



(12) 发明专利

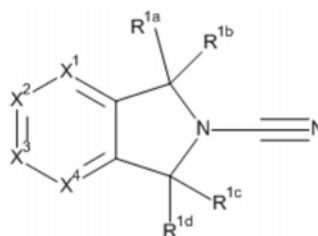
(10) 授权公告号 CN 108698992 B

(45) 授权公告日 2022.04.19

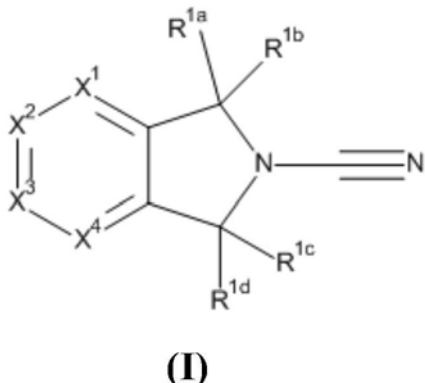
| | |
|--|---|
| (21) 申请号 201780009130.3 | C07D 403/12 (2006.01) |
| (22) 申请日 2017.03.17 | C07D 519/00 (2006.01) |
| (65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 108698992 A | C07D 403/04 (2006.01) |
| (43) 申请公布日 2018.10.23 | C07D 401/04 (2006.01) |
| (30) 优先权数据 1604647.6 2016.03.18 GB | C07D 471/04 (2006.01) |
| (85) PCT国际申请进入国家阶段日 2018.08.01 | C07D 413/04 (2006.01) |
| (86) PCT国际申请的申请数据 PCT/GB2017/050763 2017.03.17 | C07D 401/12 (2006.01) |
| (87) PCT国际申请的公布数据 W02017/158388 EN 2017.09.21 | C07D 413/14 (2006.01) |
| (73) 专利权人 特殊治疗有限公司 地址 英国剑桥郡 | C07D 401/14 (2006.01) |
| (72) 发明人 K·R·吉布森 A·琼斯 M·I·肯普 A·马丁 M·L·施托克利 G·A·惠特洛克 M·D·伍德罗 K·A·米尼尔 | C07D 413/12 (2006.01) |
| (74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所 有限公司 11038 代理人 徐达 | C07D 401/06 (2006.01) |
| (51) Int.Cl. C07D 209/44 (2006.01) | C07D 403/10 (2006.01) |
| | C07D 403/14 (2006.01) |
| | A61K 31/4035 (2006.01) |
| | A61P 35/00 (2006.01) |
| | C07D 405/12 (2006.01) |
| | C07D 409/12 (2006.01) |
| | C07D 413/10 (2006.01) |
| | C07D 417/12 (2006.01) |
| | C07D 487/04 (2006.01) |
| | (56) 对比文件 |
| | CN 103261169 A, 2013.08.21 |
| | Wolfgang Sippl, 等. Ubiquitin-specific proteases as cancer drug targets. 《Future Oncol》. 2011, 第7卷 (第5期), 619-623. |
| | 审查员 王茜 |
| | 权利要求书12页 说明书165页 附图1页 |

(54) 发明名称
用于治疗癌症的2-氰基异吲哚啉衍生物

(57) 摘要
本发明涉及新的式I化合物, 其是脱泛素化酶 (DUBs) 和/或脱小泛素修饰分子酶的抑制剂。尤其是, 本发明涉及抑制泛素C-端水解酶7或泛素特异性肽酶7 (USP7)。本发明还涉及制备这些化合物的方法和它们在治疗癌症中的应用。



1. 式I的化合物



或其药学上可接受的盐,其中:

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 和 R^{1d} 各自独立地代表氢或任选经卤素、羟基或氰基取代的 C_1 - C_6 烷基;

X^1 代表 $C-Q^1-R^2$;

X^2 和 X^4 各自独立地代表N或CH,并且:

(a) X^3 代表N或CH,其中 X^2 、 X^3 和 X^4 中不超过两个代表N;

(b) X^3 代表 $C-Q^2-(R^6)_n$,其中n是0;或

(c) X^3 代表 $C-Q^2-(R^6)_n$,其中n是1;

Q^1 代表共价键,氧原子,硫原子, $-CO-$, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $CONR^3-C_0-C_3$ 亚烷基-, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^3-C_0-C_3$ 亚烷基-, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^3CO-C_0-C_3$ 亚烷基或 $-C_1-C_6$ 亚烷基;

R^2 是苯基环,或5至6元单环或9至10元双环杂芳基或杂环基环,其中所述杂环基和杂芳基环包含1至3个各自独立地选自N、O和S的杂原子;

R^3 代表氢或 C_1-C_6 烷基;

R^2 是未经取代的或被一个或多个选自下述的取代基取代:卤素,氰基,氧代,硝基,羟基, $-CF_3$, $-SR^{10}$, $-C_1-C_6$ 烷基, $-C_1-C_6$ 烷氧基, $-Q^{3a}-R^{12}$, $-Q^{3a}-O-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-S-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-SO-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}CONR^{11}R^{11a}$, $-Q^{3a}-NR^{10}CONR^{11}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}R^{11}$, $-Q^{3a}-NR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-COR^{10}$, $-Q^{3a}-CO-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}COR^{11}$, $-Q^{3a}-NR^{10}CO-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)OR^{11}$, $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)O-Q^{3a}-R^{12}$, $-Q^{3a}-SO_2R^{10}$, $-Q^{3a}-SO_2-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-CONR^{10}R^{11}$, $-Q^{3a}-CONR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-CO_2R^{10}$, $-Q^{3a}-CO_2-Q^{3c}-R^{12}$, $-Q^{3a}-SO_2NR^{10}R^{11}$, $-Q^{3a}-SO_2NR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2R^{11}$, $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2NR^{11}R^{11a}$, 和 $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2NR^{11}-Q^{3b}-R^{12}$;

Q^{3a} 和 Q^{3b} 各自独立地代表共价键或 C_1-C_6 亚烷基;

R^{10} 和 R^{11} 各自独立地代表氢或 C_1-C_6 烷基,其中所述烷基是未经取代的或被一个或多个选自卤素,羟基和氨基的取代基取代;

R^{11a} 代表氢;

R^{12} 代表杂环基,杂芳基或苯基环,或3至6元单环环烷基环,其中所述杂环基和杂芳基环是5至6元单环并且包含1至3个各自独立地选自N、O和S的杂原子;

其中 R^{12} 是未经取代的或被卤素,氰基,氧代,硝基,氨基,羟基,酰胺基, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代;

在n是0的情况下, Q^2 代表氢,卤素,氰基,硝基,羟基, $-NR^7R^8$, $-CONR^7R^8$, $-NR^7COR^8$, $-NR^7CONR^8R^{8a}$, $-COR^7$, $-C(O)OR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7SO_2R^8$, $-NR^7SO_2NR^8R^{8a}$, $-NR^7C(O)OR^8$, $-C_1-$

C_6 烷基, $-C_1-C_6$ 烷氧基, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^7CONR^8R^{8a}$, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^7C(O)OR^{8a}$, 其中所述烷基是未经取代的或被一个或多个选自下述的取代基取代: 卤素, 氨基, $-NHC(O)C_1-C_6$ 烷基, $-C_1-C_6$ 烷氧基, $-SO_2C_1-C_6$ 烷基, $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)C_1-C_6$ 烷基, $-NHSO_2C_1-C_6$ 烷基, 和 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$;

在n是1的情况下, Q^2 代表共价键, 氧原子, 硫原子, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $CONR^7-C_0-C_3$ 亚烷基, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^7-C_0-C_3$ 亚烷基, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^7CO-C_0-C_3$ 亚烷基, 或 C_1-C_6 亚烷基;

R^6 是芳基环, 或5至6元单环杂芳基或杂环基环, 或3至6元单环环烷基环, 其中所述芳基环是苯基或10元双环, 并且其中所述杂环基和杂芳基环包含1至3个各自独立地选自N、O和S的杂原子;

R^8 代表氢或 C_1-C_6 烷基, 其中所述烷基是未经取代的或被一个或多个选自下述的取代基取代: 卤素, 羟基, 氨基, 酰胺基, $-SO_2C_1-C_6$ 烷基, 和 $-C_1-C_6$ 烷氧基;

R^7 和 R^{8a} 各自独立地代表氢或 C_1-C_6 烷基;

R^6 是未经取代的或被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自: 卤素, 氰基, 氧代, 硝基, 羟基, $-C_1-C_6$ 烷基, $-C_1-C_6$ 烷氧基, $-Q^{4a}-R^{15}$, $-Q^{4a}-COR^{13}$, $-Q^{4a}-NR^{13}COR^{14}$ 和 $-Q^{4a}-CONR^{13}R^{14}$;

Q^{4a} 代表共价键或 C_1-C_6 亚烷基;

R^{13} 和 R^{14} 各自独立地代表氢或 C_1-C_6 烷基; 和

R^{15} 代表苯基。

2. 根据权利要求1的化合物, 其中 Q^1 选自共价键, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $CONR^3-C_0-C_3$ 亚烷基, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^3C(O)-C_0-C_3$ 亚烷基和 C_0-C_3 亚烷基- $NR^3-C_0-C_3$ 亚烷基; 和

R^3 选自氢和 C_1-C_3 烷基。

3. 根据权利要求2的化合物, 其中 Q^1 是共价键。

4. 根据权利要求1的化合物, 其中:

在n是0的情况下, Q^2 各自独立地选自卤素, $-C_1-C_6$ 烷基, $-C(O)OR^7$, $-NR^7COR^8$, $-NR^7SO_2R^8$, $-NR^7R^8$, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^7CONR^8R^{8a}$ 和 $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^7C(O)OR^{8a}$, 其中所述烷基的取代如权利要求1所定义; 和

在n是1的情况下, Q^2 各自独立地选自共价键, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^7-C_0-C_3$ 亚烷基和 $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^7CO-C_0-C_3$ 亚烷基。

5. 根据权利要求1的化合物, 其中 R^2 选自吡咯烷基, 苯基, 喹啉基, 吡啶基, 喹啉基, 吡咯并吡啶基, 噁二唑基, 异喹啉基, 二氢异喹啉基, 四氢异喹啉基, 吡啶基, 嘧啶基, 异噁唑基, 吡啶基, 噻唑基, 二氢萘啶基, 噻吩基, 哌嗪基, 异吡啶基, 四氢萘基, 苯并噁唑基, 吗啉基, 四氢吡喃基, 呋喃基, 咪唑基, 哌啶基, 吡啶基, 二氢茛菪基, 四氢异喹啉基, 和四氢萘啶基, 其中 R^2 的取代如权利要求1所定义。

6. 根据权利要求1的化合物, 其中 R^{12} 选自苯基, 吡嗪基, 吡啶基, 环丙基, 哌嗪基, 氮杂环丁烷基, 吗啉基, 嘧啶基, 咪唑基, 吡咯烷基, 噁唑烷基, 吡啶基和咪唑烷基, 其中 R^{12} 的取代如权利要求1所定义。

7. 根据权利要求1的化合物, 其中 R^6 的各具体值独立地选自苯基, 噁二唑基, 吡啶基, 哌啶基, 吗啉基, 吡啶基, 吡咯烷基, 四氢吡喃基, 噻吩基, 四氢异喹啉基, 二氢萘啶基, 异噁唑基, 异喹啉基, 嘧啶基, 四氢萘基, 噻唑基, 环己基, 呋喃基, 咪唑基, 四氢噻喃基, 硫吗啉基, 和二氢吡啶基, 其中 R^6 的取代如权利要求1所定义。

8. 根据权利要求1的化合物,其中R⁶任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素,氰基,氧代,羟基,C₁-C₆烷基,C₁-C₆烷氧基,-Q^{4a}-CONR¹³R¹⁴,-Q^{4a}-COR¹³和-Q^{4a}-R¹⁵;

Q^{4a}是共价键;和

R¹³和R¹⁴各自独立地代表氢或C₁-C₃烷基。

9. 根据权利要求1的化合物,其中R^{1a},R^{1b},R^{1c}和R^{1d}各自独立地代表氢或C₁-C₆烷基。

10. 根据权利要求9的化合物,其中R^{1a},R^{1b},R^{1c}和R^{1d}各自代表氢。

11. 根据权利要求1的化合物,其中:

Q¹是共价键;

R²是苯基,其中R²的取代如权利要求1所定义;

X³是C-Q²-(R⁶)_n;和

X²和X⁴是CH。

12. 根据权利要求1的化合物,选自:

5-氰基-2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺

5-氯-2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺

2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-5-甲基苯甲酰胺

4-(2-(氮杂环丁烷-1-羰基)-4-氰基苯基)异吲哚啉-2-腈

6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈

4-苯基异吲哚啉-2-腈

4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异吲哚啉-2-腈

4-(喹啉-3-基)异吲哚啉-2-腈

4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-腈

4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)异吲哚啉-2-腈

4-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)异吲哚啉-2-腈

4-(邻-甲苯基)异吲哚啉-2-腈

4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-腈

4-(1-甲基哌啶-4-基)异吲哚啉-2-腈

N-苄基-3-(6-氰基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)苯甲酰胺

4-(4-氯苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-腈

4-(4-甲氧基苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-腈

4-(3-氯苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-腈

4-苯基-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-腈

6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈

4-(喹啉-2-基氨基)异吲哚啉-2-腈

3-((2-氰基异吲哚啉-4-基)氨基)-N-甲基异喹啉-6-甲酰胺

N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)烟酰胺

2-(6-乙酰氨基-2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺

(R)-N-(2-氰基-7-(3-氟苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺

(R)-N-(2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺

(R)-N-(2-氰基-7-(3-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺

- (R)-N-(2-氰基-7-(4-氟苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺
- (R)-N-(2-氰基-7-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺
- 胺
- (R)-N-(2-氰基-7-(3-(甲基氨基甲酰基)苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺
- 胺
- (R)-N-(2-氰基-7-(3-甲氧基苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺
- (R)-N-(2-氰基-7-(4-甲氧基苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺
- (R)-N-(7-(4-氯苯基)-2-氰基异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺
- (R)-N-(7-(3-氯苯基)-2-氰基异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺
- (R)-N-(2-氰基-7-(2-甲基苯并[d]噁唑-6-基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺
- 胺
- N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺
- (S)-N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺
- (R)-N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺
- N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
- 4-苄基-N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)吗啉-2-甲酰胺
- N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-3-(吡啶-3-基)丙酰胺
- N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-5-氧代吡咯烷-3-甲酰胺
- N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-1-甲基吡咯烷-3-甲酰胺
- N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-1-甲基-6-氧代哌啶-3-甲酰胺
- 1-乙酰基-N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)哌啶-3-甲酰胺
- N1-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-N4,N4-二甲基琥珀酰胺
- 1-乙酰基-N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲酰胺
- N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-4-甲酰胺
- N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺
- N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺
- N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)四氢-2H-噻喃-4-甲酰胺,1,1-二氧化物
- N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-甲酰胺
- N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-4-甲基吗啉-2-甲酰胺
- N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-4-乙基吗啉-2-甲酰胺
- N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-4-异丙基吗啉-2-甲酰胺
- N-(7-(2-氨基甲酰基苯基)-2-氰基异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺
- N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)乙酰胺
- N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-N-甲基乙酰胺
- N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-N,1-二甲基哌啶-3-甲酰胺
- N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-4-甲基哌啶-1-甲酰胺
- N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)甲烷磺酰胺
- N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)哌啶-3-甲酰胺
- N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲酰胺

6-(((1-甲基哌啶-3-基)甲基)氨基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈
4-(2-氯-4-氰基苯基)异吲哚啉-2-腈
4-(4-氰基-2-甲基苯基)异吲哚啉-2-腈
4-(4-氰基-2,6-二甲基苯基)异吲哚啉-2-腈
3-氧代-[4,4'-联异吲哚啉]-2'-腈
4-(1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)异吲哚啉-2-腈
(R)-4-(2-(1-羟基乙基)苯基)异吲哚啉-2-腈
(S)-4-(2-(1-羟基乙基)苯基)异吲哚啉-2-腈
4-(2-氰基异吲哚啉-4-基)异苯二甲腈
N-苄基-3-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺
3-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-N-(1-苯基乙基)苯甲酰胺
3-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-N-苯基苯甲酰胺
(R)-3-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-N-(1-苯基乙基)苯甲酰胺
N-(2-氨基乙基)-2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺
4-(2-(哌嗪-1-羰基)苯基)异吲哚啉-2-腈
N-苄基-4-(2-氰基异吲哚啉-4-基)吡啶酰胺
N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-3-(环丙烷羧酰胺基)苯甲酰胺
N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-4-(吡啶-3-基)苯甲酰胺
N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-4-(吡啶-4-基)苯甲酰胺
N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-3-(邻-甲苯基)-1H-吡啶-5-甲酰胺
N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-2-苯基噻唑-4-甲酰胺
N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺
N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-5-(吡嗪-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺
1-苄基-N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺
N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-4-(甲氧基甲基)苯甲酰胺
(3-((2-氰基异吲哚啉-4-基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸甲酯
3-苯甲酰氨基-N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺
(4-((2-氰基异吲哚啉-4-基)氨基甲酰基)苄基)氨基甲酸苄酯
N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-4-(N-苯基氨磺酰基)苯甲酰胺
N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-5-吗啉代噻吩-2-甲酰胺
N-苄基-2-氰基异吲哚啉-4-甲酰胺
2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-羧酸甲酯
4-(4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈
4-(异吲哚啉-2-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈
4-(4-(吡啶-3-基氧基)哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈
4-(4-(3-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈
2-((1-(6-氰基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基)氧基)苯甲酰胺
N-(6-氰基-4-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酰胺
N-(6-氰基-4-(3-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酰胺

N- (6-氰基-4- (3- (三氟甲氧基) 苯基) -6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基) 乙酰胺

N- (6-氰基-4- (1-甲基-1H-吡唑-4-基) -6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基) 乙酰胺

N- (3- (2-乙酰氨基-6-氰基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基) 苯基) 乙酰胺

N- (6-氰基-4- (3- (甲基磺酰氨基) 苯基) -6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基) 乙酰胺

2- (((1r,4r) -4-羟基环己基) 氨基) -4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈
4-苯基-2- (((四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基) 氨基) -5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

2- ((1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

4-苯基-2- ((嘧啶-2-基甲基) 氨基) -5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

4-苯基-2- ((2- (吡啶-2-基) 乙基) 氨基) -5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

4-苯基-2- ((1,2,3,4-四氢萘-1-基) 氨基) -5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

4-苯基-2- (苯基氨基) -5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

4-苯基-2- ((吡啶-2-基甲基) 氨基) -5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

4-苯基-2- ((吡啶-3-基甲基) 氨基) -5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

4-苯基-2- ((噻唑-5-基甲基) 氨基) -5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

2- ((2-羟基乙基) 氨基) -4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈
2- ((呋喃-2-基甲基) 氨基) -4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

2- ((3- (1H-咪唑-1-基) 丙基) 氨基) -4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

2- (6-氰基-2- (乙基氨基) -6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基) 苯甲酰胺

2- (((4-甲基吗啉-2-基) 甲基) 氨基) -4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

2- (((1-甲基哌啶-3-基) 甲基) 氨基) -4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

2- (((1-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基) 氨基) -4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

2- (((1-甲基吡咯烷-3-基) 甲基) 氨基) -4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

N- (6-氰基-4- (3,4-二氢异喹啉-2 (1H) -基) -6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基) 乙酰胺

N- (6-氰基-4-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基) -5-氧代吡咯烷-3-甲酰胺

2- (4-甲氧基苯基) -4- (吡咯烷-1-基) -5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

1- (6-氰基-2-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基) 吡咯烷-2-甲酰胺

2- ((6-氰基-2-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基) 乙酰胺

1- (6-氰基-2-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基) -N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺

2- (5-甲基-1H-吡唑-4-基) -4- (吡咯烷-1-基) -5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

- 2-(2-甲氧基苯基)-4-(吡咯烷-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈
- 2-(3-甲氧基苯基)-4-(吡咯烷-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈
- 2-(吡啶-3-基)-4-(吡咯烷-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈
- 2-(6-氰基-4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯甲酰胺
- 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈
- 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(2-甲氧基苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈
- 2-(3-氰基苯基)-4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈
- 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈
- 1-(6-氰基-2-(邻-甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-2-甲酰胺
- 1-(6-氰基-2-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-2-甲酰胺
- 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(1H-吡唑-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈
- 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈
- 4-(5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)-2-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈
- N-(6-氰基-4-(吡咯烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酰胺
- 2-氯-4-(4-氟苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈
- 2-氯-4-(2-氟苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈
- 4-(4-氟苯基)-2-甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈
- (R)-2-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈
- (S)-2-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈
- 2-氯-6-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺;
- 4-(2-(吡咯烷-1-羰基)苯基)异吲哚啉-2-腈;
- 5-氰基-2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-4-甲基苯甲酰胺;
- 2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺;
- 2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-5-氟苯甲酰胺;
- 4-(2-乙酰基苯基)异吲哚啉-2-腈;
- 2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-N-甲基苯磺酰胺;
- 2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯磺酰胺;

- 4- (2- (甲磺酰基) 苯基) 异吲哚啉-2-腈;
(R) -N- (2- 氰基-7- (吡啶-4-基) 异吲哚啉-5-基) -1-甲基哌啶-3-甲酰胺;
(R) -N- (2- 氰基-7- (吡啶-3-基) 异吲哚啉-5-基) -1-甲基哌啶-3-甲酰胺;
4- (2- 氧代吲哚啉-7-基) 异吲哚啉-2-腈;
4- (2- 氰基苯基) 异吲哚啉-2-腈;
4- (2- 氰基-4- 氟苯基) 异吲哚啉-2-腈;
4- (2- 氰基-6- 氟苯基) 异吲哚啉-2-腈;
4- (4- 氯-2- 氰基苯基) 异吲哚啉-2-腈;
4- (2- 氰基-3- 甲氧基苯基) 异吲哚啉-2-腈;
4- (2- 氰基-4- 甲氧基苯基) 异吲哚啉-2-腈;
4- (2- 氰基-5- 甲氧基苯基) 异吲哚啉-2-腈;
4- (3- 氰基-6- 甲氧基吡啶-2-基) 异吲哚啉-2-腈;
2- (2- 氰基异吲哚啉-4-基) -N,N-二甲基苯磺酰胺;
2- (2- 氰基异吲哚啉-4-基) -N-乙基苯磺酰胺;
4- (7- 氰基-3- 氧代-2,3-二氢-1H-茛-4-基) 异吲哚啉-2-腈;
4- (4- 氰基-2- (三氟甲基) 苯基) 异吲哚啉-2-腈;
4- (2- (氮杂环丁烷-1-基磺酰基) 苯基) 异吲哚啉-2-腈;
2- (2- 氰基异吲哚啉-4-基) -N- (2- 羟基乙基) 苯磺酰胺;
2- (2- 氰基异吲哚啉-4-基) -N- (2- (6- 氧代嘧啶-1 (6H) -基) 乙基) 苯甲酰胺;
4- (2- 氰基-4- (1H-咪唑-1-基) 苯基) 异吲哚啉-2-腈;
4- (3,4- 二氢异喹啉-2 (1H) -基) -5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
4- (4- (邻- 甲苯基氧基) 哌啶-1-基) -5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
4- (4- (苄氧基) 哌啶-1-基) -5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
4- (4- (2- 甲氧基苯氧基) 哌啶-1-基) -5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
N- (6- 氰基-4- (4- 氟苯基) -6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基) 乙酰胺;
2- ((2- (甲磺酰基) 乙基) 氨基) -4- 苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
4- 苯基-2- ((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基) -5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
2- ((2- 羟基乙基) (甲基) 氨基) -4- 苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
2- (甲基 ((4- 甲基吗啉-2-基) 甲基) 氨基) -4- 苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
2- (((4- 甲基吗啉-2-基) 甲基) 氨基) -4- (吡啶-3-基) -5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
4- (3- 氟苯基) -2- (((4- 甲基吗啉-2-基) 甲基) 氨基) -5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
4- (4- 氟苯基) -2- (((4- 甲基吗啉-2-基) 甲基) 氨基) -5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
N- (3- (6- 氰基-2- (((4- 甲基吗啉-2-基) 甲基) 氨基) -6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基) 苯基) 乙酰胺;
4- (3,4- 二氢异喹啉-2 (1H) -基) -2- (((1- 甲基哌啶-3-基) 甲基) 氨基) -5,7-二氢-6H-

吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;

4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;

4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;

4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-((反式)-4-羟基环己基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;

4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;

4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;

4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-((2-羟基乙基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;

4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(甲基((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;

2-(甲基氨基)-4-(4-苯氧基哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;

2-(二甲基氨基)-4-(4-苯氧基哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;

2-((2-羟基乙基)氨基)-4-(4-苯氧基哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;

2-氨基-4-(4-苯氧基哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;

4-(4-氰基苯基)-2-((2-羟基乙基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;

4-(3,4-二氟苯基)-2-((2-羟基乙基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;

N-(3-(6-氰基-2-((2-羟基乙基)氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)苯基)乙酰胺;

2-((2-羟基乙基)氨基)-4-(4-甲氧基苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;

2-((2-羟基乙基)氨基)-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;

6-((二甲基氨基)甲基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈;

N-((2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)甲基)乙酰胺;

6-(2-甲氧基乙基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈;

4-(4-氰基苯基)-6-((甲磺酰基)甲基)异吲哚啉-2-腈;

N-((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)乙酰胺;

N-((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)-N-甲基乙酰胺;

N-((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺;

N-((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)四氢-2H-噻喃-4-甲酰胺-1,1-二氧化物;

N-((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)甲烷磺酰胺;

3-((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)-1,1-二甲基脒;

((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吡啶啉-5-基)甲基)氨基甲酸异丙酯；
N-((2-氰基-7-(2-氰基苯基)异吡啶啉-5-基)甲基)乙酰胺；
N-((2-氰基-7-(2,4-二氰基苯基)异吡啶啉-5-基)甲基)乙酰胺；
1-((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吡啶啉-5-基)甲基)-3-甲基脒；
1-((2-氰基-7-(2,4-二氰基苯基)异吡啶啉-5-基)甲基)-3-甲基脒；
1-((2-氰基-7-(2-氰基苯基)异吡啶啉-5-基)甲基)-3-甲基脒；
6-(((1H-吡啶-5-基)氨基)甲基)-4-(4-氰基苯基)异吡啶啉-2-脒；
2-(2,6-二氰基异吡啶啉-4-基)苯甲酰胺；
2-氰基-7-(4-氰基苯基)-N,N-二甲基异吡啶啉-5-甲酰胺；
2-氰基-7-(2,4-二氰基苯基)异吡啶啉-5-甲酰胺；
2-氰基-7-(2-氰基-5-甲氧基苯基)异吡啶啉-5-甲酰胺；
2-氰基-7-(2-氰基-4-氟苯基)异吡啶啉-5-甲酰胺；
4-(4-氰基苯基)-6-(1,1-二氧化硫吗啉-4-羰基)异吡啶啉-2-脒；
2-氰基-7-(4-氰基苯基)-N-甲基异吡啶啉-5-甲酰胺；
2-氰基-7-(4-氰基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)异吡啶啉-5-甲酰胺；
2-氰基-7-(2,4-二氰基苯基)-N-甲基异吡啶啉-5-甲酰胺；
2-氰基-7-(4-氟苯基)-N-甲基异吡啶啉-5-甲酰胺；
2-氰基-7-(2-氰基苯基)异吡啶啉-5-甲酰胺；
N-(2-氰基-7-(2-氰基苯基)异吡啶啉-5-基)甲烷磺酰胺；
N-(2-氰基-7-(2,4-二氰基苯基)异吡啶啉-5-基)甲烷磺酰胺；
N-(2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吡啶啉-5-基)甲烷磺酰胺；
N-(2-氰基-7-(2-氰基-5-甲氧基苯基)异吡啶啉-5-基)甲烷磺酰胺；
4-(4-氟苯基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-脒；
4-(4-氟苯基)-2-((吡啶-2-基甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-脒；
4-(4-氟苯基)-2-(((1-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-脒；
N-(6-氰基-4-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)乙酰胺；
2-((2,3-二羟基丙基)氨基)-4-(4-氟苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-脒；
2-(2-氰基-7-苯基异吡啶啉-5-基)-N,N-二甲基乙酰胺；
6-(2-(甲磺酰基)乙基)-4-苯基异吡啶啉-2-脒；
6-((甲磺酰基)甲基)-4-苯基异吡啶啉-2-脒；
4-(4-氰基苯基)-6-(2-甲氧基乙基)异吡啶啉-2-脒；
2-(2-氰基-6-(2-甲氧基乙基)异吡啶啉-4-基)苯甲酰胺；
4-(4-氰基苯基)-6-(2-(吡啶-3-基)乙基)异吡啶啉-2-脒；
6-(2-(1-乙酰基哌啶-4-基)乙基)-4-(4-氰基苯基)异吡啶啉-2-脒；
5-氯-2-(2-氰基-1-甲基异吡啶啉-4-基)苯甲酰胺；
5-氰基-2-(2-氰基-1-甲基异吡啶啉-4-基)苯甲酰胺；
6-(1-甲基-6-氧代哌啶-3-基)-4-苯基异吡啶啉-2-脒；

- 6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈;
N-(2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺;
N-(2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-甲酰胺;
N-(2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基-6-氧代哌啶-3-甲酰胺;
N-(2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺;
4-(2,6-二氧代哌啶-1-基)异吲哚啉-2-腈;
4-(4-氰基苯基)-6-(甲基氨基)异吲哚啉-2-腈;
4-(4-氰基苯基)-6-(二甲基氨基)异吲哚啉-2-腈;
4-(4-氰基苯基)-6-((2-羟基乙基)氨基)异吲哚啉-2-腈;
4-(4-氰基苯基)-6-(异丙基氨基)异吲哚啉-2-腈;
4-(4-氰基苯基)-6-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)异吲哚啉-2-腈;
4-(4-氰基苯基)-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)异吲哚啉-2-腈;
4-(4-氰基苯基)-6-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-2-腈;
4-(4-氰基苯基)-6-(((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)异吲哚啉-2-腈;
4-(4-氰基苯基)-6-(乙基氨基)异吲哚啉-2-腈;
4-(4-氰基苯基)-6-(1,1-二氧化硫吗啉代)异吲哚啉-2-腈;
4-(4-氰基苯基)-6-(二乙基氨基)异吲哚啉-2-腈;
4-(4-氰基苯基)-6-((2,3-二羟基丙基)氨基)异吲哚啉-2-腈;
5-氰基-2-(2-氰基-6-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺;
(S)-6-((2,3-二羟基丙基)氨基)-4-(4-氟苯基)异吲哚啉-2-腈;
(S)-4-(2-氰基苯基)-6-((2,3-二羟基丙基)氨基)异吲哚啉-2-腈;
4-(4-氰基苯基)-6-((3-羟基-2-甲氧基丙基)氨基)异吲哚啉-2-腈;
5-氰基-2-(2-氰基-6-(二甲基氨基)异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺;
4-(4-氰基苯基)-6-((2-羟基丙基)氨基)异吲哚啉-2-腈;
4-(4-氰基苯基)-6-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)异吲哚啉-2-腈;
4-(4-氰基苯基)-6-((2-羟基-3-甲氧基丙基)氨基)异吲哚啉-2-腈;
2-甲基-4-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
2-(((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)-4-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
2-((2-羟基乙基)氨基)-4-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
2-((2-羟基乙基)氨基)-4-(3-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
2-氰基-7-(2-氰基-5-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基异吲哚啉-5-甲酰胺;
4-(2-氰基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)异吲哚啉-2-腈;
4-(5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)-2-(甲基((1-甲基哌啶-3-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
2-(2,6-二氰基异吲哚啉-4-基)-5-氟苯甲酰胺;
5-氰基-2-(2,6-二氰基异吲哚啉-4-基)-3-氟苯甲酰胺;

4- (2- 氰基-5- (2- 氧代噁唑烷-3-基) 苯基) 异吲哚啉-2-腈;
4- (2- 氰基-5- (2- 氧代吡咯烷-1-基) 苯基) 异吲哚啉-2-腈;
4- (3- (2- 氧代咪唑烷-1-基) 苯基) -5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;和
5- 氰基-2- (2- 氰基异吲哚啉-4-基) -3- 氟苯甲酰胺;
或其药学上可接受的盐。

13. 根据权利要求1至12中任一项的式(I) 化合物、或其药学上可接受的盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗癌症或牵涉线粒体功能障碍的病况。

14. 根据权利要求13的用途,其中所述癌症选自乳腺,卵巢,前列腺,肺,肾,胃,结肠,睾丸,头和颈,胰,脑,黑色素瘤,骨,组织器官癌症和血液细胞癌症,淋巴瘤,成神经细胞瘤,结肠直肠癌,软组织肉瘤,肝细胞癌,骨肉瘤,食道癌和非小细胞肺癌。

15. 根据权利要求13的用途,其中所述癌症选自白血病,多发性骨髓瘤,CML,AML,外套细胞淋巴瘤,脂肪肉瘤和成纤维细胞肉瘤和平滑肌肉瘤。

16. 根据权利要求13的用途,其中所述牵涉线粒体功能障碍的病况选自神经变性疾病;多发性硬化,线粒体脑病、乳酸性酸中毒和似卒中发作综合征;Leber氏遗传性视神经病;癌症;神经病,共济失调,视网膜色素变性-母系遗传Leigh综合征;Danon病;糖尿病;糖尿病性肾病;代谢性疾病;心力衰竭;导致心肌梗死的缺血性心脏病;精神病学疾病,多硫酸酯酶缺乏症;粘脂病II;粘脂病III;粘脂病IV;GM1-神经节苷脂沉积症;神经元腊样脂褐质症;Alpers病;Barth综合征;Beta-氧化缺陷;卡尼汀-酰基-卡尼汀缺乏症;卡尼汀缺乏症;肌酸缺乏综合征;辅酶Q10缺乏症;复合体I缺乏症;复合体II缺乏症;复合体III缺乏症;复合体IV缺乏症;复合体V缺乏症;COX缺乏症;慢性进行性外部眼肌麻痹综合征;CPTI缺乏症;CPTII缺乏症;戊二酸尿类型II;Kearns-Sayre综合征;乳酸性酸中毒;长链酰基-CoA脱氢酶缺乏症;Leigh病或综合征;致死性婴儿心肌病;Luft病;中链酰基-CoA脱氢酶缺乏症;肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维综合征;线粒体细胞病;线粒体隐性共济失调综合征;线粒体DNA耗尽综合征;肌神经胃肠道障碍和脑病;Pearson综合征;丙酮酸脱氢酶缺乏症;丙酮酸羧化酶缺乏症;POLG突变;中链/短链3-羟基酰基-CoA脱氢酶缺乏症;和超长链酰基-CoA脱氢酶缺乏症。

17. 根据权利要求16的用途,其中所述精神病学疾病是精神分裂症。

18. 根据权利要求16的用途,其中所述神经变性疾病选自帕金森病,阿尔茨海默氏病,肌萎缩性侧索硬化,亨廷顿舞蹈病,缺血,卒中,具有Lewy体的痴呆,和额颞性痴呆。

19. 药物组合物,包含根据权利要求1至12中任一项定义的式(I) 化合物、或其药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

用于治疗癌症的2-氰基异吲哚啉衍生物

[0001] 本发明涉及新的化合物和制备脱泛素化酶 (DUBs) 和/或脱小泛素修饰分子酶的抑制剂的方法。尤其是,本发明涉及抑制泛素C-端水解酶7或泛素特异性肽酶7 (USP7)。本发明还涉及DUB或脱小泛素修饰分子酶抑制剂在治疗癌症中的应用。

背景技术

[0002] 在本说明书列举或讨论显得在先公开的文献不一定应视为承认该文献是现有技术的一部分或是一般常识。

[0003] 泛素是由76个氨基酸组成的小蛋白质,其对于在细胞中调节蛋白质功能是重要的 (Lill J R等人,Pharmacological Sciences,2014年4月;35(4):187-207)。除了泛素之外,还存在数量越来越多的结构有关的泛素状分子 (UBLs),其在平行但是不同的细胞途径中修饰底物。这些蛋白质包括但不限于小泛素状调节剂 (SUMO),干扰素-刺激基因15 (ISG15),泛素-相关的调节剂-1 (URM1),神经元-前体-细胞-表达的发展性下调的蛋白-8 (NEDD8),人类白细胞抗原F相关的 (FAT10),自体吞噬-8 (ATG8) 和-12 (ATG12),少泛素状蛋白 (FUB1),膜-锚定的UBL (MUB),泛素折叠-调节剂-1 (UFM1) 和泛素状蛋白-5 (UBL5)。泛素和UBLs的泛素化和脱泛素化是酶促介导的过程,泛素或UBLs借助该过程通过泛素化酶和脱泛素化酶 (DUBs) 共价结合靶标蛋白或从靶标蛋白裂解。包括Sentrin特异性蛋白酶 (SENPs) 在内,人类细胞中存在大约95种DUBs,基于序列同源性分为亚族。它们中最大的是USP家族,其表征为共同的Cys和His盒,含有对于DUB活性关键的Cys和His残基。泛素化和脱泛素化过程已牵涉于许多细胞功能的调节中,包括细胞循环进展,细胞凋亡,细胞表面受体的修饰,DNA转录和DNA修复的调节。从而,泛素系统已牵涉于许多疾病状态的发病机理中,包括炎症,病毒感染,代谢功能障碍,CNS障碍,和肿瘤生成。

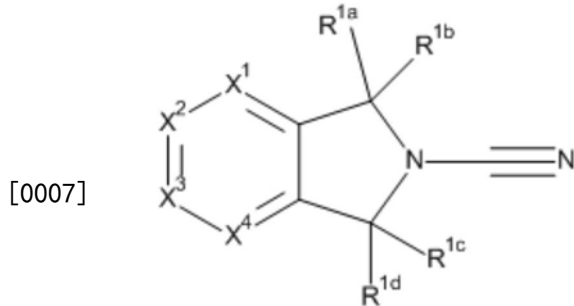
[0004] USP7是具有强肿瘤学联系的DUB从而是已树立的抗癌靶标。在靶向USP7背后的原理主要是由于其在调节多种癌基因、肿瘤抑制基因、病毒蛋白和表观遗传调节剂包括磷酸酶和张力蛋白同源体 (PTEN)、Forkhead盒蛋白质04 (FOXO4)、p53:HDM2轴和DNA (胞嘧啶-5)-甲基转移酶1 (DNMT1) 中充分确证的作用 (Nicholson B等人,Cell Biochem.Biophys.2011;60:61-68)。USP7的抑制导致人双微体2同源染色体 (HDM2) 的降解,p53的稳定和肿瘤细胞中细胞凋亡的活化。这意味着其是癌症的潜在靶标,所述癌症中存在脱调节的HDM2表达 (~7%的全部癌症) 和/或野生型p53 (~50%的全部癌症)。此外,USP7抑制也经显示降低调节T-细胞的免疫-抑制能力 (Van Loosdregt J等人,Immunity 2013年8月22日;39:259-271, Laurence A等人,Immunity 2013年8月22日;39:201-203)。从而,USP7抑制剂可以具有增效的抗癌效果,其是借助促进宿主免疫系统对癌细胞的监视和杀灭。

[0005] 在批准蛋白酶体抑制剂硼替佐米用于治疗多发性骨髓瘤之后,泛素-蛋白酶体系统已成为有意义的癌症治疗靶标。用硼替佐米的扩展治疗受到与其有关的毒性和药物抗性的限制。然而,靶向蛋白酶体上游的泛素-蛋白酶体途径的特定方面比如DUBs的治疗策略经预测具有更佳的耐受 (Ndubaku C等人,J.Med.Chem.2015年2月26日;59(4):1581-95)。尽管在该领域存在强烈兴趣,DUB抑制剂还并未进入市场 (Kemp M,Progress in Medicinal

Chemistry 2016;55:140-192)。从而,需要抑制DUBs比如USP7的化合物和药物组合物,用于治疗其中观察到DUB活性的适应症,包括但不限于癌症。

发明概要

[0006] 根据本发明的第一方面,提供式(I)化合物



(I)

[0008] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0009] R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 和 R^{1d} 各自独立地代表氢或任选经取代的 C_1 - C_6 烷基,或 R^{1a} 和 R^{1b} 一起形成任选经取代的 C_3 - C_6 环烷基环,或 R^{1c} 和 R^{1d} 一起形成任选经取代的 C_3 - C_6 环烷基环;

[0010] X^1 , X^3 和 X^4 各自独立地代表N, $C-Q^1-R^2$ 或 $C-Q^2-(R^6)_n$ 而 X^2 代表N或CH,其中 X^1 , X^3 和 X^4 之一代表 $C-Q^1-R^2$ 而 X^1 , X^2 , X^3 和 X^4 中不超过两个代表N;

[0011] Q^1 代表共价键,氧原子,硫原子, $-OR^5-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-C(O)O-$, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $CONR^3-C_0-C_3$ 亚烷基-, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^3-C_0-C_3$ 亚烷基-, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^3CO-C_0-C_3$ 亚烷基-, $-NR^3CONR^4-$, $-SO_2NR^3-$, NR^3SO_2- , $-NR^3SO_2NR^4-$, $-NR^3C(O)O-$, $-NR^3C(O)OR^5-$, 任选经取代的 $-C_1-C_6$ 亚烷基或任选经取代的 $-C_2-C_6$ 亚烯基;

[0012] R^2 是任选经取代的3至10元单环或双环杂芳基,芳基或杂环基环;

[0013] R^3 和 R^4 各自独立地代表氢或任选经取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0014] R^5 代表任选经取代的 C_1 - C_6 亚烷基或任选经取代的 C_3 - C_4 环亚烷基;

[0015] n 是0或1;

[0016] Q^2 代表氢,卤素,氰基,硝基,羟基, $-SR^7$, $-NR^7R^8$, $-CONR^7R^8$, $-NR^7COR^8$, $-NR^7CONR^8R^{8a}$, $-COR^7$, $-C(O)OR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7SO_2R^8$, $-NR^7SO_2NR^8R^{8a}$, $-NR^7C(O)OR^8$, 任选经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基,任选经取代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基,任选经取代的 $-C_2-C_6$ 烯基,共价键,氧原子,硫原子, $-OR^9-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-C(O)O-$, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $CONR^7-C_0-C_3$ 亚烷基-, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^7-C_0-C_3$ 亚烷基-, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^7CO-C_0-C_3$ 亚烷基-, $-NR^7CONR^8-$, $-SO_2NR^7-$, NR^7SO_2- , $-NR^7SO_2NR^8-$, $-NR^7C(O)O-$, $-NR^7C(O)OR^9-$, 任选经取代的 C_1-C_6 亚烷基,或任选经取代的 $-C_2-C_6$ 亚烯基;

[0017] R^6 是任选经取代的3至10元单环或双环杂芳基,芳基,杂环基或环烷基环;

[0018] R^7 , R^8 和 R^{8a} 各自独立地代表氢或任选经取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0019] R^9 代表任选经取代的 C_1 - C_6 亚烷基。

[0020] 在一种实施方式中, X^4 是N或 $C-Q^2-(R^6)_n$,其中 n 是0和 Q^2 是氢。

[0021] R^2 可以是未经取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自:卤素,氰基,氧代,硝基,羟基, $-SR^{10}$, $-C_1-C_6$ 烷基, $-C_1-C_6$ 烷氧基, $-C_2-C_6$ 烯基, $-C_2-C_6$ 炔基, $-Q^{3a}-R^{12}$, $-Q^{3a}-$

$O-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-S-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-SO-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}CONR^{11}R^{11a}$, $-Q^{3a}-NR^{10}CONR^{11}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}R^{11}$, $-Q^{3a}-NR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-COR^{10}$, $-Q^{3a}-CO-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}COR^{11}$, $-Q^{3a}-NR^{10}CO-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)OR^{11}$, $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)O-Q^{3a}-R^{12}$, $-Q^{3a}-SO_2R^{10}$, $-Q^{3a}-SO_2-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-CONR^{10}R^{11}$, $-Q^{3a}-CONR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-CO_2R^{10}$, $-Q^{3a}-CO_2-Q^{3c}-R^{12}$, $-Q^{3a}-SO_2NR^{10}R^{11}$, $-Q^{3a}-SO_2NR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2R^{11}$, $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2NR^{11}R^{11a}$, 和 $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2NR^{11}-Q^{3b}-R^{12}$; 其中

[0022] Q^{3a} 和 Q^{3b} 独立地代表共价键,任选经取代的 C_1-C_6 亚烷基或任选经取代的 C_2-C_6 亚烯基;

[0023] R^{10} , R^{11} 和 R^{11a} 各自独立地代表氢或任选经取代的 C_1-C_6 烷基;和 R^{12} 代表任选经取代的杂环基,任选经取代的杂芳基,任选经取代的芳基,或任选经取代的环烷基。

[0024] R^6 可以是未经取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自:卤素,氰基,氧代,硝基,羟基, $-SR^{13}$, $-C_1-C_6$ 烷基, $-C_1-C_6$ 烷氧基, $-C_2-C_6$ 烯基, $-C_2-C_6$ 炔基, $-Q^{4a}-R^{15}$, $-Q^{4a}-O-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-S-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-SO-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-NR^{13}CONR^{14}R^{14b}$, $-Q^{4a}-NR^{13}CONR^{14}-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-NR^{13}R^{14}$, $-Q^{4a}-NR^{13}-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-COR^{13}$, $-Q^{4a}-CO-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-NR^{13}COR^{14}$, $-Q^{4a}-NR^{13}CO-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-Q^{4a}-NR^{13}C(O)O-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-SO_2R^{13}$, $-Q^{4a}-SO_2-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-CONR^{13}R^{14}$, $-Q^{4a}-CONR^{13}-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-CO_2R^{13}$, $-Q^{4a}-CO_2-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-Q^{4a}-SO_2NR^{13}-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-NR^{13}SO_2R^{14}$, $-Q^{4a}-NR^{13}SO_2-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-NR^{13}SO_2NR^{14}R^{14b}$ 和 $-Q^{4a}-NR^{13}SO_2NR^{14}-Q^{4b}-R^{15}$; 其中

[0025] Q^{4a} 和 Q^{4b} 独立地代表共价键,任选经取代的 C_1-C_6 亚烷基或任选经取代的 C_2-C_6 亚烯基;

[0026] R^{13} , R^{14} 和 R^{14a} 各自独立地代表氢或任选经取代的 C_1-C_6 烷基;和 R^{15} 代表任选经取代的杂环基,任选经取代的杂芳基,任选经取代的芳基,或任选经取代的环烷基。

[0027] 在一个方面,本发明也涉及药物组合物,包含本发明化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0028] 在又一方面,本发明化合物用于治疗癌症。

[0029] 附图描述

[0030] 图1提供纯化自哺乳动物细胞的FLAG-USP7图像。FLAG-纯化的蛋白质或指出的BSA浓度通过SDS-PAGE分离并用Imperial Protein Stain(Pierce Biotechnology)染色。

[0031] 图2是用荧光偏振测试显示纯化的FLAG-USP7的蛋白水解活性的图。各体积的纯化USP7如所指与经由异肽键连接至泛素的TAMRA标记的肽温育。

[0032] 发明详述

[0033] 下述定义和解释适用于在该文献通篇中的术语,包括说明书和权利要求。提及如本文描述的化合物(例如式I化合物),包括提及式I,包括其任何子类实施方式。

[0034] 在式I化合物的任何基团已称为任选经取代的情况下,该基团可以是取代的或未经取代的。取代可以是被一个或多个指定的取代基取代,其可以是相同或不同的。应认识到选择取代基的数量和性质以避免任何立体上不希望的组合。

[0035] 在本说明书的上下文中,除非另有说明,烷基、亚烷基、烷氧基、烯基、或炔基取代基(或连接体)基团或取代基中的烷基、烯基部分可以是线性或支化的。烷基,亚烷基,烯基和亚烯基链还可以包括介入杂原子比如氧。

[0036] C_x-C_y 烷基是指具有 $x-y$ 个碳原子的饱和脂族烃基团,其可以是线性或支化的。例如 C_1-C_6 烷基含有1至6个碳原子和包括 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 和 C_6 。“支化的”意指基团中存在至少一个碳分支点。例如,叔丁基和异丙基都是支化的基团。 C_1-C_6 烷基的实例包括甲基,乙基,丙基,2-甲基-1-丙基,2-甲基-2-丙基,2-甲基-1-丁基,3-甲基-1-丁基,2-甲基-3-丁基,2,2-二甲基-1-丙基,2-甲基-戊基,3-甲基-1-戊基,4-甲基-1-戊基,2-甲基-2-戊基,3-甲基-2-戊基,4-甲基-2-戊基,2,2-二甲基-1-丁基,3,3-二甲基-1-丁基,2-乙基-1-丁基,正丁基,异丁基,叔丁基,正戊基,异戊基,新戊基和正己基。 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_3 烷基在 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{11a} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{14a} 、 Q^2 的定义内和在 R^2 和 R^6 取代基的定义内可以是未经取代的或被一个或多个本文定义的取代基取代。取代的 C_1-C_6 烷基的实例因此包括 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CN 、 CH_2OH 和 CH_2CH_2OH 。

[0037] C_x-C_y 亚烷基或部分可以是线性或支化的并且是指二价烃基团,具有比前文所定义的 C_x-C_y 烷基少一个的氢原子。 C_1-C_6 亚烷基可以包括介入杂原子比如氧,和因此包括亚烷基氧基。亚烷基氧基如本文所用也拓展至实施方式,其中所述氧原子或氧原子(例如单个氧原子)位于亚烷基链当中,例如 $CH_2CH_2OCH_2$ 或 CH_2OCH_2 。 C_1-C_6 亚烷基的实例包括亚甲基,亚甲基氧基,亚乙基,亚乙基氧基,正亚丙基,正亚丙基氧基,正亚丁基,正亚丁氧基,甲基亚甲基和二甲基亚甲基。除非另有说明, C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_4 亚烷基和 C_1-C_3 亚烷基在 R^5 、 R^9 、 R^{12} 、 R^{15} 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^{3a} 、 Q^{3b} 、 Q^{4a} 、 Q^{4b} 的定义中可以是未经取代的或被一个或多个本文定义的取代基取代。

[0038] C_2-C_6 烯基是指线性或支化的烃链残基,含有至少两个碳原子和至少一个双键,并且包括 C_2-C_4 烯基。烯基的实例包括乙烯基,丙烯基,2-丙烯基,1-丁烯基,2-丁烯基,1-己烯基,2-甲基-1-丙烯基,1,2-丁二烯基,1,3-戊二烯基,1,4-戊二烯基和1-己二烯基。除非另有说明, C_2-C_6 烯基和 C_2-C_4 烯基在 Q^2 的定义中和在 R^2 和 R^6 取代基的定义中可以是未经取代的或被一个或多个本文定义的取代基取代。

[0039] C_2-C_6 亚烯基是指线性或支化的烃基团,具有比前文所定义的 C_2-C_6 烯基少一个的氢原子。 C_2-C_6 亚烯基的实例包括亚乙烯基,亚丙烯基和亚丁烯基。除非另有说明, C_2-C_6 亚烯基和 C_2-C_4 亚烯基在 Q^1 、 Q^2 、 Q^{3a} 、 Q^{3b} 和 Q^{4a} 、 Q^{4b} 取代基的定义中可以是未经取代的或被一个或多个本文定义的取代基取代。

[0040] C_2-C_6 炔基是指线性或支化的烃链残基,含有至少两个碳原子和至少一个三键。炔基的实例包括乙炔基,丙炔基,2-丙炔基,1-丁炔基,2-丁炔基和1-己炔基。除非另有指定, C_2-C_6 炔基在 R^2 和 R^6 取代基的定义中可以是未经取代的或被一个或多个本文定义的取代基取代。

[0041] C_1-C_6 烷氧基是指基团或基团部分,具有根据上文 C_x-C_y 烷基定义的 $-O-C_x-C_y$ 烷基。 C_1-C_6 烷氧基含有1至6个碳原子和包括 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 和 C_6 。 C_1-C_6 烷氧基的实例包括甲氧基,乙氧基,丙氧基,异丙氧基,丁氧基,戊氧基和己氧基。烷氧基如本文所用也拓展至实施方式,其中所述氧原子或氧原子(例如单个氧原子)位于烷基链中,例如 $CH_2CH_2OCH_3$ 或 CH_2OCH_3 。从而,烷氧基可以通过碳连接至分子的其余部分例如 $-CH_2CH_2OCH_3$,或另选地,烷氧基通过氧连接至分子的其余部分例如 $-OC_1-C_6$ 烷基。在某些情况下,烷氧基可以通过氧连接至分子的其余部分,但是烷氧基含有其它氧原子,例如 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 。除非另有指定, C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_3 烷氧基在 Q^2 的定义中和在 R^2 和 R^6 取代基的定义中可以是未经取代的或被一个或多个本文定义的取代基取代。取代的 C_1-C_6 烷氧基的实例因此包括 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2CF_3 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 和

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。

[0042] 术语“卤素”或“卤代”是指氯,溴,氟或碘原子,尤其是氯或氟原子。

[0043] 术语“氧代”意指=O。

[0044] 为了避免疑问,应理解环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环在本文公开中和在 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^2 、 R^6 、 R^{12} 、 R^{15} 的定义中不包括任何不稳定的环结构,或在杂芳基和杂环系的情况下不包括任何O-O、O-S或S-S键。环系可以是单环或双环。双环环系包括桥连、稠合和螺环系。取代基如果存在可以连接至任何适宜的环原子,其可以是碳原子,或在杂芳基和杂环系的情况下是杂原子。环上的取代还可以包括取代位的环原子变化。例如,苯基环上的取代可以包括取代位的环原子从碳变为氮,获得吡啶环。

[0045] “环烷基”是指单环饱和的或部分不饱和的非芳族环,其中全部环原子是碳,和有所指的环原子数。例如 C_3 - C_{10} 环烷基是指单环或二环烃环,含有3至10个碳原子。 C_3 - C_{10} 环烷基的实例是环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,环辛基和十氢萘基。双环环烷基包括桥连环系比如二环庚烷和二环辛烷。除非另有指定,环烷基在 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^6 、 R^{12} 、 R^{15} 的定义中可以是未经取代的或被一个或多个本文定义的取代基取代。

[0046] “芳基”基团/部分是指任意单环或二环烃基团,包含至少一个芳族基团和具有5至10个碳原子环成员。芳基的实例包括苯基,萘基和四氢萘基。双环环可以是稠合芳族环,其中两个环均是芳族例如萘基,或其中仅一个环是芳族例如四氢萘基。优选的芳基是苯基,萘基和四氢萘基,更优选苯基和四氢萘基,甚至更优选苯基。除非另有指定,芳基在 R^2 、 R^6 、 R^{12} 、 R^{15} 的定义中可以是未经取代的或被一个或多个本文定义的取代基取代。

[0047] “杂芳基”如本文所用意指多不饱和的、单环或双环的5至10元芳族部分,含有至少1个且多至5个杂原子,特别是1、2或3个选自N、O和S的杂原子,并且剩余环原子是碳原子,呈技术人员已知的稳定组合。杂芳基环氮和硫原子是任选氧化的,而氮原子是任选季铵化的。杂芳基环能够是单个芳族环或稠合双环,其中双环环系能够是芳族,或稠环之一是芳族而另一个是至少部分饱和的。在一个实例中,双环杂芳基中整个稠合环系是芳族。双环杂芳基能够在稠环之一中具有至少一个杂原子。例如,双环环,其中芳族环稠合至部分饱和的环,可以在芳族环或部分饱和的环中含有至少一个杂原子。双环环到基团的附着是可以经由含杂原子的环或仅含碳的环的取代基。杂芳基到基团的附着点是能够经由碳原子或杂原子(例如氮)的取代基。杂芳基环的实例包括吡啶基,吡嗪基,嘧啶基,哒嗪基,呋喃基,噻吩基,吡咯基,噁唑基,噻唑基,吡唑基,三唑基,四唑基,吡啶基,吡嗪基,异吡啶基,嘌呤基,咪唑基,咪唑基,吡唑基,噁唑基,噻唑基,异噁唑基,异噻唑基,噁二唑基,四唑基,噻二唑基,苯并呋喃基,异苯并呋喃基,苯并噻吩基,异苯并噻吩基,苯并咪唑基,苯并噻唑基,苯并噁唑基,萘啶基,蝶啶基,吡嗪基,喹啉基,异喹啉基,噌啉基,酞嗪基,喹啉基,咪唑并吡啶基,吡唑并吡啶基,噻唑并吡啶基,三嗪基,二氢吡啶基,二氢吡咯并吡啶基,喹喔啉基和二氢苯并噁嗪基。除非另有指定,杂芳基在 R^2 、 R^6 、 R^{12} 、 R^{15} 的定义中可以是未经取代的或被一个或多个本文定义的取代基取代。

[0048] “杂环基”或“杂环”如本文描述环所用意指,除非另有说明,单环饱和的或部分不饱和的、非芳族环或双环饱和的或部分不饱和的环,其中双环环系是非芳族,单环或双环环具有例如3至10个成员,其中至少1个成员和多至5个成员,特别是1、2或3个环成员是选自N、O和S的杂原子,和剩余环原子是碳原子,呈本领域技术人员已知的稳定组合。杂环氮和硫原

子是任选氧化的,而氮原子是任选季铵化的。如本文所用,杂环可以是与又一环系的稠环以形成双环,也即杂环碳中的一个或两个与另一环系共用。在其中杂环基是双环环的情况下,第二环能够是芳族例如稠合的苯基、吡啶基、吡唑基等。杂环基可以通过碳或杂原子连接至分子的其余部分和在其中杂环基是双环环的情况下,连接可以经由含杂原子的环或稠合的环。杂环基的实例包括氮杂环丁烷基,吡咯烷基,哌啶基,氮杂环庚烷基,二氮杂环庚烷基,二氢呋喃基(例如2,3-二氢呋喃基,2,5-二氢呋喃基),二氧杂环戊烷基,吗啉基,噁唑烷基,噁嗪烷基,吡啶基,异吡啶基,哌嗪基,四氢呋喃基,硫吗啉基,二氢吡喃基(例如3,4-二氢吡喃基,3,6-二氢吡喃基),高哌嗪基,二噁烷基,六氢嘧啶基,吡啶基,吡啶烷基,4H-喹啉基,奎宁环基,四氢吡喃基,四氢吡啶基,四氢嘧啶基,四氢噻吩基,噻唑烷基,苯并吡喃基,四氢喹啉基,二氢吡咯并吡啶基,二氢苯并噁嗪基,吡咯并吡啶基,二氢蔡啶基,二氢异喹啉基和四氢异喹啉基。除非另有指定,杂环基在 R^2 、 R^6 、 R^{12} 、 R^{15} 的定义中和在 R^2 和 R^6 取代基的定义中可以是未经取代的或被一个或多个本文定义的取代基取代。取代的杂环基环的实例包括例如4,5-二氢-1H-马来酰亚胺基,四亚甲基亚砷和乙内酰脲基。

[0049] 用于任何基团的“任选经取代的”意指所述基团如果希望可以被一个或多个可以是相同或不同的取代基(例如1、2、3或4个取代基)取代。

[0050] 对于“取代的”和“任选经取代的” C_1 - C_6 烷基(包括 C_1 - C_4 烷基, C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_2 烷基)和 C_1 - C_6 烷氧基(包括 C_1 - C_4 烷氧基, C_1 - C_3 烷氧基和 C_1 - C_2 烷氧基)和 C_2 - C_6 烯基(包括 C_2 - C_4 烯基)和 C_2 - C_6 炔基(包括 C_2 - C_4 炔基),例如在 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{11a} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{14a} 、 Q^2 的定义中和在 R^2 和 R^6 取代基的定义中的那些,和 C_1 - C_6 亚烷基(包括 C_1 - C_3 亚烷基)和 C_2 - C_6 亚烯基,例如在 R^5 、 R^9 、 R^{12} 、 R^{15} 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^{3a} 、 Q^{3b} 、 Q^{4a} 、 Q^{4b} 的定义中的那些,来说的适宜取代基的实例包括卤素,氰基,氧代,硝基,氨基,酰胺基,羟基, C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_3 烷基, C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_3 烷氧基,芳基,杂芳基,杂环基, C_3 - C_6 环烷基, C_{1-3} 烷基氨基, C_{2-6} 烯基氨基,二- C_1 - C_3 烷基氨基, C_1 - C_3 酰基氨基,二- C_1 - C_3 酰基氨基,羧基, C_1 - C_3 烷氧羰基,羧酰胺基,氨基甲酰基,一- C_{1-3} 氨基甲酰基,二- C_{1-3} 氨基甲酰基或上述中的任意种,其中羟基部分本身被卤素例如氟、羟基、氰基、氨基、硝基或 SF_5 (已知模拟硝基)取代。尤其是,适宜取代基可以选自卤素、羟基、硫醇、氰基、氨基、酰胺基、硝基和 SF_5 (已知模拟硝基),尤其是卤素(优选氟或氯)、羟基和氰基。

[0051] 对于全部剩余的“取代的”和“任选经取代的”部分,包括在 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^2 、 R^6 、 R^{12} 、 R^{15} 的定义中的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环,来说适宜取代基的实例包括卤素,氰基,氧代,硝基,氨基,酰胺基,羟基,酰胺基, C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_3 烷基, C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_3 烷氧基,芳基,杂芳基,杂环基, C_3 - C_6 环烷基, C_{1-3} 烷基氨基, C_{2-6} 烯基氨基,二- C_1 - C_3 烷基氨基, C_1 - C_3 酰基氨基,二- C_1 - C_3 酰基氨基,羧基, C_1 - C_3 烷氧羰基,羧酰胺基,氨基甲酰基,一- C_{1-3} 氨基甲酰基,二- C_{1-3} 氨基甲酰基或上述中的任意种,其中羟基部分本身被卤素例如氟、羟基、氰基、氨基、酰胺基、硝基或 SF_5 (已知模拟硝基)取代。

[0052] 对于“取代的”和“任选经取代的”环来说适宜取代基的实例包括尤其是,氟,氯,氧代,氰基, C_1 - C_3 烷基, C_1 - C_3 烷氧基,杂环基,环烷基,杂芳基或芳基,其中烷基或烷氧基任选被一个或多个(例如1、2或3个)取代基取代,所述取代基选自卤素,羟基,硫醇,氰基,氨基,酰胺基,硝基和 SF_5 。

[0053] 取代的基团从而包括例如Br,Cl,F,CN,Me,Et,Pr,叔-Bu,OMe,OEt,OPr, $C(CH_3)_3$,CH

(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(O)NHCH₃, 环丙基, 苯基, 等。在芳基的情况下, 取代可以呈芳基环中相邻碳原子的环形式, 例如环状缩醛比如O-CH₂-O。

[0054] 在含有氧原子的取代的基团比如羟基和烷氧基中, 氧原子能够用硫替换形成基团比如巯基(SH)和硫烷基(S-烷基)。可选取代基因此包括基团比如S-甲基。在硫烷基中, 硫原子可以被进一步氧化形成亚砷或砷, 和从而可选取代基因此包括基团比如S(O)-烷基和S(O)₂-烷基。

[0055] 术语“治疗”或“处理”或“疗法”包括预防和意指改善、减轻症状, 暂时或永久消除症状的原因, 或预防或减缓指名障碍或病况的症状出现。本发明化合物用于治疗人类和非人类动物。

[0056] 化合物的剂量是量, 其有效预防患者所患障碍的症状出现或治疗患者所患障碍的某些症状。“有效量”或“治疗有效量”或“有效剂量”意指量, 其足以引起希望的药理学或治疗效果, 从而引起障碍的有效预防或治疗。预防障碍表现为, 以医学显著的程度延缓障碍的症状发作。治疗障碍表现为, 与障碍有关的症状减少或改善障碍症状的复发。

[0057] 本发明化合物的药学上可接受的盐包括但不限于加成盐(例如磷酸盐, 硝酸盐, 硫酸盐, 硼酸盐, 乙酸盐, 马来酸盐, 柠檬酸盐, 富马酸盐, 琥珀酸盐, 甲磺酸盐, 苯甲酸盐, 水杨酸盐和氢卤化物), 衍生自有机碱的盐(比如锂、钾和钠), 氨基酸(比如甘氨酸, 丙氨酸, 缬氨酸, 亮氨酸, 异亮氨酸, 半胱氨酸, 甲硫氨酸和脯氨酸)的盐, 无机碱(比如三乙胺, 氢氧化物, 胆碱, 维生素B1和N-N'-二乙酰基乙二胺)。其它药学上可接受的盐包括铵盐, 取代的铵盐和铝盐。其它药学上可接受的盐包括本发明化合物的季铵盐。

[0058] 制备盐的一般方法是本领域技术人员熟知的。所述盐可以通过常规手段形成, 例如将化合物的游离酸或游离碱形式与一个或多个当量的适当酸或碱反应, 任选在溶剂中或在盐不溶的介质中进行, 随后用标准技术(例如减压、冻干或过滤)除去所述溶剂或所述介质。盐还可以制备如下: 将化合物的平衡离子以盐形式与又一平衡离子交换, 例如用适宜的离子交换树脂。

[0059] 在本发明化合物存在不同的对映体的和/或非对映异构体的形式的情况下, 本发明涉及制备为异构混合物或外消旋体的这些化合物, 其以光学纯形式存在或是与其它异构体的混合物。对映体的区别仅在于它们以相反方向的相等量旋转平面偏振光的能力和分别表示为(+)/(S)或(-)/(R)形式。单独的对映体或异构体可以通过本领域已知的方法制备, 比如旋光拆分产品或中间体(例如手性色谱分离例如手性HPLC或不对称合成途径)。类似地, 在本发明化合物作为备择互变异构体形式例如酮/烯醇、酰胺/亚胺酸存在的情况下, 本发明涉及分离的单独互变异构体和全部比例的互变异构体的混合物。

[0060] 同位素

[0061] 本文描述的化合物可以含有一种或多种同位素取代, 并且提及特定元素包括该元素的全部同位素。例如, 提及氢包括¹H、²H(D)和³H(T)。类似地, 提及碳和氧分别包括¹²C, ¹³C和¹⁴C以及¹⁶O和¹⁸O。同位素的实例包括²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ³⁶Cl, ¹⁸F, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P和³⁵S。

[0062] 以类似方式, 提及特别的官能团也包括同位素变型, 除非上下文另有所指。例如, 提及烷基比如乙基也涵盖变型, 其中该基团中的一个或多个氢原子呈氘或氚同位素形式, 例如在乙基中全部五个氢原子呈氘同位素形式(全氘化乙基)。氘元素可以全部称为“氘”。

[0063] 同位素可以是放射性的或非放射性的。在一种实施方式中,化合物不含放射性的同位素。所述化合物优选用于治疗用途。在又一实施方式中,然而,化合物可以含有一种或多种放射性同位素。含有所述放射性同位素的化合物可以用于诊断领域。

[0064] 某些同位素标记的式(I)化合物,例如掺入放射性同位素的那些,用于药物和/或基底组织分布研究。放射性同位素也即³H和¹⁴C对于该意图特别有用,原因是它们易于掺入和易于检测。用更重的同位素也即²H取代可以提供某些治疗优势,导致更高的代谢稳定性,例如增加的体内半衰期或降低的剂量要求,于是可以在某些环境下是优选的。用正电子发射同位素比如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O和¹³N取代能够用于正电子发射断层照相(PET)研究,以检查受体占有率。同位素标记的式(I)化合物能够一般通过本领域技术人员已知的常规技术或者通过类似所附实例和制备中描述的那些的过程制备,用适当的同位素标记的试剂代替原先所用非标记的试剂。

[0065] 晶型和无定形形式

[0066] 式(I)化合物可以以晶型或无定形形式存在和某些晶型可以作为多晶型物存在,其包括在本发明范围内。式(I)化合物的多晶型形式可以用许多常规分析技术表征和区分,包括但不限于近红外谱,拉曼谱,X射线粉末衍射,示差扫描量热法,热重分析和固态核磁共振。

[0067] 相应地,在进一步的实施方式中,本发明提供根据任意所描述的实施方式的化合物,其呈晶型。化合物可以是50%至100%结晶的,和更特别至少50%结晶的,或至少60%结晶的,或至少70%结晶的,或至少80%结晶的,或至少90%结晶的,或至少95%结晶的,或至少98%结晶的,或至少99%结晶的,或至少99.5%结晶的,或至少99.9%结晶的,例如100%结晶的。化合物可以另选呈无定形形式。

[0068] 本文描述的发明涉及任意所公开化合物的全部晶型,溶剂化物和水合物,无论怎样制备。在任意本文公开化合物具有酸或碱性中心比如羧酸或氨基的情况下,则本文包括所述化合物的全部盐形式。在药物应用的情况下,盐应视为药学上可接受的盐。

[0069] 本发明涉及化合物及其盐的任何溶剂化物。优选的溶剂化物是如下形成的溶剂化物:向本发明化合物的固态结构(例如晶体结构)掺入非毒性的药学上可接受的溶剂分子(下文称为溶剂化溶剂)。所述溶剂的实例包括水,醇(比如乙醇、异丙醇和丁醇)和二甲亚砜。溶剂化物能够制备如下:将本发明化合物与含有溶剂化溶剂的溶剂或溶剂混合物重结晶。溶剂化物在任何给定情况下是否已形成能够如下确定:用熟知和标准技术比如热重分析(TGE)、示差扫描量热法(DSC)和X射线晶体学分析化合物晶体。

[0070] 溶剂化物能够是化学计量的或非化学计量的溶剂化物。特别的溶剂化物可以是水合物,和水合物实例包括半水合物、一水合物和二水合物。关于溶剂化物和用来制备和表征它们的方法的更详细讨论参见Bryn等人,Solid-State Chemistry of Drugs,Second Edition,published by SSCI,Inc of West Lafayette,IN,USA,1999,ISBN 0-967-06710-3。

[0071] 本发明涉及如本文所定义的化合物的药学功能衍生物包括酯衍生物和/或衍生物,其具有或提供与任意有关本发明化合物相同的生物学功能和/或活性。从而,出于本发明意图,术语也包括如本文所定义的化合物的前药。

[0072] 有关化合物的术语“前药”包括任意化合物,其在口服或肠胃外给药之后和在预先

确定的时间内例如6至24小时的给药间隔内(也即1至4次/日)在体内代谢形成实验可检测量的所述化合物。

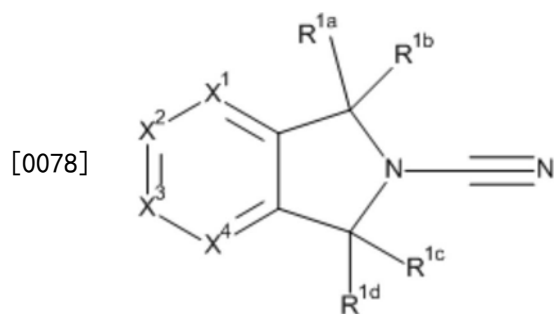
[0073] 化合物的前药可以通过修饰化合物上存在的官能团制备,其中在所述前药给予哺乳动物受试者的情况下该修饰在体内裂解。修饰一般地通过合成带前药取代基的母体化合物实现。前药包括化合物,其中化合物中的羟基、氨基、氢硫基、羧基或羰基键合至可以在体内裂解以分别再产生所述游离羟基、氨基、氢硫基、羧基或羰基的任意基团。

[0074] 前药的实例包括但不限于羟基官能团的酯和氨基甲酸酯,羧基官能团的酯基团,N-酰基衍生物和N-曼尼希碱。前药的一般信息可以参见例如Bundegaard,H."Design of Prodrugs"p.1-92,Elsevier,New York-Oxford(1985)。

[0075] 本发明化合物可以在体内代谢。式(I)化合物的代谢物也属于本发明范围内。术语‘代谢物’是指在细胞或有机体优选哺乳动物中衍生自任何本发明化合物的全部分子。优选该术语涉及分子,其不同于在生理学条件下在任意所述细胞或有机体中存在的任何分子。

[0076] 本文定义的治疗可以作为唯一疗法应用或者除了本发明化合物之外还可以牵涉常规手术或放射疗法或化学疗法。另外,式(I)化合物还能够与治疗剂组合使用,所述治疗剂是治疗与癌症有关的病况的现有治疗剂,包括小分子治疗剂或基于抗体。

[0077] 根据本发明的第一方面,提供式I化合物:



[0079]

(I)

[0080] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0081] R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 和 R^{1d} 各自独立地代表氢或任选经取代的 C_1 - C_6 烷基,或 R^{1a} 和 R^{1b} 一起形成任选经取代的 C_3 - C_6 环烷基环,或 R^{1c} 和 R^{1d} 一起形成任选经取代的 C_3 - C_6 环烷基环;

[0082] X^1 , X^3 和 X^4 各自独立地代表 N, $C-Q^1-R^2$ 或 $C-Q^2-(R^6)_n$ 而 X^2 代表 N 或 CH, 其中 X^1 , X^3 和 X^4 之一代表 $C-Q^1-R^2$ 而 X^1 , X^2 , X^3 和 X^4 中不超过两个代表 N;

[0083] Q^1 代表共价键,氧原子,硫原子, $-OR^5$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-C(O)O-$, $-C_0$ - C_3 亚烷基- $CONR^3$ - C_0 - C_3 亚烷基-, $-C_0$ - C_3 亚烷基- NR^3 - C_0 - C_3 亚烷基-, $-C_0$ - C_3 亚烷基- NR^3CO - C_0 - C_3 亚烷基-, $-NR^3CONR^4-$, $-SO_2NR^3-$, NR^3SO_2- , $-NR^3SO_2NR^4-$, $-NR^3C(O)O-$, $-NR^3C(O)OR^5-$, 任选经取代的 $-C_1$ - C_6 亚烷基或任选经取代的 $-C_2$ - C_6 亚烯基;

[0084] R^2 是任选经取代的 3 至 10 元单环或双环杂芳基,芳基或杂环基环;

[0085] R^3 和 R^4 各自独立地代表氢或任选经取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0086] R^5 代表任选经取代的 C_1 - C_6 亚烷基或任选经取代的 C_3 - C_4 环亚烷基;

[0087] n 是 0 或 1;

[0088] Q^2 代表氢,卤素,氰基,硝基,羟基, $-SR^7$, $-NR^7R^8$, $-CONR^7R^8$, $-NR^7COR^8$, $-NR^7CONR^8R^{8a}$, $-COR^7$, $-C(O)OR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7SO_2R^8$, $-NR^7SO_2NR^8R^{8a}$, $-NR^7C(O)OR^8$, 任选经取代的 $-C_1$ -

C₆烷基,任选经取代的-C₁-C₆烷氧基,任选经取代的-C₂-C₆烯基,共价键,氧原子,硫原子,-OR⁹-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -C(O)O-, -C₀-C₃亚烷基-CONR⁷-C₀-C₃亚烷基, -C₀-C₃亚烷基-NR⁷-C₀-C₃亚烷基, -C₀-C₃亚烷基-NR⁷CO-C₀-C₃亚烷基, -NR⁷CONR⁸-, -SO₂NR⁷-, -NR⁷SO₂-, -NR⁷SO₂NR⁸-, -NR⁷C(O)O-, -NR⁷C(O)OR⁹-, 任选经取代的C₁-C₆亚烷基,或任选经取代的-C₂-C₆亚烯基;

[0089] R⁶是任选经取代的3至10元单环或双环杂芳基,芳基,杂环基或环烷基环;

[0090] R⁷, R⁸和R^{8a}各自独立地代表氢或任选经取代的C₁-C₆烷基;

[0091] R⁹代表任选经取代的C₁-C₆亚烷基。

[0092] 本发明化合物的特征在于9元双环环结构,其形成自稠合至芳族环的氰基吡咯烷核心,其中所述芳族环可以含有多至2个即0、1或2个氮环原子。

[0093] 在本文描述的全部情况下,R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}和R^{1d}可以各自独立地代表氢,任选经取代的C₁-C₆烷基,或R^{1a}与R^{1b}一起形成任选经取代的C₃-C₆环烷基,或R^{1c}和与R^{1d}一起形成任选经取代的C₃-C₆环烷基。尤其是,R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}和R^{1d}可以各自独立地代表氢或C₁-C₃烷基(例如甲基或乙基)。R^{1a}可以是氢或C₁-C₃烷基和R^{1b}可以是氢。R^{1c}可以是氢或C₁-C₃烷基和R^{1d}可以是氢。尤其是,R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}和R^{1d}各自代表氢。烷基在R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}的定义中可以是未经取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自:卤素,羟基,硫醇,氰基,氨基,酰胺基,硝基和SF₅。尤其是,烷基可以被氟取代。

[0094] R^{1a}可以代表氢。R^{1a}可以代表C₁-C₆烷基。R^{1a}可以代表C₁-C₃烷基,例如甲基或乙基。在R^{1a}代表C₁-C₆烷基的情况下,R^{1b}, R^{1c}和R^{1d}可以各自代表氢。烷基在R^{1a}的定义中可以是未经取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自:卤素,羟基,硫醇,氰基,氨基,酰胺基,硝基和SF₅。尤其是,烷基可以被氟取代。

[0095] R^{1b}可以代表氢。R^{1b}可以代表C₁-C₆烷基。R^{1b}可以代表C₁-C₃烷基,例如甲基或乙基。在R^{1b}代表C₁-C₆烷基的情况下,R^{1a}, R^{1c}和R^{1d}可以各自代表氢。烷基在R^{1b}的定义中可以是未经取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自:卤素,羟基,硫醇,氰基,氨基,酰胺基,硝基和SF₅。尤其是,烷基可以被氟取代。

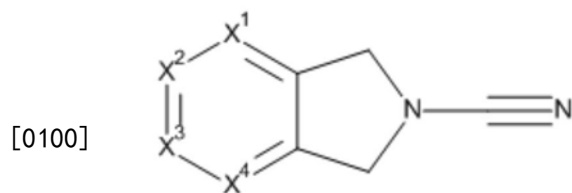
[0096] R^{1c}可以代表氢。R^{1c}可以代表C₁-C₆烷基。R^{1c}可以代表C₁-C₃烷基,例如甲基或乙基。在R^{1c}代表C₁-C₆烷基的情况下,R^{1a}, R^{1b}和R^{1d}可以各自代表氢。烷基在R^{1c}的定义中可以是未经取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自:卤素,羟基,硫醇,氰基,氨基,酰胺基,硝基和SF₅。尤其是,烷基可以被氟取代。

[0097] R^{1d}可以代表氢。R^{1d}可以代表C₁-C₆烷基。R^{1d}可以代表C₁-C₃烷基,例如甲基或乙基。在R^{1d}代表C₁-C₆烷基的情况下,R^{1a}, R^{1b}和R^{1c}可以各自代表氢。烷基在R^{1d}的定义中可以是未经取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自:卤素,羟基,硫醇,氰基,氨基,酰胺基,硝基和SF₅。尤其是,烷基可以被氟取代。

[0098] 另选地,R^{1a}和R^{1c}可以一起形成环烷基环。此外或另选地,R^{1c}和R^{1d}可以一起形成环烷基环。在R^{1a}和R^{1b}一起形成环烷基环的情况下,R^{1c}和R^{1d}可以各自独立地代表氢或任选经取代的C₁-C₆烷基。在R^{1c}和R^{1d}一起形成环烷基环的情况下,R^{1a}和R^{1b}可以各自独立地代表氢或任选经取代的C₁-C₆烷基。环烷基环在R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}和R^{1d}的定义中能够含有3, 4, 5, 或6个碳环原子,尤其是3或4个碳环原子。环烷基环连接至氰基吡咯烷核心作为螺环,也即它们共享一个环原子。环烷基环可以是未经取代的或被取代基取代,所述取代基选自:C₁-C₃烷基,C₁-C₃烷氧基,卤素,羟基,硫醇,氰基,氨基,酰胺基,硝基和SF₅,其中烷基和烷氧基可以任选被卤

素取代。

[0099] 化合物可以呈其中 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 和 R^{1d} 各自氢的形式。在这种情况下, 化合物可以为式:



(IA)

[0101] 或其药学上可接受的盐, 其中

[0102] X^1 , X^3 和 X^4 各自独立地代表N, $C-Q^1-R^2$ 或 $C-Q^2-(R^6)_n$ 而 X^2 代表N或CH, 其中 X^1 , X^3 和 X^4 之一代表 $C-Q^1-R^2$ 而 X^1 , X^2 , X^3 和 X^4 中不超过两个代表N;

[0103] Q^1 代表共价键, 氧原子, 硫原子, $-OR^5-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-C(O)O-$, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $CONR^3-C_0-C_3$ 亚烷基-, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^3-C_0-C_3$ 亚烷基-, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^3CO-C_0-C_3$ 亚烷基-, $-NR^3CONR^4-$, $-SO_2NR^3-$, NR^3SO_2- , $-NR^3SO_2NR^4-$, $-NR^3C(O)O-$, $-NR^3C(O)OR^5-$, 任选经取代的 $-C_1-C_6$ 亚烷基或任选经取代的 $-C_2-C_6$ 亚烯基;

[0104] R^2 是任选经取代的3至10元单环或双环杂芳基, 芳基或杂环基环;

[0105] R^3 和 R^4 各自独立地代表氢或任选经取代的 C_1-C_6 烷基;

[0106] R^5 代表任选经取代的 C_1-C_6 亚烷基或任选经取代的 C_3-C_4 环亚烷基;

[0107] n 是0或1;

[0108] Q^2 代表氢, 卤素, 氰基, 硝基, 羧基, $-SR^7$, $-NR^7R^8$, $-CONR^7R^8$, $-NR^7COR^8$, $-NR^7CONR^8R^{8a}$, $-COR^7$, $-C(O)OR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7SO_2R^8$, $-NR^7SO_2NR^8R^{8a}$, $-NR^7C(O)OR^8$, 任选经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基, 任选经取代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基, 任选经取代的 $-C_2-C_6$ 烯基, 共价键, 氧原子, 硫原子, $-OR^9-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-C(O)O-$, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $CONR^7-C_0-C_3$ 亚烷基-, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^7-C_0-C_3$ 亚烷基-, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^7CO-C_0-C_3$ 亚烷基-, $-NR^7CONR^8-$, $-SO_2NR^7-$, NR^7SO_2- , $-NR^7SO_2NR^8-$, $-NR^7C(O)O-$, $-NR^7C(O)OR^9-$, 任选经取代的 C_1-C_6 亚烷基, 或任选经取代的 $-C_2-C_6$ 亚烯基;

[0109] R^6 是任选经取代的3至10元单环或双环杂芳基, 芳基, 杂环基或环烷基环;

[0110] R^7 , R^8 和 R^{8a} 各自独立地代表氢或任选经取代的 C_1-C_6 烷基;

[0111] R^9 代表任选经取代的 C_1-C_6 亚烷基。

[0112] 在本文描述的全部情况中, X^1 , X^3 和 X^4 各自独立地代表N, $C-Q^1-R^2$ 或 $C-Q^2-(R^6)_n$ 而 X^2 代表N或CH, 其中 X^1 , X^3 和 X^4 之一代表 $C-Q^1-R^2$ 而 X^1 , X^2 , X^3 和 X^4 中不超过两个代表N。稠合至氰基吡咯烷核心的芳族环含有不超过两个氮环原子。

[0113] 在一种实施方式中, X^1 , X^3 和 X^4 各自独立地代表 $C-Q^1-R^2$ 或 $C-Q^2-(R^6)_n$ 而 X^2 代表CH, 其中 X^1 , X^3 和 X^4 之一代表 $C-Q^1-R^2$, 也即稠合的芳族环是取代的苯基。

[0114] 在一种实施方式中, X^1 是氮而 X^3 和 X^4 各自独立地代表 $C-Q^1-R^2$ 或 $C-Q^2-(R^6)_n$ 而 X^2 代表CH, 其中 X^3 和 X^4 之一代表 $C-Q^1-R^2$, 也即稠环是取代的吡啶基。

[0115] 在一种实施方式中, X^2 是氮而 X^1 , X^3 和 X^4 各自独立地代表 $C-Q^1-R^2$ 或 $C-Q^2-(R^6)_n$, 其中 X^1 , X^3 和 X^4 之一代表 $C-Q^1-R^2$, 也即稠环是取代的吡啶基。

[0116] 在一种实施方式中, X^1 和 X^2 各自代表氮而 X^3 和 X^4 各自独立地代表 $C-Q^1-R^2$ 或 $C-Q^2-$

$(R^6)_n$, 其中 X^3 和 X^4 之一代表 $C-Q^1-R^2$, 也即稠环是取代的哒嗪基。

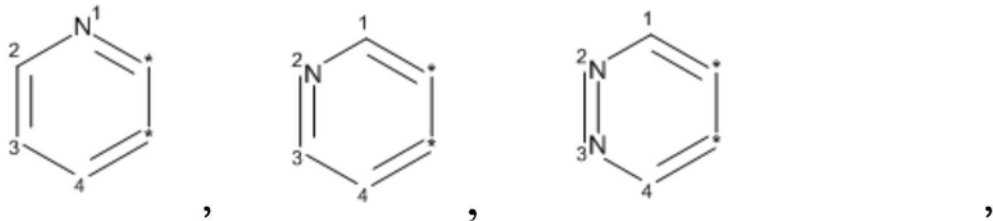
[0117] 在一种实施方式中, X^2 和 X^3 各自代表氮而 X^1 和 X^4 各自独立地代表 $C-Q^1-R^2$ 或 $C-Q^2-(R^6)_n$, 其中 X^1 和 X^4 之一代表 $C-Q^1-R^2$, 也即稠环是取代的哒嗪基。

[0118] 在一种实施方式中, X^1 和 X^3 各自代表氮, X^2 代表CH而 X^4 代表 $C-Q^1-R^2$, 也即稠环是取代的嘧啶基。

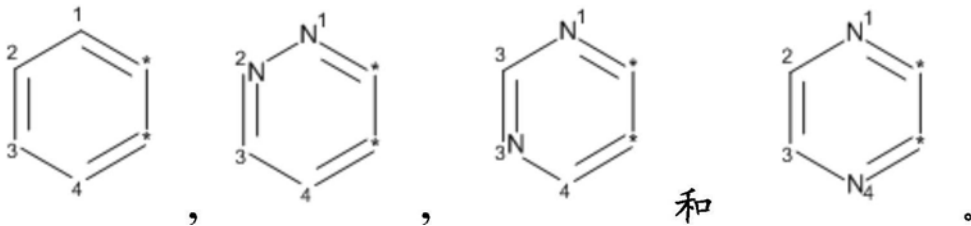
[0119] 在一种实施方式中, X^1 和 X^4 各自代表氮, X^2 代表CH而 X^3 代表 $C-Q^1-R^2$, 也即稠环是取代的吡嗪基。

[0120] 在一种实施方式中, X^1 和 X^3 各自独立地代表 $C-Q^1-R^2$ 或 $C-Q^2-(R^6)_n$ 而 X^2 和 X^4 均是N或均是CH(也即 X^4 代表N或 $C-Q^2-(R^6)_n$, 其中n是0和 Q^2 是氢), 其中 X^1 和 X^3 之一代表 $C-Q^1-R^2$ 。在又一实施方式中, X^1 代表 $C-Q^1-R^2$, X^3 代表 $C-Q^2-(R^6)_n$ 而 X^2 和 X^4 均是N或均是CH。

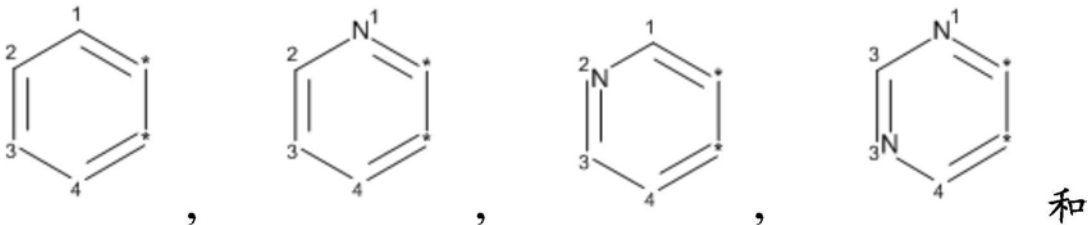
[0121] 稠合的芳族环可以因此选自:



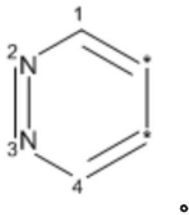
[0122]



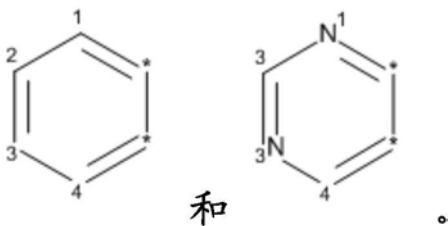
[0123] 尤其是, 稠合的芳族环选自:



[0124]



[0125] 更特别地, 稠合的芳族环选自:



[0126]

[0127] 其中*代表环原子, 其与氰基吡咯烷核心共享以形成9元双环环, 其中该环根据上

述 X^1, X^2, X^3, X^4 的定义取代。芳族环上的编号相应于 X^1, X^2, X^3, X^4 基团的位置,也即数字1、2、3和4分别涉及 X^1, X^2, X^3 和 X^4 ,其中氮或碳环原子根据本文提供的 X^1, X^2, X^3 和 X^4 的定义取代。

[0128] X^1, X^3 和 X^4 之一必须代表 $C-Q^1-R^2$,也即稠合的芳族环必须在碳环原子被下述取代:至少一个杂芳基,芳基或杂环基环。在某些实施方式中, X^1 代表 $C-Q^1-R^2$ 。

[0129] 在本文描述的全部情况中, Q^1 可以选自共价键,氧原子,硫原子, $-OR^5$ -, $-SO$ -, $-SO_2$ -, $-CO$ -, $-C(O)O$ -, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $CONR^3-C_0-C_3$ 亚烷基, C_0-C_3 亚烷基- $NR^3-C_0-C_3$ 亚烷基(例如甲基氨基), $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^3C(O)-C_0-C_3$ 亚烷基, $-NR^3C(O)NR^4$ -, $-SO_2NR^3$ -, NR^3SO_2 -, $-NR^3SO_2NR^4$ -, $-NR^3C(O)O$ -, $-NR^3C(O)OR^5$ -,任选经取代的 $-C_1-C_6$ 亚烷基(例如亚甲基或亚乙基)或任选经取代的 $-C_2-C_6$ 亚烯基(例如乙烯基)。

[0130] R^3 和 R^4 各自独立地代表氢或任选经取代的 C_1-C_6 烷基。例如, R^3 和 R^4 可以各自独立地代表氢, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷基或 C_1-C_2 烷基。烷基可以任选被下述取代:卤素,羟基,硫醇,氰基,氨基,酰胺基,硝基和 SF_5 。

[0131] R^5 代表任选经取代的 C_1-C_6 亚烷基或任选经取代的 C_3-C_4 环亚烷基。例如, R^5 可以代表 C_1-C_6 亚烷基, C_1-C_4 亚烷基, C_1-C_2 亚烷基或 C_3-C_4 环亚烷基。烷基和环亚烷基可以任选被下述取代:卤素,羟基,硫醇,氰基,氨基,酰胺基,硝基和 SF_5 。

[0132] 尤其是, Q^1 可以选自共价键, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $CONR^3-C_0-C_3$ 亚烷基, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^3C(O)-C_0-C_3$ 亚烷基, C_0-C_3 亚烷基- $NR^3-C_0-C_3$ 亚烷基, $-NR^3C(O)R^5$ -,其中 R^3 和 R^4 各自独立地选自氢和 C_1-C_3 烷基,和 R^5 代表 C_1-C_3 亚烷基或 C_3-C_4 环烷基。烷基,亚烷基和环烷基可以是未经取代的或被下述取代:卤素,羟基,硫醇,氰基,氨基,酰胺基,硝基和 SF_5 。在一种实施方式中, Q^1 是共价键。更特别地, Q^1 是共价键。

[0133] 在本文描述的全部情况中, R^2 代表任选经取代的单环或双环5至10元(例如5,6,7,8,9或10元)杂环基,杂芳基或芳基环。

[0134] R^2 可以代表任选经取代的5或6元单环杂环基,杂芳基或芳基环。

[0135] 另选地, R^2 可以代表任选经取代的9或10元双环杂环基,杂芳基或芳基环。

[0136] R^2 可以选自苯基,萘基,蒽基,四氢萘基,吡啶基,吡嗪基,嘧啶基,哒嗪基,呋喃基,噁吩基,吡咯基,噁唑基,噻唑基,吡唑基,四唑基,吡啶基,吡嗪基,异吡啶基,吡啶基,噁吩基,呋喃基,咪唑基,吡唑基,异噁唑基,异噁唑基,噁二唑基,四唑基,噻二唑基,苯并呋喃基,异苯并呋喃基,苯并噁吩基,异苯并噁吩基,苯并咪唑基,苯并噻唑基,苯并噁唑基,萘啶基,蝶啶基,吡嗪基,喹啉基,异喹啉基,噌啉基,酞嗪基,喹啉基,咪唑并吡啶基,吡唑并吡啶基,噻唑并吡啶基,异吡啶基,三嗪基,二氢吡啶基,喹啉基,二氢苯并噁吩基,二氢吡咯并吡啶基,氮杂环丁烷基,吡咯烷基,哌啶基,氮杂环庚烷基,二氮杂环庚烷基,二氢呋喃基(例如2,3-二氢呋喃基,2,5-二氢呋喃基),二氧杂环戊烷基,吗啉基,噁唑烷基,噁嗪烷基,吡啶基,异吡啶基,哌嗪基,四氢呋喃基,硫吗啉基,二氢吡喃基(例如3,4-二氢吡喃基,3,6-二氢吡喃基),高哌嗪基,二噁烷基,六氢嘧啶基,吡唑基,吡唑烷基,4H-喹啉基,奎宁环基,四氢吡喃基,四氢吡啶基,四氢嘧啶基,四氢噁吩基,噻唑烷基,苯并吡喃基,四氢喹啉基,二氢苯并噁吩基,吡咯并吡啶基,二氢异喹啉基,二氢萘啶基,四氢异喹啉基,二氢茚基,四氢异喹啉基,和四氢萘啶基。

[0137] 尤其是, R^2 选自吡咯烷基,苯基,喹啉基,吡唑基,喹啉基,吡咯并吡啶基,噁二唑基,异喹啉基,二氢异喹啉基,四氢异喹啉基,吡啶基,嘧啶基,异噁唑基,吡唑基,噻唑基,二

氢萘啶基, 哌嗪基, 异吡啶基, 四氢萘基, 苯并噁唑基, 吗啉基, 四氢吡喃基, 噻吩基, 呋喃基, 咪唑基, 哌啶基, 吡啶基, 二氢茛基, 四氢异喹啉基, 和四氢萘啶基。更特别地, R^2 是苯基, 苯并噁唑基或苯并哌啶基。甚至更特别地, R^2 可以是苯基。

[0138] 在本文描述的全部情况中, R^2 可以是未经取代的或被一个或多个非环取代基和/或环取代基取代。

[0139] 因此, R^2 可以是未经取代的或被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自: 卤素, 氰基, 氧代, 硝基, 羟基, $-CF_3$, $-SR^{10}$, $-C_1-C_6$ 烷基, $-C_1-C_6$ 烷氧基, $-C_2-C_6$ 烯基, $-C_2-C_6$ 炔基, $-Q^{3a}-R^{12}$, $-Q^{3a}-O-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-S-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-SO-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}CONR^{11}R^{11a}$, $-Q^{3a}-NR^{10}CONR^{11}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}R^{11}$, $-Q^{3a}-NR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-COR^{10}$, $-Q^{3a}-CO-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}COR^{11}$, $-Q^{3a}-NR^{10}CO-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)OR^{11}$, $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)O-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-SO_2R^{10}$, $-Q^{3a}-SO_2-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-CONR^{10}R^{11}$, $-Q^{3a}-CONR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-CO_2R^{10}$, $-Q^{3a}-CO_2-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-SO_2NR^{10}R^{11}$, $-Q^{3a}-SO_2NR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2R^{11}$, $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2NR^{11}R^{11a}$, 和 $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2NR^{11}-Q^{3b}-R^{12}$ 。

[0140] Q^{3a} 和 Q^{3b} 各自独立地代表共价键, 任选经取代的 C_1-C_6 亚烷基或任选经取代的 C_2-C_6 亚烯基。例如, Q^{3a} 和 Q^{3b} 可以各自独立地代表共价键, C_1-C_6 亚烷基, C_1-C_4 亚烷基, C_1-C_2 亚烷基, C_2-C_6 亚烯基或 C_2-C_4 亚烯基。亚烷基和亚烯基可以任选被下述取代: 卤素, 羟基, 硫醇, 氰基, 氨基, 酰胺基, 硝基和 SF_5 。

[0141] R^{10} , R^{11} 和 R^{11a} 各自独立地代表氢或任选经取代的 C_1-C_6 烷基。例如, R^{10} , R^{11} 和 R^{11a} 可以各自独立地代表 C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷基或 C_1-C_2 烷基。烷基可以任选被下述取代: 卤素, 羟基, 硫醇, 氰基, 氨基, 酰胺基, 硝基和 SF_5 。

[0142] R^{12} 代表任选经取代的杂环基, 任选经取代的杂芳基, 任选经取代的芳基, 或任选经取代的环烷基。

[0143] 非环取代基可以选自卤素, 氰基, 氧代, 硝基, 羟基, $-SR^{10}$, $-C_1-C_6$ 烷基, $-C_1-C_6$ 烷氧基, $-C_2-C_6$ 烯基, $-C_2-C_6$ 炔基, $-Q^{3a}-NR^{10}CONR^{11}R^{11a}$, $-Q^{3a}-NR^{10}R^{11}$, $-Q^{3a}-COR^{10}$, $-Q^{3a}-NR^{10}COR^{11}$, $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)OR^{11}$, $-Q^{3a}-SO_2R^{10}$, $-Q^{3a}-CONR^{10}R^{11}$, $-Q^{3a}-CO_2R^{10}$, $-Q^{3a}-SO_2NR^{10}R^{11}$, $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2R^{11}$ 和 $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2NR^{11}R^{11a}$, 其中 Q^{3a} , R^{10} , R^{11} , R^{11a} 和 R^{12} 如前文所定义。

[0144] 除了非环取代基之外, R^2 还或另选地可以被一个或多个尤其是仅一个环取代基取代, 所述环取代基可以选自: $-Q^{3a}-R^{12}$, $-Q^{3a}-O-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-S-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-SO-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}CONR^{11}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-CO-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}CO-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)O-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-SO_2-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-CONR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-CO_2-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-SO_2NR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2-Q^{3b}-R^{12}$, 和 $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2NR^{11}-Q^{3b}-R^{12}$, 其中 Q^{3a} , Q^{3b} , R^{10} , R^{11} 和 R^{12} 如前文所定义。

[0145] R^2 可以被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自: 卤素 (例如氯或氟), 氰基, 氧代, 羟基, C_1-C_6 烷基 (例如丙基、异丁基或叔丁基) 或 C_1-C_2 烷基 (例如甲基或乙基), C_1-C_6 烷氧基 (例如丙氧基) 或 C_1-C_2 烷氧基 (例如甲氧基或乙氧基), $-Q^{3a}-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)OR^{11}$, $-Q^{3a}-COR^{10}$, $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2R^{11}$, $-Q^{3a}-R^{12}$, $-Q^{3a}-O-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-CO-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-CONR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}CO-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-SO_2NR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$ 和 $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)O-Q^{3b}-R^{12}$, 其中 Q^{3a} , Q^{3b} , R^{10} , R^{11} 和 R^{12} 如本文所定义。

[0146] 尤其是, Q^{3a} 选自共价键或任选经取代的 C_1-C_3 亚烷基。

[0147] 尤其是, Q^{3b} 选自共价键或任选经取代的 C_1-C_3 亚烷基。例如, Q^{3b} 选自共价键, C_1-C_3 亚

烷基或 C_1 - C_2 亚烷基,例如亚甲基或亚乙基。亚烷基可以任选被下述取代:卤素,羟基,硫醇,氰基,氨基,酰胺基,硝基和 SF_5 。

[0148] 尤其是 R^{10} , R^{11} 和 R^{11a} 各自独立地代表氢或任选经取代的 C_1 - C_3 烷基(例如亚甲基或亚乙基)。烷基的可选取代基可以选自卤素,羟基,硫醇,氰基,氨基,酰胺基,硝基和 SF_5 。尤其是,可选取代基选自氟和羟基。

[0149] 更特别地, R^2 是未经取代的或被下述取代:卤素,氰基,酰胺基, C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基,其中烷基或烷氧基任选被氟取代。

[0150] R^{12} 可以是任选经取代的3至10元(例如3,4,5,6,7,8,9或10元)单环或双环杂环基,杂芳基,环烷基或芳基环。 R^{12} 可以是3至6元环。另选地, R^{12} 可以是9或10元环。

[0151] 可选取代基可以选自卤素,氰基,氧代,硝基,氨基,羟基,酰胺基, C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_3 烷基, C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_3 烷氧基。尤其是, R^{12} 可以是未经取代的或被下述取代:卤素,酰胺基, C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基,其中烷基或烷氧基任选被卤素取代。

[0152] 尤其是, R^{12} 可以是任选经取代的3至6元单环杂环基,杂芳基,环烷基或芳基环。

[0153] R^{12} 可以选自苯基,吡嗪基,吡啶基,环丙基,哌嗪基,氮杂环丁烷基,吗啉基,噻啶基,咪唑基,吡咯烷基,噁唑烷基,吡唑基和咪唑烷基,全部是任选经取代的。

[0154] 在一种实施方式中, R^2 是未经取代的,一取代的,二取代的或三取代的。尤其是, R^2 是未经取代的,一取代的或二取代的。

[0155] 在某些情况下, R^2 选自苯基,萘基,萘基,四氢萘基,吡啶基,吡嗪基,噻啶基,哒嗪基,呋喃基,噁吩基,吡咯基,噁唑基,噻唑基,吡唑基,四唑基,吡啶基,吡嗪基,异吡啶基,吡啶基,噻吩基,吡啶基,吡嗪基,异噻吩基,异噁唑基,噁二唑基,四唑基,噻二唑基,苯并呋喃基,异苯并呋喃基,苯并噁吩基,异苯并噁吩基,苯并咪唑基,苯并噻唑基,苯并噁唑基,萘啶基,蝶啶基,吡嗪基,喹啉基,异喹啉基,噌啉基,酞嗪基,喹啉基,咪唑并吡啶基,吡啶并吡啶基,噻唑并吡啶基,异吡啶基,三嗪基,二氢吡啶基,喹啉基,二氢苯并噁唑基,二氢吡咯并吡啶基,氮杂环丁烷基,吡咯烷基,哌啶基,氮杂环庚烷基,二氮杂环庚烷基,二氢呋喃基(例如2,3-二氢呋喃基,2,5-二氢呋喃基),二氧杂环戊烷基,吗啉基,噁唑烷基,噁唑烷基,吡啶基,异吡啶基,哌嗪基,四氢呋喃基,硫吗啉基,二氢吡喃基(例如3,4-二氢吡喃基,3,6-二氢吡喃基),高哌嗪基,二噁烷基,六氢噻啶基,吡啶基,吡啶基,4H-喹啉基,奎宁环基,四氢吡喃基,四氢吡啶基,四氢噻啶基,四氢噁吩基,噻唑烷基,苯并吡喃基,四氢喹啉基,二氢苯并噁唑基,吡咯并吡啶基,二氢萘啶基,二氢异喹啉基和四氢异喹啉基,其是未经取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自:卤素,氰基,氧代,硝基,羟基, $-SR^{10}$, $-C_1$ - C_6 烷基, $-C_1$ - C_6 烷氧基, $-C_2$ - C_6 烯基, $-C_2$ - C_6 炔基, $-Q^{3a}-R^{12}$, $-Q^{3a}-O-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-S-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-SO-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}CONR^{11}R^{11a}$, $-Q^{3a}-NR^{10}CONR^{11}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}R^{11}$, $-Q^{3a}-NR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-COR^{10}$, $-Q^{3a}-CO-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}COR^{11}$, $-Q^{3a}-NR^{10}CO-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)OR^{11}$, $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)O-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-SO_2R^{10}$, $-Q^{3a}-SO_2-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-CONR^{10}R^{11}$, $-Q^{3a}-CONR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-CO_2R^{10}$, $-Q^{3a}-CO_2-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-SO_2NR^{10}R^{11}$, $-Q^{3a}-SO_2NR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2R^{11}$, $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2NR^{11}R^{11a}$ 和 $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2NR^{11}-Q^{3b}-R^{12}$;其中 Q^{3a} 和 Q^{3b} 独立地代表共价键,任选经取代的 C_1 - C_6 亚烷基或任选经取代的 C_2 - C_6 亚烯基; R^{10} , R^{11} 和 R^{11a} 各自独立地代表氢或任选经取代的 C_1 - C_6 烷基;和 R^{12} 代表任选经取代的杂环基,任选经取代的杂芳基,任选经取代的芳基,或任选经取代的环烷基。

[0156] R^2 可以代表环,选自吡咯烷基,苯基,喹啉基,吡啶基,喹啉基,吡咯并吡啶基,噁二唑基,异喹啉基,二氢异喹啉基,四氢异喹啉基,吡啶基,嘧啶基,异噁唑基,吡啶基,噻唑基,二氢萘啶基,哌嗪基,异吡啶基,四氢萘基,苯并噁唑基,吗啉基,四氢吡喃基,噻吩基,呋喃基,咪唑基和哌啶基,其可以是未经取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自:卤素,氰基,氧代,硝基,羟基, $-SR^{10}$, $-C_1-C_6$ 烷基, $-C_1-C_6$ 烷氧基, $-C_2-C_6$ 烯基, $-C_2-C_6$ 炔基, $-Q^{3a}-R^{12}$, $-Q^{3a}-O-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-S-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-SO-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}CONR^{11}R^{11a}$, $-Q^{3a}-NR^{10}CONR^{11}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}R^{11}$, $-Q^{3a}-NR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-COR^{10}$, $-Q^{3a}-CO-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}COR^{11}$, $-Q^{3a}-NR^{10}CO-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)OR^{11}$, $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)O-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-SO_2R^{10}$, $-Q^{3a}-SO_2-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-CONR^{10}R^{11}$, $-Q^{3a}-CONR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-CO_2R^{10}$, $-Q^{3a}-CO_2-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-SO_2NR^{10}R^{11}$, $-Q^{3a}-SO_2NR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2R^{11}$, $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2NR^{11}R^{11a}$, 和 $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2NR^{11}-Q^{3b}-R^{12}$;其中 Q^{3a} 和 Q^{3b} 独立地代表共价键,任选经取代的 C_1-C_6 亚烷基或任选经取代的 C_2-C_6 亚烯基; R^{10} , R^{11} 和 R^{11a} 各自独立地代表氢或任选经取代的 C_1-C_6 烷基;和 R^{12} 代表任选经取代的杂环基,任选经取代的杂芳基,任选经取代的芳基,或任选经取代的环烷基。

[0157] R^2 可以代表环,选自吡咯烷基,苯基,喹啉基,吡啶基,喹啉基,吡咯并吡啶基,噁二唑基,异喹啉基,二氢异喹啉基,四氢异喹啉基,吡啶基,嘧啶基,异噁唑基,吡啶基,噻唑基,二氢萘啶基,噻吩基,哌嗪基,异吡啶基,四氢萘基,苯并噁唑基,吗啉基,四氢吡喃基,呋喃基,咪唑基和哌啶基,其可以未经取代的或被一个或多个(例如1、2或3个)取代基取代,所述取代基选自:卤素,氰基,氧代,羟基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, $-Q^{3a}-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)OR^{11}$, $-Q^{3a}-COR^{10}$, $-Q^{3a}-NR^{10}SO_2R^{11}$, $-Q^{3a}-R^{12}$, $-Q^{3a}-O-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-CO-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-CONR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-NR^{10}CO-Q^{3b}-R^{12}$, $-Q^{3a}-SO_2NR^{10}-Q^{3b}-R^{12}$ 和 $-Q^{3a}-NR^{10}C(O)O-Q^{3b}-R^{12}$,其中 Q^{3a} , Q^{3b} , R^{10} , R^{11} 和 R^{12} 如本文所定义。

[0158] 在本文描述的全部情况中, Q^2 代表氢,卤素,氰基,硝基,羟基, $-SR^7$, $-NR^7R^8$, $-CONR^7R^8$, $-NR^7COR^8$, $-NR^7CONR^8R^{8a}$, $-COR^7$, $-C(O)OR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7SO_2R^8$, $-NR^7SO_2NR^8R^{8a}$, $-NR^7C(O)OR^8$, 任选经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基, 任选经取代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基, 任选经取代的 $-C_2-C_6$ 烯基, 共价键, 氧原子, 硫原子, $-OR^9$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-C(O)O-$, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $CONR^7-C_0-C_3$ 亚烷基, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^7-C_0-C_3$ 亚烷基, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^7CO-C_0-C_3$ 亚烷基, $-NR^7CONR^8-$, $-SO_2NR^7-$, NR^7SO_2- , $-NR^7SO_2NR^8-$, $-NR^7C(O)O-$, $-NR^7C(O)OR^9$, 任选经取代的 C_1-C_6 亚烷基, 或任选经取代的 $-C_2-C_6$ 亚烯基, 其中 R^7 , R^8 和 R^{8a} 各自独立地代表氢或任选经取代的 C_1-C_6 烷基, R^9 代表任选经取代的 C_1-C_6 亚烷基。

[0159] 尤其是, Q^2 代表卤素, 任选经取代的 $-C_1-C_6$ 烷基, $-C(O)OR^7$, $-NR^7COR^8$, $-NR^7SO_2R^8$, $-NR^7R^8$, 共价键, $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^7-C_0-C_3$ 亚烷基和 $-C_0-C_3$ 亚烷基- $NR^7CO-C_0-C_3$ 亚烷基, 其中 R^7 和 R^8 各自独立地代表氢或任选经取代的 C_1-C_6 烷基。

[0160] 尤其是 R^7 和 R^8 各自独立地代表氢或 C_1-C_3 烷基。烷基的可选取代基可以选自卤素, 羟基, 硫醇, 氰基, 氨基, 酰胺基, 硝基和 SF_5 。尤其是, 任选地取代基可以选自羟基和酰胺基。

[0161] 在 n 是1的情况下, R^6 代表任选经取代的3至10元(例如3, 4, 5, 6, 7, 8, 9或10元)单环或双环杂环基, 环烷基, 杂芳基或芳基环(在 n 是0的情况下, Q^2 存在而 R^6 不存在)。

[0162] R^6 可以代表任选经取代的5或6元单环杂环基, 杂芳基或芳基环。

[0163] 另选地, R^6 可以代表任选经取代的9或10元双环杂环基, 杂芳基或芳基环。

[0164] R^6 可以选自环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,环辛基,十氢萘基,苯基,萘基,蒽基,四氢萘基,吡啶基,吡嗪基,嘧啶基,哒嗪基,咪唑基,噻吩基,吡咯基,噁唑基,噻唑基,吡唑基,四唑基,吡啶基,吡嗪基,异吡啶基,吡啶啉基,嘌呤基,咪唑基,吡唑基,异噻唑基,异噁唑基,噁二唑基,四唑基,噻二唑基,苯并咪唑基,异苯并咪唑基,苯并噻吩基,异苯并噻吩基,苯并咪唑基,苯并噻唑基,苯并噁唑基,萘啶基,蝶啶基,吡嗪基,喹啉基,异喹啉基,噌啉基,酞嗪基,喹啉基,咪唑并吡啶基,吡唑并吡啶基,噻唑并吡啶基,异吡啶啉基,三嗪基,二氢吡啶基,喹啉基,二氢苯并噁唑基,二氢吡咯并吡啶基,氮杂环丁烷基,吡咯烷基,哌啶基,氮杂环庚烷基,二氮杂环庚烷基,二氢咪唑基(例如2,3-二氢咪唑基,2,5-二氢咪唑基),二氧杂环戊烷基,吗啉基,噁唑烷基,噁嗪烷基,吡啶啉基,异吡啶啉基,哌嗪基,四氢咪唑基,硫吗啉基,二氢吡喃基(例如3,4-二氢吡喃基,3,6-二氢吡喃基),高哌嗪基,二噁烷基,六氢嘧啶基,吡唑啉基,吡唑烷基,4H-喹啉基,奎宁环基,四氢吡喃基,四氢吡啶基,四氢嘧啶基,四氢噻吩基,噻唑烷基,苯并吡喃基,四氢喹啉基,二氢苯并噁唑基,吡咯并吡啶基,二氢萘啶基,二氢异喹啉基和四氢异喹啉基。

[0165] 尤其是, R^6 选自苯基,噁二唑基,吡唑基,哌啶基,吗啉基,吡啶基,吡咯烷基,四氢吡喃基,噻吩基,四氢异喹啉基,二氢萘啶基,异噁唑基,异喹啉基,嘧啶基,四氢萘基,噻唑基,环己基,咪唑基和咪唑基。

[0166] 在 R^2 是苯基和 n 是1的情况下, R^6 可以是5或6元环烷基,杂环基,杂芳基或芳基环。

[0167] 尤其是,在 R^2 是苯基和 n 是1的情况下, R^6 可以选自噁二唑基,吡唑基,哌啶基,吗啉基,吡啶基,吡咯烷基,四氢吡喃基,噻吩基,四氢异喹啉基,哌嗪基,嘧啶基,苯基,噻唑基,环己基,咪唑基和咪唑基。

[0168] 在本文描述的全部情况中, R^6 可以是5或6元杂环基或杂芳基环。 R^6 可以选自吡唑基,哌啶基,吗啉基,吡咯烷基,四氢吡喃基和哌嗪基。

[0169] 在本文描述的全部情况中, R^6 可以是未经取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自:卤素,氰基,氧代,硝基,羟基, $-SR^{13}$, $-C_1-C_6$ 烷基, $-C_1-C_6$ 烷氧基, $-C_2-C_6$ 烯基, $-C_2-C_6$ 炔基, $-Q^{4a}-R^{15}$, $-Q^{4a}-O-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-S-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-SO-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-NR^{13}CONR^{14}R^{14b}$, $-Q^{4a}-NR^{13}CONR^{14}-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-NR^{13}R^{14}$, $-Q^{4a}-NR^{13}-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-COR^{13}$, $-Q^{4a}-CO-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-NR^{13}COR^{14}$, $-Q^{4a}-NR^{13}CO-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-Q^{4a}-NR^{13}C(O)O-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-SO_2R^{13}$, $-Q^{4a}-SO_2-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-CONR^{13}R^{14}$, $-Q^{4a}-CONR^{13}-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-CO_2R^{13}$, $-Q^{4a}-CO_2-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-Q^{4a}-SO_2NR^{13}-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-NR^{13}SO_2R^{14}$, $-Q^{4a}-NR^{13}SO_2-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-NR^{13}SO_2NR^{14}R^{14b}$ 和 $-Q^{4a}-NR^{13}SO_2NR^{14}-Q^{4b}-R^{15}$ 。

[0170] Q^{4a} 和 Q^{4b} 独立地代表共价键,任选经取代的 C_1-C_6 亚烷基或任选经取代的 C_2-C_6 亚烯基。例如, Q^{4a} 和 Q^{4b} 可以独立地代表共价键, C_1-C_6 亚烷基, C_1-C_4 亚烷基, C_1-C_2 亚烷基, C_2-C_6 亚烯基或 C_2-C_4 亚烯基。亚烷基和亚烯基可以被下述取代:卤素,羟基,硫醇,氰基,氨基,酰胺基,硝基和 SF_5 。

[0171] R^{13} , R^{14} 和 R^{14a} 各自独立地代表氢或任选经取代的 C_1-C_6 烷基。例如, R^{13} , R^{14} 和 R^{14a} 可以各自独立地代表氢, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷基或 C_1-C_2 烷基。烷基可以任选被下述取代:卤素,羟基,硫醇,氰基,氨基,酰胺基,硝基和 SF_5 。

[0172] R^{15} 代表任选经取代的杂环基,任选经取代的杂芳基,任选经取代的芳基,或任选经取代的环烷基。

[0173] 尤其是, R^6 可以被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自: 卤素 (例如氯或氟), 氰基, 氧代, 羟基, C_1-C_6 烷基 (例如丙基, 异丁基或叔丁基) 或 C_1-C_2 烷基 (例如甲基或乙基), C_1-C_6 烷氧基 (例如丙氧基) 或 C_1-C_2 烷氧基 (例如甲氧基或乙氧基), $-Q^{4a}-CONR^{13}R^{14}$, $-Q^{4a}-COR^{13}$ 和 $-Q^{4a}-R^{15}$, 其中 Q^{4a} , R^{13} , R^{14} 和 R^{15} 如本文所定义。

[0174] 尤其是, Q^{4a} 是共价键。

[0175] 尤其是 R^{13} , R^{14} 和 R^{14a} 各自独立地代表氢或任选经取代的 C_1-C_3 烷基。烷基的可选取代基可以选自卤素, 羟基, 硫醇, 氰基, 氨基, 硝基和 SF_5 。

[0176] R^{15} 可以是任选经取代的 3 至 10 元 (例如 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10 元) 单环或双环杂环基, 杂芳基, 环烷基或芳基环。 R^{15} 可以是 3 至 6 元环。另选地, R^{15} 可以是 9 或 10 元环。

[0177] 可选取代基可以选自卤素, 氰基, 氧代, 硝基, 氨基, 羟基, 酰胺基, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_3 烷基, C_1-C_6 烷氧基或 C_1-C_3 烷氧基。尤其是, R^{12} 可以是未经取代的或被下述取代: 卤素, 酰胺基, C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基, 其中烷基或烷氧基任选被卤素取代。

[0178] 尤其是, R^{15} 可以是任选经取代的 3 至 6 元单环杂环基, 杂芳基, 环烷基或芳基环。

[0179] R^{12} 可以是未经取代的或取代的苯基。

[0180] 在一种实施方式中, R^6 是未经取代的, 一取代的, 二取代的或三取代的。尤其是 R^6 是未经取代的, 一取代的或二取代的。

[0181] 在某些情况下, R^6 选自环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基, 环辛基, 十氢萘基, 苯基, 萘基, 萘基, 四氢萘基, 吡啶基, 吡嗪基, 嘧啶基, 哒嗪基, 呋喃基, 噻吩基, 吡咯基, 噁唑基, 噻唑基, 吡唑基, 四唑基, 吡啶基, 吡嗪基, 异吡啶基, 吡啶啉基, 嘌呤基, 咪唑基, 咪唑基, 异噁唑基, 异噁唑基, 噁二唑基, 四唑基, 噻二唑基, 苯并呋喃基, 异苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 异苯并噻吩基, 苯并咪唑基, 苯并噻唑基, 苯并噁唑基, 萘啶基, 蝶啶基, 吡嗪基, 喹啉基, 异喹啉基, 噌啉基, 酞嗪基, 喹啉基, 咪唑并吡啶基, 吡唑并吡啶基, 噻唑并吡啶基, 异吡啶啉基, 三嗪基, 二氢吡啶基, 喹啉基, 二氢苯并噁唑基, 二氢吡咯并吡啶基, 氮杂环丁烷基, 吡咯烷基, 哌啶基, 氮杂环庚烷基, 二氮杂环庚烷基, 二氢呋喃基 (例如 2, 3-二氢呋喃基, 2, 5-二氢呋喃基), 二氧杂环戊烷基, 吗啉基, 噁唑烷基, 噁唑烷基, 吡啶啉基, 异吡啶啉基, 哌嗪基, 四氢呋喃基, 硫吗啉基, 二氢吡喃基 (例如 3, 4-二氢吡喃基, 3, 6-二氢吡喃基), 高哌嗪基, 二噁烷基, 六氢嘧啶基, 吡唑啉基, 吡唑烷基, 4H-喹啉基, 奎宁环基, 四氢吡喃基, 四氢吡啶基, 四氢嘧啶基, 四氢噻吩基, 噻唑烷基, 苯并吡喃基, 四氢喹啉基, 二氢苯并噁唑基, 吡咯并吡啶基, 二氢萘啶基, 二氢异喹啉基和四氢异喹啉基, 其是未经取代的或被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自: 卤素, 氰基, 氧代, 硝基, 羟基, $-SR^{13}$, $-C_1-C_6$ 烷基, $-C_1-C_6$ 烷氧基, $-C_2-C_6$ 烯基, $-C_2-C_6$ 炔基, $-Q^{4a}-R^{15}$, $-Q^{4a}-O-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-S-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-SO-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-NR^{13}CONR^{14}R^{14b}$, $-Q^{4a}-NR^{13}CONR^{14}-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-NR^{13}R^{14}$, $-Q^{4a}-NR^{13}-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-COR^{13}$, $-Q^{4a}-CO-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-NR^{13}COR^{14}$, $-Q^{4a}-NR^{13}CO-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-Q^{4a}-NR^{13}C(O)O-Q^{4b}-R^{14}$, $-Q^{4a}-SO_2R^{13}$, $-Q^{4a}-SO_2-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-CONR^{13}R^{14}$, $-Q^{4a}-CONR^{13}-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-CO_2R^{13}$, $-Q^{4a}-CO_2-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-Q^{4a}-SO_2NR^{13}-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-NR^{13}SO_2R^{14}$, $-Q^{4a}-NR^{13}SO_2-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-NR^{13}SO_2NR^{14}R^{14b}$ 和 $-Q^{4a}-NR^{13}SO_2NR^{14}-Q^{4b}-R^{15}$; 其中 Q^{4a} 和 Q^{4b} 独立地代表共价键, 任选经取代的 C_1-C_6 亚烷基或任选经取代的 C_2-C_6 亚烯基; R^{13} , R^{14} 和 R^{14a} 各自独立地代表氢或任选经取代的 C_1-C_6 烷基; 和 R^{15} 代表任选经取代的杂环基, 任选经取代的杂芳基, 任选经取代的芳基, 或任选经取代的环烷基。

[0182] R^6 可以代表环,选自苯基,噁二唑基,吡唑基,哌啶基,吗啉基,吡啶基,吡咯烷基,四氢吡喃基,噻吩基,四氢异喹啉基,二氢萘啶基,异噁唑基,异喹啉基,噻啶基,四氢萘基,噻唑基,环己基,呋喃基和咪唑基,其可以是未经取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自:卤素,氰基,氧代,硝基,羟基, $-SR^{13}$, $-C_1-C_6$ 烷基, $-C_1-C_6$ 烷氧基, $-C_2-C_6$ 烯基, $-C_2-C_6$ 炔基, $-Q^{4a}-R^{15}$, $-Q^{4a}-O-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-S-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-SO-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-NR^{13}CONR^{14}R^{14b}$, $-Q^{4a}-NR^{13}CONR^{14}-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-NR^{13}R^{14}$, $-Q^{4a}-NR^{13}-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-COR^{13}$, $-Q^{4a}-CO-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-NR^{13}COR^{14}$, $-Q^{4a}-NR^{13}CO-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-Q^{4a}-NR^{13}C(O)O-Q^{4b}-R^{14}$, $-Q^{4a}-SO_2R^{13}$, $-Q^{4a}-SO_2-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-CONR^{13}R^{14}$, $-Q^{4a}-CONR^{13}-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-CO_2R^{13}$, $-Q^{4a}-CO_2-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-Q^{4a}-SO_2NR^{13}-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-NR^{13}SO_2R^{14}$, $-Q^{4a}-NR^{13}SO_2-Q^{4b}-R^{15}$, $-Q^{4a}-NR^{13}SO_2NR^{14}R^{14b}$ 和 $-Q^{4a}-NR^{13}SO_2NR^{14}-Q^{4b}-R^{15}$;其中 Q^{4a} 和 Q^{4b} 独立地代表共价键,任选经取代的 C_1-C_6 亚烷基或任选经取代的 C_2-C_6 亚烯基; R^{13} , R^{14} 和 R^{14a} 各自独立地代表氢或任选经取代的 C_1-C_6 烷基;和 R^{15} 代表任选经取代的杂环基,任选经取代的杂芳基,任选经取代的芳基,或任选经取代的环烷基。

[0183] R^6 可以代表环,选自苯基,噁二唑基,吡唑基,哌啶基,吗啉基,吡啶基,吡咯烷基,四氢吡喃基,噻吩基,四氢异喹啉基,二氢萘啶基,异噁唑基,异喹啉基,噻啶基,四氢萘基,噻唑基,环己基,呋喃基和咪唑基,其可以未经取代的或被一个或多个(例如1、2或3个)取代基取代,所述取代基选自:卤素,氰基,氧代,羟基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, $-Q^{4a}-CONR^{13}R^{14}$, $-Q^{4a}-COR^{13}$ 和 $-Q^{4a}-R^{15}$,其中 Q^{4a} 代表共价键。 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自氢和任选经取代的 C_1-C_3 烷基和 R^{15} 代表任选经取代的3至10元单环或双环杂环基,杂芳基,环烷基或芳基环。

[0184] 本发明还涉及式I化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

[0185] R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 和 R^{1d} 各自独立地代表氢或任选经取代的 C_1-C_6 烷基;

[0186] X^1 和 X^3 各自独立地代表 $C-Q^1-R^2$ 或 $C-Q^2-(R^6)_n$ 而 X^2 和 X^4 均是N或均是CH,其中 X^1 和 X^3 之一代表 $C-Q^1-R^2$;

[0187] n 是0或1;和

[0188] Q^1 , Q^2 , R^2 和 R^6 如本文所定义。

[0189] 尤其是, X^1 代表 $C-Q^1-R^2$, X^3 代表 $C-Q^2-(R^6)_n$ 而 X^2 和 X^4 均是N或均是CH。

[0190] 本发明还涉及式I化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

[0191] R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 和 R^{1d} 各自独立地代表氢;

[0192] X^1 和 X^3 各自独立地代表 $C-Q^1-R^2$ 或 $C-Q^2-(R^6)_n$ 而 X^2 和 X^4 均是N或均是CH,其中 X^1 和 X^3 之一代表 $C-Q^1-R^2$;

[0193] Q^1 代表共价键;

[0194] R^2 是任选经取代的5至10元单环或双环杂环基,杂芳基或芳基环;

[0195] n 是0或1;和

[0196] Q^2 和 R^6 如本文所定义。

[0197] 尤其是, X^1 代表 $C-Q^1-R^2$, X^3 代表 $C-Q^2-(R^6)_n$ 而 X^2 和 X^4 均是N或均是CH。

[0198] R^2 可以是未经取代的或被非环取代基取代。

[0199] 本发明还涉及式I化合物或其药物可接受的盐,其中:

[0200] R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 和 R^{1d} 各自独立地代表氢;

[0201] X^1 代表 $C-Q^1-R^2$, X^3 代表 $C-Q^2-(R^6)_n$ 而 X^2 和 X^4 均是N或均是CH;

- [0202] Q^1 代表共价键；
- [0203] R^2 是任选经取代的5至10元单环或双环杂环基，杂芳基或芳基环，选自苯基，苯并噁唑基和哌啶基；
- [0204] n 是0或1；
- [0205] Q^2 和 R^6 如本文所定义。
- [0206] R^2 可以是未经取代的或被非环取代基取代。
- [0207] 尤其是， Q^2 代表氢，卤素， $-NRC(O)R^7$ ，共价键， $-C_0-C_3-NH-$ 或 $-NHC(O)-$ ，其中 R 代表氢或 C_1-C_6 烷基，任选被下述取代：卤素，羟基，硫醇，氰基，氨基，硝基或 SF_5 ，尤其是氨基。
- [0208] 尤其是， R^6 是5或6元杂环基或杂芳基环。 R^6 可以选自吡唑基，哌啶基，吗啉基，吡咯烷基，四氢吡喃基和哌嗪基。
- [0209] 新式I化合物的实例包括：
- [0210] 5-氰基-2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺；
- [0211] 5-氯-2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺；
- [0212] 2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-5-甲基苯甲酰胺；
- [0213] 4-(2-(氮杂环丁烷-1-羰基)-4-氰基苯基)异吲哚啉-2-腈；
- [0214] 6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈；
- [0215] 4-苯基异吲哚啉-2-腈；
- [0216] 4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异吲哚啉-2-腈；
- [0217] 4-(喹啉-3-基)异吲哚啉-2-腈；
- [0218] 4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-腈；
- [0219] 4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)异吲哚啉-2-腈；
- [0220] 4-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)异吲哚啉-2-腈；
- [0221] 4-(邻-甲苯基)异吲哚啉-2-腈；
- [0222] 4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-腈；
- [0223] 4-(1-甲基哌啶-4-基)异吲哚啉-2-腈；
- [0224] N-苄基-3-(6-氰基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)苯甲酰胺；
- [0225] 4-(4-氯苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-腈；
- [0226] 4-(4-甲氧基苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-腈；
- [0227] 4-(3-氯苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-腈；
- [0228] 4-苯基-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-腈；
- [0229] 6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈；
- [0230] 4-(喹啉-2-基氨基)异吲哚啉-2-腈；
- [0231] 3-((2-氰基异吲哚啉-4-基)氨基)-N-甲基异喹啉-6-甲酰胺；
- [0232] N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)烟酰胺；
- [0233] 2-(6-乙酰氨基-2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺；
- [0234] (R)-N-(2-氰基-7-(3-氟苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺；
- [0235] (R)-N-(2-氰基-7-(4-氟苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺；
- [0236] (R)-N-(2-氰基-7-(3-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺；
- [0237] (R)-N-(2-氰基-7-(4-氟苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺；

- [0238] (R)-N-(2-氰基-7-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺;
- [0239] (R)-N-(2-氰基-7-(3-(甲基氨基甲酰基)苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺;
- [0240] (R)-N-(2-氰基-7-(3-甲氧基苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺;
- [0241] (R)-N-(2-氰基-7-(4-甲氧基苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺;
- [0242] (R)-N-(7-(4-氯苯基)-2-氰基异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺;
- [0243] (R)-N-(7-(3-氯苯基)-2-氰基异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺;
- [0244] (R)-N-(2-氰基-7-(2-甲基苯并[d]噁唑-6-基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺;
- [0245] N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺;
- [0246] (S)-N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺;
- [0247] (R)-N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺;
- [0248] N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺;
- [0249] 4-苄基-N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)吗啉-2-甲酰胺;
- [0250] N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-3-(吡啶-3-基)丙酰胺;
- [0251] N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-5-氧代吡咯烷-3-甲酰胺;
- [0252] N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-1-甲基吡咯烷-3-甲酰胺;
- [0253] N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-1-甲基-6-氧代哌啶-3-甲酰胺;
- [0254] 1-乙酰基-N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)哌啶-3-甲酰胺;
- [0255] N1-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-N4,N4-二甲基琥珀酰胺;
- [0256] 1-乙酰基-N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲酰胺;
- [0257] N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-4-甲酰胺;
- [0258] N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺;
- [0259] N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺;
- [0260] N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)四氢-2H-噻喃-4-甲酰胺1,1-二氧化物;
- [0261] N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-甲酰胺;
- [0262] N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-4-甲基吗啉-2-甲酰胺;
- [0263] N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-4-乙基吗啉-2-甲酰胺;
- [0264] N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-4-异丙基吗啉-2-甲酰胺;
- [0265] N-(7-(2-氨基甲酰基苯基)-2-氰基异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺;
- [0266] N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)乙酰胺;
- [0267] N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-N-甲基乙酰胺;
- [0268] N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-N,1-二甲基哌啶-3-甲酰胺;
- [0269] N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-4-甲基哌啶-1-甲酰胺;
- [0270] N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)甲烷磺酰胺;
- [0271] N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)哌啶-3-甲酰胺;
- [0272] N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲酰胺;
- [0273] 6-(((1-甲基哌啶-3-基)甲基)氨基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈;

- [0274] 4-(2-氯-4-氰基苯基)异吲哚啉-2-腈;
- [0275] 4-(4-氰基-2-甲基苯基)异吲哚啉-2-腈;
- [0276] 4-(4-氰基-2,6-二甲基苯基)异吲哚啉-2-腈;
- [0277] 3-氧代-[4,4'-联异吲哚啉]-2'-腈;
- [0278] 4-(1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)异吲哚啉-2-腈;
- [0279] (R)-4-(2-(1-羟基乙基)苯基)异吲哚啉-2-腈;
- [0280] (S)-4-(2-(1-羟基乙基)苯基)异吲哚啉-2-腈;
- [0281] 4-(2-氰基异吲哚啉-4-基)异苯二甲腈;
- [0282] N-苄基-3-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺;
- [0283] 3-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-N-(1-苯基乙基)苯甲酰胺;
- [0284] 3-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-N-苄基苯甲酰胺;
- [0285] (R)-3-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-N-(1-苯基乙基)苯甲酰胺;
- [0286] N-(2-氨基乙基)-2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺;
- [0287] 4-(2-(哌嗪-1-羰基)苯基)异吲哚啉-2-腈;
- [0288] N-苄基-4-(2-氰基异吲哚啉-4-基)吡啶酰胺;
- [0289] N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-3-(环丙烷羧酰胺基)苯甲酰胺;
- [0290] N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-4-(吡啶-3-基)苯甲酰胺;
- [0291] N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-4-(吡啶-4-基)苯甲酰胺;
- [0292] N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-3-(邻-甲苯基)-1H-吡唑-5-甲酰胺;
- [0293] N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-2-苯基噻唑-4-甲酰胺;
- [0294] N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺;
- [0295] N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-5-(吡嗪-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺;
- [0296] 1-苄基-N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺
- [0297] N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-4-(甲氧基甲基)苯甲酰胺;
- [0298] (3-((2-氰基异吲哚啉-4-基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸甲酯;
- [0299] 3-苯甲酰氨基-N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺;
- [0300] (4-((2-氰基异吲哚啉-4-基)氨基甲酰基)苄基)氨基甲酸苄酯;
- [0301] N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-4-(N-苄基氨磺酰基)苯甲酰胺;
- [0302] N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-5-吗啉代噻吩-2-甲酰胺;
- [0303] N-(2-氰基异吲哚啉-5-基)-1-甲基吡咯烷-3-甲酰胺;
- [0304] N-苄基-2-氰基异吲哚啉-4-甲酰胺;
- [0305] N-(2-氰基-4-苄基异吲哚啉-5-基)乙酰胺;
- [0306] 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-苄基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]哒嗪-6-腈;
- [0307] 2-氰基-7-苄基异吲哚啉-5-羧酸甲酯;
- [0308] 4-(4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0309] 4-(异吲哚啉-2-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0310] 4-(4-(吡啶-3-基氧基)哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0311] 4-(4-(3-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0312] 2-((1-(6-氰基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基)氧基)苯甲

酰胺；

[0313] N-(6-氰基-4-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酰胺；

[0314] N-(6-氰基-4-(3-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酰胺；

[0315] N-(6-氰基-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)

乙酰胺；

[0316] N-(6-氰基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)

乙酰胺；

[0317] N-(3-(2-乙酰氨基-6-氰基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)苯基)乙酰胺；

胺；

[0318] N-(6-氰基-4-(3-(甲基磺酰氨基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酰胺；

[0319] 2-(((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈；

[0320] 4-苯基-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈；

[0321] 2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈；

[0322] 4-苯基-2-((嘧啶-2-基甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈；

[0323] 4-苯基-2-((2-(吡啶-2-基)乙基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈；

[0324] 4-苯基-2-((1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈；

[0325] 4-苯基-2-(苯基氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈；

[0326] 4-苯基-2-((吡啶-2-基甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈；

[0327] 4-苯基-2-((吡啶-3-基甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈；

[0328] 4-苯基-2-((噻唑-5-基甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈；

[0329] 2-((2-羟基乙基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈；

[0330] 2-((呋喃-2-基甲基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈；

[0331] 2-((3-(1H-咪唑-1-基)丙基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈；

[0332] 2-(6-氰基-2-(乙基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)苯甲酰胺；

[0333] 2-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈；

[0334] 2-(((1-甲基哌啶-3-基)甲基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈；

[0335] 2-(((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈；

[0336] 2-(((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈；

- [0337] N-(6-氰基-4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酰胺;
- [0338] N-(6-氰基-4-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-3-甲酰胺;
- [0339] 2-(4-甲氧基苯基)-4-(吡咯烷-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0340] 1-(6-氰基-2-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-2-甲酰胺;
- [0341] 2-((6-氰基-2-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)乙酰胺;
- [0342] 1-(6-氰基-2-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺;
- [0343] 2-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(吡咯烷-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0344] 2-(2-甲氧基苯基)-4-(吡咯烷-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0345] 2-(3-甲氧基苯基)-4-(吡咯烷-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0346] 2-(吡啶-3-基)-4-(吡咯烷-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0347] 2-(6-氰基-4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯甲酰胺;
- [0348] 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0349] 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(2-甲氧基苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0350] 2-(3-氰基苯基)-4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0351] 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0352] 1-(6-氰基-2-(邻-甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-2-甲酰胺;
- [0353] 1-(6-氰基-2-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-2-甲酰胺;
- [0354] 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(1H-吡唑-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0355] 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0356] 4-(5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)-2-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0357] N-(6-氰基-4-(吡咯烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酰胺;
- [0358] 2-氯-4-(4-氟苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0359] 2-氯-4-(2-氟苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0360] 4-(4-氟苯基)-2-甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0361] (R)-2-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]

嘧啶-6-腈；

[0362] (S)-2-(((4-甲基咪啉-2-基)甲基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]

嘧啶-6-腈；

[0363] 2-氯-6-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺；

[0364] 4-(2-(吡咯烷-1-羰基)苯基)异吲哚啉-2-腈；

[0365] 5-氰基-2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-4-甲基苯甲酰胺；

[0366] 2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺；

[0367] 2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-5-氟苯甲酰胺；

[0368] 4-(2-乙酰基苯基)异吲哚啉-2-腈；

[0369] 2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-N-甲基苯磺酰胺；

[0370] 2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯磺酰胺；

[0371] 4-(2-(甲磺酰基)苯基)异吲哚啉-2-腈；

[0372] (R)-N-(2-氰基-7-(吡啶-4-基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺；

[0373] (R)-N-(2-氰基-7-(吡啶-3-基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺；

[0374] 4-(2-氧代吲哚啉-7-基)异吲哚啉-2-腈；

[0375] 4-(2-氰基苯基)异吲哚啉-2-腈；

[0376] 4-(2-氰基-4-氟苯基)异吲哚啉-2-腈；

[0377] 4-(2-氰基-6-氟苯基)异吲哚啉-2-腈；

[0378] 4-(4-氯-2-氰基苯基)异吲哚啉-2-腈；

[0379] 4-(2-氰基-3-甲氧基苯基)异吲哚啉-2-腈；

[0380] 4-(2-氰基-4-甲氧基苯基)异吲哚啉-2-腈；

[0381] 4-(2-氰基-5-甲氧基苯基)异吲哚啉-2-腈；

[0382] 4-(3-氰基-6-甲氧基吡啶-2-基)异吲哚啉-2-腈；

[0383] 2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-N,N-二甲基苯磺酰胺；

[0384] 2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-N-乙基苯磺酰胺；

[0385] 4-(7-氰基-3-氧代-2,3-二氢-1H-茛-4-基)异吲哚啉-2-腈；

[0386] 4-(4-氰基-2-(三氟甲基)苯基)异吲哚啉-2-腈；

[0387] 4-(2-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)苯基)异吲哚啉-2-腈；

[0388] 2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

[0389] 2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-N-(2-(6-氧代嘧啶-1(6H)-基)乙基)苯甲酰胺；

[0390] 4-(2-氰基-4-(1H-咪唑-1-基)苯基)异吲哚啉-2-腈；

[0391] 1-(3-甲氧基苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]哒

嗪-6-腈；

[0392] 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈；

[0393] 4-(4-(邻-甲苯基氧基)哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈；

[0394] 4-(4-(苄氧基)哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈；

[0395] 4-(4-(2-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈；

[0396] N-(6-氰基-4-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酰胺；

[0397] 2-((2-(甲磺酰基)乙基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈；

- [0398] 4-苯基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0399] 2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0400] 2-(甲基((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0401] 2-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-4-(吡啶-3-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0402] 4-(3-氟苯基)-2-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0403] 4-(4-氟苯基)-2-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0404] N-(3-(6-氰基-2-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)苯基)乙酰胺;
- [0405] 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(((1-甲基哌啶-3-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0406] 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0407] 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(((1-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0408] 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-((反式)-4-羟基环己基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0409] 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0410] 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0411] 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-((2-羟基乙基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0412] 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(甲基((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0413] 2-(甲基氨基)-4-(4-苯氧基哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0414] 2-(二甲基氨基)-4-(4-苯氧基哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0415] 2-((2-羟基乙基)氨基)-4-(4-苯氧基哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0416] 2-氨基-4-(4-苯氧基哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0417] 4-(4-氰基苯基)-2-((2-羟基乙基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0418] 4-(3,4-二氟苯基)-2-((2-羟基乙基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-

6-腈;

[0419] N-(3-(6-氰基-2-((2-羟基乙基)氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)苯基)乙酰胺;

[0420] 2-((2-羟基乙基)氨基)-4-(4-甲氧基苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;

[0421] 2-((2-羟基乙基)氨基)-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;

[0422] 6-((二甲基氨基)甲基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈;

[0423] N-((2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)甲基)乙酰胺;

[0424] 6-(2-甲氧基乙基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈;

[0425] 4-(4-氰基苯基)-6-((甲磺酰基)甲基)异吲哚啉-2-腈;

[0426] N-((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)乙酰胺;

[0427] N-((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)-N-甲基乙酰胺;

[0428] N-((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺;

[0429] N-((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)四氢-2H-噻喃-4-甲酰胺-1,1-二氧化物;

[0430] N-((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0431] N-((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)甲烷磺酰胺;

[0432] 3-((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)-1,1-二甲基脒;

[0433] ((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)氨基甲酸异丙酯;

[0434] N-((2-氰基-7-(2-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)乙酰胺;

[0435] N-((2-氰基-7-(2,4-二氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)乙酰胺;

[0436] 1-((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)-3-甲基脒;

[0437] 1-((2-氰基-7-(2,4-二氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)-3-甲基脒;

[0438] 1-((2-氰基-7-(2-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)-3-甲基脒;

[0439] 6-(((1H-吡唑-5-基)氨基)甲基)-4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-腈;

[0440] 2-(2,6-二氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺;

[0441] 2-氰基-7-(4-氰基苯基)-N,N-二甲基异吲哚啉-5-甲酰胺;

[0442] 2-氰基-7-(2,4-二氰基苯基)异吲哚啉-5-甲酰胺;

[0443] 2-氰基-7-(2-氰基-5-甲氧基苯基)异吲哚啉-5-甲酰胺;

[0444] 2-氰基-7-(2-氰基-4-氟苯基)异吲哚啉-5-甲酰胺;

[0445] 4-(4-氰基苯基)-6-(1,1-二氧化硫吗啉-4-羰基)异吲哚啉-2-腈;

[0446] 2-氰基-7-(4-氰基苯基)-N-甲基异吲哚啉-5-甲酰胺;

[0447] 2-氰基-7-(4-氰基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)异吲哚啉-5-甲酰胺;

[0448] 2-氰基-7-(2,4-二氰基苯基)-N-甲基异吲哚啉-5-甲酰胺;

[0449] 2-氰基-7-(4-氟苯基)-N-甲基异吲哚啉-5-甲酰胺;

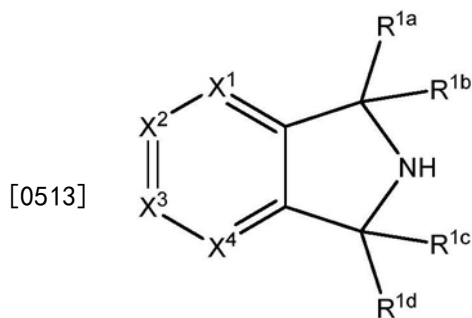
[0450] 2-氰基-7-(2-氰基苯基)异吲哚啉-5-甲酰胺;

[0451] N-(2-氰基-7-(2-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲烷磺酰胺;

[0452] N-(2-氰基-7-(2,4-二氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲烷磺酰胺;

- [0453] N-(2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲烷磺酰胺;
- [0454] N-(2-氰基-7-(2-氰基-5-甲氧基苯基)异吲哚啉-5-基)甲烷磺酰胺;
- [0455] 4-(4-氟苯基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-腈;
- [0456] 4-(4-氟苯基)-2-((吡啶-2-基甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-腈;
- [0457] 4-(4-氟苯基)-2-(((1-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-腈;
- [0458] N-(6-氰基-4-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)乙酰胺;
- [0459] 2-((2,3-二羟基丙基)氨基)-4-(4-氟苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-腈;
- [0460] 2-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-N,N-二甲基乙酰胺;
- [0461] 6-(2-(甲磺酰基)乙基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈;
- [0462] 6-((甲磺酰基)甲基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈;
- [0463] 4-(4-氰基苯基)-6-(2-甲氧基乙基)异吲哚啉-2-腈;
- [0464] 2-(2-氰基-6-(2-甲氧基乙基)异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺;
- [0465] 4-(4-氰基苯基)-6-(2-(吡啶-3-基)乙基)异吲哚啉-2-腈;
- [0466] 6-(2-(1-乙酰基哌啶-4-基)乙基)-4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-腈;
- [0467] 5-氯-2-(2-氰基-1-甲基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺;
- [0468] 5-氰基-2-(2-氰基-1-甲基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺;
- [0469] 5-氰基-2-(2-氰基-5-氟异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺;
- [0470] 5-氰基-2-(2-氰基-7-氟异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺;
- [0471] 6-(1-甲基-6-氧代哌啶-3-基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈;
- [0472] 6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈;
- [0473] N-(2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺;
- [0474] N-(2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-甲酰胺;
- [0475] N-(2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基-6-氧代哌啶-3-甲酰胺;
- [0476] N-(2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺;
- [0477] 4-(2,6-二氧代哌啶-1-基)异吲哚啉-2-腈;
- [0478] 4-(4-氰基苯基)-6-(甲基氨基)异吲哚啉-2-腈;
- [0479] 4-(4-氰基苯基)-6-(二甲基氨基)异吲哚啉-2-腈;
- [0480] 4-(4-氰基苯基)-6-((2-羟基乙基)氨基)异吲哚啉-2-腈;
- [0481] 4-(4-氰基苯基)-6-(异丙基氨基)异吲哚啉-2-腈;
- [0482] 4-(4-氰基苯基)-6-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)异吲哚啉-2-腈;
- [0483] 4-(4-氰基苯基)-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)异吲哚啉-2-腈;
- [0484] 4-(4-氰基苯基)-6-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-2-腈;
- [0485] 4-(4-氰基苯基)-6-(((1-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)氨基)异吲哚啉-2-腈;
- [0486] 4-(4-氰基苯基)-6-(乙基氨基)异吲哚啉-2-腈;
- [0487] 4-(4-氰基苯基)-6-(1,1-二氧化硫吗啉代)异吲哚啉-2-腈;

- [0488] 4-(4-氰基苯基)-6-(二乙基氨基)异吲哚啉-2-腈;
- [0489] 4-(4-氰基苯基)-6-((2,3-二羟基丙基)氨基)异吲哚啉-2-腈;
- [0490] 5-氰基-2-(2-氰基-6-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺;
- [0491] (S)-6-((2,3-二羟基丙基)氨基)-4-(4-氟苯基)异吲哚啉-2-腈;
- [0492] (S)-4-(2-氰基苯基)-6-((2,3-二羟基丙基)氨基)异吲哚啉-2-腈;
- [0493] 4-(4-氰基苯基)-6-((3-羟基-2-甲氧基丙基)氨基)异吲哚啉-2-腈;
- [0494] 5-氰基-2-(2-氰基-6-(二甲基氨基)异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺;
- [0495] 4-(4-氰基苯基)-6-((2-羟基丙基)氨基)异吲哚啉-2-腈;
- [0496] 4-(4-氰基苯基)-6-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)异吲哚啉-2-腈;
- [0497] 4-(4-氰基苯基)-6-((2-羟基-3-甲氧基丙基)氨基)异吲哚啉-2-腈;
- [0498] 2-甲基-4-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0499] 2-(((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)-4-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0500] 2-((2-羟基乙基)氨基)-4-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0501] 2-((2-羟基乙基)氨基)-4-(3-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0502] 2-氰基-7-(2-氰基-5-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基异吲哚啉-5-甲酰胺;
- [0503] 4-(2-氰基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)异吲哚啉-2-腈;
- [0504] 4-(5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)-2-(甲基((1-甲基哌啶-3-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;
- [0505] 2-(2,6-二氰基异吲哚啉-4-基)-5-氟苯甲酰胺;
- [0506] 5-氰基-2-(2,6-二氰基异吲哚啉-4-基)-3-氟苯甲酰胺;
- [0507] 4-(2-氰基-5-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯基)异吲哚啉-2-腈;
- [0508] 4-(2-氰基-5-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)异吲哚啉-2-腈;
- [0509] 4-(3-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈;和
- [0510] 5-氰基-2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-3-氟苯甲酰胺。
- [0511] 应注意上文所列的各化合物代表本发明的特别和独立的方面。
- [0512] 根据本发明的又一方面,提供制备式I化合物或其药学上可接受的盐的方法,包括将式(II)胺与溴化氰反应以形成N-CN化合物的步骤:



(II)

[0514] 其中 R^{1a} - R^{1d} 和 X^1 - X^4 如其它部分定义。

[0515] 根据本发明的又一方面,提供包含本发明化合物的药物组合物。

[0516] 本发明化合物可以用于治疗涉及DUB或脱小泛素修饰分子抑制特别是USP7的障碍和疾病。

[0517] 根据本发明的又一方面,提供式(I)化合物或其药物组合物,用于治疗中。尤其是,本发明化合物用于治疗癌症和更特别地治疗与DUB或脱小泛素修饰分子活性有关联的癌症。本发明化合物可以用于针对任何DUB或脱小泛素修饰分子酶,包括但不限于USP7, USP30, USP47, SENP2和SENP6。

[0518] 本文描述的化合物可以用于制备药物,所述药物用于治疗与DUB或脱小泛素修饰分子活性有关联的癌症。

[0519] 在本发明的又一方面中,提供治疗或预防癌症的方法,所述方法包括将药学有效量的本发明化合物或其药物组合物给药患癌的个体。

[0520] 本文公开的化合物或组合物可以用来治疗癌症。提及“癌”或“肿瘤”包括但不限于乳腺,卵巢,前列腺,肺,肾,胃,结肠,睾丸,头和颈,胰,脑,黑色素瘤,骨,肝,软组织或组织器官的其它癌症和血液细胞癌症比如淋巴瘤和白血病。特别的癌症包括淋巴瘤,多发性骨髓瘤,CML,AML,外套细胞淋巴瘤,成神经细胞瘤,结直肠癌,黑色素瘤,软组织肉瘤包括脂肪肉瘤、成纤维细胞肉瘤和平滑肌肉瘤,肝细胞癌,骨肉瘤,食道癌和非小细胞肺癌。

[0521] 本文公开的化合物或组合物可以用来治疗与USP7活性有关联的其它疾病。

[0522] 如本文描述的本发明化合物或其药物组合物可以与一种或多种额外试剂组合。化合物可以与一种或多种额外的抗肿瘤治疗剂组合,例如化疗药物、免疫检查点抑制剂或其它调节蛋白的抑制剂。在一种实施方式中,所述一种或多种抗肿瘤试剂是化疗药剂。化疗药剂可以选自奥拉帕尼,丝裂霉素C,顺铂,卡铂,奥沙利铂,离子化辐射(IR),喜树碱,伊立替康,托泊替康,替莫唑胺,紫杉类药物,5-氟嘧啶,吉西他滨,和多柔比星。在又一实施方式中,额外的抗肿瘤治疗剂是BH-3模拟物。在又一实施方式中,BH-3模拟物可以选自但不限于ABT-737,ABT-199,ABT-263和奥巴克拉中的一种或多种。

[0523] 如上文所讨论,本发明化合物可以用于治疗涉及USP30抑制的障碍和疾病。本发明化合物可以因此用于治疗障碍或疾病,其具有涉及线粒体功能障碍的组分。

[0524] 线粒体是专门的亚细胞器,为以ATP形式产生能量所需。在线粒体功能障碍的情况,细胞不能产生充足的ATP,引起细胞损伤或死亡。线粒体疾病最通常出现在能量要求很高的器官比如脑、心脏、肝、骨骼肌肉、肾和内分泌系统和呼吸系统中。

[0525] 牵涉线粒体功能障碍的病况可以选自牵涉线粒体自噬缺陷的病况,牵涉线粒体

DNA突变的病况,牵涉线粒体氧化应激的病况,牵涉线粒体膜电势缺陷的病况,线粒体生物起源,牵涉线粒体形状或形态缺陷的病况,和牵涉溶酶体贮藏缺陷的病况。

[0526] 尤其是,牵涉线粒体功能障碍的病况可以选自神经变性疾病;多发性硬化(MS),线粒体肌病,脑病,乳酸性酸中毒,和似卒中发作(MELAS)综合征;Leber氏遗传性视神经病(LHON);癌症;神经病,共济失调,视网膜色素变性-母系遗传Leigh综合征(NARP-MILS);Danon病;糖尿病;糖尿病性肾病;代谢性疾病;心力衰竭;导致心肌梗死的缺血性心脏病;精神病学疾病例如精神分裂症;多硫酸酯酶缺乏症(MSD);粘脂病II(ML II);粘脂病III(ML III);粘脂病IV(ML IV);GM1-神经节苷脂沉积症(GM1);神经元腊样脂褐质症(NCL1);Alpers病;Barth综合征;Beta-氧化缺陷;卡尼汀-酰基-卡尼汀缺乏症;卡尼汀缺乏症;肌酸缺乏综合征;辅酶Q10缺乏症;复合体I缺乏症;复合体II缺乏症;复合体III缺乏症;复合体IV缺乏症;复合体V缺乏症;COX缺乏症;慢性进行性外部眼肌麻痹综合征(CPEO);CPT I缺乏症;CPT II缺乏症;戊二酸尿类型II;Kearns-Sayre综合征;乳酸性酸中毒;长链酰基-CoA脱氢酶缺乏症(LCHAD);Leigh病或综合征;致死性婴儿心肌病(LIC);Luft病;戊二酸尿类型II;中链酰基-CoA脱氢酶缺乏症(MCAD);肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维(MERRF)综合征;线粒体细胞病;线粒体隐性共济失调综合征;线粒体DNA耗尽综合征;肌神经胃肠道障碍和脑病;Pearson综合征;丙酮酸脱氢酶缺乏症;丙酮酸羧化酶缺乏症;POLG突变;中链/短链3-羟基酰基-CoA脱氢酶(M/SCHAD)缺乏症;和超长链酰基-CoA脱氢酶(VLCAD)缺乏症。

[0527] 牵涉线粒体功能障碍的病况可以是CNS障碍,例如神经变性疾病。神经变性疾病包括但不限于帕金森病,阿尔茨海默氏病,肌萎缩性侧索硬化(ALS),亨廷顿舞蹈病,缺血,卒中,具有Lewy体的痴呆,和额颞性痴呆。

[0528] 剂型

[0529] 本发明的药物组合物可以设计用于口服、肠胃外或粘膜途径给药,并且组合物的选择或特定形式取决于给药途径。从而,对于口服给药,组合物可以呈例如片剂,糖锭,锭剂,薄膜,粉末,酞剂,糖浆剂,液体制剂包括分散液、悬浮液、乳液、溶液或喷雾剂,扁囊剂,颗粒剂,胶囊等形式。对于给药至粘膜,组合物可以呈喷雾剂,吸入剂,分散液,悬浮液,乳液,溶液,凝胶,贴剂,薄膜,软膏剂,霜剂,洗剂,栓剂等形式。对于肠胃外给药,组合物呈液体制剂形式,比如溶液、分散液、乳液或悬浮液,包括脂质体组合物。

[0530] 根据本发明用于肠胃外给药的制剂包括无菌含水的、含水有机的和有机的溶液、悬浮液和乳液。

[0531] 所述剂型根据药物配制剂领域已知的技术制备。在呈喷雾剂或吸入剂形式的情况下药物组合物可以鼻部给予。该意图的适宜配制剂是本领域技术人员已知的。

[0532] 本发明的药物组合物可以通过注射给予和可以呈用于注射的无菌液体制剂形式,包括脂质体制剂。本发明的药物组合物还可以呈用于直肠给药的栓剂形式。它们的配制使得药物组合物在室温是固体且在体温是液体,允许活性化合物的释放。

[0533] 剂量可以取决于患者需求、待治疗的病症严重性和所用的化合物而变化。对于特定情况确定合适的剂量是本领域技术人员的能力。一般地,用小于化合物最佳剂量的较小剂量开始治疗。此后,小量增加剂量直至达到在这种情况下下的最佳效果。

[0534] 化合物有效剂量的大小当然随着待治疗病况的严重性和特定化合物和其给药途径而变化。选择适当剂量是本领域技术人员的能力,而无过度负担。日剂量范围是约10 μ g至

约100mg每kg人类和非人类动物体重,和通常可以是约10 μ g至30mg每kg体重每剂。上述剂量可以每天给予1次至3次。

[0535] 合成方法

[0536] 本发明化合物可以经由各种合成路线制备。某些本发明化合物的示范性途径如下所示。代表性的本发明化合物能够按照描述如下的一般合成方法合成,并且在后续方案中更特别地说明。由于方案为一种示例,本发明不应解释为受到所表示的化学反应和条件的限制。制备方案中所用的各种原料也完全属于本领域技术人员的能力。本领域技术人员理解方案中的单步转化能够视情况以不同的顺序完成。下述方案描述一般合成方法,借此可以制备中间体和本发明靶标化合物。额外的代表性化合物及其立体异构体,外消旋混合物,非对映体和对映体能够用下述合成:按照一般方案制备的中间体和本领域技术人员已知的其它物质、化合物和试剂。全部所述化合物、其立体异构体、外消旋混合物、非对映体和对映体期望涵盖在本发明范围内。

[0537] 全部化合物由液相色谱-质谱(LCMS)或¹H NMR或两者表征。

[0538] 合成方案

[0539] 缩写:

| | | |
|--------|-------|--|
| [0540] | AcOH | 乙酸 |
| [0541] | AIBN | 偶氮二异丁腈 |
| [0542] | Ar | 芳基 |
| [0543] | BEH | 亚乙基桥连的合成物 |
| [0544] | Boc | 叔丁氧基羰基 |
| [0545] | br | 宽(NMR信号) |
| [0546] | d | 二重峰(NMR信号) |
| [0547] | dba | 二亚苄基丙酮 |
| [0548] | DCE | 1,2-二氯乙烷 |
| [0549] | DCM | 二氯甲烷 |
| [0550] | DIPEA | 二异丙基乙胺 |
| [0551] | DMAP | 4-二甲基氨基吡啶 |
| [0552] | DMF | N,N-二甲基甲酰胺 |
| [0553] | DMS | 二甲基硫醚 |
| [0554] | DMSO | 二甲亚砷 |
| [0555] | Dppf | 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁 |
| [0556] | EDC | 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺 |
| [0557] | ES | 电喷雾 |
| [0558] | EtOAc | 乙酸乙酯 |
| [0559] | EtOH | 乙醇 |
| [0560] | Fmoc | 芴基甲氧羰基 |
| [0561] | g | 克 |
| [0562] | h | 小时 |
| [0563] | HATU | 1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化 |

物六氟磷酸盐HOBt羟基苯并三唑

- [0564] IPA 异丙醇
 [0565] m 多重峰 (NMR信号)
 [0566] M 摩尔浓度
 [0567] 间-CPBA 间-氯过氧苯甲酸
 [0568] MeCN 乙腈
 [0569] MeOH 甲醇
 [0570] min 分
 [0571] NBS N-溴代琥珀酰亚胺
 [0572] NMP N-甲基-2-吡咯烷酮
 [0573] PE 石油醚
 [0574] RT 保留时间
 [0575] rt 室温
 [0576] s 单峰 (NMR信号)
 [0577] SFC 超临界流体色谱
 [0578] t 三重峰 (NMR信号)
 [0579] TEA 三乙胺
 [0580] TFA 三氟乙酸
 [0581] TFAA 三氟乙酸酐
 [0582] THF 四氢呋喃
 [0583] TLC 薄层色谱
 [0584] Xantphos 4,5-二(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨分析方法:

| 方法 A | | |
|-----------|--|-----|
| 柱 | BEH C18, 50x2.1mm, 1.7 μ m 或等价物 | |
| 流动相 | (A) 5mM 乙酸铵+ 0.1% 甲酸/水 (B) 0.1% 甲酸/MeCN | |
| 流速 | 0.55 ml/min | |
| [0585] 梯度 | 时间 | %B |
| | 0.01 | 5 |
| | 0.40 | 5 |
| | 0.80 | 35 |
| | 1.20 | 55 |
| | 2.50 | 100 |
| | 3.30 | 100 |
| | 3.31 | 5 |
| 4.00 | 5 | |

[0586]

| 方法 B | | |
|------|---|-----|
| 柱 | X-bridge C18, 150x4.6mm, 5 μ m 或等价物 | |
| 流动相 | (A) 0.1%氨/水; (B) 0.1%氨/MeCN | |
| 流速 | 1.0 ml/min | |
| 梯度 | 时间 | %B |
| | 0.01 | 10 |
| | 5.00 | 90 |
| | 7.00 | 100 |
| | 11.00 | 100 |
| | 11.01 | 10 |
| | 12.00 | 10 |

[0587]

| 方法 C | | |
|------|---|-----|
| 柱 | YMC Triart C18 (150x4.6 mm), 5 μ m 或等价物 | |
| 流动相 | (A) 10mM 乙酸铵/水; (B) 100% MeCN | |
| 流速 | 1.0 ml/min | |
| 梯度 | 时间 | %B |
| | 0.01 | 10 |
| | 5.00 | 90 |
| | 7.00 | 100 |
| | 11.00 | 100 |
| | 11.01 | 10 |
| | 12.00 | 10 |

[0588]

| 方法 D | | |
|------|--|----|
| 柱 | X-bridge C18, 50x4.6mm, 3.5 μ m 或等价物 | |
| 流动相 | (A) 0.1%氨/水; (B) 0.1%氨/MeCN | |
| 流速 | 1.0 ml/min | |
| 梯度 | 时间 | %B |
| | 0.01 | 5 |
| | 5.00 | 90 |
| | 5.80 | 95 |
| | 7.20 | 95 |
| | 7.21 | 5 |
| | 10.00 | 5 |

| | 方法 E | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|-------------|---|------|----|------|---|------|-----|------|-----|------|----|------|----|------|---|------|---|
| | 柱 | BEH C18, 50x2.1mm, 1.7 μ m 或等价物 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 流动相 | (A) 5mM 乙酸铵+ 0.1% 甲酸/水 (B) 0.1% 甲酸/MeCN | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 流速 | 0.45 ml/min | | | | | | | | | | | | | | | | |
| [0589] | 梯度 | <table border="1"> <thead> <tr> <th>时间</th> <th>%B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.01</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>0.50</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>5.00</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>6.00</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>7.00</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>7.01</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>8.00</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> | 时间 | %B | 0.01 | 2 | 0.50 | 2 | 5.00 | 90 | 6.00 | 95 | 7.00 | 95 | 7.01 | 2 | 8.00 | 2 |
| 时间 | %B | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.01 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.50 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.00 | 90 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6.00 | 95 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7.00 | 95 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7.01 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8.00 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 方法 F | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 柱 | Agilent TC-C18, 2.1x50mm, 5 μ m 或等价物 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 流动相 | (A) 0.04% TFA/水; (B) 0.02% TFA/MeCN | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 流速 | 0.60 ml/min | | | | | | | | | | | | | | | | |
| [0590] | 梯度 | <table border="1"> <thead> <tr> <th>时间</th> <th>%B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.01</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>3.40</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>4.00</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>4.01</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>4.50</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> | 时间 | %B | 0.01 | 0 | 3.40 | 100 | 4.00 | 100 | 4.01 | 0 | 4.50 | 0 | | | | |
| 时间 | %B | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.01 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3.40 | 100 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.00 | 100 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.01 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.50 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 方法 G | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 柱 | Agilent TC-C18, 2.1x50mm, 5 μ m 或等价物 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 流动相 | (A) 0.04% TFA/水; (B) 0.02% TFA/MeCN | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 流速 | 0.80 ml/min | | | | | | | | | | | | | | | | |
| [0591] | 梯度 | <table border="1"> <thead> <tr> <th>时间</th> <th>%B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.01</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>3.40</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>4.00</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>4.01</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> | 时间 | %B | 0.01 | 1 | 3.40 | 100 | 4.00 | 100 | 4.01 | 1 | | | | | | |
| 时间 | %B | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.01 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3.40 | 100 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.00 | 100 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.01 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| [0592] | | <table border="1"> <tbody> <tr> <td>4.50</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> | 4.50 | 1 | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.50 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 方法 H | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 柱 | XBridge ShieldRP18, 2.1x50mm, 5 μ m 或等价物 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 流动相 | (A) 0.05% 氨/水; (B) MeCN | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 流速 | 0.80 ml/min | | | | | | | | | | | | | | | | |
| [0593] | 梯度 | <table border="1"> <thead> <tr> <th>时间</th> <th>%B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.01</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>3.40</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>4.00</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>4.01</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>4.50</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table> | 时间 | %B | 0.01 | 5 | 3.40 | 100 | 4.00 | 100 | 4.01 | 5 | 4.50 | 5 | | | | |
| 时间 | %B | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.01 | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3.40 | 100 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.00 | 100 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.01 | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.50 | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|--------|-------------|---|-----|
| [0594] | 方法 I | | |
| | 柱 | Agilent Poroshell 120 (SB-C18, 4.6mmx30mm, 2.7 μ m)或等价物 | |
| | 流动相 | (A) 0.1% v/v 甲酸/水 (B) 0.1% v/v 甲酸/MeCN | |
| | 流速 | 2.0 ml/min | |
| | 梯度 | 时间 | %B |
| | | 0.5 | 5 |
| | | 1.5 | 100 |
| 4.0 | | 100 | |
| 4.3 | | 5 | |
| 4.5 | 5 | | |

| | | | |
|--------|-------------|---|-----|
| [0595] | 方法 J | | |
| | 柱 | Agilent Poroshell 120 (SB-C18, 4.6mmx30mm, 2.7 μ m)或等价物 | |
| | 流动相 | (A) 0.1% v/v 甲酸/水 (B) 0.1% v/v 甲酸/MeCN | |
| | 流速 | 2.0 ml/min | |
| | 梯度 | 时间 | %B |
| | | 0.5 | 5 |
| | | 3.0 | 100 |
| 5.0 | | 100 | |
| 5.5 | | 5 | |
| 6.5 | 5 | | |

| | | | |
|--------|-------------|--|----|
| [0596] | 方法 K | | |
| | 柱 | Agilent Poroshell 120 EC-C18 (3.0mmx50mm, 2.7 μ m)或等价物 | |
| | 流动相 | (A) 0.1% v/v 甲酸/水 (B) 0.1% v/v 甲酸/MeCN | |
| | 流速 | 0.8 ml/min | |
| | 梯度 | 时间 | %B |
| | 1.0 | 5 | |

| | | | |
|--------|--|------|----|
| [0597] | | 5.0 | 95 |
| | | 7.0 | 95 |
| | | 7.25 | 5 |
| | | 8.0 | 5 |

| | 方法 L | | | | | | | | | | | | | |
|--------|-------------|--|----|----|-----|---|-----|----|-----|----|------|---|-----|---|
| [0598] | 柱 | Agilent Poroshell 120 EC-C18 (3.0mmx50mm, 2.7 μ m)或等价物 | | | | | | | | | | | | |
| | 流动相 | (A) 0.1% v/v 甲酸/水 (B) 0.1% v/v 甲酸/MeCN | | | | | | | | | | | | |
| | 流速 | 0.8 ml/min | | | | | | | | | | | | |
| | 梯度 | <table border="1"> <thead> <tr> <th>时间</th> <th>%B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.2</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>2.0</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>3.0</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>3.25</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>3.5</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table> | 时间 | %B | 0.2 | 5 | 2.0 | 95 | 3.0 | 95 | 3.25 | 5 | 3.5 | 5 |
| 时间 | %B | | | | | | | | | | | | | |
| 0.2 | 5 | | | | | | | | | | | | | |
| 2.0 | 95 | | | | | | | | | | | | | |
| 3.0 | 95 | | | | | | | | | | | | | |
| 3.25 | 5 | | | | | | | | | | | | | |
| 3.5 | 5 | | | | | | | | | | | | | |

| | 方法 M | | | | | | | | | | | | | |
|--------|-------------|---|----|----|-----|---|-----|-----|-----|-----|-----|---|-----|---|
| [0599] | 柱 | Agilent Poroshell 120 (SB-C18, 4.6mmx30mm, 2.7 μ m)或等价物 | | | | | | | | | | | | |
| | 流动相 | (A) 0.1% v/v 甲酸/水 (B) 0.1% v/v 甲酸/MeCN | | | | | | | | | | | | |
| | 流速 | 2.0 ml/min | | | | | | | | | | | | |
| | 梯度 | <table border="1"> <thead> <tr> <th>时间</th> <th>%B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>3.0</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>7.5</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>8.0</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>9.0</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table> | 时间 | %B | 0.5 | 5 | 3.0 | 100 | 7.5 | 100 | 8.0 | 5 | 9.0 | 5 |
| 时间 | %B | | | | | | | | | | | | | |
| 0.5 | 5 | | | | | | | | | | | | | |
| 3.0 | 100 | | | | | | | | | | | | | |
| 7.5 | 100 | | | | | | | | | | | | | |
| 8.0 | 5 | | | | | | | | | | | | | |
| 9.0 | 5 | | | | | | | | | | | | | |

| | 方法 N | | | | | | | | | | | | | |
|--------|-------------|---|----|----|------|----|------|-----|------|-----|------|----|------|----|
| [0600] | 柱 | Agilent TC-C18, 2.1x50mm, 5 μ m 或等价物 | | | | | | | | | | | | |
| | 流动相 | (A) 0.04% TFA/水 (B) 0.02% TFA/MeCN | | | | | | | | | | | | |
| | 流速 | 0.80 ml/min | | | | | | | | | | | | |
| | 梯度 | <table border="1"> <thead> <tr> <th>时间</th> <th>%B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.01</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>3.40</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>4.00</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>4.01</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>4.50</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table> | 时间 | %B | 0.01 | 10 | 3.40 | 100 | 4.00 | 100 | 4.01 | 10 | 4.50 | 10 |
| 时间 | %B | | | | | | | | | | | | | |
| 0.01 | 10 | | | | | | | | | | | | | |
| 3.40 | 100 | | | | | | | | | | | | | |
| 4.00 | 100 | | | | | | | | | | | | | |
| 4.01 | 10 | | | | | | | | | | | | | |
| 4.50 | 10 | | | | | | | | | | | | | |

| | | |
|--------|-------------|---|
| | 方法 O | |
| [0601] | 柱 | CHIRALCEL OJ-H 250x4.6mm 5 μ m 或等价物 |
| | 流动相 | (A) 0.04% TFA/水; (B) 0.02% TFA/MeCN |
| | 流速 | 0.80 ml/min |

| [0602] | 梯度 | <table border="1"> <thead> <tr> <th>时间</th> <th>%B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.01</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>3.40</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>4.00</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>4.01</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>4.50</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table> | 时间 | %B | 0.01 | 10 | 3.40 | 100 | 4.00 | 100 | 4.01 | 10 | 4.50 | 10 |
|--------|-----|---|----|----|------|----|------|-----|------|-----|------|----|------|----|
| 时间 | %B | | | | | | | | | | | | | |
| 0.01 | 10 | | | | | | | | | | | | | |
| 3.40 | 100 | | | | | | | | | | | | | |
| 4.00 | 100 | | | | | | | | | | | | | |
| 4.01 | 10 | | | | | | | | | | | | | |
| 4.50 | 10 | | | | | | | | | | | | | |

[0603]

| 方法 P | | |
|------|---|-----|
| 柱 | Agilent Poroshell 120 (SB-C18, 4.6mmx30mm, 2.7 μ m)或等价物 | |
| 流动相 | (A) 0.1% v/v 甲酸/水 (B) 0.1% v/v 甲酸/MeCN | |
| 流速 | 2.0 ml/min | |
| 梯度 | 时间 | %B |
| | 0.5 | 5 |
| | 1.5 | 100 |
| | 5.0 | 100 |
| | 5.3 | 5 |
| | 5.5 | 5 |

[0604]

| 方法 Q | | |
|------|---|-----|
| 柱 | Agilent Poroshell 120 (SB-C18, 4.6mmx30mm, 2.7 μ m)或等价物 | |
| 流动相 | (A) 0.1% v/v 甲酸/水 (B) 0.1% v/v 甲酸/MeCN | |
| 流速 | 2.0 ml/min | |
| 梯度 | 时间 | %B |
| | 0.5 | 5 |
| | 1.5 | 100 |
| | 4.5 | 100 |
| | 4.8 | 5 |
| | 5.0 | 5 |

[0605]

| 方法 R | | |
|------|--|----|
| 柱 | Agilent Poroshell 120 EC-C18 (3.0mmx50mm, 2.7 μ m)或等价物 | |
| 流动相 | (A) 0.1% v/v 甲酸/水 (B) 0.1% v/v 甲酸/MeCN | |
| 流速 | 0.8 ml/min | |
| 梯度 | 时间 | %B |
| | 0.01 | 5 |
| | 1.25 | 95 |
| | 3.5 | 95 |
| | 3.75 | 5 |
| | 4.0 | 5 |

[0606]

| 方法 S | | |
|------|--|--|
|------|--|--|

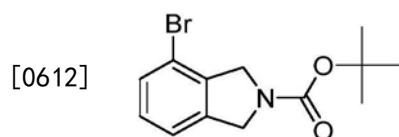
| | | | | |
|--------|-----|---|-----|--|
| [0607] | 柱 | Agilent Poroshell 120 (SB-C18, 4.6mmx30mm, 2.7 μ m)或等价物 | | |
| | 流动相 | (A) 0.1% v/v 甲酸/水 (B) 0.1% v/v 甲酸/MeCN | | |
| | 流速 | 2.0 ml/min | | |
| | 梯度 | 时间 | %B | |
| | | 0.5 | 5 | |
| | | 1.5 | 100 | |
| 3.0 | | 100 | | |
| 3.3 | | 5 | | |
| 3.5 | 5 | | | |

| | | | | |
|--------|-----|---|----|--|
| 方法 T | | | | |
| [0608] | 柱 | Chiralcel OJ-H (250 x 4.6 mm, 5 μ m) | | |
| | 流动相 | (A)液体 CO ₂ ; (B) 0.1% NH ₃ /IPA | | |
| | 流速 | 4.0 ml/min, ABPR 150 巴 | | |
| | 梯度 | 时间 | %B | |
| | | 0 | 5 | |
| | | 5.0 | 50 | |
| 10.0 | | 50 | | |

| | | | | |
|--------|-----|--|----|--|
| 方法 U | | | | |
| [0609] | 柱 | Chiralcel OX-H (250 x 4.6 mm, 5 μ m) | | |
| | 流动相 | (A)液体 CO ₂ ; (B) IPA | | |
| | 流速 | 4.0 ml/min, ABPR 150 巴 | | |
| | 梯度 | 时间 | %B | |
| | | 0 | 5 | |
| | | 5.0 | 50 | |
| 10.0 | | 50 | | |

| | | | | |
|--------|-----|--|-----|--|
| 方法 V | | | | |
| [0610] | 柱 | YMC Triart C18 ExRS 250x4.6 mm, 5 μ m 或等价物 | | |
| | 流动相 | (A) 0.1% v/v 甲酸/水; (B) MeCN | | |
| | 流速 | 1.0 mL/min | | |
| | 梯度 | 时间 | %B | |
| | | 0 | 0 | |
| | | 25 | 40 | |
| | | 30 | 100 | |
| 35 | | 100 | | |
| 35.01 | | 0 | | |
| 40 | 0 | | | |

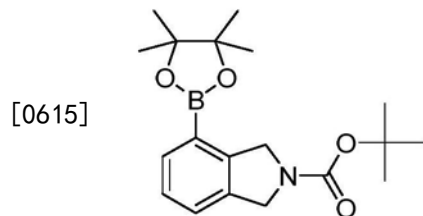
[0611] 中间体1 4-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯



[0613] 在0℃向4-溴异吲哚啉盐酸盐 (CAS号923590-95-8, 得自Ark Pharma) (2.5g, 10.6mmol) 的THF (30ml) 溶液加入TEA (2.97ml, 21.3mmol)。所得反应混合物在0℃搅拌15分钟。在0℃将Boc酸酐 (3.02g, 13.859mmol) 加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物2小时。所

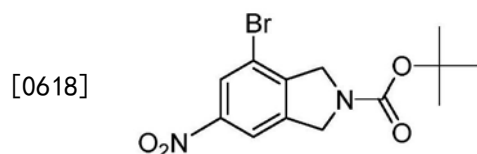
得反应混合物倾至水中(100ml)和用EtOAc萃取(2x 100ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(70ml),在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩,产生4-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(3.1g, 10.436mmol)。LCMS:方法A,2.888分钟,MS:ES+242.0(M-56); ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 7.26-7.49(m,3H),4.69(d,J=9.6Hz,2H),4.52(d,J=9.2Hz,2H),1.47(s,9H)。

[0614] 中间体2 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯



[0616] 将4-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(中间体1,500mg,1.68mmol),二(频哪醇基)二硼(512mg,2.02mmol)和乙酸钾(495mg,5.04mmol)在1,4-二噁烷(10ml)中的混合物氮鼓泡脱气10分钟。然后加入Pd(dppf) Cl_2 ·DCM(140mg,0.17mmol)。混合物在回流下加热18小时,然后冷却至rt。混合物在二氧化硅垫上过滤和用二乙醚洗涤(150ml)。减压蒸发滤液,残余物(900mg)溶于DCM和通过快速柱色谱法纯化(0-10%EtOAc/己烷),提供4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(435mg,75%),是白色固体。LCMS:方法I,3.87分钟,MS:ES+346; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.71(d,J=6.9Hz,1H),7.25-7.37(m,2H),4.79-4.88(m,2H),4.65-4.69(m,2H),1.54(m,9H),1.33(m,12H)。

[0617] 中间体3 4-溴-6-硝基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯



[0619] 步骤a.在0℃向搅拌的1,2-二甲基-4-硝基苯(CAS号99-51-4,得自TCI化学品)(25g,165.4mmol)的DCM(300ml)溶液分批加入 AlCl_3 (55.13g,413.4mmol)。在0℃搅拌反应混合物50分钟。在0℃将溴(31.72g,198.4mmol)滴加至反应混合物。在40℃搅拌反应混合物48小时。所得反应混合物冷却至rt和与通过等同方法以相同规模制备的1个其它批次合并。反应混合物通过仔细且缓慢加入饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 溶液猝灭直至中和,用DCM萃取(3x 500ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(500ml)。分离有机相,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过柱色谱法(100%己烷)纯化,产生1-溴-2,3-二甲基-5-硝基苯(56.0g, 243.4mmol)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 8.23(d,J=2.0Hz,1H),7.99(d,J=1.6Hz,1H),2.44(s,3H),2.42(s,3H)。

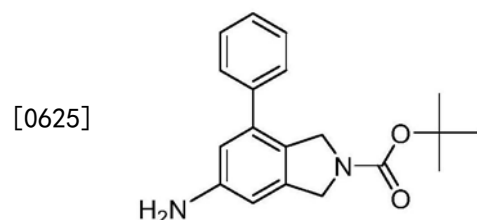
[0620] 步骤b.在rt向搅拌的1-溴-2,3-二甲基-5-硝基苯(27g,117.4mmol)的 CCl_4 (270ml)溶液加入AIBN(0.674g,4.11mmol)。在rt搅拌反应混合物10分钟。在rt将NBS(52.22g,293.4mmol)分批加入反应混合物。在75℃搅拌反应混合物18小时。所得反应混合物冷却至rt和与通过等同方法以相同规模制备的1个其它批次合并。滤出反应混合物,残余物用 CCl_4 洗涤(3x 100ml)。减压浓缩滤液,产生1-溴-2,3-二(溴甲基)-5-硝基苯(100.5g,定量)。该物质用于后续步骤而不加进一步纯化。

[0621] 步骤c. 在rt向搅拌的苄胺 (13.81g, 128.9mmol) 的THF (500ml) 溶液加入KHC₃ (32.26g, 322.3mmol)。在rt搅拌反应混合物15分钟。在rt将1-溴-2,3-二(溴甲基)-5-硝基苯 (50g, 128.9mmol) 的THF溶液加入反应混合物。所得反应混合物在rt搅拌18小时。反应混合物与通过等同方法以相同规模制备的另一批次合并。所得反应混合物倾至水中 (500ml) 和用EtOAc萃取 (3x 500ml)。经合并的有机相用盐水洗涤 (200ml)。分离有机相, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过柱色谱法 (2.5%EtOAc/己烷) 纯化, 获得的残余物通过新一轮柱色谱再纯化, 其中柱在100%DCM中填充并在相同流动相中运行以洗脱不希望的杂质, 所需产品然后在5%MeOH/DCM中洗脱。过程产生2-苄基-4-溴-6-硝基异吲哚啉 (17.5g, 52.5mmol)。LCMS: 方法A, 2.007分钟, MS: ES+333.2, 335.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.38 (s, 4H), 7.27-7.31 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.91 (s, 2H)。

[0622] 步骤d. 在rt向搅拌的2-苄基-4-溴-6-硝基异吲哚啉 (8.5g, 25.5mmol) 的氯苯 (42.5ml) 溶液加入4Å分子筛 (炉干) (4.25g, 0.5w/w)。在rt搅拌反应混合物45分钟。在rt将1-氯乙基氯甲酸酯 (CAS号50893-53-3, 得自Alfa Aesar) (7.29g, 51.02mmol) 滴加至反应混合物。所得反应混合物在90°C搅拌6小时。所得反应混合物冷却至rt和滤出。残余物用MeOH (34ml) 和氯苯 (10ml) 洗涤。所得滤液在70°C搅拌2小时, 然后冷却至rt和再搅拌18小时。反应混合物与通过等同方法以相同规模制备的1个其它批次合并。所得固体通过过滤收集和用己烷洗涤 (3x 100ml)。减压干燥所获固体团块, 产生4-溴-6-硝基异吲哚啉盐酸盐 (10.1g, 36.1mmol)。LCMS: 方法A, 1.507分钟, MS: ES+243.03, 245.03; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 10.32 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 4.72 (2, H), 4.59 (s, 2H)。

[0623] 步骤e. 在rt向搅拌的4-溴-6-硝基异吲哚啉盐酸盐 (5.0g, 17.89mmol) 的THF (100ml) 溶液加入TEA (3.62g, 35.77mmol)。在rt搅拌反应混合物10分钟。在rt将Boc酸酐 (5.86g, 26.83mmol) 分批加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物3小时。反应混合物与通过等同方法以相同规模制备的另一批次合并。所得反应混合物倾至水中 (100ml) 和用EtOAc萃取 (3x 100ml)。经合并的有机相用盐水洗涤 (100ml)。分离有机相, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法 (5%EtOAc/己烷) 纯化, 产生4-溴-6-硝基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (12.1g, 35.38mmol)。LCMS: 方法E, 5.256分钟, MS: ES+286.99 (M-56); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.34 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.27 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.78 (d, J=10.0Hz, 2H), 4.62 (d, J=8.8Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)。

[0624] 中间体4 6-氨基-4-苄基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯

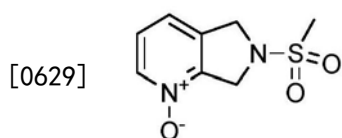


[0626] 步骤a. 在rt搅拌4-溴-6-硝基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (中间体3, 0.4g, 1.165mmol), Cs₂CO₃ (0.76g, 2.331mmol) 的1,4-二噁烷:水 (8:2; 10ml) 溶液。反应混合物用氮脱气20分钟, 随后加入Pd (PPh₃)₄ (0.13g, 0.116mmol) 和苯基硼酸 (0.21g, 1.748mmol)。所得反应混合物在90°C (外部温度) 加热3小时。所得混合物冷却至rt和倾至水中 (50ml) 和用

EtOAc萃取(3x 50ml)。经合并的有机相用盐水溶液洗涤(20ml)和在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速色谱法(5.5%EtOAc/己烷)纯化,产生6-硝基-4-苯基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.385g,1.13)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ_{ppm} 8.26(d,J=7.6Hz,1H),8.10(d,J=10.0Hz,1H),7.47-7.63(m,5H),7.74-7.76(m,4H),1.44(d,J=14.8Hz,9H)。

[0627] 步骤b.在rt向搅拌的6-硝基-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.38g,1.116mmol)的THF:水(1:1,10ml)溶液加入Fe粉(0.31g,5.58mmol)和 NH_4Cl (0.29g,5.58mmol)。反应混合物在60°C加热18小时。所得反应混合物冷却至rt。滤出反应混合物,减压蒸发至干。所得残余物通过快速色谱法(25%EtOAc/己烷)纯化,产生6-氨基-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.21g,0.767mmol)。该物质用于后续步骤而不加进一步纯化。LCMS:方法A,2.314分钟,MS:ES+311.52; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ_{ppm} 7.34-7.44(m,5H),6.49-6.53(m,2H),5.20(s,2H),4.46-4.51(m,4H),1.25(d,J=11.2Hz,9H)。

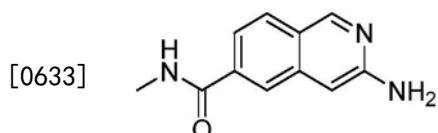
[0628] 中间体5 6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶1-氧化物



[0630] 步骤a.在-10°C搅拌6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶二盐酸盐(CAS号147739-88-6,得自Tyger Scientific)(2.0g,10.38mmol)的DCM(20ml)溶液。在-10°C将DIPEA(4.02g,31.15mmol)和甲磺酰氯(1.43g,12.46mmol)加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物18小时。所得反应混合物倾至饱和 NaHCO_3 溶液中(50ml)和用EtOAc萃取(3x 50ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(50ml)。分离有机相,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩,产生6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶(2g,10.07mmol)。该物质用于后续步骤而不加进一步纯化。LCMS:方法A,1.479分钟,MS:ES+199.24; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ_{ppm} 8.48(dd,J=0.8Hz,4.4Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.34(dd,J=5.2Hz,8.0Hz,1H),4.69(d,J=1.2Hz,2H),4.63(d,J=1.2Hz,2H),3.03(s,3H)。

[0631] 步骤b.在0°C向搅拌的6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶(2g,10.07mmol)的DCM(20ml)溶液分批加入间-氯过氧苯甲酸(2.6g,15.10mmol)。在rt搅拌反应混合物4小时。减压蒸发过量溶剂至干。残余物用二乙醚洗涤(3x 50ml)。减压干燥所得残余物,产生6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶1-氧化物(1.9g,8.87mmol)。该物质用于后续步骤而不加进一步纯化。LCMS:方法A,0.581分钟,MS:ES+214.9; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ_{ppm} 8.21(d,J=6.4Hz,1H),7.383-7.419(m,1H),7.33(d,J=7.6Hz,1H),4.76(s,2H),4.68(s,2H),3.07(s,3H)。

[0632] 中间体6 3-氨基-N-甲基异喹啉-6-甲酰胺三氟乙酸盐



[0634] 步骤a.在-40°C将LiHMDS(1M,在己烷中)(18ml,18mmol)滴加至搅拌的6-溴异喹啉-3-胺(2.00g,9.01mmol)的THF(40ml)溶液。所得反应混合物在0°C搅拌30分钟。在0°C将Boc酸酐(1.96g,9.01mmol)的THF(10ml)溶液滴加至反应混合物。在rt搅拌反应混合物1小时然后倾至 NH_4Cl 溶液中(80ml)和用EtOAc萃取(3x 80ml)。收集经合并的有机相,在 Na_2SO_4

上干燥,过滤和减压浓缩,产生(6-溴异喹啉-3-基)氨基甲酸叔丁酯(2.87g,8.91mmol)。LCMS:方法A,2.64分钟,MS:ES+323.19。

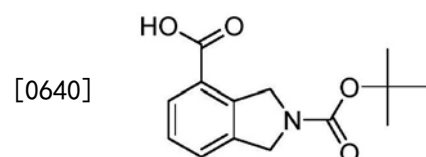
[0635] 步骤b.将(6-溴异喹啉-3-基)氨基甲酸叔丁酯(2.80g,8.69mmol),乙酸钠(3.56g,43.48mmol)和Pd(dppf)Cl₂.DCM复合物(3.55g,4.35mmol)在MeOH(60ml)中的混合物加入压力容器。在85℃在CO压力(25kg/cm²)下将所得反应混合物搅拌48小时。过滤所得反应混合物和减压浓缩滤液。残余物悬浮于DCM和过滤。减压浓缩滤液,所得残余物通过色谱法(1% MeOH/DCM)纯化,产生3-((叔丁氧基羰基)氨基)异喹啉-6-羧酸甲酯(2.40g,7.95mmol)。LCMS:方法A,2.43分钟,MS:ES+303。

[0636] 步骤c.在rt将NaOH(0.70g,17.38mmol)的50ml水溶液加入3-((叔丁氧基羰基)氨基)异喹啉-6-羧酸甲酯(1.75g,5.79mmol)的MeOH(50ml)溶液。反应混合物在70℃加热4小时。所得反应混合物冷却至rt和通过在连续搅拌下缓慢加入柠檬酸溶液酸化。所得混合物用EtOAc萃取(3x 100ml)。收集经合并的有机相,在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩,产生3-((叔丁氧基羰基)氨基)-异喹啉-6-羧酸(1.80g,定量)。LCMS:方法A,2.12分钟,MS:ES+289.33。

[0637] 步骤d.在0℃制备3-((叔丁氧基羰基)氨基)异喹啉-6-羧酸(1.80g,6.25mmol),HATU(3.56g,9.37mmol)和DIPEA(2.15ml,12.5mmol)在THF(50ml)中的混合物。在rt搅拌反应混合物0.5小时。在rt将甲胺(2M,在THF中)(6.25ml,12.5mmol)加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物18小时。所得反应混合物倾至饱和NaHCO₃溶液中(100ml)和用EtOAc萃取(3x 100ml)。收集经合并的有机相,在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过柱色谱法(3%MeOH/DCM)纯化,产生(6-(甲基氨基甲酰基)异喹啉-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.35g,4.48mmol)。LCMS:方法A,2.01分钟,MS:ES+302.38。

[0638] 步骤e.在0℃向(6-(甲基氨基甲酰基)异喹啉-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.30g,4.32mmol)的DCM(50ml)溶液加入TFA(13ml)。在rt搅拌反应混合物2小时。减压浓缩所得反应混合物,产生3-氨基-N-甲基异喹啉-6-甲酰胺TFA盐(2.0g,定量)。LCMS:方法A,0.89分钟,MS:ES+202.13。

[0639] 中间体7 2-(叔丁氧基羰基)异吲哚啉-4-羧酸



[0641] 步骤a.在rt向2,3-二甲基苯甲酸甲酯(CAS号15012-36-9,得自Accela Chembio)(5g,30.48mmol)的CCl₄(40ml)溶液加入NBS(10.8g,61mmol)和AIBN(0.2g,0.91mmol)。反应混合物在80℃加热16小时。过滤反应混合物和蒸发,产生2,3-二(溴甲基)苯甲酸甲酯(10.1g,定量)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。

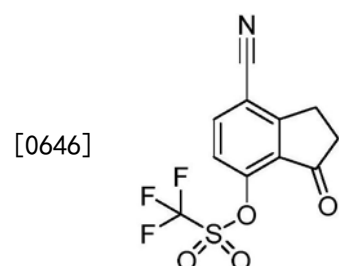
[0642] 步骤b.在0℃向2,3-二(溴甲基)苯甲酸甲酯(5g,15.6mmol)的THF(30ml)溶液加入TEA(4.57ml,32.9mmol)和苄胺(1.67g,15.6mmol)。在rt搅拌反应混合物4小时。所得混合物倾至水中(200ml)和用50%HCl水溶液酸化。所得混合物用EtOAc萃取(150ml)。水层用饱和NaHCO₃水溶液进一步碱化和用EtOAc萃取(2x 200ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(100ml)和在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩,产生2-苄基异吲哚啉-4-羧酸甲酯(2.1g,7.86mmol)。

LCMS:方法A,1.693分钟,MS:ES+268.48。

[0643] 步骤c.在0℃向2-苄基异吲哚啉-4-羧酸甲酯(2.1g,7.86mmol)的EtOH(20ml)溶液加入多甲基羟基硅烷(7ml)和Boc酸酐(9ml,43mmol)。在rt将20%Pd(OH)₂/碳(0.5g)加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物1小时。滤出所得混合物和减压蒸发,产生2-(叔丁基)4-甲基异吲哚啉-2,4-二羧酸酯(2.6g,9.38mmol)。LCMS:方法B,7.038分钟,MS:ES+222.03(M-56)。

[0644] 步骤d.在rt向2-(叔丁基)4-甲基异吲哚啉-2,4-二羧酸酯(2.5g,9.02mmol)的THF:水(1:1,20ml)溶液加入NaOH(0.9g,22.56mmol)。反应混合物回流4小时。反应混合物冷却至rt和倾至冰水中(50ml)。所得混合物用50%HCl水溶液酸化。所得混合物用EtOAc萃取(2x 300ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩,产生2-(叔丁氧基羰基)异吲哚啉-4-羧酸(1.67g,6.34mmol)。LCMS:方法A,2.036分钟,MS:ES+262.43。

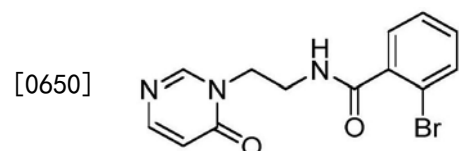
[0645] 中间体8 7-氰基-3-氧代-2,3-二氢-1H-茛-4-基三氟甲磺酸酯



[0647] 步骤a.将4-溴-7-羟基茛满酮(0.95g,4mmol)和氰化铜(I)(0.47g,5.2mmol)的DMF(8mL)溶液在150℃加热5小时。加入额外的氰化铜(I)(0.5g,5.5mmol)和碘化铜(I)(0.1g,0.5mmol),继续在150℃加热过夜。反应混合物冷却至rt和加入水和EtOAc。过滤混合物和分相。水相用EtOAc萃取两次,经合并的有机物用盐水洗涤,在Na₂SO₄上干燥,过滤和浓缩,提供7-羟基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-4-腈,是褐色固体(246mg,35%)。LCMS(方法P):rt 2.5-3.0分钟,m/z 172[M-H]⁻; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 9.47(brs,1H),7.75(d,J=8.2Hz,1H),6.88(d,J=8.2Hz,1H),3.34-3.24(m,2H),2.87-2.79(m,2H)。

[0648] 步骤b.在0℃向7-羟基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-4-腈(246mg,1.42mmol)和DIPEA(0.37ml,2.13mmol)的DCM(7mL)溶液滴加三氟甲磺酸酐(0.29ml,1.70mmol)。所得混合物在0℃搅拌30分钟,随后温热至rt。反应混合物用DCM稀释和用饱和NaHCO₃水溶液、水和盐水按顺序洗涤。有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和浓缩为油状物。通过快速色谱法在硅胶上纯化,用0至20%EtOAc/己烷洗脱,提供7-氰基-3-氧代-2,3-二氢-1H-茛-4-基三氟甲磺酸酯,是褐色固体(283mg,65%)。LCMS(方法P):rt 3.58分钟,m/z 306[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 7.96(d,J=8.4Hz,1H),7.34(d,J=8.4Hz,1H),3.41-3.35(m,2H),2.92-2.86(m,2H)。

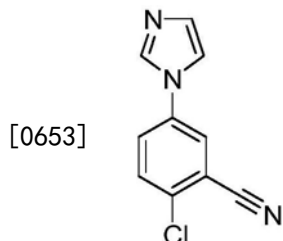
[0649] 中间体9 2-溴-N-(2-(6-氧代嘧啶-1(6H)-基)乙基)苯甲酰胺



[0651] 将3-(2-氨基乙基)嘧啶-4(3H)-酮二HCl盐(200mg,0.91mmol),DIPEA(0.2ml,1.37mmol)和2-溴苯甲酰氯(219mg,1.0mmol)在DCM(5ml)中组合。在2h之后,将反应混合物蒸发至残余物,其在预填充的二氧化硅柱(12g)上纯化,用0至100%EtOAc/己烷、随后0至

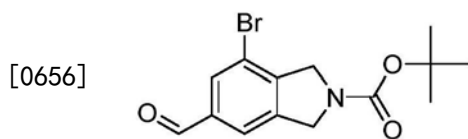
20%MeOH/DCM洗脱,提供2-溴-N-(2-(6-氧代嘧啶-1(6H)-基)乙基)苯甲酰胺,是黄色玻璃状物(130mg),其不加进一步纯化地使用。LCMS(方法R):rt 2.09分钟,m/z 322/324[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 9.77(s,1H),7.73(d,1H),7.40-7.50(3H,m),7.31(t,1H),7.21(t,1H),6.60(d,1H),4.49(br s,2H),3.90(br s,2H)。

[0652] 中间体10 2-氯-5-(1H-咪唑-1-基)苄腈



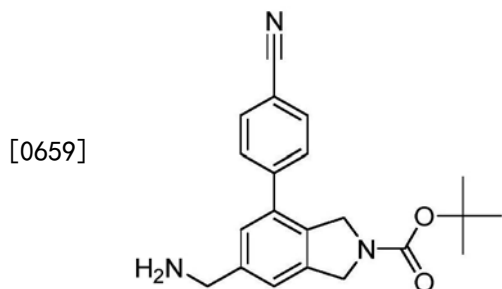
[0654] 将(4-氯-3-氰基苯基)取代硼酸(287mg,1.58mmol),1H-咪唑(215mg,3.16mmol),乙酸铜(II)(632mg,3.48mmol)和吡啶(0.64ml,7.90mmol)在DCM(16ml)中组合,在40℃加热敞口容器18小时。反应混合物冷却至rt和过滤通过C盐垫,用DCM洗涤。蒸发滤液和通过快速柱色谱法纯化(0-50%EtOAc/己烷),提供2-氯-5-(1H-咪唑-1-基)苄腈(64mg,20%)。LCMS(方法R):rt 2.00分钟,m/z 204[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 7.88(br s,1H),7.72(d,1H),7.66(d,1H),7.59(dd,1H),7.25-7.30(m,2H)。

[0655] 中间体11 4-溴-6-甲酰基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯



[0657] 在0℃向4-溴-6-(羟基甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(在实施例216步骤a中制备,0.700g,2.140mmol)的DCM(15ml)溶液加入Dess Martin高碘试剂(periodinane)(1.180g,2.78mmol)。在rt搅拌反应混合物2小时。所得混合物倾至饱和NaHCO₃溶液中(25ml)和用EtOAc萃取(3x25ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩,产生4-溴-6-甲酰基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.600g,1.846mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS:方法A,2.400分钟,MS:ES+311.28,313.28[M-15]

[0658] 中间体12 6-(氨基甲基)-4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯

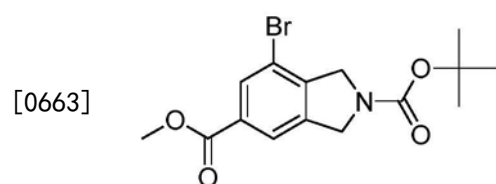


[0660] 步骤a.在rt向搅拌的中间体11(4.600g,14.153mmol)的1,4-二噁烷:水(9:1,10ml)溶液加入K₃PO₄(9.000g,6.462mmol)和4-氰基苯基硼酸(2.479g,16.98mmol)。反应混合物用N₂气体脱气30分钟,随后加入PdCl₂(dppf)(0.220g,0.305mmol)。所得反应混合物在90℃加热5小时。反应混合物冷却至rt,倾至水中(250ml)和用EtOAc萃取(3x70ml)。经合并的有机相用盐水溶液洗涤(2x100ml),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速

柱色谱法(25%EtOAc/己烷)纯化,产生4-(4-氰基苯基)-6-甲酰基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(4.700g,13.505mmol)。LCMS:方法C,6.930分钟,MS:ES-347.10

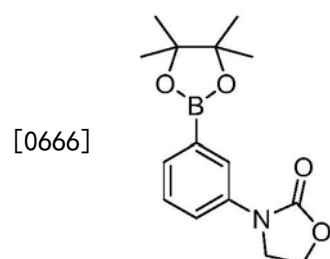
[0661] 步骤b. 在rt向搅拌的4-(4-氰基苯基)-6-甲酰基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.600g,1.724mmol)的MeOH(25ml)溶液加入NH₂OH·HCl(1.198g,17.24mmol)。在rt搅拌反应混合物4小时。反应混合物减压蒸发,倾至饱和NaHCO₃溶液中(50ml)和用EtOAc萃取(3x 50ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。然后将获得的残余物溶于AcOH(25ml)和冷却至0℃。在0℃将锌屑(0.788g,12.060mmol)加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物40小时。所得反应混合物倾至饱和NaHCO₃溶液中(150ml)和用EtOAc萃取(3x 25ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩,产生6-(氨基甲基)-4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.400g,定量)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS:方法A,1.627分钟,MS:ES+350.49

[0662] 中间体13 2-(叔丁基)5-甲基7-溴异吲哚啉-2,5-二羧酸酯



[0664] 步骤a. 在0℃向7-溴异吲哚啉-5-羧酸甲酯HCl盐(在实施例98步骤e中制备,20.00g,68.4mmol)的DMF(200ml)溶液加入TEA(28.6ml,205mmol)。在0℃将Boc酸酐(17.39g,82.05mmol)加入反应。在rt搅拌反应混合物4小时。所得反应混合物倾至冰冷的水中(200ml)和用EtOAc萃取(3x 200ml)。经合并的有机层在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物与正己烷研磨(2x 5ml),产生2-(叔丁基)5-甲基7-溴异吲哚啉-2,5-二羧酸酯(21.00g,58.95mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS:方法A,2.647分钟,MS:ES+341.36,343.36(M-15);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_{ppm} 7.99(s,1H),7.93(d,J=9.2Hz,1H),4.74(d,J=9.6Hz,2H),4.58(d,J=9.2Hz,2H),3.87(s,3H),1.46(s,9H)。

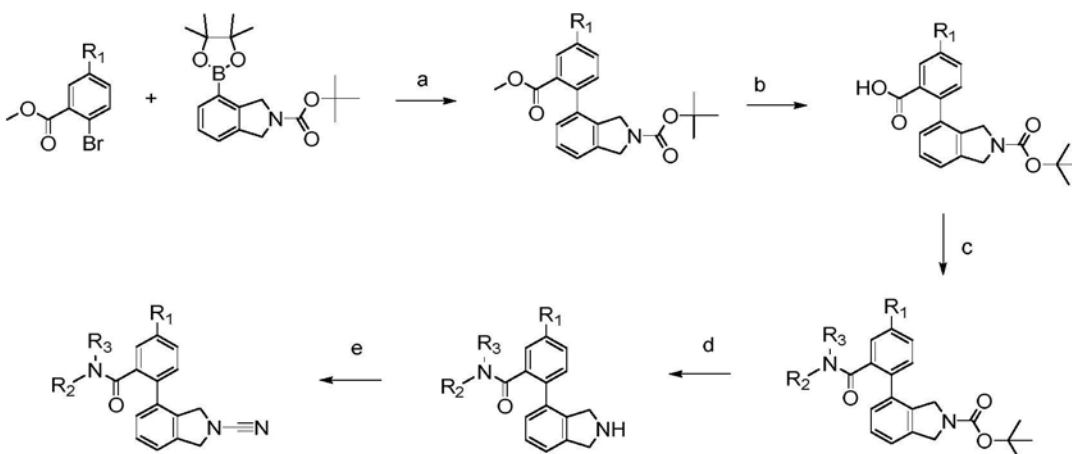
[0665] 中间体14 3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)噁唑烷-2-酮



[0667] 在rt向搅拌的3-(3-溴苯基)噁唑烷-2-酮(CAS号1086221-37-5;0.600g,2.49mmol)的1,4-二噁烷(10ml)溶液加入KOAc(0.488g,4.98mmol)和二频那醇基二硼(0.948g,3.73mmol)。反应混合物脱气15分钟,随后加入PdCl₂(dppf)(0.181g,0.248mmol)。所得反应混合物在100℃加热2小时。所得反应混合物与通过等同方法以相同规模制备的另一批次合并。反应混合物冷却至rt和倾至水中(70ml)。所得混合物用EtOAc萃取(3x 50ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩,产生3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)噁唑烷-2-酮(1.500g,定量)。该物质直接用于后续步骤不加

进一步纯化。

[0668] 方案A



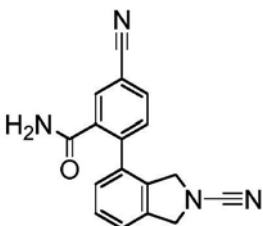
[0669]

[0670] 试剂和条件: a) NaHCO_3 , PdCl_2 (dppf), DMF; b) $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, 水, THF; c) EDC, HOBT, $\text{R}_2\text{R}_3\text{NH}$, DIPEA, THF; d) TFA, DCM; e) BrCN , K_2CO_3 , THF

[0671] 实施例1 5-氰基-2-(2-氰基异吲哚啉-4-基) 苯甲酰胺

[0672] (根据方案A制备)

[0673]



[0674] 步骤a. 在rt将2-溴-5-氰基苯甲酸甲酯 (CAS号1031927-03-3, 得自Combi blocks) (0.30g, 1.250mmol), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (中间体2, 0.86g, 2.500mmol) 和 NaHCO_3 (0.21g, 2.500mmol) 的DMF:水 (8.5:1.5) (3.5ml) 溶液用氮脱气20分钟。在rt将 PdCl_2 (dppf) (0.091g, 0.125mmol) 加入反应混合物。反应混合物在100℃加热5小时。所得反应混合物冷却至rt和与通过等同方法以相同规模制备的三个其它批次合并。所得反应混合物倾至水中 (100ml) 和用EtOAc萃取 (2x 100ml)。经合并的有机相用盐水洗涤 (50ml) 和在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法 (10% EtOAc/己烷) 纯化, 产生4-(4-氰基-2-(甲氧羰基) 苯基) 异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (0.80g, 2.115mmol)。LCMS: 方法A, 2.583分钟, MS: ES+323.18 (M-56); ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.65 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.052 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 4.67 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 4.33 (d, $J=17.2\text{Hz}$, 2H), 3.60 (s, 3H) 1.42 (d, $J=18\text{Hz}$, 9H)。

[0675] 步骤b. 在rt向4-(4-氰基-2-(甲氧羰基) 苯基) 异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (0.8g, 2.115mmol) 的THF (5ml) 溶液加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.36g, 8.462mmol) 的水 (5ml) 溶液。在rt搅拌反应混合物15小时。所得反应混合物用水稀释和用EtOAc萃取 (3x 30ml), 分离不希望的杂质。所得水层用1M HCl酸化 (40ml) 和用EtOAc萃取 (3x 50ml)。经合并的有机相用盐水洗涤 (50ml) 和在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生2-(2-(叔丁氧基羰基) 异吲哚啉-4-基)-5-氰基苯甲酸 (0.65g, 1.785mmol)。LCMS: 方法A, 2.279分钟, MS: ES-363.23; ^1H NMR (400MHz,

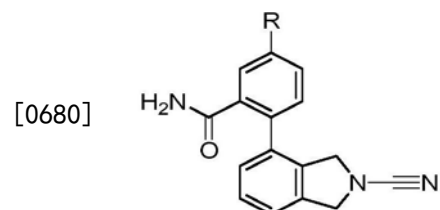
DMSO-d₆) δ_{ppm} 13.27 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, J=8Hz, 1H), 7.59 (t, J=8Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.07-7.11 (m, 1H), 4.65 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.34 (d, J=18Hz, 2H), 1.41 (d, J=18Hz, 9H)。

[0676] 步骤c. 在rt向2-(2-(叔丁氧基羰基)异吲哚啉-4-基)-5-氰基苯甲酸(0.65g, 1.785mmol)的THF(8ml)溶液加入EDC.HCl(0.68g, 3.571mmol), HOBT(0.27g, 1.785mmol)和DIPEA(0.91ml, 5.357mmol)。在rt搅拌反应混合物15分钟, 然后将NH₄Cl(0.48g, 8.928mmol)加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物15小时。所得反应混合物倾至NaHCO₃溶液中(50ml)和用EtOAc萃取(3x 50ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(50ml), 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(2%MeOH/DCM)纯化, 产生4-(2-氨基甲酰基-4-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.51g, 1.404mmol)。LCMS: 方法A, 2.131分钟, MS: ES-362.13; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 7.94-7.98 (m, 2H), 7.78 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.58 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.42 (d, J=12.4Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 1H), 4.65 (d, J=9.6Hz, 2H), 4.46 (d, J=13.6Hz, 2H), 1.42 (d, J=14Hz, 9H)。

[0677] 步骤d. 在rt向4-(2-氨基甲酰基-4-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.51g, 1.404mmol)的DCM(10ml)溶液加入TFA(3.0ml)。在rt搅拌反应混合物1小时。所得反应混合物减压浓缩。获得的残余物与DCM(5ml)共沸蒸馏, 与二乙醚研磨(3ml)和最终在高真空下干燥, 产生5-氰基-2-(异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺TFA盐(0.46g, 1.22mmol)。LCMS: 方法A, 1.390分钟, MS: ES+264.13。

[0678] 步骤e. 在rt向5-氰基-2-(异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺TFA盐(0.46g, 1.22mmol)的THF(8ml)溶液加入K₂CO₃(0.42g, 3.050mmol)。在rt将溴化氰(0.13g, 1.220mmol)加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物30分钟。所得反应混合物倾至水中(75ml)和用EtOAc萃取(3x 50ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(1.5%MeOH/DCM)纯化, 产生标题化合物(0.32g, 1.111mmol)。LCMS: 方法D, 3.432分钟, MS: ES+288.97; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 7.98 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.17 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.66 (s, 2H)。

[0679] 表1化合物用与实施例1所描述类似的程序合成, 变化在步骤c中所用的芳基卤。

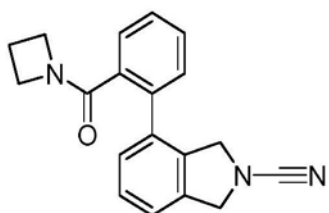


[0681] 表1

| 实施例 | R | 名称 | 芳基卤 CAS号 | LCM S方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|-------------|----|---------------------------|-------------|------------|---------------------|-----------|
| [0682] 实施例2 | Cl | 5-氯-2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺 | 27007-53-0 | D | 3.838 | 298.02 |
| 实施例3 | Me | 2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-5-甲基苯甲酰胺 | 90971-88-3 | E | 3.536 | 278.45 |

[0683] 实施例4 4-(2-(氮杂环丁烷-1-羰基)-4-氰基苯基)异吲哚啉-2-腈

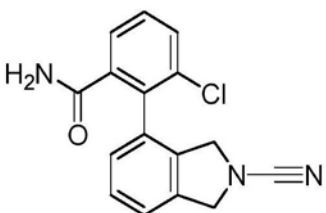
[0684]



[0685] 这用与实施例1所描述类似的程序合成,在步骤c中用氮杂环丁烷。LCMS:方法J, 4.6分钟,MS:ES+329。

[0686] 实施例154 2-氯-6-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺

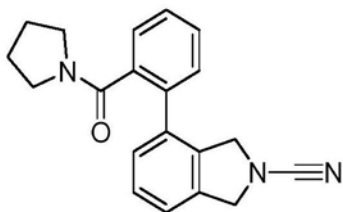
[0687]



[0688] 这用与实施例1所描述类似的程序合成,在步骤a中用2-溴-6-氯苯甲酸甲酯(CAS号685892-23-3)。LCMS:方法J,3.56分钟,MS:ES+298。

[0689] 实施例155 4-(2-(吡咯烷-1-羰基)苯基)异吲哚啉-2-腈

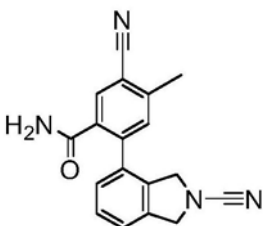
[0690]



[0691] 这用与实施例1所描述类似的程序合成,在步骤c中用吡咯烷(CAS号123-75-1)。LCMS:方法J,3.95分钟,MS:ES+318。

[0692] 实施例156 5-氰基-2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-4-甲基苯甲酰胺

[0693]

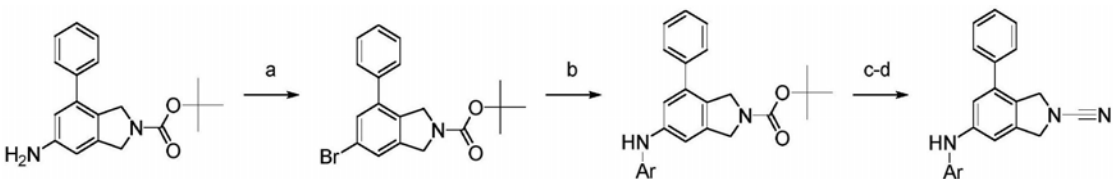


[0694] 这用与实施例1所描述类似的程序合成,在步骤a中用2-溴-4-甲基-5-氰基苯甲酸甲酯(CAS号1399182-23-0)。

[0695] LCMS:方法J,2.72分钟,MS:ES+302。

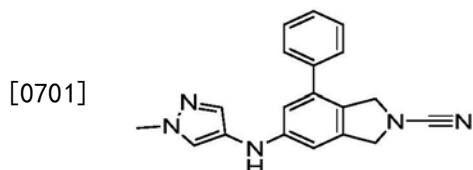
[0696] 方案B

[0697]



[0698] 试剂和条件:a)亚硝酸异戊酯,Cu(II)Br,MeCN;b)ArNH₂,Cs₂CO₃,Xantphos,Pd₂(dba)₃,1,4-二噁烷;c)TFA,DCM;d)BrCN,K₂CO₃,THF

[0699] 实施例5 6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈
 [0700] (根据方案B制备)

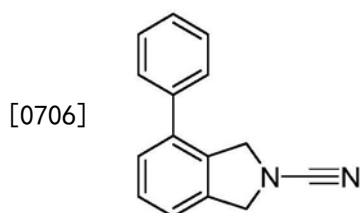


[0702] 步骤a. 在rt向6-氨基-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(中间体4, 0.25g, 0.806mmol)的MeCN(10ml)溶液加入溴化铜(II)(0.27g, 1.200mmol)。亚硝酸异戊酯(0.142g, 1.200mmol)在rt加入。反应混合物在50℃加热1小时。所得反应混合物倾至2M HCl中(15ml)并用EtOAc萃取(3x 10ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(2%EtOAc/己烷)纯化, 产生6-溴-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.26g, 0.696mmol)。LCMS: 方法A, 3.012分钟, MS: ES+318.1(M-56)。

[0703] 步骤b. 在rt向6-溴-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.25g, 0.670mmol)的1,4-二噁烷(10ml)溶液加入1-甲基-1H-吡唑-4-胺(CAS号69843-13-6, 得自Combi blocks)(0.20g, 2.010mmol)和Cs₂CO₃(0.44g, 1.34mmol)。反应混合物在rt用氮脱气10分钟。在rt将Xantphos(0.02g, 0.033mmol)和Pd₂(dba)₃(0.03g, 0.033mmol)加入反应混合物。反应混合物在95℃加热6小时。所得反应混合物冷却至rt, 倾至水中(30ml)并用EtOAc萃取(3x 15ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(70%EtOAc/己烷)纯化, 产生6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.085g, 0.217mmol)。LCMS: 方法A, 2.417分钟, MS: ES+391.5。

[0704] 步骤c, d. 从上述中间体用与实施例1步骤d和e描述类似的程序合成标题化合物。LCMS: 方法D, 4.190分钟, MS: ES+316.05; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.71(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.35-7.43(m, 6H), 6.71(s, 1H), 6.67(s, 1H), 4.70(s, 4H), 3.80(s, 3H)。

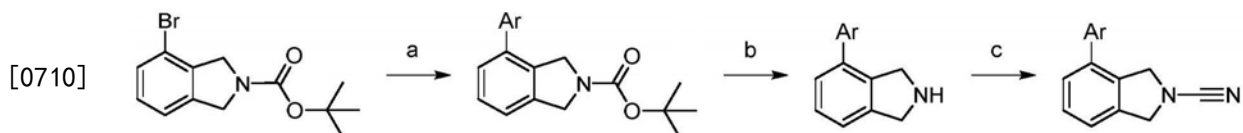
[0705] 实施例6 4-苯基异吲哚啉-2-腈



[0707] 步骤a. 在rt向搅拌的4-溴异吲哚啉盐酸盐(CAS号923590-95-8; 0.1g, 0.426mmol)的1,4-二噁烷:水(5:1; 6ml)溶液加入苯基硼酸(0.078g, 0.64mmol)和K₂CO₃(0.176g, 1.279mmol)。反应混合物用氮脱气10分钟。将Pd(PPh₃)₄(0.024g, 0.021mmol)加入反应, 反应混合物在100℃加热16小时。所得反应混合物冷却至rt和与通过等同方法以相同规模制备的2个其它批次合并。反应混合物倾至水中(100ml)并用EtOAc萃取(2x 20ml)。分离经合并的有机相, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和蒸发至干。残余物再溶于EtOAc(2ml)和在0℃加入4M HCl的1,4-二噁烷溶液(0.3ml)。混合物在rt搅拌30分钟。减压蒸馏过量溶剂和残余物与二乙醚(10ml)和EtOAc(10ml)研磨, 产生4-苯基异吲哚啉盐酸盐(0.1g, 0.512mmol)。该物质用于后续步骤而不加进一步纯化。LCMS: 方法A, 1.731分钟, MS: ES+196.44; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.84(br, s, 1H), 7.42-7.60(m, 8H), 4.49-4.63(m, 4H)。

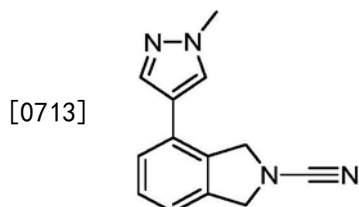
[0708] 步骤b. 在rt向搅拌的4-苯基异吲哚啉盐酸盐 (0.09g, 0.461mmol) 的THF (5ml) 溶液加入 K_2CO_3 (0.254g, 1.844mmol) 和溴化氰 (0.058g, 0.553mmol)。在rt搅拌反应混合物16小时。反应混合物过滤通过C盐床和滤液蒸发至干。所得粗制物质通过快速色谱法 (20% EtOAc/己烷) 纯化, 产生4-苯基异吲哚啉-2-腈 (0.02g, 0.091mmol)。LCMS: 方法C, 7.083分钟, MS: ES+221.10; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ_{ppm} 7.41-7.55 (m, 6H), 7.31-7.39 (m, 2H), 4.86 (d, J=12.8Hz, 4H)。

[0709] 方案C



[0711] 试剂和条件: a) $ArB(OH)_2$, Cs_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-二噁烷, 水; b) TFA, DCM; c) BrCN, K_2CO_3 , THF

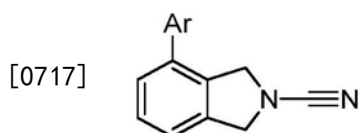
[0712] 实施例7 4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异吲哚啉-2-腈



[0714] 步骤a. 在rt向搅拌的4-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (中间体1, 0.2g, 0.671mmol) 的1,4-二噁烷:水 (4.1; 5ml) 溶液加入 Cs_2CO_3 (0.44g, 1.342mmol) 和1-甲基-1H-吡唑-4-取代硼酸频哪醇酯 (CAS号761446-44-0; 得自Combi blocks) (0.17g, 0.805mmol)。反应混合物脱气20分钟。在rt将 $Pd(PPh_3)_4$ (0.077g, 0.067mmol) 加入反应混合物。反应混合物在85°C加热30分钟。所得反应混合物冷却至rt, 用水稀释 (100ml) 和用EtOAc萃取 (3x 80ml)。分离经合并的有机相, 在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤和减压浓缩。所得粗制物质通过快速色谱法 (30% EtOAc/己烷) 纯化, 产生4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (0.121g, 0.404mmol)。LCMS: 方法A, 2.335分钟, MS: ES+300.53; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ_{ppm} 8.03 (d, J=11.2Hz, 1H), 7.78 (d, J=20.4Hz, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.31 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.6Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.62 (d, J=11.2Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

[0715] 步骤b, c. 从上述中间体用与实施例1步骤d和e描述类似的程序合成标题化合物。LCMS: 方法B, 5.102分钟, MS: ES+225.05; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ_{ppm} 8.06 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.15 (J=7.6Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.79 (2H), 3.86 (s, 3H)。

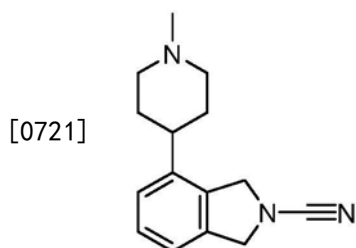
[0716] 表2化合物用与实施例7所描述类似的程序合成



[0718] 表2

| Ex | Ar- | 名称 | 芳基取代硼酸/酯 CAS 号 | LCM S 方法 | LCM S RT | MS ES+ |
|----------------|-----|-----------------------------------|-------------------|-------------|-------------|-----------|
| 实施例 8 | | 4-(喹啉-3-基)异吲哚啉-2-腈 | 191162-39-7 | E | 3.821 | 272.23 |
| 实施例 9 | | 4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-腈 | 754214-56-7 | E | 3.529 | 261.18 |
| 实施例 10 | | 4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)异吲哚啉-2-腈 | 454482-11-2 | D | 3.961 | 240.07 |
| 实施例 11 | | 4-(2-甲基-2H-咪唑-5-基)异吲哚啉-2-腈 | 952319-71-0 | G | 2.644 | 275 |
| 实施例 12 | | 4-(邻-甲苯基)异吲哚啉-2-腈 | 16419-60-6 | G | 3.199 | 235 |
| 实施例 13 | | 4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-腈 | 126747-14-6 | G | 2.797 | 246 |
| [0719] 实施例 157 | | 2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺 | 380430-54-6 | D | 3.346 | 263.97 |
| 实施例 158 | | 2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-5-氟苯甲酰胺 | 1217500-90-7 | D | 3.512 | 281.99 |
| 实施例 159 | | 4-(2-乙酰基苯基)异吲哚啉-2-腈 | 308103-40-4 | D | 4.406 | 263.04 |
| 实施例 160 | | 2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-N-甲基苯磺酰胺 | 956283-09-3 | A | 2.084 | ES-312.33 |
| 实施例 161 | | 2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯磺酰胺 | 193753-37-6 | J | 3.63 | 300 |
| 实施例 162 | | 4-(2-(甲磺酰基)苯基)异吲哚啉-2-腈 | 330804-03-0 | Q | 3.42 | 299 |

[0720] 实施例14 4-(1-甲基哌啶-4-基)异吲哚啉-2-腈



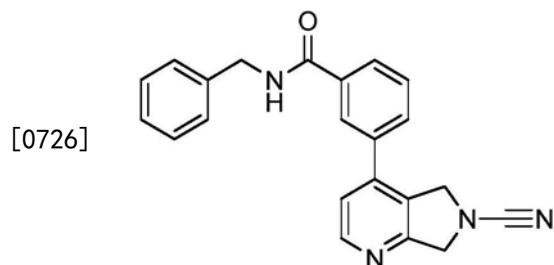
[0722] 步骤a. 用与实施例7步骤a描述类似的程序进行, 提供4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯。

[0723] 步骤b. 在rt向4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.35g, 1.111mmol)的MeOH(20ml)溶液加入10%无水Pd/C(0.18g)。反应混合物在rt用氢气吹扫7小时。所得反应混合物仔细地过滤通过C盐hyflow, C盐床用MeOH洗涤(20ml)。减压浓缩所得滤液。所得残余物通过快速色谱法(2%MeOH/DCM)纯化, 产生4-(1-甲基哌啶-4-基)

异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (0.29g, 0.917mmol)。LCMS: 方法A, 1.816分钟, MS: ES+317.37。

[0724] 步骤c, d. 从上述中间体用与实施例1步骤d和e描述类似的程序合成标题化合物。LCMS: 方法D, 3.883分钟, MS: ES+242.06

[0725] 实施例15N-苄基-3-(6-氰基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)苯甲酰胺



[0727] 步骤a. 在0℃向搅拌的6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶1-氧化物(中间体5, 0.9g, 4.2mmol)的DMF (80ml) 溶液滴加草酰氯 (1.06g, 8.399mmol)。在rt搅拌反应混合物48小时。反应混合物与通过等同方法以相同规模制备的1个其它批次合并。所得反应混合物倾至水中 (50ml) 和用DCM萃取 (3x 100ml)。经合并的有机相用冷水洗涤 (3x100ml)。分离有机相, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生4-氯-6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶和2-氯-6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶的区域异构混合物。所得残余物通过快速色谱法 (16.5% EtOAc/己烷) 纯化, 产生所希望的4-氯-6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶 (0.6g, 2.586mmol)。LCMS: 方法A, 1.664分钟, MS: ES+233.18; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 8.45 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.81 (s, 4H), 2.98 (s, 3H)。

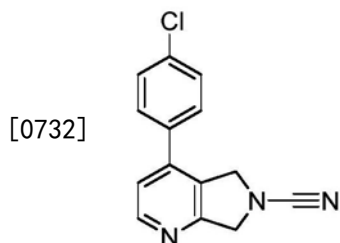
[0728] 步骤b. 在rt向搅拌的4-氯-6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶 (0.15g, 0.646mmol) 的1,4-二噁烷:水 (4:1; 5ml) 溶液加入Cs₂CO₃ (0.42g, 1.292mmol)。反应混合物用氮脱气10分钟。在rt将Pd (PPh₃)₄ (0.07g, 0.064mmol) 和3-(N-苄基氨基羰基)苯基硼酸 (CAS号625470-96-4; 得自Combi blocks) (0.25g, 0.969mmol) 加入反应混合物。反应混合物在90℃加热18小时。所得反应混合物冷却至rt, 倾至水中 (5ml) 和用EtOAc萃取 (3x 20ml)。分离经合并的有机相, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法 (1.8% MeOH/DCM) 纯化, 产生N-苄基-3-(6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)苯甲酰胺 (0.13g, 0.319mmol)。LCMS: 方法A, 1.893分钟, MS: ES+408.28; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.21 (t, J=6.4Hz, 1H), 8.61 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.52 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.34-7.35 (m, 4H), 7.23-7.27 (m, 1H), 4.877 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.53 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.08 (s, 3H)。

[0729] 步骤c. 在rt向搅拌的N-苄基-3-(6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)苯甲酰胺 (0.12g, 0.295mmol) 的AcOH (1ml) 溶液缓慢加入HBr的AcOH溶液 (1ml)。反应混合物在90℃加热18小时。反应混合物冷却至rt, 倾至水中 (10ml) 和用EtOAc萃取 (3x 10ml)。水相用饱和NaHCO₃溶液碱化和用EtOAc再萃取 (3x 50ml)。经合并的有机相用盐水洗涤 (20ml), 分离, 在Na₂SO₄上干燥和过滤。在rt将4M HCl的1,4-二噁烷溶液 (1ml) 加入滤液和搅拌10分钟。减压浓缩滤液, 产生N-苄基-3-(6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)苯甲酰胺盐酸盐 (0.07g, 0.192mmol)。LCMS: 方法A, 1560分钟, MS: ES+330.6; ¹H NMR (400MHz,

DMSO-d₆) δ_{ppm} 10.07 (br s, 1H), 9.30 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.65 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.68 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.63 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, 3H), 7.25-7.29 (m, 1H), 4.78 (t, J=5.2Hz, 2H), 4.57 (t, J=5.6Hz, 2H), 4.53 (d, J=6.0Hz, 2H)。

[0730] 步骤d. 在rt向搅拌的N-苄基-3-(6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)苯甲酰胺盐酸盐(0.06g, 0.016mmol)的THF:DMF(5:1; 6ml)溶液加入K₂CO₃(0.068g, 0.049mmol)。在rt将溴化氰(0.026g, 0.0246mmol)加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物4小时。所得反应混合物倾至水中(5ml)并用EtOAc萃取(3x 10ml)。经合并的有机相用冷水(2x 10ml)和盐水(10ml)洗涤。分离有机相, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(1.5%MeOH/DCM)纯化, 产生N-苄基-3-(6-氰基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)苯甲酰胺(0.02g, 0.056mmol)。LCMS: 方法D, 3.405分钟, MS: ES+355.49; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 9.20 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.60 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.53 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.34-7.35 (m, 4H), 7.23-7.30 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.53 (d, J=5.6Hz, 2H)。

[0731] 实施例16 4-(4-氯苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-腈



[0733] 步骤a. 在rt向搅拌的6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶1-氧化物(中间体5, 0.5g, 2.336mmol)的DMF(7ml)溶液加入草酰氯(1ml)。在rt搅拌反应混合物15小时。反应混合物与通过等同方法以相同规模制备的4个其它批次合并。所得反应混合物倾至冷饱和NaHCO₃溶液中(100ml)并用EtOAc萃取(5x 20ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(2x 40ml)。分离有机相, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生4-氯-6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶和2-氯-6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶的混合物(1.6g, 6.896mmol)。LCMS: 方法A, 1.786分钟, MS: ES+233.35; 1.825分钟, MS: ES+233.35。该物质直接用于后续步骤不加任何纯化。

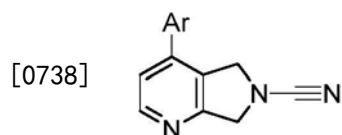
[0734] 步骤b. 在rt向搅拌的4-氯-6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶和2-氯-6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶(0.4g, 1.724mmol)的混合物的1,4-二噁烷:水(9:1; 18ml)溶液加入4-氯苯基硼酸(0.35g, 2.586mmol)和K₂CO₃(0.713g, 5.172mmol)。反应混合物用氮脱气30分钟, 随后加入Pd(PPh₃)₄(0.199g, 0.172mmol)。反应混合物在100℃加热6小时。所得反应混合物冷却至rt, 倾至水中(40ml)并用EtOAc萃取(3x 15ml)。分离经合并的有机相, 用盐水洗涤(2x 20ml), 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(2%MeOH/DCM)纯化, 首先产生4-(4-氯苯基)-6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶(0.1g, 0.324mmol) LCMS: 方法A, 2.173分钟, MS: ES+309.58; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.58 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.58-7.68 (m, 4H), 7.46 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.84 (d, 2H), 4.69 (d, 2H), 3.08 (s, 3H)。

[0735] 步骤c. 在rt向4-(4-氯苯基)-6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶

(0.1g, 0.324mmol) 的AcOH (5ml) 溶液缓慢加入HBr的AcOH溶液 (3ml)。反应混合物在90℃加热4小时。减压浓缩所得反应混合物。获得的残余物与MeOH共沸蒸馏 (4x 30ml) 和在高真空下干燥, 产生4-(4-氯苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶HBr盐 (0.12g, 定量)。LCMS: 方法A, 1.678分钟, MS: ES+231.3。

[0736] 步骤d. 在rt向搅拌的4-(4-氯苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶HBr盐 (0.12g, 0.387mmol) 的THF (15ml) 溶液加入K₂CO₃ (0.16g, 1.161mmol)。在rt将溴化氰 (0.049g, 0.464mmol) 加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物30分钟。所得反应混合物倾至饱和NaHCO₃溶液中 (30ml) 和用EtOAc萃取 (3x 15ml)。经合并的有机相用盐水洗涤 (2x 20ml), 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法纯化 (55-60%EtOAc/正己烷), 产生4-(4-氯苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-腈。LCMS: 方法D, 4.288分钟, MS: ES+255.99; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.57 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.58-7.66 (m, 4H), 7.46 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.83 (s, 2H)。

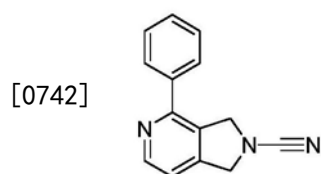
[0737] 表3化合物用与实施例16所描述类似的程序合成。



[0739] 表3

| Ex | Ar- | 名称 | 芳基取代硼酸/酯 CAS号 | LCM S方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|---------------|---|--|------------------|------------|---------------------|-----------|
| [0740] 实施例 17 |  | 4-(4-甲氧基苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-腈 | 5720-07-0 | D | 3.904 | 252.00 |
| 实施例 18 |  | 4-(3-氯苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-腈 | 63503-60-6 | D | 4.238 | 255.92 |

[0741] 实施例19 4-苯基-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-腈



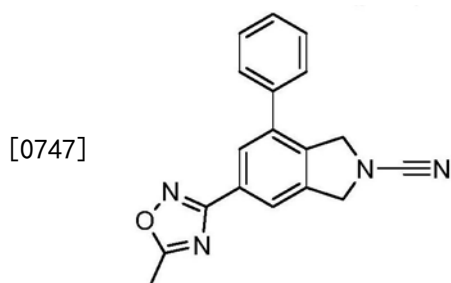
[0743] 步骤a. 在rt向搅拌的4,6-二氯嘧啶-5-羧酸 (CAS号87600-98-4; 得自Combi blocks) (2.0g, 10.36mmol) 的DCM (10ml) 溶液加入DMF (0.2ml)。在0℃在氮下将草酰氯 (2.63g, 20.72mmol) 滴加至反应混合物。在rt搅拌反应混合物1小时。在-78℃在氮下将反应混合物滴加至预先搅拌的炔丙基胺 (0.57g, 10.362mmol) 和TEA (5.23g, 51.813mmol) 的DCM (10ml) 溶液。在-78℃搅拌反应混合物1小时。所得反应混合物倾至水中 (50ml) 和用DCM萃取 (4x 30ml)。分离经合并的有机相, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法 (25%EtOAc/己烷) 纯化, 产生4,6-二氯-N-(丙-2-炔-1-基) 嘧啶-5-甲酰胺 (1.55g, 6.768mmol)。LCMS: 方法A, 1.689分钟, MS: ES+229.98; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.31 (t, J=5.2Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 4.11 (dd, J=2.8Hz, 5.6Hz, 2H), 3.27 (t, J=2.4Hz, 1H)。

[0744] 步骤b. 将4,6-二氯-N-(丙-2-炔-1-基) 嘧啶-5-甲酰胺 (0.5g, 2.183mmol) 的硝基

苯(5ml)溶液在rt脱气30分钟。反应混合物在250℃在微波中加热2.5分钟。所得反应混合物冷却至rt和与通过等同方法以相同规模制备的2个其它批次合并。反应混合物倾倒入中性二氧化硅并经历快速色谱法(3%MeOH/DCM),产生4-氯-1,2-二氢-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮(0.4g,2.381mmol)。LCMS:方法A,1.086分钟,MS:ES+169.03步骤c.在rt向搅拌的4-氯-1,2-二氢-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮(0.39g,2.321mmol)的DMF:水(2:1;12ml)溶液加入苯基硼酸(0.34g,2.786mmol)和 Na_2CO_3 (0.62g,5.803mmol)。反应混合物脱气30分钟。在rt将Pd(dppf) Cl_2 (0.17g,0.232mmol)加入反应混合物。反应混合物在120℃加热3小时。所得反应混合物冷却至rt,倾至水:EtOAc的混合物(1:1;60ml)中,过滤通过C盐床。滤液用EtOAc(3x 30ml)然后用10%MeOH/DCM(2x 50ml)萃取。分离经合并的有机相,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(中性二氧化硅;1%MeOH/DCM)纯化,产生4-苯基-1,2-二氢-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮(0.27g,1.286mmol)。LCMS:方法A,1.564分钟,MS:ES+211.13步骤d.在rt向搅拌的4-苯基-1,2-二氢-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮(0.086g,0.409mmol)的THF(5ml)溶液分批加入硼氢化钠(0.16g,4.279mmol)。在-10℃将三氟化硼醚化物(0.68g,4.775mmol)滴加至反应混合物。反应混合物在70℃加热1小时。所得反应混合物冷却至rt和与通过等同方法以0.05g规模制备的又一批次合并。反应混合物猝灭入MeOH(5ml)和减压蒸发至干。残余物用水稀释(20ml)和用EtOAc萃取(2x 20ml)。水相用NaOH水溶液处理调节pH 10和用EtOAc再萃取(2x 20ml)。分离经合并的有机相,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩,产生4-苯基-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶(0.075g,0.383mmol)。该物质用于后续步骤而不加进一步纯化。LCMS:方法D,3.549分钟,MS:ES+197.03; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ_{ppm} 8.50(s,1H),7.78(d,J=5.6Hz,2H),7.45-7.50(m,3H),7.25-7.33(m,2H),4.27(s,2H),4.11(m,2H)。

[0745] 步骤e.在rt向搅拌的4-苯基-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶(0.073g,0.372mmol)的THF(3ml)溶液加入 K_2CO_3 (0.26g,1.862mmol)。在rt将溴化氰(0.04g,0.372mmol)加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物5分钟。所得反应混合物倾倒入水中(10ml)和用EtOAc萃取(2x 10ml)。分离经合并的有机相,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(18-20%EtOAc/己烷)纯化,产生4-苯基-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-腈(0.008g,0.036mmol)。LCMS:方法E,3.129分钟,MS:ES+222.30; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ_{ppm} 8.64(d,J=4.8Hz,1H),7.80(d,J=6.8Hz,2H),7.47-7.53(m,3H),7.40(d,J=4.8Hz,1H),5.07(s,2H),4.88(s,2H)。

[0746] 实施例20 6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈



[0748] 步骤a.将3,4-二甲基苯甲酸(5.0g,33.29mmol)和 AlCl_3 (11.1g,83.23mmol)在DCM(90ml)中的混合物在0℃搅拌30分钟。在0℃在10分钟期间内将溴(5.85g,36.623mmol)的DCM(10ml)溶液缓慢加至反应混合物。在rt搅拌反应混合物4小时。所得反应混合物仔细地

猝灭入饱和硫代硫酸钠溶液(500ml)和用DCM萃取(2x 500ml)。分离经合并的有机相,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩,产生3-溴-4,5-二甲基苯甲酸(9.0g,定量)。该物质用于后续步骤而不加进一步纯化。LCMS:方法A,2.259分钟,MS:ES+227.1,229.0

[0749] 步骤b.在rt向搅拌的3-溴-4,5-二甲基苯甲酸(9.0g,39.30mmol)的DMF(70ml)溶液加入EDC HCl(8.26g,43.23mmol)和HOBT(3.0g,19.65mmol)。在rt搅拌反应混合物20分钟。在rt将氯化铵(4.24g,78.602mmol)加入反应混合物和搅拌5小时。所得反应混合物倾至饱和 NaHCO_3 溶液中(500ml)和用EtOAc萃取(2x 400ml)。分离经合并的有机相,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过柱色谱法(40%EtOAc/己烷)纯化,产生3-溴-4,5-二甲基苯甲酰胺(2.6g,11.45mmol)。LCMS:方法A,1.982分钟,MS:ES+228.1,230.1; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ_{ppm} 7.98(br s,1H),7.93(d,J=1.6Hz,1H),7.69(d,J=1.6Hz,1H),7.39(br s,1H),2.35(s,6H)。

[0750] 步骤c.在rt向搅拌的3-溴-4,5-二甲基苯甲酰胺(2.5g,11.013mmol)的1,4-二噁烷:水(4:1,25ml)溶液加入 Cs_2CO_3 (7.18g,22.026mmol)和苯基硼酸(1.61g,13.216mmol)。反应混合物用氮脱气10分钟。在rt将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.63g,0.551mmol)加入反应混合物。反应混合物在80℃加热16小时。所得反应混合物冷却至rt,倾至水中(500ml)和用EtOAc萃取(2x 200ml)。分离经合并的有机相,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过柱色谱法(25%EtOAc/己烷)纯化,产生5,6-二甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(2.5g,定量)。LCMS:方法A,2.031分钟,MS:ES+226.19。

[0751] 步骤d.在0℃向搅拌的5,6-二甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(2.5g,11.11mmol)的THF(30ml)溶液加入亚硫酰氯(1.98g,16.67mmol)。反应混合物在80℃加热16小时。所得反应混合物冷却至rt,倾至水中(500ml),用固体 NaHCO_3 碱化,和用EtOAc萃取(2x 300ml)。分离经合并的有机相,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩,产生5,6-二甲基-[1,1'-联苯]-3-腈(2.9g,定量)。该物质用于后续步骤而不加进一步纯化。MS:ES+208.3
步骤e.将5,6-二甲基-[1,1'-联苯]-3-腈(0.5g,2.40mmol),AIBN(0.02g,0.12mmol)和NBS(1.7g,9.61mmol)在 CCl_4 (6ml)中的混合物在80℃加热16小时。所得反应混合物冷却至rt和过滤。滤液蒸发至干,产生5,6-二(溴甲基)-[1,1'-联苯]-3-腈(0.77g,2.13mmol)。该物质用于后续步骤而不加进一步纯化。

[0752] 步骤f.在0℃向搅拌的5,6-二(溴甲基)-[1,1'-联苯]-3-腈(0.77g,2.13mmol)的THF(6ml)溶液加入TEA(0.47g,4.68mmol)。在0℃搅拌反应混合物5分钟。在0℃将苄胺(0.25g,2.34mmol)加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物16小时。反应混合物倾至水中(170ml)和用EtOAc萃取(2x 100ml)。分离经合并的有机相,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩,产生2-苄基-7-苯基异吲哚啉-5-腈(0.7g,定量)。该物质用于后续步骤而不加进一步纯化。LCMS:方法A,1.974分钟,MS:ES+311.3。

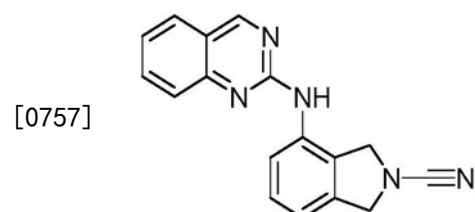
[0753] 步骤g.在rt向搅拌的2-苄基-7-苯基异吲哚啉-5-腈(0.5g,1.61mmol)的MeOH(7ml)溶液加入盐酸羟胺(0.13g,1.93mmol)和DIPEA(0.31g,2.42mmol)。反应混合物在80℃加热16小时。所得反应倾至水中(150ml),用固体柠檬酸酸化,用EtOAc萃取(100ml)。分离水相,用饱和 NaHCO_3 溶液碱化和用EtOAc再萃取(2x 100ml)。分离经合并的有机相,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩,产生2-苄基-N'-羟基-7-苯基异吲哚啉-5-羧亚胺酰胺(0.36g,1.06mmol)。该物质用于后续步骤而不加进一步纯化。LCMS:方法A,1.635分钟,1.645分钟,

MS:ES+344.3。

[0754] 步骤h.将2-苄基-N'-羟基-7-苯基异吲哚啉-5-羧亚胺酰胺(0.05g,0.145mmol)和乙酸酐(1ml)在AcOH(2ml)中的混合物在80℃加热12小时。反应混合物冷却至rt和与通过同等方法以相同规模制备的3个其它批次合并。所得反应混合物倾至水中(70ml),用固体NaHCO₃碱化和用EtOAc萃取(2x 70ml)。分离经合并的有机相,在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(20%EtOAc/己烷)纯化,产生3-(2-苄基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑(0.04g,0.109mmol)。LCMS:方法A,1.948分钟,MS:ES+368.35; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.88(s,2H),7.48(d,J=4.4Hz,4H),7.31-7.44(m,5H),7.23-7.27(m,1H),3.98(d,J=2.0Hz,4H),3.91(s,2H),2.67(s,3H)。

[0755] 步骤i.在rt向搅拌的3-(2-苄基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑(0.04g,0.109mmol)的THF(5ml)溶液加入K₂CO₃(0.022g,0.163mmol)。反应混合物在rt搅拌5分钟。在0℃将溴化氰(0.014g,0.131mmol)的THF溶液滴加至反应混合物。在rt搅拌反应混合物4小时。过滤所得反应混合物和蒸发至干。所得残余物通过制备型TLC(30%EtOAc/己烷)纯化,产生6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈(0.014g,0.046mmol)。LCMS:方法C,7.242分钟,MS:ES+303.15; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.97(s,1H),7.93(s,1H),7.46-7.58(m,5H),4.94(d,J=10.8Hz,4H),2.68(s,3H)。

[0756] 实施例21 4-(喹唑啉-2-基氨基)异吲哚啉-2-腈



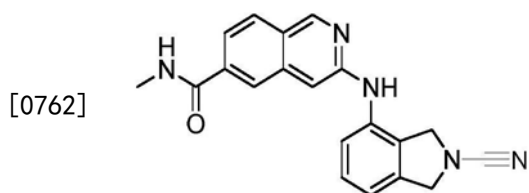
[0758] 步骤a.在rt向搅拌的4-氨基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(CAS号871013-98-8,0.1g,0.427mmol)的正丁醇(5ml)溶液加入催化量TFA和2-氯喹唑啉(CAS号6141-13-5;0.07g,0.427mmol)。反应混合物在120℃加热4小时。反应混合物冷却至rt和蒸除过量溶剂。残余物通过快速色谱法(15-18%EtOAc/己烷)纯化,产生4-(喹唑啉-2-基氨基)-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.108g,0.298mmol)。LCMS:方法A,2.699分钟,MS:ES+363.60; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 10.76(s,1H),8.88(s,1H),8.26(t,J=8.8Hz,1H),7.28-7.34(m,3H),7.00(d,J=5.2Hz,2H),6.94(t,J=7.6Hz,1H),4.62(d,J=8.4Hz,4H),1.48(s,9H)。

[0759] 步骤b.在0℃向搅拌的4-(喹唑啉-2-基氨基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.1g,0.276mmol)的DCM(5ml)溶液加入TFA(2ml)。反应混合物在40℃加热30分钟。反应混合物冷却至rt和减压蒸发至干。所得残余物与DCM共沸(3x 10ml),产生N-(异吲哚啉-4-基)喹唑啉-2-胺TFA盐(0.115g,0.306mmol)。LCMS:方法A,1.647分钟,MS:ES+263.36。

[0760] 步骤c.在-78℃向搅拌的N-(异吲哚啉-4-基)喹唑啉-2-胺TFA盐(0.11g,0.292mmol)的THF(5ml)溶液加入TEA(0.12g,1.17mmol)和溴化氰(0.031g,0.292mmol)。在-78℃搅拌反应混合物0.5小时。所得反应混合物用EtOAc:水的混合物(1:3;40ml)稀释和用EtOAc萃取(3x 20ml)。分离经合并的有机相,在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。获得的粗制物质经历制备型HPLC纯化;流动相:(A)10mM乙酸铵/水(B)100%MeCN,柱:Phenomenex Luna C8(250*21.2)mm,5微米,流速15.0ml/min,产生4-(喹唑啉-2-基氨基)异吲哚啉-2-腈

(0.017g, 0.059mmol)。LCMS: 方法E, 4.051分钟, MS: ES+288.44; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.45 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.78-7.86 (m, 2H), 7.60 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.06 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.83 (s, 4H)。

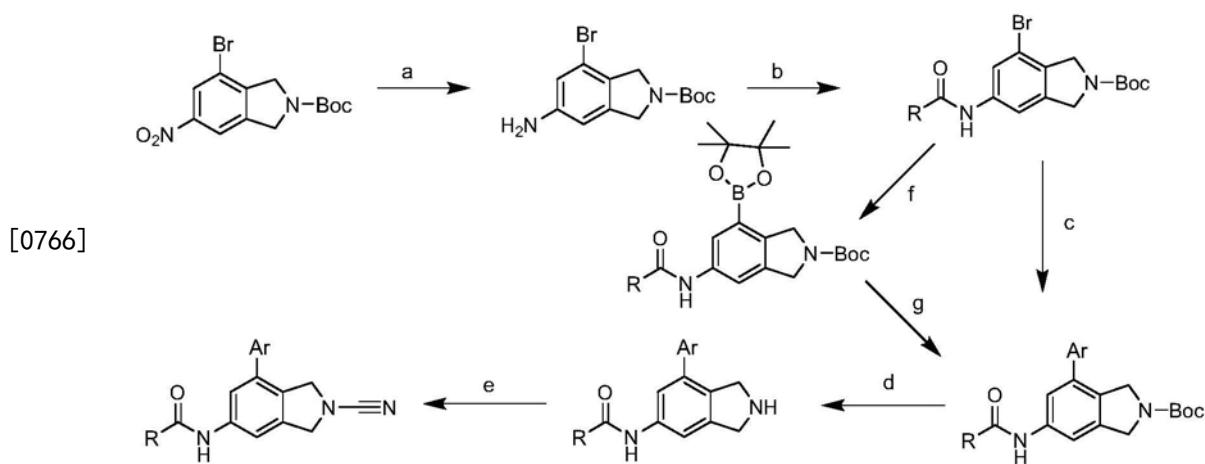
[0761] 实施例22 3-((2-氰基异吲哚啉-4-基)氨基)-N-甲基异喹啉-6-甲酰胺



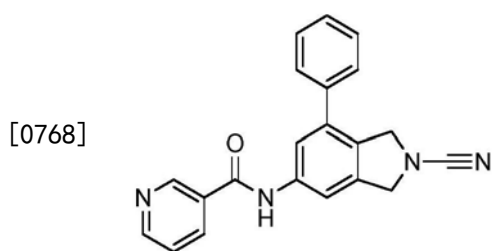
[0763] 步骤a. 在rt将3-氨基-N-甲基异喹啉-6-甲酰胺TFA盐(中间体6, 0.40g, 1.262mmol), 4-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(中间体1, 0.15g, 0.505mmol), 和叔丁醇钾(0.28g, 2.525mmol)的甲苯(10ml)悬浮液用氮脱气10分钟。在rt将BINAP(0.047g, 0.050mmol)和Pd₂(dba)₃(0.032g, 0.050mmol)加入反应混合物。反应混合物在105°C加热2小时。所得反应混合物冷却至rt, 倾至水中(20ml) 和用EtOAc萃取(2x 40ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(4%MeOH/DCM)纯化, 产生4-((6-(甲基氨基甲酰基)异喹啉-3-基)氨基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.135g, 0.322mmol)。LCMS: 方法A, 2.278分钟, MS: ES+419.5。

[0764] 步骤b, c. 从上述中间体用与实施例1步骤d和e描述类似的程序合成标题化合物。LCMS: 方法E, 3.469分钟, MS: ES+344.43。

[0765] 方案D



[0767] 试剂和条件: a) Fe, NH₄Cl, THF/水; b) HATU, DIPEA, DMF, RCO₂H; c) ArB(OH)₂, Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, 1,4-二噁烷, 水; d) TFA, DCM; e) BrCN, K₂CO₃, THF; f) 二(频哪醇基)二硼, Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂; g) Ar-Br, Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, 1,4-二噁烷, 水 实施例23N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)烟酰胺



[0769] 步骤a. 在rt向搅拌的4-溴-6-硝基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(中间体3, 0.15g, 0.437mmol)的THF和水(1:1; 4ml)溶液加入Fe粉(0.12g, 2.185mmol)和氯化铵(0.12g, 2.185mmol)。反应混合物在90℃加热18小时。反应混合物冷却至rt, 过滤通过C盐hyflow, 用EtOAc洗涤(15ml)和蒸发至干。所得残余物再溶于EtOAc(100ml)和用水(20ml)、盐水(20ml)洗涤, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生6-氨基-4-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.15g, 定量)。LCMS: 方法A, 2.351分钟, MS: ES+313.2, 315.2。

[0770] 步骤b. 在rt向搅拌的吡啶-3-羧酸(0.07g, 0.574)的DMF(3ml)溶液加入DIPEA(0.1g, 0.766mmol)和HATU(0.22g, 0.574mmol)。在rt搅拌反应混合物10分钟。将6-氨基-4-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.12g, 0.383mmol)的DMF溶液加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物2小时。所得反应混合物倾至水中(10ml)和用EtOAc萃取(3x 30ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(50ml)。分离有机相, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得粗制物质通过快速色谱法(1.5%MeOH/DCM)纯化, 产生4-溴-6-(烟酰胺基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.135g, 0.322mmol)。LCMS: 方法A, 2.375分钟, MS: ES+418.6, 420.6; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 10.62(d, J=4.8Hz, 1H), 9.10(d, J=2.4Hz, 1H), 8.78(dd, J=2.0Hz, 5.2Hz, 1H), 8.28-8.32(m, 1H), 7.98(s, 1H), 7.75(d, J=18.0Hz, 1H), 7.59(dd, J=5.2Hz, 8.0Hz, 1H), 4.72(d, 8.8Hz, 2H), 4.51(d, J=9.6Hz, 2H), 1.47(s, 9H)。

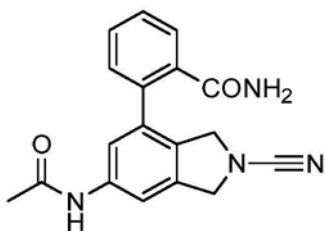
[0771] 步骤c. 在rt搅拌4-溴-6-(烟酰胺基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.12g, 0.787mmol), Cs₂CO₃(0.14g, 0.43mmol)的1,4-二噁烷:水(4:1; 10ml)溶液。反应混合物用氮脱气15分钟, 随后加入Pd(PPh₃)₄(0.033g, 0.029mmol)和苯基硼酸(0.052g, 0.43mmol)。所得反应混合物在90℃加热8小时。所得反应混合物冷却至rt和倾至水中(20ml)和用EtOAc萃取(3x20ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(20ml)和在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。残余物通过快速色谱法(2%MeOH/DCM)纯化, 产生6-(烟酰胺基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.11g, 0.265mmol)。LCMS: 方法A, 2.785分钟, ES-414.5; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 10.56(d, J=3.6Hz, 1H), 9.13(d, J=1.6Hz, 1H), 8.77(dd, J=1.6Hz, 4.8Hz, 1H), 8.30-8.33(m, 1H), 7.82(d, J=18.4Hz, 1H), 7.73(d, J=14.4Hz, 1H), 7.57-7.61(m, 1H), 7.50-7.52(m, 4H), 7.43-7.45(m, 1H), 4.63-4.69(m, 4H), 1.45(d, J=13.6Hz, 9H)。

[0772] 步骤d. 在rt向搅拌的6-(烟酰胺基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.1g, 0.241mmol)的DCM(5ml)溶液加入TFA(0.2ml)。在rt搅拌反应混合物4小时。反应混合物蒸发至干。残余物与DCM(2x 10ml)、二乙醚(20ml)共沸蒸馏和减压干燥, 产生N-(7-苯基异吲哚啉-5-基)烟酰胺TFA盐(0.165g, 定量)。LCMS: 方法A, 1.453分钟, MS: ES+336.59。

[0773] 步骤e. 在rt向搅拌的N-(7-苯基异吲哚啉-5-基)烟酰胺TFA盐(0.15g, 0.349mmol)的THF(5ml)溶液加入K₂CO₃(0.14g, 1.048mmol)和溴化氰(0.05g, 0.524mmol)。在rt搅拌反应混合物30分钟。过滤所得反应混合物和蒸发至干。所得残余物通过快速色谱法(2.1%MeOH/DCM)纯化, 产生N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)烟酰胺(g, mmol)。LCMS: 方法D, 4.028分钟, ES+340.99; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 10.62(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.77(d, J=3.6Hz, 1H), 8.31(d, J=7.6Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.59(dd, J=4.8Hz, 8.0Hz, 1H), 7.48-7.52(m, 4H), 7.43-7.44(m, 1H), 4.87(s, 4H)。

[0774] 实施例24 2-(6-乙酰氨基-2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺

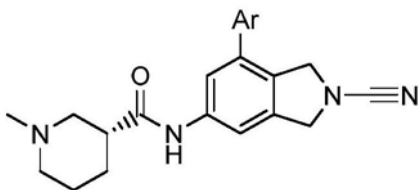
[0775]



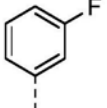
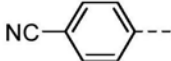
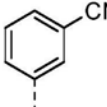

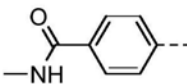
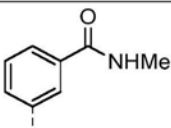
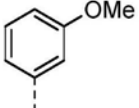
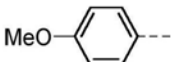
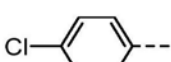
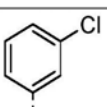
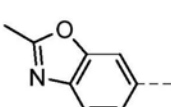
[0776] 这用与实施例23所描述类似的程序合成,用2-(氨基羰基)苯基硼酸(CAS号380430-54-6)。LCMS:方法D,2.916分钟,MS:ES+320.97。

[0777] 表4化合物用与实施例23所描述类似的程序合成,在步骤b中用(R)-1-甲基哌啶-3-羧酸(CAS号952480-19-2)。

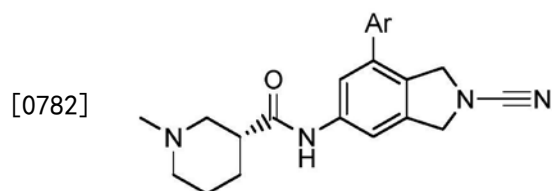
[0778]



[0779] 表4

| Ex | Ar- | 名称 | 芳基取代硼酸 CAS 号 | LCM S 方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|---------------|---|---|--------------|----------|---------------|----------|
| 实施例 25 |  | (R)-N-(2-氟基-7-(3-氟苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺 | 768-35-4 | I | 3.2 | 379 |
| 实施例 26 |  | (R)-N-(2-氟基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺 | 126747-14-6 | I | 3.29 | 386 |
| 实施例 27 |  | (R)-N-(2-氟基-7-(3-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺 | 150255-96-2 | I | 3.32 | 386 |
| 实施例 28 |  | (R)-N-(2-氟基-7-(4-氟苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺 | 1765-93-1 | I | 3.29 | 379 |
| 实施例 29 |  | (R)-N-(2-氟基-7-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺 | 121177-82-0 | K | 3.44 | 418 |
| [0780] 实施例 30 |  | (R)-N-(2-氟基-7-(3-(甲基氨基甲酰基)苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺 | 1197171-76-8 | K | 3.51 | 418 |
| 实施例 31 |  | (R)-N-(2-氟基-7-(3-甲氧基苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺 | 10365-98-7 | K | 4.06 | 391 |
| 实施例 32 |  | (R)-N-(2-氟基-7-(4-甲氧基苯基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺 | 5720-07-0 | I | 3.38 | 391 |
| 实施例 33 |  | (R)-N-(7-(4-氯苯基)-2-氟基异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺 | 1679-18-1 | M | 3.85 | 395, 397 |
| 实施例 34 |  | (R)-N-(7-(3-氯苯基)-2-氟基异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺 | 63503-60-6 | I | 3.64 | 395, 397 |
| 实施例 35 |  | (R)-N-(2-氟基-7-(2-甲基苯并[d]噁唑-6-基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺 | 866332-15-2 | L | 2.13 | 416 |

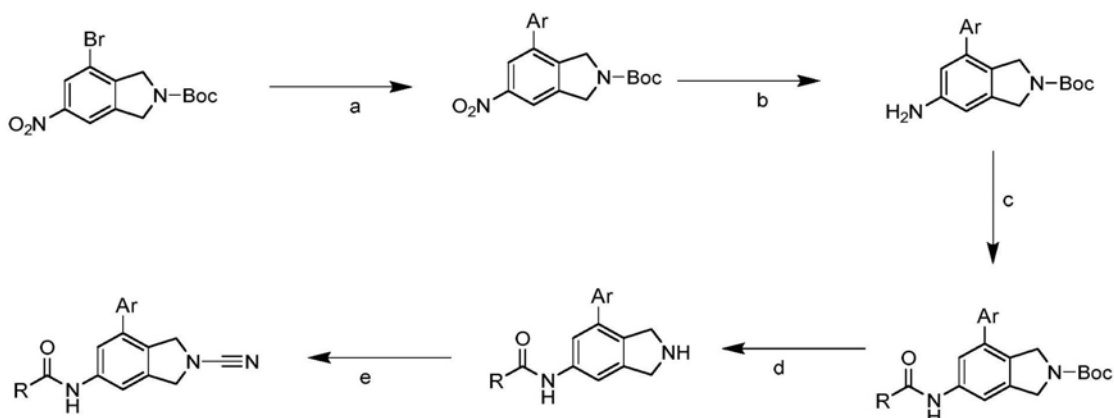
[0781] 表4a化合物根据方案D用与实施例23描述类似的程序合成,在步骤b中用(R)-1-甲基哌啶-3-羧酸(CAS号952480-19-2)。代替步骤c的是,与二(频哪醇基)二硼的反应通过与中间体2的描述类似的方法进行,随后通过与实施例1步骤a类似的方法与芳基溴反应。



[0783] 表4a

| Ex | Ar- | 名称 | 芳基溴 CAS 号 | LCMS 方法 | LCMS RT /min | MS ES+ |
|----------------|-----|--|------------|---------|--------------|--------|
| [0784] 实施例 163 | | (R)-N-(2-氟基-7-(吡啶-4-基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺 | 19524-06-2 | M | 0.6 | 362 |
| 实施例 164 | | (R)-N-(2-氟基-7-(吡啶-3-基)异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺 | 626-55-1 | M | 0.55 | 362 |

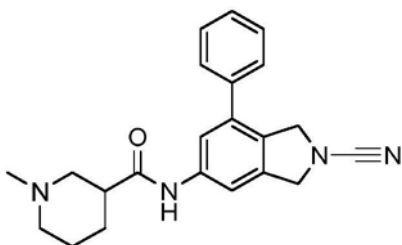
[0785] 方案E



[0787] 试剂和条件:a) $\text{ArB}(\text{OH})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 1,4-二噁烷, 水; b) Fe , NH_4Cl , THF, 水; c) RCO_2H , HATU, DIPEA, THF; 或 RCOCl , TEA, DCM; d) TFA, DCM; e) BrCN , K_2CO_3 , THF.

[0788] 实施例36N-(2-氟基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺

[0789]



[0790] 步骤a, b. 如中间体4步骤a-b中的描述进行。

[0791] 步骤c. 在rt向搅拌的1-甲基哌啶-3-羧酸 (CAS号5657-70-5; 得自Apollo Scientific) (0.069g, 0.483mmol) 的THF (5ml) 溶液加入DIPEA (0.083g, 0.644mmol) 和HATU (0.18g, 0.0483mmol)。在rt搅拌反应混合物30分钟。在rt将6-氨基-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (中间体4, 0.1g, 0.322mmol) 加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物18小时然后在80°C加热1小时。所得反应混合物冷却至rt和与通过等同方法以相同规模制备的1个其它批次合并。反应混合物倾至水中 (20ml) 和用EtOAc萃取 (2x 30ml)。经合并的有机相用盐水洗涤 (20ml)。分离有机相, 在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法 (20%EtOAc/己烷) 纯化, 产生6-(1-甲基哌啶-3-甲酰胺基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (0.11g, 0.252mmol)。LCMS: 方法A, 2.024分钟, MS: ES+436.8; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.31 (s, 1H), 7.56-7.62 (m, 2H), 7.39-7.49 (m, 5H), 4.63 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.38-3.41 (m, 4H), 2.79-2.85 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.95-2.03 (m, 1H), 1.71-1.78 (m,

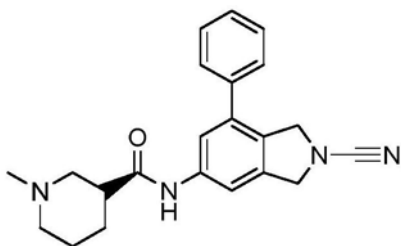
1H), 1.62-1.75 (m, 1H), 1.43 (d, J=14.4Hz, 9H)。

[0792] 步骤d. 在rt向搅拌的6-(1-甲基哌啶-3-甲酰胺基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.09g, 0.206mmol)的DCM(5ml)溶液加入TFA(0.45ml)。在rt搅拌反应混合物3小时。反应混合物蒸发至干和残余物与DCM共沸蒸馏(3x 10ml)。所得残余物与二乙醚研磨(20ml)和减压干燥,产生1-甲基-N-(7-苯基异吲哚啉-5-基)哌啶-3-甲酰胺TFA盐(0.13g, 定量)。LCMS: 方法A, 1.453分钟, MS: ES+336.59。

[0793] 步骤e. 在-78℃向搅拌的1-甲基-N-(7-苯基异吲哚啉-5-基)哌啶-3-甲酰胺TFA盐(0.1g, 0.222mmol)的THF:DMF(1:0.1, 5.5ml)溶液加入TEA(0.07g, 0.668mmol)和溴化氰(0.026g, 0.244mmol)。在-78℃搅拌反应混合物10分钟。反应混合物在-78℃用水淬灭(10ml)和温热至rt。反应混合物用EtOAc萃取(3x 20ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(20ml)。分离有机相,在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(中性二氧化硅;2%MeOH/DCM)纯化,产生N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺(0.03g, 0.083mmol)。LCMS: 方法D, 4.282分钟, MS: ES+361.09; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 10.14 (s, 1H), 7.64 (d, 1.6Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.45-7.48 (m, 4H), 7.39-7.43 (m, 1H), 4.81 (s, 4H), 2.84 (d, J=10.4Hz, 1H), 2.68-2.71 (m, 1H), 2.56-2.61 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (t, J=10.8Hz, 1H), 1.79-1.88 (m, 2H), 1.65-1.68 (m, 1H), 1.36-1.51 (m, 2H)。

[0794] 实施例37(S)-N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺

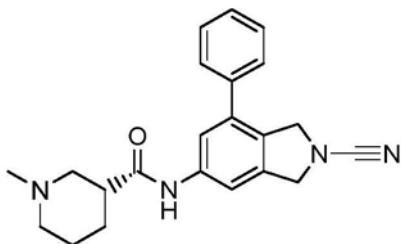
[0795]



[0796] 对外消旋的实施例36进行经由SFC的对映体分离;流动相:(A)液态二氧化碳和(B)0.1%氨/IPA,柱:CHIRALCEL OJ-H 250x21.0mm,5微米,柱流速是70.0ml/min。在蒸发产品级分之后获得标题化合物和实施例39。立体化学由X射线晶体学确认。LCMS:方法D,4.260分钟,MS:ES+361.09;手性HPLC方法T RT 3.92分钟;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 10.15 (s, 1H), 7.64 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.54 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 4H), 7.39-7.43 (m, 1H), 4.81 (s, 4H), 2.87 (d, J=8.8Hz, 1H), 2.72 (d, J=10.8Hz, 1H), 2.60-2.63 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.00-2.09 (m, 1H), 1.85-1.89 (m, 1H), 1.79-1.83 (m, 1H), 1.67-1.70 (m, 1H), 1.49-1.53 (m, 1H), 1.41-1.44 (m, 1H)。

[0797] 实施例38(R)-N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺

[0798]

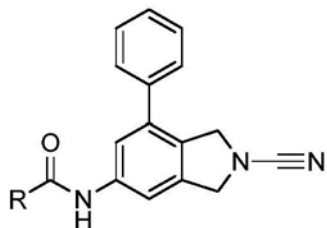


[0799] 这如实施例37的描述制备。LCMS:方法D,4.241分钟,MS:ES+361.09;手性HPLC方法

T RT 4.37分钟; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.18 (s, 1H), 7.64 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.50 (m, 4H), 7.40-7.43 (m, 1H), 4.81 (s, 4H), 2.78-2.79 (m, 1H), 2.67-2.68 (m, 1H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.70 (br s, 3H), 1.96-2.03 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 1H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.49-1.55 (m, 2H), 1.40-1.43 (m, 1H)。

[0800] 表5化合物用与实施例36所描述类似的程序合成

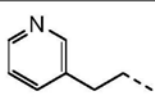
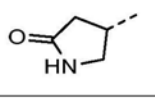
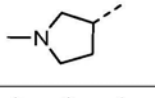
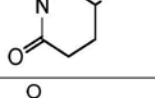
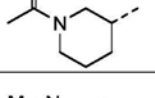
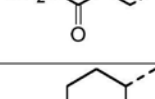
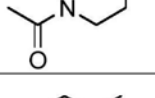
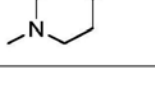
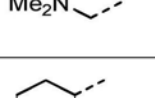
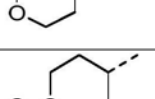
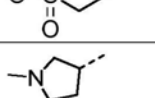
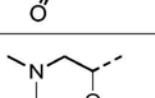
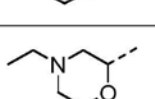
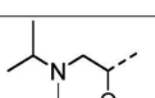
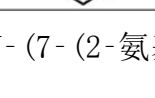
[0801]



[0802] 表5

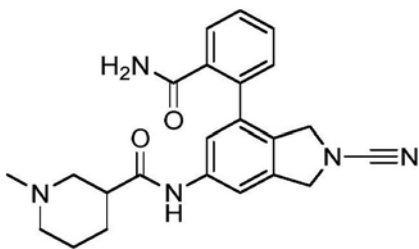
[0803]

| Ex | R- | 名称 | 酸 CAS 号 | LCMS 方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|-----------|----|--|-------------|------------|---------------------|------------|
| 实施例 39 | | N-(2-氨基-7-苯基异吲哚 啉-5-基)-1-甲基-1H-吡唑 -5-甲酰胺 | 16034-46-1 | E | 4.020 | 344.9 8 |
| 实施例 40 | | 4-苄基-N-(2-氨基-7-苯基 异吲哚啉-5-基)吗啉-2-甲 酰胺 | 769087-80-1 | E | 3.882 | 439.3 8 |

| | | | | | | |
|---------------------|---|--|--------------|---|-------|------------|
| 实施例 41 |  | N-(2-氟基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-3-(吡啶-3-基)丙酰胺 | 3724-19-4 | A | 1.807 | 369.7 0 |
| 实施例 42 |  | N-(2-氟基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-5-氧代吡咯烷-3-甲酰胺 | 7268-43-1 | E | 3.434 | 347.6 7 |
| 实施例 43 |  | N-(2-氟基-7-苯基-异吲哚啉-5-基)-1-甲基吡咯烷-3-甲酰胺 | 412281-11-9 | A | 1.749 | 347.6 9 |
| 实施例 44 |  | N-(2-氟基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-1-甲基-6-氧代哌啶-3-甲酰胺 | 22540-51-8 | D | 3.734 | 375.0 6 |
| 实施例 45 |  | 1-乙酰基-N-(2-氟基-7-苯基异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲酰胺 | 2637-76-5 | D | 3.903 | 389.1 0 |
| 实施例 46 |  | N1-(2-氟基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-N4,N4-二甲基琥珀酰胺 | 2564-95-6 | I | 3.22 | 363 |
| 实施例 47 |  | 1-乙酰基-N-(2-氟基-7-苯基异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲酰胺 | 25503-90-6 | I | 3.28 | 389 |
| [0804] 实施例 48 |  | N-(2-氟基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-4-甲酰胺 | 68947-43-3 | I | 3.26 | 361 |
| 实施例 49 |  | N-(2-氟基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺 | 1118-68-9 | I | 2.94 | 321 |
| 实施例 50 |  | N-(2-氟基-7-苯基异吲哚啉-5-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺 | 5337-03-1 | I | 3.89 | 348 |
| 实施例 51 |  | N-(2-氟基-7-苯基异吲哚啉-5-基)四氢-2H-噻嗪-4-甲酰胺 1,1-二氧化物 | 55112-42-0 | I | 3.89 | 348 |
| 实施例 52 |  | N-(2-氟基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-甲酰胺 | 42346-68-9 | D | 3.658 | 361.0 9 |
| 实施例 53 |  | N-(2-氟基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-4-甲基吗啉-2-甲酰胺 | 42949-48-8 | E | 3.152 | 363.3 0 |
| 实施例 54 |  | N-(2-氟基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-4-乙基吗啉-2-甲酰胺 | 939979-52-9 | D | 4.351 | 376.9 8 |
| 实施例 55 |  | N-(2-氟基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-4-异丙基吗啉-2-甲酰胺 | 1250219-33-0 | D | 4.608 | 390.9 5 |

[0805] 实施例56N-(7-(2-氨基甲酰基苯基)-2-氟基异吲哚啉-5-基)-1-甲基哌啶-3-甲酰胺

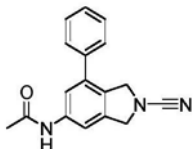
[0806]



[0807] 这用与实施例36所描述类似的程序合成,在步骤a中用2-(氨基羰基)苯基硼酸(CAS号380430-54-6)。LCMS:方法E,2.520分钟,MS:ES+404.45

[0808] 实施例57 2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-羧酸甲酯

[0809]

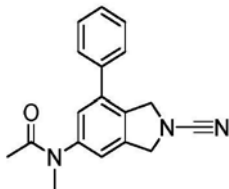


[0810] 步骤a.在0℃向6-氨基-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(中间体4,0.055g,0.177mmol)的DCM(2ml)溶液加入TEA(0.049ml,0.354mmol)。在0℃将乙酰氯(0.016ml,0.224mmol)加入反应混合物。在0℃搅拌反应混合物30分钟。所得反应混合物倾至水中(5ml)和用DCM萃取(2x 5ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩,产生6-乙酰氨基-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.040g,0.113mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS:方法A,2.307分钟,MS:ES+297.33(M-56)。

[0811] 步骤b,c.从上述中间体用与实施例36步骤d和e描述类似的程序合成标题化合物。LCMS:方法C,6.498分钟,MS:ES-276.15;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 10.13(s,1H),7.18-7.47(m,7H),4.81(s,4H),2.06(s,3H)。

[0812] 实施例58N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-N-甲基乙酰胺

[0813]



[0814] 步骤a.6-乙酰氨基-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯按实施例57步骤a中的描述制备。

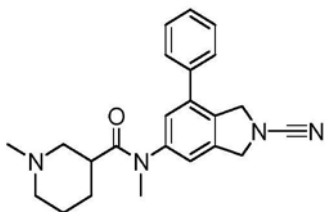
[0815] 步骤b.在N₂下在0℃将NaH(60%分散液/矿物油,17mg,0.43mmol)加入6-乙酰氨基-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(100mg,0.28mmol)的无水THF(5ml)溶液,混合物在该温度搅拌30分钟。滴加碘甲烷(20μl,0.31mmol)和温热至rt。在rt搅拌反应混合物18小时。在反应完成之后,反应混合物倾至水中(10ml)和用EtOAc萃取(2x 20ml)。收集有机层,用盐水洗涤(20ml),在Na₂SO₄上干燥,和减压浓缩。残余物(145mg)溶于DCM,通过快速色谱法在12g Telos二氧化硅柱上用DCM/MeOH(100:0)至(94:6)梯度纯化,提供6-(N-甲基乙酰胺)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(95mg,92%),是黄色固体。LCMS:方法I,3.5分钟,MS:ES+367;¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 7.39-7.48(m,5H),7.04-7.12(m,2H),4.70-4.76(m,4H),3.30(s,3H),1.94(s,3H),1.50(s,9H)。

[0816] 步骤c,d.从上述中间体用与实施例36步骤d和e描述类似的程序合成标题化合物。

LCMS: 方法I, 3.29分钟, ES+292。

[0817] 实施例59N- (2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基) -N,1-二甲基哌啶-3-甲酰胺

[0818]

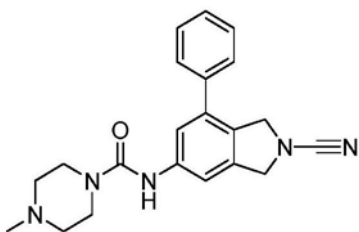


[0819] 步骤a. 这以与实施例36相似的方式进行, 用1-甲基哌啶-3-羧酸 (CAS号5657-70-5)。

[0820] 步骤b-d. 以与实施例58步骤b-d相似的方式进行。LCMS: 方法I, 2.97分钟, MS: ES+375。

[0821] 实施例60N- (2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基) -4-甲基哌嗪-1-甲酰胺

[0822]

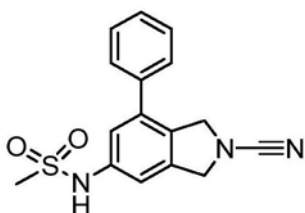


[0823] 步骤a. 向搅拌的6-氨基-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (中间体4, 65mg, 0.21mmol) 的吡啶 (5ml) 溶液加入4-甲基哌嗪-1-碳酰氯 (CAS号55112-42-0, 42mg, 0.21mmol)。在rt搅拌反应混合物1小时, 随后将4-甲基哌嗪-1-碳酰氯 (84mg, 0.42mmol) 加入反应和在rt搅拌18小时。然后将DMAP (26mg, 0.21mmol) 和4-甲基哌嗪-1-碳酰氯 (84mg, 0.42mmol) 加入反应和将其在rt搅拌48小时。然后除去溶剂, 将水 (20ml) 加入残余物, 混合物然后用DCM萃取 (3x 20ml)。经合并的有机萃取物用盐水洗涤 (30ml), 在Na₂SO₄上干燥, 和减压蒸发。残余物溶于DCM和通过快速色谱法在12g Telos二氧化硅柱上用DCM/MeOH (100:0) 至 (80:20) 的梯度纯化, 提供6- (4-甲基哌嗪-1-甲酰胺基) -4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (45mg, 50%), 是黄色油状物。LCMS: 方法I, 3.67分钟, MS: ES+437。

[0824] 步骤b,c. 以与实施例36步骤d和e相似的方式进行。LCMS: 方法I, 3.52分钟, MS: ES+362。

[0825] 实施例61N- (2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基) 甲烷磺酰胺

[0826]



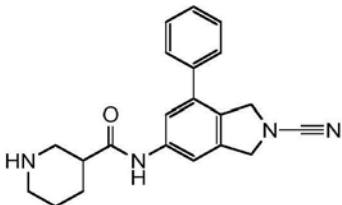
[0827] 步骤a. 在0℃在氮下向搅拌的6-氨基-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (中间体4, 100mg, 0.323mmol) 和吡啶 (39μl, 0.484mmol) 的DCM (5ml) 溶液缓慢加入甲烷磺酰氯 (25μl, 0.323mmol)。反应溶液在0℃搅拌1小时, 然后温热至rt。反应倾至水中 (10ml) 和用DCM萃取 (3x 20ml)。经合并的有机萃取物用盐水洗涤 (10ml), 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压蒸发。残余物 (132mg) 溶于DCM和通过快速色谱法在12g Telos二氧化硅柱上用DCM/MeOH (100:0) 至

(95:5) 梯度纯化, 提供6-(甲基磺酰氨基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(106mg, 85%), 是黄色油状物。LCMS: 方法I, 3.42分钟, MS: ES+389。

[0828] 步骤b, c. 从上述中间体用与实施例36步骤d和e描述类似的程序合成标题化合物。LCMS: 方法I, 3.66分钟, MS: ES+314。

[0829] 实施例62N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)哌啶-3-甲酰胺

[0830]

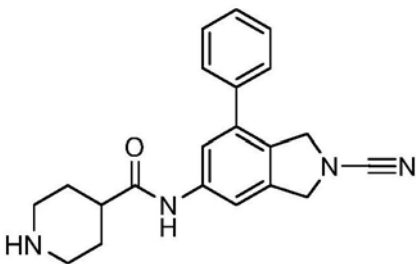


[0831] 步骤a-c. 这些根据方案E用与实施例36描述类似的程序进行, 在步骤c中用1-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)哌啶-3-羧酸(CAS号158922-07-7; 得自Combi blocks), 提供(9H-芴-9-基)甲基3-((2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸酯。

[0832] 步骤d. 在0℃向搅拌的(9H-芴-9-基)甲基3-((2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸酯(0.21g, 0.369mmol)的DMF(10ml)溶液加入哌啶(0.094g, 1.107mmol)。在0℃搅拌反应混合物1小时。反应混合物倾至冰冷的水中(150ml)和用EtOAc萃取(3x 70ml)。分离经合并的有机相, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得粗制物质通过快速色谱法(13% MeOH/DCM)纯化。对获得的物质进行制备型HPLC纯化; 流动相: (A) 0.1% 甲酸/水 (B) MeCN: MeOH (1:1; v/v), 柱: Phenomenex Luna C8 (250x21.2) mm, 5μm, 流速 10.0ml/min, 产生N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)哌啶-3-甲酰胺(0.02g, 0.058mmol)。LCMS: 方法D, 4.252分钟, MS: ES+347.11; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 10.27 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.46-7.50 (m, 4H), 7.40-7.43 (m, 1H), 4.81 (s, 4H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.16 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.01 (d, J=12.4, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.64-2.67 (m, 2H), 1.95 (d, J=12.0Hz, 1H), 1.70-1.73 (m, 1H), 1.51-1.65 (m, 2H)。

[0833] 实施例63N-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲酰胺

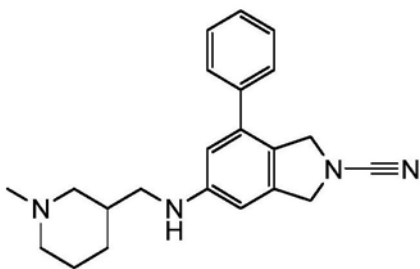
[0834]



[0835] 这用1-Fmoc-哌啶-4-羧酸(CAS号148928-15-8)用与实施例62描述类似的程序合成。LCMS: 方法I, 3.09分钟, MS: ES+347。

[0836] 实施例64 6-(((1-甲基哌啶-3-基)甲基)氨基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈

[0837]



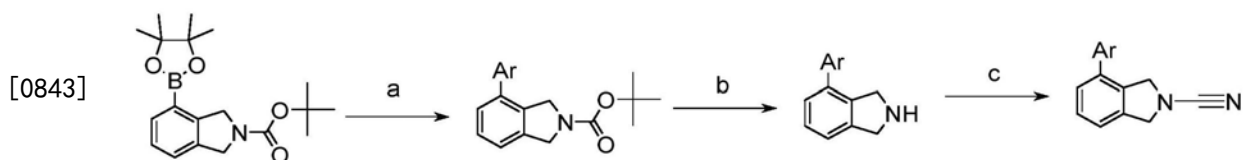
[0838] 步骤a. 在0℃向搅拌的(1-甲基哌啶-3-基)甲醇(CAS号7583-53-1;得自Ark Pharm)(0.5g,3.876mmol)的DCM(10ml)溶液加入TEA(0.78g,7.752mmol)和甲烷磺酰氯(0.66g,5.804mmol)。在rt搅拌反应混合物5小时。反应混合物倾至水(20ml)和饱和NaHCO₃溶液(10ml)中和用EtOAc萃取(3x 50ml)。经合并的有机相用盐水溶液洗涤(20ml),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(5%MeOH/DCM)纯化,产生(1-甲基哌啶-3-基)甲基甲磺酸酯(0.65g,3.136mmol);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 4.04-4.13(m,2H),3.17(s,3H),2.68(d,J=8.8Hz,1H),2.57(d,J=10.4Hz,1H),2.15(s,3H),1.87-1.92(m,2H),1.76(t,J=10Hz,1H),1.59-1.63(m,2H),1.41-1.50(m,1H),0.97-1.05(m,1H)。

[0839] 步骤b. 在rt向搅拌的6-氨基-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(中间体4,0.18g,0.58mmol)的甲苯(3ml)溶液加入(1-甲基哌啶-3-基)甲基甲磺酸酯(0.42g,2.029mmol)。反应混合物在160℃加热48小时。反应混合物冷却至rt和蒸发至干。所得残余物通过快速色谱法用(5.5%MeOH/DCM)纯化,产生6-(((1-甲基哌啶-3-基)甲基)氨基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.05g,0.118mmol)。LCMS:方法A,2.146分钟,ES+422.63。

[0840] 步骤c. 在0℃向搅拌的6-(((1-甲基哌啶-3-基)甲基)氨基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.045g,0.107mmol)的DCM(3ml)溶液滴加4M HCl的1,4-二噁烷溶液(0.23ml)。在rt搅拌反应混合物3小时。减压蒸馏溶剂,所得残余物用正戊烷洗涤(10ml)和最终减压干燥,产生N-(((1-甲基哌啶-3-基)甲基)-7-苯基异吲哚啉-5-胺)HCl(0.037g,0.103mmol)。LCMS:方法A,1.444分钟,ES+322.5。

[0841] 步骤d. 在-40℃向搅拌的N-(((1-甲基哌啶-3-基)甲基)-7-苯基异吲哚啉-5-胺)盐酸盐(0.035g,0.097mmol)的THF:DMF(2:0.5,2.5ml)溶液加入TEA(0.029g,0.29mmol)。反应混合物在-40℃搅拌10分钟。在-40℃将溴化氰(0.012g,0.117mmol)加入反应混合物和搅拌30分钟。所得反应混合物倾至水中(20ml)和用10%DCM/MeOH萃取(3x 30ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(10ml)。分离有机相,在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过柱色谱法(5%MeOH/DCM)纯化。获得的物质通过制备型TLC用13%MeOH/DCM作为流动相再纯化,产生6-(((1-甲基哌啶-3-基)甲基)氨基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈(0.002.4g,mmol)。LCMS:方法E,3.444分钟,ES+347.31,¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 7.35-7.47(m,5H),6.55(s,1H),6.49(s,1H),5.93-5.96(m,1H),4.69(d,J=5.6Hz,4H),2.88-2.93(m,3H),2.69-2.78(m,1H),2.18-2.28(m,3H),1.94-2.13(m,1H),1.80-1.94(m,2H),1.65-1.76(m,2H),1.48-1.55(m,1H),0.96-0.98(m,1H)。

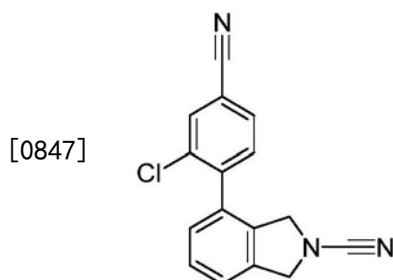
[0842] 方案F



[0844] 试剂和条件: a) ArBr或ArOTf; K_2CO_3 , Pd(PPh₃)₄, 1,4-二噁烷, 水; b) TFA, DCM; c) BrCN, TEA, THF。

[0845] 实施例65 4-(2-氯-4-氰基苯基)异吲哚啉-2-腈

[0846] 根据方案F制备

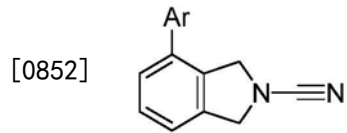


[0848] 步骤a. 将4-溴-3-氯苄腈(150mg, 0.69mmol), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(中间体2, 287mg, 0.83mmol)和 K_2CO_3 (238mg, 1.73mmol)在1,4-二噁烷(5.4ml)和水(0.6ml)中的混合物通过氮鼓泡5分钟脱气。然后加入Pd(PPh₃)₄(79mg, 0.069mmol)。混合物在回流下加热18小时然后冷却至rt。混合物在二氧化硅垫上过滤和用EtOAc洗涤(200ml)。减压蒸发滤液。残余物(500mg)溶于DCM和通过快速色谱法在硅胶上用己烷/EtOAc(90:10)纯化, 提供4-(2-氯-4-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(242mg, 99%), 是亮黄色固体。LCMS: 方法I, 3.66分钟, MS: ES+355, 357; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.80(m, 1H), 7.63(m, 1H), 7.33-7.41(m, 3H), 7.14(m, 1H), 4.77(m, 2H), 4.56(m, 2H), 1.49(m, 9H)。

[0849] 步骤b. 将TFA(1ml)加入4-(2-氯-4-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(232mg, 0.65mmol)的DCM(9ml)溶液, 所得溶液在rt搅拌18小时。减压蒸发混合物, 连续与甲苯(20ml)和MeCN(2x 20ml)共沸, 提供3-氯-4-(异吲哚啉-4-基)苄腈TFA盐(260mg, 0.40mmol, 定量), 是深黄色胶状物。LCMS: 方法I, 2.81分钟, MS: ES+255, 257; ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 8.02(d, J=1.6Hz, 1H), 7.81(dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.53-7.58(m, 3H), 7.32-7.36(m, 1H), 4.72(s, 2H), 4.46(s, 2H)。

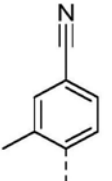
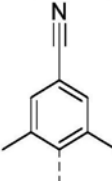
[0850] 步骤c. 在氮气氛下将3-氯-4-(异吲哚啉-4-基)苄腈TFA盐(252mg, 0.65mmol)和TEA(0.30ml, 2.13mmol)的THF(7ml)溶液冷却至0℃, 然后加入溴化氰(5M, 在MeCN中, 0.19ml, 0.93mmol)。混合物在0℃搅拌2小时。混合物倾至水中(40ml)和用EtOAc萃取(3x 40ml)。经合并的有机萃取物在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压蒸发。残余物溶于DCM和通过快速色谱法在12g Telos二氧化硅柱上用己烷/EtOAc(90:10)至(60:40)梯度纯化, 提供4-(2-氯-4-氰基苯基)异吲哚啉-2-腈(140mg, 2步77%), 是白色固体。LCMS: 方法J, 4.17分钟, MS: ES+280, 282; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.81(d, J=1.6Hz, 1H), 7.65(dd, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 7.45(t, J=7.6Hz, 1H), 7.38(J=7.8Hz, 1H), 7.35(dd, J=7.6, 0.8Hz, 1H), 7.19(dd, J=7.6, 0.8Hz, 1H), 4.88(s, 2H), 4.60(br s, 2H)。

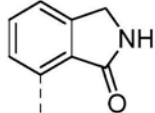
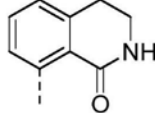
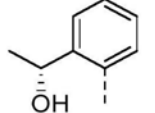
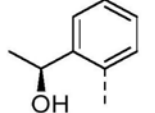
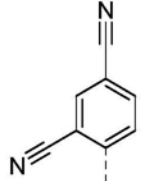
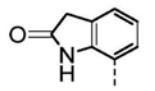
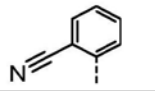
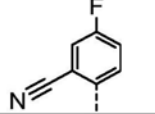
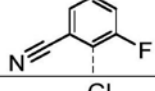
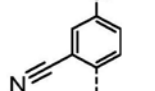
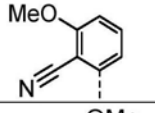
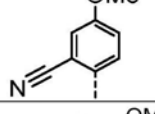
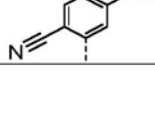
[0851] 表6化合物根据方案F用与实施例65描述类似的程序合成。



[0853] 表6

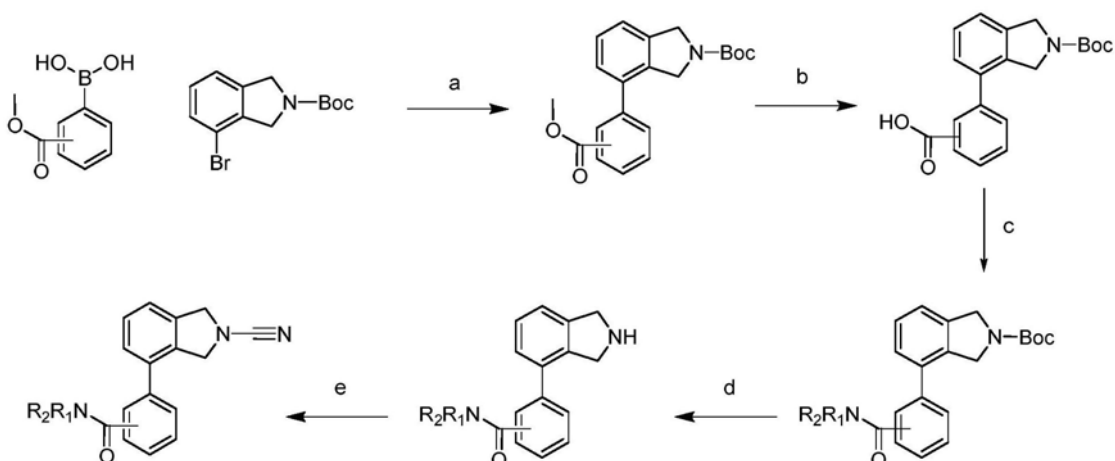
[0854]

| Ex | Ar- | 名称 | 芳基卤或三氟甲磺酸酯CAS号 | LCM S方法 | LCM S RT/min | MS ES+ |
|--------|---|----------------------------|----------------|---------|--------------|--------|
| 实施例 66 |  | 4-(4-氰基-2-甲基苯基)异吲哚啉-2-腈 | 41963-20-6 | J | 4.09 | 260 |
| 实施例 67 |  | 4-(4-氰基-2,6-二甲基苯基)异吲哚啉-2-腈 | 75344-77-3 | D | 5.030 | 273.97 |

| Ex | Ar- | 名称 | 芳基卤或三氟甲磺酸酯 CAS 号 | LCM S 方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|----------------|---|------------------------------------|---|----------|---------------|-------------------------|
| 实施例 68 |  | 3-氧代-[4,4'-联异吲哚啉]-2'-腈 | 200049-46-3 | J | 3.5 | 276 |
| 实施例 69 |  | 4-(1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)异吲哚啉-2-腈 | 1159811-99-0 | J | 3.82 | 290 |
| 实施例 70 |  | (R)-4-(2-(1-羟基乙基)苯基)异吲哚啉-2-腈 | 76116-20-6 | J | 4.23 | 247 (-H ₂ O) |
| 实施例 71 |  | (S)-4-(2-(1-羟基乙基)苯基)异吲哚啉-2-腈 | 114446-55-8 | J | 4.76 | 247 (-H ₂ O) |
| 实施例 72 |  | 4-(2-氰基异吲哚啉-4-基)异苯二甲腈 | 22433-89-2 (根据描述于 WO 2013/142266 的程序制备) | J | 4.38 | 271 |
| [0855] 实施例 165 |  | 4-(2-氧代吲哚啉-7-基)异吲哚啉-2-腈 | 320734-35-8 | D | 3.773 | 276.07 |
| 实施例 166 |  | 4-(2-氰基苯基)异吲哚啉-2-腈 | 2042-37-7 | D | 4.294 | 245.99 |
| 实施例 167 |  | 4-(2-氰基-4-氟苯基)异吲哚啉-2-腈 | 57381-39-2 | E | 4.134 | 264.38 |
| 实施例 168 |  | 4-(2-氰基-6-氟苯基)异吲哚啉-2-腈 | 425379-16-4 | D | 4.34 | 264 |
| 实施例 169 |  | 4-(4-氯-2-氰基苯基)异吲哚啉-2-腈 | 57381-37-0 | D | 4.74 | 280.02 |
| 实施例 170 |  | 4-(2-氰基-3-甲氧基苯基)异吲哚啉-2-腈 | 1245647-50-0 | D | 4.62 | 276.03 |
| 实施例 171 |  | 4-(2-氰基-4-甲氧基苯基)异吲哚啉-2-腈 | 138642-47-4 | D | 4.75 | 275.96 |
| 实施例 172 |  | 4-(2-氰基-5-甲氧基苯基)异吲哚啉-2-腈 | 140860-51-1 | D | 4.681 | 275.96 |

| Ex | Ar- | 名称 | 芳基卤或三氟甲磺酸酯 CAS 号 | LCM S 方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|----------------|-----|---|------------------|----------|---------------|--------|
| 实施例 173 | | 4-(3-氟基-6-甲氧基吡啶-2-基)异吲哚啉-2-腈 | 121643-47-8 | I | 2.32 | 277 |
| 实施例 174 | | 2-(2-氟基异吲哚啉-4-基)-N,N-二甲基苯磺酰胺 | 65000-13-7 | Q | 3.51 | 328 |
| 实施例 175 | | 2-(2-氟基异吲哚啉-4-基)-N-乙基苯磺酰胺 | 169189-80-4 | Q | 3.47 | 328 |
| 实施例 176 | | 4-(7-氟基-3-氧代-2,3-二氢-1H-茚-4-基)异吲哚啉-2-腈 | 中间体 8 | J | 4.22 | 300 |
| [0856] 实施例 177 | | 4-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基)异吲哚啉-2-腈 | 1735-53-1 | Q | 3.64 | 314 |
| 实施例 178 | | 4-(2-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)苯基)异吲哚啉-2-腈 | 1359705-87-5 | Q | 3.52 | 340 |
| 实施例 179 | | 2-(2-氟基异吲哚啉-4-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺 | 1156254-91-9 | Q | 3.34 | 344 |
| 实施例 180 | | 2-(2-氟基异吲哚啉-4-基)-N-(2-(6-氧代嘧啶-1(6H)-基)乙基)苯甲酰胺 | 中间体 9 | K | 4.18 | 386 |
| 实施例 181 | | 4-(2-氟基-4-(1H-咪唑-1-基)苯基)异吲哚啉-2-腈 | 中间体 10 | R | 2.14 | 312 |

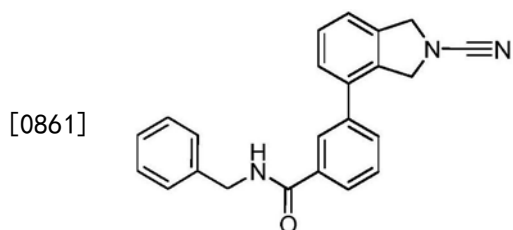
[0857] 方案G



[0858]

[0859] 试剂和条件:a) Pd (PPh₃)₄, Cs₂CO₃, 1,4-二噁烷, 水; b) NaOH, THF, 水; c) R₁R₂NH, EDC, HOBT, THF; d) TFA, DCM; e) BrCN, K₂CO₃, THF

[0860] 实施例73N-苄基-3-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺



[0862] 步骤a. 在rt在氮下向搅拌的4-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(中间体1, 0.35g, 1.185mmol)的1,4-二噁烷:水(4:1; 20ml)溶液加入Cs₂CO₃(0.77g, 2.371mmol)。反应用氮吹扫15分钟。将Pd (PPh₃)₄(0.14g, 0.118mmol)加入反应混合物和用氮吹扫10分钟。将3-(甲氧羰基)苯基硼酸(CAS号99769-19-4; 得自Combi blocks)(0.26g, 1.422mmol)加入反应混合物。反应混合物在80℃加热24小时。所得反应混合物冷却至rt, 倾至水中(20ml)和用EtOAc萃取(3x 50)。经合并的有机相用盐水洗涤(80ml)。分离有机相, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得粗制物质通过快速色谱法(5%EtOAc/己烷)纯化, 产生4-(3-(甲氧羰基)苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.33g, 0.932mmol)。LCMS: 方法A, 2.782分钟, MS: ES+298.4 (M-56); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 8.04-8.11 (m, 2H), 7.62 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.49-7.58 (m, 2H), 7.40 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.31-7.33 (m, 1H), 4.69-4.79 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

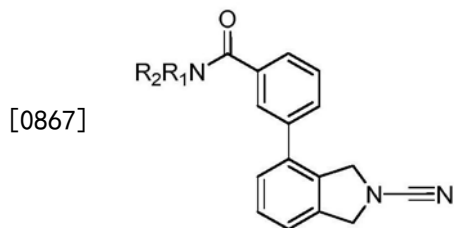
[0863] 步骤b. 在rt向搅拌的4-(3-(甲氧羰基)苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.32g, 0.903mmol)的THF:水(4:1; 10ml)溶液加入NaOH(0.072g, 1.806mmol)。反应混合物在80℃加热18小时。所得反应混合物冷却至rt和用EtOAc萃取(50ml)。水相用1M HCl酸化和用EtOAc再萃取(3x50ml)。分离经合并的有机相和用盐水洗涤(20ml)。分离有机相, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生3-(2-(叔丁氧基羰基)异吲哚啉-4-基)苯甲酸(0.25g, 0.737mmol)。该物质用于后续步骤而不加进一步纯化。LCMS: 方法A, 2.413分钟, MS: ES-338.58; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 13.09 (br s 1H), 7.98 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.77-7.64 (m, 1H), 7.62 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.33-7.46 (m, 3H), 4.66 (d, J=10.8Hz, 4H), 1.43 (d, J=15.2Hz, 9H)。

[0864] 步骤c. 在rt向搅拌的3-(2-(叔丁氧基羰基)异吲哚啉-4-基)苯甲酸(0.1g, 0.295mmol)的THF(5ml)溶液加入EDC·HCl(0.113g, 0.589mmol), HOBT(0.054g, 0.353mmol)和苄胺(0.038g, 0.353mmol)。在rt搅拌反应混合物4小时。所得反应混合物倾至水中(10ml)和用EtOAc萃取(3x 20ml)。分离经合并的有机层, 用饱和NaHCO₃溶液(5ml)和盐水(5ml)洗涤。分离有机相, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得粗制物质通过快速色谱法(35% EtOAc/己烷)纯化, 产生4-(3-(苄基氨基甲酰基)苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.11g, 0.257mmol)。LCMS: 方法A, 2.664分钟, MS: ES+373.58 (M-56); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.13-9.18 (m, 1H), 8.01 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.94 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.69 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.59 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.37-7.41 (m, 3H), 7.33-7.34 (m, 4H), 7.24-7.27 (m, 1H), 4.67 (d, J=8.0Hz, 4H), 4.51 (d, J=5.6Hz, 2H), 1.43 (d, J=18.0Hz, 9H)。

[0865] 步骤d, e. 从上述中间体用与实施例1步骤d和e描述类似的程序合成标题化合物。LCMS: 方法A, 3.977分钟, MS: ES+354.53; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.15 (t, 4.8Hz,

1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.58 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.33-7.42 (m, 5H), 7.25-7.27 (m, 1H), 4.88 (d, J=18.0Hz, 4H), 4.51 (d, J=5.6Hz, 2H)。

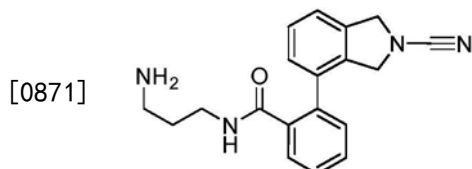
[0866] 表7化合物用与实施例73所描述类似的程序合成



[0868] 表7

| Ex | R ₁ R ₂ N- | 名称 | 胺 CAS 号 | LCM S 方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|--------|----------------------------------|-------------------------------------|-----------|----------|---------------|--------|
| 实施例 74 | | 3-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-N-(1-苯基乙基)苯甲酰胺 | 618-36-0 | B | 6.382 | 368.00 |
| 实施例 75 | | 3-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-N-苯基苯甲酰胺 | 62-53-3 | B | 6.352 | 339.98 |
| 实施例 76 | | (R)-3-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-N-(1-苯基乙基)苯甲酰胺 | 3886-69-9 | D | 4.750 | 368.00 |

[0870] 实施例77N-(2-氨基乙基)-2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺

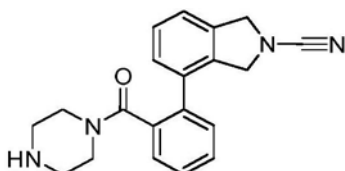


[0872] 步骤a-f. 用与实施例73描述类似的程序进行, 在步骤a中用2-(乙氧基羰基)苯基硼酸(CAS号380430-53-5)和在步骤d中用N-[(9-苄基)-甲氧羰基]-1,2-乙二胺(CAS号166410-32-8)。

[0873] 步骤g. 在0℃向搅拌的(9H-苄基)-2-(2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-苯甲酰胺氨基)乙基)氨基甲酸酯(0.08g, 0.515mmol)的THF(6ml)溶液加入哌啶(0.039g, 0.454mmol)。在rt搅拌反应混合物16小时。所得反应混合物倾至水中(70ml)和用DCM萃取(2x 50ml)。所得粗制物质通过快速色谱法(中性氧化铝; 15%MeOH/DCM)纯化, 产生粗制N-(2-氨基乙基)-2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺(0.04g, 0.131mmol)。获得的物质通过制备型HPLC进一步纯化; 流动相: (A) 10mM碳酸氢铵 (B) 100%MeCN, 柱: Phenomenex Gemini C18I (250x21.2) mm, 15.0μm, 流速15.0ml/min, 产生N-(2-氨基乙基)-2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺(0.02g, 0.065mmol)。将获得的物质悬浮于DCM(5ml)和仔细倾析DCM层, 该过程重复两次。过滤经合并的DCM相, 减压蒸发, 产生N-(2-氨基乙基)-2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺(0.0018g, 0.0058mmol)。LCMS: 方法D, 3.225分钟, MS: ES+307.03。

[0874] 实施例78 4-(2-(哌嗪-1-羰基)苯基)异吲哚啉-2-腈

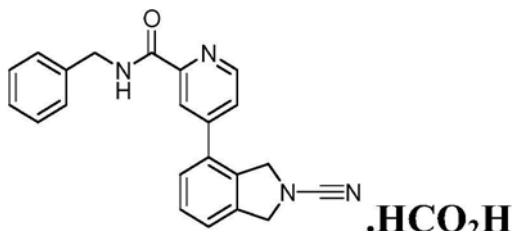
[0875]



[0876] 这用与实施例77所描述类似的程序合成,用1-Fmoc-哌嗪(CAS号219312-89-7)。LCMS:方法D,3.240,MS:ES+333.14。

[0877] 实施例79N-苄基-4-(2-氰基异吲哚啉-4-基)吡啶酰胺

[0878]



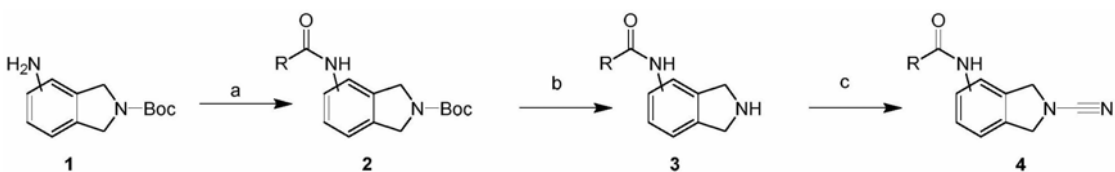
[0879] 步骤a.在rt向搅拌的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(中间体2,0.3g,0.804mmol)的DMF(3ml)溶液加入 Cs_2CO_3 (0.52g,1.608mmol)。反应混合物脱气10分钟。在rt将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.018g,0.016mmol)和4-溴皮考啉酸甲酯(CAS号29681-42-3;0.17g,0.804mmol)加入反应混合物。反应混合物脱气额外的5分钟。反应混合物在120℃加热8小时。所得反应混合物冷却至rt,用水稀释(100ml)和用EtOAc萃取(2x 100ml)。分离经合并的有机相,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩,产生4-(2-(甲氧羰基)吡啶-4-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.45g,定量)。该物质用于后续步骤而不加进一步纯化LCMS:方法A,2.234分钟,MS:ES+355.28。

[0880] 步骤b.在rt向搅拌的4-(2-(甲氧羰基)吡啶-4-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.43g,1.215mmol)的THF(2ml)溶液加入DIPEA(0.08g,0.607mmol)和三甲基铝溶液(2M,在甲苯中)(3.03ml,6.073mmol)。在rt将苄胺(0.16g,1.458mmol)加入反应混合物。反应混合物在80℃加热1小时。所得反应混合物冷却至rt,用水稀释(100ml)和用EtOAc萃取(2x 100ml)。分离经合并的有机相,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩,产生4-(2-(苄基氨基甲酰基)吡啶-4-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.47g,1.095mmol)。该物质用于后续步骤而不加进一步纯化LCMS:方法A,2.600分钟,MS:ES+430.33。

[0881] 步骤c,d.从上述中间体用与实施例1步骤d和e描述类似的程序合成标题化合物。对获得的粗制物质进行制备型HPLC纯化;流动相:(A)0.1%甲酸/水(B)0.1%甲酸/MeCN,柱:Phenomenex Luna C8(250x21.2)mm,5 μm ,流速20.0ml/min,产生N-苄基-4-(2-氰基异吲哚啉-4-基)吡啶酰胺。LCMS:方法E,4.307分钟,MS:ES+355.28; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 9.46(t,J=6.8Hz,1H),8.73(d,J=3.9Hz,1H),8.09(d,J=1.2Hz,1H),7.78(dd,J=1.6Hz,4.8Hz,1H),7.52-7.55(m,2H),7.44-7.47(m,1H),7.31-7.37(m,4H),7.23-7.26(m,1H),4.95(s,2H),4.86(s,2H),4.52(d,J=6.4Hz,2H)。

[0882] 方案H

[0883]



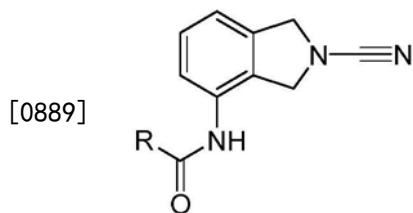
[0884] 试剂和条件:a) HATU,DIPEA,DCM;b) HCl/EtOAc;c) 溴化氰,NaHCO₃,EtOH。

[0885] 步骤a.向化合物1 (0.2mmol) 的DCM (1ml) 溶液加入HATU (0.2mmol)。在0℃搅拌反应混合物20分钟。在rt将4-氨基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (CAS号871013-98-8) (0.2mmol) 和DIPEA (0.6mmol) 加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物16小时。减压浓缩所得混合物。所得残余物通过制备型-TLC (PE/EtOAc=1:1) 纯化,产生化合物2。

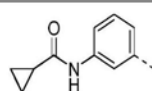
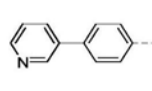
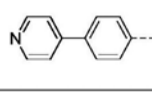
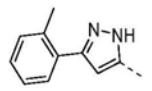
[0886] 步骤b.向化合物2的EtOAc (1ml) 溶液加入HCl/EtOAc (4M,1ml)。在rt搅拌反应混合物2h。减压浓缩所得混合物。残余物3直接用于后续步骤不加进一步纯化。

[0887] 步骤c.向化合物3的EtOH (2ml) 溶液加入溴化氰 (0.2mmol) 和NaHCO₃ (0.6mmol)。在rt搅拌反应混合物16小时。减压浓缩所得混合物。粗制物通过制备型反相HPLC (A:0.078% CH₃COONH₄/水,B:MeCN) 纯化,提供化合物4。

[0888] 表8化合物根据方案H合成,在步骤a中用4-氨基-1,3-二氢异吲哚-2-羧酸叔丁基酯 (CAS号871013-98-8)。



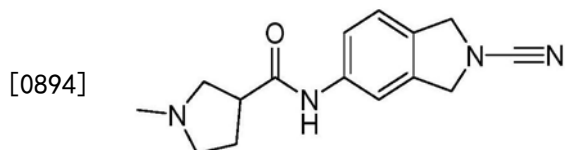
[0890] 表8

| Ex | R- | 名称 | 酸 CAS 号 | LCM S 方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|--------|---|--|--------------|----------|---------------|--------|
| 实施例 80 |  | N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-3-(环丙烷羧酰胺基)苯甲酰胺 | 54057-68-0 | H | 2.388 | 347 |
| 实施例 81 |  | N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-4-(吡啶-3-基)苯甲酰胺 | 4385-75-5 | F | 3.148 | 341 |
| 实施例 82 |  | N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-4-(吡啶-4-基)苯甲酰胺 | 4385-76-6 | F | 3.116 | 341 |
| 实施例 83 |  | N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-3-(邻-甲苯基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 | 1140528-29-5 | G | 3.212 | 344 |

[0891]

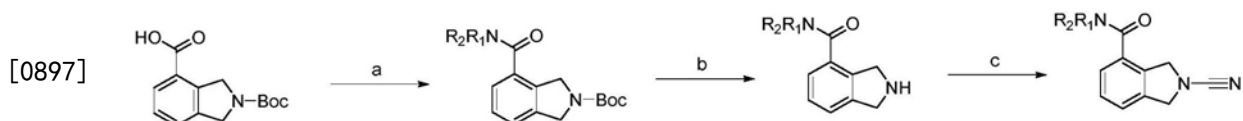
| Ex | R- | 名称 | 酸 CAS 号 | LCM S 方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|---------------------|----|--|--------------|-------------|---------------------|-----------|
| 实施例 84 | | N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-2-苯基噻唑-4-甲酰胺 | 1904-28-5 | G | 3.438 | 347 |
| 实施例 85 | | N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺 | 17288-36-7 | G | 1.976 | 334 |
| 实施例 86 | | N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-5-(吡嗪-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺 | 1029108-75-5 | G | 2.311 | 332 |
| 实施例 87 | | 1-苄基-N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺 | 4332-79-0 | F | 3.086 | 371 |
| [0892] 实施例 88 | | N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-4-(甲氧基甲基)苯甲酰胺 | 67003-50-3 | F | 3.077 | 308 |
| 实施例 89 | | (3-((2-氰基异吲哚啉-4-基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸甲酯 | 209551-66-6 | H | 2.328 | 337 |
| 实施例 90 | | 3-苯甲酰氨基-N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺 | 587-54-2 | G | 2.714 | 383 |
| 实施例 91 | | (4-((2-氰基异吲哚啉-4-基)氨基甲酰基)苄基)氨基甲酸苄酯 | 58933-52-1 | G | 2.858 | 427 |
| 实施例 92 | | N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-4-(N-苄基氨基磺酰基)苯甲酰胺 | 6314-72-3 | H | 1.982 | 419 |
| 实施例 93 | | N-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-5-吗啉代噻吩-2-甲酰胺 | 332345-27-4 | F | 3.087 | 355 |

[0893] 实施例94N-(2-氰基异吲哚啉-5-基)-1-甲基吡咯烷-3-甲酰胺



[0895] 这根据方案H合成,在步骤a中用4-氨基-1,3-二氢异吲哚-2-羧酸叔丁酯(CAS号871013-98-8)和1-甲基-2-氧代-4-吡咯烷羧酸(CAS号42346-68-9)。LCMS:方法D,3.022分钟,MS:ES+270.98。

[0896] 方案I

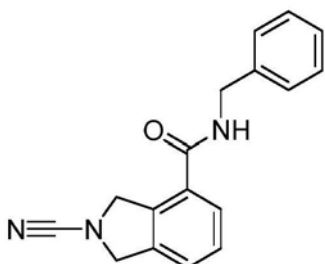


[0898] 试剂和条件:a) R_1R_2NH , EDC, HOBT, THF; b) TFA, EtOAc; c) CNBr, K_2CO_3 , THF。

[0899] 实施例95N-苄基-2-氰基异吲哚啉-4-甲酰胺

[0900] 根据方案I制备

[0901]



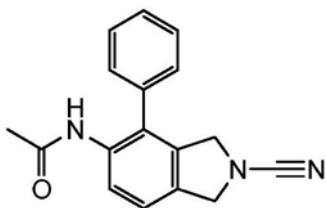
[0902] 步骤a. 在rt在氮气氛下向2-(叔丁氧基羰基)异吲哚啉-4-羧酸(中间体7, 0.3g, 1.14mmol)的THF(3ml)溶液加入EDC(0.12g, 1.254mmol)和HOBt(0.088g, 0.57mmol)。加入苄胺(0.11g, 1.02mmol), 在rt搅拌反应混合物40分钟。所得反应混合物倾至水中(100ml)和用固体NaHCO₃碱化。所得混合物用EtOAc萃取(2x 100ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生4-(苄基氨基甲酰基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.4g, 1.13mmol)。LCMS: 方法A, 2.340分钟, MS: ES+370.48 (M+18)。

[0903] 步骤b. 在0℃向4-(苄基氨基甲酰基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.4g, 1.13mmol)的EtOAc(5ml)溶液加入TFA(1ml, 11.36mmol)。在80℃搅拌反应混合物3小时。反应混合物冷却至rt和减压浓缩, 产生N-苄基异吲哚啉-4-甲酰胺TFA盐(0.513g, 1.40mmol)。LCMS: 方法A, 1.583分钟, MS: ES+253.43。

[0904] 步骤c. 在rt向N-苄基异吲哚啉-4-甲酰胺TFA盐(0.513g, 1.39mmol)的THF(3ml)溶液加入K₂CO₃(0.55g, 4.02mmol)和搅拌5分钟。加入溴化氰(0.23g, 2.21mmol)和在rt搅拌反应混合物1小时。减压过滤所得反应混合物和减压浓缩。所得残余物通过柱色谱法(70% EtOAc/己烷)纯化, 产生N-苄基-2-氰基异吲哚啉-4-甲酰胺(0.114g, 0.41mmol)。LCMS: 方法B, 5.531分钟, MS: ES+278.1; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.12(t, J=4Hz, 1H), 7.81(d, J=7.2Hz, 1H), 7.44-7.55(m, 2H), 7.30-7.40(m, 4H), 7.23-7.28(m, 1H), 4.99(s, 2H), 4.78(s, 2H), 4.47(d, J=6Hz, 2H)。

[0905] 实施例96N-(2-氰基-4-苄基异吲哚啉-5-基)乙酰胺

[0906]



[0907] 步骤a. 在0℃向2,3-二甲基-6-硝基苯胺(CAS号59146-96-2, 得自Alfa aesar)(4.5g, 27.1mmol)的MeCN(120ml)溶液滴加亚硝酸叔丁基酯(4.96ml, 40.6mmol)。在0℃搅拌反应混合物45分钟。在0℃将溴化铜(II)(4.23g, 10.83mmol)分批加入反应混合物。反应混合物温热至rt和搅拌20小时。所得反应混合物与通过等同方法以相同规模制备的1个其它批次合并。反应混合物倾至饱和NaHCO₃溶液中(250ml)。所得反应混合物用EtOAc萃取(3x 70ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(2x 50ml)和在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过柱色谱法(2.4% EtOAc/己烷)纯化, 产生2-溴-3,4-二甲基-1-硝基苯(10.5g, 45.857mmol)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.68(d, J=8.4Hz, 1H), 7.41(d, J=8.4Hz,

1H), 2.47 (s, 6H)。

[0908] 步骤b. 在rt向水(132ml)和吡啶(52.5ml)的混合物加入2-溴-3,4-二甲基-1-硝基苯(5.25g, 22.83mmol)。反应混合物在60℃加热。在60℃将KMnO₄(56.49g, 376.6mmol)在15分钟期间内分批加入反应混合物。反应混合物在90℃加热4小时。所得反应混合物冷却至rt和与通过等同方法以相同规模制备的1个其它批次合并。反应混合物过滤通过C盐床和用热水洗涤(50ml)。所得滤液冷却至0℃和用1M HCl酸化至pH 4。所得混合物用二乙醚萃取(3x 50ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(2x 50ml), 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生3-溴-4-硝基邻苯二甲酸(7.2g, 24.920mmol)。LCMS: 方法A, 1.577分钟, MS: ES-288。

[0909] 步骤c. 在rt向3-溴-5-硝基邻苯二甲酸(7.2g, 24.920mmol)的邻-二甲苯(50ml)溶液加入尿素(4.48g, 74.76mmol)。反应混合物在150℃加热8小时。反应混合物冷却至rt。所得反应混合物倾至水中(70ml)和用EtOAc萃取(3x 35ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(2x 40ml)。分离有机相, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过柱色谱法(20-25% EtOAc/己烷)纯化, 产生4-溴-5-硝基异吲哚啉-1,3-二酮(3.5g, 12.962mmol)。LCMS: 方法A, 1.832分钟, MS: ES-269; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 11.88 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.01 (d, J=8.0Hz, 1H)。

[0910] 步骤d. 在rt向4-溴-6-硝基异吲哚啉-1,3-二酮(0.15g, 0.555mmol)的THF(5ml)溶液加入NaBH₄(0.314g, 8.332mmol)。在0℃将BF₃·Et₂O(1.03ml, 8.332mmol)滴加至反应混合物。在0℃搅拌反应混合物20分钟。反应混合物然后在70℃加热70h。所得反应混合物冷却至rt。在0℃将额外的BF₃·Et₂O(0.35ml, 2.775mmol)加入反应混合物。反应混合物然后在70℃加热16小时。反应混合物冷却至rt和与通过等同方法以相同规模制备的19个其它批次合并。反应混合物倾至1M HCl中(40ml)和在100℃加热30分钟。所得反应混合物冷却至rt和用饱和NaOH溶液碱化(250ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(2x 70ml)和在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生4-溴异吲哚啉-5-胺(1.0g, 4.716mmol)。该物质用于后续步骤而不加进一步纯化。LCMS: 方法I, 3.240分钟, MS: ES+212.85, 214.8; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 6.93 (d, J=8.693Hz, 1H), 6.65 (d, J=8Hz, 1H), 5.18 (br s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.01 (s, 2H)。

[0911] 步骤e. 在0℃向4-溴异吲哚啉-5-胺(1.0g, 4.716mmol)的THF(20ml)溶液加入TEA(1.9ml, 14.148mmol)。在0℃将Boc酸酐(0.82g, 3.772mmol)加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物1h。所得反应混合物倾至水中(50ml)和用EtOAc萃取(3x 30ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(2x 50ml)和在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(30% EtOAc/己烷)纯化, 产生5-氨基-4-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.5g, 1.602mmol)。LCMS: 方法A, 2.337分钟, MS: ES+313.1, 315.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.00 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.30 (br s, 2H), 4.53 (d, J=10.4Hz, 2H), 4.43 (d, J=10.4Hz, 2H), 1.45 (d, J=4Hz, 9H)。

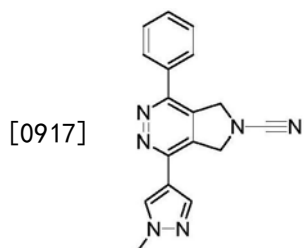
[0912] 步骤f. 在0℃向5-氨基-4-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.2g, 0.641mmol)的THF(15ml)溶液加入K₂CO₃(0.26g, 1.923mmol)。在0℃将乙酰氯(0.05ml, 0.769mmol)滴加至反应混合物。在rt搅拌反应混合物2小时。所得反应混合物倾至饱和NaHCO₃溶液中(30ml)和用EtOAc萃取(3x 10ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(2x 15ml), 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生5-乙酰氨基-4-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.14g, 0.395mmol)。LCMS: 方法A, 2.132分钟, MS ES-353.09。

[0913] 步骤g. 将5-乙酰氨基-4-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.14g, 0.395mmol), 苯基取代硼酸(0.096g, 0.790mmol)和 Na_2CO_3 (0.083g, 0.790mmol)在1,4-二噁烷:水(8:2)(15ml)中的混合物在rt脱气30分钟。在rt将 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.029g, 0.039mmol)加入反应混合物。反应混合物在80℃加热4h。所得反应混合物冷却至rt。获得的反应混合物倾至饱和 NaHCO_3 溶液中(30ml)和用EtOAc萃取(3x 10ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(2x 15ml)和在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(25-30%EtOAc/己烷)纯化,产生5-乙酰氨基-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.11g, 0.312mmol)。LCMS:方法A, 2.275分钟, MS:ES+ 353.3

[0914] 步骤h. 在rt向5-乙酰氨基-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.1g, 0.273mmol)的DCM(20ml)溶液加入TFA(0.7ml)。在rt搅拌反应混合物1小时。减压浓缩所得反应混合物。获得的残余物与DCM共沸蒸馏(3x 25ml)和最终在高真空下干燥,产生N-(4-苯基异吲哚啉-5-基)乙酰胺TFA盐(0.12g, 0.327mmol)。LCMS:方法I, 2.550分钟, MS:ES+252.96。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。

[0915] 步骤i. 在rt向N-(4-苯基异吲哚啉-5-基)乙酰胺TFA盐(0.12g, 0.327mmol)的THF(20ml)溶液加入 K_2CO_3 (0.145g, 0.983mmol)。在rt将溴化氰(0.04g, 0.393mmol)加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物10分钟。所得反应混合物倾至饱和 NaHCO_3 溶液中(30ml)和用EtOAc萃取(3x 10ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(2x 50ml)和在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(2%MeOH/DCM)纯化,产生标题化合物(0.05g, 0.180mmol)。LCMS:方法D, 3.585分钟, MS:ES+277.89; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.10(s, 1H), 7.32-7.46(m, 4H), 7.27-7.29(m, 3H), 4.82(s, 2H), 4.56(s, 2H), 1.80(s, 3H)。

[0916] 实施例97 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]哒嗪-6-腈



[0918] 步骤a. 在rt向3,6-二氯-4,5-二甲基哒嗪(CAS号34584-69-5, 得自Accela chembio)(6g, 33.9mmol)的 CCl_4 (150ml)溶液加入NBS(18.08g, 101.6mmol)和AIBN(0.055g, 0.33mmol)。反应混合物在80℃加热16小时。过滤所得反应混合物和蒸发,产生4,5-二(溴甲基)-3,6-二氯哒嗪(11g, 32.8mmol), LCMS:方法A, 2.102分钟, MS:ES+335.18。

[0919] 步骤b. 在rt向三苯甲基胺(CAS号5824-40-8; 8.5g, 32.93mmol)的DMF溶液加入DIPEA(17.6ml, 98.8mmol)。在rt将4,5-二(溴甲基)-3,6-二氯哒嗪(11g, 32.85mmol)加入反应混合物。在60℃搅拌反应混合物2小时。所得混合物倾至水中(300ml)和用EtOAc萃取(2x 200ml)。经合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。获得的粗制物质通过柱色谱法(2%EtOAc/己烷)纯化,产生1,4-二氯-6-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]哒嗪(1.5g, 3.46mmol) LCMS:方法A, 3.023分钟, MS:ES+243.33。

[0920] 步骤c. 在rt向1,4-二氯-6-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]哒嗪(1.4g,

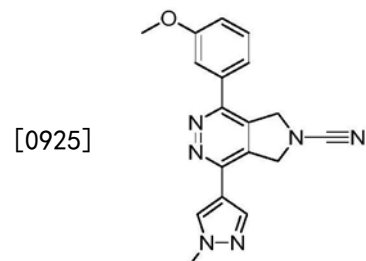
3.24mmol)的1,4-二噁烷(14ml)溶液加入苯基硼酸(0.395g,3.24mmol)。在rt将 Na_2CO_3 (1.05g,9.721mmol)的水(0.5ml)溶液加入反应混合物。反应混合物用 N_2 脱气15分钟。在rt将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.375g,0.324mmol)加入反应混合物。反应混合物在80℃加热4小时。所得混合物冷却至rt和倾至水中(25ml)。所得混合物用EtOAc萃取(3x 15ml)。经合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。粗制物通过柱色谱法(5%EtOAc/己烷)纯化,产生1-氯-4-苯基-6-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]哒嗪(0.38g,0.80mmol),LCMS:方法A,3.076分钟,MS:ES+474.5。

[0921] 步骤d.在rt向1-氯-4-苯基-6-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]哒嗪(0.3g,0.63mmol)的DMF(8ml)溶液加入1-甲基-1H-吡唑-4-取代硼酸频哪醇酯(CAS号761446-44-0)(0.131g,0.634mmol)和 K_2CO_3 (0.262g,1.902mmol)。反应混合物用 N_2 脱气15分钟。在rt将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.073g,0.063mmol)加入反应混合物。反应混合物在110℃在微波中加热30分钟。所得混合物倾至水中(30ml)和用EtOAc萃取(3x 10ml)。经合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩,产生1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-苯基-6-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]哒嗪(0.4g,0.77mmol),LCMS:方法A,2.742分钟,MS:ES+520.58。

[0922] 步骤e.在0℃向1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-苯基-6-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]哒嗪(0.35g,0.674mmol)的DCM(5ml)溶液加入TFA(0.153g,1.34mmol)。在rt搅拌反应混合物1小时。减压浓缩所得反应混合物,产生1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]哒嗪TFA盐(0.3g,0.562mmol)。LCMS:方法A,1.401分钟,MS:ES+278.53。

[0923] 步骤f.在rt向1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]哒嗪TFA盐(0.3g,0.562mmol)的THF(6ml)溶液加入 K_2CO_3 (0.44g,3.18mmol)和搅拌10分钟。在rt将溴化氰(0.11g,1.08mmol)加入反应混合物和搅拌1小时。所得混合物倾至水中(10ml)和用EtOAc萃取(3x 5ml)。经合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。获得的粗制物质通过制备型HPLC纯化,用Waters Sunfire C18(250x19)mm,5 μm 柱,用35至100% MeCN/水作为流动相以流速16.0ml/min洗脱,产生1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]哒嗪-6-腈(0.016g,0.052mmol)。LCMS:方法E,3.302分钟,MS:ES+373.53; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 8.45(s,1H),8.14(s,1H),7.89(dd,J=1.6,7.6Hz,2H),7.54-7.60(m,3H),5.18(s,2H),5.12(s,2H),3.96(s,3H)。

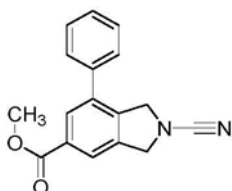
[0924] 实施例182 1-(3-甲氧基苯基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]哒嗪-6-腈



[0926] 用与实施例97描述类似的程序合成,在步骤c中用3-甲氧基苯基硼酸。LCMS:方法H,RT 2.331分钟,MS:ES+333.1

[0927] 实施例98 2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-羧酸甲酯

[0928]



[0929] 步骤a. 在0℃向3,4-二甲基苯甲酸(5.000g,33.3mmol)的DCM(30ml)溶液加入AlCl₃(6.6g,49.624mmol)。在rt搅拌反应混合物30分钟。加入溴(3.500g,22.01mmol)的DCM(10ml)溶液和在rt搅拌反应混合物1小时。所得反应混合物与通过等同方法以相同规模制备的2个其它批次合并和减压蒸发。所得混合物倾至冰冷的水中(120ml)和用EtOAc萃取(2x 200ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩,产生3-溴-4,5-二甲基苯甲酸(22.00g,96.49mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS:方法E,4.151分钟,MS:ES+229.03。

[0930] 步骤b. 在rt向3-溴-4,5-二甲基苯甲酸(22.00g,96.49mmol)的MeOH(200ml)溶液加入浓H₂SO₄(5ml)。反应混合物回流12小时。所得反应混合物冷却至rt和减压浓缩。获得的混合物倾至水中(300ml)和用EtOAc萃取(3x 200ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩,产生3-溴-4,5-二甲基苯甲酸甲酯(15.00g,61.73mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.92(d,J=1.6Hz,1H),7.75(d,J=1.6Hz,1H),3.84(s,3H),2.37(s,6H)。

[0931] 步骤c. 在rt向3-溴-4,5-二甲基苯甲酸酯(25.00g,102.88mmol)的CCl₄(250ml)溶液加入NBS(36.6g,205.62mmol)。所得反应混合物暴露于UV光源,使温度升高,反应混合物以该方式在80℃加热15分钟。所得反应混合物冷却至rt。所得反应混合物过滤通过C盐床,用CCl₄洗涤(2x 50ml)。减压浓缩合并的滤液,产生3-溴-4,5-二(溴甲基)苯甲酸甲酯(46.0g,定量)。LCMS:方法E,5.174分钟;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.83-8.11(m,2H),4.79-4.95(m,2H),3.86-3.88(m,2H),2.57(s,3H)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。

[0932] 步骤d. 在0℃向3-溴-4,5-二(溴甲基)苯甲酸甲酯(46.00g,114.71mmol)的THF(200ml)溶液加入TEA(24.2ml,174.2mmol)。在0℃将苄胺(12.40g,115.9mmol)加入反应混合物。所得反应混合物在rt搅拌5h。所得反应混合物倾至水中(200ml)和用EtOAc萃取(2x 300ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过柱色谱法(20% EtOAc/己烷)纯化,产生2-苄基-7-溴异吲哚啉-5-羧酸甲酯(6.00g,17.34mmol)。LCMS:方法E,3.337分钟,MS:ES+346.02。

[0933] 步骤e. 在rt向2-苄基-7-溴异吲哚啉-5-羧酸酯(2.000g,5.797mmol)的氯苯(12.4ml)溶液加入4Å分子筛(1.1g)。所得反应混合物在rt搅拌30分钟。在rt将1-氯乙基氯甲酸酯(1.650g,11.546mmol)加入反应混合物。所得反应混合物在90℃加热2小时。所得反应混合物过滤通过C盐床,用氯苯:MeOH(1:1,10ml)洗涤。经合并的滤液在70℃加热2小时。所得反应混合物在rt搅拌12小时。减压滤出所得沉淀,用正己烷洗涤(30ml)和减压干燥,产生7-溴异吲哚啉-5-羧酸甲酯HCl盐(1.500g,5.128mmol)。LCMS:方法A,1.432分钟,MS:ES+256.18。

[0934] 步骤f. 在0℃向7-溴异吲哚啉-5-羧酸甲酯HCl盐(1.500g,5.128mmol)的DMF

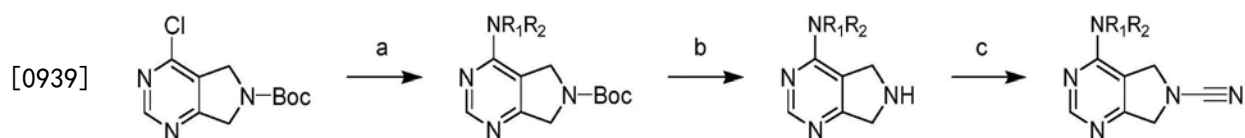
(30ml) 溶液加入TEA (0.710g, 7.029mmol)。在0℃将Boc酸酐 (1.270g, 5.825mmol) 加入反应。在rt搅拌反应混合物3小时。所得反应混合物倾至冰冷的水中 (100ml) 和用EtOAc萃取 (3x 80ml)。经合并的有机层在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物与正己烷研磨 (2x 5ml), 产生2-(叔丁基) 5-甲基7-溴异吲哚啉-2,5-二羧酸酯 (1.700g, 4.775mmol)。LCMS: 方法C, 8.421分钟, MS: ES+300 (M-56); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.74 (d, J=9.6Hz, 2H), 4.58 (d, J=9.2Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)。

[0935] 步骤g. 在rt向在微波管中制备的2-(叔丁基) 5-甲基7-溴异吲哚啉-2,5-二羧酸酯 (0.250g, 0.702mmol) 的1,4-二噁烷:水 (2:1, 10ml) 溶液加入苯基硼酸 (0.101g, 0.843mmol)。所得反应混合物脱气15分钟。向反应混合物加入Na₂CO₃ (0.221g, 2.100mmol) 和Pd(PPh₃)₄ (0.040g, 0.034mmol)。将反应混合物密封和在微波中在80℃加热3小时。所得混合物倾至水中 (30ml) 和用EtOAc萃取 (3x 20ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法 (15% EtOAc/己烷) 纯化, 产生2-(叔丁基) 5-甲基7-苯基异吲哚啉-2,5-二羧酸酯 (0.190g, 0.538mmol)。LCMS: 方法E, 5.371分钟, MS: ES+339.28 (M-15); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.95 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.85 (d, J=11.2Hz, 1H), 7.51-7.54 (m, 5H), 4.70-4.72 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 1.44 (d, J=15.2Hz, 9H)。

[0936] 步骤h. 在0℃向2-(叔丁基) 5-甲基7-苯基异吲哚啉-2,5-二羧酸酯 (0.185g, 0.524mmol) 的DCM (10ml) 溶液加入TFA (1ml)。反应混合物在40℃加热1小时。所得反应混合物冷却至rt和减压蒸发。所得残余物与DCM共蒸 (2x 10ml)。获得的残余物与二乙醚研磨 (2x 10ml) 和减压干燥, 产生7-苯基异吲哚啉-5-羧酸甲酯TFA盐 (0.148g, 定量)。LCMS: 方法E, 2.944分钟, MS: ES+254.17; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.49 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49-7.55 (m, 5H), 4.64-4.67 (m, 4H), 3.90 (s, 3H)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。

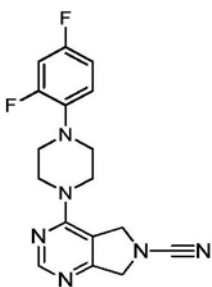
[0937] 步骤i. 在0℃向7-苯基异吲哚啉-5-羧酸甲酯TFA盐 (0.140g, 0.550mmol) 的THF (10ml) 溶液加入K₂CO₃ (0.229g, 1.659mmol)。在0℃将溴化氰 (0.070g, 0.663mmol) 加入反应混合物。在0℃搅拌反应混合物1小时。所得反应混合物倾至水中 (20ml) 和用EtOAc萃取 (2x 20ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过柱色谱法 (1% MeOH/DCM) 纯化, 产生标题化合物 (0.052g, 0.187mmol)。LCMS: 方法E, 4.384分钟, MS: ES+279.33; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.93 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.43-7.55 (m, 5H), 4.95 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)。

[0938] 方案J



[0940] 试剂和条件: a) DIPEA, IPA, 或TEA, MeCN; b) HCl/EtOAc或TFA, DCM 2h; c) BrCN, NaHCO₃, EtOH或BrCN, K₂CO₃, THF 实施例99 4-(4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基)-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-腈

[0941]



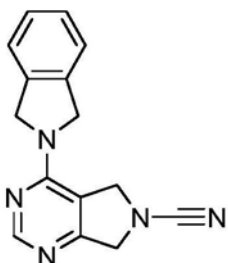
[0942] 步骤a. 向4-氯-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-羧酸叔丁酯(0.2mmol)和1-(2,4-二氟苯基)哌嗪(0.6mmol)的IPA(1ml)溶液加入DIPEA(0.6mmol)。在100℃搅拌反应混合物16小时。减压浓缩所得混合物。所得残余物通过制备型-TLC(PE/EtOAc=1:2)纯化,产生叔丁基4-(4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基)-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-羧酸叔丁酯。MS:ES+418.4。

[0943] 步骤b. 向4-(4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基)-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-羧酸叔丁酯的EtOAc(1ml)溶液加入HCl/EtOAc(4M,1ml)。在rt搅拌反应混合物2小时。减压浓缩所得混合物。残余物4-(4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶直接用于后续步骤不加进一步纯化。MS:ES+318.3。

[0944] 步骤c. 向4-(4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶的EtOH(2ml)溶液加入溴化氰(0.2mmol)和NaHCO₃(0.6mmol)。在rt搅拌反应混合物16小时。减压浓缩所得混合物。粗制物通过制备型反相HPLC(A:0.078%CH₃COONH₄/水,B:MeCN)纯化,产生(17.3mg,0.050mmol)。LCMS:方法G,2.307分钟,MS:ES+343.0。

[0945] 实施例100 4-(异吲哚啉-2-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

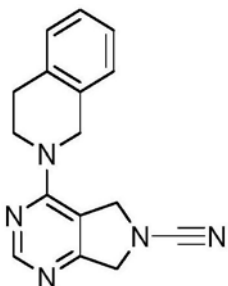
[0946]



[0947] 用与实施例99描述类似的程序合成,在步骤a中用异吲哚啉盐酸盐。LCMS:方法D,3.718分钟,MS:ES+264.57

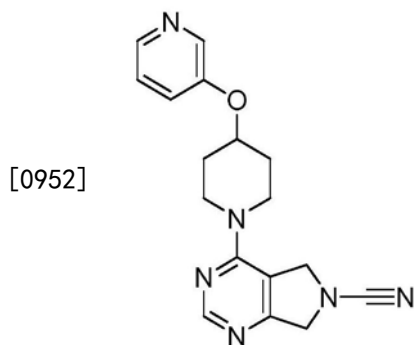
[0948] 实施例183 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

[0949]



[0950] 用与实施例99描述类似的程序合成,在步骤a中用1,2,3,4-四氢异喹啉。LCMS:方法D,4.058分钟,MS:ES+278.1

[0951] 实施例101 4-(4-(吡啶-3-基氧基)哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

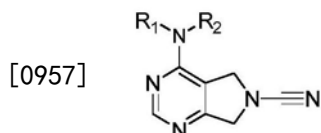


[0953] 步骤a. 在rt向6-Boc-4-氯-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶 (CAS号1053657-15-0, 得自Advanced ChemBlocks) (0.300g, 1.173mmol) 的DCM (6ml) 溶液加入TFA (1.5ml)。所得反应混合物在rt搅拌4小时。减压蒸发所得反应混合物。获得的残余物与二乙醚共蒸 (2x 5ml) 和减压干燥, 产生4-氯-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶TFA盐 (0.330g, 定量)。LCMS: 方法I, 2.211分钟, MS: ES+155.90。该物质用于后续步骤不加进一步纯化。

[0954] 步骤b. 在rt向4-氯-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶TFA盐 (0.330g, 1.226mmol) 的THF (10ml) 溶液加入K₂CO₃ (0.680g, 4.927mmol)。在rt将溴化氰 (0.160g, 1.510mmol) 加入反应混合物。所得反应混合物在rt搅拌30分钟。所得反应混合物倾倒入水中 (50ml) 和用EtOAc萃取 (3x 25ml)。经合并的有机相用盐水溶液洗涤 (25ml), 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生4-氯-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 (0.180g, 0.001mmol)。LCMS: 方法A, 1.579分钟, MS: ES+180.80; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.01 (s, 1H), 4.91 (s, 4H)。该物质用于后续步骤, 不加进一步纯化。

[0955] 步骤c. 在0℃向4-氯-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 (0.050g, 0.277mmol) 的MeCN (2ml) 溶液加入TEA (0.2ml, 1.437mmol)。在rt搅拌反应混合物5分钟。3-(哌啶-4-基氧基)吡啶二盐酸盐 (CAS号310880-81-0, 得自Chembridge) (0.049g, 0.197mmol)。在rt搅拌反应混合物16小时。反应混合物倾至水中 (10ml) 和用EtOAc萃取 (3x 10ml)。经合并的有机相用盐水溶液洗涤 (25ml), 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法 (40-50%EtOAc/己烷) 纯化, 产生4-(4-(吡啶-3-基氧基)哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 (0.025g, 0.077mmol)。LCMS: 方法D, 3.981分钟, MS: ES+322.96; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.44 (s, 1H), 8.33 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.18 (dd, J=4.8, 1.2Hz, 1H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.77-4.80 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.94-3.97 (m, 2H), 3.47-3.51 (m, 2H), 2.01-2.04 (m, 2H), 1.61-1.69 (m, 2H)。

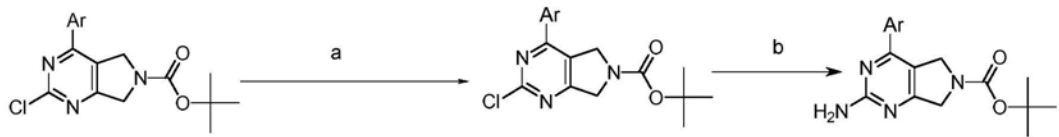
[0956] 表9化合物以类似实施例101的方式制备。



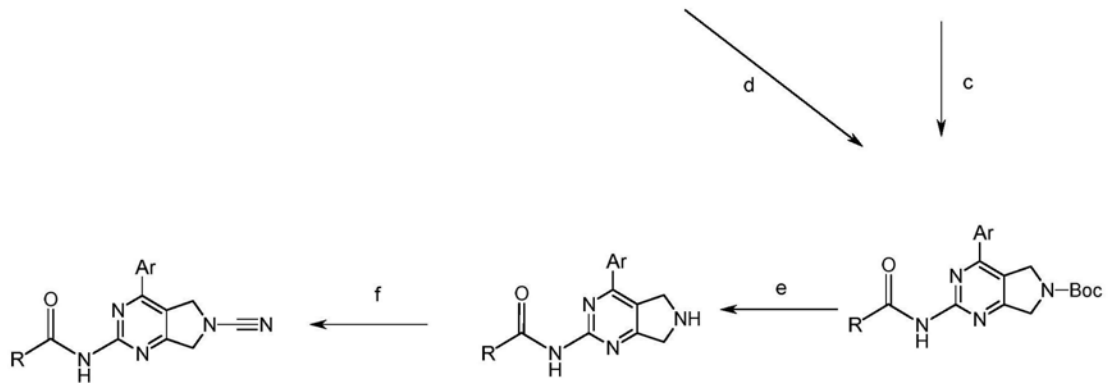
[0958] 表9

| Ex | R ₁ R ₂ NH- | 名称 | 胺 CAS 号 | LCMS 方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|----------------------|-----------------------------------|---|-------------|------------|---------------------|-----------|
| [0959] 实施例 102 | | 4-(4-(3-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 162402-37-1 | D | 4.340 | 352.10 |
| 实施例 103 | | 2-((1-(6-氨基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基)羰基)苯甲酰胺 | 907159-01-7 | D | 3.294 | 365.01 |
| [0960] 实施例 184 | | 4-(4-(邻-甲苯基氧基)哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 63843-42-5 | D | 4.729 | 336.07 |
| 实施例 185 | | 4-(4-(苄氧基)哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 76716-51-3 | D | 5.117 | 336 |
| 实施例 186 | | 4-(4-(2-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 28033-32-1 | D | 4.094 | 352.1 |

[0961] 方案K



[0962]

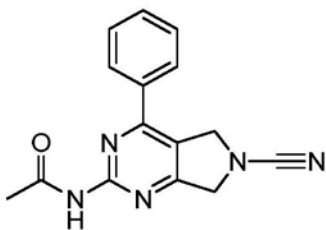


[0963] 试剂和条件: a) Na_2CO_3 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{ArB}(\text{OH})_2$, 1,4-二噁烷, 水; b) 氨, 100psi, THF; c) $(\text{RCO})_2\text{O}$, DMAP, TEA; d) RCONH_2 , xantphos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, K_2CO_3 , 1,4-二噁烷; e) TFA, DCM; f) BrCN , K_2CO_3 , THF

[0964] 实施例104N- (6-氰基-4-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基) 乙酰胺

[0965] (根据方案K制备)

[0966]



[0967] 步骤a. 在rt制备2,4-二氯-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-羧酸叔丁酯(CAS号903129-71-5, 得自Advance chem block) (0.4g, 1.378mmol) 和苯基硼酸(0.17g, 1.378mmol)的1,4-二噁烷(13.5ml)溶液。在rt将 Na_2CO_3 (0.29g, 2.757mmol)的水(1.5ml)溶液加入反应混合物。反应混合物在rt用氮脱气15分钟。在rt将 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.10g, 0.137mmol)加入反应混合物。反应混合物在90℃加热2小时。所得反应混合物冷却至rt, 倾至水中(30ml)和用DCM萃取(3x 30ml)。经合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(10%EtOAc/己烷)纯化, 产生2-氯-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.35g, 1.057mmol)。LCMS: 方法A, 2.767分钟, MS: ES+332.59; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 7.91-7.97 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 3H), 4.91 (s, 2H), 4.64 (d, J=8Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)。

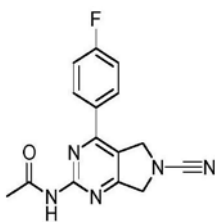
[0968] 步骤b. 在-78℃在高压釜中向2-氯-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.35g, 1.057mmol)的THF(20ml)溶液用氨气吹扫5分钟。密封反应混合物, 施加100psi氨气压力和反应混合物在50℃加热15小时。反应混合物冷却至rt和小心地释放压力。减压浓缩所得反应混合物, 获得的残余物通过快速色谱法(20-40%EtOAc/正己烷)纯化, 产生2-氨基-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.091g, 0.292mmol)。LCMS: 方法A, 2.168分钟, MS: ES+313.58。

[0969] 步骤c. 在rt向2-氨基-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.08g, 0.256mmol)的 Ac_2O (2ml)溶液加入TEA(0.05g, 0.512mmol)和DMAP(0.015g, 0.128mmol)。反应混合物在70℃加热1小时。所得反应混合物冷却至rt和用冷水稀释(30ml)。获得的混合物的pH通过在连续搅拌下缓慢加入固体 Na_2CO_3 调节为9。所得混合物用EtOAc萃取(2x 30ml)。经合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(72%EtOAc/己烷)纯化, 产生2-乙酰氨基-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.07g, 0.197mmol)。LCMS: 方法A, 2.218分钟, MS: ES+355.65; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 10.67 (d, J=6Hz, 1H), 7.93-7.99 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 3H), 4.86 (s, 2H), 4.56 (d, J=8.4Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

[0970] 步骤e, f. 从上述中间体用与实施例1步骤d和e描述类似的程序合成标题化合物。LCMS: 方法D, 3.322分钟, MS: ES+280.0; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 10.72 (s, 1H), 7.95-7.97 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 2.24 (s, 3H)。

[0971] 实施例187N-(6-氰基-4-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酰胺

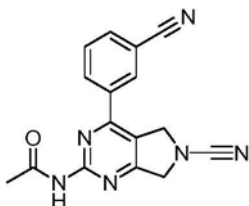
[0972]



[0973] 用与实施例104描述类似的程序合成,在步骤a中用(4-氟苯基)取代硼酸(CAS号1765-93-1)。LCMS:方法I,2.36分钟,MS:ES+298实施例105N-(6-氰基-4-(3-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酰胺

[0974] (根据方案K制备步骤a,d,e,f)

[0975]



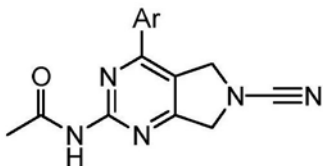
[0976] 步骤a.如实施例104步骤a中的描述进行。

[0977] 步骤d.在rt向2-氯-4-(3-氰基苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.350g,0.983mmol)的1,4-二噁烷(5ml)溶液加入乙酰胺(0.069g,1.169mmol)。在rt将 K_2CO_3 (0.271g,1.963mmol)加入反应混合物。所得反应混合物脱气15分钟。在rt将Xantphos(0.056g,0.096mmol)加入反应混合物。在rt将 $Pd_2(dba)_3$ (0.089g,0.098mmol)加入反应混合物。反应混合物在100℃加热1小时。所得反应混合物冷却至rt和倾至冰冷的水中(50ml)。获得的混合物用EtOAc萃取(3x 40ml)。经合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(55%EtOAc/己烷)纯化,产生2-乙酰氨基-4-(3-氰基苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.300g,0.791mmol)。LCMS:方法A,2.036分钟,MS:ES+380.44; 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 10.76(d,J=5.6Hz,1H),8.38(d,J=8.4Hz,1H),8.23(dd,J=8.0,3.6Hz,1H),8.05(d,J=8.0Hz,1H),7.90-7.83(m,1H),4.91(s,2H),4.58(d,J=8.4Hz,2H),2.22(s,3H),2.47(s,9H)。

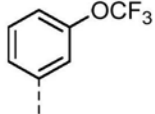
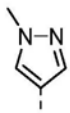
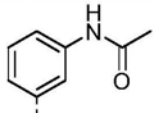
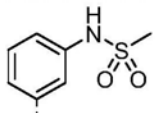
[0978] 步骤e,f.用与实施例1步骤d和e描述相似的程序进行。LCMS:方法D,3.261分钟,MS:ES+305.00; 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 10.82(s,1H),8.36(s,1H),8.24(d,J=8.0Hz,1H),8.06(d,J=8.0Hz,1H),7.79(t,J=8.0Hz,1H),5.18(s,2H),4.81(s,2H),2.22(s,3H)。

[0979] 表10化合物用与实施例105所描述类似的程序合成。

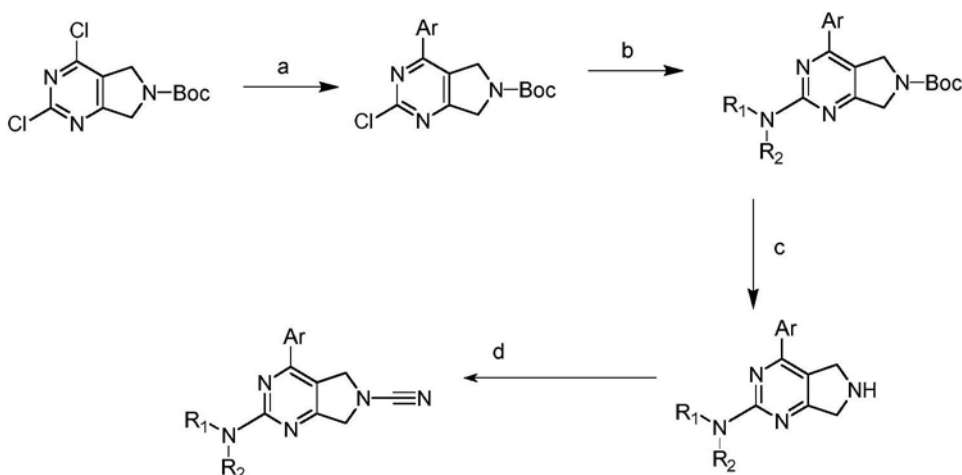
[0980]



[0981] 表10

| Ex | Ar- | 名称 | 取代硼酸 CAS号 | LCMS 方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|----------------------|---|---|--------------|------------|---------------------|-----------|
| [0982] 实施例 106 |  | N-(6-氟基-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酰胺 | 179113-90-7 | D | 4.150 | 363.95 |
| 实施例 107 |  | N-(6-氟基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酰胺 | 761446-44-0 | D | 2.527 | 283.99 |
| [0983] 实施例 108 |  | N-(3-(2-乙酰氨基-6-氟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)苯基)乙酰胺 | 78887-39-5 | D | 2.851 | 336.94 |
| 实施例 109 |  | N-(6-氟基-4-(3-(甲基磺酰氨基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酰胺 | 148355-75-3 | D | 2.078 | 372.92 |

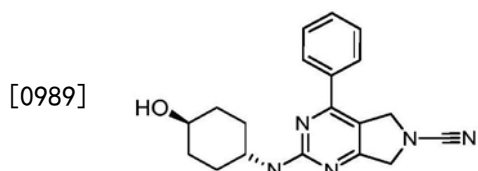
[0984] 方案L



[0985] 试剂和条件: a) ArB(OH)_2 , Na_2CO_3 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, 1,4-二噁烷, 水; 或 K_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1,4-二噁烷, 水; b) $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$, THF, 或 $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$, DIPEA, IPA; c) TFA, DCM 或 HCl/EtOAc ; d) BrCN , K_2CO_3 或 BrCN , NaHCO_3 , EtOH .

[0987] 实施例110 2-(((1R,4R)-4-羟基环己基)氨基)-4-苯基-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-腈

[0988] (根据方案L制备)



[0990] 步骤a. 将2,4-二氯-5,7-二氢吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯 (20g, 68.9mmol), 苯基硼酸 (8.40g, 68.9mmol), K_2CO_3 (28.58g, 206.8mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7.97g, 6.89mmol) 在1,4-二噁烷 (250ml) 和水 (50ml) 中的混合物脱气和用 N_2 吹扫3次, 然后混合物

在105℃在N₂气氛下搅拌16小时。减压浓缩反应混合物,除去1,4-二噁烷。残余物用水稀释(400ml)和用DCM萃取(300ml x 3)。经合并的有机层用盐水洗涤(600ml),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩,提供残余物。残余物通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=14/1至12/1)纯化。获得2-氯-4-苯基-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-羧酸叔丁酯(14g,80%纯度),是无色油状物,直接用于后续步骤。

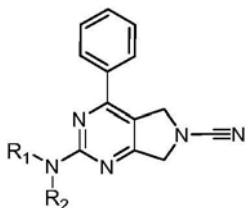
[0991] 步骤b.向2-氯-4-苯基-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-羧酸叔丁酯(0.2mmol)和(1R,4R)-4-氨基环己醇(0.6mmol)的IPA(1ml)溶液加入DIPEA(0.6mmol)。在100℃搅拌反应混合物16小时。减压浓缩所得混合物。残余物通过制备型-TLC(PE/EtOAc=1:2)纯化,产生叔丁基2-(((1R,4R)-4-羟基环己基)氨基)-4-苯基-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-羧酸叔丁酯。MS:ES+411.5。

[0992] 步骤c.向2-(((1R,4R)-4-羟基环己基)氨基)-4-苯基-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-羧酸叔丁酯的EtOAc(1ml)溶液加入HCl/EtOAc(4M,1ml)。在rt搅拌反应混合物2小时。减压浓缩所得混合物。残余物(1R,4R)-4-((4-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)环己醇直接用于后续步骤不加进一步纯化。MS:ES+311.3。

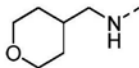
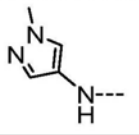
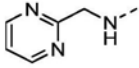
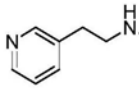
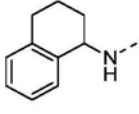
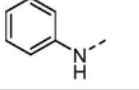
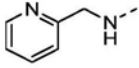
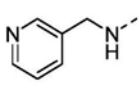
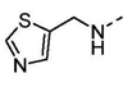
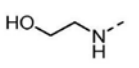
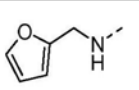
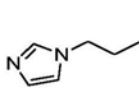
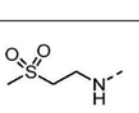
[0993] 步骤d.向(1R,4R)-4-((4-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)环己醇的EtOH(2ml)溶液加入溴化氰(0.2mmol)和NaHCO₃(0.6mmol)。在rt搅拌反应混合物16小时。减压浓缩所得混合物。粗制物通过制备型反相HPLC(A:0.078%CH₃COONH₄/水,B:MeCN)纯化,产生(49.4mg,0.146mmol)。LCMS:方法G,2.786分钟,MS:ES+336.1。

[0994] 表11化合物根据方案L以与实施例110类似的方式制备。

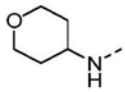
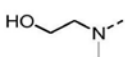
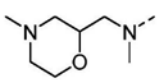
[0995]



[0996] 表11

| Ex | R ₁ R ₂ NH- | 名称 | 胺 CAS 号 | LCMS 方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|------------|---|--|------------------|------------|---------------------|-----------|
| 实施例 111 |  | 4-苯基-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 130290-7 9-8 | G | 2.61 | 336 |
| 实施例 112 |  | 2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 1063734- 49-5 | G | 2.823 | 318 |
| 实施例 113 |  | 4-苯基-2-((嘧啶-2-基甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 60348-81 -4 | H | 2.607 | 330 |
| 实施例 114 |  | 4-苯基-2-((2-(吡啶-2-基)乙基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 2706-56- 1 | G | 2.509 | 343 |
| 实施例 115 |  | 4-苯基-2-((1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 2217-40- 5 | N | 3.174 | 368 |
| 实施例 116 |  | 4-苯基-2-(苯基氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 62-53-3 | N | 2.969 | 314 |
| 实施例 117 |  | 4-苯基-2-((吡啶-2-基甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 3731-51- 9 | G | 2.494 | 329 |
| 实施例 118 |  | 4-苯基-2-((吡啶-3-基甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 3731-52- 0 | G | 2.51 | 329 |
| 实施例 119 |  | 4-苯基-2-((噻唑-5-基甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 131052-4 6-5 | G | 2.825 | 335 |
| 实施例 120 |  | 2-((2-羟基乙基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 141-43-5 | H | 2.521 | 282 |
| 实施例 121 |  | 2-((呋喃-2-基甲基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 617-89-0 | G | 3.011 | 318 |
| 实施例 122 |  | 2-((3-(1H-咪唑-1-基)丙基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 5036-48- 6 | G | 2.272 | 346 |
| 实施例 188 |  | 2-((2-(甲磺酰基)乙基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 104458-2 4-4 | I | 2.43 | 344 |

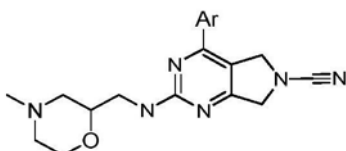
[0997]

| Ex | R ₁ R ₂ NH- | 名称 | 胺 CAS 号 | LCMS 方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|------------|---|--|-------------|------------|---------------------|-----------|
| 实施例 189 |  | 4-苯基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 38041-19-9 | I | 2.54 | 322 |
| 实施例 190 |  | 2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 109-83-1 | D | 3.96 | 296.04 |
| 实施例 191 |  | 2-(甲基((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 933752-31-9 | D | 4.453 | 365.08 |

[0998]

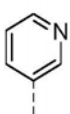
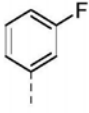

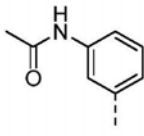
[0999] 表11a化合物根据方案L以与实施例110类似的方式制备,在步骤b中用4-甲基-2-吗啉甲胺。

[1000]



[1001]

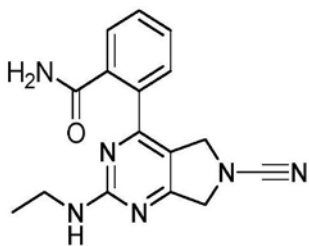
表11a

| Ex | Ar- | 名称 | 芳基取代 硼 酸 CAS 号 | LCMS 方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|------------|---|---|-------------------------|------------|---------------------|-----------|
| 实施例 192 |  | 2-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-4-(吡啶-3-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 1692-25-7 | J | 1.13 | 352 |
| 实施例 193 |  | 4-(3-氟苯基)-2-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 768-35-4 | J | 2.61 | 369 |
| 实施例 194 |  | 4-(4-氟苯基)-2-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 1765-93-1 | J | 2.63 | 369 |
| 实施例 195 |  | N-(3-(6-氟基-2-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)苯基)乙酰胺 | 78887-39-5 | E | 3.219 | 408 |

[1002]

[1003] 实施例123 2-(6-氟基-2-(乙基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[1004]

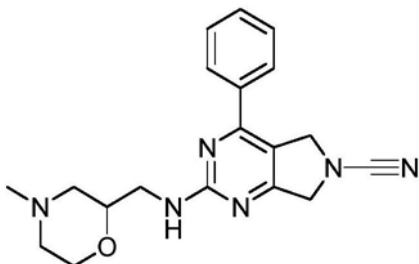


[1005] 用与实施例110描述类似的程序合成,在步骤a中用2-(氨基羰基)苯基硼酸(CAS号380430-54-6)和在步骤b中用乙胺(2M,在THF中)。LCMS:方法A,1.592分钟,MS:ES+309.39。

[1006] 实施例124 2-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

[1007] (根据方案L制备)

[1008]

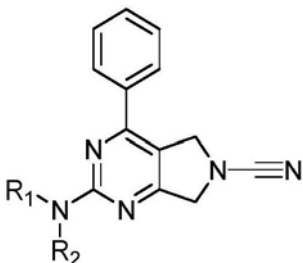


[1009] 步骤a.在rt向2-氯-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(描述在实施例104步骤a中)(0.3g,0.906mmol)的THF(10ml)溶液加入(4-甲基吗啉-2-基)甲胺(CAS号141814-57-5,得自Enamine)(0.16g,1.177mmol)。反应混合物在100℃加热15小时。所得反应混合物冷却至rt,倾至水中(50ml)和用EtOAc萃取(3x 25ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(7%MeOH/DCM)纯化,产生2-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.29g,0.698mmol)。LCMS:方法A,1.890分钟,MS:ES+426.67;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.83-7.92(m,2H),7.52-7.55(m,3H),7.27-7.30(m,1H),4.71(s,2H),4.40(d,J=10.8Hz,2H),3.77(d,J=11.2Hz,1H),3.65-3.66(m,1H),3.41-3.50(m,3H),2.74(d,J=11.2HZ,1H),2.51-2.57(m,1H),2.15(s,3H),1.93-1.99(m,1H),1.74(t,J=10Hz,1H),1.46(s,9H)。

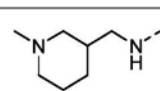
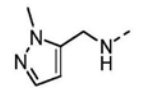
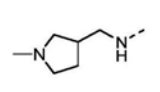
[1010] 步骤b,c.从上述中间体用与实施例1步骤d和e描述类似的程序合成标题化合物。LCMS:方法D,3.764分钟,MS:ES+352.10。

[1011] 表12化合物根据方案L用与实施例124描述类似的程序合成

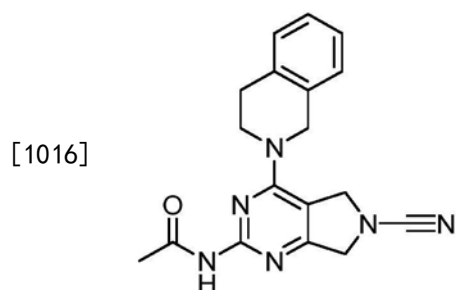
[1012]



[1013] 表12

| Ex | R ₁ R ₂ N- | 名称 | 芳基卤 CAS 号 | LCM S 方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|----------------------|---|--|--------------|-------------|---------------------|-----------|
| 实施例 125 |  | 2-(((1-甲基哌啶-3-基)甲基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 14613-37-7 | D | 4.646 | 349.11 |
| [1014] 实施例 126 |  | 2-(((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 863548-5-2-1 | D | 3.868 | 332.14 |
| 实施例 127 |  | 2-(((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 13005-11-3 | D | 4.328 | 335.47 |

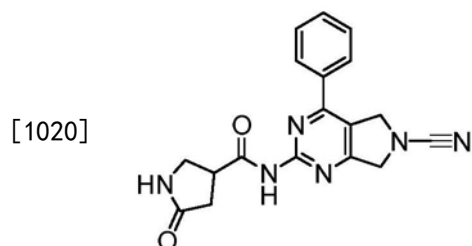
[1015] 实施例128N-(6-氰基-4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酰胺



[1017] 步骤a. 在0℃向2,4-二氯-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(CAS号903129-71-5,得自Advanced Chem-blocks)(2.000g,6.896mmol)的MeCN(20ml)溶液加入1,2,3,4-四氢异喹啉(CAS号91-21-4,得自Alfa Aesar)(0.917g,6.895mmol)。在0℃将TEA(2.94ml,21.25mmol)加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物1小时。所得反应混合物倾至水中(100ml)和用EtOAc萃取(4x 20ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过柱色谱法(20%EtOAc/己烷)纯化,产生2-氯-4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(2.300g,5.96mmol)。LCMS:方法A,2.674分钟,MS:ES+387.54;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_{ppm} 7.21-7.28(m,4H),4.82-4.86(m,4H),4.36-4.38(m,2H),3.82-3.87(m,2H),2.92-2.95(m,2H),1.46-1.47(m,9H)。

[1018] 步骤b-d.这些用与实施例105步骤d-f描述类似的程序进行。LCMS:方法E,3.315分钟,ES+335.17。

[1019] 实施例129N-(6-氰基-4-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-3-甲酰胺

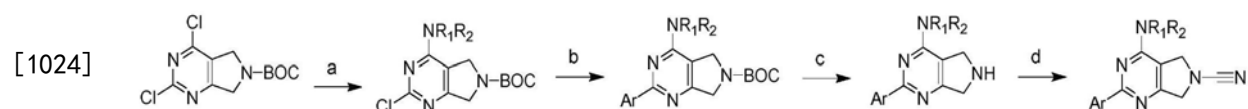


[1021] 步骤a. 在0℃向2-氨基-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(在实施例104步骤a和b中制备,0.05g,0.160mmol)和5-氧代吡咯烷-3-羧酸(CAS号7268-

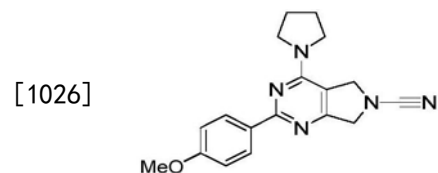
43-1, 得自Enamine) (0.022g, 0.176mmol) 的DCM (5ml) 溶液加入吡啶 (0.14g, 1.762mmol)。在0℃将磷酰氯 (0.24g, 1.602mmol) 加入反应混合物。所得反应混合物在0℃搅拌30分钟。所得反应混合物倾至水中 (20ml) 和所得混合物pH通过缓慢加入固体Na₂CO₃调节至~7。所得混合物用EtOAc萃取 (3x 30ml)。收集经合并的有机相, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法 (3% MeOH/DCM) 纯化, 产生2-(5-氧代吡咯烷-3-甲酰胺基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯 (0.095g, 0.224mmol)。LCMS: 方法A, 2.009分钟, MS: ES+424.7。

[1022] 步骤b, c. 从上述中间体用与实施例1步骤d和e描述类似的程序合成标题化合物。LCMS: 方法E, 2.993分钟, MS: ES+349.52。

[1023] 方案M



[1025] 试剂和条件: a) R₁R₂NH, TEA, MeCN; b) ArB(OH)₂, Na₂CO₃, PdCl₂(dppf), 1,4-二噁烷, 水; c) TFA, DCM; d) BrCN, K₂CO₃, THF 实施例130 2-(4-甲氧基苯基)-4-(吡咯烷-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈



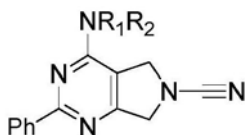
[1027] 步骤a. 在0℃向2,4-二氯-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-羧酸叔丁酯 (CAS号 903129-71-5, 得自Advance chem block) (0.5g, 1.723mmol) 的MeCN (15ml) 溶液加入TEA (0.36ml, 2.58mmol)。在0℃加入吡咯烷 (0.11g, 1.55mmol)。在rt搅拌反应混合物1.5小时。减压浓缩反应混合物和倾至水中 (70ml)。残余物用EtOAc萃取 (3x 30ml)。经合并的有机相用盐水洗涤 (30ml), 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生2-氯-4-(吡咯烷-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯 (0.6g, 1.851mmol)。LCMS: 方法A, 2.346分钟, MS: ES+325.59。

[1028] 步骤b. 在rt向2-氯-4-(吡咯烷-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯 (0.100g, 0.308mmol) 的1,4-二噁烷:水 (9:1, 10ml) 溶液加入4-甲氧基苯基硼酸 (0.056g, 0.368mmol)。在rt将碳酸钠 (0.065g, 0.613mmol) 加入反应混合物。所得反应混合物脱气15分钟。在rt将Pd(PPh₃)₄ (0.035g, 0.026mmol) 加入反应混合物。所得反应混合物在130℃加热16小时。反应混合物冷却至rt和倾至水中 (20ml)。所得混合物用EtOAc萃取 (3x 10ml)。经合并的有机相用盐水溶液洗涤 (2x 10ml), 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。残余物通过快速色谱法 (25% EtOAc/己烷) 纯化, 产生2-(4-甲氧基苯基)-4-(吡咯烷-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯 (0.048g, 0.121mmol)。LCMS: 方法A, 2.446分钟, MS: ES+397.38。

[1029] 步骤c, d. 从上述中间体用与实施例1步骤d和e描述类似的程序合成标题化合物。LCMS: 方法D, 2.202分钟, MS: ES+322.00; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.31-8.35 (m, 2H), 6.95-6.98 (m, 2H), 5.05 (t, J=2.8Hz, 2H), 4.66 (t, J=2.4Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.71-3.75 (m, 4H), 2.03-2.06 (m, 4H)。

[1030] 表13化合物用与实施例130所描述类似的程序合成

[1031]

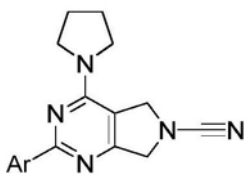


[1032] 表13

| Ex | R ₁ R ₂ N- | 名称 | 胺 CAS 号 | LCM S 方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|------------|----------------------------------|--|-------------|-------------|---------------------|-----------|
| 实施例 131 | | 1-(6-氟基-2-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-2-甲酰胺 | 115630-49-4 | E | 3.159 | 335.54 |
| 实施例 132 | | 2-((6-氟基-2-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)乙酰胺 | 1668-10-6 | D | 3.132 | 295.03 |
| 实施例 133 | | 1-(6-氟基-2-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺 | 137693-34-6 | D | 3.502 | 349.51 |

[1034] 表14化合物用与实施例130所描述类似的程序合成,在步骤a中用吡咯烷。

[1035]

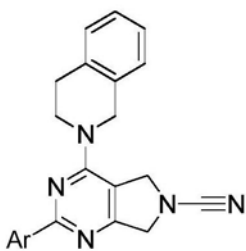


[1036] 表14

| Ex | Ar- | 名称 | 芳基取代硼 酸/酯 CAS 号 | LCM S 方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|------------|-----|---|-----------------------|-------------|---------------------|-----------|
| 实施例 134 | | 2-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(吡咯烷-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 936250-20-3 | B | 3.422 | 295.96 |
| 实施例 135 | | 2-(2-甲氧基苯基)-4-(吡咯烷-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 5720-06-9 | A | 1.844 | 322.23 |
| 实施例 136 | | 2-(3-甲氧基苯基)-4-(吡咯烷-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 10365-98-7 | A | 2.361 | 322.00 |
| 实施例 137 | | 2-(吡啶-3-基)-4-(吡咯烷-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 1692-25-7 | D | 3.783 | 293.03 |

[1038] 表15化合物用与实施例130所描述类似的程序合成,在步骤a中用1,2,3,4-四氢异喹啉 (CAS号91-21-4)。

[1039]

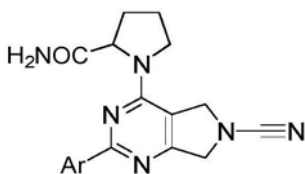


[1040] 表15

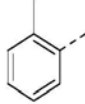
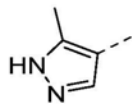
| Ex | Ar- | 名称 | 芳基取代硼酸/酯 CAS号 | LCMS 方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|----------------------|-----|---|------------------|------------|---------------------|-----------|
| [1041] 实施例 138 | | 2-(6-氟基-4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯甲酰胺 | 380430-54-6 | A | 2.008 | 397.23 |
| 实施例 139 | | 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 936250-20-3 | D | 4.016 | 358.16 |
| 实施例 140 | | 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(2-甲氧基苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 5720-06-9 | D | 4.958 | 384.11 |
| [1042] 实施例 141 | | 2-(3-氰基苯基)-4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 150255-96-2 | D | 5.313 | 379.12 |
| 实施例 142 | | 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 847818-55-7 | D | 4.151 | 358.09 |

[1043] 表16化合物用与实施例130所描述类似的程序合成,在步骤a中用2-吡咯烷甲酰胺盐酸盐(CAS号115630-49-4)。

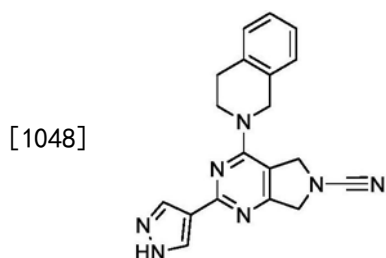
[1044]



[1045] 表16

| Ex | Ar- | 名称 | 芳基取代硼酸/酯 CAS 号 | LCMS 方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|----------------------|---|---|-------------------|------------|---------------------|-----------|
| [1046] 实施例 143 |  | 1-(6-氟基-2-(邻-甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-2-甲酰胺 | 16419-60-6 | D | 3.328 | 348.98 |
| 实施例 144 |  | 1-(6-氟基-2-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-2-甲酰胺 | 936250-20-3 | D | 2.552 | 339.20 |

[1047] 实施例145 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(1H-吡唑-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈



[1049] 步骤a. 在0℃向2,4-二氯-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(CAS号903129-71-5,得自Advanced Chem-blocks)(2.000g,6.896mmol)的MeCN(20ml)溶液加入1,2,3,4-四氢异喹啉(CAS号91-21-4,得自Alfa Aesar)(0.917g,6.895mmol)和TEA(2.94ml,21.25mmol)。在rt搅拌反应混合物1小时。所得反应混合物倾至水中(100ml)和用EtOAc萃取(4x 20ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过柱色谱法(20%EtOAc/己烷)纯化,产生2-氯-4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(2.300g,5.958mmol)。LCMS:方法A,2.674分钟,MS:ES+387.54;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_{ppm} 7.21-7.28(m,4H),4.82-4.86(m,4H),4.36-4.38(m,2H),3.82-3.87(m,2H),2.92-2.95(m,2H),1.46-1.47(m,9H)。

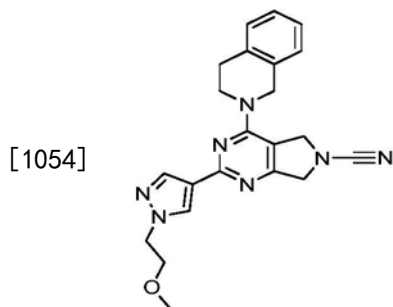
[1050] 步骤b. 在rt向在微波管中制备的2-氯-4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.300g,0.777mmol)的DMF:水(9:1,5ml)溶液加入吡唑-4-取代硼酸频哪醇酯(CAS号269410-08-4;0.176g,0.926mmol)和Na₂CO₃(0.164g,1.547mmol)。所得反应混合物脱气15分钟,随后加入PdCl₂(dppf)DCM复合物(0.063g,0.077mmol)。将反应混合物密封和在微波中在140℃加热40分钟。反应混合物冷却至rt。所得反应混合物倾至水中(20ml)和用EtOAc萃取(3x 10ml)。经合并的有机相用盐水溶液洗涤(10ml),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(8%MeOH/DCM)纯化,产生4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(1H-吡唑-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.182g,0.434mmol)。LCMS:方法A,2.220分钟,MS:ES+419.38;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_{ppm} 13.07(s,1H),8.32(s,1H),8.04(s,1H),7.19-7.24(m,4H),4.93(s,2H),4.85(s,2H),4.38-4.41(m,2H),3.90-3.94(m,2H),2.93-2.96(m,2H),1.47-1.49(m,9H)。

[1051] 步骤c. 在0℃向4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(1H-吡唑-4-基)-5,7-二氢-

6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.122g,0.291mmol)的DCM(10ml)溶液加入TFA(1.0ml)。所得反应混合物在0℃搅拌0.5小时,然后在rt搅拌1小时。减压蒸发所得反应混合物。所得残余物与正戊烷(2x 2ml)、二乙醚(2x 2ml)研磨和减压干燥,产生2-(2-(1H-吡唑-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉TFA盐(0.125g,定量)。LCMS:方法A,1.680分钟,MS:ES+319.18。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。

[1052] 步骤d.在0℃向2-(2-(1H-吡唑-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉TFA盐(0.125g,0.300mmol)的THF(2ml)溶液加入K₂CO₃(0.083g,0.601mmol)。在0℃将溴化氰(0.035g,0.331mmol)加入反应混合物。所得反应混合物在0℃搅拌0.5小时。所得反应混合物倾至水中(20ml)和用EtOAc萃取(3x 10ml)。经合并的有机相用盐水溶液洗涤(20ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过制备型TLC(5%MeOH/DCM)纯化,产生标题化合物(0.021g,0.061mmol)。LCMS:方法A,1.989分钟,MS:ES+344.13;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_{ppm} 13.12(s,1H),8.33(s,1H),8.06(s,1H),7.33(d,J=5.6Hz,1H),7.20-7.24(m,3H),5.11(s,2H),4.90(s,2H),4.62(s,2H),3.90(t,J=6Hz,2H)2.93(t,J=5.6Hz,2H)。

[1053] 实施例146 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(1H-吡唑-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈



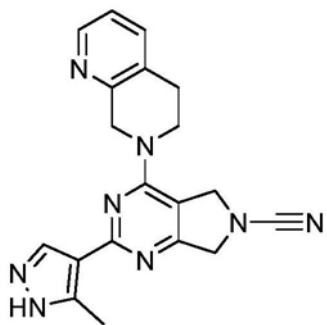
[1055] 步骤a,b.如在实施例145步骤a,b的描述进行。

[1056] 步骤c.在rt向4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(1H-吡唑-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.100g,0.238mmol)的DMF(2ml)溶液加入K₂CO₃(0.131g,0.949mmol)。在rt搅拌反应混合物15分钟,随后加入1-溴-2-甲氧基乙烷(CAS号6482-24-2;0.066g,0.474mmol)。反应混合物加热至80℃持续16小时。所得反应混合物倾至水中(20ml)和用EtOAc萃取(2x 10ml)。经合并的有机层用盐水溶液洗涤(10ml),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速色谱法(10%MeOH/DCM)纯化,产生4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.058g,0.121mmol)。LCMS:方法A,2.444分钟,MS:ES+477.23。

[1057] 步骤d,e.从上述中间体用与实施例145步骤c和d描述类似的程序合成标题化合物。LCMS:方法A,2.131分钟,MS:ES+402.23;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.32(s,1H),8.01(s,1H),7.32(d,J=5.6Hz,1H),7.20-7.23(m,3H),5.11(s,2H),4.89(s,2H),4.61(s,2H),4.31(t,J=5.6Hz,2H),3.90(t,J=5.6Hz,2H),3.72(t,J=5.2Hz,2H),3.24(s,3H),2.93(t,J=6Hz,2H)。

[1058] 实施例147 4-(5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)-2-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

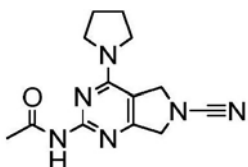
[1059]



[1060] 用与实施例130描述类似的程序合成,用5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶盐酸盐(CAS号1338707-67-7)和(3-甲基-1H-吡唑-4-基)取代硼酸频哪醇酯(CAS号936250-20-3)。LCMS:方法A,1.656分钟,MS:ES+359.28。

[1061] 实施例148N-(6-氰基-4-(吡咯烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酰胺

[1062]



[1063] 步骤a.将2-氯-4-(吡咯烷-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(如在实施例130步骤a中的描述制备(0.2g,0.616mmol), K_2CO_3 (0.17g,1.233mmol)和DMAP(0.15g,1.233mmol)的2,4-二甲氧基苄胺(2ml)悬浮液在微波中在130℃加热2.5小时。所得反应混合物冷却至rt和与通过等同方法以相同规模制备的1个其它批次合并。所得反应混合物倾倒入10%柠檬酸溶液(50ml)和用EtOAc萃取(3x 40ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(30ml),在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(4%MeOH/DCM)纯化。获得的物质与二乙醚(5ml)然后正戊烷(10ml)研磨,充分干燥产生标题化合物,产生2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-4-(吡咯烷-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.35g,0.768mmol)。LCMS:方法A,2.190分钟,MS:ES+456.95; 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 7.65(br s,1H),7.12(d, $J=6.8$ Hz,1H),6.54(d, $J=2$ Hz,1H),6.47(dd, $J=2$ Hz,8.4Hz,1H),4.67(s,2H),4.38(s,2H),4.32(s,2H),3.79(s,3H),3.73(s,3H),3.51(s,4H),1.87(s,4H),1.44(s,9H)。

[1064] 步骤b.在0℃将TFA(1ml)加入2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-4-(吡咯烷-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.19g,0.417mmol)。所得反应混合物在rt搅拌30分钟。减压浓缩所得反应混合物。获得的残余物与DCM(2x 10ml)共沸蒸馏和与二乙醚研磨(2x 7ml),产生4-(吡咯烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-胺TFA盐(0.17g,0.392mmol)。LCMS:方法D,2.564分钟,MS:ES+206.07。

[1065] 步骤c.在0℃向4-(吡咯烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-胺TFA盐(0.18g,0.415mmol)的DCM(5ml)溶液加入TEA(0.11ml,0.830mmol)。所得反应混合物在0℃搅拌5分钟。在0℃将Boc酸酐(0.1g,0.456mmol)加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物30分钟。所得反应混合物与通过等同方法以0.07g规模制备的又一批次合并。所得反应混合物倾至水中(30ml)和用EtOAc萃取(3x 20ml)。经合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。残余物与二乙醚研磨(5ml)和减压干燥,产生2-氨基-4-(吡咯烷-1-基)-5,7-二氢-6H-

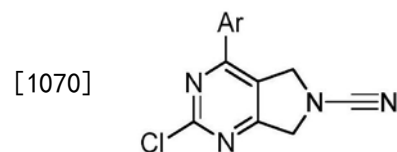
吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.14g,0.458mmol)。LCMS:方法A,1.772分钟,MS:ES+306.68;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 6.87(br s,2H),4.68(s,2H),4.28(d,J=8.8Hz,2H),3.74(s,4H),1.91(s,4H),1.47(s,9H)。

[1066] 步骤d.在0℃向2-氨基-4-(吡咯烷-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.13g,0.425mmol)的Ac₂O(1ml)溶液加入DMAP(0.0025g,0.021mmol)和TEA(0.12ml,0.850mmol)。反应混合物在50℃加热2小时。所得反应混合物倾至水中(20ml)和通过加入固体Na₂CO₃碱化。获得的碱性混合物用EtOAc萃取(3x 20ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(30ml),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(3.6%MeOH/DCM)纯化。获得的物质与二乙醚研磨(3ml),充分干燥,产生2-乙酰氨基-4-(吡咯烷-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.06g,0.172mmol)。LCMS:方法A,1.681分钟,MS:ES+348.45。

[1067] 步骤e.在0℃向2-乙酰氨基-4-(吡咯烷-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.06g,0.172mmol)的DCM(3ml)溶液加入TFA(0.6ml)。反应混合物在40℃加热3小时。减压浓缩所得反应混合物。获得的残余物与DCM(2x 10ml)共沸蒸馏和最终在高真空中干燥,产生N-(4-(吡咯烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酰胺TFA盐(0.06g,0.165mmol)。MS:ES+248.27。

[1068] 步骤f.在0℃向N-(4-(吡咯烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)乙酰胺TFA盐(0.06g,0.165mmol)的THF(3ml)溶液加入K₂CO₃(0.09g,0.663mmol)。搅拌反应混合物5分钟。在0℃将溴化氰(0.021g,0.199mmol)加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物1小时。所得反应混合物倾至水中(20ml)和用EtOAc萃取(3x 10ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(4%MeOH/DCM)纯化。获得的物质与二乙醚研磨(2ml),充分干燥,产生标题化合物(0.012g,0.044mmol)。LCMS:方法D,2.930分钟,MS:ES+273.01;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 9.96(s,1H),5.01(s,2H),4.51(s,2H),3.57(s,4H),2.24(s,3H),1.87(s,4H)。

[1069] 表17化合物用与实施例105所描述类似的程序合成,省略步骤d。

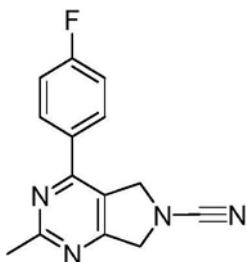


[1071] 表17

| Ex | Ar- | 名称 | 芳基取代硼酸/酯CAS号 | LCM S方法 | LCM S RT/min | MS ES+ |
|----------------|---|--|--------------|---------|--------------|-----------|
| [1072] 实施例 149 |  | 2-氯-4-(4-氟苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 1765-93-1 | C | 6.679 | ES-273.10 |
| 实施例 150 |  | 2-氯-4-(2-氟苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 1993-03-9 | D | 4.263 | 275.01 |

[1073] 实施例151 4-(4-氟苯基)-2-甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

[1074]



[1075] 步骤a. 在rt向3-氰基-4-氧代吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (CAS号175463-32-8; 10.0g, 47.59mmol) 的EtOH (150ml) 溶液加入甲酸铵 (4.42g, 71.29mmol)。反应混合物在70℃加热16小时。所得反应混合物冷却至rt和减压浓缩。残余物用EtOAc萃取 (3x 150ml)。经合并的有机相用盐水洗涤 (100ml), 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。残余物通过与溶剂正己烷研磨纯化, 产生3-氨基-4-氰基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯 (9.0g, 43.06mmol)。LCMS: 方法E, 3.464min, MS: ES-208.3。

[1076] 步骤b. 在rt向3-氨基-4-氰基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯 (1.3g, 7.17mmol) 的1-丁醇 (15ml) 溶液加入乙酰胺HCl (5.00g, 52.88mmol)。反应混合物在100℃加热96小时。所得反应混合物冷却至rt和减压浓缩。所得残余物倾倒入水中 (40ml) 和用EtOAc萃取 (3x 40ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。获得的粗制物质通过柱色谱法 (6% MeOH/DCM) 纯化, 产生4-氨基-2-甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯 (1.30g, 5.20mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。

[1077] 步骤c. 在0℃向4-氨基-2-甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯 (1.3g, 5.20mmol) 的MeCN (20ml) 溶液加入溴化铜(II) (2.32g, 10.4mmol) 和搅拌15分钟。在0℃将亚硝酸叔丁酯 (0.804g, 7.8mmol) 加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物16小时。所得反应混合物倾至水中 (100ml) 和用EtOAc萃取 (3x 50ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。残余物通过柱色谱法 (3% MeOH/DCM) 纯化, 产生4-溴-2-甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯 (0.088g, 0.28mmol)。LCMS: 方法A, 2.146分钟, MS: ES +314, 316

[1078] 步骤d. 在rt向4-溴-2-甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯 (0.08g, 0.254mmol) 的甲苯:EtOH (9:1, 20ml) 溶液加入4-氟苯基硼酸 (0.042g, 0.305mmol) 和K₂CO₃ (0.087g, 0.636mmol)。反应混合物脱气15min。将Pd(PPh₃)₄ (0.029g, 0.025mmol) 加入反应混合物和在110℃搅拌2小时。所得反应混合物冷却至rt和倾至水中 (50ml)。所得混合物用EtOAc萃取 (2x 50ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生粗制物质。粗制物质通过快速色谱法纯化 (20% EtOAc/正己烷), 产生4-(4-氟苯基)-2-甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯 (1.67g, 6.34mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。

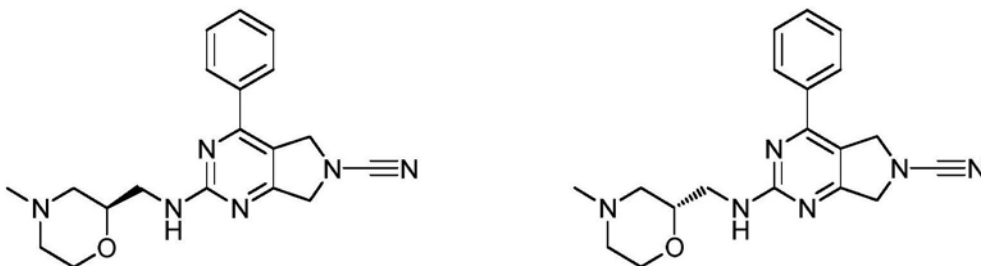
[1079] 步骤e, f. 从上述中间体用与实施例97步骤e和f描述类似的程序合成标题化合物。LCMS: 方法E, 3.662分钟, MS: ES+255.28, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.00-8.036 (m, 2H), 7.383-7.427 (m, 2H), 5.164 (s, 2H), 4.815 (s, 2H), 2.69 (s, 3H)。

[1080] 实施例152 2-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈: 对映体1

[1081] 实施例153 2-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-4-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并

[3,4-d]咪啉-6-腈:对映体2

[1082]



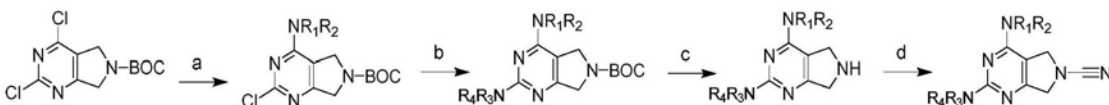
[1083] 对实施例124进行手性HPLC对映体分离;流动相:(A) 0.3%二乙胺/己烷(B) 0.3%二乙胺/IPA,柱:CHIRALPAK AD-H 250x21.0mm,5 μ m,柱流速是15.0ml/min,产生两种对映体。绝对立体化学未测定。

[1084] 实施例152:LCMS:方法D,3.769分钟,MS:ES+351.11;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.82-7.91(m,2H),7.52-7.57(m,3H),7.41(br s,1H),4.96(s,2H),4.62(s,2H),3.78(d,J=10.4Hz,1H),3.61-3.69(m,1H),3.38-3.50(m,3H),2.75(d,J=10.8Hz,1H),2.51-2.60(m,1H),2.17(s,3H),1.94-2.06(m,1H),1.72-1.81(m,1H)。

[1085] 实施例153:LCMS:方法D,3.761分钟,MS:ES+351.11;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.82-7.91(m,2H),7.52-7.57(m,3H),7.41(br s,1H),4.96(s,2H),4.62(s,2H),3.78(d,J=10.4Hz,1H),3.61-3.69(m,1H),3.38-3.50(m,3H),2.74(d,J=10.8Hz,1H),2.51-2.60(m,1H),2.16(s,3H),1.94-2.06(m,1H),1.72-1.81(m,1H)。

[1086] 方案N

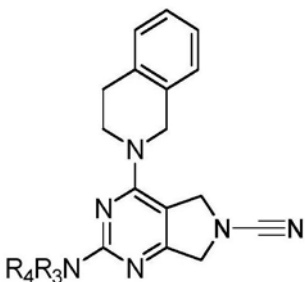
[1087]



[1088] 试剂和条件:a) R₁R₂NH, TEA, MeCN; b) R₃R₄NH THF; c) TFA, DCM; d) BrCN, K₂CO₃, THF

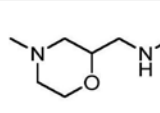
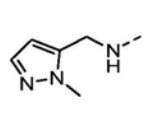
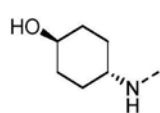
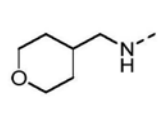
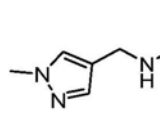
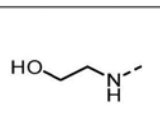
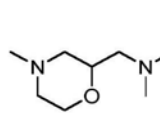
[1089] 表18化合物根据方案N制备。步骤a通过与实施例145步骤a类似的方法进行,而步骤b-d通过与实施例124步骤a-c类似的方法进行。

[1090]

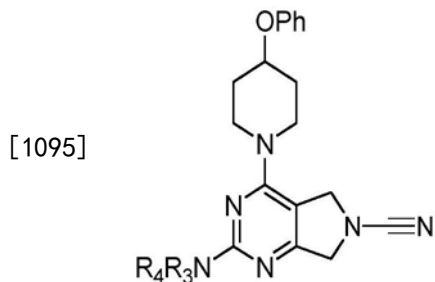


[1091] 表18

| Ex | R ₃ R ₄ N- | 名称 | 胺 CAS 号 | LCM S 方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|----------------|----------------------------------|---|------------|----------|---------------|--------|
| [1092] 实施例 196 | | 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(((1-甲基哌啶-3-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]咪啉-6-腈 | 14613-37-7 | I | 2.23 | 404 |

| | | | | | | |
|----------------------|---|---|-------------|---|------|--------|
| 实施例 197 |  | 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(((4-甲基咪啉-2-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-脞 | 141814-57-5 | I | 2.21 | 406 |
| 实施例 198 |  | 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-脞 | 863548-52-1 | I | 2.29 | 387 |
| 实施例 199 |  | 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-((反式)-4-羟基环己基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-脞 | 50910-54-8 | I | 2.37 | 391 |
| [1093] 实施例 200 |  | 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-脞 | 130290-79-8 | S | 2.44 | 391 |
| 实施例 201 |  | 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-脞 | 400877-05-6 | I | 2.4 | 387 |
| 实施例 202 |  | 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-((2-羟基乙基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-脞 | 141-43-5 | I | 2.32 | 337 |
| 实施例 203 |  | 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(甲基((4-甲基咪啉-2-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-脞 | 933752-31-9 | D | 4.78 | 420.16 |

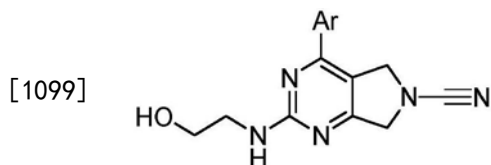
[1094] 表19化合物根据方案N制备。步骤a通过与实施例145步骤a类似的方法进行,和步骤b-d通过与实施例124步骤a-c类似的方法进行,在步骤a中用4-苯氧基哌啶。



[1096] 表19

| Ex | R ₃ R ₄ N- | 名称 | 胺名称或CAS号 | LCM S方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|----------------|----------------------------------|---|----------|---------|---------------|--------|
| 实施例 204 | | 2-(甲基氨基)-4-(4-苯氧基哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 甲胺 | D | 4.709 | 351.04 |
| [1097] 实施例 205 | | 2-(二甲基氨基)-4-(4-苯氧基哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 二甲基-胺 | D | 5.393 | 365.01 |
| 实施例 206 | | 2-((2-羟基乙基)氨基)-4-(4-苯氧基哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 141-43-5 | D | 4.174 | 381.04 |
| 实施例 207 | | 2-氨基-4-(4-苯氧基哌啶-1-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 氨 | D | 3.912 | 337.2 |

[1098] 表20化合物根据方案L通过类似实施例110的方法制备,在步骤b中用2-乙醇胺。

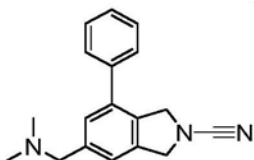


[1100] 表20

| Ex | Ar- | 名称 | 芳基取代硼酸CAS号 | LCM S方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|----------------|-----|--|-------------|---------|---------------|--------|
| 实施例 208 | | 4-(4-氰基苯基)-2-((2-羟基乙基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 126747-14-6 | I | 2.34 | 307 |
| [1101] 实施例 209 | | 4-(3,4-二氟苯基)-2-((2-羟基乙基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 168267-41-2 | J | 2.95 | 318 |
| 实施例 210 | | N-(3-(6-氟基-2-((2-羟基乙基)氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)苯基)乙酰胺 | 78887-39-5 | J | 2.58 | 339 |
| 实施例 211 | | 2-((2-羟基乙基)氨基)-4-(4-甲氧基苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 5720-07-0 | I | 2.4 | 312 |
| [1102] 实施例 212 | | 2-((2-羟基乙基)氨基)-4-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈 | 229009-40-9 | D | 3.228 | 380.1 |

[1103] 实施例213 6-((二甲基氨基)甲基)-4-苯基异吡啶啉-2-腈

[1104]



[1105] 步骤a. 在0℃向搅拌的7-溴异吲哚啉-5-羧酸甲酯HCl盐(在实施例98步骤e中制备, 4.200g, 14.35mmol)的1,4-二噁烷(150ml)溶液加入K₂CO₃(5.600g, 40.539mmol)。在0℃将氯甲酸苄酯(3.60g, 21.2mmol)逐滴加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物3小时。减压蒸发所得混合物, 用冰冷的水稀释(150ml)和用EtOAc萃取(3x 200ml)。经合并的有机层在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。残余物与二乙醚:己烷(7:3, 4x 50ml)研磨和获得的固体物质在高真空下干燥, 产生2-苄基5-甲基7-溴异吲哚啉-2,5-二羧酸酯(4.80g, 12.31mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS: 方法A, 2.753分钟, MS: ES+390.00; 392.00

[1106] 步骤b. 在-78℃向搅拌的2-苄基5-甲基7-溴异吲哚啉-2,5-二羧酸酯(4.000g, 10.28mmol)的THF(100ml)溶液加入氢化铝锂(1M, 在THF中)(24ml, 24mmol)。在-78℃搅拌反应混合物4小时。所得反应混合物用饱和NH₄Cl溶液淬灭(100ml)和在EtOAc中萃取(3x 80ml)。经合并的有机层在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。获得的残余物用正己烷研磨(2x 15ml)和在高真空下干燥, 产生4-溴-6-(羟基甲基)异吲哚啉-2-羧酸苄酯(3.600g, 9.972mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS: 方法A, 2.205min, MS: ES+362.25; 364.25

[1107] 步骤c. 在0℃向4-溴-6-(羟基甲基)异吲哚啉-2-羧酸苄酯(3.600g, 9.972mmol)的DCM(60ml)溶液加入Dess Martin高碘试剂(periodinane)(5.500g, 12.94mmol)。在0℃至10℃搅拌反应混合物60分钟。所得混合物倾至饱和NaHCO₃溶液中(150ml)和用EtOAc萃取(3x 150ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法(15% EtOAc/己烷)纯化, 产生4-溴-6-甲酰基-异吲哚啉-2-羧酸苄酯(3.150g, 8.750mmol)。LCMS: 方法A, 2.38分钟, MS: ES+360.13; 362.00

[1108] 步骤d. 在rt向搅拌的4-溴-6-甲酰基异吲哚啉-2-羧酸苄酯(3.100g, 8.635mmol)的1,4-二噁烷:水(9:1, 50ml)溶液加入K₃PO₄(3.66g, 17.26mmol)和苯基硼酸(1.580g, 12.95mmol)。反应混合物用N₂气脱气15分钟, 随后加入PdCl₂(dppf)(0.630g, 0.864mmol)。所得反应混合物在75℃加热6小时。反应混合物冷却至rt, 倾至水中(100ml)和用EtOAc萃取(3x 100ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法(15% EtOAc/己烷)纯化, 产生标题化合物6-甲酰基-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯(2.600g, 7.262mmol)。LCMS: 方法A, 2.54分钟, MS: ES+358.34

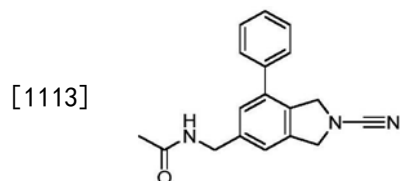
[1109] 步骤e. 在rt向搅拌的6-甲酰基-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯(0.200g, 0.560mmol)的MeOH(10ml)溶液加入二甲基胺(40%水溶液)(2ml, 3.36mmol)。在rt搅拌反应混合物2小时。然后反应混合物冷却至0℃和加入AcOH(0.4ml, 5.60mmol)。在0℃搅拌反应混合物5分钟。在0℃将NaCNBH₃(0.065g, 0.840mmol)加入反应混合物。所得反应混合物在0℃搅拌2小时。所得反应混合物与通过等同方法以相同规模制备的另一批次合并。减压蒸发反应混合物, 倾至饱和NaHCO₃中(60ml)和用EtOAc萃取(3x 60ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法(3% MeOH/DCM)纯化, 产生6-((二甲基氨基)甲基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯(0.4g, 1.033mmol)。LCMS: 方法A, 1.982分钟, MS: ES

+387.51

[1110] 步骤f. 在RT向6-((二甲基氨基)甲基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯(0.400g, 1.033mmol)的AcOH(10ml)溶液加入10%无水Pd/C(0.2g)。反应混合物用氢气在大气压吹扫4小时。所得反应混合物过滤通过C盐垫和用AcOH(2x 10ml)和DCM(20ml)洗涤。经合并的滤液在高真空下蒸发和与己烷:二乙醚(1:1, 2x 10ml)研磨。获得的残余物在高真空下干燥, 产生N,N-二甲基-1-(7-苯基异吲哚啉-5-基)甲胺乙酸盐(0.300g)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS:方法D, 4.192分钟, MS:ES+253.10

[1111] 步骤g以实施例1步骤e的相似方式进行。LCMS:方法D, 4.683分钟, MS:ES+278.09; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm:7.40-7.48(m, 5H), 7.26(s, 2H), 4.82-4.85(m, 4H), 3.45(s, 2H), 2.16(s, 6H)。

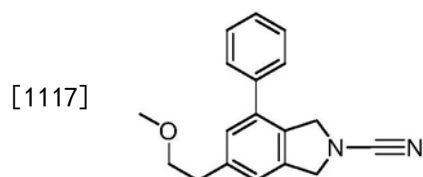
[1112] 实施例214N-((2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)甲基)乙酰胺



[1114] 步骤a. 向搅拌的6-甲酰基-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯(在实施例213步骤d中制备, 0.500g, 1.400mmol)的MeOH(10ml)溶液加入NH₂OH。在rt加入HCl(0.485g, 7.00mmol)。在rt搅拌反应混合物4小时。减压蒸发反应混合物, 倾至饱和NaHCO₃中(70ml)和用EtOAc萃取(3x 70ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。然后获得的残余物溶于AcOH(5ml)和冷却至0°C。在0°C将锌屑(0.448g, 7.00mmol)加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物40小时。所得混合物过滤通过C盐垫和用AcOH(2x 10ml)和DCM(20ml)洗涤。经合并的滤液在高真空下蒸发和与二乙醚研磨(2x 15ml), 产生6-(氨基甲基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯(0.400g)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS:方法A, 1.925分钟, MS:ES+359.23

[1115] 步骤b. 在0°C向搅拌的6-(氨基甲基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯(0.400g, 1.12mmol)的THF(10ml)溶液加入K₂CO₃(0.463g, 3.356mmol)随后乙酰氯(0.17ml, 2.24mmol)。在rt搅拌反应混合物4小时。所得混合物倾至水中(50ml)和用EtOAc萃取(3x 40ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速柱色谱法(2%MeOH/DCM)纯化, 产生6-(乙酰氨基甲基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯(0.160g, 0.400mmol)。LCMS:方法A, 2.236分钟, MS:ES+401.32步骤c和d以实施例213步骤f和g的相似方式进行。LCMS:方法D, 3.769分钟, MS:ES+291.99; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm:8.39(s, 1H), 7.38-7.48(m, 5H), 7.20-7.25(m, 2H), 4.82-4.84(m, 4H), 4.30-4.31(d, J=6.0Hz, 2H), 1.87(s, 3H)。

[1116] 实施例215 6-(2-甲氧基乙基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈

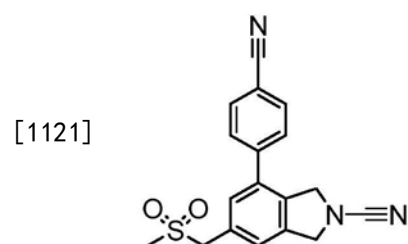


[1118] 步骤a. 在-78°C向甲氧基甲基三苯基磷氯化物(9.592g, 27.98mmol)的THF(30ml)

溶液滴加NaHMDS (1M, 在THF中) (28ml, 28mmol)。在-78℃搅拌反应混合物45min。在-78℃将6-甲酰基-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯(在实施例213步骤d中制备, 2.5g, 7.0mmol)的THF (20ml) 溶液滴加至反应混合物。所得反应混合物在0℃搅拌1小时。所得反应混合物与通过等同方法以相同规模制备的1个其它批次合并。所得混合物用水淬灭 (250ml) 和用EtOAc萃取 (3x 100ml)。经合并的有机相用盐水洗涤 (40ml), 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。获得的残余物通过快速柱色谱法 (18%EtOAc/己烷) 纯化, 产生6-(2-甲氧基乙烯基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯 (0.750g 1.948mmol)。LCMS: 方法E, 5.657+5.694分钟, MS: ES+386.31。

[1119] 步骤b和c以与实施例214步骤c和d相似的方式进行。LCMS: 方法D, 4.960分钟, MS: ES+278.96; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 7.37-7.49 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.80-4.83 (m, 4H), 3.56 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.87 (t, J=6.0Hz, 2H)。

[1120] 实施例216 4-(4-氰基苯基)-6-((甲磺酰基)甲基)异吲哚啉-2-腈



[1122] 步骤a. 在-78℃向搅拌的中间体13 (2.000g, 5.633mmol) 的THF (30ml) 溶液加入氢化铝锂 (1M, 在THF中) (16.9ml, 16.9mmol)。在-78℃搅拌反应混合物4小时。所得反应混合物用饱和NH₄Cl溶液淬灭 (50ml) 和在EtOAc中萃取 (3x 40ml)。经合并的有机层在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。获得的残余物与正己烷研磨 (2x 15ml) 和在高真空下干燥, 产生4-溴-6-(羟基甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (1.700g, 5.197mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS: 方法A, 2.058分钟, MS: ES+272.29, 274.29 [M-56]; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.42 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 5.34 (t, J=6.4Hz, 1H), 4.66-4.68 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.48-4.51 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)。

[1123] 步骤b. 在rt向搅拌的4-溴-6-(羟基甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (1.000g, 3.058mmol) 的1,4-二噁烷:水 (9:1, 10ml) 溶液加入K₃PO₄ (1.29g, 6.12mmol) 和4-氰基苯基硼酸 (0.673g, 4.59mmol)。反应混合物用N₂气脱气30分钟, 随后加入PdCl₂(dppf) (0.220g, 0.305mmol)。所得反应混合物在80℃加热8小时。反应混合物冷却至rt, 倾至水中 (50ml) 和用EtOAc萃取 (3x 50ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法 (30%EtOAc/己烷) 纯化, 产生4-(4-氰基苯基)-6-(羟基甲基)-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (0.850g, 2.428mmol)。LCMS: 方法A, 2.111分钟, MS: ES+336.38 [M-15]

[1124] 步骤c. 在0℃向搅拌的4-(4-氰基苯基)-6-(羟基甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (0.300g, 0.854mmol) 的甲苯 (10ml) 溶液加入PBr₃ (0.341g, 1.282mmol)。在0℃搅拌反应混合物4小时。然后减压蒸发反应混合物和产生4-(6-(溴甲基)异吲哚啉-4-基)苄腈氢溴酸盐 (0.255g, 定量)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS: 方法A, 1.90分钟, MS: ES+313.00

[1125] 步骤d. 在0℃向4-(6-(溴甲基)异吲哚啉-4-基)苄腈氢溴酸盐 (0.250g, 0.639mmol) 的THF (10ml) 溶液加入K₂CO₃ (0.176g, 1.278mmol)。在0℃将Boc酸酐 (0.557g, 2.556mmol) 加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物4小时。所得混合物倾至冰冷的水中

(30ml) 和用EtOAc萃取 (3x 30ml)。经合并的有机层在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生6-(溴甲基)-4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.300g, 0.726mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS: 方法A, 2.625分钟, MS: ES+398.54 (M-15)

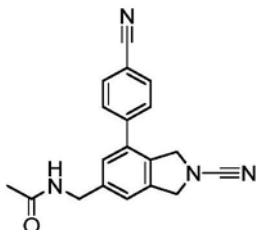
[1126] 步骤e. 在 0°C 向6-(溴甲基)-4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.300g, 0.726mmol)的THF (10ml) 溶液加入甲硫醇钠(0.076g, 1.098mmol)。在rt搅拌反应混合物5小时。所得混合物倾倒入冰冷的水中(30ml) 和用EtOAc萃取 (3x 30ml)。经合并的有机层在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生4-(4-氰基苯基)-6-((甲硫基)甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.220g, 0.579mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS: 方法A, 2.66分钟, MS: ES+366.40 [M-15]

[1127] 步骤f. 在 0°C 向4-(4-氰基苯基)-6-((甲硫基)甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.210g, 0.552mmol)的DCM (5ml) 溶液加入间-CPBA (0.190g, 1.105mmol)。在rt搅拌反应混合物4小时。所得混合物倾至饱和 NaHCO_3 中(20ml) 和用EtOAc萃取 (3x 20ml)。经合并的有机层在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生4-(4-氰基苯基)-6-((甲磺酰基)甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.125g, 0.303mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS: 方法A, 2.034分钟, MS: ES-411.59

[1128] 步骤g和h以与实施例1步骤d和e相似的方式进行。LCMS: 方法D, 5.149分钟, MS: ES-336.00; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ_{ppm} 7.97 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.71 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.95 (s, 3H)。

[1129] 实施例217N-((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)乙酰胺

[1130]

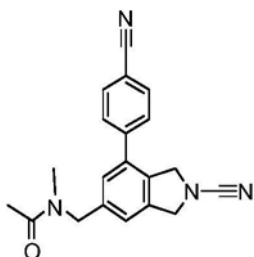


[1131] 步骤a. 以与实施例214步骤b相似的方式用中间体12进行。

[1132] 步骤b和c以与实施例1步骤d和e相似的方式进行。LCMS: 方法D, 3.528分钟, MS: ES+317.09; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ_{ppm} 8.41 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.69 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.31 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 1.86 (s, 3H)。

[1133] 实施例218N-((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)-N-甲基乙酰胺

[1134]



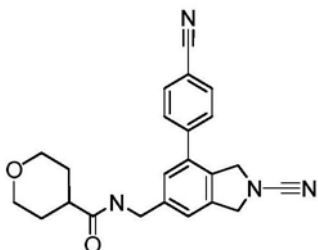
[1135] 步骤a. 在 0°C 向6-(乙酰氨基甲基)-4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(在实施例217步骤a中制备), 0.250g, 0.639mmol)的DMF (5ml) 溶液加入NaH (60%, 在油中) (0.076g, 1.917mmol)。在 0°C 搅拌反应混合物30分钟。在 0°C 将 CH_3I (0.050ml, 0.767mmol) 加

入反应混合物。在rt搅拌反应混合物2小时。反应混合物倾至冷水中(50ml)和用EtOAc萃取(3x 20ml)。经合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速柱色谱法(22%EtOAc/己烷)纯化,产生4-(4-氰基苯基)-6-((N-甲基乙酰氨基)甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.200g,0.493mmol)。LCMS:方法A,2.039分钟,MS:ES+406.53

[1136] 步骤b和c以与实施例1步骤d和e相似的方式进行。LCMS:方法D,3.757分钟,MS:ES+331.20; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 7.94-7.96(m,2H),7.69-7.73(m,2H),7.28(s,1H),7.25(s,1H),4.87(s,2H),4.82(s,2H),4.55-4.63(m,2H),2.81-2.94(m,3H),2.08(s,3H)。

[1137] 实施例219N-((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺

[1138]

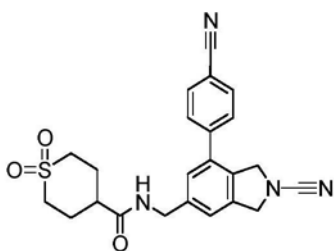


[1139] 步骤a.在rt向四氢吡喃-4-基-羧酸(CAS号5337-03-1;0.071g,0.554mmol)的THF(5ml)溶液加入DIPEA(0.150ml,0.916mmol)和HATU(0.260g,0.687mmol)。在rt搅拌反应混合物30分钟。在0℃将中间体12(0.160g,0.458mmol)加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物6小时。所得混合物倾至水中(30ml)和用EtOAc萃取(3x 30ml)。收集经合并的有机相,用盐水洗涤(20ml),在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过柱色谱法(80%EtOAc/己烷)纯化,产生4-(4-氰基苯基)-6-((四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺基)甲基)-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.100g,0.216mmol)。LCMS:方法A,2.022分钟,MS:ES+406.58[M-56]

[1140] 步骤b和c.以与实施例1步骤d和e相似的方式进行。LCMS:方法D,3.602分钟,MS:ES+386.96; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 8.40(t,J=5.6Hz,1H),7.96(d,J=8Hz,2H),7.69(d,J=8.0Hz,2H),7.25(s,1H),7.29(s,1H),4.83-4.87(m,4H),4.32-4.34(d,J=5.6Hz,2H),3.84-3.87(m,2H),3.26-3.30(m,2H),3.38-3.46(m,1H),1.56-1.62(m,4H)。

[1141] 实施例220N-((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)四氢-2H-噻喃-4-甲酰胺1,1-二氧化物

[1142]

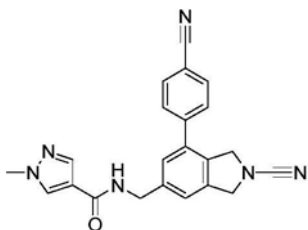


[1143] 这通过用四氢-2H-噻喃-4-羧酸1,1-二氧化物(CAS号64096-87-3)用与实施例219相似的方法制备。LCMS:方法D,3.350分钟,MS:ES+435.00; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 8.54(t,J=6.4Hz,1H),7.95(d,J=7.6Hz,2H),7.68(d,J=8.0Hz,2H),7.29(s,1H),7.25(s,1H),4.86(s,2H),4.82(s,2H),4.32-4.33(m,2H),3.07-3.15(m,4H),2.48-2.50(m,1H),2.00-2.07(m,4H)。

[1144] 实施例221N-((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)-1-甲基-1H-吡啶-

4-甲酰胺

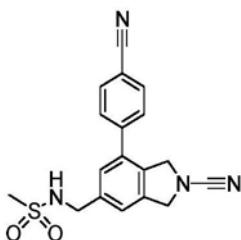
[1145]



[1146] 用1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(CAS号5952-92-1)用与实施例219相似的方法制备。LCMS:方法D,3.34分钟,MS:ES+383.04;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.65(t,J=5.6Hz,1H),8.13(s,1H),7.94(d,J=8.0Hz,2H),7.85(s,1H),7.69(d,J=8.0Hz,2H),7.30(s,1H),7.35(s,1H),4.82-4.87(m,4H),4.47(d,J=5.6Hz,2H),3.84(s,3H)。

[1147] 实施例222N-((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)甲烷磺酰胺

[1148]

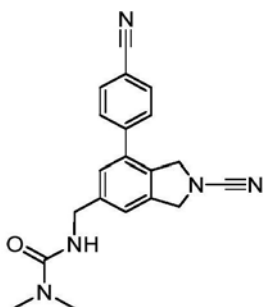


[1149] 步骤a.在0℃向搅拌的中间体12(0.150g,0.429mmol)的THF(25ml)溶液加入K₂CO₃(0.177g,1.29mmol)。在0℃将甲磺酰氯(0.059g,0.515mmol)加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物2小时。反应混合物倾至饱和NaHCO₃溶液中(50ml)并用EtOAc萃取(3x 20ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速柱色谱法(30%EtOAc/己烷)纯化,产生6-(乙酰氨基甲基)-4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.100g,0.234mmol)。LCMS:方法A,2.103分钟,MS:ES-426.00

[1150] 步骤b和c以与实施例1步骤d和e相似的方式进行。LCMS:方法E,3.617分钟,MS:ES-351.43;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.96(d,J=8.4Hz,2H),7.72(d,J=8.4Hz,2H),7.64(t,J=6.4Hz,1H),7.40(s,1H),7.38(s,1H),4.89(s,2H),4.85(s,2H),4.24(d,J=6.4Hz,2H),2.91(s,3H)。

[1151] 实施例223 3-((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)-1,1-二甲基脲

[1152]



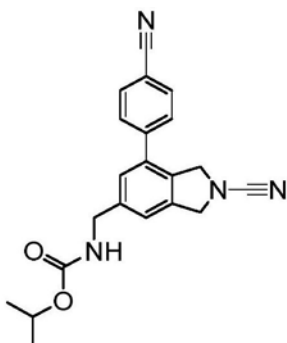
[1153] 步骤a.在0℃向搅拌的中间体12(0.160g,0.458mmol)的THF(5ml)溶液加入K₂CO₃(0.189g,1.38mmol)。在0℃将二甲基氨基甲酰氯(0.058g,0.556mmol)加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物6小时。反应混合物倾至水中(30ml)并用EtOAc萃取(2x 30ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速柱色谱法(3%MeOH/DCM)纯化,产生4-(4-氰基苯基)-6-((3,3-二甲基脲基)甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.120g,

0.285mmol)。LCMS:方法A,2.412分钟,MS:ES+365.22[M-56]。

[1154] 步骤b和c以与实施例1步骤d和e相似的方式进行。LCMS:方法D,3.610分钟,MS:ES+346.05;¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ_{ppm} 7.95 (d,J=8.4Hz,2H),7.68 (d,J=8.4Hz,2H),7.27 (s,1H),7.31 (s,1H),6.92 (t,J=6.0Hz,1H),4.82-4.86 (m,4H),4.28 (d,J=5.6Hz,2H),2.80 (s,6H)。

[1155] 实施例224((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)氨基甲酸异丙酯

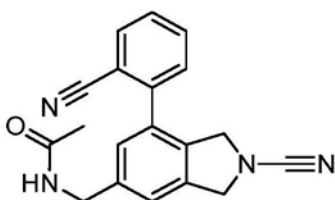
[1156]



[1157] 步骤a-c.用与实施例223相似的方法在步骤a中用氯甲酸异丙酯的1M甲苯溶液(CAS号108-23-6)进行。LCMS:方法D,4.218分钟,MS:ES+361.13;¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ_{ppm} 7.95 (d,J=8.0Hz,2H),7.70 (d,J=8.4Hz,2H),7.65 (t,J=6.0Hz,1H),7.30 (s,1H),7.26 (s,1H),4.87 (s,2H),4.83 (s,2H),4.74-4.78 (m,1H),4.24 (d,J=6.4Hz,2H),1.16 (d,J=6.4Hz,6H)。

[1158] 实施例225N-((2-氰基-7-(2-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)乙酰胺

[1159]



[1160] 步骤a.在rt向搅拌的中间体11(2.450g,7.515mmol)的MeOH(30ml)溶液加入NH₂OH·HCl(6.260g,90.2mmol)。在rt搅拌反应混合物2小时。减压蒸发反应混合物。获得的残余物溶于AcOH(24.5ml)和在rt加入锌屑(3.430g,52.6mmol)。在rt搅拌反应混合物4小时。反应混合物用饱和NaHCO₃溶液稀释(150ml)。所得混合物用EtOAc萃取(3x 50ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩,产生6-(氨基甲基)-4-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(1.2g,3.680mmol)。LCMS:方法A,1.521分钟,MS:ES+327.20,329.20

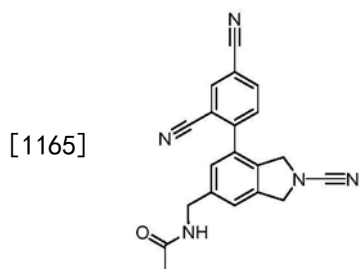
[1161] 步骤b.在0℃向搅拌的6-(氨基甲基)-4-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(1.200g,3.67mmol)的THF(12ml)溶液加入K₂CO₃(1.510g,11.01mmol)。在0℃将乙酰氯(0.31ml,4.40mmol)加入反应。在rt搅拌反应混合物16小时。反应混合物倾至饱和NaHCO₃溶液中(50ml)和用EtOAc萃取(3x 50ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速柱色谱法(3%MeOH/DCM)纯化,产生6-(乙酰氨基甲基)-4-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.900g,2.445mmol)。LCMS:方法A,1.872分钟,MS:ES+369.03,371.04

[1162] 步骤c.在rt向搅拌的6-(乙酰氨基甲基)-4-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.300g,0.813mmol)的1,4-二噁烷:水(9:1,5.5ml)溶液加入K₂CO₃(0.223g,1.626mmol)和2-氰基苯基硼酸(0.179g,1.219mmol)。反应混合物脱气20分钟,随后加入PdCl₂(dppf)(0.089g,

0.081mmol)。所得反应混合物在85℃加热16小时。反应混合物冷却至rt,倾至水中(25ml)和用EtOAc萃取(3x 25ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法(70%EtOAc/己烷)纯化,产生6-(乙酰氨基甲基)-4-(2-氰基苯基)-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.110g 0.281mmol)。LCMS:方法A,1.879分钟,MS:ES+409.80[M+18]。

[1163] 步骤d和e以与实施例1步骤d和e相似的方式进行。LCMS:方法D,3.426分钟,MS:ES+317.50;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,高温) δppm 8.46-8.41(m,1H),7.99(d,J=6.8Hz,1H),7.81-7.77(m,1H),7.65-7.59(m,1H),7.40-7.18(m,3H),4.87(s,2H),4.74-4.68(m,2H),4.32(d,J=6.0Hz,1H),4.24(d,J=5.6Hz,1H),1.87(s,3H)。

[1164] 实施例226N-((2-氰基-7-(2,4-二氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)乙酰胺



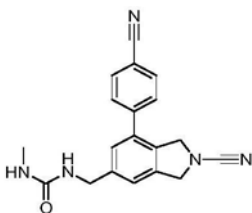
[1166] 步骤a.在rt向搅拌的6-(乙酰氨基甲基)-4-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(在实施例225步骤b中制备,0.600g,1.626mmol)的1,4-二噁烷(10ml)溶液加入KOAc(0.313g,3.252mmol)和二频那醇基二硼(0.495g,1.95mmol)。反应混合物用N₂气脱气20分钟,随后加入PdCl₂(dppf)(0.117g,0.162mmol)。所得反应混合物在85℃加热4小时。反应混合物冷却至rt,过滤通过C盐床和用EtOAc洗涤(3x 50ml)。减压浓缩经合并的滤液。获得的残余物与己烷研磨(50ml)和在高真空下干燥,产生6-(乙酰氨基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.850g)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS:方法A,2.132分钟,MS:ES+361.80[M-56]。

[1167] 步骤b.在rt向搅拌的6-(乙酰氨基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(1.000g,2.415mmol)的1,4-二噁烷:水(9:1,4.4ml)溶液加入K₂CO₃(0.330g,2.40mmol)和4-溴异苯二甲腈(CAS号22433-89-2;0.250g,1.208mmol)。反应混合物脱气20分钟,随后加入PdCl₂(dppf)(0.080g,0.120mmol)。所得反应混合物在85℃加热4小时。反应混合物冷却至rt,倾至水中(100ml)和用EtOAc萃取(3x 100ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法(70%EtOAc/己烷)纯化,产生6-(乙酰氨基甲基)-4-(2,4-二氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.120g,0.288mmol)。LCMS:方法A,1.853分钟,MS:ES+361.58[M-56]。

[1168] 步骤c和d以与实施例1步骤d和e相似的方式进行。LCMS:方法D,3.234分钟,MS:ES+359.15;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.46-8.41(m,1H),7.99(d,J=6.8Hz,1H),7.81-7.77(m,1H),7.65-7.59(m,1H),7.40-7.18(m,3H),4.87(s,2H),4.74-4.68(m,2H),4.31(d,J=6.0Hz,1H),4.24(d,J=5.6Hz,1H),1.87(s,3H)。

[1169] 实施例227 1-((2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)-3-甲基脲

[1170]

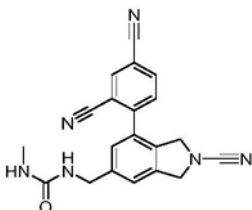


[1171] 步骤a. 在0℃向搅拌的中间体12 (0.900g, 2.58mmol) 的THF (10ml) 溶液加入TEA (0.43ml, 3.09mmol) 和CDI (0.627g, 3.87mmol)。在0℃搅拌反应混合物30分钟。在0℃将甲胺 (2M, 在THF中) (3.86ml, 7.72mmol) 加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物15小时。所得混合物倾至水中 (100ml) 和用EtOAc萃取 (2x 100ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法 (21%EtOAc/己烷) 纯化, 产生4-(4-氰基苯基)-6-((3-甲基脲基)-甲基) 异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (0.270g, 4.70mmol)。LCMS: 方法A, 1.908分钟, MS: ES+407.60; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.97-7.94 (m, 2H), 7.69 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.28-7.22 (m, 2H), 6.49 (t, J=5.6Hz, 1H), 5.85-5.81 (m, 2H), 4.62 (s, 4H), 4.26 (d, J=6.0Hz, 2H), 2.56 (d, J=4.8Hz, 3H), 1.44 (d, J=12.4Hz, 9H)。

[1172] 步骤b和c以与实施例1步骤d和e相似的方式进行。LCMS: 方法A, 1.567分钟, MS: ES+332.48; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.92 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.45 (t, J=5.6Hz, 1H), 5.82 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.23 (d, J=6.0Hz, 2H), 2.52 (d, J=4.8Hz, 3H)。

[1173] 实施例228 1-((2-氰基-7-(2,4-二氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)-3-甲基脲

[1174]



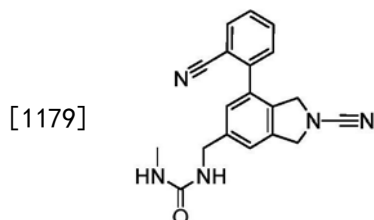
[1175] 步骤a. 在rt向搅拌的中间体11 (2.500g, 7.668mmol) 的MeOH (10ml) 溶液加入NH₂OH·HCl (5.99g, 92.0mmol)。在rt搅拌反应混合物8小时。减压蒸发反应混合物, 倾至水中 (100ml) 和用EtOAc萃取 (2x 100ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。然后获得的残余物在rt溶于AcOH (35ml)。在rt将锌屑 (0.460g, 7.19mmol) 加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物24小时。所得反应混合物用饱和NaHCO₃溶液稀释 (150ml) 和用EtOAc萃取 (3x 200ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生6-(氨基甲基)-4-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (2.500g)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS: 方法A, 1.527分钟, MS: ES+327.43, 329.43

[1176] 步骤b. 在0℃向搅拌的6-(氨基甲基)-4-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (2.500g, 7.69mmol) 的THF (25ml) 溶液加入TEA (1.28ml, 9.23mmol) 和CDI (1.870g, 11.538mmol)。在0℃搅拌反应混合物30分钟。在0℃加入甲胺 (2M, 在THF中) (11.5ml, 23mmol)。在rt搅拌反应混合物15小时。反应混合物倾至水中 (100ml) 和用EtOAc萃取 (2x 100ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。获得的残余物通过快速柱色谱法 (21%EtOAc/己烷) 纯化, 产生4-溴-6-((3-甲基脲基)甲基) 异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (1.80g 4.70mmol)。LCMS: 方法A, 1.923分钟, MS: ES+328.33, 330.33 [M-56]; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.35 (s,

1H), 7.19 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.46 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.86-5.85 (m, 1H), 4.66 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.66 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.49 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.19 (d, J=10.4Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)。

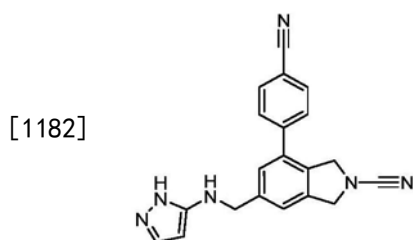
[1177] 步骤c-f以与实施例226步骤a-d相似的方式进行。LCMS:方法D, 2.790分钟, MS:ES+357.10; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.64 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.27-8.24 (m, 1H), 7.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.50 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.87 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.27 (d, J=6Hz, 2H), 2.55 (d, J=4.8Hz, 3H)。

[1178] 实施例229 1-((2-氰基-7-(2-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)-3-甲基脲



[1180] 标题化合物用与实施例228描述类似的程序合成,使用2-溴苄腈(CAS号2042-37-7)。LCMS:方法V, 25.215分钟, MS:ES+332.02; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.98 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.79 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.48 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.84-5.83 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.28 (d, J=6.0Hz, 2H), 2.55 (d, J=4.4Hz, 3H)。

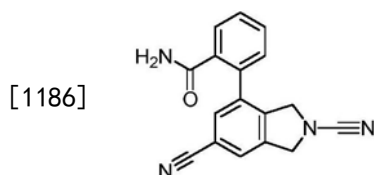
[1181] 实施例230 6-(((1H-吡唑-5-基)氨基)甲基)-4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-腈



[1183] 步骤a.在rt向6-(溴甲基)-4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(在实施例216步骤d中制备, 0.255g, 0.833mmol)和1H-吡唑-5-胺(0.345g, 0.833mmol)的IPA(5ml)混合物加入K₂CO₃(0.459g, 3.333mmol)。反应混合物在100℃加热16小时。浓缩反应混合物减压。获得的粗制物质倾至水中(50ml)和用EtOAc萃取(3x 50ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速柱色谱法(4%MeOH/DCM)纯化,产生6-(((1H-吡唑-5-基)氨基)甲基)-4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.100g, 0.240mmol)。LCMS:方法A, 1.913分钟, MS:ES+416.57。

[1184] 步骤b和c以与实施例1步骤d和e相似的方式进行。LCMS:方法D, 3.408分钟, MS:ES+341.15。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 11.53 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.29 (d, J=6.0Hz, 2H)。

[1185] 实施例231 2-(2,6-二氰基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺



[1187] 步骤a. 在rt向中间体13 (4.000g, 11.33mmol) 的THF:水:MeOH(1:1:0.1, 16.5ml) 溶液加入LiOH·H₂O (1.40g, 34.0mmol)。在rt搅拌反应混合物16小时。所得反应混合物用水稀释 (35ml) 和用1N HCl酸化 (40ml)。所得沉淀通过过滤收集。固体物质用己烷洗涤 (2x 15ml) 和在高真空下干燥, 产生7-溴-2-(叔丁氧基羰基) 异吲哚啉-5-羧酸 (3.500g, 10.26mmol)。LCMS: 方法A, 2.063分钟, MS: ES-340.53, 342.50; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13.42 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.73 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.57 (d, J=9.2Hz, 2H), 1.47 (d, 9H)。

[1188] 步骤b. 在rt向7-溴-2-(叔丁氧基羰基) 异吲哚啉-5-羧酸 (1.500g, 4.397mmol) 的THF (15ml) 溶液加入EDC·HCl (1.680g, 8.795mmol), HOBT (0.810g, 5.28mmol) 和DIPEA (2.25ml, 13.19mmol)。搅拌反应混合物30分钟, 随后加入NH₄Br (2.150g, 21.99mmol)。在rt搅拌反应混合物1小时。所得混合物倾至水中 (70ml) 和用EtOAc萃取 (3x 25ml)。经合并的有机相用饱和NaHCO₃溶液洗涤 (2x 50ml), 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。残余物通过快速色谱法 (3.4% MeOH/DCM) 纯化, 产生4-溴-6-氨基甲酰基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (1.100g, 3.235mmol)。LCMS: 方法A, 1.811分钟, MS: ES+341.40, 343.40; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, J=14.8Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.72 (d, J=6.4Hz, 2H), 4.56 (d, J=10.4Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)。

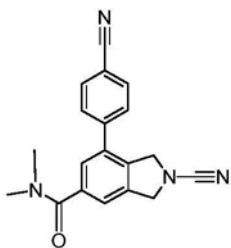
[1189] 步骤c. 在0℃向4-溴-6-氨基甲酰基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (0.500g, 1.470mmol) 在DMF (5ml) 中的混合物加入POCl₃ (0.134ml, 1.47mmol)。在0℃搅拌反应混合物30分钟。所得混合物倾至冰冷的水中 (50ml) 和用二乙醚萃取 (2x 40ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩和在高真空下干燥, 产生4-溴-6-氰基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (0.500g)。LCMS: 方法A, 2.307分钟, MS: ES+267.24, 269.24 [M-56]; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.11 (s, 1H), 7.87 (d, J=6.4Hz, 1H), 4.72 (d, J=9.6Hz, 2H), 4.59 (d, J=9.2Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)。

[1190] 步骤d. 在rt向搅拌的4-溴-6-氰基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (0.500g, 1.552mmol) 的1,4-二噁烷:水 (9:1, 5ml) 溶液加入K₂CO₃ (0.430g, 3.105mmol) 和2-氨基羰基苯基硼酸 (CAS号380430-54-6; 1.020g, 6.211mmol)。反应混合物脱气20分钟, 随后加入PdCl₂(dppf) (0.110g, 0.155mmol)。所得反应混合物在90℃加热15小时。反应混合物冷却至rt, 倾至水中 (50ml) 和用EtOAc萃取 (2x 50ml)。经合并的有机相用盐水洗涤 (40ml), 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。获得的残余物通过快速柱色谱法 (35-40% EtOAc/己烷) 纯化, 产生4-(2-氨基甲酰基苯基)-6-氰基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (0.150g, 0.413mmol)。LCMS: 方法A, 1.875分钟, MS: ES+364.70; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.82 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.71 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 4H), 7.39-7.30 (m, 2H), 4.69 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.48 (d, J=16.0Hz, 2H), 1.42 (d, J=16.4Hz, 9H)。

[1191] 步骤e和f以与实施例1步骤d和e相似的方式进行。LCMS: 方法D, 3.207分钟, MS: ES-287.0; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.82 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58-7.48 (m, 4H), 7.37-7.35 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.69 (s, 2H)。

[1192] 实施例232 2-氰基-7-(4-氰基苯基)-N,N-二甲基异吲哚啉-5-甲酰胺

[1193]



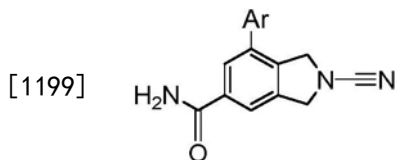
[1194] 步骤a. 在rt向搅拌的中间体13 (0.900g, 2.535mmol) 的DMF:水 (9:1, 10ml) 溶液加入NaHCO₃ (0.638g, 7.60mmol) 和4-氰基苯基硼酸 (0.447g, 3.04mmol)。反应混合物脱气20分钟, 随后加入PdCl₂ (dppf) (0.185g, 0.253mmol)。所得反应混合物在100°C加热15小时。反应混合物冷却至rt, 倾至水中 (100ml) 和用EtOAc萃取 (2x 100ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。获得的残余物通过快速柱色谱法 (10% EtOAc/己烷) 纯化, 产生2-(叔丁基) 5-甲基 7-(4-氰基苯基) 异吲哚啉-2,5-二羧酸酯 (0.840g, 2.222mmol)。LCMS: 方法A, 2.511分钟, MS: ES+364.38 [M-15]。

[1195] 步骤b. 在rt向2-(叔丁基) 5-甲基 7-(4-氰基苯基) 异吲哚啉-2,5-二羧酸酯 (0.800g, 2.115mmol) 的THF:水 (1:1, 10ml) 溶液加入LiOH·H₂O (0.266g, 6.345mmol)。在rt搅拌反应混合物6小时。所得反应混合物用饱和NaHCO₃溶液稀释 (90ml) 和用EtOAc萃取 (100ml)。所得水层用1M HCl酸化 (50ml) 和用EtOAc萃取 (2x 100ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生2-(叔丁氧基羰基)-7-(4-氰基苯基) 异吲哚啉-5-羧酸 (0.400g, 1.098mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS: 方法A, 2.130分钟, MS: ES-363.38。

[1196] 步骤c. 在rt向2-(叔丁氧基羰基)-7-(4-氰基苯基) 异吲哚啉-5-羧酸 (0.150g, 0.411mmol) 的THF (7ml) 溶液加入DIPEA (0.211ml, 1.233mmol) 和HATU (0.234g, 0.616mmol)。在rt搅拌反应混合物15分钟。在0°C将二甲胺 (2M的THF溶液) (0.31ml, 0.62mmol) 加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物15小时。所得混合物倾至饱和NaHCO₃中 (50ml) 和用EtOAc萃取 (2x 50ml)。收集经合并的有机相, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过柱色谱法 (3% MeOH/MDC) 纯化, 产生4-(4-氰基苯基)-6-(二甲基氨基甲酰基) 异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (0.110g, 0.281mmol)。LCMS: 方法A, 2.006分钟, MS: ES+392.51

[1197] 步骤d和e以与实施例1步骤d和e相似的方式进行。LCMS: 方法D, 3.653分钟, MS: ES+316.96; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 7.94 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.44 (d, J=4.8Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 2.96 (d, J=19.2Hz, 6H)。

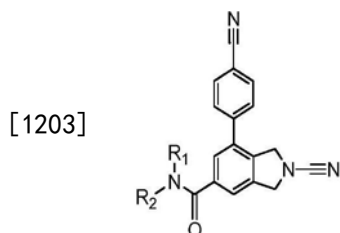
[1198] 表21化合物用与实施例232描述类似的程序制备



[1200] 表21

| Ex | Ar- | 名称 | 芳基卤 CAS 号 | LCM S 方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|------------|---|-------------------------------------|-----------------|-------------|---------------------|-------------------|
| 实施例 233 |  | 2-氰基-7-(2,4-二氰基苯基) 异吲哚啉-5-甲酰胺 | 22433-89-2 | D | 3.186 分钟, | ES+ 314. 06 |
| 实施例 234 |  | 2-氰基-7-(2-氰基-5-甲氧基 苯基)异吲哚啉-5-甲酰胺 | 140860-51- 1 | E | 3.2 | 319. 48 |
| 实施例 235 |  | 2-氰基-7-(2-氰基-4-氟苯基) 异吲哚啉-5-甲酰胺 | 57381-39-2 | D | 2.986 | ES- 305. 05 |

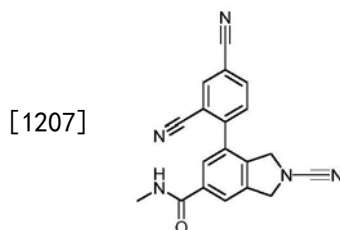
[1202] 表22化合物用与实施例232描述类似的程序制备。



[1204] 表22

| Ex | R ₁ R ₂ N- | 名称 | 胺 CAS 号 | LCMS 方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|------------|---|--|---------------------------|------------|---------------------|-------------------|
| 实施例 236 |  | 4-(4-氰基苯基)-6-(1,1-二氧化 硫吗啉-4-羰基)异吲哚啉 -2-腈 | 39093-93-1 | E | 3.482 分钟 | ES- 405. 43 |
| 实施例 237 |  | 2-氰基-7-(4-氰基苯基)-N- 甲基异吲哚啉-5-甲酰胺 | 甲 基 胺 (2M, 在 THF 中) | E | 3.412 分钟 | ES- 301. 30 |
| 实施例 238 |  | 2- 氰 基 -7-(4- 氰 基 苯 基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基) 异吲哚啉-5-甲酰胺 | 38041-19-9 | C | 5.115 分钟 | ES+ 373. 10 |

[1206] 实施例239 2-氰基-7-(2,4-二氰基苯基)-N-甲基异吲哚啉-5-甲酰胺



[1208] 步骤a. 以与实施例226步骤a相似的方法用中间体13进行。

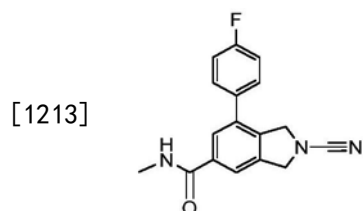
[1209] 步骤b. 在rt向搅拌的2-(叔丁基)5-甲基7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2,5-二羧酸酯(0.500g, 1.240mmol)的DMF:水(9:1, 15ml)溶液加入NaHCO₃(0.260g, 3.10mmol)和4-溴异苯二甲腈(CAS号22433-89-2; 0.214g, 1.003mmol)。反应混合物脱气20分钟, 随后加入PdCl₂(dppf)(0.075g, 0.124mmol)。所得反应混合物在90℃加热4小时。反应混合物冷却至rt, 倾至水中(50ml)和用EtOAc萃取(3x 15ml)。经合并的有

机相在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法(40%EtOAc/己烷)纯化,产生2-(叔丁基)5-甲基7-(2,4-二氰基苯基)异吲哚啉-2,5-二羧酸酯(0.350g, 0.868mmol)。LCMS:方法A,2.299分钟,MS:ES+421.70[M+18]。

[1210] 步骤c和d以与实施例232步骤b和c相似的方式在步骤d中用甲胺进行。

[1211] 步骤e和f以与实施例1步骤d和e相似的方式进行LCMS:方法D,3.447分钟,MS:ES+328.09; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ_{ppm} 8.67(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.59(d, $J=4.08\text{Hz}$, 1H), 8.29(dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.95(s, 1H), 7.88-7.90(m, 2H), 4.93(s, 2H), 4.77(s, 2H), 2.80(s, 3H)。

[1212] 实施例240 2-氰基-7-(4-氟苯基)-N-甲基异吲哚啉-5-甲酰胺

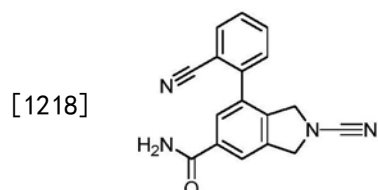


[1214] 步骤a.以与实施例232步骤b相似的方式用甲胺(2M的THF溶液)进行。

[1215] 步骤b.以与实施例73步骤a相似的方式用4-氟苯基硼酸进行。

[1216] 步骤c和d以与实施例1步骤d和e相似的方式进行。LCMS:方法D,3.724分钟,MS:ES+296.04; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ_{ppm} 8.58(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.81(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.59-7.63(m, 2H), 7.31-7.35(m, 2H), 4.91(s, 2H), 4.88(s, 2H), 2.79(d, $J=4.4\text{Hz}$, 3H)。

[1217] 实施例241 2-氰基-7-(2-氰基苯基)异吲哚啉-5-甲酰胺



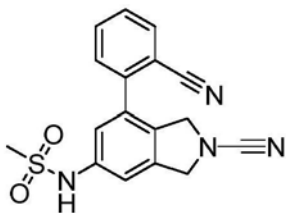
[1219] 步骤a.以与实施例226步骤a相似的方法用4-溴-6-氨基甲酰基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(在实施例231步骤b中制备)进行,产生6-氨基甲酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯。LCMS:方法A,2.072分钟,MS:ES+389.70。

[1220] 步骤b.在rt向搅拌的6-氨基甲酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.383g,0.987mmol)的DMF:水(9:1,5ml)溶液加入 K_2CO_3 (0.227g,1.65mmol)和2-溴苄腈(0.150g,0.824mmol)。反应混合物脱气20分钟,随后加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.060g,0.082mmol)。所得反应混合物在95°C加热6小时。反应混合物冷却至rt,倾至水中(80ml)和用EtOAc萃取(3x 80ml)。经合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法(2.3%MeOH/DCM)纯化,产生6-氨基甲酰基-4-(2-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.188g,0.518mmol)。LCMS:方法A,1.818分钟,MS:ES+381.78[M+18]。

[1221] 步骤c和d以与实施例1步骤d和e相似的方式进行LCMS:方法D,2.860分钟,MS:ES-287.10; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ_{ppm} 8.08(s, 1H), 8.02(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.95(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.80-7.84(m, 1H), 7.64-7.68(m, 2H), 7.51(s, 1H), 4.93(s, 2H), 4.76(s, 2H)。

[1222] 实施例242N-(2-氰基-7-(2-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲烷磺酰胺

[1223]



[1224] 步骤a. 在0℃向6-氨基-4-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(在实施例23步骤a中制备, 0.900g, 2.884mmol)的DCM(9ml)溶液加入吡啶(9.000ml)和甲磺酰氯(0.650g, 5.77mmol)。在rt搅拌反应混合物2小时。所得混合物倾至饱和柠檬酸溶液中(50ml)并用EtOAc萃取(2x 50ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速柱色谱法(35%EtOAc/己烷)纯化, 产生4-溴-6-(甲基磺酰氨基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.800g, 2.051mmol)。LCMS: 方法A, 2.128分钟, MS: ES+376.33, 378.33[M-15]

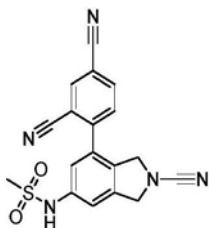
[1225] 步骤b以与实施例226步骤a相似的方法进行, 产生6-(甲基磺酰氨基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.800g, 1.825mmol)。LCMS: 方法A, 2.353分钟, MS: ES-437.58

[1226] 步骤c. 在rt向搅拌的6-(甲基磺酰氨基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.360g, 0.821mmol)的1,4-二噁烷:水(9:1, 10ml)溶液加入K₂CO₃(0.220g, 1.640mmol)和2-溴苄腈(0.150g, 8.82mmol)。反应混合物脱气20分钟, 随后加入PdCl₂(dppf)(0.060g, 0.082mmol)。所得反应混合物在80℃加热2小时。反应混合物冷却至rt, 倾至水中(30ml)并用EtOAc萃取(2x 30ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法(22%EtOAc/己烷)纯化, 产生4-(2-氰基苯基)-6-(甲基磺酰氨基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.150g 0.363mmol)。LCMS: 方法A, 2.037分钟, MS: ES+431.48[M+18]。

[1227] 步骤d和e以与实施例1步骤d和e相似的方式进行。LCMS: 方法E, 3.542分钟, MS: ES+339.38; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 10.10(s, 1H), 8.00(d, J=7.2Hz, 1H), 7.78-7.81(m, 1H), 7.62-7.66(m, 2H), 7.25(s, 1H), 7.20(s, 1H), 4.87(s, 2H), 4.66(s, 2H), 3.06(s, 3H)。

[1228] 实施例243 N-(2-氰基-7-(2,4-二氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲烷磺酰胺

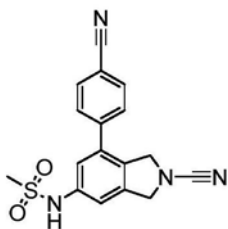
[1229]



[1230] 标题化合物用与实施例242描述类似的程序合成, 在步骤c中用4-溴异苯二甲腈(CAS号22433-89-2)。LCMS: 方法E, 3.509分钟, MS: ES+364.38; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 10.16(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.27(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.89(d, J=8.4Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.24(s, 1H), 4.87(s, 2H), 4.69(s, 2H), 3.07(s, 3H)。

[1231] 实施例244 N-(2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)甲烷磺酰胺

[1232]



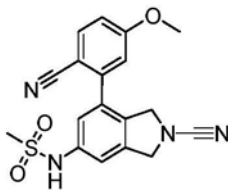
[1233] 步骤a用与实施例242描述类似的程序进行。

[1234] 步骤b用与实施例216步骤b类似的方法进行。

[1235] 步骤c和d用与实施例242步骤d和e类似的方法进行。LCMS:方法A,1.729分钟,MS:ES+339.53;¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ_{ppm}:10.01 (s,1H),7.96 (d,J=8.4Hz,2H),7.69 (d,J=8.4Hz,2H),7.24 (d,J=2.4Hz,1H),7.20 (d,J=1.6Hz,1H),4.83 (s,4H),3.05 (s,3H)。

[1236] 实施例245 N-(2-氰基-7-(2-氰基-5-甲氧基苯基)异吲哚啉-5-基)甲烷磺酰胺

[1237]



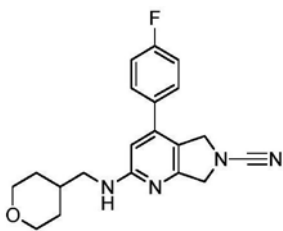
[1238] 步骤a以与实施例226步骤a相似的方法进行,用在实施例242步骤a中制备的4-溴-6-(甲基磺酰氨基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯,产生6-(甲基磺酰氨基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS:方法A,2.344分钟,MS:ES+383.70[M-56]。

[1239] 步骤b.在rt向搅拌的6-(甲基磺酰氨基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(1.030g,2.37mmol)的1,4-二噁烷:水(9:1,5ml)溶液加入K₂CO₃(0.300g,2.37mmol)和2-溴-4-甲氧基苄腈(CAS号140860-51-1;0.250g,1.185mmol)。反应混合物脱气20分钟,随后加入PdCl₂(dppf)(0.087g,0.118mmol)。所得反应混合物在90℃加热2小时。反应混合物冷却至rt,倾至水中(50ml)和用EtOAc萃取(2x 50ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(40ml),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法(8%EtOAc/己烷)纯化,产生4-(2-氰基-5-甲氧基苯基)-6-(甲基磺酰氨基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.150g,0.338mmol)。LCMS:方法A,2.038分钟,MS:ES+444.6;¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ_{ppm} 9.99 (s,1H),7.89 (t,J=6.0Hz,1H),7.23-7.10 (m,4H),4.64 (d,J=11.2,2H),4.42 (d,J=10.4,2H),3.85 (s,3H),3.02 (s,3H),1.40 (d,J=15.6Hz,9H)。

[1240] 步骤c和d以与实施例1步骤d和e相似的方式进行。LCMS:方法D,3.819分钟,MS:ES+369.0;¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ_{ppm} 10.06 (s,1H),7.88 (d,J=9.2Hz,1H),7.22 (s,1H),7.14 (d,J=7.6,3H),4.84 (s,2H),4.66 (s,2H),3.86 (s,3H),3.03 (s,3H)。

[1241] 实施例246 4-(4-氟苯基)-2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-腈

[1242]



[1243] 步骤a. 在0℃向搅拌的6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶2HCl (CAS号147740-02-1; 10.0g, 51.8mmol) 的DCM (120ml) 溶液加入DIPEA (26.0ml, 155.4mmol)。所得反应混合物在0℃搅拌5分钟。在0℃将甲磺酰氯 (4.89ml, 62.2mmol) 滴加至反应混合物。所得反应混合物在rt搅拌6小时。反应混合物冷却至rt, 倾至饱和NaHCO₃溶液中 (150ml) 和用EtOAc萃取 (3x 50ml)。经合并的有机相用盐水洗涤 (2x 100ml) 和在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶 (8.000g, 40.404mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS: 方法A, 1.332分钟, MS: ES+199.19。

[1244] 步骤b. 在rt向搅拌的6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶 (8.000g, 40.404mmol) 的DCM (200ml) 溶液分批加入间-CPBA (10.00g, 60.61mmol)。在rt搅拌反应混合物2小时。减压浓缩所得混合物。获得的粗制物与甲基叔丁基醚 (3x 100ml) 和二乙醚 (2x 50ml) 研磨。所得固体在高真空下干燥, 产生6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶1-氧化物 (8.500g, 39.719mmol)。MS: ES+215.02; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.21 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.55 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.75 (d, J=1.2Hz, 2H), 4.67 (d, J=1.2Hz, 2H), 3.09 (s, 3H)。

[1245] 步骤c. 在rt向搅拌的6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶1-氧化物 (0.500g, 2.336mmol) 的DMF (10ml) 溶液加入(COCl)₂ (2vol, 1.000ml)。所得反应混合物在rt搅拌15小时。所得反应混合物与通过等同方法以相同规模制备的16个其它批次合并。所得残余物倾至饱和NaHCO₃溶液中 (400ml) 和用EtOAc萃取 (5x 70ml)。经合并的有机相用盐水洗涤 (2x 150ml), 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生4-氯-6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶和2-氯-6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶的混合物 (7.500g, 32.327mmol)。粗制物用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS: 方法A, 1.529, 1.563分钟, MS: ES+233.28。

[1246] 步骤d. 在rt向4-氯-6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶和2-氯-6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶 (7.000g, 30.172mmol) 的1,4-二噁烷:水 (9:1, 70ml) 溶液加入K₂CO₃ (12.50g, 90.52mmol) 和4-氟苯基硼酸 (5.070g, 36.21mmol)。反应混合物脱气30分钟, 随后加入PdCl₂(dppf) (2.200g, 3.017mmol)。所得反应混合物在100℃加热4小时。反应混合物冷却至rt和倾至饱和NaHCO₃溶液中 (200ml)。所得混合物用EtOAc萃取 (3x 40ml)。经合并的有机相用盐水洗涤 (2x 100ml) 和在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。获得的残余物通过柱色谱法 (40-55%EtOAc/正己烷) 纯化, 产生4-(4-氟苯基)-6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶 (3.00g, 10.3mmol)。LCMS: 方法A, 2.139分钟, MS: ES+293.10; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.57 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 3H), 4.83 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.08 (s, 3H)。

[1247] 步骤e. 在0℃向4-(4-氟苯基)-6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶 (0.500g, 1.712mmol) 的MeCN (20ml) 溶液加入尿素-过氧化氢 (0.643g, 6.848mmol)。在rt搅

拌反应混合物5分钟。在0℃将TFAA (0.5ml, 1vol) 加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物2小时。所得反应混合物与通过等同方法以相同规模制备的5个其它批次合并。反应混合物冷却至rt, 倾至水中 (200ml) 和用EtOAc萃取 (3x 50ml)。经合并的有机相用盐水洗涤 (2x 50ml) 和在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法 (3-5%MeOH/DCM) 纯化, 产生4-(4-氟苯基)-6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-氧化物 (1.600g, 5.194mmol)。LCMS: 方法A, 1.498分钟, MS: ES+309.44。

[1248] 步骤f. 在rt向搅拌的4-(4-氟苯基)-6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-氧化物 (0.400g, 1.298mmol) 的DMF (8ml) 溶液加入(COCl)₂ (0.80ml, 2vol)。所得反应混合物在rt搅拌24小时。在rt向所得反应混合物加入(COCl)₂ (0.40ml, 1vol)。所得反应混合物在rt再搅拌24小时。所得反应混合物与通过等同方法以相同规模制备的三个其它批次合并。所得混合物倾至饱和NaHCO₃溶液中 (200ml) 和用EtOAc萃取 (3x 50ml)。经合并的有机相用盐水洗涤 (2x 30ml) 和在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速柱色谱法纯化 (30-40%EtOAc/正己烷), 产生2-氯-4-(4-氟苯基)-6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶 (0.600g, 1.840mmol)。LCMS: 方法A, 2.018分钟, MS: ES+327.28。

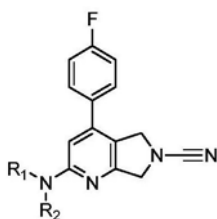
[1249] 步骤g. 在rt向2-氯-4-(4-氟苯基)-6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶 (0.200g, 0.613mmol) 在1,4-二噁烷 (15ml) 中的混合物加入Cs₂CO₃ (0.598g, 1.840mmol) 和4-氨基甲基四氢吡喃 (CAS号130290-79-8; 0.084g, 0.736mmol)。反应混合物脱气30分钟, 随后加入Pd₂(dba)₃ (0.112g, 0.122mmol) 和Xanthphos (0.070g, 0.122mmol)。所得反应混合物在100℃加热3小时。反应混合物冷却至rt, 倾至饱和NaHCO₃溶液中 (30ml) 和用EtOAc萃取 (3x 15ml)。经合并的有机相用盐水洗涤 (2x 20ml), 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。获得的残余物通过柱色谱法纯化 (40-50%EtOAc/正己烷), 产生4-(4-氟苯基)-6-(甲磺酰基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-胺 (0.140g, 0.345mmol)。LCMS: 方法A, 1.767分钟, MS: ES+406.53。

[1250] 步骤h. 在rt向4-(4-氟苯基)-6-(甲磺酰基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-胺 (0.140g, 0.345mmol) 在AcOH (10ml) 中的混合物加入33% HBr/AcOH (1.4ml)。所得反应混合物在100℃加热2小时。反应混合物冷却至rt和减压浓缩。获得的粗制物质与DCM (3x 20ml)、随后MeOH (2x 10ml) 共沸蒸馏。所得残余物通过在MeOH:二乙醚中结晶纯化。获得的固体与二乙醚研磨 (3x 20ml) 和在高真空下干燥, 产生4-(4-氟苯基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-胺HBr盐 (0.080g, 0.196mmol)。LCMS: 方法A, 1.428分钟, MS: ES+328.48。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。

[1251] 步骤d以与实施例1步骤e相似的方式进行。LCMS: 方法D, 4.253分钟, MS: ES+353.04; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 7.54-7.57 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 2H), 6.86 (t, J=5.2Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.84-3.86 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 2H), 3.14-3.18 (m, 2H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 2H), 1.15-1.24 (m, 2H)。

[1252] 表23化合物以与实施例246类似的方式制备。

[1253]



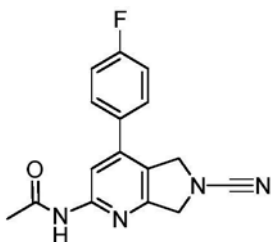
[1254] 表23

[1255]

| Ex | 名称 | R ₁ R ₂ NH- | 胺 CAS 号 | LCM S 方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|------------|---|-----------------------------------|-----------------|-------------|---------------------|-----------|
| 实施例 247 | 4-(4-氟苯基)-2-((吡啶-2-基甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-腈 | | 3731-51-9 | D | 4.936 | 345.99 |
| 实施例 248 | 4-(4-氟苯基)-2-(((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-腈 | | 863548-5 2-1 | D | 3.894 | 349.11 |

[1256] 实施例249 N-(6-氰基-4-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)乙酰胺

[1257]



[1258] 步骤a以与实施例246步骤h相似的方法进行,产生2-溴-4-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶HBr盐(0.160g,0.430mmol)。LCMS:方法A,1.454分钟,MS:ES+293.33,295.33。

[1259] 步骤b.在rt向搅拌的2-溴-4-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶HBr盐(0.160g 0.430mmol)的THF(20ml)溶液加入K₂CO₃(0.178g,1.290mmol)。在0℃将Boc-酸酐(0.187g,0.860mmol)加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物2小时。将反应倾至饱和NaHCO₃溶液中(30ml)并用EtOAc萃取(3x 20ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(2x 15ml),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过柱色谱法(2-3%MeOH/DCM)纯化,产生2-溴-4-(4-氟苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-羧酸叔丁酯(0.130g,0.331mmol)。LCMS:方法A,2.586分钟,MS:ES+393.28,395.28。

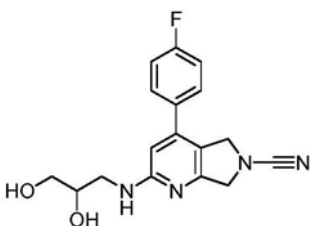
[1260] 步骤c.在rt向2-溴-4-(4-氟苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-羧酸叔丁酯(0.130g,0.331mmol)在1,4-二噁烷(15ml)中的混合物加入Cs₂CO₃(0.323g,0.994mmol)和CH₃CONH₂(0.039g,0.663mmol)。反应混合物脱气30分钟,随后加入Pd₂(dba)₃(0.060g,0.066mmol)和Xantphos(0.038g,0.066mmol)。所得反应混合物在100℃加热3小时。反应混合物冷却至rt和倾至饱和NaHCO₃溶液中(25ml)。所得混合物用EtOAc萃取(3x 10ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(2x 10ml),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(30-40%EtOAc/正己烷),产生2-乙酰氨基-4-(4-氟苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-

b]吡啶-6-羧酸叔丁酯(0.060g 0.161mmol)。LCMS:方法A,2.083分钟,MS:ES+372.68;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 8.19(d,J=8.8Hz,1H),7.95-7.87(m,1H),7.49-7.46(m,2H),7.20-7.11(m,2H),4.75-4.59(m,4H),2.22(s,3H),1.50(d,J=5.6Hz,9H)。

[1261] 步骤d和e以与实施例1步骤d和e相似的方式进行。LCMS:方法D,3.492分钟,MS:ES+297.04;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 10.71(s,1H),8.11(s,1H),7.58-7.61(m,2H),7.32-7.37(m,2H),4.91(s,2H),4.74(s,2H),2.08(m,3H)。

[1262] 实施例250 2-((2,3-二羟基丙基)氨基)-4-(4-氟苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-腈

[1263]

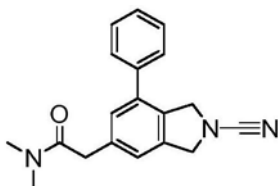


[1264] 步骤a.在rt向2-氯-4-(4-氟苯基)-6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶(在实施例246步骤f中制备,(0.400g,1.226mmol)在DMSO:水(1:1,5ml)中的混合物加入3-氨基-1,2-丙二醇(CAS号616-30-8;2.23g,24.5mmol)。所得反应混合物在140℃加热16小时。反应混合物冷却至rt和减压浓缩。所得混合物冷却至rt,倾至水中(30ml)和用EtOAc萃取(3x 15ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(2x 20ml),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。获得的残余物通过柱色谱法(2-4%MeOH/DCM)纯化,产生3-((4-(4-氟苯基)-6-(甲磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-氨基)丙烷-1,2-二醇(0.200g 0.524mmol)。LCMS:方法A,1.522分钟,MS:ES+382.43。

[1265] 步骤b和c用与实施例246最终2个步骤相似的方法进行。LCMS:方法D,3.425分钟,MS:ES+329.03;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.54-7.60(m,2H),7.30-7.34(m,2H),6.71(t,J=6.0Hz,1H),6.54(s,1H),4.82-4.83(m,1H),4.76(s,2H),4.60-4.62(m,3H),3.60-3.64(m,1H),3.34-3.50(m,3H)。

[1266] 实施例251 2-(2-氰基-7-苯基异吲哚啉-5-基)-N,N-二甲基乙酰胺

[1267]



[1268] 步骤a.在-78℃向(甲氧基甲基)三苯基磷氯化物(CAS号4009-98-7;2.88g,8.40mmol)在THF(5ml)中的混合物逐滴加入NaHMDS(1M,在THF中)(8.4ml,8.4mmol)。在-78℃搅拌反应混合物45分钟。在-78℃将6-甲酰基-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯(在实施例213步骤d中制备,0.750g,2.100mmol)的THF(5ml)溶液滴加至反应混合物。所得反应混合物在-78℃至0℃搅拌1小时。所得反应混合物与通过等同方法以相同规模制备的1个其它批次合并。所得混合物倾至水中(100ml)和用EtOAc萃取(2x 100ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(40ml),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法(20-25%EtOAc/己烷)纯化,产生6-(2-甲氧基乙烯基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯(0.750g 1.95mmol)。LCMS:方法E,5.381,5.417分钟,MS:ES+386.40。

[1269] 步骤b. 在rt向6-(2-甲氧基乙烯基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯(0.750g, 1.948mmol)的THF(5ml)溶液加入6M HCl(5ml)。所得反应混合物在rt搅拌8小时。所得沉淀通过过滤收集。获得的残余物在高真空下干燥,产生6-(2-氧代乙基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯(0.700g, 1.886mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS:方法A, 2.688分钟,MS:ES+372.30; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.72(s, 1H), 7.52-7.21(m, 12H), 5.14(d, J=6.4Hz, 2H), 4.76(s, 2H), 4.71(s, 2H), 3.85(s, 2H)。

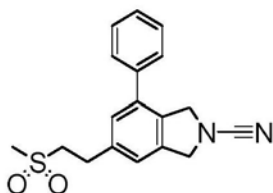
[1270] 步骤c. 在5°C至10°C将CrO₃(1g)溶于水(3ml)。在0°C至10°C滴加浓H₂SO₄(1ml), 提供Jones试剂。向6-(2-氧代乙基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯(0.700g, 1.89mmol)的丙酮(7ml)溶液加入该Jones试剂(1ml)。所得反应混合物在0°C至10°C搅拌1小时。所得混合物倾至水中(60ml)和用EtOAc萃取(2x 70ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(60ml), 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。残余物与二乙醚研磨(2x 4ml)和在高真空下干燥, 产生2-(2-((苄氧基)羰基)-7-苯基异吲哚啉-5-基)乙酸(0.450g, 1.162mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS:方法A, 2.406分钟,MS:ES+388.12。

[1271] 步骤d. 在rt向2-(2-((苄氧基)羰基)-7-苯基异吲哚啉-5-基)乙酸(0.450g, 1.162mmol)的THF(5ml)溶液加入HATU(0.660g, 1.743mmol)和DIPEA(0.400ml, 2.324mmol)。在rt搅拌反应混合物25分钟。在rt将二甲胺(2M, 在THF中)(0.87ml, 1.74mmol)加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物15小时。所得反应混合物倾至水中(80ml)和用EtOAc萃取(2x 80ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(80ml), 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(3%MeOH/DCM)纯化, 产生6-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯(0.250g, 0.603mmol)。LCMS:方法A, 2.336分钟,MS:ES+415.50。

[1272] 步骤e和f以与实施例213步骤f和g相似的方式进行。LCMS:方法D, 3.986分钟,MS:ES+306.02; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.48-7.38(m, 5H), 7.23(s, 1H), 7.18(s, 1H), 4.85(s, 2H), 4.81(s, 2H), 3.76(s, 2H), 3.03(s, 3H), 2.83(s, 3H)。

[1273] 实施例252 6-(2-(甲磺酰基)乙基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈

[1274]



[1275] 步骤a. 在0°C向6-(2-氧代乙基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯(在实施例251步骤b中制备(0.800g, 2.156mmol)的THF:MeOH(1:1, 10ml)溶液分批加入NaBH₄(0.244g, 6.469mmol)。所得反应混合物在rt搅拌2小时。所得混合物倾至水中(100ml)和用EtOAc萃取(2x 100ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生6-(2-羟基乙基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯(0.800g, 2.144mmol)。该物质用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS:方法A, 2.417分钟,MS:ES+374.44。

[1276] 步骤b. 在0°C向6-(2-羟基乙基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯(0.270g, 0.723mmol)的DCM(10ml)溶液加入吡啶(0.291ml, 3.619mmol)、随后对-甲苯磺酰氯(0.344g, 1.81mmol)。在rt搅拌反应混合物36小时。所得反应混合物倾至饱和柠檬酸溶液中(75ml)和用EtOAc萃取(2x 75ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(21%EtOAc/己烷)纯化, 产生4-苯基-6-(2-(甲苯磺酰基氧基)乙

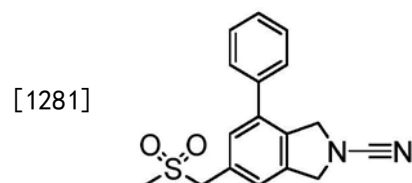
基) 异吲哚啉-2-羧酸苄酯 (0.200g, 0.379mmol)。LCMS: 方法A, 2.851分钟, MS: ES+545.50 [M+18]。

[1277] 步骤c. 在rt向搅拌的4-苯基-6-(2-(甲磺酰基氧基)乙基)异吲哚啉-2-羧酸苄酯 (0.200g, 0.379mmol) 的THF (2ml) 溶液加入NMP (1ml)、随后甲烷硫醇钠 (0.053g, 0.758mmol)。反应混合物在70°C加热15小时。反应混合物倾至饱和NaHCO₃溶液中 (100ml) 和用EtOAc萃取 (2x 100ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。残余物通过快速色谱法 (23%EtOAc/己烷) 纯化, 产生6-(2-(甲磺基)-乙基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯 (0.100g, 0.248mmol)。LCMS: 方法A, 2.926分钟, MS: ES+404.40

[1278] 步骤d. 在0°C向6-(2-(甲磺基)乙基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯 (0.100g, 0.248mmol) 的DCM (5ml) 溶液分批加入间-CPBA (0.120g, 0.744mmol)。在rt搅拌反应混合物5小时。所得混合物倾至饱和NaHCO₃溶液中 (100ml) 和用EtOAc萃取 (2x 100ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生6-(2-(甲磺酰基)-乙基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯 (0.100g, 0.229mmol)。该物质用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS: 方法A, 2.334分钟, MS: ES+453.38 [M+18]。

[1279] 步骤e和f以与实施例213步骤f和g相似的方式进行。LCMS: 方法D, 4.312分钟, MS: ES+326.96; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.40-7.52 (m, 5H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.45-3.49 (m, 2H), 3.05-3.09 (m, 2H), 2.99 (s, 3H)。

[1280] 实施例253 6-((甲磺酰基)甲基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈



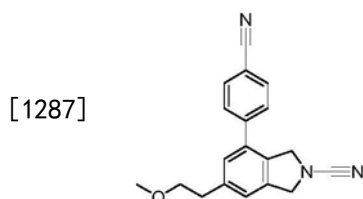
[1282] 步骤a. 在rt向6-甲酰基-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯 (在实施例213步骤d中制备, 1.200g, 3.361mmol) 的THF (22ml) 溶液分批加入NaBH₄ (0.380g, 10.08mmol)、随后MeOH (2ml)。所得反应混合物在rt搅拌1小时。所得混合物倾至水中 (75ml) 和用EtOAc萃取 (2x 100ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生6-(羟基甲基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯 (1.200g, 3.342mmol)。该物质用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS: 方法A, 2.476分钟, MS: ES+360.30。

[1283] 步骤b. 在-78°C向6-(羟基甲基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯 (1.000g, 2.785mmol) 的DCM (20ml) 溶液依次滴加TEA (0.194ml, 1.392mmol) 和PBr₃ (0.753g, 2.785mmol)。在-78°C至rt搅拌反应混合物1小时。所得反应混合物倾至饱和NaHCO₃溶液中 (100ml) 和用EtOAc萃取 (2x100ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生6-(溴甲基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯 (0.700g, 1.662mmol)。该物质用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS: 方法A, 3.023分钟, MS: ES+422.28, 424.28。

[1284] 步骤c. 在0°C向搅拌的6-(溴甲基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯 (0.700g, 1.662mmol) 的MeOH:DCM (1:1, 15ml) 溶液滴加甲烷硫醇钠 (0.116g, 1.662mmol)。在rt搅拌反应混合物5小时。减压浓缩所得混合物, 产生6-((甲磺基)甲基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸苄酯 (0.700g)。该物质用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS: 方法A, 3.042分钟, MS: ES+390.33。

[1285] 步骤d-f以与实施例252步骤d-f相似的方式进行。LCMS:方法D,4.032分钟,MS:ES+312.93;¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δppm7.49-7.50 (m,4H),7.43-7.44 (m,1H),7.42 (s,1H),7.36 (s,1H),4.89 (s,2H),4.86 (s,2H),4.57 (s,2H),2.94 (s,3H)。

[1286] 实施例254 4-(4-氰基苯基)-6-(2-甲氧基乙基)异吲哚啉-2-腈



[1288] 步骤a.在-78℃向(甲氧基甲基)三苯基磷氯化物(CAS号4009-98-7;67.50g,196.9mmol)在THF(320ml)中的混合物滴加NaHMDS(1M,在THF中)(197ml,197mmol)。在-78℃搅拌反应混合物45分钟。在-78℃将中间体11(16.0g,49.23mmol)的THF(50mL)溶液滴加至反应混合物。所得反应混合物在-78℃至0℃搅拌1小时。所得混合物倾至水中(250ml)和用EtOAc萃取(2x 250ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法(15%EtOAc/己烷)纯化,产生4-溴-6-(2-甲氧基乙基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(10.0g,28.2mmol)。LCMS:方法A,2.611+2.647分钟,MS:ES+298.40,300.40[M-56]。

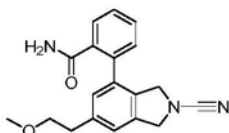
[1289] 步骤b.在rt向搅拌的4-溴-6-(2-甲氧基乙基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(5.000g,14.03mmol)的EtOH(100ml)溶液加入Wilkinson催化剂RhCl(PPh₃)₃(3.930g,4.21mmol)。所得反应混合物用H₂气吹扫和在60℃加热6小时。所得反应混合物与通过等同方法以相同规模制备的1个其它批次合并。反应混合物过滤通过C盐垫和用MeOH洗涤(3x 250ml)。减压浓缩经合并的滤液。残余物通过快速柱色谱法(16.3%EtOAc/己烷)纯化,产生4-溴-6-(2-甲氧基乙基)-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(7.600g,21.41mmol)。LCMS:方法A,2.487分钟,MS:ES+356.40,358.40;¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.38 (s,1H),7.21 (s,1H),4.65 (d,J=5.2Hz,2H),4.48 (d,J=6.0Hz,2H),3.52 (t,J=6.0Hz,2H),3.22 (s,3H),2.81 (t,J=6.0Hz,2H),1.46 (s,9H)。

[1290] 步骤c.在rt向搅拌的4-溴-6-(2-甲氧基乙基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.250g,0.704mmol)的1,4-二噁烷(5ml)溶液加入K₂CO₃(0.194g,1.41mmol)和4-氰基-苯基硼酸(0.114g,0.774mmol)。反应混合物脱气30分钟,随后加入PdCl₂(dppf)(0.052g,0.070mmol)。所得反应混合物在80℃加热2小时。反应混合物冷却至rt和倾至水中(20ml)。所得混合物用EtOAc萃取(3x 20ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(50%EtOAc/正己烷),产生4-(4-氰基苯基)-6-(2-甲氧基乙基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.170g,0.449mmol)。LCMS:方法A,2.415分钟,MS:ES+323.47[M-56]。

[1291] 步骤d和e以与实施例1步骤d和e相似的方式进行。LCMS:方法E,4.121分钟,MS:ES+304.53;¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.94 (d,J=8.0Hz,2H),7.71 (d,J=7.06Hz,2H),7.30 (s,1H),7.27 (s,1H),4.86 (s,2H),4.81 (s,2H),3.57 (t,J=6.8Hz,2H),3.23 (s,3H),2.88 (t,J=6.4Hz,2H)。

[1292] 实施例255 2-(2-氰基-6-(2-甲氧基乙基)异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺

[1293]



[1294] 步骤a. 在rt向搅拌的4-溴-6-(2-甲氧基乙基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(在实施例254步骤b中制备, 0.500g, 1.41mmol)的DMF:水(9:1, 5ml)溶液加入 NaHCO_3 (0.355g, 4.225mmol)和2-乙氧羰基苯基硼酸(CAS号380430-53-5; 0.328g, 1.686mmol)。反应混合物脱气30分钟, 随后加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.103g, 0.140mmol)。所得反应混合物在 100°C 加热6小时。反应混合物冷却至rt和倾至水中(20ml)。所得混合物用EtOAc萃取(3x 20ml)。经合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法(2.5%MeOH/DCM)纯化, 产生4-(2-(乙氧基羰基)苯基)-6-(2-甲氧基乙基)-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.500g, 1.176mmol)。LCMS:方法A, 2.527分钟, MS:ES+426.70。

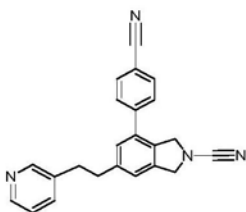
[1295] 步骤b. 在rt向4-(2-(乙氧基羰基)苯基)-6-(2-甲氧基乙基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.500g, 1.176mmol)的THF:水(1:1, 10ml)溶液加入NaOH(0.141g, 3.53mmol)。反应混合物在 70°C 加热1小时。所得反应混合物用1M HCl溶液稀释(10ml)和用EtOAc萃取(4x 10ml)。经合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生2-(2-(叔丁氧基羰基)-6-(2-甲氧基乙基)异吲哚啉-4-基)苯甲酸(0.400g, 1.007mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS:方法A, 2.118分钟, MS:ES-396.76。

[1296] 步骤c. 在rt向2-(2-(叔丁氧基羰基)-6-(2-甲氧基乙基)异吲哚啉-4-基)苯甲酸(0.400g, 1.007mmol)的THF(4ml)溶液加入EDC.HCl(0.386g, 2.015mmol), HOBt(0.185g, 1.209mmol)和DIPEA(0.390g, 3.022mmol)。搅拌反应混合物10分钟, 随后加入 NH_4Br (0.493g, 5.037mmol)。所得反应混合物在rt搅拌16小时。反应混合物倾至水中(20ml)和用EtOAc萃取(4x 20ml)。经合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法(2.1%MeOH/DCM)纯化, 产生4-(2-氨基甲酰基苯基)-6-(2-甲氧基乙基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.287g, 0.724mmol)。LCMS:方法A, 1.927分钟, MS:ES+341.63[M-56]。

[1297] 步骤d和e用与实施例1最终2个步骤相似的方法进行。LCMS:方法D, 2.954分钟, MS:ES-320.15; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.43-7.50(m, 4H), 7.29-7.31(m, 1H), 7.21(s, 1H), 7.16(s, 1H), 7.04(s, 1H), 4.80(s, 2H), 4.62(s, 2H), 3.53(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.24(s, 3H), 2.81(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)。

[1298] 实施例256 4-(4-氰基苯基)-6-(2-(吡啶-3-基)乙基)异吲哚啉-2-腈

[1299]



[1300] 步骤a. 在 -78°C 向三苯基(吡啶-3-基甲基)磷氯化物(CAS号79296-92-7, 1.341g, 3.447mmol)在THF(5ml)中的混合物滴加NaHMDS(1M, 在THF中)(3.45ml, 3.45mmol)。在 -78°C 搅拌反应混合物45分钟。在 -78°C 将4-(4-氰基苯基)-6-甲酰基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(在中间体12步骤a中制备, 0.300g, 0.861mmol)的THF(5ml)溶液滴加至反应混合物。所得反应混合物在 0°C 至rt搅拌1小时。所得混合物倾至水中(50ml)和用EtOAc萃取(2x 30ml)。经合

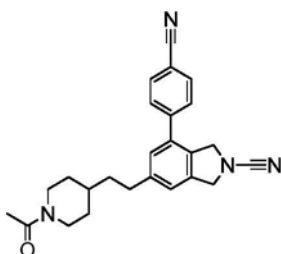
并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法(25%EtOAc/己烷)纯化,产生4-(4-氰基苯基)-6-(2-(吡啶-3-基)-乙烯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.29g, 0.68mmol)。LCMS:方法A,2.312分钟,MS:ES+424.63。

[1301] 步骤b.在rt向搅拌的4-(4-氰基苯基)-6-(2-(吡啶-3-基)乙烯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.250g,0.590mmol)的MeOH(10ml)溶液加入20%Pd(OH)₂(0.090g,0.36w/v)。所得反应混合物在rt用H₂气吹扫30分钟。反应混合物过滤通过C盐床和用MeOH洗涤(2x 10ml)。减压浓缩经合并的滤液。残余物通过快速柱色谱法(35%EtOAc/己烷)纯化,产生4-(4-氰基苯基)-6-(2-(吡啶-3-基)乙基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.115g,0.270mmol)。LCMS:方法A,2.001分钟,MS:ES+426.83。

[1302] 步骤c和d用与实施例1最终2个步骤相似的方法进行。LCMS:方法D,4.451分钟,MS:ES+351.32; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.44(d,J=2.0Hz,1H),8.40(d,J=4.8,1.06Hz,1H),7.93(d,J=8.0Hz,2H),7.66-7.68(m,3H),7.28-7.32(m,3H),4.85(s,2H),4.81(s,2H),2.92-2.99(m,4H)。

[1303] 实施例257 6-(2-(1-乙酰基哌啶-4-基)乙基)-4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-腈

[1304]

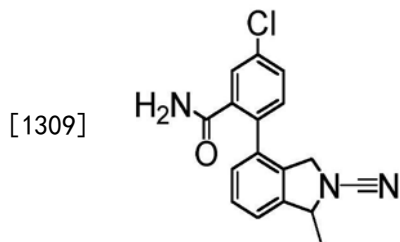


[1305] 步骤a.在rt向1-(4-(碘甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮(CAS号1353954-96-7;1.500g, 5.62mmol)的MeCN(25ml)溶液加入三苯基膦(1.910g,7.30mmol)。反应混合物在100℃加热48小时。混合物冷却至rt和减压浓缩。残余物与30%DCM/二乙醚研磨(10ml)和在高真空下干燥,产生((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)三苯基膦碘化物(2.000g,3.78mmol)。该物质用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS:方法A,1.517分钟,MS:ES+402.58。

[1306] 步骤b.在-0℃向((1-乙酰基哌啶-4-基)甲基)三苯基膦碘化物(0.606g, 1.146mmol)在THF(2ml)中的混合物滴加正-BuLi(15%己烷溶液)(1.00ml,2.3mmol)。在0℃搅拌反应混合物45分钟。在0℃将4-(4-氰基苯基)-6-甲酰基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(在中间体12步骤a中制备,0.100g,0.286mmol)的THF(1ml)溶液滴加至反应混合物。所得反应混合物在0℃搅拌1.5小时。所得反应混合物与通过等同方法以相同规模制备的2个其它批次合并。所得混合物用饱和NH₄Cl溶液淬灭(200ml)和用EtOAc萃取(3x 50ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(2x 50ml),在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。获得的残余物通过快速柱色谱法(70%EtOAc/己烷)纯化,产生6-(2-(1-乙酰基哌啶-4-基)乙基)-4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.200g,0.424mmol)。LCMS:方法A,2.392分钟,MS:ES+472.83。

[1307] 步骤c-e用与实施例256步骤b-d相似的方法进行。LCMS:方法D,4.408分钟,MS:ES+399.20; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_{ppm} 7.93(d,J=8.0Hz,2H),7.71(d,J=8.4Hz,2H),7.27(s,1H),7.25(s,1H),4.86(s,2H),4.81(s,2H),4.32-4.35(m,1H),3.75-3.79(m,1H),2.92-2.99(m,1H),2.66-2.70(m,2H),2.43-2.47(m,2H),1.99(s,3H),1.69-1.75(m,2H),1.47-1.57(m,4H)。

[1308] 实施例258 5-氯-2-(2-氰基-1-甲基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺单个未知对映体



[1310] 步骤a. 在0℃在N₂气氛下向4-溴异吲哚啉-1,3-二酮(CAS号70478-63-6, 15.00g, 66.4mmol)的DCM(150ml)溶液逐滴加入甲基溴化镁(1M, 在THF中)(199ml, 199mmol)。在rt搅拌反应混合物2小时。反应混合物与通过等同方法以相同规模制备的三个其它批次合并。所得反应混合物倾倒入NH₄Cl溶液(500ml)和用DCM萃取(3x 1L)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。粗制物质通过柱色谱法(30-32%EtOAc/己烷)纯化, 产生7-溴-3-羟基-3-甲基异吲哚啉-1-酮和4-溴-3-羟基-3-甲基异吲哚啉-1-酮的混合物(37.00g, 153.6mmol)。LCMS: 方法A, 1.435分钟, MS: ES+242.33, 244.33。

[1311] 步骤b. 将7-溴-3-羟基-3-甲基异吲哚啉-1-酮和4-溴-3-羟基-3-甲基异吲哚啉-1-酮(12.00g, 49.8mmol)在DCM(100ml)中的混合物冷却至-40℃。在-40℃在N₂气氛下将三乙基硅烷(80.4ml, 498mmol)加入反应混合物。在-40℃在N₂气氛下将三氟化硼二乙醚(18.7ml, 149.4mmol)加入反应混合物。在0℃搅拌反应混合物1小时。所得反应混合物与通过等同方法以相同规模制备的2个其它批次合并。所得反应混合物倾至NaHCO₃溶液中(500ml)和用DCM萃取(3x 1000ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。获得的粗制物质通过柱色谱法(3%EtOAc/DCM)纯化, 产生7-溴-3-甲基异吲哚啉-1-酮(9.200g, 40.9mmol)。LCMS: 方法A, 1.521分钟, MS: ES+226.11, 228.11; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 7.61(dd, J=7.2, 1.2Hz, 1H), 7.43-7.38(m, 3H), 7.68-7.63(m, 1H), 1.52(d, J=6.8Hz, 3H)。

[1312] 步骤c. 在0℃在N₂气氛下向硼氢化钠(0.672g, 17.8mmol)的无水THF(10ml)溶液加入碘(3.380g, 13.3mmol)。在0℃在N₂气氛下搅拌反应混合物30分钟。在0℃将7-溴-3-甲基异吲哚啉-1-酮(1.0g, 4.444mmol)的无水THF(2ml)溶液加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物2小时和在回流下再搅拌2小时。所得反应混合物与通过等同方法以相同规模制备的8个其它批次合并。反应混合物倾至1M HCl溶液中(200ml)和用EtOAc萃取(2x 250ml)。水层用Na₂CO₃中和至pH 8和再用EtOAc萃取(2x 500ml)。收集有机相, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生4-溴-1-甲基异吲哚啉(5.89g, 27.91mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS: 方法A, 1.387分钟, MS: ES+212.13, 214.13。

[1313] 步骤d. 在0℃向4-溴-1-甲基异吲哚啉(5.89g, 27.914mmol)的THF(50ml)溶液加入TEA(7.800ml, 55.828mmol)和Boc-酸酐(7.260g, 93.04mmol)。在rt搅拌反应混合物1小时。反应混合物倾至水中(250ml)和用EtOAc萃取(3x 250ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。粗制物质通过柱色谱法(5%EtOAc/己烷)纯化, 产生4-溴-1-甲基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(5.4g, 17.307mmol)。LCMS: 方法A, 2.631分钟, MS: ES+256.28, 258.28[M-56]。

[1314] 步骤e以与实施例226相似的方法进行, 产生1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯。LCMS: 方法A, 2.920分钟, MS: ES+304.56[M-56]。

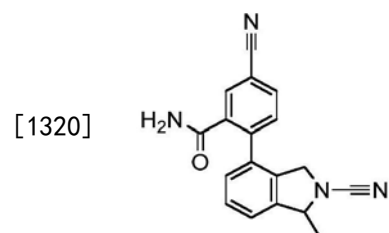
[1315] 步骤f. 在rt向搅拌的1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(1.430g,4.01mmol)的1,4-二噁烷:水(9:1,8.8ml)溶液加入 K_2CO_3 (1.100g,8.016mmol)和2-溴-5-氯苯甲酸甲酯(CAS号27007-53-0;1.00g,4.01mmol)。反应混合物脱气15分钟,随后加入 $PdCl_2(dppf)$ DCM复合物(0.327g,0.040mmol)。所得反应混合物在90℃加热1小时。反应混合物冷却至rt和倾至水中(100ml)。所得混合物用EtOAc萃取(3x 100ml)。经合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(5%EtOAc/正己烷),产生4-(4-氯-2-(甲氧羰基)苯基)-1-甲基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.890g,2.215mmol)。LCMS:方法A,2.854分钟,MS:ES+402.50

[1316] 步骤g. 在rt向4-(4-氯-2-(甲氧羰基)苯基)-1-甲基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.890g,2.215mmol)的THF:水(1:1,10ml)溶液加入 $LiOH \cdot H_2O$ (0.278g,6.645mmol)。在70℃搅拌反应混合物3小时。所得反应混合物用水稀释(100ml)和用DCM萃取(50ml)。所得水层用1N HCl酸化(50ml)和用EtOAc萃取(3x 50ml)。经合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩,产生2-(2-(叔丁氧基羰基)-1-甲基异吲哚啉-4-基)-5-氯苯甲酸(0.601g,1.552mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS:方法A,2.473分钟,MS:ES+332.38[M-56]。

[1317] 步骤h. 在rt向2-(2-(叔丁氧基羰基)-1-甲基异吲哚啉-4-基)-5-氯苯甲酸(0.300g,0.775mmol)的THF(5ml)溶液加入EDC.HCl(0.296g,1.550mmol),HOBT(0.118g,0.775mmol)和DIPEA(0.299ml,2.325mmol)。在rt搅拌反应混合物20分钟。在rt将 NH_4Cl (0.207g,23.560mmol)加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物3小时。所得反应混合物倾至饱和 $NaHCO_3$ 溶液中(100ml)和用EtOAc萃取(3x 100ml)。经合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法(0.1%MeOH/DCM)纯化,产生4-(2-氨基甲酰基-4-氯苯基)-1-甲基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.230g,0.595mmol)。LCMS:方法A,2.248分钟,MS:ES+387.50。

[1318] 步骤i和j以与实施例1步骤d和e相似的方式进行。LCMS:方法D,3.994分钟,MS:ES+312.10; 1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.69(m,1H),7.54-7.52(m,2H),7.38-7.35(m,3H),7.31(d,J=7.6Hz,1H),7.15(d,J=7.2Hz,1H),5.07-5.05(m,1H),4.63(s,2H),1.52(d,J=6.4Hz,3H)。对映体通过SFC纯化分离(Waters SFC 200和UV检测器;Chiralcel OXH 250x21.0mm柱,5微米,柱流速80.0ml/min;ABPR 90巴;30%IPA/液体CO₂的等度溶剂比)。手性SFC:方法U,RT=6.13分钟,LCMS:方法D,3.920分钟,MS:ES+311.90; 1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.70(m,1H),7.53-7.55(m,2H),7.36-7.40(m,3H),7.32(d,J=7.2Hz,1H),7.16(d,J=7.26Hz,1H),5.06-5.08(m,1H),4.64(s,2H),1.53(d,J=6.4Hz,3H)。绝对立体化学未确定。

[1319] 实施例259 5-氰基-2-(2-氰基-1-甲基异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺单个未知对映体

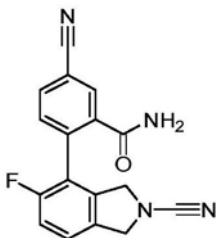


[1321] 这用与实施例258所描述类似的程序合成(在步骤f中用2-溴-5-氰基苯甲酸甲酯

(CAS号1031927-03-3)。LCMS:方法D,3.521分钟,MS:ES+303.05;手性SFC:(柱CHIRALCEL OX-H 250mm x 4.6mm,5 μ m,流速3.0ml/min,25%IPA/液体CO₂的等度溶剂比)RT 12.05分钟;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.98(d,J=1.6Hz,1H),7.94(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.76(s,1H),7.57(d,J=8.0Hz,1H),7.45(s,1H),7.35-7.42(m,2H),7.18(d,J=8.0Hz,1H),5.07(d,J=6.4Hz,1H),4.64(s,2H),1.53(d,J=6.4Hz,3H)。

[1322] 实施例260 5-氰基-2-(2-氰基-5-氟异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺

[1323]



[1324] 步骤a.在rt向搅拌的5-氟-2-甲基苯甲酸(CAS号33184-16-6;19.2g,124.675mmol)的DMF(225ml)溶液加入N-碘琥珀酰亚胺(30.86g,137.1mmol)和乙酸钡(II)(2.8g,12.5mmol)。所得反应混合物在110 $^{\circ}$ C加热15小时。反应混合物冷却至rt和倾至水中(500ml)。所得混合物用EtOAc萃取(2x 200ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(150ml),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩,产生3-氟-2-碘-6-甲基苯甲酸(25.0g,89.285mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS:方法A,1.779分钟,MS:ES-279.12。

[1325] 步骤b.在rt向搅拌的3-氟-2-碘-6-甲基苯甲酸(25.0g,89.285mmol)的DMF(50ml)溶液加入K₂CO₃(24.65g,178.570mmol)。在rt搅拌反应混合物20分钟,随后加入碘乙烷(10.9g,133.9mmol)。在rt搅拌反应混合物2小时。所得混合物倾至水中(350ml)和用EtOAc萃取(3x 200ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(150ml)和在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过柱色谱法(2.5%MeOH/DCM)纯化,产生3-氟-2-碘-6-甲基苯甲酸乙酯(27.0g,87.662mmol)。LCMS:方法A,2.330分钟,MS:ES+309.20

[1326] 步骤c.在rt向搅拌的3-氟-2-碘-6-甲基苯甲酸乙酯(27.00g,87.66mmol)的CCl₄(270ml)溶液加入NBS(23.4g,131.5mmol)和AIBN(1.44g,8.77mmol)。所得反应混合物在90 $^{\circ}$ C加热15小时。反应混合物冷却至10 $^{\circ}$ C。将反应混合物过滤和用CCl₄洗涤(20ml)。减压浓缩所得滤液。残余物通过快速柱色谱法纯化(23%EtOAc/正己烷),产生6-(溴甲基)-3-氟-2-碘苯甲酸乙酯(31.000g,80.310mmol)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.68-7.59(m,1H),7.39(d,J=8.0Hz,1H),4.65(s,2H),4.35-4.46(m,2H),1.32-1.38(m,3H)。

[1327] 步骤d.在rt向6-(溴甲基)-3-氟-2-碘苯甲酸乙酯(31.000g,80.310mmol)的EtOH(210ml)溶液加入K₂CO₃(44.330g,321.240mmol)和4-甲氧基苄基胺(13.20g,96.4mmol)。反应混合物在80 $^{\circ}$ C加热15小时。反应混合物冷却至rt和减压浓缩。反应混合物倾至饱和NaHCO₃溶液中(200ml)和用EtOAc萃取(3x 100ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(35%EtOAc/正己烷),产生6-氟-7-碘-2-(4-甲氧基苄基)异吲哚啉-1-酮(22.0g,55.4mmol)。LCMS:方法A,2.082分钟,MS:ES+398.48;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.56-7.52(m,1H),7.45(t,J=8.4Hz,1H),7.23(d,J=8.4Hz,2H),6.91(d,J=8.4Hz,2H),4.64(s,2H),4.23(s,2H),3.73(s,3H)。

[1328] 步骤e.在0 $^{\circ}$ C向6-氟-7-碘-2-(4-甲氧基苄基)异吲哚啉-1-酮(22.0g,55.4mmol)的THF(220ml)溶液滴加BH₃-DMS(42.060ml,443.320mmol)。在rt搅拌反应混合物15小时,然

后在75℃搅拌反应混合物24小时。反应混合物再次冷却至0℃。在0℃将第二批BH₃-DMS (42.060ml, 443.320mmol) 加入反应混合物。反应混合物在rt再次搅拌15小时,然后在75℃加热24小时。反应混合物冷却至0℃,用缓慢加入的MeOH淬灭(50ml)。所得混合物在75℃加热2小时。所得反应混合物冷却至rt和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法(2%MeOH/DCM)纯化,产生5-氟-4-碘-2-(4-甲氧基苄基)异吲哚啉(15.00g, 39.16mmol)。LCMS:方法A, 1.509分钟,MS:ES+384.38。

[1329] 步骤f.在rt向5-氟-4-碘-2-(4-甲氧基苄基)异吲哚啉(10.00g, 26.11mmol)的氯苯(80ml)溶液加入4Å分子筛(5g)。所得反应混合物在rt搅拌30分钟。在0℃将1-氯乙基氯甲酸酯(7.500g, 52.22mmol)加入反应混合物。所得反应混合物在rt搅拌15分钟,然后在90℃加热5小时。所得混合物过滤通过C盐床和用MeOH洗涤(35ml)。经合并的滤液在90℃加热2小时。反应混合物冷却至0℃和用正己烷缓慢稀释(40ml)。所得混合物在0℃搅拌30分钟。减压滤出所得沉淀,用正己烷洗涤(20ml)和减压干燥,产生5-氟-4-碘异吲哚啉HCl盐(6.000g, 20.03mmol)。该物质原样用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS:方法A, 1.325分钟,MS:ES+264.29; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 10.14 (s, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.24 (t, J = 8.4Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.42 (s, 2H)。

[1330] 步骤g.在rt向5-氟-4-碘异吲哚啉HCl盐(6.000g, 20.03mmol)的THF(60ml)溶液加入TEA(7.0ml, 50.1mmol)。在rt搅拌反应混合物10分钟。在rt将Boc酸酐(8.730g, 40.07mmol)加入反应混合物。在rt搅拌反应混合物3小时。反应混合物倾至水中(200ml)和用EtOAc萃取(2x 150ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(10%EtOAc/正己烷),产生5-氟-4-碘异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(6.000g, 16.53mmol)。LCMS:方法A, 2.653分钟,MS:ES+308.10[M-56]; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.36-7.32 (m, 1H), 7.16 (t, J=8.4Hz, 1H), 4.69 (d, J=10.8Hz, 2H), 4.46 (d, J=8.8Hz, 2H), 1.47 (d, J=5.2Hz, 9H)

[1331] 步骤h以与实施例226步骤a相似的方法进行,产生5-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯LCMS:方法A, 2.721分钟,MS:ES+308.10[M-56]。

[1332] 步骤i.在rt向搅拌的5-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(3.630g, 10.00mmol)的1,4-二噁烷:水(9:1, 20ml)溶液加入K₂CO₃(2.300g, 16.67mmol)和2-溴-5-氰基苯甲酸甲酯(CAS号1031927-03-3; 2.00g, 8.33mmol)。反应混合物脱气20分钟,随后加入PdCl₂(dppf)(0.610g, 0.833mmol)。反应混合物在110℃加热15小时。反应混合物冷却至rt和倾至水中(100ml)。所得混合物用EtOAc萃取(2x 100ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(100ml),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(25%EtOAc/正己烷),产生4-(4-氰基-2-(甲氧羰基)-苄基)-5-氟异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(2.20g, 5.55mmol)。LCMS:方法A, 2.539分钟,MS:ES+341.27[M-56]。

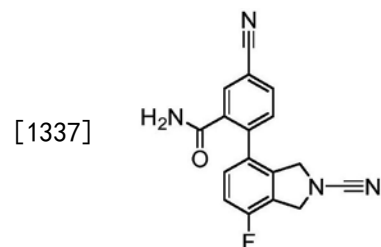
[1333] 步骤j.在rt向4-(4-氰基-2-(甲氧羰基)苄基)-5-氟异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(2.200g, 5.555mmol)的THF:水(1:1, 30ml)溶液加入LiOH·H₂O(0.710g, 16.725mmol)。在rt搅拌反应混合物15小时。所得反应混合物用饱和NaHCO₃溶液稀释(30ml)和用EtOAc萃取(30ml)以分离不希望的杂质。所得水层用1M HCl酸化(50ml)和用EtOAc萃取(3x 50ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩,产生2-(2-(叔丁氧基羰基)-5-氟异吲哚

啉-4-基)-5-氰基苯甲酸(1.800g,4.71mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS:方法A,2.018分钟,MS:ES-381.60。

[1334] 步骤k.在rt向2-(2-(叔丁氧基羰基)-5-氟异吲哚啉-4-基)-5-氰基苯甲酸(1.800g,4.712mmol)的THF(20ml)溶液加入EDC.HCl(1.360g,7.068mmol),HOBT(0.870g,5.654mmol)和DIPEA(1.62ml,9.424mmol)。搅拌反应混合物20分钟,随后加入NH₄Br(2.300g,23.56mmol)。在rt搅拌反应混合物3小时。将额外的NH₄Br(2.300g,23.56mmol)加入反应混合物和再搅拌15小时。所得反应混合物倾至水中(100ml)和用EtOAc萃取(2x 80ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(50ml),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速色谱法(2.3%MeOH/DCM)纯化,产生4-(2-氨基甲酰基-4-氰基苯基)-5-氟异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.500g,1.312mmol)。LCMS:方法A,1.889分钟,MS:ES+382.50。

[1335] 步骤l和m以与实施例258最末2个步骤相似的方式进行。LCMS:方法D,2.931分钟,MS:ES+324.10[M+18];¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.07(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.90(br s,1H),7.60(d,J=8.0Hz,1H),7.46(br s,1H),7.38-7.35(m,1H),7.23(t,J=9.2Hz,1H),4.82(br s,2H),4.67(d,J=9.2Hz,1H),4.46(d,J=9.2Hz,1H)。

[1336] 实施例261 5-氰基-2-(2-氰基-7-氟异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺



[1338] 步骤a.在rt向3-溴-6-氟-邻-二甲苯(CAS号52548-00-2;3.00g,14.8mmol)的CCl₄(45ml)溶液加入NBS(5.780g,32.51mmol)。将反应混合物暴露于UV光源升高温度,反应混合物以该方式在85℃加热2小时。反应混合物冷却至rt和倾至饱和NaHCO₃溶液中(100ml)。所得混合物用EtOAc萃取(3x 100ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(100ml),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩,产生1-溴-2,3-二(溴甲基)-4-氟苯(5.80g,16.25mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS:方法A,2.489分钟。

[1339] 步骤b.在rt向1-溴-2,3-二(溴甲基)-4-氟苯(5.00g,13.97mmol)的EtOH(50ml)溶液加入K₂CO₃(7.71g,55.9mmol)和4-甲氧基苄胺(2.300g,16.77mmol)。反应混合物在80℃加热2小时。反应混合物倾至饱和NaHCO₃溶液中(200ml)和用EtOAc萃取(3x 150ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(200ml),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(2%EtOAc/正己烷),产生4-溴-7-氟-2-(4-甲氧基苄基)异吲哚啉(1.60g,4.77mmol)。LCMS:方法A,1.600分钟,MS:ES+336.40,338.38;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.46-7.43(m,1H),7.30-7.27(m,2H),7.06(t,J=8.8Hz,1H),6.93-6.90(m,2H),4.01(s,2H),3.82(s,4H),3.75(s,3H)。

[1340] 步骤c.在rt向4-溴-7-氟-2-(4-甲氧基苄基)异吲哚啉(1.60g,4.77mmol)的氯苯(15ml)溶液加入4Å分子筛(0.800g)。在rt将1-氯乙基氯甲酸酯(1.550g,14.33mmol)加入反应混合物,反应在110℃加热3小时。反应混合物过滤通过C盐床和用MeOH:DCM(1:1,35ml)洗涤。减压浓缩经合并的滤液。粗制产品与正己烷研磨(2x 10ml)和减压干燥,产生4-溴-7-

氟异吲哚啉HCl盐(0.800g,3.19mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS:方法A,1.277分钟,MS:ES+216.23,218.23。

[1341] 步骤d.在0℃向4-溴-7-氟异吲哚啉HCl盐(0.800g,3.19mmol)的THF(10ml)溶液加入TEA(0.86ml,6.37mmol)和Boc酸酐(0.830g,3.824mmol)。在rt搅拌反应混合物1小时。所得反应混合物倾至水中(50ml)和用EtOAc萃取(2x 50ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法(1%MeOH/DCM)纯化,产生4-溴-7-氟异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.600g,1.90mmol)。LCMS:方法A,2.652分钟,MS:ES+316.38,318.38。

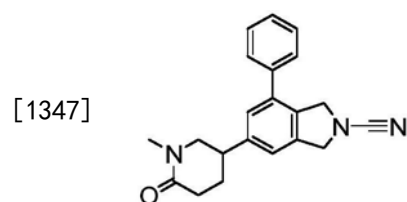
[1342] 步骤e以与实施例226步骤a相似的方法进行,产生4-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯。LCMS:方法A,2.928分钟,MS:ES+308.27[M-56]。

[1343] 步骤f.在rt向搅拌的4-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.246g,0.677mmol)的1,4-二噁烷:水(9:1,5ml)溶液加入K₂CO₃(0.189g,1.375mmol)和2-溴-5-氰基苯甲酸甲酯(CAS号1031927-03-3;0.165g,0.687mmol)。反应混合物脱气20分钟,随后加入PdCl₂(dppf)(0.050g,0.068mmol)。所得反应混合物在90℃加热15小时。反应混合物冷却至rt和倾至水中(50ml)。所得混合物用EtOAc萃取(2x 50ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(14%EtOAc/正己烷),产生4-(4-氰基-2-(甲氧羰基)苯基)-7-氟异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.200g 0.505mmol)。LCMS:方法A,2.419分钟,MS:ES+341.32[M-56]

[1344] 步骤g.在0℃向4-(4-氰基-2-(甲氧羰基)苯基)-7-氟异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.200g,0.505mmol)的THF:水:MeOH(1:1:0.1,6.3ml)溶液加入LiOH·H₂O(0.063g,1.515mmol)。在rt搅拌反应混合物2小时。所得反应混合物用1M HCl酸化(15ml)和用EtOAc萃取(3x 20ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩,产生2-(2-(叔丁氧基羰基)-7-氟异吲哚啉-4-基)-5-氰基苯甲酸(0.160g,0.418mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS:方法A,2.116分钟,MS:ES+327.40[M-56]。

[1345] 步骤h-j以与实施例260最末3个步骤相似的方式进行。LCMS:方法D,3.572分钟,MS:ES+307.08;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.94-8.03(m,2H),7.80(s,1H),7.56(d,J=8.0Hz,1H),7.47(s,1H),7.22-7.28(m,2H),4.94(s,2H),4.70(s,2H)。

[1346] 实施例262 6-(1-甲基-6-氧代哌啶-3-基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈



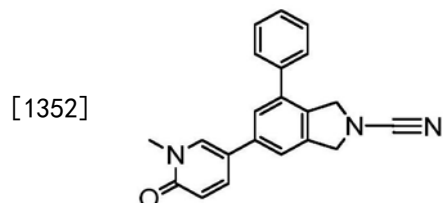
[1348] 步骤a.在rt在微波管中向搅拌的6-溴-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(在实施例5步骤a中制备,0.200g,0.536mmol)的1,4-二噁烷:水(9:1,5ml)溶液加入Na₂CO₃(0.113g,1.072mmol)和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(CAS号1002309-52-5;0.189g)。反应混合物脱气30分钟,随后加入PdCl₂(dppf)(0.039g,0.053mmol)。所得反应混合物在微波中在120℃加热2小时。反应混合物冷却至rt和倾至水中(30ml)。所得混合物用EtOAc萃取(3x 10ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。获得的残余物通过快速-柱色谱法(3.1%MeOH/DCM)纯化,产生6-(1-甲基-6-氧代-

1,6-二氢吡啶-3-基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.070g,0.173mmol)。LCMS:方法A,2.505分钟,MS:ES+403.4[M+H]。

[1349] 步骤b.在rt在高压釜中向搅拌的6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4-苯基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.07g,0.173mmol)的MeOH(10ml)溶液加入10%Pd/C(100%无水)(0.050g)。所得反应混合物用H₂气加压至20kg气氛和在80°C加热72小时。反应混合物过滤通过C盐床和用MeOH洗涤(30ml)。减压浓缩所得滤液,产生6-(1-甲基-6-氧代哌啶-3-基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯和6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4-苯基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯的混合物(80:20)。(0.077g)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS:方法A,2.378分钟,MS:ES+407.47和方法A,2.349分钟,MS:ES+403.41。

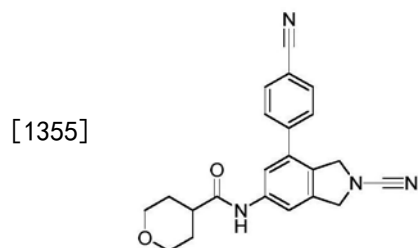
[1350] 步骤c和d以与实施例1步骤d和e相似的方式进行,产生希望的6-(1-甲基-6-氧代哌啶-3-基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈和在步骤b中不完全反应的副产物6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈。LCMS:方法D,3.974分钟,MS:ES+332.20。

[1351] 实施例263 6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4-苯基异吲哚啉-2-腈



[1353] 这按上文制备实施例262的描述制备。LCMS:方法D,3.929分钟,MS:ES+328.20

[1354] 实施例264N-(2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺



[1356] 步骤a.将氮鼓泡通过4-溴-6-硝基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(中间体3,1.0g,2.90mmol),4-氰基苯基硼酸(630mg,4.30mmol)和碳酸铯(1.9g,5.80mmol)在1,4-二噁烷和水(25ml)4:1(v/v)混合物中的溶液15分钟。加入Pd(Ph₃P)₄(340mg,0.29mmol),所得混合物在90°C加热和通过LCMS监测。在1小时之后,反应混合物冷却至rt,倾至水中并用EtOAc萃取(3×20ml)。经合并的有机萃取物用盐水洗涤(10ml),在Na₂SO₄上干燥,过滤和蒸发。残余物与Et₂O(20ml)、然后与己烷(30ml)研磨和干燥。获得4-(4-氰基苯基)-6-硝基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(857mg,81%),是浅褐色固体。LCMS(方法I):rt 2.82分钟,m/z 266[M+H-Boc]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 8.33(m,1H),8.16(m,1H),8.04-7.97(m,2H),7.86-7.79(m,2H),4.80-4.72(m,4H),1.44(d,9H)。

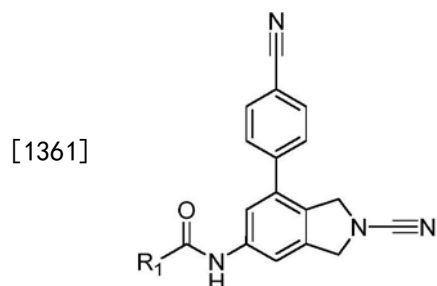
[1357] 步骤b.将4-(4-氰基苯基)-6-硝基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(857mg,2.35mmol),铁粉(655mg,11.72mmol),NH₄Cl(627mg,11.72mmol),THF(12ml)和水(12ml)的混合物在90°C加热18小时。反应混合物冷却至rt和过滤通过C盐®垫,其随后用EtOAc洗涤(3x 25ml)。经合并的滤液用盐水洗涤(25ml),在Na₂SO₄上干燥,过滤和蒸发,提供6-氨基-4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯,是褐色固体(590mg,75%)。LCMS(方法I):rt 2.63分钟,m/z 336

$[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.06-7.50 (m, 6H), 6.55 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.81-4.42 (m, 4H), 1.49-1.38 (m, 9H)。

[1358] 步骤c. 在rt向四氢-2H-吡喃-4-羧酸 (80mg, 0.60mmol) 的THF (8ml) 溶液加入DIPEA (0.13mL, 0.80mmol) 和HATU (228mg, 0.60mmol), 搅拌所得混合物30分钟。然后将6-氨基-4-(4-氰基苯基) 异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (126mg, 0.37mmol) 加入反应, 搅拌所得混合物18小时。反应混合物倾至水中 (40ml) 和用EtOAc萃取 (3x 30ml)。经合并的有机萃取物用盐水洗涤 (20ml), 在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤和蒸发, 提供褐色油状物 (270mg), 将其通过反相HPLC纯化 (Agilent pursuit 5C18, UV检测于254nm), 用50-95% MeCN/水+0.1% 甲酸梯度洗脱, 提供4-(4-氰基苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺基) 异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯, 是白色固体 (62mg, 38%)。LCMS (方法I): rt 2.65分钟, m/z 392 $[M-叔-Bu+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.09 (bs, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.75-7.54 (m, 4H), 4.70-4.56 (m, 4H), 3.91 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 1H), 1.78-1.58 (m, 4H), 1.44 (d, 9H)。

[1359] 步骤d和e以与实施例1步骤d和e相似的方式进行。LCMS (方法I): rt 2.51分钟, m/z 373 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.13 (brs, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.71-7.61 (m, 4H), 4.83 (m, 4H), 3.91 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.76-1.58 (m, 5H), 2.08 (m, 1H)。

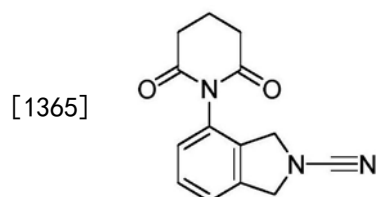
[1360] 表24化合物以与实施例264类似的方式制备。



[1362] 表24

| Ex | 名称 | R ₁ - | 烷基化试剂 CAS 号 | LCMS 方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|------------|--|------------------|----------------|------------|---------------------|-----------|
| 实施例 265 | N-(2-氰基-7-(4-氰基苯基) 异吲哚啉-5-基)-1-甲基-5- 氧代吡咯烷-3-甲酰胺 | | 42346-68 -9 | I | 0.61 | 386 |
| 实施例 266 | N-(2-氰基-7-(4-氰基苯基) 异吲哚啉-5-基)-1-甲基-6- 氧代哌啶-3-甲酰胺 | | 22540-51 -8 | I | 0.56 | 400 |
| 实施例 267 | N-(2-氰基-7-(4-氰基苯基) 异吲哚啉-5-基)-2-(二甲 基氨基)乙酰胺 | | 1118-68- 9 | I | 2.28 | 346 |

[1364] 实施例268 4-(2,6-二氧代哌啶-1-基) 异吲哚啉-2-腈

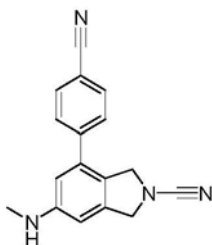


[1366] 步骤a. 向Reacti-Vial™加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(中间体2, 200mg, 0.58mmol), 戊二酰亚胺(60mg, 0.53mmol), 乙酸铜(II)一水合物(43mg, 0.21mmol), DMF(0.6ml)和吡啶(0.18ml, 2.16mmol), 所得混合物在90℃搅拌8小时。混合物冷却至rt, 在EtOAc(15ml)与水(5ml)间分配。水相用EtOAc萃取(10ml)和经合并的有机萃取物用盐水洗涤(10ml), 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压蒸发。残余物通过快速柱色谱法(0-5%MeOH/DCM)纯化, 提供油性固体(150mg), 其在二乙醚中研磨, 提供4-(2,6-二氧化代哌啶-1-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯, 是固体(120mg, 62%)。LCMS(方法I): rt 2.57分钟, m/z 275(-tBu)/231(-Boc) [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 7.36-7.28(m, 1H), 7.15-7.09(m, 1H), 7.01-6.94(m, 1H), 4.71(s, 2H), 4.46(d, 2H), 2.89(m, 4H), 1.51(d, 11H)。

[1367] 步骤b和c以与实施例21步骤b和c相似的方式进行。LCMS(方法I): rt 2.32分钟, m/z 256[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 7.46-7.37(m, 1H), 7.31-7.26(m, 1H), 7.08-6.99(m, 1H), 4.84(s, 2H), 4.55(s, 2H), 2.90-2.75(m, 4H), 2.19-2.03(m, 2H)。

[1368] 实施例269 4-(4-氰基苯基)-6-(甲基氨基)异吲哚啉-2-腈

[1369]



[1370] 步骤a. 在rt将TFAA(0.07mL, 0.48mmol)滴加至搅拌的6-氨基-4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(在实施例264步骤b中制备, 80mg, 0.24mmol)和TEA(0.1ml, 0.72mmol)的DCM(5ml)溶液, 所得混合物搅拌30分钟。减压蒸发反应混合物至干, 提供残余物, 其在DCM(10ml)与NaHCO₃饱和溶液(10ml)间分配。收集有机相, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩至干, 提供4-(4-氰基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙酰氨基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯, 是褐色固体(90mg, 100%)。LCMS(方法I): rt 2.81分钟, m/z 376[M+H-tBu]⁺

[1371] 步骤b. 将碘甲烷(22μl, 0.36mmol)加入搅拌的碳酸钾(66mg, 0.48mmol)和4-(4-氰基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙酰氨基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(90mg, 0.21mmol)的MeCN(5ml)悬浮液, 所得混合物在40℃在密封管中加热18小时。反应混合物冷却至rt和倾至水中(20ml), 随后用DCM萃取(2x 20ml)。经合并的有机萃取物用水洗涤(20ml), 在Na₂SO₄上干燥和减压蒸发至干, 提供4-(4-氰基苯基)-6-(2,2,2-三氟-N-甲基乙酰氨基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯, 是褐色油状物(74mg, 80%)。LCMS(方法I): rt 2.76分钟, m/z 350[M+H-CF₃CO]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 7.67-7.61(m, 2H), 7.38-7.36(m, 2H), 7.12-7.02(m, 2H), 4.66-4.54(m, 4H), 3.27(s, 3H), 1.37(s, 9H)。

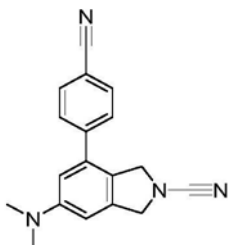
[1372] 步骤c和d以与实施例21步骤b和c相似的方式进行, 提供N-(2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)-2,2,2-三氟-N-甲基乙酰胺, 是白色固体。LCMS(方法I): rt 2.60分钟, m/z 371[M+H]⁺

[1373] 步骤e. 将N-(2-氰基-7-(4-氰基苯基)异吲哚啉-5-基)-2,2,2-三氟-N-甲基乙酰胺(44mg, 0.12mmol)和氢氧化铵(35%, 2ml)在MeOH和DCM(5ml)1:4(v/v)混合物中的溶液在rt搅拌5小时。减压蒸发反应混合物至干, 提供残余物, 将其通过反相HPLC在Agilent

Pursuit 5C18柱上纯化,用(60-66%)的MeCN/水+0.1%甲酸梯度洗脱,于254nm检测,提供固体。固体物质从DCM和己烷重结晶,提供所获得的4-(4-氰基苯基)-6-(甲基氨基)异吲哚啉-2-腈,是灰白色固体(14mg,83%)。LCMS(方法I):rt 2.54分钟,m/z 275[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 7.70(d,2H),7.45(d,2H),6.48(m,2H),4.74(m,2H),4.66(m,2H),2.86(s,3H)。

[1374] 实施例270 4-(4-氰基苯基)-6-(二甲基氨基)异吲哚啉-2-腈

[1375]

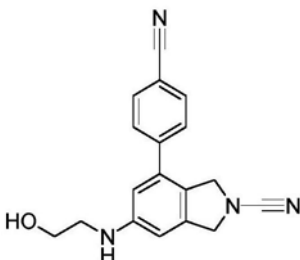


[1376] 步骤a.将6-氨基-4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(在实施例264步骤b中制备,160mg,0.48mmol),低聚甲醛(29mg,0.96mmol),AcOH(83μl,1.44mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(254mg,1.2mmol)的MeCN(3ml)溶液在110°C加热18小时。反应混合物冷却至rt,倾至饱和NaHCO₃中和并用EtOAc萃取(3x 25ml)。经合并的有机萃取物用盐水洗涤,在Na₂SO₄上干燥,过滤和蒸发。残余物通过快速柱色谱法(0-40%EtOAc/己烷)纯化,提供4-(4-氰基苯基)-6-(二甲基氨基)-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯,是黄色固体(87mg,53%)。LCMS(方法I):rt 2.62分钟,m/z 364[M+H]⁺

[1377] 步骤b和c以与实施例21最终2个步骤相似的方式进行。LCMS(方法I):rt 2.64分钟,m/z 289[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.92(d,2H),7.72(d,2H),6.74(d,1H),6.69(d,1H),4.76(s,4H),2.95(s,6H)。

[1378] 实施例271 4-(4-氰基苯基)-6-((2-羟基乙基)氨基)异吲哚啉-2-腈

[1379]



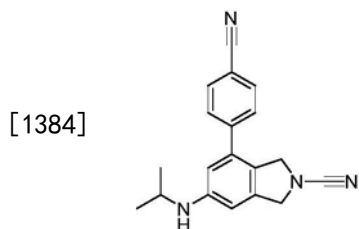
[1380] 步骤a.在rt将6-氨基-4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(在实施例264步骤b中制备,155mg,0.46mmol),2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙醛(98mg,0.51mmol),AcOH(40μl,0.69mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(196mg,0.93mmol)的DCE(6ml)溶液搅拌18小时。反应混合物倾至饱和NaHCO₃中和并用DCM萃取(3x 50ml)。经合并的有机萃取物用盐水洗涤,在Na₂SO₄上干燥,过滤和蒸发。残余物通过快速柱色谱法(0-25%EtOAc/己烷)纯化,提供6-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)氨基)-4-(4-氰基苯基)-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯,是黄色固体(110mg,49%)。LCMS(方法I):rt 3.37分钟,m/z 494[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 7.62(dd,2H),7.44(d,2H),6.40-6.50(m,2H),4.40-4.60(m,4H),4.78(s,2H),3.76(t,2H),3.16(t,2H),1.41(d,9H),0.83(s,9H),0.00(s,6H)。

[1381] 步骤b.将6-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)氨基)-4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(110mg,0.22mmol)和HCl(4M,在1,4-二噁烷中,2.2ml,8.8mmol)的1,

4-二噁烷(2ml)溶液在rt搅拌3小时。加入额外的HCl(4M,在1,4-二噁烷中,2.0ml),在rt再搅拌2小时。蒸发混合物,提供残余物,其与甲苯/MeCN[1:1](3x 15ml)共沸和干燥,提供4-(6-((2-羟基乙基)氨基)-异吲哚啉-4-基)苄腈二HCl盐,是黄色固体(105mg)。LCMS(方法I):rt 1.08分钟,m/z 280[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δppm 7.90(d,2H),7.72(d,2H),7.60(d,1H),7.54(d,1H),4.78(s,2H),4.74(s,2H),3.80(t,2H),3.56(t,2H)。

[1382] 步骤c以与实施例21最终步骤相似的方法进行。LCMS(方法J):rt 2.94分钟,m/z 305[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δppm 7.79(d,2H),7.60(d,2H),6.65(d,1H),6.62(d,1H),4.74(d,2H),4.71(d,2H),3.73(t,2H),3.26(t,2H)。

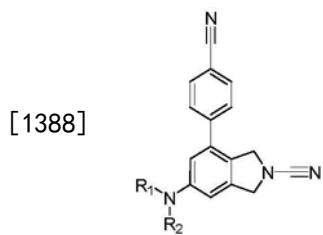
[1383] 实施例272 4-(4-氰基苯基)-6-(异丙基氨基)异吲哚啉-2-腈



[1385] 步骤a.在70℃将6-氨基-4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(80mg,0.24mmol),丙酮(20μl,0.26mmol),AcOH(16μl,0.28mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(80mg,0.36mmol)的THF(1ml)溶液加热3天。反应混合物冷却至rt,倾至饱和NaHCO₃中和用二乙醚萃取。有机萃取物在Na₂SO₄上干燥,过滤和蒸发,提供残余物,其通过与MeOH/二乙醚和随后与EtOAc/己烷研磨纯化,提供4-(4-氰基苯基)-6-(异丙基氨基)-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(78mg,86%)。LCMS(方法I):rt 2.77分钟,m/z 378[M+H]⁺。

[1386] 步骤b和c以与实施例21最终2个步骤相似的方式进行。LCMS(方法I):rt 2.57分钟,m/z 303[M+H]⁺;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.91(d,2H),7.64(d,2H),6.58(d,1H),6.54(d,1H),5.71(1H,d),4.70(s,4H),3.50-3.70(m,1H),1.13(d,6H)。

[1387] 表25化合物以与实施例272类似的方式制备。

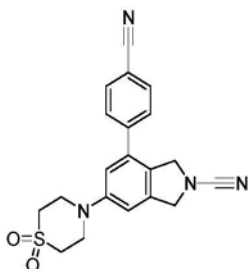


[1389] 表25

| Ex | 名称 | R ₁ R ₂ NH- | 醛/酮 CAS 号 | LCM S 方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|------------|--|-----------------------------------|----------------|-------------|---------------------|-----------|
| 实施例 273 | 4-(4-氰基苯基)-6-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)异吲哚啉-2-腈 | | 17396-35 -9 | I | 2.5 | 393 |
| 实施例 274 | 4-(4-氰基苯基)-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)异吲哚啉-2-腈 | | 29943-42 -8 | I | 2.53 | 345 |
| 实施例 275 | 4-(4-氰基苯基)-6-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-2-腈 | | 50675-18 -8 | I | 2.62 | 359 |
| 实施例 276 | 4-(4-氰基苯基)-6-(((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)异吲哚啉-2-腈 | | 27258-33 -9 | J | 3.13 | 355 |
| 实施例 277 | 4-(4-氰基苯基)-6-(乙基氨基)异吲哚啉-2-腈 | | 75-07-0 | J | 3.13 | 289 |

[1391] 实施例278 4-(4-氰基苯基)-6-(1,1-二氧化硫吗啉代)异吲哚啉-2-腈

[1392]

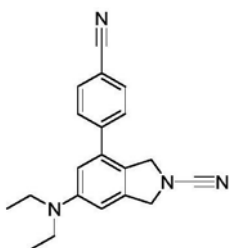


[1393] 步骤a. 将6-氨基-4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(在实施例264步骤b中制备, 100mg, 0.30mmol), 1-溴-2-(2-溴乙烷磺酰基)乙烷(84mg, 0.30mmol) 和TEA(1.66ml, 1.2mmol)的DMF(3ml)溶液在100℃加热24小时。将额外批次的1-溴-2-(2-溴乙烷磺酰基)乙烷(170mg, 0.60mmol)加入反应, 所得混合物在100℃加热24小时。反应混合物冷却至rt和在饱和NaHCO₃水溶液(10ml)与EtOAc(10ml)间分配。分离有机相, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压蒸发至干, 提供残余物。粗制残余物(180mg)通过反相HPLC在Agilent Pursuit 5C18柱上纯化, 用(50-70%)的MeCN/水+0.1%甲酸梯度洗脱, 于254nm检测, 提供4-(4-氰基苯基)-6-(1,1-二氧化硫吗啉代)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯, 是淡黄色固体(21mg, 15%)。LCMS(方法I): rt 2.70分钟, m/z 454[M+H]⁺

[1394] 步骤b和c以与实施例21步骤b和c相似的方式进行。LCMS(方法I): rt 2.51分钟, m/z 379[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 7.72-7.66(m, 2H), 7.41-7.35(m, 2H), 6.79-6.72(m, 2H), 4.76-4.60(m, 4H), 3.85-3.77(m, 4H), 3.11-2.97(m, 4H)。

[1395] 实施例279 4-(4-氰基苯基)-6-(二乙基氨基)异吲哚啉-2-腈

[1396]

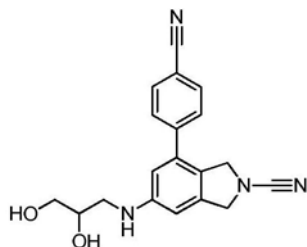


[1397] 步骤a.向6-氨基-4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(在实施例264步骤b中制备,150mg,0.45mmol),AcOH(0.04ml),乙醛(5M,在MeCN中,0.11ml,0.54mmol)的DCE(4.5ml)溶液加入NaBH(OAc)₃(191mg,0.90mmol),所得混合物在rt搅拌12小时。反应混合物倾至饱和NaHCO₃水溶液中(20ml)和用DCM萃取(3×20ml)。经合并的萃取物用盐水洗涤,在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压蒸发至干。粗制残余物通过快速柱色谱法(10-50%EtOAc/己烷,随后5%MeOH/EtOAc)纯化,提供4-(4-氰基苯基)-6-(二乙基氨基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯,是黄色固体(50mg,28%)。LCMS(方法I):rt 2.68分钟,m/z 392[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 7.77-7.66(m,2H),7.53(d,2H),6.64-6.50(m,2H),4.67(d,2H),4.63-4.51(d,2H),3.39(q,J=7.1Hz,4H),1.50(s,9H),1.19(t,J=7.1Hz,6H)。

[1398] 步骤b和c以与实施例21步骤b和c相似的方式进行。LCMS(方法J):rt 3.01分钟,m/z 317[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 7.76-7.71(m,2H),7.51-7.45(m,2H),6.55(s,2H),4.77(m,2H),4.68(m,2H),3.39(q,J=6.9Hz,4H),1.19(t,J=6.9Hz,6H)。

[1399] 实施例280 4-(4-氰基苯基)-6-((2,3-二羟基丙基)氨基)异吲哚啉-2-腈

[1400]



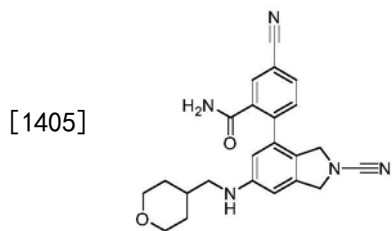
[1401] 步骤a.在0℃向6-氨基-4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(在实施例264步骤b中制备,150mg,0.45mmol),AcOH(0.04ml),(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-甲醛(70mg,0.27mmol)和(R)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-甲醛(70mg,0.27mmol)的DCE(4.5ml)悬浮液加入NaBH(OAc)₃(191mg,0.90mmol),所得混合物在0℃搅拌1小时,随后在rt搅拌16小时。反应混合物倾至饱和NaHCO₃水溶液中和用DCM萃取(3x 20ml)。经合并的DCM萃取物用盐水洗涤,在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压蒸发至干。粗制残余物通过快速柱色谱法(20-50%EtOAc/己烷)纯化,提供4-(4-氰基苯基)-6-(((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基)氨基)-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯,是浅褐色固体(171mg,85%)。LCMS(方法I):rt 2.86分钟,m/z 450[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 7.77-7.66(m,2H),7.51(d,2H),6.62-6.50(m,2H),4.70-4.51(m,4H),4.44-4.35(m,1H),4.12(dd,J=8.2,6.4Hz,1H),3.79(dd,J=8.2Hz,1H),3.39-3.31(m,1H),3.26-3.18(m,1H),1.50(d,9H),1.47(s,3H),1.39(s,3H)。

[1402] 步骤b.将4-(4-氰基苯基)-6-(((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(170mg,0.38mmol)的MeOH(4mL)溶液用4M的HCl的1,4-二噁烷(2ml,8mmol)溶液处理,所得混合物在rt搅拌16小时。减压蒸发混合物至干,提供4-(6-((2,3-二羟基丙基)氨基)异吲哚啉-4-基)苄腈HCl,是绿色固体(158mg)。LCMS(方法I):rt 0.55分钟,m/z 310[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 9.70(m,2H),7.99-7.92(m,2H),7.68-7.48(m,2H),6.86-6.75(m,2H),4.48-4.38(m,4H),3.42-3.35(m,3H),3.26-3.20(m,1H),3.04-2.94(m,1H)。

[1403] 步骤c以与实施例36最终步骤相似的方法进行。LCMS(方法J):rt 3.01分钟,m/z 335[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.89(d,J=8.0Hz,2H),7.64(d,J=8.0Hz,2H),

6.67-6.55 (m, 2H), 5.84-5.72 (m, 1H), 4.79 (d, J=5.0Hz, 1H), 4.70 (s, 4H), 4.61 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.24-3.14 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H)。

[1404] 实施例281 5-氰基-2-(2-氰基-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺



[1406] 步骤a. 将4-溴-6-硝基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(中间体3, 1.0g, 2.91mmol), 二(频哪醇基)二硼(886mg, 3.49mmol)和乙酸钾(858mg, 8.74mmol)在1,4-二噁烷(5ml)中的混合物用氮脱气10分钟。加入Pd(dppf)Cl₂.DCM(236mg, 0.29mmol), 所得混合物在回流下加热18小时。反应混合物冷却至rt和过滤通过C盐®垫, 其随后用Et₂O(50ml)、随后EtOAc(50ml)洗涤。减压蒸发滤液至干, 提供黑色残余物, 将其通过快速柱色谱法(0-10%EtOAc/己烷)纯化。所得固体与EtOAc和Et₂O的1:1(v/v)混合物研磨, 提供6-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯, 是黄色固体(878mg, 77%)。LCMS(方法I):rt 3.11分钟, m/z 335[M+H-tBu]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.37-8.28(m, 2H), 4.78-4.63(m, 4H), 1.47(s, 9H), 1.33(m, 12H)。

[1407] 步骤b. 将6-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(830mg, 2.13mmol), 甲基-2-溴-5-氰基苯甲酸酯(425mg, 1.77mmol)和碳酸钾(740mg, 5.31mmol)在1,4-二噁烷和水(9:1, 5ml)9:1(v/v)混合物中的溶液用氮脱气10分钟。将Pd(dppf)Cl₂.DCM(140mg, 0.17mmol)加入溶液, 所得混合物在100℃加热1小时。反应混合物冷却至rt和过滤通过C盐®垫, 其用EtOAc(50ml)和Et₂O(50ml)洗涤。减压蒸发滤液至干。粗制产品通过快速柱色谱法(0-10%EtOAc/己烷)纯化, 提供4-(4-氰基-2-(甲氧羰基)-苯基)-6-硝基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯, 是白色固体(373mg, 42%)。LCMS(方法I):rt 2.78分钟, m/z 324[M+H-Boc]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.41(d, J=1.6Hz, 1H), 8.32-8.27(m, 1H), 8.21-8.16(m, 1H), 7.99-7.93(dd, J=9.5, 1.6Hz, 1H), 7.71-7.65(t, J=7.9Hz, 1H), 4.75(m, 2H), 4.40-4.28(m, 2H), 3.63(s, 3H), 1.40(d, 9H)。

[1408] 步骤c. 将4-(4-氰基-2-(甲氧羰基)苯基)-6-硝基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(373mg, 0.88mmol), 铁粉(246mg, 4.4mmol)和NH₄Cl(235mg, 4.4mmol)在THF(5ml)和水(5ml)中的混合物在90℃加热18小时。混合物冷却至rt, 过滤通过C盐®垫, 其用EtOAc洗涤(3x 10ml)。收集滤液和用盐水洗涤(10ml), 随后在Na₂SO₄上干燥, 过滤和蒸发的, 提供6-氨基-4-(4-氰基-2-(甲氧羰基)苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯, 是黄色固体(375mg, 34%)。LCMS(方法I):rt 2.56分钟, m/z 294[M+H-Boc]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.21(m, 1H), 8.08-8.02(m, 1H), 7.60-7.54(m, 1H), 6.52-6.47(m, 1H), 6.27-6.22(m, 1H), 5.21(bs, 2H), 4.52(m, 2H), 4.19-4.10(m, 2H), 3.63(d, 3H), 1.40(d, 9H)。

[1409] 步骤d. 将6-氨基-4-(4-氰基-2-(甲氧羰基)苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(187mg, 0.47mmol), AcOH(0.08mL), 四氢吡喃甲醛(43mg, 0.38mmol)和NaBH(OAc)₃(250mg, 1.17mmol)的MeCN(3ml)悬浮液在110℃搅拌1小时。混合物冷却至rt和倾至饱和NaHCO₃水溶

液中(20ml),随后用EtOAc萃取(3x 20ml)。经合并的萃取物用盐水洗涤(25mL),在Na₂SO₄上干燥,过滤和蒸发,提供残余物。通过反相HPLC在Agilent Pursuit 5C18柱上纯化,用(50-95%)MeCN/水+0.1%甲酸梯度洗脱,于254nm检测,提供4-(4-氟基-2-(甲氧羰基)苯基)-6-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯,是黄色固体(56mg,25%)。LCMS(方法I):rt 2.67分钟,m/z 492[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm:8.23(d,J=1.7Hz,1H),8.09-8.04(dt,J=8.0,2.0Hz,1H),7.63-7.58(d,J=8.0,4.7Hz,1H),6.54(m,1H),6.23(m,1H),5.88-5.82(m,1H),4.57-4.50(m,2H),4.23-4.13(m,2H),3.89-3.81(m,2H),3.64(d,3H),3.30-3.21(m,2H),2.88(m,2H),1.85-1.72(m,1H),1.69-1.601(m,2H),1.41(d,9H),1.26-1.13(m,2H)。

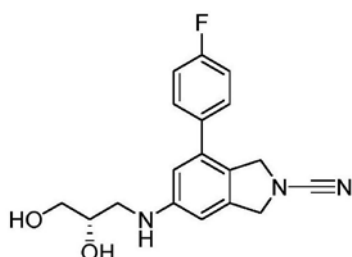
[1410] 步骤e.在rt将4-(4-氟基-2-(甲氧羰基)苯基)-6-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(79mg,0.16mmol)的THF(0.6mL)溶液用LiOH(34mg,0.80mmol)的水(0.4mL)溶液处理,搅拌所得混合物36小时。减压浓缩反应除去THF,所得残余物用水稀释(20mL)。反应混合物用1M HCl酸化(pH 1)和用EtOAc萃取(3×20mL)。经合并的有机萃取物用盐水洗涤(25mL),在Na₂SO₄上干燥和减压蒸发至干,提供2-(2-(叔丁氧基羰基)-6-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-4-基)-5-氟基苯甲酸,是褐色固体(60mg,79%)。LCMS(方法I):rt 2.55分钟,m/z 478[M+H]⁺

[1411] 步骤f.将2-(2-(叔丁氧基羰基)-6-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-4-基)-5-氟基苯甲酸(60mg,0.125mmol)的THF(3ml)溶液在rt在氮下用TEA(0.02ml,0.15mmol)和HATU(58mg,0.15mmol)处理,搅拌所得混合物30分钟。将0.5M的氨的1,4-二噁烷(0.5ml,0.25mmol)溶液加入反应,搅拌所得混合物18小时。反应混合物倾至水中(10ml)和用EtOAc萃取(3x 5ml)。经合并的有机萃取物用盐水洗涤(10ml),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压蒸发至干,提供4-(2-氨基甲酰基-4-氟基苯基)-6-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯,是褐色固体(41mg,70%)。LCMS(方法I):rt 2.44分钟,m/z 477[M+H]⁺

[1412] 步骤g和h以与实施例21步骤b和c相似的方式进行。LCMS(方法I):rt 2.03分钟,m/z 400[M-H]⁻。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δppm 8.15(d,J=1.6Hz,1H),7.80-7.74(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),7.36(d,J=7.8.Hz,1H),6.51-6.40(m,2H),5.88(s,1H),5.61(s,1H),4.72(s,2H),4.43(s,2H),4.02-3.94(m,2H),3.44-3.33(m,2H),3.01(d,2H),1.91-1.75(m,2H),1.73-1.64(m,2H),1.43-1.30(m,2H)。

[1413] 实施例282(S)-6-((2,3-二羟基丙基)氨基)-4-(4-氟苯基)异吲哚啉-2-腈

[1414]



[1415] 步骤a.将4-溴-6-硝基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(中间体3,300mg,0.87mmol),4-氟苯基硼酸(145mg,1.04mmol)和碳酸铯(850mg,2.61mmol)在1,4-二噁烷和水(5ml)4:1(v/v)混合物中的溶液用氮脱气15分钟。加入Pd(Ph₃P)₄(104mg,0.09mmol),所得混合物在110°C加

热3小时。反应混合物冷却至rt和倾至水中(20mL)。混合物用EtOAc萃取(2x 20ml),经合并的有机萃取物在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压蒸发至干。残余物通过快速柱色谱法(0-70% EtOAc/己烷)纯化,提供4-(4-氟苯基)-6-硝基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯,是灰白色固体(331mg)。LCMS(方法I):rt 2.86分钟,m/z 303[M+H-Boc]⁺

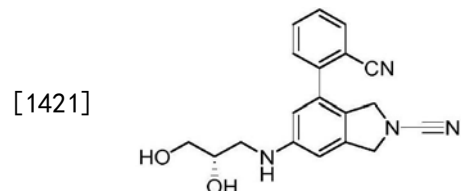
[1416] 步骤b.将4-(4-氟苯基)-6-硝基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(331mg,0.92mmol)和Pd/C(10%,33mg)在EtOH(10ml)中的混合物在rt在氢(气球)下搅拌18小时。反应混合物过滤通过C盐®垫,其随后用EtOH洗涤和减压蒸发滤液至干,提供6-氨基-4-(4-氟苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯,是黄色油状物(269mg,90%)。LCMS(方法I):rt 2.63分钟,m/z 329[M+H]⁺

[1417] 步骤c.将6-氨基-4-(4-氟苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(269mg,0.82mmol),AcOH(0.07ml),(R)-(+)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-甲醛(50%DCM,234mg,0.9mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (348mg,1.64mmol)的DCE(10ml)悬浮液在rt搅拌16小时。反应混合物倾至饱和 NaHCO_3 水溶液中(20ml)和用DCM萃取(2x 20ml)。经合并的萃取物在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压蒸发至干。粗制产品通过快速柱色谱法(0-25%EtOAc/己烷)纯化,提供(S)-6-(((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基)氨基)-4-(4-氟苯基)-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯,是黄色油状物(280mg,77%)。LCMS(方法I):rt 2.77分钟,m/z 443[M+H]⁺

[1418] 步骤e.将(S)-6-(((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基)氨基)-4-(4-氟苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(280mg,0.63mmol)的MeOH(1ml)和水(0.5ml)溶液用4M的HCl的1,4-二噁烷(4ml)溶液处理,所得混合物在rt搅拌2小时。混合物减压蒸发至干,提供(S)-3-(((7-(4-氟苯基)-异吲哚啉-5-基)氨基)丙烷-1,2-二醇)盐酸盐,是白色固体(157mg,100%)。LCMS(方法I):rt 0.30分钟,m/z 303[M+H]⁺

[1419] 步骤f.将(S)-3-(((7-(4-氟苯基)异吲哚啉-5-基)氨基)丙烷-1,2-二醇)盐酸盐(140mg,0.62mmol)和TEA(0.26ml)的DCM(5ml)溶液在氮下冷却至0°C。冷却的溶液用3.0M的溴化氰的DCM(0.19ml)溶液处理,所得悬浮液在0°C搅拌1小时。反应混合物在水(20ml)与DCM(20ml)间分配。收集DCM层,水相用DCM萃取(20ml)。经合并的有机萃取物在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压蒸发至干。粗制物用HPLC在Agilent Pursuit 5C18柱上纯化,用(35-60%)的MeCN/水+0.1%甲酸梯度洗脱,于254nm检测,提供(S)-6-(((2,3-二羟基丙基)氨基)-4-(4-氟苯基)异吲哚啉-2-腈,是灰色固体(75mg,37%)。LCMS(方法I):rt 1.37分钟,m/z 328[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δppm 7.43-7.41(m,2H),7.18-7.13(m,2H),6.62(m,1H),6.59-6.58(m,1H),4.74(m,2H),4.69(m,2H),3.86-3.80(m,1H),3.60-3.57(m,2H),3.33-3.29(m,1H),3.13-3.08(m,1H)。

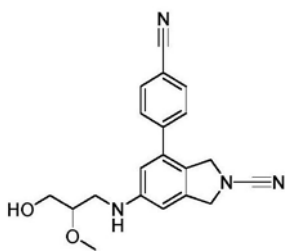
[1420] 实施例283(S)-4-(2-氰基苯基)-6-(((2,3-二羟基丙基)氨基)异吲哚啉-2-腈



[1422] 标题化合物用与实施例282描述类似的程序合成,在步骤a中用4-氰基苯基硼酸。LCMS:方法I,rt 0.48分钟,m/z 335[M+H]⁺。

[1423] 实施例284 4-(4-氰基苯基)-6-(((3-羟基-2-甲氧基丙基)氨基)异吲哚啉-2-腈

[1424]



[1425] 步骤a. 将6-氨基-4-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(在实施例23步骤a中制备, 640mg, 2.0mmol), 2,3-二甲氧基-3-氧代丙酸(680mg, 4.6mmol), HATU(935mg, 2.4mmol)和TEA(1.1ml)在DCM(60ml)中的混合物在rt搅拌24小时。减压蒸发反应混合物至干, 提供残余物, 其溶于EtOAc和用水、饱和NaHCO₃和盐水依次洗涤。有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和蒸发。残余物通过快速柱色谱法(20-100%EtOAc/己烷)纯化, 提供4-溴-6-(2,3-二甲氧基-3-氧代丙酰胺基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯, 是灰白色沫状物(850mg, 96%)。LCMS(方法I): rt 2.29分钟, m/z 387/389[M+H]⁺。

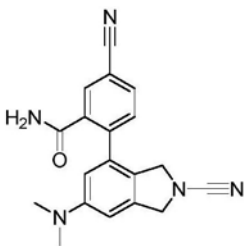
[1426] 步骤b. 将硼氢化锂(247mg, 11.2mmol)加入4-溴-6-(2,3-二甲氧基-3-氧代丙酰胺基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(800mg, 1.8mmol)的THF(22ml)溶液, 所得混合物在60℃加热1小时。混合物冷却至rt和通过加水、随后MeOH猝灭。反应混合物在EtOAc(10ml)与饱和NaHCO₃溶液(10ml)间分配。收集有机相, 用饱和NaHCO₃和盐水依次洗涤, 随后在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压蒸发至干, 提供残余物。粗制产品通过快速柱色谱法(40-100%EtOAc/己烷)纯化, 提供4-溴-6-((3-羟基-2-甲氧基丙基)氨基)-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯, 是白色固体(250mg, 34%)。LCMS(方法I): rt 2.55分钟, m/z 401/403[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 6.72(d, 1H), 6.46(d, 1H), 4.52-4.75(4s, 4H), 4.10(bs, 1H), 3.77(ABq, 2H), 3.55(五重峰, 1H), 3.49(s, 3H), 3.25(ABq, 2H), 1.88(bs, 1H), 1.54(d, 9H)。

[1427] 步骤c. 将4-溴-6-((3-羟基-2-甲氧基丙基)氨基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(250mg, 0.62mmol), 4-氰基苯基硼酸(100mg, 0.68mmol)和碳酸钾(200mg, 1.56mmol)在1,4-二噁烷和水(11ml)9:1(v/v)混合物中的混合物用氮脱气10分钟。加入Pd(PPh₃)₄(100mg, 0.09mmol), 所得混合物在回流下加热18小时。反应冷却至rt和用EtOAc稀释, 随后在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压蒸发至干。粗制产品通过快速柱色谱法(50-100%EtOAc/己烷)纯化, 提供4-(4-氰基苯基)-6-((3-羟基-2-甲氧基丙基)氨基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯, 是褐色油性胶状物(270mg, 100%)。LCMS(方法I): rt 2.40分钟, m/z 424[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.75(d, 1H), 7.71(d, 1H), 7.53(d, 2H), 6.55-6.65(m, 2H), 4.50-4.70(m, 4H), 3.80(ABq, 2H), 3.58(五重峰, 1H), 3.50(s, 3H), 3.35(ABq, 2H), 1.51(d, 9H)。

[1428] 步骤d和e以与实施例21步骤b和c相似的方式进行。LCMS(方法I): rt 0.59分钟, m/z 349[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.75(d, 2H), 7.48(d, 2H), 6.58(s, 1H), 6.56(s, 1H), 4.77(s, 2H), 4.70(s, 2H), 3.83(dd, 1H), 3.73(dd, 1H), 3.57(五重峰, 1H), 3.50(s, 3H), 3.42(dd, 1H), 3.28(dd, 1H)。

[1429] 实施例285 5-氰基-2-(2-氰基-6-(二甲基氨基)异吲哚啉-4-基)苯甲酰胺

[1430]



[1431] 步骤a. 将6-氨基-4-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(在实施例23步骤a中制备, 300mg, 0.96mmol), AcOH (0.14ml), 低聚甲醛 (60mg, 2.0mmol) 和NaBH(OAc)₃ (509mg, 2.4mmol) 的DCE (10ml) 悬浮液在rt搅拌16小时。反应混合物然后在80℃加热20小时。将额外批次的低聚甲醛 (30mg) 和NaBH(OAc)₃ (250mg) 加入反应, 所得混合物在80℃加热4小时。反应混合物冷却至rt, 倾至水中 (30ml) 和用DCM萃取 (2x × 30ml)。经合并的萃取物在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压蒸发至干。粗制产品通过快速柱色谱法 (0-20% EtOAc/己烷) 纯化, 提供4-溴-6-(二甲基氨基) 异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯, 是黄色固体 (406mg, 100%)。LCMS (方法I): rt 2.81分钟, m/z 341/343 [M+H]⁺

[1432] 步骤b. 将4-溴-6-(二甲基氨基) 异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (320mg, 0.96mmol), 二(频哪醇基) 二硼 (292mg, 1.15mmol) 和乙酸钾 (284mg, 2.9mmol) 在1,4-二噁烷 (5ml) 中的混合物用氮脱气10分钟。加入Pd(dppf)Cl₂ (73mg, 0.1mmol), 所得混合物在100℃加热18小时。混合物然后冷却至rt和过滤通过C盐®垫, 用EtOAc洗涤 (20ml)。蒸发滤液, 提供残余物, 将其通过快速柱色谱法 (0-20% EtOAc/己烷) 纯化, 提供6-(二甲基氨基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯, 是黄色固体 (299mg, 80%)。LCMS (方法I): rt 2.74分钟, m/z 389 [M+H]⁺

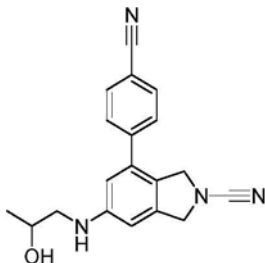
[1433] 步骤c. 在rt在氮下将TEA (1.7ml, 12.3mmol) 和HATU (3.7g, 9.8mmol) 依次加入2-溴-5-氰基苯甲酰胺 (CAS号1261670-21-6, 1.85g, 8.19mmol) 的THF (75mL) 溶液, 搅拌所得混合物2小时。将0.5M的氨的1,4-二噁烷 (82ml, 41mmol) 溶液加入反应, 获得粘稠悬浮液, 将其搅拌72小时。减压蒸发反应混合物至干, 提供残余物, 将其分散入水中 (50ml) 和用EtOAc (2 × 100ml) 和DCM (2x 100ml) 依次萃取。经合并的有机萃取物在Na₂SO₄上干燥, 过滤和蒸发至干减压。粗制产品通过快速柱色谱法 (20-100% EtOAc/己烷) 纯化, 提供固体, 其与Et₂O研磨 (2x 20ml), 提供2-溴-5-氰基苯甲酰胺, 是白色固体 (575mg, 31%)。LCMS (方法I): rt 0.87分钟, m/z 225/227 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.02 (brs, 1H), 7.93 (dd, J=2.0和0.3Hz, 1H), 7.91-7.87 (dd, J=8.3和0.3Hz, 1H), 7.82-7.79 (dd, J=8.3和2.0Hz, 1H), 7.78 (brs, 1H)。

[1434] 步骤d. 将2-溴-5-氰基苯甲酰胺 (189mg, 0.84mmol), 6-(二甲基氨基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (299mg, 0.77mmol) 和碳酸铯 (752mg, 2.31mmol) 在1,4-二噁烷和水 (5mL) (4:1-v/v) 混合物中的悬浮液用氮(鼓泡)脱气10分钟。将Pd(PPh₃)₄ (92mg, 0.08mmol) 加入脱气溶液, 所得混合物在回流下加热16小时。混合物然后冷却至rt和在水 (20mL) 与EtOAc (20mL) 间分配。收集有机相和用水洗涤 (20mL)。经合并的水相用EtOAc萃取 (20mL)。经合并的有机萃取物在Na₂SO₄上干燥, 过滤和蒸发, 提供残余物, 将其通过快速柱色谱法 (5-20% EtOAc/己烷) 纯化, 提供4-(2-氨基甲酰基-4-氰基苯基)-6-(二甲基氨基) 异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯, 是黄色固体 (260mg, 83%)。LCMS (方法I): rt 1.15分钟, m/z 407 [M+H]⁺

[1435] 步骤e和f以与实施例21步骤b和c相似的方式进行。LCMS(方法I):rt 0.55分钟,m/z 332[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CD₃OD+CDCl₃) δppm 7.96(m,1H),7.85-7.82(m,1H),7.51-7.49(m,1H),6.66-6.65(m,1H),6.63-6.62(m,1H),4.80(bs,2H),4.59(bs,2H),3.00(s,6H)。

[1436] 实施例286 4-(4-氰基苯基)-6-((2-羟基丙基)氨基)异吲哚啉-2-腈

[1437]



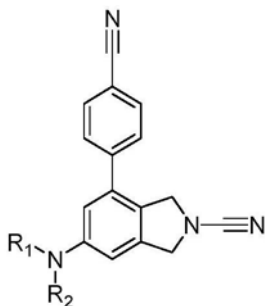
[1438] 步骤a.将氧化丙烯(0.05mL,0.71mmol)和LiClO₄(76mg,0.71mmol)依次加入6-氨基-4-(4-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(在实施例264步骤b中制备,200mg,0.59mmol)的二乙醚(5ml)溶液,和在rt搅拌反应混合物16小时。反应混合物用EtOAc稀释(30ml)和用水(30ml)和盐水(30ml)依次洗涤,随后在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压蒸发至干,提供残余物。粗制产品通过快速柱色谱法(0-70%EtOAc/己烷)纯化,提供4-(4-氰基苯基)-6-((2-羟基丙基)氨基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯,是黄色固体(84mg,36%)。LCMS(方法I):rt 2.52分钟,m/z 394[M+H]⁺

[1439] 步骤b.将4M的HCl的1,4-二噁烷(2ml)溶液加入4-(4-氰基苯基)-6-((2-羟基丙基)氨基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(84mg,0.21mmol)的1,4-二噁烷(2ml)溶液,所得溶液在rt搅拌4小时。减压蒸发混合物至干,提供4-(6-((2-羟基丙基)氨基)异吲哚啉-4-基)苄腈HCl,是灰白色固体(69mg,100%)。LCMS(方法I):rt 0.39分钟,m/z 294[M+H]⁺

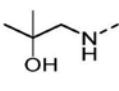
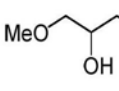
[1440] 步骤c以与实施例21最终步骤相似的方法进行。LCMS(方法I):rt 2.19分钟,m/z 319[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.91(m,2H),7.65(m,2H),6.61(m,2H),5.85(t,J=5.5Hz,1H),4.71(m,5H),3.80(m,1H),2.99(m,2H),1.11(d,J=6.0Hz,3H)。

[1441] 表26化合物以与实施例286类似的方式制备。

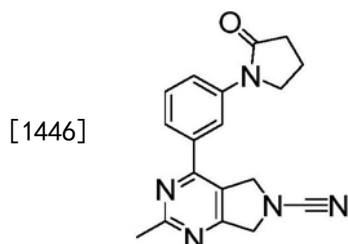
[1442]



[1443] 表26

| Ex | 名称 | R ₁ R ₂ NH- | 环氧化物 CAS 号 | LCM S 方法 | LCM S RT /min | MS ES+ |
|----------------------|---|---|---------------|-------------|---------------------|-----------|
| [1444] 实施例 287 | 4-(4-氰基苯基)-6-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)异吲哚啉-2-腈 |  | 558-30-5 | I | 2.2 | 333 |
| 实施例 288 | 4-(4-氰基苯基)-6-((2-羟基-3-甲氧基丙基)氨基)异吲哚啉-2-腈 |  | 930-37-0 | I | 2.21 | 349 |

[1445] 实施例289 2-甲基-4-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈



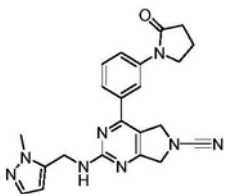
[1447] 步骤a. 在rt向搅拌的1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮(CAS号1185265-61-5;0.595g,2.07mmol)的1,4-二噁烷:水(9:1,10ml)溶液加入K₂CO₃(0.713g,5.17mmol)和6-Boc-2,4-二氯-5,7-二氢吡咯并[3,4-d]嘧啶(CAS号903129-71-5;0.500g,1.724mmol)。反应混合物脱气10分钟,随后加入PdCl₂(dppf)(0.126g,0.172mmol)。反应混合物在90℃加热4小时。所得反应混合物与通过等同方法以相同规模制备的三个其它批次合并。反应混合物冷却至rt和倾至水中(60ml)。所得混合物用EtOAc萃取(3x 30ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法(44%EtOAc/己烷)纯化,产生2-氯-4-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(1.300g,3.140mmol)。LCMS:方法A,2.306分钟,MS:ES+415.30。

[1448] 步骤b. 在rt向搅拌的2-氯-4-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.300g,0.724mmol)的甲苯:EtOH:水(1:1:1,8ml)溶液加入NaHCO₃(0.182g,2.168mmol)和甲基取代硼酸(CAS号13061-96-6;0.065g,1.086mmol)。反应混合物脱气10分钟,随后加入Pd(PPh₃)₄(0.083g,0.072mmol)。反应混合物在100℃加热16小时。所得混合物冷却至rt和倾至水中(30ml)。所得混合物用EtOAc萃取(3x 20ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(60%EtOAc/正己烷),产生2-甲基-4-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.130g,0.329mmol)。LCMS:方法A,1.919分钟,MS:ES+395.40。

[1449] 步骤c,d. 从上述中间体用与实施例1步骤d和e描述类似的程序合成标题化合物。LCMS:方法D,2.786分钟,MS:ES+320.15; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm:8.24(s,1H),7.75(d,J=8.0Hz,1H),7.69(d,J=7.6Hz,1H),7.54(t,J=16.0Hz,1H),5.12(s,2H),4.79(s,2H),3.89(t,J=6.8Hz,2H),2.67(s,3H),2.52(t,J=8.0Hz,2H),2.11-2.06(m,2H)

[1450] 实施例290 2-(((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)-4-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

[1451]

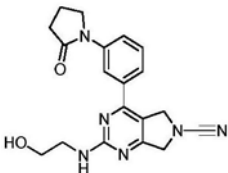


[1452] 步骤a. 在rt向2-氯-4-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(在实施例289步骤a中制备,0.450g,1.086mmol)和1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲胺(CAS号863548-52-1;0.180g,1.629mmol)在1,4-二噁烷(100ml)中的混合物加入 K_2CO_3 (0.450g,3.258mmol)。反应混合物脱气10分钟,随后加入 $Pd_2(dba)_3$ (0.099g,0.108mmol)和Xanthphos(0.062g,0.108mmol)。反应混合物在90℃加热16小时。所得混合物冷却至rt,倾至水中(20ml)和用EtOAc萃取(3x 30ml)。经合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法(3.2%MeOH/DCM)纯化,产生2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)-4-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.250g,0.511mmol)。LCMS:方法A,1.858分钟,MS:ES+490.41。

[1453] 步骤b,c. 从上述中间体用与实施例1步骤d和e描述类似的程序合成标题化合物。LCMS:方法D,2.927分钟,MS:ES+415.20; 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 8.17(br s,1H), 7.99-7.91(m,1H), 7.74(d,J=8.0Hz,1H), 7.60(d,J=7.6Hz,1H), 7.50(t,J=8.0Hz,1H), 7.24(d,J=1.6Hz,1H), 6.15(s,1H), 4.93(s,2H), 4.50-4.62(m,4H), 3.87(t,J=7.2Hz,2H), 3.81(s,3H), 2.51(t,J=8.0Hz,2H), 2.11-2.03(m,2H)。

[1454] 实施例2912-((2-羟基乙基)氨基)-4-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

[1455]

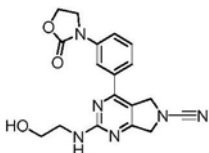


[1456] 步骤a. 在rt向2-氯-4-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(在实施例289步骤a中制备,0.450g,1.086mmol)的THF(2ml)溶液加入乙醇胺(2ml)。反应混合物在90℃加热1小时。反应混合物冷却至rt和倾至水中(10ml)。所得沉淀通过过滤收集和用正己烷洗涤(5ml)。所得固体与正戊烷研磨(3x 10ml)和在高真空下干燥,产生2-((2-羟基乙基)氨基)-4-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.160g,0.364mmol)。LCMS:方法A,1.150分钟,MS:ES+440.42。

[1457] 步骤b,c. 从上述中间体用与实施例1步骤d和e描述类似的程序合成标题化合物。LCMS:方法D,2.590分钟,MS:ES+365.15; 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm:8.19(br s,1H), 7.75(d,J=8.0Hz,1H), 7.63(br s,1H), 7.52(t,J=7.6Hz,1H), 7.32(br s,2H), 4.94(s,2H), 4.70(t,J=5.6Hz,1H), 4.62(s,2H), 3.90(t,J=7.2Hz,2H), 3.54-3.41(m,4H), 2.54(t,J=8.0Hz,2H), 2.13-2.05(m,2H)。

[1458] 实施例292 2-((2-羟基乙基)氨基)-4-(3-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

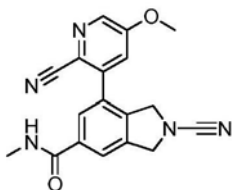
[1459]



[1460] 标题化合物用与实施例291描述类似的程序用中间体14合成。LCMS:方法D,2.617分钟,MS:ES+367.10; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 8.05 (br s, 1H), 7.69 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.34 (br s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.48 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.14 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 3.54 (br s, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H)

[1461] 实施例293 2-氰基-7-(2-氰基-5-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基异吲哚啉-5-甲酰胺

[1462]



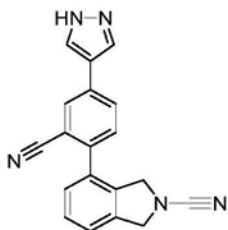
[1463] 步骤a. 以与实施例226步骤a相似的方法进行,用4-溴-6-(甲基氨基甲酰基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(在实施例240步骤a中制备),产生6-(甲基氨基甲酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯。LCMS:方法A,2.193分钟,MS:ES+403.56。

[1464] 步骤b. 在rt向搅拌的6-(甲基氨基甲酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.540g, 1.351mmol)的1,4-二噁烷:水(9:1, 5ml)溶液加入 K_2CO_3 (0.240g, 1.802mmol)和3-溴-5-甲氧基皮考啉腈(CAS号717843-46-4; 0.200g, 0.901mmol)。反应混合物脱气15分钟,随后加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.060g, 0.090mmol)。反应混合物在 100°C 加热2.5小时。反应混合物冷却至rt,倾至水中(30ml)和用EtOAc萃取(3x 10ml)。经合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速色谱法(3%MeOH/DCM)纯化,产生4-(2-氰基-5-甲氧基吡啶-3-基)-6-(甲基氨基甲酰基)-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.210g, 0.514mmol)。LCMS:方法A,2.024分钟,MS:ES+409.40。

[1465] 步骤c, d. 从上述中间体用与实施例1步骤d和e描述类似的程序合成标题化合物。LCMS:方法D,2.775分钟,MS:ES-332.10; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 8.59 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.53 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.81 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 3H)。

[1466] 实施例294 4-(2-氰基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)异吲哚啉-2-腈

[1467]



[1468] 步骤a. 在rt向搅拌的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(中间体2, 0.620g, 1.786mmol)的1,4-二噁烷:水(9:1, 6ml)溶液加入 K_2CO_3 (0.680g, 4.871mmol)和5-溴-2-碘苄腈(CAS号121554-10-7; 0.500g, 1.623mmol)。反应混合物脱气15分钟,随后加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.120g, 0.162mmol)。反应混合物在 80°C 加热6

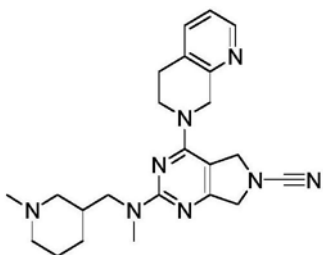
小时。所得反应混合物与通过等同方法以相同规模制备的另一批次合并。反应混合物冷却至rt和倾至水中(100ml)。所得混合物用EtOAc萃取(2x 70ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(6%EtOAc/正己烷),产生4-(4-溴-2-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.620g,1.56mmol)。LCMS:方法A,2.512分钟,MS:ES+343.38,345.38[M-56]。

[1469] 步骤b.在rt向搅拌的4-(4-溴-2-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.310g,0.778mmol)的DMF:水(9:1,5ml)溶液加入NaHCO₃(0.196g,2.336mmol)和吡唑-4-取代硼酸频哪醇酯(CAS号269410-08-4;0.302g,1.557mmol)。反应混合物脱气15分钟,随后加入PdCl₂(dppf)(0.060g,0.077mmol)。反应混合物在130℃加热3小时。反应混合物冷却至rt和倾至水中(80ml)。所得混合物用EtOAc萃取(3x 50ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法(40%EtOAc/己烷)纯化,产生4-(2-氰基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.130g,0.336mmol)。LCMS:方法A,2.067分钟,MS:ES+387.40

[1470] 步骤c,d.从上述中间体用与实施例1步骤d和e描述类似的程序合成标题化合物。LCMS:方法D,3.412分钟,MS:ES-310.10;¹H NMR(400MHz,DMSO)δ_{ppm} 13.08(s,1H),8.40(s,1H),8.23(s,1H),8.10(s,1H),7.98(d,J=8.0Hz,1H),7.58(d,J=8.0Hz,1H),7.49-7.36(m,3H),4.86(s,2H),4.73(s,2H)。

[1471] 实施例295 4-(5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)-2-(甲基((1-甲基哌啶-3-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈

[1472]



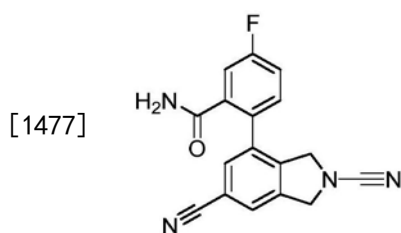
[1473] 步骤a.在0℃向搅拌的6-Boc-2,4-二氯-5,7-二氢吡咯并[3,4-d]嘧啶(CAS号903129-71-5;0.420g,1.448mmol)的MeCN(10ml)溶液加入TEA(0.40ml,2.86mmol)。在0℃搅拌反应混合物30分钟,随后加入5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶二盐酸盐(CAS号351038-62-5;0.300g,1.448mmol)。在rt搅拌反应混合物16小时。所得混合物倾至水中(50ml)和用EtOAc萃取(3x 30ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法(40%EtOAc/己烷)纯化,产生2-氯-4-(5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.350g,0.904mmol)。LCMS:方法A,1.866分钟,MS:ES+388.56。

[1474] 步骤b.在rt向2-氯-4-(5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.350g,0.904mmol)的NMP(5ml)溶液加入DIPEA(0.350g,2.713mmol)。在rt将N-甲基-1-(1-甲基哌啶-3-基)甲胺(CAS号639078-61-8;0.155g,1.084mmol)加入反应混合物。反应混合物在90℃加热16小时。所得反应混合物冷却至rt,倾至水中(30ml)和用EtOAc萃取(3x 25ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法(12%MeOH/DCM)纯化,产生4-(5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-

基)-2-(甲基((1-甲基哌啶-3-基)甲基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.160g,0.904mmol)。LCMS:方法A,1.442分钟,MS:ES+494.75。

[1475] 步骤c,d.从上述中间体用与实施例1步骤d和e描述类似的程序合成标题化合物。LCMS:方法D,2.919分钟,MS:ES+419.25;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.39(d,J=4.4Hz,1H),8.14(s,1H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.25-7.21(m,1H),4.93(s,2H),4.82(s,2H),4.43(s,2H),3.80(t,J=5.6Hz,2H),3.46(s,2H),3.05(s,3H),2.90(s,3H),2.50-2.33(m,4H),2.24-2.02(m,2H),1.70-1.51(m,5H)。

[1476] 实施例296 2-(2,6-二氰基异吲哚啉-4-基)-5-氟苯甲酰胺



[1478] 步骤a.在rt向搅拌的6-氨基甲酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(在实施例241步骤a中制备,1.298g,3.347mmol)的DMF:水(9:1,8ml)溶液加入K₂CO₃(0.769g,5.579mmol)和2-溴-5-氟苯甲酸甲酯(CAS号6942-39-8;0.650g,2.79mmol)。反应混合物脱气20分钟,随后加入PdCl₂(dppf)(0.203g,0.278mmol)。反应混合物在95℃加热4小时。反应混合物冷却至rt和倾至水中(100ml)。所得混合物用EtOAc萃取(3x 100ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(100ml),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。获得的残余物通过快速柱色谱法(2.3%MeOH/DCM)纯化,产生6-氨基甲酰基-4-(4-氟-2-(甲氧羰基)苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.605g,1.461mmol)。LCMS:方法A,1.959分钟,MS:ES+341.27[M-56]。

[1479] 步骤b.在0℃向6-氨基甲酰基-4-(4-氟-2-(甲氧羰基)苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.605g,1.461mmol)的DCM(7ml)溶液加入TEA(0.147g,1.461mmol)。在0℃搅拌反应混合物5分钟,随后加入TFAA(0.613g,2.92mmol)。在rt搅拌反应混合物8小时。所得反应混合物倾至水中(80ml)和用EtOAc萃取(3x 80ml)。经合并的有机相用盐水洗涤(100ml),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速色谱法(0.1%MeOH/DCM)纯化,产生6-氟基-4-(4-氟-2-(甲氧羰基)苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.455g,1.148mmol)。LCMS:方法A,2.458分钟,MS:ES+341.27[M-56]。

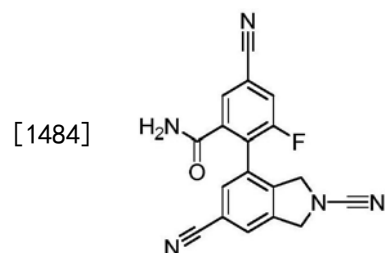
[1480] 步骤c.在rt向6-氟基-4-(4-氟-2-(甲氧羰基)苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.427g,1.078mmol)的THF:水(8:2,6ml)溶液加入LiOH·H₂O(0.135g,3.23mmol)。在rt搅拌反应混合物8小时。所得反应混合物用水稀释(30ml),用1M HCl酸化(50ml)和用EtOAc萃取(3x 60ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩,产生2-(2-(叔丁氧基羰基)-6-氟基异吲哚啉-4-基)-5-氟苯甲酸(0.372g,0.973mmol)。该物质直接用于后续步骤不加进一步纯化。LCMS:方法A,2.151分钟,MS:ES-381.38。

[1481] 步骤d.在rt向2-(2-(叔丁氧基羰基)-6-氟基异吲哚啉-4-基)-5-氟苯甲酸(0.357g,0.934mmol)的DMF(5ml)溶液加入EDC·HCl(0.358g,1.869mmol),HOBt(0.171g,1.121mmol)和DIPEA(0.364g,2.803mmol)。在rt搅拌反应混合物30分钟,随后加入NH₄Br(0.457g,4.67mmol)。在rt搅拌反应混合物7小时。所得反应混合物倾至饱和NaHCO₃溶液中

(60ml) 和用EtOAc萃取 (3x 80ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。残余物通过快速色谱法 (2.7%MeOH/DCM) 纯化, 产生4-(2-氨基甲酰基-4-氟苯基)-6-氰基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (0.235g, 0.616mmol)。LCMS: 方法A, 2.005分钟, MS: ES+326.27 [M-56]; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.83-7.79 (m, 2H), 7.52 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 4H), 4.69 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.48 (d, J=14.8Hz, 2H), 1.43 (d, J=15.2Hz, 9H)。

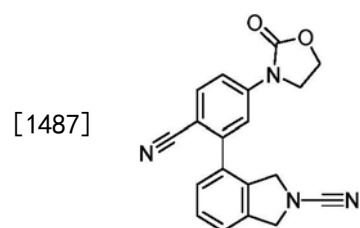
[1482] 步骤e, f. 从上述中间体用与实施例1步骤d和e描述类似的程序合成标题化合物。LCMS: 方法D, 2.943分钟, MS: ES-305.05; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.82 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47-7.36 (m, 4H), 4.89 (s, 2H), 4.68 (s, 2H)。

[1483] 实施例297 5-氰基-2-(2,6-二氰基异吲哚啉-4-基)-3-氟苯甲酰胺



[1485] 标题化合物用与实施例296描述类似的程序用2-溴-5-氰基-3-氟苯甲酸甲酯 (CAS号1807215-21-9) 合成。LCMS: 方法E, 3.346分钟, MS: ES-330.23; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.15 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.97-7.92 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.62 (s, 2H)。

[1486] 实施例298 4-(2-氰基-5-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯基)异吲哚啉-2-腈



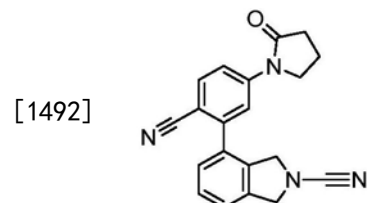
[1488] 步骤a. 在rt向搅拌的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (中间体2, 1.434g, 4.157mmol) 的1,4-二噁烷:水 (9:1, 10ml) 溶液加入K₂CO₃ (0.956g, 6.93mmol) 和2-溴-4-氯苄腈 (CAS号57381-49-4; 0.750g, 3.46mmol)。反应混合物脱气15分钟, 随后加入PdCl₂(dppf) (0.253g, 0.346mmol)。反应混合物在90°C加热2小时。所得反应混合物与通过等同方法以相同规模制备的另一批次合并。反应混合物冷却至rt和倾至水中 (100ml)。所得混合物用EtOAc萃取 (2x100ml)。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化 (49%EtOAc/正己烷), 产生4-(5-氯-2-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (1.600g, 4.52mmol)。LCMS: 方法A, 2.462分钟, MS: ES+299.20 [M-56]。

[1489] 步骤b. 在rt在微波管中向搅拌的4-(5-氯-2-氰基苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (0.500g, 1.412mmol) 的1,4-二噁烷 (10ml) 溶液加入K₂CO₃ (0.584g, 4.237mmol) 和1,3-噁唑烷-2-酮 (CAS号497-25-6; 0.246g, 2.82mmol)。反应混合物脱气20分钟, 随后加入Pd₂(dba)₃ (0.129g, 0.141mmol) 和Xanthphos (0.080g, 0.141mmol)。反应混合物在微波刺激下在120°C加热2小时。反应混合物冷却至rt和倾至水中 (100ml)。所得混合物用EtOAc萃取 (3x

100ml)。经合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法(43% EtOAc/己烷)纯化,产生4-(2-氰基-5-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.380g,0.938mmol)。LCMS:方法A,2.144分钟,MS:ES+350.20[M-56]。

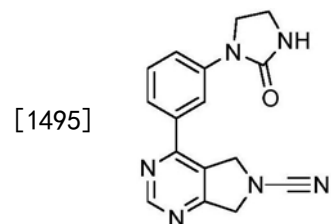
[1490] 步骤c,d.从上述中间体用与实施例1步骤d和e描述类似的程序合成标题化合物。LCMS:方法E,3.664分钟,MS:ES+331.22; ^1H NMR (400MHz,DMSO- d_6) δ_{ppm} 8.00 (d,J=8.8Hz,1H),7.84-7.89 (m,1H),7.68 (d,J=2.0Hz,1H),7.54-7.46 (m,2H),7.39 (d,J=7.2Hz,1H),4.90 (s,2H),4.73 (s,2H),4.49 (t,J=7.2Hz,2H),4.14 (t,J=8.4Hz,2H)。

[1491] 实施例299 4-(2-氰基-5-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)异吲哚啉-2-腈



[1493] 标题化合物用与实施例298描述类似的程序用2-吡咯烷酮(CAS号616-45-5)合成。LCMS:方法E,3.737分钟,MS:ES+329.22; ^1H NMR (400MHz,DMSO- d_6) δ_{ppm} 7.96 (t,J=9.2Hz,2H),7.82 (s,1H),7.53-7.45 (m,2H),7.38 (d,J=7.2Hz,1H),4.90 (s,2H),4.73 (s,2H),3.91 (t,J=6.8Hz,2H),2.56 (t,J=8.4Hz,2H),2.11-2.04 (m,2H)。

[1494] 实施例300 4-(3-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-腈



[1496] 步骤a以与实施例226步骤a相似的方法进行,用1-(3-溴苯基)咪唑烷-2-酮(CAS号14088-96-1),产生1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-咪唑烷-2-酮。LCMS:方法A,1.819分钟,MS:ES+289.28。

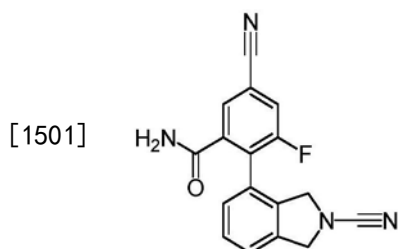
[1497] 步骤b.在rt向搅拌的1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)咪唑烷-2-酮(0.397g,1.378mmol)的1,4-二噁烷:水(9:1,10ml)溶液加入 K_2CO_3 (0.570g,4.135mmol)和6-Boc-2,4-二氯-5,7-二氢吡咯并[3,4-d]嘧啶(CAS号903129-71-5;0.400g,1.378mmol)。反应混合物脱气10分钟,随后加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.100g,0.137mmol)。所得反应混合物在80℃加热2小时。反应混合物冷却至rt和倾至水中(30ml)。所得混合物用EtOAc萃取(3x 25ml)。经合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(30%EtOAc/正己烷),产生2-氯-4-(3-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.350g,0.843mmol)。LCMS:方法A,2.043分钟,MS:ES+360.27[M-56]; ^1H NMR (400MHz,DMSO- d_6) δ_{ppm} 8.27 (s,1H),7.66 (t,J=8.0Hz,1H),7.60-7.50 (m,2H),7.11 (s,1H),4.90 (d,J=14.0Hz,2H),4.63 (d,J=8.4Hz,2H),3.92 (t,J=7.2Hz,2H),3.50-3.41 (m,2H),1.47 (s,9H)。

[1498] 步骤c.在rt向搅拌的2-氯-4-(3-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯

并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.325g,0.783mmol)的MeOH:DCM(1:1,15ml)溶液加入TEA(0.540ml,3.915mmol)、随后10%Pd/C(0.033g)。反应混合物在rt用H₂气体吹扫5小时。所得反应混合物过滤通过C盐床和用DCM:MeOH(1:1,30ml)洗涤。减压浓缩经合并的滤液。残余物通过快速柱色谱法纯化(40%EtOAc/正己烷),产生4-(3-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(0.220g,0.577mmol)。LCMS:方法A,1.739分钟,MS:ES+382.40。

[1499] 步骤d,e.从上述中间体用与实施例1步骤d和e描述类似的程序合成标题化合物。LCMS:方法D,2.495分钟,MS:ES+307.15;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 9.20(s,1H),8.21(s,1H),7.69(d,J=7.6Hz,1H),7.58-7.48(m,2H),7.11(s,1H),5.19(s,2H),4.86(s,2H),3.93(t,J=7.6Hz,2H),3.44(t,J=7.6Hz,2H)。

[1500] 实施例301 5-氰基-2-(2-氰基异吲哚啉-4-基)-3-氟苯甲酰胺



[1502] 步骤a.在rt将NBS(114.8g,645mmol)在1小时内分批加入搅拌的2-氨基-3-氟苯甲酸(100g,645mmol)的DCM(1000ml)橙/褐色悬浮液,所得混合物在rt搅拌2小时。然后过滤混合物,所得固体用DCM(2x 250ml)和水(3x 400ml)依次洗涤,随后在55℃减压干燥7小时,提供所希望的产品,是米白色固体(121.4g,80%)。LCMS(方法S):rt 2.93分钟,m/z 232/234[M-H]⁻; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.64(m,1H),7.52(dd,J=10.9,2.3Hz,1H)

[1503] 步骤b.将浓H₂SO₄(42ml,775mmol)在40分钟内滴加至搅拌的2-氨基-5-溴-3-氟苯甲酸(120.9g,517mmol)的MeOH(700ml)悬浮液,所得深褐色溶液在回流下加热18小时。混合物冷却至rt和减压蒸发至干,提供褐色油状固体,其在水(50ml)与EtOAc(800ml)间分配。两相混合物然后用饱和NaHCO₃水溶液处理(约1L)直至水相变得中性(pH7-8)。收集水相和用EtOAc萃取(800ml),经合并的有机萃取物在Na₂SO₄上干燥和减压蒸发至干,提供粗制产品,是褐色固体(116g)。将粗制固体悬浮于PE和EtOAc(400mL)的20:1(v/v)混合物中,搅拌所得混合物1小时,随后过滤。滤饼然后用PE洗涤(400ml)以除去任何残余原料和在rt减压干燥,提供所希望的产品,是浅棕褐色固体(96.6g,75%)。LCMS(方法L):rt 2.77分钟,m/z 248/250[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.67-7.64(dd,J=2.2,1.6Hz,1H),7.59-7.54(dd,J=11.9,2.3Hz,1H),6.71(bs,2H),3.83(s,3H)

[1504] 步骤c.向2-氨基-5-溴-3-氟苯甲酸甲酯(100g,400mmol)的DMF(1L)溶液加入氰化锌(II)(28g,240mmol),所得混合物用氮脱气20分钟。反应混合物用Pd(PPh₃)₄处理,在100℃在氮气氛围下加热6小时。在如LCMS所测完成反应之后,混合物冷却至rt和倾至水中(2L)。所得含水混合物用EtOAc萃取(3×1L)和经合并的有机物用盐水洗涤(500ml),随后减压蒸发至干,提供固体。粗制固体通过二氧化硅垫,用DCM洗脱(5L)。合并含有希望产品的级分和减压蒸发至干,提供粗制产品,是固体,其依次与己烷(200ml)和在己烷和Et₂O(2×130ml)的1:1(v/v)混合物中研磨。固体然后在rt减压干燥,提供所希望的产品,是淡色固体(44g,

56%)。LCMS (方法R) :rt 2.44分钟, m/z 195 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.95-7.91 (m, 1H), 7.81-7.75 (dd, J=11.5, 1.9Hz, 1H), 7.43 (bs, 2H), 3.84 (s, 3H)。

[1505] 步骤d. 将CuBr₂ (46.9g, 210mmol) 加入搅拌的2-氨基-5-氰基-3-氟苯甲酸甲酯 (31.4g, 162mmol) 的MeCN (550ml) 悬浮液, 提供深褐色悬浮液, 其在rt搅拌5分钟。然后在50分钟内将tBuNO₂ (25.6ml, 194mmol) 的MeCN (50ml) 溶液滴加至反应混合物 (引起温和的气体发生和温度从20升高至30°C), 所得黑色悬浮液在rt搅拌4小时。在如LCMS所测完成反应之后, 混合物用水稀释 (400ml), 引起形成粘稠沉淀。加入EtOAc (500ml), 提供两相混合物, 其在rt搅拌12小时。让混合物沉降, 收集水层和用EtOAc萃取 (2x 500ml)。经合并的有机层在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩至干, 提供固体 (41.4g)。该粗制固体溶于DCM (100ml) 和通过二氧化硅垫, 用DCM洗脱, 提供希望产品, 是灰白色固体 (37g, 88%)。LCMS (方法R) :rt 2.57分钟, m/z 258 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.27-8.22 (dd, J=8.5, 1.9Hz, 1H), 8.12-8.10 (dd, J=1.9, 1.2Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)。

[1506] 步骤e. 将TEA (126ml, 903mmol) 在5分钟内滴加至搅拌的4-溴异吲哚啉HCl (100g, 430mmol) 的THF (700ml) 悬浮液, 混合物冷却至10°C。冷却的混合物然后用二碳酸二叔丁酯 (122g, 559mmol) 的THF (300ml) 溶液在15分钟内处理, 同时保持温度低于20°C, 所得混合物在rt搅拌12小时。减压浓缩反应, 提供油状物, 其在EtOAc (600ml) 与水 (600ml) 间分配。收集水相和用EtOAc萃取 (2x 500ml), 和经合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压蒸发至干, 提供粗制产品, 是固体 (161g)。粗制固体在己烷制浆 (150ml), 过滤和所得固体用己烷洗涤 (60ml), 随后在rt减压干燥, 提供所希望的产品, 是固体 (95.7g, 75%)。LCMS (方法R) :rt 3.02分钟, m/z 242 (-tBu) / 198 (-Boc) [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.51-7.46 (dd, J=7.8, 0.6Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 4.73-4.63 (d, 2H), 4.56-4.47 (d, 2H), 1.50-1.42 (d, 9H)。

[1507] 步骤f. 将二(频哪醇基)二硼 (87.5g, 344mmol) 加入4-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (85.6g, 287mmol) 的1,4-二噁烷 (850ml) 溶液, 随后是乙酸钾 (56.2g, 574mmol), 所得混合物用氮脱气15分钟。将Pd (dppf) Cl₂ (21g, 28.7mmol) 加入反应烧瓶和所得混合物在100°C加热6小时。在如LCMS所测完成反应之后, 混合物冷却至rt和过滤通过C盐®垫, 用EtOAc洗涤 (2x 50ml)。减压蒸发滤液至干, 提供黑色油状残余物, 其溶于DCM和通过二氧化硅垫, 用DCM洗脱。随后减压除去溶剂, 提供固体, 其与己烷研磨 (200ml) 和在rt减压干燥, 提供所希望的产品, 是白色固体 (88g, 89%)。LCMS (方法R) :rt 3.36分钟, m/z 346, 290 (-tBu), 246 (-Boc) [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.62-7.54 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 4.70-4.62 (m, 2H), 4.60-4.53 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 9H), 1.33-1.27 (m, 12H)。

[1508] 步骤g. 将搅拌的2-溴-5-氰基-3-氟苯甲酸甲酯 (70g, 271mmol), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (中间体2, 103g, 298mmol) 和K₂CO₃ (75g, 542mmol) 在1,4-二噁烷和水9:1 (v/v) 混合物中的悬浮液 (1L) 用氮脱气20分钟。将Pd (dppf) Cl₂ (19.8g, 27mmol) 加入反应烧瓶, 和所得混合物用氮脱气20分钟。混合物然后在氮气氛围下在100°C加热6小时, 随后冷却至rt搅拌12小时。将水 (500ml) 加入反应, 形成粘稠悬浮液, 其过滤通过C盐®垫, 用EtOAc洗涤 (1L)。分离两相滤液, 水层用EtOAc萃取 (2x 800ml)。经合并的有机层用盐水洗涤 (500ml), 在Na₂SO₄上干燥和减压蒸发至干, 提供粗制产品, 是粘稠的褐色油状物 (180g)。粗制产品通过快速柱色谱法 (0-20% EtOAc/己烷) 纯化。合

并含有希望产品的级分和减压蒸发至干,提供油状物,其与MeCN研磨(500mL)为所希望的产品,是灰白色固体(87.8g,82%)。LCMS(方法R):rt 2.81分钟,m/z 397/341(-tBu)/297(-Boc) [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.32-8.24(m,1H),8.23-8.19(m,1H),7.47-7.34(m,2H),7.15-7.06(m,1H),4.74-4.63(m,2H),4.37-4.15(m,2H),3.60(s,3H),1.47-1.36(d,9H)。

[1509] 步骤h.向4-(4-氰基-2-氟-6-(甲氧羰基)苯基)-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(80g,202mmol)在THF和水1:1(v/v)混合物中的混浊溶液(800ml)一批加入LiOH·H₂O(8.64g,206mmol),在rt搅拌4.5小时。反应混合物用水稀释(400ml)和在20℃减压蒸发除去THF。剩余水溶液用己烷洗涤(3x 400ml)和通过仔细加入1M HCl水溶液酸化至pH 4-5。酸化的混合物用DCM萃取(3x 400ml)和经合并的有机萃取物在Na₂SO₄上干燥和减压蒸发至干,提供所希望的产品,是黄色沫状物(88.4g,100%)。LCMS(方法R):rt 2.61分钟,m/z 383/327(-tBu)/283(-Boc) [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.23-8.12(m,2H),7.46-7.33(m,2H),7.19-7.08(m,1H),4.72-4.63(m,2H),4.36-4.23(m,2H),1.48-1.36(d,9H)。

[1510] 步骤i.将TEA(56.3ml,404mmol)在15分钟内滴加至搅拌的2-(2-(叔丁氧羰基)异吲哚啉-4-基)-5-氰基-3-氟苯甲酸(78g,202mmol),HATU(92.2g,242mmol)和NH₄Cl(54g,1mol)的THF(880ml)黄色悬浮液,所得混合物在rt搅拌24小时。反应然后用水处理(1L),所得混合物用EtOAc萃取(1L)。有机层用饱和NaHCO₃水溶液洗涤(250ml),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压蒸发至干,提供黄色固体,其在Et₂O中研磨(700ml)。研磨的固体溶于DCM和通过快速柱色谱法纯化(0-80%EtOAc/己烷)。蒸发含有希望产品的级分,提供黄色沫状物,其从MeCN共沸(2x 100ml),提供所希望的产品,是淡黄色固体(68.6g,87%)。LCMS(方法R):rt 2.54分钟,m/z 382/326(-tBu)/282(-Boc) [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.11-8.02(m,1H),7.93-7.79(m,2H),7.54-7.44(m,1H),7.43-7.33(m,2H),7.21-7.11(m,1H),4.74-4.59(m,2H),4.52-4.21(m,2H),1.47-1.38(m,9H)。

[1511] 步骤j和k以与实施例21步骤b和c相似的方式进行。LCMS(方法K):rt 4.36分钟,m/z 307 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.10-8.03(dd,J=9.2,1.5Hz,1H),7.89(d,J=1.3Hz,1H),7.84(bs,1H),7.50(bs,1H),7.45-7.37(m,2H),7.22-7.17(dd,J=6.7,1.9Hz,1H),4.93-4.81(m,2H),4.66-4.58(m,1H),4.55-4.47(m,1H); ¹⁹F NMR(400MHz,DMSO-d₆,质子耦合) δppm:-111.25/-111.27。

[1512] 本发明化合物的生物学活性

[1513] 缩写:

[1514] TAMRA 羧基四甲基若丹明

[1515] PCR 聚合酶链反应

[1516] PBS 磷酸缓冲盐水

[1517] EDTA 乙二胺四乙酸

[1518] Tris 2-氨基-2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇

[1519] NP40 Nonidet P-40,辛基苯氧基聚乙氧基乙醇

[1520] BSA 牛血清白蛋白

[1521] 体外USP7抑制测试

[1522] USP7的表达和纯化

[1523] 将USP7构建体PCR放大和克隆为pFLAG-CMV-6a载体(Sigma-Aldrich),具有N-端FLAG标签。根据生产商的说明使用TransIT-LT1转染剂(Mirus),用FLAG-USP7转染HEK293T细胞。在转染之后40小时收获细胞。细胞用PBS洗涤一次并刮拭于裂解缓冲剂中(50mM Tris,pH 7.5,150mM NaCl,3mM EDTA,0.5%NP40,10%甘油,5mM β -巯基乙醇,蛋白酶抑制剂(complete mini,Roche)和磷酸酶抑制剂(PhosSTOP mini,Roche)。裂解物在冰上温育30分钟,在4°C于4000rpm离心10分钟。将可溶的上清液加入在低盐缓冲剂(20mM Tris,pH 7.5,150mM NaCl,0.5mM EDTA,5mM β -巯基乙醇)中平衡的FLAG亲和力树脂(EZview Rad ANTI-FLAG M2亲和力凝胶,Sigma-Aldrich)并且于4°C旋转温育3小时。树脂于2000rpm旋转2分钟,除去上清液。将树脂用低盐缓冲剂和蛋白酶抑制剂(complete mini,Roche)和磷酸酶抑制剂(PhosSTOP mini,Roche)洗涤2次,和用高盐缓冲剂(20mM Tris,pH 7.5,500mM NaCl,0.5mM EDTA,5mM β -巯基乙醇,蛋白酶抑制剂(complete mini,Roche)和磷酸酶抑制剂(PhosSTOP mini,Roche)洗涤1次。为了洗脱结合的USP7,将洗脱缓冲剂(10mM Tris,pH 7.5,150mM NaCl,0.5mM EDTA,10%甘油,0.5%NP40,5mM β -巯基乙醇,0.15mg/ml 3X FLAG肽(Sigma-Aldrich))加入树脂和于4°C旋转温育2.5小时。将树脂于4000rpm离心30秒,移除含有纯化的FLAG-USP7的上清液和在-80°C储存。

[1524] USP7生物化学动力学测试

[1525] 在黑色384孔板(小体积,Greiner 784076)中以21 μ l的最终反应体积重复进行反应。将USP7稀释于反应缓冲剂(20mM Tris,pH 7.5,100mM NaCl,0.05%吐温20,0.5mg/ml BSA,5mM β -巯基乙醇),相当于0,0.0005,0.001,0.0025和0.005 μ l/孔。优化缓冲液的最佳温度,pH,还原剂,盐,温育时间和洗涤剂。通过加入作为荧光偏振底物的50nM的TAMRA标记的肽引发反应,所述肽经由异肽键连接至泛素。反应在室温下温育和每2分钟读取,持续120分钟。读数在Pherastar Plus (BMG Labtech)上进行。激发 λ 为540nm;发射 λ 为590nm。

[1526] USP7生物化学IC₅₀测试

[1527] 在96孔聚丙烯V底型板(Greiner#651201)中,以最终浓度的21倍(对于100 μ M的最终浓度为2100 μ M)在50%DMSO中制备稀释板。典型8点稀释系列将是100,30,10,3,1,0.3,0.1,0.03 μ M(最终)。在黑色384孔板(小体积,Greiner 784076)中以21 μ l的最终反应体积重复进行反应。将1 μ l的50%DMSO或稀释化合物加入板中。将USP7稀释于反应缓冲剂(20mM Tris,pH 7.5,100mM NaCl,0.05%吐温20,0.5mg/ml BSA,5mM β -巯基乙醇)中,相当于0.0025 μ l/孔,和将10 μ l的稀释USP7加入化合物。将酶和化合物在室温温育30分钟。加入作为荧光偏振底物的50nM的TAMRA标记的肽引发反应,所述肽经由异肽键连接至泛素。在加入底物之后立即和在室温下温育2小时之后读取反应。读数在Pherastar Plus (BMG Labtech)上进行。激发 λ 为540nm;发射 λ 为590nm。

[1528] 在USP7生物化学IC₅₀测试中示范性化合物的活性

[1529] 范围:

[1530] A<1 μ M;

[1531] 1 μ M<B<10 μ M;

[1532] 10 μ M<C<30 μ M;

[1533] 30 μ M<C<100 μ M;

[1534]

| 实施例 | IC50 范围 |
|-----|---------|
| 1 | B |
| 2 | B |
| 3 | B |
| 4 | B |
| 5 | A |
| 6 | B |
| 7 | B |
| 8 | B |
| 9 | B |
| 10 | B |
| 11 | B |
| 12 | B |
| 13 | B |
| 14 | D |
| 15 | C |
| 16 | B |
| 17 | B |
| 18 | B |
| 19 | B |
| 20 | B |
| 21 | B |
| 22 | B |
| 23 | D |
| 24 | B |
| 25 | A |
| 26 | A |
| 27 | A |
| 28 | A |
| 29 | A |
| 30 | B |
| 31 | B |
| 32 | A |
| 33 | A |
| 34 | B |
| 35 | A |
| 36 | A |
| 37 | A |

| | |
|----|---|
| 38 | A |
| 39 | B |
| 40 | B |
| 41 | B |
| 42 | A |
| 43 | D |
| 44 | A |
| 45 | B |
| 46 | B |
| 47 | A |
| 48 | A |
| 49 | A |
| 50 | A |
| 51 | B |
| 52 | A |
| 53 | A |
| 54 | A |
| 55 | A |
| 56 | B |
| 57 | B |
| 58 | B |
| 59 | B |
| 60 | A |
| 61 | B |
| 62 | A |
| 63 | B |
| 64 | A |
| 65 | B |
| 66 | B |
| 67 | B |
| 68 | B |
| 69 | B |
| 70 | B |
| 71 | B |
| 72 | A |
| 73 | B |
| 74 | B |
| 75 | B |

| | |
|-----|---|
| 76 | B |
| 77 | B |
| 78 | B |
| 79 | B |
| 80 | B |
| 81 | B |
| 82 | B |
| 83 | C |
| 84 | C |
| 85 | B |
| 86 | B |
| 87 | B |
| 88 | C |
| 89 | B |
| 90 | B |
| 91 | B |
| 92 | B |
| 93 | B |
| 94 | B |
| 95 | C |
| 96 | B |
| 97 | C |
| 98 | B |
| 99 | C |
| 100 | B |
| 101 | C |
| 102 | B |
| 103 | C |
| 104 | B |
| 105 | B |
| 106 | B |
| 107 | C |
| 108 | B |
| 109 | B |
| 110 | B |
| 111 | B |
| 112 | B |
| 113 | B |

[1535]

| | |
|-----|---|
| 114 | B |
| 115 | C |
| 116 | B |
| 117 | B |
| 118 | B |
| 119 | B |
| 120 | B |
| 121 | C |
| 122 | B |
| 123 | C |
| 124 | B |
| 125 | B |
| 126 | B |
| 127 | B |
| 128 | B |
| 129 | C |
| 130 | C |
| 131 | C |
| 132 | C |
| 133 | C |
| 134 | C |
| 135 | B |
| 136 | D |
| 137 | B |
| 138 | B |
| 139 | B |
| 140 | B |
| 141 | B |
| 142 | B |
| 143 | C |
| 144 | C |
| 145 | B |
| 146 | A |
| 147 | B |
| 148 | C |
| 149 | C |
| 150 | D |
| 151 | B |
| 152 | B |

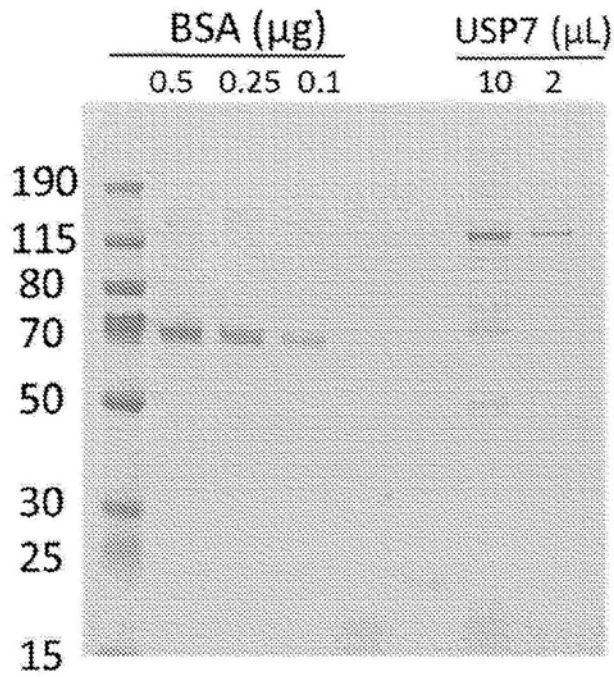
| | |
|-----|---|
| 153 | A |
| 154 | B |
| 155 | C |
| 156 | B |
| 157 | B |
| 158 | B |
| 159 | B |
| 160 | B |
| 161 | B |
| 162 | B |
| 163 | B |
| 164 | B |
| 165 | B |
| 166 | B |
| 167 | B |
| 168 | B |
| 169 | B |
| 170 | B |
| 171 | B |
| 172 | B |
| 173 | C |
| 174 | B |
| 175 | B |
| 176 | B |
| 177 | B |
| 178 | B |
| 179 | B |
| 180 | B |
| 181 | B |
| 182 | B |
| 183 | B |
| 184 | B |
| 185 | C |
| 186 | B |
| 187 | B |
| 188 | B |
| 189 | C |
| 190 | B |
| 191 | B |

| | |
|-----|---|
| 192 | B |
| 193 | B |
| 194 | B |
| 195 | B |
| 196 | B |
| 197 | B |
| 198 | B |
| 199 | B |
| 200 | B |
| 201 | B |
| 202 | B |
| 203 | B |
| 204 | B |
| 205 | B |
| 206 | B |
| 207 | C |
| 208 | C |
| 209 | B |
| 210 | B |
| 211 | A |
| 212 | B |
| 213 | B |
| 214 | B |
| 215 | B |
| 216 | B |
| 217 | B |
| 218 | B |
| 219 | B |
| 220 | B |
| 221 | A |
| 222 | B |
| 223 | B |
| 224 | B |
| 225 | B |
| 226 | B |
| 227 | A |
| 228 | B |
| 229 | B |
| 230 | A |

| | |
|-----|---|
| 231 | B |
| 232 | B |
| 233 | B |
| 234 | B |
| 235 | B |
| 236 | B |
| 237 | B |
| 238 | B |
| 239 | B |
| 240 | A |
| 241 | B |
| 242 | B |
| 243 | B |
| 244 | B |
| 245 | B |
| 246 | B |
| 247 | B |
| 248 | A |
| 249 | B |
| 250 | B |
| 251 | B |
| 252 | B |
| 253 | B |
| 254 | B |
| 255 | B |
| 256 | B |
| 257 | B |
| 258 | C |
| 259 | B |
| 260 | B |
| 261 | B |
| 262 | B |
| 263 | B |
| 264 | B |
| 265 | B |
| 266 | B |
| 267 | A |
| 268 | C |
| 269 | B |

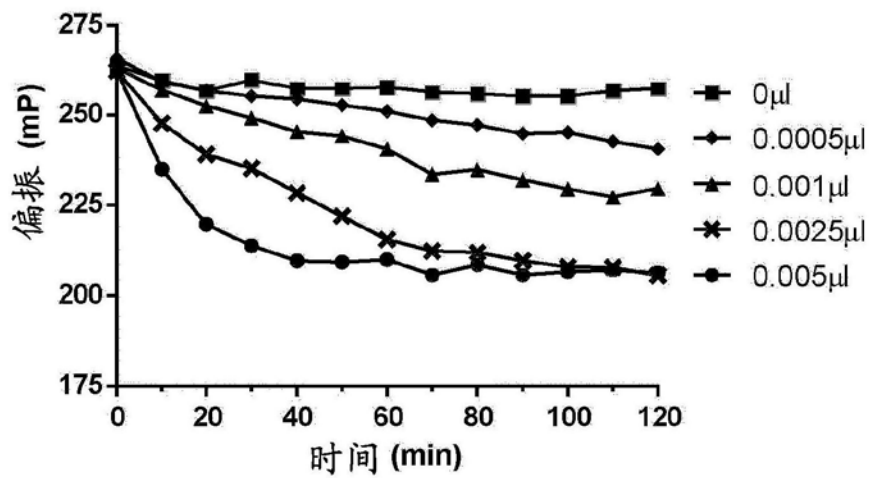
[1536]

| | |
|-----|---|
| 270 | A |
| 271 | B |
| 272 | B |
| 273 | B |
| 274 | B |
| 275 | A |
| 276 | B |
| 277 | B |
| 278 | B |
| 279 | B |
| 280 | B |
| 281 | B |
| 282 | B |
| 283 | A |
| 284 | B |
| 285 | B |
| 286 | B |
| 287 | B |
| 288 | B |
| 289 | B |
| 290 | B |
| 291 | A |
| 292 | A |
| 293 | B |
| 294 | B |
| 295 | B |
| 296 | B |
| 297 | B |
| 298 | B |
| 299 | B |
| 300 | B |
| 301 | B |



从哺乳动物细胞表达和纯化 FLAG-USP7

图1



USP7 测试，用于用异肽键连接的底物进行化合物的高通量筛选

图2