202400580

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202400580 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：112115676 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 04 月 27 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/14 (2006.01)* *C07D471/08 (2006.01)*
C07D413/14 (2006.01) *C07D471/04 (2006.01)*
A61K31/506 (2006.01) *A61K31/55 (2006.01)*
A61K31/551 (2006.01) *A61K31/5377 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01) *A61P37/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/04/28 美國 63/336,104

(71)申請人：美商西建公司 (美國) CELGENE CORPORATION (US)
美國
美商必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：黃 德華 HUANG, DEHUA (US)；亞歷山德 馬修 大衛 ALEXANDER, MATTHEW DAVID (US)；懷特菲爾德 布蘭頓 韋德 WHITEFIELD, BRANDON WADE (US)；舒納托納 亨特 保羅 SHUNATONA, HUNTER PAUL (US)；多德 狄恩波 S DODD, DHARMPAL S. (US)；莫天森 黛博拉 S MORTENSEN, DEBORAH S. (US)；米塞奧 朱莉安娜 MISEO, GIULIANNA (US)；霍姆伯格 道格拉斯 娜塔莉雅 HOLMBERG-DOUGLAS, NATALIE (US)；羅德茲 傑伊斯 RHODES, JAYCE (US)；格里芬 珍妮佛 GRIFFIN, JENNIFER (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 338 頁

(54)名稱

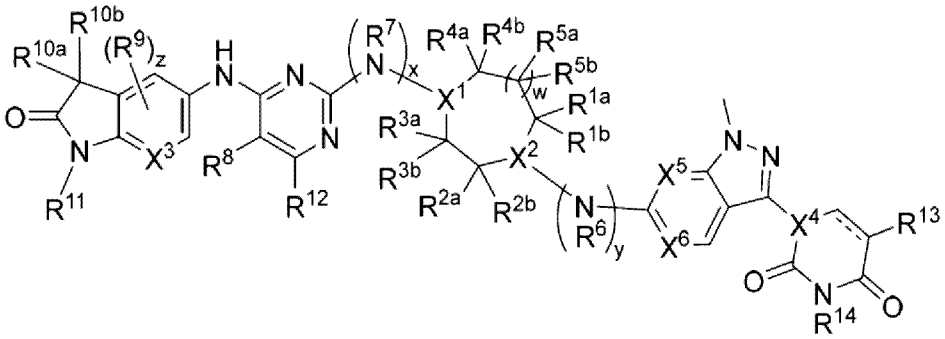
作為配體導向降解劑之 BCL6 調節劑

(57)摘要

本文中提供用於調節 BCL6 之化合物及其組合物。在一些實施例中，提供用於治療癌症或自體免疫疾病之化合物及組合物。

Provided herein are compounds and compositions thereof for modulating BCL6. In some embodiments, the compounds and compositions are provided for treatment of cancer or an autoimmune disease.

特徵化學式：



(IA)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

作為配體導向降解劑之BCL6調節劑

【英文發明名稱】

MODULATORS OF BCL6 AS LIGAND DIRECTED DEGRADERS

【中文】

本文中提供用於調節BCL6之化合物及其組合物。在一些實施例中，提供用於治療癌症或自體免疫疾病之化合物及組合物。

【英文】

Provided herein are compounds and compositions thereof for modulating BCL6. In some embodiments, the compounds and compositions are provided for treatment of cancer or an autoimmune disease.

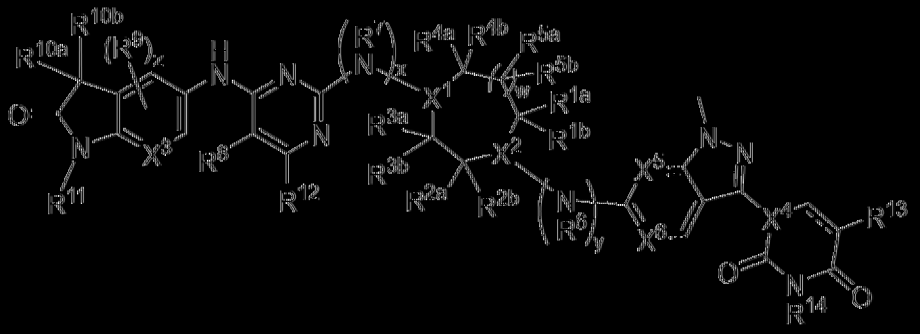
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(IA)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為配體導向降解劑之BCL6調節劑

【英文發明名稱】

MODULATORS OF BCL6 AS LIGAND DIRECTED DEGRADERS

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於化合物、組合物及其製備方法，以及該等化合物及組合物用於治療癌症或自體免疫疾病之用途。

【先前技術】

【0002】 BCL6 (B細胞淋巴瘤6)係BTB/POZ-鋅指家族之成員，其含有N端BTB/POZ域及C端處之鋅指。作為T濾泡輔助(Tfh)細胞之轉錄因子，BCL6係原生B細胞之生發中心(GC)形成且因此抗體親和力成熟所需的。最初發現BCL6係瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)中之致癌基因且其作用已涉及多種類型之疾病，包括B-急性淋巴母細胞性白血病、慢性骨髓白血病、乳癌及非小細胞肺癌(NSCLC) (Cardenas等人, *Clin Cancer Res* **2017**, *23*, 885-893)。N端BTB/POZ域結合於且募集共抑制因子分子，諸如SMRT、NCOR1及BCOR，從而形成I類及II類組蛋白脫乙醯基酶複合物，且C端鋅指結合於特異性DNA識別序列(Yang等人, *Cell Dev. Biol.* **2019**, *7*, 272)。在與其目標基因結合且形成複合物之後，BCL6降低其目標，包括若干種重要的腫瘤抑制物之RNA表現。在諸如非霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma；NHL)之惡性腫瘤中常見的BCL6之過表現引起細胞週期及DNA修復檢查點蛋白質之異位抑制，從而引起不受限制的細胞增殖及腫瘤發生。

【0003】 已知GC反應會引起病原性自體抗體之產生增加，從而引起若干疾病，表明用於抑制或降解BCL6之方法具有潛在治療適用性。BCL6 BTB/POZ域及共抑制因子之共晶體結構之結構表徵表明，結合係在由BCL6 BTB/POZ同源二聚體之間的界面形成的側溝處發生(Melnick等人, *Mol. Cell Biol.* **2002**, *22*, 1804-1818；Ghetu等人, *Mol. Cell.* **2008**, *29*, 384-391)。此後，已研究結合於此部位之特異性配體，意圖利用針對側溝之結合親和力使BCL6成為可被藥物靶向之目標。

【0004】 蛋白質降解係維持細胞恆定之高度調節及必需的過程。受損、錯誤摺疊或過量蛋白質之選擇性鑑別及移除係經由泛蛋白-蛋白酶體途徑(UPP)實現。UPP對於幾乎所有細胞過程之調節係重要的。蛋白質之泛蛋白化係藉由E3泛蛋白連接酶實現，該E3泛蛋白連接酶結合於蛋白質且向蛋白質中添加泛蛋白分子，由此對用於蛋白酶體降解之蛋白質進行標記。

【0005】 將UPP用於治療用途已受到廣泛關注(Zhou等人, *Mol. Cell* **2000**, 6, 751-756)。一種有前景的療法使用蛋白水解靶向嵌合體，通常稱為PROTAC，以實現藉由蛋白質降解來移除非吾人所樂見的蛋白質(Scheepstra等人, *Comp. Struct. Biotech. J.* **2019**, *17*, 160-176)。PROTAC係配體引導之降解劑，其使待降解之E3連接酶及目標蛋白質彙集在一起。此等二價分子通常由經由連接子部分連接至結合於目標蛋白質之小分子之E3連接酶配體組成。PROTAC針對目標蛋白質以適當距離及定向來安置E3連接酶，從而使目標蛋白質發生泛蛋白化。接著，泛蛋白化之目標蛋白質被蛋白酶體識別，從而發生降解。

【0006】 因此，在一個態樣中，本文中提供靶向BCL6以進行降解

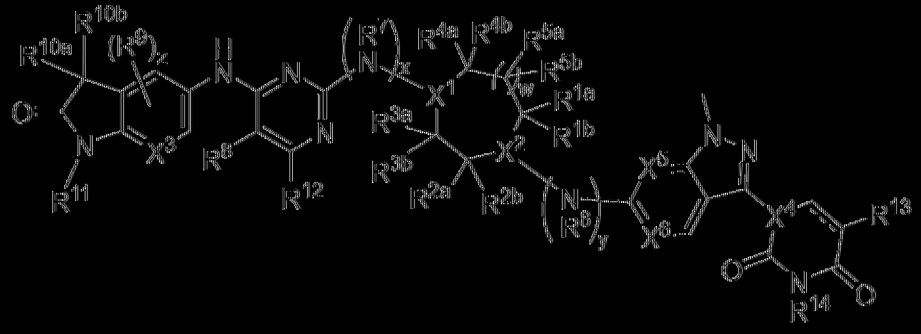
之化合物。

【發明內容】

【0007】 在某些實施例中，本文中描述用於調節BCL6之化合物及其組合物。在各種實施例中，該等化合物及其組合物可用於治療癌症。

【0008】 參考實施方式及實例可更全面地理解本發明之實施例，該等實例意欲舉例說明非限制性實施例。

【0009】 實施例1. 一種式(IA)之化合物：



(IA)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1及X^2各自獨立地為N或CH，限制條件為X^1及X^2中之至少一者係N；

R^{1a}及R^{1b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_6烷基；

R^{2a}及R^{2b}各自獨立地為H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-OH、鹵基、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6烷基-OH，

或R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子共同形成螺C_3-C_5環烷基，

或R^{2a}及R^{2b}共同形成側氧基(oxo)；

或R^{1a}及R^{2a}共同形成橋聯C_2-C_3伸烷基；

R^{3a}及R^{3b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_6烷基；

R^{4a}及R^{4b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_6烷基，

或R^{4a}及R^{4b}與其所連接之碳原子共同形成螺C_3-C_5環烷基；

R^{5a}及R^{5b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_6烷基；

w係0或1；

R^6係H或C_1-C_6烷基；

R^7係H或C_1-C_6烷基；

x及y各自獨立地為0或1，限制條件為x及y不皆為1；

R^8係Cl或-CN；

R^9係F；

X^3係N或CH；

z係0或1；

R^{10a}及R^{10b}各自獨立地為H或鹵基；

R^{11}係H、C_1-C_6烷基、-(C_1-C_6伸烷基)-(5至6員雜環基)、-(C_1-C_6伸烷基)-O(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷基-OH或-(C_1-C_6伸烷基)-NH(C_1-C_6烷基)，

其中該雜環基含有1-3個選自N、O及S之雜原子；

R^{12}係H、鹵基或C_1-C_6烷基；

R^{13}係H或鹵基；

R^{14}係H或C_1-C_6烷基；

X^4係N或CR^{15}；

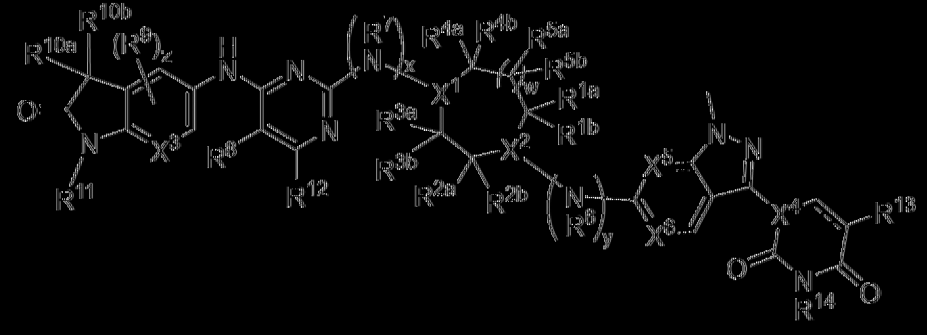
R^{15}係H或C_1-C_6烷基；

X^5及X^6各自獨立地為N或CH；及

═══係單鍵或雙鍵；

其中該化合物中之一或多個氫原子視情況由氘置換。

[0010] 實施例2. 如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中化合物具有式(I)：



(I)

其中：

X^1及X^2各自獨立地為N或CH，限制條件為X^1及X^2中之至少一者係N；

R^{1a}及R^{1b}各自獨立地為H、鹵素或C_1-C_6烷基；

R^{2a}及R^{2b}各自獨立地為H、C_1-C_6烷基、-OH、鹵素或C_1-C_6烷基-OH，

或R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子共同形成螺C_3-C_5環烷基，

或R^{2a}及R^{2b}共同形成側氧基；

或R^{1a}及R^{2a}共同形成稠聯C_2-C_3伸烷基；

R^{3a}及R^{3b}各自獨立地為H、鹵素或C_1-C_6烷基；

R^{4a}及R^{4b}各自獨立地為H、鹵素或C_1-C_6烷基，

或R^{4a}及R^{4b}與其所連接之碳原子共同形成螺C_3-C_5環烷基；

R^{5a}及R^{5b}各自獨立地為H、鹵素或C_1-C_6烷基；

w係0或1；

R^6係H或C_1-C_6烷基；

R^7係H或C_1-C_6烷基；

x及y各自獨立地為0或1，限制條件為x及y不皆為1；

R^8係Cl或-CN；

R^9係F；

X^3係N或CH；

z係0或1；

R^{10a}及R^{10b}各自獨立地為H或鹵基；

R^{11}係H、C_1-C_6烷基、-(C_1-C_6伸烷基)-(5至6員雜環基)、-(C_1-C_6伸烷基)-O(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷基-OH或-(C_1-C_6伸烷基)-NH(C_1-C_6烷基)，

其中該雜環基含有1-3個選自N、O及S之雜原子；

R^{12}係H、鹵基或C_1-C_6烷基；

R^{13}係H或鹵基；

R^{14}係H或C_1-C_6烷基；

X^4係N或CR^{15}；

R^{15}係H或C_1-C_6烷基；

X^5及X^6各自獨立地為N或CH；及

===係單鍵或雙鍵；

其中該化合物中之一或多個氫原子視情況由氘置換。

【0011】 實施例3. 如實施例1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1係CH且X^2係N；或X^1係N且X^2係CH。

【0012】 實施例4. 如實施例1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1及X^2各自為N。

【0013】 實施例5. 如實施例1-4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{1a}及R^{1b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_3烷基。

【0014】 實施例6. 如實施例1-5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{2a}及R^{2b}各自獨立地為H、C_1-C_3烷基、-OH、鹵基或C_1-C_3烷基-OH，

或R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子共同形成螺C_3-C_4環烷基，

或R^{2a}及R^{2b}共同形成側氧基。

【0015】 實施例7. 如實施例1-6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{3a}及R^{3b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_3烷基。

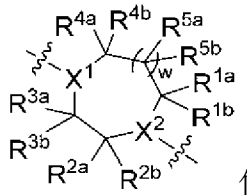
【0016】 實施例8. 如實施例1-7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

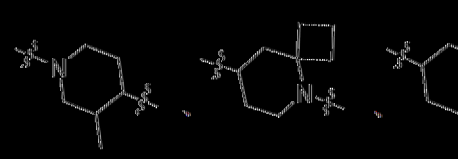
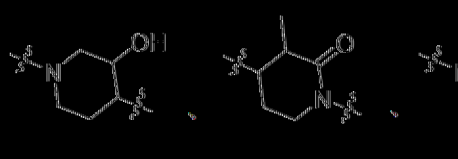
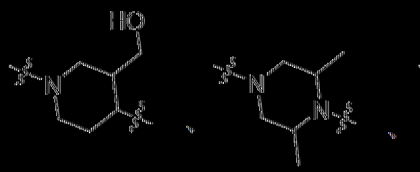
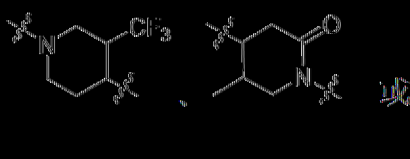
R^{4a}及R^{4b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_3烷基，

或R^{4a}及R^{4b}與其所連接之碳原子共同形成螺C_3-C_4環烷基。

【0017】 實施例9. 如實施例8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{5a}及R^{5b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_3烷基。

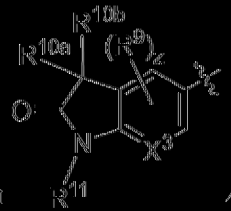
【0018】 實施例10. 如實施例1-9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  係：

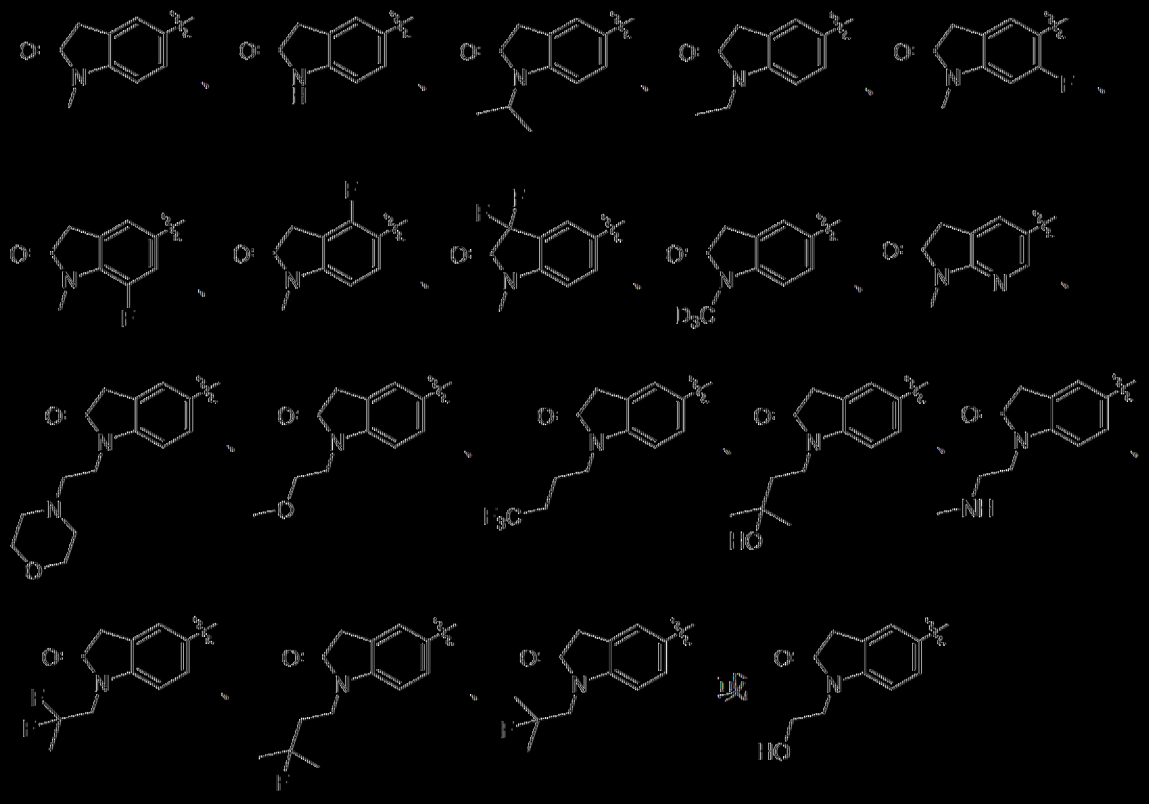

、
、
、
、
、
、 
、
、
、
、
、
、 
、
、
、
、
、
、 
、
或
。

〔0019〕實施例11. 如實施例1-10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

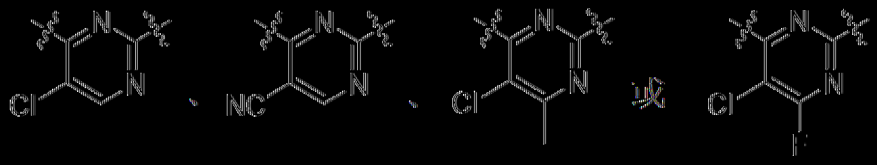
R^{11}係H、C_1-C_3烷基、-(C_1-C_3伸烷基)-(6員雜環基)、-(C_1-C_3伸烷基)-O(C_1-C_3烷基)、C_1-C_5鹵烷基、C_1-C_5烷基-OH或-(C_1-C_3伸烷基)-NH(C_1-C_3烷基)，

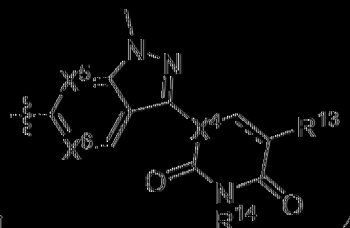
其中該雜環基含有1-2個選自N及O之雜原子。

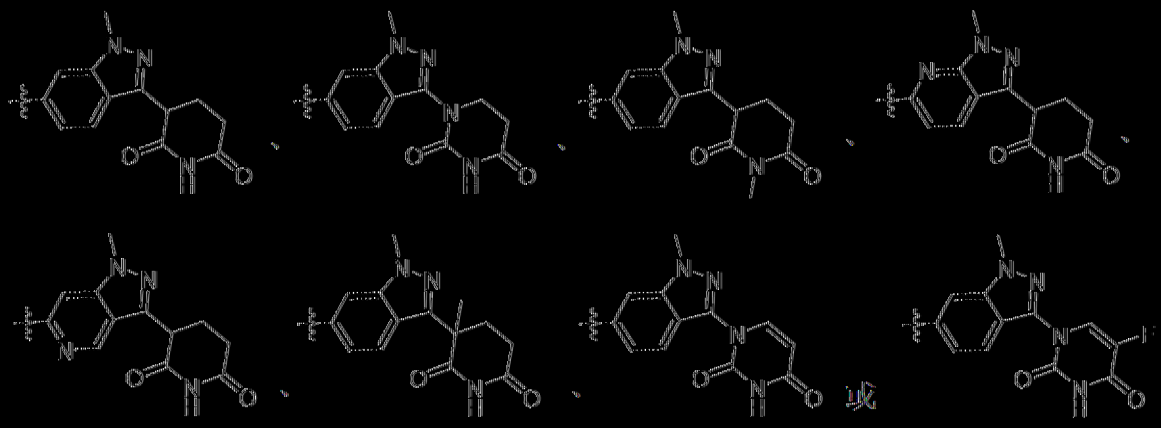
〔0020〕實施例12. 如實施例1-11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  係：



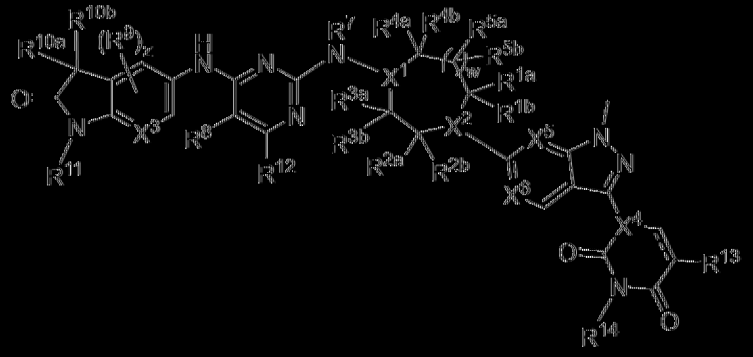
[0021] 實施例13. 如技術方案1-12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  係：



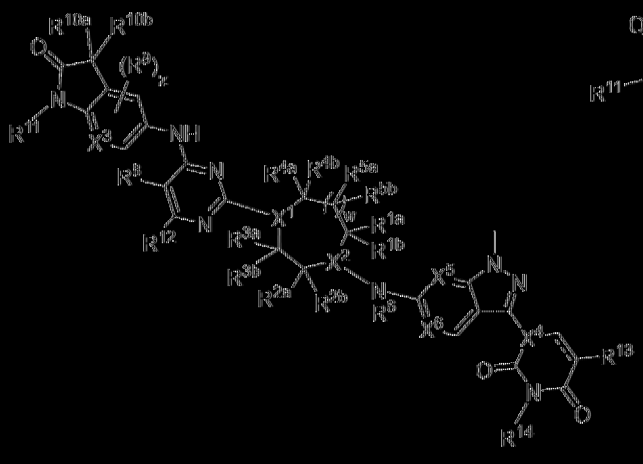
[0022] 實施例14. 如實施例1-13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  係：



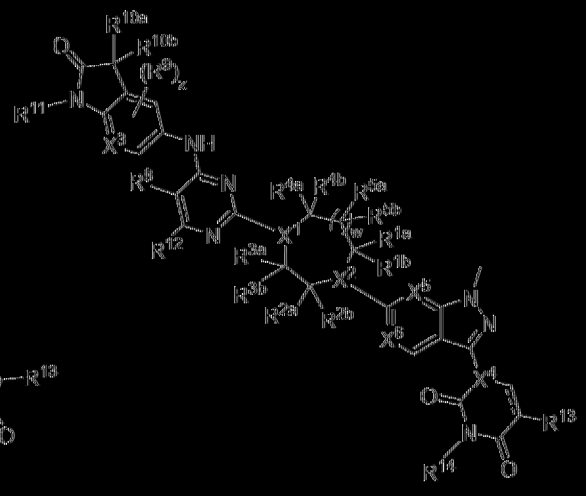
[0023] 實施例15. 如實施例1-14中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中化合物具有式(II)、(III)或(IV)：



(II)



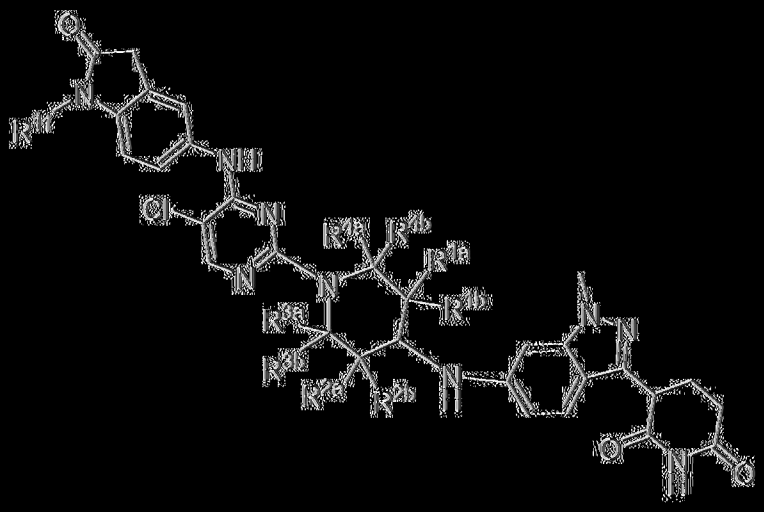
(III)



(IV)

。

[0024] 實施例16. 如實施例15之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中化合物具有式(IIIb)：



(I-1b)。

[0025] 實施例17.一種化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自表1中之化合物。

[0026] 實施例18.一種醫藥組合物，其包含如實施例1-17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

[0027] 實施例19.一種降解B細胞淋巴瘤6蛋白質(BCL6)之方法，其包含使BCL6與有效量之如實施例1-17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例18之醫藥組合物接觸。

[0028] 實施例20.一種用於治療有需要之個體中之癌症或自體免疫疾病之方法，其包含向個體投與有效量之如實施例1-17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例18之醫藥組合物。

[實施方式]

相關申請案之交叉參考

[0029] 本申請案主張2022年4月28日提交之美國臨時申請案第63/336,104號之優先權，其以全文引用之方式併入本文中以用於任何目的。

定義

【0030】 如本文中所使用，術語「包含」及「包括」可互換地使用。術語「包含」及「包括」應解釋為指定所提及之所陳述的特徵或組分的存在，但不排除一或多種特徵或組分或其群組之存在或添加。此外，術語「包含」及「包括」意欲包括由術語「由……組成」所涵蓋之實例。因此，術語「由……組成」可用於代替術語「包含」及「包括」，以提供本發明之更特定實施例。

【0031】 術語「由……組成」意謂標的物具有至少90%、95%、97%、98%或99%之所陳述的特徵或由其組成之組分。在另一實施例中，除對將實現的技術效果而言並非必不可少之特徵或組分以外，術語「由……組成」自任何隨後列舉之範疇中排除任何其他特徵或組分。

【0032】 如本文中所使用，術語「或」應解釋為包括性的「或」，意指任一者或任何組合。因此，「A、B或C」意謂以下中之任一者：「A；B；C；A及B；A及C；B及C；A、B及C」。此定義之例外將僅在元素、功能、步驟或動作之組合以某種方式固有地相互排斥時發生。

【0033】 在本說明書中，除非另有指示，否則任何濃度範圍、百分比範圍、比率範圍或整數範圍應理解為包括所敍述之範圍內之任何整數及(在適當時)其分數(諸如整數之十分之一及百分之一)之值。此外，除非另有指示，否則本文中所列舉之與諸如聚合物子單元、尺寸或厚度之任何物理特徵有關之任何數值範圍應理解為包括所敍述之範圍內之任何整數。如本文中所使用，除非另外指示，否則術語「約」及「大致」意謂所指示之範圍、值或結構之±20%、±10%、±5%或±1%。

【0034】 「胺基」係指-NH_2基團。

【0035】 「氰基」係指-CN基團。

【0036】「硝基」係指-NO_2基團。

【0037】「氧雜」係指-O-基團。

【0038】「側氧基」係指=O基團。

【0039】「硫酮基」係指=S基團。

【0040】「亞胺基」係指=N-H基團。

【0041】「肟基」係指=N-OH基團。

【0042】「肼基」係指=N-NH_2基團。

【0043】「烷基」係指僅由碳原子及氫原子組成、不含不飽和度、具有一至十五個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團(例如，C_1-C_{15}烷基)。在某些實施例中，烷基包含一至十三個碳原子(例如，C_1-C_{13}烷基)。在某些實施例中，烷基包含一至八個碳原子(例如，C_1-C_8烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至五個碳原子(例如，C_1-C_5烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至四個碳原子(例如，C_1-C_4烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至三個碳原子(例如，C_1-C_3烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至兩個碳原子(例如，C_1-C_2烷基)。在其他實施例中，烷基包含一個碳原子(例如，C_1烷基)。在其他實施例中，烷基包含五至十五個碳原子(例如，C_5-C_{15}烷基)。在其他實施例中，烷基包含五至八個碳原子(例如，C_5-C_8烷基)。在其他實施例中，烷基包含二至五個碳原子(例如，C_2-C_5烷基)。在其他實施例中，烷基包含三至五個碳原子(例如，C_3-C_5烷基)。在其他實施例中，烷基係選自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(異丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(二級丁基)、2-甲基丙基(異丁基)、1,1-二甲基乙基(三級丁基)及1-戊基(正戊基)。烷基藉由單鍵連接至分子之其餘部分。除非本說明書中另外特定陳述，否則烷基視情況經以下取代基中

之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t係1或2)、$-S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t係1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0044】「烷基-OH」係指其中一或多個氫原子由-OH置換之如上文所定義之非分支鏈或分支鏈烷基。舉例而言，「C_1-C_6烷基-OH」係指經一或多個-OH基團取代之C_1-C_6烷基。烷基-OH可含有連接至同一個碳原子或多個碳原子之多個羥基。

【0045】「烷氧基」係指式-O-烷基之經由氧原子鍵結之基團，其中烷基係如上文所定義之烷基鏈。

【0046】「烯基」係指僅由碳原子及氫原子組成、含有至少一個碳-碳雙鍵且具有二至十二個碳原子的直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，烯基包含二至八個碳原子。在其他實施例中，烯基包含二至四個碳原子。烯基藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如乙烯基(ethenyl)(亦即，

乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(亦即，烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基及其類似基團。除非本說明書中另外特定陳述，否則烯基視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t係1或2)、$-S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t係1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0047】「炔基」係指僅由碳原子及氫原子組成、含有至少一個碳-碳參鍵、具有二至十二個碳原子的直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，炔基包含二至八個碳原子。在其他實施例中，炔基具有二至四個碳原子。炔基藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似基團。除非本說明書中另外特定陳述，否則炔基視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、-

$OC(O)\text{-}N(R^a)_2$、$\text{-}N(R^a)C(O)R^a$、$\text{-}N(R^a)S(O)_tR^a$（其中t係1或2）、$\text{-}S(O)_tOR^a$（其中t係1或2）、$\text{-}S(O)_tR^a$（其中t係1或2）及$\text{-}S(O)_tN(R^a)_2$（其中t係1或2），其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0048】「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指直鏈或分支鏈二價烴鏈，其將分子之其餘部分連接至自由基、僅由碳及氫組成、不含不飽和度且具有一至十二個碳原子，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基及其類似基團。伸烷基鏈經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至自由基。伸烷基鏈與分子之其餘部分及自由基的連接點可經由伸烷基鏈中之一個碳或經由鏈內之任兩個碳實現。在某些實施例中，伸烷基包含一至八個碳原子(例如，$C_1\text{-}C_8$伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至五個碳原子(例如，$C_1\text{-}C_5$伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至四個碳原子(例如，$C_1\text{-}C_4$伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至三個碳原子(例如，$C_1\text{-}C_3$伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至兩個碳原子(例如，$C_1\text{-}C_2$伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一個碳原子(例如，C_1伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含五至八個碳原子(例如，$C_5\text{-}C_8$伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含二至五個碳原子(例如，$C_2\text{-}C_5$伸烷

基)。在其他實施例中，伸烷基包含三至五個碳原子(例如，C_3-C_5伸烷基)。除非本說明書中另外特定陳述，否則伸烷基鏈視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t係1或2)、$-S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t係1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0049】「芳基」係指藉由自環碳原子移除氫原子而自芳族單環或多環烴環系統衍生的基團。芳族單環或多環烴環系統僅含有氫及碳(五至十八個碳原子)，其中環系統中之至少一個環係完全不飽和的，亦即，根據休克爾理論(Hückel theory)，其含有環狀、非定域$(4n+2)$ π電子系統。衍生芳基之環系統包括(但不限於)諸如苯、茀、茚烷、茚、四氫萘及萘之基團。除非本說明書中另外特定陳述，否則術語「芳基」或字首「芳」(諸如「芳烷基」中)意欲包括視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代的芳基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、氰基、硝基、視情況經

取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t係1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t係1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)，各R^b獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c係直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另有指示，否則以上取代基中之各者未經取代。

【0050】「芳烷基」係指式$-R^c-$芳基之基團，其中R^c係如上文所定義之伸烷基鏈，例如亞甲基、伸乙基及其類似基團。芳烷基之伸烷基鏈部分係視情況如上文關於伸烷基鏈所描述而經取代。芳烷基之芳基部分係視情況如上文關於芳基所描述而經取代。

【0051】「芳烯基」係指式$-R^d-$芳基之基團，其中R^d係如上文所定

義之伸烯基鏈。芳烯基之芳基部分係視情況如上文關於芳基所描述而經取代。芳烯基之伸烯基鏈部分係視情況如上文關於伸烯基所定義而經取代。

【0052】「芳炔基」係指式-R^e-芳基之基團，其中R^e係如上文所定義之伸炔基鏈。芳炔基之芳基部分係視情況如上文關於芳基所描述而經取代。芳炔基之伸炔基鏈部分係視情況如上文關於伸炔基鏈所定義而經取代。

【0053】「碳環基」係指僅由碳原子及氫原子組成的穩定非芳族單環或多環烴基，其包括稠合或橋聯環系統，且其具有三至十五個碳原子。在某些實施例中,碳環基包含三至十個碳原子。在其他實施例中,碳環基包含五至七個碳原子。碳環基藉由單鍵連接至分子之其餘部分。碳環基可為飽和(亦即，僅含有單一C-C鍵)或不飽和(亦即，含有一或多個雙鍵或參鍵)。完全飽和碳環基亦稱為「碳環基」。單環碳環基之實例包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。不飽和碳環基亦稱為「環烯基」。單環環烯基之實例包括例如環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。多環碳環基包括例如金剛烷基、降蒈基(亦即，雙環[2.2.1]庚烷基)、降蒈烯基、十氫萘基、7,7-二甲基雙環[2.2.1]庚烷基及其類似基團。除非本說明書中另外特定陳述，否則術語「碳環基」意謂包括視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代之碳環基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、-OR^a、-SR^a、-$OC(O)-R^a$、-$N(R^a)_2$、-$C(O)R^a$、-

$C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t係1或2)、$-S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t係1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)，各R^b獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c係直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另有指示，否則以上取代基中之各者未經取代。

【0054】「碳環基烷基」係指式-R^c-碳環基之基團，其中R^c係如上文所定義之伸烷基鏈。伸烷基鏈及碳環基係視情況如上文所定義而經取代。

【0055】「羰基」係指式$-C(O)R^{10}R^{20}$之基團，其中R^{10}及R^{20}係獨立地選自-OH、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肼基、三甲基矽烷基、$-R^a$ 、$-OR^a$ 、$-SR^a$ 、$-OC(O)-R^a$ 、$-N(R^a)_2$ 、$-C(O)R^a$ 、$-C(O)OR^a$ 、$-C(O)N(R^a)_2$ 、$-N(R^a)C(O)OR^a$ 、$-OC(O)-N(R^a)_2$ 、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t係1或2)、$-S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t係1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、

碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0056】「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘取代基。

【0057】「鹵烷基」係指經一或多個如上文所定義之鹵基取代之如上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基及其類似基團。在一些實施例中，鹵烷基具有一至六個碳原子且經一或多個鹵基取代(C_1-C_6鹵烷基)，或鹵烷基具有一至五個碳原子且經一或多個鹵基取代(C_1-C_5鹵烷基)，或鹵烷基具有一至三個碳原子且經一或多個鹵基取代(C_1-C_3鹵烷基)。鹵基可全部相同，或鹵基可不同。除非另外特定陳述，否則鹵烷基係視情況經取代的。

【0058】「氟烷基」係指經一或多個如上文所定義之氟基取代的如上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基及其類似基團。氟烷基之烷基部分可視情況如上文關於烷基所定義而經取代。

【0059】「雜環基」係指包含二至十二個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子的穩定的3至18員非芳族環基團。除非本說明書中另外特定陳述，否則雜環基係單環、雙環、三環或四環系統，其可包括稠合

或橋聯環系統。雜環基中之雜原子可視情況經氧化。一或多個氮原子(若存在)視情況經四級銨化。雜環基係部分或完全飽和的。雜環基可經由環中之任何原子連接至分子之其餘部分。此類雜環基之實例包括(但不限於)二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、味啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-側氧基哌啡基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啶基、噁唑啶基、哌啶基、哌啡基、4-哌啶酮基、吡咯啶基、吡唑啶基、哌啶基、噻唑啶基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫代味啉基、噻味啉基、1-側氧基硫代味啉基及1,1-二側氧基硫代味啉基。除非本說明書中另外特定陳述，否則術語「雜環基」意謂包括視情況經一或多個選自以下之取代基取代的如上文所定義之雜環基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t係1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t係1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳

烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)，各R^b獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c係直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另有指示，否則以上取代基中之各者未經取代。

【0060】「N-雜環基」或「N-連接之雜環基」係指含有至少一個氮且其中雜環基與分子之其餘部分的連接點係經由雜環基中之氮原子實現的如上文所定義之雜環基。N-雜環基係視情況如上文關於雜環基所描述而經取代。此類N-雜環基之實例包括(但不限於) 1-味啉基、1-哌啶基、1-哌咁基、1-吡咯啶基、吡唑啶基、咪唑啉基及咪唑啶基。

【0061】「C-雜環基」或「C-連接之雜環基」係指含有至少一個雜原子且其中雜環基與分子之其餘部分的連接點係經由雜環基中之碳原子實現的如上文所定義之雜環基。C-雜環基係視情況如上文關於雜環基所描述而經取代。此類C-雜環基之實例包括(但不限於) 2-味啉基、2-哌啶基或3-哌啶基或4-哌啶基、2-哌咁基、2-吡咯啶基或3-吡咯啶基及其類似基團。

【0062】「雜環基烷基」係指式-R^c-雜環基之基團，其中R^c係如上文所定義之伸烷基鏈。若雜環基為含氮之雜環基，則雜環基視情況在氮原子處連接至烷基。雜環基烷基之伸烷基鏈係視情況如上文關於伸烷基鏈所定義而經取代。雜環基烷基之雜環基部分係視情況如上文關於雜環基所定義而經取代。

【0063】「雜環基烷氧基」係指式-O-R^c-雜環基之經由氧原子鍵結

之基團，其中R^c係如上文所定義之伸烷基鏈。若雜環基為含氮之雜環基，則雜環基視情況在氮原子處連接至烷基。雜環基烷氧基之伸烷基鏈係視情況如上文關於伸烷基鏈所定義而經取代。雜環基烷氧基之雜環基部分係視情況如上文關於雜環基所定義而經取代。

【0064】「雜芳基」係指衍生自3至18員芳族環基團之基團，其包含二至十七個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子。如本文中所使用，雜芳基可為單環、雙環、三環或四環系統，其中環系統中之至少一個環係完全不飽和的，亦即，根據休克爾理論，其含有環狀、非定域(4n+2)π電子系統。雜芳基包括稠合或橋聯環系統。雜芳基中之雜原子視情況經氧化。一或多個氮原子(若存在)視情況經四級銨化。雜芳基經由環中之任何原子連接至分子之其餘部分。雜芳基之實例包括(但不限於)氮呯基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并吲哚基、1,3-苯并間二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噼唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[*b*][1,4]二噼呯基、苯并[b][1,4]噼咁基、1,4-苯并二噼烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噼唑基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并間二氧雜環己烯基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并苯硫基)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、咥啉基、環戊[d]嘧啶基、6,7-二氫-5H-環戊[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氫苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氫苯并[h]咥啉基、6,7-二氫-5H-苯并[6,7]環庚[1,2-c]嗒咁基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛[d]嗒咁基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛[d]吡啶基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚

啉基、異喹啉基、吲哚啉基、異喔唑基、5,8-甲橋-5,6,7,8-二氫喹唑啉基、嗪啶基、1,6-嗪啶酮基、喔二唑基、2-側氧基氮呯基、喔唑基、環氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氫苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1*H*-吡咯基、啡啉基、啡噻啉基、啡喔啉基、呔啉基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡啉基、嘧啶基、嗒啉基、吡咯基、喹唑啉基、喹喏啉基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、5,6,7,8-二氫喹唑啉基、5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氫-5H-環庚[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫吡啶并[4,5-c]嗒啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三啉基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基及苯硫基(亦即，噻吩基)。除非本說明書中另外特定陳述，否則術語「雜芳基」意謂包括視情況經一或多個選自以下之取代基取代的如上文所定義之雜芳基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、鹵烯基、鹵炔基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t係1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t係1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、

羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)，各R^b獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c係直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另有指示，否則以上取代基中之各者未經取代。

【0065】「N-雜芳基」係指含有至少一個氮且其中雜芳基與分子之其餘部分之連接點係經由雜芳基中之氮原子實現的如上文所定義之雜芳基。N-雜環基係視情況如上文關於雜芳基所描述而經取代。

【0066】「C-雜芳基」係指如上文所定義且其中雜芳基與分子之其餘部分的連接點係經由雜芳基中之碳原子實現的雜芳基。C-雜芳基係視情況如上文關於雜芳基所描述而經取代。

【0067】「雜芳基烷基」係指式-R^c-雜芳基之基團，其中R^c係如上文所定義之伸烷基鏈。若雜芳基係含氮之雜芳基，則雜芳基視情況在氮原子處連接至烷基。雜芳基烷基之伸烷基鏈係視情況如上文關於伸烷基鏈所定義而經取代。雜芳基烷基之雜芳基部分係視情況如上文關於雜芳基所定義而經取代。

【0068】「雜芳基烷氧基」係指式-O-R^c-雜環基之經由氧原子鍵結之基團，其中R^c係如上文所定義之伸烷基鏈。若雜芳基係含氮之雜芳基，則雜芳基視情況在氮原子處連接至烷基。雜芳基烷氧基之伸烷基鏈係視情

況如上文關於伸烷基鏈所定義而經取代。雜芳基烷氧基之雜芳基部分係視情況如上文關於雜芳基所定義而經取代。

【0069】 本發明之實施例意欲涵蓋本文中所提供之化合物(諸如式(I)之化合物)的醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、同位素體(isotopologue)及立體異構體。

【0070】 如本文中所使用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指由醫藥學上可接受之無毒性酸或鹼(包括無機酸及無機鹼以及有機酸及有機鹼)製備之鹽。式(I)之化合物之適合的醫藥學上可接受之鹼加成鹽包括(但不限於)由鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅製得之金屬鹽，或由離胺酸、N,N'-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基-葡糖胺)及普魯卡因(procaine)製得之有機鹽。適合的無毒性酸包括(但不限於)無機及有機酸，諸如乙酸、海藻酸、鄰胺基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、甲酸、反丁烯二酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、麩胺酸、乙醇酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙基磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、杏仁酸、甲烷磺酸、黏液酸、硝酸、雙羥萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、柳酸、硬脂酸、丁二酸、對胺基苯磺酸、硫酸、酒石酸及對甲苯磺酸。特定無毒性酸包括鹽酸、氫溴酸、順丁烯二酸、磷酸、硫酸及甲烷磺酸。因此，特定鹽之實例包括鹽酸鹽、甲酸鹽及甲磺酸鹽。其他鹽係此項技術中熟知的，參見例如*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第18版, Mack Publishing, Easton PA (1990)或*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第19版, Mack Publishing, Easton PA (1995)。

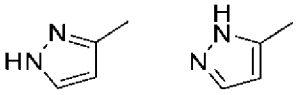
【0071】 如本文中所使用且除非另有指示，否則術語「立體異構

體」或「立體異構純」意謂特定化合物之一種立體異構體，其實質上不含該化合物之其他立體異構體。舉例而言，具有一個對掌性中心之立體異構純化合物實質上不含該化合物之相對鏡像異構體。具有兩個對掌性中心之立體異構純化合物將實質上不含該化合物之其他非鏡像異構體。典型立體異構純化合物包含大於約80重量%的該化合物之一種立體異構體及小於約20重量%的該化合物之其他立體異構體、大於約90重量%的該化合物之一種立體異構體及小於約10重量%的該化合物之其他立體異構體、大於約95重量%的該化合物之一種立體異構體及小於約5重量%的該化合物之其他立體異構體，或大於約97重量%的該化合物之一種立體異構體及小於約3重量%的該化合物之其他立體異構體。本文中所揭示之化合物可具有對掌性中心且可以外消旋物、個別鏡像異構體或非鏡像異構體及其混合物形式存在。所有此類異構形式皆包括於本文中所揭示之實施例內，包括其混合物。

【0072】 本文中所揭示之實施例涵蓋本文中所揭示之化合物之立體異構純形式之使用以及此等形式之混合物之使用。舉例而言，包含等量或不等量特定化合物之鏡像異構體的混合物可用於本文中所揭示之方法及組合物。此等異構體可經不對稱合成或使用標準技術(諸如對掌性管柱或對掌性解析劑)解析。參見例如Jacques, J.等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981)；Wilen, S. H.等人, *Tetrahedron* 33:2725 (1977)；Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)；Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, 第268頁(E.L. Eliel編, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)；Todd, M., *Separation Of*

Enantiomers : Synthetic Methods (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2014)；Toda, F., *Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods* (Springer Science & Business Media, 2007)；Subramanian, G. *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (John Wiley & Sons, 2008)；Ahuja, S., *Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products* (John Wiley & Sons, 2011)。

【0073】「互變異構體」係指彼此平衡之化合物之異構形式。異構形式之濃度將視化合物所存在之環境而定，且可視例如化合物為固體或呈有機或水性溶液形式而不同。舉例而言，在水性溶液中，吡唑可呈現以下異構形式，其稱為彼此之互變異構體：



。

【0074】如熟習此項技術者容易地理解，多種官能基及其他結構可呈現互變異構性，且式(I)之化合物之所有互變異構體皆在本發明之範疇內。

【0075】藉由用無限地附加之其他取代基(例如，具有經取代之烷基的經取代之芳基，該經取代之烷基本身由經取代之芳基取代，該經取代之芳基進一步由經取代之雜烷基取代等)定義取代基所獲得之聚合物或類似的無限結構並不意欲包括在本文中。類似地，以上定義不意欲包括不允許之取代模式(例如，經5個氟取代之甲基或具有兩個相鄰氧環原子之雜芳基)。此類不允許之取代模式為熟習此項技術者所熟知的。

【0076】亦應注意，本文中所揭示之化合物可在一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。舉例而言，可用放射性同位素對化合物進行

放射性標記，該等放射性同位素係諸如氚(^{3}H)、碘-125 (^{125}I)、硫-35 (^{35}S)或碳-14(^{14}C)，或可經同位素增濃，諸如經氘(^{2}H)、碳-13 (^{13}C)或氮-15 (^{15}N)增濃。如本文中所使用，「同位素體」為經同位素增濃之化合物。術語「經同位素增濃」係指原子具有除該原子之天然同位素組成以外之同位素組成。「經同位素增濃」亦可指化合物中之至少一個原子具有除該原子之天然同位素組成以外之同位素組成。術語「同位素組成」係指既定原子之所存在之各同位素之量。經放射性標記且經同位素增濃之化合物適用作治療劑(例如癌症治療劑)、研究試劑(例如結合分析試劑)及診斷劑(例如活體內顯像劑)。無論是否具有放射性，如本文中所描述之化合物之所有同位素變體皆意欲涵蓋於本文中所提供之實施例之範疇內。在一些實施例中，提供本文中所揭示之化合物之同位素體，例如該等同位素體為經氘、碳13及/或氮15增濃之化合物。如本文中所使用，「氘化」意謂其中至少一個氫(H)已由氘(由D或^{2}H指示)置換之化合物，亦即，該化合物在至少一個位置經氘增濃。

【0077】 本發明亦包括本文中所描述之化合物之「氘化類似物」，其中1至n個連接至碳原子之氫由氘置換，其中n為分子中的氫之數目。當化合物中存在多個氘原子時，氘原子可位於分子之同一部分上(例如，位於單一烷基或單一環上)或位於分子之不同部分上(例如，位於單獨的烷基或單獨的環上)。此類化合物可呈現增加之代謝抗性，且因此可適用於在向哺乳動物，尤其人類投與時延長任何化合物之半衰期。參見例如Foster,「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,」 Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)。此類化合物係藉由此項技術中熟知之手段合成，舉例而言，藉由使用其中一或多個氫已由氘置換之起始物

質。

【0078】 應理解，與立體異構或同位素組成無關，本文中所揭示之各化合物可以本文中所論述的任何醫藥學上可接受之鹽形式提供。同樣，應理解，同位素組成可獨立於本文中所提及之各化合物之立體異構組成而改變。此外，當受限於本文中所揭示之各別化合物或其鹽中所存在之元素時，同位素組成可以其他方式獨立於各別化合物之醫藥學上可接受之鹽的選擇而變化。

【0079】 應注意，若所描繪之結構與該結構之名稱之間存在不一致，則更多考慮所描繪之結構。

【0080】 如本文中所使用，「治療」意指病症、疾病或病狀或與病症、疾病或病狀相關聯之一或多種症狀的完全或部分緩解，或減緩或阻止此等症狀之進一步發展或惡化，或緩解或根除病症、疾病或病狀本身之病因。在一個實施例中，病症係如本文中所描述之癌症或其症狀。

【0081】 如本文中所使用，「預防」意謂用於以下目的之方法：延遲及/或阻止病症、疾病或病狀之完全或部分發作、復發或擴散；防止個體罹患病症、疾病或病狀；或減少個體罹患病症、疾病或病狀之風險。在一個實施例中，病症係如本文中所描述之癌症或其症狀。

【0082】 與本文中所揭示之化合物相關的術語「有效量」意謂能夠治療或預防本文中所揭示之病症、疾病或病狀或其症狀的量。

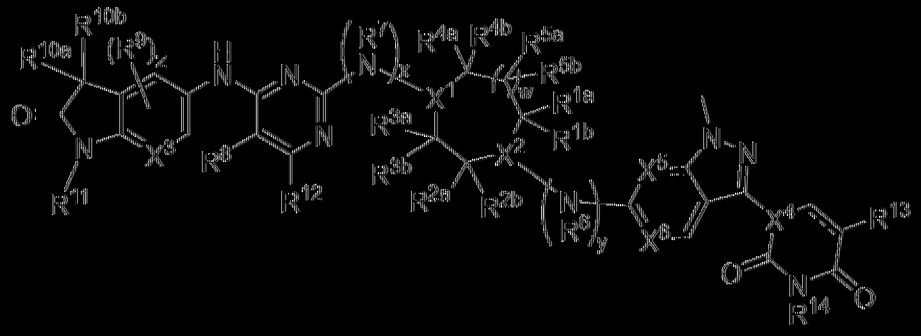
【0083】 如本文中所使用之術語「個體」或「患者」包括動物，包括(但不限於)諸如牛、猴、馬、羊、豬、雞、火雞、鵪鶉、貓、犬、小鼠、大鼠、兔或天竺鼠之動物，在一個實施例中為哺乳動物，在另一實施例中為人類。在一個實施例中，個體為罹患BCL6介導之疾病或其症狀或

具有罹患BCL6介導之疾病或其症狀之風險之人類。

[0084] 儘管可在單一實施例之情形下描述本發明之各種特徵，但該等特徵亦可分開或以任何適合的組合形式提供。相反，儘管為了清楚起見，本發明在本文中可在分開的實施例之情形下描述，但本發明亦可以單一實施例形式實施。

化合物

[0085] 在一個態樣中，本文中提供式(IA)之化合物：



(IA)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1及X^2各自獨立地為N或CH，限制條件為X^1及X^2中之至少一者係N；

R^{1a}及R^{1b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_6烷基；

R^{2a}及R^{2b}各自獨立地為H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-OH、鹵基、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6烷基-OH，

或R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子共同形成螺C_3-C_5環烷基，

或R^{2a}及R^{2b}共同形成側氧基；

或R^{1a}及R^{2a}共同形成稠聯C_2-C_3伸烷基；

R^{3a}及R^{3b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_6烷基；

R^{4a}及R^{4b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_6烷基，

或R^{4a}及R^{4b}與其所連接之碳原子共同形成螺C_3-C_5環烷基；

R^{5a}及R^{5b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_6烷基；

w係0或1；

R^6係H或C_1-C_6烷基；

R^7係H或C_1-C_6烷基；

x及y各自獨立地為0或1，限制條件為x及y不皆為1；

R^8係Cl或-CN；

R^9係F；

X^3係N或CH；

z係0或1；

R^{10a}及R^{10b}各自獨立地為H或鹵基；

R^{11}係H、C_1-C_6烷基、-(C_1-C_6伸烷基)-(5至6員雜環基)、-(C_1-C_6伸烷基)-O(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷基-OH或-(C_1-C_6伸烷基)-NH(C_1-C_6烷基)，

其中該雜環基含有1-3個選自N、O及S之雜原子；

R^{12}係H、鹵基或C_1-C_6烷基；

R^{13}係H或鹵基；

R^{14}係H或C_1-C_6烷基；

X^4係N或CR^{15}；

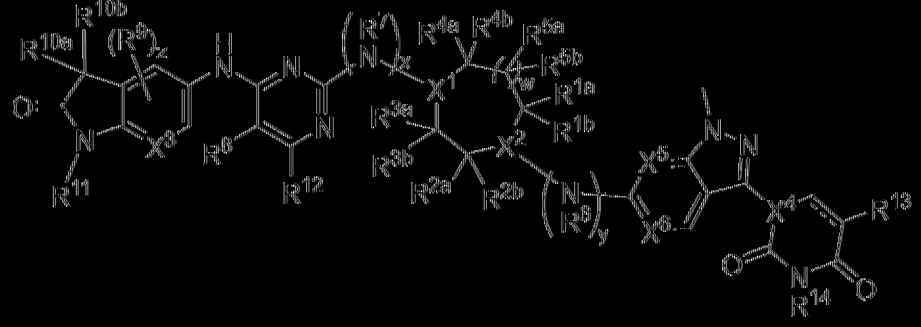
R^{15}係H或C_1-C_6烷基；

X^5及X^6各自獨立地為N或CH；及

===係單鍵或雙鍵；

其中該化合物中之一或多個氫原子視情況由氘置換。

[0086] 在另一態樣中，本文中提供式(I)之化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1及X^2各自獨立地為N或CH，限制條件為X^1及X^2中之至少一者係N；

R^{1a}及R^{1b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_6烷基；

R^{2a}及R^{2b}各自獨立地為H、C_1-C_6烷基、-OH、鹵基或C_1-C_6烷基-OH，

或R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子共同形成螺C_3-C_5環烷基，

或R^{2a}及R^{2b}共同形成側氧基；

或R^{1a}及R^{2a}共同形成橋聯C_2-C_3伸烷基；

R^{3a}及R^{3b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_6烷基；

R^{4a}及R^{4b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_6烷基，

或R^{4a}及R^{4b}與其所連接之碳原子共同形成螺C_3-C_5環烷基；

R^{5a}及R^{5b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_6烷基；

w係0或1；

R^6係H或C_1-C_6烷基；

R^7係H或C_1-C_6烷基；

x及y各自獨立地為0或1，限制條件為x及y不皆為1；

R^8係Cl或-CN；

R^9係F；

X^3係N或CH；

z係0或1；

R^{10a}及R^{10b}各自獨立地為H或鹵基；

R^{11}係H、C_1-C_6烷基、-(C_1-C_6伸烷基)-(5至6員雜環基)、-(C_1-C_6伸烷基)-O(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷基-OH或-(C_1-C_6伸烷基)-NH(C_1-C_6烷基)，

其中該雜環基含有1-3個選自N、O及S之雜原子；

R^{12}係H、鹵基或C_1-C_6烷基；

R^{13}係H或鹵基；

R^{14}係H或C_1-C_6烷基；

X^4係N或CR^{15}；

R^{15}係H或C_1-C_6烷基；

X^5及X^6各自獨立地為N或CH；及

═══係單鍵或雙鍵；

其中該化合物中之一或多個氫原子視情況由氘置換。

【0087】 在一些實施例中，X^1係CH且X^2係N。在一些實施例中，X^1係N且X^2係CH。在一些實施例中，X^1及X^2皆為N。

【0088】 在一些實施例中，R^{1a}係H、鹵基或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{1a}係H、鹵基或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{1a}係H、F、Cl、Br、I或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{1a}係H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基或丙基。

【0089】 在一些實施例中，R^{1a}係H。

【0090】 在一些實施例中，R^{1a}係鹵基。在一些實施例中，R^{1a}係F、Cl、Br或I。在一些實施例中，R^{1a}係F。

【0091】 在一些實施例中，R^{1a}係C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{1a}係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{1a}係甲基、乙基或丙基。在一些實施例中，R^{1a}係甲基。

【0092】 在一些實施例中，R^{1b}係H、鹵基或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{1b}係H、鹵基或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{1b}係H、F、Cl、Br、I或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{1b}係H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基或丙基。

【0093】 在一些實施例中，R^{1b}係H。

【0094】 在一些實施例中，R^{1b}係鹵基。在一些實施例中，R^{1b}係F、Cl、Br或I。在一些實施例中，R^{1b}係F。

【0095】 在一些實施例中，R^{1a}及R^{1b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{1a}及R^{1b}各自獨立地為H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基或丙基。

在一些實施例中，R^{1a}及R^{1b}各自獨立地為H或-CH_3。

【0096】 在一些實施例中，R^{1b}係C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{1b}係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{1b}係甲基、乙基或丙基。在一些實施例中，R^{1b}係甲基。

【0097】 在一些實施例中，R^{2a}係H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-OH、鹵基、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6烷基-OH。在一些實施例中，R^{2a}係H、C_1-C_3烷基、-O(C_1-C_3烷基)、-OH、F、Cl、Br、I、C_1-C_3鹵烷基或C_1-C_3

烷基-OH。在一些實施例中，R^{2a}係H、甲基、乙基、丙基、-OCH_3、-OH、F、Cl、Br、I、-CF_3、-CHF_2、-CCl_3、-CH_2OH、-$(CH_2CH_2)OH$或-$(CH_2CH_2CH_2)OH$。

【0098】 在一些實施例中，R^{2a}係H。

【0099】 在一些實施例中，R^{2a}係C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{2a}係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{2a}係甲基、乙基或丙基。在一些實施例中，R^{2a}係甲基。

【0100】 在一些實施例中，R^{2a}係-O(C_1-C_6烷基)。在一些實施例中，R^{2a}係-O(C_1-C_3烷基)。在一些實施例中，R^{2a}係-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH_2CH_2CH_3$或-$OCH(CH_3)_2$。在一些實施例中，R^{2a}係-OCH_3。

【0101】 在一些實施例中，R^{2a}係-OH。

【0102】 在一些實施例中，R^{2a}係鹵基。在一些實施例中，R^{2a}係F、Cl、Br或I。在一些實施例中，R^{2a}係F。

【0103】 在一些實施例中，R^{2a}係C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，R^{2a}係含有1-13個鹵素原子之C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，R^{2a}係C_1-C_3鹵烷基。在一些實施例中，R^{2a}係含有1-7個鹵素原子之C_1-C_3鹵烷基。在一些實施例中，R^{2a}係-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-CCl_3、-$CHCl_2$、-CH_2Cl、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-CH_2CF_3、-CH_2CHF_2或-CH_2CCl_3。在一些實施例中，R^{2a}係-CF_3。

【0104】 在一些實施例中，R^{2a}係C_1-C_6烷基-OH。在一些實施例中，R^{2a}係C_1-C_3烷基-OH。在一些實施例中，R^{2a}係-CH_2OH、-$(CH_2CH_2)OH$或-$(CH_2CH_2CH_2)OH$。在一些實施例中，R^{2a}係-CH_2OH。

【0105】 在一些實施例中，R^{2b}係H、C_1-C_6烷基、-OH、鹵基或C_1-

C_6烷基-OH。在一些實施例中，R^{2b}係H、C_1-C_3烷基、-OH、F、Cl、Br、I或C_1-C_3烷基-OH。在一些實施例中，R^{2b}係H、甲基、乙基、丙基、-OH、F、Cl、Br、I、$-CH_2OH$、$-(CH_2CH_2)OH$或$-(CH_2CH_2CH_2)OH$。

【0106】 在一些實施例中，R^{2b}係H。

【0107】 在一些實施例中，R^{2b}係C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{2b}係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{2b}係甲基、乙基或丙基。在一些實施例中，R^{2b}係甲基。

【0108】 在一些實施例中，R^{2b}係-O(C_1-C_6烷基)。在一些實施例中，R^{2b}係-O(C_1-C_3烷基)。在一些實施例中，R^{2b}係$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH_2CH_2CH_3$或$-OCH(CH_3)_2$。在一些實施例中，R^{2b}係$-OCH_3$。

【0109】 在一些實施例中，R^{2b}係-OH。

【0110】 在一些實施例中，R^{2b}係鹵基。在一些實施例中，R^{2b}係F、Cl、Br或I。在一些實施例中，R^{2b}係F。

【0111】 在一些實施例中，R^{2b}係C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，R^{2b}係含有1-13個鹵素原子之C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，R^{2b}係C_1-C_3鹵烷基。在一些實施例中，R^{2b}係含有1-7個鹵素原子之C_1-C_3鹵烷基。在一些實施例中，R^{2b}係$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-CCl_3$、$-CHCl_2$、$-CH_2Cl$、$-CF_2Cl$、$-CFCl_2$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CHF_2$或$-CH_2CCl_3$。在一些實施例中，R^{2b}係$-CF_3$。

【0112】 在一些實施例中，R^{2b}係C_1-C_6烷基-OH。在一些實施例中，R^{2b}係C_1-C_3烷基-OH。在一些實施例中，R^{2b}係$-CH_2OH$、$-(CH_2CH_2)OH$或$-(CH_2CH_2CH_2)OH$。在一些實施例中，R^{2b}係$-CH_2OH$。

【0113】 在一些實施例中，R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子共同形成

螺C_3-C_5環烷基。在一些實施例中，R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子共同形成螺C_3-C_4環烷基。在一些實施例中，R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子共同形成螺環丁基。

【0114】 在一些實施例中，R^{2a}及R^{2b}共同形成側氧基。

【0115】 在一些實施例中，R^{1a}及R^{1b}皆為H且R^{2a}及R^{2b}中之至少一者不為H。

【0116】 在一些實施例中，R^{1a}及R^{2a}共同形成橋聯C_2-C_3伸烷基。在一些實施例中，R^{1a}及R^{2a}共同形成橋聯伸乙基。

【0117】 在一些實施例中，R^{3a}係H、鹵基或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{3a}係H、F、Cl、Br、I或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{3a}係H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基或丙基。

【0118】 在一些實施例中，R^{3a}係H。

【0119】 在一些實施例中，R^{3a}係鹵基。在一些實施例中，R^{3a}係F、Cl、Br或I。在一些實施例中，R^{3a}係F。

【0120】 在一些實施例中，R^{3a}係C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{3a}係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{3a}係甲基、乙基或丙基。在一些實施例中，R^{3a}係甲基。

【0121】 在一些實施例中，R^{3b}係H、鹵基或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{3b}係H、F、Cl、Br、I或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{3b}係H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基或丙基。

【0122】 在一些實施例中，R^{3b}係H。

【0123】 在一些實施例中，R^{3b}係鹵基。在一些實施例中，R^{3b}係F、Cl、Br或I。在一些實施例中，R^{3b}係F。

【0124】 在一些實施例中，R^{3b}係C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{3b}係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{3b}係甲基、乙基或丙基。在一些實施例中，R^{3b}係甲基。

【0125】 在一些實施例中，R^{4a}係H、鹵基或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{4a}係H、F、Cl、Br、I或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{4a}係H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基或丙基。

【0126】 在一些實施例中，R^{4a}係H。

【0127】 在一些實施例中，R^{4a}係鹵基。在一些實施例中，R^{4a}係F、Cl、Br或I。在一些實施例中，R^{4a}係F。

【0128】 在一些實施例中，R^{4a}係C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{4a}係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{4a}係甲基、乙基或丙基。在一些實施例中，R^{4a}係甲基。

【0129】 在一些實施例中，R^{4b}係H、鹵基或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{4b}係H、F、Cl、Br、I或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{4b}係H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基或丙基。

【0130】 在一些實施例中，R^{4b}係H。

【0131】 在一些實施例中，R^{4b}係鹵基。在一些實施例中，R^{4b}係F、Cl、Br或I。在一些實施例中，R^{4b}係F。

【0132】 在一些實施例中，R^{4b}係C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{4b}係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{4b}係甲基、乙基或丙基。在一些實施例中，R^{4b}係甲基。

【0133】 在一些實施例中，R^{4a}及R^{4b}與其所連接之碳原子共同形成螺C_3-C_5環烷基。在一些實施例中，R^{4a}及R^{4b}與其所連接之碳原子共同形

成螺C_3-C_4環烷基。在一些實施例中，R^{4a}及R^{4b}與其所連接之碳原子共同形成螺環丁基。

【0134】 在一些實施例中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}及R^{4b}各自為H。

【0135】 在一些實施例中，R^{3a}及R^{3b}中之至少一者不為H且R^{4a}及R^{4b}中之至少一者不為H。

【0136】 在一些實施例中，R^{5a}係H、鹵基或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{5a}係H、F、Cl、Br、I或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{5a}係H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基或丙基。

【0137】 在一些實施例中，R^{5a}係H。

【0138】 在一些實施例中，R^{5b}係H、鹵基或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{5b}係H、F、Cl、Br、I或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{5b}係H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基或丙基。

【0139】 在一些實施例中，R^{5b}係H。

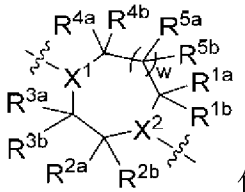
【0140】 在一些實施例中，R^{5a}及R^{5b}各自為H。

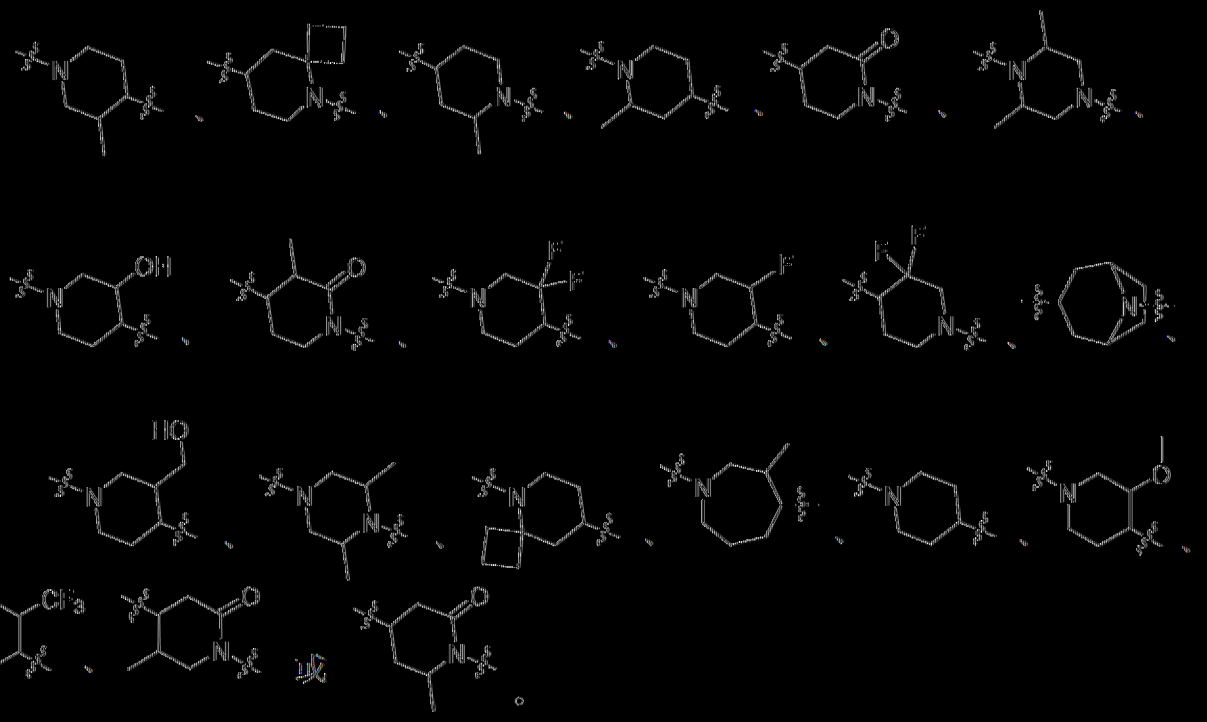
【0141】 在一些實施例中，R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}及R^{5b}中之至少一者不為H。

【0142】 在一些實施例中，R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}及R^{5b}中之一者、兩者或三者不為H。

【0143】 在一些實施例中，R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}及R^{5b}中之一者或兩者不為H。

【0144】 在一些實施例中，w係0。在一些實施例中，w係1。

【0145】 在一些實施例中，  係：



[0146] 在一些實施例中，x及y各自為0。在一些實施例中，x係0及y係1。在一些實施例中，x係1且y係0。

[0147] 在一些實施例中，R^6係H或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^6係H或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^6係H、甲基、乙基或丙基。

[0148] 在一些實施例中，R^6係H。

[0149] 在一些實施例中，R^6係C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^6係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^6係甲基、乙基或丙基。在一些實施例中，R^6係甲基。

[0150] 在一些實施例中，x係0，y係1且R^6係H。

[0151] 在一些實施例中，x係0，y係1且R^6係C_1-C_6烷基。在一些實施例中，x係0，y係1且R^6係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，x係0，y係1且R^6係甲基。

[0152] 在一些實施例中，R'係H或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R'係H或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R'係H、甲基、乙基或丙基。

【0153】 在一些實施例中，R^7係H。

【0154】 在一些實施例中，R^7係C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^7係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^7係甲基、乙基或丙基。在一些實施例中，R^7係甲基。

【0155】 在一些實施例中，x係1，y係0且R^7係H。

【0156】 在一些實施例中，x係1，y係0且R^7係C_1-C_6烷基。在一些實施例中，x係1，y係0且R^7係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，x係1，y係0且R^7係甲基。

【0157】 在一些實施例中，R^8係Cl。在一些實施例中，R^8係-CN。

【0158】 在一些實施例中，R^9係F。

【0159】 在一些實施例中，X^3係N。在一些實施例中，X^3係CH。

【0160】 在一些實施例中，z係0。在一些實施例中，z係1。

【0161】 在一些實施例中，R^{10a}係H或鹵基。在一些實施例中，R^{10a}係H、F、Cl、Br或I。

【0162】 在一些實施例中，R^{10a}係H。

【0163】 在一些實施例中，R^{10a}係鹵基。在一些實施例中，R^{10a}係H、F、Cl、Br或I。在一些實施例中，R^{10a}係F。

【0164】 在一些實施例中，R^{10b}係H或鹵基。在一些實施例中，R^{10b}係H、F、Cl、Br或I。

【0165】 在一些實施例中，R^{10b}係H。

【0166】 在一些實施例中，R^{10b}係鹵基。在一些實施例中，R^{10b}係H、F、Cl、Br或I。在一些實施例中，R^{10b}係F。

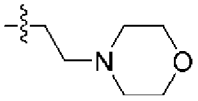
【0167】 在一些實施例中，R^{11}係H、C_1-C_6烷基、-(C_1-C_6伸烷基)-

(5至6員雜環基)、-(C_1-C_6伸烷基)-O(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷基-OH或-(C_1-C_6伸烷基)-NH(C_1-C_6烷基)，其中該雜環基含有1-3個選自N、O及S之雜原子。在一些實施例中，R^{11}係H、C_1-C_3烷基、-(C_1-C_3伸烷基)-(5至6員雜環基)、-(C_1-C_3伸烷基)-O(C_1-C_3烷基)、C_1-C_5鹵烷基、C_1-C_5烷基-OH或-(C_1-C_3伸烷基)-NH(C_1-C_3烷基)，其中該雜環基含有1-3個選自N、O及S之雜原子。在一些實施例中，R^{11}係H、C_1-C_3烷基、-(C_1-C_3伸烷基)-(5至6員雜環基)、-(C_1-C_3伸烷基)-O(C_1-C_3烷基)、C_1-C_5鹵烷基、C_1-C_5烷基-OH或-(C_1-C_3伸烷基)-NH(C_1-C_3烷基)，其中該雜環基含有1-2個選自N及O之雜原子。在一些實施例中，R^{11}係H、甲基、乙基、丙基、-CD_3、-(CH_2)-(5至6員雜環基)、-(CH_2CH_2)-(5至6員雜環基)、-$(CH_2CH_2CH_2)$-(5至6員雜環基)、-CH_2OCH_3、-$CH_2OCH_2CH_3$、-$CH_2OCH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2OCH_2CH_3$、-$CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$、-$CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$, -$(CH_2)_3CF_3$、-$(CH_2)_3CHF_2$、-$(CH_2)_3CH_2F$、-$CH_2CF_2CH_3$、-$CH_2CHFCH_3$、-$CH_2CF_2CH_3$、-$CH_2CH_2CF_3$、-$CH_2CH_2CF_2(CH_3)$、-$CH_2CH_2CF(CH_3)_2$、-$CH_2OH$、-$CH_2CH_2OH$、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-$CH_2CH_2CH(OH)(CH_3)$、-$CH_2CH_2C(OH)(CH_3)_2$、-$CH_2$-N(H)$CH_3$、-$CH_2$-N(H)$CH_2CH_3$、-$CH_2$-N(H)$CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2$-N(H)$CH_3$、-$CH_2CH_2$-N(H)$CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2$-N(H)$CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2CH_2$-N(H)$CH_3$、-$CH_2CH_2CH_2$-N(H)$CH_2CH_3$或-$CH_2CH_2CH_2$-N(H)$CH_2CH_2CH_3$，其中該雜環基含有1-2個選自N及O之雜原子。

【0168】 在一些實施例中，R^{11}係H。

【0169】 在一些實施例中，R^{11}係C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{11}

係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{11}係甲基、乙基、丙基或-CD_3。在一些實施例中，R^{11}係-CH_3。在一些實施例中，R^{11}包括一或多個氘原子。在一些實施例中，R^{11}係-CD_3。在一些實施例中，R^{11}係-CH_2CH_3。在一些實施例中，R^{11}係-$CH(CH_3)_2$。

【0170】在一些實施例中，R^{11}係-(C_1-C_6伸烷基)-(5至6員雜環基)，其中該雜環基含有1-3個選自N、O及S之雜原子。在一些實施例中，R^{11}係-(C_1-C_3伸烷基)-(5至6員雜環基)，其中該雜環基含有1-3個選自N、O及S之雜原子。在一些實施例中，R^{11}係-(C_1-C_3伸烷基)-(5至6員雜環基)，其中該雜環基含有1-2個選自N及O之雜原子。在一些實施例中，R^{11}係  。

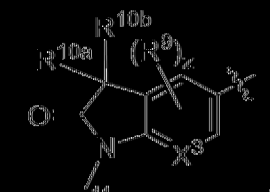
【0171】在一些實施例中，R^{11}係-(C_1-C_6伸烷基)-O(C_1-C_6烷基)。在一些實施例中，R^{11}係-(C_1-C_3伸烷基)-O(C_1-C_3烷基)。在一些實施例中，R^{11}係-CH_2OCH_3、-$CH_2OCH_2CH_3$、-$CH_2OCH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2OCH_2CH_3$、-$CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$或-$CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$。在一些實施例中，$R^{11}$係-$CH_2CH_2OCH_3$。

【0172】在一些實施例中，R^{11}係C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，R^{11}係C_1-C_5鹵烷基。在一些實施例中，R^{11}係-CF_3、-$CH_2CH_2F_3$、-$(CH_2)_2CHF_3$、-$(CH_2)_3CF_3$、-$CH_2CF(CH_3)_2$、-$CH_2CF_2CH_3$、-CH_2CF_3、-$CH_2CH_2CF(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2CF_2CH_3$或-$CH_2CH_2CF_3$。在一些實施例中，R^{11}係-$(CH_2)_3CF_3$、-$CH_2CF_2CH_3$、-$CH_2CH_2CF(CH_3)_2$或-$CH_2CF(CH_3)_2$。

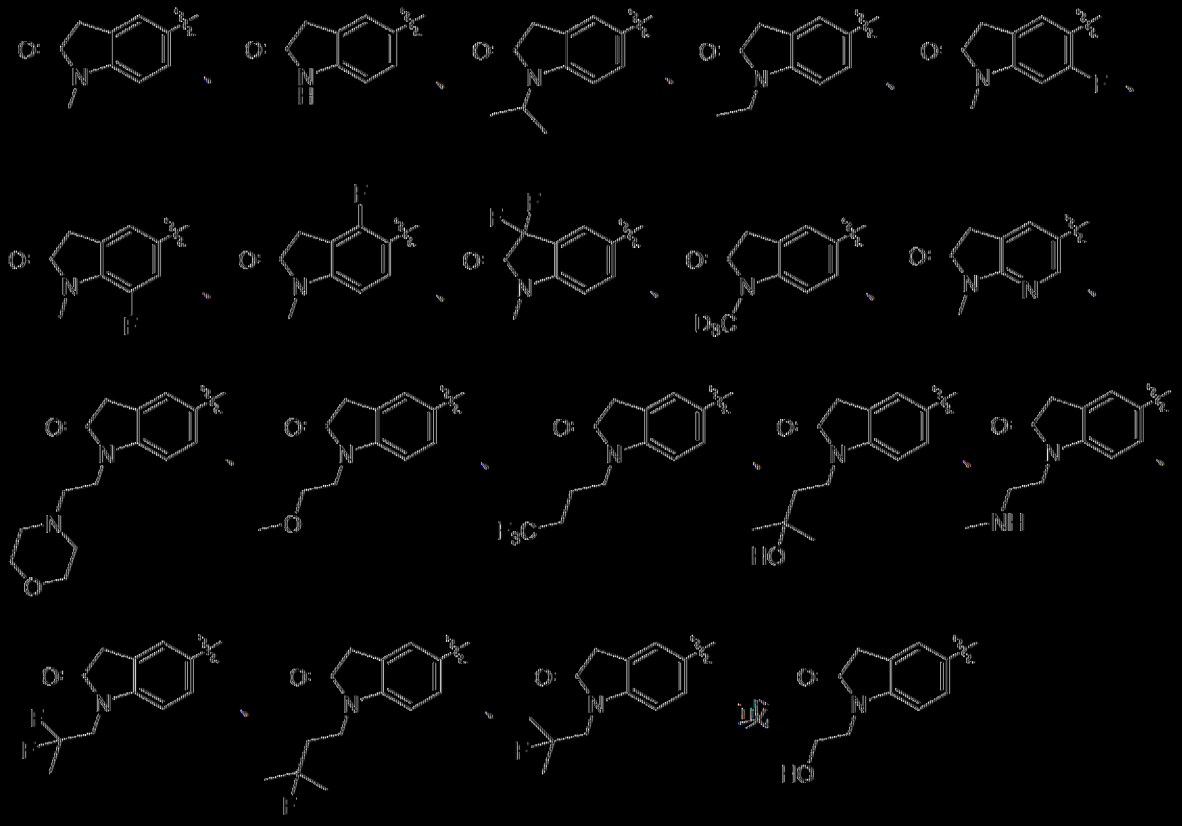
【0173】在一些實施例中，R^{11}係C_1-C_6烷基-OH。在一些實施例中，R^{11}係C_1-C_5烷基-OH。在一些實施例中，R^{11}係-CH_2OH、-

CH_2CH_2OH、$CH_2CH_2CH_2OH$、$CH_2CH_2CH(OH)(CH_3)$或$CH_2CH_2C(OH)(CH_3)_2$。在一典實施例中，R^{11}係$CH_2CH_2C(OH)(CH_3)_2$。

[0174] 在一典實施例中，R^{11}係$(C_1-C_6$伸烷基$)-NH(C_1-C_6$烷基$)$。在一典實施例中，R^{11}係$(C_1-C_3$伸烷基$)-NH(C_1-C_3$烷基$)$。在一典實施例中，R^{11}係$CH_2N(H)CH_3$、$CH_2N(H)CH_2CH_3$、$CH_2N(H)CH_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2N(H)CH_3$、$CH_2CH_2N(H)CH_2CH_3$、$CH_2CH_2N(H)CH_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CH_2N(H)CH_3$、$CH_2CH_2CH_2N(H)CH_2CH_3$或$CH_2CH_2CH_2N(H)CH_2CH_2CH_3$。在一典實施例中，$R^{11}$係$CH_2CH_2N(H)CH_3$。



[0175] 在一典實施例中，R^{11}係：



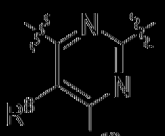
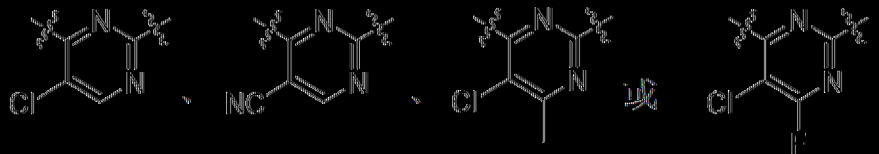
[0176] 在一典實施例中，R^{12}係H、鹵基或C_1-C_6烷基。在一典實

施例中，R^{12}係H、F、Cl、Br、I或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{12}係H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基或丙基。

[0177] 在一些實施例中，R^{12}係H。

[0178] 在一些實施例中，R^{12}係鹵基。在一些實施例中，R^{12}係F、Cl、Br或I。在一些實施例中，R^{12}係F。

[0179] 在一些實施例中，R^{12}係C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{12}係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{12}係甲基、乙基或丙基。在一些實施例中，R^{12}係甲基。

[0180] 在一些實施例中，  係：  。

[0181] 在一些實施例中，R^{13}係H或鹵基。在一些實施例中，R^{13}係H、F、Cl、Br或I。

[0182] 在一些實施例中，R^{13}係H。

[0183] 在一些實施例中，R^{13}係鹵基。在一些實施例中，R^{13}係F、Cl、Br或I。在一些實施例中，R^{13}係F。

[0184] 在一些實施例中，R^{14}係H或C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{14}係H或C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{14}係H、甲基、乙基或丙基。

[0185] 在一些實施例中，R^{14}係H。

[0186] 在一些實施例中，R^{14}係C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{14}係C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^{14}係甲基、乙基或丙基。在一些實施例

中，R^{14}係甲基。

[0187] 在一典實施例中，R^{14}係H。在一典實施例中，R^{14}係甲基。

[0188] 在一典實施例中，X^4係N。在一典實施例中，X^4係CR^{15}。

[0189] 在一典實施例中，R^{15}係H或C_1-C_6烷基。在一典實施例中，R^{15}係H或C_1-C_3烷基。在一典實施例中，R^{15}係H、甲基、乙基或丙基。

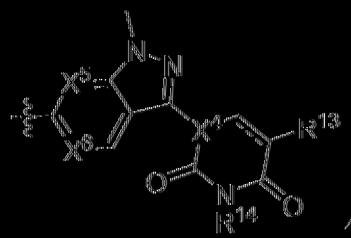
[0190] 在一典實施例中，R^{15}係H。

[0191] 在一典實施例中，R^{15}係C_1-C_6烷基。在一典實施例中，R^{15}係C_1-C_3烷基。在一典實施例中，R^{15}係甲基、乙基或丙基。在一典實施例中，R^{15}係甲基。

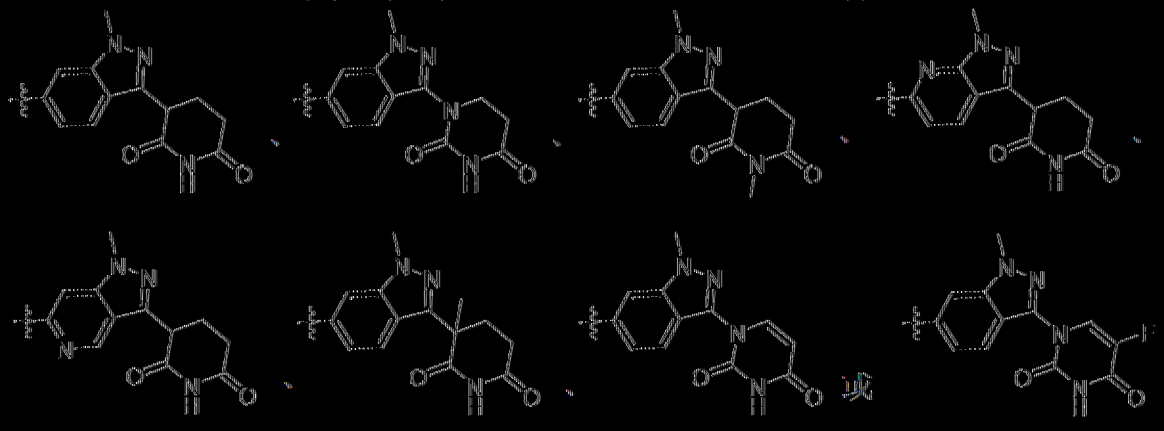
[0192] 在一典實施例中，X^5係N。在一典實施例中，X^5係CH。

[0193] 在一典實施例中，X^6係N。在一典實施例中，X^6係CH。

[0194] 在一典實施例中，.....係單鍵。在一典實施例中，.....係雙鍵。



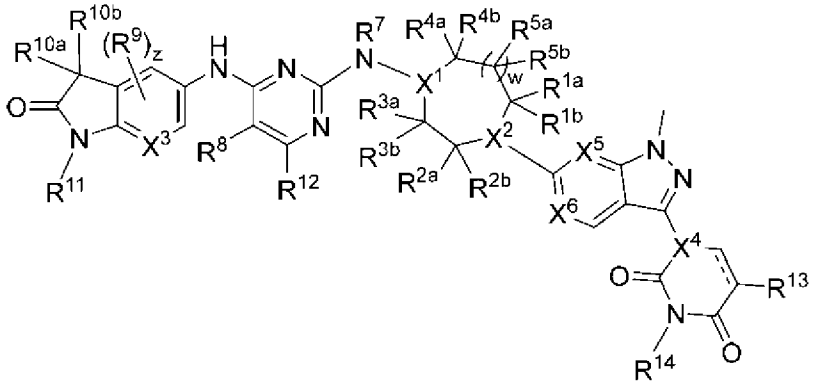
[0195] 在一典實施例中，係：



第 48 頁(發明說明書)

C255580A.docx

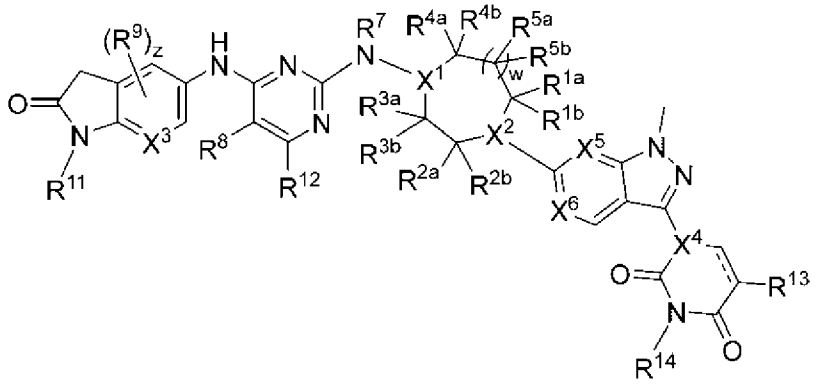
【0196】 在一些實施例中，式(IA)或式(I)之化合物係式(II)之化合物：



(II)

其中R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{7}、R^{8}、R^{9}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、X^{1}、X^{2}、X^{3}、X^{4}、X^{5}、X^{6}、w、z及═══係如關於式(IA)或式(I)所描述。

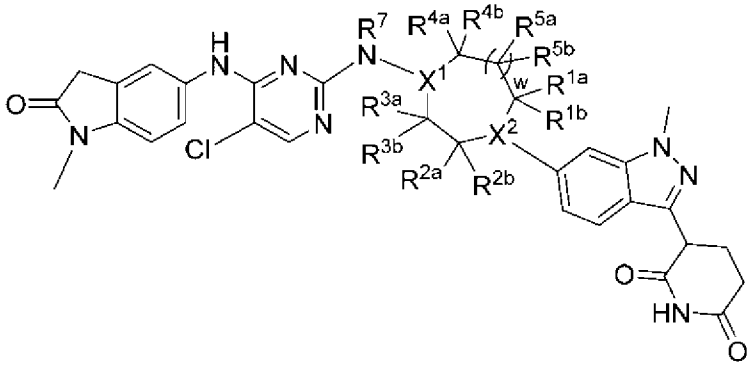
【0197】 在一些實施例中，式(IA)或式(I)之化合物係式(IIa)之化合物：



(IIa)

其中R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{7}、R^{8}、R^{9}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、X^{1}、X^{2}、X^{3}、X^{4}、X^{5}、X^{6}、w、z及═══係如關於式(IA)或式(I)所描述。

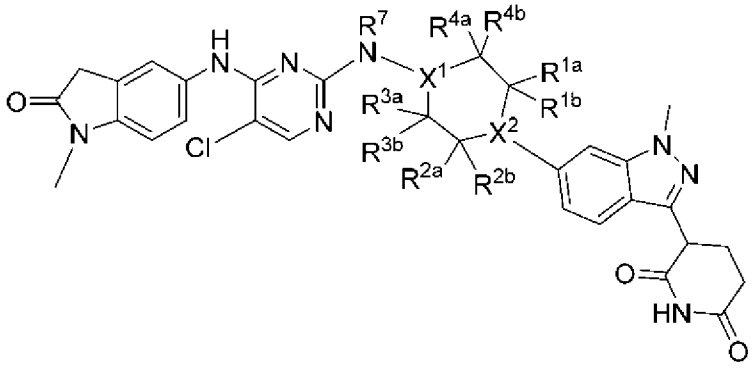
【0198】 在一些實施例中，式(IA)或式(I)之化合物係式(IIb)之化合物：



(IIb)

其中R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{7}、X^{1}、X^{2}及w係如關於式(IA)或式(I)所描述。

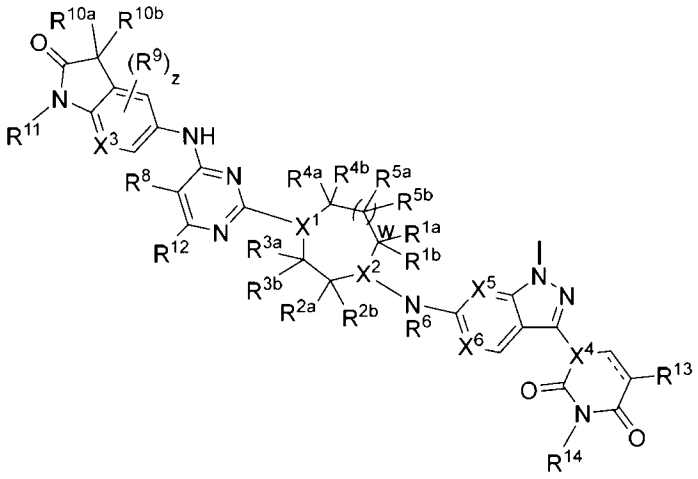
【0199】 在一些實施例中，式(IA)或式(I)之化合物係式(IIc)之化合物：



(IIc)

其中R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{7}、X^{1}及X^{2}係如關於式(IA)或式(I)所描述。

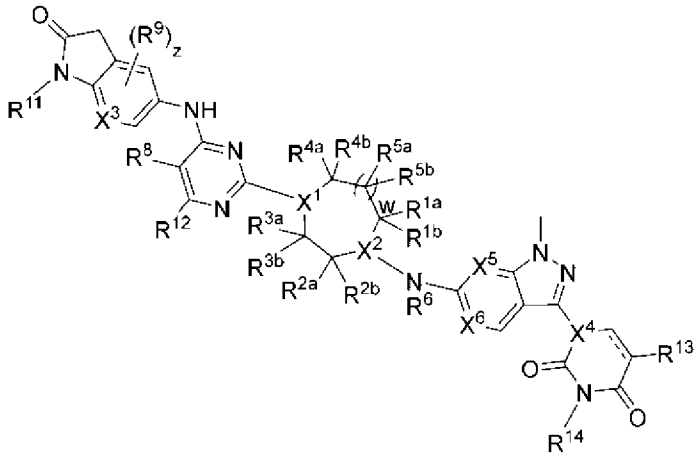
【0200】 在一些實施例中，式(IA)或式(I)之化合物係式(III)之化合物：



(III)

其中R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6}、R^{8}、R^{9}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、X^{1}、X^{2}、X^{3}、X^{4}、X^{5}、X^{6}、w、z及═══係如關於式(IA)或式(I)所描述。

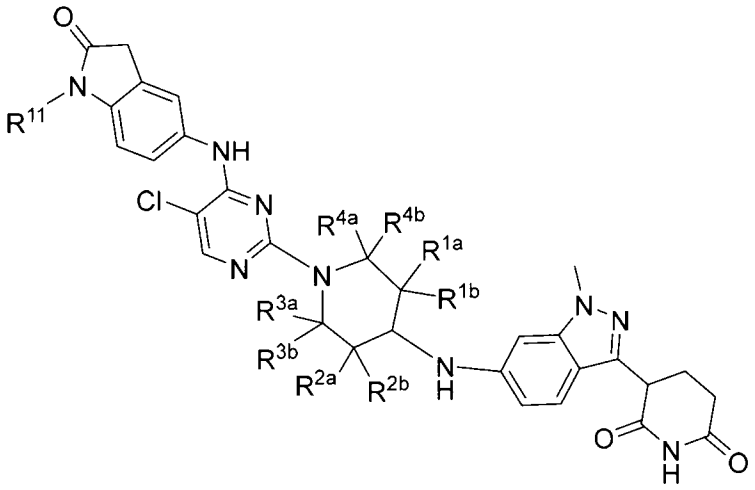
【0201】 在一些實施例中，式(IA)或式(I)之化合物係式(IIIa)之化合物：



(IIIa)

其中R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6}、R^{8}、R^{9}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、X^{1}、X^{2}、X^{3}、X^{4}、X^{5}、X^{6}、w、z及═══係如關於式(IA)或式(I)所描述。

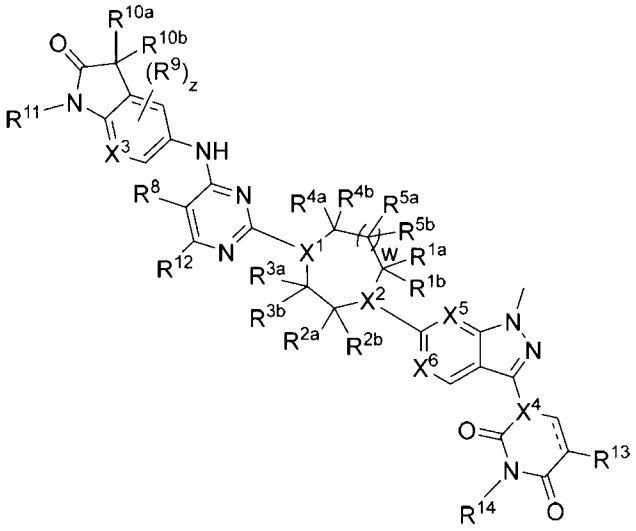
【0202】 在一些實施例中，式(IA)或式(I)之化合物係式(IIIb)之化合物：



(IIIb)

其中R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}及R^{11}係如關於式(IA)或式(I)所描述。

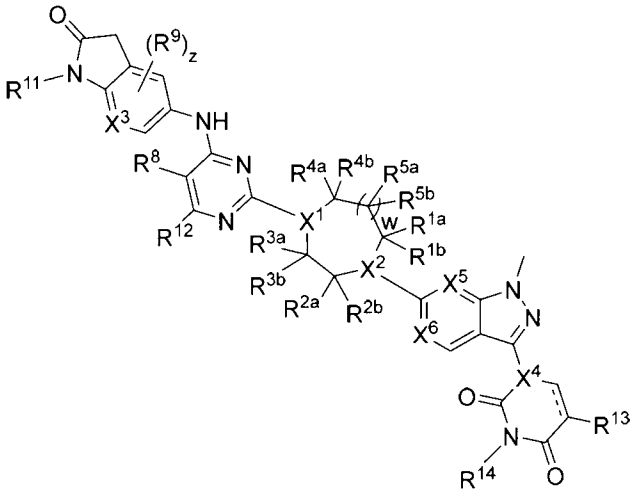
【0203】 在一些實施例中，式(IA)或式(I)之化合物係式(IV)之化合物：



(IV)

其中R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{8}、R^{9}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、X^{1}、X^{2}、X^{3}、X^{4}、X^{5}、X^{6}、w、z及═══係如關於式(IA)或式(I)所描述。

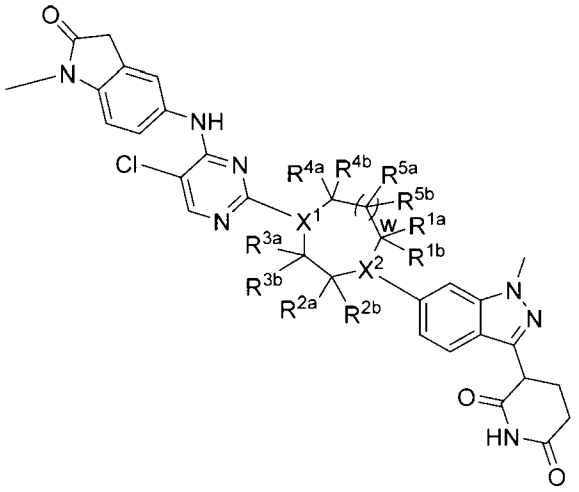
【0204】 在一些實施例中，式(IA)或式(I)之化合物係式(IVa)之化合物：



(IVa)

其中R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{8}、R^{9}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、X^{1}、X^{2}、X^{3}、X^{4}、X^{5}、X^{6}、w、z及═══係如關於式(IA)或式(I)所描述。

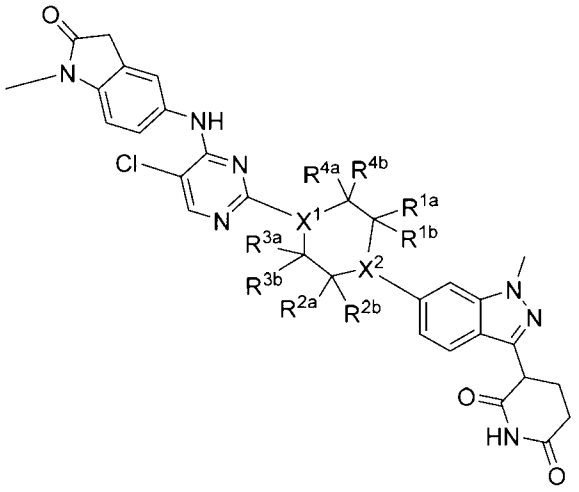
【0205】 在一些實施例中，式(IA)或式(I)之化合物係式(IVb)之化合物：



(IVb)

其中R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、X^{1}、X^{2}及w係如關於式(IA)或式(I)所描述。

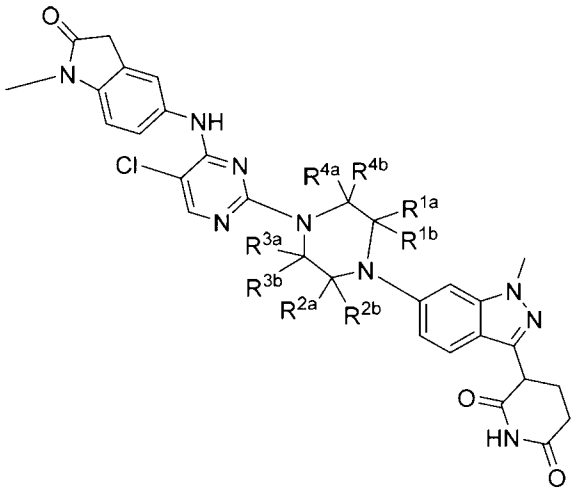
【0206】 在一些實施例中，式(IA)或式(I)之化合物係式(IVc)之化合物：



(IVc)

其中R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、X^1及X^2係如關於式(IA)或式(I)所描述。

【0207】 在一些實施例中，式(IA)或式(I)之化合物係式(IVd)之化合物：



(IVd)

其中R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}及R^{4b}係如關於式(IA)或式(I)所描述。

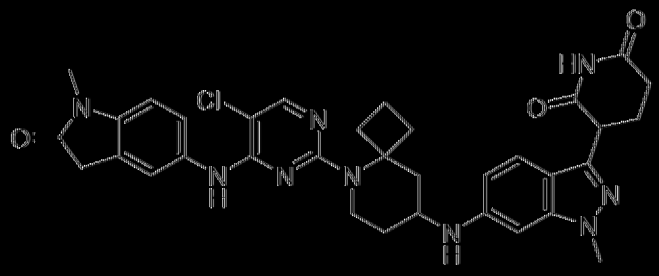
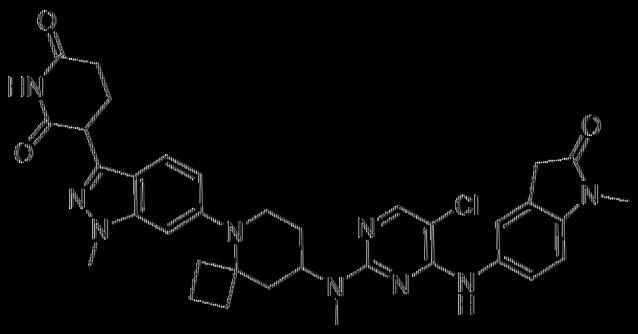
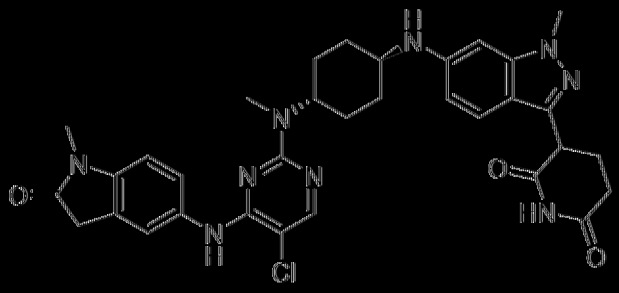
【0208】 應理解，本文中所描述之任何化合物可包括一或多個氫原子由氘置換。式(IA)或式(I)之取代基中之任何一或多者可經氘化，諸如X^1、X^2、X^3、X^5、X^6、R^{1a}、R^{1b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^6、R^7、R^{10a}、R^{10b}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}及R^{15}中之一或多者。舉例而言，在

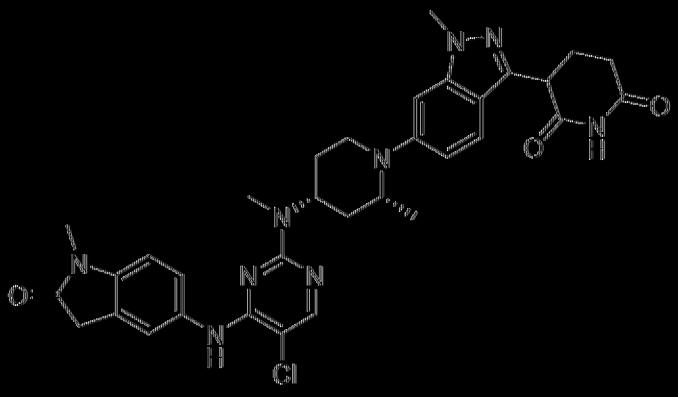
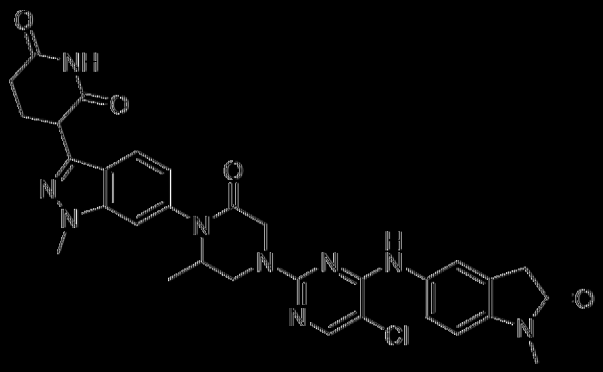
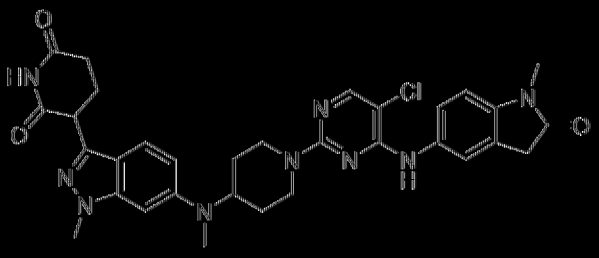
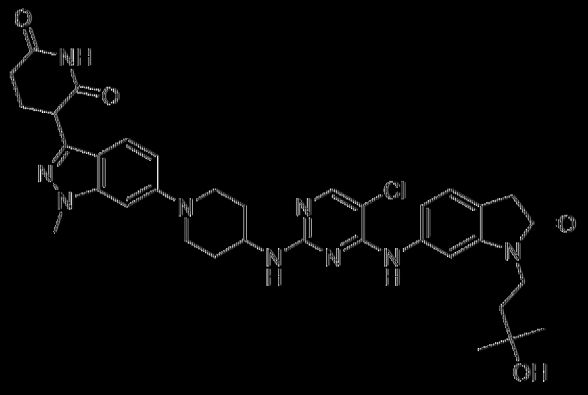
一些實施例中，R^{11}係經氘化之基團，諸如-CD_3。

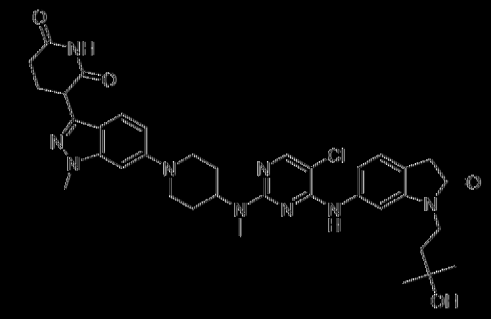
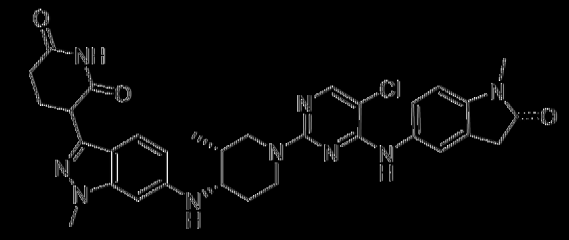
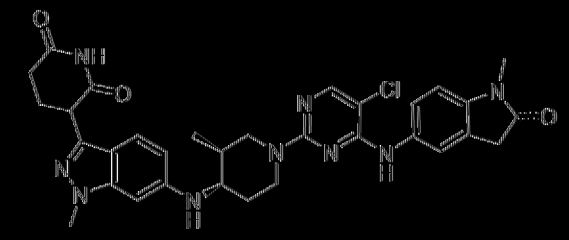
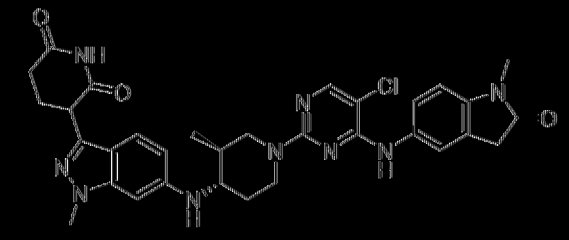
【0209】 在本文中之描述中，應理解，式(IA)或式(I)之所有描述、變化形式、實施例或態樣在適當時同樣適用於本文中詳細描述之其他化學式且係同樣描述的，如同各個描述、變化形式、實施例或態樣係單獨及個別地列舉一般。亦應理解，式(IA)或式(I)之所有描述、變化形式、實施例或態樣在適當時同樣適用於本文中詳細描述之其他化學式且係同樣描述的，如同各個描述、變化形式、實施例或態樣係針對所有化學式單獨及個別地列舉一般。舉例而言，式(IA)或式(I)之所有描述、變化形式、實施例或態樣在適當時同樣適用於本文中詳細描述之任何化學式，諸如式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)及(IVd)，且係同樣描述的，如同各個描述、變化形式、實施例或態樣係針對所有化學式單獨及個別地列舉一般。

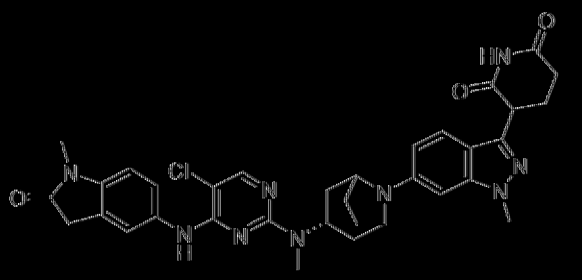
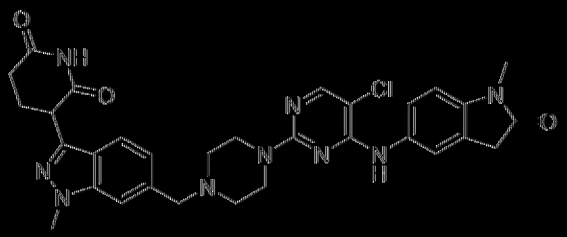
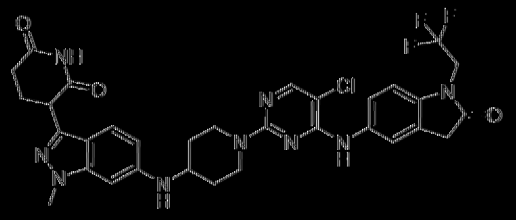
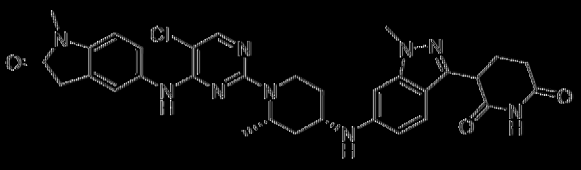
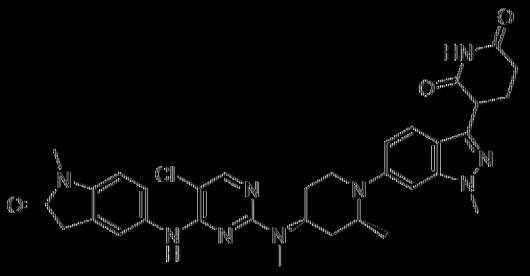
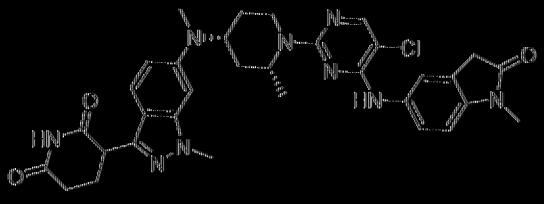
【0210】 在一些實施例中，提供選自表1中之化合物的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。儘管本發明中(包括表1中)所描述之某些化合物呈現為特定立體異構體及/或非立體化學形式，但應理解，本文中描述本發明(包括表1中)之任何化合物之任何或所有立體化學形式(包括任何鏡像異構或非鏡像異構形式)及任何互變異構體或其他形式。

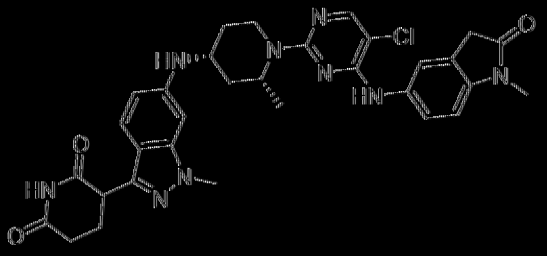
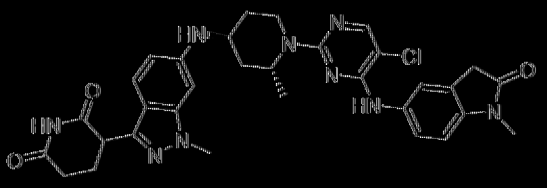
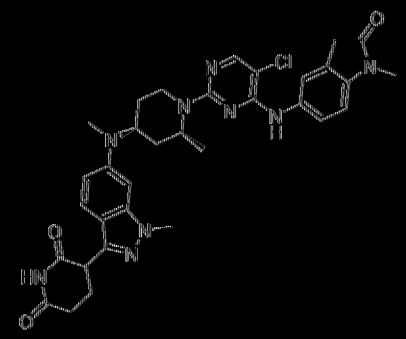
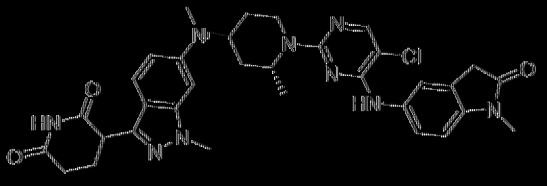
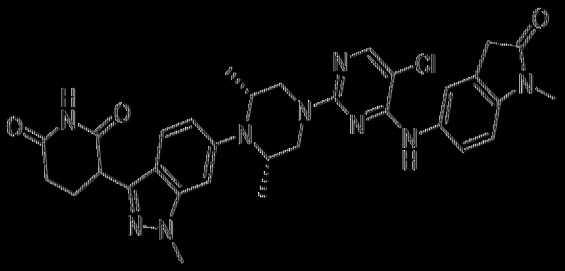
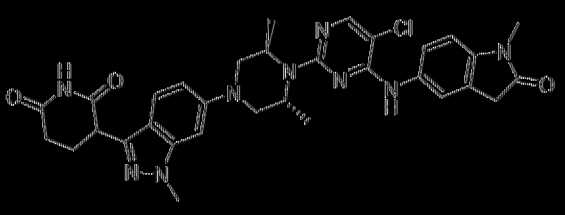
表1。

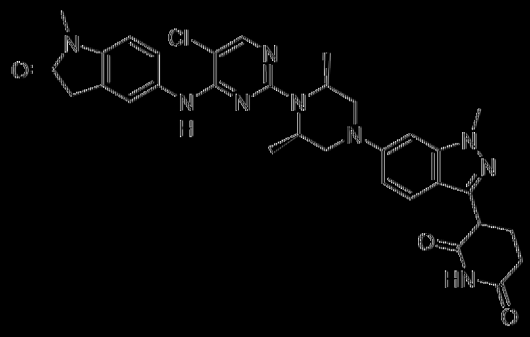
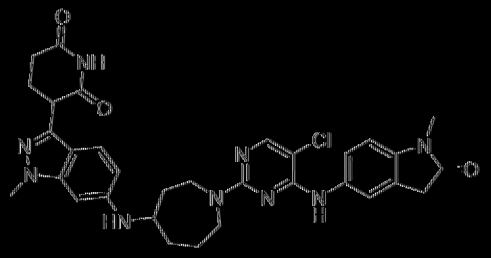
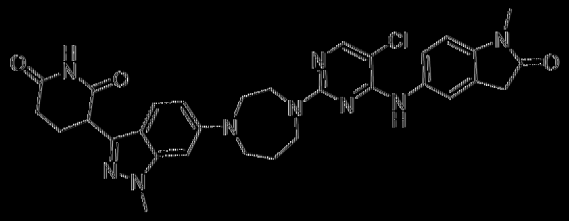
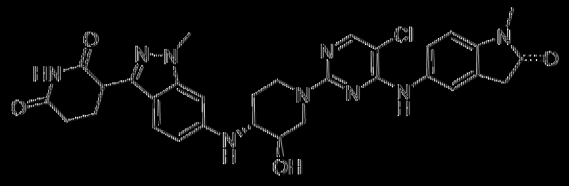
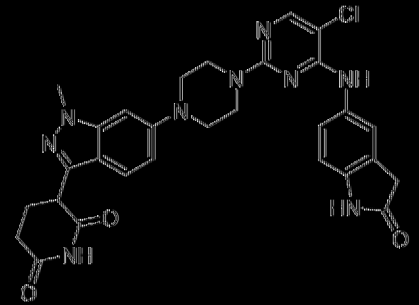
化合物編號	結構
1	
2	
3	

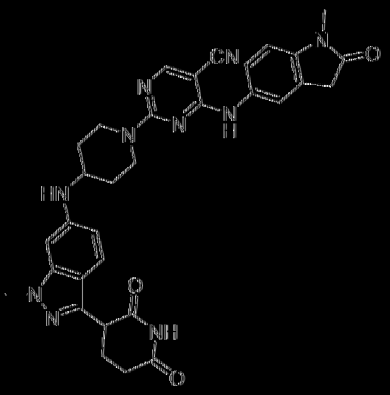
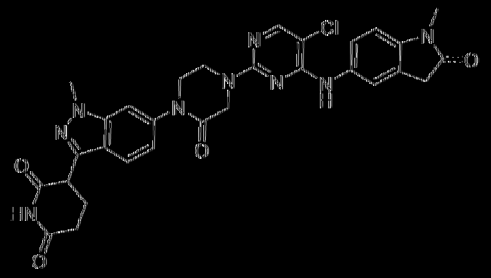
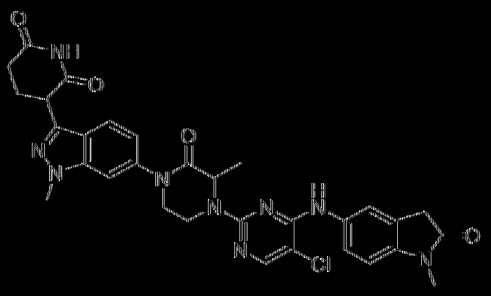
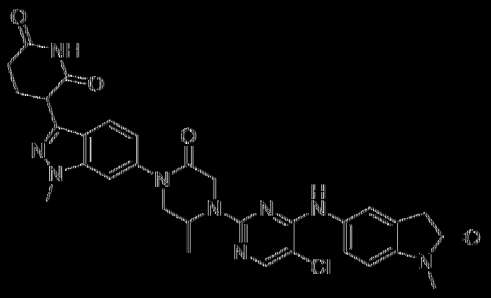
化合物編號	結構
4	
5	
6	
7	
8	

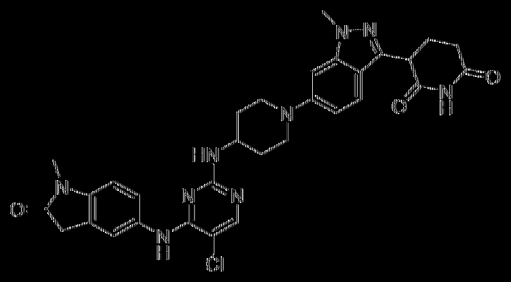
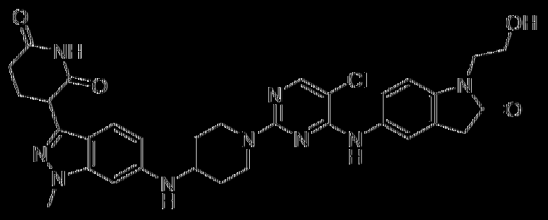
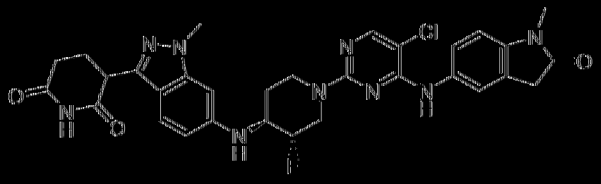
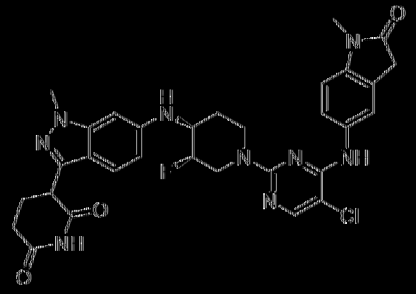
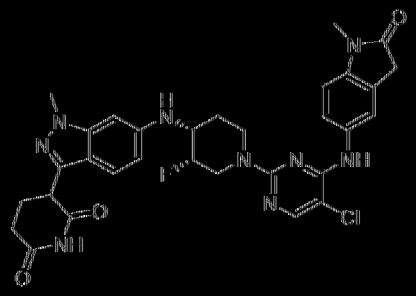
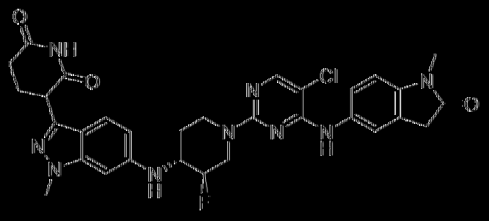
化合物編號	結構
9	
10	
11	
12	
13	
14	

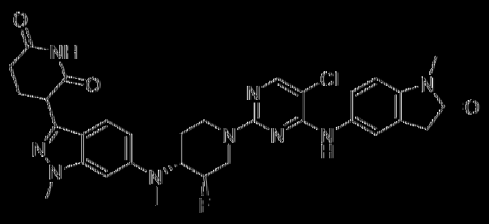
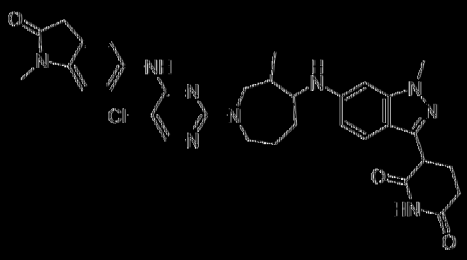
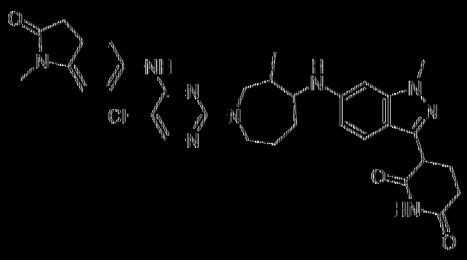
化合物編號	結構
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

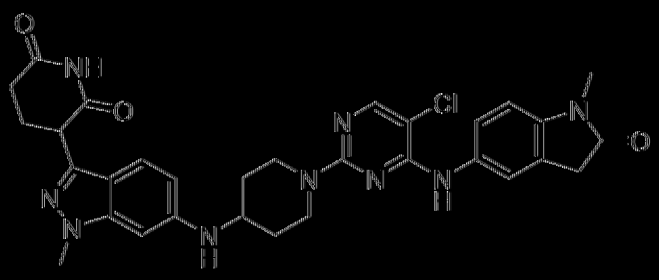
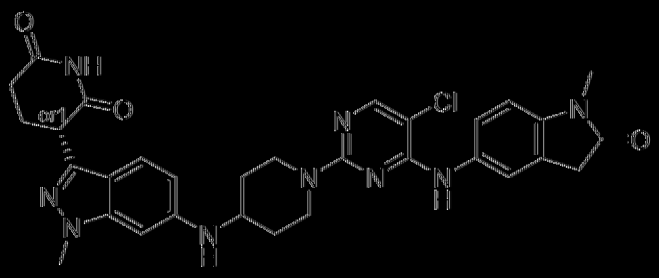
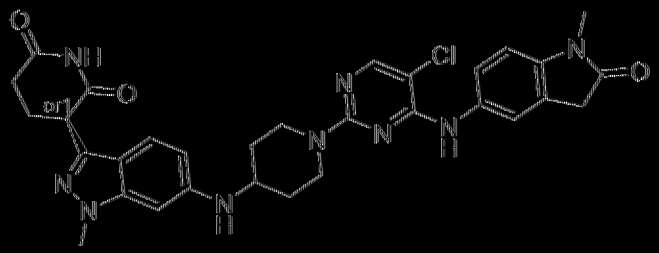
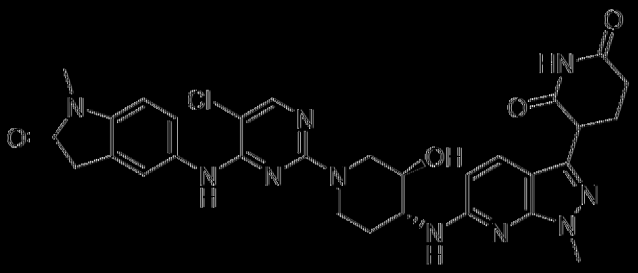
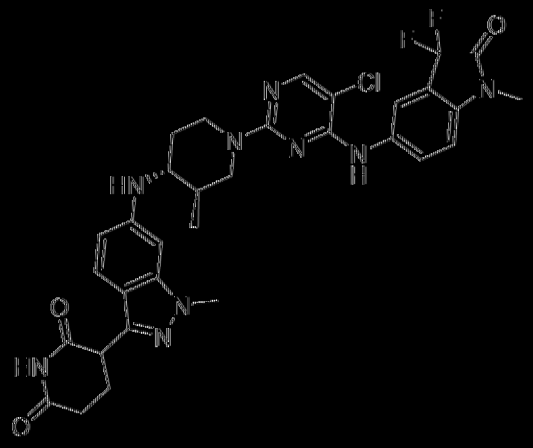
化合物編號	結構
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

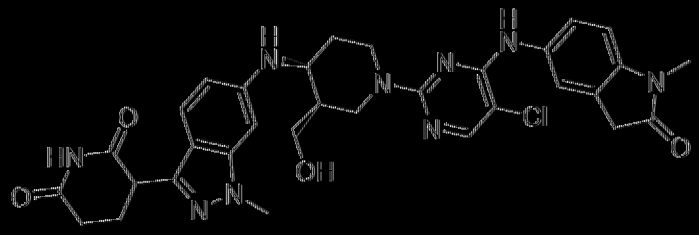
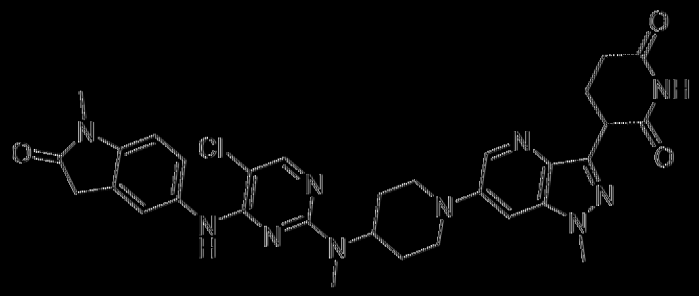
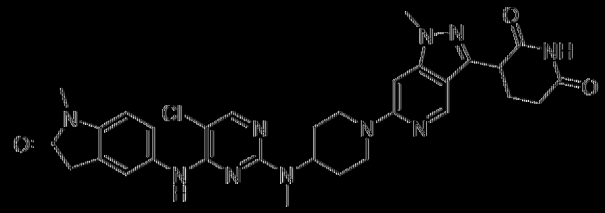
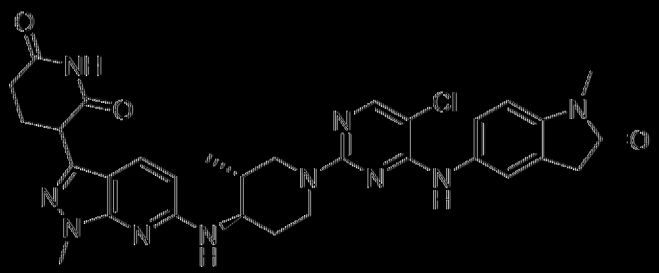
化合物編號	結構
29	
30	
31	
32	
33	
34	

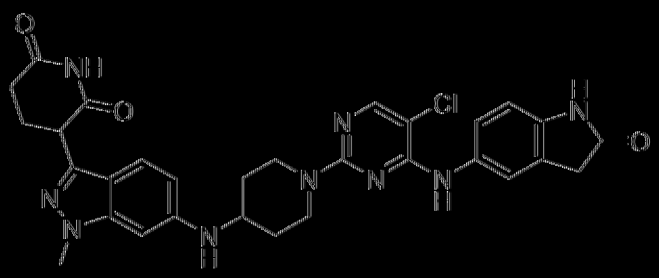
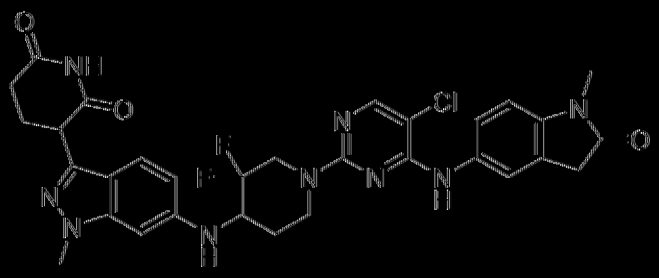
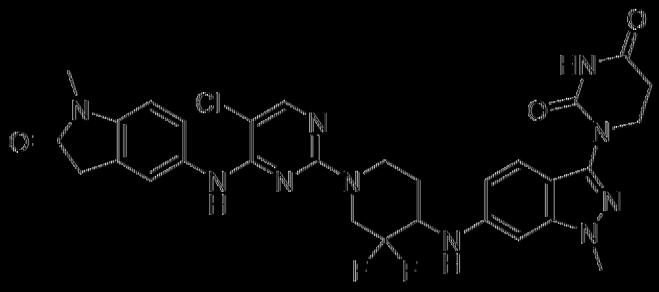
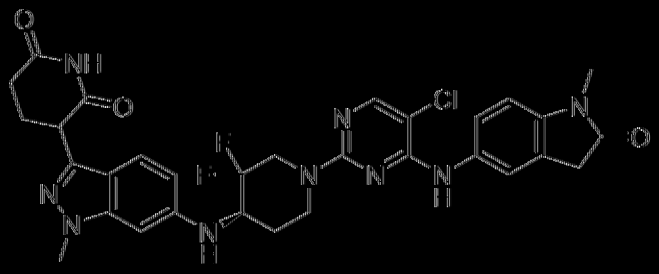
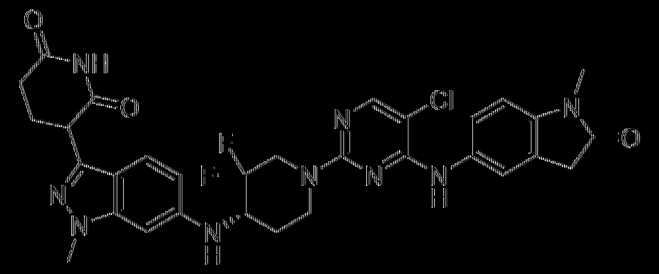
化合物編號	結構
35	
36	
37	
38	
39	

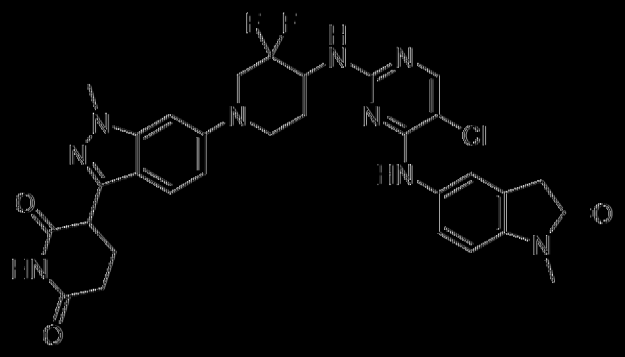
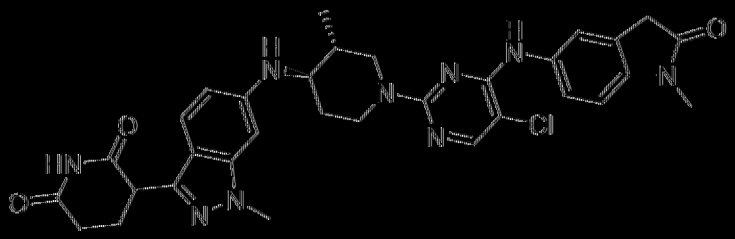
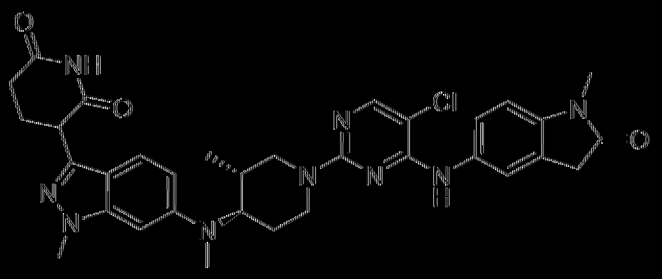
化合物編號	結構
40	
41	
42	
43	
44	
45	

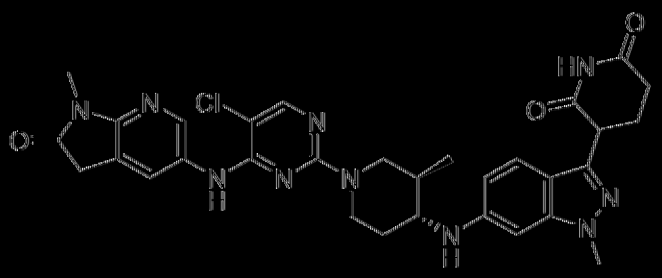
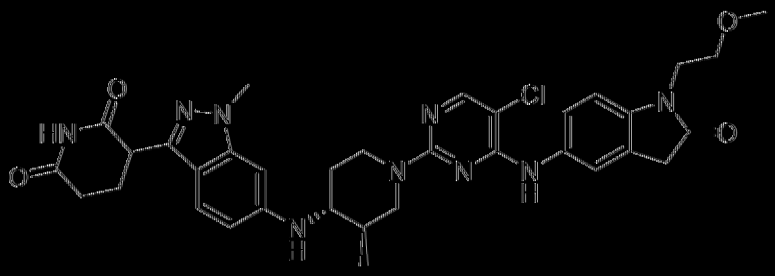
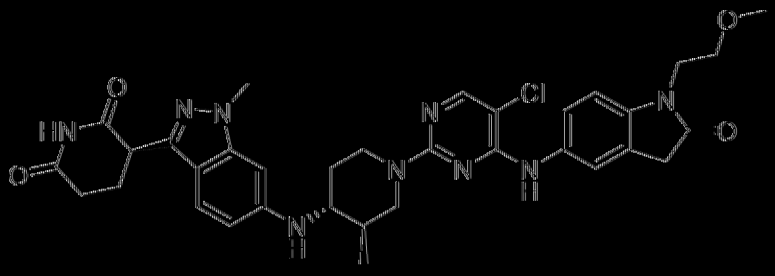
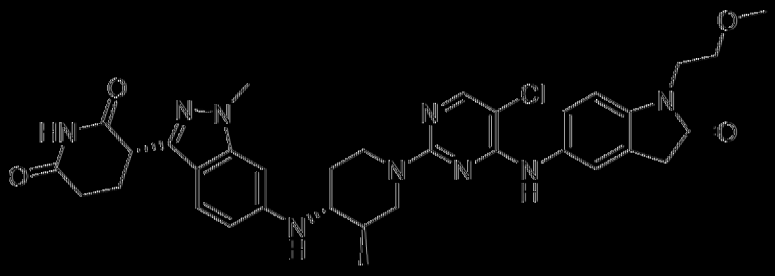
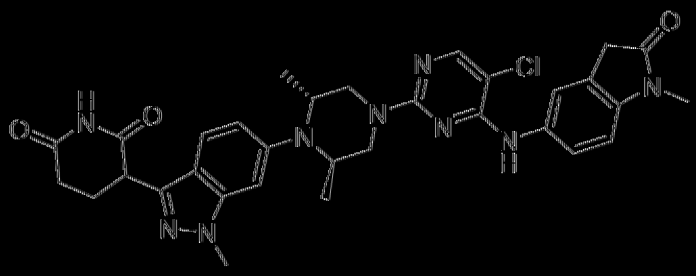
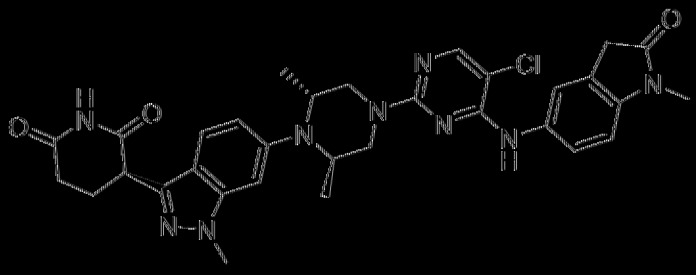
化合物編號	結構
46	
47	
48	
49	
50	
51	

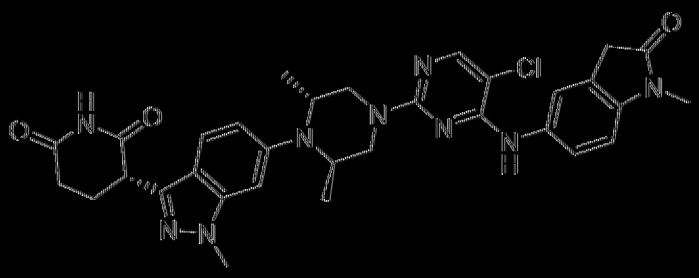
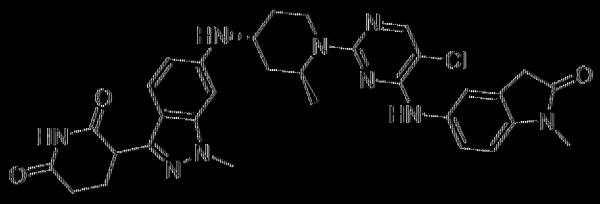
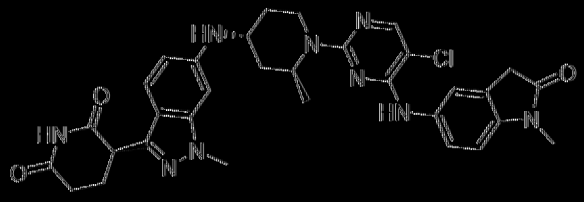
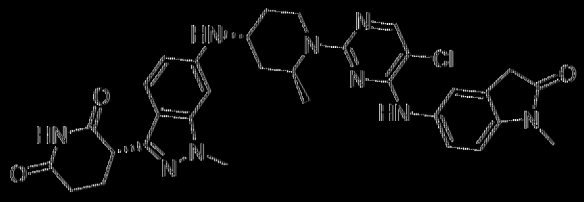
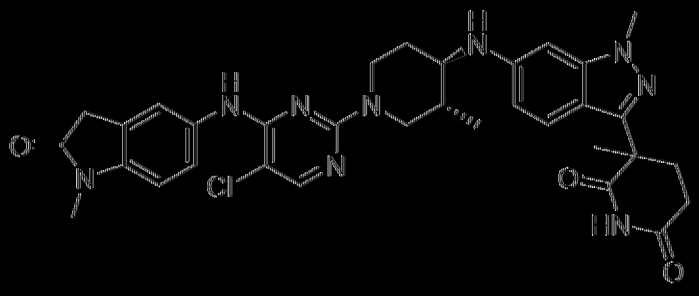
化合物編號	結構
52	
53	
54	
55	
56	

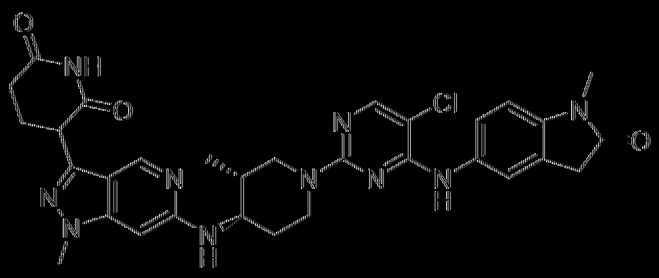
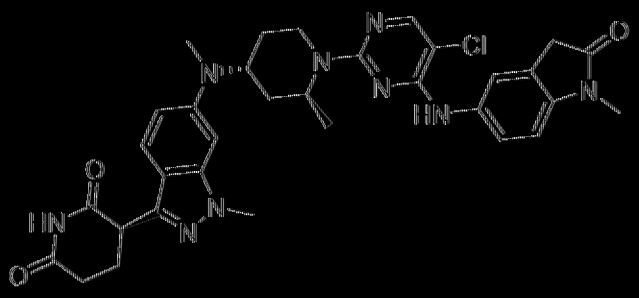
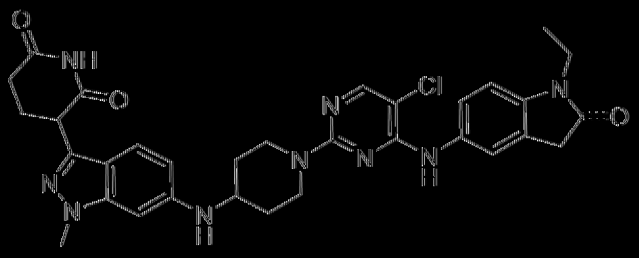
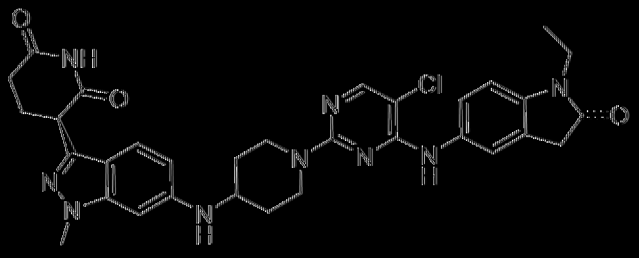
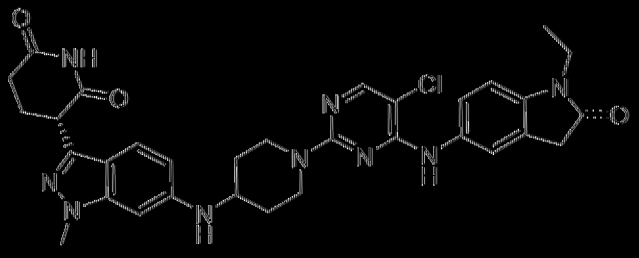
化合物編號	結構
57	
58	
59	
60	
61	
62	

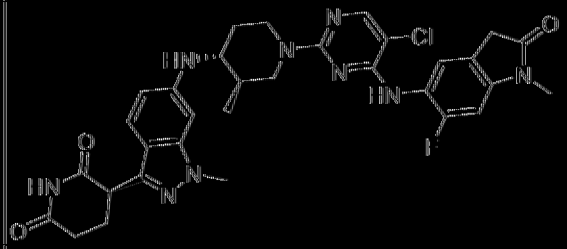
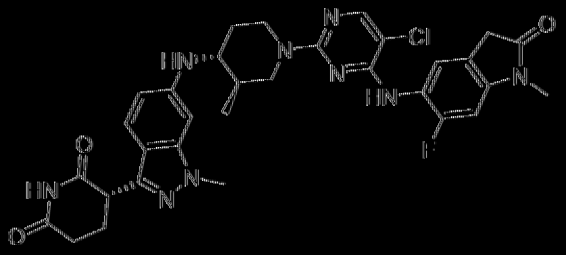
化合物編號	結構
63	
64	
65	
66	
67	

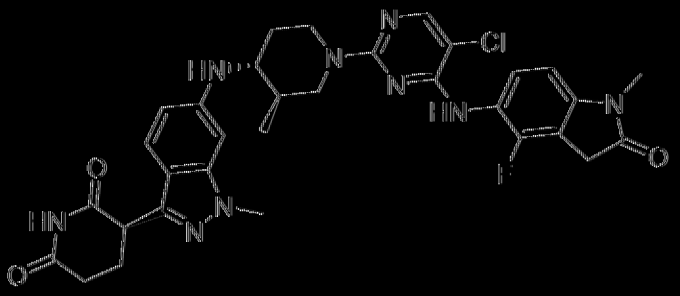
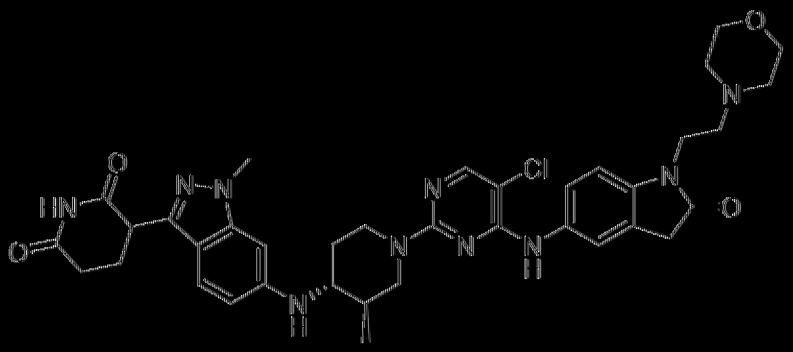
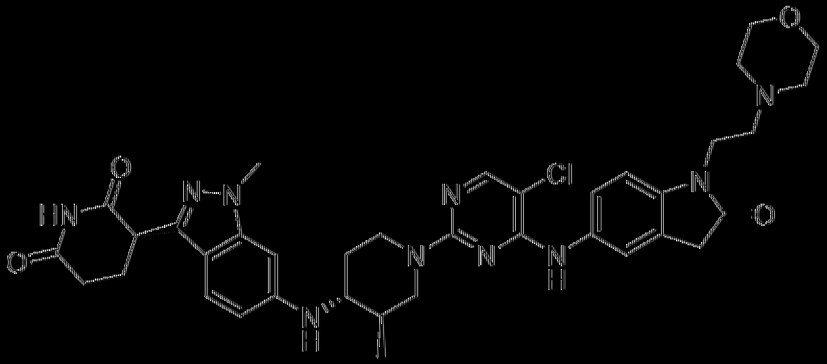
化合物編號	結構
68	
69	
70	
71	
72	
73	

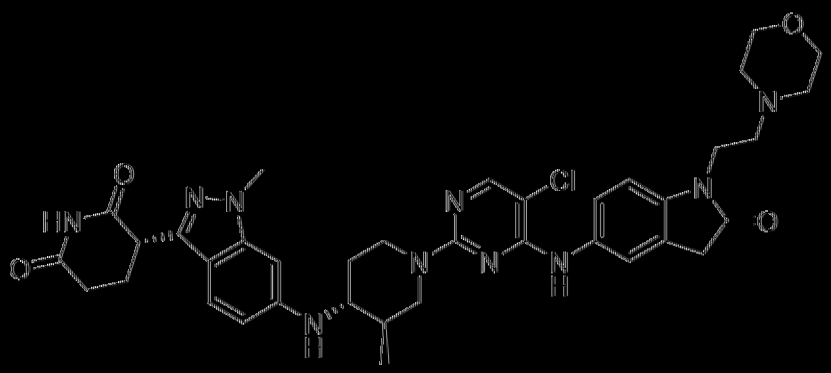
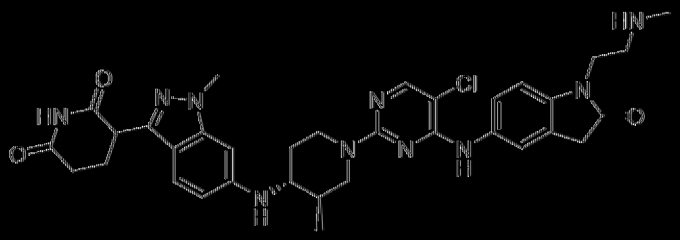
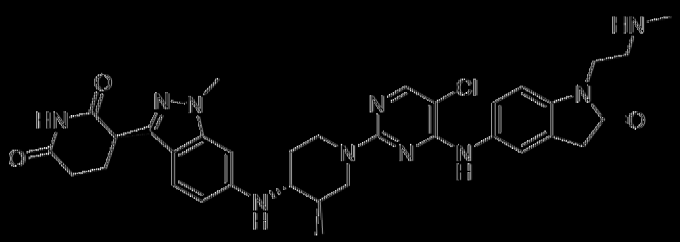
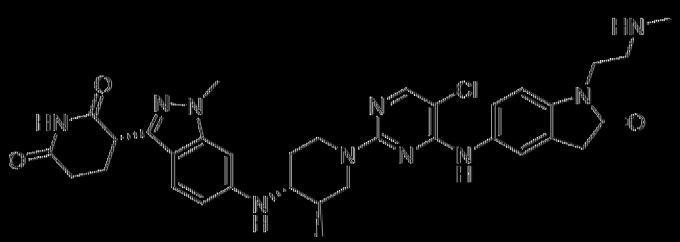
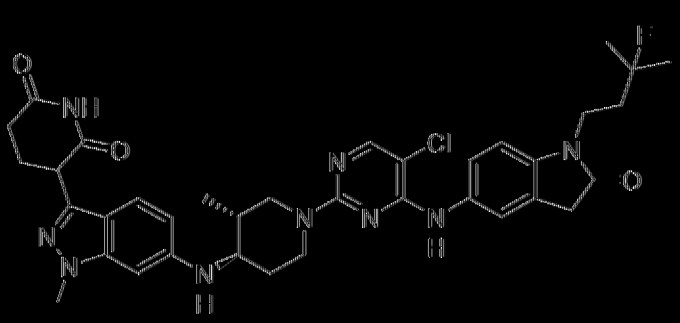
化合物編號	結構
'74	
'75	
'76	
'77	
'78	
'79	

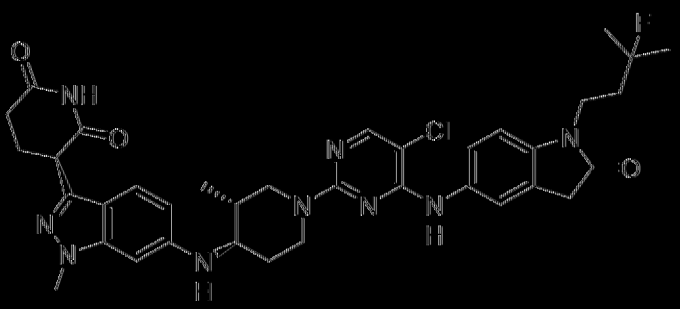
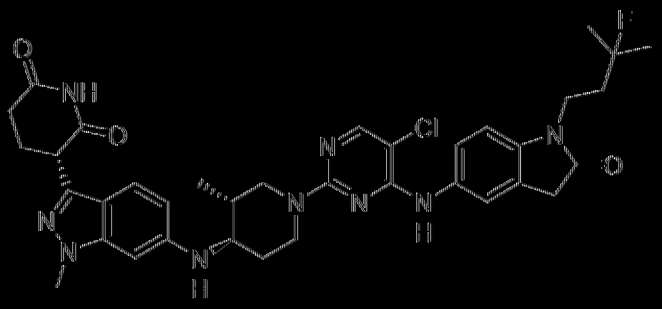
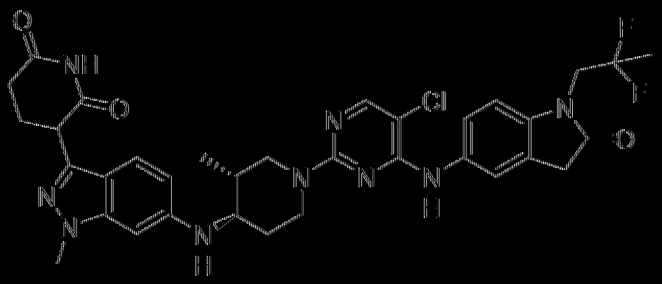
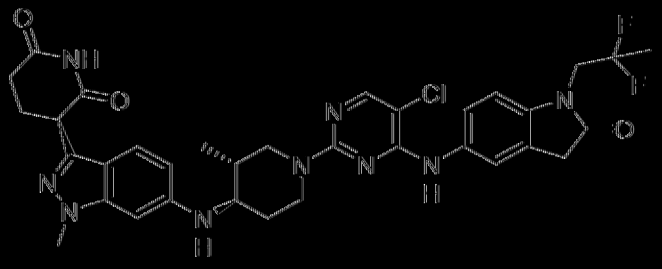
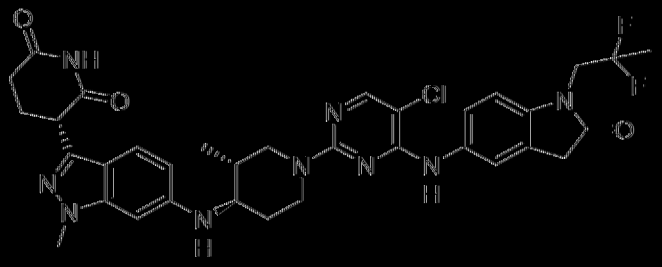
化合物編號	結構
80	
81	
82	
83	
84	
85	

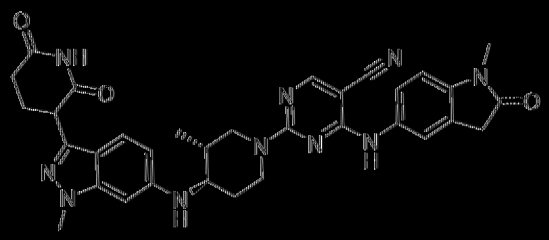
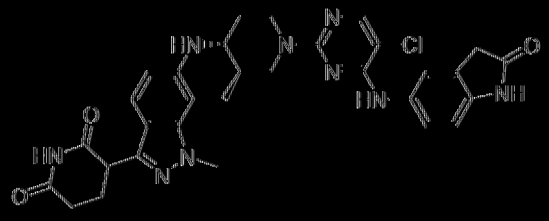
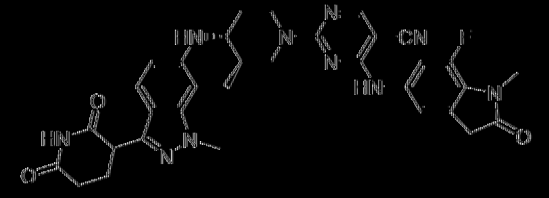
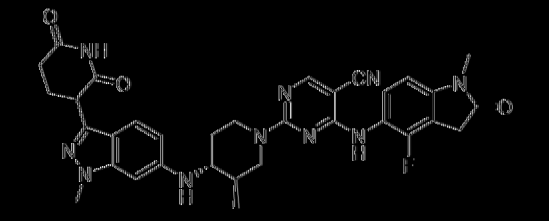
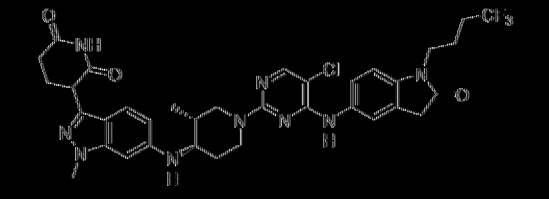
化合物編號	結構
86	
87	
88	
89	
90	
91	

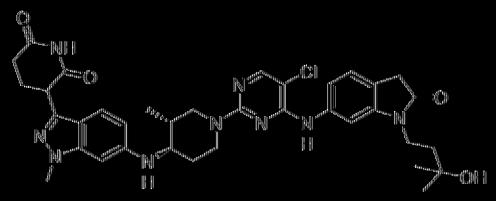
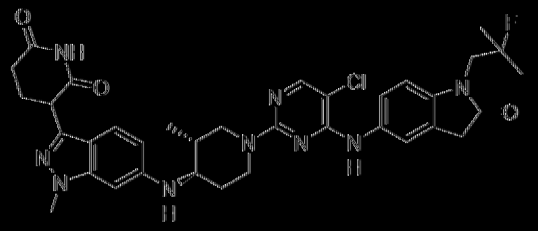
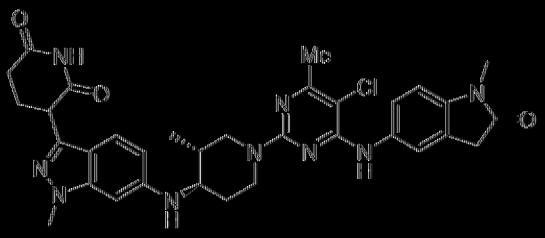
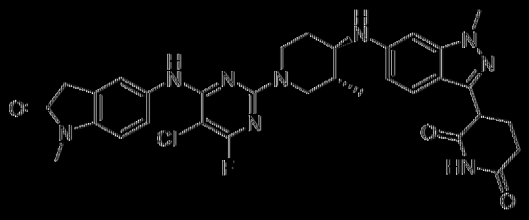
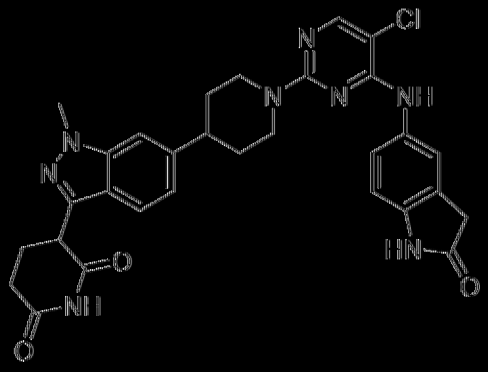
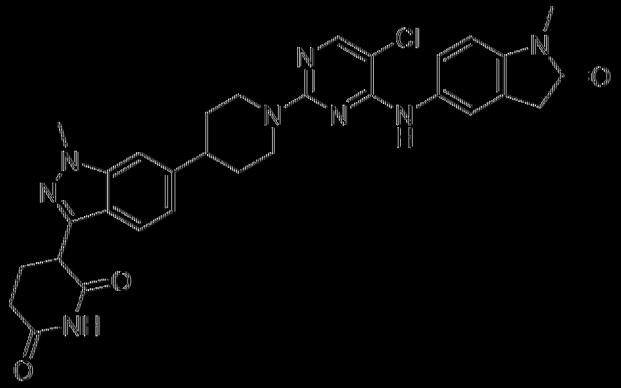
化合物編號	結構
92	
93	
94	
95	
96	
97	

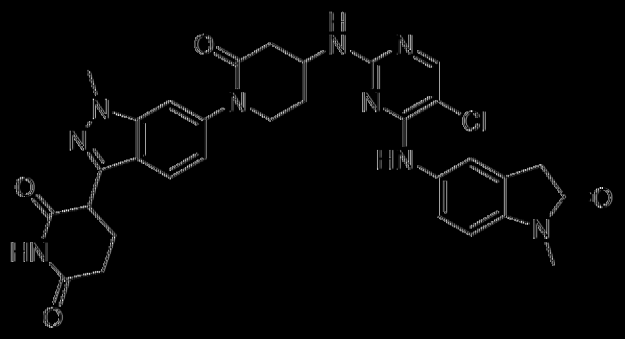
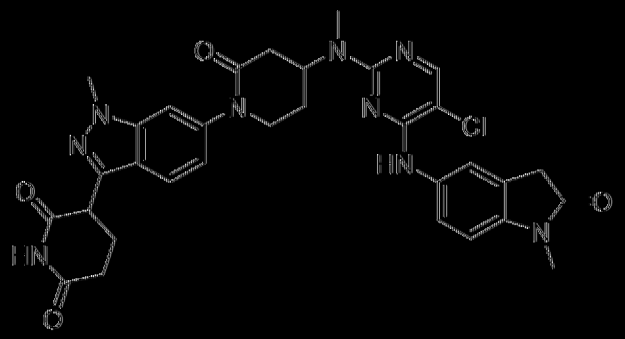
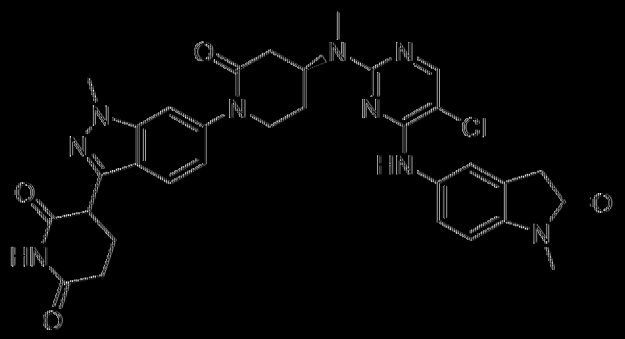
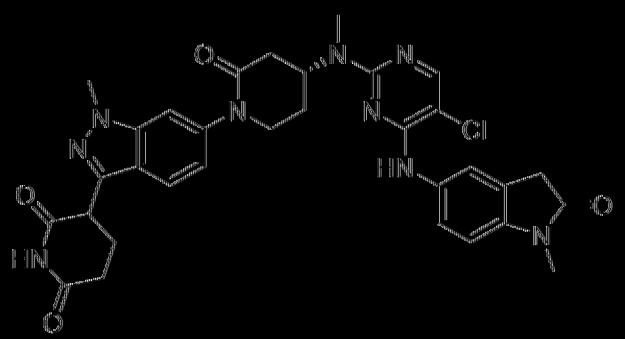
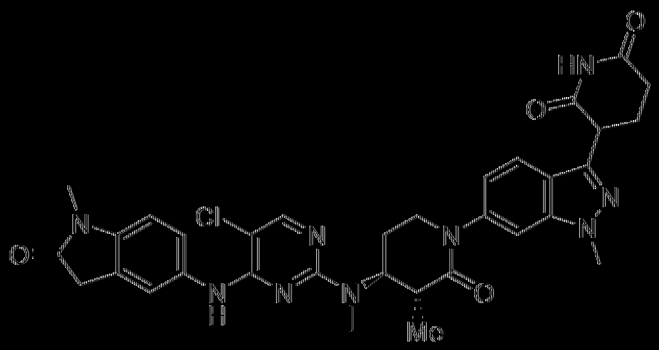
化合物編號	結構
98	
99	
100	
101	
102	

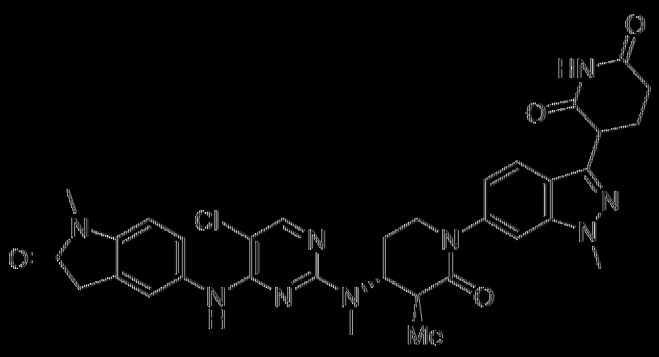
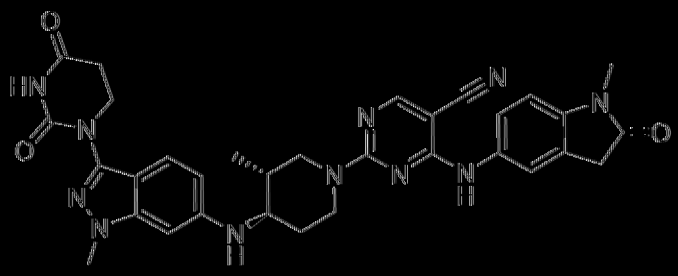
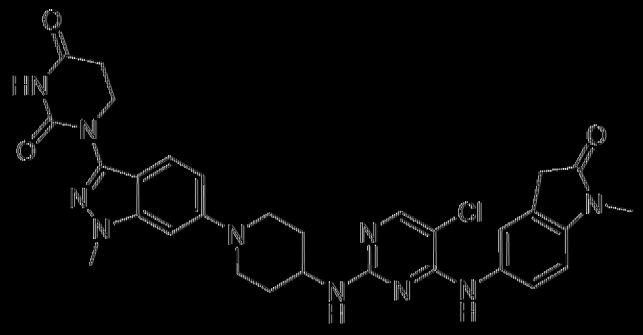
化合物編號	結構
103	
104	
105	
106	
107	

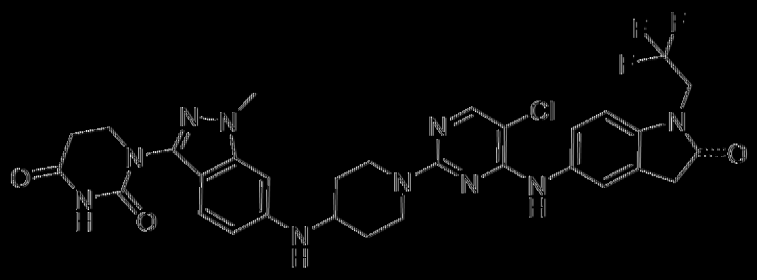
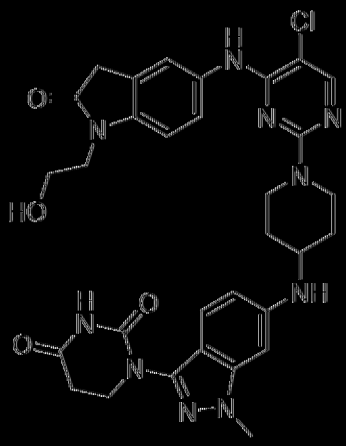
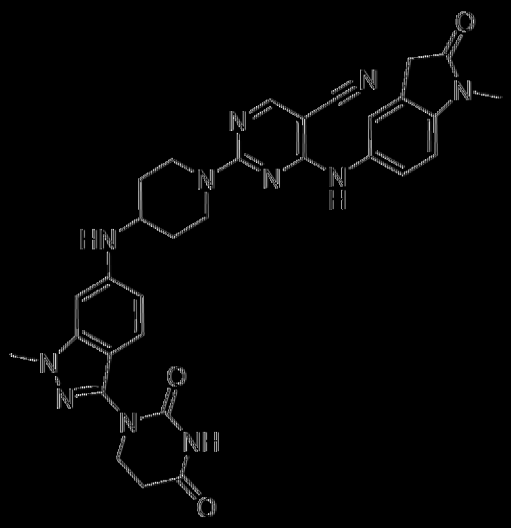
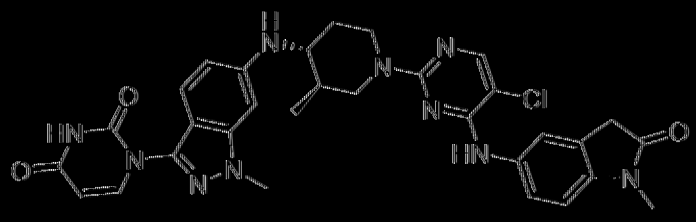
化合物編號	結構
108	
109	
110	
111	
112	

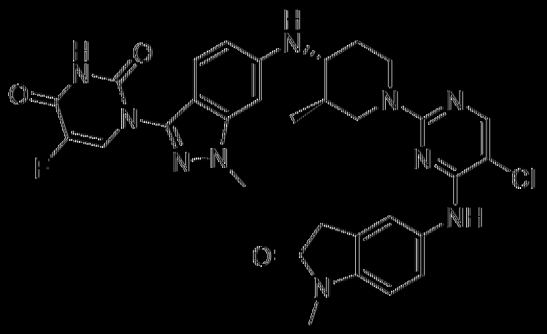
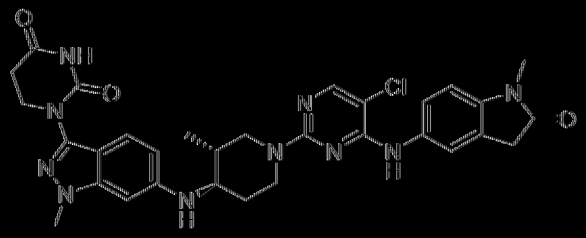
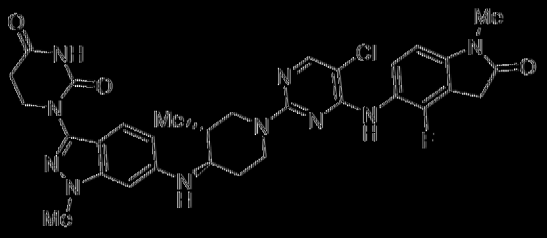
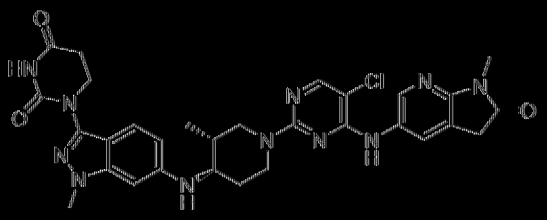
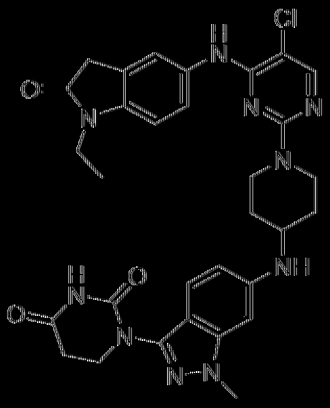
化合物編號	結構
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	

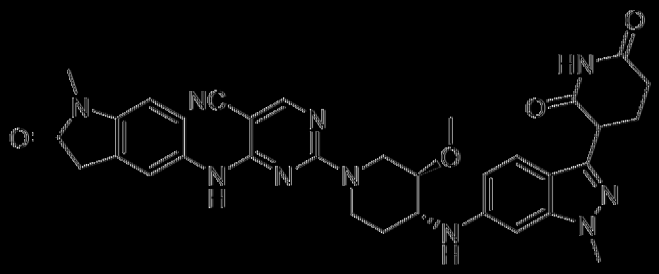
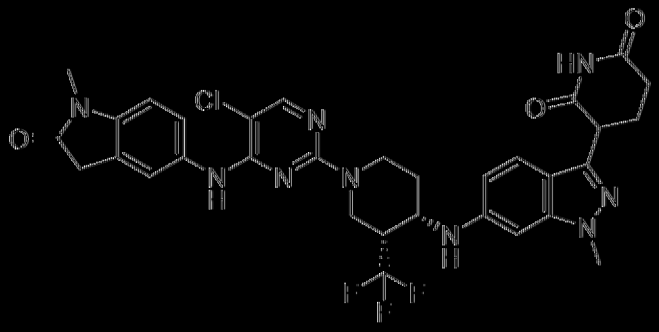
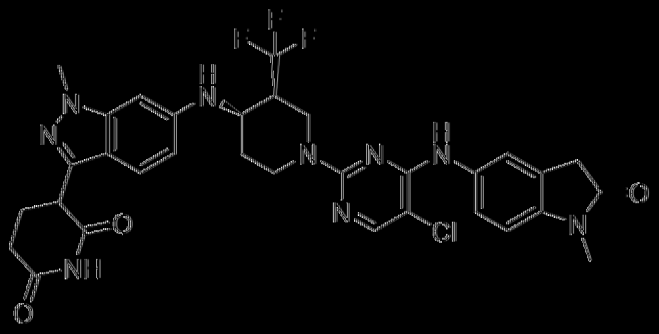
化合物編號	結構
120	
121	
122	
123	
124	
125	

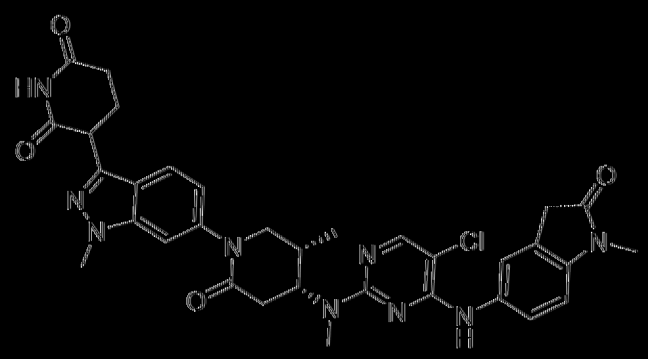
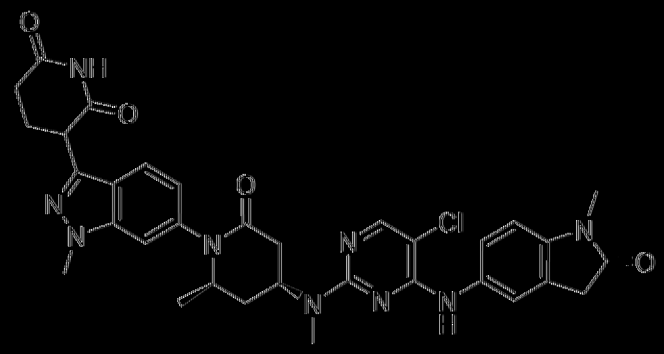
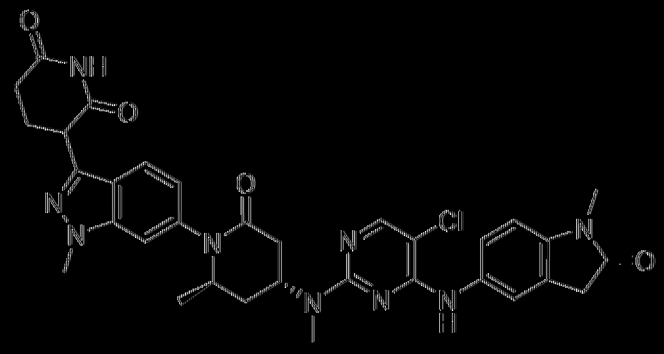
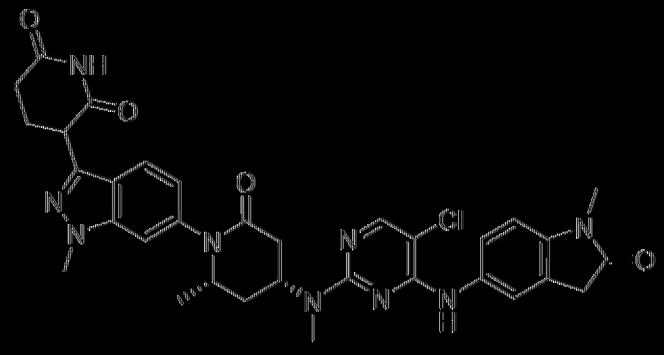
化合物編號	結構
126	
127	
128	
129	
130	

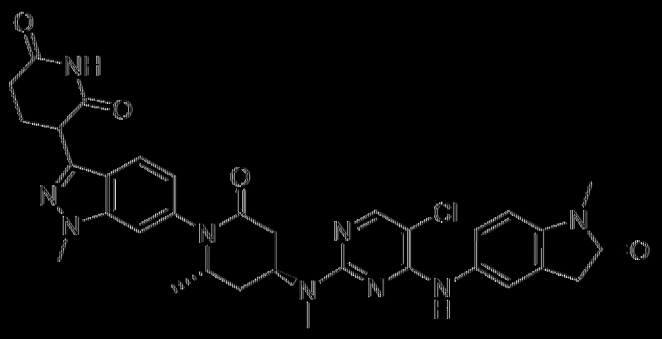
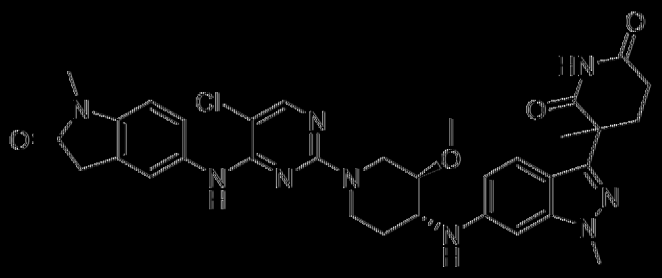
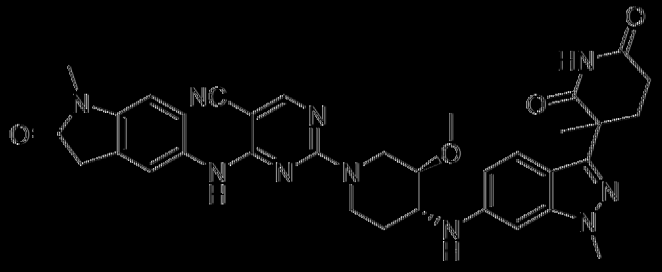
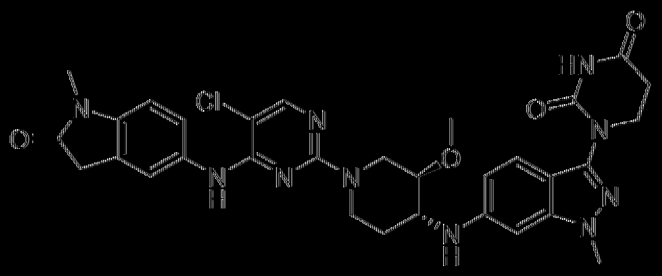
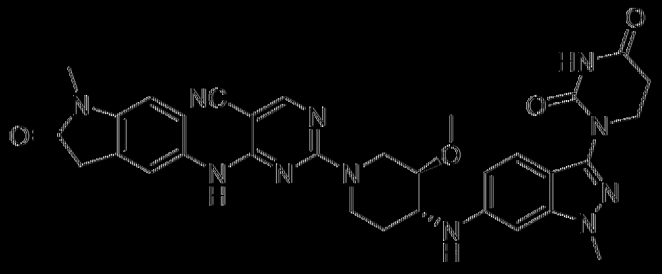
化合物編號	結構
131	
132	
133	
134	
135	

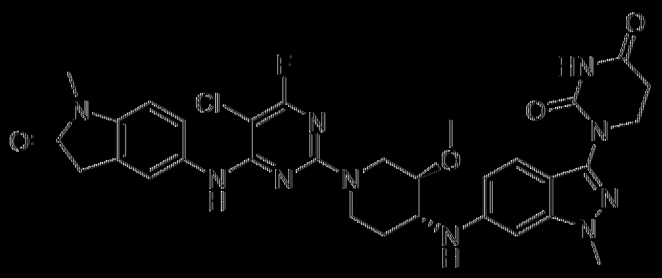
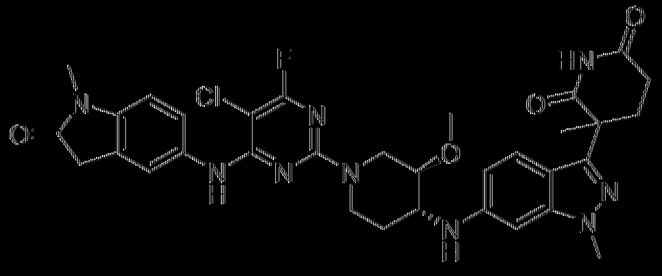
化合物編號	結構
136	
137	
138	
139	

化合物編號	結構
140	
141	
142	
143	
144	

化合物編號	結構
145	
146	
147	
148	

化合物編號	結構
149	
150	
151	
152	

化合物編號	結構
153	
154	
155	
156	
157	

化合物編號	結構
158	
159	

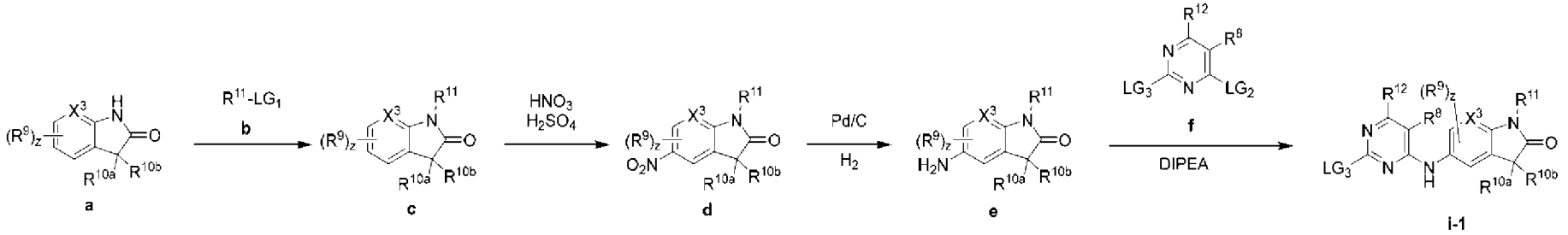
或其醫藥學上可接受之鹽。

[0211] 所有以游離鹼或酸形式存在的式(IA)或式(I)之化合物可藉由熟習此項技術者已知的方法，藉由用適當的無機或有機鹼或酸處理來轉化成其醫藥學上可接受之鹽。式(IA)或式(I)之化合物之鹽可藉由標準技術轉化成其游離鹼或酸形式。

合成方法

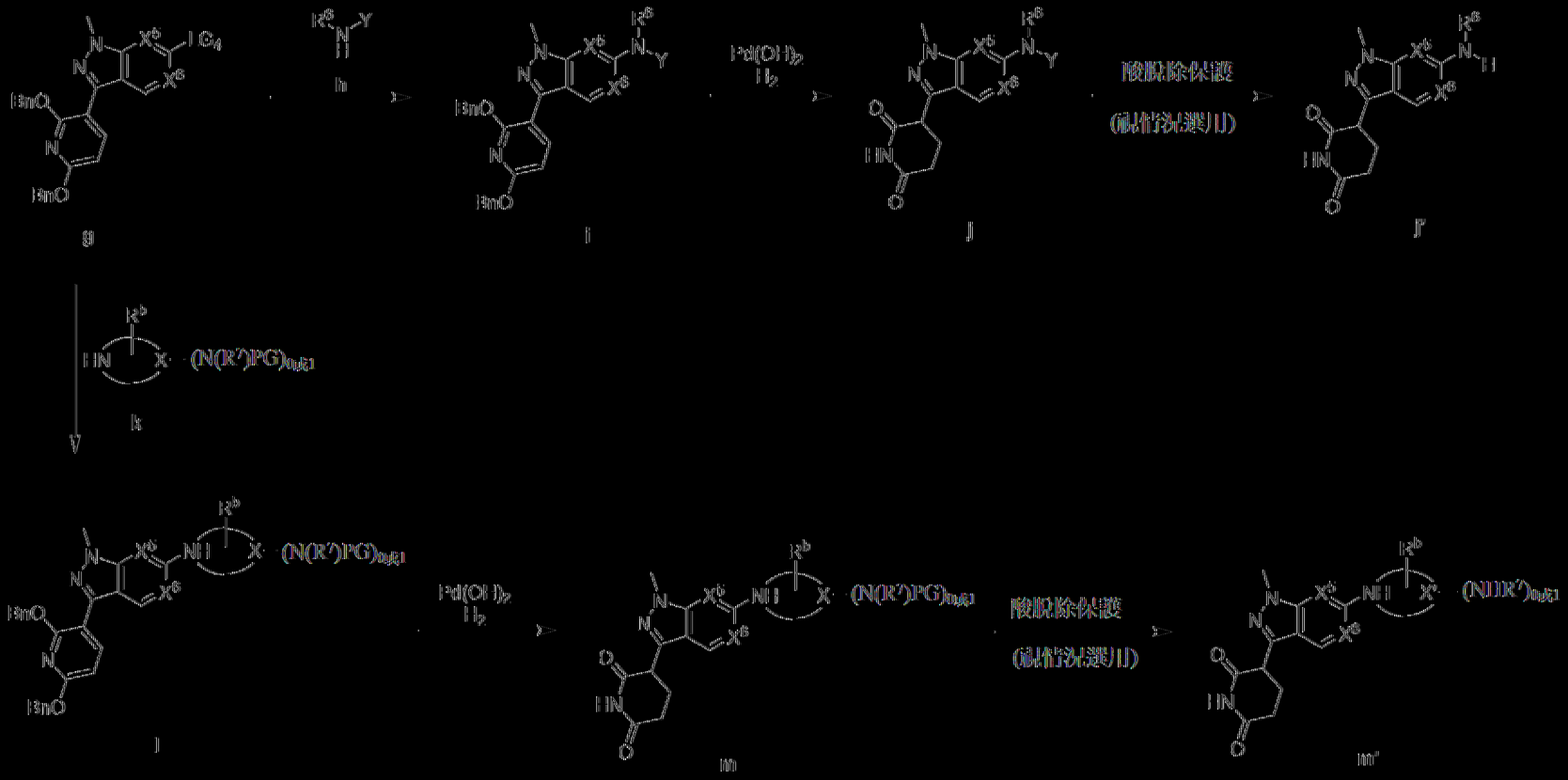
[0212] 可使用習知有機合成及市售起始物質或本文中所提供之方法來製備本文中所描述之化合物。作為實例而非限制，可如流程1-4以及本文中所闡述之實例中所概述來製備式(I-a)至式(I-h)之化合物。應注意，熟習此項技術者將知曉如何修改說明性流程及實例中所闡述之程序以獲得所需產物。

流程1.



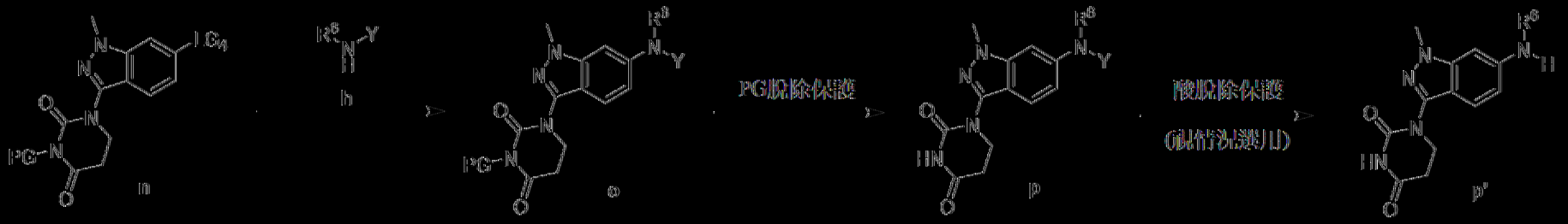
其中X^3、R^8、R^9、R^{10a}、R^{10b}、R^{11}、R^{12}及z係如關於式(IA)或式(I)所定義；LG_1係脫離基，諸如OTs、OMs或I；且LG_2及LG_3獨立地為脫離基，諸如F或Cl。

流程2。



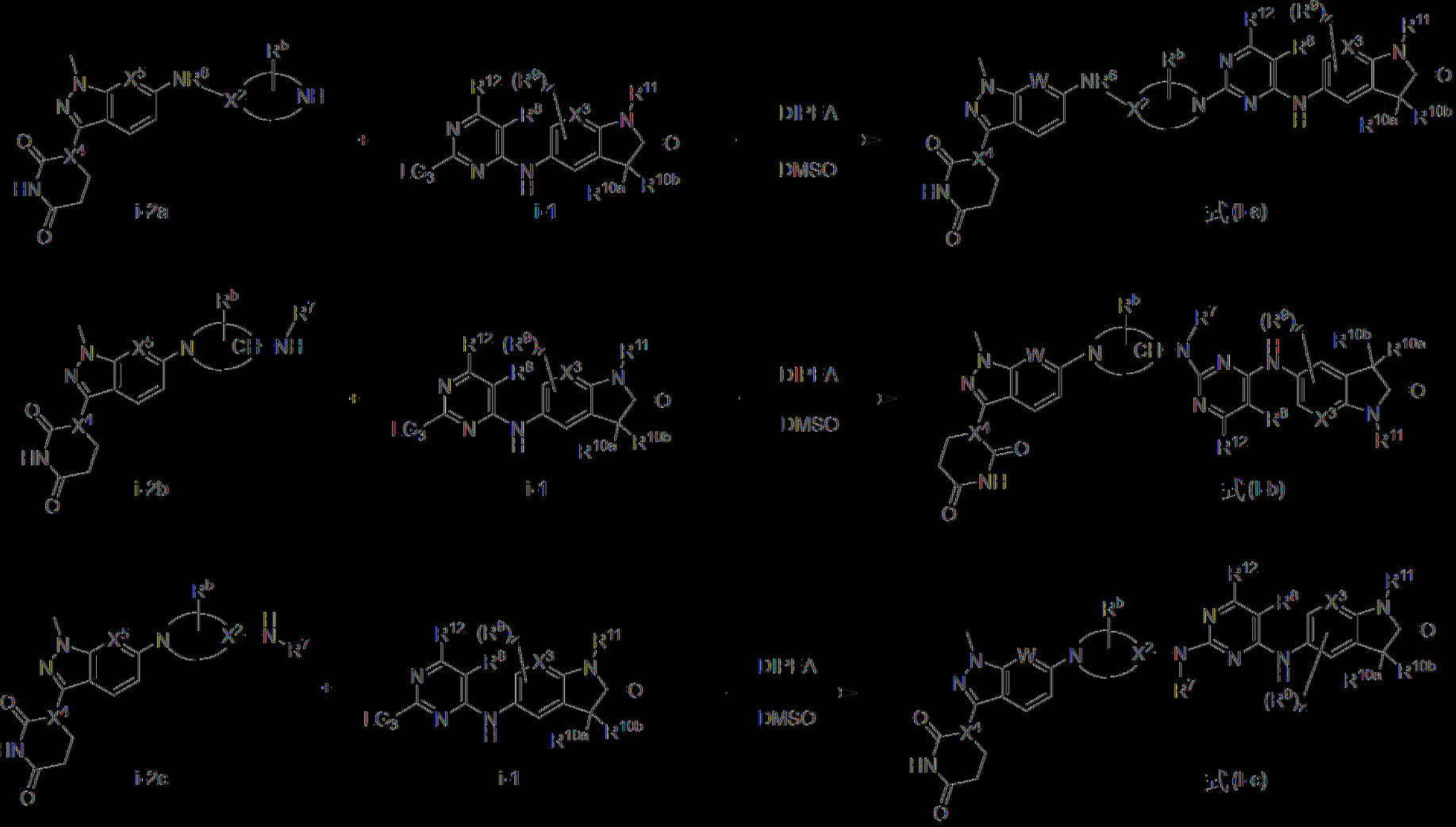
其中X5、X6、R6及R'係如關於式(IA)或式(I)所定義；LG1係脫離基，諸如Br或Cl；Y係H、C1-C6烷基、6或7員雜環基或Boc，其中該雜環基含有1-3個選自N、O及S之雜原子；PG係保護基，諸如Boc；Rb表示R1a、R2a、R3a、R4a、R5a、R2b、R3b、R4b及R5b，如關於式(IA)或式(I)所定義；X係CH、CH2、N、NH或NBoc；X'係CH、CH2、N或NH；  係6或7員雜環基；且Bn係苯甲基。

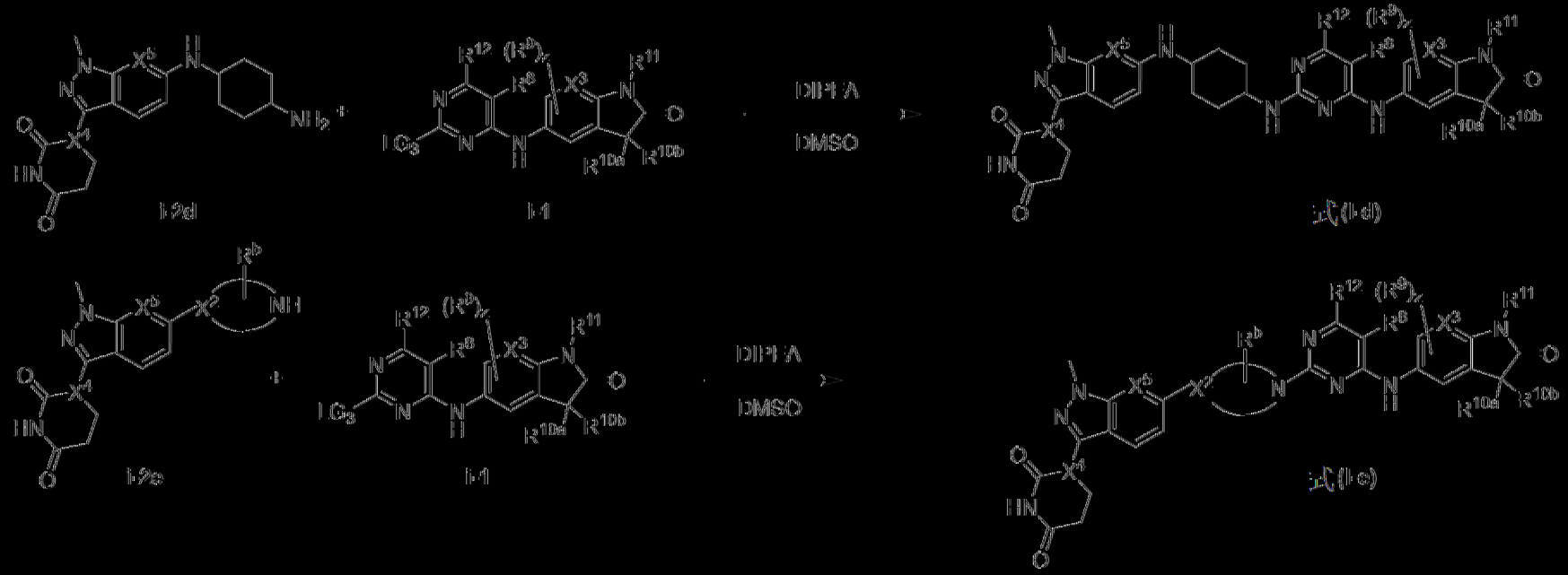
流程3.



其中PG係保護基，諸如Fmoc或Boc；LG_4係脫離基，諸如Br或Cl；R^6係如關於式(IA)或式(I)所定義；HY係H、C_1-C_6烷基、6或7員雜環基或Boc，其中該雜環基含有1-3個選自N、O及S之雜原子。

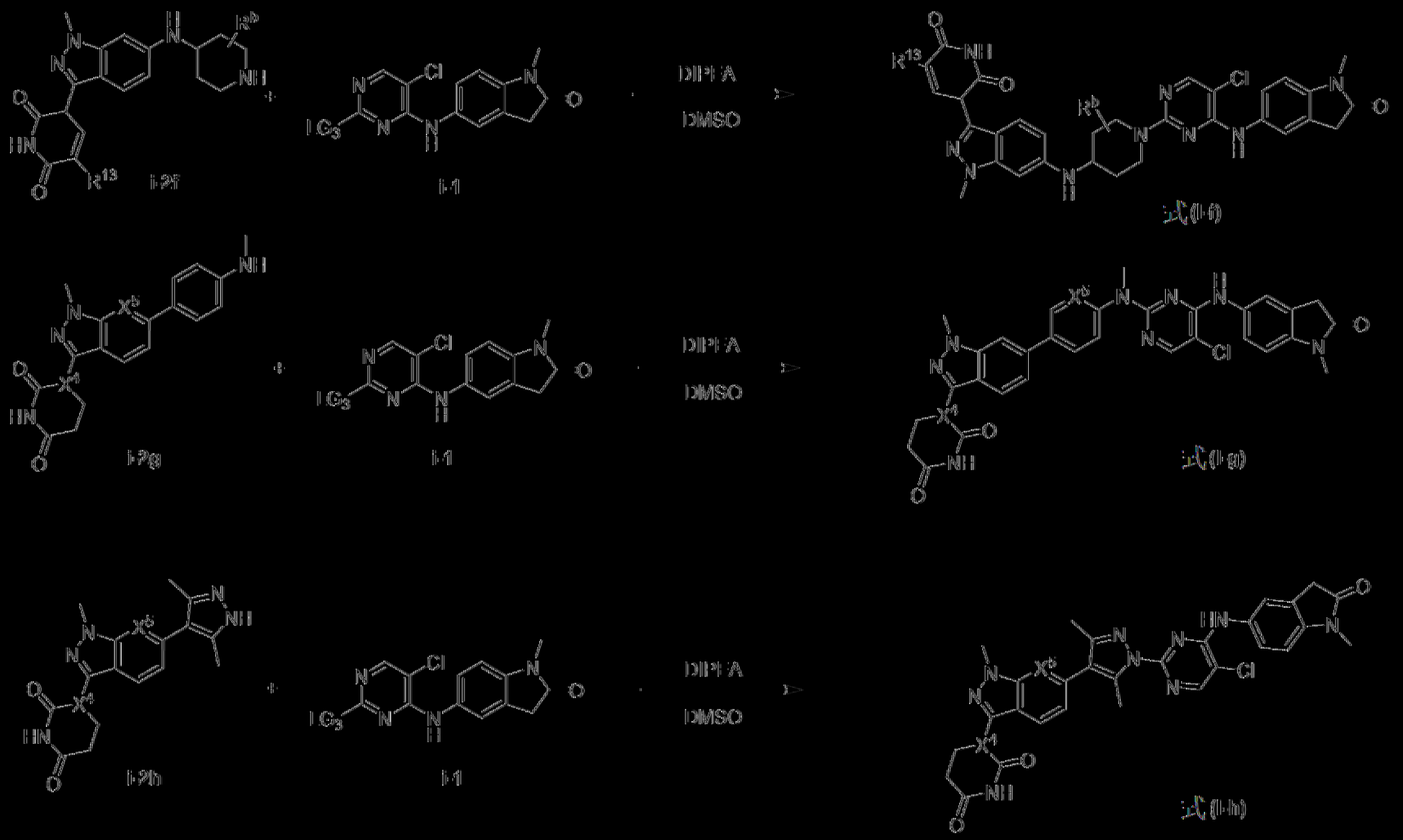
流程4。





I-2d　　I-1　　式(I-d)

I-2e　　I-1　　式(I-e)



其中，X^3、X^4、R^6、R^8、R^9、R^{10a}、R^{10b}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、z係如關於式(IA)或式(I)所定義；LG_3係脫離基，諸如OTs、OMs、F、Cl或I；R^b表示R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}或R^{5b}，如關於式(IA)或式(I)所定義；及  係6或7員雜環基。

【0213】 如流程1中所概述，含有羥吲哚模體的式(i-1)之化合物可藉由使吲哚衍生物**a**與中間化合物**b**偶合以形成中間化合物**c**，接著將其硝化以形成中間化合物**d**來合成。將硝基還原以形成中間化合物**e**，接著與中間物**f**偶合以形成式(i-1)之化合物。

【0214】 流程2提供兩種用於合成含有戊二醯亞胺模體的式(i-2)之化合物之途徑。可使吲唑衍生物**g**與中間化合物**h**偶合，得到中間化合物**i**。脫除中間化合物**i**之保護基且進一步還原以形成中間化合物**j**，其經歷脫除保護以形成式(i-2)之化合物。或者，可使吲唑衍生物**g**與中間化合物**k**偶合，得到中間化合物**l**。脫除中間化合物**l**之保護基且進一步還原以形成中間化合物**i**，脫除其胺保護基以形成式(i-2)之化合物。

【0215】 流程3提供含有二氫尿苷模體的式(i-2)之化合物之合成。可使吲唑衍生物**n**與中間化合物**h**偶合，得到中間化合物**o**，脫除其保護基以形成中間化合物**p**且接著進行脫除保護，以形成式(i-2)之化合物。

【0216】 流程4提供多種用於合成各種式(IA)或式(I)之化合物之途徑。可使式(i-1)之化合物與式(i-2)之化合物之各種衍生物(標示為式(i-2a)至式(i-2h))偶合，得到式(I-a)至式(I-h)之化合物。

使用方法

【0217】 本發明之實施例提供用於調節有需要之個體中之BCL6之方法，該方法包含向個體投與有效量之式(IA)或式(I)之化合物。BCL6之調節(例如，抑制或活化)可藉由此項技術中已知的多種方式來評估及證實。可利用套組及市售分析法來確定是否已調節(例如，抑制或活化)BCL6及其調節程度。

【0218】 在一個態樣中，本文中提供用於調節BCL6之方法，其包

含使BCL6與有效量之式(IA)或式(I)之化合物或其任何實施例或變化形式接觸。在一些實施例中，式(IA)或式(I)之化合物抑制BCL6。在一些實施例中，式(IA)或式(I)之化合物引起BCL6之降解。

【0219】 在一些實施例中，式(IA)或式(I)之化合物調節BCL6之活性達約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。在一些實施例中，式(IA)或式(I)之化合物調節BCL6之活性達約1-100%、5-100%、10-100%、15-100%、20-100%、25-100%、30-100%、35-100%、40-100%、45-100%、50-100%、55-100%、60-100%、65-100%、70-100%、75-100%、80-100%、85-100%、90-100%、95-100%、5-95%、5-90%、5-85%、5-80%、5-75%、5-70%、5-65%、5-60%、5-55%、5-50%、5-45%、5-40%、5-35%、5-30%、5-25%、5-20%、5-15%、5-10%、10-90%、20-80%、30-70%或40-60%。

【0220】 本發明之某些實施例中亦提供用於降解有需要之個體中之BCL6之方法，該方法包含向個體投與有效量之式(IA)或式(I)之化合物。BCL6之降解可藉由此項技術中已知的多種方式來評估及證實。可利用套組及市售分析法，包括基於細胞之分析法來確定BCL6是否已降解及其降解程度。

【0221】 在一個態樣中，本文中提供用於降解BCL6之方法，其包含使BCL6與有效量之式(IA)或式(I)之化合物或其任何實施例或變化形式接觸。在一些實施例中，式(IA)或式(I)之化合物使BCL6部分降解。在一些實施例中，式(IA)或式(I)之化合物使BCL6完全降解。

【0222】 在一些實施例中，式(IA)或式(I)之化合物使BCL6降解達

約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。在一些實施例中，式(IA)或式(I)之化合物使BCL6降解達約1-100%、5-100%、10-100%、15-100%、20-100%、25-100%、30-100%、35-100%、40-100%、45-100%、50-100%、55-100%、60-100%、65-100%、70-100%、75-100%、80-100%、85-100%、90-100%、95-100%、5-95%、5-90%、5-85%、5-80%、5-75%、5-70%、5-65%、5-60%、5-55%、5-50%、5-45%、5-40%、5-35%、5-30%、5-25%、5-20%、5-15%、5-10%、10-90%、20-80%、30-70%或40-60%。

【0223】在另一態樣中，本文中提供用於治療有需要之個體中之癌症之方法，其包含向個體投與有效量之式(IA)或式(I)之化合物。在一些實施例中，本文中提供用於預防有需要之個體中之癌症之方法，其包含向個體投與有效量之式(IA)或式(I)之化合物。癌症之非限制性實例包括鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、肝細胞癌、腎細胞癌、膀胱癌、腸癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌、食道癌、頭部癌症、腎癌、肝癌、肺癌、頸部癌卵巢癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、胃癌、白血病良性淋巴瘤、惡性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma；NHL)、良性黑色素瘤、惡性黑色素瘤、骨髓增生性疾病、肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、血管肉瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、脂肪肉瘤、肌肉瘤、周邊神經上皮瘤、滑膜肉瘤、神經膠質瘤、星形細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤、室管膜瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、神經節細胞瘤、神經節神經膠質瘤、神經管胚細胞瘤、松果體細胞腫瘤、腦脊髓膜瘤、腦膜肉瘤、神經纖維瘤及許旺細胞瘤

(Schwannomas)、前列腺癌、子宮癌、睪丸癌、甲狀腺癌、星形細胞瘤、胃癌、黑色素瘤、癌肉瘤、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、威爾姆斯氏腫瘤(Wilms' tumor)、畸胎癌、T-譜系急性淋巴母細胞性白血病(T-ALL)、T-譜系淋巴母細胞性淋巴瘤(T-LL)、周邊T細胞淋巴瘤、成年T細胞白血病、前期B ALL、前期B淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、B細胞ALL、費城染色體(Philadelphia chromosome)陽性ALL、費城染色體陽性CML、濾泡性淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstroms Macroglobulinemia)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、血管內大B細胞淋巴瘤、B細胞白血病、慢性骨髓白血病及非小細胞肺癌。

【0224】 在一些實施例中，向有需要之個體投與式(IA)或式(I)之化合物可減輕個體中之癌症之嚴重程度(諸如腫瘤尺寸、腫瘤生長率、轉移)。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(IA)或式(I)之化合物可使癌症穩定(阻止或延緩癌症惡化)。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(IA)或式(I)之化合物可延緩癌症之發生或復發。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(IA)或式(I)之化合物可減緩癌症之進展。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(IA)或式(I)之化合物可提供癌症之部分緩解。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(IA)或式(I)之化合物可提供癌症之整體緩解。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(IA)或式(I)之化合物可減少治療癌症所需之一或多種其他藥物之劑量。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(IA)或式(I)之化合物可增強用於治療癌症之另一種藥物之作用。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(IA)或式(I)之化合物可延緩癌症之進展。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(IA)或式(I)

之化合物可提高患有癌症之個體之生活品質。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(IA)或式(I)之化合物可延長患有癌症之個體之存活期。

【0225】 在一些態樣中，本文中提供用於減緩個體中之癌症的進展之方法，該方法包含向個體投與式(IA)或式(I)之化合物。在一些實施例中，本文中提供用於使個體中之癌症穩定之方法，該方法包含向個體投與式(IA)或式(I)之化合物。在一些實施例中，該方法阻止癌症之進展。在一些實施例中，該方法延緩癌症之進展。在一些實施例中，該方法提供癌症之部分或整體緩解。

【0226】 在另一態樣中，本文中提供用於延緩個體中之癌症的發生或復發之方法，該方法包含向個體投與式(IA)或式(I)之化合物。

【0227】 在其他態樣中，本文中提供用於減少治療個體中之癌症所需的一或多種其他藥物之劑量之方法，該方法包含向個體投與式(IA)或式(I)之化合物。在一些實施例中，本文中提供用於增強用以治療個體中之癌症的另一種藥物之作用之方法，該方法包含向個體投與式(IA)或式(I)之化合物。

【0228】 本文中亦提供用於延緩個體中之癌症的進展之方法，該方法包含向個體投與式(IA)或式(I)之化合物。在一些實施例中，該方法提高患有癌症之個體之生活品質。在一些實施例中，該方法延長患有癌症之個體之存活期。

【0229】 在另一態樣中，本文中提供用於治療有需要之個體中之自體免疫疾病之方法，其包含向個體投與有效量之式(IA)或式(I)之化合物。在一些實施例中，本文中提供用於預防有需要之個體中之自體免疫疾病之方法，其包含向個體投與有效量之式(IA)或式(I)之化合物。自體免疫疾病

可分成兩種類別。器官特異性自體免疫疾病在免疫系統靶向特定細胞、組織或器官時發生。全身性自體免疫疾病在免疫系統攻擊身體而不區分不同類型的組織或目標細胞時發生。例示性器官特異性自體免疫疾病包括異位性皮膚炎、哮喘、胰島素依賴性糖尿病、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、格雷夫氏病(Grave's disease)、惡性貧血、重症肌無力、尋常天疱瘡及克羅恩氏病(Crohn's disease)。例示性全身性自體免疫疾病包括全身性紅斑狼瘡(SLE)、類風濕性關節炎、硬皮病、類肉瘤病及格林-巴利症候群(Guillain-Barré Syndrome；GBS)。本發明涵蓋治療所有類型之自體免疫疾病，包括器官特異性及全身性自體免疫疾病，包括(但不限於)紅斑狼瘡、僵直性脊椎炎、卻格司氏病(Chagas disease)、慢性阻塞性肺病、克羅恩氏病、皮肌炎、1型糖尿病、子宮內膜異位、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、葛瑞夫茲氏病(Graves' disease)、格林-巴利症候群(GBS)、橋本氏病(Hashimoto's disease)、化膿性汗腺炎、川崎氏病(Kawasaki disease)、IgA腎病變、特發性血小板減少性紫癜、間質性膀胱炎、混合結締組織疾病、硬斑病、多發性硬化、重症肌無力、發作性睡病、神經肌強直、尋常天疱瘡、惡性貧血、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、多發性肌炎、原發性膽汁性肝硬化、復發性多軟骨炎、類風濕性關節炎、類肉瘤病、精神分裂症、硬皮病、休格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、僵人症候群、顳動脈炎、潰瘍性大腸炎、血管炎、白斑病及韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)。

【0230】在另一態樣中，本文中提供用於治療有需要之個體中之TH17相關病狀，諸如TH17相關自體免疫病狀之方法，其包含向個體投與有效量之式(IA)或式(I)之化合物。

【0231】在一些實施例中，向有需要之個體投與式(IA)或式(I)之化合物可減輕或減少個體中之自體免疫疾病之症狀(諸如炎症、慢性發熱、不適、關節疼痛、肌痛及疲勞)。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(IA)或式(I)之化合物可縮短或減少自體免疫疾病之症狀之持續時間。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(IA)或式(I)之化合物可消除自體免疫疾病之症狀。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(IA)或式(I)之化合物可延緩自體免疫疾病之發生或復發。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(IA)或式(I)之化合物可減緩自體免疫疾病之進展。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(IA)或式(I)之化合物可減少治療自體免疫疾病所需的一或多種其他藥物之劑量。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(IA)或式(I)之化合物可增強用於治療自體免疫疾病之另一種藥物之作用。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(IA)或式(I)之化合物可延緩自體免疫疾病之進展。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(IA)或式(I)之化合物可提高患有自體免疫疾病之個體之生活品質。

【0232】在一些態樣中，本文中提供用於減緩個體中之自體免疫疾病的進展之方法，該方法包含向個體投與式(IA)或式(I)之化合物。在一些實施例中，本文中提供用於使個體中之自體免疫疾病穩定之方法，該方法包含向個體投與式(IA)或式(I)之化合物。在一些實施例中，該方法阻止自體免疫疾病之進展。在一些實施例中，該方法延緩自體免疫疾病之進展。在一些實施例中，該方法提高患有自體免疫疾病之個體之生活品質。

【0233】在其他態樣中，本文中提供用於減少用以治療個體中之自體免疫疾病所需的一或多種其他藥物之劑量之方法，該方法包含向個體投與式(IA)或式(I)之化合物。在一些實施例中，本文中提供用於增強另一種

用以治療個體中之自體免疫疾病的藥物之作用之方法，該方法包含向個體投與式(IA)或式(I)之化合物。

醫藥組合物及投藥途徑

【0234】 本文中所提供之化合物可呈習知製劑形式向個體經口、局部或腸胃外投與，該等製劑形式係諸如膠囊、微膠囊、錠劑、顆粒、散劑、糖衣錠、丸劑、栓劑、注射劑、懸浮液、糖漿、貼片、乳膏、洗劑、軟膏、凝膠、噴霧劑、溶液及乳液。

【0235】 本文中所揭示之化合物可呈習知製劑形式向個體經口、局部或腸胃外投與，該等製劑形式係諸如膠囊、微膠囊、錠劑、顆粒、散劑、糖衣錠、丸劑、栓劑、注射劑、懸浮液、糖漿、貼片、乳膏、洗劑、軟膏、凝膠、噴霧劑、溶液及乳液。適合的調配物可使用習知的有機或無機添加劑藉由常用方法來製備，該等添加劑係諸如賦形劑(例如，蔗糖、澱粉、甘露醇、山梨醇、乳糖、葡萄糖、纖維素、滑石、磷酸鈣或碳酸鈣)、黏合劑(例如，纖維素、甲基纖維素、羥基甲基纖維素、聚丙基吡咯啶酮、聚乙烯吡咯啶酮、明膠、阿拉伯膠、聚乙二醇、蔗糖或澱粉)、崩解劑(例如，澱粉、羧基甲基纖維素、羥基丙基澱粉、經低取代之羥基丙基纖維素、碳酸氫鈉、磷酸鈣或檸檬酸鈣)、潤滑劑(例如，硬脂酸鎂、輕質無水矽酸、滑石或月桂基硫酸鈉)、調味劑(例如，檸檬酸、薄荷腦、甘胺酸或橙粉)、防腐劑(例如，苯甲酸鈉、亞硫酸氫鈉、對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯)、穩定劑(例如，檸檬酸、檸檬酸鈉或乙酸)、懸浮劑(例如，甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮或硬脂酸鋁)、分散劑(例如，羥基丙基甲基纖維素)、稀釋劑(例如，水)及基底蠟(例如，可可脂、白凡士林或聚乙二醇)。醫藥組合物中之式(IA)或式(I)之化合物之有效量可為將

發揮所需作用之水平；舉例而言，在用於口服及腸胃外投藥之單位劑量中，約0.005毫克/公斤個體體重至約10毫克/公斤個體體重。

【0236】 向個體投與之式(IA)或式(I)之化合物之劑量可廣泛變化且可受制於健康照護從業者之判斷。通常，本文中所揭示之化合物可以約0.001毫克/公斤個體體重至約10毫克/公斤個體體重之劑量每天投與一至四次，但可視個體之年齡、體重及醫學病狀以及投藥類型而適當地改變以上劑量。在一個實施例中，劑量係約0.001毫克/公斤個體體重至約5毫克/公斤個體體重、約0.01毫克/公斤個體體重至約5毫克/公斤個體體重、約0.05毫克/公斤個體體重至約1毫克/公斤個體體重、約0.1毫克/公斤個體體重至約0.75毫克/公斤個體體重，或約0.25毫克/公斤個體體重至約0.5毫克/公斤個體體重。在一個實施例中，每天投與一次劑量。在任何既定情況下，所投與之式(IA)或式(I)之化合物之量將取決於諸如活性組分之溶解度、所使用之調配物及投藥途徑之因素。

【0237】 在一些實施例中，式(IA)或式(I)之化合物係以約0.01毫克/天至約750毫克/天、約0.1毫克/天至約375毫克/天、約0.1毫克/天至約150毫克/天、約0.1毫克/天至約75毫克/天、約0.1毫克/天至約50毫克/天、約0.1毫克/天至約25毫克/天或約0.1毫克/天至約10毫克/天之劑量向個體投與。

【0238】 在另一實施例中，本文中提供單位劑量調配物，其包含約0.1 mg至500 mg、約1 mg至250 mg、約1 mg至約100 mg、約1 mg至約50 mg、約1 mg至約25 mg或約1 mg至約10 mg式(IA)或式(I)之化合物。

【0239】 在特定實施例中，本文中提供單位劑量調配物，其包含約0.1 mg或100 mg式(IA)或式(I)之化合物。

【0240】 在另一實施例中，本文中提供單位劑量調配物，其包含0.5 mg、1 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、35 mg、50 mg、70 mg、100 mg、125 mg、140 mg、175 mg、200 mg、250 mg、280 mg、350 mg、500 mg、560 mg、700 mg、750 mg、1000 mg或1400 mg式(IA)或式(I)之化合物。

【0241】 式(IA)或式(I)之化合物可每天投與一次、兩次、三次、四次或更多次。在特定實施例中，100 mg或更少之劑量係以每天一次劑量形式投與，且超過100 mg之劑量係以等於總日劑量之一半的量每天投與兩次。

【0242】 出於便利性原因，可經口投與式(IA)或式(I)之化合物。在一個實施例中，當經口投與時，式(IA)或式(I)之化合物係與食物及水一起投與。在另一實施例中，式(IA)或式(I)之化合物係分散於水或汁液(例如，蘋果汁或橙汁)或任何其他液體中且以溶液或懸浮液形式經口投與。

【0243】 本文中所揭示之化合物亦可皮內、肌肉內、腹膜內、經皮、靜脈內、皮下、鼻內、硬膜外、舌下、腦內、陰道內、經皮、經直腸、經黏膜、藉由吸入或局部投與至耳、鼻、眼或皮膚。投藥模式由健康照護從業者之判斷決定，且可部分視醫學病狀之部位而定。

【0244】 在一個實施例中，本文中提供含有式(IA)或式(I)之化合物且不含其他載劑、賦形劑或媒劑之膠囊。

【0245】 在另一實施例中，本文中提供一種組合物，其包含有效量之式(IA)或式(I)之化合物及醫藥學上可接受之載劑或媒劑，其中醫藥學上可接受之載劑或媒劑可包含賦形劑、稀釋劑或其混合物。在一個實施例中，組合物係醫藥組合物。

【0246】 組合物可呈錠劑、咀嚼錠、膠囊、溶液、腸胃外溶液、糖衣錠、栓劑及懸浮液以及其類似物形式。組合物可經調配以在劑量單元中含有日劑量或適宜分數之日劑量，該劑量單元可為單一錠劑或膠囊或適宜體積之液體。在一個實施例中，溶液由水溶性鹽，諸如鹽酸鹽製備。通常，所有組合物係根據醫藥化學中之已知方法製備。膠囊可藉由將式(IA)或式(I)之化合物與適合的載劑或稀釋劑混合且將適量混合物填充至膠囊中來製備。常用載劑及稀釋劑包括(但不限於)惰性粉末狀物質，諸如許多不同種類之澱粉；粉末狀纖維素，尤其結晶及微晶纖維素；糖，諸如果糖、甘露醇及蔗糖；穀物粉及類似可食用粉末。

【0247】 可藉由直接壓製、濕式造粒或乾式造粒來製備錠劑。其調配物通常合併有稀釋劑、黏合劑、潤滑劑及崩解劑以及化合物。典型稀釋劑包括例如各種類型之澱粉、乳糖、甘露醇、高嶺土、磷酸鈣或硫酸鈣、無機鹽(諸如氯化鈉及粉末狀糖)。粉末狀纖維素衍生物亦適用。典型錠劑黏合劑為諸如以下之物質：澱粉、明膠及糖，諸如乳糖、果糖、葡萄糖及其類似物。天然及合成膠亦適宜，包括阿拉伯膠、海藻酸鹽、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮及其類似物。聚乙二醇、乙基纖維素及蠟亦可充當黏合劑。

【0248】 潤滑劑可能係錠劑調配物所必需的，以防止錠劑及衝頭黏在模具中。潤滑劑可選自光滑固體(諸如滑石、硬脂酸鎂及硬脂酸鈣)、硬脂酸及氫化植物油。錠劑崩解劑為當潤濕時膨脹以使錠劑破碎且釋放化合物之物質。其包括澱粉、黏土、纖維素、褐藻素及膠。更特定言之，可使用例如玉米及馬鈴薯澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨土、木纖維素、粉末狀天然海綿、陽離子交換樹脂、海藻酸、瓜爾膠、柑桔渣及羧基甲基纖維素

以及月桂基硫酸鈉。錠劑可塗有作為調味劑及密封劑之糖，或塗有成膜保護劑以改變錠劑之溶解性質。組合物亦可例如藉由在調配中使用諸如甘露醇之物質而調配成咀嚼錠。

【0249】 當需要以栓劑形式投與式(IA)或式(I)之化合物時，可使用典型的鹼。可可脂係傳統栓劑基質，其可藉由添加蠟以略微升高其熔點而經改質。廣泛使用尤其包含具有各種分子量之聚乙二醇的水可混溶性栓劑基質。

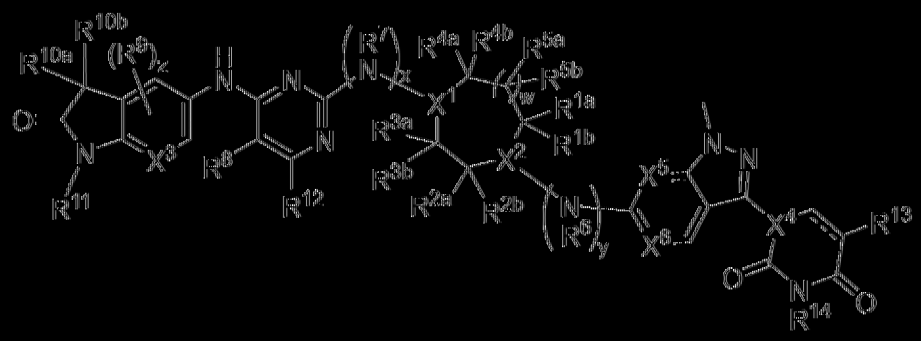
【0250】 可藉由適當調配來延遲或延長式(IA)或式(I)之化合物之作用。舉例而言，可製備式(IA)或式(I)之化合物之可緩慢溶解之集結粒且將其併入錠劑或膠囊或作為緩慢釋放型可植入裝置。該技術亦包括製備具有若干不同溶解速率之集結粒且用集結粒之混合物填充膠囊。錠劑或膠囊可塗有在可預測時段內抗溶解之膜。甚至可藉由將式(IA)或式(I)之化合物溶解或懸浮於使其緩慢分散於血清中之油性或乳化媒劑中而使腸胃外製劑成為長效的。

【0251】 應理解，本文中所描述之醫藥組合物可包括式(IA)或式(I)之化合物之混合物，包括本文中所描述之任何化合物之外消旋混合物。

例示性實施例

【0252】 藉由以下實施例進一步描述本發明。適當且可行時，各實施例之特徵可與任何其他實施例組合。

【0253】 實施例P1. 一種式(IA)之化合物：



(IA)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1及X^2各自獨立地為N或CH，限制條件為X^1及X^2中之至少一者係N；

R^{1a}及R^{1b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_6烷基；

R^{2a}及R^{2b}各自獨立地為H、C_1-C_6烷基、=O(C_1-C_6烷基)、-OH、鹵基、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6烷基-OH，

或R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子共同形成螺C_3-C_5環烷基，

或R^{2a}及R^{2b}共同形成側氧基；

或R^{1a}及R^{2a}共同形成稀烯C_2-C_3伸烷基；

R^{3a}及R^{3b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_6烷基；

R^{4a}及R^{4b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_6烷基，

或R^{4a}及R^{4b}與其所連接之碳原子共同形成螺C_3-C_5環烷基；

R^{5a}及R^{5b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_6烷基；

w係0或1；

R^6係H或C_1-C_6烷基；

R^7係H或C_1-C_6烷基；

x及y各自獨立地為0或1，限制條件為x及y不皆為1；

R^8係Cl或-CN；

R^9係F；

X^3係N或CH；

z係0或1；

R^{10a}及R^{10b}各自獨立地為H或鹵基；

R^{11}係H、C_1-C_6烷基、-(C_1-C_6伸烷基)-(5至6員雜環基)、-(C_1-C_6伸烷基)-O(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷基-OH或-(C_1-C_6伸烷基)-NH(C_1-C_6烷基)，

其中該雜環基含有1-3個選自N、O及S之雜原子；

R^{12}係H、鹵基或C_1-C_6烷基；

R^{13}係H或鹵基；

R^{14}係H或C_1-C_6烷基；

X^4係N或CR^{15}；

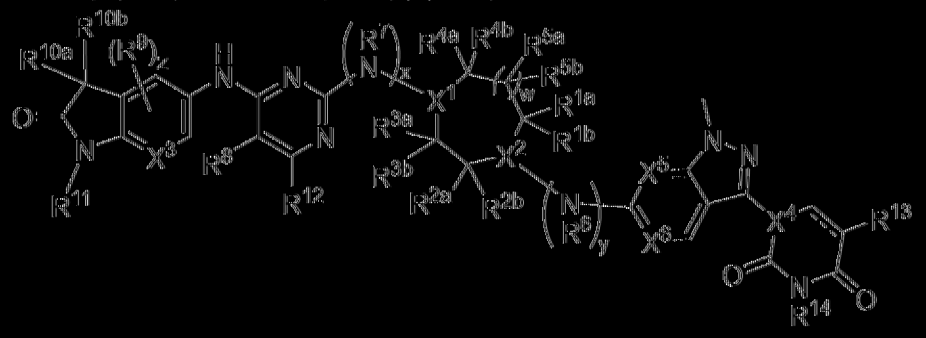
R^{15}係H或C_1-C_6烷基；

X^5及X^6各自獨立地為N或CH；及

.....係單鍵或雙鍵；

其中該化合物中之一或多個氫原子視情況由氘置換。

[0254] 實施例P2.一種式(I)之化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1及X^2各自獨立地為N或CH，限制條件為X^1及X^2中之至少一者係N；

R^{1a}及R^{1b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_6烷基；

R^{2a}及R^{2b}各自獨立地為H、C_1-C_6烷基、-OH、鹵基或C_1-C_6烷基-OH，

或R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子共同形成螺C_3-C_5環烷基，

或R^{2a}及R^{2b}共同形成側氧基；

或R^{1a}及R^{2a}共同形成橋聯C_2-C_3伸烷基；

R^{3a}及R^{3b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_6烷基；

R^{4a}及R^{4b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_6烷基，

或R^{4a}及R^{4b}與其所連接之碳原子共同形成螺C_3-C_5環烷基；

R^{5a}及R^{5b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_6烷基；

w係0或1；

R^6係H或C_1-C_6烷基；

R^7係H或C_1-C_6烷基；

x及y各自獨立地為0或1，限制條件為x及y不皆為1；

R^8係Cl或-CN；

R^9係F；

X^3係N或CH；

z係0或1；

R^{10a}及R^{10b}各自獨立地為H或鹵基；

R^{11}係H、C_1-C_6烷基、-(C_1-C_6伸烷基)-(5至6員雜環基)、-(C_1-C_6伸烷基)-O(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷基-OH或-(C_1-C_6伸烷基)-

NH(C_1-C_6烷基)，

其中該雜環基含有1-3個選自N、O及S之雜原子；

R^{12}係H、鹵基或C_1-C_6烷基；

R^{13}係H或鹵基；

R^{14}係H或C_1-C_6烷基；

X^4係N或CR^{15}；

R^{15}係H或C_1-C_6烷基；

X^5及X^6各自獨立地為N或CH；及

═══係單鍵或雙鍵；

其中該化合物中之一或多個氫原子視情況由氘置換。

【0255】 實施例P3. 如實施例P1或P2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1係CH；及

X^2係N。

【0256】 實施例P4. 如實施例P1或P2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1係N；及

X^2 係CH。

【0257】 實施例P5. 如實施例P1或P2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1及X^2各自為N。

【0258】 實施例P6. 如實施例P1-P5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{1a}及R^{1b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_3烷基。

【0259】 實施例P7. 如實施例P6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{1a}及R^{1b}各自獨立地為H或-CH_3。

【0260】 實施例P8. 如實施例P1-P7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{2a}及R^{2b}各自獨立地為H、C_1-C_3烷基、-O(C_1-C_3烷基)、-OH、鹵基、C_1-C_3鹵烷基或C_1-C_3烷基-OH，

或R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子共同形成螺C_3-C_4環烷基，

或R^{2a}及R^{2b}共同形成側氧基。

【0261】 實施例P9. 如實施例P8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{2a}及R^{2b}各自獨立地為H、-CH_3、-OCH_3、-OH、F、-CF_3或-CH_2OH，

或R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子共同形成螺環丁基，

或R^{2a}及R^{2b}共同形成側氧基。

【0262】 實施例P10. 如實施例P1-P9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{1a}及R^{1b}各自為H，且R^{2a}及R^{2b}中之至少一者不為H。

【0263】 實施例P11. 如實施例P1-P9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{1a}及R^{2a}共同形成橋聯伸乙基。

【0264】 實施例P12. 如實施例P1-P11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{3a}及R^{3b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_3烷基。

【0265】 實施例P13. 如實施例P12之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{3a}及R^{3b}各自獨立地為H、F或-CH_3。

【0266】 實施例P14. 如實施例P1-P13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{4a}及R^{4b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_3烷基，

或R^{4a}及R^{4b}與其所連接之碳原子共同形成螺C_3-C_4環烷基。

【0267】 實施例P15. 如實施例P14之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{4a}及R^{4b}各自獨立地為H、F或-CH_3，

或R^{4a}及R^{4b}與其所連接之碳原子共同形成螺環丁基。

【0268】 實施例P16. 如實施例P1-P15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}及R^{4b}各自為H。

【0269】 實施例P17. 如實施例P1-P15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{3a}及R^{3b}中之至少一者不為H，且R^{4a}及R^{4b}中之至少一者不為H。

【0270】 實施例P18. 如實施例P1-P17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

w係0。

【0271】 實施例P19. 如實施例P1-P17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

w係1。

[0272] 實施例P20. 如實施例P19之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

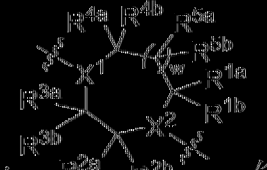
R^{5a}及R^{5b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_3烷基。

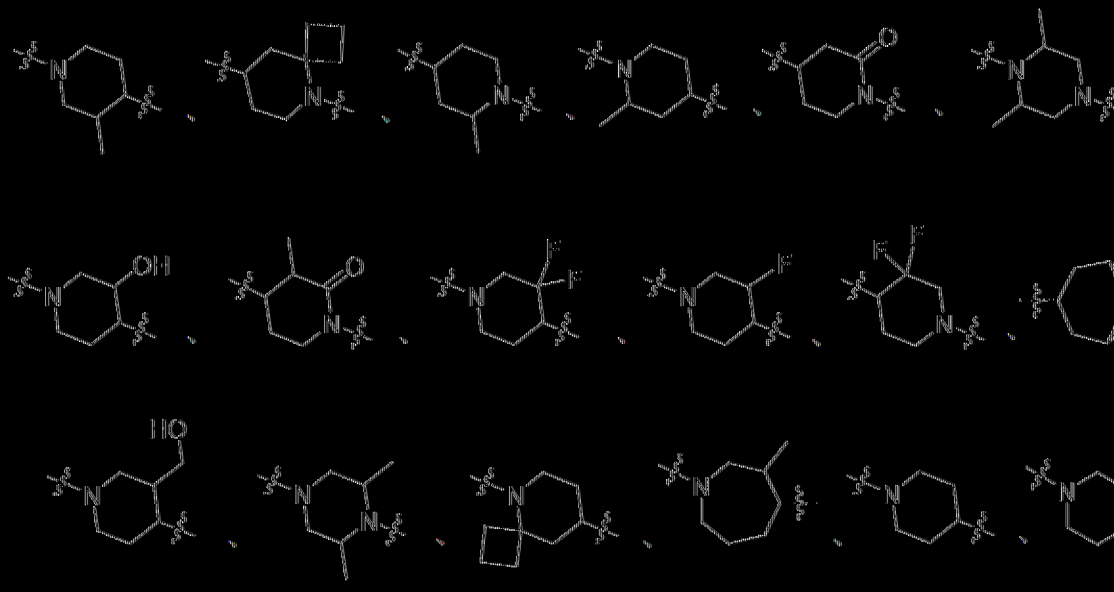
[0273] 實施例P21. 如實施例P20之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

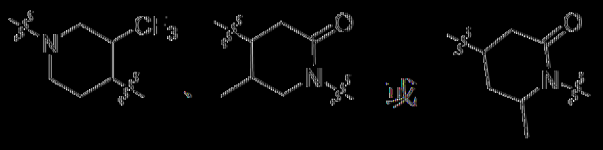
R^{5a}及R^{5b}各自為H。

[0274] 實施例P22. 如實施例P1-P21中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}及R^{5b}中之至少一者不為H。

[0275] 實施例P23. 如實施例P22之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}及R^{5b}中之一者或兩者不為H。

[0276] 實施例P24. 如實施例P1-P23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  係：





。

〔0277〕實施例P25. 如實施例P1-P24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

x係1；

y係0；及

R7係H或C1-C3烷基。

〔0278〕實施例P26. 如實施例P25之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R7係H或-CH3。

〔0279〕實施例P27. 如實施例P1-P24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

x係0；

y係1；及

R6係H或C1-C3烷基。

〔0280〕實施例P28. 如實施例P27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R6係H或-CH3。

〔0281〕實施例P29. 如實施例P1-P24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

x及y各自為0。

〔0282〕實施例P30. 如實施例P1-P29中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R8係Cl。

【0283】 實施例P31. 如實施例P1-P29中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^8係-CN。

【0284】 實施例P32. 如實施例P1-P31中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^3係CH。

【0285】 實施例P33. 如實施例P1-P31中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^3係N。

【0286】 實施例P34. 如實施例P1-P33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

【0287】 z係0。

【0288】 實施例P35. 如實施例P1-P33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

z係1。

【0289】 實施例P36. 如實施例P1-P35中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

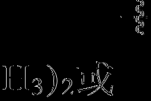
R^{10a}及R^{10b}各自獨立地為H或F。

【0290】 實施例P37. 如實施例P1-P36中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

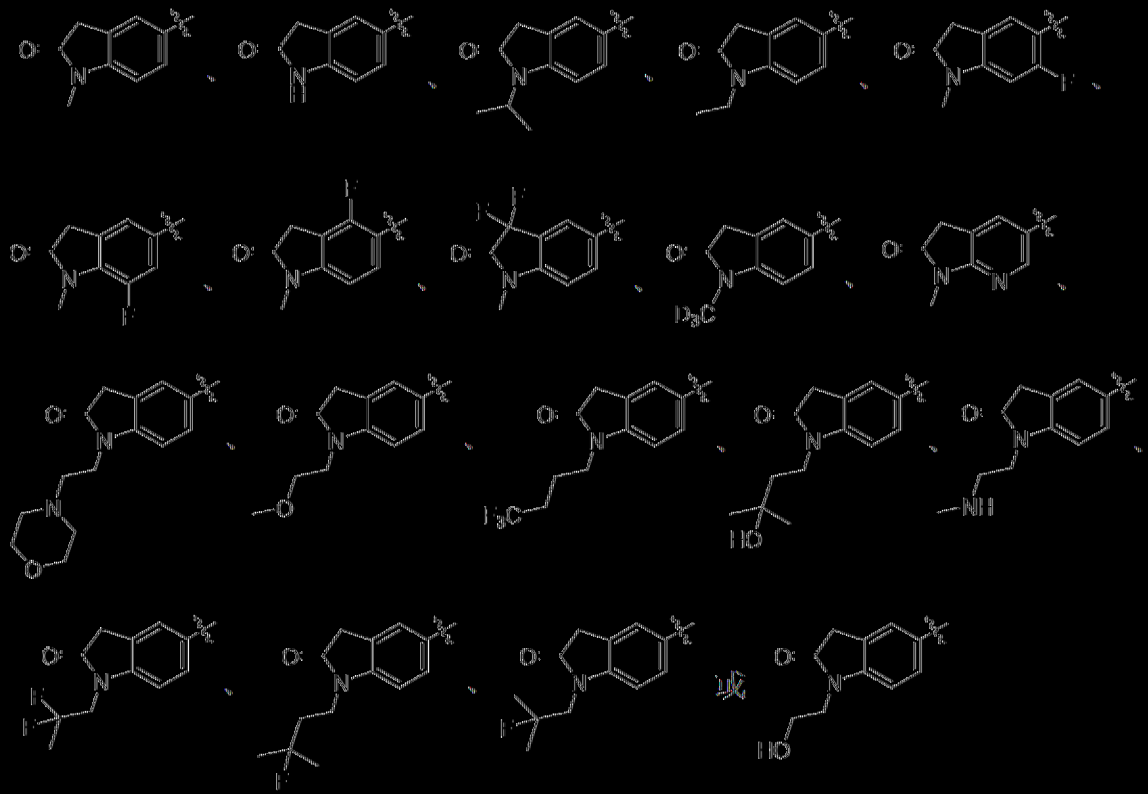
R^{11}係H、C_1-C_3烷基、-(C_1-C_3伸烷基)-(6員雜環基)、-(C_1-C_3伸烷基)-O(C_1-C_3烷基)、C_1-C_5鹵烷基、C_1-C_5烷基-OH或-(C_1-C_3伸烷基)-NH(C_1-C_3烷基)，

其中該雜環其含有1-2個選自N及O之雜原子。

[0291] 實施例P38. 如實施例P37之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{11}係H、-CH_3、-CD_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2C(OH)(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2N(H)CH_3$、-$(CH_2)_3CF_3$、-$CH_2CF_2CH_3$、-$CH_2CH_2CF(CH_3)_2$、-$CH_2CF(CH_3)_2$或  。

[0292] 實施例P39. 如實施例P1-P38中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  係：



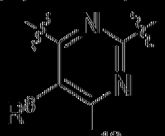
。

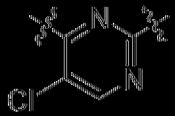
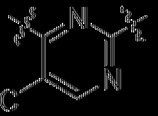
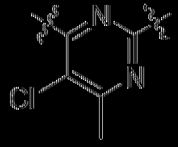
[0293] 實施例P40. 如實施例P1-P39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{12}係H、鹵基或C_1-C_3烷基。

[0294] 實施例P41. 如實施例P40之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{12}係H、F或CH_3。

[0295] 實施例P42. 如實施例P1-P41中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  R^{12}係：

 、  、  或  。

[0296] 實施例P43. 如實施例P1-P42中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{13}係H或F。

[0297] 實施例P44. 如實施例P1-P43中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{14}係H或C_1-C_3烷基。

[0298] 實施例P45. 如實施例P44之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{14}係H或CH_3。

[0299] 實施例P46. 如實施例P1-P45中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^4係N。

[0300] 實施例P47. 如實施例P1-P45中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^4係CR^{15}；及

R^{15}係H或C_1-C_3烷基。

【0301】 實施例P48. 如實施例P47之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^4係CR^{15}；及

R^{15}係H或-CH_3。

【0302】 實施例P49. 如實施例P1-P48中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^5係N。

【0303】 實施例P50. 如實施例P1-P48中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^5係CH。

【0304】 實施例P51. 如實施例P1-P50中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^6係N。

【0305】 實施例P52. 如實施例P1-P50中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^6係CH。

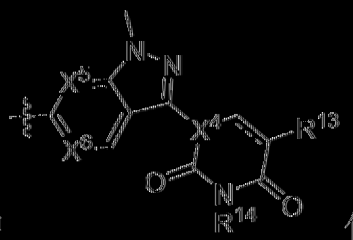
【0306】 實施例P53. 如實施例P1-P52中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

===係單鍵。

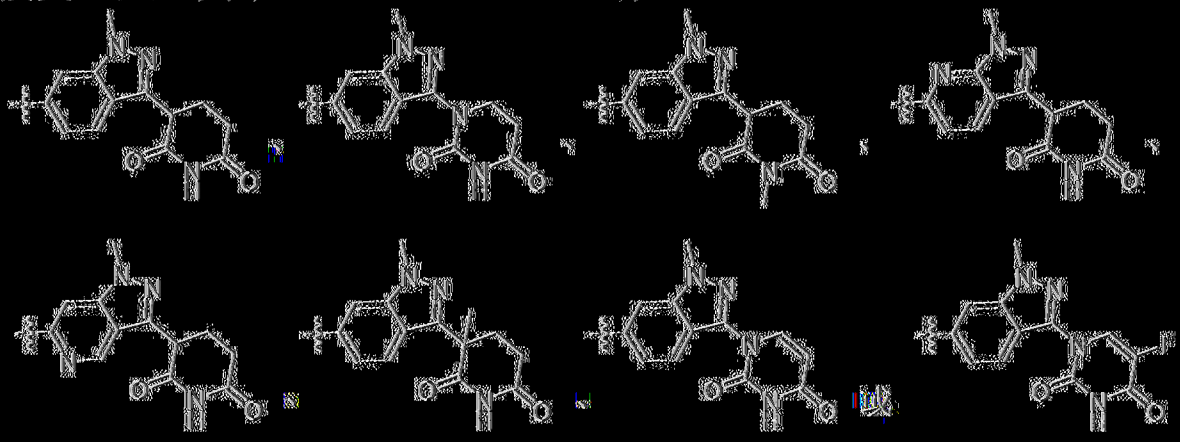
【0307】 實施例P54. 如實施例P1-P52中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

===係雙鍵。

【0308】 實施例P55. 如實施例P1-P54中任一項之化合物或其醫藥學

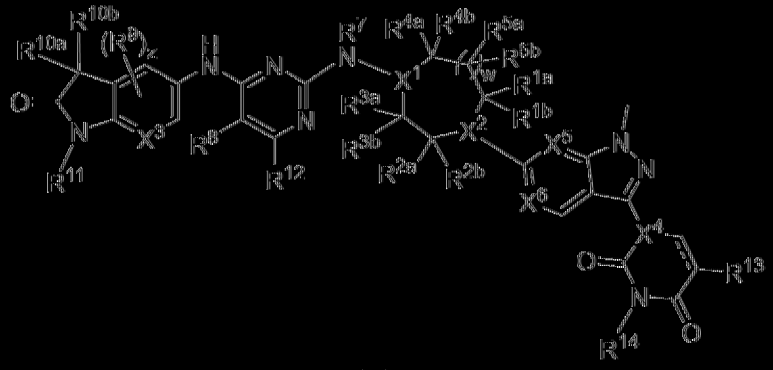


上可接受之鹽，其中 係：

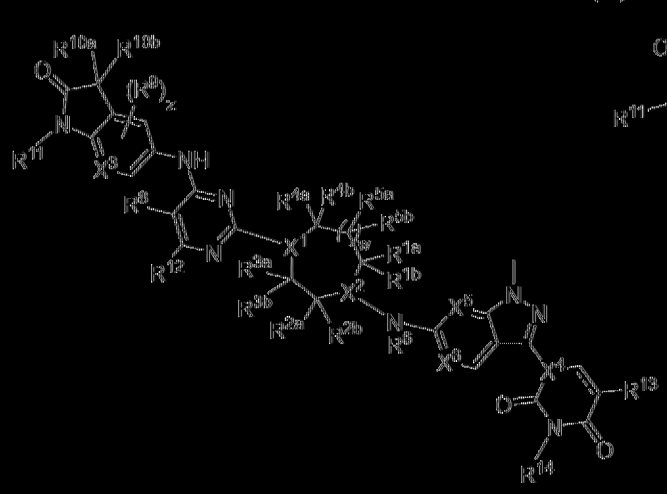


。

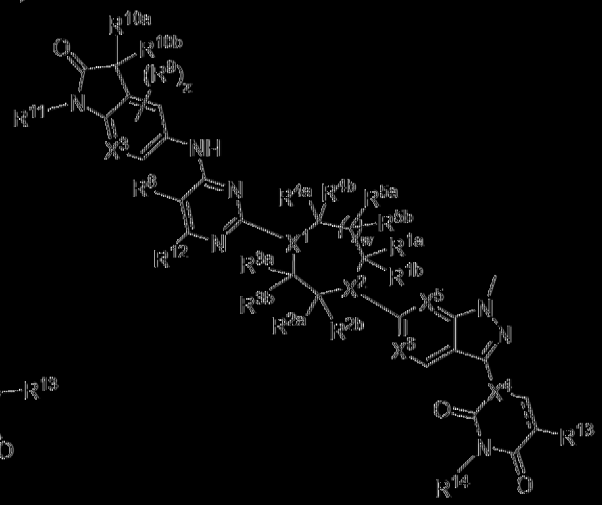
[0309] 實施例P56. 如實施例P1-P55中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中化合物具有式(II)、(III)或(IV)：



(II)



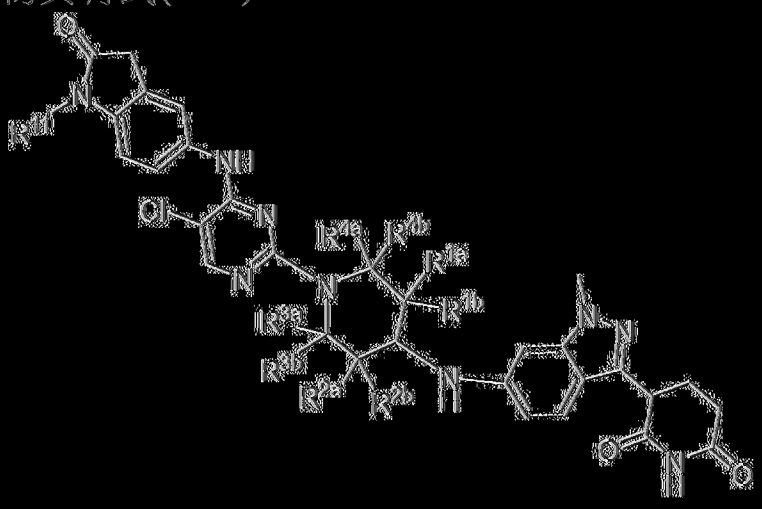
(III)



(IV)

。

〔0310〕 實施例P57. 如實施例P56之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中化合物具有式(IIIb)：



(IIIb)。

〔0311〕 實施例P58. 一種化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自表1中之化合物。

〔0312〕 實施例P59. 一種醫藥組合物，其包含如實施例P1-P58中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

〔0313〕 實施例P60. 一種降解B細胞淋巴瘤6蛋白質(BCL6)之方法，其包含使BCL6與有效量之如實施例P1-P58中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例P59之醫藥組合物接觸。

〔0314〕 實施例P61. 一種用於治療有需要之個體中之癌症之方法，其包含向個體投與有效量之如實施例P1-P58中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例P59之醫藥組合物。

〔0315〕 實施例P62. 如實施例P61之方法，其中癌症係淋巴瘤。

〔0316〕 實施例P63. 如實施例P62之方法，其中淋巴瘤係瀰漫性大B細胞淋巴瘤。

〔0317〕 實施例P64. 一種用於治療有需要之個體中之自體免疫疾病

之方法，其包含向個體投與有效量之如實施例P1-P58中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例P59之醫藥組合物。

【0318】 實施例P65. 如實施例P64之方法，其中該自體免疫疾病係選自異位性皮膚炎、哮喘、紅斑狼瘡、僵直性脊椎炎、卻格司氏病、慢性阻塞性肺病、克羅恩氏病、皮肌炎、1型糖尿病、子宮內膜異位、古巴士德氏症候群、葛瑞夫茲氏病、格林-巴利症候群(GBS)、橋本氏病、化膿性汗腺炎、川崎氏病、IgA腎病變、特發性血小板減少性紫癜、間質性膀胱炎、混合結締組織疾病、硬斑病、多發性硬化、重症肌無力、發作性睡病、神經肌強直、尋常天疱瘡、惡性貧血、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、多發性肌炎、原發性膽汁性肝硬化、復發性多軟骨炎、類風濕性關節炎、類肉瘤病、精神分裂症、硬皮病、休格連氏症候群、僵人症候群、顳動脈炎、潰瘍性大腸炎、血管炎、白斑病及韋格納氏肉芽腫病。

實例

【0319】 以下實例係作為說明而非限制呈現。使用ChemBiodraw Ultra (Cambridgesoft)中提供之自動名稱產生工具來命名化合物，該工具在用於立體化學之Cahn-Ingold-Prelog規則的支持下產生化學結構之系統名稱。熟習此項技術者可修改說明性實例中所闡述之程序以獲得所需產物。

【0320】 可藉由標準方法製備本文中所描述之化合物之鹽，該等方法係諸如在層析純化期間在移動相中包括酸(例如TFA、甲酸或HCl)，或將層析純化之後的產物與酸之溶液(例如HCl水溶液)一起攪拌。

【0321】 以下縮寫可能與本申請案相關。

縮寫

ACN、MeCN　乙腈

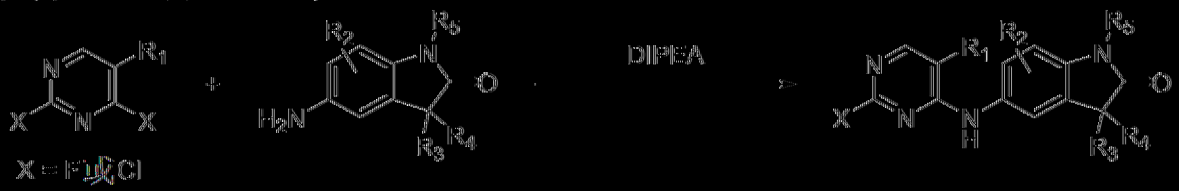
AcOH	乙酸
anh	無水
atm	大氣壓
BF_3OEt_2	三氟化硼合乙醚
BINAP	2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘
BOC	三級丁氧基羰基
CBM	塞勒布隆(Cereblon)結合部分
Cbz-Cl	氯甲酸苯甲酯
CDI	1,1'-羰基二咪唑
CPhos	2'-(二環己基磷烷基)-N^2,N^2,N^6,N^6-四甲基[1,1'-聯苯]-2,6-二胺
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DMEDA	1,2-二甲基伸乙基二胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
EDC	二氯化乙烯
eq或equiv	當量
ESI	電噴霧電離
Et_3N	三乙胺
Et_2O	乙醚
EtOAc或EA	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FA	甲酸
h或hr	小時
HATU	N-氧化六氟磷酸N-[(二甲基胺基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亞甲基]-N-甲基甲銨
hex	己烷

HPLC	高壓液相層析
iPrOH	異丙醇
Josiphos Pd G3	甲烷磺酸{(*R*)-1-[(Sp)-2-(二環己基膦基)二茂鐵基]乙基二-三級丁基膦}[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)
LCMS	液相層析質譜
LHDMS	雙(三甲基矽烷基)醯胺化鋰
M	莫耳濃度
mCPBA	間氯過氧苯甲酸
MeOH	甲醇
MeTHF	2-甲基四氫呋喃
min	分鐘
MS	質譜
N	當量濃度
NaOtBu	三級丁醇鈉
NBS	N-溴丁二醯亞胺
NIS	N-碘丁二醯亞胺
NMP	N-甲基-2-吡咯啶酮
oMe	甲磺酸酯
oTs	甲苯磺酸酯
Pd_2dba_3	參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)
Pd-Ruphos-G3	甲烷磺酸(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)(2-(2'-胺基-1,1'-聯苯))鈀(II)
PE、pet醚	石油醚
quant.	定量
RBF	圓底燒瓶
rt或RT	室溫
Rt	滯留時間
SFC	超臨界流體層析
SM	起始物質
SNAr	親核芳族取代
TBAB	溴化四丁基銨

tBuOH	三級丁醇
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析
xantphos	
XPhos Pd G3	

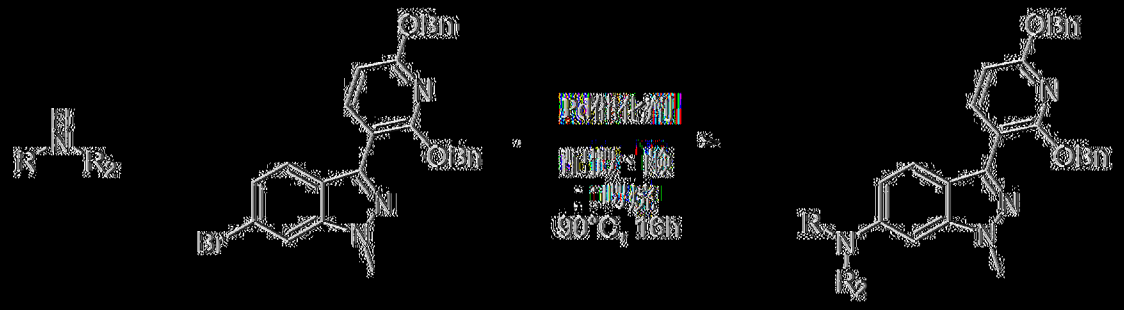
合成實例

通用程序1：嘧啶上之第一SNAr



[0322] 向40℃的5-胺基-1-甲基吡啶-2-酮(1 eq)於無水四氫呋喃[0.4M]中之溫合物中添加DIPEA (1.1 eq)。向以上溫合物中緩慢添加5-氯-2,4-二氟嘧啶(1 eq)於無水四氫呋喃[1.5M]中之溶液且使其緩慢升溫至室溫。在室溫下攪拌反應溫合物16小時。接著，將反應溫合物過濾且用乙腈洗滌。在真空中乾燥固體，得到呈褐色固體狀之標題化合物。

通用程序2：胺與吡唑CBM之布赫沃德偶合(Buchwald Coupling)



[0323] 將6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吡唑1a (1.1 eq)、胺(1.0 eq)、Ruphos-Pd-G3 (0.20 eq)及NaOtBu (1.5 eq)於1,4-二噁烷[0.3M]中之溫合物加熱至90℃保持16小時且接著冷卻至室溫。在矽藻土上過濾溫合物且用EtOAc洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液且使用0-

100% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到標題化合物。

通用程序3：胺之甲基化



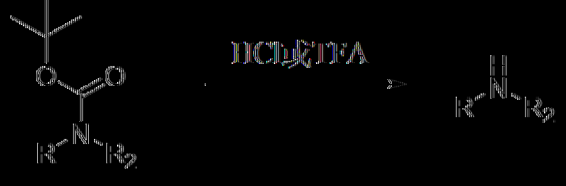
[0324] 向胺(1.0 eq，14.2 mmol)於DCM [0.15M]中之溶液中添加NaH (4.4 eq)且在0℃下攪拌1小時。在0℃下向混合物中添加碘甲烷(2.8 eq)。在室溫下攪拌所得反應混合物16小時。接著將反應混合物用水淬滅且用EA萃取。合併萃取物且用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。用PE/EA (15:1)溶離藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到標題化合物。

通用程序4：用氫進行CBM之還原



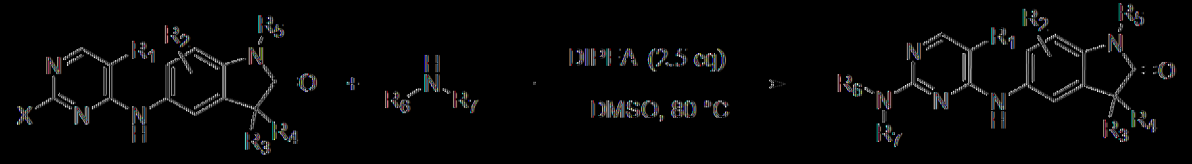
[0325] 使吲唑中間物(1.0 eq)及Pd/C (10重量%鈀；40重量%)於EtOH:THF (1:1.5；[0.05M])中之混合物在50℃下處於氫(1 atm)中4小時。將混合物用氮氣脫氣且經由矽藻土過濾。相繼用EtOH及THF洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液且使用0-100% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到標題化合物。

通用程序5：用HCl或TFA脫除BOC保護基



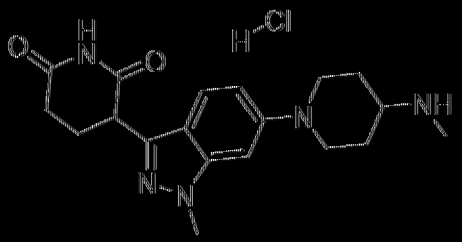
[0326] 向受BOC保護之胺(1.0 eq)於1,4-二㗁烷[0.3 M]中之溶液中添加含4N HCl之1,4-二㗁烷(14 eq)，且在室溫下攪拌反應混合物12小時。在減壓下蒸發揮發物，得到呈固體狀之標題化合物(定量)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

通用程序6：用CBM進行經修飾之TBM之SNAr



[0327] 將胺鹽酸鹽(1.0 eq)、氯/氟嘧啶(1.0 eq)、N,N-二異內其乙胺(3至5 eq)於DMSO [0.1-0.2 M]中之溶液在80℃下攪拌2小時。將反應混合物過濾且藉由反相半製備型HPLC (含10-100%乙腈:0.1%甲酸之水，經30分鐘)純化。合併含有純淨產物之溶離份且凍乾，得到標題化合物。

[0328] 實例i-1. 合成中間物1：3-(1-甲基-6-(4-(甲基胺基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽



[0329] 步驟1：合成(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯。將6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(300 mg，0.6000 mmol)、N-甲基-N-(哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(192.72 mg，0.9000 mmol)、碳酸鉋(390.68 mg，1.2 mmol)及RuPhos-Pd-G3 (50.14 mg，0.0600 mmol)添加至1打蘭小瓶中且用氮氣吹掃1分鐘。接著，添加1,4-二㗁烷(0.8 mL)且將反應混合物在100℃下攪拌隔夜。使用管柱層析(10 g SNAP濾筒，0-7%甲醇

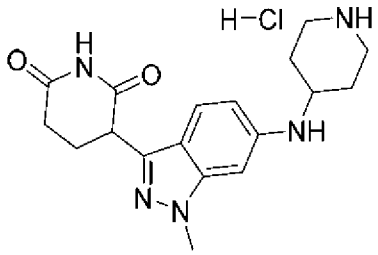
/DCM 25 CV，7%甲醇/DCM 10 CV)自粗混合物純化產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(106 mg，0.1673 mmol，27.8%產率)。MS (ESI) **m/z** 634.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.89 (d, J=8.19 Hz, 1 H), 7.26 - 7.51 (m, 11 H), 6.88 (d, J=1.59 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J=9.17, 1.96 Hz, 1 H), 6.57 (d, J=8.19 Hz, 1 H), 5.44 (d, J=13.57 Hz, 4 H), 3.97 (s, 3 H), 3.87 (br d, J=12.59 Hz, 2 H), 2.77 (br t, J=11.55 Hz, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 1.71 - 1.89 (m, 2 H), 1.61 - 1.70 (m, 2 H), 1.42 (s, 9 H)。

【0330】 **步驟2：合成(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯.** 將N-[1-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(106 mg，0.1700 mmol)及乙醇(4.1813 mL)溶解於配備有攪拌棒之40 mL小瓶中。用氮氣吹掃混合物且添加鈀/碳(17.8 mg，0.1700 mmol)。再用氮氣吹掃混合物且接著用氫氣吹掃。將反應物在氫氣球下攪拌隔夜。漿料經矽藻土過濾且濃縮。將殘餘物裝載至SNAP25G管柱上且用具有2-5% MeOH添加劑之0-50% EtOAC/己烷純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(50 mg，0.110 mmol，65.6%產率)。

【0331】 **步驟3：合成3-(1-甲基-6-(4-(甲基胺基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽.** 將N-[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(50 mg，0.1100 mmol)添加至配備有攪拌棒之小瓶中且添加二氯甲烷(1 mL)。接著向混合物中添加含4 N HCl之1,4-二噁烷(0.4400 mmol)且攪拌2小時。移除攪拌棒且在真空中移除溶劑，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(42 mg，0.107

mmol，97.6%產率)。

實例i-2. 合成中間物2：3-(1-甲基-6-(哌啶-4-基胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽



【0332】 **步驟1：合成6-溴-3-碘基-1-甲基-吲唑.** 向6-溴-1-甲基-吲唑(8.00 g，37.9 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中添加NIS (25.58 g，113.7 mmol)。將反應混合物加熱至150℃且接著冷卻至室溫。在減壓下蒸發揮發物。使用0-20%乙酸乙酯/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化物質，得到呈固體狀之標題化合物(4.95 g，14.7 mmol，39%產率)。MS (ESI) $[M+H]^+$ 336.90。

【0333】 **步驟2：合成6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑.** 在N_2下向6-溴-3-碘基-1-甲基-吲唑(2 g，5.94 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)及水(3 mL)中之溶液中添加(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)硼酸(1.99 g，5.94 mmol)、磷酸鉀(3.78 g，17.81 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(ii) (0.43 g，0.5900 mmol)，接著將混合物在80℃下，在N_2下攪拌17小時。LCMS證實反應物完全耗盡，且所需MS作為主峰。接著將反應物冷卻至室溫且過濾。濾液用乙酸乙酯(3×40 mL)萃取，用鹽水(2×40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4脫水且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(二氧化矽，梯度：0-30%乙酸乙酯/石油醚)純化粗物質，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(2.1 g，4.20 mmol，71%產率)。MS (ES) $[M+H]^+$ 500.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 (s, 1H), 7.91 (d, J= 8.1

Hz, 1H), 7.62 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.24 (m, 10H), 7.12 (dd, J= 8.7, 1.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.05 (s, 3H)。

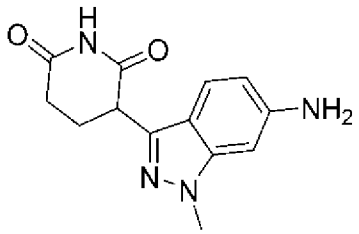
【0334】 **步驟3：合成4-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 將6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(4.0 g，7.99 mmol)、4-胺基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.92 g，9.59 mmol)、XPhos-Pd-G3 (1.35 g，1.6 mmol)及Cs_2CO_3 (5.2 g，15.99 mmol)於1,4-二噁烷(53.292 mL)中之混合物加熱至110℃保持28小時且接著冷卻至室溫。混合物經矽藻土過濾且用EtOAc (3×10 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液。使用0-90%乙酸乙酯/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化物質，得到呈固體狀之4-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.81 g，4.53 mmol，57%產率)。MS (ESI) $[M+H]^+$: 620.4；^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 7H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 6.49 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.36 (dd, J=8.8, 1.9 Hz, 1H), 6.31 (d, J=1.7 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.06 (br, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.73 (br, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 3.00 (t, J=11.9 Hz, 2H), 2.10 (dd, J=13.0, 2.8 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)。

【0335】 **步驟4：合成4-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 4-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(600 mg，0.970 mmol)及皮爾曼氏催化劑(Pearlman's Catalyst) (167 mg，0.240 mmol)於THF (5 mL)及乙醇(3 mL)中之混合物在1 atm及50℃下經歷氫化4小時。此時，僅觀測到烯

烴產物。再添加皮爾曼氏催化劑(33.4 mg，0.0500 mmol)且混合物在1 atm及50℃下經歷氫化24小時。混合物經矽藻土過濾且用MeOH:MeCN (1:1比率，3×50.0 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈固體狀之4-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(495 mg，0.9496 mmol，98.085%產率)。MS (ESI) $[M+H]^+$: 442.4；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.81 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.79 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.18 (dd, J=8.7, 5.2 Hz, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.96 (br, 2H), 2.60 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 1.94 (d, J=11.0 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.30 - 1.19 (m, 3H)。

【0336】 **步驟5：合成3-[1-甲基-6-(4-哌啶基胺基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽.** 向4-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.22 g，2.76 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液中添加含4 N氯化氫之1,4-二噁烷(3.45 mL，13.8 mmol)。將反應混合物在80℃下攪拌2小時。藉由過濾來收集固體，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.0 g，2.65 mmol，96%產率)。MS (ESI) m/z 342.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.85 (s, 1 H), 9.01 (br d, J=2.45 Hz, 1 H), 8.76 - 8.95 (m, 1 H), 7.48 (br s, 1 H), 6.72 (br s, 3 H), 4.21 - 4.30 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.63 - 3.75 (m, 1 H), 3.32 (br d, J=12.59 Hz, 2 H), 2.99 (br d, J=10.39 Hz, 2 H), 2.55 - 2.69 (m, 2 H), 2.22 - 2.34 (m, 1 H), 2.07 - 2.22 (m, 3 H), 1.72 (br s, 2 H)。

實例i-3. 合成中間物3：3-(6-胺基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮



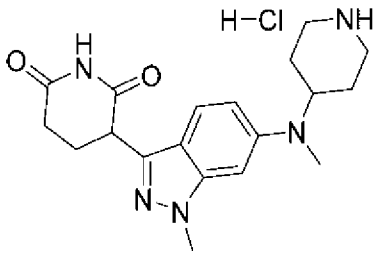
【0337】 **步驟1：合成(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基甲酸三級丁酯.** 在配備有回流冷凝器之3000 ml多頸RBF中，在N_2氛圍下在機械攪拌下將3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(160 g，320 mmol)添加至1,4-二噁烷(1600 mL)中。接著，相繼添加胺基甲酸三級丁酯(56.2 g，480 mmol)及K_2CO_3 (133 g，959 mmol)且接著淨化5分鐘，接著添加XPhos Pd G2 (25.2 g，32.0 mmol)，再淨化5分鐘且接著在110℃下回流隔夜。反應混合物經矽藻土床過濾，用乙酸乙酯洗滌。蒸發所得濾液，得到粗產物，用PE/EtOAc作為溶離劑在矽膠中使用ISCO純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(148 g，275 mmol，86%產率)。MS (ESI) m/z 537.30 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.5 (s, 1H), 7.89 - 7.91 (m, 1H), 7.28 - 7.54 (m, 12 H), 6.94 (d, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 5.41-5.45 (d, 4 H), 3.96 (s, 3 H), 1.50 (s, 9 H), 1.37 (s, 1H)。

【0338】 **步驟2：合成(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基甲酸三級丁酯.** 向燒瓶中添加(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基甲酸三級丁酯(25 g，46.6 mmol)及THF (500 mL)。此混合物用氮氣吹掃5分鐘且接著添加鈀/碳(24.79 g，23.29 mmol)，且接著在H_2氛圍下在55℃下攪拌隔夜。接著，反應混合物經矽藻土過濾，用THF (2 L)洗滌且接著蒸發所得濾液，得到呈白色固體狀之標題化合物(15.69 g，43.8 mmol，94%產率)。MS (ESI) m/z 359.1

[M+H]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.90 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.55 - 7.57 (d, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 4.30 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.30 - 2.70 (m, 2 H) 2.13 - 2.37 (m, 2 H), 1.36 (s, 9H)。

【0339】 **步驟3：合成3-(6-胺基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽.** 在2 L RBF中，將(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基甲酸三級丁酯(25 g，69.8 mmol)在磁性攪拌下溶解於1,4-二噁烷(250 mL)中。緩慢添加HCl (4 M於二噁烷中) (250 mL，69.8 mmol)且接著將反應物在室溫下攪拌48小時。接著，過濾混合物且接著將所得固體吸收於甲醇中，且接著充分攪拌20分鐘且接著再次過濾，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(18 g，57.2 mmol，82%產率)。MS (ESI) m/z 259.1 [M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.80 - 7.82 (d, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.08 - 7.11 (d 1 H), 4.39 - 4.43 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.50 - 2.73 (m, 2 H), 2.38 - 2.40 (m, 1 H), 2.18 - 2.36 (m, 1 H)。

實例i-4. 合成中間物4：3-(1-甲基-6-(甲基(哌啶-4-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽



【0340】 **步驟1：合成4-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 將6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(500 mg，1 mmol)、4-胺基哌啶-1-甲酸三級丁酯(240 mg，1.2 mmol)、RuPhos-Pd-G3 (83 mg，0.1000 mmol)及Cs_2CO_3 (651 mg，2 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之混合物加熱至90℃保持18小時且接

著冷卻至室溫。混合物經矽藻土過濾且用EtOAc (3×10 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液。使用0-100% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化物質，得到呈固體狀之標題化合物(550 mg，89%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.24 (m, 8H), 6.49 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.36 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1H), 6.31 (d, J=1.7 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 3.00 (t, J=12.1 Hz, 2H), 2.10 (d, J=10.8 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.43 - 1.35 (m, 2H)。MS (ESI) $[M+H]^+$620.5。

【0341】 **步驟2：合成4-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-甲基-胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 向4-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(550 mg，0.89 mmol)於DMSO (3.6 mL)及乙酸(0.9 mL)中之溶液中相繼添加甲醛水溶液(0.13 mL，1.8 mmol)及$NaBH(OAc)_3$ (282 mg，1.3 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。添加水(10 mL)及EtOAc (25 mL)且分離各層。有機層用飽和$NaHCO_3$水溶液(5 mL)、水(3×5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，經Na_2SO_4脫水，過濾且在減壓下濃縮。使用0-100% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化物質，得到呈固體狀之標題化合物(467 mg，83%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 5H), 7.29 - 7.23 (m, 3H), 6.72 (dd, J=9.3, 2.1 Hz, 1H), 6.50 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.48 (d, J=1.9 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.80 (td, J=10.8, 5.3 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.83 - 2.74 (m, 2H), 1.81 - 1.64 (m, 4H), 1.49

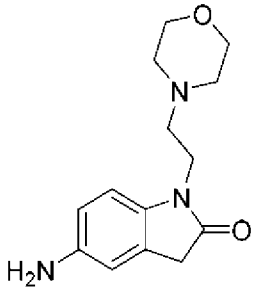
(s, 9H)。MS (ESI) $[M+H]^+$635.5。

【0342】 **步驟3：4-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-甲基-胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 4-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-甲基-胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(467 mg，0.74 mmol)及20% $Pd(OH)_2/C$ (117 mg，25 wt%)於THF (7 mL)及EtOH (7 mL)中之混合物在1 atm及50℃下經歷氫化2小時。混合物經矽藻土過濾，用MeCN及MeOH之混合物(1:1，3×10 mL)洗滌，且在減壓下濃縮濾液。使用0-20% MeOH/DCM之梯度藉由矽膠管柱層析純化物質，得到呈固體狀之標題化合物(258 mg，77%)。^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.83 (s, 1H), 7.46 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J=1.9 Hz, 1H), 4.23 (dd, J=9.0, 5.1 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.86 (br s, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.67 - 1.54 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)。MS (ESI) $[M+H]^+$456.3。

【0343】 **步驟4：合成3-[1-甲基-6-[甲基(4-哌啶基)胺基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮;鹽酸鹽.** 向4-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-甲基-胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(258 mg，0.57 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加含4 M HCl之1,4-二噁烷(1.42 mL，5.66 mmol)。將反應混合物加熱至100℃保持3小時，接著冷卻至室溫。在減壓下蒸發揮發物。添加Et_2O (5×mL)且藉由過濾來收集所得沈澱物，用1,4-二噁烷(3×1 mL)及Et_2O (10×2 mL)洗滌，接著在真空中脫水，得到呈固體狀之標題化合物(217 mg，92%)。^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.93 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.56 (dd, J=10.8, 4.2 Hz,

1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.61 (d, J=12.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.11 (t, J=12.9 Hz, 2H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 2.61 - 2.48 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.28 (d, J=12.0 Hz, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 2H)。注意：未觀測到可交換質子，含有<1 wt% 1,4-二噁烷。MS (ESI) $[M+H]^+$356.2。

實例i-5. 合成中間物5：5-胺基-1-(2-味啉基乙基)吲哚啉-2-酮

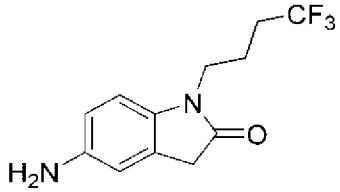


【0344】 **步驟1：合成1-(2-味啉基乙基)-5-硝基吲哚啉-2-酮.** 在0℃下，在氮氣下向經攪拌之三苯基膦(1.104 g，4.21 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(1.091 mL，5.61 mmol)且攪拌20分鐘。接著，添加2-味啉基乙-1-醇(736 mg，5.61 mmol)且攪拌15分鐘。接著，添加5-硝基吲哚啉-2-酮(500 mg，2.81 mmol)且緩慢升溫至25℃且攪拌16小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物，用60-80%乙酸乙酯/石油醚藉由急驟矽膠管柱層析純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(273 mg，0.937 mmol，24%產率)。MS (ESI) $[M+H]^+$292.0。

【0345】 **步驟2：合成5-胺基-1-(2-味啉基乙基)吲哚啉-2-酮.** 在氮氣下，在25℃下向經攪拌之1-(2-味啉基乙基)-5-硝基吲哚啉-2-酮(300 mg，1.030 mmol)於乙醇(5.0 mL)及THF (5.0 mL)中之懸浮液中添加10% Pd/C (150 mg)。將反應混合物在氫氣氛圍下攪拌8小時。反應混合物經矽藻土過濾且矽藻土墊用乙醇(2×50 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈灰色液體狀之標題化合物(280 mg，1.071 mmol，45%產率)。粗產物未經進一

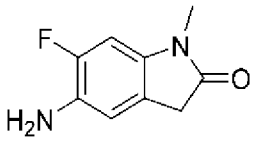
步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) $[M+H]^+$262.2。

實例i-6. 合成中間物6：5-胺基-1-(4,4,4-三氟丁基)吲哚啉-2-酮



【0346】 **步驟1：合成5-胺基-1-(4,4,4-三氟丁基)吲哚啉-2-酮.** 使用4,4,4-三氟丁-1-醇作為起始物質與**中間物5**類似地實現標題化合物之合成。

實例i-7. 合成中間物7：5-胺基-6-氟-1-甲基吲哚啉-2-酮

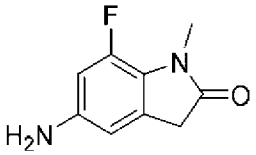


【0347】 **步驟1：合成6-氟-1-甲基-5-硝基吲哚啉-2-酮.** 在0℃下，向6-氟-1-甲基吲哚啉-2-酮(100 mg，0.605 mmol)於TFA (1 mL)中之溶液中添加硝酸鈉(51.5 mg，0.605 mmol)中。使反應混合物升溫至室溫且攪拌3小時。LCMS指示反應完成。接著反應混合物用飽和碳酸氫鈉(25 mL)淬滅且接著用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。合併有機相且用飽和氯化鈉水溶液(1×25 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鎂脫水，經矽藻土過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)純化粗物質，得到呈白色固體狀之標題化合物(100 mg，0.476 mmol，79%產率)；MS (ESI) m/z 211.0 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.06 (br d, J=7.46 Hz, 1 H), 6.95 - 7.10 (m, 1 H), 3.63 (s, 2 H), 3.28 - 3.33 (m, 43 H), 3.24 (s, 3 H)。

【0348】 **步驟2：合成5-胺基-6-氟-1-甲基吲哚啉-2-酮.** 將6-氟-1-甲基-5-硝基吲哚啉-2-酮(100 mg，0.476 mmol)於甲醇(10 mL)中之懸浮液

與鈀/碳(50.6 mg，0.476 mmol)一起在氮氣(1 atm)下，在室溫下攪拌2小時。過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(80 mg，0.444 mmol，93%產率)；MS (ESI) m/z 181.2 $[M+H]^+$。

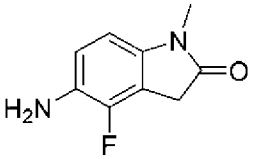
實例i-8. 合成中間物8：5-胺基-7-氟-1-甲基吲哚啉-2-酮



【0349】 **步驟1：合成7-氟-1-甲基吲哚啉-2-酮.** 向7-氟吲哚啉-2-酮(0.400 g，2.65 mmol)於水(10 mL)中之懸浮液中添加1 N氫氧化鈉(3.97 mL，3.97 mmol)及硫酸二甲酯(0.379 mL，3.97 mmol)，將反應混合物在120℃下攪拌40分鐘。LCMS指示反應不完全，其中剩餘20% SM。反應混合物用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)淬滅且接著用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。合併有機相且用飽和氯化鈉水溶液(1×25 mL)洗滌。將有機層脫水(無水硫酸鈉)，經矽藻土過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-50%乙酸乙酯/己烷)純化粗物質。在減壓下濃縮所需溶離份，得到呈黃色固體狀之標題化合物7-氟-1-甲基吲哚啉-2-酮(0.3 g，1.82 mmol，69%產率)；MS (ESI) m/z 331.2 $[M+H]^+$。

【0350】 **步驟2：合成5-胺基-7-氟-1-甲基吲哚啉-2-酮.** 使用7-氟-1-甲基吲哚啉-2-酮作為起始物質與**中間物7**類似地實現標題化合物之合成。

實例i-9. 合成中間物9：5-胺基-4-氟-1-甲基吲哚啉-2-酮



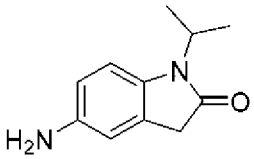
【0351】 **步驟1：合成4-氟-1-甲基吲哚啉-2-酮.** 向4-氟吲哚啉-2-酮(1.0 g，6.62 mmol)於水(18 mL)中之懸浮液中添加1 N氫氧化鈉(9.92 mL，

9.92 mmol)及硫酸二甲酯(0.695 mL，7.28 mmol)，將反應混合物在120℃下攪拌40分鐘。LCMS指示反應不完全，其中剩餘20% SM。反應混合物用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)淬滅且接著用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。合併有機相且用飽和氯化鈉水溶液(1×25 mL)洗滌。將有機層脫水(無水硫酸鎂)，經矽藻土過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-50%乙酸乙酯/己烷)純化粗物質。在減壓下濃縮所需溶離份，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.48 g，100%)；MS (ESI) m/z 166.2 $[M+H]^+$。

【0352】 **步驟2：合成4-氟-1-甲基-5-硝基吲哚啉-2-酮.** 向-30℃的4-氟-1-甲基吲哚啉-2-酮(0.68 g，4.12 mmol)於硫酸(10 mL)中之溶液中緩慢地添加含90%硝酸(0.195 mL，4.53 mmol)之98%硫酸(1 mL)。將反應混合物在-30℃下攪拌且經30分鐘升溫至0℃。將反應混合物倒在100 g冰上，接著用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。合併之有機相用飽和氯化鈉水溶液(1×25 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鈉脫水，經矽藻土過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)純化粗物質，得到呈黃色固體狀之標題化合物4-氟-1-甲基-5-硝基吲哚啉-2-酮(0.260 g，1.24 mmol，30.0%產率)；MS (ESI) m/z 211.2 $[M+H]^+$。

【0353】 **步驟3：合成5-胺基-4-氟-1-甲基吲哚啉-2-酮.** 將4-氟-1-甲基-5-硝基吲哚啉-2-酮(60 mg，0.285 mmol)於甲醇(10 mL)中之懸浮液與鈀/碳(30.4 mg，0.285 mmol)一起在氮氣(1 atm)下，在室溫下攪拌2小時。過濾反應混合物。在減壓下濃縮溶出液，得到呈白色固體狀之標題化合物(44 mg，0.244 mmol，86%產率)；MS (ESI) m/z 181.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 6.68 (t, J=8.56 Hz, 1H), 6.54 (d, J=8.07 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.04 (s, 3H)。

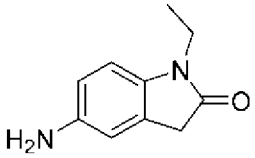
實例i-10. 合成中間物10：5-胺基-1-異丙基吲哚啉-2-酮



【0354】 **步驟1：合成1-異丙基-5-硝基吲哚啉-2-酮.** 將2-(2-氟-5-硝基苯基)乙酸(0.5 g，2.51 mmol)、丙-2-胺(0.445 g，7.53 mmol)於DMSO (4 mL)中之溶液在60℃下攪拌15小時。反應混合物用飽和氯化銨水溶液(25 mL)淬滅且接著用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。合併有機相且用飽和氯化鈉水溶液(1×25 mL)洗滌。將有機層脫水(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)純化粗物質。在減壓下濃縮所需溶離份，得到呈黃色固體狀之2-(2-(異丙基胺基)-5-硝基苯基)乙酸(0.528 g，87%)。接著將固體2-(2-(異丙基胺基)-5-硝基苯基)乙酸(0.528 g)與10 mL 2 N HCl一起在室溫下攪拌15小時。藉由過濾來收集所得固體，得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.45 g，2.043 mmol，81%產率)；MS (ESI) m/z 221.2 $[M+H]^+$。

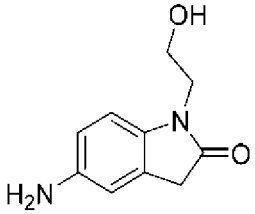
【0355】 **步驟2：合成5-胺基-1-異丙基吲哚啉-2-酮.** 將1-異丙基-5-硝基吲哚啉-2-酮(450 mg，2.043 mmol)於甲醇(10 mL)中之懸浮液與鈀/碳(217 mg，2.043 mmol)一起在氮氣(1 atm)下，在室溫下攪拌15小時。過濾反應混合物。在減壓下濃縮溶出液，得到呈灰白色固體狀之標題化合物5-胺基-1-異丙基吲哚啉-2-酮(350 mg，1.840 mmol，90%產率)；MS (ESI) m/z 191.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6.80 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 6.43 (dd, J=8.31, 2.32 Hz, 1 H), 4.72 (br s, 2 H), 4.45 (spt, J=6.99 Hz, 1 H), 3.35 (s, 2 H), 1.34 (d, J=7.09 Hz, 6 H)。

實例i-11. 合成中間物11：5-胺基-1-乙基吲哚啉-2-酮



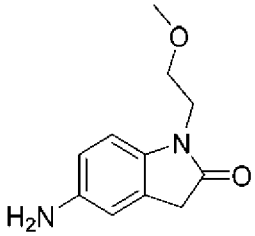
【0356】 **步驟1：合成5-胺基-1-乙基吲哚啉-2-酮.** 使用乙胺鹽酸鹽作為起始物質與**中間物10**類似地實現標題化合物之合成。

實例i-12. 合成中間物12：5-胺基-1-(2-羥基乙基)吲哚啉-2-酮



【0357】 **步驟1：合成5-胺基-1-(2-羥基乙基)吲哚啉-2-酮.** 使用2-胺基乙醇作為起始物質與**中間物10**類似地實現標題化合物之合成。

實例i-13. 合成中間物13：5-胺基-1-(2-甲氧基乙基)吲哚啉-2-酮



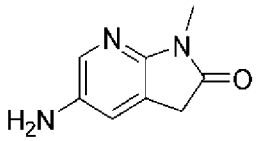
【0358】 **步驟1：合成2-(2-((2-甲氧基乙基)胺基)-5-硝基苯基)乙酸.** 在氮氣下，在25℃下向2-(2-氟-5-硝基苯基)乙酸(1，500 mg，2.51 mmol)於THF (5.0 mL)中之溶液中添加2-甲氧基乙-1-胺(2，377 mg，5.02mmol)及DIPEA (0.877 mL，5.02 mmol)。將反應混合物加熱至60℃且攪拌16小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(550 mg，0.543 mmol，21%產率)。

【0359】 **步驟2：合成1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基吲哚啉-2-酮.** 向2-(2-((2-甲氧基乙基)胺基)-5-硝基苯基)乙酸(550 mg，2.16 mmol)於水(2.0 mL)中之溶液中添加1.5 N HCl (3.0 mL)。將反應混合物加熱至60℃

且攪拌16小時。在0℃下將反應混合物緩慢倒入碳酸氫鈉溶液中且用乙酸乙酯萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淺棕色固體狀之標題化合物(240 mg，0.95 mmol，44%產率)。

【0360】 **步驟3：合成5-胺基-1-(2-甲氧基乙基)吲哚啉-2-酮.** 在氮氣下，在25℃下向經攪拌之1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基吲哚啉-2-酮(240 mg，0.945 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (101 mg)。將反應混合物在氫氣氛圍下攪拌8小時。反應混合物經矽藻土過濾且矽藻土墊用乙醇(3×10 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到標題化合物(200 mg，0.563 mmol，59%產率)。產物未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/z 207.2 $[M+H]^+$。

實例i-14. 合成中間物14：5-胺基-1-甲基-1,3-二氫-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮

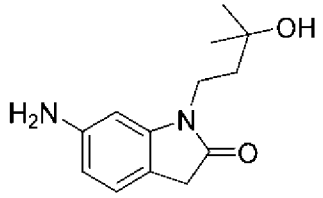


【0361】 **步驟1：合成3,3-二溴-1-甲基-5-硝基-1,3-二氫-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮.** 在0℃下向經攪拌之1-甲基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(800 mg，3.66 mmol)於三級丁醇(1 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加NBS (1.37 g，7.68 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌2小時。藉由TLC及LCMS監測反應混合物。當反應完成時，反應混合物用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (3×100 ml)萃取。蒸發合併之有機層，得到標題化合物，其未經純化即使用。

【0362】 **步驟2：合成5-胺基-1-甲基-1,3-二氫-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮.** 向經攪拌之3,3-二溴-1-甲基-5-硝基-1,3-二氫-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮(1.4 g，3.99 mmol)於AcOH (20 mL)中之溶液中添加鋅粉(1.30

g，20.0 mmol)且將反應混合物在25℃下攪拌6小時。藉由TLC及LCMS監測反應混合物。接著，蒸發反應混合物。所得殘餘物用NaOH溶液(100 ml)鹼化且用含10% MeOH之DCM萃取。蒸發有機溶離份，得到標題化合物，其未經進一步純化即使用。MS (ESI) m/z 164.1 $[M+H]^+$。

實例i-15. 合成中間物15：6-胺基-1-(3-羥基-3-甲基丁基)吲哚啉-2-酮

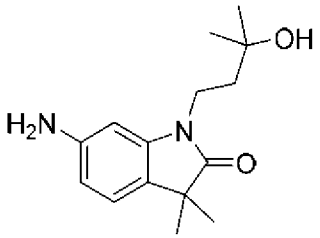


【0363】 **步驟1：合成2-甲基-4-(6-硝基-1H-吲哚-1-基)丁-2-醇.** 在25℃下向經攪拌之6-硝基-1H-吲哚(1, 1.0 g，6.17 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加化合物4-甲基苯磺酸3-羥基-3-甲基丁酯(2, 2.30 g，8.02 mmol)及碳酸銫(3.01 g，9.25 mmol)。將反應混合物加熱至120℃保持16小時。接著將反應混合物冷卻至室溫且用水處理，且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到粗化合物，用20-30%乙酸乙酯/石油醚藉由急驟矽膠管柱層析純化，得到呈棕色半固體狀之標題化合物(1.4 g，5.44 mmol，88%產率)。MS (ESI) m/z 249.1 $[M+H]^+$。

【0364】 **步驟2：合成3,3-二溴-1-(3-羥基-3-甲基丁基)-6-硝基吲哚啉-2-酮.** 在0℃下向經攪拌之2-甲基-4-(6-硝基-1H-吲哚-1-基)丁-2-醇(100 mg，0.380 mmol)於t-BuOH (1 mL)及水(1.0 mL)中之溶液中添加NBS (142 mg，0.797 mmol)。將反應混合物緩慢升溫至25℃且攪拌2小時。反應混合物用水(30 mL)處理且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到標題化合物(150 mg，94%產率)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0365】 **步驟3：合成6-胺基-1-(3-羥基-3-甲基丁基)吲哚啉-2-酮.** 在0℃下向經攪拌之3,3-二溴-1-(3-羥基-3-甲基丁基)-6-硝基吲哚啉-2-酮(150 mg)於AcOH (3.0 mL)中之溶液中添加鋅粉(116 mg，1.78 mmol)。將反應混合物緩慢升溫至25℃且攪拌8小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗化合物。使用6%甲醇/DCM藉由急驟矽膠管柱層析純化粗物質，得到呈棕色黏性固體狀之標題化合物(100 mg，0.333 mmol，87%產率)。MS (ESI) m/z 235.2 $[M+H]^+$。

實例i-16. 合成中間物16：6-胺基-1-(3-羥基-3-甲基丁基)-3,3-二甲基吲哚啉-2-酮



【0366】 **步驟1：合成*N*-(2-溴-5-硝基-苯基)-2-甲基-丙-2-烯醯胺.** 向2-溴-5-硝基-苯胺(1.00 g，4.61 mmol)於DMA (20 mL)中之溶液中添加2-甲基丙-2-烯醯氯(0.45 mL，4.61 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌12小時。添加水(5.0 mL)且藉由過濾來收集所得沈澱物，用水(20 mL)洗滌，接著在真空中脫水，得到呈固體狀之標題化合物(950 mg，72%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d6): δ 9.69 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.00 (d, J=1.2 Hz, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 2.00 (s, 3H) 。MS (ESI) $[M+H]^+$285.1。

【0367】 **步驟2：合成3,3-二甲基-6-硝基-吲哚啉-2-酮.** 在氮氣下向*N*-(2-溴-5-硝基-苯基)-2-甲基-丙-2-烯醯胺(950 mg，3.33 mmol)於DMF (33 mL)中之溶液中相繼添加三乙胺(1.16 mL，8.33 mmol)、TBAB (1.07

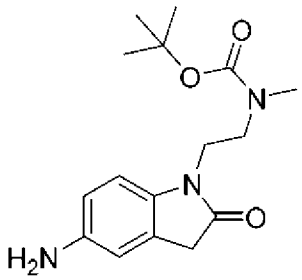
g，3.33 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (15.0 mg，0.07 mmol)，且將反應混合物在80℃下攪拌1小時。添加HCOONa (227 mg，3.33 mmol)且將反應混合物在80℃下攪拌12小時。添加水(5 mL)及乙酸乙酯(15 mL)且分離各層。有機層用鹽水(3×10 mL)洗滌，經Na_2SO_4脫水，過濾且在減壓下濃縮。添加Et_2O (5 mL)且藉由過濾來收集所得沈澱物且在真空中脫水，得到呈固體狀之標題化合物(180 mg，26%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d6): δ 10.75 (s, 1H), 7.90 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J=2.1 Hz, 1H), 1.30 (s, 6H)。MS (ESI) $[M+H]^+$207.0。

【0368】 **步驟3：合成1-(3-羥基-3-甲基-丁基)-3,3-二甲基-6-硝基-吲哚啉-2-酮.** 向3,3-二甲基-6-硝基-吲哚啉-2-酮(180 mg，0.87 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中相繼添加4-甲基苯磺酸(3-羥基-3-甲基-丁基)酯(271 mg，1.05 mmol)及K_2CO_3 (362 mg，2.62 mmol)，且將反應混合物在80℃下攪拌12小時。添加水(10 mL)及乙酸乙酯(60 mL)且分離各層。有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4脫水，過濾且在減壓下濃縮。使用0-100% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(145 mg，57%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO d6): δ 7.96 (dd, J=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 1.69 - 1.62 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.17 (s, 6H)。MS (ESI) $[M+H]^+$275.2。

【0369】 **步驟4：合成6-胺基-1-(3-羥基-3-甲基-丁基)-3,3-二甲基-吲哚啉-2-酮.** 將1-(3-羥基-3-甲基-丁基)-3,3-二甲基-6-硝基-吲哚啉-2-酮(145 mg，0.50 mmol)及$Pd(OH)_2$/C (70.0 mg，0.10 mmol)於*i*PrOH (3 mL)中之混合物在室溫下氫化(1 atm)隔夜。混合物經矽藻土過濾且用

MeOH (10 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈固體狀之標題化合物(125 mg，96%)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS (ESI) $[M+H]^+$263.2。

實例i-17. 合成中間物17：(2-(5-胺基-2-側氧基吲哚啉-1-基)乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯



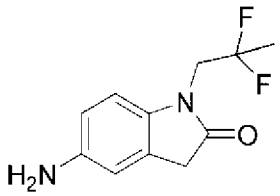
【0370】 步驟1：合成1-(2-(甲基胺基)乙基)-5-硝基吲哚啉-2-酮. 在氮氣下，在25℃下向經攪拌之2-(2-氟-5-硝基苯基)乙酸(1, 1.0 g，5.02 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加(2-胺基乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(2, 1.750 g，10.04 mmol)及DIPEA (1.754 mL，10.04 mmol)。將反應混合物加熱至65℃且攪拌16小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈棕色液體狀之粗物質。將粗物質溶解於水(20 mL)中且在25℃下逐滴添加6.0 N HCl (6 mL，36.0 mmol)。將反應混合物加熱至65℃且攪拌16小時。將反應混合物冷卻至室溫且用碳酸氫鈉中和，且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到標題化合物(400 mg，0.909 mmol，18%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0371】 步驟2：合成甲基(2-(5-硝基-2-側氧基吲哚啉-1-基)乙基)胺基甲酸三級丁酯. 在0℃下，在氮氣下向經攪拌之1-(2-(甲基胺基)乙基)-5-硝基吲哚啉-2-酮(400 mg，0.909 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中逐滴添加DIPEA (0.397 mL，2.272 mmol)及Boc-酸酐(0.422 mL，1.818 mmol)。

將反應混合物緩慢升溫至25℃且攪拌16小時。反應混合物用水(50 mL)處理且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到粗化合物，用20-40%乙酸乙酯/石油醚藉由急驟矽膠管柱層析純化，得到標題化合物(240 mg，0.697 mmol，77%產率)。

【0372】 **步驟3：合成(2-(5-胺基-2-側氧基吲哚啉-1-基)乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯.** 在氮氣下，在25℃下向經攪拌之甲基(2-(5-硝基-2-側氧基吲哚啉-1-基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(240 mg，0.716 mmol)於乙醇(2.5 mL)及THF (2.5 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (120 mg)。將反應混合物在氫氣氛圍下攪拌6小時。反應混合物經矽藻土過濾且矽藻土墊用乙醇(2×50 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈深棕色液體狀之化合物5(200 mg，0.504 mmol，70%產率)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

實例i-18. 合成中間物18：5-胺基-1-(2,2-二氟丙基)吲哚啉-2-酮



【0373】 **步驟1：合成4-甲基苯磺酸2,2-二氟丙酯.** 在25℃下向2,2-二氟丙-1-醇(1，1.0 g，10.4 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加三乙胺(2.18 mL，15.61 mmol)。將混合物冷卻至0℃且相繼添加4-二甲基胺基吡啶(0.127 g，1.041 mmol)及4-甲基苯磺醯氯(2.381 g，12.49 mmol)。將反應混合物緩慢升溫至25℃且攪拌16小時。將所得反應混合物添加至水(25 mL)中且用DCM (3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(2.0 g，7.95 mmol，76%產率)。粗產物未經進一步純化即用於下一

步驟中。MS (ESI) m/z 268.0 [M+H_2O]。

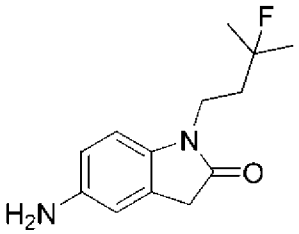
【0374】 **步驟2：合成1-(2,2-二氟丙基)-5-硝基-1H-吲哚.** 在25℃下向4-甲基苯磺酸2,2-二氟丙酯(931 mg，3.70 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(1507 mg，4.63 mmol)及5-硝基-1H-吲哚(3，500.0 mg，3.08 mmol)。將混合物加熱至120℃且攪拌16小時。藉由添加水(15 mL)來淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。用35-40%乙酸乙酯/石油醚藉由急驟矽膠管柱層析純化粗物質，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(250.0 mg，0.997 mmol，32%產率)。MS (ESI) m/z 240.9 $[M+H]^+$。

【0375】 **步驟3：合成3,3-二溴-1-(2,2-二氟丙基)-5-硝基吲哚啉-2-酮.** 在0℃下向1-(2,2-二氟丙基)-5-硝基-1H-吲哚(250.0 mg，0.997 mmol)於三級丁醇(2.5 mL，26.1 mmol)及水(2.5 mL)中之溶液中逐份添加NBS (373 mg，2.094 mmol)。將反應混合物緩慢升溫至25℃且攪拌6小時。反應混合物用水(15 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(350.0 mg，0.619 mmol，62%產率)。MS (ESI) m/z 415.0 $[M+H]^+$。

【0376】 **步驟4：合成5-胺基-1-(2,2-二氟丙基)吲哚啉-2-酮.** 在25℃下，向經攪拌之3,3-二溴-1-(2,2-二氟丙基)-5-硝基吲哚啉-2-酮(350.0 mg，0.619 mmol)於乙酸(5.0 mL)中之溶液中緩慢添加鋅粉(202 mg，3.10 mmol)且持續攪拌6小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由添加水(15 mL)來稀釋。所得殘餘物用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(10

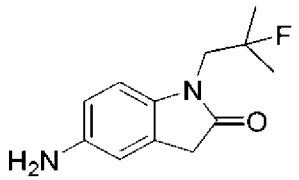
mL)洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之標題化合物(150.0 mg，0.299 mmol，48%產率)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/z 227.0 $[M+H]^+$。

實例i-19. 合成中間物19：5-胺基-1-(3-氟-3-甲基丁基)吲哚啉-2-酮



【0377】 **步驟1：合成5-胺基-1-(3-氟-3-甲基丁基)吲哚啉-2-酮.** 使用3-氟-3-甲基丁-1-醇作為起始物質與**中間物18**類似地合成標題化合物。

實例i-20. 合成中間物20：5-胺基-1-(2-氟-2-甲基丙基)吲哚啉-2-酮



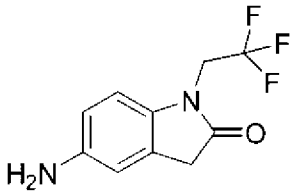
【0378】 **步驟1：合成三氟甲烷磺酸2-氟-2-甲基丙酯.** 在-10℃下向經攪拌之三氟甲烷磺酸酐(2.75 mL，16.28 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物中緩慢添加2,6-二甲基吡啶(2.26 mL，19.5 mmol)，且接著逐滴添加2-氟-2-甲基丙-1-醇(1.50 g，16.3 mmol)於DCM (35 mL)中之溶液。將反應混合物在0℃下攪拌4小時。在減壓下濃縮反應混合物得到殘餘物。將殘餘物溶解於DCM中且相繼用1.0 N HCl溶液及飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，且接著用鹽水洗滌。有機相經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到呈棕色液體狀之標題化合物(2.5 g，11.2 mmol，68%產率)。粗產物未經純化即用於下一步驟中。

【0379】 **步驟2：合成1-(2-氟-2-甲基丙基)-5-硝基-1H-吲哚.** 向經攪拌之5-硝基-1H-吲哚(700 mg，4.32 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添

加化合物三氟甲烷磺酸2-氟-2-甲基丙酯(2419 mg 10.79 mmol)。將反應混合物加熱至100℃且攪拌4小時。將反應混合物倒入冰冷的水中且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到標題化合物(600 mg，2.41 mmol，56%產率)。粗產物未經純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/z 237.1 $[M+H]^+$。

【0380】 **合成5-胺基-1-(2-氟-2-甲基丙基)吲哚啉-2-酮.** 在0℃下向經攪拌之1-(2-氟-2-甲基丙基)-5-硝基-1H-吲哚(100 mg，0.423 mmol)於三級丁醇(2.0 mL)中之溶液中添加溴(0.218 mL，4.23 mmol)且將反應混合物攪拌5分鐘。接著，緩慢添加水(2 mL)且升溫至25℃且攪拌4小時。反應混合物用水處理且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到110 mg粗物質。將此殘餘物溶解於乙酸(3.5 mL)中且添加鋅粉(88 mg，1.34 mmol)，且在25℃下攪拌1小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物。將粗物質溶解於乙酸乙酯中且用碳酸氫鈉溶液處理。有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到標題化合物(55 mg，0.132 mmol，49%產率)。粗產物未經純化即用於下一步驟中。

實例i-21. 合成中間物21：5-胺基-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚啉-2-酮



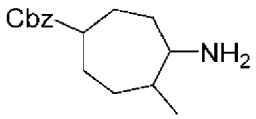
【0381】 **步驟1：合成5-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚啉-2,3-二酮.** 向冷卻至0℃的5-硝基吲哚啉-2,3-二酮(0.96 g，5.00 mmol)於DMF (35.0 mL)中之溶液中添加NaH (於礦物油中之60%分散液，220.0 mg，5.50 mmol)。在0℃下攪拌45分鐘之後，添加三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯

(1.28 g，5.50 mmol)。將反應混合物升溫至室溫保持1小時。添加飽和NH_4Cl水溶液(300.0 mL)及EtOAc且分離各層。水層用EtOAc萃取且合併之有機層用水、鹽水洗滌，脫水(Na_2SO_4)，過濾且在減壓下濃縮。使用20-70%乙酸乙酯/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化物質，得到呈固體狀之標題化合物(910.0 mg，66%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.60 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.77 (q, J=9.3 Hz, 2H)。

【0382】 **步驟2：合成5-胺基-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚啉-2,3-二酮.** 將5-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚啉-2,3-二酮(548..0 mg，2.00 mmol)及10% Pd/C (106.0 mg，0.10 mmol)於甲醇(25.0 mL)中之混合物在帕爾燒瓶(Parr flask)中在50 psi氫氛圍下，在室溫下振盪1小時。混合物經矽藻土過濾且用MeOH洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈固體狀之標題化合物(450.0 mg，92%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) $[M+H]^+$247.1。

【0383】 **步驟3：合成5-胺基-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚啉-2-酮.** 將5-胺基-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚啉-2,3-二酮(450.0 mg，1.84 mmol)及水合肼(65%, 10.0 mL，133.0 mmol)中之混合物加熱至115℃保持1小時且接著冷卻至室溫。在減壓下蒸發揮發物。使用10-70%乙腈及水之梯度(甲酸銨緩衝液pH 4)藉由反相層析(C18)純化物質，得到呈固體狀之標題化合物(150.0 mg，35%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 6.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.47 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.47 (q, J=9.5 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H)。MS (ESI) $[M+H]^+$231.1。

實例i-22. 合成中間物22：4-胺基-5-甲基環庚烷-1-甲酸苯甲酯



【0384】 **步驟1：合成5-側氧基氮雜環庚烷-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-乙酯.** 在-25℃下向經攪拌之4-側氧基哌啶-1-甲酸苯甲酯(2.5 g，10.72 mmol)及2-重氮乙酸乙酯(9.78 g，12.86 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加BF_3OEt_2 (1.358 mL，10.72 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌4小時。接著，反應混合物用碳酸氫鈉溶液(100 ml)鹼化且有機物用EtOAc (3×100 ml)萃取。將合併之有機溶離份脫水且濃縮，得到粗物質。藉由Combi-flash管柱層析進行純化，其中產物在15% EA/PE中溶離。將含有產物之溶離份合併且濃縮，得到呈無色液體狀之5-側氧基氮雜環庚烷-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-乙酯(3.5 g，3.40 mmol，31.7%產率)。(ESI) $[M+H]^+$320.0, RT=2.15。

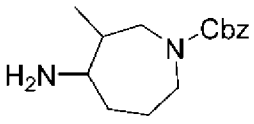
【0385】 **步驟2：合成4-甲基-5-側氧基氮雜環庚烷-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-乙酯.** 在0℃下向經攪拌之5-側氧基氮雜環庚烷-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-乙酯(3.5 g，10.96 mmol)於DMF (8 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (7.14 g，21.92 mmol)及MeI (1.371 mL，21.92 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且在25℃下攪拌6小時。蒸發反應混合物，得到粗物質，藉由combi-flash管柱層析純化。產物在25-30% EA/PE中溶離且將含有產物之溶離份合併且濃縮，得到呈無色液體狀之4-甲基-5-側氧基氮雜環庚烷-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-乙酯(2.5 g，76%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.35 (br m, 5H), 5.07 (br m, 2H), 4.15 (br m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.40 (br m, 1H), 2.81 (br m, 2H), 2.15 (br m, 1H), 1.59 (br m, 1H), 1.19 - 1.24 (br m, 6H)。MS (ESI) $[M+H]^+$334.1

【0386】 **步驟3：合成4-甲基-5-側氧基氮雜環庚烷-1-甲酸苯甲酯.**

在25℃下向經攪拌之4-甲基-5-側氧基氮雜環庚烷-1,4-二甲酸1-苯甲酯4-乙酯(2.5 g，5.70 mmol)於MeOH (20 mL)及水(20 mL)中之溶液中添加KOH (0.959 g，17.10 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌4小時。接著，反應混合物用水(50 ml)稀釋且用DCM (2×100 ml)萃取。使用2-98% MeCN/5 mm甲酸銨，pH 3.3之梯度經由反相製備型HPLC純化。將含有所需產物之溶離份合併且濃縮，得到呈黃色油狀之4-甲基-5-側氧基氮雜環庚烷-1-甲酸苯甲酯(1.50 g，80%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.31 - 7.39 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 3.82 - 3.98 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.01 (m, 1H)。2.59 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 0.95 (d, 2H)。MS (ESI) $[M+H]^+$262.2

【0387】 **步驟4：合成4-胺基-5-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸苯甲酯.** 在25℃下向經攪拌之4-甲基-5-側氧基氮雜環庚烷-1-甲酸苯甲酯(1.0 g，3.02 mmol)於2-丙醇(20 mL)中之溶液中添加乙酸銨(4.66 g，60.5 mmol)及$NaCNBH_4$ (1.140 g，18.14 mmol)。將反應混合物在50℃下攪拌3小時且藉由TLC及LCMS來監測。接著，反應混合物用水(80ml)稀釋且用DCM (3×80ml)萃取。濃縮有機溶離份，得到呈黃色固體狀之4-胺基-5-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸苯甲酯(700 mg，65%)。MS (ESI) $[M+H]^+$263.2, RT= 0.78

實例i-23. 合成中間物23：4-胺基-3-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸苯甲酯



【0388】 **步驟1：合成4-側氧基氮雜環庚烷-1,3-二甲酸1-苯甲酯3-乙酯.** 在-78℃下向經攪拌之3-側氧基哌啶-1-甲酸苯甲酯(5.0 g，21.43 mmol)及2-重氮乙酸乙酯(21.20 g，27.9 mmol)於THF (50 mL)中之溶液

中添加BF_3OEt_2 (2.72 mL，21.43 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且在25℃下攪拌4小時。接著，反應混合物用碳酸氫鈉溶液(100 ml)鹼化且有機物用EtOAc (3×100 ml)萃取。將合併之有機溶離份脫水且濃縮，得到粗物質。藉由Combi-flash管柱層析純化，其中產物在20-30% EA/PE中溶離。將含有產物之溶離份合併且濃縮，得到呈無色液體狀之4-側氧基氮雜環庚烷-1,3-二甲酸1-苯甲酯3-乙酯(4.5 g，10.00 mmol，46.7%產率)。(ESI) $[M+H]^+$320.1, RT=2.11

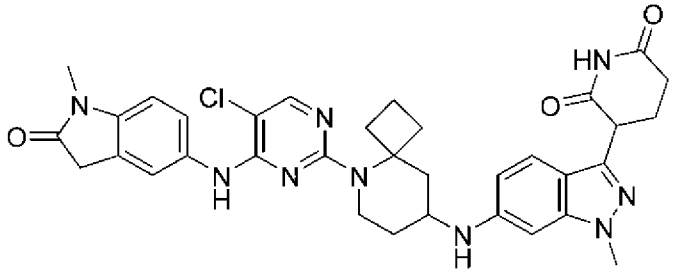
【0389】 **步驟2：合成3-甲基-4-側氧基氮雜環庚烷-1,3-二甲酸1-苯甲酯3-乙酯.** 在0℃下向經攪拌之4-側氧基氮雜環庚烷-1,3-二甲酸1-苯甲酯3-乙酯(4.0 g，10.02 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (6.53 g，20.04 mmol)及MeI (1.253 mL，20.04 mmol)，且將反應混合物在25℃下攪拌16小時。將反應混合物升溫至室溫且在25℃下攪拌6小時。蒸發反應混合物，得到粗物質，藉由combi-flash管柱層析純化。產物在20% EtOAc/PE中溶離且將含有產物之溶離份合併且濃縮，得到呈無色液體狀之3-甲基-4-側氧基氮雜環庚烷-1,3-二甲酸1-苯甲酯3-乙酯(2.2 g，5.61 mmol，56.0%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.32 - 7.40 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 3.34 - 4.04 (m, 6H), 2.71 (m, 2H), 1.64 - 1.78 (m, 3H)。1.10 - 1.24 (m, 5H)。MS (ESI) $[M+H]^+$334.2

【0390】 **步驟3：合成3-甲基-4-側氧基氮雜環庚烷-1-甲酸苯甲酯.** 向經攪拌之3-甲基-4-側氧基氮雜環庚烷-1,3-二甲酸1-苯甲酯3-乙酯(1.0 g，2.55 mmol)於MeOH (7.5 mL)及H_2O (7.5 mL)中之溶液中添加KOH (0.429 g，7.65 mmol)且將反應混合物在60℃下攪拌2小時。藉由TLC及LCMS來監測反應混合物。將反應混合物在60℃下攪拌4小時。接著，反

應混合物用水(50 ml)稀釋且用DCM (2×100 ml)萃取。使用2-98% MeCN/5 mm甲酸銨，pH 3.3之梯度經由反相製備型HPLC純化。將含有所需產物之溶離份合併且濃縮，得到呈黃色油狀之3-甲基-4-側氧基氮雜環庚烷-1-甲酸苯甲酯(550 mg，76%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.29 - 7.37 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 3.33 - 4.04 (m, 6H), 2.51 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.64 (m, 1H)。1.09 - 1.23 (m, 6H)。MS (ESI) $[M+H]^+$262.1

【0391】 **步驟4：合成4-胺基-3-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸苯甲酯.** 在25℃下向經攪拌之3-甲基-4-側氧基氮雜環庚烷-1-甲酸苯甲酯(100 mg，0.352 mmol)於2-丙醇(4 mL)中之溶液中添加乙酸銨(543 mg，7.04 mmol)及$NaCNBH_4$ (133 mg，2.112 mmol)。將反應混合物在50℃下攪拌3小時。接著，反應混合物用水稀釋且用EtOAC萃取。濃縮有機溶離份，得到呈黃色固體狀之4-胺基-3-甲基氮雜環庚烷-1-甲酸苯甲酯(100 mg，40%)。MS (ESI) $[M+H]^+$263.2, RT=1.35。

實例S1. 合成3-(6-((5-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-5-氮雜螺[3.5]壬-8-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(1)



【0392】 **步驟1：合成5-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基吲哚啉-2-酮.** 在-40℃下向5-胺基-1-甲基吲哚啉-2-酮(2.0 g，12.3 mmol)於四氫呋喃(32 mL)中之溶液中添加DIPEA (2.37 mL，13.6 mmol)。將5-氯-2,4-二氟嘧啶(1.86 g，12.3 mmol)於無水四氫呋喃(8 mL)中之溶液緩慢添加至上述混合物中且緩慢升溫至室溫。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。接

著，過濾反應混合物且用乙腈(約50 mL)洗滌。將固體在真空中脫水，得到呈淺棕色固體狀之標題化合物。MS (ESI) $[M+H]^+$293.1。

【0393】 **步驟2：合成8-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-5-氮雜螺[3.5]壬烷-5-甲酸三級丁酯.** 向3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(200 mg，0.68 mmol)、8-側氧基-5-氮雜螺[3.5]壬烷-5-甲酸三級丁酯(201 mg，0.81 mmol)及AcOH (1 mL)於DMSO (5 mL)中之溶液中添加癸硼烷(38 mg，0.34 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌5小時且在減壓下蒸發揮發物。使用0-80% MeCN及含10 mM甲酸銨之水之梯度藉由反相層析(C18)純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(325 mg，76%)。MS (ESI) $[M+H]^+$482.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.52 - 6.40 (m, 1H), 6.48 (br s, 1H), 5.78 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.18 (dd, J=8.8, 5.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.73 - 3.68 (m, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 2H), 2.30 - 2.13 (m, 4H), 1.98 - 1.86 (m, 4H), 1.72 - 1.60 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.06 - 0.98 (m, 1H)。

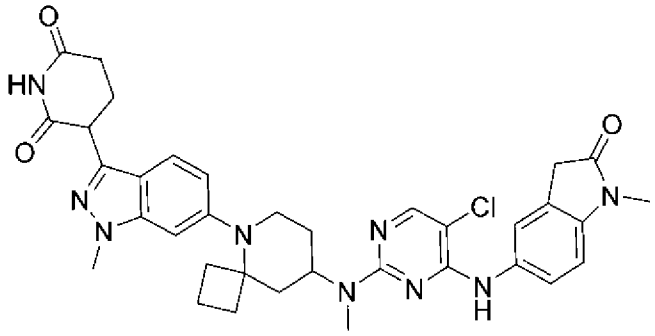
【0394】 **步驟3：合成2,2,2-三氟乙酸3-[6-(5-氮雜螺[3.5]壬-8-基胺基)-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮.** 向8-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-5-氮雜螺[3.5]壬烷-5-甲酸三級丁酯(325 mg，0.67 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.31 mL，4.1 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌18小時。在減壓下蒸發揮發物，得到呈固體狀之標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) $[M+H]^+$382.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.82 (s, 1H), 8.98 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.75 - 8.71 (m, 1H), 7.37 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.55 (dd,

J=8.7, 1.8 Hz, 1H), 6.51 (br s, 1H), 4.19 (dd, J=8.9, 5.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.63 - 3.57 (m, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 3.02 - 2.96 (m, 1H), 2.63 - 2.60 (m, 2H), 2.36 (d, J=12.9 Hz, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 4H), 2.17 - 2.12 (m, 2H), 2.01 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.63 - 1.58 (m, 1H), 1.40 - 1.32 (m, 1H)。

【0395】 **步驟4：合成3-[6-[[5-[5-氯-4-[(1-甲基-2-側氧基-吲哚啉-5-基)胺基]嘧啶-2-基]-5-氮雜螺[3.5]壬-8-基]胺基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮.** 在N_2 (1 atm)下向2,2,2-三氟乙酸3-[6-(5-氮雜螺[3.5]壬-8-基胺基)-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(20 mg，40 μmol)於NMP (0.7 mL)中之溶液中添加5-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基吲哚啉-2-酮5-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基吲哚啉-2-酮(11 mg，40 μmol)。將反應混合物加熱至160℃保持18小時且接著冷卻至室溫。使用0-100% MeCN及水(含有0.1%甲酸)之梯度藉由反相層析(C18)純化粗反應混合物，得到呈固體狀之標題化合物(13 mg，44%)。LCMS: $C_{34}H_{36}ClN_9O_3$理想值653.3, 實驗值654.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.80 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.48 - 6.45 (m, 2H), 5.65 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.25 (d, J=12.1 Hz, 1H), 4.17 (dd, J=8.9, 5.1 Hz, 1H), 3.83 -3.80 (m, 1H), 3.81 (s, 3H) 3.51 - 3.50 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.88 (t, J=10.0 Hz, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 2H), 2.38 -2.34 (m, 2H), 2.26 - 2.24 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 2H), 1.96 -1.88 (m, 3H), 1.67 - 1.56 (m, 3H), 1.07 - 0.99 (m, 1H)。

實例S2. 合成3-(6-(8-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-

2-基)(甲基)胺基)-5-氮雜螺[3.5]壬-5-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(2)



【0396】 **步驟1：合成2-[2-雙-[3,5-雙-(三氟甲基)苯基]磷烷基-3,6-二甲氧基-苯基]-*N*1,*N*1,*N*3,*N*3-四甲基-苯-1,3-二胺[2-[2-(甲基胺基)苯基]苯基]-甲基磺醯基氧基-鈀.** 將(2'-甲基胺基-1,1'-聯苯-2-基)甲烷磺酸根基鈀(II)二聚體(406 mg，0.53 mmol)及2-[2-雙-[3, 5-雙-(三氟甲基)苯基]磷烷基-3,6-二甲氧基-苯基]-*N*1,*N*1,*N*3,*N*3-四甲基-苯-1,3-二胺(800 mg，1.06 mmol)之混合物蒸發且用氬氣回填。經由注射器添加DCM (5 mL)且將混合物在室溫下攪拌2小時。反應混合物用Et_2O (5 mL)稀釋且過濾。濃縮濾液，且將戊烷(5 mL)添加至殘餘物中，且將混合物在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(1.08 g，90%)。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD-d_4) δ 8.38 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J=11.2 Hz, 2H), 7.62 (d, J=11.4 Hz, 2H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.51 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 7.25 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 7.03 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.84 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.33 - 6.29 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.78 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.15 (dd, J=5.9, 2.9 Hz, 3H), 2.09 (s, 6H)。^{19}F NMR (471 MHz, MeOD-d_4) δ -64.20, -64.42. ^{31}P NMR (203 MHz, MeOD-d_4) δ 33.80。

【0397】 **步驟2：合成N-[5-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-5-氮雜螺[3.5]壬-8-基]胺基甲酸三級丁酯.** 將6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(600 mg，1.20 mmol)、N-(5-氮雜螺[3.5]壬-8-基)胺基甲酸三級丁酯(375 mg，1.56 mmol)、NaOtBu (288 mg，3.0 mmol)、2-[2-雙-[3,5-雙-(三氟甲基)苯基]磷烷基-3,6-二甲氧基-苯基]-N1,N1,N3,N3-四甲基-苯-1,3-二胺[2-[2-(甲基胺基)苯基]苯基]-甲基磺醯基氧基-鈀(137 mg，0.12 mmol)於環戊基甲基醚(12 mL)中之混合物加熱至85℃保持4小時且接著冷卻至室溫。混合物經矽藻土過濾且用EtOAc (3×15 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液且使用0-60% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(600 mg，76%)。MS (ESI) $[M+H]^+$660.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.42 - 7.32 (m, 5H), 7.32 - 7.25 (m, 3H), 6.79 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.62 (dd, J=9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 4H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.27 - 1.16 (m, 1H)。

【0398】 **步驟3：合成N-[5-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-5-氮雜螺[3.5]壬-8-基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯.** 向冰冷的*N*-[5-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-5-氮雜螺[3.5]壬-8-基]胺基甲酸三級丁酯(1.05 g，1.59 mmol)及NaH (159 mg，3.98 mmol，於礦物油中之60%分散液)於DMF (6 mL)中之溶液中添加碘甲烷(198 μL，3.18 mmol)且將混合物在室溫下攪拌2小時。使用相同程序製備

另一批。添加水(50 mL)且合併之混合物用EtOAc (3×75 mL)萃取。有機溶離份用鹽水洗滌，經Na_2SO_4脫水，過濾且濃縮。使用20-100% MeCN及含10 mM甲酸銨之水之梯度藉由反相層析(C18)純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(700 mg，65%組合產率)。MS (ESI) $[M+H]^+$674.4。

【0399】 步驟4：合成N-[5-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-5-氮雜螺[3.5]壬-8-基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯. 將*N*-[5-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-5-氮雜螺[3.5]壬-8-基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯(700 mg，1.04 mmol)及皮爾曼氏催化劑(365 mg，0.26 mmol)於EtOH (15 mL)及THF (15 mL)中之混合物在氫氛圍(1 atm)下，在50℃下攪拌2小時。混合物經矽藻土過濾，用MeOH (3×15 mL)洗滌且濃縮濾液，得到呈固體狀之標題化合物(425 mg，83%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) $[M+H]^+$496.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.77 - 6.73 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 5H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 4H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.62 - 1.31 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)。

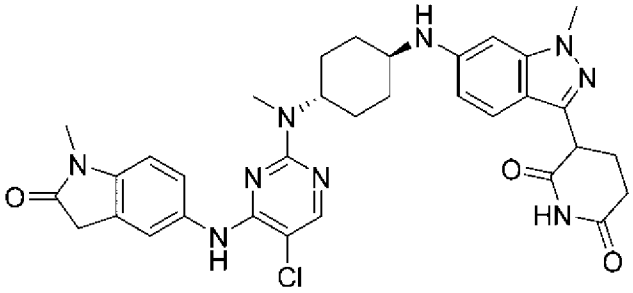
【0400】 步驟5：合成3-[1-甲基-6-[8-(甲基胺基)-5-氮雜螺[3.5]壬-5-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽. 向*N*-[5-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-5-氮雜螺[3.5]壬-8-基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯(425 mg，0.86 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加含4 N HCl之1,4-二噁烷(4 mL，16 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌4小時。藉由過濾來收集所得沈澱物，用Et_2O (2×5 mL)洗滌且在真空中脫水，得到呈固體狀之

標題化合物(340 mg，92%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) $[M+H]^+$396.3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 9.08 (br s, 2H), 7.56 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.87 (dd, J=8.8, 1.4 Hz, 1H), 4.27 (dd, J=8.8, 5.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.60 (dt, J=13.6, 3.2 Hz, 1H), 3.43 - 3.32 (m, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 2H), 2.56 (t, J=5.3 Hz, 3H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 1.96 - 1.89 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.64 - 1.53 (m, 2H)。

【0401】 **步驟6：合成3-[6-[8-[[5-氯-4-[(1-甲基-2-側氧基-吲哚啉-5-基)胺基]嘧啶-2-基]-甲基-胺基]-5-氮雜螺[3.5]壬-5-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮.** 在室溫下向3-[1-甲基-6-[8-(甲基胺基)-5-氮雜螺[3.5]壬-5-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(46.5 mg，0.11 mmol)及DIPEA (110 μL，0.61 mmol)於DMSO (1 mL)中之混合物中添加5-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基吲哚啉-2-酮(30 mg，0.10 mmol)且將反應混合物加熱至80℃保持16小時。使用48-58% MeCN及含10 mM甲酸銨之水之梯度藉由製備型HPLC (BEH管柱，C18)純化粗反應混合物，得到呈固體狀之標題化合物(14.9 mg，22%)。LCMS: $C_{34}H_{36}ClN_9O_3$理想值667.3, 實驗值668.3 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 6.93 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.80 - 6.76 (m, 2H), 4.89 - 4.80 (m, 1H), 4.26 (dd, J=8.6, 5.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.57 (d, J=13.3 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.74 - 2.60 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 3H), 1.69 - 1.55 (m, 2H),

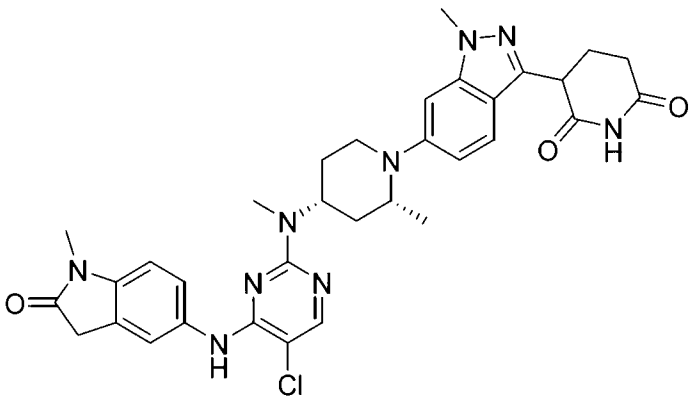
1.55 - 1.41 (m, 2H)。注意：一個CH由於水信號而變得不明顯。

實例S3. 合成3-(6-(((反)-4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)環己基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(3)



【0402】使用反-N-(4-胺基cyclohexyl)胺基甲酸三級丁酯作為起始物質與**實例S2**類似地合成標題化合物。分離呈灰白色固體狀之標題化合物(36.7 mg，0.05 mmol，20.6%產率)。LCMS: $C_{33}H_{36}ClN_9O_3$理想值641，實驗值642 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.83 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.22 (dd, J=9.0, 5.1 Hz, 1H), 3.86(s,3H), 3.59 (s, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 3H), 1.76 (d, J=11.8 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.25 (s, 2H)。

實例S4. 合成3-(6-((2R,4R)-4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(4)



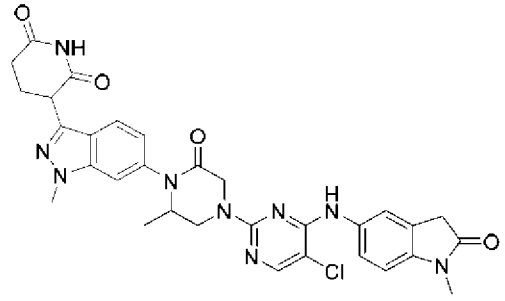
【0403】 **步驟1：合成*N*-[(2*R*,4*R*)-1-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-4-哌啶基]胺基甲酸酯.** 使用*N*-[(2*R*,4*R*)-2-甲基-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯作為反應物，根據**通用程序2**在甲苯中在110℃下經18小時合成標題化合物。使用30-100% MeCN及含10 mM甲酸銨之水之梯度藉由反相層析(C18)分離呈固體狀之標題化合物(700 mg，86%)。LCMS: $C_{38}H_{43}N_5O_4$理想值633.3, 實驗值635.9 $[M+H]^+$。

【0404】 **步驟2：合成*N*-[(2*R*,4*R*)-1-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-4-哌啶基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯.** 向冷卻至0℃的*N*-[(2*R*,4*R*)-1-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯(800 mg，1.26 mmol)於DMF (13 mL)中之溶液中添加NaH (151 mg，3.8 mmol)，且將反應混合物在0℃下攪拌15分鐘。添加碘甲烷(0.24 mL，3.79 mmol)，將反應混合物升溫至室溫且攪拌1小時。藉由逐滴添加水(5 mL)來稀釋反應物。添加水(50 mL)及EtOAc (100 mL)且分離各層。有機層用水(5×20 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，脫水($MgSO_4$)，過濾且在減壓下濃縮。使用30-100% MeCN及含10 mM甲酸銨之水之梯度藉由反相層析(C18)純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(700 mg，86%)。LCMS: $C_{39}H_{45}N_5O_4$理想值647.4, 實驗值648.4 $[M+H]^+$。

【0405】 **步驟3：合成3-(6-((2R,4R)-4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 使用**通用程序4、5及6**，用*N*-[(2*R*,4*R*)-1-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-4-哌啶基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯作為起始物質實現標題化合物之合成。使用10-70%

MeCN及含10 mM甲酸銨之水之梯度藉由反相層析(C18)純化粗殘餘物，呈固體狀之得到標題化合物(19 mg，25%)。LCMS $C_{33}H_{36}ClN_9O_3$理想值641.3, 實驗值642.3$[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 4.59 (br s, 1H), 4.33 (dd, J=9.5, 4.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.81 (br s, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.76 (d, J=10.6 Hz, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 0.93 (d, J=5.7 Hz, 3H)。

實例S5. 合成3-(6-(4-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2-甲基-6-側氧基哌啡-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(5)



【0406】 **步驟1：合成6-甲基哌啡-2-酮.** 在氮氣下，在0℃下向經攪拌之6-甲基哌啡-2-酮(1.0 g，8.76 mmol)及三乙胺(1.83 mL，13.14 mmol)於CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液中添加Boc-酸酐(2.24 mL，9.64 mmol)。將反應混合物緩慢升溫至25℃且攪拌3小時。反應混合物用0.5 N HCl (2.0 mL)、水(50 mL)處理且用DCM (2×50 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(1.81 g，8.43 mmol，96%產率)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

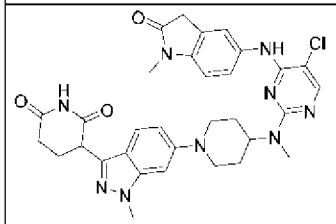
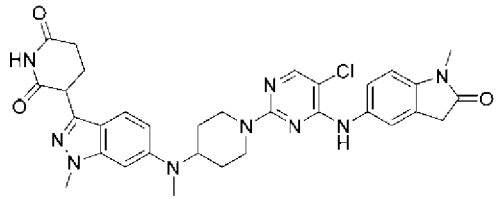
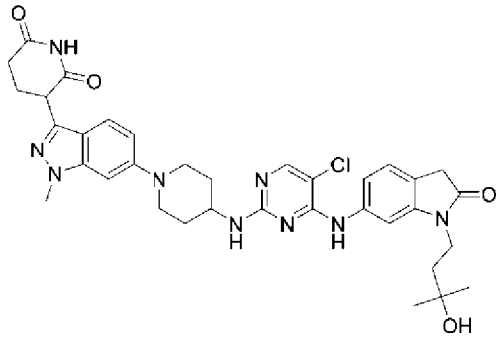
【0407】 **步驟2：合成4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基-5-側氧基哌啡-1-甲酸三級丁酯.** 將經攪拌之6-甲基

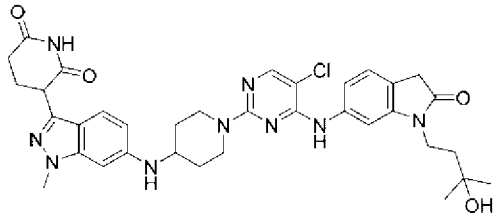
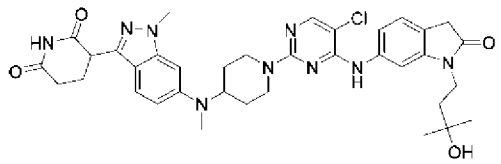
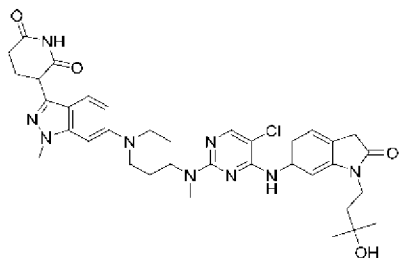
哌啉-2-酮(750 mg，3.49 mmol)及3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.50 g，3.00 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液用氮氣脫氣5分鐘。接著，添加碘化銅(I) (571 mg，3.00 mmol)、K_2CO_3 (621 mg，4.50 mmol)及N_1,N_2-二甲基乙烷-1,2-二胺(264 mg，3.00 mmol)且脫氣10分鐘。將反應混合物加熱至100℃且攪拌16小時。將反應混合物冷卻至室溫且用水(30 mL)處理且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到粗化合物。用80-100%乙酸乙酯/石油醚藉由急驟矽膠管柱層析純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(650 mg，0.779 mmol，26%產率)。MS (ESI) m/z 634.8 $[M+H]^+$。

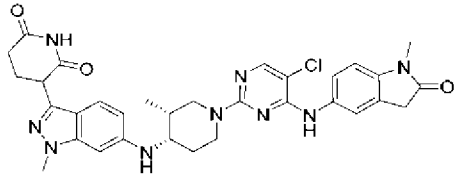
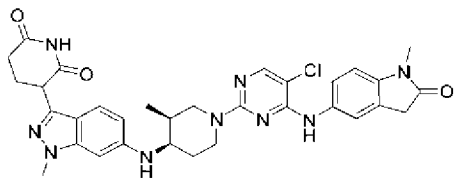
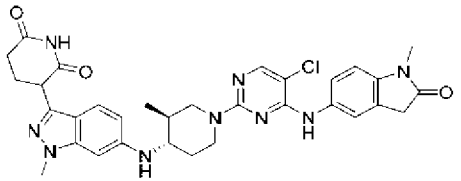
【0408】 **步驟3：合成3-(6-(4-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2-甲基-6-側氧基哌啉-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 使用**通用程序4、5及6**，以4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基-5-側氧基哌啉-1-甲酸三級丁酯作為起始物質實現標題化合物之合成。LCMS $C_{31}H_{30}ClN_9O_4$理想值627.2, 實驗值628.2$[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.92 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.01 - 6.96 (m, 2H), 4.58 - 4.50 (m, 1H), 4.39 (dd, J=5.1 Hz及10.2 Hz, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 2H), 4.25 - 4.07 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.73 - 2.66 (m, 2H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 1.07 (d, J=6.3 Hz, 3H)。

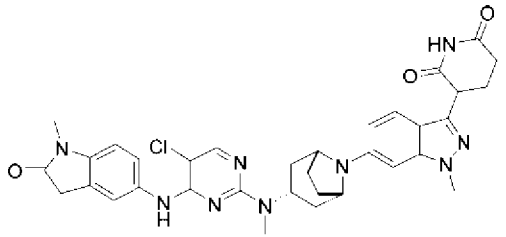
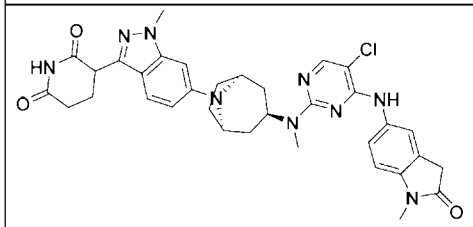
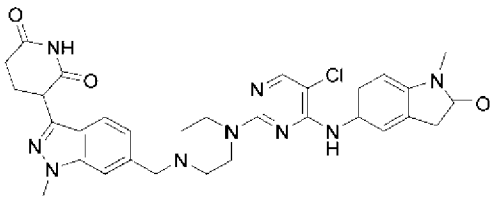
【0409】 以下表2中之實例係根據表中概述之通用程序，以在此文獻內發現之其各別市售起始物質及中間物為起點來製備。

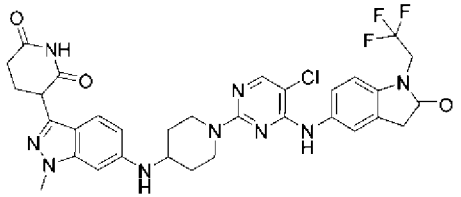
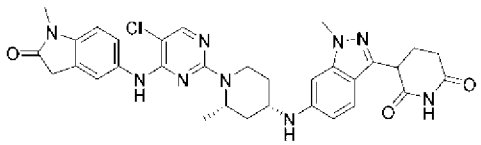
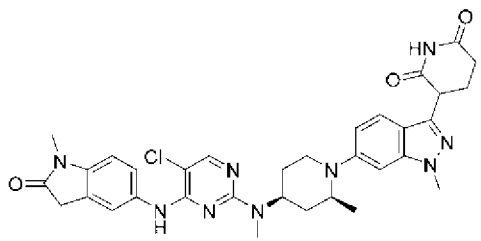
表2.

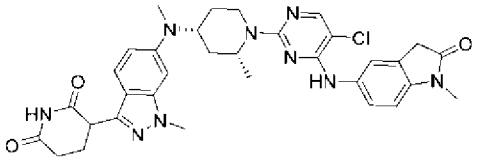
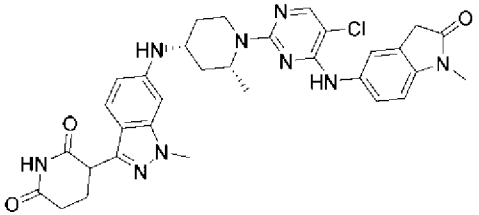
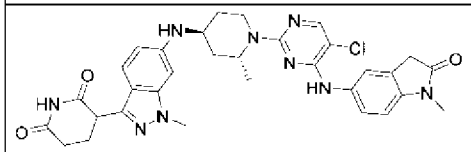
化合物	通用程序編號	MS資料	NMR資料
 **實例 S6** 3-(6-(4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(6)	**1, 6**	理想值627.3, 實驗值628.3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.86 (s, 1H), 8.6-8.7 (m, 1H), 8.0-8.1 (m, 1H), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 1H), 6.9-7.0 (m, 3H), 4.4-4.6 (m, 1H), 4.2-4.4 (m, 1H), 3.91 (s, 5H), 3.56 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.9-3.0 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.3-2.3 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.7-1.7 (m, 2H)
 **實例 S7** 3-(6-((1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)(甲基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(7)	**1, 6**	理想值627.3, 實驗值628.4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.83 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.64 - 4.59 (m, 2H), 4.24 (dd, J=9.2, 5.1 Hz, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.94 (t, J=11.6 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.64 - 2.59 (m, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 4H)
	**1, 2,‡ 4, 5, 6** ‡ 10 mol% RuPhos-Pd-G3 Cs_2CO_3 (1.3 eq)，1,4-二噁烷，90℃	理想值685.3, 實驗值686.3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, 乙酸) δ 8.13 (s, 1H), 7.67 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.48 (dd, J=10.6, 5.1 Hz, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 4H), 3.99 - 3.89 (m, 2H), 3.88 - 3.77 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.17 (t, J=10.5 Hz, 2H), 2.96 - 2.75 (m, 2H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.34 (s, 6H)

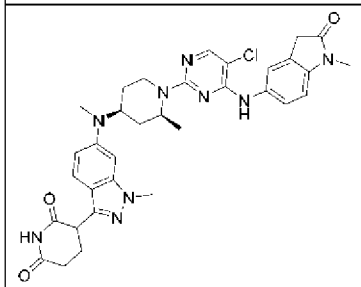
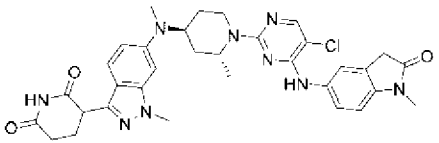
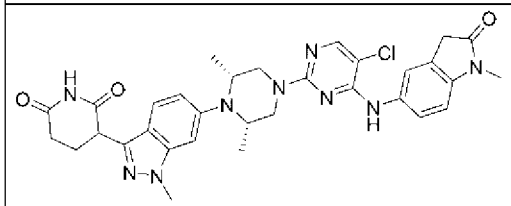
實例 S8 3-(6-(4-((5-氯-4-((1-(3-羥基-3-甲基丁基)-2-側氧基吲哚啉-6-基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(8)			
 **實例 S9** 3-[6-[[1-[5-氯-4-[[1-(3-羥基-3-甲基-丁基)-2-側氧基-吲哚啉-6-基]胺基]嘧啶-2-基]-4-哌啶基]胺基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(9)	**1, 6**	理想值685.3, 實驗值686.4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.73 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J=12.9 Hz, 2H), 4.18 (dd, J=8.8, 5.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.13 (t, J=11.4 Hz, 2H), 2.60 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.70 - 1.56 (m, 2H), 1.40 - 1.25 (m, 2H), 1.16 (s, 6H)
 **實例 S10** 3-(6-((1-(5-氯-4-((1-(3-羥基-3-甲基丁基)-2-側氧基吲哚啉-6-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)(甲基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(10)	**1, 6**	理想值699.3, 實驗值699.5 $[M-H]^-$	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.46 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=9.2, 1.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.66 (d, J=11.9 Hz, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.24 (dd, J=8.9, 5.1 Hz, 1H), 4.13 - 3.96 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.03 - 2.90 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.62 (dt, J=10.3, 3.7 Hz, 2H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.73 - 1.58 (m, 6H), 1.16 (s, 6H)。
	**1, 6**	理想值699.3, 實驗值699.5 [M-H]-	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.46 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=9.2, 1.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.66 (d, J=11.9 Hz, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.24 (dd, J=8.9, 5.1 Hz, 1H), 4.13 - 3.96 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.03 - 2.90 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.62 (dt, J=10.3,

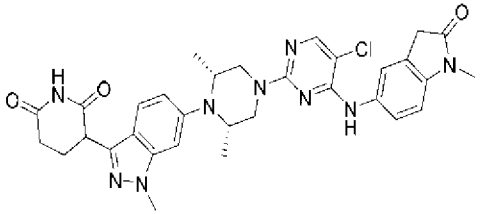
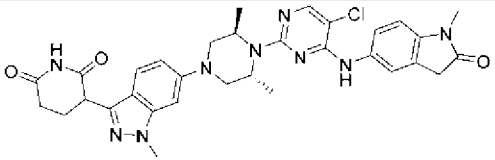
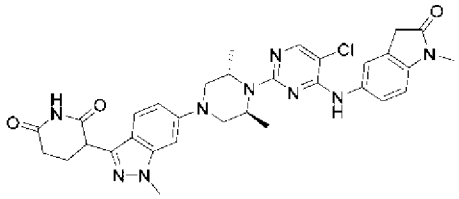
實例 S11 3-(6-(4-((5-氯-4-((1-(3-羥基-3-甲基丁基)-2-側氧基吖啉-6-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吖唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(11)			3.7 Hz, 2H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.73 - 1.58 (m, 6H), 1.16 (s, 6H)
 **實例 S12** 3-(6-{[(3R,4S)-1-{5-氯-4-[(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吖啉-5-基)胺基]嘧啶-2-yl}-3-甲基哌啶-4-基]胺基}-1-甲基-1H-吖唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(12)	**2,‡ 4, 5, 6** ‡ 10 mol% XPhos-Pd-G3 Cs_2CO_3 (2.0 eq)，1,4-二噁烷，90℃	理想值627.3, 實驗值628.3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.33 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.79 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.66 - 2.56 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 1.77 - 1.55 (m, 2H), 0.83 (d, J=6.7 Hz, 3H)
 **實例 S13** 3-(6-(((3S,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吖啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吖唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(13)	**2,‡ 4, 5, 6** ‡ 10 mol% XPhos-Pd-G3 Cs_2CO_3 (2.0 eq)，1,4-二噁烷，90℃	理想值627.3, 實驗值628.3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, J=9.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.9, 1.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.18 (dd, J=8.7, 5.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.59 - 3.54 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.30 - 2.10 (m, 3H), 1.76 - 1.57 (m, 2H), 0.82 (d, J=6.7 Hz, 3H)
 **實例 S14** 3-(6-(((3S,4S)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吖啉啉	**2,‡ 4, 5, 6** ‡ 25 mol% RuPhos-Pd-G3 Cs_2CO_3 (1.2 eq)，1,4-二噁烷，90℃	理想值627.3, 實驗值628.3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.02 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 2.76 - 2.64 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.12

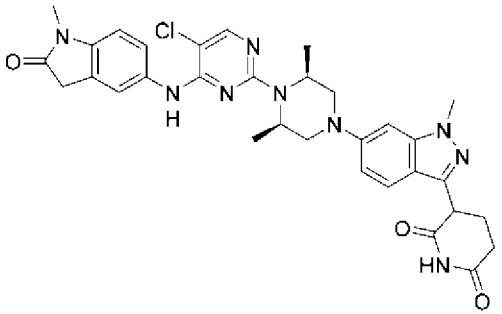
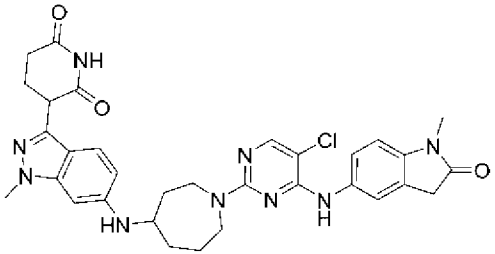
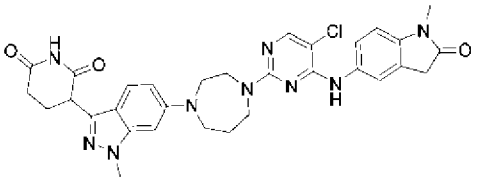
-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(14)			(m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.25 - 1.11 (m, 1H), 0.97 (d, J=3.3 Hz, 3H)
 **實例 S15** 3-(6-((1R,3s,5S)-3-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(15)	**2,‡ 3, 4, 5, 6** ‡ 15 mol% RuPhos-Pd-G3 Cs_2CO_3 (2.5 eq)，1,4-二噁烷，90℃	理想值653.3, 實驗值654.3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.45 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 2H), 4.24 (dd, J=8.9, 5.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.94 - 2.79 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.66 - 2.59 (m, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 2H)
 **實例 S16** 3-(6-((1R,3r,5S)-3-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(16)	**2,‡ 3, 4, 5, 6** ‡ 15 mol% RuPhos-Pd-G3 Cs_2CO_3 (2.0 eq)，1,4-二噁烷，90℃	理想值653.3, 實驗值654.3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (br s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 6.91 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J=1.4 Hz, 1H), 5.18 - 5.08 (m, 1H), 4.42 (br s, 2H), 4.22 (dd, J=8.2, 5.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 2.61 (s, J=2.7 Hz, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 4H), 1.72 - 1.65 (m, 2H), 1.47 - 1.39 (m, 2H)
 **實例 S17**	**1, 6**	理想值613.2, 實驗值614.3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 3H), 7.13 (dd, J=8.4, 0.9 Hz, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 4.35 (dd, J=9.8, 5.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.65 - 3.56 (m, 6H), 3.53 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.72 - 2.57 (m, 2H), 2.44 - 2.39 (m, 4H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H)。

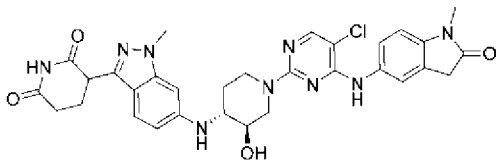
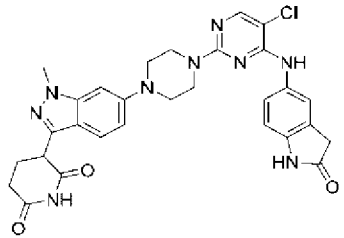
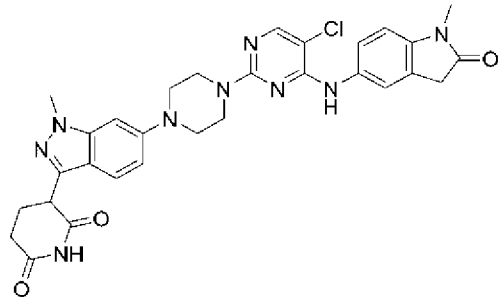
3-(6-((4-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(17)			
 **實例 S18** 3-(6-((1-(5-氯-4-((2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(18)	**2, 4, 5, 6**	理想值681.2, 實驗值682.3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.79 (br, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=8.8, 1.7 Hz, 1H), 6.46 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.58 (q, J=9.4 Hz, 2H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 4.18 (dd, J=8.8, 5.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.64 (br, 1H), 3.12 (t, J=11.2 Hz, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.37 - 1.26 (m, 2H)。MS (ESI) $[M+H]^+$682.3。
 **實例 S19** 3-(6-(((2S,4S)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(19)	**2, 3, 4, 5, 6**	理想值627.3, 實驗值628.3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (dd, J=8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, J=8.8, 1.7 Hz, 1H), 6.37 (d, J=1.3 Hz, 1H), 5.87 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.52 (dd, J=12.1, 5.7 Hz, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.18 (dd, J=8.8, 5.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.04 (m, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.69 (d, J=13.0 Hz, 1H), 1.18 (d, J=6.7 Hz, 3H)
	**2, 3, 4, 5, 6**	理想值641.3, 實驗值642.4 $[M+H]^+$。	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 2H), 7.55 (br s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.94 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.55 (br s, 1H), 4.33 (dd, J=9.7, 5.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.69 - 3.48 (m, 2H), 3.25 (d, J=12.6 Hz, 1H), 3.10 (s, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.82 (br s, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 2H), 2.39 - 2.29 (m, 1H),

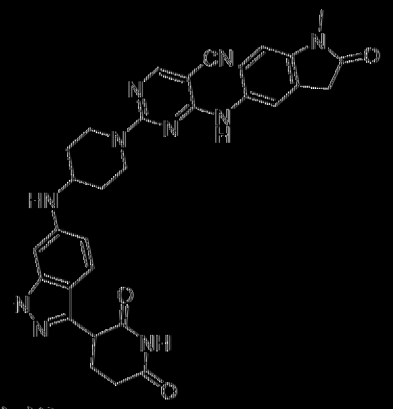
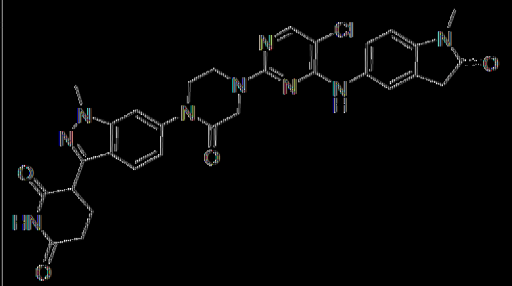
實例 S20 3-(6-((2S,4S)-4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(20)			2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.91 (qd, J=12.0, 4.1 Hz, 1H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.71 - 1.56 (m, 2H), 0.93 (d, J=5.9 Hz, 3H)。
 **實例 S21** 3-(6-(((2R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-4-基)(甲基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(21)	**2, 4, 5, 6**	理想值641.3, 實驗值642.3 $[M+H]^+$。	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (dd, J=8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.35 (dd, J=13.6, 7.5 Hz, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.83 - 1.77 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.19 (d, J=6.1 Hz, 3H)。
 **實例 S22** 3-(6-(((2R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(22)	**2, 4, 5, 6**	理想值627.3, 實驗值628.3 $[M+H]^+$。	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.88 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.54 - 4.51 (m 1H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 4.18 (dd, J=8.7, 5.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.37 - 3.33 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.63 - 2.58 (m, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.90 - 1.83 (m, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 1H), 1.18 (d, J=6.7 Hz, 3H)。
 **實例 S23** 3-(6-(((2R,4S)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚	**2, 3, 4, 5, 6**	理想值627.3, 實驗值628.3 $[M+H]^+$。	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=8.8, 1.7 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.67 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.18 (dd, J=8.8, 5.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 1H),

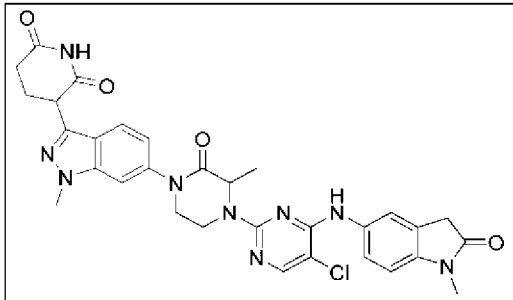
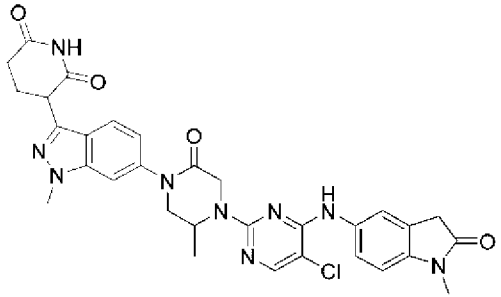
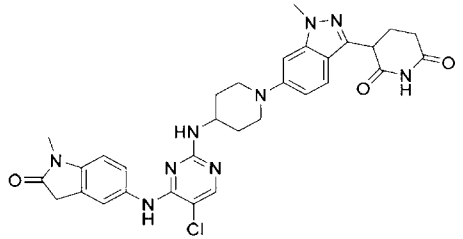
啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(23)			3.54 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.06 (t, J=12.2 Hz, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.14 (dt, J=16.8, 8.7 Hz, 2H), 1.92 (d, J=12.6 Hz, 1H), 1.47 (td, J=12.0, 5.0 Hz, 1H), 1.26 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.15 (m, 1H)。
 **實例 S24** 3-(6-(((2S,4S)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-4-基)(甲基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(24)	**2, 3, 4, 5, 6**	理想值641.3, 實驗值642.3 $[M+H]^+$。	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.34 (dd, J=13.8, 7.5 Hz, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.18 (d, J=6.0 Hz, 3H)。
 **實例 S25** 3-(6-(((2R,4S)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-4-基)(甲基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(25)	**2,‡ 4, 5, 6** ‡ 5 mol% CPhos-Pd-G3 NaO^{t}Bu (1.5 eq)， PhMe，100℃	理想值641.3, 實驗值642.4 $[M+H]^+$。	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 6.97 - 6.86 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.12 - 4.83 (m, 1H), 4.67 - 4.39 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.11 - 3.09 (m, 1H), 3.15 - 3.01 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.66 - 2.56 (m, 2H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.74 (d, J=10.8 Hz, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.58 (d, J=11.6 Hz, 1H), 1.25 (d, J=6.7 Hz, 3H)。
	**2,‡ 4, 5, 6** ‡ 5 mol% CPhos-Pd-G3 NaO^{t}Bu (1.5 eq)， PhMe，100℃	理想值627.3, 實驗值628.2 $[M+H]^+$。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 10.87 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.53 (dd, J=2.0 Hz及8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.97-6.94 (m, 2H), 4.34-4.31 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.45-3.35

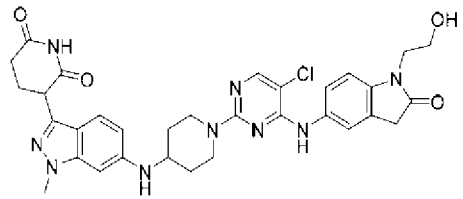
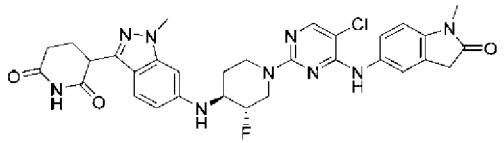
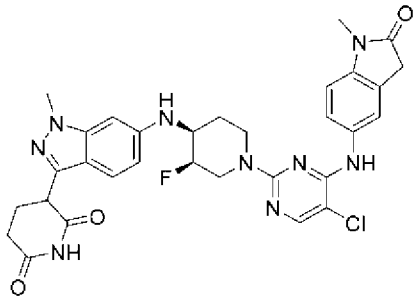
實例 S26 3-(6-((2S,6R)-4-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(26)			(m, 2H), 3.27-3.27 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.20-2.19 (m, 1H), 0.83 (d, J=6.0 Hz, 6H)。
 **實例 S27** 3-(6-((2S,6S)-4-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(27)	**2,‡ 4, 5, 6** ‡ 5 mol% CPhos-Pd-G3 NaO^{t}Bu (1.5 eq)， PhMe，110℃	理想值627.3, 實驗值628.2 $[M+H]^+$。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.88 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.32-4.28 (dd, J=5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.0 Hz, 6H)
 **實例 S28** 3-(6-((3R,5R)-4-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(28)	**2,‡ 4, 5, 6** ‡ 5 mol% CPhos-Pd-G3 NaO^{t}Bu (1.5 eq)， PhMe，100℃	理想值627.3, 實驗值628.2 $[M+H]^+$。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 10.84 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.40 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=2.00 Hz及9.2 Hz, 1H), 6.54 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.55-4.48 (m, 2H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.59-3.55 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.63-2.60 (m, 2H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.22 (d, J=6.40 Hz, 6H)。
 **實例 S29** 3-(6-((3S,5S)-4-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲	**2,‡ 4, 5, 6** ‡ 5 mol% CPhos-Pd-G3 NaO^{t}Bu (1.5 eq)， PhMe，110℃	理想值627.3, 實驗值628.2 $[M+H]^+$。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 10.85 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.67 (s,1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=2.0, 9.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.56-4.48 (m, 2H), 4.26-4.23 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82- 3.74 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.68-2.56 (m, 3H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.22 (d, J=6.4 Hz, 6H)。

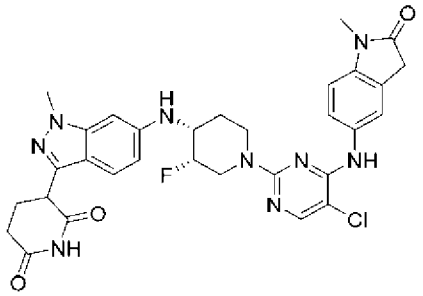
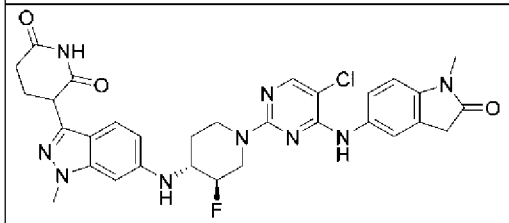
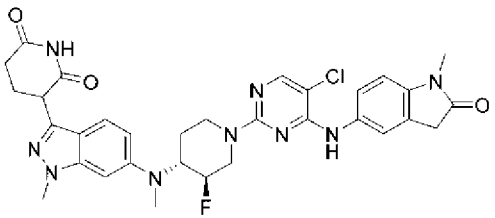
基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(29)			
 **實例 S30** 3-(6-((3R,5S)-4-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(30)	**2,‡ 4, 5, 6** ‡ 5 mol% CPhos-Pd-G3 NaO^tBu (1.5 eq)，PhMe，100℃	理想值627.3，實驗值628.2 $[M+H]^+$。	^1H NMR **(400 MHz, DMSO-d_6):** δ 10.85 (brs, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 6.96-6.92 (m, 3H), 4.65-4.61 (m, 2H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.31-2.28 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.40 Hz, 6H)
 **實例 S31** 3-(6-((1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)氮雜環庚烷-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(31)	**2,‡ 4, 5, 6** ‡ 10 mol% CPhos-Pd-G3 NaO^tBu (4.0 eq)，PhMe，100℃	理想值627.3，實驗值628.2 $[M+H]^+$	^1H NMR **(400 MHz, DMSO-d_6):** δ 10.83 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.40 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.40 Hz, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.49 (d, J=8.80 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.80 (d, J=7.60 Hz, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.82-3.72 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.59-2.85 (m, 2H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.45-1.41 (m, 1H)
 **實例 S32** 3-(6-(4-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺	**2,‡ 4, 5, 6** ‡ 10 mol% RuPhos-Pd-G3 Cs_2CO_3 (2.0 eq)，1,4-二噁烷，100℃	理想值613.2，實驗值614.2 $[M+H]^+$	^1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10.84 (s, 1H), 8.7-9.0 (m, 1H), 8.0-8.1 (m, 1H), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.45 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.7-6.9 (m, 1H), 6.62 (d, 1H, J=1.1 Hz), 4.2-4.3 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 12H), 3.1-3.2 (m, 3H), 2.6-2.6 (m, 1H), 2.1-2.3 (m, 3H), 1.9-2.0 (m, 2H)

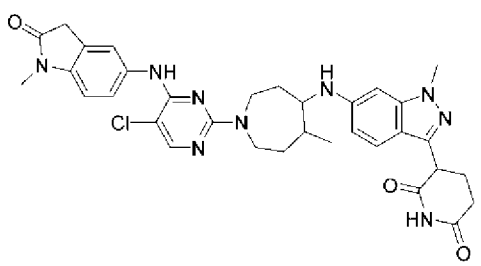
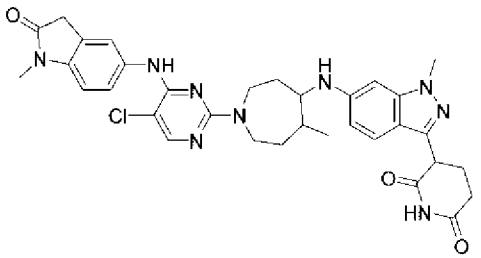
基)嘧啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)嗒啶-2,6-二酮(32)			
 **實例 S33** 3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)嗒啶-2,6-二酮(33)	**2,‡ 4, 5, 6** ‡ 10 mol% RuPhos-Pd-G3 Cs_2CO_3 (2.0 eq)，1,4-二噁烷，100℃	理想值629.2, 實驗值630.2 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.82 (s, 1 H), 8.87 (br s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.45 - 7.52 (m, 1 H), 7.33 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H), 6.95 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H), 6.56 (br d, *J*=9.05 Hz, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 5.81 (br s, 1 H), 4.29 - 4.38 (m, 2 H), 4.18 (br dd, *J*=8.74, 5.07 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.55 (s, 2 H), 3.40 - 3.47 (m, 2 H), 3.14 - 3.23 (m, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 2.98 - 3.07 (m, 1 H), 2.58 - 2.64 (m, 3 H), 2.20 - 2.31 (m, 1 H), 2.06 - 2.19 (m, 2 H), 1.18 - 1.34 (m, 1 H)
 **實例 S34** 3-(6-(4-(5-氯-4-((2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啡-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(34)	**1, 6** ‡ 25 mol% RuPhos-Pd-G3 Cs_2CO_3 (1.2 eq)，1,4-二噁烷，90℃	理想值585.2, 實驗值586.3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=9.1, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J=1.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, J=9.2, 5.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 - 3.72 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.26 - 3.22 (m, 4H, 在DMSO中被H_2O信號遮蔽), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 1H)
 **實例 S35**	**1, 6** ‡ 25 mol% RuPhos-Pd-G3 Cs_2CO_3 (1.2 eq)，1,4-二噁烷，90℃	理想值599.2, 實驗值600.0 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.78 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.41 - 7.51 (m, 3 H), 6.90 (d, J=8.44 Hz, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 4.20 (dd, J=9.17, 5.14 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.71 (br s, 4 H), 3.49 - 3.58 (m, 2 H), 3.14 - 3.22 (m, 4 H), 3.07 (s, 3 H), 2.47 - 2.63 (m, 2 H), 2.03 - 2.30 (m, 1 H), 2.00 - 2.16 (m, 1 H)

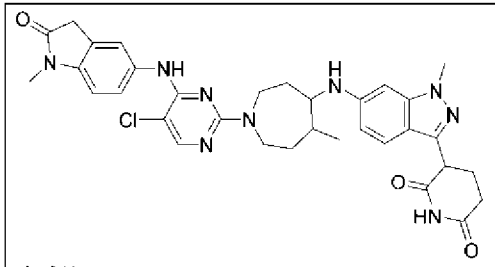
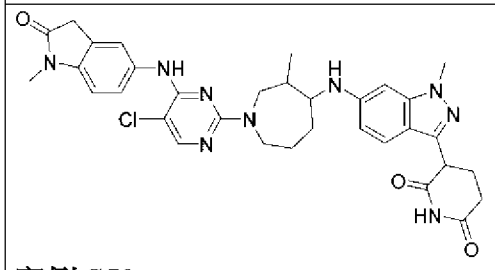
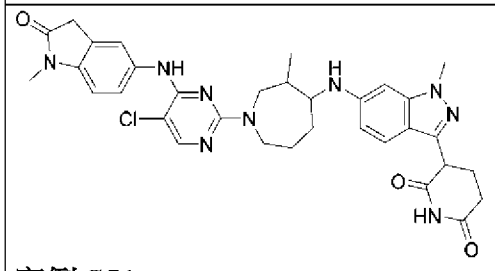
3-[6-[4-[5-氨基-4-[(1-甲基-2-側氧基吡啶-5-基)胺基]嘧啶-2-基]哌啶-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(35)  實例 S36 2-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)哌啶-1-基)-4-((1-甲基-2-側氧基吡啶-5-基)胺基)嘧啶-5-甲腈(36)	1, 2, 4, 5, 6	理想值604.3，實驗值605.4 [M+H]+	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.46 – 7.44 (m, 1H), 7.44 – 7.42 (m, 1H), 7.33 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, J= 8.8, 1.7 Hz, 1H), 6.46 (d, J= 1.4 Hz, 1H), 5.79 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.18 (dd, J= 8.8, 5.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.71 – 3.61 (m, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.60 (t, J= 6.1 Hz, 2H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 2.06 – 1.99 (m, 2H), 1.38 – 1.30 (m, 2H)
 實例 S37 3-(6-(4-(5-氨基-4-((1-甲基-2-側氧基吡啶-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2-側氧基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(37)	2,‡ 4, 5, 6 ‡ 10 mol% $Pd_2(dba)_3$、20 mol% Xantphos、Cs_2CO_3 (1.5 eq)，1,4-二噁烷，100℃	理想值613.2，實驗值614.1 [M+H]+。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.90 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J= 1.1 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.10 (dd, J= 1.6, 8.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 4.36 – 4.33 (m, 3H), 4.03 – 3.99 (m, 5H), 3.80 – 3.75 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.70-2.52 (m, 2H), 2.43 – 2.34 (m, 1H), 2.23 – 2.13 (m, 1H)。

 **實例 S38** 3-(6-(4-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基-2-側氧基哌啡-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(38)	**2,‡ 4, 5, 6** ‡ 10 mol% $Pd_2(dba)_3$、20 mol% Xantphos、Cs_2CO_3 (2.0 eq)，1,4-二噁烷，100℃	理想值627.2，實驗值628.2 $[M+H]^+$。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.91 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (dd, J=2.0 Hz及8.4 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.74-2.59 (m, 2H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.48 (d, J=8.0 Hz, 3H)
 **實例 S39** 3-(6-(4-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-5-甲基-2-側氧基哌啡-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39)	**2,‡ 4, 5, 6** ‡ 10 mol% $Pd_2(dba)_3$、20 mol% Xantphos、Cs_2CO_3 (1.5 eq)，1,4-二噁烷，100℃	理想值627.2，實驗值628.2 $[M+H]^+$。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.92 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.56-4.48 (m, 1H), 4.43- 4.35 (m, 1H), 4.20- 4.13 (m, 1H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.72-2.61 (m, 1H), 2.41- 2.29 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.33 (d, J=6.4 Hz, 3H)。
 **實例 S40**	**2,‡ 4, 5, 6** ‡ 10 mol% RuPhos-Pd-G3 Cs_2CO_3 (2.0 eq)，1,4-二噁烷，100℃	理想值613.2，實驗值614.0 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.7-10.9 (m, 1H), 8.0-8.2 (m, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H), 7.23 (s, 2H), 7.10 (s, 2H), 6.97 (s, 5H), 4.2-4.3 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.8-3.8 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.7-2.9 (m, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.3-2.3 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 1.9-2.0 (m, 2H), 1.6-1.7 (m, 2H)

3-(6-(4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(40)			
 **實例 S41** 3-[6-[[1-[5-氯-4-[[1-(2-羥基乙基)-2-側氧基-吲哚啉-5-基]胺基]嘧啶-2-基]-4-哌啶基]胺基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(41)	**2,‡ 4, 5, 6** ‡ 10 mol% RuPhos-Pd-G3 Cs_2CO_3 (2.0 eq)，1,4-二噁烷，100℃	理想值643.2, 實驗值644.3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.80 (br, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 2H), 4.18 (dd, J=8.6, 5.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 3.57 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.11 (t, J=11.8 Hz, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.38 - 1.26 (m, 2H)
 **實例 S42** 3-(6-(((3S,4S)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-氟哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(42)	**2,‡ 4, 5, 6** ‡ 10 mol% XPhos-Pd-G3 Cs_2CO_3 (2.0 eq)，1,4-二噁烷，100℃	理想值631.2, 實驗值632.2 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.8-10.9 (m, 1H), 8.7-9.0 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.4-7.6 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 1H), 6.8-7.0 (m, 1H), 6.5-6.6 (m, 2H), 4.5-4.6 (m, 1H), 4.4-4.5 (m, 1H), 4.3-4.3 (m, 2H), 4.2-4.2 (m, 1H), 4.1-4.1 (m, 1H), 3.9-3.9 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 3H), 3.3-3.5 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.6-2.6 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 1H)
 **實例 S43** 3-(6-(((3R,4S)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚	**2,‡ 4, 5, 6** ‡ 10 mol% XPhos-Pd-G3 Cs_2CO_3 (2.0 eq)，1,4-二噁烷，100℃	理想值631.2, 實驗值632.2 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.7-10.9 (m, 1H), 8.6-8.7 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 1H), 6.9-7.0 (m, 1H), 6.5-6.7 (m, 2H), 5.8-5.9 (m, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 4.5-4.7 (m, 1H), 4.1-4.3 (m, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.1-3.1 (m, 3H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.6-2.6 (m, 1H), 2.1-2.3 (m, 3H), 1.8-1.8 (m, 1H), 1.6-1.7 (m, 1H)

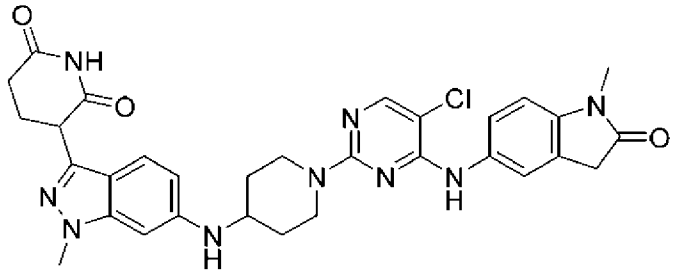
啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-氟哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(43)			
 **實例 S44** 3-(6-(((3S,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-氟哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(44)	**2,‡ 4, 5, 6** ‡ 10 mol% XPhos-Pd-G3 Cs_2CO_3 (2.0 eq)，1,4-二噁烷，100℃	理想值631.2, 實驗值632.2 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.83 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.47 - 7.55 (m, 2 H), 7.35 (br d, J=8.80 Hz, 1 H), 6.88 - 7.04 (m, 2 H), 6.51 - 6.67 (m, 2 H), 5.86 (br d, J=8.93 Hz, 1 H), 4.79 - 5.07 (m, 2 H), 4.57 (br s, 1 H), 4.19 (br dd, J=8.50, 5.07 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.53 - 3.60 (m, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 3.02 (br t, J=12.72 Hz, 1 H), 2.60 (br s, 2 H), 2.09 - 2.29 (m, 2 H), 1.76 - 1.87 (m, 1 H), 1.56 - 1.76 (m, 1 H)
 **實例 S45** 3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-氟哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(45)	**2,‡ 4, 5, 6** ‡ 20 mol% RuPhos-Pd-G3 Cs_2CO_3 (2.0 eq)，1,4-二噁烷，90℃	理想值631.2, 實驗值632.3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.97 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.57 - 4.41 (m, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 1H)
 **實例 S46**	**2,‡ 3, 4, 5, 6** ‡ 20 mol% RuPhos-Pd-G3 Cs_2CO_3 (2.0 eq)，1,4-二噁烷，90℃	理想值645.2, 實驗值646.3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, 乙酸-d_4) δ 8.25 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.03 - 4.93 (m, 1H), 4.91 - 4.80 (m, 1H), 4.64 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.57 (dd, J=10.0, 5.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.34 - 3.23 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.00 - 2.90 (m,

3-[6-[[(3*R*,4*R*)-1-[5-氯-4-[(1-甲基-2-側氧基-吲哚啉-5-基)胺基]嘧啶-2-基]-3-氟-4-哌啶基]-甲基-胺基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(46)			2H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.51 - 2.43 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 2H)。注意：可交換質子及一個芳族質子不可見。
 **實例 S47** 3-(6-((1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-5-甲基氮雜環庚烷-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(47)	**2,‡ 4, 6‡‡** ‡ 10 mol% RuPhos-Pd-G3 NaO^{t}Bu (3.0 eq)，PhMe，100℃ ‡‡非鏡像異構分離	理想值642.3, 實驗值642.2 $[M+H]^+$	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.81 (s, 1H), 8.17 (d, J=8.00 Hz, 1H), 7.54-7.61 (m, 1H), 7.33 (t, J=4.00 Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.00 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.82 (s, 5H), 3.73 (d, J=16.00 Hz, 3H), 3.49-3.64 (m, 4H), 3.13 (d, J=16.00 Hz, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.11-2.34 (m, 4H), δ 1.82 (s, 2H), 0.94 (d, J=8.00 Hz, 3H)。
 **實例 S48** 3-(6-((1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-5-甲基氮雜環庚烷-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(異構體2)(48)	**2,‡ 4, 6‡‡** ‡ 10 mol% RuPhos-Pd-G3 NaO^{t}Bu (3.0 eq)，PhMe，100℃ ‡‡非鏡像異構分離	理想值642.3, 實驗值642.2 $[M+H]^+$	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 10.83 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.53-7.65 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.40 Hz, 1H), 6.92 (d, J=20.40 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.58 (t, J=4.80 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.57 (q, J=4.40 Hz, 1H), 4.17 (q, J=5.60 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66-3.68 (m, 1H), 3.56 (t, J=2.80 Hz, 3H), δ 3.48 (s, 5H), 3.05-3.12 (m, 4H), 2.61 (s, 4H), 1.13 (d, J=806.80 Hz, 2H), 1.86-1.90 (m, 4H), 0.89 (d, J=5.60 Hz, 3H)。

 **實例 S49** 3-(6-((1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-5-甲基氮雜環庚烷-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(異構體1)(49)	**2,‡ 4, 6‡‡** ‡ 10 mol% RuPhos-Pd-G3 NaO^{t}Bu (3.0 eq)， PhMe，100℃ ‡‡非鏡像異構分離	理想值642.3, 實驗值642.2 $[M+H]^+$	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.83 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59 (t, J=8.80 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.40 Hz, 1H), 6.86-6.95 (m, 1H), 6.51-6.56 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.30 (d, J=2008.40 Hz, 1H), 4.17 (q, J=5.20 Hz, 1H), 3.90 (t, J=3.20 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.50 (s, 6H), 3.07 (d, J=3.60 Hz, 4H), δ 2.61 (d, J=2.00 Hz, 4H), 2.25 (q, J=6.00 Hz, 1H), 2.15 (q, J=7.20 Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.92-1.96 (m, 2H), 1.59-1.77 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.80 Hz, 3H
 **實例 S50** 3-(6-((1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基氮雜環庚烷-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(異構體1)(50)	**2,‡ 4, 6‡‡** ‡ 10 mol% CPhos-Pd-G3 NaO^{t}Bu (3.0 eq)， PhMe，100℃ ‡‡非鏡像異構分離	理想值642.3, 實驗值642.3 $[M+H]^+$	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.83 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.40 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.80 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.61 (q, J=4.40 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.68 (d, J=7.20 Hz, 1H), 4.15-4.18 (m, 2H), 3.89 (d, J=11.20 Hz, 2H), 3.75 (d, J=15.60 Hz, 2H), 3.09 (s, 4H), δ 2.51 (d, J=2.00 Hz, 2H), 2.25 (q, J=4.80 Hz, 2H), 2.08-2.16 (m, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.47 (s, 1H), 0.85 (s, 3H)。
 **實例 S51**	**2,‡ 4, 6‡‡** ‡ 10 mol% CPhos-Pd-G3 NaO^{t}Bu (3.0 eq)， PhMe，100℃ ‡‡非鏡像異構分離	理想值642.3, 實驗值642.2 $[M+H]^+$	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.83 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.29 (d, J=8.80 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.40 (d, J=8.40 Hz, 2H), 4.03 (d, J=7.20 Hz, 2H), 3.80 (s, 4H), 3.11 (s, 4H), 2.34 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), δ 1.93 (s, 4H), 1.80 (s, 4H), 0.90 (s, 5H)。

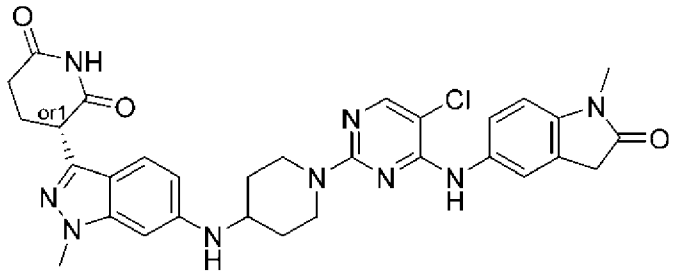
3-(6-((1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基氮雜環庚烷-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(異構體2) (51)			

實例S52. 合成3-(6-((1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(52)



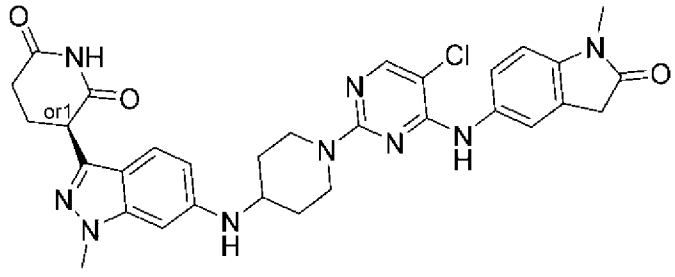
【0410】 **步驟1：合成3-(6-((1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 將3-[1-甲基-6-(4-哌啶基胺基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(40.3 mg，0.120 mmol)、5-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基吲哚啉-2-酮(28.8 mg，0.100 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.03 mL，0.2000 mmol)及DMSO (0.1969 mL)添加至配備有攪拌棒之1打蘭小瓶中且加熱至80℃隔夜。過濾反應混合物且藉由反相半製備型HPLC (10-100%乙腈+含0.1%甲酸之水，經30分鐘)純化。將含有純淨產物之溶離份合併且冷凍乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(3.0 mg，0.0049 mmol，4.9%產率)。LCMS $C_{31}H_{32}ClN_9O_3$理想值613.2, 實驗值614.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.7-10.8 (m, 1H), 8.5-8.6 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.2-7.3 (m, 1H), 6.8-6.9 (m, 1H), 6.4-6.5 (m, 3H), 5.7-5.7 (m, 1H), 4.2-4.4 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.03 (s, 5H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.0-2.2 (m, 3H), 1.9-2.0 (m, 2H), 1.2-1.3 (m, 2H)。

實例S53. 合成rel-(R)-3-(6-((1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(單一異構體，未測定立體化學) (53)



【0411】 **步驟1：合成rel-(R)-3-(6-((1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ管柱，使用製備型HPLC (在100% MeCN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S52**之產物。標題化合物以第一溶離峰形式分離，Rt=11.0 min。LCMS $C_{31}H_{32}ClN_9O_3$理想值614.2, 實驗值614.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10.7-10.8 (m, 1H), 8.5-8.6 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.2-7.3 (m, 1H), 6.8-6.9 (m, 1H), 6.4-6.5 (m, 3H), 5.7-5.7 (m, 1H), 4.2-4.4 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.03 (s, 5H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.0-2.2 (m, 3H), 1.9-2.0 (m, 2H), 1.2-1.3 (m, 2H)。

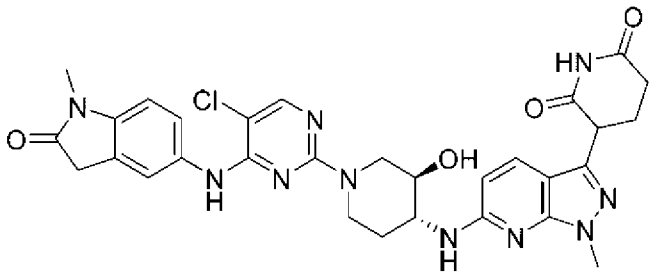
實例S54. 合成rel-(S)-3-(6-((1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(單一異構體，未測定立體化學) (54)



【0412】 **步驟1：合成rel-(S)-3-(6-((1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ管

柱，使用製備型HPLC (在100% MeCN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S52**之產物。標題化合物以第一溶離峰形式分離，Rt=18.9 min。LCMS $C_{31}H_{32}ClN_9O_3$理想值614.2, 實驗值614.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10.7-10.8 (m, 1H), 8.5-8.6 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.2-7.3 (m, 1H), 6.8-6.9 (m, 1H), 6.4-6.5 (m, 3H), 5.7-5.7 (m, 1H), 4.2-4.4 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.03 (s, 5H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.0-2.2 (m, 3H), 1.9-2.0 (m, 2H), 1.2-1.3 (m, 2H)。

實例S55. 合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(55)



【0413】 **步驟1：合成6-氯-3-碘基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶.** 向0℃的6-氯-3-碘基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(1 g，3.58 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.150 g，3.76 mmol)。將反應混合物攪拌30分鐘。接著，逐滴添加氫化鈉(0.150 g，3.76 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌，且再攪拌一小時。反應混合物用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)淬滅且接著用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。合併有機相且用飽和氯化鈉水溶液(1×25 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鎂脫水，經矽藻土過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)純化粗物質。在減壓下濃縮所需溶離份，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.75 g，2.56 mmol，71%產

率)；MS (ESI) *m/z* 293.8 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.59 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 4.06 (d, *J*=0.98 Hz, 3 H)。

【0414】 **步驟2：合成3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-氯-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶.** 將6-氯-3-碘基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(500 mg，1.704 mmol)、(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)硼酸(628 mg，1.874 mmol)及碳酸鈉(379 mg，3.58 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)及水(2 mL)中之溶液與肆(三苯基膦)鈀(0) (197 mg，0.170 mmol)一起在100℃下攪拌15小時。接著，反應混合物用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)淬滅且接著用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。合併有機相且用飽和氯化鈉水溶液(1×25 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鎂脫水，經矽藻土過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-50%乙酸乙酯/己烷)純化粗物質。在減壓下濃縮所需溶離份，得到呈白色固體狀之標題化合物(520 mg，1.14 mmol，67%產率)；MS (ESI) *m/z* 456.8 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, *J*=8.44 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 2 H), 7.28 - 7.44 (m, 8 H), 7.11 (d, *J*=8.44 Hz, 1 H), 6.62 (d, *J*=8.19 Hz, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 5.44 (s, 2 H), 4.04 (s, 3 H)。

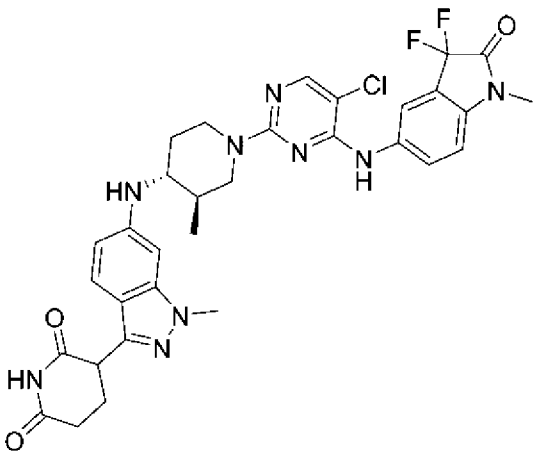
【0415】 **步驟3：合成(3R,4R)-4-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)-3-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 向3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-氯-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(500 mg，1.094 mmol)、RuPhos Pd G3 (92 mg，0.109 mmol)及(3R,4R)-4-胺基-3-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(237 mg，1.094 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(713 mg，2.189 mmol)。反應混合物用氬氣脫氣1分鐘且接著在100℃下攪拌15小時。LCMS指示反應完成。反應混合物

用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)淬滅且接著用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。合併有機相且用飽和氯化鈉水溶液(1×25 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鎂脫水，經矽藻土過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)純化粗物質。在減壓下濃縮所需溶離份，得到粗物質。藉由反相半製備型HPLC (10-100%乙腈+含0.1% TFA之水(0.1% TFA)，經30分鐘)進一步純化粗物質。將含有純淨產物之溶離份合併且冷凍乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(120 mg，0.188 mmol，17%產率)；MS (ESI) *m/z* 636.8 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.95 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J*=8.93 Hz, 1 H), 7.43 - 7.50 (m, 2 H), 7.28 - 7.43 (m, 8 H), 6.97 (d, *J*=7.09 Hz, 1 H), 6.56 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H), 6.24 (d, *J*=8.93 Hz, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 5.39 - 5.44 (m, 2 H), 5.18 (d, *J*=4.65 Hz, 1 H), 3.71 - 3.98 (m, 6 H), 3.40 (tt, *J*=9.00, 4.63 Hz, 1 H), 2.94 (br d, *J*=1.47 Hz, 1 H), 2.69 - 2.85 (m, 1 H), 1.99 - 2.15 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H), 1.24 - 1.34 (m, 1 H)。

【0416】 **步驟4：合成3-(6-(((3R,4R)-3-羥基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 將(3R,4R)-4-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)-3-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.120 g，0.188 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液與10% w/w之鈀/碳(0.020 g，0.019 mmol)一起在氮氣(1 atm)下，在50℃下攪拌15小時。反應混合物經矽藻土過濾，濃縮濾液且接著將殘餘物與含1 mL TFA之DCM (1 mL)一起在室溫下攪拌30分鐘。在減壓下移除揮發物，得到呈TFA鹽形式之所需產物(67 mg，0.187 mmol，99%產率)，其未經進一步純化即使用。

【0417】 **步驟5：合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 向3-(6-(((3R,4R)-3-羥基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(68 mg，0.190 mmol)及5-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基吲哚啉-2-酮(55.5 mg，0.190 mmol)於DMSO (3 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.10 mL，0.57 mmol)。將反應混合物在80℃下攪拌16小時。過濾反應混合物且藉由反相半製備型HPLC (10-100%乙腈+含0.1%甲酸之水，經30分鐘)純化。將含有純淨產物之溶離份合併且冷凍乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(3.7 mg，5.86 μmol，3.09%產率)；MS (ESI) *m/z* 630.8 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.83 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.65 (d, *J*=8.68 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.50 (dd, *J*=8.44, 2.20 Hz, 1 H), 6.99 (br d, *J*=7.21 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J*=8.44 Hz, 1 H), 6.37 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H), 5.16 (dd, *J*=5.07, 1.77 Hz, 1 H), 4.39 - 4.53 (m, 1 H), 4.24 - 4.38 (m, 1 H), 4.14 (dd, *J*=9.35, 5.07 Hz, 1 H), 3.89 - 4.02 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.54 (s, 2 H), 3.44 (tt, *J*=9.25, 4.88 Hz, 1 H), 3.29 (s, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 3.05 (br t, *J*=11.19 Hz, 1 H), 2.88 (dd, *J*=12.78, 9.60 Hz, 1 H), 2.55 - 2.64 (m, 2 H), 2.21 - 2.31 (m, 1 H), 2.06 - 2.20 (m, 2 H), 1.26 - 1.42 (m, 1 H)。

【0418】 **實例S56. 合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((3,3-二氟-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(56)**



【0419】 **步驟1：合成3,3-二氟-5-硝基吲哚啉-2-酮.** 向-78℃的5-硝基吲哚啉-2,3-二酮(2.2 g，11.5 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之懸浮液中逐滴添加三氟化二乙基胺基硫(4.06 g，25.2 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌2天。LCMS指示反應完成。反應混合物用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)淬滅且接著用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。合併有機相且用飽和氯化鈉水溶液(1×25 mL)洗滌。將有機層脫水(無水硫酸鎂)，經矽藻土過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-75%乙酸乙酯/己烷)純化粗物質。在減壓下濃縮所需溶離份，得到呈黃色固體狀之標題化合物3,3-二氟-5-硝基吲哚啉-2-酮(1.52 g，7.10 mmol，62.0%產率)；MS (ESI) m/z 215.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.89 (br s, 1 H), 8.56 - 8.60 (m, 1 H), 8.43 (d, J=8.78 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=8.68 Hz, 1 H)。

【0420】 **步驟2：合成3,3-二氟-1-甲基-5-硝基吲哚啉-2-酮.** 向3,3-二氟-5-硝基吲哚啉-2-酮(0.53 g，2.475 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中相繼添加DBU (0.485 mL，3.22 mmol)及碘甲烷(0.185 mL，2.97 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌15小時。反應混合物用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)淬滅且接著用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併有機相且用飽和氯化鈉水溶液(1×25 mL)洗滌。將有機層脫水(無水硫酸鎂)，經矽藻土過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-80%乙酸乙酯/己烷)純化粗物質。在減

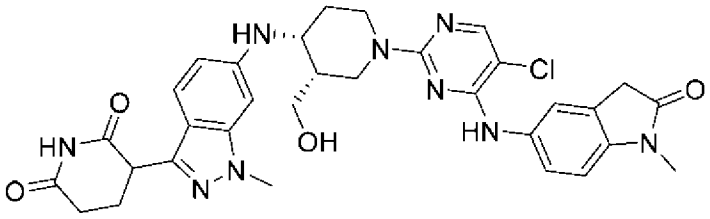
壓下濃縮所需溶離份，得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.339 g，1.485 mmol，60%產率)；MS (ESI) m/z 229.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.61 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 8.54 (d, J=8.91 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 3.25 (s, 3 H)。

【0421】 **步驟3：合成5-胺基-3,3-二氟-1-甲基吲哚啉-2-酮.** 將3,3-二氟-1-甲基-5-硝基吲哚啉-2-酮(360 mg，1.578 mmol)於乙醇(15 mL)中之懸浮液在氫氣(45 psi)下，在室溫下攪拌15小時。反應混合物經矽藻土過濾。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(300 mg，1.514 mmol，96%產率)；MS (ESI) m/z 199.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6.90 (d, J=8.44 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 3.09 (s, 3 H)。

【0422】 **步驟4：合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((3,3-二氟-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 使用**通用程序1及6**，用5-胺基-3,3-二氟-1-甲基吲哚啉-2-酮及3-(1-甲基-6-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽作為起始物質實現標題化合物之合成。過濾反應混合物且藉由反相半製備型HPLC (10-100%乙腈+含0.1%甲酸之水，經30分鐘)純化。將含有純淨產物之溶離份合併且冷凍乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(8 mg，0.012 mmol，23.46%產率)；MS (ESI) m/z 664.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.81 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.03 - 8.14 (m, 2 H), 7.77 (br d, J=8.56 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 7.21 (d, J=8.44 Hz, 1 H), 6.51 (br d, J=8.80 Hz, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 5.70 (br d, J=8.80 Hz, 1 H), 4.47 (br s, 2 H), 4.17 (dd,

J=8.62, 5.07 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H), 3.04 (br t, J=12.10 Hz, 1 H), 2.65 - 2.76 (m, 1 H), 2.56 - 2.63 (m, 2 H), 2.19 - 2.31 (m, 1 H), 2.11 - 2.19 (m, 1 H), 2.06 (br d, J=10.64 Hz, 1 H), 1.46 - 1.66 (m, 1 H), 1.07 - 1.28 (m, 2 H), 0.96 (d, J=6.36 Hz, 3 H)。

實例S57. 合成3-[6-[[(3S,4R)-1-[5-氯-4-[(1-甲基-2-側氧基-吲哚啉-5-基)胺基]嘧啶-2-基]-3-(羥基甲基)-4-哌啶基]胺基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(57)



【0423】 **步驟1：合成4-[[(1*R*)-1-苯基乙基]胺基]-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1,5-二甲酸三級丁酯*O*5-乙酯.** 向4-側氧基哌啶-1,3-二甲酸*O*1-三級丁酯*O*3-乙酯(22 g，81 mmol)及(1*R*)-1-苯基乙胺(12.5 mL，97.2 mmol)於甲苯(400 mL)中之溶液中添加PTSA (1.39 g，8.1 mmol)且用迪恩-斯達克分離器(Dean-Stark trap)將混合物加熱至回流保持18小時。將混合物冷卻至室溫，用飽和$NaHCO_3$水溶液(2×200 mL)及鹽水(2×200 mL)洗滌。合併之有機溶離份經$MgSO_4$脫水，過濾且濃縮。殘餘物在二氧化矽墊上過濾，用DCM (2×100 mL)沖洗且濃縮，得到呈油狀之標題化合物(30.2 g，99%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) $[M+H]^+$375.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 3H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 4.07 (br s, 2H), 3.48 - 3.35 (m, 1H), 3.35 - 3.24 (m, 1H), 2.39 (dd, J=13.0, 6.2 Hz, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.50 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.29 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

【0424】 **步驟2：合成(3S,4R)-4-[[(1R)-1-苯基乙基]胺基]哌啶-1,3-二甲酸三級丁酯O3-乙酯及(3R,4S)-4-[[(1R)-1-苯基乙基]胺基]哌啶-1,3-二甲酸三級丁酯O3-乙酯.** 經2小時向冷卻至0℃的4-[[(1*R*)-1-苯基乙基]胺基]-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1,5-二甲酸三級丁酯*O*5-乙酯(15 g，40.1 mmol)於MeCN (200 mL)及AcOH (100 mL)中之溶液中逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(34 g，160 mmol)，且將反應混合物在0℃下攪拌2小時。接著將混合物冷卻至-10℃且相繼用1 M NaOH水溶液(100 mL)、4 M NaOH水溶液(100 mL)、6M NaOH水溶液(100 mL)及50% NaOH水溶液(50 mL)緩慢處理。將混合物升溫至室溫且分離各層。水層用DCM (3×80 mL)萃取。合併之有機層經$MgSO_4$脫水，過濾且在減壓下濃縮。使用0-50% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀之標題化合物之4:1混合物(14.8 g，98%)。藉由SFC分離一部分(7 g)標題化合物之4:1混合物，得到呈油狀之(3S,4R)-4-[[(1R)-1-苯基乙基]胺基]哌啶-1,3-二甲酸三級丁酯O3-乙酯(3.7 g)及呈油狀之標題化合物(3R,4S)-4-[[(1R)-1-苯基乙基]胺基]哌啶-1,3-二甲酸三級丁酯O3-乙酯(1.1 g)。

【0425】 **步驟3：合成(3S,4R)-3-(羥基甲基)-4-[[(1R)-1-苯基乙基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 向(3*S*,4*R*)-4-[[(1*R*)-1-苯基乙基]胺基]哌啶-1,3-二甲酸三級丁酯*O*3-乙酯(500 mg，1.33 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加$LiBH_4$ (1.33 mL，2.66 mmol)，且將混合物加熱至回流保持2小時，接著冷卻至室溫。添加冰水(10 mL)且將混合物在減壓下濃縮。殘餘物用EtOAc (3×30 mL)萃取。合併之有機溶離份經Na_2SO_4脫水，過濾且濃縮，得到呈油狀之標題化合物(404 mg，91%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) $[M+H]^+$335.3。

【0426】 **步驟4：合成(3S,4R)-3-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-4-[[(1R)-1-苯基乙基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 向(3*S*,4*R*)-3-(羥基甲基)-4-[[(1*R*)-1-苯基乙基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(404 mg，1.21 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中相繼添加三級丁基氯二甲基矽烷(218 mg，1.45 mmol)及咪唑(123 mg，1.81 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌3小時。添加水(15 mL)及Et_2O (20 mL)且分離各層。水層用Et_2O (3×10 mL)洗滌且合併之有機溶離份經Na_2SO_4脫水，過濾且濃縮，得到呈油狀之標題化合物(540 mg，99%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。注意：SFC分析證實僅存在一種非鏡像異構體。MS (ESI) $[M+H]^+$449.4。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 - 7.26 (m, 4H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 3.86 - 3.68 (m, 3H), 3.68 - 3.54 (m, 1H), 3.48 (t, J=9.6 Hz, 1H), 2.89 - 2.68 (m, 1H), 2.81 (dd, J=13.1, 3.2 Hz, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.34 - 1.27 (m, 1H), 1.26 - 1.18 (m, 1H), 1.22 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (d, J=3.1 Hz, 6H)。

【0427】 **步驟5：合成(3S,4R)-4-胺基-3-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 將(3*S*,4*R*)-3-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-4-[[(1*R*)-1-苯基乙基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(530 mg，1.18 mmol)、甲酸銨(596 mg，9.45 mmol)及Pd/C (126 mg，0.12 mmol)於EtOH (15 mL)中之混合物加熱至65℃保持2小時。混合物經矽藻土過濾且用MeOH (3×15 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈固體狀之標題化合物(320 mg，79%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) $[M+H]^+$345.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.61 (dd, J=10.2,

4.9 Hz, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 3.39 - 3.24 (m, 3H), 3.23 - 3.08 (m, 1H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 1.71 - 1.55 (m, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 1H), 1.40 - 1.33 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.89 - 0.84 (m, 9H), 0.06 - 0.01 (m, 6H)。

【0428】 **步驟6：合成基(3S, 4R)-3-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-4-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 將6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(471 mg，0.94 mmol)、(3*S*,4*R*)-4-胺基-3-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(270 mg，0.78 mmol)、Cs_2CO_3 (638 mg，1.96 mmol)及RuPhos Pd G3 (98.3 mg，0.12 mmol)於1,4-二噁烷(7 mL)中之混合物加熱至90℃保持16小時且接著冷卻至室溫。使用0-50% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(458 mg，67%)。注意：重複反應且在純化之前組合粗殘餘物。MS (ESI) $[M+H]^+$764.4。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.26 (m, 9H), 6.55 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=9.0, 1.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J=1.3 Hz, 1H), 5.78 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.60 - 3.41 (m, 4H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.67 - 1.53 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), -0.05 (d, J=15.0 Hz, 6H)。

【0429】 **步驟7：合成(3S,4R)-3-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-4-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 將(3*S*,4*R*)-3-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-4-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯

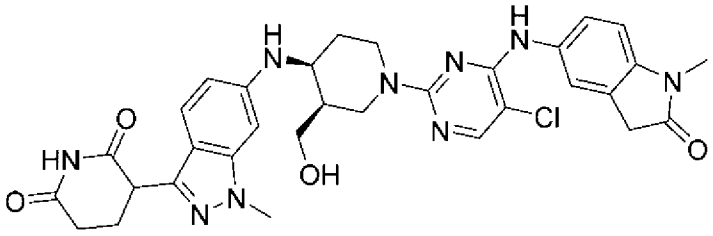
(458 mg，0.60 mmol)及皮爾曼氏催化劑(210 mg，0.15 mmol)於EtOH (10 mL)及THF (10 mL)中之混合物在50℃下氫化(1 atm) 2小時。混合物經矽藻土過濾且用MeOH (3×15 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈固體狀之標題化合物(350 mg，定量)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) $[M+H]^+$586.4。

【0430】 **步驟8：合成3-[6-[[(3S,4R)-3-(羥基甲基)-4-哌啶基]胺基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮二鹽酸鹽.** 向(3*S*,4*R*)-3-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-4-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(350 mg，0.60 mmol)於DCM (2.5 mL)中之溶液中添加含4 N HCl之1,4-二噁烷(1.5 mL，6.0 mmol)且將混合物在室溫下攪拌2小時。藉由過濾來收集所得沈澱物，用Et_2O (3×5 mL)洗滌且在真空中脫水，得到呈固體狀之標題化合物(250 mg，77%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) $[M+H]^+$372.2。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 8.89 - 8.68 (m, 2H), 7.35 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.66 (dd, J=8.8, 1.7 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.18 (dd, J=9.0, 5.1 Hz, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 1H)。

【0431】 **步驟9：合成3-[6-[[(3S,4R)-1-[5-氯-4-[(1-甲基-2-側氧基-吲哚啉-5-基)胺基]嘧啶-2-基]-3-(羥基甲基)-4-哌啶基]胺基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮.** 在室溫下向5-[(5-氯-2-氟-嘧啶-4-基)胺基]-1-甲基-吲哚啉-2-酮(35 mg，0.12 mmol)及DIPEA (0.10 mL，0.60 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物中添加3-[6-[[(3*S*,4*R*)-3-(羥基甲基)-4-哌啶基]胺基]-1-

甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮二鹽酸鹽(77.8 mg，0.14 mmol)，且將反應混合物加熱至80℃保持2小時。在減壓下移除揮發物且使用31-41% MeCN及含10 mM甲酸銨之水之梯度藉由製備型HPLC (BEH管柱，C18)純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(22.1 mg，28%)。LCMS $C_{32}H_{34}ClN_9O_4$理想值643.2, 實驗值644.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75 - 7.57 (m, 1H), 7.52 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.85 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.18 (dd, J=8.4, 5.1 Hz, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.63 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.51 - 3.46 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 1H)。

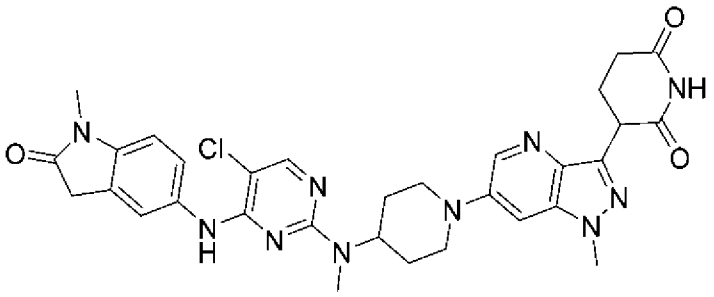
實例S58. 合成3-(6-(((3R,4S)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-(羥基甲基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(58)



【0432】 **步驟1：合成3-(6-(((3R,4S)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-(羥基甲基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 以**實例S57，步驟2**自分離之另一非鏡像異構體為起始，與**實例S57**類似地合成標題化合物。使用44-54% MeCN及含10 mM甲酸銨之水之梯度藉由製備型HPLC (BEH管柱，C18)純化粗反應混

合物，得到呈固體狀之標題化合物(5.5 mg，14%)。LCMS $C_{32}H_{34}ClN_9O_4$ 理想值643.2, 實驗值644.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.61 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.53 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.8, 1.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.85 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.18 (dd, J=8.8, 5.1 Hz, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 3.39 - 3.29 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.63 - 2.57 (m, 2H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.67 - 1.52 (m, 1H)。

實例S59. 合成3-(6-(4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(59)



【0433】 **步驟1：合成6-溴-3-碘基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶.** 向6-溴-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶(3.75 g，18.9 mmol)於MeCN (90 mL)中之溶液中添加NIS (5.11 g，22.7 mmol)。將反應混合物加熱至85℃保持18小時且接著冷卻至室溫。在減壓下蒸發揮發物且使用0-15% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(6.05 g，98%)。MS (ESI) $[M+H]^+$324.0。

【0434】 **步驟2：合成6-溴-3-碘基-1-甲基-吡唑并[4,3-*b*]吡啶.** 使用6-溴-3-碘基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶作為起始物質，與**通用程序3**類似地合

成標題化合物。

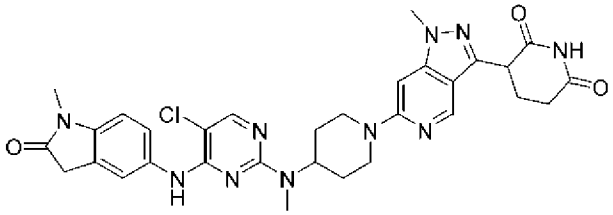
【0435】 **步驟3：合成6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吡唑并[4,3-*b*]吡啶.** 將6-溴-3-碘基-1-甲基-吡唑并[4,3-*b*]吡啶(900 mg，2.66 mmol)、(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)硼酸(5.36 g，7.99 mmol，由Celgene提供之中間物)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (374 mg，0.53 mmol)及2 M Na_2CO_3水溶液(2.66 mL，5.33 mmol)於1,4-二噁烷(18 mL)中之混合物加熱至80℃保持16小時且接著冷卻至室溫。在減壓下蒸發揮發物且使用0-20% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(835 mg，62%)。MS (ESI) $[M+H]^+$502.2。

【0436】 **步驟4：合成*N*-[1-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基]-4-哌啶基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯.** 在甲苯中，使用6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吡唑并[4,3-*b*]吡啶及*N*-甲基-*N*-(4-哌啶基)胺基甲酸三級丁酯作為起始物質根據**通用程序2**合成標題化合物。

【0437】 **步驟5：合成3-(6-(4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 用*N*-[1-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基]-4-哌啶基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯作為起始物質，使用**通用程序4、5及6**實現標題化合物之合成。使用44-54% MeCN及含10 mM甲酸銨之水之梯度藉由製備型HPLC (BEH管柱，C18)純化粗反應混合物，得到呈固體狀之標題化合物(5.4 mg，12%)。LCMS $C_{31}H_{33}ClN_{10}O_3$理想值628.2, 實驗值629.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 - 10.82 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.41 (d, J=2.3 Hz, 1H),

8.03 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.28 (dd, J=9.8, 5.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 5H), 3.55 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.87 - 2.72 (m, 2H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 2H)。

實例S60. 合成3-(6-(4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(60)



【0438】 **步驟1：6-溴-3-碘基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶.** 向6-溴-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶(3.5 g，17.7 mmol)於MeCN (177 mL)中之溶液中添加NIS (7.95 g，35.4 mmol)。將反應混合物加熱至85℃保持18小時且接著冷卻至室溫。添加水(50 mL)且藉由過濾來收集所得沈澱物，用水(50 mL)、DCM (50 mL)洗滌且在真空中脫水，得到呈固體狀之標題化合物(6.21 g，定量)。MS (ESI) $[M+H]^+$325.8。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 1H), 7.57 (s, 1H)。

【0439】 **步驟2：6-溴-3-碘基-1-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶.** 在0℃下向6-溴-3-碘基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶(100 mg，0.31 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物中添加NaH (於礦物油中之60%分散液，31 mg，0.77 mmol)，且將反應混合物在0℃下攪拌15分鐘。添加碘甲烷(50 μL，0.77 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液且將反應物升溫至室溫且攪拌2小時。添加水(20 mL)及DCM (20 mL)且分離各層。水層用DCM (2×20 mL)萃取。合

併之有機溶離份用鹽水(40 mL)洗滌，經$MgSO_4$脫水，過濾，在減壓下濃縮。使用10-35% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(46 mg，44%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J=1.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H)。

【0440】 **步驟3：6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶.** 將6-溴-3-碘基-1-甲基-吡唑并[4,3-*c*]吡啶(100 mg，0.30 mmol)、(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)硼酸(595 mg，0.89 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (41.5 mg，60 μmol)及2 M Na_2CO_3之水溶液(300 μL，0.59 mmol)於1,4-二噁烷(1.5 mL)中之混合物加熱至80℃保持16小時且接著冷卻至室溫。添加水(40 mL)及EtOAc (40 mL)且分離各層。水層用EtOAc (2×20 mL)萃取。合併之有機溶離份用鹽水(40 mL)洗滌，脫水($MgSO_4$)，過濾且在減壓下濃縮。使用0-15% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(99.0 mg，67%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.09 - 7.96 (m, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 3H), 7.33 - 7.24 (m, 3H), 6.63 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.06 (s, 3H)。

【0441】 **步驟4：N-[1-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基]-4-哌啶基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯.** 將6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吡唑并[4,3-*c*]吡啶(1.44 g，2.87 mmol)、*N*-甲基-*N*-(4-哌啶基)胺基甲酸三級丁酯(677 mg，3.16 mmol)、RuPhos-Pd-G3 (480 mg，0.57 mmol)及NaO*t*Bu (552 mg，5.74 mmol)於1,4-二噁烷(58 mL)中之混合物加熱至90℃保持16小時且接著冷卻至室溫。在減壓下蒸發揮發物且使用0-40% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘

物，得到呈固體狀之標題化合物(1.08 g，59%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 5H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 6.72 (d, J=1.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.47 (d, J=12.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.82 (t, J=12.5 Hz, 2H), 2.72 - 2.66 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.80 - 1.52 (m, 4H), 1.40 (s, 9H)。

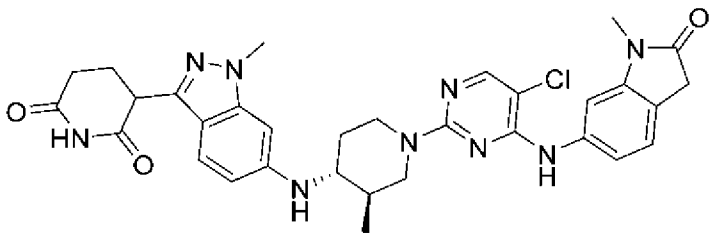
【0442】 **步驟5：N-[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基]-4-哌啶基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯.** 將*N*-[1-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-6-基]-4-哌啶基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯(1.59 g，1.88 mmol)及$Pd(OH)_2$/C (200 mg，0.38 mmol)於THF (12.5 mL)及EtOH (12.5 mL)中之混合物在室溫下氫化(1 atm) 2小時。混合物經矽藻土過濾且用DMF (60 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液且使用0-100% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(927 mg，定量)。MS (ESI) $[M+H]^+$457.4。

【0443】 **步驟6：3-[1-甲基-6-[4-(甲基胺基)-1-哌啶基]吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽.** 向*N*-[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-6-基]-4-哌啶基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯(927 mg，2.03 mmol)於DCM (40.6 mL)中之溶液中添加含4 N HCl之1,4-二噁烷(5.08 mL，20.3 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌16小時。反應物用Et_2O (20 mL)稀釋，過濾且用Et_2O (2×10 mL)沖洗，得到呈固體狀之標題化合物(688 mg，86%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) $[M+H]^+$357.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.51 (dd, J=10.9, 4.9 Hz, 1H), 4.33

(d, J=13.3 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.36 - 3.17 (m, 1H), 3.07 (t, J=12.6 Hz, 2H), 2.77 - 2.60 (m, 2H), 2.56 (t, J=5.4 Hz, 3H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.14 (d, J=13.4 Hz, 2H), 1.75 - 1.57 (m, 2H)。

【0444】 **步驟7：3-[6-[4-[[5-氯-4-[(1-甲基-2-側氧基-吲哚啉-5-基)胺基]嘧啶-2-基]-甲基-胺基]-1-哌啶基]-1-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]哌啶-2,6-二酮.** 向3-[1-甲基-6-[4-(甲基胺基)-1-哌啶基]吡唑并[4,3-*c*]吡啶-3-基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(50 mg，0.13 mmol)於DMSO (1.6 mL)中之溶液中相繼添加5-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基吲哚啉-2-酮(34 mg，0.12 mmol)及DIPEA (0.2 mL，1.16 mmol)。將反應混合物加熱至100℃保持18小時且接著冷卻至室溫。使用44-54% MeCN及含10 mM甲酸銨之水之梯度藉由製備型HPLC (BEH管柱，C18)純化粗反應混合物，得到呈固體狀之標題化合物(18.6 mg，25%)。LCMS $C_{31}H_{33}ClN_{10}O_3$理想值628.2, 實驗值629.3 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.11 - 7.84 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.53 (d, J=12.9 Hz, 2H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.91 -2.73 (m, 4H), 2.73 - 2.54 (m, 3H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.82 - 1.59 (m, 4H)。

實例S61. 合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-6-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(61)



【0445】 **步驟1：合成1-甲基-6-硝基吲哚啉-2,3-二酮.** 在0℃下，在氮氣下向經攪拌之6-硝基吲哚啉-2,3-二酮(1.0 g，5.20 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.312 g，7.81 mmol)且攪拌10分鐘。向反應混合物中添加甲基碘(0.651 mL，10.41 mmol)且緩慢升溫至25℃。將反應混合物攪拌1小時，用飽和NH_4Cl溶液(100 mL)處理且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到粗化合物，用40-50%乙酸乙酯/石油醚藉由急驟矽膠管柱層析純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(320 mg，1.531 mmol，29%產率)。

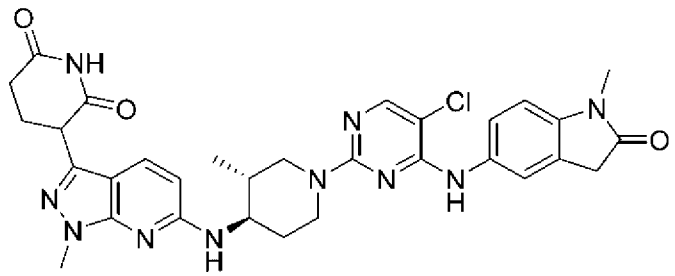
【0446】 **步驟2：合成1-甲基-6-硝基吲哚啉-2-酮.** 在25℃下向經攪拌之1-甲基-6-硝基吲哚啉-2,3-二酮(200 mg，0.957 mmol)於正丁醇(5.0 mL)中之溶液中添加水合肼(144 mg，2.87 mmol)。將反應物加熱至80℃且攪拌4小時。接著，將反應混合物冷卻至25℃且添加三乙胺(0.533 mL，3.83 mmol)，且在80℃下攪拌14小時。將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮，得到粗化合物，用35-45%乙酸乙酯/石油醚藉由急驟矽膠管柱層析純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(40 mg，0.171 mmol，18%產率)。LCMS 實驗值193.2 $[M+H]^+$, Rt 1.686 min

【0447】 **步驟3：合成6-胺基-1-甲基吲哚啉-2-酮.** 在氮氣下，在25℃下向經攪拌之1-甲基-6-硝基吲哚啉-2-酮(40 mg，0.171 mmol)於乙醇(2.5 mL)及THF (2.5 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (20 mg)。將反應混合

物在氫氣氛圍下攪拌6小時。反應混合物經矽藻土過濾且矽藻土墊用乙醇(2×20 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到標題化合物(35 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.86 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.20-6.18 (m, 2H), 5.11 (brs, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.02 (s, 3H)。

【0448】 **步驟4：合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-6-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 用6-胺基-1-甲基吲哚啉-2-酮及3-(1-甲基-6-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮作為起始物質，使用**通用程序1及6**實現標題化合物之合成。藉由製備型HPLC純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(18 mg，0.028 mmol，17%產率)。LCMS $C_{32}H_{34}ClN_9O_3$理想值627.3, 實驗值628.3 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.84 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.80 Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.20 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.00 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=8.80, 1.60 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.79 (brs, 1H), 4.55-4.47 (m, 2H), 4.19-4.16 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.12-3.06 (m, 4H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 3H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.25-1.18 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

實例S62. 合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(62)



【0449】 **步驟1. 6-氯-3-碘基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶.** 向0℃的6-氯-3-碘基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(2 g，7.16 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.301 g，7.51 mmol)，將反應混合物攪拌30分鐘且接著逐滴添加氫化鈉(0.301 g，7.51 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌1小時。反應混合物用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)處理且接著用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。合併有機相且用飽和氯化鈉水溶液(1×25 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鎂脫水，經矽藻土過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)純化粗物質。在減壓下濃縮所需溶離份，得到呈白色固體狀之標題化合物6-氯-3-碘基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(1.7 g，5.79 mmol，81%產率)；MS (ESI) *m/z* 293.8 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.99 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H), 4.03 (s, 3 H)。

【0450】 **步驟2. (3R,4R)-4-((3-碘基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 向6-氯-3-碘基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(500 mg，1.704 mmol)及N-乙基-N-異丙基吲哚啉丙-2-胺(0.607 mL，3.41 mmol)於DMSO (1 mL)中之溶液中添加(3R,4R)-4-胺基-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(365 mg，1.704 mmol)。將反應混合物在120℃下攪拌48小時。過濾反應混合物且藉由反相半製備型HPLC (10-100%乙腈+含0.1%甲酸之水，經30分鐘)純化。將含有純淨產物之溶離份合併且冷凍乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(250 mg，0.530 mmol，

31.1%產率)。MS (ESI) *m/z* 472.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.33 (dd, *J*=8.68, 1.71 Hz, 1 H), 7.18 (br d, *J*=7.83 Hz, 1 H), 6.33 - 6.46 (m, 1 H), 3.86 - 4.05 (m, 2 H), 3.81 (d, *J*=1.83 Hz, 4 H), 2.79 - 2.99 (m, 1 H), 2.56 - 2.64 (m, 1 H), 1.98 (br d, *J*=12.35 Hz, 1 H), 1.47 - 1.63 (m, 1 H), 1.41 (d, *J*=1.71 Hz, 9 H), 1.17 - 1.32 (m, 1 H), 0.88 (br d, *J*=4.89 Hz, 3 H)。

【0451】 **步驟3. (3R,4R)-4-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 將(3R,4R)-4-((3-碘基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(250 mg，0.530 mmol)、2,6-雙(苯甲氧基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(243 mg，0.583 mmol)及碳酸氫鈉(98 mg，1.167 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(2 mL)之混合溶劑中之溶液與肆(三苯基膦)鈀(0) (61.3 mg，0.053 mmol)一起在80℃下攪拌15小時。反應混合物用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)淬滅且接著用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。合併有機相且用飽和氯化鈉水溶液(1×25 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鎂脫水，經矽藻土過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)純化粗物質。在減壓下濃縮所需溶離份，得到粗產物，藉由反相半製備型HPLC (10-100%乙腈+含0.1%甲酸之水，經30分鐘)進一步純化。將含有純淨產物之溶離份合併且冷凍乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(110 mg，0.173 mmol，32.7%產率)。MS (ESI) *m/z* 372.0 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.94 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H), 7.64 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H), 7.43 - 7.51 (m, 2 H), 7.36 - 7.42 (m, 4 H), 7.26 - 7.36 (m, 4 H), 6.92 (d, *J*=8.19 Hz, 1 H), 6.55 (d,

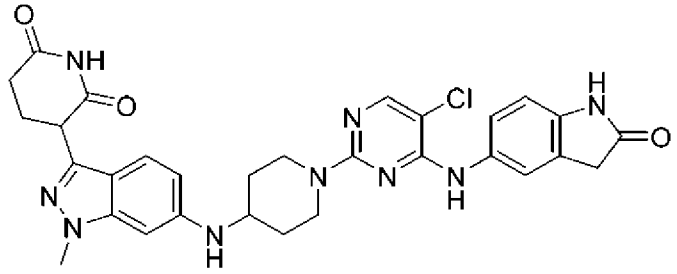
J=8.19 Hz, 1 H), 6.19 (d, *J*=8.93 Hz, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 3.86 - 3.99 (m, 2 H), 3.81 - 3.85 (m, 3 H), 3.69 - 3.81 (m, 1 H), 2.75 - 3.07 (m, 1 H), 1.91 - 2.07 (m, 1 H), 1.45 - 1.64 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H), 1.24 - 1.32 (m, 2 H), 0.88 (d, *J*=6.60 Hz, 3 H)。

【0452】 **步驟4. 3-(1-甲基-6-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 將(3R,4R)-4-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)胺基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.105 g，0.165 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液與10% w/w之鈀/碳(0.018 g，0.017 mmol)一起在氮氣(1 atm)下，在50℃下攪拌15小時。反應混合物經矽藻土過濾，濃縮溶出液且接著將殘餘物與含1 mL TFA之DCM (1 mL)一起在室溫下攪拌30分鐘。在減壓下移除TFA及溶劑，得到呈TFA鹽形式之所需產物3-(1-甲基-6-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(60 mg，0.168 mmol，定量產率)，其未經進一步純化即使用。

【0453】 **步驟5. 3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 用3-(1-甲基-6-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(40 mg，0.102 mmol)及5-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基吲哚啉-2-酮(29.8 mg，0.102 mmol)，使用**通用程序6**實現標題化合物之合成。過濾反應混合物且藉由反相半製備型HPLC (10-100%乙腈+含0.1%甲酸之水，經30分鐘)純化。將含有純淨產物之溶離份合併且冷凍乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(13 mg，0.02 mmol，19.4%)。MS (ESI) *m/z* 628.8 $[M+H]^+$；^1H

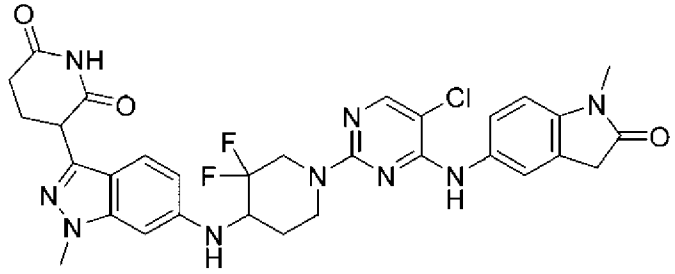
NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.83 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.63 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.52 (dd, *J*=8.44, 2.08 Hz, 1 H), 6.87 - 6.98 (m, 2 H), 6.31 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H), 4.48 (br s, 2 H), 4.13 (dd, *J*=9.35, 5.07 Hz, 1 H), 3.82 - 3.95 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.53 (s, 2 H), 3.06 - 3.15 (m, 3 H), 2.92 - 3.03 (m, 1 H), 2.64 - 2.73 (m, 1 H), 2.52 - 2.64 (m, 2 H), 2.21 - 2.31 (m, 1 H), 2.09 - 2.19 (m, 1 H), 2.02 (br d, *J*=9.29 Hz, 1 H), 1.54 - 1.67 (m, 1 H), 1.21 - 1.37 (m, 1 H), 0.93 (d, *J*=6.48 Hz, 3 H)。

實例S63. 合成3-(6-((1-(5-氯-4-((2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(63)



【0454】 **步驟1：合成3-(6-((1-(5-氯-4-((2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 用3-[1-甲基-6-(4-哌啶基胺基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮及5-胺基吲哚啉-2-酮作為起始物質，與以上**實例S62**類似地合成標題化合物。LCMS $C_{30}H_{30}ClN_9O_3$理想值599.2, 實驗值600.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.8-10.9 (m, 1H), 10.3-10.4 (m, 1H), 8.0-8.1 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.4-6.6 (m, 2H), 4.2-4.4 (m, 2H), 4.1-4.2 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.1-3.2 (m, 2H), 2.6-2.6 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 2H)。

實例S64. 合成3-(6-((1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3,3-二氟哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(64)

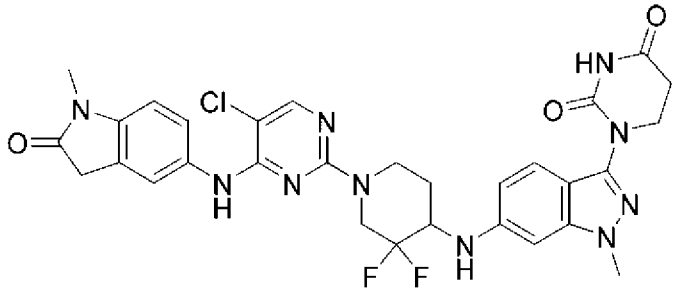


【0455】 **步驟1：合成3-(6-((3,3-二氟哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽.** 將3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(500 mg，1.94 mmol)、3,3-二氟-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯水合物(500.9 mg，2.13 mmol)及癸硼烷(14) (108.54 mg，0.9700 mmol)中之混合物在環境溫度下，在DMSO (5 mL)及乙酸(0.22 mL，3.87 mmol)中攪拌。在2小時之後，根據LCMS，反應完成。反應物用甲醇(1 mL)稀釋，其引起起泡。在10分鐘之後，起泡平息且溶液用乙酸乙酯稀釋，相繼用水及鹽水洗滌，脫水(硫酸鈉)，過濾且濃縮。將所得固體用乙醚濕磨。接著用4%甲醇及0-50%乙酸乙酯/己烷之梯度使用矽膠層析純化所得固體。分離所得中間物4-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(230 mg，0.4817 mmol，24.8%產率)且用含2 mL 4 N HCl之1,4-二噁烷處理且攪拌3小時。接著，濃縮反應混合物，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(270 mg，0.6524 mmol，33.7%產率)。

【0456】 **步驟2：合成3-(6-((1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3,3-二氟哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 將3-{6-[(3,3-二氟哌啶-4-基)胺基]-1-甲基-1H-吲唑-3-yl}哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(278 mg，0.650 mmol)、5-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-

甲基吲哚啉-2-酮(172 mg，0.590 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.2 mL，1.17 mmol)及DMSO (1.17 mL)添加至配備有攪拌棒之1打蘭小瓶中且加熱至80℃保持15小時。過濾反應混合物且藉由反相半製備型HPLC (10-100%乙腈+含0.1%甲酸之水，經30分鐘)純化。將含有純淨產物之溶離份合併且冷凍乾燥，得到標題化合物(12 mg，0.0184 mmol，3.14%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.8-10.9 (m, 1H), 8.8-8.9 (m, 1H), 8.2-8.2 (m, 1H), 8.0-8.1 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 1H), 6.9-7.0 (m, 1H), 6.6-6.7 (m, 2H), 5.9-6.1 (m, 1H), 4.6-4.8 (m, 1H), 4.4-4.5 (m, 1H), 4.2-4.3 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 3H), 3.4-3.6 (m, 3H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.1-3.1 (m, 3H), 2.6-2.7 (m, 2H), 2.5-2.6 (m, 4H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 1.9-2.0 (m, 1H), 1.5-1.7 (m, 1H)。

實例S65. 合成1-(6-((1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3,3-二氟哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(65)

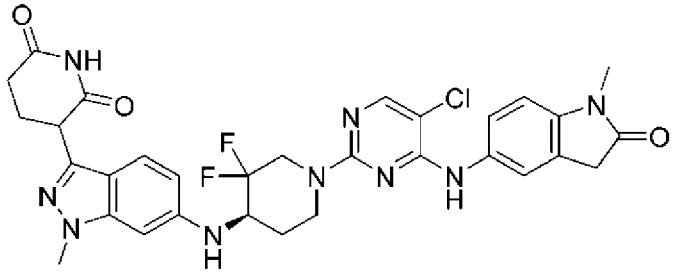


【0457】 **步驟1：合成4-[[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 向1-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(900 mg，3.47 mmol)、3,3-二氟-4-側氧基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(980 mg，4.17 mmol)於乙酸(5 mL)及DMSO (25 mL)中之溶液中添加癸硼烷(14) (195 mg，1.74 mmol)且將混合物在室溫下攪拌6小時。移除揮發物且用20-100% MeCN及含10 mM甲酸銨之水之梯度

藉由反相層析(C18)純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(450 mg，27%)。MS (ESI) $[M-H]^-$ 477.3。

【0458】 **步驟2：合成1-(6-((1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3,3-二氟哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮.** 用4-[[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯作為起始物質，根據**通用程序5及6**合成標題化合物。LCMS $C_{30}H_{29}ClF_2N_{10}O_3$理想值650.2, 實驗值651.3 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.61 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.77 - 4.63 (m, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 1H), 4.33 - 4.17 (m, 1H), 3.87 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.55 - 3.51 (m, 2H), 3.58 - 3.44 (m, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.72 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 1H)。

實例S66. 合成3-(6-(((R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3,3-二氟哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(66)



【0459】 **步驟1：合成3,3-二氟-4-(((R)-1-苯基乙基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 用迪恩-斯達克分離器將3,3-二氟-4-側氧基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.53 g，15.0 mmol)及(1*R*)-1-苯基乙胺(2.18 g，18.0 mmol)於甲苯

(35 mL)中之混合物加熱至回流保持18小時。將混合物冷卻至室溫且在減壓下移除揮發物。添加DCM (35 mL)，接著經1小時逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(7.15 g，33.7 mmol)。將混合物加熱至50℃保持18小時。添加另一批三乙醯氧基硼氫化鈉(3.56 g，16.8 mmol)且再將反應混合物加熱至50℃保持6小時。將混合物冷卻至室溫且在減壓下移除揮發物。添加2 M Na_2CO_3溶液(50 mL)且將混合物在室溫下攪拌1小時，接著添加EtOAc (50 mL)。分離各相且水相用EtOAc (3×50 mL)萃取。合併之有機溶離份用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4脫水，過濾且在減壓下濃縮。使用含0-3% MeOH之DCM藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀之標題化合物(4.21 g，82%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.29 - 7.35 (m, 4H), 7.20 - 7.25 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.08 (q, J=6.7 Hz, 1H), 4.04 (br s, 1 H), 3.73 - 3.79 (m, 1H), 3.17 (br s, 1H), 2.91 (br s, 1H), 2.70 - 2.80 (m, 1H), 1.65 - 1.72 (m, 1H), 1.45 - 1.50 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.31 (d, J=6.62 Hz, 3H)。

【0460】 **步驟2：合成(4R)-3,3-二氟-4-[[(1R)-1-苯基乙基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯4-甲基苯磺酸鹽.** 在室溫下向3,3-二氟-4-[[(1*R*)-1-苯基乙基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.21 g，12.4 mmol)於EtOH (50 mL)中之溶液中添加4-甲基苯磺酸水合物(2.35 g，12.4 mmol)，且將混合物加熱至60℃保持1小時。在減壓下移除揮發物，得到呈固體狀之非鏡像異構體之混合物。將粗中間物混合物(6.07 g)溶解於丙酮:EtOH之10:1混合物(68.5 mL)中且將混合物加熱至回流。自油浴移出燒瓶且靜置隔夜。將沈澱之固體過濾，用冷的丙酮(2×1 mL)沖洗且脫水，得到第一批標題化合物，其用於後續過程中。

【0461】 **步驟3：合成(4R)-3,3-二氟-4-[[(1R)-1-苯基乙基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 將化合物(4R)-3,3-二氟-4-[[(1R)-1-苯基乙基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯4-甲基苯磺酸鹽(1.99 g，3.88 mmol)分配於EtOAc (50 mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)之間。分離有機層，且水相用EtOAc (3×40 mL)萃取。將合併之有機層脫水($MgSO_4$)，過濾且在減壓下濃縮，得到呈油狀之標題化合物(1.30 g，98%)。MS (ESI) $[M+H]^+$341.3。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.36 - 7.27 (m, 4H), 7.26 - 7.15 (m, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.94 - 3.80 (m, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 1H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 2.37 (t, J=7.2 Hz, 1H), 1.64 - 1.58 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.22 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

【0462】 **步驟4：合成(4R)-4-胺基-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 將(4R)-3,3-二氟-4-[[(1SR)-1-苯基乙基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.29 g，3.79 mmol)及10% Pd/C (202 mg，0.19 mmol)於EtOH (41 mL)中之混合物在帕爾燒瓶中在氫氛圍(50 psi)下，在室溫下振盪18小時。混合物在矽藻土上過濾且用MeOH (3×50 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈油狀之標題化合物(845 mg，94%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) [M-丁烯]+181.0。[α]D +0.19° (c=0.142, EtOH)。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 4.22 - 4.12 (m, 1H), 3.96 (dt, J=13.7, 4.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 3.14 - 3.00 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.59 - 1.48 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

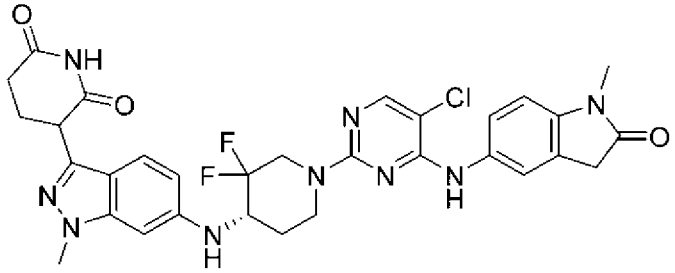
【0463】 **步驟5：合成(4R)-4-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 在室溫下向經脫氣之6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(200 mg，0.40 mmol)、

(4*R*)-4-胺基-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(123 mg，0.520 mmol)及TBuONa (57.7 mg，0.60 mmol)於THF (2 mL)中之混合物中添加*t*BuXPhos-Pd-G3 (33.9 mg，40 μmol)。將反應容器密封且將反應混合物加熱至80℃保持18小時且冷卻至室溫。添加DCM (10 mL)且混合物在矽藻土上過濾且用DCM (3×10 mL)沖洗。將揮發物在減壓下濃縮且使用0-60% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(200 mg，76%)。MS (ESI) $[M+H]^+$657.6。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.23 (m, 9H), 6.59 (s, 1H), 6.58 - 6.52 (m, 2H), 6.00 (d, J=9.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.25 - 4.08 (m, 2H), 3.97 - 3.92 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.50 - 3.36 (m, 1H), 3.19 - 3.00 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。

【0464】 **步驟6：合成3-(6-(((R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3,3-二氟哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 使用(4R)-4-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯作為起始物質，根據**通用程序4、5及6**合成標題化合物。LCMS $C_{31}H_{30}ClF_2N_9O_3$理想值649.2, 實驗值650.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.00 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 1H), 4.41 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.60 - 3.42 (m, 3H), 3.23 (t, J=11.7 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 1H),

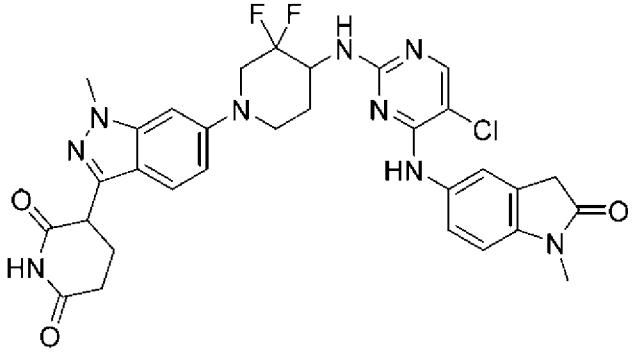
2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.70 - 1.52 (m, 1H)。

實例S67. 合成3-(6-(((S)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3,3-二氟哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(67)



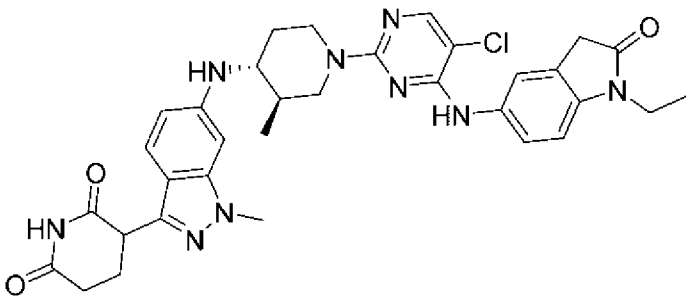
【0465】 **步驟1：合成3-(6-(((S)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3,3-二氟哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 在**步驟1**中開始使用(1*S*)-1-苯基乙胺，與**實例S66**類似地合成標題化合物。LCMS $C_{31}H_{30}ClF_2N_9O_3$ 理想值649.2, 實驗值650.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.00 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.78 - 4.63 (m, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.60 - 3.45 (m, 3H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.15 (dd, *J*= 12.8, 5.9 Hz, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.70 - 1.56 (m, 1H)。

實例S68. 合成3-(6-(4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(68)



【0466】 **步驟1：合成3-(6-(4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)-3,3-二氟哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 使用(3,3-二氟哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯作為起始物質，根據**通用程序2、4、5及6**合成標題化合物。LCMS $C_{31}H_{30}ClF_2N_9O_3$理想值649, 實驗值650 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.8-10.9 (m, 1H), 8.5-8.7 (m, 1H), 7.9-8.1 (m, 1H), 7.6-7.8 (m, 1H), 7.4-7.6 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 1H), 6.9-7.0 (m, 3H), 4.2-4.4 (m, 1H), 4.0-4.2 (m, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.3-3.3 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 3H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.9-2.9 (m, 1H), 2.7-2.7 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 1.9-2.0 (m, 2H)。

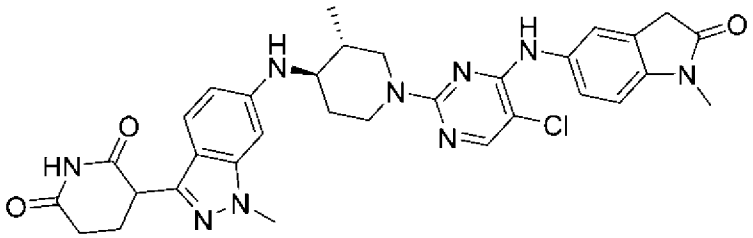
實例S69. 合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-乙基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(69)



【0467】 **步驟1：合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-乙基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 使用5-胺基-1-乙基吲哚啉-2-酮及3-(1-甲基-6-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮作為起始物質，根據**通用程序1及6**合成標題化合物。LCMS $C_{33}H_{36}ClN_9O_3$理想值641.3, 實驗值642.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 10.82 (s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (dd,

J=8.50, 1.90 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.68 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.44 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=8.68, 1.59 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.54 - 6.00 (m, 1H), 4.39 (br d, J=7.70 Hz, 2H), 4.17 (dd, J=8.68, 5.14 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (q, J=7.09 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.25 - 3.37 (m, 1H), 3.08 (br t, J=12.10 Hz, 1H), 2.75 (br t, J=12.41 Hz, 1H), 2.54 - 2.64 (m, 2H), 2.20 - 2.31 (m, 1H), 2.04 - 2.19 (m, 2H), 1.52 - 1.69 (m, 1H), 1.16 - 1.27 (m, 1H), 1.13 (t, J=7.09 Hz, 3 H), 0.97 (d, J=6.48 Hz, 3H)。

實例S70. 合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(70)



【0468】 **步驟1：合成(3*R*,4*R*)-4-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-3-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(中間物24)**。將6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1.92 g，3.84 mmol)、(3*R*,4*R*)-4-胺基-3-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(685 mg，3.20 mmol)、RuPhos Pd G3 (668.6 mg，0.80 mmol)及Cs_2CO_3 (1.25 g，3.84 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之混合物加熱至90℃保持20小時。將混合物冷卻至室溫，經矽藻土過濾且用EtOAc (4×30 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液且使用0-40% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(1.37 g，68%)。MS (ESI) $[M+H]^+$634.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.46 -

7.25 (m, 10H), 6.54 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.43 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J=2.2 Hz, 1H), 5.70 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.98 (m, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.17 - 1.08 (m, 1H), 0.93 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

【0469】 **步驟2：合成(3R,4R)-4-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-3-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 將(3*R*,4*R*)-4-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-3-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.40 g，2.21 mmol)及$Pd(OH)_2/C$ (1.18 g，1.10 mmol)於MeOH (25 mL)及THF (75 mL)中之混合物在50℃下，在H_2 (1 atm)下氫化9小時。混合物經矽藻土過濾且用MeOH (2×50 mL)及THF (2×100 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液且使用0-5% MeOH/DCM之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(695 mg，69%)。MS (ESI) $[M+H]^+$456.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=8.8, 1.7 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.72 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.17 (dd, J=8.7, 5.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 3.00 - 2.86 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 3H), 2.34 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.60 - 1.46 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.22 - 1.05 (m, 1H), 0.92 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

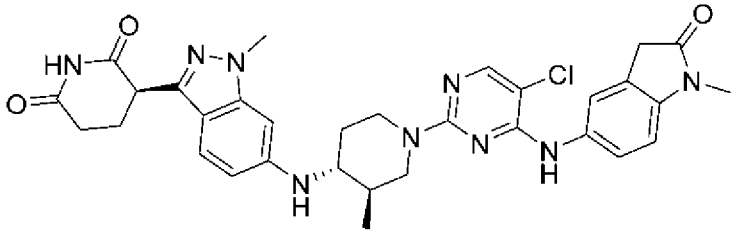
【0470】 **步驟3：合成3-(1-甲基-6-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽.** 在25℃下向(3*R*,4*R*)-4-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-3-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(8 g，17.6 mmol)於乙酸乙酯(35 mL)中之溶液中添加含4 M HCl之乙酸

乙酯(35 mL)。在添加之後，將反應混合物在25℃下攪拌16小時。過濾反應混合物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(8 g，100%產率)。MS (ESI) $[M+H]^+$356.2. 400 MHz MeOD δ: 8.04 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.59-4.55 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.75-7.71 (m, 1H), 3.49-3.46 (m,2 H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.83-2.81 (m, 2H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.30-2.26 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.24-1.22 (m, 3H)。

【0471】 **步驟4：合成3-[6-[[(3R,4R)-1-[5-氯-4-[(1-甲基-2-側氧基-吲哚啉-5-基)胺基]嘧啶-2-基]-3-甲基-4-哌啶基]胺基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮.** 向3-(1-甲基-6-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(50.0 mg，0.130 mmol)於DMSO (0.50 mL)中之溶液中相繼添加5-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基吲哚啉-2-酮(41.1 mg，0.140 mmol)及DIPEA (90 μL, 0.510 mmol)，且加熱至80℃保持2小時。將反應混合物冷卻至室溫且使用44-54% MeCN及含10 mM甲酸銨之水之梯度直接藉由製備型HPLC (BEH管柱，C18)純化，得到呈固體狀之標題化合物(13.5 mg，16%)。LCMS $C_{32}H_{34}ClN_9O_3$理想值627.3, 實驗值628.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.50 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.68 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 2H), 4.17 (dd, J=8.7, 5.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.02 (t, J=12.2 Hz, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.32 - 2.19

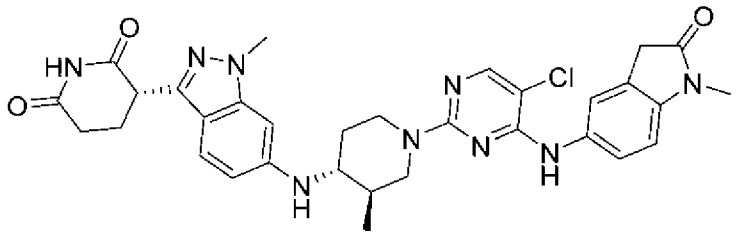
(m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.21 - 1.11 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

實例S71. 合成(R)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(71)



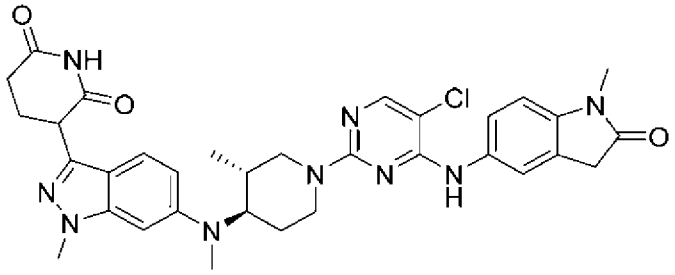
【0472】 **步驟1：合成(R)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 RR或SS管柱，使用製備型HPLC (100% ACN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S70**之產物。標題化合物以第一峰形式溶離，Rt=10.01 min。LCMS $C_{32}H_{34}ClN_9O_3$理想值627.3, 實驗值628.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.7-10.9 (m, 1H), 8.5-8.8 (m, 1H), 7.9-8.1 (m, 1H), 7.5-7.7 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 1H), 6.9-7.1 (m, 1H), 6.4-6.7 (m, 2H), 5.6-5.7 (m, 1H), 4.4-4.7 (m, 2H), 4.0-4.3 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 3H), 3.4-3.6 (m, 2H), 2.9-3.2 (m, 4H), 2.7-2.8 (m, 2H), 2.0-2.3 (m, 5H), 1.5-1.6 (m, 1H), 1.1-1.3 (m, 1H), 0.8-1.1 (m, 3H)。

實例S72. 合成(S)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(72)



【0473】 **步驟1：合成(S)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 RR或SS管柱，使用製備型HPLC (100% ACN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S70**之產物。標題化合物以第二峰形式溶離，Rt=14.87 min。LCMS $C_{32}H_{34}ClN_9O_3$理想值627.3, 實驗值628.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10.7-10.9 (m, 1H), 8.6-8.8 (m, 1H), 7.9-8.1 (m, 1H), 7.5-7.7 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 1H), 6.9-7.0 (m, 1H), 6.3-6.6 (m, 2H), 5.6-5.9 (m, 1H), 4.4-4.6 (m, 2H), 4.1-4.4 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 2.9-3.2 (m, 4H), 2.7-2.8 (m, 2H), 2.0-2.3 (m, 5H), 1.5-1.7 (m, 1H), 1.1-1.3 (m, 1H), 0.9-1.0 (m, 3H)

實例S73. 合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)(甲基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(73)



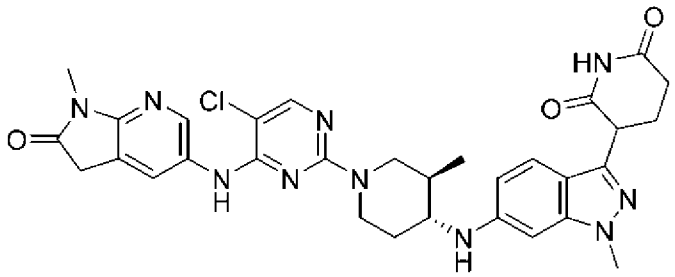
【0474】 **步驟1：合成(3R,4R)-4-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-甲基-胺基]-3-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 向冰冷的(3*R*,4*R*)-4-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-3-甲

基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.55 g，2.45 mmol)及於礦物油中之60% NaH分散液(245 mg，6.11 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加碘甲烷(305 μL，4.89 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌48小時。使用相同程序製備另一批。向組合之混合物中添加水(50 mL)且分離各層。水層用EtOAc (3×75 mL)萃取。合併之有機溶離份用鹽水(20 mL)洗滌，經$MgSO_4$脫水，過濾且濃縮。使用20-100% MeCN及含10 mM甲酸銨之水之梯度藉由反相層析(C18)純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(700 mg，44%)。MS (ESI) $[M+H]^+$649.34。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.7, 7.1 Hz, 3H), 7.43 - 7.23 (m, 8H), 6.78 (dd, J=9.4, 2.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 1.72 - 1.77 (m, 1H), 1.60 - 1.54 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.75 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

【0475】 **步驟2：合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)(甲基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 使用(3R,4R)-4-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-甲基-胺基]-3-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯作為起始物質，根據**通用程序4、5及6**合成標題化合物。LCMS $C_{32}H_{34}ClN_9O_3$理想值641.3, 實驗值642.4 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.58 - 4.51 (m, 2H), 4.19 (dd, J=8.9, 5.2 Hz, 1H), 3.83 (s,

3H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.63 - 2.57 (m, 3H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.60 - 1.53 (m, 2H), 0.77 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

實例S74. 合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(74)

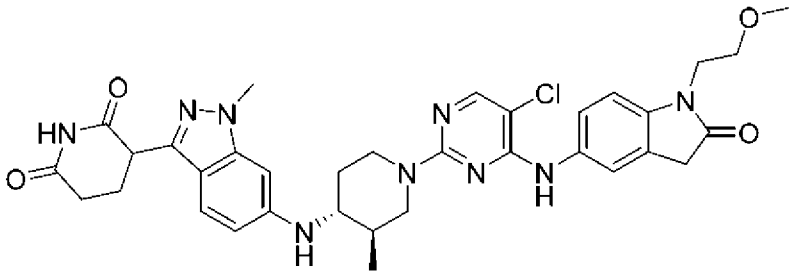


【0476】 **步驟1：合成5-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-1,3-二氫-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮.** 在-25℃下向經攪拌之5-胺基-1-甲基-1,3-二氫-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮(1.2 g，1.18 mmol)於EtOH (30 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.617 mL，3.53 mmol)及5-氯-2,4-二氟嘧啶(0.266 g，1.765 mmol)。使反應物在1小時後緩慢升溫至室溫且接著將反應物在25℃下攪拌16小時。接著，蒸發反應混合物。使用50-100% EtOAc/PE藉由矽膠層析純化粗殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(190 mg，0.252 mmol，21.44%產率)。MS (ESI) m/z 294.0 $[M+H]^+$。

【0477】 **步驟2：合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 向經攪拌之5-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-1,3-二氫-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮(80 mg，0.104 mmol)及3-(1-甲基-6-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(49.1 mg，0.104 mmol)於DMSO (1 mL)中之溶液中添加

DIPEA (0.054 mL，0.311 mmol)且將反應混合物在90℃下攪拌4小時。藉由製備型HPLC純化反應混合物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(30 mg，0.047 mmol，45.8%產率)。LCMS $C_{31}H_{33}ClN_{10}O_3$理想值628.2, 實驗值629.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.82 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.36 (d, J=2.00 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.80 Hz, 1H), 6.44-6.52 (m, 2H), 5.69 (d, J=8.80 Hz, 1H), 4.44 (d, J=9.20 Hz, 2H), 4.17 (q, J=5.20 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), δ 3.02 (t, J=Hz, 1H), 2.53-2.68 (m, 3H), 2.33 (t, J=1.60 Hz, 1H), 2.25 (t, J=6.00 Hz, 1H), 2.06-2.17 (m, 2H), 1.58 (d, J=4.80 Hz, 1H), 1.15-1.17 (m, 1H), 0.96 (d, J=6.40 Hz, 3H)。

實例S75. 合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(2-甲氧基乙基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(75)

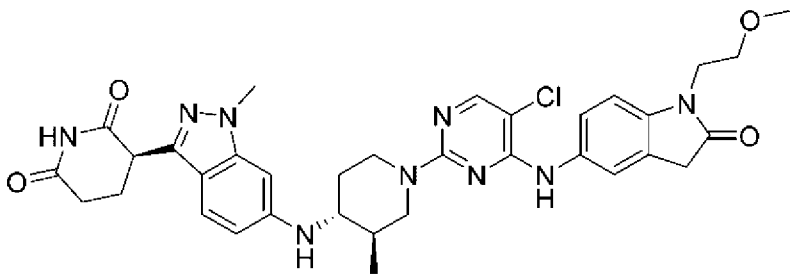


【0478】 **步驟1：合成5-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-(2-甲氧基乙基)吲哚啉-2-酮.** 在氮氣氛圍下，在-45℃下向經攪拌之5-胺基-1-(2-甲氧基乙基)吲哚啉-2-酮(200 mg，0.97 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.254 mL，1.46 mmol)及5-氯-2,4-二氟嘧啶(219 mg，1.46 mmol。將反應混合物緩慢升溫至25℃且攪拌12小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗物質。用30%乙酸乙酯/石油醚藉由急驟矽膠管柱層析純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(80 mg，0.210 mmol，

21%產率)。MS: 337.0 $[M+H]^+$。

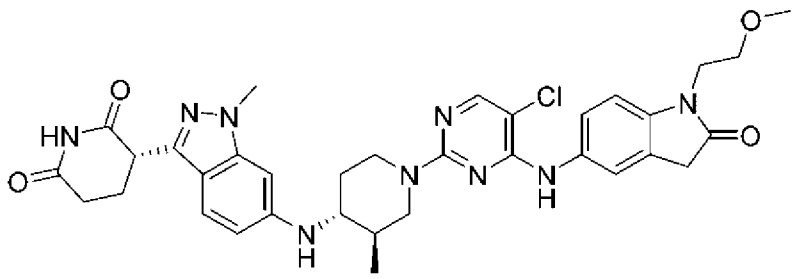
【0479】 步驟2：合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(2-甲氧基乙基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮. 在25℃下向經攪拌之3-(1-甲基-6-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(117 mg，0.238 mmol)於DMSO (2.0 mL)中之溶液中添加5-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-(2-甲氧基乙基)吲哚啉-2-酮(80 mg，0.238 mmol)及DIPEA (0.166 mL，0.95 mmol)。將反應混合物加熱至80℃且攪拌4小時。藉由製備型HPLC純化粗物質，得到標題化合物(24 mg，0.028 mmol，25%產率)。LCMS $C_{34}H_{38}ClN_9O_4$理想值671.3, 實驗值672.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.83 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.40 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.80 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.40 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=1.6 Hz及8.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.71 (d, J=9.20 Hz, 1H), 4.51-4.44 (m, 2H), 4.18 (dd, J=5.2 Hz及8.4 Hz, 1H), 3.84-3.82 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.56-3.52 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 1H), 1.18-1.16 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.40 Hz, 3H)。

實例S76. 合成(R)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(2-甲氧基乙基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(76)



【0480】 **步驟1：合成(R)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(2-甲氧基乙基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 接著，在22℃下用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ管柱，使用製備型HPLC (100% ACN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S75**之產物，以第一溶離峰形式分離，Rt=9.85 min。LCMS $C_{34}H_{38}ClN_9O_4$理想值671.3, 實驗值672.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm)=10.81 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (dd, J=2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, J=1.7, 8.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J=1.1 Hz, 1H), 5.69 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.53 - 4.40 (m, 2H), 4.17 (dd, J=5.2, 8.7 Hz, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 5H), 3.58 - 3.48 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.73 - 2.56 (m, 3H), 2.35 - 2.01 (m, 4H), 1.63 - 1.50 (m, 1H), 1.23 - 1.10 (m, 1H), 0.96 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

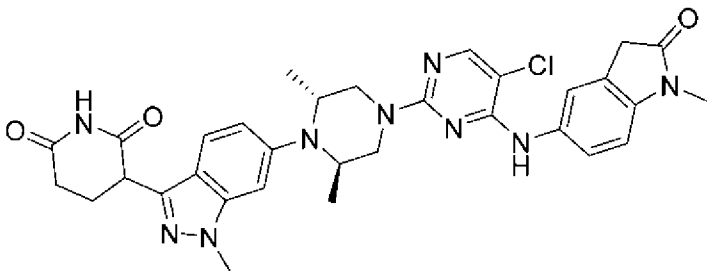
實例S77. 合成(S)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(2-甲氧基乙基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(77)



【0481】 **步驟1：合成(S)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(2-甲氧基**

乙基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮. 接著，在22℃下用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ管柱，使用製備型HPLC (100% ACN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S75**之產物，以第二溶離峰形式分離，Rt=13.85 min。LCMS $C_{34}H_{38}ClN_9O_4$理想值671.3, 實驗值672.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm)=10.81 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, J=1.7, 8.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.69 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 2H), 4.17 (dd, J=5.2, 8.7 Hz, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 5H), 3.58 - 3.48 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.73 - 2.56 (m, 3H), 2.34 - 2.02 (m, 4H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.22 - 1.10 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

實例S78. 合成3-(6-((2R,6R)-4-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(78)



【0482】 **步驟1：合成(3R,5R)-4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,5-二甲基哌啡-1-甲酸三級丁酯.** 將經攪拌之3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(2.335 g，4.67 mmol)及(3R,5R)-3,5-二甲基哌啡-1-甲酸三級丁酯(1.0 g，4.67 mmol)於甲苯(25 ml)中之溶液用氮氣脫氣15分鐘。接著，添加三級丁醇鈉(0.673 g，7.00

mmol)及CPhos-Pd-G3 (0.188 g，0.233 mmol)。將反應混合物加熱至100℃且攪拌8小時。將反應混合物冷卻至室溫且用水(150 mL)處理且用乙酸乙酯(3×100 ml)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到粗化合物。用35-40%乙酸乙酯/石油醚藉由急驟矽膠管柱層析純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(950 mg，1.364 mmol，29%產率)。MS (ESI) m/z 634.8 $[M+H]^+$。

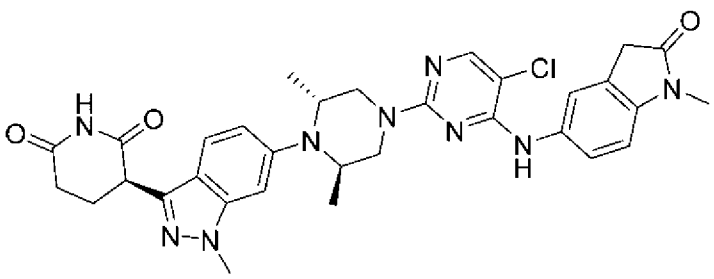
【0483】 **步驟2：合成(3R,5R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,5-二甲基哌啡-1-甲酸三級丁酯.** 在氮氣下向經攪拌之(3R,5R)-4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,5-二甲基哌啡-1-甲酸三級丁酯(950 mg，1.364 mmol)於乙醇(20 mL)及THF (20 mL)中之溶液中添加20%氫氧化鈀/碳(192 mg)。將反應混合物在氫化壓力下，在25℃下攪拌8小時。反應混合物經矽藻土墊過濾且矽藻土墊用乙腈及甲醇之1:1混合物(3×25 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到粗化合物。用5% MeOH/DCM藉由急驟矽膠管柱層析純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(330 mg，0.719 mmol，52.7%產率)。MS (ESI) m/z 456.2 $[M+H]^+$。

【0484】 **步驟3：合成3-(6-((2R,6R)-2,6-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮三氟乙酸鹽.** 在0℃下向經攪拌之(3R,5R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,5-二甲基哌啡-1-甲酸三級丁酯(250 mg，0.450 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (0.34 mL)。將反應混合物緩慢升溫至25℃且攪拌4小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗化合物。粗化合物用乙醚濕磨且在減壓下脫水，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(220 mg，0.410 mmol，91%產率)。粗產物未

經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/z 356.0 $[M+H]^+$。

【0485】 **步驟4：合成3-(6-((2R,6R)-4-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 在25℃下向經攪拌之3-(6-((2R,6R)-2,6-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮三氟乙酸鹽(70 mg，0.137 mmol)及5-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基吲哚啉-2-酮(40.2 mg，0.137 mmol)於DMSO (1 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.096 mL，0.549 mmol)。將反應混合物加熱至80℃且攪拌6小時。將反應混合物冷卻至室溫且藉由製備型HPLC純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(26 mg，0.040 mmol，29%產率)。LCMS $C_{32}H_{34}ClN_9O_3$理想值627.3, 實驗值628.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.88 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.40 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.80 Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.93-3.90 (m, 2H), 3.81-3.77 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.67-2.64 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 1H)。2.19-2.15 (m, 1H), 0.96 (d, J=6.4 Hz, 6H)。

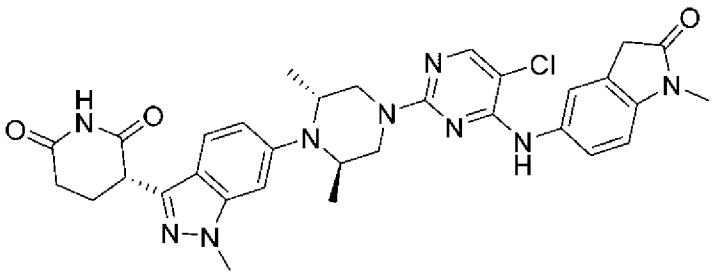
實例S79. 合成(R)-3-(6-((2R,6R)-4-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(79)



【0486】 **步驟1：合成(R)-3-(6-((2R,6R)-4-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧**

基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮. 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ管柱，使用製備型HPLC (100% ACN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S78**之產物。標題化合物以第一溶離峰形式分離，Rt=10.08 min。LCMS $C_{32}H_{34}ClN_9O_3$理想值627.3, 實驗值628.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm)=10.86 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.60 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.00 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=1.6, 8.9 Hz, 1H), 4.28 (dd, J=5.1, 9.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 5H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 3.67 (dd, J=5.3, 12.8 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.69 - 2.58 (m, 2H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 0.95 (d, J=6.2 Hz, 6H)。

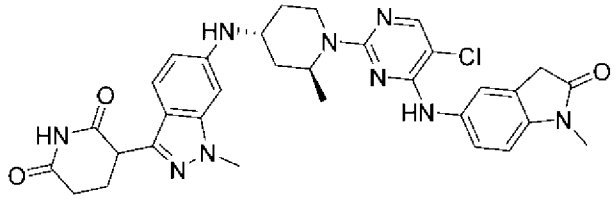
實例S80. 合成(S)-3-(6-((2R,6R)-4-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(80)



【0487】 **步驟1：合成(S)-3-(6-((2R,6R)-4-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ管柱，使用製備型HPLC (100% ACN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S78**之產物。標題化合物以第二溶離峰形式分離，Rt=13.90 min。LCMS $C_{32}H_{34}ClN_9O_3$理想值627.3, 實驗值628.2

[M+H]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm)=10.86 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.60 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.00 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=1.6, 8.9 Hz, 1H), 4.28 (dd, J=5.2, 9.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 5H), 3.82 - 3.74 (m, 2H), 3.67 (dd, J=5.3, 12.7 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.70 - 2.56 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 0.95 (d, J=6.1 Hz, 6H)。

實例S81. 合成3-(6-(((2S,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(81)

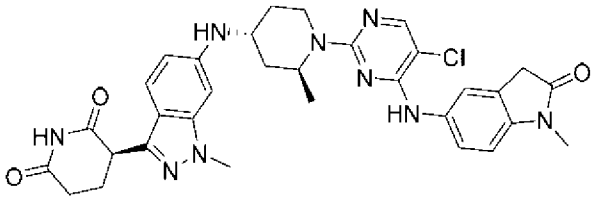


【0488】 **步驟1：合成(2S,4R)-4-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 將6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1.9 g，3.80 mmol)、(2*S*,4*R*)-4-胺基-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯鹽酸鹽(1.05 g，4.18 mmol)及TBuXPhos-Pd-G3 (302 mg，0.380 mmol)及NaO*t*Bu (912 mg，9.49 mmol)於MeTHF (38 mL)中之混合物蒸發且用氮氣回填3個循環。將混合物加熱至85℃保持1.5小時且冷卻至室溫。添加DCM (30 mL)且混合物在矽藻土墊上過濾且用DCM (3×30 mL)沖洗。將揮發物在減壓下濃縮且使用0-60% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(2.01 g，84%)。MS (ESI) [M+H]$^+$634.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J=6.9 Hz, 2H), 7.42 - 7.21 (m, 9H), 6.55 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 2H), 5.66 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.44 (s,

2H), 5.41 (s, 2H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 - 3.86 (m, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 1H), 3.01 (t, J=13.9 Hz, 1H), 2.05 (d, J=11.5 Hz, 1H), 1.87 - 1.83 (m, 1H), 1.48 - 1.43 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.23 (d, *J*= 7.0 Hz, 3H), 1.16 - 1.05 (m, 1H)。

【0489】 **步驟2：合成3-(6-(((2S,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 使用(2S,4R)-4-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯作為起始物質，根據**通用程序4、5及6**合成標題化合物。LCMS $C_{32}H_{34}ClN_9O_3$理想值627.3, 實驗值628.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.33 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=8.8, 1.7 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.67 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.91 (br s, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.18 (dd, J=8.8, 5.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.06 (td, J=13.1, 1.7 Hz, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.92 (d, J=11.3 Hz, 1H), 1.47 (td, J=13.0, 5.7 Hz, 1H), 1.26 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.15 (td, J=13.9, 5.3 Hz, 1H)。

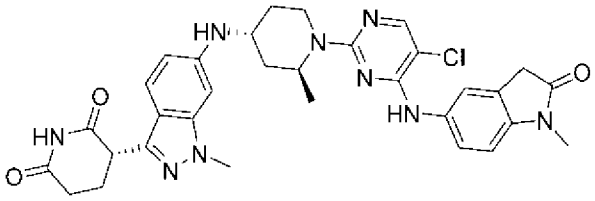
實例S82. 合成(R)-3-(6-(((2S,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(82)



【0490】 **步驟1：合成(R)-3-(6-(((2S,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側**

氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2-甲基噠啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)噠啶-2,6-二酮. 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ管柱，使用製備型HPLC (100% ACN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S81**之產物。標題化合物以第一溶離峰形式分離，Rt=11.30 min。LCMS $C_{32}H_{34}ClN_9O_3$理想值627.3, 實驗值628.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 10.81 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.61 - 7.42 (m, 2H), 7.33 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.62 - 6.40 (m, 2H), 5.67 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 5.09 - 4.32 (m, 2H), 4.18 (dd, J=5.1, 8.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.69 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.11 (s, 4H), 2.31 - 2.06 (m, 3H), 1.91 (br d, J=10.5 Hz, 1H), 1.46 (dt, J=5.2, 11.9 Hz, 1H), 1.26 (br d, J=6.7 Hz, 3H), 1.20 - 1.09 (m, 1H)。

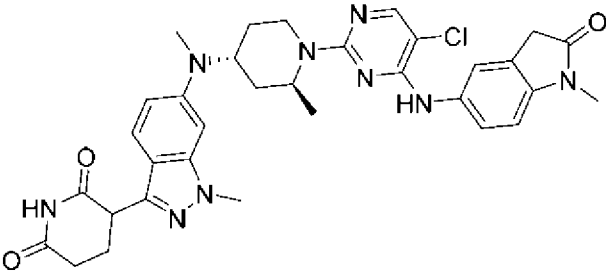
實例S83. 合成(S)-3-(6-(((2S,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2-甲基噠啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)噠啶-2,6-二酮(83)



【0491】 **步驟2：合成(S)-3-(6-(((2S,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2-甲基噠啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)噠啶-2,6-二酮.** 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ管柱，使用製備型HPLC (100% ACN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S81**之產物。標題化合物以第二溶離峰形式分離，Rt=19.77 min。LCMS $C_{32}H_{34}ClN_9O_3$理想值627.3, 實驗值628.3

[M+H]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 10.81 (br s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.65 - 7.44 (m, 2H), 7.33 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 6.93 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 6.58 - 6.39 (m, 2H), 5.67 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 5.13 - 4.32 (m, 2H), 4.31 - 4.10 (m, 1H), 3.97 - 3.71 (m, 4H), 3.54 (br s, 2H), 3.11 (br s, 4H), 2.33 - 2.08 (m, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.55 - 1.41 (m, 1H), 1.26 (br d, J=6.6 Hz, 3H), 1.20 - 1.07 (m, 1H)。

實例S84. 合成3-(6-(((2S,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-4-基)(甲基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(84)



【0492】 **步驟1：合成(2*S*,4*R*)-4-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 將6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1.9 g，3.80 mmol，由Celgene提供之中間物)、(2*S*,4*R*)-4-胺基-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯鹽酸鹽(1.05 g，4.18 mmol)及TBuXPhos-Pd-G3 (302 mg，0.380 mmol)及NaO*t*Bu (912 mg，9.49 mmol)於MeTHF (38 mL)中之混合物蒸發且用氮氣回填3個循環。將混合物加熱至85℃保持1.5小時且冷卻至室溫。添加DCM (30 mL)且混合物在矽藻土墊上過濾且用DCM (3×30 mL)沖洗。將揮發物在減壓下濃縮且使用0-60% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(2.01 g，84%)。MS (ESI) [M+H]$^+$634.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J=6.9 Hz, 2H), 7.42 -

7.21 (m, 9H), 6.55 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 2H), 5.66 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 - 3.86 (m, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 1H), 3.01 (t, J=13.9 Hz, 1H), 2.05 (d, J=11.5 Hz, 1H), 1.87 - 1.83 (m, 1H), 1.48 - 1.43 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.23 (d, *J*= 7.0 Hz, 3H), 1.16 - 1.05 (m, 1H)。

【0493】 **步驟2：合成(2S,4R)-4-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-甲基-胺基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 向(2*S*,4*R*)-4-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(525 mg，0.83 mmol)於DMSO (6.5 mL)中之溶液中相繼添加甲醛溶液(0.53 mL，7.09 mmol，37%)及癸硼烷(152 mg，1.24 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。添加水(25 mL)且藉由過濾來收集沈澱之固體。使用0-50% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(449 mg，84%)。MS (ESI) $[M+H]^+$648.7；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 3H), 7.42 - 7.36 (m, 4H), 7.36 - 7.24 (m, 4H), 6.77 (dd, J=9.3, 2.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.48 - 5.41 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.51 - 4.36 (m, 1H), 4.10 (t, J=11.9 Hz, 1H), 4.00 - 3.86 (m, 4H), 3.17 - 2.96 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.83 - 1.72 (m, 1H), 1.70 - 1.55 (m, 2H), 1.48 (d, J=13.3 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.25 - 1.19 (m, 3H)。

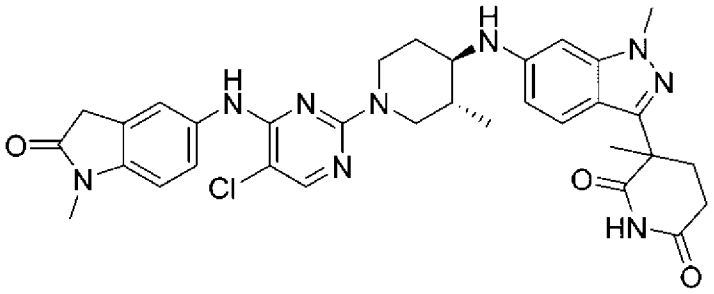
【0494】 **步驟3：合成(2S,4R)-4-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-甲基-胺基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 將(2*S*,4*R*)-4-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-甲基-胺基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(446 mg，0.69 mmol)及皮爾曼氏催化劑(96.7 mg，0.340

mmol)於THF (9 mL)及EtOH (9 mL)中之混合物在氫氛圍(1 atm)下，在50℃下攪拌6小時且冷卻至室溫。混合物在矽藻土墊上過濾且用THF (3×30 mL)沖洗。將揮發物在減壓下濃縮且使用10-100% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(303 mg，94%)。MS (ESI) $[M+H]^+$470.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 7.48 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=9.2, 1.9 Hz, 1H), 6.64 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 1H), 4.24 (dd, J=8.9, 5.1 Hz, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.15 - 2.97 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.71 - 1.55 (m, 2H), 1.49 (d, J=12.1 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.25 - 1.17 (m, 3H)。

【0495】 步驟4：合成3-[1-甲基-6-[甲基-[(2S,4R)-2-甲基-4-哌啶基]胺基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽. 向(2*S*,4*R*)-4-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-甲基-胺基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(400 mg，0.85 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加含4 N HCl之1,4-二噁烷(2.13 mL，8.52 mmol)且將混合物在室溫下攪拌15小時。在減壓下蒸發揮發物且將殘餘物在Et_2O (10 mL)中濕磨，得到呈固體狀之標題化合物(295 mg，85%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) $[M+H]^+$370.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 9.12 (br s, 1H), 9.05 - 8.83 (m, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.21 (br s, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.27 - 3.98 (m, 6H), 3.95 (s, 3H), 3.89 - 3.73 (m, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 3.07 - 2.85 (m, 2H), 2.75 - 2.55 (m, 2H), 2.42 - 2.29 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.35 (d, J=5.4 Hz, 3H)。

【0496】 **步驟5：合成3-[6-[[(2S,4R)-1-[5-氯-4-[(1-甲基-2-側氧基-吲哚啉-5-基)胺基]嘧啶-2-基]-2-甲基-4-哌啶基]-甲基-胺基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮.** 向3-[1-甲基-6-[甲基-[(2*S*,4*R*)-2-甲基-4-哌啶基]胺基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(64.1 mg，0.16 mmol)於DMF (2 mL)及DMSO (0.5 mL)中之溶液中相繼添加5-[(5-氯-2-氟-嘧啶-4-基)胺基]-1-甲基-吲哚啉-2-酮(42 mg，0.14 mmol)及DIPEA (0.2 mL，1.15 mmol)。將混合物加熱至100℃保持18小時且接著冷卻至室溫。在減壓下移除揮發物使用20-75% MeCN及含10 mM甲酸銨之水之梯度純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(47 mg，48%)。LCMS $C_{33}H_{36}ClN_9O_3$理想值641.3，實驗值642.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 6.96 - 6.85 (m, 2H), 6.65 (d, J=1.6 Hz, 1H), 5.17 - 4.78 (m, 1H), 4.72 - 4.36 (m, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.15 - 3.03 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.68 - 2.54 (m, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.17 (td, J=11.9, 6.0 Hz, 1H), 1.86 - 1.71 (m, 2H), 1.71 - 1.52 (m, 2H), 1.25 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

實例S85. 合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-3-甲基哌啶-2,6-二酮(85)



【0497】 **步驟1：合成6-溴-1-甲基-吲唑-3-甲醛.** 向6-溴-1H-吲唑-3-

甲醛(5.000 g，22.22 mmol，1.00 eq)於二甲基甲醯胺(50 mL)中之溶液中添加碳酸銫(14.480 g，44.44 mmol，2.00 eq)及碘甲烷(3.780 g，26.66 mmol，1.7 mL，1.20 eq)，將混合物在50℃下攪拌12小時。將反應混合物冷卻至室溫。過濾混合物且向濾液中添加乙酸乙酯(100 mL)及水(50 mL)且分離有機層。水相用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合併之萃取物用飽和鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾且濃縮濾液，得到產物。藉由矽膠管柱(5-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之標題化合物(3.500 g，14.64 mmol，65.9%產率)。LCMS: 240.9[M+H]$^+$

【0498】 **步驟2：合成(6-溴-1-甲基-吲唑-3-基)甲醇.** 在0℃下向6-溴-1-甲基-吲唑-3-甲醛(2.800 g，11.71 mmol，1.00 eq)於乙醇(40 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(0.886 g，23.42 mmol，2.00 eq)。將混合物在20℃下攪拌1小時。6-溴-1-甲基-吲唑-3-甲醛耗盡且藉由LCMS偵測到所需物質。過濾混合物且在減壓下向濾液中添加乙酸乙酯(50 mL)及水(50 mL)且分離有機層。水相用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合併之萃取物用飽和鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾且濃縮濾液，得到呈白色固體狀之標題化合物(3.000 g，粗物質)。LCMS: 242.0 [M+H]$^+$

【0499】 **步驟3：合成6-溴-3-(氯甲基)-1-甲基-1H-吲唑.** 在0℃下向(6-溴-1-甲基-吲唑-3-基)甲醇(3.000 g，12.44 mmol，1.00 eq)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中添加亞硫醯氯(2.960 g，24.89 mmol，1.8 mL，2.00 eq)。將混合物在20℃下攪拌2小時。(6-溴-1-甲基-吲唑-3-基)甲醇耗盡且藉由LCMS偵測到所需物質。在減壓下濃縮混合物。過濾混合物且濃縮濾液。藉由矽膠管柱(5-20%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之標題化合物(1.600 g，6.16 mmol，49.5%產率)。LCMS:

260.9[M+1]$^+$。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ, 7.69 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31 (m, J=1.2, 8.4 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.02 (s, 3H)

【0500】 **步驟4：合成2-(6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)乙腈.** 向6-溴-3-(氯甲基)-1-甲基-1H-吲唑(1.95 g，7.51 mmol)於DMF (25.05 ml)中之溶液中添加氯化鈉(0.479 g，9.77 mmol)，將混合物在60℃下攪拌3小時。將反應混合物冷卻至室溫且添加乙酸乙酯(100 mL)及水(50 mL)。水相用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。合併之萃取物用飽和鹽水(50mL)洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之物質(1.867 g，7.47 mmol，99%產率))。按原樣用於下一步驟中。LCMS: 249.8 [M+H]$^+$。

【0501】 **步驟5：合成2-(6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)丙腈.** 在-20℃下向2-(6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)乙腈(1.867 g，7.47 mmol)於四氫呋喃(46.7 ml)中之溶液中添加三級丁醇鉀(1.005 g，8.96 mmol)。將混合物在-20℃下攪拌30分鐘後，逐滴添加碘甲烷(0.467 mL，7.47 mmol)之溶液。將混合物攪拌隔夜同時升溫至室溫。過濾混合物且濃縮濾液。殘餘物用20% EtOAc/己烷純化且獲得呈黃色油狀之標題化合物(0.5885 g，2.228 mmol，29.8%產率)。LCMS: 265.1 [M+H]$^+$。^{1}H NMR (氯仿-d, 400 MHz) δ 7.6-7.8 (m, 1H), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 1H), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.9-4.1 (m, 5H), 1.6-1.9 (m, 3H)

【0502】 **步驟6：合成4-(6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-4-氰基戊酸三級丁酯.** 向2-(6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)丙腈(0.300 g，1.136 mmol)及丙烯酸三級丁酯(0.333 mL，2.272 mmol)於甲苯(4.54 ml)中之溶液中添加碳酸鉀(0.314 g，2.272 mmol))及氯化N-苯甲基-N,N-二乙基乙銨(0.026 g，0.114 mmol)。將混合物在65℃下攪拌12小時。在冷卻之後，過濾混

合物且濃縮濾液。藉由製備型TLC (20%乙酸乙酯/己烷)進一步純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之物質(0.212 g，0.540 mmol，47.6%產率)。LCMS: 336.1 $(M-{}^{t}Bu+H)^{+}$。^{1}H NMR (氯仿-d, 400 MHz) δ 7.84 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.5-7.7 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.3-7.3 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.3-2.6 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)

【0503】 步驟7：合成(3R,4R)-4-((3-(5-(三級丁氧基)-2-氰基-5-側氧基戊-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯. 向0.5-2 mL微波小瓶中裝入4-(6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-4-氰基戊酸三級丁酯(25 mg，0.064 mmol)、雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(0) (0.366 mg，0.637 μmol)、三級丁醇鈉(12.25 mg，0.127 mmol)、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(1.190 mg，1.912 μmol)、(3R,4R)-4-胺基-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(20.49 mg，0.096 mmol)及PhMe (319 μL)。用N_2鼓泡五分鐘，接著在80℃下加熱隔夜。經矽藻土塞過濾，用EtOAc及DCM沖洗，得到粗產物。用MeOH/DCM經由正相層析純化。獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LCMS: 470.0 $[M+H]^{+}$。^{1}H NMR (氯仿-d, 400 MHz) δ 7.5-7.8 (m, 1H), 6.1-6.6 (m, 2H), 4.0-4.2 (m, 3H), 3.7-3.9 (m, 3H), 3.0-3.2 (m, 2H), 2.8-3.0 (m, 3H), 2.3-2.7 (br m, 2H), 2.0-2.2 (m, 3H), 1.6-1.8 (m, 3H), 1.47 (s, 11H), 1.2-1.3 (m, 8H), 0.9-1.1 (m, 3H), 0.8-0.9 (m, 2H), 0.8-0.9 (m, 2H)

【0504】 步驟8：合成5-胺基-4-(6-(((3R,4R)-1-(三級丁氧基羰基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-4-甲基-5-側氧基戊酸. 在0℃下向(3R,4R)-4-((3-(5-(三級丁氧基)-2-氰基-5-側氧基戊-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(32.3 mg，0.061 mmol)於

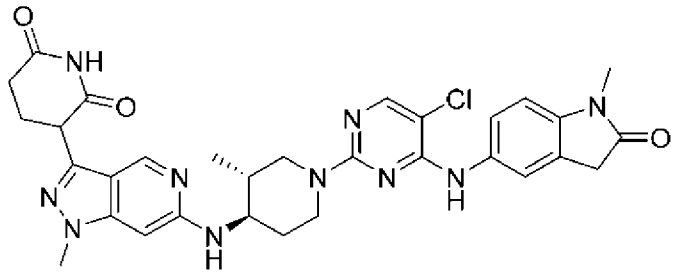
DMSO (307 μL)及乙醇(307 μL)中之混合物中添加氫氧化鈉(123 μL，0.123 mmol)及過氧化氫(126 μL，1.229 mmol)。將反應混合物在20℃下攪拌12小時。4-(6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-4-氰基戊酸三級丁酯耗盡且藉由LCMS偵測到所需物質。混合物用飽和氯化銨水溶液淬滅。用1 M鹽酸將pH值調節至5，且混合物用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取，接著，有機層經無水硫酸鈉脫水且過濾。在減壓下濃縮濾液，獲得呈白色固體狀之標題化合物(30 mg，0.062 mmol，100%產率)。LCMS: 488.20 $[M+H]^+$。^1H NMR (氯仿-d, 400 MHz) δ 7.4-7.5 (m, 1H), 6.4-6.5 (m, 1H), 6.2-6.3 (m, 1H), 5.9-6.0 (m, 1H), 4.6-4.9 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 2H), 2.7-2.9 (m, 3H), 2.2-2.5 (m, 2H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 1H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.2-1.4 (m, 7H), 1.0-1.1 (m, 3H)

【0505】 **步驟9：合成(3R,4R)-3-甲基-4-((1-甲基-3-(3-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1H-吲唑-6-基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 向5-胺基-4-(6-(((3R,4R)-1-(三級丁氧基羰基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-4-甲基-5-側氧基戊酸(30 mg，0.062 mmol)於THF (615 μL)中之溶液中添加CDI (29.9 mg，0.185 mmol)及DMAP (0.752 mg，6.15 μmol)且將混合物在70℃下攪拌12小時。過濾混合物且濃縮濾液。用0-100%乙腈/水之梯度經由反相(accq prep)純化。濃縮溶離份，得到呈白色固體狀之標題化合物(21.89 mg，0.047 mmol，76%產率)。LCMS: 470.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (氯仿-d, 400 MHz) δ 7.86 (s, 1H), 7.8-8.1 (m, 1H), 7.5-7.7 (m, 1H), 6.4-6.6 (m, 1H), 6.2-6.3 (m, 1H), 4.0-4.2 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.0-3.2 (m, 1H), 2.5-3.0 (m, 5H), 2.0-2.3 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.6-1.7 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.2-1.3 (m, 2H), 1.0-1.1 (m, 3H)

【0506】 **步驟10：合成3-甲基-3-(1-甲基-6-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 向2打蘭小瓶中裝入含(3R,4R)-3-甲基-4-((1-甲基-3-(3-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1H-吲唑-6-基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(21.89 mg，0.047 mmol)之DCM (466 μL)且逐滴添加鹽酸(4 M於二噁烷中) (58.3 μL，0.233 mmol)。在室溫下攪拌1小時。接著，濃縮溶液，得到呈白色固體狀之標題化合物(17.22 mg，0.047 mmol，100%產率)。按原樣用於下一步驟中。LCMS: 370.5 $[M+H]^+$。

【0507】 **步驟11：合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-3-甲基哌啶-2,6-二酮.** 將3-甲基-3-(1-甲基-6-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(17 mg，0.046 mmol)、5-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基吲哚啉-2-酮(13.47 mg，0.046 mmol)、DIPEA (0.020 mL，0.115 mmol)於DMSO (0.5 mL)中之溶液在80℃下攪拌2小時。接著，反應物用含10%甲酸之DMSO淬滅且經針筒過濾器過濾。藉由製備型HPLC純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(30 mg，0.045 mmol，23%產率)。LCMS $C_{31}H_{30}ClFN_{10}O_3$理想值642.2, 實驗值642.8 $[M+H]^+$；^1H NMR (氯仿-d, 400 MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 1H), 6.9-7.1 (m, 1H), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.4-6.6 (m, 1H), 6.2-6.3 (m, 1H), 4.5-4.7 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.6-3.8 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.7-2.8 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.6-1.7 (m, 1H), 1.2-1.4 (m, 1H), 1.0-1.1 (m, 3H)

實例S86. 合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(86)



【0508】 **步驟1. 6-氯-3-碘基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶.** 向0℃的6-氯-3-碘基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(1 g，3.58 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.150 g，3.76 mmol)，將反應混合物攪拌30分鐘。接著，逐滴添加氫化鈉(0.150 g，3.76 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且再攪拌1小時。反應混合物用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)淬滅且接著用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。合併有機相且用飽和氯化鈉水溶液(1×25 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鎂脫水，經矽藻土過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)純化粗物質。在減壓下濃縮所需溶離份，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.75 g，2.56 mmol，71.4%產率)。MS (ESI) *m/z* 293.8 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.59 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 4.06 (d, *J*=0.98 Hz, 3 H)。

【0509】 **步驟2. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶.** 將6-氯-3-碘基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(415 mg，1.414 mmol)、(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)硼酸(521 mg，1.555 mmol)及碳酸氫鈉(261 mg，3.11 mmol)於DME (10 mL)及水(2 mL)之混合溶劑中之溶液與肆(三苯基膦)鈀(0) (163 mg，0.141 mmol)一起在100℃下攪拌15小時。反應混合物用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)處理且接著用乙酸乙酯

(3×25 mL)萃取。合併有機相且用飽和氯化鈉水溶液(1×25 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鎂脫水，經矽藻土過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)純化粗物質。在減壓下濃縮所需溶離份，得到呈白色固體狀之標題化合物(300 mg，0.657 mmol，46.4%產率)。MS (ESI) *m/z* 457.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.89 (d, *J*=0.98 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=8.19 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J*=0.98 Hz, 1 H), 7.26 - 7.49 (m, 10 H), 6.63 (d, *J*=8.19 Hz, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 5.44 (s, 2 H), 4.02 - 4.08 (m, 3 H)。

【0510】 步驟3. (3R,4R)-4-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基)胺基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯. 向3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(400 mg，0.875 mmol)、RuPhos Pd G3 (73.2 mg，0.088 mmol)及(3R,4R)-4-胺基-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(188 mg，0.875 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(570 mg，1.751 mmol)。反應混合物用氬氣吹掃1分鐘且接著在100℃下攪拌15小時。LCMS指示反應完成。反應混合物用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)處理且接著用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。合併有機相且用飽和氯化鈉水溶液(1×25 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鎂脫水，經矽藻土過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)純化粗物質。在減壓下濃縮所需溶離份，得到固體，藉由反相半製備型HPLC (10-100%乙腈+含0.1% TFA之水(0.1% TFA)，經30分鐘)進一步純化。將含有純淨產物之溶離份合併且冷凍乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(95 mg，0.150 mmol，17.1%產率)。MS (ESI) *m/z* 635.0 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (br s, 1 H), 7.96 (d,

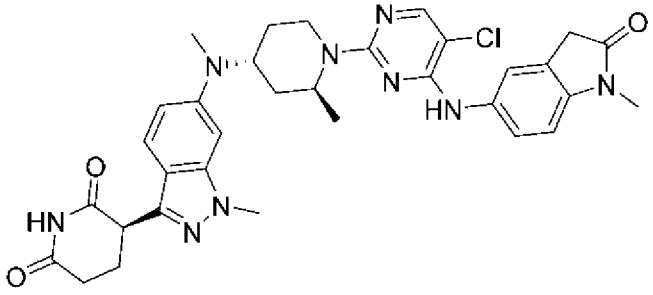
J=8.07 Hz, 1 H), 7.23 - 7.51 (m, 10 H), 6.59 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H), 6.34 (br s, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 3.93 (br s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.44 - 3.56 (m, 1 H), 2.88 (br s, 1 H), 2.51 - 2.62 (m, 1 H), 1.92 (br d, *J*=9.66 Hz, 1 H), 1.52 - 1.63 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H), 1.16 - 1.29 (m, 1 H), 0.89 (d, *J*=6.48 Hz, 3 H)。

【0511】 **步驟4. 3-(1-甲基-6-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 將(3R,4R)-4-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基)胺基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.095 g，0.150 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液與10% w/w之鈀/碳(0.016 g，0.015 mmol)一起在氮氣(1 atm)下，在80℃下攪拌15小時。反應混合物經矽藻土過濾，濃縮溶出液且接著將殘餘物與含1 mL TFA之DCM (1 mL)一起在室溫下攪拌30分鐘。在減壓下移除TFA及溶劑，得到呈三氟乙酸鹽形式之所需產物(53 mg，0.149 mmol，99%產率)，其未經進一步純化即使用。

【0512】 **步驟5. 3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 用3-(1-甲基-6-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(53 mg，0.149 mmol)及5-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基吲哚啉-2-酮(43.5 mg，0.149 mmol)，使用**通用程序6**實現標題化合物之合成。過濾反應混合物且藉由反相半製備型HPLC (10-100%乙腈+含0.1%甲酸之水，經30分鐘)純化。將含有純淨產物之溶離份合併且冷凍乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(7.7 mg，0.012 mmol，8.23%產率)。MS (ESI) *m/z* 628.8 $[M+H]^+$；^1H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.89 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.49 (d, *J*=0.86 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.52 (dd, *J*=8.50, 1.90 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J*=8.44 Hz, 1 H), 6.23 - 6.31 (m, 2 H), 4.42 - 4.59 (m, 2 H), 4.28 (dd, *J*=9.84, 5.07 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.55 - 3.66 (m, 1 H), 3.53 (s, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 2.89 - 3.04 (m, 1 H), 2.54 - 2.65 (m, 2 H), 2.35 - 2.41 (m, 1 H), 2.09 - 2.23 (m, 1 H), 1.98 (br d, *J*=10.39 Hz, 1 H), 1.54 - 1.72 (m, 1 H), 1.16 - 1.37 (m, 1 H), 0.93 (d, *J*=6.36 Hz, 3 H)。

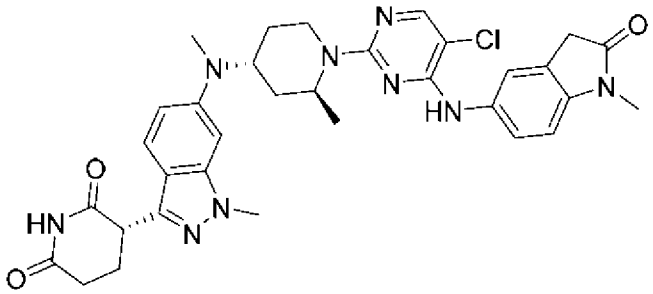
實例S87. 合成(R)-3-(6-(((2S,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-4-基)(甲基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(87)



【0513】 **步驟1：合成(R)-3-(6-(((2S,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-4-基)(甲基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ管柱，使用製備型HPLC (100% ACN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S84**之產物。標題化合物以第一溶離峰形式分離，Rt=13.41 min。LCMS $C_{33}H_{36}ClN_9O_3$理想值641.3, 實驗值642.3 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 10.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.65 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.24 (dd, J=8.9, 5.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.69 - 2.58 (m,

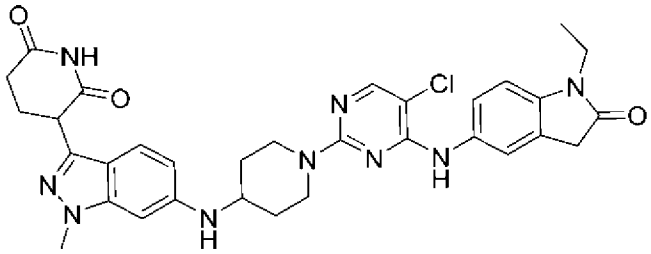
2H), 2.37 - 2.06 (m, 2H), 1.86 - 1.52 (m, 4H), 1.25 (br d, J=6.8 Hz, 3H)。

實例S88. 合成(S)-3-(6-(((2S,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-4-基)(甲基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(88)



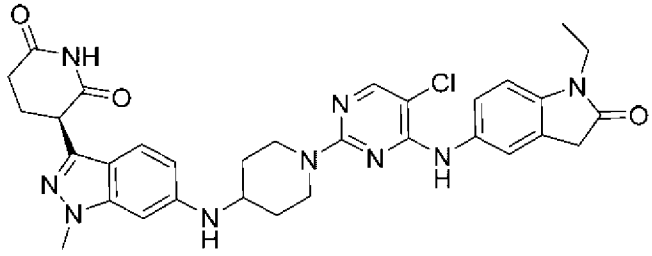
【0514】 **步驟1：合成(S)-3-(6-(((2S,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-4-基)(甲基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ管柱，使用製備型HPLC (100% MECN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S84**之產物。標題化合物以第二溶離峰形式分離，Rt=23.26 min。LCMS $C_{33}H_{36}ClN_9O_3$理想值641.3, 實驗值642.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3, 298 K) δ (ppm)=10.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 6.65 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.24 (dd, J=9.1, 5.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.54 (s, 2H),3.15 - 3.04 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.68 - 2.58 (m, 2H), 2.36 - 2.09 (m, 2H), 1.88 - 1.51 (m, 4H), 1.24 (br d, J=7.0 Hz, 3H)。

實例S89. 合成3-(6-((1-(5-氯-4-((1-乙基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(89)



【0515】 **步驟1：合成3-(6-((1-(5-氯-4-((1-乙基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 使用5-胺基-1-乙基吲哚啉-2-酮及3-(1-甲基-6-(哌啶-4-基胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮作為起始物質，根據**通用程序1及6**合成標題化合物。LCMS $C_{32}H_{34}ClN_9O_3$理想值627.3, 實驗值628.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (br, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.32 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, J= 8.8, 1.7 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.82 - 5.73 (m, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 2H), 4.18 (dd, J= 8.8, 5.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.11 (t, J= 11.3 Hz, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.36 - 1.26 (m, 2H), 1.13 (t, J= 7.1 Hz, 3H)。

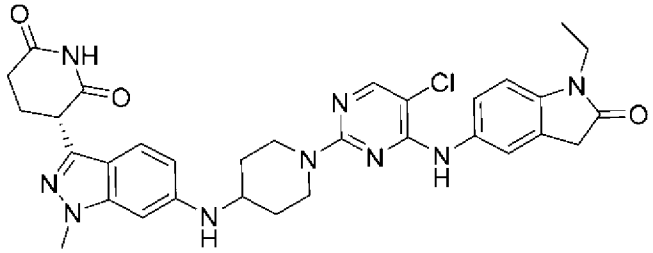
實例S90. 合成(R)-3-(6-((1-(5-氯-4-((1-乙基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(90)



【0516】 **步驟1：合成(R)-3-(6-((1-(5-氯-4-((1-乙基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ管柱，使

用製備型HPLC (100% MECN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S89**之產物。標題化合物以第一溶離峰形式分離，Rt=11.16 min。LCMS $C_{32}H_{34}ClN_9O_3$理想值627.3, 實驗值628.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=1.5, 8.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.76 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.38 (br d, J=13.4 Hz, 2H), 4.18 (dd, J=5.1, 8.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.71 - 3.59 (m, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.11 (br t, J=11.0 Hz, 2H), 2.62 - 2.58 (m, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.00 (br d, J=9.4 Hz, 2H), 1.38 - 1.26 (m, 2H), 1.13 (t, J=7.2 Hz, 3H)

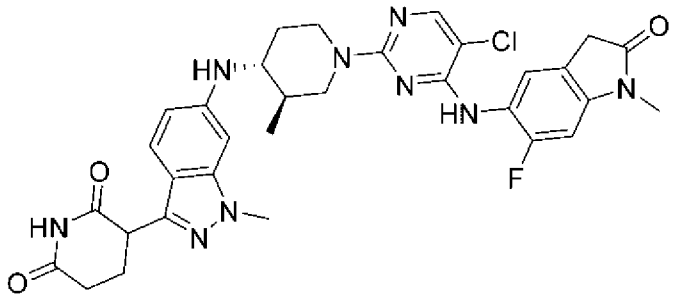
實例S91. 合成(S)-3-(6-((1-(5-氯-4-((1-乙基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(91)



【0517】 **步驟1：合成(S)-3-(6-((1-(5-氯-4-((1-乙基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ管柱，使用製備型HPLC (100% MECN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S89**之產物。標題化合物以第二溶離峰形式分離，Rt=18.20 min。LCMS $C_{32}H_{34}ClN_9O_3$理想值627.3, 實驗值628.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.55 - 6.49

(m, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.76 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 4.18 (dd, J=5.2, 8.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.71 - 3.59 (m, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.11 (br t, J=11.2 Hz, 2H), 2.62 - 2.58 (m, 2H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.00 (br d, J=8.6 Hz, 2H), 1.37 - 1.27 (m, 2H), 1.13 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

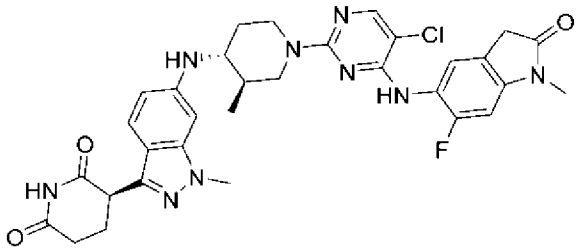
實例S92. 合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((6-氟-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(92)



【0518】 **步驟1：合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((6-氟-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 使用5-胺基-6-氟-1-甲基吲哚啉-2-酮及3-(1-甲基-6-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮作為起始物質，根據**通用程序1及6**合成標題化合物。LCMS $C_{32}H_{33}ClFN_9O_3$理想值645.2, 實驗值646.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ ppm 10.81 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 2H), 7.02 (d, J=10.64 Hz, 1H), 6.49 (dd, J=8.80, 1.59 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.67 (d, J=9.05 Hz, 1H), 4.33 (br s, 2H), 4.16 (dd, J=8.74, 5.32 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.23 (br d, J=5.38 Hz, H), 3.10 (s, 3 H), 2.91 (br t, J=11.74 Hz, 1H), 2.54 - 2.64 (m, 3H), 2.19 - 2.30 (m, 1H), 2.09 - 2.19 (m, 1H), 1.99 (br d, J=10.15 Hz, 1H), 1.45 - 1.56 (m, 1H), 1.10 (br d,

J=13.33 Hz, 1H), 0.90 (br d, J=6.48 Hz, 3H)。

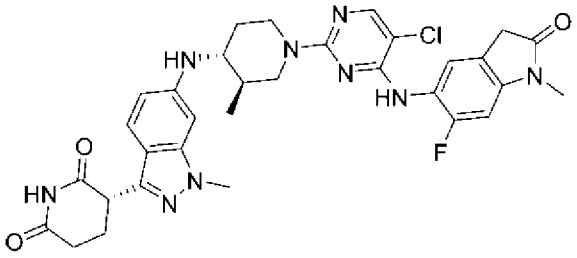
實例S93. 合成(R)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((6-氟-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(93)



【0519】 **步驟1：合成(R)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((6-氟-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ管柱，使用製備型HPLC (100% MECN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S92**之產物。標題化合物以第一溶離峰形式分離，Rt=8.86 min。LCMS $C_{32}H_{33}ClFN_9O_3$理想值645.2, 實驗值646.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ ppm 10.80 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.02 (d, J=10.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, J=1.5, 8.8 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.66 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.25 (m, 2H), 4.16 (dd, J=5.1, 8.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.23 (dq, J=3.9, 9.7 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.99 (br d, J=10.0 Hz, 1H), 1.58 - 1.43 (m, 1H), 1.17 - 1.04 (m, 1H), 0.90 (br d, J=6.3 Hz, 3H)。

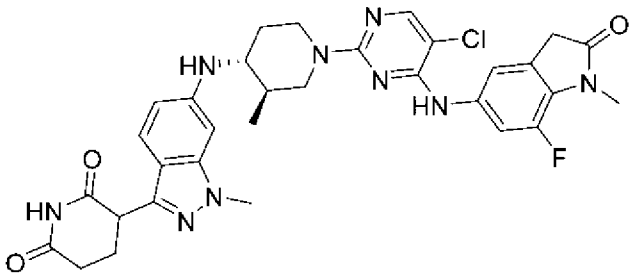
實例S94. 合成(S)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((6-氟-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌

啶-2,6-二酮(94)



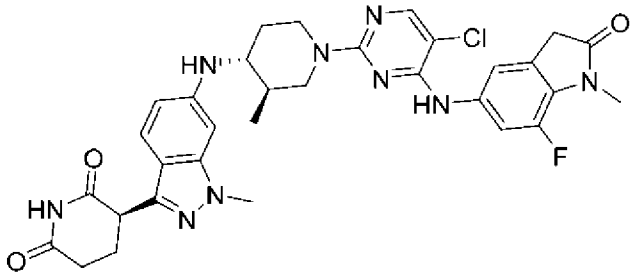
【0520】 **步驟1：合成(s)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((6-氟-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ管柱，使用製備型HPLC (100% MECN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S92**之產物。標題化合物以第二溶離峰形式分離，Rt=12.57 min。LCMS $C_{32}H_{33}ClFN_9O_3$理想值645.2, 實驗值646.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ ppm10.80 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.02 (d, J=10.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, J=1.7, 8.8 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.66 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.45 - 4.23 (m, 2H), 4.16 (dd, J=5.2, 8.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.61 - 2.57 (m, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.99 (br d, J=9.9 Hz, 1H), 1.55 - 1.47 (m, 1H), 1.17 - 1.04 (m, 1H), 0.90 (br d, J=6.3 Hz, 3H)。

實例S95. 合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((7-氟-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(95)



【0521】 **步驟1：合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((7-氟-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 使用5-胺基-7-氟-1-甲基吲哚啉-2-酮及3-(1-甲基-6-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮作為起始物質，根據**通用程序1及6**合成標題化合物。LCMS $C_{32}H_{33}ClFN_9O_3$理想值645.2, 實驗值646.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ ppm 10.81 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.61 (br d, J=13.57 Hz, 1H), 7.43 (s, 1 H), 7.31 (d, J=8.80 Hz, 1H), 6.41 - 6.61 (m, 2H), 5.70 (d, J=8.93 Hz, 1H), 4.40 - 4.59 (m, 2H), 4.17 (dd, J=8.68, 5.26 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.26 (d, J=2.45 Hz, H), 3.01 - 3.11 (m, 1H), 2.69 - 2.78 (m, 1H), 2.56 - 2.64 (m, 2H), 2.19 - 2.30 (m, 1H), 2.04 - 2.18 (m, 2H), 1.53 - 1.67 (m, 1H), 1.11 - 1.26 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.48 Hz, 3H)。

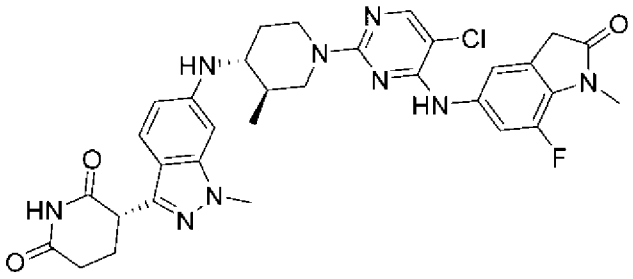
實例S96. 合成(R)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((7-氟-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(96)



【0522】 **步驟1：合成(R)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((7-氟-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ管柱，使用製備型HPLC (100% MECN (無添加劑)等度

溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S95**之產物。標題化合物以第一溶離峰形式分離，Rt=10.48 min。LCMS $C_{32}H_{33}ClFN_9O_3$理想值645.2, 實驗值646.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ ppm 10.81 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.62 (br d, J=13.1 Hz, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.31 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 6.51 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.70 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 4.58 - 4.41 (m, 2H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 3.82 (br s, 3H), 3.62 (br s, 2H), 3.27 (br s, 3H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.33 - 2.04 (m, 3H), 1.69 - 1.55 (m, 1H), 1.31 - 1.13 (m, 1H), 0.99 (br d, J=5.6 Hz, 3H)

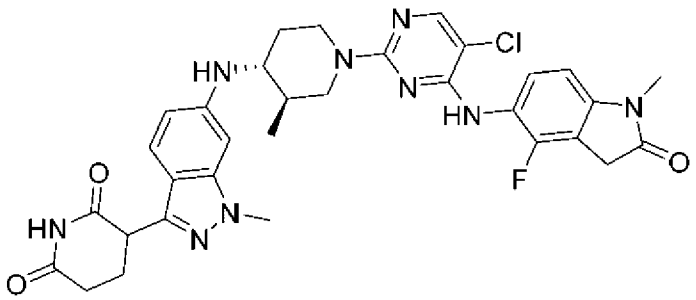
實例S97. 合成(S)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((7-氟-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(97)



【0523】 **步驟1：合成(S)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((7-氟-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ管柱，使用製備型HPLC (100% MECN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S95**之產物。標題化合物以第二溶離峰形式分離，Rt=15.07 min。LCMS $C_{32}H_{33}ClFN_9O_3$理想值645.2, 實驗值646.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ ppm10.81 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.62 (br d, J=14.2 Hz, 1H), 7.44 (br s, 1H),

7.32 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 6.52 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.70 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 4.49 (br t, J=13.4 Hz, 2H), 4.18 (dd, J=5.3, 8.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.27 (br s, 3H), 3.07 (t, J=12.2 Hz, 1H), 2.82 - 2.69 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.31 - 2.08 (m, 3H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.29 - 1.13 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.3 Hz, 3H)。

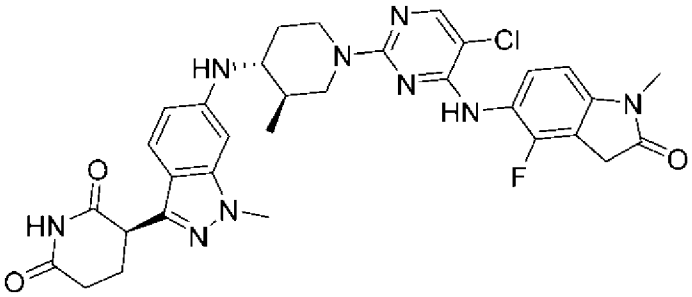
實例S98. 合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((4-氟-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(98)



【0524】 **步驟1：合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((4-氟-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 使用5-胺基-4-氟-1-甲基吲哚啉-2-酮及3-(1-甲基-6-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮作為起始物質，根據**通用程序1及6**合成標題化合物。LCMS $C_{32}H_{33}ClFN_9O_3$理想值645.2, 實驗值646.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.81 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.35 (t, J=7.95 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 6.84 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 6.49 (dd, J=8.86, 1.53 Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 5.67 (d, J=8.93 Hz, 1 H), 4.21 - 4.48 (m, 2 H), 4.12 - 4.21 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.53 - 3.70 (m, 2 H), 3.23 (qd, J=9.78, 3.79 Hz, 1 H), 3.13 (s, 3 H), 2.86 - 2.98 (m, 1 H), 2.52 - 2.63 (m, 3 H), 2.19 - 2.31 (m, 1 H), 2.08 - 2.19 (m, 1 H), 1.93 - 2.05 (m, 1 H), 1.43 - 1.60 (m,

1 H), 0.99 - 1.17 (m, 1 H), 0.79 - 0.96 (m, 3 H)。

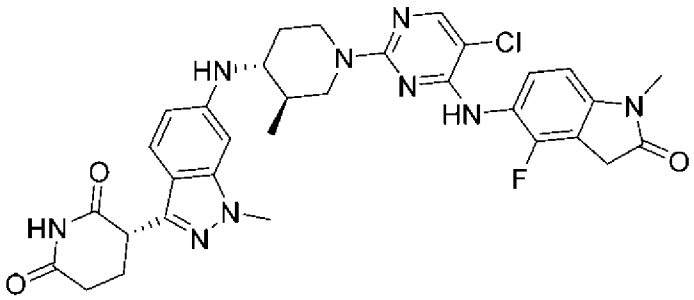
實例S99. 合成(R)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((4-氟-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(99)



【0525】 **步驟1：合成(R)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((4-氟-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ管柱，使用製備型HPLC (100% MECN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S98**之產物。標題化合物以第一溶離峰形式分離，Rt=8.56 min。LCMS $C_{32}H_{33}ClFN_9O_3$理想值645.2, 實驗值646.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.80 (br s, 1H), 9.99 - 9.96 (m, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 2H), 6.84 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 6.49 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 5.66 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.22 (m, 2H), 4.16 (br dd, J=4.9, 8.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 - 3.51 (m, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.99 (br d, J=10.1 Hz, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 1H), 1.15 - 1.04 (m, 1H), 0.89 (br s, 3H)。

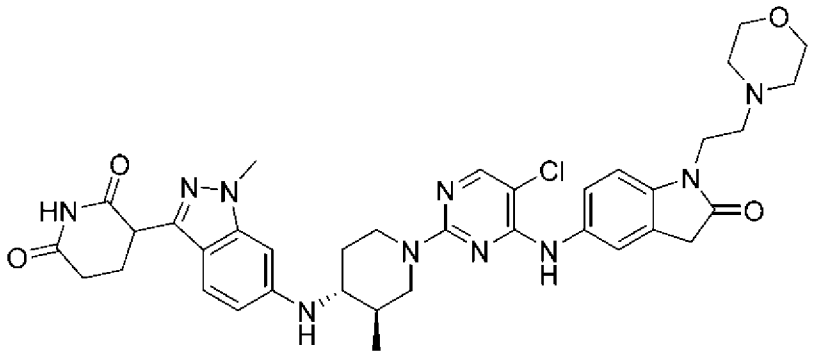
實例S100. 合成(S)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((4-氟-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)

哌啶-2,6-二酮(100)



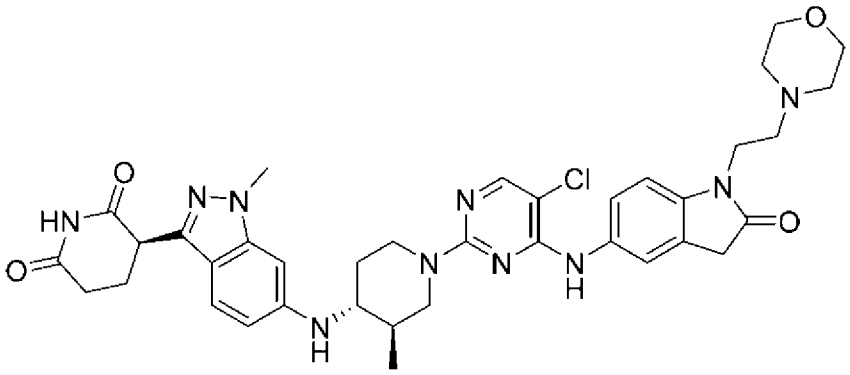
【0526】 **步驟1：合成(S)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((4-氟-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ管柱，使用製備型HPLC (100% MECN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S98**之產物。標題化合物以第二溶離峰形式分離，Rt=12.25 min。LCMS $C_{32}H_{33}ClFN_9O_3$理想值645.2, 實驗值646.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.80 (s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.46 - 7.20 (m, 2H), 6.84 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.49 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 5.66 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 4.42 - 4.21 (m, 2H), 4.16 (br dd, J=5.0, 8.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 - 3.52 (m, 2H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.59 (br d, J=4.5 Hz, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.99 (br d, J=10.8 Hz, 1H), 1.57 - 1.42 (m, 1H), 1.18 - 1.02 (m, 1H), 0.89 (br s, 3H)。

實例S101. 合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(2-味啉基乙基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(101)



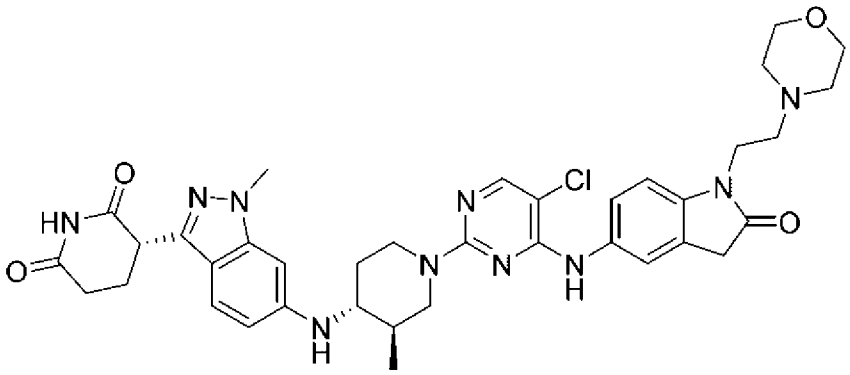
【0527】 **步驟1：合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(2-味啉基乙基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 使用5-胺基-1-(2-味啉基乙基)吲哚啉-2-酮及3-(1-甲基-6-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮作為起始物質，根據**通用程序1及6**合成標題化合物。LCMS $C_{37}H_{43}ClN_{10}O_4$理想值726.3, 實驗值727.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.84 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64-7.53 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.80 Hz, 1H), 7.13-7.00 (m, 1H), 6.50 (d, J=8.80 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.70 (d, J=8.40 Hz, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 4.19-4.16 (m, 1H), 4.08-3.90 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.65-3.45 (m, 6H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.19-3.11 (s, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 1H), 0.98 (d, J=6.0 Hz, 3H)。

實例S102. 合成(R)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(2-味啉基乙基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(102)



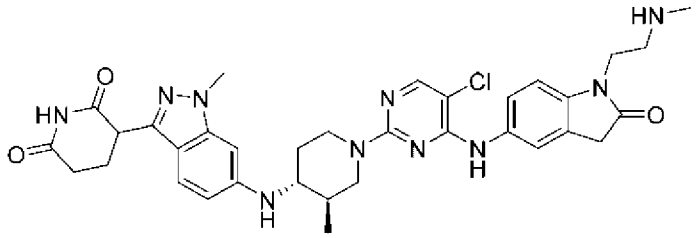
【0528】 **步驟1：合成(R)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(2-味啉基乙基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ管柱，使用製備型HPLC (100% MECN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S101**之產物。標題化合物以第一溶離峰形式分離。LCMS $C_{37}H_{43}ClN_{10}O_4$理想值726.3, 實驗值727.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.80 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.50 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.50 (dd, J=1.5, 8.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.68 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 2H), 4.17 (dd, J=5.2, 8.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (br t, J=6.5 Hz, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 5H), 3.02 (br t, J=12.3 Hz, 1H), 2.73 - 2.57 (m, 4H), 2.42 (br s, 3H), 2.30 - 2.01 (m, 4H), 1.64 - 1.51 (m, 1H), 1.23 - 1.11 (m, 1H), 0.96 (br d, J=6.4 Hz, 3H)。

實例S103. 合成(S)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(2-味啉基乙基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(103)



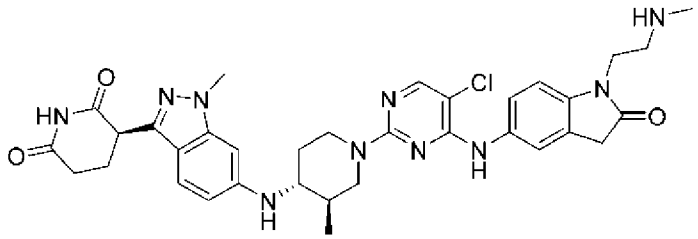
【0529】 **步驟1：合成(S)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(2-味啉基乙基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ管柱，使用製備型HPLC (100% MECN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S101**之產物。標題化合物以第二溶離峰形式分離。LCMS $C_{37}H_{43}ClN_{10}O_4$理想值726.3, 實驗值727.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.80 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.99 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.50 (dd, J=1.5, 8.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.68 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.46 (br s, 2H), 4.17 (dd, J=5.2, 8.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (br t, J=6.2 Hz, 2H), 3.52 (br d, J=16.2 Hz, 6H), 3.02 (br t, J=12.6 Hz, 1H), 2.74 - 2.56 (m, 4H), 2.42 (br s, 3H), 2.31 - 2.03 (m, 3H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.22 - 1.12 (m, 1H), 0.97 (br d, J=6.3 Hz, 3H)。

實例S104. 合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(2-(甲基胺基)乙基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(104)



【0530】 **步驟1：合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(2-(甲基胺基)乙基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 使用(2-(5-胺基-2-側氧基吲哚啉-1-基)乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯及3-(1-甲基-6-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮作為起始物質，根據**通用程序1、6及5**合成標題化合物。LCMS $C_{34}H_{39}ClN_{10}O_3$ 理想值670.3, 實驗值672.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.84 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.40, 1.60 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.40 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.40 Hz, 1H), 6.50 (dd, J=8.80, 1.60 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.69-5.58 (m, 1H), 4.55-4.47 (m, 2H), 4.19-4.16 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.05-2.96 (s, 1H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.25-1.18 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

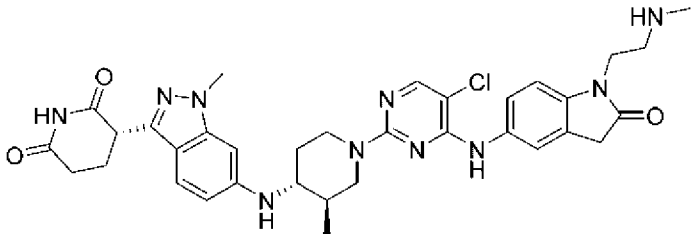
【0531】 **實例S105. 合成(R)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(2-(甲基胺基)乙基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(105)**



【0532】 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ

管柱，使用製備型HPLC (100% MECN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S104**之產物。標題化合物以第一溶離峰形式分離，Rt=18.13 min。LCMS $C_{34}H_{39}ClN_{10}O_3$理想值670.3, 實驗值672.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.80 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (dd, J=1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.50 (dd, J=1.7, 8.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.68 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 2H), 4.17 (dd, J=5.1, 8.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.73 - 2.57 (m, 7H), 2.32 - 2.20 (m, 5H), 2.19 - 2.02 (m, 3H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.20 - 1.11 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

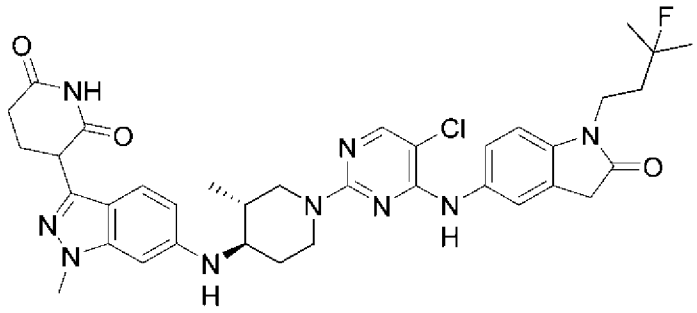
實例S106. 合成(S)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(2-(甲基胺基)乙基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(106)



【0533】 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ管柱，使用製備型HPLC (100% MECN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S104**之產物。標題化合物以第二溶離峰形式分離，Rt=40.27 min。LCMS $C_{34}H_{39}ClN_{10}O_3$理想值670.3, 實驗值672.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.80 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (dd, J=1.7, 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, J=1.5, 8.8 Hz, 1H), 6.44 (s,

1H), 5.68 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 2H), 4.17 (dd, J=5.1, 8.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.02 (br t, J=11.7 Hz, 1H), 2.74 - 2.58 (m, 7H), 2.31 - 2.20 (m, 4H), 2.19 - 2.03 (m, 2H), 1.58 (br dd, J=4.5, 5.8 Hz, 1H), 1.22 - 1.12 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

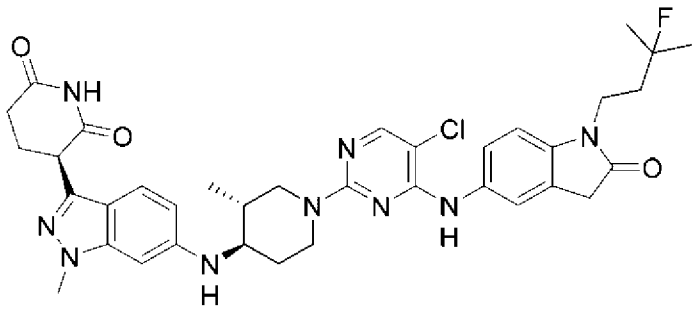
實例S107. 合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(3-氟-3-甲基丁基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(107)



【0534】 **步驟1：合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(3-氟-3-甲基丁基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 使用5-胺基-1-(3-氟-3-甲基丁基)吲哚啉-2-酮及3-(1-甲基-6-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮作為起始物質，根據**通用程序1及6**合成標題化合物。LCMS $C_{36}H_{41}ClFN_9O_3$理想值701.3, 實驗值702.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.82 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.40 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.80 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.40 Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.80 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.27-4.25 (m, 2H), 4.19-4.16 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.26-2.23 (m, 1H), 2.16-2.09 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.65-1.63 (m, 1H), 1.36 (d, J=21.60 Hz, 6H),

1.24-1.22 (m, 1H), 0.96 (d, J=6.40 Hz, 3H)。

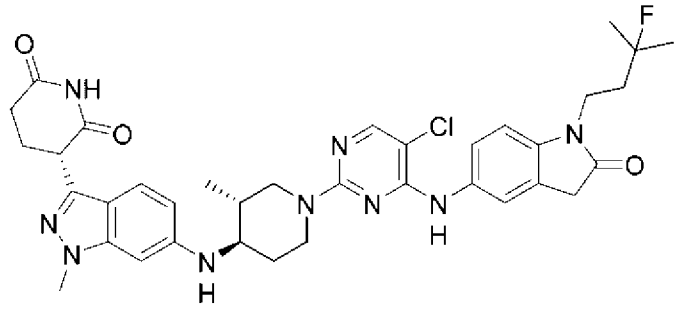
實例S108. 合成(R)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(3-氟-3-甲基丁基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(108)



【0535】 **步驟1：合成(R)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(3-氟-3-甲基丁基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ管柱，使用製備型HPLC (100% MECN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S107**之產物。標題化合物以第一溶離峰形式分離，Rt=7.46 min。LCMS $C_{36}H_{41}ClFN_9O_3$理想值701.3，實驗值702.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.80 (s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (dd, J=1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.50 (dd, J=1.4, 8.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.68 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 4.52 - 4.39 (m, 2H), 4.17 (dd, J=5.1, 8.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.02 (br t, J=12.2 Hz, 1H), 2.73 - 2.56 (m, 4H), 2.31 - 2.04 (m, 4H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.26 - 1.10 (m, 2H), 0.96 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

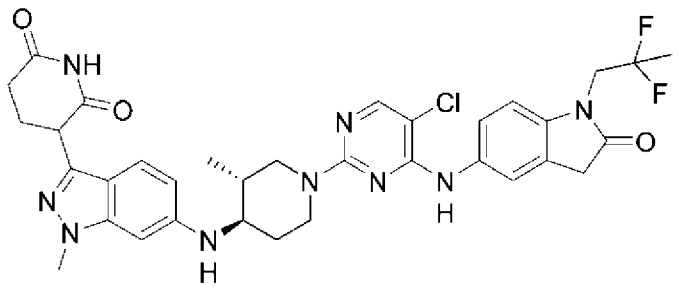
實例S109. 合成(S)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(3-氟-3-甲基丁基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲

唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(109)



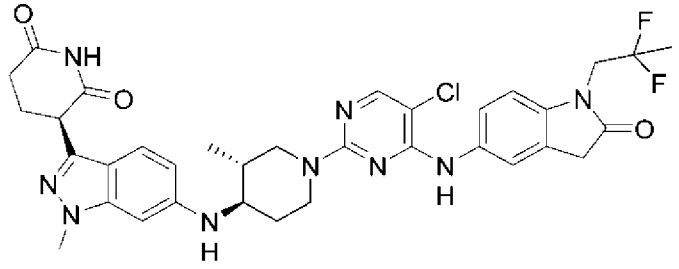
【0536】 **步驟1：合成(S)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(3-氟-3-甲基丁基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ管柱，使用製備型HPLC (100% MECN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S107**之產物。標題化合物以第二溶離峰形式分離，Rt=10.56 min。LCMS $C_{36}H_{41}ClFN_9O_3$理想值701.3, 實驗值702.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.80 (s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (dd, J=1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=1.4, 8.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.68 (br d, J=9.1 Hz, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 2H), 4.17 (dd, J=5.2, 8.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.02 (br t, J=12.3 Hz, 1H), 2.72 - 2.58 (m, 4H), 2.30 - 2.03 (m, 4H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.28 - 1.12 (m, 2H), 0.96 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

實例S110. 合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(2,2-二氟丙基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(110)



【0537】 使用5-胺基-1-(2,2-二氟丙基)吲哚啉-2-酮及3-(1-甲基-6-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮作為起始物質，根據**通用程序1及6**合成標題化合物。LCMS $C_{34}H_{36}ClF_2N_9O_3$理想值691.3, 實驗值692.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.98 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (dd, J=2.00 Hz及8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.80 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.80 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=1.60 Hz及8.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.70 (d, J=8.80 Hz, 1H), 4.54-4.46 (m, 2H), 4.19-4.10 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.02 (t, J=12.80 Hz, 1H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.67 (t, J=19.2 Hz, 3H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.18-1.13 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.80 Hz, 4H)。

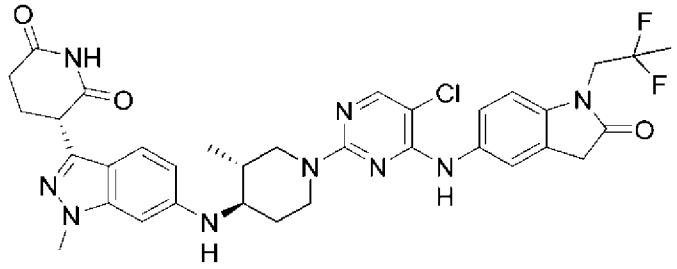
實例S111. 合成(R)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(2,2-二氟丙基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(111)



【0538】 **步驟1：合成(R)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(2,2-二氟丙基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 接著在22℃下，用Regis Whelk-O1

SS，21×250 mm，5μ管柱，使用製備型HPLC (100% MECN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S110**之產物。標題化合物以第一溶離峰形式分離，Rt=6.18 min。LCMS $C_{34}H_{36}ClF_2N_9O_3$理想值691.3, 實驗值692.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.80 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (dd, J=1.9, 8.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.50 (dd, J=1.6, 8.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.68 (br d, J=9.1 Hz, 1H), 4.54 - 4.39 (m, 2H), 4.26 - 4.06 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.02 (br t, J=11.8 Hz, 1H), 2.74 - 2.56 (m, 4H), 2.38 - 2.34 (m, 1H), 2.30 - 2.03 (m, 4H), 1.66 (t, J=19.1 Hz, 3H), 1.60 - 1.53 (m, 1H), 1.22 - 1.13 (m, 1H), 0.96 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

實例S112. 合成(S)-3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(2,2-二氟丙基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(112)

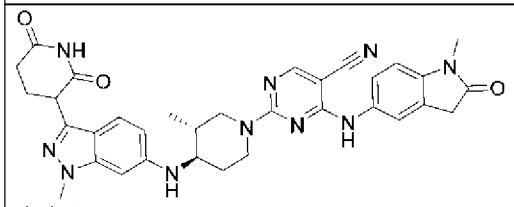
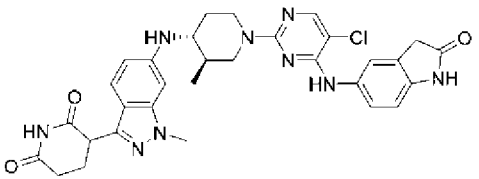
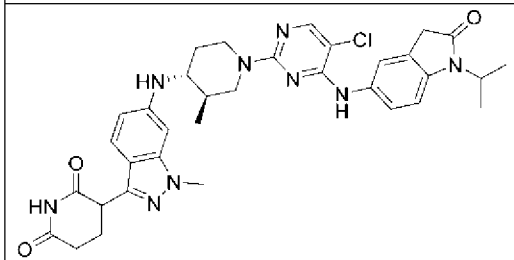


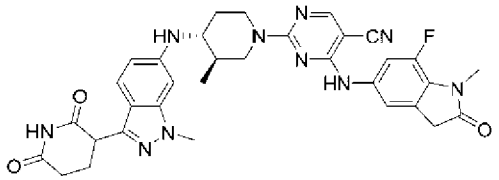
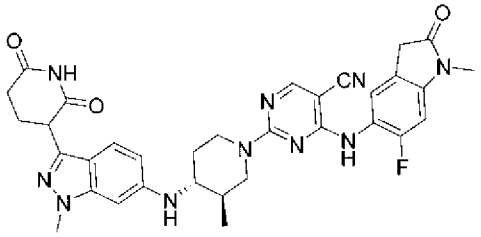
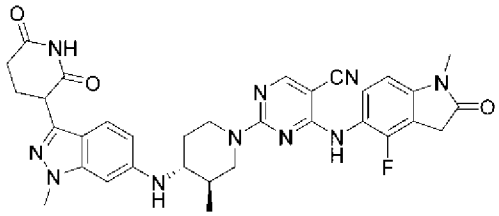
【0539】接著在22℃下，用Regis Whelk-O1 SS，21×250 mm，5μ管柱，使用製備型HPLC (100% MECN (無添加劑)等度溶離中之1 mL/min之流動速率)分離**實例S110**之產物。標題化合物以第二溶離峰形式分離，Rt=8.48 min。LCMS $C_{34}H_{36}ClF_2N_9O_3$理想值691.3, 實驗值692.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.80 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.7 Hz, 1H),

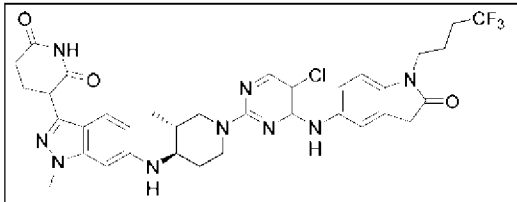
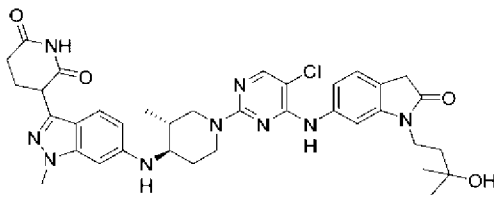
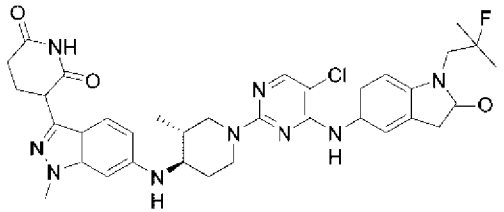
7.02 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.53 - 6.48 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.68 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 2H), 4.20 - 4.08 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.73 - 2.58 (m, 6H), 2.38 - 2.34 (m, 1H), 2.31 - 2.03 (m, 3H), 1.66 (t, J=19.1 Hz, 3H), 1.60 - 1.53 (m, 1H), 1.23 - 1.12 (m, 1H), 0.96 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

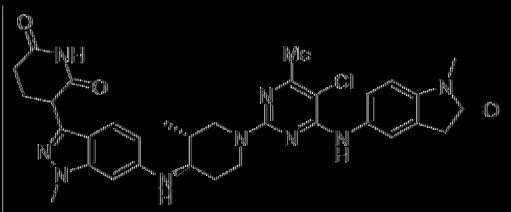
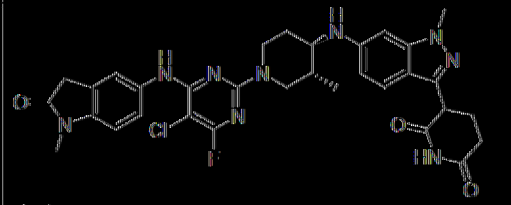
【0540】 以下表3中之實例係根據表中概述之通用程序，以在此文獻內發現之其各別市售起始物質及中間物為起點來製備。

表3.

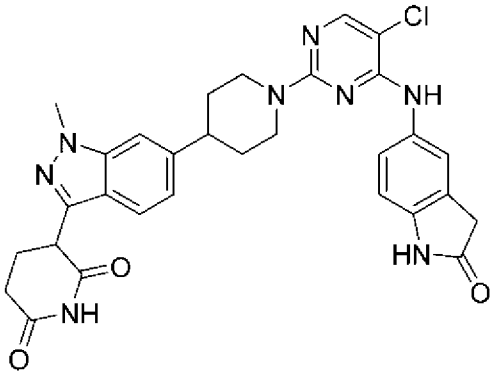
化合物	通用程序編號	MS資料	NMR資料
 **實例S113** 2-((3R,4R)-4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-甲基哌啶-1-基)-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-5-甲腈(113)	**1, 6**	理想值618.3, 實驗值619.4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.85 - 0.97 (m, 3 H) 1.04 - 1.26 (m, 1 H) 1.52 (br s, 1 H) 2.00 - 2.25 (m, 3 H) 2.46 - 2.58 (m, 2 H) 2.72 (br d, J=11.98 Hz, 1 H) 2.92 - 3.16 (m, 4 H) 3.27 (br s, 2 H) 3.38 - 3.54 (m, 5 H) 3.73 - 3.81 (m, 7 H) 3.92 (br s, 1 H) 4.11 (dd, J=8.80, 5.14 Hz, 2 H) 4.36 (br s, 1 H) 4.58 (br s, 1 H) 6.37 - 6.48 (m, 2 H) 6.86 (br s, 1 H) 7.25 (d, J=8.68 Hz, 1 H) 7.36 (br s, 1 H) 7.46 (br s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.23 (br s, 1 H) 10.75 (s, 1 H)
 **實例S114** 3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(114)	**1, 6**	理想值613.2, 實驗值614.2 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 10.82 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (br d, J=8.07 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.80 Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.31 Hz, 1H), 6.52 (br d, J=8.93 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.34 (br d, J=8.44 Hz, 2H), 4.17 (dd, J=8.80, 5.26 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.27 - 3.35 (m, 1H), 3.09 (br t, J=11.98 Hz, 1H), 2.71 - 2.82 (m, 1H), 2.56 - 2.65 (m, 2H), 2.20 - 2.31 (m, 1H), 2.05 - 2.19 (m, 2H), 1.61 (br s, 1H), 1.20 (br d, J=10.27 Hz, 1H), 0.96 (d, J=6.60 Hz, 3H)。未觀測到3個可交換質子。
 **實例S115** 3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-異丙基-2-側氧基吲哚	**1, 6**	理想值655.3, 實驗值656.4 $[M+H]^+$。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 10.81 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.48 (dd, J=8.62, 2.02 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=8.68 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=8.56 Hz, 1 H), 6.50 (dd, J=8.86, 1.53 Hz, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 5.69 (d, J=9.05 Hz, 1 H), 4.39 - 4.59 (m, 3 H), 4.17 (dd, J=8.68, 5.14 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.50 (s, 2 H), 3.21 - 3.30 (m, 1 H), 3.02 (br t, J=11.74 Hz, 1 H), 2.64 - 2.73 (m, 1 H), 2.56 - 2.63 (m, 2 H), 2.05 -

啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(115)			2.30 (m, 3 H), 1.50 - 1.64 (m, 1 H), 1.38 (d, J=6.97 Hz, 6 H), 1.09 - 1.26 (m, 1 H), 0.97 (d, J=6.48 Hz, 3 H)
 **實例S116** 2-((3R,4R)-4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-甲基哌啶-1-基)-4-((7-氟-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-5-甲腈(116)	**1, 6**	理想值636.3, 實驗值637.4 $[M+H]^+$。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.92 - 1.06 (m, 3 H) 1.26 (d, J=6.11 Hz, 6 H) 1.98 - 2.37 (m, 6 H) 2.57 - 2.73 (m, 1 H) 3.09 - 3.21 (m, 2 H) 3.23 - 3.34 (m, 5 H) 3.77 - 3.88 (m, 5 H) 4.15 - 4.23 (m, 1 H) 4.36 - 4.54 (m, 1 H) 4.54 - 4.73 (m, 1 H) 6.42 - 6.59 (m, 2 H) 6.92 - 7.25 (m, 1 H) 7.28 - 7.40 (m, 1 H) 7.28 - 7.29 (m, 1 H) 8.43 - 8.48 (m, 1 H) 10.80 - 10.86 (m, 1 H)
 **實例S117** 2-((3R,4R)-4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-甲基哌啶-1-基)-4-((6-氟-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-5-甲腈(117)	**1, 6**	理想值636.3, 實驗值637.2 $[M+H]^+$。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.83 - 1.01 (m, 3 H) 1.47 - 1.60 (m, 1 H) 1.98 - 2.36 (m, 6 H) 2.61 - 2.74 (m, 1 H) 3.04 - 3.18 (m, 3 H) 3.46 - 3.58 (m, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 4.10 - 4.31 (m, 2 H) 4.13 - 4.31 (m, 2 H) 4.53 - 4.69 (m, 1 H) 5.64 - 5.73 (m, 1 H) 6.39 - 6.47 (m, 1 H) 6.47 - 6.57 (m, 1H) 6.96 - 7.10 (m, 1 H) 7.18 - 7.34 (m, 2 H) 8.31 - 8.46 (m, 1 H) 9.14 - 9.29 (m, 1 H) 10.71 - 10.90 (m, 1 H)。
 **實例S118** 2-((3R,4R)-4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-甲基哌啶-1-基)-4-((4-氟-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-5-甲腈(118)	**1, 6**	理想值636.3, 實驗值637.2 $[M+H]^+$。	^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10.7-10.8 (m, 1H), 9.1-9.3 (m, 1H), 8.3-8.4 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H), 6.7-6.9 (m, 1H), 6.4-6.5 (m, 1H), 6.3-6.4 (m, 1H), 5.6-5.7 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 1H), 4.1-4.2 (m, 3H), 3.73 (s, 4H), 3.4-3.7 (m, 3H), 3.0-3.1 (m, 5H), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 5H), 2.2-2.3 (m, 1H), 1.9-2.2 (m, 4H), 1.4-1.5 (m, 1H), 1.0-1.2 (m, 1H), 0.7-0.9 (m, 3H)

 **實例S119** 3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((2-側氧基-1-(4,4,4-三氟丁基)吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(119)	**1, 6**	理想值723.3, 實驗值724.3 $[M+H]^+$。	^{1}H NMR (**400 MHz, DMSO-d$_6$):** δ 10.83 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.80 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.40 Hz, 1H), 6.52-6.50 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.70 (d, J=9.20 Hz, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 4.18 (dd, J=1.2 Hz及8.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75-3.72 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.51-2.50 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.25-1.10 (m, 1H), 1.21 (d, J=14.4 Hz, 3H)
 **實例S120** 3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(3-羥基-3-甲基丁基)-2-側氧基吲哚啉-6-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(120)	**1, 6**	理想值699.3, 實驗值724.3 $[M+H]^+$。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 10.82 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.51 (dd, J=1.60 Hz及8.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.51-4.47 (m, 2H), 4.17 (dd, J=5.2 Hz及8.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.06 (t, J=11.60 Hz, 1H), 2.72-2.70 (m, 1H), 2.69-2.67 (m, 2H), 2.29-2.23 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 3H), 1.19-1.17 (m, 1H), 1.17 (s, 6H), 0.96 (d, J=6.40 Hz, 3H)
 **實例S121** 3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-(2-氟-2-甲基丙基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(121)	**1, 6**	理想值687.3, 實驗值688.2 $[M+H]^+$。	^{1}H NMR (**400 MHz, DMSO-d$_6$):** δ 10.83 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.52-6.50 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.70 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.52-4.46 (m, 2H), 4.19-4.16 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.63-2.60 (m, 3H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.35 (d, J=21.2 Hz, 6H), 1.20-1.10 (m, 1H), 0.96 (d, J=6.4 Hz, 3H)

 實例S122 3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-甲基-6-((1-甲基-2-側氧基吡啶-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(122)	1, 6	理想值641.3, 實驗值641.8 [M+H]+。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.81 (s, 1 H), 8.44 - 8.65 (m, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.51 (dd, *J*= 8.44, 1.96 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J*= 8.80 Hz, 1 H), 6.92 (d, *J*= 8.44 Hz, 1 H), 6.51 (dd, *J*= 8.80, 1.71 Hz, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 5.69 (br d, *J*= 8.93 Hz, 1 H), 4.38 - 4.58 (m, 2 H), 4.17 (dd, *J*= 8.14, 5.20 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.53 (s, 3 H), 3.27 - 3.30 (m, 1 H), 3.10 (s, 3 H), 2.94 - 3.05 (m, 1 H), 2.55 - 2.64 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.20 - 2.28 (m, 1 H), 2.10 - 2.19 (m, 1 H), 2.01 - 2.10 (m, 1 H), 1.51 - 1.67 (m, 1 H), 1.09 - 1.21 (m, 1 H), 0.97 (d, *J*= 6.48 Hz, 3 H)
 實例S123 3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-氟-6-((1-甲基-2-側氧基吡啶-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(123)	1, 6	理想值645.2, 實驗值646.2 [M+H]+	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d$_6$): δ 10.83 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.32 (d, J= 8.80 Hz, 1H), 6.95 (d, J= 8.40 Hz, 1H), 6.53-6.51 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.36 (d, J= 10.80 Hz, 2H), 4.19-4.16 (m, 1H), 3.82 (s, 5H), 3.54 (s, 2H), 3.35-3.20 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.76-2.60 (m, 1H), 2.29-2.24 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.19-1.16 (m, 1H), 0.98 (d, J= 6.40 Hz, 3H),

實例S124. 合成3-[6-[1-[5-氯-4-[(2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基]嘧啶-2-基]-4-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(124)

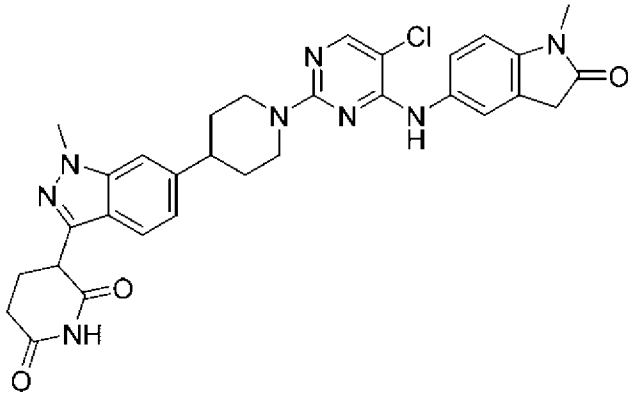


【0541】 **步驟1：合成4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 向配備有攪拌棒之反應小瓶中添加3-[6-苯甲氧基-2-(苯氧基甲基)-3-吡啶基]-6-溴-1-甲基-吲唑(300 mg，0.60 mmol)、4-溴哌啶-1-甲酸三級丁酯(250 mg，0.95 mmol)、六氟磷酸[4,4'-雙(1,1-二甲基乙基)-2,2'-聯吡啶-N1,N1']雙[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-N]苯基-C]銥(III) (6.73 mg，0.0100 mmol)、參(三甲基矽烷基)矽烷(149.08 mg，0.6000 mmol)及氫氧化鋰(28.72 mg，1.2 mmol)。密封且用氮氣吹掃，接著添加1,4-二噁烷(2 mL)。單獨製備預催化劑溶液。向配備有攪拌棒之小瓶中添加氯化鎳(II)乙二醇二甲基醚錯合物(6.59 mg，0.030 mmol)及4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶基(8.05 mg，0.030 mmol)。密封且用氮氣吹掃。添加1,4-二噁烷(2 mL)且攪拌/音波處理10分鐘。向初始反應小瓶中添加0.2 mL預催化劑溶液。接著，用氬氣吹掃且攪拌10分鐘。用封口膜密封且用34 W Blue LED燈在室溫下照射隔夜。LCMS指示反應完成。將混合物濃縮且使用0-40% EA/己烷藉由矽膠層析純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(208 mg，0.336 mmol，56.0%產率)。

【0542】 **步驟2：合成3-[6-[1-[5-氯-4-[(2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基]嘧啶-2-基]-4-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮.** 使用4-[3-(2,6-二

苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯作為起始物質，根據**通用程序4、5及6**合成標題化合物。LCMS $C_{30}H_{29}ClN_8O_3$理想值584.2, 實驗值585.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 2H), 4.32 (dd, J=9.7, 5.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 3H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.86 (d, J=11.9 Hz, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 2H)。

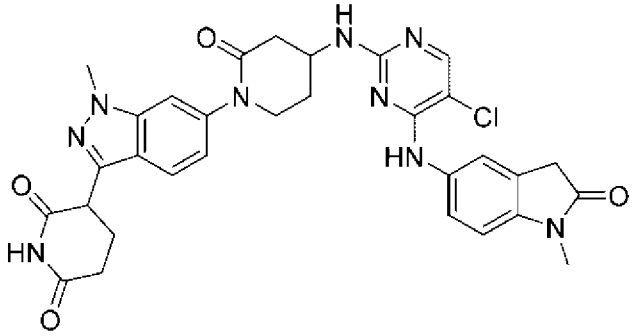
實例S125. 合成3-(6-(1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(125)



【0543】 **步驟1：合成3-(6-(1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 使用4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯作為起始物質，根據**通用程序4、5及6**合成標題化合物。LCMS $C_{30}H_{29}ClN_8O_3$理想值598.2, 實驗值599.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.8-10.9 (m, 1H), 8.6-8.7 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.6-7.6 (m, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.0-7.1 (m, 1H), 6.9-7.0 (m,

1H), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.1-3.1 (m, 3H), 2.9-3.0 (m, 3H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.6-1.7 (m, 2H)。

實例S126. 合成3-(6-(4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)-2-側氧基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(126)

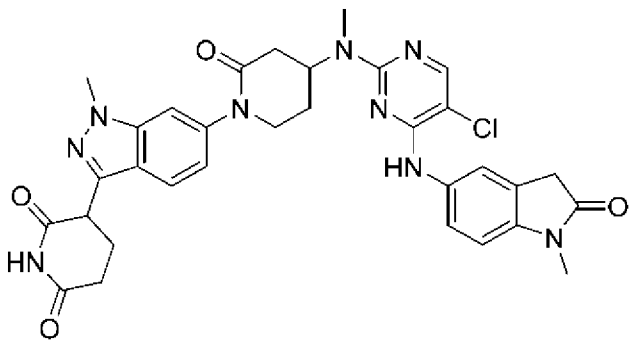


【0544】 **步驟1：合成*N*-[1-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-側氧基-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯.** 將*N*-(2-側氧基-4-哌啶基)胺基甲酸三級丁酯(1.3 g，6.06 mmol)、6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(3.33 g，6.66 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (277 mg，0.30 mmol)、$Me_4tBuXphos$ (291 mg，0.61 mmol)及K_3PO_4 (3.21 g，15.2 mmol)於*t*BuOH (60 mL)中之混合物加熱至100℃保持24小時且接著冷卻至室溫。混合物在矽藻土上過濾且用DCM (15 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液且使用0-10% MeOH/DCM之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘物。濃縮溶離份且使用0-100% MeCN及含10 mM甲酸銨之水之梯度藉由反相層析(C18)進一步純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(2.64 g，69%)。MS (ESI) $[M+H]^+$634.7。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.25 (m, 8H), 7.18 (s, 1H), 6.97 (dd, J=8.7, 1.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.91 (s, 1H),

3.77 - 3.57 (m, 2H), 2.78 - 2.60 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.09 (d, J=6.0 Hz, 1H), 1.93 - 1.75 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)。

【0545】 **步驟2：合成3-(6-(4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)-2-側氧基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 用*N*-[1-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-側氧基-4-哌啶基]胺基甲酸三級丁酯作為起始物質，使用**通用程序4、5及6**實現標題化合物之合成。使用0-100% MeCN及含10 mM甲酸銨之水之梯度藉由反相層析(C18)純化粗殘餘物。在減壓下濃縮溶離份且使用25-35% MeCN及含10 mM甲酸銨之水之梯度藉由製備型HPLC (BEH管柱，C18)進一步純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(8.6 mg，5%)。LCMS $C_{31}H_{30}ClN_9O_4$理想值627.2, 實驗值628.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.38 (dd, J=10.1, 5.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.78 - 2.58 (m, 4H), 2.47 - 2.33 (m, 2H), 2.23 - 2.15 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 1H)。

實例S127. 合成3-(6-(4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-側氧基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(127)



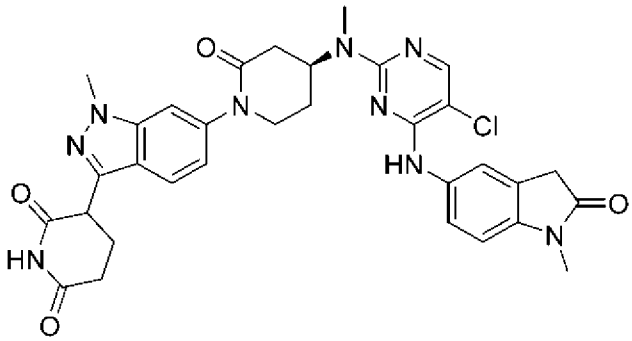
【0546】 **步驟1：合成4-[苯甲基(甲基)胺基]哌啶-2-酮.** 向哌啶-2,4-二酮(1.0 g，8.8 mmol)於DCE (25 mL)中之溶液中相繼添加*N*-甲基-1-苯基-甲胺(1.1 mL，8.8 mmol)及AcOH (0.5 mL，8.8 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2小時。此時，將$NaBH_3CN$ (833 mg，13.3 mmol)添加至反應混合物中且持續攪拌36小時。添加飽和$NaHCO_3$水溶液(100 mL)及DCM (100 mL)且分離各層。有機層用水(100 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，脫水(Na_2SO_4)，過濾且在減壓下濃縮。使用0-100% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈半固體狀之標題化合物(790 mg，41%)。MS (ESI) $[M+H]^+$219.2。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 (br s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 4H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 3.54 (q, J=13.5 Hz, 2H), 3.22 - 3.16 (m, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.68 - 1.54 (m, 1H)。

【0547】 **步驟2：合成4-[苯甲基(甲基)胺基]-1-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-2-酮.** 在室溫下向4-[苯甲基(甲基)胺基]哌啶-2-酮(300 mg，1.24 mmol)、6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(681 mg，1.36 mmol，由Celgene提供之中間物)、$Pd_2(dba)_3$ (226 mg，0.25 mmol)及XantPhos (358 mg，0.62 mmol)於1,4-二噁烷(6.2 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (564 mg，1.73 mmol)。將反應混合物加熱至100 ℃保持18小時且接著冷卻至室溫。混合物用DCM (100 mL)稀釋，經矽藻土墊過濾且在減壓下濃縮濾液。使用0-20% MeOH/DCM之梯度藉由矽膠層析純化殘餘物，呈固體狀之得到標題化合物(300 mg，38%)。MS (ESI) $[M+H]^+$639.3。

【0548】 **步驟3：合成3-[6-[4-[[5-氯-4-[(1-甲基-2-側氧基-吲哚啉-**

5-基)胺基]嘧啶-2-基]-甲基-胺基]-2-側氧基-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮. 用4-[苯甲基(甲基)胺基]-1-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-2-酮作為起始物質，使用**通用程序4及6**實現標題化合物之合成。將最終反應物加熱至100℃保持18小時。接著使用26-36% MeCN及含10 mM甲酸銨之水之梯度藉由製備型HPLC (BEH管柱，C18)純化，得到呈固體狀之標題化合物(13.6 mg，12%)。LCMS $C_{32}H_{32}ClN_9O_4$理想值641.1, 實驗值642.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.38 (dd, J=10.1, 5.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 3.71 - 3.59 (m, 1H), 3.54 (d, J=4.9 Hz, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.76 - 2.60 (m, 4H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H)。

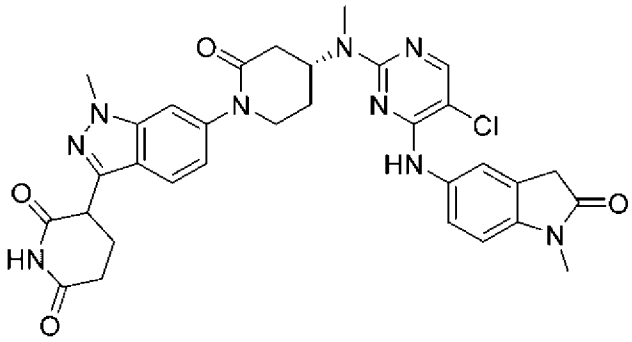
實例S128. 合成3-(6-((S)-4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-側氧基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(128)



【0549】 **步驟1：合成3-(6-((S)-4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-側氧基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 使用對掌性SFC且使用**通用程序4、5及6**中之第一

溶離異構體，用**實例S128**之產物合成標題化合物。Rt 6.63 min，SFC管柱：Lux C4；移動相：55:45 (A:B)，A=液態CO_2，B=含0.5%異丙基胺之甲醇；流動速率：5.0 mL/min；MS (ESI) 642.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.93 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.40 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 4.94 (brs, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.55-3.54 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H)。

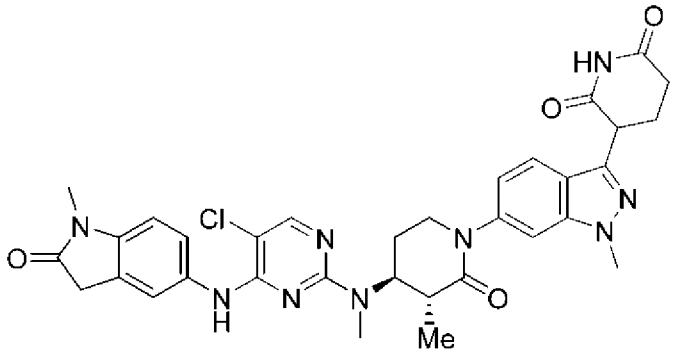
實例S129. 合成3-(6-((R)-4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-側氧基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(129)



【0550】 **步驟1：合成3-(6-((R)-4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-側氧基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 使用對掌性SFC且使用**通用程序4、5及6**中之第二溶離異構體，用**實例S128**之產物合成標題化合物。Rt 7.46 min，SFC管柱：Lux C4；移動相：55:45 (A:B)，A=液態CO_2，B=含0.5%異丙基胺之甲醇；流動速率：5.0 mL/min。MS (ESI) 642.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.92 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.40 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 4.95

(brs, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.55-3.54 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.72-2.64 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 2H), 2.03-1.98 (s, 1H)。

實例S130. 合成3-(6-((3R,4S)-4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-3-甲基-2-側氧基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(130)



【0551】 **步驟1：合成(S)-4-(苯甲基(甲基)胺基)-1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-2-酮(異構體2).** 將經攪拌之4-[苯甲基(甲基)胺基]哌啶-2-酮(3.66 g，16.8 mmol)及3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(7.0 g，14.0 mmol)於1,4-二噁烷(150 mL)中之溶液用氮氣脫氣5分鐘。接著，添加$Pd_2(dba)_3$ (1.28 g，1.40 mmol)、Xantphos (1.619 g，2.80 mmol)及Cs_2CO_3 (6.84 g，20.98 mmol)。將反應混合物加熱至100℃且攪拌16小時。反應混合物用水(200 mL)處理且用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水且在減壓下濃縮。使用10%甲醇/二氯甲烷藉由急驟矽膠管柱層析純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之外消旋物(3.50 g)。藉由對掌性製備型HPLC分離該外消旋物，得到異構體1 (Rt 8.73 min)及呈灰白色固體狀之作為第二異構體之標題化合物(**異構體-2**，1.55 g，2.408 mmol，17%產率)。對掌性HPLC方法：管柱：Chiralpak IJ (250×4.6 mm)，5.0 μm；含

0.2%氨之甲醇/異丙醇；流動速率：3.0 mL/min；Rt 9.87 min。MS (ESI) $[M+H]^+$638.3。

【0552】 **步驟2：合成(3*R*,4*S*)-4-(苯甲基(甲基)胺基)-1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌啶-2-酮.** 在-78℃下，在氮氣下向經攪拌之化合物(S)-4-(苯甲基(甲基)胺基)-1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-2-酮(250 mg，0.392 mmol)於THF (8.0 mL)中之溶液中逐滴添加含1.0 M LHMDS之己烷(0.784 mL，0.784 mmol)且攪拌45分鐘。接著，添加甲基碘(0.049 mL，0.784 mmol)且緩慢升溫至25℃，攪拌1小時。反應混合物用飽和NH_4Cl溶液(30 mL)處理且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水且在減壓下濃縮，得到粗物質。用50-70%乙酸乙酯/石油醚藉由急驟矽膠管柱層析純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(180 mg，0.271 mmol，69%產率)。MS (ESI) $[M+H]^+$652.3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.41-7.24 (m, 12 H), 6.93 (dd, J=1.6 Hz及8.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.78 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.68-3.66 (m, 2H), 3.52 (d, J=13.6 Hz, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.28 (d, J=6.8 Hz, 1H)。

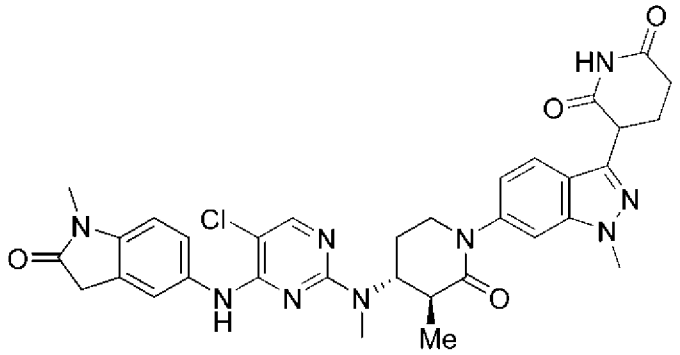
【0553】 **步驟3：合成3-(1-甲基-6-((3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(甲基胺基)-2-側氧基哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 在氮氣下向經攪拌之(3*R*,4*S*)-4-(苯甲基(甲基)胺基)-1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌啶-2-酮(120 mg，0.180 mmol)於乙醇(2.5 mL)及

THF (2.5 mL)中之溶液中添加TFA (0.014 L, 0.180 mmol)及20%氫氧化鈀/碳(60 mg)。將反應混合物在氫化壓力(5 atm)下，在50℃下攪拌16小時。反應混合物經矽藻土墊過濾且矽藻土墊用THF及乙醇之1:1混合物(30 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈固體狀之標題化合物(70 mg，0.172 mmol，96%產率)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) 384.2 $[M+H]^+$。

【0554】 **步驟4：合成3-(6-((3*R*,4*S*)-4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-3-甲基-2-側氧基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 在25℃下向經攪拌之化合物3-(1-甲基-6-((3R,4S)-3-甲基-4-(甲基胺基)-2-側氧基哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(50 mg，0.121 mmol)及5-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基吲哚啉-2-酮(36.2 mg，0.121 mmol)於DMSO (1.0 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.064 mL，0.364 mmol)。將反應混合物加熱至80℃且攪拌5小時。將反應混合物冷卻至室溫且藉由製備型HPLC純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(8 mg，0.012 mmol，10%產率)。LCMS $C_{33}H_{34}ClN_9O_4$理想值655.2, 實驗值656.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.93 (s, 1H), 8.93 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.63-7.48 (m, 3H), 6.99-6.96 (m, 2H), 4.81 (brs, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.21 - 2.18 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

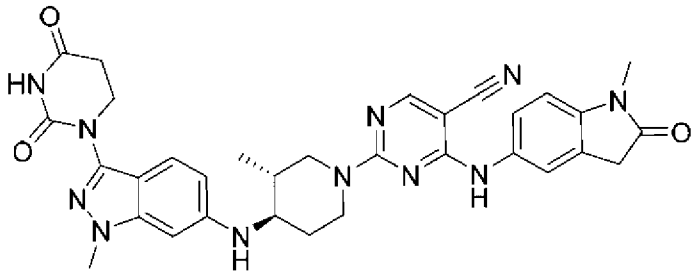
實例S131. 合成3-(6-((3S,4R)-4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-3-甲基-2-側氧基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑

-3-基)哌啶-2,6-二酮(131)



【0555】 **步驟1**：合成**3-(6-((3S,4R)-4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-3-甲基-2-側氧基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 經由關於**實例S131**概述之程序且使用來自**實例S131，步驟1**之第一溶離異構體實現標題化合物之合成。LCMS $C_{33}H_{34}ClN_9O_4$理想值655.2, 實驗值656.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.62 - 10.53 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.97 (dd, J=1.4, 8.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 4.36 (dd, J=5.3, 9.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.16 - 3.12 (m, 3H), 3.01 - 3.00 (m, 3H), 2.71 - 2.66 (m, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.07 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

實例S132. 合成2-((3R,4R)-4-((3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-甲基哌啶-1-基)-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-5-甲腈(132)



【0556】 **步驟1：合成1-(1-甲基-6-硝基-吲唑-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮.** 將3-溴-1-甲基-6-硝基-吲唑(3.00 g，11.7 mmol)、六氫嘧啶-2,4-二酮(1.60 g，14.1 mmol)、磷酸三鉀(6.22 g，29.3 mmol)、四甲基tBuXPhos (281 mg，0.58 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (268 mg，0.29 mmol)於三級丁醇(125 mL)中之混合物用氮氣脫氣3次。在攪拌下將反應混合物加熱至100℃保持24小時且接著冷卻至室溫。再添加$Pd_2(dba)_3$ (268 mg，0.29 mmol)及四甲基tBuXPhos (281 mg，0.58 mmol)。再將反應混合物加熱至100℃保持16小時且接著冷卻至室溫。在減壓下蒸發揮發物。添加水(200 mL)且用布赫納漏斗(Buchner funnel)藉由過濾來收集所得沈澱物。接著固體用水(3×50 mL)洗滌且在真空中脫水。將物質在乙醚(100 mL)中濕磨且藉由過濾來收集，得到呈固體狀之標題化合物(2.64 g，78%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS $C_{12}H_{11}N_5O_4$理想值289.1, 實驗值290.2 [M+H] +; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.67 (s, 1H), 8.70 (dd, J=1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.97 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.77 (t, J=6.7 Hz, 2H)。

【0557】 **步驟2：合成1-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮.** 將1-(1-甲基-6-硝基-吲唑-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(2.64 g，9.13 mmol)及10% Pd/C (0.97 g，0.91 mmol)於甲醇(250 mL)中之混合物在氫氛圍(1 atm)下，在室溫下氫化6.5小時。混合物經矽藻土過濾且用MeOH (5×45 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，將物質在乙醚中濕磨且藉由過濾來收集，得到呈固體狀之標題化合物(1.92 g，81%)。

【0558】 **步驟3：合成1-(6-碘基-1-甲基-吲唑-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮.** 向冷卻至0℃的1-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(2.1 g，

8.1 mmol)於乙酸(21 mL)中之溶液中相繼添加H_2SO_4 (1.11 mL，20.3 mmol)於水(5 mL)中之溶液及亞硝酸鈉(838 mg，12.15 mmol)於水(5 mL)中之溶液。將反應混合物在0℃下攪拌2小時。此時，添加KI (4.0 g，24 mmol)於水(5 mL)中之溶液且將混合物在0℃下攪拌2小時，接著升溫至室溫。向混合物中添加50% $NaHSO_3$水溶液(50 mL)且攪拌18小時。藉由過濾來收集所得沈澱物，用水(3×10 mL)及Et_2O (3×10 mL)洗滌，接著在真空中脫水，得到呈固體狀之標題化合物(1.98 g，66%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS $C_{12}H_{11}IN_4O_2$理想值370.0, 實驗值371.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 8.12 (d, J=0.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.6, 1.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.75 (t, J=6.7 Hz, 2H)。

【0559】 **步驟4：合成1-[1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吲唑-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮.** 將1-(6-碘基-1-甲基-吲唑-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(500 mg，1.35 mmol)、B_2pin_2 (412 mg，1.62 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (30 mg，0.14 mmol)及KOAc (398 mg，4.05 mmol)於DMF (14 mL)中之混合物加熱至80℃保持18小時且接著冷卻至室溫。混合物經矽藻土過濾且用EtOAc (5×15 mL)洗滌。向濾液中添加水(50 mL)且分離各層。有機層用水(5×25 mL)、鹽水(25 mL)洗滌，經Na_2SO_4脫水，過濾且在減壓下濃縮。使用50-100% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(335 mg，67%)。LCMS $C_{18}H_{23}BN_4O_4$理想值372.2, 實驗值371.2 $[M+H]^+$。

【0560】 **步驟5：合成[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-1-甲基-吲唑-6-基]硼酸.** 向1-[1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-

基)吲唑-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(403 mg，1.09 mmol)於THF (5 mL)及水(5 mL)中之溶液中相繼添加$NaIO_4$ (698 mg，3.27 mmol)及1 M HCl水溶液(2.2 mL，2.2 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌18小時。在減壓下蒸發揮發物且藉由過濾來收集所得沈澱物，用水(3×2 mL)及Et_2O (3×1 mL)洗滌，接著在真空中脫水，得到呈固體狀之標題化合物(240 mg，76%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS $C_{12}H_{13}BN_4O_4$理想值288.1，實驗值289.1$[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.76 (t, J=6.6 Hz, 2H)。

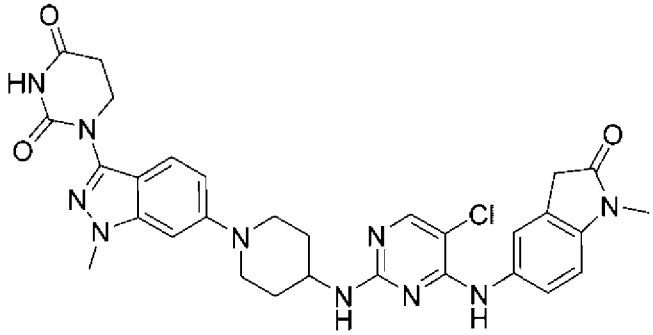
【0561】 **步驟6：合成(3*R*,4*R*)-4-[[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-3-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 將[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-1-甲基-吲唑-6-基]硼酸(200 mg，0.69 mmol)、(3*R*,4*R*)-4-胺基-3-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(228 mg，1.04 mmol)、$Cu(OAc)_2$ (152 mg，0.76 mmol)、Et_3N (190 μL，1.39 mmol)及3Å MS (100 mg)於DCE (12.6 mL)中之混合物在O_2 (1 atm)下加熱至50℃保持18小時。混合物經矽藻土過濾且用MeCN及MeOH之1:1混合物(3×10 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液且使用10-80% MeCN及含10 mM甲酸銨之水之梯度藉由製備型HPLC (BEH管柱，C18)純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(76 mg，24%)。LCMS $C_{23}H_{32}N_6O_4$理想值456.3, 實驗值457.3 $[M+H]^+$。

【0562】 **步驟7：合成2-氯-4-[(1-甲基-2-側氧基-吲哚啉-5-基)胺基]嘧啶-5-甲腈.** 使用2,4-二氯嘧啶-5-甲腈作為起始物質根據**通用程序1**合成標題化合物。

【0563】 **步驟8：合成2-((3R,4R)-4-((3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-**

1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-甲基哌啶-1-基)-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-5-甲腈. 用(3R,4R)-4-[[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-3-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯及2-氯-4-[(1-甲基-2-側氧基-吲哚啉-5-基)胺基]嘧啶-5-甲腈作為起始物質，使用**通用程序4及5**實現標題化合物之合成。使用25-55% MeCN及含10 mM碳酸氫鈉之水之梯度藉由製備型HPLC (BEH管柱，C18)純化粗殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(6.7 mg，7%)。LCMS $C_{32}H_{33}N_{11}O_3$理想值619.3, 實驗值620.7 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J=4.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=8.8, 1.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.75 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.66 (br s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.85 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.18 - 3.03 (m, 3H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.72 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.58 (s, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.97 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

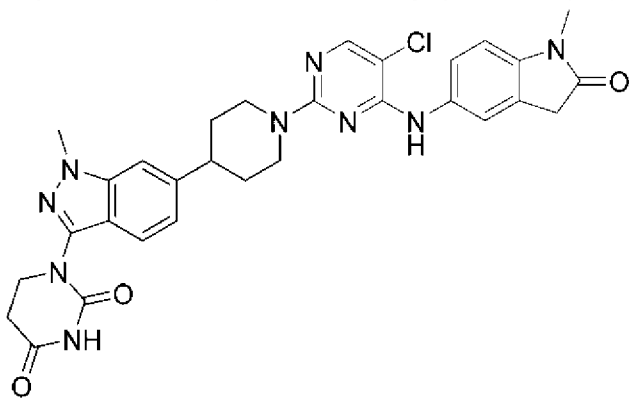
實例S133. 合成1-(6-(4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(133)



【0564】 **步驟1：合成1-(6-(4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-**

2,4(1H,3H)-二酮. 使用*N*-(4-哌啶基)胺基甲酸三級丁酯作為**步驟6**中之反應物，與**實例S133**類似地合成標題化合物。LCMS $C_{32}H_{33}N_{11}O_3$理想值614.2, 實驗值615.3 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (br s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.00 (br s, 1H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.92 - 3.88 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (d, J=12.7 Hz, 2H), 3.69 (br s, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.82 (t, J=11.8 Hz, 2H), 2.73 (t, J=6.7 Hz, 2H), 1.95 (br d, J=10.5 Hz, 2H), 1.59 (br dd, J=21.8, 10.6 Hz, 2H)。

實例S134. 合成1-(6-(1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(134)



【0565】 **步驟1：合成*N*-(6-溴-1-甲基-吲唑-3-基)胺基甲酸三級丁酯.** 向6-溴-1-甲基-吲唑-3-胺(1.0 g，4.42 mmol)於1,4-二噁烷(25 mL)中之溶液中添加Boc_2O (1.16 g，5.31 mmol)且將反應混合物加熱至100℃保持16小時，且接著冷卻至室溫。在減壓下蒸發揮發物且使用0-100% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(1.18 g，82%)。MS (ESI) $[M-t\text{Bu}]^+$271.0。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.7, 1.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

【0566】 **步驟2：合成*N*-(6-溴-1-甲基-吲唑-3-基)-N-(2-氰基乙基)胺基甲酸三級丁酯.** 向*N*-(6-溴-1-甲基-吲唑-3-基)胺基甲酸三級丁酯(1.18 g，3.61 mmol)於MeCN (15 mL)中之溶液中相繼添加KF (429.4 mg，7.39 mmol)、丙烯腈(0.83 mL，12.6 mmol)及Al_2O_3 (1.29 g，12.6 mmol)且將反應混合物加熱至回流保持18小時，且接著冷卻至室溫。混合物在矽藻土上過濾且用MeCN (20 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈油狀之標題化合物(1.0 g，73%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) [M-*t*Bu]$^+$324.6。

【0567】 **步驟3：合成*N*-(3-胺基-3-側氧基-丙基)-*N*-(6-溴-1-甲基-吲唑-3-基)胺基甲酸三級丁酯.** 在0℃下向*N*-(6-溴-1-甲基-吲唑-3-基)-*N*-(2-氰基乙基)胺基甲酸三級丁酯(12 g，31.6 mmol)於MeOH (90 mL)中之溶液中相繼添加30% H_2O_2 (128 mL，1.23 mol)及NH_4OH (118 mL，0.92 mol)，且將反應混合物升溫至室溫且攪拌6小時。添加水(500 mL)及DCM (500 mL)且分離各層。有機層用飽和Na_2SO_3水溶液(200 mL)洗滌，脫水(Na_2SO_4)，過濾且在減壓下濃縮。使用0-100% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，接著使用含0-20% MeOH之DCM進行第二次純化，得到呈固體狀之標題化合物(10.6 g，84%)。MS (ESI) [M+H]$^+$397.1。

【0568】 **步驟4：合成1-(6-溴-1-甲基-吲唑-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮.** 向*N*-(3-胺基-3-側氧基-丙基)-*N*-(6-溴-1-甲基-吲唑-3-基)胺基甲酸三級丁酯(10.6 g，26.7 mmol)於THF (125 mL)中之溶液中添加KO*t*Bu (6.0 g，53.4 mmol)且將反應混合物在0℃下攪拌2小時。添加EtOAc (100 mL)及1 N HCl (40 mL)且分離各層。有機層用鹽水(40 mL)洗滌，脫水

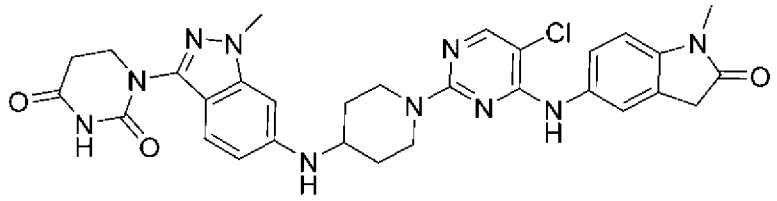
(Na_2SO_4)，過濾且在減壓下濃縮。使用0-100% EtOAc/己烷之梯度藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(2.1 g，24%)。MS (ESI) $[M+H]^+$323.1。

【0569】 **步驟5：合成4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸三級丁酯.** 將1-(6-溴-1-甲基-吲唑-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(600 mg，1.86 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸三級丁酯(603 mg，1.95 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$·DCM (75.8 mg，90 μmol)及K_3PO_4 (1.18 g，5.57 mmol)於1,4-二噁烷(16 mL)及水(4 mL)中之混合物加熱至90℃保持4小時且接著冷卻至室溫。移除揮發物且用20-100% MeCN及含10 mM甲酸銨之水之梯度藉由反相層析(C18)純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(200 mg，25%)。MS (ESI) $[M-H]^-$ 424.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.26 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 2.76 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【0570】 **步驟6：合成1-(6-(1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮.** 使用4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸三級丁酯作為起始物質，根據**通用程序4、5及6**合成標題化合物。LCMS $C_{30}H_{30}ClN_9O_3$理想值599.2, 實驗值600.3 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.02 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.04 (dd,

J=8.6, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.98 - 2.88 (m, 3H), 2.74 (t, J=6.7 Hz, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 2H)。

實例S135. 合成1-(6-((1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(135)

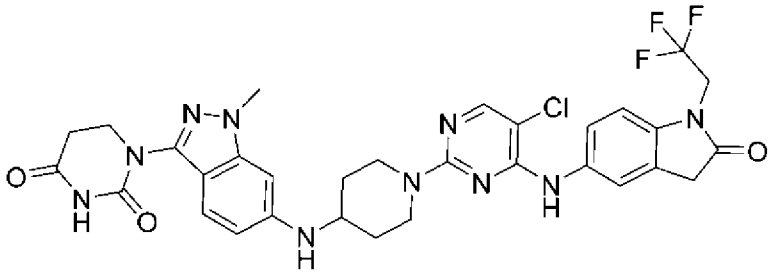


【0571】 **步驟1：合成4-[[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 在室溫下，在氮氣氛圍下向經攪拌之1-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(200 mg，0.77mmol)及4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(307 mg，1.54 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加乙酸(10 mg，0.77mmol)且將pH值調節至6，且逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(490 mg，2.31 mmol)。將所得混合物在室溫下，在氮氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。藉由急驟純化反應混合物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(240 mg，70%)。

【0572】 **步驟2：合成1-(6-((1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮.** 使用4-[[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯作為起始物質，根據**通用程序4、5及6**合成標題化合物。LCMS $C_{30}H_{31}ClN_{10}O_3$理想值614, 實驗值615 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.64 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.55 - 6.44 (m,

2H), 4.38 (d, J=13.1 Hz, 2H), 3.83 (d, J=11.9 Hz, 5H), 3.62 - 3.53 (m, 3H), 3.16 - 3.12 (m, 5H), 2.73 - 2.70 (m, 3H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.36 - 1.20 (m, 2H)。

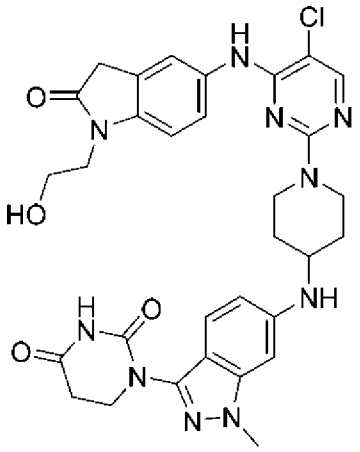
實例S136. 合成1-(6-((1-(5-氯-4-((2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(136)



【0573】 **步驟1：合成1-(6-((1-(5-氯-4-((2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮.** 使用5-胺基-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚啉-2-酮及1-[1-甲基-6-(4-哌啶基胺基)吲唑-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮作為起始物質，根據**通用程序1及6**合成標題化合物。LCMS $C_{31}H_{30}ClF_3N_{10}O_3$理想值682.2, 實驗值683.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.45 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.58 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=8.9, 1.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J=1.4 Hz, 1H), 5.82 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.58 (q, J=9.4 Hz, 2H), 4.43 - 4.33 (m, 2H), 3.86 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 2.72 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.38 - 1.27 (m, 2H)。

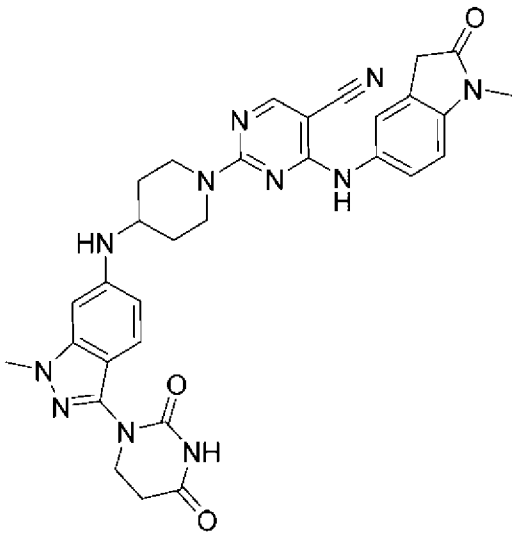
實例S137. 合成1-(6-((1-(5-氯-4-((1-(2-羥基乙基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-

2,4(1H,3H)-二酮(137)



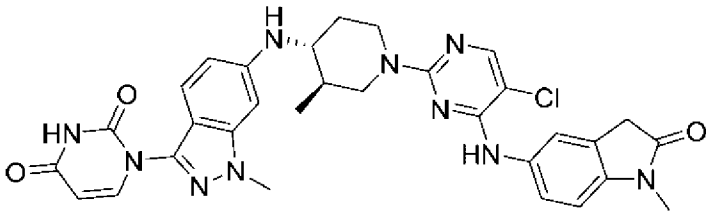
【0574】 **步驟1：合成1-(6-((1-(5-氯-4-((1-(2-羥基乙基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮.** 使用5-胺基-1-(2-羥基乙基)吲哚啉-2-酮及1-[1-甲基-6-(4-哌啶基胺基)吲唑-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮作為起始物質，根據**通用程序1及6**合成標題化合物。LCMS $C_{31}H_{33}ClN_{10}O_4$理想值644.2, 實驗值645.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.45 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=8.9, 1.7 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.82 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.79 (bs, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 2H), 3.86 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.57 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 2.72 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.38 - 1.26 (m, 2H)。

實例S138. 合成2-(4-((3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)哌啶-1-基)-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-5-甲腈(138)



【0575】 **步驟1：合成2-(4-((3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)哌啶-1-基)-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-5-甲腈.** 使用2,4-二氯嘧啶-5-甲腈及1-[1-甲基-6-(4-哌啶基胺基)吲唑-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮;鹽酸鹽作為起始物質，根據**通用程序1及6**合成標題化合物。LCMS $C_{31}H_{31}N_{11}O_3$ 理想值605.3, 實驗值606.5 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.45 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.28 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.98 - 6.81 (m, 1H), 6.51 (dd, J=8.9, 1.7 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.84 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.67 - 4.50 (m, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 1H), 3.86 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.72 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.03 (d, J=10.1 Hz, 2H), 1.32 (td, J= 13.6, 4.0 Hz, 2H)。MS (ESI) $[M+H]^+$。

實例S139. 合成1-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(139)



【0576】 **步驟1：合成1-(6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)脲.** 在密封試管中，向經攪拌之6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-胺(10 g，44.2 mmol)於乙腈(100 mL)中之溶液中添加異氰酸基三甲基矽烷(20.4 g，177 mmol)。將反應混合物加熱至65℃且攪拌16小時。將反應混合物冷卻至25℃且在減壓下濃縮，得到粗產物。使用10%甲醇/DCM藉由矽膠管柱層析純化粗產物，得到呈棕色固體狀之標題化合物(4.0 g，13.7 mmol，30%產率)。

【0577】 **步驟2：合成1-(6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮.** 在氮氣下，在0℃下在0℃下向經攪拌之1-(6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)脲(4.0 g，13.67 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加3,3-二甲氧基丙酸甲酯(2.431 g，16.40 mmol)。將反應混合物加熱至90℃且攪拌3小時。將反應混合物冷卻至室溫且用冰冷的水處理，得到固體。將固體過濾且用水洗滌，得到呈黃色固體狀之標題化合物(4.1 g，4.63 mmol，33%產率)。LCMS: 320.9 $[M+H]^+$。

【0578】 **步驟3：合成1-(6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-3-(4-甲氧基苯甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮.** 向經攪拌之1-(6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(4.0 g，12.46 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加碳酸銫(6.09 g，18.68 mmol)及1-(溴甲基)-4-甲氧基苯(3.76 g，18.68 mmol)。將反應混合物緩慢加熱至80℃且攪拌3小時。將反應混合物倒入水中且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到粗物質。用30%乙酸乙酯/石油醚藉由急驟矽膠管柱層析純化粗產物，得到標題化合物(2.05 g，3.58 mmol，28%產率)。

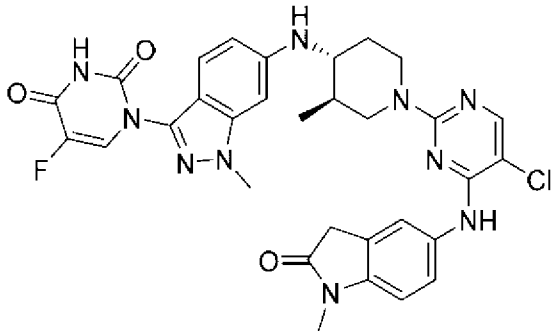
【0579】 **步驟4：合成(3R,4R)-4-((3-(3-(4-甲氧基苯甲基)-2,4-二側氧基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 向經攪拌之1-(6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-3-(4-甲氧基苯甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(500 mg，0.872 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加碳酸銫(710 mg，2.181 mmol)及(3R,4R)-4-胺基-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(280 mg 1.30 mmol)，用氮氣脫氣10分鐘。接著，添加CPhos-Pd-G3 (703 mg，0.872 mmol)。將反應混合物加熱至90℃且攪拌18小時。反應混合物經矽藻土墊過濾且矽藻土墊用乙酸乙酯洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到粗物質。用30%乙酸乙酯/石油醚藉由急驟矽膠管柱層析純化粗產物，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(301 mg，0.426 mmol，48%產率)。

【0580】 **步驟5：合成1-(1-甲基-6-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮.** 向經攪拌之(3R,4R)-4-((3-(3-(4-甲氧基苯甲基)-2,4-二側氧基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(300 mg，0.42 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加TFA (5.0 mL)。將反應混合物加熱至80℃且攪拌48小時。在減壓下濃縮反應混合物且用乙醚濕磨，得到呈棕色黏性固體狀之標題化合物(301 mg，0.426 mmol，48%產率)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0581】 **步驟6：合成1-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮.** 在25℃下向經攪拌之1-(1-甲基-6-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(100 mg，

0.172 mmol)於DMSO (2.0 mL)中之溶液中添加5-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基吲哚啉-2-酮(50.3 mg，0.172 mmol)及DIPEA (0.15mL, 0.85 mmol)。將反應混合物加熱至80℃且攪拌6小時。將反應混合物冷卻至室溫且藉由製備型HPLC純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(7.0 mg，0.01 mmol 5%產率)。製備型方法：Rt 10.5 min，管柱：X-select C18 (150×19) mm，5.0 μm，含0.1%甲酸之水/乙腈；流動速率：15.0 mL/min。LCMS $C_{31}H_{31}N_{10}O_3$理想值626.2, 實驗值627.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.55 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, J=7.60 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.80 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.00 Hz, 1H), 6.58 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.5 (s, 1H), 5.90 (d, J=8.80 Hz, 1H), 5.71 (d, J=7.60 Hz, 1H), 4.52-4.46 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.72-2.69 (m, 1H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.31-1.17 (m, 2H), 0.98 (d, J=5.60 Hz, 3H)。

實例S140. 合成1-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(140)



【0582】 **步驟1：合成5-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮.** 在25℃下，在氮氣下向經攪拌之5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(5.0 g，

38.4 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中添加三乙胺(5.36 mL，38.4 mmol)。將反應混合物冷卻至0℃且逐滴添加氯甲酸甲酯(2.98 mL，38.4 mmol)且攪拌3小時。接著，在0℃下添加Et_3N (8.04 mL，57.6 mmol)及4-甲氧基苯甲基氯(7.82 mL，57.7 mmol)。將反應混合物緩慢升溫至25℃且攪拌6小時。反應混合物用冰冷的水(100 mL)處理且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水且在減壓下濃縮，得到粗物質。在0℃下將粗物質溶解於MeOH及DCM之1:1混合物(50 mL)中且相繼添加30% H_2O_2 (4.32 mL，42.3 mmol)及6.0 N NaOH (0.1 mL)。將反應混合物攪拌1小時且用冰冷的水(100 mL)處理且用二氯甲烷(2×100 mL)萃取。合併之有機層用水洗滌，經無水硫酸鈉脫水且在減壓下濃縮，得到粗產物。用50%乙酸乙酯/石油醚藉由急驟矽膠管柱層析純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(5.10 g，17.58 mmol，46%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.16 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.87 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.88-6.86 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.72 (s, 3H)。

【0583】 **步驟2：合成1-(6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮.** 在25℃下向經攪拌之6-溴-1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吲唑(3.0 g，8.90 mmol)及分子篩(0.5 g)於DCM (40 mL)中之溶液中添加化合物5-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(5.06 g，17.80 mmol)、Et_3N (2.481 mL，17.80 mmol)及乙酸銅(II) (1.617 g，8.90 mmol)。將反應混合物在氧氣下攪拌16小時。反應混合物經矽藻土墊過濾且在真空中濃縮濾液，得到粗化合物。用35-45%乙酸乙酯/石油醚藉由急驟矽膠管柱層析純化粗產物，得

到呈灰白色固體狀之標題化合物(1.2 g，2.61 mmol，29%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.38 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=0.4 Hz及8.8 Hz, 1H), 7.37(dd, J=1.2 Hz及8.4 Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 6.91-6.88 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)。

【0584】 **步驟3：合成(3R,4R)-4-((3-(5-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)-2,4-二側氧基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 將經攪拌之化合物1-(6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.10 g，2.395 mmol)及(3R,4R)-4-胺基-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(513 mg，2.395 mmol)於1,4-二噁烷(30.0 mL)中之溶液用氮氣脫氣5分鐘。接著，添加CPhos-Pd-G3 (97 mg，0.120 mmol)及Cs_2CO_3 (1.171 g，3.59 mmol)。將反應混合物加熱至100℃且攪拌10小時。將反應混合物冷卻至25℃，用水(100 mL)處理且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水且在減壓下濃縮，得到粗產物。用80-100%乙酸乙酯/石油醚藉由急驟矽膠管柱層析純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(400 mg，0.621 mmol，26%產率)。LCMS: 593.2 (M+H), Rt 3.467 min

【0585】 **步驟4：合成5-氟-1-(1-甲基-6-(((3*R*,4*R*)-3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙醯基)-1l4-哌啶-4-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮.** 在25℃下向經攪拌之化合物**6** (500 mg，0.844 mmol)於TFA (0.65 mL，8.44 mmol)中之溶液中添加CF_3SO_3H (0.375 mL，4.22 mmol)。將反應混合物加熱至50℃且攪拌8小時。在真空中濃縮反應混合物，得到粗產物。粗化合物用乙醚濕磨且在減壓下脫水，得到呈棕色固體狀之標題化合物

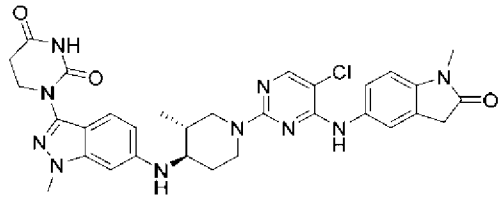
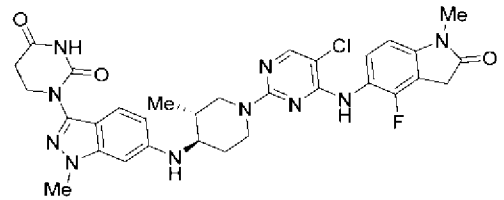
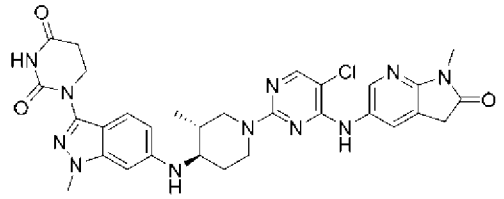
(400 mg，0.782 mmol，93%產率)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS: 372.7 $[M+H]^+$。

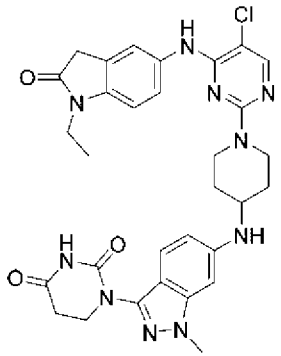
【0586】 **步驟5：合成1-(6-(((3*R*,4*R*)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-5-氟嘧啶-2,4 (1H,3H)-二酮.** 在25℃下向經攪拌之5-氟-1-(1-甲基-6-(((3R,4R)-3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙醯基)-114-哌啶-4-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(100 mg，0.195 mmol)及5-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基吲哚啉-2-酮(58.1 mg，0.195 mmol)於DMSO (2.0 mL)中之溶液中添加含DIPEA (0.102 mL，0.586 mmol)之DMSO (2.0 mL)。將反應混合物加熱至80℃且攪拌4小時。將反應混合物冷卻至室溫且藉由製備型HPLC純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(30 mg，0.045 mmol，23%產率)。LCMS $C_{31}H_{30}ClFN_{10}O_3$理想值644.2, 實驗值645.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.05 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.20 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52(dd, J=1.6 Hz及8.8 Hz, 1H), 7.27(d, J=8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=1.6 Hz及9.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.90 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.49-4.46 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.56-1.63 (m, 1H), 1.24-1.15 (m, 1H), 0.98 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

實例S141-S144. 合成化合物141-144

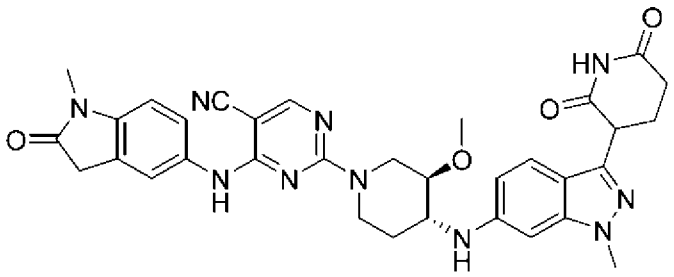
【0587】 以下表4中之實例係根據表中概述之通用程序，以在此文獻內發現之其各別市售起始物質及中間物為起點來製備。

表4.

化合物	通用程序編號	MS資料	NMR資料
 **實例S141** 1-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(141)	**6**	理想值628.2, 實驗值629.3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.21 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.46 (dd, J=8.8, 1.9 Hz, 1H), 6.38 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.69 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.50 - 4.30 (m, 2H), 3.81 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.02 (d, J=32.4 Hz, 5H), 2.68 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.59 - 1.51 (m, 1H), 1.25 - 0.99 (m, 2H), 0.93 (d, J=6.4 Hz, 3H)
 **實例S142** 1-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((4-氟-1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(142)	**1, 6**	理想值646.2, 實驗值648.0 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10.3-10.4 (m, 1H), 8.5-8.7 (m, 1H), 7.8-8.1 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 6.7-6.9 (m, 1H), 6.4-6.5 (m, 1H), 6.2-6.4 (m, 1H), 5.5-5.8 (m, 3H), 4.2-4.4 (m, 2H), 3.8-3.8 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.1-3.1 (m, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.6-2.7 (m, 3H), 1.8-2.0 (m, 1H), 1.3-1.5 (m, 1H), 0.9-1.1 (m, 1H), 0.6-0.9 (m, 3H)
 **實例S143** 1-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-	**6**	理想值629.2, 實驗值630.4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.45 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.35 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.25 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H), 6.50 (dd, *J*=8.93, 1.83 Hz, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 5.73 (d, *J*=9.05 Hz, 1 H), 4.34 - 4.55 (m, 2 H), 3.85 (t, *J*=6.66 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.59 - 3.67 (m, 2 H), 3.12 (s, 3 H), 2.96 - 3.07 (m, 1 H), 2.72 (t, *J*=6.66 Hz, 2 H), 1.94 - 2.12 (m, 2 H), 1.50 - 1.67 (m, 1 H), 1.10 - 1.19 (m, 1

甲基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(143)			H), 0.95 (d, *J*=6.60 Hz, 3 H), 0.80 - 0.89 (m, 1 H)
 **實例S144** 1-(6-((1-(5-氯-4-((1-乙基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(144)	**1, 6**	理想值628.2, 實驗值629.3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.48 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.04 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.73 - 6.57 (m, 2H), 4.33 - 4.26 (m, 2H), 3.88 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 - 3.71 (m, 1H), 3.68 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 2.73 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 2H), 1.13 (t, J=7.2 Hz, 3H)。未觀測到2個可交換質子。

實例S145. 合成2-((3R,4R)-4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-5-甲腈(145)



【0588】 **步驟1：合成(3R,4R)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 在0℃下向經攪拌之(3R,4R)-4-胺基-3-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.5 g，11.6 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加Cbz-Cl (1.97 g，11.6 mmol)及飽和碳酸鈉水溶液(10 mL)。將反應混合物升溫至25℃且攪拌2小時。反應混合物用水(50 mL)淬滅且用DCM (3×50 mL)萃取。合併之有機層用水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。用40%乙酸乙酯/石油醚藉由急驟矽膠管柱層析純化粗殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(3.3 g，9.42 mmol，81%產率)。

【0589】 **步驟2：合成(3R,4R)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-甲氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 向經攪拌之氧化銀(I) (10.9 g，47.1 mmol)及(3R,4R)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.3 g，9.42 mmol)於ACN (50 mL)中之溶液中逐滴添加甲基碘(14.7 mL，235 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌16小時。反應混合物經矽藻土墊過濾且矽藻土墊用甲醇(3×50 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到粗產物。用25%乙酸乙酯/石油醚藉由急驟矽膠管柱層析純化粗殘餘物，得到呈無色液體狀之標題化合物(3.1 g，8.45 mmol，90%產率)。

【0590】 **步驟3：合成(3R,4R)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 在氮氣下向經攪拌之(3R,4R)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-甲氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.0 g，8.23 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加10%鈀/碳(1.0 g)。將反應混合物在1 atm氫化壓力下，在25℃下攪拌3小時。反應混合物經矽藻土墊過濾且矽藻土墊用甲醇(200 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈粗產物形式之標題化合物(1.7 g，7.38 mmol，90%產率)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0591】 **步驟4：合成(3R,4R)-4-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-甲氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 將經攪拌之(3R,4R)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(200 mg，0.87 mmol)及3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(435 mg，0.87 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液脫氣10分鐘。接著，在25℃下添加NaO^{t}Bu (167 mg，1.74 mmol)、Pd_2dba_3 (80 mg，0.09 mmol)及CPhos (114 mg，2.26 mmol)。將反應混合物加熱至100℃且攪拌12小時。將反應混合物倒入水(150 mL)中且用乙酸乙酯(150 mL)稀釋。分離各層，且水層用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。用25%乙酸乙酯/石油醚藉由急驟矽膠管柱層析純化粗殘餘物，得到呈淺棕色固體狀之標題化合物(485 mg，0.66 mmol，76%產率)。

【0592】 **步驟5：合成(3R,4R)-4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-甲氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 在氮氣下，向經攪拌之(3R,4R)-4-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-甲氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(485 mg，0.66 mmol)及三氟乙酸

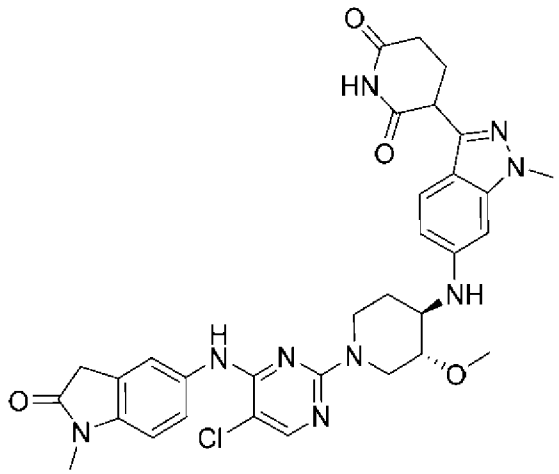
(0.05 mL，0.66 mmol)於乙醇(4 mL)及THF (4 mL)中之溶液中添加20%氫氧化鈀/碳(150 mg)。將反應混合物在1 atm氫化壓力下，在25℃下攪拌3小時。反應混合物經矽藻土墊過濾且矽藻土墊用甲醇(200 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈粗產物形式之標題化合物(300 mg，0.42 mmol，64%產率)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0593】 **步驟6：合成3-(6-(((3R,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 使用(3R,4R)-4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-甲氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(250 mg，0.53 mmol)作為起始物質，根據**通用程序5**合成標題化合物。

【0594】 **步驟7：合成2-((3R,4R)-4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-5-甲腈.** 用3-(6-(((3R,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(200 mg，0.38 mmol)及4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲腈(149 mg，0.38 mmol)，使用**通用程序6**實現標題化合物之合成。過濾反應混合物且藉由反相半製備型HPLC (10-100%乙腈+含0.1%甲酸之水，經30分鐘)純化。將含有純淨產物之溶離份合併且冷凍乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(7.7 mg，0.012 mmol，8.23%產率)。MS (ESI) *m/z* 635.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.82 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.39 (d, J=11.20 Hz, 1H), 7.50 (d, J=11.20 Hz, 2H), 7.44 (d, J=7.60 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.40 Hz, 1H), 6.58 (d, J=8.80 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.21- 4.07 (m, 2H), 4.21- 4.07 (m, 3H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 - 3.60 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.53 - 3.48 (m, 1H), 3.10 (m,

3H), 2.62 (d, J=8.40 Hz, 2H), 2.30 - 2.00 (m, 3H), 1.36 (brs, 1H)。

實例S146. 合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(146)



【0595】 **步驟1：合成(3R,4R)-4-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-甲氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 將3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1750 mg，3.50 mmol)、(3R,4R)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1007 mg，4.37 mmol)及三級丁醇鈉(504 mg，5.25 mmol)之二噁烷(35 mL)溶液用氮氣脫氣15分鐘，接著添加Josiphos Pd G3 (323 mg，0.350 mmol)。接著將反應混合物在100℃下加熱16小時。接著將混合物冷卻至室溫且用飽和碳酸氫鈉稀釋且用EtOAc萃取(3次)。合併之有機物經硫酸鎂脫水且經矽藻土過濾，接著濃縮且使用0至100% EtOAc/己烷藉由矽膠層析純化，得到標題化合物(1.25g, 1.92 mmol)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.92 (d, *J*=7.99 Hz, 1H), 7.54 - 7.29 (m, 11H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 6.51 (d, *J*=8.11 Hz, 1H), 6.47 - 6.41 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.00 (s, 4H), 3.96 - 3.73 (m, 2H), 3.49 (s, 4H), 3.22 (td, *J*=7.60, 3.87 Hz, 2H),

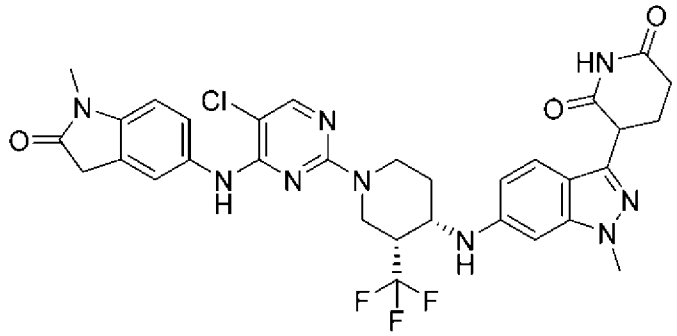
2.30 - 2.19 (m, 1H), 1.51 (s, 9H)。

【0596】 **步驟2：合成3-(6-(((3R,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽.** 用(3R,4R)-4-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-甲氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯作為起始物質，使用**通用程序4及5**實現標題化合物之合成。

【0597】 **步驟3：合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 用3-(6-(((3R,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(65 mg，0.159 mmol)及5-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基吲哚啉-2-酮(46 mg，0.159 mmol)，使用**通用程序6**實現標題化合物之合成。過濾反應混合物且藉由反相半製備型HPLC (10-100%乙腈+含0.1%甲酸之水，經30分鐘)純化。將含有純淨產物之溶離份合併且冷凍乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(7.7 mg，0.012 mmol，8.23%產率)。MS (ESI) *m/z* 644.6 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.82 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.64 - 7.47 (m, 2H), 7.33 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J*=1.7, 8.8 Hz, 1H), 6.46 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 5.85 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.29 (br d, *J*=11.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J*=5.1, 8.8 Hz, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.17 (dt, *J*=3.9, 7.4 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.42 - 1.31 (m, 1H)。

實例S147. 合成rel-3-(6-(((3R,4S)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-

基)胺基)嘧啶-2-基)-3-(三氟甲基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮，異構體1 (147)



【0598】 **步驟1：合成4-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 將3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(300 mg，0.600 mmol)、碳酸銫(391 mg，1.199 mmol)、4-胺基-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(241 mg，0.899 mmol)及XPhos Pd G3 (50.7 mg，0.060 mmol)添加至配備有攪拌棒之1打蘭小瓶中且用氮氣吹掃1分鐘。接著，添加二噁烷(5995 µl)且將反應混合物在70℃下攪拌隔夜。LCMS指示形成大量產物。將反應物冷卻至室溫且與水、飽和碳酸鉀及二氯甲烷一起倒入分液漏斗中。水層用二氯甲烷萃取3次。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾且濃縮。使用0-50% EA/己烷及1% MeOH純化混合物。將含有純淨產物之溶離份合併且冷凍乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物4-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(354 mg，0.515 mmol，86%產率)。使用等度方法藉由對掌性SFC分離鏡像異構體：25B，其中B係含0.1% FA之甲醇；管柱：ChiralPack IC，流動速率：2 ml/min。由此得到相關鏡像異構體rel-(3R,4S)-4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯，異構體1 (90.1 mg，24.5%產率)及rel-(3R,4S)-4-((3-(2,6-二側氧基哌

啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯，異構體2 (87.4 mg，24.5%產率)。在t=3.89 (m+1=688.76)下之LCMS展示688.311。^{1}H NMR (氯仿-d, 400 MHz) δ 7.8-8.0 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 8H), 6.4-6.6 (m, 1H), 6.3-6.4 (m, 2H), 5.3-5.5 (m, 4H), 4.0-4.1 (m, 3H), 4.0-4.0 (m, 3H), 3.5-3.7 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.0-2.1 (m, 1H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.5-1.5 (m, 9H)。

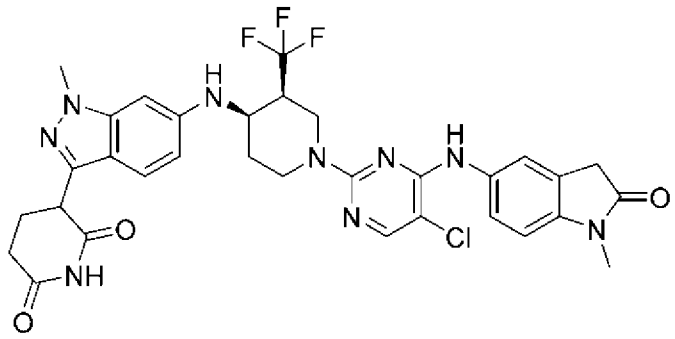
【0599】 **步驟2：合成rel-(3R,4S)-4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯，異構體1.** 將4-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯，異構體1 (90.1 mg，0.131 mmol)及MeOH (1310 µl)添加至配備有攪拌棒之40 mL小瓶中。用氮氣吹掃反應物且接著添加鈀/碳(27.9 mg，0.013 mmol)。再用氮氣吹掃小瓶且接著添加氫氣球。將小瓶加熱至50℃保持15小時。混合物經矽藻土過濾。濃縮濾液，得到標題化合物(56 mg，84%產率)。在t=2.86及2.93 (m+1=510.2)下之LCMS展示510.2。^{1}H NMR (氯仿-d, 500 MHz) δ 8.0-8.2 (m, 1H), 7.4-7.6 (m, 1H), 6.5-6.6 (m, 1H), 6.3-6.4 (m, 1H), 4.2-4.3 (m, 1H), 4.0-4.2 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 4H), 3.8-3.8 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 2.9-3.1 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 2H), 2.4-2.6 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 1H), 1.9-1.9 (m, 1H), 1.7-1.9 (m, 1H), 1.50 (s, 10H)。

【0600】 **步驟3：合成3-(1-甲基-6-(((3R,4S)-3-(三氟甲基)哌啶-4-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮，異構體1.** 將含rel-(3R,4S)-4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(56.0 mg，0.110 mmol)之DCM (1099 µL)裝入圓底燒瓶

中。接著，添加HCl (55.0 μL，0.220 mmol)且將溶液在室溫下攪拌1小時。接著，濃縮溶液，得到呈鹽酸鹽形式的呈白色固體狀之標題化合物(49 mg，0.110 mmol，100%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。在t=141及1.53 (m+1=410.2)下之LCMS展示410.2。

【0601】 步驟4：合成rel-3-(6-(((3R,4S)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-(三氟甲基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮，異構體1. 向經攪拌之3-(1-甲基-6-(((3R,4S)-3-(三氟甲基)哌啶-4-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮，異構體1 (28 mg，0.075 mmol)及5-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基吲哚啉-2-酮(28.6 mg，0.075 mmol)於DMSO (1 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.053 mL，0.302 mmol)。將反應物在80℃下攪拌4小時。過濾反應混合物且藉由反相半製備型HPLC (10-100%乙腈+含0.1%甲酸之水，經30分鐘)純化。將含有純淨產物之溶離份合併且冷凍乾燥，得到標題化合物(3.2 mg，4.69 μmol，4.26%產率)。^{1}H NMR (氯仿-d, 400 MHz) δ 8.0-8.1 (m, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.4-7.6 (m, 3H), 6.9-7.0 (m, 1H), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.5-6.7 (m, 1H), 6.2-6.4 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 1H), 4.1-4.3 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.9-3.1 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 2H), 2.3-2.6 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 1H), 2.0-2.0 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 1H)。在t=2.49 (m+1=682.1)下之LCMS展示682.3。

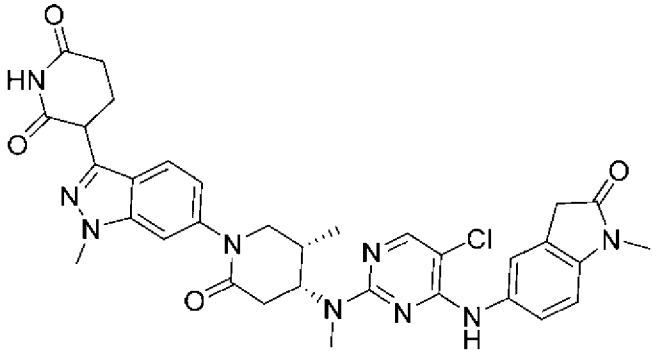
實例S148. 合成3-(6-(((3S,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-(三氟甲基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(148)



【0602】 **步驟1：合成3-(6-(((3S,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-(三氟甲基)哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮，異構體2.** 使用來自**實例S147，步驟1**之第二溶離異構體，與**實例S147**類似地合成標題化合物。向經攪拌之3-(1-甲基-6-(((3S,4R)-3-(三氟甲基)哌啶-4-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮，異構體2 (56 mg，0.137 mmol)及5-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基吲哚啉-2-酮(40.0 mg，0.137 mmol)於DMSO (1 mL)中之溶液中添加N-乙基-N-異丙基吲哚啉丙-2-胺(0.096 mL，0.547 mmol)。將反應物在80℃下攪拌4小時。過濾反應混合物且藉由反相半製備型HPLC (10-100%乙腈+含0.1%甲酸之水，經30分鐘)純化。將含有純淨產物之溶離份合併且冷凍乾燥，得到標題化合物(21.7 mg，0.031 mmol，23.03%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.0-8.1 (m, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.4-7.6 (m, 3H), 6.9-7.0 (m, 1H), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.5-6.7 (m, 1H), 6.2-6.4 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 1H), 4.1-4.3 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.9-3.1 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 2H), 2.3-2.6 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 1H), 2.0-2.0 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 1H)。LCMS [M+1=682.1]展示682.3。

實例S149. 合成3-(6-((4R,5S)-4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-5-甲基-2-側氧基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑

-3-基)哌啶-2,6-二酮(149)



【0603】 **步驟1：合成(S)-(3-(2,2-二甲基-4,6-二側氧基-1,3-二氧雜環己烷-5-基)-2-甲基-3-側氧基丙基)胺基甲酸三級丁酯.** 向經攪拌之(S)-3-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙酸(10.00 g，46.7 mmol)及2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(7.41 g，51.4 mmol)於DCM (160 mL)中之溶液中添加EDC (13.44 g，70.1 mmol)及DMAP (8.57 g，70.1 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌16小時。反應混合物用DCM (300 mL)稀釋，用10%硫酸氫鈉水溶液(3×100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之粗標題化合物(16.2 g，27.5 mmol，59%產率)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0604】 **步驟2：合成(S)-5-甲基-2,4-二側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 將(S)-(3-(2,2-二甲基-4,6-二側氧基-1,3-二氧雜環己烷-5-基)-2-甲基-3-側氧基丙基)胺基甲酸三級丁酯(16.2 g，27.5 mmol)於乙酸乙酯(150 mL)中之溶液在80℃下回流且攪拌8小時。將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮，得到粗化合物。用50%乙酸乙酯/石油醚藉由急驟矽膠管柱層析純化粗物質，得到呈白色固體狀之標題化合物(6.92 g，27.4 mmol，定量產率)。

【0605】 **步驟3：合成(S)-5-甲基哌啶-2,4-二酮.** 在0℃下向經攪拌之(S)-5-甲基-2,4-二側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(6.92 g，27.4 mmol)於

DCM (100 mL)中之溶液中逐滴添加三氟乙酸(21.1 mL，274 mmol)。將所得溶液升溫至25℃且攪拌16小時。在減壓下濃縮反應混合物，溶解於乙腈(100 mL)中，且用固體碳酸氫鈉鹼化直至溶液之pH值大於8。將混合再攪拌一小時，經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之粗標題化合物(8.5 g，26.9 mmol，98%產率)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0606】 **步驟4：合成(S)-4-(苯甲基(甲基)胺基)-5-甲基-5,6-二氫吡啶-2(1H)-酮.** 向經攪拌之(S)-5-甲基哌啶-2,4-二酮(8.5 g，26.9 mmol)及N-甲基-1-苯基甲胺(6.52 g，53.8 mmol)於MeOH (150 mL)中之溶液中添加AcOH (2.3 mL，40.4 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌16小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到標題化合物(20 g，26.4 mmol，98%產率)，其未經進一步純化即使用。

【0607】 **步驟5：合成(4R,5S)-5-甲基-4-(甲基胺基)哌啶-2-酮.** 向(S)-4-(苯甲基(甲基)胺基)-5-甲基-5,6-二氫吡啶-2(1H)-酮(20 g，26.4 mmol)於甲醇(150 mL)中之溶液中添加氧化鉑(IV) (3.0 g)。將反應混合物在7 atm氫化壓力下，在25℃下攪拌72小時。反應混合物經矽藻土墊過濾且矽藻土墊用甲醇(3×100 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化此物質，得到呈白色固體狀之標題化合物(3.8 g，26.3 mmol，99%產率)。製備型HPLC方法：Rt 5.4 min；管柱：XSelect C18 (300×30) mm，10.0 μm；含0.1% TFA之水/乙腈；流動速率：20.0 mL/min。

【0608】 **步驟6：合成甲基((4R,5S)-5-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯.** 向經攪拌之(4R,5S)-5-甲基-4-(甲基胺基)哌啶-2-酮(3.8 g，26.3 mmol)於THF (38 mL)中之溶液中相繼添加Et_3N (9.2 mL，65.8

mmol)及Boc-酸酐(6.32 g，28.9 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌16小時。反應混合物用乙酸乙酯(30 mL)稀釋且用水(20 mL)淬滅。分離各層且水層用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到標題化合物(1.32 g，4.15 mmol，16%產率)，其未經進一步純化即使用。

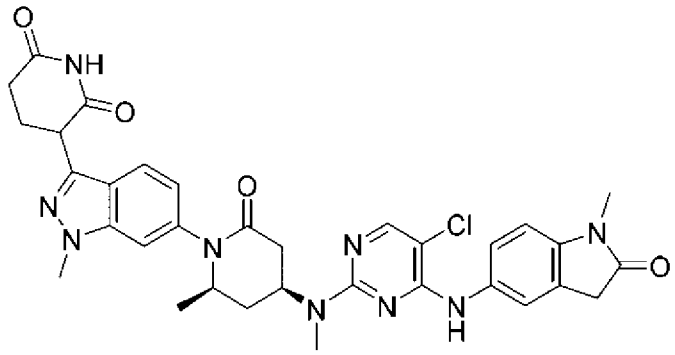
【0609】 步驟7：合成((4R,5S)-1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-5-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯. 將經攪拌之3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.32 g，2.64 mmol)及甲基((4R,5S)-5-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(0.7 g，2.20 mmol)於甲苯(25 mL)中之溶液用氮氣脫氣5分鐘。接著，添加碳酸銫(2.87 g，8.80 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (0.20 g，0.22 mmol)及Xantphos (0.51 g，0.88 mmol)。將反應混合物加熱至120℃且攪拌16小時。將反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋且用水(50 mL)淬滅。分離各層且水層用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層用水(3×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到粗化合物，藉由製備型HPLC純化，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(0.86 g，1.23 mmol，56%產率)。製備型HPLC方法：Rt 7.4 min；管柱：XSelect C18 (300×30) mm，10.0 μm；含0.1% TFA之水/乙腈；流動速率：20.0 mL/min。

【0610】 步驟8：合成((4R,5S)-1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-5-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯. 在氮氣下向經攪拌之((4R,5S)-1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-5-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(860

mg，1.23 mmol)及三氟乙酸(0.10 mL，1.23 mmol)於乙醇(7.5 mL)及THF (7.5 mL)中之溶液中添加20%氫氧化鈀/碳(400 mg)。將反應混合物在4 atm氫化壓力下，在50℃下攪拌4小時。反應混合物經矽藻土墊過濾且矽藻土墊用乙醇/THF (1:1, 200 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈粗產物形式之標題化合物(510 mg，0.70 mmol，57%產率)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0611】 **步驟9：合成3-(6-((4R,5S)-4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-5-甲基-2-側氧基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 使用((4R,5S)-1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-5-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(400 mg，0.55 mmol)作為起始物質，根據**通用程序5及6**合成標題化合物。LCMS $[M+H]^+$實驗值656.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.92 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.40 Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 3H), 6.99-6.95 (m, 2H), 5.05 (brs, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.33-3.25 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.83-2.63 (m, 5H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.80 Hz, 3H)。

實例S150. 合成3-(6-((2R,4S)-4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲基-6-側氧基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(150)



【0612】 **步驟1：合成甲基((4R,5S)-5-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯.** 使用(R)-3-((三級丁氧基羰基)胺基)丁酸作為初始起始物質，根據實例S149，步驟1-6合成標題化合物。

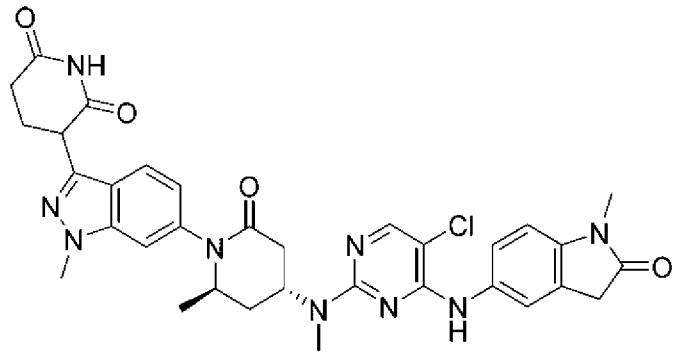
【0613】 **步驟2：合成((2R,4S)-1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基-6-側氧基哌啶-4-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯.** 向經攪拌之3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(4.13 g，8.25 mmol)及甲基((4R,5S)-5-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(2.0 g，8.25 mmol)於二噁烷(40 mL)中之溶液中添加磷酸鉀(5.26 g，49.5 mmol)、CuI (4.72 g，24.8 mmol)及DMEDA (4.37 g，49.5 mmol)。將反應混合物加熱至120℃且攪拌48小時。將反應混合物冷卻至室溫，用飽和氯化銨水溶液(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。合併之有機層用水(3×100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到粗化合物，藉由製備型HPLC純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.41 g，0.62 mmol，8%產率，峰1)。製備型HPLC方法：Rt 15.0 min及15.4 min；管柱：YMC C18 Phenyl (250×21) mm，5.0 μm；含0.1% TFA之水/乙腈；流動速率：15.0 mL/min。

【0614】 **步驟3：合成((2R,4S)-1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基-6-側氧基哌啶-4-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯.**

在氮氣下向經攪拌之((2R,4S)-1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基-6-側氧基哌啶-4-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(410 mg，0.62 mmol，峰1)及三氟乙酸(0.05 mL，0.62 mmol)於乙醇(3 mL)及THF (3 mL)中之溶液中添加20%氫氧化鈀/碳(250 mg)。將反應混合物在4 atm氫化壓力下，在50℃下攪拌4小時。反應混合物經矽藻土墊過濾且矽藻土墊用乙醇/THF (1:1, 150 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈粗產物形式之標題化合物(300 mg，0.61 mmol，99%產率)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0615】 **步驟4：合成3-(6-((2R,4S)-4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲基-6-側氧基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 使用((2R,4S)-1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基-6-側氧基哌啶-4-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(300 mg，0.61 mmol)作為起始物質，根據**通用程序5及6**合成標題化合物。LCMS $[M+H]^+$實驗值656.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.92 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.80 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 6.93 (d, J=8.40 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.00 (brs, 1H), 4.42 - 4.38 (m, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.54 - 3.52 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.66 - 2.64 (m, 3H), 2.45 - 2.41 (m, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 1.98 - 1.95 (m, 1H), 0.93 (d, J=6.00 Hz, 3H)。

實例S151. 合成3-(6-((2R,4R)-4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲基-6-側氧基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(151)

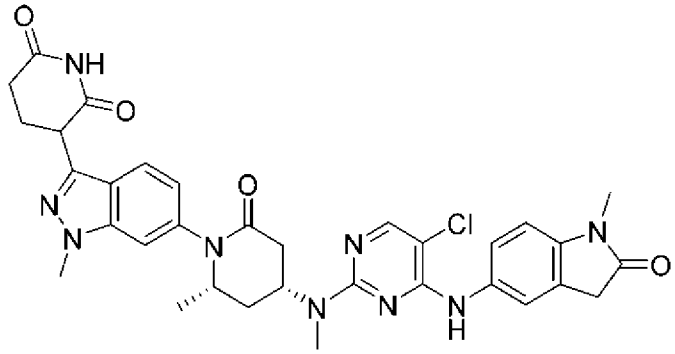


【0616】 **步驟1：合成((2R,4R)-1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基-6-側氧基哌啶-4-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯.** 在氮氣下向經攪拌之((2R,4R)-1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基-6-側氧基哌啶-4-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(170 mg，0.26 mmol，來自實例S150之峰2，步驟2)及三氟乙酸(0.02 mL，0.26 mmol)於乙醇(1 mL)及THF (1 mL)中之溶液中添加20%氫氧化鈀/碳(100 mg)。將反應混合物在4 atm氫化壓力下，在50℃下攪拌4小時。反應混合物經矽藻土墊過濾且矽藻土墊用乙醇/THF (1:1, 50 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈粗產物形式之標題化合物(135 mg，0.26 mmol，99%產率)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0617】 **步驟2：合成3-(6-((2R,4R)-4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲基-6-側氧基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 使用((2R,4R)-1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基-6-側氧基哌啶-4-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(135 mg，0.26 mmol)作為起始物質，根據**通用程序5及6**合成標題化合物。LCMS $[M+H]^+$實驗值656.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.91 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.80 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 6.97 (d, J=8.40 Hz, 1H), 6.89 (d, J=7.60 Hz, 1H), 5.14 (brs, 1H), 4.42 - 4.38 (m, 1H), 4.13 - 4.10 (m, 1H), 4.01 (s, 3H),

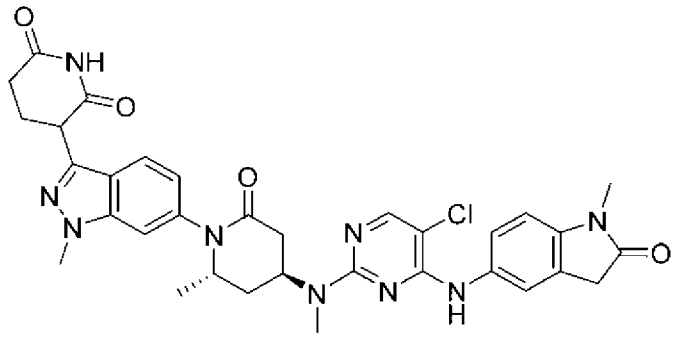
3.57 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.61 - 2.60 (m, 4H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 2.23 - 2.17 (m, 1H), 1.81 - 1.79 (m, 1H), 0.98 (s, 3H)。

實例S152. 合成3-(6-((2S,4R)-4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲基-6-側氧基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(152)



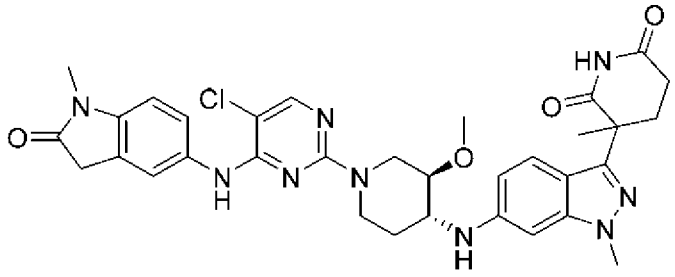
【0618】 **步驟1：合成3-(6-((2S,4R)-4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲基-6-側氧基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 使用(R)-3-((三級丁氧基羰基)胺基)丁酸(10.00 g，49.2 mmol)作為初始起始物質，與實例S150類似地合成標題化合物。LCMS $[M+H]^+$實驗值656.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.91 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 5.11 - 5.10 (m, 1H), 4.41 - 4.38 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.55 - 3.52 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.80 - 2.60 (m, 3H), 2.49 - 2.38 (m, 3H), 2.32 - 2.10 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 0.93 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

實例S153. 合成3-(6-((2S,4S)-4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲基-6-側氧基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(153)



【0619】 **步驟1：合成3-(6-((2S,4S)-4-((5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲基-6-側氧基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.** 與實例S151類似地合成標題化合物。LCMS $[M+H]^+$實驗值656.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.91 (s, 1H), 8.72 - 8.68 (m, 1H), 8.05 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=4.40, 8.60 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 6.98 - 6.88 (m, 2H), 5.21 - 5.10 (m, 1H), 4.39 - 4.35 (m, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 4.00 (d, J=4.80 Hz, 3H), 3.55 - 3.52 (m, 2H), 3.13 (d, J=17.60 Hz, 3H), 3.03 (d, J=4.00 Hz, 3H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.62 - 2.60 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 2.30 - 2.28 (m, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.40 Hz, 3H)。

實例S154. 合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-3-甲基哌啶-2,6-二酮(154)



【0620】 **步驟1：合成(3R,4R)-4-((3-(5-(三級丁氧基)-2-氰基-5-側氧基戊-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-甲氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 將經攪拌之4-(6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-4-氰基戊酸三級丁酯(300 mg，

0.77 mmol)及(3R,4R)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(176 mg，0.77 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液脫氣5分鐘。接著，在25℃下添加NaO^tBu (110 mg，1.15 mmol)、Pd_2dba_3 (70.0 mg，0.08 mmol)及BINAP (47.6 mg，0.08 mmol)。將反應混合物加熱至100℃且攪拌6小時。反應混合物用水(20 mL)淬滅且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。分離各層，且水層用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。用100%乙酸乙酯/石油醚藉由急驟矽膠管柱層析純化粗殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(300 mg，0.41 mmol，54%產率)。

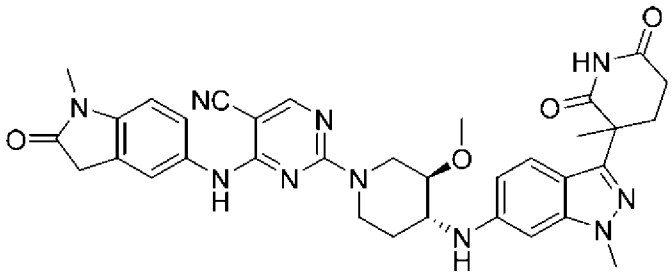
【0621】 **步驟2：合成(3R,4R)-3-甲氧基-4-((1-甲基-3-(3-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1H-吲唑-6-基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 向經攪拌之(3R,4R)-4-((3-(5-(三級丁氧基)-2-氰基-5-側氧基戊-2-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-甲氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(300 mg，0.55 mmol)於乙酸(5 mL)中之溶液中添加硫酸(0.03 mL，0.55 mmol)。將反應混合物加熱至60℃且攪拌6小時。在減壓下濃縮反應混合物且將所得粗混合物溶解於乙腈(5 mL)中，接著添加DIPEA (0.27 mL，1.56 mmol)及Boc-酸酐(0.15 mL，0.62 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌16小時。反應混合物用水(20 mL)淬滅且用乙酸乙酯(30 mL)稀釋。分離各層，且水層用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。用100%乙酸乙酯/石油醚藉由急驟矽膠管柱層析純化粗殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(180 mg，0.27 mmol，49%產率，經2個步驟)。

【0622】 **步驟3：合成3-(6-(((3R,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基)胺基)-1-**

甲基-1H-吲唑-3-基)-3-甲基哌啶-2,6-二酮. 使用(3R,4R)-3-甲氧基-4-((1-甲基-3-(3-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1H-吲唑-6-基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(180 mg，0.37 mmol)作為起始物質，根據**通用程序5**合成標題化合物。

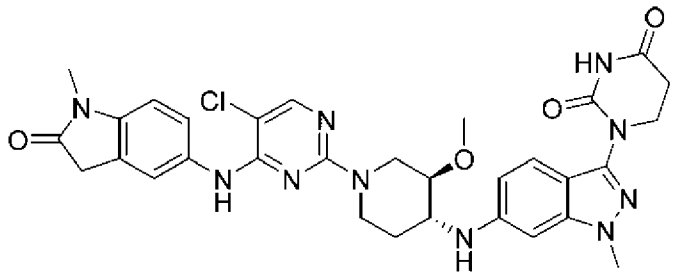
【0623】 步驟4：合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-3-甲基哌啶-2,6-二酮. 使用3-(6-(((3R,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-3-甲基哌啶-2,6-二酮(100 mg，0.20 mmol)及5-((5-氯-2-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基吲哚啉-2-酮(59 mg，0.20 mmol)作為起始物質，根據**通用程序6**合成標題化合物。LCMS $[M+H]^+$實驗值658.3; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 10.74 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 6.58 - 6.56 (m, 1H), 6.49 - 6.47 (m, 1H), 6.13 - 5.61 (m, 1H), 4.20 (br d, J=12.5 Hz, 2H), 4.02 - 3.91 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 3.47 - 3.34 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.23 - 3.18 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 2.42 - 2.39 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.44 - 1.31 (m, 1H)。

實例S155. 合成2-((3R,4R)-3-甲氧基-4-((1-甲基-3-(3-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1H-吲唑-6-基)胺基)哌啶-1-基)-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-5-甲腈(155)



【0624】 **步驟1：合成2-((3R,4R)-3-甲氧基-4-((1-甲基-3-(3-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1H-吲唑-6-基)胺基)哌啶-1-基)-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-5-甲腈.** 使用3-(6-(((3R,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-3-甲基哌啶-2,6-二酮(150 mg，0.30 mmol)及2-氟-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-5-甲腈(103 mg，0.30 mmol)作為起始物質，根據**通用程序6**合成標題化合物。LCMS $[M+H]^+$實驗值649.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.77 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 3H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 6.58 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.82 - 3.77 (m, 3H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 5H), 3.23 (br s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.13 - 1.98 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.45 - 1.37 (m, 1H)。

實例S156. 合成1-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(156)



【0625】 **步驟1：合成(3R,4R)-3-甲氧基-4-((3-(3-(4-甲氧基苯甲基)-2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯.** 將經攪拌之1-(6-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-3-(4-甲氧基苯甲基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.00 g，2.26 mmol)及(3R,4R)-4-胺基-3-甲氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.52 g，2.26 mmol)於甲苯(3 mL)中之溶

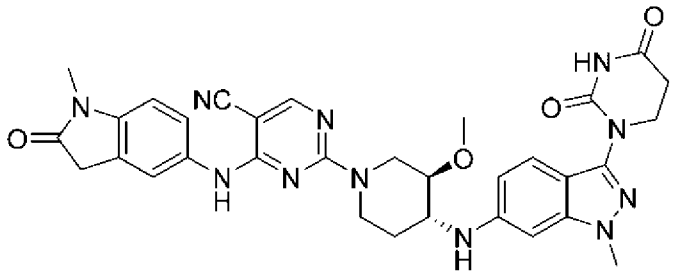
液脫氣10分鐘。接著，在25℃下添加Cs_2CO_3 (1.47 g，4.51 mmol)及Pd-Ruphos-G3 (0.19 g，0.23 mmol)。將反應混合物加熱至120℃且攪拌12小時。將反應混合物倒入水(150 mL)中且用乙酸乙酯(150 mL)稀釋。分離各層且水層用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。用70%乙酸乙酯/石油醚藉由急驟矽膠管柱層析純化粗殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.80 g，1.27 mmol，56%產率)。

【0626】 **步驟2：合成1-(6-(((3R,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮.** 使用(3R,4R)-3-甲氧基-4-((3-(3-(4-甲氧基苯甲基)-2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(800 mg，1.27 mmol)作為起始物質，根據**通用程序5**合成標題化合物。

【0627】 **步驟3：合成1-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮.** 使用3-(6-(((3R,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-3-甲基哌啶-2,6-二酮(150 mg，0.30 mmol)及2-氟-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-5-甲腈(103 mg，0.30 mmol)作為起始物質，根據**通用程序6**合成標題化合物。LCMS $[M+H]^+$實驗值634.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.45 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.28 (d, J=8.80 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.40 Hz, 1H), 6.55 (dd, J=1.60, 8.80 Hz, 1H), 6.45 (d, J=1.20 Hz, 1H), 5.90 (d, J=8.00 Hz, 1H), 4.32 (d, J=10.80 Hz, 1H), 4.07 (brs, 1H), 3.86 (t, J=6.80 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.63 - 3.59 (m, 2H), 3.38 -

3.26 (m, 5H) 3.18 - 3.13 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.73 (t, J=6.80 Hz, 2H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.35 (d, J=9.60 Hz, 1H)。

實例S157. 合成2-((3R,4R)-4-((3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-5-甲腈(157)



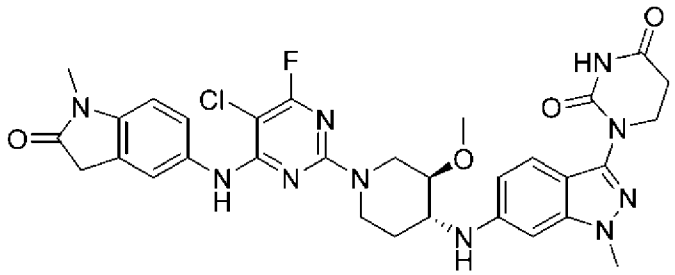
【0628】 步驟1：合成4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈. 向經攪拌之5-胺基-1-甲基吲哚啉-2-酮(1.0 g，6.17 mmol)及4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(1.15 g，6.17 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加DIPEA (2.7 mL，15.4 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌16小時。過濾反應混合物且沈澱之固體用水(4×50 mL)洗滌，得到呈黃色固體狀之標題化合物(1.77 g，5.58 mmol，91%產率)。

【0629】 步驟2：合成4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲腈. 向經攪拌之4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(750 mg，2.41 mmol)於DCM (25 mL)中之溶液中添加mCPBA (1.25 g，7.23 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌3小時。反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液(25 mL)淬滅且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。分離各層且水層用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(715 mg，1.57 mmol，65%產率)。

【0630】 步驟3：合成2-((3R,4R)-4-((3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-

1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-5-甲腈. 使用3-(6-(((3R,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-3-甲基哌啶-2,6-二酮(100 mg，0.26 mmol)及4-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲腈(103 mg，0.26 mmol)作為起始物質，根據**通用程序6**合成標題化合物。LCMS $[M+H]^+$實驗值636.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.46 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.80 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.80 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.80 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.30 - 4.12 (m, 2H), 3.86 (t, J=6.80 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.65 (brs, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.40 - 3.30 (m, 2H),3.25 - 3.12(m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.73 (t, J=6.40 Hz, 2H), 2.08 (brs, 1H), 1.41 (brs, 1H)。

實例S158. 合成1-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-氟-6-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(158)

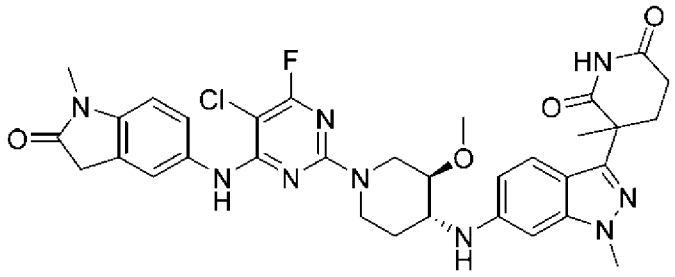


【0631】 **步驟1：合成5-((5-氯-2,6-二氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基吲哚啉-2-酮.** 在0℃下向經攪拌之5-胺基-1-甲基吲哚啉-2-酮(500 mg，3.08 mmol)及5-氯-2,4,6-三氟嘧啶(519 mg，3.08 mmol)於ACN (25 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.5 mL，3.08 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌2小時。反應混合物用水(10 mL)淬滅且用DCM (3×25 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題

化合物(550 mg，1.59 mmol，52%產率)。

【0632】 **步驟2：合成1-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-氟-6-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮.** 使用1-(6-(((3R,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(150 mg，0.39 mmol)及5-((5-氯-2,6-二氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基吲哚啉-2-酮(148 mg，0.43 mmol)作為起始物質，根據**通用程序6**合成標題化合物。LCMS $[M+H]^+$實驗值663.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.45 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.45 -7.49 (m, 2H), 7.29 (d, J=8.80 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.40 Hz, 1H), 6.56 (q, J=1.60 Hz, 1H), 6.44 (d, J=1.20 Hz, 1H), 5.91 (d, J=8.00 Hz, 1H), 4.12 (d, J=12.40 Hz, 1H), 3.86 (t, J=6.80 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.60 - 3.63 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.41 - 3.47 (m, 2H), 3.31 - 3.28 (m, 3H), 3.19 (s, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.72 (t, J=6.80 Hz, 2H), 2.01 - 2.07 (m, 1H), 1.50 - 1.60 (m, 1H)。

實例S159. 合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-氟-6-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-3-甲基哌啶-2,6-二酮(159)



【0633】 **步驟1：合成3-(6-(((3R,4R)-1-(5-氯-4-氟-6-((1-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-3-甲基哌啶-2,6-二酮.** 使用3-(6-(((3R,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基)

胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-3-甲基哌啶-2,6-二酮(150 mg，0.30 mmol)及5-((5-氯-2,6-二氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基吲哚啉-2-酮(93 mg，0.30 mmol)作為起始物質，根據**通用程序6**合成標題化合物。LCMS $[M+H]^+$實驗值676.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.77 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 6.62 - 6.55 (m, 1H), 6.50 - 6.41 (m, 1H), 6.02 - 5.83 (m, 1H), 4.12 - 4.07 (m, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.52 - 3.47 (m, 5H) 3.35 - 3.25 (m, 3H), 3.25 - 3.14 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.11 - 1.98 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.45 - 1.35 (m, 1H)。

生物實例

實例B1. BCL6_HiBiT降解分析法

【0634】產生一種DHL-4細胞株，其具有使用CRISPR基因嵌入內源BCL6基因座中之HiBiT標籤。將DHL-4_BCL6_HiBiT細胞分配至用化合物預先點樣之384孔盤(Corning編號3570)中。使用以1-10 μM起始且下降至0.0015-0.00015 μM之3倍稀釋，根據10點劑量反應曲線，藉由聲學分配器(來自EDC Biosystems之ATS聲學傳遞系統)將化合物分配至384孔盤中。每孔分配含有2500個DHL-4之25 μL培養基(RPMI-1640 + 10%加熱不活化FBS + 1×青黴素/鏈黴素)。將分析盤在37℃及5% CO_2下培育2小時。在培育之後，向各孔中添加25 μL Nano-Glo HiBiT溶解偵測使用溶液(Promega，目錄號N3040，Madison, WI)且在室溫下避光培育15-30分鐘。在30分鐘之後，用Envision或PHERAstar冷光讀取器讀取冷光。為了測定BCL6降解劑之EC_{50}值(半最大有效濃度)及降解水平(Y常數)，在Dotmatics中使用四參數劑量反應模型(Y=(A+((B-A)/1+((C/x)^D)來擬合

由DMSO對照物(Y)及化合物濃度(x)標準化之冷光信號。擬合值C係降解EC_{50}且最小值A係Y常數。

【0635】 DHL-4中之2小時BCL6降解結果展示於表5中，其中EC_{50}係半最大作用且Y_{con}係剩餘最大作用百分比。

表5.

化合物編號	EC_{50}	Y_{Con}
1	**	^^
2	*	^^^
3	**	^
4	*	^^^
5	*	^
6	*	^
7	***	^
8	*	^
9	*	^
10	**	^^
11	*	^
12	*	^^^
13	***	^
14	*	^
15	**	^
16	*	^^
17	***	^
18	***	^
19	*	^^
20	*	^^
21	***	^
22	***	^
23	**	^
24	***	^
25	***	^
26	***	^
27	***	^
28	***	^
29	*	^^^
30	***	^
31	***	^
32	***	^
33	*	^^^
34	***	^
35	***	^
36	*	^

化合物編號	EC_{50}	Y_{Con}
37	***	^
38	***	^
39	***	^
40	*	^
41	*	^^
42	*	^^
43	*	^
44	***	^
45	*	^^
46	***	^
47	***	^
48	***	^
49	***	^
50	***	^
51	**	^^
52	*	^^
53	*	^^
54	*	^
55	*	^^
56	*	^^^
57	*	^
58	*	^^
59	***	^
60	***	^
61	*	^^^
62	*	^^^
63	*	^
64	*	^
65	*	^
66	***	^
67	*	^^
68	*	^^
69	*	^^^
70	*	^^^
71	*	^^^
72	*	^^^
73	*	^^^
74	*	^^
75	*	^^^
76	*	^^^
77	*	^^^
78	*	^^
79	*	^^
80	**	^
81	*	^^^
82	*	^^^

化合物編號	EC_{50}	Y_{Con}
83	*	^^
84	*	^
85	*	^^^
86	*	^^^
87	*	^
88	*	^
89	*	^
90	*	^
91	*	^
92	*	^^^
93	*	^^^
94	*	^^^
95	*	^^^
96	*	^^^
97	*	^^^
98	*	^^^
99	*	^^^
100	*	^^^
101	*	^^^
102	*	^^^
103	*	^^^
104	*	^^^
105	*	^^^
106	*	^^^
107	*	^^^
108	*	^^^
109	**	^^^
110	*	^^^
111	*	^^^
112	*	^^^
113	*	^^^
114	*	^^^
115	*	^^^
116	*	^^^
117	*	^^^
118	*	^^^
119	*	^^^
120	*	^^^
121	*	^^^
122	*	^^^
123	*	^^^
124	***	^
125	***	^
126	**	^^
127	*	^^^
128	*	^^

化合物編號	EC_{50}	Y_{Con}
129	*	^^^
130	*	^
131	*	^^^
132	*	^^^
133	***	^
134	***	^
135	*	^
136	*	^
137	**	^^
138	*	^
139	**	^^^
140	**	^^^
141	*	^^^
142	*	^^^
143	*	^^^
144	*	^
145†	*	^^
146	*	^^
147	*	^
148	*	^
149	*	^^
150†	**	^^
151†	*	^^^
152†	**	^
153†	*	^^^
154	*	^^
155	*	^^
156	*	^^
157	**	^^
158	*	^^
159	*	^^

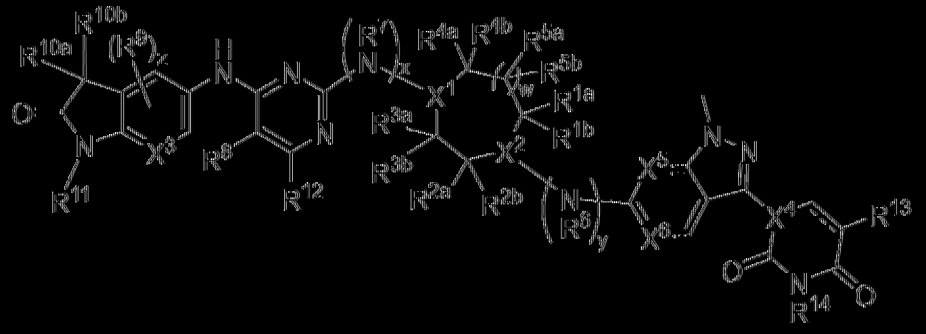
* <0.1 μM
** 0.1至1 μM
*** >1 μM
^ >60%
^^ 20-60%
^^^ <20%
†來自24小時降解分析法之資料

【0636】 儘管出於清楚理解之目的，已以說明及實例之方式詳細地描述本發明，但該等描述及實例不應解釋為限制本發明之範疇。本文中所引用之所有專利及科學文獻之揭示內容以全文引用之方式明確併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(IA)之化合物：



(IA)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1及X^2各自獨立地為N或CH，限制條件為X^1及X^2中之至少一者係N；

R^{1a}及R^{1b}各自獨立地為H、鹵素或C_1-C_6烷基；

R^{2a}及R^{2b}各自獨立地為H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-OH、鹵素、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6烷基-OH，

或R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子共同形成螺C_3-C_5環烷基，

或R^{2a}及R^{2b}共同形成側氧基；

或R^{1a}及R^{2a}共同形成橋聯C_2-C_3伸烷基；

R^{3a}及R^{3b}各自獨立地為H、鹵素或C_1-C_6烷基；

R^{4a}及R^{4b}各自獨立地為H、鹵素或C_1-C_6烷基，

或R^{4a}及R^{4b}與其所連接之碳原子共同形成螺C_3-C_5環烷基；

R^{5a}及R^{5b}各自獨立地為H、鹵素或C_1-C_6烷基；

w係0或1；

R^6係H或C_1-C_6烷基；

R^7係H或C_1-C_6烷基；

x及y各自獨立地為0或1，限制條件為x及y不皆為1；

R^8係Cl或-CN；

R^9係F；

X^3係N或CH；

z係0或1；

R^{10a}及R^{10b}各自獨立地為H或鹵基；

R^{11}係H、C_1-C_6烷基、-(C_1-C_6伸烷基)-(5至6員雜環基)、-(C_1-C_6伸烷基)-O(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷基-OH或-(C_1-C_6伸烷基)-NH(C_1-C_6烷基)，

其中該雜環基含有1-3個選自N、O及S之雜原子；

R^{12}係H、鹵基或C_1-C_6烷基；

R^{13}係H或鹵基；

R^{14}係H或C_1-C_6烷基；

X^4係N或CR^{15}；

R^{15}係H或C_1-C_6烷基；

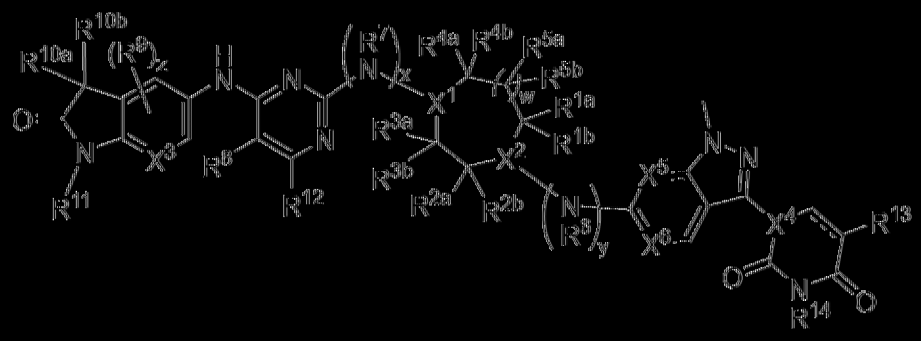
X^5及X^6各自獨立地為N或CH；及

═══係單鍵或雙鍵；

其中該化合物中之一或多個氫原子視情況由氘置換。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式(I)：



(I)

其中：

X^1及X^2各自獨立地為N或CH，限制條件為X^1及X^2中之至少一者係N；

R^{1a}及R^{1b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_6烷基；

R^{2a}及R^{2b}各自獨立地為H、C_1-C_6烷基、-OH、鹵基或C_1-C_6烷基-OH，

或R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子共同形成螺C_3-C_5環烷基，

或R^{2a}及R^{2b}共同形成側氧基；

或R^{1a}及R^{2a}共同形成稠聯C_2-C_3伸烷基；

R^{3a}及R^{3b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_6烷基；

R^{4a}及R^{4b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_6烷基，

或R^{4a}及R^{4b}與其所連接之碳原子共同形成螺C_3-C_5環烷基；

R^{5a}及R^{5b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_6烷基；

w係0或1；

R^6係H或C_1-C_6烷基；

R^7係H或C_1-C_6烷基；

x及y各自獨立地為0或1，限制條件為x及y不皆為1；

R^8係Cl或-CN；

R^9係F；

X^3係N或CH；

z係0或1；

R^{10a}及R^{10b}各自獨立地為H或鹵基；

R^{11}係H、C_1-C_6烷基、-(C_1-C_6伸烷基)-(5至6員雜環基)、-(C_1-C_6伸烷基)-O(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷基-OH或-(C_1-C_6伸烷基)-NH(C_1-C_6烷基)，

其中該雜環基含有1-3個選自N、O及S之雜原子；

R^{12}係H、鹵基或C_1-C_6烷基；

R^{13}係H或鹵基；

R^{14}係H或C_1-C_6烷基；

X^4係N或CR^{15}；

R^{15}係H或C_1-C_6烷基；

X^5及X^6各自獨立地為N或CH；及

═══係單鍵或雙鍵；

其中該化合物中之一或多個氫原子視情況由氘置換。

【請求項3】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1係CH且X^2係N；或X^1係N且X^2係CH。

【請求項4】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1及X^2各自為N。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{1a}及R^{1b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_3烷基。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{2a}及R^{2b}各自獨立地為H、C_1-C_3烷基、-OH、鹵基或C_1-C_3烷基-OH，

或R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子共同形成螺C_3-C_4環烷基，

或R^{2a}及R^{2b}共同形成側氧基。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{3a}及R^{3b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_3烷基。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{4a}及R^{4b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_3烷基，

或R^{4a}及R^{4b}與其所連接之碳原子共同形成螺C_3-C_4環烷基。

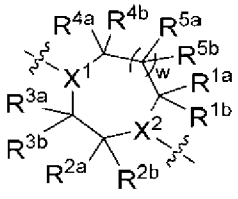
【請求項9】

如請求項8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

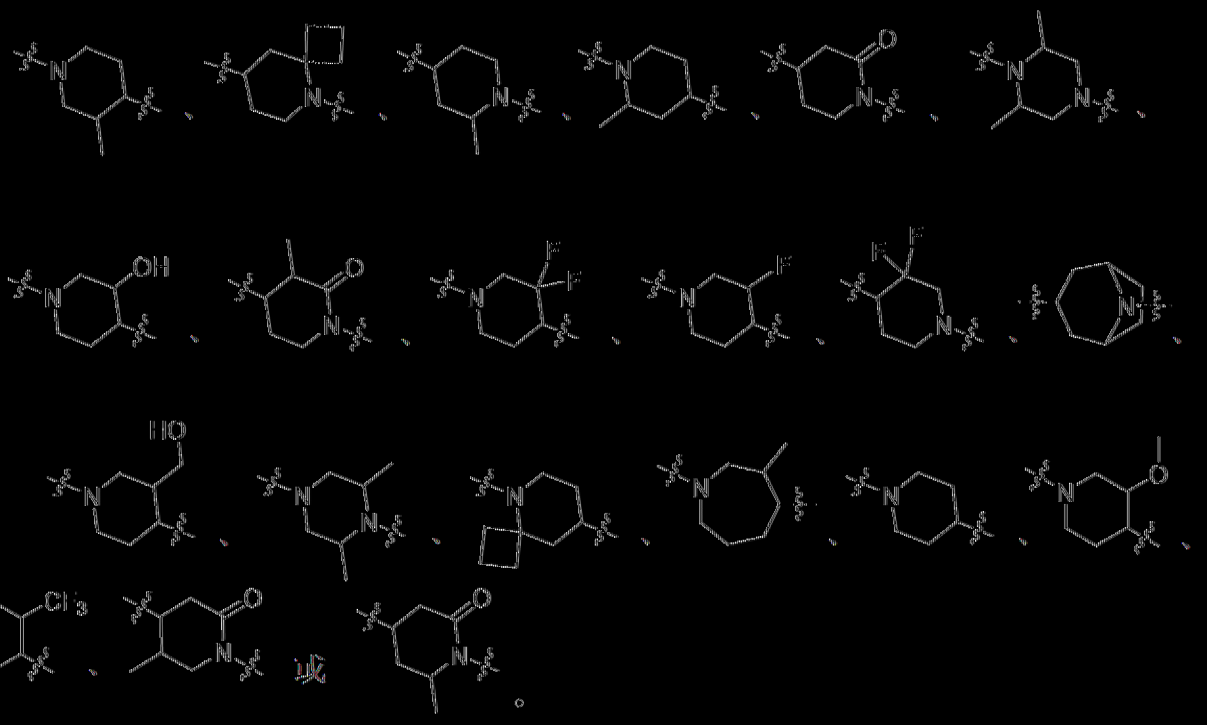
R^{5a}及R^{5b}各自獨立地為H、鹵基或C_1-C_3烷基。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中



係：



[請求項11]

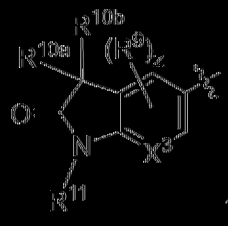
如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{11}係H、C_1-C_3烷基、-(C_1-C_3伸烷基)-(6員雜環基)、-(C_1-C_3伸烷基)-O(C_1-C_3烷基)、C_1-C_5鹵烷基、C_1-C_5烷基-OH或-(C_1-C_3伸烷基)-NH(C_1-C_3烷基)，

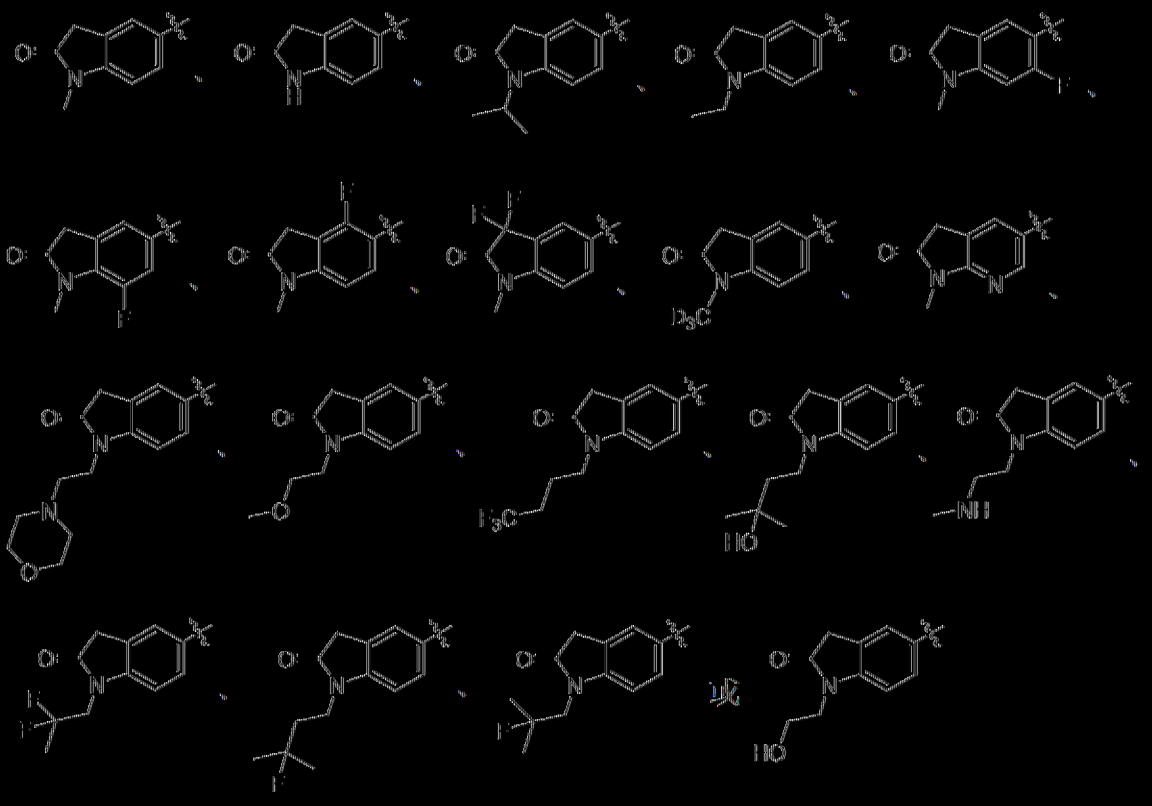
其中該雜環基含有1-2個選自N及O之雜原子。

[請求項12]

如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中



係：



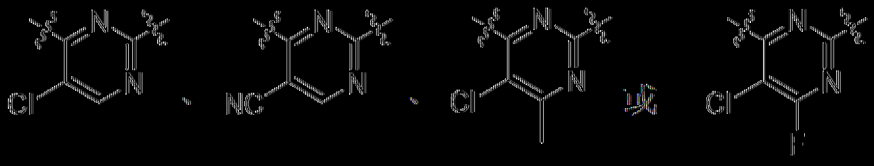
。

[請求項13]

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中



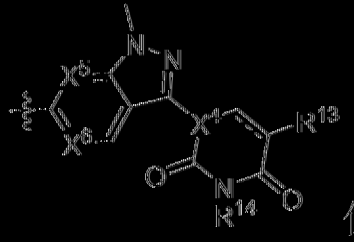
係：



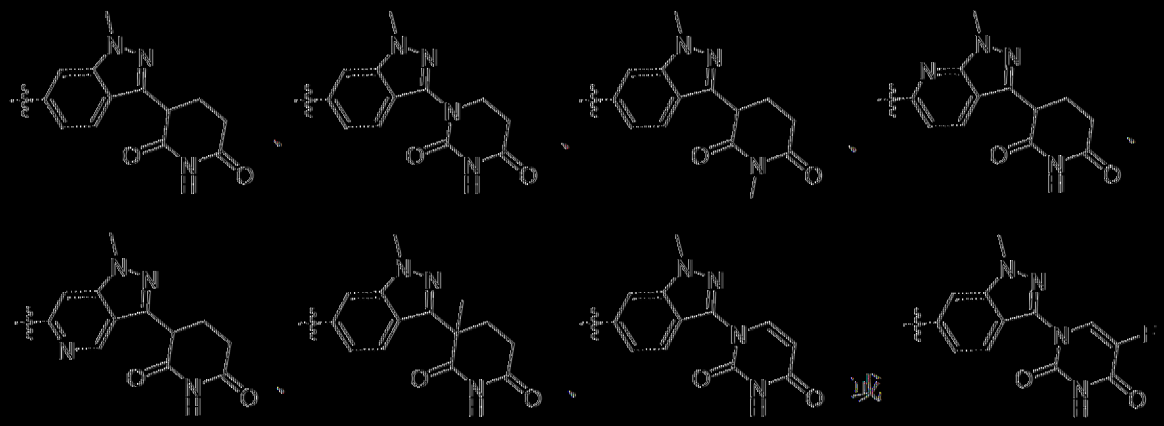
。

[請求項14]

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中



係：

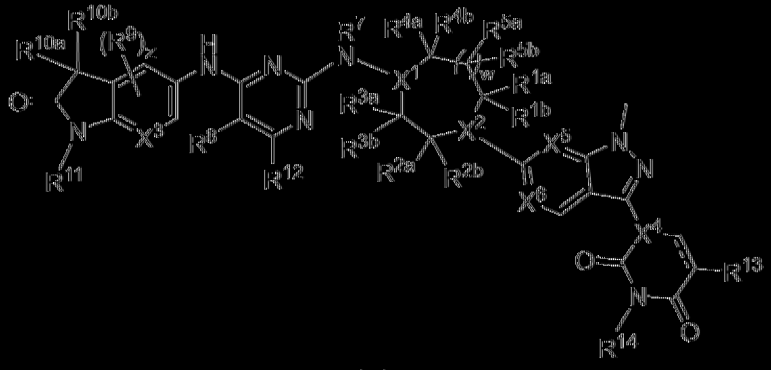


或

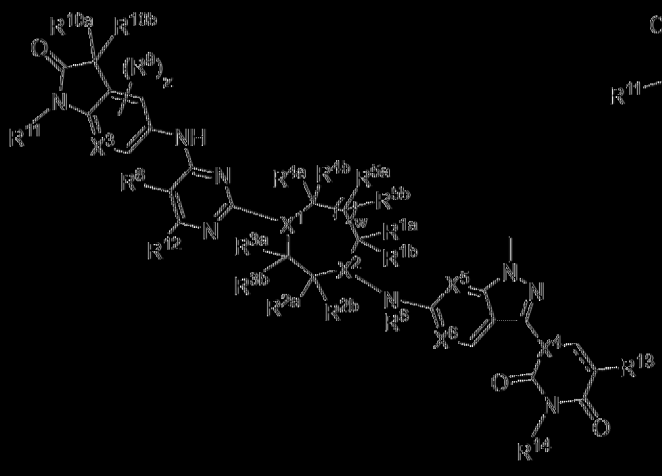
。

[請求項15]

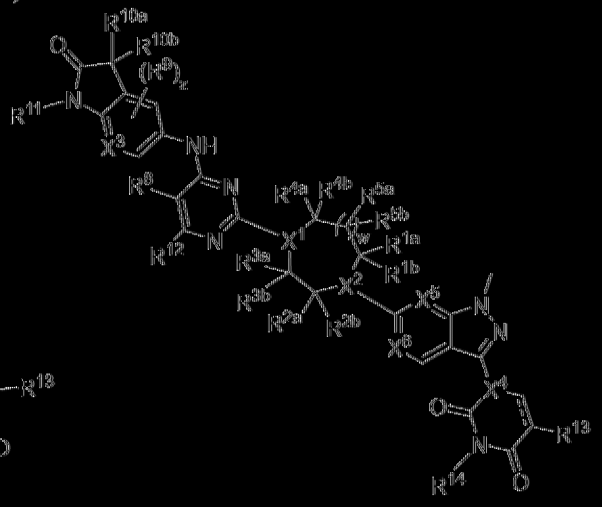
如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式(II)、(III)或(IV)：



(II)



(III)

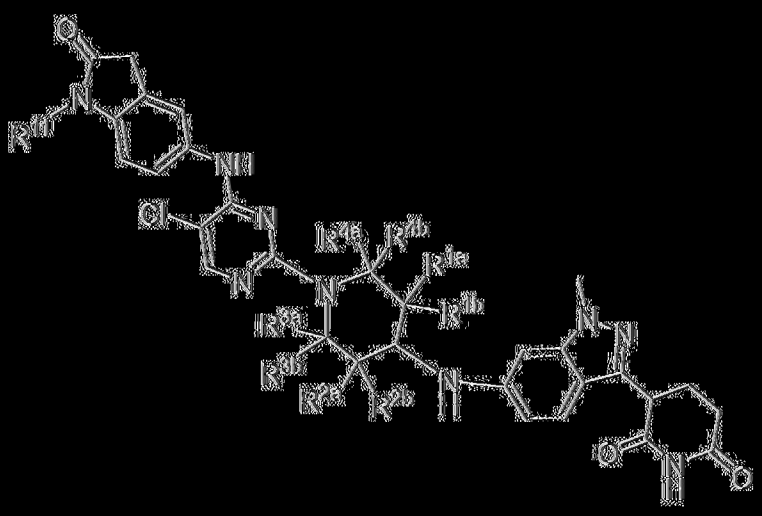


(IV)

。

[請求項16]

如請求項15之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式(IIIb)：



(0016)。

〔請求項17〕

一種化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自表1中之化合物。

〔請求項18〕

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑。

〔請求項19〕

一種使B細胞淋巴瘤6蛋白質(BCL6)降解之方法，其包含使BCL6與有效量之如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項18之醫藥組合物接觸。

〔請求項20〕

一種用於治療有需要之個體中之癌症或自體免疫疾病之方法，其包含向該個體投與有效量之如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項18之醫藥組合物。