(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119212978 A
(43)申请公布日 2024.12.27

(21)申请号 202380040044.4
(22)申请日 2023.05.12
(30)优先权数据
63/341,614 2022.05.13 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.11.12
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/066934 2023.05.12
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/220715 EN 2023.11.16
(71)申请人 万特斯治疗美国公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 P·赛尔 S·西布拉特 J·伯奇 S·多里奇 M·斯特-翁格 R·贝弗里奇 A·科特
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 郜红
(51)Int.Cl.
C07D 209/34(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
C07D 405/12(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/404(2006.01)

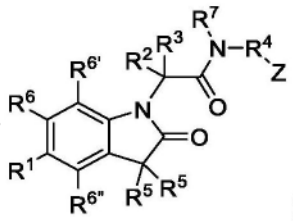
权利要求书11页 说明书190页

(54)发明名称

用于抑制NLRP3的氧代吲哚啉基酰胺衍生物及其用途

(57)摘要

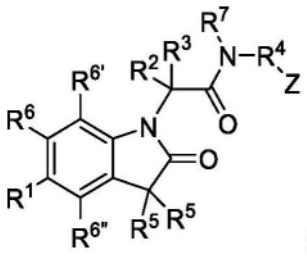
本公开涉及式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物。进一步提供了包含所述化合物的药物组合物、其制备方法以及使用和治疗方法,例如,作为可用于治疗被所述蛋白质抑制的疾病和病症的NLRP3抑制剂。



(I)

CN 119212978 A

1.式(I)化合物:



(I)

或其药学上可接受的盐,其中:

R^1为卤代、-CN、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_{12}环烷基;

每个R^2和R^3独立地为H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代,或者R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成C_3-C_{12}环烷基或3至12元杂环基,其中所述环烷基或杂环基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代;

R^4为-C_1-C_6烷基-、-$(L_1)_p$-(C_3-C_{12}环烷基)-、-$(L_1)_p$-(3至12元杂环基)-、-$(L_1)_p$-(C_6-C_{10}芳基)-或-$(L_1)_p$-(5至10元杂芳基)-,其中L_1的每个实例独立地为-(C(R^{L1})$_2$)-,进一步其中R^{L1}的每个实例独立地为H、卤代或C_1-C_3烷基,或者两个R^{L1}基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-4}环烷基;并且其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;

Z为-$(L_2)_n$-(羧酸)或-$(L_2)_n$-四唑,其中L_2的每个实例独立地为-(C(R^{L2})$_2$)-,进一步其中R^{L2}的每个实例独立地为H、卤代或C_1-C_3烷基,或者两个R^{L2}基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-4}环烷基;并且其中所述烷基或环烷基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;

每个R^5独立地为卤代或C_1-C_6烷基,其中所述烷基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代,或者两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_3-C_{12}环烷基;

R^6为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基;

$R^{6'}$为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基;

$R^{6''}$为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基;

R^7独立地为H或C_1-C_4烷基;

n为0、1、2或3的整数;且

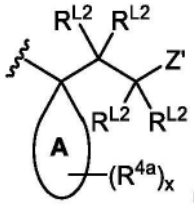
p为0、1或2的整数。

2.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^2和R^3的每个实例为H。

3.根据权利要求2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^2和R^3与它们所连接的

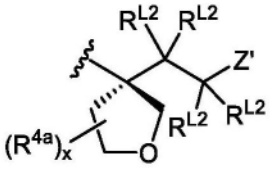
原子一起环化以形成C_3环烷基。

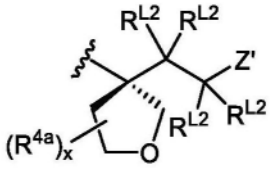
4.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中-R^4-Z为式(i)的基团:

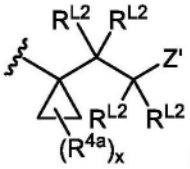

(i),

其中Z'为四唑或羧酸;环A为C_3-C_5环烷基或4至5元杂环基;每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3环烷基;且x为0、1、2或3。

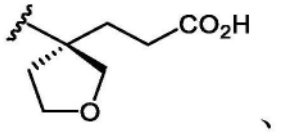
5.根据权利要求4所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述式(i)的基团为:

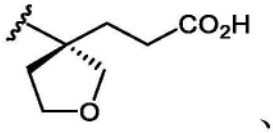

(i-a)、

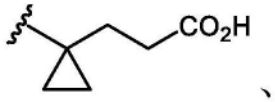

(i-b)或

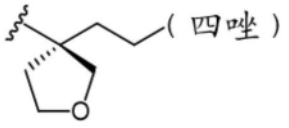

(i-c)。

6.根据权利要求5所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述式(i)的基团为:

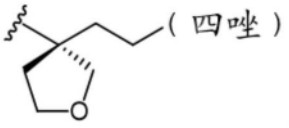

、


、

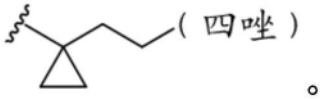

、



、



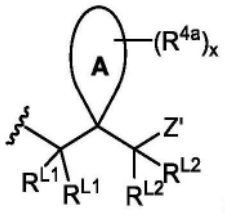
、



或

。

7.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中-R^4-Z为式(ii)的基团:


(ii),

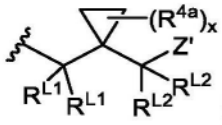
其中Z'为四唑或羧酸;环A为C_3-C_5环烷基或4至5元杂环基;每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3环烷基;且x为0、1、2或3。

8.根据权利要求7所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{L1}的至少一个实例为任选地被一个或多个卤代所取代的-C_1-C_3烷基。

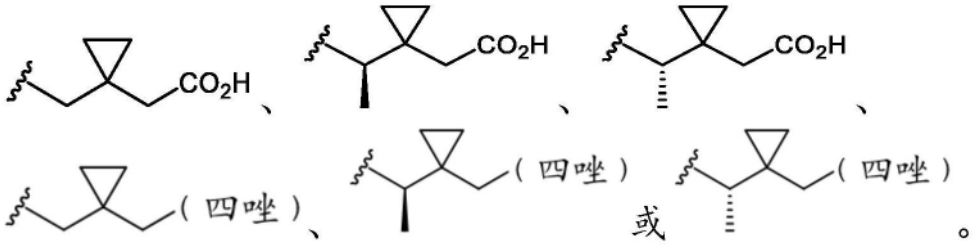
9.根据权利要求7所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{L2}的至少一个实例为任选地被一个或多个卤代所取代的-C_1-C_3烷基。

10.根据权利要求7所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{L1}和R^{L2}的每个实例为H。

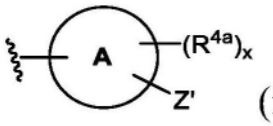
11.根据权利要求7所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中式(ii)的基团为:


(ii–a)。

12.根据权利要求11所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中式(ii-a)的基团为:

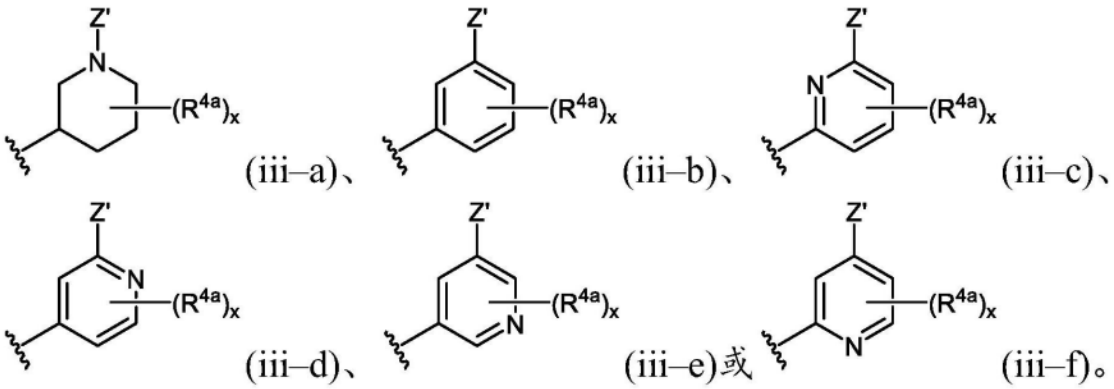


13.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中-R^4-Z为式(iii)的基团:

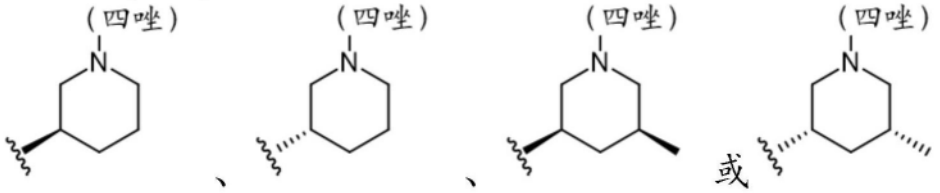

(iii),

其中Z'为四唑或羧酸;环A为C_3-C_5环烷基或4至5元杂环基;每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3环烷基;且x为0、1、2或3。

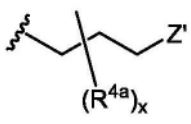
14.根据权利要求13所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述式(iii)的基团为:


(iii–a)、(iii–b)、(iii–c)、(iii–d)、(iii–e)或(iii–f)。

15.根据权利要求14所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述式(iii-a)的基团为:



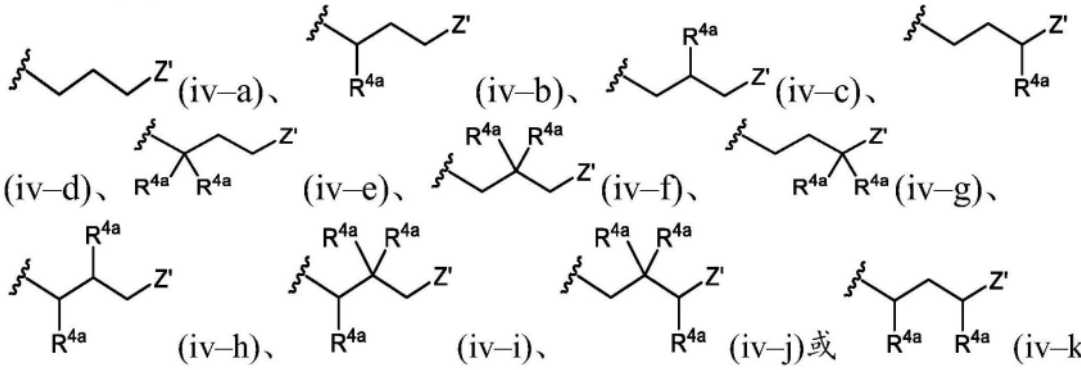
16.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中-R^4-Z为式(iv)的基团:


(iv),

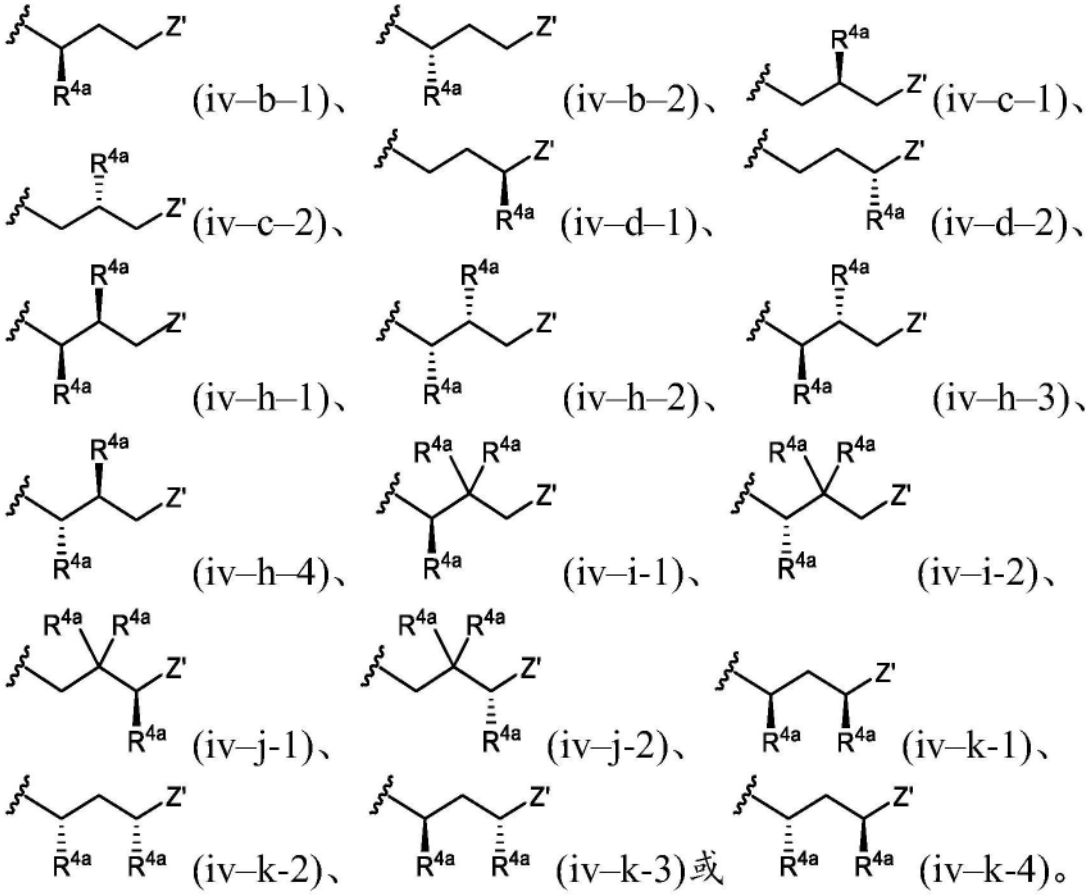
其中Z'为四唑或羧酸;每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3环烷基;且x

为0、1、2或3。

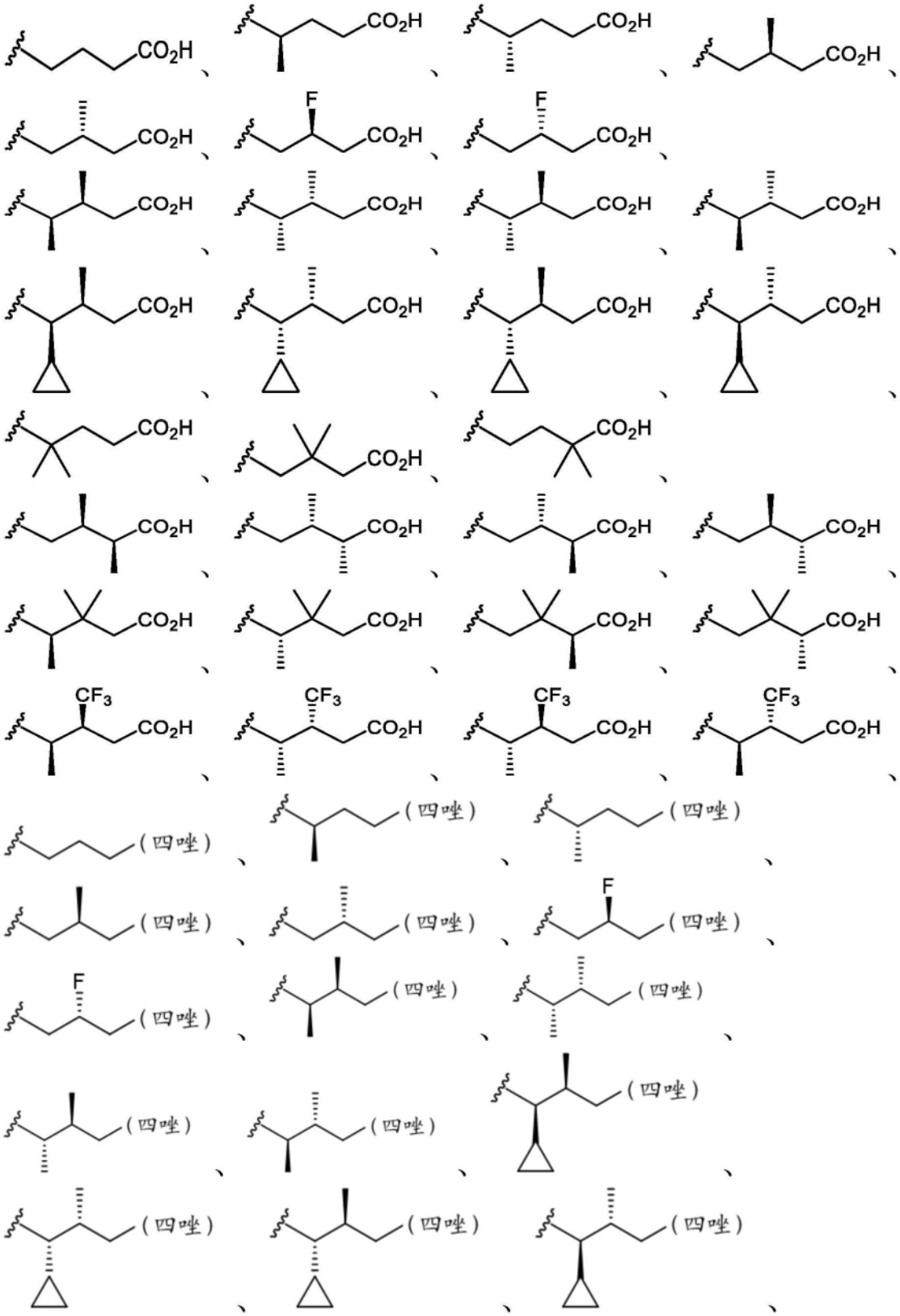
17.根据权利要求16所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述式(iv)的基团为:

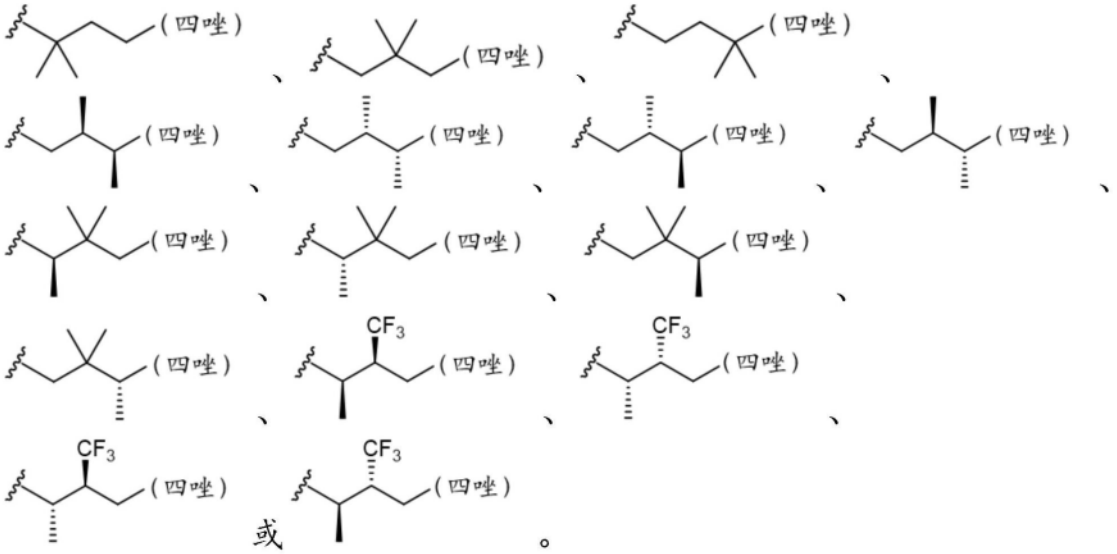


18.根据权利要求17所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述式(iv)的基团为:

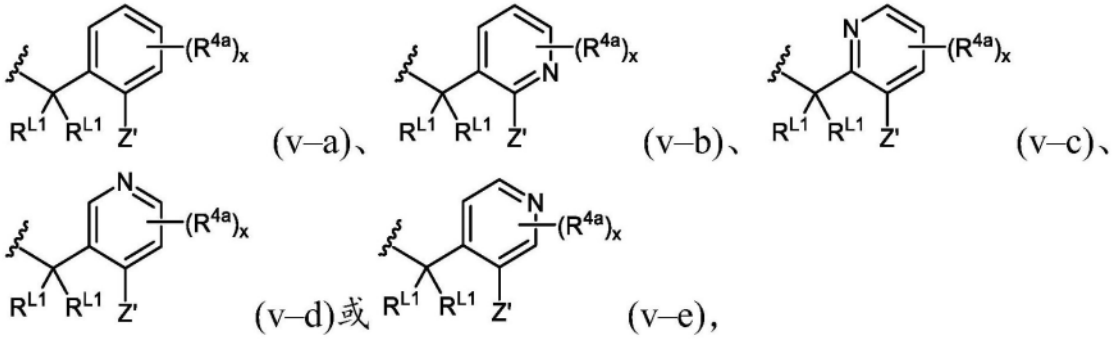


19.根据权利要求18所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述式(iv)的基团为:


CO2H
F
CF3
(四唑)

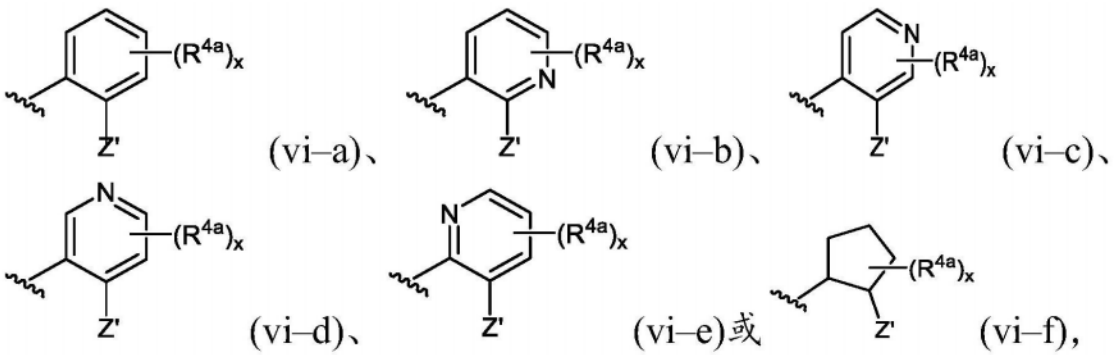


20.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中-R^4-Z为下式的基团:



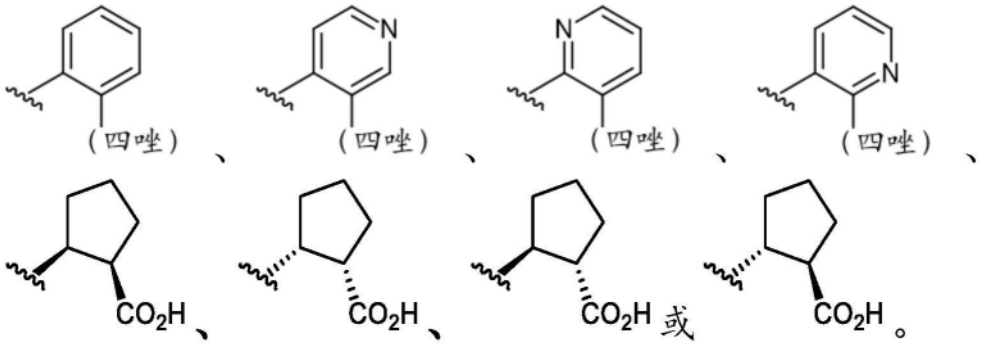
其中Z'为四唑或羧酸;每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基;且x为0、1、2或3。

21.根据权利要求20所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中-R^4-Z为下式的基团:

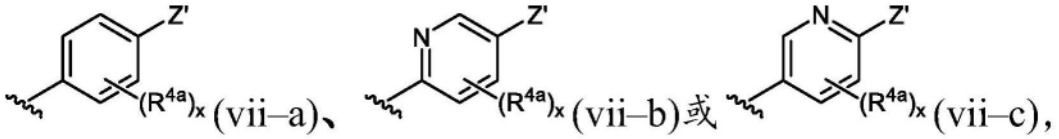


其中Z'为四唑或羧酸;每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基;且x为0、1、2或3。

22.根据权利要求21所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中-R^4-Z基团具有下式:



23.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中-R^4-Z为下式的基团:

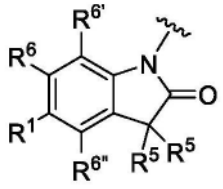


其中Z'为四唑或羧酸;并且每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基,且x为0、1、2或3。

24.根据权利要求1-23中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^5的每个实例选自氟代和C_1-C_6烷基,或者两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_3环烷基。

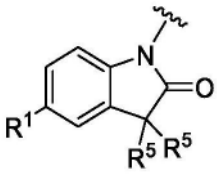
25.根据权利要求24所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^5的每个实例为氟代或-CH_3。

26.根据权利要求1-25中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中式(viii)的6,5-双环核心:

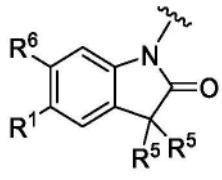


具有下式:

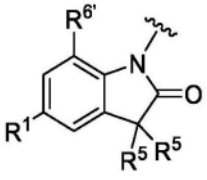
(viii)



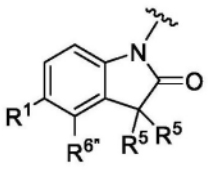
(viii–a)、



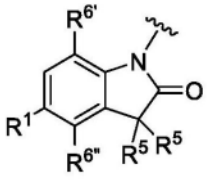
(viii–b)、



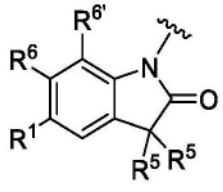
(viii–c)、



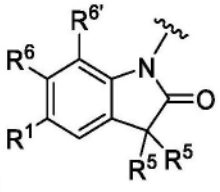
(viii–d)、



(viii–e)、



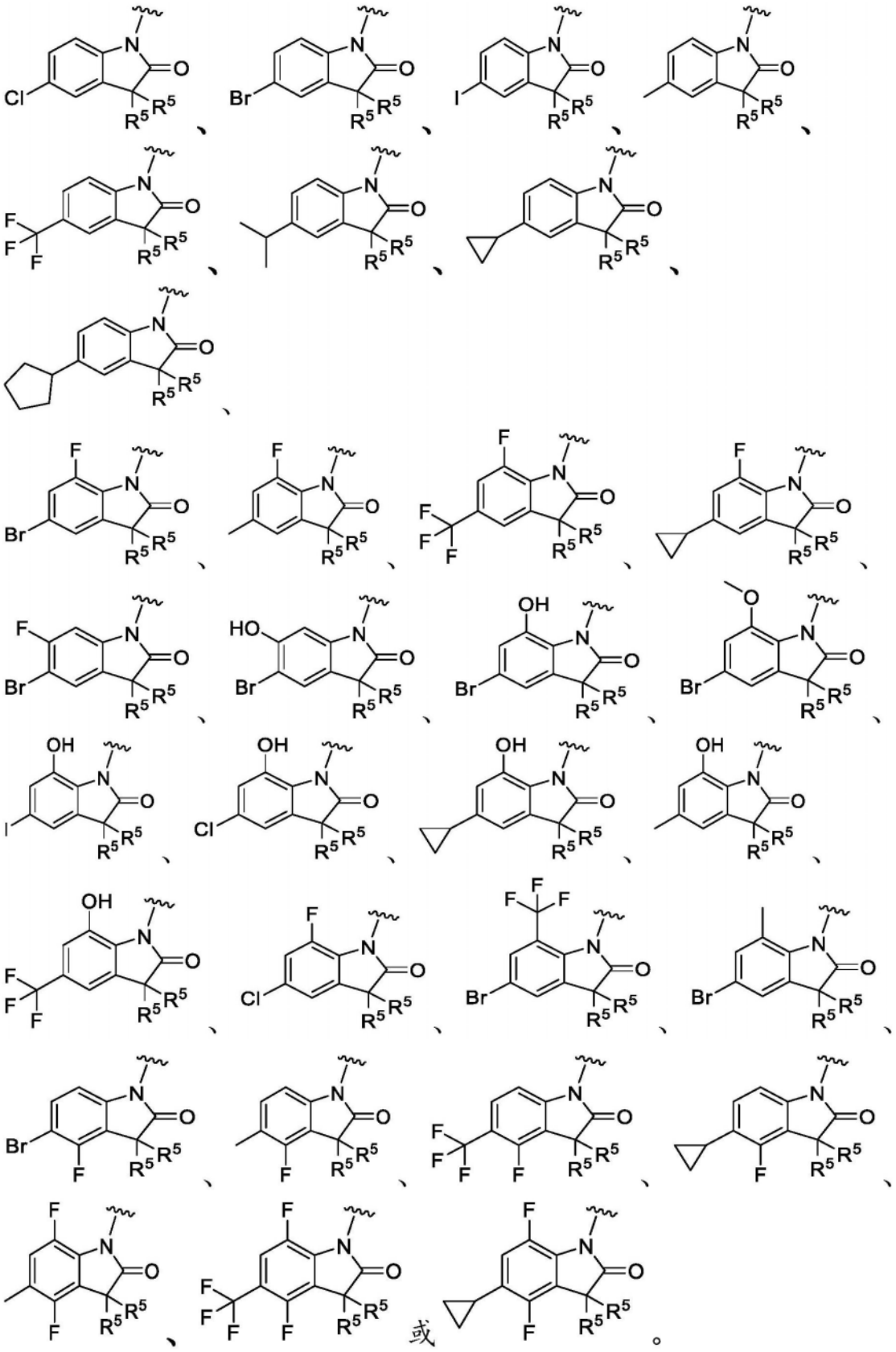
(viii–f)或



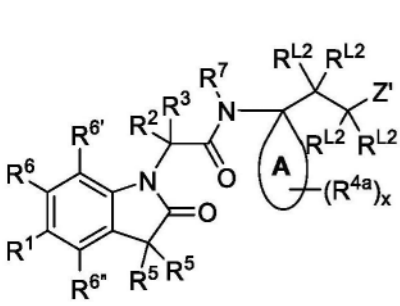
(viii–g),

其中R^6、$R^{6'}$和$R^{6''}$中的至少一个不是H。

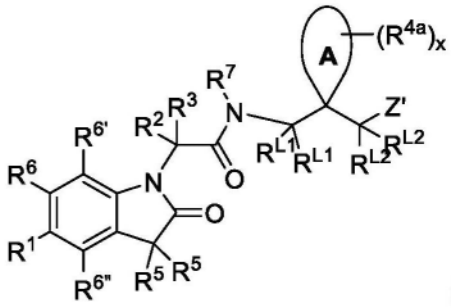
27.根据权利要求1-26中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述6,5-双环核心具有下式:



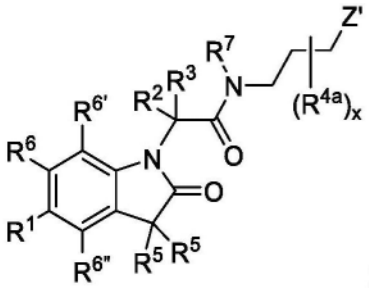
28.根据权利要求1-27中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物具有下式:



(I-B)、



(I-C)或



(I–D),

或其药学上可接受的盐,其中:

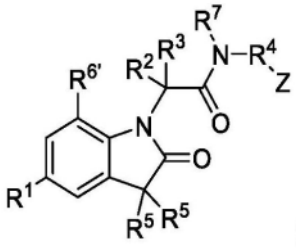
Z’为四唑或羧酸;

环A为C_3-C_5环烷基或4至5元杂环基;

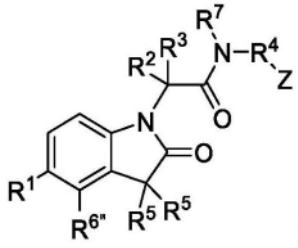
每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3环烷基;且

x为0、1、2或3。

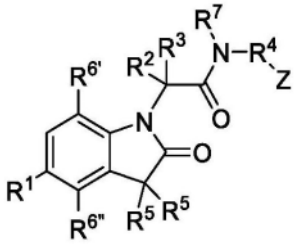
29.根据权利要求1-28中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物具有下式:



(I-E)、



(I-F)或



(I-G),

或其药学上可接受的盐,其中R^6、$R^{6'}$和$R^{6''}$中的至少一个不是H。

30.根据权利要求1所述的化合物,其选自表1或表2的任一种化合物,或其药学上可接受的盐。

31.药物组合物,其包含根据前述权利要求中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的辅料。

32.治疗有需要的受试者的疾病或病症的方法,其包括向所述受试者施用根据权利要求1-30中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐。

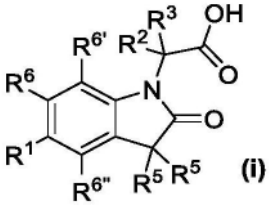
33.根据权利要求32所述的方法,其中所述疾病或病症是NLRP3相关疾病或病症。

34.根据权利要求32或33所述的方法,其中所述受试者是人。

35.根据权利要求32-34中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是中枢神经系统(CNS)的疾病或病症、周围神经系统(PNS)的疾病或病症、肌肉的原发性神经疾病、炎性病症、自身免疫性疾病、癌症、感染、代谢性疾病、心血管疾病、呼吸系统疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、眼部疾病、皮肤病、淋巴疾病、风湿性疾病、心理疾病、移植物抗宿主病、疼痛(包括与

疼痛管理相关的病症),或在已确定在NLRP3中携带种系或体细胞非沉默突变的受试者中的NLRP3相关疾病。

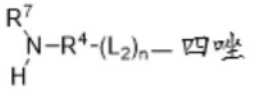
36.制备式(I)化合物的方法,其中Z为-$(L_2)_n$-四唑,所述方法包括将取代的吲哚啉酮(乙酸)(i):



(i)

或其盐;

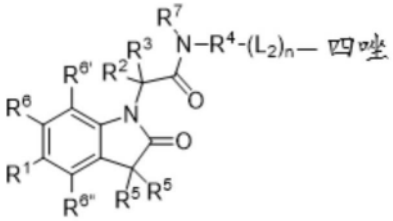
与氨基四唑(ii):



(ii)

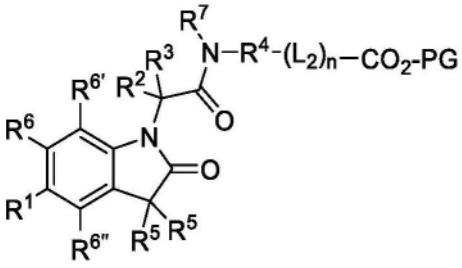
或其盐偶合,

以提供四唑类似物:



或其盐。

37.制备式(I)化合物的方法,其中Z为-$(L_2)_n$-羧酸,所述方法包括对式(v-o)化合物:

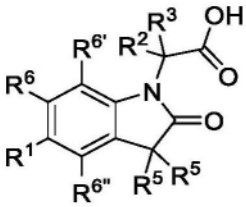


(v-o)

或其盐进行脱保护,

其中PG为C_{1-6}烷基、C_6芳基或芳基-C_{1-6}烷基,其中所述烷基和芳基任选地被一个或多个卤代、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基所取代。

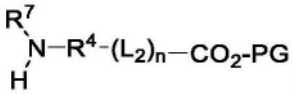
38.根据权利要求37所述的方法,其中所述式(v-o)化合物或其盐如下制备:将取代的吲哚啉酮(乙酸)(i):



(i)

或其盐;

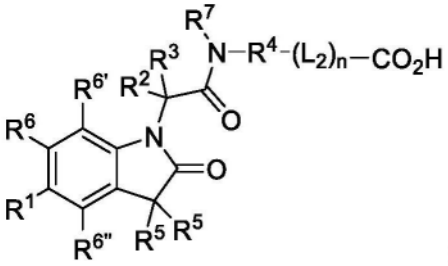
与氨基酯(iv):



(iv)

或其盐偶合,

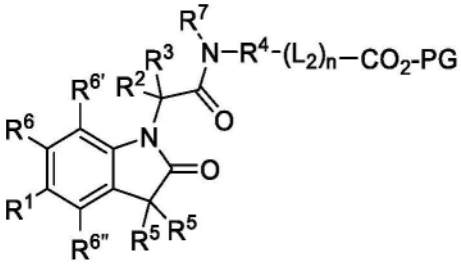
以提供羧酸类似物(v-a):



或其盐。

(v-a),

39.式(v-o)化合物:



或其盐,

(v-o),

其中n、R^1、R^2、R^3、R^4、L_2、R^5、R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和R^7如权利要求1所定义,并且PG为C_{1-6}烷基、C_6芳基或芳基-C_{1-6}烷基,其中所述烷基和芳基任选地被一个或多个卤代、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基所取代。

40.根据权利要求39所述的化合物,其选自表3的任一种化合物,或其盐。

用于抑制NLRP3的氧代吲哚啉基酰胺衍生物及其用途

相关申请

[0001] 本申请要求2022年5月13日提交的第63/341,614号美国临时专利申请的权益,该美国临时申请的全部内容通过引用整体并入本文。

背景技术

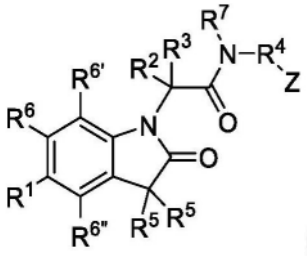
[0002] 先天免疫应答由不同类型的被称为模式识别受体(PRR)的受体介导。PRR识别病原体相关分子模式(PAMP)和损伤相关分子模式(DAMP)的存在。一旦参与,这些受体就触发下游炎症途径的激活,这将帮助解决损伤。然而,在许多情况下,这种激活可能是不受控制的并导致疾病。

[0003] 炎性小体代表一类PRR,它们是先天免疫应答的关键组成部分。炎性小体的激活触发事件级联,该事件级联释放IL-1β、IL-18,并促进由Gasdermin激活所诱导的炎性形式的细胞死亡,被称为细胞焦亡。细胞焦亡是一种独特形式的炎性细胞死亡,其不仅导致细胞因子的释放,而且还导致促进先天和获得性免疫系统两者的更广泛免疫应答的其他细胞内成分的释放。因此,炎性小体激活是炎性级联的主要调节。

[0004] NLRP3是表征最多的炎性小体,并且已显示在先天免疫和炎症应答中是关键的。其他几种NLR复合物,如NLRC4,在非常特定的情况下被激活,而NLRP3可以被许多刺激所激活,并且应被视为细胞内稳态失衡的传感器。因此,其准确的发挥功能是必要的。除了在宿主免疫防御中发挥作用外,NLRP3的失调还与许多炎性病症的发病机理有关。其中包括遗传性疾病,例如由NLRP3基因中的功能获得型突变导致的隐热蛋白(cryopyrin)相关周期性综合征(CAPS),以及许多普遍的神经性和全身性疾病。重要的是,NLRP3过度激活已在临床前证明在大量炎性和退行性疾病中发挥关键作用,这些疾病包括NASH、动脉粥样硬化和其他心血管疾病、阿尔茨海默病、帕金森病、糖尿病、痛风和许多其他自身炎症性疾病。因此,本领域中对开发用于调节NLRP3活性以治疗各种疾病和病症的小分子的需求尚未得到满足。

发明内容

[0005] 在一个方面,本公开提供了式(I)的氧代吲哚啉基酰胺化合物:



(I)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物或前药,其中:

R^1为卤代、-CN、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_{12}环烷基;

每个R^2和R^3独立地为H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代,或者R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成C_3-C_{12}环烷基或3至12元杂环基,其中所述环烷基或杂环基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代;

R^4为-C_1-C_6烷基-、-$(L_1)_p$-(C_3-C_{12}环烷基)-、-$(L_1)_p$-(3至12元杂环基)-、-$(L_1)_p$-(C_6-C_{10}芳基)-或-$(L_1)_p$-(5至10元杂芳基)-,其中L_1的每个实例独立地为-$(C(R^{L1})_2)$-,进一步其中R^{L1}的每个实例独立地为H、卤代、C_1-C_3烷基,或者两个R^{L1}基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-4}环烷基;并且其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;

Z为-$(L_2)_n$-(羧酸)或-$(L_2)_n$-四唑,其中L_2的每个实例独立地为-$(C(R^{L2})_2)$-,进一步其中R^{L2}的每个实例独立地为H、卤代、C_1-C_3烷基,或者两个R^{L2}基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-4}环烷基;并且其中所述烷基或环烷基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;

每个R^5独立地为卤代或C_1-C_6烷基,其中所述烷基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代,或者两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_3-C_{12}环烷基;

R^6为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基;

$R^{6'}$为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基;

$R^{6''}$为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基;

R^7独立地为H或C_1-C_4烷基;

n为0、1、2或3的整数;且

p为0、1或2的整数。

[0006] 在一些方面,提供了药物组合物,其包含式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物,以及一种或多种药学上可接受的辅料。

[0007] 在一些方面,提供了制备式(I)化合物的方法。在其他方面,提供了适合在制备式(I)化合物的方法中使用的中间体。

[0008] 在另外其他方面,提供了治疗有需要的受试者的疾病或病症的方法,其包括向该受试者施用有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物。

[0009] 在另外其他方面,提供了抑制细胞中的NLRP3活性的方法,其包括使该细胞接触有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物。

定义

[0010] 除非另有说明,否则本说明书和权利要求书中使用的以下术语具有以下阐述的含义。

[0011] “脂族烃”是指在其骨架中包含碳原子并且在烃骨架内还可含有一个或多个双键或三键的无环烃基。这样的基团包括如本文定义的烷基、烯基和炔基。

[0012] 如本文所用的,“烷基”、“C_1、C_2、C_3、C_4、C_5或C_6烷基”或“C_1-C_6烷基”旨在包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5或C_6直链(线性)饱和脂族烃基和C_3、C_4、C_5或C_6支链饱和脂族烃基,各自在其骨架中都不含双键或三键。例如,C_1-C_6烷基旨在包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5和C_6烷基。烷基的实例包括具有一至六个碳原子的部分,例如但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或正己基。在一些实施方案中,直链或支链烷基在其骨架中具有六个或更少的碳原子(例如,对于直链而言的C_1-C_6,对于支链而言的C_3-C_6),并且在另一个实施方案中,直链或支链烷基在其骨架中具有四个或更少的碳原子。

[0013] 如本文所用的,术语“任选取代的烷基”是指未取代的烷基或具有指定取代基的取代烷基,该取代基代替烃骨架的一个或多个碳上的一个或多个氢原子。这样的取代基可包括,例如,烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷基氧基羰基氧基、芳基氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫基羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸酯基(phosphonato)、次膦酸酯基(phosphinato)、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基,或芳族或杂芳族部分。

[0014] 如本文所用的,“烯基”、“C_2、C_3、C_4、C_5或C_6烯基”或“C_2-C_6烯基”旨在包括在其骨架中含有二至六个碳原子和至少一个双键的不饱和脂族烃基,并且包括C_2、C_3、C_4、C_5或C_6直链(线性)烯基和C_3、C_4、C_5或C_6支链烯基。例如,术语“烯基”包括直链烯基(例如,乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基)和支链烯基。在一些实施方案中,直链或支链烯基在其骨架中具有六个或更少的碳原子(例如,对于直链而言的C_2-C_6,对于支链而言的C_3-C_6)。术语“C_2-C_6”包括在其骨架中含有二至六个碳原子的烯基,而术语“C_3-C_6”包括在其骨架中含有三至六个碳原子的烯基。

[0015] 如本文所用的,术语“任选取代的烯基”是指未取代的烯基或具有指定取代基的如上所述的取代烯基,该取代基代替一个或多个烃骨架碳原子上的一个或多个氢原子。这样的取代基可包括,例如,烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷基氧基羰基氧基、芳基氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫基羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸酯基、次膦酸酯基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、杂环基、烷基芳基,或芳族或杂芳族部分。

[0016] 如本文所用的,“炔基”、“C_2、C_3、C_4、C_5或C_6炔基”或“C_2-C_6炔基”旨在包括在其骨架中含有二至六个碳原子和至少一个三键的不饱和脂族烃基,包括C_2、C_3、C_4、C_5或C_6直链(线

性)不饱和炔基和C_3、C_4、C_5或C_6支链不饱和炔基。例如,“炔基”包括直链炔基(例如,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基)和支链炔基。在一些实施方案中,直链或支链炔基在其骨架中具有六个或更少的碳原子(例如,对于直链而言的C_2-C_6,对于支链而言的C_3-C_6)。术语“C_2-C_6”包括在其骨架中含有二至六个碳原子的炔基,而术语“C_3-C_6”包括在其骨架中含有三至六个碳原子的炔基。

[0017] 如本文所用的,术语“任选取代的炔基”是指未取代的炔基或具有指定取代基的取代炔基,该取代基代替一个或多个烃骨架碳原子上的一个或多个氢原子。这样的取代基可包括,例如,烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳基氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫基羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸酯基、次膦酸酯基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基,或芳族或杂芳族部分。

[0018] 其他任选取代的部分(如任选取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基)既包括未取代的部分又包括具有一个或多个指定取代基的部分。例如,取代的杂环烷基包括被一个或多个烷基取代的杂环烷基,如2,2,6,6-四甲基-哌啶基和2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶基。

[0019] 如本文所用的,术语“环烷基”是指非芳族的饱和或部分不饱和环烃,其为单环或多环(例如,稠环、桥环或螺环)体系,具有3至12个碳原子(例如,C_3-C_{12}、C_3-C_{10}或C_3-C_8)。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、1,2,3,4-四氢萘基和金刚烷基。在多环环烷基的情况下,环烷基中只需有一个环是非芳族的。

[0020] 如本文所用的,术语“任选取代的环烷基”是指未取代的环烷基或具有指定取代基的取代环烷基,该取代基代替一个或多碳或杂原子上的一个或多个氢原子。这样的取代基可包括,例如,烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳基氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫基羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸酯基、次膦酸酯基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基,或芳族烃部分或杂芳族部分。

[0021] 如本文所用的,术语“杂环基”或“杂环烷基”是指非芳族的饱和或部分不饱和3-8元单环或双环、7-12元双环(稠环、桥环或螺环)或11-14元三环环系(稠环、桥环或螺环),其在环骨架中具有一个或多个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子(如O、N、S、P或Se),例如,1或1-2或1-3或1-4或1-5或1-6个杂原子,或者例如1、2、3、4、5或6个杂原子,除非另有说明。杂环基的实例包括但不限于哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、二噁烷基、四氢呋喃基、异吲哚啉基、吲哚啉基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、三唑烷基、环氧乙烷基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、1,2,3,6-四氢吡啶基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、吡喃基、吗啉

基、四氢噻喃基、1,4-二氮杂环庚基、1,4-氧杂环庚基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸基、1-氧杂螺[4.5]癸基、1-氮杂螺[4.5]癸基、3'H-螺[环己烷-1,1'-异苯并呋喃]-基、7'H-螺[环己烷-1,5'-呋喃并[3,4-b]吡啶]-基、3'H-螺[环己烷-1,1'-呋喃并[3,4-c]吡啶]-基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑基、3,4,5,6,7,8-六氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、2-氮杂螺[3.3]庚基、2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚基、2-氮杂螺[3.5]壬基、2-甲基-2-氮杂螺[3.5]壬基、2-氮杂螺[4.5]癸基、2-甲基-2-氮杂螺[4.5]癸基、2-氧杂-氮杂螺[3.4]辛基、2-氧杂-氮杂螺[3.4]辛-6-基、5,6-二氢-4H-环戊并[b]噻吩基等。在多环杂环基的情况下,杂环基中只需有一个环是非芳族的(例如,4,5,6,7-四氢苯并[c]异噁唑基)。

[0022] 如本文所用的,术语"任选取代的杂环基"是指未取代的杂环基或具有指定取代基的取代杂环基,该取代基代替一个或多碳或杂原子上的一个或多个氢原子。这样的取代基可包括,例如,烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳基氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫基羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸酯基、次膦酸酯基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基,或芳族烃部分或杂芳族部分。

[0023] 除非另有具体定义,否则术语"芳基"或"芳香烃"部分或基团是指具有1至3个芳香烃环的环状C_6-C_{14}芳香烃基(包括环骨架中的碳),包括单环或双环基团,如苯基(C_6)、联苯基(被C_6芳基取代的C_6芳基)或萘基(C_{10})。在含有两个芳香烃环(双环等)的情况下,芳基的芳香烃环可在单个点处连接(例如,联苯基)或稠合(例如,萘基)。芳基可任选地在芳基环上的任何位置处被一个或多个取代基,例如1至5个取代基所取代。示例性的取代基包括但不限于-H、-卤素、-O-(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基、-O-(C_2-C_6)烯基、-O-(C_2-C_6)炔基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、-OH、-OP(O)(OH)$_2$、-OC(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-OC(O)O(C_1-C_6)烷基、-NH_2、NH((C_1-C_6)烷基)、N((C_1-C_6)烷基)$_2$、-S(O)$_2$-(C_1-C_6)烷基、-S(O)NH(C_1-C_6)烷基和-S(O)N((C_1-C_6)烷基)$_2$。取代基本身可任选地被取代。此外,当含有两个或更多个稠合芳香烃环时,本文定义的芳基可具有与完全不饱和芳香烃环稠合的饱和或部分不饱和环烷基或杂环基环。这些芳基的示例性环系包括但不限于苯基、联苯基、萘基、蒽基、非那烯基、菲基、茚满基、茚基、四氢萘基、四氢苯并轮烯基、10,11-二氢-5H-二苯并[a,d][7]轮烯基等。

[0024] 除非另有具体定义,否则"杂芳基"或"杂芳族"部分或基团是指5至14个环原子的单环或多环芳族基团,其在芳族环系内含有一个或多个选自N、O、S、P、Se或B的环杂原子,其余环原子是C。如本文定义的杂芳基也意指双环杂芳族基团,其中环杂原子选自N、O、S、P、Se或B。如本文定义的杂芳基也意指含有一个或多个选自N、O、S、P、Se或B的环杂原子的三环杂芳族基团。芳族基团任选地独立地被一个或多个本文所述的取代基所取代。实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、吡嗪基、吲哚基、噻吩-2-基、喹啉基、苯并吡喃基、异噻唑基、噻唑基、噻二唑、吲唑、苯并

咪唑基、噻吩并[3,2-b]噻吩、三唑基、三嗪基、咪唑并[1,2-b]吡唑基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吲唑基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、噻吩并[2,3-b]吡啶基、苯并噻唑基、吲哚基、吲哚啉基、吲哚啉酮基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、苯并呋喃、色满基、硫代色满基、四氢喹啉基、二氢苯并噻嗪、喹啉基、异喹啉基、1,6-萘啶基、苯并[de]异喹啉基、吡啶并[4,3-b][1,6]萘啶基、噻吩并[2,3-b]吡嗪基、喹唑啉基、四唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、异吲哚基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,4-b]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、咪唑并[5,4-b]吡啶基、吡咯并[1,2-a]嘧啶基、四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶基、3,4-二氢-2H-1λ^2-吡咯并[2,1-b]嘧啶、二苯并[b,d]噻吩、吡啶-2-酮、呋喃并[3,2-c]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噻嗪基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、呋喃并[2,3-b]吡啶基、苯并噻吩基、1,5-萘啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、苯并[1,2,3]三唑基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[c][1,2,5]噁二唑、1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮、3,4-二氢-2H-吡唑并[1,5-b][1,2]噁嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶基、三唑并[5,4-d]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、噻吩并[2,3-b]吡咯基、3H-吲哚基及其衍生物。此外,当含有两个或更多个稠环时,本文定义的杂芳基可具有与完全不饱和杂芳族环稠合的一个或多个饱和或部分不饱和环烷基或杂环基环,该杂芳族环例如是含有1至3个选自N、O、S、P、Se或B的杂原子的5元杂芳族环,或含有1至3个氮的6元杂芳族环,其中该饱和或部分不饱和环烷基或杂环基环包括0至4个选自N、O、S、P、Se或B的杂原子,并且任选地被一个或多个氧代基团(即,C=O基团)所取代。在含有超过两个稠环的杂芳基环系中,饱和或部分不饱和环烷基或杂环基环可进一步与本文所述的饱和或部分不饱和环烷基或杂环基环稠合。这些杂芳基的示例性环系包括,例如,吲哚啉基、吲哚啉酮基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃、色满基、硫代色满基、四氢喹啉基、二氢苯并噻嗪、3,4-二氢-1H-异喹啉基、2,3-二氢苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、吲哚啉基、氧代吲哚基、吲哚基、1,6-二氢-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮基、7,8-二氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯嗪基、8H-吡啶并[3,2-b]吡咯嗪基、1,5,6,7-四氢环戊并[b]吡唑并[4,3-e]吡啶基、7,8-二氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯嗪、吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮基、3,4-二氢吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮基或苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊-1(3H)-醇基。

[0025] “芳基烷基”或“芳烷基”是指连接至C_1-C_6烷基的任选取代的C_6-C_{10}芳基,或连接至C_1-C_6烷基的任选取代的5至6元杂芳基,其中与母体分子的连接点位于烷基上。在一些实施方案中,芳基烷基是芳基-C_{1-6}烷基。

[0026] 环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环可以在一个或多个环位置(例如,成环碳或杂原子,如N)处被如上所述的此类取代基所取代,该取代基例如是烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳基氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、烷基氨基羰基、芳烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基硫基羰基、磷酸酯基、膦酸酯基、次膦酸酯基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、

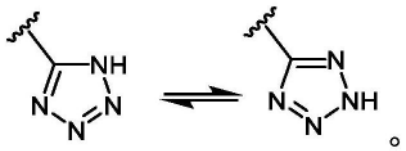
氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基，或芳族或杂芳族部分。芳基和杂芳基也可以与非芳族的环烷基或杂环稠合或桥接，以形成多环体系(例如，四氢化萘、亚甲基二氧基苯基，如苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)，前提是与母体分子的连接点位于芳族芳基或杂芳基环上。

[0027] 如本文所用的，术语“二价基团”是指具有两个连接点的诸如本文定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基等基团。

[0028] 如本文所用的，术语“腈”和“氰基”在本文中可互换使用，并且各指-CN。

[0029] 如本文所用的，术语“羧酸”是指基团-CO_2H。

[0030] 如本文所用的，术语“四唑”是指以下各个互变异构结构：



。

[0031] 如本文所用的，术语“羟”或“羟基”是指-OH基团。

[0032] 如本文所用的，术语“氨基”是指伯胺、仲胺或叔胺。在一些实施方案中，氨基是-NH_2、C_1-C_6烷基氨基-、C_1-C_6二烷基氨基-、C_6-C_{10}芳基氨基-、C_6-C_{10}二芳基氨基-或(C_1-C_6烷基)(C_6-C_{10}芳基)氨基-。

[0033] 如本文所用的，术语“卤代”或“卤素”在本文中可互换使用，是指氟、氯、溴和碘。

[0034] 术语“卤代烷基”或“卤代烷氧基”是指被一个或多个卤素原子所取代的烷基或烷氧基。

[0035] 如本文所用的，术语“任选取代的卤代烷基”是指未取代的卤代烷基或具有指定取代基的卤代烷基，该取代基代替一个或多个烃骨架碳原子上的一个或多个氢原子。这样的取代基可包括，例如，烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳基氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫基羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸酯基、次膦酸酯基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基，或芳族或杂芳族部分。

[0036] 如本文所用的，术语“烷氧”或“烷氧基”包括与氧原子共价连接的取代和未取代的烷基、烯基和炔基。烷氧基团或烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、丁氧基和戊氧基。取代的烷氧基的实例包括卤化烷氧基。烷氧基可被诸如以下的基团所取代：烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳基氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫基羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸酯基、次膦酸酯基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基，或芳族或杂芳族部分。被卤素取代的烷氧基的实例包括但不限于氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基和三氯甲氧基。

[0037] 如本文所用的,术语“取代的”意指指定原子上的任何一个或多个氢原子被选自所示基团的选项代替,条件是不超过指定原子的正常价数,并且该取代产生稳定的化合物。当取代基是氧代基团(即,C=O基团)时,该原子上的2个氢原子被代替。氧代取代基不存在于芳族部分上。如本文所用的,环双键是在两个相邻环原子之间形成的双键(例如,C=C、C=N或N=N)。“稳定的化合物”和“稳定的结构”旨在表示这样的化合物,其足够强健而可以在从反应混合物中分离至有用程度的纯度以及配制成有效治疗剂后仍然存在。

[0038] 当与取代基连接的键显示与连接环中两个原子的键交叉时,该取代基可与该环中的任何原子键合。当列出取代基但没有说明该取代基经由哪个原子与给定通式的化合物的其余部分键合时,该取代基可经由该通式中的任何原子键合。取代基和/或变量的组合是允许的,但只有在这样的组合产生稳定的化合物时才允许。

[0039] 当任何变量(例如,R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$、R^7、Z、L_1、L_2)在化合物的任何组成部分或通式中出现超过一次时,其在每次出现时的定义独立于其在每个其他出现时的定义。因此,例如,如果基团显示被0-3个R部分所取代,则该基团可任选地被至多两个R部分所取代并且R在每次出现时独立地从R的定义中选择。此外,取代基和/或变量的组合是允许的,但只有在这样的组合产生稳定的化合物时才允许。

[0040] 具有相同分子式但其原子的键合性质或顺序或其原子在空间中的排列不同的化合物被称为“异构体”。其原子在空间中的排列不同的异构体被称为“立体异构体”。彼此不是镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”,而彼此是不可重叠的镜像的立体异构体被称为“对映异构体”。具有超过一个手性(不对称)中心的化合物可以作为单独的非对映异构体或作为非对映异构体的混合物存在,被称为“非对映异构混合物”。同样,只有一个手性(不对称)中心的化合物可以作为单独的对映异构体或作为对映异构体的混合物存在。含有非对映异构体或对映异构体的混合物(比例大致相等)的混合物被称为“外消旋混合物”。绝对构型是指连接到手性中心的取代基在空间中的排列。连接到所考虑的手性中心的取代基按照Cahn,Ingold和Prelog的排序规则排序。(Cahn等人,Angew.Chem.Inter.Edit.1966,5,385;errata 511;Cahn等人,Angew.Chem.1966,78,413;Cahn和Ingold,J.Chem.Soc.1951(London),612;Cahn等人,Experientia 1956,12,81;Cahn,J.Chem.Educ.1964,41,116)。用于确定立体化学和拆分立体异构体的方法是本领域公知的(参见“Advanced Organic Chemistry”,第4版,J.March,John Wiley and Sons,New York,2001的第4章中的讨论),例如通过从旋光性起始材料合成或通过外消旋形式的拆分。

[0041] 如本文所用的,术语“几何异构体”意指它们的存在归因于绕着双键或环烷基接头(例如,1,3-环丁基)的旋转受阻的非对映异构体。根据Cahn-Ingold-Prelog规则,这些构型通过前缀顺式和反式或Z和E而以它们的名称区分,该前缀表明这些基团是位于分子中双键的相同侧还是相对侧。本公开的一些化合物可具有几何异构中心(E和Z异构体)。应当理解,本公开涵盖所有几何异构体及其混合物。

[0042] “盐”包括任何和所有盐,包括药学上可接受的盐。

[0043] 如本文所用的,术语“药学上可接受的盐”是指本公开的化合物,其中母体化合物通过制备其酸式盐或碱式盐而被修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基如胺的无机酸盐或有机酸盐、酸性残基如羧酸的碱盐或有机盐等。药学上可接受的盐包括例如从无毒无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。例如,这样的常规无

毒盐包括但不限于由选自以下的无机酸和有机酸衍生的盐:2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、重碳酸、碳酸、柠檬酸、乙二胺四乙酸、乙二磺酸、1,2-乙磺酸、富马酸、甲酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟乙酸、乙醇酰基氨基苯胂酸(glycollyarsanilic acid)、己基间苯二酚酸、海巴明酸(hydrabamic acid)、氢溴酸、氢氯酸、氢碘酸、羟基马来酸、羟萘甲酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、萘磺酸(napsylic acid)、硝酸、草酸、帕莫酸、泛酸、苯乙酸、亚磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、次乙酸、琥珀酸、氨磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、单宁酸、酒石酸、甲苯磺酸、三氟乙酸和常见的氨基酸,例如,甘氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、精氨酸等。

[0044] 药学上可接受的盐的其他实例包括己酸、环戊丙酸、丙酮酸、丙二酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、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、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、粘康酸等。本公开还涵盖当存在于母体化合物中的酸性质子被例如碱金属离子、碱土离子或铝离子等金属离子代替,或与诸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺、甲胺、二甲胺、二乙胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三(2-羟基乙基)胺等有机碱配位时形成的盐。

[0045] 可以在阴离子与本文公开的取代化合物上的带正电荷的基团(例如,氨基)之间形成盐。如本文所用的,术语“药学上可接受的阴离子”是指适合于形成药学上可接受的盐的阴离子。合适的阴离子包括氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硫酸氢根、氨基磺酸根、硝酸根、磷酸根、柠檬酸根、甲磺酸根、三氟乙酸根、谷氨酸根、葡糖醛酸根、戊二酸根、苹果酸根、马来酸根、琥珀酸根、富马酸根、酒石酸根、甲苯磺酸根、水杨酸根、乳酸根、萘磺酸根和乙酸根(例如,三氟乙酸根)。同样,也可以在阳离子与本文公开的取代化合物上的带负电荷的基团(例如,羧酸根)之间形成盐。合适的阳离子包括钠离子、钾离子、镁离子、钙离子和铵阳离子,如四甲基铵离子或二乙胺离子。本文公开的取代化合物还包括含有季氮原子的盐。在盐形式中,应当理解,化合物与盐的阳离子或阴离子的比率可以是1:1,或1:1以外的任何比率,例如,3:1、2:1、1:2或1:3。

[0046] 在一些实施方案中,药学上可接受的盐是钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、二乙胺盐、胆碱盐、葡甲胺盐、苄星青霉素(benzathine)盐、氨丁三醇盐、铵盐、精氨酸盐或赖氨酸盐

[0047] 应当理解,所有对药学上可接受的盐的提及均包括相同盐的如本文定义的溶剂加成形式(溶剂化物)或晶体形式(多晶型物)。

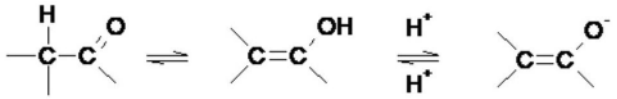
[0048] 化合物在此还以“中性”化合物的形式提供。“中性”和“游离碱”在本文中可互换使用,是指非盐的化合物。应当理解,所有对中性(游离碱)形式的提及均包括相同中性(游离碱)化合物的如本文定义的溶剂加成形式(溶剂化物)或晶体形式(多晶型物)。为了示例性目的,可使用本领域的常规技术将中性化合物转化为该化合物的相应的药学上可接受的盐(例如,通过将酯皂化为羧酸盐,或者通过水解酰胺以形成相应的羧酸,然后将该羧酸转化为羧酸盐)。在一些实施方案中,溶剂化物或晶体形式与中性化合物相比具有不同的性质。

[0049] 如本文所用的,术语“溶剂化物”是指含有化学计量或非化学计量的量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物具有将固定摩尔比的溶剂分子捕获在结晶固态中的倾向,从而形成溶剂化物。如果溶剂是水,则形成的溶剂化物是“水合物”;而如果溶剂是醇,则形成的溶剂化物是醇合物。水合物是由一或多分子的水与一分子的物质组合而形成的,其中水保持其分子状态为H_2O,例如,水合物,如半水合物、一水合物、二水合物或三水合物。应当理解,

本公开的化合物可以以水合形式或非水合(无水)形式或作为与其他溶剂分子的溶剂化物存在。水合物的非限制性实例包括一水合物、二水合物等。溶剂化物的非限制性实例包括乙醇溶剂化物、丙酮溶剂化物等。

[0050] “包合物”是一种主体分子,其中客体分子(即,式(I)化合物)位于由主体分子或由主体分子的晶格形成的笼中。

[0051] 如本文所用的,术语“互变异构体”是平衡存在并且容易从一种异构形式转化为另一种异构形式的两种或更多种结构异构体之一。这种转化导致氢原子的形式迁移,伴有相邻共轭双键的切换。互变异构体作为互变异构组的混合物存在于溶液中。在可能存在互变异构化的溶液中,将达到互变异构体的化学平衡。互变异构体的确切比率取决于若干因素,包括温度、溶剂和pH。互变异构体通过互变异构化可相互转化的概念被称为互变异构现象。在可能的各种类型的互变异构现象中,常观察到两种。在酮-烯醇互变异构现象中,电子和氢原子同时发生位移。环-链互变异构现象由于糖链分子中的醛基(-CHO)与同一分子中的一个羟基(-OH)反应而使其具有如葡萄糖所表现出的环状(环形)形式而发生。互变异构形式的实例包括酮、烯醇和烯醇化物形式,例如,如在以下互变异构对中:酮/烯醇(如下所示)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脒/脒、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇和硝基/酸式硝基



[0052] 应当理解,本公开的化合物可被描绘为不同的互变异构体。还应当理解,当化合物具有互变异构形式时,所有互变异构形式都旨在包括在本公开的范围内,并且化合物的命名不排除任何互变异构形式。应当理解,某些互变异构体可具有比其他互变异构体更高水平的活性。

[0053] 还应当理解,本文公开的任一通式的某些化合物可表现出多晶型性(“多晶型物”),并且本公开涵盖所有这样的形式,或其混合物。通常已知,可使用常规技术如X射线粉末衍射分析、差示扫描量热法、热重分析、漫反射红外傅立叶变换(DRIFT)光谱法、近红外(NIR)光谱法、溶液和/或固态核磁共振光谱法来分析结晶材料。此类结晶材料的含水量可通过Karl Fischer分析来确定。在一些实施方案中,多晶型物与中性化合物相比可具有不同的性质。

[0054] 本文公开的任一通式的化合物可以以前药的形式施用,该前药在人体或动物体内分解以释放本公开的化合物。前药可用于改变本公开化合物的物理性质和/或药代动力学性质。前药的实例包括在本文公开的任一通式中的酯或酰胺基团处含有可在体内裂解的烷基或酰基取代基的衍生物。本文公开的任一通式的化合物的合适的前药是基于合理的医学判断为适合于向人体或动物体施用而没有不希望的药理学活性并且没有过度毒性的前药。已经描述了各种形式的前药,例如在以下文献中:a)K.Widder等人编著的Methods in Enzymology,Vol.42,p.309-396(Academic Press,1985);b)H.Bundgaard编著的Design of Pro-drugs(Elsevier,1985);c)Krogsgaard-Larsen和H.Bundgaard编著的A Textbook of Drug Design and Development,第5章,“Design and Application of Pro-drugs,”,H.Bundgaard,p.113-191(1991);d)H.Bundgaard,Advanced Drug Delivery Reviews,8,1-38(1992);e)H.Bundgaard等人,Journal of Pharmaceutical Sciences,77,285(1988);f)

N.Kakeya等人,Chem.Pharm.Bull.,32,692(1984);g)T.Higuchi和V.Stella,"Pro-Drugs as Novel Delivery Systems,"A.C.S.Symposium Series,第14卷;以及h)E.Roche(编者),"Bioreversible Carriers in Drug Design,"Pergamon Press,1987。

[0055] 具有羟基的本文公开的任一通式的化合物的合适的前药是,例如,其可在体内裂解的酯或醚。含有羟基的本文公开的任一通式的化合物的可在体内裂解的酯或醚是,例如,在人体或动物体内裂解而产生母体羟基化合物的药学上可接受的酯或醚。适用于羟基的药学上可接受的酯形成基团包括无机酯,如磷酸酯(包括氨基磷酸环酯))。其他适用于羟基的药学上可接受的酯形成基团包括C_1-C_{10}烷酰基,如乙酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基和取代的苯甲酰基和苯基乙酰基;C_1-C_{10}烷氧基羰基,如乙氧基羰基、N,N-(C_1-C_6烷基)$_2$氨基甲酰基、2-二烷基氨基乙酰基和2-羧基乙酰基。在苯基乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的实例包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(C_1-C_4烷基)哌嗪-1-基甲基。适用于羟基的药学上可接受的醚形成基团包括α-酰氧基烷基,如乙酰氧基甲基和新戊酰氧基甲基。

[0056] 具有羧基的本文公开的任一通式的化合物的合适的药学上可接受的前药是,例如,其可在体内裂解的酰胺,例如与胺如氨、C_1-$_4$烷基胺如甲胺、(C_1-$_4$烷基)$_2$-胺如二甲胺、N-乙基-N-甲基胺或二乙胺、C_1-$_4$烷氧基-C_2-C_4烷基胺如2-甲氧基乙胺、苯基-C_1-C_4烷基胺如苄胺和氨基酸如甘氨酸或其酯形成的酰胺。

[0057] 具有氨基的本文公开的任一通式的化合物的合适的药学上可接受的前药是,例如,其可在体内裂解的酰胺衍生物。来自氨基的合适的药学上可接受的酰胺包括,例如,与C_1-C_{10}烷酰基如乙酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基和取代的苯甲酰基和苯基乙酰基形成的酰胺。在苯基乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的实例包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(C_1-C_4烷基)哌嗪-1-基甲基。

[0058] 本文公开的任一通式的化合物的体内效果可以通过一种或多种代谢物部分地发挥出来,该代谢物是在施用本文公开的任一通式的化合物后在人体或动物体内形成的。如上文所述,本文公开的任一通式的化合物的体内效果还可以通过前体化合物(前药)代谢的方式发挥出来。

[0059] 如本文所用的,术语"同位素衍生物"是指化合物的衍生物,其中一个或多个原子为同位素富集或标记的。例如,与相应的式(I)化合物相比,式(I)化合物的同位素衍生物是就一种或多种同位素而言为同位素富集的或用其标记的。

[0060] 如本文所用的,术语"药物组合物"或"药物制剂"在本文中可互换使用,是指含有适合于向受试者施用的形式的式(I)化合物和药学上可接受的载体、稀释剂、佐剂或赋形剂或其组合的制剂。在一个实施方案中,药物组合物为散装的或为单位剂型。单位剂型是多种形式中的任一种,包括,例如,胶囊、IV袋、片剂、气雾剂吸入器上的单个泵或小瓶。在单位剂量的组合物中的活性成分的量可以根据所涉及的具体治疗而变化。设想了多种给药途径,包括口服、肺部、直肠、肠胃外、透皮、皮下、静脉内、肌肉内、腹膜内、吸入、经颊、舌下、胸膜内、鞘内、鼻内等。本公开化合物的用于局部或透皮施用的剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液、贴剂和吸入剂。在一个实施方案中,活性化合物在无菌条件下与药学上可接受的载体以及与任何所需的防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0061] 如本文所用的,术语"药学上可接受的"是指在合理的医学判断范围内,适用于与

人类和动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、变态反应或其他问题或并发症，与合理的益处/风险比相称的那些化合物、阴离子、阳离子、材料、组合物、载体和/或剂型。

[0062] 如本文所用的，术语“药学上可接受的辅料”或“药学上可接受的载体”在本文中可互换使用，并且意指可用于制备通常安全的、无毒的并且在生物学上或其他方面都不是不希望的药物组合物的辅料，并且包括对于兽医学应用以及人类药学应用而言可接受的辅料。如本说明书和权利要求书中使用的“药学上可接受的辅料”包括一种和超过一种这样的辅料。

[0063] 应当理解，除非另有说明，否则对治疗方法的任何描述都包括如本文所述使用化合物(例如，式(I)化合物)来提供这样的治疗。应当进一步理解，除非另有说明，否则对治疗方法的任何描述都包括使用化合物来制备用于治疗这类状况的药物。治疗包括治疗人或非人动物，包括啮齿动物和其他疾病模型。如本文所用的，术语“受试者”与术语“有需要的受试者”可互换，两者均指患有疾病或病症或患上该疾病或病症的风险增加的受试者。

[0064] 如本文所用的，“受试者”是哺乳动物。哺乳动物可以是，例如，人或适当的非人哺乳动物，如灵长类动物、小鼠、大鼠、狗、猫、牛、马、山羊、骆驼、绵羊或猪。在一个实施方案中，哺乳动物是人。有需要的受试者可以是先前已被诊断或鉴别为患有本文公开的疾病或病症的受试者。有需要的受试者还可以是罹患本文公开的疾病或病症的受试者。或者，有需要的受试者可以是相对于群体的大多数患上此种疾病或病症的风险增加的受试者(即，相对于该群体的大多数易患此种病症的受试者)。有需要的受试者可患有难治性或抗性的本文公开的疾病或病症(即，对治疗没有反应或尚未有反应的本文公开的疾病或病症)。受试者可在治疗开始时具有抗性或者可在治疗期间变为抗性的。在一些实施方案中，有需要的受试者接受了本文公开的疾病或病症的所有已知有效疗法但均失败。在一些实施方案中，有需要的受试者接受了至少一种先前疗法。“受试者”和“患者”在本文中可互换使用。

[0065] 如本文所用的，术语“治疗”或“处理”描述为了对抗疾病、状况或病症的目的而对受试者的管理和医护，并且包括施用本公开的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物，以减轻疾病、状况或病症的症状或并发症，或消除受试者所患的疾病、状况或病症(“治疗性治疗”；“治疗性处理”)，或者可以或还可能用于预防已经诊断出受试者患有或易患但尚未表现出症状的疾病、状况或病症(“预防性治疗”；“预防性处理”)。术语“治疗”还可以包括在体外对细胞或对动物模型的处理。因此，对状态、病症或状况的“治疗”或“处理”包括：(1)预防在可能患有或易患该状态、病症或状况的人中发生该状态、病症或状况，或延迟其临床症状的出现，(2)抑制该状态、病症或状况，即阻止、减少或延迟该疾病的发展或其复发(在维持治疗的情况下)或其至少一种临床或亚临床症状，或(3)缓解或减弱该疾病，即，导致该状态、病症或状况或其至少一种临床或亚临床症状的消退。

[0066] 在一些实施方案中，治疗疾病或病症不是预防疾病或病症。

[0067] 如本文所用的，术语“治疗有效量”是指用于治疗或改善受试者罹患的所鉴别的疾病或状况，或表现出可检测的治疗或抑制效果的化合物的量，而“预防有效量”是指用于预防已经诊断出受试者患有或易患但尚未表现出症状的所鉴别的疾病或状况的化合物的量。“治疗有效的”和“预防有效的”统称为“有效量”，其为足以治疗或预防本文提及的炎性小体相关状况、减缓其进展和/或减轻与该状况相关的症状的量。根据众所周知的医学原理，式

(I)化合物用于治疗或预防目的的剂量大小自然将会根据状况的性质和严重程度、动物或患者的年龄和性别以及给药途径而变化。效果可通过本领域已知的任何测定方法来检测。用于受试者的准确有效量将取决于受试者的体重、体型和健康状况;病状的性质和程度;以及选择用于施用的治疗剂或治疗剂组合。对于给定情况的治疗有效量或预防有效量可通过在临床医生的技能和判断范围内的常规实验来确定。

[0068] “抑制”等是指化合物相对于媒介物降低、减缓、停止或阻止细胞中特定生物过程的活性(例如,NLRP3活性)的能力。

[0069] 短语“至少一个(种)”是指一个(种)情况或多于一个(种)情况。

[0070] 如本文所用的,术语“约”是指所列举的量、值或持续时间±所述量、值或持续时间的10%或更少。在一些实施方案中,“约”是指所列举的量、值或持续时间±10%、±8%、±6%、±5%、±4%、±2%、±1%或±0.5%。在一些实施方案中,“约”是指所列举的量、值或持续时间±10%、±8%、±6%、±5%、±4%或±2%。在一些实施方案中,“约”是指所列举的量、值或持续时间±5%。在一些实施方案中,“约”是指所列举的量、值或持续时间±2%或±1%。例如,在一些实施方案中,当在列举温度或温度范围时使用术语“约”时,这些术语是指所列举的温度或温度范围±5℃、±2℃或±1℃。在一些实施方案中,术语“约”是指所列举的温度或温度范围±2℃。

[0071] 词语“一个”和“一种”在本公开中用来表示一个(种)或多于一个(种)(即,至少一个(种))该词的语法对象。

[0072] 术语“和/或”在本公开中用来表示“和”或“或”,除非另有说明。

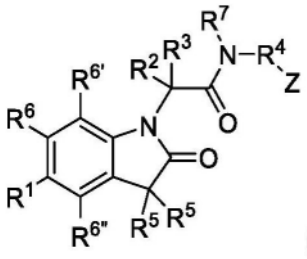
[0073] 除非另有说明,否则本文使用的所有百分比和比率都按重量计。

具体实施方式

[0074] 本公开涉及氧代吲哚啉基酰胺衍生物,其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、单一立体异构体、立体异构体的混合物或立体异构体的外消旋混合物,其互变异构体、同位素衍生物、前药和多晶型物,它们抑制NLRP3活性,因此在治疗人或动物体的方法中有用。本公开还涉及制备这些化合物的方法、包含这些化合物的药物组合物及其在治疗与NLRP3有关的病症中的用途,该病症例如是炎症、自身免疫性疾病、癌症、感染、中枢神经系统的疾病或病症、代谢性疾病、心血管疾病、呼吸系统疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、眼部疾病、皮肤病、淋巴疾病、风湿性疾病、心理疾病、移植物抗宿主病、异常性疼痛,或在已确定在NLRP3中携带种系或体细胞非沉默突变的受试者中的NLRP3相关疾病。

(1)化合物

[0075] 在一个方面,本公开提供了式(I)的氧代吲哚啉基酰胺化合物:



(I)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同

位素衍生物、前药和/或多晶型物,其中:

R^1为卤代、-CN、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_{12}环烷基;

每个R^2和R^3独立地为H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代,或者R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成C_3-C_{12}环烷基或3至12元杂环基,其中该环烷基或杂环基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代;

R^4为-C_1-C_6烷基-、-$(L_1)_p$-(C_3-C_{12}环烷基)-、-$(L_1)_p$-(3至12元杂环基)-、-$(L_1)_p$-(C_6-C_{10}芳基)-或-$(L_1)_p$-(5至10元杂芳基)-,其中L_1的每个实例独立地为-($C(R^{L1})_2$)-,进一步其中R^{L1}的每个实例独立地为H、卤代或C_1-C_3烷基,或者两个R^{L1}基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-4}环烷基;并且其中该烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;

Z为-$(L_2)_n$-(羧酸)或-$(L_2)_n$-四唑,其中L_2的每个实例独立地为-($C(R^{L2})_2$)-,进一步其中R^{L2}的每个实例独立地为H、卤代或C_1-C_3烷基,或者两个R^{L2}基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-4}环烷基;并且其中该烷基或环烷基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;

每个R^5独立地为卤代或C_1-C_6烷基,其中该烷基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代,或者两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_3-C_{12}环烷基;

R^6为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基;

$R^{6'}$为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基;

$R^{6''}$为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基;

R^7独立地为H或C_1-C_4烷基;

n为0、1、2或3的整数;且

p为0、1或2的整数。

[0076] 在式(I)的一些实施方案中:

R^1为溴代、氯代、-CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或C_3-C_{12}环烷基;

每个R^2和R^3独立地为H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中该烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代,或者R^2和R^3一起环化以形成C_3-C_{12}环烷基或3至12元杂环基,其中该环烷基或杂环基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代;

R^4为-(正丙基)-、-$(L_1)_p$-(C_3-C_{12}环烷基)-、-$(L_1)_p$-(3至12元杂环基)-、-$(L_1)_p$-(C_6-

C_{10}芳基)-或-$(L_1)_p$-(5至10元杂芳基)-,其中R^{L1}的每个实例独立地为H、卤代或C_1-C_3烷基,或者两个R^{L1}基团与它们所连接的原子一起形成C_3环烷基;并且其中正丙基、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;

Z为-$(L_2)_n$-(羧酸)或-$(L_2)_n$-四唑,其中L_2的每个实例独立地为-$(C(R^{L2})_2)$-,进一步其中R^{L2}的每个实例独立地为H、卤代或C_1-C_3烷基,或者两个R^{L2}基团与它们所连接的原子一起形成C_3环烷基;并且其中该烷基或环烷基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;

每个R^5独立地为卤代或C_1-C_6烷基,其中该烷基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代,或者两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_3-C_{12}环烷基;

R^6为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基;

$R^{6'}$为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基;

$R^{6''}$为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基;

R^7独立地为H或C_1-C_4烷基;

n为0、1、2或3的整数;且

p为0、1或2的整数。

[0077] 在式(I)的一些实施方案中:

R^1为溴代、氯代、-CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或C_3-C_{12}环烷基;

每个R^2和R^3独立地为H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中该烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代,或者R^2和R^3一起环化以形成C_3-C_{12}环烷基或3至12元杂环基,其中该环烷基或杂环基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代;

R^4为-(正丙基)-、-$(L_1)_p$-(C_3-C_{12}环烷基)-、-$(L_1)_p$-(3至12元杂环基)-、-$(L_1)_p$-(C_6-C_{10}芳基)-或-$(L_1)_p$-(5至10元杂芳基)-,其中R^{L1}的每个实例独立地为H、卤代或C_1-C_3烷基,或者两个R^{L1}基团与它们所连接的原子一起形成C_3环烷基;并且其中正丙基、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;

Z为-$(L_2)_n$-(羧酸)或-$(L_2)_n$-四唑,其中L_2的每个实例独立地为-$(C(R^{L2})_2)$-,进一步其中R^{L2}的每个实例独立地为H、卤代或C_1-C_3烷基,或者两个R^{L2}基团与它们所连接的原子一起形成C_3环烷基;并且其中该烷基或环烷基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;

每个R^5独立地为氟代或C_1-C_6烷基,其中该烷基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代,或者两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_3-C_{12}环烷基;

R^6为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基；

$R^{6'}$为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基；

$R^{6''}$为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基；

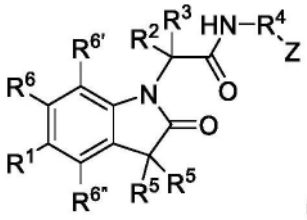
R^7独立地为H或C_1-C_4烷基；

n为0、1、2或3的整数；且

p为0、1或2的整数。

[0078] 在一些实施方案中，每个R^5独立地为氟代或C_1-C_6烷基，其中该烷基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代，或者两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_3-C_{12}环烷基。

[0079] 在一些实施方案中，式(I)化合物是式(I-A)的化合物：



(I–A)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物，其中：

R^1为卤代、-CN、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_{12}环烷基；

每个R^2和R^3独立地为H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基，其中该烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代，或者R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成C_3-C_{12}环烷基或3至12元杂环基，其中该环烷基或杂环基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代；

R^4为-C_1-C_6烷基-、-$(L_1)_p$-(C_3-C_{12}环烷基)-、-$(L_1)_p$-(3至12元杂环基)-、-$(L_1)_p$-(C_6-C_{10}芳基)-或-$(L_1)_p$-(5至10元杂芳基)-，R^{L1}的每个实例独立地为H、卤代或C_1-C_3烷基，或者两个R^{L1}基团与它们所连接的原子一起形成C_3环烷基；并且其中该烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代；

Z为-$(L_2)_n$-(羧酸)或-$(L_2)_n$-四唑，其中L_2的每个实例独立地为-($C(R^{L2})_2$)-，进一步其中R^{L2}的每个实例独立地为H、卤代或C_1-C_3烷基，或者两个R^{L2}基团与它们所连接的原子一起形成C_3环烷基；并且其中该烷基或环烷基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代；

每个R^5独立地为氟代或C_1-C_6烷基，其中该烷基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代，或者两个R^5

与它们所连接的原子一起环化以形成任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_3-C_{12}环烷基;

R^6为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基;

$R^{6'}$为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基;

$R^{6''}$为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基;

n为0、1、2或3的整数;且

p为0、1或2的整数。

[0080] 在式(I-A)的一些实施方案中:

R^1为溴代、氯代、-CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或C_3-C_{12}环烷基;

每个R^2和R^3独立地为H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中该烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代,或者R^2和R^3一起环化以形成C_3-C_{12}环烷基或3至12元杂环基,其中该环烷基或杂环基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代;

R^4为-(正丙基)-、-$(L_1)_p$-(C_3-C_{12}环烷基)、-$(L_1)_p$-(3至12元杂环基)、-$(L_1)_p$-(C_6-C_{10}芳基)-或-$(L_1)_p$-(5至10元杂芳基)-,其中R^{L1}的每个实例独立地为H、卤代或C_1-C_3烷基,或者两个R^{L1}基团与它们所连接的原子一起形成C_3环烷基;并且其中该正丙基、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;

Z为-$(L_2)_n$-(羧酸)或-$(L_2)_n$-四唑,其中L_2的每个实例独立地为-($C(R^{L2})_2$)-,进一步其中R^{L2}的每个实例独立地为H、卤代或C_1-C_3烷基,或者两个R^{L2}基团与它们所连接的原子一起形成C_3环烷基;并且其中该烷基或环烷基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;

每个R^5独立地为氟代或C_1-C_6烷基,其中该烷基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代,或者两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_3-C_{12}环烷基;

R^6为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基;

$R^{6'}$为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基;

$R^{6''}$为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基;

n为0、1、2或3的整数;且

p为0、1或2的整数。

[0081] 本文进一步考虑了另外的实施方案。

(a)基团R^2和R^3

[0082] 如本文一般定义的,每个R^2和R^3独立地为H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中该烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代,

或者R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成C_3-C_{12}环烷基或3至12元杂环基,其中该环烷基或杂环基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。

[0083] 在一些实施方案中,每个R^2和R^3独立地为H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中该烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。

[0084] 在一些实施方案中,每个R^2和R^3独立地为H。

[0085] 在一些实施方案中,每个R^2和R^3独立地为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中该烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。

[0086] 在一些实施方案中,R^2为H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中该烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。

[0087] 在一些实施方案中,R^2为H。

[0088] 在一些实施方案中,R^2为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中该烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。

[0089] 在一些实施方案中,R^2为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基。

[0090] 在一些实施方案中,R^2为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基,其中该烷基、烯基、炔基、卤代烷基或烷氧基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。

[0091] 在一些实施方案中,R^2为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基。

[0092] 在一些实施方案中,R^2为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基。

[0093] 在一些实施方案中,R^2为任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_1-C_6烷基。

[0094] 在一些实施方案中,R^2为被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_1-C_6烷基。

[0095] 在一些实施方案中,R^2为C_1-C_6烷基。

[0096] 在一些实施方案中,R^2为甲基。在一些实施方案中,R^2为乙基。在一些实施方案中,R^2为丙基。在一些实施方案中,R^2为丁基。在一些实施方案中,R^2为戊基。在一些实施方案中,R^2为己基。在一些实施方案中,R^2为异丙基。在一些实施方案中,R^2为异丁基。在一些实施方案中,R^2为异戊基。在一些实施方案中,R^2为异己基。在一些实施方案中,R^2为仲丁基。在一些实施方案中,R^2为仲戊基。在一些实施方案中,R^2为仲己基。在一些实施方案中,R^2为叔丁基。

[0097] 在一些实施方案中,R^2为任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_2-C_6烯基。

[0098] 在一些实施方案中,R^2为被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_2-C_6烯基。

[0099] 在一些实施方案中,R^2为C_2-C_6烯基。

[0100] 在一些实施方案中,R^2为C_2烯基。在一些实施方案中,R^2为C_3烯基。在一些实施方案中,R^2为C_4烯基。在一些实施方案中,R^2为C_5烯基。在一些实施方案中,R^2为C_6烯基。

[0101] 在一些实施方案中,R^2为任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_2-C_6炔基。

[0102] 在一些实施方案中,R^2为被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_2-C_6炔基。

[0103] 在一些实施方案中,R^2为C_2-C_6炔基。

[0104] 在一些实施方案中,R^2为C_2炔基。在一些实施方案中,R^2为C_3炔基。在一些实施方案中,R^2为C_4炔基。在一些实施方案中,R^2为C_5炔基。在一些实施方案中,R^2为C_6炔基。

[0105] 在一些实施方案中,R^2为C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基。

[0106] 在一些实施方案中,R^2为任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_1-C_6卤代烷基。

[0107] 在一些实施方案中,R^2为被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_1-C_6卤代烷基。

[0108] 在一些实施方案中,R^2为C_1-C_6卤代烷基。

[0109] 在一些实施方案中,R^2为卤代甲基。在一些实施方案中,R^2为卤代乙基。在一些实施方案中,R^2为卤代丙基。在一些实施方案中,R^2为卤代丁基。在一些实施方案中,R^2为卤代戊基。在一些实施方案中,R^2为卤代己基。

[0110] 在一些实施方案中,R^2为任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_1-C_6烷氧基。

[0111] 在一些实施方案中,R^2为被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_1-C_6烷氧基。

[0112] 在一些实施方案中,R^2为C_1-C_6烷氧基。

[0113] 在一些实施方案中,R^2为甲氧基。在一些实施方案中,R^2为乙氧基。在一些实施方案中,R^2为丙氧基。在一些实施方案中,R^2为丁氧基。在一些实施方案中,R^2为戊氧基。在一些实施方案中,R^2为己氧基。

[0114] 在一些实施方案中,R^2为C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中该环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。

[0115] 在一些实施方案中,R^2为C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基。

[0116] 在一些实施方案中,R^2为任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_3-C_{12}环烷基。

[0117] 在一些实施方案中,R^2为被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、

C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_3-C_{12}环烷基。

[0118] 在一些实施方案中,R^2为C_3-C_{12}环烷基。

[0119] 在一些实施方案中,R^2为C_3-C_6环烷基。

[0120] 在一些实施方案中,R^2为C_3环烷基。在一些实施方案中,R^2为C_4环烷基。在一些实施方案中,R^2为C_5环烷基。在一些实施方案中,R^2为C_6环烷基。

[0121] 在一些实施方案中,R^2为C_7环烷基。在一些实施方案中,R^2为C_8环烷基。在一些实施方案中,R^2为C_9环烷基。在一些实施方案中,R^2为C_{10}环烷基。在一些实施方案中,R^2为C_{11}环烷基。在一些实施方案中,R^2为C_{12}环烷基。

[0122] 在一些实施方案中,R^2为任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的3至12元杂环基。

[0123] 在一些实施方案中,R^2为被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的3至12元杂环基。

[0124] 在一些实施方案中,R^2为3至12元杂环基。

[0125] 在一些实施方案中,R^2为3元杂环基。在一些实施方案中,R^2为4元杂环基。在一些实施方案中,R^2为5元杂环基。在一些实施方案中,R^2为6元杂环基。在一些实施方案中,R^2为7元杂环基。在一些实施方案中,R^2为8元杂环基。在一些实施方案中,R^2为9元杂环基。在一些实施方案中,R^2为10元杂环基。在一些实施方案中,R^2为11元杂环基。在一些实施方案中,R^2为12元杂环基。

[0126] 在一些实施方案中,R^2为任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_6-C_{10}芳基。

[0127] 在一些实施方案中,R^2为被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_6-C_{10}芳基。

[0128] 在一些实施方案中,R^2为C_6-C_{10}芳基。

[0129] 在一些实施方案中,R^2为C_6芳基。在一些实施方案中,R^2为C_8芳基。在一些实施方案中,R^2为C_{10}芳基。

[0130] 在一些实施方案中,R^2为任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的5至10元杂芳基。

[0131] 在一些实施方案中,R^2为被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的5至10元杂芳基。

[0132] 在一些实施方案中,R^2为5至10元杂芳基。

[0133] 在一些实施方案中,R^2为5元杂芳基。在一些实施方案中,R^2为6元杂芳基。在一些实施方案中,R^2为7元杂芳基。在一些实施方案中,R^2为8元杂芳基。在一些实施方案中,R^2为9元杂芳基。在一些实施方案中,R^2为10元杂芳基。

[0134] 在一些实施方案中,R^3为H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中该烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。

[0135] 在一些实施方案中,R^3为H。

[0136] 在一些实施方案中,R^3为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷

氧基、C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基，其中该烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。

[0137] 在一些实施方案中，R^3为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基。

[0138] 在一些实施方案中，R^3为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基，其中该烷基、烯基、炔基、卤代烷基或烷氧基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。

[0139] 在一些实施方案中，R^3为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基。

[0140] 在一些实施方案中，R^3为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基。

[0141] 在一些实施方案中，R^3为任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_1-C_6烷基。

[0142] 在一些实施方案中，R^3为被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_1-C_6烷基。

[0143] 在一些实施方案中，R^3为C_1-C_6烷基。

[0144] 在一些实施方案中，R^3为甲基。在一些实施方案中，R^3为乙基。在一些实施方案中，R^3为丙基。在一些实施方案中，R^3为丁基。在一些实施方案中，R^3为戊基。在一些实施方案中，R^3为己基。在一些实施方案中，R^3为异丙基。在一些实施方案中，R^3为异丁基。在一些实施方案中，R^3为异戊基。在一些实施方案中，R^3为异己基。在一些实施方案中，R^3为仲丁基。在一些实施方案中，R^3为仲戊基。在一些实施方案中，R^3为仲己基。在一些实施方案中，R^3为叔丁基。

[0145] 在一些实施方案中，R^3为任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_2-C_6烯基。

[0146] 在一些实施方案中，R^3为被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_2-C_6烯基。

[0147] 在一些实施方案中，R^3为C_2-C_6烯基。

[0148] 在一些实施方案中，R^3为C_2烯基。在一些实施方案中，R^3为C_3烯基。在一些实施方案中，R^3为C_4烯基。在一些实施方案中，R^3为C_5烯基。在一些实施方案中，R^3为C_6烯基。

[0149] 在一些实施方案中，R^3为任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_2-C_6炔基。

[0150] 在一些实施方案中，R^3为被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_2-C_6炔基。

[0151] 在一些实施方案中，R^3为C_2-C_6炔基。

[0152] 在一些实施方案中，R^3为C_2炔基。在一些实施方案中，R^3为C_3炔基。在一些实施方案中，R^3为C_4炔基。在一些实施方案中，R^3为C_5炔基。在一些实施方案中，R^3为C_6炔基。

[0153] 在一些实施方案中，R^3为C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基。

[0154] 在一些实施方案中，R^3为任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_1-C_6卤代烷基。

[0155] 在一些实施方案中，R^3为被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、

C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_1-C_6卤代烷基。

[0156] 在一些实施方案中,R^3为C_1-C_6卤代烷基。

[0157] 在一些实施方案中,R^3为卤代甲基。在一些实施方案中,R^3为卤代乙基。在一些实施方案中,R^3为卤代丙基。在一些实施方案中,R^3为卤代丁基。在一些实施方案中,R^3为卤代戊基。在一些实施方案中,R^3为卤代己基。

[0158] 在一些实施方案中,R^3为任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_1-C_6烷氧基。

[0159] 在一些实施方案中,R^3为被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_1-C_6烷氧基。

[0160] 在一些实施方案中,R^3为C_1-C_6烷氧基。

[0161] 在一些实施方案中,R^3为甲氧基。在一些实施方案中,R^3为乙氧基。在一些实施方案中,R^3为丙氧基。在一些实施方案中,R^3为丁氧基。在一些实施方案中,R^3为戊氧基。在一些实施方案中,R^3为己氧基。

[0162] 在一些实施方案中,R^3为C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中该环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。

[0163] 在一些实施方案中,R^3为C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基。

[0164] 在一些实施方案中,R^3为任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_3-C_{12}环烷基。

[0165] 在一些实施方案中,R^3为被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_3-C_{12}环烷基。

[0166] 在一些实施方案中,R^3为C_3-C_{12}环烷基。

[0167] 在一些实施方案中,R^3为C_3-C_6环烷基。

[0168] 在一些实施方案中,R^3为C_3环烷基。在一些实施方案中,R^3为C_4环烷基。在一些实施方案中,R^3为C_5环烷基。在一些实施方案中,R^3为C_6环烷基。

[0169] 在一些实施方案中,R^3为C_7环烷基。在一些实施方案中,R^3为C_8环烷基。在一些实施方案中,R^3为C_9环烷基。在一些实施方案中,R^3为C_{10}环烷基。在一些实施方案中,R^3为C_{11}环烷基。在一些实施方案中,R^3为C_{12}环烷基。

[0170] 在一些实施方案中,R^3为任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的3至12元杂环基。

[0171] 在一些实施方案中,R^3为被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的3至12元杂环基。

[0172] 在一些实施方案中,R^3为3至12元杂环基。

[0173] 在一些实施方案中,R^3为3元杂环基。在一些实施方案中,R^3为4元杂环基。在一些实施方案中,R^3为5元杂环基。在一些实施方案中,R^3为6元杂环基。在一些实施方案中,R^3为7元杂环基。在一些实施方案中,R^3为8元杂环基。在一些实施方案中,R^3为9元杂环基。在一些实施方案中,R^3为10元杂环基。在一些实施方案中,R^3为11元杂环基。在一些实施方案中,R^3为12元杂环基。

[0174] 在一些实施方案中,R^3为任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_6-C_{10}芳基。

[0175] 在一些实施方案中,R^3为被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_6-C_{10}芳基。

[0176] 在一些实施方案中,R^3为C_6-C_{10}芳基。

[0177] 在一些实施方案中,R^3为C_6芳基。在一些实施方案中,R^3为C_8芳基。在一些实施方案中,R^3为C_{10}芳基。

[0178] 在一些实施方案中,R^3为任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的5至10元杂芳基。

[0179] 在一些实施方案中,R^3为被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的5至10元杂芳基。

[0180] 在一些实施方案中,R^3为5至10元杂芳基。

[0181] 在一些实施方案中,R^3为5元杂芳基。在一些实施方案中,R^3为6元杂芳基。在一些实施方案中,R^3为7元杂芳基。在一些实施方案中,R^3为8元杂芳基。在一些实施方案中,R^3为9元杂芳基。在一些实施方案中,R^3为10元杂芳基。

[0182] 在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成C_3-C_{12}环烷基或3至12元杂环基,其中该环烷基或杂环基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。

[0183] 在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_3-C_{12}环烷基。

[0184] 在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_3-C_{12}环烷基。

[0185] 在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成C_3-C_{12}环烷基。

[0186] 在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成C_3环烷基。在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成C_4环烷基。在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成C_5环烷基。在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成C_6环烷基。在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成C_7环烷基。在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成C_8环烷基。在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成C_9环烷基。在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成C_{10}环烷基。在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成C_{11}环烷基。在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成C_{12}环烷基。

[0187] 在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_3环烷基。

[0188] 在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的

C_3环烷基。

[0189] 在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的3至12元杂环基。

[0190] 在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的3至12元杂环基。

[0191] 在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成3至12元杂环基。

[0192] 在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成3元杂环基。在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成4元杂环基。在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成5元杂环基。在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成6元杂环基。在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成7元杂环基。在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成8元杂环基。在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成9元杂环基。在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成10元杂环基。在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成11元杂环基。在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成12元杂环基。

[0193] 在一些实施方案中,R^2和R^3的每个实例独立地为H、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基,或者R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成C_3环烷基。在一些实施方案中,R^2和R^3的每个实例为H。在一些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成C_3环烷基。

(b)基团L_1、L_2、R^4、R^7、Z、p和n

[0194] 如本文一般定义的,R^4为-C_1-C_6烷基-、-$(L_1)_p$-(C_3-C_{12}环烷基)-、-$(L_1)_p$-(3至12元杂环基)-、-$(L_1)_p$-(C_6-C_{10}芳基)-或-$(L_1)_p$-(5至10元杂芳基)-,其中L_1的每个实例独立地为-$(C(R^{L1})_2)$-,进一步其中R^{L1}的每个实例独立地为H、卤代或C_1-C_3烷基,或者两个R^{L1}基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-4}环烷基;其中该烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;且p为0、1或2。在一些实施方案中,p为0。在一些实施方案中,p为1。在一些实施方案中,p为2。

[0195] 如本文进一步一般定义的,Z为-$(L_2)_n$-(羧酸)或-$(L_2)_n$-四唑,L_2的每个实例独立地为-$(C(R^{L2})_2)$-,进一步其中R^{L2}的每个实例独立地为H、卤代或C_1-C_3烷基,或者两个R^{L2}基团与它们所连接的原子一起形成C_3环烷基;其中该烷基或环烷基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;且n为0、1、2或3。在一些实施方案中,n为0。在一些实施方案中,n为1。在一些实施方案中,n为2。在一些实施方案中,n为3。

[0196] 如本文进一步一般定义的,R^7独立地为H或C_1-C_4烷基。在一些实施方案中,R^7为H。在一些实施方案中,R^7为C_1-C_4烷基。在一些实施方案中,R^7为甲基。在一些实施方案中,R^7为乙基。在一些实施方案中,R^7为丙基。在一些实施方案中,R^7为异丙基。在一些实施方案中,R^7为正丁基。在一些实施方案中,R^7为仲丁基。在一些实施方案中,R^7为叔丁基。

[0197] 在一些实施方案中,R^7为H或甲基。

[0198] 应当理解,R^4为具有两个连接点的二价部分,一个连接点连接至NR^7酰胺氮,而另一个连接点连接至Z部分。本文中列举的基团从左向右阅读,左侧的叙述部分与NR^7酰胺氮结合,而右侧的叙述部分与Z结合。例如,对于基团-$(L_1)_p$-(C_3-C_{12}环烷基)-、-$(L_1)_p$-(3至12元杂环基)-和-$(L_1)_p$-(5至10元杂芳基)-,左侧的-$(L_1)_p$-基团与NR^7酰胺氮结合。进一步应当理解,Z基团的一部分,即-$(L_2)_n$-,其中n为0、1、2或3,还包含将NR^7酰胺氮连接至末端羧酸或四唑基团的接头的一部分。

[0199] 在其中L_1的每个实例独立地为-($C(R^{L1})_2$)-的-$(L_1)_p$-的一些实施方案中,R^{L1}的至少一个实例为任选地被一个或多个卤代所取代的-C_1-C_3烷基。在一些实施方案中,R^{L1}的至少一个实例为H。在一些实施方案中,R^{L1}的每个实例为H,即,其中L_1的每个实例为-(CH_2)-。

[0200] 在其中L_2的每个实例独立地为-($C(R^{L2})_2$)-的-$(L_2)_n$-的一些实施方案中,R^{L2}的至少一个实例为任选地被一个或多个卤代所取代的-C_1-C_3烷基。在一些实施方案中,R^{L2}的至少一个实例为H。在一些实施方案中,R^{L2}的每个实例为H,即,其中L_2的每个实例为-(CH_2)-。

[0201] 在一些实施方案中,L_1的每个实例为-(CH_2)-且L_2的每个实例为-(CH_2)-。在一些实施方案中,p为1,L_1为-(CH(CH_3))-,且L_2的每个实例为-(CH_2)-。

[0202] 在一些实施方案中,R^4为-C_1-C_6烷基-、-$(CH_2)_p$-(C_3-C_{12}环烷基)-、-(3至12元杂环基)-、-C_6-C_{10}芳基-或-$(CH_2)_p$-(5至10元杂芳基)-,其中该烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。在一些实施方案中,p为0。在一些实施方案中,p为1。在一些实施方案中,p为2。

[0203] 在一些实施方案中,R^4为任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的-C_1-C_6烷基-。

[0204] 在一些实施方案中,R^4为被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的-C_1-C_6烷基-。

[0205] 在一些实施方案中,R^4为-$(CH_2)_p$-(C_3-C_{12}环烷基)-、-(3至12元杂环基)-、-C_6-C_{10}芳基-或-$(CH_2)_p$-(5至10元杂芳基)-,其中该环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。在一些实施方案中,p为0。在一些实施方案中,p为1。在一些实施方案中,p为2。

[0206] 在一些实施方案中,R^4为-$(CH_2)_p$-(C_3-C_{12}环烷基)-。在一些实施方案中,p为0。在一些实施方案中,p为1。在一些实施方案中,p为2。

[0207] 在一些实施方案中,R^4为-$(CH_2)_p$-(C_3-C_{12}环烷基)-,其中该环烷基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。在一些实施方案中,p为0。在一些实施方案中,p为1。在一些实施方案中,p为2。

[0208] 在一些实施方案中,R^4为-$(CH_2)_p$-(3至12元杂环基)-。在一些实施方案中,p为0。在一些实施方案中,p为1。在一些实施方案中,p为2。

[0209] 在一些实施方案中,R^4为-$(CH_2)_p$-(3至12元杂环基)-,其中该杂环基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。在一些实施方案中,p为0。在一些实施方案中,p为1。在一些实施方案中,p为2。

[0210] 在一些实施方案中,R^4为-(3至12元杂环基)-。

[0211] 在一些实施方案中,R^4为-(3至12元杂环基)-,其中该杂环基任选地被一个或多个

卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。

[0212] 在一些实施方案中,R^4为-C_6-C_{10}芳基-。

[0213] 在一些实施方案中,R^4为-C_6-C_{10}芳基-,其中该芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。

[0214] 在一些实施方案中,R^4为-C_6芳基-。

[0215] 在一些实施方案中,R^4为-C_6芳基-,其中该芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。

[0216] 在一些实施方案中,R^4为-$(CH_2)_p$-(5至10元杂芳基)-。在一些实施方案中,p为0。在一些实施方案中,p为1。在一些实施方案中,p为2。

[0217] 在一些实施方案中,R^4为-$(CH_2)_p$-(5至10元杂芳基)-,其中该杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。在一些实施方案中,p为0。在一些实施方案中,p为1。在一些实施方案中,p为2。

[0218] 在一些实施方案中,R^4为-$(CH_2)_p$-(6元杂芳基)-。在一些实施方案中,p为0。在一些实施方案中,p为1。在一些实施方案中,p为2。

[0219] 在一些实施方案中,R^4为-$(CH_2)_p$-(6元杂芳基)-,其中该杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。在一些实施方案中,p为0。在一些实施方案中,p为1。在一些实施方案中,p为2。

[0220] 在一些实施方案中,R^4为-(正丙基)-、-$(CH_2)_p$-(C_3-C_{12}环烷基)-、-(3至12元杂环基)-、-C_6-C_{10}芳基-或-$(CH_2)_p$-(5至10元杂芳基)-,其中该正丙基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。在一些实施方案中,p为0。在一些实施方案中,p为1。在一些实施方案中,p为2。

[0221] 在一些实施方案中,R^4为任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的-(正丙基)-。

[0222] 在一些实施方案中,R^4为被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的-(正丙基)-。

[0223] 在一些实施方案中,R^4为-(正丙基)-。

[0224] 在一些实施方案中,Z为-$(CH_2)_n$-(羧酸)或四唑。在一些实施方案中,n为0。在一些实施方案中,n为1。在一些实施方案中,n为2。在一些实施方案中,n为3。

[0225] 在一些实施方案中,Z为-$(CH_2)_n$-(羧酸)。在一些实施方案中,n为0。在一些实施方案中,n为1。在一些实施方案中,n为2。在一些实施方案中,n为3。

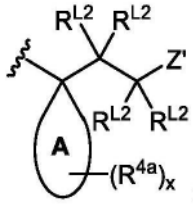
[0226] 在一些实施方案中,n为0且Z为羧酸。

[0227] 在一些实施方案中,Z为-$(CH_2)_n$-四唑。在一些实施方案中,n为0。在一些实施方案中,n为1。在一些实施方案中,n为2。在一些实施方案中,n为3。

[0228] 在一些实施方案中,n为0且Z为四唑。

[0229] 如本文所述,R^4的组合是二价部分,并且基团Z的-$(L_2)_n$-形成将NR^7酰胺氮连接至末端羧酸或四唑基团的接头基团。在一些实施方案中,NR^7酰胺氮与末端羧酸或四唑基团之间连续共价键合的原子的最小数目为3个连续共价键合的原子。

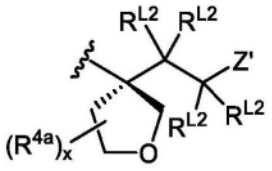
[0230] 在一些实施方案中,R^4为-$(L_1)_p$-(C_3-C_{12}环烷基)-或-$(L_1)_p$-(3至12元杂环基)-,其中该环烷基或杂环基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;p为0;n为2;且Z为-$(L_2)_n$-(羧酸)或-$(L_2)_n$-四唑;使得NR^7酰胺氮与末端羧酸或四唑基团之间连续共价键合的原子的最小数目为3个连续共价键合的原子。例如,在一些实施方案中,-R^4-Z为式(i)的基团:

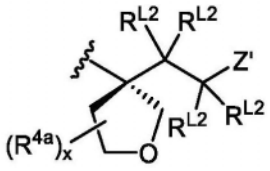


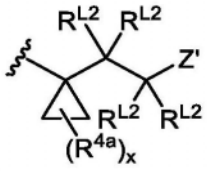
(i),

其中Z'为四唑或羧酸;环A为C_3-C_5环烷基或4至5元杂环基;每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3环烷基;且x为0、1、2或3。在一些实施方案中,R^{L2}的至少一个实例为任选地被一个或多个卤代所取代的-C_1-C_3烷基。在一些实施方案中,R^{L2}的每个实例为H。

[0231] 在一些实施方案中,式(i)的基团为:



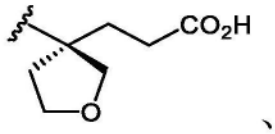
(i-a)、


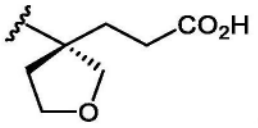
(i-b)或


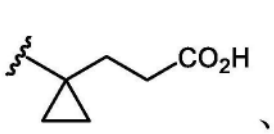
(i-c),

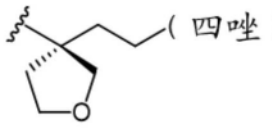
其中Z'为四唑或羧酸。

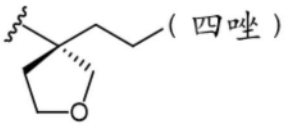
[0232] 在一些实施方案中,式(i)的基团为:

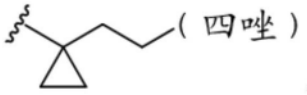


、


、


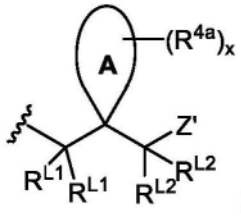
、


、


、或


。

[0233] 在一些实施方案中,R^4为-$(L_1)_p$-(C_3-C_{12}环烷基)-或-$(L_1)_p$-(3至12元杂环基)-,其中该环烷基或杂环基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;p为1;n为1;且Z为-$(L_2)_n$-(羧酸)或-$(L_2)_n$-四唑;使得NR^7酰胺氮与末端羧酸或四唑基团之间连续共价键合的原子的最小数目为3个连续共价键合的原子。例如,在一些实施方案中,-R^4-Z为式(ii)的基团:

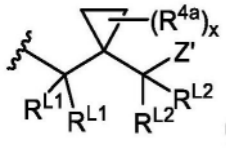


(ii),

其中Z'为四唑或羧酸;环A为C_3-C_5环烷基或4至5元杂环基;每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3环烷基;且x为0、1、2或3。在一些实施方案中,R^{L1}的至少一个

实例为任选地被一个或多个卤代所取代的-C_1-C_3烷基。在一些实施方案中,R^{L2}的至少一个实例为任选地被一个或多个卤代所取代的-C_1-C_3烷基。在一些实施方案中,R^{L1}的每个实例为H。在一些实施方案中,R^{L2}的每个实例为H。在一些实施方案中,R^{L1}和R^{L2}的每个实例为H。

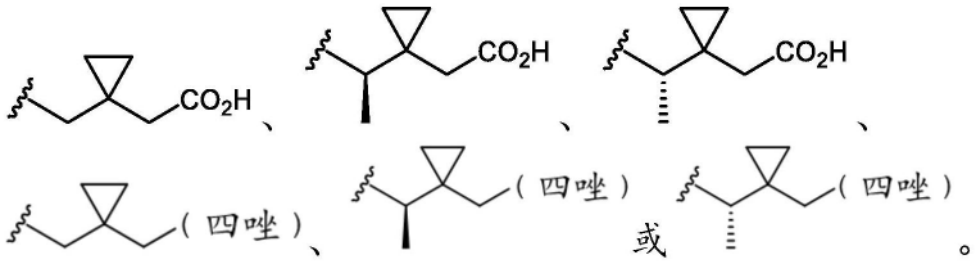
[0234] 在一些实施方案中,式(ii)的基团为:



(ii–a),

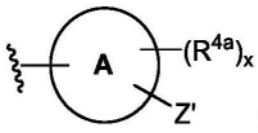
其中Z'为四唑或羧酸。

[0235] 在一些实施方案中,式(ii-a)的基团为:



。

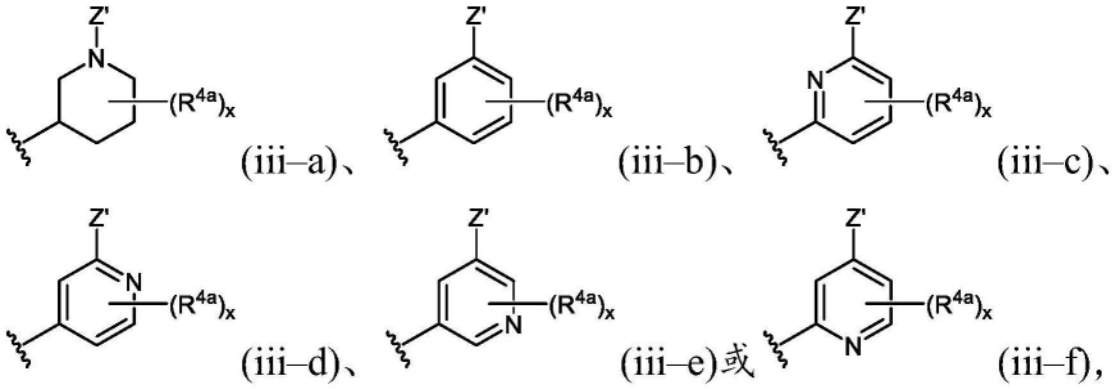
[0236] 在一些实施方案中,R^4为-$(L_1)_p$-(C_3-C_{12}环烷基)-、-$(L_1)_p$-(3至12元杂环基)-、-$(L_2)_p$-(C_6-C_{10}芳基)-或-$(L_2)_p$-(5至10元杂芳基)-,其中该环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;p为0;n为0;且Z为-$(L_2)_n$-(羧酸)或-$(L_2)_n$-四唑;使得NR^7酰胺氮与末端羧酸或四唑基团之间连续共价键合的原子的最小数目为3个连续共价键合的原子。例如,在一些实施方案中,-R^4-Z为式(iii)的基团:



(iii),

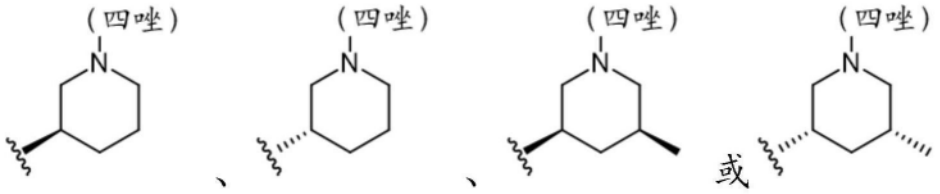
其中Z'为四唑或羧酸;环A为C_3-C_5环烷基或4至5元杂环基;每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3环烷基;且x为0、1、2或3。

[0237] 在一些实施方案中,式(iii)的基团为:

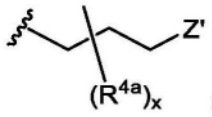


其中Z'为四唑或羧酸。

[0238] 在一些实施方案中,式(iii-a)的基团为:



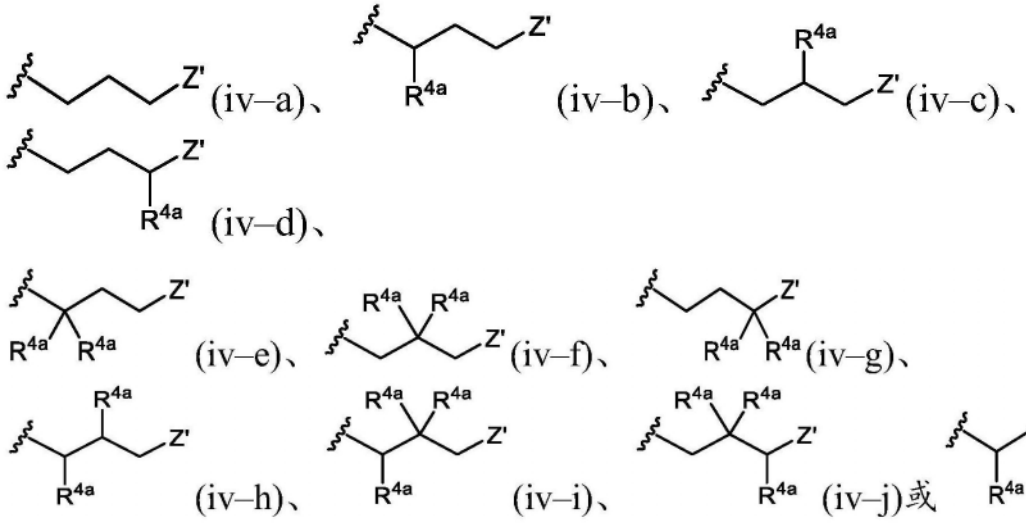
[0239] 在一些实施方案中,R^4为任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代的-(正丙基)-;n为0;且Z为-$(L_2)_n$-(羧酸)或-$(L_2)_n$-四唑;使得NR^7酰胺氮与末端羧酸或四唑基团之间连续共价键合的原子的数目为3个连续共价键合的原子。在一些实施方案中,R^4为独立地被0、1、2或3个卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3环烷基所取代的-(正丙基)-;n为0;且Z为-$(L_2)_n$-(羧酸)或-$(L_2)_n$-四唑。在一些实施方案中,R^4为独立地被0、1、2或3个氟代、$-CH_3$、$-CF_3$或C_3环烷基所取代的-(正丙基)-;n为0;且Z为-$(L_2)_n$-(羧酸)或-$(L_2)_n$-四唑。在一些实施方案中,$-R^4$-Z为式(iv)的基团:



(iv),

其中Z'为四唑或羧酸;每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3环烷基;且x为0、1、2或3。在一些实施方案中,每个R^{4a}独立地为$-CH_3$、$-CF_3$、C_3环烷基或氟代。在一些实施方案中,每个R^{4a}独立地与式(iv)的任一碳原子键合。

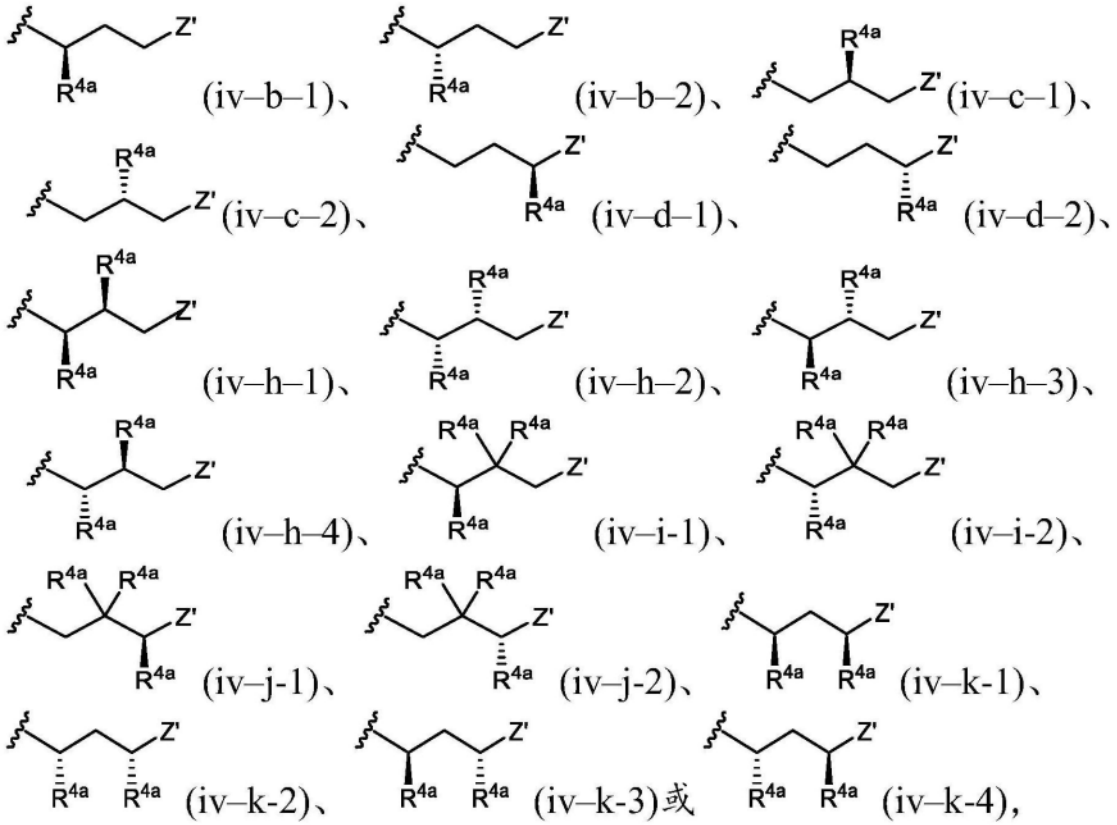
[0240] 在一些实施方案中,式(iv)的基团具有下式:



(iv–k),

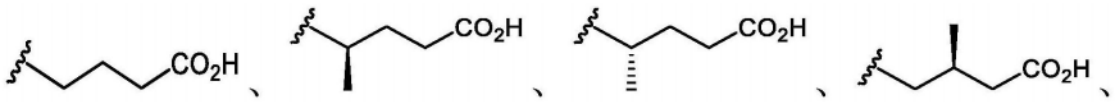
其中Z'为四唑或羧酸;并且每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3环烷基。在一些实施方案中,每个R^{4a}独立地为$-CH_3$、$-CF_3$、C_3环烷基或氟代。

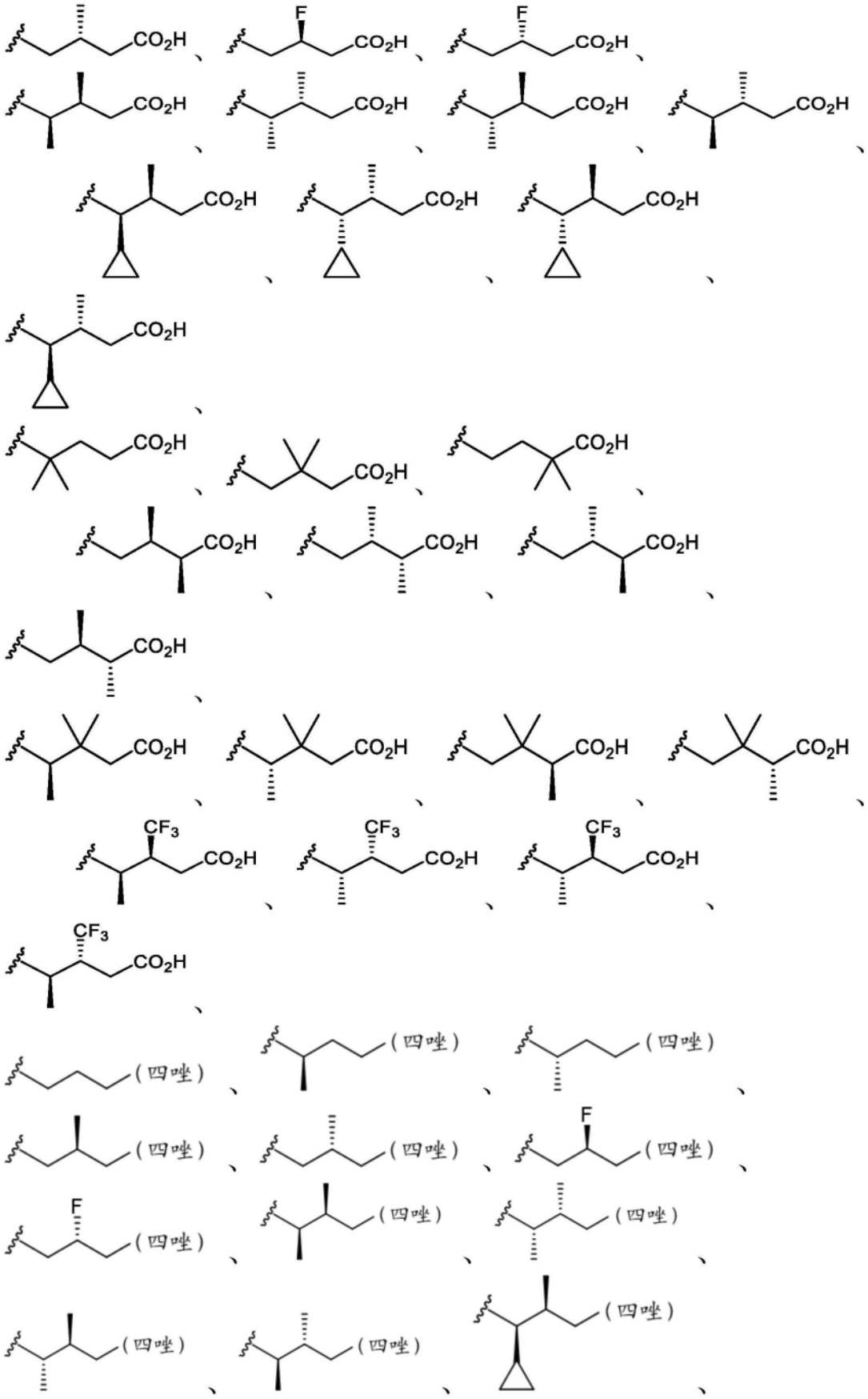
[0241] 在一些实施方案中,式(iv)的基团具有下式:

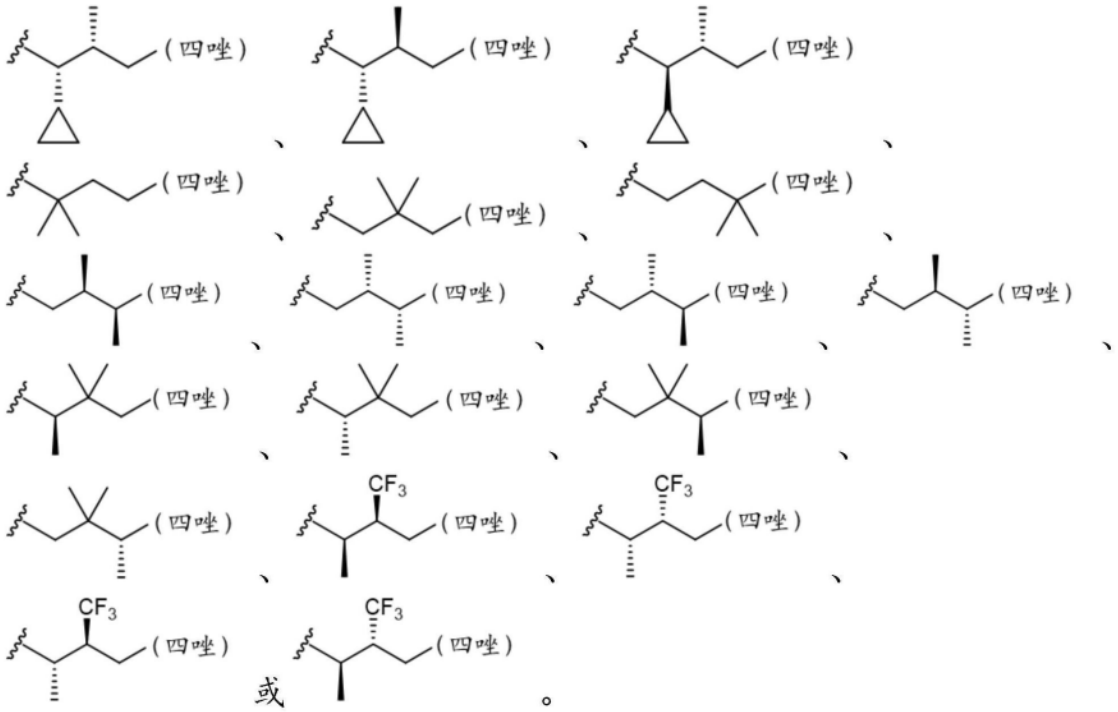


其中Z’为四唑或羧酸;并且每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3环烷基。在一些实施方案中,每个R^{4a}独立地为-CH_3、-CF_3、C_3环烷基或氟代。

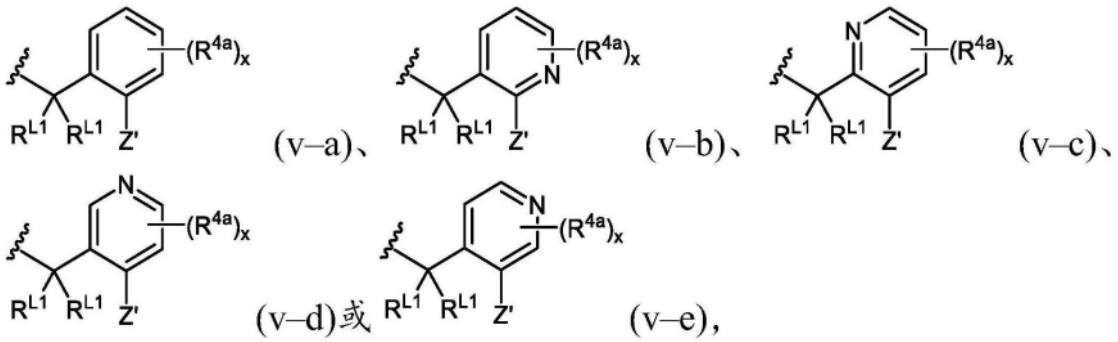
[0242] 在一些实施方案中,式(iv)的基团具有下式:




CO2H
F
CF3
(四唑)

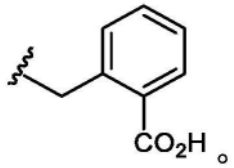


[0243] 在一些实施方案中,p为1;n为0;Z为-$(L_2)_n$-(羧酸)或-$(L_2)_n$-四唑;且R^4为-$(L_1)_p$-(C_6-C_{10}芳基)-或-$(L_1)_p$-(5至10元杂芳基),其中该芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;使得NR^7酰胺氮与末端羧酸或四唑基团之间连续共价键合的原子的最小数目为3个连续共价键合的原子。在一些实施方案中,提供了式(v)的-R^4-Z基团:



其中Z'为四唑或羧酸;每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基;且x为0、1、2或3。在一些实施方案中,R^{L2}的至少一个实例为任选地被一个或多个卤代所取代的C_1-C_3烷基。在一些实施方案中,R^{L2}的每个实例为H。

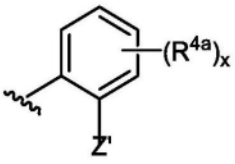
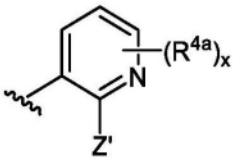
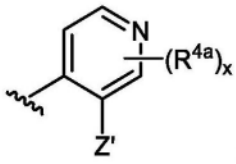
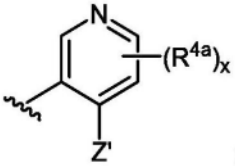
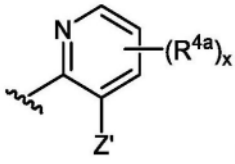
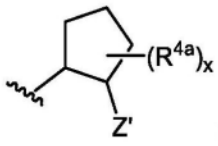
[0244] 在一些实施方案中,式(v-a)的R^4-Z基团为:



。

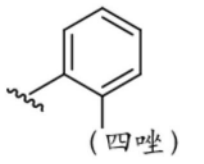
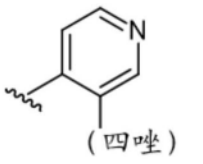
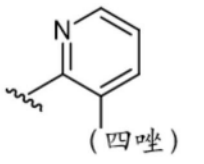
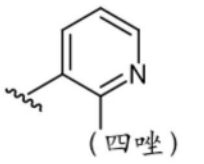
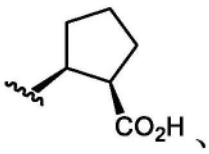
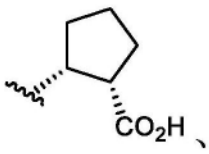
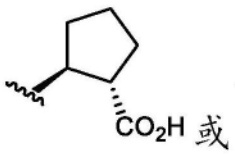
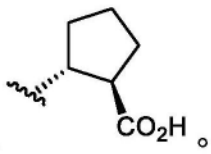
[0245] 在一些实施方案中,NR^7酰胺氮与末端羧酸或四唑基团之间连续共价键合的原子的最小数目为2个连续共价键合的原子。例如,在一些实施方案中,p为0;n为0;Z为-$(L_2)_n$-(羧酸)或-$(L_2)_n$-四唑;且R^4为-$(L_1)_p$-(C_3-C_{12}环烷基)-、-$(L_1)_p$-(3至12元杂环基)-、-$(L_1)_p$-

(C_6-C_{10}芳基)-或-(L_1)$_p$-(5至10元杂芳基),其中该环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;使得NR^7酰胺氮与末端羧酸或四唑基团之间连续共价键合的原子的最小数目为2个连续共价键合的原子。在一些实施方案中,提供了式(vi)的-R^4-Z基团:

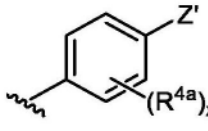
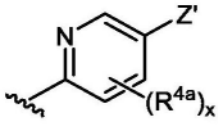
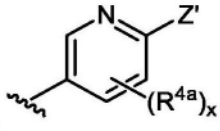

(vi–a)、

(vi–b)、

(vi–c)、

(vi–d)、

(vi–e)或

(vi–f),

其中Z'为四唑或羧酸;每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基;且x为0、1、2或3。

[0246] 在一些实施方案中,式(vi)的R^4-Z基团为:

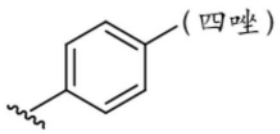

(四唑)、

(四唑)、

(四唑)、

(四唑)、

、

、

或

。

[0247] 在一些实施方案中,NR^7酰胺氮与末端羧酸或四唑基团之间连续共价键合的原子的最小数目为4个连续共价键合的原子(例如,碳原子)。例如,在一些实施方案中,p为0;n为0;Z为-(L_2)$_n$-(羧酸)或-(L_2)$_n$-四唑;且R^4为-(L_1)$_p$-(C_6-C_{10}芳基)-或-(L_1)$_p$-(5至10元杂芳基)-,其中该芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;使得NR^7酰胺氮与末端羧酸或四唑基团之间连续共价键合的原子的最小数目为4个连续共价键合的原子。在一些实施方案中,提供了式(vii)的-R^4-Z基团:


(vii–a)、

(vii–b)或

(vii–c),

其中Z'为四唑或羧酸;并且每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基,且x为0、1、2或3。

[0248] 在一些实施方案中,式(vii)的R^4-Z基团为:


(四唑)
。

(c)基团R^1、R^5、R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$

[0249] 如本文一般定义的,每个R^5独立地为氟代或C_1-C_6烷基,其中该烷基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代,或者两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_3-C_{12}环烷基。

[0250] 在一些实施方案中,R^5的每个实例是相同的基团。在一些实施方案中,R^5的每个实例为卤代。例如,在一些实施方案中,R^5的每个实例为氟代。在一些实施方案中,R^5的每个实例是相同的任选取代的C_1-C_6烷基,例如,-CH_3。在一些实施方案中,R^5的每个实例是不同的。

[0251] 在一些实施方案中,R^5的每个实例独立地为C_1-C_6烷基,其中该烷基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。

[0252] 在一些实施方案中,R^5的每个实例独立地为C_1-C_6烷基,其中该烷基被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。

[0253] 在一些实施方案中,R^5的每个实例独立地为C_1-C_6烷基。

[0254] 在一些实施方案中,R^5的至少一个实例为甲基。在一些实施方案中,R^5的至少一个实例为乙基。在一些实施方案中,R^5的至少一个实例为丙基。在一些实施方案中,R^5的至少一个实例为丁基。在一些实施方案中,R^5的至少一个实例为戊基。在一些实施方案中,R^5的至少一个实例为己基。在一些实施方案中,R^5的至少一个实例为异丙基。在一些实施方案中,R^5的至少一个实例为异丁基。在一些实施方案中,R^5的至少一个实例为异戊基。在一些实施方案中,R^5的至少一个实例为异己基。在一些实施方案中,R^5的至少一个实例为仲丁基。在一些实施方案中,R^5的至少一个实例为仲戊基。在一些实施方案中,R^5的至少一个实例为仲己基。在一些实施方案中,R^5的至少一个实例为叔丁基。

[0255] 在一些实施方案中,两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_3-C_{12}环烷基。

[0256] 在一些实施方案中,两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_3-C_{12}环烷基。

[0257] 在一些实施方案中,两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_3-C_{12}环烷基。

[0258] 在一些实施方案中,两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_3环烷基。在一些实施方案中,两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_4环烷基。在一些实施方案中,两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_5环烷基。在一些实施方案中,两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_6环烷基。在一些实施方案中,两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_7环烷基。在一些实施方案中,两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_8环烷基。在一些实施方案中,两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_9环烷基。在一些实施方案中,两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_{10}环烷基。在一些实施方案中,两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_{11}环烷基。在一些实施方案中,两个R^5与它们所连接

的原子一起环化以形成C_{12}环烷基。

[0259] 在一些实施方案中,R^5的每个实例选自氟代和C_1-C_6烷基,或者两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_3环烷基。

[0260] 在一些实施方案中,R^5的每个实例选自氟代和C_1-C_6烷基,或者两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_3或C_5环烷基。

[0261] 在一些实施方案中,R^5的每个实例是相同的,选自氟代和C_1-C_6烷基,或者两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_3或C_5环烷基。在一些实施方案中,R^5的每个实例是相同的,选自氟代和-CH_3,或者两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_3或C_5环烷基。在一些实施方案中,R^5的每个实例为氟代。在一些实施方案中,R^5的每个实例为-CH_3。在一些实施方案中,两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_3或C_5环烷基。

[0262] 在一些实施方案中,R^5的每个实例是相同的,选自氟代和C_1-C_6烷基,或者两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_3环烷基。在一些实施方案中,R^5的每个实例是相同的,选自氟代和-CH_3,或者两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_3环烷基。在一些实施方案中,R^5的每个实例为氟代。在一些实施方案中,R^5的每个实例为-CH_3。在一些实施方案中,两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_3环烷基。

[0263] 如本文一般定义的,R^1为卤代、-CN、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_{12}环烷基。

[0264] 在一些实施方案中,R^1为卤代或-CN。

[0265] 在一些实施方案中,R^1为卤代。在一些实施方案中,R^1为F、Br、Cl或I。在一些实施方案中,R^1为F、Br或Cl。在一些实施方案中,R^1为F。在一些实施方案中,R^1为Br。在一些实施方案中,R^1为Cl。在一些实施方案中,R^1为I。

[0266] 在一些实施方案中,R^1为-CN。

[0267] 在一些实施方案中,R^1为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_{12}环烷基。

[0268] 在一些实施方案中,R^1为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基。

[0269] 在一些实施方案中,R^1为C_1-C_6烷基。

[0270] 在一些实施方案中,R^1为甲基。在一些实施方案中,R^1为乙基。在一些实施方案中,R^1为丙基。在一些实施方案中,R^1为丁基。在一些实施方案中,R^1为戊基。在一些实施方案中,R^1为己基。在一些实施方案中,R^1为异丙基。在一些实施方案中,R^1为异丁基。在一些实施方案中,R^1为异戊基。在一些实施方案中,R^1为异己基。在一些实施方案中,R^1为仲丁基。在一些实施方案中,R^1为仲戊基。在一些实施方案中,R^1为仲己基。在一些实施方案中,R^1为叔丁基。

[0271] 在一些实施方案中,R^1为C_2-C_6烯基。

[0272] 在一些实施方案中,R^1为C_2烯基。在一些实施方案中,R^1为C_3烯基。在一些实施方案中,R^1为C_4烯基。在一些实施方案中,R^1为C_5烯基。在一些实施方案中,R^1为C_6烯基。

[0273] 在一些实施方案中,R^1为C_2-C_6炔基。

[0274] 在一些实施方案中,R^1为C_2炔基。在一些实施方案中,R^1为C_3炔基。在一些实施方案中,R^1为C_4炔基。在一些实施方案中,R^1为C_5炔基。在一些实施方案中,R^1为C_6炔基。

[0275] 在一些实施方案中,R^1为C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基。

[0276] 在一些实施方案中,R^1为C_1-C_6卤代烷基。

[0277] 在一些实施方案中,R^1为卤代甲基。在一些实施方案中,R^1为卤代乙基。在一些实施方案中,R^1为卤代丙基。在一些实施方案中,R^1为卤代丁基。在一些实施方案中,R^1为卤代戊基。在一些实施方案中,R^1为卤代己基。

[0278] 在一些实施方案中,R^1为C_1-C_6烷氧基。

[0279] 在一些实施方案中,R^1为甲氧基。在一些实施方案中,R^1为乙氧基。在一些实施方案中,R^1为丙氧基。在一些实施方案中,R^1为丁氧基。在一些实施方案中,R^1为戊氧基。在一些实施方案中,R^1为己氧基。

[0280] 在一些实施方案中,R^1为C_3-C_{12}环烷基。

[0281] 在一些实施方案中,R^1为C_3-C_6环烷基。

[0282] 在一些实施方案中,R^1为C_3环烷基。在一些实施方案中,R^1为C_4环烷基。在一些实施方案中,R^1为C_5环烷基。在一些实施方案中,R^1为C_6环烷基。

[0283] 在一些实施方案中,R^1为C_7环烷基。在一些实施方案中,R^1为C_8环烷基。在一些实施方案中,R^1为C_9环烷基。在一些实施方案中,R^1为C_{10}环烷基。在一些实施方案中,R^1为C_{11}环烷基。在一些实施方案中,R^1为C_{12}环烷基。

[0284] 在一些实施方案中,R^1为Cl、Br、I、CF_3、环丙基、甲基、异丙基或环戊基。

[0285] 如本文一般定义的,R^6为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基。

[0286] 在一些实施方案中,R^6为H。

[0287] 在一些实施方案中,R^6为卤代、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基。

[0288] 在一些实施方案中,R^6为卤代或-OH。

[0289] 在一些实施方案中,R^6为卤代。

[0290] 在一些实施方案中,R^6为F、Cl、Br或I。在一些实施方案中,R^6为F、Cl或Br。

[0291] 在一些实施方案中,R^6为F。在一些实施方案中,R^6为Cl。在一些实施方案中,R^6为Br。在一些实施方案中,R^6为I。

[0292] 在一些实施方案中,R^6为-OH。

[0293] 在一些实施方案中,R^6为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基。

[0294] 在一些实施方案中,R^6为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基。

[0295] 在一些实施方案中,R^6为C_1-C_6烷基。

[0296] 在一些实施方案中,R^6为甲基。在一些实施方案中,R^6为乙基。在一些实施方案中,R^6为丙基。在一些实施方案中,R^6为丁基。在一些实施方案中,R^6为戊基。在一些实施方案中,R^6为己基。在一些实施方案中,R^6为异丙基。在一些实施方案中,R^6为异丁基。在一些实施方案中,R^6为异戊基。在一些实施方案中,R^6为异己基。在一些实施方案中,R^6为仲丁基。在一些实施方案中,R^6为仲戊基。在一些实施方案中,R^6为仲己基。在一些实施方案中,R^6为叔丁基。

[0297] 在一些实施方案中,R^6为C_2-C_6烯基。

[0298] 在一些实施方案中,R^6为C_2烯基。在一些实施方案中,R^6为C_3烯基。在一些实施方案中,R^6为C_4烯基。在一些实施方案中,R^6为C_5烯基。在一些实施方案中,R^6为C_6烯基。

[0299] 在一些实施方案中,R^6为C_2-C_6炔基。

[0300] 在一些实施方案中,R^6为C_2炔基。在一些实施方案中,R^6为C_3炔基。在一些实施方案中,R^6为C_4炔基。在一些实施方案中,R^6为C_5炔基。在一些实施方案中,R^6为C_6炔基。

[0301] 在一些实施方案中,R^6为C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基。

[0302] 在一些实施方案中,R^6为C_1-C_6卤代烷基。

[0303] 在一些实施方案中,R^6为卤代甲基。在一些实施方案中,R^6为卤代乙基。在一些实施方案中,R^6为卤代丙基。在一些实施方案中,R^6为卤代丁基。在一些实施方案中,R^6为卤代戊基。在一些实施方案中,R^6为卤代己基。

[0304] 在一些实施方案中,R^6为C_1-C_6烷氧基。

[0305] 在一些实施方案中,R^6为甲氧基。在一些实施方案中,R^6为乙氧基。在一些实施方案中,R^6为丙氧基。在一些实施方案中,R^6为丁氧基。在一些实施方案中,R^6为戊氧基。在一些实施方案中,R^6为己氧基。

[0306] 在一些实施方案中,R^6为H、F或-OH。

[0307] 如本文一般定义的,$R^{6'}$为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基。

[0308] 在一些实施方案中,$R^{6'}$为H。

[0309] 在一些实施方案中,$R^{6'}$为卤代、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基。

[0310] 在一些实施方案中,$R^{6'}$为卤代或-OH。

[0311] 在一些实施方案中,$R^{6'}$为卤代。

[0312] 在一些实施方案中,$R^{6'}$为F、Cl、Br或I。在一些实施方案中,$R^{6'}$为F、Cl或Br。

[0313] 在一些实施方案中,$R^{6'}$为F。在一些实施方案中,$R^{6'}$为Cl。在一些实施方案中,$R^{6'}$为Br。在一些实施方案中,$R^{6'}$为I。

[0314] 在一些实施方案中,$R^{6'}$为-OH。

[0315] 在一些实施方案中,$R^{6'}$为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基。

[0316] 在一些实施方案中,$R^{6'}$为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基。

[0317] 在一些实施方案中,$R^{6'}$为C_1-C_6烷基。

[0318] 在一些实施方案中,$R^{6'}$为甲基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为乙基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为丙基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为丁基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为戊基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为己基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为异丙基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为异丁基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为异戊基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为异己基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为仲丁基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为仲戊基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为仲己基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为叔丁基。

[0319] 在一些实施方案中,$R^{6'}$为C_2-C_6烯基。

[0320] 在一些实施方案中,$R^{6'}$为C_2烯基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为C_3烯基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为C_4烯基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为C_5烯基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为C_6烯基。

[0321] 在一些实施方案中,$R^{6'}$为C_2-C_6炔基。

[0322] 在一些实施方案中,$R^{6'}$为C_2炔基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为C_3炔基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为C_4炔基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为C_5炔基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为C_6炔基。

[0323] 在一些实施方案中,$R^{6'}$为C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基。

[0324] 在一些实施方案中,$R^{6'}$为C_1-C_6卤代烷基。

[0325] 在一些实施方案中,$R^{6'}$为卤代甲基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为卤代乙基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为卤代丙基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为卤代丁基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为卤代戊基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为卤代己基。

[0326] 在一些实施方案中,$R^{6'}$为C_1-C_6烷氧基。

[0327] 在一些实施方案中,$R^{6'}$为甲氧基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为乙氧基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为丙氧基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为丁氧基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为戊氧基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为己氧基。

[0328] 在一些实施方案中,$R^{6'}$为H、F、CF_3、甲氧基或-OH。

[0329] 如本文一般定义的,$R^{6''}$为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基。

[0330] 在一些实施方案中,$R^{6''}$为H。

[0331] 在一些实施方案中,$R^{6''}$为卤代、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基。

[0332] 在一些实施方案中,$R^{6''}$为卤代或-OH。

[0333] 在一些实施方案中,$R^{6''}$为卤代。

[0334] 在一些实施方案中,$R^{6''}$为F、Cl、Br或I。在一些实施方案中,$R^{6''}$为F、Cl或Br。

[0335] 在一些实施方案中,$R^{6''}$为F。在一些实施方案中,$R^{6''}$为Cl。在一些实施方案中,$R^{6''}$为Br。在一些实施方案中,$R^{6''}$为I。

[0336] 在一些实施方案中,$R^{6''}$为-OH。

[0337] 在一些实施方案中,$R^{6''}$为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基。

[0338] 在一些实施方案中,$R^{6''}$为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基。

[0339] 在一些实施方案中,$R^{6''}$为C_1-C_6烷基。

[0340] 在一些实施方案中,$R^{6''}$为甲基。在一些实施方案中,$R^{6''}$为乙基。在一些实施方案中,$R^{6''}$为丙基。在一些实施方案中,$R^{6''}$为丁基。在一些实施方案中,$R^{6''}$为戊基。在一些实施方案中,$R^{6''}$为己基。在一些实施方案中,$R^{6''}$为异丙基。在一些实施方案中,$R^{6''}$为异丁基。在一些实施方案中,$R^{6''}$为异戊基。在一些实施方案中,$R^{6''}$为异己基。在一些实施方案中,$R^{6''}$为仲丁基。在一些实施方案中,$R^{6''}$为仲戊基。在一些实施方案中,$R^{6''}$为仲己基。在一些实施方案中,$R^{6''}$为叔丁基。

[0341] 在一些实施方案中,$R^{6''}$为C_2-C_6烯基。

[0342] 在一些实施方案中,$R^{6''}$为C_2烯基。在一些实施方案中,$R^{6''}$为C_3烯基。在一些实施方案中,$R^{6''}$为C_4烯基。在一些实施方案中,$R^{6''}$为C_5烯基。在一些实施方案中,$R^{6''}$为C_6烯基。

[0343] 在一些实施方案中,$R^{6''}$为C_2-C_6炔基。

[0344] 在一些实施方案中,$R^{6''}$为C_2炔基。在一些实施方案中,$R^{6''}$为C_3炔基。在一些实施方案中,$R^{6''}$为C_4炔基。在一些实施方案中,$R^{6''}$为C_5炔基。在一些实施方案中,$R^{6''}$为C_6炔基。

[0345] 在一些实施方案中,$R^{6''}$为C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基。

[0346] 在一些实施方案中,$R^{6''}$为C_1-C_6卤代烷基。

[0347] 在一些实施方案中,$R^{6"}$为卤代甲基。在一些实施方案中,$R^{6"}$为卤代乙基。在一些实施方案中,$R^{6"}$为卤代丙基。在一些实施方案中,$R^{6"}$为卤代丁基。在一些实施方案中,$R^{6"}$为卤代戊基。在一些实施方案中,$R^{6"}$为卤代己基。

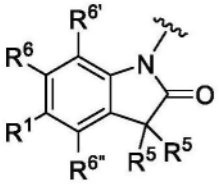
[0348] 在一些实施方案中,$R^{6"}$为C_1-C_6烷氧基。

[0349] 在一些实施方案中,$R^{6"}$为甲氧基。在一些实施方案中,$R^{6"}$为乙氧基。在一些实施方案中,$R^{6"}$为丙氧基。在一些实施方案中,$R^{6"}$为丁氧基。在一些实施方案中,$R^{6"}$为戊氧基。在一些实施方案中,$R^{6"}$为己氧基。

[0350] 在一些实施方案中,$R^{6"}$为H或F。

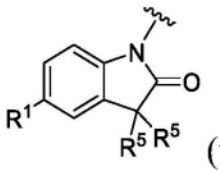
[0351] 在一些实施方案中,R^1为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3-C_5环烷基;R^6为H、卤代或-OH;$R^{6'}$为H、卤代、-OH、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_3烷氧基;且$R^{6"}$为H或卤代。

[0352] 在一些实施方案中,式(viii)的6,5-双环核心:

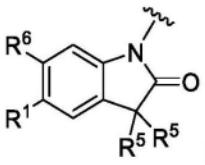


(viii)

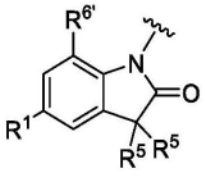
具有下式:



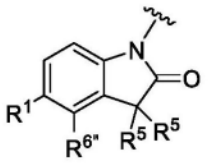
(viii–a)、



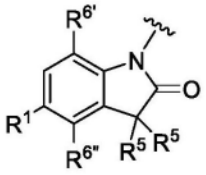
(viii–b)、



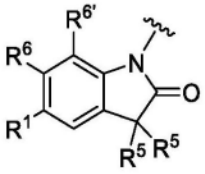
(viii–c)、



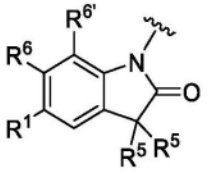
(viii–d)、



(viii–e)、



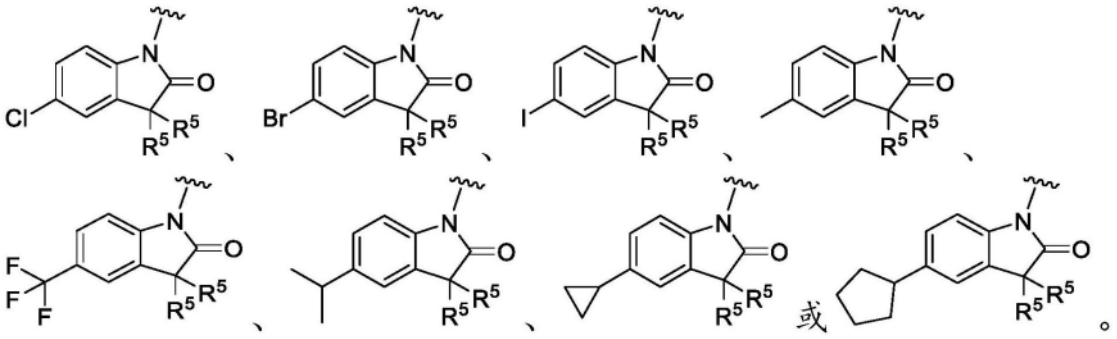
(viii–f)或



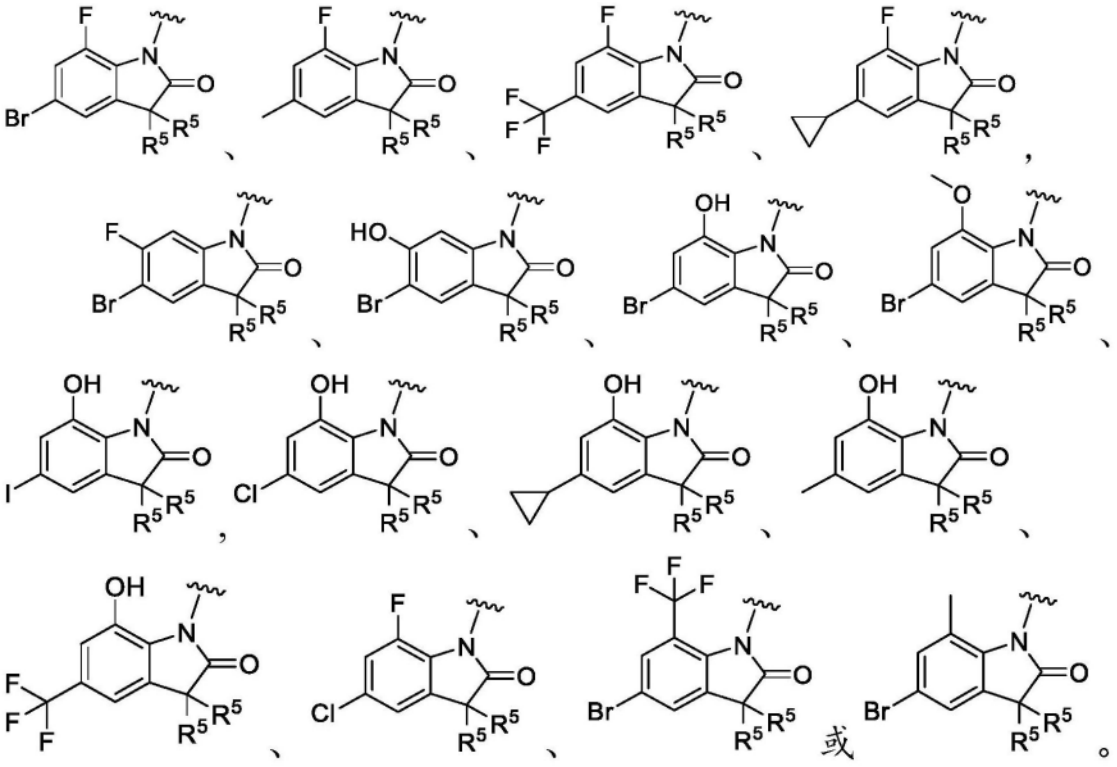
(viii–g),

其中R^6、$R^{6'}$和$R^{6"}$中的至少一个不是H。在式(viii)的一些实施方案中,R^1为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3-C_5环烷基;R^6为卤代或-OH;$R^{6'}$为卤代、-OH、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_3烷氧基;$R^{6"}$为卤代。在一些实施方案中,R^5的每个实例独立地为相同或不同的,选自氟代或C_{1-3}烷基,或者两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_3-C_5环烷基。

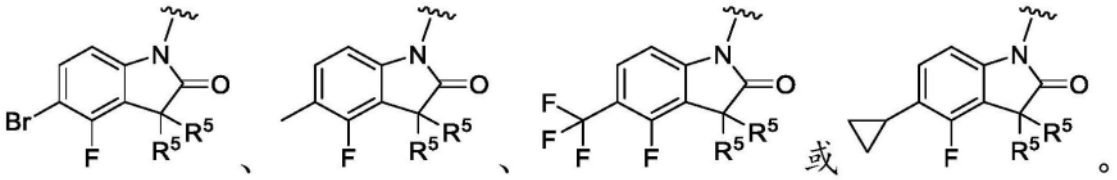
[0353] 在式(viii-a)的一些实施方案中,6,5-双环核心具有下式:



[0354] 在式(viii-c)的一些实施方案中,6,5-双环核心具有下式:



[0355] 在式(viii-d)的一些实施方案中,6,5-双环核心具有下式:



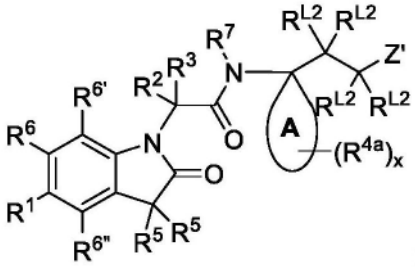
[0356] 在式(viii-e)的一些实施方案中,6,5-双环核心具有下式:

(d)另外的实施方案

[0357] 应当理解,对于本公开的化合物,变量R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$、R^7、Z、L_1、L_2、n和p在适用时可以各自选自本文所述的基团,并且本文针对变量R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$、R^7、Z、L_1、L_2、n和p中的任一个描述的任何基团在适用时可以与本文针对变量R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、

$R^{6'}$、$R^{6''}$、R^7、Z、L_1、L_2、n和p中的其余一个或多个描述的任何基团组合。

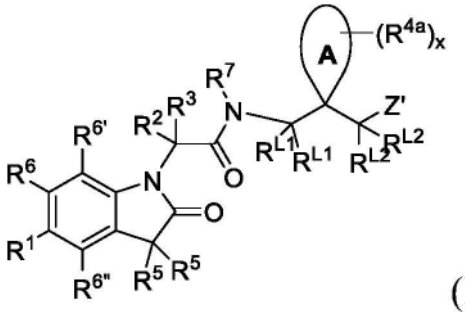
[0358] 例如,在当-R^4-Z为式(i)的基团时的一些实施方案中,提供了式(I-B)的化合物:



(I-B),

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物,其中Z'为四唑或羧酸;环A为C_3-C_5环烷基或4至5元杂环基;每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3环烷基;且x为0、1、2或3。在一些实施方案中,每个R^{4a}独立地为-CH_3、-CF_3、C_3环烷基或氟代。在一些实施方案中,n为0且R^{4a}不存在。在一些实施方案中,n为1、2或3,并且R^{4a}的每个实例独立地为-CH_3、-CF_3、C_3环烷基或氟代。在一些实施方案中,R^2和R^3的每个实例为H。在一些实施方案中,Z'为羧酸。在一些实施方案中,R^{L2}的至少一个实例为任选地被一个或多个卤代所取代的-C_1-C_3烷基。在一些实施方案中,R^{L2}的每个实例为H。在一些实施方案中,式(i)的-R^4-Z基团具有式(i-c)。在一些实施方案中,R^1为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3-C_5环烷基。在一些实施方案中,R^6为H、卤代或-OH。在一些实施方案中,$R^{6'}$为H、卤代、-OH、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_3烷氧基。在一些实施方案中,$R^{6''}$为H或卤代。在一些实施方案中,式(viii)的6,5-双环核心具有式(viii-c)、(viii-d)或(viii-e)。在一些实施方案中,R^5的每个实例独立地为相同或不同的,选自氟代或C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_3环烷基。

[0359] 在当-R^4-Z为式(ii)的基团时的一些实施方案中,提供了式(I-C)的化合物:

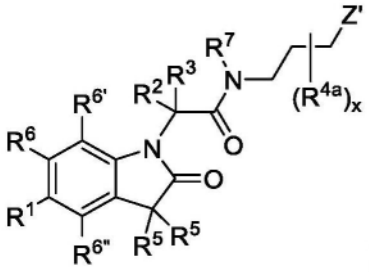


(I-C),

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物,其中Z'为四唑或羧酸;环A为C_3-C_5环烷基或4至5元杂环基;每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3环烷基;且x为0、1、2或3。在一些实施方案中,每个R^{4a}独立地为-CH_3、-CF_3、C_3环烷基或氟代。在一些实施方案中,n为0且R^{4a}不存在。在一些实施方案中,n为1、2或3,且R^{4a}的每个实例独立地为-CH_3、-CF_3、C_3环烷基或氟代。在一些实施方案中,R^2和R^3的每个实例为H。在一些实施方案中,Z'为羧酸。在一些实施方案中,R^{L2}的至少一个实例为任选地被一个或多个卤代所取代的-C_1-C_3烷基。在一些实施方案中,R^{L2}的每个实例为H。在一些实施方案中,式(ii)的-R^4-Z基团具有式(ii-a)。在一些实施方案中,R^1为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3-C_5环烷基。在一些实施方案中,R^6为H、卤代或-OH。在一些实施方案中,$R^{6'}$为H、卤代、-OH、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_3烷氧基。在一些

实施方案中,$R^{6"}$为H或卤代。在一些实施方案中,式(viii)的6,5-双环核心具有式(viii-c)、(viii-d)或(viii-e)。在一些实施方案中,R^5的每个实例独立地为相同或不同的,选自氟代或C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_3环烷基。

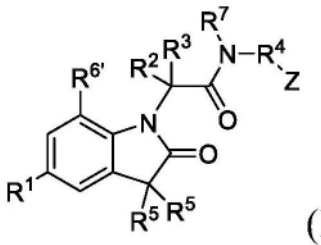
[0360] 在当-R^4-Z为式(iv)的基团时的一些实施方案中,提供了式(I-D)的化合物:



(I–D),

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物,其中Z'为四唑或羧酸;每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3环烷基;且x为0、1、2或3。在一些实施方案中,每个R^{4a}独立地为-CH_3、-CF_3、C_3环烷基或氟代。在一些实施方案中,n为0且R^{4a}不存在。在一些实施方案中,n为1、2或3,且R^{4a}的每个实例独立地为-CH_3、-CF_3、C_3环烷基或氟代。在一些实施方案中,R^2和R^3的每个实例为H。在一些实施方案中,Z'为羧酸。在一些实施方案中,式(iv)的-R^4-Z基团具有式(iv-a)、(iv-b)、(iv-c)或(iv-h)。在一些实施方案中,式(iv-b)的-R^4-Z基团具有式(iv-b-2)。在一些实施方案中,式(iv-c)的-R^4-Z基团具有式(iv-c-1)。在一些实施方案中,式(iv-c)的-R^4-Z基团具有式(iv-c-2)。在一些实施方案中,式(iv-h)的-R^4-Z基团具有式(iv-h-1)。在一些实施方案中,式(iv-h)的-R^4-Z基团具有式(iv-h-2)。在一些实施方案中,式(iv-h)的-R^4-Z基团具有式(iv-h-3)。在一些实施方案中,式(iv-h)的-R^4-Z基团具有式(iv-h-4)。在一些实施方案中,R^1为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3-C_5环烷基。在一些实施方案中,R^6为H、卤代或-OH。在一些实施方案中,$R^{6'}$为H、卤代、-OH、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_3烷氧基。在一些实施方案中,$R^{6"}$为H或卤代。在一些实施方案中,式(viii)的6,5-双环核心具有式(viii-c)、(viii-d)或(viii-e)。在一些实施方案中,R^5的每个实例独立地为相同或不同的,选自氟代或C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_3环烷基。

[0361] 在当式(viii)的6,5-双环核心具有式(viii-c)时的一些实施方案中,提供了式(I-E)化合物:

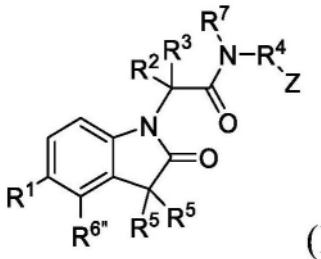


(I-E),

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物。在一些实施方案中,$R^{6'}$为H或卤代,且R^1为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3-C_5环烷基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为卤代且R^1为C_3-C_5环烷基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为氟代且R^1为C_3-C_5环烷基。在一些实施方案中,$R^{6'}$为卤代且R^1为C_3环烷基。在

一些实施方案中,R^2和R^3的每个实例为H。在一些实施方案中,Z为-$(L_2)_n$-羧酸。在一些实施方案中,-R^4-Z基团具有式(iv)。在一些实施方案中,-R^4-Z基团具有式(iv-a)、(iv-b)、(iv-c)或(iv-h)。在一些实施方案中,式(iv-b)的-R^4-Z基团具有式(iv-b-2)。在一些实施方案中,式(iv-c)的-R^4-Z基团具有式(iv-c-1)。在一些实施方案中,式(iv-c)的-R^4-Z基团具有式(iv-c-2)。在一些实施方案中,式(iv-h)的-R^4-Z基团具有式(iv-h-1)。在一些实施方案中,式(iv-h)的-R^4-Z基团具有式(iv-h-2)。在一些实施方案中,式(iv-h)的-R^4-Z基团具有式(iv-h-3)。在一些实施方案中,式(iv-h)的-R^4-Z基团具有式(iv-h-4)。在一些实施方案中,R^5的每个实例独立地为相同或不同的,选自氟代或C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_3环烷基。

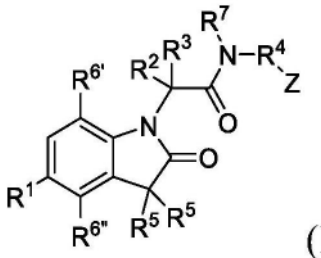
[0362] 在当式(viii)的6,5-双环核心具有式(viii-d)时的一些实施方案中,提供了式(I-F)化合物:



(I-F),

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物。在一些实施方案中,$R^{6"}$为H或卤代,且R^1为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3-C_5环烷基。在一些实施方案中,$R^{6"}$为卤代且R^1为C_3-C_5环烷基。在一些实施方案中,$R^{6"}$为氟代且R^1为C_3-C_5环烷基。在一些实施方案中,$R^{6"}$为卤代且R^1为C_3环烷基。在一些实施方案中,R^2和R^3的每个实例为H。在一些实施方案中,Z为-$(L_2)_n$-羧酸。在一些实施方案中,-R^4-Z基团具有式(iv)。在一些实施方案中,-R^4-Z基团具有式(iv-a)、(iv-b)、(iv-c)或(iv-h)。在一些实施方案中,式(iv-b)的-R^4-Z基团具有式(iv-b-2)。在一些实施方案中,式(iv-c)的-R^4-Z基团具有式(iv-c-1)。在一些实施方案中,式(iv-c)的-R^4-Z基团具有式(iv-c-2)。在一些实施方案中,式(iv-h)的-R^4-Z基团具有式(iv-h-1)。在一些实施方案中,式(iv-h)的-R^4-Z基团具有式(iv-h-2)。在一些实施方案中,式(iv-h)的-R^4-Z基团具有式(iv-h-3)。在一些实施方案中,式(iv-h)的-R^4-Z基团具有式(iv-h-4)。在一些实施方案中,R^5的每个实例独立地为相同或不同的,选自氟代或C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_3环烷基。

[0363] 在当式(viii)的6,5-双环核心具有式(viii-e)时的一些实施方案中,提供了式(I-G)化合物:



(I-G),

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同

位素衍生物、前药或多晶型物。在一些实施方案中，R^1为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3-C_5环烷基，$R^{6'}$为卤代、-OH、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_3烷氧基，且$R^{6''}$为卤代。在一些实施方案中，R^1为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3-C_5环烷基，$R^{6'}$为卤代，且$R^{6''}$为卤代。在一些实施方案中，R^1为C_3环烷基，$R^{6'}$为卤代，且$R^{6''}$为卤代。在一些实施方案中，R^1为C_3环烷基，$R^{6'}$为氟代，且$R^{6''}$为氟代。在一些实施方案中，R^2和R^3的每个实例为H。在一些实施方案中，Z为-$(L_2)_n$-羧酸。在一些实施方案中，-R^4-Z基团具有式(iv)。在一些实施方案中，-R^4-Z基团具有式(iv-a)、(iv-b)、(iv-c)或(iv-h)。在一些实施方案中，式(iv-b)的-R^4-Z基团具有式(iv-b-2)。在一些实施方案中，式(iv-c)的-R^4-Z基团具有式(iv-c-1)。在一些实施方案中，式(iv-c)的-R^4-Z基团具有式(iv-c-2)。在一些实施方案中，式(iv-h)的-R^4-Z基团具有式(iv-h-1)。在一些实施方案中，式(iv-h)的-R^4-Z基团具有式(iv-h-2)。在一些实施方案中，式(iv-h)的-R^4-Z基团具有式(iv-h-3)。在一些实施方案中，式(iv-h)的-R^4-Z基团具有式(iv-h-4)。在一些实施方案中，R^5的每个实例独立地为相同或不同的，选自氟代或C_{1-3}烷基。在一些实施方案中，两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_3环烷基。

[0364] 在一些实施方案中，所述化合物选自表1或2中的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物。包含四唑基(Z)基团的化合物可包含四唑基互变异构体的混合物。在一些实施方案中，该化合物是表1或表2中的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，该化合物是表1或表2中的中性(游离碱)化合物。在一些实施方案中，该化合物是表1或表2中的化合物的药学上可接受的盐。表1和表2按照实施例编号提供了化合物在实施例(Ex)中的位置，或者如实施例的表A(TA)中所提供的。化合物编号(#)旁边的星号(*)表示已指定任意立体化学。

表 1. 式(I)化合物

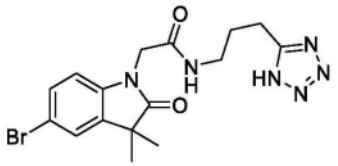
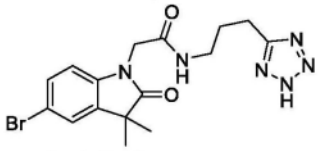
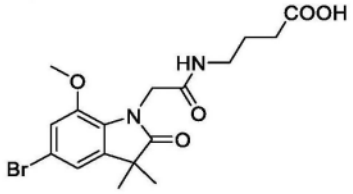
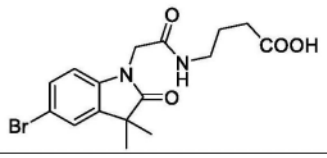
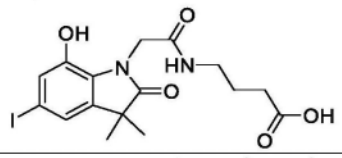
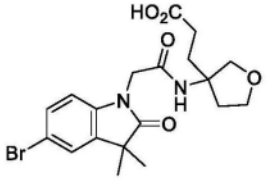
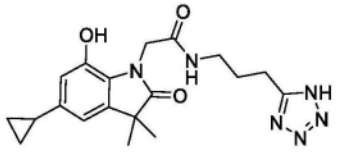
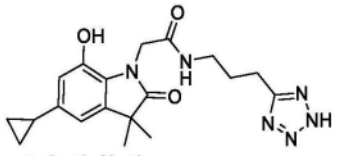
#	Ex	化合物名称/结构	#	Ex	化合物名称/结构
1	1	N–(3–(1H–四唑–5–基)丙基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 1) N–(3–(2H–四唑–5–基)丙基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 2)	27	9	4–(2–(5–溴–7–甲氧基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 
2	2	4–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 	28	10	4–(2–(7–羟基–5–碘–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 
3	TA	3–(3–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)四氢呋喃–3–基)丙酸 	29	11	N–(3–(1H–四唑–5–基)丙基)–2–(5–环丙基–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 1) N–(3–(2H–四唑–5–基)丙基)–2–(5–环丙基–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 2)

表 1. 式(I)化合物

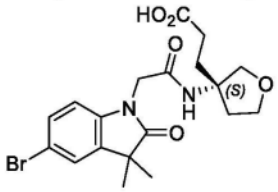
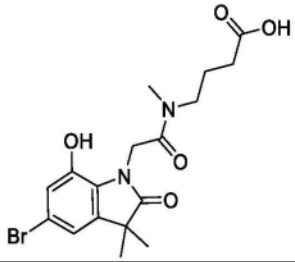
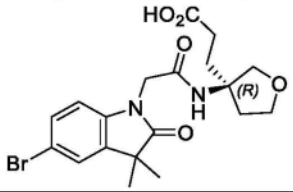
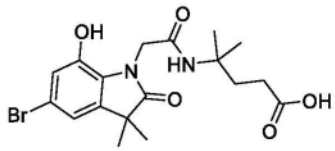
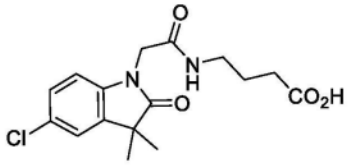
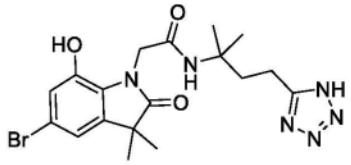
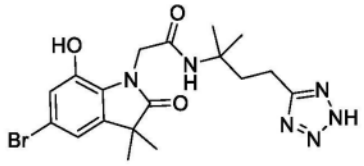
#	Ex	化合物名称/结构	#	Ex	化合物名称/结构
3A*	TA	(S)–3–(3–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)四氢呋喃–3–基)丙酸 	30	TA	4–(2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)–N–甲基乙酰胺基)丁酸 
3B*	TA	(R)–3–(3–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)四氢呋喃–3–基)丙酸 	31	TA	4–(2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–4–甲基戊酸 
4	TA	4–(2–(5–氯–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 	32	TA	2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)–N–(2–甲基–4–(1H–四唑–5–基)丁–2–基)乙酰胺  (互变异构体 1) 2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)–N–(2–甲基–4–(2H–四唑–5–基)丁–2–基)乙酰胺  (互变异构体 2)

表 1. 式(I)化合物

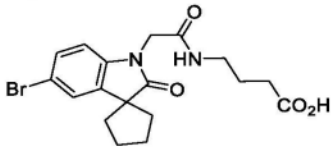
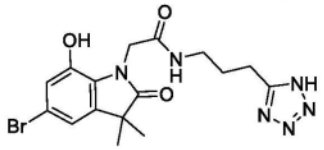
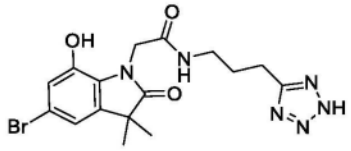
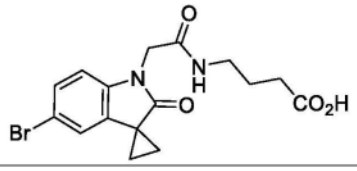
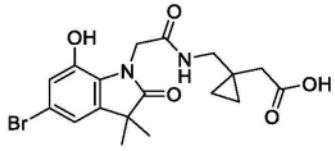
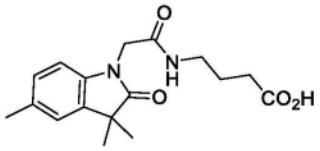
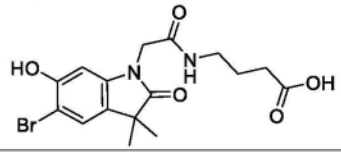
#	Ex	化合物名称/结构	#	Ex	化合物名称/结构
5	3	4–(2–(5'–溴–2'–氧代螺[环戊烷–1,3'–吲哚啉]–1'–基)乙酰胺基)丁酸 	33	TA	N–(3–(1H–四唑–5–基)丙基)–2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 1) N–(3–(2H–四唑–5–基)丙基)–2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 2)
6	TA	4–(2–(5'–溴–2'–氧代螺[环丙烷–1,3'–吲哚啉]–1'–基)乙酰胺基)丁酸 	35	TA	2–(1–((2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)甲基)环丙基)乙酸 
7	TA	4–(2–(3,3,5–三甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 	36	12	4–(2–(5–溴–6–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 

表 1. 式(I)化合物

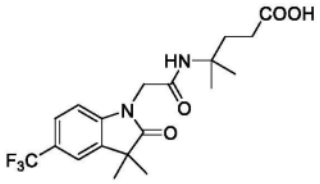
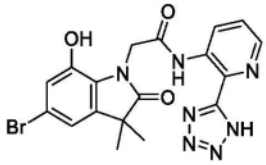
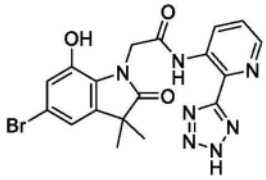
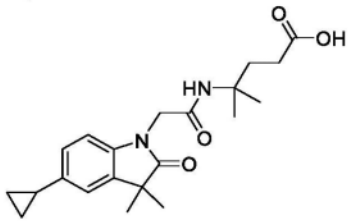
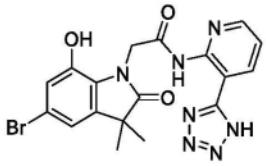
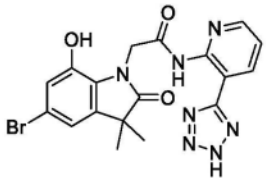
#	Ex	化合物名称/结构	#	Ex	化合物名称/结构
8	4	4–(2–(3,3–二甲基–2–氧代–5–(三氟甲基)吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–4–甲基戊酸 	37	TA	N–(2–(1H–四唑–5–基)吡啶–3–基)–2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 1) N–(2–(2H–四唑–5–基)吡啶–3–基)–2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 2)
9	5	4–(2–(5–环丙基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–4–甲基戊酸 	38	TA	N–(3–(1H–四唑–5–基)吡啶–2–基)–2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 1) N–(3–(2H–四唑–5–基)吡啶–2–基)–2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 2)

表 1. 式(I)化合物

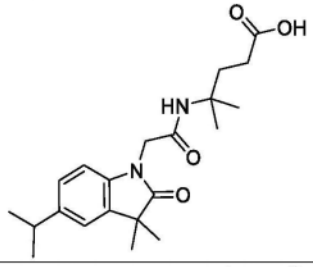
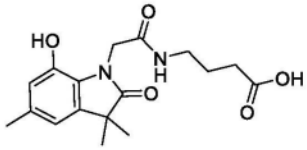
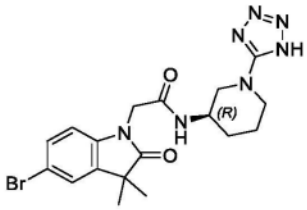
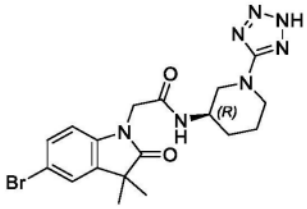
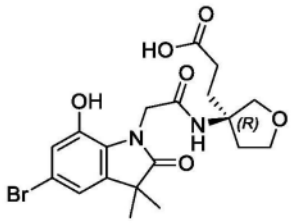
#	Ex	化合物名称/结构	#	Ex	化合物名称/结构
10	TA	4–(2–(5–异丙基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–4–甲基戊酸 	39	TA	4–(2–(7–羟基–3,3,5–三甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 
11A (11)	TA	(R)–N–(1–(1H–四唑–5–基)哌啶–3–基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 1) (R)–N–(1–(2H–四唑–5–基)哌啶–3–基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 2)	40A * (40)	TA	(R)–3–(3–(2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)四氢呋喃–3–基)丙酸 

表 1. 式(I)化合物

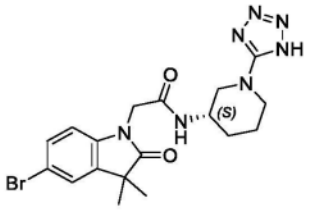
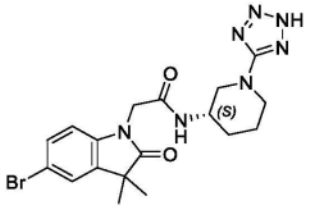
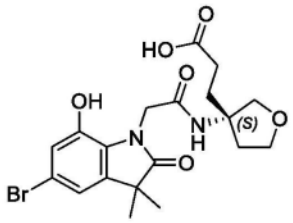
#	Ex	化合物名称/结构	#	Ex	化合物名称/结构
11B	TA	(S)–N–(1–(1H–四唑–5–基)哌啶–3–基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 1) (S)–N–(1–(2H–四唑–5–基)哌啶–3–基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 2)	40B * (46)	TA	(S)–3–(3–(2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)四氢呋喃–3–基)丙酸 

表 1. 式(I)化合物

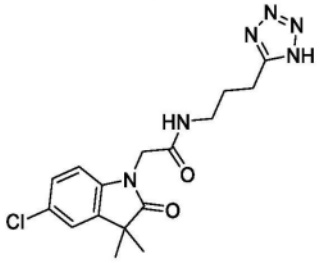
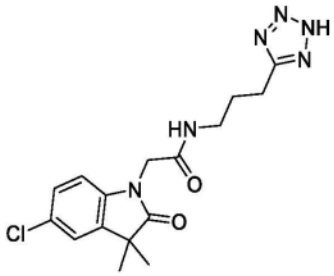
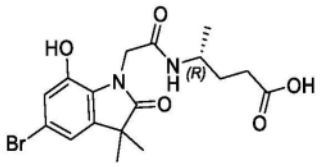
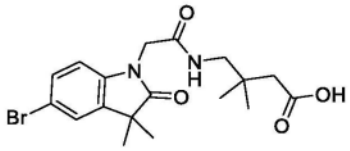
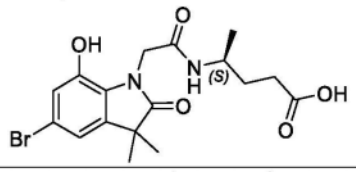
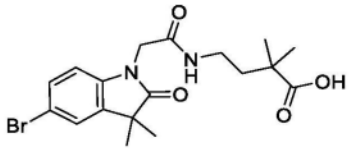
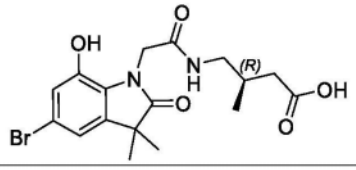
#	Ex	化合物名称/结构	#	Ex	化合物名称/结构
12	TA	N–(3–(1H–四唑–5–基)丙基)–2–(5–氯–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 1) N–(3–(2H–四唑–5–基)丙基)–2–(5–氯–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 2)	41A (41)	TA	(R)–4–(2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)戊酸 
13	TA	4–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3,3–二甲基丁酸 	41B (34)	TA	(S)–4–(2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)戊酸 
14	TA	4–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–2,2–二甲基丁酸 	42A * (42)	TA	(R)–4–(2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–甲基丁酸 

表 1. 式(I)化合物

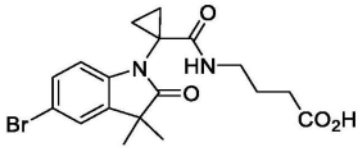
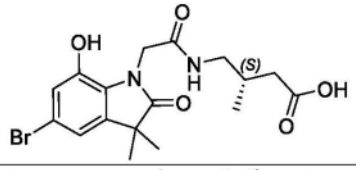
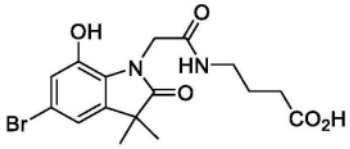
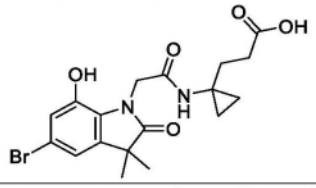
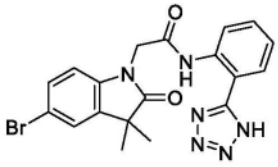
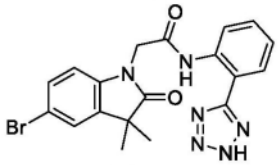
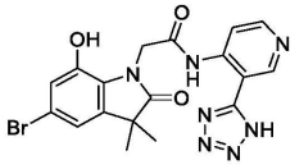
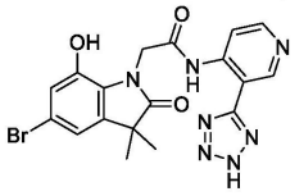
#	Ex	化合物名称/结构	#	Ex	化合物名称/结构
15	6	4–(1–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)环丙烷–1–羧酰胺基)丁酸 	42B * (43)	TA	(S)–4–(2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–甲基丁酸 
16	7	4–(2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 	44	TA	3–(1–(2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)环丙基)丙酸 
17	TA	N–(2–(1H–四唑–5–基)苯基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 1) N–(2–(2H–四唑–5–基)苯基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 2)	45	TA	N–(3–(1H–四唑–5–基)吡啶–4–基)–2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 1) N–(3–(2H–四唑–5–基)吡啶–4–基)–2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 2)

表 1. 式(I)化合物

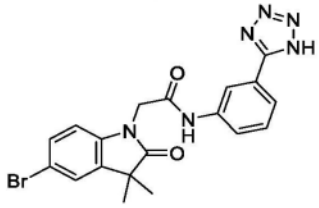
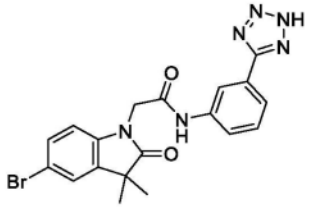
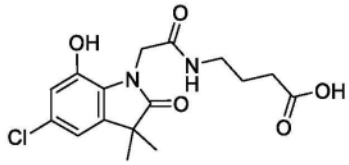
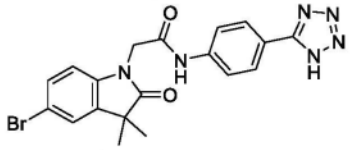
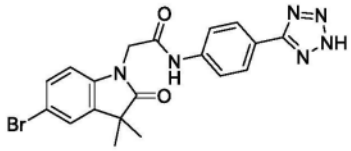
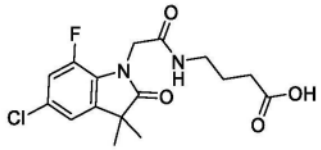
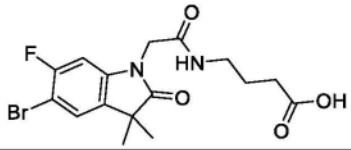
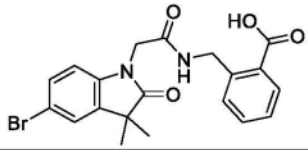
#	Ex	化合物名称/结构	#	Ex	化合物名称/结构
18	TA	N–(3–(1H–四唑–5–基)苯基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 1) N–(3–(2H–四唑–5–基)苯基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 2)	47	TA	4–(2–(5–氯–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 
19	TA	N–(4–(1H–四唑–5–基)苯基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 1) N–(4–(2H–四唑–5–基)苯基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 2)	48	TA	4–(2–(5–氯–7–氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 
20	TA	4–(2–(5–溴–6–氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 	49	TA	2–((2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)甲基)苯甲酸 

表 1. 式(I)化合物

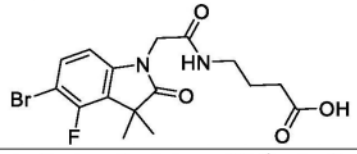
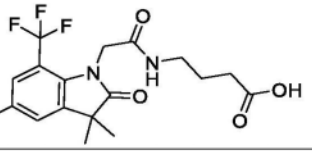
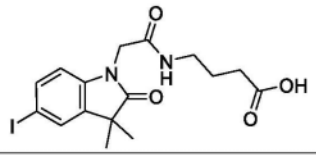
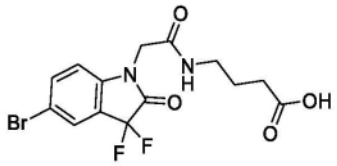
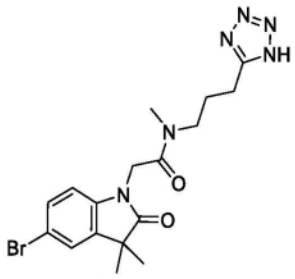
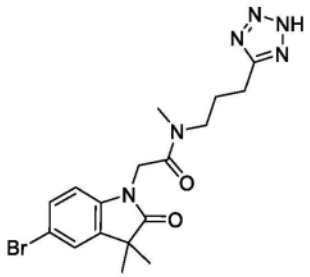
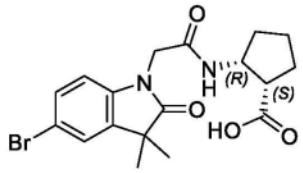
#	Ex	化合物名称/结构	#	Ex	化合物名称/结构
21	TA	4–(2–(5–溴–4–氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 	50	TA	4–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代–7–(三氟甲基)吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 
22	TA	4–(2–(5–碘–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 	51	TA	4–(2–(5–溴–3,3–二氟–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 
23	TA	N–(3–(1H–四唑–5–基)丙基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)–N–甲基乙酰胺  (互变异构体 1) N–(3–(2H–四唑–5–基)丙基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)–N–甲基乙酰胺  (互变异构体 2)	52A * (52)	TA	(1S,2R)–2–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)环戊烷–1–甲酸 

表 1. 式(I)化合物

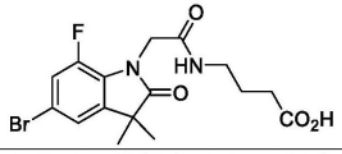
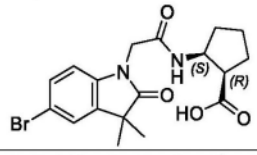
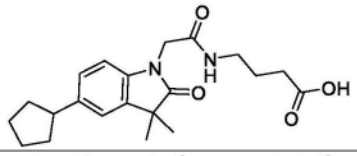
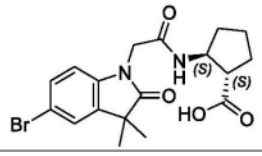
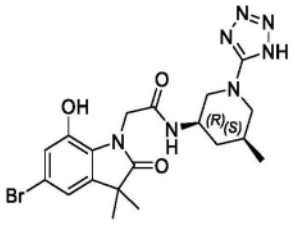
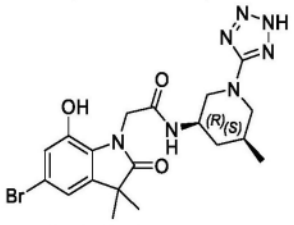
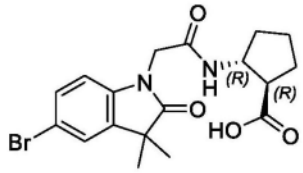
#	Ex	化合物名称/结构	#	Ex	化合物名称/结构
24	8	4–(2–(5–溴–7–氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 	52B * (53)	TA	(1R,2S)–2–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)环戊烷–1–甲酸 
25	TA	4–(2–(5–环戊基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 	52C * (54)	TA	(1S,2S)–2–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)环戊烷–1–甲酸 
26	TA	2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)–N–((3R,5S)–5–甲基–1–(1H–四唑–5–基)哌啶–3–基)乙酰胺  (互变异构体 1) 2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)–N–((3R,5S)–5–甲基–1–(2H–四唑–5–基)哌啶–3–基)乙酰胺  (互变异构体 2)	52D * (55)	TA	(1R,2R)–2–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)环戊烷–1–甲酸 

表 2. 式(I)化合物

#	Ex	化合物名称/结构	#	Ex	化合物名称/结构

表 2. 式(I)化合物

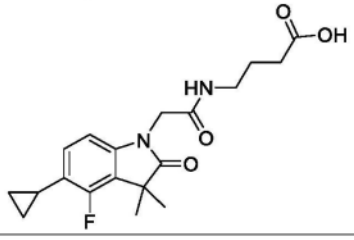
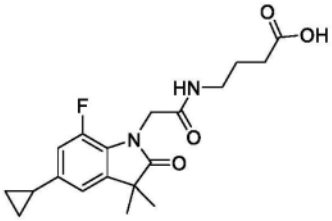
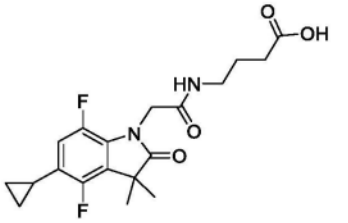
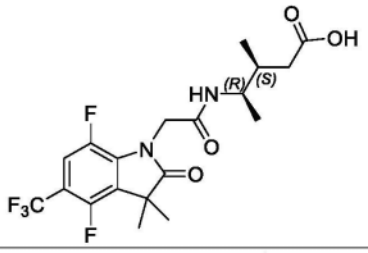
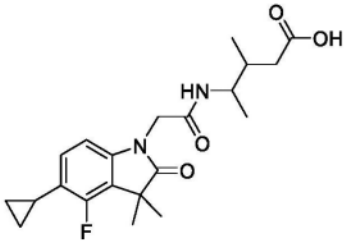
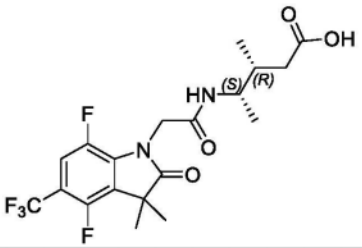
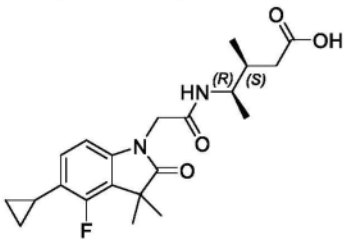
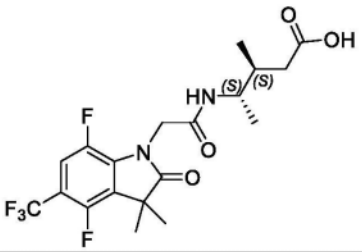
#	Ex	化合物名称/结构	#	Ex	化合物名称/结构
56	13	4–(2–(5–环丙基–4–氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 	66	22	4–(2–(5–环丙基–7–氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 
57	14	4–(2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 	67A *	23	(3S,4R)–4–(2–(4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代–5–(三氟甲基)吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–甲基戊酸 
58	15	4–(2–(5–环丙基–4–氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–甲基戊酸 	67B *	23	(3R,4S)–4–(2–(4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代–5–(三氟甲基)吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–甲基戊酸 
58A*	15	(3S,4R)–4–(2–(5–环丙基–4–氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–甲基戊酸 	67C *	23	(3S,4S)–4–(2–(4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代–5–(三氟甲基)吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–甲基戊酸 

表 2. 式(I)化合物

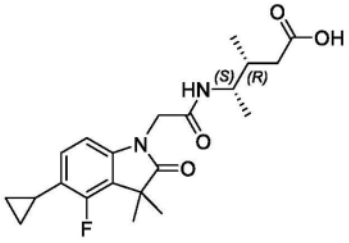
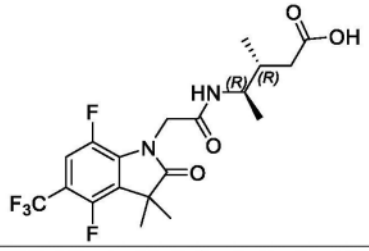
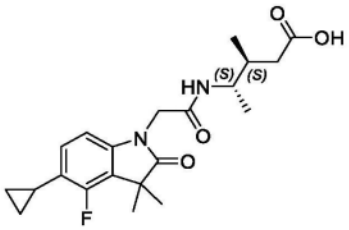
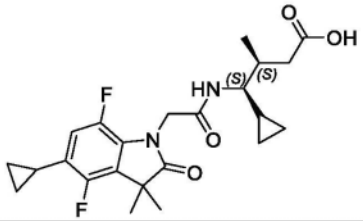
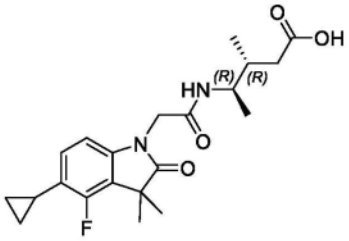
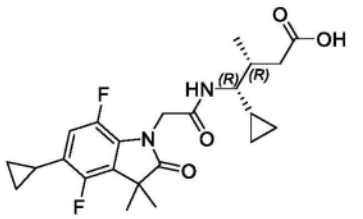
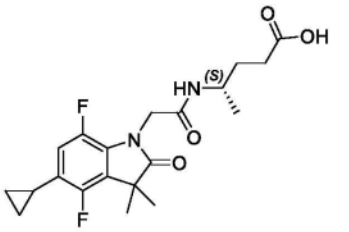
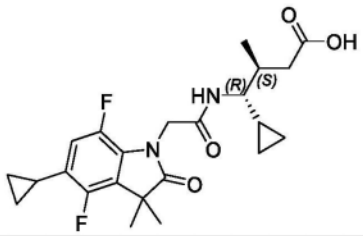
#	Ex	化合物名称/结构	#	Ex	化合物名称/结构
58B*	15	(3R,4S)–4–(2–(5–环丙基–4–氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1yl)乙酰胺基)–3–甲基戊酸 	67D*	23	(3R,4R)–4–(2–(4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代–5–(三氟甲基)吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–甲基戊酸 
58C*	15	(3S,4S)–4–(2–(5–环丙基–4–氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–甲基戊酸 	68A*	TA	(3S,4S)–4–环丙基–4–(2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–甲基丁酸 
58D*	15	(3R,4R)–4–(2–(5–环丙基–4–氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–甲基戊酸 	68B*	TA	(3R,4R)–4–环丙基–4–(2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–甲基丁酸 
59A	16	(S)–4–(2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)戊酸 	68C*	TA	(3S,4R)–4–环丙基–4–(2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–甲基丁酸 

表 2. 式(I)化合物

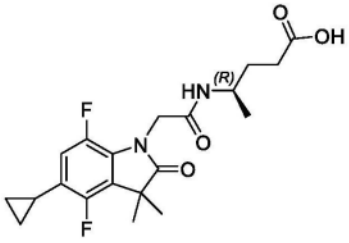
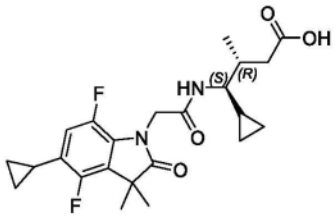
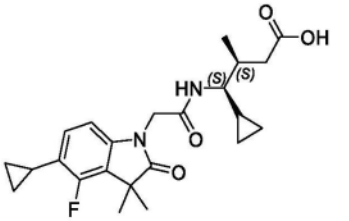
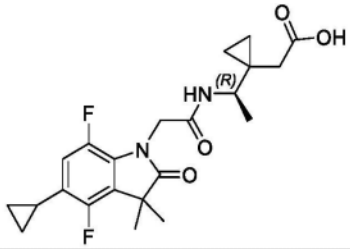
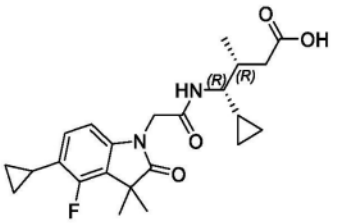
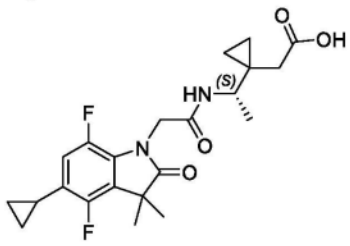
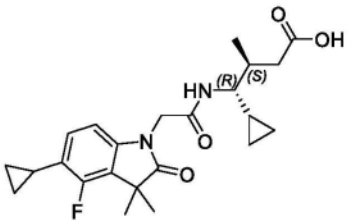
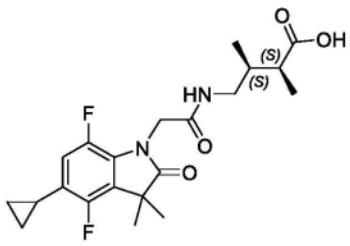
#	Ex	化合物名称/结构	#	Ex	化合物名称/结构
59B	16	(R)–4–(2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)戊酸 	68D*	TA	(3R,4S)–4–环丙基–4–(2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–甲基丁酸 
60A*	17	(3S,4S)–4–环丙基–4–(2–(5–环丙基–4–氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–甲基丁酸 	69A*	24	(R)–2–(1–(1–(2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)乙基)环丙基)乙酸 
60B*	17	(3R,4R)–4–环丙基–4–(2–(5–环丙基–4–氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–甲基丁酸 	69B*	24	(S)–2–(1–(1–(2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)乙基)环丙基)乙酸 
60C*	17	(3S,4R)–4–环丙基–4–(2–(5–环丙基–4–氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–甲基丁酸 	70A*	25	(2S,3S)–4–(2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–2,3–二甲基丁酸 

表 2. 式(I)化合物

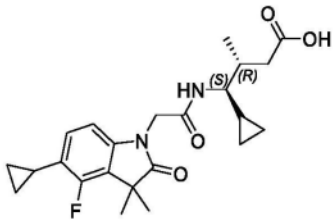
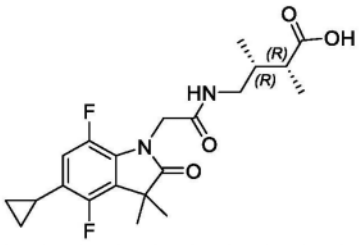
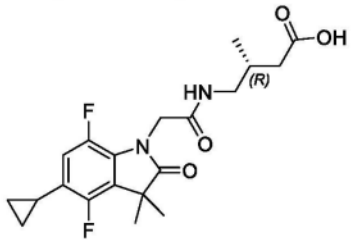
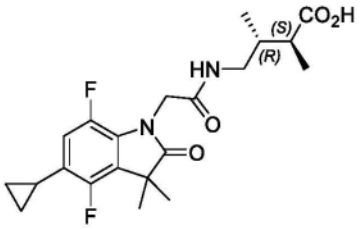
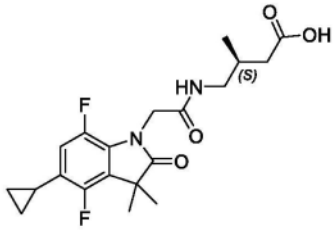
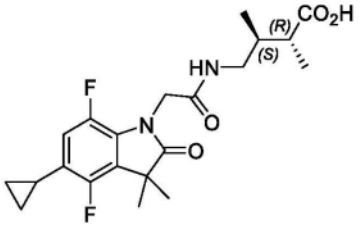
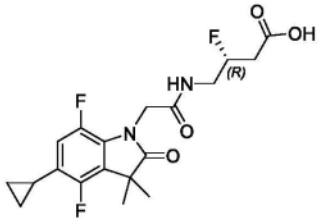
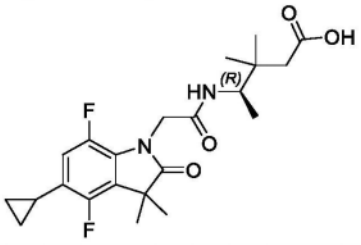
#	Ex	化合物名称/结构	#	Ex	化合物名称/结构
60D*	17	(3R,4S)–4–环丙基–4–(2–(5–环丙基–4–氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–甲基丁酸 	70B*	25	(2R,3R)–4–(2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–2,3–二甲基丁酸 
61A	18	(R)–4–(2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–甲基丁酸 	70C*	25	(2S,3R)–4–(2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–2,3–二甲基丁酸 
61B	18	(S)–4–(2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–甲基丁酸 	70D*	25	(2R,3S)–4–(2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–2,3–二甲基丁酸 
62A	19	(R)–4–(2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–氟丁酸 	71A*	26	(R)–4–(2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3,3–二甲基戊酸 

表 2. 式(I)化合物

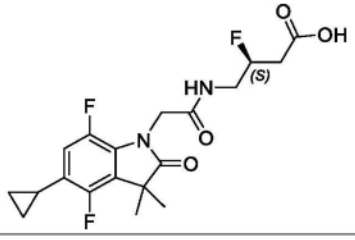
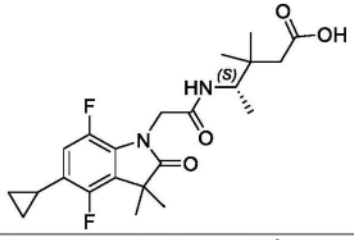
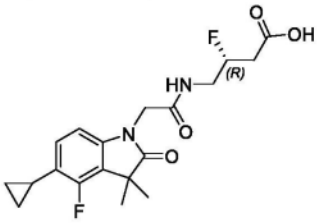
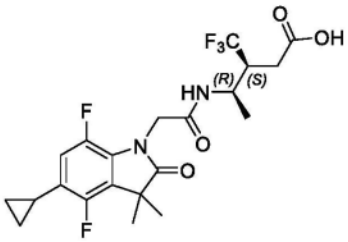
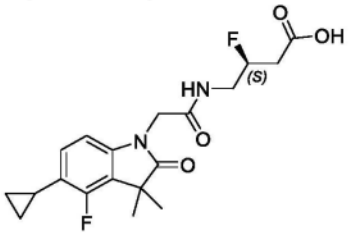
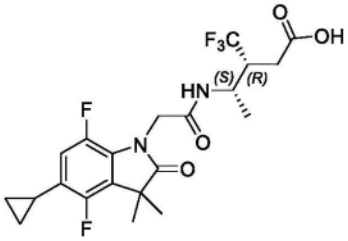
#	Ex	化合物名称/结构	#	Ex	化合物名称/结构
62B	19	(S)–4–(2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–氟丁酸 	71B *	26	(S)–4–(2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3,3–二甲基戊酸 
63A	20	(R)–4–(2–(5–环丙基–4–氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–氟丁酸 	72A *	27	(3S,4R)–4–(2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–(三氟甲基)戊酸 
63B	20	(S)–4–(2–(5–环丙基–4–氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–氟丁酸 	72B *	27	(3R,4S)–4–(2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–(三氟甲基)戊酸 

表 2. 式(I)化合物

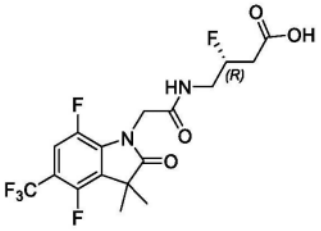
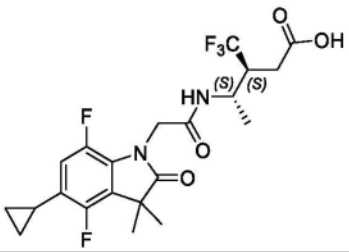
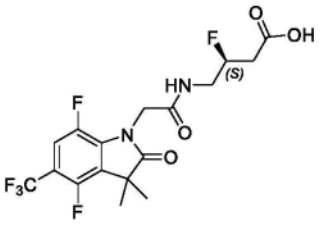
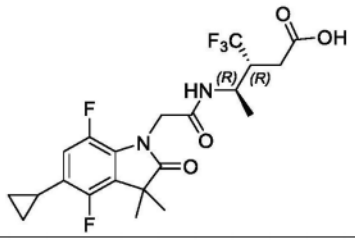
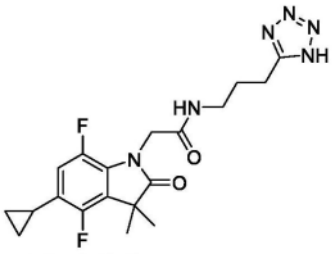
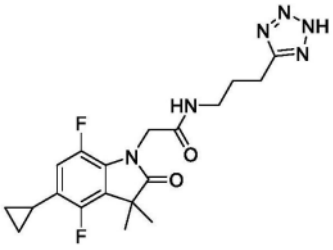
#	Ex	化合物名称/结构	#	Ex	化合物名称/结构
64A	21	(R)–4–(2–(4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代–5–(三氟甲基)吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–氟丁酸 	72C *	27	(3S,4S)–4–(2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–(三氟甲基)戊酸 
64B	21	(S)–4–(2–(4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代–5–(三氟甲基)吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–氟丁酸 	72D *	27	(3R,4R)–4–(2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–(三氟甲基)戊酸 

表 2. 式(I)化合物

#	Ex	化合物名称/结构	#	Ex	化合物名称/结构
65	TA	N–(3–(1H–四唑–5–基)丙基)–2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 1) N–(3–(2H–四唑–5–基)丙基)–2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺  (互变异构体 2)			

[0365] 在一些实施方案中,所述化合物是化合物58(例如,化合物58A*)、化合物59A、化合物60A*、化合物61A、化合物61B、化合物62A、化合物63A、化合物64A、化合物66、化合物67C*或化合物67D*,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物。

[0366] 在一些实施方案中,所述化合物是化合物58(例如,化合物58A*)、化合物59A、化合物60A*、化合物61A、化合物61B、化合物62A、化合物63A、化合物64A、化合物66、化合物67C*或化合物67D*,或其药学上可接受的盐。

[0367] 在一些实施方案中,所述化合物是化合物58(例如,化合物58A*)、化合物59A、化合物60A*、化合物61A、化合物61B、化合物62A、化合物63A、化合物64A、化合物66、化合物67C*或化合物67D*的游离碱。

[0368] 在一些实施方案中,所述化合物是式(I)化合物或表1或表2中提供的任何化合物的同位素衍生物。在一些实施方案中,该同位素衍生物就选自^{2}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{29}Si、^{31}P和^{34}S的一个或多个原子而言是富集的或用其标记的。在一些实施方案中,该同位素衍生物是氘标记的化合物(即,就其一个或多个原子而言富含^{2}H)。在一些实施方案中,该化合物是^{18}F标记的化合物。在一些实施方案中,该化合物是^{123}I标记的化合物、^{124}I标记的化合物、^{125}I标记的化合物、^{129}I标记的化合物、^{131}I标记的化合物、^{135}I标记的化合物或其任意组合。在一些实施方案中,该化合物是^{33}S标记的化合物、^{34}S标记的化合物、^{35}S标记的化合物、^{36}S标记的化合物或其任意组合。

[0369] 应当理解,可以使用多种本领域公认的技术中的任何技术来制备^{18}F、^{123}I、^{124}I、

^{125}I、^{129}I、^{131}I、^{135}I、^{32}S、^{34}S、^{35}S和/或^{36}S标记的化合物。例如,通常可以通过执行本文描述的方案和/或实施例中公开的程序,通过用^{18}F、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{129}I、^{131}I、^{135}I、^{32}S、^{34}S、^{35}S和/或^{36}S标记的试剂替代非同位素标记的试剂来制备氘标记的化合物。含有一个或多个前述^{18}F、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{129}I、^{131}I、^{135}I、^{32}S、^{34}S、^{35}S和^{36}S原子的化合物在本公开的范围内。此外,用同位素(例如,^{18}F、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{129}I、^{131}I、^{135}I、^{32}S、^{34}S、^{35}S和/或^{36}S)替代可以提供某些治疗益处,这是由于更高的代谢稳定性,例如体内半衰期延长或所需剂量减少而导致的。

[0370] 在一些实施方案中,所述同位素衍生物是本文公开的任一通式化合物的氘标记的化合物。

[0371] 应当理解,可以使用多种本领域公认的技术中的任何技术来制备同位素衍生物。例如,通常可以通过执行本文描述的方案和/或实施例中公开的程序,通过用同位素标记的试剂替代非同位素标记的试剂来制备同位素衍生物。

(2)制备方法

[0372] 应当理解,本公开的化合物可以使用可商购获得的起始材料、文献中已知的化合物或从容易制备的中间体,采用本领域技术人员已知的或本领域技术人员基于本文的教导而明白的标准合成方法和程序,以多种方式来制备。用于制备有机分子和官能团转换和操作的标准合成方法和程序可从相关的科学文献或从本领域的标准教科书中获得。尽管不限于任何一个或数个来源,但诸如通过引用并入本文的Smith,M.B.,March,J.,March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure,第5版,John Wiley&Sons:New York,2001;Greene,T.W.,Wuts,P.G.M.,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,John Wiley&Sons:New York,1999;R.Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers(1989);L.Fieser和M.Fieser,Fieser and Fieser'sReagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1994);和L.Paquette编,Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1995)等经典教科书是本领域技术人员已知有用并认可的有机合成的参考教科书。

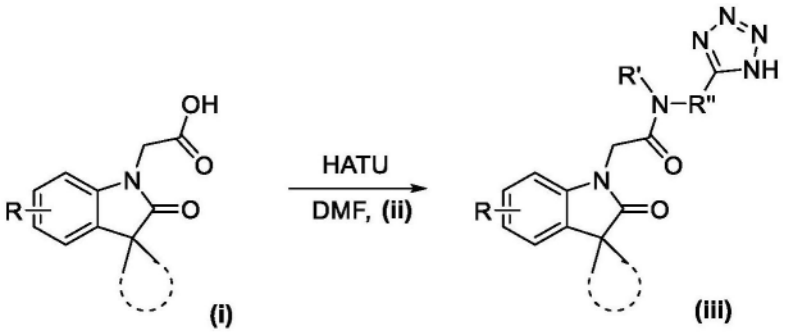
[0373] 本领域普通技术人员将会注意到,在本文所述的反应顺序和合成方案期间,可改变某些步骤的顺序,如保护基的引入和去除。本领域普通技术人员将会认识到某些基团可能需要通过使用保护基来保护其免受反应条件的影响。保护基还可用来区分分子中相似的官能团。保护基的列表以及如何引入并去除这些基团可见于Greene,T.W.,Wuts,P.G.M.,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,John Wiley&Sons:New York,1999。举例来说,羧酸保护基(PG)可包括C_{1-6}烷基、C_6芳基或芳基C_{1-6}烷基,其中该烷基和芳基任选地被卤代、烷基或烷氧基所取代。在一些实施方案中,羧酸保护基(PG)是甲基(-CH_3,Me)、乙基(-CH_2CH_3,Et)或叔丁基(-$C(CH_3)_3$,tBu)。

[0374] 在本文所述的合成方案中,为简单起见,化合物可被绘制成具有一种特定构型。这样的特定构型不应解释为将本公开限制为一种或另一种异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体,也不排除异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体的混合物;然而,应当理解,给定的异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体可具有比另一种异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体更高水平的活性。

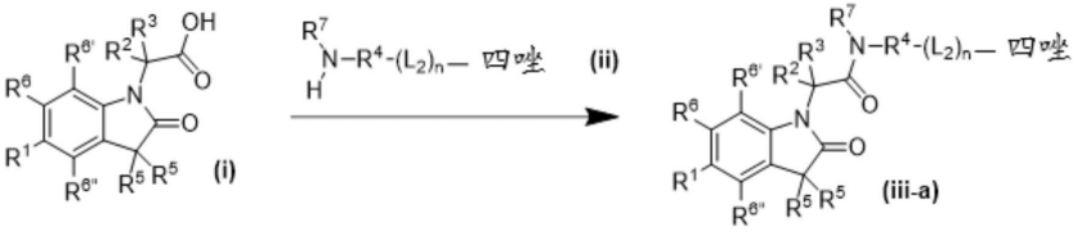
[0375] 式(I)化合物的合适的通用制备方法以及可用于合成所述化合物的中间体在以下通用方案1-12中提供。实施例还描述了制备此类化合物的非限制性程序。

通用方案1

(1A)



(1B)

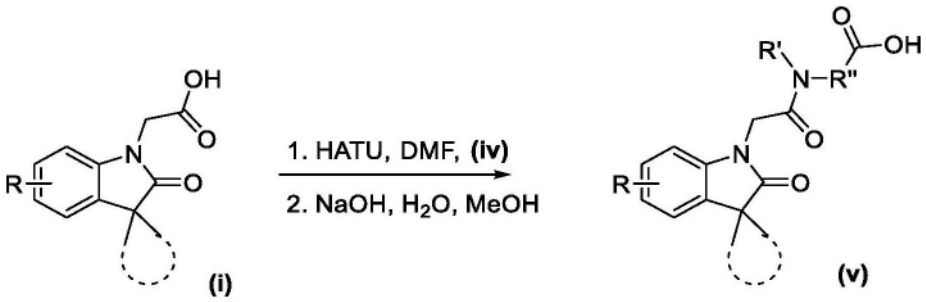


。

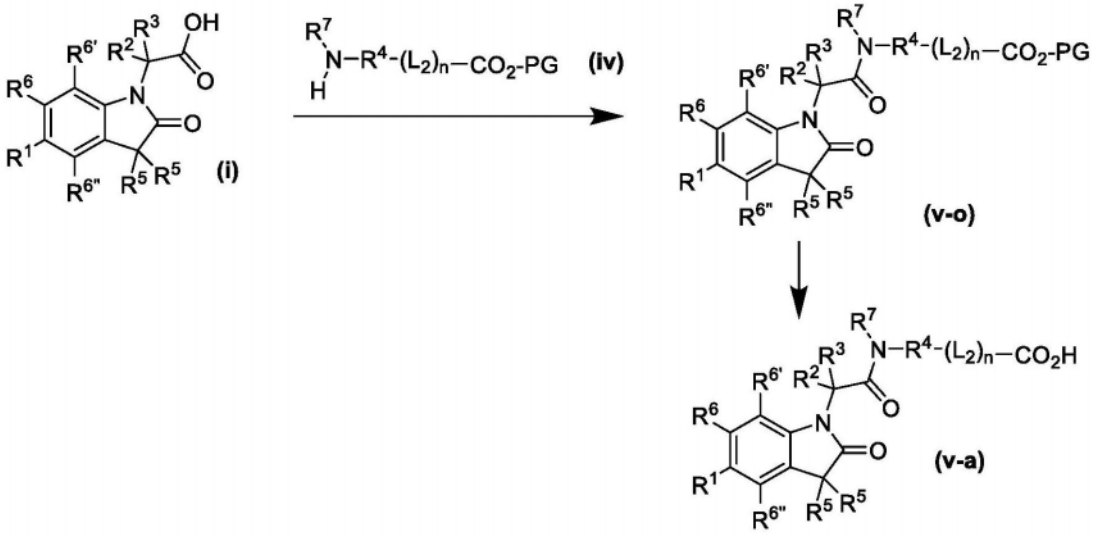
[0376] 式(I)化合物,其中Z为-$(L_2)_n$-四唑,可以如通用方案1所示制备,其通过取代的吲哚啉酮(乙酸)(i)或其盐与氨基四唑(ii)或其盐的酰胺偶合,以提供目标四唑类似物(iii)或(iii-a)或其盐,其中吲哚啉酮(乙酸)(i)和氨基四唑(ii)是可商购获得的或化学文献中已知的,除非另有说明,而虚线对应于可选的螺稠合环烷基。

通用方案2

(2A)

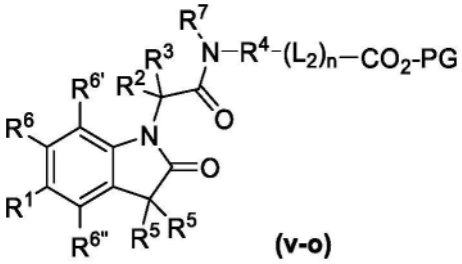


(2B)



[0377] 式(I)化合物,其中Z为-$(L_2)_n$-羧酸,可以通过通用方案2中所示的两步法制备,其通过取代的吲哚啉酮(乙酸)(i)或其盐与氨基酯(iv)或其盐的酰胺偶合,其中PG为保护基,如C_{1-6}烷基、C_6芳基或芳基-C_{1-6}烷基,其中该烷基和芳基任选地被一个或多个卤代、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基所取代,随后进行水解,以提供目标羧酸类似物(v)或(v-a)或其盐,其中吲哚啉酮(乙酸)(i)和氨基酯(iv)是可商购获得的或化学文献中已知的,除非另有说明,而虚线对应于可选的螺稠合环烷基。

[0378] 在一些实施方案中,本公开的化合物为:



或其盐。

[0379] 在一些实施方案中,PG为C_{1-6}烷基、C_6芳基或芳基-C_{1-6}烷基,其中该烷基和芳基任选地被一个或多个卤代、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基所取代。

[0380] 在一些实施方案中,PG为C_{1-6}烷基、C_6芳基或芳基-C_{1-6}烷基。

[0381] 在一些实施方案中,PG为任选地被一个或多个卤代、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基所取代的C_{1-6}烷基。

[0382] 在一些实施方案中,PG为C_{1-6}烷基。

[0383] 在一些实施方案中,PG为任选地被一个或多个卤代、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基所取代的C_6芳基。

[0384] 在一些实施方案中,PG为C_6芳基。

[0385] 在一些实施方案中,PG为芳基-C_{1-6}烷基,其中该烷基和芳基任选地被一个或多个卤代、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基所取代。

[0386] 在一些实施方案中,PG为芳基-C_{1-6}烷基。

[0387] 示例性的式(v-o)化合物包括表3中提供的任何化合物或其盐,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物或多晶型物。在一

些实施方案中,式(v-o)化合物是前药。

表 3.

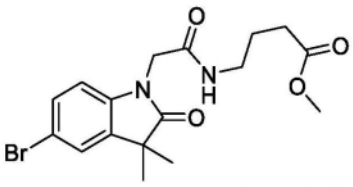
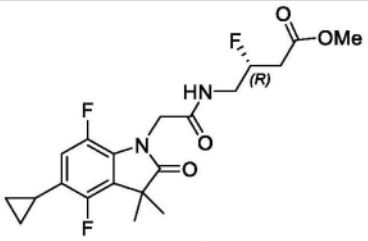
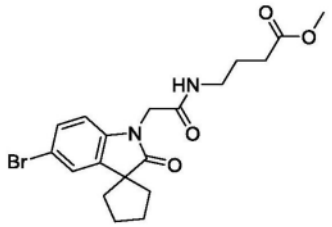
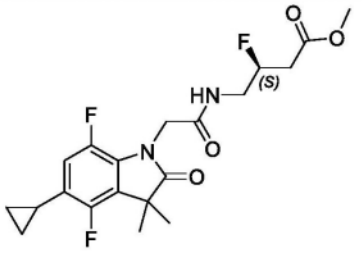
#	Ex	名称/结构	#	Ex	名称/结构
2-OMe	2	 4-(2-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸甲酯	62A-OMe	19	 (R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸甲酯
5-OMe	3	 4-(2-(5'-溴-2'-氧代螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)乙酰胺基)丁酸甲酯	62B-OMe	19	 (S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸甲酯

表 3.

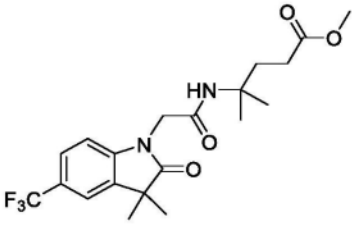
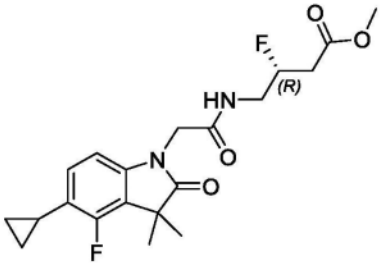
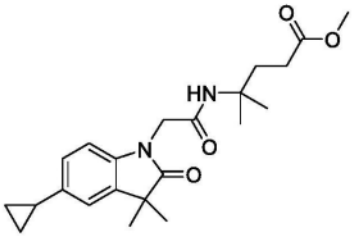
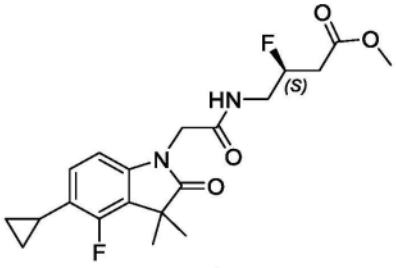
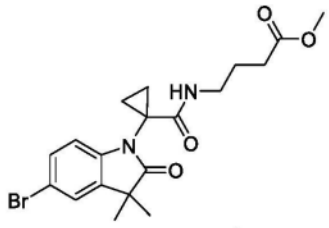
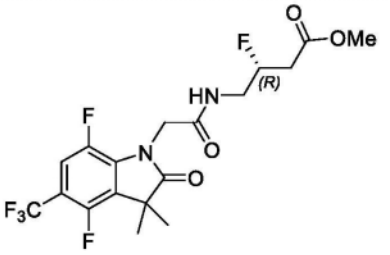
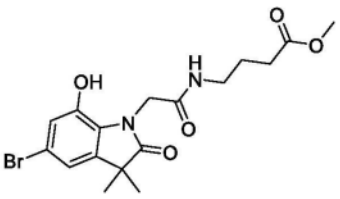
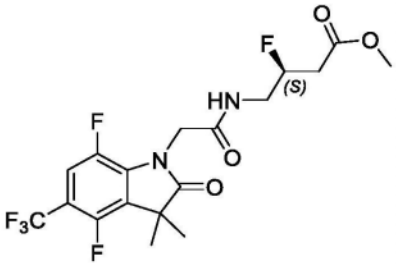
#	Ex	名称/结构	#	Ex	名称/结构
8-OMe	4	 4-(2-(3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-4-甲基戊酸甲酯	63A-OMe	20	 (R)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸甲酯
9-OMe	5	 4-(2-(5-环丙基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-4-甲基戊酸甲酯	63B-OMe	20	 (S)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸甲酯
15-OMe	6	 4-(1-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)环丙烷-1-羧酰胺基)丁酸甲酯	64A-OMe	21	 (R)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸甲酯
16-OMe	7	 4-(2-(5-溴-7-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸	64B-OMe	21	 (S)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸甲酯

表 3.

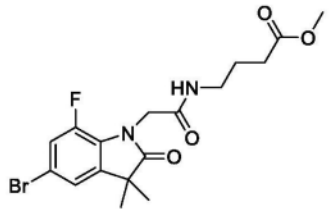
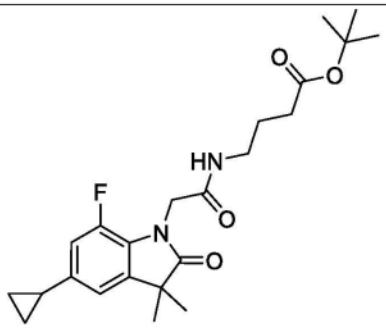
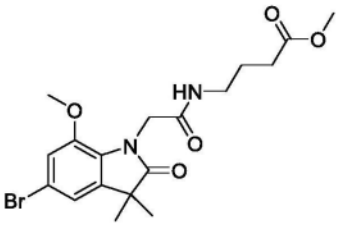
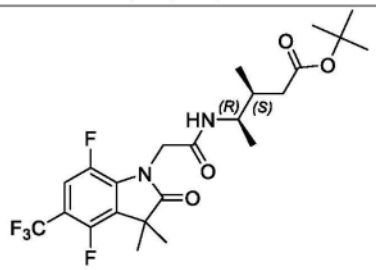
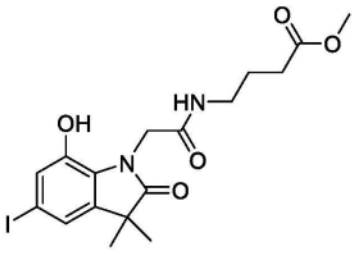
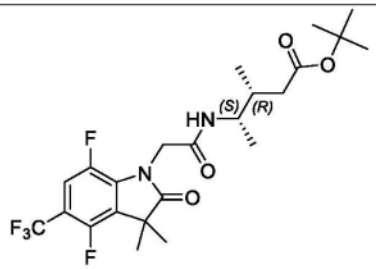
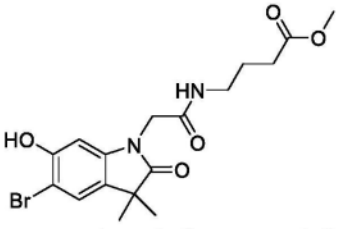
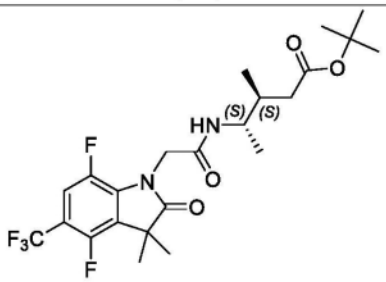
#	Ex	名称/结构	#	Ex	名称/结构
24-OMe	8	 4-(2-(5-溴-7-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸甲酯	66-OtBu	22	 4-(2-(5-环丙基-7-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸叔丁酯
27-OMe	9	 4-(2-(5-溴-7-甲氧基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸甲酯	67A*-OtBu	23	 (3S,4R)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯
28-OMe	10	 4-(2-(7-羟基-5-碘-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸甲酯	67B*-OtBu	23	 (3R,4S)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯
36-OMe	12	 4-(2-(5-溴-6-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺	67C*-OtBu	23	 (3S,4S)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲

表 3.

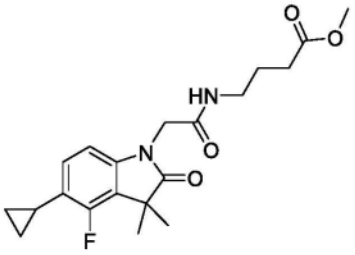
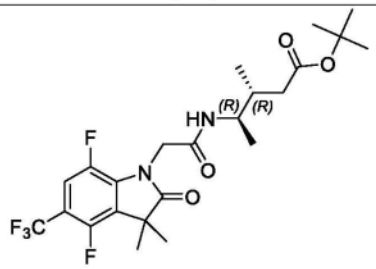
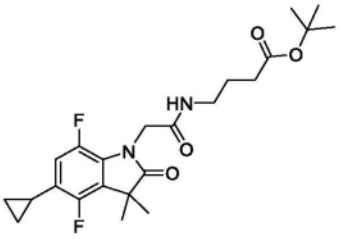
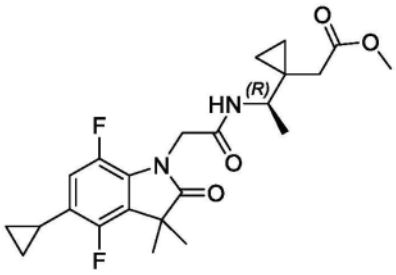
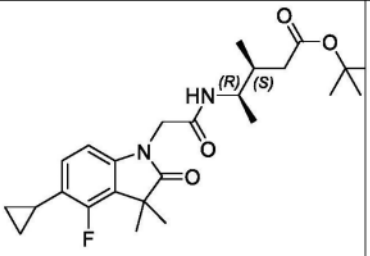
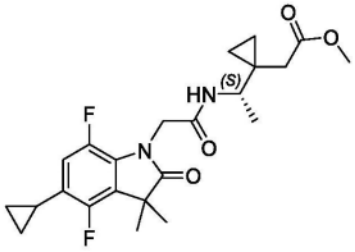
#	Ex	名称/结构	#	Ex	名称/结构
		基)丁酸甲酯			基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯
56-OMe	13	 4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸甲酯	67D*-OtBu	23	 (3R,4R)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯
57-OtBu	14	 4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸叔丁酯	69A*-OMe	24	 (R)-2-(1-(1-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)乙基)环丙基)乙酸甲酯
58A*-OtBu	15	 (3S,4R)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯	69B*-OMe	24	 (S)-2-(1-(1-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)乙基)环丙基)乙酸甲酯

表 3.

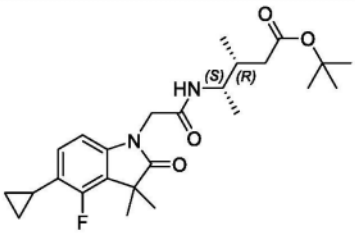
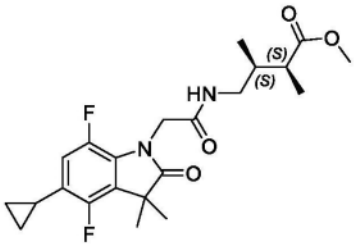
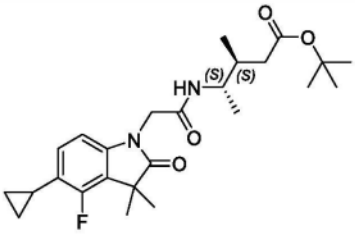
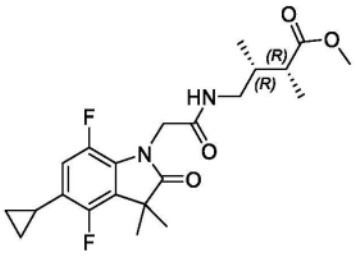
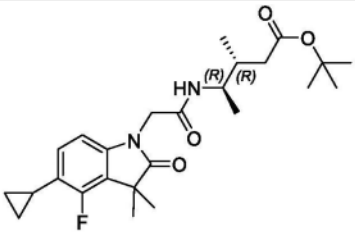
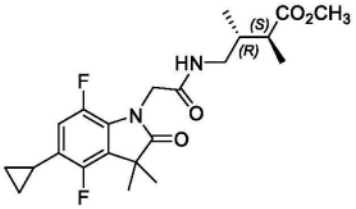
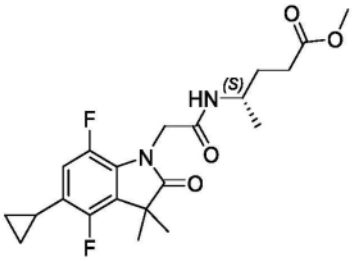
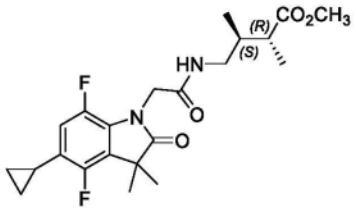
#	Ex	名称/结构	#	Ex	名称/结构
58B*-OtBu	15	 (3R,4S)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯	70A*-OMe	25	 (2S,3S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-2,3-二甲基丁酸甲酯
58C*-OtBu	15	 (3S,4S)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯	70B*-OMe	25	 (2R,3R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-2,3-二甲基丁酸甲酯
58D*-OtBu	15	 (3R,4R)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯	70C*-OMe	25	 (2S,3R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-2,3-二甲基丁酸甲酯
59A-OMe	16	 (S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)戊酸甲酯	70D*-OMe	25	 (2R,3S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-2,3-二甲基丁酸甲酯

表 3.

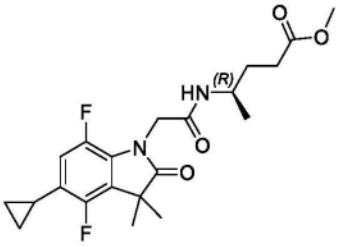
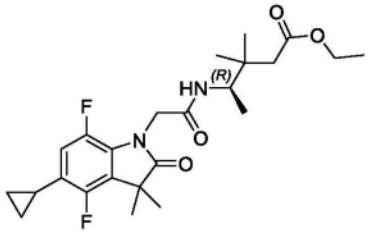
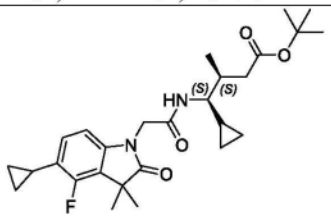
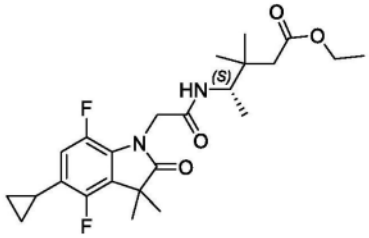
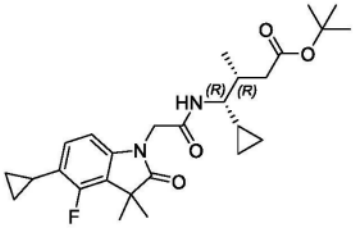
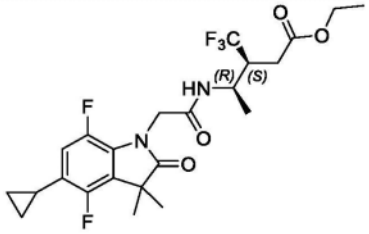
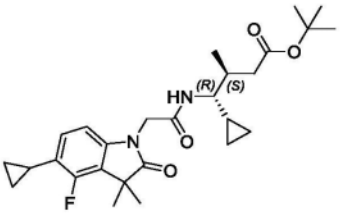
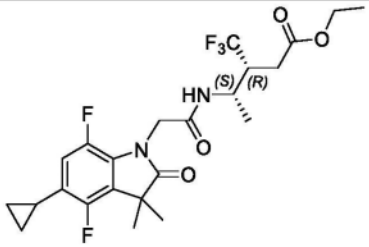
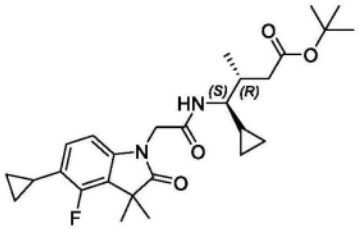
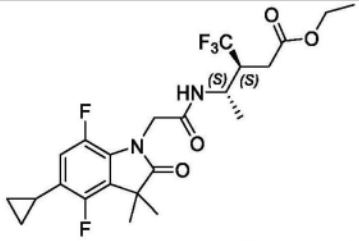
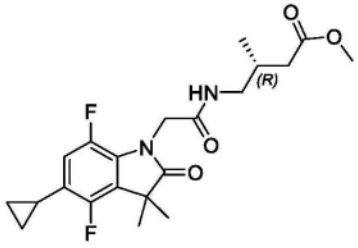
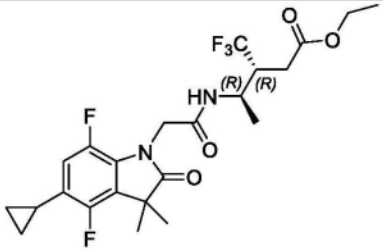
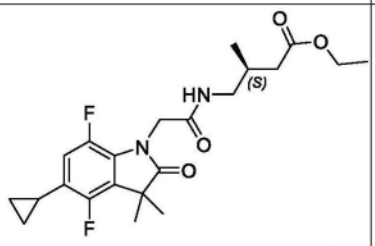
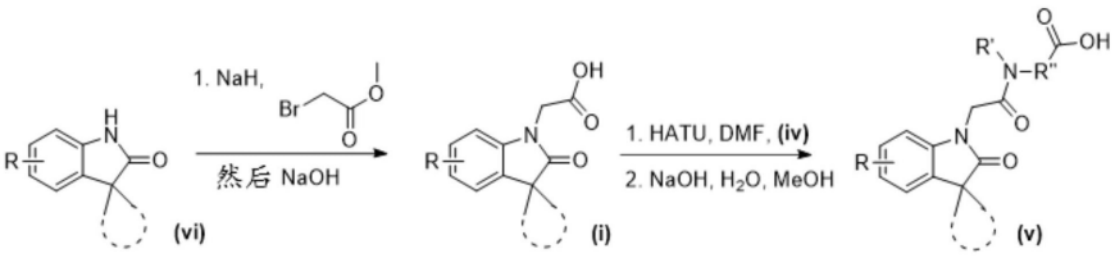
#	Ex	名称/结构	#	Ex	名称/结构
59B-OMe	16	 (R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)戊酸甲酯	71A*-OEt	26	 (R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3,3-二甲基戊酸乙酯
60A*-OtBu	17	 (3S,4S)-4-环丙基-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸叔丁酯	71B*-OEt	26	 (S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3,3-二甲基戊酸乙酯
60B*-OtBu	17	 (3R,4R)-4-环丙基-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸叔丁酯	72A*-OEt	27	 (3S,4R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-(三氟甲基)戊酸乙酯
60C*-OtBu	17	 (3S,4R)-4-环丙基-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸叔丁酯	72B*-OEt	27	 (3R,4S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-(三氟甲基)戊酸乙酯

表 3.

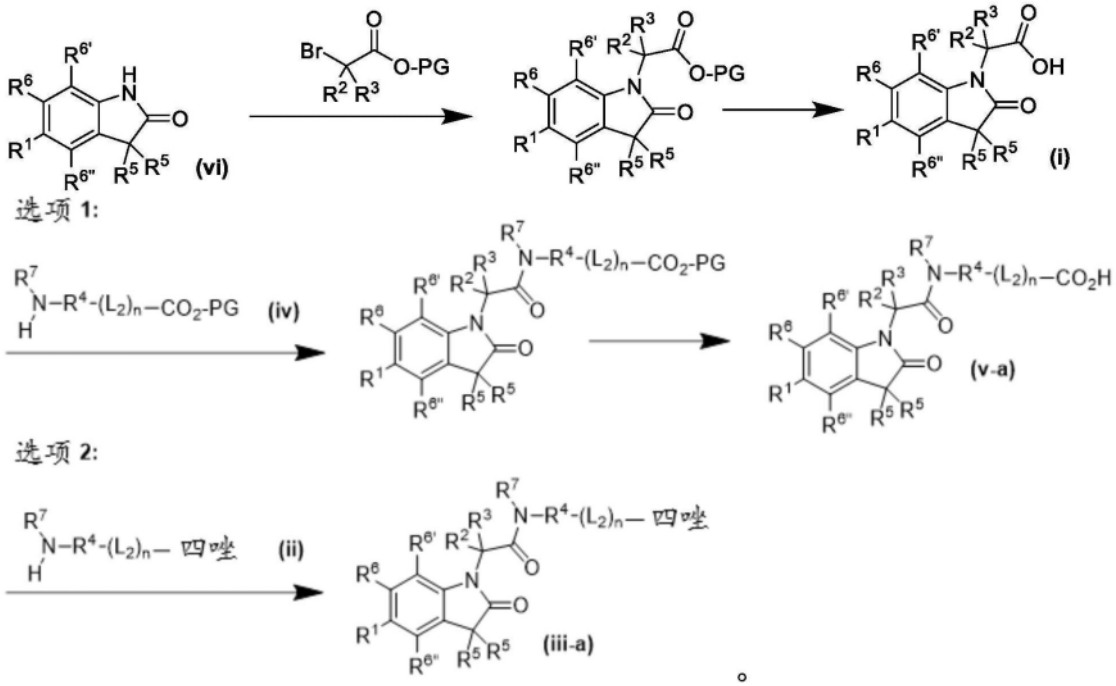
#	Ex	名称/结构	#	Ex	名称/结构
60D*-OtBu	17	 (3R,4S)-4-环丙基-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸叔丁酯	72C*-OEt	27	 (3S,4S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-(三氟甲基)戊酸乙酯
61A-OMe	18	 (R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸甲酯	72D*-OEt	27	 (3R,4R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-(三氟甲基)戊酸乙酯
61B-OEt	18	 (S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸乙酯			

通用方案3

(3A)



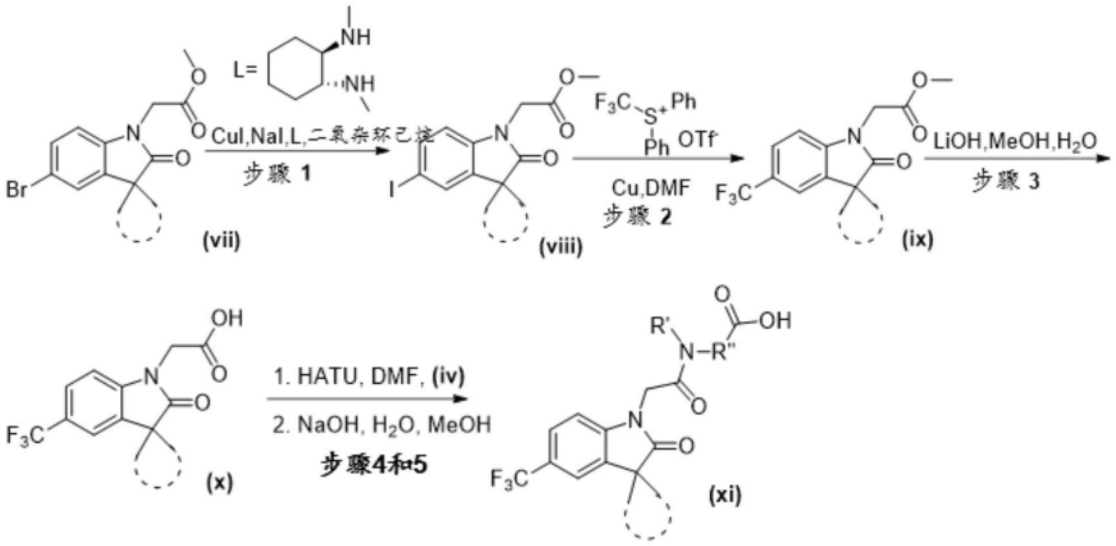
(3B)



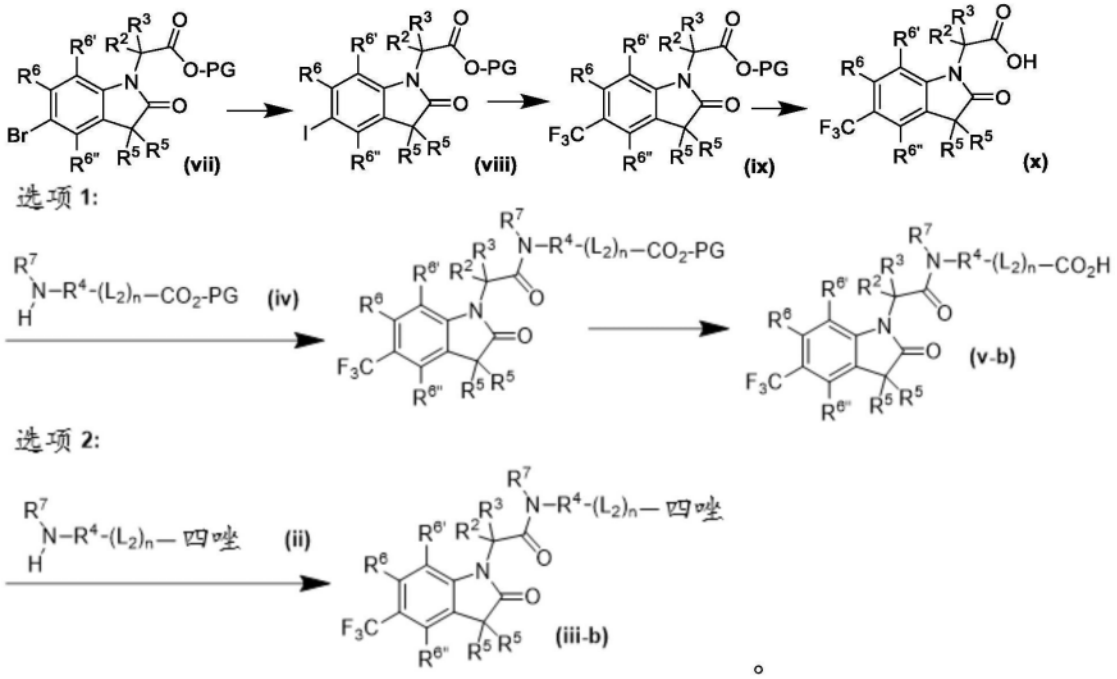
[0388] 式(I)化合物可以如通用方案3所示制备,其通过吲哚啉酮(vi)或其盐的烷基化,随后进行水解,以提供吲哚啉酮(乙酸)(i)或其盐。然后,酰胺偶合(以及当目标是羧酸而不是四唑时,随后的水解)提供目标羧酸类似物(v)或(v-a)或其盐,或目标四唑类似物(iii-a)或其盐,其中起始材料吲哚啉酮(vi)、氨基酯(iv)和氨基四唑(ii)是可商购获得的或化学文献中已知的,除非另有说明,而虚线对应于可选的螺稠合环烷基。

通用方案4

(4A)



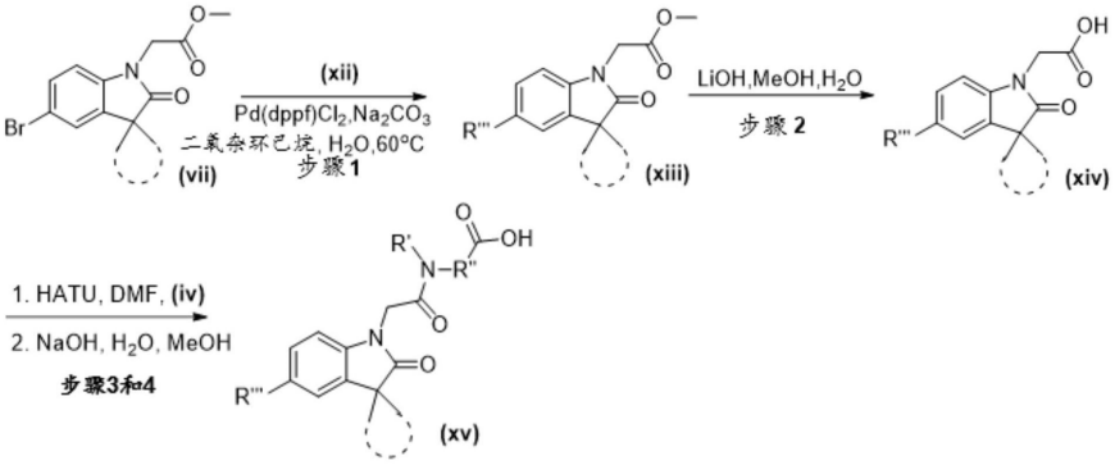
(4B)



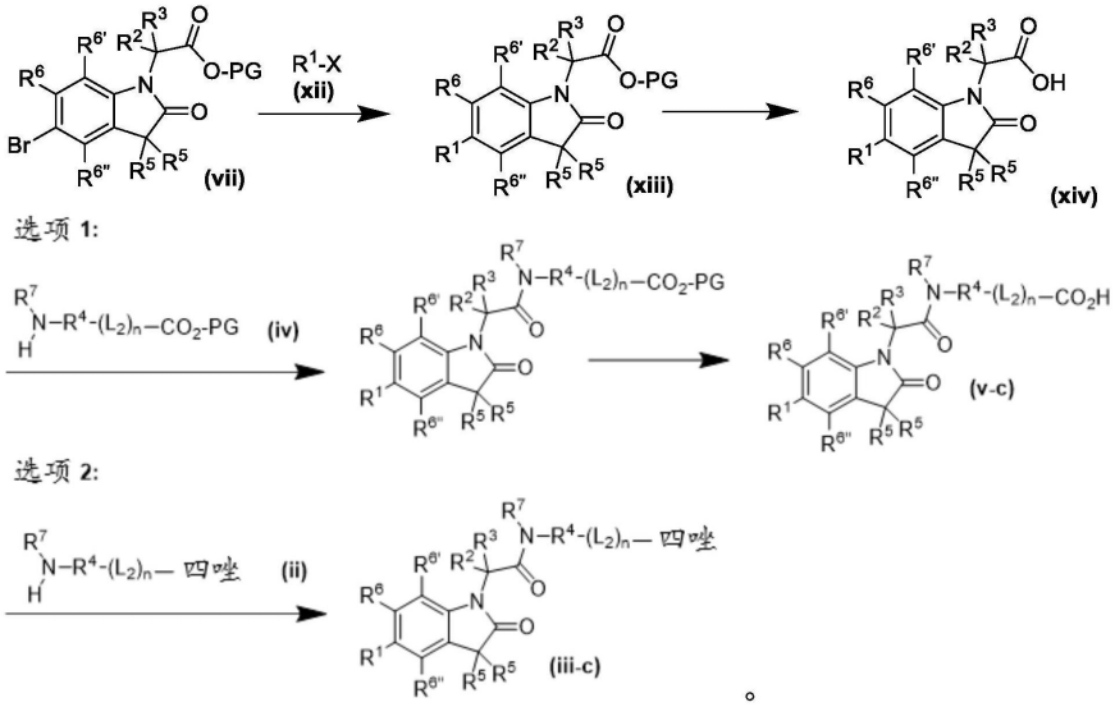
[0389] 式(I)化合物可以如通用方案4所示制备,其通过溴吲哚啉酮(vii)或其盐的卤素转移,其中PG为保护基,如C_{1-6}烷基、C_6芳基或芳基-C_{1-6}烷基,其中该烷基和芳基任选地被一个或多个卤代、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基所取代,从而形成碘吲哚啉酮(viii)或其盐,然后进行铜偶合,得到-CF_3类似物(ix)或其盐,然后进行酯水解以提供羧酸中间体(x)或其盐,随后与(iv)或(ii)或其盐进行酰胺偶合(以及当目标是羧酸而不是四唑时,随后的水解),提供羧酸目标类似物(xi)或(v-b)或其盐,或四唑目标类似物(iii-b)或其盐,其中起始材料吲哚啉酮(vii)、氨基酯(iv)和氨基四唑(ii)是可商购获得的、化学文献中已知的或通过本文前述方案制备的,除非另有说明,而虚线对应于可选的螺稠合环烷基。

通用方案5

(5A)



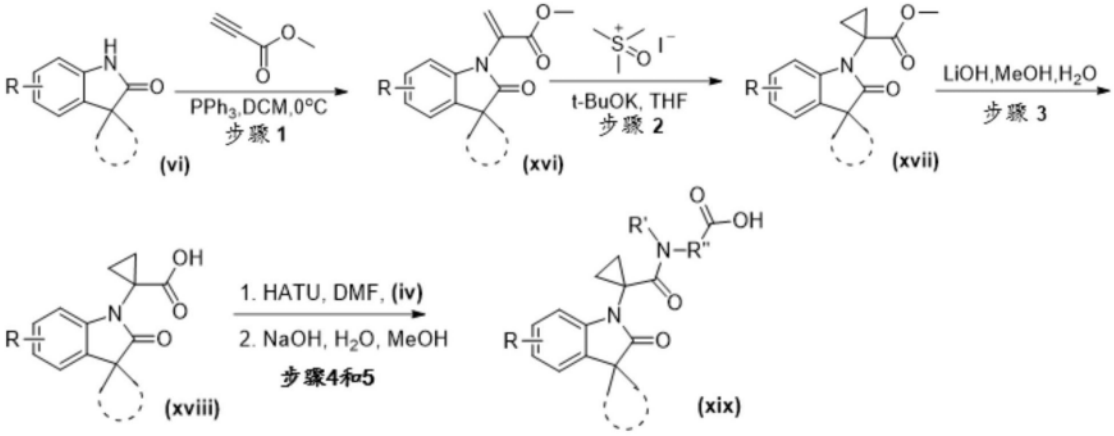
(5B)



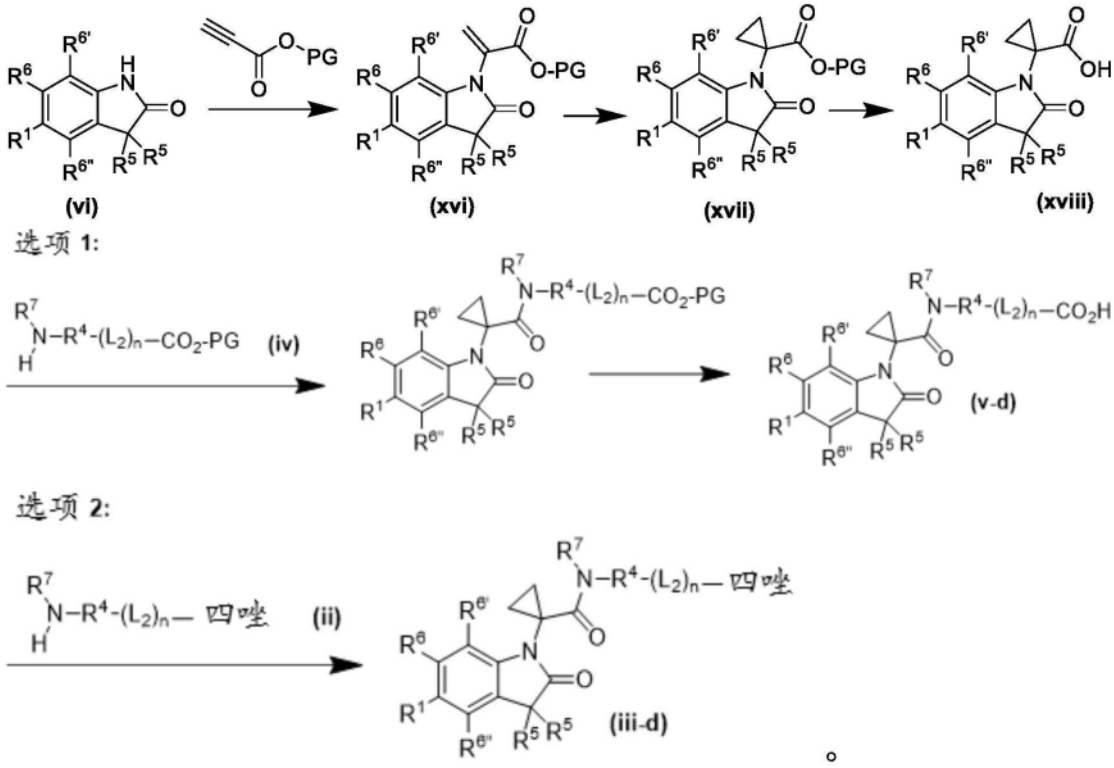
[0390] 式(I)化合物可以按照通用方案5所示的方法制备,其通过吲哚啉酮(vii)或其盐与偶合配偶体(xii)或其盐如R″′-X或R^1-X的钯交叉偶合,其中X为离去基团,且R″′或R^1为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_{12}环烷基,从而提供烷基化酯产物(xiii)或其盐,然后将其水解为羧酸中间体(xiv)或其盐。如本文所用的,“离去基团”是本领域中理解的术语,是指在异裂键断裂中带着一对电子离去的分子片段,其中该分子片段是阴离子或中性分子。在一些实施方案中,X为硼酸或硼酸酯。参见,例如,Smith, March Advanced Organic Chemistry第6版(501-502)。示例性的离去基团包括但不限于卤素(例如氯、溴、碘)和磺酰基取代的羟基(例如,甲苯磺酰基、甲磺酰基、苯磺酰基)。然后与氨基酯(iv)或其盐或氨基四唑(ii)或其盐的酰胺偶合(以及当目标是羧酸而不是四唑时,随后的水解)提供目标类似物、羧酸目标类似物(xv)或(v-c)或其盐,和四唑目标类似物(iii-c)或其盐,其中起始材料溴吲哚啉酮(vii)、偶合配偶体(xii)、氨基酯(iv)和氨基四唑(ii)是可商购获得的、化学文献中已知的或通过本文前述方案制备的,除非另有说明,而虚线对应于可选的螺稠合环烷基。

通用方案6

(6A)



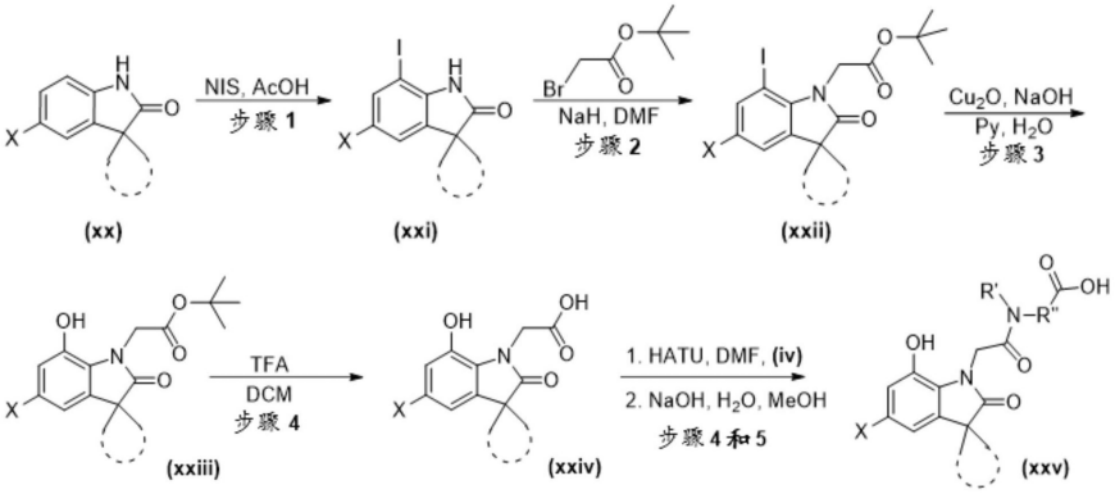
(6B)



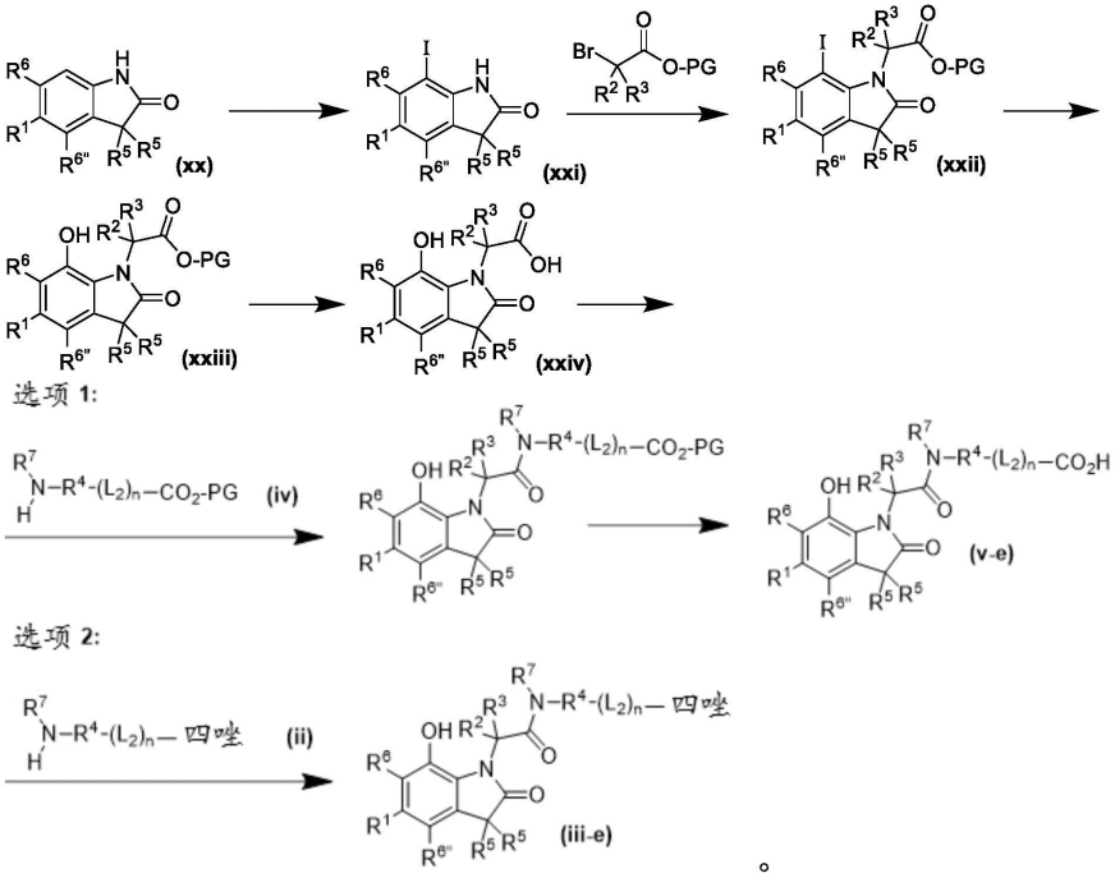
[0391] 式(I)化合物,其中R^2和R^3连接以形成C_3环烷基,可以按照通用方案6中所示的方法制备,其通过用烷基(例如,甲基)丙炔酸酯替代吲哚啉酮(vi)或其盐,其中PG为C_{1-6}烷基、C_6芳基或芳基-C_{1-6}烷基,其中该烷基和芳基任选地被一个或多个卤代、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基所取代,从而提供α、β-不饱和酯(xvi)或其盐,随后对烯基部分进行环丙烷化(例如通过Corey-Chaykovsky环丙烷化),提供环丙烷化的中间体(xvii)或其盐。然后水解为羧酸中间体(xviii)或其盐,随后与氨基酯(iv)或其盐或氨基四唑(ii)或其盐进行酰胺偶合(以及当目标是羧酸而不是四唑时,随后的水解),提供目标类似物,其中吲哚啉酮(vi)、氨基酯(iv)和氨基四唑(ii)是可商购获得的、化学文献中已知的或通过本文前述方案制备的,除非另有说明,而虚线对应于可选的螺稠合环烷基。

通用方案7

(7A)



(7B)

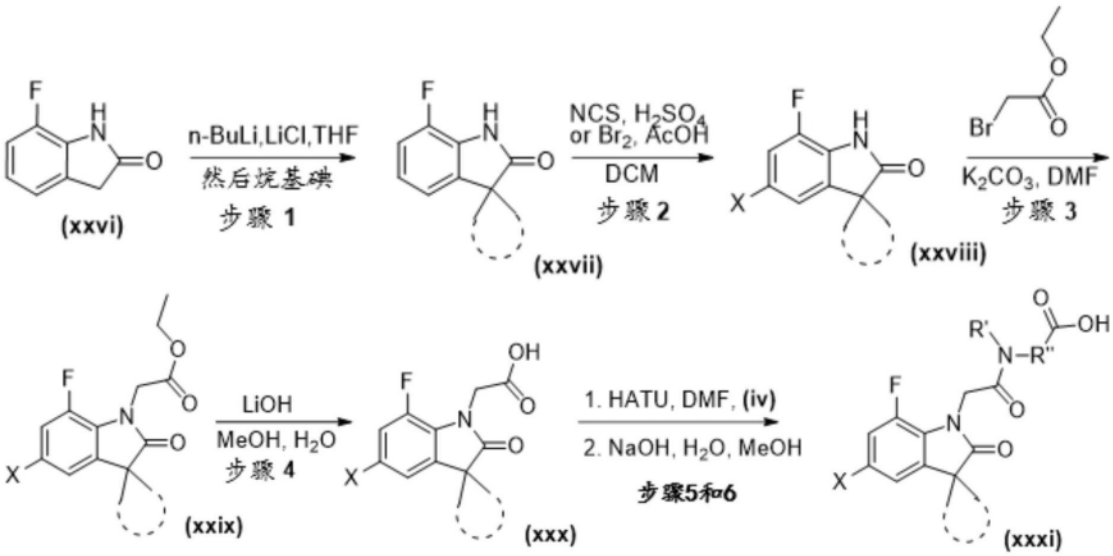


。

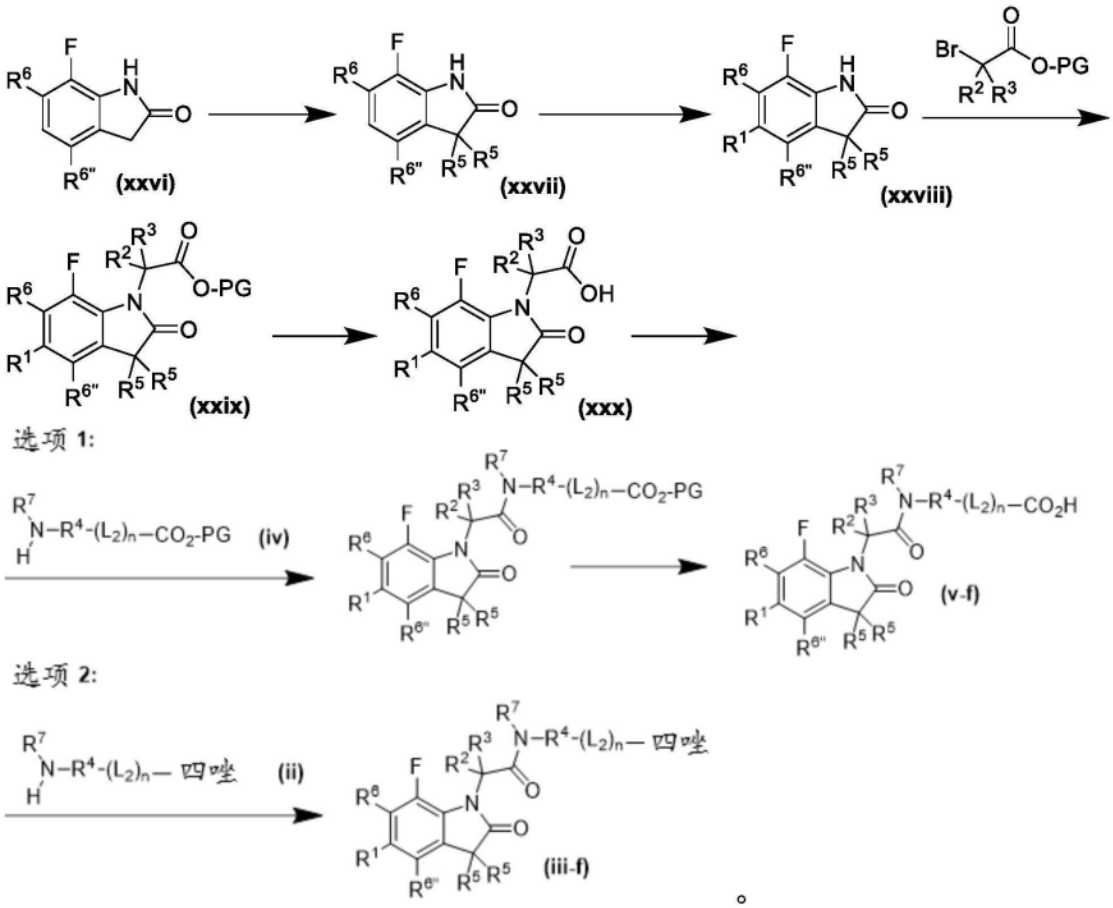
[0392] 式(I)化合物,其中$R^{6'}$为-OH且R^1为-Br或-Cl,可以按照通用方案7中所示的方法制备,其通过吲哚啉酮(xx)或其盐的碘化,然后进行烷基化,以提供(xxii)或其盐。然后氧化为苯酚(xxiii)或其盐,然后水解为羧酸中间体(xxiv)或其盐,以及酰胺偶合(以及当目标是羧酸而不是四唑时,随后的水解),提供羧酸目标类似物(xxv)或(v-e)或其盐,和四唑目标类似物(iii-e)或其盐,其中吲哚啉酮(xx)、氨基酯(iv)和氨基四唑(ii)是可商购获得的、化学文献中已知的或通过本文前述方案制备的,且X和R^1为氯代或溴代,除非另有说明,而虚线对应于可选的螺稠合环烷基。

通用方案8

(8A)



(8B)



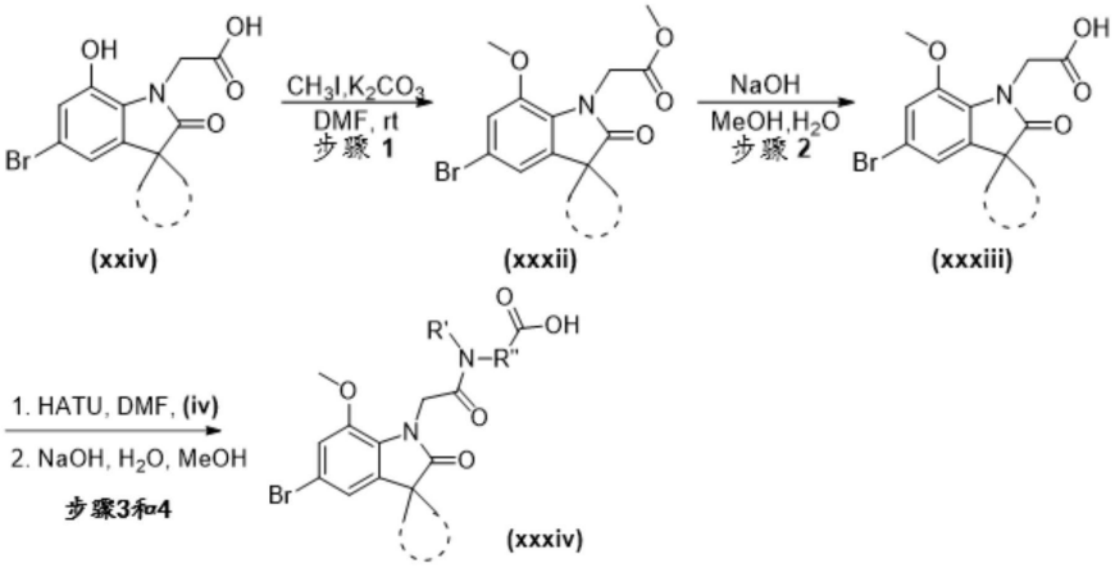
。

[0393] 式(I)化合物,其中$R^{6'}$为-F且R^1为-Br或-Cl,可以按照通用方案8中所示的方法制备,其通过吲哚啉酮(xxvi)或其盐的烷基化,以提供(xxvii)或其盐,随后进行卤化(例如,溴化或氯化,其中X或R^1为-Br或-Cl),提供卤化的中间体(xxviii)或其盐。N-烷基化提供酯(xxix)或其盐,随后进行水解,得到羧酸中间体(xxx)或其盐,然后酰胺偶合(以及当目标是羧酸而不是四唑时,随后的水解),提供羧酸目标类似物(xxxi)或(v-f)或其盐,和四唑目标类似物(iii-f)或其盐,其中吲哚啉酮(xxvi)、氨基酯(iv)和氨基四唑(ii)是可商购获得

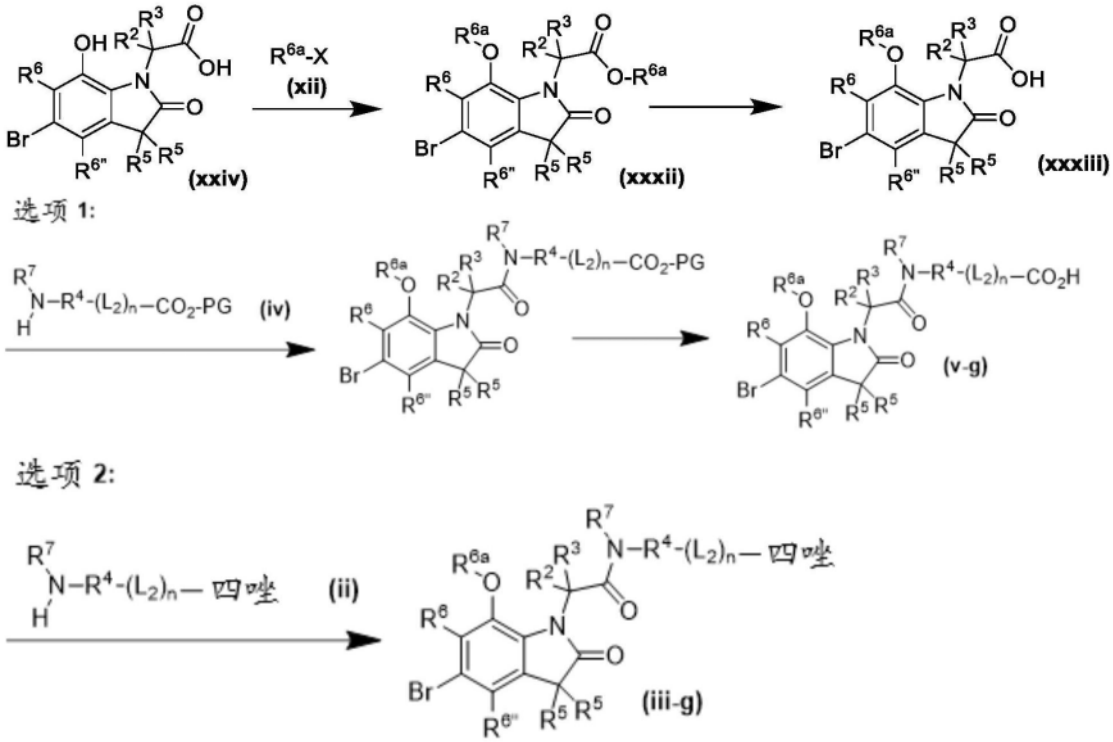
的、化学文献中已知的或通过本文前述方案制备的,除非另有说明,而虚线对应于可选的螺稠合环烷基。

通用方案9

(9A)



(9B)

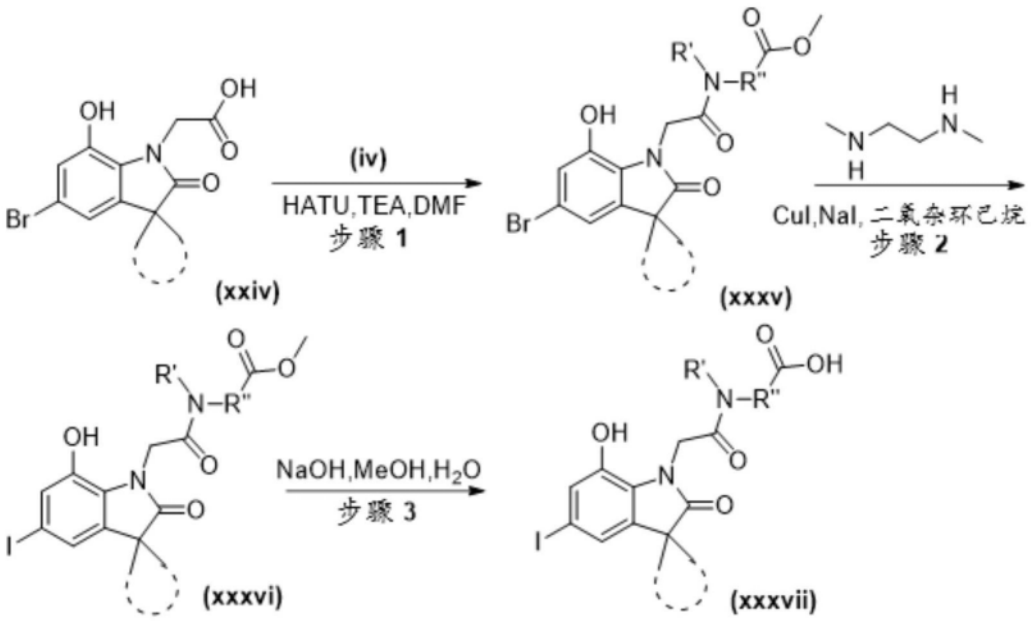


[0394] 式(I)化合物,其中R^1为-Br且$R^{6'}$为C_1-C_6烷氧基(例如,-OR^{6a},其中R^{6a}为C_1-C_6烷基),可以按照通用方案9中所示的方法制备,其通过羟基吲哚啉酮羧酸(xxiv)或其盐的烷基化,然后进行酯水解,以提供羧酸中间体(xxxiii)或其盐。然后酰胺偶合(以及当目标是羧酸而不是四唑时,随后的水解)提供羧酸目标类似物(xxxiv)和(v-g)或其盐,和四唑目标类似物(iii-g)或其盐,其中吲哚啉酮(xxiv)、氨基酯(iv)和氨基四唑(ii)是可商购获得的、化学文献中已知的或通过本文前述方案制备的,除非另有说明,而虚线对应于可选的螺

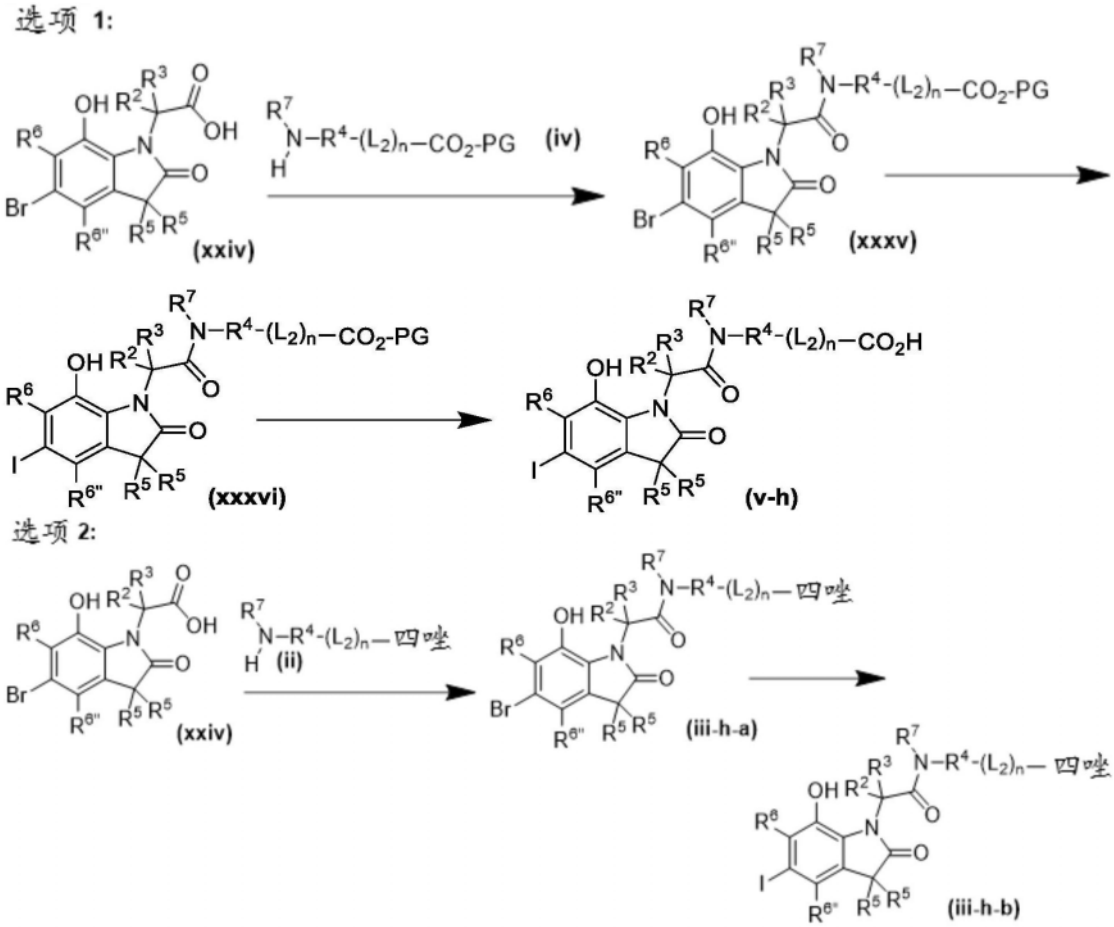
稠合环烷基。

通用方案10

(10A)



(10B)

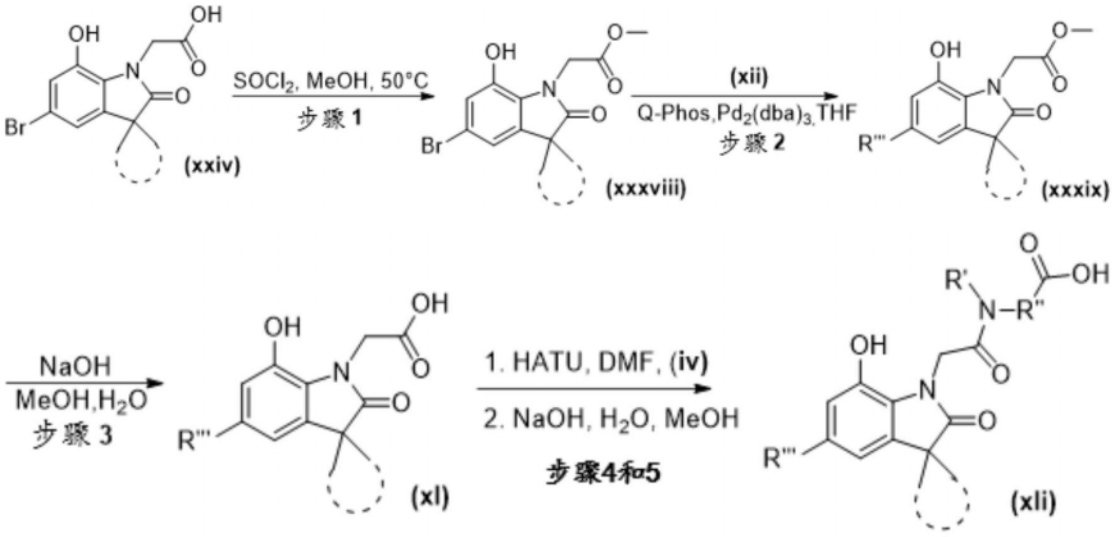


[0395] 式(I)化合物,其中R^1为-I或-Br且$R^{6'}$为-OH,可以按照通用方案10中所示的方法制备,其通过(xxiv)或其盐的酰胺偶合,以提供酯中间体(xxxv)或其盐,其中PG为保护基,如

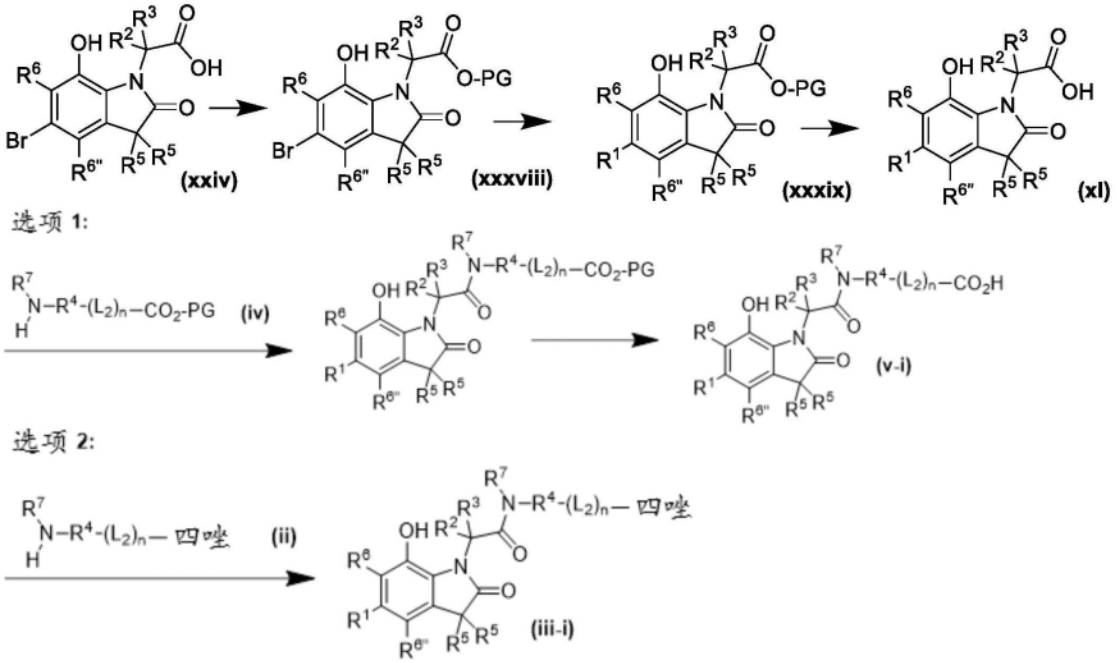
C_{1-6}烷基、C_6芳基或芳基-C_{1-6}烷基，其中该烷基和芳基任选地被一个或多个卤代、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基所取代，然后进行铜介导的卤素转移(以及当目标是羧酸而不是四唑时，随后的水解)，以提供羧酸目标类似物(xxxvii)或(v-h)或其盐，和四唑目标类似物(iii-h-a)和(iii-h-b)或其盐，其中吲哚啉酮(xxiv)、氨基酯(iv)和氨基四唑(ii)是可商购获得的、化学文献中已知的或通过本文前述方案制备的，除非另有说明，而虚线对应于可选的螺稠合环烷基。

通用方案11

(11A)



(11B)

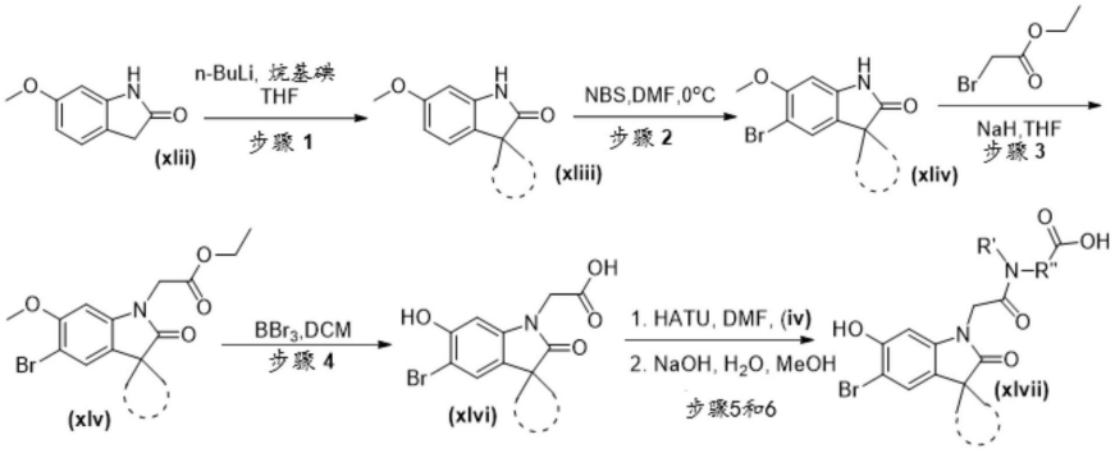


[0396] 式(I)化合物，其中$R^{6'}$为-OH，可以按照通用方案11中所示的方法制备，其通过羧酸(xxiv)或其盐的酯化，以提供酯中间体(xxxviii)或其盐，然后与偶合配偶体(xii)或其盐如R''-X或R^1-X进行钯偶合，其中X为离去基团且R''或R^1为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_{12}环烷基，其可以任选地如本文所述被取代，以提供

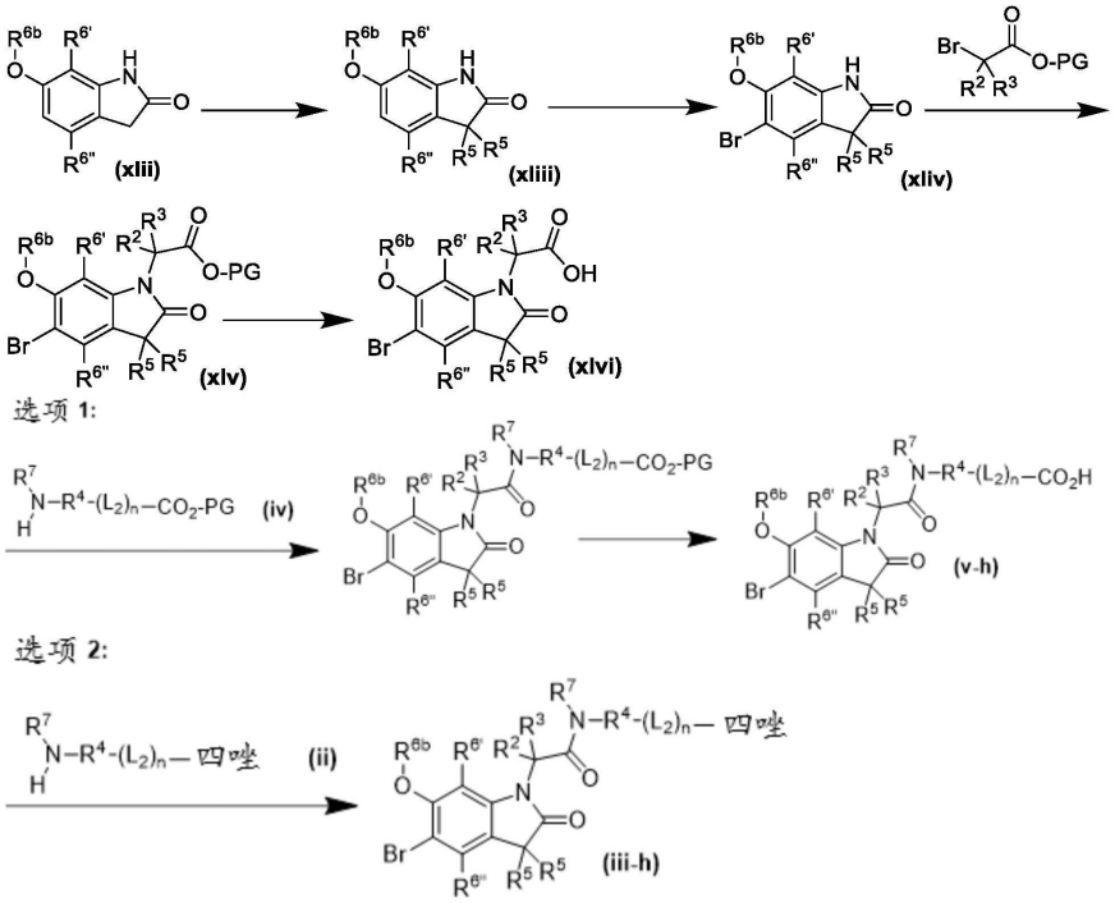
烷基化的酯产物(xxxix)或其盐。然后水解和酰胺偶合(以及当目标是羧酸而不是四唑时,随后的水解)提供羧酸目标类似物(xli)或(v-i)或其盐,和四唑目标类似物(iii-i)或其盐,其中吲哚啉酮(xxiv)、氨基酯(iv)和氨基四唑(ii)是可商购获得的、化学文献中已知的或通过本文前述方案制备的,除非另有说明,而虚线对应于可选的螺稠合环烷基。

通用方案12

(12A)



(12B)



[0397] 式(I)化合物,其中R^6为C_1-C_6烷氧基(例如,-OR^{6b},其中R^{6b}为C_1-C_6烷基)且R^1为-Br,可以按照通用方案12中所示的方法制备,其通过(xlii)或其盐的烷基化,以提供二烷基化产物(xliii)或其盐,随后进行溴化,提供溴化中间体(xliv)或其盐,并进行N-烷基化,以提

供酯中间体(xlv)或其盐。然后水解和酰胺偶合(以及当目标是羧酸而不是四唑时,随后的水解)提供羧酸目标类似物(xlvii)或(v-h)或其盐,和四唑目标类似物(iii-i)或其盐,其中吲哚啉酮(xlii)、氨基酯(iv)和氨基四唑(ii)是可商购获得的、化学文献中已知的或通过本文前述方案制备的,除非另有说明,而虚线对应于可选的螺稠合环烷基。

(3)生物测定

[0398] 通过以上所述方法设计、选择和/或优化的化合物一旦产生,就可以使用本领域技术人员已知的多种测定来表征,以确定该化合物是否具有生物活性。例如,分子可通过常规测定来表征,包括但不限于以下描述的测定,以确定它们是否具有预测的活性、结合活性和/或结合特异性。本公开化合物的有效性可以根据如本领域中所述进行阐明并且在当前的一般知识中发现的标准实践,通过行业接受的测定/疾病模型来确定。

[0399] 此外,高通量筛选可用来加速使用此类测定的分析。结果,可以使用本领域已知的技术针对活性快速筛选本文所述的分子。用于进行高通量筛选的一般方法例如在Devlin(1998)High Throughput Screening,Marcel Dekker和第5,763,263号美国专利中描述。高通量测定可以采用一种或多种不同的测定技术,包括但不限于以下描述的那些技术。

[0400] 各种体外或体内生物测定可适合于检测本公开化合物的效果。这些体外或体内生物测定可以包括但不限于酶活性测定、电泳迁移率变化测定、报告基因测定、结合测定、细胞测定(细胞系、原代细胞和全血)、体外细胞活力测定,以及用于测定NLRP3效力、未结合清除率、溶解度和渗透性的测定。

[0401] 在一些实施方案中,可以使用已知程序,如Coll等人.Nat Med.(2015)21(3):248-255中报道的方法,来测试本公开化合物的人-NLRP3抑制活性。另见实施例的生物测定方法部分。

[0402] 在一些实施方案中,可以按照已知程序,如Miller等人,J.Med.Chem.(2020)63:12156-12170所述,来测试本公开化合物的未结合清除率(Clu)。例如,可以通过将血液或血浆中测得的总清除率(以mL/min/kg为单位的'CL')除以血浆中的未结合分数(fu)来计算未结合清除率(Clu)。

[0403] 在一些实施方案中,可以按照已知程序,如Alsenz和Kansy,Advanced Drug Delivery Reviews(2007)59:546-567以及Wang等人.J Mass Spectrom.(2000)35:71-76所述,来确定本公开化合物的溶解度。例如,在生理相关介质中的动力学溶解度可使用系列稀释和两小时孵育期来测量,随后进行过滤,并通过LC-MS/MS以mM为单位进行报告。在生理相关介质中的热力学溶解度可在二十四小时孵育后通过LC-MS/MS来测量,随后进行过滤,并以mg/mL为单位进行报告。

(4)药物组合物

[0404] 在一些方面,本公开提供了药物组合物,其包含式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物,作为活性成分,以及一种或多种药学上可接受的稀释剂、载体或辅料。在一些实施方案中,本公开提供了药物组合物,其包含选自表1或表2的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物,以及一种或多种药学上可接受的稀释剂、载体或辅料。在一些实施方案中,本公开提供了药物组合物,其包含选自表1的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合

物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物，以及一种或多种药学上可接受的稀释剂、载体或辅料。在一些实施方案中，本公开提供了药物组合物，其包含选自表2的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物，以及一种或多种药学上可接受的稀释剂、载体或辅料。

[0405] 药物组合物可以通过口服、经鼻、透皮、肺部、吸入、经颊、舌下、腹膜内、皮下、肌肉内、静脉内、直肠、胸膜内、鞘内和肠胃外来施用。在一个实施方案中，药物组合物经口服施用。

[0406] 例如，式(I)化合物可以配制用于口服使用，例如作为片剂、丸剂、硬胶囊或软胶囊(其各自包括持续释放或定时释放制剂)、锭剂、混悬剂(例如，水性或油性混悬剂)、乳剂、粉剂(例如，可分散粉剂)、颗粒剂、糖浆剂、酏剂和酊剂；用于局部使用(例如作为乳膏、软膏、凝胶或水性或油性溶液或混悬剂)；用于通过吸入施用(例如作为细分散粉末或液体气雾剂)；用于通过吹入施用(例如作为细分散粉末)或用于肠胃外施用(例如作为用于静脉内(推注或输注)、皮下、肌肉内、腹膜内或肌肉内给药的无菌水性或油性溶液或作为用于直肠给药的栓剂)；或透皮(例如，贴剂)施用，所有均使用制药领域普通技术人员所熟知的形式。

[0407] 给药途径包括但不限于口服(例如，通过摄入)；经颊；舌下；透皮(包括，例如，通过贴剂、膏药等)；经粘膜(包括，例如，通过贴剂、膏药等)；鼻内(例如，通过鼻喷雾)；眼部(例如，通过滴眼剂)；肺部(例如，通过吸入或吹入疗法，使用例如经由气溶胶，例如通过口或鼻)；直肠(例如，通过栓剂或灌肠剂)；阴道(例如，通过子宫托)；肠胃外，例如通过注射，包括皮下、皮内、肌肉内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、囊下、眶内、腹膜内、气管内、表皮下、关节内、蛛网膜下和胸骨内；通过例如皮下或肌肉内植入贮库或储库。

[0408] 制剂可以是包含水性媒介物的水溶液的形式。水性媒介物组分可包含水和至少一种药学上可接受的辅料。合适的可接受的辅料包括溶解度增强剂、螯合剂、防腐剂、张度剂、粘度/悬浮剂、缓冲剂和pH调节剂，及其混合物。

[0409] 可以使用任何合适的溶解度增强剂。溶解度增强剂的实例包括环糊精，如选自下组的环糊精：羟丙基-β-环糊精、甲基-β-环糊精、无规甲基化-β-环糊精、乙基化-β-环糊精、三乙酰基-β-环糊精、过乙酰化-β-环糊精、羧甲基-β-环糊精、羟乙基-β-环糊精、2-羟基-3-(三甲基铵基)丙基-β-环糊精、葡糖基-β-环糊精、硫酸化β-环糊精(S-β-CD)、麦芽糖基-β-环糊精、β-环糊精磺丁基醚、支链-β-环糊精、羟丙基-γ-环糊精、无规甲基化-γ-环糊精和三甲基-γ-环糊精，及其混合物。

[0410] 可以使用任何合适的螯合剂。合适的螯合剂的实例包括选自下组的螯合剂：乙二胺四乙酸及其金属盐，乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸三钠和乙二胺四乙酸四钠，及其混合物。

[0411] 可以使用任何合适的防腐剂。防腐剂的实例包括选自下组的防腐剂：季铵盐如卤化苄烷铵(优选苯扎氯铵)、葡萄糖酸氯己定、苄索氯铵、十六烷基氯化吡啶鎓、苄基溴、硝酸苯汞、乙酸苯汞、新癸酸苯汞、硫柳汞、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠、对羟基苯甲酸乙酯、丙基氨基丙基双胍和对羟基苯甲酸丁酯，和山梨酸，及其混合物。

[0412] 水性媒介物还可包括张度剂以调节张度(渗透压)。张度剂可以选自二醇(如丙二醇、二甘醇、三甘醇)、丙三醇、右旋糖、甘油、甘露醇、氯化钾和氯化钠，及其混合物。

[0413] 水性媒介物还可含有粘度/悬浮剂。合适的粘度/悬浮剂包括选自下组的那些:纤维素衍生物,如甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙二醇(如聚乙二醇300、聚乙二醇400)、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素和交联丙烯酸聚合物(卡波姆(carbomer)),如丙烯酸与聚烯基醚或二乙烯基二醇交联的聚合物(卡波普(carbopol),如卡波普934、卡波普934P、卡波普971、卡波普974和卡波普974P),及其混合物。

[0414] 为了将制剂调节至可接受的pH(通常为约5.0至约9.0,更优选约5.5至约8.5,特别是约6.0至约8.5、约7.0至约8.5、约7.2至约7.7、约7.1至约7.9或约7.5至约8.0的pH范围),制剂可含有pH调节剂。pH调节剂通常是无机酸或金属氢氧化物碱,选自氢氧化钾、氢氧化钠和盐酸及其混合物,并且优选为氢氧化钠和/或盐酸。加入这些酸性和/或碱性pH调节剂以将制剂调节至目标可接受的pH范围。因此,可能不是必须使用酸和碱两者——取决于制剂,加入酸或碱之一可能足以使混合物达到所需的pH范围。

[0415] 水性媒介物还可含有缓冲剂以稳定pH。当使用时,缓冲剂选自磷酸盐缓冲剂(如磷酸二氢钠和磷酸氢二钠)、硼酸盐缓冲剂(如硼酸或其盐,包括四硼酸二钠)、柠檬酸盐缓冲剂(如柠檬酸或其盐,包括柠檬酸钠)和ε-氨基已酸,及其混合物。

[0416] 制剂还可包含润湿剂。合适类别的润湿剂包括选自下组的润湿剂:聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物(泊洛沙姆(poloxamer)、蓖麻油的聚乙氧基化醚、聚氧乙烯化失水山梨醇酯(聚山梨醇酯)、氧基乙基化辛基苯酚的聚合物(Tyloxapol)、聚氧乙烯40硬脂酸酯、脂肪酸乙二醇酯、脂肪酸甘油酯、蔗糖脂肪酸酯和聚氧乙烯脂肪酸酯,及其混合物。

[0417] 口服组合物通常包含惰性稀释剂或可食用的药学上可接受的载体。它们可以包封在明胶胶囊中或压制成片剂。为了口服治疗施用的目的,活性化合物可以与辅料合并并以片剂、锭剂或胶囊的形式使用。口服组合物还可使用流体载体来制备以供用作漱口剂,其中流体载体中的化合物被口服施用并且漱口并吐出或吞咽。药学相容的粘合剂和/或佐剂材料可以作为组合物的一部分包含在内。片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可含有任何以下成分或相似性质的化合物:粘合剂如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂如淀粉或乳糖,崩解剂如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂如硬脂酸镁或Sterotes;助流剂如胶体二氧化硅;甜味剂如蔗糖或糖精;或调味剂如薄荷、水杨酸甲酯或橙子调味剂。

[0418] 旨在口服使用的组合物可进一步含有,例如,一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[0419] 式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物,或包含它们的药物组合物,可作为单一疗法单独施用,或者可与一种或多种其他物质和/或治疗联合施用。这样的联合治疗可通过同时、依次或分开施用该治疗的单独组分的方式来实现。

[0420] 例如,可通过施用佐剂来增强治疗有效性(即,佐剂本身可能仅具有最小的治疗益处,但与另一种治疗剂组合时,对个体的总体治疗益处得到增强)。或者,仅举例来说,通过将式(I)化合物与也具有治疗益处的另一种治疗剂(其也包括治疗方案)一起施用,可增加个体所经历的益处。

[0421] 在式(I)化合物与其他治疗剂联合施用的情况下,该化合物不必经由与其他治疗剂相同的途径施用,而是可由于不同的物理和化学特性而通过不同的途径施用。例如,式(I)化合物可以口服施用以产生并维持其良好的血液水平,而另一种治疗剂可以静脉内施

用。

[0422] 其他治疗剂的具体选择将取决于主治医生的诊断和他们对个体的状况和适当的治疗方案的判断。根据本公开的该方面,提供了用于治疗疾病或病症的组合,其包含式(I)化合物和另外的治疗剂。

[0423] 根据本公开的另一方面,提供了药物组合物,其包含与另外的治疗剂组合的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物,以及药学辅料。

(5)使用和治疗方法

[0424] 已发现式(I)化合物可用作NLRP3活性的抑制剂。

[0425] 在一些实施方案中,式(I)化合物调节NLRP3。在一些实施方案中,调节是抑制。

[0426] 在一些方面,提供了治疗有需要的受试者的疾病或病症的方法,其包括向该受试者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物,或包含其的药物组合物。在一些实施方案中,该疾病或病症与异常NLRP3活性相关,并且该方法包括抑制异常NLRP3活性,使得该受试者得到治疗。

[0427] 在一些方面,提供了治疗有需要的受试者的疾病或病症的方法,其包括向该受试者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物,或包含其的药物组合物。

[0428] 在一些方面,提供了在有需要的受试者中治疗性治疗本文公开的疾病或病症的方法,其包括向该受试者施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物,或包含其的药物组合物。

[0429] 在一些方面,提供了在有需要的受试者中治疗本文公开的疾病或病症的方法,其包括向该受试者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物,或包含其的药物组合物。

[0430] 在一些方面,提供了在有需要的受试者中预防性治疗本文公开的疾病或病症的方法,其包括向该受试者施用预防有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物,或包含其的药物组合物。

[0431] 在一些方面,提供了在有需要的受试者中预防性治疗本文公开的疾病或病症的方法,其包括向该受试者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物,或包含其的药物组合物。

[0432] 在一些方面,本公开提供了用于调节NLRP3的本公开化合物或其药学上可接受的盐。

[0433] 在一些方面,本公开提供了用于治疗本文公开的疾病或病症的本公开化合物或其药学上可接受的盐。

[0434] 在一些方面,本公开提供了本公开化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制NLRP3活性的药物中的用途。

[0435] 在一些方面,本公开提供了本公开化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗

本文公开的疾病或病症的药物中的用途。

[0436] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是与NLRP3活性有关的疾病或病症。

[0437] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是中枢神经系统(CNS)的疾病或病症、周围神经系统(PNS)的疾病或病症、肌肉的原发性神经疾病、炎性病症、自身免疫性疾病、癌症、感染、代谢性疾病、心血管疾病、呼吸系统疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、眼部疾病、皮肤病、淋巴疾病、风湿性疾病、心理疾病、移植物抗宿主病、疼痛(包括与疼痛管理相关的病症,如异常性疼痛),或在已确定在NLRP3中携带种系或体细胞非沉默突变的受试者中的NLRP3相关疾病。

[0438] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是中枢神经系统和/或周围神经系统(“PNS”)的疾病或病症,如痴呆、阿尔茨海默病(“AD”)、癫痫、创伤性脑损伤(“TBI”)、多发性硬化(“MS”)、发育障碍、急性播散性脑病、横贯性脊髓炎、帕金森病(“PD”)、肌萎缩侧索硬化(“ALS”)、亨廷顿病(“HD”)或脊髓损伤。

[0439] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是肌肉的原发性神经疾病,如营养不良或脊髓性肌萎缩。

[0440] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是炎性病症,如痛风或炎症性贫血。

[0441] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是自身免疫性疾病,如溃疡性结肠炎。

[0442] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是癌症,如皮肤癌或结肠癌。

[0443] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是感染,如神经感染。

[0444] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是代谢性疾病,如糖尿病,例如2型糖尿病。

[0445] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是心血管疾病,如卒中。

[0446] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是呼吸系统疾病,如哮喘(例如,抗类固醇性哮喘、重度抗类固醇性哮喘)或慢性阻塞性肺病(“COPD”)。

[0447] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是肾脏疾病,如急性肾病、慢性肾病或罕见肾病。

[0448] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是肝脏疾病,如非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

[0449] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是眼部疾病,如视神经炎或黄斑变性。

[0450] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是皮肤病,如银屑病、化脓性汗腺炎(HS)或特应性皮炎。

[0451] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是淋巴疾病。

[0452] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是风湿性疾病,如骨关节炎、皮肌炎、Still病或幼年特发性关节炎。

[0453] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是心理疾病,如神经精神状况,包括抑郁症、严重抑郁障碍或难治性抑郁症。

[0454] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是移植物抗宿主病。

[0455] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是疼痛(包括与疼痛管理相关的病症),如疼痛管理成瘾、骨关节炎疼痛或异常性疼痛。

[0456] 在一些实施方案中,所述在已确定在NLRP3中携带种系或体细胞非沉默突变的受试者中的NLRP3相关疾病是隐热蛋白(cryopyrin)相关自身炎症性综合征。在一些实施方案

中,该隐热蛋白相关自身炎症性综合征是家族性冷因性自身炎症性综合征、Muckle-Wells综合征或新生儿发作型多系统炎症性疾病(NOMID)。

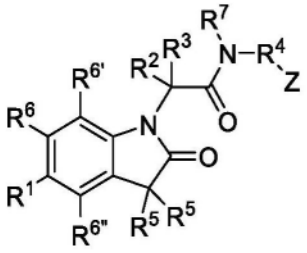
[0457] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是痴呆、阿尔茨海默病(“AD”)、癫痫、创伤性脑损伤(“TBI”)、多发性硬化(“MS”)、发育障碍、急性播散性脑病、横贯性脊髓炎、帕金森病(“PD”)、肌萎缩侧索硬化(“ALS”)、脊髓性肌萎缩、亨廷顿病(“HD”)、脊髓损伤、营养不良、神经感染、疼痛管理成瘾、神经精神状况(例如抑郁症、严重抑郁障碍或难治性抑郁症)、新生儿发作型多系统炎症性疾病(“NOMID”)、哮喘、骨关节炎、溃疡性结肠炎、痛风、炎症性贫血、Still病、慢性阻塞性肺病(“COPD”)、骨关节炎疼痛或化脓性汗腺炎。

[0458] 在其他方面,提供了抑制细胞中的NLRP3活性(例如,在体外或在体内)的方法,其包括使该细胞接触有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体、互变异构体、同位素衍生物、前药或多晶型物。

(6)另外的实施方案

[0459] 本文进一步考虑了实施方案1-36。

[0460] 实施方案1:式(I)化合物:



(I)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、水合物、立体异构体或互变异构体,其中:

R^1为卤代、腈、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_{12}环烷基;

每个R^2和R^3独立地为H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中该烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、氰基、羟基、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代,或者

R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成C_3-C_{12}环烷基或3至12元杂环基,其中该环烷基或杂环基任选地被一个或多个卤代、氰基、羟基、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代;

R^4为C_1-C_6烷基、-$(CH_2)_p$-(C_3-C_{12}环烷基)、-$(CH_2)_p$-(3至12元杂环基)、C_6-C_{10}芳基或-$(CH_2)_p$-(5至10元杂芳基),其中该烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、氰基、羟基、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代;

Z为-$(CH_2)_n$-(羧酸)或-$(CH_2)_n$-四唑;

每个R^5独立地为C_1-C_6烷基,其中该烷基任选地被一个或多个卤代、氰基、羟基、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代,或者

两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成任选地被一个或多个卤代、氰基、羟

基、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_3-C_{12}环烷基;

R^6为H、卤素、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基;

$R^{6'}$为H、卤素、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基;

$R^{6''}$为H、卤素、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基;

R^7独立地为H或C_1-C_4烷基;

n为0-3的整数;且

p为0-2的整数。

[0461] 实施方案2:实施方案1的化合物,其中:

R^1为溴代、氯代、腈、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或C_3-C_{12}环烷基;

每个R^2和R^3独立地为H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中该烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、氰基、羟基、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代,或者

R^2和R^3一起环化以形成C_3-C_{12}环烷基或3至12元杂环基,其中该环烷基或杂环基任选地被一个或多个卤代、氰基、羟基、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代;

R^4为正丙基、-$(CH_2)_p$-(C_3-C_{12}环烷基)、-$(CH_2)_p$-(3至12元杂环基)、C_6-C_{10}芳基或-$(CH_2)_p$-(5至10元杂芳基),其中该正丙基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、氰基、羟基、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代;

Z为-$(CH_2)_n$-(羧酸)或-$(CH_2)_n$-四唑;

每个R^5为任选地被一个或多个卤代、氰基、羟基、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_1-C_6烷基,或者

两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成任选地被一个或多个卤代、氰基、羟基、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_3-C_{12}环烷基;

R^6为H、卤素、-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基;

$R^{6'}$为H、卤素、-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基;

$R^{6''}$为H、卤素、-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基;

R^7独立地为H或C_1-C_4烷基;

n为0-3的整数;且

p为0-2的整数。

[0462] 实施方案3:前述实施方案1-2中任一项的化合物,其中R^1为溴代、氯代或腈。

[0463] 实施方案4:前述实施方案1-3中任一项的化合物,其中R^1为C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

[0464] 实施方案5:前述实施方案1-4中任一项的化合物,其中R^1为C_3-C_{12}环烷基。

[0465] 实施方案6:前述实施方案1-5中任一项的化合物,其中每个R^2和R^3独立地为H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中该

烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、氰基、羟基、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。

[0466] 实施方案7:前述实施方案1-6中任一项的化合物,其中R^2和R^3一起环化以形成C_3-C_{12}环烷基或3至12元杂环基,其中该环烷基或杂环基任选地被一个或多个卤代、氰基、羟基、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代。

[0467] 实施方案8:前述实施方案1-7中任一项的化合物,其中R^4为正丙基。

[0468] 实施方案9:前述实施方案1-8中任一项的化合物,其中Z为羧酸。

[0469] 实施方案10:前述实施方案1-9中任一项的化合物,其中Z为四唑。

[0470] 实施方案11:前述实施方案1-10中任一项的化合物,其中R^5为任选地被一个或多个卤代、氰基、羟基、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_1-C_6烷基。

[0471] 实施方案12:前述实施方案1-11中任一项的化合物,其中两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成任选地被一个或多个卤代、氰基、羟基、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_3-C_{12}环烷基。

[0472] 实施方案13:前述实施方案1-12中任一项的化合物,其中R^6为H。

[0473] 实施方案14:前述实施方案1-13中任一项的化合物,其中R^6为卤素、-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基。

[0474] 实施方案15:前述实施方案1-14中任一项的化合物,其中$R^{6'}$为H。

[0475] 实施方案16:前述实施方案1-15中任一项的化合物,其中$R^{6'}$为卤素、-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基。

[0476] 实施方案17:前述实施方案1-16中任一项的化合物,其中$R^{6''}$为H。

[0477] 实施方案18:前述实施方案1-17中任一项的化合物,其中$R^{6''}$为卤素、-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基。

[0478] 实施方案19:前述实施方案1-18中任一项的化合物,其中R^7为H。

[0479] 实施方案20:前述实施方案1-19中任一项的化合物,其中所述化合物选自表1中所述的化合物。

[0480] 实施方案21:实施方案20的化合物,或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0481] 实施方案22:实施方案20的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0482] 实施方案23:前述实施方案1-22中任一项的化合物的同位素衍生物。

[0483] 实施方案24:药物组合物,其包含前述实施方案1-23中任一项的化合物和一种或多种药学上可接受的载体。

[0484] 实施方案25:治疗或预防NLRP3相关疾病或病症的方法,该方法包括向受试者施用前述实施方案1-23中任一项的化合物。

[0485] 实施方案26:抑制NLRP3的方法,该方法包括向受试者施用前述实施方案1-23中任一项的化合物。

[0486] 实施方案27:实施方案25或实施方案26的方法,其中所述受试者是人。

[0487] 实施方案28:实施方案25-27中任一项的方法,其中所述NLRP3相关疾病或病症是炎症、自身免疫性疾病、癌症、感染、中枢神经系统的疾病或病症、代谢性疾病、心血管疾病、呼吸系统疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、眼部疾病、皮肤病、淋巴疾病、风湿性疾病、心理疾病、

移植物抗宿主病、异常性疼痛,或在已确定在NLRP3中携带种系或体细胞非沉默突变的受试者中的NLRP3相关疾病。

[0488] 实施方案29:实施方案25-27中任一项的方法,其中所述中枢神经系统的疾病或病症是帕金森病、阿尔茨海默病、创伤性脑损伤、脊髓损伤、肌萎缩侧索硬化或多发性硬化。

[0489] 实施方案30:实施方案25-27中任一项的方法,其中所述肾脏疾病是急性肾病、慢性肾病或罕见肾病。

[0490] 实施方案31:实施方案25-27中任一项的方法,其中所述皮肤病是银屑病、化脓性汗腺炎(HS)或特应性皮炎。

[0491] 实施方案32:实施方案25-27中任一项的方法,其中所述风湿性疾病是皮肌炎、Still病或幼年特发性关节炎。

[0492] 实施方案33:实施方案25-27中任一项的方法,其中所述在已确定在NLRP3中携带种系或体细胞非沉默突变的受试者中的NLRP3相关疾病是隐热蛋白相关自身炎症性综合征。

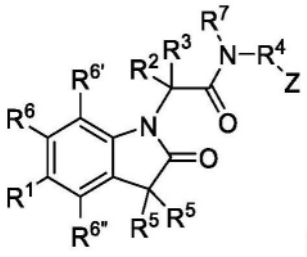
[0493] 实施方案34:实施方案25-27中任一项的方法,其中所述隐热蛋白相关自身炎症性综合征是家族性冷因性自身炎症性综合征、Muckle-Wells综合征或新生儿发作型多系统炎症性疾病。

[0494] 实施方案35:前述实施方案1-34中任一项的化合物,其用于治疗或预防NLRP3相关疾病或病症。

[0495] 实施方案36:前述实施方案1-34中任一项的化合物在制备用于治疗或预防NLRP3相关疾病或病症的药物中的用途。

[0496] 本文进一步考虑了实施方案A1-A76。

[0497] 实施方案A1:式(I)化合物:



(I)

或其药学上可接受的盐,其中:

R^1为卤代、-CN、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_{12}环烷基;

每个R^2和R^3独立地为H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{12}环烷基、3至12元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中该烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代,或者R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成C_3-C_{12}环烷基或3至12元杂环基,其中该环烷基或杂环基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代;

R^4为-C_1-C_6烷基-、-$(L_1)_p$-(C_3-C_{12}环烷基)-、-$(L_1)_p$-(3至12元杂环基)-、-$(L_1)_p$-

(C_6-C_{10}芳基)-或-(L_1)$_p$-(5至10元杂芳基)-,其中L_1的每个实例独立地为-(C(R^{L1})$_2$)-,进一步其中R^{L1}的每个实例独立地为H、卤代或C_1-C_3烷基,或者两个R^{L1}基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-4}环烷基;并且其中该烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;

Z为-(L_2)$_n$-(羧酸)或-(L_2)$_n$-四唑,其中L_2的每个实例独立地为-(C(R^{L2})$_2$)-,进一步其中R^{L2}的每个实例独立地为H、卤代或C_1-C_3烷基,或者两个R^{L2}基团与它们所连接的原子一起形成C_{3-4}环烷基;并且其中该烷基或环烷基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;

每个R^5独立地为卤代或C_1-C_6烷基,其中该烷基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代,或者两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基所取代的C_3-C_{12}环烷基;

R^6为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基;

$R^{6'}$为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基;

$R^{6''}$为H、卤代、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷氧基;

R^7独立地为H或C_1-C_4烷基;

n为0、1、2或3的整数;且

p为0、1或2的整数。

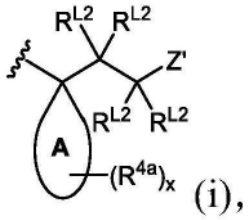
[0498] 实施方案A2:实施方案A1的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^2和R^3的每个实例独立地为H、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基,或者R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成C_3环烷基。

[0499] 实施方案A3:实施方案A2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^2和R^3的每个实例为H。

[0500] 实施方案A4:实施方案A2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^2和R^3与它们所连接的原子一起环化以形成C_3环烷基。

[0501] 实施方案A5:实施方案A1-A4中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^4为-(L_1)$_p$-(C_3-C_{12}环烷基)-或-(L_1)$_p$-(3至12元杂环基)-,其中该环烷基或杂环基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;p为0;n为2;且Z为-(L_2)$_n$-(羧酸)或-(L_2)$_n$-四唑;使得NR^7酰胺氮与末端羧酸或四唑基团之间连续共价键合的原子的最小数目为3个连续共价键合的原子。

[0502] 实施方案A6:实施方案A5的化合物,或其药学上可接受的盐,其中-R^4-Z为式(i)的基团:

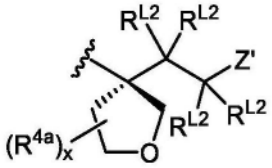
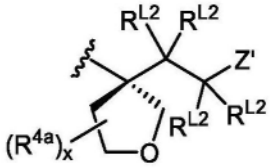
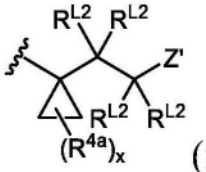


(i),

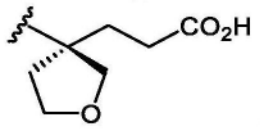
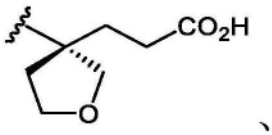
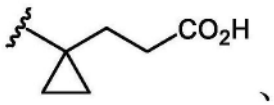
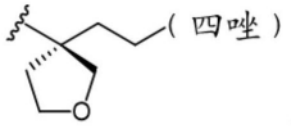
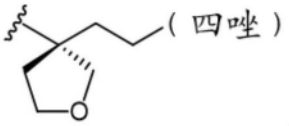
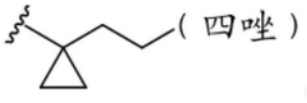
其中Z'为四唑或羧酸;环A为C_3-C_5环烷基或4至5元杂环基;每个R^{4a}独立地为卤代、

C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3环烷基;且x为0、1、2或3。

[0503] 实施方案A7:实施方案A6的化合物,或其药学上可接受的盐,其中式(i)的基团为:

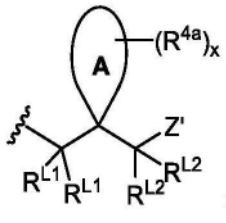

(i–a)、

(i–b)或

(i–c)。

[0504] 实施方案A8:实施方案A7的化合物,或其药学上可接受的盐,其中式(i)的基团为:


、

、

、

、

、

或
。

[0505] 实施方案A9:实施方案A1-A4中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^4为-$(L_1)_p$-(C_3-C_{12}环烷基)-或-$(L_1)_p$-(3至12元杂环基)-,其中该环烷基或杂环基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;p为1;n为1;且Z为-$(L_2)_n$-(羧酸)或-$(L_2)_n$-四唑;使得NR^7酰胺氮与末端羧酸或四唑基团之间连续共价键合的原子的最小数目为3个连续共价键合的原子。

[0506] 实施方案A10:实施方案A9的化合物,或其药学上可接受的盐,其中-R^4-Z为式(ii)的基团:


(ii),

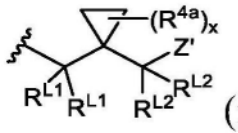
其中Z'为四唑或羧酸;环A为C_3-C_5环烷基或4至5元杂环基;每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3环烷基;且x为0、1、2或3。

[0507] 实施方案A11:实施方案A10的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{L1}的至少一个实例为任选地被一个或多个卤代所取代的-C_1-C_3烷基。

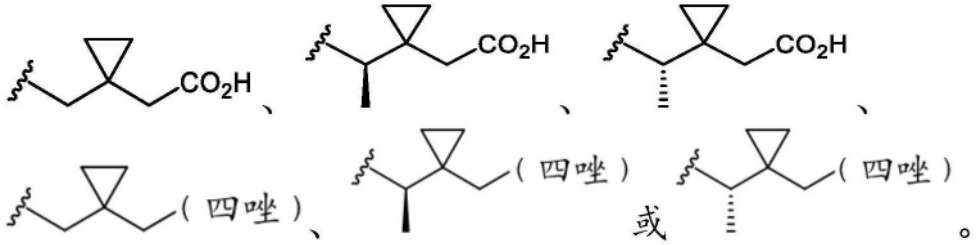
[0508] 实施方案A12:实施方案A10的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{L2}的至少一个实例为任选地被一个或多个卤代所取代的-C_1-C_3烷基。

[0509] 实施方案A13:实施方案A10的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{L1}和R^{L2}的每个实例为H。

[0510] 实施方案A14:实施方案A10的化合物,或其药学上可接受的盐,其中式(ii)的基团为:

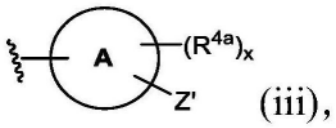

(ii–a)。

[0511] 实施方案A15:实施方案A14的化合物,或其药学上可接受的盐,其中式(ii-a)的基团为:



[0512] 实施方案A16:实施方案A1-A4中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^4为-$(L_1)_p$-(C_3-C_{12}环烷基)-、-$(L_1)_p$-(3至12元杂环基)-、-$(L_2)_p$-(C_6-C_{10}芳基)-或-$(L_2)_p$-(5至10元杂芳基)-,其中该环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;p为0;n为0;且Z为-$(L_2)_n$-(羧酸)或-$(L_2)_n$-四唑;使得NR^7酰胺氮与末端羧酸或四唑基团之间连续共价键合的原子的最小数目为3个连续共价键合的原子。

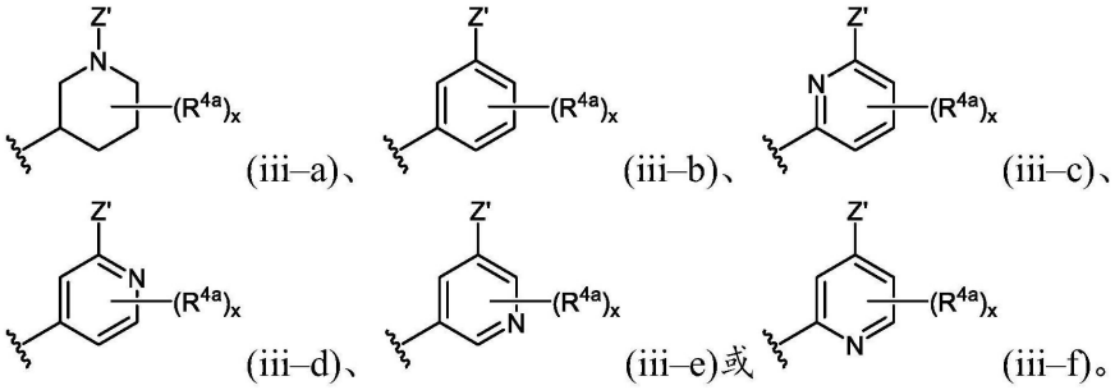
[0513] 实施方案A17:实施方案A16的化合物,或其药学上可接受的盐,其中-R^4-Z为式(iii)的基团:



(iii),

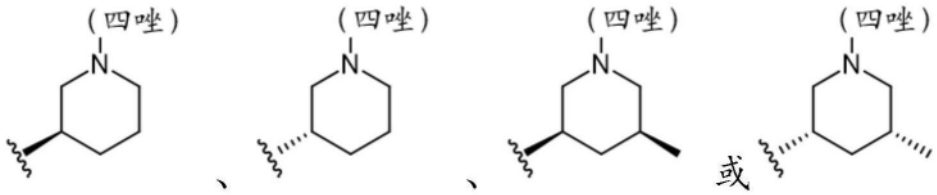
其中Z'为四唑或羧酸;环A为C_3-C_5环烷基或4至5元杂环基;每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3环烷基;且x为0、1、2或3。

[0514] 实施方案A18:实施方案A17的化合物,或其药学上可接受的盐,其中式(iii)的基团为:



(iii–a)、(iii–b)、(iii–c)、(iii–d)、(iii–e)或(iii–f)。

[0515] 实施方案A19:实施方案A18的化合物,或其药学上可接受的盐,其中式(iii-a)的基团为:

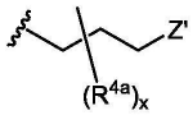


。

[0516] 实施方案A20:实施方案A1-A4中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^4

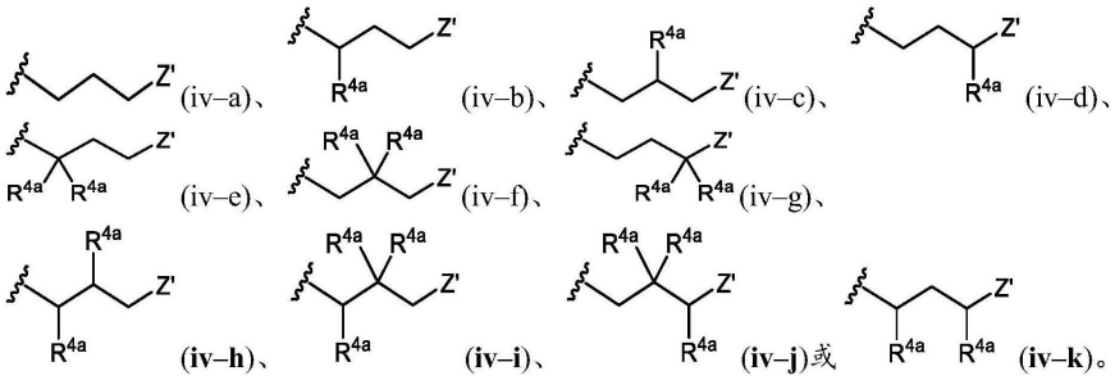
为任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代的-(正丙基)-;n为0;且Z为-$(L_2)_n$-(羧酸)或-$(L_2)_n$-四唑。

[0517] 实施方案A21:实施方案A20的化合物,或其药学上可接受的盐,其中-R^4-Z为式(iv)的基团:

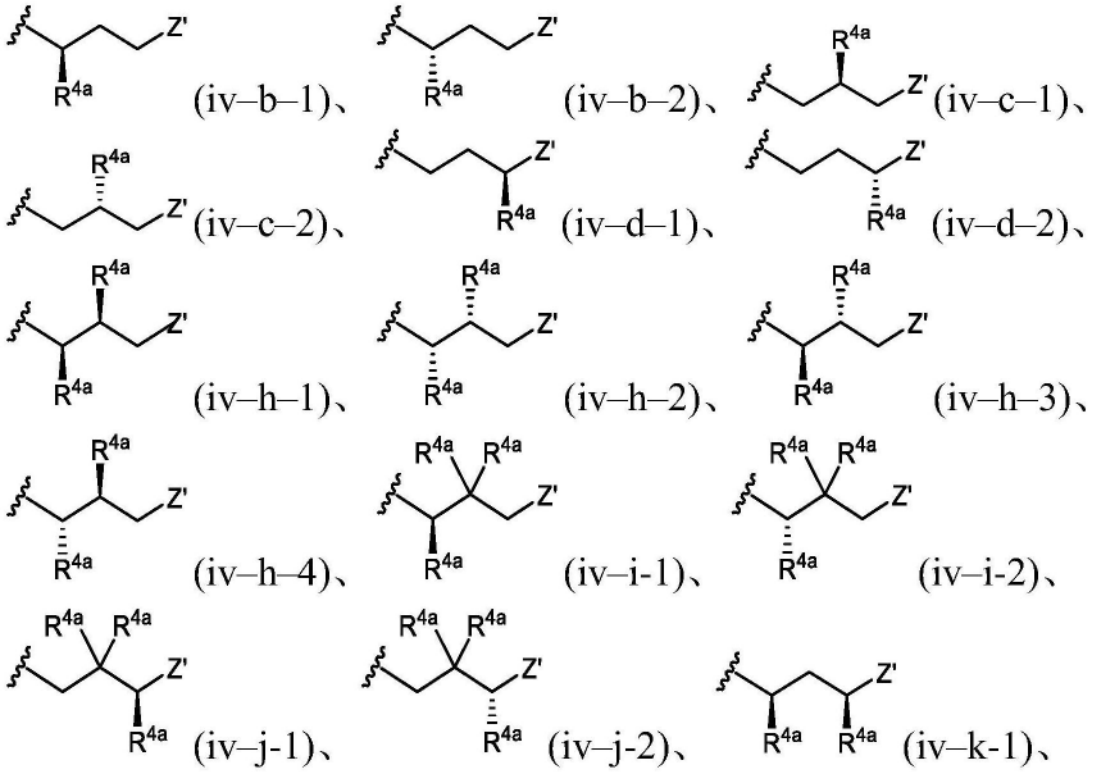

(iv),

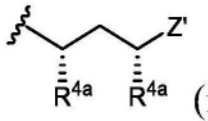
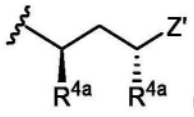
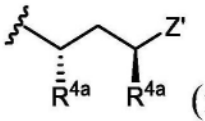
其中Z'为四唑或羧酸;每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3环烷基;且x为0、1、2或3。

[0518] 实施方案A22:实施方案A21的化合物,或其药学上可接受的盐,其中式(iv)的基团为:


(iv-a)、(iv-b)、(iv-c)、(iv-d)、(iv-e)、(iv-f)、(iv-g)、(iv-h)、(iv-i)、(iv-j)或(iv-k)。

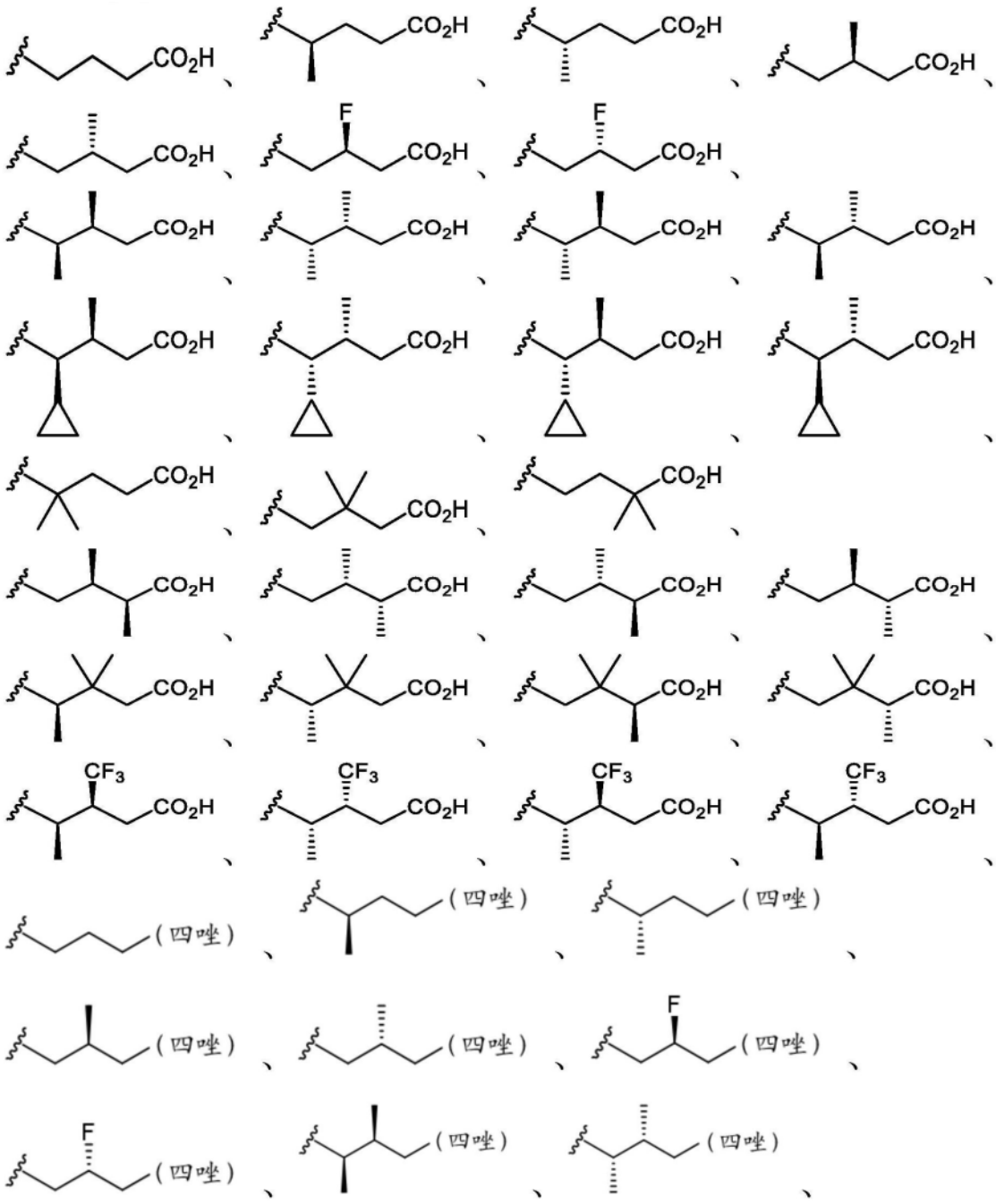
[0519] 实施方案A23:实施方案A21的化合物,或其药学上可接受的盐,其中式(iv)的基团为:

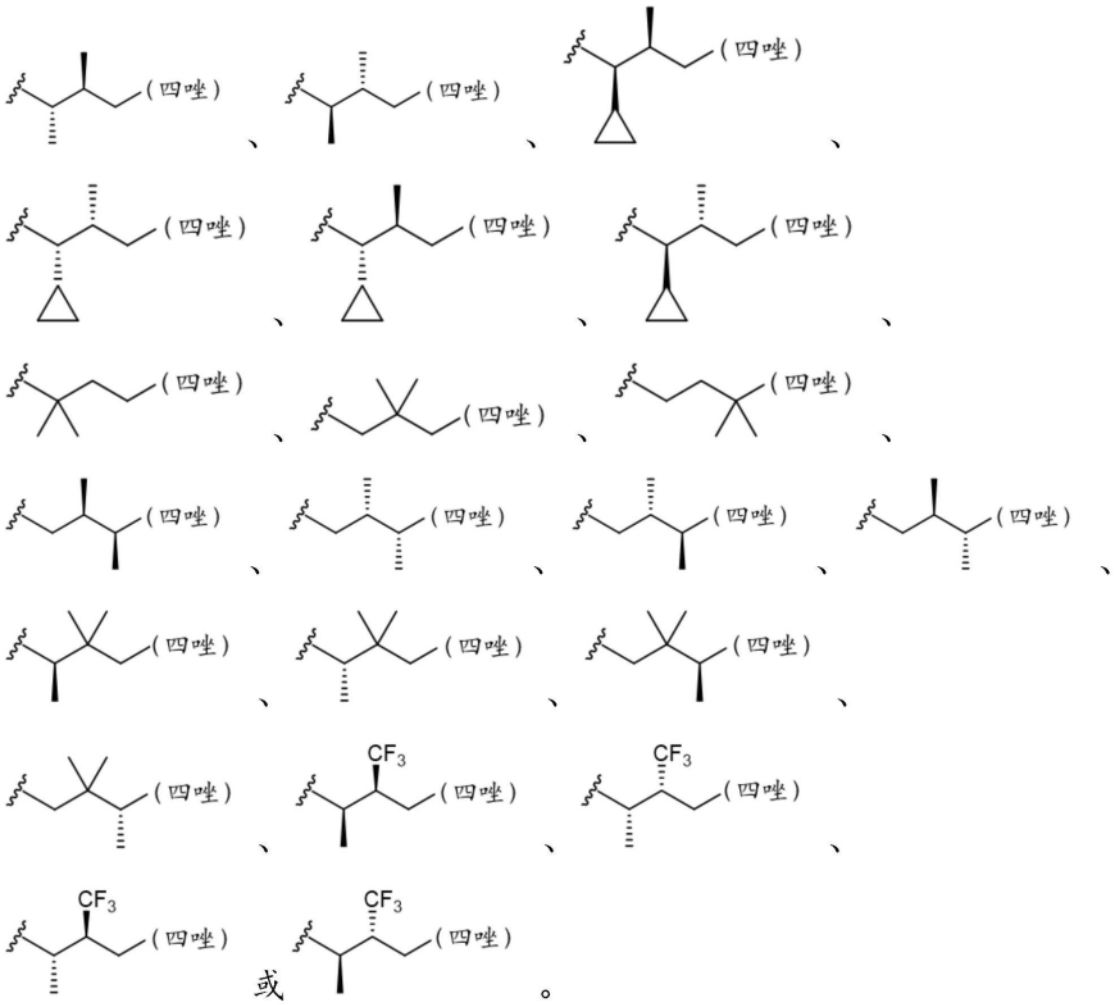

(iv-b-1)、(iv-b-2)、(iv-c-1)、(iv-c-2)、(iv-d-1)、(iv-d-2)、(iv-h-1)、(iv-h-2)、(iv-h-3)、(iv-h-4)、(iv-i-1)、(iv-i-2)、(iv-j-1)、(iv-j-2)、(iv-k-1)、


(iv–k-2)、

(iv–k-3)或

(iv–k-4)。

[0520] 实施方案A24:实施方案A21-A23中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{4a}的每个实例独立地为-CH_3、-CF_3、C_3环烷基或氟代。

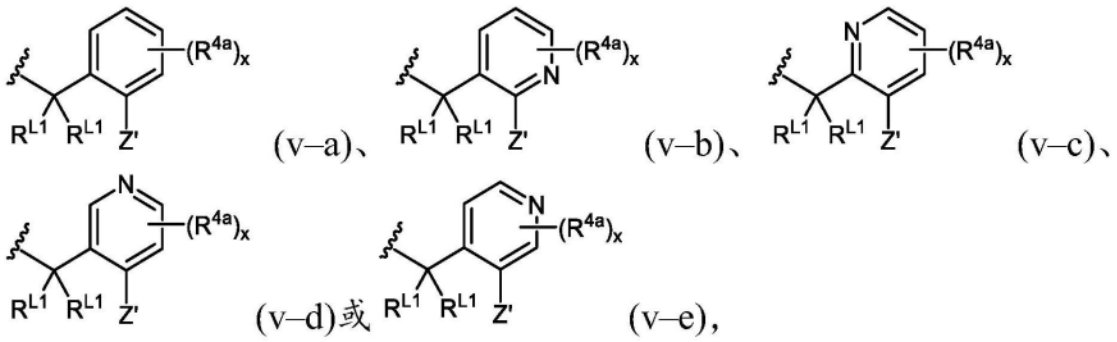
[0521] 实施方案A25:实施方案A21的化合物,或其药学上可接受的盐,其中式(iv)的基团为:





[0522] 实施方案A26:实施方案A1-A4中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为1;n为0;Z为-$(L_2)_n$-(羧酸)或-$(L_2)_n$-四唑;且R^4为-$(L_1)_p$-(C_6-C_{10}芳基)-或-$(L_1)_p$-(5至10元杂芳基),其中该芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;使得NR^7酰胺氮与末端羧酸或四唑基团之间连续共价键合的原子的最小数目为3个连续共价键合的原子。

[0523] 实施方案A27:实施方案A26的化合物,或其药学上可接受的盐,其中-R^4-Z为下式的基团:

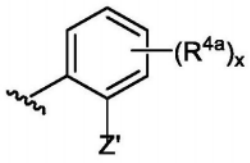
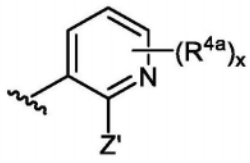
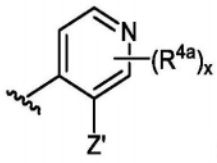
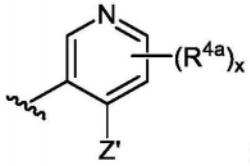
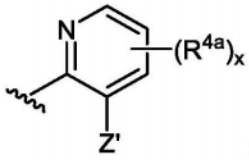
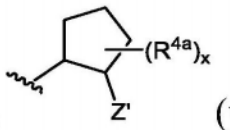


其中Z'为四唑或羧酸;每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基;且x为0、1、2或3。

[0524] 实施方案A28:实施方案A1-A4中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中p

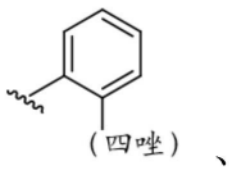
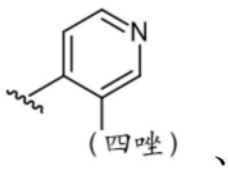
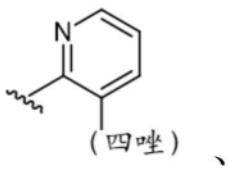
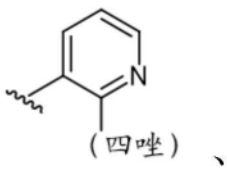
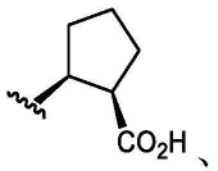
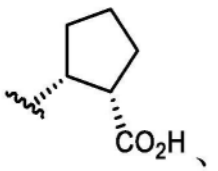
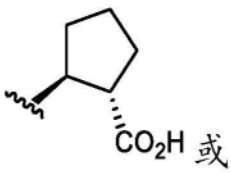
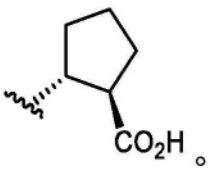
为0;n为0;Z为-$(L_2)_n$-(羧酸)或-$(L_2)_n$-四唑;且R^4为-$(L_1)_p$-(C_3-C_{12}环烷基)-、-$(L_1)_p$-(3至12元杂环基)-、-$(L_1)_p$-(C_6-C_{10}芳基)-或-$(L_1)_p$-(5至10元杂芳基),其中该环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;使得NR^7酰胺氮与末端羧酸或四唑基团之间连续共价键合的原子的最小数目为2个连续共价键合的原子。

[0525] 实施方案A29:实施方案A28的化合物,或其药学上可接受的盐,其中-R^4-Z为下式的基团:


(vi–a)、

(vi–b)、

(vi–c)、

(vi–d)、

(vi–e)或

(vi–f),

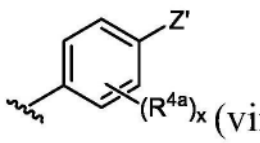
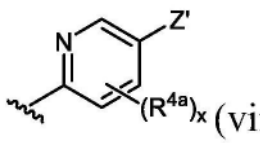
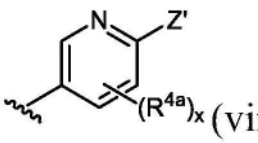
其中Z'为四唑或羧酸;每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基;且x为0、1、2或3。

[0526] 实施方案A30:实施方案A28的化合物,或其药学上可接受的盐,其中-R^4-Z基团具有下式:


(四唑)、

(四唑)、

(四唑)、

(四唑)、

、

、

或

。

[0527] 实施方案A31:实施方案A1-A4中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为0;n为0;Z为-$(L_2)_n$-(羧酸)或-$(L_2)_n$-四唑;且R^4为-$(L_1)_p$-(C_6-C_{10}芳基)-或-$(L_1)_p$-(5至10元杂芳基)-,其中该芳基或杂芳基任选地被一个或多个卤代、-CN、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3环烷基所取代;使得NR^7酰胺氮与末端羧酸或四唑基团之间连续共价键合的原子的最小数目为4个连续共价键合的原子。

[0528] 实施方案A32:实施方案A31的化合物,或其药学上可接受的盐,其中-R^4-Z为下式的基因:


(vii–a)、

(vii–b)或

(vii–c),

其中Z'为四唑或羧酸;并且每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基,且x为0、1、2或3。

[0529] 实施方案A33:实施方案A1-A32中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^5的每个实例选自氟代和C_1-C_6烷基,或者两个R^5与它们所连接的原子一起环化以形成C_3环烷基。

[0530] 实施方案A34:实施方案A33的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^5的每个实例是相同的,并且选自氟代和C_1-C_6烷基。

[0531] 实施方案A35:实施方案A34的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^5的每个实例为氟代或-CH_3。

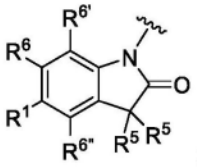
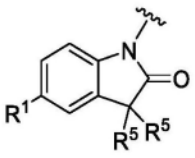
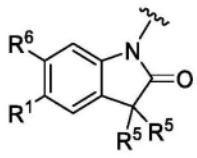
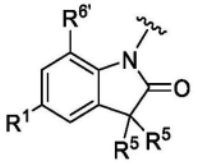
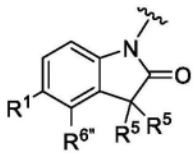
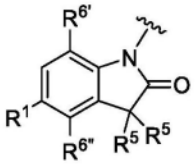
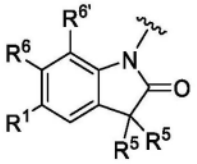
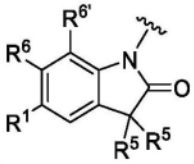
[0532] 实施方案A36:实施方案A1-A35中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^1为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3-C_5环烷基。

[0533] 实施方案A37:实施方案A1-A36中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^6为H、卤代或-OH。

[0534] 实施方案A38:实施方案A1-A37中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中$R^{6'}$为H、卤代、-OH、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_3烷氧基。

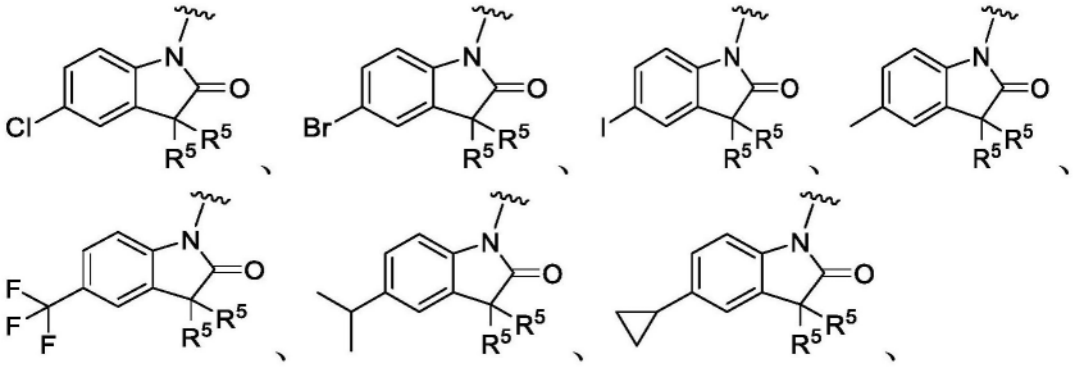
[0535] 实施方案A39:实施方案A1-A38中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中$R^{6''}$为H或卤代。

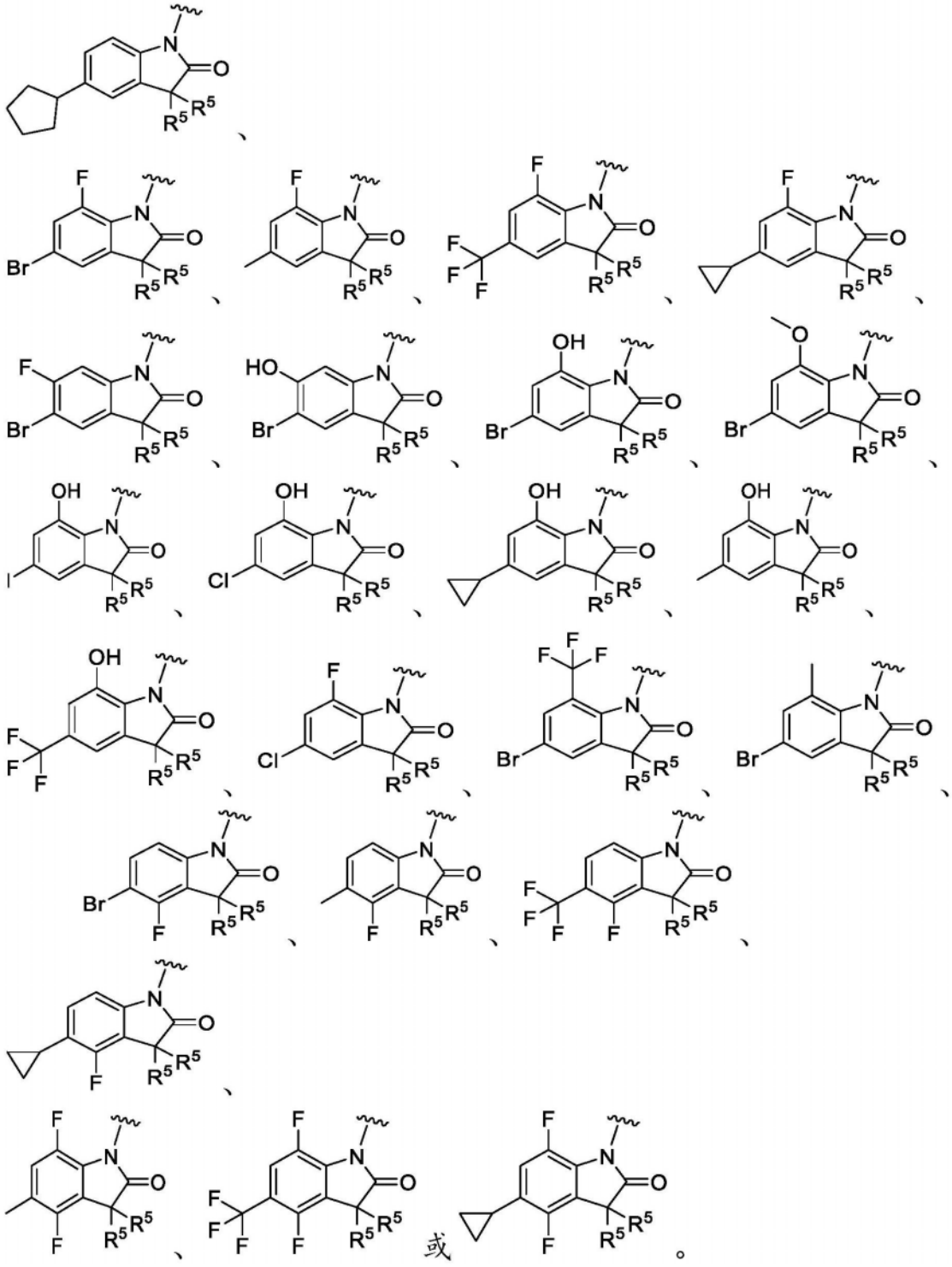
[0536] 实施方案A40:实施方案A1-A39中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中式(viii)的6,5-双环核心:


(viii)具有下式:

(viii–a)、

(viii–b)、

(viii–c)、

(viii–d)、

(viii–e)、

(viii–f)或

(viii–g),

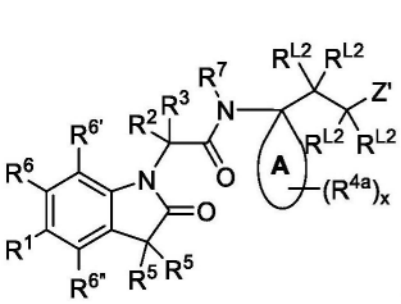
其中R^6、$R^{6'}$和$R^{6''}$中的至少一个不是H。

[0537] 实施方案A41:实施方案A1-A40中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述6,5-双环核心具有下式:

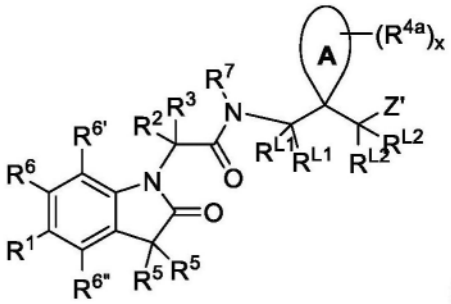




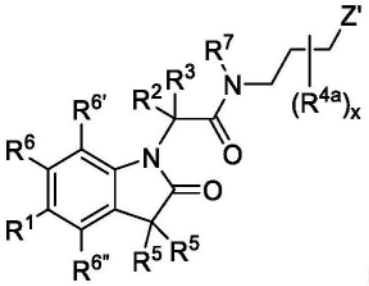
[0538] 实施方案A42:实施方案A1-A40中任一项的化合物,其中式(I)化合物具有下式:



(I-B)、



(I-C)或



(I–D),

或其药学上可接受的盐,其中:

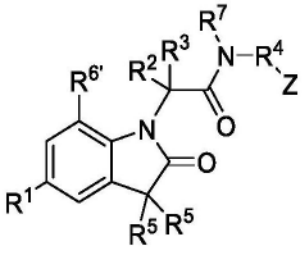
Z'为四唑或羧酸;

环A为C_3-C_5环烷基或4至5元杂环基;

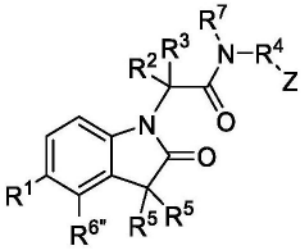
每个R^{4a}独立地为卤代、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_3环烷基;且

x为0、1、2或3。

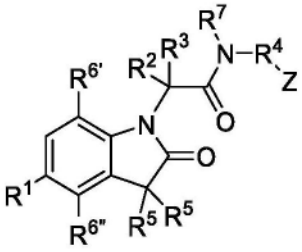
[0539] 实施方案A43:实施方案A1-A40中任一项的化合物,其中式(I)化合物具有下式:



(I-E)、



(I-F)或



(I-G),

或其药学上可接受的盐,其中R^6、$R^{6'}$和$R^{6''}$中的至少一个不是H。

[0540] 实施方案A44:实施方案A1的化合物,其选自表1或表2的任一化合物,或其药学上可接受的盐。

[0541] 实施方案A45:药物组合物,其包含实施方案A1-A44中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的辅料。

[0542] 实施方案A46:治疗有需要的受试者的疾病或病症的方法,其包括向该受试者施用实施方案A1-A44中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0543] 实施方案A47:实施方案A46的方法,其中所述疾病或病症是NLRP3相关疾病或病

症。

[0544] 实施方案A48:实施方案A46或A47的方法,其中所述所述受试者是人。

[0545] 实施方案A49:实施方案A46-A48中任一项的方法,其中所述疾病或病症是中枢神经系统(CNS)的疾病或病症、周围神经系统(PNS)的疾病或病症、肌肉的原发性神经疾病、炎性病症、自身免疫性疾病、癌症、感染、代谢性疾病、心血管疾病、呼吸系统疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、眼部疾病、皮肤病、淋巴疾病、风湿性疾病、心理疾病、移植物抗宿主病、疼痛(包括与疼痛管理相关的病症),或在已确定在NLRP3中携带种系或体细胞非沉默突变的受试者中的NLRP3相关疾病。

[0546] 实施方案A50:实施方案A49的方法,其中所述中枢神经系统的疾病或病症是痴呆、阿尔茨海默病(“AD”)、癫痫、创伤性脑损伤(“TBI”)、多发性硬化(“MS”)、发育障碍、急性播散性脑病、横贯性脊髓炎、帕金森病(“PD”)、肌萎缩侧索硬化(“ALS”)、亨廷顿病(“HD”)或脊髓损伤。

[0547] 实施方案A51:实施方案A49的方法,其中所述肌肉的原发性神经疾病是营养不良或脊髓性肌萎缩。

[0548] 实施方案A52:实施方案A49的方法,其中所述炎性病症是痛风或炎症性贫血。

[0549] 实施方案A53:实施方案A49的方法,其中所述自身免疫性疾病是溃疡性结肠炎。

[0550] 实施方案A54:实施方案A49的方法,其中所述癌症是皮肤癌或结肠癌。

[0551] 实施方案A55:实施方案A49的方法,其中所述感染是神经感染。

[0552] 实施方案A56:实施方案A49的方法,其中所述代谢性疾病是糖尿病。

[0553] 实施方案A57:实施方案A49的方法,其中所述心血管疾病是卒中。

[0554] 实施方案A58:实施方案A49的方法,其中所述呼吸系统疾病是哮喘或慢性阻塞性肺病。

[0555] 实施方案A59:实施方案A49的方法,其中所述肾脏疾病是急性肾病、慢性肾病或罕见肾病。

[0556] 实施方案A60:实施方案A49的方法,其中所述肝脏疾病是非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

[0557] 实施方案A61:实施方案A49的方法,其中所述眼部疾病是视神经炎或黄斑变性。

[0558] 实施方案A62:实施方案A49的方法,其中所述皮肤病是银屑病、化脓性汗腺炎(HS)或特应性皮炎。

[0559] 实施方案A63:实施方案A49的方法,其中所述风湿性疾病是骨关节炎、皮肌炎、Still病或幼年特发性关节炎。

[0560] 实施方案A64:实施方案A49的方法,其中所述心理疾病是选自抑郁症、严重抑郁障碍和难治性抑郁症的神经精神状况。

[0561] 实施方案A65:实施方案A49的方法,其中所述疼痛是疼痛管理成瘾、骨关节炎疼痛或异常性疼痛。

[0562] 实施方案A66:实施方案A49的方法,其中所述在已确定在NLRP3中携带种系或体细胞非沉默突变的受试者中的NLRP3相关疾病是隐热蛋白相关自身炎症性综合征。

[0563] 实施方案A67:实施方案A49的方法,其中所述疾病或病症是痴呆、阿尔茨海默病(“AD”)、癫痫、创伤性脑损伤(“TBI”)、多发性硬化(“MS”)、发育障碍、急性播散性脑病、横贯

性脊髓炎、帕金森病(“PD”)、肌萎缩侧索硬化(“ALS”)、脊髓性肌萎缩、亨廷顿病(“HD”)、脊髓损伤、营养不良、神经感染、疼痛管理成瘾、神经精神状况、新生儿发作型多系统炎症性疾病(“NOMID”)、哮喘、骨关节炎、溃疡性结肠炎、痛风、炎症性贫血、Still病、慢性阻塞性肺病(“COPD”)、骨关节炎疼痛或化脓性汗腺炎。

[0564] 实施方案A68:抑制细胞中的NLRP3活性的方法,其包括使该细胞接触有效量的实施方案A1-A44中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐。

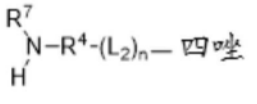
[0565] 实施方案A69:实施方案A68的方法,其中所述方法是体外方法。

[0566] 实施方案A70:制备式(I)化合物的方法,其中Z为-$(L_2)_n$-四唑,该方法包括使取代的吲哚啉酮(乙酸)(i):

(i)

或其盐;

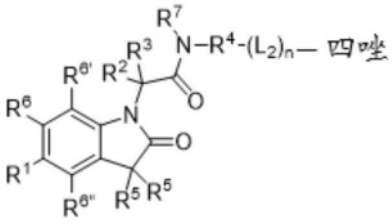
与氨基四唑(ii):



(ii)

或其盐偶合,

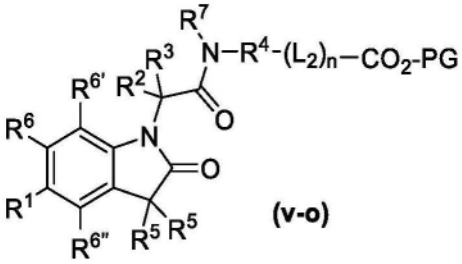
以提供四唑类似物:



或其盐。

,

[0567] 实施方案A71:制备式(I)化合物的方法,其中Z为-$(L_2)_n$-羧酸,该方法包括对式(v-o)化合物:

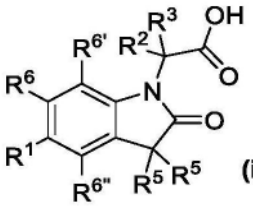


(v-o)

或其盐进行脱保护,

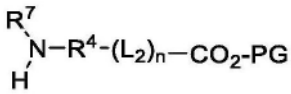
其中PG为C_{1-6}烷基、C_6芳基或芳基-C_{1-6}烷基,其中烷基和芳基任选地被一个或多个卤代、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基所取代。

[0568] 实施方案A72:实施方案A71的方法,其中式(v-o)化合物或其盐如下制备:将取代的吲哚啉酮(乙酸)(i):



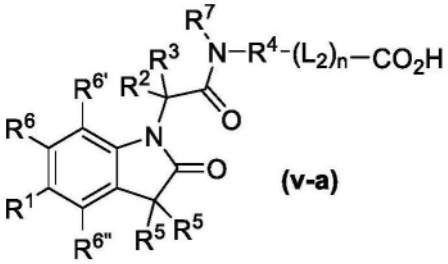
或其盐;

与氨基酯(iv):



或其盐偶合,

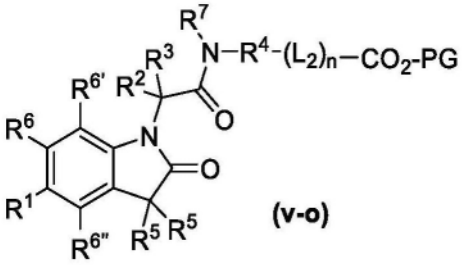
以提供羧酸类似物(v-a):



或其盐。

,

[0569] 实施方案A73:式(v-o)化合物:



或其盐,

,

其中n、R^1、R^2、R^3、R^4、L_2、R^5、R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和R^7如实施方案A1中所定义,并且PG为C_{1-6}烷基、C_6芳基或芳基-C_{1-6}烷基,其中该烷基和芳基任选地被一个或多个卤代、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基所取代。

[0570] 实施方案A74:实施方案A73的化合物,或其盐,其中PG为甲基、乙基或叔丁基。

[0571] 实施方案A75:实施方案A1-A74中任一项的化合物、组合物或方法,其中式(I)化合物是同位素衍生物,或其药学上可接受的盐。

[0572] 实施方案A76:实施方案A73的化合物,其选自表3的任一种化合物或其盐。

实施例

[0573] 为了可以更充分地理解本公开,阐述了以下实施例。应当理解,这些实施例仅用于说明目的,不应被解释为以任何方式限制本公开。

分析方法

[0574] 核磁共振(NMR)谱如所述在400兆赫兹(MHz)下并在300.3K下记录,除非另有说明;化学位移(δ)以百万分率(ppm)报告。使用Bruker Avance 400仪器记录光谱,进行8、6或32次扫描。示例性的NMR溶剂包括氘代二甲基亚砜(DMSO-d_6)、氘代甲醇(CD_3OD)和氘代氯仿($CDCl_3$)。其他缩写:s=单峰;d=双重峰;t=三重峰;m=多重峰;br=宽。

[0575] 液相色谱质谱(LCMS)和光谱使用Shimadzu LCMS-2020来记录。注入体积为0.7-8.0μl,而流速一般为0.8或1.2ml/min。检测方法是二极管阵列(DAD)或蒸发型光散射

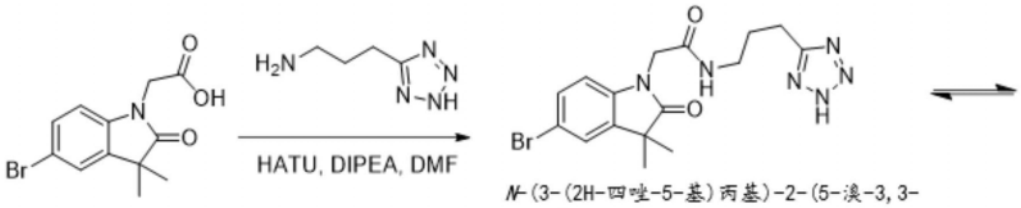
(ELSD)以及正离子电喷雾电离。MS范围为100-1000Da。溶剂是水(H_2O)和/或乙腈的梯度,可含有改性剂(一般为0.01-0.04%),如甲酸(FA)、三氟乙酸(TFA)或碳酸铵(NH_4HCO_3)。ESI或ES=电喷雾电离;m/z=质量/电荷;RT=保留时间(分钟)。

[0576] 气相色谱-质谱(GCMS)色谱图和光谱使用Agilent GCMS 8890-5977和Detector Channel FID来记录。GC参数:DB-5MS,12m x 0.20mm x 0.33um;柱温箱温度:50.0;注入体积:0.5μL;柱流速:1.2ml/min;注入温度:300℃;注入模式:分流;分流比:20:1;检测器温度:300℃;初始温度:50℃持续1min,然后以40℃/min升温至300℃持续1.75min。补充气体:He;补充流速:25.0mL/min;H2;流速:30.0mL/min;气流:400.0mL/min;最终温度:300℃。采集模式的MS检测器:开始时间:2.00min;结束时间:9.00min;采集模式:扫描;接口类型:EI阈值:150;扫描速度:1562;起始m/z:50.00;结束m/z:550.00;MS源:230.00℃;MS四极杆:150.00℃;溶剂切割时间:2.00min。

[0577] 纯化/分离方法。合成方法描述了在举例说明的化合物的纯化和/或分离中使用的纯化和/或分离色谱方法。Rf=保留因子;RT=保留时间(分钟);Prep-HPLC=制备型高效液相色谱法;Prep-SFC=制备型超临界流体色谱法;TLC=薄层色谱法。

合成方法

实施例1:N-(3-(1H-四唑-5-基)丙基)-2-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺(互变异构体1)和N-(3-(2H-四唑-5-基)丙基)-2-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺(互变异构体2)(化合物1)



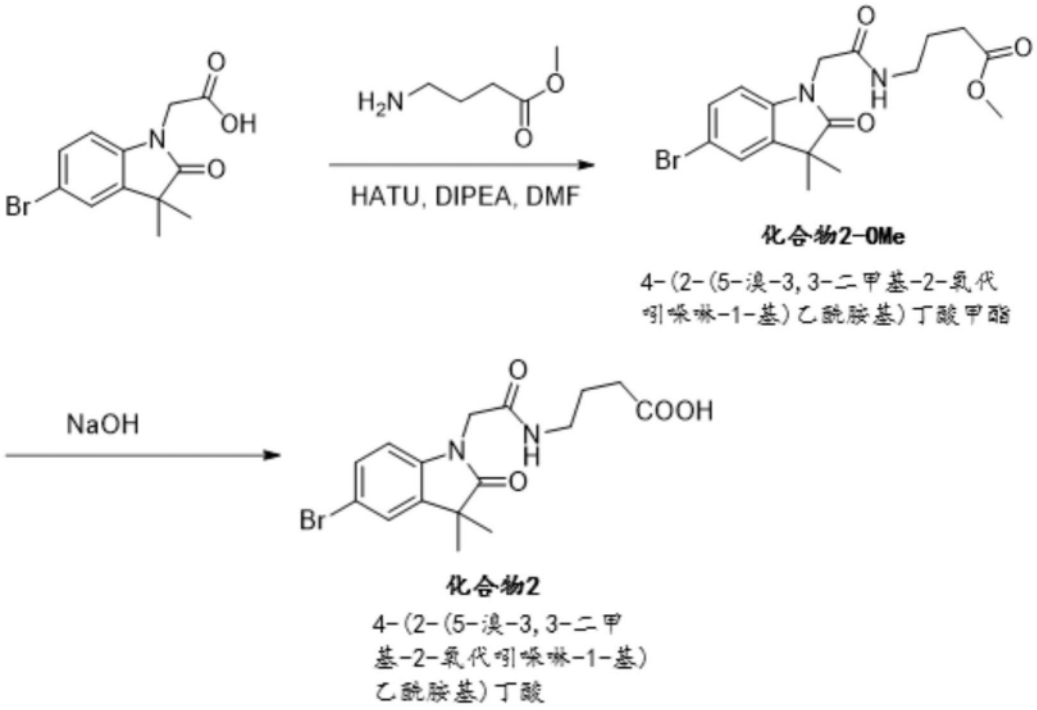
N-(3-(2H-四唑-5-基)丙基)-2-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺
(化合物1,互变异构体2)

N-(3-(1*H*-四唑-5-基)丙基)-2-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺
(化合物1,互变异构体1)

[0578] 将2-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代-吲哚啉-1-基)乙酸(1当量,54mg,0.181mmol)和[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(1.1当量,72mg,0.190mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(0.8mL)中的溶液用N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(2.2当量,0.069mL,0.398mmol)和NaOH(5当量,0.43mL,0.906mmol)处理,并在室温下搅拌20min。将混合物直接注入C18反相色谱柱,用0-100%MeCN/H_2O洗脱,得到N-(3-(1H-四唑-5-基)丙基)-2-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺(互变异构体1)和N-(3-(2H-四唑-5-基)丙基)-2-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺(互变异构体2)(化合物1)。LCMS(ES,m/z):RT=1.97min,m/z=409.23$[M+1]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.30(t,J=5.7Hz,1H),7.62(d,J=2.0Hz,1H),7.41(dd,J=8.3,2.1Hz,1H),6.86(d,J=8.3Hz,1H),4.30(s,2H),3.23-3.08(m,3H),2.95-2.78(m,2H),1.86(p,J=7.2Hz,2H),

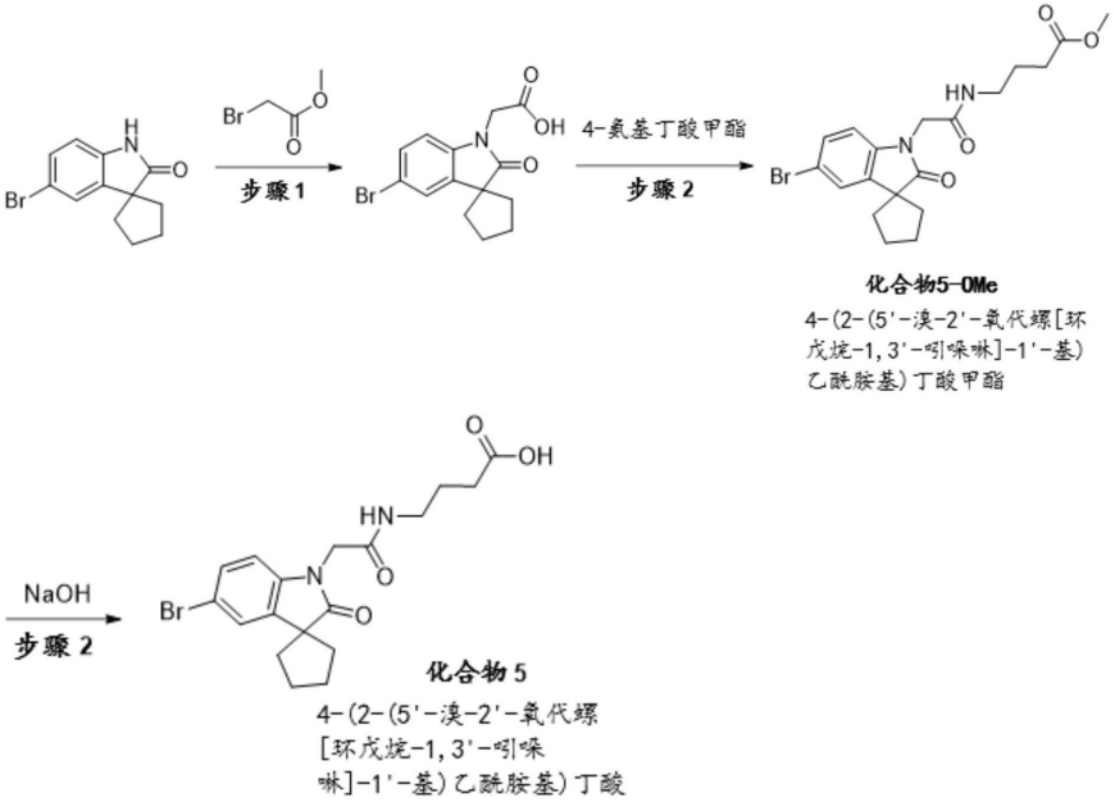
1.30(s,6H)。

实施例2:4-(2-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸(化合物2)和4-(2-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸甲酯(化合物2-OMe)



[0579] 将4-氨基丁酸甲酯盐酸盐(1.1当量,31mg,0.203mmol)和2-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代-吲哚啉-1-基)乙酸(1当量,55mg,0.184mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(0.8mL)中的溶液用N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(3当量,0.096mL,0.553mmol)和[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(1.1当量,74mg,0.194mmol)处理,并在室温下搅拌20min。原位形成4-(2-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸甲酯(化合物2-OMe)。然后将混合物用NaOH(5当量,0.43mL,0.922mmol)处理并再搅拌2小时。通过添加6N HCl(0.23mL)猝灭混合物。残余物使用C18反相色谱柱纯化,用0-100%MeCN/H_2O洗脱,得到4-(2-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸(化合物2)。LCMS(ES,m/z):RT=1.99min,m/z=385.33$[M+1]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.20(t,J=5.6Hz,1H),7.60(d,J=2.1Hz,1H),7.40(dd,J=8.3,2.1Hz,1H),6.85(d,J=8.3Hz,1H),4.28(s,2H),3.08(q,J=6.6Hz,2H),2.23(t,J=7.4Hz,2H),1.63(p,J=7.2Hz,2H),1.29(s,6H)。

实施例3:4-(2-(5'-溴-2'-氧代螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)乙酰胺基)丁酸(化合物5)和4-(2-(5'-溴-2'-氧代螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)乙酰胺基)丁酸甲酯(化合物5-OMe)

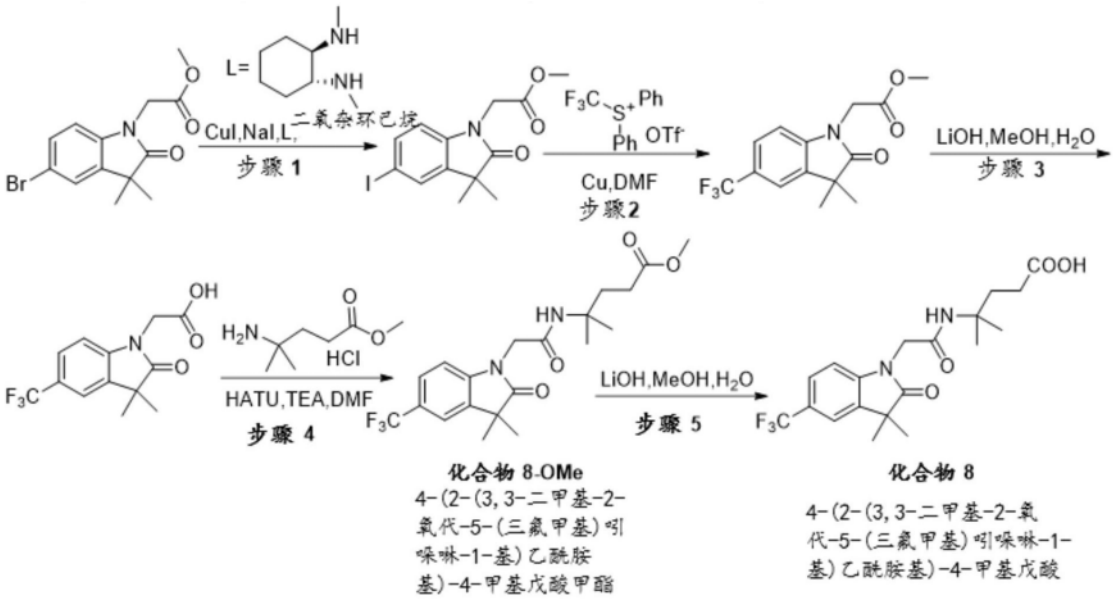


[0580] 将5'-溴螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-2'-酮(1当量,100mg,0.376mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3mL)中的溶液冷却至0℃并用NaH(1.10当量,17mg,0.413mmol)处理,并搅拌20min,然后添加2-溴乙酸甲酯(1.1当量,0.039mL,0.413mmol),并使反应升至室温并搅拌40min。然后将混合物用NaOH(1.20当量,0.18mL,0.451mmol)处理并搅拌1h。然后用6N HCl中和混合物并直接注入C18反相色谱柱,用0-100%MeCN/H_2O洗脱,得到2-(5'-溴-2'-氧代螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)乙酸。LCMS(ES,m/z):RT=2.34min,m/z=324.31[M+1]$^+$。

[0581] 步骤2:将2-(5'-溴-2'-氧代-螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)乙酸(1当量,90mg,0.278mmol)和4-氨基丁酸甲酯盐酸盐(1.1当量,47mg,0.305mmol)在0.8mL N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液用N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(3当量,0.15mL,0.833mmol)和[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(1.1当量,116mg,0.305mmol)处理,并在室温下搅拌20min。原位形成4-(2-(5'-溴-2'-氧代螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)乙酰胺基)丁酸甲酯(化合物5-OMe)。然后将混合物用NaOH的2N溶液(5当量,0.56mL,1.4mmol)处理并再搅拌2小时。通过添加6N HCl(0.23mL)猝灭混合物。残余物使用反相色谱法纯化,用0-100%MeCN/H_2O洗脱,得到4-(2-(5'-溴-2'-氧代螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)乙酰胺基)丁酸(化合物5)。LCMS(ES,m/z):RT=2.20min,m/z=411.36[M+1]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.09(s,1H),8.20(t,J=5.6Hz,1H),7.48(d,J=2.0Hz,1H),7.39(dd,J=8.3,2.0Hz,1H),6.82(d,J=8.4Hz,1H),4.27(s,2H),3.17(s,1H),3.08(q,J=6.6Hz,2H),2.23(t,J=7.4Hz,2H),2.07-1.90(m,5H),1.87-1.77(m,2H),1.63(p,J=7.2Hz,2H)。

实施例4:4-(2-(3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-4-甲基戊酸(化合物8)和4-(2-(3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-

4-甲基戊酸甲酯(化合物8-OMe)



[0582] 步骤1:在100℃下向20mL小瓶中添加2-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸甲酯(280mg,0.897mmol,1当量)、碘化亚铜(I)(342mg,1.79mmol,2当量)、(1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(153mg,1.08mmol,1.2当量)、碘钠(161mg,1.08mmol,1.2当量)、二氧杂环己烷(5mL)。将所得混合物在100℃和氮气氛下搅拌12h。通过LCMS监测反应。将所得混合物过滤,用甲醇(MeOH)(3x5mL)洗涤滤饼。将滤液减压浓缩。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(10:1)洗脱,得到呈红色油状物的2-(5-碘-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸甲酯(240mg,75%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.15min,m/z=360.2[M+H]$^+$。

[0583] 步骤2:在80℃下向20mL小瓶中添加2-(5-碘-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸甲酯(230mg,0.640mmol,1当量)、铜(407mg,6.40mmol,10当量)、二苯基(三氟甲基)锍(490mg,1.92mmol,3当量)和N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3mL)。将所得混合物在80℃和氮气氛下搅拌2h。通过LCMS监测反应。将所得混合物过滤,并且用甲醇(MeOH)(2x4mL)洗涤滤饼。将滤液减压浓缩。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(10:1)洗脱,得到呈红色油状物的2-[3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚-1-基]乙酸甲酯(150mg,78%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.15min,m/z=302.1[M+H]$^+$。

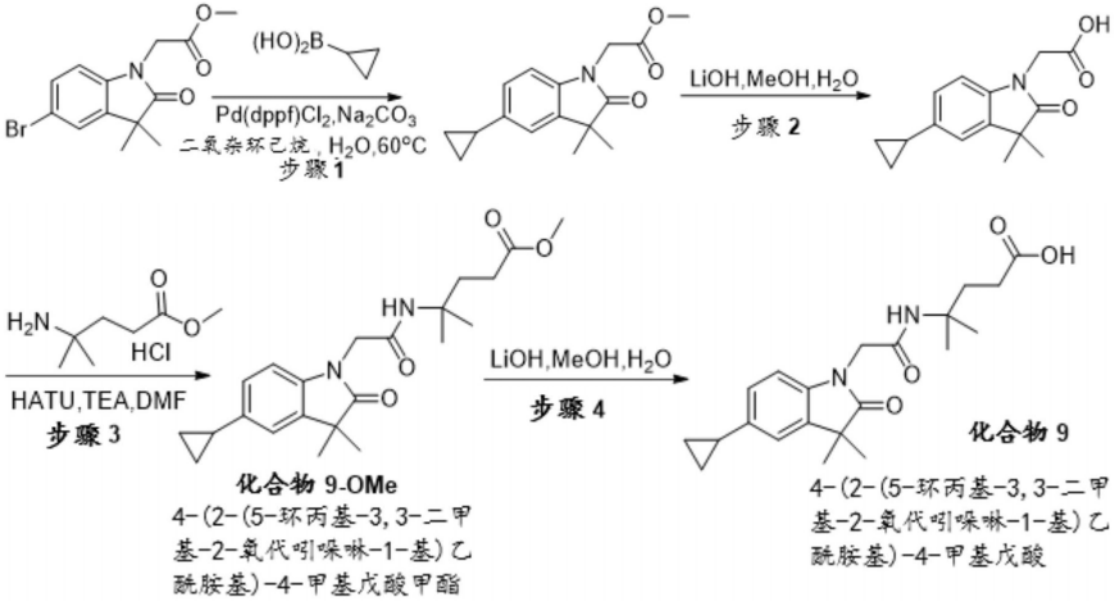
[0584] 步骤3:在室温下向8mL小瓶中添加2-[3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚-1-基]乙酸甲酯(130mg,0.432mmol,1当量)和氢氧化锂(31.0mg,1.30mmol,3当量)、甲醇(MeOH)(2mL)和水(2mL)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过LCMS监测反应。所得混合物用水(10mL)稀释。用HCl(2aq.)将混合物酸化至pH 3。用乙酸乙酯(EtOAc)(3x10mL)萃取水层。将所得混合物减压浓缩。这产生呈白色固体的[3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚-1-基]乙酸(100mg,81%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.68min,m/z=288.1[M+H]$^+$。

[0585] 步骤4:在室温下向8mL小瓶中添加[3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚-1-基]乙酸(80mg,0.279mmol,1当量)、4-氨基-4-甲基戊酸甲酯(48.5mg,0.335mmol,1.2当量)、[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(127mg,0.335mmol,1.2当量)、三乙胺(TEA)(84.5mg,0.837mmol,3当量)和N,N-二甲

基甲酰胺(DMF)(2mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x8mL)萃取。合并的有机层用水(4x10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(1:1)洗脱,得到呈黄色油状物的4-{2-[3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚-1-基]乙酰胺基}-4-甲基戊酸甲酯(本文中也称为4-(2-(3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-4-甲基戊酸甲酯;化合物8-OMe)(80mg,69%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.09min,m/z=415.1$[M+H]^+$。

[0586] 步骤5:在室温下向8mL小瓶中添加4-{2-[3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚-1-基]乙酰胺基}-4-甲基戊酸甲酯(60mg,0.145mmol,1当量)和氢氧化锂(10.4mg,0.435mmol,3当量)、甲醇(MeOH)(1mL)和水(1mL)。通过LCMS监测反应。所得混合物用水(8mL)稀释。用HCl(2aq.)将混合物酸化至pH 3。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x8mL)萃取。合并的有机层用水(4x7mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。将所得混合物减压浓缩。粗产物(30mg)通过Prep-HPLC(XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:乙腈(MeCN);流速:60mL/min;梯度:在8min内19%B至29%B,29%B;波长:254nm;HPLC RT(min):7)纯化,得到呈白色固体的4-(2-(3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-4-甲基戊酸(化合物8)(19.5mg)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.67min,m/z=401.0$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.16(s,1H),7.77(d,J=1.9Hz,1H),7.64-7.57(m,1H),7.01(d,J=8.2Hz,1H),4.31(s,2H),2.18(t,J=8.0Hz,2H),1.84(m,J=9.1,6.9Hz,2H),1.34(s,6H),1.23(s,6H)。

实施例5:4-(2-(5-环丙基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-4-甲基戊酸(化合物9)和4-(2-(5-环丙基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-4-甲基戊酸甲酯(化合物9-OMe)



[0587] 步骤1:向8mL密封管中添加2-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸甲酯(150mg,0.48mmol,1当量)、环丙基硼酸(206mg,2.4mmol,5当量)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(Pd(dppf)Cl_2)(70.3mg,0.09mmol,0.2当量)、Na_2CO_3(153mg,1.44mmol,3当量)、二氧杂环己烷(1.5mL)和H_2O(0.3mL)。将所得混合物在60℃和氮气氛下搅拌2h。通过

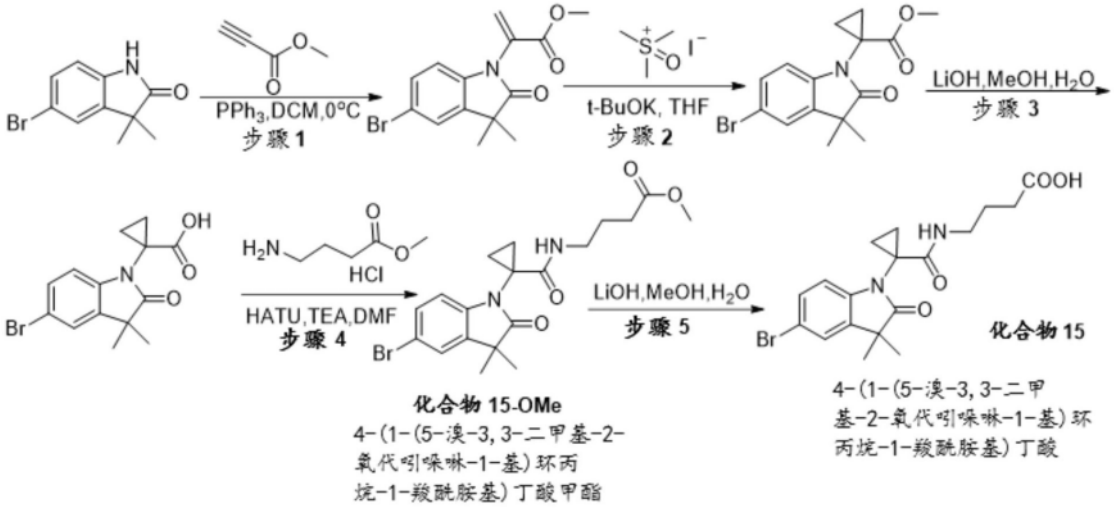
LCMS监测反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x3mL)萃取。合并的有机层用水(3x2mL)洗涤,并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(5:1)洗脱,得到呈黄色油状物的2-(5-环丙基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸甲酯(95mg,43%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.57min,m/z=274$[M+1]^+$。

[0588] 步骤2:向8-mL小瓶中放置2-(5-环丙基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸甲酯(140mg,0.51mmol,1当量)、甲醇(MeOH)(1.5mL)、H_2O(0.30mL)和LiOH(24.5mg,1.02mmol,2当量)。将所得溶液在25℃下搅拌2h。通过LCMS监测反应。将所得混合物减压浓缩。粗产物(5-环丙基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸无需进一步纯化直接用于下一步。LCMS:(ES,m/z):RT=0.77min,m/z=260$[M+1]^+$。

[0589] 步骤3:向25mL密封管中添加(5-环丙基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸(150mg,0.57mmol,1当量)、4-氨基-4-甲基戊酸甲酯(101mg,0.69mmol,1.2当量)、[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(264mg,0.69mmol,1.20当量)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(1.50mL)和三乙胺(TEA)(176mg,1.73mmol,3当量)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过LCMS监测反应。通过在室温下加水(3mL)猝灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x5mL)萃取。合并的有机层用水(3x5mL)洗涤,并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过Prep-TLC(石油醚/乙酸乙酯1:1)纯化,得到呈浅黄色油状物的4-[2-(5-环丙基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-4-甲基戊酸甲酯(本文中也称为4-(2-(5-环丙基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-4-甲基戊酸甲酯;化合物9-OMe)(130mg,41%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.92min,m/z=387$[M+1]^+$。

[0590] 步骤4:向8mL小瓶中添加4-[2-(5-环丙基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-4-甲基戊酸甲酯(120mg,0.31mmol,1当量)、LiOH(14.9mg,0.62mmol,2当量)、H_2O(0.20mL)和甲醇(MeOH)(1mL)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过LCMS监测反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x4mL)萃取。合并的有机层用水(3x4mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过Prep-TLC(DCM/MeOH(9:1))纯化,得到呈黄色油状物的4-[2-(5-环丙基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-4-甲基戊酸(120mg,62%纯度)。粗产物通过Prep-HPLC(2#SHIMADZU(HPLC-01):XBridge Prep OBD C18柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:甲醇(MeOH);流速:20mL/min;梯度:在12min内54%B至54%B,54%B;波长:254/220nm)纯化,得到呈白色固体的4-(2-(5-环丙基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-4-甲基戊酸(化合物9)(9.1mg,8%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.80min,m/z=373$[M+1]^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.05(d,J=1.9Hz,1H),7.00(d,J=8.1Hz,1H),6.77(d,J=8.0Hz,1H),4.33(s,2H),2.26(t,J=7.8Hz,2H),1.99(t,J=7.9Hz,2H),1.92(d,J=8.7Hz,1H),1.37(d,J=15.5Hz,12H),0.98-0.89(m,2H),0.69-0.60(m,2H)。

实施例6:4-(1-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)环丙烷-1-羧酰胺基)丁酸(化合物15)和4-(1-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)环丙烷-1-羧酰胺基)丁酸甲酯(化合物15-OMe)



[0591] 步骤1:向25-mL双颈圆底烧瓶中放置5-溴-3,3-二甲基-1H-吲哚-2-酮(120mg,0.5mmol,1当量)(Fensome等人,J.Med.Chem.(2008)1861-1873的化合物24a)、三苯基膦(PPh_3)(262.18mg,1mmol,2当量)和二氯甲烷(DCM)(3mL)。随后在0℃搅拌下逐滴添加丙炔酸甲酯(50.4mg,0.6mmol,1.2当量)。将所得溶液在25℃下搅拌2h。通过LCMS监测反应进程。将所得混合物在真空下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(2:1)洗脱,得到呈棕黄色油状物的2-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)丙-2-烯酸甲酯(120mg,67%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.92,m/z=324.0$[M+H]^+$。

[0592] 步骤2:向用氮气惰性气氛吹扫并维持的50-mL三颈圆底烧瓶中放置叔丁醇钠(t-BuONa)(119mg,1.2mmol,2当量)和二甲基亚砜(DMSO)(5mL)。随后在0℃搅拌下逐滴添加三甲基氧化锍碘化物(271mg,1.234mmol,2当量)。在0℃下在1h内向其中添加在四氢呋喃(THF)(1mL)中的2-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)丙-2-烯酸甲酯(200mg,0.617mmol,1当量)。将所得溶液在0℃下搅拌6h。通过LCMS监测反应进程。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x3mL)萃取。合并的有机层用水(3x3mL)洗涤,并经无水$MgSO_4$干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(1:1)洗脱,得到呈白色固体的1-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)环丙烷-1-甲酸甲酯(10mg,4.3%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.11,m/z=338.0$[M+H]^+$。

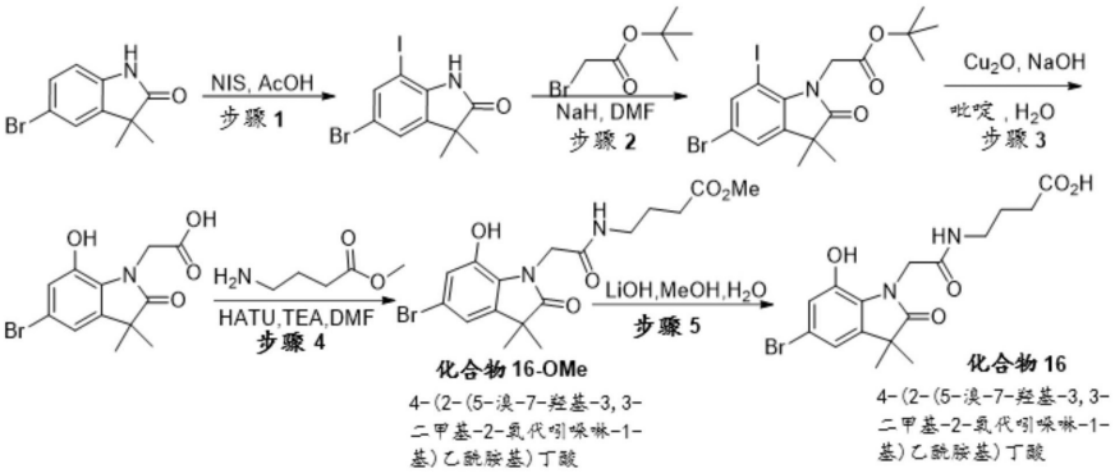
[0593] 步骤3:向8-mL小瓶中放置1-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)环丙烷-1-甲酸甲酯(20mg,0.059mmol,1当量)、甲醇(MeOH)(0.5mL)和H_2O(0.1mL)。将所得溶液在25℃下搅拌2h。通过LCMS监测反应进程。将所得混合物在真空下浓缩。粗产物1-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)环丙烷-1-甲酸无需进一步纯化直接用于下一步。LCMS:(ES,m/z):RT=0.82,m/z=323.9$[M+H]^+$。

[0594] 步骤4:向8-mL小瓶中放置1-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)环丙烷-1-甲酸(30mg,0.093mmol,1当量)、4-氨基丁酸甲酯盐酸盐(17.1mg,0.112mmol,1.2当量)、[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(42.2mg,0.112mmol,1.2当量)、三乙胺(TEA)(18.7mg,0.186mmol,2当量)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(1mL)。将所得溶液在25℃下搅拌2h。通过LCMS监测反应进程。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x3mL)萃取。合并的有机层用水(3x3mL)洗涤,经无水$MgSO_4$干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过Prep-TLC(石油醚/乙酸乙酯(1:1))纯化,得到呈白色固体的4-

{[1-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)环丙基]甲酰胺基}丁酸甲酯(本文中也称为4-(1-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)环丙烷-1-羧酰胺基)丁酸甲酯;化合物15-OMe)(13mg,32%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.12,m/z=423.1[M+H]$^+$。

[0595] 步骤5:向8-mL小瓶中放置4-{[1-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)环丙基]甲酰胺基}丁酸甲酯(10mg,0.024mmol,1当量)、LiOH(2.83mg,0.120mmol,5当量)、甲醇(MeOH)(0.5mL)和H_2O(0.1mL)。将所得溶液在25℃下搅拌2h。通过LCMS监测反应进程。将所得混合物在真空下浓缩。用浓HCl将残余物酸化/碱化/中和至pH 5。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x3mL)萃取。合并的有机层用水(1x3mL)洗涤并经无水$MgSO_4$干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。这产生4-{[1-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)环丙基]甲酰胺基}丁酸(7.2mg),其通过反相色谱法纯化(Xselect CSH C18 OBD柱30*150mm 5μm,n;流动相A:乙腈(MeCN),流动相B:水(0.05%TFA);流速:60mL/min;梯度:在10min内34%B至44%B,44%B;波长:254/220nm;RT1(min):7.17;运行数:0),得到呈白色固体的4-(1-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)环丙烷-1-羧酰胺基)丁酸(化合物15)(本文中也称为4-{[1-(5-溴-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)环丙基]甲酰胺基}丁酸)的三氟乙酸(TFA)盐(7.2mg,58%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.68,m/z=409.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.00(s,1H),7.68(t,J=5.9Hz,1H),7.60(d,J=2.1Hz,1H),7.44(dd,J=8.3,2.1Hz,1H),6.85(d,J=8.3Hz,1H),3.04(q,J=6.7Hz,2H),2.13(t,J=7.4Hz,2H),1.58(dd,J=14.5,7.4Hz,4H),1.21(d,J=75.7Hz,8H)。

实施例7:4-(2-(5-溴-7-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸(化合物16)和4-(2-(5-溴-7-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸(化合物16-OMe)



[0596] 步骤1:向5-溴-3,3-二甲基-1H-吲哚-2-酮(400mg,1.66mmol,1当量)(Fensome等人,J.Med.Chem.(2008)1861-1873的化合物24a)在乙酸(AcOH)(4mL)中的冰冷溶液中分批添加N-碘代琥珀酰亚胺(NIS)(450mg,1.99mmol,1.2当量),随后在50℃下搅拌3h。然后在室温下添加浓H_2SO_4(49.01mg,0.50mmol,0.3当量)。将所得混合物在50℃下再搅拌2h。用冰/水(10mL)猝灭反应混合物。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(5x10mL)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(5:1)洗脱,得到呈棕色固体的5-溴-7-碘-3,3-二甲基-1H-吲哚-2-酮(500mg,82%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.85min,m/z=366[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.49(s,

1H),7.70(d,J=1.9Hz,1H),7.57(d,J=1.9Hz,1H),1.27(s,6H)。

[0597] 步骤2:在0℃下向5-溴-7-碘-3,3-二甲基-1H-吲哚-2-酮(500mg,1.36mmol,1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(10mL)中的溶液中加入NaH(60%,在矿物油中)(164mg,4.09mmol,3当量)。将所得混合物在0℃下搅拌30min。然后在0℃下向上述溶液中逐滴加入2-溴乙酸叔丁酯(320mg,1.63mmol,1.2当量)。将所得混合物在室温下搅拌2h。在室温下用饱和NH_4Cl(20mL)猝灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(5x20mL)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(5:1)洗脱,得到呈黄绿色固体的2-(5-溴-7-碘-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸叔丁酯(500mg,76%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.92min,m/z=480$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.83(d,J=2.0Hz,1H),7.70(d,J=2.0Hz,1H),4.74(s,1H),4.02(s,1H),1.43(d,J=2.5Hz,9H),1.31(s,6H)。

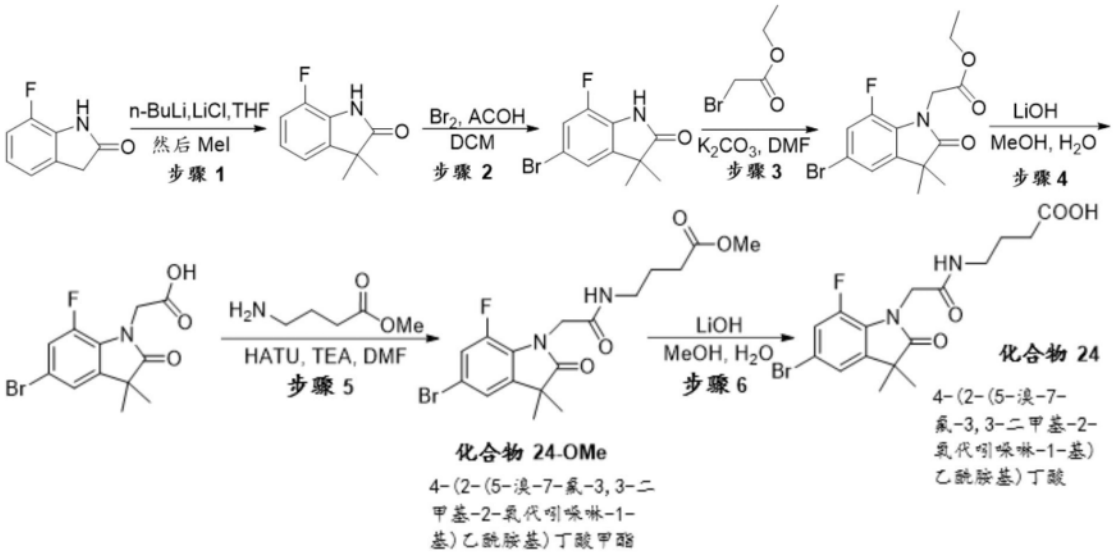
[0598] 步骤3:在室温下向搅拌的2-(5-溴-7-碘-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸叔丁酯(500mg,1.04mmol,1当量)在吡啶(4mL)和H_2O(8mL)中的溶液中加入NaOH(208mg,5.20mmol,5当量),随后添加氧化亚铜(I)(Cu_2O)(29.8mg,0.20mmol,0.2当量)。将所得混合物在110℃下搅拌12h。将所得混合物过滤,用1N HCl水溶液将滤液中和至pH 2。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(5x20mL)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。粗产物通过反相急骤色谱法纯化,得到呈棕色固体的(5-溴-7-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸(200mg,52%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.70min,m/z=314$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.12(s,1H),7.02(d,J=1.9Hz,1H),6.87-6.82(m,1H),4.37(s,1H),4.04(d,J=7.1Hz,1H),1.25(s,6H)。

[0599] 步骤4:在室温下向搅拌的(5-溴-7-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸(100mg,0.31mmol,1当量)和4-氨基丁酸甲酯(44.8mg,0.38mmol,1.2当量)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2.5mL)中的溶液中加入三乙胺(TEA)(96.6mg,0.95mmol,3当量),随后添加[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(145.25mg,0.38mmol,1.2当量)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过LCMS监测反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(5x20mL)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(1:1)洗脱,得到呈灰白色固体的2-(5-溴-7-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)-N-(4-甲氧基-4,4-二氧代丁基)乙酰胺(本文中也称为4-(2-(5-溴-7-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸;化合物16-OMe)(65mg,48%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.52min,m/z=413$[M+H]^+$。

[0600] 步骤5:向2-(5-溴-7-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)-N-(4-甲氧基-4,4-二氧代丁基)乙酰胺(50mg,0.116mmol,1当量)在甲醇(MeOH)(2mL)和H_2O(0.5mL)中的溶液中加入LiOH(8.37mg,0.35mmol,3当量)。将所得混合物在室温下搅拌3h。通过LCMS监测反应。用1N HCl水溶液将混合物酸化至pH 2。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(5x20mL)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。粗产物通过Prep-HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS,30*150mm,5μm;流动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和乙腈(MeCN)(在10min内10%直到22%);检测器,UV 254nm)纯化,得到呈白色固体的4-(2-(5-溴-7-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸(化合物16)(26.3mg,55%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.67min,m/z=399.00$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.95(s,1H),6.99(s,1H),

6.80(s,1H),4.42(s,2H),3.05(d,J＝5.9Hz,2H),2.17(s,2H),1.62(d,J＝7.0Hz,2H),1.26(s,6H)。

实施例8:4-(2-(5-溴-7-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸(化合物24)和4-(2-(5-溴-7-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸甲酯(化合物24-OMe)



[0601] 步骤1:在氮气氛下向7-氟-1,3-二氢吲哚-2-酮(2g,13.23mmol,1当量)和氯化锂(1.40g,33.08mmol,2.5当量)在四氢呋喃(THF)(40mL)中的0℃溶液中分批逐滴加入正丁基锂(n-BuLi)(已烷中2.5M,10.5ml,26.46mmol,2当量)。将所得混合物在0℃下搅拌30min。然后缓慢添加甲基碘(MeI)(4.69g,33.08mmol,2.5当量),并将混合物在0℃下搅拌2h,然后进一步在环境温度下搅拌16h。通过LCMS监测反应。用饱和NH_4Cl(40mL)猝灭反应。用乙酸乙酯(EtOAc)(4x50mL)萃取水层。合并的有机层用盐水(1x50mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,MeCN水溶液,在30min内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm),得到呈棕色固体的7-氟-3,3-二甲基-1H-吲哚-2-酮(1.3g,54%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT＝0.73min,m/z＝180$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.81(s,1H),7.15(dd,J＝7.3,1.1Hz,1H),7.08(m,J＝10.4,8.5,1.1Hz,1H),6.98(m,J＝8.4,7.3,4.8Hz,1H),1.27(s,6H)。

[0602] 步骤2:在0℃下在4min内向7-氟-3,3-二甲基-1H-吲哚-2-酮(1g,5.58mmol,1当量)在乙酸(AcOH)(4mL)和二氯甲烷(DCM)(40mL)中的溶液中逐滴加入溴(Br_2)(892mg,5.58mmol,1当量)。将所得混合物在室温下再搅拌2h。通过LCMS监测反应。在0℃下用饱和$NaHSO_3$水溶液(20mL)猝灭反应。用乙酸乙酯(EtOAc)(3x50mL)萃取水层。合并的有机层用盐水(1x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(4:1)洗脱,得到呈黄色固体的5-溴-7-氟-3,3-二甲基-1H-吲哚-2-酮(1.10g,73%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT＝0.83min,m/z＝258$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),7.45(d,J＝1.8Hz,1H),7.41(dd,J＝9.8,1.8Hz,1H),1.28(s,6H)。

[0603] 步骤3:在0℃下向5-溴-7-氟-3,3-二甲基-1H-吲哚-2-酮(500mg,1.93mmol,1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(30mL)中的溶液加入K_2CO_3(535mg,3.87mmol,2当量)和溴乙酸乙酯(388mg,2.32mmol,1.2当量)。将所得混合物在室温下再搅拌2h。通过LCMS监测反应

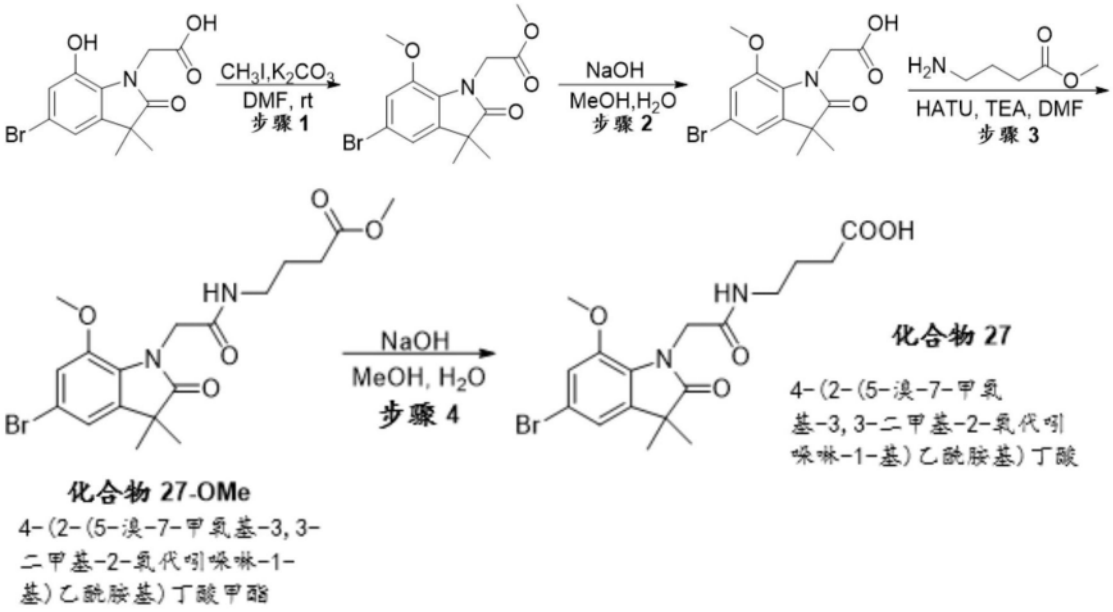
进程。将所得溶液用水(200mL)稀释,用乙酸乙酯(EtOAc)(4x50mL)萃取。合并的有机层用盐水(1x50mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,MeCN水溶液,在10min内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm),得到呈浅黄色固体的2-(5-溴-7-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸乙酯(550mg,78%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.03min,m/z=344$[M+H]^+$。

[0604] 步骤4:向2-(5-溴-7-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸乙酯(100mg,0.20mmol,1当量)在甲醇(MeOH)(5mL)和水(1mL)中的溶液中加入LiOH(13.9mg,0.58mmol,2当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应。将所得混合物减压浓缩,并用水(5mL)溶解。用1N HCl水溶液将混合物残余物酸化至pH 5。通过过滤收集沉淀的固体,并用H_2O(20mL)洗涤。这产生呈白色固体的(5-溴-7-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸(85mg,88%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.84min,m/z=316$[M+H]^+$。

[0605] 步骤5:向(5-溴-7-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸(100mg,0.31mmol,1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3mL)中的溶液中加入4-氨基丁酸甲酯(44.5mg,0.37mmol,1.2当量)、三乙胺(TEA)(96mg,0.94mmol,3当量)和[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(132mg,0.34mmol,1.1当量)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过LCMS监测反应进程。所得混合物用H_2O(40mL)稀释。用乙酸乙酯(EtOAc)(3x50mL)萃取水层。合并的有机层用盐水(1x50mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(3:2)洗脱,得到呈浅黄色固体的4-[2-(5-溴-7-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]丁酸甲酯(也称为4-(2-(5-溴-7-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸甲酯;化合物24-OMe)(120mg,87%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.87min,m/z=415$[M+H]^+$。

[0606] 步骤6:在室温下向4-[2-(5-溴-7-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]丁酸甲酯(150mg,0.36mmol,1当量)在H_2O(0.40mL)和甲醇(MeOH)(2mL)中的溶液中加入LiOH(17.3mg,0.72mmol,2当量)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过LCMS监测反应。将所得混合物减压浓缩。用1N HCl水溶液将混合物残余物酸化至pH 4。用乙酸乙酯(EtOAc)(4x20mL)萃取水层。合并的有机层用盐水(1x20mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。粗产物通过Prep-HPLC(2#SHIMADZU(HPLC-01)):柱:XSelect CSH C18 OBD柱30*150mm 5μm;流动相A:乙腈(MeCN),流动相B:水(0.05%TFA);流速:60mL/min;梯度:在10min内30%B至38%B,38%B;波长:254/220nm)纯化,得到呈白色固体的4-(2-(5-溴-7-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸(化合物24)(53.2mg,37%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.73min,m/z=401$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.17(t,J=5.6Hz,1H),7.53(d,J=1.7Hz,1H),7.43(dd,J=11.0,1.8Hz,1H),4.35(d,J=1.8Hz,2H),3.09(m,2H),2.22(t,J=7.4Hz,2H),1.63(m,2H),1.32(s,6H)。

实施例9:4-(2-(5-溴-7-甲氧基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸(化合物27)和4-(2-(5-溴-7-甲氧基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸甲酯(化合物27-OMe)



[0607] 步骤1:在室温下向(5-溴-7-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸(实施例7步骤3的产物)(120mg,0.38mmol,1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(4mL)中的溶液中加入K_2CO_3(158mg,1.15mmol,3当量)和CH_3I(271mg,1.91mmol,5当量)。将所得混合物在室温和空气气氛下搅拌12h。通过LCMS监测反应进程。所得混合物用H_2O(20mL)稀释。用乙酸乙酯(EtOAc)(3x30mL)萃取水层。合并的有机层用盐水(1x20mL)洗涤,并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(7:1)洗脱,得到呈白色固体的2-(5-溴-7-甲氧基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸甲酯(125mg,96%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.92min,m/z=342[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.29(d,J=1.6Hz,1H),7.17(d,J=1.6Hz,1H),4.61(s,2H),3.77(s,3H),3.68(s,3H),1.29(s,6H)。

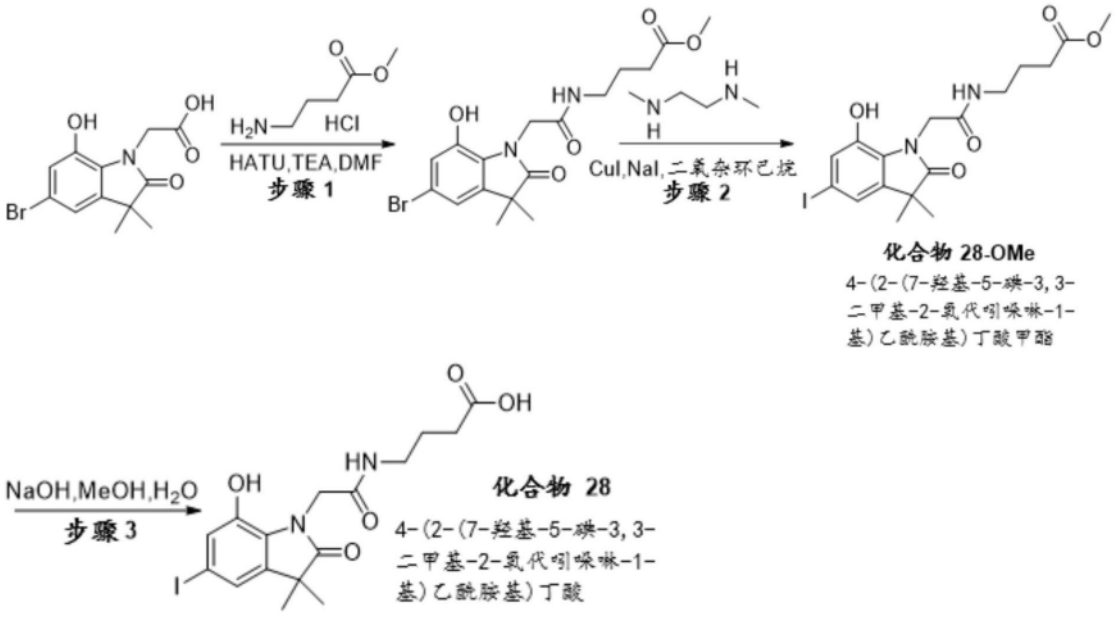
[0608] 步骤2:在室温下向2-(5-溴-7-甲氧基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸甲酯(120mg,0.35mmol,1当量)在甲醇(MeOH)(5mL)和H_2O(1mL)中的溶液中加入NaOH(28.1mg,0.70mmol,2当量)。将所得混合物在室温和空气气氛下搅拌2h。通过LCMS监测反应进程。反应完成后,将残余物减压浓缩并用水(5mL)重新溶解,然后用1N HCl水溶液酸化至pH=4。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(5x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(1x10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。这产生呈白色固体的(5-溴-7-甲氧基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸(110mg,96%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.20min,m/z=328[M+H]$^+$。

[0609] 步骤3:在室温下向(5-溴-7-甲氧基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸(90mg,0.27mmol,1当量)和4-氨基丁酸甲酯(38.6mg,0.33mmol,1.2当量)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3mL)中的溶液中加入三乙胺(TEA)(55.5mg,0.55mmol,2当量),随后添加[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(125mg,0.33mmol,1.2当量)。将所得混合物在室温和空气气氛下搅拌2h。通过LCMS监测反应进程。反应完成后,用H_2O(10mL)稀释所得混合物,并用乙酸乙酯(EtOAc)(3x20mL)萃取所得混合物。合并的有机层用盐水(1x15mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(5:1)洗脱,得到呈白色固体的4-[2-(5-溴-7-甲氧基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]丁酸甲酯(也称为4-(2-(5-溴-7-

甲氧基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸甲酯,化合物27-OMe)(90mg,77%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.25min,m/z=427[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.01(t,J=5.6Hz,1H),7.24(d,J=1.6Hz,1H),7.12(d,J=1.6Hz,1H),4.40(s,2H),3.75(s,3H),3.59(s,3H),3.08(q,J=6.4Hz,2H),2.32(t,J=7.2Hz,2H),1.67(p,J=7.2Hz,2H),1.28(s,6H)。

[0610] 步骤4:在室温下向4-[2-(5-溴-7-甲氧基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]丁酸甲酯(85mg,0.20mmol,1当量)在甲醇(MeOH)(2mL)和H_2O(0.5mL)中的溶液中加入NaOH(15.9mg,0.40mmol,2当量)。将所得混合物在室温下搅拌12h。通过LCMS监测反应进程。反应完成后,将残余物减压浓缩并用水(10mL)重新溶解,然后用1N HCl水溶液酸化至pH=4。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(5x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(1x10mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。粗产物通过Prep-HPLC(柱:XSelect CSH Prep C18 OBD柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(0.05%FA),流动相B:乙腈(MeCN);流速:25mL/min;梯度:在8min内42%B至42%B,42%B;波长:254nm;HPLC RT(min):7.6)纯化,得到呈白色固体的4-(2-(5-溴-7-甲氧基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸(化合物27)(43.0mg,54%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.41min,m/z=413[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.04(s,1H),8.02(t,J=5.6Hz,1H),7.24(d,J=1.6Hz,1H),7.12(d,J=1.6Hz,1H),4.39(s,2H),3.75(s,3H),3.08(q,J=6.4Hz,2H),2.23(t,J=7.2Hz,2H),1.63(d,J=7.2Hz,2H),1.28(s,6H)。

实施例10:4-(2-(7-羟基-5-碘-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸(化合物28)和4-(2-(7-羟基-5-碘-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸甲酯(化合物28-OMe)



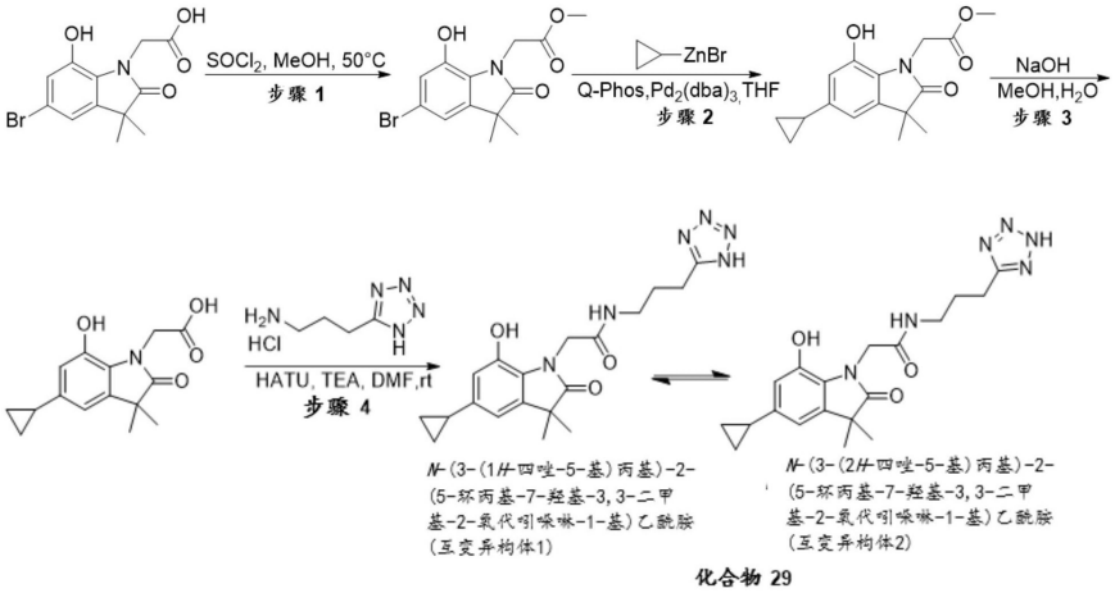
[0611] 步骤1:向(5-溴-7-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸(实施例7步骤3的产物)(240mg,0.76mmol,1当量)、4-氨基丁酸甲酯盐酸盐(141mg,0.91mmol,1.2当量)和三乙胺(TEA)(232mg,2.29mmol,3当量)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(5mL)中的溶液中加入[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(349mg,0.91mmol,1.20当量),并将所得溶液在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进程。通过在室温

下加水(15mL)猝灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x30mL)萃取并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,MeCN水溶液(0.1%TFA),在10min内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm),得到呈黄色油状物的4-[2-(5-溴-7-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]丁酸甲酯(190mg,60%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.762min,m/z=413.0$[M+H]^+$。

[0612] 步骤2:将4-[2-(5-溴-7-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]丁酸甲酯(150mg,0.36mmol,1当量)、甲基[2-(甲基氨基)乙基]胺(64.0mg,0.72mmol,2当量)和NaI(435mg,2.90mmol,8当量)在二氧杂环己烷(8mL)中的溶液在120℃和氮气氛下搅拌2h。通过LCMS监测反应进程。通过在室温下加水(30mL)猝灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x20mL)萃取并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(3:2)洗脱,得到呈黄色油状物的4-[2-(7-羟基-5-碘-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]丁酸甲酯(也称为4-(2-(7-羟基-5-碘-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸甲酯,化合物28-OMe)(100mg,60%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.778min,m/z=460.9$[M+H]^+$。

[0613] 步骤3:将4-[2-(7-羟基-5-碘-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]丁酸甲酯(80.0mg,0.17mmol,1当量)和NaOH(104mg,2.61mmol,15.0当量)在甲醇(3mL)和水(3mL)中的溶液在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进程。将反应溶液减压浓缩。通过在室温下加水(20mL)溶解反应。用2N HCl(水溶液)将残余物酸化至pH 6。水层用乙酸乙酯(EtOAc)(3x20mL)萃取并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(3:7)洗脱,得到呈黄色油状物的4-(2-(7-羟基-5-碘-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸(80mg,85%纯度),其进一步通过Prep-HPLC(柱:XBridge Prep Phenyl OBD柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:乙腈(MeCN);流速:25mL/min;梯度:在10min内30%B至40%B,40%B;波长:254nm;HPLC RT(min):9)纯化,得到呈白色固体的4-(2-(7-羟基-5-碘-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸(化合物28)(39.9mg,66%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.295min,m/z=446.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.03(s,1H),9.96(s,1H),7.97(t,J=5.6Hz,1H),7.18(d,J=1.6Hz,1H),7.01(d,J=1.6Hz,1H),4.43(s,2H),3.07(q,J=6.6Hz,2H),2.22(t,J=7.4Hz,2H),1.62(p,J=7.3Hz,2H),1.26(s,6H)。

实施例11:N-(3-(1H-四唑-5-基)丙基)-2-(5-环丙基-7-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺(互变异构体1)和N-(3-(2H-四唑-5-基)丙基)-2-(5-环丙基-7-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺(互变异构体2)(化合物29)



化合物 29

[0614] 步骤1:在室温下向(5-溴-7-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸(实施例7步骤3的产物)(120mg,0.30mmol,1当量)在甲醇(MeOH)(5mL)中的溶液中加入$SOCl_2$(13.6mg,0.12mmol,0.3当量)。将所得混合物在70℃下搅拌2h。通过LCMS监测反应进程。反应完成后,将残余物减压浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(7:1)洗脱,得到呈白色固体的2-(5-溴-7-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸甲酯(125mg,100%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.92min,m/z=328[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.19(s,1H),7.11(d,J=1.6Hz,1H),6.86(d,J=2.4Hz,1H),3.75(d,J=3.2Hz,3H),4.64(s,2H),1.28(s,6H)。

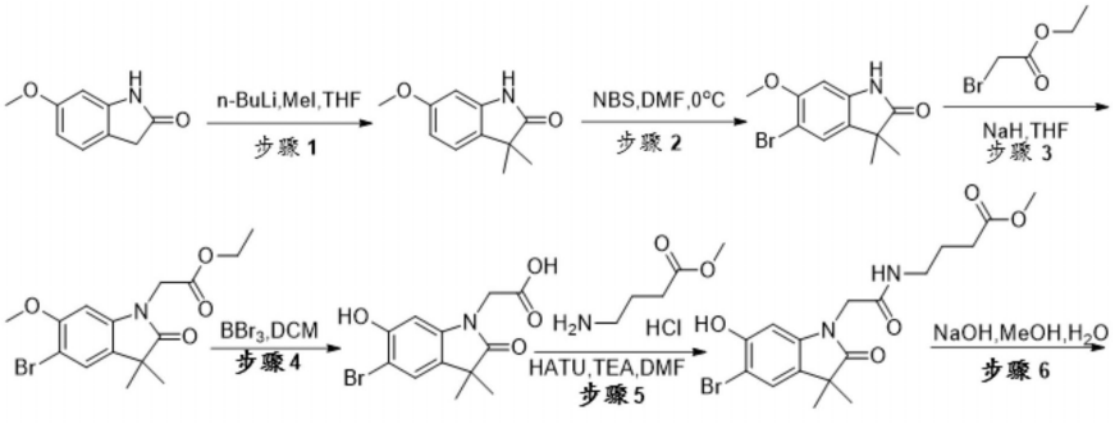
[0615] 步骤2:向2-(5-溴-7-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸甲酯(125mg,0.52mmol,1当量)在四氢呋喃(THF)(6mL)中的溶液中加入1,2,3,4,5-五苯基-1′-(二叔丁基膦基)二茂铁(Q-Phos)(90.0mg,0.45mmol,0.80当量)、溴(环丙基)锌(在THF中0.5M)(3mL,1.50mmol,3当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)($Pd_2(dba)_3$)(140mg,0.16mmol,0.30当量)。将所得混合物在25℃和氮气氛下搅拌1h。通过LCMS监测反应进程。所得混合物用H_2O(50mL)稀释。用乙酸乙酯(EtOAc)(3x50mL)萃取水层。合并的有机层用盐水(1x50mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,MeCN水溶液(0.1%FA),在10min内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm),得到呈棕色固体的2-(5-环丙基-7-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酸甲酯(105mg,62%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.20min,m/z=290[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.55(s,1H),6.60(d,J=1.6Hz,1H),6.40(d,J=1.6Hz,1H),3.67(d,J=11.2Hz,4H),1.81(m,1H),1.67-1.42(m,2H),1.32(d,J=7.2Hz,3H),1.25(s,6H)。

[0616] 步骤3:在室温下向2-(5-环丙基-7-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸甲酯(105mg,0.38mmol,1当量)在甲醇(MeOH)(5mL)和H_2O(1mL)中的溶液中加入NaOH(30.4mg,0.76mmol,2当量)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过LCMS监测反应。反应完成后,将残余物减压浓缩并用水(5mL)重新溶解,然后用1N HCl水溶液酸化至pH=4。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(5x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(1x10mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,得到呈白色固体的(5-环丙基-7-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-

基)乙酸(95mg,91%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.25min,m/z=276[M+H]$^+$。

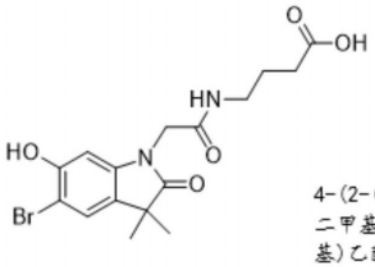
[0617] 步骤4:在室温下向(5-环丙基-7-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸(80mg,0.31mmol,1当量)和3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)丙-1-胺(46.7mg,0.37mmol,1.2当量)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3mL)中的溶液中加入三乙胺(TEA)(62mg,0.61mmol,2当量),随后添加[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(128.1mg,0.34mmol,1.1当量)。将所得混合物在25℃下搅拌2h。通过LCMS监测反应。反应完成后,将残余物通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,乙腈(MeCN)水溶液(0.1%FA),在10min内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm),得到呈白色固体的N-(3-(1H-四唑-5-基)丙基)-2-(5-环丙基-7-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺(互变异构体1)和N-(3-(2H-四唑-5-基)丙基)-2-(5-环丙基-7-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺(互变异构体2)(化合物29)(9.3mg,62%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.26min,m/z=385[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.04(t,J=5.6Hz,1H),6.54(d,J=1.6Hz,1H),6.43(d,J=1.6Hz,1H),4.42(s,2H),3.08(q,J=6.4Hz,2H),2.74(t,J=7.2Hz,2H),1.79(m,J_1=8.4,J_2=4.4Hz,1H),1.71(q,J=7.2,6.8Hz,2H),1.24(s,6H),0.85(m,2H),0.54(m,2H)。

实施例12:4-(2-(5-溴-6-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸(化合物36)和4-(2-(5-溴-6-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸甲酯(化合物36-OMe)



化合物 36-OMe

4-(2-(5-溴-6-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸甲酯



化合物 36

4-(2-(5-溴-6-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸

[0618] 步骤1:在0℃和氮气氛下向搅拌的6-甲氧基-1,3-二氢吲哚-2-酮(1g,6.12mmol,1当量)和LiCl(649mg,15.32mmol,2.5当量)在四氢呋喃(THF)(100mL)中的溶液中逐滴加入正丁基锂(n-BuLi)(2.5N)(6.13mL,15.32mmol,2.5当量)。将所得混合物在0℃和氮气氛下

搅拌30min。在0℃下在20min内向上述混合物中逐滴加入MeI(1739.70mg,12.25mmol,2当量)。将所得混合物在0℃下再搅拌1h。通过在0℃下添加水/冰(20mL)猝灭反应。水层用乙酸乙酯(EtOAc)(3x200mL)萃取并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(8:1)洗脱,得到呈黄色固体的6-甲氧基-3,3-二甲基-1H-吲哚-2-酮(200mg,17%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.24(s,1H),7.16(d,J=8.2Hz,1H),6.51(dd,J=8.2,2.4Hz,1H),6.41(d,J=2.3Hz,1H),3.73(s,3H),1.21(s,6H)。

[0619] 步骤2:在室温下向20mL小瓶中添加6-甲氧基-3,3-二甲基-1H-吲哚-2-酮(200mg,1.04mmol,1当量)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(8mL)和N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)(186mg,1.046mmol,1当量)。将所得混合物在室温和氮气氛下搅拌2h。通过在0℃下添加水/冰(20mL)猝灭反应。水层用乙酸乙酯(EtOAc)(3x20mL)萃取并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(2:1)洗脱,得到呈黄色固体的5-溴-6-甲氧基-3,3-二甲基-1H-吲哚-2-酮(190mg,67%产率)。LCMS(LCMS,ESI):RT=0.735min,m/z 270[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.42(s,1H),7.50(s,1H),6.59(s,1H),3.83(s,3H),1.23(s,6H)。

[0620] 步骤3:在0℃和氮气氛下将5-溴-6-甲氧基-3,3-二甲基-1H-吲哚-2-酮(150mg,0.55mmol,1当量)在四氢呋喃(THF)(10mL)中的溶液用NaH(在矿物油中的60%分散体)(26.65mg,1.11mmol,2当量)处理30min,随后在0℃下逐滴添加溴乙酸乙酯(185mg,1.11mmol,2当量)。将所得混合物在室温和氮气氛下搅拌1h。通过LCMS监测反应进程。通过在0℃下添加水/冰(20mL)猝灭反应。水层用乙酸乙酯(EtOAc)(3x50mL)萃取并经无水Na_2SO_4干燥。将所得混合物减压浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(5:1)洗脱,得到呈黄色固体的2-(5-溴-6-甲氧基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸乙酯(170mg,86%产率)。LCMS(LCMS,ESI):RT=928min,m/z=356[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.59(s,1H),6.99(s,1H),4.60(s,2H),4.15(q,J=7.1Hz,2H),3.85(s,3H),1.28(s,6H),1.21(d,J=7.2Hz,3H)。

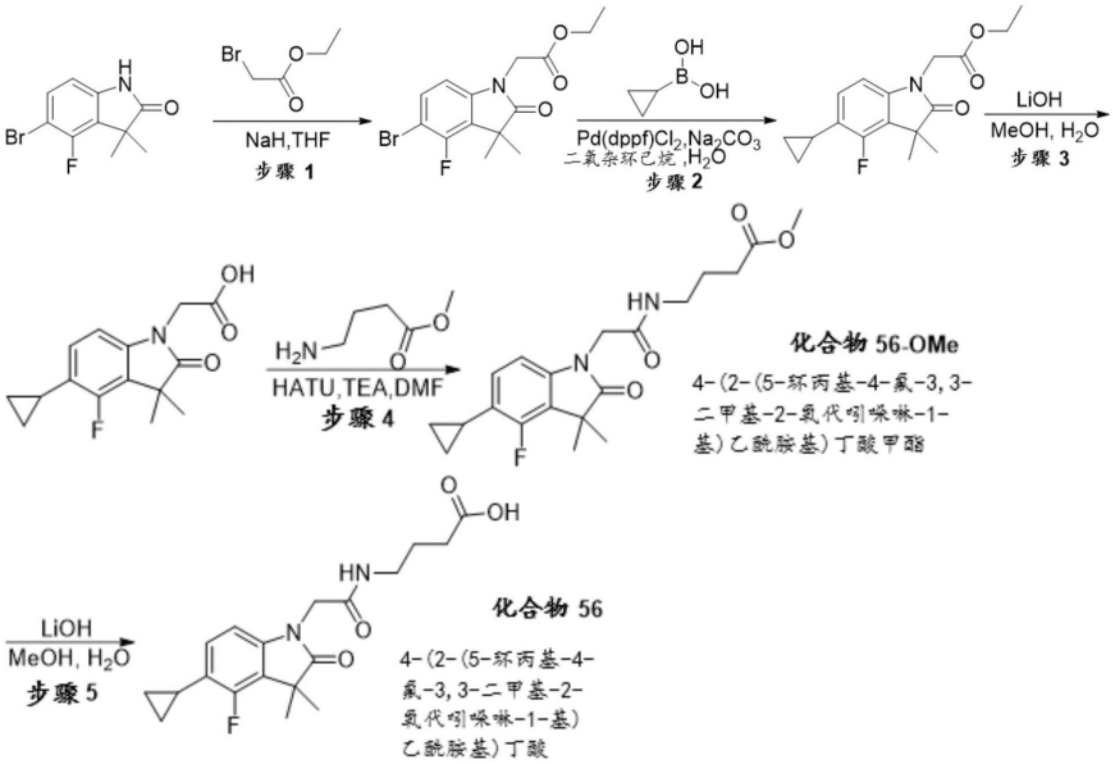
[0621] 步骤4:在0℃和氮气氛下向搅拌的2-(5-溴-6-甲氧基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸乙酯(100mg,0.28mmol,1当量)在二氯甲烷(DCM)中的溶液中逐滴加入BBr_3(在DCM中1N)(0.56mL,0.56mmol,2当量)。将所得混合物在室温和氮气氛下搅拌1h。通过LCMS监测反应进程。用0℃的水/冰猝灭反应。水层用乙酸乙酯(EtOAc)(3x50mL)萃取并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(1:1)洗脱,得到呈黄色固体的(5-溴-6-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸(70mg,79%产率)。LCMS(LCMS,ESI):RT=667min,m/z=314[M+H]$^+$。

[0622] 步骤5:向8mL小瓶中添加(5-溴-6-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸(60mg,0.19mmol,1当量)、4-氨基丁酸甲酯(26.8mg,0.23mmol,1.2当量)、三乙胺(TEA)(58.0mg,0.57mmol,3当量)和N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3mL),并在室温下添加[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(87.2mg,0.23mmol,1.20当量)。将所得混合物在室温和氮气氛下搅拌1h。通过LCMS监测反应进程。残余物通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,乙腈(MeCN)水溶液(在10min内60%至70%梯度);检测器,UV 254nm),得到呈黄色固体的4-[2-(5-溴-6-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]丁酸甲酯(也称为4-(2-(5-溴-6-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚

啉-1-基)乙酰胺基)丁酸甲酯,化合物36-OMe)(50mg,63%产率)。LCMS(LCMS,ESI):RT=705min,m/z=413[M+H]$^+$。

[0623] 步骤6:在室温下向8mL小瓶中添加4-[2-(5-溴-6-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]丁酸甲酯(50.0mg,0.12mmol,1当量)、NaOH(9.68mg,0.24mmol,2当量)、甲醇(MeOH)(1mL)和H_2O(1mL)。将所得混合物在室温和空气气氛下搅拌2h。通过LCMS监测反应进程。反应完成后,将残余物减压浓缩并用水(5mL)重新溶解。用2N HCl(水溶液)将残余物酸化至pH 6,并将水层用乙酸乙酯(EtOAc)(3x20mL)萃取,然后经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,并将残余物通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,乙腈(MeCN)水溶液(在10min内10%至30%梯度);检测器,UV 254nm),得到呈白色固体的4-(2-(5-溴-6-羟基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸(化合物36)(20.7mg,43%产率)。LCMS(LCMS,ESI):RT=1.211min,m/z=398.95[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.70(s,1H),7.04(s,1H),6.00(s,1H),4.03(s,2H),3.06(q,J=6.0Hz,2H),1.98(t,J=6.9Hz,2H),1.63(dt,J=12.0,6.0Hz,2H),1.18(s,6H)。

实施例13:4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸(化合物56)和4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸甲酯(化合物56-OMe)



[0624] 步骤1:在0℃和氮气氛下将溴乙酸乙酯(1.29g,7.75mmol,2当量)在四氢呋喃(THF)(10mL)中的溶液用NaH(186mg,7.75mmol,2当量)处理30min,随后在室温下逐滴添加5-溴-4-氟-3,3-二甲基-1H-吲哚-2-酮(1.0g,3.88mmol,1当量)(Fensome等人,J.Med.Chem.(2008)1861-1873的化合物36a)。将所得混合物在室温和氮气氛下搅拌1h。通过LCMS监测反应进程。通过在0℃下加水(100mL)猝灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x100mL)萃取。合并的有机层用水(3x100mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(1:1)洗脱,得到呈白色固体

的2-(5-溴-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸乙酯(900mg,54%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.996min,m/z=344[M+1]$^+$。

[0625] 步骤2:向搅拌的2-(5-溴-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸乙酯(200mg,0.58mmol,1当量)和环丙基硼酸(250mg,2.9mmol,5当量)在二氧杂环己烷(5mL)和H_2O(1mL)中的溶液中加入[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物(Pd(dppf)Cl_2-DCM)(85.0mg,0.11mmol,0.2当量)和Na_2CO_3(185mg,1.74mmol,3当量)。将所得混合物在80℃和氮气氛下搅拌2h。通过LCMS监测反应。所得混合物用水(20mL)稀释。用乙酸乙酯(EtOAc)(3x20mL)萃取水层。合并的有机层用盐水(1x20mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(5:1)洗脱,得到呈灰白色固体的2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸乙酯(90mg,48%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.03min,m/z=306[M+H]$^+$。

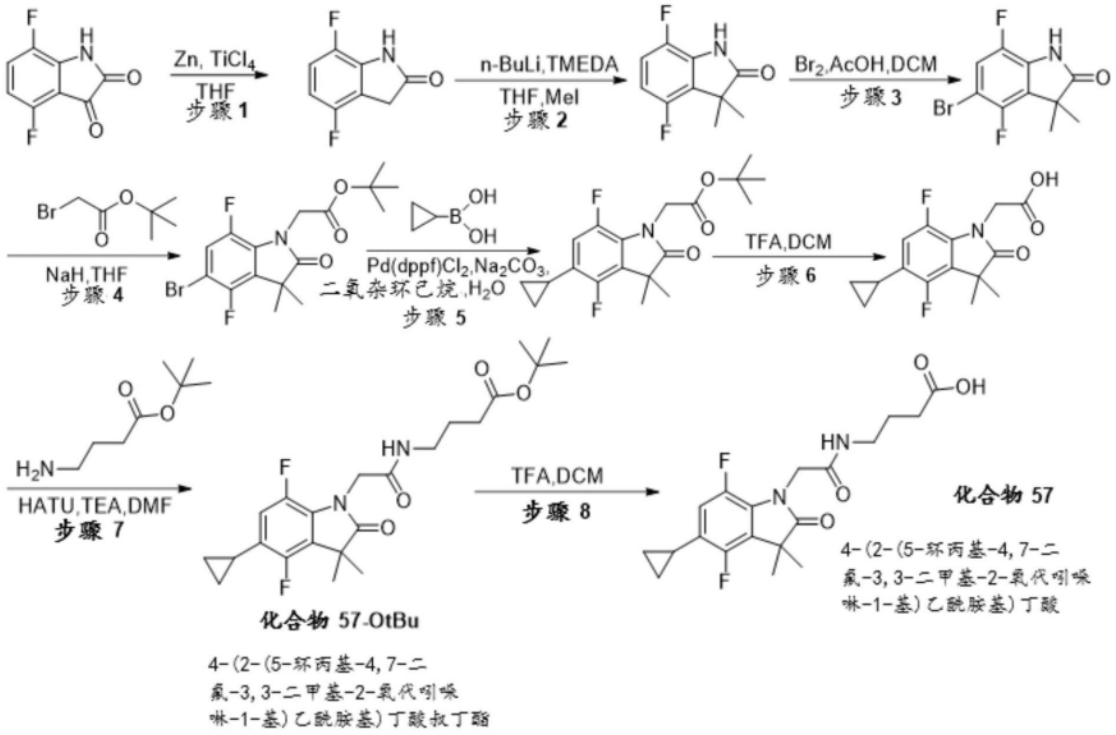
[0626] 步骤3:向搅拌的2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸乙酯(100mg,0.32mmol,1当量)在MeOH(5mL)和H_2O(1mL)中的溶液中加入LiOH(39.2mg,1.63mmol,5当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。通过LCMS监测反应进程。将所得混合物减压浓缩。所得混合物用水(4mL)稀释,并用HCl(水溶液,1M)将混合物调节至pH=5。通过过滤收集沉淀的固体并用水(3x5mL)洗涤,得到呈灰白色固体的(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸(80mg,88%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.03min,m/z=278[M+H]$^+$。

[0627] 步骤4:向搅拌的(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸(100mg,0.36mmol,1当量)和4-氨基丁酸甲酯(50.7mg,0.433mmol,1.2当量)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2mL)中的溶液中加入三乙胺(TEA)(73.0mg,0.72mmol,2当量)和[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(165mg,0.43mmol,1.20当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。通过LCMS监测反应进程。用水(20mL)猝灭所得混合物。用乙酸乙酯(EtOAc)(3x20mL)萃取水层。合并的有机层用盐水(1x20mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(3:1)洗脱,得到呈黄色油状物的4-[2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]丁酸甲酯(也称为4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸甲酯;化合物56-OMe)(120mg,71%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.98min,m/z=377[M+H]$^+$。

[0628] 步骤5:向搅拌的4-[2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]丁酸酯(100mg,0.27mmol,1当量)在MeOH(2.50mL)和H_2O(0.50mL)中的溶液中加入LiOH(32.4mg,1.35mmol,5当量)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过LCMS监测反应进程。将所得混合物在真空下浓缩。所得混合物用水(4mL)稀释并用HCl(水溶液,1M)酸化至pH=5。用乙酸乙酯(EtOAc)(3x10mL)萃取水层,并将合并的有机层用盐水(1x20mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,并将粗产物通过Prep-HPLC(Xselect CSH C18 OBD柱30*150mm 5μm,n;流动相A:乙腈(MeCN),流动相B:水(0.05%TFA);流速:60mL/min;梯度:在10min内31%B至41%B;波长:254/220nm;HPLC RT(min):8.53)纯化,得到呈白色固体的4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸(化合物56)(27.1mg,28%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.78min,m/z=363[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.17(t,J=5.6Hz,1H),6.89(t,J=7.9Hz,1H),6.64(d,J=8.1Hz,1H),4.27(s,2H),

3.08(q,J＝6.6Hz,2H),2.23(t,J＝7.4Hz,2H),1.98(m,1H),1.64(m,2H),1.38(s,6H),0.96-0.85(m,2H),0.69-0.61(m,2H)。

实施例14:4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸(化合物57)和4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸叔丁酯(化合物57-OtBu)



[0629] 步骤1:在0℃和氮气氛下向搅拌的Zn粉(3.21g,49.1mmol,9当量)在THF(100mL)中的混合物中分批加入$TiCl_4$(3.79mL,27.3mmol,5当量)。将所得混合物在70℃和氮气氛下搅拌2h。在室温下向上述混合物中逐滴添加4,7-二氟-1H-吲哚-2,3-二酮(1g,5.46mmol,1当量)。将所得混合物在室温下再搅拌12h。通过LCMS监测反应。用水(150mL)猝灭反应。所得混合物用CH_2Cl_2(3x300mL)萃取并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(9:1)洗脱,得到呈红色固体的4,7-二氟-1,3-二氢吲哚-2-酮(450mg,27％产率)。LCMS(LCMS,ESI):RT＝0.72min,m/z＝168[M-H]$^-$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.05(s,1H),7.15(td,J＝9.5,4.2Hz,1H),7.03(s,1H),3.42(td,J＝6.3,5.0Hz,2H)。

[0630] 步骤2:在0℃和氮气氛下将4,7-二氟-1,3-二氢吲哚-2-酮(450mg,3.25mmol,1当量)和四甲基乙二胺(TMEDA)(805mg,8.26mmol,2.5当量)在四氢呋喃(THF)(50mL)中的溶液用丁基锂(n-BuLi)(3.3mL,8.26mmol,2.5当量,在THF中2.5M)处理30min,随后在室温下逐滴添加甲基碘(MeI)(785mg,6.52mmol,2当量)。将所得混合物在室温和氮气氛下搅拌1h。通过LCMS监测反应。通过在室温下加水(200mL)猝灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x150mL)萃取并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(6:1)洗脱,得到呈黄色固体的4,7-二氟-3,3-二甲基-1H-吲哚-2-酮(230mg,41％产率)。LCMS(ESI):RT＝0.92min,m/z＝196[M-H]$^-$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.07(s,1H),7.16(t,J＝9.4Hz,1H),6.80(t,J＝9.0Hz,1H),1.36(s,6H)。

[0631] 步骤3:在0℃下向搅拌的4,7-二氟-3,3-二甲基-1H-吲哚-2-酮(230mg,1.31mmol,1当量)和乙酸(AcOH)(2mL)在二氯甲烷(DCM)(10mL)中的混合物中逐滴加入Br_2(1.05g,6.59mmol,5当量,在3mL DCM中)。将所得混合物在室温和氮气氛下搅拌1h。通过LCMS监测反应,并在完成后通过在室温下添加饱和$NaHCO_3$(水溶液)(50mL)来猝灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x200mL)萃取并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,得到残余物,其通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(5:1)洗脱,得到呈灰白色固体的5-溴-4,7-二氟-3,3-二甲基-1H-吲哚-2-酮(300mg,69%产率)。LCMS(LCMS,ESI):RT=1.05min,m/z=274$[M-H]^-$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.23(s,1H),7.63(d,J=9.1Hz,1H),1.37(s,6H)。

[0632] 步骤4:在0℃和氮气氛下将5-溴-4,7-二氟-3,3-二甲基-1H-吲哚-2-酮(320mg,1.15mmol,1当量)在四氢呋喃(THF)(15mL)中的溶液用NaH(在矿物油中的分散体)(83.5mg,3.47mmol,3当量)处理30min,随后在0℃下逐滴添加2-溴乙酸叔丁酯(678mg,3.47mmol,3当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应。通过在室温下加水(100mL)猝灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x100mL)萃取并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,得到残余物,其通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(6:1)洗脱,得到呈灰白色固体的2-(5-溴-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸叔丁酯(400mg,88%产率)。LCMS(LCMS,ESI):RT=1.35min,m/z=388$[M-H]^-$。

[0633] 步骤5:在室温下向20mL密封管中添加2-(5-溴-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸叔丁酯(300mg,0.76mmol,1当量)、环丙基硼酸(250mg,2.9mmol,5当量)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物(Pd(dppf)Cl_2-DCM)(113mg,0.15mmol,0.2当量)、Na_2CO_3(245mg,2.30mmol,3当量)、二氧杂环己烷(7mL)和H_2O(1mL)。将所得混合物在80℃和氮气氛下搅拌12h。通过LCMS监测反应。通过在室温下加水(100mL)猝灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x150mL)萃取并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(7:1)洗脱,得到呈棕色固体的2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸叔丁酯(250mg,79%产率)。LCMS(LCMS,ESI):RT=1.34min,m/z=296$[M-H]^-$。

[0634] 步骤6:在室温下向8mL密封管中添加2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸叔丁酯(200mg,0.58mmol,1当量)、三氟乙酸(TFA)(2mL)和二氯甲烷(DCM)(5mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应。将所得混合物减压浓缩。通过在室温下加水(100mL)猝灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x150mL)萃取并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩至呈白色固体的2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酸(180mg,68%产率)。LCMS(LCMS,ESI):RT=0.89min,m/z=296$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.17(s,1H),6.84(d,J=12.2Hz,1H),4.56-4.43(m,2H),1.99(q,J=4.5,3.3Hz,1H),1.40(s,6H),0.94(d,J=8.4Hz,2H),0.76-0.68(m,2H)。

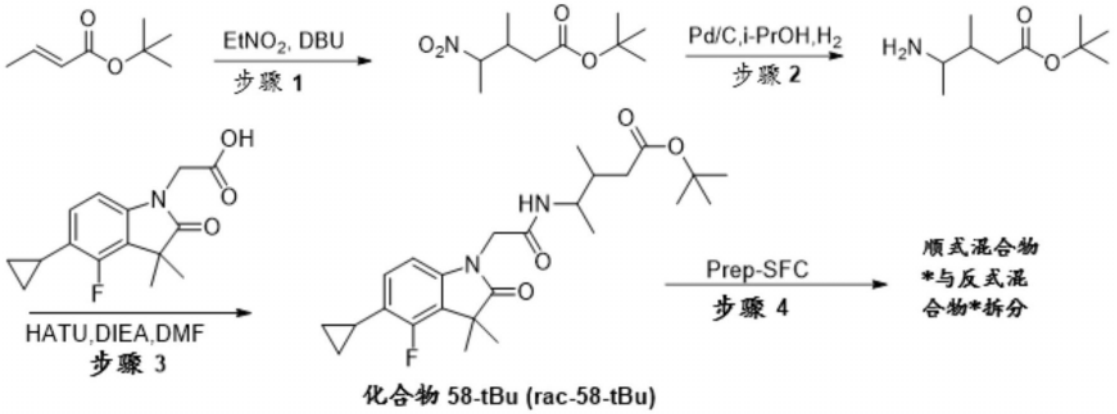
[0635] 步骤7:在室温下向8mL密封管中添加2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酸(180mg,0.67mmol,1当量)、4-氨基丁酸叔丁酯盐酸盐(396mg,2.03mmol,3当量)、[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(309mg,0.81mmol,1.20当量)、三乙胺(TEA)(343mg,3.38mmol,5当量)和N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(4mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应。通过在室温下加水

(50mL)猝灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x50mL)萃取并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,得到残余物,其通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,乙腈(MeCN)水溶液,在10min内30%至45%梯度;检测器,UV 254nm/220nm),得到呈白色固体的4-[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]丁酸叔丁酯(也称为4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸叔丁酯;化合物57-OtBu)(200mg,68%产率)。LCMS(LCMS,ESI):RT=1.03min,m/z=437$[M+H]^+$。

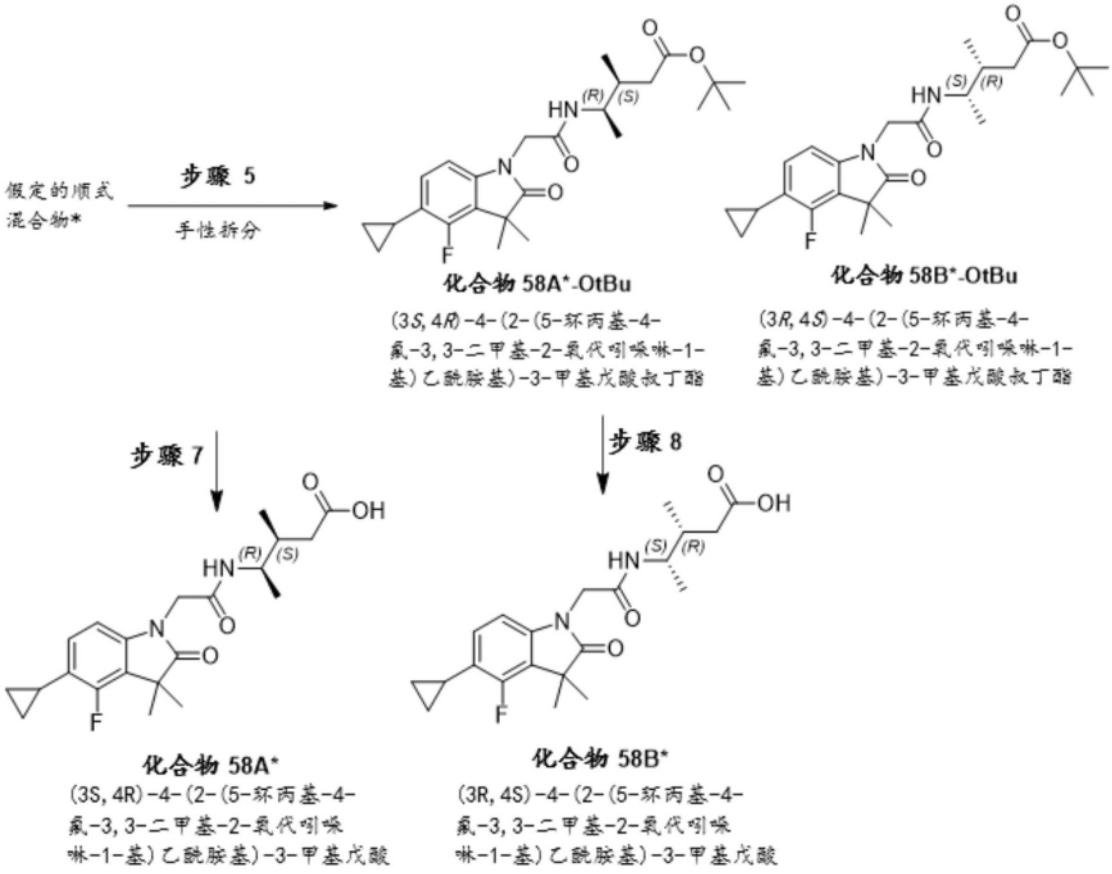
[0636] 步骤8:在室温下向20mL密封管中添加4-[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]丁酸叔丁酯(150mg,0.34mmol,1当量)、三氟乙酸(TFA)(1.3mL)和二氯甲烷(DCM)(5mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应。将所得混合物减压浓缩。通过在室温下加水(50mL)猝灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x50mL)萃取,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。粗产物(100mg,80%纯度)通过Prep-HPLC(XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:乙腈(MeCN);流速:60mL/min;梯度:在10min内20%B至30%B,30%B;波长:254nm;RT1(min):8.5)纯化,得到呈白色固体的4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸(化合物57)(70mg,38%产率)。LCMS(ES,m/z):RT=0.72min,m/z=381$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.32(s,1H),6.78(d,J=12.0Hz,1H),4.32(d,J=1.9Hz,2H),3.06(q,J=6.5Hz,2H),2.11(t,J=7.3Hz,2H),1.99(d,J=13.5Hz,1H),1.61(d,J=7.2Hz,2H),1.40(s,6H),0.98-0.89(m,2H),0.74-0.66(m,2H)。

实施例15:4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸(化合物58,rac-58)、(3S,4R)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸(化合物58A*)、(3R,4S)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸(化合物58B*)、(3S,4S)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸(化合物58C*)、(3R,4R)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸(化合物58D*)、(3S,4R)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯(化合物58A*-OtBu)、(3R,4S)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯(化合物58B*-OtBu)、(3S,4S)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯(化合物58C*-OtBu)和(3R,4R)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯(化合物58D*-OtBu)

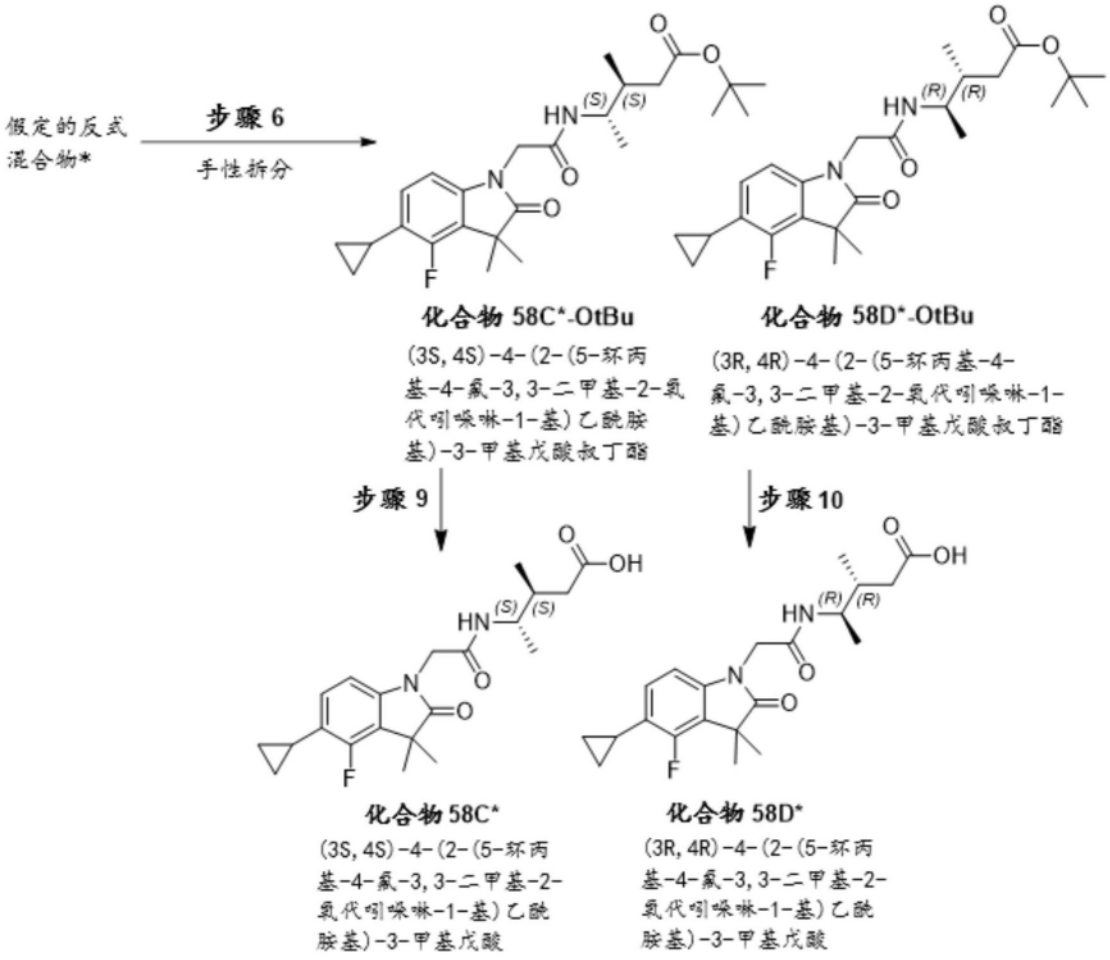
方案15A.


EtNO2, DBU
步骤 1
Pd/C,i-PrOH,H2
步骤 2
HATU,DIEA,DMF
步骤 3
Prep-SFC
步骤 4
顺式混合物*与反式混合物*拆分
化合物 58-tBu (rac-58-tBu)

方案15B.


假定的顺式混合物*
步骤 5
手性拆分
化合物 58A*-OtBu
(3S,4R)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯
化合物 58B*-OtBu
(3R,4S)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯
步骤 7
步骤 8
化合物 58A*
(3S,4R)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸
化合物 58B*
(3R,4S)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸

方案15C.



[0637] 步骤1:在室温下向40mL圆底烧瓶中添加(2E)-丁-2-烯酸叔丁酯(8g,56.3mmol,1当量)、1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯(DBU)(12.9g,84.4mmol,1.5当量)、乙腈(MeCN)(20mL)和硝基乙烷($EtNO_2$)(21.1g,281mmol,5当量)。将混合物在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进程。通过在室温下加水(30mL)猝灭反应。用乙酸乙酯(EtOAc)(3x20mL)萃取水层。将有机相减压浓缩。残余物通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,MeCN水溶液,在10min内10%至50%梯度;检测器,UV 254/220nm),得到呈无色油状物的3-甲基-4-硝基戊酸叔丁酯(5.0g,49%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.61min,m/z=162[M+1]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.21(d,J=6.5Hz,1H),2.55-2.26(m,2H),2.22-2.05(m,1H),1.61-1.50(m,3H),1.41(s,9H),0.90(d,J=6.7Hz,3H)。

[0638] 步骤2:在室温下向500mL三颈圆底烧瓶中添加3-甲基-4-硝基戊酸叔丁酯(6g,27.6mmol,1当量)、异丙醇(i-PrOH)(250mL)和Pd/C(8.14g),并将混合物在室温和氢(H_2)气氛下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进程。将所得混合物过滤,用i-PrOH(3x10mL)洗涤滤饼。向滤液中添加氯化氢(2M,1mL),并将反应减压浓缩,得到呈无色油状物的4-氨基-3-甲基戊酸叔丁酯盐酸盐(4g,65%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.83min,m/z=132[M+1]$^+$。

[0639] 步骤3:在室温下向250mL圆底烧瓶中添加4-氨基-3-甲基戊酸叔丁酯盐酸盐(4g,21.4mmol,1当量)、[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(12.2g,32.0mmol,1.5当量)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(8.28g,64.1mmol,3当量)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(20mL)和(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代

吲哚-1-基)乙酸(实施例13步骤3的产物)(3.20g,11.5mmol,0.54当量)。通过LCMS监测反应进程。通过在室温下加水(30mL)猝灭反应。用乙酸乙酯(EtOAc)(3x30mL)萃取水层,并将有机相减压浓缩,得到残余物,其通过Prep-HPLC(XBridge Prep Phenyl柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:乙腈(MeCN);流速:25mL/min;梯度:在9min内25%B至35%B;波长:254nm/220nm;HPLC RT(min):9)纯化,得到呈无色油状物的4-[2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-3-甲基戊酸叔丁酯(化合物58-OtBu,rac-58-OtBu)(2.9g,30%产率),其包含顺式和反式异构体的混合物。LCMS:(ES,m/z):RT=0.98min,m/z=391[M+1]$^+$。

[0640] 步骤4:化合物58-OtBu(2.9g,98%纯度)通过Prep-SFC采用以下条件纯化((S,S)-Whelk-O 1 5μm Kromasil,3*25cm,5μm;流动相A:CO_2,流动相B:异丙醇(IPA);流速:100mL/min;梯度:等度28%B;柱温(℃):35;背压(巴):100;波长:220nm),得到呈白色固体的4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯的顺式混合物*(化合物58A-OtBu-cis)(Prep-SFC RT(min):5.97;0.93g;96%纯度;32%产率;LCMS:(ES,m/z):RT=0.64min,m/z=391[M+1]$^+$),并且得到呈白色固体的4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯的反式混合物*(化合物58-OtBu-trans)(Prep-SFC RT(min):7.17;1.1g;96%纯度;38%产率;LCMS:(ES,m/z):RT=0.67min,m/z=391[M+1]$^+$)。顺式和反式立体化学任意指定。

[0641] 步骤5:来自步骤4的化合物58A-OtBu-cis(0.93g)通过CHIRAL-Prep-HPLC(柱:CHIRAL ART Cellulose-SB,2*25cm,5μm;流动相A:已烷(0.1%TFA),流动相B:异丙醇(IPA);流速:20mL/min;梯度:在14min内5%B至5%B;波长:220/254nm)进行纯化,得到呈白色固体的(3S,4R)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯(化合物58A*-OtBu)(手性HPLC RT(min):12.76;513mg;55%产率;LCMS:(ES,m/z):RT=0.66min,m/z=391[M+H]$^+$)和呈白色固体的(3R,4S)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯(化合物58B*-OtBu)(手性HPLC RT(min):12.0;96mg;10%产率;LCMS:(ES,m/z):RT=0.65min,m/z=391.1[M+H]$^+$)。立体化学任意指定。

[0642] 步骤6:来自步骤4的化合物58A-OtBu-trans(1.1g)通过CHIRAL-Prep-HPLC(CHIRAL ART Cellulose-SC,2*25cm,5μm;流动相A:已烷(0.1%TFA),流动相B:异丙醇(IPA);流速:20mL/min;梯度:在23min内15%B至15%B;波长:220/254nm)进行纯化,得到呈白色固体的(3S,4S)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯(化合物58C*-OtBu)(手性HPLC RT(min):16.03;790mg;72%产率;LCMS:(ES,m/z):RT=0.66min,m/z=391.1[M+H]$^+$)和呈白色固体的(3R,4R)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯(化合物58D*-OtBu)(手性HPLC RT(min):18.95;166mg;15%产率;LCMS:(ES,m/z):RT=0.65min,m/z=391.1[M+H]$^+$)。立体化学任意指定。

[0643] 步骤7:在室温下向40mL圆底烧瓶中添加化合物58A*-OtBu(513mg,1.15mmol,1当量)、三氟乙酸(TFA)(0.5mL)和二氯甲烷(DCM)(2mL)。将混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进程。将所得混合物减压浓缩,并进一步通过冻干干燥,得到呈白色固体的(3S,4R)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸(化

合物58A*)(419mg,93％产率)。LCMS:(ES,m/z):RT＝1.65min,m/z＝391.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ6.90(t,J＝7.8Hz,1H),6.64(d,J＝8.0Hz,1H),4.44-4.34(m,2H),4.03-3.94(m,1H),2.49-2.37(m,1H),2.20-2.07(m,2H),2.02(d,J＝13.8Hz,1H),1.50(s,6H),1.16(d,J＝6.8Hz,3H),1.02-0.89(m,5H),0.71-0.63(m,2H)。

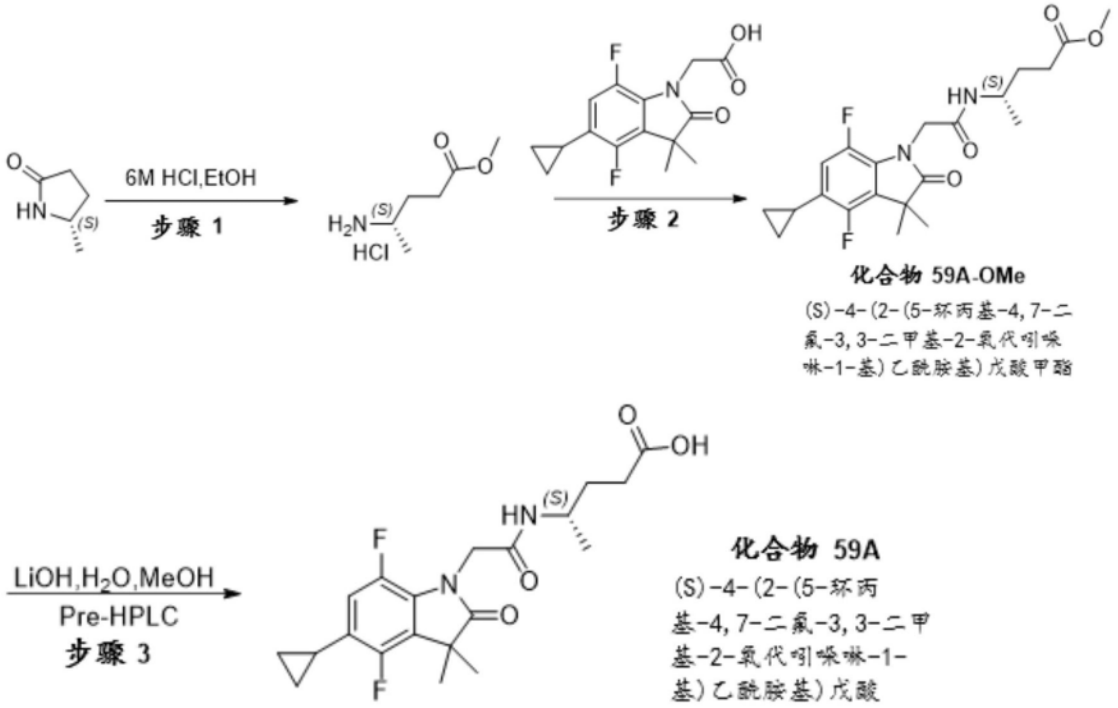
[0644] 步骤8:在室温下向40mL圆底烧瓶中添加化合物58B*-OtBu(96mg,0.48mmol,1当量)、三氟乙酸(TFA)(0.5mL)和二氯甲烷(DCM)(2mL)。将混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进程。将所得混合物减压浓缩,并进一步通过冻干干燥,得到呈白色固体的(3R,4S)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸(化合物58B*)(25mg,26％产率)。LCMS:(ES,m/z):RT＝1.546min,m/z＝391.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ6.91(t,J＝7.8Hz,1H),6.64(d,J＝8.0Hz,1H),4.47-4.32(m,2H),3.98(t,J＝6.4Hz,1H),2.48-2.37(m,1H),2.18-1.97(m,3H),1.50(s,6H),1.16(d,J＝6.8Hz,3H),1.02-0.91(m,5H),0.71-0.63(m,2H)。

[0645] 步骤9:在室温下向40mL圆底烧瓶中添加化合物58C*-OtBu(790mg,1.99mmol,1当量)、三氟乙酸(TFA)(0.5mL)和二氯甲烷(DCM)(2mL)。将混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进程。将所得混合物减压浓缩,并进一步通过冻干干燥,得到呈白色固体的(3S,4S)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸(化合物59C*)(686.9mg,87％产率)。LCMS:(ES,m/z):RT＝1.70min,m/z＝391.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ6.90(t,J＝7.8Hz,1H),6.64(d,J＝8.0Hz,1H),4.46-4.32(m,2H),4.01-3.94(m,1H),2.49-2.36(m,1H),2.19-2.07(m,2H),2.06-1.96(m,1H),1.50(s,6H),1.16(d,J＝6.8Hz,3H),1.02-0.89(m,5H),0.71-0.63(m,2H)。

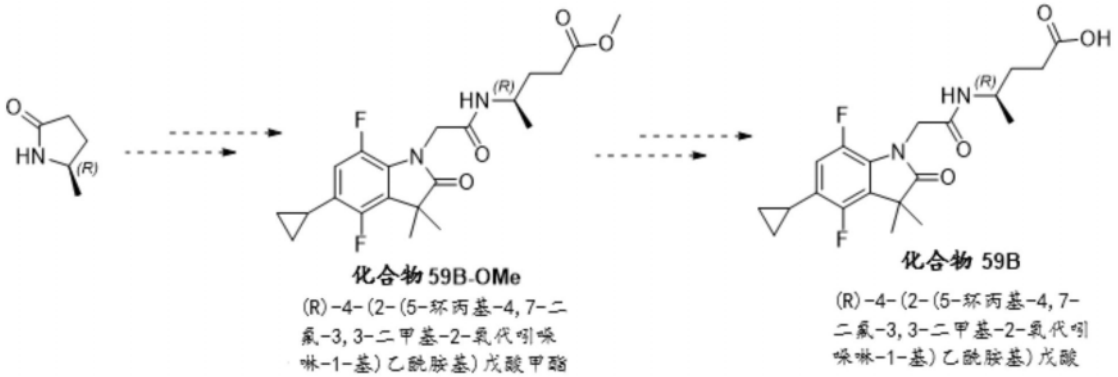
[0646] 步骤10:在室温下向40mL圆底烧瓶中添加化合物58D*-OtBu(166mg,0.48mmol,1当量)、三氟乙酸(TFA)(0.5mL)和二氯甲烷(DCM)(2mL)。将混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进程。将所得混合物减压浓缩,并进一步通过冻干干燥,得到呈白色固体的(3R,4R)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸(化合物58D*)(136.4mg,82％产率)。LCMS:(ES,m/z):RT＝1.22min,m/z＝391.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ6.91(t,J＝7.8Hz,1H),6.64(d,J＝8.0Hz,1H),4.38(d,J＝3.6Hz,2H),3.83(t,J＝6.4Hz,1H),2.46(d,J＝8.4Hz,1H),2.13-1.97(m,3H),1.50(s,6H),1.16(d,J＝6.4Hz,3H),1.04-0.91(m,5H),0.71-0.62(m,2H)。

实施例16:(S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)戊酸(化合物59A)和(R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)戊酸(化合物59B)、(S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)戊酸甲酯(化合物59A-OMe)和(R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)戊酸甲酯(化合物59B-OMe)

方案16A.



方案16B.



[0647] 步骤1:向25mL密封管中添加(5S)-5-甲基吡咯烷-2-酮(1g,10.1mmol,1当量)、HCl(水溶液,6M)(10mL)和MeOH(10mL)。将溶液在100℃下搅拌12h。通过LCMS监测反应进程,并且在完成后,将所得混合物减压浓缩,得到呈黄色油状物的(4S)-4-氨基戊酸甲酯盐酸盐(900mg,68%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.74min,m/z=132[M+H]$^+$。

[0648] 步骤2:向50mL圆底烧瓶中添加(4S)-4-氨基戊酸甲酯盐酸盐(850mg,6.48mmol,1当量)、2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酸(实施例14步骤6的产物)(1.90g,6.48mmol,1当量)、[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(3.20g,8.42mmol,1.3当量)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(2.51g,19.44mmol,3当量)和N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(10mL)。将溶液在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进程。通过在室温下加水(10mL)猝灭反应。用乙酸乙酯(EtOAc)(3x10mL)萃取水层。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(5:1)洗脱,得到呈黄色油状物的(4S)-4-[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]戊酸甲酯(也称为(S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)戊酸甲酯,化合物59A-OMe)(750mg,28%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=

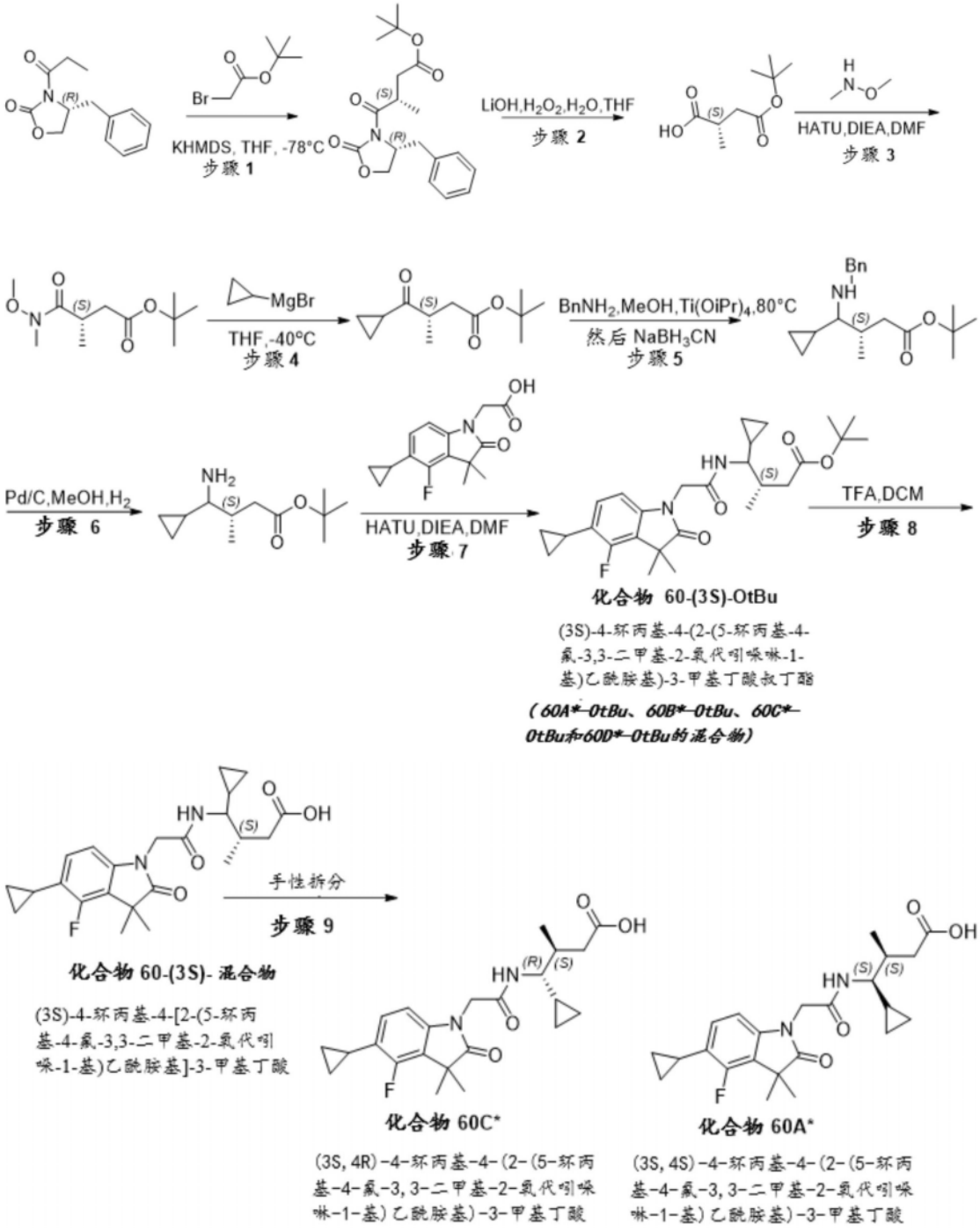
0.84min,m/z＝409[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.06-7.94(m,1H),6.79(d,J＝12.1Hz,1H),4.32(s,2H),3.74(d,J＝7.1Hz,1H),3.58(s,3H),2.90(s,2H),2.34-2.25(m,2H),1.98(d,J＝8.6Hz,1H),1.40(s,6H),1.05(d,J＝6.6Hz,3H),0.99-0.88(m,2H),0.75-0.66(m,2H)。

[0649] 步骤3:向25mL圆底烧瓶中添加在甲醇(MeOH)(6mL)中的(4S)-4-[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]戊酸甲酯(700mg,1.71mmol,1当量),在0℃下添加在H_2O(2mL)中的LiOH(61.6mg,2.57mmol,1.50当量)。将溶液在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进程。用HCl(水溶液,1M)将混合物调节至pH 6。水层用乙酸乙酯(EtOAc)(3x10mL)萃取,然后减压浓缩,得到呈白色固体的(4S)-4-[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]戊酸(500mg,80％纯度)。粗产物通过Prep-HPLC(XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:乙腈(MeCN);流速:60mL/min;梯度:等度15-25;波长:254nm/220nm;HPLC RT(min):11.8)纯化,得到呈白色固体的(S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)戊酸(化合物59A)(371mg,77％产率)。LCMS:(ES,m/z):RT＝1.42min,m/z＝395[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ6.69(d,J＝12.0Hz,1H),4.56-4.41(m,2H),3.88(q,J＝6.8Hz,1H),2.31-2.21(m,2H),2.24-2.14(m,1H),2.03(d,J＝13.8Hz,2H),1.51(s,6H),1.17(d,J＝6.5Hz,3H),1.03-0.94(m,2H),0.69(t,J＝6.4Hz,2H)。

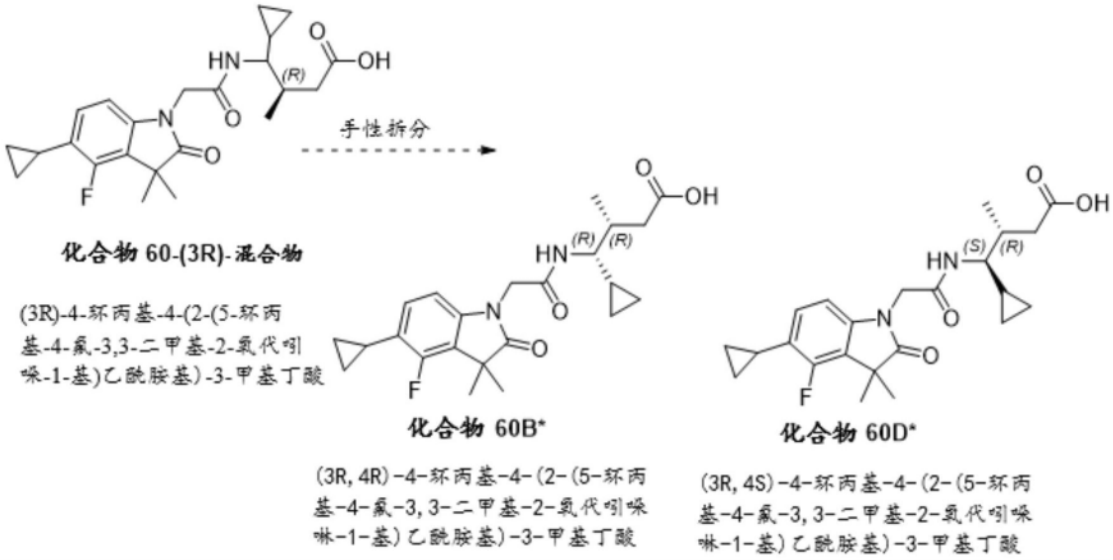
[0650] (R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)戊酸(化合物59B)和(R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)戊酸甲酯(化合物59B-OMe)可以按照实施例16的步骤1-3来制备,其中在步骤1中使用(5R)-5-甲基吡咯烷-2-酮代替(5S)-5-甲基吡咯烷-2-酮作为起始材料。

实施例17:(3S,4S)-4-环丙基-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸(化合物60A*)、(3R,4R)-4-环丙基-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸(化合物60B*)、(3S,4R)-4-环丙基-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸(化合物60C*)、(3R,4S)-4-环丙基-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸(化合物60D*)、(3S,4S)-4-环丙基-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸叔丁酯(化合物60A*-OtBu)、(3R,4R)-4-环丙基-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸叔丁酯(化合物60B*-OtBu)、(3S,4R)-4-环丙基-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸叔丁酯(化合物60C*-OtBu)和(3R,4S)-4-环丙基-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸叔丁酯(化合物60D*-OtBu)

方案17A.


KHMDS, THF, -78°C
步骤 1
LiOH,H2O2,H2O,THF
步骤 2
HATU,DIEA,DMF
步骤 3
MgBr
THF,-40°C
步骤 4
BnNH2,MeOH,Ti(OiPr)4,80°C
然后 NaBH3CN
步骤 5
Pd/C,MeOH,H2
步骤 6
HATU,DIEA,DMF
步骤 7
TFA,DCM
步骤 8
化合物 60-(3S)-OtBu
(3S)-4-环丙基-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸叔丁酯
(60A*-OtBu、60B*-OtBu、60C*-OtBu和60D*-OtBu的混合物)
手性拆分
步骤 9
化合物 60-(3S)- 混合物
(3S)-4-环丙基-4-[2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基]-3-甲基丁酸
化合物 60C*
(3S,4R)-4-环丙基-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸
化合物 60A*
(3S,4S)-4-环丙基-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸

方案17B.



[0651] 步骤1:在室温下向250mL三颈圆底烧瓶中添加(4R)-4-苄基-3-丙酰基-1,3-噁唑烷-2-酮(5g,21.4mmol,1当量)和四氢呋喃(THF)(50mL)。然后在-78℃下添加双(三甲基硅烷基)酰胺钾(KHMDS)(32.0mL,32.2mmol,1.5当量,在THF中1M)。将所得混合物在-78℃和氮气氛下搅拌30min,然后在-78℃下添加2-溴乙酸叔丁酯(6.27g,32.2mmol,1.5当量),并将反应进一步在室温和氮气氛下搅拌30min。通过LCMS监测反应,并在完成后,通过在0℃下加水(30mL)猝灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x20mL)萃取,合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液减压浓缩,得到残余物,其通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(5:1)洗脱,得到呈无色油状物的(3S)-4-[(4R)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基-4-氧代丁酸叔丁酯(5.17g,69%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.96min,m/z=292$[M+1]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.32(d,J=6.9Hz,2H),7.30-7.24(m,2H),7.24-7.17(m,1H),4.65(t,J=8.0Hz,1H),4.43-4.22(m,1H),4.10-3.91(m,1H),3.09-2.76(m,2H),2.67(d,J=16.6Hz,1H),2.54-2.33(m,2H),1.37(s,9H),1.21-1.01(m,3H)。

[0652] 步骤2:在0℃下向250mL圆底烧瓶中添加(3S)-4-[(4R)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基-4-氧代丁酸叔丁酯(4.80g,3.45mmol,1当量)、H_2O(10mL)、四氢呋喃(THF)(20mL)和H_2O_2(30%水溶液)(3.75g,27.6mmol,8当量)。将所得混合物在0℃下搅拌5min,然后在0℃下添加LiOH(248mg,10.4mmol,3当量)。将混合物在室温下搅拌过夜。通过GCMS监测反应进程。通过在0℃下添加$Na_2S_2O_4$(水溶液,10mL)猝灭反应。将有机相减压浓缩。在室温下向反应中加水(20mL)。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(2x10mL)萃取。然后将水层合并,并用HCl(水溶液,1M)调节至pH 6。所得水混合物用EtOAc(3x10mL)萃取。然后将合并的EtOAc有机层用水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并减压浓缩,得到残余物,其通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(5:1)洗脱,得到呈无色油状物的(2S)-4-(叔丁氧基)-2-甲基-4-氧代丁酸(2g,77%产率)。GCMS:(ES,m/z):RT=4.19min,m/z=188[M]。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.20(s,1H),2.75-2.52(m,1H),2.45(t,J=8.1Hz,1H),2.37-2.17(m,1H),1.39(s,9H),1.09(d,J=7.2Hz,3H)。

[0653] 步骤3:在室温下向40mL圆底烧瓶中添加(2S)-4-(叔丁氧基)-2-甲基-4-氧代丁酸(2g,2.65mmol,1当量)、[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(6.06g,3.98mmol,1.5当量)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(4.12g,

7.96mmol,3当量)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(40mL)和N,O-二甲基羟胺盐酸盐(788mg,7.96mmol,3当量)。将混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进程。通过在室温下加水(20mL)猝灭反应。用乙酸乙酯(EtOAc)(3x20mL)萃取水层,并将有机相减压浓缩,得到残余物,其通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,乙腈(MeCN)水溶液,在10min内10%至50%梯度;检测器,UV 254/220nm),得到呈无色油状物的(3S)-3-[甲氧基(甲基)氨基甲酰基]-3-甲基丙酸叔丁酯(2.0g,81%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.71min,m/z=176[M+1]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.72(s,3H),3.18-3.13(m,1H),3.10(s,3H),2.58-2.44(m,1H),2.25(d,J=16.3Hz,1H),1.37(s,9H),1.01(d,J=7.0Hz,3H)。

[0654] 步骤4.在-40℃下向250mL圆底烧瓶中添加(3S)-3-[甲氧基(甲基)氨基甲酰基]-3-甲基丙酸叔丁酯(2g,25.9mmol,1当量)、四氢呋喃(THF)(50mL)和溴(环丙基)镁(130mL,130mmol,5当量,在THF中1M)。将混合物在室温下搅拌2h。通过LCMS监测反应进程。通过在室温下加水(30mL)猝灭反应。用乙酸乙酯(EtOAc)(3x20mL)萃取水层。将有机相减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(5:1)洗脱,得到呈无色油状物的(3S)-4-环丙基-3-甲基-4-氧代丁酸叔丁酯(1.7g,30%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.903min,m/z=157[M+1]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ3.04(d,J=8.5Hz,1H),2.59-2.45(m,1H),2.27(d,J=16.3Hz,1H),2.21-2.04(m,1H),1.37(s,9H),1.10(d,J=7.2Hz,3H),0.97-0.80(m,2H),0.80-0.69(m,2H)。

[0655] 步骤5:在室温下向250mL圆底烧瓶中添加(3S)-4-环丙基-3-甲基-4-氧代丁酸叔丁酯(1.25g,11.8mmol,1当量)、苄胺(1.26g,23.66mmol,2当量)、异丙醇钛(Ti(Oi-Pr)$_4$)(0.18g,5.88mmol,0.5当量)和甲醇(MeOH)(50mL)。将混合物在80℃下搅拌30min,然后在室温下添加氰基硼氢化钠($NaBH_3CN$)(1.11g,35.3mmol,3当量),并在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进程。通过在0℃下加水(10mL)猝灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x20mL)萃取,经无水Na_2SO_4干燥,并且在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,乙腈(MeCN)水溶液,在10min内10%至50%梯度;检测器,UV 254/220nm),得到呈无色油状物的(3S)-4-(苄基氨基)-4-环丙基-3-甲基丁酸叔丁酯(0.9g,50%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.575min,m/z=304[M+1]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.43-7.15(m,5H),3.94-3.78(m,1H),3.77-3.65(m,2H),2.(49-2.33(m,1H),2.23-2.07(m,2H),1.65(d,J=9.0Hz,1H),1.34(s,9H),1.27-1.07(m,1H),1.07-0.76(m,3H),0.76-0.53(m,2H),0.17-0.05(m,2H)。

[0656] 步骤6:在室温下向100mL圆底烧瓶中添加(3S)-4-(苄基氨基)-4-环丙基-3-甲基丁酸叔丁酯(500mg,1.64mmol,1当量)、甲醇(MeOH)(20mL)和Pd/C(877mg,8.24mmol,5当量)。将混合物在室温和氢(H_2)气氛下搅拌3h。通过LCMS监测反应进程。将所得混合物过滤,用MeOH(3x10mL)洗涤滤饼。将滤液减压浓缩,提供呈无色油状物的(3S)-4-氨基-4-环丙基-3-甲基丁酸叔丁酯(260mg,74%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.50min,m/z=214[M+1]$^+$。

[0657] 步骤7:在室温下向40mL圆底烧瓶中添加(3S)-4-氨基-4-环丙基-3-甲基丁酸叔丁酯(130mg,0.61mmol,1当量)、[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(348mg,0.91mmol,1.50当量)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(234mg,1.83mmol,3当量)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(4mL)和(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸(实施例13步骤3的产物)(253.48mg,0.91mmol,1.5当量)。将混合物

在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进程,并在完成后,通过在室温下加水(5mL)猝灭反应。用乙酸乙酯(EtOAc)(3x10mL)萃取水层,并将有机相减压浓缩,得到残余物,其通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,乙腈(MeCN)水溶液,在10min内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm),得到(3S)-4-环丙基-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸叔丁酯(化合物60-(3S)-OtBu)(100mg,35%产率),其包含以下2种立体异构体的混合物:化合物60A*-OtBu和化合物60C*-OtBu,以无色油状物提供。LCMS:(ES,m/z):RT=1.05min,m/z=417[M+1]$^+$。

[0658] 步骤8:在室温下向50mL圆底烧瓶中添加化合物60-(3S)-OtBu(100mg,0.275mmol,1当量)、三氟乙酸(TFA)(1mL)和二氯甲烷(DCM)(5mL),并将混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进程。将所得混合物减压浓缩,得到粗产物(80mg,85%纯度),其通过Prep-HPLC(XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:乙腈(MeCN);流速:60mL/min;梯度:在7.8min内19%B至29%B;波长:254nm/220nm;HPLC RT(min):11.08)纯化,得到呈无色油状物的(3S)-4-环丙基-4-[2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-3-甲基丁酸(化合物60-(3S)-混合物)(50mg,57%产率),其包含3S4R和3S4S立体异构体的混合物。LCMS:(ES,m/z):RT=0.79min,m/z=417[M+1]$^+$。

[0659] 步骤9:化合物60-(3S)-混合物(50mg)通过Prep-CHIRAL-HPLC(CHIRALPAK IE 2*25cm,5um;流动相A:己烷(0.2%TFA),流动相B:异丙醇(IPA):DCM=1:1;流速:20mL/min;梯度:在22min内15%B至15%B;波长:220/254nm)拆分,得到呈白色固体的(3S,4R)-4-环丙基-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸(化合物60C*)(手性HPLC RT(min):13.73;26.2mg;20%产率)和呈白色固体的(3S,4S)-4-环丙基-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸(化合物60A*)(手性HPLC RT(min):19.46;2.8mg,2%产率)。立体化学任意指定。

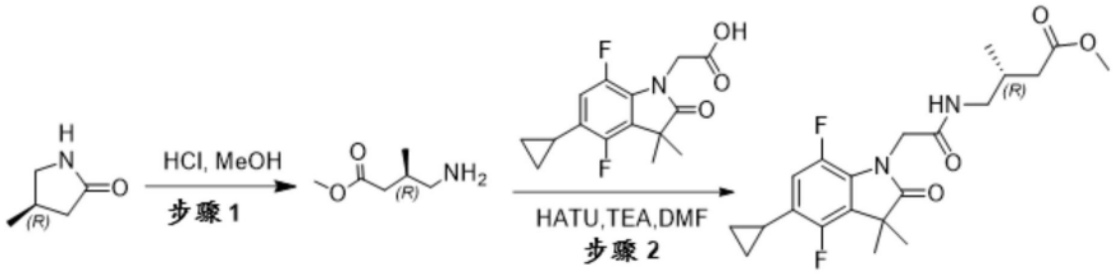
[0660] 化合物60C*:LCMS:(ES,m/z):RT=0.72min,m/z=417[M+1]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.96(s,1H),8.08(d,J=9.1Hz,1H),6.89(t,J=7.8Hz,1H),6.60(d,J=8.0Hz,1H),4.37-4.23(m,2H),3.12(d,J=19.9Hz,1H),2.49-2.35(m,1H),2.16-1.92(m,3H),1.38(s,6H),1.02-0.82(m,6H),0.73-0.61(m,2H),0.49(d,J=8.7Hz,1H),0.43-0.33(m,1H),0.27-0.10(m,2H)。

[0661] 化合物60A*:LCMS:(ES,m/z):RT=0.71min,m/z=417[M+1]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.20(s,1H),8.07(d,J=9.1Hz,1H),6.89(t,J=7.8Hz,1H),6.60(d,J=8.1Hz,1H),4.30(d,J=1.6Hz,2H),3.14(t,J=8.9Hz,1H),2.40(d,J=10.9Hz,1H),2.08-1.92(m,3H),1.38(s,6H),0.97-0.82(m,6H),0.70-0.61(m,2H),0.48(d,J=8.8Hz,1H),0.38(d,J=8.3Hz,1H),0.18(d,J=20.0Hz,2H)。

[0662] (3R,4R)-4-环丙基-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸(化合物60B*)、(3R,4S)-4-环丙基-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸(化合物60D*)、化合物60B*-OtBu和化合物60D*-OtBu可以使用(4S)-4-苄基-3-丙酰基-1,3-噁唑烷-2-酮代替(4R)-4-苄基-3-丙酰基-1,3-噁唑烷-2-酮作为起始材料,按照实施例17的步骤1-9来制备。

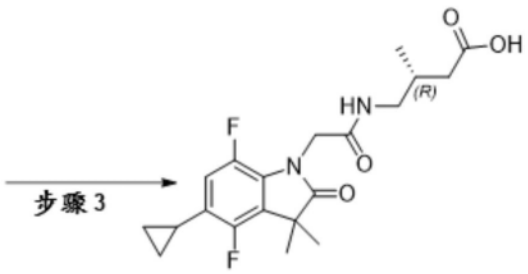
实施例18:(R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸(化合物61A)、(S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲

哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸(化合物61B)、(R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸甲酯(化合物61A-OMe)和(S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸乙酯(化合物61B-OEt)方案18A.



化合物 61A-OMe

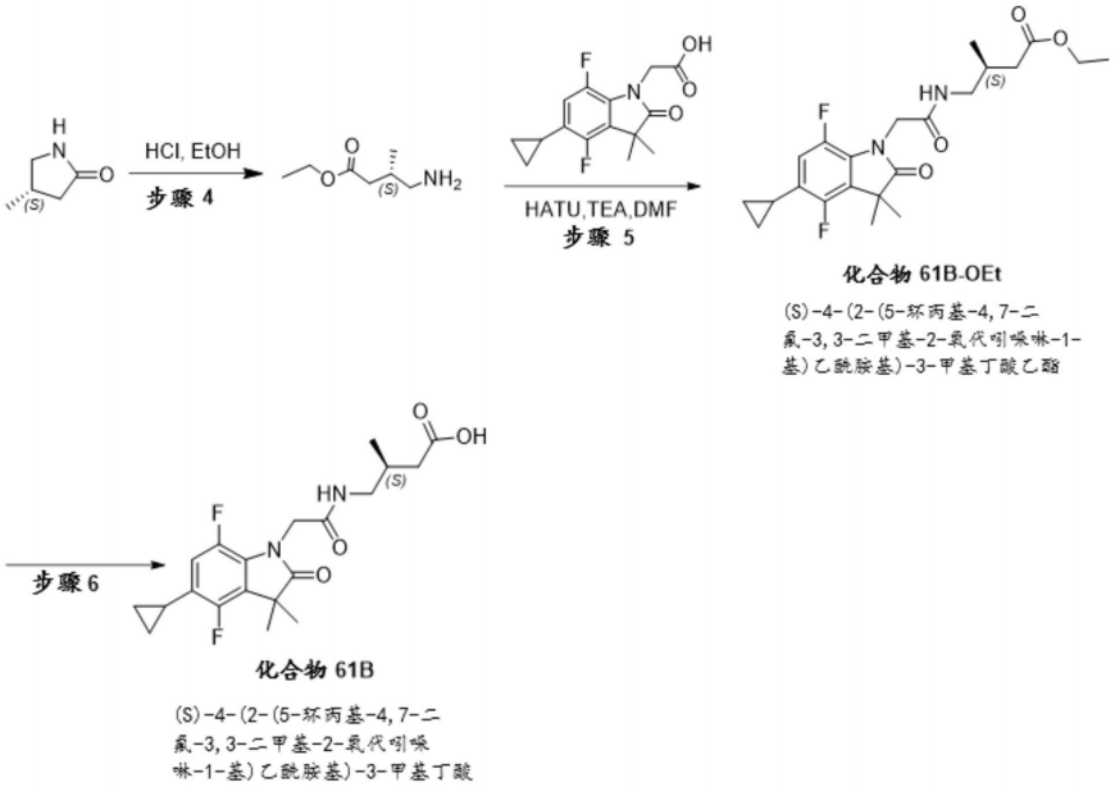
(R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸甲酯



化合物 61A

(R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸

方案18B.



化合物 61B-OEt

(S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸乙酯

化合物 61B

(S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸

[0663] 步骤1:将(4R)-4-甲基吡咯烷-2-酮(1g,10.1mmol,1当量)和HCl(5mL,6M)在甲醇(MeOH)(5mL)中的溶液在100℃下搅拌过夜。通过LCMS监测反应。将所得混合物减压浓缩。在室温下在3min内向上述混合物中逐滴添加2,2-二甲氧基丙烷(20mL)。将所得混合物在室温下再搅拌1h。通过LCMS监测反应。将所得混合物减压浓缩,得到呈黄色油状物的(3R)-4-氨基-3-甲基丁酸甲酯(1.20g,91%产率)。LCMS(LCMS,ESI):RT=0.25min,m/z=132$[M+H]^+$。

[0664] 步骤2:在室温下向20mL小瓶中添加2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酸(实施例14步骤6的产物)(600mg,2.03mmol,1当量)和(R)-4-氨基-3-甲基丁酸甲酯盐酸盐(501.6mg,3.45mmol,1.7当量)、[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(1.15mg,3.04mmol,1.5当量)、三乙胺(TEA)(1.02g,10.2mmol,5当量)和N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(6mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应。通过在室温下加水(10mL)猝灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x80mL)萃取。合并的有机层用水(3x60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,乙腈(MeCN)水溶液,在12min内40%至50%梯度;检测器,UV 254/220nm),得到呈黄色油状物的(3R)-4-[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-3-甲基丁酸甲酯(化合物61A-OMe)(200mg,23%产率)。LCMS(LCMS,ESI):RT=0.85min,m/z=409$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.17(t,J=5.7Hz,1H),6.79(d,J=12.1Hz,1H),4.36(d,J=1.8Hz,2H),3.59(s,3H),3.08-2.63(m,2H),2.36(d,J=15.0Hz,1H),2.13-2.04(m,1H),2.04-1.95(m,2H),1.40(s,6H),1.37-0.89(m,4H),0.85(d,J=6.5Hz,3H)。

[0665] 步骤3:在室温下向20mL小瓶中添加化合物61A-OMe(200mg,0.49mmol,1当量)、LiOH(35.2mg,1.47mmol,3当量)、H_2O(3mL)和甲醇(MeOH)(3mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应。在室温下用水(10mL)猝灭反应,并用HCl(水溶液,4M)将混合物的

pH调节至pH 4。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x40mL)萃取。合并的有机层用水(3x40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,得到粗产物(200mg,80%纯度),其通过Prep-HPLC(Xselect CSH OBD柱30*150mm,5umn;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:乙腈(MeCN);流速:60mL/min;梯度:在10min内35%B至45%B;波长:254nm/220nm;HPLC RT(min):8.43)纯化,得到呈白色固体的(R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸(化合物61A)(90.6mg,47%产率)。LCMS(LCMS,ESI):RT=1.52min,m/z=395[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ6.68(d,J=12.0Hz,1H),4.52(d,J=1.7Hz,2H),3.17(d,J=6.3Hz,2H),2.46-2.30(m,1H),2.27-1.91(m,3H),1.51(s,6H),1.10-0.89(m,5H),0.74-0.59(m,2H)。

[0666] 步骤4:将(4S)-4-甲基吡咯烷-2-酮(500mg,5.04mmol,1当量)和4M HCl(10mL)在EtOH(10mL)中的溶液在100℃下搅拌过夜。通过LCMS监测反应。将所得混合物减压浓缩,得到呈黄色油状物的(3S)-4-氨基-3-甲基丁酸乙酯(300mg,41%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.24min,m/z=146.0[M+H]$^+$。

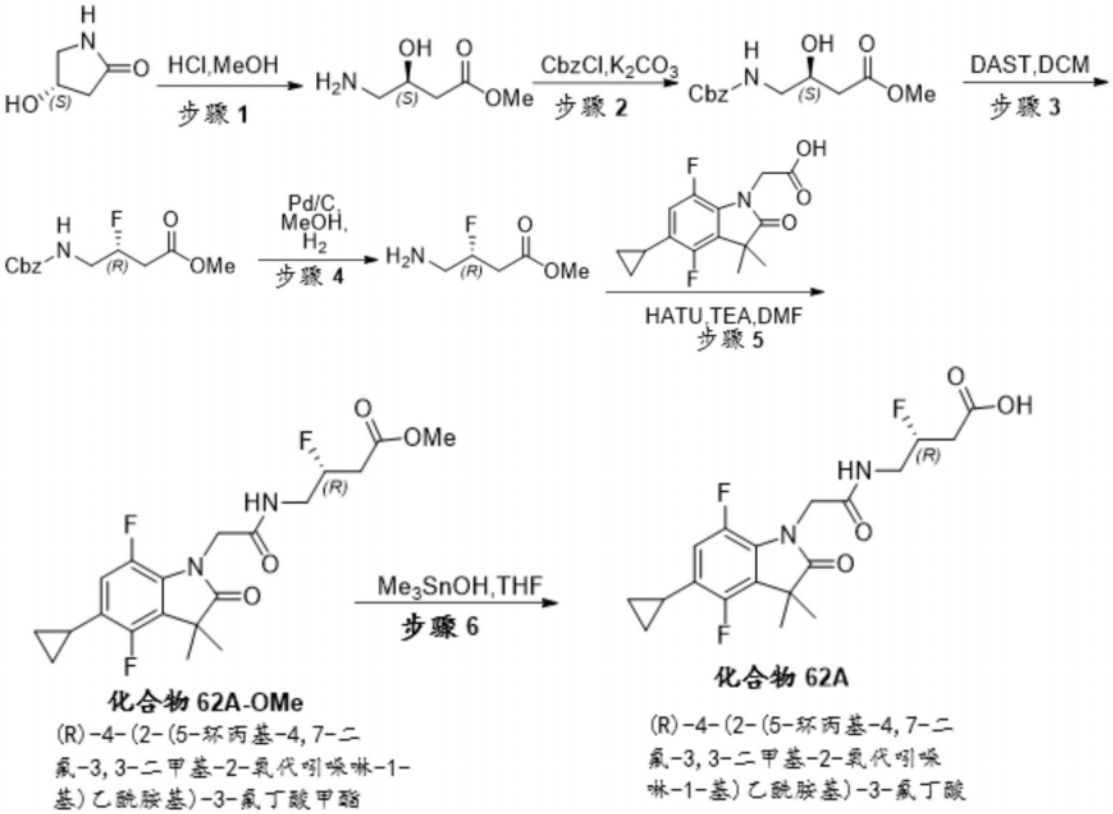
[0667] 步骤5:将2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酸(实施例14步骤6的产物)(300mg,1.01mmol,1当量)、(3S)-4-氨基-3-甲基丁酸乙酯(177mg,1.21mmol,1.2当量)、[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(502mg,1.32mmol,1.3当量)和三乙胺(308mg,3.04mmol,3当量)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(6mL)中的溶液在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应。在室温下用水(50mL)猝灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x50mL)萃取。合并的有机层用水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并在过滤后,将滤液减压浓缩,得到残余物,其通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,乙腈(MeCN)水溶液,在10min内55%至65%梯度;检测器,UV 254/220nm),得到呈黄色固体的(S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸乙酯(化合物61B-OEt)(160mg,39%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.86min,m/z=409.3[M+H]$^+$。

[0668] 步骤6:将化合物61B-OEt(160mg,0.39mmol,1当量)、LiOH(28.2mg,1.17mmol,3当量)、H_2O(0.5mL)和四氢呋喃(THF)(4mL)的溶液在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应。用HCl(水溶液,4M)将混合物调节至pH=3。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x30mL)萃取。合并的有机层用水(2x10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,乙腈(MeCN)水溶液,在10min内40%至50%梯度;检测器,UV 254/220nm),得到粗产物(130mg,80%纯度),其进一步通过Prep-HPLC(Xselect CSH OBD柱30*150mm,5umn;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:乙腈(MeCN);流速:60mL/min;梯度:在10min内37%B至47%B;波长:254nm/220nm;HPLC RT(min):7.02)纯化,得到呈白色固体的(S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸(化合物61B)(118mg,76%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.64min,m/z=395.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ6.69(d,J=12.0Hz,1H),4.52(d,J=1.7Hz,2H),3.17(d,J=6.4Hz,2H),2.44-2.35(m,1H),2.22-1.98(m,3H),1.51(s,6H),1.04-0.95(m,5H),0.68(d,J=6.5Hz,2H)。

实施例19:(R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸(化合物62A)和(S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲

哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸(化合物62B)、(R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸甲酯(化合物62A-OMe)和(S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸甲酯(化合物62B-OMe)

方案19A.



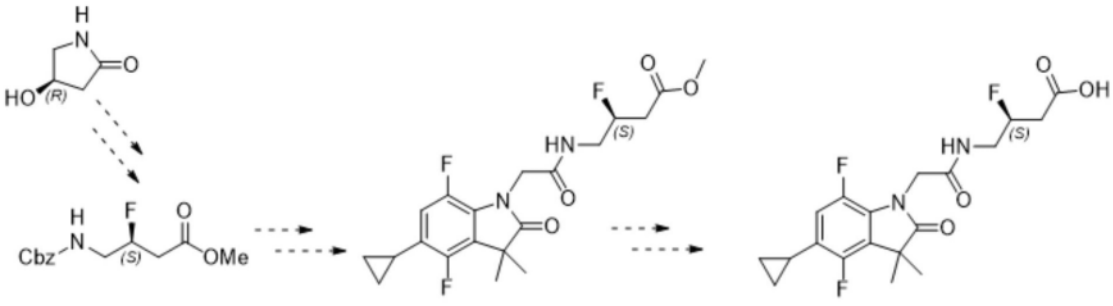
化合物 62A-OMe

(R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸甲酯

化合物 62A

(R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸

方案19B.



化合物 62B-OMe

(S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸甲酯

化合物 62B

(S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸

[0669] 步骤1:向20mL小瓶中添加(4S)-4-羟基吡咯烷-2-酮(500mg,4.95mmol,1当量)和甲醇(MeOH)(5mL)和HCl(6M,5mL)。将所得混合物在80℃下搅拌12h。通过LCMS监测反应。将所得混合物减压浓缩,得到呈无色油状物的(S)-4-氨基-3-羟基丁酸甲酯盐酸盐(800mg,99%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.10min,m/z=134.0[M+H]$^+$。

[0670] 步骤2:向20mL小瓶中添加(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸甲酯(500mg,3.76mmol,1当

量)、乙腈(MeCN)(8mL)、K_2CO_3(1.04g,7.51mmol,2当量)和氯甲酸苄酯(832mg,4.88mmol,1.3当量)。将所得混合物在80℃下搅拌2h。通过LCMS监测反应。通过在室温下加水(10mL)猝灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,得到残余物,其通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,乙腈(MeCN)水溶液,在10min内40%至60%梯度;检测器,UV 220/254nm),得到呈黄色油状物的(3S)-4-{[(苄基氧基)羰基]氨基}-3-羟基丁酸甲酯(200mg,20%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.53min,m/z=268.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.36-7.27(m,5H),7.23(t,J=6.0Hz,1H),5.01(s,1H),4.98(d,J=14.1Hz,2H),3.96-3.87(m,1H),3.59(s,3H),3.11-3.01(m,1H),3.04-2.94(m,1H),2.51-2.43(m,1H),2.30-2.19(m,1H)。

[0671] 步骤3:向20mL小瓶中添加(3S)-4-{[(苄基氧基)羰基]氨基}-3-羟基丁酸甲酯(270mg,1.01mmol,1当量)和二氯甲烷(DCM)(3mL)。在0℃下向上述混合物中逐滴添加二乙基氨基三氟化硫(DAST)(977mg,6.06mmol,6当量)。将所得混合物在室温下再搅拌1h。通过LCMS监测反应。通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$(水溶液)(10mL)猝灭反应。所得混合物用DCM(30mL)萃取。合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并在过滤后,将滤液减压浓缩,得到残余物,其通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,乙腈(MeCN)水溶液,在10min内0%至30%梯度;检测器,UV 220/254nm),得到呈黄色油状物的(3R)-4-{[(苄基氧基)羰基]氨基}-3-氟丁酸甲酯(130mg,48%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.61min,m/z=270.0$[M+H]^+$。

[0672] 步骤4:向50mL圆底烧瓶中添加(3R)-4-{[(苄基氧基)羰基]氨基}-3-氟丁酸甲酯(110mg,0.41mmol,1当量)、甲醇(MeOH)(5mL)、Pd/C(435mg,4.09mmol,10当量)和HCl(12M,0.1mL)。将所得混合物在50℃和氢(H_2)气氛下搅拌12h。通过LCMS监测反应。将所得混合物过滤,用MeOH(30mL)洗涤滤饼。将滤液减压浓缩,得到呈白色固体的(R)-4-氨基-3-氟丁酸甲酯盐酸盐(70mg,80%纯度)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.10min,m/z=136.0$[M+H]^+$。

[0673] 步骤5:向8mL小瓶中添加2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酸(实施例14步骤6的产物)(50mg,0.17mmol,1当量)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2mL)、(R)-4-氨基-3-氟丁酸甲酯盐酸盐(91.5mg,0.68mmol,4当量)、[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(77.3mg,0.20mmol,1.2当量)和三乙胺(TEA)(51.4mg,0.51mmol,3当量)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过LCMS监测反应。通过在室温下加水(5mL)猝灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x15mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,得到残余物,其通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,乙腈(MeCN)水溶液,在10min内25%至40%梯度;检测器,UV 220/254nm),得到呈黄色油状物的(R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸甲酯(化合物62A-OMe)(30mg,43%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.82min,m/z=413.0$[M+H]^+$。

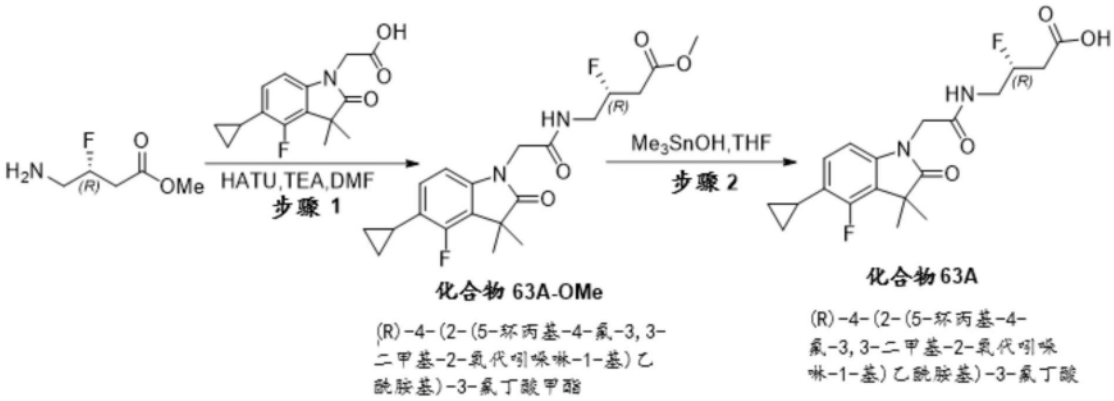
[0674] 步骤6:向8mL小瓶中添加化合物62A-OMe(20mg,0.05mmol,1当量)、四氢呋喃(THF)(1mL)和三甲基氢氧化锡(35.1mg,0.19mmol,4当量)。将所得混合物在60℃下搅拌12h。通过LCMS监测反应。在室温下用水(10mL)猝灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(30mL)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,得到粗产物(20mg,90%纯度),其通过Prep-HPLC(XBridge Prep Phenyl柱,19*250mm,5μm;流动

相A:水(0.1%TFA),流动相B:乙腈(MeCN);流速:25mL/min;梯度:在9min内43%B至53%B;波长:254nm/220nm;HPLC RT(min):9.0)纯化,得到呈白色固体的(R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸(化合物62A)(3.6mg,19%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.40min,m/z=399.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ6.74-6.65(m,1H),5.08-4.89(m,1H),4.55(d,J=1.7Hz,2H),3.63-3.53(m,1H),3.53-3.43(m,1H),2.75-2.64(m,1H),2.66-2.59(m,1H),2.10-1.98(m,1H),1.51(s,6H),1.04-0.93(m,2H),0.73-0.64(m,2H)。

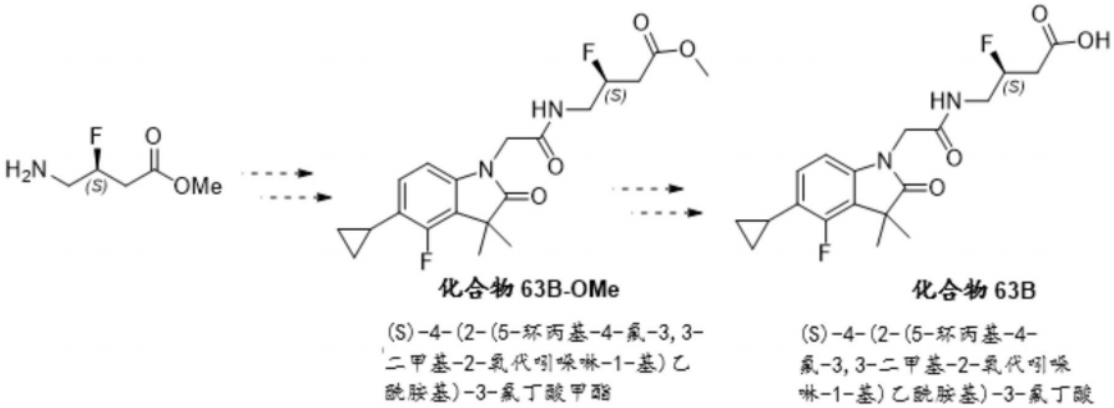
[0675] (S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸(化合物62B)和(S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸甲酯(化合物62B-OMe)可以使用(4R)-4-羟基吡咯烷-2-酮代替(4S)-4-羟基吡咯烷-2-酮作为起始材料,按照实施例19的步骤1-6合成。

实施例20:(R)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸(化合物63A)、(S)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸(化合物63B)、(R)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸甲酯(化合物63A-OMe)和(S)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸甲酯(化合物63B-OMe)

方案20A.



方案20B.



[0676] 步骤1:向8mL小瓶中添加(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸(实施例13步骤3的产物)(40mg,0.15mmol,1当量)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(1mL)、(R)-4-氨基-3-氟丁酸甲酯HCl盐(实施例19步骤4的产物)(99.0mg,0.58mmol,4当量)、[双(二甲基

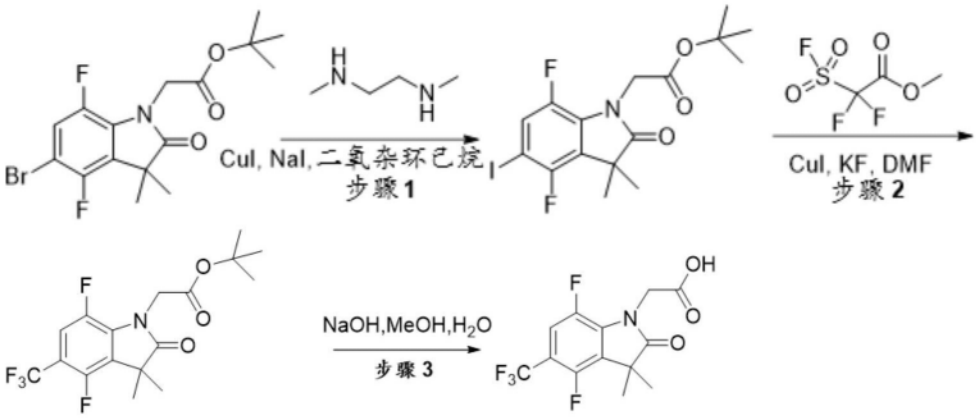
氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(41.7mg,0.17mmol,1.20当量)和三乙胺(TEA)(43.8mg,0.43mmol,3当量)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过LCMS监测反应。在室温下用水(5mL)猝灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x15mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x5mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,得到残余物,其通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,乙腈(MeCN)水溶液,在10min内40%至50%梯度;检测器,UV 220/254nm),得到呈黄色油状物的(R)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸甲酯(化合物63A-OMe)(50mg,88%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.04min,m/z=395.0$[M+H]^+$。

[0677] 步骤2:向8mL小瓶中添加化合物63A-OMe(40mg,0.10mmol,1当量)、四氢呋喃(THF)(1mL)和三甲基氢氧化锡(55.0mg,0.30mmol,3当量),并将所得混合物在60℃下搅拌12h。通过LCMS监测反应。通过在室温下加水(5mL)猝灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x10mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x5mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,得到粗产物(40mg,80%产率),其通过Prep-HPLC(Xselect CSH OBD柱30*150mm,5umn;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:乙腈(MeCN);流速:60mL/min;梯度:在10min内35%B至45%B;波长:254nm/220nm;HPLC RT(min):9.4)纯化,得到呈白色固体的(R)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸(化合物63A)(13.1mg,34%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.52min,m/z=381.0$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.46-12.42(m,1H),8.45(t,J=5.7Hz,1H),6.89(t,J=7.8Hz,1H),6.65(d,J=8.1Hz,1H),5.00-4.78(m,1H),4.33(s,2H),3.48-3.32(m,2H),2.74-2.62(m,1H),2.60-2.51(m,1H),2.03-1.92(m,1H),1.38(s,6H),0.96-0.87(m,2H),0.69-0.61(m,2H)。

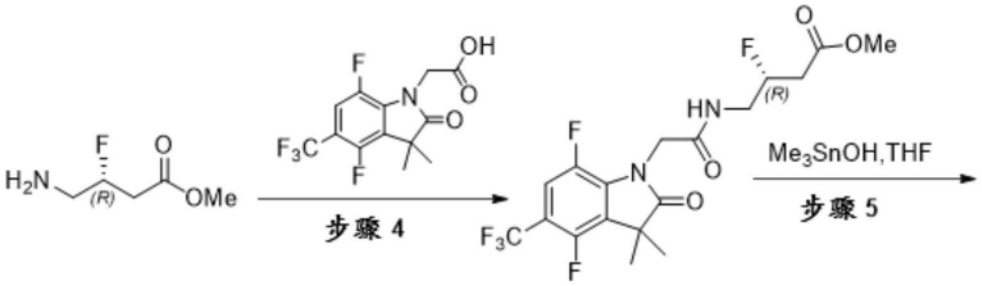
[0678] (S)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸(化合物63B)和(S)-4-(2-(5-环丙基-4-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸甲酯(化合物63B-OMe)可以使用(4R)-4-羟基吡咯烷-2-酮代替(4S)-4-羟基吡咯烷-2-酮作为起始材料按照实施例19的步骤1-4合成,得到(S)-4-氨基-3-氟丁酸甲酯HCl盐,以及按照实施例20的步骤1-2合成。

实施例21:(R)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸(化合物64A)、(S)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸(化合物64B)、(R)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸甲酯(化合物64A-OMe)和(S)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸甲酯(化合物64B-OMe)

方案21A.

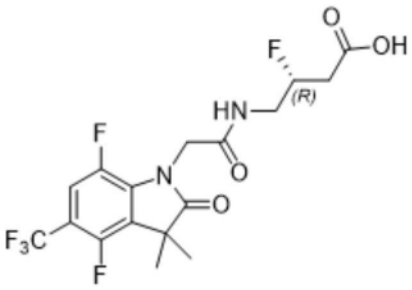


方案21B.



化合物 64A-OMe

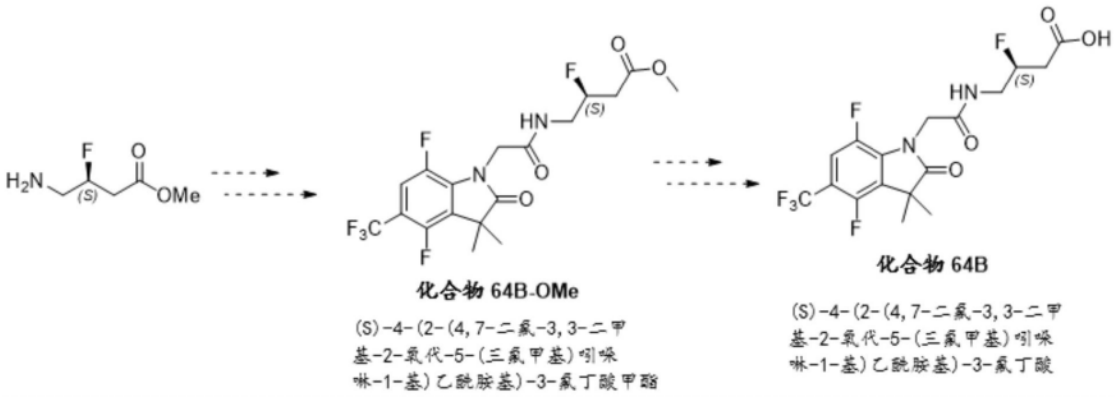
(R)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸甲酯



化合物 64A

(R)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸

方案21C.



[0679] 步骤1:在室温下向30mL密封管中添加2-(5-溴-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸叔丁酯(500mg,1.28mmol,1当量)(实施例14步骤4的产物)、CuI(488mg,2.56mmol,2当量)、NaI(1540mg,10.24mmol,8当量)、1,4-二氧杂环己烷(7.5mL)和甲基[2-(甲基氨基)乙基]胺(226mg,2.56mmol,2当量)。将所得混合物在120℃和氮气氛下搅拌2h。通过LCMS监测反应。将所得混合物减压浓缩。残余物通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,MeCN水溶液,在30min内0%至100%梯度;检测器,UV 254nm),得到呈棕色固体的2-(4,7-二氟-5-碘-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸叔丁酯(190mg,34%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.027min,m/z=438[M+1]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.79-7.71(m,1H),4.51-4.44(m,2H),1.45(s,6H),1.40(d,J=1.4Hz,9H)。

[0680] 步骤2:在室温下向8mL密封管中添加2-(4,7-二氟-5-碘-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸叔丁酯(180mg,0.39mmol,1当量)、CuI(157mg,0.81mmol,2当量)、KF(71.8mg,1.23mmol,3当量)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2mL)和2,2-二氟-2-磺基乙酸甲酯(158mg,0.81mmol,2当量)。将所得混合物在100℃和氮气氛下搅拌2h。通过LCMS监测反应。在室温下用水(2mL)猝灭反应。所得混合物用二氯甲烷(DCM)(3x8mL)萃取。合并的有机层用水(3x5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,MeCN水溶液,在30min内0%至100%梯度;检测器,UV 254nm),得到呈棕色油状物的2-[4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚-1-基]乙酸叔丁酯(100mg,64%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.011min,m/z=380[M+1]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.83-7.77(m,1H),4.54(d,J=2.3Hz,2H),1.45(s,6H),1.41(s,9H)。

[0681] 步骤3:在室温下向8mL小瓶中添加2-[4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚-1-基]乙酸异丙酯(100mg,0.06mmol,1当量)、甲醇(MeOH)(1mL)、H_2O(0.5mL)和NaOH(219mg,1.08mmol,20当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应。用HCl(1M,2mL)将混合物酸化至pH 5。所得混合物用二氯甲烷(DCM)(3x5mL)萃取。合并的有机层用水(3x5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。这产生呈白色固体的[4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚-1-基]乙酸(60mg,70%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.752min,m/z=322[M-1]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.82-7.74(m,1H),4.54(d,J=2.3Hz,2H),1.45(s,6H)。

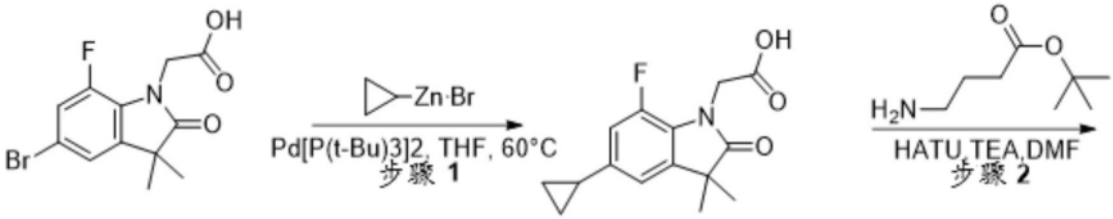
[0682] 步骤4:向25mL圆底烧瓶中添加[4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚-1-基]乙酸(50mg,0.15mmol,1当量)、(R)-4-氨基-3-氟丁酸甲酯HCl盐(实施例19步骤4的产物)(31.4mg,0.23mmol,1.5当量)、[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-

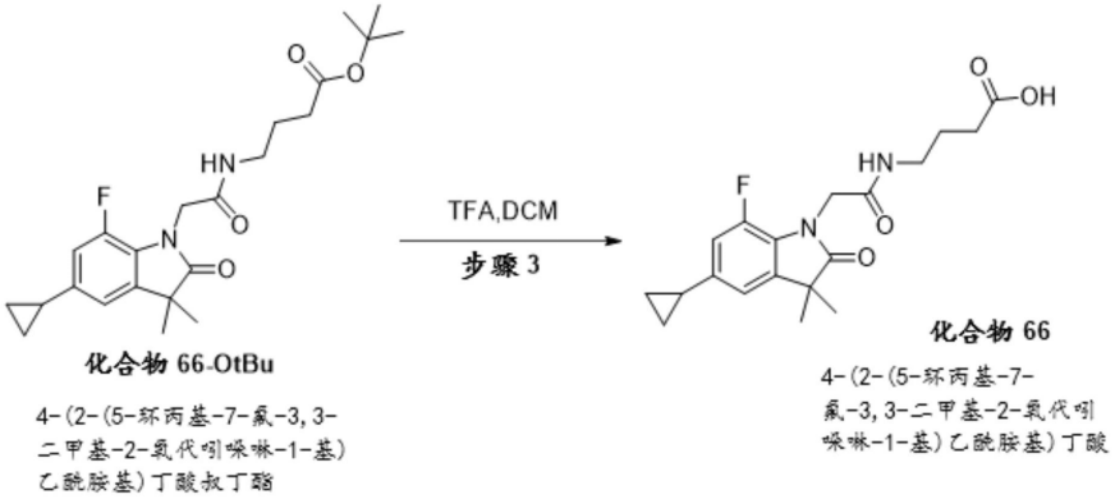
b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(88mg,0.23mmol,1.5当量)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(60.0mg,0.46mmol,3当量)和N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3mL)。将溶液在60℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进程。通过在室温下加水(5mL)猝灭反应。用乙酸乙酯(EtOAc)(3x10mL)萃取水层。将有机相减压浓缩。残余物通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,乙腈(MeCN)水溶液,在10min内10％至50％梯度;检测器,UV 254/220nm),得到呈黄色油状物的(R)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸甲酯(化合物64A-OMe)(40mg,59％产率)。LCMS:(ES,m/z):RT＝0.74min,m/z＝441.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.49(d,J＝10.8Hz,1H),4.58(d,J＝1.9Hz,1H),4.27(d,J＝4.9Hz,2H),3.55-3.43(m,2H),3.42(s,3H),2.35-2.13(m,2H),1.35(s,6H)。

[0683] 步骤5:向25mL圆底烧瓶中添加化合物64A-OMe(30mg,0.06mmol,1当量)、三甲基氢氧化锡(36.96mg,0.20mmol,3当量),1当量)和四氢呋喃(THF)(2mL)。将溶液在60℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进程。将所得混合物过滤,用乙腈(2x10mL)洗涤滤饼。将滤液减压浓缩,得到粗产物(25mg,85％产率),其通过Prep-HPLC(Xselect CSH OBD柱30*150mm,5um;流动相A:水(0.1％FA),流动相B:乙腈(MeCN);流速:60mL/min;梯度:在10min内36％B至46％B;波长:254nm/220nm;HPLC RT(min):8.15)纯化,得到呈灰白色固体的(R)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸(化合物64A)(13.6mg,27％产率)。LCMS:(ES,m/z):RT＝1.33min,m/z＝427.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.49(d,J＝10.8Hz,1H),5.06(q,J＝5.7Hz,1H),4.63(d,J＝1.9Hz,2H),3.65-3.54(m,1H),3.54-3.44(m,1H),2.74-2.65(m,1H),2.67-2.59(m,1H),1.55(s,6H)。

[0684] (S)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸(化合物64B)和(S)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-氟丁酸甲酯(化合物64B-OMe)可以使用(4R)-4-羟基吡咯烷-2-酮代替(4S)-4-羟基吡咯烷-2-酮作为起始材料按照实施例19的步骤1-4合成,得到(S)-4-氨基-3-氟丁酸甲酯HCl盐,以及按照实施例21的步骤1-2合成。

实施例22:4-(2-(5-环丙基-7-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸(化合物66)和4-(2-(5-环丙基-7-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸叔丁酯(化合物66-OtBu)





[0685] 步骤1:在室温下向40mL密封管中添加(5-溴-7-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸(200mg,0.633mmol,1当量)(实施例8步骤4的产物)、双(三叔丁基膦)钯(0)(Pd[P(t-Bu)$_3$)]$_2$)(97mg,0.19mmol,0.30当量)、溴(环丙基)锌(354mg,1.90mmol,3当量)和四氢呋喃(THF)(5mL)。将所得混合物在60℃和氮气氛下搅拌2h。所需产物可通过LCMS检测。粗产物直接通过C18反相急骤色谱法(水:乙腈=8:2)纯化,得到呈白色固体的(5-环丙基-7-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸(180mg,92%产率)。LCMS(LCMS,ESI):RT=0.84min,m/z=277[M+H]$^+$。

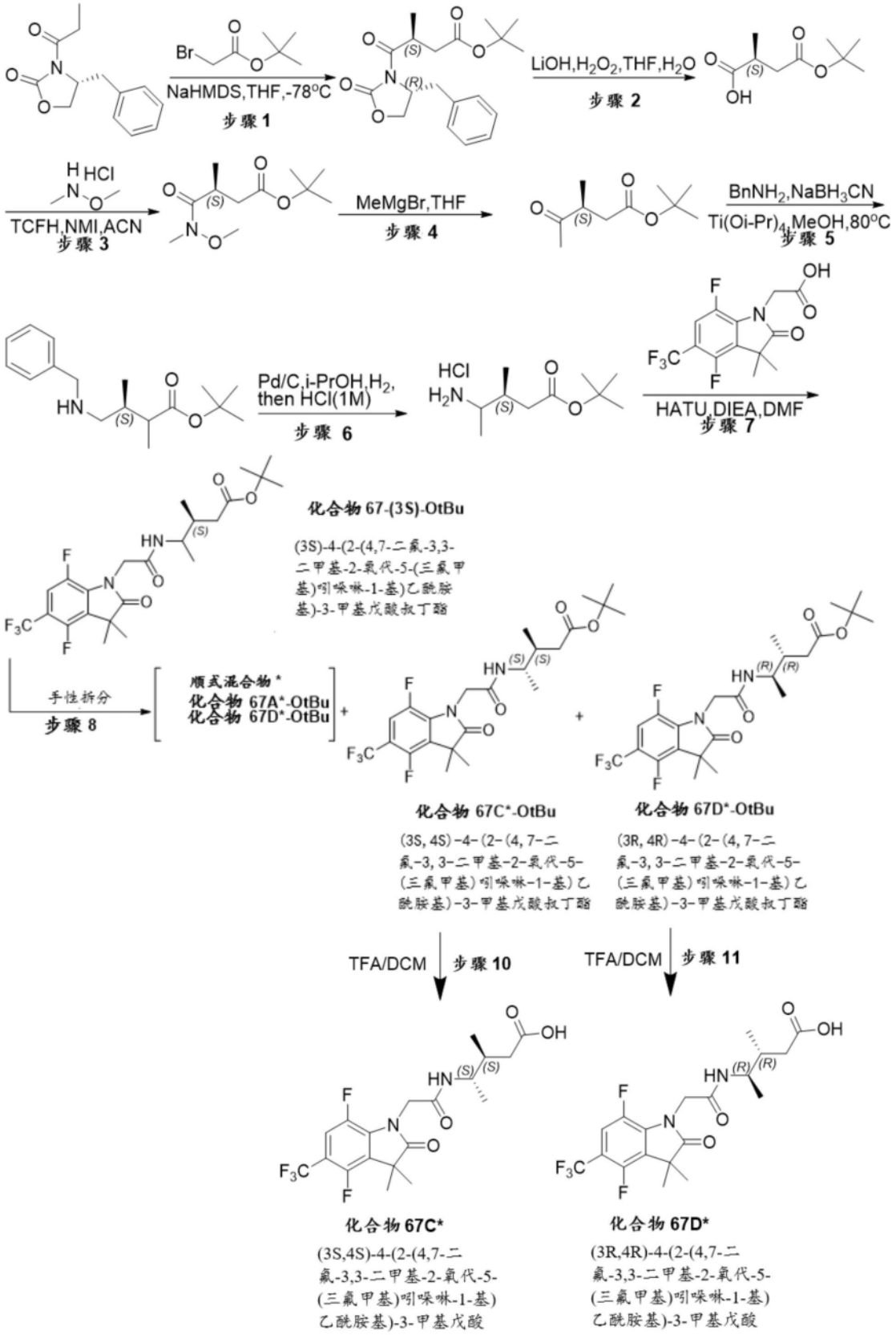
[0686] 步骤2:在室温下向20mL密封管中添加(5-环丙基-7-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酸(170mg,0.613mmol,1当量)、4-氨基丁酸叔丁酯(147mg,0.919mmol,1.5当量)、[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(280mg,0.736mmol,1.2当量)、三乙胺(TEA)(310mg,3.07mmol,5当量)和N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3mL)。将所得混合物在室温和空气气氛下搅拌1h。残余物直接通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,MeCN水溶液,在15min内40%至50%梯度;检测器,UV 254nm和220nm),得到呈灰白色固体的4-[2-(5-环丙基-7-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]丁酸叔丁酯(本文中也称为4-(2-(5-环丙基-7-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸叔丁酯;化合物66-OtBu)(200mg,78%产率)。LCMS(LCMS,ESI):RT=1.01min,m/z=418[M+H]$^+$。

[0687] 步骤3:在室温下向8mL密封管中添加4-[2-(5-环丙基-7-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]丁酸叔丁酯(100mg,0.239mmol,1当量)、三氟乙酸(TFA)(2mL,26.9mmol,113当量)和二氯甲烷(DCM)(4mL)。将所得混合物在室温和空气气氛下搅拌1h。将所得混合物减压浓缩。粗产物通过C18反相急骤色谱法(水:乙腈=6:4)纯化,得到呈白色固体的4-(2-(5-环丙基-7-氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸(化合物66)(76.1mg,88%产率)。LCMS(LCMS,ESI):RT=1.01min,m/z=418[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δ12.00(s,1H),8.12(t,J=5.7Hz,1H),6.99(d,J=1.6Hz,1H),6.78(dd,J=13.0,1.6Hz,1H),4.33(d,J=1.7Hz,2H),3.08(q,J=6.6Hz,2H),2.22(t,J=7.4Hz,2H),1.91(tt,J=8.5,5.1Hz,1H),1.63(p,J=7.2Hz,2H),1.29(s,6H),0.97-0.86(m,2H),0.71-0.62(m,2H)。

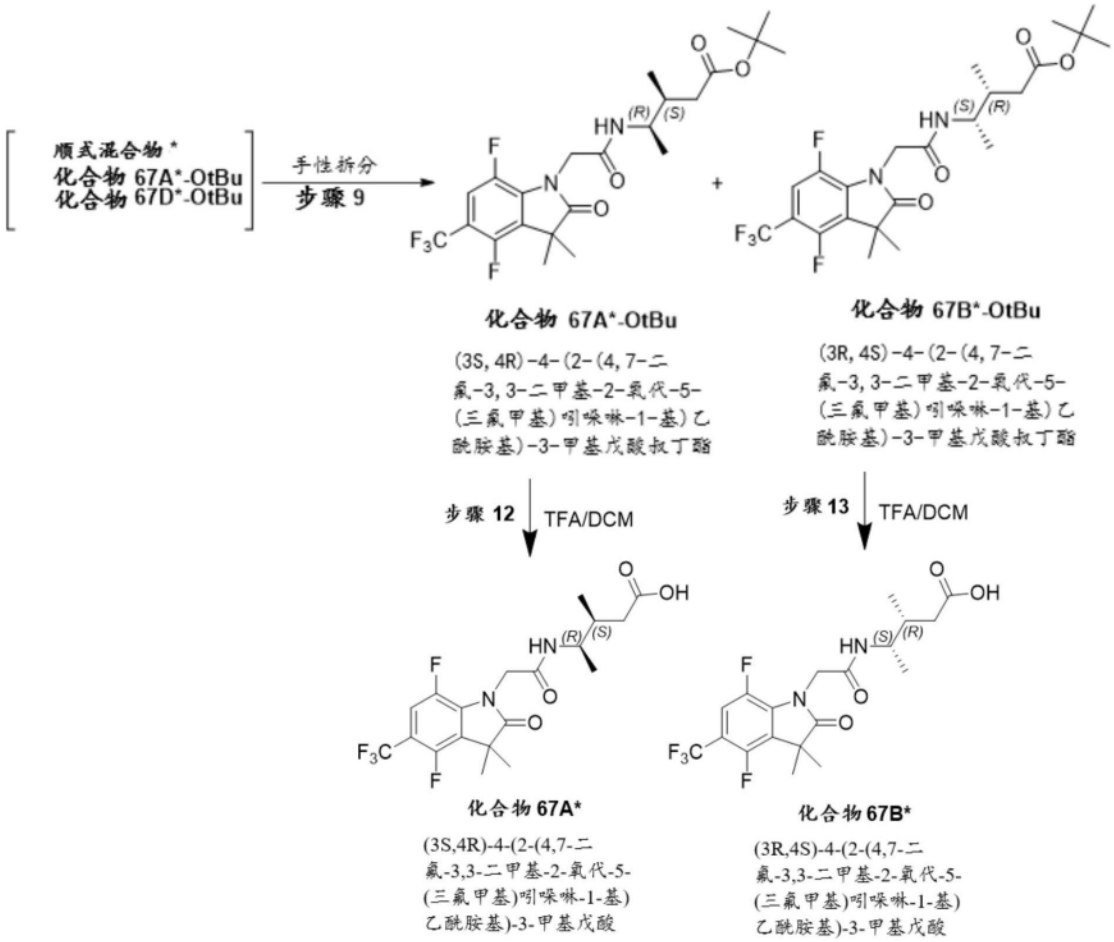
实施例23:4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙

酰胺基)-3-甲基戊酸(化合物67,rac-67)、(3S,4R)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸(化合物67A*)、(3R,4S)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸(化合物67B*)、(3S,4S)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸(化合物67C*)、(3R,4R)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸(化合物67D*)、(3S,4R)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯(化合物67A*-OtBu)、(3R,4S)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯(化合物67B*-OtBu)、(3S,4S)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯(化合物67C*-OtBu)和(3R,4R)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯(化合物67D*-OtBu)

方案23A.


NaHMDS,THF,-78°C
步骤 1
LiOH,H2O2,THF,H2O
步骤 2
TCFH,NMI,ACN
步骤 3
MeMgBr,THF
步骤 4
BnNH2,NaBH3CN
Ti(Oi-Pr)4,MeOH,80°C
步骤 5
Pd/C,i-PrOH,H2,
then HCl(1M)
步骤 6
HATU,DIEA,DMF
步骤 7
化合物 67-(3S)-OtBu
(3S)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯
手性拆分
步骤 8
顺式混合物 *
化合物 67A*-OtBu
化合物 67D*-OtBu
化合物 67C*-OtBu
(3S, 4S)-4-(2-(4, 7-二氟-3, 3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯
化合物 67D*-OtBu
(3R, 4R)-4-(2-(4, 7-二氟-3, 3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯
TFA/DCM
步骤 10
TFA/DCM
步骤 11
化合物 67C*
(3S,4S)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸
化合物 67D*
(3R,4R)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸

方案23B.



[0688] 步骤1:在-78℃和氮气氛下向(4R)-4-苄基-3-丙酰基-1,3-噁唑烷-2-酮(13.6g,58.3mmol,1当量)在四氢呋喃(THF)(10mL)中的溶液中逐滴加入六甲基二硅氮化钠(NaHMDS)(70mL,70mmol,1.2当量,在THF中1M)。将反应混合物在-78℃下搅拌30min。然后向混合物中添加2-溴乙酸叔丁酯(17.1g,87.5mmol,1.5当量)。将所得混合物在-78℃下再搅拌2h,然后缓慢升温至室温。通过LCMS监测反应。用饱和NH_4Cl(100mL)猝灭反应,然后将混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x40mL)萃取,经无水Na_2SO_4干燥,将所得混合物减压浓缩,得到残余物,其通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(4:1)洗脱,得到呈白色固体的(3S)-4-[(4R)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基-4-氧代丁酸叔丁酯(19g,80%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.21min,m/z=348.2$[M+H]^+$;^1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ7.30(t,J=5.0Hz,5H),4.65(s,1H),4.43-4.28(m,1H),4.17(d,J=9.5Hz,1H),3.97(d,J=10.1Hz,1H),3.08-2.82(m,2H),2.76-2.60(m,1H),2.48-2.36(m,1H),1.41(t,J=2.5Hz,9H),1.09(dd,J=6.5,3.3Hz,3H)。

[0689] 步骤2:在0℃下向(3S)-4-[(4R)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基-4-氧代丁酸叔丁酯(19g,54.7mmol,1当量)在四氢呋喃(THF)(100mL)中的溶液中加入H_2O_2(49.8g,1460mmol,26.8当量,30%水溶液)。将所得溶液在0℃下搅拌5min。然后在0℃下向上述溶液中添加LiOH(3.93g,164mmol,3当量)的H_2O(20mL)溶液。将所得混合物在室温下再搅拌2h。通过LCMS监测反应。在室温下用饱和碳酸氢钠(100mL)猝灭反应。用乙酸乙酯(EtOAc)(3x40mL)萃取水层。用1M HCl(水溶液)将水相调节至pH 4。所得水相然后用EtOAc(3x40mL)萃取,并且有机相经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,得到呈无色油状

物的(2S)-4-(叔丁氧基)-2-甲基-4-氧代丁酸(7.54g,73％产率)。LCMS(ES,m/z):RT＝0.73min,m/z＝187.1[M-H]$^-$。

[0690] 步骤3:向(2S)-4-(叔丁氧基)-2-甲基-4-氧代丁酸(7.5g,39.9mmol,1当量)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(2.92g,47.8mmol,1.2当量)在乙腈(MeCN)(40mL)中的溶液中加入氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒六氟磷酸盐(TCFH)(13.4g,47.8mmol,1.2当量)和N-甲基咪唑(NMI)(9.81g,120mmol,3当量)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过LCMS监测反应。将所得混合物减压浓缩。在室温下用水(50mL)猝灭反应。用乙酸乙酯(EtOAc)(3x30mL)萃取水层。将所得混合物减压浓缩。残余物通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,MeCN水溶液,在10min内45％至55％梯度;检测器,UV 254nm),得到呈无色油状物的(3S)-3-[甲氧基(甲基)氨基甲酰基]-3-甲基丙酸叔丁酯(5.54g,60％产率)。LCMS:(ES,m/z):RT＝0.93min,m/z＝232.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ3.72(s,3H),3.10(s,3H),2.71-2.59(m,1H),2.36-2.18(m,2H),1.38(s,9H),1.02(d,J＝7.0Hz,3H)。

[0691] 步骤4:在-78℃和氮气氛下向50mL三颈圆底烧瓶中添加(3S)-3-[甲氧基(甲基)氨基甲酰基]-3-甲基丙酸叔丁酯(1.00g,4.32mmol,1当量)和四氢呋喃(THF)(15mL)。在-78℃下向上述混合物中逐滴添加甲基溴化镁(MeMgBr)(13mL,113mmol,26.1当量,在THF中1M)。将所得混合物在-40℃下再搅拌2h。通过GCMS监测反应。用饱和NH_4Cl(50mL)猝灭反应。用CH_2Cl_2(3x20mL)萃取水层。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/石油醚(1:3)洗脱,得到呈黄色油状物的(3S)-3-甲基-4-氧代戊酸叔丁酯(790mg,59％产率)。GCMS:RT＝3.58min,m/z＝186.1[M]。

[0692] 步骤5:向20mL小瓶中添加(3S)-3-甲基-4-氧代戊酸叔丁酯(550mg,1.77mmol,1当量)、苄胺(380mg,3.54mmol,2当量)、$Ti(Oi\text{-}Pr)_4$(252mg,0.89mmol,0.5当量)和甲醇(MeOH)(5mL)。将所得混合物在80℃下搅拌1h。在室温下向上述混合物中添加氰基硼氢化钠($NaBH_3CN$)(334mg,5.32mmol,3当量)。将所得混合物在室温下再搅拌过夜。在室温下用水(20mL)猝灭反应。将所得混合物过滤,用MeOH(3x5mL)洗涤滤饼。用CH_2Cl_2(3x20mL)萃取水层。将滤液减压浓缩。残余物通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,MeCN水溶液,在10min内50％至60％梯度;检测器,UV 254nm),得到呈黄色油状物的(3S)-4-(苄基氨基)-3-甲基戊酸叔丁酯(320mg,46％产率)。LCMS(ES,m/z):RT＝1.29min,m/z＝278.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.36-7.26(m,4H),7.24-7.17(m,1H),3.77-3.59(m,2H),2.45(dd,J＝14.7,4.4Hz,1H),2.05-1.93(m,1H),1.87(dd,J＝14.7,9.5Hz,2H),1.38(d,J＝7.7Hz,9H),0.90(t,J＝7.4Hz,3H),0.83(d,J＝6.7Hz,3H)。

[0693] 步骤6:向8mL小瓶中添加(3S)-4-(苄基氨基)-3-甲基戊酸叔丁酯(300mg,1.08mmol,1当量)、Pd/C(750mg,湿,碳上10％)和异丙醇(iPrOH)(4mL)。将所得混合物在室温和氢气氛下搅拌2h。通过LCMS监测反应。向上述混合物中添加HCl(1M,0.1mL)并再搅拌10min。将所得混合物过滤,用甲醇(MeOH)(3x5mL)洗涤滤饼。将滤液减压浓缩,得到呈棕色油状物的(3S)-4-氨基-3-甲基戊酸叔丁酯盐酸盐(180mg,44％产率)。LCMS ES,m/z):RT＝0.77min,m/z＝188.2[M+H]$^+$。

[0694] 步骤7:向8mL小瓶中添加(3S)-4-氨基-3-甲基戊酸叔丁酯盐酸盐(175mg,0.93mmol,1.2当量)、[4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚-1-基]乙酸(实施例21步骤3的产物)(151mg,0.47mmol,1当量)、[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并

[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(213mg,0.56mmol,1.2当量)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(181mg,1.40mmol,3当量)和N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2mL)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过LCMS监测反应。用水(30mL)猝灭反应。用乙酸乙酯(EtOAc)(4x20mL)萃取水层。将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(9:1)洗脱,得到呈黄色油状物的(3S)-4-(2-[4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚-1-基]乙酰胺基-3-甲基戊酸叔丁酯(220mg,58%产率)。粗产物(220mg,80%纯度)通过Prep-HPLC(XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:乙腈(MeCN);流速:60mL/min;梯度:在10min内55%B至65%B;波长:254nm/220nm;HPLC RT(min):8.8)纯化,得到呈白色固体的(3S)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸叔丁酯(化合物67-(3S)-OtBu)(100mg,35%产率)。

[0695] 步骤8:化合物67-(3S)-OtBu立体异构体混合物通过Prep-Chiral-HPLC(Lux 5um Cellulose-4,2.12*25cm,5μm;流动相A:已烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:异丙醇(IPA);流速:20mL/min;梯度:在21.5min内5%B至5%B;波长:220/254nm)拆分,得到4-{2-[4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚-1-基]乙酰胺基}-3-甲基戊酸叔丁酯异构体的假定的顺式混合物(化合物67A*-OtBu和化合物67B*-OtBu)(HPLC RT(min):12.56;30mg,13%产率);(3S,4S)-4-{2-[4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚-1-基]乙酰胺基}-3-甲基戊酸叔丁酯(化合物67C*-OtBu)(HPLC RT(min):16.37;25mg,11%产率)和(3R,4R)-4-{2-[4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚-1-基]乙酰胺基}-3-甲基戊酸叔丁酯(化合物67D*-OtBu)(HPLC RT(min):19.38;25mg,11%产率)。立体化学任意指定。

[0696] 化合物67C*-OtBu:LCMS:(ES,m/z):RT=1.67min,m/z=493.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.08(d,J=8.6Hz,1H),7.71(dd,J=10.8,5.6Hz,1H),4.43(s,2H),3.71(q,J=6.8Hz,1H),2.37-2.26(m,1H),1.98-1.87(m,2H),1.42(d,J=13.7Hz,15H),1.01(d,J=6.8Hz,3H),0.85(d,J=5.8Hz,3H)。

[0697] 化合物67D*-OtBu:LCMS:(ES,m/z):RT=1.67min,m/z=493.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.04(d,J=8.6Hz,1H),7.69(dd,J=10.8,5.6Hz,1H),4.44(d,J=2.0Hz,2H),3.86-3.73(m,1H),2.26(q,J=8.8Hz,1H),1.99-1.88(m,2H),1.44(s,6H),1.37(s,9H),1.02(d,J=6.8Hz,3H),0.86(d,J=6.2Hz,3H)。

[0698] 步骤9:4-{2-[4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚-1-基]乙酰胺基}-3-甲基戊酸叔丁酯异构体的假定的顺式混合物(化合物67A*-OtBu和化合物67B*-OtBu)(30mg)通过Prep-SFC((S,S)-Whelk-O 1 5μm Kromasil,3*25cm,5μm;流动相A:CO_2,流动相B:异丙醇(IPA);流速:90mL/min;梯度:等度10%B;柱温(℃):35;背压(巴):100;波长:220nm)纯化,得到(3S,4R)-4-(2-[4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚-1-基]乙酰胺基-3-甲基戊酸叔丁酯(化合物67A*-OtBu)(HPLC RT(min):9.05;12mg,40%产率)和(3R,4S)-4-{2-[4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚-1-基]乙酰胺基}-3-甲基戊酸叔丁酯(化合物67B*-OtBu)(HPLC RT(min):10.63;10mg,33%产率)。立体化学任意指定。

[0699] 化合物67A*-OtBu:LCMS:(ES,m/z):RT=1.32min,m/z=493.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR

(400MHz,DMSO-d_6)δ8.03(d,J=8.6Hz,1H),7.69(dd,J=10.8,5.5Hz,1H),4.44(d,J=2.0Hz,2H),3.80(q,J=7.0,5.8Hz,1H),2.26(q,J=8.8Hz,1H),2.00-1.87(m,2H),1.44(s,6H),1.37(s,9H),1.02(d,J=6.8Hz,3H),0.86(d,J=6.0Hz,3H)。

[0700] 化合物67B*-OtBu:LCMS:(ES,m/z):RT=1.31min,m/z=493.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.05(dd,J=16.2,8.6Hz,1H),7.75-7.64(m,1H),4.44(s,2H),3.86-3.65(m,1H),2.35-2.21(m,1H),1.99-1.86(m,2H),1.44(s,6H),1.39(d,J=13.6Hz,9H),1.02(dd,J=6.8,4.4Hz,3H),0.86(dd,J=6.4,2.7Hz,3H)。

[0701] 步骤10:向8mL小瓶中添加化合物67C*-OtBu(15mg,0.03mmol,1当量)、三氟乙酸(TFA)(0.2mL)和二氯甲烷(DCM)(1mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应。将所得混合物减压浓缩。将所得固体在真空下干燥,得到呈白色固体的(3S,4S)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸(化合物67C*)(11mg,84%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.21min,m/z=437.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.48(dd,J=10.8,5.5Hz,1H),4.58(t,J=1.6Hz,2H),3.85(p,J=6.6Hz,1H),2.56-2.36(m,1H),2.12-1.99(m,2H),1.55(s,6H),1.16(d,J=6.8Hz,3H),1.00(d,J=6.0Hz,3H)。

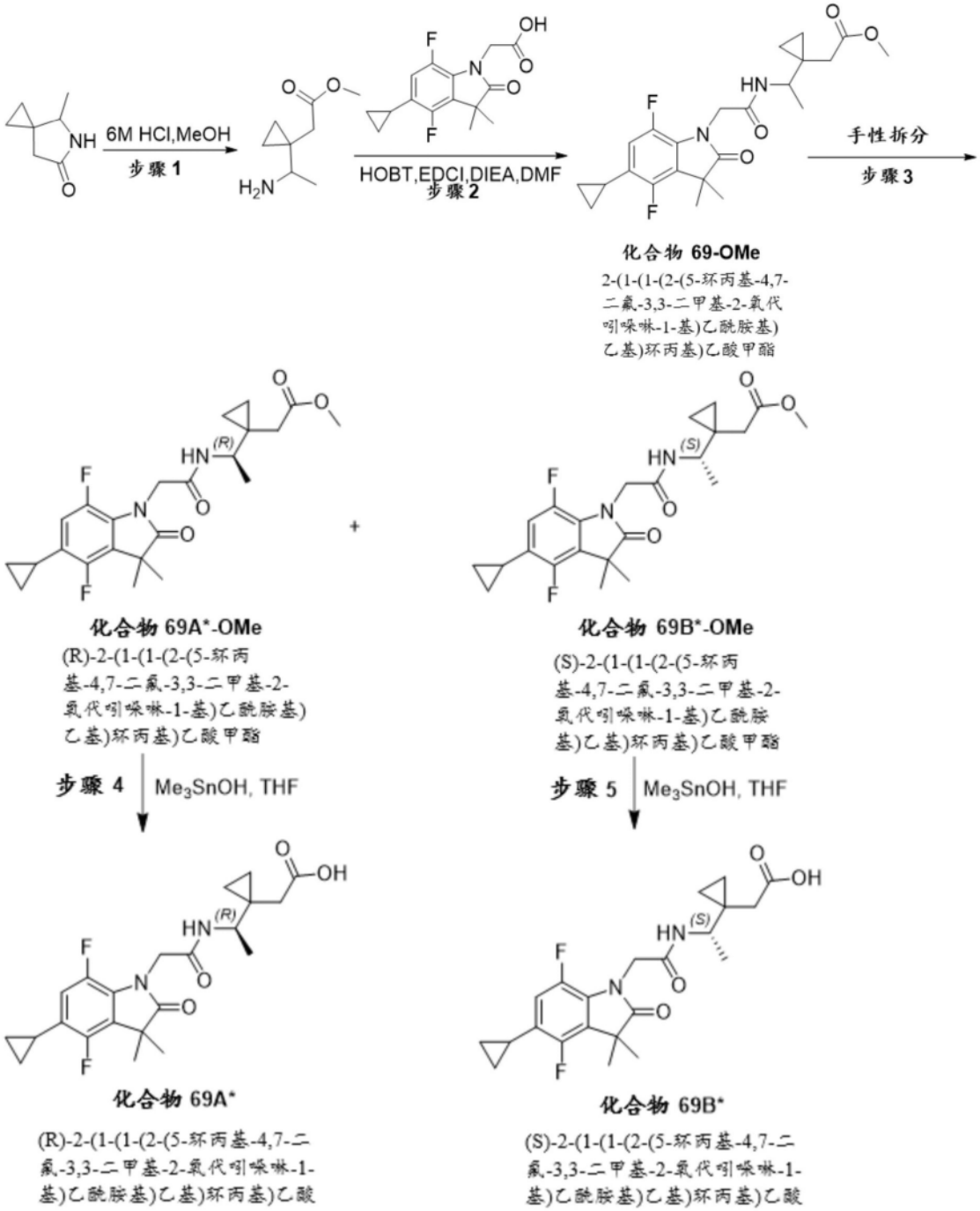
[0702] 步骤11:向8mL小瓶中添加化合物67D*-OtBu(15mg,0.03mmol,1当量)、三氟乙酸(TFA)(0.2mL)和二氯甲烷(DCM)(1mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应。将所得混合物减压浓缩。粗产物(12mg)通过Prep-HPLC(Xselect CSH OBD柱30*150mm,5μm;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:乙腈(MeCN);流速:60mL/min;梯度:在2min内5%B至5%B,在10min内40%B至50%B;波长:254nm/220nm,HPLC RT(min):7.7)纯化,得到呈白色固体的(3R,4R)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸(化合物67D*)(8.9mg,67%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.75min,m/z=437.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.01(s,1H),8.05(d,J=8.6Hz,1H),7.70(dd,J=10.8,5.6Hz,1H),4.44(d,J=2.0Hz,2H),3.88-3.63(m,1H),2.37-2.22(m,1H),2.01-1.86(m,2H),1.44(s,6H),1.03(d,J=6.8Hz,3H),0.87(d,J=6.0Hz,3H)。

[0703] 步骤12:向8mL小瓶中添加化合物67A*-OtBu(12mg,0.02mmol,1当量)、三氟乙酸(TFA)(0.1mL)和二氯甲烷(DCM)(0.5mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应。将所得混合物减压浓缩。所得混合物用水(15mL)稀释。所得溶液通过冻干进行干燥。这产生呈白色固体的(3S,4R)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸(化合物67A*)(9.2mg,87%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.62min,m/z=437.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.47(dd,J=10.8,5.5Hz,1H),4.67-4.50(m,2H),4.04-3.90(m,1H),2.44(q,J=8.9Hz,1H),2.15-2.05(m,2H),1.55(d,J=1.4Hz,6H),1.17(d,J=6.9Hz,3H),0.99(d,J=6.2Hz,3H)。

[0704] 步骤13:向8mL小瓶中添加化合物67B*-OtBu(10mg,0.02mmol,1当量)、三氟乙酸(TFA)(0.2mL)和二氯甲烷(DCM)(1mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应。将所得混合物减压浓缩,得到粗产物(10mg),其通过Prep-HPLC(Xselect CSH OBD柱30*150mm,5μm;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:乙腈(MeCN);流速:60mL/min;梯度:在2min内5%B至5%B,在10min内36%B至46%B;波长:254nm/220nm;HPLC RT(min):9.2)纯化,得到呈白色固体的(3R,4S)-4-(2-(4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-

基)乙酰胺基)-3-甲基戊酸(化合物67B*-OtBu)(2.7mg,30%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.18min,m/z=437.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.47(dd,J=11.2,5.4Hz,1H),4.59(dd,J=4.8,1.9Hz,2H),4.05-3.80(m,1H),2.55-2.35(m,1H),2.15-2.03(m,2H),1.55(s,6H),1.16(dd,J=6.8,1.2Hz,3H),1.00(d,J=6.0Hz,3H)。

实施例24:2-(1-(1-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)乙基)环丙基)乙酸(化合物69,rac-69)、(R)-2-(1-(1-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)乙基)环丙基)乙酸(化合物69A*)、(S)-2-(1-(1-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)乙基)环丙基)乙酸(化合物69B*)、(R)-2-(1-(1-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)乙基)环丙基)乙酸甲酯(化合物69A*-OMe)和(S)-2-(1-(1-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)乙基)环丙基)乙酸甲酯(化合物69B*-OMe)



[0705] 步骤1:在室温下向8mL小瓶中添加4-甲基-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮(200mg,1.59mmol,1当量)和6M HCl(1mL)和甲醇(MeOH)(1mL)。将混合物在80℃下搅拌过夜,并通过LCMS监测反应。将所得混合物减压浓缩,得到呈黄色油状物的2-[1-(1-氨基乙基)环丙基]乙酸甲酯盐酸盐(310mg,90%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.31min,m/z=158.1[M+H]$^+$。

[0706] 步骤2:在室温下向20mL小瓶中添加2-[1-(1-氨基乙基)环丙基]乙酸甲酯盐酸盐(300mg,1.54mmol,1.2当量)和2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酸(实施例14步骤6的产物)(381mg,1.29mmol,1当量)、羟基苯并三唑(HOBT)(349mg,2.58mmol,2当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDCI)(495mg,2.58mmol,2当量)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(500mg,3.87mmol,3当量)和N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(4mL)。将混合物在室温下搅拌1h,并通过LCMS监测反应。在室温下用水(10mL)猝灭反应。所

得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,MeCN水溶液(0.1%TFA),在20min内50%至60%梯度;检测器,UV 220/254nm),得到呈白色固体的2-(1-(1-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)乙基)环丙基)乙酸甲酯(化合物69-OMe)(180mg,27%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.96min,m/z=435.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ6.70(dd,J=12.0,6.0Hz,1H),4.48(t,J=2.4Hz,2H),3.79-3.69(m,1H),3.59(s,3H),2.68(dd,J=16.4,1.2Hz,1H),2.15(d,J=16.4Hz,1H),2.09-1.99(m,1H),1.53(d,J=2.6Hz,6.0H),1.13(d,J=6.8Hz,3H),1.06-0.96(m,2H),0.73-0.61(m,3H),0.60-0.54(m,1H),0.52-0.43(m,2H)。

[0707] 步骤3:化合物69-OMe通过Chiral-Prep-HPLC(Lux 5um Cellulose-4,2.12*25cm,5μm;流动相A:已烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:MeOH:EtOH=1:1--HPLC;流速:20mL/min;梯度:在14min内45%B至45%B;波长:220/254nm)纯化,得到呈白色固体的(R)-2-(1-(1-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)乙基)环丙基)乙酸甲酯(化合物69A*-OMe)(HPLC RT(min):11.79;35mg;99%纯度;LCMS:(ES,m/z):RT=0.92min,m/z=435.1[M+H]$^+$)和呈白色固体的(S)-2-(1-(1-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)乙基)环丙基)乙酸甲酯(化合物69B*-OMe)(HPLC RT(min):13.01;32mg;98%纯度;LCMS:(ES,m/z):RT=0.92min,m/z=435.1[M+H]$^+$)。立体化学任意指定。

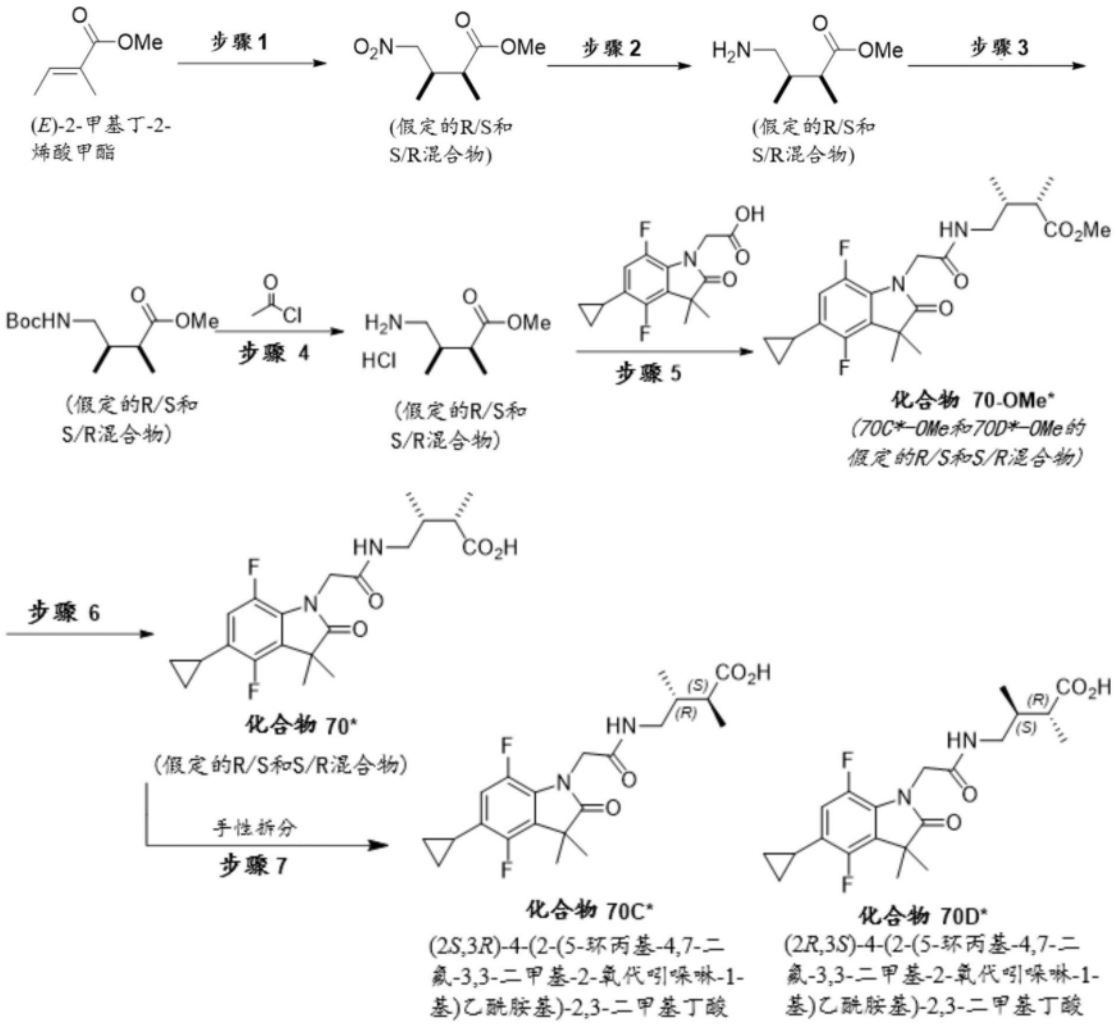
[0708] 步骤4:在室温下向8mL小瓶中添加化合物69A*-OMe(30mg,0.06mmol,1当量)、三甲基氢氧化锡(37.5mg,0.20mmol,3当量)和四氢呋喃(THF)(0.5mL)。将混合物在60℃下搅拌16h。通过LCMS监测反应。在室温下用水(10mL)猝灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x30mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,MeCN水溶液(5mmol/L NH_4HCO_3),在20min内50%至60%梯度;检测器,UV 220/254nm),得到呈白色固体的(R)-2-(1-(1-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)乙基)环丙基)乙酸(化合物69A*)(11.7mg,40%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.53min,m/z=421.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ6.69(dd,J=12.0,6.0Hz,1H),4.55-4.42(m,2H),3.61(s,1H),2.67(d,J=16.4Hz,1H),2.10-1.98(m,2H),1.52(d,J=1.6Hz,6H),1.18(d,J=6.8Hz,3H),1.03-0.93(m,2H),0.73-0.63(m,2H),0.62-0.55(m,1H),0.55-0.43(m,3H)。

[0709] 步骤5:在室温下向8mL小瓶中添加化合物69B*-OMe(30mg,0.06mmol,1当量)、三甲基氢氧化锡(37.46mg,0.2mmol,3当量)和四氢呋喃(THF)(0.5mL)。将混合物在60℃下搅拌16h。通过LCMS监测反应。在室温下用水(10mL)猝灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x30mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,MeCN水溶液(5mmol/L NH_4HCO_3),在20min内45%至60%梯度;检测器,UV 220/254nm)。这产生呈白色固体的(S)-2-(1-(1-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)乙基)环丙基)乙酸(化合物69B*)(11.5mg,40%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.49min,m/z=421.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ6.68(dd,J=12.0,6.0Hz,1H),4.51(dd,J=6.6,1.8Hz,2H),3.68-3.37(m,1H),2.72-2.68(m,1H),2.11-1.92(m,2H),1.52(s,6H),1.19(d,J=6.8Hz,

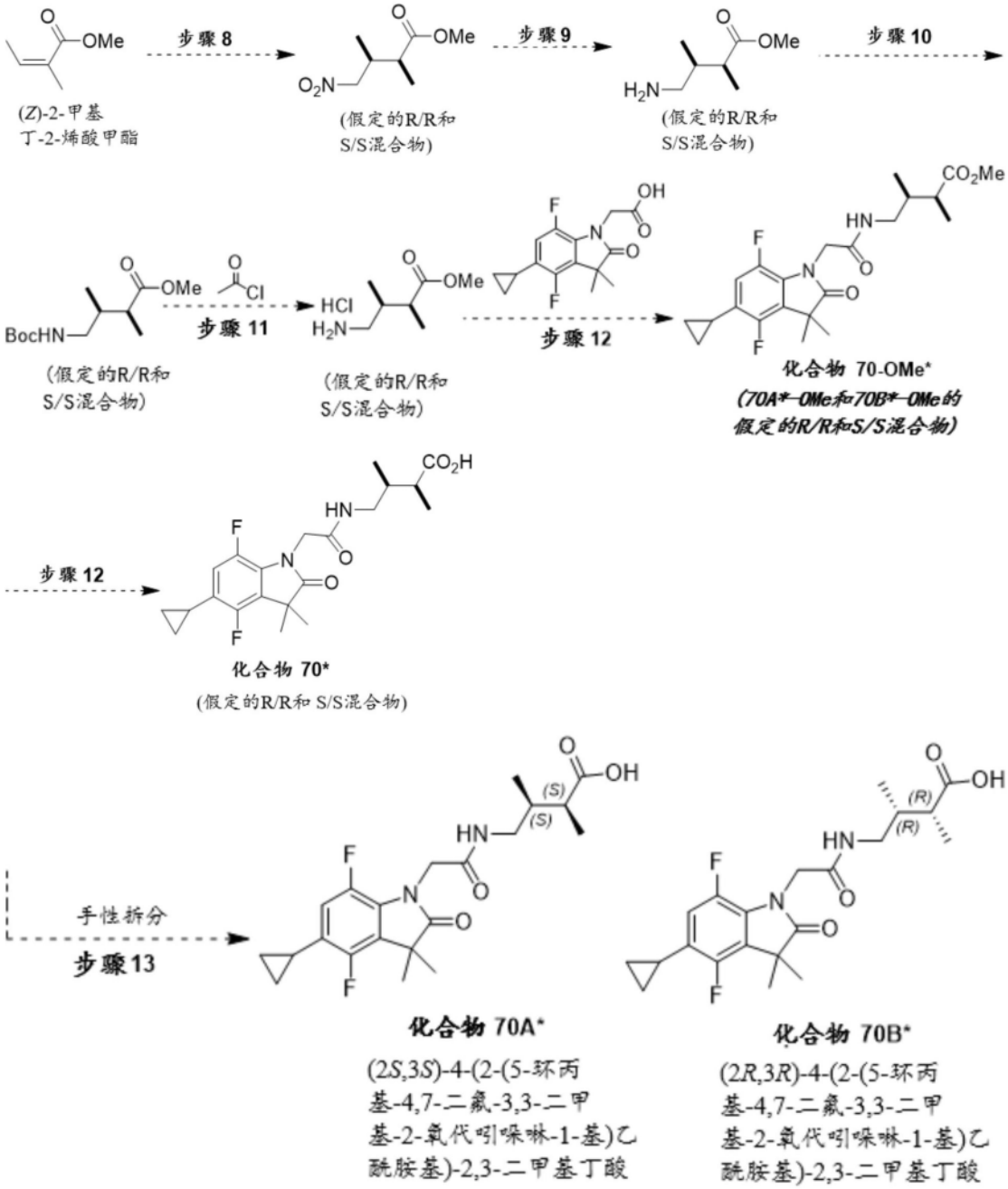
3H),1.03-0.95(m,2H),0.72-0.66(m,2H),0.61-0.41(m,4H)。

实施例25:4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-2,3-二甲基丁酸(化合物70,rac-70)、(2S,3S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-2,3-二甲基丁酸(化合物70A*)、(2R,3R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-2,3-二甲基丁酸(化合物70B*)、(2S,3R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-2,3-二甲基丁酸(化合物70C*)、(2R,3S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-2,3-二甲基丁酸(化合物70D*)、(2S,3S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-2,3-二甲基丁酸甲酯(化合物70A*-OMe)、(2R,3R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-2,3-二甲基丁酸甲酯(化合物70B*-OMe)、(2S,3R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-2,3-二甲基丁酸甲酯(化合物70C*-OMe)和(2R,3S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-2,3-二甲基丁酸甲酯(化合物70D*-OMe)

方案25A.



方案25B.



[0710] 步骤1:在室温下向40mL小瓶中添加(E)-2-甲基丁-2-烯酸甲酯(1g,8.76mmol,1当量)、K_2CO_3(1210mg,8.76mmol,1当量)、硝基甲烷(535mg,8.76mmol,1当量)和甲基三辛基氯化铵(283mg,0.7mmol,0.08当量)。将所得混合物在室温下搅拌16h。通过LCMS监测反应。将所得混合物过滤,用乙腈(5mL)洗涤滤饼。将滤液减压浓缩。这产生呈黄色油状物的粗2,3-二甲基-4-硝基丁酸甲酯(假定的S/R和R/S混合物*)(1g,49%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.479min,m/z=176.2$[M+H]^+$。

[0711] 步骤2:在室温下向250mL圆底烧瓶中添加粗2,3-二甲基-4-硝基丁酸甲酯(假定的S/R和R/S混合物*)(1g,5.70mmol,1当量)、Fe(3.18g,57.1mmol,10当量)、NH_4Cl(3.05g,57.1mmol,10当量)、H_2O(4mL)和甲醇(MeOH)(20mL)。将所得混合物在80℃和氮气氛下搅拌2h。通过LCMS监测反应。将所得混合物过滤,用MeOH(3x20mL)洗涤滤饼。将滤液减压浓缩。这产生呈棕黄色固体的4-氨基-2,3-二甲基丁酸甲酯(假定的S/R和R/S混合物*)(800mg,68%

产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.190min,m/z=146.2[M+H]$^+$。

[0712] 步骤3:在室温下向40mL小瓶中添加4-氨基-2,3-二甲基丁酸甲酯(假定的S/R和R/S混合物*)(500mg,3.44mmol,1当量)、甲醇(MeOH)(5mL)、H_2O(1mL)、二碳酸二叔丁酯((Boc)$_2$O)(1.12g,5.16mmol,1.5当量)和$NaHCO_3$(868mg,10.32mmol,3当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过在室温下加水(50mL)猝灭反应。所得混合物用CH_2Cl_2(3x50mL)萃取,并且有机相经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(1:1)洗脱,得到呈黄色油状物的4-[(叔丁氧羰基)氨基]-2,3-二甲基丁酸甲酯(假定的S/R和R/S混合物*)(300mg,28%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.783min,m/z=246.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.77(d,J=6.4Hz,1H),3.59(d,J=2.4Hz,3H),3.02-2.96(m,1H),2.85-2.75(m,1H),2.37(q,J=6.8Hz,1H),1.81-1.73(m,1H),1.37(s,9H),1.06(d,J=7.2Hz,3H),0.79(d,J=6.8Hz,3H)。

[0713] 步骤4:向8mL小瓶中添加(2S,3R)-4-[(叔丁氧羰基)氨基]-2,3-二甲基丁酸甲酯(假定的S/R和R/S混合物*)(200mg,0.81mmol,1当量)和甲醇(MeOH)(3mL),并在室温下逐滴添加乙酰氯(96.0mg,1.22mmol,1当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应。将所得混合物减压浓缩。这产生呈白色固体的4-氨基-2,3-二甲基丁酸甲酯盐酸盐(假定的S/R和R/S混合物*)(250mg,90%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.265min,m/z=146.2[M+H]$^+$。

[0714] 步骤5:在室温下向8mL小瓶中添加2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酸(实施例14步骤6的产物)(160mg,0.54mmol,1当量)、4-氨基-2,3-二甲基丁酸甲酯盐酸盐(假定的S/R和R/S混合物*)(246mg,1.35mmol,2.5当量)、乙腈(1.5mL)、氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒六氟磷酸盐(TCFH)(182mg,0.65mmol,1.2当量)和N-甲基咪唑(NMI)(133mg,1.62mmol,3当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应。通过在室温下加水(10mL)猝灭反应。所得混合物用CH_2Cl_2(3x10mL)萃取,并且有机相经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,MeCN水溶液,在30min内0%至100%梯度;检测器,UV 254/220nm),得到呈无色油状物的4-[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-2,3-二甲基丁酸甲酯(化合物70-OMe*)(假定的S/R和R/S混合物*;化合物70C*-OMe和70D*-OMe)(40mg,17%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.394min,m/z=423.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ6.69(dd,J=12.0,Hz,1H),4.51(d,J=1.6Hz,2H),3.68(d,J=0.8Hz,3H),3.30-3.14(m,2H),2.53-2.44(m,1H),2.07-2.01(m,1H),1.94(p,J=6.4Hz,1H),1.51(s,6H),1.17(dd,J=7.2Hz,3H),1.05-0.96(m,2H),0.93(dd,J=7.2Hz,3H),0.72-0.64(m,2H)。

[0715] 步骤6:在室温下向8mL小瓶中添加化合物70-OMe*(假定的S/R和R/S混合物*;化合物70C*-OMe和70D*-OMe)(30mg,0.07mmol,1当量)、四氢呋喃(THF)(1mL)、H_2O(0.20mL)和LiOH(8.50mg,0.35mmol,5当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应。用HCl(1M,2mL)将混合物调节至pH 3。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x5mL)萃取,并且有机相经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,得到呈浅黄色固体的4-[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-2,3-二甲基丁酸(化合物70*)(假定的S/R和R/S混合物*;化合物70C*和70D*)(25mg,40%纯度),其通过Prep-HPLC(XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:乙腈;流速:60mL/

min;梯度:在10min内22%B至32%B;波长:254/220nm;HPLC RT(min):11.83)纯化,得到呈浅黄色固体的(化合物70*)(假定的S/R和R/S混合物*;化合物70C*和70D*)(8mg,8%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.612min,m/z=409.2[M+H]$^{+1}$H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ6.68(dd,J=12.0Hz,1H),4.52(d,J=1.6Hz,2H),3.30-3.24(m,1H),3.18(dd,J=13.2Hz,1H),2.25-2.17(m,1H),2.06-2.01(m,1H),1.87(p,J=6.8Hz,1H),1.51(s,6H),1.12(d,J=6.8Hz,3H),1.02-0.92(m,5H),0.72-0.63(m,2H)。

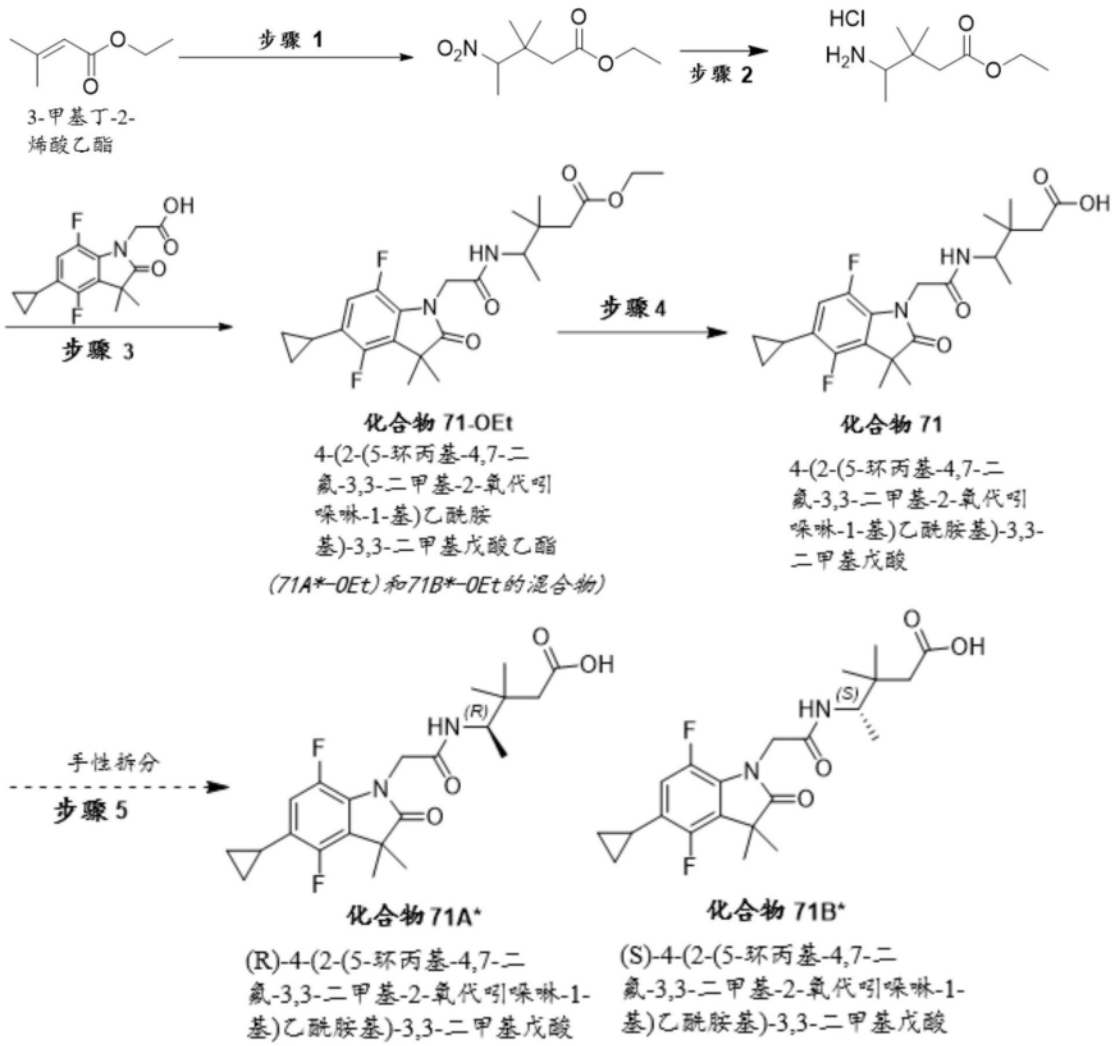
[0716] 步骤7:化合物70*的非对映异构混合物(假定的S/R和R/S混合物*;化合物70C*和70D*)(8mg,99%纯度)通过Chiral-Prep-HPLC(Lux5um Cellulose-2 2.12*25cm,5μm;流动相A:己烷(0.1%TFA),流动相B:异丙醇(IPA);流速:20mL/min;梯度:在25min内15%B至15%B;波长:220/254nm)拆分,得到呈白色固体的(2S,3R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-2,3-二甲基丁酸(化合物70C*)(HPLC RT(min):16.04;1mg;10%产率)和呈白色固体的(2R,3S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-2,3-二甲基丁酸(化合物70D*)(HPLC RT(min):20.75;0.9mg;10%产率)。立体化学任意指定。

[0717] 化合物70C*:LCMS:(ES,m/z):RT=1.306min,m/z=409.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.12(t,J=5.6Hz,1H),7.26(s,1H),6.79(dd,J=12.0Hz,1H),4.36(d,J=2.0Hz,2H),3.12(s,1H),3.07-2.97(m,1H),2.27(p,J=6.8Hz,1H),2.01-1.95(m,1H),1.77(p,J=7.2Hz,1H),1.40(s,6H),1.04(d,J=7.2Hz,3H),0.98-0.91(m,2H),0.84(d,J=6.8Hz,3H),0.75-0.64(m,2H)。

[0718] 化合物70D*:LCMS:(ES,m/z):RT=1.319min,m/z=409.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.12(t,J=5.6Hz,1H),6.79(dd,J=12.0Hz,1H),4.36(s,2H),3.12(s,1H),3.03(d,J=7.2Hz,1H),2.26(q,J=6.8Hz,1H),2.02-1.96(m,1H),1.84-1.67(m,1H),1.40(s,6H),1.04(d,J=7.2Hz,3H),0.99-0.89(m,2H),0.84(d,J=6.8Hz,3H),0.71(t,J=5.2Hz,2H)。

[0719] 步骤8-13:(2S,3S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-2,3-二甲基丁酸(化合物70A*)、(2R,3R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-2,3-二甲基丁酸(化合物70B*)以及化合物70A*-OMe和70B*-OMe可以使用(Z)-2-甲基丁-2-烯酸甲酯作为步骤1的起始材料而不是(E)-2-甲基丁-2-烯酸甲酯,按照实施例25的步骤1-7合成。

实施例26:4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3,3-二甲基戊酸(化合物71,rac-71)、(R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3,3-二甲基戊酸(化合物71A*)、(S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3,3-二甲基戊酸(化合物71B*)、(R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3,3-二甲基戊酸乙酯(化合物71A*-OEt)和(S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3,3-二甲基戊酸乙酯(化合物71B*-OEt)



[0720] 步骤1:在室温下向40mL圆底烧瓶中添加3-甲基丁-2-烯酸乙酯(10g,87.6mmol,1.00当量)、四正丁基氟化铵(TBAF)(在THF中1M,87mL,87.6mmol,1当量)和硝基乙烷(6.58g,87.6mmol,1当量)。将混合物在60℃下搅拌48h。通过LCMS监测反应。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯(6:1)洗脱,得到呈黄色油状物的3,3-二甲基-4-硝基戊酸乙酯(5g,30%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.68min,m/z=204.1[M+H]$^+$。

[0721] 步骤2:在室温下向100mL圆底烧瓶中添加3,3-二甲基-4-硝基戊酸乙酯(5g,24.6mmol,1当量)和Zn(3.22g,49.2mmol,2当量)、HCl(6M)(20mL)、四氢呋喃(THF)(20mL)。将混合物在室温下搅拌2h。通过LCMS监测反应。将所得混合物过滤,并将滤液减压浓缩,得到呈无色油状物的4-氨基-3,3-二甲基戊酸乙酯盐酸盐(1g,24%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.41min,m/z=174.1[M+H]$^+$。

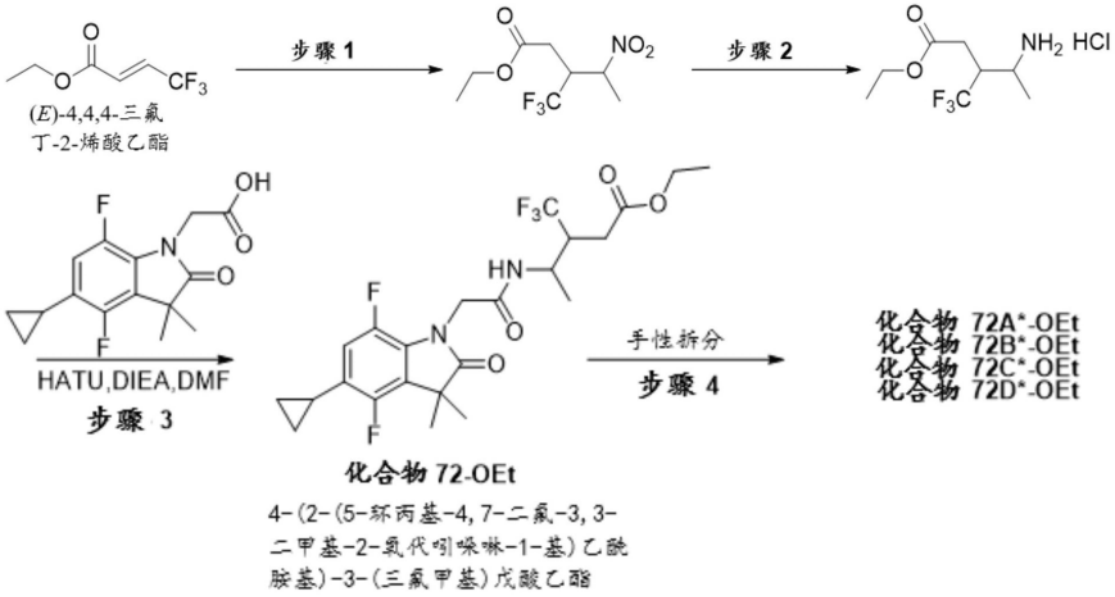
[0722] 步骤3:将4-氨基-3,3-二甲基戊酸乙酯盐酸盐(141mg,0.812mmol,1.2当量)、2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酸(实施例14步骤6的产物)(200mg,0.677mmol,1当量)、双(2-氧代-3-噁唑烷基)膦酰氯(BOPCl)(344mg,1.35mmol,2.0当量)和三乙胺(TEA)(137mg,1.35mmol,2当量)在二氯甲烷(DCM)(3mL)中的溶液在室温下搅拌2h。通过LCMS监测反应。将所得混合物减压浓缩。残余物通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,MeCN水溶液(0.1%TFA),在10min内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm),得到呈黄色油状物的4-[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-

3,3-二甲基戊酸乙酯(化合物71-OEt),其包含两种对映体的混合物:化合物71A*-OEt和化合物71B*-OEt(100mg,33%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=1.01min,m/z=451.2[M+H]$^+$。

[0723] 步骤4:将化合物71-OEt(50mg,0.11mmol,1当量)、HCl(3M,1mL)和乙酸(AcOH)(2mL)的溶液在80℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应。将所得混合物减压浓缩。残余物通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,MeCN水溶液(0.1%TFA),在10min内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm),得到粗残余物(30mg),其通过Prep-HPLC(XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:乙腈;流速:60mL/min;梯度:在7.8min内17%B至27%B;波长:254/272nm;HPLC RT(min):14.67)纯化,得到4-[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-3,3-二甲基戊酸(化合物71)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.67min,m/z=423.2[M+H]$^+$。

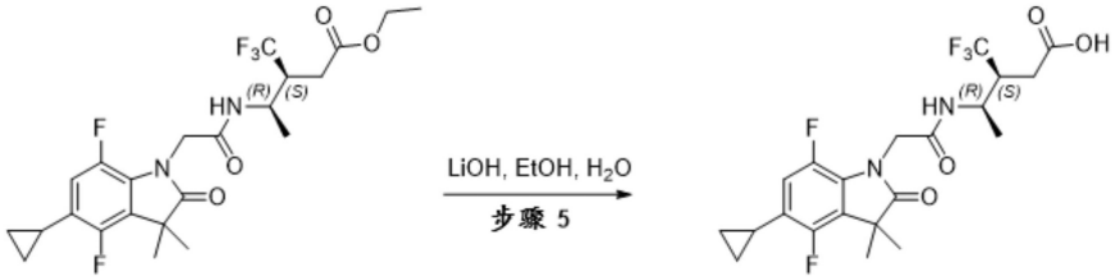
[0724] 步骤5:化合物71的立体异构体可以使用手性Prep-HPLC拆分,得到(R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3,3-二甲基戊酸(化合物71A*)和(S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3,3-二甲基戊酸(化合物71B*)。立体化学任意指定。

实施例27:4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-(三氟甲基)戊酸(化合物72,rac-72)、(3S,4R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-(三氟甲基)戊酸(化合物72A*)、(3R,4S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-(三氟甲基)戊酸(化合物72B*)、(3S,4S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-(三氟甲基)戊酸(化合物72C*)、(3R,4R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-(三氟甲基)戊酸(化合物72D*)、(3S,4R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-(三氟甲基)戊酸乙酯(化合物72A*-OEt)、(3R,4S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-(三氟甲基)戊酸乙酯(化合物72B*-OEt)、(3S,4S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-(三氟甲基)戊酸乙酯(化合物72C*-OEt)和(3R,4R)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-(三氟甲基)戊酸乙酯(化合物72D*-OEt)



化合物 72-OEt

4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-(三氟甲基)戊酸乙酯

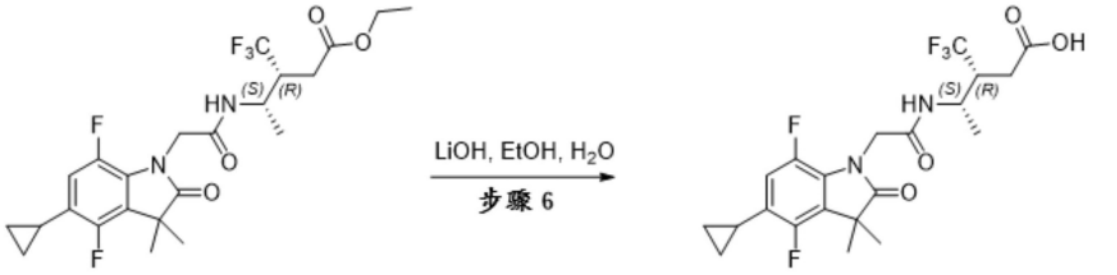


化合物 72A*-OEt

(3*S*,4*R*)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-(三氟甲基)戊酸乙酯

化合物 72A*

(3*S*,4*R*)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-(三氟甲基)戊酸

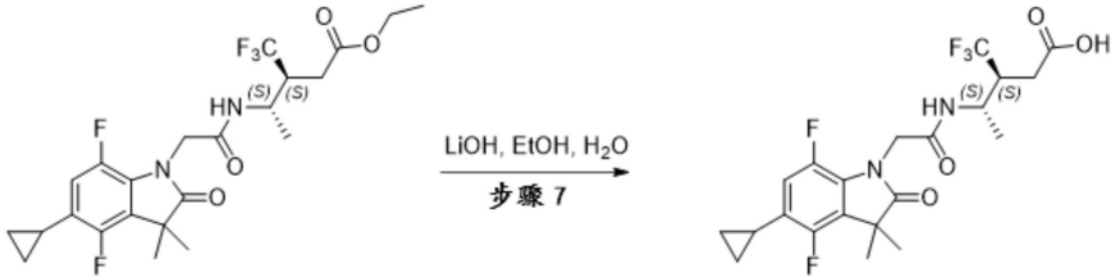


化合物 72B*-OEt

(3*R*,4*S*)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-(三氟甲基)戊酸乙酯

化合物 72B*

(3*R*,4*S*)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-(三氟甲基)戊酸

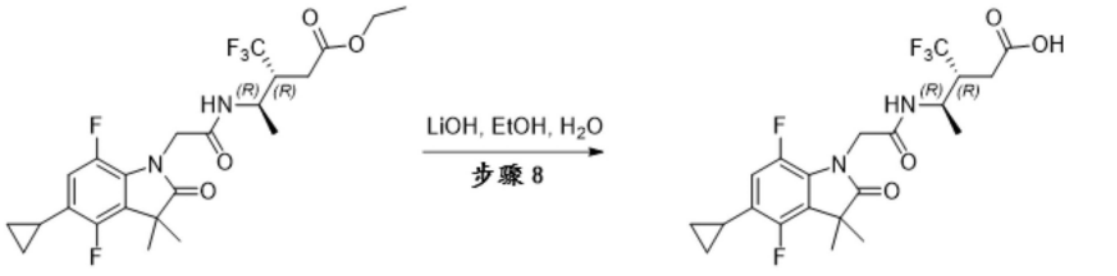


化合物 72C*-OEt

(3*S*,4*S*)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-(三氟甲基)戊酸乙酯

化合物 72C*

(3*S*,4*S*)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-(三氟甲基)戊酸



化合物 72D*-OEt

(3*R*,4*R*)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-(三氟甲基)戊酸乙酯

化合物 72D*

(3*R*,4*R*)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-(三氟甲基)戊酸

[0725] 步骤1:在室温下向40mL小瓶中添加(2E)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯(5g,29.7mmol,1当量)、硝基乙烷(6.70g,89.2mmol,3当量)、甲基三辛基氯化铵(1.2g,2.97mmol,0.1当量)和K_2CO_3(4.11g,29.7mmol,1当量)。将所得混合物在室温和氮气氛下搅

拌16h。通过LCMS监测反应。在室温下用水(60mL)猝灭反应,并用HCl(2M)将所得混合物调节至pH=3,用乙酸乙酯(EtOAc)(3x100mL)萃取,并且合并的有机层用盐水(2x100mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,得到残余物,其通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,MeCN水溶液,在30min内0%至100%梯度;检测器,UV 254/220nm),得到呈黄色油状物的4-硝基-3-(三氟甲基)戊酸乙酯(4种立体异构体的混合物)(3g,41%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.816min,m/z=244.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ5.19-5.06(m,1H),4.20-4.07(m,2H),3.86-3.65(m,1H),2.94-2.65(m,2H),1.60-1.50(m,3H),1.28-1.17(m,3H)。

[0726] 步骤2:在室温下向250mL圆底烧瓶中添加4-硝基-3-(三氟甲基)戊酸乙酯(500mg,2.05mmol,1当量)、EtOH(50mL)和雷尼镍(Raney Ni)(881mg,10.3mmol,5当量)。将所得混合物在室温和氢气氛下搅拌1h,并通过LCMS监测反应。将所得混合物过滤,用乙醇(2x10mL)、HCl(2M,2.0mL)洗涤滤饼,然后将滤液减压浓缩,得到呈棕色油状物的4-氨基-3-(三氟甲基)戊酸乙酯盐酸盐(200mg,39%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.471min,m/z=214.1[M+H]$^+$。

[0727] 步骤3:在室温下向20mL小瓶中添加2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酸(实施例14步骤6的产物)(200mg,0.67mmol,1当量)、4-氨基-3-(三氟甲基)戊酸乙酯盐酸盐(338mg,1.35mmol,2当量)、羟基苯并三唑(HOBT)(183mg,1.35mmol,2当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDCI)(258mg,1.35mmol,2当量)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(438mg,3.38mmol,5当量)和N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3mL)。将所得混合物在室温和氮气氛下搅拌1h。通过LCMS监测反应。在室温下用水(20mL)猝灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(3x30mL)萃取,并且合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,得到残余物,其通过反相急骤色谱法纯化(C18硅胶;流动相,MeCN水溶液,在40min内0%至100%梯度;检测器,UV 220/254nm),得到呈棕色固体的4-[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-3-(三氟甲基)戊酸乙酯(化合物72-OEt)(120mg,36%产率)。LCMS:(ES,m/z):RT=0.972min,m/z=491.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ6.68(dd,J=12.0Hz,1H),4.58-4.28(m,3H),4.24-4.10(m,2H),3.18-3.05(m,1H),2.69-2.49(m,2H),1.51(s,6H),1.42-1.38(m,1H),1.31-1.18(m,6H),1.04-0.93(m,2H),0.74-0.63(m,2H)。

[0728] 步骤4:4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-(三氟甲基)戊酸乙酯的四种非对映异构体(化合物72-OEt)(120mg)通过Prep-Chiral-HPLC采用以下条件拆分(CHIRALPAK IF,2*25cm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH:DCM=1:1;流速:20mL/min;梯度:在9.5min内10%B至10%B;波长:220/254nm),得到呈白色固体的化合物72A*-OEt、化合物72B*-OEt和化合物72C*-OEt的混合物(50mg,42%产率;手性HPLC RT(min)=5.97;LCMS:(ES,m/z):RT=1.122min,m/z=491.2[M+H]$^+$)以及呈白色固体的化合物72D*-OEt(40mg,产率=33%产率;手性HPLC RT(min)=7.04;LCMS:(ES,m/z):RT=1.109min,m/z=491.2[M+H]$^+$)。化合物72A*-OEt、化合物72B*-OEt和化合物72C*-OEt的混合物(50mg)进一步通过Prep-Chiral-HPLC(Lux 5μm Cellulose-4,2.12*25cm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH:己烷=1:1;流速:20mL/min;梯度:在17min内10%B至10%B;波长:220/254nm)拆分,得到呈白色固体的(3S,4R)-4-

[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-3-(三氟甲基)戊酸乙酯(化合物72A*-OEt)(7.0mg,14%产率;手性HPLC RT(min):11.95;LCMS:(ES,m/z):RT=1.598min,m/z=491.2[M+H]$^+$)、呈白色固体的(3R,4S)-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-(三氟甲基)戊酸乙酯(化合物72B*-OEt)(20mg,40%产率;手性HPLC RT(min):13.83;LCMS:(ES,m/z):RT=1.604min,m/z=491.2[M+H]$^+$)和呈白色固体的(3S,4S)-4-[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-3-(三氟甲基)戊酸乙酯(化合物72C*-OEt)(10mg,20%产率;手性HPLC RT(min):15.46;LCMS:(ES,m/z):RT=1.603min,m/z=491.2[M+H]$^+$)。

[0729] 步骤5:在室温下向8mL小瓶中添加(3S,4R)-4-[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-3-(三氟甲基)戊酸乙酯(化合物72A*-OEt)(10.0mg,0.02mmol,1当量)、乙醇(EtOH)(0.80mL)、H_2O(0.20mL)和LiOH(2.44mg,0.10mmol,5当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应。用HCl(2M,水溶液)将混合物调节至pH=4。所得混合物用EtOAc(2x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。这产生呈棕色油状物的(3S,4R)-4-[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-3-(三氟甲基)戊酸(化合物72A*)(5mg,70%纯度)。产物通过Prep-Chiral-HPLC(Xselect CSH C18 OBD柱30*150mm;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:乙腈(MeCN);流速:60mL/min;梯度:在2min内5%B至5%B,在10min内38%B至48%B;波长:254/220nm)纯化,得到呈白色固体的(3S,4R)-4-[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-3-(三氟甲基)戊酸(化合物72A*)(1.0mg,11%产率;手性HPLC RT(min):10.2)。

[0730] 步骤6:在室温下向8mL小瓶中添加(3R,4S)-4-[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-3-(三氟甲基)戊酸乙酯(化合物72B*-OEt)(7.0mg,0.01mmol,1当量)、乙醇(EtOH)(0.80mL)、H_2O(0.20mL)和LiOH(1.71mg,0.05mmol,5当量)。将所得混合物在室温和氮气氛下搅拌1h。通过LCMS监测反应。用HCl(2M,水溶液)将混合物/残余物调节至pH=4。所得混合物用EtOAc(2x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。这产生呈棕色油状物的(3R,4S)-4-[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-3-(三氟甲基)戊酸(化合物72B*)(6.0mg,80%纯度)。产物通过Prep-Chiral-HPLC(Xselect CSH C18 OBD柱30*150mm;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:乙腈(MeCN);流速:60mL/min;梯度:在2min内5%B至5%B,在10min内38%B至48%B;波长:254/220nm)纯化,得到呈白色固体的(3R,4S)-4-[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-3-(三氟甲基)戊酸(化合物72B*)(1.9mg,29%产率;手性HPLC RT(min):10.2)。

[0731] 步骤7:在室温下向8mL小瓶中添加(3S,4S)-4-[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-3-(三氟甲基)戊酸乙酯(化合物72C*-OEt)(20mg,0.04mmol,1当量)、乙醇(EtOH)(0.80mL)、H_2O(0.20mL)和LiOH(4.9mg,0.20mmol,5当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应。用HCl(2M,水溶液)将混合物调节至pH=4。所得混合物用EtOAc(2x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。这产生呈棕色油状物的(3S,4S)-4-[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-3-(三氟甲基)戊酸(化合物72C*)(18mg,85%纯

度)。产物通过Prep-HPLC采用以下条件纯化(Xselect CSH C18 OBD柱30*150mm 5μm;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:乙腈(MeCN);流速:60mL/min;梯度:在2min内5%B至5%B,在10min内38%B至48%B;波长:254/220nm),得到呈白色固体的(3S,4S)-4-[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-3-(三氟甲基)戊酸(化合物72C*)(16mg,84%产率;手性HPLC RT(min):10.2)。

[0732] 步骤8:在室温下向8mL小瓶中添加(3R,4R)-4-[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-3-(三氟甲基)戊酸乙酯(化合物72D*-OEt)(40mg,0.08mmol,1当量)、ethanol(EtOH)(0.80mL)、H_2O(0.20mL)和LiOH(9.8mg,0.41mmol,5当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应。所得混合物用水(20mL)稀释。用HCl(2M,水溶液)将混合物调节至pH=4。所得混合物用EtOAc(2x30mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩。这产生呈棕色油状物的(3R,4R)-4-[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-3-(三氟甲基)戊酸(化合物72D*)(35mg,80%纯度)。产物通过Prep-HPLC(Xselect CSH C18 OBD柱30*150mm 5μm;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:乙腈(MeCN);流速:60mL/min;梯度:在2min内5%B至5%B,在10min内38%B至48%B;波长:254/220nm)纯化,得到呈白色固体的(3R,4R)-4-[2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚-1-基)乙酰胺基]-3-(三氟甲基)戊酸(化合物72D*)(21mg,56%产率;手性HPLC RT(min):9.2)。

[0733] 化合物72A*:LCMS:(ES,m/z):RT=0.925min,m/z=463.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ6.68(dd,J=5.6Hz,1H),4.50(d,J=1.6Hz,2H),4.42-4.29(m,1H),3.06-2.91(m,1H),2.64-2.49(m,2H),2.09-1.99(m,1H),1.51(s,6H),1.36-1.23(m,3H),1.06-0.94(m,2H),0.77-0.63(m,2H)。

[0734] 化合物72B*:LCMS:(ES,m/z):RT=0.928min,m/z=463.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ6.68(dd,J=5.6Hz,1H),4.50(d,J=1.6Hz,2H),4.41-4.31(m,1H),3.03-2.90(m,1H),2.63-2.49(m,2H),2.09-2.00(m,1H),1.51(s,6H),1.28(d,J=6.8Hz,3H),1.03-0.95(m,2H),0.76-0.63(m,2H)。

[0735] 化合物72C*:LCMS:(ES,m/z):RT=0.936min,m/z=463.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ6.68(dd,J=5.6Hz,1H),4.57-4.44(m,2H),4.43-4.33(m,1H),3.19-3.06(m,1H),2.64-2.48(m,2H),2.10-1.99(m,1H),1.51(s,6H),1.32-1.21(m,3H),1.04-0.94(m,2H),0.73-0.64(m,2H)。

[0736] 化合物72D*:LCMS:(ES,m/z):RT=0.931min,m/z=463.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ6.68(dd,J=6.0Hz,1H),4.58-4.43(m,2H),4.43-4.35(m,1H),3.20-3.05(m,1H),2.63-2.48(m,2H),2.08-1.99(m,1H),1.51(s,6H),1.26(d,J=7.2Hz,3H),1.03-0.95(m,2H),0.73-0.66(m,2H)。

[0737] 以下表A中提供的其他化合物已经按照或可按照上述制备方法中提供的通用方案1-12和实施例来制备。提供了根据所述制备方法合成的每种化合物的LCMS数据。化合物编号(#)旁边的星号(*)表示已指定任意立体化学。对于测定方法中提供的实施例和数据,“Rac”表示两种或更多种立体异构体的混合物(不一定是等量的)。

表 A. 另外的化合物			
#	化合物名称	LCMS	制备方法
Rac–3	3–(3–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)四氢呋喃–3–基)丙酸 以下化合物的混合物： (S)–3–(3–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)四氢呋喃–3–基)丙酸(化合物 3A*) (R)–3–(3–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)四氢呋喃–3–基)丙酸(化合物 3B*)	441.37	化合物 3 (Rac–3)按照通用方案 2 制备，其中使用 2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酸作为吲哚啉酮(乙酸) (**i**)试剂并使用 3–(3–氨基四氢呋喃–3–基)丙酸甲酯作为氨基酯(**iv**)试剂 化合物 3A*和化合物 3B*可以通过 Chiral Prep–HPLC 拆分。
4	4–(2–(5–氯–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸	339.38	化合物 4 按照通用方案 2 制备，其中使用 2–(5–氯–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酸作为吲哚啉酮(乙酸) (**i**)试剂并使用 4–氨基丁酸甲酯作为氨基酯(**iv**)试剂
6	4–(2–(5'–溴–2'–氧代螺[环丙烷–1,3'–吲哚啉]–1'–基)乙酰胺基)丁酸	381.35	化合物 6 按照通用方案 3 制备，其中使用 5'–溴螺[环丙烷–1,3'–吲哚啉]–2'–酮作为吲哚啉酮(**vi**)试剂并使用 4–氨基丁酸甲酯作为氨基酯(**iv**)试剂

表 A. 另外的化合物			
#	化合物名称	LCMS	制备方法
7	4–(2–(3,3,5–三甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸	319.40	化合物 7 按照通用方案 2 制备，其中使用 2–(5–甲基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酸作为吲哚啉酮(乙酸) (i)试剂并使用 4–氨基丁酸甲酯作为氨基酯(iv)试剂
10	4–(2–(5–异丙基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–4–甲基戊酸	375.20	化合物 10 按照通用方案 2 制备，其中使用 2–(5–异丙基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酸作为吲哚啉酮(乙酸) (i)试剂并使用 4–氨基–4–甲基戊酸甲酯作为氨基酯(iv)试剂
11A	(R)–N–(1–(1H–四唑–5–基)哌啶–3–基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺(互变异构体 1) (R)–N–(1–(2H–四唑–5–基)哌啶–3–基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺(互变异构体 2)	450.40	化合物 11A 按照通用方案 1 制备，其中使用 2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酸作为吲哚啉酮(乙酸) (i)试剂并使用(R)–1–(1H–四唑–5–基)哌啶–3–胺作为氨基四唑(ii)试剂
11B	(S)–N–(1–(1H–四唑–5–基)哌啶–3–基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺(互变异构体 1) (S)–N–(1–(2H–四唑–5–基)哌啶–3–基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺(互变异构体 2)	—	化合物 11B 可以按照通用方案 1 制备，其中使用 2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酸作为吲哚啉酮(乙酸) (i)试剂并使用(S)–1–(1H–四唑–5–基)哌啶–3–胺作为氨基四唑(ii)试剂

表 A. 另外的化合物			
#	化合物名称	LCMS	制备方法
12	N–(3–(1H–四唑–5–基)丙基)–2–(5–氯–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺(互变异构体 1) N–(3–(2H–四唑–5–基)丙基)–2–(5–氯–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺(互变异构体 2)	362.95	化合物 12 按照通用方案 1 制备，其中使用 2–(5–氯–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酸作为吲哚啉酮(乙酸) (i)试剂、3–(1H–四唑–5–基)丙烷–1–胺作为氨基四唑(ii)试剂
13	4–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3,3–二甲基丁酸	413.05	化合物 13 按照通用方案 2 制备，其中使用 2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酸作为吲哚啉酮(乙酸) (i)试剂并使用 4–氨基–3,3–二甲基丁酸甲酯作为氨基酯(iv)试剂
14	4–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–2,2–二甲基丁酸	413.05	化合物 14 按照通用方案 2 制备，其中使用 2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酸作为吲哚啉酮(乙酸) (i)试剂并使用 4–氨基–2,2–二甲基丁酸甲酯作为氨基酯(iv)试剂
17	N–(2–(1H–四唑–5–基)苯基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺(互变异构体 1) N–(2–(2H–四唑–5–基)苯基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺(互变异构体 2)	443.00	化合物 17 按照通用方案 1 制备，其中使用 2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酸作为吲哚啉酮(乙酸) (i)试剂、2–(1H–四唑–5–基)苯胺作为氨基四唑(ii)试剂

表 A. 另外的化合物			
#	化合物名称	LCMS	制备方法
18	N–(3–(1H–四唑–5–基)苯基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺(互变异构体 1) N–(3–(2H–四唑–5–基)苯基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺(互变异构体 2)	441.00	化合物 18 按照通用方案 1 制备，其中使用 2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酸作为吲哚啉酮(乙酸) (i)试剂并使用 3–(1H–四唑–5–基)苯胺作为氨基四唑(ii)试剂
19	N–(4–(1H–四唑–5–基)苯基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺(互变异构体 1) N–(4–(2H–四唑–5–基)苯基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺(互变异构体 2)	443.05	化合物 19 按照通用方案 1 制备，其中使用 2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酸作为吲哚啉酮(乙酸) (i)试剂并使用 4–(1H–四唑–5–基)苯胺作为氨基四唑(ii)试剂
20	4–(2–(5–溴–6–氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸	401.00	化合物 20 按照通用方案 3 制备，其中使用 5–溴–6–氟–3,3–二甲基吲哚啉–2–酮作为吲哚啉酮(vi)试剂并使用 4–氨基丁酸甲酯作为氨基酯(iv)试剂
21	4–(2–(5–溴–4–氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸	403.00	化合物 21 按照通用方案 3 制备，其中使用 5–溴–4–氟–3,3–二甲基吲哚啉–2–酮作为吲哚啉酮(vi)试剂并使用 4–氨基丁酸甲酯作为氨基酯(iv)试剂
22	4–(2–(5–碘–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸	430.95	化合物 22 按照通用方案 2 制备，其中使用 2–(5–碘–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酸作为吲哚啉酮(乙酸) (i)试剂并使用 4–氨基丁酸甲酯作为氨基酯(iv)试剂

表 A. 另外的化合物			
#	化合物名称	LCMS	制备方法
23	N–(3–(1H–四唑–5–基)丙基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)–N–甲基乙酰胺(互变异构体 1) N–(3–(2H–四唑–5–基)丙基)–2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)–N–甲基乙酰胺(互变异构体 2)	420.90	化合物 23 按照通用方案 1 制备，其中使用 2–(5–氯–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酸作为吲哚啉酮(乙酸) (**i**)试剂并使用 N–甲基–3–(1H–四唑–5–基)丙烷–1–胺作为氨基四唑(**ii**)试剂
25	4–(2–(5–环戊基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸	373.20	化合物 25 按照通用方案 5 制备，其中使用 2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酸甲酯作为吲哚啉酮(**vii**)试剂、2–(环戊–1–烯–1–基)–4,4,5,5–四甲基–1,3–二氧戊环作为偶合配偶体(**xii**)并使用 4–氨基丁酸甲酯作为氨基酯(**iv**)试剂，使用氢化步骤
26	2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)–N–((3R,5S)–5–甲基–1–(1H–四唑–5–基)哌啶–3–基)乙酰胺(互变异构体 1) 2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)–N–((3R,5S)–5–甲基–1–(2H–四唑–5–基)哌啶–3–基)乙酰胺(互变异构体 2)	480.10	化合物 26 按照通用方案 5 制备，其中使用 5–溴–3,3–二甲基吲哚啉–2–酮作为吲哚啉酮(**xx**)试剂并使用(3R,5S)–5–甲基–1–(1H–四唑–5–基)哌啶–3–胺作为氨基四唑(**ii**)试剂
30	4–(2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)–N–甲基乙酰胺基)丁酸	414.95	化合物 30 按照通用方案 7 制备，其中使用 5–溴–3,3–二甲基吲哚啉–2–酮作为吲哚啉酮(**xx**)试剂并使用 4–(甲基氨基)丁酸甲酯作为氨基酯(**iv**)试剂

表 A. 另外的化合物			
#	化合物名称	LCMS	制备方法
31	4–(2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–4–甲基戊酸	429.05	化合物 31 按照通用方案 7 制备，其中使用 5–溴–3,3–二甲基吲哚啉–2–酮作为吲哚啉酮(**xx**)试剂并使用 4–氨基–4–甲基戊酸甲酯作为氨基酯(**iv**)试剂
32	2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)–N–(2–甲基–4–(1H–四唑–5–基)丁–2–基)乙酰胺(互变异构体 1) 2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)–N–(2–甲基–4–(2H–四唑–5–基)丁–2–基)乙酰胺(互变异构体 2)	451.10	化合物 32 按照通用方案 7 制备，其中使用 5–溴–3,3–二甲基吲哚啉–2–酮作为吲哚啉酮(**xx**)试剂并使用 2–甲基–4–(1H–四唑–5–基)丁–2–胺作为氨基四唑(**ii**)试剂
33	N–(3–(1H–四唑–5–基)丙基)–2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺(互变异构体 1) N–(3–(2H–四唑–5–基)丙基)–2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺(互变异构体 2)	425.00	化合物 33 按照通用方案 7 制备，其中使用 5–溴–3,3–二甲基吲哚啉–2–酮作为吲哚啉酮(**xx**)试剂并使用 3–(2H–四唑–5–基)丙烷–1–胺作为氨基四唑(**ii**)试剂
35	2–(1–((2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)甲基)环丙基)乙酸	425.05	化合物 35 按照通用方案 7 制备，其中使用 5–溴–3,3–二甲基吲哚啉–2–酮作为吲哚啉酮(**xx**)试剂并使用 2–(1–(氨基甲基)环丙基)乙酸作为氨基酯(**iv**)试剂

表 A. 另外的化合物			
#	化合物名称	LCMS	制备方法
37	N–(2–(1H–四唑–5–基)吡啶–3–基)–2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺(互变异构体 1) N–(2–(2H–四唑–5–基)吡啶–3–基)–2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺(互变异构体 2)	460.05	化合物 37 按照通用方案 7 制备，其中使用 5–溴–3,3–二甲基吲哚啉–2–酮作为吲哚啉酮(**xx**)试剂并使用 2–(1H–四唑–5–基)吡啶–3–胺作为氨基四唑(**ii**)试剂
38	N–(3–(1H–四唑–5–基)吡啶–2–基)–2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺(互变异构体 1) N–(3–(2H–四唑–5–基)吡啶–2–基)–2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺(互变异构体 2)	458.00	化合物 38 按照通用方案 7 制备，其中使用 5–溴–3,3–二甲基吲哚啉–2–酮作为吲哚啉酮(**xx**)试剂并使用 3–(1H–四唑–5–基)吡啶–2–胺作为氨基四唑(**ii**)试剂
39	4–(2–(7–羟基–3,3,5–三甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸	335.15	化合物 39 按照通用方案 7 制备，其中使用 3,3,5–三甲基吲哚啉–2–酮作为吲哚啉酮(**xx**)试剂并使用 4–氨基丁酸甲酯作为氨基酯(**iv**)试剂
40A*	(R)–3–(3–(2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)四氢呋喃–3–基)丙酸	457.10	化合物 40A*和 40B*按照通用方案 7 制备，其中使用 5–溴–3,3–二甲基吲哚啉–2–酮作为吲哚啉酮(**xx**)试剂并使

表 A. 另外的化合物			
#	化合物名称	LCMS	制备方法
40B*	(S)–3–(3–(2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)四氢呋喃–3–基)丙酸	457.05	用 3–(3–氨基四氢呋喃–3–基)丙酸甲酯作为氨基酯(**iv**)试剂。 该混合物通过 Prep-HPLC (CHIRALPAK IA-3, 4.6*50mm, 3um; 流动相 A: 己烷(0.1%TFA): (MeOH: 二氯甲烷) 80: 20; 流速: 1 mL/min; 梯度: 0% B 至 0% B)纯化, 得到作为第一洗脱峰的 40A*和作为第二洗脱峰的 40B*。
41A	(R)–4–(2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)戊酸	415.00	化合物 41A 按照通用方案 7 制备, 其中使用 5–溴–3,3–二甲基吲哚啉–2–酮作为吲哚啉酮(**xx**)试剂并使用(R)–4–氨基戊酸甲酯作为氨基酯(**iv**)试剂
41B	(S)–4–(2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)戊酸	415.10	化合物 41B 按照通用方案 7 制备, 其中使用 5–溴–3,3–二甲基吲哚啉–2–酮作为吲哚啉酮(**xx**)试剂并使用(S)–4–氨基戊酸作为氨基酯(**iv**)试剂
42A*	(R)–4–(2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–甲基丁酸	415.00	化合物 42A*和 42B*按照通用方案 7 制备, 其中使用 5–溴–3,3–二甲基吲哚啉–2–酮

表 A. 另外的化合物			
#	化合物名称	LCMS	制备方法
42B*	(S)–4–(2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3–甲基丁酸	415.00	作为吲哚啉酮(**xx**)试剂并使用 4–氨基–3–甲基丁酸甲酯作为氨基酯(**iv**)试剂。 该混合物然后通过 Prep-HPLC (Xselect CSH C18 OBD 柱 30*150mm 5μm；流动相 A：乙腈，流动相 B：水(0.05%TFA)；流速：60 mL/min；梯度：在 10 min 内 26% B 至 36% B，36% B；波长：254/220 nm)纯化；得到作为第一洗脱峰的化合物 42A*和作为第二洗脱峰的化合物 42B*。
44	3–(1–(2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)环丙基)丙酸	425.05	化合物 44 按照通用方案 7 制备，其中使用 5–溴–3,3–二甲基吲哚啉–2–酮作为吲哚啉酮(**xx**)试剂以及 3–(1–氨基环丙基)丙酸甲酯(**iv**)
45	N–(3–(1H–四唑–5–基)吡啶–4–基)–2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺(互变异构体 1) N–(3–(2H–四唑–5–基)吡啶–4–基)–2–(5–溴–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺(互变异构体 2)	460.00	化合物 42 按照通用方案 7 制备，其中使用 5–溴–3,3–二甲基吲哚啉–2–酮作为吲哚啉酮(**xx**)试剂并使用 3–(1H–四唑–5–基)吡啶–4–胺作为氨基四唑(**ii**)试剂
47	4–(2–(5–氯–7–羟基–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸	355.00	化合物 47 按照通用方案 7 制备，其中使用 5–氯–3,3–二甲基吲哚啉–2–酮作为吲哚啉酮(**xx**)试剂并使用 4–氨基丁酸甲酯作为氨基酯(**iv**)试剂

表 A. 另外的化合物			
#	**化合物名称**	**LCMS**	**制备方法**
48	4–(2–(5–氯–7–氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸	356.95	化合物 48 按照通用方案 8 制备，其中使用 7–氟–3,3–二甲基吲哚啉–2–酮作为吲哚啉酮(**xxvi**)试剂并使用 4–氨基丁酸甲酯作为氨基酯(**iv**)试剂
49	2–((2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)甲基)苯甲酸	433.00	化合物 49 按照通用方案 2 制备，其中使用 2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酸作为吲哚啉酮(乙酸) (**i**)试剂并使用 2–(氨基甲基)苯甲酸作为氨基酯(**iv**)试剂
50	4–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代–7–(三氟甲基)吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸	451.05	化合物 50 按照通用方案 7 制备，其中使用 2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代–7–(三氟甲基)吲哚啉–1–基)乙酸作为吲哚啉酮(**xx**)试剂并使用 4–氨基丁酸甲酯作为氨基酯(iv)试剂。 2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代–7–(三氟甲基)吲哚啉–1–基)乙酸使用标准三氟甲基化程序从 2–(5–溴–7–碘–3,3–二甲基–2–氧代吲哚–1–基)乙酸叔丁酯(***实施例 7 步骤 2 的产物***)制备(使用在 DMF 中的 $TMSCF_3$、KF 和 CuI，并于 80°C 加热)
51	4–(2–(5–溴–3,3–二氟–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸	392.95	化合物 51 按照通用方案 3 制备，其中使用 5–溴–3,3–二氟吲哚啉–2–酮作为吲哚啉酮(**vi**)试剂并使用 4–氨基丁酸甲酯作为氨基酯(**iv**)试剂

表 A. 另外的化合物			
#	化合物名称	LCMS	制备方法
52A*	(1S,2R)–2–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)环戊烷–1–甲酸	411.00	化合物 52A*按照通用方案 2 制备，其中使用 2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酸作为吲哚啉酮(乙酸) (i)试剂并使用(1S,2R)–2–氨基环戊烷–1–甲酸甲酯作为氨基酯(iv)试剂
52B*	(1R,2S)–2–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)环戊烷–1–甲酸	409.05	化合物 52B*按照通用方案 2 制备，其中使用 2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酸作为吲哚啉酮(乙酸) (i)试剂并使用(1R,2S)–2–氨基环戊烷–1–甲酸甲酯作为氨基酯(iv)试剂
52C*	(1S,2S)–2–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)环戊烷–1–甲酸	411.00	化合物 52C*按照通用方案 2 制备，其中使用 2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酸作为吲哚啉酮(乙酸) (i)试剂并使用(1S,2S)–2–氨基环戊烷–1–甲酸甲酯作为氨基酯(iv)试剂
52D*	(1R,2R)–2–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)环戊烷–1–甲酸	410.95	化合物 52D*按照通用方案 2 制备，其中使用 2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酸作为吲哚啉酮(乙酸) (i)试剂并使用(1R,2R)–2–氨基环戊烷–1–甲酸甲酯作为氨基酯(iv)试剂
65	N–(3–(1H–四唑–5–基)丙基)–2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺(互变异构体 1) N–(3–(2H–四唑–5–基)丙基)–2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺(互变异构体 2)	405.10	化合物 65 按照通用方案 1 制备，其中使用 2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酸作为吲哚啉酮(乙酸) (i)试剂并使用 3–(1H–四唑–5–基)丙烷–1–胺作为氨基四唑(ii)试剂

表 A. 另外的化合物			
#	化合物名称	LCMS	制备方法
68A*	(3S,4S)-4-环丙基-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸	—	化合物68A*、68B*、68C*、68D*可以按照通用方案2制备，其中使用2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺作为吲哚啉酮(乙酸)(i)试剂并使用4-氨基-4-环丙基-3-甲基丁酸叔丁酯(**实施例17步骤6的产物**)作为氨基酯(iv)试剂
68B*	(3R,4R)-4-环丙基-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸	—	
68C*	(3S,4R)-4-环丙基-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸	—	
68D*	(3S,4R)-4-环丙基-4-(2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-3-甲基丁酸	—	

生物测定方法

(i)人PBMC NLRP3测定

[0738] 该测定的目的是证明测试化合物是否能够干扰人NLRP3在细胞系统中的功能。

[0739] 试剂:人PBMC(正常):iXCells目录号10HU-003;RPMI 1640培养基(ATCC改良):ThermoFisher目录号A1049101(完全培养基:10％FBS,1％青霉素/链霉素;测定培养基:1％青霉素/链霉素;75cm^2细胞培养瓶:Corning目录号430641U;96孔细胞培养板:VWR目录号10062-900;LPS(大肠杆菌O26:B6):Sigma目录号L2654,在PBS中的5mg/mL储备液;尼日利亚菌素钠盐:Sigma目录号N7143,在乙醇中的5mg/mL(6.7mM)储备液。

[0740] 将冷冻保存的PBMC(10x10^6个细胞/小瓶)在37℃水浴中快速解冻2min,然后转移到10mL完全培养基中。然后将细胞以1200RPM离心5min,重悬于40mL完全培养基中,转移到75cm^2细胞培养瓶中,并在37℃和5％CO_2下孵育过夜。第二天,将PBMC离心,重悬于30mL测定培养基中(约3.3x10^5个细胞/mL),并以100μL/孔分布在96孔细胞培养板中。然后向每个孔中添加50μl含有300ng/ml LPS的测定培养基,未处理的对照孔除外(50μl不含LPS的测定培养基)。然后在37℃和5％CO_2下用LPS对细胞进行引发,持续4h。制作了500X测试化合物在100％二甲基亚砜(DMSO)中的浓度响应曲线(CRC)。然后将CRC在测定培养基中以1:25稀释,然后进一步在测定培养基中以1:5稀释,在0.8％DMSO/测定培养基中得到最终4X CRC。然后将50μL/孔的4X测试化合物CRC或媒介物(0.8％DMSO/测定培养基)转移到每个孔中,随后在37℃和5％CO_2下孵育30min。通过添加4μL 500μM尼日利亚菌素,在37℃和5％CO_2下刺激细胞1h。然后将板以1200RPM离心5min,并将100μl培养基转移到干净的96孔储存板中,并储存在-80℃下直至进行分析。使用中尺度平台进行细胞因子测定。当需要在细胞因子组中对TNFα进行量化以确认选择性时,在用LPS引发细胞前30分钟添加化合物。

[0741] 人PBMC NLRP3测定:A代表IC_{50}值<0.3μM;B代表IC_{50}值≥0.3μM且<0.5μM;C代表IC_{50}

值≥0.5μM且<1.0μM;D代表IC_{50}值≥1.0μM且<10μM;E代表IC_{50}值≥10μM。

(ii)小鼠全血(mWB)NLRP3测定

[0742] 该测定的目的是证明测试化合物是否能够干扰小鼠NLRP3在全血系统中的功能。

[0743] 试剂:使用以下试剂:采血管(肝素);U形底96孔组织培养(Falcon353077);用于LPS、ATP和化合物稀释的HBSS(Gibco 24020-117);以及LPS,大肠杆菌血清型026:B6(Sigma L-2654)。

[0744] 小鼠IL-1b MSD测定:通过心脏穿刺从雌性CD1小鼠(9至10周)抽取血液。将血液置于96孔U形底板中,每孔135μL。添加7.5μL 20X LPS(20μg/mL,终浓度为1ug/mL),通过轻轻移液进行混合,并将混合物在TC培养箱中孵育5小时。每孔添加7.5μL 20X化合物或媒介物,并通过轻轻移液进行混合。将化合物在HBSS中1/50稀释,以在2%DMSO中制作20X稀释曲线。将混合物在TC培养箱中振摇(450rpm)孵育30分钟。添加5μl 31X ATP(155mM,终浓度为5mM)并通过轻轻移液进行混合。将混合物在TC培养箱中振摇(450rpm)孵育30分钟。将板以800x g离心10分钟,并移取约70μL血浆。如果需要的话,将血浆冷冻。用IL-1b MSD测定(K152TUK)分析小鼠IL-1b。

[0745] 当需要在细胞因子组中对TNFα进行量化以确认选择性时,在用LPS引发细胞前30分钟添加化合物。

[0746] mWB IL-1β测定:A代表IC_{50}值<0.3μM;B代表IC_{50}值≥0.3μM且<0.5μM;C代表IC_{50}值≥0.5μM且<1.0μM;D代表IC_{50}值≥1.0μM。

(iii)人全血(hWB)NLRP3测定

[0747] 该测定的目的是证明测试化合物是否能够干扰人NLRP3在全血系统中的功能。

[0748] 在获得书面知情同意后,从健康志愿者抽取人全血。使用肝素锂包被的管从志愿者采集血液。将血液样品分布在96孔板上,每孔90μl。通过添加5μl的LPS(026:B6;Sigma L-2654)至终浓度为1μg/ml在加湿培养箱中在37℃和5%CO_2下进行引发4.5小时。在NLRP3激活前30分钟,向每个孔中加入5μl的20X化合物溶液或媒介物(2%DMSO),并将板在加湿培养箱中在37℃和5%CO2下在振摇器(450rpm)上孵育。然后通过每孔添加3.3μl的31X ATP溶液进行激活。在30分钟刺激结束时,将板离心(800g,10min,室温),并将来自每个孔的血浆冷冻于-80℃。使用中尺度发现测定(MSD K151TUK),根据制造商的说明,分析上清液中的IL-1β水平。

[0749] hWB IL-1β测定:A代表IC_{50}值<0.3μM;B代表IC_{50}值≥0.3μM且<0.5μM;C代表IC_{50}值≥0.5μM且<1.0μM;D代表IC_{50}值≥1.0μM。

(iv)测定数据

[0750] 根据上述测定对本文所述的各种化合物进行了测试。

表 B.活性数据			
化合物编号	PBMC IL-1β IC_{50} (uM)	mWB IL-1β IC_{50} (uM)	hWB IL-1β IC_{50} (uM)
1	A	A	D
2	A	A	D
Rac-3	A	--	C
4	--	--	D
5	E	--	--
6	C	--	--
7	D	--	--
8	C	--	--
9	C	--	--
10	B	--	--
11A	--	A	D
11B	--	--	--
12	--	--	--
13	A	--	--
14	D	--	--
15	E	--	--
16	A	C	C
17	--	--	--
18	--	--	--
19	--	--	--
20	D	--	--
21	A	--	A
22	A	--	A
23	--	--	--
24	A	A	--
25	E	--	--
26		C	--
27	E	--	--
28	A	--	D
29	--	--	D
30	A	--	D
31	A	--	C
32	--	--	D
33	A	--	D
35	A	--	D
36	E	--	--
37	--	--	--
38	--	--	--
39	--	--	--

表 B.活性数据			
化合物编号	PBMC IL-1β IC_{50} (uM)	mWB IL-1β IC_{50} (uM)	hWB IL-1β IC_{50} (uM)
40A*	--	--	--
40B*	--	--	--
41A	A	--	--
41B	A	--	D
42A*	A	--	--
42B*	A	--	--
44	A	--	--
45	--	--	--
47	--	--	B
48	--	--	--
49	E		--
50	E		--
51	B	--	--
52A*	E	--	--
52B*	--	--	--
52C*	--	--	--
52D*	--	--	--
56	A	A	C
57	A	A	B
58A*	A	--	C
58B*	--	--	--
58C*	--	--	--
58D*	--	--	--
59A	A	A	B
59B	--	--	--
60A*	A	A	C
60B*	--	--	--
60C*	--	--	--
60D*	--	--	--
61A	--	A	B
61B	--	--	C
62A	--	A	B
62B	--	--	--
63A	A	A	C
63B	--	--	--
64A	A	A	C
64B	--	--	--
65	A	A	C
66	A	A	A

表 B.活性数据			
化合物编号	PBMC IL-1β IC_{50} (uM)	mWB IL-1β IC_{50} (uM)	hWB IL-1β IC_{50} (uM)
67A*	--	--	--
67B*	--	--	--
67C*	--	--	D
67D*	--	--	B
68A*	--	--	--
68B*	--	--	--
68C*	--	--	--
68D*	--	--	--
69A*	--	--	--
69B*	--	--	--
70A*	--	--	--
70B*	--	--	--
70C*	--	--	--
70D*	--	--	--
71A*	--	--	--
71B*	--	--	--
72A*	--	--	--
72B*	--	--	--
72C*	--	--	--
72D*	--	--	--

(v)比较例

[0751] 已发现式(I)化合物的某些特征对于改善针对NLRP3的抑制活性至关重要。

[0752] 例如,式(I)化合物至少包含R^1取代和R^5/R^5位置处的成双取代。从表C1可以看出,已发现在相应的R^1位置处具有氢的化合物(比较例1)的效力低于在相应的R^1位置上具有取代的化合物(例如,溴取代;参见,例如,比较例2和3)。然而,R^1取代和R^5/R^5位置处的取代的组合导致NLRP3抑制的增强。例如,通过比较,在R^1位置处具有溴取代但在R^5/R^5位置处具有氢(比较例2和3)或在R^5/R^5位置处具有氧代基团(比较例4)的化合物具有较低活性,而在R^1位置处包含溴取代并且包含R^5/R^5二甲基(化合物2)、R^5/R^5二氟基团(化合物51)或环化形成环丙基的R^5/R^5基团(化合物6)的式(I)化合物具有较高活性。此外,除了溴之外,还发现各种R^1基团也都具有良好的耐受性,如三氟甲基(化合物8)和环丙基(化合物9)。

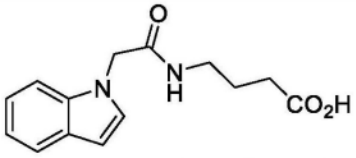
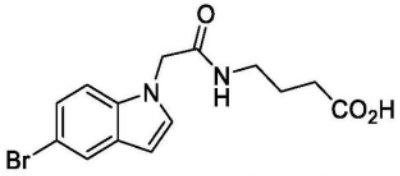
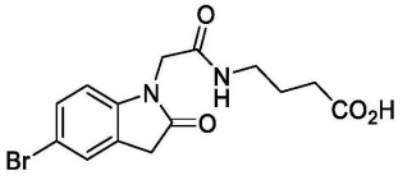
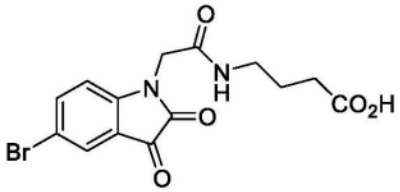
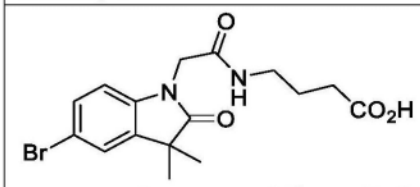
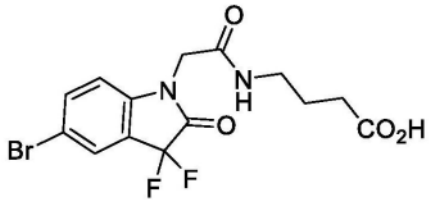
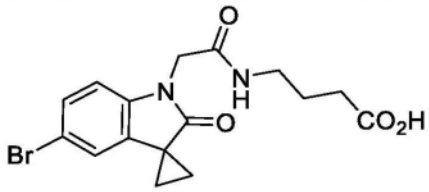
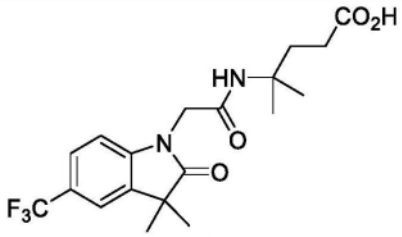
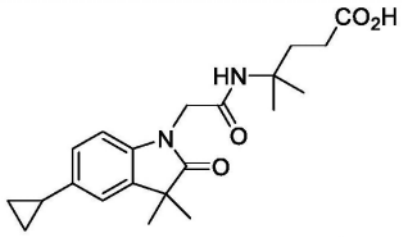
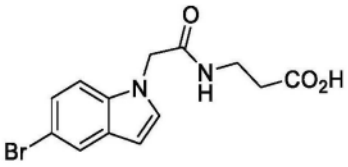
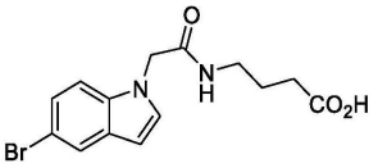
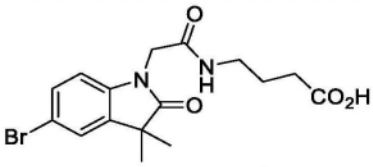
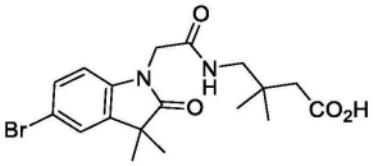
表 C1. R^1 和 R^5/R^5 位置	
化合物	**PBMC IL–1β IC_{50} (uM)**
 4–(2–(1H–吲哚–1–基)乙酰胺基)丁酸 **比较例 1**	>100 (“E”活性)
 4–(2–(5–溴–1H–吲哚–1–基)乙酰胺基)丁酸 **比较例 2**	7.2 (“D”活性)
 4–(2–(5–溴–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 **比较例 3**	47 (“E”活性)
 4–(2–(5–溴–2,3–二氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 **比较例 4**	>100 (“E”活性)
 4–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 **化合物 2**	0.15 (“A”活性)

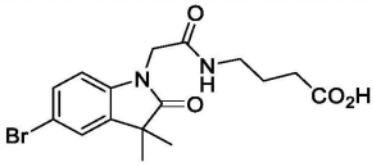
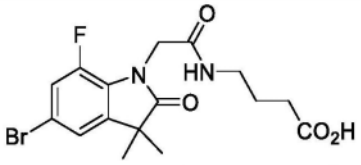
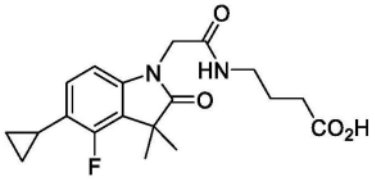
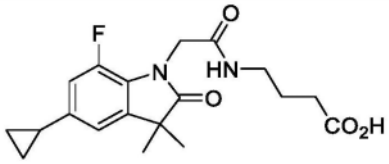
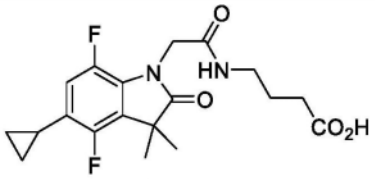
表 C1. R^1 和 R^5/R^5 位置	
化合物	**PBMC IL-1β IC_{50} (uM)**
 4-(2-(5-溴-3,3-二氟-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)丁酸 **化合物 51**	0.41 ("B"活性)
 4-(2-(5'-溴-2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)乙酰胺基)丁酸 **化合物 6**	0.57 ("C"活性)
 4-(2-(3,3-二甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-4-甲基戊酸 **化合物 8**	0.69 ("C"活性)
 4-(2-(5-环丙基-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺基)-4-甲基戊酸 **化合物 9**	0.67 ("C"活性)

[0753] 另外,酰胺N(R^7)基团与末端四唑或羧酸基团之间的接头(例如,长度至少为三个连续原子的接头)相比于较短的接头长度显示出NLRP3活性的改善。参见,例如,表C2,其中证明与具有2个碳原子的接头的比较例5相比,比较例2的NLRP3活性改善,而化合物2的活性显著改善,后两者各自具有长度为三个连续碳原子的接头。以化合物13为例(与化合物2相比),接头上的二甲基取代也具有良好的耐受性。

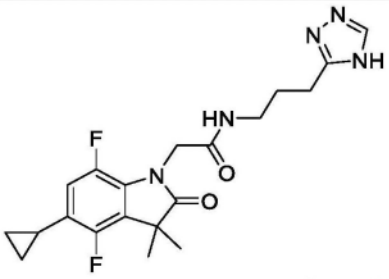
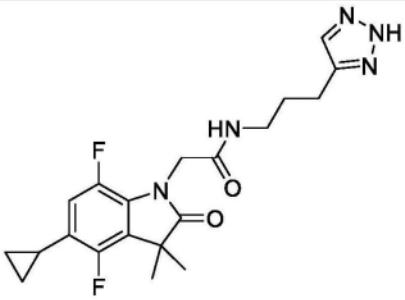
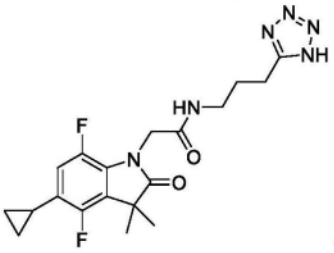
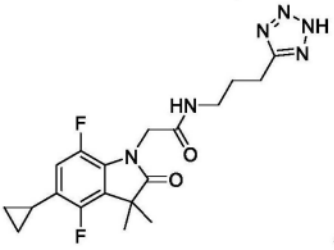
表 C2. R4/Z 接头长度	
化合物	**PBMC IL–1β IC_{50} (uM)**
 3–(2–(5–溴–1H–吲哚–1–基)乙酰胺基)丙酸 **比较例 5**	>100 ("E"活性)
 4–(2–(5–溴–1H–吲哚–1–基)乙酰胺基)丁酸 **比较例 2**	7.2 ("D"活性)
 4–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 **化合物 2**	0.15 ("A"活性)
 4–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)–3,3–二甲基丁酸 **化合物 13**	0.11 ("A"活性)

[0754] 还发现双环核心上的特定取代模式可改善NLRP3活性。例如,如从表C3可以看出的,R^1位置处的单取代提供了良好的NLRP3活性,但核心氧代吲哚啉基环的二取代和三取代实现了活性提高。例如,比较化合物2的活性与化合物24、56、57和66的活性。

表 C3. 双环核心取代	
化合物	**PBMC IL–1β IC_{50} (uM)**

表 C3. 双环核心取代	
化合物	**PBMC IL–1β IC_{50} (uM)**
 4–(2–(5–溴–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 **化合物 2**	0.15 (“A”活性)
 4–(2–(5–溴–7–氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 **化合物 24**	0.020 (“A”活性)
 4–(2–(5–环丙基–4–氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 **化合物 56**	0.046 (“A”活性)
 4–(2–(5–环丙基–7–氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 **化合物 66**	0.024 (“A”活性)
 4–(2–(5–环丙基–4,7–二氟–3,3–二甲基–2–氧代吲哚啉–1–基)乙酰胺基)丁酸 **化合物 57**	0.059 (“A”活性)

[0755] 还发现,末端四唑基团相比于CH同系物提供改善的活性。参见,例如,表C4中提供的数据,其证明比较例6(CH同系物)和比较例7(CH同系物)与含四唑的化合物65相比具有更低的NLRP3活性。

表 C4. 四唑基	
化合物	**PBMC IL-1β IC_{50} (uM)**
 N-(3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺 **比较例 6**	0.941 ("C"活性)
 N-(3-(2H-1,2,3-三唑-4-基)丙基)-2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺 **比较例 7**	0.676 ("C"活性)
N-(3-(1H-四唑-5-基)丙基)-2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺  **化合物 65 (互变异构体 1)** N-(3-(2H-四唑-5-基)丙基)-2-(5-环丙基-4,7-二氟-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-基)乙酰胺  **化合物 65 (互变异构体 2)**	0.015 ("A"活性)

其他实施方案

[0756] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语都具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。在本说明书中,单数形式也包括复数,除非上下文另有明确规定。

[0757] 本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献均通过引用而并入。本文

引用的参考文献不被认为是要求保护的发明的现有技术。如有冲突,以包括定义在内的本说明书为准。

[0758] 当本文公开的化合物的化学结构和名称发生冲突时,以化学结构为准。

[0759] 前述描述仅出于说明的目的而呈现,并非旨在将本公开限制为所公开的确切形式,而是由其所附权利要求书进行限制。根据详细描述和权利要求书,本公开的其他特征和优点将是显然的。