

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020年4月2日 (02.04.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/064002 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/45 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01) A61K 31/538 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 419/14 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/109368

(22) 国际申请日: 2019年9月30日 (30.09.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201811156797.9 2018年9月30日 (30.09.2018) CN

(71) 申请人: 中国科学院上海药物研究所(SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 陈小华(CHEN, Xiaohua); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。李佳(LI, Jia); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。程宇(CHENG, Yu); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。周宇波(ZHOU, Yubo); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。聂辉军(NIE, Huijun); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。汪玉

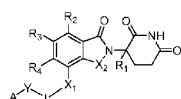
洁(WANG, Yujie); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。田洪涛(TIAN, Hongtao); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。阚伟娟(KAN, Weijuan); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。米田(MI, Tian); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。胡小蓓(HU, Xiaobei); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。周宾山(ZHOU, Binshan); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。闫克念(YAN, Kenian); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。徐高亚(XU, Gaoya); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。钟毓华(ZHONG, Yuhua); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。冯磊(FENG, Lei); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 北京金信知识产权代理有限公司(KINGSOUND & PARTNERS); 中国北京市海淀区紫竹院路116号嘉豪国际中心B座11层, Beijing 100097 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

(54) Title: ISOINDOLINE COMPOUND, PREPARATION METHOD, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 异吲哚啉类化合物、其制备方法、药物组合物及用途



(1)

(57) Abstract: The present invention relates to a polysubstituted isoindoline compound as shown in general formula (I), and a preparation method, a pharmaceutical composition and the use thereof. In particular, the polysubstituted isoindoline compound is provided in the present invention as a class of novel CRL4^{CRBN} E3 ubiquitin ligase modulators in structure, wherein same has a stronger antitumor activity and antitumor spectrum, and can be used to prepare drugs for treating CRL4^{CRBN} E3 ligase-related diseases.

(57) 摘要: 本发明涉及如通式 (I) 所表示的多取代异吲哚啉类化合物, 其制备方法、药物组合物及应用。具体的, 本发明提供的多取代异吲哚啉类化合物作为一类结构新颖的CRL4^{CRBN} E3泛素连接酶调节剂具有更强的抗肿瘤活性和抗肿瘤谱, 可以用于制备治疗与CRL4^{CRBN} E3泛素连接酶相关的疾病的药物。



WO 2020/064002 A1

SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

异吡啶啉类化合物、其制备方法、药物组合物及用途

优先权声明

本申请要求申请号为 201811156797.9，申请日为 2018 年 9 月 30 日，发明名称为：“异吡啶啉类化合物、其制备方法、药物组合物及用途”的中国专利申请的优先权，在此将其全部内容并入本申请作为参考。

1. 技术领域

本发明涉及一类新颖结构的多取代异吡啶啉类化合物，其药学上可接受的盐、溶剂合物、药物组合物及其在制备治疗或预防多种疾病的药物中的应用。

2. 背景技术

细胞内蛋白质表达的严密调控在细胞行使功能、细胞存活以及分裂过程中发挥着重要作用，许多原发性或获得性疾病通常涉及蛋白质功能异常。传统的调节蛋白功能异常的方法主要是过设计靶向抑制剂或激动剂，这些靶向药物在疾病的治疗中发挥着重要作用。尽管如此，为了获得满意的疗效，这些抑制剂或激动剂通常需要维持在较高的药物浓度以达到有效治疗效果，这也在一定程度上导致了药物的不良反应。另一种调节蛋白质功能异常的方法是改变病理相关蛋白的动态平衡，蛋白质的动态平衡包括蛋白质的合成和降解，例如可以利用小干扰 RNA(siRNA)、反义寡聚核苷酸或基因编辑技术来敲除或沉默靶蛋白基因，这些基于核酸的技术通过作用于靶蛋白的转录和翻译过程而改变蛋白质的合成，该类技术最大的局限在于核酸的体内稳定性以及生物利用度较低，进而在一定程度上限制了其应用。另一种调节蛋白质动态平衡的策略是调控蛋白质的降解过程，通过促进或抑制蛋白质的降解可以直接改变靶蛋白在细胞内的表达量。泛素-蛋白酶体系统 (UPS) 在蛋白质的降解过程中发挥重要作用，在一系列泛素化酶的作用下，靶蛋白可以被泛素化标记，带有特殊泛素标签的蛋白质可以被运送至蛋白酶体并被其降解。

蛋白质泛素化存在多种模式，包括单泛素化（底物蛋白只连接一个泛素）、多-单泛素化（底物蛋白存在多个泛素化位点，每个位点被单泛素化）或多聚泛素化（形成泛素链），此外，多聚泛素化过程也可以发生泛素自身多个赖氨酸侧链胺基或 N 端胺基上。根据不同的泛素化模式，蛋白质被泛素化后既可以影响蛋白质在细胞内的过程，包括亚细胞定

位、蛋白质贮存以及蛋白-蛋白相互作用等，同时也可以影响蛋白质的功能，包括蛋白质功能激活、抑制或蛋白酶体/溶酶体降解等。

蛋白质的泛素化过程是一个串联的多步反应过程，主要有三类酶参与：E1 泛素激活酶，E2 泛素结合酶，E3 泛素连接酶。首先，泛素 C 端被 ATP 激活而与 E1 泛素激活酶活性中心的半胱氨酸巯基形成活泼的硫酯结构。然后，该活泼中间体通过转硫酯反应将泛素通过新的硫酯结构共价连接到 E2 泛素结合酶上。最后，E3 泛素连接酶招募底物蛋白并同时与 E2 泛素结合酶-泛素活性中间体结合，将泛素转移至底物蛋白上从而完成底物蛋白的泛素化过程。在整个泛素化过程中，E3 泛素连接酶发挥着重要作用，它不仅发挥着桥梁作用，使两个反应组分(E2 泛素结合酶-泛素缀合物以及底物蛋白)在空间上相互靠近，同时还发挥着酶催化作用，加速底物蛋白被泛素化的速率。由于 E3 泛素连接酶需要特异性识别底物，因此哺乳动物基因组编码了超过 600 种 E3 泛素连接酶。相比之下，目前只发现了两种 E1 泛素激活酶和约 40 中 E2 泛素结合酶。

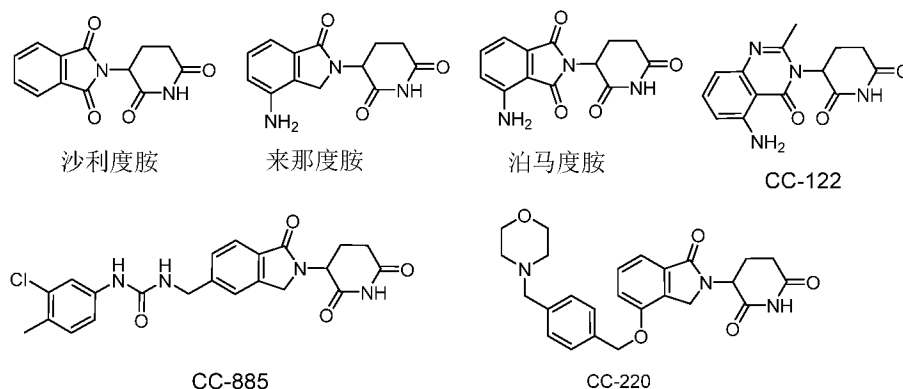
根据 E3 泛素连接酶的保守结构域和作用模式可以将其分成三大类，其中 TECT 家族和 RBR 家族 E3 泛素连接酶在底物泛素化过程中需要先将泛素从 E2 泛素激活酶上转移至自身，再将泛素从 E3 泛素连接酶上转移至底物蛋白上。相比较而言，RING 家族 E3 泛素连接酶在整个 E3 泛素连接酶中占据较大比例，这类 E3 泛素连接酶上含有 RING 结构域或 RING 样结构域，它们能够与 E2 泛素结合酶结合，促进泛素直接从 E2 泛素结合酶直接转移至底物蛋白上。

CRL4^{CRBN}E3 泛素连接酶属于 RING 家族 E3 泛素连接酶，它是一种由多个亚基组装而成的蛋白复合物，整个复合物包含底物蛋白识别模块 (CRBN)、E2 泛素结合酶识别模块 (RING 结构域) 以及二者之间的连接部分 (Cullin 蛋白)。CRBN 在整个蛋白复合物中直接结合底物，控制着整个泛素化过程的底物特异性。

直接作用于 CRBN 的小分子调节剂可以控制 CRL4^{CRBN}E3 泛素连接酶的底物选择性。新的研究发现，Cereblon (基因名: CRBN)是免疫调节剂—沙利度胺及其类似物的直接靶点 (Science, 2010, 327, 1345; Science, 2014, 343, 301; Science, 2014, 343, 305; Nature, 2015,

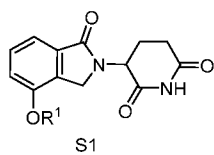
523, 183.)。研究证明度胺类免疫调节剂在多发性骨髓瘤细胞系中, 通过调控 CRBN-泛素连接酶复合物的活性, 选择性诱导转录因子 IKZF1 和 IKZF3 进行泛素化并降解, 这一过程改变了 T 细胞和 B 细胞的功能, 同时对多发性骨髓瘤细胞产生毒性效应, 由此达到治疗多发性骨髓瘤在内的恶性髓系肿瘤的作用。最近的研究表明, 来那度胺, 一种沙利度胺的类似物, 能够通过 CRL4^{CRBN}E3 泛素连接酶选择性诱导 CK1 α 的泛素化并降解, 实现治疗 5q 缺失型骨髓异常性增生综合征(MDS), 而沙利度胺的另一种结构类似物 (CC-885) 则能够通过作用于 CRL4^{CRBN}E3 泛素连接酶选择性诱导并降解 GSPT1, 对多种肿瘤细胞展现出很强的细胞毒性。

现有研究结果表明: 不同度胺类药物分子与靶点 CRBN 相互作用后, 具有不同底物蛋白降解特异性。如来那度胺在治疗多发性骨髓瘤时, 其疗效主要是通过选择性降解 IKZF1 和 IKZF3 实现; 而在治疗 5q 缺失的骨髓异常性增生综合征 (del(5q) MDS) 时主要通过降解 CK1 α 达到治疗效果。由于目前发展的度胺类似物中主要是来那度胺对 CK1 α 表现出较强的降解活性, 因此是最主要的临床有效的治疗骨髓异常性增生综合征 del(5q) MDS 的度胺类药物。随着新的度胺类药物的研发和临床实验的开展, 度胺类药物分子的适应症也在不断扩展中, 如 FDA 批准的沙利度胺用于治疗麻风结节性红斑, 来那度胺临床实验中用于治疗前列腺癌, 泊马度胺临床实验中用于治疗骨髓纤维化症。



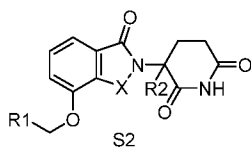
来那度胺、泊马度胺、CC-122、CC-220、CC-885 这些已经报化化合物的结构与沙利度相似, 该类化合物的特点在于, 结构上的改变和调整, 化合物具有不同的药理活性和完全不同的治疗效果, 进而在临床上可用于治疗不同的适应症。

WO2008115516A2、US8153659B2、US9181216B2、US9920027B2 公开了通式为 S1 所代表的化合物:



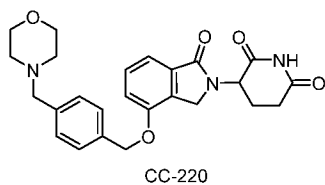
通式 S1 中主要代表性 R1 的为芳基、芳基烷基、杂环基烷基等。

WO2011100380 A1、CN102822165B, 公开了一类通式为 S2 所代表的化合物:

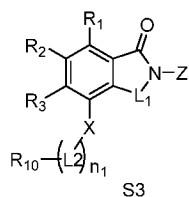


5

通式 S2 中 R1 为取代的多种取代的芳基, 代表性的化合物为 CC-220:

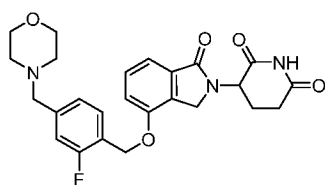


WO2016065980A1、CN105566290A、US10017492B2

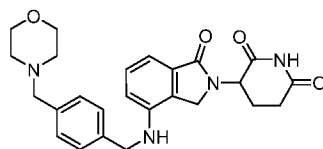


10

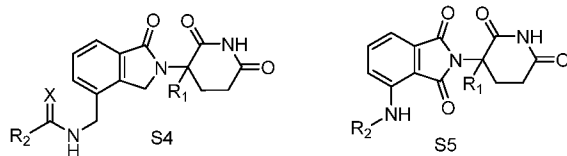
通式 S3 中代表性的化合物为:



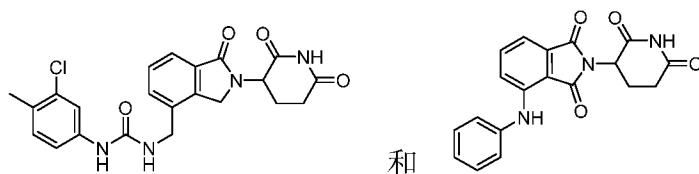
和



WO2007027527A2、CN101291924A、US8481568B2 公开了一类通式为 S3 所代表的化合物:

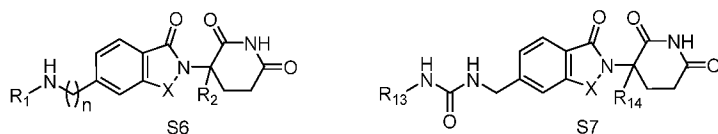


通式 S4、S5 中代表性的化合物为：

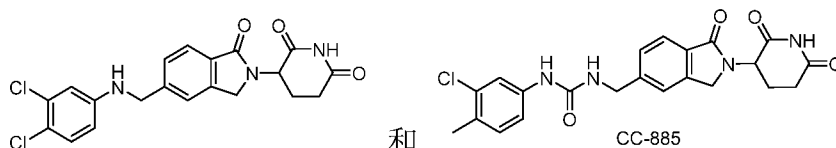


WO2008027542A2、US8877780B2、US9447070B2 公开了一类通式为 S3 所代表的

5 化合物：



通式 S6、S7 中代表性的化合物为：



10 来那度胺及上述部分分子的作用机制是：不同结构的化合物能够和 CRBN 结合，引起 CRBN 结合部分构象的改变，从而招募不同的内源性生物大分子与 CRBN 的结合；进而对潜在不同的内源性底物蛋白进行泛素化并降解，因而能够产生不同的药理活性，在临床实验中用于治疗不同的适应症。

15 综上所述，来那度胺主要用于治疗治疗多发性骨髓瘤和骨髓异常增生综合征，对其他适应症效果并不理想；其他上述提到的化合物如 CC-122，CC-885 和 CC-220 尚处于临床前或临床研究中。因此，开发结构新颖的化合物作为 CRL4^{CRBN}E3 泛素连接酶调节剂，可以实现进一步提高肿瘤的治疗效果治疗和扩展度胺类药物的新适应症的临床上的需求；结构不同的度胺类分子的药理学活性和药物学性质都不为人所知，各方面的性质和作用都具

有不确定性。基于度胺类分子的作用机制，开发新结构的度胺类分子，能够实现招募新的蛋白底物，进而实现的治疗效果的提高和新适应症的扩展。因此，继续开发新颖结构的 CRL4^{CRBN}E3 泛素连接酶调节剂以拓展新的适应症具有非常重要研究价值和现实意义。

3. 发明内容

5 本发明的发明人通过对 CRBN 与小分子作用的复合物晶体结构(PDB ID: 4CI2、5HXB) 进行分析获得下述重要信息：CRBN 与小分子存在多个结合口袋，因此可以发展结构复杂的多个结合位点的小分子，实现 CRBN 与小分子的有效结合。同时利用分子动力学模拟方法对模型分子和 E3 泛素连接酶界面进行结构动态和结合位点分析，结合分子对接和基于复合物的药效团匹配，通过打分函数对化合物在 E3 泛素连接酶活性位点的结合模式和
10 相互作用进行评价，获得新型特异性的 CRBN 小分子调节剂。基于这些信息，我们设计并合成一系列本申请所述的 CRBN 的小分子调节剂，并测试了化合物的活性。测试结果表明，新型的小分子调节剂具有非常高的细胞的生长抑制活性，该分子作用于生物体后，通过调节生物体内泛素—蛋白酶体介导的蛋白降解途径，可以调控底物蛋白的降解，进而实现基于 CRBN 靶点的有效的疾病治疗。

15 本发明的一个目的是提供如下通式 (I) 所示的化合物、其对映体、非对映体、消旋体、同位素化合物、代谢前体、代谢产物、可药用的盐、酯、前药或其水合物。

本发明的另一个目的是提供该类化合物的重要中间体及制备方法。

本发明的另一个目的是提供一种药物组合物，其特征在于，包含治疗有效剂量的通式 (I) 所示的化合物，其对映体、非对映体、消旋体、可药用的盐、酯、前药或其水合物，
20 和至少一种药学上可接受的载体。

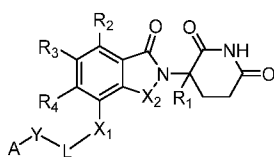
本发明的另一个目的是提供一种药物组合物，其特征在于，包含治疗有效剂量的通式 (I) 所示的化合物，其对映体、非对映体、消旋体、可药用的盐、酯、前药或其水合物，以及另外一种或多种具有医药学治疗活性的成分。本发明通式 (I) 所示的化合物，其对映体、非对映体、消旋体、可药用的盐、酯、前药或其水合物可以和另外一种或多种具有
25 医药学治疗活性的成分在预防或治疗特定疾病或功能紊乱过程中产生协同作用。本发明所

述的通式 (I) 所示的化合物, 其对映体、非对映体、消旋体、可药用的盐、酯、前药或其水合物也可以减轻或消除另外一种或多种具有医药学治疗活性成分在预防或治疗特定疾病或功能紊乱过程中所产生的毒副作用, 反之亦然。

本发明的另一个目的是提供如上所述的另外一种或多种具有医药学治疗活性的成分, 包括大分子化合物, 例如蛋白、多糖和核酸等; 和小分子化合物, 例如无机化合物、有机金属化合物、合成或天然来源的有机小分子化合物等。

本发明的另一个目的是提供如通式 (I) 的化合物, 其对映体、非对映体、消旋体、可药用的盐、酯、前药或其水合物, 其特征在于, 用于制备治疗与 CRL4^{CRBN} E3 泛素连接酶相关的疾病的药物, 优选地, 所述的疾病非限制性地包括癌症、疼痛、神经系统疾病和免疫系统疾病。

为了实现上述目的, 本发明提供了如下通式 (I) 表示的化合物以及它们互变异构体、对映体、非对映体、消旋体、代谢前体、代谢产物、同位素化合物、可药用的盐、酯、前药或其水合物:



(I)

其中 X₁ 为 -CH₂- 或 -O-;

X₂ 为 -CH₂- 或 -CO-;

R₁ 为氢、氘、氟或 C₁-C₆ 直链或支链烷基;

R₂、R₄ 各自独立地为氢或氘;

R₃ 为氢、氘或卤素;

L 为含有 2-8 个碳原子的取代或未取代的直链亚烷基, 所述取代指所述亚烷基中一个或多个氢原子可选地被下列取代基取代: 氘、卤素、羰基、羟基、氨基、氰基、C₁-C₆ 烷基、卤素取代的 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 环烷基、-NHC(O)Ra₁、-NHC(O)ORa₂、-NRa₃Ra₄, 其

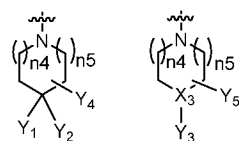
中 Ra_1 、 Ra_2 、 Ra_3 和 Ra_4 各自独立地选自氢原子、由卤素、羟基、氰基、硝基取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、由卤素、羟基、氰基、硝基取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基；

Y 不存在，或为 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-CH(NHRa_9)-$ 或 $-CH(NHRa_9)-$ ；

5 Y 为 $-O-$ 时，A 为：6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、(6-10 元芳基) $-(CH_2)_{b_1}-$ 、(5-10 元杂芳基) $-(CH_2)_{b_1}-$ ，前述芳基或杂芳基可选地被以下一个或多个基团所取代：氘、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、 C_1-C_6 烷基、卤素取代的 C_1-C_6 烷基、羟基取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、卤素取代的 C_1-C_6 烷氧基、羟基取代的 C_1-C_6 烷氧基、
10 氰基取代的 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 环烷基氧基、苯基、5-6 元杂芳基、3-6 元杂环基、 $-NHC(O)Ra_5$ 、 $-NHC(O)ORa_6$ 、 $-NRa_7Ra_8$ ，其中 Ra_5 、 Ra_6 、 Ra_7 和 Ra_8 各自独立地为氢原子、由卤素、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、氰基、硝基取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或由卤素、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、氰基、硝基取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基；

b_1 为 1 或 2；

15 Y 不存在，或为 $-CO-$ 或 $-CO-NH-$ 时，相对应的 Y 与 A、L 形成的连接方式分别为 A-L-、A-CO-L-、A-CO-NH-L-，A 为：i) 选自以下的杂环基：



X_3 为 C、N 或 O；

n_4 为 0、1、2 或 3；

n_5 为 0、1、2 或 3；

20 Y_1 、 Y_2 各自独立地为氢、氘、卤素、氰基、羧基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 C_1-C_6 烷基氨基羰基、 C_3-C_6 的环烷基或杂环基、 C_1-C_6 酰基氨基、卤素取代 C_1-C_6 烷基、卤素取代的 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_3 烯基、 C_1-C_3 炔基、取代或未取代的 6-10 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基取代的 C_1-C_3 的直链或支链烷基，其中

所述取代或未取代的 6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基是指被以下一种或多种取代基所取代：
 氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷基
 羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₃-C₆ 的环烷基或杂环
 基、C₁-C₃ 酰基氨基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷氧基；

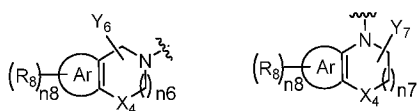
5 当 Y₁ 和 Y₂ 各自独立地为氢、氘、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 的环烷基、
 羧基、C₁-C₆ 烷基氨基羰基、C₁-C₆ 烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代 C₁-C₆ 烷基、
 羟基、C₁-C₆ 烷基磺酰基时，并且 Y 不存在时，X₁ 不为-O-；

Y₃ 不存在，或为氢、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₁-C₆ 烷基氨基羰基、C₁-C₆ 烷氧基
 羰基、卤素取代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基磺酰基、C₁-C₆ 烷基羰基、氨基羰基、C₃-C₆ 杂环
 10 基、C₁-C₆ 酰基氨基、卤素取代的 C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₃ 烯基、C₁-C₃ 炔基、取代或未取代
 的 6-10 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、C₅-C₁₀ 的芳基或杂芳基取代的 C₁-C₃ 的
 直链或支链烷基，其中所述取代或未取代的 6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基是指被以下一种
 或多种取代基所取代：氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃
 15 烷氧基、C₁-C₃ 烷基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、
 C₃-C₆ 的环烷基或杂环基、C₁-C₃ 酰基氨基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷氧
 基；

当 Y₃ 为氢、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₁-C₆ 烷基氨基羰基、C₁-C₆ 烷氧基羰基、卤
 素取代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基磺酰基或 Y₃ 不存在时，并且 Y 不存在时，X₁ 不为-O-；

20 Y₄、Y₅ 为其所在杂环上的一个或多个取代基，Y₄、Y₅ 各自独立地为氘、卤素、氧、
 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 环烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷基或苯基；

ii)选自以下的稠杂环基：



X₄ 为 C、N 或 O；

n₆ 为 0、1、2 或 3；

n_7 为 0、1、2 或 3;

n_8 为 0、1、2、3 或 4;

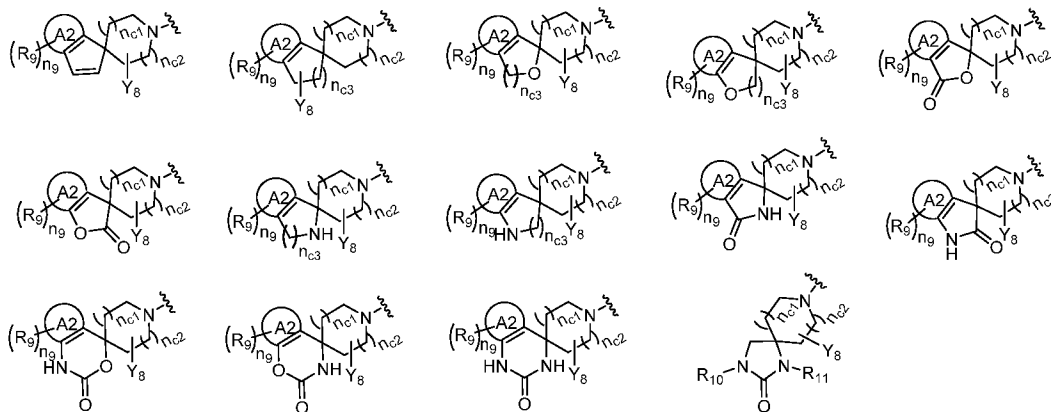
Ar 为 6-10 元芳基环或 5-10 元杂芳基环, 优选地, Ar 环选自苯环、吡啶环、噻吩环、吡咯环、苯并噻吩环、苯并咪唑环、萘环、喹啉环或异喹啉环;

5 R_8 各自独立地选自氢、氘、 C_1 - C_3 烷氧基、卤素、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 的环烷基、羧基、 C_1 - C_3 烷基氨基羰基、 C_1 - C_3 烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代 C_1 - C_3 烷基、羟基、 C_1 - C_3 烷基磺酰基、 C_1 - C_3 烷基氨基、 C_1 - C_3 酰基氨基、氨基羰基、 C_3 - C_6 的杂环基、卤素取代 C_1 - C_3 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基;

10 当上述 R_8 各自独立地选自下列任意取代基: 氢、氘、 C_1 - C_3 烷氧基、卤素、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 的环烷基、羧基、 C_1 - C_3 烷基氨基羰基、 C_1 - C_3 烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代 C_1 - C_3 烷基、羟基、 C_1 - C_3 烷基磺酰基时, 并且 Y 不存在时, X_1 不为 -O-;

Y_6 、 Y_7 为其所在杂环上的一个或多个取代基, 且各自独立地选自氘、卤素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 环烷基、卤素取代的 C_1 - C_3 烷基;

或者 iii) 选自以下的螺杂环基:



15

n_{c1} 为 0、1、2 或 3;

n_{c2} 为 0、1、2 或 3;

n_{c3} 为 1、2 或 3;

n_9 为 0、1、2、3 或 4;

20

A_2 为 6-10 元芳基环或 5-10 杂芳基环;

R_9 独立选自以下取代基：氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、 C_1 - C_3 烷基氨基、 C_1 - C_3 酰基氨基、氨基羰基、直链或支链 C_1 - C_6 烷基、直链或支链 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基氧基、 C_3 - C_6 环烷基或杂环烷基、 C_1 - C_3 烷基氨基羰基、 C_1 - C_3 烷氧基羰基、 C_1 - C_3 烷基磺酰基、卤素取代 C_1 - C_3 烷基、卤素取代 C_1 - C_3 烷氧基、苯基、5-6 元杂芳基；

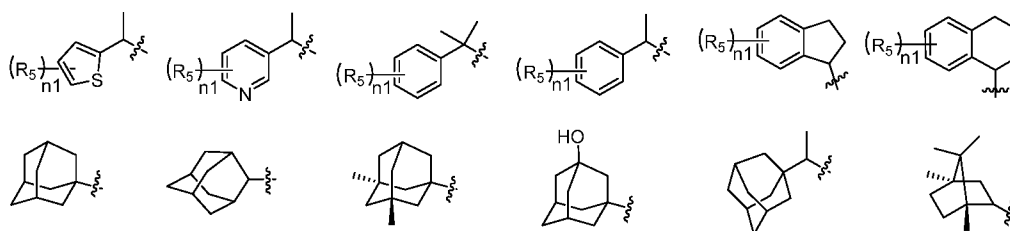
5 R_{10} 、 R_{11} 独立选自为氢、取代或未取代 6-10 元芳基、取代或未取代 5-10 元杂芳基，所述取代类型与上述 $\text{A}2$ 环上取代基 R_9 相同；

Y_8 为螺环结构中非芳香结构部分中氢原子可选地被取代的取代基， Y_8 可选地被氘、卤素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 环烷基、卤素取代的 C_1 - C_3 烷基取代基所取代；

10 Y 选自 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}(\text{NHR}_{a9})-$ 或 $-\text{CH}(\text{NHR}_{a9})-$ 时，相对应地 Y 与 A 、 L 形成的连接方式为 $A-\text{NH}-\text{CO}-L-$ 、 $A-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-L-$ 、 $A-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}(\text{NHR}_{a9})-L-$ 或 $A-\text{CH}(\text{NHR}_{a9})-L-$ ，其中 A 为：

6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、(6-10 元芳基)- CH_2- 、(5-10 元杂芳基)- CH_2- ，所述芳基或杂芳基可选地一个或多个 R_5 取代基所取代，

或者 A 为选自以下基团：



15

n_1 为 0、1、2、3 或 4；

20 R_5 各自独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、直链或支链 C_1 - C_6 烷基、直链或支链 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_3 酰基氨基、氨基羰基、苯基、5-6 元杂芳基、3-6 元杂环基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基氧基、 C_1 - C_3 烷基氨基羰基、 C_1 - C_3 烷基磺酰基、苯基氧基或 5-6 元杂芳基氧基，当 $n_1 > 1$ 时，各个 R_5 可以相同或不同；

R_{a9} 选自氢、取代或未取代的 C_1 - C_{10} 烷基羰基、取代或未取代 C_3 - C_8 环烷基羰基、 C_1 - C_8 的杂环烷基羰基，其中所述取代是指碳链末端被羟基、氨基所取代。

优选地，通式 (I) 所示的化合物，其中 X_1 为 $-CH_2-$ 或 $-O-$ ；

X_2 为 $-CH_2-$ 或 $-CO-$ ；

R_1 为氢、氘、氟或 C_1-C_3 直链或支链烷基；

5 R_2 、 R_4 各自独立地为氢或氘；

R_3 为氢、氘或卤素；

L 为含有 2-8 个碳原子的取代或未取代的直链亚烷基，所述取代指所述亚烷基中一个或多个氢原子可选地被下列取代基取代：氘、卤素、羰基、羟基、氨基、氰基、 C_1-C_3 烷基、卤素取代的 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 $-NHC(O)Ra_1$ 、 $-NHC(O)ORa_2$ 、 $-NRa_3Ra_4$ ，其中 Ra_1 、 Ra_2 、 Ra_3 和 Ra_4 各自独立地选自氢原子、由卤素、羟基、氰基、硝基取代的 C_{1-6} 烷基、由卤素、羟基、氰基、硝基取代的 C_{3-6} 环烷基；

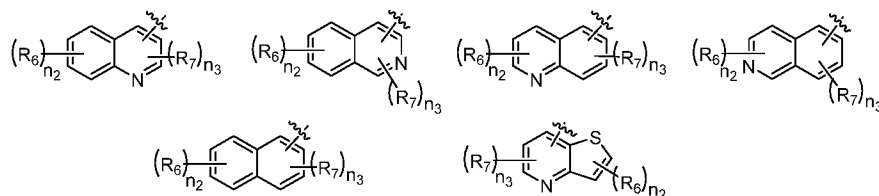
10

Y 不存在，或为 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-CH(NHR_{a9})-$ 或 $-CH(NHR_{a9})-$ ；

Y 为 $-O-$ 时，A 为：取代或未取代的 9-10 元芳基、9-10 元杂芳基，(9-10 元芳基)-
15 $(CH_2)_{b1}-$ 、(9-10 元杂芳基)- $(CH_2)_{b1}-$ ，

其中， b_1 为 1 或 2；

上述取代或未取代的 9-10 元芳基或 9-10 元杂芳基选自以下基团：



n_2 为 0、1、2 或 3；

20

n_3 为 0、1、2 或 3；

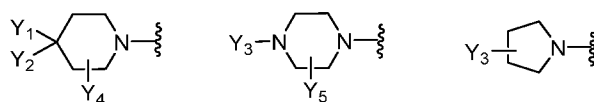
R_6 、 R_7 各自独立地选自以下基团：氘、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、 C_1-C_6 烷基、卤素取代的 C_1-C_6 烷基、羟基取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、卤素取代的 C_1-C_6 烷氧基、羟基取代的 C_1-C_6 烷氧基、氰基取代的 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 环烷基、

C₃-C₆ 环烷基氧基、苯基、C₅-C₆ 杂芳基、C₃-C₆ 杂环基, -NHC(O)Ra₅、-NHC(O)ORa₆、-NRa₇Ra₈;

其中 Ra₅、Ra₆、Ra₇ 和 a₈ 各自独立地为氢原子、由卤素、羟基、C₁-C₆ 烷氧基、氰基、硝基取代基取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、或由卤素、羟基、C₁-C₆ 烷氧基、氰基、硝基取代基取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基, 其中当 n₂ > 1 或者 n₃ > 1 时, R₆ 和 R₇ 各自可以相同或不同;

5 Y 不存在, 或为 -CO- 或 -CO-NH- 时, 相对应地 Y 与 A、L 所形成的连接方式为 -A-L-、-A-CO-L- 或 -A-CO-NH-L-, A 为:

i) 选自以下的杂环基:



10 其中, Y₁、Y₂ 各自独立地为氢、氘、卤素、氰基、羧基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷基羰基、C₁-C₆ 烷氧基羰基、C₁-C₆ 烷基磺酰基、C₁-C₆ 烷基氨基羰基、C₃-C₆ 的环烷基或杂环基、C₁-C₆ 酰基氨基、卤素取代 C₁-C₆ 烷基、卤素取代的 C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₃ 烯基、C₁-C₃ 炔基、取代或未取代的 6-10 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基取代的 C₁-C₃ 的直链或支链烷基, 其中所述取代或未取代的 6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基是指被以下一种或多种取代基所取代:

15 氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₃-C₆ 的环烷基或杂环基、C₁-C₃ 酰基氨基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷氧基;

20 当 Y₁ 和 Y₂ 各自独立地为: 氢、氘、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 的环烷基、羧基、C₁-C₆ 烷基氨基羰基、C₁-C₆ 烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代 C₁-C₆ 烷基、羟基、C₁-C₆ 烷基磺酰基时, 并且 Y 不存在时, X₁ 不为 -O-;

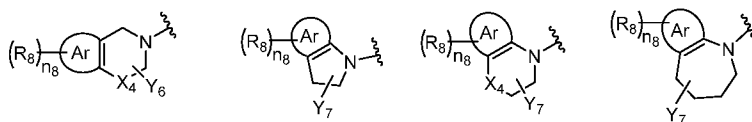
Y₃ 不存在, 或为 C₁-C₆ 烷基羰基、氨基羰基、C₃-C₆ 杂环基、C₁-C₆ 酰基氨基、卤素取代的 C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₃ 烯基、C₁-C₃ 炔基、取代或未取代的 6-10 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、C₅-C₁₀ 的芳基或杂芳基取代的 C₁-C₃ 的直链或支链烷基, 其中所述取代或未取代的 6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基是指被以下一种或多种取代基所取代: 氘、卤

素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₃-C₆ 的环烷基或杂环基、C₁-C₃ 酰基氨基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷氧基，前述 6-10 元芳基优选选自苯基、萘基，前述 5-10 元杂芳基优选选自噁吩基、吡啶基、苯并噁吩基、苯并咪唑基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基。

当 Y₃ 为氢、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₁-C₆ 烷基氨基羰基、C₁-C₆ 烷氧基羰基、卤素取代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基磺酰基或 Y₃ 不存在时，并且 Y 不存在时，X₁ 不为-O-；

Y₄、Y₅ 为其所在杂环上的一个或多个取代基，Y₄、Y₅ 各自独立地为氘、卤素、氧、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 环烷基或苯基；

ii)选自以下的稠杂环基：



n₈ 为 0、1、2、3 或 4；

X₄ 为 C、N 或 O；

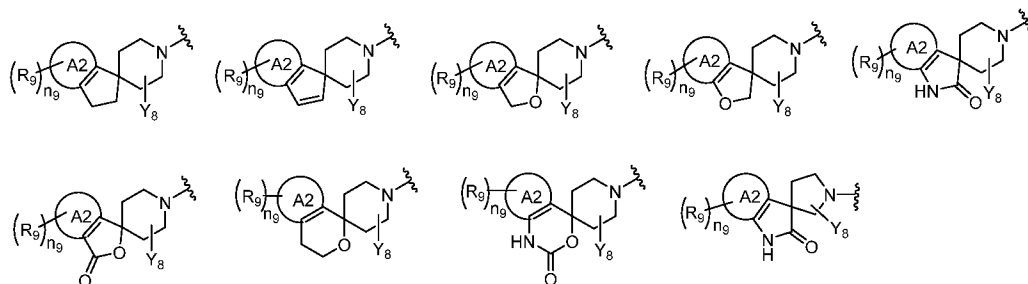
Ar 为 6-10 元芳基环或 5-10 元杂芳基环，其中 Ar 环优选自苯环、吡啶环、噁吩环、吲哚环、萘环、苯并噁吩环、苯并咪唑环、喹啉环或异喹啉环；

R₈ 各自独立地选自氢、氘、C₁-C₃ 烷氧基、卤素、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 的环烷基、羧基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、羟基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、C₁-C₃ 烷基氨基、C₁-C₃ 酰基氨基、氨基羰基、C₃-C₆ 的杂环基、卤素取代 C₁-C₃ 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基；

当上述 R₈ 各自独立地选自下列任意取代基：氢、氘、C₁-C₃ 烷氧基、卤素、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 的环烷基、羧基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、羟基、C₁-C₃ 烷基磺酰基时，并且 Y 为不存在时，X₁ 不为-O-；

Y₆、Y₇ 为其所在杂环上的一个或多个取代基，且各自独立选自氘、卤素、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 环烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷基；

或者 iii)选自以下的螺杂环基:



其中, n_9 为 0、1、2、3 或 4;

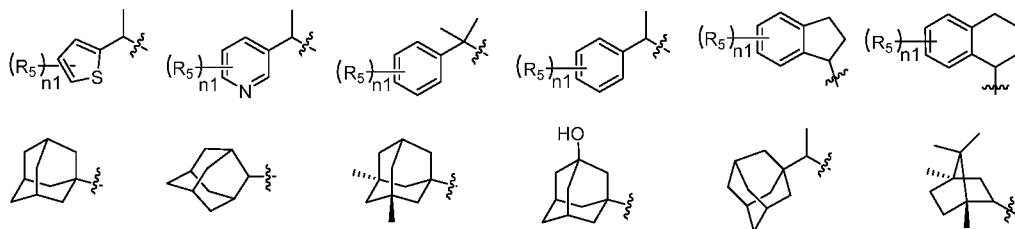
A_2 为 6-10 元芳基环或 5-10 杂芳基环, 优选为噻吩环、吡咯环、苯环、吡啶环、苯并噻吩环、苯并咪唑环、吲哚环、喹啉环和异喹啉环;

R_9 独立地选自以下取代基: 氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、 C_1 - C_3 烷基氨基、 C_1 - C_3 酰基氨基、氨基羰基、直链或支链 C_1 - C_6 烷基、直链或支链 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基氧基、 C_3 - C_6 环烷基或杂环烷基、 C_1 - C_3 烷基氨基羰基、 C_1 - C_3 烷氧基羰基、 C_1 - C_3 烷基磺酰基、卤素取代 C_1 - C_3 烷基、卤素取代 C_1 - C_3 烷氧基、苯基、5-6 元杂芳基, 其中当 $n_9 > 1$ 时, 各个 R_9 可以相同或不同;

Y_8 为螺环结构中非芳香结构部分中氢原子可选地被取代的取代基, Y_8 可选地被氘、卤素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 环烷基、卤素取代的 C_1 - C_3 烷基取代基所取代;

Y 选自 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-CH(NHR_{a9})-$ 或 $-CH(NHR_{a9})-$ 时, 相对应地 Y 与 A 、 L 所形成的连接方式为 $A-NH-CO-L-$ 、 $A-NH-CO-NH-L-$ 、 $A-NH-CO-CH(NHR_{a9})-L-$ 或 $A-CH(NHR_{a9})-L-$, 其中 A 为:

6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、(6-10 元芳基)- CH_2- 、(5-10 元杂芳基)- CH_2- , 前述芳基或杂芳基可选地一个或多个 R_5 取代基所取代, 或者 A 为选自以下基团:



n_1 为 0、1、2、3 或 4;

R₅各自独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、直链或支链 C₁-C₆ 烷基、直链或支链 C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₃ 酰基氨基、氨基羰基、苯基、5-6 元杂芳基、3-6 元杂环基、C₃-C₆ 环烷基、C₃-C₆ 环烷基氧基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、苯基氧基或 5-6 元杂芳基氧基，当 n₁>1 时，各个 R₅ 可以相同或不同；

5 R_{a9} 独立地选自氢、取代或未取代的 C₁-C₁₀ 烷基羰基、取代或未取代 C₃-C₈ 环烷基羰基、C₁-C₈ 的杂环烷基羰基，其中所述取代是指碳链末端被羟基、氨基所取代。

进一步优选地，通式 (I) 所示的化合物，其中 X₁ 为 -CH₂- 或 -O-；

X₂ 为 -CH₂- 或 -CO-；

10 R₁ 为氢、氘或氟；

R₂、R₄ 各自独立地为氢或氘；

R₃ 为氢、氘或氟；

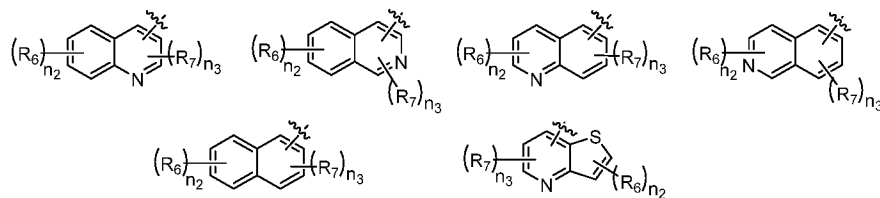
L 为含有 2-8 个碳原子的取代或未取代的直链亚烷基，所述取代指所述亚烷基中一个或多个氢原子可选地被下列取代基取代：氘、卤素、氰基、C₁-C₃ 烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 15 烷基、-NHC(O)R_{a1}、-NHC(O)OR_{a2}、-NR_{a3}R_{a4}，其中 R_{a1}、R_{a2}、R_{a3} 和 R_{a4} 各自独立地选自氢原子、由一个或多个卤素取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、或者由一个或多个卤素取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基；

Y 不存在，或为 -O-、-CO-、-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-NH-CO-CH(NHR_{a9})- 或 -CH(NHR_{a9})-；

20

Y 为 -O- 时，A 为：选自 9-10 元芳基、9-10 元杂芳基，(9-10 元芳基)-(CH₂)_{b1}-、(9-10 元杂芳基)-(CH₂)_{b1}-，所述 9-10 元芳基或 9-10 元杂芳基可以是未取代或被取代；

所述的取代或未取代的 9-10 元芳基或 9-10 元杂芳基选自以下基团：



b_1 为 1 或 2;

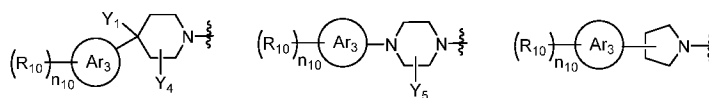
n_2 为 0、1、2 或 3;

n_3 为 0、1、2 或 3;

5 R_6 、 R_7 各自独立选自以下基团：氘、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、 C_1 - C_6 烷基、卤素取代的 C_1 - C_6 烷基、羟基取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、卤素取代的 C_1 - C_6 烷氧基、羟基取代的 C_1 - C_6 烷氧基、氰基取代的 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基氧基、苯基、 C_5 - C_6 杂芳基、 C_3 - C_6 杂环基、 $-NHC(O)Ra_5$ 、 $-NHC(O)ORa_6$ 、 $-NRa_7Ra_8$ ；
 10 其中 Ra_5 、 Ra_6 、 Ra_7 和 Ra_8 各自独立地为氢原子、由卤素、羟基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、或由卤素、羟基、氰基取代的 C_{3-6} 环烷基，其中当 $n_2 > 1$ 或者 $n_3 > 1$ 时， R_6 和 R_7 各自可以相同或不同；

Y 不存在，或为 $-CO-$ 或 $-CO-NH-$ ，相应地 Y 与 A 、 L 所形成的连接方式为 $-A-CO-$ 、 $-A-CO-NH-L-$ 、 $-A-L-$ 、 A 部分至少含有一个氮原子且 Y 与氮原子连接， A 为：

i) 选自以下的杂环基：



15 n_{10} 为 0、1、2、3、4 或 5;

Y_1 选自氢、氘、卤素、氰基、羧基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基氨基羰基、 C_3 - C_6 的环烷基或杂环基、 C_1 - C_6 酰基氨基、卤素取代 C_1 - C_6 烷基、卤素取代的 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_3 烯基、 C_1 - C_3 炔基、取代或未取代的 6-10 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基取代的 C_1 - C_3 的直链或支链烷基，其中所述取代或未取代的 6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基是指被以下一种或多种取代基所取代：氘、卤素、氰基、

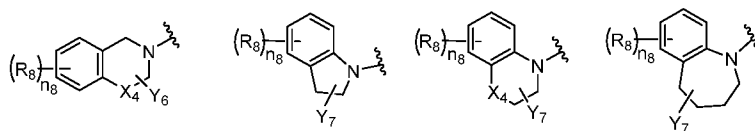
硝基、羟基、氨基、氨基羰基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₃-C₆ 的环烷基或杂环基、C₁-C₃ 酰基氨基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷氧基；

Ar³ 选自取代或未取代的 6-10 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，优选地，6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基优选选自噻吩基、吡啶基、苯基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、吡啶基、萘基、喹啉基、异喹啉基；

R₁₀ 各自独立地为氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₃-C₆ 的环烷基或杂环基、C₁-C₃ 酰基氨基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷氧基，当 n₁₀>1 时，R₁₀ 可以相同或不同；

Y₄、Y₅ 为其所在杂环上的一个或多个取代基，Y₄、Y₅ 各自独立地为氘、卤素、甲基、乙基、环丙基或苯基；

ii) 选自以下的稠杂环基：



n₈ 为 0、1、2、3 或 4；

X₄ 为 C、N 或 O；

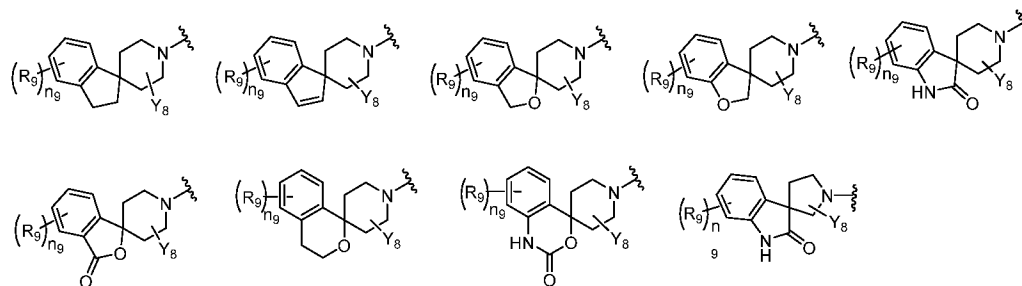
R₈ 各自独立地选自氢、氘、C₁-C₃ 烷氧基、卤素、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 的环烷基、羧基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、羟基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、C₁-C₃ 烷基氨基、C₁-C₃ 酰基氨基、氨基羰基、C₃-C₆ 的杂环基、卤素取代 C₁-C₃ 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基，其中当 n₈>1 时，各个 R₈ 可以相同或不同；

当上述 R₈ 各自独立地选自下列任意取代基：氘、C₁-C₃ 烷氧基、卤素、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 的环烷基、羧基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、羟基、C₁-C₃ 烷基磺酰基时，并且 Y 不存在时，X₁ 不为-O-；

Y₆、Y₇ 为其所在杂环上的一个或多个取代基，且各自独立地选自氘、卤素、甲基、

乙基、环丙基、三氟甲基；

或者 iii) 选自以下的螺杂环基：

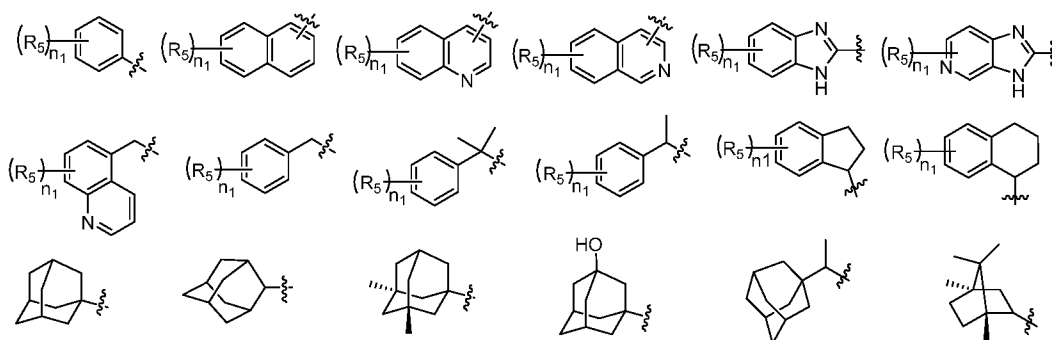


其中， n_9 为 0、1、2、3 或 4；

5 R_9 各自独立地选自以下取代基：氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、 C_1 - C_3 烷基氨基、 C_1 - C_3 酰基氨基、氨基羰基、直链或支链 C_1 - C_6 烷基、直链或支链 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基氧基、 C_3 - C_6 环烷基或杂环烷基、 C_1 - C_3 烷基氨基羰基、 C_1 - C_3 烷氧基羰基、 C_1 - C_3 烷基磺酰基、卤素取代 C_1 - C_3 烷基、卤素取代 C_1 - C_3 烷氧基、苯基、5-6 元杂芳基，其中当 $n_9 > 1$ 时，各个 R_9 可以相同或不同；

10 Y_8 为螺环结构中非芳香结构部分中氢原子可选地被取代的取代基， Y_8 可选地被氘、卤素、甲基、乙基、环丙基、三氟甲基取代基所取代；

Y 选自 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-CH(NHR_{a9})-$ 或 $-CH(NHR_{a9})-$ 时，相应地 Y 与 A 、 L 所形成的连接方式为 $A-NH-CO-L-$ 、 $A-NH-CO-NH-L-$ 、 $A-NH-CO-CH(NHR_{a9})-L-$ 或 $A-CH(NHR_{a9})-L-$ ，其中 A 为：



15

n_1 为 0、1、2、3 或 4；

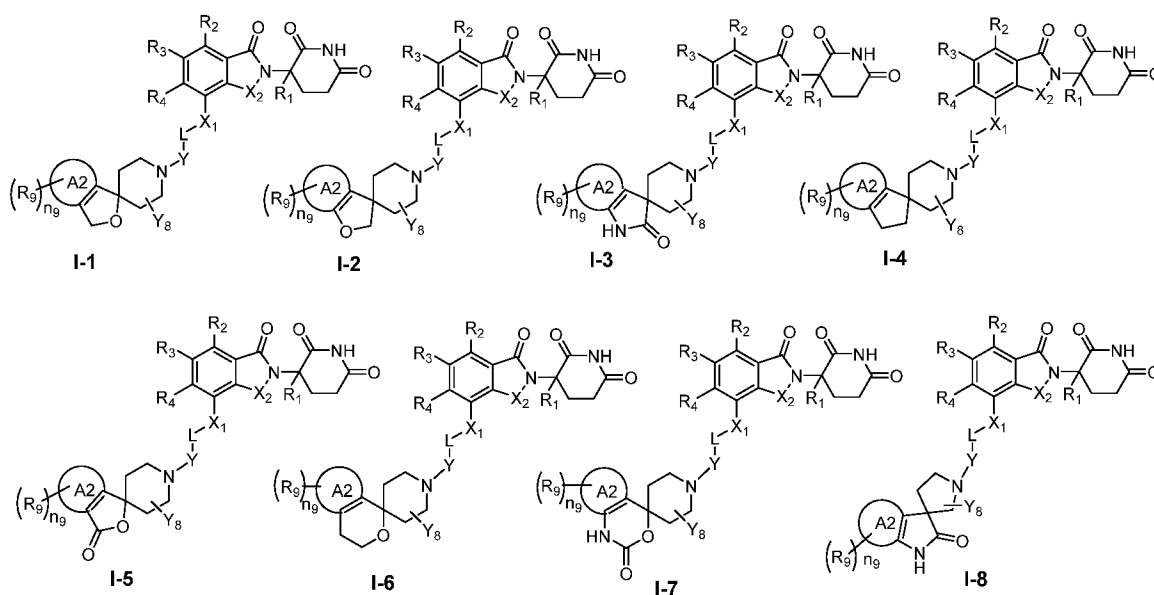
R_5 各自独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、直链或支链 C_1 - C_6 烷基、直链或支链 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_3 酰基氨基、氨基羰基、苯基、5-6 元杂芳基、3-6 元杂环基、

C₃-C₆ 环烷基、C₃-C₆ 环烷基氧基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、苯基氧基或 5-6 元杂芳基氧基，当 n₁>1 时，各个 R₅ 可以相同或不同；

R_{a9} 选自氢、取代或未取代的 C₁-C₁₀ 烷基羰基、取代或未取代 C₃-C₈ 环烷基羰基、C₁-C₈ 的杂环烷基羰基，其中所述取代是指碳链末端被羟基、氨基所取代。

5

在一优选实施方式中，其中通式 (I) 表示的化合物为通式 (I-1) 至 (I-8) 表示的化合物：



其中，X₁ 为-CH₂-或-O-；

10 X₂ 为-CH₂-或-CO-；

R₁ 为氢、氘或氟；

R₂、R₄ 各自独立地选自为氢或氘；

R₃ 为氢、氘或氟；

15 L 为含有 2-8 个碳原子的取代或未取代的直链亚烷基，所述取代指所述亚烷基中一个或多个氢原子可选地被下列取代基取代：氘、卤素、氰基、C₁-C₃ 烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷基、-NHC(O)Ra₁、-NHC(O)ORa₂、-NRa₃Ra₄，其中 Ra₁、Ra₂、Ra₃ 和 Ra₄ 各自独立地选自氢原子、由一个或多个卤素取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、或者由一个或多个卤素取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基；

Y 不存在, 或者为-CO-或-CO-NH-;

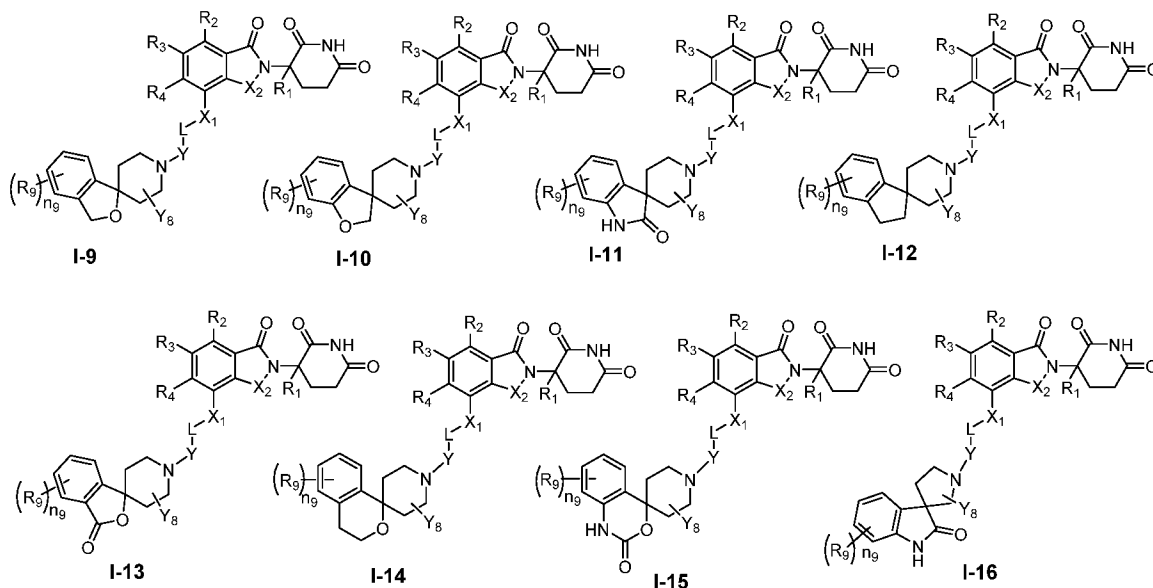
n_9 为 0、1、2、3 或 4;

A_2 为 6-10 元芳基环或 5-10 杂芳基环, A_2 与螺环母核稠合形成螺杂环基, 优选地, A_2 为噁吩环、吡咯环、苯环、吡啶环、苯并噁吩环、苯并咪唑环、吲哚环、喹啉环和异喹啉环;

Y_8 为螺环结构中非芳香结构部分中氢原子可选地被取代的取代基, Y_8 可选地被氘、卤素、甲基、乙基、环丙基、三氟甲基取代基所取代;

R_9 各自独立地选自以下取代基: 氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、 C_1 - C_3 烷基氨基、 C_1 - C_3 酰基氨基、氨基羰基、直链或支链 C_1 - C_6 烷基、直链或支链 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基氧基、 C_3 - C_6 环烷基或杂环烷基、 C_1 - C_3 烷基氨基羰基、 C_1 - C_3 烷氧基羰基、 C_1 - C_3 烷基磺酰基、卤素取代 C_1 - C_3 烷基、卤素取代 C_1 - C_3 烷氧基、苯基、5-6 元杂芳基, 其中当 $n_9 > 1$ 时, 各个 R_9 可以相同或不同;

在一优选实施方式中, 其中通式 (I) 表示的化合物为通式 (I-9) 至 (I-16) 表示的化合物:



其中, X_1 为-CH₂-或-O-;

X_2 为-CH₂-或-CO-;

R₁ 为氢、氘或氟；

R₂、R₄ 各自独立地为氢、氘；

R₃ 为氢、氘或氟；

L 为含有 2-8 个碳原子的取代或未取代的直链亚烷基，所述取代指所述亚烷基中一个或多个氢原子可选地被下列取代基取代：氘、卤素、氰基、C₁-C₃ 烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷基、-NHC(O)Ra₁、-NHC(O)ORa₂、-NRa₃Ra₄，其中 Ra₁、Ra₂、Ra₃ 和 Ra₄ 各自独立地选自氢原子、由一个或多个卤素取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、或由一个或多个卤素取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基；

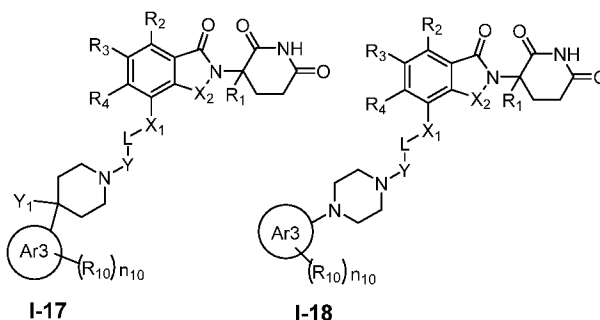
Y 不存在，或为-CO-或-CO-NH-；

n₉ 为 0、1、2、3 或 4；

R₉ 各自独立地选自以下取代基：氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、C₁-C₃ 烷基氨基、C₁-C₃ 酰基氨基、氨基羰基、直链或支链 C₁-C₆ 烷基、直链或支链 C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷基氧基、C₃-C₆ 环烷基或杂环烷基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、卤素取代 C₁-C₃ 烷氧基、苯基、5-6 元杂芳基，其中当 n₉ > 1 时，各个 R₉ 可以相同或不同；

Y₈ 为螺环结构中非芳香结构部分中氢原子可选地被取代的取代基，Y₈ 可选地被氘、卤素、甲基、乙基、环丙基、三氟甲基取代基所取代；

在一优选实施方式中，其中通式 (I) 表示的化合物为通式 (I-17)、(I-18) 表示的化合物：



其中, X_1 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{O}-$;

X_2 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CO}-$;

R_1 为氢、氘或氟;

R_2 、 R_4 各自独立地为氢或氘;

5 R_3 选自为氢、氘或氟;

L 为含有 2-8 个碳原子的取代或未取代的直链亚烷基, 所述取代指所述亚烷基中一个或多个氢原子可选地被下列取代基取代: 氘、卤素、氰基、 C_1 - C_3 烷基、卤素取代的 C_1 - C_3 烷基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{Ra}_1$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{ORa}_2$ 、 $-\text{NRa}_3\text{Ra}_4$, 其中 Ra_1 、 Ra_2 、 Ra_3 和 Ra_4 各自独立地选自氢原子、由一个或多个卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或由一个或多个卤素取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基;

Y 不存在, 或为 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{CO}-\text{NH}-$;

n_{10} 为 0、1、2、3、4 或 5;

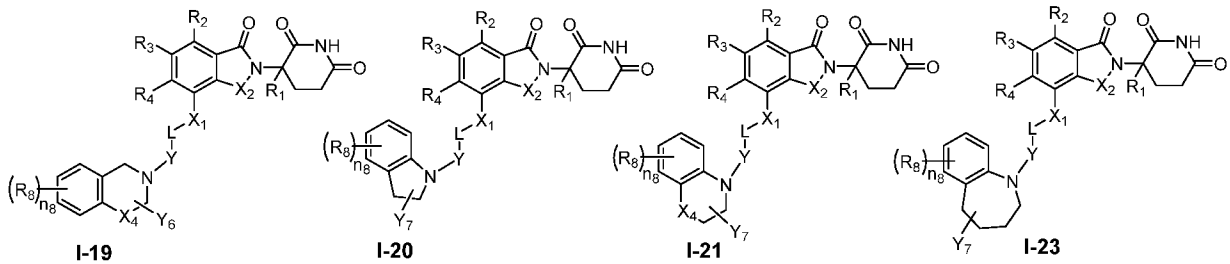
Y_1 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羧基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基氨基羰基、 C_3 - C_6 的环烷基或杂环基、 C_1 - C_6 酰基氨基、卤素取代 C_1 - C_6 烷基、卤素取代的 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_3 烯基、 C_1 - C_3 炔基、取代或未取代的 6-10 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基取代的 C_1 - C_3 的直链或支链烷基, 其中所述取代或未取代的 6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基是指被以下一种或多种取代基所取代: 氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基羰基、 C_1 - C_3 烷氧基羰基、 C_1 - C_3 烷基磺酰基、 C_1 - C_3 烷基氨基羰基、 C_3 - C_6 的环烷基或杂环基、 C_1 - C_3 酰基氨基、卤素取代 C_1 - C_3 烷基、卤素取代的 C_1 - C_3 烷氧基;

① Ar_3 选自取代或未取代的 6-10 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 优选地, 6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基选自噻吩基、吡啶基、苯基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、吡啶基、萘基、喹啉基、异喹啉基;

25 R_{10} 各自独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、 C_1 - C_3 烷基、

C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₃-C₆ 的环烷基或杂环基、C₁-C₃ 酰基氨基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷氧基，当 n₁₀>1 时，各个 R₁₀ 可以相同或不同；

5 在一优选实施方式中，其中通式 (I) 表示的化合物为通式 (I-19) 至 (I-23) 表示的化合物：



其中，X₁ 为 -CH₂- 或 -O-；

X₂ 为 -CH₂- 或 -CO-；

10 R₁ 为氢、氘或氟；

R₂、R₄ 各自独立地为氢或氘；

R₃ 为氢、氘或氟；

L 为含有 2-8 个碳原子的取代或未取代的直链亚烷基，所述取代指所述亚烷基中一个或多个氢原子可选地被下列取代基取代：氘、卤素、氰基、C₁-C₃ 烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷氧基、-NHC(O)Ra₁、-NHC(O)ORa₂、-NRa₃Ra₄，其中 Ra₁、Ra₂、Ra₃ 和 Ra₄ 各自独立地选自氢原子、由一个或多个卤素取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、或由一个或多个卤素取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基；

Y 不存在，或为 -CO- 或 -CO-NH-；

n₈ 为 0、1、2、3 或 4；

20 X₄ 为 C、N 或 O；

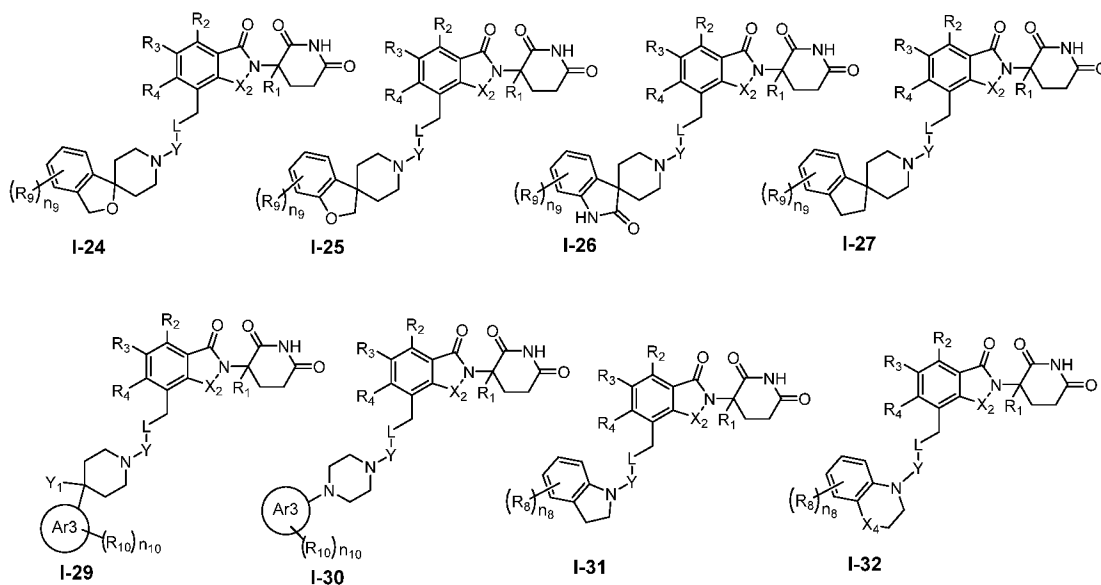
R₈ 各自独立地为氢、氘、C₁-C₃ 烷氧基、卤素、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 的环烷基、羧基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、羟基、

C₁-C₃ 烷基磺酰基、C₁-C₃ 烷基氨基、C₁-C₃ 酰基氨基、氨基羰基、C₃-C₆ 的杂环基、卤素取代 C₁-C₃ 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基，其中当 n₈>1 时，各个 R₈ 可以相同或不同；

当 R₈ 选自下列任意取代基：氘、C₁-C₃ 烷氧基、卤素、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 的环烷基、羧基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、羟基、C₁-C₃ 烷基磺酰基时，并且 Y 不存在时，X₁ 不为-O-；

Y₆、Y₇ 为其所在杂环上的一个或多个取代基，且各自独立地选自氘、卤素、甲基、乙基、环丙基、三氟甲基；

在一优选实施方式中，其中通式 (I) 表示的化合物为通式 (I-24) 至 (I-32) 表示的化合物；



其中，X₂ 为-CH₂-或-CO-；

R₁ 为氢、氘或氟；

R₂、R₄ 各自独立地为氢或氘；

R₃ 选自为氢、氘或氟；

L 为含有 2-8 个碳原子的取代或未取代的直链亚烷基，所述取代指亚烷基中一个或多个氢原子可选地被下列取代基取代：氘、卤素、氰基、C₁-C₃ 烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷基、-NHC(O)Ra₁、-NHC(O)ORa₂、-NRa₃Ra₄，其中 Ra₁、Ra₂、Ra₃ 和 Ra₄ 各自独立地选自

氢原子、由一个或多个卤素取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基或由一个或多个卤素取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基；

Y 不存在，或为 -CO- 或 -CO-NH-；

n₈、n₉、n₁₀ 各自独立地选自 0、1、2、3 或 4；

5 X₄ 为 C、N 或 O；

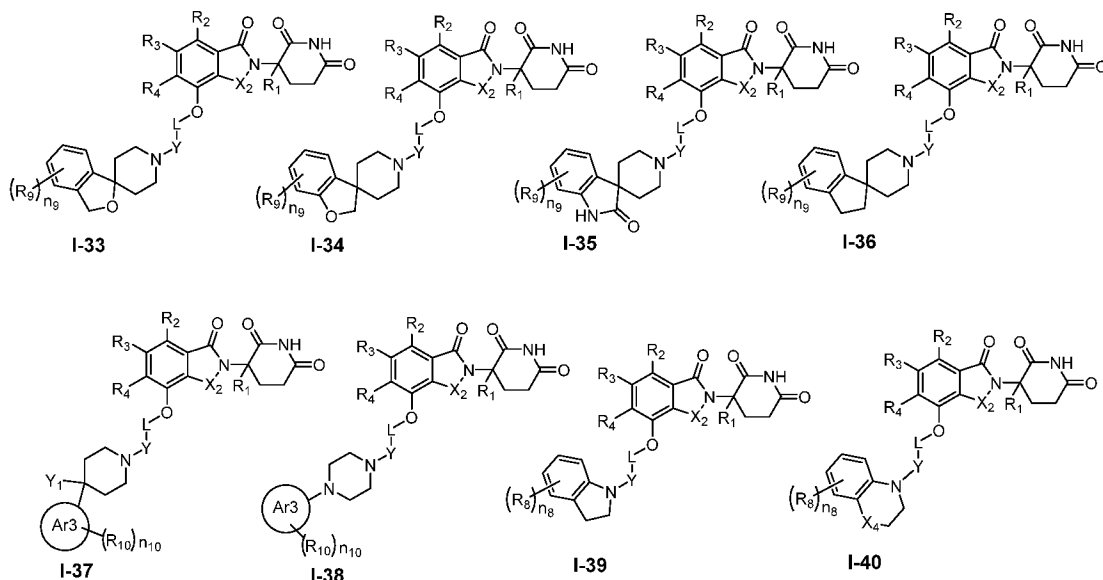
R₉ 选自以下取代基：氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、C₁-C₃ 烷基氨基、C₁-C₃ 酰基氨基、氨基羰基、直链或支链 C₁-C₆ 烷基、直链或支链 C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷基氧基、C₃-C₆ 环烷基或杂环烷基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、卤素取代 C₁-C₃ 烷氧基、苯基、5-6 元杂芳基，其中当 n₉ > 1 时，各个 R₉ 可以相同或不同；

10 Ar^3 选自取代或未取代的 6-10 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，优选地 6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基选自噻吩基、吡啶基、苯基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、吡啶基、萘基、喹啉基、异喹啉基；

15 R₁₀ 各自独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₃-C₆ 的环烷基或杂环基、C₁-C₃ 酰基氨基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷氧基，当 n₁₀ > 1 时，各个 R₁₀ 可以相同或不同；

20 R₈ 各自独立地选自氢、氘、C₁-C₃ 烷氧基、卤素、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 的环烷基、羰基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、羟基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、C₁-C₃ 烷基氨基、C₁-C₃ 酰基氨基、氨基羰基、C₃-C₆ 的杂环基、卤素取代 C₁-C₃ 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基，当 n₈ > 1 时，各个 R₈ 可以相同或不同；

在一优选实施方式中，其中通式 (I) 表示的化合物为通式 (I-33) 至 (I-40) 表示的化合物：



其中, X_2 为 $-CH_2-$ 或 $-CO-$;

R_1 为氢、氘或氟;

R_2 、 R_4 各自独立地为氢或氘;

5 R_3 为氢、氘或氟;

L 为含有 2-8 个碳原子的取代或未取代的直链亚烷基, 所述取代指所述亚烷基中一个或多个氢原子可选地被下列取代基取代: 氘、卤素、氰基、 C_1 - C_3 烷基、卤素取代的 C_1 - C_3 烷基、 $-NHC(O)Ra_1$ 、 $-NHC(O)ORa_2$ 、 $-NRa_3Ra_4$, 其中 Ra_1 、 Ra_2 、 Ra_3 和 Ra_4 各自独立地选自氢原子、由一个或多个卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或由一个或多个卤素取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基;

Y 不存在, 或为 $-CO-$ 、 $-CO-NH-$;

n_8 、 n_9 、 n_{10} 各自独立地为 0、1、2、3 或 4;

X_4 选自 C、N 或 O;

15 R_9 各自独立地选自以下取代基: 氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、 C_1 - C_3 烷基氨基、 C_1 - C_3 酰基氨基、氨基羰基、直链或支链 C_1 - C_6 烷基、直链或支链 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基氧基、 C_3 - C_6 环烷基或杂环烷基、 C_1 - C_3 烷基氨基羰基、 C_1 - C_3 烷氧基羰基、 C_1 - C_3 烷基磺酰基、卤素取代 C_1 - C_3 烷基、卤素取代 C_1 - C_3 烷氧基、苯基、5-6 元杂芳基, 当 $n_9 > 1$ 时, 各个 R_9 可以相同或不同;

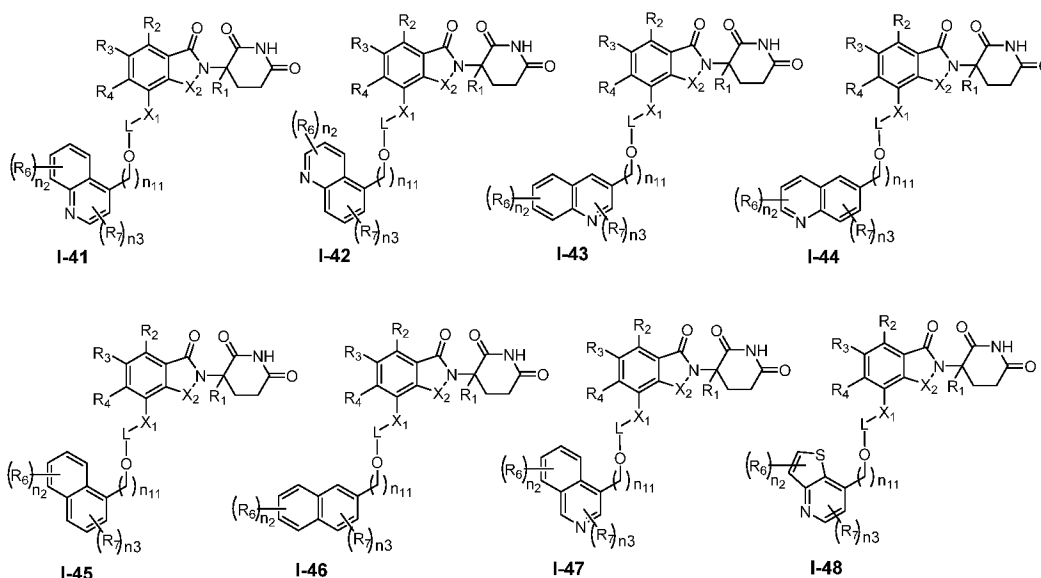
(Ar³)选自取代或未取代的 6-10 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 优选地, 6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基选自噻吩基、吡啶基、苯基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、吡啶基、萘基、喹啉基、异喹啉基;

R₁₀ 各自独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₃-C₆ 的环烷基或杂环基、C₁-C₃ 酰基氨基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷氧基, 当 n₁₀>1 时, 各个 R₁₀ 可以相同或不同;

R₈ 各自独立地选自氢、氘、C₁-C₃ 烷氧基、卤素、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 的环烷基、羧基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、羟基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、C₁-C₃ 烷基氨基、C₁-C₃ 酰基氨基、氨基羰基、C₃-C₆ 的杂环基、卤素取代 C₁-C₃ 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基, 其中当 n₈>1 时, 各个 R₈ 可以相同或不同;

当 R₈ 选自下列任意取代基: 氘、C₁-C₃ 烷氧基、卤素、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 的环烷基、羧基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、羟基、C₁-C₃ 烷基磺酰基时, 并且 Y 不存在时, X₁ 不为 -O-;

在一优选实施方式中, 其中通式 (I) 表示的化合物为通式 (I-41) 至 (I-48) 表示的化合物:



其中, X_1 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{O}-$;

X_2 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CO}-$;

R_1 为氢、氘或氟;

R_2 、 R_4 各自独立地为氢或氘;

5 R_3 为氢、氘或氟;

L 为含有 2-8 个碳原子的取代或未取代的直链亚烷基, 所述取代指所述亚烷基中一个或多个氢原子可选地被下列取代基取代: 氘、卤素、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{Ra}_1$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{ORa}_2$ 、 $-\text{NRa}_3\text{Ra}_4$, 其中 Ra_1 、 Ra_2 、 Ra_3 和 Ra_4 各自独立地选自氢原子、由一个或多个卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或由一个或多个卤素取代或未取
10 代的 C_{3-6} 环烷基;

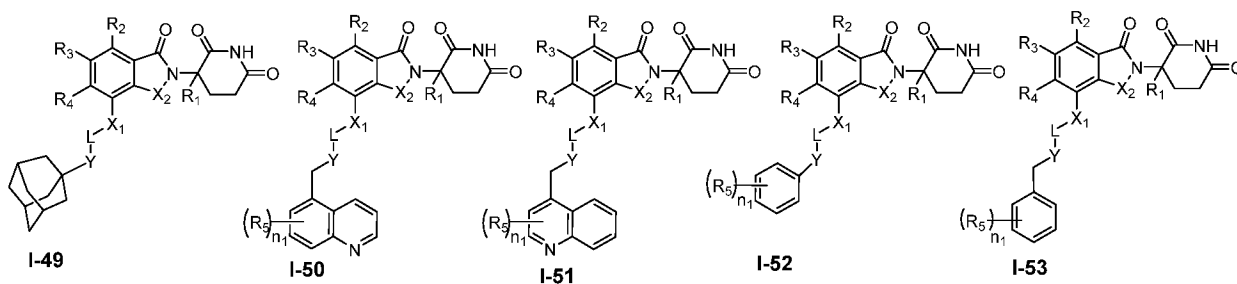
n_2 为 0、1、2 或 3;

n_3 为 0、1、2 或 3;

R_6 、 R_7 各自独立地选自以下基团: 氘、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、羟基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基羰基、卤素
15 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、羟基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、氰基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基氧基、苯基、 $\text{C}_5\text{-C}_6$ 杂芳基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 杂环基, $-\text{NHC}(\text{O})\text{Ra}_5$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{ORa}_6$ 、 $-\text{NRa}_7\text{Ra}_8$, 其中 Ra_5 、 Ra_6 、 Ra_7 和 Ra_8 各自独立地选自氢原子、由一个或多个选自卤素、羟基、氰基的取代基所取代或未取代 C_{1-6} 烷基、由一个或多个选自卤素、羟基、氰基的取代基所取代或未取代 C_{3-6} 环烷基, 当 $n_2 > 1$ 或者 $n_3 > 1$ 时, R_6 和 R_7 各自可以相同或不同;

20

在一优选实施方式中, 其中通式 (I) 表示的化合物为通式 (I-49) 至 (I-53) 表示的化合物:



其中, X_1 为 $-CH_2-$ 或 $-O-$;

X_2 为 $-CH_2-$ 或 $-CO-$;

5 R_1 为氢、氘或氟;

R_2 、 R_4 各自独立地选自氢或氘;

R_3 为氢、氘或氟;

L 为含有 2-8 个碳原子的取代或未取代的直链亚烷基, 所述取代指所述亚烷基中一个或多个氢原子可选地被下列取代基取代: 氘、卤素、氰基、 C_1-C_3 烷基、卤素取代的 C_1-C_3 烷基、 $-NHC(O)Ra_1$ 、 $-NHC(O)ORa_2$ 、 $-NRa_3Ra_4$, 其中 Ra_1 、 Ra_2 、 Ra_3 和 Ra_4 各自独立地选自氢原子、由一个或多个卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或由一个或多个卤素取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基;

Y 选自 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-CH(NHR_{a9})-$ 或 $-CH(NHR_{a9})-$;

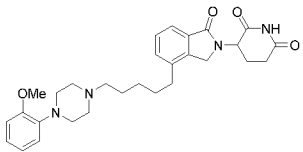
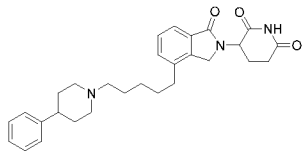
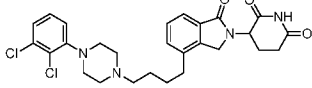
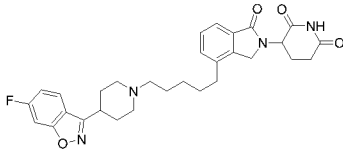
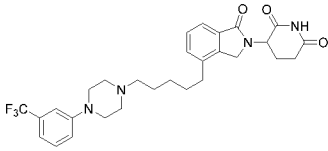
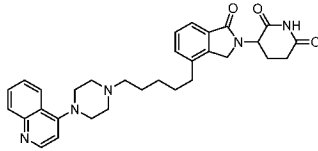
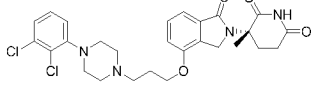
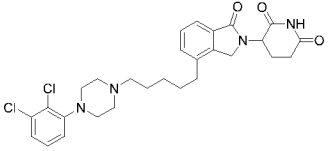
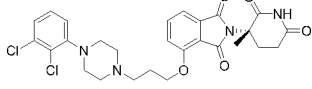
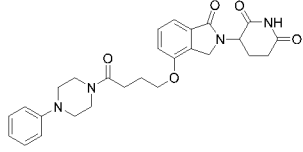
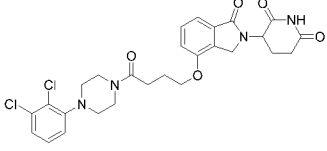
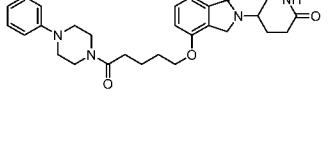
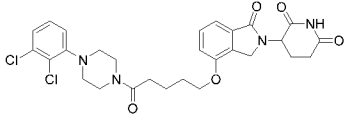
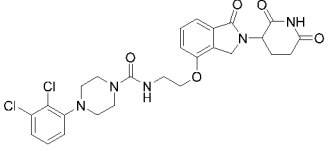
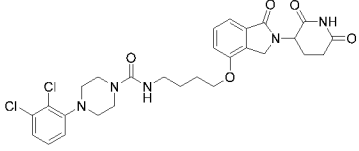
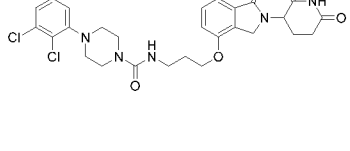
n_1 为 0、1、2、3 或 4;

15 R_5 各自独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_3 酰基氨基、氨基羰基、苯基、5-6 元杂芳基、3-6 元杂环基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 环烷基氧基、 C_1-C_3 烷基氨基羰基、 C_1-C_3 烷基磺酰基、苯基氧基或 5-6 元杂芳基氧基, 当 $n_1 > 1$ 时, 各个 R_5 可以相同或不同;

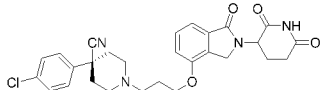
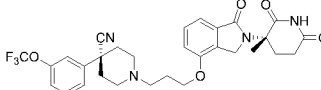
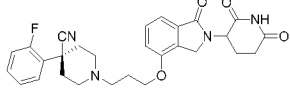
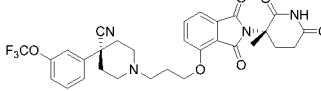
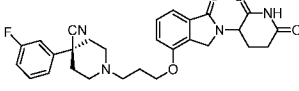
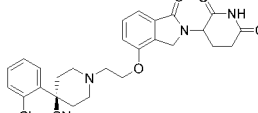
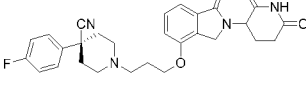
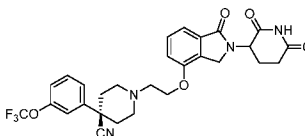
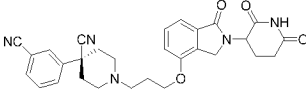
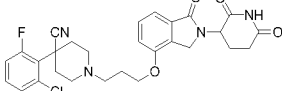
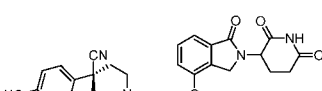
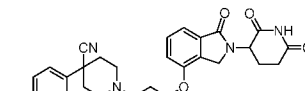
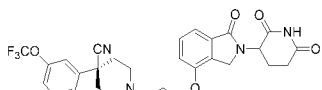
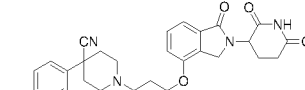
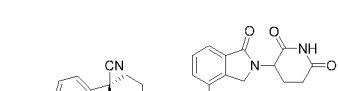
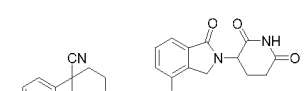
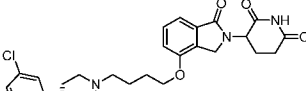
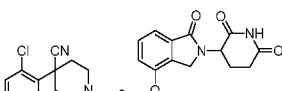
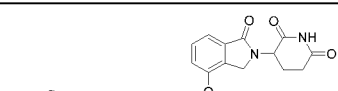
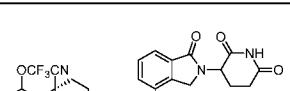
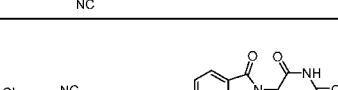
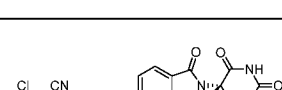
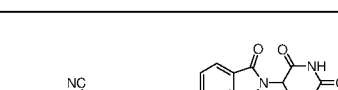
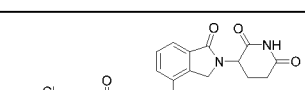
20 R_{a9} 选自氢、取代或未取代的 C_1-C_{10} 烷基羰基、取代或未取代 C_3-C_8 环烷基羰基、 C_1-C_8 的杂环烷基羰基, 其中所述取代是指碳链末端被羟基、氨基所取代。

最优选地, 通式 (I) 表示的化合物为下列化合物之一:

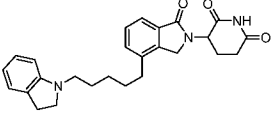
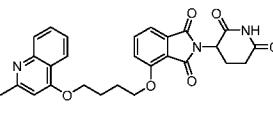
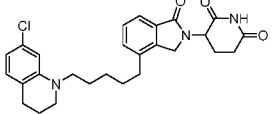
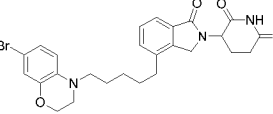
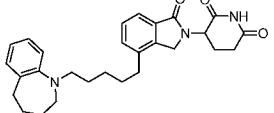
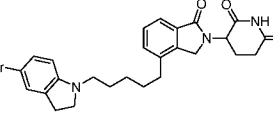
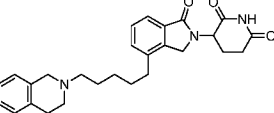
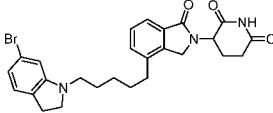
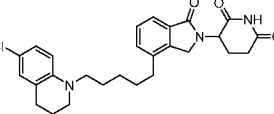
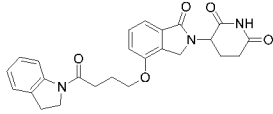
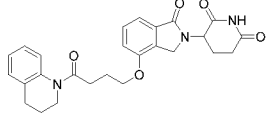
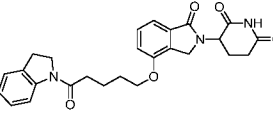
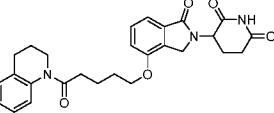
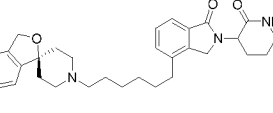
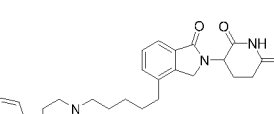
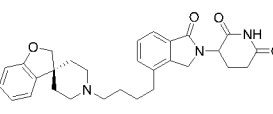
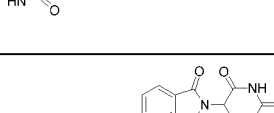
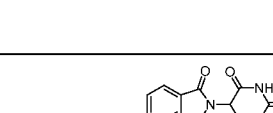

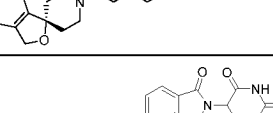
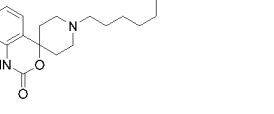
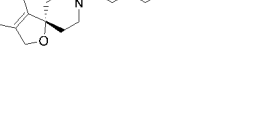
编号	化合物	编号	化合物
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

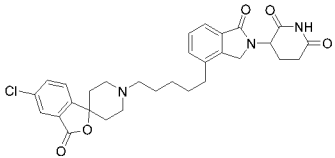
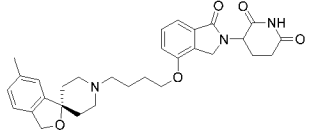
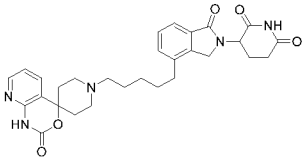
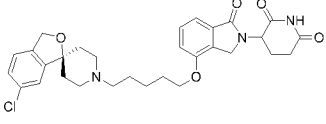
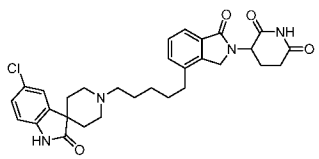
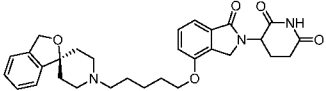
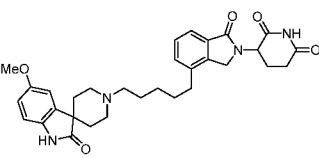
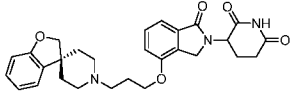
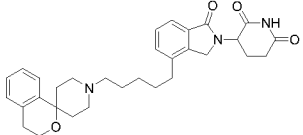
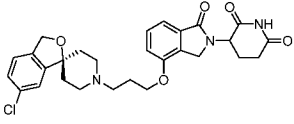
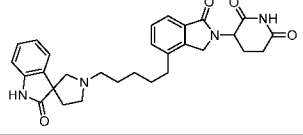
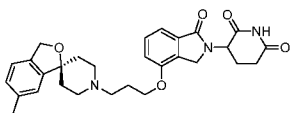
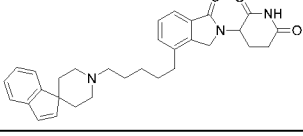
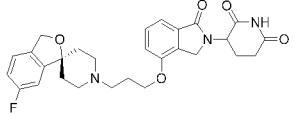
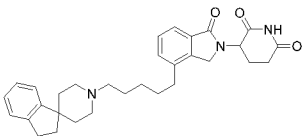
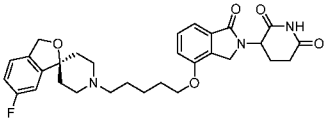
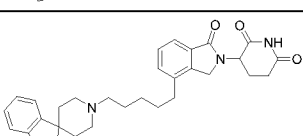
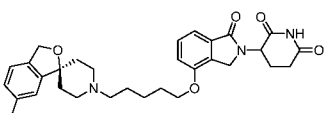
<p>19</p>		<p>20</p>	
<p>21</p>		<p>22</p>	
<p>23</p>		<p>24</p>	
<p>25</p>		<p>26</p>	
<p>27</p>		<p>28</p>	
<p>29</p>		<p>30</p>	
<p>31</p>		<p>32</p>	
<p>33</p>		<p>34</p>	

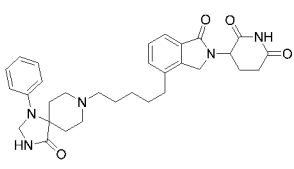
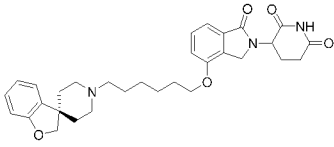
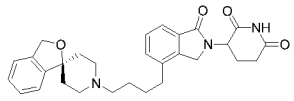
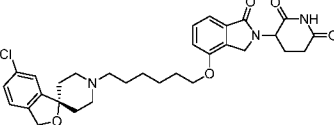
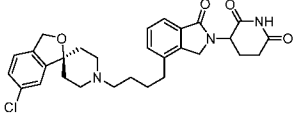
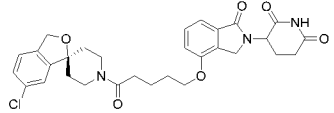
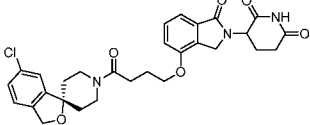
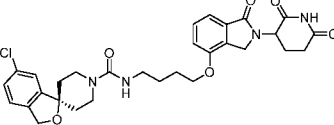
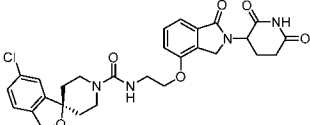
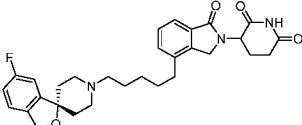
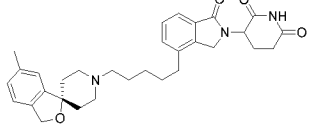
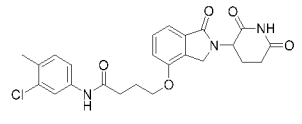
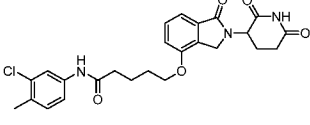
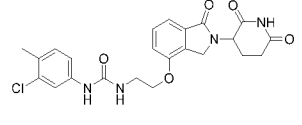
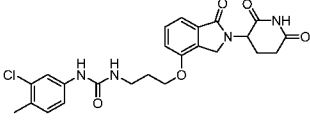
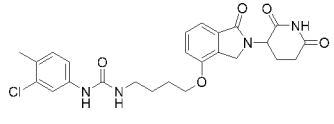
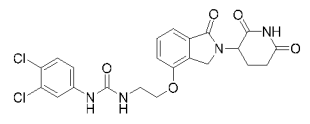
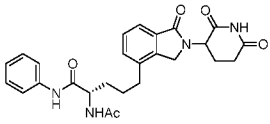
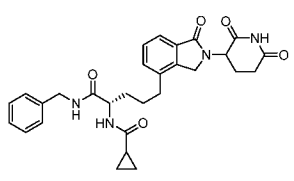
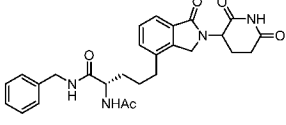
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

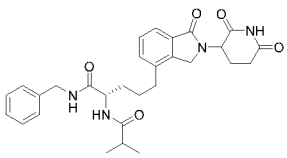
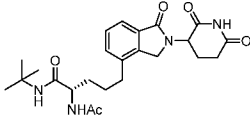
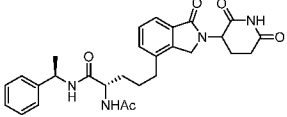
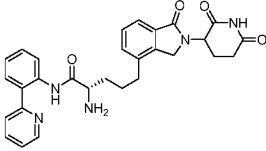
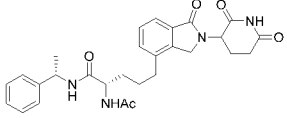
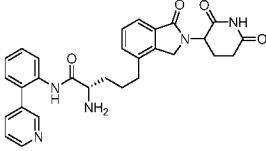
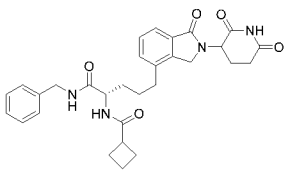
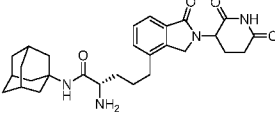
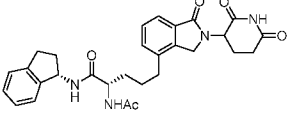
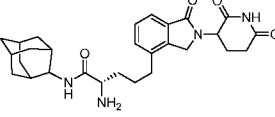
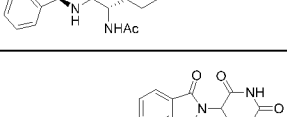
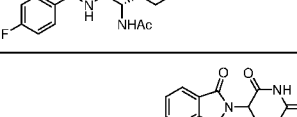
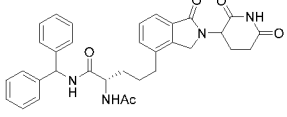
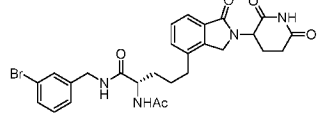
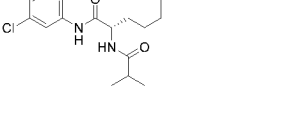
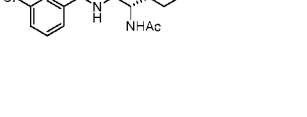


<p>59</p>		<p>60</p>	
<p>61</p>		<p>62</p>	
<p>63</p>		<p>64</p>	
<p>65</p>		<p>66</p>	
<p>67</p>		<p>68</p>	
<p>69</p>		<p>70</p>	
<p>71</p>		<p>72</p>	
<p>73</p>		<p>74</p>	
<p>75</p>		<p>76</p>	
<p>77</p>		<p>78</p>	
<p>79</p>		<p>80</p>	
<p>81</p>		<p>82</p>	

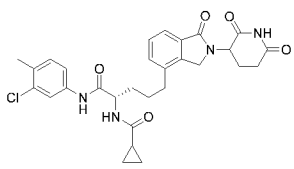
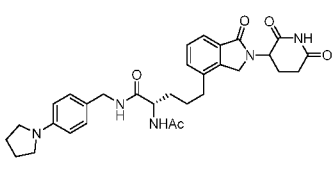
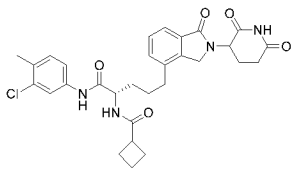
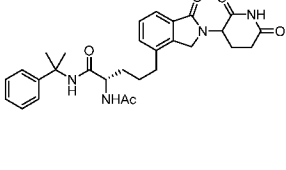
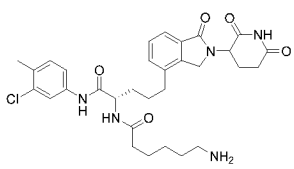
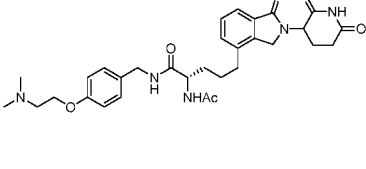
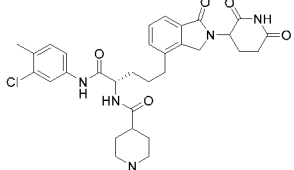
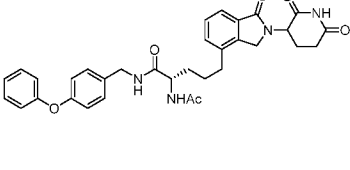
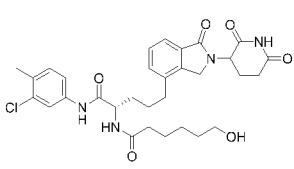
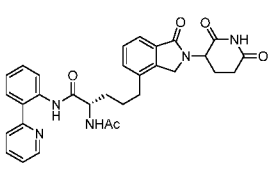
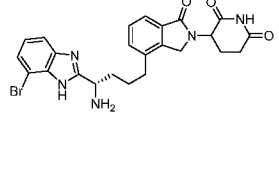
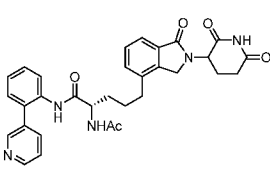
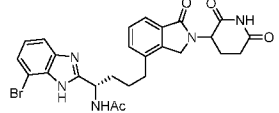
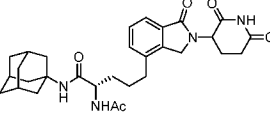
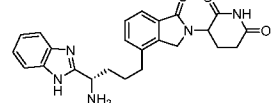
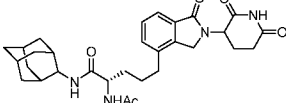
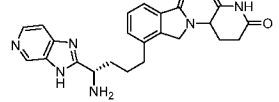
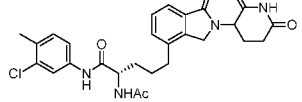
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	

107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	

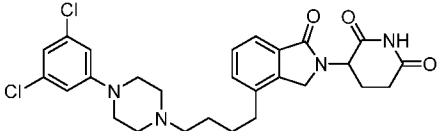
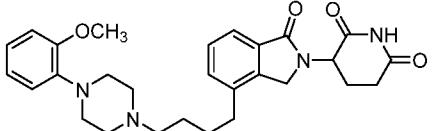
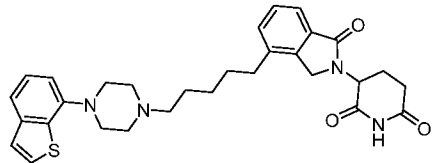
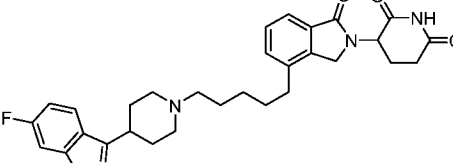
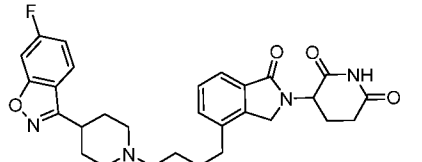
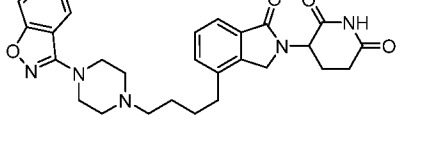
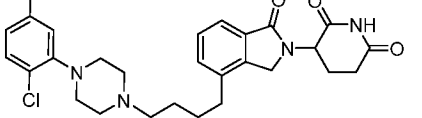
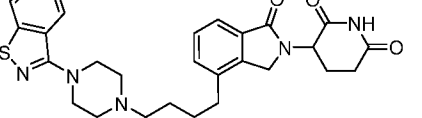
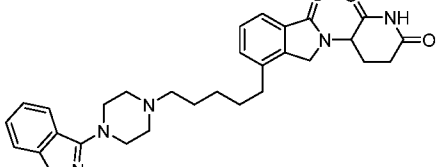
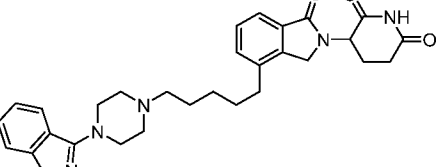
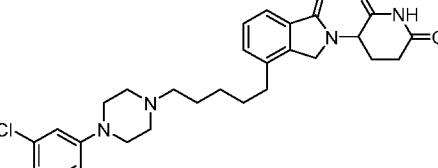
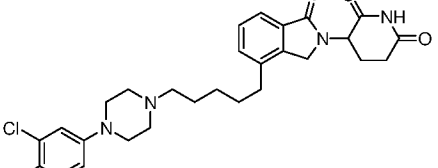
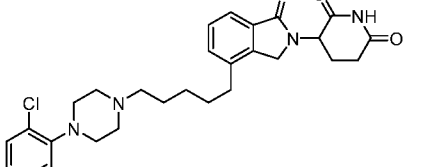
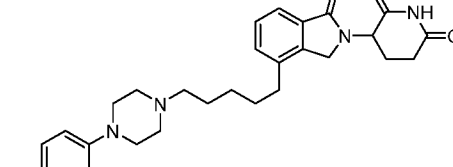
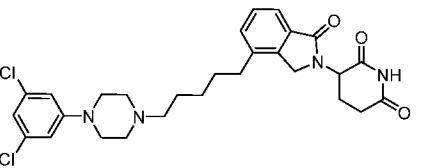
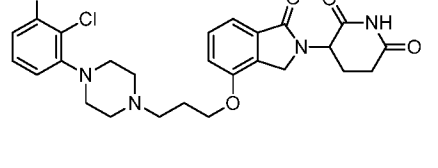
<p>129</p>		<p>130</p>	
<p>131</p>		<p>132</p>	
<p>133</p>		<p>134</p>	
<p>135</p>		<p>136</p>	
<p>137</p>		<p>138</p>	
<p>139</p>		<p>140</p>	
<p>141</p>		<p>142</p>	
<p>143</p>		<p>144</p>	
<p>145</p>		<p>146</p>	

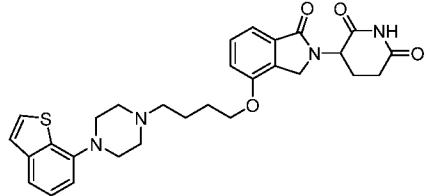
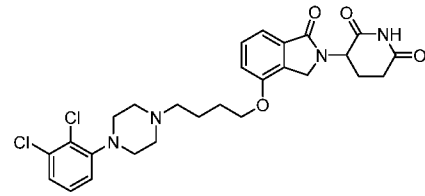
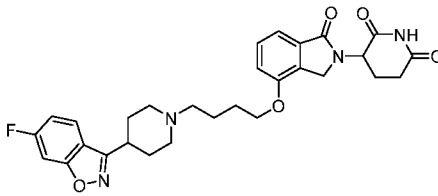
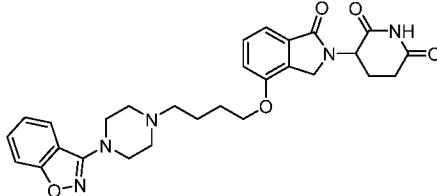
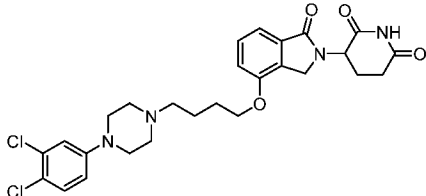
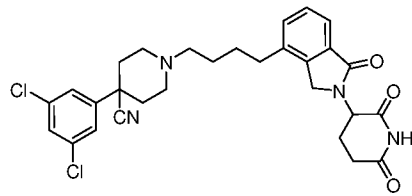
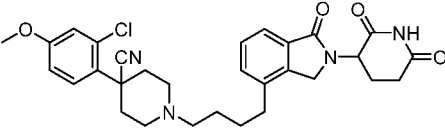
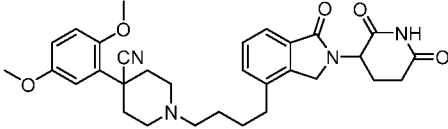
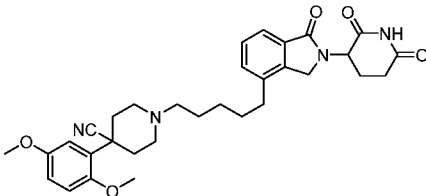
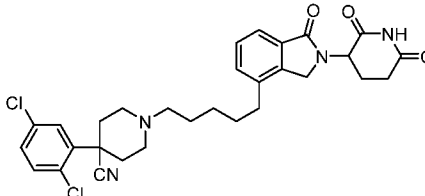
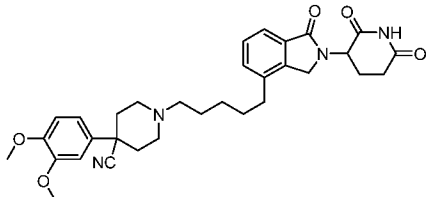
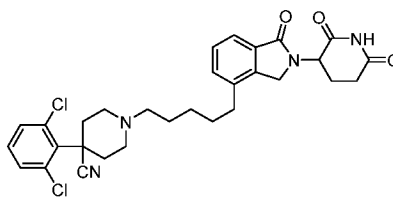
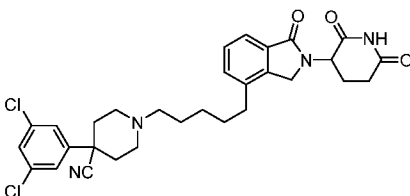
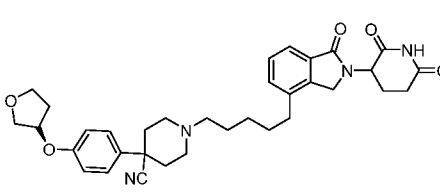
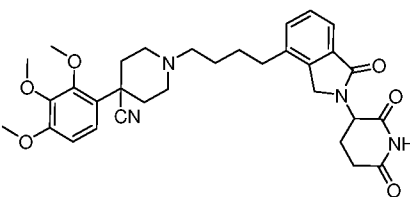
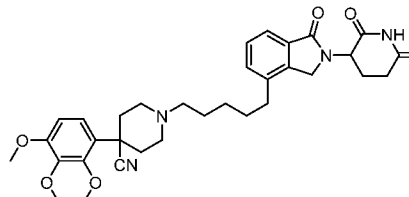
<p>147</p>		<p>148</p>	
<p>149</p>		<p>150</p>	
<p>151</p>		<p>152</p>	
<p>153</p>		<p>154</p>	
<p>155</p>		<p>156</p>	
<p>157</p>		<p>158</p>	
<p>159</p>		<p>160</p>	
<p>161</p>		<p>162</p>	
<p>163</p>		<p>164</p>	
<p>165</p>		<p>166</p>	

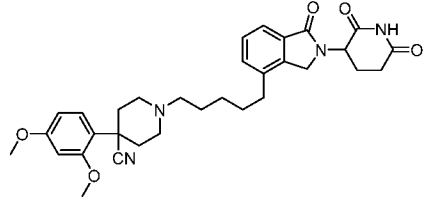
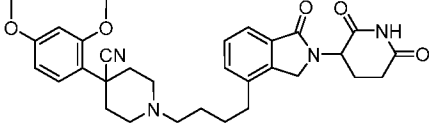
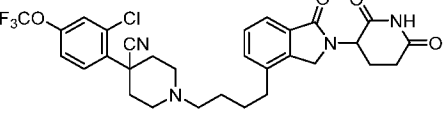
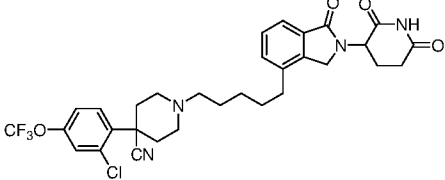
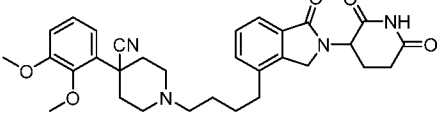
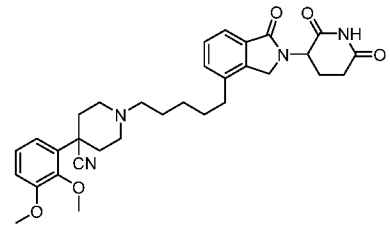
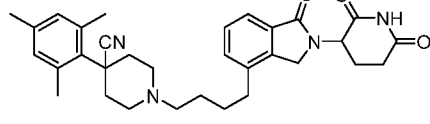
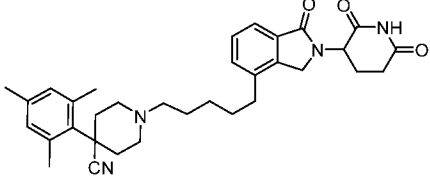
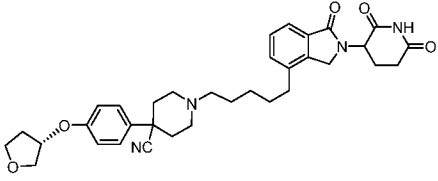
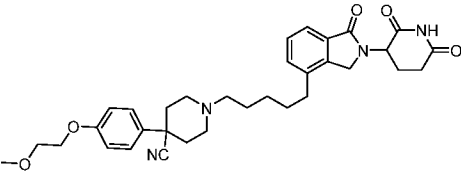
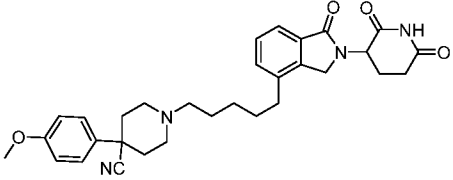
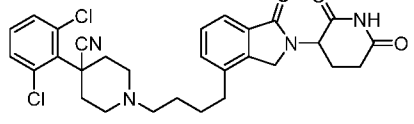
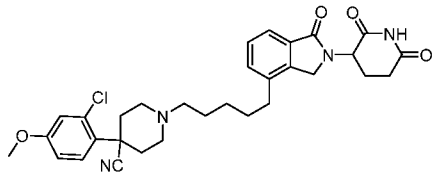
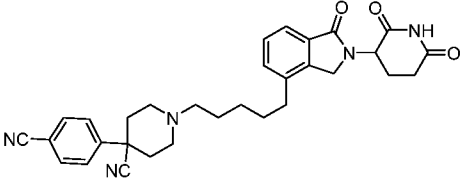
<p>167</p>		<p>168</p>	
<p>169</p>		<p>170</p>	
<p>171</p>		<p>172</p>	
<p>173</p>		<p>174</p>	
<p>175</p>		<p>176</p>	
<p>177</p>		<p>178</p>	
<p>179</p>		<p>180</p>	
<p>181</p>		<p>182</p>	
<p>183</p>		<p>184</p>	

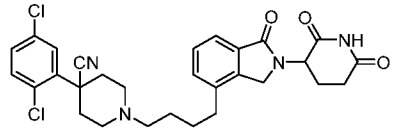
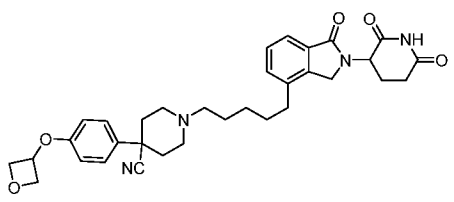
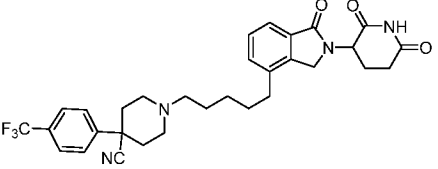
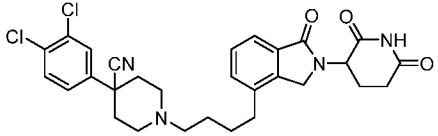
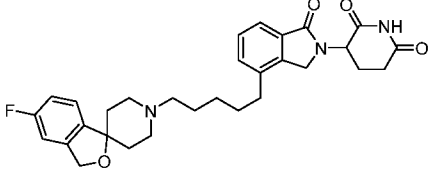
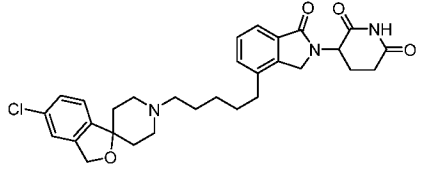
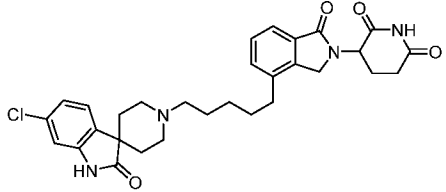
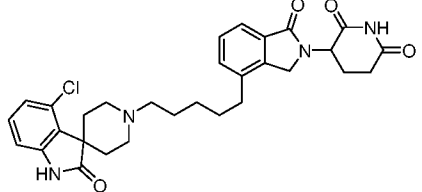
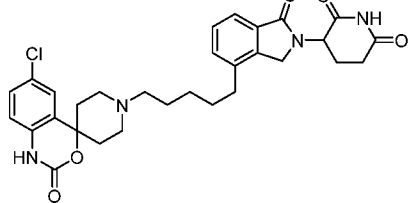
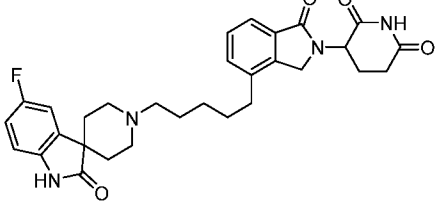
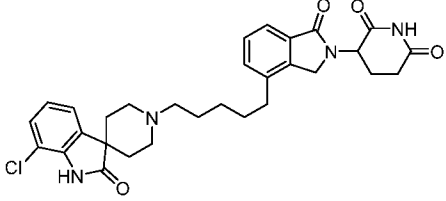
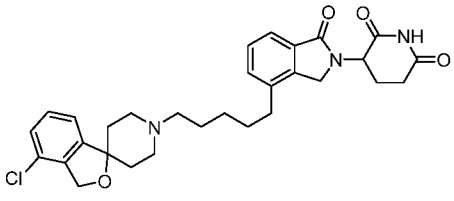
<p>185</p>		<p>186</p>	
<p>187</p>		<p>188</p>	
<p>189</p>		<p>190</p>	
<p>191</p>		<p>192</p>	
<p>193</p>		<p>194</p>	
<p>195</p>		<p>196</p>	
<p>197</p>		<p>198</p>	
<p>199</p>		<p>200</p>	
<p>201</p>		<p>202</p>	

203		204	
205		206	
207		208	
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	

223		224	
225		226	
227		228	
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	
237		238	

<p>239</p>		<p>240</p>	
<p>241</p>		<p>242</p>	
<p>243</p>		<p>244</p>	
<p>245</p>		<p>246</p>	
<p>247</p>		<p>248</p>	
<p>249</p>		<p>250</p>	
<p>251</p>		<p>252</p>	
<p>253</p>		<p>254</p>	

<p>255</p>		<p>256</p>	
<p>257</p>		<p>258</p>	
<p>259</p>		<p>260</p>	
<p>261</p>		<p>262</p>	
<p>263</p>		<p>264</p>	
<p>265</p>		<p>266</p>	
<p>267</p>		<p>268</p>	

269		270	
271		272	
273		274	
275		276	
277		278	
279		280	

其互变异构体、对映体、非对映体、消旋体、代谢产物、代谢前体、同位素化合物、可药用的盐、酯、前药或其水合物。

通式(I)所示的化合物可以含有一个或多个不对称或手性中心,因此可以以不同立体异构体形式存在。本发明化合物包括所有立体异构体形式,包括但不限于非对映异构体、对映异构体 和阻转异构体以及它们的混合物(如外消旋体),均包括在本发明的范围内。

术语“取代”指特定的基团上的一个或多个氢原子被特定的取代基所取代。特定的取代基为在前文中有相应描述的取代基,或各实施例中所出现的取代基。除非特别说明,某个

任意取代的基团可以在该基团的任何可取代的位点上具有一个选自特定组的取代基，所述的取代基在各个位置上可以是相同或不同的。环状取代基，例如杂环烷基，可以与另一个环相连，例如环烷基，从而形成螺二环系，例如，两个环共用一个碳原子。

本领域技术人员应理解，本发明所预期的取代基的组合是那些稳定的或化学上可实现的组合。本发明中相关结构上的取代，包括取代和未取代，如“可选地”被某种取代基取代，是指包括被某种取代基取代或者未取代的含义。

本发明中提到的当取代基数 >1 时，R 取代基可以为相同或不同的取代基，指当某一种结构中取代基数为多个时，R 的取代基组合可以为选自多种不同类型的取代基。

术语“取代”只适用于能够被取代基所取代的位点，不包括在现有的化学知识上不能实现的取代。

通式 (I) 所示的化合物还可以以不同互变异构体形式存在，所有这些形式均包括在本发明范围内。

术语“互变异构体”是指经由低能垒相互转化的具有不同能量的构造异构体，反应一般导致伴随单键和相邻双键转变的氢原子或质子的形式移动。

术语“对映体”是指互为镜像而不可重叠的立体异构体。

“非对映体”是指具有两个或者两个以上的手性中心，并且不成镜像的立体异构体。

“消旋体”是指两个互为镜像的立体异构体，旋光性相反，互相抵消了旋光性。

“可药用的盐”是指药物分子与对应的有机酸、无机酸或者有机碱、无机碱形成相应的盐的，例如盐酸、甲酸、三氟乙酸、琥珀酸、甲磺酸盐等。

“前药”是指在体外无活性或者活性较小，在体内经过酶或者非酶的转化释放出活性药物而发挥药效的一类化合物。

“水合物”是指含有水的化合物。

术语“卤素”包括氟、氯、溴或碘。

术语“烃基”是指只含有碳原子和氢原子的取代基，非限制性地包括甲基、乙基、异丙基、丙基、环己基、苯基等。

术语“C1-C6 烷基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基，非限制性地包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基等。

术语“C1-C6 烷氧基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷氧基，非限制性地包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基等。

5 术语“C1-C6 烷氧基羰基”非限制性地包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、戊氧基羰基和己氧基羰基等。

术语“环烷基”是指饱和或部分不饱和单环或者多环环状烃取代基。单环环烷基非限制性包括环丙基、环丁基、环戊烯基、环己基。多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

10 术语“杂环基”是指含有一个或多个饱和和/或部分饱和单环或者多环环状取代基，其中一个或多个环原子选自氮、氧、硫或 $S(O)_m$ (其中 m 是 0 至 2 的整数) 的杂原子，其余环原子为碳；例如，环氧丙烷、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基；杂环基可以稠合与芳基、杂芳基、或环烷基环上，与母体结构连接在一起的环为杂环基。

15 术语“芳基”是指具有共轭的 p 电子体系的 6-14 元全碳单环或稠合多环基团，优选为 6 至 10 元环，优选为 6 至 10 元，更优选苯基和萘基，最优选苯基。所述芳基环可以稠合与杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环。

术语“杂芳基”是指具有 1 至 4 个杂原子作为环原子，其余的环原子为碳的 5-14 元芳基，其中杂原子包括氧、硫和氮。优选为 5-10 元。杂芳基优选为 5 元或 6 元，如噻吩基、吡啶基、吡咯基等。所述杂芳基环可以稠合与芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，

25 术语“螺杂环基”是指单环之间共用一个原子(称为螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子选自氮、氧、硫或者 $S(O)_m$ (其中 m 是 0 至 2 的整数) 的杂原子，其余环原子为碳。螺杂环可以稠合与 6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基环上，其中与母体结构连接在一起的环为螺杂环。

术语“卤素取代烷基”是指由单个或者多个卤素取代的直链、支链或者环状烷基，非限制性地包括 2-溴乙基、2-溴丙基等。

术语“烯基”是指可以为 2-10 个碳的烯基，如乙烯基、丙烯基、丁烯基、苯乙烯基、苯丙烯基。

5 术语“炔基”是指可以为 2-10 个碳的炔基，如乙炔基、丙炔基、丁炔基、苯乙炔基、苯丙烯基。

术语“C3-C8 环烷基”是指在环上具有 3 至 8 个碳原子的环状烷基，非限制性地包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

10 术语“5-10 元杂环基”是指含有一个或多个饱和和/或部分饱和环，其包括 5 至 10 个环原子，其中一个或多个环原子选自氮、氧、硫或 S(O)_m (其中 m 是 0 至 2 的整数) 的杂原子，其余环原子为碳；例如，环氧丙烷、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基。

15 术语“C3-C6 杂环基”是指含有一个或多个饱和和/或部分饱和环，其包括 3 至 6 个环原子，其中一个或多个环原子选自氮、氧、硫或 S(O)_m (其中 m 是 0 至 2 的整数) 的杂原子，其余环原子为碳；例如，环氧丙烷、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基。

术语“羟基取代烷基”是指由单个或者多个羟基取代的直链、支链或者环状烷基，非限制性地包括 (S) -1-羟基异丁-2-基、(R) -1-羟基异丁-2-基等。

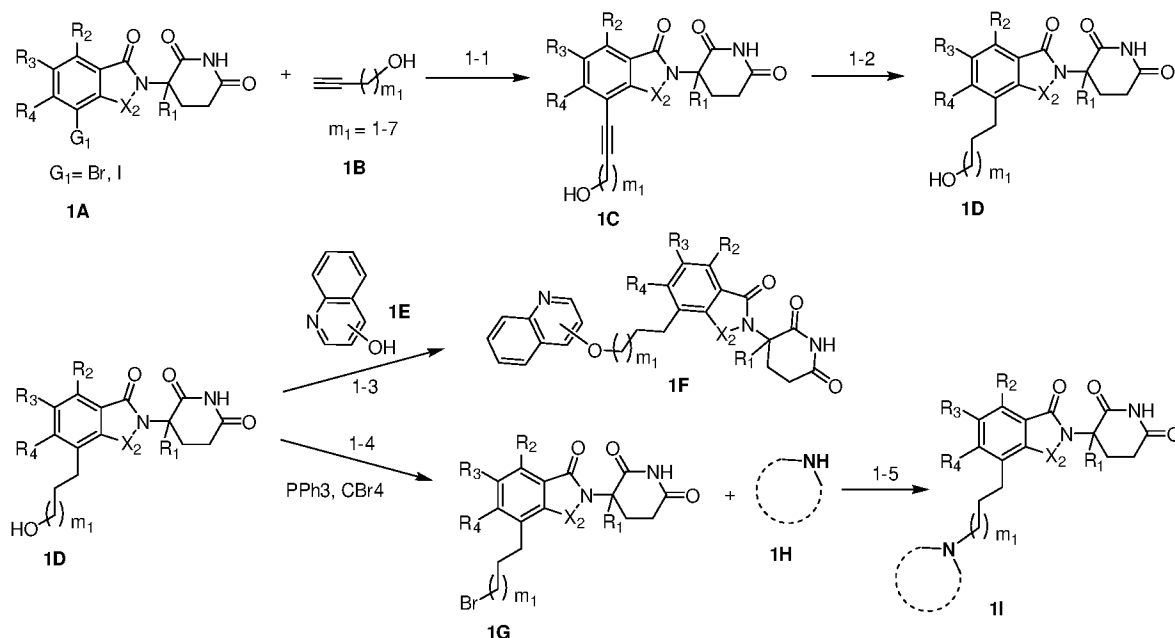
在本发明中，除非特别指出，所用术语具有本领域技术人员公知的一般含义。

20 本发明也包含这里公布的任何一种新的中间体。

本发明有一个方面提供了通式 (I) 所示的化合物的制备方法，所述方法选自如下方法之一：

起始化合物，1A、2A、3D、4A、5A、6A 和 7A 的合成参考文献 WO2008115516A2、WO2011100380 A1、WO2016065980A1、WO2007027527A2、WO2008027542A2。

25 合成方法 1：



其中，R₁、R₂、R₃、R₄和X₂的定义与前述定义相同；

m₁为1~7的整数；



与前述A定义中的i)杂环基、ii)稠杂环基、iii)螺杂环基定义相同；

5 步骤 1-1: 化合物 1A 与 1B 在 DMF、DMA 等偶极有机溶剂为溶剂，Pd 催化剂（如 Pd(PPh₃)₄、Pd(PPh₃)₂Cl₂ 等）、一价铜催化剂（碘化亚铜）和碱（如三乙胺或二异丙基乙基胺等）的存在下，在室温或加热条件通过 Sonogashira 偶联反应得到化合物 1C；

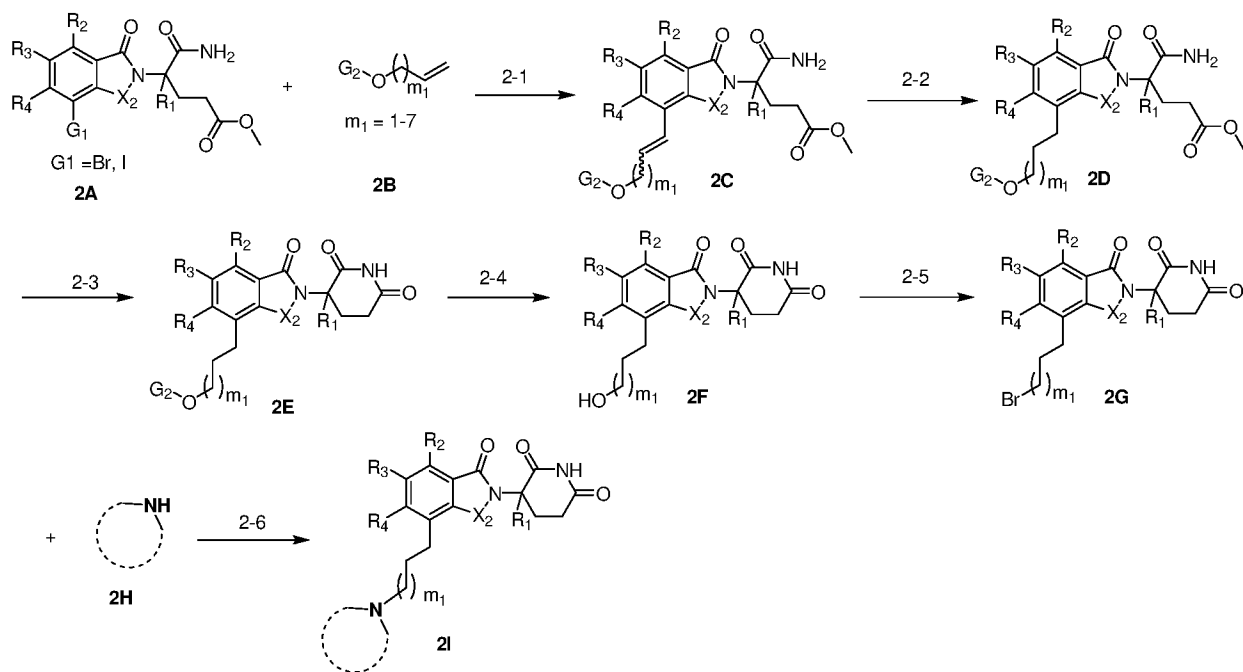
步骤 1-2: 化合物 1C 在 Pd/C、兰尼镍或其它金属催化剂（如威尔金森催化剂）催化条件下被氢气还原为化合物 1D，

10 步骤 1-3: 化合物 1D 与羟基喹啉 1E（或为取代或未取代羟基喹啉及其类似物，取代或未取代萘酚及其类似物等）在三苯基膦和偶氮二甲酸二异丙酯条件下反应得到化合物 1F；

步骤 1-4: 化合物 1D 在三苯基膦和四溴化碳存在下，反应得到化合物 1G；

15 步骤 1-5: 化合物 1G 和含氮杂环化合物 1H（化合物 1H 为前述定义中含有 A 基团的各种胺类化合物）在碘化钠存在下反应得到化合物 1I；

合成方法 2:



其中，R₁、R₂、R₃、R₄和X₂的定义与前述的定义相同；

m₁为1~7的整数；

5 定义与前述 A 中的 i) 杂环基、ii) 稠杂环基、iii) 螺杂环基定义相同；

G₂为保护基，选自 TBS、Trit、苄基；

步骤 2-1: 化合物 2A 与 2B 在非质子溶剂为反应溶剂（如乙腈、DMF 等），Pd 催化剂（乙酸钯（II）、Pd(PPh₃)₄ 等）、膦配体（如三苯基膦、s-Phos 等）、有机碱（三乙胺或二异丙基乙基胺等）存在下加热反应生成多取代烯烃衍生物（Heck 偶联反应），生成多取代
10 烯烃衍生物 2C；

步骤 2-2: 化合物 2C 在 Pd/C 或其它金属催化剂（如威尔金森催化剂）催化条件下被氢气还原为化合物 2D；

步骤 2-3: 以干燥四氢呋喃为溶剂，在叔丁醇钾存在条件下关环得到哌啶酮衍生物 2E；

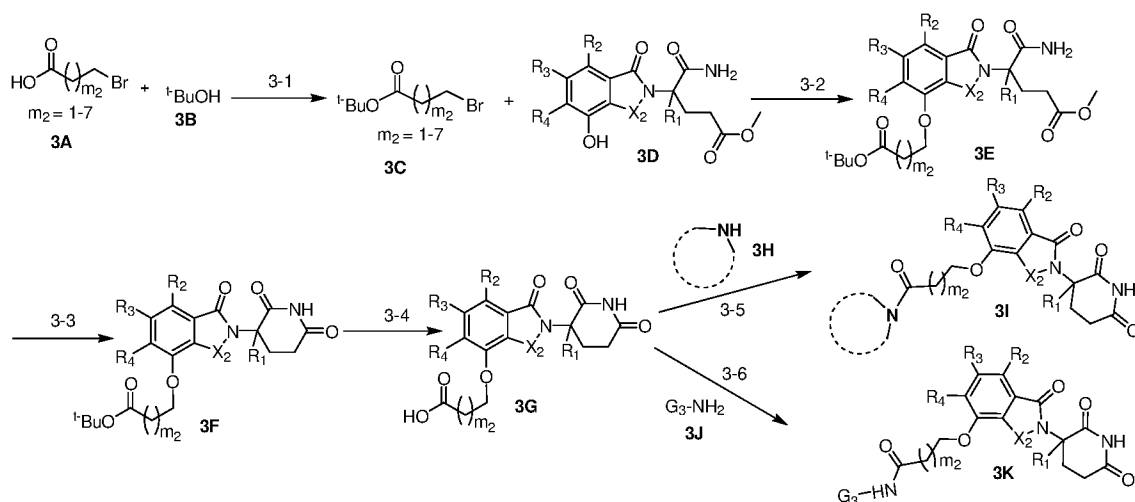
步骤 2-4: 化合物 2E 在酸性条件下或者在 TBAF 存在条件下，脱除保护基得到化合物
15 物 2F；

步骤 2-5: 化合物 2F 在三苯基膦和四溴化碳存在下，反应得到化合物 2G；

步骤 2-6: 化合物 2G 和含氮杂环化合物 2H（化合物 2H 为前述定义中含有 A 基团的

各种胺类化合物) 在碘化钠存在下反应得到化合物 2I;

合成方法 3:



5 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、和 X_2 的定义与前述的定义相同;

m_2 为 1~7 的整数;



与前述 A 中 i) 杂环基、ii) 稠杂环基、iii) 螺杂环基定义相同;

G_3-NH_2 为本发明实施例中使用的各类芳香胺或脂肪胺化合物;

步骤 3-1: 化合物 3A 与 3B 在三氟乙酸酐和叔丁醇存在下, 反应得到化合物 3C;

10 步骤 3-2: 化合物 3C 和 3D 在碳酸钾存在的条件下, 反应得到化合物 3E;

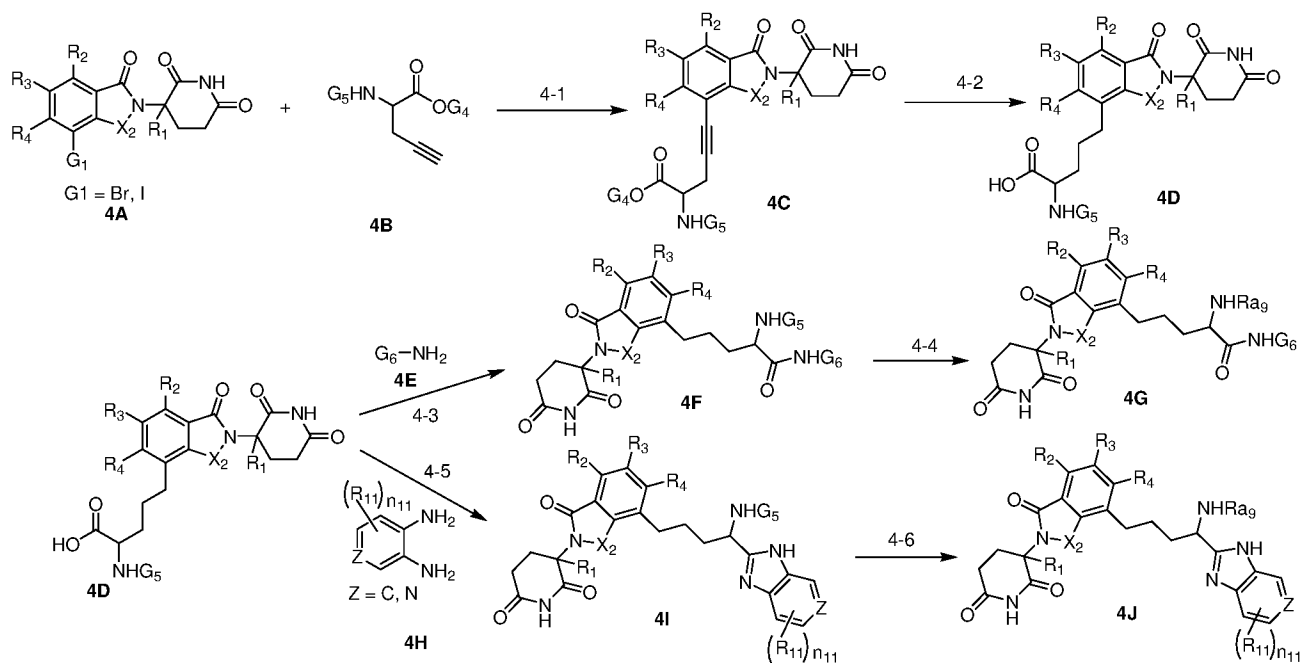
步骤 3-3: 化合物 3E 叔丁醇钾存在条件下关环得到哌啶酮衍生物 3F;

步骤 3-4: 化合物 3F 在盐酸条件下, 脱除保护基获得化合物 3G;

步骤 3-5: 化合物 3G 和含氮杂环化合物 3H (化合物 3H 为前述定义中含有 A 基团的各种胺类化合物) 在缩合剂 (HATU、HOBt) 及碱 (三乙胺) 存在下, 缩合获得化合物
15 3I;

步骤 3-6: 化合物 3G 和化合物 3J 在缩合剂 (HATU、HOBt) 及碱 (三乙胺) 存在下, 缩合获得化合物 3K;

合成方法 4:



其中，R₁、R₂、R₃、R₄、X₂、Ra₉、R₁₁和n₁₁的定义与前述的定义相同；

G₄、G₅为保护基选自叔丁氧羰基或苄基；

5 G₆-NH₂为各类芳香胺或脂肪胺化合物；

步骤 4-1: 化合物 4A 与 4B 在 Pd 催化剂 (如 Pd(PPh₃)₄、Pd(PPh₃)₂Cl₂ 等)、一价铜催化剂 (碘化亚铜) 和碱 (如三乙胺或二异丙基乙基胺等) 的存在下, 在室温或加热条件、一价铜催化剂和碱的存在下, 通过 Sonogashira 偶联反应得到化合物 4C;

10 步骤 4-2: 化合物 4C 在 Pd/C、兰尼镍或其它金属催化剂 (如威尔金森催化剂) 催化条件下被氢气还原为化合物 4D;

步骤 4-3: 化合物 4D 在胺类衍生物 4E 和缩合剂 HATU 及 HOBt 条件下缩合得到化合物 4F;

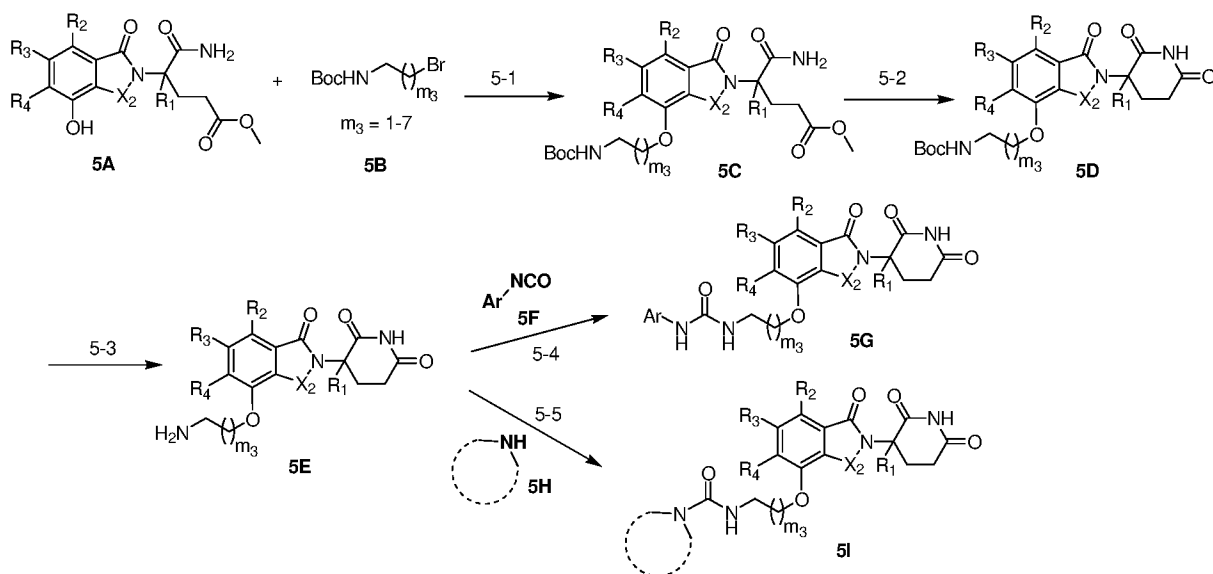
步骤 4-4: 化合物 4F 在盐酸条件下脱除保护基, 反应后旋干与相应的酰氯或羧酸反应获得化合物 4G;

15 步骤 4-5: 化合物 4D 和邻苯二胺衍生物 4H 在缩合剂 HATU 及 HOBt 条件下反应后, 在酸性条件下加热条件下获得化合物 4I;

步骤 4-6: 化合物 4I 在盐酸条件下脱除保护基, 反应后旋干与相应的酰氯或羧酸反应

获得化合物 4J;

合成方法 5:



5 其中, R₁、R₂、R₃、R₄、和 X₂ 的定义与前述的定义相同;

m₃ 为 1~7 的整数;



与前述 A 定义中的杂环基、稠杂环基、螺杂环基定义相同;

Ar 为 6-10 元芳基、5-10 元杂芳基, 所述芳基或杂芳基可选地一个或多个 R₅ 取代基所取代, R₅ 定义与前述的定义相同;

10 步骤 5-1: 化合物 5A 与 5B 在三苯基膦和偶氮二甲酸二异丙酯条件下, 反应得到化合物 5C;

步骤 5-2: 化合物 5C 在碳酸钾存在的条件下, 反应得到化合物 5D;

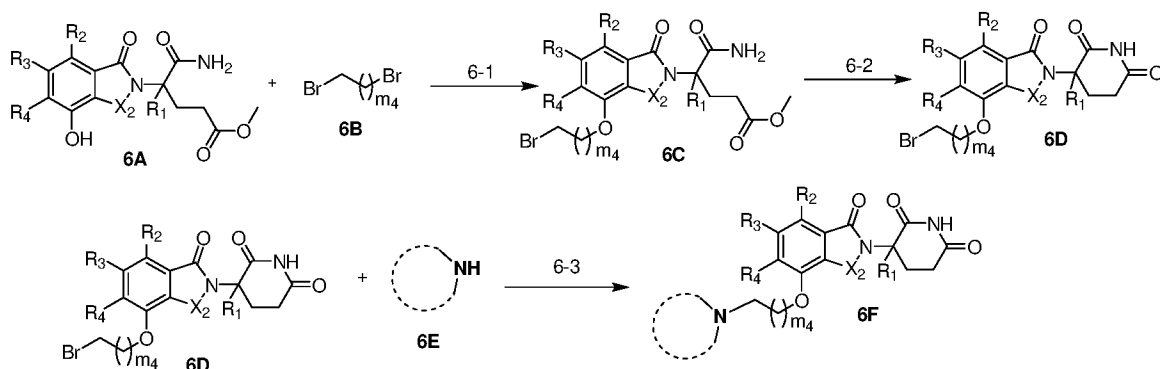
步骤 5-3: 化合物 5D 在盐酸条件下脱除保护基, 得到化合物 5E;

步骤 5-4: 化合物 5E 和化合物 5F 在碱性条件下 (如三乙胺或二异丙基乙基胺等)

15 反应得到化合物 5G;

步骤 5-5: 化合物 5E 和含氮杂环化合物 5H (化合物 5H 为前述定义中含有 A 基团的各种胺类化合物) 在 N,N'-羰基二咪唑和碱性条件下, 反应得到化合物 5I。

合成方法 6:



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、和 X_2 的定义与前述定义相同;

m_4 为 1~7 的整数;

5

与前述 A 定义中的杂环基、稠杂环基、螺杂环基定义相同;

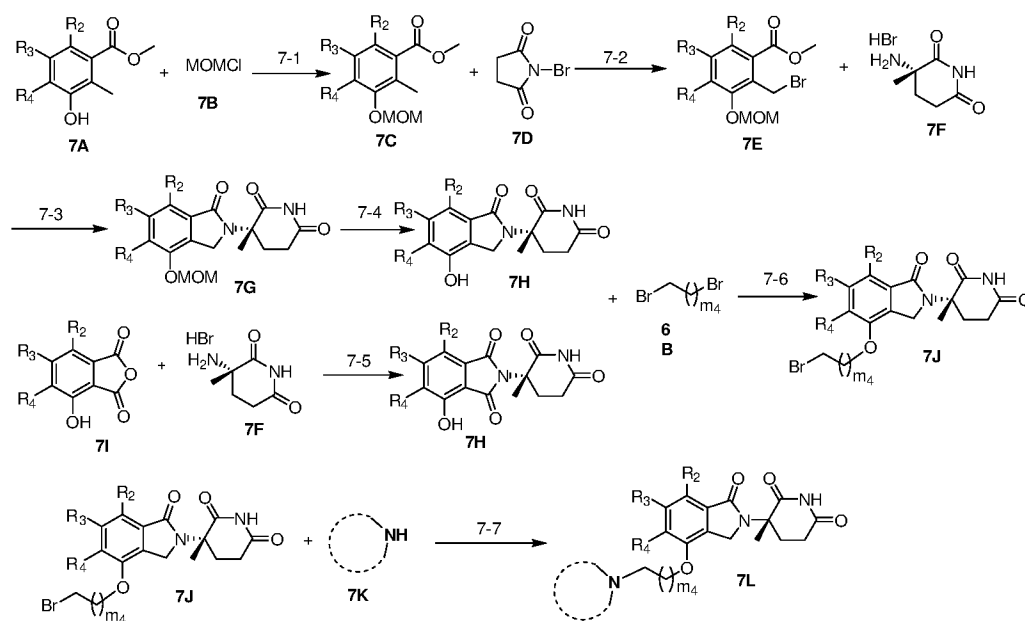
步骤 6-1: 化合物 6A 与 6B 在碳酸钾存在条件下, 反应得到化合物 6C;

步骤 6-2: 化合物 6C 在叔丁醇钾存在的条件下, 反应得到化合物 6D;

步骤 6-3: 化合物 6D 和含氮杂环化合物 6E (化合物 6E 为前述定义中含有 A 基团的各种胺类化合物) 在碱性条件下, 反应得到化合物 6F。

10

合成方法 7



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、和 R_4 的定义与前述的定义相同;

m_4 为 1~7 的整数;



与前述 A 定义中的杂环基、稠杂环基、螺杂环基定义相同；

步骤 7-1: 化合物 7A 与 7B 氯甲基甲醚在氢化钠存在的条件下反应, 得到化合物 7C;

步骤 7-2: 化合物 7C 在 7D 和偶氮二异丁腈存在的条件下反应, 得到化合物 7E;

步骤 7-3: 化合物 7E 在 7F 在碱性条件下 (如三乙胺或而二异丙基乙基胺等) 反应,
5 得到化合物 7G;

步骤 7-4: 化合物 7G 在酸性条件下 (盐酸, 二氧六环) 反应, 得到化合物 7H;

步骤 7-5: 化合物 7I 和 7F 在碱 (如三乙胺或而二异丙基乙基胺等) 性条件下反应,
得到化合物 7H;

步骤 7-6: 化合物 7H 与 6B 在碳酸钾存在条件下, 反应得到化合物 7J;

10 步骤 7-7: 化合物 7J 和含氮杂环化合物 7K (化合物 7K 为前述定义中含有 A 基团的
各种胺类化合物) 在碱性 (如三乙胺或而二异丙基乙基胺等) 条件下, 反应得到化合物
7L。

15 本发明的另一个目的是提供如通式 (I) 所示的化合物, 其互变异构体、非对映体、
消旋体、代谢前体、代谢产物、同位素化合物、可药用的盐、酯、前药或其水合物, 其特
征在于, 可调控 CRL4^{CRBN} E3 泛素连接酶的活性。

20 本发明的另一个目的是提供一种药物组合物, 其特征在于, 包含治疗有效剂量的如通
式 (I) 所示的化合物, 其互变异构体、非对映体、消旋体、代谢前体、代谢产物、同位
素化合物、可药用的盐、酯、前药或其水合物, 和至少一种其它药学上可接受的载体。

25 本发明的另一个目的是提供一种药物组合物, 其特征在于, 包含治疗有效剂量的如通
式 (I) 的化合物, 其互变异构体、非对映体、消旋体、代谢前体、代谢产物、同位素化
合物、可药用的盐、酯、前药或其水合物, 以及另外一种或多种具有医药学治疗活性的成
分。本发明权利要求 1 所述的如式 (I) 的化合物, 其对映体、非对映体、消旋体、可药

用的盐、酯、前药或其水合物可以和另外一种或多种具有医药学治疗活性的成分在预防或治疗特定疾病或功能紊乱过程中产生协同作用。本发明权利要求 1 所述的如式 (I) 的化合物，其对映体、非对映体、消旋体、可药用的盐、酯、前药或其水合物也可以减轻或消除另外一种或多种具有医药学治疗活性成分在预防或治疗特定疾病或功能紊乱过程中所
5 产生的毒副作用，反之亦然。

本发明的另一个目的是提供如上述的另外一种或多种具有医药学治疗活性的成分，包括大分子化合物，例如蛋白、多糖和核酸等；和小分子化合物，例如无机化合物、有机金属化合物、合成或天然来源的有机小分子化合物等。

10 本发明的另一个目的是提供如通式 (I) 的化合物，其互变异构体、非对映体、消旋体、代谢前体、代谢产物、同位素化合物、可药用的盐、酯、前药或其水合物，其特征在于，用于制备治疗与 $CRL4^{CRBN}E3$ 泛素连接酶相关的疾病的药物，优选地，所述的疾病非限制性地包括癌症、炎症、疼痛、神经系统疾病和免疫系统疾病。

15 本发明化合物中含有碱性基团时可以制备成药学上可接受的盐，包括无机酸盐和有机酸盐。适合形成盐的酸非限制性包括：盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸，甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、甲磺酸、苯甲磺酸，苯磺酸等有机酸；以及天冬氨酸、谷氨酸等
20 酸性氨基酸等。

25 本发明的又一个目的是提供了一种药物组合物，其包括治疗有效量的通式(I)表示的化合物、其互变异构体、非对映体、消旋体、代谢前体、代谢产物、同位素化合物、可药用盐、前药、溶剂化物、水合物和晶型中的一种或多种，以及至少一种赋形剂、稀释剂或载剂。

典型的配方是通过混合本发明的通式(I)表示的化合物及载体、稀释剂或赋形剂制备而成。适宜的载体、稀释剂或赋形剂是本领域技术人员所熟知的,包括诸如碳水化合物、蜡、水溶性及/或可膨胀性聚合物、亲水性或疏水性物质、明胶、油、溶剂、水等物质。所用的特定载体、稀释剂或赋形剂,将根据本发明的化合物的使用方式和目的而定。一般以本领域技术人员认为可安全有效地给药至哺乳类动物的溶剂为基础而选择溶剂。一般而言,安全的溶剂是无毒性含水溶剂诸如制药用水,以及其他可溶于水或与水混溶的无毒性溶剂。适宜的含水溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(如 PEG400、PEG300)等中的一种或多种。该配方也可包括一种或多种缓冲剂、安定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、增甜剂、香料剂、调味剂或其它已知的添加剂,使式(I)表示的化合物以可被接受的形式制造或使用。

本发明如式(I)的化合物与至少一种其它药物组合使用时,两种药物或多种药物可以分开使用也可以组合使用,优选以药学组合物的形式给药。本发明的如式(I)的化合物或药物组合物能以任一已知的口服、静脉注射、直肠给药、阴道给药、透皮吸收、其它局部或全身给药形式,分开或一起给药至受试者。

这些药物组合物亦可含有一种或多种缓冲剂、安定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、增甜剂、香料剂、调味剂或其它已知的添加剂,使该药物组合物以可被接受的形式制造或使用。

本发明药物优选口服给药途径。用于口服给药的固态剂型可包括胶囊、片剂、粉末或颗粒制剂。在固态剂型中,本发明的化合物或药物组合物与至少一种惰性赋形剂、稀释剂或载剂混合。适宜的赋形剂、稀释剂或载剂包括诸如柠檬酸钠或磷酸二钙的物质,或淀粉、乳糖、蔗糖、甘露糖醇、硅酸等;粘合剂如羧甲基纤维素、褐藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖、阿拉伯胶等;湿润剂如甘油等;崩解剂如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、褐藻酸、特定的络合硅酸盐、碳酸钠等;溶液阻滞剂如石蜡等;吸收促进剂如季铵化合物等;吸附剂如高岭土、膨润土等;润滑剂如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固态

聚乙二醇、月桂基硫酸钠等。在胶囊与片剂的情况下，该剂型亦可包括缓冲剂。类似类型的固态组合物亦可作为软式与硬式填充明胶胶囊中的填料，其使用乳糖以及高分子量聚乙二醇等作为赋形剂。

用于口服给药的液态剂型包括药学上可接受的乳化液、溶液、悬浮液、糖浆液与酞剂。

5 除了本发明的化合物或其组合物之外，该液态剂型可含有本领域中常用的惰性稀释剂，诸如水或其他溶剂；增溶剂及乳化剂诸如乙醇、异丙基醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺；油类(如棉籽油、落花生油、玉米胚芽油、橄 榄油、蓖麻油、芝麻油等)；甘油；四氢糠基醇；聚乙二醇与脱水山梨糖醇的脂肪酸酯；或这些 物质中的几种的混合物等。

10 除了这些惰性稀释剂之外，该组合物也可包括赋形剂，诸如润湿剂、乳化剂、悬浮 剂、增甜剂、调味剂与香料剂中的一种或多种。

就悬浮液而言，除了本发明的化合物或组合之外，可进一步含有载剂诸如悬浮剂，如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇、脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂及黄耆胶，或这些物质中几种的混合物等。

15 用于直肠或阴道投药之组合物优选栓剂，可通过将本发明的化合物或组合与适宜的非刺激性赋形剂或载剂混合而制备，赋形剂或载剂诸如可可豆脂、聚乙二醇或栓剂蜡，其在一般室温为固态而在体温为液态，可在直肠或阴道中融化而释出活性化合物。

20 本发明化合物或药物组合物可采用其它局部给药剂型给药，包括膏、粉末、喷剂及吸入剂。该药物可在无菌条件下与药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载剂以及所需要的任一防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。眼用配方、眼用油膏、粉末与溶液，亦意欲涵盖于本发明的范围内。

25 本发明的又一个目的是提供了如通式 (I) 的化合物，其互变异构体、非对映体、消旋体、代谢前体、代谢产物、同位素化合物、可药用的盐、酯、前药或其水合物，或晶型可用于单一治疗或联合治疗中。当用于联合治疗中时，包含治疗有效剂量的权利要求 1 所述的式 (I) 的化合物，其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物，以及其

药理学上可接受的盐、结晶水合物及溶剂合物，以及另外一种或多种具有医药学治疗活性的成分。所述的另外一种或多种具有医药学治疗活性的成分，包括大分子化合物，例如蛋白（抗体或多肽）、多糖和核酸（DNA 或 RNA）等；和小分子化合物，例如无机化合物、有机金属化合物、合成或天然来源的有机小分子化合物等；此外还包括辐射、外科手术、细胞疗法、激素疗法或细胞因子疗法等。本发明权利要求 1 所述的如式 (I) 的化合物，其前药、对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物，以及其药理学上可接受的盐、结晶水合物及溶剂合物可以和另外一种或多种具有医药学治疗活性的成分在预防或治疗特定疾病或功能紊乱过程中产生协同作用。本发明权利要求 1 所述的如式 (I) 的化合物，其前药、对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物，以及其药理学上可接受的盐、结晶水合物及溶剂合物也可以减轻或消除另外一种或多种具有医药学治疗活性成分在预防或治疗特定疾病或功能紊乱过程中所产生的毒副作用，反之亦然。

本发明的又一个目的是提供了如通式 (I) 的化合物，其互变异构体、非对映体、消旋体、代谢前体、代谢产物、同位素化合物、可药用的盐、酯、前药或其水合物，用于制备治疗或预防 $CRL4^{CRBN}E3$ 泛素连接酶参与的疾病的药物的用途。本发明阐述的由 $CRL4^{CRBN}E3$ 泛素连接酶参与的相关疾病非限制性包括肿瘤、中枢系统疾病和免疫性疾病。

在一优选例中，所述的疾病或功能紊乱包括但不限于：癌症、与血管生成相关的疾病或功能紊乱、疼痛（包括但不限于复杂性局部疼痛综合症）、黄斑退化及相关功能紊乱、皮肤疾病、肺部功能紊乱、免疫缺陷型疾病、中枢神经系统的损伤及功能紊乱、 $TNF\alpha$ 相关的疾病或功能紊乱。

在另一优选例中，所述的癌症包括（但不限于）：皮肤癌症（如黑色素瘤）、淋巴系统癌症、乳腺癌、宫颈癌、子宫癌、消化道癌症、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠癌、直肠癌、口腔癌、脑瘤、头颈部癌、咽喉癌、睾丸癌、肾癌、胰腺癌、脾癌、肝癌、膀胱癌、喉癌以及与艾滋病相关的癌症。本发明所提供的化合物同样对血液瘤和骨髓瘤有效，如能用于治疗多发性骨髓瘤、淋巴瘤和急性慢性白血病。本发明所提供的化合物也可用于预防或治疗原发肿瘤和转移性肿瘤。

本发明中所用术语“氘(D)”是氢的一中稳定形态的非放射性同位素，其原子量为2.0144。天然中的氢是以 H(氢或氕)、D(2H 或氘)和 T(3H 或氚)同位素混合物的形式存在的，其中氘的丰度为 0.0156%。根据本领域普通技术知识，所有含有天然氢原子的化合物结构式中，氢原子实际上表示的是 H、D 与 T 的混合物。因此，化合物中任何位点处的氘丰度大于其自然丰度 0.0156%时，这些化合物都应该被认为是非天然的或氘富集的。

本发明中所用术语“同位素化合物”是指本发明的通式(I)化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、代谢物，或前药中含有一个或多个天然或非天然丰度的原子同位素。本发明也涵盖经同位素标记的本发明化合物，除了一个或多个原子是被原子质量或质量数不同于自然中常见的原子质量或质量数之一原子所置换的事实之外，其是与此述者相同。可纳入本发明的化合物中的同位素实例，包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘及氯之同位素，其分别诸如：²氢、³氢、¹¹碳、¹³碳、¹⁴碳、¹³氮、¹⁵氮、¹⁵氧、¹⁷氧、¹⁸氧、³¹磷、³²磷、³⁵硫、¹⁸氟、¹²³碘、¹²⁵碘及³⁶氯。

某些同位素标记的本发明的化合物(例如用 ³H 和 ¹⁴C 标记的那些)用于化合物和/或底物组织分布试验。特别优选氘化(即 ³H)和碳-14(即 ¹⁴C)同位素，因为它们容易制备和检测。而且，较重的同位素如氘(即 ²H)进行取代可以提供由较大的代谢稳定性导致的某些治疗优点(例如体内半衰期增加或剂量需求减小)，因而在某些情况下可能是优选的。正电子发射同位素，例如 ¹⁵O、¹³N、¹¹C 和 ¹⁸F 用于正电子发射断层摄影术 (PET) 研究，以检查底物受体占用率。同位素标记的本发明的化合物一般可以遵循类似于在方案和/或下文实施例中所公开的方法，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。本发明的化合物的所有同位素变体，无论是否具有放射性，都包括在本发明的范围内。

具体实施方式

下面结合具体实施例对本发明作进一步的阐述，但这些实施例并不限制本发明的范围。

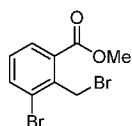
一、制备实施例

所有实施例中，¹H NMR 由 Bruker Avance III-300 或 Avance III-400 型核磁共振仪记录，化学位移以 δ (ppm) 表示；质谱由 MS 质谱 UPLC-MS (ESI) 测定；其中 UPLC 型号是 Waters HPLC H-CLASS，MS (ESI) 的型号是 Waters SQ Detector 2；无水四氢呋喃由二苯甲酮/金属钠回流干燥除氧制得，无水甲苯和无水二氯甲烷由氯化钙回流干燥制得；石油醚、乙酸乙酯、二氯甲烷等用于柱层析流动相的溶剂均购置于国药集团化学试剂有限公司；反应检测中使用的薄层层析硅胶板 (HSGF254) 来自国药集团化学试剂有限公司；化合物分离选用国药集团化学试剂有限公司的 200-300 目硅胶。本发明中原料可以从商业途径获得，如主要试剂购买于国药集团化学试剂有限公司，或者通过本领域抑制的方法制备，或者根据本发明中所述方法制备。

1. 中间体化合物的合成

参考上述合成方法 1-合成方法 7 中的合成方法。

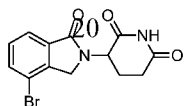
3-溴-2-溴甲基苯甲酸甲酯：



3-溴-2-甲基苯甲酸(4.0 g, 17.46 mmol)溶解于 40mL 苯中，加入 NBS (3.73 g, 20.95 mmol)和 BPO (424 mg, 1.75 mmol)，反应混合物于 95 °C 加热反应过夜。

反应完毕，减压除去溶剂，所得残余物经硅胶柱层析得到 3-溴-2-溴甲基苯甲酸甲酯 5.3 g, 无色油状物，收率 98%；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

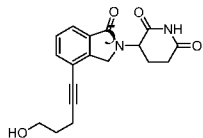
3-(4-溴-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6 二酮：



3-溴-2-溴甲基苯甲酸甲酯(5.3 g, 17.2 mmol)溶解于 50 mL 乙腈中，依次加入 3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(3.45 g, 21.0 mmol)和三乙胺(3.18 mL, 22.88 mmol)，反应混合液于 80 °C 反应 18 小时。反应完毕，减压除去溶剂，出品分散于水-乙酸乙酯-石油醚 (v/v/v, 2:1:1)的混合溶液中，过滤所得沉淀，减压干燥得 3-(4-溴-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6 二酮(3.35 g, 60%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 7.79 – 7.75 (m, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 13.3,

5.1 Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.92 (ddd, $J = 17.5, 13.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.55 – 2.39 (m, 1H), 2.02 (dtd, $J = 12.5, 5.2, 2.0$ Hz, 1H).

3-(4-(5-羟基戊基-1-炔-1-)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮:



将 3-(4-溴-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6 二酮(1.0 g, 3.09 mmol), 4-戊炔-1-醇 (521 mg, 6.19 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (218 mg, 0.31 mmol) 和碘化亚铜

(118 mg, 0.62 mmol)溶解于 10 mL 干燥 DMF. 反应液用高纯氮气置换 3 次, 再加入 10 mL 三乙胺, 反应液再用高纯氮气置换一次. 反应液升温至 60 °C 反应过夜. 反应完毕, 减压除

去溶剂, 粗品经硅胶柱层析得到产物 3-(4-(5-羟基戊基-1-炔-1-)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶

10 -2,6-二酮 1.03 g, 白色固体, 收率 100%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 7.71

(d, $J = 7.6$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J =$

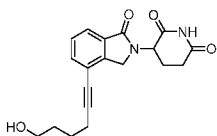
13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H),

3.54 (dd, $J = 11.4, 6.1$ Hz, 2H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.56 – 2.39 (m, 3H),

2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.77 – 1.67 (m, 2H).

15

3-(4-(6-羟基己基-1-炔-1-)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮:



以 3-(4-溴-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6 二酮和 5-己炔-1-醇为原料, 制备方法同 3-(4-(5-羟基戊基-1-炔-1-)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮. 得

到 3-(4-(6-羟基己基-1-炔-1-)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 665mg, 氮

20 黄色固体, 收率 84%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H),

7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.50 – 4.40

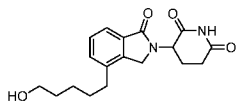
(m, 2H), 4.30 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 3.44 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.91 (ddd, $J = 17.5, 13.7, 5.4$ Hz,

1H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.50 – 2.40 (m, 3H), 2.01 (ddd, $J = 10.2, 5.0, 3.2$ Hz, 1H), 1.58 (ddd,

$J = 11.3, 6.4, 2.6$ Hz, 4H).

25

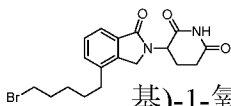
3-(4-(5-羟戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮:



将 3-(4-(5-羟戊基-1-炔-1-)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (1.0 g, 3.09 mmol) 溶解于 30 mL 四氢呋喃中, 向反应液中加入 10 % Pd/C

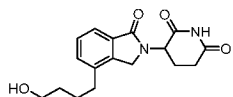
(200 mg), 在氢气存在条件 (260 psi) 下加热至 40 °C 反应 7 小时. 反应完全后, 过滤除去
5 催化剂. 滤液减压浓缩并经硅胶柱层析得到 3-(4-(5-羟戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 1.02g, 白色固体, 收率 100%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 5.13 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 11.6, 6.4 Hz, 2H), 2.92 (ddd, *J* = 17.4, 13.8, 5.6 Hz, 1H), 2.68 – 2.56 (m, 3H), 2.48 – 2.37 (m, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.66 – 1.54
10 (m, 2H), 1.45 (td, *J* = 13.4, 6.5 Hz, 2H), 1.33 (dt, *J* = 9.4, 7.5 Hz, 2H).

3-(4-(5-溴戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮:



3-(4-(5-溴戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮. 将 3-(4-(5-羟戊
15 基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (500 mg, 1.513 mmol) 和三苯基膦 (794 mg, 3.036 mmol) 溶解于 40mL 干燥四氢呋喃中, 向反应液中加入四溴化碳(1.506 g, 4.54 mmol), 所得反应混合物于室温下反应 1 小时. 反应完毕后, 减压除去溶剂, 所得残余物经硅胶柱层析得到 3-(4-(5-溴戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 588 mg, 白色固体, 收率 99%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 11.8, 7.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 6.5, 4.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 5.14 (dd, *J* = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.54 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 2.63 (dd, *J* = 22.8, 14.8 Hz, 3H), 2.43 (ddd, *J* = 26.4, 13.4, 4.3 Hz, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.94 – 1.76
20 (m, 2H), 1.63 (dt, *J* = 15.3, 7.6 Hz, 2H), 1.44 (dt, *J* = 14.8, 7.5 Hz, 2H).

3-(4-(4-羟丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮:

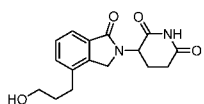


将 3-(4-(4-羟基丁基-1-炔)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (0.74 g, 2.37 mmol) 加入到 30 mL 四氢呋喃和 10 mL 甲醇的混合溶液中, 加入

兰尼镍。所得混合体系在 260 psi 氢气压力下反应 30 小时。反应完毕, 将反应液用硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析得到 3-(4-(4-羟基丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 0.75 g, 收率 100%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 11.7, 6.3$ Hz, 2H), 3.14 – 3.04 (m, 1H), 2.98–2.87 (m, 1H), 2.69 – 2.60 (m, 3H), 2.05–1.96 (m, 1H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.50 – 1.42 (m, 2H), 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H). ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 317.24$ 。

10

3-(4-(3-羟基丙基-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮:

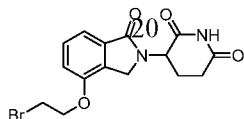


制备方法酮 3-(4-(4-羟基丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 7.56 (p, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.46 (s, 2H),

5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 11.6, 6.3$ Hz, 2H), 2.92 (ddd, $J = 17.5, 13.7, 4.7$ Hz, 1H), 2.69 – 2.56 (m, 3H), 2.48 – 2.36 (m, 1H), 2.01 (ddd, $J = 9.8, 4.9, 2.9$ Hz, 1H), 1.70 – 1.56 (m, 2H), 1.51 – 1.40 (m, 2H).

15

3-(4-(2-溴乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮:



步骤 1: 将 5-氨基-4-(4-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-)5-氧代戊酸甲酯 (200mg, 0.68mmol, 1.0eq) 溶于 10mL 无水乙腈中, 加入 1, 2-二溴

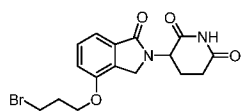
乙烷 (643mg, 3.42mmol, 5.0eq) 和无水碳酸钾 (96mg, 0.68mmol, 1.0eq), 50 °C 下剧烈搅拌 24 小时。反应完成后, 旋走乙腈, 柱层析纯化得到 100 mg, 白色固体, 产率为 37%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.61 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 10.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.55 (d,

25

$J = 17.6$ Hz, 1H), 4.51 – 4.43 (m, 2H), 4.39 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 2H), 3.53 (d, $J = 14.0$ Hz, 3H), 2.33 – 2.14 (m, 3H), 2.12-2.03 (m, 1H).

步骤 2: 将 5-氨基-4-(4-(2-溴乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-5-氧代戊酸甲酯 (100mg, 0.25mmol, 1.0eq) 溶于 20mL 无水四氢呋喃中, -78 °C 条件下搅拌 15 分钟。加入叔丁醇钾 (31mg, 0.28mmol, 1.1eq), 继续反应 90 分钟。反应完成后, -78 °C 条件下加入 1mL 1N 盐酸淬灭反应。反应体系逐渐升值室温, 旋走溶剂, 柱层析纯化得到 90mg, 白色固体, 收率为 98%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (dt, $J = 8.1, 4.9$ Hz, 2H), 4.43 – 4.34 (m, 1H), 4.26 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.83 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.90 (ddd, $J = 13.6, 12.4, 5.4$ Hz, 1H), 2.58 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 1.99 (s, 1H).

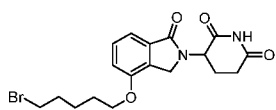
3-(4-(3-溴丙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮:



将 1,2-二溴乙烷换成 1,3-二溴丙烷, 合成方法同 3-(4-(2-溴乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮。最终得到 3-(4-(3-溴丙氧基)-1-氧代异

吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 634mg, 白色固体, 收率为 95%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 14.3, 8.4$ Hz, 3H), 3.71 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.96 – 2.86 (m, 1H), 2.58 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.47 – 2.38 (m, 2H), 2.32 – 2.22 (m, 2H), 2.03 – 1.94 (m, 1H).

3-(4-(5-溴戊氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮:



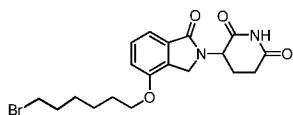
将 1,2-二溴乙烷换成 1,5-二溴戊烷, 合成方法同 3-(4-(2-溴乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮。得到 3-(4-(5-溴戊氧基)-1-氧

代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 322mg, 白色固体, 收率为 97%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 – 6.99 (m, 1H), 5.23

(dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.08 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.86 (ddd, $J = 23.2, 15.9, 4.1$ Hz, 2H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 2.22 (dtd, $J = 10.3, 5.2, 2.6$ Hz, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.89 – 1.79 (m, 2H), 1.71 – 1.60 (m, 2H).

5

3-(4-(6-溴己氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮:

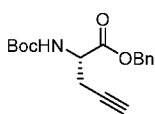


将 1,2-二溴乙烷换成 1,6-二溴己烷, 合成方法同 3-(4-(2-溴乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮。得到 3-(4-(6-溴己氧基)-1-

氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 474mg, 白色固体, 收率为 95%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.99 – 2.84 (m, 1H), 2.58 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 13.1, 4.4$ Hz, 1H), 1.99 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.89 – 1.68 (m, 4H), 1.46 (dd, $J = 7.1, 3.5$ Hz, 4H).

10

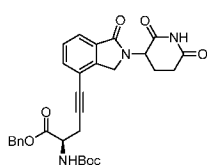
15 (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-4-戊炔酸苄酯:



将叔丁氧羰基保护的 L-炔丙氨酸(3.0g, 14.07mmol), DMAP(172mg, 1.41mmol) 和 DIPEA(4.88mL, 29.55mmol)溶解于 150mL 干燥的二氯甲烷中, 将反应液冷却至 0 °C, 向反应液中逐滴加入氯甲酸苄酯 (2.08mL, 14.77mmol)。所得反应液在 0 °C 反应 4 小时, 反应完毕, 反应液依次用 1N 硫酸氢钾水溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 反应液过滤, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析得到目标产物 3.321g, 无色油状物, 产率 78%。

20

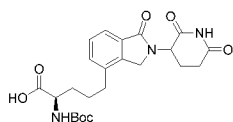
(2R)-2-叔丁氧羰基氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-4-戊炔酸苄酯:



向 100mL 反应瓶中加入(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-4-戊炔酸苄酯(3.18g,

10.47 mmol), 3-(4-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(2.26g, 6.98mmol), 双三苯基膦二氯化钾 (491mg, 0.70mmol) 和碘化亚酮 (267mg, 1.40mmol), 将反应体系用氮气置换, 在氮气保护下加入干燥的 DMF(20mL)和干燥的三乙胺 (20mL), 将反应液升温至 60 °C 反应过夜。反应完毕, 减压除去溶剂, 残余物经硅胶柱层析得到(2*R*)-2-叔丁氧羰基氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-4-戊炔酸苄酯 3.64 g, 灰白色固体, 收率 95%。

(2*R*)-2-叔丁氧羰基氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-4-戊炔酸:



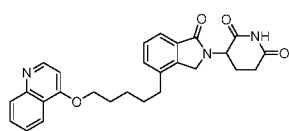
将(2*R*)-2-叔丁氧羰基氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-4-戊炔酸苄酯 (127mg, 0.23mmol) 溶解于 50mL 四氢呋喃中, 加入

10% Pd/C (50mg), 将反应体系在氢气(8bar)条件下反应过夜, 反应完毕, 过滤除去催化剂, 滤液减压浓缩得到化合物(2*R*)-2-叔丁氧羰基氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-4-戊炔酸 107 mg, 收率 100%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.43 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.14 (ddd, *J* = 13.3, 4.9, 2.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 17.2, 1.3 Hz, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 3.00 – 2.87 (m, 1H), 2.71 – 2.57 (m, 3H), 2.41 (ddd, *J* = 26.4, 13.3, 4.2 Hz, 1H), 2.09 – 1.91 (m, 1H), 1.78 – 1.56 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

2. 实施例化合物的合成:

参考上述合成方法 1-合成方法 7 中的合成方法。

实施例 1: 3-(1-氧代-4-(5-(喹啉-4-氧)戊基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (1)



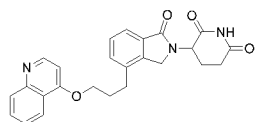
将 3-(4-(5-羟基戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (100mg, 0.303mmol, 1eq.)、4-羟基喹啉 (132mg, 0.909mmol, 3eq.) 和三苯基膦 (159mg, 0.605mmol, 2eq.) 溶解于 20mL 干燥 THF 中, 氮气保护

下加入偶氮二甲酸二异丙酯 (120μL, 0.605mmol, 2eq.)。所得混合液继续于室温下搅拌反

应 2 小时，反应完毕，减压除去溶剂，所得残余物先经硅胶柱层析分离，再经 HPLC 纯化得到 3-(1-氧代-4-(5-(喹啉-4-氧)戊基)异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 52 mg，白色固体，收率 38 %；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.12 – 8.07 (m, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.4, 0.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.91 (ddd, *J* = 17.6, 13.8, 5.3 Hz, 1H), 2.74 – 2.67 (m, 2H), 2.63 – 2.55 (m, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 17.4, 13.1, 4.8 Hz, 1H), 2.01 – 1.88 (m, 3H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 2H).

10

实施例 2: 3-(1-氧代-4-(3-(喹啉-4-氧)丙基)异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (2)

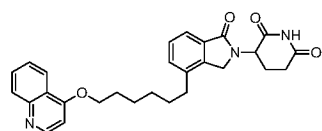


在氮气保护下，将 3-(4-(3-羟基丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (48 mg, 0.16 mmol)，4-羟基喹啉 (70 mg, 0.48 mmol)，三苯基膦 (84 mg, 0.32mmol) 加入到 100 mL 圆底烧瓶中，加入 20mL 四氢呋喃，剧烈搅拌。之后加入偶氮二甲酸二异丙酯 (65mg, 0.32mmol)。反应完成后，旋走溶剂，HPLC 纯化得到产物 17.6mg，收率 26%；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 9.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 – 8.01 (m, 1H), 7.79 (t, *J* = 11.3Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J* = 10.5, 4.4 Hz, 2H), 5.11 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.47 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.00 – 2.84 (m, 3H), 2.6 (m, 1H), 2.36-2.14 (m, 3H), 1.97 – 1.86 (m, 1H).

15

20

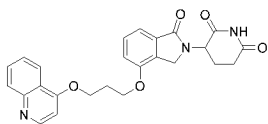
实施例 3: 3-(1-氧代-4-(6-(喹啉-4-氧)己基)异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (3)



将 3-(4-(5-羟基戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮换成 3-(4-(6-羟基己基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮，制备方法同

3-(1-氧代-4-(5-(喹啉-4-氧)戊基)异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮, 47.2 mg, 收率 50%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.97 – 7.91 (m, 1H), 7.74 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.56 (tdd, $J = 4.7, 3.9, 1.2$ Hz, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.25 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.92 (ddd, $J = 17.5, 13.5, 5.5$ Hz, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 2H), 2.59 (dd, $J = 16.3, 2.0$ Hz, 1H), 2.41 (ddd, $J = 26.5, 13.4, 4.6$ Hz, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.92 – 1.83 (m, 2H), 1.71 – 1.62 (m, 2H), 1.61 – 1.51 (m, 2H), 1.44 (dt, $J = 15.9, 8.0$ Hz, 2H).

10 实施例 4: 3-(1-氧代-4-(3-(喹啉-4-氧)丙氧基)异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (4)



步骤 1: 将 1,3-丙二醇 (5.0 g, 6.57 mmol) 溶于 60 mL 干燥四氢呋喃中, 冰浴冷却条件下加入氢氧化钠 (2.39 g, 5.97 mmol), 搅拌 30 分钟。后加入叔丁基二甲基氯硅烷 (9.0 g, 5.97 mmol), 继续反应 1h。反应完成后, 加入饱和氯化铵淬灭, 乙酸乙酯萃取、饱和氯化钠洗涤、干燥、浓缩、柱层析得到无色油状物 (10.06g, 90%) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.87-3.76 (m, 4H), 2.65 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 1.83 – 1.73 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

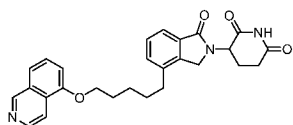
步骤 2: 将化合物 5-氨基-4-(4-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-)-5-氧代戊酸甲酯 (100mg, 0.34mmol, 1.0eq) 加入到 100ml 圆底烧瓶中, 加入 3-叔丁基二甲基硅氧基-1-丙醇 (174mg, 0.85mmol, 2.5eq), 三苯基膦 (178mg, 0.68mmol, 2eq)。反应体系用氮气置换, 加入 20mL 干燥四氢呋喃。向反应体系中加入偶氮二甲酸二异丙酯 (134 μL , 0.68mmol, 2eq)。室温反应 1h。反应完成后旋走溶剂, 柱层析得到目标产物。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 465.60$ 。

步骤 3: 将上步所得产物加入到 50mL 圆底烧瓶中, 加入 20mL 四氢呋喃, 加入四丁基氟化铵 (0.64ml, 0.64mmol) 室温反应过夜。反应完成后, 减压除去溶剂, 柱层析纯化得到产物 211mg 白的固体, 收率 78%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H),

4.59 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.58 (dd, $J = 11.4, 6.1$ Hz, 2H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.48 – 2.38 (m, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 1H), 1.89 (p, $J = 6.1$ Hz, 2H)。ESI-MS $[M+H]^+$ $m/z = 319.26$

步骤 4: 将化合物 3-(4-(3-羟基丙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (50mg, 0.16mmol, 1.0eq) 加入到 100mL 圆底烧瓶中, 加入 4-羟基喹啉 (68mg, 0.47mmol, 3eq), 三苯基膦 (82mg, 0.31mmol, 2eq)。抽换 N_2 , 加入四氢呋喃(20ml)。向反应体系中加入偶氮二甲酸二异丙酯 (62ul, 0.31mmol, 2eq)。室温反应 1h。反应完成后减压除去溶剂, 经 HPLC 纯化得到产物 27.6 mg, 收率 39%; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 9.13 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.05 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 5.10 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.41 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.32 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.99 – 2.84 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 2H), 2.29 (qd, $J = 13.4, 4.4$ Hz, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 1H)。ESI-MS $[M+H]^+$ $m/z = 446.33$ 。

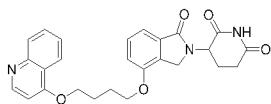
15 实施例 5: 3-(4-(5-(异吲哚啉-5-氧)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (5)



将 4-羟基喹啉换成 5-羟基异喹啉, 制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(喹啉-4-氧)戊基)异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮, 26 mg, 收率 38 %;

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.46 (dt, $J = 14.5, 7.2$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.92 (ddd, $J = 17.5, 13.8, 5.5$ Hz, 1H), 2.71 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.40 (qd, $J = 13.5, 4.5$ Hz, 1H), 1.98 (ddd, $J = 10.5, 5.0, 2.4$ Hz, 1H), 1.91 (dd, $J = 14.5, 7.0$ Hz, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 1.63 – 1.53 (m, 2H).

25 实施例 6: 3-(1-氧代-4-(4-(喹啉-4-氧)丁氧基)异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (6)



步骤 1: 将 1,4-丁二醇 (1.0 g, 11.10 mmol, 1.1 eq.) 溶于 20mL 四氢呋喃中, 冰浴条件下加入氢氧化钠 (0.40 g, 10.09 mmol, 1eq.),

搅拌 30min。后加入叔丁基二甲基氯硅烷(1.52g, 10.09mmol,1eq),继续反应 1h。反应完成后, 加入饱和氯化铵淬灭, 乙酸乙酯萃取、饱和氯化钠洗涤、干燥、浓缩、柱层析得到产物
5 1.75g, 无色油状物, 收率 78%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.71-3.60 (m, 4H), 2.59 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

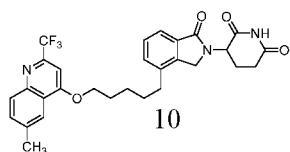
步骤 2: 将化合物 5-氨基-4-(4-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-)-5-氧代戊酸甲酯 (100mg, 0.34mmol, 1.0eq) 加入到 100mL 圆底烧瓶中, 加入 4-叔丁基二甲基硅氧基-1-丁醇 (174mg, 0.85mmol, 2.5eq), 三苯基膦 (178mg, 0.68mmol, 2eq)。反应 tixi 用氮气保护, 加入四
10 氢呋喃(20ml)。向反应体系中加入偶氮二甲酸二异丙酯 (134ul, 0.68mmol, 2eq)。室温反应 1 小时。反应完成后旋走溶剂, 柱层析纯化得到产物和三苯氧磷的混合物; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 479.42$ 。

步骤 3: 将上步所得混合物加入到 50ml 圆底烧瓶中, 加入 20ml 四氢呋喃, 加入四
15 丁基氟化铵(0.34ml, 0.34mmol, 1eq)室温反应过夜。反应完成后, 旋走溶剂, 柱层析纯化得到产物 96mg, 白的固体, 收率 85%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.45 (dd, $J = 11.6, 6.3$ Hz, 2H), 2.96 – 2.86 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.48 –
20 2.39 (m, 1H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 333.27$ 。

步骤 4: 将化合物-(4-(4-羟基丁氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-吡啶-2,6-二酮 (50mg, 0.15mmol, 1.0eq) 加入到 100mL 圆底烧瓶中, 加入 4-羟基喹啉 (65mg, 0.45mmol, 3eq), 三苯基膦 (79mg, 0.30mmol, 2eq)。抽换 N_2 , 加入四氢呋喃(20ml)。向反应体系中加入
25 偶氮二甲酸二异丙酯 (59ul, 0.30mmol, 2eq), 室温反应 1 小时。反应完毕减压除去溶剂, 残余物经 HPLC 纯化得到产物 9.9 mg, 收率 14%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s,

1H), 9.16 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.15 – 8.06 (m, 2H), 7.82 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 14.2, 7.8$ Hz, 2H), 5.10 (dd, $J = 13.5, 5.1$ Hz, 1H), 4.63 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.33 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.36 (dt, $J = 13.4, 8.7$ Hz, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 2H), 2.09 – 1.92 (m, 3H)。ESI-MS $[M+H]^+$ $m/z = 460.34$ 。

实施例 7: 3-(4-(5-((6-甲基-2-(三氟甲基)喹啉-4-氧)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-))哌啶-2,6-二酮 (7)

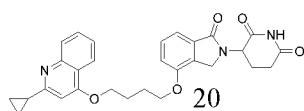


将 4-羟基喹啉换成 6-甲基-2-三氟甲基-4-羟基喹啉，制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(喹啉-4-氧)戊基)异吲哚啉-2-))哌啶-2,6-二酮，71 mg，收

率 87 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.6$ Hz,

1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.46 (dt, $J = 14.7, 6.8$ Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 5.12 (dd, $J = 13.1, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.38 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.91 (ddd, $J = 17.8, 13.6, 5.2$ Hz, 1H), 2.75 – 2.68 (m, 2H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.39 (ddd, $J = 17.4, 12.9, 4.0$ Hz, 1H), 1.96 (ddd, $J = 18.1, 8.7, 4.9$ Hz, 3H), 1.81 – 1.71 (m, 2H), 1.64 – 1.54 (m, 2H)。

实施例 8: 3-(4-(4-((2-环丙基喹啉-4-氧)丁氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-))哌啶-2,6-二酮 (8)



步骤 1: 在氮气保护下，向 100mL 圆底烧瓶中加入 2-环丙基-4-羟基喹啉 (120mg, 0.65mmol, 1eq), 1,4-丁二醇 (0.87g,

9.72mmol, 15eq), 三苯基膦 (2.56g, 9.72mmol, 15eq), 加入四氢呋喃 60mL 剧烈搅拌。

后加入偶氮二甲酸二异丙酯(1.91ml, 9.72mmol, 15eq)。室温反应 1 小时。反应完成后，

减压除去溶剂，柱层析纯化除去三苯氧磷和 1,4-丁二醇。所得混合物无需进一步纯化直接投下一步。ESI-MS $[M+H]^+$ $m/z = 258.57$ 。

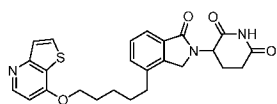
步骤 2: 在氮气保护下，在 100mL 圆底烧瓶中加入上步所得混合物， 5-胺基-4-(4-

羟基-1-氧代异吲哚啉-2-)-5-氧代戊酸甲酯 (50mg, 0.7mmol, 1eq), 三苯基膦 (89mg, 0.34mmol, 2eq), 加入四氢呋喃 20mL 剧烈搅拌。后加入偶氮二甲酸二异丙酯(67ul, 0.34mmol, 2eq)。室温反应小时。反应完成后, 旋走溶剂, 柱层析纯化得到产物 77mg, 淡黄色油状物, 收率 85%; ESI-MS $[M+H]^+$ $m/z = 532.31$ 。

5 步骤 3: 5-氨基-4-(4-(4-((2-环丙基喹啉-4-氧)丁氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-5-氧代戊酸甲酯 (40mg, 0.075mmol, 1eq) 溶于 10mL 干燥的四氢呋喃, 冰浴条件下加入叔丁醇钾 (8.5mg, 0.075mmol, 1eq), 10 分钟后开始检测反应。反应完成后, 加入 5ul 甲酸淬灭反应, 旋走溶剂, HPLC 纯化得到产物 21.5mg, 白色固体, 收率 57%。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.08 – 7.97 (m, 2H), 7.72 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H),
10 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.33 (d, $J = 17.4$ Hz, 2H), 4.26 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.17 (s, 1H), 2.99 – 2.84 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.41 – 2.28 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 3H), 1.48 – 1.40 (m, 4H). ESI-MS $[M+H]^+$ $m/z = 500.47$ 。

15

实施例 9: 3-(1-氧代-4-(5-(噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-氧)戊基)异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (9)



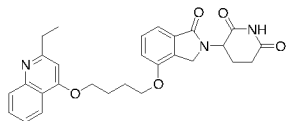
将 4-羟基喹啉换成噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-酚, 制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(喹啉-4-氧)戊基)异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮, 31 mg, 收率 44 %;

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H),
7.56 (dd, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.4, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 15.0, 8.5$ Hz, 3H),
2.92 (ddd, $J = 17.0, 13.4, 5.3$ Hz, 1H), 2.72 – 2.65 (m, 2H), 2.63 – 2.56 (m, 1H), 2.40 (ddd, $J = 26.4, 13.5, 4.7$ Hz, 1H), 1.98 (ddd, $J = 8.7, 7.3, 4.8$ Hz, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.71 (dt, $J = 15.5, 7.9$ Hz, 2H), 1.58 – 1.46 (m, 2H).

25

实施例 10: 3-(4-(4-((2-乙基喹啉-4-)氧)丁氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (10)



步骤 1: 将 1,4-丁二醇 (10.0 g, 110.96mmol, 5eq) 溶于 50ml 二氯甲烷中, 冰浴条件下加入 TEA(4.63ml,33.29mmol,1.5eq)。后逐

滴加入甲基甲醚(1.69ml, 1.79mmol, 1eq), 室温反应 5h。反应完成后, 加入饱和氯化铵
5 淬灭, 二氯甲烷萃取、干燥、浓缩、柱层析得到 1.10g (37%) 无色液体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.63 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.57 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.36 (s, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.70 – 1.64 (m, 2H).

步骤 2: 将 2-乙基喹啉-1-酚 (100mg, 0.57mmol, 1eq), 4-甲氧基甲氧基-1-丁醇 (1.16g, 8.66mmol, 15eq), 三苯基膦 (2.27g, 8.66mmol, 15eq) 溶于 40mL 四氢呋喃, 室温条件
10 下加入偶氮二甲酸二异丙酯 (1.75g, 8.66mmol, 15eq), 室温反应 2 小时。反应完成后旋走溶剂, TLC 纯化得到产物 147mg, 淡黄色油状物, 产率 90%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.22 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.94 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (d, *J* = 27.7 Hz, 2H), 1.92 – 1.86 (m, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).
15 ESI-MS [M+H]⁺ *m/z* = 290.61。

步骤 3: 将化合物 2-乙基-4-(4-(甲氧基甲氧基)丁氧基)喹啉 (147mg, 0.51mmol) 转移到 100ml 圆底烧瓶中, 加入 10ml 盐酸二氧六环和 1ml 甲醇。所得混合体系在室温条件下搅拌 1 小时。反应完成后, 旋走溶剂, 加入少量氨甲醇, 旋走溶剂, 柱层析纯化得到 75mg, 白色固体, 收率 100%; ESI-MS [M+H]⁺ *m/z* = 246.65。

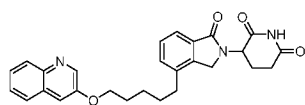
步骤 4: 将化合物 5-氨基-4-(4-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-)-5-氧代戊酸甲酯 (50mg, 0.17mmol, 1eq), 2-乙基-4-(4-羟基丁氧基)喹啉 (100mg, 0.34mmol, 2eq), 三苯基膦 (90mg, 0.34mmol, 2eq) 加入到 50mL 圆底烧瓶中, 加入 20mL 四氢呋喃, 加入偶氮二甲酸二异丙酯(67ul, 0.34mmol, 2eq)室温反应 2h。反应完成后, 旋走溶剂, TLC 纯化得到产物 72mg, 白色固体, 收率 81%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 1H), 7.06 (dd, *J* = 6.8, 2.1 Hz, 1H), 6.68 (s,
25

1H), 6.29 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.92 (dd, $J = 8.8, 6.2$ Hz, 1H), 4.44 (q, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 2.98 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.50 – 2.39 (m, 1H), 2.24 – 2.14 (m, 2H), 1.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H). ESI-MS $[M+H]^+$ $m/z = 520.35$ 。

步骤 5: 5-氨基-4-(4-(4-((2-乙基喹啉-4-)氧)丁氧基)-1-氧代异喹啉-2-)-5-氧代戊酸甲酯

5 (72mg, 0.14mmol, 1.0eq)溶于 10mL 干燥的四氢呋喃, 冰浴条件下加入叔丁醇钾(16mg, 0.14mmol, 1eq), 10 分钟后开始检测反应。反应完成后, 加入 5ul 甲酸淬灭反应, 旋走溶剂, HPLC 纯化得到产物 54 mg, 白色固体, 收率 79 %; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.08 (dt, $J = 8.5, 7.6$ Hz, 2H), 7.82 – 7.75 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 17.6, 7.8$ Hz, 2H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 10 4.62 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.33 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.11 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.98 – 2.84 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.35 (qd, $J = 13.3, 4.4$ Hz, 1H), 2.19-2.09 (m, 2H), 2.08-1.92 (m, 4H), 1.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。ESI-MS $[M+H]^+$ $m/z = 488.43$ 。

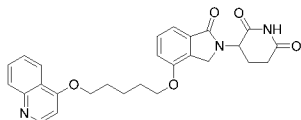
15 **实施例 11: 3-(1-氧代-4-(5-(喹啉-3-氧代)戊基)异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (11)**



将 4-羟基喹啉换成 3-羟基喹啉, 制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(喹啉-4-氧)戊基)异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮, 51 mg, 收率 74 %; 1H

12 20 NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.96 – 7.91 (m, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 3H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.2$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.92 (ddd, $J = 17.6, 13.9, 5.5$ Hz, 1H), 2.73 – 2.65 (m, 2H), 2.58 (ddd, $J = 16.7, 4.2, 2.1$ Hz, 1H), 2.42 (ddd, $J = 18.3, 13.1, 4.4$ Hz, 1H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 2H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.53 (dt, $J = 15.3, 7.8$ Hz, 2H).

25 **实施例 12: 3-(1-氧代-4-((5-(喹啉-4-氧)戊基)氧)异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (12)**



步骤 1: 将 1,5-戊二醇 (5.00 g, 48.00mmol, 5eq) 溶于 20ml 二氯甲烷中, 冰浴条件下加入 TEA(2.0ml,14.40mmol,1.5eq)。后逐

滴加入溴甲基甲醚(0.75ml, 9.6mmol, 1eq), 室温反应 5h。反应完成后, 加入饱和氯化铵淬灭, 二氯甲烷萃取、干燥、浓缩、柱层析得到产物 0.57g, 无色液体, 产率 40%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.61 (s, 1H), 3.64 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.53 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 1.64 – 1.58 (m, 1H), 1.54 (s, 1H), 1.47 – 1.41 (m, 1H).

步骤 2: 将 5-(甲氧基甲氧基)-1-戊醇 (296mg, 2.04mmol, 3.0eq) 加入到 100ml 圆底烧瓶中, 加入 4-羟基喹啉(110mg, 0.68mmol, 1eq), 三苯基膦 (357mg, 1.36mmol, 2eq)。抽换 N_2 , 加入四氢呋喃(20ml)。向反应体系中加入偶氮二甲酸二异丙酯(268ul, 1.36mmol, 2eq)。室温反应 1h。反应完成后旋走溶剂, 柱层析纯化得到产物 147mg, 无色油状物, 收率 79%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.69 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.20 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.01 – 1.96 (m, 2H), 1.76 – 1.63 (m, 4H).

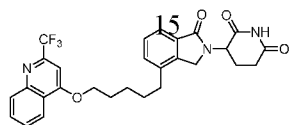
步骤 3: 将化合物 4-(5-(甲氧基甲氧基)戊氧基)喹啉 (147mg, 0.53mmol) 转移到 100ml 圆底烧瓶中, 加入 10ml 盐酸二氧六环和 1ml 甲醇。所得混合体系在室温条件下搅拌 1 小时。反应完成后, 旋走溶剂, 加入少量氨甲醇, 旋走溶剂, 柱层析纯化得到 124mg (100%) 白色固体。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 276.57$ 。

步骤 4: 将化合物 5-氨基-4-(4-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-)-5-氧代戊酸甲酯 (50mg, 0.17mmol, 1eq), 5-(喹啉-4-氧)-1-戊醇 (100mg, 0.34mmol, 2eq), 三苯基膦 (90mg, 0.34mmol, 2eq) 加入到 50ml 圆底烧瓶中, 加入 20ml 四氢呋喃, 加入偶氮二甲酸二异丙酯(67ul, 0.34mmol, 2eq)室温反应 2h。反应完成后, 旋走溶剂, TLC 纯化得到产物 65mg, 白色固体, 收率 76%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.23 – 8.18 (m, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 11.2, 4.0$ Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.01 (dq, $J = 7.9, 4.1$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.43 (s, 1H),

4.91 (dd, $J = 8.8, 6.2$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 17.6$ Hz, 2H), 4.25 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.11 (t, $J = 10.9, 2H$), 3.63 (s, 3H), 2.42 – 1.81 (m, 10H). ESI-MS $[M+H]^+$ $m/z = 506.83$ 。

步骤 5: 5-氨基-4-(5-(4-((喹啉-4-氧)戊氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-5-氧代戊酸甲酯 (85mg, 0.17mmol, 1.0eq) 溶于 10mL 干燥的四氢呋喃, 冰浴冷却条件下加入叔丁醇钾 (17mg, 0.17mmol, 1eq), 10 分钟后开始检测反应。反应完成后, 加入 5ul 甲酸淬灭反应, 旋走溶剂, HPLC 纯化得到产物 29.6mg, 白色固体, 收率 34%; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 9.14 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.07 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.35 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.25 – 4.14 (m, 3H), 3.00 – 2.84 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.38 (qd, $J = 13.1, 4.3$ Hz, 1H), 2.06 – 1.80 (m, 5H), 1.78-1.67 (m, 2H). ESI-MS $[M+H]^+$ $m/z = 506.31$ 。

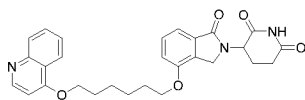
实施例 13: 3-(1-氧代-4-(5-((2-(三氟甲基)喹啉-4-氧)戊基)异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (13)



将 4-羟基喹啉替换成 2-三氟甲基 4-羟基喹啉, 制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(喹啉-4-氧)戊基)异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮, 37 mg, 收率

47 %; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.3, 0.7$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.40 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.92 (ddd, $J = 17.4, 13.9, 5.9$ Hz, 1H), 2.76 – 2.67 (m, 2H), 2.58 (ddd, $J = 6.0, 3.3, 1.7$ Hz, 1H), 2.39 (ddd, $J = 26.7, 13.7, 5.0$ Hz, 1H), 2.02 – 1.89 (m, 3H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.65 – 1.53 (m, 2H).

实施例 14: 3-(1-氧代-4-((6-(喹啉-4-氧)己基)氧)异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (14)



步骤 1: 将 1,6-己二醇 (10.00 g, 84.62mmol, 5eq) 溶于 40mL 二氯甲烷中, 冰浴条件下加入 TEA(3.53ml,25.38mmol,1.5eq)。后

逐滴加入溴甲基甲醚(1.33ml, 16.92mmol, 1eq), 室温反应 5h。反应完成后, 加入饱和氯化铵淬灭, 二氯甲烷萃取、干燥、浓缩、柱层析得到 1.11g, 无色液体, 收率 41%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.61 (s, 2H), 3.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.51 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.51 (s, 1H), 1.43-1.34 (m, 2H).

步骤 2: 将 6-(甲氧基甲氧基)-1-己醇 (180mg, 1.24mmol, 2.0eq) 加入到 100mL 圆底烧瓶中, 加入 4-羟基喹啉(100mg, 0.62mmol, 1eq), 三苯基膦(330mg, 1.24mmol, 2eq)。抽换 N_2 , 加入四氢呋喃(20ml)。向反应体系中加入偶氮二甲酸二异丙酯(207ul, 1.24mmol, 2eq)。室温反应 1h。反应完成后旋走溶剂, 柱层析纯化得到 140mg, 无色油状物, 收率 78%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.3$ Hz 1H), 6.73 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.21 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.57(t, $J = 8.1$ Hz 2H), 3.39 (s, 3H), 2.02 – 1.93 (m, 3H), 1.71 – 1.49 (m, 6H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 290.39$ 。

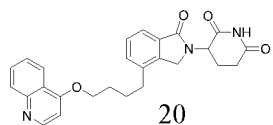
步骤 3: 将化合物 4-(6-(甲氧基甲氧基)己氧基)喹啉 (140mg, 0.48mmol) 转移到 100mL 圆底烧瓶中, 加入 10mL 盐酸二氧六环和 1mL 甲醇。所得混合体系在室温条件下搅拌 1 小时。反应完成后, 旋走溶剂, 加入少量氨甲醇, 旋走溶剂, 柱层析纯化得到 118mg, 白色固体, 收率 100%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.3$, 0.8 Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.95 (dd, $J = 14.5$, 6.7 Hz, 2H), 1.62 (qd, $J = 14.5$, 7.0 Hz, 4H), 1.54 – 1.45 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 246.72$ 。

步骤 4: 将化合物 5-氨基-4-(4-羟基-1-氧代异吡啶啉-2-)-5-氧代戊酸甲酯 (50mg, 0.17mmol, 1eq), 6-(喹啉-4-氧)-1-己醇 (83mg, 0.34mmol, 2eq), 三苯基膦 (90mg, 0.34mmol, 2eq) 加入到 50ml 圆底烧瓶中, 加入 20ml 四氢呋喃, 加入偶氮二甲酸二异丙酯(67ul, 0.34mmol, 2eq)室温反应 2h。反应完成后, 旋走溶剂, TLC 纯化得到 63mg, 白

色固体, 收率 71%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.98 (p, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.92 (dd, $J = 8.8, 6.1$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 38.8, 17.6$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.11 – 4.02 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.46 – 2.27 (m, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.93 – 1.82 (m, 1H), 1.70-1.66 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 520.35$ 。

步骤 5: 5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-4-((6-(喹啉-4-氧)己基)氧)异吲哚啉-2-)戊酸甲酯 (63mg, 0.19mmol, 1.0eq) 溶于 10ml 干燥的四氢呋喃, 冰浴条件下加入叔丁醇钾 (22mg, 0.19mmol, 1eq), 10 分钟后开始检测反应。反应完成后, 加入 5ul 甲酸淬灭反应, 旋走溶剂, HPLC 纯化得到产物 42mg, 白色固体, 收率 45%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 9.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.09 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.55 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.34 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.14 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.41 (qd, $J = 13.3, 4.5$ Hz, 1H), 2.03 – 1.91 (m, 3H), 1.86 – 1.72 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 4H). ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 488.76$ 。

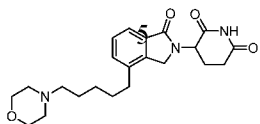
实施例 15: 3-(1-氧代-4-(4-(喹啉-4-氧)丁基)异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (15)



将 3-(4-(4-羟基丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (50 mg, 0.16 mmol), 4-羟基喹啉 (70 mg, 0.48 mmol), 三苯基膦 (84 mg, 0.32 mmol) 加入到 100 mL 圆底烧瓶中, 在氮气保护下加入 20 mL 干燥四氢呋喃, 搅拌至反应体系成均相, 再加入偶氮二甲酸二异丙酯 (65mg, 0.32mmol), 继续于室温下搅拌反应 30 分钟。反应完成后, 减压除去溶剂, 残余物经 HPLC 分离得产物 21.7mg, 收率 31%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 9.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.21 – 8.06 (m, 2H), 7.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.60-7.44 (m, , 4H), 5.15 (dd, $J = 13.3, 4.9$ Hz,

1H), 4.59 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.48 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.00 – 2.87 (m, 1H), 2.86 – 2.71 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.05 – 1.82 (m, 5H).

实施例 16: 3-(4-(5-吗啉戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (16)

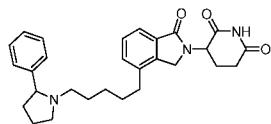


将化合物 3-(4-(5-溴戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (78mg, 0.198mmol, 1eq.) 和吗啡啉 (34mg, 0.396mmol, 2eq.) 溶解于 5mL 干

燥 DMF 中, 室温搅拌下加入碘化钾 (50mg, 0.297mmol, 2eq.), 将所得反应液室温下搅拌反应过夜。反应完毕, 所得反应液直接用 HPLC 分离得到 3-(4-(5-吗啉戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 13.4 mg, 白色固体, 收率 17%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.45 (dd, $J = 6.2, 2.5$ Hz, 2H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.59 – 3.50 (m, 4H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 3H), 2.42 (ddd, $J = 12.6, 9.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.31 (s, 4H), 2.28 – 2.21 (m, 2H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.61 (dt, $J = 15.3, 7.5$ Hz, 2H), 1.51 – 1.39 (m, 2H), 1.32 (dt, $J = 14.9, 7.3$ Hz, 2H).

15

实施例 17: 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)-戊基)吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (17)

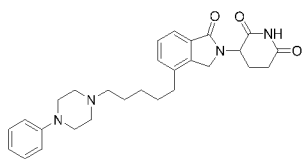


将化合物 3-(4-(5-溴戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (50mg, 0.127mmol) 溶解于 3mL 干燥二甲基亚砷中, 室温搅拌下依次

加入 2-苯基吡咯啉 (28mg, 0.193mmol) 和三乙胺 (10uL, 0.386mmol), 室温搅拌 24 小时, LC-MS 跟踪监测反应完毕, 产物直接通过 HPLC 分离得到白色固体 30.5 mg, 收率 52%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 4H), 7.22 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 17.2, 3.9$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.31 – 3.19 (m, 2H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 2.69 – 2.31 (m, 15H), 2.24 – 1.94 (m, 4H), 1.79 (ddd, $J = 19.8, 16.0, 8.8$ Hz, 2H), 1.61 – 1.36 (m, 5H), 1.35 – 1.14 (m, 2H).

25

实施例 18: 3-(1-氧代-4-(5-(4-苯基哌嗪-1-))戊基)吲哚啉-2-))哌啶-2,6-二酮 (18)

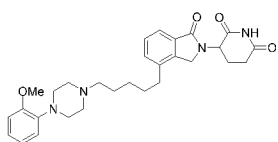


制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-))戊基)吲哚啉-2-))哌啶-2,6-二酮, 22.4 mg, 收率 37%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO)

5 δ 10.99 (s, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 8.5, 7.4$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.76 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.15 – 3.05 (m, 4H), 2.92 (ddd, $J = 17.6, 13.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.69 – 2.57 (m, 3H), 2.57 – 2.51 (m, 4H), 2.43 (dd, $J = 13.1, 4.3$ Hz, 1H), 2.38 – 2.30 (m, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.64 (dt, $J = 15.2, 7.6$ Hz, 2H), 1.52 (dt, $J = 14.8,$

10 7.6 Hz, 2H), 1.41 – 1.28 (m, 2H).

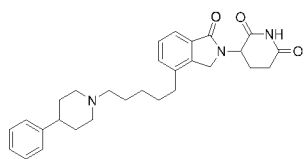
实施例 19: 3-(4-(5-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-))戊基)-1-氧代吲哚啉-2-))哌啶-2,6-二酮 (19)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-))戊基)吲哚啉-2-))哌啶-2,6-二酮, 26.3 mg, 收率 41%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.01

15 (s, 1H), 7.56 (dt, $J = 7.8, 3.9$ Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.03 – 2.85 (m, 5H), 2.70 – 2.52 (m, 5H), 2.48 – 2.24 (m, 4H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.56 – 1.46 (m, 2H), 1.40 – 1.18 (m, 3H).

实施例 20: 3-(1-氧代-4-(5-(4-苯基哌啶-1-))戊基)吲哚啉-2-))哌啶-2,6-二酮 (20)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-))戊基)吲哚啉-2-))哌啶-2,6-二酮, 15.6 mg, 收率 26%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ

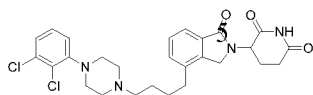
20 11.00 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H),

7.33 – 7.16 (m, 5H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.1$

25 Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 2.71 – 2.56 (m, 3H), 2.53 – 2.36 (m,

4H), 2.22 (dd, $J = 11.5, 9.7$ Hz, 2H), 2.01 (ddd, $J = 10.2, 5.0, 3.0$ Hz, 1H), 1.83 – 1.48 (m, 8H), 1.41 – 1.26 (m, 2H).

实施例 21: 3-(4-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (21)



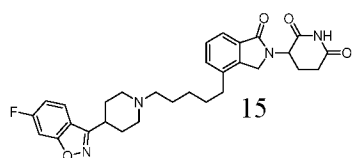
制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-基)戊基)吲哚啉-2-)

哌啶-2,6-二酮, 30.9 mg, 收率 33 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO)

δ 11.02 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 5.15 (dd, $J = 13.3, 5.2$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.04 – 2.86 (m, 5H), 2.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.65 – 2.53 (m, 5H), 2.47 – 2.35 (m, 3H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.52 (dt, $J = 14.2, 7.1$ Hz, 2H).

10

实施例 22: 3-(4-(5-(4-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-1-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (22)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-基)戊基)吲哚啉-

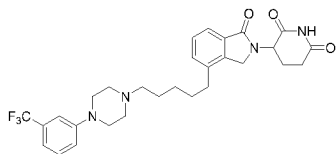
2-基)哌啶-2,6-二酮, 20.4 mg, 收率 30 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz,

1H), 7.69 (dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.56 (dt, $J = 7.7, 3.9$ Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.28 (td, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.23 – 3.12 (m, 1H), 3.05 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.93 (ddd, $J = 17.7, 13.8, 5.3$ Hz, 1H), 2.71 – 2.55 (m, 3H), 2.47 – 2.35 (m, 3H), 2.23 (t, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.09 – 1.97 (m, 3H), 1.93 – 1.78 (m, 2H), 1.70 – 1.59 (m, 2H), 1.58 – 1.48 (m, 2H), 1.41 – 1.30 (m, 2H).

20

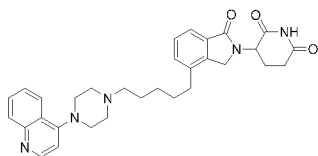
实施例 23: 3-(1-氧代-4-(5-(4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基)戊基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (23)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-))戊基)吡啶啉-2,6-二酮, 25.5 mg, 收率 30 %; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 5.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.49 – 7.44

(m, 2H), 7.41 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.2, 5.3$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 48.8$ Hz, 7H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 2.63 (dt, $J = 22.0, 15.0$ Hz, 4H), 2.46 – 2.30 (m, 3H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.52 (dt, $J = 9.8, 6.2$ Hz, 2H), 1.41 – 1.28 (m, 2H).

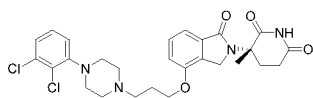
10 **实施例 24:** 3-(1-氧代-4-(5-(4-(喹啉-4-))哌嗪-1-))戊基)异吡啶啉-2(1H)-one-2,6-dione (**24**)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-))戊基)吡啶啉-2(1H)-one-2,6-dione, 16.2 mg, 收率 24 %; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.01 (d, $J =$

8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.24 – 3.09 (m, 4H), 3.00 – 2.88 (m, 1H), 2.73 – 2.57 (m, 6H), 2.48 – 2.38 (m, 3H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.66 (dt, $J = 15.3, 7.7$ Hz, 2H), 1.60 – 1.49 (m, 2H), 1.44 – 1.32 (m, 2H).

20 **实施例 25:** (S)-3-(4-(3-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-))丙氧基)-1-氧代异吡啶啉-2(1H)-one-2,6-dione (**25**)

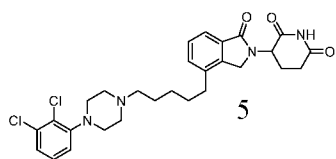


制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-))戊基)吡啶啉-2(1H)-one-2,6-dione, 最终得到产物 15mg, 白色固体, 收率 27%; ^1H

NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34 – 7.11 (m, 5H), 4.65 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.67 (ddd, $J =$

51.9, 30.3, 22.3 Hz, 7H), 2.00 – 1.83 (m, 3H), 1.70 (s, 3H).

实施例 26: 3-(4-(5-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (26)

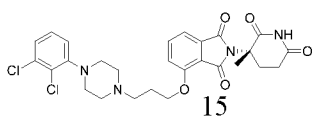


制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮, 29.0 mg, 收率 42 %; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.49 –

7.42 (m, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.01 – 2.86 (m, 5H), 2.69 – 2.63 (m, 2H), 2.58 (s, 1H), 2.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 2.37 – 2.29 (m, 2H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.63 (dt, $J = 15.3, 7.8$ Hz, 2H), 1.57 – 1.43 (m, 2H), 1.40 – 1.29 (m, 2H).

10

实施例 27: (S)-4-(3-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-)丙氧基)-2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-)异吲哚啉-1,3-二酮 (27)

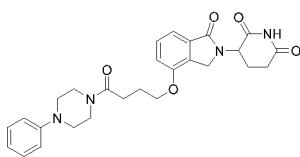


制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮, 最终得到产物 25mg, 白色固体, 收率 45%; ^1H

NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.78 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.14 (dd, $J = 5.8, 3.6$ Hz, 1H), 4.24 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.98 (s, 4H), 2.75 – 2.51 (m, 9H), 2.08 – 1.91 (m, 3H), 1.86 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

20

实施例 28: 3-(1-氧代-4-(4-氧代-4-(4-苯基哌嗪-1-)丁氧基)异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (28)



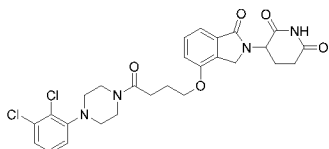
合成方法同 *N*-(3-氯-4-甲基苯基)-4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丁酰胺, 最终得到 26mg 白色固体, 收率为 56%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz,

1H), 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 15.1, 7.6$ Hz, 3H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 17.4$ Hz,

25

1H), 4.16 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.60 (d, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.10 (dd, $J = 9.7, 4.7$ Hz, 4H), 2.99 – 2.85 (m, 1H), 2.56 (dd, $J = 16.8, 9.9$ Hz, 3H), 2.47 – 2.37 (m, 1H), 2.06 – 1.93 (m, 3H).

5 实施例 29: 3-(4-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-)-4-氧代丁氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (29)

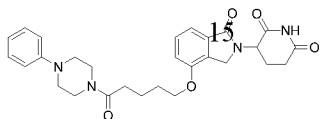


合成方法同 *N*-(3-氯-4-甲基苯基)-4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丁酰胺, 最终得到 21mg 白色固体,

收率为 26%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.48 (t,

10 $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.62 (d, $J = 3.6$ Hz, 4H), 2.91 (td, $J = 14.2, 7.7$ Hz, 5H), 2.64 – 2.53 (m, 3H), 2.48 – 2.35 (m, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 3H).

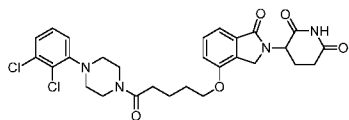
实施例 30: 3-(1-氧代-4-((5-氧代-5-(4-苯基哌嗪-1-)戊氧基)异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (30)



合成方法 *N*-(3-氯-4-甲基苯基)-4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丁酰胺, 最终得到 26mg 白色固体, 收率为

37%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 3H), 6.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.65 – 3.56 (m, 4H), 3.19 – 3.04 (m, 4H), 2.98 – 2.85 (m, 1H), 2.57 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 2.50 – 2.37 (m, 4H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.74 (ddd, $J = 21.7, 14.2, 6.9$ Hz, 4H).

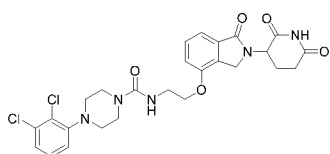
20 实施例 31: 3-(4-((5-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-)-5-氧代戊基)氧)-1-氧代戊基-2-)哌啶-2,6-二酮 (31)



合成方法同 *N*-(3-氯-4-甲基苯基)-4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丁酰胺, 最终得到 20mg 白色固体,

收率为 25%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 6.3, 3.3$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.60 (d, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.00 – 2.81 (m, 5H), 2.56 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 2.49 – 2.36 (m, 4H), 2.02 – 1.92 (m, 1H), 1.74 (ddd, $J = 21.8, 14.3, 7.0$ Hz, 4H).

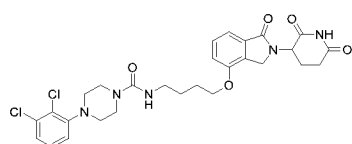
实施例 32: 4-(2,3-二氯苯基)-*N*-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)乙基)哌嗪-1-甲酰胺 (**32**)



将 3-(4-(2-氨基乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (50mg, 0.147mmol) 溶解于 3mL 干燥的 DMSO 中, 室温搅拌下加入三乙胺 (61 μ L, 0.44mmol) 和羰基二咪唑 (36mg,

0.22mmol), 反应液于 40 °C 下搅拌反应 0.5 小时, 待完全生成活性中间体后向反应液中加入 4-(2,3-二氯苯基)哌嗪盐酸盐 (59mg, 0.22mmol), 所得反应液继续于 40 °C 下搅拌反应 2 小时, 反应完毕, 反应液经 HPLC 分离得到目标产物 39.6 mg, 收率 48%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 3H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 6.81 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.58 – 3.37 (m, 6H), 3.01 – 2.80 (m, 5H), 2.63 – 2.55 (m, 1H), 2.41 (ddd, $J = 26.1, 13.1, 4.4$ Hz, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H).

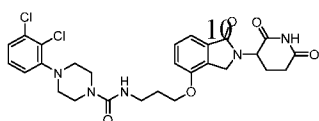
实施例 33: 4-(2,3-二氯苯基)-*N*-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丁基)哌嗪-1-甲酰胺 (**33**)



制备方法同 4-(2,3-二氯苯基)-*N*-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶

-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-氧)乙基)哌嗪-1-甲酰胺, 白色固体化合物, 44.6mg, 收率 56%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 5.8 Hz, 3H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 6.60 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.46 – 3.39 (m, 4H), 3.12 (dd, *J* = 12.7, 6.8 Hz, 2H), 2.97 – 2.85 (m, 5H), 2.58 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H).

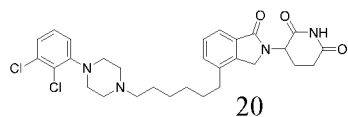
实施例 34: 4-(2,3-二氯苯基)-N-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-氧)丙基)哌啶-1-甲酰胺(**34**)



制备方法同 4-(2,3-二氯苯基)-N-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-氧)乙基)哌嗪-1-甲酰胺, 得到白色固体 20.3mg, 收

率 29%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.15 – 7.11 (m, 1H), 6.68 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.0, 5.0 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.44 (t, 4H), 3.26-3.19 (m, 2H), 2.90 (t, 4H), 2.63 – 2.55 (m, 1H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 2.04 – 1.86 (m, 3H).

实施例 35: 3-(4-(6-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-己基)-1-氧代异吲哚啉-2-哌啶-2,6-二酮 (**35**)

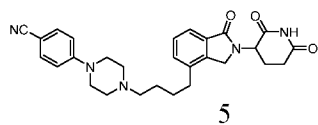


制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-戊基)吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮, 30.5mg, 收率 30%; ¹H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.2, 4.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 7.30 (dd, *J* = 9.1, 5.3 Hz, 2H), 7.13 (dd, *J* = 6.3, 3.1 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.32 (s, 4H), 3.0-2.88 (m, 5H), 2.68-2.56 (m, 3H), 2.47 – 2.37 (m, 1H), 2.32 (s, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.50 – 1.40 (m, 2H),

1.38-1.27(m, 4H).

实施例 36: 4-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-丁基)哌嗪-1-)-苯甲腈 (**36**)

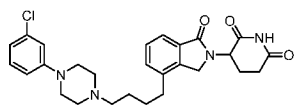


制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)-戊基)吲哚啉-2-)

哌啶-2,6-二酮, 白色固体, 12.5mg, 收率 20%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 3H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.2$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.32 – 3.28 (m, 4H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.58 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 2.47 – 2.43 (m, 4H), 2.42 – 2.32 (m, 3H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.69 – 1.60 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 2H).

10

实施例 37: 3-(4-(4-(4-(3-氯苯基)哌嗪-1-)-丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (**37**)

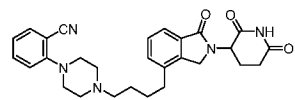


制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)-戊基)吲哚啉-2-)

哌啶-2,6-二酮, 白色固体 21mg, 收率 32.6%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.57 (dt, $J = 7.7, 3.9$ Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.19 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.94 – 6.84 (m, 2H), 6.77 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.20 – 3.10 (m, 4H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.59 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.49-2.46 (m, 4H), 2.45 – 2.35 (m, 3H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.56 – 1.46 (m, 2H).

15

实施例 38: 2-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-丁基)哌嗪-1-)-苯甲腈 (**38**)



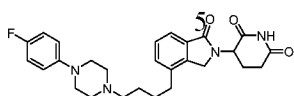
制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)-戊基)吲哚啉-2-)

哌啶-2,6-二酮, 黄色固体, 20mg, 收率 31.7%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.17 – 3.10 (m, 4H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.72 –

25

2.65 (m, 2H), 2.60 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.54 (t, 4H), 2.47 – 2.36 (m, 3H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.65 (dt, $J = 15.6, 6.3$ Hz, 2H), 1.52 (dt, $J = 14.8, 7.5$ Hz, 2H).

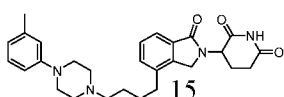
实施例 39: 3-(4-(4-(4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)-丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (39)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-基)戊基)吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮, 白色固体 41.4mg, 收率 66.5%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 5.2, 3.4$ Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.03 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.96 – 6.89 (m, 2H), 5.13 (dd, $J = 13.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.08 – 3.01 (m, 4H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.58 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.49-2.46 (m, 4H), 2.44 – 2.34 (m, 3H), 2.01 (dt, $J = 10.4, 5.0$ Hz, 1H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.51 (dt, $J = 14.2, 7.1$ Hz, 2H).

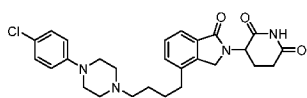
实施例 40: 3-(1-氧代-4-(4-(4-(3-甲基苯基)哌嗪-1-基)-丁基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (40)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-基)戊基)吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮, 白色固体, 45.2mg, 收率 73.3%; $^1\text{H NMR}$ (400

MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 5.4, 3.2$ Hz, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.07 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.76 – 6.66 (m, 2H), 6.58 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.12 – 3.07 (m, 4H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.58 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.51 (dt, $J = 14.7, 7.5$ Hz, 2H).

实施例 41: 3-(4-(4-(4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基)-丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (41)



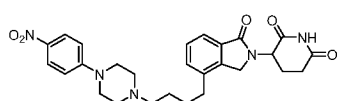
制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-基)戊基)吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮, 白色固体, 42.8mg, 收率 66.5%; $^1\text{H NMR}$ (400

MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 5.4, 3.2$ Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.22 (d, $J =$

9.0 Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.14 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.14 (s, 4H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.62-2.53 (m, 5H), 2.48 – 2.35 (m, 3H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.65 (dt, $J = 15.5, 6.9$ Hz, 2H), 1.53 (dt, $J = 15.2, 7.6$ Hz, 2H).

5

实施例 42: 3-(4-(4-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-)-)-)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (42)



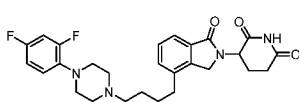
制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)-)-)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮, 黄色固体, 34.9mg, 收率 53%; $^1\text{H NMR}$ (400

MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 7.57 (dd, $J = 5.4, 3.2$ Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.45 – 3.41 (m, 4H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.59 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.49 – 2.44 (m, 4H), 2.44 – 2.33 (m, 3H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 2H), 1.51 (dt, $J = 15.2, 7.7$ Hz, 2H).

10

15

实施例 43: 3-(4-(4-(4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-)-)-)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (43)

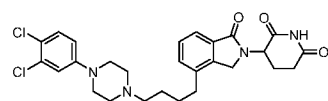


制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)-)-)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮, 白色固体, 13.3mg, 收率 20.6%; $^1\text{H NMR}$ (400

MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.56 (dt, $J = 7.7, 3.9$ Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 7.08 – 6.94 (m, 2H), 5.14 (dd, $J = 13.2, 4.9$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.98 – 2.87 (m, 5H), 2.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.59 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.46 – 2.30 (m, 7H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 2H).

20

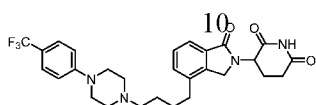
实施例 44: 3-(4-(4-(4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-)-)-)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (44)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)-)-)-1-氧代异吲哚啉

-2-)哌啶-2,6-二酮, 白色固体 45.8mg, 收率 66.5%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.1, 4.8$ Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 9.1, 2.9$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.16 (m, 4H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.59 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.48 – 2.31 (m, 7H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.64 (dt, $J = 15.1, 7.2$ Hz, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 2H).

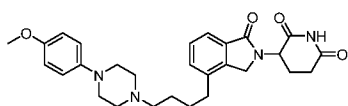
实施例 45: 3-(1-氧代-4-(4-(4-(4-三氟甲基苯基)哌嗪-1-)丁基)异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (45)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮, 白色固体 27.6mg, 收率 40.6%; $^1\text{H NMR}$ (400

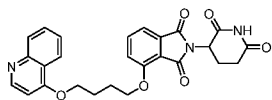
MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 4H), 7.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.14 (dd, $J = 13.4, 5.3$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.20-3.10 (m, 4H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.72 – 2.65 (m, 2H), 2.60 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.46 – 2.30 (m, 7H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 4H).

实施例 46: 3-(4-(4-(4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-)丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (46)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮, 白色固体, 43.3mg, 收率 68%; $^1\text{H NMR}$ (400

MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 5.5, 3.2$ Hz, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 5.14 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.08-2.87 (m, 5H), 2.73 – 2.66 (m, 2H), 2.60 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 2.48 – 2.31 (m, 7H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.70 – 1.50 (m, 4H).

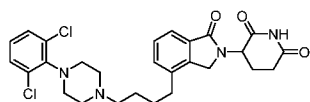
实施例 47: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-4-(4-(喹啉-4-氧)丁氧基)异吲哚啉-1,3-二酮 (47)

步骤 1: 将 4-羟基喹啉 (100mg, 0.69mmol, 1.0eq) 置于 50ml 圆底烧瓶中, 加入 4-甲氧基甲氧基-1-丁醇 (278mg, 2.07mmol, 2eq), 三苯基膦 (543mg, 2.07mmol, 2eq)。反应体系用氮气置换, 加入 15mL 干燥四氢呋喃。向反应体系中加入偶氮二甲酸二异丙酯 (408 μ L, 2.07mmol, 2eq)。室温反应 1h。TLC 监测反应完全后减压浓缩, 柱层析得到目标产物 173mg, 收率 96%。

步骤 2: 将 4-(4-甲氧基甲氧基丁氧基)喹啉置于 50mL 圆底烧瓶中, 加入 10mL 4M 盐酸二氧六环和 1mL 甲醇。室温反应 1 小时。LC-MS 监测反应完全后, 减压浓缩, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 乙酸乙酯萃取, 分液, 有机层用饱和氯化钠洗涤, 干燥, 柱层析得到白色固体 140mg, 收率 100%。

步骤 3: 将 2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-4-羟基异吲哚啉-1,3-二酮 (35mg, 0.128mmol) 置于 50ml 圆底烧瓶中, 加入 4-(喹啉-4-氧)-1-丁醇(56mg, 0.256mmol, 2eq), 三苯基膦 (67mg, 0.256mmol, 2eq)。反应体系用氮气置换, 加入 5mL 干燥四氢呋喃。向反应体系中加入偶氮二甲酸二异丙酯 (51 μ L, 0.256mmol, 2eq)。室温反应 1h。TLC 监测反应完全后减压浓缩, 经 HPLC 得到白色固体 20.3mg, 收率 33.4%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.16 – 8.11 (m, 1H), 7.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 2H), 7.54 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J = 12.7, 5.4$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.35 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.87 (dd, $J = 8.5, 5.3$ Hz, 1H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.18 – 1.95 (m, 6H)。

实施例 48: 3-(4-(4-(4-(2,6-二氯苯基)哌嗪-1-)-丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (48)

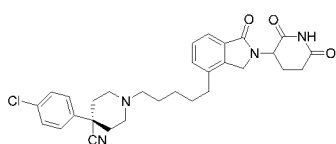


制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吡啶啉-2-)

哌啶-2,6-二酮, 白色固体, 39.3mg, 收率 43%; $^1\text{H NMR}$ (400

MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 5.8, 2.7$ Hz, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.17 – 7.12 (m, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.5, 5.1$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.13 (s, 4H), 2.99 – 2.87 (m, 2H), 2.72 – 2.66 (m, 2H), 2.61 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 2.48-2.45 (m, 4H), 2.42-2.33 (dd, $J = 14.2, 6.7$ Hz, 3H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.56-1.47 (m, 1H).

实施例 49: 4-(4-氯苯基)-1-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吡啶啉-4-)戊基)哌啶-4-甲腈 (49)



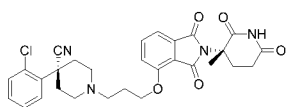
制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吡啶啉-

2-)哌啶-2,6-二酮, 19.9 mg, 收率 26 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.54 – 7.49 (m, 2H),

7.49 – 7.45 (m, 2H), 5.15 (dd, $J = 13.3, 5.4$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.99 – 2.88 (m, 1H), 2.72 – 2.56 (m, 3H), 2.48 – 2.20 (m, 5H), 2.12 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 2.06 – 1.88 (m, 3H), 1.70 – 1.59 (m, 2H), 1.52 (dt, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 2H), 1.36 (dd, $J = 14.7, 5.1$ Hz, 2H).

实施例 50: (S)-4-(2-氯苯基)-1-(3-((2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-)氧)丙基)哌啶-4-甲腈 (50)



步骤 1: 将 4-羟基异苯并呋喃-1,3-二酮 (200mg, 1.22mmol,

1.0eq), (S)-3-胺基-3-甲基哌啶-2,6-二酮 氢溴酸一水合物 (294mg,

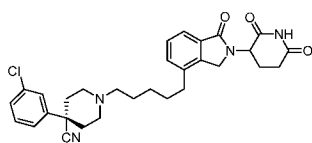
1.22mmol, 1.0eq) 溶于 20ml 甲苯。加入三乙胺 (136mg, 1.34mmol, 1.1eq) 120 °C 回流 24 小时。反应完成后, 旋走甲苯, 柱层析纯化得到 200mg 白色固体, 收率为 57%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J =$

15.6, 7.7 Hz, 2H), 2.75 – 2.62 (m, 1H), 2.57 – 2.52 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.86 (s, 3H),
1.29 – 1.18 (m, 1H).

步骤 2: 将(S)-4-羟基-2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-)-异吲哚啉-1,3-二酮 (200mg,
0.69mmol, 1.0eq) 溶于 20mL 乙腈, 加入 1, 3-二溴丙烷 (681mg, 3.54mmol, 3.0eq),
5 无水碳酸钾 (96mg, 0.69mmol, 1.0eq)。反应体系 50 °C 反应 24 小时。反应成后, 旋走
溶剂。乙酸乙酯稀释, 饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压除溶剂, 柱层析纯化得到
243mg 白色固体, 收率为 86%。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.83 – 7.78 (m,
1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 6.5
Hz, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.31 (dd, J = 13.8, 7.7 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 1.88 (s, 1H).

10 步骤 3: 将(S)-4-(3-溴丙基)-2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-)-异吲哚啉-1,3-二酮(40mg,
0.098mmol, 1.0eq)溶于 3mL DMSO, 加入 4-(2-氯苯基)哌啶-4-甲腈盐酸盐 (38mg,
0.147mmol, 1.5eq), 三乙胺 (9.89mg, 0.980mmol, 10.0eq), 40 °C 反应过夜。反应完成
后, 用 20mL 乙酸乙酯稀释, 饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 薄层色谱纯
化和高效液相色谱纯化得到产物 23mg, 白色固体, 收率 43%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO)
15 δ 10.99 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H),
7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.05 (d, J = 9.4 Hz, 2H),
2.76 – 2.62 (m, 1H), 2.55 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 3H), 2.38 (dd, J = 29.5, 18.0 Hz, 5H), 2.00 (dd,
 J = 16.1, 10.9 Hz, 5H), 1.87 (s, 3H).

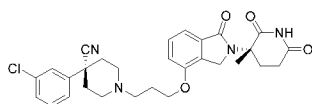
20 **实施例 51:** 4-(3-氯苯基)-1-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-戊基) 哌啶-4-甲
腈 (**51**)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)-戊基)吲哚啉-2-)
哌啶-2,6-二酮, 21.6 mg, 收率 28 %; ¹H NMR (400 MHz, DMSO)
 δ 11.01 (s, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 3H), 7.49 – 7.43 (m, 3H), 5.15 (dd, J
25 = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 12.2 Hz,

2H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.69 – 2.64 (m, 2H), 2.64 – 2.57 (m, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 2.40 – 2.32 (m, 2H), 2.24 (td, $J = 11.9, 1.3$ Hz, 2H), 2.14 (dd, $J = 12.7, 1.5$ Hz, 2H), 2.06 – 1.93 (m, 3H), 1.64 (dt, $J = 15.3, 7.7$ Hz, 2H), 1.56 – 1.46 (m, 2H), 1.35 (dd, $J = 15.1, 7.2$ Hz, 2H).

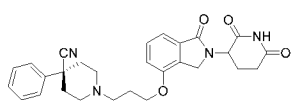
5 **实施例 52:** (S)-4-(3-氯苯基)-1-(3-((2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)哌啶-4-甲腈(**52**)



制备方法同(S)-4-(2-氯苯基)-1-(3-((2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)哌啶-4-甲腈, 最终得到产物

14mg, 白色固体, 收率 26%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.88 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (dt, $J = 17.6, 7.7$ Hz, 4H), 7.24 (dd, $J = 12.5, 7.8$ Hz, 2H), 4.66 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.05 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.80 – 2.52 (m, 5H), 2.35 – 2.24 (m, 2H), 2.16 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.94 (ddd, $J = 23.3, 12.4, 8.2$ Hz, 5H), 1.70 (s, 3H).

15 **实施例 53:** 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈 (**53**)



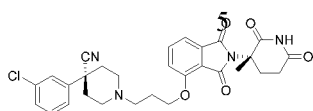
将 3-(4-(3-溴丙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮(40mg, 0.11mmol) 溶于 3mL 干燥的 DMSO 中, 加入 4-苯基哌啶-4-甲腈

盐酸盐 (0.16mmol, 1.5eq), 三乙胺 (110mg, 1.1mmol, 10.0eq), 40 °C 反应过夜。反应完毕, 反应液用 20mL 乙酸乙酯稀释, 有机相用饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 依次经过薄层色谱纯化、高效液相色谱纯化得到最终产物 26.3 mg, 白色固体, 收率 41 %;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.53 (dt, $J = 3.1, 2.1$ Hz, 2H), 7.46 (ddd, $J = 13.1, 11.8, 7.1$ Hz, 3H), 7.36 (ddd, $J = 8.3, 4.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.91 (ddd, $J = 17.4, 13.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 12.2, 4.8$ Hz, 3H), 2.48 – 2.38 (m, 1H), 2.30 (dd, $J = 12.0, 11.3$ Hz, 2H), 2.11 (d, $J =$

13.0 Hz, 2H), 2.05 – 1.89 (m, 5H). ESI-MS $[M+H]^+$ $m/z = 487.65$ 。

实施例 54: (S)-4-(3-氯苯基)-1-(3-((2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)哌啶-4-甲腈(**54**)

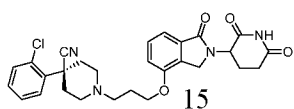


制备方法同(S)-4-(2-氯苯基)-1-(3-((2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)哌啶-4-甲腈，最终得到产物

18mg, 白色固体, 收率 34%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 4H), 7.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.24 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.02 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.74 – 2.63 (m, 1H), 2.62 – 2.51 (m, 4H), 2.28 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.14 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.08 – 1.93 (m, 5H), 1.87 (s, 3H).

10

实施例 55: 4-(2-氯苯基)-1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)哌啶-4-甲腈 (**55**)

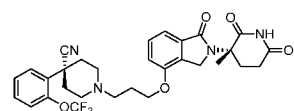


制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈，21.0 mg, 收率 31 %; $^1\text{H NMR}$ (400

MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.51 – 7.39 (m, 3H), 7.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 13.1, 6.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.20 – 4.13 (m, 2H), 3.12 – 3.00 (m, 2H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.68 – 2.53 (m, 3H), 2.38 (ddd, $J = 16.4, 14.0, 6.7$ Hz, 5H), 1.98 (ddd, $J = 21.0, 12.0, 4.6$ Hz, 5H). ESI-MS $[M+H]^+$ $m/z = 522.28$ 。

20

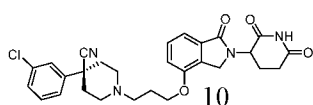
实施例 56: (S)-1-(3-((2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)-4-(2-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-4-甲腈 (**56**)



制备方法同(S)-4-(2-氯苯基)-1-(3-((2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)哌啶-4-甲腈，最终得到产物

-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-氧)丙基)哌啶-4-甲腈, 最终得到产物 16mg, 白色固体, 收率 30%;
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 18.0, 7.6$ Hz, 2H), 7.44 (dd, $J = 15.4,$
 7.6 Hz, 3H), 7.22 (dd, $J = 10.7, 7.9$ Hz, 2H), 4.65 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H),
 4.18 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.06 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.82 – 2.52 (m, 5H), 2.41 – 2.22 (m, 4H),
 2.11 – 1.84 (m, 5H), 1.69 (s, 3H).

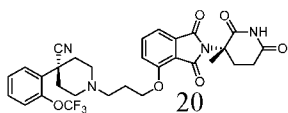
实施例 57: 4-(3-氯苯基)-1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-氧)丙基)哌啶-4-甲腈 (57)



制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 25.7 mg, 收率 38 %; ¹H NMR (400

MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 4H), 7.32 (d, $J = 7.2$ Hz,
 1H), 7.26 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 13.4, 5.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.24 (d,
 $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.05 (dd, $J = 10.8, 2.7$ Hz, 2H), 2.92 (ddd, $J = 17.4,$
 13.3, 5.0 Hz, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 3H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 2.38 – 2.25 (m, 2H), 2.17 (d, $J =$
 12.0 Hz, 2H), 1.99 (ddd, $J = 21.0, 15.7, 9.3$ Hz, 5H).

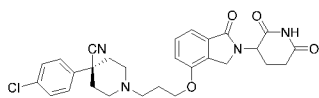
实施例 58: (S)-1-(3-((2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-氧)丙基)-4-(2-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-4-甲腈 (58)



制备方法同(S)-4-(2-氯苯基)-1-(3-((2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-氧)丙基)哌啶-4-甲腈, 最终得到产物

21mg, 白色固体, 收率 36%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 1H),
 7.56 (dd, $J = 15.7, 7.6$ Hz, 2H), 7.51 – 7.40 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 6.0$ Hz,
 2H), 3.04 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.68 (dd, $J = 12.5, 6.4$ Hz, 1H), 2.60 – 2.51 (m, 4H), 2.43 – 2.18
 (m, 4H), 2.10 – 1.92 (m, 5H), 1.87 (s, 3H).

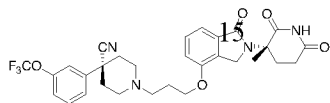
实施例 59: 4-(4-氯苯基)-1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)哌啶-4-甲腈 (59)



制备方法同制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 24.6 mg, 收率 36 %;

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 13.1, 5.0$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.18 – 3.00 (m, 2H), 2.92 (ddd, $J = 18.5, 13.0, 4.4$ Hz, 1H), 2.59 (ddd, $J = 16.3, 3.5, 1.3$ Hz, 3H), 2.49 – 2.39 (m, 2H), 2.38 – 2.32 (m, 1H), 2.16 (d, $J = 15.1$ Hz, 2H), 2.09 – 1.92 (m, 5H). ESI-MS
10 $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 522.28$ 。

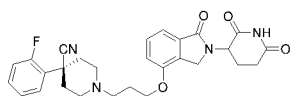
实施例 60: (S)-1-(3-((2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-4-甲腈 (60)



制备方法同(S)-4-(2-氯苯基)-1-(3-((2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)哌啶-4-甲腈, 最终得到产物

18mg, 白色固体, 收率 34%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.54 – 7.37 (m, 3H), 7.23 (dd, $J = 12.8, 7.8$ Hz, 2H), 4.65 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.05 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 2.82 – 2.51 (m, 5H), 2.37 – 2.24 (m, 2H), 2.17 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.11 – 1.85 (m, 5H).

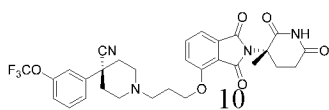
实施例 61: 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-甲腈 (61)



制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)

氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 23.6 mg, 收率 36%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.50 (dd, $J = 15.4, 7.3$ Hz, 3H), 7.37 – 7.22 (m, 4H), 5.12 (dd, $J = 13.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.05 (ddd, $J = 12.6, 7.5, 3.9$ Hz, 2H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.65 – 2.55 (m, 3H), 2.49 – 2.43 (m, 1H), 2.40 – 2.20 (m, 4H), 2.10 – 1.89 (m, 5H). ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 505.66$ 。

实施例 62: (S)-1-(3-((2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-4-甲腈 (**62**)

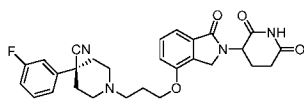


制备方法同(S)-4-(2-氯苯基)-1-(3-((2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)哌啶-4-甲腈, 最终得到产

物 21mg, 白色固体, 收率 36%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.78 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.24 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.02 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 2.68 (dd, $J = 12.4, 6.5$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 12.8, 4.6$ Hz, 4H), 2.29 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.16 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 2.08 – 1.91 (m, 5H), 1.87 (s, 3H).

15

实施例 63: 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)-4-(3-氟苯基)哌啶-4-甲腈 (**63**)

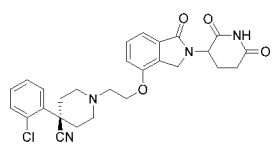


制备方法同制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 23.6 mg, 收率 36 %;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 5.12 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.63 – 2.55 (m, 3H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 2.30 (t, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.15 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.08 – 1.89 (m, 5H). ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 505.66$ 。

25

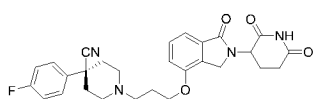
实施例 64: 4-(2-氯苯基)-1-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)乙基)哌啶-4-甲腈 (64)



制备方法同制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 得终产物 16mg, 白色固体,

5 收率为 29%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.59 – 7.40 (m, 5H), 7.30 (dd, $J = 11.8, 7.8$ Hz, 2H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J = 12.6$ Hz, 3H), 3.13 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.00 – 2.79 (m, 3H), 2.57 (d, $J = 22.0$ Hz, 3H), 2.46 (d, $J = 13.6$ Hz, 3H), 1.98 (t, $J = 9.0$ Hz, 3H), 1.23 (s, 3H).

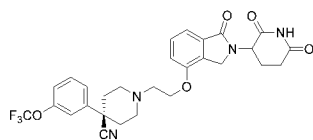
10 **实施例 65:** 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)-4-(4-氟苯基)哌啶-4-甲腈 (65)



制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 22.3 mg, 收率 34%; $^1\text{H NMR}$ (400

15 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.58 (ddd, $J = 8.7, 5.5, 2.8$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 4H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.2$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.09 – 2.98 (m, 2H), 2.91 (ddd, $J = 17.7, 13.8, 5.5$ Hz, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 3H), 2.48 – 2.38 (m, 1H), 2.35 – 2.23 (m, 2H), 2.18 – 2.08 (m, 2H), 2.05 – 1.89 (m, 5H). ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 505.61$ 。

20 **实施例 66:** 1-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)乙基)-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-4-甲腈(66)

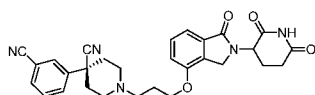


制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 得终产物 12mg, 白色固体, 收率

25 为 20%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 12.8, 7.8$ Hz, 2H), 5.11 (dd,

$J = 13.3, 5.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$), $4.39 \text{ (d, } J = 17.5 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $4.25 \text{ (t, } J = 10.6 \text{ Hz, } 3\text{H})$, $3.11 \text{ (d, } J = 11.8 \text{ Hz, } 2\text{H})$, $2.98 - 2.80 \text{ (m, } 3\text{H})$, $2.61 - 2.52 \text{ (m, } 1\text{H})$, $2.49 - 2.37 \text{ (m, } 3\text{H})$, $2.16 \text{ (d, } J = 12.6 \text{ Hz, } 2\text{H})$, $2.10 - 1.91 \text{ (m, } 3\text{H})$.

5 **实施例 67:** 4-(3-氰基苯基)-1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)哌啶-4-甲腈 (**67**)

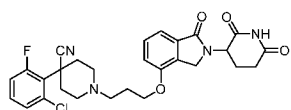


制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 16.9 mg, 收率 25 %; $^1\text{H NMR}$ (400

10 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 8.03 (t, $J = 1.5 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.93 (ddd, $J = 8.0, 2.1, 1.1 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.67 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.49 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.32 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.26 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 5.16 - 5.08 (m, 1H), 4.40 (d, $J = 17.5 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4.24 (d, $J = 17.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4.18 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 3.04 (dt, $J = 8.5, 3.7 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 3H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.30 (t, $J = 11.3 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 2.19 (d, $J = 12.1 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 2.09 - 1.90 (m, 5H). ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 512.63$.

15

实施例 68: 4-(2-氯-6-氟苯基)-1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)哌啶-4-甲腈 (**68**)

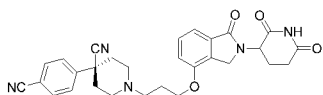


制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 30mg, 白色固体, 收率为 37%; ^1H

20 NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.35 - 7.22 (m, 3H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$), $4.39 \text{ (d, } J = 17.4 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $4.27 - 4.11 \text{ (m, } 3\text{H})$, $3.03 \text{ (d, } J = 10.9 \text{ Hz, } 2\text{H})$, $2.91 \text{ (s, } 2\text{H})$, $2.57 \text{ (d, } J = 24.3 \text{ Hz, } 4\text{H})$, $2.48 - 2.22 \text{ (m, } 6\text{H})$, $2.03 - 1.89 \text{ (m, } 3\text{H})$.

实施例 69: 4-(4-氰基苯基)-1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)哌啶-4-甲腈 (**69**)

25

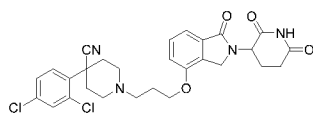


制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)

氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 20.0 mg, 收率 30%; ¹H NMR (400

MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.2$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.15 – 2.99 (m, 2H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 3H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.38 – 2.25 (m, 2H), 2.23 – 2.11 (m, 2H), 2.09 – 1.89 (m, 5H). ESI-MS $[M+H]^+$ $m/z = 512.68$.

实施例 70: 4-(2,4-二氯苯基)-1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-氧)丙基)哌啶-4-甲腈 (70)

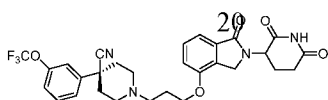


制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)

氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 最终得到 38mg 白色固体, 收率为

46%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.58 – 7.44 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.05 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.58 (d, $J = 17.1$ Hz, 3H), 2.49 – 2.26 (m, 5H), 2.04 – 1.88 (m, 5H).

实施例 71: 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-氧)丙基)-4-(3-三氟甲氧基苯基)哌啶-4-甲腈 (71)



制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)

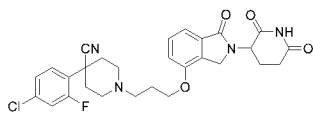
氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 27.4 mg, 收率 47%; ¹H NMR (400

MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.05 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 2.91 (ddd, $J = 18.7, 13.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 13.5, 2.3$ Hz, 3H),

2.49 – 2.39 (m, 1H), 2.32 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.18 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 2.10 – 1.87 (m, 5H).

ESI-MS $[M+H]^+$ $m/z = 571.66$ 。

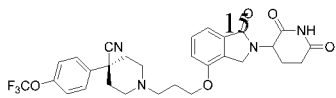
5 实施例 72: 4-(4-氯-2-氟苯基)-1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)哌啶-4-甲腈 (72)



制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 最终得到 27mg 白色固体, 收率为

33%; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J =$
10 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.20 – 2.82 (m, 4H), 2.58 (d, $J = 18.6$ Hz, 2H), 2.48 – 2.18 (m, 5H), 2.09 – 1.89 (m, 5H).

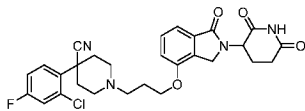
实施例 73: 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)-4-(4-三氟甲氧基苯基)哌啶-4-甲腈 (73)



制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 26.9 mg, 收率 36%; 1H NMR

(400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.52 – 7.41 (m, 3H), 7.31 (d, $J =$
20 7.4 Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.5, 5.0$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.03 (ddd, $J = 7.4, 4.6, 1.9$ Hz, 2H), 2.98 – 2.85 (m, 1H), 2.69 – 2.52 (m, 3H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.36 – 2.23 (m, 2H), 2.14 (dd, $J = 13.2, 5.0$ Hz, 2H), 2.08 – 1.86 (m, 5H). ESI-MS $[M+H]^+$ $m/z = 571.66$ 。

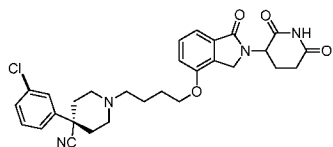
实施例 74: 4-(2-氯-4-氟苯基)-1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)哌啶-4-甲腈 (74)



制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)
氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 28mg 白色固体, 收率为 47%; ¹H

NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 15.2, 5.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.05 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.56 (t, J = 13.0 Hz, 3H), 2.45 (d, J = 13.1 Hz, 3H), 2.35 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.03 – 1.88 (m, 5H).

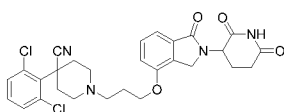
实施例 75: 4-(3-氯苯基)-1-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)
氧)丁基)哌啶-4-
甲腈 (75)



制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉
-4-)
氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 18.5 mg, 收率 27%; ¹H NMR

(400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 – 7.40 (m, 4H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.60 (dt, J = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 2.45 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 2.27 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.12 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.02 – 1.88 (m, 3H), 1.80 (dt, J = 13.3, 6.8 Hz, 2H), 1.70 – 1.59 (m, 2H).

实施例 76: 4-(2,6-二氯苯基)-1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)
氧)丙基)哌啶
-4-甲腈 (76)

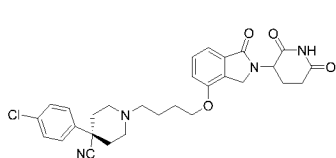


制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)
氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 最终得到 33mg 白色固体, 收率为

40%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.11 (dd, J =

13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.07 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.96 – 2.86 (m, 1H), 2.56 (t, $J = 12.2$ Hz, 6H), 2.39 (d, $J = 11.7$ Hz, 4H), 2.04 – 1.87 (m, 3H).

5 **实施例 77:** 4-(4-氯苯基)-1-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丁基)哌啶-4-甲腈 (77)

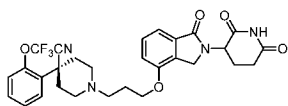


制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 18.5 mg, 收率 27%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.50 (dt, $J = 11.2, 8.4$ Hz, 5H),

10 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.00 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.96 – 2.85 (m, 1H), 2.59 (dt, $J = 10.3, 5.1$ Hz, 1H), 2.43 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.24 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.10 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 2.02 – 1.87 (m, 3H), 1.78 (dt, $J = 13.3, 6.8$ Hz, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 2H).

15

实施例 78: 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧-)丙基)-4-(2-三氟甲氧基苯基)哌啶-4-甲腈(78)



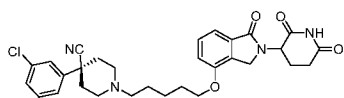
制备方法同实施例 59, 最终得到 17mg, 白色固体, 收率为 28%;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 2H),

20 7.51 – 7.38 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.96 – 2.85 (m, 1H), 2.56 (t, $J = 12.2$ Hz, 3H), 2.48 – 2.41 (m, 1H), 2.35 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.26 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.05 – 1.88 (m, 5H).

25 **实施例 79:** 4-(3-氯苯基)-1-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)戊基)哌啶-4-

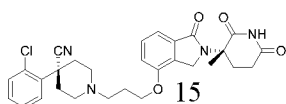
甲腈 (79)



制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 最终得到 4-(3-氯苯

基)-1-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-氧)戊基)哌啶-4-甲腈 25mg, 白色固体, 收率为 37%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 4H), 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.99 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.56 (d, $J = 18.3$ Hz, 2H), 2.48 – 2.35 (m, 3H), 2.25 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.13 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.98 (t, $J = 11.2$ Hz, 3H), 1.82 – 1.72 (m, 2H), 1.50 (dt, $J = 16.5, 10.5$ Hz, 4H).

实施例 80: (S)-4-(2-氯苯基)-1-(3-((2-(3-甲基-1,2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-氧)丙基)哌啶-4-甲腈 (80)



步骤 1: 将 3-羟基-2-甲基苯甲酸甲酯 (20.54g, 123.56mmol, 1.0eq) 溶于 200mL DMF 中, 冰浴 15 分钟, 加入氢氧化钠 (5.93g, 148.27mmol, 1.2eq), 后加入 MOMCl (11.94g, 148.27mmol, 1.2eq), 室温反应一个小时。反应返程后, 加入饱和氯化铵淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3 次, 饱和氯化铵洗涤三次, 干燥、减压浓缩, 柱层析纯化得到 25.98g 黄色油状物, 收率为 100%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (dd, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.49 – 2.41 (m, 3H).

步骤 2: 3-甲氧基甲氧基-2-甲基苯甲酸甲酯 (25.98g, 123.56mmol, 1.0eq) 溶于 200ml 四氯化碳中, 加入 NBS (23.09mmol, 129.24mmol, 1.05mmol), AIBN (2.03g, 12.36mmol, 0.1eq), 88 °C 回流 6 小时。反应完成后, 减压旋走溶剂, 柱层析纯化得到 35.73g 棕色固体。收率为 100%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (dd, $J = 6.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.10 – 5.05 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.53 (s, 1H).

步骤 3: 将 2-溴甲基-3-甲氧基甲氧基苯甲酸甲酯 (353mg, 1.22mmol, 1.0eq), (*S*)-3-胺基 *o*-3-甲基哌啶-2,6-二酮 盐酸盐一水合物 (294mg, 1.22mmol, 1.0eq) 溶于 20ml 甲苯。加入三乙胺 (136mg, 1.34mmol, 1.1eq) 120 °C 回流 24 小时。返佣完成后, 旋走甲苯, 柱层析纯化得到 232mg 白色固体, 收率为 61%。

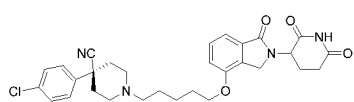
5 步骤 4: 将(*S*)-3-(4-甲氧基甲氧基-1-氧代异吲哚啉-2-)-3-甲基哌啶-2,6-二酮 (232mg, 0.73mmol, 1.0eq) 置于 50mL 圆底烧瓶中, 加入 20mL 盐酸二氧六环。加入 200uL 甲醇。室温反应 1 小时。反应完成后, 旋走溶剂, 无需进一步纯化, 直接投下一步。

步骤 5: 将(*S*)-3-(4-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-)-3-甲基哌啶-2,6-二酮 (200mg, 0.73mmol, 1.0eq) 溶于 20mL 乙腈。加入 1, 2-二溴丙烷 (736mg, 3.65mmol, 5.0eq), 无水碳酸钾 (101mg, 0.73mmol, 1.0eq), 50 °C 反应 24 小时。反应完成后, 旋走溶剂, 乙酸乙酯稀
10 释, 饱和氯化钠洗涤, 柱层析纯化得到 200mg 白的固体, 收率为 69%。

步骤 6: (*S*)-3-(4-(3-溴丙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-3-甲基哌啶-2,6-二酮 (40mg, 0.10mmol, 1.0eq) 溶于 3mL DMSO, 加入 4-(2-氯苯基)哌啶-4-甲腈盐酸盐 (39mg, 0.15mmol, 1.5eq), 三乙胺 (102mg, 1.01mmol, 10.0eq), 40 °C 反应过夜。反应完成后, 20mL 乙酸
15 乙酯稀释, 饱和氯化钠洗涤, 薄层色谱和高效液相色谱纯化得产物 15mg, 白色固体, 收率为 28%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 12.1, 6.3 Hz, 3H), 7.22 (dd, J = 11.7, 7.8 Hz, 2H), 4.65 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.07 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.80 – 2.51 (m, 7H), 2.37 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.08 – 1.84 (m, 5H), 1.69 (s, 3H).

20

实施例 81: 4-(4-氯苯基)-1-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)戊基)哌啶-4-甲腈 (**81**)



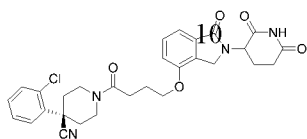
制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 最终得到 4-(4-氯苯

25

基)-1-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)戊基)哌啶-4-甲腈 21mg, 白色固体,

收率为 22%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.52 – 7.43 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.98 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.94 – 2.84 (m, 1H), 2.56 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.48 – 2.34 (m, 3H), 2.24 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.09 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.95 (dd, $J = 17.2, 8.5$ Hz, 3H), 1.77 (dd, $J = 13.4, 6.6$ Hz, 2H), 1.58 – 1.38 (m, 4H).

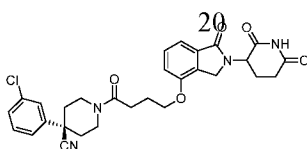
实施例 82: 4-(2-氯苯基)-1-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧)丁酰基)哌啶-4-甲腈 (**82**)



合成方法同 *N*-(3-氯-4-甲基苯基)-4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧)丁酰胺, 最终得到 52mg 白色固体, 收率为 66%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.60 – 7.54 (m,

1H), 7.51 – 7.40 (m, 4H), 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 16.2$ Hz, 3H), 3.37 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.89 (q, $J = 13.3$ Hz, 2H), 2.64 – 2.53 (m, 3H), 2.44 (dd, $J = 16.8, 8.0$ Hz, 4H), 2.05 – 1.92 (m, 4H), 1.84 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H).

实施例 83: 4-(3-氯苯基)-1-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧)丁酰基)哌啶-4-甲腈 (**83**)

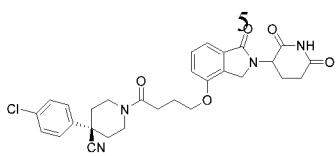


合成方法同 *N*-(3-氯-4-甲基苯基)-4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧)丁酰胺, 最终得到 39mg 白色固体, 收率为 49%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.61 (s, 1H),

7.56 – 7.43 (m, 4H), 7.30 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.09 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.98 – 2.74 (m, 2H), 2.56

(dd, $J = 13.3, 6.2$ Hz, 3H), 2.43 (dd, $J = 13.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.24 – 1.79 (m, 7H).

实施例 84: 4-(4-氯苯基)-1-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧)丁酰基)哌啶-4-甲腈 (**84**)

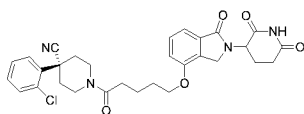


合成方法同 *N*-(3-氯-4-甲基苯基)-4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧)丁酰胺, 最终得到 38mg 白色固体,

收率为 47%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.60 –

7.43 (m, 5H), 7.27 (dd, $J = 21.4, 7.8$ Hz, 2H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.09 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.99 – 2.75 (m, 2H), 2.56 (dd, $J = 13.2, 7.1$ Hz, 3H), 2.43 (dd, $J = 13.0, 4.4$ Hz, 3H), 2.13 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 2.05 – 1.92 (m, 4H), 1.86 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H).

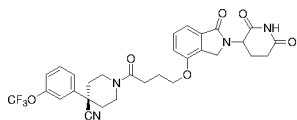
实施例 85: 4-(2-氯苯基)-1-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧)戊酰基)哌啶-4-甲腈 (**85**)



合成方法同 *N*-(3-氯-4-甲基苯基)-4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧)丁酰胺, 最终得到 26mg 白色固体, 收

率为 33%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 7.57 (dt, $J = 7.3, 3.7$ Hz, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 4H), 7.30 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 14.7, 8.6$ Hz, 3H), 3.37 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.89 (ddd, $J = 25.1, 15.0, 8.7$ Hz, 2H), 2.59 (s, 1H), 2.51 – 2.37 (m, 9H), 1.99 (dd, $J = 16.4, 8.8$ Hz, 2H), 1.91 – 1.62 (m, 5H).

实施例 86: 1-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧)-丁酰基)-4-(4-三氟甲氧基苯基)哌啶-4-甲腈 (**86**)

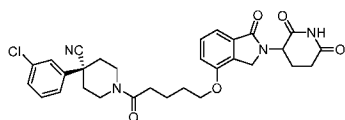


合成方法同 *N*-(3-氯-4-甲基苯基)-4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-

氧代异吲哚啉-4-)氧)丁酰胺, 得终产物 32mg, 白色固体, 收率 35%;

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 15.0, 7.9 Hz, 3H), 7.27 (dd, J = 19.9, 7.8 Hz, 2H), 5.11 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.20 – 4.06 (m, 3H), 3.28 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.99 – 2.77 (m, 2H), 2.65 – 2.54 (m, 3H), 2.43 (dd, J = 13.3, 4.4 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 2.01 (dd, J = 13.1, 6.8 Hz, 4H), 1.92-1.80(m, 1H).

实施例 87: 4-(3-氯苯基)-1-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)戊酰基)哌啶-4-甲腈 (**87**)

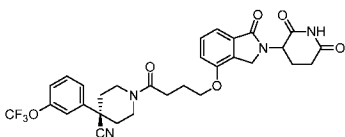


合成方法同 *N*-(3-氯-4-甲基苯基)-4-((2-(2,6-二氧代哌啶

-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丁酰胺, 最终得到 33mg 白色固体,

收率为 42%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 – 7.43 (m, 4H), 7.30 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.27 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.79 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.50 – 2.34 (m, 6H), 2.23 – 1.60 (m, 10H).

实施例 88: 1-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧-)丁酰基)-4-(3-三氟甲氧基苯基)哌啶-4-甲腈 (**88**)



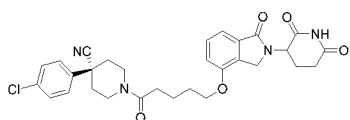
合成方法同 *N*-(3-氯-4-甲基苯基)-4-((2-(2,6-二氧代哌啶

-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丁酰胺, 最终得到 32mg 白色固体,

收率为 56%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 15.0, 7.9 Hz, 3H), 7.27 (dd, J = 19.9, 7.8 Hz, 2H), 5.11 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 17.3 Hz,

1H), 4.20 – 4.06 (m, 3H), 3.28 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.99 – 2.77 (m, 2H), 2.65 – 2.54 (m, 3H), 2.43 (dd, $J = 13.3, 4.4$ Hz, 1H), 2.16 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 2.01 (dd, $J = 13.1, 6.8$ Hz, 4H), 1.92-1.80(m, 1H).

5 实施例 89: 4-(3-氯苯基)-1-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)戊酰基)哌啶-4-甲腈 (89)

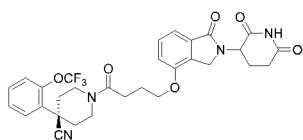


合成方法同 *N*-(3-氯-4-甲基苯基)-4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丁酰胺, 最终得到 64mg 白色固体,

10 收率为 82%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.08 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.88 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.56 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 2.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 2.14 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.10 – 1.92 (m, 2H), 1.92 – 1.60 (m, 6H).

15

实施例 90: 1-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧-)丁酰基)-4-(2-三氟甲氧基苯基)哌啶-4-甲腈 (90)

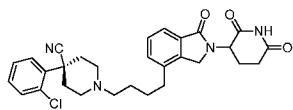


合成方法同 *N*-(3-氯-4-甲基苯基)-4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丁酰胺, 最终得到 47mg, 白色固体,

20 收率为 88%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.60 – 7.40 (m, 5H), 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H), 3.35 (s, 1H), 2.97 – 2.82 (m, 2H), 2.56 (t, $J = 10.2$ Hz, 3H), 2.45 (s, 1H), 2.28 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 2.07 – 1.93 (m, 4H), 1.91 – 1.77 (m, 1H).

25

实施例 91: 4-(2-氯苯基)-1-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)丁基)哌啶-4-甲腈
(91)

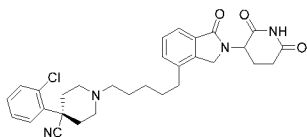


制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)
氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 17.4mg, 收率 17%. ¹H NMR (400

5 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.55 (ddd, $J = 11.7, 5.3, 2.8$ Hz, 3H), 7.44 (ddd, $J = 7.1, 5.1, 2.8$ Hz, 4H), 5.13 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.96 – 2.85 (m, 1H), 2.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.58 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.48 – 2.36 (m, 5H), 2.30 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.04 – 1.89 (m, 3H), 1.63 (dt, $J = 15.3, 7.7$ Hz, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 2H).

10

实施例 92: 4-(2-氯苯基)-1-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)戊基)哌啶-4-甲腈
(92)

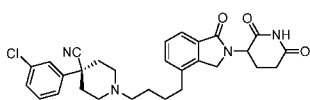


制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)
氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 10.5mg, 收率 10%; ¹H NMR (400

15 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 3H), 7.44 (dt, $J = 4.4, 3.4$ Hz, 4H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.96 – 2.86 (m, 1H), 2.67-2.56 (m, 3H), 2.44 (d, $J = 12.9$ Hz, 3H), 2.39 – 2.25 (m, 4H), 2.05 – 1.88 (m, 3H), 1.63 (dt, $J = 15.6, 7.9$ Hz, 2H), 1.55 – 1.44 (m, 2H), 1.34 (dt, $J = 14.8, 7.5$ Hz, 2H).

20

实施例 93: 4-(3-氯苯基)-1-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)丁基)哌啶-4-甲腈
(93)

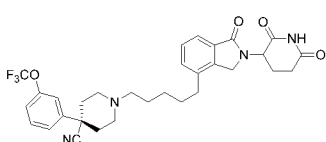


制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吲哚啉-2-)
哌啶-2,6-二酮, 27mg, 收率 26%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ

25 10.99 (s, 1H), 7.61 – 7.41 (m, 7H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H),

4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.02 – 2.84 (m, 3H), 2.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.59 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 3H), 2.23 (t, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.13 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 2.05 – 1.93 (m, 3H), 1.65 (dt, $J = 16.6, 6.8$ Hz, 2H), 1.51 (dt, $J = 15.2, 7.5$ Hz, 2H).

5 **实施例 94:** 1-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)戊基)-4-(3-三氟甲氧基苯基)哌啶-4-甲腈 (94)

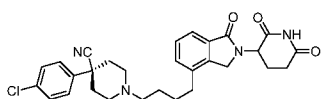


制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮, 9mg, 收率 8%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 2H), 7.56 (dd, $J = 5.9, 2.7$ Hz, 1H),

10 7.50 (s, 1H), 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.94 – 2.87 (m, 1H), 2.67-2.56(m, 3H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.39 – 2.31 (m, 2H), 2.23 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.14 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.06 – 1.93 (m, 3H), 1.63 (dt, $J = 15.1, 7.6$ Hz, 2H), 1.50 (dt, $J = 14.8, 7.6$ Hz, 2H), 1.39 – 1.29 (m, 2H).

15

实施例 95: 4-(4-氯苯基)-1-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)丁基)哌啶-4-甲腈 (95)

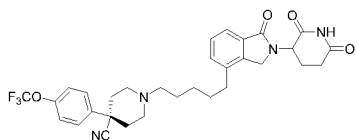


制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮, 32.8mg, 收率 31.6%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ

20 11.00 (s, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.00 – 2.86 (m, 3H), 2.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.47 – 2.36 (m, 3H), 2.24 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.09 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 2.04 – 1.90 (m, 3H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.51 (dt, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 2H), 1.23 – 1.23 (m, 1H).

25 **实施例 96:** 1-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)戊基)-4-(4-三氟甲氧基苯基)哌啶-4-甲腈

啖-4-甲腈 (96)



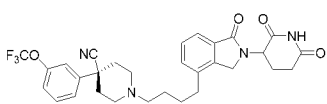
制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)-戊基)吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮, 19.9mg, 收率 18%; ^1H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.66 (dd, $J = 7.0, 4.9$ Hz, 2H), 7.56 (dt, J

= 7.7, 3.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.8, 5.8$ Hz, 4H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.94 – 2.86 (m, 1H), 2.67-2.56(m, 3H), 2.43 (dt, $J = 13.5, 9.1$ Hz, 1H), 2.38 – 2.33 (m, 2H), 2.24 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.12 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.05 – 1.90 (m, 3H), 1.63 (dt, $J = 15.2, 7.7$ Hz, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 2H), 1.34 (dt, $J = 14.9, 7.6$ Hz, 2H).

10

实施例 97: 1-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)丁基)-4-(3-三氟甲氧基苯基)哌啶-4-甲腈 (97)

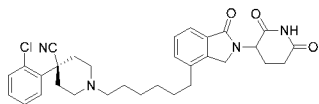


制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)-戊基)吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮, 13mg, 收率 11%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO)

δ 10.99 (s, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 3H), 7.52 – 7.44 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.02 – 2.86 (m, 3H), 2.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.59 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.47 – 2.36 (m, 3H), 2.24 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.14 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.06 – 1.94 (m, 3H), 1.64 (dt, $J = 15.7, 6.5$ Hz, 2H), 1.51 (dt, $J = 14.5, 7.2$ Hz, 2H).

20

实施例 98: 4-(2-氯苯基)-1-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)己基)哌啶-4-甲腈 (98)



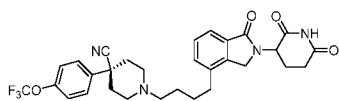
制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)-戊基)吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮, 11.9mg, 收率 11.7%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO)

δ 10.99 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 10.3, 6.6$ Hz, 3H), 7.48 – 7.40 (m, 4H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz,

25

1H), 4.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.68-2.56(m, 3H), 2.47-2.41 (m, 3H), 2.40 – 2.27 (m,4H), 2.05 – 1.90 (m, 3H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.50 – 1.40 (m, 2H), 1.38-1.27(m, 4H).

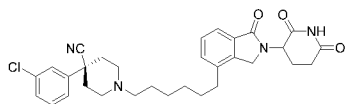
5 **实施例 99:** 1-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)丁基)-4-(4-三氟甲氧基苯基)哌啶-4-甲腈 (99)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)-)戊基)吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮, 18.5mg, 收率 16%; ^1H NMR (400 MHz,

10 DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.56 (dt, $J = 7.6, 3.8$ Hz, 1H), 7.46 (dt, $J = 13.1, 6.3$ Hz, 4H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.94 – 2.86 (m, 1H), 2.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.59 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 14.1, 7.5$ Hz, 3H), 2.25 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.12 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.01-1.95(m, 3H), 1.63 (dd, $J = 14.1, 6.6$ Hz, 2H), 1.52 (dd, $J = 13.9, 7.1$ Hz, 2H).

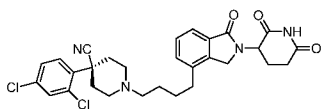
15 **实施例 100:** 4-(3-氯苯基)-1-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)己基)哌啶-4-甲腈 (100)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)-)戊基)吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮, 13.2mg, 收率 13%; ^1H NMR (400 MHz,

20 DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.60 – 7.42 (m, 7H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.04 – 2.86 (m, 3H), 2.68-2.56(m, 3H), 2.47 – 2.33 (m, 3H), 2.26 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.14 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 3H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.51 – 1.41 (m, 2H), 1.38-1.27(m, 4H).

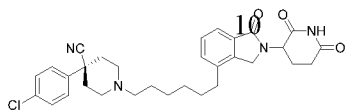
25 **实施例 101:** 4-(2,4-二氯苯基)-1-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)丁基)哌啶-4-甲腈 (101)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-))戊基)咪唑啉
-2-)哌啶-2,6-二酮, 31mg, 收率 29%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO)

δ 10.99 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.54 (qd, $J = 8.7, 3.7$ Hz, 3H), 7.48 – 7.44 (m, 2H),
5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.99 (d, J
= 11.9 Hz, 2H), 2.95 – 2.86 (m, 1H), 2.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.62 – 2.54 (m, 1H), 2.47-2.36 (m,
5H), 2.30 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.04-1.91 (m, 3H), 1.69 – 1.57 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H).

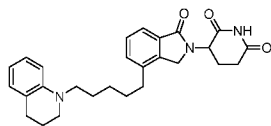
实施例 102: 4-(4-氯苯基)-1-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异咪唑啉-4-))己基哌啶-4-甲
腈 (**102**)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-))戊基)咪唑啉
-2-)哌啶-2,6-二酮, 32.9mg, 收率 32.5%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 3H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.44 (m, 2H), 5.13
(dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.02 – 2.87 (m,
3H), 2.68-2.56(m, 3H), 2.46 – 2.31 (m, 3H), 2.24 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.10 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H),
2.05 – 1.90 (m, 4H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.50 – 1.40 (m, 2H), 1.38-1.27(m, 4H).

实施例 103: 3-(4-(5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-))戊基)-1-氧代异咪唑啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (**103**)

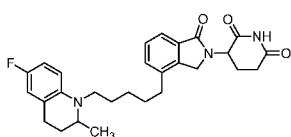


将化合物 3-(4-(5-溴戊基)-1-氧代异咪唑啉-2-)哌啶-2,6-二酮
(77mg, 0.196mmol, 1eq.) 和 1,2,3,4-四氢喹啉 (78mg, 0.587mmol, 3eq.)

溶解于 5mL 干燥 DMF 中, 室温搅拌下加入碘化钠 (44mg, 0.294mmol, 1.5eq.), 所得反
应液升至 80 °C 反应过夜。反应完毕, 所得反应液直接用 HPLC 分离得到 3-(4-(5-(3,4-二
氢喹啉-1(2H)-))戊基)-1-氧代异咪唑啉-2-)哌啶-2,6-二酮 8.5 mg, 白色固体, 收率 10 %; ^1H
NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.56 (p, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 7.6, 4.0$ Hz,
2H), 6.95 – 6.89 (m, 1H), 6.83 (dd, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 6.54 – 6.48 (m, 1H), 6.42 (td, $J = 7.2,$
0.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 17.1$ Hz,

1H), 3.20 (dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz, 4H), 2.92 (ddd, $J = 17.6, 13.4, 5.2$ Hz, 1H), 2.61 (ddd, $J = 8.7, 6.6, 4.9$ Hz, 5H), 2.45 – 2.31 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.65 (dt, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 2H), 1.54 (dt, $J = 14.8, 7.3$ Hz, 2H), 1.36 (dd, $J = 14.4, 7.6$ Hz, 2H).

5 实施例 104: 3-(4-(5-(6-氟-2-甲基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (104)



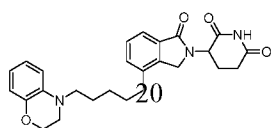
将四氢喹啉替换成 2-甲基-6-氟四氢喹啉，制备方法同

3-(4-(5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮, 17 mg, 收率 28 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H),

10 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 6.76 (ddt, $J = 12.2, 5.8, 3.0$ Hz, 2H), 6.42 (dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 17.2, 1.9$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H), 3.45 – 3.37 (m, 1H), 3.31 – 3.20 (m, 1H), 3.12 – 3.02 (m, 1H), 2.92 (ddd, $J = 17.1, 13.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.75 – 2.55 (m, 5H), 2.42 (ddd, $J = 26.0, 13.1, 4.3$ Hz, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.66 (ddd, $J = 9.5, 8.0, 4.6$ Hz, 4H), 1.59 – 1.43 (m, 2H), 1.40 – 1.28 (m, 2H), 1.03 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

15

实施例 105: 3-(4-(5-(2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (105)



将 1, 2, 3, 4-四氢喹啉换成苯并吗啉，制备方法同 3-(4-(5-(3,4-

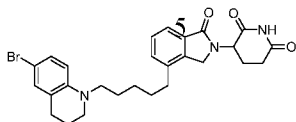
二氢喹啉-1(2H)-)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮, 23 mg, 收率 25 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.2, 4.5$

Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 6.77 – 6.70 (m, 1H), 6.68 – 6.61 (m, 2H), 6.47 (td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.15 – 4.07 (m, 2H), 3.29 – 3.25 (m, 2H), 3.24 – 3.18 (m, 2H), 2.92 (ddd, $J = 17.7, 13.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 22.5, 14.7$ Hz, 3H), 2.42 (ddd, $J = 26.3, 13.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 1H),

25

1.71 – 1.61 (m, 2H), 1.60 – 1.49 (m, 2H), 1.36 (dt, $J = 15.2, 7.7$ Hz, 2H).

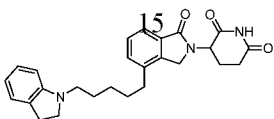
实施例 106: 3-(4-(5-(6-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (106)



将四氢喹啉替换成 6-溴四氢喹啉, 制备方法同 3-(4-(5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮, 10.3 mg, 收率

10 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.56 (p, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.05 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 3.26 – 3.12 (m, 4H), 2.92 (ddd, $J = 17.3, 13.3, 5.3$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 9.6, 5.9$ Hz, 5H), 2.47 – 2.31 (m, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.52 (dt, $J = 14.5, 7.4$ Hz, 2H), 1.40 – 1.28 (m, 2H).

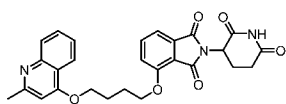
实施例 107: 3-(4-(5-(吲哚啉-1-))戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (107)



将 1, 2, 3, 4-四氢喹啉换成氢化吲哚, 制备方法同 3-(4-(5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮, 46.3 mg,

收率 45 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 6.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.03 – 6.90 (m, 2H), 6.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.26 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.97 – 2.89 (m, 1H), 2.85 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.69 – 2.64 (m, 2H), 2.63 – 2.56 (m, 1H), 2.41 (ddd, $J = 17.6, 13.5, 4.7$ Hz, 1H), 2.00 (ddd, $J = 10.5, 6.9, 3.3$ Hz, 1H), 1.73 – 1.53 (m, 4H), 1.47 – 1.35 (m, 2H).

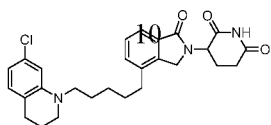
实施例 108: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-4-(4-((2-甲基喹啉-4-))氧)丁氧基)异吲哚啉-1,3-二酮(108)



制备方法同 2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-4-(4-(喹啉-4-氧)丁氧基)异吲哚啉-1,3-二酮，得到白色固体 12.5mg，收率 20%；¹H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 11.10 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 2H), 7.55 (t, $J = 11.0$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.35 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.88 (ddd, $J = 16.8, 14.0, 5.4$ Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.63 – 2.55 (m, 1H), 2.18 – 1.95 (m, 6H).

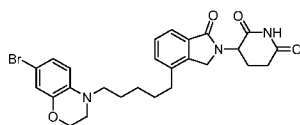
实施例 109: 3-(4-(5-(7-氯-3,4-二氢喹啉-1(2H)-)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (109)



将四氢喹啉换成 7-氯-1,2,3,4-四氢喹啉，制备方法同 3-(4-(5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮，4.5 mg，收

率 5%；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.56 (dt, $J = 7.7, 3.9$ Hz, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 9.3, 5.6$ Hz, 4H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.72 – 2.56 (m, 5H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.01 (ddd, $J = 10.7, 5.0, 2.7$ Hz, 1H), 1.83 – 1.73 (m, 2H), 1.71 – 1.60 (m, 2H), 1.59 – 1.49 (m, 2H), 1.35 (dt, $J = 15.4, 7.7$ Hz, 2H).

实施例 110: 3-(4-(5-(7-溴-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-))戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (110)

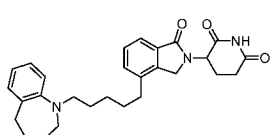


将四氢喹啉替换成 6-溴苯并吗啉，制备方法同 3-(4-(5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮，14.9 mg，

收率 28%；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.56 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 6.87 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.20 – 4.05

(m, 2H), 3.30 – 3.25 (m, 2H), 3.24 – 3.17 (m, 2H), 2.99 – 2.85 (m, 1H), 2.63 (dd, $J = 20.5, 12.8$ Hz, 3H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 1H), 1.64 (dt, $J = 15.1, 7.7$ Hz, 2H), 1.54 (dt, $J = 14.9, 7.6$ Hz, 2H), 1.41 – 1.27 (m, 2H).

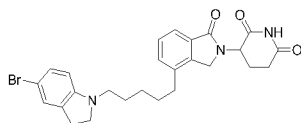
5 **实施例 111:** 3-(1-氧代-4-(5-(2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-)戊基)异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (111)



将 1,2,3,4-四氢喹啉替换成苯并氮杂卓，制备方法同 3-(4-(5-(3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮，14.8 mg，收率 25 %；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.55 (dd,

10 $J = 8.2, 4.2$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 11.7, 8.0$ Hz, 2H), 7.11 – 6.98 (m, 2H), 6.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 13.5, 6.7$ Hz, 1H), 5.17 – 5.04 (m, 1H), 4.43 (dd, $J = 16.7, 6.2$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 17.0, 6.2$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 12.5, 6.2$ Hz, 2H), 2.98 – 2.76 (m, 3H), 2.60 (d, $J = 18.9$ Hz, 4H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 1.99 (dd, $J = 12.1, 4.6$ Hz, 1H), 1.68 – 1.44 (m, 7H), 1.43 – 1.32 (m, 2H).

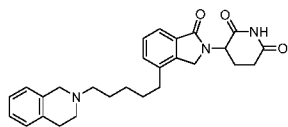
15 **实施例 112:** 3-(4-(5-(6-溴吲哚啉-1-)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (112)



将四氢喹啉替换成 5-溴氢化吲哚，制备方法同 3-(4-(5-(3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮，29.7 mg，

收率 46 %；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.56 (dt, $J = 7.7, 3.8$ Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.30 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.98 – 2.91 (m, 1H), 2.87 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.70 – 2.56 (m, 3H), 2.42 (ddd, $J = 26.6, 13.4, 4.5$ Hz, 1H), 2.00 (dtd, $J = 6.8, 4.9, 1.8$ Hz, 1H), 1.65 (dt, $J = 15.5, 7.8$ Hz, 2H), 1.56 (dt, $J = 14.8, 7.5$ Hz, 2H), 1.38 (dt, $J = 15.0, 7.7$ Hz, 2H).

实施例 113: 3-(4-(5-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (113)

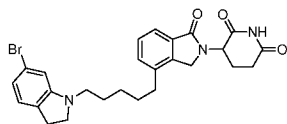


将 1,2,3,4-四氢喹啉替换成 1,2,3,4-四氢异喹啉, 制备方法同 3-(1-

氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮, 20 mg, 收

率 35 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.50 (dt, $J = 20.8, 6.9$ Hz, 3H), 7.23 – 7.03 (m, 4H), 5.14 (dd, $J = 13.1, 4.7$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.46 – 3.16 (m, 6H), 3.07 – 2.76 (m, 5H), 2.74 – 2.65 (m, 2H), 2.60 (dd, $J = 18.5, 1.8$ Hz, 1H), 2.48 – 2.37 (m, 1H), 2.09 – 1.96 (m, 1H), 1.79 – 1.58 (m, 4H), 1.39 (dd, $J = 14.9, 7.9$ Hz, 2H).

实施例 114: 3-(4-(5-(5-溴吲哚啉-1-)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (114)

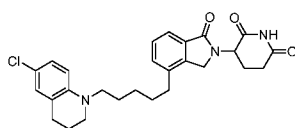


将四氢喹啉替换成 6-溴氢化吲哚, 制备方法同 3-(4-(5-(3,4-二

氢喹啉-1(2H)-)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮, 25.3 mg,

收率 39 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.37 – 3.31 (m, 2H), 3.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.92 (ddd, $J = 17.6, 13.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.83 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.71 – 2.57 (m, 3H), 2.42 (ddd, $J = 26.5, 13.3, 4.5$ Hz, 1H), 2.01 (ddd, $J = 12.3, 6.2, 4.0$ Hz, 1H), 1.66 (dt, $J = 15.5, 7.7$ Hz, 2H), 1.56 (dt, $J = 14.8, 7.5$ Hz, 2H), 1.38 (dt, $J = 14.8, 7.6$ Hz, 2H).

实施例 115: 3-(4-(5-(6-氯-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (115)



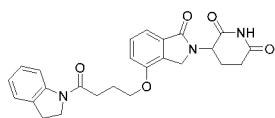
将四氢喹啉替换成 6-氯四氢喹啉, 制备方法同 3-(4-(5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮, 19 mg, 收率

31 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.56 (p, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 6.93 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.13

(dd, $J = 13.4, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 9.8, 5.4$ Hz, 4H), 2.92 (ddd, $J = 17.2, 12.9, 5.5$ Hz, 1H), 2.69 – 2.56 (m, 5H), 2.48 – 2.32 (m, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 1.64 (dt, $J = 16.2, 8.0$ Hz, 2H), 1.53 (dt, $J = 14.3, 7.3$ Hz, 2H), 1.34 (dt, $J = 14.2, 7.0$ Hz, 2H).

5

实施例 116: 3-(4-(4-(吡啶啉-1-)-4-氧代丁氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (116)



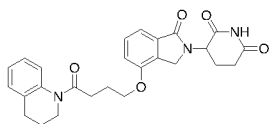
合成方法同 *N*-(3-氯-4-甲基苯基)-4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吡啶啉-4-)-氧)丁酰胺, 最终得到 41mg, 白色固体, 收率为 64%;

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34 – 7.16 (m, 3H), 7.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 13.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 15.4, 11.7$ Hz, 3H), 4.09 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.13 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.64 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.55 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.30 – 2.04 (m, 3H), 1.97 – 1.87 (m, 1H).

10

15

实施例 117: 3-(4-(4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-)-4-氧代丁氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (117)

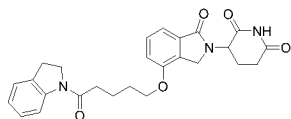


合成方法同 *N*-(3-氯-4-甲基苯基)-4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吡啶啉-4-)-氧)丁酰胺, 最终得到 47mg 白色固体, 收率为 71%;

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 7.06 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.25 – 4.02 (m, 4H), 3.68 (td, $J = 12.6, 6.2$ Hz, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 2.77 – 2.55 (m, 5H), 2.34 (dd, $J = 13.1, 4.2$ Hz, 1H), 2.09 – 1.94 (m, 3H), 1.86 – 1.77 (m, 2H).

20

实施例 118: 3-(4-((5-(吡啶啉-1-)-5-氧戊基)氧)-1-氧代异吡啶啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (118)

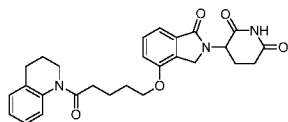


合成方法同 *N*-(3-氯-4-甲基苯基)-4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-

氧代异吲哚啉-4-)氧)丁酰胺, 最终得到 29mg 白色固体, 收率为

39%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.27 – 4.13 (m, 3H), 4.08 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.12 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.55 (dd, $J = 12.5, 7.6$ Hz, 3H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.02 – 1.92 (m, 1H), 1.90 – 1.71 (m, 4H).

实施例 119: 3-(4-((5-(3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-)-5-氧戊基)氧)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (119)

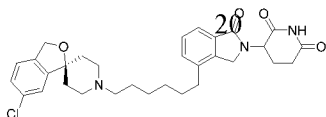


合成方法同 *N*-(3-氯-4-甲基苯基)-4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-

氧代异吲哚啉-4-)氧)丁酰胺, 最终得到 19mg 白色固体, 收率为 39%;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.23 – 7.01 (m, 4H), 5.10 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.67 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.66 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.40 (ddd, $J = 35.4, 17.8, 9.0$ Hz, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 1H), 1.89 – 1.80 (m, 2H), 1.72 (s, 4H).

实施例 120: 3-(4-(6-(6-氯-3*H*-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-)己基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (120)



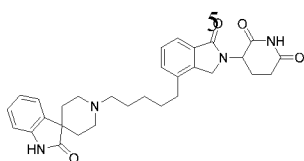
制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吲哚啉

-2-)哌啶-2,6-二酮, 34mg, 收率 33.4%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.2, 4.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.47 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.99 – 2.86 (m, 2H), 2.79 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 2.68-2.56(m, 3H), 2.46 – 2.23 (m, 5H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.92 (dd, $J = 12.7, 9.1$ Hz, 2H), 1.61 (d, $J = 11.7$ Hz,

4H), 1.46 (s, 2H), 1.38-1.27(m, 4H).

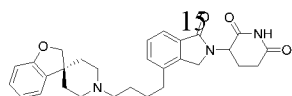
实施例 121: 3-(1-氧代-4-(5-(2-氧代螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-)戊基)吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮
(121)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮, 24.6 mg, 收率 38 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 6.2, 2.4$ Hz, 1H),

7.52 – 7.42 (m, 3H), 7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.99 – 2.85 (m, 3H), 2.73 – 2.57 (m, 5H), 2.48 – 2.37 (m, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.73 – 1.49 (m, 6H), 1.37 (dt, $J = 14.4, 7.4$ Hz, 2H).

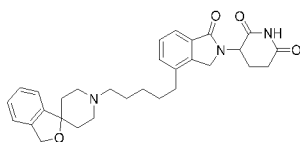
实施例 122: 3-(4-(4-(2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-)丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (122)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮, 29.0 mg, 收率 33 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ

11.01 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.19 (dd, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.10 (td, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 7.8, 7.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 16.4$ Hz, 3H), 2.93 (ddd, $J = 17.5, 14.0, 5.5$ Hz, 1H), 2.84 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.48 – 2.30 (m, 3H), 2.01 (dd, $J = 17.2, 6.7$ Hz, 3H), 1.84 (td, $J = 12.8, 3.7$ Hz, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 4H), 1.57 – 1.45 (m, 2H).

实施例 123: 3-(4-(5-(3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (123)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)咪唑啉-2-)

吡啶-2,6-二酮, 11.2 mg, 收率 17 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ

10.99 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H),

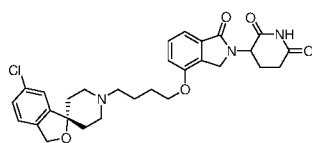
7.30 – 7.20 (m, 3H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H),

4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.92 (ddd, $J = 17.9, 11.8, 4.6$ Hz, 3H), 2.71 – 2.56 (m, 3H), 2.43 (dd,

$J = 21.2, 8.6$ Hz, 5H), 1.98 (dddd, $J = 26.0, 16.8, 8.7, 2.8$ Hz, 3H), 1.65 (t, $J = 12.0$ Hz, 4H),

1.54 (dd, $J = 14.6, 7.7$ Hz, 2H), 1.40 – 1.29 (m, 2H).

实施例 124: 3-(4-(4-(6-氯-3*H*-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-)丁氧基)-1-氧代异咪唑啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (**124**)



制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-)-1-氧代异咪唑啉-4-)

氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 25.9 mg, 收率 38%; $^1\text{H NMR}$ (400

MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 – 7.23

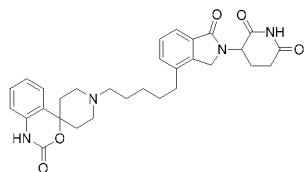
(m, 5H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.38 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J =$

17.4 Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.79 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 2.58 (d, $J =$

18.2 Hz, 1H), 2.48 – 2.36 (m, 3H), 2.26 (t, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.88 (dd, $J =$

17.6, 7.6 Hz, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.63 (dd, $J = 21.1, 9.9$ Hz, 4H).

实施例 125: 3-(1-氧代-4-(5-(2-氧代-1,2-二氢螺[苯并[d][1,3]噁嗪-4,4'-哌啶]-1'-)戊基)异咪唑啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (**125**)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)咪唑啉-2-)

哌啶-2,6-二酮, 14.4 mg, 收率 21 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ

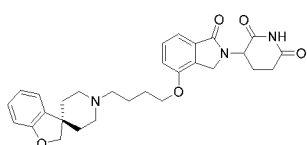
10.99 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.50 –

7.43 (m, 2H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 7.05 – 6.98 (m, 1H), 6.91 – 6.85 (m, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.2,$

5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.75 (d,

$J = 10.6$ Hz, 2H), 2.70 – 2.56 (m, 3H), 2.40 (ddd, $J = 24.4, 15.6, 7.6$ Hz, 5H), 1.98 (ddd, $J = 39.2, 21.1, 8.9$ Hz, 5H), 1.64 (dt, $J = 15.3, 7.6$ Hz, 2H), 1.57 – 1.45 (m, 2H), 1.35 (dt, $J = 14.8, 7.5$ Hz, 2H).

5 实施例 126: 3-(4-(4-(2*H*-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-)丁氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (126)

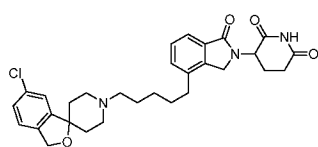


制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 28.0 mg, 收率 44 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J =$

10 7.4 Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 6.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.23 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.92 (dd, $J = 22.7, 8.6$ Hz, 3H), 2.60 (s, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 3H), 2.00 (ddd, $J = 13.9, 10.4, 7.6$ Hz, 3H), 1.89 – 1.73 (m, 4H), 1.65 (t, $J = 11.5$ Hz, 4H).

15

实施例 127: 3-(4-(5-(6-氯-3*H*-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (127)



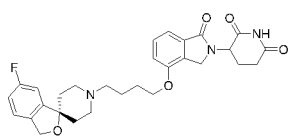
20

制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮, 24.4 mg, 收率 36 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ

10.99 (s, 1H), 7.56 (dt, $J = 7.6, 3.9$ Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.39 – 7.25 (m, 3H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 2.82 – 2.53 (m, 5H), 2.48 – 2.37 (m, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 2H), 2.26 – 2.15 (m, 2H), 2.02 (ddd, $J = 9.9, 4.9, 2.9$ Hz, 1H), 1.94 – 1.81 (m, 2H), 1.69 – 1.55 (m, 4H), 1.54 – 1.43 (m, 2H), 1.34 (dt, $J = 14.8, 7.3$ Hz, 2H).

25

实施例 128: 3-(4-(4-(6-氟-3*H*-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-)丁氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (128)



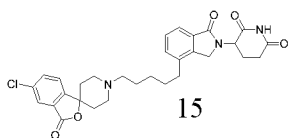
5

制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 22.9 mg, 收率 35 %; ¹H NMR (400

MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 3H), 7.14 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.38 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.81 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.57 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.47 – 2.38 (m, 3H), 2.29 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.02 – 1.95 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 2H), 1.64 (dd, $J = 19.0, 10.7$ Hz, 4H).

10

实施例 129: 3-(4-(5-(5-氯-3-氧代-3*H*-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (129)



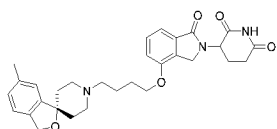
15

制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮, 23.2 mg, 收率 48 %; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ

10.99 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.82 (dt, $J = 13.8, 5.0$ Hz, 2H), 7.57 (dt, $J = 7.7, 3.8$ Hz, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.99 – 2.85 (m, 3H), 2.71 – 2.56 (m, 3H), 2.47 – 2.37 (m, 3H), 2.36 – 2.27 (m, 2H), 2.21 (t, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.64 (dd, $J = 13.9, 8.5$ Hz, 4H), 1.58 – 1.48 (m, 2H), 1.36 (dt, $J = 14.8, 7.5$ Hz, 2H).

20

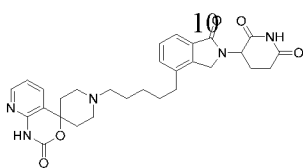
实施例 130: 3-(4-(4-(6-甲基-3*H*-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-)丁氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (130)



制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)

丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 16.2 mg, 白色固体, 收率 29%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.38 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.98 – 2.85 (m, 1H), 2.80 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.57 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 2.48 – 2.38 (m, 3H), 2.35 – 2.23 (m, 5H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.90 – 1.73 (m, 4H), 1.63 (dt, $J = 20.6, 10.0$ Hz, 4H).

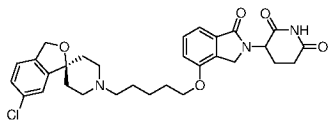
实施例 131: 3-(1-氧代-4-(5-(2'-氧代-1',2'-二氢螺[哌啶-4,4'-吡啶并[2,3-d][1,3]噁嗪]-1-)戊基)异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (**131**)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮, 18.0 mg, 收率 27%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.19 (dd, $J = 4.9, 1.3$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H),

7.72 (dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.07 (dd, $J = 7.6, 5.0$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 2.78 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.64 (dd, $J = 22.3, 14.4$ Hz, 3H), 2.47 – 2.29 (m, 5H), 2.09 – 1.88 (m, 5H), 1.64 (dt, $J = 15.4, 7.7$ Hz, 2H), 1.56 – 1.44 (m, 2H), 1.41 – 1.29 (m, 2H).

实施例 132: 3-(4-((5-(6-氯-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-)戊基)氧)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (**132**)

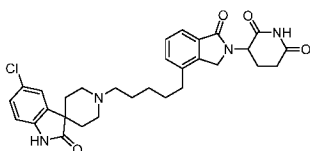


制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 最终得到 32mg 白色固体, 收

率为 48%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.37 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.13 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 1H),

2.78 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 2.56 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 13.1, 4.4$ Hz, 1H), 2.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.27 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.02 – 1.85 (m, 3H), 1.82 – 1.71 (m, 2H), 1.61 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.48 (ddd, $J = 22.2, 14.8, 9.1$ Hz, 4H).

5 实施例 133: 3-(4-(5-(5-氯-2-氧代螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (133)

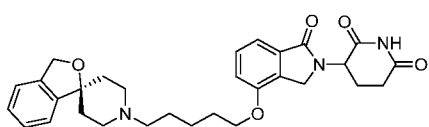


制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮, 36.2 mg, 收率 55 %; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.57 (dd, $J =$

10 6.0, 2.6 Hz, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 3H), 7.24 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.01 – 2.84 (m, 3H), 2.63 (ddd, $J = 21.4, 16.7, 4.4$ Hz, 5H), 2.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.48 – 2.36 (m, 1H), 2.02 (ddd, $J = 10.2, 5.0, 3.1$ Hz, 1H), 1.86 – 1.70 (m, 4H), 1.69 – 1.61 (m, 2H), 1.60 – 1.50 (m, 2H), 1.37 (dt, $J = 14.7, 7.5$ Hz, 2H).

15

实施例 134: 3-(4-((5-(3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶] -1'-基)戊基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (134)



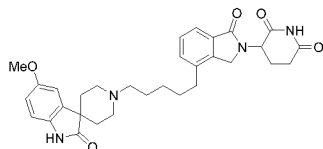
制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 最终得到 3-(4-((5-(2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-)戊基)氧)-1-氧代

20 异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 35mg, 白色固体, 收率为 37%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.11 (td, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.42 – 4.31 (m, 3H), 4.24 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.14 (t, $J =$

25 6.3 Hz, 2H), 2.91 (ddd, $J = 13.4, 11.9, 5.7$ Hz, 3H), 2.59 (s, 1H), 2.45 (dd, $J = 13.1, 4.3$ Hz, 1H),

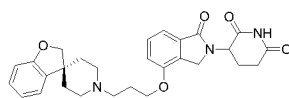
2.38 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.10 – 1.94 (m, 3H), 1.91 – 1.72 (m, 4H), 1.63 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.59 – 1.39 (m, 4H).

5 实施例 135: 3-(4-(5-(5-甲氧基-2-氧代螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1'-)戊基)-1-氧代异吡啶啉-2-)
哌啶-2,6-二酮 (135)



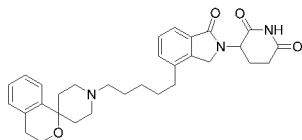
制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吡啶啉-2-)
哌啶-2,6-二酮, 32.1 mg, 收率 46 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.56 (dt, $J = 7.9$, 3.9 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 5.14 (dd, $J = 13.2$, 5.1 Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.92 (ddd, $J = 13.0$, 12.2, 5.1 Hz, 3H), 2.71 – 2.57 (m, 5H), 2.54 (s, 2H), 2.47 – 2.37 (m, 1H), 2.02 (ddd, $J = 10.4$, 5.0, 3.6 Hz, 1H), 1.90 – 1.47 (m, 8H), 1.44 – 1.28 (m, 2H).

15 实施例 136: 3-(4-(3-(2H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-)丙氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-)
哌啶-2,6-二酮 (136)



制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吡啶啉-4-)
氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 26.9 mg, 收率 42 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 13.3$, 5.1 Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 14.5$ Hz, 3H), 4.29 – 4.13 (m, 3H), 3.57 – 3.12 (m, 4H), 3.07 – 2.83 (m, 3H), 2.63 – 2.55 (m, 1H), 2.47 – 2.37 (m, 1H), 2.09 – 1.81 (m, 5H), 1.69 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H).

25 实施例 137: 3-(1-氧代-4-(5-(螺[异色满-1,4'-哌啶]-1'-)戊基)异吡啶啉-2-)
哌啶-2,6-二酮 (137)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)咪唑啉-2-)

哌啶-2,6-二酮, 20.6 mg, 收率 33 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ

10.99 (s, 1H), 7.57 (dt, $J = 7.5, 3.8$ Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 2H),

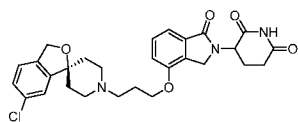
7.21 – 7.05 (m, 4H), 5.14 (dd, $J = 13.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.1$

5 Hz, 1H), 3.81 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 2.74 (dd, $J = 14.1, 8.6$ Hz, 4H), 2.69 –

2.57 (m, 3H), 2.46 – 2.31 (m, 5H), 2.06 – 1.87 (m, 3H), 1.78 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.70 – 1.59

(m, 2H), 1.53 (dd, $J = 12.4, 6.0$ Hz, 2H), 1.36 (dd, $J = 13.7, 7.5$ Hz, 2H).

实施例 138: 3-(4-(3-(6-氯-3*H*-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-)丙氧基)-1-氧代异咪唑啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (**138**)



制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-)-1-氧代异咪唑啉-4-)

氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 42 mg, 收率 61 %; $^1\text{H NMR}$ (400

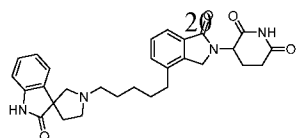
MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 3H), 7.27 (t, $J = 7.0$ Hz,

2H), 5.12 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.41 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 17.8,$

15 11.6 Hz, 3H), 3.47 – 3.16 (m, 6H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.59 (dd, $J = 17.2, 1.0$ Hz, 1H), 2.47 –

2.37 (m, 1H), 2.36 – 2.05 (m, 4H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.85 – 1.67 (m, 2H).

实施例 139: 3-(1-氧代-4-(5-(2-氧代螺[咪唑啉-3,3'-吡咯啉]-1'-)戊基)异咪唑啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (**139**)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)咪唑啉-2-)

哌啶-2,6-二酮, 39.5 mg, 收率 65 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ

10.98 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.56 (dt, $J = 7.8, 3.9$ Hz,

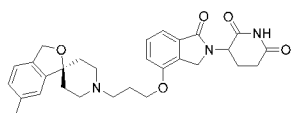
1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 7.1, 4.0$ Hz, 1H), 7.15 (td, $J = 7.6, 0.6$ Hz, 1H), 6.94 (tdd,

$J = 7.6, 2.6, 0.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H),

25 4.46 (dd, $J = 17.2, 2.9$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.09 (td, $J = 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 2.98 –

2.85 (m, 1H), 2.81 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.70 – 2.52 (m, 6H), 2.39 (ddd, $J = 25.6, 12.8, 4.3$ Hz, 1H), 2.16 (ddd, $J = 12.1, 7.9, 4.1$ Hz, 1H), 1.99 (dd, $J = 11.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.88 (dt, $J = 12.5, 7.6$ Hz, 1H), 1.64 (dt, $J = 14.9, 7.4$ Hz, 2H), 1.57 – 1.46 (m, 2H), 1.45 – 1.33 (m, 2H).

5 **实施例 140:** 3-(4-(3-(6-甲基-3*H*-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-)丙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)
哌啶-2,6-二酮 (**140**)



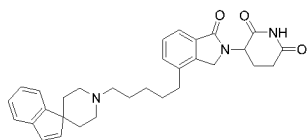
制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧

丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 34.7 mg, 收率 52 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz,
10 1H), 7.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz,
1H), 4.96 (s, 2H), 4.41 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.31 – 4.17 (m, 3H), 3.37 (dd, $J = 17.2, 16.7$ Hz,
6H), 2.97 – 2.88 (m, 1H), 2.59 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (dt,
 $J = 36.9, 32.7$ Hz, 4H), 2.01 (dd, $J = 8.9, 3.3$ Hz, 1H), 1.83 – 1.63 (m, 2H).

15 **实施例 141:** 3-(1-氧代-4-(5-(螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-)戊基)异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (**141**)

制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吲哚啉-2-)

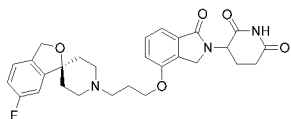


哌啶-2,6-二酮, 18.8 mg, 收率 30 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ

11.00 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 5.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.52 – 7.44
(m, 2H), 7.39 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 5.6$
20 Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J =$
17.1, 8.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 17.1, 7.9$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.99 – 2.87 (m,
1H), 2.72 – 2.53 (m, 5H), 2.46 – 2.35 (m, 2H), 2.19 – 2.07 (m, 2H), 2.06 – 1.94 (m, 1H), 1.63
(qd, $J = 14.8, 8.1$ Hz, 4H), 1.43 – 1.31 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H).

25 **实施例 142:** 3-(4-(3-(6-氟-3*H*-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-)丙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌

啖-2,6-二酮 (142)

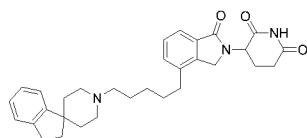


制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)

氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 37.3 mg, 收率 56%; $^1\text{H NMR}$ (400

MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 3H), 7.17 (dd, $J = 8.9$,
 2.2 Hz, 1H), 7.08 (td, $J = 9.4$, 2.3 Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3$, 5.1 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.38 (d,
 $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.82
 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 2.63 – 2.52 (m, 3H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.31 (t, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.04 –
 1.86 (m, 5H), 1.62 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H).

10 实施例 143: 3-(4-(5-(2,3-二氢螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮
 (143)

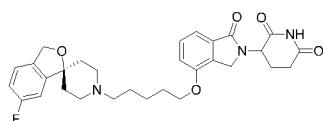


制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吲哚啉-2-)

哌啶-2,6-二酮, 31.1 mg, 收率 49%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ

11.00 (s, 1H), 7.57 (dt, $J = 7.7$, 3.9 Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.23
 15 – 7.09 (m, 4H), 5.75 (s, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.2$, 5.0 Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d,
 $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 3H), 2.84 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.71 – 2.57 (m, 4H), 2.47 – 2.37
 (m, 2H), 2.35 – 2.20 (m, 2H), 2.06 – 1.92 (m, 3H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.69 – 1.60 (m, 2H),
 1.55 (dd, $J = 13.9$, 7.3 Hz, 2H), 1.47 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.39 – 1.30 (m, 2H).

20 实施例 144: 3-(4-((5-(6-氟-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-)戊基)氧)-1-氧代异吲哚啉-2-)
 哌啶-2,6-二酮 (144)



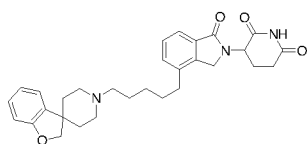
制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)

氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 最终得到 26mg, 白色固体, 收率

为 40%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.35 – 7.21 (m,
 25 3H), 7.19 – 7.13 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 12.5$, 5.1 Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.2$, 5.0 Hz, 1H), 4.93

(s, 2H), 4.37 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.98 – 2.85 (m, 1H), 2.80 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 2.58 (s, 1H), 2.48 – 2.35 (m, 3H), 2.29 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.04 – 1.85 (m, 3H), 1.82 – 1.71 (m, 2H), 1.61 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.57 – 1.39 (m, 4H).

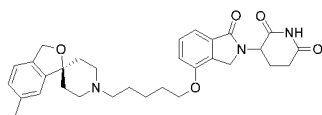
5 **实施例 145:** 3-(4-(5-(2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-)戊基-1-氧代异吲哚啉-2-))哌啶-2,6-二酮
(145)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-))戊基)吲哚啉-2-)
哌啶-2,6-二酮, 15.5 mg, 收率 50%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ
11.00 (s, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 1H), 7.45 (dd, $J = 7.1, 5.7$ Hz, 2H),

10 7.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 11.2, 4.2$ Hz, 1H), 6.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.36 – 4.28 (m, 3H), 3.00 – 2.82 (m, 3H), 2.73 – 2.57 (m, 3H), 2.49 – 2.30 (m, 3H), 2.12 – 1.96 (m, 3H), 1.86 (td, $J = 12.8, 3.1$ Hz, 2H), 1.63 (d, $J = 13.2$ Hz, 4H), 1.57 – 1.44 (m, 2H), 1.41 – 1.28 (m, 2H).

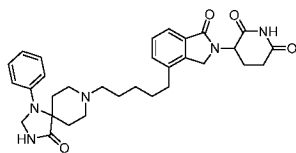
15 **实施例 146:** 3-(4-((5-(6-甲基-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-)戊基)氧)-1-氧代异吲哚啉-2-))哌啶-2,6-二酮(146)



制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)
氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 最终得到 19mg, 白色固体, 收率

20 为 20%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.38 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.13 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.97 – 2.74 (m, 3H), 2.56 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.47 – 2.25 (m, 8H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.77 (dd, $J = 13.5, 6.5$ Hz, 2H), 1.64 – 1.40 (m, 6H).

实施例 147: 3-(1-氧代-4-(5-(4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-)戊基)异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (147)



5

制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吲哚啉-2-)

哌啶-2,6-二酮, 33.8 mg, 收率 52%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ

11.00 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 6.3, 2.2$ Hz, 1H),

7.52 – 7.42 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.75 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H),

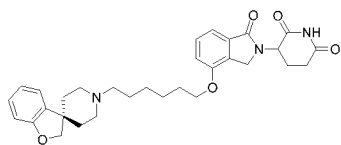
5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.1$ Hz,

1H), 3.20 – 2.73 (m, 5H), 2.71 – 2.52 (m, 7H), 2.40 (ddd, $J = 26.3, 13.2, 4.3$ Hz, 1H), 2.07 –

1.95 (m, 1H), 1.75 – 1.60 (m, 4H), 1.56 (dd, $J = 14.2, 7.6$ Hz, 2H), 1.42 – 1.28 (m, 2H).

10

实施例 148: 3-(4-(((6-(2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-)己基)氧)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (148)



15

制备方法同 1-(3-(((2-(2,6-二氧化哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉

-4-)氧)丙基)-4-苯基哌啶-4-甲腈, 最终得到 21mg, 白色固体,

收率为 22%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.48 (t,

$J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.10

(td, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3,$

5.1 Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.22 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 6.3$

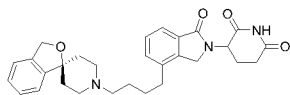
Hz, 2H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.83 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.57 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 2.48 – 2.38

(m, 1H), 2.36 – 2.25 (m, 2H), 1.97 (t, $J = 10.8$ Hz, 3H), 1.83 (td, $J = 12.8, 3.6$ Hz, 2H), 1.79 –

1.68 (m, 2H), 1.61 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.53 – 1.40 (m, 4H), 1.39 – 1.30 (m, 2H).

20

实施例 149: 3-(4-(4-(3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-)丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (149)

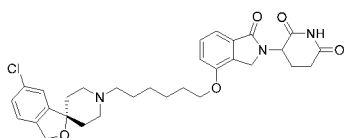


制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-))戊基)吡咯啉-2-)

吡啶-2,6-二酮, 36.9 mg, 收率 42 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ

11.02 (s, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.31 – 7.21 (m, 4H), 5.15 (dd, $J = 13.3$,
5.1 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.49 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.94 (ddd, $J =$
17.6, 13.9, 5.5 Hz, 1H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.47
– 2.37 (m, 3H), 2.31 (t, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.03 (dtd, $J = 12.6, 5.1, 2.0$ Hz, 1H), 1.90 (td, $J = 13.1$,
4.3 Hz, 2H), 1.65 (ddd, $J = 21.1, 10.2, 4.5$ Hz, 4H), 1.53 (dt, $J = 14.9, 7.6$ Hz, 2H).

实施例 150: 3-(4-((6-(6-氯-3*H*-螺[异苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-))己基)氧)-1-氧代异吡啶啉-2-))吡啶-2,6-二酮 (**150**)



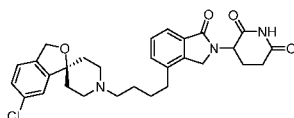
制备方法同 1-(3-((2-(2,6-二氧代吡啶-3-)-1-氧代异吡啶啉

-4-)氧)丙基)-4-苯基吡啶-4-甲腈, 最终得到 27mg, 白色固体,

收率为 26%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.48 (t,

$J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3$,
5.1 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.37 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 6.3$
Hz, 2H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.78 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.48 – 2.39 (m,
1H), 2.38 – 2.31 (m, 2H), 2.27 (t, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.04 – 1.83 (m, 3H), 1.80 – 1.68 (m, 2H),
1.60 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.47 (q, $J = 16.3$ Hz, 4H), 1.35 (dd, $J = 13.0, 6.3$ Hz, 2H).

实施例 151: 3-(4-(4-(6-氯-3*H*-螺[异苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-))丁基)-1-氧代异吡啶啉-2-))吡啶-2,6-二酮 (**151**)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-))戊基)吡咯啉-2-)

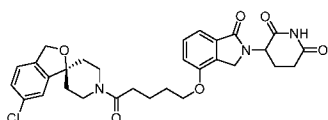
吡啶-2,6-二酮, 34.7 mg, 收率 37 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ

11.01 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H),
7.35 – 7.27 (m, 2H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.48 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H),

4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.99 – 2.88 (m, 1H), 2.82 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.60 (dd, $J = 17.0, 2.8$ Hz, 1H), 2.48 – 2.41 (m, 3H), 2.34 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.02 (ddd, $J = 9.6, 5.5, 2.0$ Hz, 1H), 1.94 (ddd, $J = 14.4, 10.7, 3.8$ Hz, 2H), 1.70 – 1.59 (m, 4H), 1.57 – 1.47 (m, 2H).

5

实施例 152: 3-(4-((5-(6-氯-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-)-5-氧代戊基)氧)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (**152**)



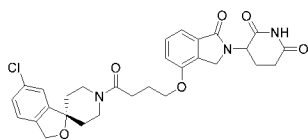
合成方法同 *N*-(3-氯-4-甲基苯基)-4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丁酰胺, 最终得到 31mg 白色固体,

10

收率为 39%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (q, $J = 8.1$ Hz, 3H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.0, 4.7$ Hz, 1H), 4.47 – 4.34 (m, 2H), 4.22 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.27 (s, 1H), 2.87 (ddd, $J = 31.9, 19.7, 9.4$ Hz, 2H), 2.62 – 2.53 (m, 1H), 2.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 5H), 1.94 (dd, $J = 23.7, 11.7$ Hz, 2H), 1.87 – 1.57 (m, 7H).

15

实施例 153: 3-(4-(4-(6-氯-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-)-4-氧代丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮(**153**)



合成方法同 *N*-(3-氯-4-甲基苯基)-4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丁酰胺, 最终得到 18mg, 白色固体, 收率为

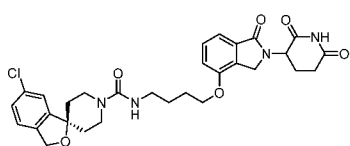
20

23%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 7.8$

Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 4H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.48 – 4.36 (m, 2H), 4.24 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.27 (s, 1H), 2.99 – 2.79 (m, 2H), 2.65 – 2.52 (m, 3H), 2.48 – 2.35 (m, 1H), 2.01 (dt, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 3H), 1.82 (ddd, $J = 19.2, 17.3, 8.8$ Hz, 2H), 1.63 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H).

25

实施例 154: 6-氯-N-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-氧)-丁基)-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-甲酰胺 (**154**)



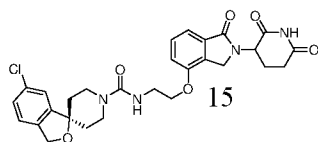
5

制备方法同 1-(3-氯-4-甲基苯基)-3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-氧)乙基)脲，白色固体化合物，

50.6mg, 收率 65%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 3H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.54 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.39 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.14 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.95 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.12 (dd, $J = 12.4, 6.7$ Hz, 2H), 2.99-2.85 (m, 3H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.44 (dd, $J = 17.5, 8.9$ Hz, 1H), 2.04 – 1.92 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 4H), 1.62-1.55 (m, 4H).

10

实施例 155: 6-氯-N-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-氧)乙基)-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-甲酰胺 (**155**)



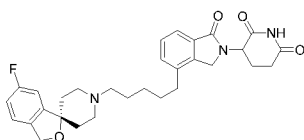
15

制备方法同 1-(3-氯-4-甲基苯基)-3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-氧)乙基)脲，白色固体化合物，49mg, 收

率 60%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 4H), 6.76 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.39 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.96 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.43 (dd, $J = 11.5, 5.8$ Hz, 2H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.94 – 2.86 (m, 1H), 2.58 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.79 (td, $J = 13.0, 4.5$ Hz, 2H), 1.58 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H).

20

实施例 156: 3-(4-(5-(6-氟-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-)-戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (**156**)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吡咯啉-2-)

吡啶-2,6-二酮, 37mg, 收率 37%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ

11.00 (s, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.29 (dd, $J =$

8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.18 – 7.06 (m, 2H), 5.14 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.47 (d, $J =$

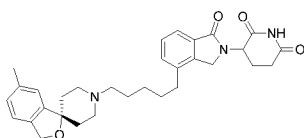
17.4 Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.00 – 2.79 (m, 3H), 2.68-2.56(m, 3H), 2.38 (dt, $J =$

26.6, 15.4 Hz, 5H), 2.05-1.91 (m,3H), 1.63 (d, $J = 11.3$ Hz, 4H), 1.58 – 1.48 (m, 2H), 1.35 (dd,

$J = 15.8, 6.9$ Hz, 2H).

实施例 157: 3-(4-(5-(6-甲基-3*H*-螺[异苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-)戊基)-1-氧代异吡咯啉-2-)吡

啶-2,6-二酮 (**157**)



制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吡咯啉-2-)

吡啶-2,6-二酮, 27.5mg, 收率 28%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ

11.00 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 5.4, 3.1$ Hz, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 2H),

7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H),

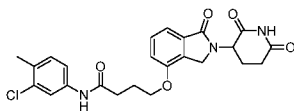
4.91 (s, 2H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 2.80 (d,

$J = 10.8$ Hz, 2H), 2.70 – 2.56 (m,3H), 2.47 – 2.27 (m, 8H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.92 – 1.81 (m,

2H), 1.69 – 1.47 (m, 6H), 1.40 – 1.30 (m, 2H).

实施例 158: N-(3-氯-4-甲基苯基)-4-((2-(2,6-二氧代吡啶-3-)-1-氧代异吡咯啉-4-)氧)丁酰胺

(**158**)



步骤 1: 将 4-溴丁酸 (3.0g, 16.57mmol, 1.0eq) 溶于 20mL

无水四氢呋喃中, 冷却到-40 °C, 逐滴加入三氟乙酸酐 (6.96g,

33.14mmol, 2.0eq), -40 °C 搅拌 30 分钟, 加入叔丁醇 (9.83g, 132.56mmol, 8.0eq) 逐

渐升值室温, 反应过夜。反应完成后, 将反应体系倒入饱和碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃

取, 饱和氯化钠洗涤, 减压浓缩得到 3.75g 淡黄色油状物, 收率为 95%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

CDCl_3) δ 3.41 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

步骤 2: 将 5-氨基-4-(4-羟基-1-氧代异吡啶啉-2-)-5-氧代戊酸甲酯 (400mg, 1.37mmol, 1.0eq), 4-溴丁酸叔丁酯 (1.62g, 6.85mmol, 5.0eq) 溶于 20mL DMSO 中, 加入无水碳酸钾 (379mg, 2.74mmol, 2.0eq), 50 °C 反应 24 小时。反应完成后, 乙酸乙酯稀释, 饱和氯化钠洗涤, 干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化得到 530mg 无色油状物, 收率为 86%。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.61 (s, 1H), 7.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J = 10.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.31 – 2.14 (m, 2H), 2.06 (ddd, $J = 13.7, 10.3, 6.5$ Hz, 1H), 1.79 – 1.62 (m, 2H), 1.38 (s, 3H).

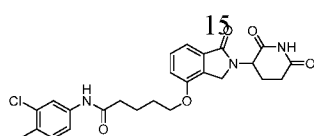
步骤 3: 将 5-氨基-4-(4-(4-(叔丁氧基)-4-氧代丁氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-)-5-氧代戊酸甲酯 (530mg, 1.18mmol, 1.0eq) 溶于 20mg 无水四氢呋喃中, 冰浴 15 分钟。加入叔丁醇钾 (146mg, 1.30mmol, 1.1eq), 冰浴下继续反应 90 分钟。反应完成后, 加入 50 μ L 甲酸淬灭反应。减压旋走溶剂, 柱层析纯化得到 463mg 黄色固体, 收率为 94%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.98 – 2.83 (m, 1H), 2.58 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J = 17.9, 8.8$ Hz, 2H), 2.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.03 – 1.92 (m, 1H), 1.85 – 1.54 (m, 6H), 1.40 – 1.36 (m, 13H).

步骤 4: 将 4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吡啶啉-4-)氧)丁酸叔丁酯 (463mg, 1.11mmol) 置于 100mL 圆底烧瓶中, 加入 20mL 盐酸二氧六环溶液, 室温反应 30 分钟。反应完成后, 旋走溶剂, 无需进一步纯化直接投下一步; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.41 – 4.32 (m, 1H), 4.23 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.59 – 3.54 (m, 1H), 2.90 (ddd, $J = 13.6, 11.9, 5.4$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 2.47

- 2.35 (m, 1H), 2.33 - 2.25 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.71 (ddd, $J = 19.0, 13.1, 5.6$ Hz, 4H).

步骤 5: 将 4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丁酸 (50mg, 0.139mmol, 1.0eq) 溶于 3mL 二甲基亚砜中, 加入 3-氯-4-甲基苯胺 (0.208mmol, 1.5eq), O-(7-氮苯并三氮唑)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯 (79mg, 0.208mmol, 1.5eq), 1-羟基苯并三唑 (28mg, 0.208mmol, 1.5eq), 三乙胺 (141mg, 1.39mmol, 10eq) 室温反应小时。反应完成后, 乙酸乙酯稀释, 饱和氯化钠洗涤, 薄层色谱和高效液相色谱纯化得到产物 18mg, 白色固体, 收率为 26%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (dd, $J = 8.2, 3.6$ Hz, 2H), 5.07 (dd, $J = 13.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 17.1$ Hz, 3H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 - 1.87 (m, 4H), 1.24 (s, 2H).

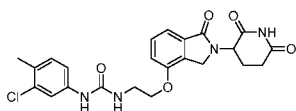
实施例 159: *N*-(3-氯-4-甲基苯基)-5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)戊酰胺 (159)



合成方法同 *N*-(3-氯-4-甲基苯基)-4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)丁酰胺, 最终得到 14mg 白色固体, 收率为 21%;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.10 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.56 (d, $J = 19.3$ Hz, 1H), 2.46 - 2.32 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.78 (d, $J = 3.5$ Hz, 4H).

实施例 160: 1-(3-氯-4-甲基苯基)-3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)氧)乙基)脲 (160)



步骤 1: 5-氨基-4-(4-(2-(叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-5-氧代戊酸甲酯 (500mg, 1.71mmol), N-BoC-2-氨基乙醇 (413mg, 2.56mmol)

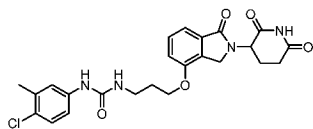
以及三苯基膦 (672mg, 2.56mmol) 溶解于干燥的四氢呋喃 (30mL) 中, 室温搅拌下加入 DIAD(504 μ L, 2.56mmol), 所得反应液室温下搅拌反应 30 分钟, 反应完毕, 减压除去溶剂, 所得残余物经硅胶柱层析得到 5-氨基-4-(4-(2-(叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-5-氧代戊酸甲酯 468mg, 63%。

步骤 2: 将 5-氨基-4-(4-(2-(叔丁氧羰基氨基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-5-氧代戊酸甲酯 (468mg, 1.07mmol) 溶解于干燥的四氢呋喃中 (40mL), 将反应液冷却至 0 °C, 搅拌条件下加入叔丁醇钾 (133mg, 1.18mmol), 继续于冰浴冷却条件下搅拌反应 10 分钟, 反应完毕, 反应液用 60 μ L 甲酸淬灭, 减压除去溶剂, 残余物经硅胶柱层析得到目标产物 350mg, 81%。

步骤 3: 将步骤 2 所得产物溶解于 20mL 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液中, 室温下搅拌反应 2 小时, 反应完毕, 减压除去溶剂得到目标产物为白色粉末固体。

步骤 4: 3-(4-(2-氨基乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 盐酸盐 (50mg, 0.147mmol) 溶解于 3mL 干燥 DMSO 中, 向反应液中依次加入三乙胺 (61 μ L, 0.44mmol) 和 3-氯-4-甲基苯基异氰酸酯 (37mg, 0.22mmol), 所得反应液 40 °C 加热条件下反应 3 小时, 反应完毕, 所得反应液经 HPLC 分离得到目标产物 1-(3-氯-4-甲基苯基)-3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧)乙基)脲 48 mg, 收率 69 %; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.21 – 7.00 (m, 4H), 6.46 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.49 (dd, $J = 5.4, 1.9$ Hz, 2H), 2.91 (ddd, $J = 17.6, 13.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.58 (dt, $J = 6.8, 3.3$ Hz, 1H), 2.33 (ddd, $J = 26.6, 13.4, 4.5$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.03 – 1.91 (m, 1H)。

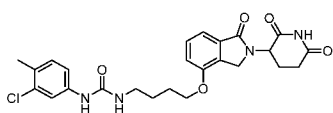
实施例 161: 1-(4-氯-3-甲基苯基)-3-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-氧)丙基)脲 (161)



制备方法同 1-(3-氯-4-甲基苯基)-3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-氧)乙基)脲, 得到白色固体化合物, 13.2mg,

收率 31%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.64 – 8.55 (m, 1H), 7.64 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.09 (dd, $J = 13.3, 5.2$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.33-3.24 (m, 2H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.63 – 2.55 (m, 1H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 3H).

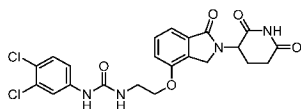
实施例 162: 1-(3-氯-4-甲基苯基)-3-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-氧)丁基)脲 (162)



制备方法同 1-(3-氯-4-甲基苯基)-3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-氧)乙基)脲, 白色固体化合物, 44.2mg,

收率 65%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 6.22 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.15 (dd, $J = 12.8, 6.6$ Hz, 2H), 2.96 – 2.85 (m, 1H), 2.56 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.47 – 2.36 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.76 (dd, $J = 14.3, 6.4$ Hz, 2H), 1.61 (dd, $J = 14.4, 6.9$ Hz, 2H).

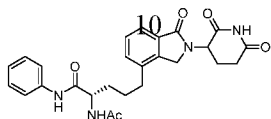
实施例 163: 1-(3,4-二氯苯基)-3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-氧)乙基)脲 (163)



制备方法同 1-(3-氯-4-甲基苯基)-3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶

-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-氧)乙基)脲, 白色固体化合物, 50mg, 收率 69%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.65-7.54 (m, H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 2H), 7.27 (ddd, $J = 13.5, 11.3, 5.0$ Hz, 3H), 6.56 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.55 – 3.47 (m, 1H), 2.91 (ddd, $J = 18.6, 13.6, 5.2$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J = 17.0$ Hz, 2H), 2.41 – 2.28 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 1H).

实施例 164: (2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-苯基戊酰胺 (164)



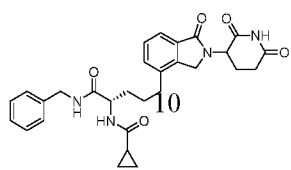
步骤 1: 将苯胺 (15 μL , 0.163mmol) 和化合物(2*R*)-2-叔丁氧羰基氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-戊酸 (50mg, 0.109mmol) 溶解于 10mL 二氯甲烷中, 室温搅拌条件下依次加入三乙胺(46 μL , 0.326mmol)、HOBt(mg, mmol)以及 HATU (62mg, 0.163mmol), 反应液室温下搅拌反应 2 小时, LC-MS 监测反应完毕, 将反应液用乙酸乙酯稀释, 饱和氯化钠溶液洗涤, 乙酸乙酯层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 所得粗品直接用于下一步。

步骤 2: 将步骤 1 得到的反应粗品溶解于 10mL 氯化氢的 1,4-二氧六环饱和溶液, 反应液在室温下反应 2 小时, LC-MS 监测反应完毕, 减压除去溶剂, 残余物用乙酸乙酯稀释, 依次用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压干燥得到反应粗品直接用于下一步反应。

步骤 3: 将步骤 2 中的反应粗品溶解于 10mL 干燥的二氯甲烷中, 室温搅拌下依次加入三乙胺(152 μL , 1.09mmol)和乙酰氯 (16 μL , 0.218mmol), 反应液继续于室温下搅拌反应过夜, LC-MS 监测反应完毕, 减压除去溶剂, 残余物溶解于乙酸乙酯中, 依次用饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠溶液洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压干燥, 所得粗品经反相 HPLC 分离得到(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-苯基戊酰胺 10.2 mg, 收率 19%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.95 (s, 1H), 10.08

(d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 3H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.29 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 12.1, 6.8$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 17.1, 6.3$ Hz, 1H), 2.99 – 2.85 (m, 1H), 2.73 – 2.56 (m, 3H), 2.30 (dtd, $J = 16.3, 12.3, 3.0$ Hz, 1H), 2.05 – 1.92 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.80 – 1.50 (m, 4H).

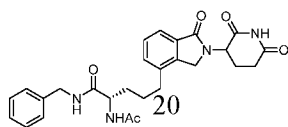
实施例 165: *N*-((2*S*)-1-(苄氨基)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-1-氧代戊基-2-)-环丙基甲酰胺(**165**)



合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-苄基戊酰胺, 20.1 mg, 收率 60%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 8.48 (dd, $J = 9.2, 5.9$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.2$

Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 10.4, 4.2$ Hz, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 3H), 5.75 (s, 2H), 5.14 (ddd, $J = 8.5, 4.9, 4.1$ Hz, 1H), 4.48 – 4.34 (m, 2H), 4.33 – 4.20 (m, 3H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 2.63 (dd, $J = 19.4, 12.7$ Hz, 3H), 2.46 – 2.29 (m, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.79 – 1.49 (m, 5H), 0.73 – 0.57 (m, 4H).

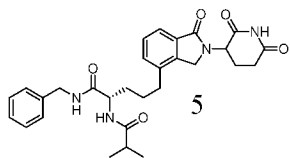
实施例 166: (2*S*)-2-乙酰氨基-*N*-苄基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-戊酰胺 (**166**)



合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-苄基戊酰胺, 10.2 mg, 收率 18%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 8.46 (td, $J = 5.7, 2.6$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.1$

Hz, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 2H), 7.33 – 7.17 (m, 3H), 5.14 (ddd, $J = 13.0, 5.7, 1.1$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 17.4, 7.0$ Hz, 1H), 4.36 – 4.23 (m, 3H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.69 – 2.57 (m, 3H), 2.37 (ddd, $J = 18.1, 10.9, 5.9$ Hz, 1H), 2.05 – 1.94 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.63 (ddd, $J = 35.4, 18.8, 7.9$ Hz, 4H).

实施例 167: (2*S*)-*N*-苄基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-2-异丁酰胺基戊酰胺 (167)

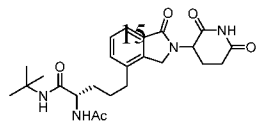


合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-苄基戊酰胺, 12.3 mg, 收率 36 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 8.42 (dd, $J = 9.5, 5.9$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J = 6.9, 3.5$ Hz, 3H), 5.14 (ddd, $J = 13.2, 5.0, 3.1$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 17.1, 6.0$ Hz, 1H), 4.38 – 4.31 (m, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 3H), 2.99 – 2.87 (m, 1H),

10

2.69 – 2.56 (m, 3H), 2.49 – 2.43 (m, 1H), 2.37 (ddd, $J = 17.8, 11.3, 4.4$ Hz, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.72 (dt, $J = 8.9, 5.6$ Hz, 1H), 1.66 – 1.45 (m, 3H), 0.98 (dd, $J = 6.8, 3.2$ Hz, 6H).

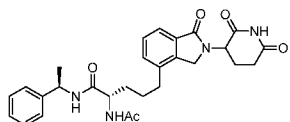
实施例 168: (2*S*)-2-乙酰氨基-*N*-叔丁基-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-戊酰胺 (168)



合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-苄基戊酰胺, 6.3 mg, 收率 13 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.45 (dt, $J = 7.4, 6.9$ Hz, 2H), 5.15 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 17.1, 7.2$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 18.7, 8.9$ Hz, 2H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.70 – 2.56 (m, 3H), 2.40 (ddd, $J = 28.4, 14.4, 5.0$ Hz, 1H), 2.02 (dt, $J = 12.1, 4.9$ Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.66 – 1.43 (m, 4H), 1.23 (d, $J = 0.8$ Hz, 9H).

20

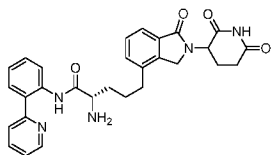
实施例 169: (2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-((*R*)-1-苯乙基)戊酰胺 (169)



合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异

吡啶啉-4-)-N-苯基戊酰胺, 17.3 mg, 收率 53 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (dd, $J = 8.0, 5.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 6.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 4.3$ Hz, 4H), 7.26 – 7.18 (m, 1H), 5.15 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.95 – 4.85 (m, 1H), 4.45 (dd, $J = 17.2, 6.5$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 14.4, 6.6$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.94 (ddd, $J = 17.5, 13.8, 5.4$ Hz, 1H), 2.74 – 2.58 (m, 3H), 2.41 (ddd, $J = 16.8, 13.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.02 (ddd, $J = 9.6, 4.7, 2.2$ Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.75 – 1.51 (m, 4H), 1.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

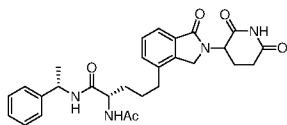
实施例 170: (2*S*)-2-氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吡啶啉-4-)-*N*-(2-(吡啶-2-)-苯基)戊酰胺 (170)



合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吡啶啉-4-)-*N*-苯基戊酰胺, 用三氟乙酸脱完保护基后直接用 HPLC 分离, 37 mg, 收率 66 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 8.63

(t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.90 (tt, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.73 (dt, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.23 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 13.2, 4.8$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.99 – 2.84 (m, 1H), 2.69 – 2.55 (m, 3H), 2.39 – 2.22 (m, 1H), 1.98 (dd, $J = 11.4, 6.1$ Hz, 1H), 1.87 – 1.72 (m, 1H), 1.63 (s, 3H).

实施例 171: (2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吡啶啉-4-)-*N*-((*S*)-1-苯乙基)戊酰胺 (171)



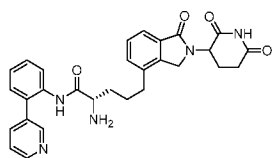
合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吡啶啉-4-)-*N*-苯基戊酰胺, 制备方法同实施例 127, 16.0 mg, 收率

49 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.44 (td, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J =$

7.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 5H), 5.13 (ddd, $J = 13.2, 5.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.96 – 4.85 (m, 1H), 4.44 – 4.33 (m, 2H), 4.23 (dd, $J = 17.1, 9.9$ Hz, 1H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 2.64 (ddd, $J = 13.5, 7.7, 4.6$ Hz, 3H), 2.45 – 2.31 (m, 1H), 1.99 (ddd, $J = 6.8, 5.2, 2.2$ Hz, 1H), 1.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H), 1.69 – 1.41 (m, 4H), 1.34 (dd, $J = 7.0, 2.7$ Hz, 3H).

5

实施例 172: (2*S*)-2-胺基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-(2-(吡啶-3-)苯基)戊酰胺 (172)



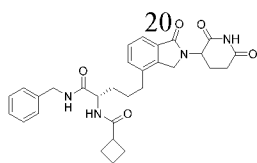
10

合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-苯基戊酰胺, 用三氟乙酸脱完保护基后直接用 HPLC 分离, 38 mg, 收率 68 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 8.58 (s,

1H), 8.54 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 4H), 7.34 (dd, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 6.8, 5.2$ Hz, 1H), 2.99 – 2.85 (m, 1H), 2.66 – 2.54 (m, 3H), 2.45 – 2.31 (m, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 1H), 1.57 (dt, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 2H), 1.51 – 1.40 (m, 1H).

15

实施例 173: *N*-((2*S*)-1-(苄胺)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-1-氧代戊基-2-)环丁基甲酰胺 (173)



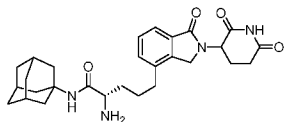
合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-苯基戊酰胺, 12.8 mg, 收率 37 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.43 (dd, $J = 9.3, 5.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.2$

Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 10.3, 4.3$ Hz, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 3H), 5.75 (s, 2H), 5.18 – 5.10 (m, 1H), 4.43 (dd, $J = 17.2, 6.3$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 13.7, 7.9$ Hz, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 3H), 3.09 (p, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.00

25

- 2.85 (m, 1H), 2.71 - 2.56 (m, 3H), 2.39 (tdd, $J = 16.9, 8.3, 3.8$ Hz, 1H), 2.18 - 1.93 (m, 5H),
1.87 (dt, $J = 17.6, 8.7$ Hz, 1H), 1.74 (ddd, $J = 14.4, 9.0, 3.5$ Hz, 2H), 1.63 - 1.49 (m, 3H).

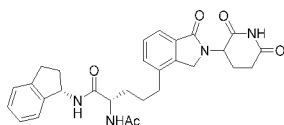
5 实施例 174: (2*S*)-*N*-((3*R*,5*R*,7*R*)-金刚烷-1-)-2-氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚
啉-4-)-戊酰胺 (174)



合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异
吲哚啉-4-)-*N*-苯基戊酰胺, 用三氟乙酸脱完保护基后直接用 HPLC 分

10 离, 51 mg, 收率 94%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H),
7.58 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.15 (dd, $J = 13.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.45
(d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 17.0, 4.2$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.71 - 3.64 (m,
1H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.71 - 2.56 (m, 3H), 2.39 (ddd, $J = 26.3, 13.2, 4.3$ Hz, 1H), 2.06 -
1.90 (m, 2H), 1.63 (ddd, $J = 68.6, 36.4, 13.9$ Hz, 17H).

15 实施例 175: (2*S*)-2-乙酰氨基-*N*-((*S*)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异
吲哚啉-4-)-戊酰胺 (175)

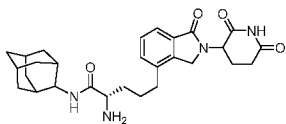


合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异
吲哚啉-4-)-*N*-苯基戊酰胺, 16.8 mg, 收率 50%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

20 DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.2, 3.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 6.9$
Hz, 1H), 7.44 (dt, $J = 7.4, 6.9$ Hz, 2H), 7.26 - 7.09 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.27 (q, J
= 8.1 Hz, 1H), 5.13 (ddd, $J = 13.3, 4.8, 3.8$ Hz, 1H), 4.36 (ddd, $J = 32.6, 31.1, 17.1$ Hz, 3H),
2.99 - 2.85 (m, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.72 - 2.55 (m, 3H), 2.45 - 2.29 (m, 2H), 1.98 (dddd,
 $J = 15.4, 9.8, 4.8, 2.6$ Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.82 - 1.68 (m, 2H), 1.63 (dd, $J = 18.5, 6.0$ Hz,
3H).

25 实施例 176: (2*S*)-*N*-((1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-金刚烷-2-)-2-氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲

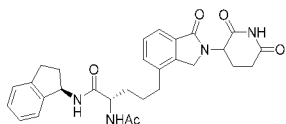
咪啉-4-)-戊酰胺 (176)



合成方法同(2S)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异
咪啉-4-)-N-苯基戊酰胺, 用三氟乙酸脱完保护基后直接用 HPLC 分

离, 47 mg, 收率 87 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (d, $J =$
5 7.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.15 (dd, $J = 13.3, 4.9$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 17.1$
Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 17.1, 3.2$ Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.02 – 2.87 (m, 1H), 2.70 – 2.57 (m, 3H),
2.46 – 2.31 (m, 1H), 2.01 (s, 4H), 1.89 (s, 6H), 1.73 – 1.48 (m, 10H).

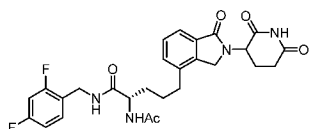
实施例 177: (2S)-2-乙酰氨基-N-((R)-2,3-二氢-1H-茚-1-)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异
10 咪啉-4-)-戊酰胺 (177)



合成方法同合成方法同(2S)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶
-3-)-1-氧代异咪啉-4-)-N-苯基戊酰胺, 24.3 mg, 收率 72 %; ^1H

NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H),
15 7.58 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 2H), 7.29 – 7.12 (m, 4H), 5.33 – 5.21 (m, 1H), 5.15
(dd, $J = 13.0, 4.4$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 17.4, 6.7$ Hz, 1H), 4.30 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.92 (ddd,
 $J = 13.1, 10.9, 3.5$ Hz, 2H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 2.72 – 2.57 (m, 3H), 2.46 – 2.29 (m, 2H), 2.02
(dd, $J = 8.8, 4.7$ Hz, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.51 (m, 3H).

实施例 178: (2S)-2-乙酰氨基-N-(2,4-二氟苄基)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异咪啉
20 -4-)-戊酰胺 (178)

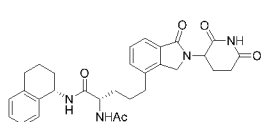


合成方法同(2S)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代
异咪啉-4-)-N-苯基戊酰胺, 37 mg, 收率 65 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 8.48 (td, $J = 5.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J =$
25 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H),
7.32 (td, $J = 8.6, 6.8$ Hz, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 7.02 (td, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J =$

13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 17.0, 4.8$ Hz, 1H), 4.34 – 4.23 (m, 4H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.68 – 2.55 (m, 3H), 2.40 (ddd, $J = 16.7, 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.73 – 1.64 (m, 1H), 1.62 – 1.48 (m, 3H).

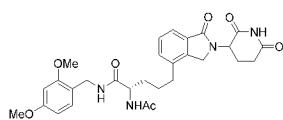
- 5 **实施例 179:** (2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-((*S*)-1,2,3,4-四氢萘基-1-)-戊酰胺 (179)



合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-苯基戊酰胺, 22.4 mg, 收率 67 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO)

10 δ 10.99 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.44 (dt, $J = 7.5, 6.9$ Hz, 2H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 7.06 (dt, $J = 12.5, 5.3$ Hz, 3H), 5.13 (ddd, $J = 13.2, 4.9, 3.3$ Hz, 1H), 4.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.36 (ddd, $J = 37.5, 31.1, 17.1$ Hz, 3H), 2.92 (tdd, $J = 17.3, 5.1, 1.6$ Hz, 1H), 2.80 – 2.55 (m, 5H), 2.46 – 2.30 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.91 – 1.80 (m, 5H), 1.77 – 1.55 (m, 6H).

- 15 **实施例 180:** (2*S*)-2-乙酰氨基-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-戊酰胺 (180)

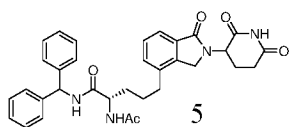


合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-苯基戊酰胺, 39.3 mg, 收率 65 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO)

20 δ 11.03 (s, 1H), 8.20 (td, $J = 5.9, 1.9$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 12.9, 4.9$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 17.0, 6.9$ Hz, 1H), 4.38 – 4.32 (m, 1H), 4.28 (dd, $J = 17.1, 3.9$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 15.2, 5.8$ Hz, 1H), 4.10 (ddd, $J = 15.4, 5.7, 1.6$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.01 – 2.87 (m, 1H), 2.72 – 2.56 (m, 3H), 2.47 – 2.31 (m, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.75 – 1.47 (m, 4H).

25

实施例 181: (2*S*)-2-乙酰氨基-*N*-二苯甲基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)戊酰胺 (**181**)

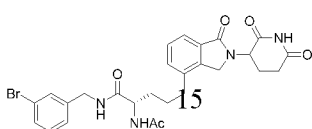


合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-苯基戊酰胺, 21.5 mg, 收率 58 %; ^1H NMR (400

MHz, DMSO) δ 11.00 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.92 (dd, $J = 8.5, 5.9$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.38 – 7.18 (m, 10H), 6.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 12.9, 5.2$ Hz, 1H), 4.49 (dt, $J = 7.8, 5.2$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 17.1, 2.3$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 17.1, 7.2$ Hz, 1H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.69 – 2.56 (m, 3H), 2.45 – 2.29 (m, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.74 – 1.44 (m, 4H).

10

实施例 182: (2*S*)-2-乙酰氨基-*N*-(3-溴苄基)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)戊酰胺(**182**)

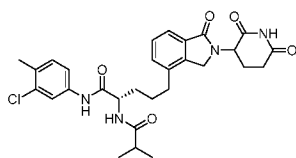


合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-苯基戊酰胺, 38.8 mg, 收率 63 %; ^1H NMR (400

MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 8.54 (td, $J = 6.1, 2.3$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 4H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 5.14 (ddd, $J = 13.3, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 17.2, 7.6$ Hz, 1H), 4.30 (ddd, $J = 17.4, 11.1, 4.4$ Hz, 4H), 3.00 – 2.87 (m, 1H), 2.72 – 2.56 (m, 3H), 2.47 – 2.31 (m, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.71 (dt, $J = 11.5, 7.0$ Hz, 1H), 1.64 – 1.51 (m, 3H).

20

实施例 183: (2*S*)-*N*-(3-氯-4-甲基苯基)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-2-异丁酰氨基戊酰胺 (**183**)



合成方法同(2S)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲啉-4-)-N-苯基戊酰胺, 26.5 mg, 收率 44%; ^1H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 11.00 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 10.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.03 (d,

$J = 7.7$ Hz, 1H), 7.83 – 7.77 (m, 1H), 7.57 (dd, $J = 6.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 7.36

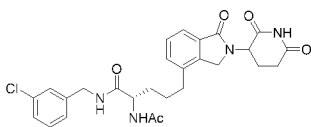
(dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.7, 5.7$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J =$

17.0, 11.7 Hz, 2H), 4.28 (dd, $J = 17.1, 5.4$ Hz, 1H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.68 (t, $J = 7.1$ Hz,

2H), 2.65 – 2.55 (m, 2H), 2.34 (ddd, $J = 15.4, 13.2, 5.0$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.05 – 1.94 (m,

1H), 1.82 – 1.53 (m, 4H), 1.05 – 0.93 (m, 6H).

10 **实施例 184:** (2S)-2-乙酰氨基-N-(3-氯苄基)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲啉-4-)-戊酰胺 (184)



合成方法同(2S)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代

异吲啉-4-)-N-苯基戊酰胺, 34 mg, 收率 60%; ^1H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 8.54 (td, $J = 5.9, 2.4$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.1$

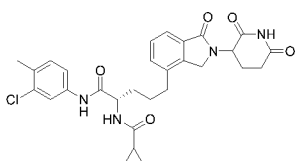
15 Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 7.3$

Hz, 1H), 5.14 (ddd, $J = 13.5, 4.8, 1.0$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 17.2, 7.3$ Hz, 1H), 4.35 – 4.22 (m,

4H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.72 – 2.56 (m, 3H), 2.47 – 2.31 (m, 1H), 2.00 (dd, $J = 10.4, 5.7$ Hz,

1H), 1.85 (s, 3H), 1.77 – 1.65 (m, 1H), 1.65 – 1.49 (m, 3H).

20 **实施例 185:** N-((2S)-1-((3-氯-4-甲基苯基)胺基)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲啉-4-)-1-氧代戊基-2-)-环丙基甲酰胺 (185)



合成方法同(2S)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代

异吲啉-4-)-N-苯基戊酰胺, 21.9 mg, 收率 36%; ^1H NMR (400

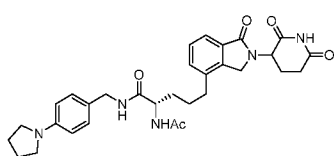
MHz, DMSO) δ 11.00 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 10.22 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H),

25 8.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 3.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 5.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.49 –

7.42 (m, 2H), 7.36 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 14.0, 4.9$ Hz, 1H), 4.50 – 4.37 (m, 2H), 4.28 (dd, $J = 17.1, 7.1$ Hz, 1H), 3.00 – 2.87 (m, 1H), 2.69 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.44 – 2.29 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (tdd, $J = 9.9, 6.2, 3.9$ Hz, 1H), 1.83 – 1.55 (m, 5H), 0.65 (dd, $J = 6.1, 2.6$ Hz, 4H).

5

实施例 186: (2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-(4-(吡咯烷-1-基)苄基)戊酰胺 (**186**)



10

合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代

异吲哚啉-4-)-*N*-苄基戊酰胺, 32 mg, 收率 52 %; ^1H NMR (400

MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 8.31 (td, $J = 5.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.01 (dd,

$J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H),

7.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.43 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 2H), 5.14 (dd, $J = 13.5, 5.2$ Hz, 1H), 4.42

(dd, $J = 17.1, 10.4$ Hz, 1H), 4.29 (ddd, $J = 22.5, 11.9, 4.6$ Hz, 2H), 4.20 – 4.04 (m, 2H), 3.16 (td,

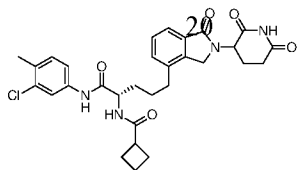
$J = 6.4, 2.2$ Hz, 4H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.60 (dt, $J = 5.9, 4.6$ Hz, 3H), 2.46 – 2.31 (m, 1H),

2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.96 – 1.90 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.73 – 1.64 (m, 1H), 1.61 – 1.49 (m,

3H).

15

实施例 187: *N*-((2*S*)-1-((3-氯-4-甲基苯基)胺基)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-1-氧代戊基-2-)-环丁基甲酰胺 (**187**)



合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代

异吲哚啉-4-)-*N*-苄基戊酰胺, 24.2 mg, 收率 39 %; ^1H NMR (400

MHz, DMSO) δ 11.00 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 10.18 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H),

7.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 3.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 6.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.49 –

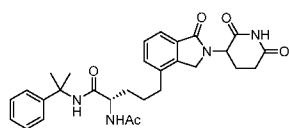
7.40 (m, 2H), 7.36 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.12 (ddd, $J = 13.3, 5.0,$

1.5 Hz, 1H), 4.47 – 4.35 (m, 2H), 4.27 (dd, $J = 17.1, 5.2$ Hz, 1H), 3.11 (p, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.01

25

- 2.87 (m, 1H), 2.67 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 3H), 1.87 (dt, $J = 17.7, 8.7$ Hz, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.70 - 1.53 (m, 3H).

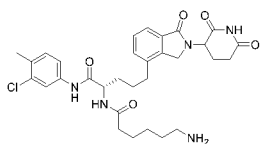
5 **实施例 188:** (2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-(2-苯基丙基-2-)-戊酰胺 (**188**)



合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-苯基戊酰胺, 36.5 mg, 收率 65 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.1$ Hz,

10 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.47 (ddd, $J = 13.4, 9.8, 4.2$ Hz, 2H), 7.29 (dd, $J = 5.7, 4.2$ Hz, 2H), 7.23 (td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 5.15 (ddd, $J = 13.1, 5.1, 1.3$ Hz, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 2H), 4.28 (dd, $J = 17.3, 6.2$ Hz, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.71 - 2.57 (m, 3H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.72 - 1.45 (m, 10H).

15 **实施例 189:** 6-氨基-*N*-((2*S*)-1-((3-氯-4-甲基苯基)氨基)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-1-氧代戊基-2-)-己酰胺 (**189**)

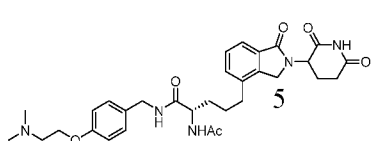


合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-苯基戊酰胺, 23.9 mg, 收率 37 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 6.9$ Hz,

20 1H), 7.83 (dd, $J = 8.8, 6.4$ Hz, 4H), 7.57 (dd, $J = 6.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 11.3, 10.3, 4.7$ Hz, 3H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 17.1, 11.9$ Hz, 2H), 4.28 (dd, $J = 17.1, 4.6$ Hz, 1H), 2.93 (ddd, $J = 17.6, 11.8, 4.9$ Hz, 1H), 2.70 (dt, $J = 19.6, 6.6$ Hz, 4H), 2.60 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.99 (dd, $J = 10.8, 5.2$ Hz, 1H), 1.84 - 1.57 (m, 4H), 1.51 (tt, $J = 15.6, 7.7$ Hz, 4H), 1.26

25 (dt, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 2H).

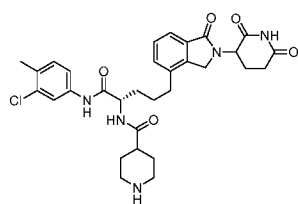
实施例 190: (2*S*)-2-乙酰氨基-*N*-(4-(2-(二甲氨基)乙氧基)苄基)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-戊酰胺 (190)



合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-苯基戊酰胺, 35.4 mg, 收率 56 %; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 8.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H),

8.16 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.14 (dd, *J* = 13.6, 4.8 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 16.8, 7.5 Hz, 1H), 4.34 – 4.23 (m, 2H), 4.22 – 4.14 (m, 2H), 4.04 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.00 – 2.87 (m, 1H), 2.76 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.61 (dd, *J* = 25.9, 7.7 Hz, 3H), 2.43 – 2.36 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.73 – 1.64 (m, 1H), 1.63 – 1.49 (m, 3H).

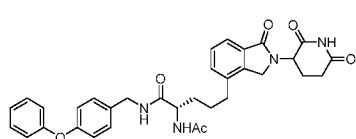
实施例 191: *N*-((2*S*)-1-((3-氯-4-甲基苯基)胺基)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-1-氧代戊基-2-)-哌啶-4-甲酰胺 (191)



合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-苯基戊酰胺, 33.8 mg, 收率 52 %; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.97 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.67 – 8.49 (m, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (t, *J* =

2.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.38 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 2H), 4.28 (dt, *J* = 5.9, 3.5 Hz, 1H), 3.30 – 3.17 (m, 2H), 3.01 – 2.76 (m, 3H), 2.68 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 2.37 (ddd, *J* = 26.3, 13.1, 4.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.00 (td, *J* = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 1.91 – 1.53 (m, 8H).

实施例 192: (2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-(4-苯氧基苄基)戊酰胺 (**192**)



5

合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-苯基戊酰胺, 39 mg, 收率 61 %; ¹H NMR (400

MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 8.49 (td, *J* = 5.9, 2.1 Hz, 1H), 8.06

(dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 4H), 7.24 (d, *J* = 8.6

Hz, 2H), 7.13 (td, *J* = 7.4, 0.5 Hz, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 4H), 5.14 (dd, *J* = 13.2, 5.0 Hz, 1H),

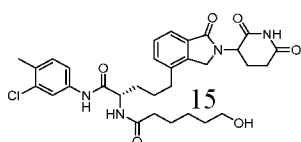
4.43 (dd, *J* = 17.2, 7.4 Hz, 1H), 4.32 (ddd, *J* = 13.6, 8.5, 3.6 Hz, 2H), 4.25 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H),

2.99 – 2.86 (m, 1H), 2.71 – 2.55 (m, 3H), 2.40 (ddd, *J* = 17.5, 13.8, 5.6 Hz, 1H), 2.00 (ddd, *J* =

10

8.4, 5.8, 3.2 Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.75 – 1.66 (m, 1H), 1.65 – 1.47 (m, 3H).

实施例 193: *N*-((2*S*)-1-(3-氯-4-甲基苯胺)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-1-氧代戊基-2-)-6-羟基己酰胺 (**193**)



15

合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-苯基戊酰胺, 白色固体化合物, 48mg, 收率 69%;

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 10.16 (d, *J* = 3.4 Hz,

1H), 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.57 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.41

(m, 2H), 7.36 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 13.3, 3.5 Hz, 1H),

4.47 – 4.37 (m, 2H), 4.29 (dt, *J* = 17.1, 5.6 Hz, 2H), 3.37 – 3.33 (m, 2H), 2.93 (t, *J* = 13.9 Hz,

20

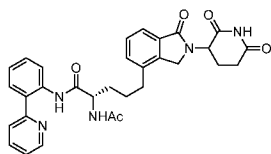
1H), 2.68 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.59 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.43 – 2.29 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.13

(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.99 (dd, *J* = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 1.78 – 1.56 (m, 4H), 1.48 (dt, *J* = 15.1, 7.5

Hz, 2H), 1.43 – 1.34 (m, 2H), 1.30 – 1.19 (m, 2H).

实施例 194: (2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-(2-(吡啶-2-基)戊基)戊酰胺 (**194**)

25



合成方法同(2S)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲

哚啉-4-)-N-苯基戊酰胺, 19.5 mg, 收率 67 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

DMSO) δ 12.17 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.72 – 8.68 (m, 1H), 8.43 (dd, $J =$

7.2, 1.9 Hz, 1H), 8.37 (dd, $J = 8.2, 0.6$ Hz, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H),

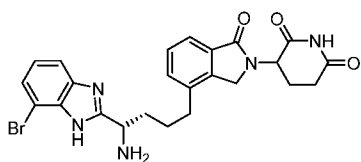
7.78 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 12.4, 9.6, 4.5$ Hz,

3H), 7.21 (td, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H),

4.33 – 4.22 (m, 2H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.71 – 2.56 (m, 3H), 2.44 – 2.27 (m, 1H), 1.99 (dtd, $J =$

12.5, 5.1, 2.4 Hz, 1H), 1.95 – 1.76 (m, 4H), 1.75 – 1.55 (m, 3H).

10 **实施例 195:** 3-(4-((S)-4-氨基-4-(7-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-)-丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 (195)



将 3-溴邻苯二胺 (75mg, 0.4 mmol), (2R)-2-叔丁氧羰基氨基

-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-戊酸 (92mg,

0.2mmol), HOBt(54mg, 0.4 mmol)溶解于 10mL 二氯甲烷中,

15 室温搅拌下加入三乙胺 (84 μL , 0.6mmol) 和 HATU(152mg, 0.4 mmol), 所得反应液继续于室温下搅拌反应 4 小时, LC-MS 监测缩合反应完毕。减压除去溶剂, 向所得残余物中加入乙酸 5mL, 将反应液温度升温至 110 $^{\circ}\text{C}$ 回流反应 2 小时, LC-MS 监测反应完毕。减压除去溶剂, 残余物经 HPLC 分离得到目标产物 3-(4-((S)-4-氨基-4-(7-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-)-

丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-)-哌啶-2,6-二酮 84 mg, 白色固体, 收率 82 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

20 DMSO) δ 7.56 (dd, $J = 8.2, 3.0$ Hz, 2H), 7.43 (q, $J = 7.6$ Hz, 3H), 7.14 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.12

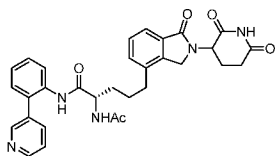
(dd, $J = 13.2, 4.9$ Hz, 1H), 4.50 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.31 (ddd, $J = 24.0, 19.8, 12.0$ Hz, 3H), 3.00

– 2.86 (m, 1H), 2.64 (dd, $J = 19.6, 12.5$ Hz, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.41 – 2.22 (m, 1H), 2.01 (dd, $J =$

14.6, 8.4 Hz, 3H), 1.75 – 1.54 (m, 2H).

25 **实施例 196:** (2S)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-N-(2-(吡啶-3-)

苯基)戊酰胺 (196)



合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲

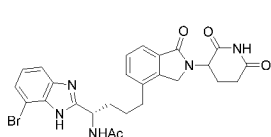
啉-4-)-*N*-苯基戊酰胺, 21.4 mg, 收率 70 %; ¹H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 11.02 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 9.53 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.55 – 8.52

(m, 1H), 8.49 (dt, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.74 (ddd, *J* = 7.7, 3.8, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 4H), 7.40 – 7.30 (m, 3H), 5.14 (dd, *J* = 12.5, 5.2 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 17.3, 9.0 Hz, 1H), 4.30 (ddd, *J* = 18.9, 13.1, 3.5 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.60 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.38 (ddd, *J* = 20.5, 14.9, 4.7 Hz, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.66 – 1.40 (m, 4H).

10

实施例 197: *N*-((1*S*)-1-(7-溴-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲啉-4-)-丁基)乙酰胺 (197)



15

3-(4-((*S*)-4-胺基-4-(7-溴-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-)-丁基)-1-氧代异吲啉

啉-2-)-哌啶-2,6-二酮(31mg, 0.061mmol)溶解于 10mL 干燥二氯甲烷中,

室温搅拌下依次加入三乙胺 (85μL, 0.61 mmol) 和乙酰氯 (5μL,

0.072mmol), 反应液继续于室温下搅拌反应 2 小时。反应完毕, 反应液用乙酸乙酯萃取,

有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压干燥, 所得粗品经 HPLC 分离得到产物 15.5 mg, 收

率 46 %; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.63 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.51 (d, *J* =

8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 5.3, 3.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.1, 5.2 Hz, 3H), 7.36 (dd, *J* = 7.6, 4.4

Hz, 1H), 7.09 (td, *J* = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 5.26 – 5.07 (m, 2H), 4.50 – 4.18 (m, 2H), 3.00 – 2.87 (m,

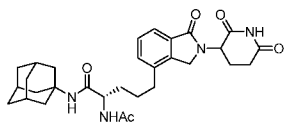
1H), 2.71 (dd, *J* = 16.9, 8.1 Hz, 2H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.35 (ddd, *J* = 12.5, 10.5, 4.4 Hz, 1H),

2.13 – 1.96 (m, 2H), 1.95 – 1.82 (m, 4H), 1.76 – 1.52 (m, 2H).

20

实施例 198: (2*S*)-2-乙酰氨基-*N*-((3*R*,5*R*,7*R*)-金刚烷-1-)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲啉-4-)-戊酰胺 (198)

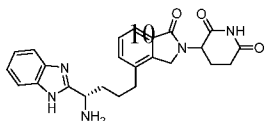
25



合成方法同(2S)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异
 吡啶啉-4-)-N-苯基戊酰胺, 15 mg, 收率 49 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J =$
 13.0, 10.7, 6.4 Hz, 3H), 5.15 (dd, $J = 13.4, 5.3$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 16.9, 6.6$ Hz, 1H), 4.33 –
 4.23 (m, 2H), 3.00 – 2.87 (m, 1H), 2.62 (ddd, $J = 19.9, 7.6, 3.5$ Hz, 3H), 2.46 – 2.32 (m, 1H),
 2.07 – 1.94 (m, 4H), 1.81 (d, $J = 2.1$ Hz, 9H), 1.67 – 1.43 (m, 10H).

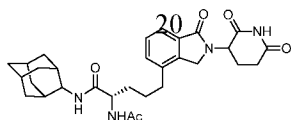
实施例 199: 3-(4-((S)-4-氨基-4-(1H-苯并[d]咪唑-2-)-丁基)-1-氧代异吡啶啉-2-)-哌啶-2,6-二
 酮 (199)



制备方法同 3-(4-((S)-4-氨基-4-(7-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-)-丁基)-1-
 氧代异吡啶啉-2-)-哌啶-2,6-二酮, 37 mg, 收率 43 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 5.6, 2.9$ Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.46 –
 7.40 (m, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 2H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 21.6, 17.2$ Hz,
 1H), 4.23 (dd, $J = 14.5, 7.8$ Hz, 2H), 2.98 – 2.85 (m, 1H), 2.70 – 2.56 (m, 3H), 2.30 (tdd, $J =$
 26.1, 13.0, 4.4 Hz, 2H), 1.96 (ddd, $J = 17.0, 12.2, 6.0$ Hz, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 1H), 1.73 – 1.55
 (m, 2H).

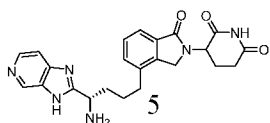
实施例 200: (2S)-2-乙酰氨基-N-((1S,3S,5S,7S)-金刚烷-2-)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代
 异吡啶啉-4-)-戊酰胺 (200)



合成方法同(2S)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异
 吡啶啉-4-)-N-苯基戊酰胺, 15.3 mg, 收率 47 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 7.3, 2.7$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J =$
 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 5.14 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (ddd, $J = 19.3, 15.4,$
 4.6 Hz, 2H), 4.27 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.01 – 2.85 (m, 1H), 2.73 –
 2.57 (m, 3H), 2.40 (ddd, $J = 22.7, 13.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.11 – 1.92 (m, 2H), 1.91 – 1.38 (m, 20H).

实施例 201: 3-(4-((S)-4-氨基-4-(3H-咪唑[4,5-c]吡啶-2-基)-丁基)-1-氧代吲哚啉-2-基)-2,6-二酮 (201)

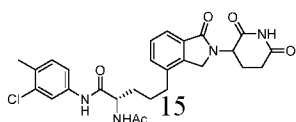


制备方法同 3-(4-((S)-4-氨基-4-(7-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二酮, 47 mg, 收率 54 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.04 (d, $J = 53.3$ Hz, 2H), 8.58 (dd, $J = 29.1, 6.2$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 51.3, 6.3$ Hz, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 5.12 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.55 – 4.39 (m, 1H), 4.34 – 4.21 (m, 1H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.76 – 2.58 (m, 3H), 2.44 – 2.30 (m, 1H), 2.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.05 – 1.87 (m, 1H), 1.78 – 1.61 (m, 2H).

10

实施例 202: (2S)-2-乙酰氨基-N-(3-氯-4-甲基苯基)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊酰胺 (202)

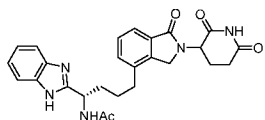


合成方法同(2S)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)-N-苯基戊酰胺, 34 mg, 收率 60 %; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 10.17 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 3.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 5.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 16.9, 13.3$ Hz, 2H), 4.27 (dd, $J = 17.1, 4.5$ Hz, 1H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.59 (ddd, $J = 7.4, 6.7, 2.4$ Hz, 1H), 2.42 – 2.29 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.99 (dd, $J = 12.4, 5.2$ Hz, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.80 – 1.53 (m, 4H).

20

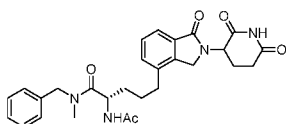
实施例 203: N-((1S)-1-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)丁基)酰胺 (203)



制备方法同 *N*-((1*S*)-1-(7-溴-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)丁基)乙酰胺, 18.5 mg, 收率 74 %; ¹H

NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 5.6, 2.9$ Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 2H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 21.6, 17.2$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 14.5, 7.8$ Hz, 2H), 2.98 – 2.85 (m, 1H), 2.70 – 2.56 (m, 3H), 2.30 (tdd, $J = 26.1, 13.0, 4.4$ Hz, 2H), 1.96 (ddd, $J = 17.0, 12.2, 6.0$ Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.89 – 1.78 (m, 1H), 1.73 – 1.55 (m, 2H).

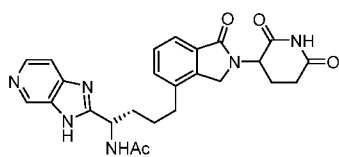
实施例 204: (2*S*)-2-乙酰氨基-*N*-苄基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-甲基戊酰胺 (204)



合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-苄基戊酰胺, 17 mg, 收率 52 %; ¹H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 8.20 (ddd, $J = 9.9, 9.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.17 – 5.09 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.64 – 4.18 (m, 4H), 2.99 – 2.75 (m, 4H), 2.64 (ddd, $J = 20.4, 15.7, 4.6$ Hz, 3H), 2.39 (ddd, $J = 22.0, 16.2, 7.2$ Hz, 1H), 2.01 (dd, $J = 10.9, 5.0$ Hz, 1H), 1.80 (d, $J = 34.8$ Hz, 3H), 1.73 – 1.40 (m, 4H).

实施例 205: *N*-((1*S*)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-1-(3*H*-咪唑[4,5-*c*]吡啶-2-)丁基)乙酰胺 (205)

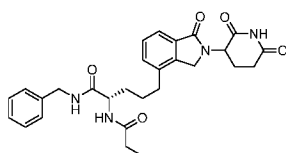


制备方法同 *N*-((1*S*)-1-(7-溴-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)丁基)乙酰胺, 9.2 mg, 收率 29 %; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 8.84 (s, 1H),

8.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 5.21 – 5.09 (m, 2H), 4.43 (t, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 17.1$

Hz, 1H), 3.01 – 2.88 (m, 1H), 2.76 – 2.57 (m, 3H), 2.45 – 2.29 (m, 1H), 2.13 – 1.96 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.76 – 1.59 (m, 2H).

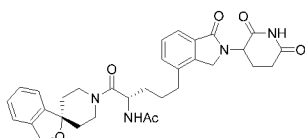
5 **实施例 206:** (2*S*)-*N*-苄基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-2-丙酰胺基戊酰胺 (206)



合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-苄基戊酰胺, 32 mg, 收率 58 %; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.8 Hz,

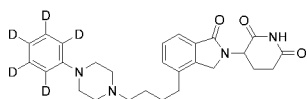
1H), 7.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 5.75 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 11.8, 3.1 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 17.0, 6.9 Hz, 1H), 4.38 – 4.20 (m, 4H), 3.01 – 2.85 (m, 1H), 2.61 (d, *J* = 19.4 Hz, 3H), 2.39 (dd, *J* = 27.6, 13.5 Hz, 1H), 2.14 (dd, *J* = 14.8, 7.2 Hz, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 1H), 1.77 – 1.46 (m, 4H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

15 **实施例 207:** *N*-((2*S*)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-1-氧-1-(3*H*-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-)戊基-2-)乙酰胺 (207)



合成方法同(2*S*)-2-乙酰氨基-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-)-1-氧代异吲哚啉-4-)-*N*-苄基戊酰胺, 32.3 mg, 收率 51 %; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 8.17 (dd, *J* = 18.4, 7.4 Hz, 1H), 7.64 –

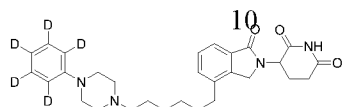
20 7.54 (m, 1H), 7.47 (dd, *J* = 6.9, 3.2 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H), 7.24 – 7.06 (m, 1H), 5.15 (dd, *J* = 13.2, 4.3 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 4.81 (dd, *J* = 7.5, 4.3 Hz, 1H), 4.55 – 4.23 (m, 3H), 3.88 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.32 – 3.24 (m, 1H), 3.04 – 2.82 (m, 2H), 2.80 – 2.55 (m, 3H), 2.41 (ddd, *J* = 22.3, 15.0, 9.5 Hz, 1H), 2.02 (dd, *J* = 14.8, 5.4 Hz, 1H), 1.85 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 1.78 – 1.48 (m, 7H).

实施例 208: 3-(1-氧代-4-(4-(4-(苯基-d5)哌嗪-1-)丁基)异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (208)

制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吲哚啉-2-)

哌啶-2,6-二酮, 9.8mg, 收率 14%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ

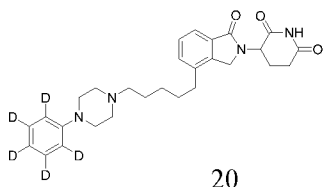
10.99 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.14 – 3.06 (m, 4H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.49 – 2.38 (m, 5H), 2.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.64 (dt, $J = 15.1, 7.5$ Hz, 2H), 1.51 (dt, $J = 14.3, 7.3$ Hz, 2H).

实施例 209: 3-(1-氧-4-(6-(4-(苯基-d5)哌嗪-1-)己基)异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (209)

制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吲哚啉

-2-)哌啶-2,6-二酮, 51.1mg, 收率 68%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.1, 4.6$ Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.32 (s, 4H), 3.14 – 3.06 (m, 4H), 2.98 – 2.85 (m, 1H), 2.69 – 2.56 (m, 3H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.52 – 1.41 (m, 2H), 1.38-1.32 (m, 4H).

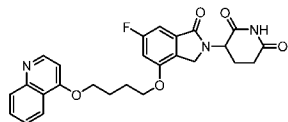
实施例 210: 3-(1-氧代-4-(5-(4-(苯基-d5)哌嗪-1-)戊基)异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (210)

制备方法同 3-(1-氧代-4-(5-(2-苯基吡咯啉-1-)戊基)吲哚啉-2-)

哌啶-2,6-二酮, 24mg, 收率 32.7%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ

11.00 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 5.9, 2.7$ Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 5.14 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.32 (s, 4H), 3.10 (s, 4H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 2.69 – 2.55 (m, 3H), 2.46 – 2.27 (m, 3H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.63 (dd, $J = 15.1, 7.7$ Hz, 2H), 1.56 – 1.46 (m, 2H), 1.36 (dd, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 2H).

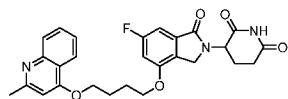
实施例 211: 3-(6-氟-1-氧-4-(4-(喹啉-4-氧)丁氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮(211)



制备方法同 3-(6-氟-4-(4-((2-甲基咪啉-4-)氧)丁氧基)-1-氧代异
 5 吡啉-2-)哌啶-2,6-二酮 (实施例 212), 得到白色固体 19.0mg, 收

率 43.2%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 11.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.11 – 7.02 (m, 2H), 5.08 (dd, $J = 13.4, 5.1$ Hz, 1H), 4.35 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.27 (dd, $J = 11.5, 5.3$ Hz, 3H), 4.14 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.63 – 2.55 (m, 1H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 2.11 – 1.91 (m, 5H).

10 **实施例 212:** 3-(6-氟-4-(4-((2-甲基咪啉-4-)氧)丁氧基)-1-氧代异吡啉-2-)哌啶-2,6-二酮
 (212)



步骤 1: 将 5-氟-2-甲基-3-硝基苯甲酸溶于 20ml 甲醇中, 冰浴条
 件下加入二氯亚砷(728ul, 10.04mmol), 升温至回流 3h, 反应完全后,

旋干, 乙酸乙酯稀释, 分别用饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠洗涤, 干燥, 得到目标产物 1.025g, 收率 96%。

15 步骤 2: 将 5-氟-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯 (1.02g, 4.8mmol) 溶于 20ml 甲醇中, 加入 10%Pd/C (110mg), 氢气常压室温反应过夜, TLC 监测反应完全后, 反应液抽滤, 固体用甲醇洗涤 (20ml \times 1), 滤液浓缩, 得到无色液体 3-氨基-5-氟-2-甲基-苯甲酸甲酯 918mg, 直接投下一步。

20 步骤 3: 3-氨基-5-氟-2-甲基-苯甲酸甲酯 (918mg, 粗品) 和 10% H_2SO_4 (1.54ml, 28.71mmol), 0 $^\circ\text{C}$ 条件下逐滴加入亚硝酸钠 (505mg, 7.32mmol) 的水溶液 (5ml), 相同温度反应 1h 后, 加入 50% H_2SO_4 (7.65ml, 143.55mmol), 升温至 100 $^\circ\text{C}$ 反应 1h, TLC 监测反应完全后, 反应液浓缩, 加入水 20ml 和乙酸乙酯 100ml, 摇匀分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (50ml \times 2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析得到产物 415mg, 两步收率 47%。

步骤 4: 将 5-氟-3-羟基-2-甲基-苯甲酸甲酯 (410mg, 2.23mmol) 溶于 20ml DMF, 0°C 条件下, 加入 60%氢化钠 (107mg, 2.67mmol), 反应 1h 后, 相同温度逐滴加入氯甲基甲醚(203ul, 2.67mmol), 滴加完后升至室温反应 2h, TLC 监测反应完全后, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 分液, 有机相依次用水和饱和氯化钠溶液洗涤, 干燥, 柱层析, 得到产物 430mg, 5 收率 84%.

步骤 5: 将 5-氟-3-甲氧基甲氧基-2-甲基苯甲酸甲酯 (425mg, 1.86mmol) NBS(398mg, 2.23mmol)溶于 15ml 四氯化碳, 然后加入 70%的过氧化苯甲酰 (65mg, 0.186mmol), 升温回流 3h, 减压浓缩, 经快速分离柱层析得到黄色固体 545mg, 收率 95.4%.

步骤 6: 将 2-溴甲基-5-氟-3-甲氧基甲氧基苯甲酸甲酯 (540mg, 1.76mmol) 和 4,5-二氨基-5-氧代戊酸甲酯盐酸盐.(413mg, 2.11mmol)的乙腈悬浊液 (20ml) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (873ul, 5.28mmol), 40°C 反应过夜, 反应完全后, 减压浓缩, 乙酸乙酯稀释, 依次用水用和饱和氯化钠洗涤, 干燥, 浓缩直接投下一步。

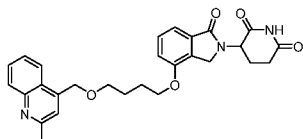
步骤 7: 将上一步的粗品置于 50ml 圆底烧瓶中, 加入 10ml 4M 的盐酸二氧六环和 1ml 甲醇, 室温反应 1h 后, 旋干, 柱层析得到目标产物 300mg, 两步收率 55%.

步骤 8: 将 5-胺基-4-(6-氟-4-羟基-1-氧代异吡啶啉-2-)-5-氧代戊酸甲酯 (35mg, 0.11mmol) 置于 50ml 圆底烧瓶中, 加入 4-((2-甲基喹啉-4-)氧)-1-丁醇(51mg, 0.22mmol, 2eq), 三苯基膦 (58mg, 0.22mmol, 2eq)。反应体系用氮气置换, 加入 5mL 干燥四氢呋喃。向反应体系中加入偶氮二甲酸二异丙酯 (43μL, 0.22mmol, 2eq)。室温反应 1h。TLC 监测反应完全后减压浓缩, 柱层析得到产物 56.8mg, 收率 98%。

步骤 9: 将上一步得到的产物 (56.8mg, 0.108mmol) 溶于干燥的 THF 中, °C 条件下加入叔丁醇钾 (13mg, 0.12mmol), 相同温度反应 30min, 加入 1N HCl 淬灭, 乙酯乙酯稀释, 饱和氯化钠洗涤, 干燥, HPLC 纯化, 得到白色固体 20.1mg, 收率 37.9%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.93 (s,

1H), 5.08 (dd, $J = 13.5, 4.9$ Hz, 1H), 4.36 – 4.23 (m, 5H), 4.14 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.62 – 2.54 (m, 4H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.10 – 1.91 (m, 5H).

5 **实施例 213:** 3-(4-(4-((2-甲基喹啉-4-)甲氧基)丁氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮
(213)



步骤 1: 将吲哚啉-2,3-二酮 (1g, 6.87mmol) 加入到 100ml 圆底烧瓶中, 加入 KOH (3.6g, 54.4mmol) 的水溶液 (7.2ml), 搅拌 5 分钟后加入 12ml 丙酮, 升温回流过夜, 反应完后用 1NHCl 调 PH 至 5-6 之间, 有固体析出, 过滤得到产物 666mg, 收率 52%。

10 步骤 2: 将喹啉-4-甲酸 (665mg, 3.55mmol) 溶于 25ml 干燥的 THF, 加入三乙胺 (598ul, 4.62mmol), 冰浴下滴加氯甲酸异丙酯 (635ul, 4.62mmol), 0.5h 后, 加入硼氢化钠 (403mg, 10.65mmol) 水溶液 (5ml), 相同温度反应 2h, 反应完全后, 旋干, 乙酸乙酯稀释, 饱和氯化钠洗涤, 干燥, 柱层析得到产物 390mg, 收率 63%。

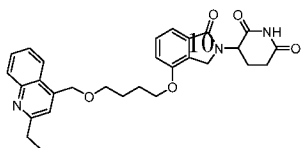
15 步骤 3: 将喹啉-4-甲醇 (100mg, 0.577mmol) 溶于 6ml 干燥的 THF, 0°C 充分冷却, 加入 60% 氢化钠 (35mg, 0.87mmol), 相同温度反应 0.5h, 加入 1,4-二溴丁烷 (206ul, 0.866mmol) 升温回流过夜, 反应完全后, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和氯化钠洗涤, 干燥, 柱层析得到 83mg, 收率 47%。

20 步骤 4: 4-((4-溴丁氧基)甲基)-2-甲基喹啉 (44.7mg, 0.145mmol) 和 5-氨基-4-(4-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-)-5-氧代戊酸甲酯 (42mg, 0.145mmol) 溶于 6ml 乙腈中, 加入无水碳酸钾 (20mg, 0.145mmol) 升温至 80°C 反应 48h, 反应完全后过滤旋干, 柱层析纯化得到产物 38.3mg, 收率 51%

步骤 5: 将上一步得到产物 (38.3mg, 0.074mmol) 溶于 6ml THF 中, 0°C 条件下, 加入叔丁醇钾 (9mg, 0.081mmol) 相同温度反应 0.5h, 加入 1NHCl 淬灭, 乙酸乙酯稀释, 饱和氯化钠洗涤, 干燥, 旋干, HPLC 纯化得到白色固体 17.7mg, 收率 49%

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.36 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.14 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.96 – 2.83 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.56 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 2.02 – 1.92 (m, 1H), 1.89 – 1.74 (m, 4H).

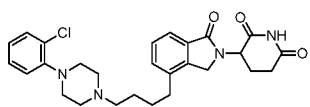
实施例 214: 3-(4-(4-((2-乙基喹啉-4-)甲氧基)丁氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮
(214)



制备方法同 3-(4-(4-((2-甲基喹啉-4-)甲氧基)丁氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-)哌啶-2,6-二酮，得到白色固体 16.5mg, 收率 35.1%; ^1H

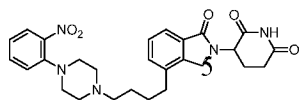
NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 13.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.35 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.14 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.91 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.56 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.89 – 1.74 (m, 4H), 1.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

实施例 215: 3-(4-(4-(4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基)丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
(215)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 21. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.39 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.03 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.02 – 2.84 (m, 5H), 2.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.59 (d, $J = 20.8$ Hz, 5H), 2.48 – 2.36 (m, 3H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 2H), 1.57 – 1.47 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 495.21, 实测值为 495.52.

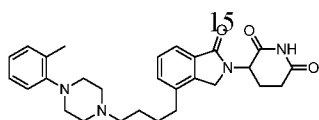
实施例 216: 3-(4-(4-(4-(2-硝基苯基)哌嗪-1-基)丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
(216)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 21. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J = 7.4, 4.3, 1.6$ Hz, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.00 – 2.87 (m, 5H), 2.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.62 – 2.53 (m, 1H), 2.48 – 2.43 (m, 4H), 2.43 – 2.34 (m, 3H), 2.02 (ddd, $J = 12.1, 7.1, 5.1$ Hz, 1H), 1.63 (dt, $J = 14.7, 7.5$ Hz, 2H), 1.55–1.45 (m, 2H). UPLC–MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 506.23, 实测值为 506.44.

10

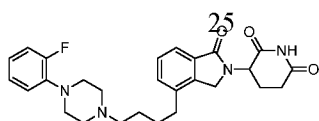
实施例 217: 3-(1-氧代-4-(4-(4-(邻甲苯基)哌嗪-1-基)丁基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
(217)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 21. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 5.6, 3.0$ Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.13 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.93 (ddd, $J = 17.3, 13.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.83 (t, 4H), 2.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.64 – 2.53 (m, 5H), 2.48 – 2.38 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 2H), 1.52 (dt, $J = 15.5, 7.8$ Hz, 2H). UPLC–MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 475.26, 实测值为 475.49.

20

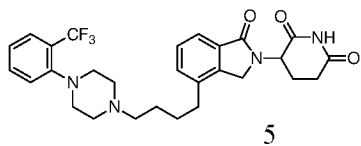
实施例 218: 3-(4-(4-(4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基)丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
(218)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 21. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 5.5, 3.2$ Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 7.05 – 6.92 (m, 2H), 5.14 (dd, $J = 13.4, 5.1$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.05 – 2.98 (m, 4H), 2.92 (ddd, $J = 17.6, 13.7, 5.5$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.67–2.52 (m, 5H), 2.46 – 2.35 (m, 3H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.57 – 1.47 (m, 2H). UPLC–MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 479.24, 实测值为 479.47.

30

实施例 219: 3-(1-氧代-4-(4-(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)丁基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (219)

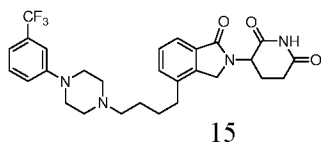


5

制备方法参考合成方法 1 及实施例 21. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.65 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.00 – 2.85 (m, 5H), 2.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.65 – 2.53 (m, 5H), 2.48 – 2.36 (m, 3H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.58 – 1.48 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 529.23, 实测值为 529.39.

10

实施例 220: 3-(1-氧代-4-(4-(4-(3-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)丁基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (220)

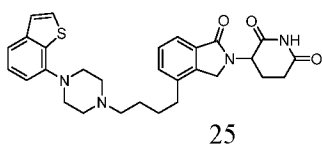


15

制备方法参考合成方法 1 及实施例 21. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.57 (dt, $J = 7.6, 3.8$ Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.42 (dd, $J = 14.7, 6.4$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 4.9$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.22 (t, 4H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.65 – 2.53 (m, 5H), 2.45 – 2.35 (m, 3H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.57 – 1.48 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 529.23, 实测值为 529.41.

20

实施例 221: 3-(4-(4-(4-(苯并噻吩-7-基)哌嗪-1-基)丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (221)



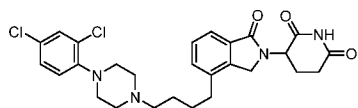
25

制备方法参考合成方法 1 及实施例 21. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 6.1, 2.5$ Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.06 (s, 4H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 2.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.64-2.54 (m, 5H), 2.47 – 2.38 (m, 3H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 519.22, 实测值为 517.47.

30

实施例 222: 3-(4-(4-(4-(2,4-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

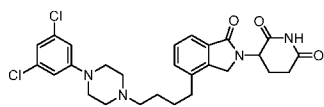
(222)



制备方法参考合成方法1及实施例21。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 5.2, 3.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H),

5 7.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.99 – 2.87 (m, 5H), 2.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 2.46 – 2.34 (m, 3H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.56 – 1.44 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_3$ $[M + H]^+$: 529.17, 实测值为 529.35.

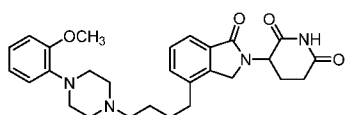
10 **实施例 223:** 3-(4-(4-(4-(3,5-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (223)



制备方法参考合成方法1及实施例21。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 6.84 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3,$

15 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.22 – 3.15 (m, 4H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.63 – 2.56 (m, 1H), 2.47 – 2.38 (m, 5H), 2.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.69 – 1.57 (m, 2H), 1.55 – 1.42 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_3$ $[M + H]^+$: 529.17, 实测值为 529.53.

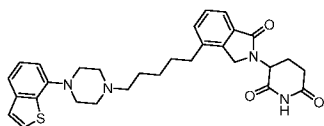
20 **实施例 224:** 3-(4-(4-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (224)



制备方法参考合成方法1及实施例21。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.57 (dt, $J = 7.7, 3.9$ Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 5.14 (dd, J

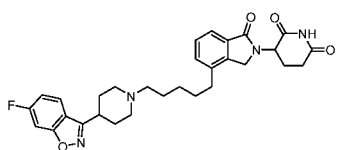
25 = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.98-2.87 (m, 5H), 2.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.39 – 2.34 (m, 2H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.55 – 1.44 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $C_{28}H_{34}N_4O_4$ $[M + H]^+$: 491.26, 实测值为 491.53.

30 **实施例 225:** 3-(4-(5-(4-(苯并噻吩-7-基)哌嗪-1-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (225)



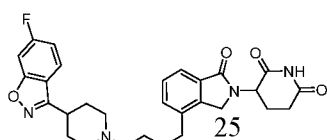
制备方法参考合成方法 1 及实施例 21. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 6.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.10-3.01(m, 4H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 2.73 – 2.56 (m, 5H), 2.44 (dd, $J = 13.3, 4.4$ Hz, 3H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.72 – 1.59 (m, 2H), 1.59 – 1.47 (m, 2H), 1.36 (dt, $J = 8.6, 5.6$ Hz, 2H), 1.28 – 1.18 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 531.24, 实测值为 531.47.

实施例 226: 3-(4-(5-(4-(6-氟苯并异唑-3-基)哌啶-1-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (226)



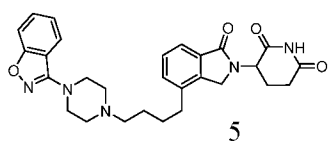
制备方法参考合成方法 1 及实施例 21. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 9.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 5.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.28 (td, $J = 9.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 3.04 – 2.87 (m, 3H), 2.70 – 2.64 (m, 2H), 2.60 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 2.47 – 2.30 (m, 3H), 2.17 – 1.95 (m, 5H), 1.83 (dd, $J = 22.7, 12.1$ Hz, 2H), 1.64 (dt, $J = 15.2, 7.6$ Hz, 2H), 1.51 (dd, $J = 13.1, 6.9$ Hz, 2H), 1.36 (dd, $J = 13.4, 6.3$ Hz, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 533.25, 实测值为 533.51.

实施例 227: 3-(4-(4-(4-(6-氟苯并异恶唑-3-基)哌啶-1-基)丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (227)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 21. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 5.9, 2.7$ Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.28 (td, $J = 9.2, 2.2$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 3.04 – 2.96 (m, 2H), 2.96 – 2.86 (m, 1H), 2.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.60 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.47-2.38 (m, 3H), 2.17 (t, $J = 10.2$ Hz, 2H), 2.04 (dd, $J = 13.4, 9.5$ Hz, 3H), 1.84 (dd, $J = 24.4, 11.9$ Hz, 2H), 1.64 (dt, $J = 15.3, 7.8$ Hz, 2H), 1.53 (dt, $J = 14.7, 7.5$ Hz, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 519.23, 实测值为 519.53.

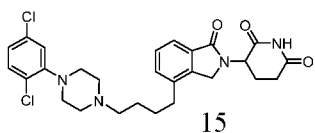
实施例 228: 3-(4-(4-(4-(苯并异唑-3-基)哌嗪-1-基)丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (228)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 21. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 3H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.29 (dt, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.46 (t, $J = 4.1$ Hz, 4H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.62 – 2.56 (m, 1H), 2.54 (t, $J = 4.1$ Hz, 4H), 2.47 – 2.41 (m, 1H), 2.38 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.68 – 1.61 (m, 2H), 1.56 – 1.47 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 502.24, 实测值为 502.53.

10

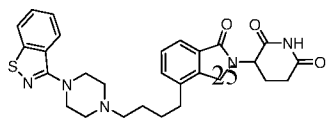
实施例 229: 3-(4-(4-(4-(2,5-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (229)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 21. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.97 (t, $J = 5.6$ Hz, 4H), 2.94 – 2.87 (m, 1H), 2.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 2.48 (t, $J = 5.6$ Hz, 4H), 2.46 – 2.41 (m, 1H), 2.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.46 – 1.53 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 529.17, 实测值为 529.45.

20

实施例 230: 3-(4-(4-(4-(苯并异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)丁基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (230)

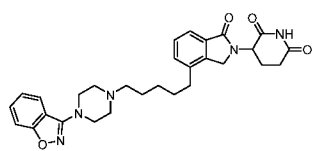


制备方法参考合成方法 1 及实施例 21. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.51 – 7.40 (m, 3H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.48 – 3.38 (m, 4H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 2.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.65 – 2.54 (m, 5H), 2.47 – 2.35 (m, 3H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.71 – 1.60 (m, 2H), 1.60 – 1.48 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 518.21, 实测值为 518.45.

30

实施例 231: 3-(4-(5-(4-(苯并异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二

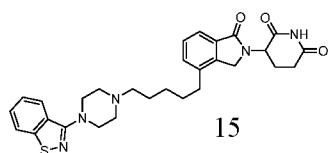
酮 (231)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 22. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 3H), 7.51 – 7.41 (m, 2H), 7.33 – 7.24 (m, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.53 – 3.39 (m, 4H), 2.92 (ddd, $J = 18.4, 13.6, 5.2$ Hz, 1H), 2.66 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.59 (dd, $J = 11.2, 8.5$ Hz, 1H), 2.55 – 2.51 (m, 4H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 2.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.64 (dt, $J = 15.3, 7.8$ Hz, 2H), 1.57 – 1.44 (m, 2H), 1.41 – 1.30 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 516.25, 实测值为 516.51.

10

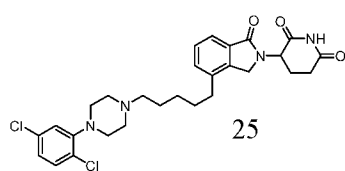
实施例 232: 3-(4-(5-(4-(苯并异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (232)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 22. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 8.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 5.14 (dd, $J = 13.4, 5.3$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 3.47-3.37 (m, 4H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.70 – 2.54 (m, 7H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 2H), 1.53 (dt, $J = 10.4, 5.1$ Hz, 2H), 1.41 – 1.30 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 532.23, 实测值为 532.53.

20

实施例 233: 3-(4-(5-(4-(2,5-二氯苯基)哌嗪-1-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (233)

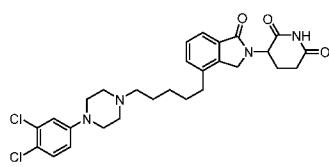


制备方法参考合成方法 1 及实施例 22. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.44 – 7.48 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.99 – 2.95 (m, 4H), 2.94 – 2.87 (m, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 2H), 2.61 – 2.57 (m, 1H), 2.49 – 2.47 (m, 4H), 2.45 – 2.38 (m, 1H), 2.49 – 2.47 (m, 2H), 2.01 – 1.98 (m, 1H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.54 – 1.46 (m, 2H), 1.39 – 1.31 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 543.19, 实测值为 543.47.

30

实施例 234: 3-(4-(5-(4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

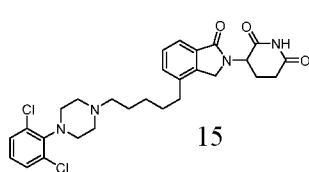
(234)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 22. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.14 (t, J = 2.4 Hz, 4H), 2.97– 2.88 (m, 1H), 2.65 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.62– 2.57 (m, 1H), 2.45 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 2.42– 2.37 (m, 1H), 2.29 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.66– 1.58 (m, 2H), 1.53– 1.45 (m, 2H), 1.37– 1.29 (m, 2H). UPLC–MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 543.19, 实测值为 543.42.

10

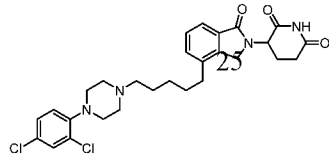
实施例 235: 3-(4-(5-(4-(2,6-二氯苯基)哌嗪-1-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
(235)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 22. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 6.1, 2.3 Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.12 (t, J = 3.2 Hz, 4H), 2.98 – 2.88 (m, 1H), 2.71 – 2.63 (m, 2H), 2.62 – 2.56 (m, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 4H), 2.42 – 2.37 (m, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 2H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.54 – 1.45 (m, 2H), 1.39 – 1.32 (m, 2H). UPLC–MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 543.19, 实测值为 543.51

20

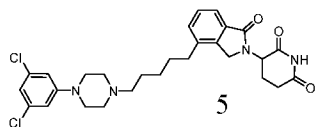
实施例 236: 3-(4-(5-(4-(2,4-二氯苯基)哌嗪-1-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
(236)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 22. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 7.57 – 7.54 (m, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.97 – 2.92 (m, 4H), 2.90 – 2.88 (m, 1H), 2.65 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 2.62 – 2.56 (m, 1H), 2.48 – 2.47 (m, 4H), 2.45 – 2.38 (m, 1H), 2.32 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.54 – 1.44 (m, 2H), 1.38 – 1.30 (m, 2H). UPLC–MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 543.19, 实测值为 543.42.

30

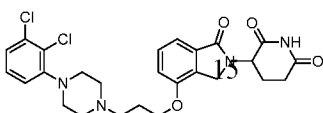
实施例 237: 3-(4-(5-(4-(3,5-二氯苯基)哌嗪-1-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (237)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 22. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 1.6$ Hz 2H), 6.85 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.19 (t, $J = 4.0$ Hz, 4H), 2.97 – 2.88 (m, 1H), 2.65 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2.62 – 2.57 (m, 1H), 2.43(t, $J = 4.0$ Hz, 4H), 2.40 – 2.36 (m, 1H), 2.29 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.53 – 1.46 (m, 2H), 1.38 – 1.30 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 543.19, 实测值为 543.43.

10

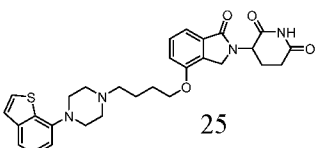
实施例 238: 3-(4-(3-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (238)



制备方法参考合成方法 6 及实施例 21. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 6.4, 3.2$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.02 – 2.86 (m, 5H), 2.63 – 2.52 (m, 7H), 2.48 – 2.38 (m, 1H), 2.03 – 1.90 (m, 3H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 531.15, 实测值为 531.35.

20

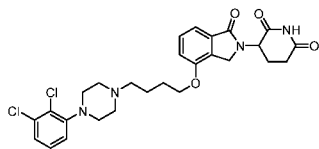
实施例 239: 3-(4-(4-(4-(苯并噻吩-7-基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (239)



制备方法参考合成方法 6 及实施例 21. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.4, 5.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.11-2.99 (m, 4H), 2.96-2.84(m, 1H), 2.69 – 2.53 (m, 5H), 2.46-2.42 (m, 3H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.86 – 1.73 (m, 2H), 1.72-1.59 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 533.21, 实测值为 533.51.

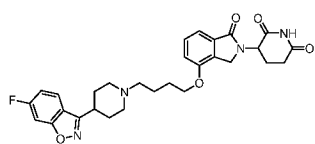
30

实施例 240: 3-(4-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (240)



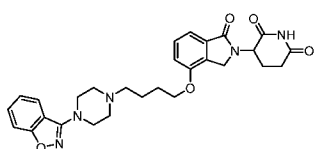
制备方法参考合成方法 6 及实施例 21. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 3H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 6.2, 3.3$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.06 – 2.85 (m, 5H), 2.71 – 2.52 (m, 5H), 2.49 – 2.38 (m, 3H), 1.99 (td, $J = 5.5, 2.7$ Hz, 1H), 1.85 – 1.74 (m, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 545.16, 实测值为 545.37.

实施例 241: 3-(4-(4-(4-(6-氟苯并异恶唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (241)



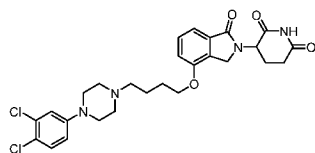
制备方法参考合成方法 6 及实施例 21. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 – 7.20 (m, 3H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.23 – 3.12 (m, 2H), 3.05 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.95 – 2.86 (m, 1H), 2.62 – 2.50 (m, 2H), 2.47 – 2.40 (m, 1H), 2.30 – 2.14 (m, 2H), 2.10 – 2.01 (m, 2H), 1.98 (ddd, $J = 12.3, 5.4, 2.1$ Hz, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 1.78 (dd, $J = 13.9, 6.3$ Hz, 2H), 1.72 – 1.60 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 535.23, 实测值为 535.49.

实施例 242: 3-(4-(4-(4-(苯并异恶唑-3-基)哌啶-1-基)丁氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (242)



制备方法参考合成方法 6 及实施例 21. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 – 7.19 (m, 3H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.56 – 3.38 (m, 4H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.58 (d, $J = 13.0$ Hz, 5H), 2.47 – 2.34 (m, 3H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.85 – 1.73 (m, 2H), 1.70 – 1.60 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 518.23, 实测值为 518.47.

实施例 243: 3-(4-(4-(4-(3,4-二氯苯基)哌啶-1-基)丁氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (243)

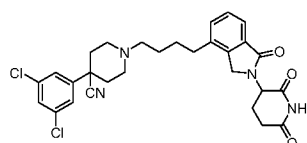


制备方法参考合成方法 6 及实施例 21. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 9.0, 2.8$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.15 (t, $J = 4.0$ Hz, 4H), 2.96 – 2.87 (m, 1H), 2.61 – 2.55 (m, 1H), 2.47 (t, $J = 4.0$ Hz, 4H), 2.40 – 2.44 (m, 1H), 2.37 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 545.16, 实测值为 545.49.

5

10

实施例 244: 4-(3,5-二氯苯基)-1-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)丁基)哌啶-4-甲腈 (244)

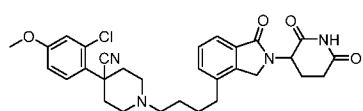


制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.57 (dt, $J = 7.7, 3.9$ Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 5.14 (dd, $J = 13.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.14 – 2.86 (m, 3H), 2.68 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.60 (dd, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H), 2.47 – 2.36 (m, 3H), 2.30 – 2.10 (m, 4H), 2.10 – 1.87 (m, 3H), 1.74 – 1.42 (m, 4H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 553.17, 实测值为 553.49.

15

20

实施例 245: 4-(2-氯-4-甲氧基苯基)-1-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)丁基)哌啶-4-甲腈 (245)

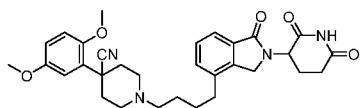


制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 5.7, 2.9$ Hz, 1H), 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.98 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.94 – 2.86 (m, 1H), 2.67 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.58 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.44-2.37 (m, 5H), 2.30 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.03 – 1.97 (m, 1H), 1.91 (t, $J = 14.0$ Hz, 2H), 1.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.56 – 1.46 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 549.22, 实测值为 549.43.

25

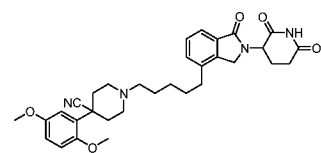
30

实施例 246: 4-(2,5-二甲氧基苯基)-1-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)丁基)哌啶-4-甲腈 (246)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.56 (dt, $J = 7.7, 3.9$ Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.95 – 6.90 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.90 (dd, $J = 22.3, 8.8$ Hz, 3H), 2.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.58 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 17.8, 4.7$ Hz, 3H), 2.27 (d, $J = 11.5$ Hz, 4H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.90 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 1.62 (dd, $J = 13.9, 6.7$ Hz, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 545.27, 实测值为 545.56.

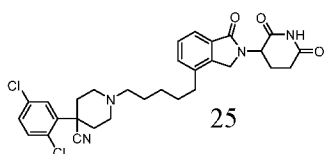
10 **实施例 247:** 4-(2,5-二甲氧基苯基)-1-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)哌啶-4-甲腈 (247)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.56 (dt, $J = 7.7, 3.9$ Hz, 1H), 7.51 – 7.39 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.04 – 2.82 (m, 3H), 2.72 – 2.55 (m, 3H), 2.45 – 2.40 (m, 1H), 2.39 – 2.30 (m, 2H), 2.25 (t, $J = 3.6$ Hz, 4H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.88 (t, $J = 12.2, 10.8$ Hz, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 2H), 1.53 – 1.45 (m, 2H), 1.39 – 1.28 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 559.28, 实测值为 559.51.

20

实施例 248: 4-(2,5-二氯苯基)-1-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)哌啶-4-甲腈 (248)

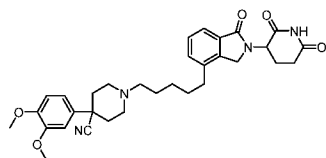


制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 3H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 5.13 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.69 – 2.62 (m, 2H), 2.60 – 2.56 (m, 1H), 2.45 – 2.41 (m, 3H), 2.39 – 2.32 (m, 2H), 2.32 – 2.20 (m, 2H), 2.05 – 1.89 (m, 3H), 1.66 – 1.59 (m, 2H), 1.56 – 1.44 (m, 2H), 1.41 – 1.28 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 567.19, 实测值为 567.48.

30

实施例 249: 4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)哌啶-4-甲腈 (249)

基)哌啶-4-甲腈 (249)

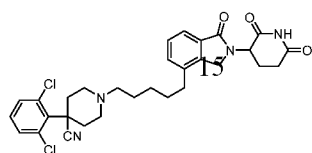


5

制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 5.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.48 – 7.31 (m, 2H), 7.04 – 7.03 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.00 – 2.93 (m, 2H), 2.92 – 2.88 (m, 1H), 2.65 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.61 – 2.56 (m, 1H), 2.45 – 2.41 (m, 1H), 2.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.22 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.09 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.05 – 1.89 (m, 3H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.53 – 1.46 (m, 2H), 1.37 – 1.30 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 559.28, 实测值为 559.59.

10

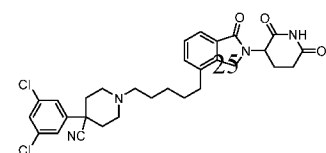
实施例 250: 4-(2,6-二氯苯基)-1-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)哌啶-4-甲腈 (250)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 3H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.40 (dd, $J = 8.5, 7.6$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.11 – 3.03 (m, 2H), 2.97 – 2.88 (m, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 2H), 2.61 – 2.57 (m, 1H), 2.55 – 2.52 (m, 4H), 2.47 – 2.43 (m, 1H), 2.42 – 2.31 (m, 4H), 2.04 – 1.98 (m, 1H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.55 – 1.47 (m, 2H), 1.37 – 1.30 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 567.19, 实测值为 567.48.

20

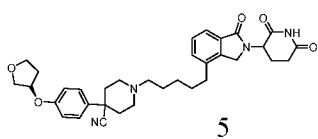
实施例 251: 4-(3,5-二氯苯基)-1-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)哌啶-4-甲腈 (251)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 7.56 (dd, $J = 7.7, 4.0$ Hz, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.04 – 2.87 (m, 3H), 2.70 – 2.63 (m, 2H), 2.60 – 2.56 (m, 1H), 2.45 – 2.41 (m, 1H), 2.40 – 2.29 (m, 2H), 2.29 – 2.09 (m, 4H), 2.06 – 1.91 (m, 3H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.57 – 1.43 (m, 2H), 1.37 – 1.29 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 567.19, 实测值为 567.52.

30

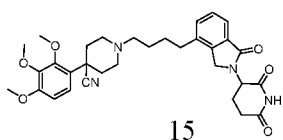
实施例 252: 1-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)-4-(4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)哌啶-4-甲腈 (**252**)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 4H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.14 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 5.05 – 5.00 (m, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.92 – 3.71 (m, 4H), 3.00 – 2.86 (m, 3H), 2.71 – 2.54 (m, 3H), 2.47 – 2.30 (m, 3H), 2.27 – 2.16 (m, 3H), 2.11 – 1.84 (m, 6H), 1.65 – 1.57 (m, 2H), 1.55 – 1.44 (m, 2H), 1.38 – 1.29 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 585.30., 实测值为 585.56.

10

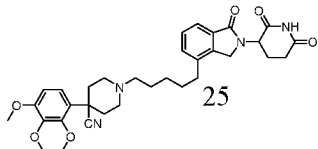
实施例 253: 1-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)丁基)-4-(2,3,4-三甲氧基苯基)哌啶-4-甲腈 (**253**)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 2H), 6.87 (dd, $J = 76.8, 8.9$ Hz, 2H), 5.13 (dd, $J = 13.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.03 – 2.84 (m, 3H), 2.67 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.62 – 2.53 (m, 1H), 2.48 – 2.12 (m, 7H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.91 – 1.74 (m, 2H), 1.70 – 1.56 (m, 2H), 1.56 – 1.44 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 575.28, 实测值为 575.57.

20

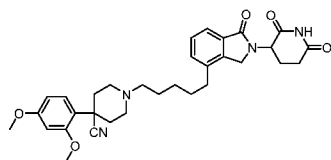
实施例 254: 1-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)-4-(2,3,4-三甲氧基苯基)哌啶-4-甲腈 (**254**)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.61 – 7.52 (m, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 6.88 (dd, $J = 74.6, 8.9$ Hz, 2H), 5.18 – 5.08 (m, 1H), 4.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.06 – 2.85 (m, 3H), 2.71 – 2.54 (m, 3H), 2.46 – 2.12 (m, 7H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.91 – 1.73 (m, 2H), 1.70 – 1.57 (m, 2H), 1.56 – 1.41 (m, 3H), 1.38 – 1.27 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 589.30, 实测值为 589.58.

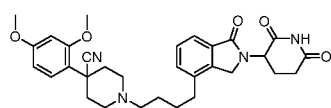
30

实施例 255: 4-(2,4-二甲氧基苯基)-1-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)哌啶-4-甲腈 (**255**)



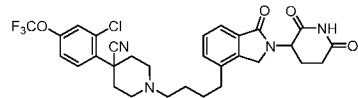
制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.70 – 6.41 (m, 1H), 6.59 – 6.51 (m, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.05 – 2.82 (m, 3H), 2.70 – 2.54 (m, 3H), 2.46 – 2.13 (m, 7H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.92 – 1.76 (m, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.56 – 1.42 (m, 2H), 1.38 – 1.26 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 559.28, 实测值为 559.54.

10 **实施例 256:** 4-(2,4-二甲氧基苯基)-1-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)丁基)哌啶-4-甲腈 (256)



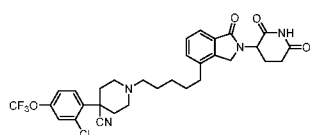
制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.69 – 6.30 (m, 1H), 6.57 – 6.51 (m, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.99 – 2.82 (m, 3H), 2.67 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.62 – 2.53 (m, 1H), 2.46 – 2.11 (m, 8H), 2.05 – 1.94 (m, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 2H), 1.69 – 1.56 (m, 2H), 2.46 – 2.11 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 545.27, 实测值为 545.53.

20 **实施例 257:** 4-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)丁基)哌啶-4-甲腈 (257)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.72– 7.64 (m, 2H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 3H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.06 – 2.84 (m, 3H), 2.73 – 2.54 (m, 3H), 2.47 – 2.23 (m, 7H), 2.04 – 1.90 (m, 3H), 1.67 – 1.58 (m, 2H), 1.56 – 1.44 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 603.19, 实测值为 603.51.

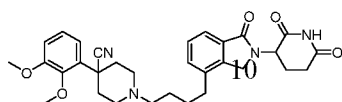
30 **实施例 258:** 4-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)哌啶-4-甲腈 (258)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. ^1H NMR (400 MHz,

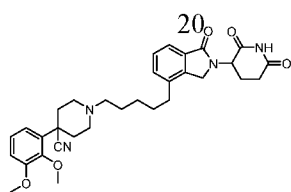
DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.23 – 7.64 (m, 2H), 7.58 – 7.63 (m, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 3H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.05 – 2.87 (m, 3H), 2.69 – 2.56 (m, 3H), 2.47 – 2.22 (m, 7H), 2.06 – 1.89 (m, 3H), 1.69 – 1.57 (m, 2H), 1.55 – 1.43 (m, 2H), 1.41 – 1.29 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $C_{31}H_{32}ClF_3N_4O_4$ $[M + H]^+$: 617.21, 实测值为 617.58.

实施例 259: 4-(2,3-二甲氧基苯基)-1-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)丁基)哌啶-4-甲腈 (259)



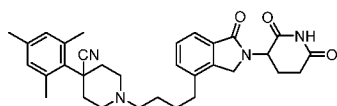
制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.56 (dt, $J = 7.7, 3.8$ Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.13 – 7.04 (m, 2H), 6.90 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.98 – 2.85 (m, 3H), 2.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.47 – 2.33 (m, 3H), 2.33 – 2.16 (m, 4H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.84 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $C_{31}H_{36}N_4O_5$ $[M + H]^+$: 545.27, 实测值为 545.49.

实施例 260: 4-(2,3-二甲氧基苯基)-1-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)哌啶-4-甲腈 (260)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.1, 4.0$ Hz, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.14 – 7.12 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.14 – 3.05 (m, 2H), 2.99 – 2.89 (m, 1H), 2.68 – 2.57 (m, 3H), 2.49 – 2.36 (m, 3H), 2.36 – 2.07 (m, 4H), 2.04 – 1.98 (m, 1H), 1.88 – 1.84 (m, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.53 – 1.46 (m, 2H), 1.27 – 1.20 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $C_{32}H_{38}N_4O_5$ $[M + H]^+$: 559.28, 实测值为 559.56.

实施例 261: 1-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)丁基)-4-均三甲基苯基哌啶-4-甲腈 (261)

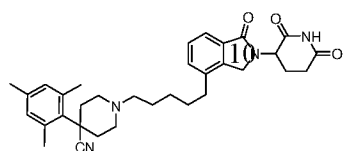


制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. 1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 5.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 6.86 (s, 2H), 5.13 (dd, $J = 13.1, 4.9$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.01 – 2.86 (m, 3H), 2.73 – 2.64 (m, 2H), 2.63 – 2.56 (m, 1H), 2.51 (s, 6H), 2.49 – 2.39 (m, 3H), 2.39 – 2.21 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.09 – 2.03 (m, 1H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 2H).

5 UPLC-MS (ESI)理论值为 $C_{32}H_{38}N_4O_3$ $[M + H]^+$: 527.29, 实测值为 527.56.

实施例 262: 1-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)-4-均三甲基苯基哌啶-4-甲腈 (**262**)



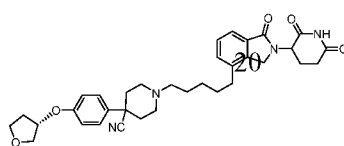
制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. 1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 7.56 (dt, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.46 (q, $J = 4.0, 3.5$ Hz, 2H), 6.86 (s, 2H), 5.14 (dd, $J = 13.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 3.00 – 2.86 (m,

3H), 2.69 – 2.56 (m, 3H), 2.51 (s, 6H), 2.49 – 2.36 (m, 3H), 2.36 – 2.20 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.56 – 1.44 (m, 2H), 1.41 – 1.29 (m, 2H). UPLC-MS

15 (ESI)理论值为 $C_{33}H_{40}N_4O_3$ $[M + H]^+$: 541.31, 实测值为 541.45.

实施例 263: 1-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)-4-(4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)哌啶-4-甲腈 (**263**)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. 1H NMR (400 MHz,

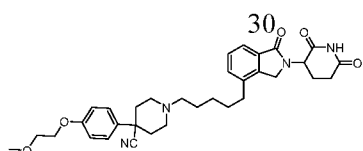
DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 5.7, 2.8$ Hz, 1H), 7.46 (q, $J = 4.1, 3.4$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.14 (dd, $J = 13.4, 5.1$ Hz, 1H), 5.08 – 4.97 (m, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J =$

17.2 Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.1, 4.6$ Hz, 1H), 3.86 – 3.80 (m, 1H), 3.76 (ddd, $J = 16.5, 8.7, 4.9$ Hz, 2H), 3.07 – 2.84 (m, 3H), 2.68 – 2.56 (m, 3H), 2.43 – 2.36 (m, 3H), 2.29 – 2.15 (m, 3H),

25 2.14 – 1.80 (m, 6H), 1.70 – 1.56 (m, 2H), 1.56 – 1.42 (m, 2H), 1.33 (p, $J = 8.7, 8.3$ Hz, 2H).

UPLC-MS (ESI)理论值为 $C_{34}H_{40}N_4O_5$ $[M + H]^+$: 585.30, 实测值为 585.53.

实施例 264: 1-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)-4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)哌啶-4-甲腈 (**264**)

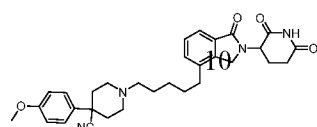


制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. 1H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 5.4, 3.2$ Hz, 1H), 7.45 (dt, $J = 18.7, 6.6$ Hz, 4H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.14 (dd, $J = 13.3,$

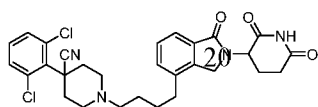
5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.12 – 4.07 (m, 2H), 3.68 – 3.61 (m, 2H), 3.47-3.35 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.23-3.04 (m, 2H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 3H), 2.46 – 2.35 (m, 2H), 2.27-2.12 (m, 2H), 2.09 – 1.94 (m, 3H), 1.69 – 1.52 (m, 4H), 1.41 – 1.29 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $C_{33}H_{40}N_4O_5$ $[M + H]^+$: 573.30, 实测值为 573.53.

实施例 265: 1-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)-4-(4-甲氧基苯基)哌啶-4-甲腈 (**265**)



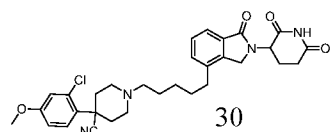
制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 4H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.15 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.44-3.23(m, 6H), 3.01 – 2.87 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 3H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.29 – 2.14 (m, 2H), 2.07 – 1.94 (m, 3H), 1.70 – 1.50 (m, 4H), 1.40-1.27 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $C_{31}H_{36}N_4O_4$ $[M + H]^+$: 529.27, 实测值为 529.58.

实施例 266: 4-(2,6-二氯苯基)-1-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)丁基)哌啶-4-甲腈 (**266**)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 3H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.43 (dd, $J = 13.8, 6.0$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.52-3.17(m, 4H), 2.99 – 2.88 (m, 1H), 2.80 – 2.58 (m, 9H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.72 – 1.50 (m, 4H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $C_{29}H_{30}Cl_2N_4O_3$ $[M + H]^+$: 553.17, 实测值为 553.50.

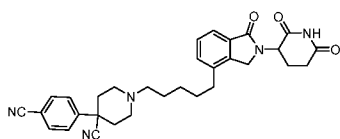
实施例 267: 4-(2-氯-4-甲氧基苯基)-1-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)哌啶-4-甲腈 (**267**)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.49-7.39 (m, 3H), 7.13 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.07 – 2.86 (m, 3H), 2.68-2.56 (m, 3H), 2.46-2.36 (m, 3H), 2.37 – 2.32 (m, 2H), 2.28 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.05

- 1.95 (m, 1H), 1.89 (t, $J = 11.1$ Hz, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 2H), 1.50 (dt, $J = 14.8, 7.6$ Hz, 2H), 1.34 (dd, $J = 14.1, 7.2$ Hz, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $C_{31}H_{35}ClN_4O_4$ $[M + H]^+$: 563.23, 实测值为 563.52.

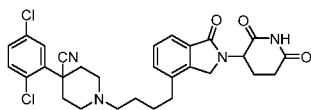
5 **实施例 268:** 4-(4-氰基苯基)-1-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)哌啶-4-甲腈 (**268**)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.56 (dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 5.14

10 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.12 – 2.86 (m, 3H), 2.70-2.56 (m, 3H), 2.46-2.38 (m, 3H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.19 – 2.09 (m, 2H), 2.08 – 1.94 (m, 3H), 1.63 (dt, $J = 15.5, 7.7$ Hz, 2H), 1.53 (dd, $J = 12.5, 7.1$ Hz, 2H), 1.40 – 1.29 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $C_{31}H_{33}N_5O_3$ $[M + H]^+$: 524.26, 实测值为 524.55.

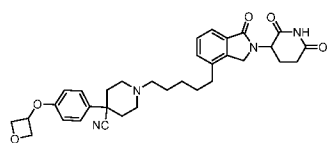
15 **实施例 269:** 4-(2,5-二氯苯基)-1-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)丁基)哌啶-4-甲腈 (**269**)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 3H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.1$

20 Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.08 – 2.86 (m, 3H), 2.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.59 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.47 – 2.23 (m, 7H), 2.05 – 1.93 (m, 3H), 1.63 (dd, $J = 15.5, 7.8$ Hz, 2H), 1.58 – 1.45 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $C_{29}H_{30}Cl_2N_4O_3$ $[M + H]^+$: 553.17, 实测值为 553.52.

25 **实施例 270:** 1-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)-4-(4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)苯基)哌啶-4-甲腈 (**270**)

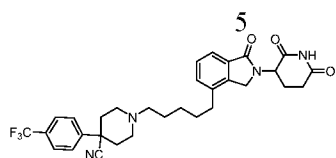


制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 7.57 (dt, $J = 7.7, 3.9$ Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 4H), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.34 – 5.25 (m, 1H), 5.14 (dd, $J =$

30 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.93 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.54 (dd, $J = 7.4, 5.1$ Hz, 2H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.24 – 3.05 (m, 2H), 3.04 – 2.83 (m, 3H), 2.72 – 2.64 (m, 2H), 2.60 – 2.56 (m, 1H), 2.48 – 2.31 (m, 3H), 2.23 – 2.09 (m, 2H), 2.04 – 1.98 (m, 3H), 1.70 – 1.47 (m, 4H), 1.40 – 1.29 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $C_{33}H_{38}N_4O_5$ $[M + H]^+$: 571.28,

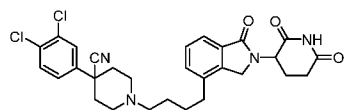
实测值为 571.53.

实施例 271: 1-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲腈 (**271**)



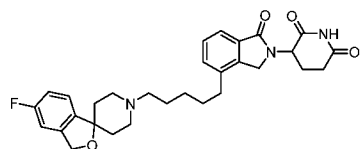
制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.80 (q, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.56 (dd, $J = 5.7, 2.8$ Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 5.14 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.94 – 2.86 (m, 1H), 2.69-2.54 (m, 3H), 2.43 (dd, $J = 13.2, 4.5$ Hz, 1H), 2.39 – 2.33 (m, 2H), 2.24 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.12 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.06-1.95 (m, 3H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.55 – 1.46 (m, 2H), 1.40 – 1.29 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 567.25, 实测值为 567.53.

实施例 272: 4-(3,4-二氯苯基)-1-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)丁基)哌啶-4-甲腈 (**272**)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 51. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 5.14 (dd, $J = 13.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.40-3.28(m, 4H), 3.10-2.86 (m, 3H), 2.68 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.59 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 13.2, 4.3$ Hz, 1H), 2.29 – 2.10 (m, 3H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.69-1.40 (m, 4H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 553.17, 实测值为 553.52.

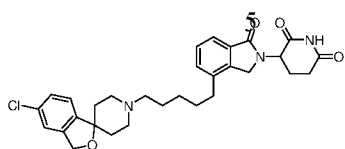
实施例 273: 3-(4-(5-(5-氟-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (**273**)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 120. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 5.3, 3.1$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.8, 5.4$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J = 16.5, 8.1$ Hz, 3H), 5.15 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.48 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.20-3.06 (m, 2H), 3.00 – 2.88 (m, 1H), 2.68 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 3H), 2.19 (t, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.86 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.78-1.62 (m, 4H), 1.41-1.33 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值

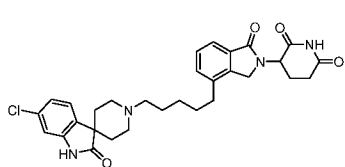
为 $C_{30}H_{34}FN_3O_4$ $[M + H]^+$: 520.25, 实测值为 520.53.

实施例 274: 3-(4-(5-(5-氯-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶] -1'-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (274)



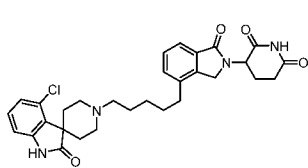
制备方法参考合成方法 1 及实施例 120. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.48 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.20-3.08 (m, 2H), 3.00-2.87(m, 1H), 2.72 – 2.57 (m, 3H), 2.41 (dd, $J = 17.7, 8.7$ Hz, 1H), 2.14 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.07 – 1.95 (m, 2H), 1.88 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.80 – 1.60 (m, 5H), 1.42-1.32 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $C_{30}H_{34}ClN_3O_4$ $[M + H]^+$: 536.22, 实测值为 536.52.

实施例 275: 3-(4-(5-(6-氯-2-氧代螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶] -1'-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (275)



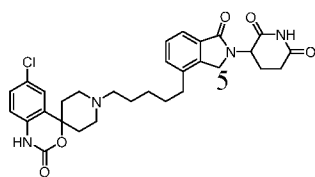
制备方法参考合成方法 1 及实施例 120. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 5.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.49-7.43(m, 3H), 7.00 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.99-2.85 (m, 3H), 2.70-2.60 (m, 4H), 2.59-2.52 (m, 3H), 2.47 – 2.37 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.87-1.77(m, 2H), 1.72-1.61 (m, 4H), 1.55 (dd, $J = 14.3, 7.0$ Hz, 2H), 1.43 – 1.29 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $C_{30}H_{33}ClN_4O_4$ $[M + H]^+$: 549.22, 实测值为 549.53.

实施例 276: 3-(4-(5-(4-氯-2-氧代螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶] -1'-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (276)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 120. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 6.1, 2.5$ Hz, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.15 – 2.88 (m, 5H), 2.75 – 2.57 (m, 6H), 2.47 – 2.38 (m, 2H), 2.07 – 1.98 (m, 3H), 1.76 – 1.58 (m, 6H), 1.42-1.32 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $C_{30}H_{33}ClN_4O_4$ $[M + H]^+$: 549.22, 实测值为 549.49.

实施例 277: 3-(4-(5-(6-氯-2-氧代-1,2-二氢螺[苯并[1,3]恶嗪-4,4'-哌啶]-1'-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (277)

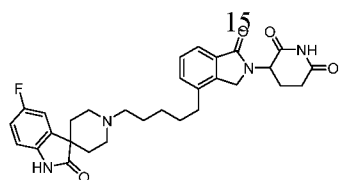


制备方法参考合成方法 1 及实施例 120. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 5.6, 3.0$ Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H),

4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 2.75 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 2.68-2.54 (m, 3H), 2.43 (dd, $J = 13.1, 4.4$ Hz, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 4H), 2.07-1.98 (m, 3H), 1.90 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 2H), 1.39-1.32 (m, 2H).

UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 565.21, 实测值为 565.53.

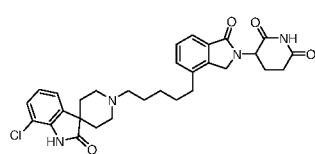
实施例 278: 3-(4-(5-(5-氟-2-氧代螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (278)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 120. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 6.0, 2.6$ Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.34 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.01 (td, $J = 9.5, 2.4$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.6, 4.6$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3,$

5.2 Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.99 – 2.81 (m, 3H), 2.67 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 3H), 2.46 – 2.40 (m, 3H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.74 – 1.59 (m, 4H), 1.59 – 1.50 (m, 2H), 1.42 – 1.32 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 533.25, 实测值为 533.52.

实施例 279: 3-(4-(5-(7-氯-2-氧代螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (279)

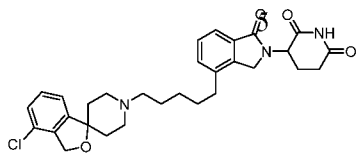


制备方法参考合成方法 1 及实施例 120. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 5.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz,

1H), 7.02 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.22 – 3.14 (m, 2H), 3.05 – 2.88 (m, 3H), 2.87-2.76 (m, 2H), 2.72 – 2.64 (m, 2H), 2.64 – 2.57 (m, 1H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 4H), 1.73-1.58 (m, 4H), 1.44-1.33 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$:

549.22, 实测值为 549.48.

实施例 280: 3-(4-(5-(4-氯-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (**280**)



制备方法参考合成方法 1 及实施例 120. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.48 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.48 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.23-3.10 (m, 4H), 3.01 – 2.85 (m, 1H), 2.73 – 2.65 (m, 2H), 2.61 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 2H), 2.07 – 1.99 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.77 – 1.63 (m, 4H), 1.42-1.30 (m, 2H). UPLC-MS (ESI)理论值为 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 536.22, 实测值为 536.53.

二、实验实施例:

15 肿瘤细胞增殖抑制实验方法: 本专利发明人测试了所有实施例化合物对血液瘤细胞, 多发性骨髓瘤 MM1s 细胞系和部分实施例化合物对急性白血病细胞 MV-4-11 细胞系, 其活性测试方法和结果如下。

1. 化合物对 MM.1S 细胞增殖的抑制作用 MTS 细胞活力检测实验:

1). 实验方法:

20 MM.1S 细胞用 1640 加 10%胎牛血清培养并收集, 按 7 天的作用时间稀释细胞浓度, 在 96 孔细胞板中每孔加入 180ul 细胞悬液, 使其细胞数为 20000 个。对照细胞孔加入 20ul 终浓度为 0.2% 的 DMSO, 化合物由 10mM 母液 5 倍梯度稀释, 同样加 20ul 到化合物细胞孔 (DMSO 终浓度为 0.2%)。细胞放入 37°C, 5%CO₂ 培养箱孵育 7 天。按 MTS 试剂盒 (Promega,G5430)配制反应液后, 每孔加入 20 μ L, 37°C, 5%CO₂ 培养箱孵育 3-4 小时。用
25 酶标板读取 490nm 吸收光值, 并以 690nm 吸收光值作为背景值, 以 OD₄₉₀-OD₆₉₀ 为最终原始数据。化合物的抑制率计算公式为: 抑制率 = $(\text{OD}_{\text{DMSO}} - \text{OD}_{\text{化合物}}) / (\text{OD}_{\text{DMSO}} - \text{OD}_{\text{空白}}) \times 100\%$ 。化合物的增殖抑制 IC₅₀ 由 Graph Pad Prism 5.0 拟合。实验重复三次, 每次用

三个平行实验计算计算平均数和标准差。

细胞活性测试结果: **** 表示细胞活性 $IC_{50} > 20 \mu M$, *** 表示细胞活性 $1 \mu M < IC_{50} < 20 \mu M$, ** 表示细胞活性 $100 \text{ nM} < IC_{50} < 1 \mu M$, * 表示细胞活性 $IC_{50} < 100 \text{ nM}$ 。

2). 实验结果:

编号	肿瘤细胞抑制活性 (μM)	编号	肿瘤细胞抑制活性 (μM)
Lenalidomide	**	CC-122	*
Pomalidomide	*	CC-220	*
1	*	2	**
3	*	4	***
5	**	6	*
7	**	8	*
9	*	10	*
11	*	12	**
13	*	14	*
15	*	16	**
17	*	18	*
19	*	20	****
21	*	22	*
23	*	24	*
25	***	26	*
27	***	28	*
29	*	30	*
31	*	32	**
33	*	34	***
35	*	36	*
37	*	38	*
39	*	40	*
41	*	42	*
43	*	44	*
45	*	46	**
47	*	48	*
49	*	50	***
51	*	52	***
53	*	54	***
55	*	56	***

57	*	58	***
59	*	60	***
61	**	62	***
63	**	64	**
65	**	66	**
67	**	68	*
69	**	70	*
71	*	72	*
73	*	74	*
75	**	76	*
77	**	78	*
79	*	80	***
81	*	82	**
83	*	84	**
85	*	86	*
87	*	88	**
89	*	90	***
91	*	92	*
93	*	94	*
95	*	96	*
97	*	98	*
99	*	100	*
101	*	102	*
103	**	104	**
105	**	106	**
107	*	108	***
109	***	110	*
111	**	112	*
113	**	114	**
115	**	116	*
117	**	118	*
119	*	120	*
121	*	122	*
123	*	124	*
125	**	126	*
127	**	128	*
129	**	130	*
131	**	132	*
133	*	134	*

135	**	136	**
137	**	138	*
139	**	140	*
141	**	142	**
143	*	144	*
145	**	146	*
147	**	148	*
149	**	150	*
151	**	152	*
153	**	154	*
155	*	156	*
157	*	158	*
159	*	160	*
161	**	162	*
163	**	164	*
165	*	166	**
167	*	168	***
169	*	170	****
171	***	172	****
173	*	174	****
175	**	176	****
177	**	178	**
179	*	180	**
181	**	182	*
183	*	184	**
185	*	186	**
187	*	188	**
189	**	190	***
191	**	192	**
193	*	194	**
195	**	196	***
197	**	198	*
199	****	200	**
201	****	202	*
203	**	204	***
205	****	206	*

207	**	208	**
209	*	210	**
211	*	212	*
213	**	214	**
215	*	216	*
217	*	218	*
219	*	220	*
221	*	222	*
223	*	224	*
225	***	226	***
227	***	228	***
229	**	230	***
231	***	232	***
233	**	234	**
235	**	236	***
237	**	238	**
239	***	240	***
241	***	242	***
243	**	244	**
245	**	246	**
247	**	248	***
249	**	250	**
251	**	252	**
253	***	254	***
255	***	256	***
257	**	258	**
259	**	260	**
261	***	262	***
263	**	264	**
265	***	266	**
267	**	268	**

269	**	270	**
271	***	272	**
273	**	274	**
275	**	276	**
277	**	278	**
279	**	280	**

基于以上化合物细胞生长抑制活性测试结果,本发明的一些实施例化合物对多发性骨髓瘤 MM1s 细胞生长具有很好的抑制活性,部分化合物的活性与阳性化合物相当或优于阳性化合物。另一方面,这些结构多样性化合物的开发,未获得更高活性的药物分子和药

5 学性质更佳的分子,提供可选择的分子来源。因此,本发明的化合物可以用于预防和治疗与调节 CRBN (CRL4^{CRBN}E3 泛素连接酶)活性相关的疾病,如多发性骨髓瘤或非限制性的包括其他潜在的肿瘤疾病、疼痛、神经系统疾病和免疫系统疾病。

2. 化合物对 MV-4-11 细胞增殖的抑制作用, MTS 细胞活力检测实验:

1). 实验方法:

MV-4-11 细胞用 IMDM 加 10%胎牛血清培养并收集,按 7 天的作用时间稀释细胞浓度,在 96 孔细胞板中每孔加入 180ul 细胞悬液,使其细胞数为 2000 个。对照细胞孔加入 20ul 终浓度为 0.2% 的 DMSO,化合物由 10mM 母液 5 倍梯度稀释,同样加 20ul 到化合物细胞孔 (DMSO 终浓度为 0.2%)。细胞放入 37°C, 5%CO₂ 培养箱孵育 7 天。按 MTS

15 试剂盒(Promega,G5430)配制反应液后,每孔加入 20μL, 37°C, 5%CO₂ 培养箱孵育 3-4 小时。用酶标板读取 490nm 吸收光值,并以 690nm 吸收光值作为背景值,以 OD490-OD690 为最终原始数据。化合物的抑制率计算公式为:抑制率= (OD_{DMSO}-OD_{化合物})/(OD_{DMSO}-O_{空白})×100%。化合物的增殖抑制 IC₅₀ 由 Graph Pad Prism 5.0 拟合。实验重复三次,每次用三个平行实验计算平均数和标准差。

2). 实验结果:

编号	肿瘤细胞抑制活性 (μM)	编号	肿瘤细胞抑制活性 (μM)
Lenalidomide	> 20	164	0.25
Pomalidomide	> 20	166	0.20
CC-122	> 20	167	0.035
CC-220	> 20	173	0.029
22	0.11	182	0.017
51	0.57	221	0.60
107	0.18	226	0.51
114	0.22	235	0.48
143	0.61	248	0.66
158	0.014	275	0.63

基于以上化合物细胞生长抑制活性测试结果,本发明的一些实施例化合物对急性白血病细胞 MV-4-11 细胞具有非常好的抑制活性。多个化合物的 IC₅₀ 处于纳摩尔级别,表中测试的化合物最好的活性可以达到 17nM;然而阳性化合物无论是已经上市的药物来那度胺 (Lenalidomide) 或泊马度胺,还是目前在临床的化合物 CC-122 或者 CC-220 在急性白血病细胞 MV-4-11 细胞上的细胞抑制活性 (IC₅₀) 都是大于 20 μM 。从上述表中测试结果发现,本发明的部分化合物对急性白血病细胞 MV-4-11 细胞增殖的抑制抑制活性强于相关阳性化合物的,最好的化合物活性是阳性化合物的 1000 倍以上。因此,本发明的化合物拓宽了度胺类药物在血液瘤疾病治疗中的应用范围,可以用于拓展到血液肿瘤的其他适应症,比如作为急性白血病的抑制剂,作为制备治疗该类疾病的药物。因此本发明的化合物可以作为强效新型的 CRBN 调节剂,用于预防和治疗与调节 CRBN (CRL4CRBNE3 泛素连接酶) 活性相关的疾病,如多发性骨髓瘤或非限制性的包括其他潜在的肿瘤疾病、

炎症、疼痛、神经系统疾病和免疫系统疾病。

综上所述，本发明提供了一类结构新颖的取代异吲哚啉类化合物，其中部分代表性化合物对测试的血液瘤细胞表现出非常强的增殖抑制活性。此外，本发明提供的部分代表性化合物能有效克服现有度胺药物的应用局限，此项特征不仅可以有效弥补现有度胺药物的不足，更能将其适应症拓展到新的领域，因此具有非常强的研究潜力和应用前景。

10

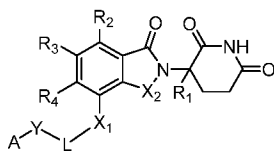
15

20

25

权利要求

1、如下通式 (I) 表示的化合物以及它们互变异构体、对映体、非对映体、消旋体、代谢前体、代谢产物、同位素化合物、可药用的盐、酯、前药或其水合物：



(I)

其中， X_1 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{O}-$ ；

X_2 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CO}-$ ；

R_1 为氢、氘、氟或 C_1 - C_6 直链或支链烷基；

R_2 、 R_4 各自独立地为氢或氘；

R_3 为氢、氘或卤素；

L 为含有 2-8 个碳原子的取代或未取代的直链亚烷基，所述取代指所述亚烷基中一个或多个氢原子可选地被下列取代基取代：氘、卤素、羰基、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、卤素取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{Ra}_1$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{ORa}_2$ 、 $-\text{NRa}_3\text{Ra}_4$ ，其中 Ra_1 、 Ra_2 、 Ra_3 和 Ra_4 各自独立地选自氢原子、由卤素、羟基、氰基、硝基取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、由卤素、羟基、氰基、硝基取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基；

Y 不存在，或为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}(\text{NHRa}_9)-$ 或 $-\text{CH}(\text{NHRa}_9)-$ ；

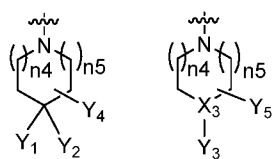
Y 为 $-\text{O}-$ 时，A 为：6-10 元芳基、5-10 元杂芳基，(6-10 元芳基) $-(\text{CH}_2)_{b1}-$ 、(5-10 元杂芳基) $-(\text{CH}_2)_{b1}-$ ，前述芳基或杂芳基可选地被以下一个或多个基团所取代：氘、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、 C_1 - C_6 烷基、卤素取代的 C_1 - C_6 烷基、羟基取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、卤素取代的 C_1 - C_6 烷氧基、羟基取代的 C_1 - C_6 烷氧基、氰基取代的 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基氧基、苯基、5-6 元杂芳基、3-6

元杂环基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{Ra}_5$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{ORa}_6$ 和 $-\text{NRa}_7\text{Ra}_8$ ，其中 Ra_5 、 Ra_6 、 Ra_7 和 Ra_8 各自独立地为氢原子、由卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、氰基、硝基取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或由卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、氰基、硝基取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基；

b_1 为1或2；

5 条件是：当A为未取代的苯基且 $b_1=1$ 时，Y不为 $-\text{O}-$ ；

Y不存在或为 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 时，相对应的Y与A、L形成的连接方式分别为A-L-、A-CO-L-、A-CO-NH-L-，A为：i) 选自以下的杂环基：



10 X_3 为C、N或O；

n_4 为0、1、2或3；

n_5 为0、1、2或3，

Y_1 、 Y_2 各自独立地为氢、氘、卤素、氰基、羧基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基氨基羰基、 C_3 - C_6 的环烷基或杂环基、 C_1 - C_6 酰基氨基、卤素取代 C_1 - C_6 烷基、卤素取代的 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_3 烯基、 C_1 - C_3 炔基、取代或未取代的6-10元芳基、取代或未取代的5-10元杂芳基、6-10元芳基或5-10元杂芳基取代的 C_1 - C_3 的直链或支链烷基，其中所述取代或未取代的6-10元芳基或5-10元杂芳基是指被以下一种或多种取代基所取代：
15 氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基羰基、 C_1 - C_3 烷氧基羰基、 C_1 - C_3 烷基磺酰基、 C_1 - C_3 烷基氨基羰基、 C_3 - C_6 的环烷基或杂环基、 C_1 - C_3 酰基氨基、卤素取代 C_1 - C_3 烷基、卤素取代的 C_1 - C_3 烷氧基；
20

条件是：当 Y_1 和 Y_2 各自独立地为氢、氘、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 的环烷基、羧基、 C_1 - C_6 烷基氨基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代

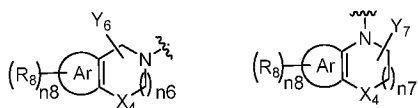
C₁-C₆ 烷基、羟基、C₁-C₆ 烷基磺酰基时，并且 Y 不存在时，X₁ 不为-O-；

Y₃ 不存在，或为氢、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₁-C₆ 烷基氨基羰基、C₁-C₆ 烷氧基羰基、卤素取代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基磺酰基、C₁-C₆ 烷基羰基、氨基羰基、C₃-C₆ 杂环基、C₁-C₆ 酰基氨基、卤素取代的 C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₃ 烯基、C₁-C₃ 炔基、取代或未取代的 6-10 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、C₅-C₁₀ 的芳基或杂芳基取代的 C₁-C₃ 的直链或支链烷基，其中所述取代或未取代的 6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基是指被以下一种或多种取代基所取代：氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₃-C₆ 的环烷基或杂环基、C₁-C₃ 酰基氨基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷氧基；

条件是：当 Y₃ 为氢、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₁-C₆ 烷基氨基羰基、C₁-C₆ 烷氧基羰基、卤素取代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基磺酰基或 Y₃ 不存在时，并且 Y 不存在时，X₁ 不为-O-；

Y₄、Y₅ 为其所在杂环上的一个或多个取代基，Y₄、Y₅ 各自独立地为氘、卤素、氧、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 环烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷基或苯基；

ii)选自以下的稠杂环基：



X₄ 为 C、N 或 O；

n₆ 为 0、1、2 或 3；

n₇ 为 0、1、2 或 3；

n₈ 为 0、1、2、3 或 4；

Ar 为 6-10 元芳基环或 5-10 元杂芳基环，优选地， Ar 环选自苯环、吡啶环、噻吩环、吡咯环、苯并噻吩环、苯并咪唑环、萘环、喹啉环或异喹啉环；

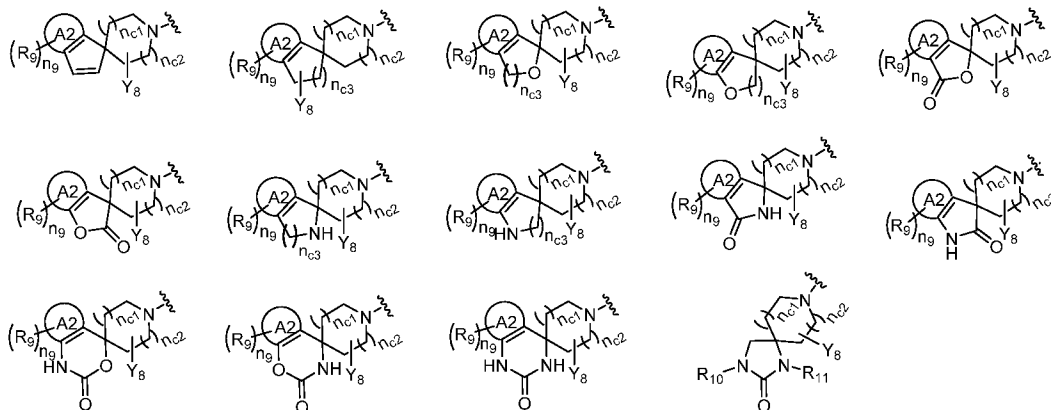
R₈ 各自独立地选自氢、氘、C₁-C₃ 烷氧基、卤素、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 的环烷基、羧基、

C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、羟基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、C₁-C₃ 烷基氨基、C₁-C₃ 酰基氨基、氨基羰基、C₃-C₆ 的杂环基、卤素取代 C₁-C₃ 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基；

条件是：当上述 R₈ 各自独立地选自下列任意取代基：氢、氘、C₁-C₃ 烷氧基、卤素、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 的环烷基、羧基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、羟基、C₁-C₃ 烷基磺酰基时，并且 Y 不存在时，X₁ 不为-O-；

Y₆、Y₇ 为其所在杂环上的一个或多个取代基，且各自独立地选自氘、卤素、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 环烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷基；

或者 iii)选自以下的螺杂环基：



n_{c1} 为 0、1、2 或 3；

n_{c2} 为 0、1、2 或 3；

n_{c3} 为 1、2 或 3；

n₉ 为 0、1、2、3 或 4；

A₂ 为 6-10 元芳基环或 5-10 杂芳基环；

R₉ 独立选自以下取代基：氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、C₁-C₃ 烷基氨基、C₁-C₃ 酰基氨基、氨基羰基、直链或支链 C₁-C₆ 烷基、直链或支链 C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷基氧基、C₃-C₆ 环烷基或杂环烷基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、卤素取代 C₁-C₃ 烷氧基、苯基、5-6 元杂芳基；

R₁₀、R₁₁ 独立选自为氢、取代或未取代 6-10 元芳基、取代或未取代 5-10 元杂芳基，所

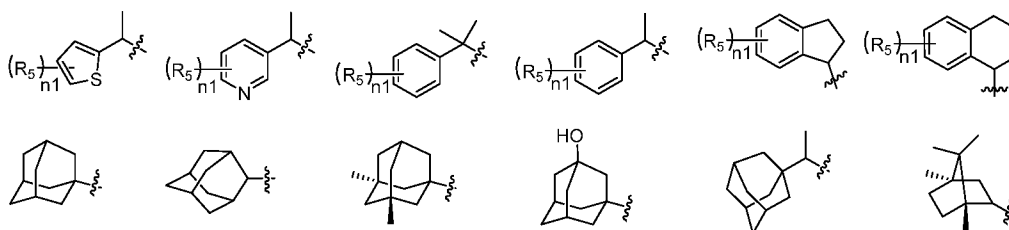
述取代类型与上述 A_2 环上取代基 R_9 相同；

Y_8 为螺环结构中非芳香结构部分中氢原子可选地被取代的取代基， Y_8 可选地被氘、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 环烷基、卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基取代基所取代；

5 Y 选自 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}(\text{NHR}_{99})-$ 或 $-\text{CH}(\text{NHR}_{99})-$ 时，相对应地 Y 与 A、L 形成的连接方式为 $\text{A}-\text{NH}-\text{CO}-\text{L}-$ 、 $\text{A}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{L}-$ 、 $\text{A}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}(\text{NHR}_{99})-\text{L}-$ 或 $\text{A}-\text{CH}(\text{NHR}_{99})-\text{L}-$ ，其中 A 为：

6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、(6-10 元芳基)- CH_2- 、(5-10 元杂芳基)- CH_2- ，所述芳基或杂芳基可选地由一个或多个 R_5 取代基所取代，

10 或者 A 为选自以下基团：



n_1 为 0、1、2、3 或 4；

R_5 各自独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 酰基氨基、氨基羰基、苯基、5-6 元杂芳基、3-6 元杂环基、
15 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基氨基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基磺酰基、苯基氧基或 5-6 元杂芳基氧基，当 $n_1 > 1$ 时，各个 R_5 可以相同或不同；

R_{99} 选自氢、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基羰基、取代或未取代 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 的杂环烷基羰基，其中所述取代是指碳链末端被羟基、氨基所取代。

20 2. 根据权利要求 1 所述的化合物以及它们互变异构体、对映体、非对映体、消旋体、代谢前体、代谢产物、同位素化合物、可药用的盐、酯、前药或其水合物，

其中 X_1 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{O}-$ ；

X_2 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CO}-$;

R_1 为氢、氘、氟或 C_1 - C_3 直链或支链烷基;

R_2 、 R_4 各自独立地为氢或氘;

R_3 为氢、氘或卤素;

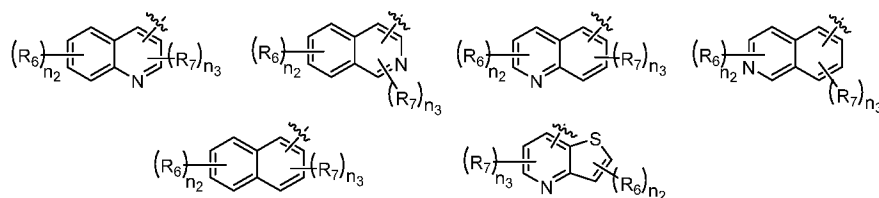
5 L 为含有 2-8 个碳原子的取代或未取代的直链亚烷基, 所述取代指所述亚烷基中一个或多个氢原子可选地被下列取代基取代: 氘、卤素、羰基、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_3 烷基、卤素取代的 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{Ra}_1$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{ORa}_2$ 、 $-\text{NRa}_3\text{Ra}_4$, 其中 Ra_1 、 Ra_2 、 Ra_3 和 Ra_4 各自独立地选自氢原子、由卤素、羟基、氰基、硝基取代的 C_{1-6} 烷基、由卤素、羟基、氰基、硝基取代的 C_{3-6} 环烷基;

10 Y 不存在, 或为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}(\text{NHR}_{a9})-$ 或 $-\text{CH}(\text{NHR}_{a9})-$;

Y 为 $-\text{O}-$ 时, A 为: 取代或未取代的 9-10 元芳基、取代或未取代的 9-10 元杂芳基、(取代或未取代的 9-10 元芳基)- $(\text{CH}_2)_{b_1}-$ 、(取代或未取代的 9-10 元杂芳基)- $(\text{CH}_2)_{b_1}-$,

15 其中, b_1 为 1 或 2;

上述取代或未取代的 9-10 元芳基或取代或未取代的 9-10 元杂芳基选自以下基团:



n_2 为 0、1、2 或 3;

20 n_3 为 0、1、2 或 3;

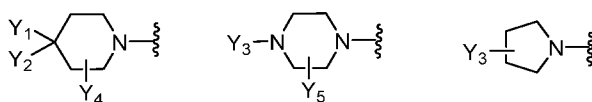
R_6 、 R_7 各自独立地选自以下基团: 氘、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、 C_1 - C_6 烷基、卤素取代的 C_1 - C_6 烷基、羟基取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、卤素取代的 C_1 - C_6 烷氧基、羟基取代的 C_1 - C_6 烷氧基、氰基取代的 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、

C₃-C₆环烷基氧基、苯基、C₅-C₆杂芳基、C₃-C₆杂环基, -NHC(O)Ra₅、-NHC(O)ORa₆、-NRa₇Ra₈;

其中 Ra₅、Ra₆、Ra₇和 a₈各自独立地为氢原子、由卤素、羟基、C₁-C₆烷氧基、氰基、硝基取代基取代或未取代的 C₁₋₆烷基、或由卤素、羟基、C₁-C₆烷氧基、氰基、硝基取代基取代或未取代的 C₃₋₆环烷基, 其中当 n₂ > 1 或者 n₃ > 1 时, R₆和 R₇各自可以相同或不同;

5 Y 不存在, 或为-CO-或-CO-NH-时, 相对应地 Y 与 A、L 所形成的连接方式为 A-L-、A-CO-L-或 A-CO-NH-L-, A 为:

i)选自以下的杂环基:



10 其中, Y₁、Y₂各自独立地为氢、氘、卤素、氰基、羧基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基羰基、C₁-C₆烷氧基羰基、C₁-C₆烷基磺酰基、C₁-C₆烷基氨基羰基、C₃-C₆的环烷基或杂环基、C₁-C₆酰基氨基、卤素取代 C₁-C₆烷基、卤素取代的 C₁-C₆烷氧基、C₁-C₃烯基、C₁-C₃炔基、取代或未取代的 6-10 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基取代的 C₁-C₃的直链或支链烷基, 其中所述取代或未取代的 6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基是指被以下一种或多种取代基所取代:

15 氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷基羰基、C₁-C₃烷氧基羰基、C₁-C₃烷基磺酰基、C₁-C₃烷基氨基羰基、C₃-C₆的环烷基或杂环基、C₁-C₃酰基氨基、卤素取代 C₁-C₃烷基、卤素取代的 C₁-C₃烷氧基;

20 条件是: 当 Y₁和 Y₂各自独立地为: 氢、氘、C₁-C₆烷氧基、卤素、C₁-C₆烷基、C₃-C₆的环烷基、羧基、C₁-C₆烷基氨基羰基、C₁-C₆烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代 C₁-C₆烷基、羟基、C₁-C₆烷基磺酰基时, 并且 Y 不存在时, X₁不为-O-;

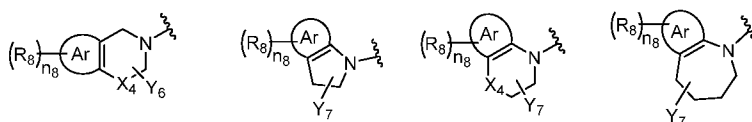
Y₃不存在, 或为 C₁-C₆烷基羰基、氨基羰基、C₃-C₆杂环基、C₁-C₆酰基氨基、卤素取代的 C₁-C₆烷氧基、C₁-C₃烯基、C₁-C₃炔基、取代或未取代的 6-10 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、C₅-C₁₀的芳基或杂芳基取代的 C₁-C₃的直链或支链烷基, 其中所述取代或未取代的 6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基是指被以下一种或多种取代基所取代: 氘、卤

素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₃-C₆ 的环烷基或杂环基、C₁-C₃ 酰基氨基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷氧基；前述 6-10 元芳基优选选自苯基、萘基，前述 5-10 元杂芳基优选选自噻吩基、吡啶基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基；

条件是：当 Y₃ 为氢、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₁-C₆ 烷基氨基羰基、C₁-C₆ 烷氧基羰基、卤素取代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基磺酰基或 Y₃ 不存在时，并且 Y 不存在时，X₁ 不为-O-；

Y₄、Y₅ 为其所在杂环上的一个或多个取代基，Y₄、Y₅ 各自独立地为氘、卤素、氧、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 环烷基或苯基；

ii)选自以下的稠杂环基：



n₈ 为 0、1、2、3 或 4；

X₄ 为 C、N 或 O；

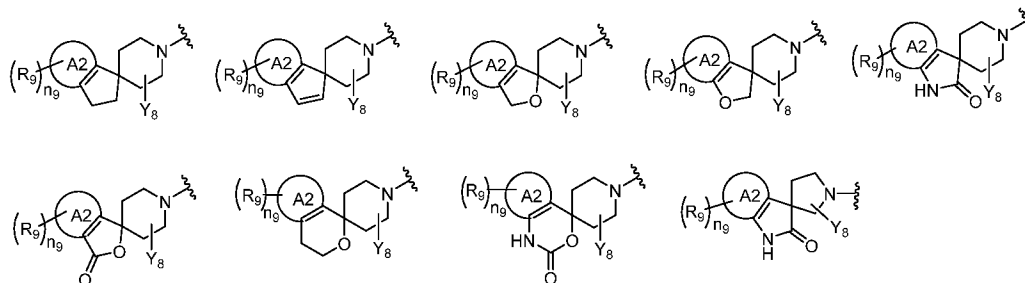
Ar 为 6-10 元芳基环或 5-10 元杂芳基环，其中 Ar 环优选自苯环、吡啶环、噻吩环、吲哚环、萘环、苯并噻吩环、苯并咪唑环、喹啉环或异喹啉环；

R₈ 各自独立地选自氢、氘、C₁-C₃ 烷氧基、卤素、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 的环烷基、羧基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、羟基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、C₁-C₃ 烷基氨基、C₁-C₃ 酰基氨基、氨基羰基、C₃-C₆ 的杂环基、卤素取代 C₁-C₃ 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基；

条件是：当上述 R₈ 各自独立地选自下列任意取代基：氢、氘、C₁-C₃ 烷氧基、卤素、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 的环烷基、羧基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、羟基、C₁-C₃ 烷基磺酰基时，并且 Y 为不存在时，X₁ 不为-O-；

Y_6 、 Y_7 为其所在杂环上的一个或多个取代基，且各自独立选自氘、卤素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 环烷基、卤素取代的 C_1 - C_3 烷基；

或者 iii) 选自以下的螺杂环基：



5

其中， n_9 为 0、1、2、3 或 4；

$\textcircled{A2}$ 为 6-10 元芳基环或 5-10 杂芳基环，优选为噻吩环、吡咯环、苯环、吡啶环、苯并噻吩环、苯并咪唑环、吲哚环、喹啉环和异喹啉环；

10

R_9 独立地选自以下取代基：氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、 C_1 - C_3 烷基氨基、 C_1 - C_3 酰基氨基、氨基羰基、直链或支链 C_1 - C_6 烷基、直链或支链 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基氧基、 C_3 - C_6 环烷基或杂环烷基、 C_1 - C_3 烷基氨基羰基、 C_1 - C_3 烷氧基羰基、 C_1 - C_3 烷基磺酰基、卤素取代 C_1 - C_3 烷基、卤素取代 C_1 - C_3 烷氧基、苯基、5-6 元杂芳基，其中当 $n_9 > 1$ 时，各个 R_9 可以相同或不同；

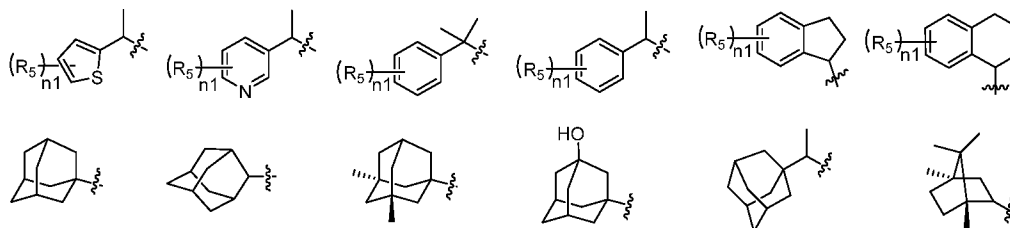
15

Y_8 为螺环结构中非芳香结构部分中氢原子可选地被取代的取代基， Y_8 可选地被氘、卤素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 环烷基、卤素取代的 C_1 - C_3 烷基取代基所取代；

Y 选自 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}(\text{NHR}_{a9})-$ 或 $-\text{CH}(\text{NHR}_{a9})-$ 时，相对应地 Y 与 A 、 L 所形成的连接方式为 $A-\text{NH}-\text{CO}-L-$ 、 $A-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-L-$ 、 $A-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}(\text{NHR}_{a9})-L-$ 或 $A-\text{CH}(\text{NHR}_{a9})-L-$ ，其中 A 为：

20

6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、(6-10 元芳基)- CH_2- 、(5-10 元杂芳基)- CH_2- ，前述芳基或杂芳基可选地一个或多个 R_5 取代基所取代，或者 A 为选自以下基团：



n_1 为 0、1、2、3 或 4;

R_5 各自独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、直链或支链 C_1 - C_6 烷基、直链或支链 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_3 酰基氨基、氨基羰基、苯基、5-6 元杂芳基、3-6 元杂环基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基氧基、 C_1 - C_3 烷基氨基羰基、 C_1 - C_3 烷基磺酰基、苯基氧基或 5-6 元杂芳基氧基，当 $n_1 > 1$ 时，各个 R_5 可以相同或不同；

R_{a9} 独立地选自氢、取代或未取代的 C_1 - C_{10} 烷基羰基、取代或未取代 C_3 - C_8 环烷基羰基、 C_1 - C_8 的杂环烷基羰基，其中所述取代是指碳链末端被羟基、氨基所取代。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物以及它们互变异构体、对映体、非对映体、消旋体、代谢前体、代谢产物、同位素化合物、可药用的盐、酯、前药或其水合物，

其中 X_1 为 $-CH_2-$ 或 $-O-$;

X_2 为 $-CH_2-$ 或 $-CO-$;

R_1 为氢、氘或氟；

R_2 、 R_4 各自独立地为氢或氘；

R_3 为氢、氘或氟；

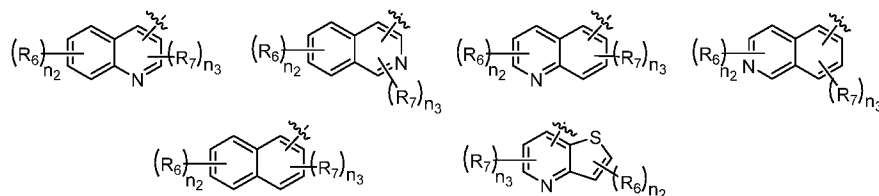
L 为含有 2-8 个碳原子的取代或未取代的直链亚烷基，所述取代指所述亚烷基中一个或多个氢原子可选地被下列取代基取代：氘、卤素、氰基、 C_1 - C_3 烷基、卤素取代的 C_1 - C_3 烷基、 $-NHC(O)Ra_1$ 、 $-NHC(O)ORa_2$ 、 $-NRa_3Ra_4$ ，其中 Ra_1 、 Ra_2 、 Ra_3 和 Ra_4 各自独立地选自氢原子、由一个或多个卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或者由一个或多个卤素取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基；

Y 不存在，或为 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$

CH(NHR_{a9})-或-CH(NHR_{a9})-;

Y 为-O-时, A 为: 选自 9-10 元芳基、9-10 元杂芳基, (9-10 元芳基)-(CH₂)_{b1}-、(9-10 元杂芳基)-(CH₂)_{b1}-, 所述 9-10 元芳基或 9-10 元杂芳基可以是未取代或被取代;

5 所述的取代或未取代的 9-10 元芳基或 9-10 元杂芳基选自以下基团:



b₁ 为 1 或 2;

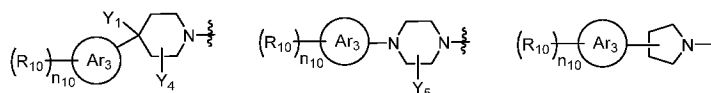
n₂ 为 0、1、2 或 3;

n₃ 为 0、1、2 或 3;

10 R₆、R₇ 各自独立选自以下基团: 氘、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、C₁-C₆ 烷基、卤素取代的 C₁-C₆ 烷基、羟基取代的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷氧基羰基、卤素取代的 C₁-C₆ 烷氧基、羟基取代的 C₁-C₆ 烷氧基、氰基取代的 C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷基、C₃-C₆ 环烷基氧基、苯基、C₅-C₆ 杂芳基、C₃-C₆ 杂环基, -NHC(O)Ra₅、-NHC(O)ORa₆、-NRa₇Ra₈;
 15 其中 Ra₅、Ra₆、Ra₇ 和 Ra₈ 各自独立地为氢原子、由卤素、羟基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、或由卤素、羟基、氰基取代的 C₃₋₆ 环烷基, 其中当 n₂ > 1 或者 n₃ > 1 时, R₆ 和 R₇ 各自可以相同或不同;

Y 不存在, 或为-CO-或-CO-NH-, 相应地 Y 与 A、L 所形成的连接方式为-A-CO-L-、-A-CO-NH-L-、-A-L-、A 部分至少含有一个氮原子且 Y 与氮原子连接, A 为:

i) 选自以下的杂环基:



20

n₁₀ 为 0、1、2、3、4 或 5;

Y₁ 选自氢、氘、卤素、氰基、羧基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆

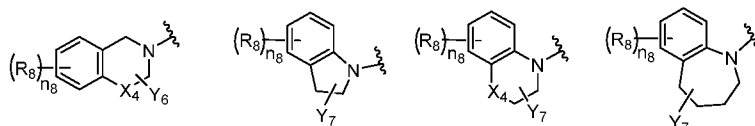
烷氧基、C₁-C₆ 烷基羰基、C₁-C₆ 烷氧基羰基、C₁-C₆ 烷基磺酰基、C₁-C₆ 烷基氨基羰基、C₃-C₆ 的环烷基或杂环基、C₁-C₆ 酰基氨基、卤素取代 C₁-C₆ 烷基、卤素取代的 C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₃ 烯基、C₁-C₃ 炔基、取代或未取代的 6-10 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基取代的 C₁-C₃ 的直链或支链烷基，其中所述取代或未取代的 6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基是指被以下一种或多种取代基所取代：氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₃-C₆ 的环烷基或杂环基、C₁-C₃ 酰基氨基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷氧基；

Ar^3 选自取代或未取代的 6-10 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，优选地，6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基优选选自噻吩基、吡啶基、苯基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、吡啶基、萘基、喹啉基、异喹啉基；

R₁₀ 各自独立地为氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₃-C₆ 的环烷基或杂环基、C₁-C₃ 酰基氨基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷氧基，当 n₁₀>1 时，各个 R₁₀ 可以相同或不同；

Y₄、Y₅ 为其所在杂环上的一个或多个取代基，Y₄、Y₅ 各自独立地为氘、卤素、甲基、乙基、环丙基或苯基；

ii) 选自以下的稠杂环基：



n₈ 为 0、1、2、3 或 4；

X₄ 为 C、N 或 O；

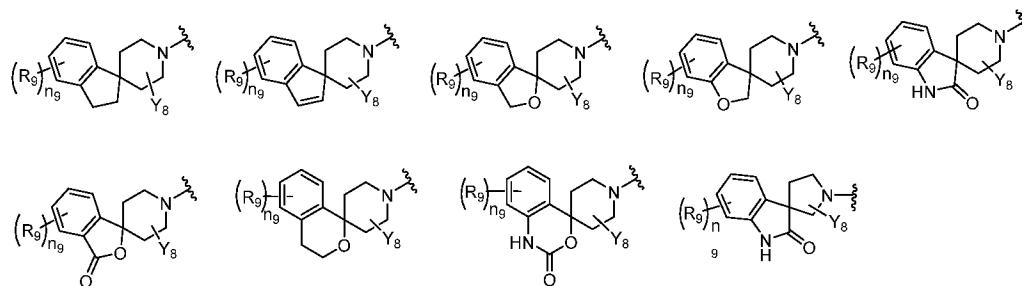
R₈ 各自独立地选自氢、氘、C₁-C₃ 烷氧基、卤素、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 的环烷基、羧基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、羟基、

C₁-C₃ 烷基磺酰基、C₁-C₃ 烷基氨基、C₁-C₃ 酰基氨基、氨基羰基、C₃-C₆ 的杂环基、卤素取代 C₁-C₃ 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基，其中当 n₈ > 1 时，各个 R₈ 可以相同或不同；

条件是：当上述 R₈ 各自独立地选自下列任意取代基：氘、C₁-C₃ 烷氧基、卤素、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 的环烷基、羧基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、羟基、C₁-C₃ 烷基磺酰基时，并且 Y 不存在时，X₁ 不为-O-；

Y₆、Y₇ 为其所在杂环上的一个或多个取代基，且各自独立地选自氘、卤素、甲基、乙基、环丙基、三氟甲基；

或者 iii) 选自以下的螺杂环基：

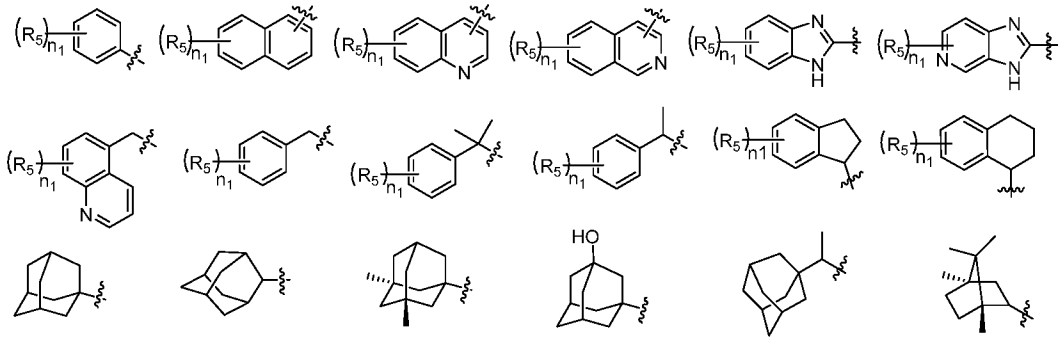


其中，n₉ 为 0、1、2、3 或 4；

R₉ 各自独立地选自以下取代基：氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、C₁-C₃ 烷基氨基、C₁-C₃ 酰基氨基、氨基羰基、直链或支链 C₁-C₆ 烷基、直链或支链 C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷基氧基、C₃-C₆ 环烷基或杂环烷基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、卤素取代 C₁-C₃ 烷氧基、苯基、5-6 元杂芳基，其中当 n₉ > 1 时，各个 R₉ 可以相同或不同；

Y₈ 为螺环结构中非芳香结构部分中氢原子可选地被取代的取代基，Y₈ 可选地被氘、卤素、甲基、乙基、环丙基、三氟甲基取代基所取代；

Y 选自 -NH-CO-、-NH-CO-NH-、-NH-CO-CH(NHR_{a9})- 或 -CH(NHR_{a9})- 时，相应地 Y 与 A、L 所形成的连接方式为 A-NH-CO-L-、A-NH-CO-NH-L-、A-NH-CO-CH(NHR_{a9})-L- 或 A-CH(NHR_{a9})-L-，其中 A 为：



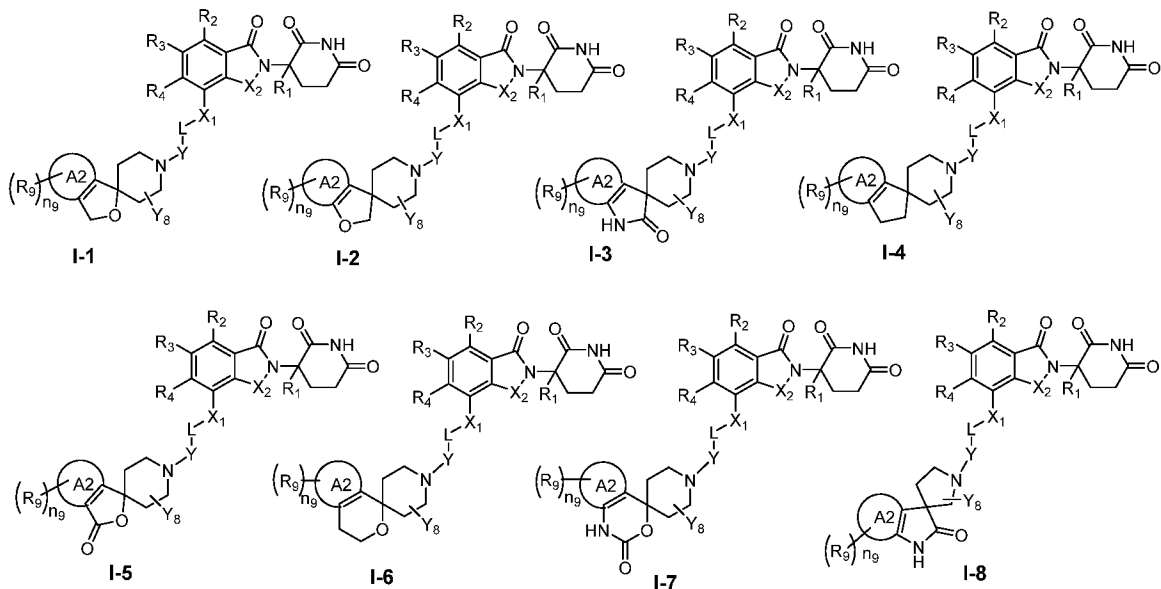
n_1 为 0、1、2、3 或 4;

R_5 各自独立地选自氫、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_3 酰基氨基、氨基羰基、苯基、5-6 元杂芳基、3-6 元杂环基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 环烷基氧基、 C_1-C_3 烷基氨基羰基、 C_1-C_3 烷基磺酰基、苯基氧基或 5-6 元杂芳基氧基，当 $n_1 > 1$ 时，各个 R_5 可以相同或不同;

R_{a9} 选自氫、取代或未取代的 C_1-C_{10} 烷基羰基、取代或未取代 C_3-C_8 环烷基羰基、 C_1-C_8 的杂环烷基羰基，其中所述取代是指碳链末端被羟基、氨基所取代。

10

4. 根据权利要求 1 所述的化合物以及它们互变异构体、对映体、非对映体、消旋体、代谢前体、代谢产物、同位素化合物、可药用的盐、酯、前药或其水合物，其中通式 (I) 表示的化合物为通式 (I-1) 至 (I-8) 中任意一个表示的化合物:



其中， X_1 为 $-CH_2-$ 或 $-O-$;

X₂ 为-CH₂-或-CO-;

R₁ 为氢、氘或氟;

R₂、R₄ 各自独立地选自为氢或氘;

R₃ 为氢、氘或氟;

5 L 为含有 2-8 个碳原子的取代或未取代的直链亚烷基, 所述取代指所述亚烷基中一个或多个氢原子可选地被下列取代基取代: 氘、卤素、氰基、C₁-C₃ 烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷基、-NHC(O)Ra₁、-NHC(O)ORa₂、-NRa₃Ra₄, 其中 Ra₁、Ra₂、Ra₃ 和 Ra₄ 各自独立地选自氢原子、由一个或多个卤素取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、或者由一个或多个卤素取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基;

10

Y 不存在, 或者为-CO-或-CO-NH-;

n₉ 为 0、1、2、3 或 4;

A_2 为 6-10 元芳基环或 5-10 杂芳基环, A_2 与螺环母核稠合形成螺杂环基, 优选地, A_2 为噁吩环、吡咯环、苯环、吡啶环、苯并噁吩环、苯并咪唑环、吲哚环、喹啉环和异喹啉环;

15

Y₈ 为螺环结构中非芳香结构部分中氢原子可选地被取代的取代基, Y₈ 可选地被氘、卤素、甲基、乙基、环丙基、三氟甲基取代基所取代;

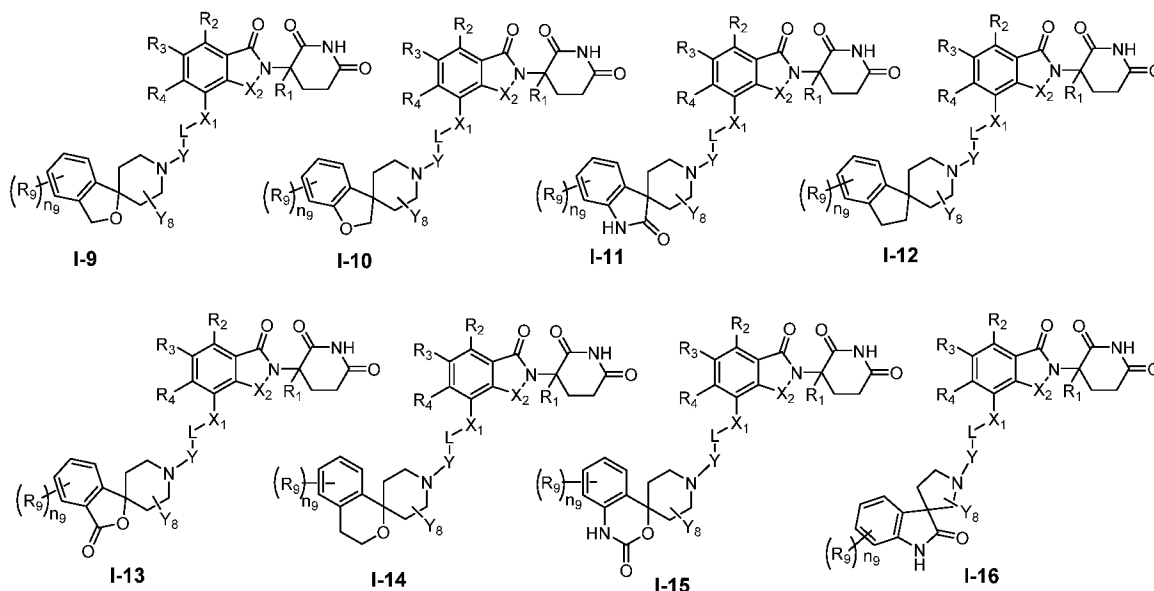
R₉ 各自独立地选自以下取代基: 氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、C₁-C₃ 烷基氨基、C₁-C₃ 酰基氨基、氨基羰基、直链或支链 C₁-C₆ 烷基、直链或支链 C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷基氧基、C₃-C₆ 环烷基或杂环烷基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、卤素取代 C₁-C₃ 烷氧基、苯基、5-6 元杂芳基, 其中当 n₉ > 1 时, 各个 R₉ 可以相同或不同;

20

5. 根据权利要求 1 所述的化合物以及它们互变异构体、对映体、非对映体、消旋体、代谢前体、代谢产物、同位素化合物、可药用的盐、酯、前药或其水合物, 其中通式 (I)

25

表示的化合物为通式 (I-9) 至 (I-16) 中任意一个表示的化合物:



其中, X₁ 为-CH₂-或-O-;

X₂ 为-CH₂-或-CO-;

5 R₁ 为氢、氘或氟;

R₂、R₄ 各自独立地为氢、氘;

R₃ 为氢、氘或氟;

L 为含有 2-8 个碳原子的取代或未取代的直链亚烷基, 所述取代指所述亚烷基中一个或多个氢原子可选地被下列取代基取代: 氘、卤素、氰基、C₁-C₃ 烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷基、-NHC(O)Ra₁、-NHC(O)ORa₂、-NRa₃Ra₄, 其中 Ra₁、Ra₂、Ra₃ 和 Ra₄ 各自独立地选自氢原子、由一个或多个卤素取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、或由一个或多个卤素取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基;

Y 不存在, 或为-CO-或-CO-NH-;

n₉ 为 0、1、2、3 或 4;

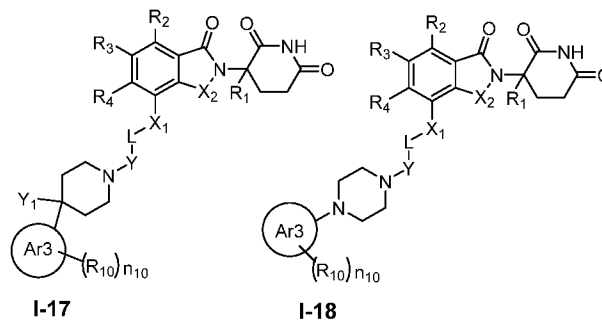
15 R₉ 各自独立地选自以下取代基: 氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、C₁-C₃ 烷基氨基、C₁-C₃ 酰基氨基、氨基羰基、直链或支链 C₁-C₆ 烷基、直链或支链 C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷基氧基、C₃-C₆ 环烷基或杂环烷基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、卤素取代 C₁-C₃ 烷氧基、苯基、5-6 元杂芳基, 其中

当 $n_9 > 1$ 时，各个 R_9 可以相同或不同；

Y_8 为螺环结构中非芳香结构部分中氢原子可选地被取代的取代基， Y_8 可选地被氘、卤素、甲基、乙基、环丙基、三氟甲基取代基所取代。

5 6. 根据权利要求 1 所述的化合物以及它们互变异构体、对映体、非对映体、消旋体、代谢前体、代谢产物、同位素化合物、可药用的盐、酯、前药或其水合物，

其中通式 (I) 表示的化合物为通式 (I-17) 或 (I-18) 表示的化合物：



10 其中， X_1 为 $-CH_2-$ 或 $-O-$ ；

X_2 为 $-CH_2-$ 或 $-CO-$ ；

R_1 为氢、氘或氟；

R_2 、 R_4 各自独立地为氢或氘；

R_3 选自为氢、氘或氟；

15 L 为含有 2-8 个碳原子的取代或未取代的直链亚烷基，所述取代指所述亚烷基中一个或多个氢原子可选地被下列取代基取代：氘、卤素、氰基、 C_1-C_3 烷基、卤素取代的 C_1-C_3 烷基、 $-NHC(O)Ra_1$ 、 $-NHC(O)ORa_2$ 、 $-NRa_3Ra_4$ ，其中 Ra_1 、 Ra_2 、 Ra_3 和 Ra_4 各自独立地选自氢原子、由一个或多个卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或由一个或多个卤素取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基；

20 Y 不存在，或为 $-CO-$ 或 $-CO-NH-$ ；

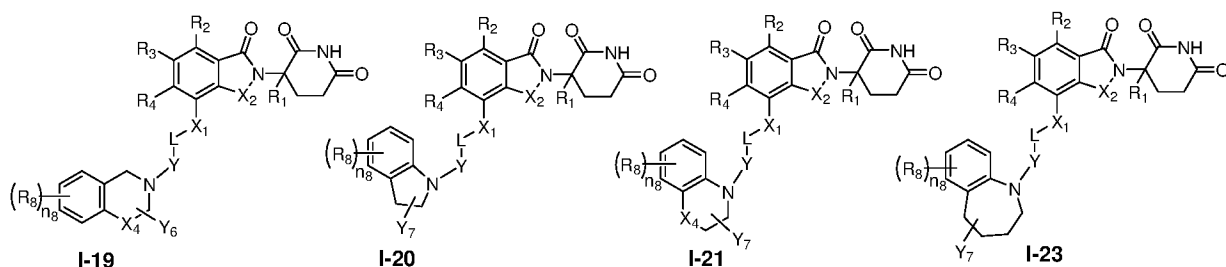
n_{10} 为 0、1、2、3、4 或 5；

Y₁各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羧基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基羰基、C₁-C₆烷氧基羰基、C₁-C₆烷基磺酰基、C₁-C₆烷基氨基羰基、C₃-C₆的环烷基或杂环基、C₁-C₆酰基氨基、卤素取代C₁-C₆烷基、卤素取代的C₁-C₆烷氧基、C₁-C₃烯基、C₁-C₃炔基、取代或未取代的6-10元芳基、取代或未取代的5-10元杂芳基、6-10元芳基或5-10元杂芳基取代的C₁-C₃的直链或支链烷基，其中所述取代或未取代的6-10元芳基或5-10元杂芳基是指被以下一种或多种取代基所取代：氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷基羰基、C₁-C₃烷氧基羰基、C₁-C₃烷基磺酰基、C₁-C₃烷基氨基羰基、C₃-C₆的环烷基或杂环基、C₁-C₃酰基氨基、卤素取代C₁-C₃烷基、卤素取代的C₁-C₃烷氧基；

Ar³选自取代或未取代的6-10元芳基、取代或未取代的5-10元杂芳基，优选地，6-10元芳基或5-10元杂芳基选自噻吩基、吡啶基、苯基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、吡啶基、萘基、喹啉基、异喹啉基；

R₁₀各自独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷基羰基、C₁-C₃烷氧基羰基、C₁-C₃烷基磺酰基、C₁-C₃烷基氨基羰基、C₃-C₆的环烷基或杂环基、C₁-C₃酰基氨基、卤素取代C₁-C₃烷基、卤素取代的C₁-C₃烷氧基，当n₁₀>1时，各个R₁₀可以相同或不同；

7. 根据权利要求1所述的化合物以及它们互变异构体、对映体、非对映体、消旋体、代谢前体、代谢产物、同位素化合物、可药用的盐、酯、前药或其水合物，其中通式(I)表示的化合物为通式(I-19)至(I-23)中任意一个表示的化合物：



其中，X₁为-CH₂-或-O-；

X₂ 为-CH₂-或-CO-;

R₁ 为氢、氘或氟;

R₂、R₄ 各自独立地为氢或氘;

R₃ 为氢、氘或氟;

5 L 为含有 2-8 个碳原子的取代或未取代的直链亚烷基, 所述取代指所述亚烷基中一个或多个氢原子可选地被下列取代基取代: 氘、卤素、氰基、C₁-C₃ 烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷基、-NHC(O)Ra₁、-NHC(O)ORa₂、-NRa₃Ra₄, 其中 Ra₁、Ra₂、Ra₃ 和 Ra₄ 各自独立地选自氢原子、由一个或多个卤素取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、或由一个或多个卤素取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基;

10 Y 不存在, 或为-CO-或-CO-NH-;

n₈ 为 0、1、2、3 或 4;

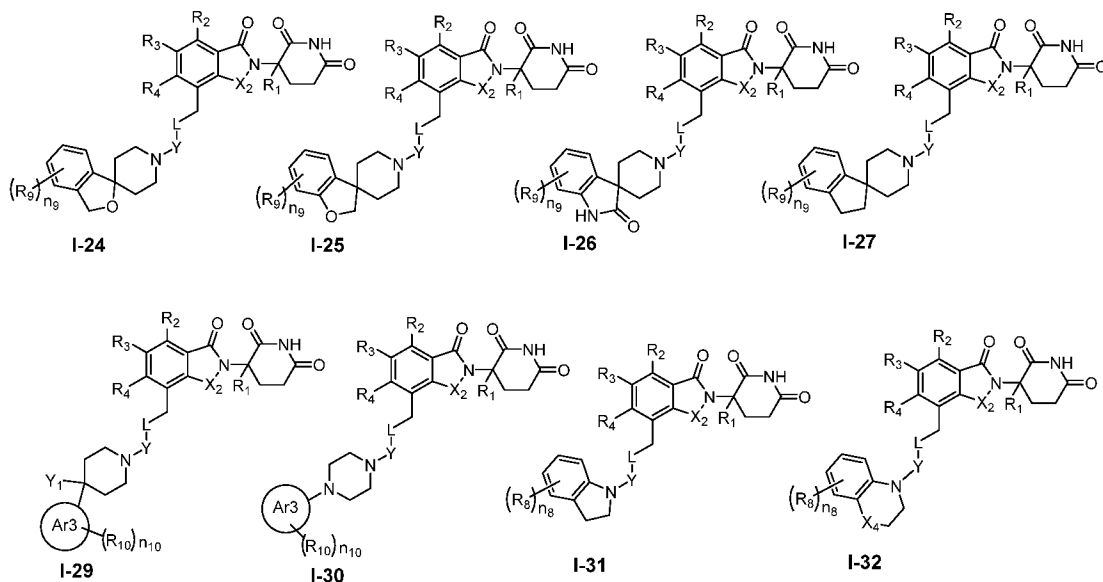
X₄ 为 C、N 或 O;

R₈ 各自独立地为氢、氘、C₁-C₃ 烷氧基、卤素、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 的环烷基、羧基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、羟基、15 C₁-C₃ 烷基磺酰基、C₁-C₃ 烷基氨基、C₁-C₃ 酰基氨基、氨基羰基、C₃-C₆ 的杂环基、卤素取代 C₁-C₃ 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基, 其中当 n₈ > 1 时, 各个 R₈ 可以相同或不同;

当 R₈ 选自下列任意取代基: 氘、C₁-C₃ 烷氧基、卤素、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 的环烷基、羧基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、羟基、C₁-C₃ 烷基磺酰基时, 并且 Y 不存在时, X₁ 不为-O-;

20 Y₆、Y₇ 为其所在杂环上的一个或多个取代基, 且各自独立地选自氘、卤素、甲基、乙基、环丙基、三氟甲基;

8. 根据权利要求 1 所述的化合物以及它们互变异构体、对映体、非对映体、消旋体、代谢前体、代谢产物、同位素化合物、可药用的盐、酯、前药或其水合物, 其中通式 (I) 25 表示的化合物为通式 (I-24) 至 (I-32) 中任意一个表示的化合物:



其中, X_2 为 $-CH_2-$ 或 $-CO-$;

R_1 为氢、氘或氟;

R_2 、 R_4 各自独立地为氢或氘;

5 R_3 选自为氢、氘或氟;

L 为含有 2-8 个碳原子的取代或未取代的直链亚烷基, 所述取代指亚烷基中一个或多个氢原子可选地被下列取代基取代: 氘、卤素、氰基、 C_1-C_3 烷基、卤素取代的 C_1-C_3 烷基、 $-NHC(O)Ra_1$ 、 $-NHC(O)ORa_2$ 、 $-NRa_3Ra_4$, 其中 Ra_1 、 Ra_2 、 Ra_3 和 Ra_4 各自独立地选自氢原子、由一个或多个卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或由一个或多个卤素取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基;

Y 不存在, 或为 $-CO-$ 或 $-CO-NH-$;

n_8 、 n_9 、 n_{10} 各自独立地选自 0、1、2、3 或 4;

X_4 为 C、N 或 O;

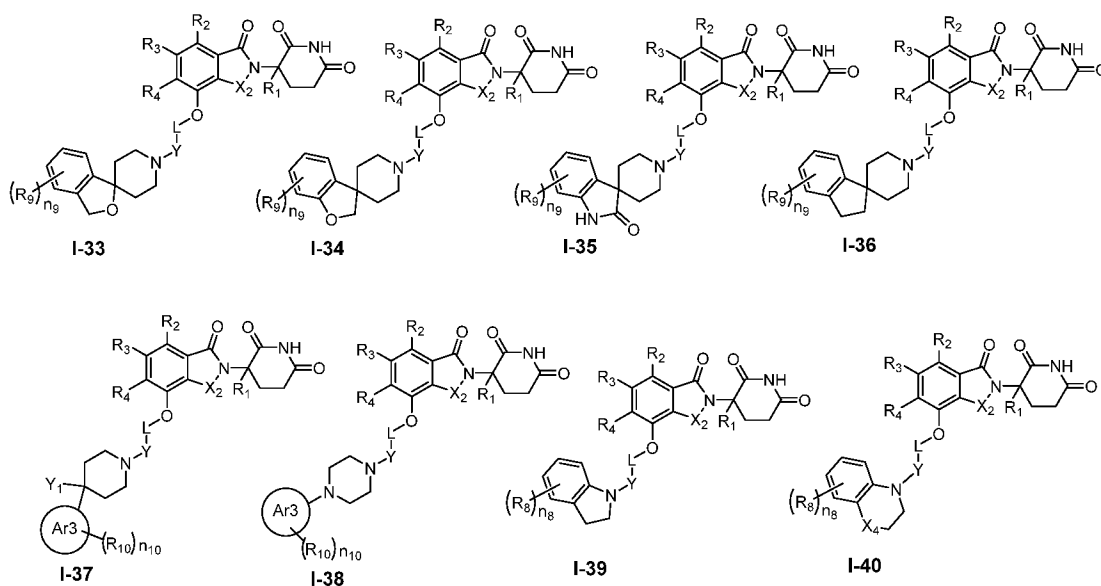
15 R_9 选自以下取代基: 氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、 C_1-C_3 烷基氨基、 C_1-C_3 酰基氨基、氨基羰基、直链或支链 C_1-C_6 烷基、直链或支链 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 环烷基氧基、 C_3-C_6 环烷基或杂环烷基、 C_1-C_3 烷基氨基羰基、 C_1-C_3 烷氧基羰基、 C_1-C_3 烷基磺酰基、卤素取代 C_1-C_3 烷基、卤素取代 C_1-C_3 烷氧基、苯基、5-6 元杂芳基, 其中当 $n_9 > 1$ 时, 各个 R_9 可以相同或不同;

Ar³选自取代或未取代的 6-10 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，优选地 6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基选自噻吩基、吡啶基、苯基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、吲哚基、萘基、喹啉基、异喹啉基；

R₁₀各自独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷基羰基、C₁-C₃烷氧基羰基、C₁-C₃烷基磺酰基、C₁-C₃烷基氨基羰基、C₃-C₆的环烷基或杂环基、C₁-C₃酰基氨基、卤素取代 C₁-C₃烷基、卤素取代的 C₁-C₃烷氧基，当 n₁₀>1 时，各个 R₁₀可以相同或不同；

R₈各自独立地选自氢、氘、C₁-C₃烷氧基、卤素、C₁-C₃烷基、C₃-C₆的环烷基、羧基、C₁-C₃烷基氨基羰基、C₁-C₃烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代 C₁-C₃烷基、羟基、C₁-C₃烷基磺酰基、C₁-C₃烷基氨基、C₁-C₃酰基氨基、氨基羰基、C₃-C₆的杂环基、卤素取代 C₁-C₃烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基，当 n₈>1 时，各个 R₈可以相同或不同；

9. 根据权利要求 1 所述的化合物以及它们互变异构体、对映体、非对映体、消旋体、代谢前体、代谢产物、同位素化合物、可药用的盐、酯、前药或其水合物，其中通式 (I) 表示的化合物为通式 (I-33) 至 (I-40) 中任意一个表示的化合物：



其中，X₂为-CH₂-或-CO-；

R₁为氢、氘或氟；

R₂、R₄各自独立地为氢或氘；

R₃为氢、氘或氟；

L为含有2-8个碳原子的取代或未取代的直链亚烷基，所述取代指所述亚烷基中一个或多个氢原子可选地被下列取代基取代：氘、卤素、氰基、C₁-C₃烷基、卤素取代的C₁-C₃烷基、-NHC(O)Ra₁、-NHC(O)ORa₂、-NRa₃Ra₄，其中Ra₁、Ra₂、Ra₃和Ra₄各自独立地选自氢原子、由一个或多个卤素取代或未取代的C₁₋₆烷基或由一个或多个卤素取代或未取代的C₃₋₆环烷基；

Y不存在，或为-CO-、-CO-NH-；

n₈、n₉、n₁₀各自独立地为0、1、2、3或4；

X₄选自C、N或O；

R₉各自独立地选自以下取代基：氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、C₁-C₃烷基氨基、C₁-C₃酰基氨基、氨基羰基、直链或支链C₁-C₆烷基、直链或支链C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆环烷基氧基、C₃-C₆环烷基或杂环烷基、C₁-C₃烷基氨基羰基、C₁-C₃烷氧基羰基、C₁-C₃烷基磺酰基、卤素取代C₁-C₃烷基、卤素取代C₁-C₃烷氧基、苯基、5-6元杂芳基，当n₉>1时，各个R₉可以相同或不同；

Ar^3 选自取代或未取代的6-10元芳基、取代或未取代的5-10元杂芳基，优选地，6-10元芳基或5-10元杂芳基选自噻吩基、吡啶基、苯基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、吡啶基、萘基、喹啉基、异喹啉基；

R₁₀各自独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基羰基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷基羰基、C₁-C₃烷氧基羰基、C₁-C₃烷基磺酰基、C₁-C₃烷基氨基羰基、C₃-C₆的环烷基或杂环基、C₁-C₃酰基氨基、卤素取代C₁-C₃烷基、卤素取代的C₁-C₃烷氧基，当n₁₀>1时，各个R₁₀可以相同或不同；

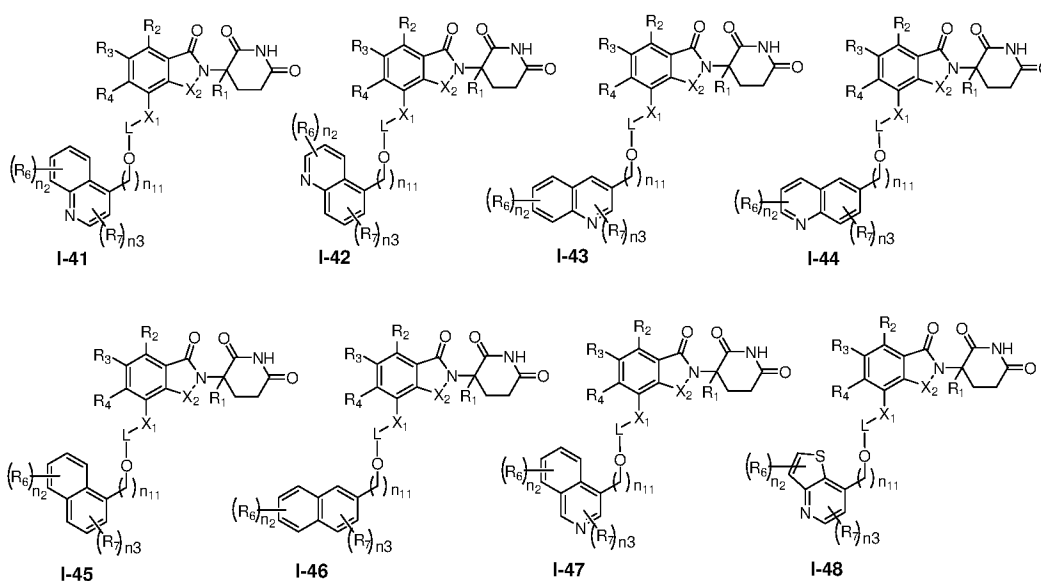
R₈各自独立地选自氢、氘、C₁-C₃烷氧基、卤素、C₁-C₃烷基、C₃-C₆的环烷基、羰基、C₁-C₃烷基氨基羰基、C₁-C₃烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代C₁-C₃烷基、羟基、C₁-C₃烷基磺酰基、C₁-C₃烷基氨基、C₁-C₃酰基氨基、氨基羰基、C₃-C₆的杂环基、卤素取

代 C₁-C₃ 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基，其中当 n₈ > 1 时，各个 R₈ 可以相同或不同；

条件是：当 R₈ 选自下列任意取代基：氘、C₁-C₃ 烷氧基、卤素、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 的环烷基、羧基、C₁-C₃ 烷基氨基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、硝基、氨基、氰基、卤素取代 C₁-C₃ 烷基、羟基、C₁-C₃ 烷基磺酰基时，并且 Y 不存在时，X₁ 不为 -O-。

5

10. 根据权利要求 1 所述的化合物以及它们互变异构体、对映体、非对映体、消旋体、代谢前体、代谢产物、同位素化合物、可药用的盐、酯、前药或其水合物，其中通式 (I) 表示的化合物为通式 (I-41) 至 (I-48) 中任意一个表示的化合物：



10 其中，X₁ 为 -CH₂- 或 -O-；

X₂ 为 -CH₂- 或 -CO-；

R₁ 为氢、氘或氟；

R₂、R₄ 各自独立地为氢或氘；

R₃ 为氢、氘或氟；

15 L 为含有 2-8 个碳原子的取代或未取代的直链亚烷基，所述取代指所述亚烷基中一个或多个氢原子可选地被下列取代基取代：氘、卤素、氰基、C₁-C₃ 烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷基、-NHC(O)Ra₁、-NHC(O)ORa₂、-NRa₃Ra₄，其中 Ra₁、Ra₂、Ra₃ 和 Ra₄ 各自独立地选自氢原子、由一个或多个卤素取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、或由一个或多个卤素取代或未取

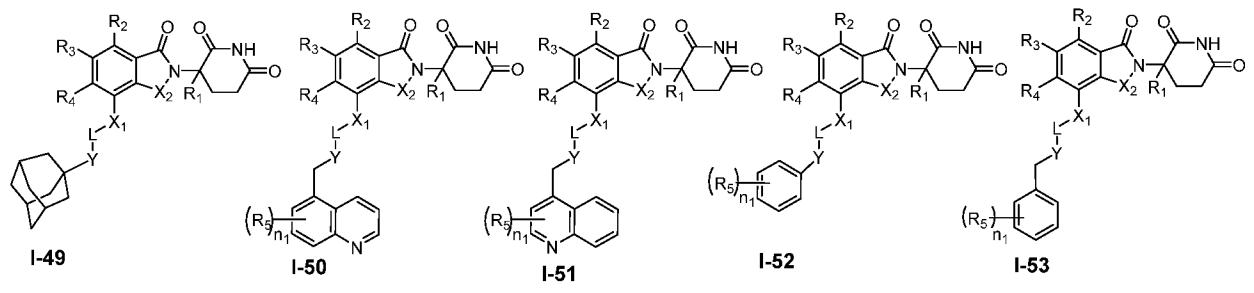
代的 C₃₋₆ 环烷基;

n₂ 为 0、1、2 或 3;

n₃ 为 0、1、2 或 3;

R₆ 和 R₇ 各自独立地选自以下基团: 氘、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、C₁-C₆ 烷基、
 5 卤素取代的 C₁-C₆ 烷基、羟基取代的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷氧基羰基、卤素
 取代的 C₁-C₆ 烷氧基、羟基取代的 C₁-C₆ 烷氧基、氰基取代的 C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷基、
 C₃-C₆ 环烷基氧基、苯基、C₅-C₆ 杂芳基、C₃-C₆ 杂环基, -NHC(O)Ra₅、-NHC(O)ORa₆、-NRa₇Ra₈,
 其中 Ra₅、Ra₆、Ra₇ 和 Ra₈ 各自独立地选自氢原子、由一个或多个选自卤素、羟基、氰基
 10 的取代基所取代或未取代 C₁₋₆ 烷基、由一个或多个选自卤素、羟基、氰基的取代基所取代
 或未取代 C₃₋₆ 环烷基, 当 n₂ > 1 或者 n₃ > 1 时, R₆ 和 R₇ 各自可以相同或不同。

11. 根据权利要求 1 所述的化合物以及它们互变异构体、对映体、非对映体、消旋体、
 代谢前体、代谢产物、同位素化合物、可药用的盐、酯、前药或其水合物, 其中通式 (I)
 表示的化合物为通式 (I-49) 至 (I-53) 中任意一个表示的化合物:



其中, X₁ 为 -CH₂- 或 -O-;

X₂ 为 -CH₂- 或 -CO-;

R₁ 为氢、氘或氟;

20 R₂、R₄ 各自独立地选自氢或氘;

R₃ 为氢、氘或氟;

L 为含有 2-8 个碳原子的取代或未取代的直链亚烷基, 所述取代指所述亚烷基中一个

或多个氢原子可选地被下列取代基取代：氘、卤素、氰基、C₁-C₃烷基、卤素取代的C₁-C₃烷基、-NHC(O)Ra₁、-NHC(O)ORa₂、-NRa₃Ra₄，其中Ra₁、Ra₂、Ra₃和Ra₄各自独立地选自氢原子、由一个或多个卤素取代或未取代的C₁₋₆烷基、或由一个或多个卤素取代或未取代的C₃₋₆环烷基；

5 Y选自-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-NH-CO-CH(NHR_{a9})-或-CH(NHR_{a9})-；

n₁为0、1、2、3或4；

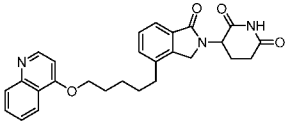
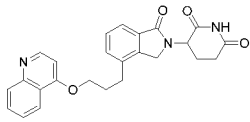
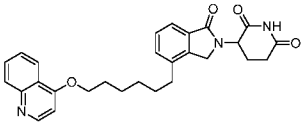
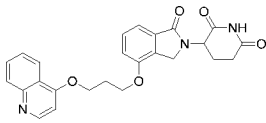
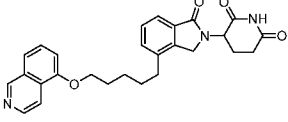
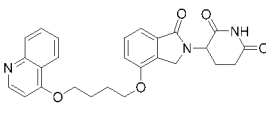
R₅各自独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、直链或支链C₁-C₆烷基、直链或支链C₁-C₆烷氧基、C₁-C₃酰基氨基、氨基羰基、苯基、5-6元杂芳基、3-6元杂环基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₆环烷基氧基、C₁-C₃烷基氨基羰基、C₁-C₃烷基磺酰基、苯基氧基或

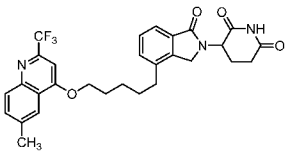
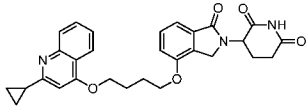
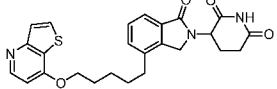
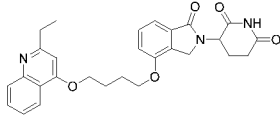
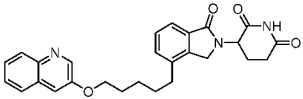
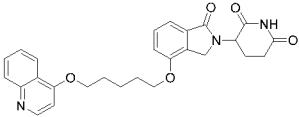
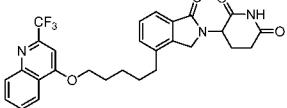
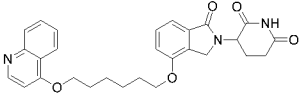
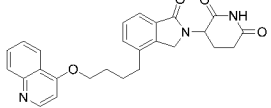
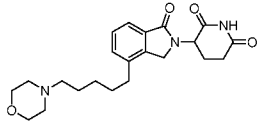
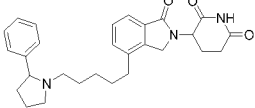
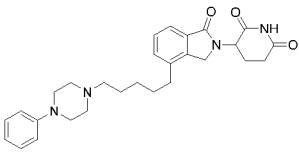
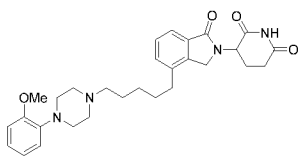
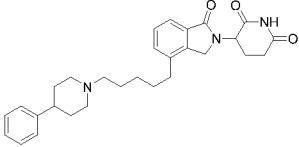
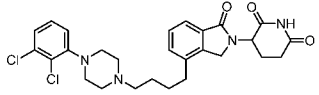
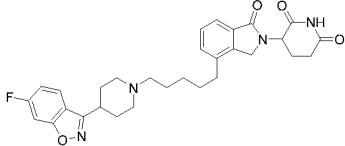
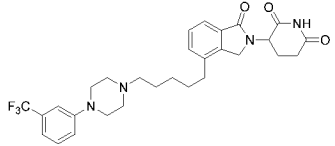
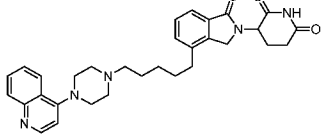
10 5-6元杂芳基氧基，当n₁>1时，各个R₅可以相同或不同；

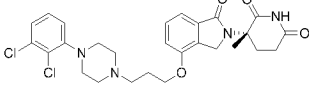
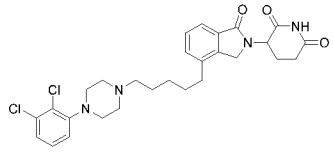
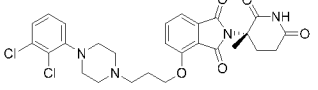
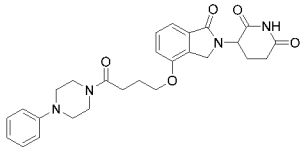
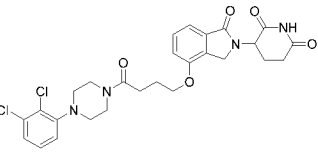
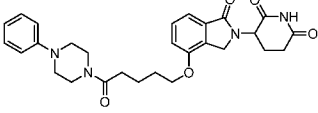
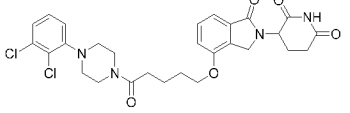
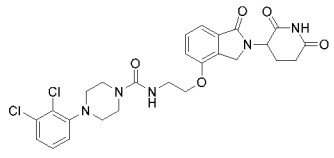
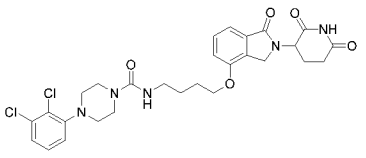
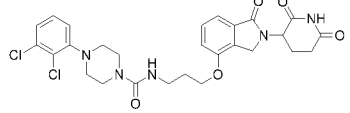
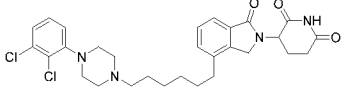
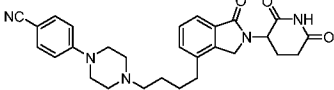
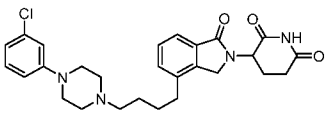
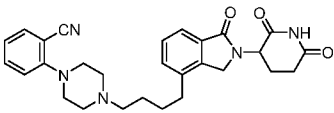
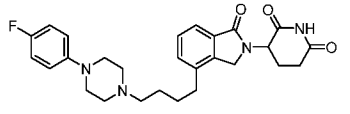
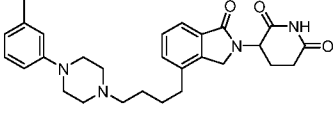
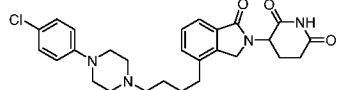
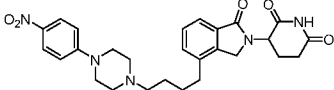
R_{a9}选自氢、取代或未取代的C₁-C₁₀烷基羰基、取代或未取代C₃-C₈环烷基羰基、C₁-C₈的杂环烷基羰基，其中所述取代是指碳链末端被羟基、氨基所取代。

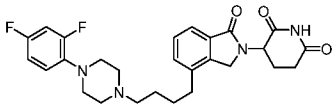
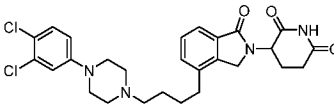
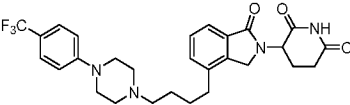
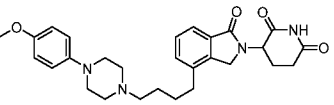
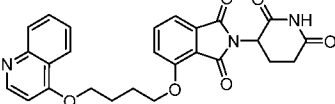
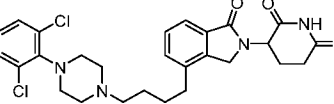
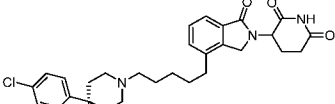
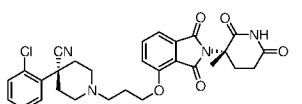
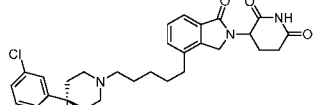
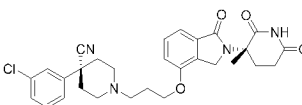
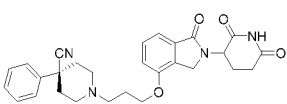
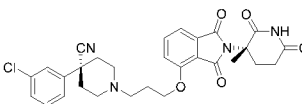
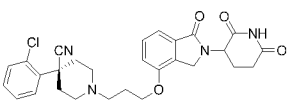
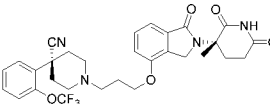
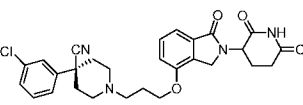
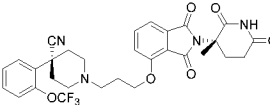
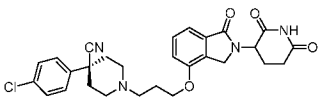
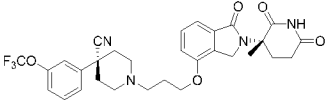
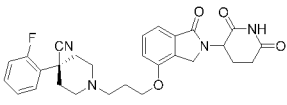
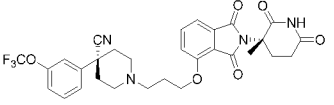
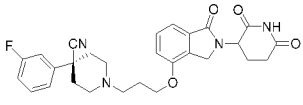
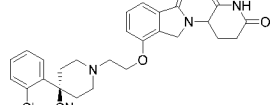
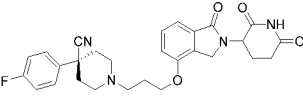
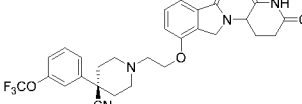
12. 根据权利要求1所述的化合物以及它们互变异构体、对映体、非对映体、消旋体、

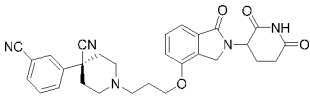
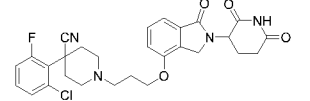
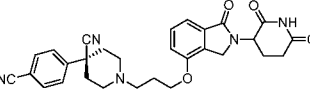
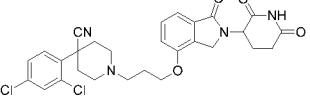
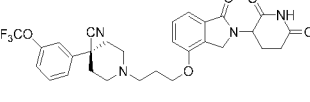
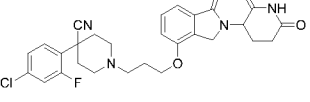
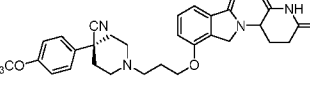
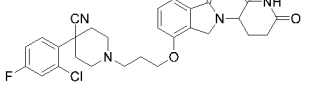
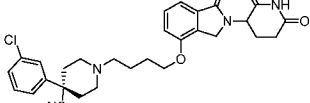
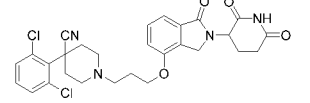
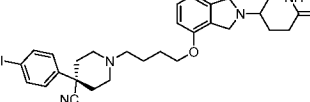
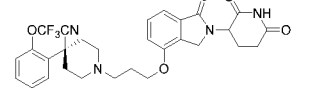
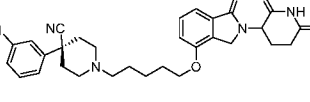
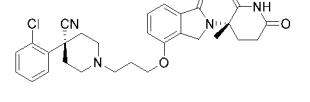
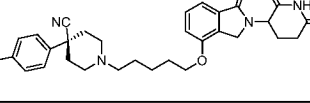
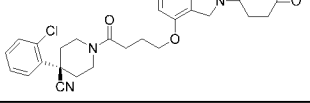
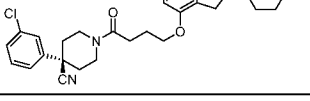
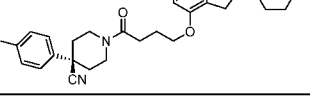
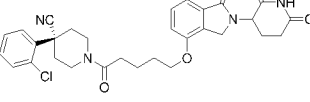
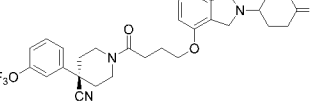
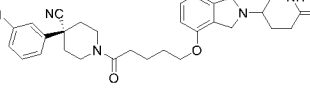
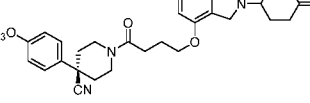
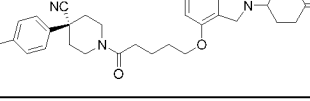
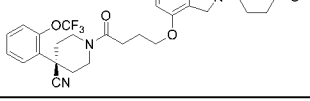
15 代谢前体、代谢产物、同位素化合物、可药用的盐、酯、前药或其水合物，通式(I)表示的化合物为下列化合物之一：

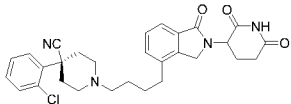
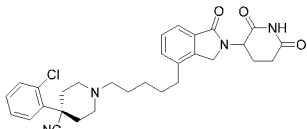
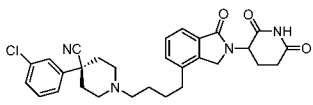
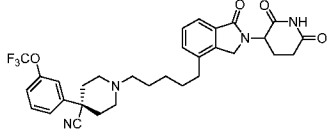
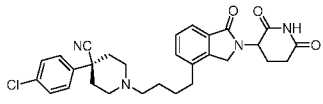
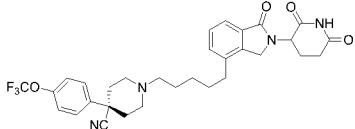
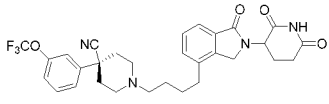
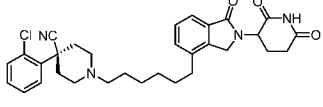
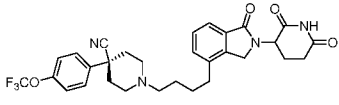
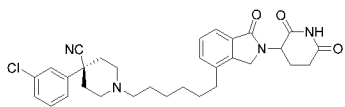
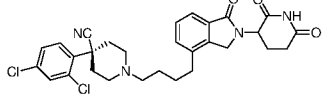
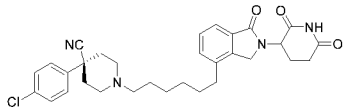
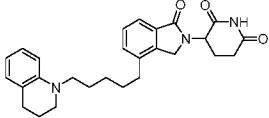
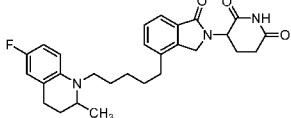
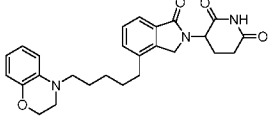
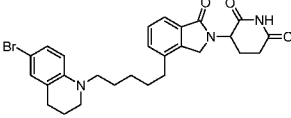
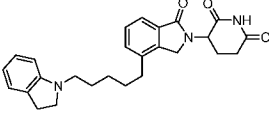
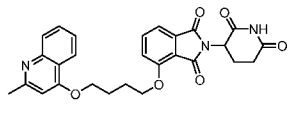
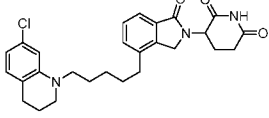
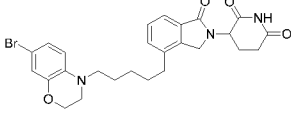
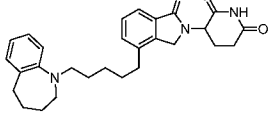
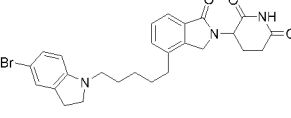
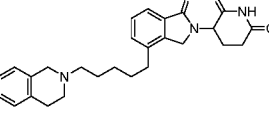
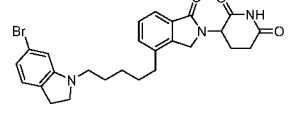
编号	化合物	编号	化合物
1		2	
3		4	
5		6	

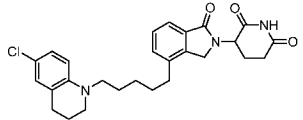
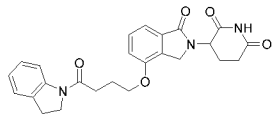
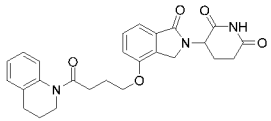
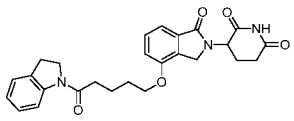
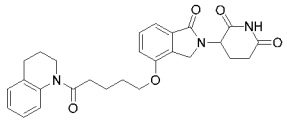
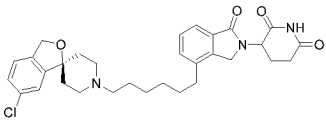
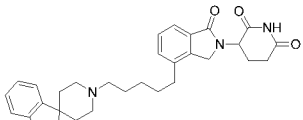
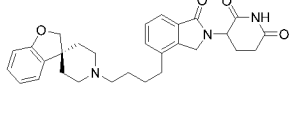
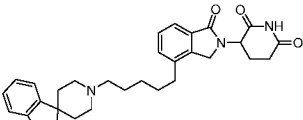
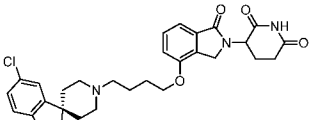
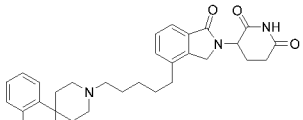
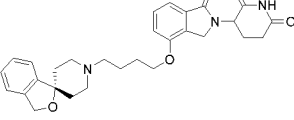
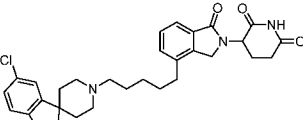
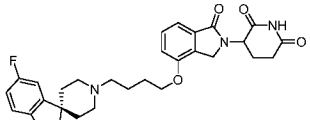
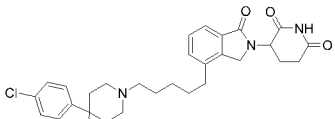
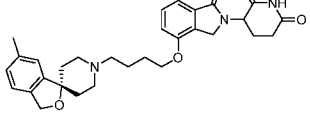
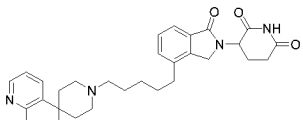
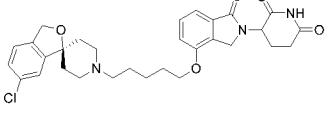
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

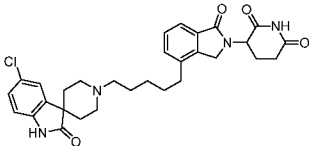
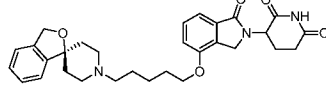
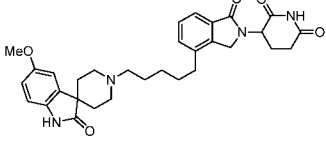
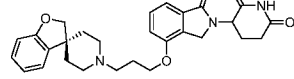
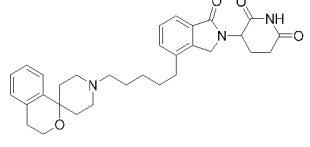
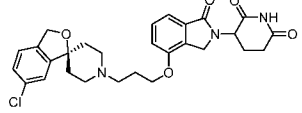
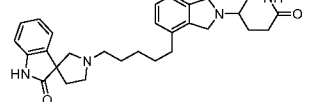
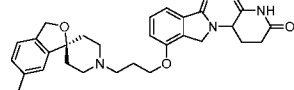
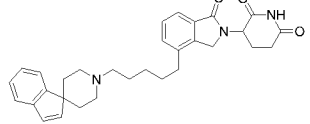
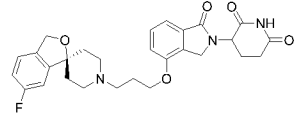
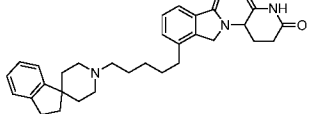
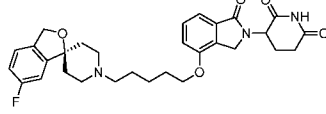
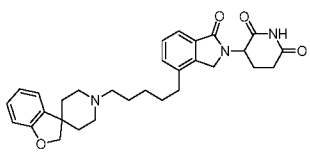
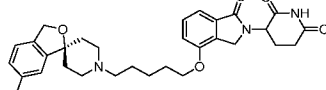
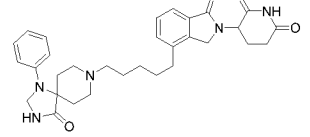
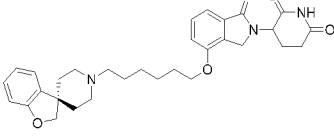
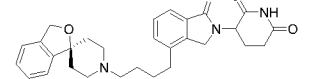
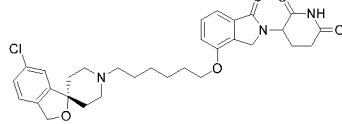
<p>25</p>		<p>26</p>	
<p>27</p>		<p>28</p>	
<p>29</p>		<p>30</p>	
<p>31</p>		<p>32</p>	
<p>33</p>		<p>34</p>	
<p>35</p>		<p>36</p>	
<p>37</p>		<p>38</p>	
<p>39</p>		<p>40</p>	
<p>41</p>		<p>42</p>	

43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	

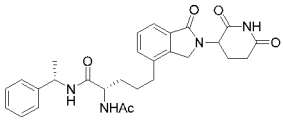
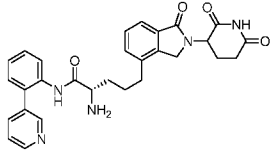
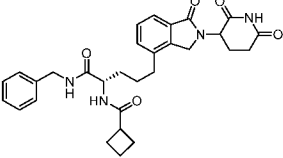
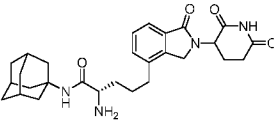
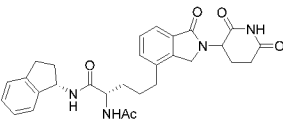
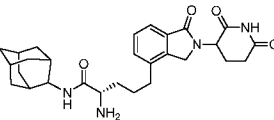
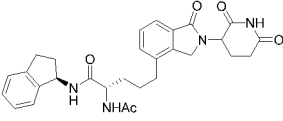
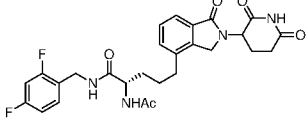
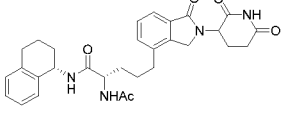
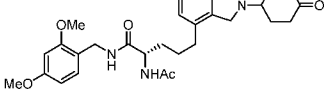
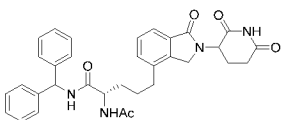
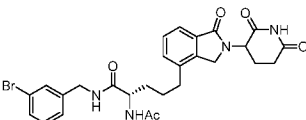
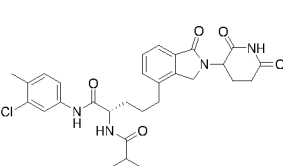
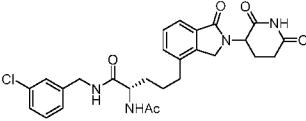
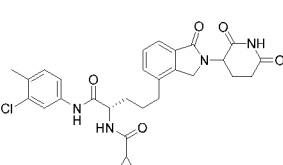
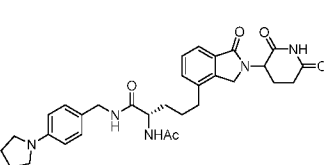
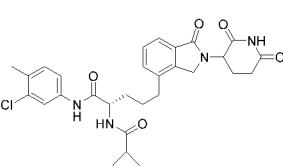
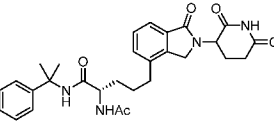
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	

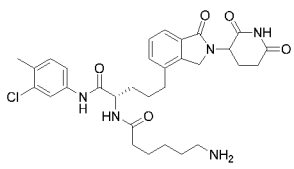
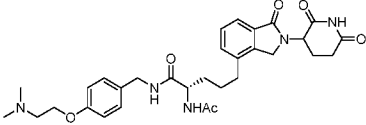
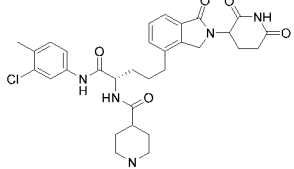
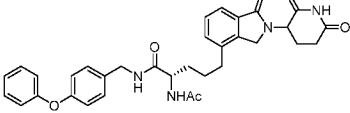
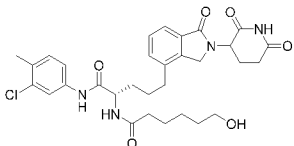
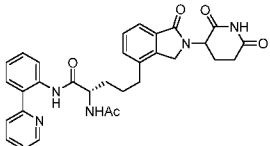
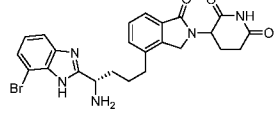
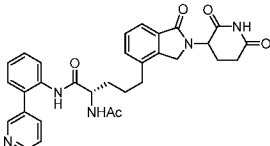
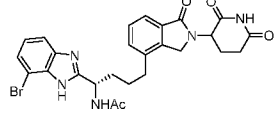
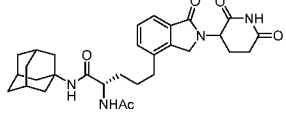
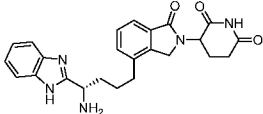
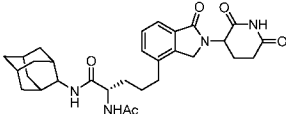
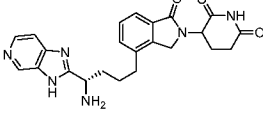
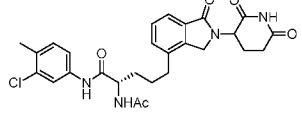
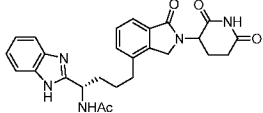
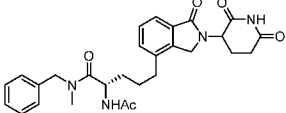
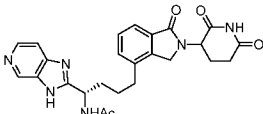
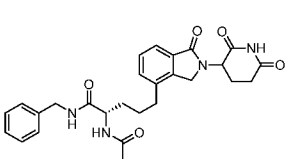
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	

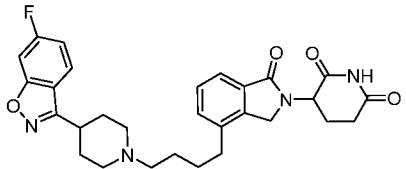
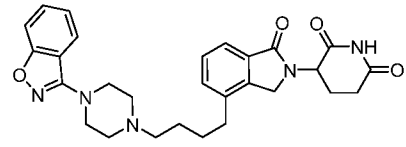
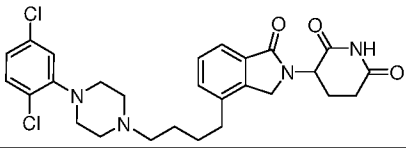
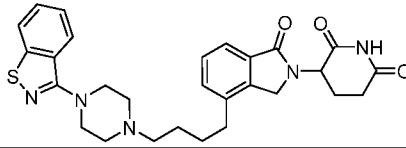
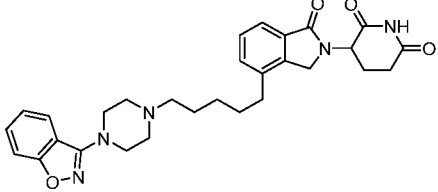
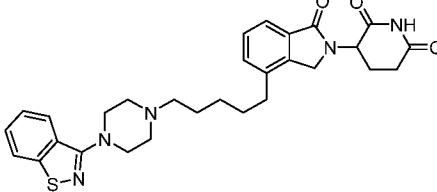
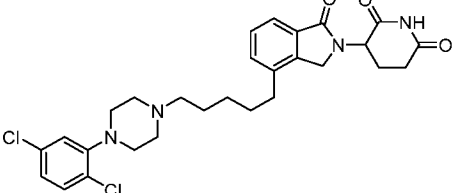
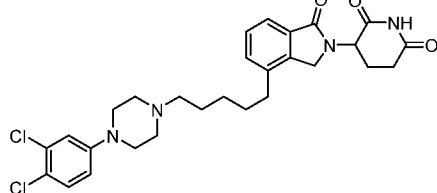
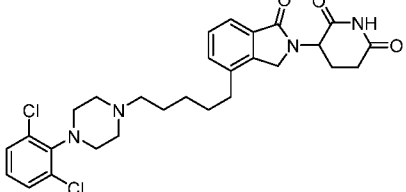
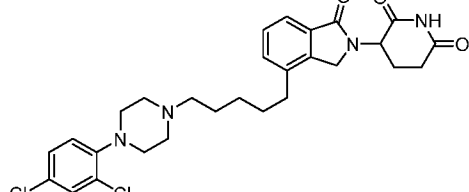
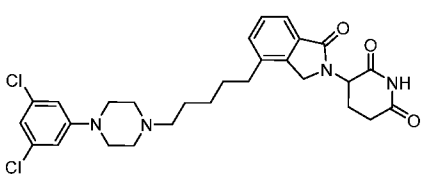
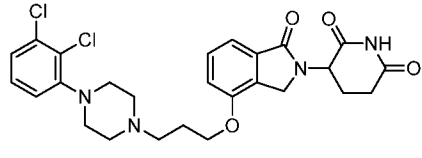
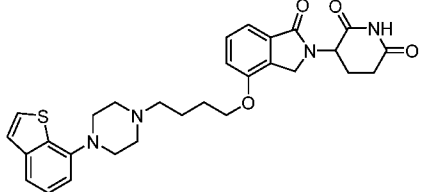
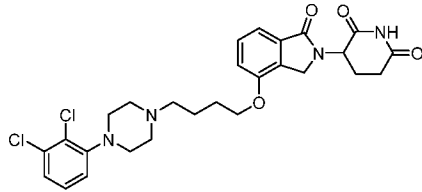
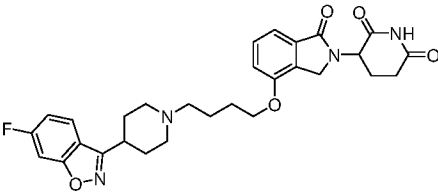
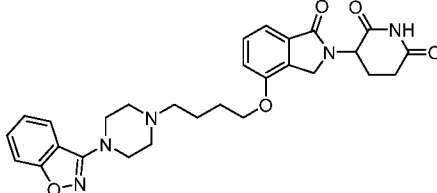
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	

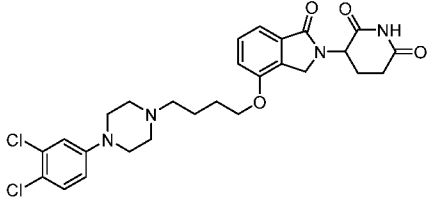
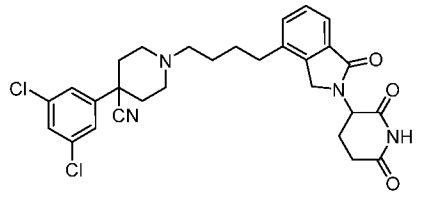
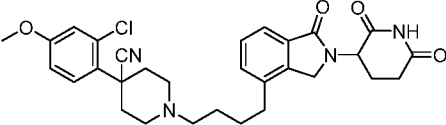
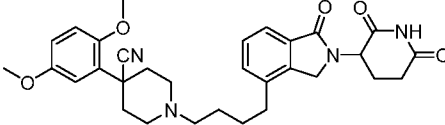
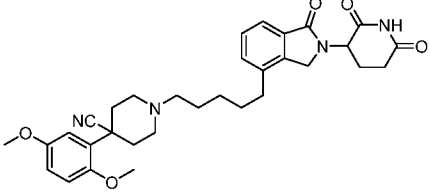
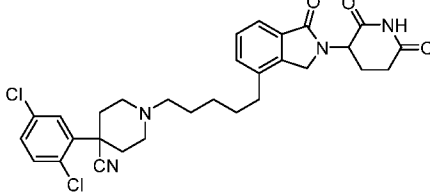
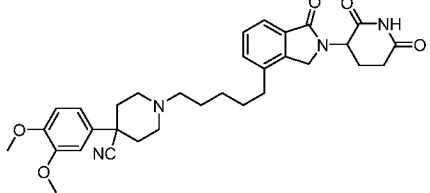
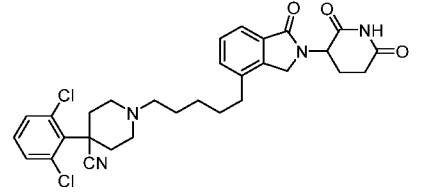
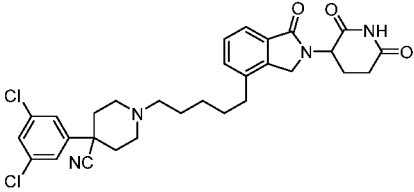
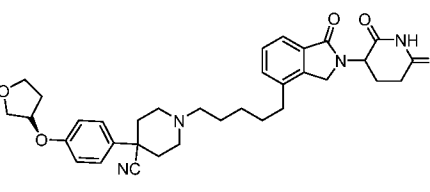
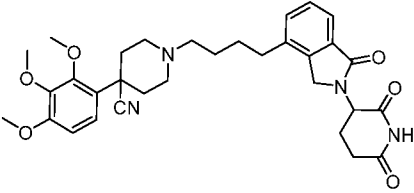
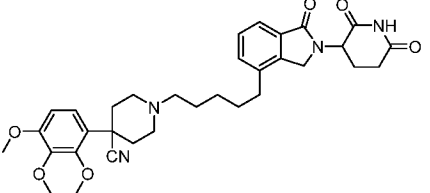
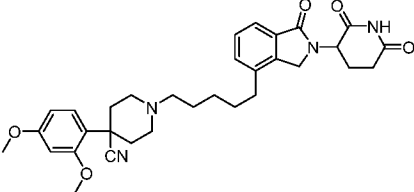
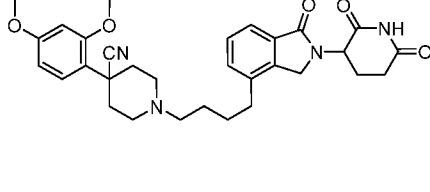
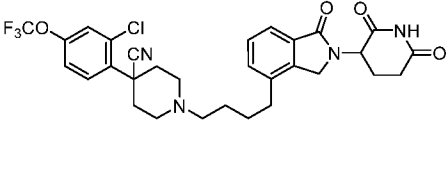
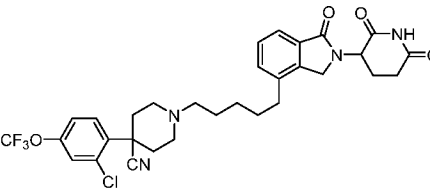
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	

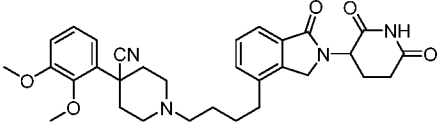
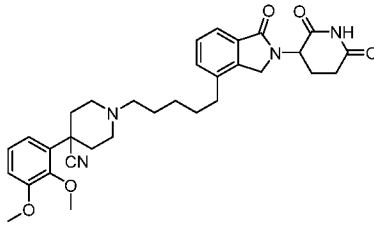
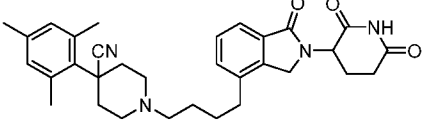
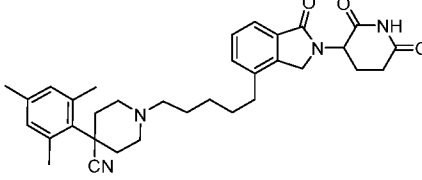
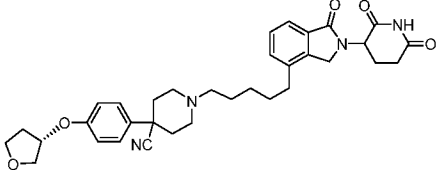
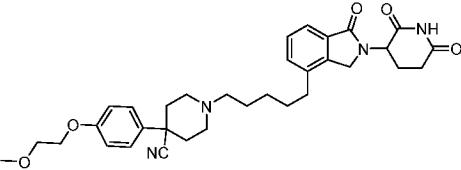
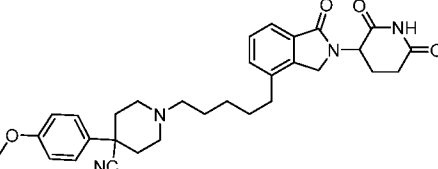
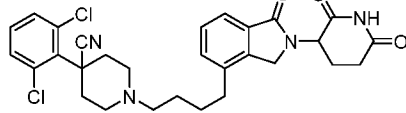
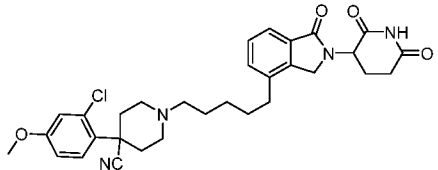
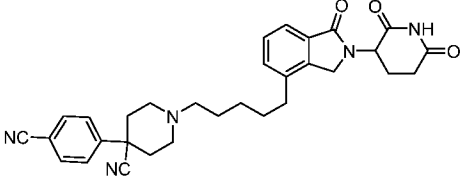
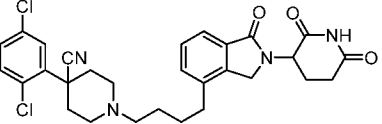
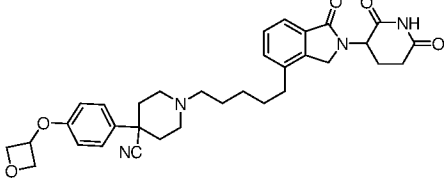
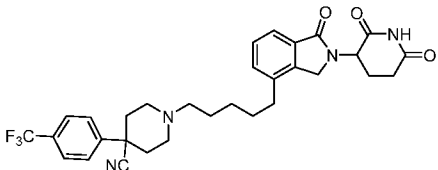
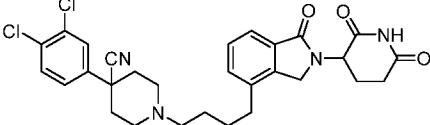
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	

<p>171</p>		<p>172</p>	
<p>173</p>		<p>174</p>	
<p>175</p>		<p>176</p>	
<p>177</p>		<p>178</p>	
<p>179</p>		<p>180</p>	
<p>181</p>		<p>182</p>	
<p>183</p>		<p>184</p>	
<p>185</p>		<p>186</p>	
<p>187</p>		<p>188</p>	

<p>189</p>		<p>190</p>	
<p>191</p>		<p>192</p>	
<p>193</p>		<p>194</p>	
<p>195</p>		<p>196</p>	
<p>197</p>		<p>198</p>	
<p>199</p>		<p>200</p>	
<p>201</p>		<p>202</p>	
<p>203</p>		<p>204</p>	
<p>205</p>		<p>206</p>	

227		228	
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	
237		238	
239		240	
241		242	

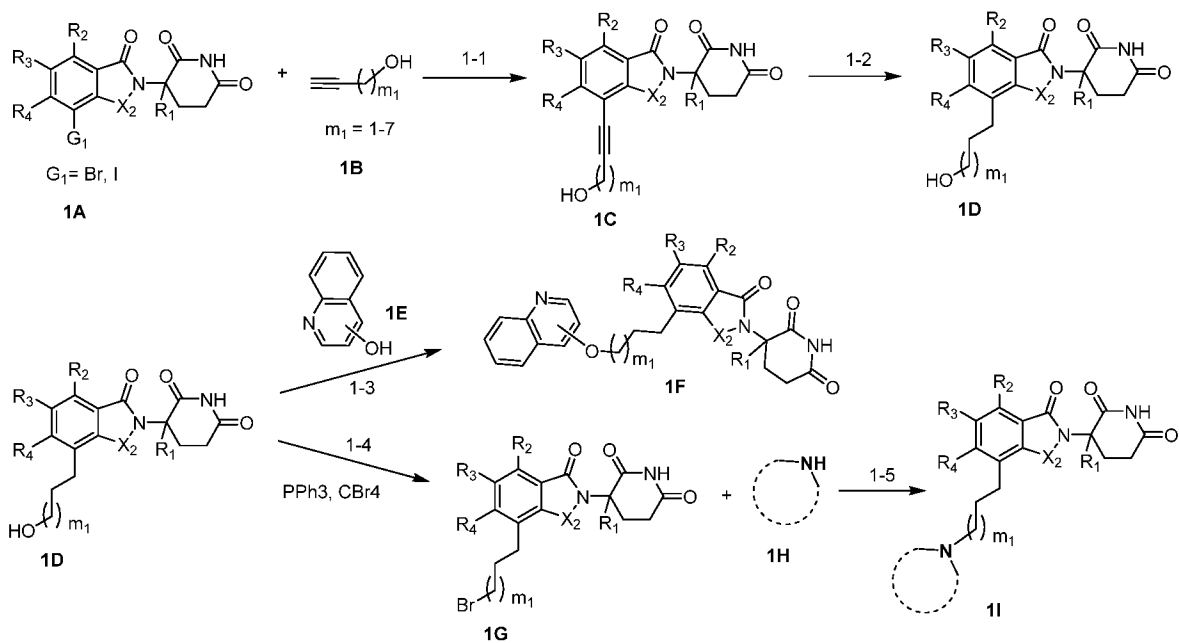
<p>243</p>		<p>244</p>	
<p>245</p>		<p>246</p>	
<p>247</p>		<p>248</p>	
<p>249</p>		<p>250</p>	
<p>251</p>		<p>252</p>	
<p>253</p>		<p>254</p>	
<p>255</p>		<p>256</p>	
<p>257</p>		<p>258</p>	

<p>259</p>		<p>260</p>	
<p>261</p>		<p>262</p>	
<p>263</p>		<p>264</p>	
<p>265</p>		<p>266</p>	
<p>267</p>		<p>268</p>	
<p>269</p>		<p>270</p>	
<p>271</p>		<p>272</p>	

273		274	
275		276	
277		278	
279		280	

13. 一种制备根据权利要求 1 所述通式 (I) 所示的化合物的方法, 所述方法选自如下方法之一:

合成方法 1:



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 X_2 的定义与权利要求 1 中定义相同；

m_1 为 1~7 的整数；



与权利要求 1 中 A 定义中的 i) 杂环基、ii) 稠杂环基、iii) 螺杂环基定义相同；

5 步骤 1-1: 化合物 1A 与 1B 在 DMF、DMA 等偶极有机溶剂为溶剂，Pd 催化剂（如 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 等）、一价铜催化剂（碘化亚铜）和碱（如三乙胺或二异丙基乙基胺等）的存在下，在室温或加热条件通过 Sonogashira 偶联反应得到化合物 1C；

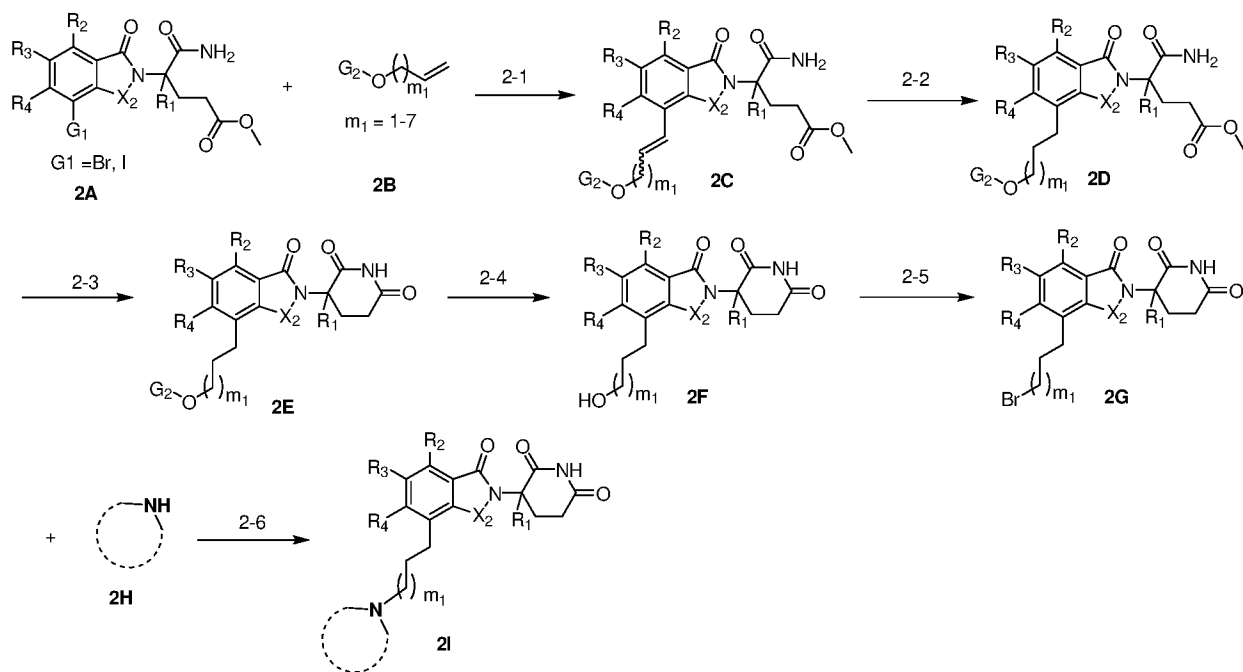
步骤 1-2: 化合物 1C 在 Pd/C、兰尼镍或其它金属催化剂（如威尔金森催化剂）催化条件下被氢气还原为化合物 1D，

10 步骤 1-3: 化合物 1D 与羟基喹啉 1E（或为取代或未取代羟基喹啉及其类似物，取代或未取代萘酚及其类似物等）在三苯基膦和偶氮二甲酸二异丙酯条件下反应得到化合物 1F；

步骤 1-4: 化合物 1D 在三苯基膦和四溴化碳存在下，反应得到化合物 1G；


15 步骤 1-5: 化合物 1G 和含氮杂环化合物 1H（化合物 1H 为根据权利要求 1 中含有 A 基团的各种胺类化合物）在碘化钠存在下反应得到化合物 1I；

合成方法 2:



其中，R₁、R₂、R₃、R₄和X₂的定义与权利要求1中的定义相同；

m₁为1~7的整数；

- 5  定义与权利要求1中A中的i)杂环基、ii)稠杂环基、iii)螺杂环基定义相同；
G₂为保护基，选自TBS、Trit、苄基；

步骤2-1: 化合物2A与2B在非质子溶剂为反应溶剂(如乙腈、DMF等), Pd催化剂(乙酸钯(II)、Pd(PPh₃)₄等)、膦配体(如三苯基膦、s-Phos等)、有机碱(三乙胺或二异丙基乙基胺等)存在下加热反应生成多取代烯烃衍生物(Heck偶联反应), 生成多取代
10 烯烃衍生物2C;

步骤2-2: 化合物2C在在Pd/C或其它金属催化剂(如威尔金森催化剂)催化条件下被氢气还原为化合物2D;

步骤2-3: 以干燥四氢呋喃为溶剂, 在叔丁醇钾存在条件下关环得到哌啶酮衍生物2E;

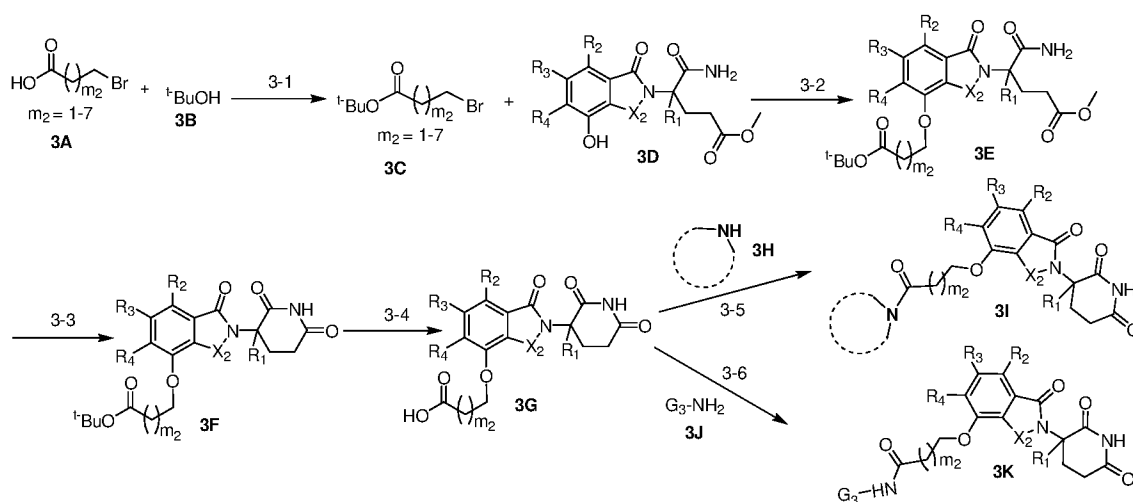
步骤2-4: 化合物2E在酸性条件下或者在TBAF存在条件下, 脱除保护基得到化合物
15 物2F;

步骤2-5: 化合物2F在三苯基膦和四溴化碳存在下, 反应得到化合物2G;

步骤2-6: 化合物2G和含氮杂环化合物2H(化合物2H为根据权利要求1中含有A

基团的各种胺类化合物) 在碘化钠存在下反应得到化合物 2I;

合成方法 3:



5 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、和 X_2 的定义与权利要求 1 中的定义相同;

m_2 为 1~7 的整数;



与权利要求 1 中 A 中 i) 杂环基、ii) 稠杂环基、iii) 螺杂环基定义相同;

G_3-NH_2 为本发明实施例中使用的各类芳香胺或脂肪胺化合物;

步骤 3-1: 化合物 3A 与 3B 在三氟乙酸酐和叔丁醇存在下, 反应得到化合物 3C;

10 步骤 3-2: 化合物 3C 和 3D 在碳酸钾存在的条件下, 反应得到化合物 3E;

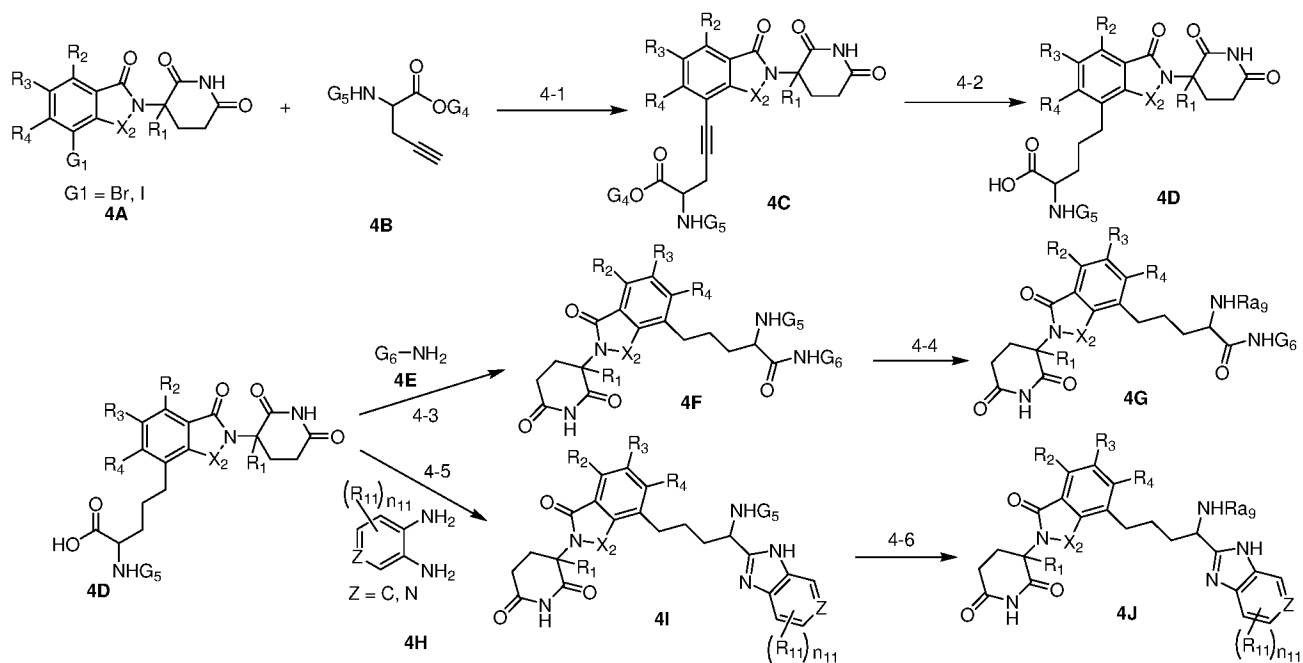
步骤 3-3: 化合物 3E 叔丁醇钾存在条件下关环得到哌啶酮衍生物 3F;

步骤 3-4: 化合物 3F 在盐酸条件下, 脱除保护基获得化合物 3G;

步骤 3-5: 化合物 3G 和含氮杂环化合物 3H (化合物 3H 为根据权利要求 1 中含有 A
基团的各种胺类化合物) 在缩合剂 (HATU、HOBt) 及碱 (三乙胺) 存在下, 缩合获得
15 化合物 3I;

步骤 3-6: 化合物 3G 和化合物 3J 在缩合剂 (HATU、HOBt) 及碱 (三乙胺) 存在下,
缩合获得化合物 3K;

合成方法 4:



其中，R₁、R₂、R₃、R₄、X₂、Ra₉、R₁₁和n₁₁的定义与权利要求1中的定义相同；

G₄、G₅为保护基，选自叔丁氧羰基或苄基；

5 G₆-NH₂为芳香胺或脂肪胺化合物；

步骤4-1：化合物4A与4B在Pd催化剂（如Pd(PPh₃)₄、Pd(PPh₃)₂Cl₂等）、一价铜催化剂（碘化亚铜）和碱（如三乙胺或二异丙基乙基胺等）的存在下，在室温或加热条件、一价铜催化剂和碱的存在下，通过Sonogashira偶联反应得到化合物4C；

10 步骤4-2：化合物4C在Pd/C、兰尼镍或其它金属催化剂（如威尔金森催化剂）催化条件下被氢气还原为化合物4D；

步骤4-3：化合物4D在胺类衍生物4E和缩合剂HATU及HOBt条件下缩合得到化合物4F；

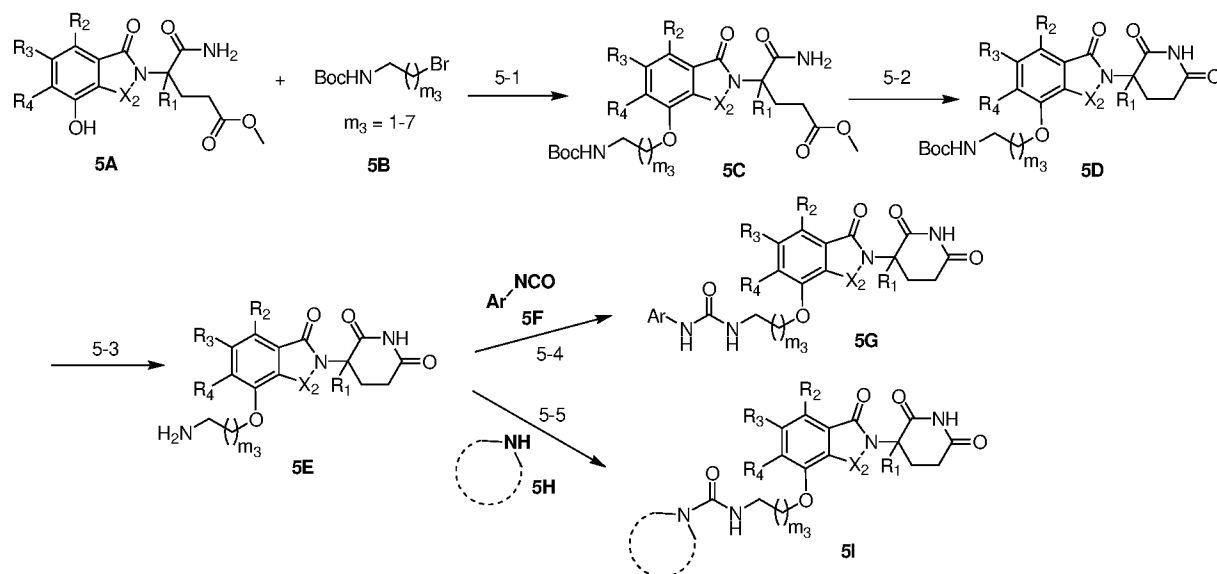
步骤4-4：化合物4F在盐酸条件下脱除保护基，反应后旋干与相应的酰氯或羧酸反应获得化合物4G；

15 步骤4-5：化合物4D和邻苯二胺衍生物4H在缩合剂HATU及HOBt条件下反应后，在酸性条件下加热条件下获得化合物4I；

步骤4-6：化合物4I在盐酸条件下脱除保护基，反应后旋干与相应的酰氯或羧酸反应

获得化合物 4J;

合成方法 5:



5 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、和 X_2 的定义与权利要求 1 中的定义相同;

m_3 为 1~7 的整数;



与权利要求 1 中 A 定义中的杂环基、稠杂环基、螺杂环基定义相同;

Ar 为 6-10 元芳基、5-10 元杂芳基, 所述芳基或杂芳基可选地一个或多个 R_5 取代基所取代, R_5 定义与权利要求 1 中的定义相同;

10 步骤 5-1: 化合物 5A 与 5B 在三苯基膦和偶氮二甲酸二异丙酯条件下, 反应得到化合物 5C;

步骤 5-2: 化合物 5C 在碳酸钾存在的条件下, 反应得到化合物 5D;

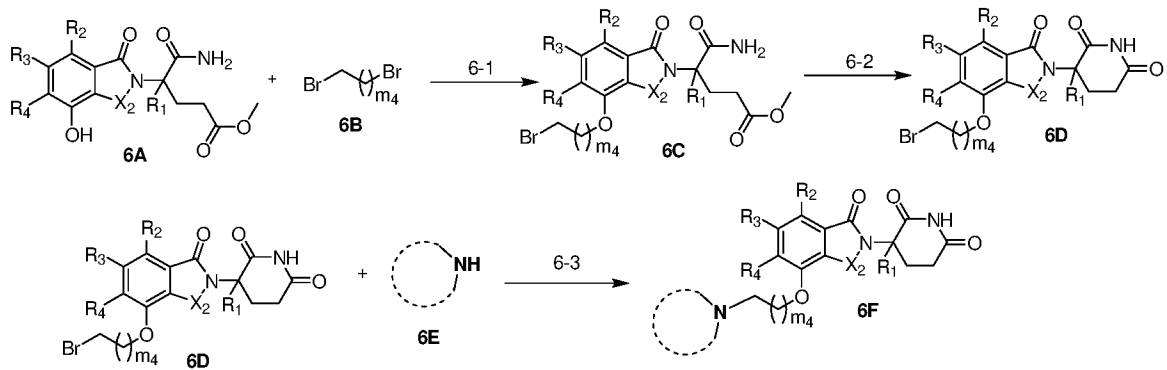
步骤 5-3: 化合物 5D 在盐酸条件下脱除保护基, 得到化合物 5E;

步骤 5-4: 化合物 5E 和化合物 5F 在碱性条件下 (如三乙胺或二异丙基乙基胺等)

15 反应得到化合物 5G;


步骤 5-5: 化合物 5E 和含氮杂环化合物 5H (化合物 5H 为根据权利要求 1 中含有 A 基团的各种胺类化合物) 在 N,N' -羰基二咪唑和碱性条件下, 反应得到化合物 5I;

合成方法 6:



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、和 X_2 的定义与权利要求 1 中定义相同；

m_4 为 1~7 的整数；

5  与权利要求 1 中 A 定义中的杂环基、稠杂环基、螺杂环基定义相同；

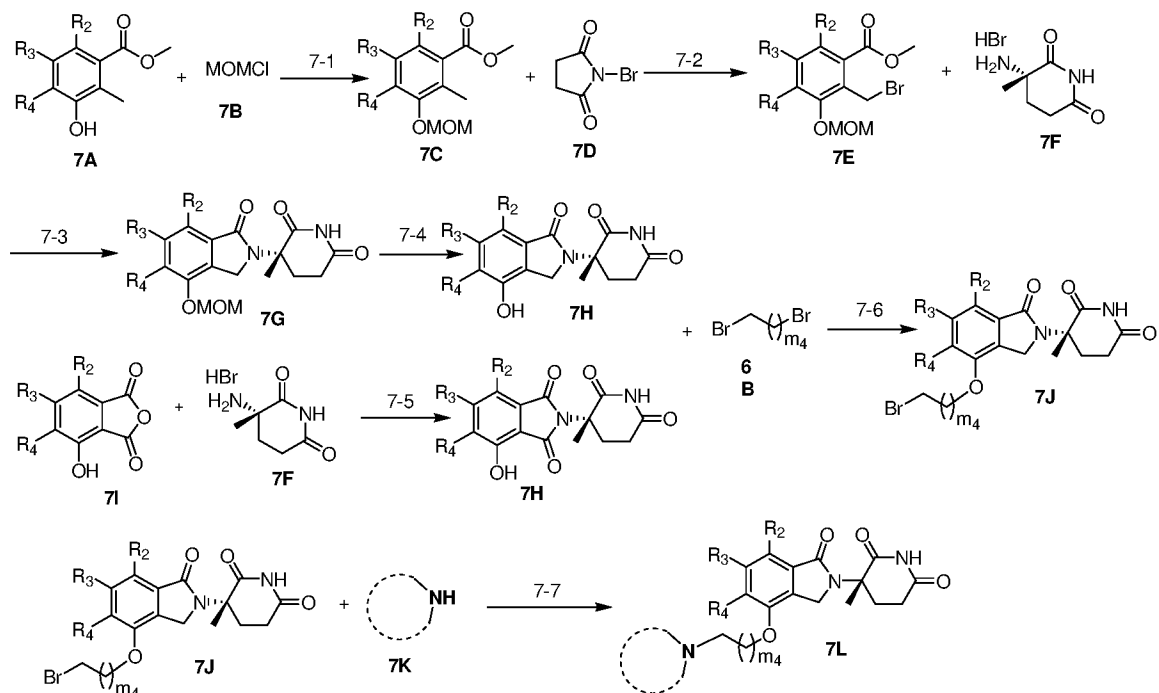
步骤 6-1: 化合物 6A 与 6B 在碳酸钾存在条件下，反应得到化合物 6C；

步骤 6-2: 化合物 6C 在叔丁醇钾存在的条件下，反应得到化合物 6D；

步骤 6-3: 化合物 6D 和含氮杂环化合物 6E (化合物 6E 为根据权利要求 1 中含有 A 基团的各种胺类化合物) 在碱性条件下，反应得到化合物 6F；

10

合成方法 7



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、和 R_4 的定义与权利要求 1 中的定义相同；

m_4 为 1~7 的整数；



与权利要求 1 中 A 定义中的杂环基、稠杂环基、螺杂环基定义相同；

步骤 7-1: 化合物 7A 与 7B 氯甲基甲醚在氢化钠存在的条件下反应，得到化合物 7C；

5 步骤 7-2: 化合物 7C 在 7D 和偶氮二异丁腈存在的条件下反应，得到化合物 7E；

步骤 7-3: 化合物 7E 在 7F 在碱性条件下（如三乙胺或而二异丙基乙基胺等）反应，
得到化合物 7G；

步骤 7-4: 化合物 7G 在酸性条件下（盐酸，二氧六环）反应，得到化合物 7H；

10 步骤 7-5: 化合物 7I 和 7F 在碱（如三乙胺或而二异丙基乙基胺等）性条件下反应，
得到化合物 7H；

步骤 7-6: 化合物 7H 与 6B 在碳酸钾存在条件下，反应得到化合物 7J；

步骤 7-7: 化合物 7J 和含氮杂环化合物 7K (化合物 7K 为根据权利要求 1 中含有 A 基
团的各种胺类化合物) 在碱性（如三乙胺或而二异丙基乙基胺等）条件下，反应得到化合
物 7L。

15

14. 根据权利要求 1 所述通式 (I) 所示的化合物，其对映体、非对映体、消旋体、
可药用的盐、酯、前药或其水合物，其特征在于，可调控 $CRL4^{CRBN}$ E3 泛素连接酶的活
性。

20 15. 一种药物组合物，其特征在于，包含治疗有效剂量的权利要求 1 至 12 中任意一
项所述的式 (I) 的化合物，其对映体、非对映体、消旋体、可药用的盐、酯、前药或其
水合物，和至少一种其它药学上可接受的载体。

16. 一种药物组合物的联合应用，其特征在于，所述药物组合物包含治疗有效剂量的
权利要求 1 至 12 中任意一项所述的通式 (I) 所示的化合物，其对映体、非对映体、消旋
体、可药用的盐、酯、前药或其水合物，与另外一种或多种具有医药学治疗活性的成分。

25 17. 根据权利要求 16 所述的药物组合物的联合应用，其特征在于，所述另外一种或

多种具有医药学治疗活性的成分包括大分子化合物（例如蛋白、多糖和核酸等）和小分子化合物（例如无机化合物、有机金属化合物、合成或天然来源的有机小分子化合物等）。

18. 根据权利要求 1 所述的通式 (I) 所示的化合物，其对映体、非对映体、消旋体、可药用的盐、酯、前药或其水合物在制备治疗与 CRL4^{CRBN}E3 泛素连接酶相关的疾病的药物中的用途，其中，优选地，所述的疾病非限制性地包括癌症、炎症、疼痛、神经系统疾病和免疫系统疾病。

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/109368

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 491/107(2006.01)i; C07D 487/10(2006.01)i; C07D 498/10(2006.01)i; C07D 419/14(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; C07D 409/14(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; A61K 31/45(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61K 31/538(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K 31/-; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNKI, CNABS, VEN, STNext(Caplus, Registry): 异吡啉啉, 邻苯二甲酰胺, 酮, 哌啉, 二酮, 二氢, 异吡啉, 酰胺, E3泛素, isoindoline, isoindol, Phthalimide, dioxo, oxo, one, dione, piperidin, dihydrogen, amide, E3 ubiquitin, ligase?, structure search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2019133531 A1 (KYMERA THERAPEUTICS INC) 04 July 2019 (2019-07-04) see description, paragraphs 003172, 003129, and 003132, and claims 1-22	1-12, 14-18
PY	WO 2019133531 A1 (KYMERA THERAPEUTICS INC) 04 July 2019 (2019-07-04) see description, paragraphs 003172, 003129, and 003132, and claims 1-22	13
X	WO 2018119448 A1 (ARVINAS INC. et al.) 28 June 2018 (2018-06-28) see description, paragraphs 0577 and 0594	1
Y	CN 101679380 A (CELGENE CORPORATION) 24 March 2010 (2010-03-24) see claims 1, 18, and 19, and embodiments	1-18
Y	CN 105566290 A (KANGPU BIOPHARMACEUTICALS, LTD.) 11 May 2016 (2016-05-11) see claims 1-13	1-18
Y	CN 102822165 A (CELGENE CORPORATION) 12 December 2012 (2012-12-12) see claims 1, 19, and 20, and description, embodiments	1-18
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 December 2019		Date of mailing of the international search report 08 January 2020
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/109368

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 101291924 A (CELGENE CORPORATION) 22 October 2008 (2008-10-22) see claims 1, 31, and 32, and embodiments	1-18
X	LOHBECK, J. "Practical synthesis of a phthalimide-based Cereblon ligand to enable PROTAC development" <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , Vol. 26, 19 September 2016 (2016-09-19), pp. 5260-5262	1
X	PAPATZIMAS, J. W. et al. "A General Strategy for the Preparation of Thalidomide-Conjugate Linkers" <i>Synlett</i> , Vol. 28, 23 August 2017 (2017-08-23), pp. 2881-2885	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/109368

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019133531	A1	04 July 2019	US	2019192668	A1	27 June 2019
WO	2018119448	A1	28 June 2018	EP	3558994	A1	30 October 2019
				US	2018179183	A1	28 June 2018
				IL	267410	D0	29 August 2019
				AU	2017382436	A1	04 July 2019
				CA	3047784	A1	28 June 2018
				CO	2019007894	A2	09 October 2019
				KR	20190102019	A	02 September 2019
CN	101679380	A	24 March 2010	US	2009004209	A1	01 January 2009
				US	RE46639	E	19 December 2017
				KR	101791757	B1	30 October 2017
				CN	103641814	A	19 March 2014
				IL	200990	A	31 May 2016
				JP	6373818	B2	15 August 2018
				EP	3101017	A1	07 December 2016
				CA	2681633	C	09 January 2018
				US	9181216	B2	10 November 2015
				US	8153659	B2	10 April 2012
				JP	2010522170	A	01 July 2010
				KR	20150046384	A	29 April 2015
				KR	20090121400	A	25 November 2009
				CR	11036	A	06 October 2009
				EC	SP099663	A	30 October 2009
				US	10385037	B2	20 August 2019
				US	2016024048	A1	28 January 2016
				NZ	579890	A	25 May 2012
				IL	200990	D0	17 May 2010
				JP	2018021046	A	08 February 2018
				US	2018155316	A1	07 June 2018
				RU	2471794	C2	10 January 2013
				JP	2014224118	A	04 December 2014
				AU	2008229383	B2	05 September 2013
				ES	2601131	T3	14 February 2017
				EP	2142534	A2	13 January 2010
				BR	PI0809011	A8	15 January 2019
				PE	18942008	A1	26 January 2009
				KR	20170093996	A	16 August 2017
				WO	2008115516	A2	25 September 2008
				JP	5927241	B2	01 June 2016
				ZA	200906497	B	24 November 2010
				MX	2009010082	A	19 October 2009
				PE	20081894	A1	26 January 2009
				CA	2681633	A1	25 September 2008
				NZ	599199	A	25 October 2013
				JP	6448726	B2	09 January 2019
				US	9920027	B2	20 March 2018
				WO	2008115516	A3	13 November 2008
				JP	2016065067	A	28 April 2016
				EP	3101017	B1	12 June 2019
				AU	2008229383	A1	25 September 2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/109368

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				US 2014073669 A1	13 March 2014
				UY 30977 A1	31 October 2008
				CR 20140368 A	25 August 2014
				RU 2009138500 A	27 April 2011
				CL 2008000805 A1	22 May 2009
				CO 6231033 A2	20 December 2010
				EP 2142534 B1	10 August 2016
				BR P10809011 A2	16 September 2014
CN	105566290	A	11 May 2016	RU 2017118453 A	04 December 2018
				EP 3214081 A4	15 August 2018
				AU 2015341301 B2	16 May 2019
				JP 2017533955 A	16 November 2017
				US 10017492 B2	10 July 2018
				RU 2695521 C2	23 July 2019
				EP 3214081 A1	06 September 2017
				CA 2966038 A1	06 May 2016
				JP 6546997 B2	17 July 2019
				US 2017313676 A1	02 November 2017
				KR 20170078740 A	07 July 2017
				AU 2015341301 A1	01 June 2017
				WO 2016065980 A1	06 May 2016
				RU 2695521 C9	14 October 2019
				RU 2017118453 A3	17 January 2019
				NZ 731789 A	26 April 2019
CN	102822165	A	12 December 2012	UA 114856 C2	10 August 2017
				JP 2013519675 A	30 May 2013
				WO 2011100380 A1	18 August 2011
				US 2019135780 A1	09 May 2019
				ES 2713482 T3	22 May 2019
				IL 248843 D0	31 January 2017
				SG 183257 A1	27 September 2012
				US 2018037567 A1	08 February 2018
				NZ 601289 A	31 October 2014
				PH 12014501082 B1	28 September 2015
				KR 101931468 B1	20 December 2018
				US 2016159768 A1	09 June 2016
				EP 3106460 B1	10 April 2019
				RS 56232 B1	30 November 2017
				AU 2011215877 C1	19 January 2017
				US 2016159772 A1	09 June 2016
				JP 6215976 B2	18 October 2017
				RU 2012138709 A	20 March 2014
				JP 2016172746 A	29 September 2016
				RS 58523 B1	30 April 2019
				CA 2787823 A1	18 August 2011
				KR 20180000338 A	02 January 2018
				KR 20130010888 A	29 January 2013
				PT 3202460 T	05 August 2019
				HU E033009 T2	28 November 2017
				NZ 717149 A	30 June 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/109368

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		SG 10201501062S A	29 April 2015
		SI 3202460 T1	30 October 2019
		EP 2536706 A1	26 December 2012
		CY 1119177 T1	14 February 2018
		CR 20120414 A	31 October 2012
		HR P20191312 T1	18 October 2019
		AU 2011215877 A1	16 August 2012
		JP 2016106106 A	16 June 2016
		EP 3202461 A1	09 August 2017
		US 2013324518 A1	05 December 2013
		SI 3202461 T1	31 May 2019
		DK 3202460 T3	29 July 2019
		EC SP12012098 A	30 October 2012
		KR 101812356 B1	26 December 2017
		LT 3202460 T	10 October 2019
		JP 2017031165 A	09 February 2017
		US 8518972 B2	27 August 2013
		CN 102822165 B	25 February 2015
		DK 3202461 T3	18 March 2019
		HR P20190368 T1	19 April 2019
		PH 12014501082 A1	28 September 2015
		CO 6571916 A2	30 November 2012
		SI 2536706 T1	30 October 2017
<hr/>			
CN	101291924 A	22 October 2008	JP 2009506117 A
			12 February 2009
			MX 2008002765 A
			07 April 2008
			CA 2822094 C
			27 October 2015
			IL 189795 D0
			07 August 2008
			PE 05412007 A1
			10 August 2007
			PA 8693101 A1
			15 May 2009
			AR 055150 A1
			08 August 2007
			EP 1919892 B1
			14 August 2013
			CA 2899923 A1
			08 March 2007
			NO 20081554 L
			02 June 2008
			AU 2006285144 A1
			08 March 2007
			DO P2006000193 A
			31 May 2007
			CA 2822094 A1
			08 March 2007
			TW 200745078 A
			16 December 2007
			NO 20081554 A
			02 June 2008
			KR 20080042158 A
			14 May 2008
			EC SP088332 A
			28 April 2008
			PE 20070541 A1
			10 August 2007
			WO 2007027527 A3
			24 May 2007
			GT 200600398 A
			15 May 2007
			BR PI0614995 A2
			12 January 2010
			US 2011144158 A1
			16 June 2011
			WO 2007027527 A2
			08 March 2007
			ZA 200802490 A
			28 October 2009
			ZA 200802490 B
			28 October 2009
			CA 2620085 C
			12 July 2016
			RU 2008112221 A
			10 October 2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/109368

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		EP 1919892 A2	14 May 2008
		CA 2620085 A1	08 March 2007
		US 8481568 B2	09 July 2013
		JP 5578785 B2	27 August 2014
		CR 9772 A	24 July 2008
		ES 2434946 T3	18 December 2013
		UA 91560 C2	10 August 2010
		US 2007049618 A1	01 March 2007
<hr/>			

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 491/107(2006.01)i; C07D 487/10(2006.01)i; C07D 498/10(2006.01)i; C07D 419/14(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; C07D 409/14(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; A61K 31/45(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61K 31/538(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K 31/-; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNKI, CNABS, VEN, STNext (Caplus, Registry): 异吡啶啉, 邻苯二甲酰胺, 酮, 哌啶, 二酮, 二氢, 异吡啶, 酰胺, E3泛素, isoindoline, isoindol, Phthalimide, dioxo, oxo, one, dione, piperidin, dihydrogen, amide, E3 ubiquitin, ligase?, structure search</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2019133531 A1 (KYMERA THERAPEUTICS INC) 2019年 7月 4日 (2019 - 07 - 04) 参见说明书第003172、003129、003132段, 权利要求1-22</td> <td>1-12、14-18</td> </tr> <tr> <td>PY</td> <td>WO 2019133531 A1 (KYMERA THERAPEUTICS INC) 2019年 7月 4日 (2019 - 07 - 04) 参见说明书第003172、003129、003132段, 权利要求1-22</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2018119448 A1 (ARVINAS INC等) 2018年 6月 28日 (2018 - 06 - 28) 参见说明书第0577、0594段</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 101679380 A (细胞基因公司) 2010年 3月 24日 (2010 - 03 - 24) 参见权利要求1、18-19, 实施例</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 105566290 A (康朴生物医药技术上海有限公司) 2016年 5月 11日 (2016 - 05 - 11) 参见权利要求1-13</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 102822165 A (细胞基因公司) 2012年 12月 12日 (2012 - 12 - 12) 参见权利要求1、19-20, 说明书实施例</td> <td>1-18</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	WO 2019133531 A1 (KYMERA THERAPEUTICS INC) 2019年 7月 4日 (2019 - 07 - 04) 参见说明书第003172、003129、003132段, 权利要求1-22	1-12、14-18	PY	WO 2019133531 A1 (KYMERA THERAPEUTICS INC) 2019年 7月 4日 (2019 - 07 - 04) 参见说明书第003172、003129、003132段, 权利要求1-22	13	X	WO 2018119448 A1 (ARVINAS INC等) 2018年 6月 28日 (2018 - 06 - 28) 参见说明书第0577、0594段	1	Y	CN 101679380 A (细胞基因公司) 2010年 3月 24日 (2010 - 03 - 24) 参见权利要求1、18-19, 实施例	1-18	Y	CN 105566290 A (康朴生物医药技术上海有限公司) 2016年 5月 11日 (2016 - 05 - 11) 参见权利要求1-13	1-18	Y	CN 102822165 A (细胞基因公司) 2012年 12月 12日 (2012 - 12 - 12) 参见权利要求1、19-20, 说明书实施例	1-18
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
PX	WO 2019133531 A1 (KYMERA THERAPEUTICS INC) 2019年 7月 4日 (2019 - 07 - 04) 参见说明书第003172、003129、003132段, 权利要求1-22	1-12、14-18																					
PY	WO 2019133531 A1 (KYMERA THERAPEUTICS INC) 2019年 7月 4日 (2019 - 07 - 04) 参见说明书第003172、003129、003132段, 权利要求1-22	13																					
X	WO 2018119448 A1 (ARVINAS INC等) 2018年 6月 28日 (2018 - 06 - 28) 参见说明书第0577、0594段	1																					
Y	CN 101679380 A (细胞基因公司) 2010年 3月 24日 (2010 - 03 - 24) 参见权利要求1、18-19, 实施例	1-18																					
Y	CN 105566290 A (康朴生物医药技术上海有限公司) 2016年 5月 11日 (2016 - 05 - 11) 参见权利要求1-13	1-18																					
Y	CN 102822165 A (细胞基因公司) 2012年 12月 12日 (2012 - 12 - 12) 参见权利要求1、19-20, 说明书实施例	1-18																					
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2019年 12月 28日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2020年 1月 8日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>沙磊</p> <p>电话号码 62084377</p>																					

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN 101291924 A (细胞基因公司) 2008年 10月 22日 (2008 - 10 - 22) 参见权利要求1、31-32, 实施例	1-18
X	LOHBECK, Jasmin. "Practical synthesis of a phthalimide-based Cereblon ligand to enable PROTAC development" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第26卷, 2016年 9月 19日 (2016 - 09 - 19), 第5260-5262页	1
X	PAPATZIMAS, James W.等. "A General Strategy for the Preparation of Thalido- mide-Conjugate Linkers" Synlett, 第28卷, 2017年 8月 23日 (2017 - 08 - 23), 第2881-2885页	1

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/109368

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2019133531	A1	2019年 7月 4日	US	2019192668	A1	2019年 6月 27日
WO	2018119448	A1	2018年 6月 28日	EP	3558994	A1	2019年 10月 30日
				US	2018179183	A1	2018年 6月 28日
				IL	267410	D0	2019年 8月 29日
				AU	2017382436	A1	2019年 7月 4日
				CA	3047784	A1	2018年 6月 28日
				CO	2019007894	A2	2019年 10月 9日
				KR	20190102019	A	2019年 9月 2日
CN	101679380	A	2010年 3月 24日	US	2009004209	A1	2009年 1月 1日
				US	RE46639	E	2017年 12月 19日
				KR	101791757	B1	2017年 10月 30日
				CN	103641814	A	2014年 3月 19日
				IL	200990	A	2016年 5月 31日
				JP	6373818	B2	2018年 8月 15日
				EP	3101017	A1	2016年 12月 7日
				CA	2681633	C	2018年 1月 9日
				US	9181216	B2	2015年 11月 10日
				US	8153659	B2	2012年 4月 10日
				JP	2010522170	A	2010年 7月 1日
				KR	20150046384	A	2015年 4月 29日
				KR	20090121400	A	2009年 11月 25日
				CR	11036	A	2009年 10月 6日
				EC	SP099663	A	2009年 10月 30日
				US	10385037	B2	2019年 8月 20日
				US	2016024048	A1	2016年 1月 28日
				NZ	579890	A	2012年 5月 25日
				IL	200990	D0	2010年 5月 17日
				JP	2018021046	A	2018年 2月 8日
				US	2018155316	A1	2018年 6月 7日
				RU	2471794	C2	2013年 1月 10日
				JP	2014224118	A	2014年 12月 4日
				AU	2008229383	B2	2013年 9月 5日
				ES	2601131	T3	2017年 2月 14日
				EP	2142534	A2	2010年 1月 13日
				BR	PI0809011	A8	2019年 1月 15日
				PE	18942008	A1	2009年 1月 26日
				KR	20170093996	A	2017年 8月 16日
				WO	2008115516	A2	2008年 9月 25日
				JP	5927241	B2	2016年 6月 1日
				ZA	200906497	B	2010年 11月 24日
				MX	2009010082	A	2009年 10月 19日
				PE	20081894	A1	2009年 1月 26日
				CA	2681633	A1	2008年 9月 25日
				NZ	599199	A	2013年 10月 25日
				JP	6448726	B2	2019年 1月 9日
				US	9920027	B2	2018年 3月 20日
				WO	2008115516	A3	2008年 11月 13日
				JP	2016065067	A	2016年 4月 28日
				EP	3101017	B1	2019年 6月 12日
				AU	2008229383	A1	2008年 9月 25日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/109368

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利		公布日 (年/月/日)	
				US	2014073669	A1	2014年 3月 13日
				UY	30977	A1	2008年 10月 31日
				CR	20140368	A	2014年 8月 25日
				RU	2009138500	A	2011年 4月 27日
				CL	2008000805	A1	2009年 5月 22日
				CO	6231033	A2	2010年 12月 20日
				EP	2142534	B1	2016年 8月 10日
				BR	PI0809011	A2	2014年 9月 16日
CN	105566290	A	2016年 5月 11日	RU	2017118453	A	2018年 12月 4日
				EP	3214081	A4	2018年 8月 15日
				AU	2015341301	B2	2019年 5月 16日
				JP	2017533955	A	2017年 11月 16日
				US	10017492	B2	2018年 7月 10日
				RU	2695521	C2	2019年 7月 23日
				EP	3214081	A1	2017年 9月 6日
				CA	2966038	A1	2016年 5月 6日
				JP	6546997	B2	2019年 7月 17日
				US	2017313676	A1	2017年 11月 2日
				KR	20170078740	A	2017年 7月 7日
				AU	2015341301	A1	2017年 6月 1日
				WO	2016065980	A1	2016年 5月 6日
				RU	2695521	C9	2019年 10月 14日
				RU	2017118453	A3	2019年 1月 17日
				NZ	731789	A	2019年 4月 26日
CN	102822165	A	2012年 12月 12日	UA	114856	C2	2017年 8月 10日
				JP	2013519675	A	2013年 5月 30日
				WO	2011100380	A1	2011年 8月 18日
				US	2019135780	A1	2019年 5月 9日
				ES	2713482	T3	2019年 5月 22日
				IL	248843	D0	2017年 1月 31日
				SG	183257	A1	2012年 9月 27日
				US	2018037567	A1	2018年 2月 8日
				NZ	601289	A	2014年 10月 31日
				PH	12014501082	B1	2015年 9月 28日
				KR	101931468	B1	2018年 12月 20日
				US	2016159768	A1	2016年 6月 9日
				EP	3106460	B1	2019年 4月 10日
				RS	56232	B1	2017年 11月 30日
				AU	2011215877	C1	2017年 1月 19日
				US	2016159772	A1	2016年 6月 9日
				JP	6215976	B2	2017年 10月 18日
				RU	2012138709	A	2014年 3月 20日
				JP	2016172746	A	2016年 9月 29日
				RS	58523	B1	2019年 4月 30日
				CA	2787823	A1	2011年 8月 18日
				KR	20180000338	A	2018年 1月 2日
				KR	20130010888	A	2013年 1月 29日
				PT	3202460	T	2019年 8月 5日
				HU	E033009	T2	2017年 11月 28日
				NZ	717149	A	2017年 6月 30日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/109368

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		SG 10201501062S A	2015年 4月 29日
		SI 3202460 T1	2019年 10月 30日
		EP 2536706 A1	2012年 12月 26日
		CY 1119177 T1	2018年 2月 14日
		CR 20120414 A	2012年 10月 31日
		HR P20191312 T1	2019年 10月 18日
		AU 2011215877 A1	2012年 8月 16日
		JP 2016106106 A	2016年 6月 16日
		EP 3202461 A1	2017年 8月 9日
		US 2013324518 A1	2013年 12月 5日
		SI 3202461 T1	2019年 5月 31日
		DK 3202460 T3	2019年 7月 29日
		EC SP12012098 A	2012年 10月 30日
		KR 101812356 B1	2017年 12月 26日
		LT 3202460 T	2019年 10月 10日
		JP 2017031165 A	2017年 2月 9日
		US 8518972 B2	2013年 8月 27日
		CN 102822165 B	2015年 2月 25日
		DK 3202461 T3	2019年 3月 18日
		HR P20190368 T1	2019年 4月 19日
		PH 12014501082 A1	2015年 9月 28日
		CO 6571916 A2	2012年 11月 30日
		SI 2536706 T1	2017年 10月 30日
CN 101291924 A	2008年 10月 22日	JP 2009506117 A	2009年 2月 12日
		MX 2008002765 A	2008年 4月 7日
		CA 2822094 C	2015年 10月 27日
		IL 189795 D0	2008年 8月 7日
		PE 05412007 A1	2007年 8月 10日
		PA 8693101 A1	2009年 5月 15日
		AR 055150 A1	2007年 8月 8日
		EP 1919892 B1	2013年 8月 14日
		CA 2899923 A1	2007年 3月 8日
		NO 20081554 L	2008年 6月 2日
		AU 2006285144 A1	2007年 3月 8日
		DO P2006000193 A	2007年 5月 31日
		CA 2822094 A1	2007年 3月 8日
		TW 200745078 A	2007年 12月 16日
		NO 20081554 A	2008年 6月 2日
		KR 20080042158 A	2008年 5月 14日
		EC SP088332 A	2008年 4月 28日
		PE 20070541 A1	2007年 8月 10日
		WO 2007027527 A3	2007年 5月 24日
		GT 200600398 A	2007年 5月 15日
		BR PI0614995 A2	2010年 1月 12日
		US 2011144158 A1	2011年 6月 16日
		WO 2007027527 A2	2007年 3月 8日
		ZA 200802490 A	2009年 10月 28日
		ZA 200802490 B	2009年 10月 28日
		CA 2620085 C	2016年 7月 12日
		RU 2008112221 A	2009年 10月 10日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/109368

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利		公布日 (年/月/日)
		EP	1919892 A2	2008年 5月 14日
		CA	2620085 A1	2007年 3月 8日
		US	8481568 B2	2013年 7月 9日
		JP	5578785 B2	2014年 8月 27日
		CR	9772 A	2008年 7月 24日
		ES	2434946 T3	2013年 12月 18日
		UA	91560 C2	2010年 8月 10日
		US	2007049618 A1	2007年 3月 1日
