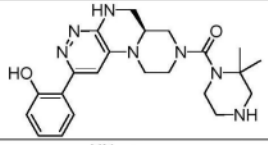
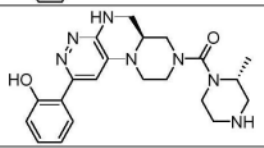
时，然后减压浓缩，得到呈粉红色油状物的[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]-哌嗪-1-基甲酮(182mg，99％)。$C_{20}H_{25}N_7O_2$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:396.2;实测值:396.2。

[0837] 中间体71-86：

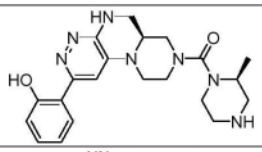
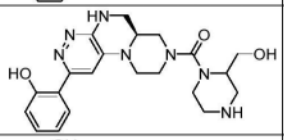
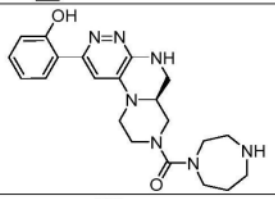
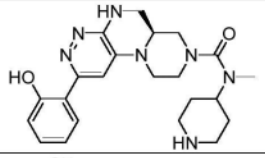
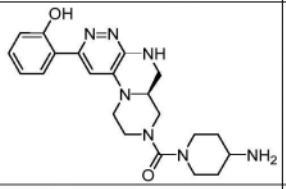
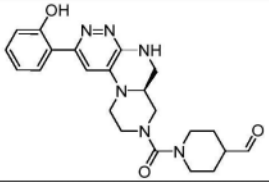
[0838] 通过用于制备Int-70的方法使用适当的原材料制备下表6中所示的中间体。

[0839] 表6-中间体71-86

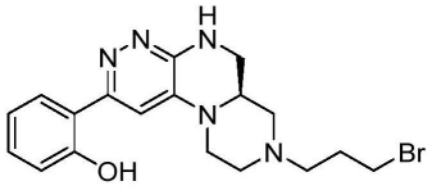
[0840]

中间体	结构	名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
Int-71		(S)-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)(哌嗪-1-基)甲酮	396.2	396.1
Int-72		((6aS,9S)-2-(2-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)(哌嗪-1-基)甲酮	410.2	410.1
Int-73		((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)(2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)甲酮	464.2	464.2
Int-74		(S)-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲酮	408.2	408.1
Int-75		((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)(3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)甲酮	464.2	464.1
Int-76		(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲酮	422.2	422.1
Int-77		((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)(2-甲基-哌嗪-1-基)甲酮	410.2	410.1
Int-78		((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)(3-甲基-哌嗪-1-基)甲酮	410.2	410.1
Int-79		(S)-(2,2-二甲基哌嗪-1-基)(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲酮	424.2	424.1
Int-80		((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)((R)-2-甲基-哌嗪-1-基)甲酮	410.2	410.1

[0841]

Int-81		((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)((S)-2-甲基-哌嗪-1-基)甲酮	410.2	410.1
Int-82		(2-(羟甲基)哌嗪-1-基)((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲酮	426.2	426.1
Int-83		(S)-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲酮	410.2	410.1
Int-84		(S)-2-(2-羟基苯基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酰胺	424.2	424.2
Int-85		(S)-(4-氨基哌啶-1-基)(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲酮	410.2	410.0
Int-86		(S)-1-(2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-甲醛	423.2	423.1

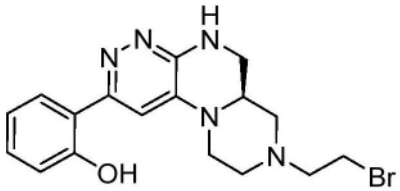
[0842] 中间体87:(S)-2-(8-(3-溴丙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

[0843] 

Int-87

[0844] 在室温处向(R)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(50mg,0.18mmol)和1,3-二溴丙烷(39mg,0.19mmol)在DMF(0.50mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.09mL,0.53mmol)。16小时后,通过prep-LCMS纯化所得混合物,得到所需产物(13mg,0.032mmol,18.2%收率)。$C_{18}H_{23}BrN_5O$(M+H)+m/z的LCMS计算值=404.1;实测值:404.0。

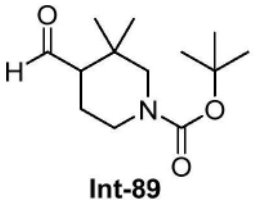
[0845] 中间体88:(S)-2-(8-(2-溴乙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

[0846] 

Int-88

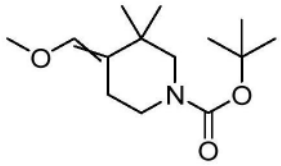
[0847] 通过针对制备Int-87描述的方法使用适当的原材料制备Int-88。$[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:390.1;实测值:390.1。

[0848] 中间体89:4-甲酰基-3,3-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0849] 

Int-89

[0850] 步骤1:4-(甲氧基亚甲基)-3,3-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

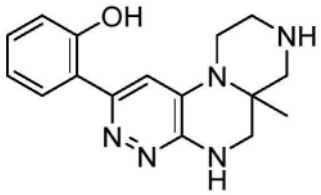
[0851] 

[0852] 在0℃处向(甲氧基甲基)三苯基氯化鏻(1.5g,4.4mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中添加NaHMDS(2M的THF溶液,2.2mL,4.4mmol)。1小时后,缓慢添加3,3-二甲基-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,2.2mmol)的THF(6mL)溶液。将所得混合物在0℃至25℃处搅拌3小时。将反应用H_2O(20mL)稀释,并用EA(20mL)萃取。浓缩有机层并用硅胶柱(PE:EA=5:1)纯化残余物,得到呈无色油状物的所需产物(170mg,0.53mmol,24.2%收率)。$C_{14}H_{26}NO_3$(M+H)+ m/z的LCMS计算值:256.2;实测值:LCMS[M+H]:256.3。

[0853] 步骤2:4-甲酰基-3,3-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

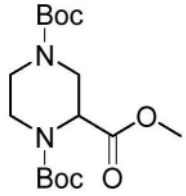
[0854] 在25℃处向(4E)-4-(甲氧基亚甲基)-3,3-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(170.0mg,0.67mmol)在DCM(3mL)和水(1mL)中的搅拌溶液中添加2,2,2-三氯乙酸(653mg,4.0mmol)。2小时后,将混合物用H_2O(20.0mL)稀释并用DCM(20.0mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(30.0mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到4-甲酰基-3,3-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.55mmol,84.0%收率)。$C_{13}H_{24}NO_3$的LCMS计算值:242.2;实测值:LCMS[M+H]:242.3。

[0855] 中间体89:2-(6a-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

[0856] 

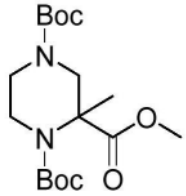
Int-90

[0857] 步骤1:2-甲基哌嗪-1,2,4-三甲酸1,4-二叔丁酯

[0858] 

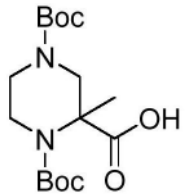
[0859] 在室温处向1,4-双(叔丁氧基羰基)哌嗪-2-甲酸(5.0g,15.1mmol)和碳酸钾(4.18g,30.3mmol)在丙酮(50mL)中的溶液中添加碘甲烷(2.17g,15.3mmol)。将混合物在室温处搅拌16小时。将反应混合物过滤并真空浓缩滤液。将残余物溶解在EA(100mL)中并用盐水(100mL×2)洗涤。将有机层真空浓缩,得到呈白色固体的2-甲基哌嗪-1,2,4-三甲酸1,4-二叔丁酯(5.2g,15.1mmol,99.7%收率)。$C_{16}H_{29}N_2O_6$[M+H]$^+$的LCMS计算值:345.2;实测值:345.2。

[0860] 步骤2:2-甲基哌嗪-1,2,4-三甲酸1,4-二叔丁基2-甲酯

[0861] 

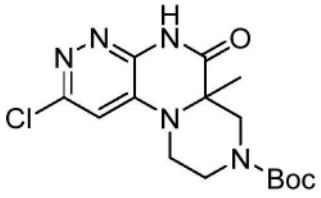
[0862] 在-78℃处向2-甲基哌嗪-1,2,4-三甲酸1,4-二叔丁酯(5.2g,15.1mmol)在THF(100mL)中的溶液中添加LiHMDS(2.8g,16.6mmol)。将混合物在-78℃处搅拌2小时,然后在-78℃处添加碘甲烷(6.4g,45.3mmol)。将所得混合物在室温处搅拌16小时。在0℃处用饱和NH_4Cl水溶液(100mL)淬灭反应,用EA(200mL)稀释,并且用水(2×100mL)洗涤,然后用盐水(50mL)洗涤。将有机层干燥($MgSO_4$),过滤并将滤液浓缩至干。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(100-200目大小),用PE:EA=3:1至1:1洗脱,得到呈黄色油状物的2-甲基哌嗪-1,2,4-三甲酸1,4-二叔丁基2-甲酯(5.0g,13.9mmol,91.4%收率)。$C_{17}H_{31}N_2O_6$[M+H]$^+$的LCMS计算值:359.2;实测值:359.3。

[0863] 步骤3:1,4-双(叔丁氧基羰基)-2-甲基哌嗪-2-甲酸

[0864] 

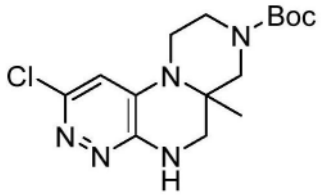
[0865] 向2-甲基哌嗪-1,2,4-三甲酸1,4-二叔丁基2-甲酯(5.0g,13.9mmol)在THF(12mL)/甲醇(2mL)/水(2mL)中的溶液中添加LiOH(713mg,17.0mmol)。将混合物在50℃处搅拌16小时。TLC显示反应完成。将反应混合物用PE(100mL×2)萃取。用1N HCl将水层的pH调节至3-4,然后用EA(100mL×3)萃取。合并有机层,用盐水(50mL)洗涤,并减压浓缩,得到呈白色固体的产物1,4-双(叔丁氧基羰基)-2-甲基哌嗪-2-甲酸(4.5g,13.1mmol,93.7%收率)。$C_{16}H_{29}N_2O_6$[M+H]$^+$的LCMS计算值:345.2;实测值:345.2。

[0866] 步骤4:2-氯-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸叔丁酯

[0867] 

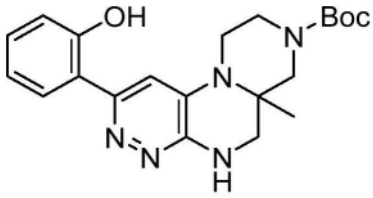
[0868] 向1,4-双(叔丁氧基羰基)-2-甲基哌嗪-2-甲酸(4.2g,12.2mmol)在DCM(25mL)中的溶液中添加DMF(1mL)和草酰氯(4.6g,36.6mmol)。将混合物在室温处搅拌30分钟。减压去除挥发物,并依次添加DMF(25mL)、DIEA(10.1mL,61.0mmol)和5-溴-6-氯哒嗪-3-胺(5.1g,24.4mmol)。将所得混合物在120℃处搅拌16小时。将反应混合物用EA(100mL)稀释,并用盐水(30mL×2)萃取。将有机层真空浓缩并通过prep-TLC纯化,用PE:EA=1:1洗脱,得到呈黄色固体的2-氯-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸叔丁酯(1.5g,4.2mmol,34.7%收率)。$C_{15}H_{21}ClN_5O_3[M+H]^+$的LCMS计算值:354.1;实测值:354.1。

[0869] 步骤5:2-氯-6a-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸叔丁酯

[0870] 

[0871] 向2-氯-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸叔丁酯(87.3mg,0.25mmol)在THF(8mL)中的溶液中添加BH_3的THF溶液(1M,0.74mL,0.74mmol)。将所得混合物在80℃处搅拌16小时。反应用MeOH(20mL)稀释,并在80℃处再搅拌16小时。减压去除挥发物,并将残余物通过prep-TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色固体的2-氯-6a-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸叔丁酯(40.0mg,0.12mmol,47.7%收率)。$C_{15}H_{23}ClN_5O_2[M+H]^+$的LCMS计算值:340.2;实测值:340.1。

[0872] 步骤6:2-(2-羟基苯基)-6a-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸叔丁酯

[0873] 

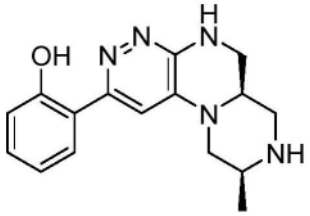
[0874] 向2-羟基苯基硼酸(731mg,5.3mmol)、碳酸钾(1.1g,7.95mmol)和2-氯-6a-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸叔丁酯(900mg,2.65mmol)在1,4-二噁烷(10mL)和水(1mL)中的溶液中添加$Pd(dppf)_2Cl_2$(216mg,0.26mmol)。将混合物在N_2下在105℃处搅拌16小时。将反应用EA(200mL)稀释并用盐水(100mL×2)洗涤。将有机层浓缩并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(100-200目大小),用PE:EA=3:1至1:1洗脱,得到呈黄色固体的2-(2-羟基苯基)-6a-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸叔丁酯(1.0g,2.51mmol,95.0%收

率)。$C_{21}H_{28}N_5O_3[M+H]^+$的LCMS计算值:398.2;实测值:398.2。

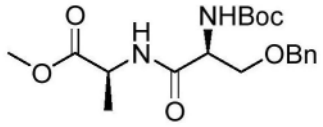
[0875] 步骤7:2-(6a-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

[0876] 向2-(2-羟基苯基)-6a-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸叔丁酯(60.0mg,0.15mmol)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(1.2mL)。将混合物在25℃处搅拌2小时。减压去除挥发物并将残余物通过prep-HPLC纯化,用5.0%至95%的CH_3CN的H_2O溶液(0.1% HCl)洗脱,得到呈其HCl盐的2-(6a-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(45.0mg,0.13mmol,87.9%收率)。^1H NMR(400MHz,CD3OD)δ7.54-7.52(m,1H),7.45-7.41(m,1H),7.26(s,1H),7.06-7.01(m,2H),4.26-4.22(m,1H),3.65-3.44(m,5H),3.24-3.12(m,2H),1.55(m,3H)。$C_{16}H_{20}N_5O[M+H]^+$的LCMS计算值:298.2;实测值:298.2。

[0877] 中间体91:2-((6aR,9S)-9-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

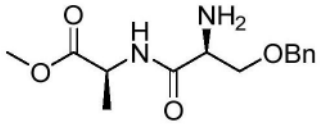
[0878] 

[0879] 步骤1:O-苄基-N-(叔丁氧羰基)-L-丝氨酰-L-丙氨酸甲酯

[0880] 

[0881] 在0℃处向O-苄基-N-(叔丁氧羰基)-L-丝氨酸(20.0g,67.7mmol)和1-羟基苯并三唑水合物(11.0g,81.3mmol)在CH_2Cl_2(451mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(14.2mL,81.3mmol)。向反应混合物中添加EDCI(15.6g,81.3mmol)并在0℃处搅拌15分钟。然后,在0℃处在5分钟内向反应混合物中滴加L-丝氨酸甲酯盐酸盐(11.3g,81.3mmol)在DIPEA(14.2mL,81.3mmol)和DMF(30mL)中的混合溶液。将反应温热至室温并搅拌3小时。向反应中添加水(500mL)并用DCM(300mL×3)萃取。将有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯和庚烷,0%至100%),得到O-苄基-N-(叔丁氧羰基)-L-丝氨酰-L-丙氨酸甲酯(26.1g,收率:99%)。C19H29N2O6$(M+H)^+$的LCMS计算值:m/z=381.2;实测值:381.0。

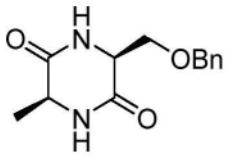
[0882] 步骤2:O-苄基-L-丝氨酰-L-丙氨酸甲酯

[0883] 

[0884] 在室温处向O-苄基-N-(叔丁氧羰基)-L-丝氨酰-L-丙氨酸甲酯(26.1g,68.6mmol)在DCM(260mL)中的溶液中添加TFA(51.4mL,672.3mmol)。将反应在室温处搅拌3小时。通过饱和$NaHCO_3$水溶液将反应混合物碱化到pH 7至pH 8,用DCM(100mL×3)萃取,并用盐水(100mL×1)洗涤。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物无需纯化直接用于下

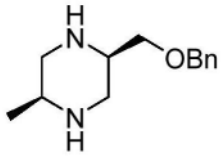
一步骤(16.9g粗产物)。C14H21N2O4(M+H)$^+$的LCMS计算值:m/z=281.1;实测值:281.0。

[0885] 步骤3:(3S,6S)-3-((苄氧基)甲基)-6-甲基哌嗪-2,5-二酮

[0886] 

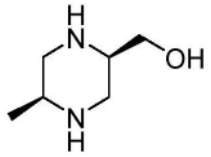
[0887] 将O-苄基-L-丝氨酰-L-丙氨酸甲酯(16.9g,60.3mmol)在二噁烷(169mL)中的溶液在100℃处搅拌过夜。将反应冷却至室温(沉淀出白色固体)。过滤、收集白色沉淀,并用冷MTBE(100mL)洗涤,得到(3S,6S)-3-((苄氧基)甲基)-6-甲基哌嗪-2,5-二酮(11g,收率:73%)。

[0888] 步骤4:(2R,5S)-2-((苄氧基)甲基)-5-甲基哌嗪

[0889] 

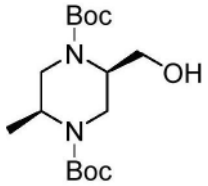
[0890] 在冰水浴下向(3S,6S)-3-((苄氧基)甲基)-6-甲基哌嗪-2,5-二酮(9.0g,36.3mmol)在THF(201mL)中的溶液中添加硼烷二甲硫醚络合物(27.5mL,290mmol)。将反应在60℃处搅拌过夜。将反应在冰水浴下冷却,并缓慢添加MeOH(200mL)。将反应混合物温热至室温,添加1N HCl水溶液至pH 3,然后在50℃处搅拌3小时。用1N NaOH水溶液将反应混合物碱化至pH 12,并用$CHCl_3$(200mL×3)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物无需纯化直接用于下一步骤(9.8g粗产物)。$C_{13}H_{21}N_2O$(M+H)$^+$的LCMS计算值:m/z=221.2;实测值:221.2。

[0891] 步骤5:((2R,5S)-5-甲基哌嗪-2-基)甲醇

[0892] 

[0893] 在-78℃处向(2R,5S)-2-((苄氧基)甲基)-5-甲基哌嗪(0.29g,1.3mmol)在DCM(13mL)中的溶液中添加1M BCl_3的DCM溶液(5.2mL,5.2mmol)。将反应缓慢温热至室温并搅拌过夜。将反应在冰水浴下冷却,并缓慢添加MeOH(10mL)。将反应混合物浓缩至干。残余物无需纯化直接用于下一步骤(0.23g粗产物)。$C_6H_{15}N_2O$(M+H)$^+$的LCMS计算值:m/z=131.1;实测值:131.0。

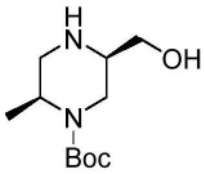
[0894] 步骤6:(2R,5S)-2-(羟甲基)-5-甲基哌嗪-1,4-二甲酸二叔丁酯

[0895] 

[0896] 在0℃处向((2R,5S)-5-甲基哌嗪-2-基)甲醇(9.0g,69.1mmol)在DCM(376mL)中的溶液中添加TEA(120.0mL,864.0mmol)和二碳酸二叔丁酯(45.3g,207.0mmol)。将反应在室温处搅拌过夜,然后浓缩至干。残余物无需纯化直接用于下一步骤(24.0g粗产物)。

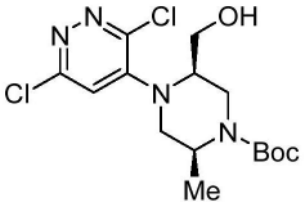
C16H31N2O5(M+H)$^+$的LCMS计算值:m/z=331.2;实测值:331.0。

[0897] 步骤7:(2S,5R)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0898] 

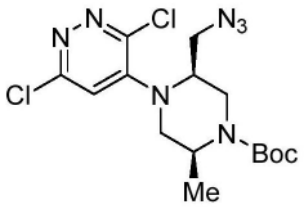
[0899] 向(2R,5S)-2-(羟甲基)-5-甲基哌嗪-1,4-二甲酸二叔丁酯(14.0g,42.4mmol)在EtOH(78.5mL)中的溶液中添加NaOH(8.5g,211.9mmol)在水(78.5mL)中的溶液。将反应混合物在80℃处搅拌过夜。将反应冷却至室温,添加1N HCl水溶液至pH 9并用$CHCl_3$萃取(100mL×3)。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶柱色谱法纯化(DCM和MeOH与0.1% TEA,0%至10%),得到(2S,5R)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.7g,收率:28%)。C11H23N2O3(M+H)$^+$的LCMS计算值:m/z=231.2;实测值:231.1。

[0900] 步骤8:(2S,5R)-4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0901] 

[0902] 在环境温度处向3,4,6-三氯哒嗪(406mg,2.21mmol)在DMF(1.75mL)中的溶液中添加DIPEA(0.59mL,3.39mmol)和(2S,5R)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(300mg,1.3mmol)的DMF(1.75mL)溶液。将反应在80℃处搅拌过夜。将反应冷却至环境温度,用水(15mL)稀释并用EtOAc(15mL×3)萃取。收集合并的有机相并且经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制物质通过快速柱色谱法纯化,用EtOAc和庚烷的混合物(10～100%)洗脱,得到呈黄色粘性油状物的所需产物(2S,5R)-4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(408mg)。$C_{15}H_{23}Cl_2N_4O_3[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z=377.1;实测值:377.0。

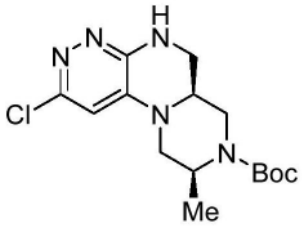
[0903] 步骤9:(2S,5R)-5-(叠氮基甲基)-4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0904] 

[0905] 在0℃处向(2S,5R)-4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(408mg,1.08mmol)和三苯基膦(397mg,1.51mmol)在THF(7.8mL)中的溶液缓慢添加DIAD(0.298mL,1.51mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌10分钟。然后缓慢添加DPPA(0.328mL,1.51mmol)。将反应混合物在环境温度处搅拌过夜,此时LC-MS指示产物形成并且HPLC分析证实原材料消失。蒸发溶剂THF并添加饱和$NaHCO_3$(15mL)。将混合物用EtOAc(15mL×3)萃取。收集合并的有机层并且经Na_2SO_4干燥。将粗产物通过快速柱色谱法纯化,用EtOAc和庚烷的混合物(10～50%)洗脱,得到呈黄色油状物的所需产物(2S,5R)-5-(叠氮基甲

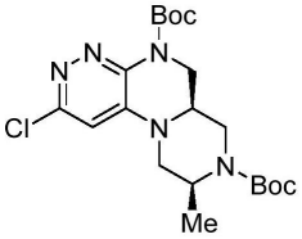
基)-4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(608mg)。$C_{15}H_{22}Cl_2N_7O_2[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z=402.1;实测值:401.8。

[0906] 步骤10:(6aS,9S)-2-氯-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸叔丁酯

[0907] 

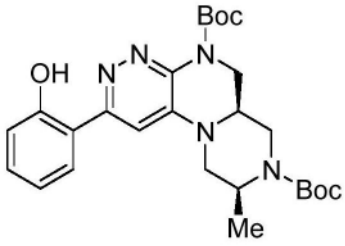
[0908] 将三苯基膦(5.5g,20.8mmol)和(2S,5R)-5-(叠氮基甲基)-4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(7g,17.3mmol)在THF(45mL)中的溶液在60℃处加热3小时。向反应混合物中装入水(4.5mL)和DIPEA(9mL,51.9mmol)。将反应在60℃处搅拌过夜。将反应冷却至环境温度,并通过减压蒸发去除溶剂。将残余油状物用水(40mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并真空蒸发。将粗残余物通过快速柱色谱法纯化,用EtOAc和庚烷的混合物(10～100%)洗脱,得到呈黄色固体的所需产物(6aS,9S)-2-氯-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸叔丁酯(1.5g)。$C_{15}H_{23}ClN_5O_2[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z=340.2;实测值:340.0。

[0909] 步骤11:(6aR,9S)-2-氯-9-甲基-6a,7,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5,8(6H)-二甲酸二叔丁酯

[0910] 

[0911] 在0℃处向(6aS,9S)-2-氯-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸叔丁酯(1.5g,4.41mmol)在DCM(24mL)中的溶液中添加TEA(1.23mL,8.83mmol)和Boc酸酐(1.35g,6.18mmol)。将反应在环境温度处搅拌过夜。原材料没有被完全消耗,并且添加DMAP(54mg,0.44mmol)和额外的Boc酸酐(0.675g,0.70当量)。将反应在环境温度下进一步搅拌3小时,此时HPLC分析指示原材料消失。向反应中添加NH_4Cl(30mL),用DCM(30mL×3)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压蒸发。将粗制物质通过快速柱色谱法纯化,用EtOAc和庚烷的混合物(10～50%)洗脱,得到呈白色固体的所需产物(6aR,9S)-2-氯-9-甲基-6a,7,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5,8(6H)-二甲酸二叔丁酯(1.1g)。$C_{24}H_{31}ClN_5O_4[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z=440.2;实测值:440.1。

[0912] 步骤12:(6aR,9S)-2-(2-羟基苯基)-9-甲基-6a,7,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5,8(6H)-二甲酸二叔丁酯

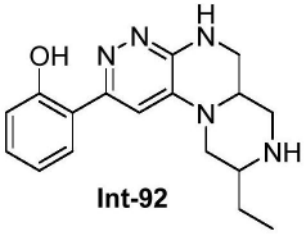
[0913] 

[0914] 将(6aR,9S)-2-氯-9-甲基-6a,7,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5,8(6H)-二甲酸二叔丁酯(1.1g,2.5mmol)、2-羟基苯基硼酸(0.345g,2.5mmol)、K_3PO_4(1.33g,6.25mmol)和Xphos Pd G2(79mg,0.1mmol)在1,4-二噁烷(39mL)和水(3.8mL)中的混合物在60℃处搅拌过夜。将反应冷却至环境温度并添加额外的2-羟基苯基硼酸(0.207g,1.5mmol)、K_3PO_4(0.319g,1.5mmol)。将反应在60℃处再搅拌过夜。蒸发溶剂,并用水(60mL)稀释粗产物并用DCM(60mL×3)萃取。将有机相经Na_2SO_4过滤,浓缩并通过快速柱色谱法纯化,用EtOAc和庚烷的混合物(10～50%)洗脱,得到呈白色固体的所需产物(6aR,9S)-2-(2-羟基苯基)-9-甲基-6a,7,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5,8(6H)-二甲酸二叔丁酯(1.07g)。$C_{26}H_{36}N_5O_5$[M+H]$^+$的LCMS计算值:m/z=498.3;实测值:498.4。

[0915] 步骤13:2-((6aR,9S)-9-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

[0916] 将2M HCl的i-PrOAc溶液(21mL)添加到(6aR,9S)-2-(2-羟基苯基)-9-甲基-6a,7,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5,8(6H)-二甲酸二叔丁酯(1.07g,2.15mmol)中。将反应在环境温度处搅拌过夜。最初溶解原材料并在5分钟后沉淀出来。滤出固体,用EtOAc和庚烷以小份洗涤,在空气流下干燥,得到呈白色固体的所需产物2-((6aR,9S)-9-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(626mg)。$C_{16}H_{20}N_5O$[M+H]$^+$的LCMS计算值:m/z=298.2;实测值:298.0。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.55(d,J=9.0Hz,1H),7.44(t,J=6.0Hz,1H),7.30(s,1H),7.04(t,J=6.0,2H),4.25(dd,J=15.0,3.0,1H),4.10-4.03(m,2H),3.74(dd,J=12.0,6.0,2H),3.55-3.37(m,3H),1.48(d,J=6.0,3H)。

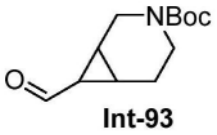
[0917] 中间体92:2-(9-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

[0918] 

Int-92

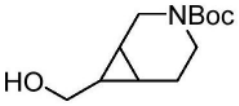
[0919] 使用类似于针对中间体91描述的程序,使用适当的原材料制备标题化合物。$C_{17}H_{22}N_5O$[M+H]$^+$的LCMS计算值:m/z=312.2;实测值:312.1。

[0920] 中间体93:7-甲酰基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯

[0921] 

Int-93

[0922] 步骤1:7-(羟甲基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯

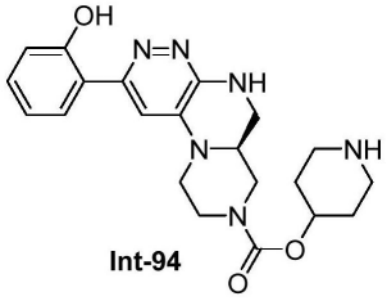
[0923] 

[0924] 在0℃处,向3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3,7-二甲酸3-(叔丁基)7-乙酯(136mg,0.51mmol)在THF(5mL)中的搅拌溶液中添加氢化锂铝(1M,0.51mL,0.51mmol)。10分钟后,使反应温热至室温并继续搅拌1.5小时。将反应冷却回0℃,然后再滴加氢化锂铝(1M,0.15mL,0.15mmol)。5分钟后,使反应温热至室温并再搅拌30分钟。在0℃处用饱和Na_2SO_4水溶液淬灭反应,然后使反应温热至室温。过滤混合物并用MTBE萃取滤液(2×)。将合并的有机层用盐水洗涤(1×),用$MgSO_4$干燥,过滤,然后浓缩,得到7-(羟甲基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯(80mg,0.35mmol,70%),其无需进一步纯化直接使用。$C_8H_{14}NO_3^+$[M-tBu+2H]$^+$m/z的LCMS计算值=172.1;实测值:172.0。

[0925] 步骤2:7-甲酰基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯

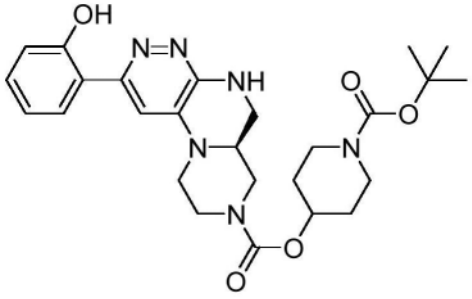
[0926] 在室温处,向7-(羟甲基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯(40mg,0.18mmol)的DCM(1.8mL)溶液中添加戴斯-马丁氧化剂(187mg,0.44mmol)。将反应搅拌30分钟,然后用饱和Na_2CO_3水溶液(2mL)淬灭。将混合物用水稀释并用DCM萃取(2×)。将合并的DCM层用盐水洗涤(1×),用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到7-甲酰基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯(假定定量收率为40mg),其无需进一步纯化直接使用。$C_8H_{12}NO_3^+$[M-tBu+2H]$^+$m/z的LCMS计算值=170.1;实测值:169.9。

[0927] 中间体94:(S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸哌啶-4-基酯

[0928] 

Int-94

[0929] 步骤1:(S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基酯

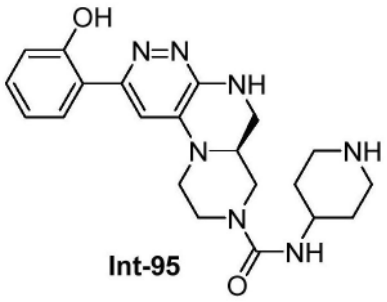
[0930] 

[0931] 向含有4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(69.6mg,0.35mmol)和1,1'-羰基二咪唑(90.7mg,0.56mmol)的DMF(1.2mL)溶液的20mL小瓶中添加N,N-二异丙基乙胺(0.2mL,1.15mmol),并在室温处搅拌反应混合物。1.5小时后,将反应混合物滴加到(R)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(104.0mg,0.29mmol)在DMF(0.8mL)中的搅拌溶液中,并将反应在80℃处搅拌1.5小时。然后将反应混合物冷却至室温并在冰箱中储存过夜。然后将反应混合物温热至室温,稀释在15mL MeOH中,通过针式过滤器过滤,并在prep-LCMS(CSH-C18,23.2-43.2%ACN/含0.1%TFA的水,5分钟)上纯化,得到呈粉末的所需产物。假定下一步骤的定量收率。

[0932] 步骤2:(S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸哌啶-4-基酯

[0933] 向含有(S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基酯的1,4-二噁烷(2.75mL)溶液的20mL小瓶中添加HCl的1,4-二噁烷溶液(4M,2.74mL,10.95mmol)。将反应混合物在室温处搅拌1小时,然后直接减压浓缩,得到呈米色粉末的(S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸哌啶-4-基酯的HCl盐(50.6mg,0.08mmol)。$C_{21}H_{27}N_6O_3$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=411.2;实测值:411.1.+

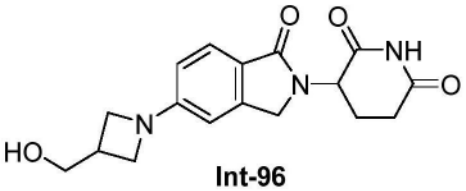
[0934] 中间体95:(S)-2-(2-羟基苯基)-N-(哌啶-4-基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酰胺

[0935] 

Int-95

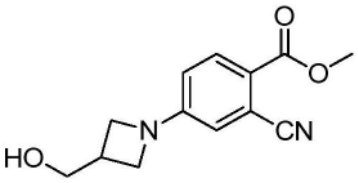
[0936] 使用类似于用于中间体94的程序,使用适当的原材料制备呈HCl盐的标题化合物。$C_{21}H_{28}N_7O_2$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=410.2;实测值:410.1。

[0937] 中间体96:3-(5-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0938] 

Int-96

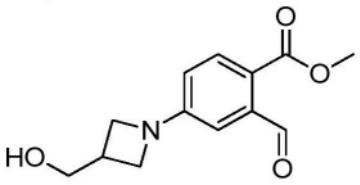
[0939] 步骤1:2-氰基-4-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)苯甲酸甲酯

[0940] 

[0941] 将2-氰基-4-氟苯甲酸甲酯(2.70g,15.1mmol)、K_2CO_3(7.80g,60.3mmol)和氮杂环

丁烷-3-基甲醇盐酸盐(2.05g,16.6mmol)在DMSO(30mL)中的溶液在110℃处搅拌过夜。将混合物用水稀释并用EA萃取(50mL×2)。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化(PE/EA=5/1),得到呈黄色固体的2-氰基-4-[3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基]苯甲酸甲酯(2.80g,11.4mmol,75.4%收率)。$C_{13}H_{15}N_2O_3$(M+H)+m/z的LCMS计算值=247.1;实测值:247.2。

[0942] 步骤2:2-甲酰基-4-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)苯甲酸甲酯

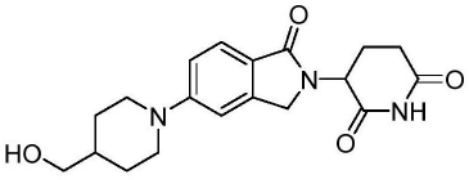
[0943] 

[0944] 向次磷酸钠水合物(3.84g,44.7mmol)、2-氰基-4-[3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基]苯甲酸甲酯(1.10g,4.47mmol)在水(4mL)、乙酸(4mL)和吡啶(8mL)中的溶液中添加雷尼镍(236mg,2.23mmol)。将反应混合物在70℃处搅拌过夜。将所得混合物用水稀释并用EA萃取(50mL×2)。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(PE/EA=5/1)纯化,得到呈黄色固体的所需产物(500mg,2.00mmol,44.9%收率)。$C_{13}H_{16}NO_4$(M+H)$^+$m/z的LCMS计算值=250.1;实测值:250.0。

[0945] 步骤3:3-(5-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0946] 在室温处向2-甲酰基-4-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)苯甲酸甲酯(250mg,1.00mmol)、3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(198mg,1.20mmol)和DIPEA(0.27mL,1.63mmol)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加AcOH(0.54mL,9.41mmol)。1小时后,添加$NaBH(OAc)_3$(638mg,3.01mmol)。再过16小时后,通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1% TFA)/ACN,以流速:50mL/min纯化所得混合物,得到所需产物(180mg,0.55mmol,54.5%收率)。$C_{17}H_{20}N_3O_4$(M+H)+m/z的LCMS计算值=330.1;实测值:330.0。

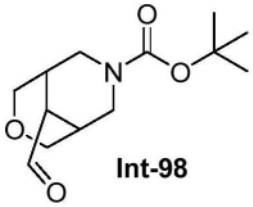
[0947] 中间体97:3-(5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0948] 

Int-97

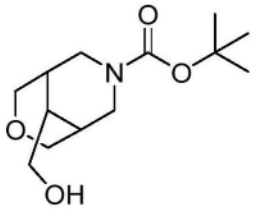
[0949] 使用类似于针对中间体96描述的程序,使用适当的原材料制备标题化合物。[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:m/z=358.2;实测值:358.0。

[0950] 中间体98:9-甲酰基-3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷-7-甲酸叔丁酯

[0951] 

Int-98

[0952] 步骤1:9-(羟甲基)-3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷-7-甲酸叔丁酯

[0953] 

[0954] 在15分钟内向0℃的硼烷四氢呋喃(0.98mL,0.98mmol)的THF(1mL)溶液中添加2,3-二甲基-2-丁烯(0.12mL,0.98mmol)。将混合物在0℃处搅拌3小时。接着,缓慢添加9-亚甲基-3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷-7-甲酸叔丁酯(50.0mg,0.21mmol)在0.5mL THF中的溶液。将反应温热至室温并搅拌过夜。将反应冷却至0℃并缓慢添加5%的1M氢氧化钠水溶液(1.0mL,1mmol),接着添加30重量%的过氧化氢水溶液(0.09mL,3.07mmol)。将混合物温热至室温。搅拌3小时后,将混合物浓缩,用水稀释,用DCM萃取(3×),用硫酸钠干燥并浓缩,得到9-(羟甲基)-3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷-7-甲酸叔丁酯(53mg,0.21mmol,98.6%收率)。$C_8H_{16}NO_2$(M+H-100)$^+$的LCMS计算值:158.1;实测值:158.0。

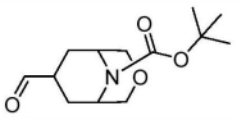
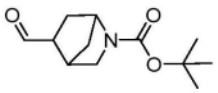
[0955] 步骤2:9-甲酰基-3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷-7-甲酸叔丁酯向含有9-(羟甲基)-3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷-7-甲酸叔丁酯(50.0mg,0.19mmol)的小瓶中添加戴斯-马丁氧化剂(173.0mg,0.41mmol)和DCM(2mL)。将反应在室温处搅拌3小时。然后添加饱和碳酸氢盐并将溶液搅拌15分钟。用DCM从水层中萃取产物。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈白色固体的9-甲酰基-3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷-7-甲酸叔丁酯(49mg,0.19mmol,98.8%收率)。假定收率是定量的。$C_8H_{14}NO_2$(M+H-100)$^+$的LCMS计算值:156.1;实测值:156.0。

[0956] 中间体99-100:

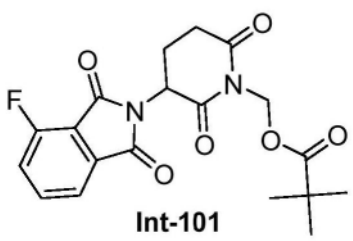
[0957] 通过用于制备Int-98的方法使用适当的原材料制备下表7中所示的中间体。

[0958] 表7-中间体99-100

[0959]

中间体	结构	名称	计算的(M+H-Boc)$^+$ m/z	实测的(M+H-Boc)$^+$ m/z
Int-99		7-甲酰基-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯	156.1	156.0
Int-100		5-甲酰基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯	126.1	126.0

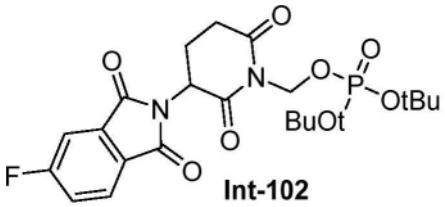
[0960] 中间体101:(3-(4-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)新戊酸甲酯

[0961] 
Int-101

[0962] 向碳酸铯(324.0mg,1mmol)在DMF(3mL)中的溶液中添加2-(2,6-二氧代-哌啶-3-

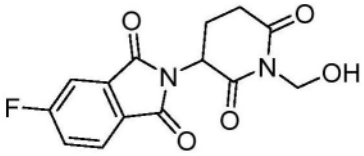
基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮(250.0mg,0.91mmol)并将混合物搅拌几分钟直至完全溶解。在30分钟内添加新戊酸氯甲酯(200.0μL,1.39mmol)的DMF(1mL)溶液。将所得混合物在室温处搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用DCM和EtOAc萃取。将有机层浓缩并且在DCM中湿负载到12g二氧化硅柱上并且在20分钟内使用0-60% EtOAC的己烷溶液纯化,得到呈透明油状物的(3-(4-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)新戊酸甲酯(250mg,0.64mmol,70.8%收率)。$C_{19}H_{19}FN_2NaO_6$ $(M+Na)^+$的LCMS m/z计算值:413.1;实测值:412.9。

[0963] 中间体102:((3-(5-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲基)磷酸二叔丁酯

[0964] 

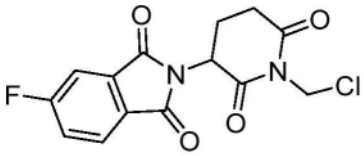
Int-102

[0965] 步骤1:5-氟-2-(1-(羟甲基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0966] 

[0967] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮(1.3g,4.71mmol)的溶液中添加37%的多聚甲醛水溶液(5.0mL,67.16mmol)。在100℃处2小时后,添加另一份37%多聚甲醛水溶液(5.0mL,67.16mmol)。将所得混合物在室温处搅拌过夜。将反应用水稀释并过滤,得到呈白色固体的5-氟-2-(1-(羟甲基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.2g,3.91mmol,83.3%收率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.02(dd,J=4.5,8.3Hz,1H),7.85(dd,J=2.3,7.4Hz,1H),7.73(ddd,J=2.4,8.3,10.6Hz,1H),6.18(t,J=7.4Hz,1H),5.26(dd,J=5.3,13.2Hz,1H),5.12-4.99(m,2H),3.03(ddd,J=5.5,13.9,17.4Hz,1H),2.78(ddd,J=2.4,4.5,17.4Hz,1H),2.59(qd,J=4.4,13.3Hz,1H),2.09(dtd,J=2.4,5.4,13.0Hz,1H)。

[0968] 步骤2:2-(1-(氯甲基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮

[0969] 

[0970] 将亚硫酰氯(360.0μL,4.96mmol)滴加到冰上5-氟-2-(1-(羟甲基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(600.0mg,1.96mmol)在DMF(8.1mL)中的溶液中。将反应混合物在室温处搅拌1小时,然后缓慢添加到搅拌的水溶液(30mL)中。过滤形成的沉淀,并用水和己烷洗涤,得到呈白色固体的2-(1-(氯甲基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(575mg,1.77mmol,90.4%收率)。产物在LC-MS中不离子化,直接用于下一步骤。

[0971] 步骤3:((3-(5-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲基)磷酸二叔丁酯

[0972] 向含有2-(1-(氯甲基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮

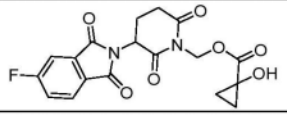
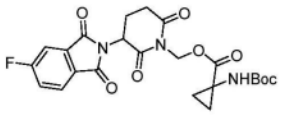
(200.0mg,0.62mmol)的小瓶中添加磷酸二叔丁钾(200.0mg,0.81mmol)、DMF(6.1597mL)和N,N-二异丙基乙胺(150.0μL,0.86mmol)。将所得混合物在55℃处搅拌6小时。将反应在DCM中稀释并用水洗涤。水层用DCM萃取2次。将有机层用硫酸钠干燥并浓缩,得到((3-(5-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲基)磷酸二叔丁酯(300mg,0.60mmol,97.7%收率)。$C_{14}H_{13}FN_2O_8P$(M-3tBu+1)$^+$的LCMS m/z计算值:387.0;实测值386.9。

[0973] 中间体103-104:

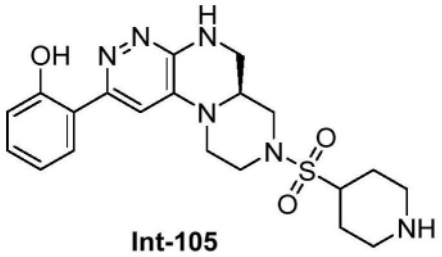
[0974] 通过用于制备Int-102的方法使用适当的原材料制备下表8中所示的中间体。

[0975] 表8-中间体103-104

[0976]

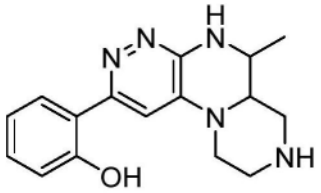
中间体	结构	名称	计算的$(M+H)^+$ m/z	实测的$(M+H)^+$ m/z
Int-103		1-羟基丙烷-1-甲酸(3-(5-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲酯	391.1	391.0
Int-104		1-((叔丁氧羰基)氨基)环丙烷-1-甲酸(3-(5-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲酯	490.1	390.0 $(M-Boc+H)^+$

[0977] 中间体105:(S)-2-(8-(哌啶-4-基磺酰基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

[0978] 
Int-105

[0979] 向(R)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚盐酸盐(30.0mg,0.08mmol)在DMF(1mL)中的溶液,在0℃处添加4-(氯磺酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(30.0mg,0.11mmol)和N,N-二异丙基乙胺(40.0μL,0.23mmol)。在室温处搅拌过夜后,将反应在10mL甲醇中稀释,过滤并通过prep-LCMS(CSH-C18,23.8-43.8%乙腈在含0.1%TFA的水中的溶液,5分钟)纯化,得到(S)-4-((2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)磺酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。然后将(S)-4-((2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)磺酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯溶解在0.5mL的4M HCl二噁烷和0.5mL二噁烷中并在室温处搅拌2小时。去除挥发物,得到呈其HCl盐的(S)-2-(8-(哌啶-4-基磺酰基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(10mg,0.019mmol,23.6%收率)。$C_{20}H_{27}N_6O_3S$(M+H)$^+$的LCMS m/z计算值:431.2;实测值:431.0。

[0980] 中间体106:2-(6-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

[0981] 

Int-106

[0982] 步骤1:4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-3-甲酰基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0983] 在0℃处,向4-(3,6-二氯哒嗪-4-基))-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.96g,10.9mmol)在DCM(70mL)中的溶液中添加戴斯-马丁氧化剂(9.25g,21.8mmol)。将混合物在0℃处搅拌1小时。用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(80mL)淬灭反应并用DCM(80.0mL×3)萃取。合并有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗制的4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-3-甲酰基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.6g,9.97mmol,91.4%收率)。$C_{14}H_{19}Cl_2N_4O_3[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:361.1;实测值:361.1。

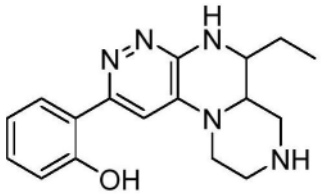
[0984] 步骤2:4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-3-(1-羟乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0985] 在0℃处,向4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-3-甲酰基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.6g,9.97mmol)在THF(70mL)中的溶液中添加CH_3MgBr(1M的Et_2O溶液,19.9mL,19.9mmol)。将混合物在0℃处搅拌2小时。用饱和NH_4Cl水溶液(80mL)淬灭反应并用EA(80mL×3)萃取。合并有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1),得到呈黄色固体的4-(3,6-二氯哒嗪-4-基)-3-(1-羟乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.1g,5.6mmol,56.9%收率)。$C_{15}H_{23}Cl_2N_4O_3[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:377.1;实测值:377.0。

[0986] 步骤3至步骤7:2-(6-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

[0987] 从步骤2至步骤6使用类似于针对Int-1描述的程序,用适当的原材料制备标题化合物。$C_{16}H_{20}N_5O[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:298.2;实测值:298.2。

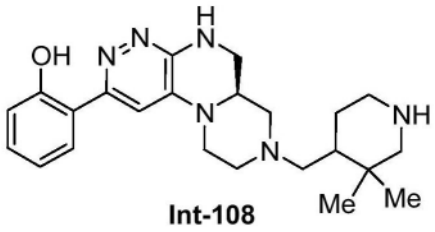
[0988] 中间体107:2-(6-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

[0989] 

Int-107

[0990] 使用类似于用于中间体106的程序,使用适当的原材料制备标题化合物。$C_{17}H_{22}N_5O[M+H]^+$m/z的LCMS计算值=312.2;实测值:312.1。

[0991] 中间体108:2-[(10S)-12-[(3,3-二甲基哌啶-4-基)甲基]-1,5,6,8,12-五氮杂-三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-4-基]苯酚

[0992] 

Int-108

[0993] 步骤1:4-[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-羰基]-3,3-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0994] 向2-[(10R)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-4-基]苯酚二盐酸盐(97mg,0.27mmol)在DMF(1.3mL)中的溶液中添加DIPEA(0.20mL,1.17mmol)。将反应在室温处搅拌10分钟。向反应中添加3,3-二甲基-1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]哌啶-4-甲酸(50mg,0.19mmol),接着添加HATU(103mg,0.27mmol,1.40当量)。将反应在环境温度处搅拌18小时。向反应中添加水(15mL)并用DCM(15mL×3)萃取。将合并的有机层用水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱法(0～100% EtOAc的庚烷溶液,然后100～95% EtOAc的MeOH溶液)纯化粗制物质,得到所需产物(121mg)。$C_{28}H_{39}N_6O_4$(M+H)+:m/z的LCMS计算值=523.3;实测值:523.2。

[0995] 步骤2. 2-[(10S)-12-[(3,3-二甲基哌啶-4-基)甲基]-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-4-基]苯酚

[0996] 在环境温度处向4-[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-羰基]-3,3-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(60mg,0.04mmol)在THF(1.1mL)中的溶液中添加BH_3-THF溶液(1.38mL)。将反应在66℃处搅拌18小时。蒸发溶剂。将粗制物质(88mg)直接用于下一步骤。向粗制物质中添加0.8mL DCM和0.2mL TFA。将反应在环境温度处搅拌2小时。真空蒸发挥发物并且将残余物通过Prep-HPLC纯化(10～100% MeCN在含0.1% TFA的水中的溶液),得到所需产物(8mg,TFA盐)。$C_{23}H_{33}N_6O$(M+H)$^+$的LCMS计算值:m/z=409.3;实测值:409.3。

[0997] 中间体109:6-甲酰基-1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯

[0998] 步骤1. 1-苄基-3-甲基吡咯-2,5-二酮

[0999] 将3-甲基呋喃-2,5-二酮(2.0mL;22.3mmol)在0℃处氮气下置于100mL烧瓶中并滴加苄胺(2.43mL;22.3mmol)。然后将所得混合物在120℃处加热18小时。然后使反应混合物冷却至环境温度并通过硅胶快速柱色谱法纯化,用EtOAc和庚烷(1:2)的混合物洗脱,得到呈无色油状物的所需产物(2.4g,收率:53.6%)。$C_{12}H_{12}NO_2$(M+H)$^+$的LCMS计算值:m/z=202.1;实测值:202.1。

[1000] 步骤2. 5-苄基-6a-甲基-4,6-二氧代-1,3a-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-甲酸乙酯

[1001] 在环境温度下向1-苄基-3-甲基吡咯-2,5-二酮(2g,9.94mmol)在THF(50mL)中的溶液中添加重氮乙酸乙酯(15%的甲苯溶液;18mL)。将反应加热至65℃保持18小时并蒸发至干。通过快速柱色谱法(40% EtOAc的庚烷溶液)纯化粗物质,得到所需产物(1.2g;收率:38.3%)。$C_{16}H_{18}N_3O_4$(M+H)$^+$的LCMS计算值:m/z=316.1;实测值:316.0。

[1002] 步骤3. 3-苄基-1-甲基-2,4-二氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯

[1003] 将5-苄基-6a-甲基-4,6-二氧代-1,3a-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-甲酸乙酯

(1.1g,3.6mmol)置于圆底烧瓶中。将该物质加热至170℃保持6小时。通过快速柱色谱法(0～75% EtOAc的庚烷溶液)直接纯化粗产物,得到所需产物(553mg;收率:53.0%)。$C_{16}H_{18}NO_4$ $(M+H)^+$的LCMS计算值:m/z=288.1;实测值:288.1。

[1004] 步骤4.(3-苄基-1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲醇

[1005] 在0℃处向$LiAlH_4$(292mg,1.11mmol)在THF(55mL)中的搅拌悬浮液中滴加3-苄基-1-甲基-2,4-二氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(553mg,0.28mmol)在5.5mL THF中的溶液。将反应加热至66℃保持18小时。将反应在冰水浴中冷却并缓慢添加0.6mL 15% NaOH溶液和2mL水。向反应中添加1g Na_2SO_4。将反应通过硅藻土垫过滤。蒸发溶剂。通过快速柱色谱法(0～100% EtOAc的庚烷溶液,然后100～95% EtOAc的MeOH溶液)纯化粗制物质,得到所需产物(278mg;收率:66.5%)。$C_{14}H_{20}NO$ $(M+H)^+$的LCMS计算值:m/z=218.2;实测值:218.3。

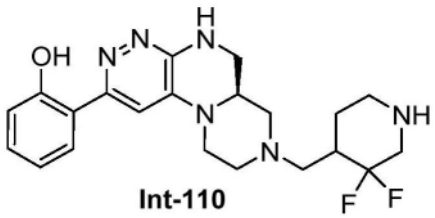
[1006] 步骤5. 6-(羟甲基)-1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯

[1007] 向(3-苄基-1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲醇(144mg,0.66mmol)的MeOH(7.8mL)溶液中添加$Pd(OH)_2$(19mg,0.133mmol)和$(Boc)_2O$(217mg,0.994mmol)。将反应在环境温度处在55psi H_2下搅拌18小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并将滤饼用小份MeOH洗涤。浓缩合并的滤液并通过快速柱色谱法(0～100% EtOAc的庚烷溶液)纯化残余物,获得所需产物(25mg;收率:16.6%)。$C_8H_{14}NO_3$ $(M+H-{}^tBu)^+$的LCMS计算值:m/z=172.1;实测值:172.3。

[1008] 步骤6. 6-甲酰基-1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯

[1009] 在冰浴下向6-(羟甲基)-1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(25mg,0.11mmol,1.00当量)在DCM(0.55mL)中的溶液中逐份添加戴斯-马丁氧化剂(56mg,0.132mmol,1.20当量)。将反应在环境温度处搅拌4小时。反应通过硅藻土垫过滤并用DCM(20mL)洗涤滤饼。向合并的滤液中添加饱和碳酸氢钠$NaHCO_3$溶液(15mL)。将有机层与水层分离并用DCM(15mL×2)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过自动快速柱色谱法(5～100% EtOAc的庚烷溶液)纯化残余物,得到呈无色油状物的所需产物(20mg;收率:80.7%)。$C_8H_{12}NO_3$ $(M+H-{}^tBu)^+$的LCMS计算值:m/z=170.1;实测值:170.1。

[1010] 中间体110:2-[(10S)-12-[(3,3-二氟哌啶-4-基)甲基]-1,5,6,8,12-五氮杂-三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-4-基]苯酚

[1011] 

Int-110

[1012] 步骤1. 3,3-二氟-4-(三氟甲基磺酰基氧基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1013] 在0℃处向3,3-二氟-4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(25mg,0.10mmol)和吡啶(0.024mL,0.30mmol)在DCM(1mL)中的溶液中添加Tf_2O(0.021mL,0.12mmol)。将反应混合物在20℃处搅拌2小时。将反应蒸发至干。粗产物未经进一步纯化即用于下一步骤。

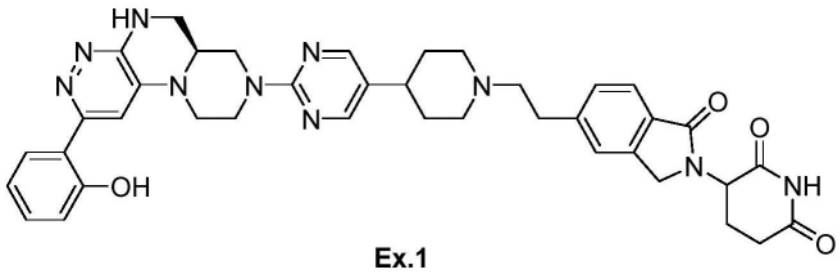
[1014] 步骤2. 3,3-二氟-4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1015] 在室温处向2-[(10R)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-5-烯-4-基]苯酚二盐酸盐(43mg,0.12mmol)在THF(1mL)中的溶液中添加DIPEA(92.2mg,0.71mmol)并搅拌10分钟。将该溶液添加到3,3-二氟-4-(三氟甲基磺酰基氧基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(38mg粗产物)中。将反应在40℃处搅拌18小时。将反应蒸发至干并通过快速柱色谱法(30～100% EtOAc的庚烷溶液)直接纯化,得到呈黄色固体的所需产物3,3-二氟-4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(40mg,0.077mmol,78.1%收率)。$C_{26}H_{35}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$的LCMS计算值:m/z=517.3;实测值:517.4。

[1016] 步骤3. 2-[(10S)-12-[(3,3-二氟哌啶-4-基)甲基]-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-4-基]苯酚

[1017] 向3,3-二氟-4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(40mg,0.078mmol)在DCM(0.8mL)中的搅拌溶液中添加TFA(0.2mL)。将所得混合物在室温处搅拌3小时。将反应蒸发至干,获得粗制物质(61mg,呈TFA盐),该粗制物质不经进一步纯化即用于下一步骤。$C_{21}H_{27}F_2N_6O$ $(M+H)^+$的LCMS计算值:m/z=417.2;实测值:417.2。

[1018] 实施例1:3-(5-(2-(4-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1019] 

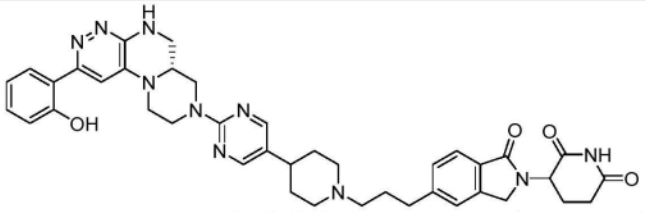
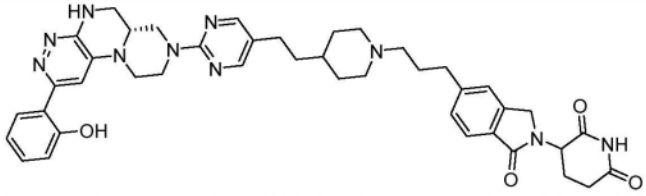
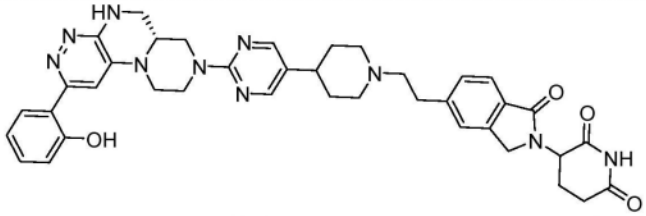
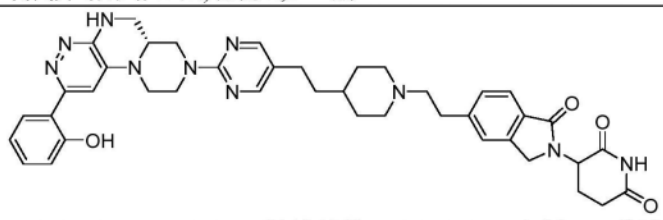
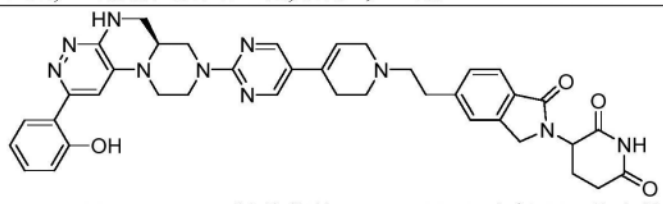
Ex.1

[1020] 在室温处向2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]乙醛(42.5mg,0.07mmol)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中添加(S)-2-(8-(5-(哌啶-4-基)嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(22.0mg,0.05mmol)和乙酸(28μL,0.50mmol)。1小时后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(31.3mg,0.15mmol)。再过2小时后,添加另一批三乙酰氧基硼氢化钠(31.3mg,0.15mmol)。将所得混合物在室温处搅拌过夜。将反应用MeOH(10mL)稀释,通过针式过滤器过滤,并且将滤液通过prep-HPLC纯化,得到呈其TFA盐的3-(5-(2-(4-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(28mg,60%收率)。$C_{39}H_{43}N_{10}O_4$ $[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:715.3;实测值:715.2。

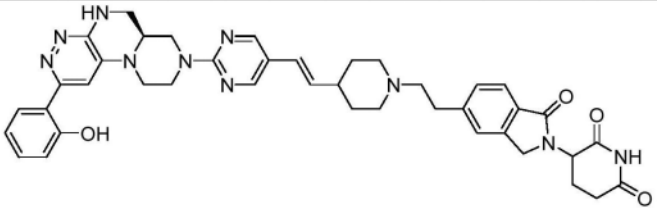
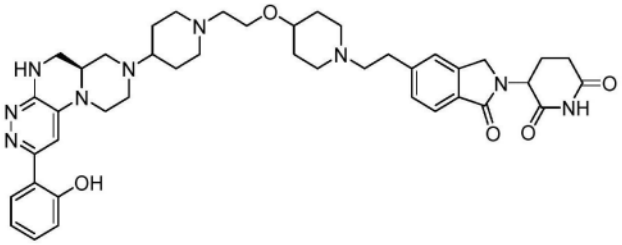
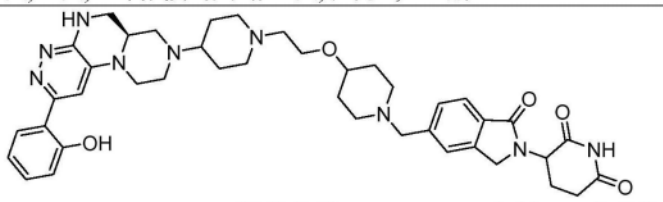
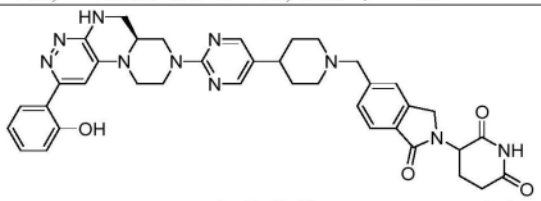
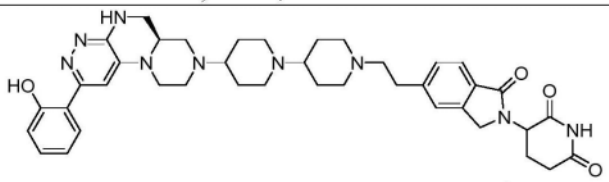
[1021] 使用实施例1的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表9中的实施例。

[1022] 表9-实施例2-10和实施例62-65

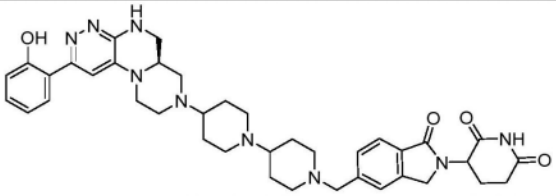
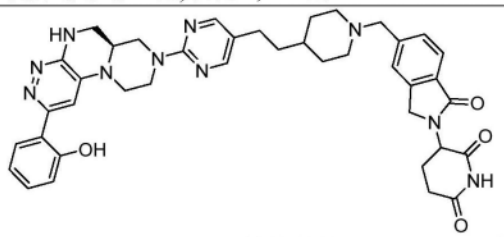
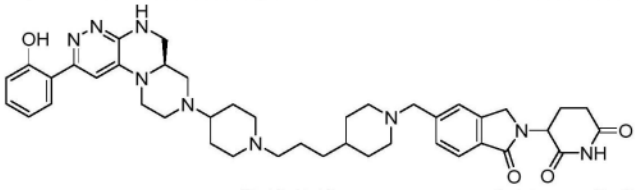
[1023]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
2	 3-(5-(3-(4-(2-((*R*)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	729.4	729.3
3	 3-(5-(3-(4-(2-(2-((R)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)乙基)哌啶-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	757.4	757.2
4	 3-(5-(2-(4-(2-((*R*)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	715.3	715.2
5	 3-(5-(2-(4-(2-(2-((*R*)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)乙基)哌啶-1-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	743.4	743.2
6	 3-(5-(2-(4-(2-((*S*)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8*H*-吡嗪并	713.3	713.2

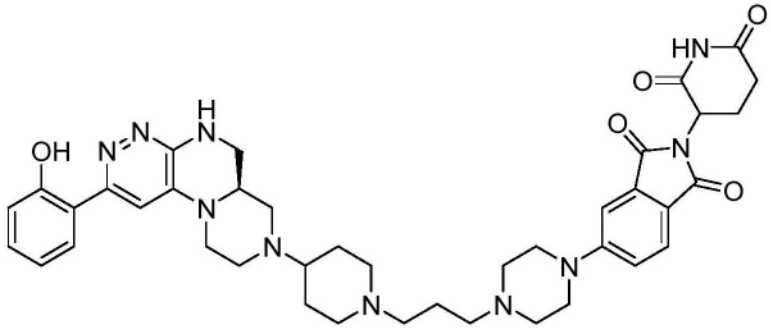
[1024]

	[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		
7	 3-(5-(2-(4-((*E*)-2-(2-((*S*)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)乙烯基)哌啶-1-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	741.3	741.2
8	 3-(5-(2-(4-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	764.4	764.2
9	 3-(5-((4-(2-(4-((*S*)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	750.4	750.2
10	 3-(5-((4-(2-((*S*)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	701.3	701.2
62	 3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	720.4	720.3

[1025]

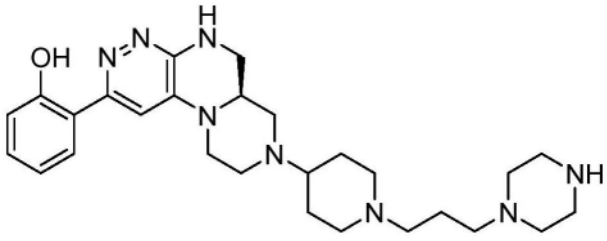
63	 3-(5-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	706.3	706.2
64	 3-(5-((4-(2-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)乙基)哌啶-1-基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	729.4	729.2
65	 3-(5-((4-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)哌啶-1-基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	748.4	748.2

[1026] 实施例11:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1027] 

Ex.11

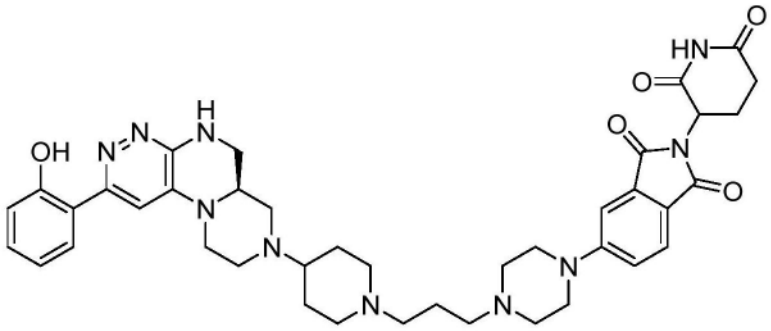
[1028] 步骤1:(S)-2-(8-(1-(3-(哌嗪-1-基)丙基)哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

[1029] 

[1030] 在50℃处向(S)-2-(8-(哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,

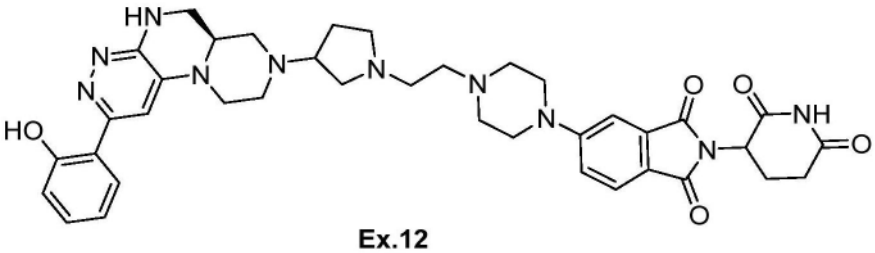
5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基]苯酚(10.0mg,0.03mmol)在DMF(0.50mL)中的搅拌溶液中依次添加三乙胺(0.02mL,0.11mmol)和4-(3-溴丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(25.1mg,0.08mmol)。12小时后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。将所得滤液真空浓缩。将粗产物溶解在乙酸乙酯(1mL)中并用盐酸(0.2mL,1.2mmol)处理并在室温处搅拌2小时。将该反应混合物真空浓缩,得到呈其盐酸盐的(S)-2-(8-(1-(3-(哌嗪-1-基)丙基)哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(6mg,0.011mmol,41%收率)。$C_{27}H_{41}N_8O[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:493.3;实测值:493.1。

[1031] 步骤2:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1032] 

[1033] 向微波管中(S)-2-(8-(1-(3-(哌嗪-1-基)丙基)哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚盐酸盐(5.54mg,0.01mmol)的NMP(1mL)溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.01mL,0.05mmol)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮(2.97mg,0.01mmol)。将反应在150℃处加热2小时。将反应混合物在prep LC/MS上使用C-18柱直接纯化,无需任何后处理,得到呈其TFA盐的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(2.1mg,0.0021mmol,20%收率)。$C_{40}H_{49}N_{10}O_5[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:749.3;实测值:749.2。

[1034] 实施例12:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)吡咯烷-1-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

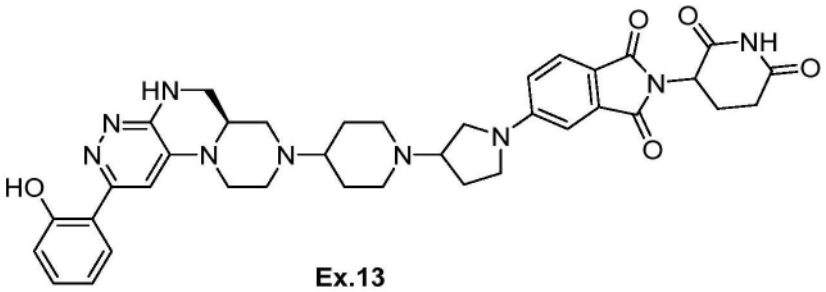
[1035] 

Ex.12

[1036] 使用类似于针对实施例11描述的程序制备标题化合物,在步骤1中使用2-((6aS)-8-(1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)吡咯烷-3-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基]苯酚代替(S)-2-(8-(1-(3-(哌嗪-1-基)丙基)哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基]苯酚并且使用4-(2-

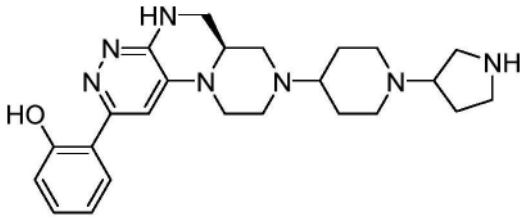
溴乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替4-(3-溴丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。$C_{38}H_{45}N_{10}O_5[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:721.3;实测值:721.1。

[1037] 实施例13:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1038] 

Ex.13

[1039] 步骤1:2-((6aS)-8-(1-(吡咯烷-3-基)哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

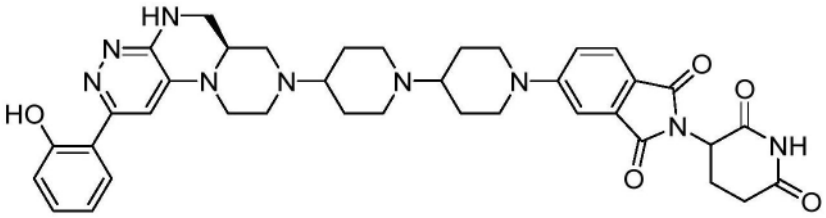
[1040] 

[1041] 在室温处向(S)-2-(8-(哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基]苯酚(40.0mg,0.11mmol)在甲醇(3mL)中的搅拌溶液中添加3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(44.5mg,0.24mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(92.1mg,0.44mmol)。12小时后,减压去除挥发物并用DCM稀释残余物。将有机层用饱和碳酸氢钠洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法使用10% MeOH在含0.1% NH_4OH的DCM中的溶液纯化粗产物。将纯化的化合物溶解在乙酸乙酯(3mL)中并用6M盐酸(水溶液)(0.25mL,1.5mmol)处理。2小时后,将反应混合物真空浓缩,得到呈其盐酸盐的2-((6aS)-8-(1-(吡咯烷-3-基)哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(25mg,0.053mmol,48.5%收率)。$C_{24}H_{34}N_7O[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:436.3;实测值:436.1。

[1042] 步骤2:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1043] 使用类似于针对实施例11步骤2描述的程序制备标题化合物,使用2-((6aS)-8-(1-(吡咯烷-3-基)哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚代替(S)-2-(8-(1-(3-(哌嗪-1-基)丙基)哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚。$C_{37}H_{42}N_9O_5[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:692.3;实测值:692.1。

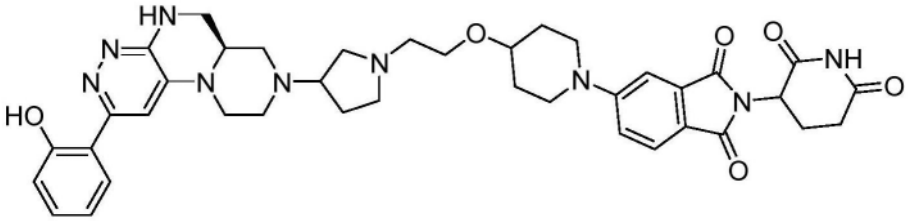
[1044] 实施例14:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1045] 

Ex.14

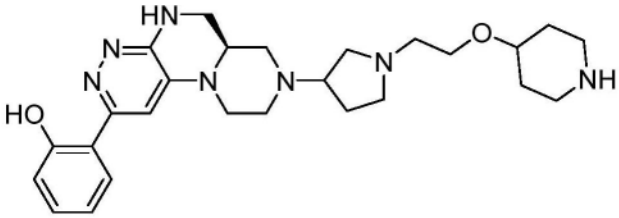
[1046] 使用类似于针对实施例13描述的程序制备标题化合物，在步骤1中使用4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯代替3-氧代-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。$C_{38}H_{44}N_9O_5[M+H]^+$的LCMS m/z计算值：706.3；实测值：706.2。

[1047] 实施例15：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)吡咯烷-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1048] 

Ex.15

[1049] 步骤1：2-((6aS)-8-(1-(2-(哌啶-4-基氧基)乙基)吡咯烷-3-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

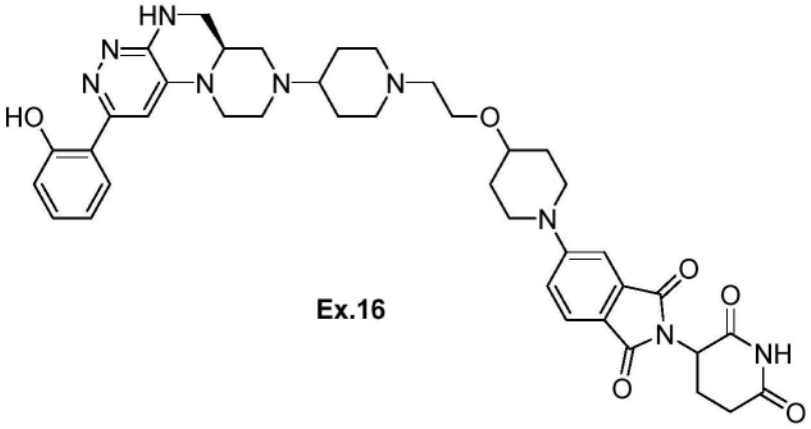
[1050] 

[1051] 使用类似于针对中间体14描述的程序制备标题化合物，在步骤1中使用2-((6aS)-8-(吡咯烷-3-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚代替(S)-2-(8-(哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚。$C_{26}H_{38}N_7O_2(M+H)^+$的LCMS m/z计算值：480.3；实测值：480.1。

[1052] 步骤2：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)吡咯烷-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1053] 使用类似于针对实施例11步骤2描述的程序制备标题化合物，使用2-((6aS)-8-(1-(2-(哌啶-4-基氧基)乙基)吡咯烷-3-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚代替(S)-2-(8-(1-(3-(哌嗪-1-基)丙基)哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚。$C_{39}H_{46}N_9O_6(M+H)^+$的LCMS m/z计算值：736.3；实测值：736.2。

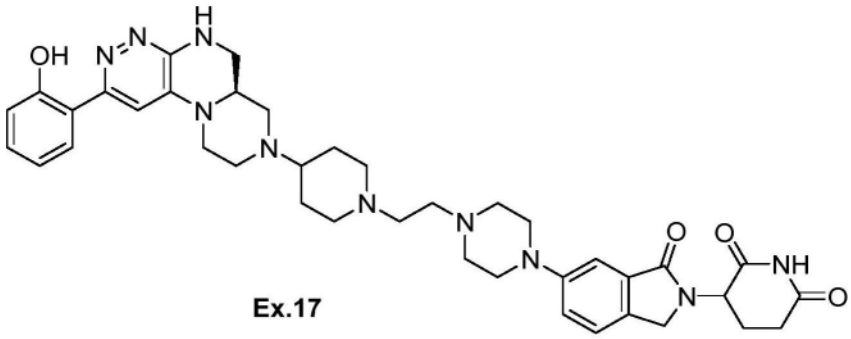
[1054] 实施例16：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1055] 

Ex.16

[1056] 使用类似于针对实施例11步骤2描述的程序制备标题化合物，使用(S)-2-(8-(1-(2-(哌啶-4-基氧基)乙基)哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚代替(S)-2-(8-(1-(3-(哌嗪-1-基)丙基)哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚。$C_{40}H_{48}N_9O_6$ $(M+H)^+$的LCMS m/z计算值:750.4;实测值:750.2。

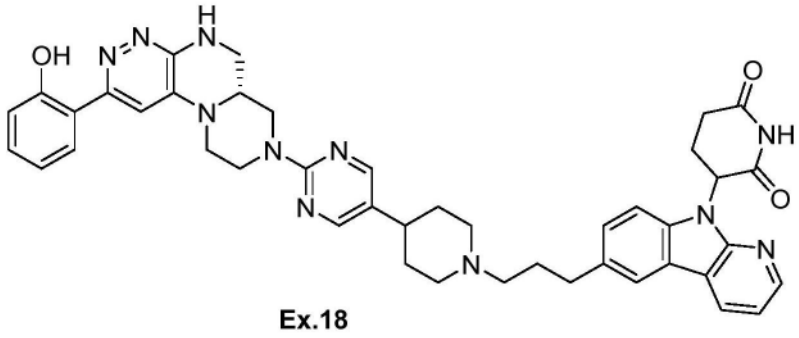
[1057] 实施例17:3-(6-(4-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1058] 

Ex.17

[1059] 在室温处向3-(1-氧代-6-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(6.1mg,0.02mmol)和(S)-2-(4-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙醛二盐酸盐(6.5mg,0.01mmol)在DCM(200μL)和甲醇(10μL)中的搅拌溶液中添加乙酸钠(6.5mg,0.08mmol)。10分钟后,添加氰基硼氢化钠(4.3mg,0.07mmol)。再过1小时后,将反应稀释于10mL MeOH中并使用prep-LCMS(5μm10×3cm Waters Sunfire C18,5.3-25.3%乙腈水溶液(0.1% TFA),湿负载)纯化,得到呈白色固体的呈其TFA盐的3-(6-(4-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(0.90mg,0.00063mmol,4.6%收率)。$C_{39}H_{49}N_{10}O_4$ $(M+H)^+$的LCMS m/z计算值:721.4;实测值:721.1。

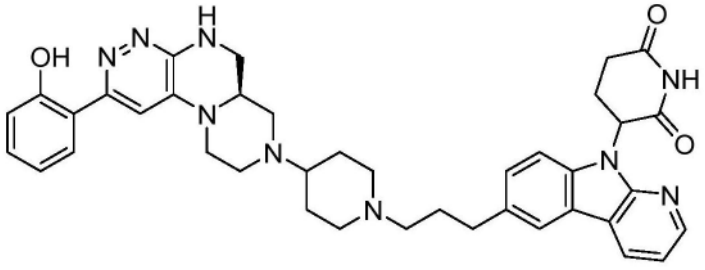
[1060] 实施例18:3-(6-(3-(4-(2-((R)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮

[1061] 

Ex.18

[1062] 向(R)-2-(8-(5-(哌啶-4-基)嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(50.9mg,0.098mmol)在DMF(7.6mL)中的混合物中添加3-(9-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-6-基)丙醛(纯度～60%,55mg,0.098mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(62mg,0.295mmol)和乙酸(17μL,0.295mmol)。将混合物在室温处搅拌1小时。将混合物用水和MeCN稀释并通过prep-LCMS纯化(5μm 10×3cm Waters CSH Fluoro-Phenyl,16-30% MeCN的H_2O溶液(0.1%TFA)),得到呈其TFA盐的3-(6-(3-(4-(2-((R)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮(30mg,0.302mmol,31%收率)。$C_{43}H_{46}N_{11}O_3$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=764.4;实测值:764.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ14.19(bs,1H),11.13(s,1H),9.33(bs,1H),8.52(dd,J=7.7,1.6Hz,1H),8.43(dd,J=4.8,1.8Hz,1H),8.34(s,2H),8.10(s,2H),7.64-7.45(m,2H),7.46-7.33(m,2H),7.28(dd,J=7.7,4.9Hz,1H),7.20(s,1H),7.07-6.92(m,2H),6.04(bs,1H),4.72(d,J=11.2Hz,1H),4.67-4.58(m,1H),4.29-4.18(m,1H),3.74-3.57(m,4H),3.40-3.21(m,4H),3.20-3.10(m,2H),3.10-2.87(m,5H),2.84(t,J=7.2Hz,2H),2.79-2.68(m,2H),2.17-1.95(m,5H),1.92-1.74(m,2H)。

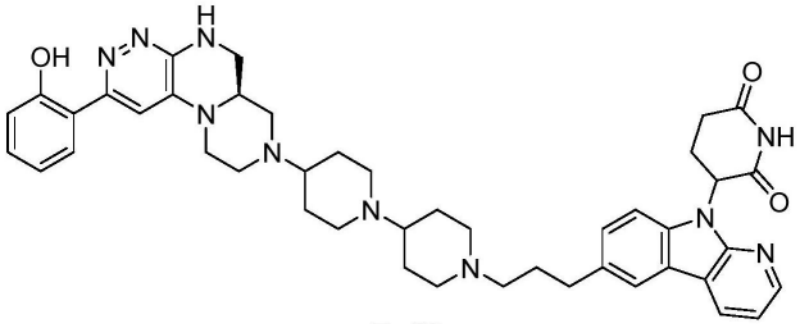
[1063] 实施例19:3-(6-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮

[1064] 

Ex.19

[1065] 使用类似于针对实施例18描述的程序制备标题化合物,使用(S)-2-(8-(哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚代替(R)-2-(8-(5-(哌啶-4-基)嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚。$C_{39}H_{44}N_9O_3$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=686.4;实测值:686.2。

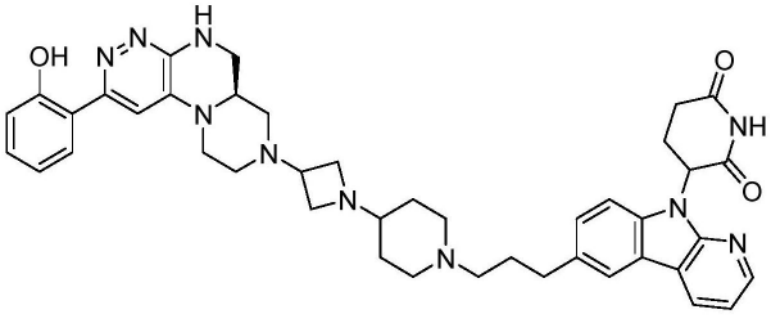
[1066] 实施例20:3-(6-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮

[1067] 

Ex.20

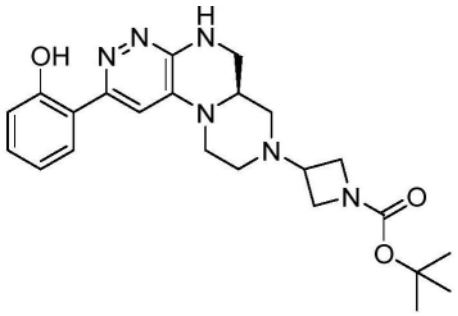
[1068] 使用类似于针对实施例18描述的程序制备标题化合物,使用(S)-2-(8-([1,4'-联哌啶]-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚代替(R)-2-(8-(5-(哌啶-4-基)嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚。$C_{44}H_{53}N_{10}O_3$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=769.4;实测值:769.2。

[1069] 实施例21:3-(6-(3-(4-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮

[1070] 

Ex.21

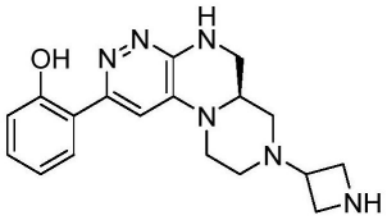
[1071] 步骤1:(S)-3-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1072] 

[1073] 向含有(R)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(20mg,0.071mmol)和3-氧代-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(12.1mg,0.071mmol)在DCM(1mL)中的溶液的带有隔膜的小瓶中装入乙酸(4μL,0.071mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(45mg,0.212mmol)。将混合物在室温处搅拌过夜,然后装入另外的3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(24mg,0.14mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(30mg,0.14mmol)和DMF(1mL)。将反应在室温处搅拌12-18小时。将反应混合物用水和MeCN稀释并通过prep-LCMS纯化(Waters SunFire C18,5μm粒度,30×100mm,流动相:水溶液(0.1%TFA)/ACN,60mL/min,

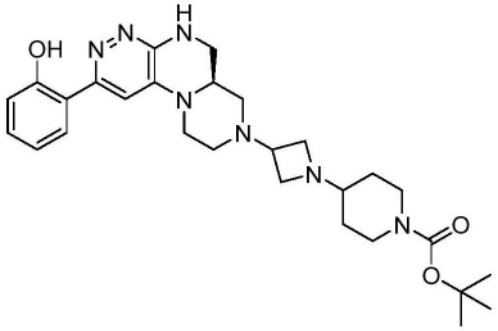
梯度:13.9-33.9% ACN,在5min内),得到呈其TFA盐的(S)-3-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(21.5mg,0.039mmol,55%收率)。$C_{23}H_{31}N_6O_3$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=439.2;实测值:439.1。

[1074] 步骤2:(S)-2-(8-(氮杂环丁烷-3-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

[1075] 

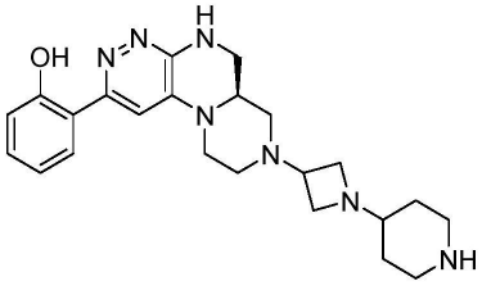
[1076] 向含有(S)-3-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(21.5mg,0.039mmol)在DCM(1mL)中的溶液的具有隔膜的小瓶中装入三氟乙酸(60μL,0.778mmol)。将反应溶液搅拌过夜,然后减压浓缩,得到呈其TFA盐的(S)-2-(8-(氮杂环丁烷-3-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(假定定量收率,0.039mmol)。$C_{18}H_{23}N_6O$(M+H)$^+$m/z的LCMS计算值:339.2;实测值:339.0。

[1077] 步骤3:(S)-4-(3-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1078] 

[1079] 向含有(S)-3-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(21.5mg,0.039mmol)和4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(39mg,0.195mmol)在DMF(1.3mL)中的溶液的具有隔膜的小瓶中装入乙酸(2.2μL,0.039mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(41mg,0.195mmol)。将该反应混合物在室温处搅拌过夜,然后用水和MeCN稀释并通过prep-LCMS纯化(Waters SunFire C18,5μm粒度,30×100mm,流动相:水溶液(0.1%TFA)/ACN,60mL/min,梯度:12.9-32.9%ACN,在5分钟内),得到呈其TFA盐的(S)-4-(3-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.8mg,0.009mmol,23%收率)。$C_{28}H_{40}N_7O_3$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=522.3;实测值:522.3。

[1080] 步骤4:(S)-2-(8-(1-(哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

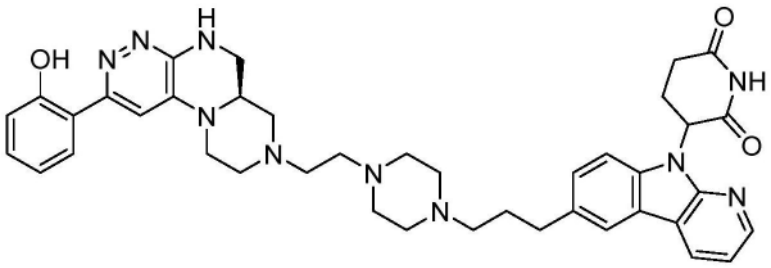
[1081] 

[1082] 向含有(S)-3-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(6.8mg,0.009mmol)在DCM(1mL)中的溶液的具有隔膜的小瓶中装入三氟乙酸(14μL,0.181mmol)。将反应溶液在室温处搅拌过夜,然后减压浓缩,得到呈其TFA盐的(S)-2-(8-(1-(哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(假定定量收率,0.009mmol)。$C_{23}H_{32}N_7O(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值:422.3;实测值:422.2。

[1083] 步骤4:3-(6-(3-(4-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮

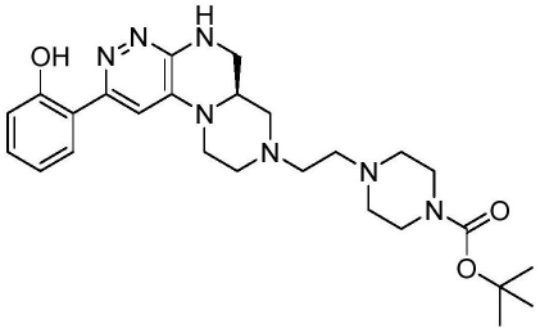
[1084] 使用类似于针对实施例18描述的程序制备标题化合物,使用(S)-2-(8-(1-(哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚代替(R)-2-(8-(5-(哌啶-4-基)嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚。$C_{42}H_{49}N_{10}O_3[M+H]^+$ m/z的LCMS计算值=741.4;实测值:741.2。

[1085] 实施例22:3-(6-(3-(4-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌嗪-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮

[1086] 

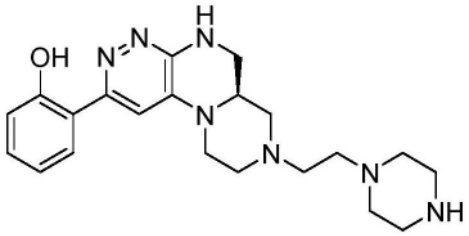
Ex.22

[1087] 步骤1:(S)-4-(2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1088] 

[1089] 向(S)-2-(8-(1-(哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚三(2,2,2-三氟乙酸盐)(15.0mg,0.053mmol)和4-(2-氧代乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(16.3mg,0.071mmol)在MeOH(2mL)中的混合物添加三乙酰氧基硼氢化钠(33.7mg,0.159mmol)。将混合物在室温处搅拌1小时,然后装入另外的4-(2-氧代乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(18.0mg,0.079mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(35.0mg,0.165mmol)。将混合物搅拌20分钟,然后用水和MeOH/MeCN稀释并通过prep-LCMS纯化(Waters SunFire C18,5μm粒度,30×100mm,流动相:水溶液(0.1%TFA)/ACN,60mL/min,梯度:12.6-32.6% ACN,在5分钟内),得到呈其TFA盐的(S)-4-(2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(15.6mg,0.022mmol,41%收率)。$C_{26}H_{38}N_7O_3$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=496.3;实测值:496.2。

[1090] 步骤2:(S)-2-(8-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

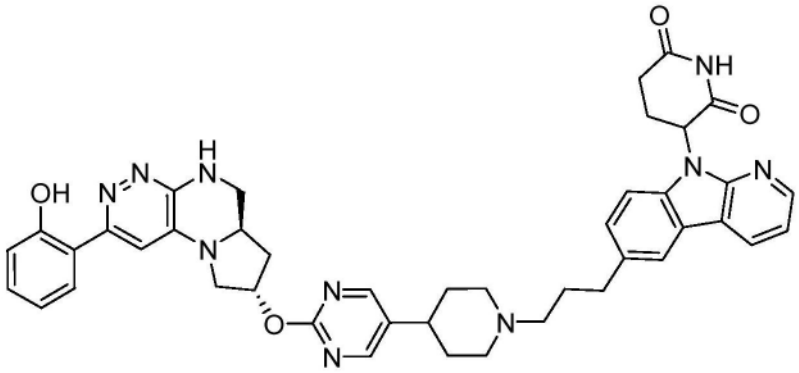
[1091] 

[1092] 向含有(S)-4-(2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10.9mg,0.022mmol)在DCM(1mL)中的溶液的具有隔膜的小瓶中装入三氟乙酸(33μL,0.431mmol)。将反应溶液在室温处搅拌过夜,然后减压浓缩,得到呈其TFA盐的(S)-2-(8-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(假定定量收率,0.022mmol)。$C_{21}H_{30}N_7O$(M+H)$^+$m/z的LCMS计算值:396.3;实测值:396.2。

[1093] 步骤3:3-(6-(3-(4-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌嗪-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮

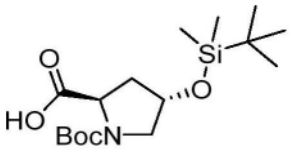
[1094] 使用类似于针对实施例18描述的程序制备标题化合物,使用(S)-2-(8-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚代替(R)-2-(8-(5-(哌啶-4-基)嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚。$C_{42}H_{49}N_{10}O_3$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=715.4;实测值:715.2。

[1095] 实施例23:3-(6-(3-(4-(2-(((6aR,8S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,8,9-六氢-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)氧基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮

[1096] 

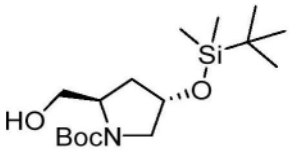
Ex.23

[1097] 步骤1:(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸

[1098] 

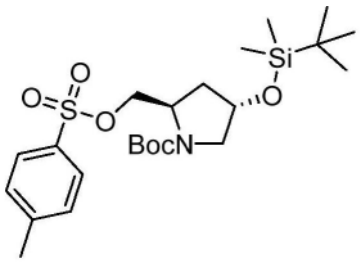
[1099] 向含有(2R,4S)-1-(叔丁氧羰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸(1.0g,4.3mmol)和咪唑(1.47g,21.6mmol)在DCM(7mL)和DMF(1.4mL)中的溶液的圆底烧瓶中添加叔丁基二甲基甲硅烷基氯(1.43g,9.51mmol)。将反应混合物在室温处搅拌18小时,然后倒入水中,用DCM(25mL)萃取并减压浓缩。将残余物溶于20% MTBE/己烷(v/v)(50mL)中,用盐水洗涤并浓缩。将残余物溶于MeOH(7mL)和THF(7mL)中。添加氢氧化锂(176mg)的水(9mL)溶液并且将混合物在室温处搅拌三小时。将混合物倒入水中,用1N HCl酸化至pH～2,用20% MTBE/己烷(v/v)(3×50mL)萃取,并用盐水(50mL)洗涤。将有机级分用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到(2R,4S)-1-(叔丁氧羰基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸(假定定量收率,4.3mmol)。$C_{11}H_{24}NO_3Si$(M+2H-Boc)$^+$m/z的LCMS计算值:246.2;实测值:246.1。

[1100] 步骤2:(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1101] 

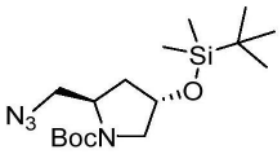
[1102] 在0℃处向含有(2R,4S)-1-(叔丁氧羰基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸(1.5g,4.3mmol)在THF(16mL)中的溶液的圆底烧瓶逐滴装入$BH_3 \cdot SMe_2$(0.82mL,8.6mmol)。使溶液温热至室温并搅拌24小时。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭,用EtOAc(2×25mL)萃取,用盐水(25mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(假定定量收率,4.3mmol)。$C_{12}H_{26}NO_4Si$(M+2H-tBu)$^+$m/z的LCMS计算值:276.2;实测值:276.0。

[1103] 步骤3:(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((甲苯磺酰氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1104] 

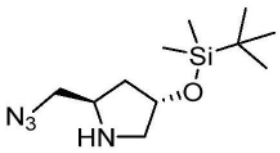
[1105] 在0℃处向(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.4g,4.3mmol)和4-甲基苯磺酰氯(1.0g,5.4mmol)在DCM(8.6mL)中的溶液中添加吡啶(2.6mL)。使反应温热至室温并搅拌23小时。将反应用DCM稀释,用水(2×50mL)、10重量%的柠檬酸(2×50mL)、盐水(50mL)洗涤,并用$MgSO_4$干燥。将混合物过滤并浓缩。将残余物在硅胶柱上通过柱色谱法纯化(0-100% EtOAc/己烷),得到呈透明油状物的(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((甲苯磺酰氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.6g,3.3mmol,76%收率)。$C_{18}H_{32}NO_4SSi$(M+2H-Boc)+m/z的LCMS计算值:386.2;实测值:386.1。

[1106] 步骤4:(2R,4S)-2-(叠氮基甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1107] 

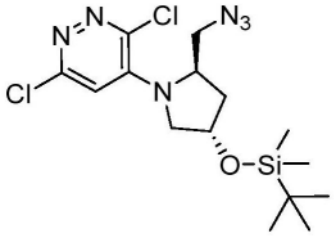
[1108] 向(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((甲苯磺酰氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.0mmol)在DMSO(5.1mL)中的溶液中添加叠氮化钠(170m,2.6mmol)。将反应混合物在65℃处搅拌22小时。使反应混合物冷却至室温,用MTBE稀释,然后用水(4×50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到呈透明油状物的(2R,4S)-2-(叠氮基甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(343mg,94%收率),其不经进一步纯化即使用。$C_{12}H_{25}N_4O_3Si$(M+2H-tBu)$^+$m/z的LCMS计算值:301.2;实测值301.0。

[1109] 步骤5:(2R,4S)-2-(叠氮基甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷

[1110] 

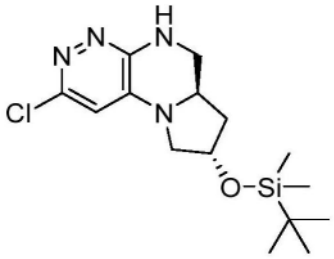
[1111] 向(2R,4S)-2-(叠氮基甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(343mg,0.96mmol)在DCM(1.5mL)中的溶液中添加三氟乙酸(1.5mL,19mmol)。将反应混合物在室温处搅拌1小时并用2N $NaOH_{(水溶液)}$碱化至pH～12。将反应混合物用DCM(3×25mL)萃取,用盐水(25mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到呈透明油状物的(2R,4S)-2-(叠氮基甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷(165mg,67%收率),其不经进一步纯化即使用。$C_{11}H_{25}N_4OSi$(M+H)$^+$m/z的LCMS计算值:257.2;实测值:257.1。

[1112] 步骤4:4-((2R,4S)-2-(叠氮基甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-3,6-二氯哒嗪

[1113] 

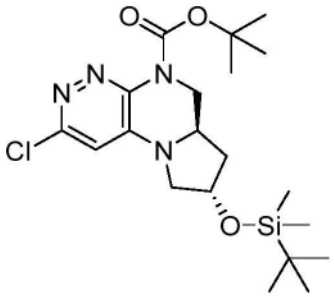
[1114] 向(2R,4S)-2-(叠氮基甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷(1.48g,5.8mmol,1.5当量)和3,4,6-三氯哒嗪(124mg,0.68mmol)在DMF(1mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(120μL,0.71mmol)。将反应在80℃处搅拌20小时,然后倒入水中并用EtOAc(2×25mL)萃取。将合并的有机层用水(4×50mL)洗涤,然后用盐水(50mL)洗涤,然后用$MgSO_4$干燥并过滤。浓缩滤液,得到4-((2R,4S)-2-(叠氮基甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-3,6-二氯哒嗪(144mg,56%收率),其不经进一步纯化即使用。$C_{15}H_{25}Cl_2N_6OSi$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值:403.1/405.1;实测值:403.0/405.0。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ7.41(s,1H),4.59(tt,J=7.6,3.7Hz,1H),4.56-4.51(m,1H),3.93(dd,J=11.3,3.4Hz,1H),3.69(dd,J=13.2,4.5Hz,1H),3.39-3.28(m,5H),2.08-1.95(m,2H),0.77(s,9H),0.06(s,3H)。

[1115] 步骤5:(6aR,8S)-8-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氯-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪

[1116] 

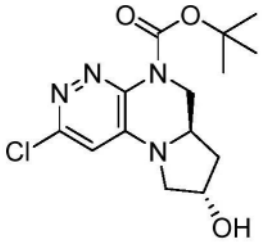
[1117] 向4-((2R,4S)-2-(叠氮基甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-3,6-二氯哒嗪(144mg,0.36mmol)在THF(4mL)中的溶液中添加三苯基膦(103mg,0.39mmol)。将反应混合物在60℃处搅拌80分钟。添加水(0.4mL)和N,N-二异丙基乙胺(190μL,1.1mmol),并将反应混合物在60℃处搅拌24小时。将混合物冷却至室温,然后用EtOAc(3×25mL)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到(6aR,8S)-8-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氯-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪(120mg粗产物,0.36mmol,假定定量收率),不经进一步纯化即使用。$C_{15}H_{26}ClN_4OSi$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值:341.2/343.2;实测值:341.0/342.9。

[1118] 步骤6:(6aR,8S)-8-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氯-6a,7,8,9-四氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5(6H)-甲酸叔丁酯

[1119] 

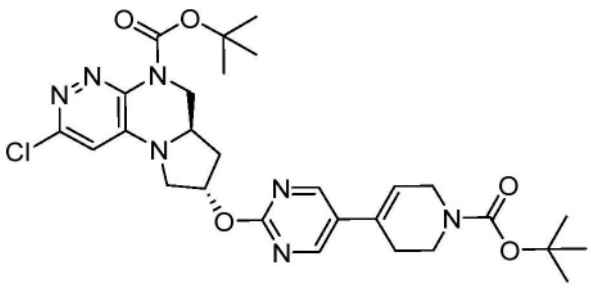
[1120] 向(6aR,8S)-8-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氯-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪(120mg,0.36mmol,1.0当量)在DCM(3.6mL)中的混合物中添加二碳酸二叔丁酯(234mg,1.1mmol)和4-(二甲基氨基)吡啶(43.6mg,0.36mmol)。将混合物在室温处搅拌1小时,然后装入另外的二碳酸二叔丁酯(156mg,0.71mmol)和4-(二甲基氨基)吡啶(21.8mg,0.18mmol)。将混合物在室温处搅拌20分钟,然后减压浓缩并且经硅胶色谱法纯化(0-100% EtOAc/己烷),得到呈白色固体的(6aR,8S)-8-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氯-6a,7,8,9-四氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5(6H)-甲酸叔丁酯(97mg,0.22mmol,62%收率)。$C_{20}H_{34}ClN_4O_3Si$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=441.2/443.2;实测值:441.1/443.0。

[1121] 步骤7:(6aR,8S)-2-氯-8-羟基-6a,7,8,9-四氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5(6H)-甲酸叔丁酯

[1122] 

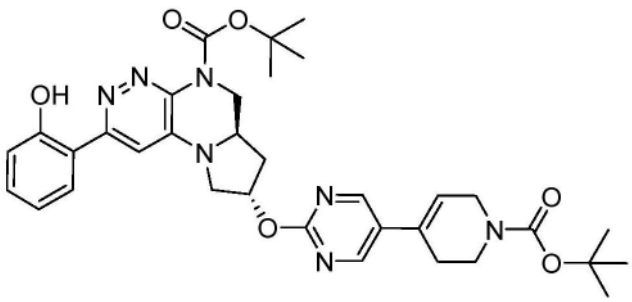
[1123] 在0℃处向(6aR,8S)-8-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氯-6a,7,8,9-四氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5(6H)-甲酸叔丁酯(550mg,1.25mmol)在THF(25mL)中的溶液中添加四丁基氟化铵(1M的THF溶液,3.1mL,3.1mmol)。将混合物在0℃处搅拌5分钟,然后在室温处搅拌19小时。向反应中添加NH_4Cl(饱和水溶液)并用DCM(3×25mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将残余物经硅胶色谱法纯化(0-100% EtOAc/己烷),得到呈橙黄色固体的(6aR,8S)-2-氯-8-羟基-6a,7,8,9-四氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5(6H)-甲酸叔丁酯(251mg,0.77mmol,62%收率)。$C_{14}H_{20}ClN_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=327.1/329.1;实测值:327.0/328.9。

[1124] 步骤8:(6aR,8S)-8-((5-(1-(叔丁氧羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)嘧啶-2-基)氧基)-2-氯-6a,7,8,9-四氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5(6H)-甲酸叔丁酯

[1125] 

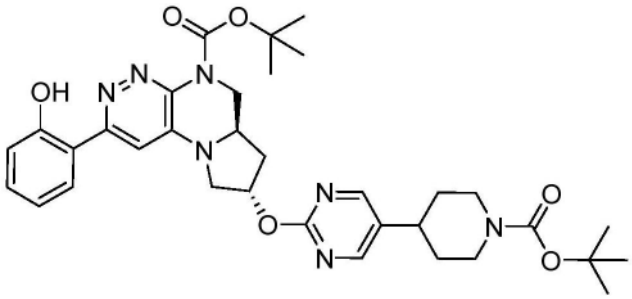
[1126] 在0℃处向(6aR,8S)-2-氯-8-羟基-6a,7,8,9-四氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5(6H)-甲酸叔丁酯(22mg,1.25mmol)和4-(2-氯嘧啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯在DMF(1mL)中的混合物添加氢化钠(5.0mg,0.125mmol,60重量%在矿物油中的分散体)。使反应混合物在10分钟内温热至室温,然后边搅拌边加热至60℃保持3小时。使反应冷却至室温并装入另外的氢化钠(5.5mg,0.14mmol,60重量%在矿物油中的分散体)。将混合物在60℃处再搅拌2小时,然后用水淬灭并用EtOAc(3×25mL)萃取,用水和盐水(25mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将残余物经硅胶色谱法纯化(0-100% EtOAc/己烷),得到呈黄色油状物的(6aR,8S)-8-((5-(1-(叔丁氧羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)嘧啶-2-基)氧基)-2-氯-6a,7,8,9-四氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5(6H)-甲酸叔丁酯(13mg,0.022mmol,44%收率)。$C_{28}H_{37}ClN_7O_5$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=586.3/588.3;实测值:586.1/588.1。

[1127] 步骤9:(6aR,8S)-8-((5-(1-(叔丁氧羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)嘧啶-2-基)氧基)-2-(2-羟基苯基)-6a,7,8,9-四氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5(6H)-甲酸叔丁酯

[1128] 

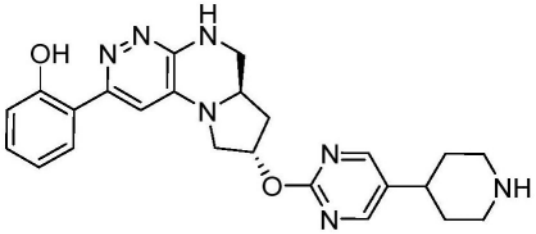
[1129] (6aR,8S)-8-((5-(1-(叔丁氧羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)嘧啶-2-基)氧基)-2-氯-6a,7,8,9-四氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5(6H)-甲酸叔丁酯(13mg,0.022mmol)、2-羟基苯基硼酸(6.1mg,0.044mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(二氯甲烷加合物)(1.8mg,0.002mmol)和碳酸钾(12mg,0.089mmol)在1,4-二噁烷(2mL)和水(0.2mL)中的混合物用N_2鼓泡5分钟。将反应混合物在100℃处搅拌2小时,然后装入另外的2-羟基苯基硼酸(6.0mg,0.044mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(二氯甲烷加合物)(5mg,0.006mmol)、碳酸钾(12mg,0.087mmol)和水(0.2mL)。将反应混合物在100℃处搅拌18小时,然后浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化(0-10% MeOH/DCM),得到(6aR,8S)-8-((5-(1-(叔丁氧羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)嘧啶-2-基)氧基)-2-(2-羟基苯基)-6a,7,8,9-四氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5(6H)-甲酸叔丁酯(11mg,0.017mmol,77%收率)。$C_{34}H_{42}N_7O_6$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=644.3;实测值:644.2。

[1130] 步骤10:(6aR,8S)-8-((5-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)嘧啶-2-基)氧基)-2-(2-羟基苯基)-6a,7,8,9-四氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5(6H)-甲酸叔丁酯

[1131] 

[1132] 将含有(6aR,8S)-8-((5-(1-(叔丁氧羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)嘧啶-2-基)氧基)-2-(2-羟基苯基)-6a,7,8,9-四氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5(6H)-甲酸叔丁酯(11mg,0.017mmol)和Pd(OH)$_2$/C(10重量%Pd(湿的),8.6mg)的混合物的具有隔膜的小瓶抽空并用N_2回填(×3)。向小瓶中装入THF(2mL)、MeOH(0.5mL)和甲酸(1.3μL,0.034mmol)。抽空小瓶并用N_2快速回填(×3)。将小瓶抽空并用H_2快速回填(×5,气球),并将混合物在40℃处搅拌过夜。使混合物冷却至室温并用N_2吹扫。添加另外的Pd(OH)$_2$/C(10重量%的Pd(湿的),4.3mg),接着添加甲酸(25μL,0.66mmol)、THF(1mL)和MeOH(0.1mL)。抽空小瓶并用N_2快速回填(×3)。将小瓶抽空并用H_2快速回填(×5,气球),并将混合物在40℃处搅拌三天。将混合物用N_2吹扫并通过硅藻土垫过滤,随后用MeOH洗涤。将所得溶液浓缩至干并通过prep-HPLCMS纯化(Waters SunFire C18,5μm粒度,30×100mm,流动相:水溶液(0.1%TFA)/ACN,60mL/min,梯度:34.0-54.0% ACN,在5分钟内),获得呈其TFA盐的(6aR,8S)-8-((5-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)嘧啶-2-基)氧基)-2-(2-羟基苯基)-6a,7,8,9-四氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5(6H)-甲酸叔丁酯(2mg,0.003mmol)。$C_{34}H_{44}N_7O_6$ $(M+H)^+$的LCMS m/z计算值:646.3;实测值:646.3。

[1133] 步骤11:2-((6aR,8S)-8-((5-(哌啶-4-基)嘧啶-2-基)氧基)-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

[1134] 

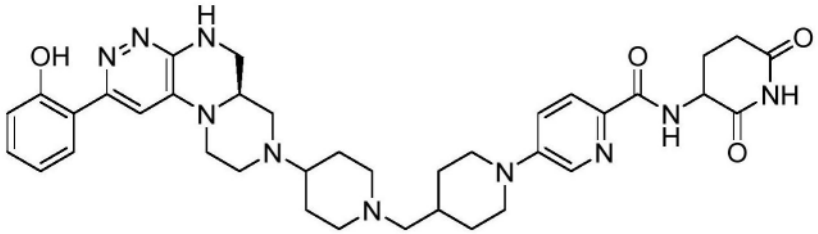
[1135] 向含有(6aR,8S)-8-((5-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)嘧啶-2-基)氧基)-2-(2-羟基苯基)-6a,7,8,9-四氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5(6H)-甲酸叔丁酯(2mg,0.0026mmol)在DCM(2mL)中的溶液的带有隔膜的小瓶装入三氟乙酸(12μL,0.16mmol)。将反应混合物在室温处搅拌过夜,然后浓缩,得到呈其TFA盐的2-((6aR,8S)-8-((5-(哌啶-4-基)嘧啶-2-基)氧基)-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(假定定量收率,0.0026mmol),其不经进一步纯化即用于下一步骤。$C_{24}H_{28}N_7O_2$ $(M+H)^+$的LCMS m/z计算值:446.2;实测值:446.2。

[1136] 步骤12:3-(6-(3-(4-(2-(((6aR,8S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)氧基)嘧啶-5-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮

[1137] 使用类似于针对实施例18描述的程序制备标题化合物,使用2-((6aR,8S)-8-((5-

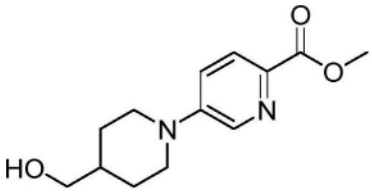
(哌啶-4-基)嘧啶-2-基)氧基)-5,6,6a,7,8,9-六氢-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚代替(R)-2-(8-(5-(哌啶-4-基)嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚。$C_{43}H_{45}N_{10}O_4$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=765.4;实测值:765.1。

[1138] 实施例24:N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺

[1139] 

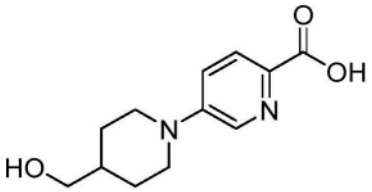
Ex. 24

[1140] 步骤1:5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酸甲酯

[1141] 

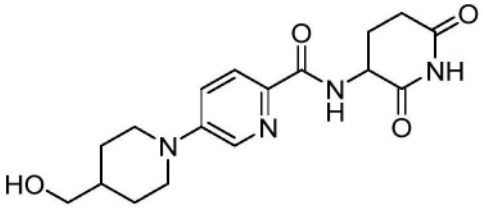
[1142] 向5-氟吡啶甲酸甲酯(500mg,3.22mmol)的DMSO(1.6mL)溶液中添加K_2CO_3(535mg,3.87mmol)和哌啶-4-基甲醇(445mg,3.87mmol)。将反应在110℃处搅拌45分钟,然后倒入水中并用DCM(3×)萃取。将合并的DCM层用盐水(1×)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤,然后浓缩,得到5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酸甲酯(假定定量收率为807mg),其不经进一步纯化直接使用。$C_{13}H_{19}N_2O_{32}^+$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=251.1;实测值:251.0。

[1143] 步骤2:5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酸

[1144] 

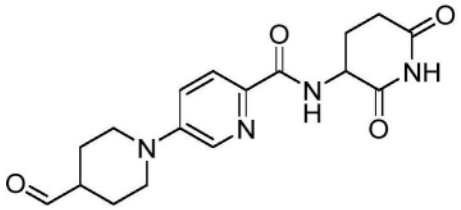
[1145] 向5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酸甲酯(807mg,3.22mmol)的THF(5mL)溶液中添加NaOH(653mg,16.3mmol)的水(10mL)溶液。将反应在室温处搅拌40分钟。缓慢添加HCl水溶液(6N,3.3mL,19.8mmol)并将反应搅拌5分钟,然后浓缩。将甲苯(~5mL)添加到残余物中。将混合物超声处理~1分钟,然后浓缩,得到呈黄色半固体的粗制的5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酸(假定定量收率为762mg,呈HCl盐),其不经进一步纯化直接使用。$C_{12}H_{17}N_2O_3^+$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=237.1;实测值:237.0。

[1146] 步骤3:N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺

[1147] 

[1148] 向粗制的呈其HCl盐的5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酸(100mg,0.37mmol)在DCM(4mL)中的悬浮液中添加三乙胺(0.36mL,2.57mmol)。将混合物超声处理～1分钟,然后搅拌2分钟。添加HATU(209mg,0.55mmol)并将混合物再搅拌2分钟。添加3-氨基哌啶-2,6-二酮(121mg,0.73mmol)并将反应在室温处搅拌1小时。将混合物通过PTFE玻璃料过滤并浓缩滤液。将残余物经硅胶色谱法纯化(0-10% MeOH/DCM),得到呈灰白色固体的N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺(45mg,0.13mmol,35%)。$C_{17}H_{23}N_4O_4^+$ $[M+H]^+$m/z的LCMS计算值＝347.2;实测值:347.1。

[1149] 步骤3:N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡啶甲酰胺

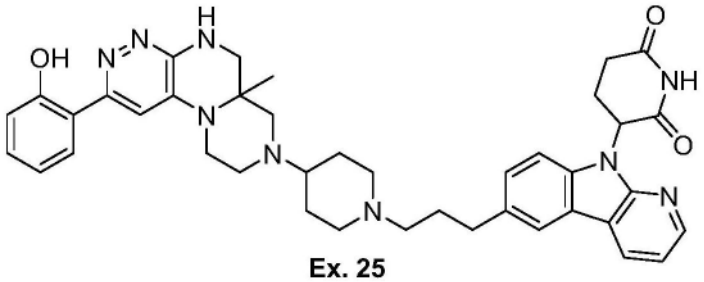
[1150] 

[1151] 在0℃处向N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺(10mg,0.03mmol)的MeCN(1mL)溶液中添加戴斯-马丁氧化剂(18mg,0.04mmol)。使反应温热至室温并搅拌1小时。添加另外的戴斯-马丁氧化剂(37mg,0.09mmol),接着在室温处搅拌2.5小时,然后通过PTFE玻璃料过滤混合物。用MeCN/DCM洗涤滤饼后,浓缩滤液并且经硅胶色谱法(0-5% MeOH/DCM)纯化。将含有所需产物的级分浓缩,然后放入DCM(～5mL)中并再次浓缩,得到N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡啶甲酰胺(7.4mg,0.02mmol,74%)。$C_{17}H_{21}N_4O_4^+$ $[M+H]^+$m/z的LCMS计算值＝345.2;实测值:345.1。

[1152] 步骤4:N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺

[1153] 向呈其三(HCl)盐的N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺(10mg,0.03mmol)和(S)-2-(8-(哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(17mg,0.35mmol)的DMF(1mL)溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(25mg,0.12mmol),然后添加AcOH(6.6μL,0.12mmol)。将反应在室温处搅拌40分钟,然后用水和MeCN稀释至5mL,并且经prep-HPLCMS纯化(Waters SunFire C18,5μm粒度,30×100mm,流动相:水溶液(0.1%TFA)/MeCN,60mL/min,梯度:6.2-26.2% MeCN,在5分钟内)。经另外的prep-HPLCMS运行进一步纯化产物(Waters CSH Fluoro-Phenyl,5μm粒度,30×100mm,流动相:水溶液(0.1%TFA)/MeCN,60mL/min,梯度:5-25% MeCN,在5分钟内),得到呈灰白色固体的呈其三(2,2,2-三氟乙酸)盐的N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺(1.0mg,1.0μmol,3%)。$C_{37}H_{47}N_{10}O_4^+$ $[M+H]^+$m/z的LCMS计算值＝695.4;实测值:695.2。

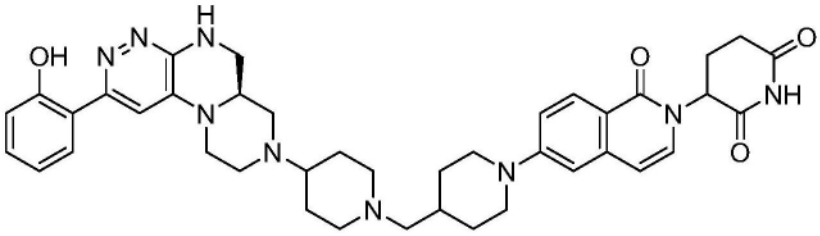
[1154] 实施例25:3-(6-(3-(4-(2-(2-羟基苯基)-6a-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮

[1155] 

Ex. 25

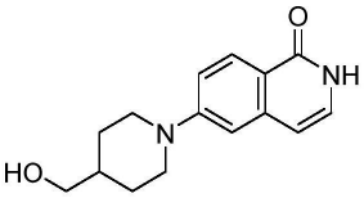
[1156] 使用类似于针对实施例18描述的程序制备标题化合物,使用2-(6a-甲基-8-(哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚代替(R)-2-(8-(5-(哌啶-4-基)嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚。$C_{40}H_{46}N_9O_3$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=700.4;实测值:700.2。

[1157] 实施例26:3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2(1H)-基)哌啶-2,6-二酮

[1158] 

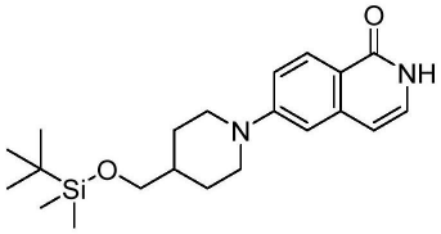
Ex. 26

[1159] 步骤1:6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)异喹啉-1(2H)-酮

[1160] 

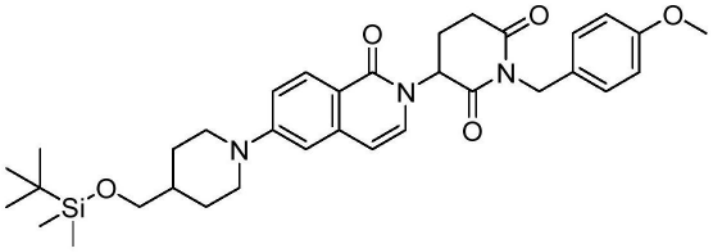
[1161] 向6-氟异喹啉-1(2H)-酮(500mg,3.06mmol)的DMSO(4.4mL)溶液中添加N,N-二异丙基乙胺,接着添加哌啶-4-基甲醇。在120℃处搅拌48小时。冷却至室温,然后用8mL水稀释。搅拌悬浮液5分钟,然后通过PTFE过滤器过滤。用水洗涤固体3次,然后风干。得到6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)异喹啉-1(2H)-酮(790mg,3.06mmol,定量)。$C_{15}H_{19}N_2O_2^+$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=259.1;实测值:259.0。

[1162] 步骤2:6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)异喹啉-1(2H)-酮

[1163] 

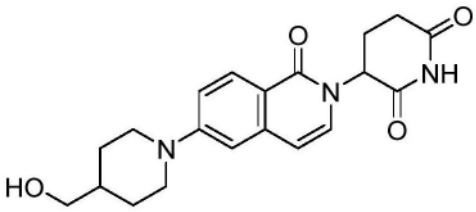
[1164] 向6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)异喹啉-1(2H)-酮(790mg,3.06mmol)和咪唑(458mg,6.73mmol)的DMF(7.65mL)溶液中添加叔丁基二甲基甲硅烷基氯(922mg,6.12mmol)。在60℃处搅拌50分钟。冷却至室温并在-20℃冰箱中储存过夜。温热至室温,然后用2mL水稀释。通过PTFE过滤器过滤并用水洗涤固体3次并风干。获得6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)异喹啉-1(2H)-酮(1110mg,2.98mmol,97%)。$C_{21}H_{33}N_2O_2Si^+$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=373.2;实测值:373.2。

[1165] 步骤3:3-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2,6-二酮

[1166] 

[1167] 在0℃处,向6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)异喹啉-1(2H)-酮(293mg,0.79mmol)和18-冠-6(42mg,0.16mmol)的THF(4mL)溶液中添加氢化钠(38mg,0.94mmol,60重量%在矿物油中的分散体)。在0℃处搅拌30分钟。滴加1-(4-甲氧基苄基)-2,6-二氧代哌啶-3-基三氟甲磺酸酯(300mg,0.78mmol)的THF(2mL)溶液并将反应搅拌～2小时,然后用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。用EtOAc(3×)萃取水层,并将合并的有机层用盐水洗涤1次,用$MgSO_4$干燥,过滤然后浓缩。将所得固体转移到PTFE玻璃料过滤器中并用MeOH洗涤(3×)。获得呈灰白色固体的3-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2,6-二酮(265mg,0.44mmol,56%)。$C_{34}H_{46}N_3O_5Si^+$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=604.3;实测值:604.2。

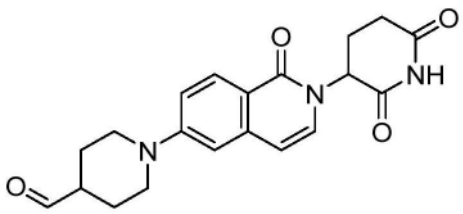
[1168] 步骤4:3-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)哌啶-2,6-二酮

[1169] 

[1170] 向3-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.17mmol)的DCM(5.5mL)溶液中添加TfOH(1.32mL,14.9mmol)。在50℃处搅拌过夜。将反应冷却至0℃,然后用饱和$NaHCO_3$水溶液缓慢中和。用DCM萃取水层(5×),然后用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将残余物经prep-HPLCMS纯化(Waters SunFire C18,5μm粒度,30×100mm,流动相:水溶液(0.1%TFA)/MeCN,60mL/

min,梯度:6.3-26.3% MeCN,在5分钟内),得到呈其TFA盐的3-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)哌啶-2,6-二酮(72mg,0.15mmol,90%)。$C_{20}H_{24}N_3O_4^+$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=370.2;实测值:370.1。

[1171] 步骤5:1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)哌啶-4-甲醛

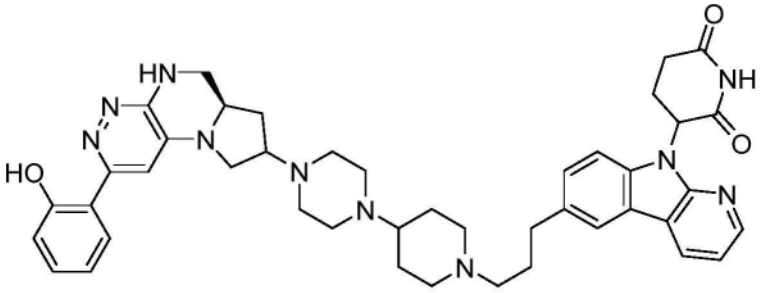
[1172] 

[1173] 在0℃处向3-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)哌啶-2,6-二酮(72mg,0.15mmol)的MeCN(5mL)溶液中添加戴斯-马丁氧化剂(95mg,0.22mmol)。搅拌反应物并使其温热至室温。15分钟后,添加另外的MeCN(5mL)并继续在室温处搅拌。3小时后,用饱和Na_2SO_3水溶液(5mL)和饱和Na_2CO_3水溶液(5mL)稀释并剧烈搅拌~5分钟。用1:1THF/EtOAc(3×20mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤(1×),用$MgSO_4$干燥,过滤然后浓缩,得到1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)哌啶-4-甲醛(假定定量收率为55mg),其不经进一步纯化直接使用。$C_{20}H_{22}N_3O_4^+$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=368.2;实测值:368.1。

[1174] 步骤6:3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2(1H)-基)哌啶-2,6-二酮

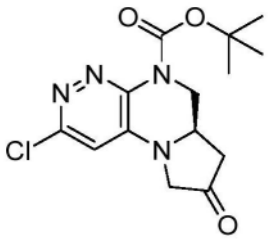
[1175] 向粗制的1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)哌啶-4-甲醛(4mg,0.01mmol)和(S)-2-(8-(哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚的DMF(1mL)溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(12mg,0.05mmol),然后添加乙酸(3μL,0.5mmol)。将反应搅拌1小时,然后用水和MeCN稀释至5mL,并且经prep-HPLCMS纯化(Waters SunFire C18,5μm粒度,30×100mm,流动相:水溶液(0.1%TFA)/MeCN,60mL/min,梯度:6.7-26.7% MeCN,在5分钟内)。获得呈灰白色固体的呈其三(2,2,2-三氟乙酸)盐的3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2(1H)-基)哌啶-2,6-二酮(0.8mg,0.75μmol,7%)。$C_{40}H_{48}N_9O_4^+$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=718.4;实测值:718.2。

[1176] 实施例27:3-(6-(3-(4-(4-((6aR)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮

[1177] 

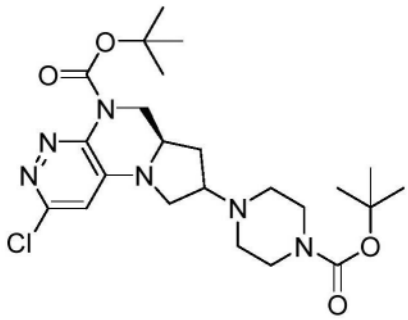
Ex. 27

[1178] 步骤1:(R)-2-氯-8-氧代-6a,7,8,9-四氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5(6H)-甲酸叔丁酯

[1179] 

[1180] 在-78℃处向草酰氯(58μL,0.67mmol)的DCM(2mL)溶液中添加DMSO(97μL,1.37mmol)。将该溶液在-78℃处搅拌30分钟。添加(6aR,8S)-2-氯-8-羟基-6a,7,8,9-四氢吡咯并[1',2':4,5]嗪并[2,3-c]哒嗪-5(6H)-甲酸叔丁酯(100mg,0.31mmol)在DCM(8mL)中的溶液,并将反应在-78℃处搅拌1小时。添加三乙胺(0.21mL,1.53mmol)并使反应温热至室温并搅拌过夜。将反应用水稀释并用DCM萃取(3×)。将合并的DCM层用盐水洗涤(1×),经MgSO4干燥,过滤并浓缩。将残余物经柱色谱法纯化(SiO2,0-100% EtOAc/己烷),得到(R)-2-氯-8-氧代-6a,7,8,9-四氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5(6H)-甲酸叔丁酯(35mg,0.11mmol,35%收率)。$C_{14}H_{18}ClN_4O_3[M+H]^+$ m/z的LCMS计算值=325.1;实测值:325.0。

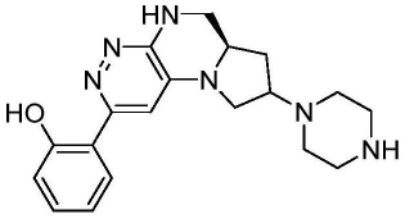
[1181] 步骤2:(6aR)-8-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)-2-氯-6a,7,8,9-四氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5(6H)-甲酸叔丁酯

[1182] 

[1183] 向粗制的(R)-2-氯-8-氧代-6a,7,8,9-四氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5(6H)-甲酸叔丁酯(~40-50%纯度,18mg,0.057mmol)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(16mg,0.085mmol)的DCM(1mL)溶液中添加乙酸(3.2μL,0.057mmol)。将反应在室温处搅拌20分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠(36mg,0.17mmol)并将反应搅拌48小时。将混合物用DCM稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤,接着用盐水洗涤(1×)。将DCM层用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到(6aR)-8-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)-2-氯-6a,7,8,9-四氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5(6H)-甲酸叔丁酯(假定定量收率,28mg),其不经进一步纯化用于下一步骤。

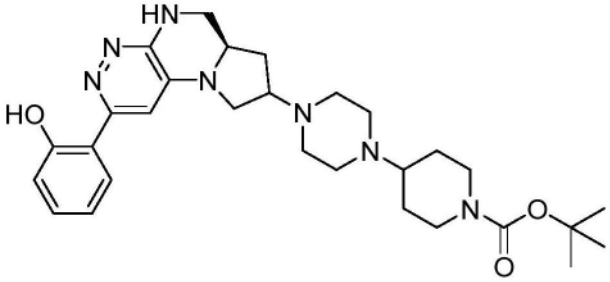
$C_{23}H_{36}ClN_6O_4$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值＝495.2;实测值:495.1。

[1184] 步骤3:2-((6aR)-8-(哌嗪-1-基)-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

[1185] 

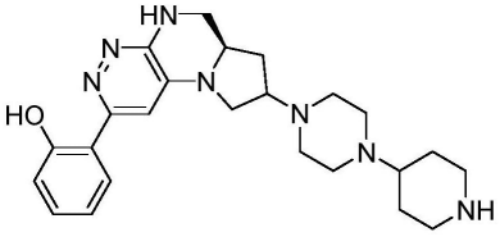
[1186] 将粗制的(6aR)-8-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)-2-氯-6a,7,8,9-四氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5(6H)-甲酸叔丁酯(～14mg,～0.028mmol)、K_2CO_3(54mg,0.39mmol)、2-羟基苯基硼酸(23.5mg,0.17mmol)和$PdCl_2$(dppf)·CH_2Cl_2(14mg,0.017mmol)在二噁烷(1mL)和水(0.25mL)中的混合物用N_2鼓泡5分钟。将混合物在100℃处搅拌1小时,然后使其冷却至室温。将反应浓缩。向残余物中添加DCM(1mL)和TFA(1mL,13.1mmol),并在室温处搅拌反应直至通过LC-MS观察到完全脱保护。将反应浓缩并将残余物经prep-HPLCMS纯化(Waters SunFire C18,5μm粒度,30×100mm,流动相:水溶液(0.1%TFA)/MeCN,60mL/min,梯度:5-25% MeCN,在5分钟内),得到呈其三(2,2,2-三氟乙酸)盐的2-((6aR)-8-(哌嗪-1-基)-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(假定定量收率为～20mg)。$C_{19}H_{25}N_6O^+$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值＝353.2;实测值:353.1。

[1187] 步骤4:4-(4-((6aR)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1188] 

[1189] 向2-((6aR)-8-(哌嗪-1-基)-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(6mg,0.009mmol)和4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.9mg,0.035mmol)的DMF(1mL)溶液中添加乙酸(2μL,0.035mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(9.2mg,0.043mmol)。将反应在60℃处搅拌1小时。添加另外的4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.4mg,0.017mmol)、乙酸(2μL,0.035mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(9.2mg,0.043mmol)并将反应在60℃处搅拌2小时。将反应用MeOH和水淬灭,短暂搅拌,用MeCN稀释,并经prep-HPLCMS纯化(Waters SunFire C18,5μm粒度,30×100mm,流动相:水溶液(0.1%TFA)/MeCN,60mL/min,梯度:12.6-32.6% MeCN,在5分钟内),得到呈其三(2,2,2-三氟乙酸)盐的4-(4-((6aR)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(假定定量收率为7.6mg)。$C_{29}H_{42}N_7O_3$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值＝536.3;实测值:536.3。

[1190] 步骤5:2-((6aR)-8-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

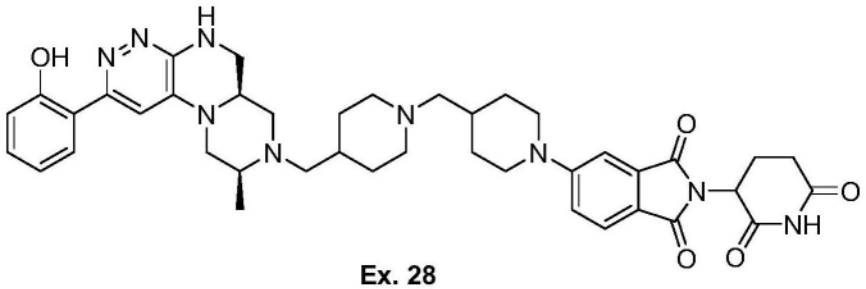
[1191] 

[1192] 向呈其三(2,2,2-三氟乙酸)盐的4-(4-((6aR)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(7.6mg,0.014mmol)的MeOH(1mL)溶液中添加HCl(4N的二噁烷溶液,0.43mL,1.73mmol)。在室温处搅拌反应直至通过LC-MS观察到完全脱保护。浓缩反应,得到呈其四盐酸盐的2-((6aR)-8-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(假定定量收率为5mg),其不经进一步纯化即用于下一步骤。$C_{24}H_{34}N_7O$ $[M+H]^+$ m/z的LCMS计算值=436.3;实测值:436.2。

[1193] 步骤6:3-(6-(3-(4-(4-((6aR)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮

[1194] 向呈其四盐酸盐的2-((6aR)-8-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(4mg,0.007mmol)和3-[9-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶并[2,3-b]吲哚-6-基]丙醛(~60%纯度,5mg,0.009mmol)的DMF(1mL)溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(4.8mg,0.022mmol),然后添加乙酸(2μL,0.035mmol)。将反应在室温处搅拌1小时,然后用水淬灭并用MeCN稀释。将反应经prep-HPLCMS纯化(Waters CSH Fluoro-Phenyl,5μm粒度,30×100mm,流动相:水溶液(0.1%TFA)/MeCN,60mL/min,梯度:7.7-27.7% MeCN,在5分钟内),得到呈灰白色固体的呈其四(2,2,2-三氟乙酸)盐的3-(6-(3-(4-(4-((6aR)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)丙基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮(0.8mg,0.66μmol,10%收率)。$C_{43}H_{51}N_{10}O_3$ $[M+H]^+$ m/z的LCMS计算值=755.4;实测值:755.2。

[1195] 实施例28:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((6aS,9S)-2-(2-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1196] 

Ex. 28

[1197] 向1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲醛(7.6mg,0.02mmol)的DMF(1mL)溶液中添加2-((6aS,9S)-9-甲基-8-(哌啶-4-基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(6.1mg,0.01mmol),接着添加乙酸(2μL,0.03mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(8.8mg,0.04mmol)。将反

应在室温处搅拌1小时，然后用MeOH、水和MeCN稀释，短暂搅拌，然后通过PTFE过滤器过滤，并且经prep-HPLCMS纯化(Waters CSH Fluoro-Phenyl，5μm粒度，30×100mm；流动相：水溶液(0.1%TFA)/MeCN，60mL/min；梯度：6.6-26.6% MeCN，在5分钟内)。获得呈黄色固体的呈其三(2,2,2-三氟乙酸)盐的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((6aS,9S)-2-(2-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(3.9mg，3.2μmol，39%)。$C_{41}H_{50}N_9O_5^+$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值＝748.4；实测值：748.2。

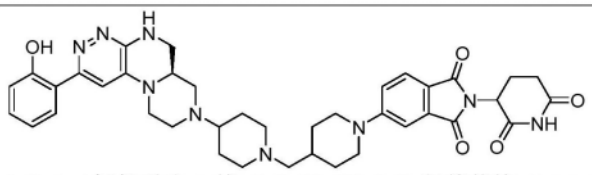
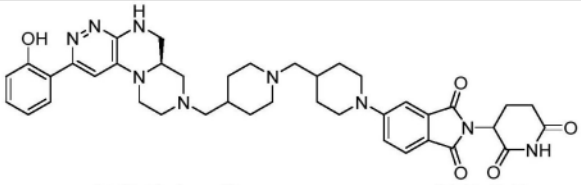
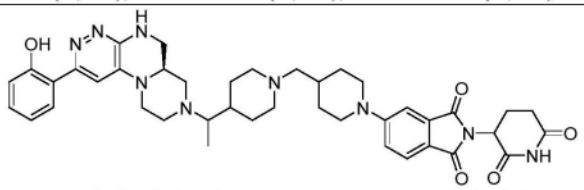
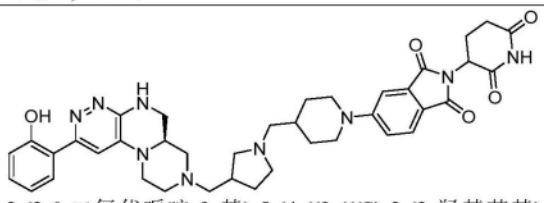
[1198] 实施例29：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((6aR)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1199] 使用类似于针对实施例27描述的程序，使用适当的原材料制备标题化合物。$C_{40}H_{48}N_9O_5$+[M+H]+m/z的LCMS计算值＝734.4；实测值：734.2。

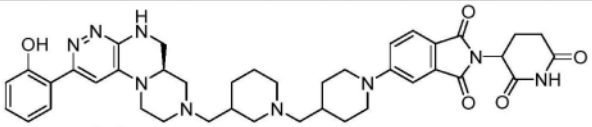
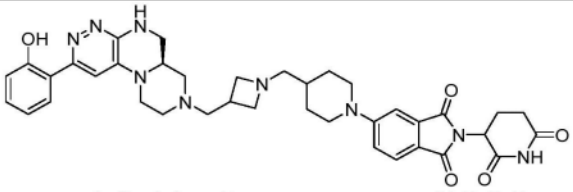
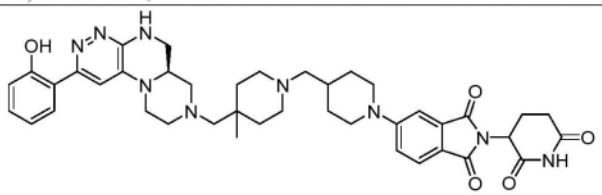
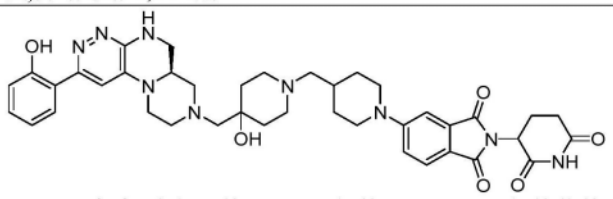
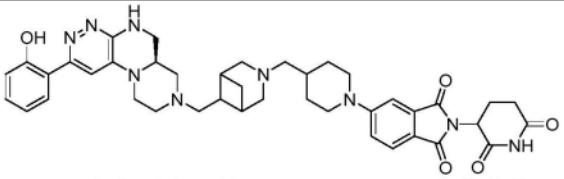
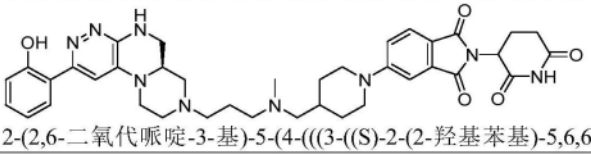
[1200] 实施例30-33、35-46、49、51-53、55、56、59、92、93和257-260：

[1201] 使用实施例28的合成中描述的程序，用适当的中间体制备表10中的实施例。

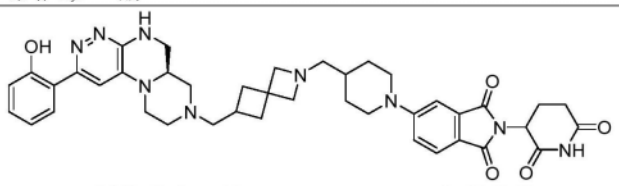
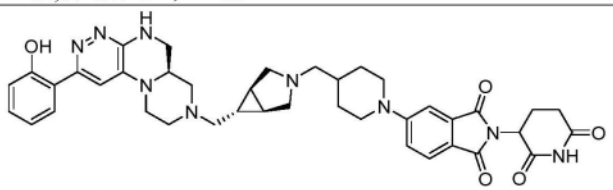
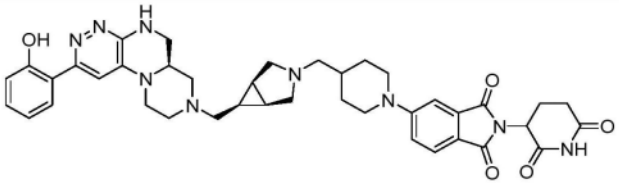
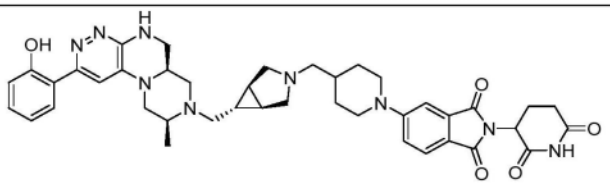
[1202] 表10-实施例30-33、35-46、49、51-53、55、56、59、92、93和257-260

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
30	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	720.4	720.2
31	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	734.4	734.3
[1203]	^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.6Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.7Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.5, 2.3Hz, 1H), 7.23 – 7.12 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.5Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.9, 5.4Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 12.9Hz, 2H), 3.77 – 3.36 (m, 9H), 3.32 – 3.13 (m, 3H), 3.13 – 2.95 (m, 5H), 2.95 – 2.79 (m, 3H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.97 – 1.89 (m, 2H), 1.88 – 1.75 (m, 3H), 1.54 – 1.34 (m, 2H), 1.34 – 1.20 (m, 2H)。		
32	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(1-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	748.4	748.2
33	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	720.4	720.1

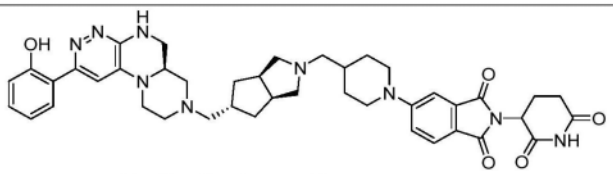
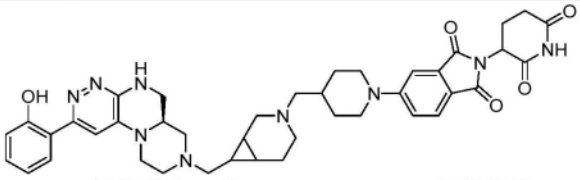
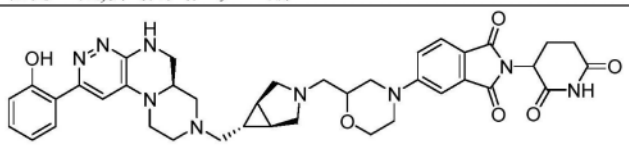
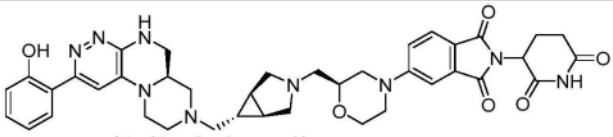
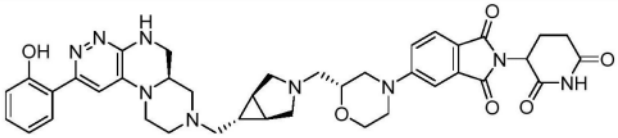
[1204]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
35	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	734.4	734.2
36	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	706.3	706.3
37	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	748.4	748.3
38	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基-5-(4-((4-羟基-4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	750.4	750.2
39	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	746.4	746.2
40	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-	708.4	708.2

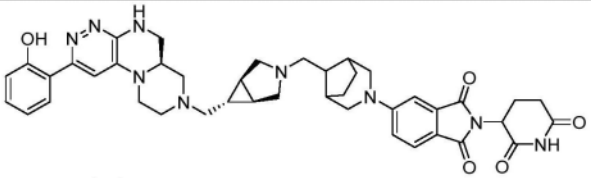
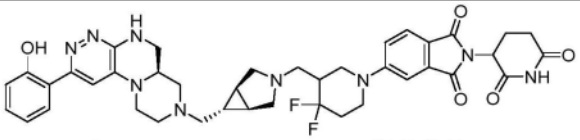
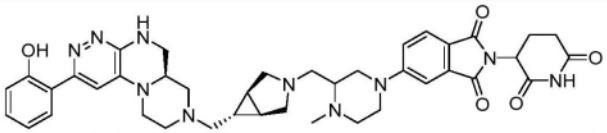
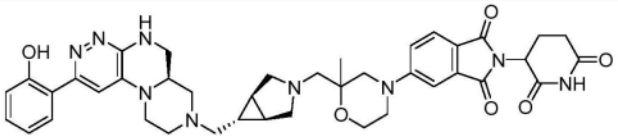
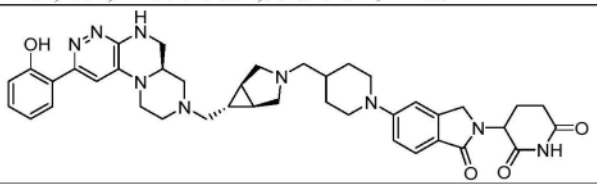
[1205]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
	吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)丙基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮		
41	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	746.4	746.2
42	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	732.4	732.2
43	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	732.4	732.3
44	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	746.4	746.3
	^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.68 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.7, 1.7Hz, 1H), 7.44 (td, J = 7.8, 1.7Hz, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.7, 2.3Hz, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 12.5, 5.4Hz, 1H), 4.33 (d, J = 14.3Hz, 1H), 4.17 – 3.87 (m, 6H), 3.82 – 3.67 (m, 2H), 3.59 – 3.49 (m, 2H), 3.44 (dd, J = 12.4, 7.5Hz, 1H), 3.27 – 3.14 (m, 4H), 3.10 – 2.93 (m, 4H), 2.92 – 2.80 (m, 1H), 2.79 – 2.65 (m, 2H), 2.17 – 1.98 (m, 4H), 1.98 – 1.86 (m, 2H), 1.72 – 1.59 (m, 1H), 1.49 – 1.30 (m, 5H)。		

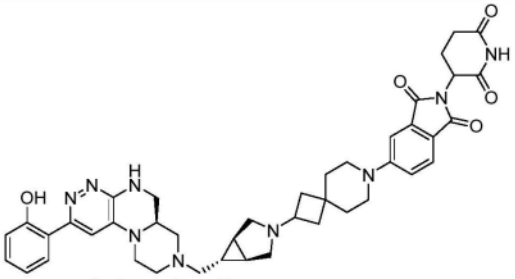
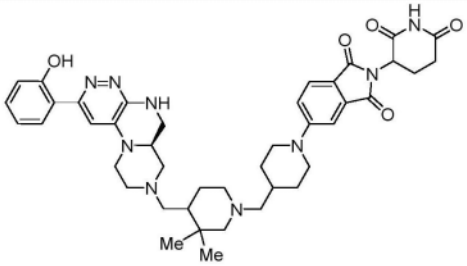
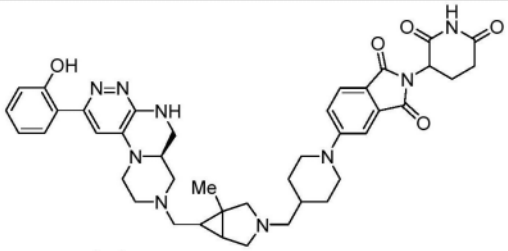
[1206]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
45	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((3aR,5s,6aS)-5-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	760.4	760.2
46	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((7-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	746.4	746.2
49	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)吗啉基)异吲哚啉-1,3-二酮	734.3	734.2
	^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.73 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.7, 1.7Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 8.5, 2.3Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 2H), 5.08 (dd, J = 12.5, 5.4Hz, 1H), 4.33 – 4.22 (m, 1H), 4.18 – 4.09 (m, 1H), 4.05 – 3.94 (m, 1H), 3.95 – 3.76 (m, 5H), 3.72 (dd, J = 12.2, 4.0Hz, 1H), 3.60 – 3.50 (m, 1H), 3.51 – 3.35 (m, 6H), 3.33 (s, 1H), 3.34 – 3.32 (m, 1H), 3.11 – 2.99 (m, 1H), 2.94 – 2.62 (m, 7H), 2.56 – 2.42 (m, 1H), 2.11 (ddd, J = 13.0, 5.4, 2.8Hz, 1H), 2.04 – 1.89 (m, 2H), 1.56 – 1.39 (m, 1H)。		
51	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((S)-2-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环 [3.1.0]己烷-3-基)甲基)吗啉基)异吲哚啉-1,3-二酮	734.3	734.2
52	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((R)-2-(((1R,5S,6S)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)吗啉基)异吲哚啉-1,3-二酮	734.3	734.2

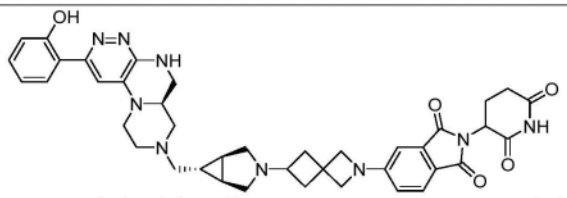
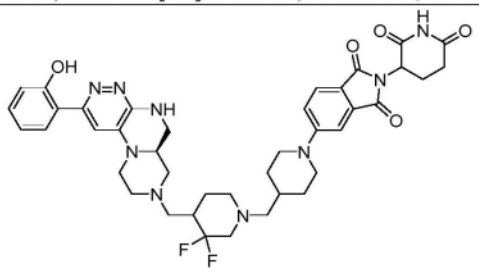
[1207]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
53	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(8-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮	758.4	758.3
55	 5-(4,4-二氟-3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮	768.3	768.3
	^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.8, 1.8Hz, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.09 – 7.00 (m, 2H), 5.07 (dd, *J* = 12.5, 5.4Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 14.0Hz, 1H), 4.28 – 4.08 (m, 1H), 4.06 – 3.86 (m, 3H), 3.84 – 3.71 (m, 2H), 3.71 – 3.57 (m, 3H), 3.57 – 3.45 (m, 3H), 3.41 (dd, *J* = 12.4, 7.5Hz, 2H), 3.36 – 3.33 (m, 1H), 3.28 – 3.15 (m, 1H), 2.98 (d, *J* = 7.1Hz, 3H), 2.92 – 2.66 (m, 4H), 2.67 – 2.50 (m, 1H), 2.30 – 2.06 (m, 3H), 2.04 – 1.90 (m, 2H), 1.72 – 1.58 (m, 1H)。		
56	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	747.4	747.2
	^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.77 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.7Hz, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.08 – 7.01 (m, 2H), 5.08 (dd, *J* = 12.5, 5.4Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 14.4Hz, 1H), 4.13 – 4.00 (m, 1H), 4.00 – 3.73 (m, 5H), 3.72 – 3.50 (m, 5H), 3.47 – 3.33 (m, 2H), 3.29 – 3.16 (m, 3H), 3.16 – 3.03 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.99 – 2.86 (m, 2H), 2.86 – 2.77 (m, 1H), 2.78 – 2.57 (m, 4H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 1.75 – 1.60 (m, 3H)。		
59	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-2-甲基吗啉基)异吲哚啉-1,3-二酮	748.4	748.3
92		718.4	718.3

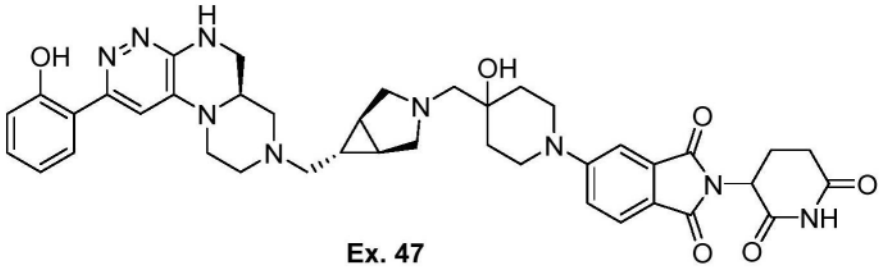
[1208]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
	3-(5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		
	^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (d, *J*= 7.0Hz, 1H), 7.71 (d, *J*= 8.5Hz, 1H), 7.38-7.07 (m, 5H), 6.85-6.82 (m, 2H), 5.07-5.06 (m, 1H), 4.06-3.82 (m, 4H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.09-3.05 (m, 6H), 2.95-2.85 (m, 3H), 2.72 – 2.52 (m, 5H), 2.20-2.17 (m, 7H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.22 (m, 3H)。		
93	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)异吲哚啉-1,3-二酮	758.4	758.5
	^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (d, *J*= 7.0Hz, 1H), 7.71 (d, *J*= 8.5Hz, 1H), 7.38 – 7.07 (m, 5H), 6.85-6.82 (m, 2H), 5.07-5.06 (m, 1H), 4.06 – 3.82 (m, 4H), 3.61 -3.58(m, 2H), 3.09 – 3.05 (m, 6H), 2.95 – 2.85 (m, 3H), 2.72 – 2.52 (m, 5H), 2.20-2.17 (m, 7H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.22 (m, 3H)。		
257	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	762.4	762.5
258	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	746.4	746.4

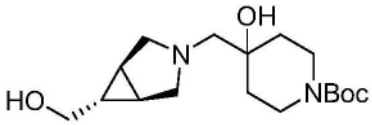
[1209]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
259	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基-5-(6-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮	730.4	730.3
260	 5-(4-((3,3-二氟-4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮	770.4	770.5

[1210] 实施例47:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-羟基-4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

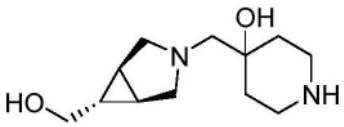
[1211] 
Ex. 47

[1212] 步骤1:4-羟基-4-(((1R,5S,6r)-6-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1213] 

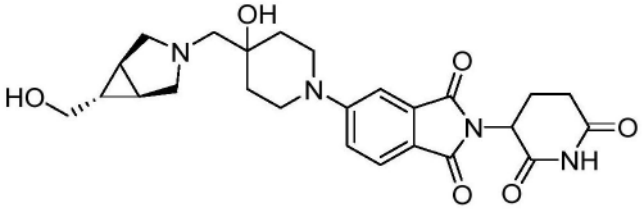
[1214] 向((1R,5S,6r)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲醇(150mg,0.70mmol)和1-氧杂-6-氮杂双环[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯(96mg,0.84mmol)的DMSO(5mL)溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.17mL,0.99mmol)。将反应在120℃处搅拌～20小时,然后使其冷却至室温。将反应用MeOH稀释并且经prep-HPLCMS纯化(Waters SunFire C18,5μm粒度,30×100mm;流动相:水溶液(0.1%TFA)/MeCN,60mL/min;梯度:10-30% MeCN,在5分钟内)。将合并的级分用饱和Na_2CO_3水溶液碱化至pH>10,然后用DCM(3×40mL)萃取。将合并的DCM层用盐水洗涤(1×30mL),用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到4-羟基-4-(((1R,5S,6r)-6-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(159mg,0.49mmol,69%)。$C_{17}H_{31}N_2O_4^+$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=327.2;实测值:327.1。

[1215] 步骤2:4-(((1R,5S,6r)-6-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-4-醇

[1216] 

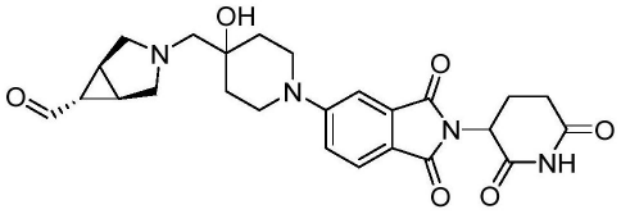
[1217] 向4-羟基-4-(((1R,5S,6r)-6-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(159mg,0.49mmol)中添加4N HCl的二噁烷溶液(6.1mL,24.4mmol)。将反应在室温处搅拌5分钟后,添加MeOH(3mL)。在室温处再搅拌50分钟后,浓缩反应,得到呈其双(HCl)盐的4-(((1R,5S,6r)-6-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-4-醇(假定定量收率为146mg),其不经进一步纯化直接使用。$C_{12}H_{23}N_2O_2^+$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=227.2;实测值:227.0。

[1218] 步骤3:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-羟基-4-(((1R,5S,6r)-6-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1219] 

[1220] 向呈其双(HCl)盐的4-(((1R,5S,6r)-6-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-4-醇(146mg,0.49mmol)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(90mg,0.33mmol)的NMP(2mL)溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.28mL,1.63mmol)。将反应在110℃处搅拌2小时,然后使其冷却至室温。将反应经prep-HPLCMS纯化(Waters CSH-C18,5μm粒度,30×100mm;流动相:水溶液(0.1%TFA)/MeCN,60mL/min;梯度:7.2-27.2% MeCN,在5分钟内)。将合并的级分用饱和Na_2CO_3水溶液碱化,用水稀释,用DCM萃取(2-3×)。将合并的有机层用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-羟基-4-(((1R,5S,6r)-6-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(34mg,0.07mmol,22%)。$C_{25}H_{31}N_4O_6^+$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=483.2;实测值:483.1。

[1221] 步骤4:(1R,5S,6r)-3-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-4-羟基哌啶-4-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲醛

[1222] 

[1223] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-羟基-4-(((1R,5S,6r)-6-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(34mg,0.07mmol)的DCM(2mL)溶液中添加戴斯-马丁氧化剂(75mg,0.18mmol)。将反应在室温处搅拌50分钟,此时添加另外的戴斯-马丁氧化剂(75mg,0.18mmol)和DCM(2mL)。将反应在室温处搅拌2小时,然后

用饱和Na_2CO_3水溶液(5mL)淬灭,用水稀释并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到粗制的(1R,5S,6r)-3-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-4-羟基哌啶-4-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲醛(16.9mg,0.04mmol,50%),其不经进一步纯化直接使用。$C_{25}H_{29}N_4O_6^+$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=481.2;实测值:481.1。

[1224] 步骤5:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-羟基-4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

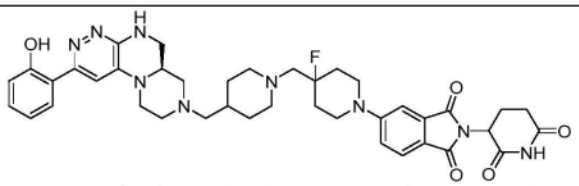
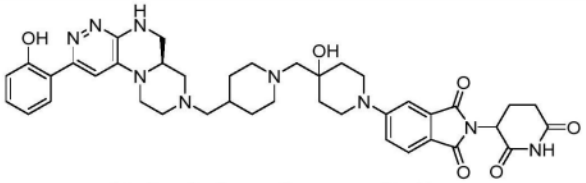
[1225] 将呈其双(盐酸)盐的(R)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(15mg,0.04mmol)和N,N-二异丙基乙胺(15μL,0.08mmol)的DCM(1mL)溶液添加到(1R,5S,6r)-3-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-4-羟基哌啶-4-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲醛(16.9mg,0.04mmol)中。添加AcOH(10μL,0.18mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(30mg,0.14mmol)和DMF(1mL)。将反应在室温处搅拌1小时,然后经prep-HPLCMS纯化(Waters SunFire C18,5μm粒度,30×100mm;流动相:水溶液(0.1%TFA)/MeCN,60mL/min;梯度:5-23% MeCN,在12分钟内),得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-羟基-4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(13mg,12μmol,34%)。$C_{40}H_{46}N_9O_6^+$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=748.4;实测值:748.3。

[1226] 实施例48和实施例50:

[1227] 使用实施例47的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表11中的实施例。

[1228] 表11-实施例48和实施例50

[1229]

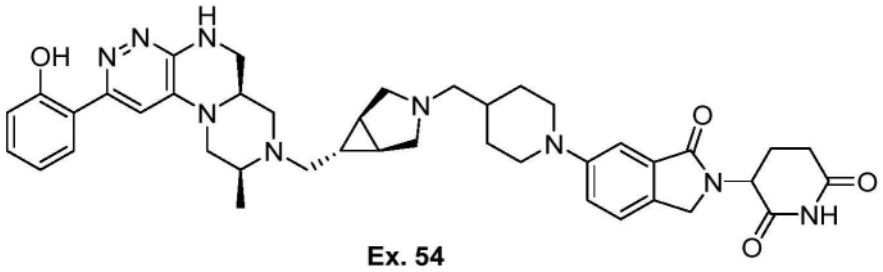
实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
48	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-氟-4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	752.4	752.3
50	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-羟基-4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲	750.4	750.3

[1230]

	基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮		

[1231] 实施例54:3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环

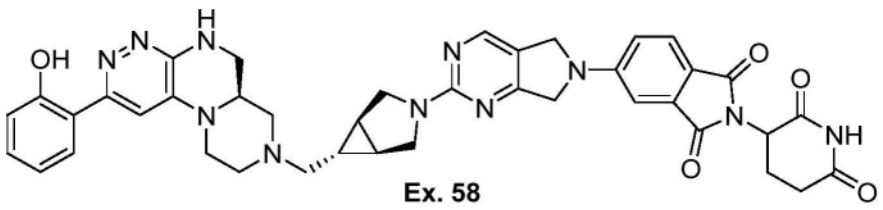
[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1232] 

Ex. 54

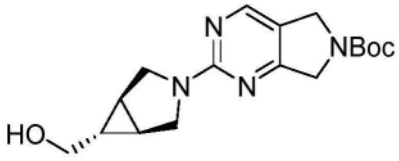
[1233] 向呈其三(2,2,2-三氟乙酸)盐的2-((6aS,9S)-8-(((1R,5S,6r)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲基)-9-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(20mg,0.03mmol)的DMF(2mL)溶液中添加呈其TFA盐的1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲醛(29mg,0.06mmol)。添加AcOH(8μL,0.14mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(24mg,0.11mmol)。将反应在室温处搅拌1小时,然后用MeCN/TFA和几滴水稀释。经prep-HPLCMS纯化粗反应(Waters SunFire C18,5μm粒度,30×100mm;流动相:水溶液(0.1%TFA)/MeCN,60mL/min;梯度:6-26% MeCN,在5分钟内),得到3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(5mg,4.7μmol,17%)。$C_{41}H_{50}N_9O_4^+$ $[M+H]^+$ m/z的LCMS计算值=732.4;实测值:732.2。

[1234] 实施例58:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1235] 

Ex. 58

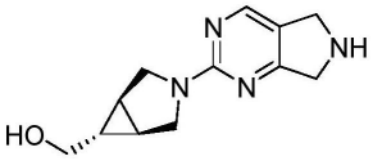
[1236] 步骤1:2-((1R,5S,6r)-6-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-甲酸叔丁酯

[1237] 

[1238] 向2-氯-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-甲酸叔丁酯(50mg,0.20mmol)和(1R,5S,6r)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲醇(33mg,0.29mmol)的NMP(2mL)溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(55μL,0.31mmol)。将反应在100℃处搅拌3.5小时,然后使其冷却至室温。将反应用MeCN稀释并且经prep-HPLCMS纯化(Waters SunFire C18,5μm粒度,30×100mm;流动相:水溶液(0.1%TFA)/MeCN,60mL/min;梯度:19-39% MeCN,在5分钟内)。用饱和Na_2CO_3水溶液将含有产物的合并级分碱化至pH>10,然后用DCM萃取(2×)。将合并的DCM层用$MgSO_4$干燥,过滤,然后浓缩,得到呈白色固体的2-((1R,5S,6r)-6-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-甲酸叔丁酯(46mg,0.14mmol,

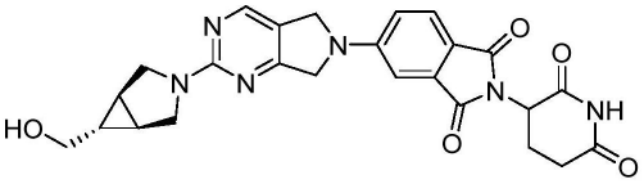
71%)。$C_{17}H_{25}N_4O_3^+$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=333.2;实测值:333.1。

[1239] 步骤2:((1R,5S,6r)-3-(6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲醇

[1240] 

[1241] 向2-((1R,5S,6r)-6-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-甲酸叔丁酯(46mg,0.14mmol)的DCM(1mL)溶液中添加TFA(1.05mL,13.8mmol)。将反应在室温处搅拌~1.5小时,然后过滤。将残余物溶解在MeOH(1mL)、THF(1mL)和水(1mL)的混合物中。添加固体NaOH(37mg,0.91mmol)并将反应在60℃处搅拌~1小时,然后冷却至室温。添加最少量的2N HCl(水溶液),然后用饱和$NaHCO_3$水溶液中和。浓缩反应,得到粗制的(1R,5S,6r)-3-(6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲醇(假定定量收率为32mg),其不经进一步纯化直接使用。$C_{12}H_{17}N_4O^+$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=233.1;实测值:233.1。

[1242] 步骤3:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((1R,5S,6r)-6-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1243] 

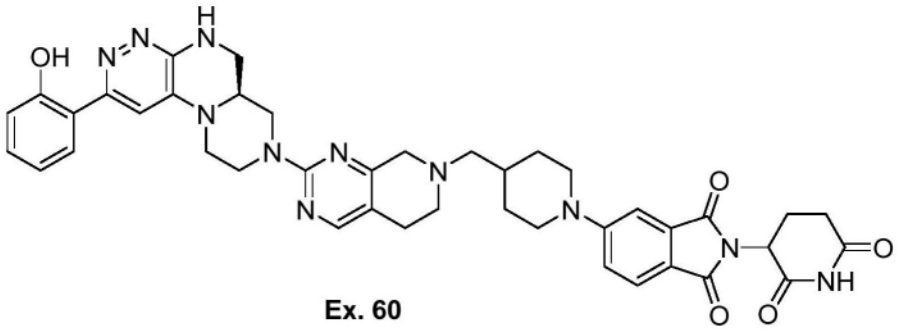
[1244] 向粗制的(1R,5S,6r)-3-(6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲醇(32mg,0.14mmol)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(76mg,0.28mmol)的NMP(1mL)溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(72μL,0.41mmol)。将反应在110℃处搅拌~1.5小时,然后使其冷却至室温。添加另外的N,N-二异丙基乙胺(120μL,0.69mmol)并将反应在130℃处搅拌过夜。使反应冷却至室温,然后经prep-HPLCMS纯化(Waters CSH Fluoro-Phenyl,5μm粒度,30×100mm;流动相:水溶液(0.1%TFA)/MeCN,60mL/min;梯度:13.7-33.7% MeCN,在5分钟内)。将含有产物的合并级分用三乙胺碱化至pH~10-11,然后浓缩,得到粗制的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((1R,5S,6r)-6-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)异吲哚啉-1,3-二酮(假定定量收率为67mg),其不经进一步纯化直接使用。$C_{25}H_{25}N_6O_5^+$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=489.2;实测值:489.1。

[1245] 步骤3:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((1R,5S,6r)-6-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1246] 向粗制的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((1R,5S,6r)-6-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)异吲哚啉-1,3-二酮(67mg,0.14mmol)和三乙胺(154μL,1.1mmol)的DMSO(1mL)溶液中添加三氧化硫吡啶(66mg,0.41mmol)在DMSO(1mL)中的溶液。将反应在室温处搅拌~2.5小时。添加呈其双(HCl)盐的(R)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

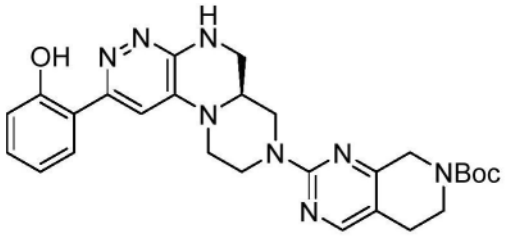
(25mg,0.07mmol)和三乙胺(19μL,0.14mmol)的MeCN(2mL)溶液,接着添加AcOH(0.12mL,2.07mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(123mg,0.58mmol)。将反应在室温处搅拌～1小时,然后在-80℃冰箱中储存过夜。使反应温热至室温后,将1.5mL等分试样用MeCN/MeOH/水稀释,通过0.45μm PTFE针式过滤器过滤,然后经prep-HPLCMS纯化(Waters CSH Fluoro-Phenyl,5μm粒度,30×100mm;流动相:水溶液(0.1%TFA)/MeCN,60mL/min;梯度:10-30%MeCN,在5分钟内),得到呈其三(2,2,2-三氟乙酸)盐的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((1R,5S,6r)-6-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)异吲哚啉-1,3-二酮(10mg,9.4μmol,14%)。$C_{40}H_{40}N_{11}O_5^+$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=754.3;实测值:754.2。

[1247] 实施例60:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1248] 

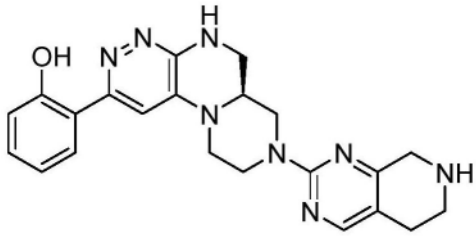
Ex. 60

[1249] 步骤1:(S)-2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯

[1250] 

[1251] 向呈其双(HCl)盐的(R)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(40mg,0.11mmol)的NMP(1mL)溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(65μL,0.37mmol)。添加2-氯-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(25mg,0.09mmol)并将反应在110℃处搅拌4小时。使反应冷却至室温,然后在-80℃冰箱中储存过夜。使反应温热至室温后,将其经prep-HPLCMS纯化(Waters CSH Fluoro-Phenyl,5μm粒度,30×100mm;流动相:水溶液(0.1%TFA)/MeCN,60mL/min;梯度:22.1-42.1%MeCN,在5分钟内)。将含有产物的合并级分冻干,得到呈米色冻干物的呈其双(2,2,2-三氟乙酸)盐的(S)-2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(21mg,0.03mmol,30%)。$C_{27}H_{33}N_8O_3^+$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=517.3;实测值:517.1。

[1252] 步骤2:(S)-2-(8-(5678-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

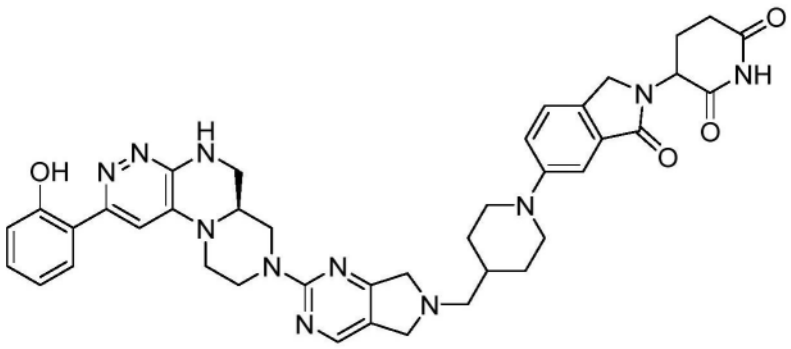
[1253] 

[1254] 向呈其双(2,2,2-三氟乙酸)的(S)-2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(21mg,0.03mmol)的DCM(1mL)溶液中添加TFA(0.22mL,2.82mmol)。将反应在室温处搅拌35分钟,然后在-80℃处储存过夜。使反应温热至室温,然后浓缩,得到呈其三(2,2,2-三氟乙酸)盐的(S)-2-(8-(5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(假定定量收率为21mg)。$C_{22}H_{25}N_8O^+$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=417.2;实测值:417.2。

[1255] 步骤2:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1256] 向呈其三(2,2,2-三氟乙酸)盐的(S)-2-(8-(5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(11mg,0.74mmol)的DMF(1mL)溶液中添加1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲醛(7.0mg,0.02mmol),接着添加AcOH(5.4μL,0.09mmol)。短暂搅拌反应。添加三乙酰氧基硼氢化钠(16mg,0.08mmol)并将反应在室温处搅拌40分钟,然后用MeOH稀释并且经prep-HPLCMS纯化(Waters CSH-C18,5μm粒度,30×100mm;流动相:水溶液(0.1%TFA)/MeCN,60mL/min;梯度:13.8-33.8%MeCN,在5分钟内),得到呈黄色固体的呈其三(2,2,2-三氟乙酸)盐的步骤2:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(6mg,5.5μmol,29%)。$C_{41}H_{44}N_{11}O_5^+$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=770.4;实测值:770.3。

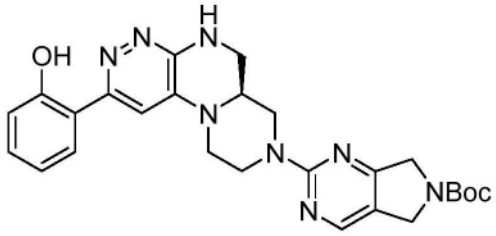
[1257] 实施例61:3-(6-(4-((2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1258] 

Ex. 61

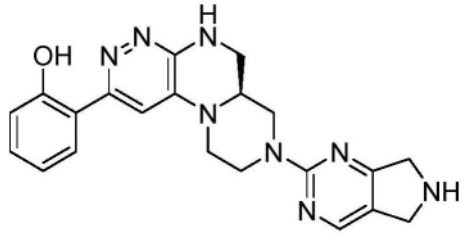
[1259] 步骤1:(S)-2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡

嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-甲酸叔丁酯

[1260] 

[1261] 向呈其双(HCl)盐的(R)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(41mg,0.0.12mmol)的NMP(1mL)溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(65μL,0.37mmol)。将混合物短暂地超声处理(直至均匀)。添加2-氯-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-甲酸叔丁酯(24mg,0.09mmol)并将反应在110℃处搅拌4小时。使反应冷却至室温,然后在-80℃冰箱中储存过夜。使反应温热至室温后,将其经prep-HPLCMS纯化(Waters CSH Fluoro-Phenyl,5μm粒度,30×100mm;流动相:水溶液(0.1%TFA)/MeCN,60mL/min;梯度:20.3-40.3% MeCN,在5分钟内),得到呈米色固体的呈其双(2,2,2-三氟乙酸)盐的(S)-2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-甲酸叔丁酯(45mg,0.06mmol,67%)。$C_{26}H_{31}N_8O_3^+$ $[M+H]^+$ m/z的LCMS计算值=503.3;实测值:503.1。

[1262] 步骤2:(S)-2-(8-(6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

[1263] 

[1264] 向呈其双(2,2,2-三氟乙酸)盐的(S)-2-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-甲酸叔丁酯(45mg,0.06mmol)的DCM(2mL)溶液中添加TFA(0.47mL,6.16mmol)。将反应在室温处搅拌2小时,在-80℃处储存过夜,然后浓缩,得到呈其三(2,2,2-三氟乙酸)盐的(S)-2-(8-(6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(假定定量收率为46mg),其不经进一步纯化直接使用。$C_{21}H_{23}N_8O^+$ $[M+H]^+$ m/z的LCMS计算值=403.2;实测值:403.1。

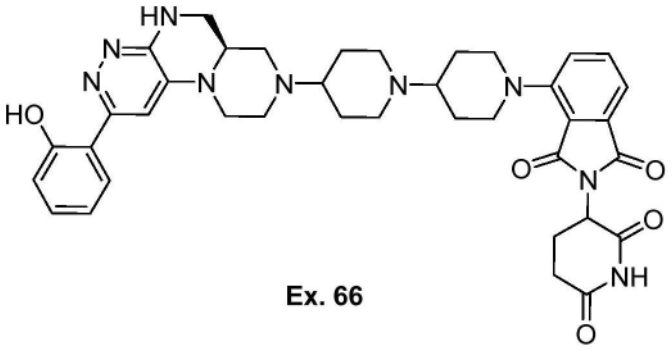
[1265] 步骤3:3-(6-(4-((2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1266] 在室温处,向3-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(10mg,0.03mmol)和三乙胺(23μL,0.17mmol)的DMSO(0.25mL)溶液中添加三氧化硫吡啶(13mg,0.08mmol)在DMSO(0.25mL)中的溶液。将反应在室温处搅拌40分钟。添加呈其三(2,2,2-三氟乙酸)盐的(S)-2-(8-(6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(12mg,0.02mmol)的DMF(1mL)

溶液,接着添加AcOH(19μL,0.34mmol),然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(24mg,0.11mmol)。将反应在室温处搅拌40分钟,然后用MeCN(～1mL)稀释并且再搅拌15分钟。将混合物通过0.45μm PP针式过滤器过滤并且经prep-HPLCMS纯化(Waters CSH Fluoro-Phenyl,5μm粒度,30×100mm;流动相:水溶液(0.1%TFA)/MeCN,60mL/min;梯度:6.1-26.1% MeCN,在5分钟内),得到呈白色固体的呈其三(2,2,2-三氟乙酸)盐的3-(6-(4-((2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(9.2mg,8.5μmol,30%)。$C_{40}H_{44}N_{11}O_4^+$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=742.4;实测值:742.3。

[1267] 实施例66:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1268]



Ex. 66

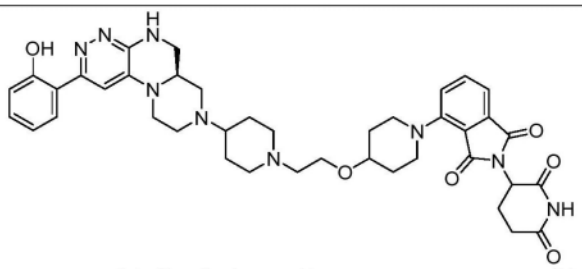
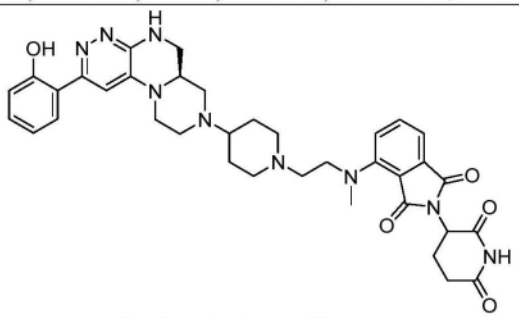
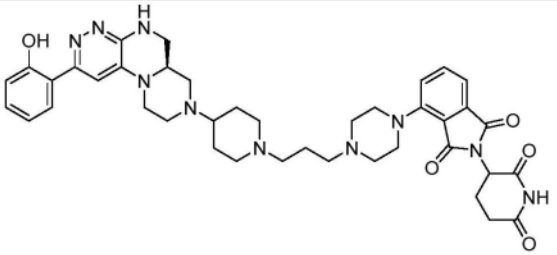
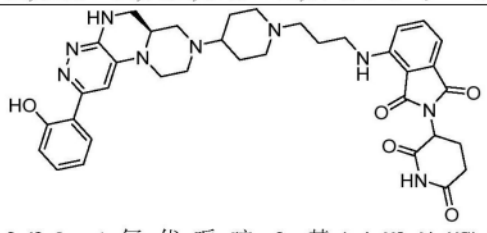
[1269] 将(S)-2-(8-([1,4'-联哌啶]-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(10.0mg,0.02mmol)、2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮(12.29mg,0.04mmol)和N,N-二异丙基乙胺(11.62μL,0.07mmol)在DMSO(0.50mL)中的混合物在100℃处搅拌3小时。将反应混合物用MeOH 4mL稀释并通过针式过滤器过滤。将所得溶液通过Prep-HPLC纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(8mg,51%收率)。$C_{38}H_{44}N_9O_5$[M+H]+m/z的LCMS计算值=706.3;实测值:706.2。

[1270] 实施例67-73:

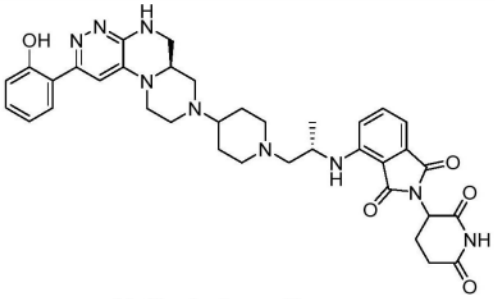
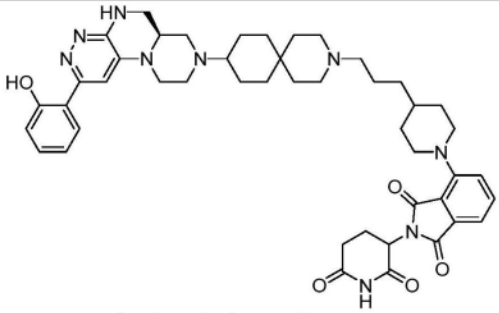
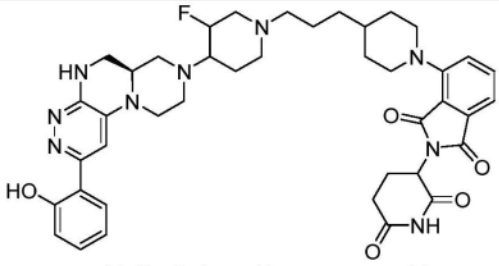
[1271] 使用实施例66的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表12中的实施例。

[1272] 表12-实施例67-73

[1273]

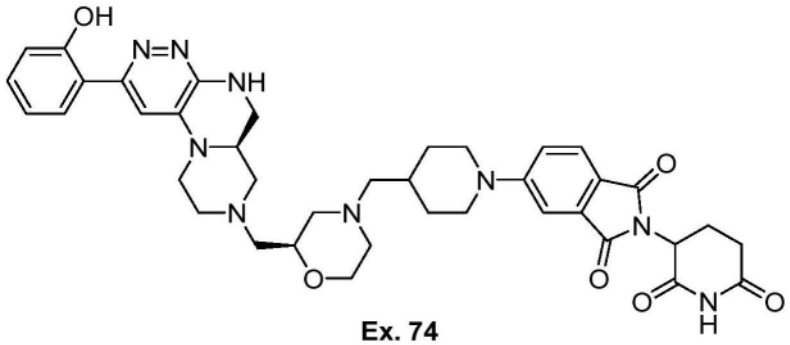
实施例	结构名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
67	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	750.4	750.2
68	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮		
69	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	749.4	749.2
70	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((3-(4-((S)-2-(2-羟基苯	680.4	680.2

[1274]

实施例	结构名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
	基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮		
71	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((S)-1-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙烷-2-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮	680.4	680.2
72	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(3-(9-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)丙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	816.4	816.3
73	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(3-(3-氟-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	766.4	766.2

[1275] 实施例74:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((S)-2-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)吗啉基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1276]



Ex. 74

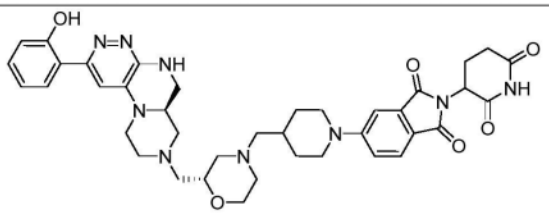
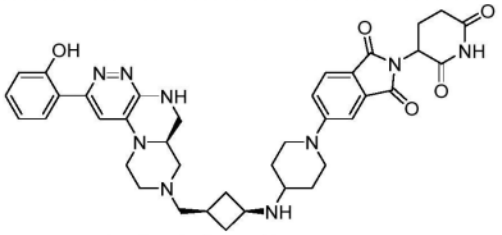
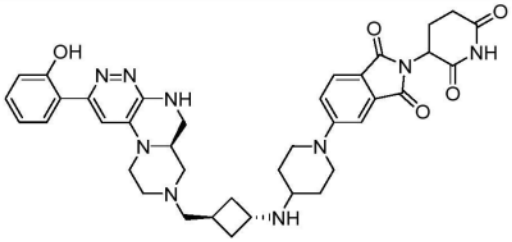
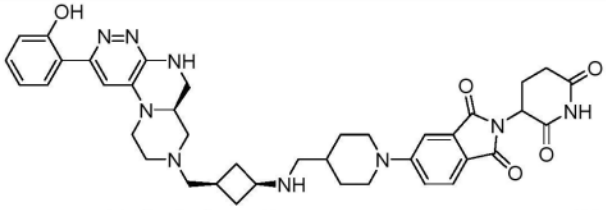
[1277] 向含有2-((S)-8-(((R)-吗啉-2-基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(15.7mg,0.03mmol)、乙酸钠(6.0mg,0.05mmol)、1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲醛(16.9mg,0.05mmol)和乙醇(0.2mL)的4mL小瓶中添加DCM(0.6mL)。将反应混合物加热至35℃并搅拌10分钟,之后添加三乙酰氧基硼氢化钠(19.0mg,0.09mmol)并在室温处搅拌反应1.5小时。然后将反应混合物用水(0.5mL)淬灭,在10mL MeOH中稀释,通过针式过滤器过滤,并在prep-LCMS上使用CSH-C18柱以7.8-27.8% ACN/含0.1% TFA的水的梯度在5分钟内纯化,得到呈黄色粉末的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基1)-5-(4-((S)-2-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)吗啉基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的TFA盐。$C_{39}H_{46}N_9O_6$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=736.3;实测值:736.2。

[1278] 实施例75-81:

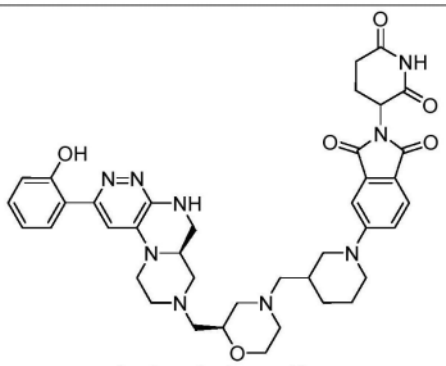
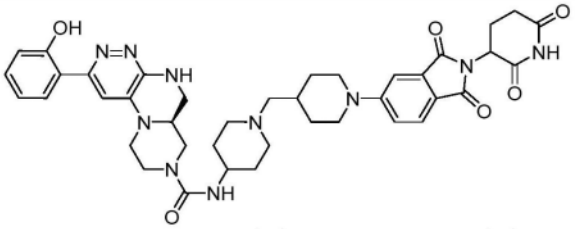
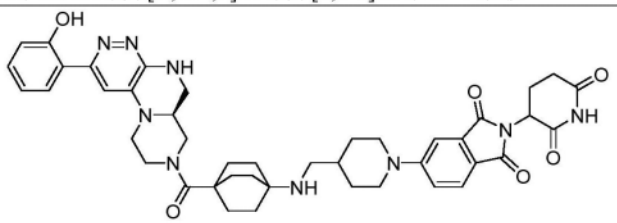
[1279] 使用实施例74的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表13中的实施例。

[1280] 表13-实施例75-81

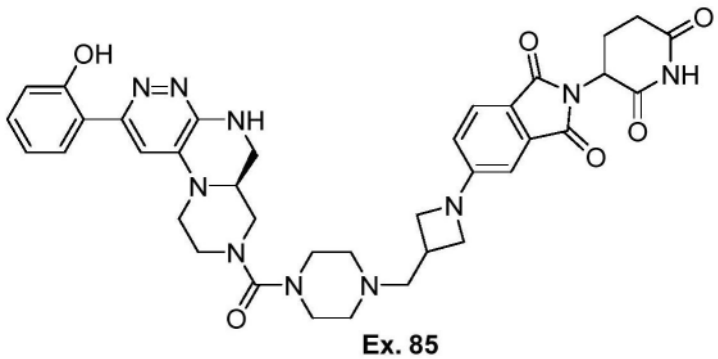
[1281]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
75	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((R)-2-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)吗啉基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	736.4	736.2
76	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,3s)-3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)环丁基)氨基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	706.3	706.2
77	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1S,3r)-3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)环丁基)氨基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	706.3	706.1
78	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,3s)-3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)环丁基)氨基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	720.4	720.2

[1282]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
79	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(((S)-2-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)吗啉基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	736.4	736.2
80	 (6aS)-N-(1-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酰胺	763.3	763.2
81	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	788.4	788.3

[1283] 实施例82:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1284] 

Ex. 85

[1285] 向含有2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(28.7mg,0.08mmol)的DMSO(1mL)溶液的4mL小瓶中添加三乙胺;TEA(0.07mL,

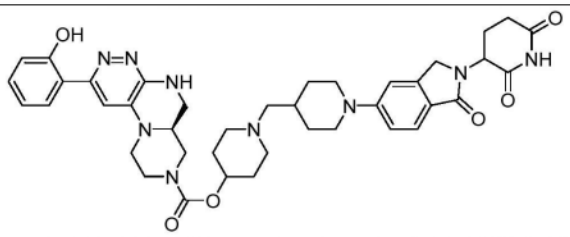
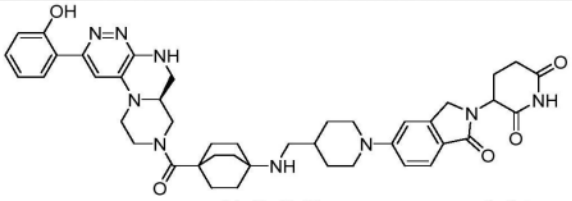
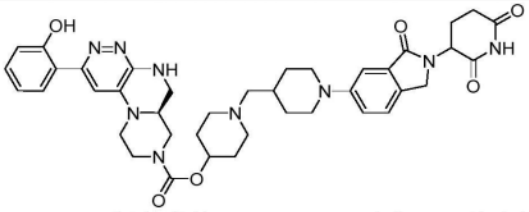
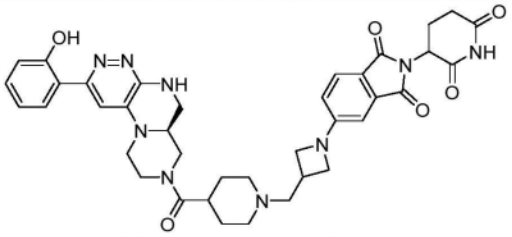
0.50mmol)并将反应混合物冷却至0℃。滴加三氧化硫吡啶(40.1mg,0.25mmol)在DMSO(0.50mL)中的溶液,然后使混合物温热至室温。将反应混合物在室温处搅拌并通过LCMS监测。2.5小时后,将反应混合物恢复到0℃并添加(S)-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)(哌嗪-1-基)甲酮(22.0mg,0.05mmol)在DMSO(0.50mL)中的溶液,接着添加乙酸(0.1mL,1.67mmol),接着添加三乙酰氧基硼氢化钠(88.5mg,0.42mmol),接着添加ACN(0.2mL)。在室温处搅拌20分钟,然后用水(2mL)淬灭,用ACN(1mL)稀释,通过针式过滤器过滤,并且在Prep-LCMS上使用CSH-C18柱用9-29% ACN/含0.1% TFA的水的梯度在5分钟内纯化,得到呈黄色粉末的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的TFA盐(11.8mg,0.012mmol)。$C_{37}H_{41}N_{10}O_6[M+H]^+$ m/z的LCMS计算值=721.3;实测值:721.1。

[1286] 实施例83-87:

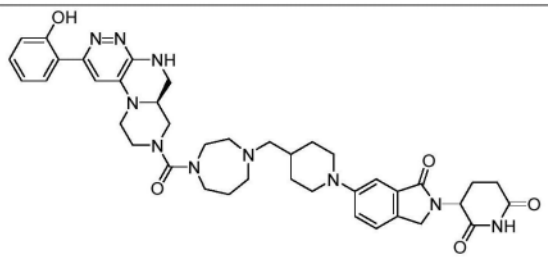
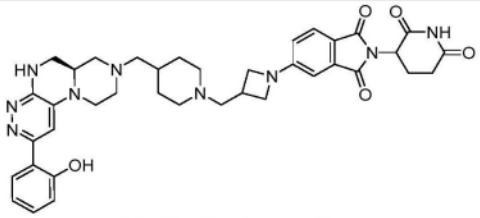
[1287] 使用实施例82的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表14中的实施例。

[1288] 表14-实施例83-87和247

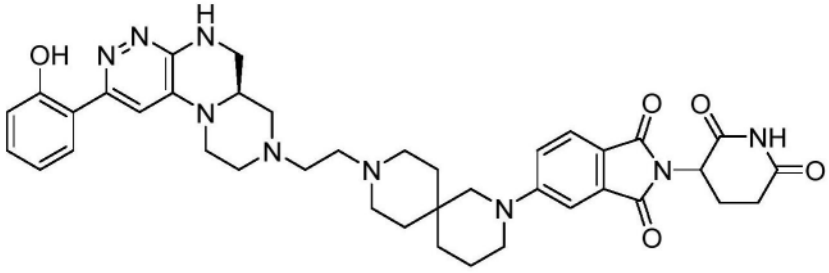
[1289]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
83	 (6aS)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸1-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基酯	750.4	750.2
84	 3-(5-(4-(((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;	774.4	774.3
85	 (6aS)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酸1-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基酯	750.4	750.3
86	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	720.3	720.2
	^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 14.24 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.01 (dt, *J* = 15.1, 7.9Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.72 – 6.65 (m, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.8, 5.4Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 40.6, 12.9Hz, 1H), 4.29 – 4.08 (m, 4H), 3.84 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.31 – 3.06 (m, 1H), 3.06 – 2.81 (m, 4H), 2.71 – 2.52 (m, 2H), 2.05 – 1.77 (m, 7H)。		

[1290]

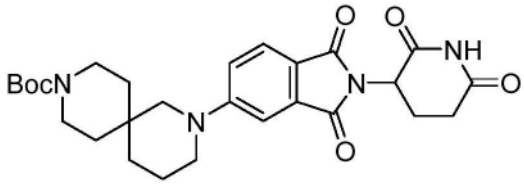
实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
87	 3-(5-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	749.4	749.2
247	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	706.3	706.2

[1291] 实施例94:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(9-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1292] 

Ex. 94

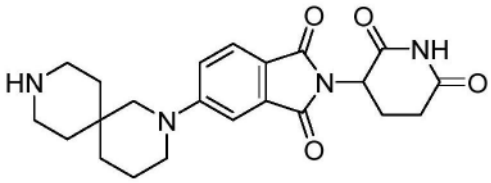
[1293] 步骤1:2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸叔丁酯的合成

[1294] 

[1295] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮(50mg,0.181mmol)和2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(69.1mg,0.272mmol)在N-甲基-2-吡咯烷酮(1.8mL)中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(126μL,0.724mmol)。将反应混合物加热至110℃并搅拌6小时。用乙酸乙酯(50mL)稀释产物混合物,并用饱和碳酸钠水溶液(50mL×2)洗涤。将有机层用硫酸钠干燥。过滤干燥的有机层,并将滤液减压浓缩。将获得的残余物用快速柱色谱法纯化,用0-100%乙酸乙酯-己烷洗脱,获得呈黄色油状物的2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-

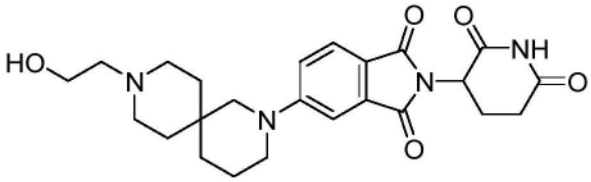
基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(74mg,80%)。$C_{28}H_{38}N_4O_6$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:511.3;实测值:511.2。

[1296] 步骤2:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[1297] 

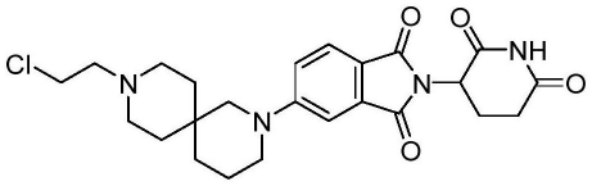
[1298] 向2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(74mg,0.141mmol)在二氯甲烷(2.6mL)中的搅拌溶液中添加4N盐酸的二噁烷溶液(0.176mL,0.703mmol)。将反应混合物搅拌12小时。减压浓缩产物混合物,获得呈黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮的盐酸盐(57mg,99%)。$C_{22}H_{26}N_4O_4$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:411.2;实测值:411.2。

[1299] 步骤3:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(9-(2-羟基乙基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[1300] 

[1301] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮的盐酸盐(34.8mg,0.078mmol)和三乙胺(109μL,0.780mmol)在乙腈(2mL)中的搅拌溶液中添加2-溴乙醇(8.35μL,0.117mmol)。将反应混合物加热至50℃并搅拌3小时。将产物混合物用甲醇(7mL)稀释并使用prep-LCMS直接纯化(5μm 10×3cm Waters CSH-Flouro-Phenyl,8.5-28.5%乙腈水溶液(0.1% TFA),湿负载),得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(9-(2-羟乙基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮的三氟乙酸盐(28mg,67%)。$C_{24}H_{30}N_4O_5$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:455.2;实测值:455.1。

[1302] 步骤4:5-(9-(2-氯乙基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[1303] 

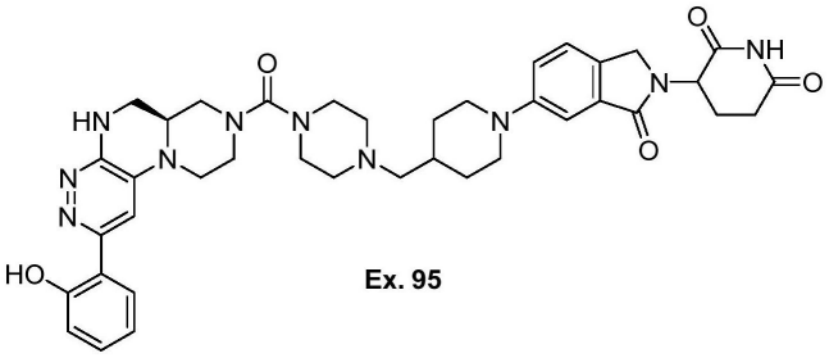
[1304] 在0℃处向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(9-(2-羟乙基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮的三氟乙酸酸盐(18mg,0.0396mmol)和三乙胺((44.2μL,0.317mmol)在二氯甲烷(1mL)中的搅拌溶液中添加甲磺酰氯(6.1μL,0.0792mmol)。使反应混合物温热至23℃并搅拌1小时。将产物混合物用乙腈(3.5mL)稀释并使用prep-LCMS直接纯化(5μm 10×3cm Waters CSH-Flouro-Phenyl,8.5-28.5%乙腈水溶液(0.1% TFA),湿

负载),得到呈黄色固体的5-(9-(2-氯乙基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(10mg,53%)。$C_{24}H_{29}ClN_4O_4$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:473.2;实测值473.2。

[1305] 步骤5:合成2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(9-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[1306] 向2-[(10R)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-4-基]苯酚二盐酸盐(11.3mg,0.0317mmol)和5-[2-(2-氯乙基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮的三氟乙酸盐(12.4mg,0.0211mmol)在乙腈(1mL)中的搅拌溶液中添加碘化钠(3.2mg,0.0211mmol)和碳酸钾(14.6mg,0.106mmol)。将反应混合物加热至60℃并搅拌2小时。用乙腈(3.5mL)稀释产物混合物并过滤。使用prep-LCMS直接纯化滤液(5μm 10×3cm Waters CSH-Flouro-Phenyl,6.9-26.9%乙腈水溶液(0.1% TFA),湿负载),得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(9-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮的三氟乙酸盐(4.2mg,19%)。$C_{39}H_{45}N_9O_5$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:720.3;实测值:720.2。

[1307] 实施例95:3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1308] 

Ex. 95

[1309] 向3-[5-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]-3-氧代-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(421mg,1.18mmol)和三乙基胺(985μL,7.07mmol,12当量)在二甲亚砜(5.9mL)中的搅拌溶液中添加三氧化硫吡啶(562mg,3.53mmol)的二甲亚砜(1.5mL)溶液。将反应混合物搅拌1小时。1小时后,向反应混合物中添加([(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]-哌嗪-1-基甲酮的三氟乙酸盐(300mg,0.589mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(6.0mL)溶液。将反应混合物冷却至0℃。向冷却的反应混合物中添加乙酸(842μL,14.7mmol),接着添加三乙酰氧基硼氢化钠(749mg,3.53mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌1小时,然后使其温热至室温。用水(1.5mL)稀释产物混合物,然后搅拌30分钟。将稀释的产物混合物通过硅藻土过滤并使用prep-LCMS直接纯化(5μm 10×3cm Waters CSH-Flouro-Phenyl,8.8-28.7%乙腈水溶液(0.1% TFA),湿负载),得到呈白色固体的3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌

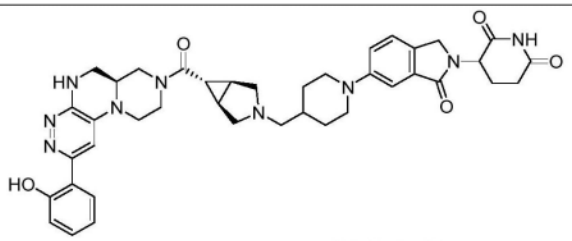
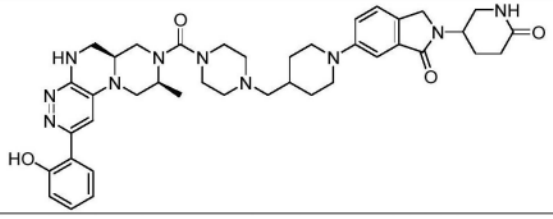
啶-2,6-二酮的三氟乙酸盐(54mg,48%)。$C_{39}H_{46}N_{10}O_5$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:735.4;实测值:735.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.97(s,1H),9.41(s,1H),8.18(s,1H),7.51-7.38(m,3H),7.29(dd,J=8.5,2.4Hz,1H),7.21(d,J=2.3Hz,1H),7.17(s,1H),7.06(d,J=8.2Hz,1H),7.01(td,J=7.5,1.0Hz,1H),5.09(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.35(d,J=16.8Hz,1H),4.22(d,J=16.8Hz,1H),4.14(d,J=13.1Hz,1H),3.86-3.62(m,8H),3.53(d,J=11.5Hz,2H),3.31-3.17(m,4H),3.16-3.00(m,5H),2.98-2.83(m,2H),2.78(t,J=11.9Hz,2H),2.61(d,J=17.4Hz,1H),2.39(dd,J=13.2,4.4Hz,1H),2.12-1.95(m,2H),1.85(d,J=12.6Hz,2H),1.37(q,J=12.3Hz,2H)。

[1310] 实施例96、99-117、138-141、203-205、261、262、264-266、269-275和282:

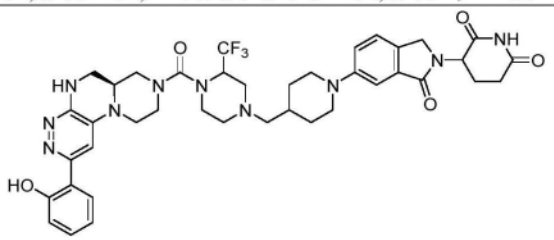
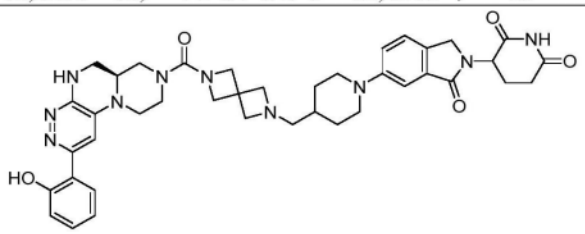
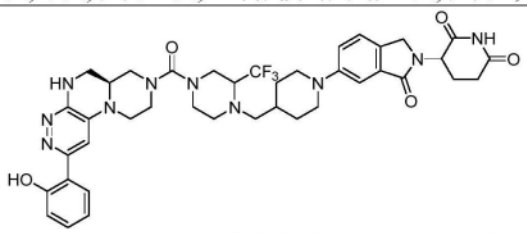
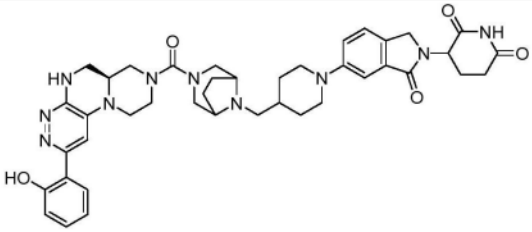
[1311] 使用实施例95的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表15中的实施例。

[1312] 表15-实施例96、99-117、138-141、203-205、261、262、264-266、269-275和282

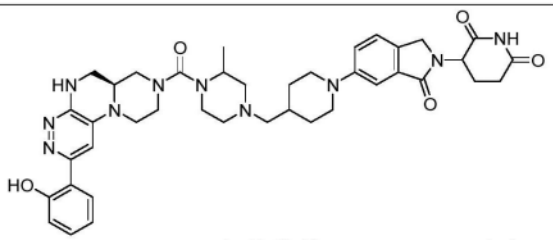
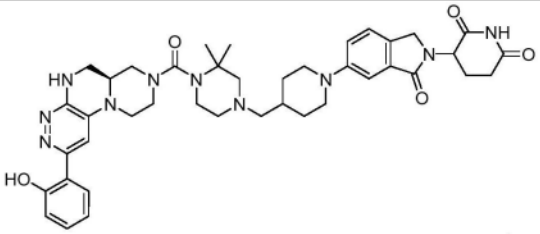
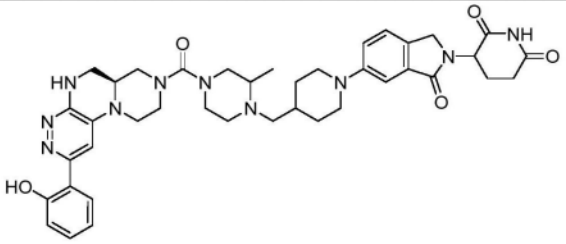
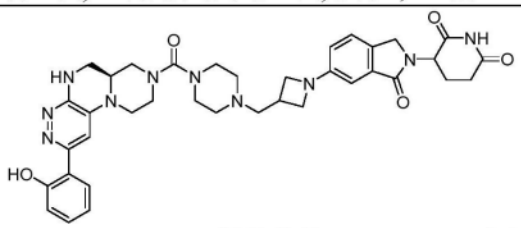
[1313]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
96	 3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	732.3	732.2
99		749.4	749.4

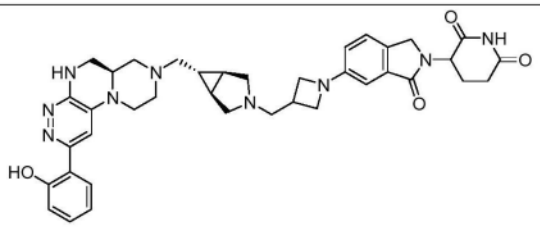
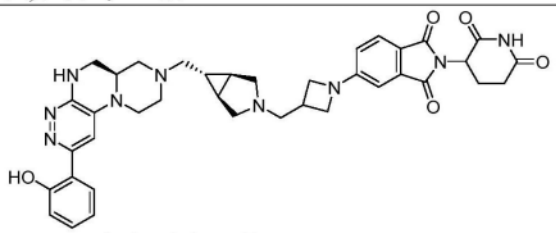
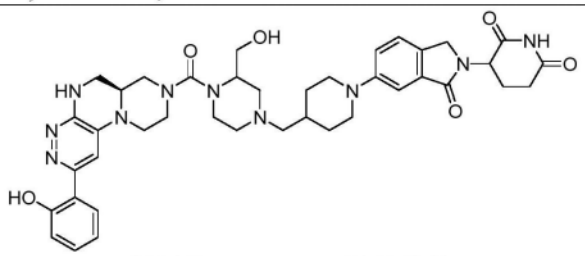
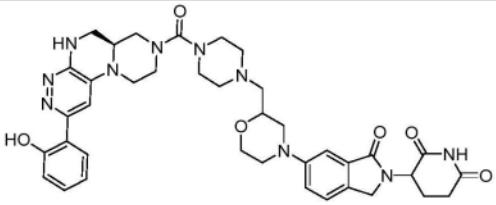
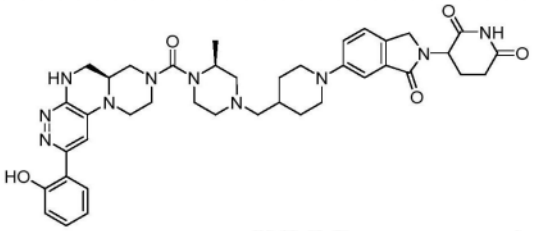
[1314]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
	3-(6-(4-((4-((6aS,9S)-2-(2-羟基苯基)-9-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		
100	 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	803.4	803.3
101	 3-(6-(4-((6-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	747.4	747.4
102	 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	803.4	803.3
103	 3-(6-(4-((3-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	761.4	761.3

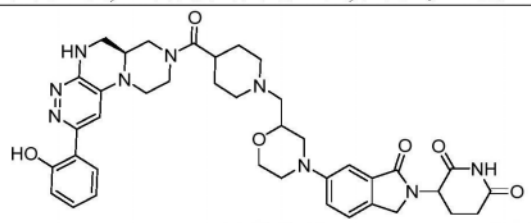
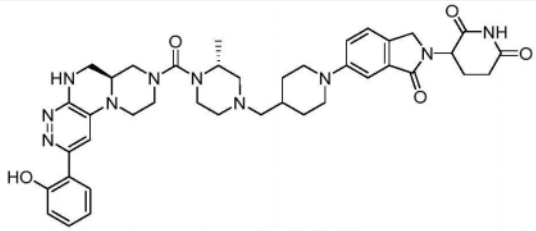
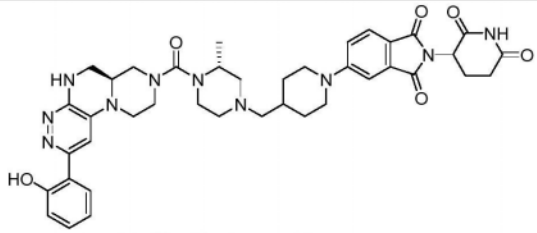
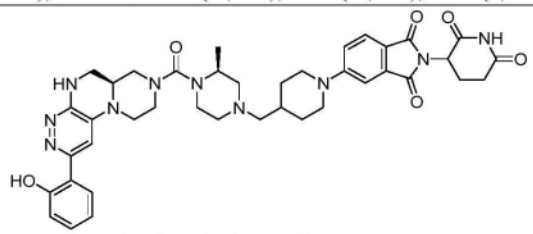
[1315]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
104	 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	749.4	749.3
105	 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	763.4	763.4
106	 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	749.4	749.3
107	 3-(6-(3-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	707.3	707.2
	^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.89 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.2Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.5Hz, 1H), 6.70 – 6.61 (m, 2H), 5.00 (dd, *J* = 13.2, 5.2Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 16.7Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 16.7Hz, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 3H), 3.75 – 3.63 (m, 4H), 3.63 – 3.54 (m, 5H), 3.46 – 3.40 (m, 4H), 3.19 – 3.10 (m, 4H), 3.01 (t, *J* = 11.2Hz, 2H), 2.88 – 2.73 (m, 2H), 2.63 – 2.50 (m, 1H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.25 – 1.12 (m, 1H)。		

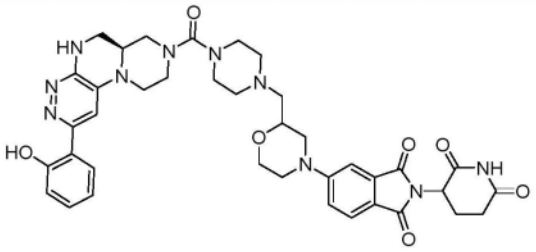
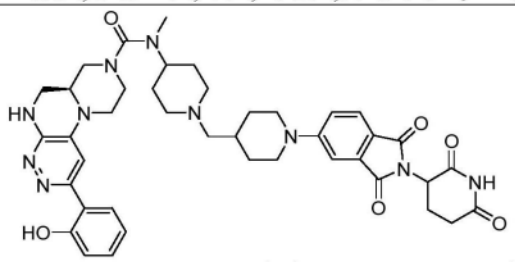
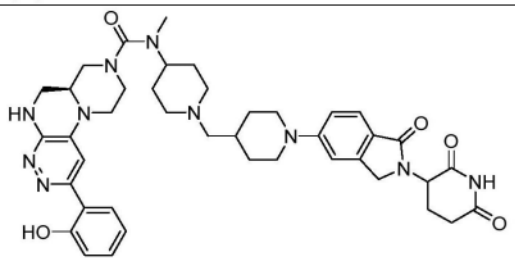
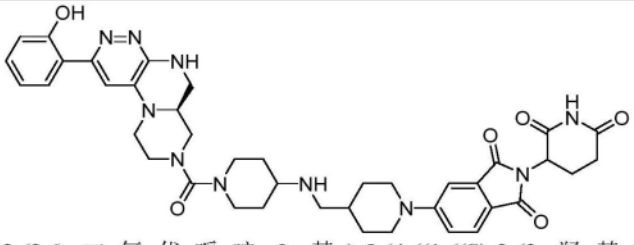
[1316]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
108	 3-(6-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	690.3	690.2
109	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	704.3	704.2
110	 3-(6-(4-((3-(羟甲基)-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	765.4	765.3
111	 3-(6-(2-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)吗啉基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	737.3	737.2
112	 3-(6-(4-(((S)-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪	749.4	749.3

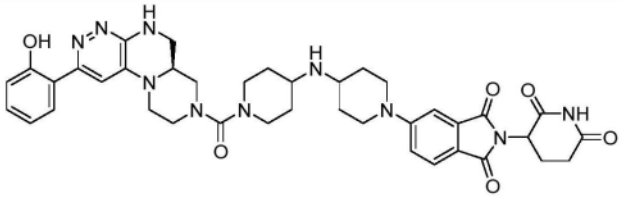
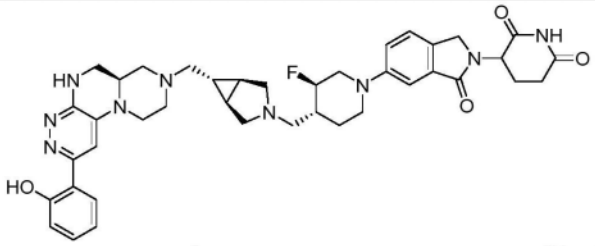
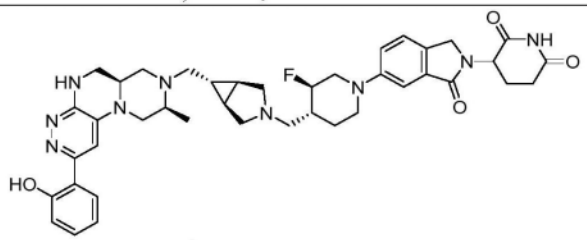
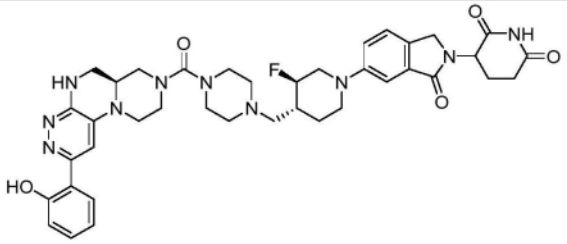
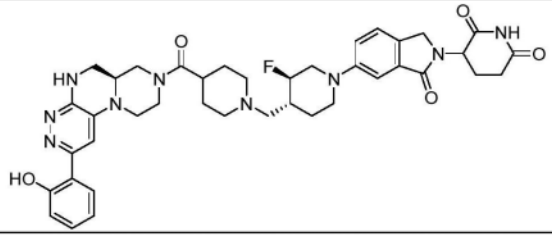
[1317]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
	并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		
113	 3-(6-(2-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-1-基)甲基)吗啉基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	736.3	736.2
114	 3-(6-(4-(((R)-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	749.4	749.4
115	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((R)-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	763.4	763.3
	^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.7, 1.7Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 8.9, 7.3, 1.7Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.2Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.8, 2.3Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.3, 1.1Hz, 1H), 6.99 (td, *J* = 7.5, 1.1Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.9, 5.4Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 12.9Hz, 3H), 3.78 – 3.63 (m, 5H), 3.61 – 3.45 (m, 5H), 3.37 – 3.17 (m, 4H), 3.15 – 2.80 (m, 8H), 2.66 – 2.52 (m, 2H), 2.09 (br, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.92 (br, 1H), 1.72 (d, *J* = 12.5Hz, 1H), 1.31 (m, 5H)。		
116	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((S)-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	763.4	763.3
	^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.7, 1.7Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 8.9, 7.3, 1.7Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.2Hz, 1H), 7.27		

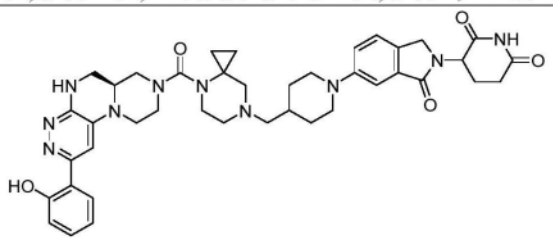
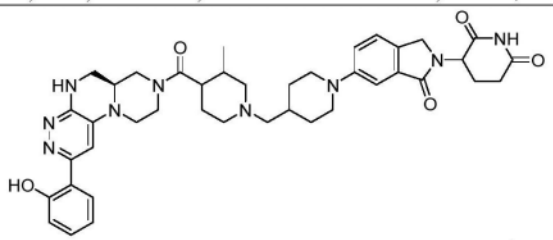
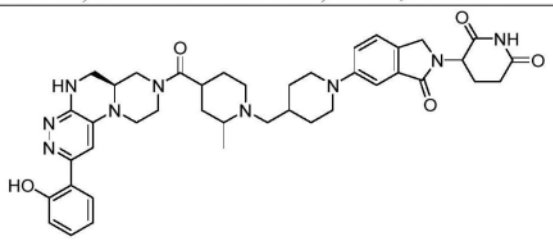
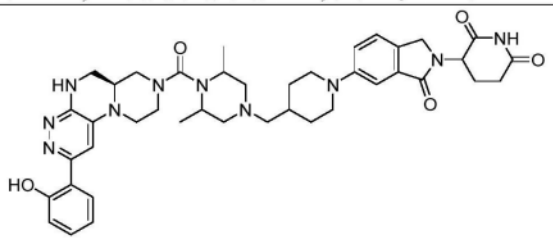
[1318]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
	(dd, J = 8.8, 2.3Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 8.3, 1.1Hz, 1H), 6.99 (td, J = 7.5, 1.1Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.4Hz, 1H), 4.12 (d, J = 12.9Hz, 3H), 3.78 – 3.63 (m, 5H), 3.61 – 3.45 (m, 5H), 3.37 – 3.17 (m, 4H), 3.15 – 2.80 (m, 8H), 2.66 – 2.52 (m, 2H), 2.09 (br, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.92 (br, 1H), 1.72 (d, J = 12.5Hz, 1H), 1.31 (m, 5H)。		
117	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)吗啉基)异吲哚啉-1,3-二酮	751.3	751.2
138	 (6aS)-N-(1-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-2-(2-羟基苯基)-N-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酰胺	777.4	777.3
139	 (6aS)-N-(1-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-2-(2-羟基苯基)-N-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-甲酰胺	763.4	763.3
140	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	763.4	763.2

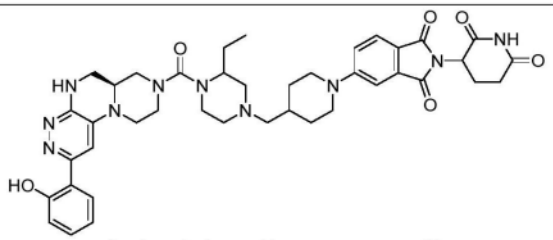
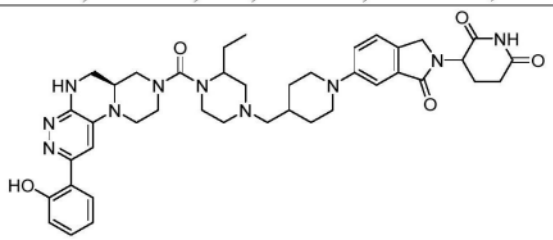
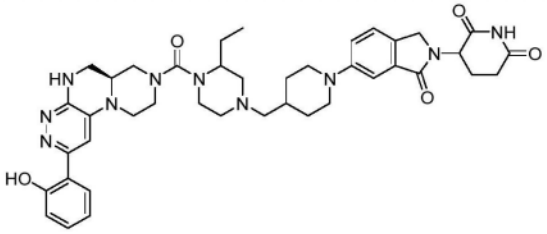
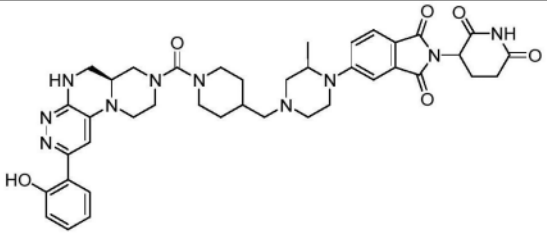
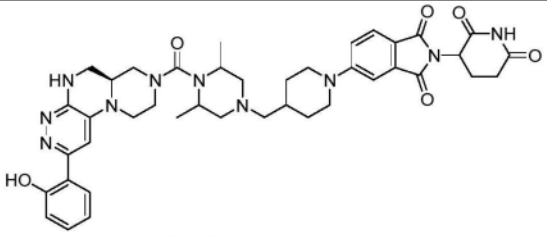
[1319]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
141	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	749.3	749.2
203	 3-(6-((3R,4R)-3-氟-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	736.4	736.3
204	 3-[5-[(3R,4R)-3-氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S,13S)-4-(2-羟基苯基)-13-甲基-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]-3-氧代-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮	750.4	750.4
205	 3-[5-[(3R,4R)-3-氟-4-[[4-[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-羰基]哌嗪-1-基]甲基]哌啶-1-基]-3-氧代-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮	753.4	753.3
261		752.4	752.4

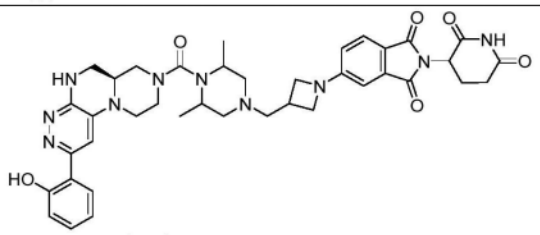
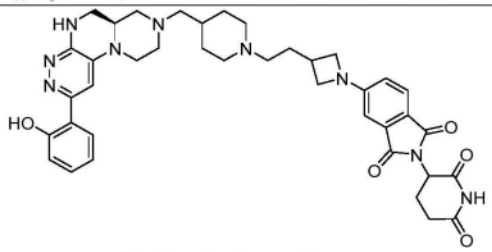
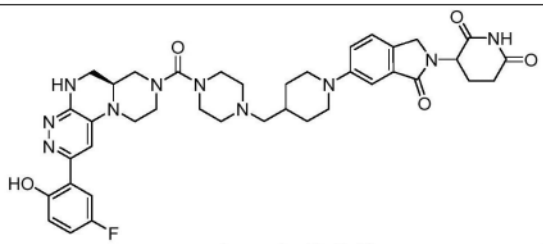
[1320]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
	3-(6-((3R,4R)-3-氟-4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		
262	 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	761.4	761.2
264	 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	748.4	748.3
265	 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-2-甲基哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	748.4	748.2
266	 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	763.4	763.4

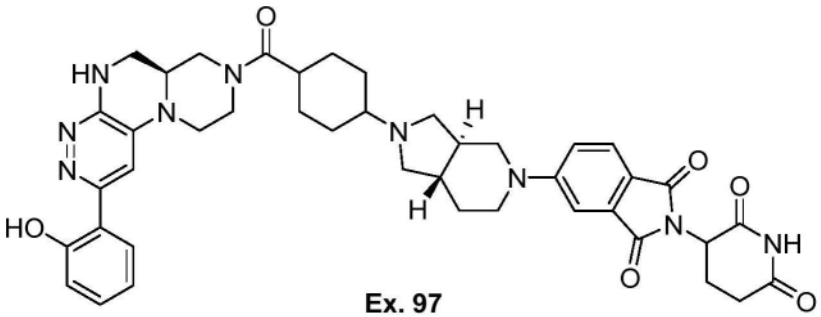
[1321]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
269	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((3-乙基-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	777.4	777.2
270	 3-(6-(4-((3-乙基-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	763.4	763.4
271	 3-(6-(4-((3-乙基-4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	763.4	763.3
272	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	763.4	763.2
273	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪	777.4	777.2

[1322]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
	-8-羰基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮		
274	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	749.3	749.3
275	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(2-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	720.4	720.2
282	 3-(6-(4-((4-((S)-2-(5-氟-2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	753.4	753.4

[1323] 实施例97:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3aS,7aS)-2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)环己基)八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基)异吲哚啉-1,3-二酮

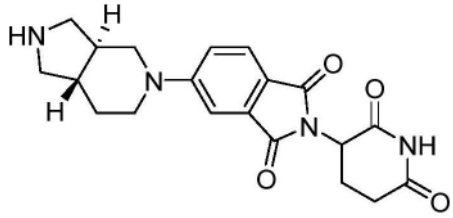
[1324] 
Ex. 97

[1325] 步骤1:(3aR,7aS)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-甲酸叔丁酯的合成

[1326] 

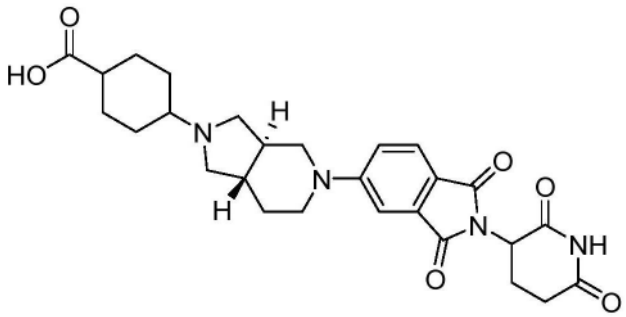
[1327] 向2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(60mg,0.265mmol)和(3aR,7aS)-八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-甲酸2-甲基-2-丙酯(95.2mg,0.345mmol)在N-甲基-2-吡咯烷酮(2.5mL)中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(123μL,0.707mmol)。将反应混合物加热至120℃并搅拌5小时。用乙酸乙酯(60mL)稀释产物混合物,并用饱和氯化钠水溶液(50mL×2)洗涤。将有机层用硫酸钠干燥。过滤干燥的有机层,并浓缩滤液。将获得的残余物用快速柱色谱法纯化,用0-100%乙酸乙酯-己烷洗脱,接着用20%甲醇-己烷洗脱,获得呈黄色油状物的(3aR,7aS)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-甲酸叔丁酯(90mg,70%)。$C_{25}H_{30}N_4O_6$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:483.2;实测值:483.2。

[1328] 步骤2:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3aS,7aS)-八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[1329] 

[1330] 向(3aR,7aS)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-甲酸叔丁酯(90.0mg,0.187mmol)在二氯甲烷(4mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(800μL,10.5mmol)。将反应混合物搅拌1.5小时。减压浓缩产物混合物,得到呈黄色油状物的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3aS,7aS)-八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基)异吲哚啉-1,3-二酮的三氟乙酸盐(91mg,99%)。$C_{20}H_{22}N_4O_4$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:383.2;实测值:383.1。

[1331] 步骤3:4-((3aS,7aS)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)环己烷-1-甲酸的合成

[1332] 

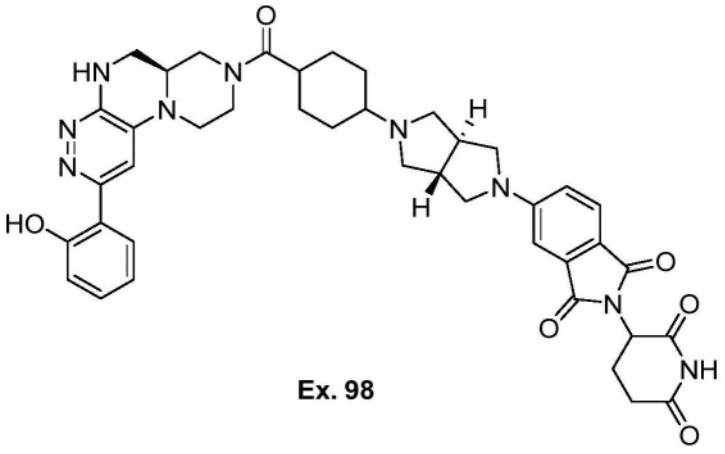
[1333] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3aS,7aS)-八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基)异吲哚啉-1,3-二酮的三氟乙酸盐(22.5mg,0.0589mmol)和4-氧代环己烷-1-甲酸(83.7mg,0.589mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(500μL)和乙腈(500μL)中的搅拌溶液中添加乙

酸(16.8μL,0.295mmol),接着添加三乙酰氧基硼氢化钠(25mg,0.118mmol)。将反应混合物加热至60℃并搅拌3小时。用乙腈稀释产物混合物。过滤稀释的产物混合物,并使用prep-LCMS纯化滤液(5μm 10×3cm Waters CSH-C18,21.1-41.1%乙腈水溶液(0.1% TFA),湿负载),得到呈黄色固体的4-((3aS,7aS)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)环己烷-1-甲酸的三氟乙酸盐(15mg,45%)。$C_{27}H_{32}N_4O_6$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:509.2;实测值:509.2。

[1334] 步骤4:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3aS,7aS)-2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)环己基)八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[1335] 在0℃处向4-((3aS,7aS)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)环己烷-1-甲酸的三氟乙酸盐(15.0mg,0.0241mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的搅拌溶液中添加1-[双(二甲基氨基)-亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐(14.3mg,0.0376),接着添加三乙胺(20.1μL,0.145mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌15分钟。然后在0℃处向搅拌反应混合物中添加2-[(10R)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四-2,4,6-三烯-4-基]苯酚二盐酸盐(10.3mg,0.0289mmol)。使反应混合物温热至23℃并且再搅拌1小时。将产物混合物用乙腈(3.5mL)稀释并使用prep-LCMS直接纯化(5μm10×3cm Waters CSH-C18,12.5-32.5%乙腈水溶液(0.1% TFA),湿负载),得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3aS,7aS)-2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)环己基)八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基)异吲哚啉-1,3-二酮的三氟乙酸盐(6.1mg,25.3%)。$C_{42}H_{47}N_9O_6$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:774.4;实测值:774.3。

[1336] 实施例98:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3aS,6aS)-5-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)环己基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1337] 

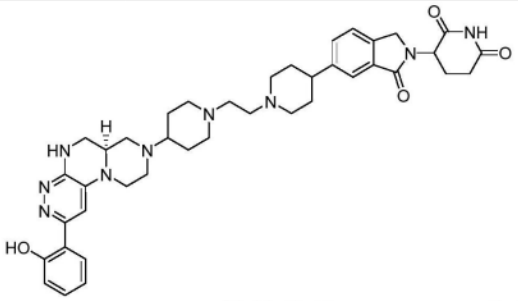
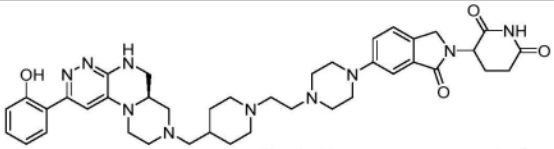
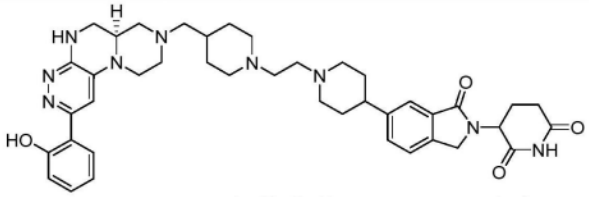
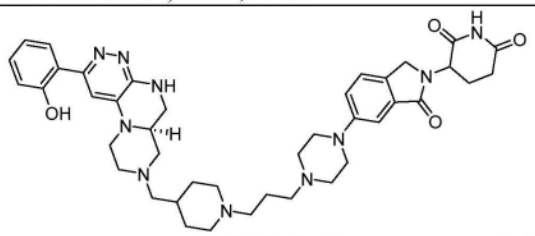
Ex. 98

[1338] 使用类似于针对实施例97描述的程序,使用适当的原材料制备标题化合物。$C_{40}H_{46}N_9O_3$[M+H]$^+$m/z的LCMS计算值=700.4;实测值:700.2。

[1339] 实施例118-122:

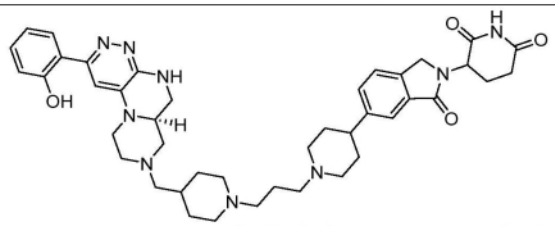
[1340] 使用实施例17的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表16中的实施例。

[1341] 表16-实施例118-122

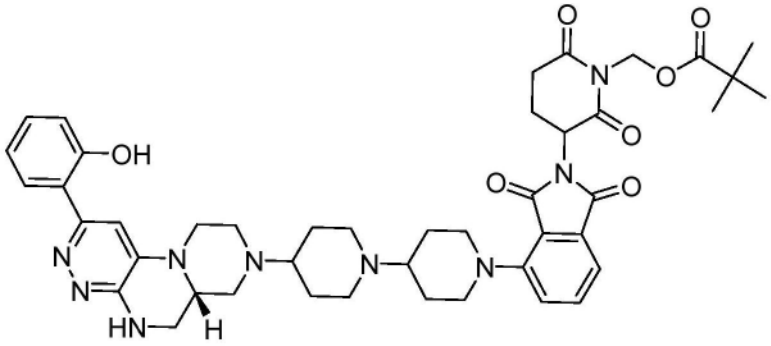
实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
118	 3-(6-(1-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	720.40	720.3
119	 3-(6-(4-(2-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	735.4	735.3
120	 3-(6-(1-(2-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	734.4	734.2
121	 3-(6-(4-(3-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)丙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	749.4	749.4

[1342]

[1343]

122	 3-(6-(1-(3-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)丙基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	748.43	748.2

[1344] 实施例123：(3-(4-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)新戊酸甲酯

[1345] 

Ex. 123

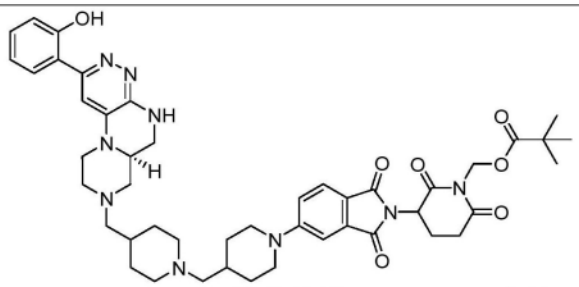
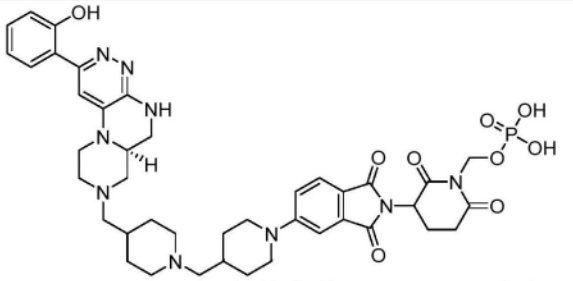
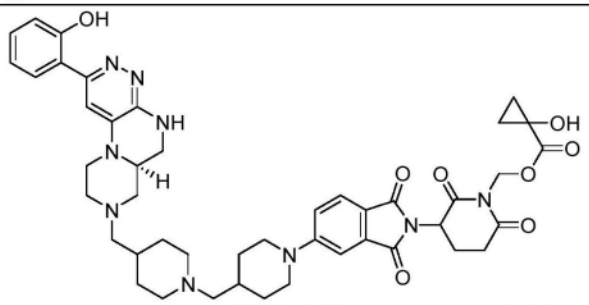
[1346] 向含有(S)-2-(8-([1,4'-联哌啶]-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚;2,2,2-三氟乙酸(102.0mg,0.13mmol)、2,2-二甲基丙酸[3-(4-氟-1,3-二氧代异吲哚-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基]甲酯(50.3mg,0.13mmol)和NMP(1.3mL)的小瓶中添加N,N-二异丙基乙胺(150.0μL,0.86mmol)。将所得混合物加热至110℃保持6.5小时。用4NHCl二噁烷(0.23mL,0.90mmol)淬灭反应。将粗产物稀释到25mL甲醇中,过滤并使用prep-LCMS纯化(5μm 10×3cm CSH-Fl-Ph柱,14.4-34.3%乙腈水溶液(0.1% TFA),湿负载,在5分钟内),得到呈黄色粉末的(3-(4-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)新戊酸甲酯;2,2,2-三氟乙酸(24.8mg,0.023mmol,18.1%收率)。$C_{44}H_{54}N_9O_7$(M+H)$^+$的LCMS m/z计算值:820.41;实测值:820.3。

[1347] 实施例34和实施例129-131:

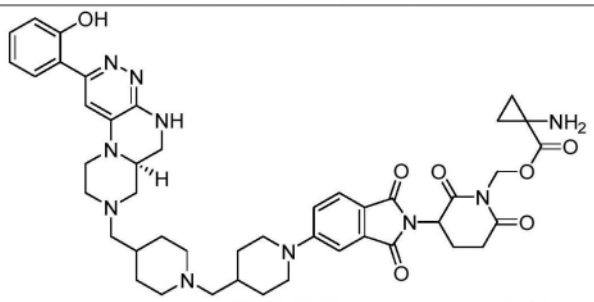
[1348] 使用实施例123的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表17中的实施例。

[1349] 表17-实施例34和实施例129-131

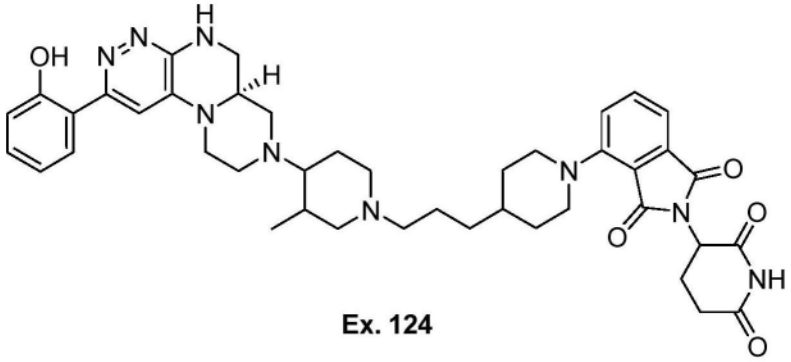
[1350]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
34	 (3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)新戊酸甲酯	848.4	848.3
129	 (3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)磷酸二氢甲酯	844.3	844.3
130	 (3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)1-羟基环丙烷-1-甲酸甲酯	848.4	848.4

[1351]

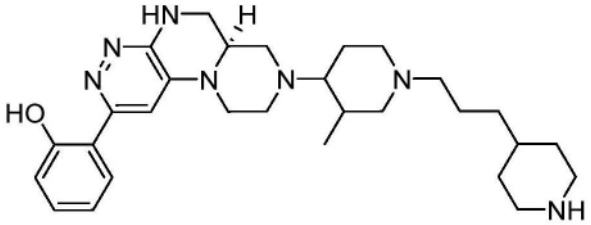
实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
131	 (3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)1-氨基环丙烷-1-甲酸甲酯	847.4	847.3

[1352] 实施例124:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-3-甲基哌啶-1-基)丙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1353] 

Ex. 124

[1354] 步骤1:2-((6aS)-8-(3-甲基-1-(3-(哌啶-4-基)丙基)哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

[1355] 

[1356] 向含有2-((6aS)-8-(3-甲基哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚;二盐酸盐(20.0mg,0.04mmol)和4-(3-氧代丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(13.33mg,0.06mmol)的小瓶中添加DCM(1mL)和乙醇(0.20mL)。将所得混合物搅拌5分钟,然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(26.58mg,0.13mmol)。再过16小时后,将反应溶解在10mL MeOH中,过滤并使用prep-LCMS纯化(5μm 10×3cm Sunfire C18柱,14.1-34.1%乙腈水溶液(0.1% TFA),湿负载,在5分钟内),得到4-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-3-甲基哌啶-1-基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。然后将4-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-3-甲基哌啶-1-基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯溶解在DCM(1mL)和2,2,2-三氟乙酸(0.3mL,3.92mmol)中。15分钟后,去除挥发物,得到呈其TFA盐的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-3-甲基哌啶-1-基)丙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(30mg,0.04mmol,92.7%收率)。$C_{29}H_{44}N_7O(M+H)^+$的LCMS m/z计算值:506.4;实测值:506.2。

[1357] 步骤2:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-3-甲基哌啶-1-基)丙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1358] 向含有N,N-二异丙基乙胺(60.0μL,0.34mmol)、2-((6aS)-8-(3-甲基哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚;二盐酸盐;2,2,2-三氟乙酸(30.0mg,0.04mmol)和DMSO(700μL)的小瓶中添加2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮(15.0mg,0.05mmol)。在100℃处3小时后,将反应在5mL MeOH

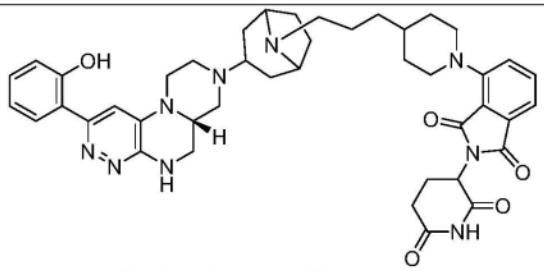
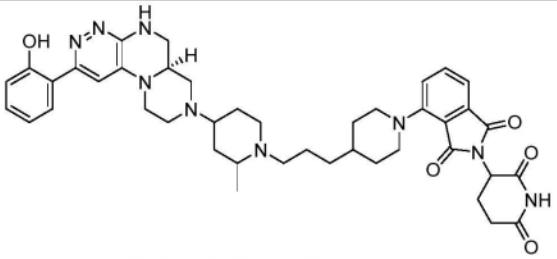
中稀释,过滤并使用prep-LCMS纯化(5μm 10×3cm Sunfire C18柱,13-33%乙腈水溶液(0.1% TFA),湿负载,在5分钟内)。将产物冻干,得到呈其TFA盐的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-[4-[3-[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]-3-甲基哌啶-1-基]丙基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮(3mg,0.00264mmol,6.4453%收率)。$C_{42}H_{52}N_9O_5$ $(M+H)^+$的LCMS m/z计算值:762.4;实测值:762.2。

[1359] 实施例125和实施例126:

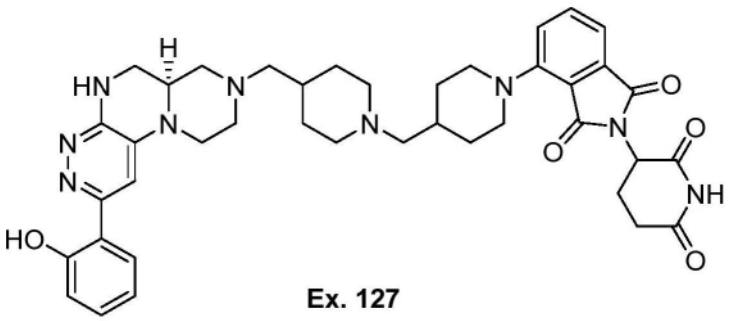
[1360] 使用实施例124的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表18中的实施例。

[1361] 表18-实施例125和实施例126

[1362]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
125	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(3-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)丙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	774.4	774.2
126	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)-2-甲基哌啶-1-基)丙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	762.4	762.2

[1363] 实施例127:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1364] 
Ex. 127

[1365] 向1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-4-基]哌啶-4-甲醛(30.0mg,0.05mmol)中添加(S)-2-(8-(哌啶-4-基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚;二盐酸盐(30.0mg,0.06mmol)的DCM(700μL)

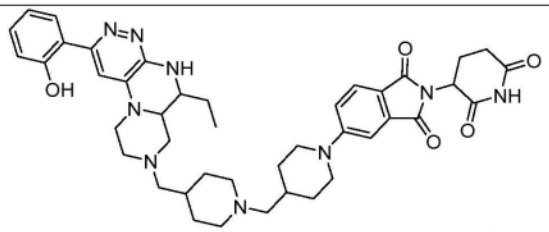
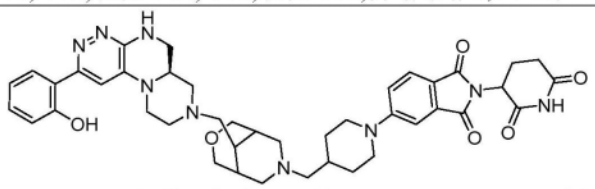
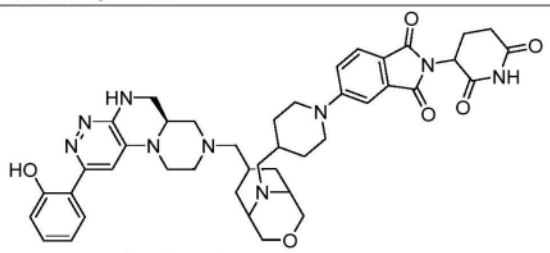
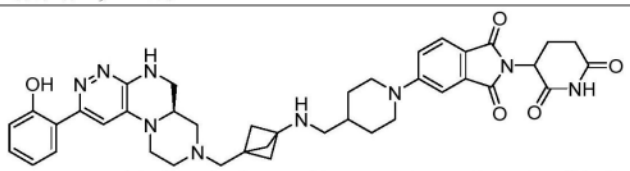
和乙醇(150μL)溶液,接着添加乙酸钠(20.0mg,0.24mmol)和硫酸镁(2.0mg,0.02mmol)。将所得混合物在35℃处搅拌30分钟,然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(30.0mg,0.14mmol)。再过1小时后,将反应混合物稀释到10mL MeOH中,过滤并使用prep-LCMS纯化(5μm 10×3cm CSH-FP柱,5-26%乙腈水溶液(0.1% TFA),湿负载,在5分钟内),得到呈黄色固体的呈其TFA盐的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(15mg,0.01369mmol,26.761%收率)。$C_{40}H_{48}N_9O_5$ $(M+H)^+$的LCMS m/z计算值:734.4;实测值:734.2。

[1366] 实施例128、132-137和142-146:

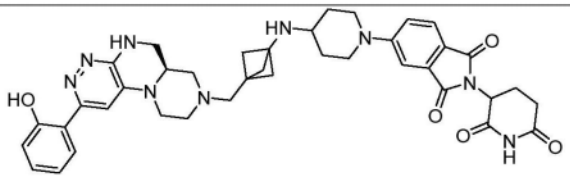
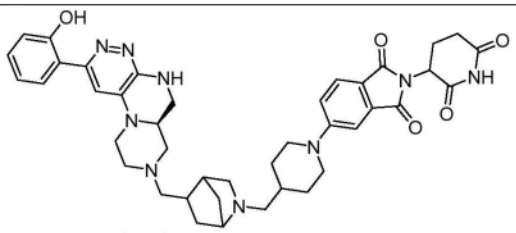
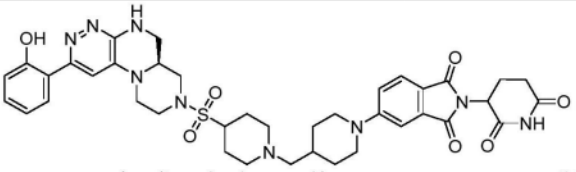
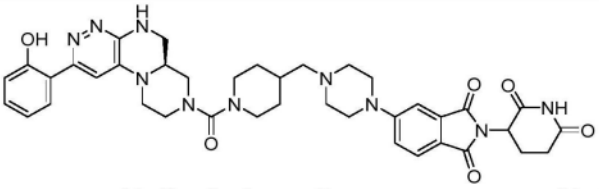
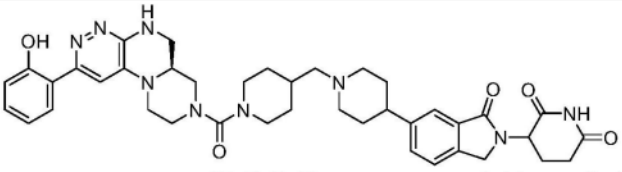
[1367] 使用实施例127的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表19中的实施例。

[1368] 表19-实施例128、132-137和142-146

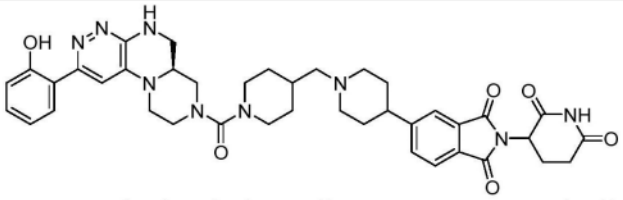
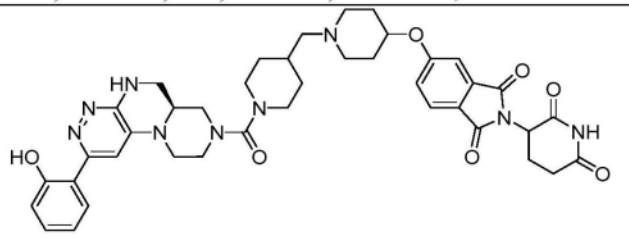
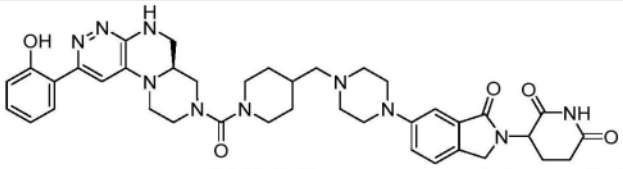
[1369]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
128	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-((6-乙基-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	762.4	762.3
132	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((9-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷-7-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	776.4	776.2
133	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((7-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	776.4	776.3
134	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	732.4	732.2

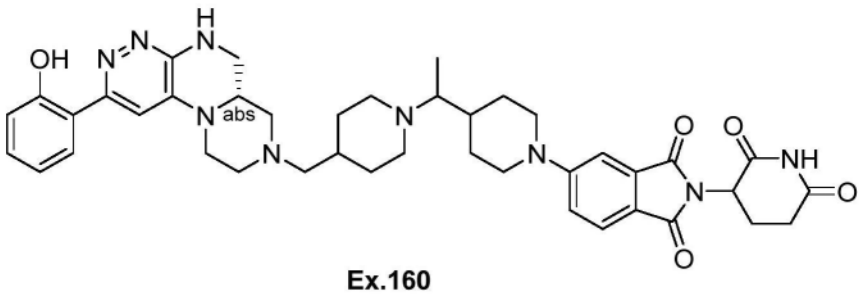
[1370]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
135	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	718.3	718.2
136	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((5-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	746.4	746.2
137	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)磺酰基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	784.3	784.2
142	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	749.3	749.2
	^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.99 (td, J = 7.5, 1.1Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.9, 5.4Hz, 1H), 4.29 – 4.04 (m, 3H), 3.72 – 3.60 (m, 9H), 3.28 – 2.98 (m, 9H), 2.95 – 2.73 (m, 5H), 2.69 – 2.54 (m, 2H), 2.03 (d, J = 13.2Hz, 2H), 1.76 (d, J = 12.4Hz, 2H), 1.19 (s, 2H)。		
143	 3-(6-(1-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并	734.4	734.2

[1371]

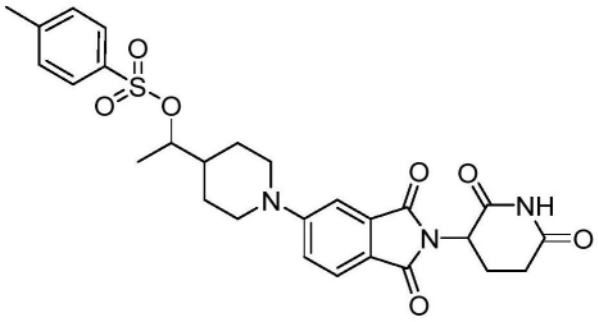
实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
	[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		
144	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)异吲哚啉-1,3-二酮	748.4	748.2
145	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)异吲哚啉-1,3-二酮	764.3	764.2
146	 3-(6-(4-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	735.4	735.2
	^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 7.41 (ddd, J = 8.8, 7.3, 1.7Hz, 1H), 7.36 – 7.25 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.08 – 6.95 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.1Hz, 1H), 4.37 (d, J = 16.9Hz, 1H), 4.24 (d, J = 16.9Hz, 2H), 4.12 (d, J = 13.0Hz, 1H), 3.93 (d, J = 11.9Hz, 2H), 3.74 – 3.55 (m, 8H), 3.29 – 2.98 (m, 9H), 2.98 – 2.74 (m, 4H), 2.70 – 2.53 (m, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.76 (d, J = 12.4Hz, 2H), 1.27 – 1.10 (m, 2H)。		

[1372] 实施例160:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[1-[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]乙基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮

[1373] 

Ex.160

[1374] 步骤1:4-甲基苯磺酸1-[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌啶-4-基]乙酯

[1375] 

[1376] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-(1-羟乙基)哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮(210mg,0.54mmol)在吡啶(2.0mL,24.73mmol)中的混合物中添加甲苯磺酰氯(156mg,0.82mmol)。将混合物在室温处搅拌1小时。每2小时添加额外的TsCl,直到原材料大部分被消耗。将混合物用DCM稀释,用水洗涤,浓缩并在硅胶柱(0-100% EA/DCM)上纯化,得到4-甲基苯磺酸1-[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌啶-4-基]乙酯(165mg,0.30578mmol,56.12%收率)。$C_{27}H_{30}N_3O_7S[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:540.2;实测值:540.2。

[1377] 步骤2:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[1-[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]乙基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮

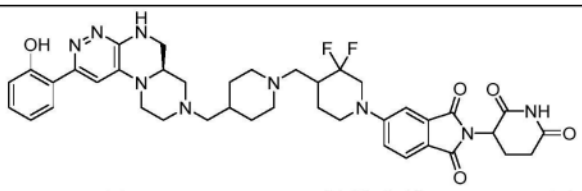
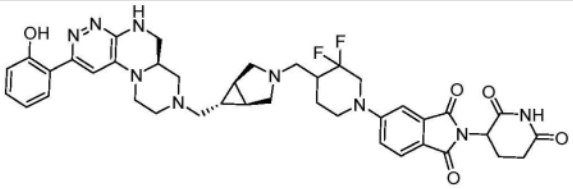
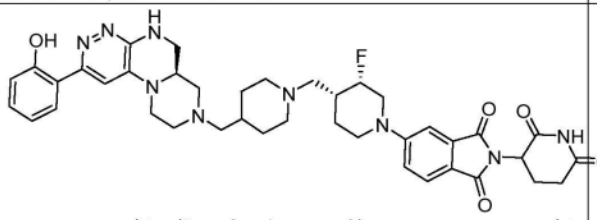
[1378] 将4-甲基苯磺酸1-[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌啶-4-基]乙酯(143mg,0.27mmol)、2-[(10S)-12-(哌啶-4-基甲基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-4-基]苯酚;三盐酸盐(65mg,0.13mmol)、碘化钠(199mg,1.33mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.14mL,0.80mmol)在DMF(3mL)中的混合物在130℃处搅拌1小时。将混合物在prep-LCMS(pH 2,CSHC18)上纯化,得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[1-[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]乙基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮(10mg,0.013mmol,10.1%收率)。$C_{41}H_{50}N_9O_5[M+H]^+$的LCMS m/z计算值:748.4;实测值:748.2。

[1379] 实施例181、182、185、186、188、191-196、199-202、206和276-281:

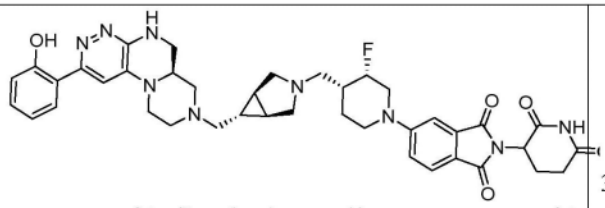
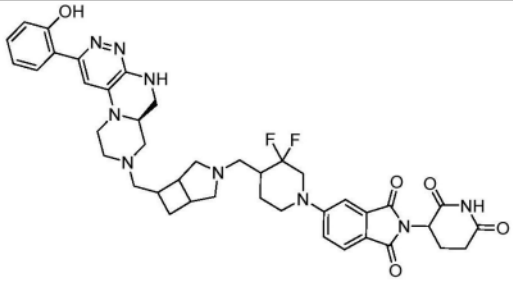
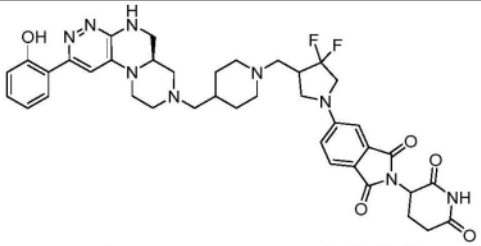
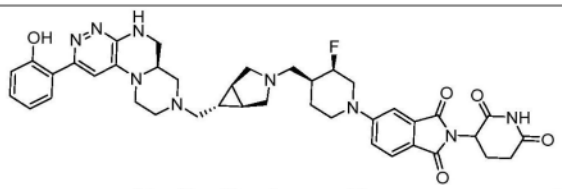
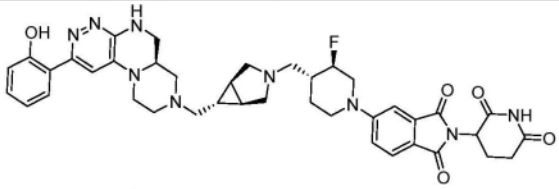
[1380] 使用实施例160的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表20中的实施例。

[1381] 表20-实施例181、182、185、186、188、191-196、199-202、206和276-281

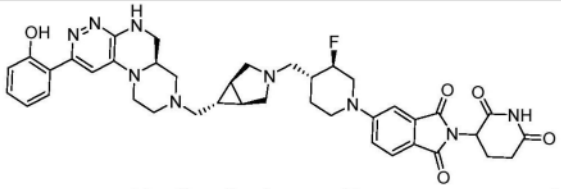
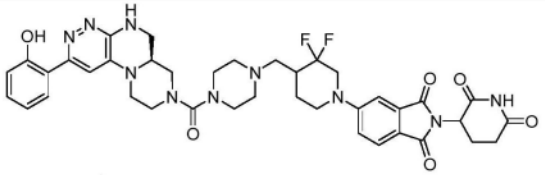
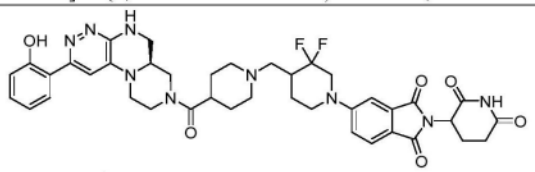
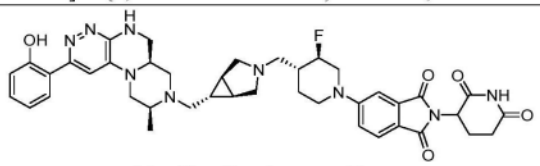
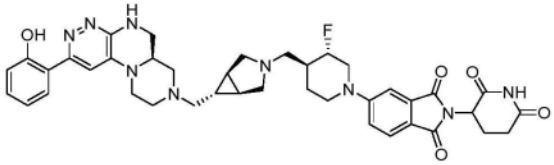
[1382]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
181	 5-[3,3-二氟-4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮	770.4	770.3
182	 5-[3,3-二氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮	768.4	768.2
185	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3S,4R)-3-氟-4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮	752.4	752.2

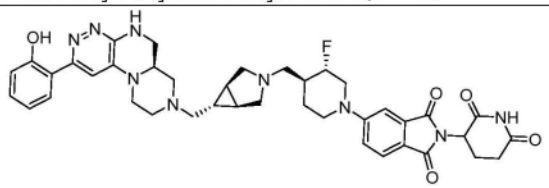
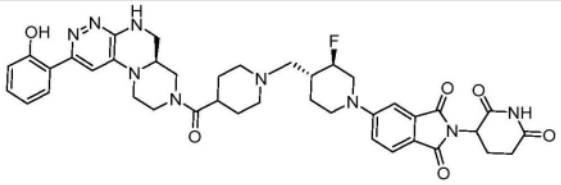
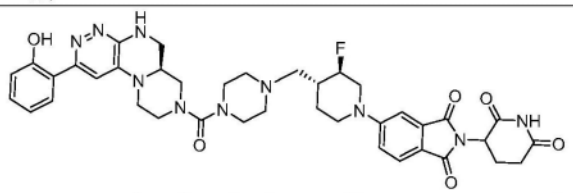
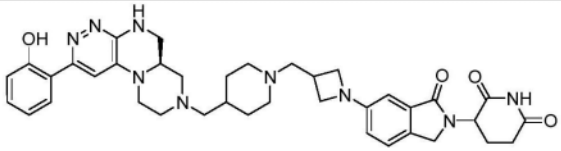
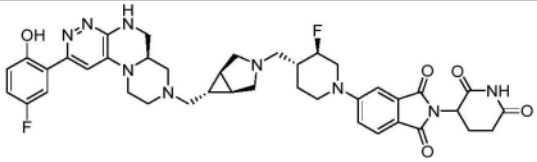
[1383]

186	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3S,4R)-3-氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮	3	750.	2	750.
188	 5-[3,3-二氟-4-[[6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.2.0]庚烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮	4	782.	2	782.
191	 5-[3,3-二氟-4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮	3	756.	2	756.
192	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3R,4S)-3-氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮	3	750.	2	750.
193	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3R,4R)-3-氟	3	750.	2	750.

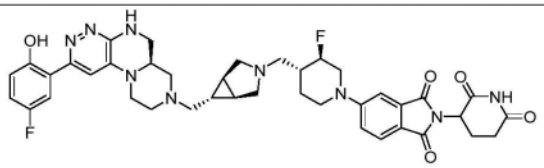
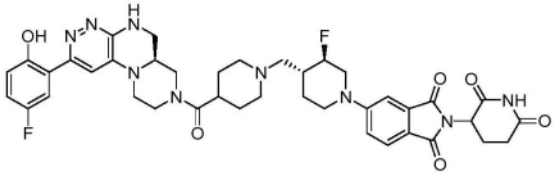
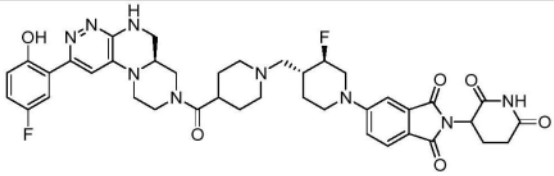
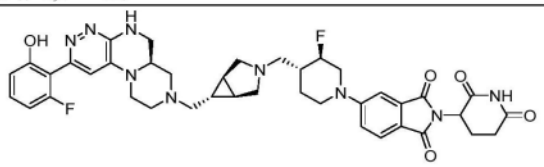
[1384]

	-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮		
194	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3R,4R)-3-氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮	3 750.	2 750.
	^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.7Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.2Hz, 1H), 7.02 – 6.95 (m, 2H), 6.85 (dd, *J* = 8.8, 2.1Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 53.9Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.8, 5.4Hz, 1H), 4.38 (br, 1H), 3.85 – 3.73 (m, 5H), 3.71 – 3.57 (m, 4H), 3.52 – 3.38 (m, 5H) 3.38 – 3.21 (m, 5H), 3.16 (t, *J* = 10.3Hz, 2H), 2.99 – 2.80 (m, 2H), 2.65 – 2.52 (m, 1H), 2.05 – 1.92 (m, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.34 (s, 1H), 3.52-3.38 (m, 5H)。		
195	 5-[3,3-二氟-4-[[4-[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-羰基]哌嗪-1-基]甲基]哌啶-1-基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮	3 785.	2 785.
196	 5-[3,3-二氟-4-[[4-[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-羰基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮	3 784.	2 784.
199	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3R,4R)-3-氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S,13S)-4-(2-羟基苯基)-13-甲基-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮	4 764.	2 764.
200	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3S,4S)-3-氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环	3 750.	2 750.

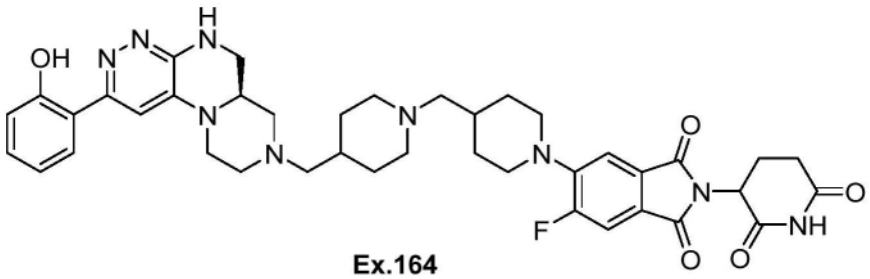
[1385]

	[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮			
201	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3S,4S)-3-氟-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮	3	750.	3	750.
202	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3R,4R)-3-氟-4-[[4-[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-羰基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮	3	766.	2	766.
206	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(3R,4R)-3-氟-4-[[4-[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-羰基]哌嗪-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮	3	767.	2	767.
276	 3-(6-(3-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	4	692.	2	692.
277	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3R,4R)-3-氟-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(5-氟-2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	3	768.	3	768.

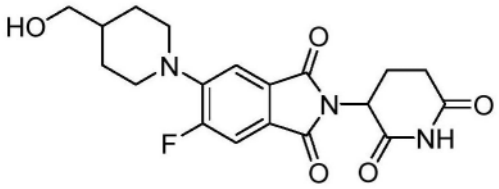
[1386]

278	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3R,4R)-3-氟-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(5-氟-2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	3 768.	2 768.
279	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3R,4R)-3-氟-4-((4-((S)-2-(5-氟-2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	3 784.	2 784.
280	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3R,4R)-3-氟-4-((4-((S)-2-(5-氟-2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	3 784.	4 784.
281	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3R,4R)-3-氟-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-氟-6-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	3 768.	2 768.

[1387] 实施例164:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮

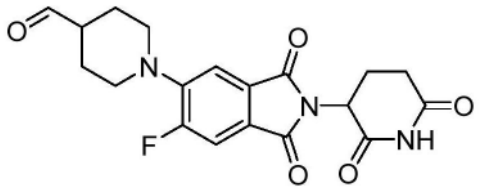
[1388] 
Ex.164

[1389] 步骤1:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮

[1390] 

[1391] 将4-哌啶甲醇(70mg,0.61mmol)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5,6-二氟异吲哚-1,3-二酮(214mg,0.73mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.21mL,1.22mmol)在NMP(1mL)中的混合物在110℃处加热1小时。将混合物用DCM稀释,用水洗涤,浓缩并在硅胶柱(0-10% MeOH/DCM)上纯化,得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮(150mg,0.39mmol,63.4%收率)。$C_{19}H_{21}FN_3O_5$[M+H]$^+$的LCMS m/z计算值:390.1;实测值:390.2。

[1392] 步骤2:1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌啶-4-甲醛

[1393] 

[1394] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮(150mg,0.39mmol)在室温处用戴斯-马丁氧化剂(327mg,0.77mmol)的DCM(5mL)溶液处理2小时。将混合物用水洗涤并在硅胶柱(0-10%MeOH/DCM)上纯化,得到1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌啶-4-甲醛(110mg,0.28mmol,73.7%收率)。$C_{19}H_{19}FN_3O_5$[M+H]+的LCMS m/z计算值:388.1;实测值:388.2。

[1395] 步骤3:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮

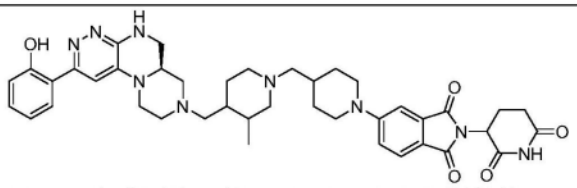
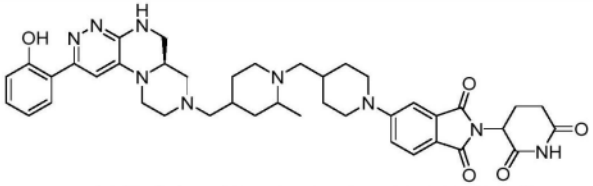
[1396] 将1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌啶-4-甲醛(28.09mg,0.08mmol)、2-[(10S)-12-[(3-甲基哌啶-4-基)甲基]-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-4-基]苯酚(15.0mg,0.04mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.02mL,0.11mmol)和乙酸(0.01mL,0.15mmol)的混合物在DMF(1mL)中搅拌5分钟,然后用三乙酰氧基硼氢化钠(40.3mg,0.19mmol)处理。将混合物在室温处搅拌1小时并且经prep-LC-MS(pH 2)纯化,得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-甲基哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮(5.0mg,0.066mmol,8.3%收率)。$C_{40}H_{47}FN_9O_5$[M+H]+的LCMS m/z计算值:752.4;实测值:752.2。

[1397] 实施例161-163、165-167、169-180、183、184和263:

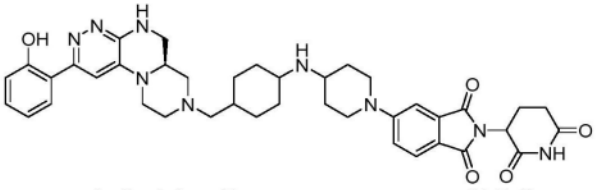
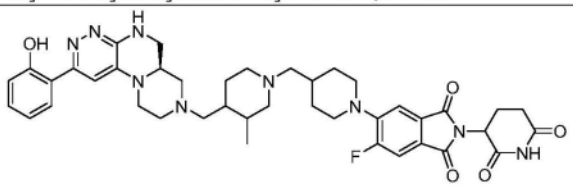
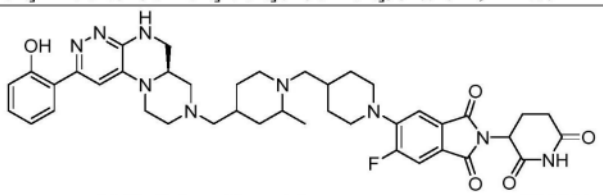
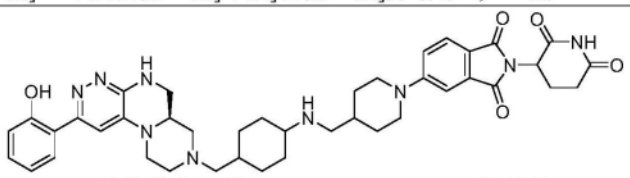
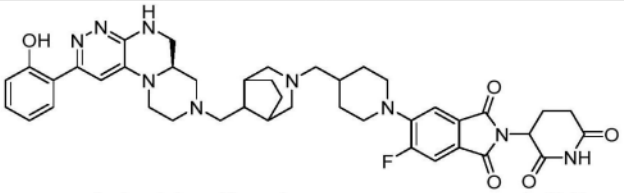
[1398] 使用实施例164的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表21中的实施例。

[1399] 表21-实施例161-163、165-167、169-180、183、184和263

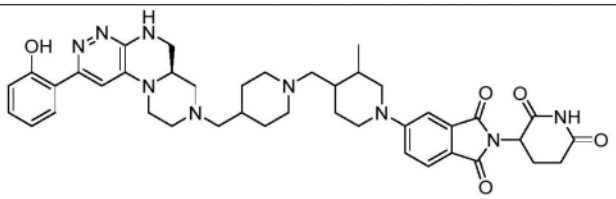
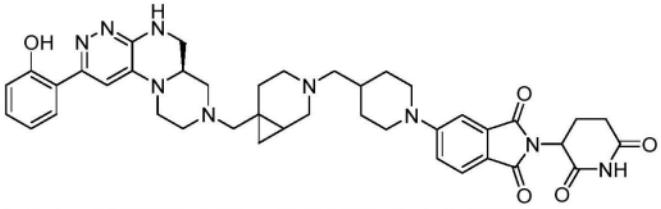
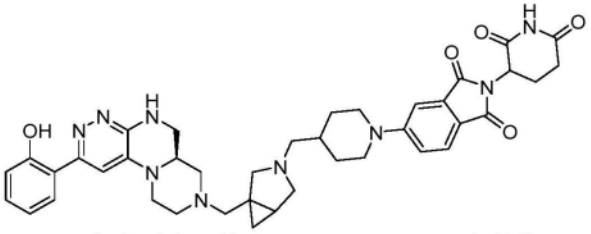
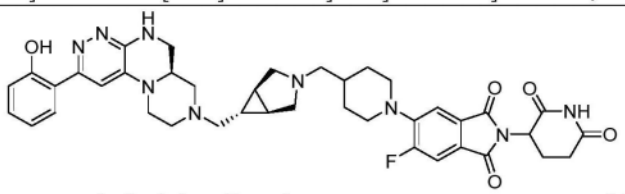
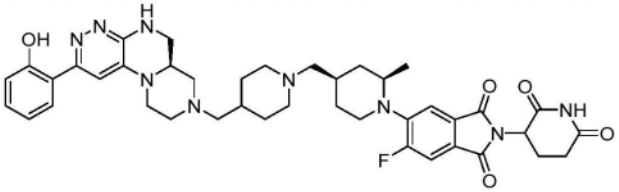
[1400]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
161	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	748.4	748.4
162	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲	748.4	748.4

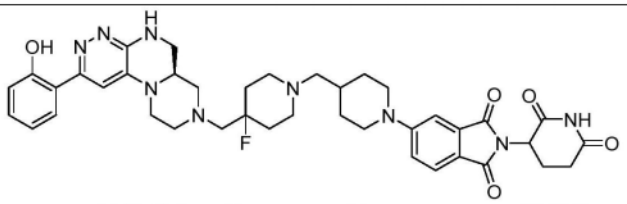
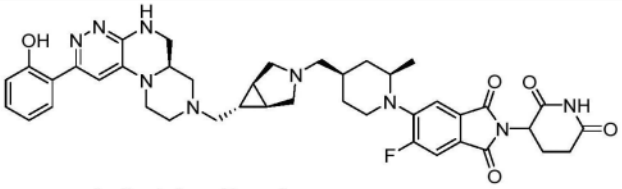
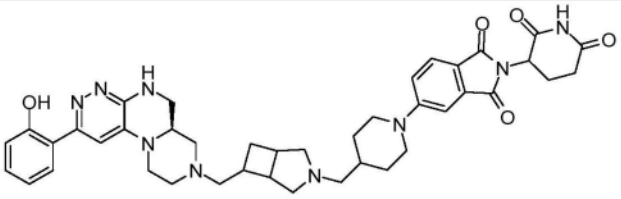
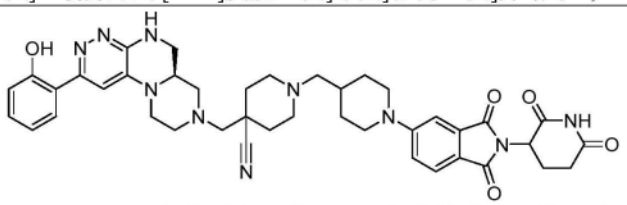
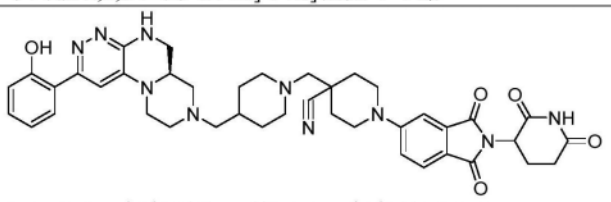
[1401]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
	基]-2-甲基哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮		
163	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]环己基]氨基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮	734.4	734.3
165	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-甲基哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮	766.4	766.4
166	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-2-甲基哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮	766.4	766.3
167	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]环己基]氨基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮	748.4	748.4
169	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[4-[[8-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮	778.4	778.2

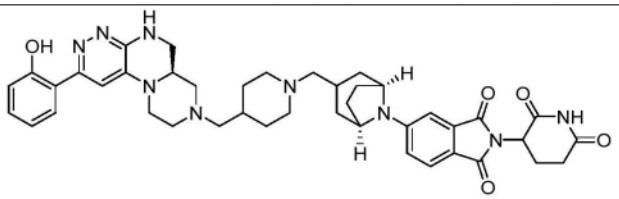
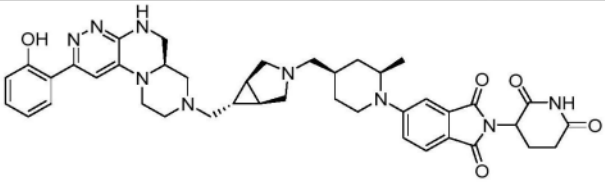
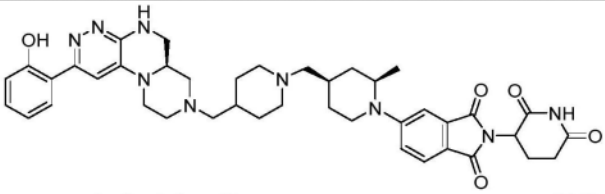
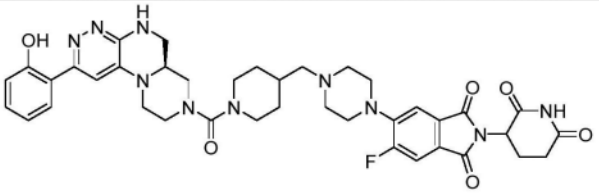
[1402]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
170	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]-3-甲基哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮	748.4	748.3
171	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮	746.4	746.2
172	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[1-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮	732.4	732.2
173	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮	750.3	750.2
174	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[(2R,4R)-4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]-2-甲基哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮	766.4	766.2

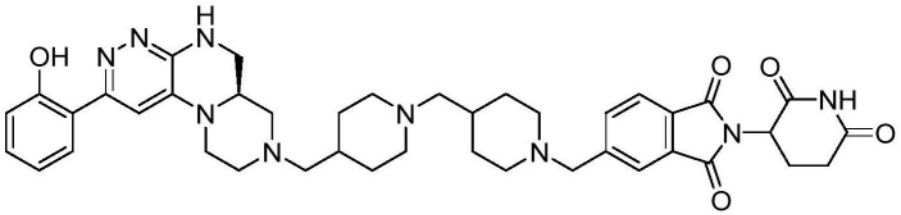
[1403]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
175	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[4-氟-4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮	752.4	752.2
176	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-[(2R,4R)-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]-2-甲基哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮	764.4	764.2
177	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.2.0]庚烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮	746.4	746.2
178	 1-[[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌啶-4-基]甲基]-4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-4-甲腈	759.4	759.2
179	 1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-4-甲腈	759.4	759.4

[1404]

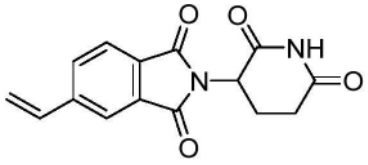
实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
180	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(1S,5R)-3-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]异吲哚-1,3-二酮	760.4	760.2
183	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(2R,4R)-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]-2-甲基哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮	746.4	746.2
184	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(2R,4R)-4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]-2-甲基哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮	748.4	748.2
263	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-(4-((1-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	767.3	767.3

[1405] 实施例187:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]异吲哚-1,3-二酮

[1406] 

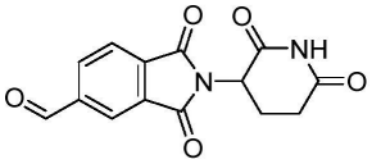
Ex. 187

[1407] 步骤1:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-乙烯基异吲哚-1,3-二酮

[1408] 

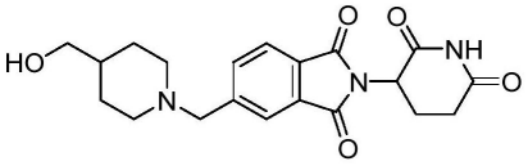
[1409] 将5-溴-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮(300mg,0.89mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(0.3mL,1.78mmol)、碳酸铯(580mg,1.78mmol)和与二氯甲烷络合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(145mg,0.18mmol)在1,4-二噁烷(2.4mL)和水(600μL)中的混合物在80℃处搅拌2小时。将反应混合物用DCM稀释,用水洗涤并通过FCC纯化(0-8% MeOH的DCM溶液),得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-乙烯基异吲哚-1,3-二酮(103mg,0.36mmol,40.7%收率)。

[1410] 步骤2:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-甲醛

[1411] 

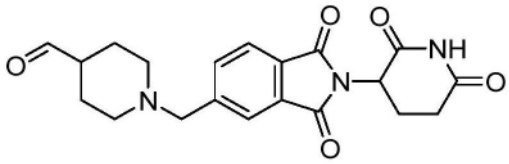
[1412] 在0℃处,向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-乙烯基异吲哚-1,3-二酮(203mg,0.71mmol)在1,4-二噁烷(3mL)和水(2.5mL)中的溶液中添加高碘酸钠(611mg,2.9mmol)、2,6-二甲基吡啶(0.17mL,1.43mmol)和锇酸钾(23.7mg,0.07mmol)。将反应混合物在室温处搅拌2小时。将反应混合物用水稀释,用DCM萃取,浓缩并通过FCC纯化(0-10% EtOAc/DCM),得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-甲醛(131mg,0.46mmol,64.1%收率)。$C_{14}H_{11}N_2O_5$(M+H)+m/z的LCMS计算值:287.1;实测值:287.2。

[1413] 步骤3:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[[4-(羟甲基)哌啶-1-基]甲基]异吲哚-1,3-二酮

[1414] 

[1415] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-甲醛(110mg,0.38mmol)和4-哌啶甲醇(53mg,0.46mmol)在DMF(1mL)中的混合物在室温处搅拌10分钟,然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(163mg,0.77mmol)。将混合物在室温处搅拌1小时,然后在硅胶柱上纯化(0-15% MeOH/DCM),得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[[4-(羟甲基)哌啶-1-基]甲基]异吲哚-1,3-二酮(82mg,0.21mmol,55.4%收率)。$C_{20}H_{24}N_3O_5$[M+H]+m/z的LCMS计算值=386.2;实测值:386.1。

[1416] 步骤4:1-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]甲基]哌啶-4-甲醛

[1417] 

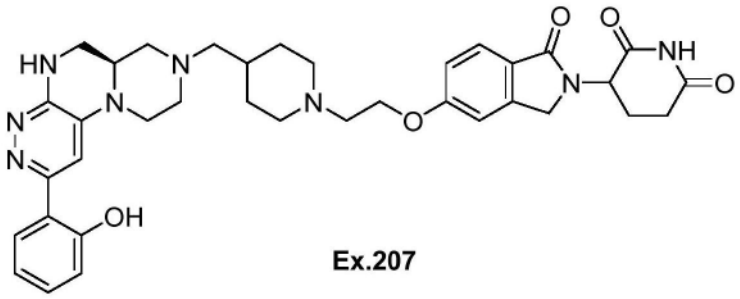
[1418] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[[4-(羟甲基)哌啶-1-基]甲基]异吲哚-1,3-二

酮(82.0mg,0.21mmol)在室温处用戴斯-马丁氧化剂(180mg,0.43mmol)的DMF(1mL)溶液处理1小时。用水淬灭反应并在硅胶柱上纯化(0-10%MeOH/DCM),得到1-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]甲基]哌啶-4-甲醛(60mg,0.16mmol,73.6%收率)。$C_{20}H_{22}N_3O_5$[M+H]+m/z的LCMS计算值=384.2;实测值:384.1。

[1419] 步骤5:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]异吲哚-1,3-二酮

[1420] 将1-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]甲基]哌啶-4-甲醛(13.1mg,0.03mmol)、2-[(10S)-12-(哌啶-4-基甲基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-4-基]苯酚(13.0mg,0.03mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.02mL,0.14mmol)、乙酸(0.01mL,0.20mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(14.48mg,0.07mmol)在DMF(1mL)中的混合物在室温处搅拌1小时。将混合物用MeOH稀释并且在prep-LCMS(pH 2)上纯化,得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[[4-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]异吲哚-1,3-二酮(4.4mg,0.0059mmol,17.2%收率)。$C_{41}H_{50}N_9O_5$[M+H]+m/z的LCMS计算值=748.4;实测值:748.4。

[1421] 实施例207:3-(5-(2-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-哌啶-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1422] 

Ex.207

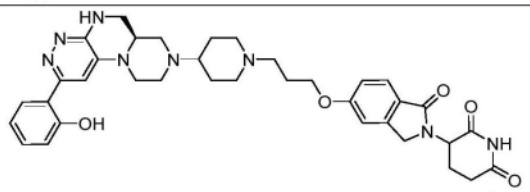
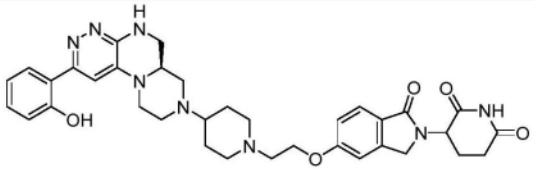
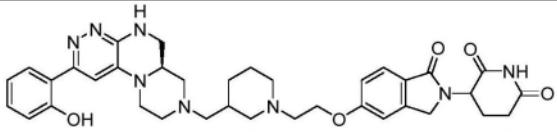
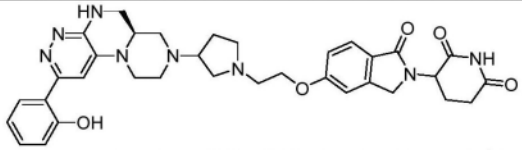
[1423] 向(S)-2-(8-(哌啶-4-基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(13.3mg,0.03mmol)和2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]氧基]乙醛(7.94mg,0.03mmol)在DMF(0.20mL)中的混合物中添加AcOH(0.01mL,0.13mmol)。将混合物在25℃处搅拌过夜。添加$NaBH(OAc)_3$(11.1mg,0.05mmol)。将混合物在25℃处搅拌1小时。将所得混合物通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上用流动相:H_2O(0.1% TFA)/MeCN,以流速:50mL/min纯化,然后通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上用流动相:H_2O(0.1%NH_4HCO_3)/MeCN,以流速:50mL/min纯化,得到3-(5-(2-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-哌啶-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(0.80mg,0.0011mmol,4.4%收率)。$C_{36}H_{43}N_8O_5(M+H)^+$m/z的LCMS计算值=667.3;实测值:667.2。

[1424] 实施例237、238、255和256:

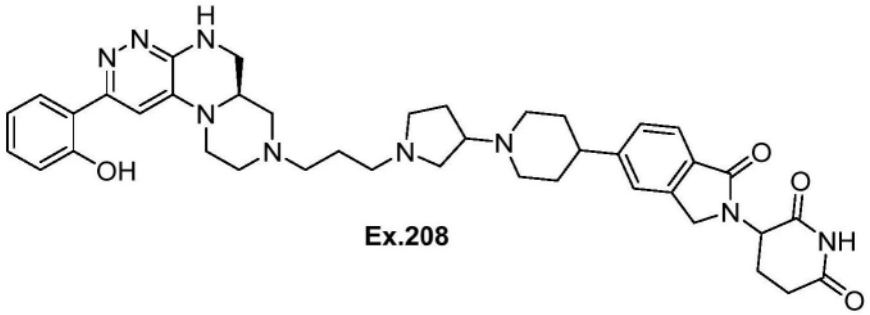
[1425] 使用实施例207的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表22中的实施例。

[1426] 表22-实施例237、238、255和256

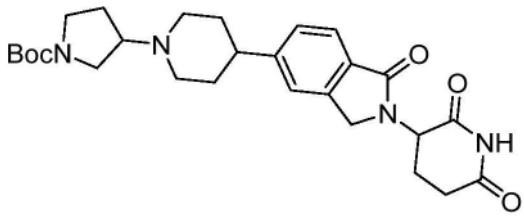
[1427]

实施例	结构 名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
237	 3-(5-(3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	667.3	667.4
238	 3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	653.3	653.4
255	 3-(5-(2-(3-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-哌啶-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	667.3	667.2
256	 3-(5-(2-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)吡咯烷-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	639.3	639.2

[1428] 实施例208:3-(5-(1-(1-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)丙基)吡咯烷-3-基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

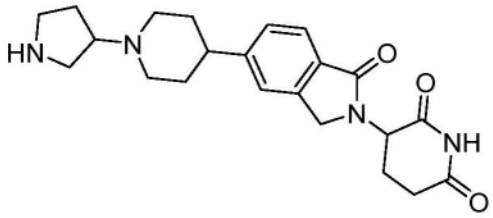
[1429] 
Ex.208

[1430] 步骤1:3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1431] 

[1432] 将3-(3-氧代-6-哌啶-4-基-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(使用WO2019038717中描述的程序制备,100mg,0.31mmol)、Boc-3-吡咯烷酮(113mg,0.61mmol)和AcOH(0.09mL,1.53mmol)在DMF(5mL)中的混合物在25℃处搅拌过夜。添加$NaBH(OAc)_3$(323mg,1.53mmol)。将混合物在25℃处搅拌1小时。通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1% TFA)/MeCN,以流速:50mL/min纯化所得混合物,得到呈白色固体的所需产物(110mg,0.22mmol,72.5%收率)。$C_{27}H_{37}N_4O_5$(M+H)+m/z的LCMS计算值=497.3;实测值:497.2。

[1433] 步骤2:3-(1-氧代-5-(1-(吡咯烷-3-基)哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1434] 

[1435] 将3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.20mmol)和HCl的1,4-二噁烷溶液(4M,0.35mL,1.41mmol)在DCM(2mL)中的混合物在25℃处搅拌1小时。然后浓缩混合物并用叔丁基甲基醚洗涤,得到3-(1-氧代-5-(1-(吡咯烷-3-基)哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(110mg,0.20mmol,98.9%收率)。$C_{22}H_{29}N_4O_3$(M+H)+m/z的LCMS计算值=397.2;实测值:397.2。

[1436] 步骤3:3-(5-(1-(1-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)丙基)吡咯烷-3-基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

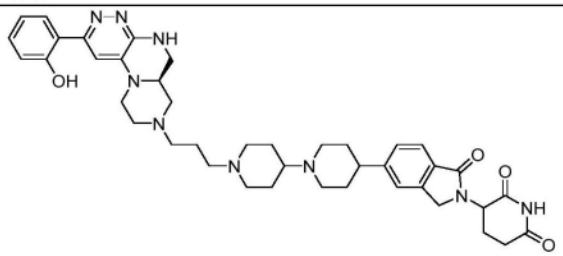
[1437] 向(S)-2-(8-(3-溴丙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(18.0mg,0.04mmol)和3-[3-氧代-6-(1-吡咯烷-3-基哌啶-4-基)-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(17.6mg,0.04mmol)在DMF(1mL)中的混合物中添加DIEA(0.01mL,0.09mmol)。将混合物在60℃处搅拌5小时。通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN,以流速:50mL/min纯化所得混合物,得到呈白色固体的所需产物(0.90mg,0.0010mmol,2.3%收率)。$C_{40}H_{50}N_9O_4$(M+H)+m/z的LCMS计算值=720.4;实测值:720.3。

[1438] 实施例209-213:

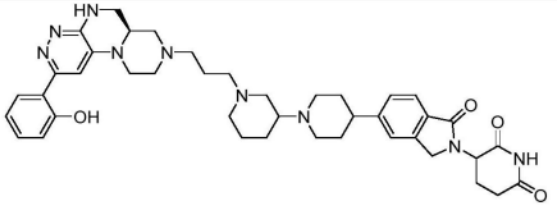
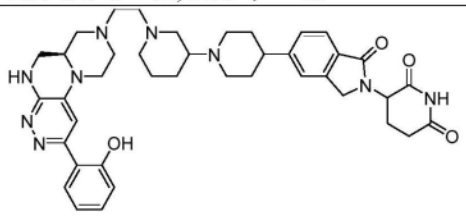
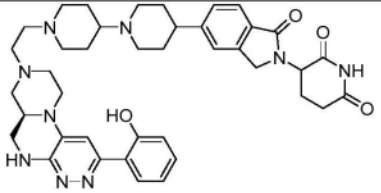
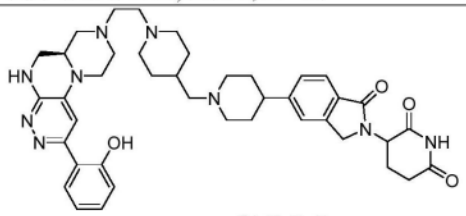
[1439] 使用实施例208的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表23中的实施例。

[1440] 表23-实施例209-213

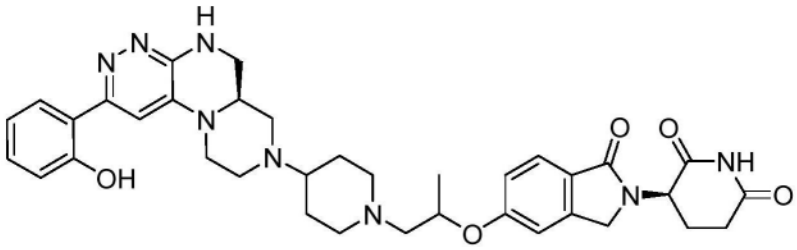
[1441]

实施例	结构 名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
209	 3-(5-(1'-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)丙基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	734.4	734.3

[1442]

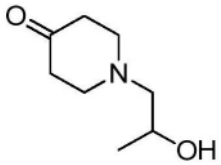
实施例	结构 名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
210	 3-(5-(1'-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)丙基)-[1,3'-联哌啶]-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	734.4	734.4
211	 3-(5-(1'-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)-[1,3'-联哌啶]-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	720.4	720.4
212	 3-(5-(1'-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	720.4	720.3
213	 3-(5-(1-((1-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	734.4	734.4

[1443] 实施例214:(3R)-3-(5-((1-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙烷-2-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1444] 

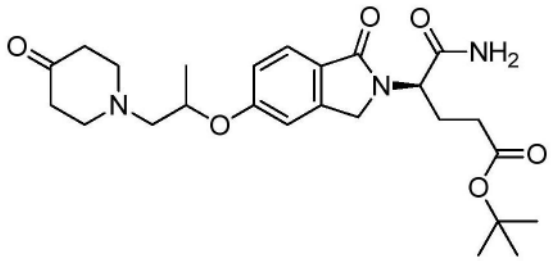
Ex.214

[1445] 步骤1:1-(2-羟丙基)哌啶-4-酮

[1446] 

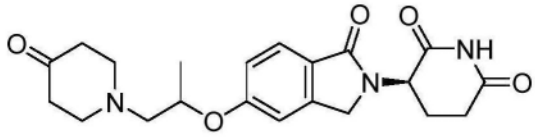
[1447] 向哌啶-4-酮盐酸盐(3.00g,22.1mmol)和Et_3N(625mg,7.44mmol)在乙醇(10mL)中的溶液中添加2-甲基环氧乙烷(2.57g,44.3mmol)。将混合物在室温处搅拌18小时。浓缩所得混合物并通过硅胶色谱法(PE/EA=5/1～1/1)纯化,得到呈黄色油状物的1-(2-羟丙基)哌啶-4-酮(1.60g,10.2mmol,46.0%收率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.80-3.94(m,1H),3.33(s,1H),2.93-3.02(m,2H),2.69-2.77(m,2H),2.33-2.55(m,6H),1.18(d,J=6.0Hz,3H)。

[1448] 步骤2:(4R)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-((1-(4-氧代哌啶-1-基)丙烷-2-基)氧基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯

[1449] 

[1450] 向1-(2-羟丙基)哌啶-4-酮(254mg,1.61mmol)和PPh_3(59.0mg,0.230mmol)在THF(10mL)中的混合物中添加(4R)-5-氨基-4-(6-羟基-3-氧代-1H-异吲哚-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(450mg,1.35mmol)和DIAD(51.0mg,1.35mmol)。将混合物在室温处搅拌18小时。浓缩所得混合物并通过硅胶色谱法(PE/EA=5/1～1/1)纯化,得到呈黄色油状物的所需产物(450mg,0.950mmol,70.6%收率)。

[1451] 步骤3:(3R)-3-(1-氧代-5-((1-(4-氧代哌啶-1-基)丙烷-2-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1452] 

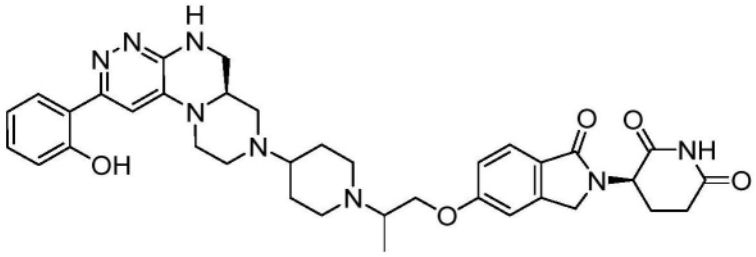
[1453] 将(4R)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-((1-(4-氧代哌啶-1-基)丙烷-2-基)氧基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(100mg,0.210mmol)和TsOH(201mg,1.06mmol)在MeCN(10mL)中的溶液在60℃处搅拌过夜。去除挥发物并通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μM,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1% TFA)/MeCN,以流速:50mL/min纯化残余物,得到呈褐色固体的所需产

物(30.0mg,0.0550mmol,26.2%收率)。$C_{21}H_{26}N_3O_5$(M+H)+m/z的LCMS计算值=400.3;实测值:400.2。

[1454] 步骤4:(3R)-3-(5-((1-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙烷-2-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

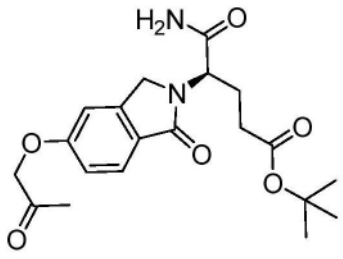
[1455] 将(3R)-3-(1-氧代-5-((1-(4-氧代哌啶-1-基)丙烷-2-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(21.2mg,0.05mmol)、乙酸(0.01mL,0.18mmol)和(R)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(10.0mg,0.04mmol)在DMF(1mL)中的溶液在室温处搅拌0.5小时。添加三乙酰氧基硼氢化钠(22.0mg,0.11mmol)。将反应混合物在室温处再搅拌18小时。将所得混合物通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上用流动相:H_2O(0.1% TFA)/MeCN,以流速:50mL/min纯化,并且通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上用流动相:H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN,以流速:50mL/min纯化,得到呈白色固体的(3R)-3-(5-((1-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙烷-2-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(1.90mg,0.0027mmol,7.7%收率)。$C_{36}H_{43}N_8O_5$(M+H)+m/z的LCMS计算值=667.3;实测值:667.4。

[1456] 实施例215:(3R)-3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1457] 

Ex.215

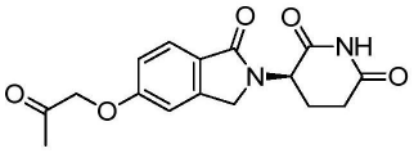
[1458] 步骤1:(R)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(2-氧代丙氧基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯

[1459] 

[1460] 向(R)-5-氨基-4-(5-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(100mg,0.30mmol)和1-溴丙-2-酮(49.0mg,0.36mmol)在DMF(1mL)中的混合物中添加K_2CO_3(124mg,0.90mmol)。将混合物在25℃处搅拌过夜。浓缩所得混合物并通过硅胶色谱法纯化(PE/EA=1/1),得到(R)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(2-氧代丙氧基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(58.0mg,0.150mmol,49.7%收率)。$C_{20}H_{27}N_2O_6$(M+H)+m/z的LCMS计算值=391.2;实测值:

391.2。

[1461] 步骤2:(R)-3-(1-氧代-5-(2-氧代丙氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1462] 

[1463] 将(R)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(2-氧代丙氧基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(58.0mg,0.150mmol)和TsOH(256mg,1.49mmol)在MeCN(10mL)中的混合物在80℃处搅拌18小时。将混合物浓缩并通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1% TFA)/MeOH,以流速:50mL/min纯化,得到呈褐色固体的(R)-3-(1-氧代-5-(2-氧代丙氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(48.0mg,0.11mmol,74.5%收率)。

[1464] 步骤3:(3R)-3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)丙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

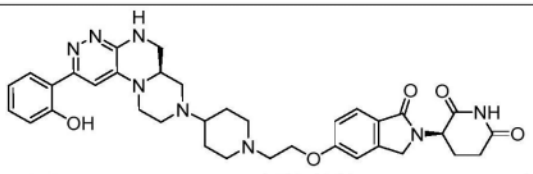
[1465] 将(R)-3-(1-氧代-5-(2-氧代丙氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(40.0mg,0.13mmol)、(S)-2-(8-(哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚盐酸盐(51.0mg,0.13mmol)和乙酸(0.04mL,0.63mmol)在DMF(1mL)中的溶液在室温处搅拌0.5小时。添加三乙酰氧基硼氢化钠(134mg,0.63mmol)。将反应混合物在室温处搅拌过夜。通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN,以流速:50mL/min纯化所得混合物,得到呈白色固体的所需产物(1.5mg,0.0023mmol,1.8%收率)。$C_{36}H_{43}N_8O_5$(M+H)+m/z的LCMS计算值=667.3;实测值:667.4。

[1466] 实施例239:

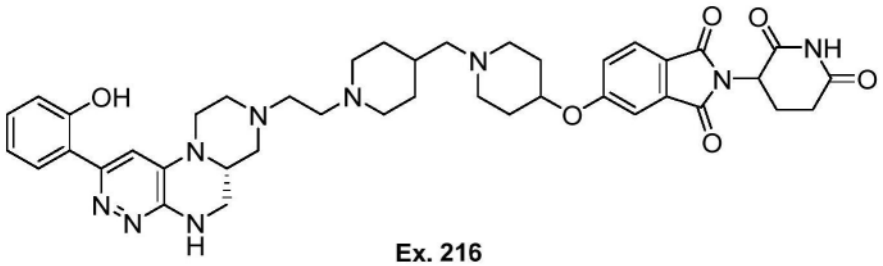
[1467] 使用实施例215的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表24中的实施例。

[1468] 表24-实施例239

[1469]

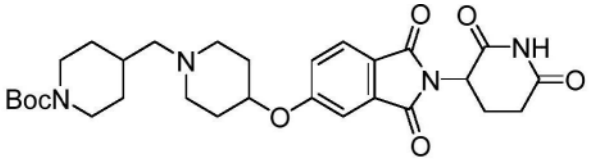
实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
239	 (R)-3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	653.3	653.3

[1470] 实施例216:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-((1-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)氧基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1471] 

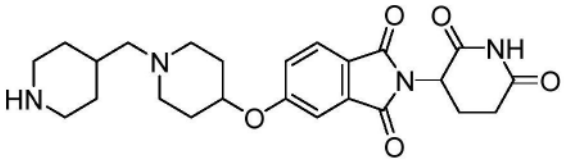
Ex. 216

[1472] 步骤1:4-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1473] 

[1474] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-哌啶-4-基氧基异吲哚-1,3-二酮(71.0mg,0.20mmol)和1-Boc-哌啶-4-甲醛(84.7mg,0.40mmol)在DMF(1mL)中的混合物中添加AcOH(0.06mL,0.99mmol)。将混合物在25℃处搅拌1小时。添加$NaBH(OAc)_3$(84.2mg,0.40mmol)。将混合物在25℃处搅拌过夜。通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1% TFA)/MeCN,以流速:50mL/min纯化所得混合物,得到所需产物(110mg,0.20mmol,99.9%收率)。$C_{29}H_{39}N_4O_7$(M+H)+m/z的LCMS计算值=555.2;实测值:555.2。

[1475] 步骤2:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)氧基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1476] 

[1477] 在25℃处向4-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.18mmol)在DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1.00mL,13.1mmol)。12小时后,浓缩所得混合物,得到所需产物(52.0mg,0.11mmol,63.4%收率)。$C_{24}H_{31}N_4O_5$(M+H)+m/z的LCMS计算值=455.2;实测值:455.2。

[1478] 步骤3:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-((1-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)氧基)异吲哚啉-1,3-二酮

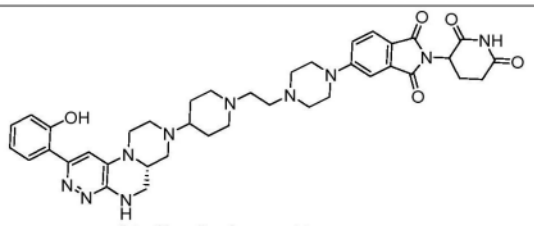
[1479] 在25℃处向(S)-2-(8-(2-溴乙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(55.4mg,0.14mmol)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)氧基)异吲哚啉-1,3-二酮(64.2mg,0.14mmol)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.07mL,0.43mmol)。16小时后,通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN,以流速:50mL/min纯化所得混合物,得到所需产物(4.5mg,0.0046mmol,3.2%收率)。$C_{41}H_{50}N_9O_6$(M+H)+m/z的LCMS计算值=764.4;实测值:764.4。

[1480] 实施例155、158和159:

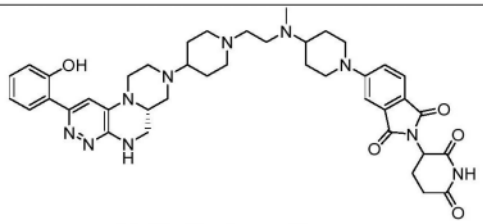
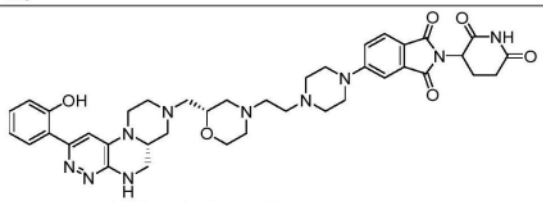
[1481] 使用实施例216的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表25中的实施例。

[1482] 表25-实施例155、158和159

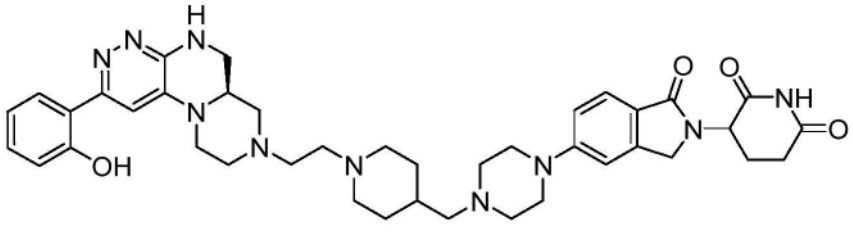
[1483]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
155	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	735.4	735.3
	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 3H), 7.33 (dd, J = 8.7, 2.2Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11 – 6.94 (m, 2H), 5.09 (dd, J = 12.9, 5.3Hz, 1H), 3.29 (td, J = 13.1, 12.2, 5.9Hz, 3H), 3.13 – 2.80 (m, 6H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.17 – 1.99 (m, 3H), 1.79 (d, J = 12.8Hz, 2H)。		

[1484]

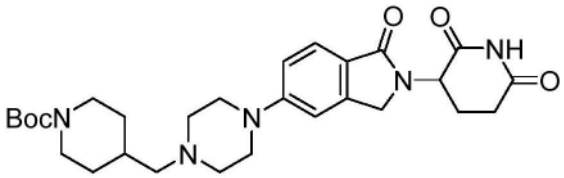
158	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	763.4	763.4
159	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-((R)-2-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)吗啉基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	751.4	751.2

[1485] 实施例217:3-(5-(4-((1-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1486] 

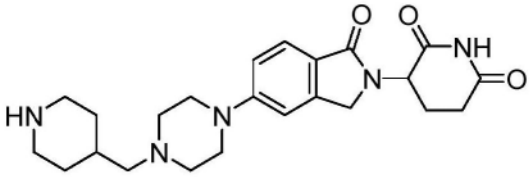
Ex. 217

[1487] 步骤1:4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1488] 

[1489] 在25℃处向3-(3-氧代-6-哌嗪-1-基-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(使用US20180125821中描述的程序制备,65.0mg,0.20mmol)和1-Boc-哌啶-4-甲醛(84.4mg,0.40mmol)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中添加AcOH(0.06mL,0.99mmol)。1小时后,添加$NaBH(OAc)_3$(83.9mg,0.40mmol)。再过16小时后,通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1% TFA)/MeCN,以流速:50mL/min纯化所得混合物,得到4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(72.0mg,0.14mmol,69.2%收率)。$C_{28}H_{40}N_5O_5$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=526.3;实测值:426.2(M+H-100),470.2(M+H-56)。

[1490] 步骤2:3-(1-氧代-5-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

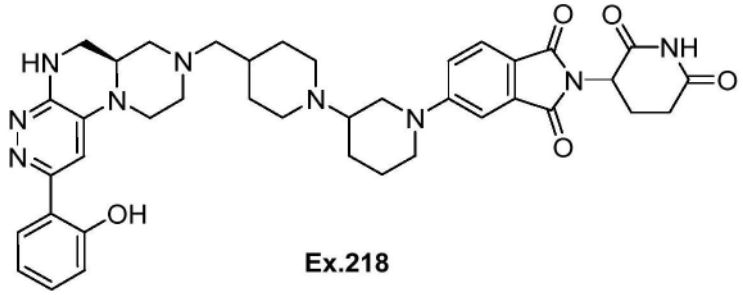
[1491] 

[1492] 在25℃处向4-[[4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(40.1mg,0.08mmol)在DCM(4mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1.54mL,20.6mmol)。5小时后,减压去除挥发物,得到3-(1-氧代-5-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(30.0mg,0.07mmol,92.5%收率),将其直接用于下一步骤。

[1493] 步骤3:3-(5-(4-((1-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

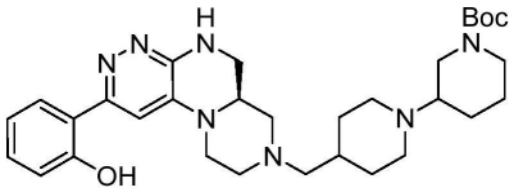
[1494] 在25℃处,向(S)-2-(8-(2-溴乙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(50.0mg,0.06mmol)在DMF(1mL)中的搅拌溶液中添加3-[3-氧代-6-[4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基]-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(30.0mg,0.07mmol)和DIPEA(0.03mL,0.17mmol)。24小时后,通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN,以流速:50mL/min纯化所得混合物,得到呈白色固体的所需产物(1.60mg,0.0021mmol,3.7%收率)。$C_{40}H_{51}N_{10}O_4$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=735.4;实测值:735.4。

[1495] 实施例218:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-[1,3'-联哌啶]-1'-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1496] 

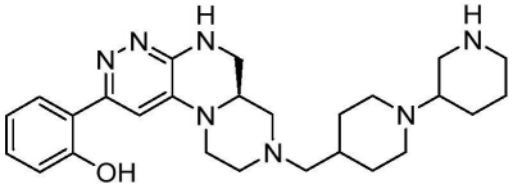
Ex.218

[1497] 步骤1:4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-[1,3'-联哌啶]-1'-甲酸叔丁酯

[1498] 

[1499] 在25℃处向(S)-2-(8-(哌啶-4-基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(110mg,0.29mmol)和1-Boc-3-哌啶酮(115mg,0.58mmol)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中添加AcOH(0.08mL,1.45mmol)。2小时后,添加$NaBH(OAc)_3$(122mg,0.58mmol)。再过16小时后,通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1% TFA)/MeCN,以流速:30mL/min纯化所得混合物,得到呈白色固体的所需产物(176mg,0.25mmol,86.4%收率)。$C_{31}H_{46}N_7O_3$(M+H)+m/z的LCMS计算值=564.4;实测值:564.4。

[1500] 步骤2:2-((6aS)-8-([1,3'-联哌啶]-4-基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

[1501] 

[1502] 在10℃处向4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-[1,3'-联哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(176mg,0.25mmol)在MeOH(2mL)中的搅拌溶液中添加HCl的MeOH溶液(4M,0.62mL,2.50mmol)。20小时后,去除挥发物并通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1% TFA)/MeCN,以流速:30mL/min纯化残余物,得到呈白色固体的所需产物(22mg,0.033mmol,13.3%收率)。$C_{26}H_{38}N_7O$(M+H)$^+$m/z的LCMS计算值=464.3;实测值:464.4。

[1503] 步骤3:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-[1,3'-联哌啶]-1'-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1504] 在室温处向2-((6aS)-8-([1,3'-联哌啶]-4-基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(22.0mg,0.05mmol)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮(15.9mg,0.06mmol)在DMSO(0.20mL)中的搅拌溶液中添加TEA(0.05mL,0.33mmol)和K_2CO_3(13.1mg,0.09mmol)。将所得混合物在微波反应器中在130

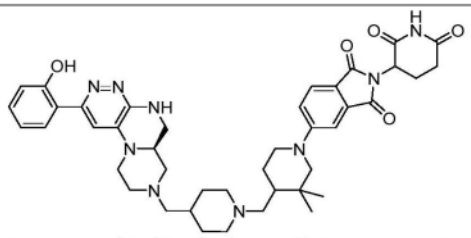
℃处搅拌1小时。通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1%NH_4HCO_3)/MeCN,以流速:30mL/min纯化反应混合物,得到呈白色固体的所需产物(1.1mg,0.0013mmol,2.8%收率)。$C_{39}H_{46}N_9O_5$(M+H)+m/z的LCMS计算值=720.4;实测值:720.2。

[1505] 实施例88-91、147-152、156、157、189、190、197和198:

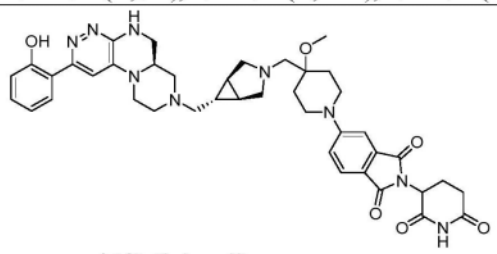
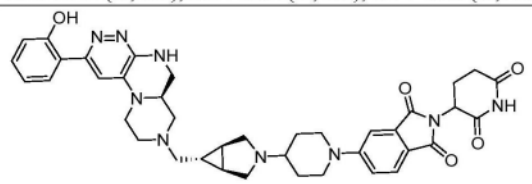
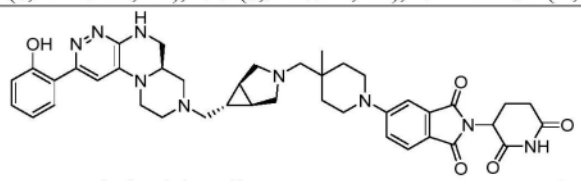
[1506] 使用实施例218的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表26中的实施例。

[1507] 表26-实施例88-91、147-152、156、157、189、190、197和198

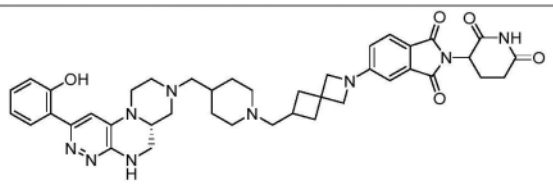
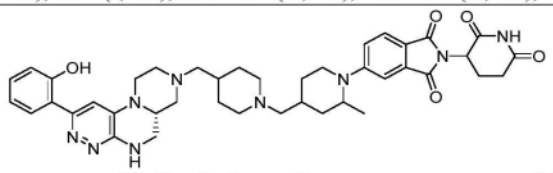
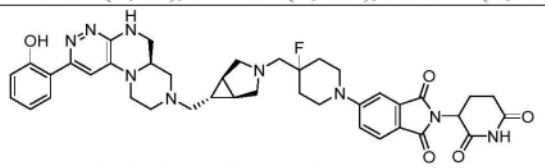
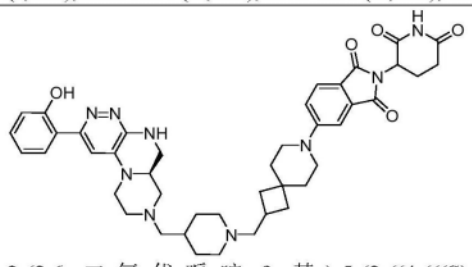
[1508]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
88	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)异吲哚啉	761.4	761.3

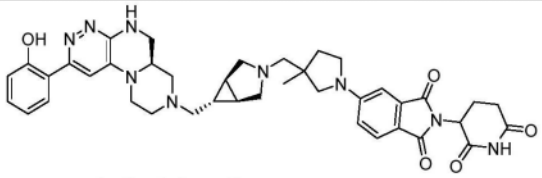
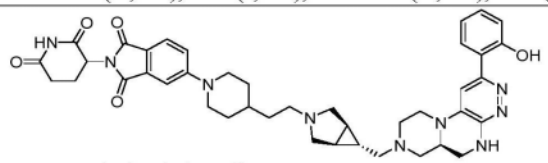
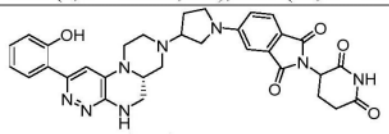
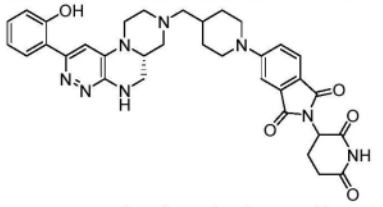
[1509]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
	-1,3-二酮		
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ7.66-7.64 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.46-7.44(m, 1H), 7.35-7.34 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.25-4.23 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.85-3.71 (m,6H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.49-3.47 (m, 2H), 3.04-2.66 (m, 9H), 2.48-1.62 (m, 11H), 1.15-1.12 (m, 3H), 0.95-0.92 (m, 3H)。		
89	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	762.4	762.3
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 11.06 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.09-7.08 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.88-6.83 (m, 2H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.70-3.59 (m, 3H), 3.07-2.82 (m, 9H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.43-2.42 (m, 1H), 2.24-1.92 (m, 3H), 1.74-1.36 (m, 2H), 1.23-1.14 (m, 5H), 0.97-0.89 (m, 1H)。		
90	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	718.3	718.3
	^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.75 (d,*J*= 6.9Hz, 1H), 7.68 (d,*J*= 8.5Hz, 1H), 7.36 (d,*J*= 2.2Hz, 1H), 7.23 (d,*J*= 6.7Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.89 (d,*J*= 8.2Hz, 2H), 5.06 (dd,*J*= 12.4, 5.4Hz, 1H), 4.06 – 3.95 (m, 3H), 3.58 (dd,*J*= 11.5, 3.3Hz, 1H), 3.36 (d,*J*= 9.9Hz, 2H), 3.04 (s, 5H), 2.74 (d,*J*= 16.1Hz, 6H), 2.39 (d,*J*= 6.7Hz, 3H), 2.12 – 1.91 (m, 4H), 1.55 (s, 4H), 1.28 (s, 3H)。		
91	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	745.4	745.4
	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.45 (s, 3H), 7.91 (d,*J*= 8.3Hz, 1H), 7.65 (d,*J*= 8.6Hz, 1H), 7.36 – 7.14 (m, 5H), 6.84 (d,*J*= 8.1Hz, 2H), 5.05 (dd,*J*= 12.9, 5.4Hz, 1H), 4.03 (d,*J*= 12.0Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.02 (dd,*J*= 18.9, 11.0Hz, 6H), 2.88 (d,*J*= 12.4Hz, 4H), 2.27 (dd,*J*= 38.2, 8.3Hz, 4H), 2.14 – 1.93 (m, 3H), 1.75 (t,*J*= 10.6Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.36 – 1.13 (m, 8H), 1.08 (s, 1H), 0.94 (s, 3H)。		

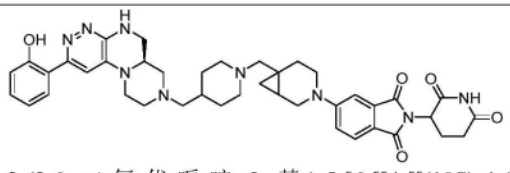
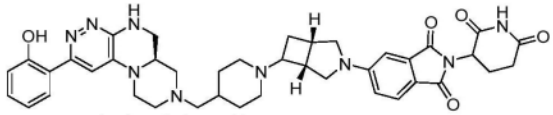
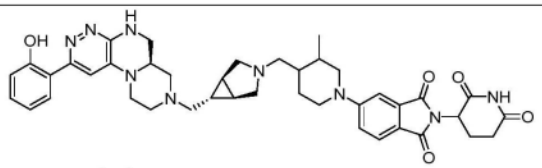
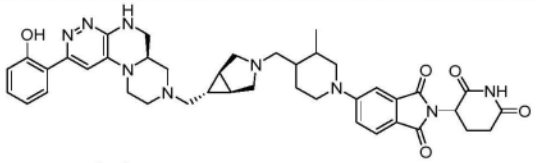
[1510]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
147	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(6-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮	745.4	745.3
	^{1}H NMR (CD_3OD-d_4, 400MHz): δ 7.63-7.64 (m, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.05-7.06 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.63-6.65 (m, 1H), 5.05-5.08 (m, 2H), 4.32-4.35 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.73-3.76 (m,1H), 3.57 (s, 5H), 3.39-3.41 (m, 2H), 3.23-3.27 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.78-2.90 (m, 2H), 2.68-2.74 (m, 4H), 2.54 (s, 2H), 2.15-2.18 (m, 5H)。		
148	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-2-甲基哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	747.4	747.3
	^{1}H NMR ($CD3OD$-d_4, 400MHz): δ 7.68-7.70 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.25-7.46 (m, 4H), 7.03-7.07 (m, 2H), 5.05-5.09 (m, 2H), 3.67-4.53 (m,7H), 3.40-3.48 (m, 3H), 3.07-3.24 (m, 8H), 2.70-2.87 (m, 3H), 1.65-2.60 (m, 11H), 1.19-1.43 (m, 7H)。		
149	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-氟-4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	750.3	750.3
	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ7.68-7.70 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.28-7.58 (m, 2H), 7.02-7.07 (m, 2H), 6.86-6.93 (m, 2H), 4.91-4.95 (m, 1H), 3.74-3.78 (m, 3H), 3.53-3.56 (m, 2H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.07-3.15 (m, 3H), 2.84-2.85 (m,2H), 2.64 (s, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.49-2.52 (m, 2H), 2.34 (s, 2H), 2.11-2.14 (m, 2H), 1.93-1.97 (m, 3H), 1.58-1.75 (m,6H), 1.26 (s,3H)。		
150	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)异吲哚	774.0	774.0

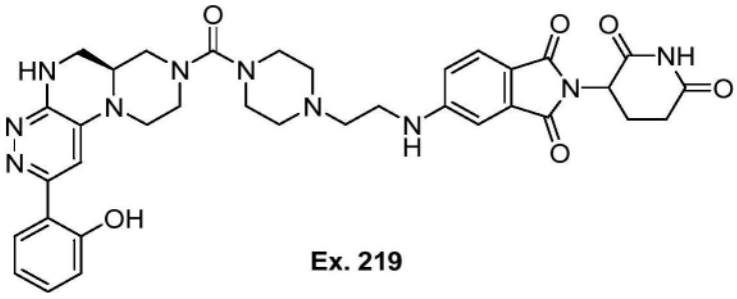
[1511]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
	啉-1,3-二酮		
	^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.65 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.03 (t, J = 8.2Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 12.5, 5.6Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.87 – 3.36 (m, 12H), 3.23 (d, J = 6.8Hz, 2H), 3.00 – 2.59 (m, 8H), 2.26 – 1.97 (m, 7H), 1.87 – 1.60 (m, 7H), 1.49 (s, 2H)。		
151	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-3-甲基吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	732.4	732.4
	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz): δ 14.81(s, 1H), 11.05 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 6.89-6.83 (m, 4H), 5.06-5.01 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 3H),3.22 (m,1H), 3.19-3.16 (m, 2H), 3.07-3.01(m, 3H), 2.89-2.56 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 2H).2.1-2.09 (m, 1H), 2.0-1.98 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.23 (s, 5H), 1.14-1.12 (m, 1H), 1.05 (m, 3H)。		
152	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)乙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	746.4	746.4
	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 14.75 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.0Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.35 (d, J = 3.0Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 3H), 6.87 – 6.83 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 12.8, 5.4Hz, 1H), 4.02 (d, J = 12.4Hz, 3H), 3.52 – 3.46 (m, 1H), 3.24 – 2.87 (m, 10H), 2.54 (s, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.23 – 2.02 (m, 5H), 1.75 (t, J = 11.0Hz, 3H), 1.57 (s, 1H), 1.34 (d, J = 6.9Hz, 2H), 1.17 (dd, J = 24.4, 13.0Hz, 6H)。		
156	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	609.3	609.3
157	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	637.3	637.4

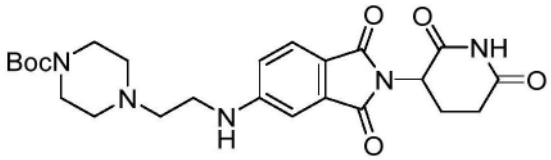
[1512]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
189	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[6-[[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]甲基]-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-基]异吲哚-1,3-二酮	746.4	746.4
190	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(1S,5R)-6-[4-[[(10S)-4-(2-羟基苯基)-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯-12-基]甲基]哌啶-1-基]-3-氮杂双环[3.2.0]庚烷-3-基]异吲哚-1,3-二酮	732.4	732.3
197	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	746.4	746.4
198	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	746.4	746.3

[1513] 实施例219:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-鎓基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

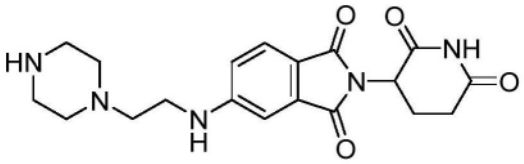
[1514] 
Ex. 219

[1515] 步骤1:4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1516] 

[1517] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮(220mg,0.80mmol)在NMP(4mL)中的混合物中添加4-(2-氨基乙基)四氢-1-(2H)-吡嗪甲酸叔丁酯(219mg,0.96mmol)和DIPEA(0.39mL,2.39mmol)。将混合物在微波反应器中在140℃处搅拌1小时。通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1% TFA)/MeCN,以流速:30mL/min纯化所得溶液,得到所需产物(500mg,0.79mmol,99.6%收率)。$C_{24}H_{32}N_5O_6$(M+H)+m/z的LCMS计算值=486.2;实测值:486.2。

[1518] 步骤2:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-哌嗪-1-基乙基氨基)异吲哚-1,3-二酮

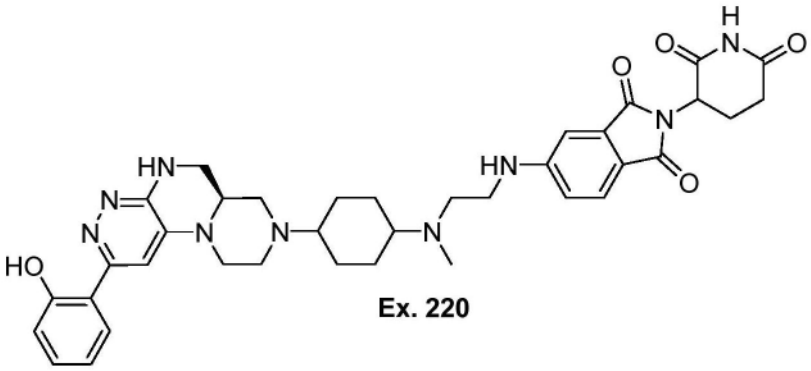
[1519] 

[1520] 向4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.03mmol)在1,4-二噁烷(4mL)中的混合物中添加HCl/二噁烷(4M)(2.57mL,10.3mmol)。将混合物在10℃处搅拌20小时。减压去除挥发物,得到呈其HCl盐的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-哌嗪-1-基乙基氨基)异吲哚-1,3-二酮(419mg,0.76mmol,73.9%收率)。$C_{19}H_{24}N_5O_4$(M+H)+m/z的LCMS计算值=386.0;实测值:386.0。

[1521] 步骤3:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

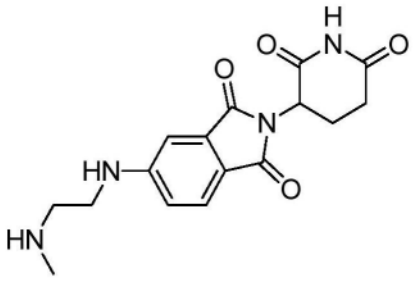
[1522] 在0℃处向(R)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(50.0mg,0.18mmol)在DCM(3mL)和DMF(1mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.06mL,0.35mmol)和三光气(26.2mg,0.09mmol)。2小时后,添加2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-哌嗪-1-基乙基氨基)异吲哚-1,3-二酮(68.0mg,0.18mmol)。将所得混合物温热至室温并搅拌过夜。通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN,以流速:30mL/min纯化反应混合物,得到呈白色固体的所需产物(3.9mg,0.0044mmol,2.5%收率)。$C_{35}H_{39}N_{10}O_6$(M+H)+m/z的LCMS计算值=695.2;实测值:695.0。

[1523] 实施例220:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)环己基)(甲基)氨基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1524] 

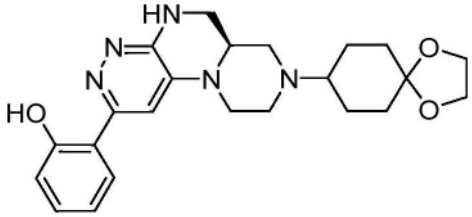
Ex. 220

[1525] 步骤1:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(甲基氨基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1526] 

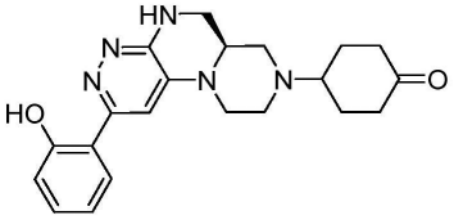
[1527] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮(500mg,1.81mmol)、DIPEA(0.45mL,3.62mmol)和N-(2-氨基乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(347mg,1.99mmol)在NMP(5mL)中的混合物在120℃处在微波照射下搅拌1小时。通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μM,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN,以流速:50mL/min纯化混合物,得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[2-(甲基氨基)乙基氨基]异吲哚-1,3-二酮(260mg,0.79mmol,43.5%收率)。$C_{16}H_{19}N_4O_4$(M+H)+m/z的LCMS计算值=331.1;实测值:331.2。

[1528] 步骤2:(S)-2-(8-(1,4-二氧代螺[4.5]癸烷-8-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

[1529] 

[1530] 在室温处向(R)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(35mg,0.11mmol)和1,4-二氧杂螺[4,5]癸-8-酮(34mg,0.22mmol)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加乙酸(0.02mL,0.36mmol)。2小时后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(116mg,0.55mmol)。将所得混合物在室温处搅拌过夜。减压去除挥发物并通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,40g)上,用流动相:H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN,以流速:30mL/min纯化反应混合物,得到呈白色固体的所需产物(40mg,0.094mmol,86.3%收率)。$C_{23}H_{30}N_5O_3$(M+H)+m/z的LCMS计算值=424.2;实测值:424.0。

[1531] 步骤3:(S)-4-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)环己-1-酮

[1532] 

[1533] 向(S)-2-(8-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(40mg,0.09mmol)在水(5mL)中的混合物中添加甲酸(1.74g,37.8mmol)。将混合物在90℃处搅拌18小时。去除挥发物,得到呈褐色油状物的粗产物(35.0mg,0.092mmol,97.7%收率)。$C_{21}H_{26}N_5O_2$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=380.2;实测值:380.2。

[1534] 步骤4:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-((4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)环己基)(甲基)氨基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

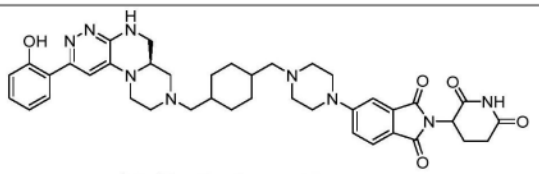
[1535] 在室温处向(S)-4-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)环己-1-酮(20.0mg,0.05mmol)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(甲基氨基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(17mg,0.05mmol)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加乙酸(0.02mL,0.26mmol)。2小时后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(34mg,0.16mmol)。再过16小时后,通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,40g)上,用流动相:H_2O (0.1%NH_4HCO_3)/MeCN,以流速:30mL/min纯化混合物,得到呈白色固体的所需产物(0.8mg,0.001mmol,2.0%收率)。$C_{37}H_{44}N_9O_5$ (M+H)+m/z的LCMS计算值=694.3;实测值:694.2。

[1536] 实施例68

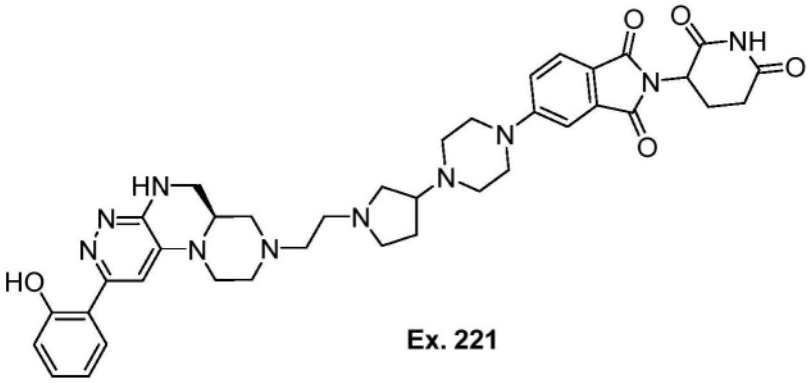
[1537] 使用实施例220的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表27中的实施例。

[1538] 表27-实施例68

[1539]

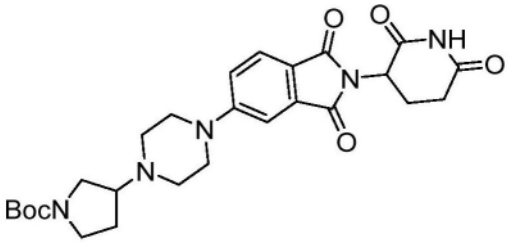
实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
168	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)环己基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	734.4	734.3

[1540] 实施例221:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(1-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)吡咯烷-3-基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1541] 

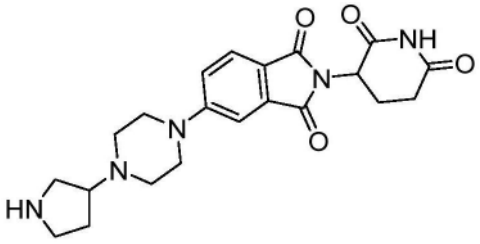
Ex. 221

[1542] 步骤1:3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1543] 

[1544] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-哌嗪-1-基异吲哚-1,3-二酮(80.0mg,0.23mmol)和Boc-3-吡咯烷酮(43.3mg,0.23mmol)在DMF(1mL)中的混合物中添加AcOH(0.07mL,1.17mmol)。将所得混合物在15℃处搅拌2小时。添加$NaBH(OAc)_3$(99.0mg,0.47mmol)。16小时后,通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1% TFA)/MeCN,以流速:30mL/min纯化反应混合物,得到呈白色固体的所需产物(122mg,97.0%收率)。$C_{26}H_{34}N_5O_6$ $(M+H)^+$的LCMS计算值:m/z=512.2;实测值:412.1(M+H-100)。

[1545] 步骤2:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-吡咯烷-3-基哌嗪-1-基)异吲哚-1,3-二酮

[1546] 

[1547] 在20℃处向3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(122mg,0.24mmol)在DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1.00mL,13.1mmol)。18小时后,去除挥发物并通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1%TFA)/MeCN,以流速:30mL/min纯化残余物,得到呈白色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-吡咯烷-3-基哌嗪-1-基)异吲哚-1,3-二酮(94.0mg,96%收率)。$C_{21}H_{26}N_5O_4$ $(M+H)^+$m/z的LCMS计算值=412.2;实测值:412.2。

[1548] 步骤3:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(1-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)吡咯烷-3-基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1549] 向1,2-二溴乙烷(36.5mg,0.19mmol)在DIPEA(0.02mL,0.15mmol)中的混合物中添

加2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-吡咯烷-3-基哌嗪-1-基)异吲哚-1,3-二酮(20.0mg,0.05mmol)和(R)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基]苯酚(27.5mg,0.10mmol)在DMF(0.40mL)中的溶液。将所得混合物在70℃处搅拌1小时。通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,40g)上,用流动相:H_2O(0.1% TFA)/MeCN,以流速:30mL/min纯化反应混合物,得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[1-[2-[(10S)-4-(2-羟基苯基))-1,5,6,8,12-五氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2,4,6-三烯-12-基]乙基]吡咯烷-3-基]哌嗪-1-基]异吲哚-1,3-二酮(2.00mg,5.6%收率)。$C_{38}H_{45}N_{10}O_5$(M+H)+m/z的LCMS计算值=721.4;实测值:721.2。

[1550] 实施例243

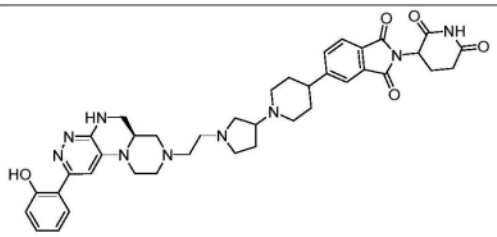
[1551] 使用实施例218的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表28中的实施例。

[1552] 表28-实施例243

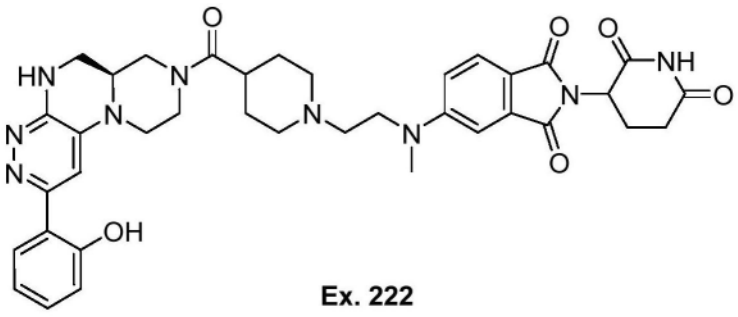
[1553]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z

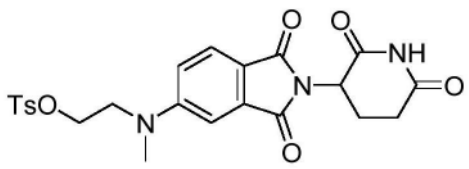
[1554]

243	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-(1-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)吡咯烷-3-基)哌啶-4-基)异吲哚啉-1,3-二酮	720.4	720.2

[1555] 实施例222:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1556] 

[1557] 步骤1:4-甲基苯磺酸2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)(甲基)氨基)乙酯

[1558] 

[1559] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[2-羟基乙基(甲基)氨基]异吲哚-1,3-二酮(100.0mg,0.30mmol)、甲苯磺酰氯(63.3mg,0.33mmol)和Et_3N(0.13mL,0.91mmol)在DCM(5mL)中的溶液在25℃处搅拌过夜。去除挥发物并通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1%TFA)/MeOH,以流速:30mL/min纯化残余物,得到呈黄色固体的所需产物(62.0mg,0.127mmol,42.3%收率)。$C_{23}H_{24}N_3O_7S(M+H)^+$m/z的LCMS计算值=486.1;实测值:486.2。

[1560] 步骤2:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-羰基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

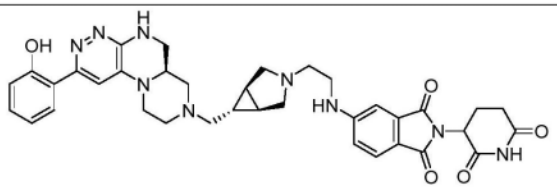
[1561] 将4-甲基苯磺酸2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)(甲基)氨基)乙酯(80.0mg,0.16mmol)、DIEA(0.08mL,0.49mmol)和KI(82.1mg,0.49mmol)在DMF(2mL)中的混合物在60℃处搅拌过夜。冷却后,添加(S)-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)(哌啶-4-基)甲酮(39.5mg,0.10mmol)和DIEA(0.04mL,0.33mmol)。然后将所得混合物在110℃处搅拌过夜。通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1%NH_4HCO_3)/MeCN,以流速:30mL/min纯化反应混合物,得到呈黄色固体的所需产物(1.86mg,0.00263mmol,2.4%收率)。$C_{37}H_{42}N_9O_6(M+H)^+$m/z的LCMS计算值=708.3;实测值:708.1。

[1562] 实施例153、224-229和245-247

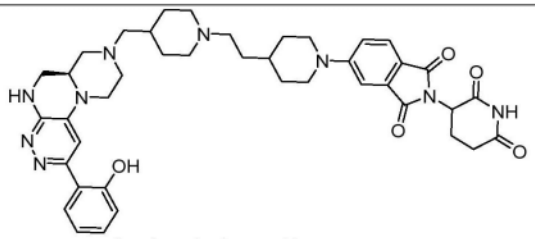
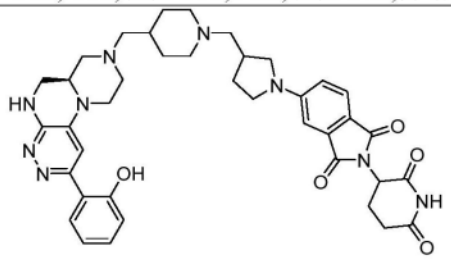
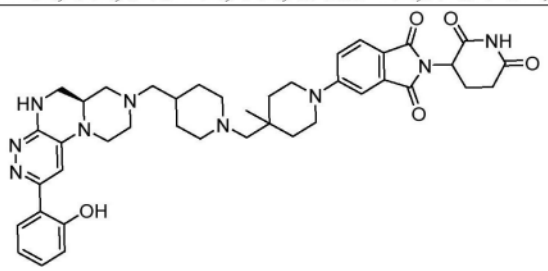
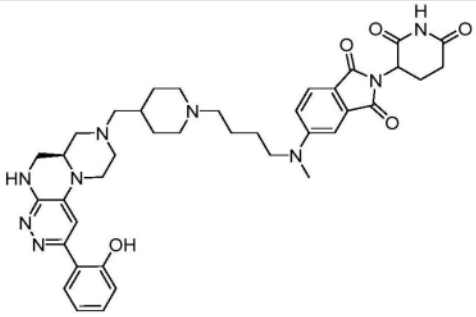
[1563] 使用实施例222的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表29中的实施例。

[1564] 表29-实施例153、224-229和245-246和248

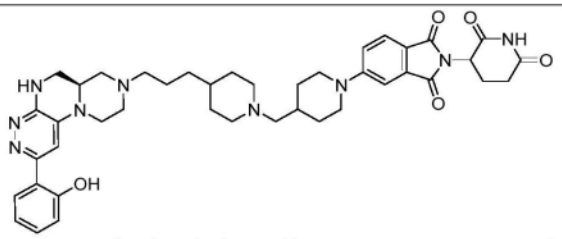
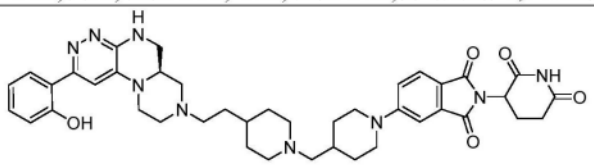
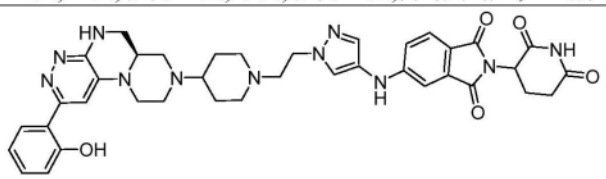
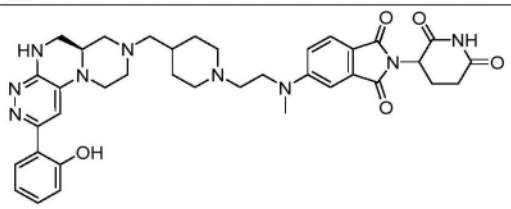
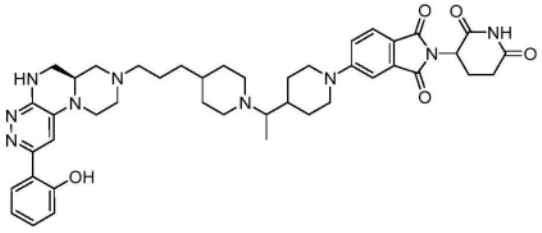
[1565]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
153	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮	678.3	678.3
	^1H NMR (CD_3OD, 400MHz): δ 8.6-8.4 (m, 3H), 7.75 (s, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.4-7.3 m, 4H), 7.0 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 4.55-4.5 (m, 3H), 4.2 (m, 1H), 3.9-3.7 (m, 4H), 3.6-3.3 (m, 18H), 3.0-2.8 (m, 4H), 2.75-2.25 (m, 8H)。		

[1566]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
224	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	748.4	748.2
225	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	720.4	720.2
226	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	748.4	748.2
227	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((4-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)丁基)(甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮	722.2	722.2

[1567]

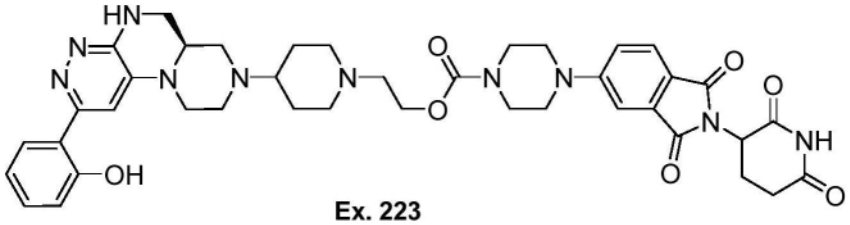
实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
228	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)丙基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	762.4	762.2
229	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(2-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)乙基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	748.4	748.2
245	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮	732.2	732.2
246	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮	694.3	694.2
248	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(1-(4-(3-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪	776.4	776.2

[1568]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
	-8-基)丙基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮		
	^{1}H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.66 (d, *J*= 8.3Hz, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.44 (td, *J*= 8.0, 1.5Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.05 (t, *J*= 7.5Hz, 2H), 6.84 (d, *J*= 1.9Hz, 1H), 6.68 (dd, *J*= 8.3, 2.0Hz, 1H), 5.07 (dd, *J*= 12.4, 5.4Hz, 1H), 4.31 (dd, *J*= 16.6, 8.6Hz, 3H), 3.99 – 3.84 (m, 3H), 3.73 (dd, *J*= 12.3, 3.9Hz, 1H), 3.59 (dd, *J*= 24.2, 11.8Hz, 6H), 3.40 (dd, *J*= 12.3, 7.6Hz, 2H), 3.16 – 3.00 (m, 2H), 2.99 – 2.85 (m, 4H), 2.83 – 2.64 (m, 4H), 2.26 – 2.03 (m, 4H), 1.61 (d, *J*= 12.3Hz, 2H)。		

[1569] 实施例223:4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-甲酸2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙酯

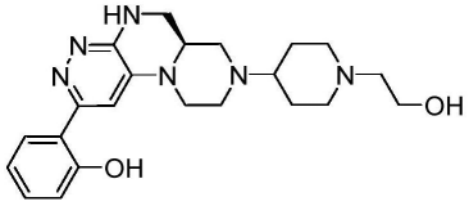
[1570]



Ex. 223

[1571] 步骤1:(S)-2-(8-(1-(2-羟乙基)哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚

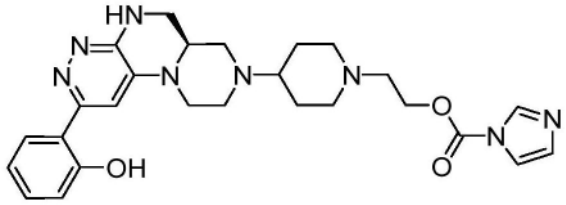
[1572]



[1573] 向(R)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(70.0mg,0.19mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加2-溴乙醇(29.4mg,0.24mmol)和DIPEA(0.09mL,0.57mmol)。将反应混合物在60℃处搅拌16小时。通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μM,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN,以流速:30mL/min纯化反应混合物,得到所需产物(34.5mg,44.0%收率)。$C_{22}H_{31}N_6O_2$ (M+H)+m/z的LCMS计算值=411.2;实测值:411.2。

[1574] 步骤2:1H-咪唑-1-甲酸(S)-2-(4-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙酯

[1575]



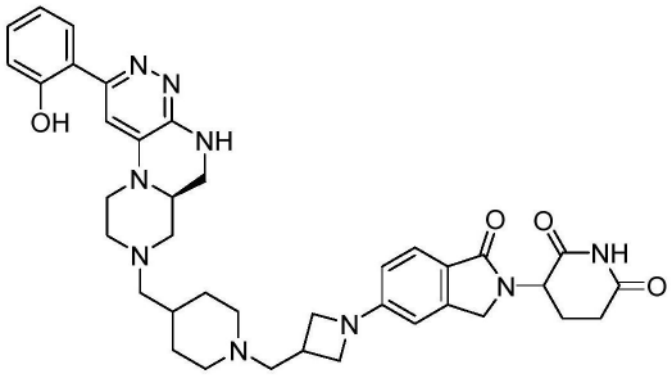
[1576] 向1,1'-羰二咪唑(20.1mg,0.12mmol)在DMF(2.5mL)中的溶液中逐份添加(S)-2-(8-(1-(2-羟乙基)哌啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(34.0mg,0.08mmol)。将反应混合物在30℃处搅拌18小时。将所得混合物用水稀释并用EA萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并过滤。浓缩滤液,得到所需产物(17.0mg,41%收率),其直接用于下一步骤。$C_{26}H_{33}N_8O_3$ (M+H)+m/z的LCMS计算值=

505.2;实测值:505.2。

[1577] 步骤3:4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-羧酸2-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙酯

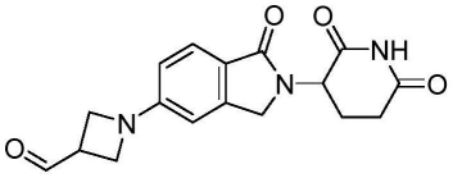
[1578] 向1H-咪唑-1-甲酸(S)-2-(4-(2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙酯(17.0mg,0.03mmol)在THF(6mL)中的溶液中添加2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-哌嗪-1-基异吲哚-1,3-二酮(11.5mg,0.03mmol)。将反应混合物在85℃处搅拌18小时。去除挥发物,并通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN,以流速:30mL/min纯化残余物,得到呈白色固体的所需产物(6.4mg,20%收率)。$C_{40}H_{47}N_{10}O_7$(M+H)+m/z的LCMS计算值=779.2;实测值:779.2。

[1579] 实施例230:3-(5-(3-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1580] 

Ex. 230

[1581] 步骤1:1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-甲醛

[1582] 

[1583] 在0℃处向3-(5-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.30mmol)在DMF(4mL)中的混合物中添加戴斯-马丁氧化剂(258mg,0.61mmol)。将混合物在室温处搅拌2小时。添加饱和$NaHCO_3$溶液,并用EA(50mL×2)萃取混合物。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并浓缩,得到粗产物,其不经纯化用于下一步骤。$C_{17}H_{18}N_3O_4$(M+H)+m/z的LCMS计算值=328.1;实测值:328.0。

[1584] 步骤2:3-(5-(3-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1585] 在室温处向(S)-2-(8-(哌啶-4-基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(20mg,0.05mmol)和1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-

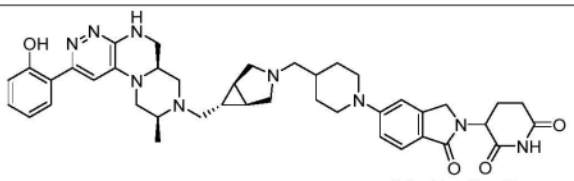
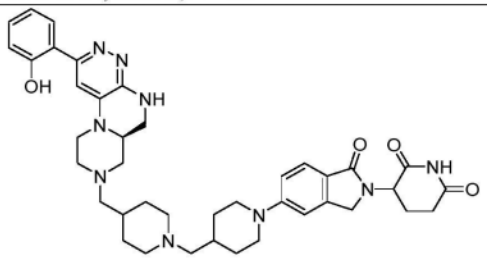
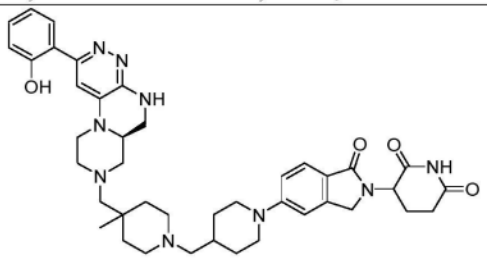
基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-甲醛(43mg,0.13mmol)在DMF(3mL)中的搅拌溶液中添加AcOH(0.02mL,0.26mmol)。1小时后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(33mg,0.16mmol)。16小时后,通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,40g)上,用流动相:H_2O(0.1%NH_4HCO_3)/ACN以流速:30mL/min纯化混合物,得到呈白色固体的所需产物(1.1mg,0.00132mmol,2.52%收率)。$C_{38}H_{46}N_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=692.4;实测值:692.2。

[1586] 实施例57、231、250、251、267和268

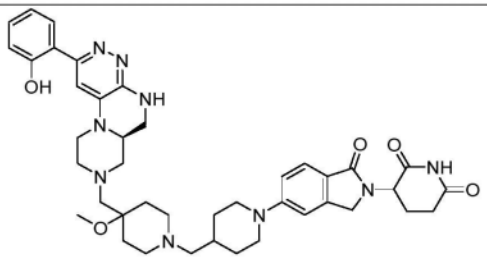
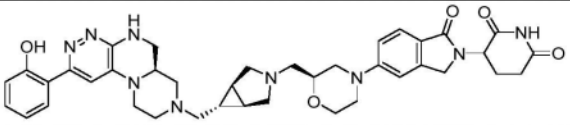
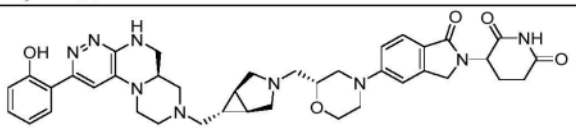
[1587] 使用实施例230的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表30中的实施例。

[1588] 表30-实施例57、231、250、251、267和268

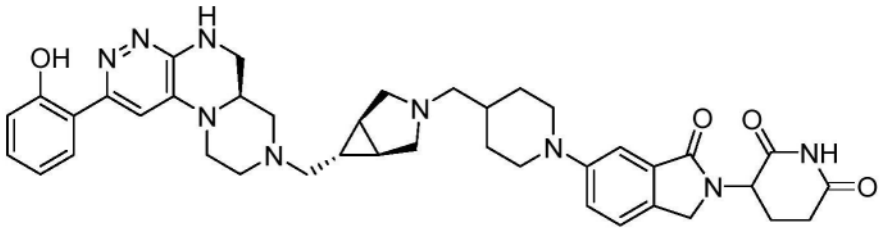
[1589]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
57	 3-(5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-羟基苯基)-9-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	732.4	732.3
231	 3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	720.4	720.2
250	 3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	734.4	734.3

[1590]

251	 3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	750.4	750.2
267	 3-(5-((S)-2-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)吗啉基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	720.4	720.4
268	 3-(5-((R)-2-(((1R,5S,6S)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)吗啉基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	720.4	720.3

[1591] 实施例232:3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1592] 

Ex. 232

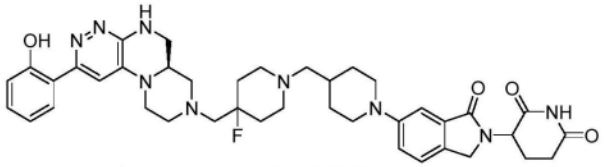
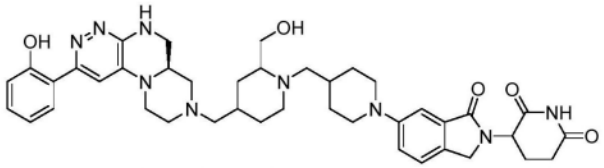
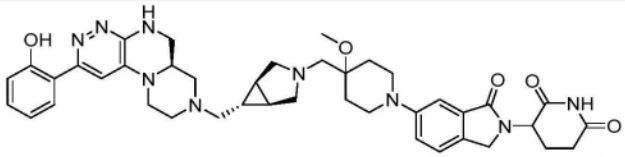
[1593] 在35℃处向1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲醛(38.0mg,0.11mmol)和2-((S)-8-(((1R,5S,6r)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(15.0mg,0.04mmol)在DMF(1mL)中的溶液中添加DIPEA(0.04mL,0.24mmol)和AcOH(0.08mL,1.40mmol)。1小时后,添加$NaBH(OAc)_3$(25.2mg,0.12mmol)并将所得混合物在25℃处再搅拌1小时。通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μM,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1%NH_4HCO_3)/MeCN,以流速:50mL/min纯化反应混合物,得到所需产物(2.91mg,0.0032mmol,8.0%收率)。$C_{40}H_{48}N_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=718.4;实测值:718.4。

[1594] 实施例233、235和252

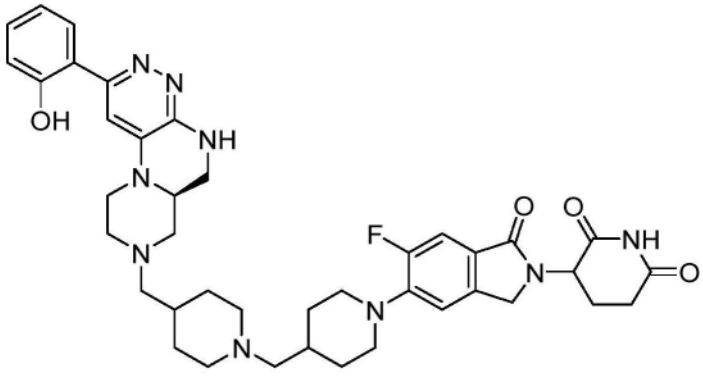
[1595] 使用实施例232的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表31中的实施例。

[1596] 表31-实施例233、235和252

[1597]

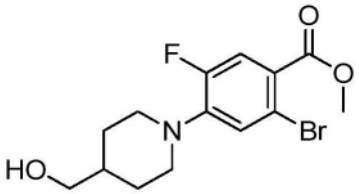
实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
233	 3-(6-(4-((4-氟-4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	738.4	738.3
235	 3-(6-(4-((2-(羟甲基)-4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	750.4	750.5
252	 3-(6-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	748.4	748.2

[1598] 实施例234:3-(6-氟-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1599] 

Ex.234

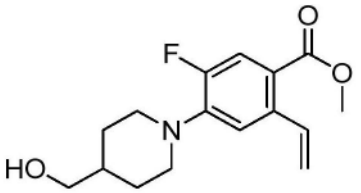
[1600] 步骤1:2-溴-5-氟-4-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

[1601] 

[1602] 将2-溴-4,5-二氟苯甲酸甲酯(5.00g,19.9mmol)、DIPEA(10.4mL,59.8mmol)和4-

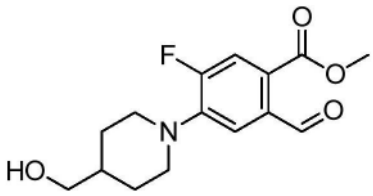
哌啶甲醇(2.75g,23.9mmol)在DMSO(20mL)中的溶液在90℃处搅拌18小时。将混合物用水稀释并用EA(50mL×2)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化(PE/EA=2/1),得到呈白色固体的2-溴-5-氟-4-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]苯甲酸甲酯(3.90g,11.3mmol,56.6%收率)。$C_{14}H_{18}BrFNO_3$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=346.0;实测值:346.0。

[1603] 步骤2:5-氟-4-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-2-乙烯基苯甲酸甲酯

[1604] 

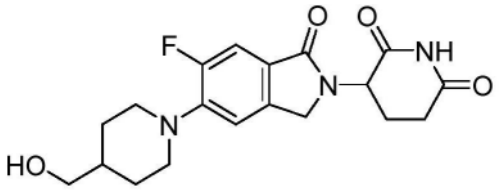
[1605] 将4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.07g,6.93mmol)、K_3PO_4(3.68g,17.33mmol)和2-溴-5-氟-4-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(2.00g,5.78mmol)在1,4-二噁烷(50mL)和水(10mL)中的混合物在70℃处在N_2气氛下搅拌18小时。将反应用水稀释并用EA(50mL×2)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(PE/EA=2/1)纯化,得到所需产物(1.00g,3.41mmol,59.0%收率)。$C_{16}H_{20}FNO_3$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=294.1;实测值:294.2。

[1606] 步骤3:1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲醛

[1607] 

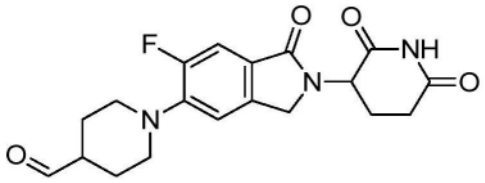
[1608] 在-65℃处向5-氟-4-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-2-乙烯基苯甲酸甲酯(1.00g,3.41mmol)在DCM(20mL)中的搅拌溶液中引入O_3。10分钟后,反应混合物变蓝。去除O_3并继续再引入O_2 10分钟,然后添加二甲基硫烷(6滴),并将所得混合物在室温处再搅拌1小时。去除挥发物,并将残余物通过硅胶色谱法(PE/EA=2/1)纯化,得到所需产物(280mg,0.95mmol,27.8%收率)。$C_{15}H_{19}FNO_4$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=296.1;实测值:296.1。

[1609] 步骤4:3-(6-氟-5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1610] 

[1611] 将1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲醛(350mg,1.19mmol)、3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(234mg,1.42mmol)、DIEA(0.32mL,1.92mmol)和AcOH(0.64mL,11.12mmol)在DMF(5mL)中的溶液在25℃处搅拌1小时。添加$NaBH(OAc)_3$(754mg,3.56mmol)。16小时后,通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1% TFA)/ACN,以流速:50mL/min纯化混合物,得到所需产物(120mg,0.32mmol,27.0%收率)。$C_{19}H_{23}FN_3O_4$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=376.2;实测值:376.0。

[1612] 步骤5:1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲醛

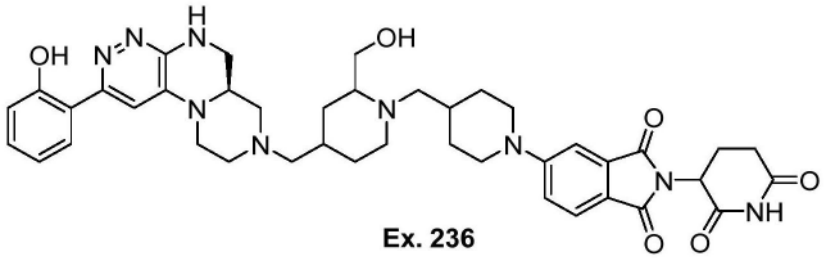
[1613] 

[1614] 在室温处向3-(6-氟-5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(70mg,0.19mmol)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中添加戴斯-马丁氧化剂(119mg,0.28mmol)。2小时后,添加饱和$NaHCO_3$水溶液并将所得混合物用EA(50mL×2)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并浓缩,得到粗产物。粗产物未经进一步纯化即用于下一步骤。$C_{19}H_{21}FN_3O_4$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=374.1;实测值:374.2。

[1615] 步骤6:3-(6-氟-5-(4-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1616] 将(S)-2-(8-(哌啶-4-基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(24mg,0.06mmol)、DIEA(0.04mL,0.48mmol)、AcOH(0.09mL,1.61mmol)和1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲醛(60.0mg,0.16mmol)在DMF(3mL)中的溶液在室温处搅拌1小时。添加三乙酰氧基硼氢化钠(102mg,0.48mmol)并将反应混合物在室温处搅拌过夜。通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,40g)上,用流动相:H_2O(0.1% TFA)/ACN以流速:50mL/min纯化反应混合物,得到呈白色固体的所需产物(21mg,0.028mmol,17.4%收率)。$C_{40}H_{49}FN_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=738.4;实测值:738.2。

[1617] 实施例236:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((2-(羟甲基)-4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1618] 

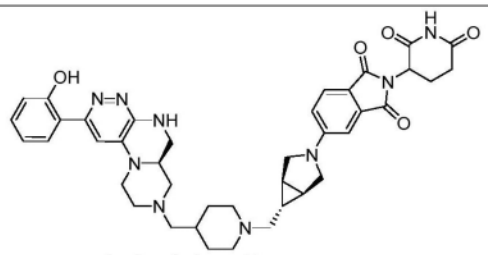
[1619] 在35℃处,向2-((6aS)-8-((2-(羟甲基)哌啶-4-基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基)苯酚(28.0mg,0.07mmol)和1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲醛(43.0mg,0.12mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加AcOH(0.04mL,0.70mmol)。2小时后,添加$NaBH(OAc)_3$(43.4mg,0.20mmol)并将所得混合物在25℃处再搅拌2小时。通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1% TFA)/MeCN,以流速:50mL/min纯化反应混合物,得到呈白色固体的所需产物(20.8mg,0.023mmol,34.3%收率)。$C_{41}H_{50}N_9O_6$ $(M+H)+$ m/z的LCMS计算值=764.4;实测值:764.4。

[1620] 实施例154和实施例249

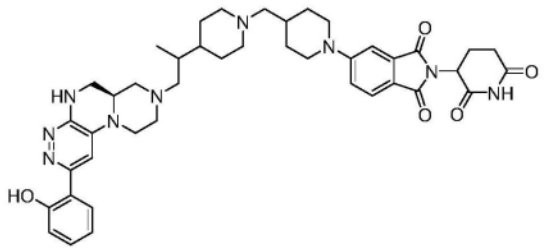
[1621] 使用实施例236的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表32中的实施例。

[1622] 表32-实施例154和实施例249

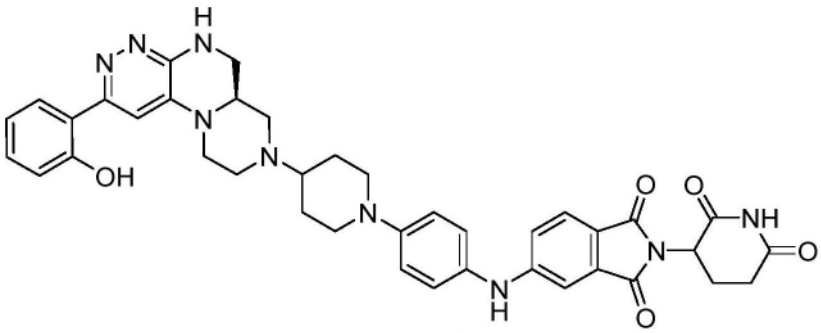
[1623]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
154	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1R,5S,6s)-6-((4-(((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮	732.4	732.4

[1624]

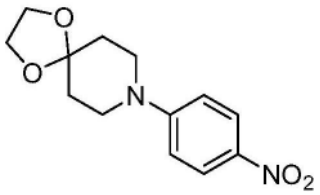
249	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(1-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)丙烷-2-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	762.4	762.2

[1625] 实施例240:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((4-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1626] 

Ex. 240

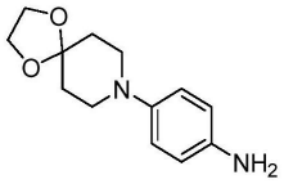
[1627] 步骤1:8-(4-硝基苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[1628] 

[1629] 向1-氟-4-硝基苯(1.00g,7.09mmol)和1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸烷(1.22g,8.50mmol)在DMF(10mL)中的混合物中添加碳酸钾(1.96g,14.2mmol)。将混合物在80℃处搅

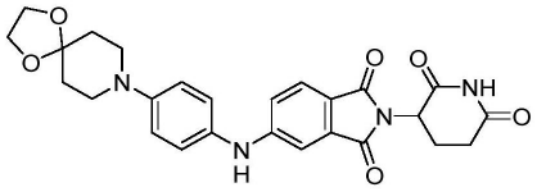
拌2小时。然后将反应混合物用水(50mL)稀释,并用EA(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过硅胶色谱法纯化(PE/EA=5/1),得到8-(4-硝基苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(1.87g,99%收率)。$C_{13}H_{17}N_2O_4$(M+H)+m/z的LCMS计算值=265.1;实测值:265.2。

[1630] 步骤2:4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯胺

[1631] 

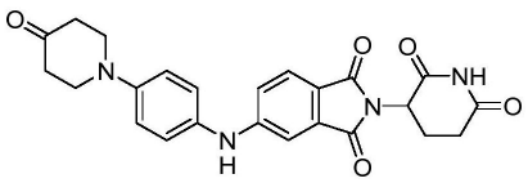
[1632] 向8-(4-硝基苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(500mg,1.89mmol)在甲醇(20mL)中的混合物中添加Pd/C(10%,40.1mg,0.38mmol)。将反应容器用氢气吹扫3次。然后将所得混合物在20℃处搅拌过夜。过滤反应混合物并浓缩滤液,得到呈油状物的4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯胺(550mg,95%收率)。$C_{13}H_{19}N_2O_2$(M+H)+m/z的LCMS计算值=235.1;实测值:235.2。

[1633] 步骤3:5-((4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1634] 

[1635] 向4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯胺(100mg,0.43mmol)、5-溴-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮(144mg,0.43mmol)、联苯-2-基(二环己基)膦(15.0mg,0.04mmol)和叔丁醇钾(67.1mg,0.60mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加二乙酸钯(19.5mg,0.02mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡3分钟。在微波照射下将混合物在100℃处搅拌1小时。之后,用水(50mL)洗涤反应混合物,并用EA(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(PE/EA=2/1)纯化,并通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,40g)上,用流动相:H_2O(0.1%NH_4HCO_3)/MeCN,以流速:30mL/min纯化,得到呈白色固体的所需产物(18mg,8.60%收率)。$C_{26}H_{27}N_4O_6$(M+H)+m/z的LCMS计算值=491.2;实测值:491.0。

[1636] 步骤4:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-(4-氧杂哌啶-1-基)苯胺基]异吲哚-1,3-二酮

[1637] 

[1638] 向甲酸(2.0mL,53.0mmol)在水(5mL)中的混合物中添加5-((4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(18.0mg,0.04mmol)。将混合物在90℃处搅拌4小时。浓缩反应混合物,得到粗产物2-(2,6-

二氧代哌啶-3-基)-5-[4-(4-氧代哌啶-1-基)苯胺基]异吲哚-1,3-二酮(100mg,0.0224mmol,61.0%收率)。$C_{24}H_{23}N_4O_5$(M+H)+m/z的LCMS计算值=447.17;实测值:446.8、464.8。

[1639] 步骤5:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((4-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1640] 在25℃处向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-(4-氧代哌啶-1-基)苯胺基]异吲哚-1,3-二酮(15.0mg,0.03mmol)和(R)-2-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-2-基]苯酚(19.0mg,0.07mmol)在DMF(1mL)中的搅拌溶液中添加AcOH(10.1mg,0.17mmol)。0.5小时后,添加$NaBH(OAc)_3$(21.4mg,0.10mmol)。将所得混合物在25℃处搅拌过夜。通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,40g)上,用流动相:H_2O(0.1%NH_4HCO_3)/MeCN,以流速:30mL/min纯化反应混合物,得到呈白色固体的所需产物(3.7mg,0.0046mmol,13.7%收率)。$C_{39}H_{40}N_9O_5$(M+H)+m/z的LCMS计算值=714.3;实测值:714.1。

[1641] 实施例241、244和258

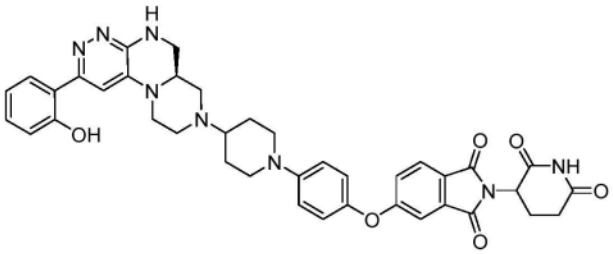
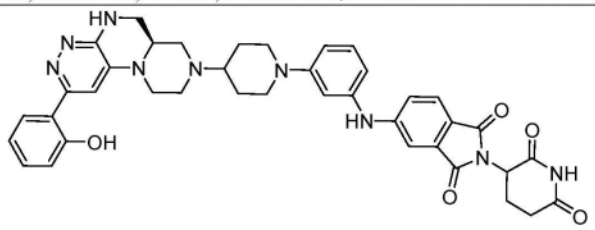
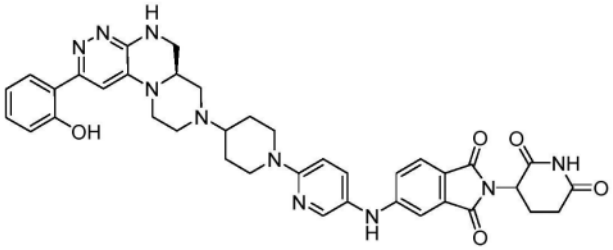
[1642] 使用实施例232的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表33中的实施例。

[1643] 表33-实施例241、244和258

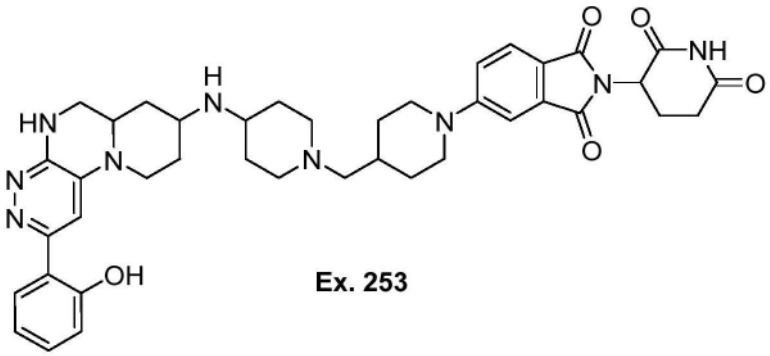
[1644]

实施例	结构/名称	计算的$(M+H)^+$ m/z	实测的$(M+H)^+$ m/z

[1645]

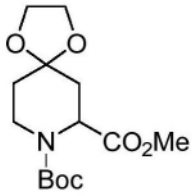
241	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)苯氧基)异吲哚啉-1,3-二酮	715.3	715.3
244	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮	714.3	714.3
258	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((6-(4-((S)-2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮	715.3	715.4

[1646] 实施例253:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-((2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1647] 

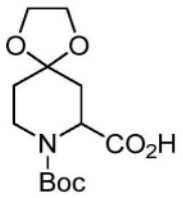
Ex. 253

[1648] 步骤1:1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-7,8-二甲酸8-(叔丁基)7-甲酯

[1649] 

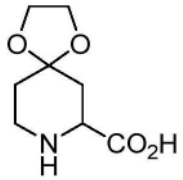
[1650] 使4-氧代哌啶-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(10.0g,38.9mmol)、乙二醇(8.44g,136mmol)和对甲苯磺酸(669mg,3.89mmol)在甲苯(150mL)中的溶液回流过夜。将反应混合物浓缩,用水稀释并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并通过柱色谱法在硅胶柱上纯化(PE/EA=5/1),得到呈黄色油状物的所需产物(6.60g,21.9mmol,56.4%收率)。$C_{14}H_{24}NO_6$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=302.2;实测值:202.0(M+H-100)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.79-4.97(m,1H),3.86-4.00(m,5H),3.73(s,3H),3.26-3.32(m,1H),2.04-2.38(m,1H),1.62-1.85(m,3H),1.39-1.47(m,9H)。

[1651] 步骤2:8-(叔丁氧基羰基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸

[1652] 

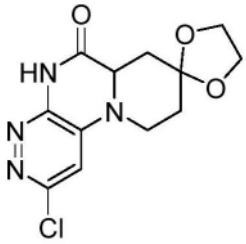
[1653] 将1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-7,8-二甲酸8-(叔丁基)7-甲酯(6.60g,21.9mmol)和LiOH(1.84g,43.8mmol)在甲醇(36mL)和水(18mL)中的混合物在25℃处搅拌过夜。将反应混合物用EA萃取。将1M HCl溶液添加到水层中以调节pH～4。将水溶液用EA萃取。将有机相用Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩滤液,得到呈无色油状物的粗产物(5.80g,20.2mmol,92.2%收率)。$C_{13}H_{22}NO_6$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=288.1;实测值:188.0(M+H-100)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ4.84-5.03(m,1H),3.87-4.07(m,5H),3.26-3.34(m,1H),2.40(t,J=14.8Hz,1H),1.64-1.88(m,3H),1.45-1.47(m,9H)。

[1654] 步骤3:1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸

[1655] 

[1656] 将8-(叔丁氧基羰基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸(5.80g,20.2mmol)和HCl的1,4-二噁烷溶液(4M,35mL)在DCM(50mL)中的溶液在25℃处搅拌2小时。减压去除挥发物,得到呈其HCl盐的1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸(4.10g,20.2mmol,99.8%收率)。$C_8H_{14}NO_4$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=188.1;实测值:188.0。

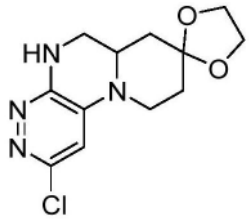
[1657] 步骤4:2-氯-6a,7,9,10-四氢螺[吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8,2'-[1,3]二氧戊环]-6(5H)-酮

[1658] 

[1659] 将1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸(300mg,1.60mmol)、4-溴-6-氯哒嗪-3-胺(735mg,3.53mmol)、Cs_2CO_3(2.09g,6.41mmol)和CuI(30.5mg,0.16mmol)在DMSO(12mL)中的混合物在微波反应器中在130℃处搅拌2小时。用EA萃取所得混合物。将合并的有机层

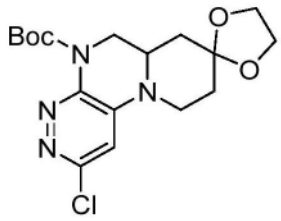
用盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥并过滤。浓缩滤液并通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上，用流动相:H_2O(0.1% TFA)/MeOH,以流速:50mL/min纯化，得到呈黄色固体的2-氯-6a,7,9,10-四氢螺[吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8,2'-[1,3]二氧戊环]-6(5H)-酮(110mg,0.371mmol,23.1%收率)。$C_{12}H_{14}ClN_4O_3$(M+H)$^+$m/z的LCMS计算值＝297.1;实测值:297.0。

[1660] 步骤5:2-氯-5,6,6a,7,9,10-六氢螺[吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8,2'-[1,3]二氧戊环]

[1661] 

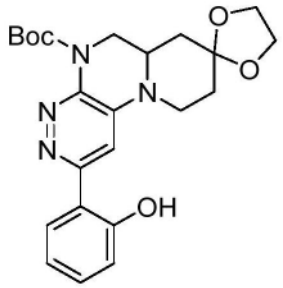
[1662] 将2-氯-6a,7,9,10-四氢螺[吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8,2'-[1,3]二氧戊环]-6(5H)-酮(760mg,2.56mmol)和BH_3•DMS(10M,2.56mL,25.6mmol)在THF(10mL)中的混合物在25℃处搅拌3小时。将反应用MeOH(2mL)淬灭，用水稀释并用EA萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥并过滤。浓缩滤液并通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上，用流动相:H_2O(0.1% TFA)/MeOH,以流速:50mL/min纯化残余物，得到呈白色固体的所需产物(430mg,1.52mmol,59.4%收率)。$C_{12}H_{16}ClN_4O_2$(M+H)$^+$m/z的LCMS计算值＝283.1;实测值:283.0。

[1663] 步骤6:4'-氯螺[1,3-二氧戊环-2,12'-1,5,6,8-四氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯]-8'-甲酸叔丁酯

[1664] 

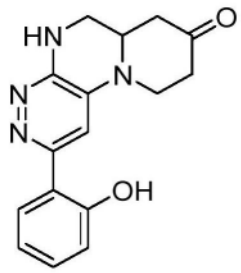
[1665] 将2-氯-5,6,6a,7,9,10-六氢螺[吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8,2'-[1,3]二氧戊环](430mg,1.52mmol)、Et_3N(1.06mL,7.60mmol)、Boc_2O(0.7mL,3.04mmol)和DMAP(19.7mg,0.15mmol)在DCM(10mL)中的混合物在25℃处搅拌过夜。将反应混合物用DCM稀释，用盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥并过滤。浓缩滤液并通过柱色谱法在硅胶柱上纯化(PE/EA＝2/1)，得到呈白色固体的所需产物(280mg,0.731mmol,48.1%收率)。$C_{17}H_{24}ClN_4O_4$(M+H)$^+$m/z的LCMS计算值＝383.2;实测值:383.2。

[1666] 步骤7:2-(2-羟基苯基)-6a,7,9,10-四氢螺[吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8,2'-[1,3]二氧戊环]-5(6H)-甲酸叔丁酯

[1667] 

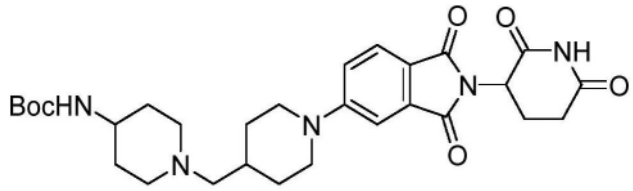
[1668] 将4'-氯螺[1,3-二氧戊环-2,12'-1,5,6,8-四氮杂三环[8.4.0.02,7]十四碳-2(7),3,5-三烯]-8'-甲酸叔丁酯(280mg,0.730mmol)、2-羟基-苯基硼酸(110mg,0.80mmol)、K_2CO_3(404mg,2.93mmol)和Pd(dppf)$_2Cl_2$(119mg,0.150mmol)在1,4-二噁烷(4mL)和水(2mL)中的混合物在微波反应器中在105℃处搅拌2小时。用EA萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并过滤。浓缩滤液并通过柱色谱法在硅胶柱上纯化(PE/EA=1/1),得到呈白色固体的所需产物(70.0mg,0.159mmol,21.7%收率)。$C_{23}H_{29}N_4O_5$(M+H)+m/z的LCMS计算值=441.2;实测值:441.4。

[1669] 步骤8:2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-酮

[1670] 

[1671] 将2-(2-羟基苯基)-6a,7,9,10-四氢螺[吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8,2'-[1,3]二氧戊环]-5(6H)-甲酸叔丁酯(10.0mg,0.02mmol)在水(1mL)和HCOOH(0.4mL)中的混合物在90℃处搅拌1小时。减压去除挥发物,得到呈白色固体的所需产物(6.40mg,0.0216mmol,95.1%收率),其直接用于下一步骤。$C_{16}H_{17}N_4O_2$(M+H)+m/z的LCMS计算值=297.1;实测值:297.2。

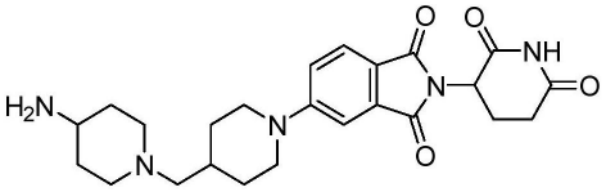
[1672] 步骤9:(1-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯

[1673] 

[1674] 在25℃处向N-哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(20.0mg,0.10mmol)、1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲醛(44.3mg,0.12mmol)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中添加AcOH(30.0mg,0.50mmol)。1小时后,添加$NaBH(OAc)_3$(63.5mg,0.30mmol)并将所得混合物在25℃处搅拌过夜。去除挥发物并通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1% TFA)/MeOH,以流速:50mL/min纯化残余物,得到呈褐色固体的所需产物(62.0mg,0.112mmol,44.9%收率)。$C_{29}H_{40}N_5O_6$(M+H)$^+$m/z的LCMS计算值=554.3;

实测值:554.2。

[1675] 步骤10:5-(4-((4-氨基哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1676] 

[1677] 将(1-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(86.0mg,0.16mmol)和TFA(0.08mL)在DCM(2mL)中的混合物在25℃处搅拌3小时。去除挥发物并通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1%TFA)/MeOH,以流速:50mL/min纯化残余物,得到呈黄色固体的所需产物(52.0mg,0.115mmol,73.8%收率)。$C_{24}H_{32}N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=454.2;实测值:454.2。

[1678] 步骤11:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-((2-(2-羟基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

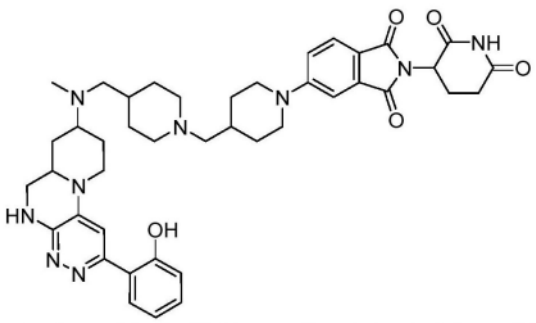
[1679] 在25℃处向5-(4-((4-氨基哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(10.0mg,0.02mmol)、DIEA(0.01mL,0.04mmol)和2-(2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-酮(6.53mg,0.02mmol)在DMF(1mL)中的搅拌溶液中添加AcOH(6.62mg,0.11mmol)。4小时后,添加$NaBH(OAc)_3$(5.56mg,0.07mmol)。再过2小时后,去除挥发物并通过Prep-HPLC在C18柱(20-35μm,100A,80g)上,用流动相:H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN,以流速:50mL/min纯化,得到呈黄色固体的所需产物(1.79mg,0.00171mmol,7.78%收率)。$C_{40}H_{48}N_9O_5$ $(M+H)^+$ m/z的LCMS计算值=734.4;实测值:734.2。

[1680] 实施例254

[1681] 使用实施例253的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表34中的实施例。

[1682] 表34-实施例254

[1683]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
254	 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(((2-(2-羟基-苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	762.4	762.2

[1684] 实施例242

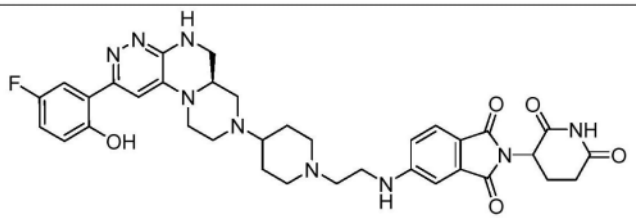
[1685] 使用实施例219的合成中描述的程序,用适当的中间体制备表35中的实施例。

[1686] 表35-实施例242

[1687]

实施例	结构/名称	计算的 $(M+H)^+$ m/z	实测的 $(M+H)^+$ m/z
242		684.3	683.9

[1688]



2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-((S)-2-(5-氟-2-羟基苯基)-5,6,6a,7,9,10-六氢-8H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c]哒嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1689] 实施例A:酶活性和细胞毒性研究

[1690] 化合物滴定和细胞培养

[1691] 将化合物溶解在DMSO中制备10mM储备液并进一步进行3倍连续稀释,保持最高浓度为10μM。将NCIH1693细胞和NCIH520细胞保持在补充有10%v/v FBS(GE Healthcare,目录号:SH30910.03)的PRMI 1640培养基(Corning Cellgro,目录号:10-040-CV)中,每周1:3分开两次。

[1692] 通过细胞内蛋白质印记(In Cell Western,ICW)分析测定的NCIH1693细胞和NCIH520细胞中的SMACRA2和SMARCA4蛋白降解DC_{50}值。

[1693] 将细胞用胰蛋白酶处理并且将30000个细胞/孔接种到384孔板中,并使其在37℃处生长1-2小时。将来自0.5mM储备液的化合物的8点3倍连续稀释液添加到细胞中(使用数字分配器D300-Tecan,在最高的分配体积下保持最高浓度为1μM并用DMSO归一化)。将板在37℃处温育过夜(最多18小时)。用DMSO温育的细胞用作媒介物对照。

[1694] 为了进行细胞内蛋白质印记分析,从所有孔中去除培养基,留下附着于表面的细胞。去除培养基后,通过在室温处温育30分钟,用40μL的4%甲醛将细胞固定在板内,然后用洗涤缓冲液(含0.1% Triton X-100的1X PBS)通过用50μL/孔将板洗涤5次使细胞透化。在用一抗标记之前,在室温处用30μL/孔的封闭缓冲液(Licor Odyssey封闭缓冲液PBS#927-40000)封闭细胞30分钟。为了测量SMARCA2或SMARCA4蛋白,用20μL/孔的在Li-Cor Odyssey封闭缓冲液-PBS#927-40000中稀释的抗SMARCA2或SMACRA4抗体(Cell Signaling BRM#11966S1:800,Cell Signaling BRG#49360S1:800)标记细胞,接着在4℃处温育过夜。

[1695] 第二天,用50μL/孔的洗涤缓冲液将板洗涤5×5分钟以去除所有过量的一抗,然后向每孔添加20μL二抗和荧光DNA特异性染料(山羊抗兔1:500IRDye-800CW#92632211和DRAQ5™1:2000-#ab108410)的混合物。将板在室温处边轻轻摇晃边温育1小时。用50μL/孔洗涤缓冲液洗涤细胞5次,接着用去离子水洗涤最后一次,接着在扫描前在37℃烘箱中干燥10分钟。使用Li-Cor Odyssey CLx成像系统对板进行扫描以获取700nm和800nm处的积分强

度。将SMARCA信号针对总细胞计数归一化，然后将这些归一化值用于计算相对于DMSO对照的降解百分比和最大抑制。通过使用GraphPad Prism4程序基于S形剂量反应方程计算DC_{50}：([抑制剂]对比归一化反应-可变斜率)。

[1696] 细胞内蛋白质印记分析的结果汇总在下表36中。在表36中，DC_{50}/D_{max}%(SM2_H520)是指在H520细胞中的浓度内的SMARCA2降解效力/最大SMARCA2降解，并且DC_{50}/D_{max}%(SM4_H520)是指在H520细胞中测试的浓度内的SMARCA4降解效力/最大SMARCA4降解。

[1697] 在表36中，A＝DC_{50}<0.1μM并且B＝0.1μM≤DC_{50}<1μM。在表3中，A＝D_{max}>75%并且B＝50%<D_{max}≤75%。在表3中，NA＝不适用。

[1698] 表36-实施例A的生物学数据

[1699]

实施例	DC_{50}/D_{max}% (SM2_H520)	DC_{50}/D_{max}% (SM4_H520)
1	A/A	A/A
2	A/A	A/A
3	A/A	A/A
4	A/A	A/A
5	A/A	A/A
6	A/A	A/A
7	A/A	A/A
8	A/A	A/A

[1700]

9	A/A	A/B
10	A/A	A/B
11	A/A	A/A
12	A/A	A/B
13	A/A	A/A
14	A/A	A/A
15	A/B	NA
16	A/A	A/B
17	A/A	A/A
18	A/A	A/A
19	A/A	A/A
20	A/A	A/A
21	A/A	A/A
22	A/A	A/A
23	A/A	NA

[1701] 实施例B:SMARCA2 HiBiT和SMARCA4 HiBiT降解测定

[1702] SMARCA2/4-HiBiT敲入细胞的制备

[1703] 如Promega所述，通过CRISPR介导的标记系统进行表达LgBiT的HEK293T细胞中的SMARCA2的HiBit肽敲入。通过sanger序列确认c端SMARCA2上的纯合HiBit敲入。敲入SMARCA2-HiBiT的Hela单克隆细胞(CS302366)和敲入SMARCA4-HiBiT的Hela单克隆细胞(CS3023226)购自Promega。在SMARCA2-HiBiT和SMARCA4-HiBiT单克隆细胞中通过sanger序列确认杂合HiBit敲入。

[1704] HeLa细胞中的SMARCA2 HiBit和SMARCA4 HiBit降解测定

[1705] 将制备的Hela-SMARCA2-HiBiT或Hela-SMARCA4-HiBiT细胞(细胞:锥虫蓝(#1450013,Bio-Rad)的比率为1:1)的10μl等分试样分配到细胞计数载玻片(#145-0011,Bio-Rad)上并使用细胞计数器(TC20,Bio-Rad)获得细胞密度和细胞活力。从培养瓶中取出适当体积的重悬细胞以符合2500个细胞/孔,20μL/孔。将Hela-HiBiT细胞转移到50mL锥形瓶(#430290,Corning)中。使用台式离心机(SPINCHRON 15,Beckman)以1000rpm离心5分钟。弃去上清液并将细胞沉淀重悬于含有10％ FBS(F2422-500ML,Sigma)和1X青霉素/链霉素(200g/L)(30-002-CI,Corning)的改良EMEM(#30-2003,ATCC)细胞培养基中达到125,000个细胞/mL的细胞密度。在层流柜内部在Multidrop Combi(#5840310,Thermo Scientific)上使用标准盒(#50950372,Thermo Scientific)在经TC处理的384孔板(#12-565-343,Thermo Scientific)上每孔分配20μL重悬的Hela-HiBit细胞。使用数字液体分配器(D300E,Tecan)将试验化合物分配到板上。将板在加湿的组织培养培养箱中在37℃处温育18小时。在Multidrop Combi上使用小管盒(#24073295,Thermo Scientific)向384孔板的每个孔中添加20μL制备好的Nano-Glo®HiBiT裂解检测缓冲液(N3050,Promega),在室温处温育30-60分钟。在微孔板读数器(Envision 2105,PerkinElmer)上使用384孔超灵敏发光模式读板。使用由TetraScience,Inc.设计的自动脚本将原始数据文件和复合信息报告扫入集中式数据湖中并解卷积。在Dotmatics信息学套件中使用筛选超模块进行数据分析、曲线拟合和报告。

[1706] 结果汇总在下表37中。在表37中,A＝IC_{50}或DC_{50}<0.01μM;B＝0.01μM＝<IC_{50}或DC_{50}<0.1μM;C＝0.1μM＝<IC_{50}或DC_{50}<1μM;D＝IC_{50}或DC_{50}>＝1μM;或A＝D_{max}>85％;B＝75％<D_{max}<＝85％;C＝50％<D_{max}<＝75％;D＝D_{max}<＝50％。

[1707] 表37-实施例B的生物学数据

[1708]

实施例编号	HeLa_HiBit-SM2 DC_{50}（nM）	HeLa-HiBit-SM2 Dmax（％）	HeLa-HiBit-SM4 DC_{50}（nM）	HeLa-HiBit-SM4 Dmax（％）
24	A	A	A	B
25	A	A	A	B
26	A	A	A	A
27	A	C	A	C
28	A	A	A	B
29	A	A	A	A
30	A	A	A	A
31	A	A	A	A
32	A	A	A	A
33	A	A	A	B
34	A	A	A	A
35	A	B	A	C
36	A	A	A	B
37	A	A	A	A
38	A	A	A	A
39	A	A	A	C
40	A	C	A	C
41	A	A	A	A
42	A	A	A	C

[1709]

实施例编号	HeLa_HiBit-SM2 DC_{50}（nM）	HeLa-HiBit-SM2 Dmax（%）	HeLa-HiBit-SM4 DC_{50}（nM）	HeLa-HiBit-SM4 Dmax（%）
43	A	A	A	C
44	A	B	A	C
45	A	A	A	A
46	A	A	A	A
47	A	A	A	C
48	A	A	A	B
49	A	A	A	B
50	A	A	A	B
51	A	A	A	C
52	A	A	A	B
53	A	B	A	C
54	A	B	B	C
55	B	C	B	B
56	A	C	B	B
57	A	C	A	D
58	A	C	B	D
59	A	B	B	B
60	A	D	A	D
61	A	D	A	D
62	A	A	A	A
63	A	A	A	A
64	A	A	A	B
65	A	A	A	A
66	A	A	A	A
67	A	C	A	C
68	A	A	B	A
69	A	A	A	A
70	A	A	A	A
71	A	B	A	B
72	A	B	A	C
73	A	B	A	C
74	A	A	A	A
75	A	B	A	B
76	A	A	A	A
77	A	A	A	A
78	A	A	A	A
79	A	B	A	B
80	A	A	A	A
81	A	B	A	B
82	A	B	A	C
83	A	A	A	B
84	A	A	A	B
85	A	A	A	B
86	A	A	B	C
87	A	B	B	B
88	A	A	A	A
89	A	B	A	C
90	A	C	B	C
91	A	A	B	C
92	A	A	A	B

[1710]

实施例编号	HeLa_HiBit-SM2 DC_{50}（nM）	HeLa-HiBit-SM2 Dmax（%）	HeLa-HiBit-SM4 DC_{50}（nM）	HeLa-HiBit-SM4 Dmax（%）
93	A	A	A	A
94	A	C	A	C
95	A	A	A	B
96	A	C	B	D
97	A	B	B	C
98	A	B	A	A
99	A	A	B	B
100	A	B	B	B
101	A	B	B	B
102	A	A	A	B
103	A	B	B	B
104	A	A	A	B
105	A	A	A	A
106	A	A	A	B
107	A	A	B	B
108	A	A	A	A
109	A	A	A	A
110	A	A	B	B
111	A	C	B	C
112	A	A	A	B
113	A	D	B	C
114	A	A	A	B
115	A	C	A	C
116	A	B	A	C
117	A	B	B	D
118	A	A	B	A
119	A	A	A	A
120	A	A	B	A
121	A	A	B	B
122	B	A	B	B
123	A	B	A	B
124	A	C	A	C
125	A	B	A	B
126	A	A	A	B
127	A	A	A	B
128	A	A	A	A
129	A	A	A	A
130	A	A	A	A
131	A	A	A	A
132	A	A	A	B
133	A	C	A	C
134	A	B	A	C
135	A	B	A	C
136	A	A	A	A
137	A	C	B	C
138	A	A	A	A
139	A	A	A	A
140	A	B	A	B
141	A	B	B	C
142	A	B	B	C

[1711]

实施例编号	HeLa_HiBit-SM2 DC_{50}（nM）	HeLa-HiBit-SM2 Dmax（%）	HeLa-HiBit-SM4 DC_{50}（nM）	HeLa-HiBit-SM4 Dmax（%）
143	A	A	B	B
144	A	B	A	B
145	A	B	B	B
146	A	A	A	A
147	A	A	A	A
148	A	A	A	A
149	A	C	B	C
150	A	A	A	A
151	A	B	B	C
152	A	C	A	C
153	A	C	B	B
154	A	C	A	C
155	A	A	A	A
156	B	B	B	C
157	A	B	B	C
158	A	A	A	A
159	A	A	A	C
160	A	B	A	C
161	A	A	A	A
162	A	A	A	A
163	A	A	A	A
164	A	A	A	B
165	A	B	A	B
166	A	A	A	A
167	A	A	A	A
168	A	A	A	B
169	A	B	B	B
170	A	A	A	A
171	A	A	A	A
172	A	B	A	C
173	A	B	B	C
174	A	A	A	A
175	A	A	A	A
176	A	A	B	C
177	A	A	A	C
178	A	A	A	B
179	A	C	A	C
180	A	B	A	B
181	A	A	A	A
182	A	A	B	C
183	A	A	A	B
184	A	A	A	A
185	A	B	A	C
186	A	B	A	C
187	A	C	A	C
188	A	A	A	B
189	A	B	A	B
190	A	B	A	B
191	A	C	B	B
192	A	C	A	D

[1712]

实施例编号	HeLa_HiBit-SM2 DC_{50}（nM）	HeLa-HiBit-SM2 Dmax（%）	HeLa-HiBit-SM4 DC_{50}（nM）	HeLa-HiBit-SM4 Dmax（%）
193	A	B	B	C
194	A	A	A	B
195	A	C	B	C
196	A	B	B	C
197	A	A	A	B
198	A	A	A	C
199	A	A	A	C
200	A	B	A	C
201	A	A	A	A
202	A	A	B	B
203	A	A	A	A
204	A	B	B	B
205	A	A	B	B
206	A	A	B	C
207	A	C	B	D
208	A	B	A	C
209	A	A	A	A
210	A	A	A	B
211	A	A	A	A
212	A	A	A	A
213	A	A	A	A
214	A	B	A	C
215	A	C	B	C
216	A	A	A	C
217	A	A	A	A
218	A	A	A	B
219	A	C	B	D
220	A	B	A	B
221	A	B	A	C
222	A	C	C	D
223	A	B	A	B
224	A	B	A	B
225	A	A	A	A
226	A	A	A	B
227	A	C	B	C
228	A	A	A	A
229	A	A	A	A
230	A	A	A	A
231	A	A	A	A
232	A	A	A	A
233	A	A	A	A
234	A	A	A	A
235	A	A	A	A
236	A	A	A	B
237	A	A	A	B
238	A	A	A	B
239	A	A	A	C
240	A	B	A	B
241	A	C	B	B
242	A	A	A	A

[1713]

实施例编号	HeLa_HiBit-SM2 DC_{50}（nM）	HeLa-HiBit-SM2 Dmax（%）	HeLa-HiBit-SM4 DC_{50}（nM）	HeLa-HiBit-SM4 Dmax（%）
243	A	A	A	A
244	A	B	B	B
245	A	C	B	C
246	A	B	A	C
247	A	A	A	A
248	A	A	A	A
249	A	A	A	A
250	A	A	A	A
251	A	A	A	A
252	A	A	A	A
253	A	C	B	C
254	A	C	B	B
255	B	B	C	D
256	B	C	B	C
257	A	A	A	A
258	A	C	B	C
258	A	A	A	B
259	A	A	A	B
260	A	B	B	B
261	A	A	B	B
262	A	A	A	A
263	A	D	B	D
264	A	A	A	B
265	A	B	B	B
266	A	A	A	A
267	A	A	A	B
268	A	B	A	C
269	A	B	B	C
270	A	A	A	A
271	A	A	A	A
272	A	A	B	B
273	A	A	A	B
274	A	A	A	C
275	A	B	A	B
276	A	A	A	A
277	A	A	A	C
278	A	A	A	A
279	A	A	A	C
280	A	A	A	B
281	A	B	B	D
282	A	A	A	B