202309028

(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 202309028 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：111116699 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 05 月 03 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *A61K31/501 (2006.01)*
A61K31/496 (2006.01) *A61K31/506 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/05/03 美國 63/183,569

(71)申請人：美商諾維雪碧歐公司 (美國) NUVATION BIO INC. (US)
美國

(72)發明人：洪 大衛 HUNG, DAVID (US)；坎卡娜拉 賈雅坎斯 KANKANALA, JAYAKANTH (US)；米勒 克里斯多福 保羅 MILLER, CHRISTOPHER PAUL (US)；佩提格魯 傑若米 大衛 PETTIGREW, JEREMY DAVID (CA)；範 明山 PHAM, SON MINH (US)；達爾維什 伊哈布 S DARWISH, IHAB S. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：0 共 269 頁

(54)名稱

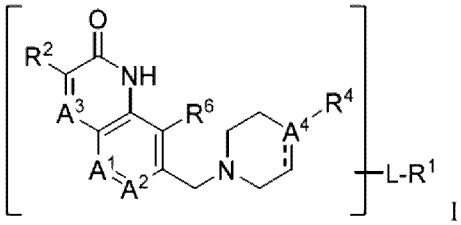
抗癌核荷爾蒙受體標靶化合物

(57)摘要

本發明係關於衍生自核類固醇受體結合劑之抗癌化合物、含有該等抗癌化合物之產物以及其使用及製備之方法。

The disclosure relates to anti-cancer compounds derived from nuclear steroid receptor binders, to products containing the same, as well as to methods of their use and preparation.

特徵化學式：



I

[(發明摘要)]

[(中文發明名稱)]

抗癌核荷爾蒙受體標靶化合物

[(英文發明名稱)]

ANTI-CANCER NUCLEAR HORMONE RECEPTOR-TARGETING COMPOUNDS

[(中文)]

本發明係關於衍生自核類固醇受體結合劑之抗癌化合物、含有該等抗癌化合物之產物以及其使用及製備之方法。

[(英文)]

The disclosure relates to anti-cancer compounds derived from nuclear steroid receptor binders, to products containing the same, as well as to methods of their use and preparation.

[(指定代表圖)]

無

[(代表圖之符號簡單說明)]

無

[(特徵化學式)]



【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗癌核荷爾蒙受體標靶化合物

【英文發明名稱】

ANTI-CANCER NUCLEAR HORMONE RECEPTOR-TARGETING COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於衍生自核類固醇受體結合劑之抗癌化合物、含有該等抗癌化合物之產物以及其使用及製備之方法。

【先前技術】

【0002】 本發明係關於衍生自核受體結合劑，諸如核類固醇受體結合劑之抗癌化合物、含有該等抗癌化合物之產物以及其使用及製備之方法。

【0003】 PARP抑制劑為防止DNA修復從而引起細胞死亡且因此引起腫瘤生長抑制之藥理學劑。PARP酶之抑制劑(諸如奧拉帕尼(olaparib)、蘆卡帕尼(rucaparib)、尼拉帕尼(niraparib)及塔拉佐帕瑞(talazoparib))已批准用於治療具有BRCA突變之患者的乳癌，及卵巢癌。存在處於乳癌、前列腺癌及卵巢癌之臨床測試下之若干其他抑制劑(例如，維拉帕尼(velaparib))。PARP抑制劑之使用並非不具有副作用，且長期使用PARP抑制劑之主要障礙中之一者為嗜中性白細胞減少症之快速及劑量依賴性發展。此在臨床實踐中需要給藥假期(dosing holiday)及/或劑量減少，此會損害達成最大功效之能力。其他抗癌劑(例如，烷基化劑，諸如氮芥苯丁酸(chlorambucil))可具有嚴重副作用，諸如骨髓抑制、增加

力、癌症之長期風險、不孕及過敏性反應。因此，抗癌劑之標靶遞送將為有益的。

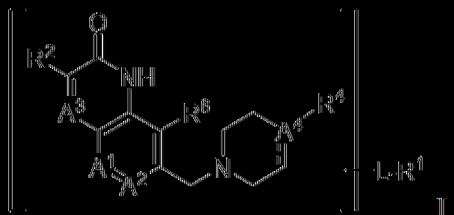
〔0004〕 現已提出，在同源重組修復缺陷(HRD)細胞中，合成致死功效僅需要PARP1抑制及捕獲。因此，與第一代PARP抑制劑相比，將選擇性PARP1抑制劑與核受體標靶抗原決定基組合可改善治療指數。

〔發明內容〕

〔0005〕 本文提供包含核有效負載及核受體標靶抗原決定基之化合物。本文所描述之化合物經設計以結合細胞內之核受體，且使化合物以及其核有效負載積聚於胞核中。不希望受理論束縛，增強效力之一種潛在模式為此方法可提供具有細胞類型選擇性之化合物，而不僅僅係改良效力，朝向較高治療指數努力。然而，可能的係化合物可藉由其他模式，諸如但不限於胞核中之被動定位而起作用。

〔0006〕 此外，本文所描述之化合物提供核有效負載之標靶遞送。化合物在腫瘤組織內標靶且定位。將包含共價連接至至少一個核有效負載之至少一個核受體標靶抗原決定基(諸如核類固醇受體標靶抗原決定基)的化合物運送至胞核允許將核有效負載積聚於胞核中，從而增強腫瘤細胞死亡。藉此，本發明中所描述之化合物可展現優良功效。另外，本發明中所描述之化合物可藉由較佳地在核受體陽性細胞(諸如核類固醇受體陽性細胞)之胞核中積聚，自出不表現特異性核類固醇受體之細胞，且因此減小副作用。

〔0007〕 在某些實施例中，提供一種式I化合物：



或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中：

A^1為CH或N；

A^2為CH或N；

A^3為N或CR^3；

A^4為C且---為雙鍵，或A^4為CH且---為單鍵，或A^4為N且---為單鍵；

L為共價鍵或連接部分；

R^1為核受體標靶抗原決定基；

R^2為氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{3-6}環烷基；

R^3為氫或鹵基；或

R^2及R^3與其所連接之原子一起形成6員雜環基或6員雜芳基；

R^4為氫、芳基或雜芳基，其中該芳基或該雜芳基視情況經一至五個R^5取代；

各R^5獨立地為鹵基、氰基、硝基、$-OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}C(O)R^{11}$、$-C(O)NR^{10}R^{11}$、C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基或C_{2-12}炔基；其中各C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基或C_{2-12}炔基獨立地視情況經一至五個鹵基、羥基或胺基取代；

R^6為氫、鹵基或C_{1-6}烷基；且

各R^{10}及R^{11}獨立地為氫或在價數允許時視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷基；或R^{10}及R^{11}與其所連接之原子一起形成雜環基，其視情況經鹵基或視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷基取

代；

其中方括號中之部分之任何氫原子經-L-R^1置換。

【0008】亦提供一種表1之化合物，或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽。

【0009】亦提供一種組合物，其包含如本文所描述之化合物，或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0010】亦提供一種治療或預防癌症之方法，其包含向有需要之個體(individual)投與有效量的如本文所描述之化合物或組合物。癌症可為血癌、肺癌、乳癌、輸卵管癌、腦癌、頭頸癌、食道癌、卵巢癌、胰臟癌、腹膜癌、前列腺癌或皮膚癌，諸如但不限於肝癌、黑色素瘤、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphomas)、急性淋巴球性白血病、慢性淋巴球性白血病、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、乳房癌瘤、卵巢癌、肺癌、威爾姆斯氏腫瘤(Wilms' tumor)、子宮頸癌、睪丸癌、軟組織肉瘤、慢性淋巴球性白血病、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia)、原發性巨球蛋白血症、膀胱癌、慢性顆粒球性白血病、原發性腦癌、惡性黑色素瘤、小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、惡性胰臟胰島素瘤、惡性類癌癌瘤(malignant carcinoid carcinoma)、惡性黑色素瘤、絨毛膜癌、蕈樣黴菌病、頭頸癌、骨原性肉瘤、胰臟癌、急性顆粒球性白血病、毛細胞白血病、橫紋肌肉瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、泌尿生殖癌、甲狀腺癌、食道癌、惡性高鈣血症、子宮頸增生、腎細胞癌、子宮內膜癌、真

性紅血球增多症、原發性血小板增多症、腎上腺皮質癌、皮膚癌、滋養層腫瘤、前列腺癌、神經膠質瘤、乳癌或前列腺癌。

【0011】 亦提供一種治療或預防癌症之方法，其包含向有需要之個體投與有效量的如本文所描述之化合物或組合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物以及額外化學治療劑。

【實施方式】

【0012】

相關申請案之交叉參考

本申請案根據35 U.S.C. §119(e)主張2021年5月3日申請之美國臨時申請案第63/183,569號之權益，該申請案特此以全文引用之方式併入。

【0013】 以下描述闡述本發明技術之例示性實施例。然而，應認識到此描述並不意欲限制本發明之範疇，而是替代地經提供作為例示性實施例之描述。

【0014】

1. 定義

如本說明書中所用，除使用其之上下文另外指示之情況以外，以下字語、片語及符號一般意欲具有如在下文中所闡述之含義。

【0015】 術語「約」係指指定值之±1%、±3%、±5%或±10%之變化。舉例而言，「約50」在一些實施例中可包括45至55之範圍。對於整數範圍，術語「約」可包括大於及/或小於範圍之各端處之所敍述整數的一個或兩個整數。除非本文中另外指示，否則術語「約」意欲包括接近於所敍述範圍的在個別成分、組合物或實施例之功能性方面等效的值，例如重量百分比。此外，除非上下文另外明確規定，否則單數形式「一(a)」

及「該(the)」包括複數個參考物。因此，例如對「該化合物」之提及包括複數種此類化合物，且對「該分析」之提及包括對熟習此項技術者已知的一或多種化合物及其等效物之提及。

【0016】「烷基」係指未分支或分支飽和烴鏈。如本文所用，烷基具有1至12個碳原子(「C_{1-12}烷基」)、1至10個碳原子(亦即，C_{1-10}烷基)、1至8個碳原子(亦即，C_{1-8}烷基)、1至6個碳原子(亦即，C_{1-6}烷基)或1至4個碳原子(亦即，C_{1-4}烷基)。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基、戊基、2-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基及3-甲基戊基。當具有特定碳數之烷基殘基以化學名稱命名或藉由分子式鑑別時，可涵蓋具有該碳數之所有位置異構物；因此，例如「丁基」包括正丁基(亦即，$-(CH_2)_3CH_3$)、二級丁基(亦即，$-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、異丁基(亦即，$-CH_2CH(CH_3)_2$)及三級丁基(亦即，$-C(CH_3)_3$)；且「丙基」包括正丙基(亦即，$-(CH_2)_2CH_3$)及異丙基(亦即，$-CH(CH_3)_2$)。

【0017】「鹵烷基」係指如上文所定義之未分支或分支烷基，其中一或多個氫原子經鹵素置換。舉例而言，在殘基經超過一個鹵素取代之情況下，其可藉由使用對應於所連接之鹵素部分之數目之字首來提及。二鹵烷基及三鹵烷基係指經兩個(「二」)或三個(「三」)鹵基取代之烷基，該等鹵基可為(但並非必須為)相同鹵素。鹵烷基之實例包括二氟甲基($-CHF_2$)及三氟甲基($-CF_3$)。

【0018】「雜烷基」係指其中碳原子(及任何相關氫原子)中之一或多者各自獨立地經相同或不同雜原子基團置換的烷基。術語「雜烷基」包括具有碳及雜原子之未分支或分支飽和鏈。舉例而言，1、2或3個碳原子

可獨立地經相同或不同雜原子基團置換。雜原子基團包括但不限於-NH-、-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-及類似基團。如本文所用，雜烷基包括1至8個碳原子或1至4個碳原子；及1至3個雜原子、1至2個雜原子或1個雜原子。「雜烷基」係指其中碳原子(及任何相關氫原子)中之一或多者各自獨立地經相同或不同雜原子基團置換的烷基。術語「雜烷基」包括具有碳及雜原子之未分支或分支飽和鏈。舉例而言，1、2或3個碳原子可獨立地經相同或不同雜原子基團置換。雜原子基團包括但不限於-NH-、-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-。雜烷基之實例包括例如醚(例如，-CH_2OCH_3、-$CH(CH_3)OCH_3$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$等)、硫醚(例如，-CH_2SCH_3、-$CH(CH_3)SCH_3$、-$CH_2CH_2SCH_3$、-$CH_2CH_2SCH_2CH_2SCH_3$等)、碸(例如，-$CH_2S(O)_2CH_3$、-$CH(CH_3)S(O)_2CH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、-$CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2OCH_3$等)及胺(例如，-$CH_2NHCH_3$、-$CH(CH_3)NHCH_3$、-$CH_2CH_2NHCH_3$、-$CH_2CH_2NHCH_2CH_2NHCH_3$等)。如本文所用，雜烷基包括1至10個碳原子、1至8個碳原子或1至4個碳原子；及1至3個雜原子、1至2個雜原子或1個雜原子。

【0019】「烯基」係指含有至少一個碳-碳雙鍵且具有2至20個碳原子(亦即，C_{2-20}烯基)、2至8個碳原子(亦即，C_{2-8}烯基)、2至6個碳原子(亦即，C_{2-6}烯基)或2至4個碳原子(亦即，C_{2-4}烯基)的烷基。烯基之實例包括例如乙烯基、丙烯基及丁二烯基(包括1,2-丁二烯基及1,3-丁二烯基)。

【0020】「炔基」係指含有至少一個碳-碳參鍵且具有2至20個碳原子(亦即，C_{2-20}炔基)、2至8個碳原子(亦即，C_{2-8}炔基)、2至6個碳原子(亦即，C_{2-6}炔基)或2至4個碳原子(亦即，C_{2-4}炔基)的烷基。術語「炔基」亦

包括具有一個三鍵及一個雙鍵之基團。

【0021】「烷氧基」係指基團「烷基-O-」。烷氧基之實例包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、三級丁氧基、二級丁氧基、正戊氧基、正己氧基及1,2-二甲基丁氧基。

【0022】「烷氧基烷基」係指基團「烷基-O-烷基」。

【0023】「胺基」係指基團$-NR^yR^z$，其中R^y及R^z獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之每一者可視情況經取代，如本文所定義。

【0024】「芳基」係指包括稠合系統之具有單個環(例如，單環)或多個環(例如，雙環或三環)的芳族碳環基。如本文所用，芳基具有6至20個環碳原子(亦即，C_{6-20}芳基)、6至12個碳環原子(亦即，C_{6-12}芳基)或6至10個碳環原子(亦即，C_{6-10}芳基)。芳基之實例包括例如苯基、萘基、茀基及蒽基。然而，芳基不以任何方式涵蓋下文所定義之雜芳基或與其重疊。若一或多個芳基與雜芳基稠合，則所得環系統為雜芳基。若一或多個芳基與雜環基稠合，則所得環系統為雜環基。

【0025】「環烷基」係指具有單個環或多個環之包括稠合、橋接及螺環系統的飽和或部分飽和環烷基。術語「環烷基」包括環烯基(亦即，具有至少一個雙鍵之環基)及具有至少一個sp^3碳原子(亦即，至少一個非芳族環)之碳環稠合環系統。如本文所用，環烷基具有3至20個環碳原子(亦即，C_{3-20}環烷基)、3至12個環碳原子(亦即，C_{3-12}環烷基)、3至10個環碳原子(亦即，C_{3-10}環烷基)、3至8個環碳原子(亦即，C_{3-8}環烷基)或3至6個環碳原子(亦即，C_{3-6}環烷基)。單環基團包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。此外，術語環烷基意欲涵蓋可與芳基環稠

合之任何非芳族環，無論與分子之其餘部分的連接如何。再者，當在相同碳原子上存在兩個用於取代之位置時，環烷基亦包括「螺環烷基」。

【0026】「雜芳基」係指具有單個環、多個環或多個稠合環之芳族基，其中一或多個環雜原子獨立地選自氮、氧及硫。如本文所用，雜芳基包括1至20個環碳原子(亦即，C_{1-20}雜芳基)、3至12個環碳原子(亦即，C_{3-12}雜芳基)或3至8個碳環原子(亦即，C_{3-8}雜芳基)，以及獨立地選自氮、氧及硫之1至5個環雜原子、1至4個環雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子或1個環雜原子。在某些情況下，雜芳基包括5員至10員環系統、5員至7員環系統或5員至6員環系統，其各自獨立地具有獨立地選自氮、氧及硫的1至4個環雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子或1個環雜原子。雜芳基之實例包括例如吖啶基(acridinyl)、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并萘并呋喃基、苯并噚唑基、苯并噻吩基(苯并苯硫基)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、啐啉基、二苯并呋喃基、二苯并苯硫基、呋喃基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、異吲哚基、異喹啉基、異噚唑基、嗪啶基、噚二唑基、噚唑基、1-氧離子基吡啶基、1-氧離子基嘧啶基、1-氧離子基吡咯基、1-氧離子基嗒咯基、啡咯基、呔咯基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡咯基、嘧啶基、嗒咯基、喹唑啉基、喹喏啉基、喹啉基、哂啶基、異喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基及三咯基。稠合雜芳基環之實例包括但不限於苯并[d]噻唑基、喹啉基、異喹啉基、苯并[b]苯硫基、吲唑基、苯并[d]咪唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基及咪唑并[1,5-a]吡啶基，其中雜芳基可經由稠合系統之任一環結合。具有單個或多個稠合環、含有至少一個雜原子之任何芳族環

被視為雜芳基，無論與分子之其餘部分之連接如何(亦即，經由稠合環中之任一者)。雜芳基並不涵蓋如上文所定義之芳基或與其重疊。

【0027】「雜環基」係指具有一或多個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子的飽和或部分不飽和環烷基。術語「雜環基」包括雜環烯基(亦即，具有至少一個雙鍵之雜環基)、橋接雜環基、稠合雜環基及螺雜環基。雜環基可為其中多個環可為稠合環、橋接環或螺環的單環或多個環，且可包含一或多個(例如，1至3個)側氧基(=O)部分或N-氧化物(-O-)部分。含有至少一個雜原子之任何非芳族環被視為雜環基，無論連接如何(亦即，可經由碳原子或雜原子結合)。此外，術語雜環基意欲涵蓋含有至少一個雜原子之任何非芳族環，該環可與芳基或雜芳基環稠合，無論與分子之其餘部分的連接如何。如本文所用，雜環基具有2至20個環碳原子(亦即，C_{2-20}雜環基)、2至12個環碳原子(亦即，C_{2-12}雜環基)、2至10個環碳原子(亦即，C_{2-10}雜環基)、2至8個環碳原子(亦即，C_{2-8}雜環基)、3至12個環碳原子(亦即，C_{3-12}雜環基)、3至8個環碳原子(亦即，C_{3-8}雜環基)或3至6個環碳原子(亦即，C_{3-6}雜環基)；具有獨立地選自氮、硫或氧之1至5個環雜原子、1至4個環雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子或1個環雜原子。當相同碳原子上存在兩個用於取代之位置時，術語「雜環基」亦包括「螺雜環基」。雜環基之實例包括例如吖咀基(azetidinyl)、氮呼基、苯并二氧呃基、苯并[b][1,4]二氧呼基、1,4-苯并二喁烷基、苯并哌喃基、苯并間二喁咁基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃酮基、二氧戊環基、二氫哌喃基、氫哌喃基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、呋喃酮基、咪唑啉基、咪唑啶基、吲哚啉基、吲呻基(indolizinyl)、異吲哚啉基、異噻唑啶基、異喁唑啶基、味啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-側氧基哌咁

基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啶基、噁唑啶基、氧吭基(oxiranyl)、氧咀基(oxetanyl)、啡噻吩基、啡噁吩基、哌啶基、哌吩基、4-哌啶酮基、吡咯啶基、吡唑啶基、哢啶基、噻唑啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、三噻烷基、四氫喹啉基、苯硫基(噻吩基)、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。當相同碳原子上存在兩個用於取代之位置時，術語「雜環基」亦包括「螺雜環基」。螺雜環基環之實例包括雙環及三環環系統，諸如氧雜雙環[2.2.2]辛烷基、2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬烷基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛烷基及6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚烷基。稠合-雜環基環之實例包括但不限於1,2,3,4-四氫異喹啉基、4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶基、吲哚啉基及異吲哚啉基，其中雜環基可經由稠合系統之任一環結合。

【0028】「伸烷基」係指如上文所定義之二價烷基。如本文所用，伸烷基具有1至10個碳原子(亦即，C_{1-10}伸烷基)、1至8個碳原子(亦即，C_{1-8}伸烷基)、1至6個碳原子(亦即，C_{1-6}伸烷基)或1至4個碳原子(亦即，C_{1-4}伸烷基)。

【0029】「伸雜烷基」係指其中碳原子中之一或多者(及任何相關氫原子)各自獨立地經相同或不同雜原子基團置換的伸烷基。術語「伸雜烷基」包括具有碳及雜原子之未分支或分支飽和鏈。舉例而言，1、2或3個碳原子可獨立地經相同或不同雜原子基團置換。雜原子基團包括但不限於-NH-、-O-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$及類似基團。如本文所用，伸雜烷基包括1至8個碳原子或1至4個碳原子；及1至3個雜原子、1至2個雜原子或1個雜原子。

【0030】「伸烯基」係指含有至少一個碳-碳雙鍵且具有2至8個碳

原子(亦即，C_{2-8}伸烯基)、2至6個碳原子(亦即，C_{2-6}伸烯基)或2至4個碳原子(亦即，C_{2-4}伸烯基)的伸烷基。

【0031】「伸雜烯基」係指含有至少一個碳-碳雙鍵且具有2至8個碳原子、2至6個碳原子或2至4個碳原子；及1至3個雜原子、1至2個雜原子或1個雜原子的伸雜烷基。術語「雜炔基」亦包括具有一個三鍵及一個雙鍵之彼等基團。

【0032】「伸炔基」係指含有至少一個碳-碳三鍵且具有2至8個碳原子(亦即，C_{2-8}伸炔基)、2至6個碳原子(亦即，C_{2-6}伸炔基)或2至4個碳原子(亦即，C_{2-4}伸炔基)的伸烷基。術語「炔基」亦包括具有一個三鍵及一個雙鍵之基團。

【0033】「伸雜炔基」係指含有至少一個碳-碳三鍵且具有2至8個碳原子、2至6個碳原子或2至4個碳原子；及1至3個雜原子、1至2個雜原子或1個雜原子的伸雜烷基。術語「雜炔基」亦包括具有一個三鍵及一個雙鍵之彼等基團。

【0034】「伸環烷基」係指具有單個環或包括稠合、橋接及螺環系統之多個環的二價飽和或部分不飽和環烷基。術語「伸環烷基」包括伸環烯基(亦即，具有至少一個雙鍵之環基)。如本文所用，伸環烯基具有3至10個環碳原子(亦即，C_{3-10}環烷基)、3至8個環碳原子(亦即，C_{3-8}環烷基)或3至6個環碳原子(亦即，C_{3-6}環烷基)。

【0035】「伸雜環烷基」係指其中碳原子中之一或多者(及任何相關氫原子)各自獨立地經相同或不同雜原子基團置換的伸環烷基。舉例而言，1、2或3個碳原子可獨立地經相同或不同雜原子基團置換。雜原子基團包括但不限於-NH-、-O-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$及類似基團。如本文所

用，伸雜環烷基包括1至9個碳原子或1至4個碳原子；及1至3個雜原子、1至2個雜原子或1個雜原子。

【0036】「側氧基」係指=O。

【0037】「鹵素」或「鹵基」包括氟、氯、溴及碘。

【0038】術語「視情況選用之」或「視情況」意謂隨後描述之事件或情形可能或可能不出現。術語「視情況經取代」係指在所指定原子或基團上之任何一或多個氫原子可能或可能不經除氫以外的部分置換。

【0039】如本文所用之「經取代」意謂該基團之一或多個氫原子經醫藥化學中常用之取代基原子或基團置換。各取代基可相同或不同。適合取代基之實例包括但不限於醯肼、鹵基、-CN、-NO_2、烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜環基、雜芳基、-OR^{56}、-$C(O)OR^{56}$、-$C(O)R^{56}$、-O-烷基-OR^{56}、-烷基-OR^{56}、鹵烷基、鹵烷氧基、SR^{56}、$S(O)R^{56}$、SO_2R^{56}、$NR^{56}R^{57}$、-$C(O)NR^{56}R^{57}$、$NR^{56}C(O)R^{57}$，包括其硒及硫衍生物，其中各R^{56}及R^{57}獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、環烷基-烷基-、雜環基、雜環基-烷基-、芳基、芳基-烷基-、雜芳基或雜芳基-烷基-，且其中取代基中之每一者可視情況進一步經取代。

【0040】亦提供本文所描述之化合物的立體異構物、立體異構物之混合物、互變異構物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物及醫藥學上可接受之鹽。

【0041】本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可包括不對稱中心，且因此可產生鏡像異構物、非鏡像異構物及其他立體異構形式，該等立體異構形式可根據絕對立體化學，針對胺基酸定義為(R)-或(S)-，或(D)-或(L)-。本發明意謂包括所有該等可能的異構物，以及其外消旋及

光學純形式。具光學活性之(+)及(-)、(R)-及(S)-或(D)-及(L)-異構物可使用對掌性合成子或對掌性試劑來製備，或使用習知技術(例如，層析及分步結晶)來解析。用於製備/分離個別鏡像異構物之習知技術包括自適合光學純前驅體進行對掌性合成或使用例如對掌性高效液相層析(HPLC)解析外消旋物(或鹽或衍生物之外消旋物)。當本文所描述之化合物含有烯系雙鍵或其他幾何不對稱中心時，且除非另有規定，否則希望化合物包括E型幾何異構物及Z型幾何異構物兩者。

【0042】「立體異構物」係指由藉由相同鍵鍵結之相同原子構成但具有不可互換之不同三維結構的化合物。本發明涵蓋各種立體異構物及其混合物且包括「鏡像異構物」，其係指其分子為彼此之不可重疊鏡像的兩種立體異構物；及「非鏡像異構物」，其係指具有至少兩個不對稱原子但不為彼此之鏡像的立體異構物。因此，考慮本發明化合物之所有立體異構物(例如，幾何異構物、光學異構物及其類似者) (包括化合物之鹽、溶劑合物及水合物之彼等立體異構物)，諸如可由於各種取代基上之不對稱碳而存在之立體異構物，包括鏡像異構形式(其甚至可在不存在不對稱碳之情況下存在)、旋轉異構形式、滯轉異構物及非鏡像異構形式。

【0043】非鏡像異構混合物可基於其物理化學差異藉由熟習此項技術者所熟知之方法，諸如(例如)藉由層析及/或分步結晶分離成其個別非鏡像異構物。鏡像異構物可藉由以下分離：藉由與適當光學活性化合物(例如，對掌性助劑，諸如對掌性醇或莫舍氏酸氯化物(Mosher's acid chloride))反應將鏡像異構混合物轉化為非鏡像異構混合物，分離非鏡像異構物且將個別非鏡像異構物轉化(例如，水解)為對應純鏡像異構物。此外，一些化合物可為滯轉異構物且被視為本發明之部分。亦可藉由使用對

掌性HPLC分離立體異構物。

【0044】 一些化合物以互變異構物形式存在。互變異構物彼此相平衡。舉例而言，含有醯胺之化合物可與亞胺酸互變異構物平衡存在。無論展示何種互變異構物且無論互變異構物之間的平衡性質如何，一般熟習此項技術者將化合物均理解為包含醯胺及亞胺酸互變異構物兩者。因此，含醯胺化合物應理解為包括其亞胺酸互變異構物。類似地，含亞胺酸之化合物應理解為包括其醯胺互變異構物。

【0045】 術語「水合物」係指藉由將本文所描述之化合物與水組合而形成的複合物。

【0046】 術語「溶劑合物」係指一或多個溶劑分子與本發明化合物的締合物(association)或複合物。形成溶劑合物之溶劑之實例包括但不限於水、異丙醇、乙醇、甲醇、二甲亞碸、乙酸乙酯、乙酸及乙醇胺。

【0047】 本文中所給出之任何化合物或結構亦意欲表示該等化合物之未標記形式以及經同位素標記之形式。此等形式之化合物亦可稱為「同位素富集類似物」。除一或多個原子由具有所選原子質量或質量數之原子置換以外，經同位素標記之化合物具有本文中所描繪之結構。可併入所揭示化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，諸如分別為^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I及^{125}I。經各種同位素標記之本發明化合物係例如其中併有諸如^{3}H及^{14}C之放射性同位素的彼等化合物。此類經同位素標記之化合物可適用於代謝研究、反應動力學研究、偵測或成像技術(諸如正電子發射斷層攝影術(PET)或單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析)或用於患者之放射性治療。此

類化合物可展現增加的代謝抗性，且因此適用於在向哺乳動物(尤其人類)投與時增加任何化合物之半衰期。此類化合物藉由此項技術中熟知之方式來合成，例如藉由使用其中一或多個氫已經氘置換之起始材料。

【0048】 本文所揭示之某些化合物含有一或多個可電離基團(自其可移除質子之基團(例如，COOH)或自其添加質子之基團(例如，胺)或可四級銨化之基團(例如，胺))。此類分子及其鹽之所有可能的離子形式意欲單獨地包括於本文中之揭示內容中。關於本文所描述的化合物之鹽，一般熟習此項技術者可在廣泛多種可用相對離子中選擇適當的彼等相對離子。在特定應用中，選擇用於製備鹽之給定陰離子或陽離子可使得彼鹽之溶解度增加或降低。

【0049】 如本文所用，術語「非生物可裂解連接部分」意指在生理條件下不容易水解之連接部分。如本文所用，術語「生物可裂解連接部分」意欲指在生理條件下容易水解之連接部分。在某些實施例中，至少一個連接部分在細胞內條件(例如，低pH)下水解。在一些實施例中，生物可裂解為自裂解且不需要生理水解，在其他實施例中，生物可裂解連接子之裂解係藉由代謝活化(諸如氧化或pH依賴性裂解)而不水解(諸如藉由鹼或酸誘導之消除)等來引發。更廣泛言之，生物可裂解連接子在一些情況下可類似於在裂解之後釋放一或多種藥物之前驅藥。在此意義上，存在多種用於裂解前驅藥且釋放活性物或產生活性物之前驅體的機制，且亦存在許前驅藥技術中已知之多種裂解部分且包括於本文中之吾等定義中。

【0050】 如本文所用，術語「癌症」係指特徵為不受控的細胞生長之一類哺乳動物疾病。術語「癌症」可與術語「腫瘤」、「實體腫瘤」、「惡性病」、「過度增殖」及「贅瘤」互換使用。癌症包括無關於侵襲性

組織病理學類型或階段的所有類型之過度增殖生長、增生性生長、贅生性生長、癌性生長或致癌過程、轉移性組織或惡性轉化細胞、組織或器官。說明性實例包括肺癌、前列腺癌、頭頸癌、乳癌及大腸直腸癌、黑色素瘤及神經膠質瘤(諸如高級神經膠質瘤，包括多形性神經膠母細胞瘤(GBM)，成年人類中最常見且最致命的惡性原發性腦腫瘤)。

【0051】片語「實體腫瘤」包括例如肺癌、頭頸癌、腦癌、口腔癌、大腸直腸癌、乳癌、前列腺癌、胰臟癌及肝癌。其他類型之實體腫瘤係針對形成其之特定細胞來命名，例如由結締組織細胞(例如，骨軟骨、脂肪)形成之肉瘤、由上皮組織細胞(例如，乳房、大腸、胰臟)形成之癌瘤及由淋巴組織細胞(例如，淋巴結、脾臟、胸腺)形成之淋巴瘤。不論命名準規如何，對所有類型之實體腫瘤的治療均在本發明之範疇內。

【0052】「化學治療劑」係指能夠減少或防止癌細胞、癌細胞群體、腫瘤或其他惡性組織生長、增殖或擴散的任何物質。該術語亦意欲涵蓋放射療法或任何抗腫瘤劑或抗癌劑。

【0053】如本文所用，「治療(treatment)」或「治療(treating)」為用於獲得有益或所需結果(諸如臨床結果)之方法。出於本發明之目的，有益或所需臨床結果包括但不限於緩解症狀及/或減輕症狀程度及/或預防與疾病或病況相關之症狀惡化。在一種變化形式中，有益或所需臨床結果包括但不限於緩解症狀及/或減輕症狀程度及/或預防與認知病症、精神病性病症、神經傳遞素介導之病症及/或神經元病症相關之症狀惡化。在一個實施例中，用本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療疾病或病況無副作用，或伴有比與用於疾病或病況之當前可用療法相關的副作用更少的副作用，及/或改善個體之生活品質。

【0054】 術語「抑制(inhibit/inhibiting/inhibition)」係指減緩、阻止或逆轉疾病、感染、病況或細胞群之生長或進展。舉例而言，與在不存在治療或接觸之情況下發生的生長或進展相比，抑制可大於約20%、40%、60%、80%、90%、95%或99%。

【0055】 如本文所用，「組合療法」意謂包括兩種或更多種不同化合物之療法。因此，在一個態樣中，提供一種組合療法，其包含本文詳述之化合物及另一種化合物。在一些變化形式中，組合療法視情況包括一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑、非醫藥學活性化合物及/或惰性物質。在各種實施例中，與單獨投與本發明之單一化合物相比，用組合療法治療可產生累加或甚至協同(例如，大於累加)的結果。在一些實施例中，與一般用於個別療法之量相比，較低量的各化合物用作組合療法之部分。在一個實施例中，相較於藉由單獨使用個別化合物中之任一者，使用組合療法達成相同或更大的治療益處。在一些實施例中，相較於一般用於個別化合物或療法之量，在組合療法中使用較小量(例如，較低劑量或不太頻繁的給藥時程)之化合物達成相同或更大的治療益處。較佳地，使用少量化合物引起與化合物相關之一或多種副作用的數目、嚴重程度、頻率及/或持續時間減少。

【0056】 如本文中所使用，術語「有效量」意欲與本發明化合物之功效及毒性參數組合以及基於實踐專家之知識的本發明化合物之此類量應在給定治療形式中有效。如此項技術中所理解，有效量可呈一或多次劑量，亦即，可能需要單次劑量或多次劑量來達成所需治療終點。因此，可在投與一或多種治療劑之情形下考慮有效量，且若與一或多種其他藥劑結合可達成或已達成所需或有益結果，則單一藥劑可被視為以有效量給與。

共同投與之化合物中之任一者的適合劑量可由於化合物之組合作用(例如，累加或協同效果)而視情況減少。

【0057】 如本文中所使用，術語「促效劑」係指其之存在產生與由蛋白質的天然存在之配位體(諸如PARP)的存在所產生之生物活性相同的蛋白質生物活性的化合物。

【0058】 如本文所用，術語「部分促效劑」係指其之存在產生具有與蛋白質的天然存在之配位體的存在所產生之生物活性相同的類型但具有更低量值之蛋白質生物活性的化合物。

【0059】 如本文所用，術語「拮抗劑」或「抑制劑」係指其之存在使得蛋白質之生物活性之量值降低的化合物。在某些實施例中，拮抗劑或抑制劑之存在產生對蛋白質(諸如酶聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP))之生物活性的完全抑制。在某些實施例中，術語「抑制劑」係指其之存在使得酶(諸如酶聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP))之生物活性之量值降低的化合物。在某些實施例中，術語「拮抗劑」係指其之存在使得酶(諸如酶聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP))之生物活性之量值降低的化合物。

【0060】 如本文所用，IC_{50}係指在量測此反應之分析中達成最大反應(諸如PARP調節)之50%抑制的特定測試化合物之量、濃度或劑量。

【0061】 如本文所用，EC_{50}係指在由特定測試化合物誘導、引起或增強之特定反應之最大表現之50%下引發劑量依賴性反應的特定測試化合物之劑量、濃度或量。

【0062】 如本文所用之術語「癌症」係指傾向於以不受控方式增殖且在一些情況下傾向於轉移(擴散)的細胞之異常生長。癌症之類型包括但不限於實體腫瘤(諸如膀胱、腸、腦、乳房、子宮內膜、心臟、腎、肺、

淋巴組織(淋巴瘤)、卵巢、胰臟或其他內分泌器官(甲狀腺)之彼等實體腫瘤)、前列腺腫瘤、皮膚腫瘤(黑色素瘤)或血液腫瘤(諸如，白血病)。

【0063】 如本文中所用，術語「載劑」係指促進化合物併入細胞或組織中之相對無毒的化學化合物或藥劑。

【0064】 如本文所用，「單位劑型」係指適用作單位劑量之物理離散單位，各單位含有經計算以與所需醫藥載劑結合產生所需治療效果的預定數量之活性成分。單位劑型可含有單一或組合療法。

【0065】 如本文所用，術語「控制釋放」係指含藥物之調配物或其部分，其中該藥物並非立即釋放，亦即在「控制釋放」調配物的情況下，投與不會使得藥物立即釋放至吸收池中。該術語涵蓋儲槽式調配物，其經設計以使藥物化合物在延長的時段內逐漸釋放。控制釋放型調配物可以包括廣泛多種藥物遞送系統，其一般涉及將藥物化合物與具有所需釋放特性(例如，pH依賴性或非pH依賴性溶解度、不同程度之水溶性及其類似特性)的載劑、聚合物或其他化合物混合，以及根據所需遞送路徑調配混合物(例如，包衣膠囊、可植入儲集器、含有可注射溶液之可生物降解膠囊及其類似物)。

【0066】 如本文所用，「醫藥學上可接受」或「藥理學上可接受」意謂在生物學上或在其他方面無不良影響之材料，亦即，該材料可併入投與患者之醫藥組合物中而不會引起任何顯著不良生物作用或以有害方式與含有其之組合物中的任何其他組分相互作用。醫藥學上可接受之載劑或賦形劑較佳滿足毒理學及製造測試之所需標準及/或包括於美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)制定之非活性成分指南(Inactive Ingredient Guide)中。

【0067】「醫藥學上可接受之鹽」為保留游離(非鹽)化合物之至少一些生物活性且可作為藥物或藥劑向個體投與的彼等鹽。此類鹽例如包括：(1)與無機酸形成之酸加成鹽，該等無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似者；或與有機酸形成之酸加成鹽，該等有機酸諸如乙酸、草酸、丙酸、丁二酸、順丁烯二酸、酒石酸及其類似者；(2)當存在於親本化合物中之酸性質子經金屬離子(例如，鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子)置換或與有機鹼配位時形成的鹽。可接受之有機鹼包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺及其類似者。可接受之無機鹼包括氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉、氫氧化鈉及其類似物。醫藥學上可接受之鹽之其他實例包括Berge等人，Pharmaceutical Salts, J. Pharm. Sci. 1977年1月; 66(1):1-19中所列之彼等鹽。醫藥學上可接受之鹽可在製造過程中原位製備，或藉由分別使呈其游離酸或游離鹼形式的本發明之經純化化合物與適合的有機或無機鹼或酸單獨反應，且在後續純化期間分離由此形成之鹽來製備。應理解，提及醫藥學上可接受之鹽包括其溶劑加成形式或晶體形式，特定言之溶劑合物或多晶型物。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑，且通常在結晶過程期間形成。在溶劑為水時形成水合物，或在溶劑為醇時形成醇合物。多晶型物包括化合物之相同元素組成之不同晶體堆積排列。多晶型物通常具有不同的X射線繞射圖、紅外光譜、熔點、密度、硬度、晶體形狀、光學特性及電學特性、穩定性及溶解性。諸如再結晶溶劑、結晶之速率及儲存溫度的各種因素可促使單晶形式佔主導。

【0068】如本文所用之術語「賦形劑」意謂可用於產生藥物或藥品，諸如含有本發明之化合物作為活性成分之錠劑的惰性或非活性物質。

術語賦形劑可涵蓋各種物質，包括但不限於用作以下之任何物質：黏合劑、崩解劑、包衣、壓縮/囊封助劑、乳膏或洗劑、潤滑劑、用於非經腸投與之溶液、用於咀嚼錠之材料、甜味劑或調味劑、懸浮/膠凝劑或濕式造粒劑。黏合劑包括例如卡波姆(carbomer)、聚維酮(povidone)、三仙膠(xanthan gum)等；包衣包括例如鄰苯二甲酸乙酸纖維素、乙基纖維素、結蘭膠(gellan gum)、麥芽糊精、腸溶包衣等；壓縮/囊封助劑包括例如碳酸鈣、右旋糖、可直接壓縮(dc)果糖、蜂蜜dc、乳糖(無水物或單水合物；視情況與阿斯巴甜糖(aspartame)、纖維素或微晶纖維素組合)、澱粉dc、蔗糖等；崩解劑包括例如交聯羧甲基纖維素鈉、結蘭膠、羥基乙酸澱粉鈉等；乳膏或洗劑包括例如麥芽糊精、角叉菜膠(carrageenan)等；潤滑劑包括例如硬脂酸鎂、硬脂酸、硬脂醯反丁烯二酸鈉等；用於咀嚼錠劑之材料包括例如右旋糖、果糖dc、乳糖(單水合物，視情況與阿斯巴甜糖或纖維素組合)等；懸浮劑/膠凝劑包括例如角叉菜膠、羥基乙酸澱粉鈉、三仙膠等；甜味劑包括例如阿斯巴甜糖、右旋糖、果糖dc、山梨糖醇、蔗糖dc等；且濕式造粒劑包括例如碳酸鈣、麥芽糊精、微晶纖維素等。

【0069】

化合物

本文提供用於治療癌症之標靶化合物。本文所描述之化合物能夠藉由識別核受體標靶抗原決定基及使其結合於相應結合位點且將核有效負載遞送至細胞之胞核來標靶胞核。核有效負載接著能夠結合於胞核內之一或多個標靶位點及/或擾亂一或多個細胞過程，從而造成細胞死亡。在某些實施例中，核有效負載經由連接部分鍵結至核受體標靶抗原決定基。在某些實施例中，連接部分提供單個鍵或單鍵，此意謂連接子僅與有效負載及

抗原決定基中之每一者的一個原子結合。

[0070] 在某些實施例中，如本文所描述之化合物係以小於約500 nM、或小於約400 nM、或小於約350 nM、或小於約300 nM、或小於約200 nM、或小於約100 nM、或小於約50 nM之IC_{50}結合於聚(ADP-核糖)及/或抑制聚合酶-1 (例如，PARP-1)及/或PARP-2之活性。在一些實施例中，與PARP-2相比，本發明化合物對於PARP1具有較高親和力及/或酶抑制效力。在一些實施例中，PARP結合及/或PARP抑制活性之效力及/或親和力比指示其針對PARP-1之活性比針對PARP-2之效力及/或抑制活性大5倍；大10倍；大20倍；大30倍；大50倍；或100倍。

[0071] 本文提供一種式I化合物：



或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中：

A^1為CH或N；

A^2為CH或N；

A^3為N或CR^3；

A^4為C與L之間為雙鍵，或A^4為CH與L之間為單鍵，或A^4為N與L之間為單鍵；

L為共價鍵或連接部分；

R^1為核受體標靶抗原決定基；

R^2為氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{3-6}環烷基；

R^3為氫或鹵基；或

R^2及R^3與其所連接之原子一起形成6員雜環基或6員雜芳基；

R^4為氫、芳基或雜芳基，其中芳基或雜芳基視情況經一至五個R^5取代；

各R^5獨立地為鹵基、氰基、硝基、-OR^{10}、-$OC(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-SR^{10}、-$NR^{10}R^{11}$、-$NR^{10}C(O)R^{11}$、-$C(O)NR^{10}R^{11}$、C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基或C_{2-12}炔基；其中各C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基或C_{2-12}炔基獨立地視情況經一至五個鹵基、羥基或胺基取代；

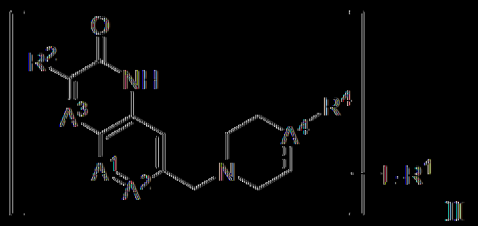
R^6為氫、鹵基或C_{1-6}烷基；且

各R^{10}及R^{11}獨立地為氫或在價數允許時視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷基；或R^{10}及R^{11}與其所連接之原子一起形成雜環基，其視情況經鹵基或視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷基取代；

其中方括號中之部分之任何氫原子經-L-R^1置換。

[0072] 在某些實施例中，R^6為氫。在某些實施例中，R^6為鹵基。在某些實施例中，R^6為氟。在某些實施例中，R^6為C_{1-6}烷基。在某些實施例中，R^6為甲基。

[0073] 在某些實施例中，本文提供一種式II化合物：



II

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中：

A^1為CH或N；

A^2為CH或N；

A^3為N或CR^3；

A^4為C且 --- 為雙鍵，或A^4為CH且 --- 為單鍵，或A^4為N且 --- 為單鍵；

L為共價鍵或連接部分；

R^1為核受體標靶抗原決定基；

R^2為C_{1-6}烷基；

R^3為氫；或

R^2及R^3與其所連接之原子一起形成6員雜環基或6員雜芳基；

R^4為氫、芳基或雜芳基，其中芳基或雜芳基視情況經一至五個R^5取代；

各R^5獨立地為鹵基、氰基、硝基、$-OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}C(O)R^{11}$、$-C(O)NR^{10}R^{11}$、C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基或C_{2-12}炔基；其中各C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基或C_{2-12}炔基獨立地視情況經一至五個鹵基、羥基或胺基取代；且

各R^{10}及R^{11}獨立地為氫或在價數允許時視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷基；或R^{10}及R^{11}與其所連接之原子一起形成雜環基，其視情況經鹵基或視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷基取代；

其中方括號中之部分之任何氫原子經$-L-R^1$置換。

【0074】 在某些實施例中，A^1為CH。在某些實施例中，A^1為N。

【0075】 在某些實施例中，A^2為CH。在某些實施例中，A^2為N。

【0076】 在某些實施例中，A^3為CH。在某些實施例中，A^3為N。

[0077] 在某些實施例中，A^3為CR^3且R^2及R^3與其所連接之原子一起形成6員雜環基或6員雜芳基。

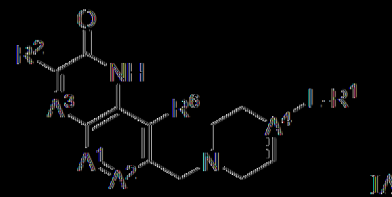
[0078] 在某些實施例中，A^4為C且---為雙鍵。在某些實施例中，A^4為C且---為單鍵。在某些實施例中，A^4為N且---為單鍵。

[0079] 在某些實施例中，L為共價鍵。在某些實施例中，L為連接部分。

[0080] 在某些實施例中，R^2為乙基。

[0081] 在某些實施例中，R^4為氫。在某些實施例中，R^4為視情況經一至五個R^5取代之芳基。在某些實施例中，R^4為視情況經一至五個R^5取代之雜芳基。在某些實施例中，R^4為視情況經一至五個R^5取代之6至10員芳基。在某些實施例中，R^4為視情況經一至五個R^5取代之苯基。在某些實施例中，R^4為視情況經一至五個R^5取代之5至10員雜芳基。在某些實施例中，R^4為視情況經一至五個R^5取代之6員雜芳基。在某些實施例中，R^4為視情況經一至五個R^5取代之吡啶基。

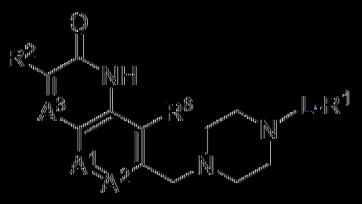
[0082] 在某些實施例中，提供一種式IA化合物：



IA

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中L、R^1、R^2、A^1、A^2、A^3、A^4及---中之每一者獨立地如本文所定義。

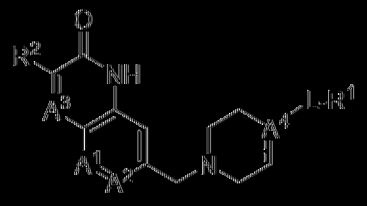
[0083] 在某些實施例中，提供一種式IB化合物：



IIB

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中L、R^1、R^2、A^1、A^2及A^3中之每一者獨立地如本文所定義。

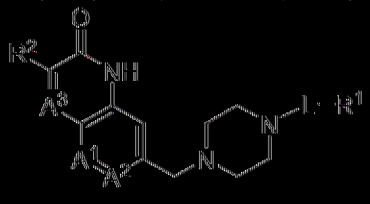
[0084] 在某些實施例中，提供一種式IIA化合物：



IIA

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中L、R^1、R^2、A^1、A^2、A^3、A^4及---中之每一者獨立地如本文所定義。

[0085] 在某些實施例中，提供一種式IIB化合物：



IIb

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中L、R^1、R^2、A^1、A^2及A^3中之每一者獨立地如本文所定義。

[0086] 在某些實施例中，R^2為氫。

[0087] 在某些實施例中，R^2為C_{1-6}烷基。

[0088] 在某些實施例中，R^2為C_{1-6}烷氧基。

[0089] 在某些實施例中，R^2為C_{1-6}鹵烷基。在某些實施例中，R^2為C_{1-6}氘烷基。在某些實施例中，R^2為C_{1-4}氘烷基。

[0090] 在某些實施例中，R^2為C_{3-6}環烷基。

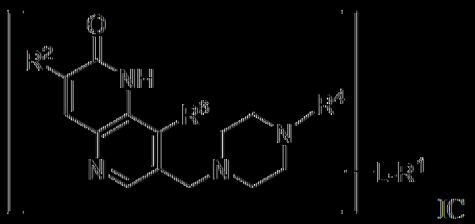
[0091] 在某些實施例中，R^3為氫。

[0092] 在某些實施例中，R^3為鹵基。

[0093] 在某些實施例中，R^3為氟。

[0094] 在某些實施例中，R^2為C_{1-6}烷基，且R^3為氫。

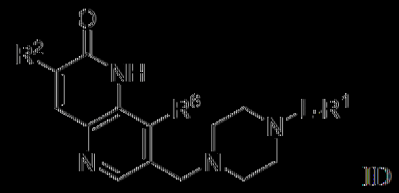
[0095] 在某些實施例中，提供一種式IC化合物：



IC

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中L、R^1、R^2及R^4中之每一者獨立地如本文所定義。

[0096] 在某些實施例中，提供一種式ID化合物：



ID

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中L、R^1及R^2中之每一者獨立地如本文所定義。

[0097] 在某些實施例中，提供一種式IE化合物：

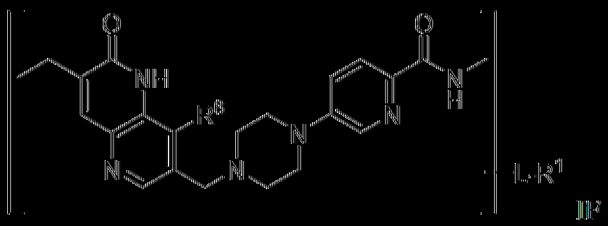


IE

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶

劑化合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中L、R^1及R^5中之每一者獨立地如本文所定義。

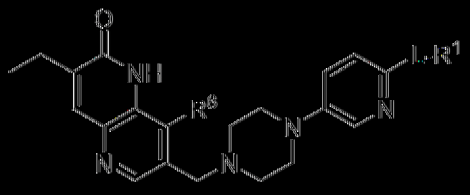
〔0098〕在某些實施例中，提供一種式IF化合物：



IF

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑化合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中L及R^1中之每一者獨立地如本文所定義。

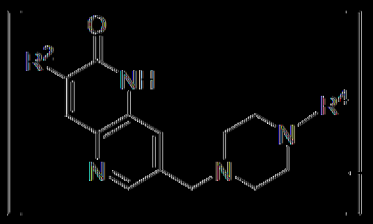
〔0099〕在某些實施例中，提供一種式IG化合物：



IG

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑化合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中L及R^1中之每一者獨立地如本文所定義。

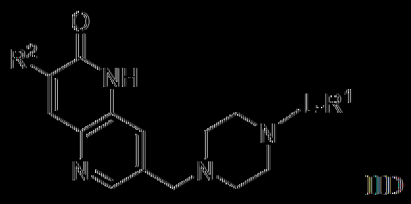
〔0100〕在某些實施例中，提供一種式IIC化合物：



IIC

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑化合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中L、R^1、R^2及R^4中之每一者獨立地如本文所定義。

〔0101〕在某些實施例中，提供一種式IID化合物：



IID

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中L、R^1及R^2中之每一者獨立地如本文所定義。

[0102] 在某些實施例中，提供一種式IIE化合物：



IIE

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中L、R^1及R^5中之每一者獨立地如本文所定義。

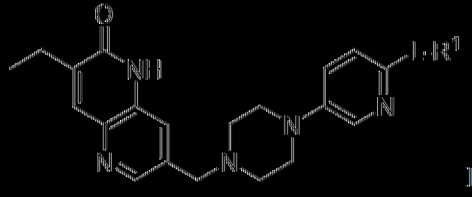
[0103] 在某些實施例中，提供一種式IIF化合物：



IIF

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中L及R^1中之每一者獨立地如本文所定義。

[0104] 在某些實施例中，提供一種式IIG化合物：

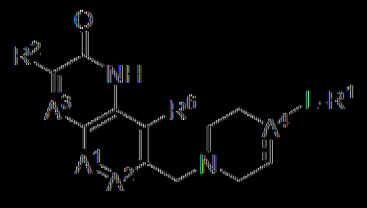


IIG

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶

劑化合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中L及R^1中之每一者獨立地如本文所定義。

[0105] 在某些實施例中，提供一種式IA化合物：



IA

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑化合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中：

A^1為CH或N；

A^2為CH或N；

A^3為N或CR^3；

A^4為C且---為雙鍵，或A^4為CH且---為單鍵，或A^4為N且---為單鍵；

L為共價鍵或連接部分；

R^1為核受體標靶抗原決定基；

R^2為氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{3-6}環烷基；

R^3為氫或鹵基；或

R^2及R^3與其所連接之原子一起形成6員雜環基或6員雜芳基；

R^4為氫、芳基或雜芳基，其中芳基或雜芳基視情況經一至五個R^5取代；

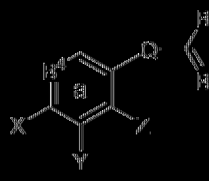
各R^5獨立地為鹵基、氰基、硝基、$-OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}C(O)R^{11}$、$-C(O)NR^{10}R^{11}$、C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基或C_{2-12}炔基；其中各C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基或C_{2-12}炔基獨立地視情況經一至五個鹵基、羥基或胺基取

代；

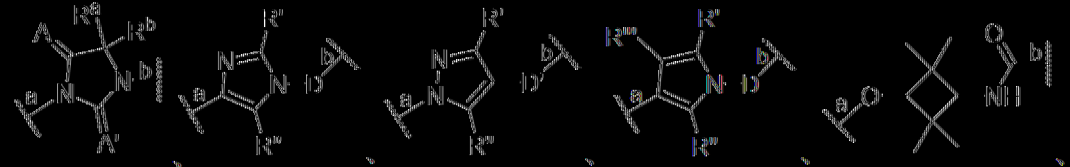
R^6為氫、鹵基或C_{1-6}烷基；且

各R^{10}及R^{11}獨立地為氫或在價數允許時視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷基；或R^{10}及R^{11}與其所連接之原子一起形成雜環基，其視情況經鹵基或視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷基取代；

R^1為：



其中：

Q為  ；

其中鍵a連接至環a且鍵b連接至環b；

R^a及R^b各自獨立地為CH_3或CH_2CH_3；或R^a及R^b與其所連接之原子一起形成C_{3-5}環烷基、氧雜環基、氧雜環丁基或四氫吡喃基；

A及A'各自獨立地為O或S；

B、B^1、B^2及B^3各自獨立地為CR^c或N，且各R^c獨立地為氫、鹵基、CN或甲基；

B^4為CF、CH或N；

D為鍵、CH_2、C=O或(C=O)NH；

D'為NH、O、S、CH_2、NH(C=O)、C(=O)NH或C=O；

R'、R"及R"'各自獨立地為氫、CN或C_{1-2}烷基；

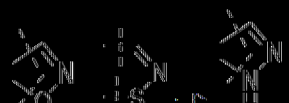
1為0、1、2、3或4；

各R°獨立地為鹵基、氰基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}鹵烷基；

R^1為氫、C_{1-4}烷基或C_{3-6}環烷基；

X為鹵基、CN或NO_2；

Y為鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2或CF_3；或

X及Y一起形成  ，其中虛線指示連至環a之鍵；

Z為氫、鹵基、C_{1-2}烷基、C_2烯基、NO_2、CF_3；或

Y及Z一起形成  ，其中各---為單鍵或雙鍵，且其中虛線指示連至環a之鍵；且

L為1至12個鏈原子伸烷基或2至12個鏈原子伸雜烷基連接部分，其含有0至3個經取代或未經取代之伸環烷基、0至3個經取代或未經取代之伸雜環基、0至3個經取代或未經取代之伸雜芳基、0至3個經取代或未經取代之伸芳基及0至2個C=O。

[0106]

核受體標靶抗原決定基

在某些實施例中，R^1為核荷爾蒙受體標靶抗原決定基。在某些實施例中，R^1為核類固醇受體標靶抗原決定基。如本文所用，「核受體標靶抗原決定基」係指本文所描述之化合物之部分(例如，R^1)，該部分衍生自如本文所揭示之核標靶劑且與標靶核受體之配位體結合域(亦即化合物中驅動配位體結合相互作用之部分)相互作用。在一些實施例中，核標靶抗原

決定基結合於受體之非配位體結合域。不希望受理論束縛，核受體標靶抗原決定基用以使化合物與標靶核受體(例如，核類固醇受體)締合，有助於將化合物定位至表現核類固醇受體之細胞，且使核有效負載自胞溶質易位至胞核，從而允許化合物在胞核中積聚。積聚水準可藉由選擇適當核受體標靶抗原決定基進行控制。舉例而言，本文所描述之化合物可經由核類固醇受體之核易位(其在抗原決定基結合於受體之後發生)而在胞核中積聚至不同程度，在完全促效劑(例如，二氫睪固酮(DHT))之情況下為較高的，在部分促效劑(例如，比卡魯胺(bicalutamide))之情況下為中等的，且在拮抗劑(例如，恩雜魯胺(enzalutamide))之情況下為較低的。

【0107】 類固醇受體標靶可為任何類固醇受體，包括但不限於在癌細胞中過度表現之類固醇受體。在某些實施例中，至少一個核類固醇受體標靶抗原決定基能夠結合於核類固醇受體之配位體結合域，諸如雌激素受體、糖皮質激素受體、孕酮受體或雄激素受體上之配位體結合域。

【0108】 例示性核類固醇受體標靶抗原決定基包括衍生自以下之彼等抗原決定基：雄激素受體促效劑、雄激素受體拮抗劑、選擇性雄激素受體調節劑(SARM)、雌激素受體促效劑、雌激素受體拮抗劑、選擇性雌激素受體調節劑(SERM)、糖皮質激素受體拮抗劑、糖皮質激素受體促效劑、選擇性糖皮質激素受體調節劑(SGRM)、孕酮受體拮抗劑、孕酮受體促效劑、選擇性孕酮受體調節劑(SPRM)或其組合。

【0109】 核類固醇受體標靶抗原決定基通常能夠以小於約500 nM、或小於約400 nM、或小於約300 nM、或小於約200 nM、或小於約100 nM之IC_{50}，或以小於約1 μM、或小於約900 nM、或小於約800 nM、或小於約700 nM、或小於約600 nM、或小於約500 nM、或小於約400 nM、或小

於約300 nM、或小於約200 nM、或小於約100 nM之EC_{50}結合於核類固醇受體。

【0110】在某些實施例中，本發明化合物之核荷爾蒙受體結合親和力可根據其相對於參考核荷爾蒙受體結合化合物之親和力來定義。

【0111】在某些實施例中，本發明化合物可結合於哺乳動物(例如，人類)雄激素受體。在一些情況下，本文所揭示之化合物以二氫睪固酮(DHT)之結合親和力之至少0.1%、1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的親和力結合人類雄激素受體。在某些實施例中，核類固醇受體標靶抗原決定基(例如，R^1)為雄激素受體處之促效劑。在某些實施例中，核類固醇受體標靶抗原決定基為雄激素受體處之拮抗劑及/或雄激素受體處之部分促效劑/拮抗劑。在某些實施例中，AR標靶抗原決定基以>睪固酮之1%；>2%；>5%；>10%；>25%；>50%；>100%之親和力結合雄激素受體。

【0112】在某些實施例中，本發明化合物可結合於雌激素受體。在一些情況下，本文所揭示之化合物以17β-雌二醇之親和力之至少0.1%、1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的親和力結合哺乳動物(例如，人類)雌激素受體。在某些實施例中，核類固醇受體標靶抗原決定基(例如，R^1)為雌激素受體處之促效劑。在某些實施例中，核類固醇受體標靶抗原決定基為雌激素受體處之拮抗劑及/或部分拮抗劑。在某些實施例中，ER標靶抗原決定基以>17*b*-雌二醇之1%；>2%；>5%；>10%；>25%；>50%；>100%的親和力結合雌激素受體。在某些實施例中，本發明化合物可結合於哺乳動物(例如，人類)孕激素受體。在一些情況下，本文所揭示之化合物以孕酮之親和力之至少

0.1%、1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的親和力結合孕激素受體。在某些實施例中，核類固醇受體標靶抗原決定基(例如，R^1)為孕激素受體處之促效劑。在某些實施例中，核類固醇受體標靶抗原決定基為孕激素受體處之拮抗劑及/或部分拮抗劑。在某些實施例中，PR標靶抗原決定基以>孕酮之1%；>2%；>5%；>10%；>25%；>50%；>100%的親和力結合孕激素受體。

【0113】 在某些實施例中，本發明化合物可結合於哺乳動物(例如，人類)糖皮質激素受體。在一些情況下，本文所揭示之化合物以可體松(cortisone)之親和力之至少0.1%、1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的親和力結合糖皮質激素受體。在某些實施例中，核類固醇受體標靶抗原決定基(例如，R^1)為糖皮質激素受體處之促效劑。在某些實施例中，核類固醇受體標靶抗原決定基為糖皮質激素受體處之拮抗劑及/或部分拮抗劑。在某些實施例中，GR標靶抗原決定基以>皮質醇之1%；>2%；>5%；>10%；>25%；>50%；>100%之親和力結合糖皮質激素受體。

【0114】 在某些實施例中，核類固醇受體標靶抗原決定基(例如，R^1)為類固醇(例如，二氫睪固酮)。在某些實施例中，核類固醇受體標靶抗原決定基為非類固醇(例如，恩雜魯胺、阿帕魯胺(apalutamide)、AZD9496及比卡魯胺)。

【0115】 類似物衍生自本文所描述之已知核類固醇受體標靶抗原決定基(例如，R^1)，且經修飾以視情況經由連接部分與至少一個核類固醇有效負載結合。即使在修飾以獲得本文所描述之化合物之後，類似物仍維持與原始未經修飾之核類固醇受體標靶抗原決定基中所觀測之生物活性相當

的生物活性。在某些實施例中，化合物所展現之結合活性或抑制為在原始未經修飾之核類固醇受體標靶抗原決定基中觀測到的結合活性或抑制的至少約98%、約95%、約90%、約85%、約80%、約75%、約70%、約65%、約60%、約55%、或約50%或約5%至50%。

【0116】在某些實施例中，類似物衍生自已知核受體標靶抗原決定基(例如，R^1)，諸如已知核類固醇受體標靶抗原決定基。在某些實施例中，如提及核受體標靶抗原決定基時使用之術語「衍生自」意謂原始未經修飾之核受體標靶化合物(亦即，已知核類固醇受體標靶化合物)之至多一個非氫原子視情況經由連接部分經連至核有效負載的共價鍵置換。例示性非氫原子包括但不限於-CH_3、-OH、=O及-NH_2。在某些實施例中，如提及核受體標靶抗原決定基時使用之術語「衍生自」意謂原始未經修飾之核受體標靶化合物(亦即，已知核類固醇受體標靶化合物)之至多一個非氫原子視情況經由連接部分經連至核有效負載的共價鍵置換。在某些實施例中，結合於原始未經修飾之核受體標靶化合物(亦即，已知核類固醇受體標靶化合物)之雜原子(例如，N、O或S)的一個氫原子視情況經由連接部分經連至核有效負載之共價鍵置換。

【0117】在某些實施例中，如本文所揭示之核受體標靶抗原決定基(R^1)上之單個原子經置換以供連接至化合物之其餘部分(例如，部分-L-R^1)。在某些實施例中，本文中所揭示之核受體標靶抗原決定基上之鹵素原子經置換以供連接至化合物之其餘部分。在某些實施例中，本文中所揭示之核受體標靶抗原決定基上之氫原子經置換以供連接至化合物之其餘部分。在某些實施例中，氫原子在雜原子上。在某些實施例中，氫原子在氮上。在某些實施例中，氫原子在氧上。在某些實施例中，氫原子在碳上。

【0118】 在某些實施例中，核類固醇受體標靶抗原決定基(例如，R^1)為雄激素受體標靶抗原決定基。如本文所用，術語「雄激素受體標靶抗原決定基」意欲指化合物之部分，該部分結合於雄激素受體促效劑或雄激素受體拮抗劑(包括部分雄激素受體促效劑或部分雄激素受體拮抗劑)且能夠將化合物自細胞質梭移至細胞之胞核中。「雄激素受體」 (AR)，亦稱為NR3C4 (核受體子族3，組C，成員4)，為一種類型之核受體，其在藉由結合細胞質中之雄激素受體結合劑(例如，雄激素荷爾蒙，諸如睪固酮或二氫睪固酮)而活化時能夠使雄激素荷爾蒙易位至胞核中。

【0119】 可用於本文所描述之化合物中的例示性雄激素受體標靶抗原決定基(例如，R^1)包括但不限於雄激素受體促效劑、選擇性雄激素受體調節劑(SARM) (例如，恩博沙(enobosarm))、雄激素受體拮抗劑(例如，比卡魯胺、氟他胺(flutamide)、尼魯胺(nilutamide)或恩雜魯胺)、選擇性雌激素受體調節劑(SERM) (例如，他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)或雷洛昔芬(raloxifene))、雌激素受體拮抗劑(例如，氟維司群(fulvestrant))、孕激素(例如，乙酸甲地孕酮(megestrol acetate))、雌激素(例如，雌氮芥(estramustine))、酮康唑(ketoconazole)、阿比特龍(abiraterone)、達魯胺(darolutamide)或其類似物。

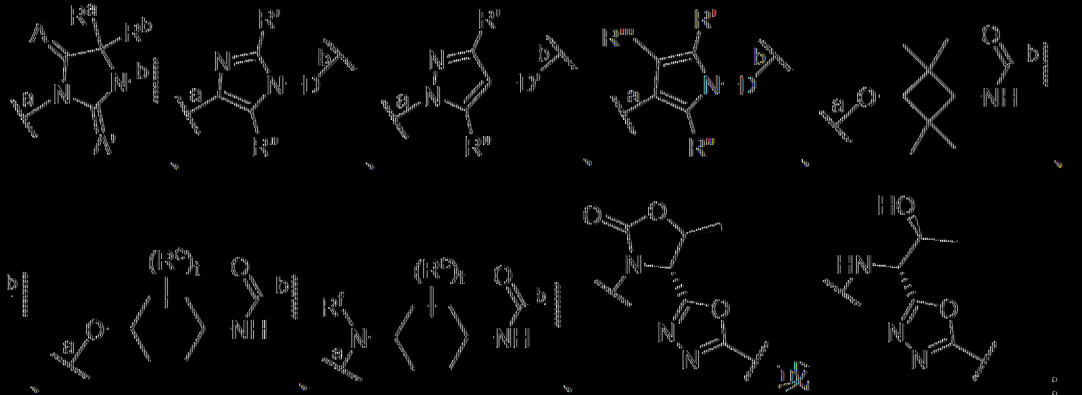
【0120】 在某些實施例中，核類固醇受體標靶抗原決定基(例如，R^1)為選擇性雄激素受體調節劑(SARM)。在某些實施例中，化合物包含至少一個核類固醇受體標靶抗原決定基，獨立地包含衍生自以下之抗原決定基：睪固酮、睪固酮酯(例如，庚酸睪固酮、丙酸睪固酮、環戊丙酸睪固酮等或其類似物)、恩博沙、BMS-564929、PS178990、LGD-4033 (利甘德羅 (ligandrol))、LGD-2941、AC-262,356、JNJ-28330835、JNJ-

3'654032、JNJ-26146900、LGD-2226、LGD-3303、LGD-1210'1、LG-12090'7、S-40503、S-23、曲托龍(testolone) (RAD-140)、乙醯硫代胺(acetothiolutamide)、安達林(andarine) (S-4)、LG-1210'1、TFM-4AS-1、YK-11、MK-0'73 (PF-05314882)、GSK2849466、GSK28810'8、GSK8698、GSK4336、ACP-105、TT'701、LY2452'73 (TT-'701)、1-(2-羥基-2-甲基-3-苯氧基丙醯基)吲哚啉-4-甲腈衍生物(J Med Chem. 2014, 5'7(6), 2462-'71)或其類似物。

[0121] 在某些實施例中，R^1為：



其中：

Q為 

；

其中鍵a連接至環a且鍵b連接至環b；

R^a及R^b各自獨立地為CH_3或CH_2CH_3；或R^a及R^b與其所連接之原子一起形成C_{3-5}環烷基、氧雜基、氧雜環基或四氫吡喃基；

A及A'各自獨立地為O或S；

B、B^1、B^2及B^3各自獨立地為CR^c或N，且各R^c獨立地為氫、鹵基、CN或甲基；

B^4為CF、CH或N；

D為鍵、CH_2、C=O或(C=O)NH；

D'為NH、O、S、CH_2、NH(C=O)、C(=O)NH或C=O；

R'、R"及R"'各自獨立地為氫、CN或C_{1-2}烷基；

t為0、1、2、3或4；

各R^c獨立地為鹵基、氰基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}鹵烷基；

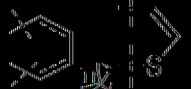
R^f為氫、C_{1-4}烷基或C_{3-6}環烷基；

X為鹵基、CN或NO_2；

Y為鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2或CF_3；或

X及Y一起形成  ，其中虛線指示連至環a之鍵；

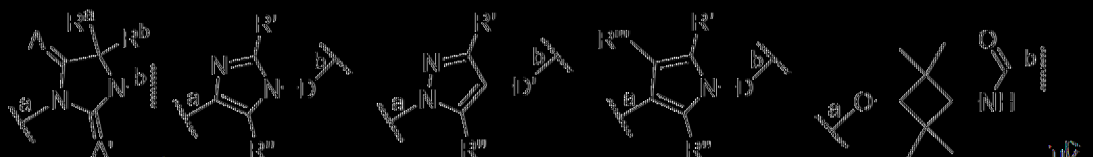
Z為氫、鹵基、C_{1-2}烷基、C_2烯基、NO_2、CF_3；或

Y及Z一起形成  ，其中各---為單鍵或雙鍵，且其中虛線指示連至環a之鍵。

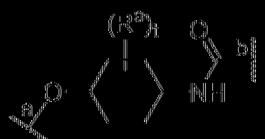
[0122] 在某些實施例中，R^1為：



其中



Q為



；其中鍵a連接至環a且鍵b連接至環b；

R^a及R^b各自獨立地為CH_3或CH_2CH_3；或R^a及R^b與其所連接之原子一起形成C_{3-5}環烷基、氧雜環丁基、氧雜環戊基或四氫吡喃基；

A及A'各自獨立地為O或S；

B、B^1、B^2及B^3各自獨立地為CR^c或N，且各R^c獨立地為氫、鹵基、CN或甲基；

B^4為CF、CH或N；

D為鍵、CH_2、C(=O)或C(=O)NH；

D'為NH、O、S、CH_2、NH(C=O)、C(=O)NH或C=O；

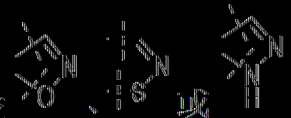
R'、R"及R'"各自獨立地為氫、CN或C_{1-2}烷基；

t為0、1、2、3或4；

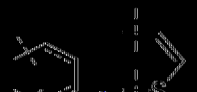
各R^c獨立地為鹵基、氰基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}鹵烷基；

X為鹵基、CN或NO_2；

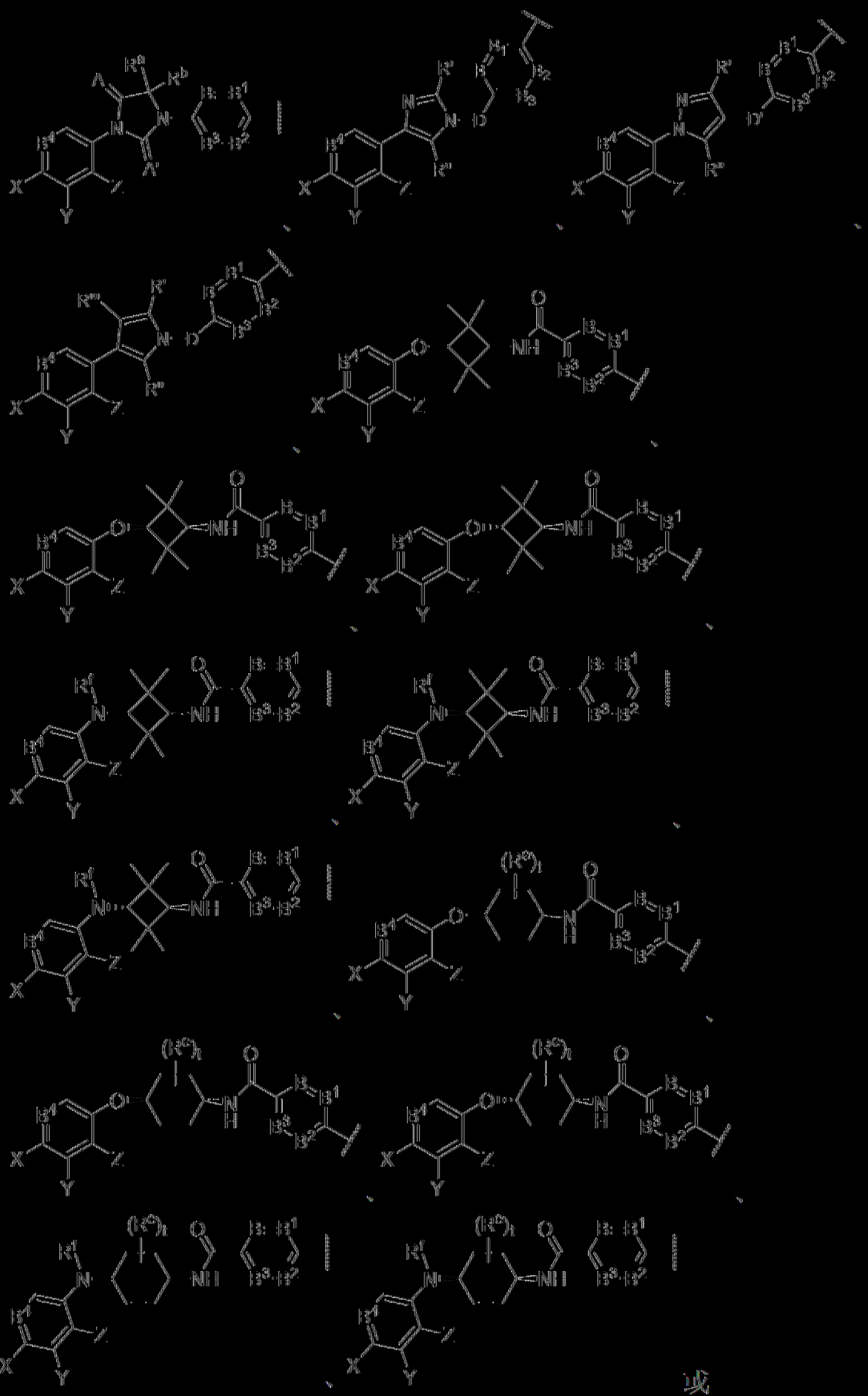
Y為鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2或CF_3；或

X及Y一起形成  ，其中虛線指示連至環a之鍵；

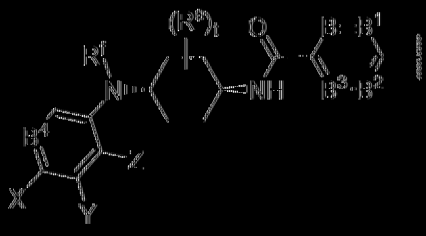
Z為氫、鹵基、C_{1-2}烷基、C_2烯基、NO_2、CF_3；或

Y及Z一起形成  ，其中各---為單鍵或雙鍵，且其中虛線指示連至環a之鍵。

[0123] 在某些實施例中，R^1為：

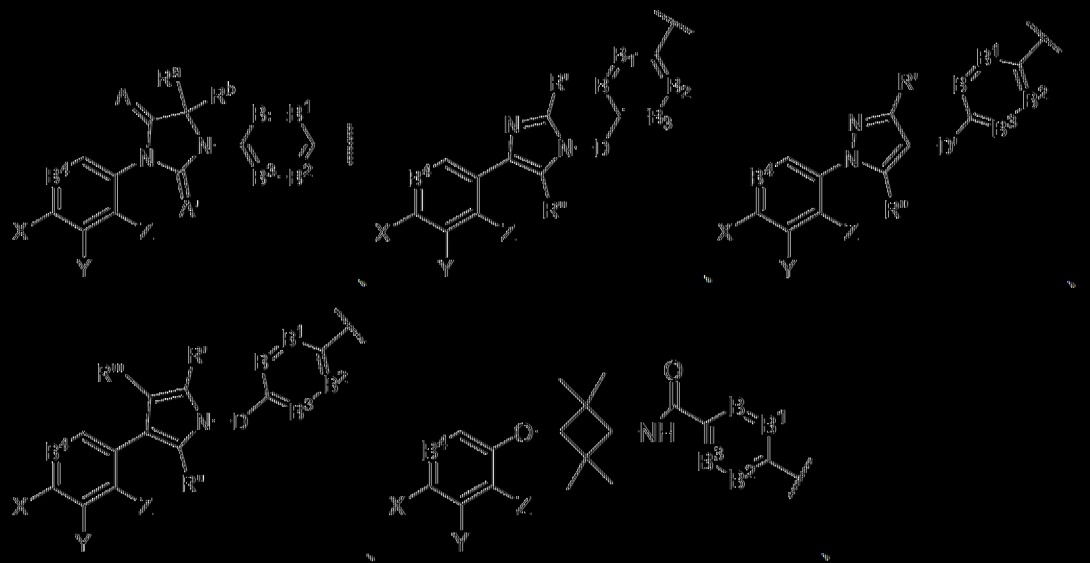


或



。

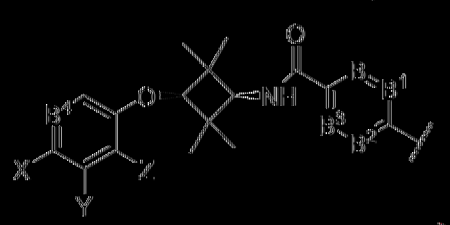
[0124] 在某些實施例中，R^1為：



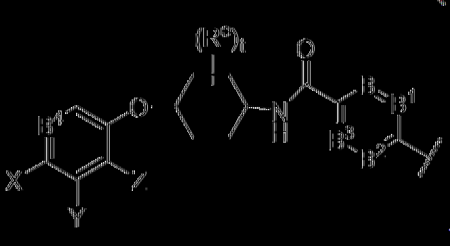
、

、

、



、



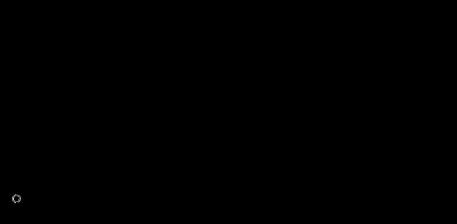
、



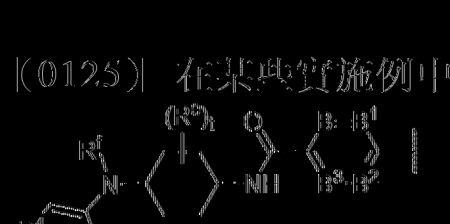
、



、



或



。

[0125] 在某些實施例中，R^1為：

、

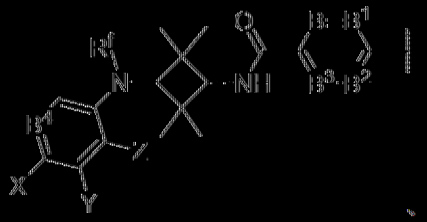


或

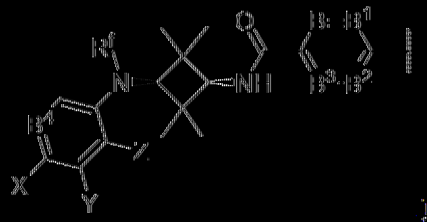


。

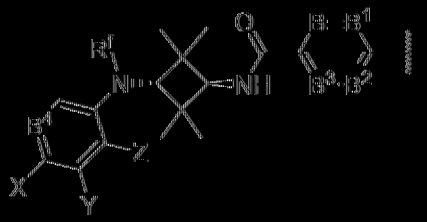
[0126] 在某些實施例中，R^1為：



、



或



。

[0127] 例示性R^1基團之製備可見於例如US 2018/0099940中。

[0128] 在某些實施例中，R^a及R^b各自獨立地為CH_3或CH_2CH_3。在某些實施例中，R^a及R^b與其所連接之原子一起形成C_{3-5}環烷基、氧雜環丁基、氧雜環戊基或四氫吡喃基。

[0129] 在某些實施例中，A為O。在其他實施例中，A為S。

[0130] 在某些實施例中，A'為O。在某些實施例中，A'為S。

[0131] 在某些實施例中，B、B^1、B^2及B^3各自獨立地為CR^c。

[0132] 在某些實施例中，B及B^1各自獨立地為CR^c，且B^2及B^3各自為N。

[0133] 在某些實施例中，B為CR^c且各R^c獨立地為氫、鹵基、CN或甲基。在某些實施例中，B為N。在某些實施例中，B為CH。

[0134] 在某些實施例中，B^1為CR^c，且各R^c獨立地為氫、鹵基、CN或甲基。在某些實施例中，B^1為N。在某些實施例中，B^1為CH。

【0135】在某些實施例中，B^2為CR^c，且各R^c獨立地為氫、鹵基、CN或甲基。在某些實施例中，B^2為N。在某些實施例中，B^2為CH。

【0136】在某些實施例中，B^3為CR^c，且各R^c獨立地為氫、鹵基、CN或甲基。在某些實施例中，B^3為N。在某些實施例中，B^3為CH。

【0137】在某些實施例中，B^4為CF。在某些實施例中，B^4為CH。在某些實施例中，B^4為N。

【0138】在某些實施例中，D為鍵。在某些實施例中，D為CH_2。在某些實施例中，D為C=O。在某些實施例中，D為(C=O)NH。

【0139】在某些實施例中，D′為NH。在某些實施例中，D′為O。在某些實施例中，D′為S。在某些實施例中，D′為CH_2。在某些實施例中，D′為NH(C=O)。在某些實施例中，D′為C(=O)NH。在某些實施例中，D″為C=O。

【0140】在某些實施例中，R′為氫。在某些實施例中，R′為CN。在某些實施例中，R′為C_{1-2}烷基。

【0141】在某些實施例中，R″為氫。在某些實施例中，R″為CN。在某些實施例中，R″為C_{1-2}烷基。

【0142】在某些實施例中，R‴為氫。在某些實施例中，R‴為CN。在某些實施例中，R‴為C_{1-2}烷基。

【0143】在某些實施例中，t為0。在某些實施例中，t為1。在某些實施例中，t為2。在某些實施例中，t為3。在某些實施例中，t為4。

【0144】在某些實施例中，至少一個R^e獨立地為鹵基。在某些實施例中，各R^e獨立地為鹵基。在某些實施例中，至少一個R^e獨立地為氰基。在某些實施例中，至少一個R^e獨立地為C_{1-4}烷基。在某些實施例中，至少

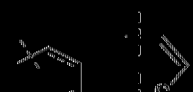
一個R^6獨立地為C_{1-4}鹵烷基。

[0145] 在某些實施例中，X為鹵基。在某些實施例中，X為CN。在某些實施例中，X為NO_2。

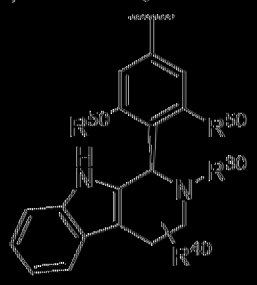
[0146] 在某些實施例中，Y為鹵基。在某些實施例中，Y為CH_3。在某些實施例中，Y為CH_2F。在某些實施例中，Y為CHF_2。在某些實施例中，Y為CF_3。

[0147] 在某些實施例中，X及Y一起形成  。在某些實施例中，X及Y一起形成  。在某些實施例中，X及Y一起形成  。在某些實施例中，X及Y一起形成  。

[0148] 在某些實施例中，Z為氫。在某些實施例中，Z為鹵基。在某些實施例中，Z為C_{1-2}烷基。在某些實施例中，Z為C_2烯基。在某些實施例中，Z為NO_2。在某些實施例中，Z為CF_3。

[0149] 在某些實施例中，Y及Z一起形成  ，其中各---為單鍵或雙鍵。在某些實施例中，Y及Z一起形成  ，其中各---為單鍵或雙鍵。在某些實施例中，Y及Z一起形成  ，其中各---為單鍵或雙鍵。

[0150] 在某些實施例中，R^1為：



其中

波浪鍵係指與L之連接點；

R^{30}為氫、C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-12}環烷基，其中各C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-12}環烷基在價數允許時視情況獨立地經一至五個R^{100}取代；

R^{40}為氫、C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-12}環烷基，其中各C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-12}環烷基在價數允許時視情況獨立地經一至五個R^{100}取代；

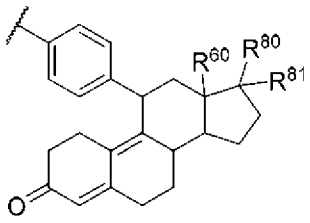
各R^{50}獨立地為鹵基、氰基、硝基、$-OR^{170}$、$-SR^{170}$、$-NR^{170}R^{180}$、C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基或C_{2-12}炔基；其中各C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基或C_{2-12}炔基在價數允許時獨立地視情況經一至五個鹵基、羥基或胺基取代；

各R^{100}獨立地為側氧基、鹵基、氰基、硝基、$-OR^{170}$、$-SR^{170}$、$-SF_5$、$-NR^{170}R^{180}$、C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、$-C(=O)R^{170}$、$-C(=O)OR^{170}$、$-OC(=O)OR^{170}$、$-OC(=O)R^{170}$、$-C(=O)NR^{170}R^{180}$、$-OC(=O)NR^{170}R^{180}$、$-NR^{170}C(=O)NR^{170}R^{180}$、$-S(=O)_{1-2}R^{170}$、$-S(=O)_{1-2}NR^{170}R^{180}$、$-NR^{170}S(=O)_{1-2}R^{180}$、$-NR^{170}S(=O)_{1-2}NR^{170}R^{180}$、$-NR^{170}C(=O)R^{180}$、$-NR^{170}C(=O)OR^{180}$或$-C=NOR^{17}$，其中$R^{100}$之各$C_{1-12}$烷基、$C_{2-12}$烯基、$C_{2-12}$炔基、$C_{3-10}$環烷基、雜環基、芳基及雜芳基在價數允許時獨立地視情況經一或多個鹵基或視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷基取代；且

各R^{170}及R^{180}獨立地為氫或在價數允許時視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷基；或R^{170}及R^{180}與其所連接之原子一起形成雜環基，其視情況經鹵基或視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷

基取代。

【0151】 在某些實施例中，R^1為：



其中：

波浪鍵係指與L之連接點；

R^{60}為氫、C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-12}環烷基，其中各C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-12}環烷基在價數允許時視情況獨立地經一至五個R^{100}取代；

R^{80}為氫、羥基、C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基、C_{1-12}烷氧基或C_{3-12}環烷基，其中各C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{1-12}烷氧基、C_{3-12}環烷基在價數允許時視情況獨立地經一至五個R^{100}取代；

R^{81}為氫、羥基、C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基、C_{1-12}烷氧基或C_{3-12}環烷基，其中各C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基、C_{1-12}烷氧基或C_{3-12}環烷基在價數允許時視情況獨立地經一至五個R^{100}取代；

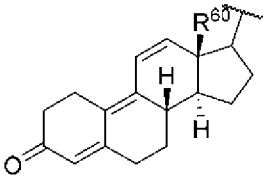
或R^{80}及R^{81}與其所連接之原子一起形成雜環基，其視情況經鹵基或視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷基取代；

各R^{100}獨立地為側氧基、鹵基、氰基、硝基、$-OR^{170}$、$-SR^{170}$、$-SF_5$、$-NR^{170}R^{180}$、C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、$-C(=O)R^{170}$、$-C(=O)OR^{170}$、$-OC(=O)OR^{170}$、$-OC(=O)R^{170}$、$-C(=O)NR^{170}R^{180}$、$-OC(=O)NR^{170}R^{180}$、$-NR^{170}C(=O)NR^{170}R^{180}$、$-S(=O)_{1-2}R^{170}$、$-S(=O)_{1-2}NR^{170}R^{180}$、$-NR^{170}S(=O)_{1-2}R^{180}$、$-NR^{170}S(=O)_{1-2}NR^{170}R^{180}$、$-NR^{170}C(=O)R^{180}$、$-NR^{170}C(=O)OR^{180}$或

-C=NOR^{17}，其中R^{100}之各C$_{1-12}$烷基、C$_{2-12}$烯基、C$_{2-12}$炔基、C$_{3-10}$環烷基、雜環基、芳基及雜芳基在價數允許時獨立地視情況經一或多個鹵基或視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C$_{1-12}$烷基取代；且

各R^{170}及R^{180}獨立地為氫或在價數允許時視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C$_{1-12}$烷基；或R^{170}及R^{180}與其所連接之原子一起形成雜環基，其視情況經鹵基或視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C$_{1-12}$烷基取代。

【0152】 在某些實施例中，R^{1}為：



其中：

波浪鍵係指與L之連接點；

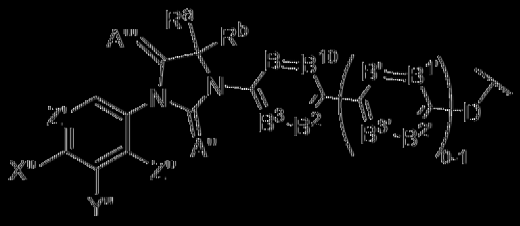
R^{60}為氫、C$_{1-12}$烷基、C$_{2-12}$烯基、C$_{2-12}$炔基或C$_{3-12}$環烷基，其中各C$_{1-12}$烷基、C$_{2-12}$烯基、C$_{2-12}$炔基或C$_{3-12}$環烷基在價數允許時視情況獨立地經一至五個R^{100}取代；

各R^{100}獨立地為側氧基、鹵基、氰基、硝基、-OR^{170}、-SR^{170}、-SF$_5$、-NR^{170}R^{180}、C$_{1-12}$烷基、C$_{2-12}$烯基、C$_{2-12}$炔基、C$_{3-10}$環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-C(=O)R^{170}、-C(=O)OR^{170}、-OC(=O)OR^{170}、-OC(=O)R^{170}、-C(=O)NR^{170}R^{180}、-OC(=O)NR^{170}R^{180}、-NR^{170}C(=O)NR^{170}R^{180}、-S(=O)$_{1-2}$R^{170}、-S(=O)$_{1-2}$NR^{170}R^{180}、-NR^{170}S(=O)$_{1-2}$R^{180}、-NR^{170}S(=O)$_{1-2}$NR^{170}R^{180}、-NR^{170}C(=O)R^{180}、-NR^{170}C(=O)OR^{180}或-C=NOR^{17}，其中R^{100}之各C$_{1-12}$烷基、C$_{2-12}$烯基、C$_{2-12}$炔基、C$_{3-10}$環烷基、雜環基、芳基及雜芳基在價數允許時獨立地視情況經一或多個鹵基或

視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷基取代；且

各R^{170}及R^{180}獨立地為氫或在價數允許時視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷基；或R^{170}及R^{180}與其所連接之原子一起形成雜環基，其視情況經鹵基或視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷基取代。

〔0153〕在某些實施例中，R^1為：



其中：

波浪鍵係指與L之連接點；

A''及A'''各自獨立地為O或S；

R^a及R^b各自獨立地為CH_3或CH_2CH_3；或R^a及R^b與其所連接之原子一起形成C_{3-5}環烷基、氧雜環丁基、氧雜環戊基或四氫吡喃；

B、B^{10}、B^2、B^3、B'、$B^{1'}$、$B^{2'}$及$B^{3'}$各自獨立地為CR^c或N；

各R^c獨立地為氫、氟、CN或甲基；

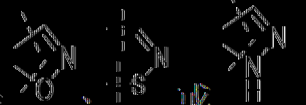
D為NH、O、S、CH_2或C=O；

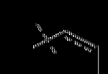
X''為CN、鹵基或NO_2；

Y''為CH_3、CH_2R^d、CHF_2或CF_3；

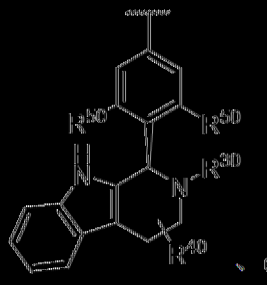
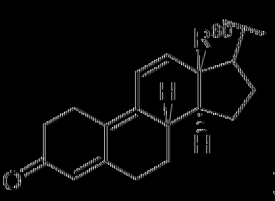
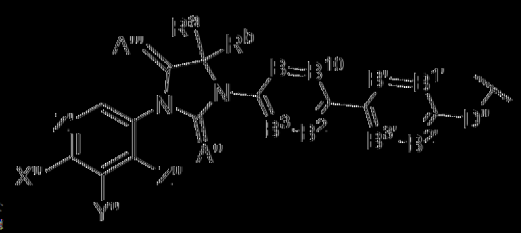
R^d為鹵基；

Z''為氫、C_{1-2}烷基、C_2烯基或NO_2；或

X''及Y''一起形成  ，其中虛線指示連至環之鍵；

或Y"及Z"一起形成  或  ，其中各---為單鍵或雙鍵，且其中虛線指示連至環之鍵。

[0154] 在某些實施例中，R^1為：

 、  或  ；

其中：

R^{30}為氫、C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-12}環烷基，其中各C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-12}環烷基在價數允許時視情況獨立地經一至五個R^{100}取代；

R^{40}為氫、C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-12}環烷基，其中各C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-12}環烷基在價數允許時視情況獨立地經一至五個R^{100}取代；

各R^{50}獨立地為鹵基、氰基、硝基、$-OR^{170}$、$-SR^{170}$、$-NR^{170}R^{180}$、C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基或C_{2-12}炔基；其中各C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基或C_{2-12}炔基在價數允許時獨立地視情況經一至五個鹵基、羥基或胺基取代；

R^{60}為氫、C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-12}環烷基，其中各C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-12}環烷基在價數允許時視情況獨立地經一至五個R^{100}取代；

各R^{100}獨立地為側氧基、鹵基、氰基、硝基、$-OR^{170}$、$-SR^{170}$、$-SF_5$、$-NR^{170}R^{180}$、C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環

基、芳基、雜芳基、-C(=O)R^{170}、-C(=O)OR^{170}、-OC(=O)OR^{170}、-OC(=O)R^{170}、-C(=O)N$R^{170}R^{180}$、-OC(=O)N$R^{170}R^{180}$、-NR^{170}C(=O)N$R^{170}R^{180}$、-S(=O)$_{1-2}R^{170}$、-S(=O)$_{1-2}$N$R^{170}R^{180}$、-NR^{170}S(=O)$_{1-2}R^{180}$、-NR^{170}S(=O)$_{1-2}$N$R^{170}R^{180}$、-NR^{170}C(=O)R^{180}、-NR^{170}C(=O)OR^{180}或-C=NOR^{17}，其中R^{100}之各C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基及雜芳基在價數允許時獨立地視情況經一或多個鹵基或視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷基取代；

各R^{170}及R^{180}獨立地為氫或在價數允許時視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷基；或R^{170}及R^{180}與其所連接之原子一起形成雜環基，其視情況經鹵基或視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷基取代；

A'''及A''''各自獨立地為O或S；

R^a及R^b各自獨立地為CH_3或CH_2CH_3；或R^a及R^b與其所連接之原子一起形成C_{3-5}環烷基、氧雜環丁基、氧雜環戊基或四氫吡喃基；

B、B^{10}、B^2、B^3、B'、$B^{1'}$、$B^{2'}$及$B^{3'}$各自獨立地為CR^c或N；

各R^c獨立地為氫、氟、CN或甲基；

D'''為NH、O、S、CH_2或C=O；

X'''為CN、鹵基或NO_2；

Y'''為CH_3、CH_2R^d、CHF_2或CF_3；

R^d為鹵基；

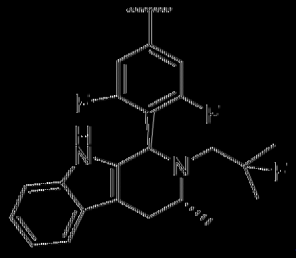
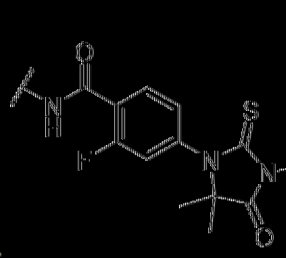
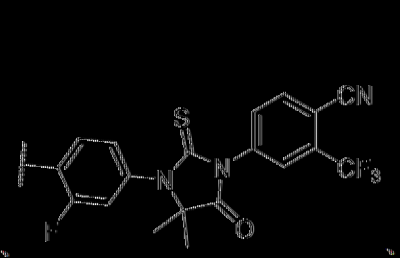
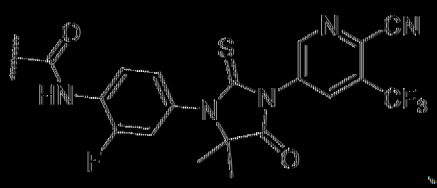
Z''''為H、C_{1-2}烷基、C_2烯基或NO_2；或

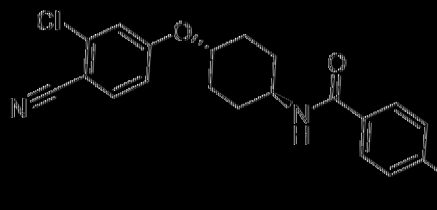
X'''及Y'''一起形成  ，其中虛線指示形成稠合環之鍵；

或Y''及Z''一起形成  或  ；其中---為單鍵或雙鍵，且其中虛線指示形成稠合環之鍵；

Z''為CH或N。

[0155] 在某些實施例中，R^1為：

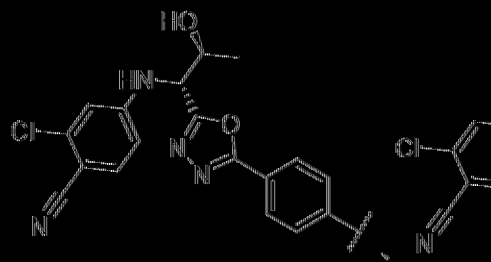
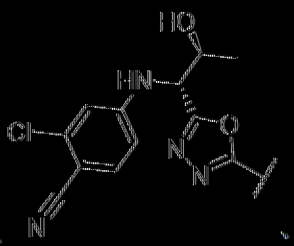
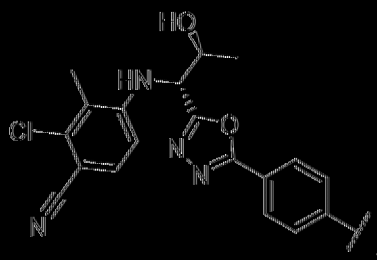
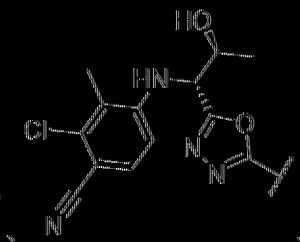
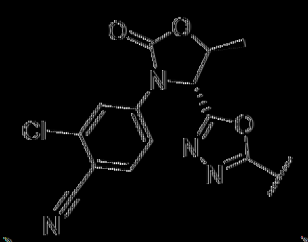
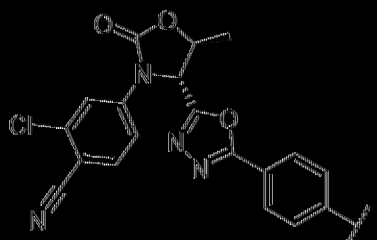






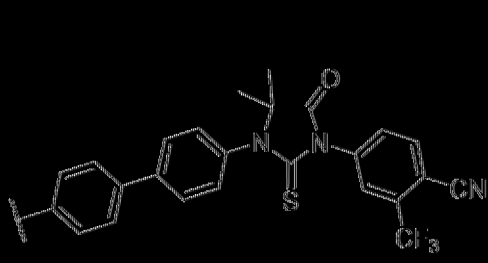
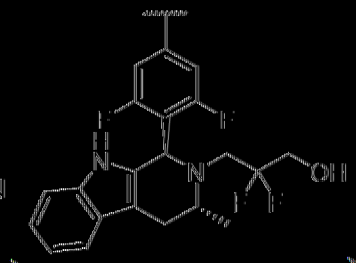
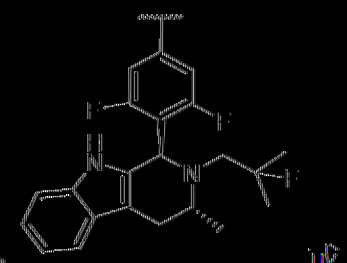




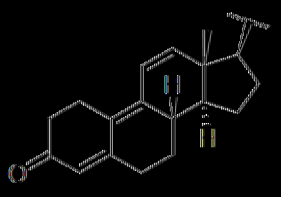







，其中波浪鍵係指與L之連接點。

[0156] 在某些實施例中，R^1為：

或



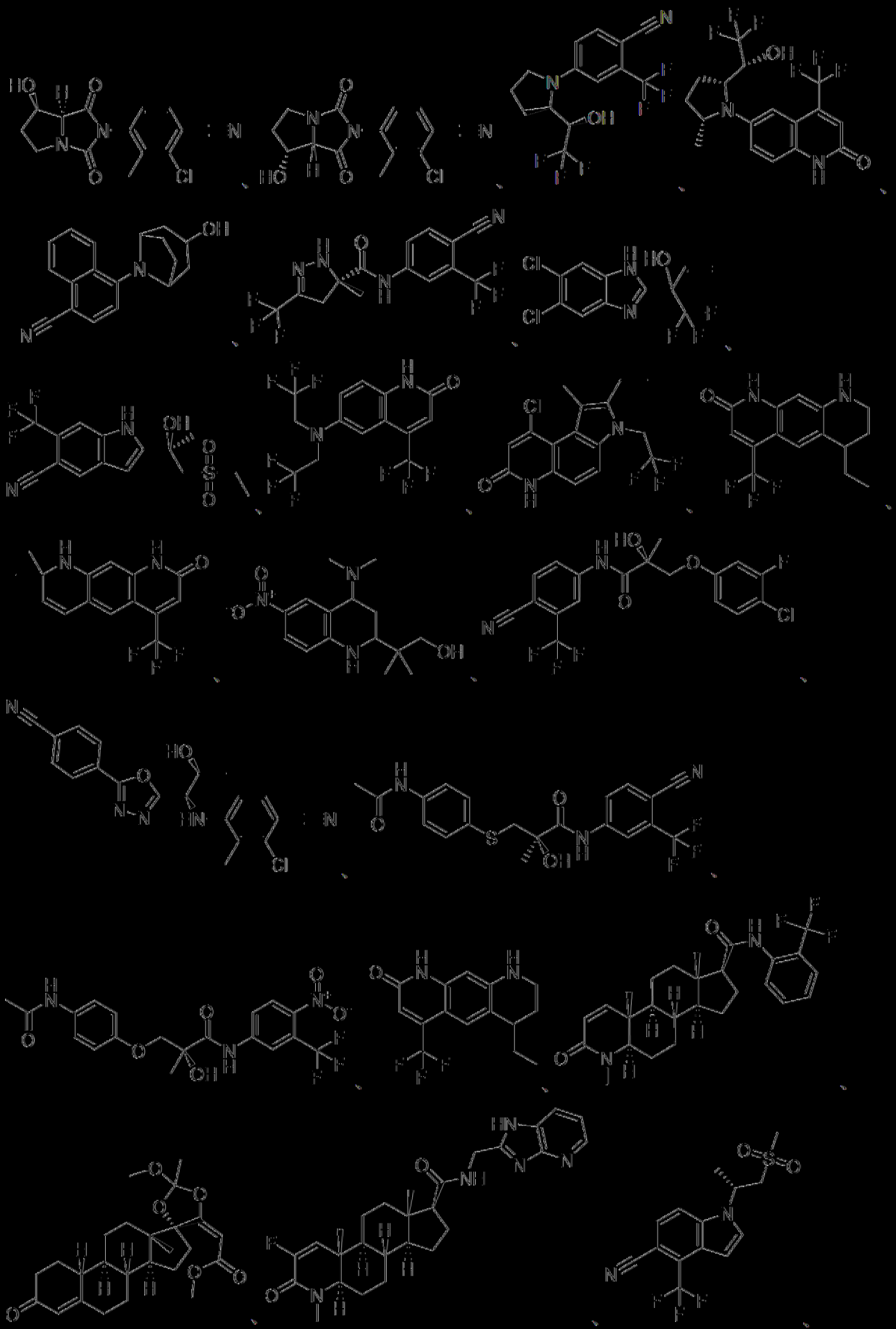
，

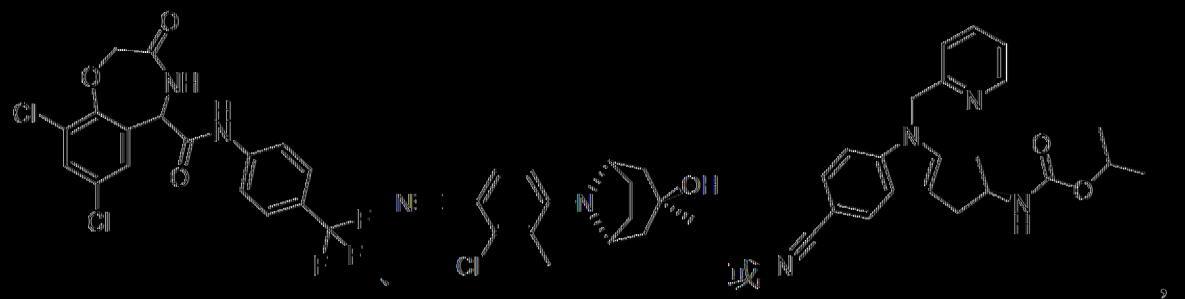
或其互變異構物、立體異構物或立體異構物之混合物或其類似物，其中波浪線指示被情況經由連接部分與核有效負載之連接點。

[0157] 在某些實施例中，R1係衍生自孕酮、恩博沙、比卡魯胺、阿帕魯胺、睪固酮、二氫睪固酮、睪固酮、19-去甲睪固酮、孕酮、安達林、皮質醇、普賴松(prednisone)、氟他胺、尼魯胺、恩雜魯胺、他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、巴多昔芬(bazedoxifene)、奧培米芬(ospemifene)、乙酸甲地孕酮、雌氮芥、阿比特龍、LGD-2941、BMS-564929、奧斯塔林(ostarine)、乙酸烏立孕(ulipristal acetate)、阿索立尼(asoprisnil) (J867)、米非司酮(mifepristone)、特拉司酮(telapristone) (CDB-4124、Proellex、Progenta)或其類似物。

[0158] 在某些實施例中，R1係衍生自孕酮、恩博沙、比卡魯胺、阿帕魯胺、睪固酮、二氫睪固酮、氟他胺、尼魯胺、恩雜魯胺、他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、巴多昔芬、奧培米芬、乙酸甲地孕酮、阿比特龍、LGD-2941、BMS-564929、奧斯塔林或其類似物。

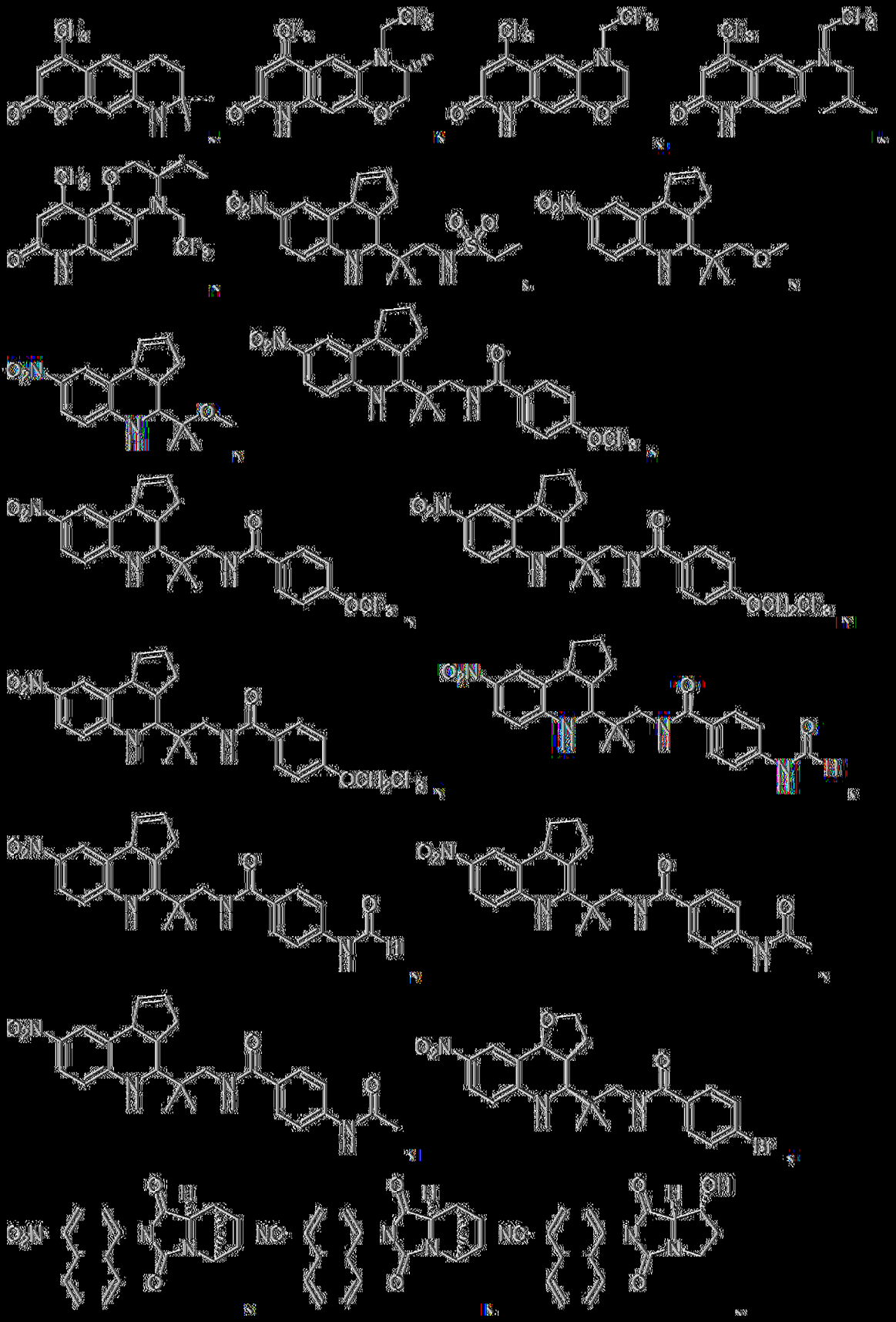
[0159] 在某些實施例中，該化合物包含至少一個核類固醇受體標靶抗原決定基，獨立地包含衍生自以下之抗原決定基：

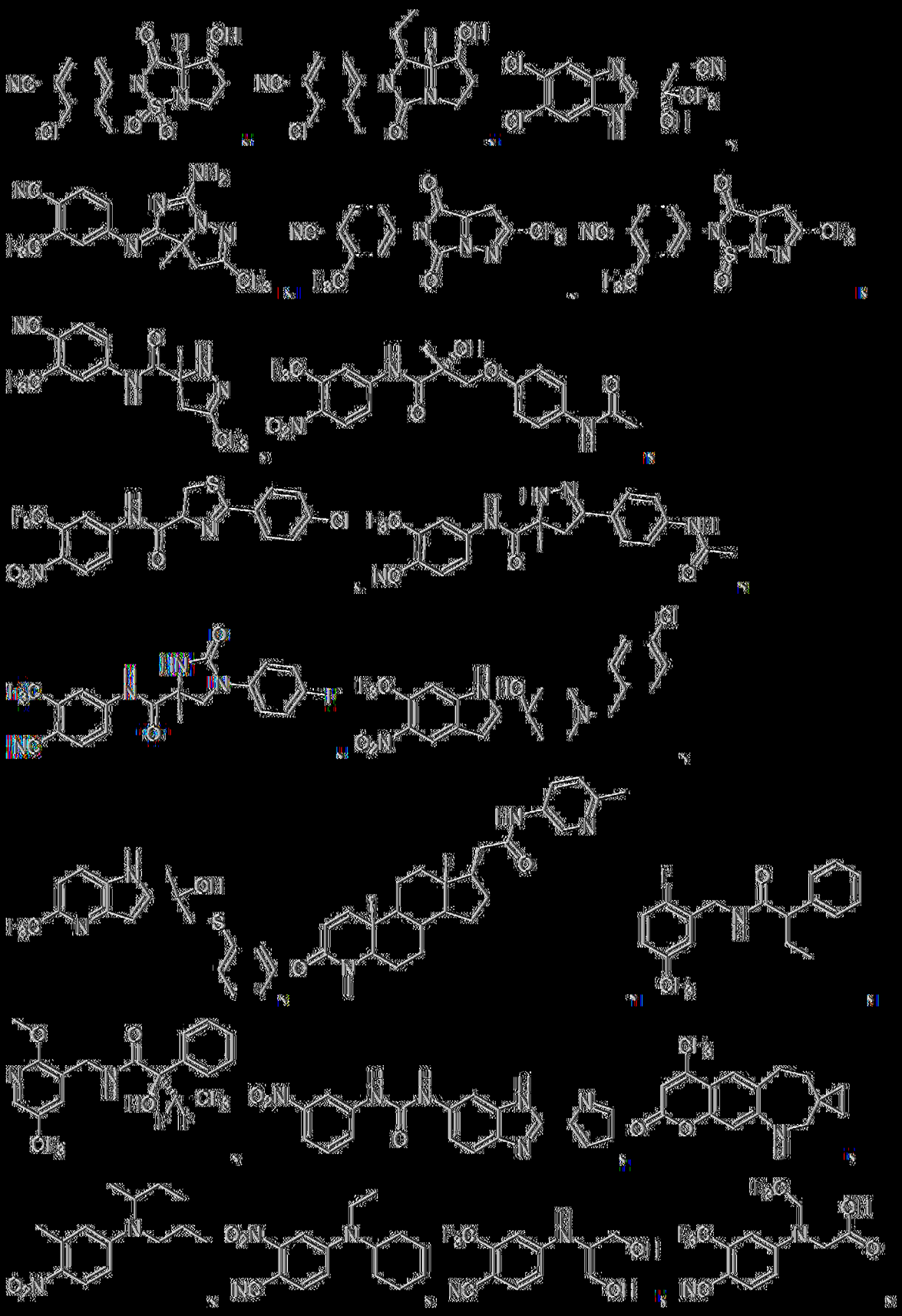


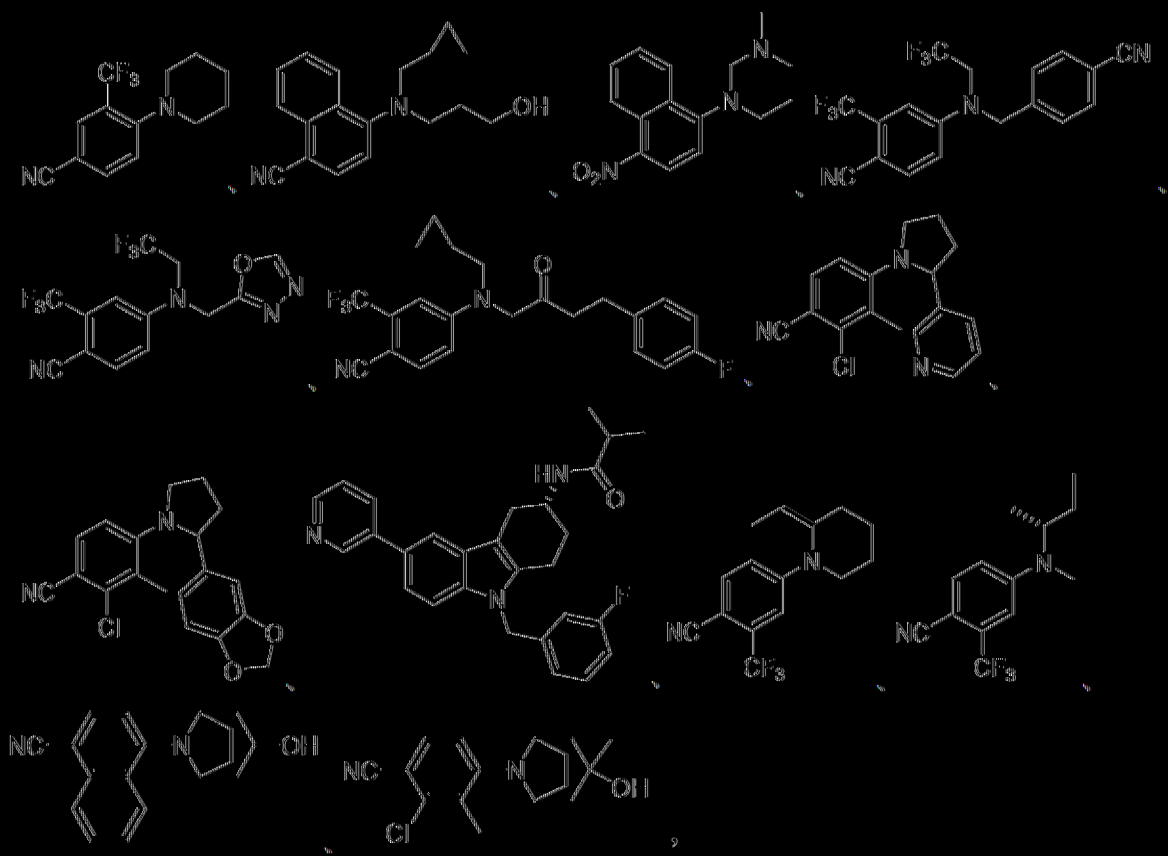


或其互變異構物、立體異構物或立體異構物之混合物或其類似物，其中一或多個原子經連結L之直接共價鍵置換。

[0160] 在某些實施例中，R^1包含衍生自以下之核受體標靶抗原決定基：







或其互變異構物、立體異構物或立體異構物之混合物或其類似物，其中至少一個氫原子經連至L之直接共價鍵置換。

[0161] 可用作本文所描述之R^1中之核類固醇受體標靶抗原決定基的此等及其他選擇性雄激素受體調節劑(SARM)可見於US 6,462,038、US 6,777,427、WO2001/027086、WO2004/013104、WO2004/000816、WO2004/0113309、US2006/0211756、US2006/0063819、US2005/245485、US2005/250741、US2005/277681、WO2006/060108、WO2004/041277、WO2003/034987、US2006/0148893、US2006/0142387、WO2005/000795、WO2005/085185、WO2006/133216、WO2006/044701、WO2006/124447、WO2007/002181、WO2005/108351、WO2005/115361及US2006/0160845中。

[0162] 在某些實施例中，R^1為選擇性雌激素受體調節劑

(SERM)。在某些實施例中，R^1包含衍生自以下之抗原決定基：雙炔失碳酯、巴多昔芬、溴帕雌烯(broparestrol) (Acnestrol)、克羅米芬(clomifene) (Clomid)、環芬尼(cyclofenil) (Sexovid)、拉索昔芬(lasofoxifene) (Fablyn)、奧美昔芬(ormeloxifene) (Centron、Novex、Novex-DS、Sevista)、奧培米芬(Osphena、去胺基羥基托瑞米芬)、雷洛昔芬(Evista)、他莫昔芬(Nolvadex)、托瑞米芬(Fareston；4-氯他莫昔芬)、阿考比芬(acolbifene)、阿非昔芬(afimoxifene) (4-羥基他莫昔芬；他莫昔芬之代謝物)、艾拉司群(elacestrant)、恩氯米芬(enclomifene) ((E)-克羅米芬)、吲哚昔芬(endoxifen) (4-羥基-N-去甲基他莫昔芬；他莫昔芬之代謝物)、珠氯米芬(zuclomifene) ((Z)-克羅米芬)、巴多昔芬、阿佐昔芬(arzoxifene)、布萊恩司群(brilanestrant)、氧氯米芬(clomifenoxide) (氯米芬N-氧化物；克羅米芬之代謝物)、曲洛昔芬(droloxifene) (3-羥基他莫昔芬)、恩他斯替(etacstil)、非培米芬(fispemifene)、GW-7604 (4-羥基恩他斯替)、艾多昔芬(idoxifene) (吡咯啶基-4-碘他莫昔芬)、左美洛昔芬(levormeloxifene) ((L)-奧美昔芬)、米潑昔芬(miproxifene)、萘氧啶(nafoxidine)、硝米芬(nitromifene) (CI-628)、帕諾米芬(panomifene)、哌噴昔芬(pipendoxifene) (ERA-923)、曲沃昔芬(trioxifene)、那洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)、托瑞米芬(檸檬酸托瑞米芬)或秦哚昔芬(zindoxifene) (D-16726)，或其類似物。

【0163】 在某些實施例中，SERM在結構上分類為三苯乙烯(他莫昔芬、克羅米芬、托瑞米芬、曲洛昔芬、艾多昔芬、奧培米芬、非培米芬、阿非昔芬等或其類似物)、苯并噻吩(雷洛昔芬、阿佐昔芬等或其類似

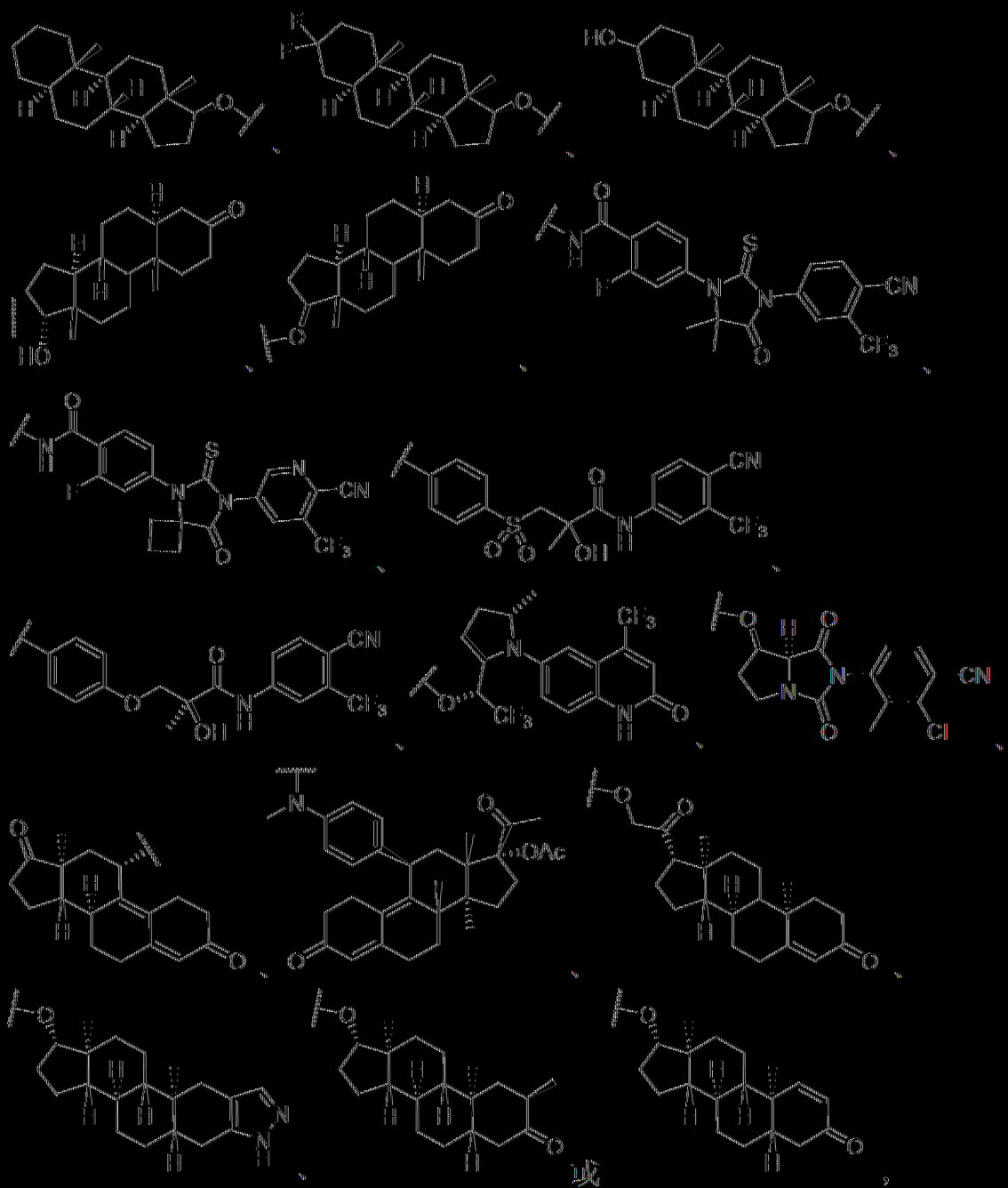
物)、吲哚(巴多昔芬、秦哚昔芬、哌噴昔芬等或其類似物)、四氫化萘(拉索昔芬、萘氧啶等或其類似物)或苯并哌喃(阿考比芬、奧美昔芬、左美洛昔芬等或其類似物)。

【0164】在某些實施例中，R^1為選擇性雌激素受體下調劑(SERD)。在某些實施例中，該化合物包含至少一個核類固醇受體標靶抗原決定基，獨立地包含衍生自以下之抗原決定基：氟維司群、布萊恩司群(ARN-810)、恩他斯替(GW5638)、AZD9496、吉雷司群(giredestrant)(GDC-9545)或GW7604。

【0165】在某些實施例中，R^1為選擇性孕酮受體調節劑(SPRM)。在某些實施例中，R^1包含衍生自以下之抗原決定基：乙酸烏立妥、阿索立尼(J867)、米非司酮、特拉司酮(CDB-4124、Proellex、Progenta)或其類似物。

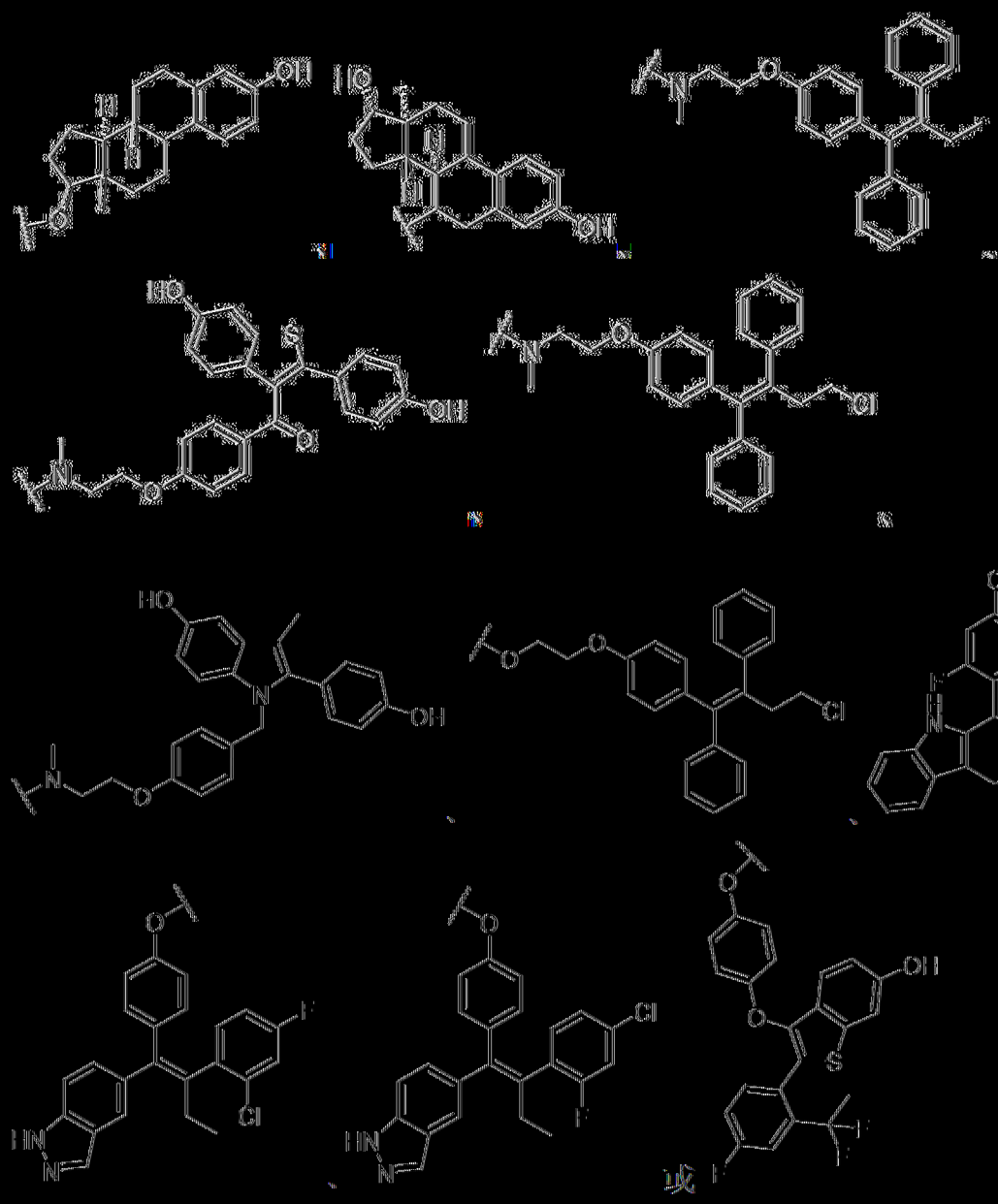
【0166】在某些實施例中，R^1包含衍生自以下之抗原決定基：雌激素、雌四醇、雌三醇、雌酮、孕酮、恩博沙、比卡魯胺、阿帕魯胺、睪固酮、二氫睪固酮、雌二醇、氟他胺、尼魯胺、恩雜魯胺、他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、巴多昔芬、奧培米芬、乙酸甲地孕酮、雌氮芥、阿比特龍、LGD-2941、BMS-564929、奧斯塔林或其類似物。

【0167】在某些實施例中，至少一個核類固醇受體標靶抗原決定基為雄激素受體標靶抗原決定基，且包含：



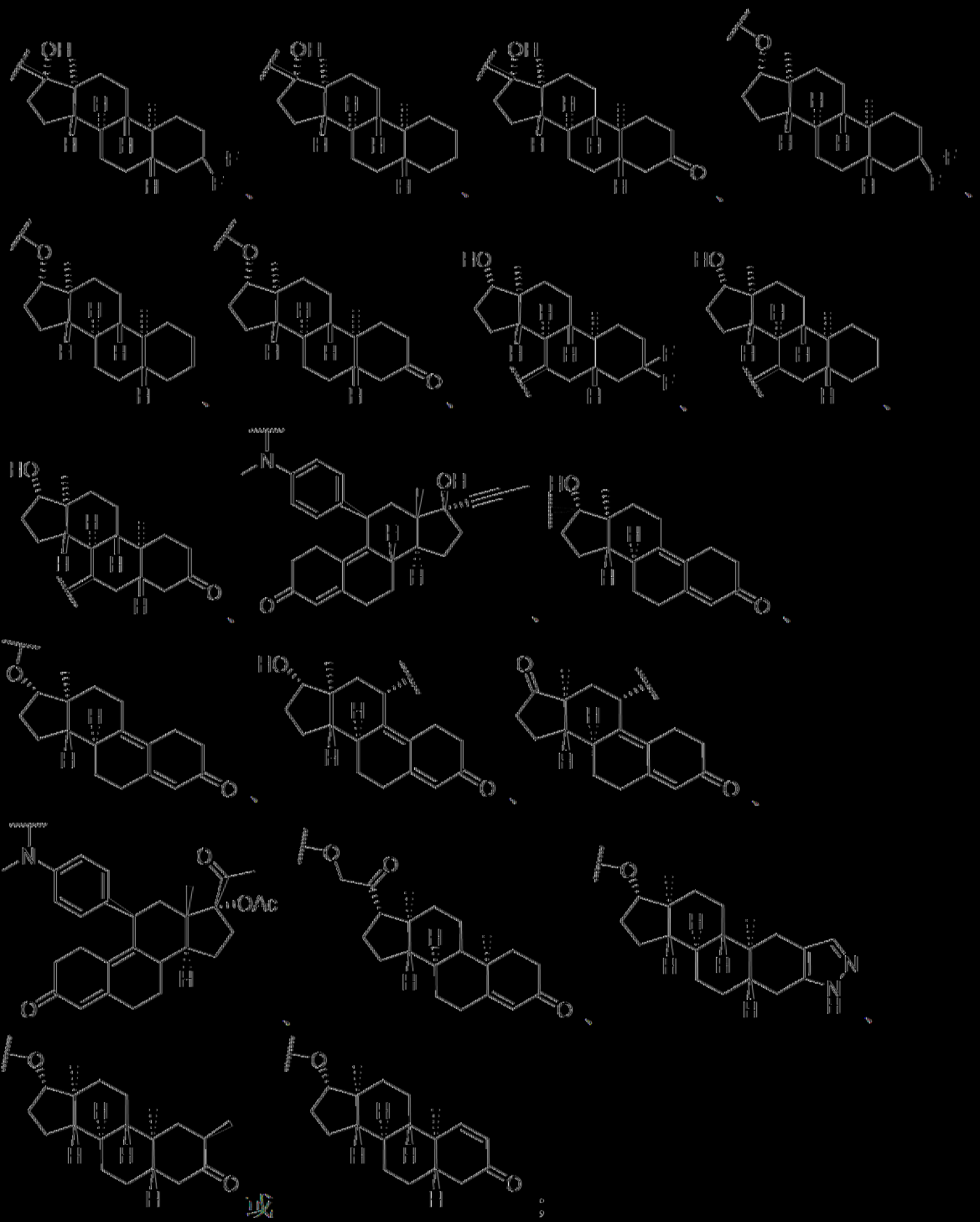
或其互變異構物、立體異構物或立體異構物之混合物或其類似物，其中波浪線指示該情況經由連接部分與核有效負載之連接點。

[0168] 在某些實施例中，至少一個核類固醇受體標靶抗原決定基為雌激素受體標靶抗原決定基，且包含：



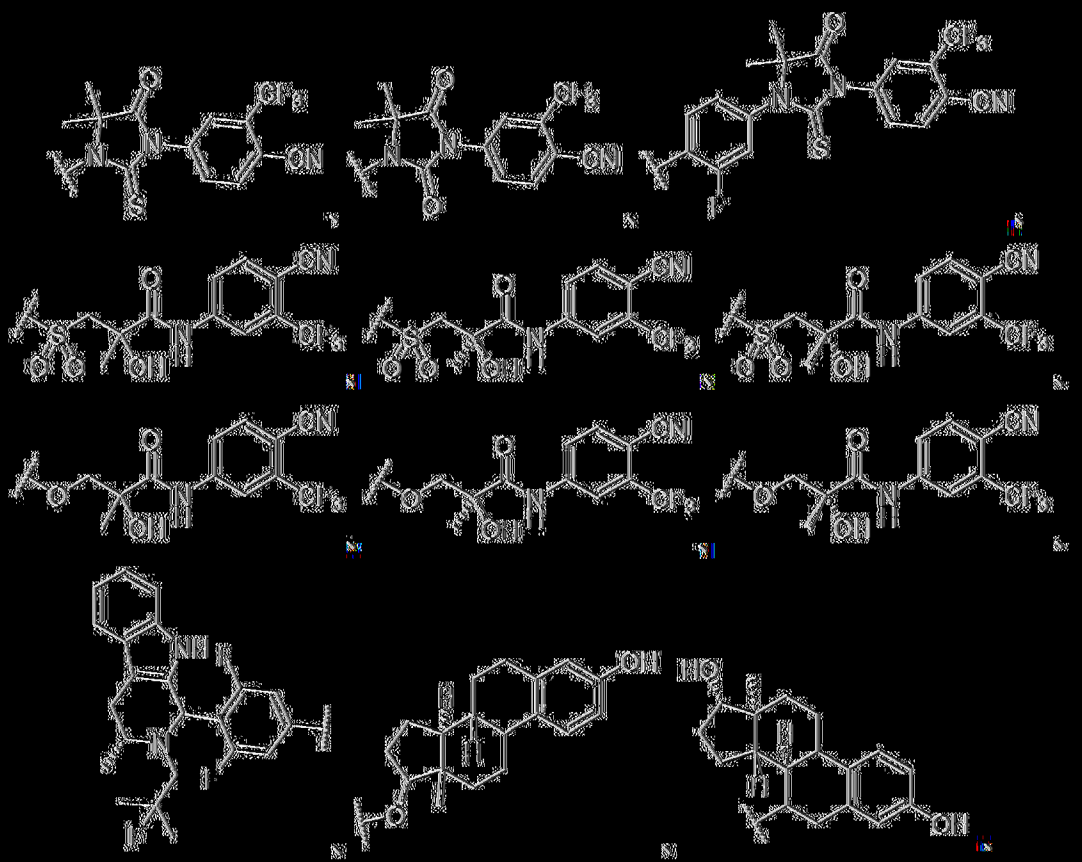
或其互變異構物、立體異構物或立體異構物之混合物或其類似物，其中波浪線指示視情況經由連接部分與核有效負載之連接點。

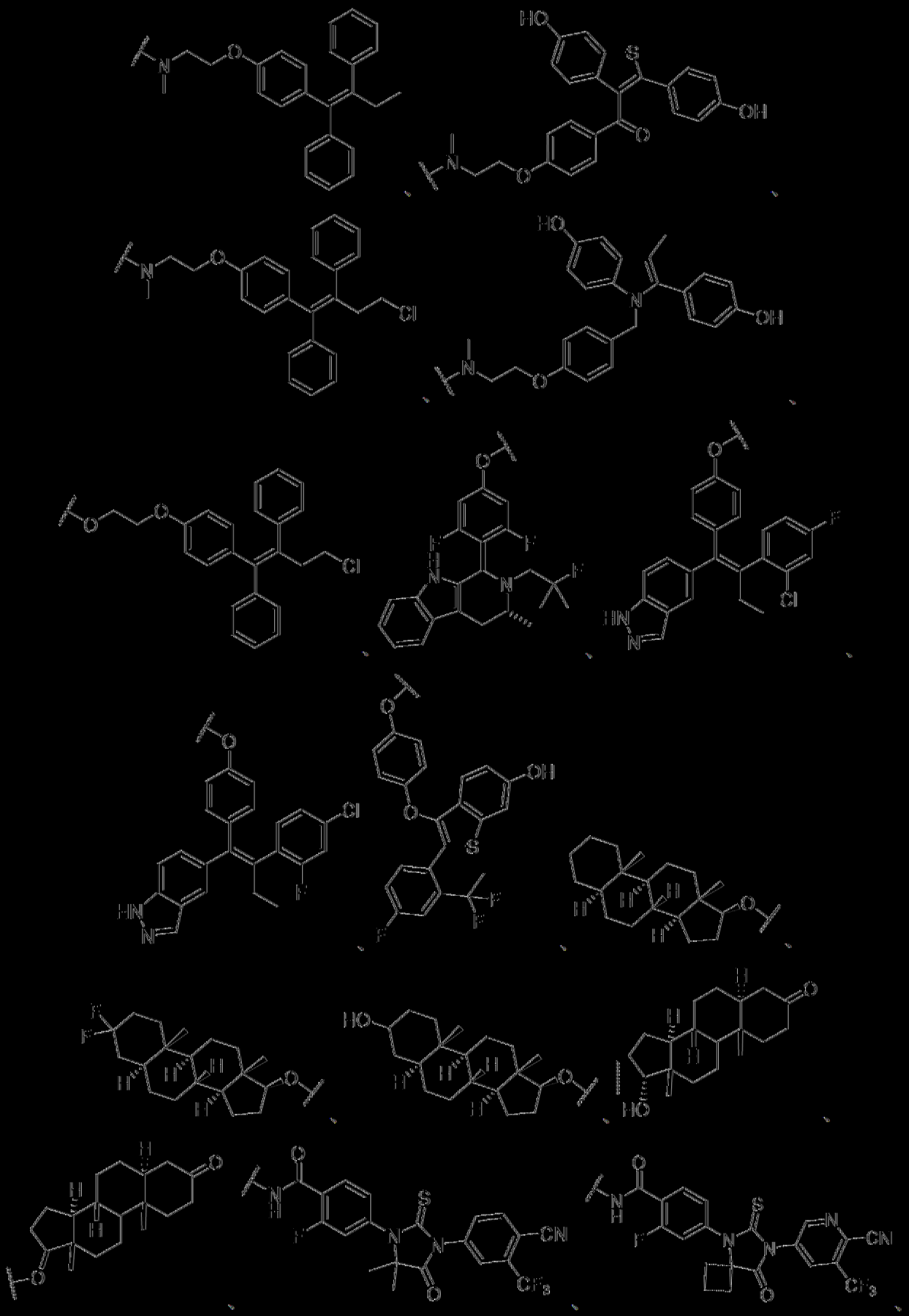
[0169] 在某些實施例中，至少一個核類固醇受體標靶抗原決定基為雌激素受體標靶抗原決定基，且包含：

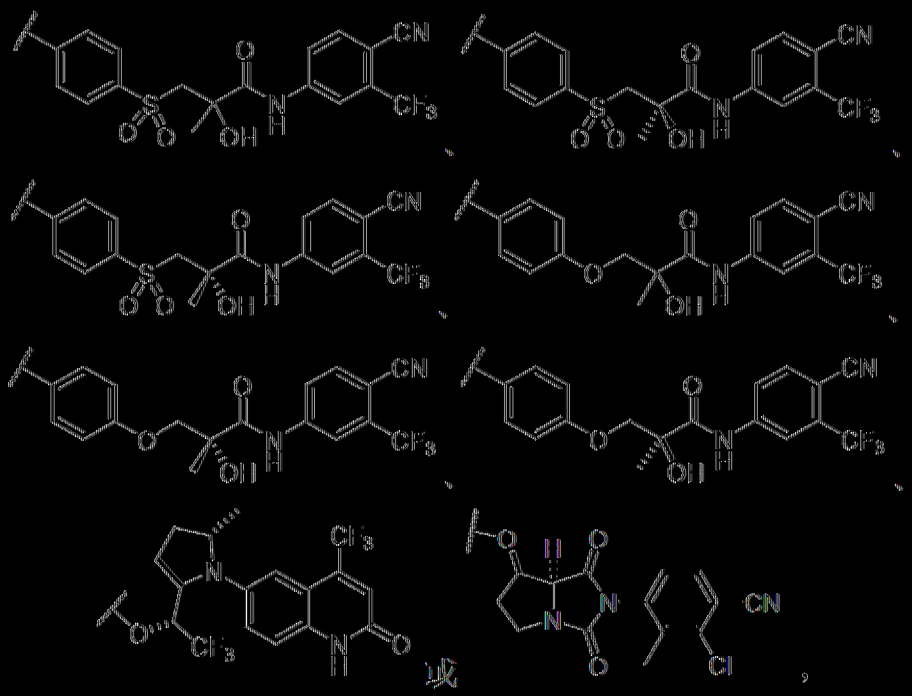


或其互變異構物、立體異構物或立體異構物之混合物或其類似物，其中波浪線指示視情況經由連接部分與核有效負載之連接點。

[0170] 在某些實施例中，至少一個核類固醇受體標靶抗原決定基包含：

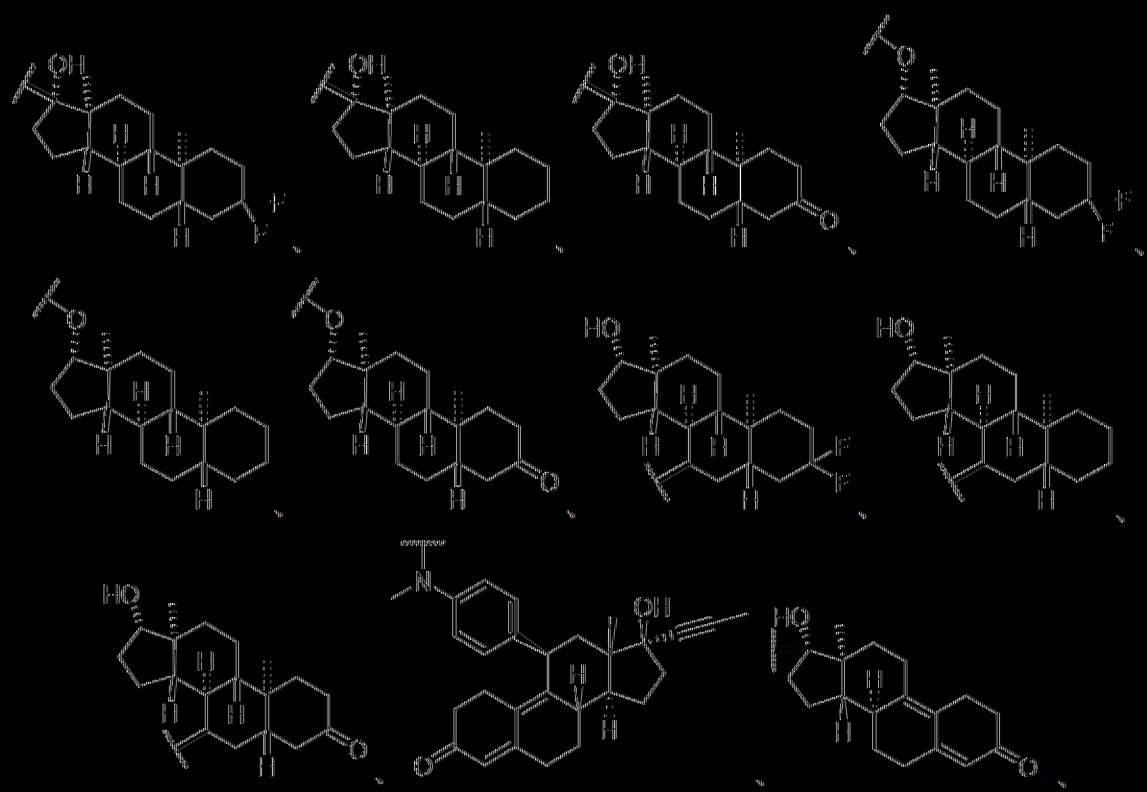


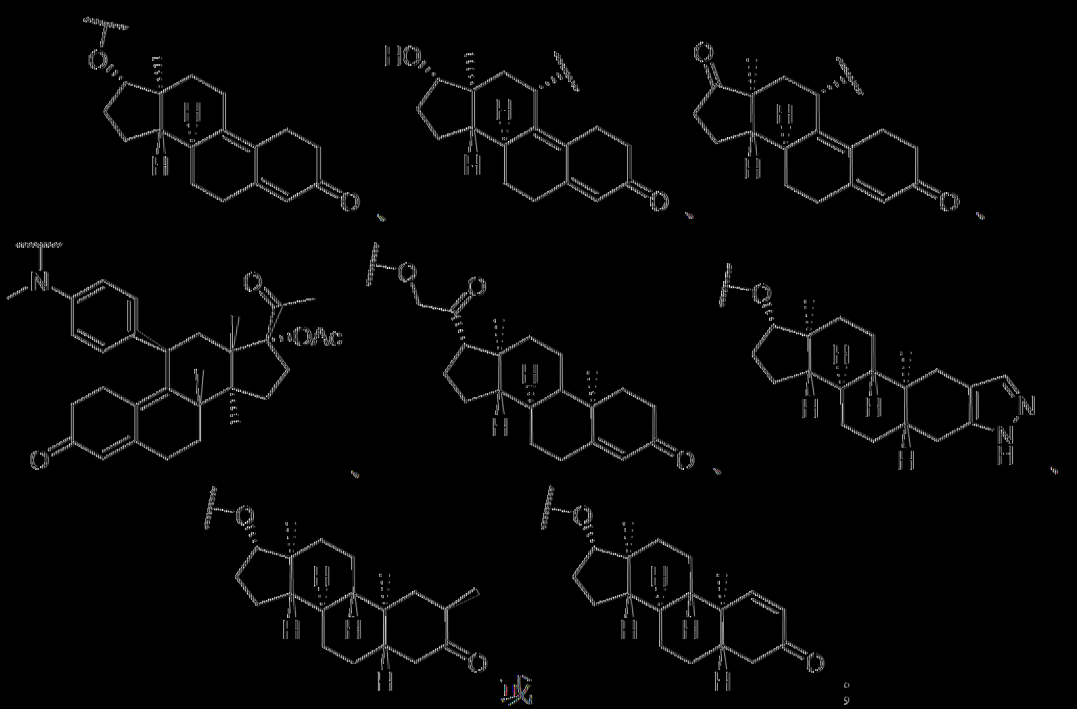




或其互變異構物、立體異構物或立體異構物之混合物或其類似物，其中波浪線指示視情況經由連接部分與核有效負載之連接點。

[0171] 在某些實施例中，至少一個核類固醇受體標靶抗原決定基包含：





或其互變異構物、立體異構物或立體異構物之混合物或其類似物，其中波浪線指示視情況經由連接部分與核有效負載之連接點。

[0172] 在某些實施例中，核類固醇受體標靶抗原決定基不為或不含肽、蛋白質、奈米粒子或抗體。

[0173]

連接部分

本文所描述之任何化合物之「連接部分」可為生物可裂解的(例如，酸不穩定的)或非生物可裂解的。連接部分可為直鏈、分支鏈、飽和、不飽和、全碳或雜原子。連接部分亦可含有稠合、飽和、不飽和以及為全碳或雜原子之一或多個環。在某些實施例中，連接部分為非生物可裂解連接部分。在某些實施例中，連接部分為生物可裂解連接部分。在某些實施例中，核有效負載係經由非生物可裂解連接部分鍵結至一個核類固醇受體標靶抗原決定基，且經由生物可裂解連接部分鍵結至一或多個核類固醇受體標靶抗原決定基。在某些實施例中，生物可裂解連接部分為酸不穩定連接

部分。在一些實施例中，連接部分包含脘鍵。

【0174】 經考慮，任何連接部分可用於本文所描述之化合物中，其限制條件為該連接部分不顯著干擾或擾亂核有效負載或核受體標靶抗原決定基之所需結合。

【0175】 在一些實施例中，連接部分(L)為伸烷基、伸雜烷基、伸烯基、伸雜烯基、伸炔基、伸雜炔基、伸芳基、伸雜芳基、伸環烷基或伸雜環烷基；其中各伸烷基、伸雜烷基、伸烯基、伸雜烯基、伸炔基、伸雜炔基可視情況包含伸芳基、伸雜芳基、伸環烷基或伸雜環烷基；且此外其中各伸烷基、伸雜烷基、伸烯基、伸雜烯基、伸炔基、伸雜炔基、伸芳基、伸雜芳基、伸環烷基或伸雜環烷基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代：側氧基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基及C_{1-4}鹵烷基。

【0176】 在所展示之連接子中，在不指定方向性之情況下，不意欲為任何連接子。在未指定之情況下，連接子之任一端可鍵結至化合物之R^1或PARP結合部分。

【0177】 在某些實施例中，連接部分(L)具有下式：

$$-(L^a)_q-，$$

其中：

各 L^a 獨立地為 $-NR^{110}-$、$-O-$、$-S(O)_{0-2}-$、$-NR^{110}C(O)-$、$-C(O)NR^{110}-$、$-NR^{110}C(O)NR^{110}-$、$-NR^{110}S(O)_2-$、$-S(O)_2NR^{110}-$、$-NR^{110}S(O)_2NR^{110}-$、$-CR^{120}=N-NR^{110}-$、$-NR^{110}-N=CR^{120}-$、$-C(O)-$、$-OC(O)-$、$-OC(O)O-$、$-C(O)O-$、伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基或伸雜芳基，其中各伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基或伸雜芳基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代：側氧基、鹵基、C_{1-4}烷基、

C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環基；

各R^{110}獨立地為氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

各R^{120}獨立地為氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；且

q為0至20之整數。

【0178】 在某些實施例中，連接部分(L)具有下式：

$$-Y^{10}-(CHR^{130})_{n''}-Y^{20}-(CHR^{140})_{n''}-Y^{30}-(CHR^{150})_{m''}-Y^{40}-$$

其中：

Y^{10}、Y^{20}、Y^{30}及Y^{40}中之每一者獨立地為鍵、$-NR^{110}-$、$-O-$、$-S(O)_{0-2}-$、$-NR^{110}C(O)-$、$-C(O)NR^{110}-$、$-NR^{110}C(O)NR^{110}-$、$-NR^{110}S(O)_2-$、$-S(O)_2NR^{110}-$、$-NR^{110}S(O)_2NR^{110}-$、$-CR^{120}=N-NR^{110}-$、$-NR^{110}-N=CR^{120}-$、$-C(O)-$、$-OC(O)-$、$-OC(O)O-$、$-(CH_2CH_2O)_{1-5}-$、$-C(O)O-$、伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基及伸雜芳基；其中各伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基或伸雜芳基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代：側氧基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基；

各R^{110}獨立地為氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

各R^{120}獨立地為氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

各R^{130}獨立地為氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧

基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

各R^{140}獨立地為氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

各R^{150}獨立地為氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；且

n'、n''及m''各自獨立地為0、1、2、3、4、5、6、7或8。

【0179】 在某些實施例中，連接部分(L)具有下式：

$$-Y^{10}-(CH_2)_{n'}-Y^{20}-(CH_2)_{p'}-Y^{30}-$$

其中Y^{10}、Y^{20}及Y^{30}中之每一者獨立地為鍵、視情況經取代之伸烷基、視情況經取代之伸雜烷基、視情況經取代之伸芳基、視情況經取代之伸雜芳基、視情況經取代之伸環烷基、視情況經取代之伸雜環基、$-CR^{110}R^{120}-$、$-NR^{110}-$、$-O-$、$-S(O)_{0-2}-$、$-NR^{110}C(O)-$、$-C(O)NR^{110}-$、$-NR^{110}S(O)_2-$、$-S(O)_2NR^{110}-$、$-CR^{120}=N-NR^{110}-$、$-NR^{110}-N=CR^{120}-$、$-OC(O)-$或$-C(O)-$；

各R^{110}獨立地為氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

各R^{120}獨立地為氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；且

n'及p'各自獨立地為0、1、2、3、4、5、6、7或8。

【0180】 在某些實施例中，連接部分(L)具有下式：

$$-Y^{10}-(CH_2)_{n'}-Y^{20}-(CH_2)_{m''}-Y^{30}-$$

其中：

Y^{10}、Y^{20}及Y^{30}中之每一者獨立地為鍵、$-NR^{110}-$、$-O-$、$-S(O)_{0-2}-$、$-$

$NR^{110}C(O)$-、-$C(O)NR^{110}$-、-$NR^{110}S(O)_2$-、-$S(O)_2NR^{110}$-、-CR^{120}=N-NR^{110}-、-NR^{110}-N=CR^{120}-、-C(O)-、伸芳基、伸雜芳基、伸環烷基或伸雜環烷基；其中各伸烷基、伸雜烷基、伸烯基、伸雜烯基、伸炔基、伸雜炔基、伸芳基、伸雜芳基、伸環烷基或伸雜環烷基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代：側氧基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基及C_{1-4}鹵烷基；

各R^{110}獨立地為氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

各R^{120}獨立地為氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；且

n'及m''各自獨立地為0、1、2、3、4、5、6、7或8。

【0181】在某些實施例中，連接部分不為鍵。在某些實施例中，各R^{110}獨立地為氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；且各R^{120}獨立地為氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基。

【0182】在某些實施例中，連接部分(L)具有下式：

$$-Y^{10}-(CH_2)_{n'}-Y^{20}-(CH_2)_{m''}-Y^{30}-$$

其中：

Y^{20}為-NR^{110}-、-O-、-$S(O)_{0-2}$-、-$NR^{110}C(O)$-、-$C(O)NR^{110}$-、-$NR^{110}S(O)_2$-、-$S(O)_2NR^{110}$-、-CR^{120}=N-NR^{110}-、-NR^{110}-N=CR^{120}-、-C(O)-、伸芳基、伸雜芳基、伸環烷基或伸雜環烷基；其中各伸烷基、伸雜烷基、伸烯基、伸雜烯基、伸炔基、伸雜炔基、伸芳基、伸雜芳基、伸環烷基或伸雜環烷基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取

代：側氧基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基及C_{1-4}鹵烷基；

Y^{10}及Y^{30}各自獨立地為鍵、$-NR^{110}-$、$-O-$、$-S(O)_{0-2}-$、$-NR^{110}C(O)-$、$-C(O)NR^{110}-$、$-NR^{110}S(O)_2-$、$-S(O)_2NR^{110}-$、$-CR^{120}=N-NR^{110}-$、$-NR^{110}-N=CR^{120}-$、-C(O)-、伸芳基、伸雜芳基、伸環烷基或伸雜環烷基；其中各伸烷基、伸雜烷基、伸烯基、伸雜烯基、伸炔基、伸雜炔基、伸芳基、伸雜芳基、伸環烷基或伸雜環烷基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代：側氧基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基及C_{1-4}鹵烷基；

各R^{110}獨立地為氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

各R^{120}獨立地為氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；且

n'及m''各自獨立地為0、1、2、3、4、5、6、7或8。

【0183】在某些實施例中，連接部分(L)具有下式：

$$-Y^{10}-(CH_2)_{n'}-Y^{20}-(CH_2)_{p'}-Y^{30}-$$

其中Y^{10}、Y^{20}及Y^{30}中之每一者獨立地為鍵、視情況經取代之伸烷基、視情況經取代之伸雜烷基、視情況經取代之伸芳基、視情況經取代之伸雜芳基、視情況經取代之伸環烷基、視情況經取代之伸雜環基、$-CR^{110}R^{120}-$、$-NR^{110}-$、$-O-$、$-S(O)_{0-2}-$、$-NR^{110}C(O)-$、$-C(O)NR^{110}-$、$-NR^{110}S(O)_2-$、$-S(O)_2NR^{110}-$、$-CR^{120}=N-NR^{110}-$、$-NR^{110}-N=CR^{120}-$或-C(O)-；

各R^{110}獨立地為氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

各R^{120}獨立地為氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；且

n'及p'各自獨立地為0、1、2、3、4、5、6、7或8。

【0184】 在某些實施例中，L包含非生物可裂解部分。

【0185】 在某些實施例中，L包含具有4至7個鏈原子之視情況經取代之伸烷基、視情況經取代之4至7員伸雜環基或具有4至7個鏈原子之視情況經取代之伸雜烷基。

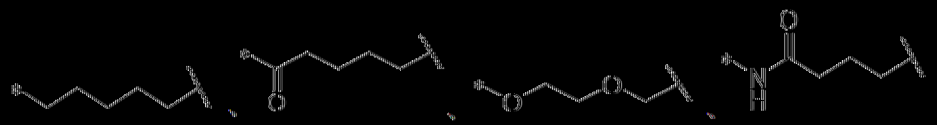
【0186】 在某些實施例中，L包含視情況經取代之伸雜環基或視情況經取代之伸雜烷基。在某些實施例中，L包含視情況經取代之伸雜環基及視情況經取代之伸雜烷基。

【0187】 在某些實施例中，L為視情況經取代之C_{4-10}伸雜烷基。

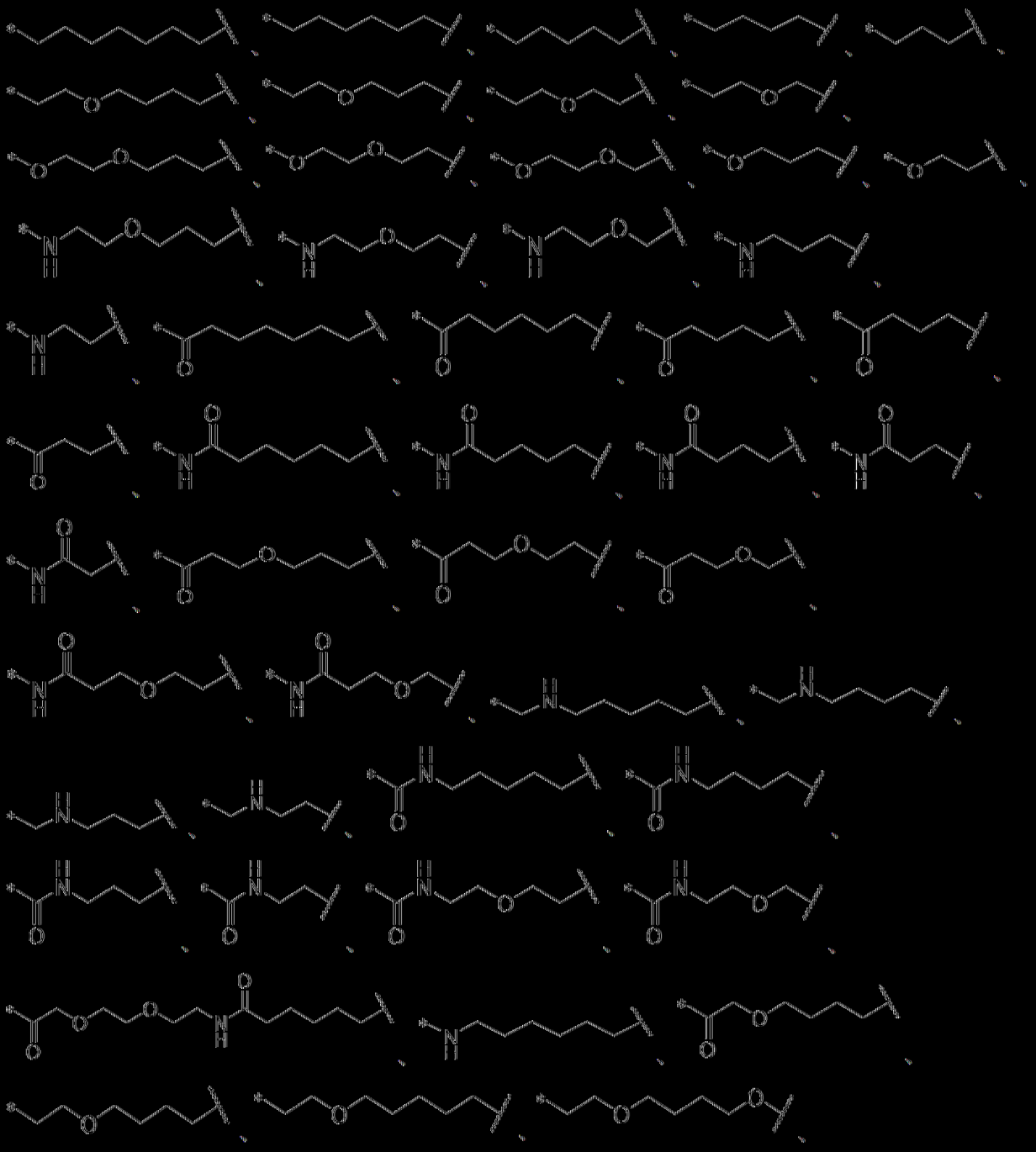
【0188】 在某些實施例中，L為1至12個鏈原子伸烷基或2至12個鏈原子伸雜烷基連接部分，其含有0至3個視情況經取代之伸環烷基、0至3個視情況經取代之伸雜環基、0至3個視情況經取代之伸雜芳基、0至3個視情況經取代之伸芳基及0至2個C=O。在某些實施例中，L為1至12個鏈原子伸烷基或2至12個鏈原子伸雜烷基連接部分，其含有0至3個伸環烷基、0至3個伸雜環基、0至3個伸雜芳基、0至3個伸芳基及0至2個C=O。在某些實施例中，L為1至12個鏈原子伸烷基或2至12個鏈原子伸雜烷基連接部分，其含有1至3個伸環烷基、伸雜環基、伸雜芳基或伸芳基環及0至2個C=O。

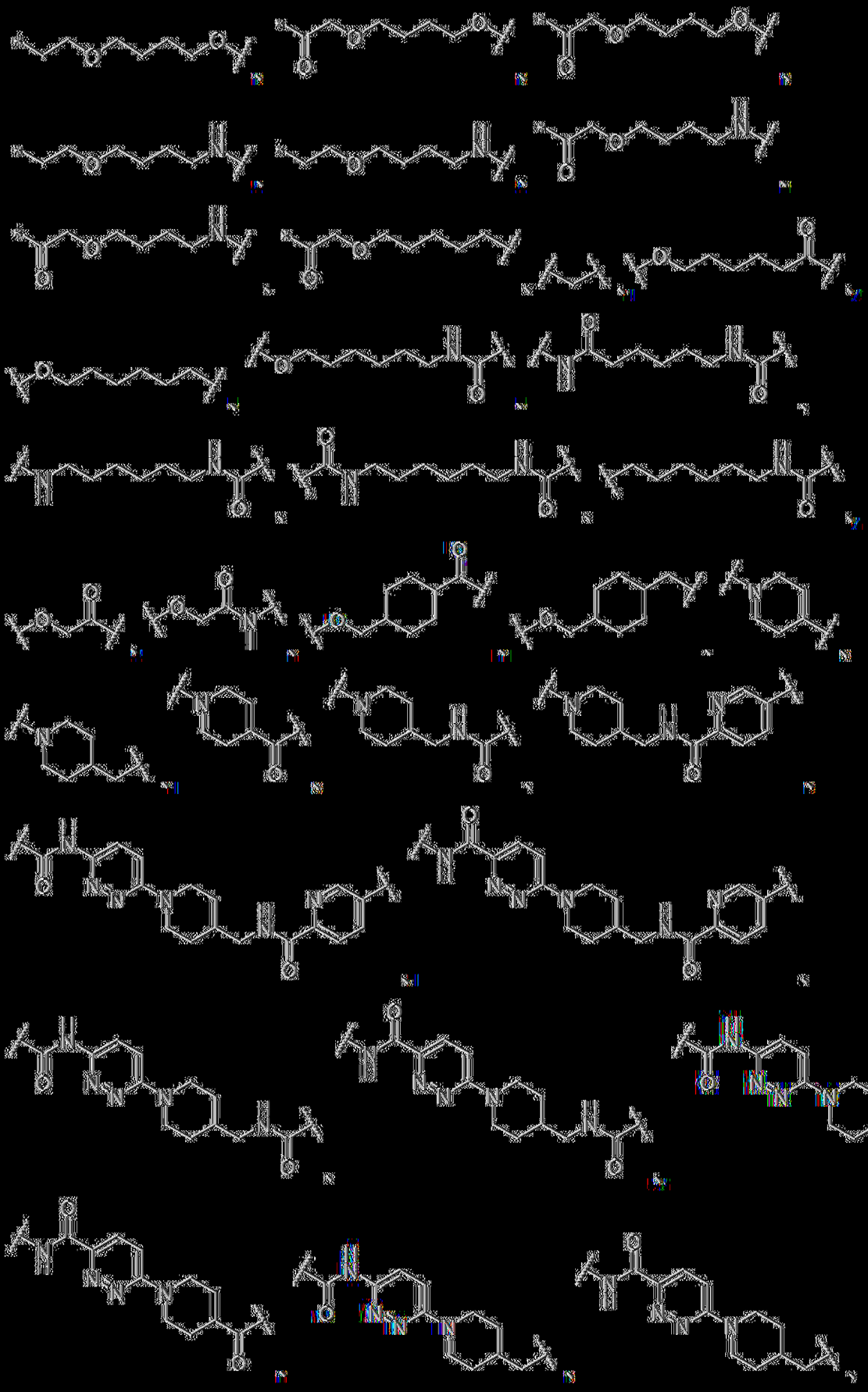
【0189】 在某些實施例中，L為4至12個鏈原子伸烷基或4至12個鏈原子伸雜烷基連接部分，其含有CH_2及至多2個各自獨立地選自NH、O或S之雜原子及視情況存在之一個C=O。在某些實施例中，L為4至11個鏈原

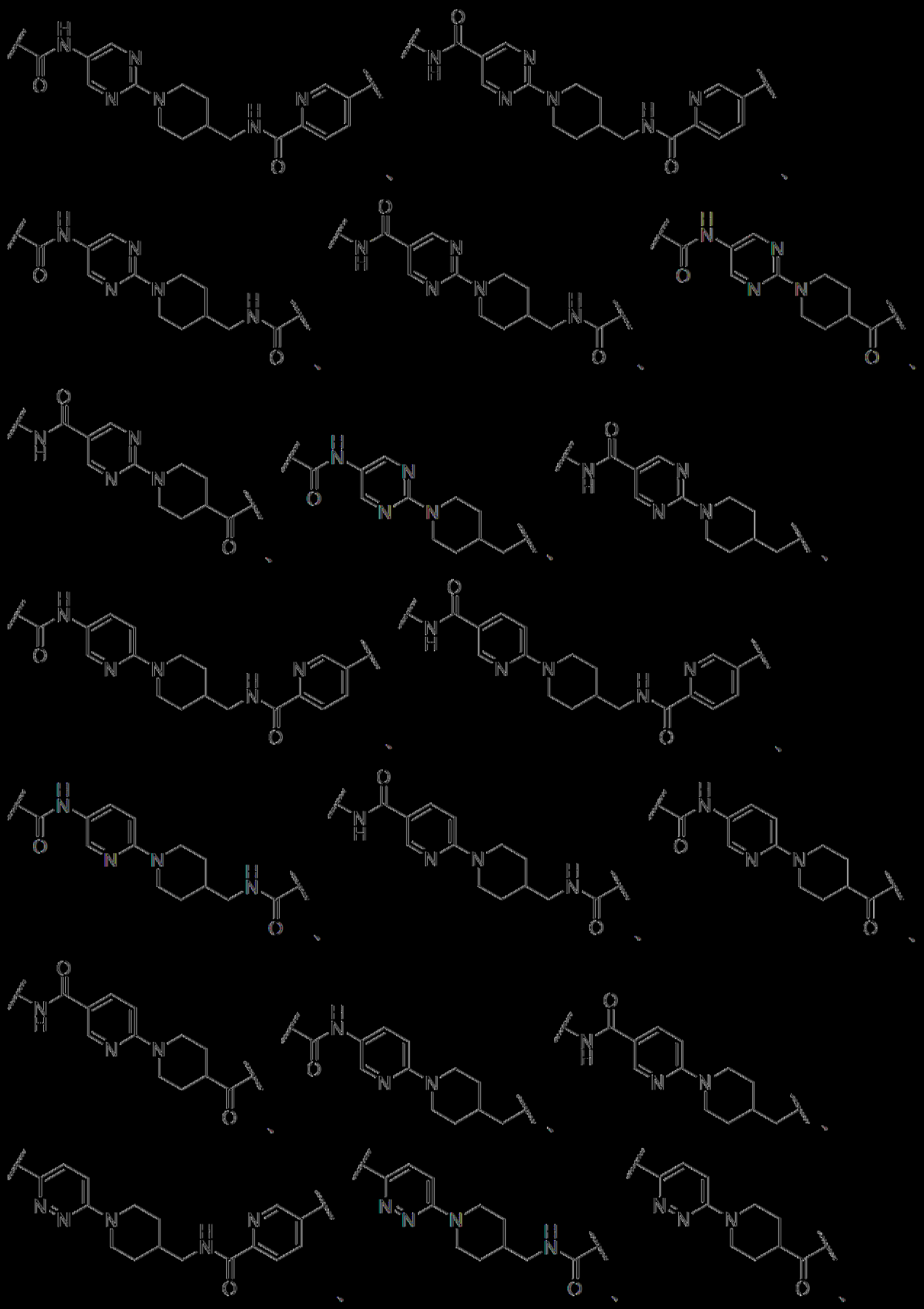
子伸烷基或4至11個鏈原子伸雜烷基連接部分，其含有CH_2及至多2個各自獨立地選自NH、O或S之雜原子及視情況存在之一個C=O。在某些實施例中，L為4至10個鏈原子伸烷基或4至10個鏈原子伸雜烷基連接部分，其含有CH_2及至多2個各自獨立地選自NH、O或S之雜原子及視情況存在之一個C=O。在某些實施例中，L為4至9個鏈原子伸烷基或4至9個鏈原子伸雜烷基連接部分，其含有CH_2及至多2個各自獨立地選自NH、O或S之雜原子及視情況存在之一個C=O。在某些實施例中，L為4至8個鏈原子伸烷基或4至8個鏈原子伸雜烷基連接部分，其含有CH_2及至多2個各自獨立地選自NH、O或S之雜原子及視情況存在之一個C=O。在某些實施例中，L為4至7個鏈原子伸烷基或4至7個鏈原子伸雜烷基連接部分，其含有CH_2及至多2個各自獨立地選自NH、O或S之雜原子及視情況存在之一個C=O。在某些實施例中，L為4至6個鏈原子伸烷基或4至6個鏈原子伸雜烷基連接部分，其含有CH_2及至多2個各自獨立地選自NH、O或S之雜原子及視情況存在之一個C=O。如本文所用，「鏈原子」僅包括構成連接鏈之後等原子，且不包括鏈中之原子上的氫原子或任何取代基。舉例而言，以下中之每一者為包含5個鏈原子之連接部分：

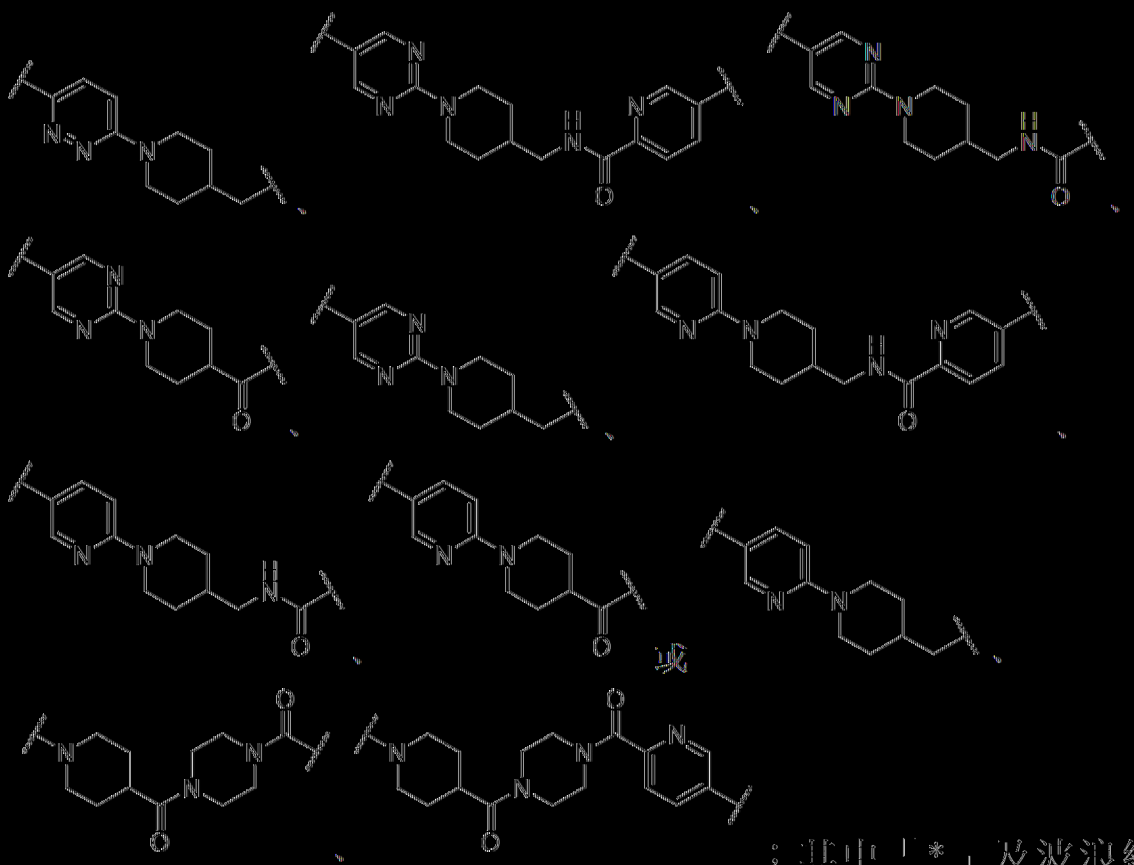


[0190] 在某些實施例中，連接部分(L)具有下式：



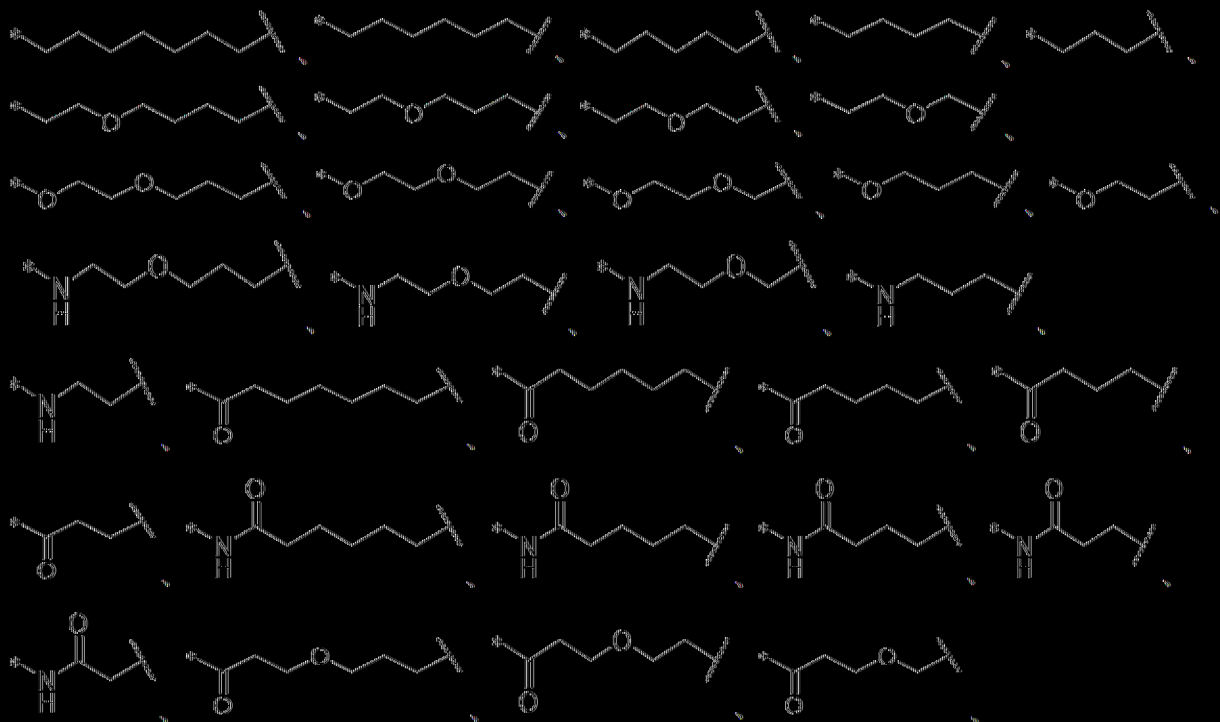


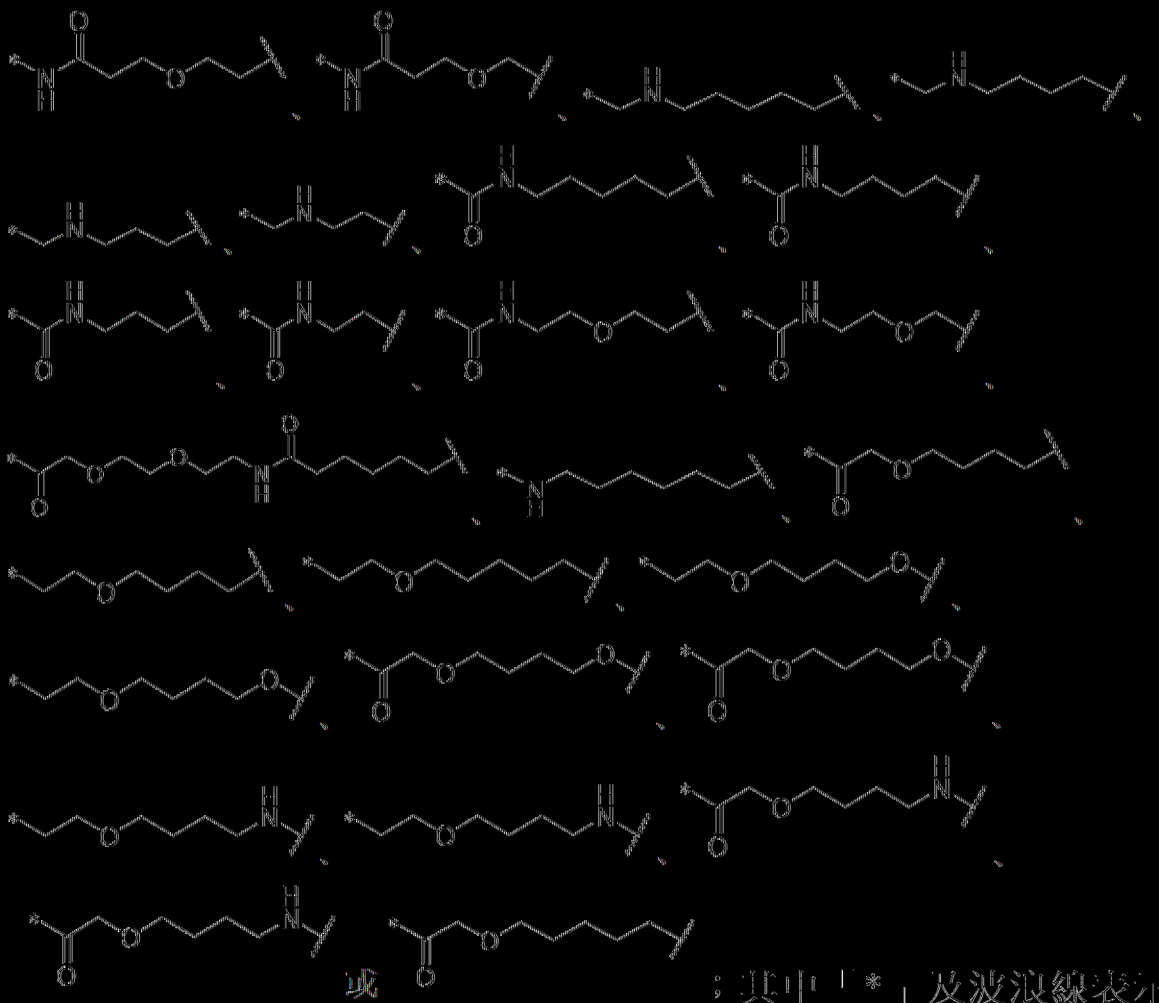




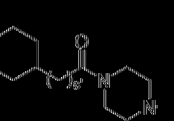
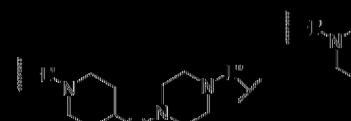
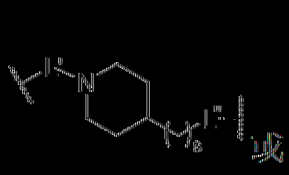
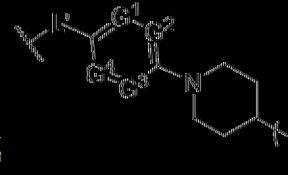
；其中「*」及波浪線表示連至化合物之R^1或PARP結合部分的共價鍵(例如，如式I、II等中所展示)。

[0191] 在某些實施例中，連接部分(L)具有下式：





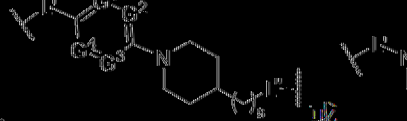
；其中「*」及波浪線表示共價鍵。

[0192] 在某些實施例中，L為  、  、  或  ；

s為1、2或3；s'為0或1；

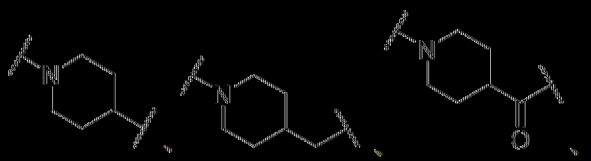
G^1、G^2、G^3及G^4各自獨立地為CH或N；且

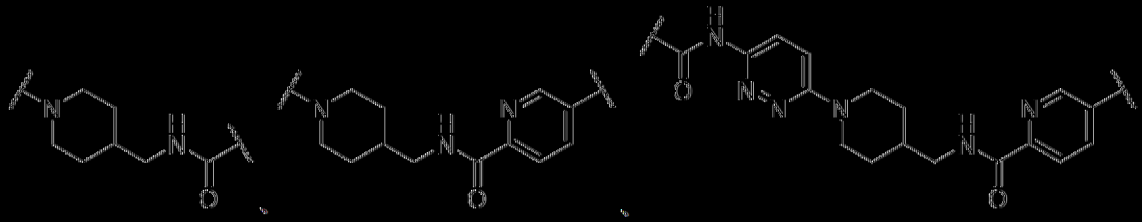
L'及L"各自獨立地選自鍵、CH_2、CH_2CH_2、NHC(O)或C=O。

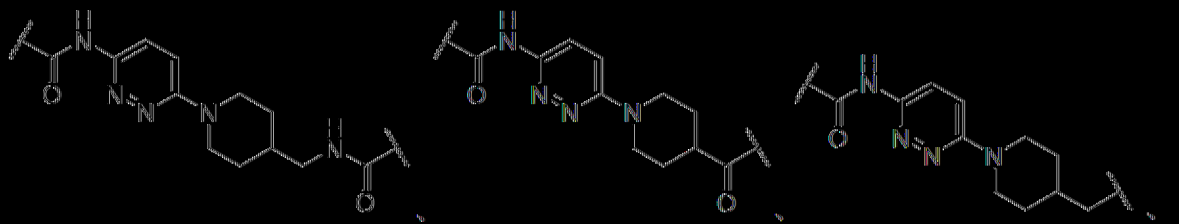
[0193] 在某些實施例中，L為  ，其

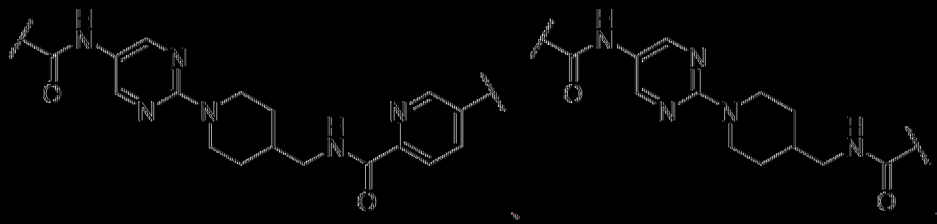
中L'及L"各自獨立地選自鍵、CH_2、CH_2CH_2、NHC(O)或C(O)；G^1、G^2、G^3及G^4各自獨立地為CH或N；且s為1、2或3。在某些實施例中，s為1或2。在某些實施例中，s為1。在某些實施例中，s為2。在某些實施例中，s為3。

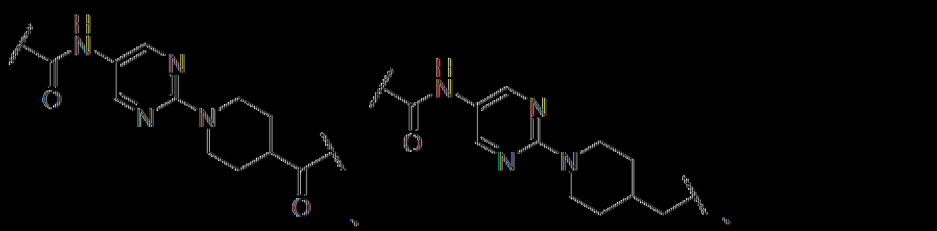
[0194] 在某些實施例中，L為

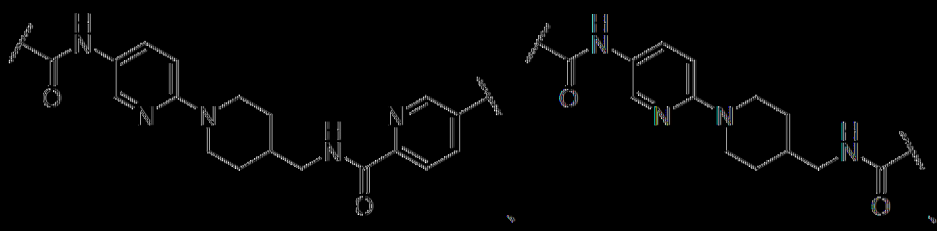


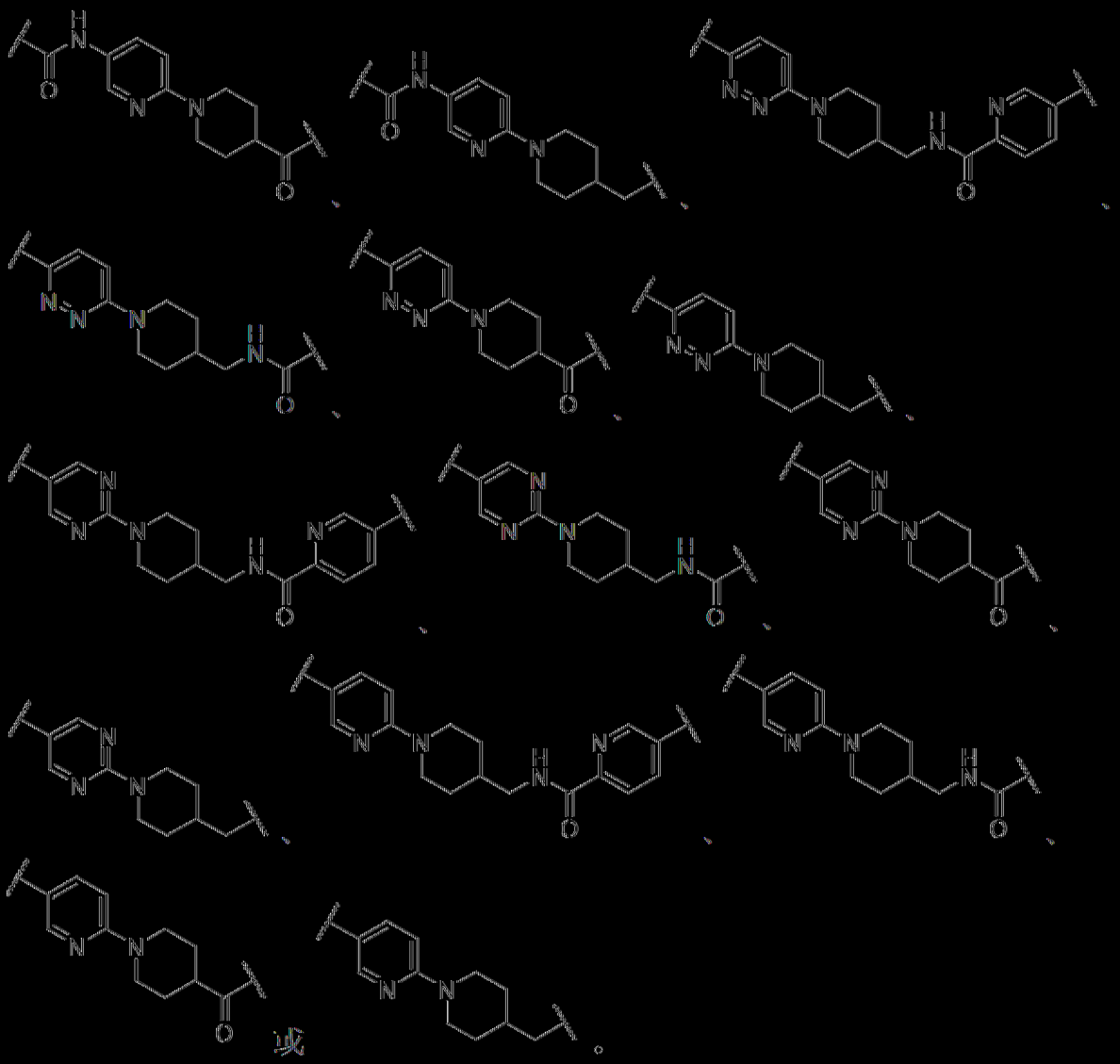




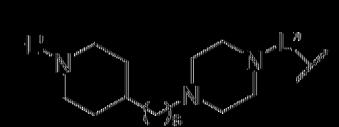






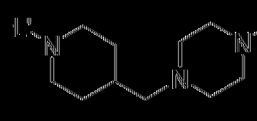


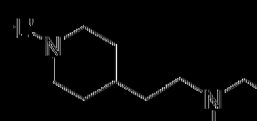
或

[0195] 在某些實施例中，L為  ，其中L'及L"各自獨立地選自鍵、CH_2、CH_2CH_2或C=O；s為1、2或3。在某些實施例中，s為1或2。在某些實施例中，s為1。在某些實施例中，s為2。在某些實施例中，s為3。

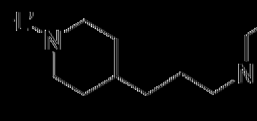


[0196] 在某些實施例中，L為 ，其中L'及L"各自獨立地選自鍵、CH_2、CH_2CH_2或C=O；且s'為0或1。在某些實施例中，s'為0。在某些實施例中，s'為1。

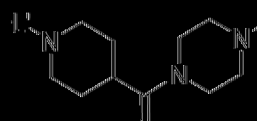
[0197] 在某些實施例中，L為  。



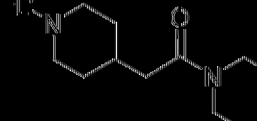
[0198] 在某些實施例中，L為 。



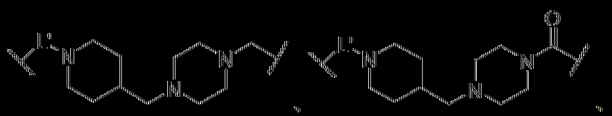
[0199] 在某些實施例中，L為 。

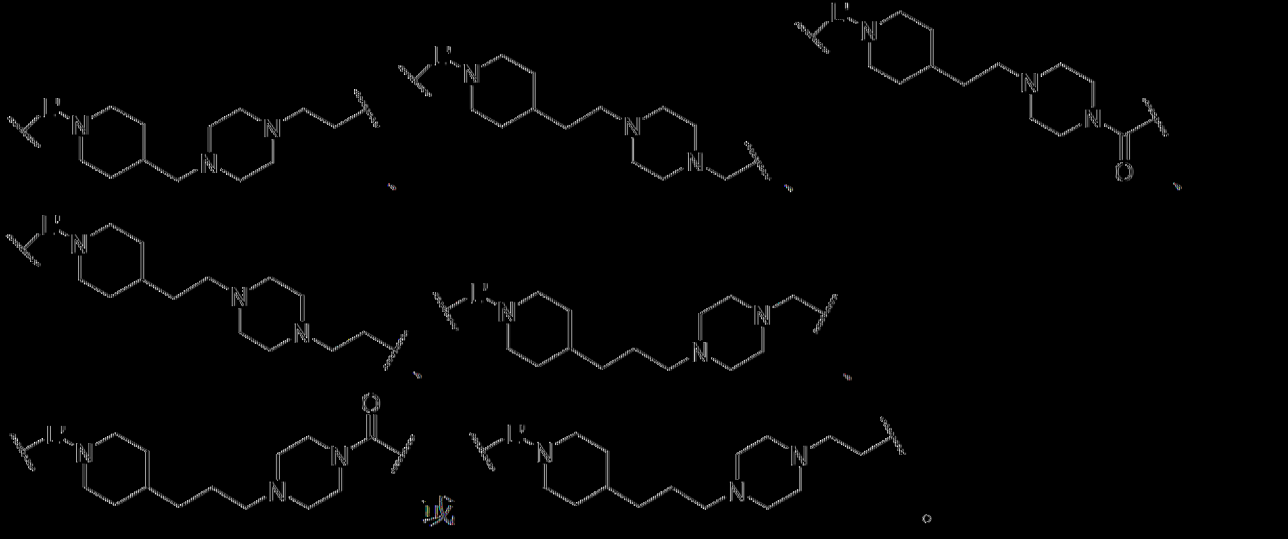


[0200] 在某些實施例中，L為 。



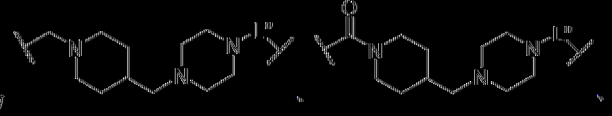
[0201] 在某些實施例中，L為 。

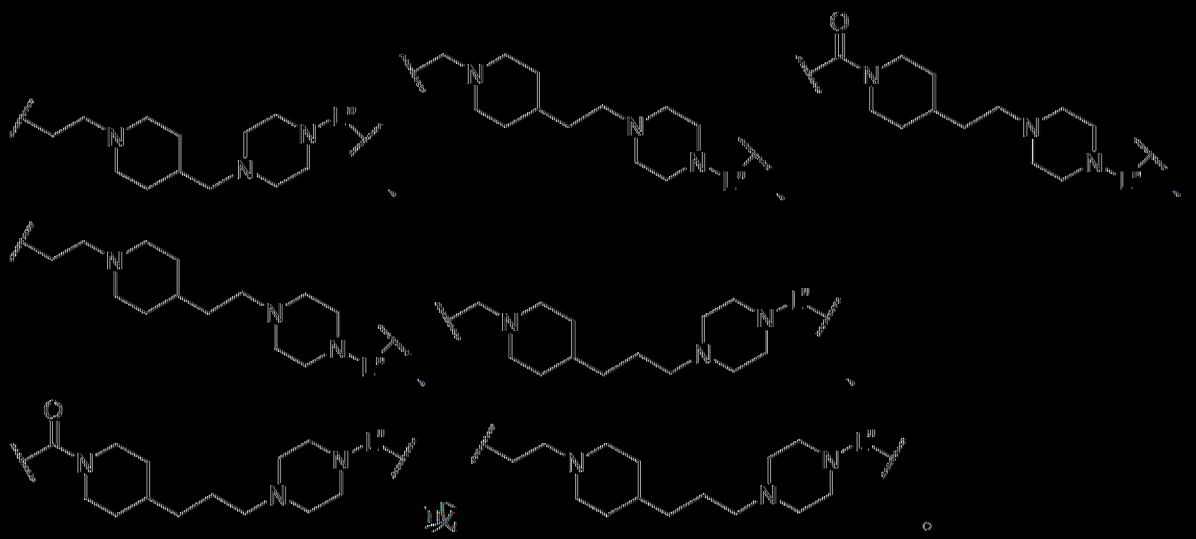
[0202] 在某些實施例中，L為  、



或 。

[0203] 在某些實施例中，L'為鍵。在某些實施例中，L'為CH_2。在某些實施例中，L'為CH_2CH_2。在某些實施例中，L'為C=O。

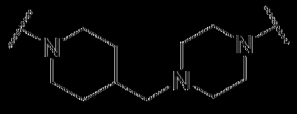
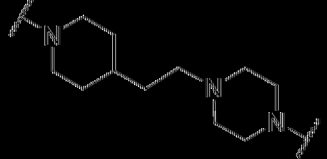
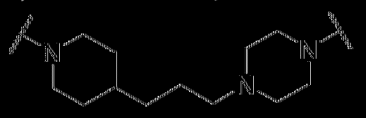
[0204] 在某些實施例中，L為  、

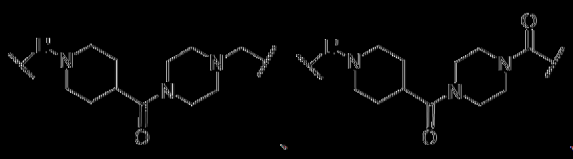
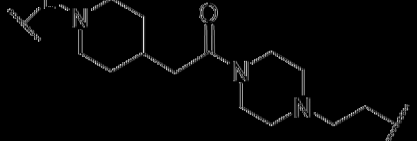


或

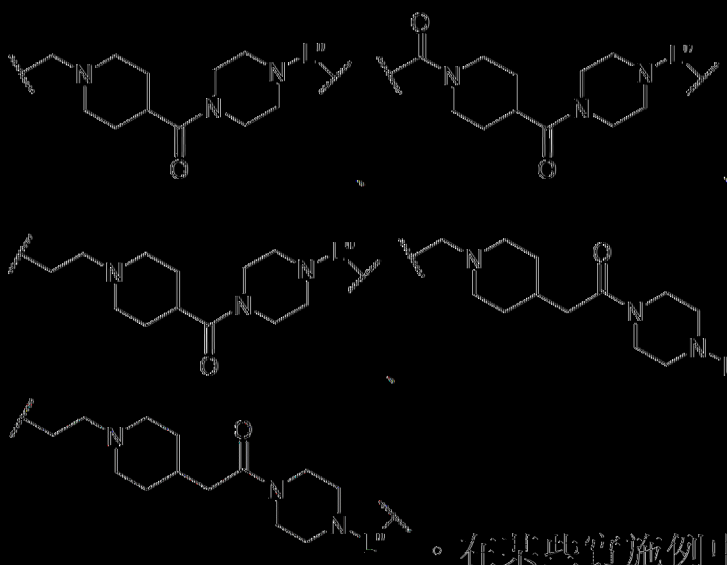
。

[0205] 在某些實施例中，L"為鍵。在某些實施例中，L"為CH_2。在某些實施例中，L"為CH_2CH_2。在某些實施例中，L"為C=O。

[0206] 在某些實施例中，L為  。在某些實施例中，L為  。在某些實施例中，L為  。

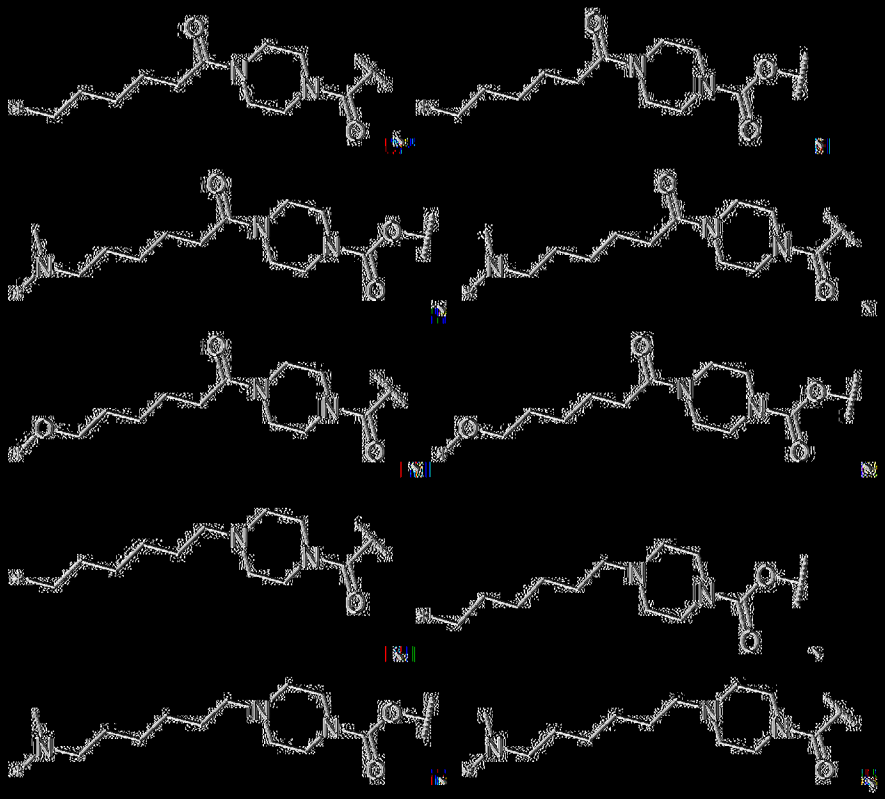
[0207] 在某些實施例中，L為  、  或  。在某些實施例中，L'為鍵。在某些實施例中，L'為CH_2。在某些實施例中，L'為CH_2CH_2。在某些實施例中，L'為C=O。

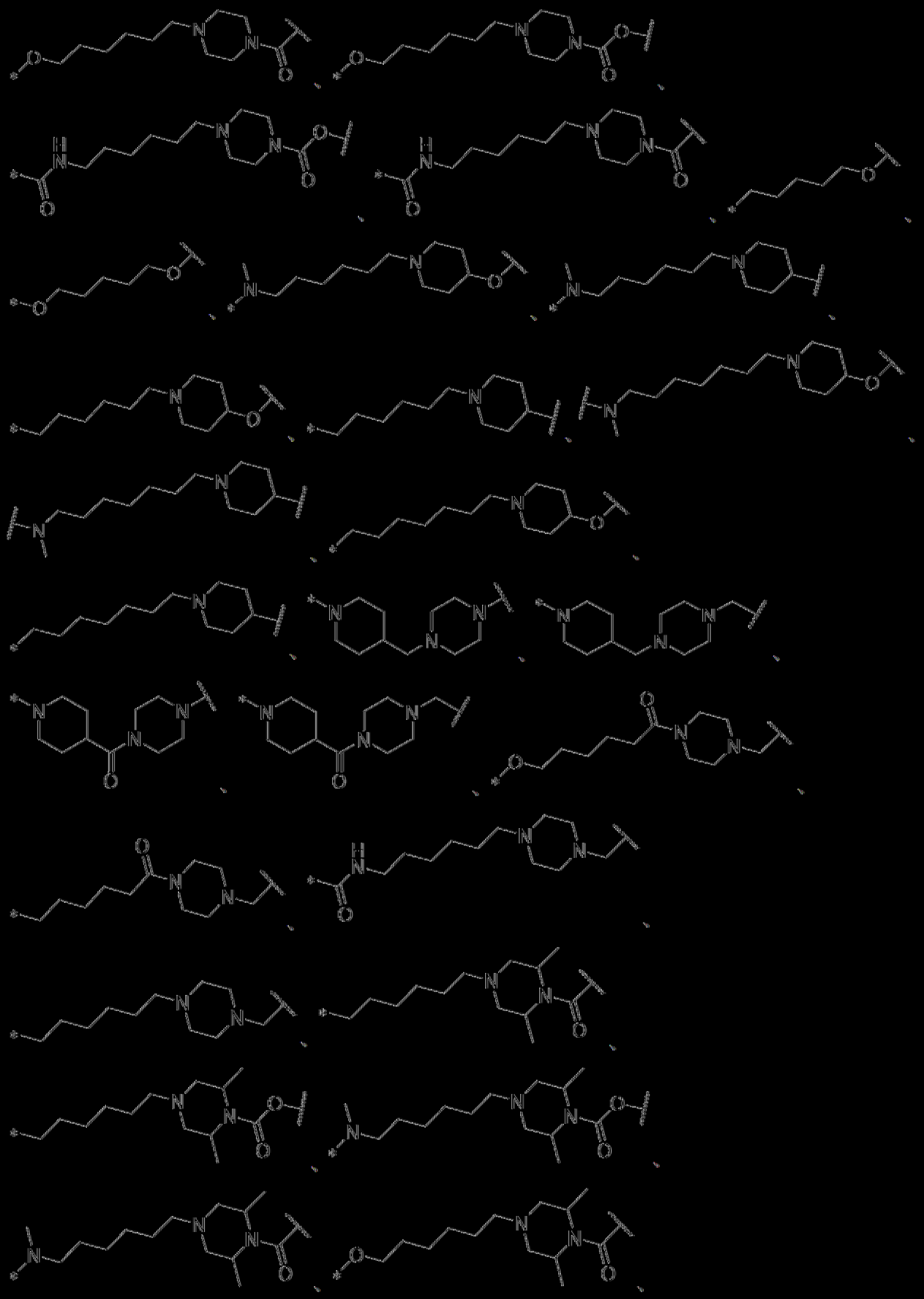
[0208] 在某些實施例中，L為

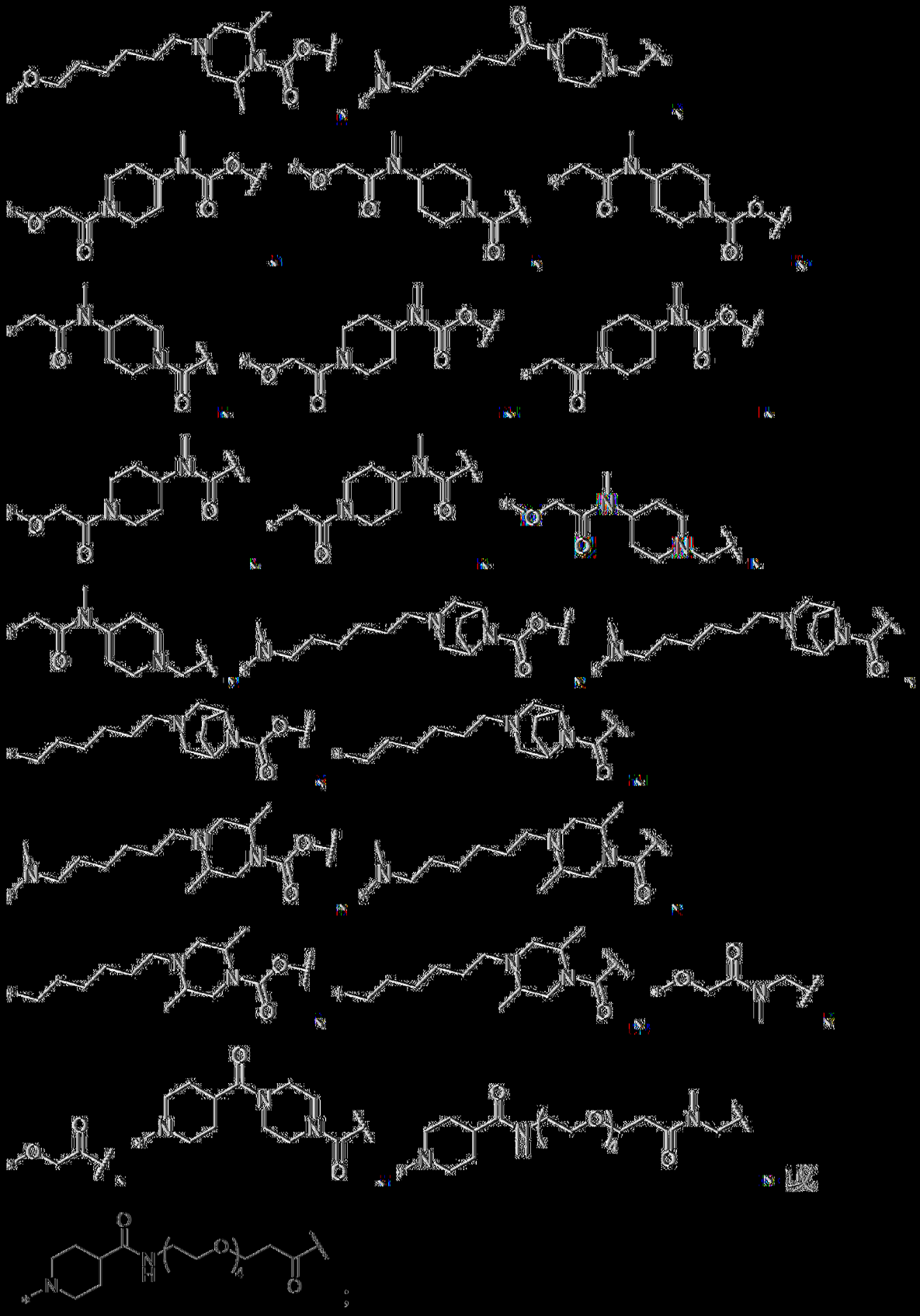


。在某些實施例中，L"為鍵。在某些實施例中，L"為CH_2。在某些實施例中，L"為CH_2CH_2。在某些實施例中，L"為C=O。

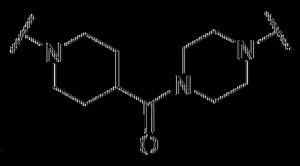
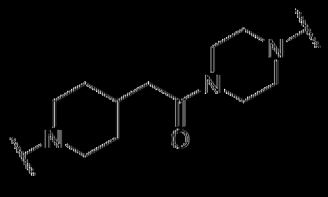
[0209] 在某些實施例中，連接部分L具有下式：





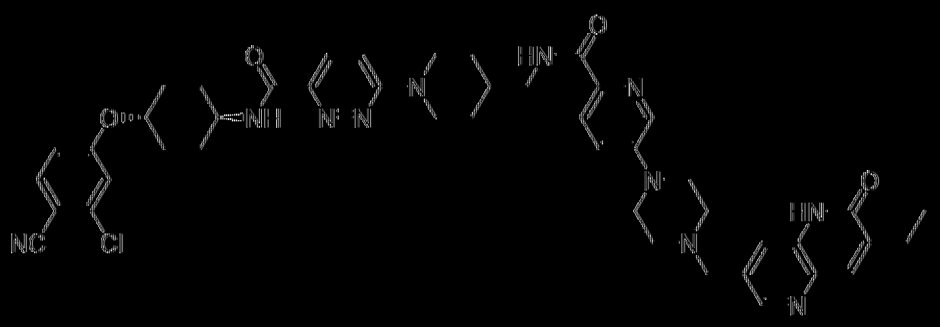
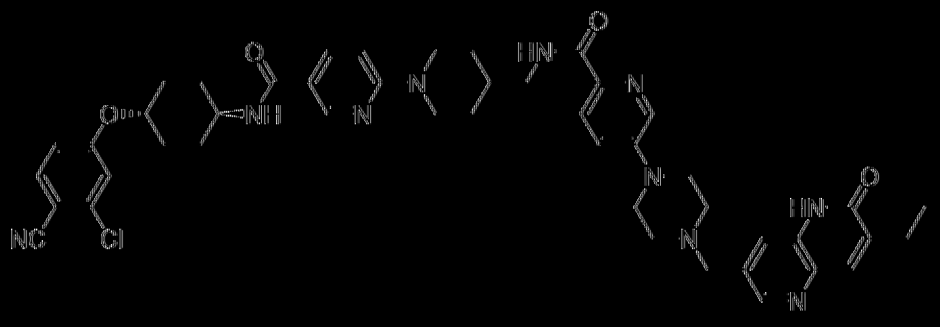
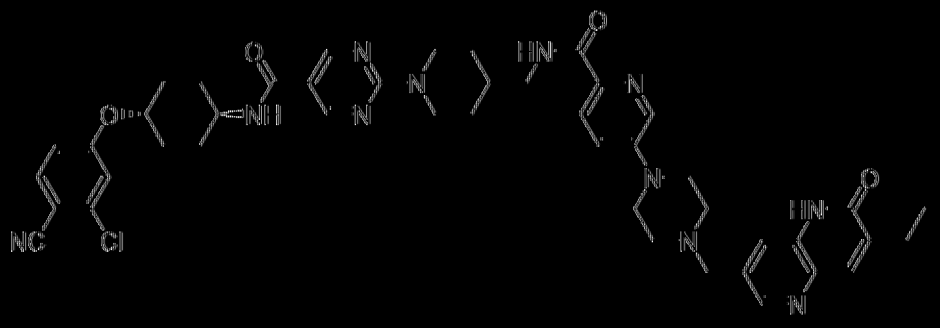


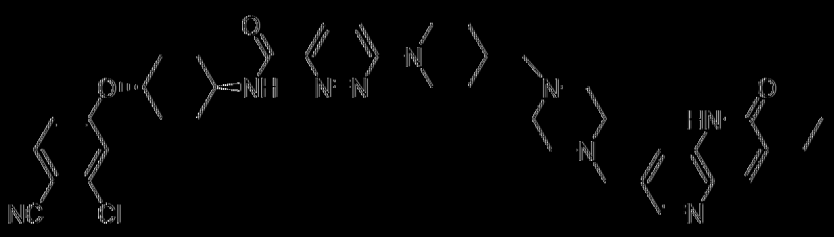
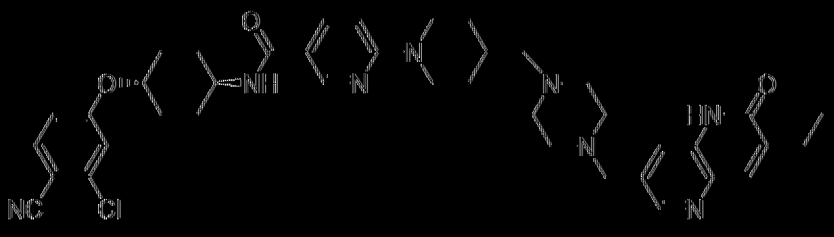
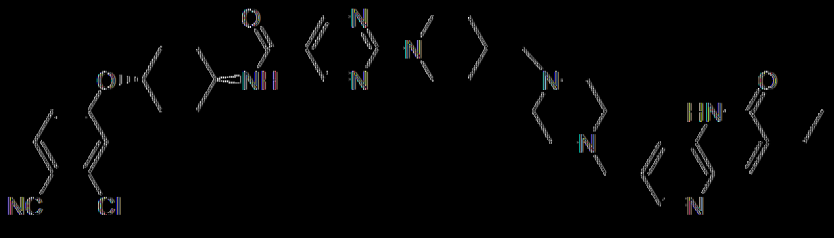
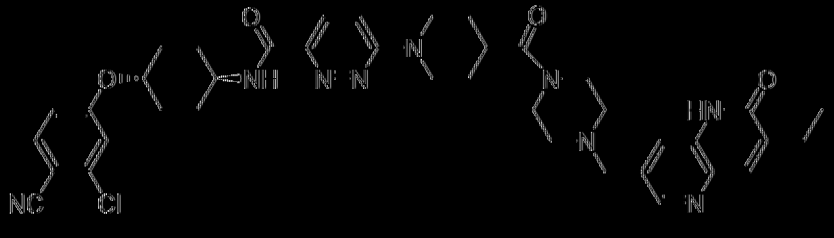
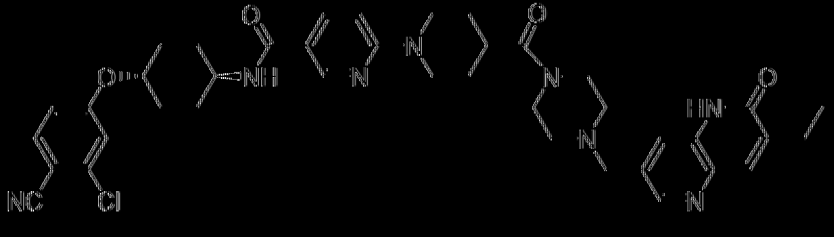
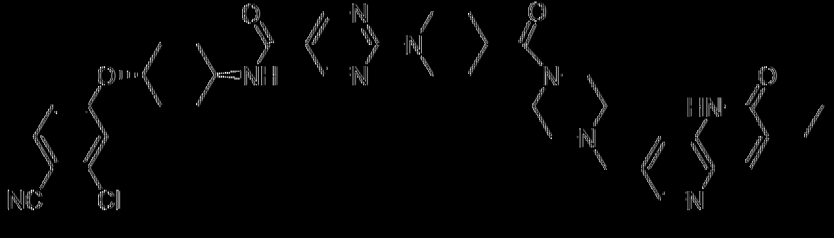
其中「*」及波浪線表示共價鍵。

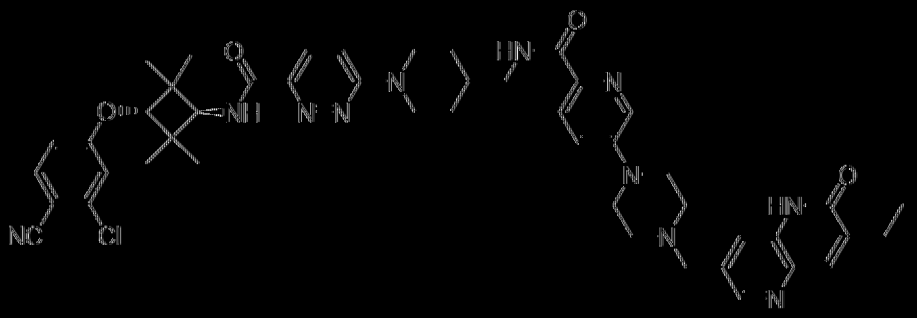
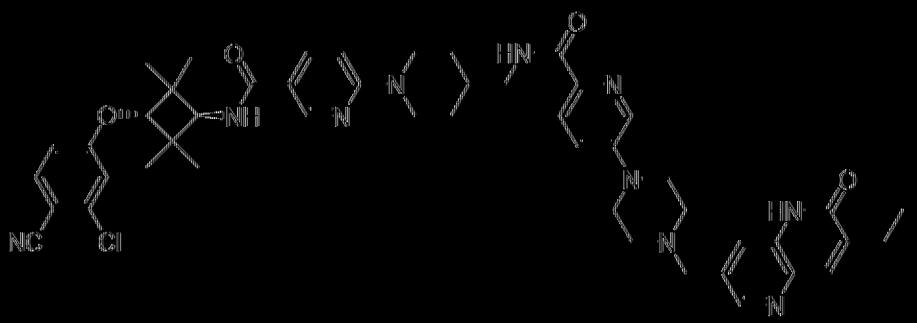
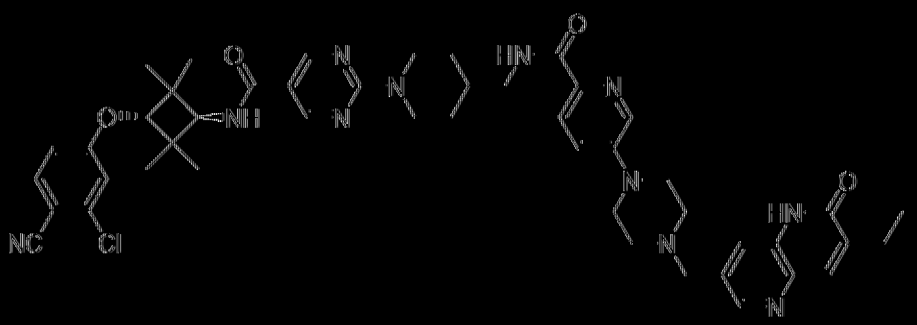
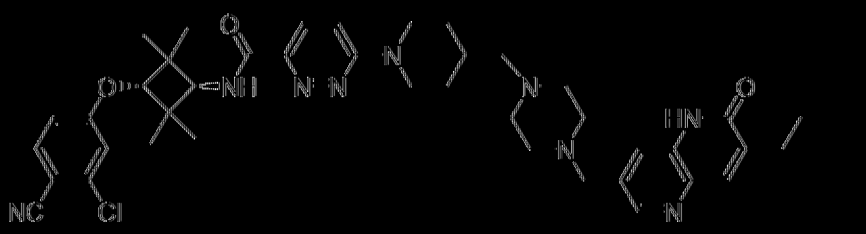
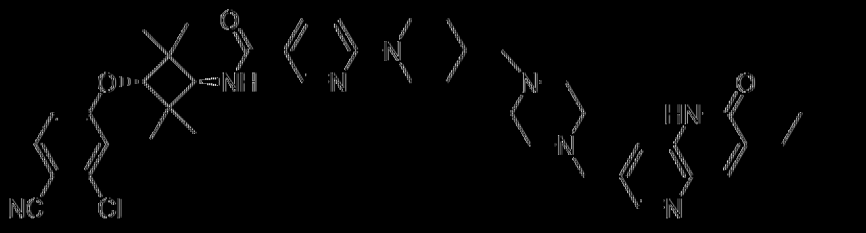
[0210] 在某些實施例中，L為  。在某些實施例中，L為  。

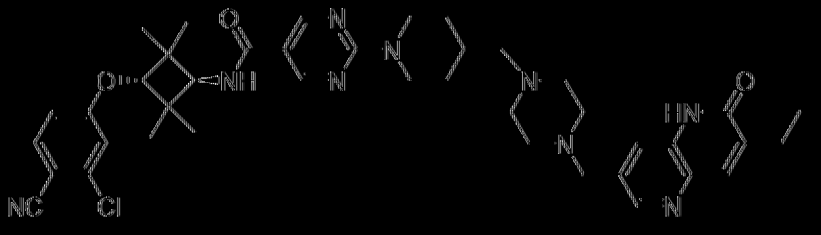
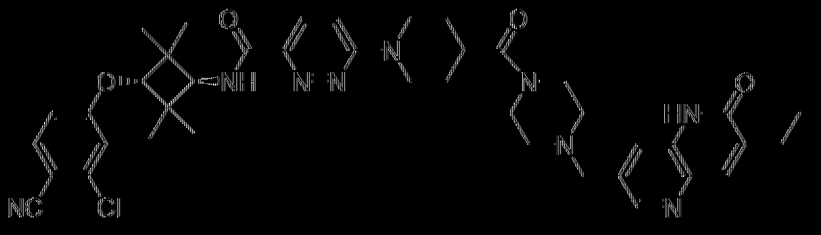
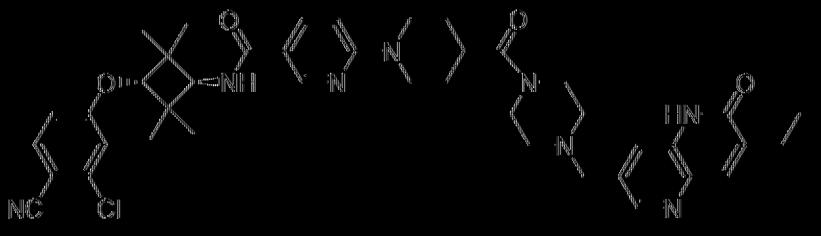
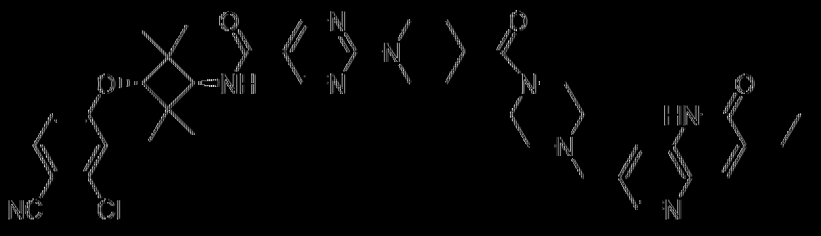
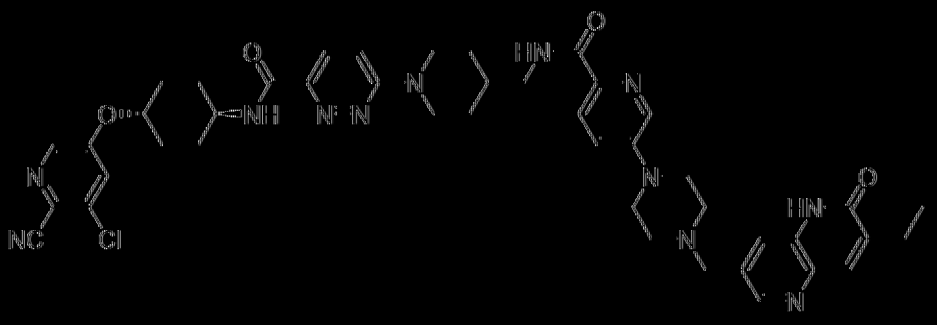
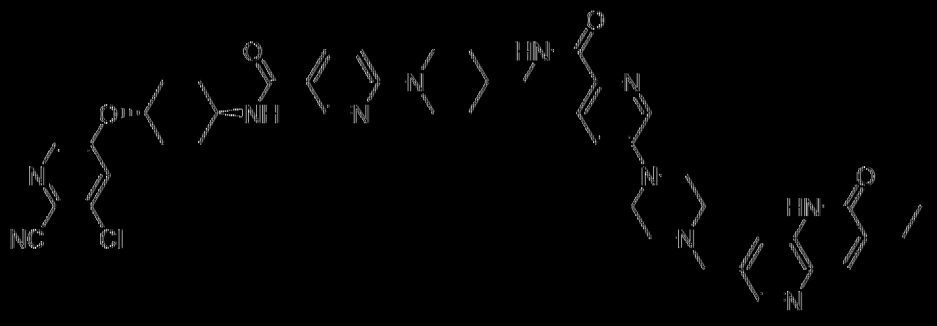
[0211] 亦提供一種如表1中所提供之化合物，或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽。

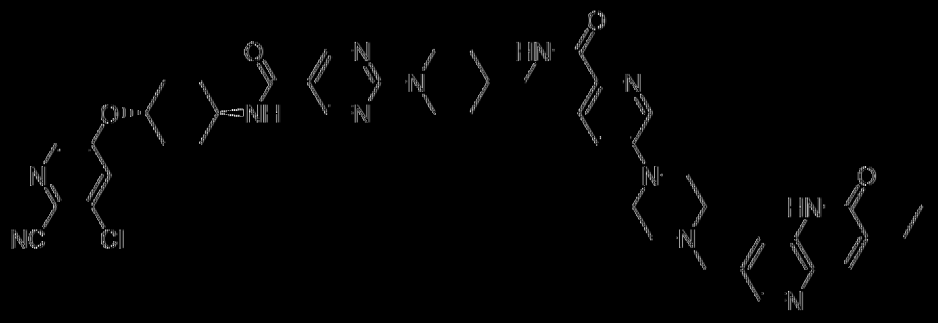
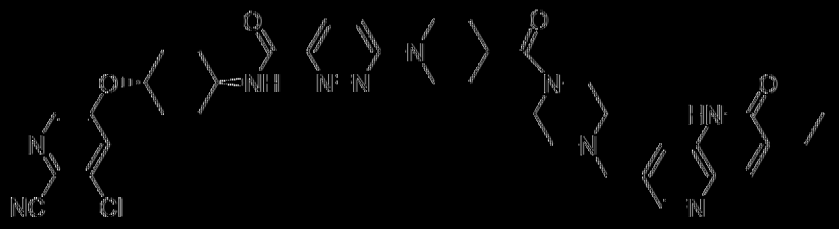
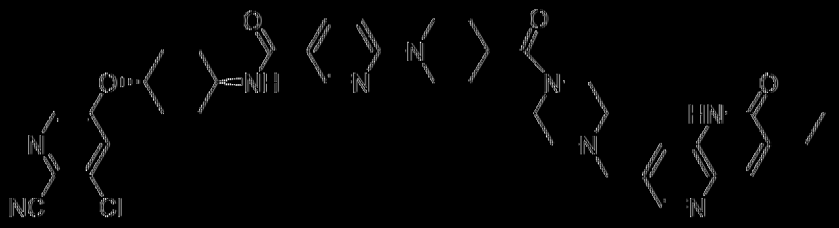
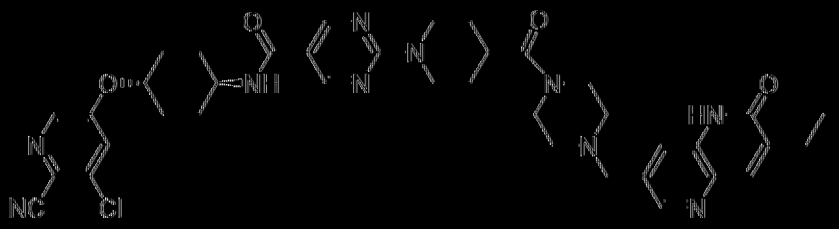
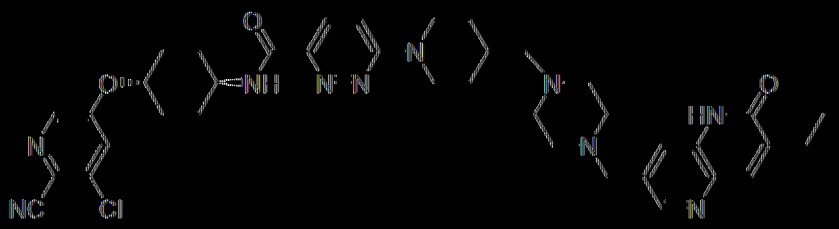
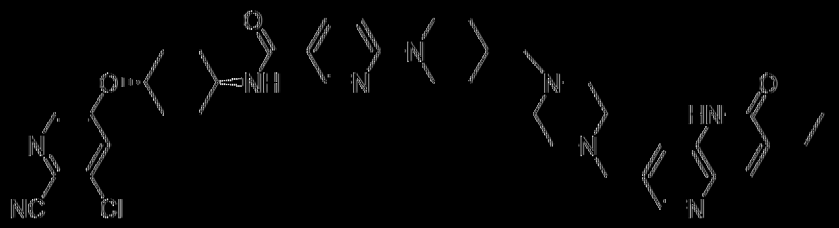
表1

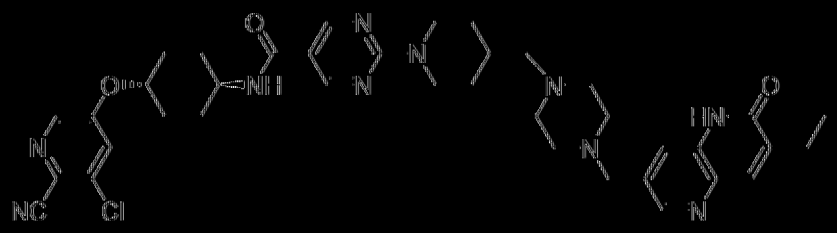
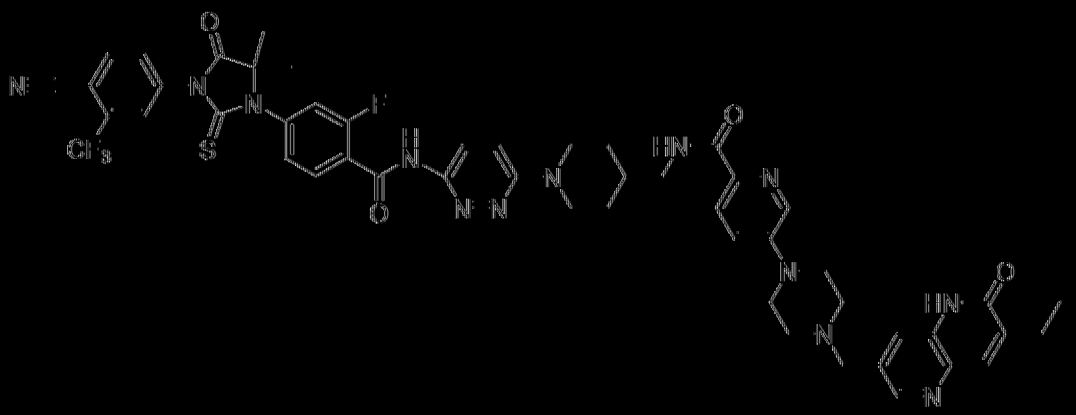
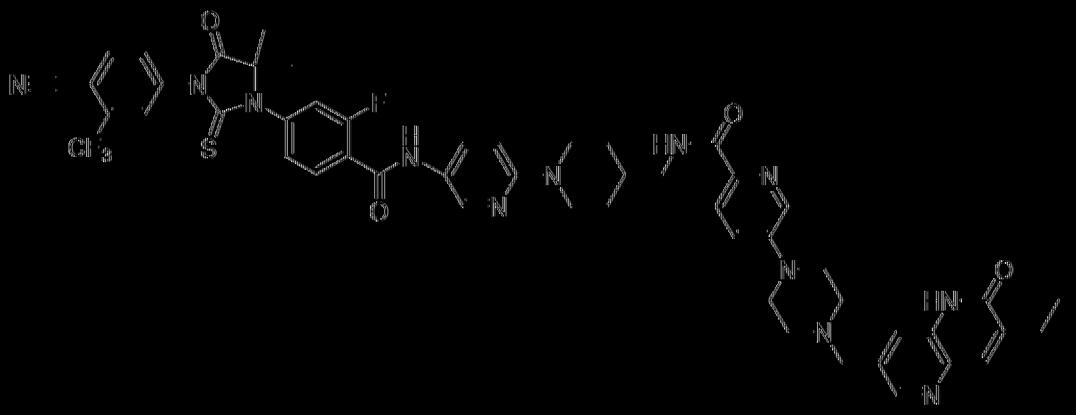
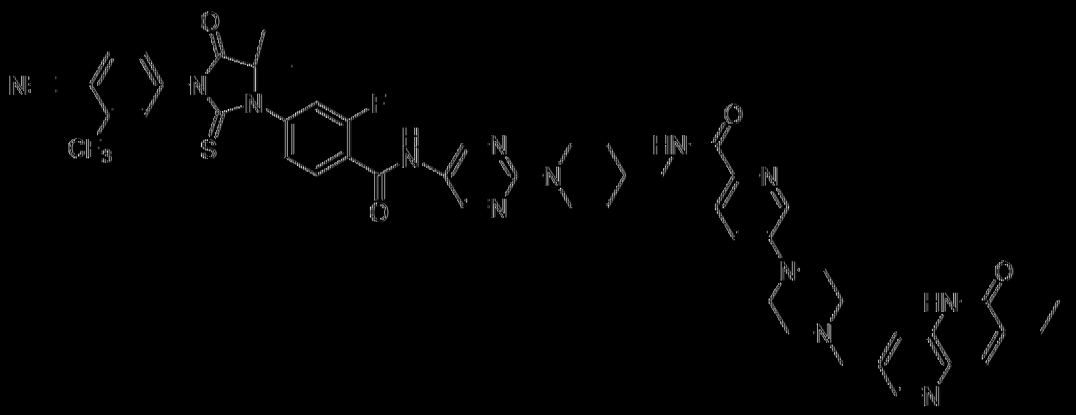
編號	結構
1	
2	
3	

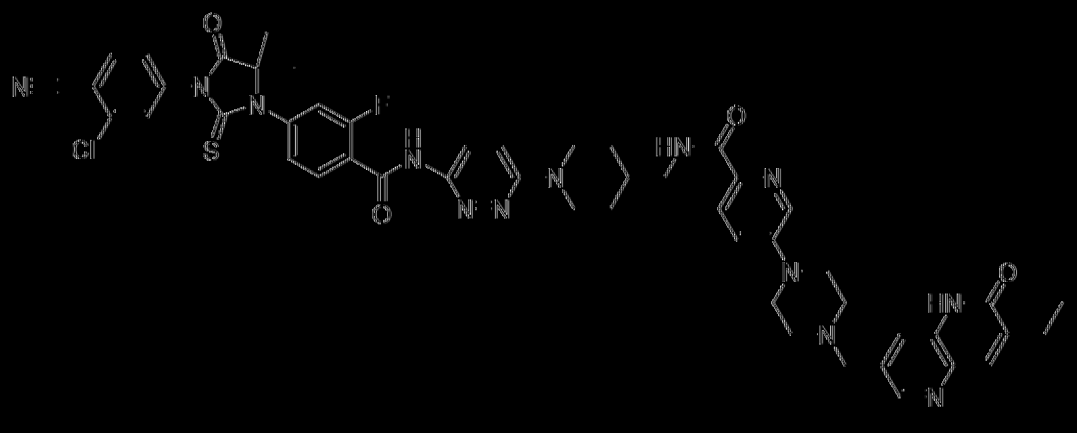
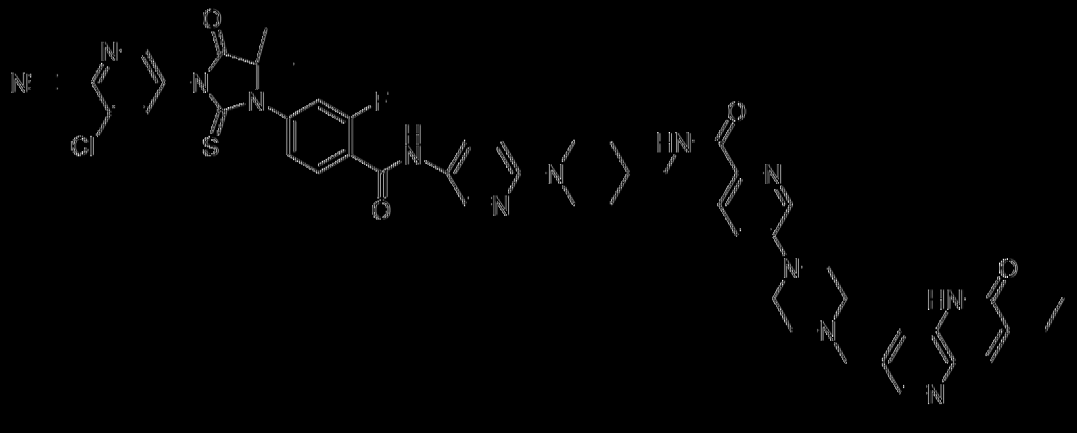
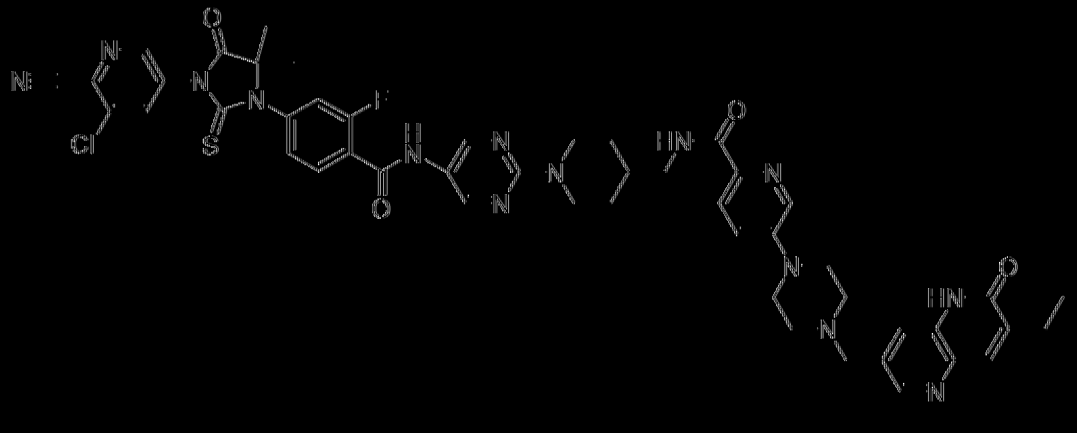
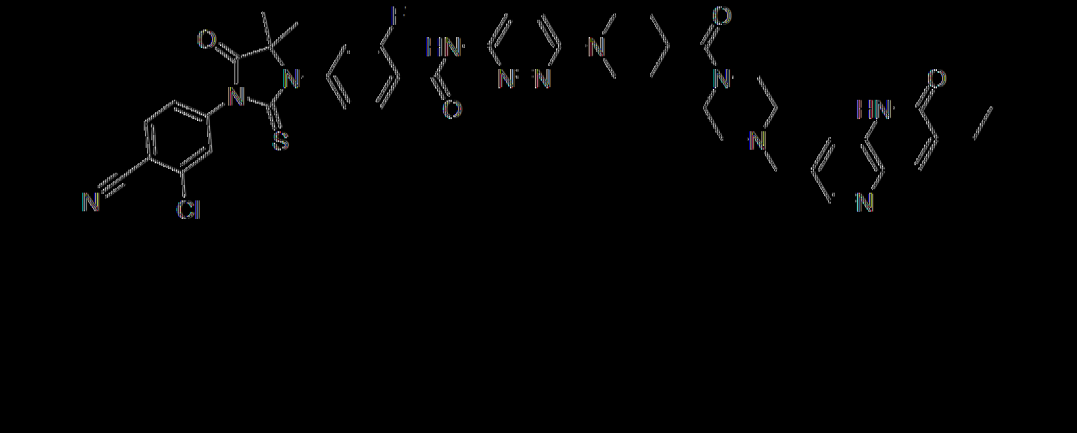
編號	結構
4	
5	
6	
7	
8	
9	

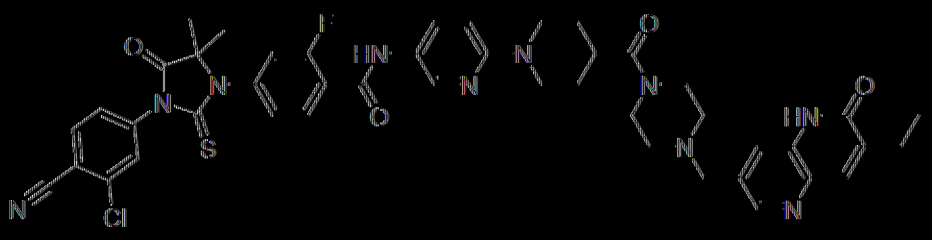
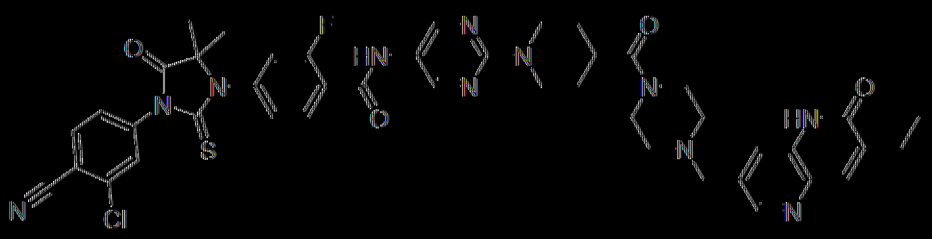
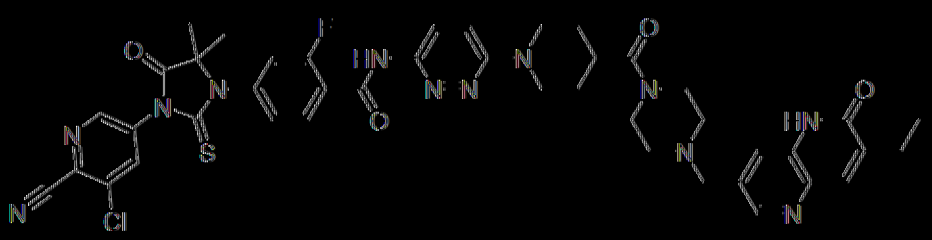
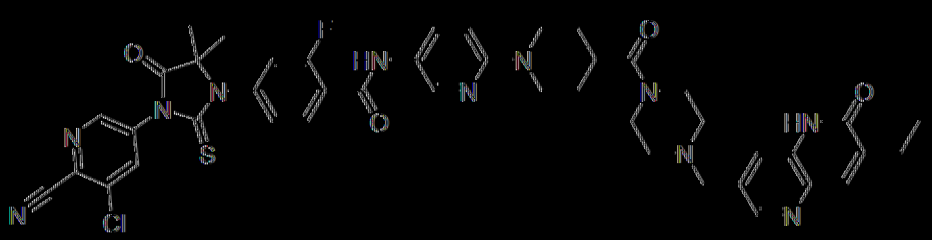
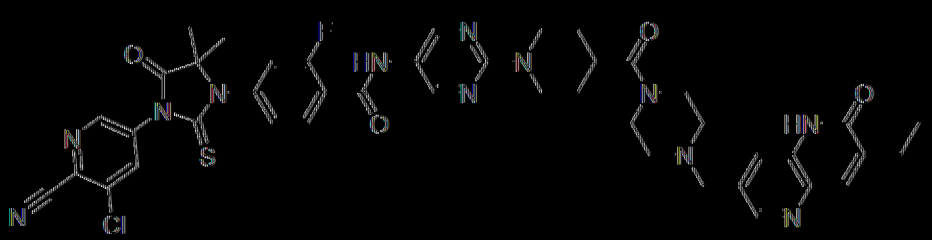
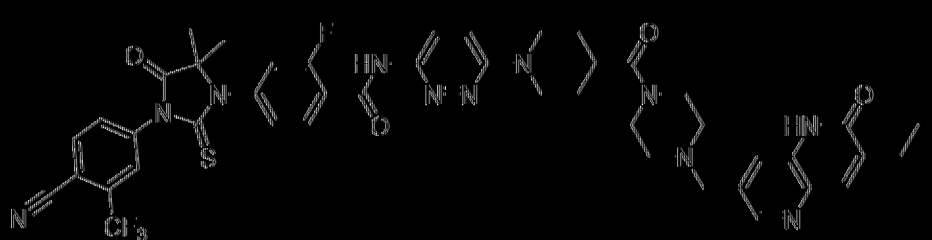
編號	結構
10	
11	
12	
13	
14	

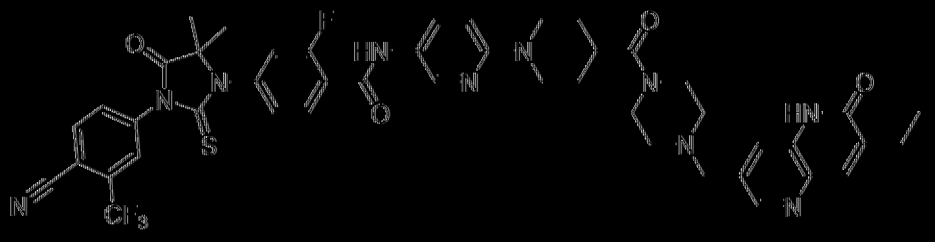
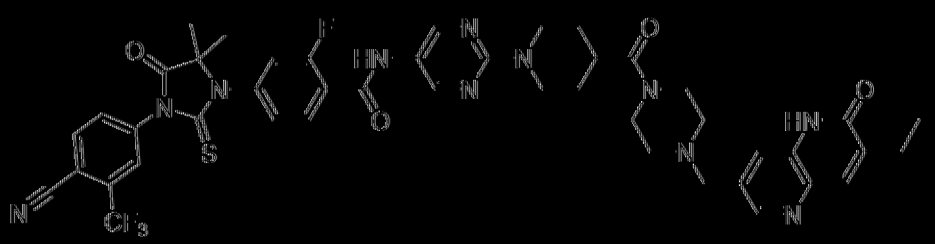
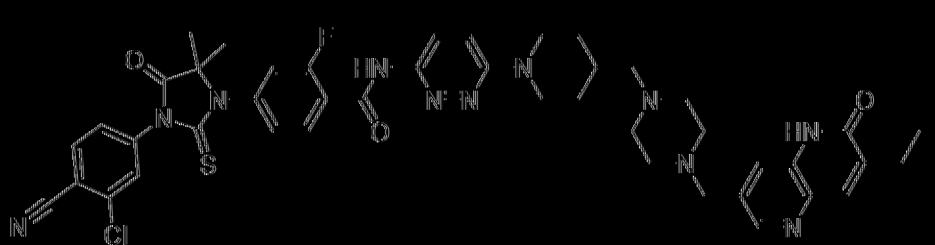
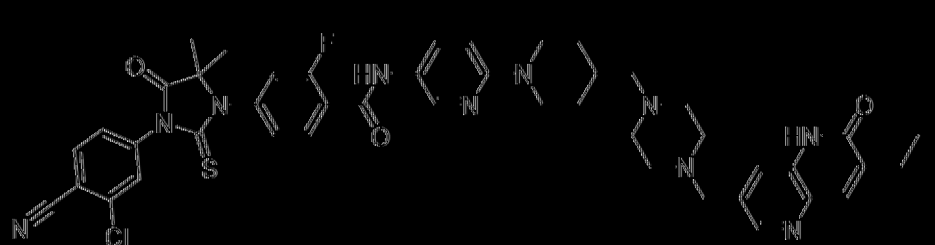
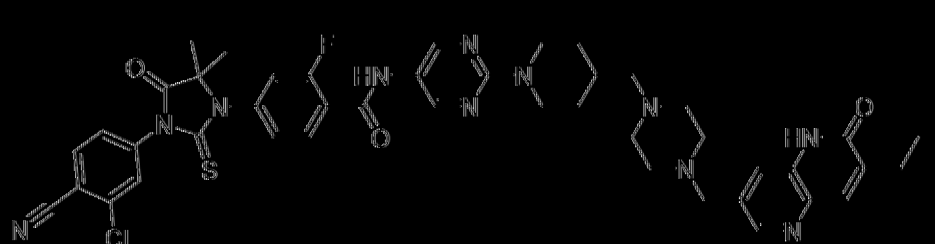
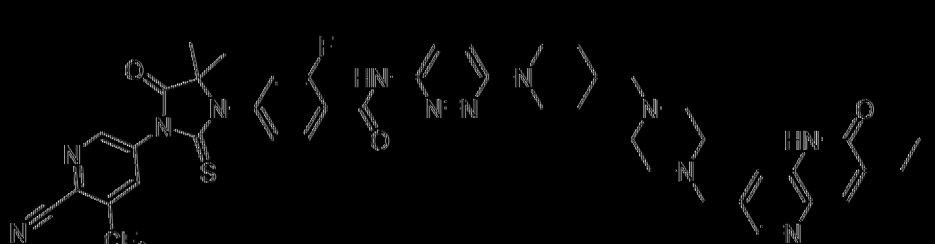
編號	結構
15	
16	
17	
18	
19	
20	

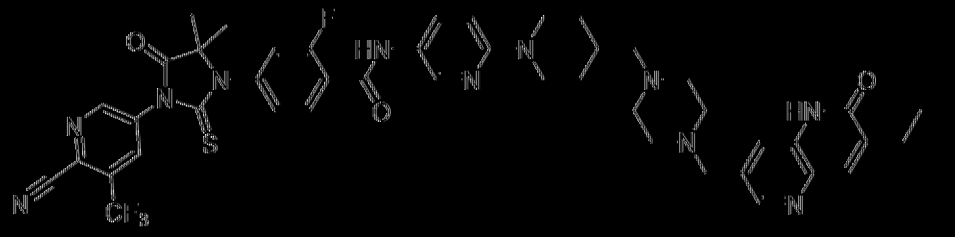
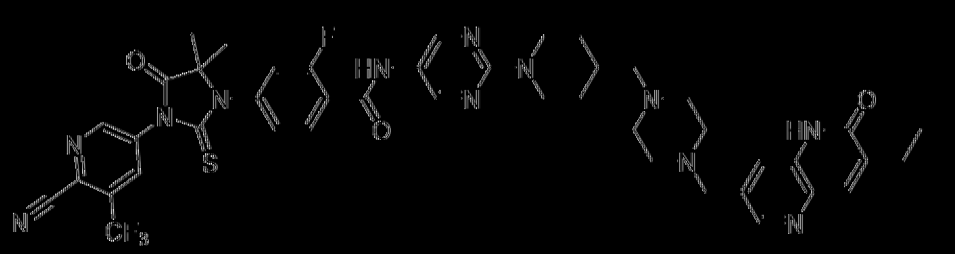
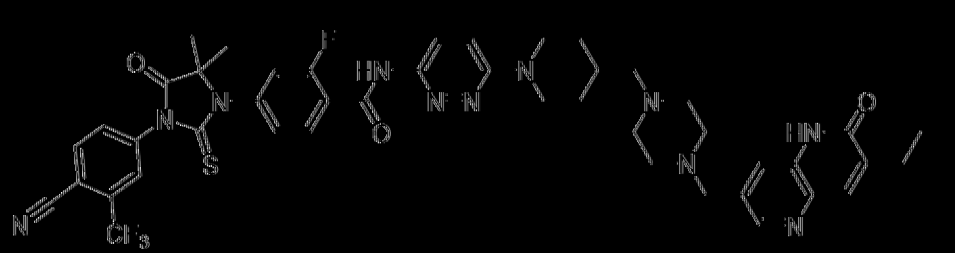
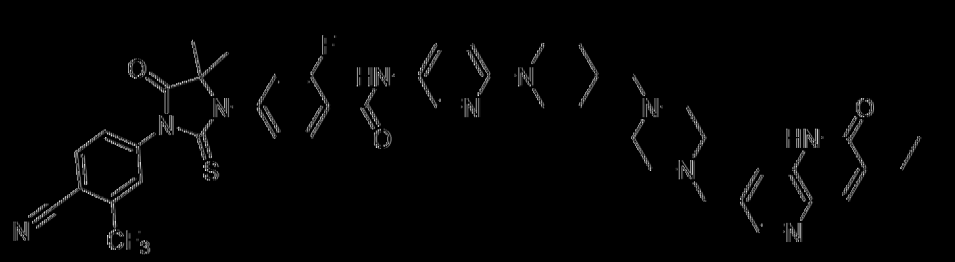
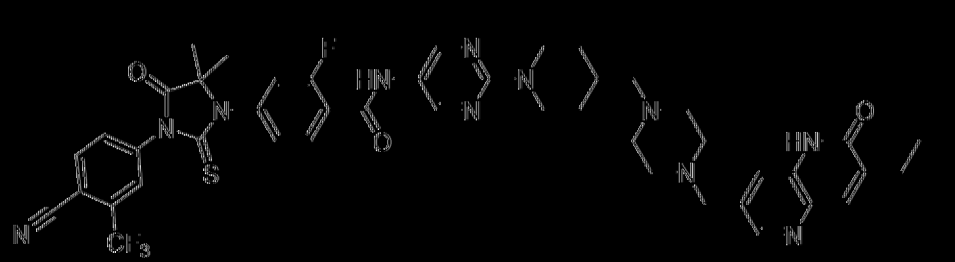
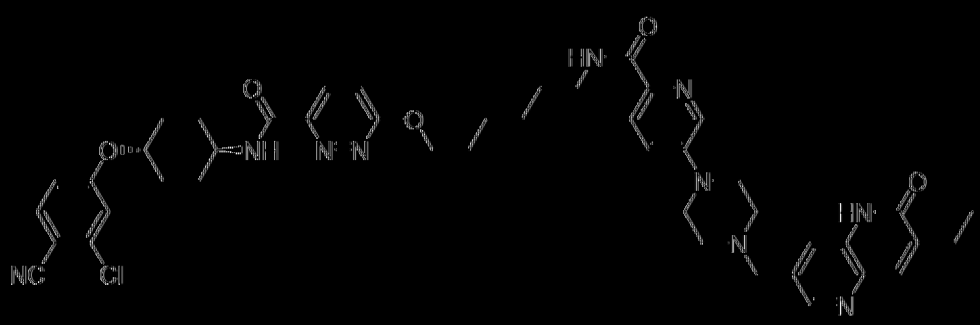
編號	結構
21	
22	
23	
24	
25	
26	

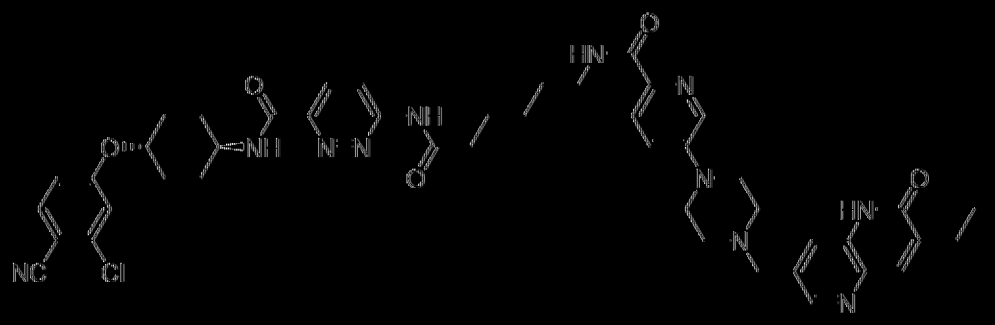
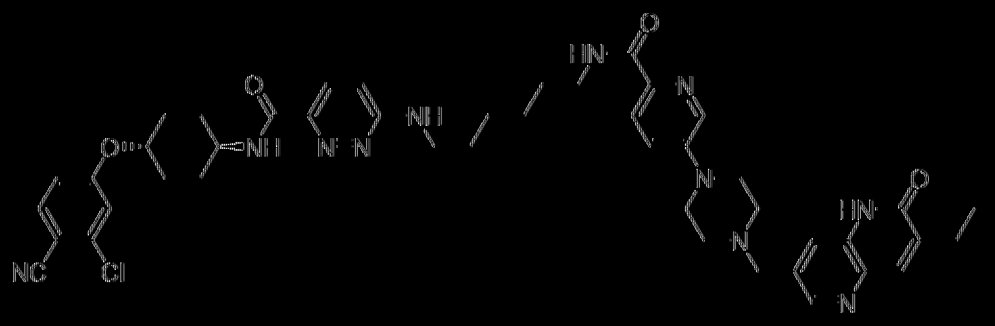
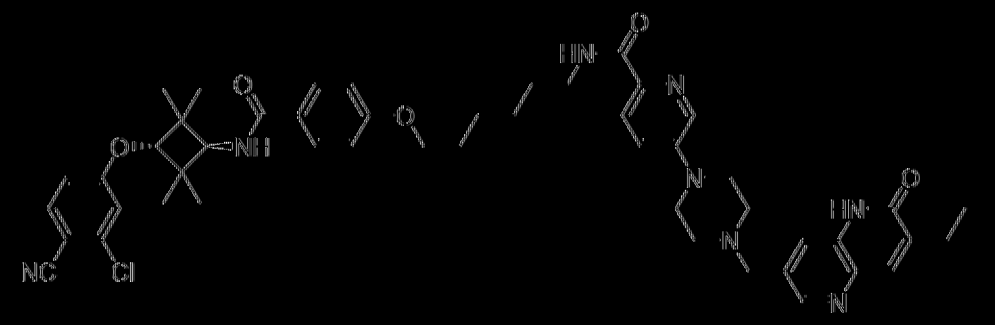
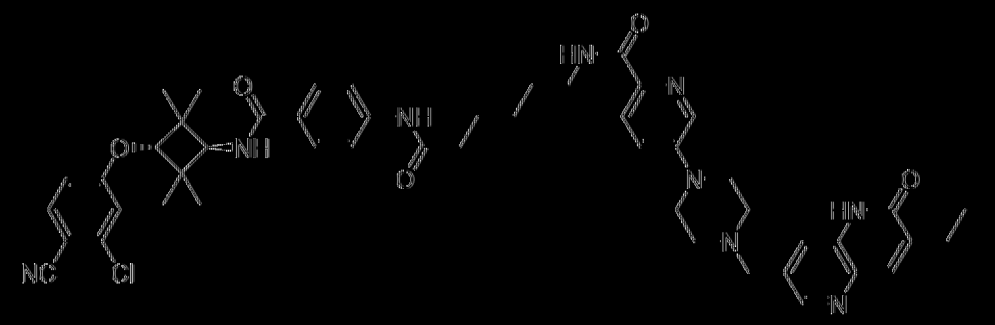
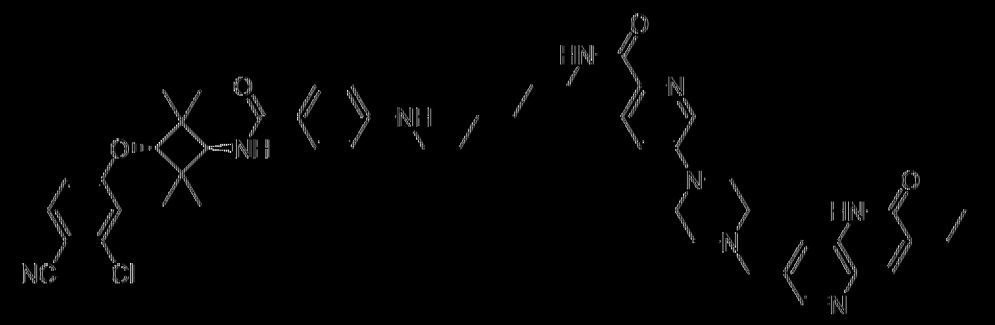
編號	結構
27	
28	
29	
30	

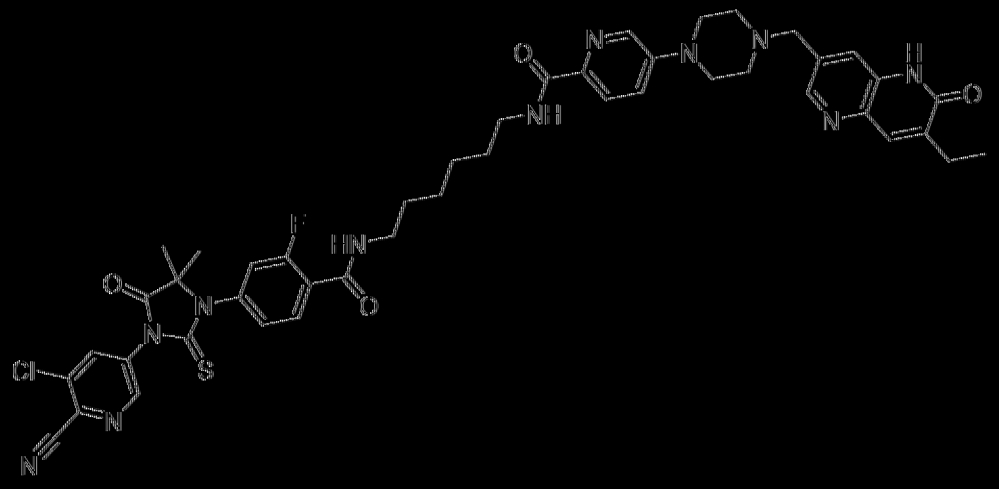
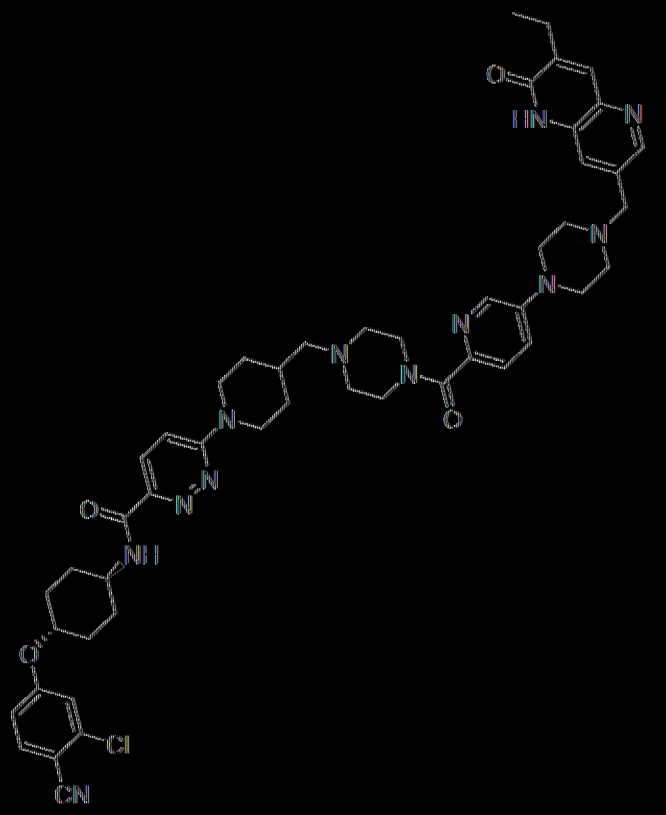
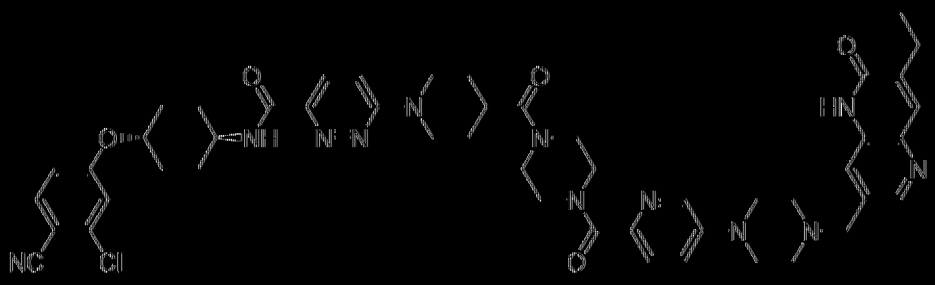
編號	結構
31	
32	
33	
34	

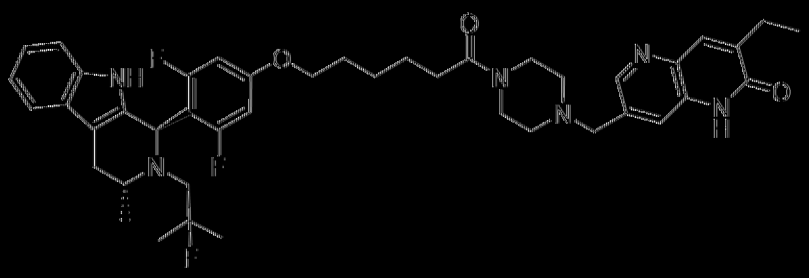
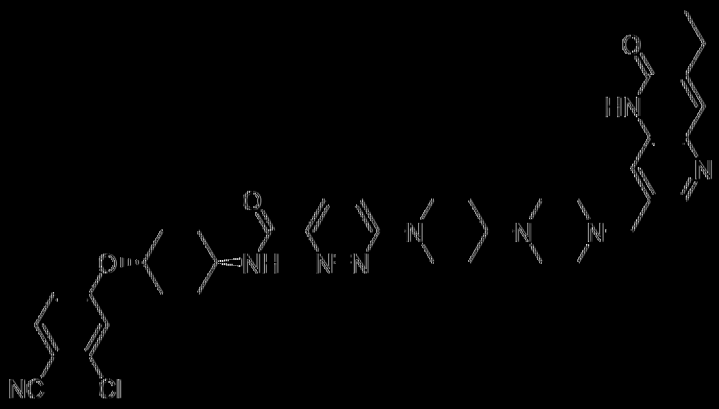
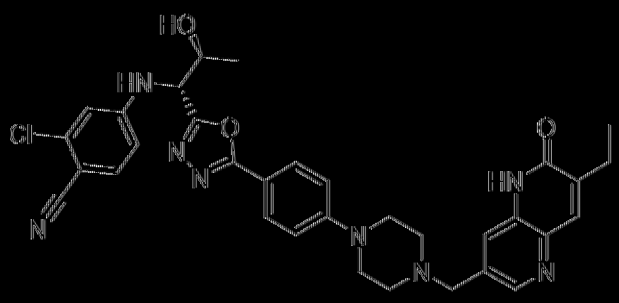
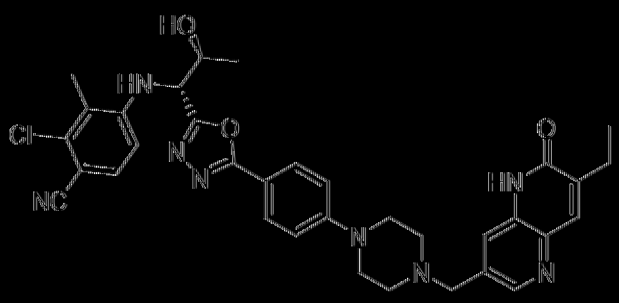
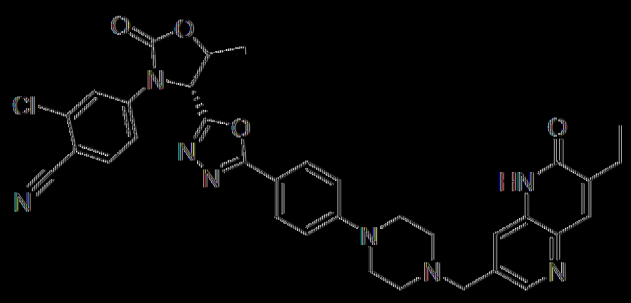
編號	結構
35	
36	
37	
38	
39	
40	

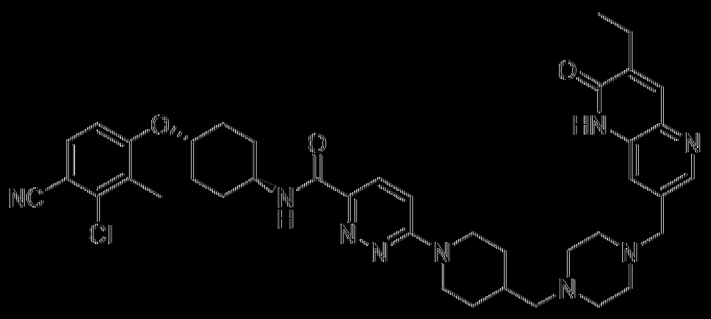
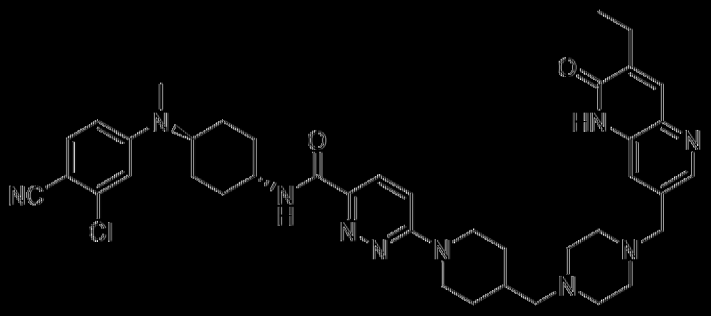
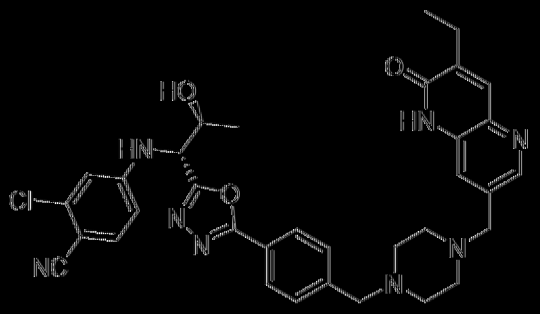
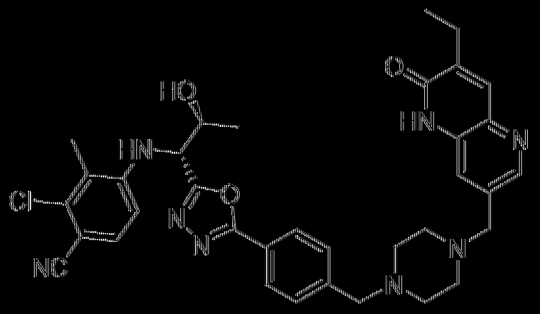
編號	結構
41	
42	
43	
44	
45	
46	

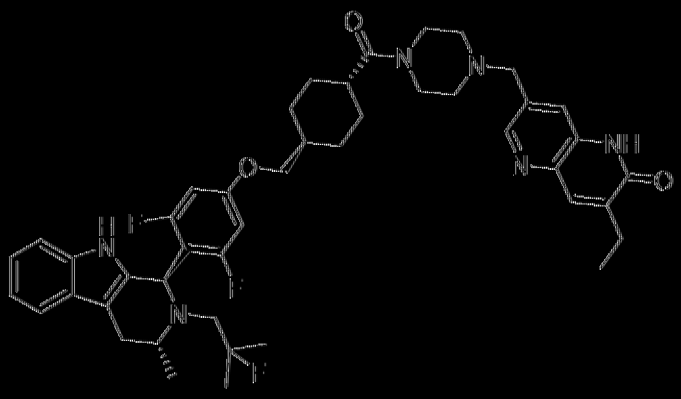
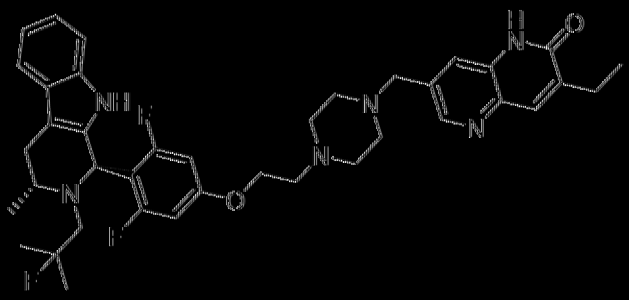
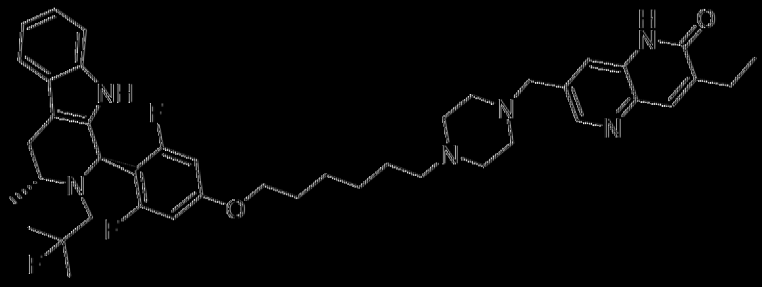
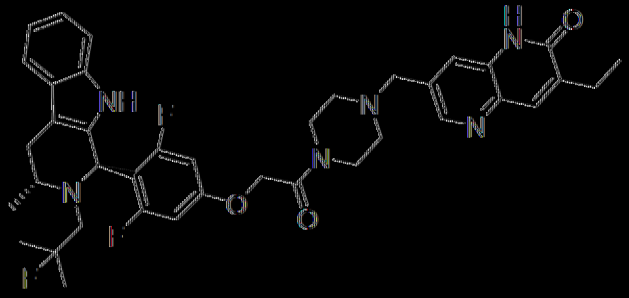
編號	結構
47	
48	
49	
50	
51	
52	

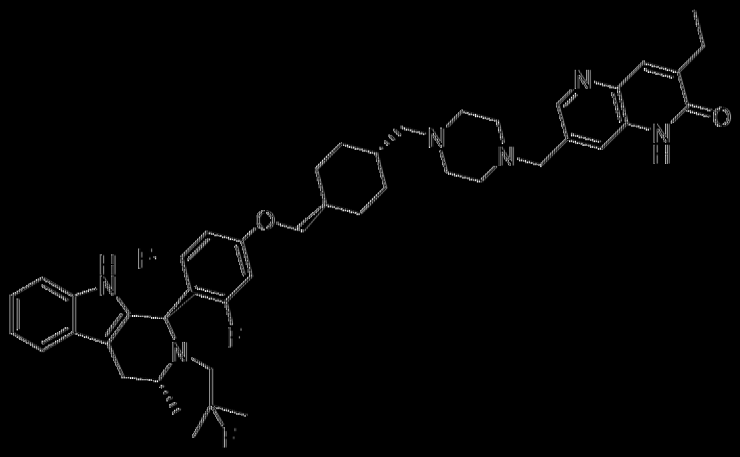
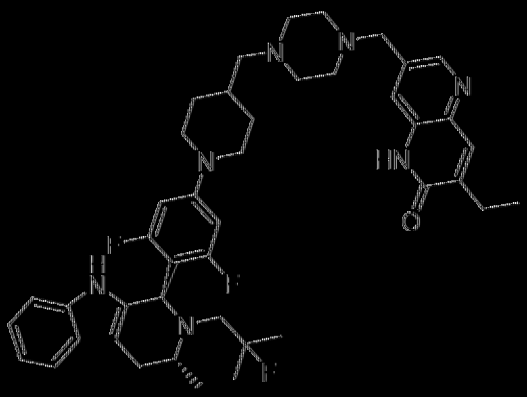
編號	結構
53	
54	
55	
56	
57	

編號	結構
58	
59	
60	

編號	結構
61	
62	
63	
64	
65	

編號	結構
66	
67	
68	
69	

編號	結構
70	
71	
72	
73	

編號	結構
'14	
'15	
'16	

|(0212)|

治療方法

本文提供可用於治療、預防及/或延遲癌症發作及/或進展之化合物。因此，在某些實施例中，提供一種用於治療癌症之方法，其包含向需要治療之個體投與治療有效量的本文所描述之化合物或組合物。某些實施例提供一種在認為需要此類治療之個體中增強細胞毒性癌症療法之方法，其包含向該個體投與治療可接受量的本文所描述之化合物或組合物。

【0213】 經考慮，患有任何癌症之患者可受益於用本文所描述之化合物及組合物進行治療。因此，在某些實施例中，該癌症為肝癌、黑色素瘤、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、急性淋巴球性白血病、慢性淋巴球性白血病、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、乳房癌瘤、卵巢癌、肺癌、威爾姆斯氏腫瘤、子宮頸癌、睪丸癌、軟組織肉瘤、慢性淋巴球性白血病、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、原發性巨球蛋白血症、膀胱癌、慢性顆粒球性白血病、原發性腦癌、惡性黑色素瘤、小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、惡性胰臟胰島素瘤、惡性類癌癌瘤、惡性黑色素瘤、絨毛膜癌、蕈樣黴菌病、頭頸癌、骨原性肉瘤、胰臟癌、急性顆粒球性白血病、毛細胞白血病、橫紋肌肉瘤、卡波西氏肉瘤、泌尿生殖癌、甲狀腺癌、食道癌、惡性高鈣血症、子宮頸增生、腎細胞癌、子宮內膜癌、真性紅血球增多症、原發性血小板增多症、腎上腺皮質癌、皮膚癌、滋養層贅瘤、前列腺癌、神經膠質瘤、乳癌或前列腺癌。在某些實施例中，癌症為膀胱癌；血癌，諸如白血病(例如，慢性白血病、慢性淋巴球性白血病(CLL)等)或淋巴瘤(例如，霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、低級淋巴瘤、高級淋巴瘤)；肺癌(例如，小細胞肺癌)；乳癌；輸卵管癌；多形性神經膠母細胞瘤；頭頸癌；食道癌；卵巢癌；胰臟癌；腹膜癌；前列腺癌；睪丸癌；皮膚癌(例如，黑色素瘤)或子宮癌。在某些實施例中，癌症為膀胱癌、乳癌、輸卵管癌、卵巢癌、前列腺癌、腹膜癌、睪丸癌、子宮內膜癌或子宮癌。

【0214】 在某些實施例中，癌症為慢性淋巴球性白血病(CLL)、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、真性紅血球增多症、滋養層贅瘤及卵巢癌。

【0215】 在某些實施例中，藉由包括標靶特異性核受體之抗原決定

基來調整如本文所描述之化合物及組合物以標靶過度表現特異性受體(諸如但不限於雄激素受體、雌激素受體、孕酮受體及/或糖皮質激素受體)之癌症。抗原決定基可衍生自標靶特定受體之類固醇荷爾蒙或任何非類固醇藥物。

【0216】 在某些實施例中，提供一種治療或預防過度表現雄激素受體之癌症的方法，其包含向有需要之個體投與有效量的化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，該化合物包含至少一個核有效負載及至少一個雄激素受體標靶抗原決定基。考慮藉由此類方法治療之特定癌症包括但不限於前列腺癌、乳癌、三陰性乳癌、膀胱癌或肝癌。亦提供一種治療或預防轉移性去勢抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer；mCRPC)之方法，其包含向有需要之個體投與有效量的如本文所描述之化合物或組合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0217】 在某些實施例中，提供一種治療或預防過度表現雄激素受體之癌症的方法，其包含向有需要之個體投與有效量的化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，該化合物包含至少一個核有效負載及至少一個雄激素受體標靶抗原決定基。在某些實施例中，癌症為前列腺癌、乳癌、三陰性乳癌、膀胱癌或肝癌。在某些實施例中，雄激素受體標靶抗原決定基包含雄激素受體促效劑、選擇性雄激素受體調節劑(SARM)、雄激素受體拮抗劑、選擇性雌激素受體調節劑(SERM)、雌激素受體拮抗劑、孕激素或雌激素。在某些實施例中，雄激素受體標靶抗原決定基包含恩博沙、比卡魯胺、氟他胺、尼魯胺、恩雜魯胺、他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、氟維司群、乙酸甲地孕酮、雌氮芥、酮康唑、阿比特龍、達魯胺或其類似物。在某些實施例中，雄激素受體標靶抗原決定基包含恩博沙、比卡

魯胺、氟他胺、尼魯胺、恩雜魯胺、他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、氟維司群、乙酸甲地孕酮、雌氮芥、酮康唑、阿比特龍或其類似物。在某些實施例中，核有效負載包含PARP抑制劑。

【0218】 在某些實施例中，提供一種治療或預防過度表現雌激素及/或孕酮受體之癌症的方法，其包含向有需要之個體投與有效量的化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，該化合物包含至少一個核有效負載及至少一個雌激素及/或孕酮受體標靶抗原決定基。考慮藉由此類方法治療之特定癌症包括但不限於乳癌、子宮癌或卵巢癌。

【0219】 在某些實施例中，提供一種治療或預防過度表現糖皮質激素受體之癌症的方法，其包含向有需要之個體投與有效量的化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，該化合物包含至少一個核有效負載及至少一個糖皮質激素受體標靶抗原決定基。考慮藉由此類方法治療之特定癌症包括但不限於乳癌、子宮癌或卵巢癌。考慮藉由此類方法治療之特定癌症包括但不限於前列腺癌、可能存在之乳癌、子宮癌、卵巢癌。

【0220】 乳癌包括乳腺管原位癌(ductal carcinoma in situ；DCIS)及侵襲性乳癌。乳癌可在乳導管、乳產生小葉及結締組織中出現。乳癌包括雌激素受體(ER)陰性及荷爾蒙受體(HR)陰性，且亦可分類為第3組(HER-2陽性)或第4組(基底樣)。

【0221】 前列腺癌為在前列腺(雄性生殖系統中之腺體)中產生之癌症。前列腺癌在前列腺細胞突變且開始不受控地倍增時發生。此等細胞可自前列腺轉移(轉移性前列腺癌)至身體之幾乎任何其他部分，特定言之骨骼及淋巴結，除其他組織以外，還有腎、膀胱且甚至大腦。前列腺癌可引起疼痛、排尿困難、性交期間之問題、勃起功能障礙。其他症狀可能在疾

病之晚期期間產生。前列腺癌之偵測速率在全世界廣泛不同，其中南亞及東亞偵測頻率低於歐洲，且尤其美國。前列腺癌在超過五十歲之男性中最常產生，且為男性中最普遍類型的癌症中之一者。然而，罹患前列腺癌之許多男性從未具有症狀，不進行治療，且最終因其他原因死亡。此係因為前列腺癌在大多數情況下生長緩慢，且因為大多數患病男性超過60歲。因此，該等男性通常因與前列腺癌不相關之原因死亡。包括遺傳學及飲食之許多因素涉及到前列腺癌之發展。可藉由症狀、身體檢查、前列腺特異性抗原(prostate specific antigen；PSA)或切片檢查來指示前列腺癌之存在。存在關於PSA測試之準確度及其在篩選中之有用性的關注。疑似前列腺癌通常藉由取得前列腺之切片且在顯微鏡下檢查該切片來確認。可進行諸如CT掃描及骨掃描之其他測試來確定前列腺癌是否已擴散。亦考慮與主要手術及輻射療法或其他治療(諸如荷爾蒙療法、化學療法、質子療法、冷凍手術、高強度聚焦超音波(high intensity focused ultrasound；HIFU))之組合。

【0222】某些實施例提供一種在認為需要此類治療之個體中抑制PARP的方法，其包含向該個體投與治療可接受量的本文所描述之化合物或組合物。在一個實施例中，本文提供一種治療藉由抑制PARP而改善之疾病的方法，其包含向需要治療之個體投與治療有效量的本文所描述之化合物或組合物。

【0223】某些實施例提供一種治療認為需要此類治療之個體之白血病、大腸癌、神經膠母細胞瘤、淋巴瘤、黑色素瘤、乳癌或子宮頸癌瘤的方法，其包含向該個體投與治療可接受量的本文所描述之化合物或組合物。

【0224】在一些實施例中，本文提供一種治療缺乏同源重組(Homologous Recombination；HR)依賴性DNA雙股斷裂(double strand break；DSB)修復路徑之癌症的方法，其包括向需要治療之個體投與治療有效量的本文所描述之化合物或組合物。在某些實施例中，癌症包括一或多個癌細胞，相對於正常細胞，該一或多個癌細胞藉由HR來修復DNA DSB之能力降低或消失。在一些實施例中，癌細胞具有BRCA1或BRCA2缺失型表型。在一些實施例中，癌細胞缺乏BRCA1或BRCA2。在一些實施例中，本文所提供之方法涉及治療對編碼HR依賴性DNA DSB修復路徑之組分的基因中之突變為異型接合的個體。在某一實施例中，個體對BRCA1及/或BRCA2中之突變為異型接合的。在一些實施例中，治療癌症之方法包括治療乳癌、卵巢癌、胰臟癌及/或前列腺癌。在一些實施例中，治療癌症之方法進一步包括投與電離輻射或化學治療劑。

【0225】DNA錯配修復(MMR)系統之主要功能為消除可在DNA複製期間產生之單鹼基錯配及插入缺失環。插入缺失環由微隨體序列內之短重複單元的增加或損失(亦稱為微隨體不穩定性(MSI))產生。需要至少六種不同MMR蛋白質。對於錯配識別，MSH2蛋白質視待修復之病變類型而定與MSH6或MSH3形成雜二聚體(需要MSH6來校正單鹼基錯配，而MSH3及MSH6兩者均可有助於插入缺失環之校正)。MLH1及PMS2之雜二聚體協調錯配識別複合物與MMR所需之其他蛋白質之間的相互作用。此等額外蛋白質可至少包括核酸外切酶1 (EXO1)、可能之解螺旋酶、增殖細胞核抗原(PCNA)、單股DNA結合蛋白質(RPA)及DNA聚合酶δ及ε。除PMS2以外，MLH1亦可與兩種額外蛋白質MLH3及PMS1雜二聚。最新觀測結果指示需要PMS2來校正單鹼基錯配，且PMS2及MLH3皆有助於插

入缺失環之校正。對於除MMR之外的功能所需的人類MMR蛋白質之額外同源物係已知的。此等蛋白質包括MSH4及MSH5，其為減數分裂(且可能為有絲分裂)重組所必需的，但假定不參與MMR。

【0226】 人類MMR基因之生殖系突變引起對遺傳非息肉性大腸癌(HNPCC) (人類中最常見癌症症候群中之一者)的易感性。在早期診斷且作為體染色體顯性性狀傳播之過度大腸癌及所定義之大腸外癌症譜構成症候群之臨床定義。MSI (HNPCC之標誌)亦發生在大致15%至25%的大腸直腸以及其他器官之偶發性腫瘤中。根據國際準則，將較高程度之MSI (MSI-H)定義為在五個基因座中之兩者或更多者處或在≥30%至40%的所研究之所有微隨體基因座處的不穩定性，而較少基因座處之不穩定性稱為MSI-低(MSI-L)。MSI在非HNPCC癌症(例如，乳癌、前列腺癌及肺癌)中以相當大的比例(腫瘤之2%至50%)發生。基於不穩定標記物之比例，類別MSS、MSI-L及MSI-H可在此等癌症中類似於HNPCC癌症來進行區分。在一個實施例中為一種用於治療缺乏錯配DNA修復路徑之癌症的方法。在另一實施例中為一種用於治療由於DNA修復路徑減少或受損而顯示微隨體不穩定性之癌症的方法。在另一實施例中為一種用於治療由於DNA修復路徑減少或受損而顯示基因體不穩定性之癌症的方法。

【0227】 在某些實施例中，本文所描述之化合物或組合物可用於製備用於治療缺乏同源重組(HR)依賴性DNA雙股斷裂(DSB)修復活性之癌症的藥劑，或用於治療患有缺乏HR依賴性DNA DSB修復活性之癌症的患者，該治療包括向該患者投與治療有效量之化合物或組合物。

【0228】 HR依賴性DNA DSB修復路徑經由同源機制來修復DNA中之雙股斷裂(DSB)，以重新形成連續DNA螺旋。HR依賴性DNA DSB修復

路徑之組分包括但不限於ATM (NM_000051)、RAD51 (NM_002875)、RAD51L1 (NM_002877) 、 RAD51C (NM_002876) 、 RAD51L3 (NM_002878)、DMC1 (NM_007068)、XRCC2 (NM_005431)、XRCC3 (NM_005432) 、 RAD52 (NM_002879) 、 RAD54L (NM_003579) 、 RAD54B (NM_012415) 、 BRCA1 (NM_007295) 、 BRCA2 (NM_000059) 、 RAD50 (NM_005732) 、 MRE11A (NM_005590) 及 NBS11M_00248_5)。參與HR依賴性DNA DSB修復路徑之其他蛋白質包括調節因子，諸如EMSY (Wood等人, Science, 291, 1284-1289 (2001)；Khanna等人, Nat. Genet. 27(3): 247-254 (2001)；及Hughes-Davies等人, Cell, 115, 第523-535頁)。

【0229】 在一些實施例中，缺乏HR依賴性DNA DSB修復之癌症包括一或多個癌細胞，相對於正常細胞，該一或多個癌細胞經由該路徑修復DNA DSB之能力降低或消失，亦即HR依賴性DNA DSB修復路徑之活性在一或多個癌細胞中降低或消除。

【0230】 在某些實施例中，HR依賴性DNA DSB修復路徑之一或多個組分之活性在患有缺乏HR依賴性DNA DSB修復之癌症的個體之一或多個癌細胞中消除。HR依賴性DNA DSB修復路徑之組分包括上文所列之組分。

【0231】 在一些實施例中，癌細胞具有BRCA1及/或BRCA2缺失型表型，亦即BRCA1及/或BRCA2活性在癌細胞中降低或消除。在某些實施例中，具有此表型之癌細胞缺乏BRCA1及/或BRCA2，亦即例如藉助於編碼核酸中之突變或多形現象，或藉助於編碼調節因子之基因(例如，編碼BRCA2調節因子之EMSY基因)中之擴增、突變或多形現象，或藉由後生

機制(諸如基因啟動子甲基化)來降低或消除BRCA1及/或BRCA2之表現及/或活性。

【0232】 BRCA1及BRCA2為腫瘤抑制因子，其野生型對偶基因在具有異種接合載體之腫瘤中頻繁損失。BRCA1及/或BRCA2突變與乳癌相關。編碼BRCA2結合因子的EMSY基因之擴增與乳癌及卵巢癌相關(Jasin M., *Oncogene*, 21(58), 8981-93 (2002)；Tutt,等人, *Trends Mol. Med.*, 8(12), 571-6, (2002)；及Radice, P. J., *Exp Clin Cancer Res.*, 21(3增刊), 9-12 (2002))。

【0233】 BRCA1及/或BRCA2中之突變之載體亦處於患卵巢癌、前列腺癌及胰臟癌之高風險下。

【0234】 在一些實施例中，個體對BRCA1及/或BRCA2或其調節子中之一或多種變化(諸如突變及多形現象)為異型接合的。偵測BRCA1及BRCA2中之變化描述於例如EP 699 754、EP 705 903, Neuhausen, S. L. 及Ostrander, E. A., Genet. Test, 1, 75-83 (1992)；Janatova M.等人, *Neoplasma*, 50(4), 246-50 (2003)中。確定BRCA2結合因子EMSY之擴增描述於Hughes-Davies等人, *Cell*, 115, 523-535中。

【0235】 在某些情況下，在核酸水準下藉由偵測變異體核酸序列之存在或在蛋白質水準下藉由偵測變異體(亦即，突變或對偶基因變異體)多肽之存在來偵測與癌症相關之突變及多形現象。

【0236】 在某些實施例中，經考慮，本文所描述之化合物適用於已復發或難治癒之患者。術語「復發」係指在一段時間的緩解之後再次出現或再次生長之疾病(或癌症)。術語「難治性」用於描述癌症對治療不起反應之時，或對治療的反應不會持續太久之時。舉例而言，本文中之化合物

可適用於治療先前經本文所描述之癌症療法(例如，恩雜魯胺)治療的患者之癌症。

【0237】

組合物

本發明涵蓋本文中詳述之化合物中之任一者之組合物，包括醫藥組合物。因此，本發明提供醫藥組合物，其包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。本文所提供之醫藥組合物可採用適於經口、經頰、非經腸(例如，靜脈內、肌肉內、輸注或皮下注射)、經鼻、局部或經直腸投與之形式或適於藉由吸入投與之形式。

【0238】 在一個態樣中，如本文所描述之化合物可呈純化形式。提供包含如本文所描述之化合物或其鹽之組合物，諸如實質上純的化合物之組合物。在一些實施例中，包含如本文所描述之化合物或其鹽之組合物呈實質上純的形式。除非另外陳述，否則「實質上純的」係指含有不超過35%雜質之組合物，其中雜質表示除包含組合物之大部分的所需化合物或其鹽之外的化合物。在一種變化形式中，提供實質上純的化合物或其鹽之組合物，其中該組合物含有不超過25%的雜質。在另一變化形式中，提供實質上純的化合物或其鹽之組合物，其中該組合物含有不超過20%的雜質。在又一變化形式中，提供實質上純的化合物或其鹽之組合物，其中該組合物含有不超過10%的雜質。在另一變化形式中，提供實質上純的化合物或其鹽之組合物，其中該組合物含有不超過5%的雜質。在另一變化形式中，提供實質上純的化合物或其鹽之組合物，其中該組合物含有不超過3%的雜質。在又一變化形式中，提供實質上純的化合物或其鹽之組合物，其中該組合物含有不超過1%的雜質。在另一變化形式中，提供實質

上純的化合物或其鹽之組合物，其中該組合物含有不超過0.5%的雜質。

【0239】 在某些實施例中，醫藥組合物以任何方式進行調配，包括使用一或多種生理學上可接受之載劑，該等載劑包含有助於將活性化合物加工成醫藥組合物之賦形劑及/或助劑。在一些實施例中，適當調配視所選之投與途徑而定。在各種實施例中，使用任何適合的技術、載劑及賦形劑。

【0240】 本文提供醫藥組合物，其包括本文所描述之化合物以及醫藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑及/或載劑。另外，在一些實施例中，本文所描述之化合物係作為醫藥組合物投與，其中將本文所描述之化合物與其他活性成分混合，如在組合療法中。

【0241】 如本文所用，醫藥組合物係指本文所描述之化合物與其他化學組分之混合物，該等化學組分諸如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑及/或賦形劑。在某些實施例中，醫藥組合物有助於向生物體投與化合物。在一些實施例中，實踐本文所提供之治療或使用方法包括投與或使用包含治療有效量之本文所提供之化合物的醫藥組合物。在特定實施例中，本文所提供之治療方法包括向患有待治療之疾病或病況之哺乳動物投與此類醫藥組合物。在一個實施例中，哺乳動物為人類。在一些實施例中，治療有效量視疾病之嚴重程度、個體之年齡及相對健康狀況、所用化合物之效力及其他因素而廣泛不同。在各種實施例中，本文所描述之化合物係單獨或與作為混合物之組分的一或多種治療劑組合使用。

【0242】 在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物經調配以用於靜脈內注射。在某些態樣中，將本文所提供之靜脈內注射調配物調配成水溶液，且在一些實施例中，用諸如漢克氏溶液(Hank's solution)、林格氏

溶液(Ringer's solution)或生理鹽水緩衝液的生理學上相容之緩衝液進行調配。在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物經調配用於經黏膜投與。在一些態樣中，經黏膜調配物包括適用於滲透障壁之滲透劑。在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物經調配以用於其他非經腸注射，適當的調配物包括水溶液或非水溶液，且在一個實施例中，用生理學上相容之緩衝液或賦形劑進行調配。

【0243】 在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物經調配以用於經口投與。在某些態樣中，本文所提供之經口調配物包含用醫藥學上可接受之載劑或賦形劑調配的本文所描述之化合物。此類載劑使得本文所描述之化合物能夠調配成用於待治療之患者口服攝取之錠劑、散劑、丸劑、糖衣藥丸、膠囊、液體、凝膠、糖漿、酏劑、漿料、懸浮液及其類似物。

【0244】 在一些實施例中，藉由將一或多種固體賦形劑與本文所描述之化合物中之一或多者混合，視情況研磨所得混合物且視需要在添加適合助劑之後加工顆粒混合物以獲得錠劑或糖衣藥丸核來獲得用於經口使用之醫藥組合物。特定言之，適合之賦形劑包括填充劑，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，諸如：例如玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉；或其他賦形劑，諸如：聚乙烯吡咯啶酮(PVP或聚維酮)或磷酸鈣。視需要，視情況添加崩解劑，諸如交聯羧甲纖維素鈉、聚乙烯吡咯啶酮、瓊脂或褐藻酸或其鹽，諸如褐藻酸鈉。

【0245】 在某些實施例中，本文提供一種醫藥組合物，其調配為具有適合包衣之糖衣藥丸核。在某些實施例中，濃縮糖溶液用於形成適合包

衣，且視情況含有阿拉伯膠(gum arabic)、滑石、聚乙烯吡咯啶酮、卡波莫凝膠(carbopol gel)、聚乙二醇及/或二氧化鈦、塗漆溶液及適合之有機溶劑或溶劑混合物。在一些實施例中，將染料及/或顏料添加至錠劑、糖衣藥丸及/或其包衣，以例如鑑別或表徵活性化合物劑量之不同組合。

【0246】 在某些實施例中，經口使用之醫藥組合物包括由明膠製成之推入配合膠囊以及由明膠及塑化劑(諸如，甘油或山梨糖醇)製成之密封軟膠囊。在一些實施例中，推入配合膠囊含有與諸如乳糖之填充劑、諸如澱粉之黏合劑及/或諸如滑石或硬脂酸鎂之潤滑劑及視情況選用之穩定劑摻合的活性成分。在某些實施例中，在軟膠囊中，將活性化合物溶解或懸浮於適合液體，諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇中。另外，視情況添加穩定劑。在某些實施例中，用於經口投與之調配物呈適用於此類投與之劑量。

【0247】 在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物經調配以用於經頰或舌下投與。在某些實施例中，經頰或舌下組合物採用以習知方式調配之錠劑、口含錠或凝膠形式。在某些實施例中，非經腸注射涉及彈丸注射(bolus injection)或連續輸注。在一些實施例中，用於注射之調配物與所添加防腐劑一起以單位劑型形式呈現於例如安瓿或多劑量容器中。在一些實施例中，本文所描述之醫藥組合物呈適用於非經腸注射之形式，如於油性或水性媒劑中之無菌懸浮液、溶液或乳液，且視情況含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。用於非經腸投與之醫藥調配物包括呈水溶性形式的活性化合物之水溶液。在一些實施例中，將活性化合物之懸浮液製備成適當的油性注射懸浮液。適合親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油，諸如芝麻油；或合成脂肪酸酯，諸如油酸乙酯或三酸甘油酯；或脂質體。在

某些實施例中，水性注射懸浮液含有增加懸浮液之黏度的物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或聚葡萄糖。視情況，懸浮液亦含有適當穩定劑或增加化合物溶解性以允許製備高濃度溶液之藥劑。在替代實施例中，活性成分呈在使用之前用適合媒劑(例如，無菌無熱原質水)復原之粉末形式。

【0248】 在一些實施例中，局部投與本文所描述之化合物。在特定實施例中，將本文所描述之化合物調配成多種局部可投與之組合物，諸如溶液、懸浮液、洗劑、凝膠、糊劑、藥棒、香膏、乳膏或軟膏。此類醫藥化合物視情況含有增溶劑、穩定劑、張力增強劑、緩衝劑及/或防腐劑。

【0249】 在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物經調配以用於經皮投與本文所描述之化合物。在一些實施例中，此類組合物之投與採用經皮遞送裝置及經皮遞送貼片。在某些實施例中，組合物為溶解及/或分散於聚合物或黏著劑中之親脂性乳液或緩衝水溶液。此類貼片包括經建構以用於持續、脈衝式或按需求遞送醫藥劑之彼等貼片。在一些實施例中，藉由使用離子導入貼片及其類似者來實現本文所描述之化合物之經皮遞送。在某些實施例中，藉由使用速率控制膜或藉由將化合物截留在聚合物基質或凝膠內來減緩吸收速率。相反，視情況使用吸收增強劑以增加吸收。吸收增強劑及載劑包括有助於使化合物穿過皮膚的可吸收之醫藥學上可接受之溶劑。舉例而言，經皮裝置呈繃帶之形式，其包含襯底部件、含有化合物及視情況存在之載劑的儲集層、視情況存在之在長時段內以受控及預定速率將化合物傳遞至宿主皮膚之速率控制障壁及使裝置固定於皮膚上之構件。

【0250】 在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物經調配以藉由吸入投與。在某些實施例中，在調配用於吸入之此類醫藥組合物中，本文

所描述之化合物呈氣溶膠、薄霧或粉末之形式。在一些實施例中，本文所描述之醫藥組合物宜以來自加壓包裝或噴霧器的氣溶膠噴霧呈遞之形式，使用適合之推進劑(例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合氣體)進行遞送。在加壓氣溶膠之某些態樣中，藉由提供遞送計量之量的閥來測定劑量單位。在某些實施例中，具有諸如(僅舉例而言)用於吸入器或吹入器之明膠的膠囊及藥筒經調配含有本文所描述之化合物與適合的粉末基質(諸如乳糖或澱粉)之粉末混合物。

【0251】 在一些實施例中，本文所描述之化合物調配於經直腸組合物，諸如灌腸劑、經直腸凝膠、經直腸發泡體、經直腸氣溶膠、栓劑、膠凍栓劑或保留灌腸劑中。在某些實施例中，經直腸組合物視情況含有習知栓劑基質，諸如可可脂或其他甘油酯；以及合成聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮、PEG及其類似者。在組合物之某些栓劑形式中，首先熔融低熔點蠟，諸如但不限於脂肪酸甘油酯之混合物，視情況與可可脂組合。

【0252】 在本文所提供之各種實施例中，醫藥組合物係以習知方式使用一或多種有助於將活性化合物加工成醫藥學上可接受之製劑的包含賦形劑及助劑的生理學上可接受之載劑進行調配。在某些實施例中，適當的調配物視所選投與途徑而定。在各種實施例中，使用任何適合的技術、載劑及賦形劑。在一些實施例中，包含本文所描述之化合物之醫藥組合物係以習知方式，諸如(僅舉例而言)藉助於習知混合、溶解、造粒、糖衣藥丸製造、水磨、乳化、囊封、包覆或壓縮製程進行製造。

【0253】 在某些實施例中，醫藥組合物包括至少一種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑以及呈游離酸或游離鹼形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式的本文所描述之化合物作為活性成分。另外，本文所描述之方

法及醫藥組合物包括使用N-氧化物、結晶形式(亦稱為多晶形物)以及具有相同類型活性之此等化合物的活性代謝物。在一些情形下，本文所描述之化合物以互變異構物形式存在。所有互變異構物包括在本文中所呈現之化合物之範疇內。另外，本文包括本文所描述之化合物之溶劑化及非溶劑化形式。溶劑化化合物包括用醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)溶劑化之彼等化合物。本文中所呈現之化合物之溶劑化形式亦被視為本文所揭示。在一些實施例中，本文所描述之醫藥組合物包括其他醫學或醫藥劑、載劑、佐劑，諸如保藏劑、穩定劑、潤濕劑或乳化劑、溶液促進劑、用於調節滲透壓之鹽及/或緩衝劑。在其他實施例中，本文所描述之醫藥組合物亦含有其他治療上有價值之物質。

【0254】 用於製備含有本文所描述之化合物之組合物的方法包括用一或多種惰性醫藥學上可接受之賦形劑或載劑來調配將化合物，以形成固體、半固體或液體。固體組合物包括但不限於散劑、錠劑、分散性顆粒、膠囊、扁囊劑及栓劑。液體組合物包括溶解有化合物之溶液、包含化合物之乳液或含有包含如本文所揭示之化合物的脂質體、微胞或奈米粒子之溶液。半固體組合物包括但不限於凝膠、懸浮液及乳膏。在各種實施例中，組合物呈液體溶液或懸浮液形式、適用於在使用之前溶解或懸浮於液體中之固體形式，或呈乳液形式。此等組合物視情況含有少量無毒輔助物質，諸如潤濕劑或乳化劑、pH緩衝劑等。

【0255】 在一些實施例中，包含本文所描述之化合物的組合物採用液體形式，其中藥劑係以溶液、懸浮液或兩種形式存在。在一些實施例中，當以溶液或懸浮液形式投與組合物時，藥劑之第一部分存在於溶液中，且藥劑之第二部分以粒子形式存在於液體基質中之懸浮液中。在一些

實施例中，液體組合物包括凝膠調配物。在其他實施例中，液體組合物為水溶液。

【0256】 適用水性懸浮液視情況含有呈懸浮劑形式之一或多種聚合物。適用聚合物包括水溶性聚合物，諸如纖維素聚合物，例如羥丙基甲基纖維素，及水不溶性聚合物，諸如交聯含羧基聚合物。適用組合物視情況包含選自例如以下之黏膜黏著聚合物：羧甲基纖維素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯醯胺、聚卡波非(polycarbophil)、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、褐藻酸鈉及聚葡萄糖。

【0257】 適用組合物視情況包括有助於本文所描述之化合物溶解的增溶劑。術語「增溶劑」一般包括使得形成藥劑之微胞溶液或真溶液的藥劑。增溶劑包括某些可接受之非離子界面活性劑，例如聚山梨醇酯80，及眼科上可接受之二醇、聚乙二醇(例如，聚乙二醇400)及二醇醚。

【0258】 適用組合物視情況包括一或多種pH調節劑或緩衝劑，包括酸，諸如乙酸、硼酸、檸檬酸、乳酸、磷酸及鹽酸；鹼，諸如氫氧化鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、乙酸鈉、乳酸鈉及三羥基甲胺基甲烷；及緩衝液，諸如檸檬酸鹽/右旋糖、碳酸氫鈉及氯化銨。以將組合物之pH維持在可接受範圍內所需之量包括此類酸、鹼及緩衝液。

【0259】 適用組合物視情況包括呈使組合物之重量莫耳滲透濃度達可接受範圍所需之量的一或多種鹽。此類鹽包括具有鈉、鉀或銨陽離子及氯離子、檸檬酸根、抗壞血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氫根、硫酸根、硫代硫酸根或亞硫酸氫根陰離子之彼等鹽；適合的鹽包括氯化鈉、氯化鉀、硫代硫酸鈉、亞硫酸氫鈉及硫酸銨。

【0260】 某些適用組合物視情況包括一或多種防腐劑以抑制微生物

活性。適合的防腐劑包括含汞物質，諸如硝酸苯汞(merfen)及硫柳汞(thiomersal)；穩定化二氧化氯；及四級銨化合物，諸如苯紮氯銨(benzalkonium chloride)、溴化十六烷基三甲基銨及氯化十六烷基吡錠。

【0261】 一些適用的組合物視情況包括一或多種界面活性劑以增強物理穩定性或用於其他目的。適合的非離子型界面活性劑包括聚氧化乙烯脂肪酸甘油酯及植物油，例如聚氧化乙烯(60)氫化蓖麻油；及聚氧化乙烯烷基醚及烷基苯基醚，例如辛苯聚醇10及辛苯聚醇40。

【0262】 某些適用組合物視情況包括一或多種抗氧化劑以增強所需之化學穩定性。適合抗氧化劑包括(僅舉例而言)抗壞血酸及偏亞硫酸氫鈉。

【0263】 在一些實施例中，將水性懸浮液組合物封裝於單次劑量不可再閉合容器中。在替代實施例中，使用多劑量可再閉合容器，在此情況下，通常在組合物中包括防腐劑。

【0264】 在各種實施例中，採用用於疏水性醫藥化合物之任何遞送系統。脂質體及乳液為用於疏水性藥物之遞送媒劑或載劑的實例。在某些實施例中，採用某些有機溶劑，諸如N-甲基吡咯啶酮。在一些實施例中，使用持續釋放系統，諸如含有治療劑之固體疏水性聚合物的半滲透基質來遞送化合物。在本文中之實施例中利用各種持續釋放材料。在某些實施例中，持續釋放膠囊釋放化合物持續幾週直至超過100天。在一些實施例中，視治療劑之化學性質及生物穩定性而定，採用用於蛋白質穩定之額外策略。

【0265】 在某些實施例中，本文所描述之調配物或組合物受益於及/或視情況包含抗氧化劑、金屬螯合劑、含硫醇化合物及其他通用穩定劑。

此類穩定劑之實例包括但不限於：(a)約0.5%至約2% w/v甘油，(b)約0.1%至約1% w/v甲硫胺酸，(c)約0.1%至約2% w/v單硫代甘油，(d)約1 mM至約10 mM EDTA，(e)約0.01%至約2% w/v抗壞血酸，(f) 0.003%至約0.02% w/v聚山梨醇酯80，(g) 0.001%至約0.05% w/v聚山梨醇酯20，(h)精胺酸，(i)肝素，(j)硫酸葡聚糖，(k)環糊精，(l)戊聚糖聚硫酸鹽及其他類肝素，(m)二價陽離子，諸如鎂及鋅，或(n)其組合。

【0266】

給藥及治療方案

在某些實施例中，投與含有本文所描述之化合物的組合物以進行防治性及/或治療性治療。在某些治療應用中，以足以治癒或至少部分遏制疾病或病況之症狀的量向已經罹患疾病或病況之患者投與組合物。在一些實施例中，用於此用途有效之量將視疾病或病況之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況、體重及對藥物之反應以及治療醫師之診斷而定。在某些情況下，認為照護者藉由常規實驗(包括但不限於劑量遞增臨床試驗)來確定此類治療有效量係適當的。

【0267】 在某些防治性應用中，向易患特定疾病、病症或病況或以其他方式處於特定疾病、病症或病況之風險下的患者投與含有本文所描述之化合物的組合物。在一些實施例中，將投與量定義為「防治有效量或劑量」。在此用途之某些實施例中，所投與化合物之精確量視患者之健康狀況、體重及其類似者而定。在一些實施例中，認為照護者藉由常規實驗(例如劑量遞增臨床試驗)來確定此類防治有效量係適當的。在某些實施例中，當用於患者中時，用於此用途之有效量將視疾病、病症或病況之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況及對藥物之反應以及治療醫師之

判斷而定。

【0268】在某些情況下，在投與本文所描述之化合物或組合物之後，患者之病況沒有改善或沒有顯著改善，且根據醫生之判讀，化合物之投與視情況長期投與，亦即持續延長之時段，包括貫穿患者生命之持續時間，以便減輕或以其他方式控制或限制患者之疾病或病況之症狀。

【0269】在其中患者之狀況確實改善或沒有實質上改善之某些情況下，根據醫生之判斷，視情況連續給與化合物之投與；替代地，經投與之藥物之劑量視情況暫時減少或暫時中止持續某一時間長度(亦即，「藥物假期(drug holiday)」)。在某些實施例中，藥物假期之長度在2天與1年之間變化，包括(僅舉例而言) 2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。藥物假期期間之劑量減少包括減少約10%至約100%，包括(僅舉例而言)約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%或約100%。

【0270】在某些實施例中，一旦出現患者之病況之改善，則視需要投與維持劑量。在一些實施例中，例如維持劑量之劑量或投與頻率或兩者將根據症狀減少至使改善之疾病、病症或病況得以保持的水準。然而，在某些實施例中，在症狀有任何復發時，視情況給與患者基於長期之間歇治療。

【0271】在某些實施例中，對應於有效量之給與藥劑之量視因素，諸如特定化合物、疾病或病況及其嚴重程度、需要治療之個體或宿主之特

性(例如，體重)而變化。在一些實施例中，有效量仍然根據圍繞病例之特定情況來確定，該等特定情況包括例如所投與之特定藥劑、投與途徑、所治療之病況及所治療之個體或宿主。然而，在某些實施例中，成人治療所採用之劑量在每天約0.02至約5000毫克，在一特定實施例中，在每天約1至約1500毫克的範圍內。在各種實施例中，所需劑量宜以單次劑量或同時(或在較短時段內)或以適當時間間隔(例如，以每天兩次、三次、四次或更多次子劑量)投與之分次劑量形式呈遞。

【0272】 在一些實施例中，本文所描述之醫藥組合物呈適用於單次投與精確劑量之單位劑型。在一些情況下，在單位劑型中，將調配物分成含有適當數量之一或多種化合物的單位劑量。在某些實施例中，單位劑量呈含有離散數量之調配物的封裝形式。非限制性實例為封裝錠劑或膠囊及於小瓶或安瓿中之散劑。在一些實施例中，將水性懸浮液組合物封裝於單次劑量不可再閉合容器中。在替代實施例中，使用多劑量可再閉合容器，在此情況下，通常在組合物中包括防腐劑。僅舉例而言，在一些實施例中，用於非經腸注射之調配物以包括但不限於安瓿之單位劑型呈現，或與所添加防腐劑一起呈現於多劑量容器中。

【0273】 在某些實施例中，適合於本文所描述之化合物的日劑量為約0.01至約2.5 mg/kg體重。在一些實施例中，較大個體(包括但不限於人類)中之所指示日劑量在約0.5 mg至約100 mg之範圍內，其宜以分次劑量(包括但不限於至多一天四次)或以延長釋放形式投與。在某些實施例中，適用於經口投與之單位劑型包含約1至約50 mg活性成分。前述範圍僅為建議性的，因為關於個別治療方案之變數數目巨大，且與此等推薦值之巨大偏差並不少見。在某些實施例中，劑量視許多變數而改變，該等變數不

限於所用化合物之活性、待治療之疾病或病況、投與模式、個別個體之需求、所治療之疾病或病況之嚴重程度及醫師之判斷。

【0274】 在某些實施例中，此類治療方案之毒性及治療功效係藉由細胞培養物或實驗動物中之標準醫藥程序來測定，包括但不限於測定LD_{50}(對50%群體致死的劑量)及ED_{50} (對50%群體治療有效的劑量)。毒性與治療效果之間的劑量比為治療指數且其可表示為LD_{50}與ED_{50}之間的比率。在某些實施例中，展現高治療指數之化合物為較佳的。在一些實施例中，將自細胞培養物分析及動物研究獲得之資料用於調配用於人類中之劑量範圍。在特定實施例中，此類化合物之劑量處於包括具有最小毒性之ED_{50}的循環濃度之範圍內。在某些實施例中，劑量視所用劑型及所用投與途徑而定在此範圍內變化。

【0275】 在某些實施例中，與衍生出化合物的未經修飾之核有效負載相比，所揭示化合物展現對核標靶之親和力增加、效力增加或治療指數增加。在某些實施例中，此較高親和力、效力或治療指數可提供益處，諸如允許投與較低劑量且因此降低毒性之可能性，提高治療指數且減少治療之總成本。在某些實施例中，適合於投與本文所描述之化合物的日劑量小於未經修飾之核有效負載之所推薦日劑量之100%，或小於未經修飾之核有效負載之所推薦日劑量之約90%、或小於約80%、或小於約70%、或小於約60%、或小於約50%、或小於約40%、或約20%至約90%、或約30%至約90%、或約40%至約90%、或約50%至約90%、或約60%至約90%、或約70%至約90%、或約20%至約80%、或約30%至約80%、或約40%至約80%、或約50%至約80%、或約60%至約80%、或約70%至約80%、或約20%至約70%、或約30%至約70%、或約40%至約70%、或約50%至約

70%、或約60%至約70%。

【0276】 在某些實施例中，本文所描述之化合物用於製備或製造用於治療由酶聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)介導之疾病或病況或其中對酶聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)之抑制改善疾病或病況的藥劑。在一些實施例中，用於治療需要此類治療之個體的本文所描述之疾病或病況中之任一者的方法涉及以治療有效量向該個體投與含有以下之醫藥組合物：至少一種本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之N-氧化物、醫藥活性代謝物、醫藥學上可接受之前驅藥或醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0277】

組合療法

本文所描述之化合物亦可與其他活性成分組合使用。基於待治療之病況、成分之交叉反應性及組合之藥物特性來選擇此類組合。在一個實施例中，本發明提供如本文所描述之化合物與另一藥劑或治療方法(諸如另一癌症治療)組合使用的用途。舉例而言，在治療癌症時，組合物可與其他抗癌化合物(諸如紫杉醇或雷帕黴素(rapamycin))組合。

【0278】 亦有可能將本發明之化合物與一或多種其他活性成分以單一劑型組合，以用於向患者同時或依序投與。組合療法可以同時或依序方案投與。當依序投與時，該組合可以兩次或更多次投與形式投與。

【0279】 組合療法可提供「協同作用」及「協同性」，亦即當活性成分一起使用時達成之效果大於由單獨使用化合物所產生的效果之總和。協同效果可在活性成分如下時獲得：(1)共調配且以組合調配物形式同時投與或遞送；(2)以單獨調配物形式交替或並行遞送；或(3)利用一些其他

方案。當以交替療法遞送時，可在化合物例如以單獨的錠劑、丸劑或膠囊形式依序投與或遞送或藉由在單獨注射器中進行不同注射時獲得協同效果。一般而言，在交替療法期間，依序(亦即連續)投與有效劑量之各活性成分，而在組合療法中，一起投與有效劑量之兩種或更多種活性成分。協同抗癌效果表示大於組合之個別化合物之預測純粹累加效果的抗癌效果。

【0280】 在考慮毒性(若存在)之情況下，向患者投與本發明之化合物及組合物將遵循投與化學治療劑之通用協定。預期治療週期將視需要重複進行。亦經考慮，各種標準療法或輔助癌症療法以及手術干預可與所描述活性劑組合施加。此等療法包括但不限於化學療法、放射療法、免疫療法、基因療法及手術。

【0281】 在一些實施例中，本文提供一種用於治療癌症之方法，其包含向需要治療之個體投與治療有效量的本文所描述之化合物或組合物以及電離輻射或一或多種化學治療劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物係與電離輻射或一或多種化學治療劑同時投與。在其他實施例中，本文所描述之化合物係與電離輻射或一或多種化學治療劑依序投與。

【0282】 在某些實施例中，本文提供一種治療癌症之方法，其包括向需要治療之個體投與治療有效量的本文所描述之化合物或組合物以及電離輻射及一或多種化學治療劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物係與電離輻射及一或多種化學治療劑同時投與。在其他實施例中，本文所描述之化合物係與電離輻射及一或多種化學治療劑依序投與。

【0283】 在某些實施例中，本文提供一種治療癌症之方法，其包括向需要治療之個體投與治療有效量的本文所描述之化合物或組合物以及電離輻射。在某些實施例中，以每天小於約2.5 Gy、或每天約2.0 Gy、或每

天約1.8 Gy、或每天約1.6 Gy、或每天約1.4 Gy或每天約1.2 Gy之劑量投與輻射。在某些實施例中，每週約5次投與小於約2.5 Gy、或約2.0 Gy、或約1.8 Gy、或約1.6 Gy、或約1.4 Gy、或約1.2 Gy之劑量。在某些實施例中，以每天小於約2.5 Gy、或每天約2.0 Gy、或每天約1.8 Gy、或每天約1.6 Gy、或每天約1.4 Gy或每天約1.2 Gy之劑量投與輻射。在某些實施例中，每週約6次投與小於約2.5 Gy、或約2.0 Gy、或約1.8 Gy、或約1.6 Gy、或約1.4 Gy或約1.2 Gy之劑量。經考慮，藉由投與輻射以及本文所描述之化合物或組合物，可實現前列腺特異性化學前列腺切除術，同時避免有害副作用，諸如因血管破裂及神經斷裂所致的外科前列腺切除術之陽萎及失禁。

【0284】 癌症療法亦可包括具有基於化學及輻射治療之多種組合療法。組合化學療法包括使用化學治療劑，諸如順鉑(cisplatin)、依託泊苷(etoposide)、伊立替康(irinotecan)、卡普托星(camptostar)、拓朴替康(topotecan)、紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)、埃博黴素(epothilone)、克癌易(taxotere)、他莫昔芬、5-氟尿嘧啶、甲胺喋呤(methoxtrexate)、替莫唑胺(temozolomide)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、SCH 66336、R115777、L778,123、BMS 214662、IRESSA® (吉非替尼(gefitinib))、TARCEVAR® (埃羅替尼鹽酸鹽(erlotinib hydrochloride))、EGFR之抗體、GLEEVEC® (伊馬替尼(imatinib))、內含子、ara-C、阿德力黴素(adriamycin)、賽托克森(cytoxan)、吉西他濱(gemcitabine)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、氮芥(chlormethine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法侖(melphalan)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、哌泊溴烷(pipobroman)、三伸乙基蜜胺

(triethylenemelamine)、三伸乙基硫代磷胺(triethylenethiophosphoramine)、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、鏈脲菌素(streptozocin)、達卡巴嗪(dacarbazine)、氟尿苷(floxuridine)、阿糖胞苷(cytarabine)、6-巯基嘌呤、6-硫代鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)、噴司他汀(pentostatine)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、博萊黴素(bleomycin)、小紅莓(doxorubicin)、放線菌素D(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、表阿黴素(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)、光神黴素(mithramycin)、去氧助間型黴素(deoxycoformycin)、絲裂黴素-C、L-天冬醯胺酶、替尼泊苷(teniposide)、17α-炔雌醇、己烯雌酚、睾固酮、普賴松、氟甲睾酮(fluoxymesterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、睾內酯(testolactone)、乙酸甲地孕酮、甲基普賴蘇穠(methylprednisolone)、甲睾酮(methyltestosterone)、普賴蘇穠(prednisolone)、曲安西龍(triamcinolone)、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、羥基孕酮(hydroxyprogesterone)、胺麩精(aminoglutethimide)、雌氮芥(estramustine)、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate)、亮丙立德(leuprolide)、氟他胺、托瑞米芬、戈舍瑞林(goserelin)、卡鉑(carboplatin)、羥基脲(hydroxyurea)、安吖啶(amsacrine)、丙卡巴肼(procarbazine)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、左旋咪唑(levamisole)、諾維本(navelbene)、阿那曲唑(anastrazole)、來曲唑(letrazole)、卡培他濱(capecitabine)、瑞洛薩芬(reloxafine)、著洛薩芬(droloxafine)、六甲蜜胺(altretamine)、阿瓦斯汀(Avastin)、賀癌平

(herceptin)、百克沙(Bexxar)、萬珂(Velcade)、澤娃靈(Zevalin)、特力森(Trisenox)、截瘤達(Xeloda)、長春瑞濱、卟吩姆(Porfimer)、Erbitux®(西妥昔單抗(cetuximab))、脂質、噻替派(Thiotepa)、六甲蜜胺、美法侖、曲妥珠單抗(Trastuzumab)、來曲唑、氟維司群、依西美坦(Exemestane)、異磷醯胺(Ifosfomide)、利妥昔單抗(Rituximab)、C225、坎帕斯(Campath)、卡鉑、丙卡巴肼、甲氮芥(mechlorethamine)、環磷醯胺、喜樹鹼(camptothecin)、異環磷醯胺、美法侖、氮芥苯丁酸、白消安、亞硝基脲、放線菌素D、道諾黴素、小紅莓、博萊黴素、光輝黴素、絲裂黴素、依託泊苷(VP 16)、他莫昔芬、雷洛昔芬、雌激素受體結合劑、紫杉醇、吉西他濱、溫諾平(navelbine)、法呢基蛋白轉移抑制劑、反鉑(transplatinum)、5-氟尿嘧啶、長春新鹼、長春鹼及甲胺喋呤，或前述各者之任何類似物或衍生變異體。

【0285】 已廣泛使用的造成DNA損傷之其他因素(諸如放射療法)包括通常稱為γ射線、X射線及/或將放射性同位素直接遞送至腫瘤細胞的因素。亦考慮其他形式之DNA損傷因素，諸如微波及UV輻照。最可能的情形為，所有此等因素對DNA、DNA之前驅體、DNA之複製及修復及染色體之組裝及維持造成多種破壞。X射線之劑量範圍在持續延長之時段(例如，3至4週)之50至200侖琴(roentgen)的日劑量至2000至6000侖琴之單次劑量範圍內。放射性同位素之劑量範圍變化極大，且視同位素之半衰期、所發射之輻射之強度及類型以及贅生性細胞之吸收情況而定。當應用於細胞時，術語「接觸」及「暴露」在本文中用於描述治療構築體及化學治療劑或放射性治療劑藉以遞送至標靶細胞或與標靶細胞直接併接地置放的過程。為達成細胞殺死或鬱滯，兩種藥劑均以有效殺死細胞或防止細胞分裂

之組合量遞送至細胞。

【0286】 免疫治療劑通常依賴於使用免疫效應細胞及分子來標靶且破壞癌細胞。免疫效應子可為例如對腫瘤細胞表面上之一些標記物具有特異性的抗體。單獨的抗體可充當療法之效應子或其可募集其他細胞以實際上影響細胞殺滅。抗體亦可與藥物或毒素(化學治療劑、放射性核苷酸、蓖麻毒素A鏈、霍亂毒素、百日咳毒素等)結合且僅充當標靶劑。替代地，效應子可為攜帶直接或間接與腫瘤細胞標靶相互作用之表面分子的淋巴球。各種效應細胞包括細胞毒性T細胞及NK細胞。

【0287】 因此，免疫療法可與基因療法結合用作組合療法之部分。下文論述用於組合療法之通用方法。一般而言，腫瘤細胞必須帶有適合於標靶(亦即不存在於大部分其他細胞上)之一些標記物。存在許多腫瘤標記物，且此等標記物中之任一者可適用於在本發明之情形下標靶。常見腫瘤標記物包括癌胚抗原、前列腺特異性抗原、尿液腫瘤相關抗原、胚胎抗原、酪胺酸酶(p97)、gp68、TAG-72、HMFG、唾液酸化路易斯抗原(Sialyl Lewis Antigen)、MucA、MucB、PLAP、雌激素受體、層黏連蛋白受體、erb B及p155。

【0288】 在又一實施例中，輔助治療為輔助基因療法，其中治療性聚核苷酸係在第一化學治療劑之前、之後或與其同時投與。結合編碼基因產物之載體遞送化學治療劑將對標靶組織具有組合之抗過度增殖效果。

【0289】 大致60%患有癌症的人將進行一些類型之手術，其包括預防性、診斷性或分期、治癒性及姑息性手術。治癒性手術為可與其他療法，諸如本發明之治療、化學療法、放射療法、荷爾蒙療法、基因療法、免疫療法及/或替代療法結合使用的癌症治療。治癒性手術包括切除，其

中物理上移除、切除及/或破壞癌組織之全部或部分。腫瘤切除係指物理移除腫瘤之至少部分。除腫瘤切除以外，手術治療亦包括雷射手術、冷凍手術、電手術及顯微鏡控制手術(莫氏手術(Mohs'surgery))。經進一步考慮，本發明可與移除淺表癌症、初癌或附帶量之正常組織結合使用。

【0290】 投與如本文所描述之化合物或組合物可以數分鐘至數週之範圍內之間隔先於或跟隨另一抗癌劑或治療。在單獨施加另一抗癌劑及表現構築體之實施例中，吾人通常將確保在各遞送時間之間未過去顯著之時段，使得藥劑及表現構築體將仍能夠對細胞發揮有利的組合效果。舉例而言，在此類情況下，經考慮，吾人可使細胞、組織或具有兩種、三種、四種或更多種模態之生物體實質上同時(亦即，在少於約一分鐘內)與活性劑接觸。在其他態樣中，可在投與活性劑之前及/或之後的約1分鐘、約5分鐘、約10分鐘、約20分鐘、約30分鐘、約45分鐘、約60分鐘、約2小時、約3小時、約4小時、約6小時、約8小時、約9小時、約12小時、約15小時、約18小時、約21小時、約24小時、約28小時、約31小時、約35小時、約38小時、約42小時、約45小時至約48小時或更長時段內投與一或多種藥劑。在某些其他實施例中，可在投與活性劑之前及/或之後的約1天、約2天、約3天、約4天、約5天、約6天、約8天、約9天、約12天、約15天、約16天、約18天、約20天至約21天內投與藥劑。在一些情況下，可能需要延長時段以供顯著治療，然而，其中在各別投與之間會過去若干週(例如，約1週、約2週、約3週、約4週、約6週或約8週或更多週)。

【0291】

套組

提供用於達成抗癌效果之套組，其包含本文所描述之化合物或組合

物。在某些實施例中，套組包含單位劑量的本文所描述之化合物或組合物及其投與說明書。在某些態樣中，套組進一步包含適用於抗癌療法之第二藥物，或用於共投與額外抗癌療法(諸如輻射或基因療法)之說明書。在另一態樣中，用於達成抗癌效果之套組包含低劑量(例如，小於約500毫克/天、或小於約400毫克/天、或小於約300毫克/天、或小於約200毫克/天)的本文所描述之化合物或組合物及適用於抗癌療法之第二藥物。在又一變化形式中，用以達成抗癌效果之套組包含高劑量(例如，大於約500毫克/天)的如本文所描述之化合物或組合物及適用於抗癌療法之第二藥物。

|0292|

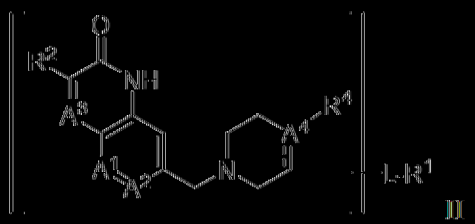
製造藥劑之方法

在本發明之另一態樣中，提供一種本文所描述之化合物及組合物在製造藥劑中的用途。特定言之，提供用於治療癌症或可至少部分地藉由阻斷DNA修復及/或轉錄活化(諸如藉由抑制PARP)介導之疾病或病況之藥劑的製造。此外，本文所描述之化合物的醫藥組合物亦意欲用於製造用於治療可至少部分地藉由抑制PARP介導之疾病或病況的藥劑。

|0293|

編號實施例

實施例1. 一種式II化合物：



II

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中：

A^1為CH或N；

A^2為CH或N；

A^3為N或CR^3；

A^4為C且---為雙鍵，或A^4為CH且---為單鍵，或A^4為N且---為單鍵；

L為共價鍵或連接部分；

R^1為核受體標靶抗原決定基；

R^2為C_{1-6}烷基；

R^3為氫；或

R^2及R^3與其所連接之原子一起形成6員雜環基或6員雜芳基；

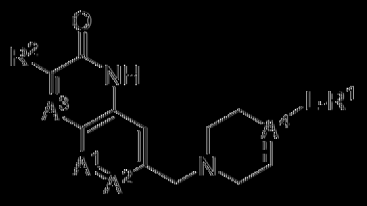
R^4為氫、芳基或雜芳基，其中該芳基或該雜芳基視情況經一至五個R^5取代；

各R^5獨立地為鹵基、氰基、硝基、-OR^{10}、-$OC(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-SR^{10}、-$NR^{10}R^{11}$、-$NR^{10}C(O)R^{11}$、-$C(O)NR^{10}R^{11}$、C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基或C_{2-12}炔基；其中各C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基或C_{2-12}炔基獨立地視情況經一至五個鹵基、羥基或胺基取代；且

各R^{10}及R^{11}獨立地為氫或在價數允許時視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷基；或R^{10}及R^{11}與其所連接之原子一起形成雜環基，其視情況經鹵基或視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷基取代；

其中該式I化合物之任何氫原子經連至L-R^1之連接置換。

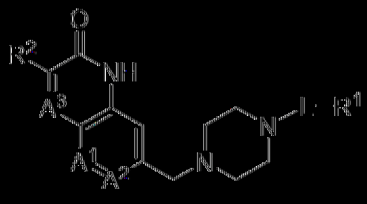
【0294】 實施例2.如實施例1之化合物，其中該化合物係由式IIA表示：



IIA

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽。

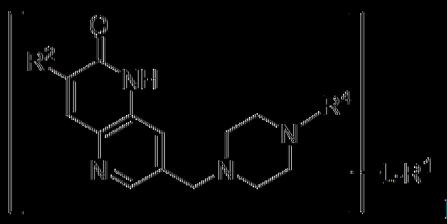
[0295] 實施例3.如實施例1之化合物，其中該化合物係由式IIB表示：



IIB

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽。

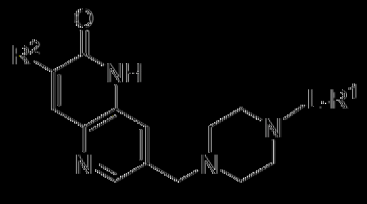
[0296] 實施例4.如實施例1之化合物，其中該化合物係由式IIC表示：



IIC

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽。

[0297] 實施例5.如實施例1之化合物，其中該化合物係由式IID表示：



IID

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶

劑化合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽。

〔0298〕 實施例6.如實施例1之化合物，其中該化合物係由式IIE表示：



IIE

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑化合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽。

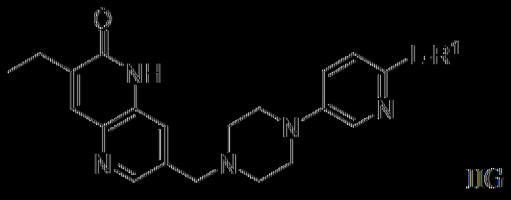
〔0299〕 實施例7.如實施例1之化合物，其中該化合物係由式IIF表示：



IIF

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑化合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽。

〔0300〕 實施例8.如實施例1之化合物，其中該化合物係由式IIG表示：



IIG

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑化合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽。

〔0301〕 實施例9：如任何前述實施例之化合物，其中L具有下式：

$$-Y^{10}-(CH_2)_n-Y^{20}-(CH_2)_p-Y^{30}-$$

其中Y^{10}、Y^{20}及Y^{30}中之每一者獨立地為鍵、視情況經取代之伸烷基、視情況經取代之伸雜烷基、視情況經取代之伸芳基、視情況經取代之伸雜芳基、視情況經取代之伸環烷基、視情況經取代之伸雜環基、-$CR^{110}R^{120}$-、-NR^{110}-、-O-、-$S(O)_{0-2}$-、-$NR^{110}C(O)$-、-$C(O)NR^{110}$-、-$NR^{110}S(O)_2$-、-$S(O)_2NR^{110}$-、-CR^{120}=N-NR^{110}-、-NR^{110}-N=CR^{120}-或-C(O)-；

各R^{110}獨立地為氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

各R^{120}獨立地為氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；且

n及p各自獨立地為0、1、2、3、4、5、6、7或8。

【0302】 實施例10.如任何前述實施例之化合物，其中L包含非生物可裂解部分。

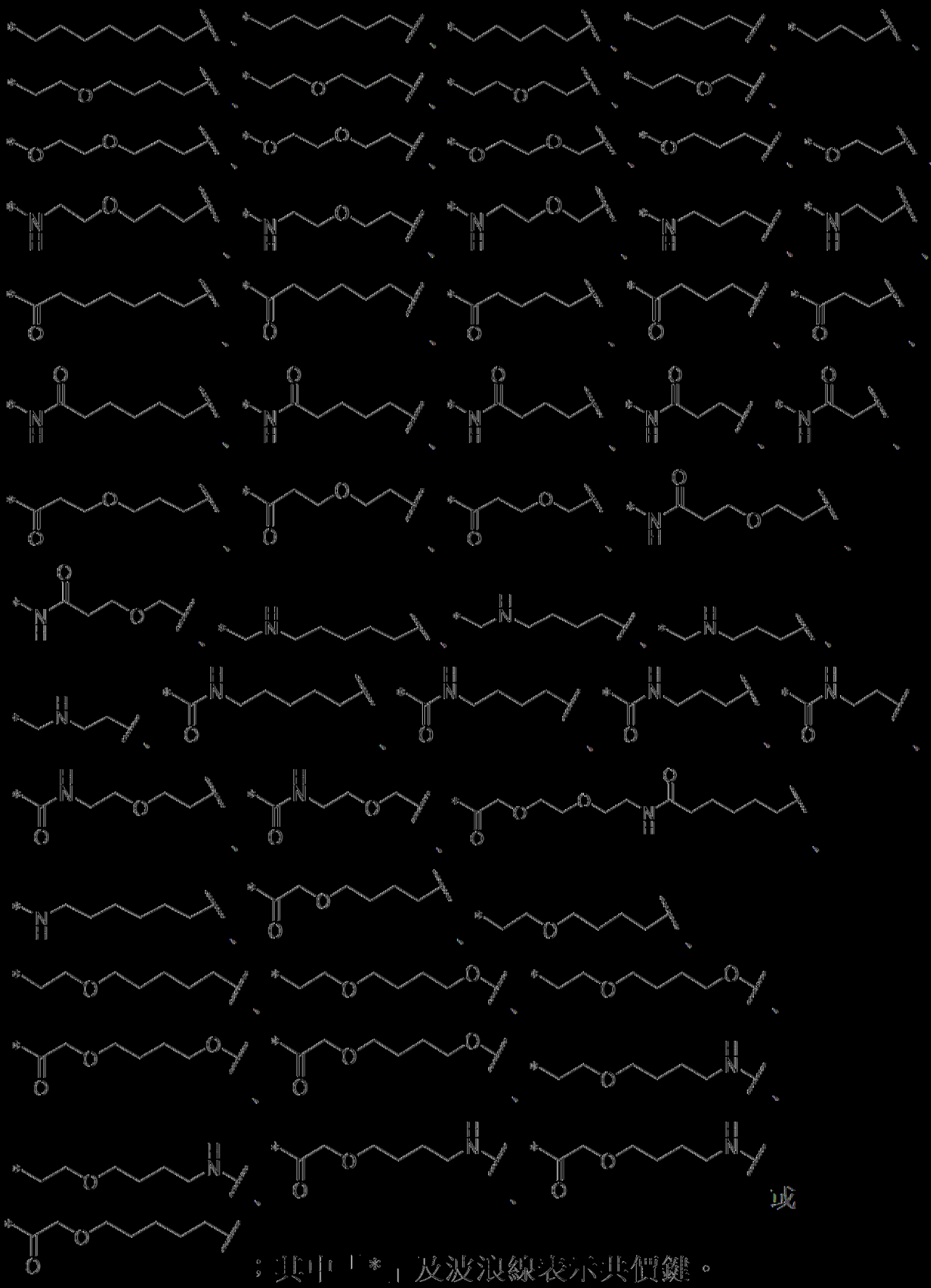
【0303】 實施例11.如任何前述實施例之化合物，其中L為視情況經取代之伸烷基或視情況經取代之伸雜烷基。

【0304】 實施例12.如任何前述實施例之化合物，其中L包含具有4至7個鏈原子之視情況經取代之伸烷基、視情況經取代之4至7員伸雜環基或具有4至7個鏈原子之視情況經取代之伸雜烷基。

【0305】 實施例13.如任何前述實施例之化合物，其中L為具有4至7個鏈原子之伸烷基或具有4至7個鏈原子之伸雜烷基連接部分，其含有CH_2及至多2個各自獨立地選自NH、O或S之雜原子及視情況存在之一個C=O。

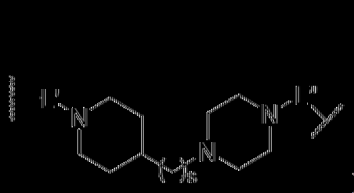
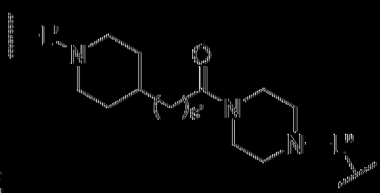
【0306】 實施例14.如任何前述實施例之化合物，其中該連接部分具

行下式：



；其中「*」及波浪線表示共價鍵。

[0307] 實施例11.如實施例1至9中任一項之化合物，其中L為

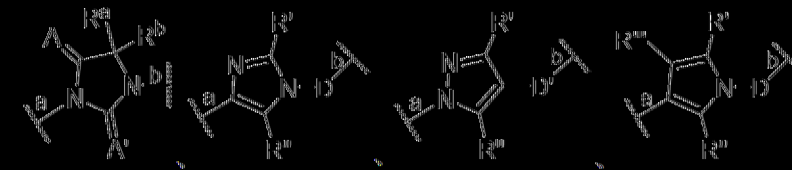
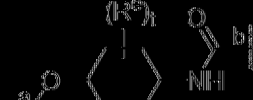

或

其中s為1、2或3；s'為0或1；且L'及L"各自獨立地選自鍵、CH_2、CH_2CH_2或C=O。

[0308] 實施例12.如任何前述實施例之化合物，其中R^1衍生自DHT、睾固酮、二烯醇酮(dienolone)、三烯醇酮(trienolone)、屈他雄酮(drostanolol)、康力龍(stanzolol)、JNJ-37654032、LGD-2226、LGD-3303、恩雜魯胺、阿帕魯胺、達魯胺、比卡魯胺、氟他胺、尼魯胺、恩博沙、BMS-564929、PS178990、LGD-4033（利甘德羅）、LGD-2941、JNJ-28330835、JNJ-26146900、LGD-121071、LG-120907、S-40503、RAD-140、乙醯硫魯胺、安達林(S-4)、TFM-4AS-1、YK-11、MK-0773(PF-05314882)、GSK2849466、GSK2881078、GSK8698、GSK4336、ACP-105、TT701、LY2452473、雌二醇、氟維司群、ARN-810 (GDC-810)、GW5638、AZD9496、他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、GW7604、巴多昔芬、奧培米芬、曲洛昔芬、克羅米芬、艾多昔芬、非培米芬、阿非昔芬、阿佐昔芬、泰咪昔芬、哌嘧昔芬、GDC9545、拉索昔芬、吲哚昔芬、奧美昔芬、環芬尼、溴吲哌烯、雙炔失碳酯、托瑞米芬、馬可瑞特(mapracorat)、氟米松(flumethasone)、依碳氯替潑諾(loteprednol etabonate)、糠酸莫米松(mometasone furoate)、甲基普賴蘇穩、OP-3633、LLY-2707、CORT-108279、ORIC-101、AL082D06、達克羅特(dagrocorat)、氟達克羅特(fosdagrocorat)、乙酸甲地孕酮、孕酮、米非司酮(RU-486)、特拉司酮、乙酸烏立妥、雙炔失碳酯、托瑞米芬或酮基達魯胺(ketodarolutamide)，或其立體異構物或立體異構物之混合物或其類似物。

[0309] 實施例13.如任何前述實施例之化合物，其中R^1為



其中：

Q為  或  ；其中鍵a連接至環a且鍵b連接至環b；

R^a及R^b各自獨立地為CH_3或CH_2CH_3；或R^a及R^b與其所連接之原子一起形成C_{3-5}環烷基、氧雜環丁基、氧雜環戊基或四氫吡喃基；

A及A'各自獨立地為O或S；

B、B^1、B^2及B^3各自獨立地為CR^c或N，其中各R^c獨立地為氫、鹵基、CN或甲基；

B^4為CF、CH或N；

D為鍵、CH_2、C=O或(C=O)NH；

D'為NH、O、S、CH_2、NH(C=O)、C(=O)NH或C=O；

R'、R"及R'"各自獨立地為氫、CN或C_{1-2}烷基；

t為0、1、2、3或4；

各R^c獨立地為鹵基、氰基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}鹵烷基；

X為鹵基、CN或NO_2；

Y為鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2或CF_3；或

X及Y一起形成  ，其中虛線指示連至環a之鍵；

Z為氫、鹵基、C_{1-2}烷基、C_2烯基、NO_2、CF_3；或

Y及Z一起形成  或，其中各一為單鍵或雙鍵，且其中虛線指示連至環a之鍵。

[0310] 實施例14.一種化合物，其選自如表1中所提供之化合物1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57及58，或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽。

[0311] 實施例15.一種醫藥組合物，其包含如任何前述實施例之化合物，或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑。

[0312] 實施例16.一種治療或預防癌症之方法，其包含向有需要之個體投與有效量的如實施例15之醫藥組合物。

[0313] 實施例17.如實施例15之方法，其中該投與包含經口投與。

[0314] 實施例18.如實施例15之方法，其進一步包含投與額外化學治療劑。

[0315] 實施例19.如實施例18之方法，其中額外化學治療劑為順鉑、依託泊苷、伊立替康、喜樹鹼、拓朴替康、紫杉醇、多西他賽、埃博黴素、克痛易、他莫昔芬、5-氟尿嘧啶、甲胺喋呤、替莫唑胺、環磷醯

胺、SCH 66336、R115777、L778123、BMS 214662、吉非替尼、埃羅替尼鹽酸鹽、EGFR之抗體、馬替尼、內含子、阿糖胞苷、阿德力黴素、賽托克森、吉西他濱、尿嘧啶氮芥、氮芥、異環磷醯胺、美法侖、氮芥苯丁酸、哌泊溴烷、三伸乙基蜜胺、三伸乙基硫代磷胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、鏈脲菌素、達卡巴嗪、氟尿苷、6-巰基嘌呤、6-硫代鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱、噴司他汀、長春鹼、長春新鹼、長春地辛、博萊黴素、小紅莓、放線菌素D、道諾黴素、表阿黴素、艾達黴素、光神黴素、去氧助間型黴素、絲裂黴素-C、L-天冬醯胺酶、替尼泊苷、17α-炔雌醇、己烯雌酚、睪固酮、普賴松、氟甲睪酮、丙酸屈他雄酮、睪內酯、乙酸甲地孕酮、甲基普賴蘇穠、甲睪酮、普賴蘇穠、曲安西龍、氯烯雌醚、羥基孕酮、胺麩精、雌氮芥、乙酸甲羥孕酮、亮丙立德、氟他胺、托瑞米芬、戈舍瑞林、卡鉑、羥基脲、安吖啶、丙卡巴肼、米托坦、米托蒽醌、左旋咪唑、諾維本、阿那曲唑、來曲唑、卡培他濱、屈洛昔芬六甲基蜜胺、阿瓦斯汀、賀癌平、百克沙、萬珂、澤娃靈、特力森、截瘤達、長春瑞濱、吖吩姆、西妥昔單抗、脂質體阿糖胞苷、噻替派、六甲蜜胺、曲妥珠單抗、來曲唑、氟維司群、依西美坦、異磷醯胺、利妥昔單抗、C225、坎帕斯、丙卡巴肼、甲氮芥、亞硝基脲、光輝黴素、絲裂黴素、雷諾昔酚、雌激素受體結合劑、溫諾平、法呢基蛋白質轉移酶抑制劑、反鉑及甲胺喋呤，或其類似物或衍生物。

【0316】 實施例20.如實施例18之方法，其中該額外化學治療劑為卡鉑。

【0317】 實施例21.如實施例18之方法，其中該額外化學治療劑為紫杉醇。

【0318】 實施例22.如實施例20之方法，其進一步包含投與卡鉑。

【0319】 實施例23.如實施例16至22中任一項之方法，其進一步包含向患者投與放射療法。

【0320】 實施例24.如實施例16至23中任一項之方法，其中該癌症為BRCA陽性癌症。

【0321】 實施例25.如實施例16至24中任一項之方法，其中該癌症為實體腫瘤。

【0322】 實施例26.如實施例16至25中任一項之方法，其中該癌症為影響B細胞之癌症。

【0323】 實施例27.如實施例16至26中任一項之方法，其中該癌症為肝癌、黑色素瘤、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、急性淋巴球性白血病、慢性淋巴球性白血病、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、乳房癌瘤、卵巢癌、肺癌、威爾姆斯氏腫瘤、子宮頸癌、睪丸癌、軟組織肉瘤、慢性淋巴球性白血病、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、原發性巨球蛋白血症、膀胱癌、慢性顆粒球性白血病、原發性腦癌、惡性黑色素瘤、小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、惡性胰臟胰島素瘤、惡性類癌癌瘤、惡性黑色素瘤、絨毛膜癌、蕈樣黴菌病、頭頸癌、骨原性肉瘤、胰臟癌、急性顆粒球性白血病、毛細胞白血病、橫紋肌肉瘤、卡波西氏肉瘤、泌尿生殖癌、甲狀腺癌、食道癌、惡性高鈣血症、子宮頸增生、腎細胞癌、子宮內膜癌、真性紅血球增多症、原發性血小板增多症、腎上腺皮質癌、皮膚癌、滋養層贅瘤、前列腺癌、神經膠質瘤、乳癌或前列腺癌。

【0324】 實施例28.如實施例16之方法，其中該癌症為神經膠質瘤、乳癌或前列腺癌。

【0325】

實例

藉由以下實例進一步說明本發明。以下實例為非限制性的，僅代表本發明之各種態樣。本文所揭示結構內之實線及點線楔說明相對立體化學，其中絕對立體化學僅在具體陳述或敍述時加以描繪。

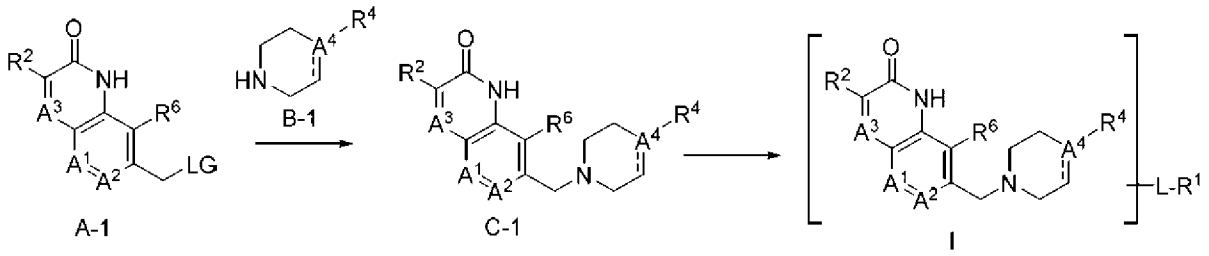
【0326】 在需要獲得化合物之特定鏡像異構物之情況下，此可使用用於分離或解析鏡像異構物之任何適合之習知程序由鏡像異構物之對應混合物實現。因此，舉例而言，非鏡像異構衍生物可由鏡像異構物之混合物(例如，外消旋物)與適當對掌性化合物反應而產生。非鏡像異構物接著可藉由任何適宜方式(例如，藉由結晶)分離且回收所需鏡像異構物。在另一解析方法中，可使用對掌性高效液相層析分離外消旋物。替代地，必要時，可藉由在所描述方法中之一者中使用適當對掌性中間物來獲得特定鏡像異構物。

【0327】 本文所描述之化合物可根據但不限於WO2019/222272及WO2020/232119中所描述之特定協定及通用協定來製備。本文中例示之特定化合物之例示性協定展示於以下流程中。

【0328】 流程I說明可用於合成本文所描述之化合物的通用方法，其中A^1、A^2、A^3、A^4、R^2、R^4、R^6、L及R^1中之每一者各自獨立地如本文所定義，且LG為脫離基(例如，羥基、烷氧基、鹵基等)。

【0329】

流程I

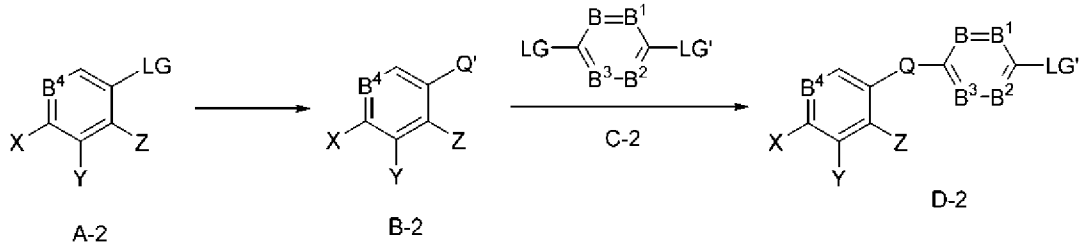


在流程I中，式C-1化合物可藉由與適合的經適合取代之式B-1化合物偶合而由經適合取代之式A-1化合物來製備。化合物C-1與經適當取代之式C化合物之偶合提供化合物D，其接著可用以藉由與適合的L-R^1部分集中或依序偶合(亦即，L-R^1部分或首先為L之前驅體，隨後為R^1)來提供式I化合物。在各反應完成之後，中間物或最終化合物中之每一者可藉由習知技術回收且視情況純化，該等習知技術諸如中和、萃取、沈澱、層析、過濾及其類似技術。用於製備式A-1化合物之例示性方法可見於文獻中(參見例如WO 2021/013735)。

【0330】 流程II說明可用於合成本文所描述之化合物的通用方法，其中B、B^1、B^2、B^3、B^4、X、Y及Z中之每一者獨立地如本文所定義，LG及LG'中之每一者獨立地為脫離基(例如，羥基、烷氧基、鹵基等)或適用於與如下文所概述之適當部分偶合的互補官能基，且Q'為本文所定義之Q基團的適合合成前驅體。應理解，可執行流程II之化合物中之任一或多者或藉由流程II中所概述之過程獲得的任何產物之衍生以提供各種式I化合物。

【0331】

流程II

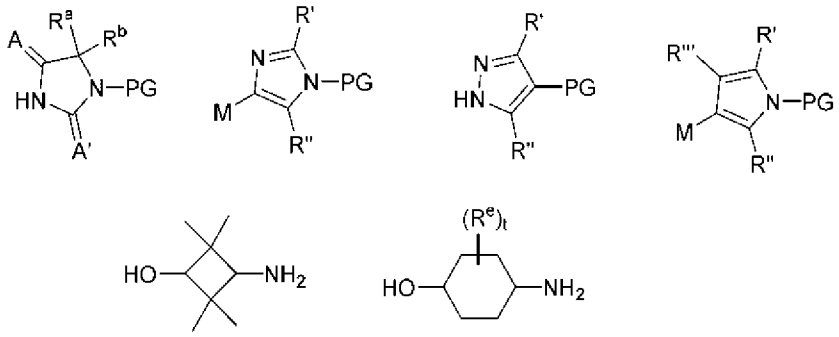


在流程II中，式B-2化合物可藉由與本文所定義之Q基團(下文流程III中展示的例示性基團)的適合合成前驅體偶合而由經適合取代之化合物A-2來製備。對於包含具有將Q之環部分連接至環b之一或多個鏈原子的Q部分的化合物(例如，其中D或D′不為鍵或其中環部分Q經由醯胺鍵連接至環b的化合物)，LG部分之一部分可包含在與化合物B-2偶合之後保留在產物中之官能基。化合物B-2與經適當取代之式C-2化合物的偶合提供化合物D-2，其接著可用於提供式I化合物。在各反應完成之後，中間物或最終化合物中之每一者可藉由習知技術回收且視情況純化，該等習知技術諸如中和、萃取、沈澱、層析、過濾及其類似技術。

【0332】 流程III說明本文所定義之Q基團的例示性合成前驅體，其中A、A′、R^a、R^b、R′、R″、R‴、R^e及t各自獨立地如本文所定義，PG為保護基(例如，如下文所定義)，且M為親核部分(例如，金屬或硼基團)或適用於與如上文流程II中所概述之適當起始材料偶合的互補官能基。例示性Q基團可見於例如US 2018/0099940中。

【0333】

流程III



應瞭解，除非另外說明，否則在給定典型或較佳製程條件(亦即，反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)的情況下，亦可使用其他製程條件。最佳反應條件可隨所用特定反應物或溶劑而變化，但此類條

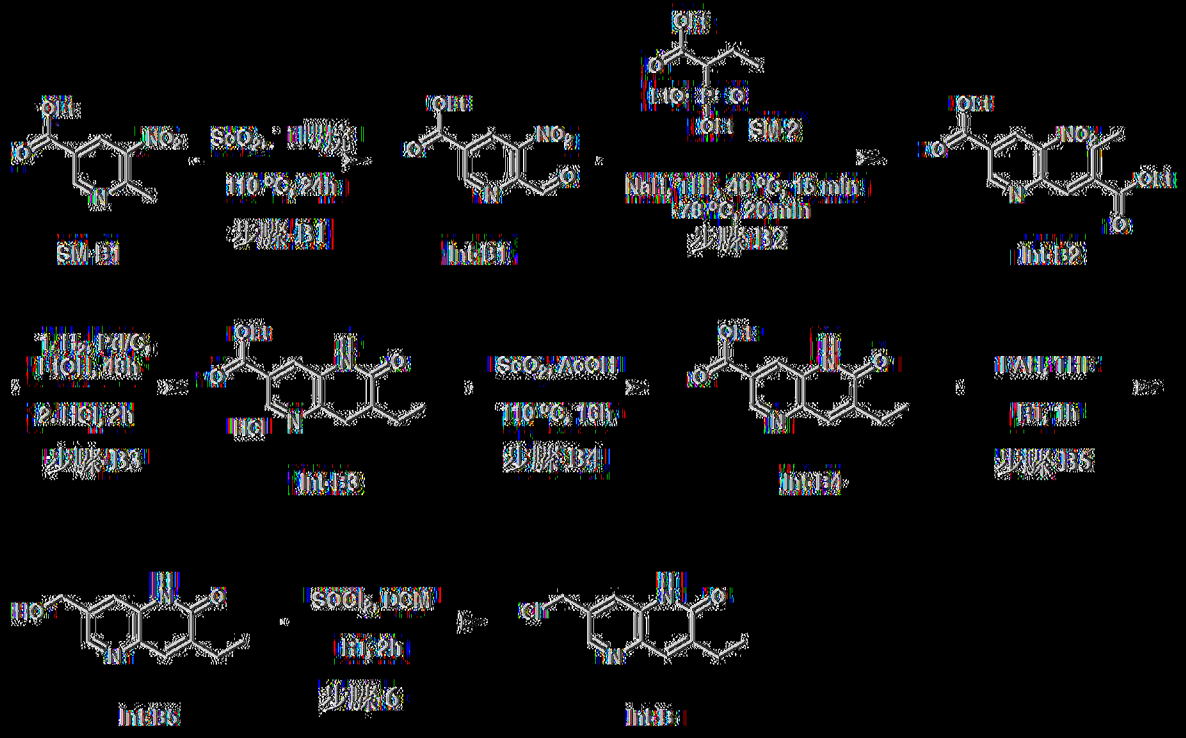
件可由熟習此項技術者藉由常規最佳化程序來確定。

【0334】另外，可能需要習知保護基來防止某些官能基經歷非所需反應。各種官能基之適合保護基以及用於保護特定官能基及使特定官能基去保護之適合條件為此項技術中所熟知。舉例而言，許多保護基描述於Wuts, P. G. M., Greene, T. W., & Greene, T. W. (2006). Greene's protective groups in organic synthesis. Hoboken, N.J., Wiley-Interscience及其中所引用之參考文獻中。舉例而言，醇之保護基(諸如羥基)包括矽基醚(包括三甲基矽基(TMS)、三級丁基二甲基矽基(TBDMS)、三異丙基矽基氧基甲基(TOM)及三異丙基矽基(TIPS)醚)，其可藉由酸或氟離子，諸如NaF、TBAF (氟化四正丁基銨)、HF-Py或HF-NEt_3移除。醇之其他保護基包括乙醯基，藉由酸或鹼移除；苯甲醯基，藉由酸或鹼移除；苯甲基，藉由氫化移除；甲氧基乙氧基甲基醚，藉由酸移除；二甲氧基三苯甲基，藉由酸移除；甲氧基甲基醚，藉由酸移除；四氫哌喃基或四氫呋喃基，藉由酸移除；及三苯甲基，藉由酸移除。胺之保護基之實例包括苯甲氧羰基，藉由氫解移除；對-甲氧基苯甲基羰基，藉由氫解移除；三級丁氧羰基，藉由濃強酸(諸如，HCl或CF_3COOH)或藉由加熱至大於約80℃移除；9-芴基甲氧基羰基，藉由鹼(諸如哌啶)移除；乙醯基，藉由用鹼處理移除；苯甲醯基，藉由用鹼處理移除；苯甲基，藉由氫解移除；胺基甲酸酯基，藉由酸及輕度加熱移除；對-甲氧基苯甲基，藉由氫解移除；3,4-二甲氧基苯甲基，藉由氫解移除；對-甲氧苯基，藉由硝酸銨鈰(IV)移除；甲苯磺醯基，藉由強酸(諸如，HBr或H_2SO_4)及強還原劑(於液態氨或鈉萘中之鈉)移除；氯甲酸三氯乙酯(troc)，在乙酸存在下藉由Zn插入移除；及磺醯胺(Nosyl及Nps)，藉由碘化釤或氫化三丁基錫移除。

|0335| 命名法源自ChemDraw Professional v18.2及/或Chemdraw Professional v 21。若存在其於命名法之任何結構不明確性，則應參考流程中展示之對應結構(及合成流程之上下文)。

|0336|

中間程序1：製備7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1*H*)-酮(Int-B)



|0337|

步驟B1製備6-甲醯基-5-硝基菸鹼酸乙酯(Int-B1)

|0338| 向燒瓶中裝入6-甲基-5-硝基菸鹼酸乙酯(SM-B1，50 g，0.23 mol，1.0 eq)、SeO_2 (39.6 g，0.35 mol，1.5 eq)及二㗁烷(250 mL，5 vol)。將反應混合物在110℃下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。接著將反應混合物冷卻至環境溫度，經由矽藻土過濾且在減壓下濃縮濾液並藉由急驟管柱(二氧化矽，50-60%乙酸乙酯於己烷中)純化。將純溶離份合併且在減壓下濃縮，以獲得6-甲醯基-5-硝基菸鹼酸乙酯(48 g，90%)。

【0339】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.21 (s, 1H), 9.44 (d, J = 1.47 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 1.47 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.01 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.01 Hz, 3H)。LCMS: 225.0 $[M+H]^+$。

【0340】

步驟-B2：製備(E/Z)-6-(2-(乙氧羰基)丁-1-烯-1-基)-5-硝基菸鹼酸乙酯(Int-B2)

在氬氣氛圍下在0℃下，向NaH (12.85 g，0.32 mol，2.0 eq，60%)於無水THF (180 mL，5 vol)中之懸浮液中逐滴添加含2-(二乙氧基磷醯基)丁酸乙酯(60 g，0.48 mol，1.5 eq)之無水THF (180 mL，5 vol)溶液。將反應混合物在40℃下攪拌15 min，冷卻至-78℃且在氬氣氛圍下在-78℃下逐滴添加6-甲醯基-5-硝基菸鹼酸乙酯(**Int-B1**，36 g，0.32 mol，1.0 eq)於無水THF (180 mL，5 vol)中之溶液。接著使反應混合物在相同溫度下在氬氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。將反應混合物用飽和氯化銨溶液(500 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2×500 mL)萃取水層。將合併之有機層用鹽水溶液(300 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在急驟管柱(二氧化矽，20-30%乙酸乙酯於己烷中)上純化所獲得之粗物質且將純溶離份合併並在減壓下濃縮，以獲得6-(2-(乙氧羰基)丁-1-烯-1-基)-5-硝基菸鹼酸乙酯之E/Z異構物之混合物(40 g，77%)。

【0341】 LCMS: 323.2 $[M+H]^+$。

【0342】

步驟-B3：製備7-乙基-6-側氧基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-甲酸乙酯鹽酸鹽(Int-B3)

向燒瓶中裝入(E/Z)-6-(2-(乙氧羰基)丁-1-烯-1-基)-5-硝基菸鹼酸乙

酯(Int-B2，40 g，0.12 mmol，1.0 eq)、含10% Pd-C (12 g，30% w/w)之EtOAc (400 mL，10 vol)。將反應混合物在環境溫度下在氫氣氛圍(100 PSI)下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。經由矽藻土過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液。將粗材料懸浮於含4M HCl之二噁烷(200 mL，5 vol)中且使其在環境溫度下攪拌2 h。將反應混合物在減壓下蒸發，用二乙醚(100 mL)洗滌，過濾且乾燥，以獲得7-乙基-6-側氧基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-甲酸乙酯鹽酸鹽(22 g，62%)。

【0343】 LCMS: 249.2 $[M+H]^+$。

【0344】

步驟-B4：製備7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-甲酸乙酯(Int-B4)

向燒瓶中裝入7-乙基-6-側氧基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-甲酸乙酯(**Int-B3**，60 g，0.24 mol，1.0 eq)、SeO_2 (39.9 g，0.36 mol，1.5 eq)及AcOH (600 mL，10 vol)。將反應混合物在110℃下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。使反應混合物冷卻至環境溫度，用飽和碳酸氫銨溶液淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(2×1 L)萃取化合物，將合併之有機層用鹽水溶液(500 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾有機溶劑且在減壓下濃縮，獲得7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-甲酸乙酯(25 g，42%)。

【0345】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.12 (d, J = 3.91 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.36 (q, J = 7.34 Hz, 2H), 2.55 (q, J = 7.17 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.09 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.09 Hz, 3H)。LCMS: 247.2 $[M+H]^+$。

【0346】

步驟-B5：製備3-乙基-7-(羥甲基)-1,5-啶啶-2(1H)-酮(Int-B5)

在氮氣氛圍下在0℃下，向裝有7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-甲酸乙酯(**Int-B4**，7 g，28.45 mmol，1.0 eq)及無水THF (350 mL，50 vol)之燒瓶中添加LAH (28.4 mL，56.8 mmol，2.0 eq，2M於THF中)。使反應混合物升溫至環境溫度且使其在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。將反應混合物用飽和硫酸鈉溶液淬滅，過濾且在減壓下蒸發，以獲得3-乙基-7-(羥甲基)-1,5-啶啶-2(1H)-酮(4.1 g，70%)。

【0347】 LCMS: 205.1 $[M+H]^+$。

步驟-B6：製備7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-啶啶-2(1H)-酮(Int-B)

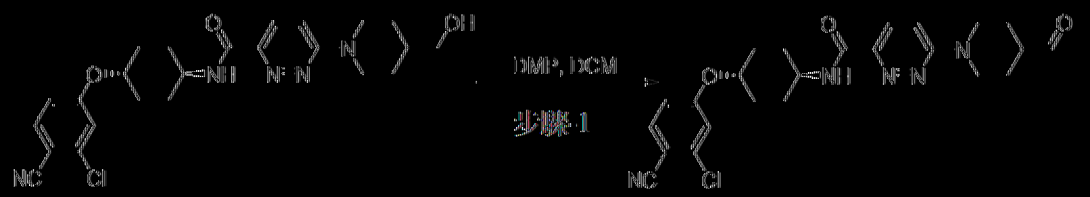
向燒瓶中裝入3-乙基-7-(羥甲基)-1,5-啶啶-2(1H)-酮(**Int-B5**，4 g，19.60 mmol，1.0 eq)、$SOCl_2$ (14 g，117 mmol，6.0 eq)、DMF (0.4 mL，0.1 vol，催化量)及DCM (120 mL，30 vol)。將反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡，用水(100 mL)稀釋且用DCM (2×200 mL)萃取。將合併之有機層用飽和碳酸氫鹽溶液(100 mL)、鹽水溶液(100 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。將有機層經過濾且在減壓下濃縮，以獲得7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-啶啶-2(1H)-酮(**Int-8**，2 g，46%)。

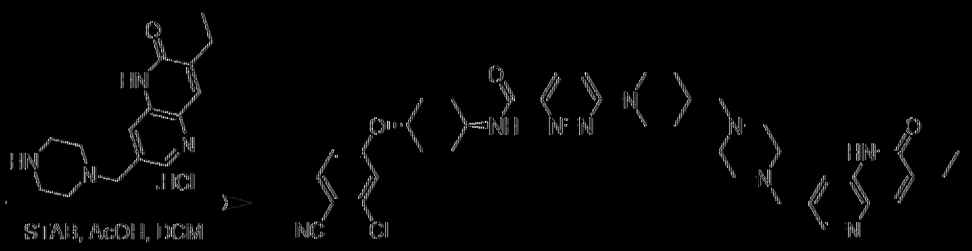
【0348】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 12.23 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.55 (d, J = 7.34 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.34 Hz, 3H)。LCMS: 223.0 $[M+H]^+$。

【0349】

程序1：製備*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環已基)-6-(4-((4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)甲基)哌啶-1-基)嗒啡-

3-甲醯胺(4)





|(0350)|

步驟 1：製備N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)-6-(4-甲醯基哌啶-1-基)吡啶-3-甲醯胺

在0℃下，向*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)-6-(4-(羥甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-甲醯胺(CAS#2222114-20-5) (1 g，2.13 mmol，1.0 eq)於DCM (20 mL)中之經攪拌溶液中緩慢添加戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane) (2.2 g，5.33 mmol及2.5 eq)且將混合物在室溫下攪拌2 h。藉由TLC監測反應。完成後，將混合物用DCM (100 mL)稀釋且用飽和$NaHCO_3$溶液(100 mL × 2)、水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得藉由CombiFlash層析純化之粗殘餘物，以獲得標題化合物(0.5 g，52%)。

|(0351)| LCMS: 468 $[M+H]^+$。

|(0352)|

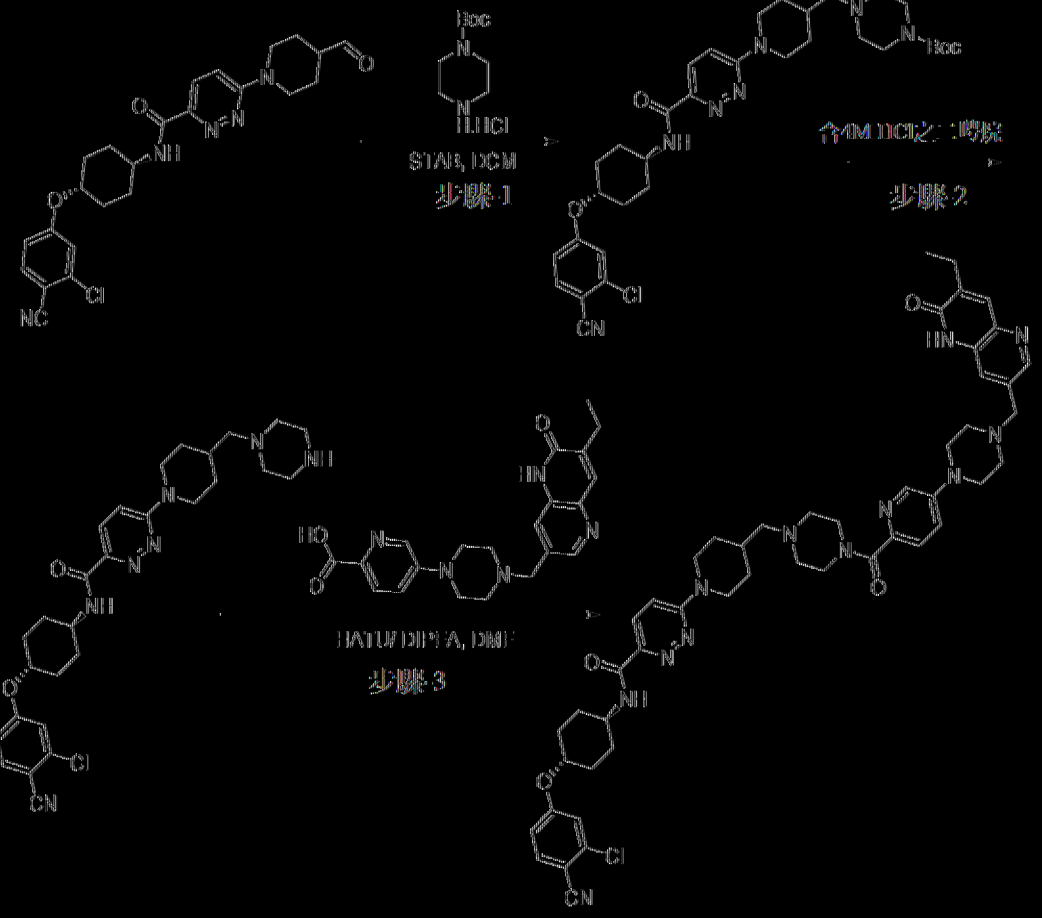
步驟 2：製備N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)-6-(4-((4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-㗁啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)甲基)哌啶-1-基)哌啶-3-甲醯胺(4)

向*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)-6-(4-甲醯基哌啶-1-基)嗒吡-3-甲醯胺(0.3 g，0.63 mmol，1.0 eq)及3-乙基-7-(哌吡-1-基甲基)-1,5-嗪啶-2(1H)-酮鹽酸鹽(0.26 g，0.95 mmol，1.0 eq)於DCM (10 mL)中之溶液中添加催化量之乙酸(0.1 mL)且將混合物在室溫下攪拌16 h。接著在室溫下將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.27 g，1.27 mmol，2.0 eq)緩慢添加至混合物中且將所得混合物在室溫下攪拌1 h。藉由TLC監測反應。完成後，在減壓下濃縮混合物，且用H_2O (50 mL)稀釋所獲得之殘餘物並用EtOAc (200 mL × 2)萃取。將合併之有機層用水(100 mL×2)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得藉由CombiFlash層析純化且接著藉由逆相HPLC再純化之粗殘餘物，以獲得標題化合物(32 mg，7%)。

【0353】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.9 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 7.89 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.77 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 10.09 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.46 (d, *J* = 12.72 Hz, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.99 (t, *J* = 12.06 Hz, 3H), 2.67 (m, 2H), 2.39 (m, 6H), 2.33 (m, 2H), 2.14 (d, *J* = 7.02 Hz, 4H), 1.87 (m, 3H), 1.81-1.77 (m, 3H), 1.70-1.56 (m, 2H), 1.53-1.50 (m, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.45 Hz, 1H), 1.1-1.07 (m, 1H)。LCMS: 724.8 $[M+H]^+$。

【0354】

程序2：製備*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)-6-(4-((4-(5-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-嗪啶-3-基)甲基)哌吡-1-基)甲基吡啶醯基)哌吡-1-基)甲基)哌啶-1-基)嗒吡-3-甲醯胺(59)



|(0355)|

步驟 1：製備4-((1-(6-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基胺甲醯基)嘧啶-3-基)哌啶-4-基)甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯

向*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)-6-(4-甲醯基哌啶-1-基)嘧啶-3-甲醯胺(0.9 g，1.92 mmol，1.0 eq)及哌啉-1-甲酸三級丁酯鹽酸鹽(0.51 g，2.31 mmol，1.2 eq)於THF:甲醇(2:1；20 mL)中之經攪拌溶液中添加催化量之乙酸(0.1 mL)且將混合物在室溫下攪拌16 h。接著在室溫下將氰基硼氫化鈉(0.26 g，3.85 mmol，2.0 eq)緩慢添加至混合物中且將所得混合物在室溫下攪拌1 h。藉由TLC監測反應。完成後，在減壓下濃縮混合物，且用H_2O (50 mL)稀釋所獲得之殘餘物並用EtOAc (200 mL × 2)萃取。將合併之有機層用水(100 mL×2)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得藉由CombiFlash層析純化之粗物

質，以獲得標題化合物(0.32 g，26%)。

【0356】 LCMS: 638 $[M+H]^+$。

【0357】

步驟-2：製備N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)-6-(4-(哌啉-1-基甲基)哌啶-1-基)嗒啉-3-甲醯胺

在0℃下，向4-((1-(6-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基胺甲醯基)嗒啉-3-基)哌啶-4-基)甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(1.4 g，2.56 mmol，1 eq)於1,4-二噁烷(5 mL)中之經攪拌溶液中添加含4N HCl之1,4-二噁烷(8 mL)且將混合物在室溫下攪拌1 h。藉由TLC監測反應。完成後，將混合物用水(150 mL)稀釋且使用飽和$NaHCO_3$溶液(pH約8)鹼化。接著用EtOAc (200 mL×3)萃取水層且將所得有機層用飽和$NaHCO_3$溶液(100 mL)、水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得藉由CombiFlash層析純化之粗產物，以獲得標題化合物(1.1 g，93%)。

【0358】 LCMS: 538.4 $[M+H]^+$。

【0359】

步驟-3：製備N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)-6-(4-((4-(5-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)甲基吡啶醯基)哌啉-1-基)甲基)哌啶-1-基)嗒啉-3-甲醯胺(59)

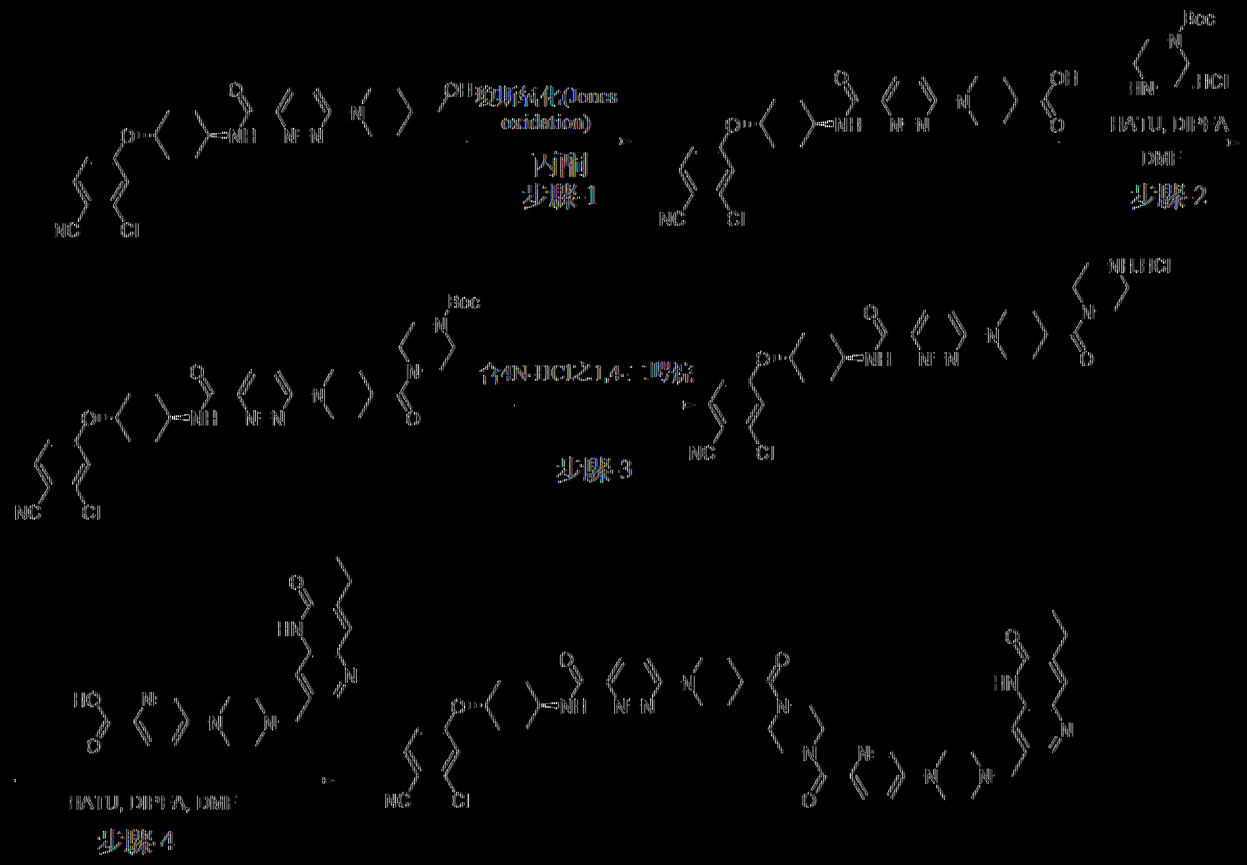
在0℃下，向5-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)吡啶甲酸(0.2 g，0.50 mmol，1.0 eq)於DMF (8 mL)中之經攪拌溶液中添加HATU (0.39 g，1.0 mmol，2.0 eq)且將所得混合物在相同溫度下攪拌10 min。接著將DIPEA (0.4 mL，2.54 mmol，5.0 eq)及*N*-

((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)-6-(4-(哌啉-1-基甲基)哌啶-1-基)嗒啉-3-甲醯胺(0.22 g，0.40 mmol，0.8 eq)依次添加至混合物中且將混合物在室溫下攪拌1 h。藉由TLC及LCMS監測反應。完成後，添加水(10 mL)且經由布赫納漏斗(Büchner funnel)過濾所得沈澱物。將所得固體用水(5 mL×2)及正戊烷(5 mL×2)洗滌，在真空下乾燥以獲得藉由Combiflash層析純化之粗產物，以獲得標題化合物(0.1 g，29%)。

【0360】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.85 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.33 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.77 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.65 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.77 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.13 (dd, *J* = 8.77, 2.19 Hz, 1H), 4.53 (m, 3H), 4.47 (d, *J* = 12.28 Hz, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.00 (t, *J* = 12.06 Hz, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.55 (m, 4H), 2.40 (m, 3H), 2.33 (m, 3H), 2.17 (d, *J* = 7.45 Hz, 2H), 1.89-1.73 (m, 5H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.51 (d, *J* = 11.84 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.45 Hz, 4H), 1.10 (d, *J* = 11.84 Hz, 3H)。LCMS: 913.8 $[M+H]^+$。

【0361】

程序3：製備*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)-6-(4-(4-(5-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)甲基吡啶醯基)哌啉-1-羰基)哌啶-1-基)嗒啉-3-甲醯胺(60)



|0362|

步驟 1：製備1-(6-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基胺甲醯基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸

在0℃下，歷經20 min之時段向*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)-6-(4-(羥甲基)哌啶-1-基)菸鹼醯胺(CAS#2222114-20-5) (1.0 g，2.13 mmol，1 eq)於丙酮(30 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加瓊斯試劑(Jones reagent) (2 mL)。將所得混合物在0℃下攪拌10 min。藉由TLC監測反應。完成後，添加水(100 mL)且經由布赫納漏斗過濾所得沈澱物。將所得固體用水(30 mL×2)及正戊烷(50 mL×2)洗滌，在真空下乾燥，以獲得標題化合物(0.7 g，70%)。

|0363| LCMS: 484 [M+H]$^+$。

|0364|

步驟-2：製備4-(1-(6-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基胺甲醯基)-嗒哄-3-基)哌啶-4-羰基)哌哄-1-甲酸三級丁酯

在0℃下，向1-(6-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基胺甲醯基)嗒哄-3-基)哌啶-4-甲酸(0.70 g，1.44 mmol，1.0 eq)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中依次添加HATU (0.83 g，2.17 mmol，1.5 eq)及DIPEA (1.0 mL，5.77 mmol，1.0 eq)且將所得混合物在相同溫度下攪拌10 min。接著添加哌哄-1-甲酸三級丁酯鹽酸鹽(0.48 g，2.17 mmol，1.5 eq)且將混合物在室溫下攪拌10 min。藉由TLC及LCMS監測反應。完成後，添加水(70 mL)且經由布赫納漏斗過濾所得沈澱物。將所得固體用水(20 mL×2)及正戊烷(20 mL×2)洗滌，在真空下乾燥以獲得藉由Combiflash層析純化之粗產物，以獲得標題化合物(0.020 g，21%)。

【0365】 LCMS: 652 $[M+H]^+$。

【0366】

步驟-3：製備N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)-6-(4-(哌哄-1-羰基)-哌啶-1-基)嗒哄-3-甲醯胺鹽酸鹽

在室溫下向4-(1-(6-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基胺甲醯基)-嗒哄-3-基)哌啶-4-羰基)哌哄-1-甲酸三級丁酯(0.2 g，0.31 mmol，1 eq)於1,4-二噁烷(4 mL)中之經攪拌溶液中添加含4N HCl之1,4-二噁烷(2 mL)且將混合物在室溫下攪拌1 h。藉由TLC監測反應。完成後，在減壓下濃縮混合物且所獲得殘餘物用二乙醚(20 mL)及正戊烷(20 mL)洗滌，以獲得標題化合物(0.15 g，83%)。

【0367】 LCMS: 552 $[M+H]^+$。

【0368】

步驟-4：製備N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)-6-(4-(4-(5-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)甲基吡啶醯基)哌啉-1-羰基)哌啶-1-基)嗒啉-3-甲醯胺(60)

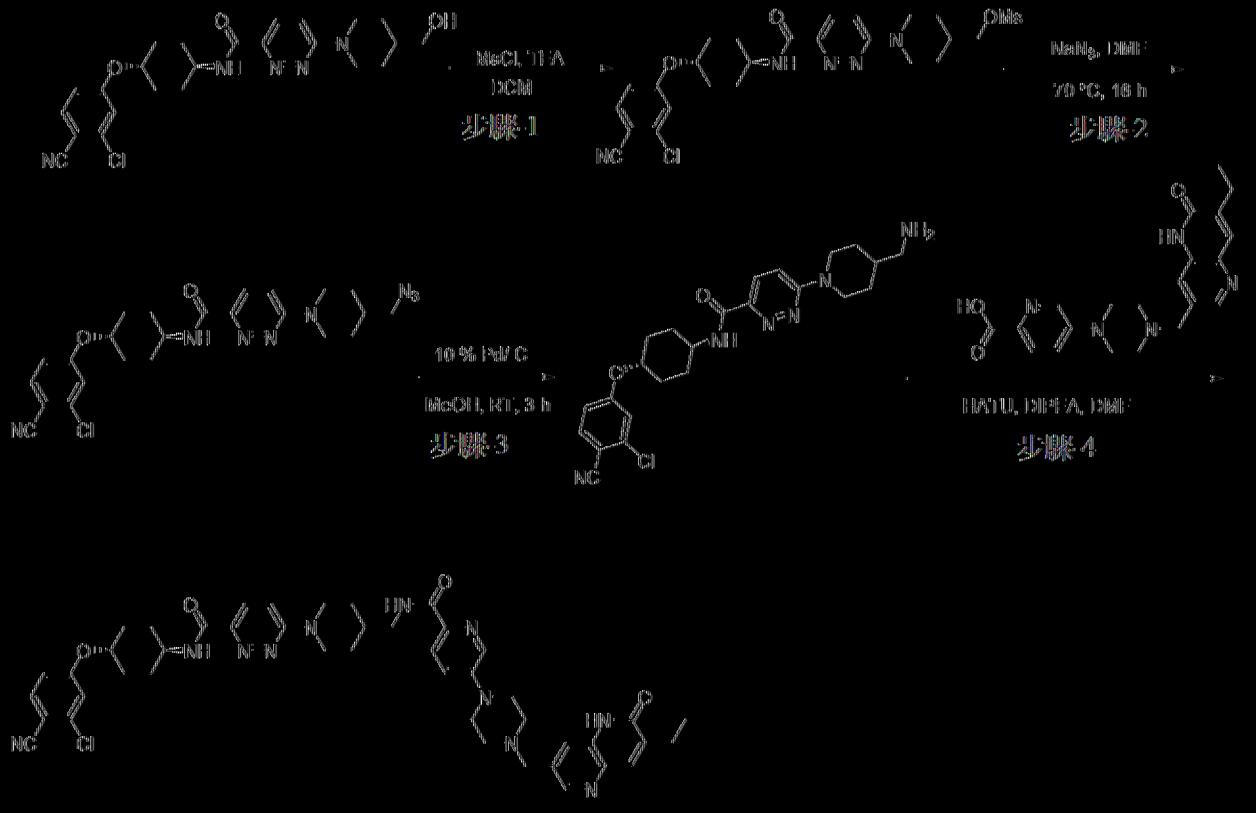
在0℃下，向5-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)吡啶甲酸(0.1 g，0.25 mmol，1.0 eq)於DMF (4 mL)中之經攪拌溶液中依次添加HATU (0.2 g，0.2 mmol，2.0 eq)及DIPEA (0.23 mL g，1.27 mmol，5eq)且將混合物在相同溫度下攪拌10 min。接著添加*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)-6-(4-(哌啉-1-羰基)哌啶-1-基)嗒啉-3-甲醯胺鹽酸鹽(0.18 g，0.30 mmol，1.2 eq)且將混合物在室溫下攪拌10 min。藉由TLC及LCMS監測反應。完成後，添加水(20 mL)且經由布赫納漏斗過濾所得沈澱物。將所得固體用水(10 mL×2)及正戊烷(10 mL×2)洗滌，在真空下乾燥以獲得藉由Combiflash層析純化之粗產物，以獲得標題化合物(0.025 g，10.6%)。

【0369】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.33 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H) 8.27 (br s, 1H,) 7.85-7.82 (d, *J* = 8.77 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (s, 1H) 7.55 (d, *J* = 7.89 Hz, 1H), 7.45-7.26 (m, 3H), 7.14 (dd, *J* = 8.77, 2.19 Hz, 1H), 4.58-4.43 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.65 (m, 6H), 3.49 (m, 4H), 3.09 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.54 (d, *J* = 7.45 Hz, 4H), 2.33 (m, 2H), 2.10 (d, *J* = 11.84 Hz, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.68-1.46 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 2H) 1.22-1.13 (m, 3H)。LCMS: 927 $[M+H]^+$。

【0370】

程序4：製備*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)-6-(4-((5-(4-((7-乙

基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌啶-1-基)甲基吡啶醯胺基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-3-甲醯胺(1)



[03'1]

步驟 1：製備甲烷磺酸(1-(6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)胺甲醯基)嘧啶-3-基)哌啶-4-基)甲酯

[03'2] 在0℃下，向*N*-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)-6-(4-(羥甲基)哌啶-1-基)嘧啶-3-甲醯胺(1 g，2.13 mmol，1 eq)於DCM (30 mL)中之經攪拌溶液中添加TEA (0.9 mL，6.4 mmol，3.0 eq)及甲磺醯氯(0.19 mL，2.55 mmol，1.2 eq)。將混合物在室溫下攪拌2 h。完成後，將混合物用水(200 mL)稀釋。用EtOAc (200 mL×3)萃取。將合併之有機層用飽和$NaHCO_3$ (200 mL)溶液、水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾。在減壓下濃縮，以獲得標題化合物(1 g，86%)。

[03'3] LCMS: 548 [M+H]$^+$。

【0374】

步驟-2：製備6-(4-(疊氮基甲基)哌啶-1-基)-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)-嗒咿-3-甲醯胺

向甲烷磺酸(1-(6-(((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)胺甲醯基)嗒咿-3-基)哌啶-4-基)甲酯(1 g，1.82 mmol，1 eq)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加疊氮化鈉(0.13 g，2.01 mmol，1.1 eq)且將混合物在70℃下加熱16 h。藉由TLC監測反應。完成後，添加冰冷水(50 mL)且經驗布赫納漏斗過濾所得沈澱物。將所得固體用正戊烷(50 mL×2)洗滌，在真空下乾燥，以獲得標題化合物(0.59 g，65%)。

【0375】 LCMS: 495 $[M+H]^+$。

【0376】

步驟-3：製備6-(4-(胺基甲基)哌啶-1-基)-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)-環己基)嗒咿-3-甲醯胺

向6-(4-(疊氮基甲基)哌啶-1-基)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)-環己基)嗒咿-3-甲醯胺(0.500 g，1.01 mmol，1.0 eq)於MeOH (20 mL)中之溶液中添加Pd/C (80 mg)且將混合物在室溫下使用H_2氣囊氫化3 h。藉由TLC監測反應之進程。完成後，將混合物經由布赫納漏斗上方之矽藻土墊過濾，用MeOH洗滌且在減壓下濃縮，以獲得標題化合物(0.40 g，85%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0377】 LCMS: 469 $[M+H]^+$。

【0378】

步驟-4：製備N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)-6-(4-((5-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-喏啶-3-基)甲基)哌咿-1-基)甲基吡啶醯胺基)

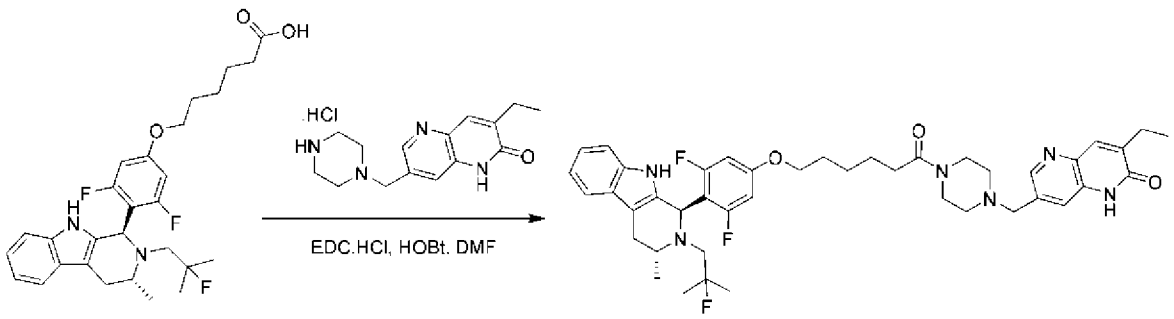
甲基)哌啶-1-基)嗒啡-3-甲醯胺(1)

在0℃下，向5-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-嗪啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)吡啶甲酸(0.2 g，0.50 mmol，1.0 eq)於DMF (8 mL)中之經攪拌溶液中添加HATU (0.29 g，0.75 mmol，1.5 eq)且將所得混合物在相同溫度下攪拌10 min。接著依次添加DIPEA (0.26 mL，1.5 mmol，3.0 eq)及6-(4-(胺基甲基)哌啶-1-基)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)嗒啡-3-甲醯胺(0.234 g，0.50 mmol，1 eq)且將混合物在室溫下攪拌2 h。藉由TLC及LCMS監測反應。完成後，添加水(20 mL)且經由布赫納漏斗過濾所得沈澱物。將所得固體用水(10 mL×2)及正戊烷(10 mL×2)洗滌，在真空下乾燥以獲得藉由CombiFlash層析純化且接著藉由逆相HPLC再純化之粗產物，以獲得標題化合物(0.045 g，10%)。

【0379】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.85 (br s, 1H), 8.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.50 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.91-7.69 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 2.2, 8.8 Hz, 1H), 4.53- 4.46 (m, 3H), 3.84 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.31 (s, 4H), 3.20 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.99 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 6H), 2.10 (s, 2H), 2.01-1.82 (m, 3H), 1.77-1.58 (m, 3H), 1.56-1.46 (m, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H)。LCMS: 844 $[M+H]^+$。

【0380】

程序5：製備7-((4-(6-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯氧基)己醯基)哌啡-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-嗪啶-2(1*H*)-酮(61)

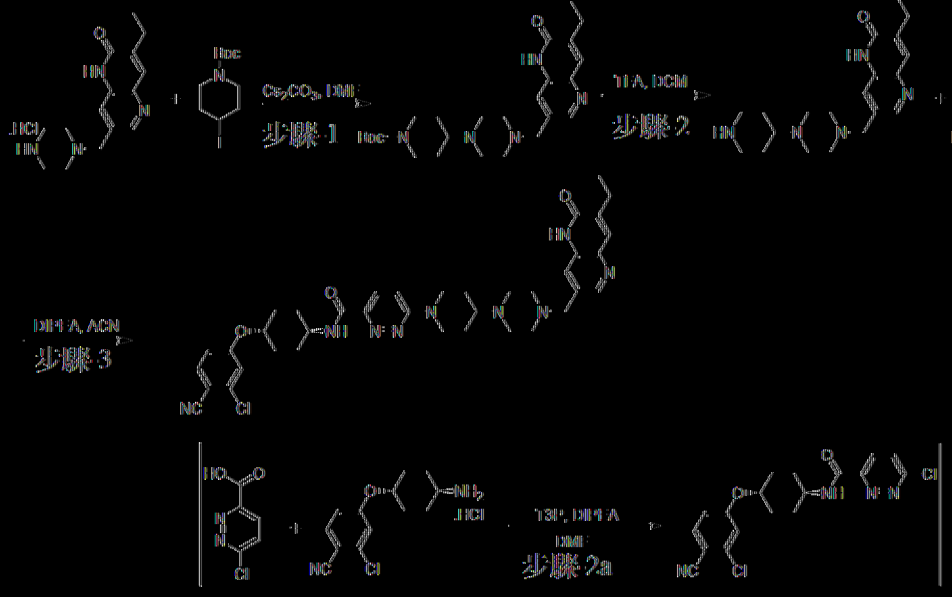


在0℃下，向6-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯氧基)己酸(0.130 g，0.25 mmol，1eq)於DMF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加EDC.HCl (0.047 g，0.31 mmol，1.2 eq)及HOBT (0.041 g，0.31 mmol，1.2 eq)且將所得混合物在相同溫度下攪拌20 min。接著依次添加DIPEA (0.2 mL，1.03 mmol，4.0 eq)及3-乙基-7-(哌啉-1-基甲基)-1,5-萘啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽(0.095 g，0.31 mmol，1.2 eq)且將混合物在室溫下攪拌16 h。藉由TLC及LCMS監測反應。完成後，添加水(10 mL)且經由布赫納漏斗過濾所得沈澱物。將所得固體用水(5 mL×2)及正戊烷(5 mL×2)洗滌，在真空下乾燥以獲得藉由逆相HPLC純化之粗產物，以獲得標題化合物(0.040 g，21%)。

【0381】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.86 (br s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.41-8.31 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.03-6.87 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.50 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.47-3.38 (m, 4H), 2.95-2.79 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.41-2.24 (m, 7H), 1.75 (s, 1H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.46-1.33 (m, 2H), 1.25-1.13 (m, 6H), 1.10 (s, 2H), 1.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。LCMS: 757 $[M+H]^+$。

|0382|

程序6：製備*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)-6-(4-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌啶-1-基)哌啶-1-基)菸鹼醯胺(62)



|0383|

步驟1：製備4-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌啶-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

向3-乙基-7-(哌啶-4-基甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮鹽酸鹽(1.0 g，3.67 mmol，1 eq)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加Cs_2CO_3 (3.58 g，11.02 mmol，3 eq)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加TBAI (0.135 g，0.36 mmol，0.1 eq)及4-碘哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.43 g，11.02 mmol，3 eq)且將混合物在70℃下攪拌16 h。藉由TLC及LCMS監測反應之進程。完成後，將混合物用水(60 mL)稀釋且用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。將合併之有機層用水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得藉由Combiflash層析純化之粗殘餘物，以獲得標題化合物(0.100 g，5.9%)。

【0384】 LCMS: 456 $[M+H]^+$。

【0385】

步驟-2：製備3-乙基-7-((4-(哌啶-4-基)哌啉-1-基)甲基)-1,5-嗏啶-2(1H)-酮

在0℃下，向4-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-嗏啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.100 g，0.44 mmol，1eq)於DCM (10 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TFA (0.5 mL)且將混合物在室溫下攪拌2 h。藉由TLC及LCMS監測反應。完成後，將混合物在減壓下濃縮以獲得用二乙醚(50 mL)濕磨之粗產物，以獲得所需化合物(0.070 g，89%)。

【0386】 LCMS: 356 $[M+H]^+$。

【0387】

步驟-2a：製備6-氯-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)嗒啉-3-甲醯胺

在0℃下，向6-氯嗒啉-3-甲酸(0.400 g，2.54 mmol，1eq)於DMF (8 mL)中之經攪拌溶液中添加T3P (3.24 g，10.18 mmol，4 eq)且將所得混合物在0℃下攪拌10 min。接著依次添加DIPEA (4.4 mL，25.4 mmol，10 eq)及4-(((1*r*,4*r*)-4-胺基環己基)氧基)-2-氯苯并腈鹽酸鹽(0.636 g，2.54 mmol，1 eq)且將混合物在室溫下攪拌1 h。藉由TLC及LCMS監測反應。完成後，將混合物用H_2O (30 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL×3)萃取。將合併之有機層用水(20 mL×2)、鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得藉由CombiFlash層析純化之粗殘餘物，以獲得標題化合物(0.450 g，40%)。

【0388】 LCMS: 391 $[M+H]^+$。

【0389】

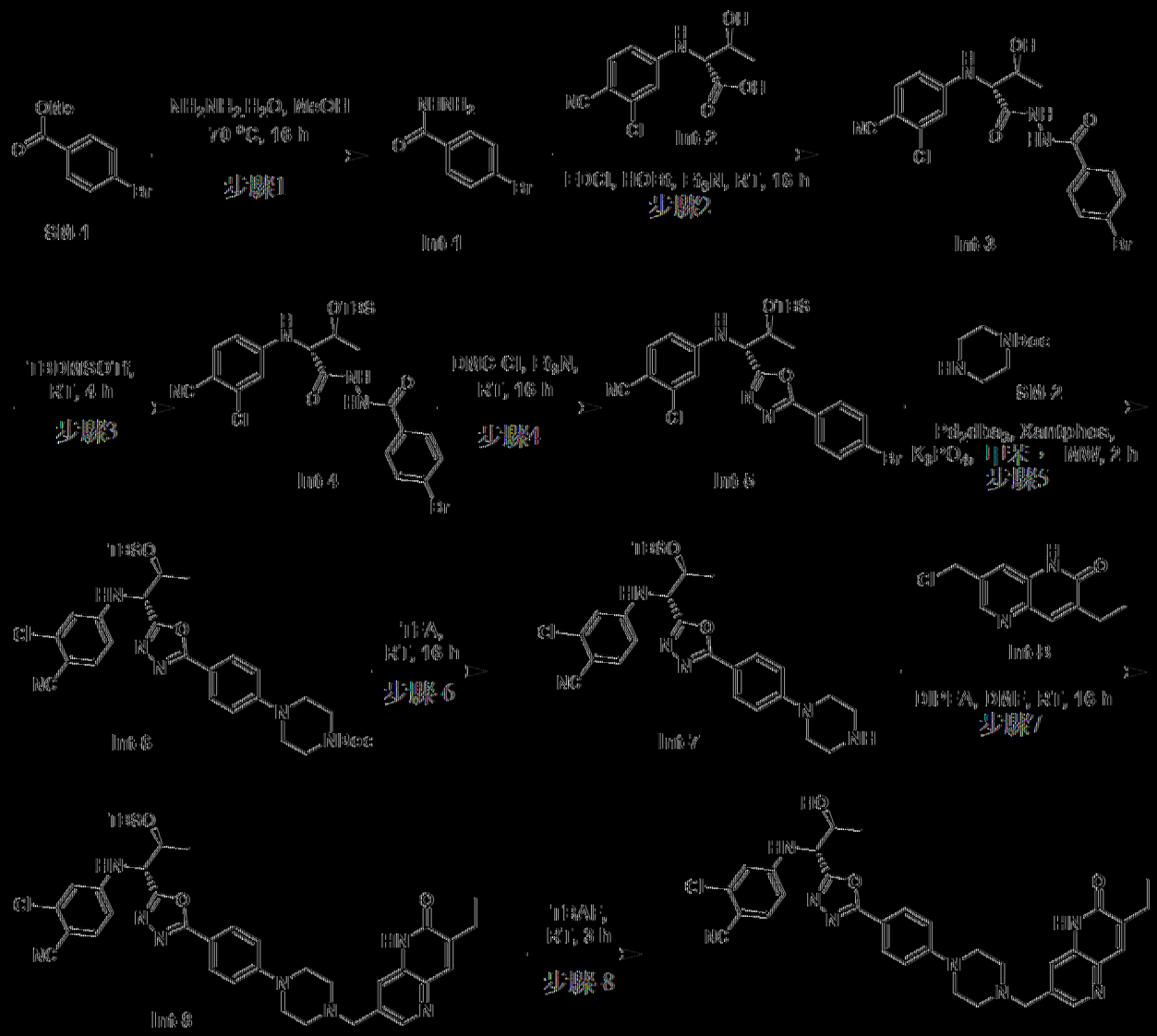
步驟-3：製備N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)-6-(4-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)哌啶-1-基)嗒啡-3-甲醯胺(62)

向3-乙基-7-((4-(哌啶-4-基)哌啡-1-基)甲基)-1,5-啶啶-2(1*H*)-酮(0.070 g，0.190 mmol，1eq)於ACN (8 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.1 mL，0.59 mmol，3 eq)及6-氯-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)環己基)嗒啡-3-甲醯胺(0.076 g，0.190 mmol，1 eq)且將所得混合物在70℃下攪拌16 h。藉由TLC及LCMS監測反應。完成後，在減壓下濃縮混合物以獲得藉由管柱層析隨後逆相HPLC純化之粗殘餘物，以獲得標題化合物(15 mg，10%)。

【0390】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.82 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44-7.29 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 2.1, 8.8 Hz, 1H), 4.58-4.38 (m, 3H), 3.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.00-2.97 (m, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.54 (s, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (s, 2H), 2.10 (s, 2H), 1.87-1.80 (m, 4H), 1.72-1.46 (m, 4H), 1.46-1.33 (m, 2H), 1.25-1.04 (m, 3H)。LCMS: 710.8 $[M+H]^+$。

【0391】

程序7：製備2-氯-4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-羥丙基)胺基)苯甲腈(63)



|0392|

步驟1：製備4-溴苯甲醯肼(Int-1)

向燒瓶中裝入4-溴苯甲酸甲酯(SM-1，7.5 g，35.04 mmol，1.0 eq)、水合肼(17.5 mL，350.4 mmol，10.0 eq)及MeOH (75 mL，10 vol)。將反應混合物在70℃下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。將反應混合物冷卻至環境溫度且在減壓下濃縮並將所得粗物質用二乙醚(50 mL)洗滌且乾燥，以獲得4-溴苯甲醯肼(7 g，73%)。

|0393| ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (br s, 1H), 7.76 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 4.51 (br s, 2H)。LCMS: 215.0

$[M+H]^+$。

【0394】

步驟-1a：製備(3-氯-4-氰基苯基)-D-蘇胺酸(Int-2)

向燒瓶中裝入2-氯-4-氟苯甲腈(2 g，12.90 mmol，1.0 eq)、*D*-蘇胺酸(1.84 g，15.48 mmol，1.2 eq)、K_2CO_3 (3.56 g，25.80 mmol，2.0 eq)及DMSO (20 mL，10 vol)。將反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。接著將反應混合物用水(250 mL)稀釋，用檸檬酸(pH約5)酸化且用DCM (2×500 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。將有機層經過濾，在減壓下濃縮且藉由急驟管柱(二氧化矽，50-60%乙酸乙酯於己烷中)純化。合併純溶離份且在減壓下蒸發溶劑，以得到(3-氯-4-氰基苯基)-*D*-蘇胺酸(2 g，61%)。

【0395】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.72 (br s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.67 Hz, 1H), 6.85 - 6.94 (m, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.09 Hz, 1H), 5.17 (br s, 1H), 4.20 (dd, *J* = 6.36, 3.47 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 8.90, 3.47 Hz, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.36 Hz, 3H)。LCMS: 255.1$[M+H]^+$。

【0396】

步驟-2：製備4-溴-N'-((3-氯-4-氰基苯基)-D-蘇胺醯基)苯并醯肼(Int-3)

向燒瓶中裝入(3-氯-4-氰基苯基)-*D*-蘇胺酸(**Int-2**，3 g，11.81 mmol，1.0 eq)、4-溴苯甲醯肼(**Int-1**，2.79 g，12.99 mmol，1.1 eq)、DIPEA (4.3 mL，23.62 mmol，2.0 eq)、EDC.HCl (3.3 g，17.71 mmol，1.5 eq)、HOBt (2.39 g，17.71 mmol，1.5 eq)、DMAP (288 mg，2.36 mmol，0.2 eq)及DMF (30 mL，10 vol)。將反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。接著將反應混合物用水

(100 mL)稀釋，用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取且將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌並經硫酸鈉乾燥。將有機層經過濾，在減壓下濃縮且藉由急驟管柱(二氧化矽，50-100%乙酸乙酯於己烷中)純化。合併純溶離份且在減壓下蒸發溶劑，以獲得4-溴-*N'*-((3-氯-4-氰基苯基)-*D*-蘇胺醯基)苯并醯肼(3 g，56%)。

【0397】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (br s, 1H), 10.26 (br s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.80 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.80 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 5.01 (br s, 1H), 3.90 - 3.96 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 5.38 Hz, 3H)。LCMS: 451.0 $[M+H]^+$。

【0398】

步驟-3：製備4-溴-N'-(O-(三級丁基二甲基矽基)-N-(3-氯-4-氰基苯基)-D-蘇胺醯基)苯并醯肼(Int-4)

向燒瓶中裝入4-溴-*N'*-((3-氯-4-氰基苯基)-D-蘇胺醯基)苯并醯肼(**Int-3**，1 g，2.21 mmol，1.0 eq)、TBDMSOTf (700 mg，2.65 mmol，1.2 eq)、2,6-二甲基吡啶(0.39 mL，3.3 mmol，1.5 eq)及DCM (10 mL，10 vol)。將反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。接著將反應混合物用水(200 mL)稀釋，用DCM (2×400 mL)萃取且將合併之有機層用鹽水溶液(200 mL)洗滌並經硫酸鈉乾燥。將有機層經過濾，在減壓下濃縮且藉由急驟管柱(二氧化矽，20-50%乙酸乙酯於己烷中)純化。合併純溶離份且在減壓下濃縮，以獲得4-溴-*N'*-(*O*-(三級丁基二甲基矽基)-*N*-(3-氯-4-氰基苯基)-*D*-蘇胺醯基)苯并醯肼(800 mg，64%)。

【0399】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H), 7.81 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.73 - 6.83 (m, 1H), 3.94 - 4.17 (m, 2H), 1.14 - 1.36 (m, 3H), 0.75 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), -0.08 (s, 3H)。LCMS: 565.2 $[M-H]^+$。

【0400】

步驟-4：製備4-(((1R,2S)-1-(5-(4-溴苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((三級丁基二甲基矽基)-氧基)丙基)胺基)-2-氯苯并腈(Int-5)

向燒瓶中裝入4-溴-*N'*-(*O*-(三級丁基二甲基矽基)-*N*-(3-氯-4-氰基苯基)-D-蘇胺醯基)苯并醯肼(**Int-4**，900 mg，1.59 mmol，1.0 eq)、DMC-Cl (269 mg，1.59 mmol，1.0 eq)、TEA (0.46 mL，3.19 mmol，2.0 eq)及DCM (15 mL，10 vol)。將反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。接著將反應混合物用水(100 mL)稀釋，用DCM (2×200 mL)萃取且將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌並經硫酸鈉乾燥。將有機層經過濾，在減壓下濃縮且藉由急驟管柱(二氧化矽，20-30%乙酸乙酯於己烷中)純化。合併純溶離份且在減壓下濃縮，以獲得4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-溴苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)胺基)-2-氯苯并腈(500 mg，57%)。

【0401】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.83 - 7.91 (m, 2H), 7.77 - 7.83 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.05 - 7.17 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.19 (dd, J = 9.05, 3.67 Hz, 1H), 4.40 - 4.49 (m, 1H), 1.24 (d, J = 5.87 Hz, 3H), 0.69 (s, 9H), -0.15 (m, 3H), -0.20 (s, 3H)。LCMS: 547.2 $[M+H]^+$。

【0402】

步驟-5：製備4-(4-(5-((1R,2S)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-((3-氯-4-氰基苯基)胺基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(Int-6)

向燒瓶中裝入4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-溴苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)胺基)-2-氯苯并腈(**Int-5**，500 mg，0.91 mmol，1.0 eq)、哌啶-1-甲酸三級丁酯(**SM-2**，203 mg，1.09 mmol，1.2 eq)、Pd_2dba_3 (83 mg，0.09mmol，10 mol%)、Xantphos (105 mg，0.18 mmol，20 mol%)、K_3PO_4 (580 mg，2.73 mmol，3.0 eq)及甲苯(10 mL，20 vol)。將所得混合物用氮氣吹掃10 min且在110℃下在μW中攪拌2 h。TLC指示起始材料完全耗盡。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。將濾液用冰冷水稀釋且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾有機層且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)純化，獲得4-(4-(5-((1*R*,2*S*)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-((3-氯-4-氰基苯基)胺基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(450 mg，75%產率)。

【0403】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, *J* = 8.80 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.02 - 7.20 (m, 4H), 6.89 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 9.29, 3.91 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 5.87, 3.91 Hz, 1H), 3.43 - 3.49 (m, 4H), 3.29 - 3.31 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.26 (d, *J* = 5.87 Hz, 3H), 0.74 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.16 (s, 3H)。LCMS: 653.2 $[M+H]^+$。

【0404】

步驟-6：製備4-(((1R,2S)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(5-(4-(哌啶-

1-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺基)-2-氯苯并腈(Int-7)

向燒瓶中裝入4-(4-(5-((1*R*,2*S*)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-((3-氯-4-氰基苯基)胺基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(**Int-6**，450 mg，0.69 mmol，1.0 eq)、DCM (9 mL，20 vol)及TFA (0.26 mL，3.4 mmol，5.0 eq)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。將反應混合物在減壓下濃縮，用飽和碳酸氫鹽溶液(pH約8)鹼化且用DCM (2×100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥。過濾有機層且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，DCM/MeOH梯度)純化，獲得4-(((1*R*,2*S*)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(5-(4-(哌啉-1-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺基)-2-氯苯并腈(300 mg，78%產率)。

【0405】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 7.77 (d, *J* = 8.80 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.80 Hz, 2H), 7.04 - 7.17 (m, 4H), 6.89 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 9.29, 3.91 Hz, 1H), 4.40 - 4.51 (m, 1H), 3.22 - 3.31 (m, 4H), 2.83 - 2.92 (m, 4H), 1.26 (d, *J* = 5.87 Hz, 3H), 0.74 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.16 (s, 3H)。LCMS: 553.3 $[M+H]^+$。

【0406】

步驟-7：製備4-(((1R,2S)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(5-(4-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺基)-2-氯苯并腈(Int-8)

向燒瓶中裝入4-(((1*R*,2*S*)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(5-(4-(哌啉-1-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺基)-2-氯苯并腈(**Int-7**，300 mg，0.54 mmol，1.0 eq)、7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-啶啶-2(1*H*)-酮(**Int-B**，

210 mg，0.81 mmol，1.5 eq)、DIPEA (0.3 mL，1.6 mmol，3.0 eq)及DMF (6 mL，20 vol)。將反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡，在減壓下濃縮，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以獲得4-(((1*R*,2*S*)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(5-(4-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺基)-2-氯苯并腈(350 mg，87%)。

【0407】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (br s, 1H), 8.41 (d, *J* = 1.38 Hz, 1H), 7.72 - 7.81 (m, 3H), 7.51 - 7.67 (m, 2H), 7.01 - 7.19 (m, 4H), 6.89 (d, *J* = 8.63 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 9.13, 3.75 Hz, 1H), 4.45 (br dd, *J* = 5.88, 4.25 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.33 - 3.35 (m, 4H), 2.49 - 2.55 (m, 6H), 1.22 - 1.29 (m, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.38 Hz, 3H), 0.74 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.15 (s, 3H)。LCMS: 739.6 $[M+H]^+$。

【0408】

步驟-8：製備2-氯-4-(((1R,2S)-1-(5-(4-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-羥丙基)胺基)苯甲腈(63)

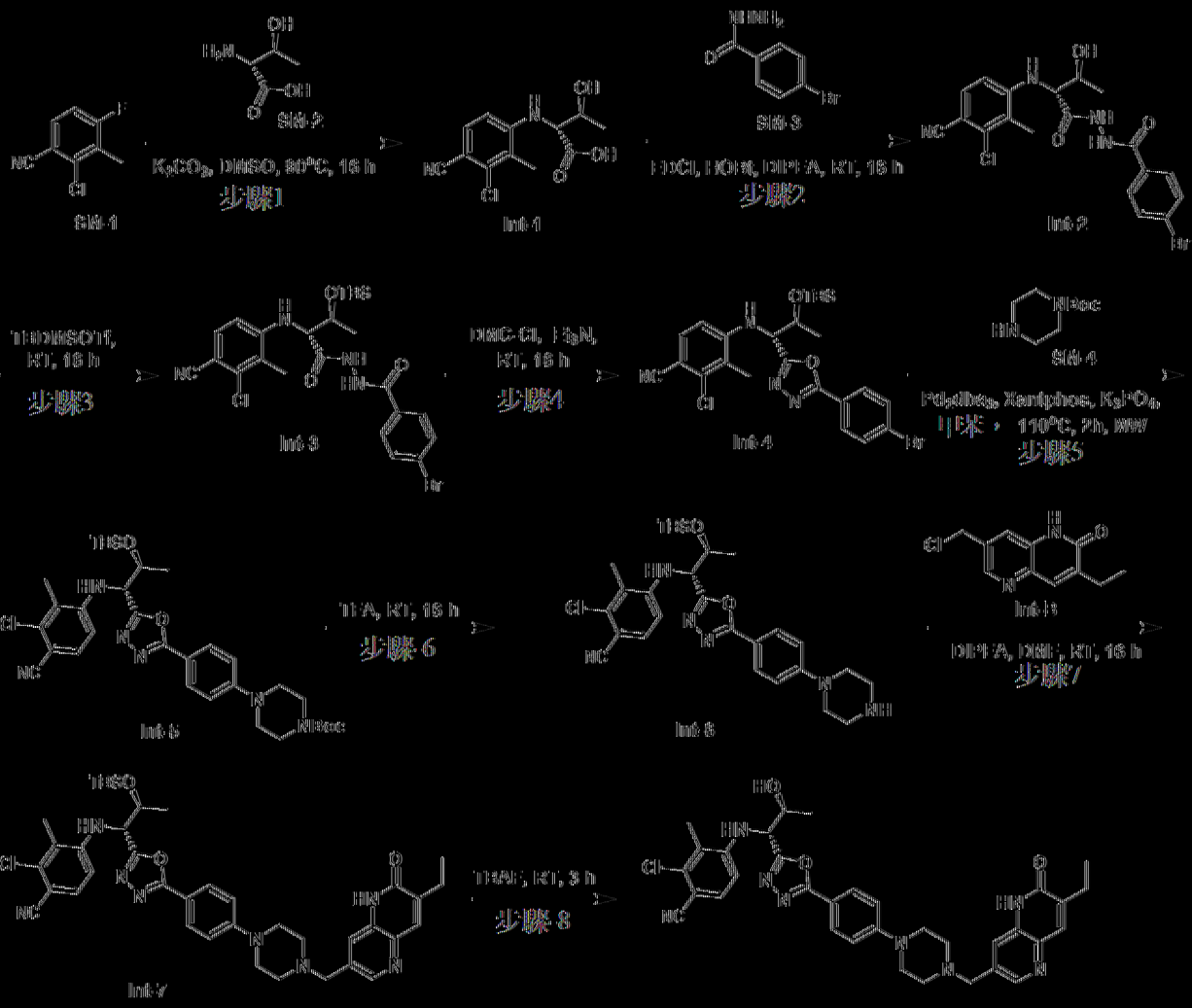
向燒瓶中裝入4-(((1*R*,2*S*)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(5-(4-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺基)-2-氯苯并腈(**Int-8**，350 mg，0.47 mmol，1.0 eq)、THF (7 mL，20 vol)及TBAF (0.94 mL，0.94 mmol，2.0 eq，1 M)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完

全耗盡，在減壓下濃縮，用飽和碳酸氫鹽溶液(pH約8)鹼化且用DCM(2×100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，DCM/MeOH梯度)純化，獲得2-氯-4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-羥丙基)胺基)苯甲腈(150 mg，50%產率)。

【0409】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 1.75 Hz, 1H), 7.72 - 7.82 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.75 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.63 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 9.26 Hz, 3H), 6.86 (dd, *J* = 8.76, 1.88 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 5.00 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 8.63, 4.25 Hz, 1H), 4.24 - 4.35 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.32 - 3.34 (m, 4H), 2.53 - 2.55 (m, 6H), 1.15 - 1.23 (m, 6H)。LCMS: 625.4 $[M+H]^+$。

【0410】

程序8：製備2-氯-4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-羥丙基)胺基)-3-甲基苯甲腈(64)



|(0411)|

步驟 1：製備(3-氯-4-氟基-2-甲基苯基)-D-蘇胺酸(Int-1)

向燒瓶中裝入2-氯-4-氟-3-甲基苯甲腈(SM-1，10 g，58.96 mmol，1.0 eq)、D-蘇胺酸(SM-2，8.43 g，70.76 mmol，1.2 eq)、K_2CO_3 (16.3 g，117.9 mmol，2.0 eq)及DMSO (100 mL，10 vol)。將反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡，用水(250 mL)稀釋，用檸檬酸(pH約5)酸化且用DCM (2×500 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水溶液(200 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。將有機層經過濾，在減壓下濃縮且藉由急驟管柱(二氧化矽，50-60%乙酸乙酯於己烷中)純化。將純溶離份合併且在減壓下濃縮，以獲得(3-氯-4-氟基-2-甲基苯基)-D-蘇胺酸

(15 g，96%)。

【0412】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.77 (br s, 1H), 7.54 (d, J = 8.63 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.88 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 8.76 Hz, 1H), 4.22 - 4.29 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 8.69, 3.31 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.38 Hz, 3H)。LCMS: 269.2 $[M+H]^+$。

【0413】

步驟-2：製備4-溴-N'-((3-氯-4-氰基-2-甲基苯基)-D-蘇胺醯基)苯并醯肼(Int-2)

向燒瓶中裝入(3-氯-4-氰基-2-甲基苯基)-*D*-蘇胺酸(**Int-1**，4 g，14.9 mmol，1.0 eq)、4-溴苯甲醯肼(**SM-3**，3.19 g，14.9 mmol，1.0 eq)、DIPEA (8.2 mL，44.7 mmol，3.0 eq)、EDC.HCl (4.2 g，22.3 mmol，1.5 eq)、HOBt (3.0 g，22.3 mmol，1.5 eq)、DMAP (181 mg，1.49 mmol，0.1 eq)及DMF (80 mL，20 vol)。將反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡，用水(100 mL)稀釋，用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮且藉由急驟管柱(二氧化矽，50-60%乙酸乙酯於己烷中)純化。將純溶離份合併且在減壓下濃縮，以獲得4-溴-*N'*-((3-氯-4-氰基-2-甲基苯基)-D-蘇胺醯基)苯并醯肼(2.25 g，32%)。

【0414】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (br s, 1H), 10.21 (br s, 1H), 7.75 - 7.85 (m, 2H), 7.66 - 7.74 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 7.34 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 5.38 Hz, 1H), 4.07 - 4.17 (m, 1H), 3.88 - 3.97 (m, 1H), 2.29 (m, 3H), 1.27 (d, J = 6.36 Hz, 3H)。LCMS: 464.8 $[M+H]^+$。

【0415】

步驟-3：製備4-溴-N'-(O-(三級丁基二甲基矽基)-N-(3-氯-4-氰基-2-甲基苯基)-D-蘇胺醯基)苯并醯肼(Int-3)

向燒瓶中裝入4-溴-*N'*-((3-氯-4-氰基-2-甲基苯基)-D-蘇胺醯基)苯并醯肼(**Int-2**，3 g，6.46 mmol，1.0 eq)、三氟甲磺酸三級丁基二甲基矽烷酯(4.4 mL，19.3 mmol，3.0 eq)、2,6-二甲基吡啶(2.97 mL，25.84 mmol，4.0 eq)及DCM (30 mL，10 vol)。將反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡，用水(100 mL)稀釋且用DCM (2×200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮且藉由急驟管柱(二氧化矽，20-30%乙酸乙酯於己烷中)純化。將純溶離份合併且在減壓下濃縮，以獲得4-溴-*N'*-(*O*-(三級丁基二甲基矽基)-N-(3-氯-4-氰基-2-甲基苯基)-D-蘇胺醯基)苯并醯肼(1.75 mg，47%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 7.77 - 7.82 (m, 2H), 7.69 - 7.74 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 4.30 - 4.39 (m, 1H), 4.11 (dd, *J* = 8.80, 4.89 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.22 - 1.32 (m, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.02 - 0.12 (m, 6H)。LCMS: 579.2 $[M+H]^+$。

【0416】

步驟-4：製備4-(((1R,2S)-1-(5-(4-溴苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)胺基)-2-氯-3-甲基苯甲腈(Int-4)

向燒瓶中裝入4-溴-*N'*-(*O*-(三級丁基二甲基矽基)-N-(3-氯-4-氰基-2-甲基苯基)-D-蘇胺醯基)苯并醯肼(**Int-3**，1.7 g，3.02 mmol，1.0 eq)、

DMC-Cl (765 mg，4.53 mmol，1.0 eq)、TEA (1.31 mL，9.06 mmol，3.0 eq)及DCM (35 mL，20 vol)。將反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡，用水(100 mL)稀釋且用DCM (2×200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮且藉由急驟管柱(二氧化矽，20-30%乙酸乙酯於己烷中)純化。將純溶離份合併且在減壓下濃縮，以獲得4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-溴苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)胺基)-2-氯-3-甲基苯甲腈(1.0 g，59%)。

【0417】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 - 7.95 (m, 2H), 7.78 - 7.87 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.56 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 9.05 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 9.05, 2.69 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 5.99, 2.57 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.11 Hz, 3H), 0.76 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.25 (s, 3H)。LCMS: 561.2 $[M+H]^+$。

【0418】

步驟-5：製備4-(4-(5-((1R,2S)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-((3-氯-4-氰基-2-甲基苯基)胺基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(Int-5)

向燒瓶中裝入4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-溴苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)胺基)-2-氯-3-甲基苯甲腈(**Int-4**，400 mg，0.71 mmol，1.0 eq)、哌啶-1-甲酸三級丁酯(**SM-4**，146 mg，0.78，1.1 eq)、Pd_2dba_3 (65 mg，0.07mmol，10 mol%)、Xantphos (82 mg，0.14 mmol，20 mol%)、K_3PO_4 (450 mg，2.13 mmol，3.0 eq)及甲苯(8 mL，20 vol)。將所得混合物用氮氣吹掃10 min且在110℃下在μW中攪拌

2 h。TLC指示起始材料完全耗盡且接著使反應混合物冷卻至室溫。經由矽藻土墊過濾反應混合物且將濾液用冰冷水稀釋並用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮且藉由管柱層析(二氧化矽，己烷/EtOAc梯度)純化，以獲得4-(4-(5-((1*R*,2*S*)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-((3-氯-4-氰基-2-甲基苯基)胺基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(400 mg，95%產率)。

【0419】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (d, *J* = 8.80 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.80 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 9.05, 2.20 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 6.11, 2.69 Hz, 1H), 3.46 (br s, 4H), 3.32 (br s, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.33 (d, *J* = 5.87 Hz, 3H), 0.77 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.24 (s, 3H)。LCMS: 667.2 $[M+H]^+$。

【0420】

步驟-6：製備4-(((1R,2S)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(5-(4-(哌啶-1-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺基)-2-氯-3-甲基苯甲腈(Int-6)

向燒瓶中裝入4-(4-(5-((1*R*,2*S*)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-((3-氯-4-氰基-2-甲基苯基)胺基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(**Int-5**，300 mg，0.45 mmol，1.0 eq)、DCM (6 mL，20 vol)及TFA (0.17 mL，2.25 mmol，5.0 eq)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡，在減壓下濃縮，用飽和碳酸氫鹽溶液(pH約8)鹼化且用DCM (2×100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析

(二氧化矽，DCM/MeOH梯度)純化，獲得4-(((1*R*,2*S*)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(5-(4-(哌啉-1-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺基)-2-氯-3-甲基苯甲腈(190 mg，76%產率)。

【0421】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (d, *J* = 8.80 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.80 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 9.29 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 9.05, 2.69 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 6.36, 2.93 Hz, 1H), 3.32 (br s, 4H), 2.98 (br s, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 5.87 Hz, 3H), 0.78 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.24 (s, 3H)。LCMS: 567.4 $[M+H]^+$。

【0422】

步驟-7：製備4-(((1R,2S)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(5-(4-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺基)-2-氯-3-甲基苯甲腈(Int-7)

向燒瓶中裝入4-(((1*R*,2*S*)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(5-(4-(哌啉-1-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺基)-2-氯-3-甲基苯甲腈(**Int-6**，190 mg，0.33 mmol，1.0 eq)、7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-啶啶-2(1H)-酮(**Int-B**，129 mg，0.49 mmol，1.5 eq)、DIPEA (0.18 mL，0.99 mmol，3.0 eq)及DMF (3.8 mL，10 vol)。將反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡，冷卻至環境溫度，在減壓下蒸發，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取化合物，將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。將有機溶劑過濾且在減壓下濃縮，以獲得4-(((1*R*,2*S*)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(5-(4-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)苯基)-1,3,4-

噁二唑-2-基)丙基)胺基)-2-氯-3-甲基苯甲腈(200 mg，80%)。

【0423】 LCMS: 753.6 $[M+H]^+$。

步驟-8：製備2-氯-4-(((1R,2S)-1-(5-(4-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-羥丙基)胺基)-3-甲基苯甲腈(64)

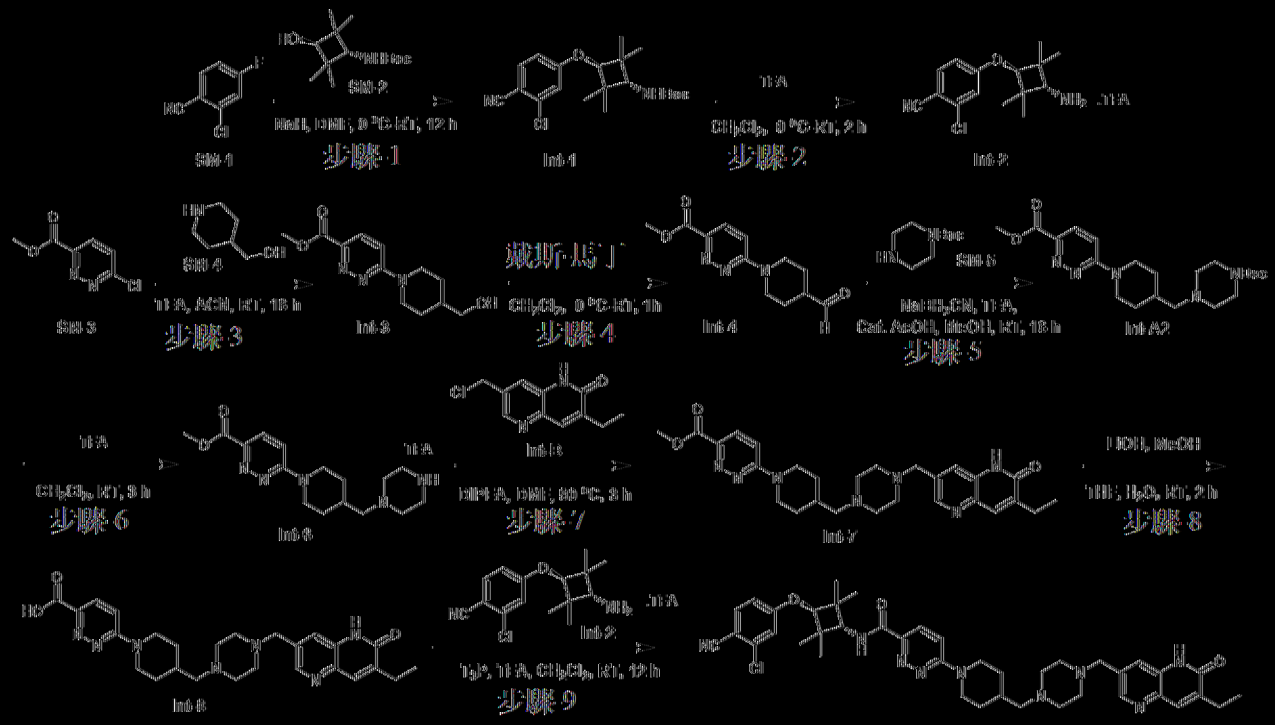
使裝有含4-(((1*R*,2*S*)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(5-(4-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺基)-2-氯-3-甲基苯甲腈(**Int-7**，200 mg，0.26 mmol，1.0 eq)之THF (4 mL，20 vol)及TBAF (0.53 mL，0.52 mmol，2.0 eq，1M於THF中)之燒瓶在0℃下在氮氣氛圍下攪拌。將反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡，用水(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮且藉由急驟管柱(二氧化矽，0-5% MeOH於DCM中)純化。將純溶離份合併且在減壓下濃縮，以獲得2-氯-4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-羥丙基)胺基)-3-甲基苯甲腈(76 mg，88%)。

【0424】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 1.63 Hz, 1H), 7.71 - 7.78 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.63 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 9.01 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.76 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 8.25 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 6.00 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J* = 8.32, 4.57 Hz, 1H), 4.32 - 4.42 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.32 - 3.34 (m, 4H), 2.52 - 2.55 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.25 Hz, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.38 Hz, 3H)。LCMS: 639.4

[M+H]+。

[0425]

程序9：製備N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氟苯氧基)-2,2,4,4-四甲基環丁基)-6-(4-((4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-甲醯胺(13)



[0426]

步驟1：製備((1r,3r)-3-(3-氯-4-氟苯氧基)-2,2,4,4-四甲基環丁基)胺基甲酸[級]酯(Int-1)

在0℃下，向((1r,3r)-3-羥基-2,2,4,4-四甲基環丁基)胺基甲酸[級]酯(SM-2，500 mg，2.05 mmol，1.0 eq)於DMF (12 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加63% NaH (157 mg，4.11 mmol，2 eq)且攪拌1 h。在0℃下，向此反應混合物中添加含2-氯-4-氟苯甲腈(SM-1，318 mg，2.05 mmol，1.0 eq)之DMF (3 mL)。使反應混合物升溫至室溫並攪拌12 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，添加飽和氯化銨(50 mL)且用乙酸乙酯(2

× 100 mL)萃取水層。將合併之有機萃取物用水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌且經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，以獲得粗產物。將粗產物藉由combiflash管柱純化，用40%乙酸乙酯於庚烷中溶離，獲得所需產物(400 mg，51%)。

【0427】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.45 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.80, 2.45 Hz, 1H), 6.70 (br s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.54 (br d, J = 9.29 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.12 (s, 6H), 1.04 (s, 6H)。

【0428】

步驟-2：製備4-((1r,3r)-3-胺基-2,2,4,4-四甲基環丁氧基)-2-氯苯并腈TFA鹽(Int-2)

在0℃下，在氮氣氛圍下向((1*r*,3*r*)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基環丁基)胺基甲酸三級丁酯(**Int-1**，400 mg，1.05 mmol，1.0 eq)於DCM (8 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (0.4 mL，4 vol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌2 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑，且將粗殘餘物用二乙醚(2×60 mL)濕磨並在真空下乾燥，以獲得產物(300 mg，75%)。

【0429】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (br s, 3H), 7.86 (d, J = 8.69 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.88, 2.45 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.11 (br s, 1H), 1.23 (s, 6H), 1.04 (s, 6H)。LCMS: 279.2 $[M+H]^+$。

【0430】

步驟-3：製備6-(4-(羥甲基)哌啶-1-基)嗒吡-3-甲酸甲酯(Int-3)

向6-氯嗒啡-3-甲酸甲酯(**SM-3**，5 g，28 mmol，1.0 eq)及哌啶-4-基甲醇(**SM-4**，3.6 g，31 mmol，1.1 eq)於乙腈(150 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(6 mL，43 mmol，1.5 eq)。使反應混合物在室溫下攪拌16 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑，以獲得粗產物，將該粗產物在combiflash管柱上純化，用80%乙酸乙酯於庚烷中溶離，以獲得標題化合物(5.9 g，80%)。

【0431】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.78 Hz, 1H), 4.55 (br s, 1H), 4.51 - 4.54 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.27 (t, J = 5.14 Hz, 2H), 3.00 (br t, J = 11.98 Hz, 2H), 1.72-1.80 (m, 3H), 1.08 - 1.21 (m, 2H)。LCMS: 251.95 $[M+H]^+$。

【0432】

步驟-4：製備6-(4-甲醯基哌啶-1-基)嗒啡-3-甲酸甲酯(Int-4)

在0℃下，向6-(4-(羥甲基)哌啶-1-基)嗒啡-3-甲酸甲酯(**Int-3**，1 g，3.98 mmol，1.0 eq)於DCM (50 mL)中之經攪拌溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(2.7 g，5.97 mmol，1.5 eq)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌1 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，添加$Na_2S_2O_3$飽和溶液(60 mL)且用DCM (2×60 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和$NaHCO_3$ (60 mL)、鹽水(60 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以獲得粗產物(930 mg)，其不經進一步純化即使用。

【0433】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.78 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.78 Hz, 1H), 4.34 (br d, J = 13.69 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.23 - 3.30 (m, 2H), 2.90 - 3.11 (m, 1H), 2.64 - 2.75 (m, 1H), 1.88 - 2.03 (m, 3H), 1.45 - 1.61 (m, 2H)。LCMS: 250.2 $[M+H]^+$。

【0434】

步驟-5：製備6-(4-((4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)甲基)哌啶-1-基)嗒啉-3-甲酸甲酯(Int-2A)

在室溫下，向6-(4-甲醯基哌啶-1-基)嗒啉-3-甲酸甲酯(**Int-4**，900 mg，3.61 mmol，1.0 eq)及哌啉-1-甲酸三級丁酯(**SM-5**，670 mg，3.61 mmol，1.0 eq)於甲醇(30 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(1.5 mL，10.83 mmol，3 eq)且攪拌10 min。向此反應混合物中添加催化乙酸(0.4 mL)且攪拌1 h，隨後在室溫下添加氰基硼氫化鈉(450 mg，7.22 mmol，2.0 eq)且使所得反應物攪拌16 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，添加水(100 mL)且用DCM (2×100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，以獲得粗產物，將該粗產物使用combiflash管柱純化，用80%乙酸乙酯於庚烷中溶離，以獲得標題產物(750 mg，50%)。

【0435】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, J = 9.78 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9.78 Hz, 1H), 4.51 (br d, J = 13.21 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.30-3.35 (m, 4H), 3.01 (br t, J = 11.74 Hz, 2H), 2.20-2.29 (m, 4H), 2.15 (br d, J = 7.34 Hz, 2H), 1.76 - 1.91 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 0.99 - 1.18 (m, 2H)。LCMS: 420.4 $[M+H]^{+}$。

【0436】

步驟-6：製備6-(4-(哌啉-1-基甲基)哌啶-1-基)嗒啉-3-甲酸甲酯TFA鹽(Int-6)

在0℃下在氮氣氛圍下，向6-(4-((4-(三級丁氧基羰基)哌啉-1-基)甲基)哌啶-1-基)嗒啉-3-甲酸甲酯(**Int-2A**，1 g，2.3 mmol，1.0 eq)於DCM

(20 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (1 mL，1 vol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌3 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑，用二乙醚(2×60 mL)洗滌且在真空下乾燥，以獲得標題產物(790 mg，79%)。

【0437】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (br s, 2H), 7.83 (dd, J = 9.78, 0.98 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.78 Hz, 1H), 4.54 (br d, J = 13.21 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.30-3.35 (m, 4H), 2.92 - 3.13 (m, 4H), 2.10-2.12 (m, 3H), 1.80-1.86 (m, 3H), 1.11 - 1.28 (m, 3H)。LCMS: 320.4 $[M+H]^+$。

【0438】

步驟-7：製備6-(4-((4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)甲基)哌啶-1-基)嗒啉-3-甲酸甲酯(Int-7)

在室溫下，向6-(4-(哌啉-1-基甲基)哌啶-1-基)嗒啉-3-甲酸甲酯TFA鹽(**Int-6**，800 mg，1.91 mmol，1.0 eq)及7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-啶啶-2(1*H*)-酮(**Int-B**，466 mg，2.10 mmol，1.0 eq)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (2 mL，7.67 mmol，4 eq)。使反應混合物在90℃下攪拌3 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，過濾，用二乙醚(30 mL)洗滌且在真空下乾燥，以獲得標題產物(350 mg，36%)。

【0439】 LCMS: 506.2 $[M+H]^+$。

【0440】

步驟-8：製備6-(4-((4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)甲基)哌啶-1-基)嗒啉-3-甲酸(Int-8)

在室溫下，向6-(4-((4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲

基)哌啉-1-基)甲基)哌啶-1-基)嗒啉-3-甲酸甲酯(**Int-7**，350 mg，0.69 mmol，1.0 eq)於甲醇(6 mL)及THF (6 mL)中之經攪拌溶液中添加含LiOH (83 mg，3.46 mmol，5 eq)之水(6 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，在減壓下蒸發有機溶劑且將水溶液用乙酸乙酯(2×60 mL)萃取。將水層用1N HCl (15 mL)酸化且在減壓下濃縮，以獲得標題化合物(200 mg，58%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0441】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.21 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.89 - 7.91 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (br d, J = 9.78 Hz, 1H), 4.49 (br d, J = 12.72 Hz, 2H), 3.69 - 3.78 (m, 6H), 3.50-3.54 (m, 6H), 3.03 - 3.14 (m, 4H), 2.57 (br d, J = 7.83 Hz, 2H), 2.01 (br d, J = 11.74 Hz, 2H), 1.19-1.21 (m, 1H), 1.18 (br t, J = 7.34 Hz, 3H) (光譜中未見到1H可交換)。LCMS: 492.35 $[M+H]^+$。

【0442】

步驟-9：製備N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基環丁基)-6-(4-((4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)甲基)哌啶-1-基)嗒啉-3-甲醯胺(13)

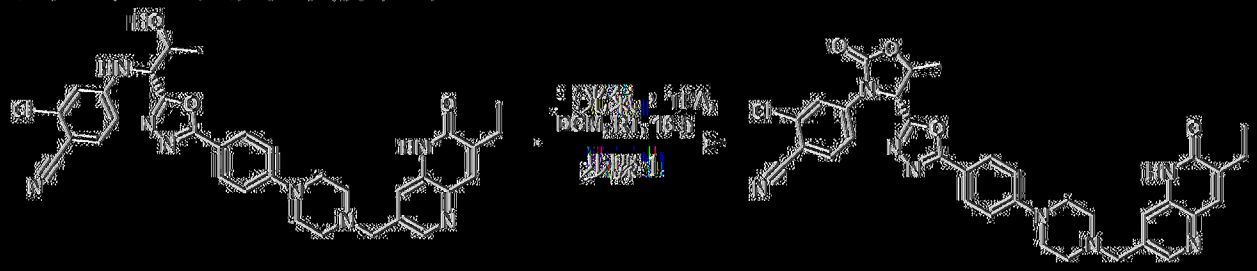
在室溫下，向6-(4-((4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)甲基)哌啶-1-基)嗒啉-3-甲酸(**Int-8**，130 mg，0.26 mmol，1.0 eq)及4-((1*r*,3*r*)-3-胺基-2,2,4,4-四甲基環丁氧基)-2-氯苯并腈TFA鹽(**Int-2**，100 mg，0.26 mmol，1.0 eq)於DCM (12 mL)中之經攪拌溶液中添加T_3P (50%於乙酸乙酯中，0.32 mL，0.53 mmol，2 eq)及三乙胺(0.1 mL，0.79 mmol，3 eq)。將反應混合物在室溫下攪拌12 h。藉由TLC監測

反應之進程。反應完成後，添加水(60 mL)且用DCM (2×60 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，以獲得粗產物。使用combiflash管柱純化，用10%甲醇於DCM中溶離，獲得標題產物(118 mg，59%)。

[0443] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 9.48 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.23 (br d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (br d, J = 9.78 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 6.98 - 7.06 (m, 1H), 4.50-4.55 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.00 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 3.70-3.72 (m, 2H), 3.48 (br d, J = 11.25 Hz, 2H), 3.00-3.05 (m, 7H), 2.90-2.92 (m, 3H), 2.50-2.54 (m, 3H), 2.18 (br d, J = 18.59 Hz, 2H), 1.84-1.87 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.18 (br t, J = 7.34 Hz, 3H), 1.05 (s, 6H)。HPLC純度：98.6%。LCMS: 752.4 [M+H]$^+$。

[0444]

程序10：製備2-氯-4-((4R,5S)-4-(5-(4-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-㗁啶-3-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)-1,3,4-㗁二唑-2-基)-5-甲基-2-側氧基㗁唑啶-3-基)苯甲腈(65)



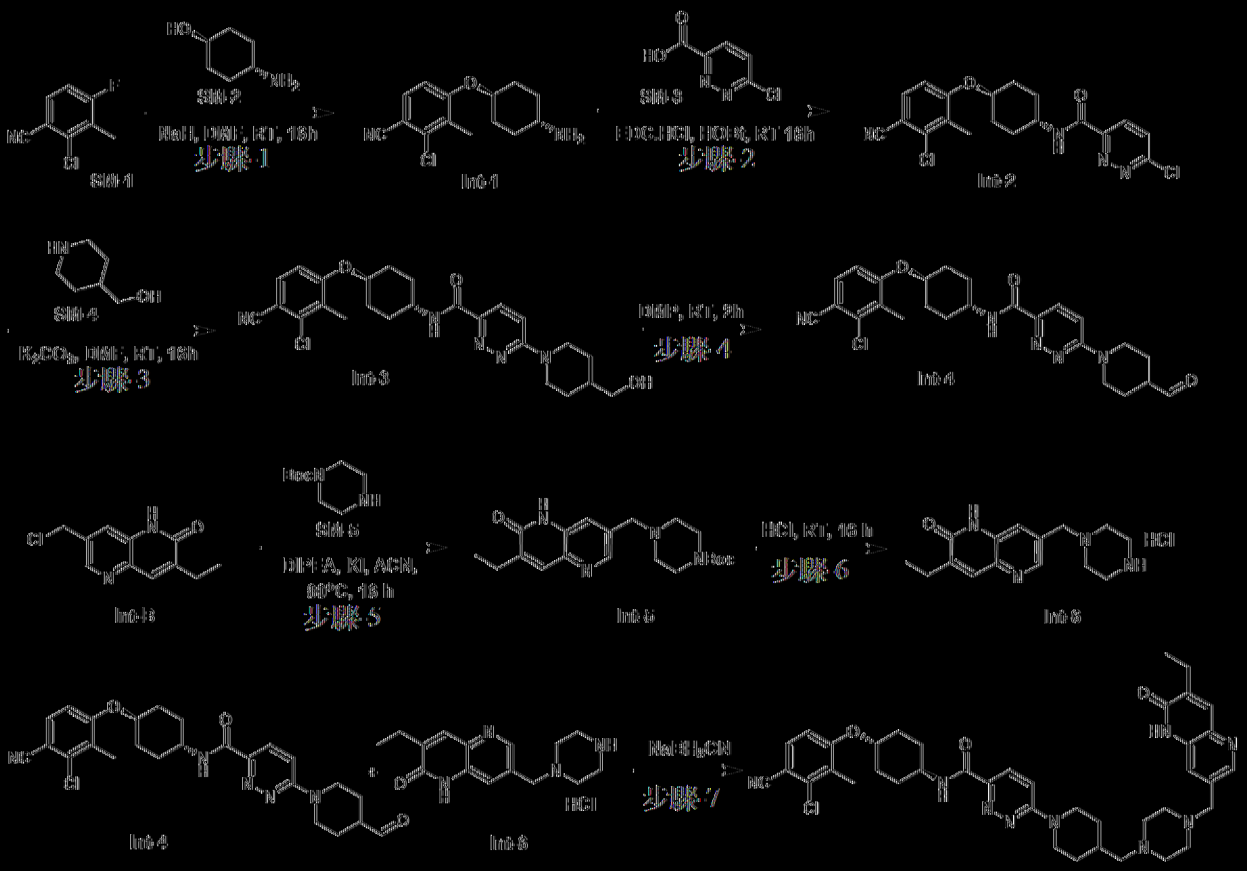
在0℃下在氮氣氛圍下，向RB燒瓶中裝入2-氯-4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-㗁啶-3-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)-1,3,4-㗁二唑-2-基)-2-羥丙基)胺基)苯甲腈(63) (90 mg，0.14 mmol，1 eq)、三光氣(85 mg，0.28 mmol，2.0 eq)、TEA (0.08 mL，0.57

mmol，4.0 eq)及DCM (1.8 mL，20 vol)。將反應混合物在環境溫度下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。將反應混合物用水(100 mL)稀釋，用DCM (2×200 mL)萃取且將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌並經硫酸鈉乾燥。將有機層經過濾，在減壓下濃縮且藉由急驟管柱(二氧化矽，0-5% MeOH於DCM中)純化所得殘餘物。合併純溶離份且在減壓下蒸發揮發物，以獲得2-氯-4-((4*R*,5*S*)-4-(5-(4-(4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-甲基-2-側氧基噁唑啶-3-基)苯甲腈(15 mg，16%)。

【0445】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 1.75 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 2.13 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.76 Hz, 1H), 7.69 - 7.78 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 9.13 Hz, 2H), 6.06 (d, *J* = 3.75 Hz, 1H), 5.13 - 5.21 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.31 - 3.33 (m, 4H), 2.52 - 2.57 (m, 6H), 1.59 (d, *J* = 6.38 Hz, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.44 Hz, 3H)。LCMS: 651.2 $[M+H]^{+}$。

【0446】

程序11：製備N-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基-2-甲基苯氧基)環己基)-6-(4-((4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)甲基)哌啶-1-基)嗒啡-3-甲醯胺(66)



|0447|

步驟 1：製備4-(((1r,4r)-4-胺基環己基)氧基)-2-氯-3-甲基苯甲腈(Int-1)

在環境溫度下在氮氣氛圍下，向裝有NaH (2.11 g，53 mmol，2.0 eq，60%)、DMF (45 mL，10 vol)及2-氯-4-氟-3-甲基苯甲腈(SM-1，4.5 g，26.5 mmol，1 eq)之燒瓶中添加(1*r*,4*r*)-4-胺基環己-1-醇(SM-2，3.04 g，26.5 mmol，1.0 eq)。將反應混合物在環境溫度下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。將水層用1N HCl (pH約4至5)酸化且在減壓下濃縮，以獲得4-(((1*r*,4*r*)-4-胺基環己基)氧基)-2-氯-3-甲基苯甲腈(6.5 g，92%)。

|0448| ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 - 8.18 (br s, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 4.44 - 4.54 (m, 1H), 2.95 - 3.06 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.05 - 2.12 (m, 2H), 1.95 - 2.02 (m, 2H), 1.44 - 1.57 (m, 4H)。LCMS: 265.0 [M+H]$^+$。

【0449】

步驟-2：製備6-氯-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基-2-甲基苯氧基)環己基)嗒啡-3-甲醯胺(Int-2)

向燒瓶中裝入4-(((1*r*,4*r*)-4-胺基環己基)氧基)-2-氯-3-甲基苯甲腈(**Int-1**，4 g，15.15 mmol，1.0 eq)、6-氯嗒啡-3-甲酸(**SM-3**，2.3 g，15.15 mmol，1.0 eq)、DIPEA (7.9 mL，45.45 mmol，3.0 eq)、EDC.HCl (4.3 g，22.72 mmol，1.5 eq)、HOBt (3 g，22.72 mmol，1.5 eq)、DMAP (184 mg，1.51 mmol，0.1 eq)及DMF (40 mL，10 vol)。將反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由急驟管柱(二氧化矽，50-60%乙酸乙酯於己烷中)純化且將純溶離份合併並在減壓下濃縮，以提供6-氯-*N*-((1*r*,4r)-4-(3-氯-4-氰基-2-甲基苯氧基)環己基)嗒啡-3-甲醯胺(1.1 g，18%)。

【0450】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 4.43 - 4.57 (m, 1H), 3.86 - 4.01 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (d, *J* = 9.78 Hz, 2H), 1.91 (d, *J* = 9.78 Hz, 2H), 1.63 - 1.77 (m, 2H), 1.48 - 1.62 (m, 2H)。LCMS: 405.2 $[M+H]^+$。

【0451】

步驟-3：製備N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基-2-甲基苯氧基)環己基)-6-(4-(羥甲基)哌啶-1-基)嗒啡-3-甲醯胺(Int-3)

向燒瓶中裝入6-氯-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基-2-甲基苯氧基)環己

基)-嗒咿-3-甲醯胺(**Int-2**，1 g，2.46 mmol，1.0 eq)、哌啶-4-基甲醇(**SM-4**，425 mg，3.70 mmol，1.5 eq)、K_2CO_3 (1 g，7.40 mmol，3.0 eq)及DMF (10 mL，10 vol)。使反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。接著將反應混合物用水(100 mL)稀釋，用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取且將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌並經硫酸鈉乾燥。將有機溶劑過濾，在減壓下濃縮且藉由急驟管柱(二氧化矽，50-60%乙酸乙酯於己烷中)純化。合併純溶離份且在減壓下蒸發溶劑，以獲得*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基-2-甲基苯氧基)環己基)-6-(4-(羥甲基)哌啶-1-基)嗒咿-3-甲醯胺(1 g，84%)。

【0452】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (t, *J* = 9.05 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 9.78 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 4.42 - 4.55 (m, 5H), 3.81 - 3.94 (m, 1H), 3.27 (t, *J* = 5.14 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (d, *J* = 10.76 Hz, 2H), 1.90 (d, *J* = 10.27 Hz, 2H), 1.46 - 1.81 (m, 7H), 1.06 - 1.22 (m, 2H)。LCMS: 484.4 $[M+H]^+$。

【0453】

步驟-4：製備N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基-2-甲基苯氧基)環己基)-6-(4-甲醯基哌啶-1-基)嗒咿-3-甲醯胺(Int-4)

向燒瓶中裝入*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基-2-甲基苯氧基)環己基)-6-(4-(羥甲基)哌啶-1-基)嗒咿-3-甲醯胺(**Int-3**，800 mg，1.65 mmol，1.0 eq)、戴斯-馬丁高碘烷(1 g，2.47 mmol，1.5 eq)及DCM (10 mL，10 vol)。使反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。接著將反應混合物用飽和碳酸氫鹽溶液(100 mL)淬滅且用

DCM (2×200 mL)萃取水層。將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以獲得*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基-2-甲基苯氧基)環己基)-6-(4-甲醯基哌啶-1-基)嗒吡-3-甲醯胺(750 mg，94%)。

【0454】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.8 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.78 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 4.48 - 4.50 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 13.21 Hz, 2H), 3.86 - 3.89 (m, 1H), 3.26 (t, *J* = 11.98 Hz, 2H), 2.61 - 2.76 (m, 1H), 2.20 - 2.30 (m, 4H), 2.10 - 2.12 (m, 2H), 1.81 - 2.00 (m, 4H), 1.46 - 1.70 (m, 6H)。LCMS: 482.4 $[M+H]^+$。

【0455】

步驟-5：製備4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啡-1-甲酸三級丁酯(Int-5)

向燒瓶中裝入7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-啶啶-2(1*H*)-酮(**Int-B**，2.4 g，9.30 mmol，1.0 eq)、哌啡-1-甲酸三級丁酯(**SM-5**，1.7 g，9.30 mmol，1.0 eq)、DIPEA (8.5 mL，46.5 mmol，5.0 eq)、KI (166 mg，1.8 mmol，0.2 eq)及乙腈(24 mL，10 vol)。使反應混合物在80℃下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡，冷卻至環境溫度，在減壓下濃縮，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮且藉由急驟層析(二氧化矽，0-3% MeOH於DCM中)純化。合併純溶離份且在減壓下蒸發揮發物，以提供4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啡-1-甲酸三級丁酯(1.7 g，50%)。

【0456】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.17 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.33 (s, 4H), 2.50 (d, J = 1.57 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 4.30 Hz, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.17 (t, J = 7.43 Hz, 3H)。LCMS: 373.3 $[M+H]^+$。

【0457】

步驟-6：製備3-乙基-7-(哌啉-1-基甲基)-1,5-嗪啶-2(1H)-酮鹽酸鹽(Int-6)

向燒瓶中裝入4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-嗪啶-3-基)甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(**Int-5**，1.7 g，4.56 mmol，1.0 eq)、1,4-二噁烷.HCl (17 mL，10 vol，4M)及DCM (17 mL，10 vol)。使反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。接著將反應混合物在減壓下蒸發，用二乙醚(50 mL)洗滌且乾燥，獲得3-乙基-7-(哌啉-1-基甲基)-1,5-嗪啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽(1.37 g，97%)。

【0458】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (br s, 1H), 9.88 (br s, 2H), 8.74 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.56 (br s, 2H), 3.43 - 3.54 (m, 8H), 2.57 (q, J = 7.17 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.34 Hz, 3H)。LCMS: 273.2 $[M+H]^+$。

【0459】

步驟-7：製備N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基-2-甲基苯氧基)環己基)-6-(4-((4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-嗪啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)甲基)哌啶-1-基)嗒啉-3-甲醯胺(66)

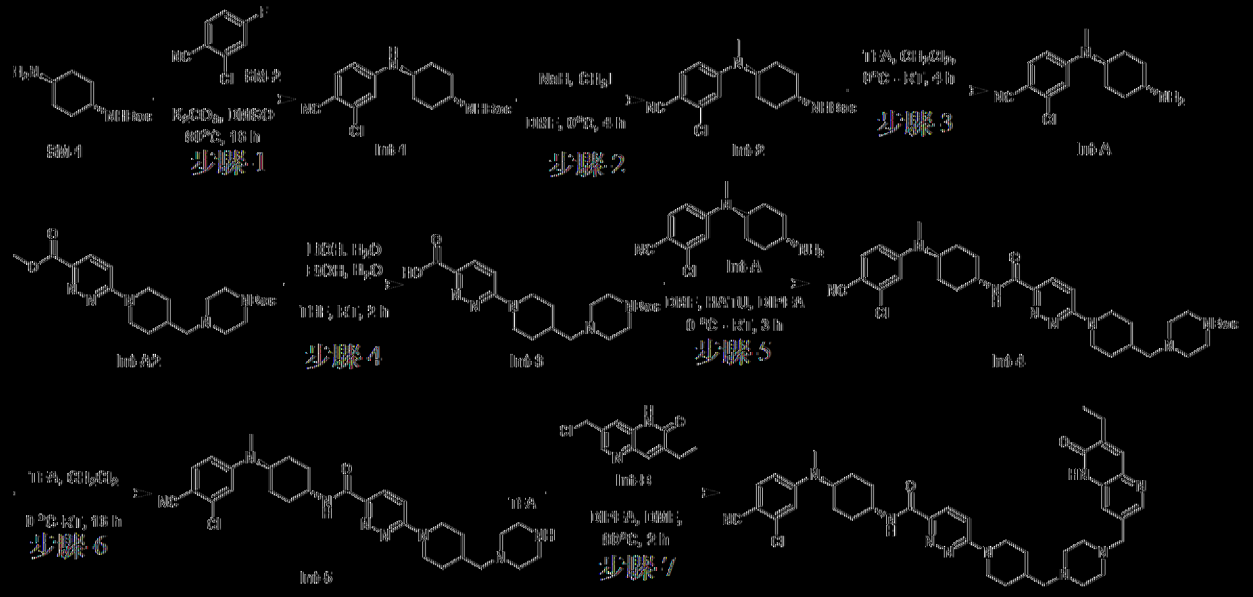
向燒瓶中裝入*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基-2-甲基苯氧基)環己基)-6-(4-甲醯基哌啶-1-基)嗒啉-3-甲醯胺(**Int-4**，700 mg，1.45 mmol，1.0 eq)、3-乙基-7-(哌啉-1-基甲基)-1,5-嗪啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽(**Int-6**，536

mg，1.74 mmol，1.2 eq，游離鹼)、AcOH (0.35 mL，0.5 vol)及IPA (14 mL，20 vol)。將反應混合物在80℃下在氮氣氛圍下攪拌16 h，使其冷卻至環境溫度且添加$NaCNBH_3$ (174 mg，2.90 mmol，2.0 eq)。將所得反應混合物在環境溫度下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。接著將反應混合物用飽和氯化銨(100 mL)淬滅，用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取且將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌並經硫酸鈉乾燥。將有機溶劑過濾，在減壓下濃縮且藉由製備型HPLC純化。將純溶離份合併且凍乾，以獲得*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基-2-甲基苯氧基)-環己基)-6-(4-((4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)甲基)-哌啶-1-基)嗒啡-3-甲醯胺(25 mg，2.5%)。

【0460】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (br s, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.32 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 16.87, 9.54 Hz, 3H), 7.57 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.20 - 7.36 (m, 2H), 4.58 - 4.62 (m, 1H), 4.37 - 4.59 (m, 2H), 3.70 - 3.96 (m, 2H), 3.49 - 3.68 (m, 3H), 3.34 - 3.42 (m, 2H), 2.99 (t, *J* = 11.49 Hz, 1H), 2.48 - 2.53 (m, 4H), 2.29 - 2.44 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 2.06 - 2.18 (m, 2H), 1.89 - 191 (m, 2H), 1.37 - 1.71 (m, 6H), 1.15 - 1.25 (m, 3H)。LCMS: 738.6 $[M+H]^+$。

【0461】

程序12：製備*N*-((1*R*,4*R*)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基)胺基)環己基)-6-(4-((4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)甲基)哌啶-1-基)嗒啡-3-甲醯胺(67)



|0462|

步驟 1：製備((1R,4R)-4-((3-氯-4-氟苯基)胺基)環己基)胺基甲酸三級丁酯(Int-1)

在室溫下，向((1*R*,4*R*)-4-胺基環己基)胺基甲酸三級丁酯(SM-1，3.0 g，19.2 mmol，1.0 eq)及2-氯-4-氟苯甲腈(SM-2，5.37 g，25 mmol，1.3 eq)於DMSO (30 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(5.30 g，38.4 mmol，2.0 eq)。將反應混合物加熱至80℃且攪拌16 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，將反應混合物用冰冷水(120 mL)稀釋，將固體過濾且用冷水再次洗滌並在減壓下乾燥，以獲得固體。固體材料自乙醇再結晶，以獲得所需產物(5.1 g，75%)。

|0463| LCMS: 350.2 [M+H]+。

|0464|

步驟 2：製備((1*R*,4*R*)-4-((3-氯-4-氟苯基)(甲基)胺基)環己基)胺基甲酸三級丁酯(Int-2)

在0℃下，歷經10分鐘之時段向((1*R*,4*R*)-4-((3-氯-4-氟苯基)胺基)環己基)胺基甲酸三級丁酯(Int-1，5.1 g，14.6 mmol，1.0 eq)及NaH

(60%於礦物油中) (615 mg，16.0 mmol，1.1 eq)於DMF (51 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加碘代甲烷(0.9 mL, 14.6 mmol, 1.0 eq)且攪拌4 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，將反應混合物用冰冷水(120 mL)稀釋，將固體過濾且用冷水再次洗滌並在減壓下乾燥，以獲得固體化合物。固體化合物自乙醇再結晶，以獲得所需產物(3.5 g，67%)。

【0465】 LCMS: 364.2 $[M+H]^+$。

【0466】

步驟-3：製備4-(((1R,4R)-4-胺基環己基)(甲基)胺基)-2-氯苯并腈(Int-A)

在0℃下在氮氣氛圍下，向((1*R*,4*R*)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基)胺基)環己基)-胺基甲酸三級丁酯**Int-2** (3.5 g，9.64 mmol，1.0 eq)於DCM (35 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (7.8 mL，96.4 mmol，10 eq)。使反應混合物至室溫並攪拌4 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑，以獲得粗化合物。將所獲得粗化合物用二乙醚(3×30 mL)洗滌且在真空下乾燥，以獲得所需產物(3.0 g，86%)。

【0467】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (br s, 3H), 7.60 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.45 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 9.05, 2.20 Hz, 1H), 3.69 - 3.91 (m, 1H), 3.02 (br d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.96 (br d, *J* = 11.25 Hz, 2H), 1.67 (br d, *J* = 7.34 Hz, 3H), 1.52 (br dd, *J* = 10.76, 5.87 Hz, 2H)。LCMS: 264.1 $[M+H]^+$。

【0468】

步驟-4：製備6-(4-((4-(三級丁氧基羰基)哌啉-1-基)甲基)哌啶-1-基)喀啉-3-甲酸(Int-3)

在室溫下，向6-(4-((4-(三級丁氧基羰基)哌啉-1-基)甲基)哌啶-1-基)

嗒咁-3-甲酸甲酯(**Int-A2**，950 mg，2.0 mmol，1.0 eq)於THF (5 mL)、乙醇(5 mL)及水(5 mL)中之經攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(250 mg，5.97 mmol，5 eq)且將反應混合物攪拌2 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，在減壓下移除揮發物且將粗反應混合物用水(30 mL)稀釋並使用1N HCl酸化直至pH達至約5。將水層用乙酸乙酯(2×30 mL)及含10%甲醇之二氯甲烷(2×30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(70 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以獲得所需產物(600 mg，粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0469】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (br d, J = 6.36 Hz, 1H), 11.28 (br s, 1H), 10.14 (br s, 1H), 7.81 (br d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.35 (br d, J = 9.78 Hz, 1H), 4.51 (br d, J = 12.72 Hz, 2H), 3.94 (br d, J = 12.72 Hz, 1H), 3.70 (br s, 1H), 3.33 (br s, 2H), 2.91 - 3.14 (m, 5H), 2.21 (br s, 1H), 2.02 (br d, J = 11.25 Hz, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.22 (br d, J = 7.34 Hz, 2H), 1.10 (s, 1H)。LCMS: 406.2 $[M+H]^+$。

【0470】

步驟-5：製備4-((1-(6-(((1R,4R)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基)胺基)環己基)-胺甲醯基)嗒咁-3-基)哌啶-4-基)甲基)哌咁-1-甲酸三級丁酯(Int-4)

在0℃下，向6-(4-((4-(三級丁氧基羰基)哌咁-1-基)甲基)哌啶-1-基)嗒咁-3-甲酸(**Int-3**，310 mg，0.86 mmol，1.0 eq)及4-(((1*s*,4*s*)-4-胺基環己基)(甲基)胺基)-2-氯苯并腈(**Int-A**，297 mg，1.09 mmol，1.3 eq)於DMF (6 mL)中之經攪拌溶液中添加HATU (491 mg，1.29 mmol，1.5 eq)及DIPEA (334 mg，2.59 mmol，3 eq)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌3 h。藉由TLC監測反應之進程。在反應完成之後，將反應混合物用水(60

mL)稀釋，過濾沈澱物且在真空下乾燥，以獲得粗產物。將所獲得粗物質藉由管柱層析純化，藉由用3-6%甲醇於二氯甲烷中溶離，以獲得所需產物(400 mg，54%)。

【0471】 LCMS: 651.4 $[M+H]^+$。

【0472】

步驟-6：製備N-((1R,4R)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基)胺基)環己基)-6-(4-(哌啉-1-基甲基)哌啶-1-基)嗒啉-3-甲醯胺TFA鹽(Int-5)

在0℃下在氮氣氛圍下，向4-((1-(6-(((1R,4R)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基)胺基)-環己基)胺甲醯基)嗒啉-3-基)哌啶-4-基)甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(**Int-4**，400 mg，0.615 mmol，1.0 eq)於DCM (4 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (1 mL，2.5 vol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌16 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑，以獲得粗產物。將所獲得粗物質用二乙醚(3×20 mL)洗滌，在真空下乾燥，以獲得所需產物(420 mg，89%)。

【0473】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (br s, 1H), 8.48 (br d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.84 (br d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.61 (br d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.38 (br d, J = 9.29 Hz, 1H), 6.94 (br s, 1H), 6.82 (br d, J = 8.80 Hz, 1H), 4.50 (br d, J = 12.72 Hz, 2H), 3.70 - 3.95 (m, 2H), 3.17 - 3.46 (m, 6H), 3.02 (br t, J = 12.23 Hz, 3H), 2.85 (s, 5H), 2.07 (br s, 1H), 1.57 - 1.97 (m, 11H), 1.11 - 1.27 (m, 2H), 1.09 (br t, J = 7.09 Hz, 2H)。

【0474】

步驟-7：製備N-((1R,4R)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基)胺基)環己基)-6-(4-((4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)甲基)哌啶

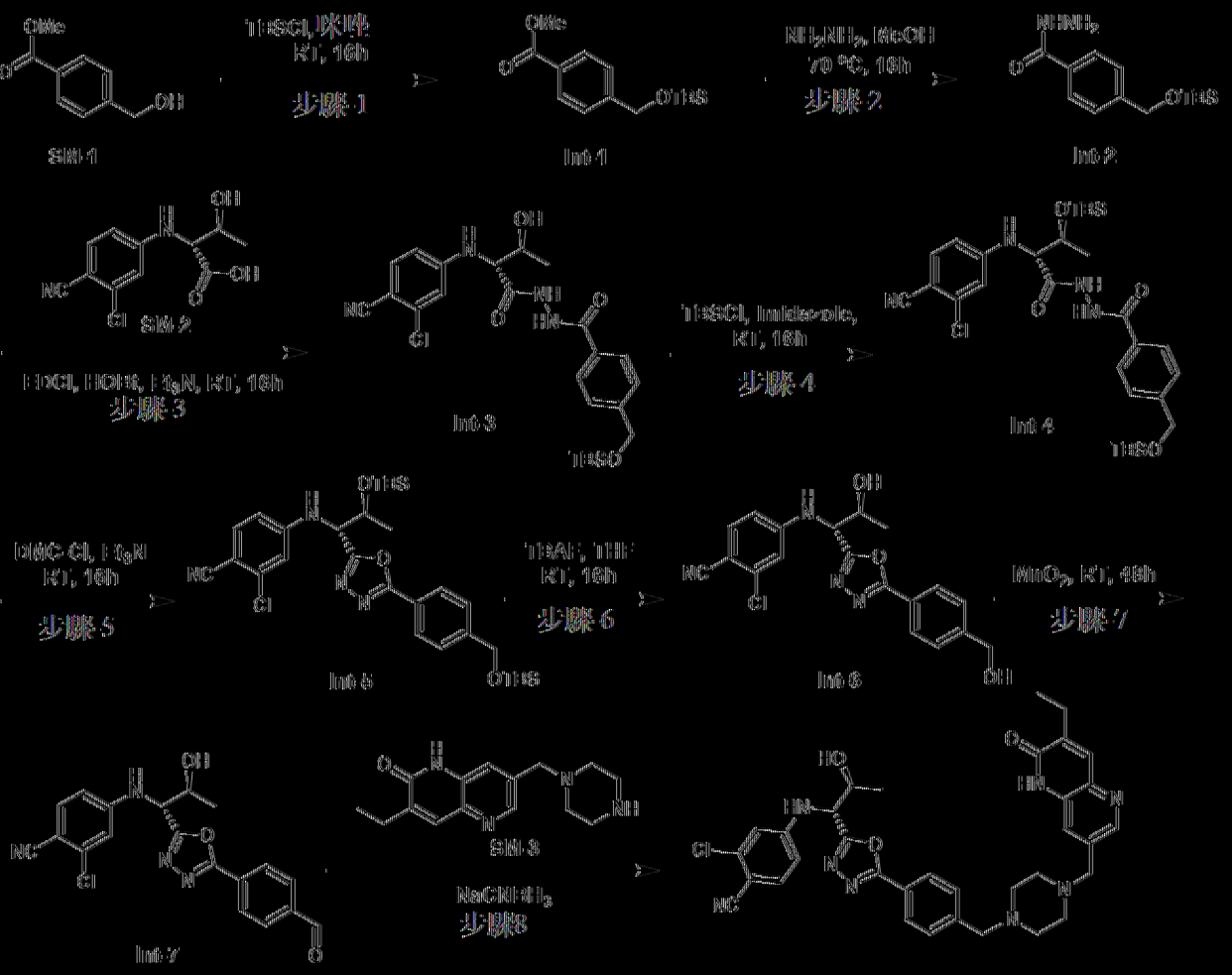
-1-基)嗒啡-3-甲醯胺(67)

在室溫下，向*N*-((1*R*,4*R*)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基)胺基)環己基)-6-(4-(哌啡-1-基甲基)哌啶-1-基)嗒啡-3-甲醯胺(**Int-5**，400 mg，0.618 mmol，1.0 eq)於DMF (4 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (239 mg，1.85 mmol，3 eq)及7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-嗦啶-2(1*H*)-酮(**Int-B**，165 mg，0.714 mmol，1.2 eq)。將反應混合物加熱至80℃且攪拌2 h。藉由TLC監測反應之進程。在反應完成之後，將反應混合物用水(60 mL)稀釋，過濾沈澱物且在減壓下乾燥，以獲得粗產物。將所獲得粗物質藉由管柱層析純化，藉由用5-10%甲醇於二氯甲烷中溶離，以獲得所需產物(130 mg，28.5%)。

【0475】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.81 (s, 1H), 8.46 (br d, *J* = 8.31 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.68 - 7.83 (m, 2H), 7.53 - 7.63 (m, 2H), 7.30 (br d, *J* = 9.78 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.81 (br d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 4.44 (br d, *J* = 13.21 Hz, 2H), 3.67 - 3.88 (m, 2H), 3.55 (br s, 2H), 2.97 (br t, *J* = 11.98 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.51 (br s, 4H), 2.38 (br s, 7H), 2.12 (br d, *J* = 5.87 Hz, 2H), 1.57 - 1.95 (m, 11H), 1.16 (br t, *J* = 7.34 Hz, 4H)。HPLC純度：95.1%。LCMS: 737.09 $[M+H]^+$。

【0476】

程序13：製備2-氯-4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-((4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-嗦啶-3-基)-甲基)哌啡-1-基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-羥丙基)胺基)苯甲腈(68)



|(0477)|

步驟 1：製備4-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯(Int-1)

向燒瓶中裝入4-(羥甲基)苯甲酸甲酯(SM-1，10 g，60.24 mmol，1.0 eq)、咪唑(6.1 g，90.3 mmol，1.5 eq)、TBSCl (13.5 g，90.3 mmol，1.5 eq)及DCM (100 mL，10 vol)。將反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。接著將反應混合物用水(200 mL)稀釋，用DCM (2×400 mL)萃取且將合併之有機物用鹽水溶液(200 mL)洗滌並經硫酸鈉乾燥。將有機溶劑過濾且在減壓下濃縮，以得到粗產物，將該粗產物使用急驟管柱(二氧化矽，0-20%乙酸乙酯於己烷中)純化。將純溶離份合併且在減壓下濃縮，以獲得4-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯(15 g，88%)。

【0478】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (d, J = 7.34 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.34 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。LCMS: 281.2 $[M+H]^+$。

【0479】

步驟-2：製備4-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯并醯肼(Int-2)

向燒瓶中裝入4-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯(**Int-1**，15 g，53.57 mmol，1.0 eq)、水合肼(26.7 g，535.7 mmol，1.5 eq)及MeOH (150 mL，10 vol)。使反應混合物在70℃下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。接著將反應混合物冷卻至環境溫度且在減壓下濃縮，且將所得粗產物用二乙醚(50 mL)濕磨，乾燥，以獲得4-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-苯并醯肼(15 g，100%)。

【0480】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (br s, 1H), 7.79 (d, J = 7.83 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.83 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.43 (br s, 2H) 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。LCMS: 281.2 $[M+H]^+$。

【0481】

步驟-3：製備4-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-N'-((3-氯-4-氰基苯基)-D-蘇胺醯基)苯并醯肼(Int-3)

向燒瓶中裝入(3-氯-4-氰基苯基)-*D*-蘇胺酸(**SM-2**，3 g，11.81 mmol，1.0 eq)、4-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯并醯肼(**Int-2**，3.3 g，11.81 mmol，1.0 eq)、DIPEA (6.5 mL，45.4 mmol，3.0 eq)、EDC.HCl (3.3 g，17.71 mmol，1.5 eq)、HOBt (2.39 g，17.71 mmol，1.5 eq)、DMAP (143 mg，1.18 mmol，0.1 eq)及DMF (60 mL，20 vol)。將反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全

耗盡。接著將反應混合物用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取，且將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌並經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮有機層，以獲得粗4-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-*N'*-((3-氯-4-氰基苯基)-*D*-蘇胺醯基)苯并醯肼(3 g，50%) (其未經純化即使用)。

【0482】 LCMS: 517.2 $[M+H]^+$。

【0483】

步驟-4：製備N'-(O-(三級丁基二甲基矽基)-N-(3-氯-4-氰基苯基)-D-蘇胺醯基)-4-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯并醯肼(Int-4)

向燒瓶中裝入4-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-*N'*-((3-氯-4-氰基苯基)-*D*-蘇胺醯基)苯并醯肼(**Int-3**，3 g，7.46 mmol，1.0 eq)、咪唑(2.5 g，37.3 mmol，5 eq)、TBSCl (5.5 g，37.3 mmol，5 eq)及DCM (30 mL，10 vol)。使反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。接著將反應混合物用水(200 mL)稀釋，用DCM (2×400 mL)萃取且將合併之有機層用鹽水溶液(200 mL)洗滌並經硫酸鈉乾燥。將有機層過濾，在減壓下濃縮且將所得殘餘物藉由急驟管柱(二氧化矽，20-50%乙酸乙酯於己烷中)純化。將純溶離份合併且在減壓下濃縮，以提供*N'*-(*O*-(三級丁基二甲基矽基)-*N*-(3-氯-4-氰基苯基)-*D*-蘇胺醯基)-4-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯并醯肼(3 g，63%)。

【0484】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.98 - 4.09 (m, 2H), 1.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H), 0.90 (s, 9H), 0.74 (s, 9H), 0.08 (s, 6H), 0.05 (s, 3H), -0.89 (s, 3H)。LCMS: 629.2 [M-

H]$^+$。

【0485】

步驟-4：製備4-(((1R,2S)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(5-(4-(((丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺基)-2-氯苯并腈(Int-5)

向燒瓶中裝入*N'*-(*O*-(三級丁基二甲基矽基)-*N*-(3-氯-4-氰基苯基)-*D*-蘇胺醯基)-4-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯并醯肼(**Int-4**，3 g，4.76 mmol，1.0 eq)、DMC-Cl (965 mg，5.74 mmol，1.2 eq)、TEA (1.37 mL，9.52 mmol，2.0 eq)及DCM (30 mL，10 vol)。將反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。接著將反應混合物用水(100 mL)稀釋，用DCM (2×200 mL)萃取且將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌並經硫酸鈉乾燥。將有機層過濾，在減壓下濃縮且將所得粗產物藉由急驟管柱(二氧化矽，20-30%乙酸乙酯於己烷中)純化。將純溶離份合併且在減壓下濃縮，以獲得4-(((1*R*,2*S*)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(5-(4-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)-甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺基)-2-氯苯并腈(2.3 g，79%)。

【0486】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (d, *J* = 8.38 Hz, 2H), 7.47 - 7.64 (m, 3H), 7.07 - 7.20 (m, 2H), 6.91 (dd, *J* = 8.63, 2.00 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 9.19, 3.94 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.48 (dd, *J* = 6.13, 4.00 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.25 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.73 (s, 9H), 0.10 (s, 6H), 0.02 (s, 3H), -0.16 (s, 3H)。LCMS: 613.3 [M+H]$^+$。

【0487】

步驟-6：製備2-氯-4-(((1R,2S)-2-羥基-1-(5-(4-(羥甲基)苯基)-1,3,4-噁二

唑-2-基)丙基)胺基)苯甲腈(Int-6)

向燒瓶中裝入4-(((1*R*,2*S*)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(5-(4-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺基)-2-氯苯并腈(**Int-5**，2.3 g，3.75 mmol，1.0 eq)、THF (23 mL，10 vol)及TBAF (9.3 mL，9.3 mmol，2.5 eq，1 M)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。將反應混合物在減壓下濃縮，用飽和碳酸氫鹽溶液(pH約8)鹼化且用DCM (2×100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且過濾。將有機溶劑在減壓下濃縮且將粗產物藉由管柱層析(SiO_2，DCM/MeOH梯度)純化，以獲得2-氯-4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基-1-(5-(4-(羥甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺基)-苯甲腈(1 g，69%產率)。

【0488】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (d, *J* = 7.83 Hz, 2H), 7.50 - 7.61 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 5.39 (t, *J* = 5.62 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 4.89 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 8.56, 3.18 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 5.87 Hz, 2H), 4.28 - 4.37 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 5.87 Hz, 3H)。LCMS: 385.2 $[M+H]^+$。

【0489】

步驟-7：製備2-氯-4-(((1R,2S)-1-(5-(4-甲醯基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-羥丙基)-胺基)苯甲腈(Int-7)

向燒瓶中裝入2-氯-4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基-1-(5-(4-(羥甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺基)苯甲腈(**Int-6**，1 g，2.6 mmol，1.0 eq)、MnO_2 (1.2 g，13.0 mmol，5.0 eq)及DCM (10 mL，10 vol)。將反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。將反應混合

物經由矽藻土過濾且將濾液在減壓下濃縮並藉由急驟管柱(二氧化矽，70-90%乙酸乙酯於己烷中)純化。將純溶離份合併且在減壓下濃縮，以獲得2-氯-4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-甲醯基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-羥丙基)胺基)苯甲腈(750 mg，75%)。

【0490】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.15 - 8.23 (m, 2H), 8.09 - 8.15 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 8.80, 3.42 Hz, 1H), 4.36 (br s, 1H), 1.24 (d, *J* = 5.87 Hz, 3H)。LCMS: 383.1 $[M+H]^+$。

【0491】

步驟-8：製備2-氯-4-(((1R,2S)-1-(5-(4-((4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-羥丙基)胺基)苯甲腈(68)

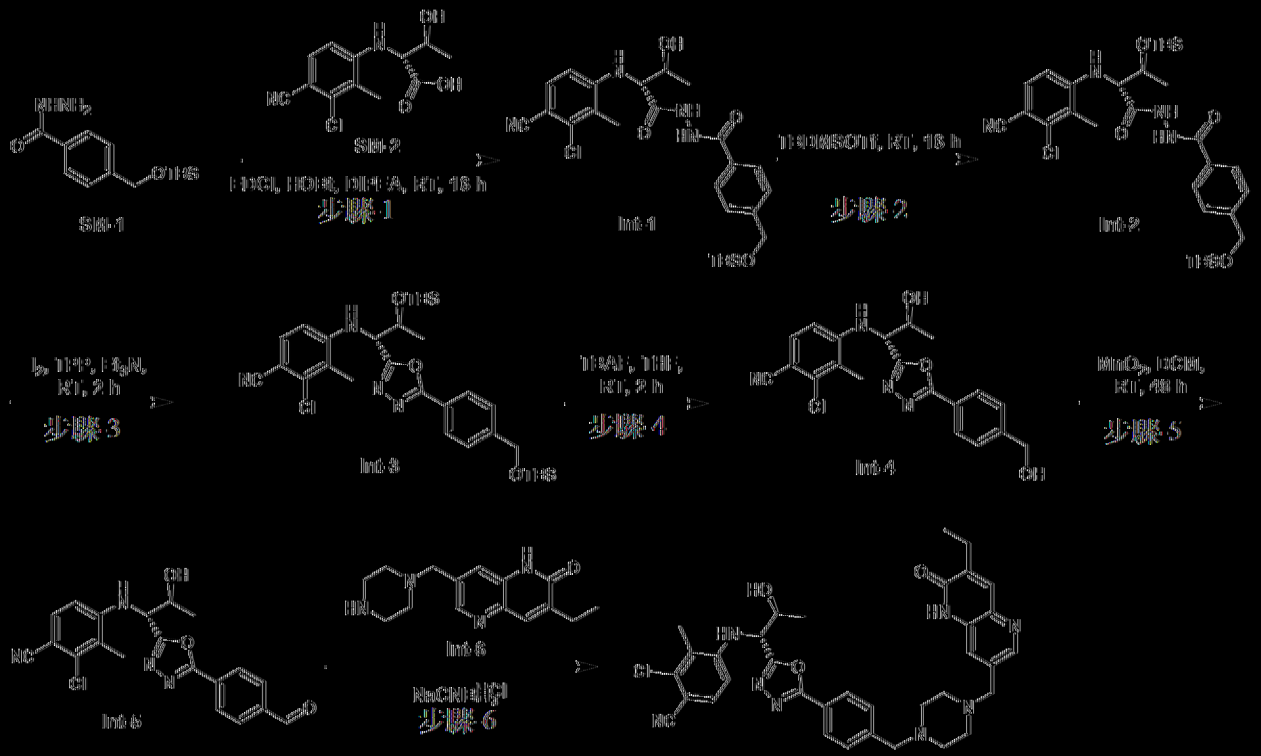
向燒瓶中裝入2-氯-4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-甲醯基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-羥丙基)胺基)苯甲腈(**Int-7**，700 mg，2.57 mmol，1.0 eq)、3-乙基-7-(哌啡-1-基甲基)-1,5-啶啶-2(1*H*)-酮(**SM-3**，786 mg，2.05 mmol，0.8 eq，游離鹼)、AcOH (3.5 mL，5 vol)及IPA (7 mL，10 vol)。將反應混合物在60℃下在氮氣氛圍下攪拌16 h。接著將反應混合物冷卻至環境溫度且添加$NaCNBH_3$ (818 mg，3.86 mmol，1.5 eq)。將所得反應混合物在環境溫度下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。接著將反應混合物用水(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由製備型HPLC純化且將純溶離份合併並凍乾，以獲得2-氯-4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-

((4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-㗁啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)甲基)苯基)-1,3,4-㗁二唑-2-基)-2-羥內基)胺基)-苯甲腈(30.5 mg，2%)。

|0492| ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.82 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.83 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.48 - 7.61 (m, 4H), 7.38 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.87 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 4.89 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 8.31, 3.91 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 10.03, 5.14 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 7.34 Hz, 4H), 3.30 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.42 (s, 6H), 1.12 - 1.30 (m, 6H)。LCMS: 639.2 $[M+H]^+$。

|0493|

程序14：製備2-氯-4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-((4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-㗁啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)甲基)苯基)-1,3,4-㗁二唑-2-基)-2-羥內基)胺基)-3-甲基苯甲腈(69)



|0494|

步驟1：製備4-(((二級丁基)氧基)甲基)-N'-((3-氯-4-氰基-2-

甲基苯基)-D-蘇胺醯基)苯并醯肼(Int-1)

向燒瓶中裝入(3-氯-4-氰基-2-甲基苯基)-*D*-蘇胺酸(SM-2，5 g，18.65 mmol，1.0 eq)、4-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯并醯肼(SM-1，5.7 g，20.51 mmol，1.1 eq)、DIPEA (10.3 mL，55.99 mmol，3.0 eq)、EDC.HCl (5.34 g，27.97 mmol，1.5 eq)、HOBt (3.77 g，27.97 mmol，1.5 eq)、DMAP (226 mg，1.86 mmol，0.1 eq)及DMF (100 mL，20 vol)。使反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。接著將反應混合物用水(100 mL)稀釋，用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取，將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。將有機層經過濾，在減壓下濃縮且藉由急驟管柱(二氧化矽，50-60%乙酸乙酯於己烷中)純化。將純溶離份合併且在減壓下濃縮，以獲得4-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-*N'*-((3-氯-4-氰基-2-甲基苯基)-*D*-蘇胺醯基)苯并醯肼(5 mg，50%)。

【0495】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (br s, 1H), 10.17 (br s, 2H), 7.84 (d, *J* = 7.83 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.34 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 6.85 Hz, 1H), 5.29 (br s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.12 (br s, 1H), 3.93 (d, *J* = 5.87 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.28 (d, *J* = 5.87 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。LCMS: 531.2 $[M+H]^+$。

【0496】

步驟-2：製備N'-(O-(三級丁基二甲基矽基)-N-(3-氯-4-氰基-2-甲基苯基)-D-蘇胺醯基)-4-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯并醯肼(Int-2)

向燒瓶中裝入4-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-*N'*-((3-氯-4-氰基

-2-甲基苯基)-*D*-蘇胺醯基)苯并醯肼(Int-1，1.2 g，2.26 mmol，1.0 eq)、三氟甲磺酸三級丁基二甲基矽烷酯(1.03 mL，4.52 mmol，2.0 eq)、2,6-二甲基吡啶(0.52 mL，4.52 mmol，2.0 eq)及DCM (24 mL，20 vol)。將反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。將反應混合物用水(100 mL)稀釋，用DCM (2×200 mL)萃取且將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌並經硫酸鈉乾燥。將有機層在減壓下濃縮且藉由急驟管柱(二氧化矽，20-30%乙酸乙酯於己烷中)純化。將純溶離份合併且在減壓下濃縮，以獲得*N'*-(*O*-(三級丁基二甲基矽基)-*N*-(3-氯-4-氰基-2-甲基苯基)-*D*-蘇胺醯基)-4-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯并醯肼(Int-2，700 mg，40%)。

【0497】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (br s, 1H), 10.23 (br s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.25 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.76 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.38 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.88 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 8.75 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.30 - 4.39 (m, 1H), 4.11 (dd, *J* = 8.76, 5.25 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.08 (m, 12H)。LCMS: 645.4 $[M+H]^+$。

【0498】

步驟-3：製備4-(((1R,2S)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(5-(4-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)-甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺基)-2-氯-3-甲基苯甲腈(Int-3)

將裝有I_2 (1.1 g，4.96 mmol，2.0 eq)、TPP (1.3 g，4.96 mmol，2.0 eq)、TEA (1.5 mL，9.92 mmol，4.0 eq)及DCM (32 mL, 20 vol)之燒瓶在0℃下在氮氣氛圍下攪拌30 min，此後添加*N'*-(*O*-(三級丁基二甲基矽基)-

N-(3-氯-4-氰基-2-甲基苯基)-*D*-蘇胺醯基)-4-(((三級丁基二甲基-矽基)氧基)甲基)苯并醯肼(Int-2，1.6 g，2.48 mmol，1.0 eq)。將反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。將反應混合物用水(100 mL)稀釋，用DCM (2×200 mL)萃取且將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌並經硫酸鈉乾燥。將有機層經過濾，在減壓下濃縮且藉由急驟管柱(二氧化矽，20-30%乙酸乙酯於己烷中)純化。將純溶離份合併且在減壓下濃縮，以獲得4-(((1*R*,2*S*)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(5-(4-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺基)-2-氯-3-甲基苯甲腈(1.5 g，96%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (d, *J* = 8.25 Hz, 2H), 7.51 - 7.58 (m, 3H), 6.86 (d, *J* = 8.88 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 9.26 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 9.13, 2.88 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.61 (dd, *J* = 6.13, 2.88 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.13 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.6 (s, 9H), 0.09 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.24 (s, 3H)。LCMS: 627.2 $[M+H]^+$)。

【0499】

步驟-4：製備2-氯-4-(((1R,2S)-2-羥基-1-(5-(4-(羥甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺基)-3-甲基苯甲腈(Int-4)

使裝有含4-(((1*R*,2*S*)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(5-(4-(((三級丁基二甲基-矽基)氧基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺基)-2-氯-3-甲基苯甲腈(Int-3，1.5 g，2.39 mmol，1.0 eq)之THF (30 mL，20 vol)、TBAF (9.56 mL，9.56 mmol，4.0 eq，1M/THF)之燒瓶在0℃下在氮氣氛圍下攪拌。將反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。將反應混合物用水(100 mL)淬滅，用乙酸乙酯(2×200

mL)萃取且將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌並經硫酸鈉乾燥。將有機層在減壓下濃縮且藉由急驟管柱(二氧化矽，60-80%乙酸乙酯於己烷中)純化。將純溶離份合併且在減壓下濃縮，以獲得2-氯-4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基-1-(5-(4-(羥甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺基)-3-甲基苯甲腈(585 mg，61%)。

【0500】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, *J* = 7.83 Hz, 2H), 7.46 - 7.60 (m, 3H), 6.80 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 5.87 Hz, 1H), 5.39 (t, *J* = 5.62 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 7.83, 3.91 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 5.38 Hz, 2H), 4.35 - 4.45 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 5.87 Hz, 3H)。LCMS: 399.2 $[M+H]^+$

【0501】 。

步驟-5：製備2-氯-4-(((1R,2S)-1-(5-(4-甲醯基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-羥丙基)胺基)-3-甲基苯甲腈(Int-5)

向燒瓶中裝入2-氯-4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基-1-(5-(4-(羥甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺基)-3-甲基苯甲腈(Int-4，500 mg，1.25 mmol，1.0 eq)、MnO_2 (1.09 g，12.5 mmol，10.0 eq)及DCM (10 mL，20 vol)。將反應混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。將反應混合物經由矽藻土過濾且在減壓下濃縮濾液。將所得殘餘物藉由急驟管柱(二氧化矽，50-60%乙酸乙酯於己烷中)純化且將純溶離份合併並在減壓下濃縮，以提供2-氯-4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-甲醯基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-羥丙基)胺基)-3-甲基苯甲腈(440 mg，88%)。

【0502】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.16 - 8.22 (m, 2H), 8.08 - 8.14 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.80

Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 5.52 (br s, 1H), 5.14 (dd, *J* = 8.31, 3.91 Hz, 1H), 4.43 (br s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.36 Hz, 3H)。LCMS: 397.2 $[M+H]^+$。

【0503】

步驟-6：製備2-氯-4-(((1R,2S)-1-(5-(4-((4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-羥丙基)胺基)-3-甲基苯甲腈(69)

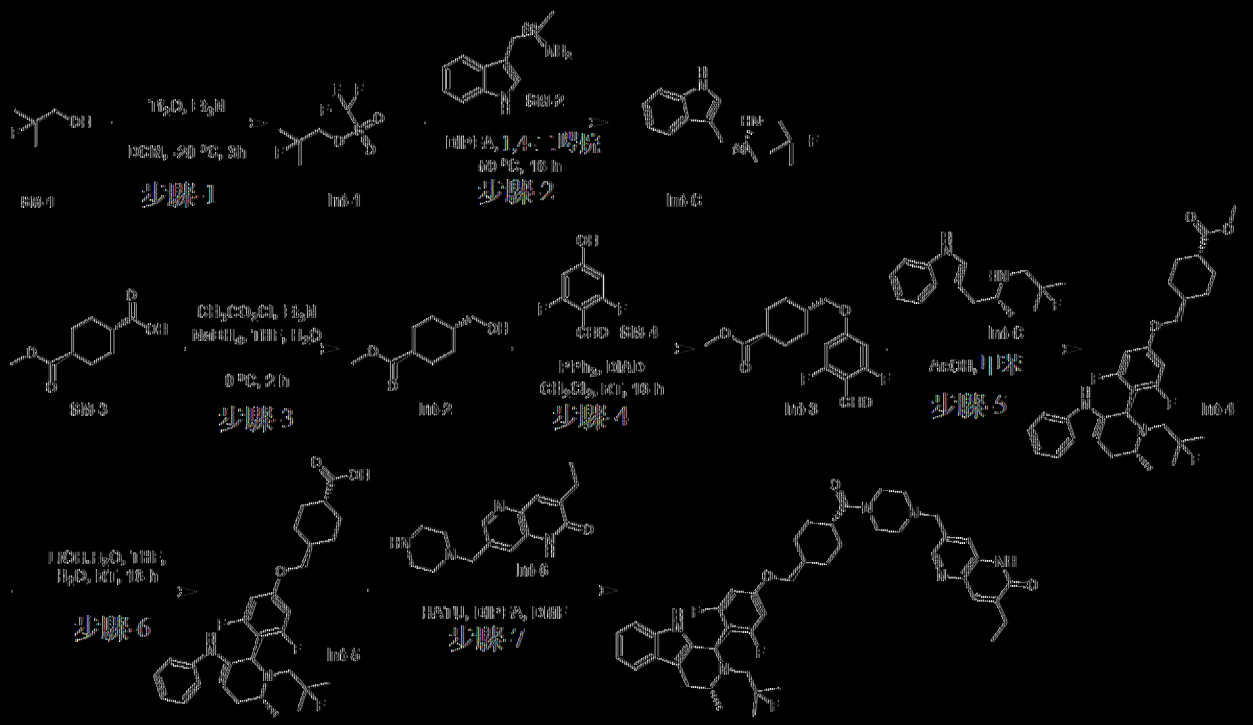
向燒瓶中裝入2-氯-4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-甲醯基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-羥基-丙基)胺基)-3-甲基苯甲腈(Int-5，400 mg，1.01 mmol，1.0 eq)、3-乙基-7-(哌啡-1-基甲基)-1,5-啶啶-2(1*H*)-酮(Int-6游離鹼，早期流程中所製備，329 mg，1.21 mmol，1.2 eq)、AcOH (0.2 mL，0.5 vol)及MeOH (8 mL，20 vol)。使反應混合物在60℃在氮氣氛圍下攪拌16 h，且冷卻至環境溫度。接著添加$NaCNBH_3$ (428 mg，2.02 mmol，2.0 eq)且使反應混合物在環境溫度下攪拌直至TLC指示起始材料完全耗盡。將反應混合物用飽和氯化銨(100 mL)淬滅，用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取且將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌並經硫酸鈉乾燥。將有機層過濾，在減壓下濃縮且藉由製備型HPLC純化。將純溶離份合併且凍乾，以獲得2-氯-4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-((4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啶啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-羥丙基)胺基)-3-甲基苯甲腈(48 mg，7.3%)。

【0504】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.81 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.83 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.48 - 7.60 (m, 4H), 6.78 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 5.87 Hz, 1H),

5.08 (dd, *J* = 8.07, 3.67 Hz, 1H), 4.34 – 4.45 (m, 1H), 3.56 (d, *J* = 7.34 Hz, 4H), 2.38 – 2.42 (m, 8H), 2.34 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.36 Hz, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.34 Hz, 3H)。LCMS: 653.2 $[M+H]^+$。

|0505|

程序15：製備7-((4-((1*r*,4*r*)-4-((3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯氧基)甲基)環己基-1-羧基)哌啶-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1*H*)-酮(70)



|0506|

步驟1：製備2-氟-2-甲基丙基-三氟甲烷磺酸酯(Int-1)

在20℃下，向2-氟-2-甲基丙-1-醇(25 g，0.271 mol，1.0 eq)及三乙胺(40 mL，0.299 mol，1.1 eq)於DCM (250 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟甲磺酸酐(45 mL，0.271 mol，1.0 eq)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌3 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，將反應混合物用1N HCl水溶液淬滅，用水(350 mL)稀釋且用二氯甲烷(3×300 mL)萃取。將合併

之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(250 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，以獲得所需產物(43.0 g，粗) (不經進一步純化即用於下一步驟)。

【0507】

步驟-2：製備(R)-N-(1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺(Int-C)

在室溫下向(*R*)-1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-胺(SM-2，5.0 g，28.73 mmol，1.0 eq)於1,4-二噁烷(50 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (15 mL，86.19 mmol，3 eq)及2-氟-2-甲基丙基三氟甲烷磺酸酯(Int-1，7.72 g，34.48 mmol，1.2 eq)。將反應混合物加熱至50℃且在密封管中攪拌16 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑，以獲得粗殘餘物。將所獲得粗物質藉由管柱層析純化，用30-35%乙酸乙酯於庚烷中溶離，以獲得所需產物(4.3 g，60%)。

【0508】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (br s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 6.85 Hz, 1H), 6.93 - 6.99 (m, 1H), 2.77 - 2.93 (m, 2H), 2.57 - 2.76 (m, 3H), 1.31 (d, *J* = 1.96 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 2.45 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 5.87 Hz, 3H)。LCMS: 249.4 $[M+H]^+$。

【0509】

步驟-3：製備(1r,4r)-4-(羥甲基)環己烷-1-甲酸甲酯(相對反式) (Int-2)

在0℃下，向(1*r*,4*r*)-4-(甲氧羰基)環己烷-1-甲酸(SM-3，10 g，53.7 mmol，1 eq)於THF (100 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(10.9 mL，80.5 mmol，1.5 eq)及甲基氯甲酸酯(6.09 g，6.44 mmol，1.2 eq)且攪拌1

h。歷經10 min之時段向此反應混合物中逐滴添加含$NaBH_4$水溶液(4.06 g，107 mmol，2.0 eq)之水(100 mL)且在0℃下攪拌30分鐘。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，將反應混合物用飽和$NaHCO_3$溶液(60 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，以獲得粗產物。將所獲得粗物質藉由管柱層析純化，用5%丙酮於二氯甲烷中溶離，以獲得所需產物(6 g，65%)。

【0510】 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.67 (s, 3H), 3.47 (d, J = 6.25 Hz, 2H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.97 - 2.08 (m, 2H), 1.82 - 1.93 (m, 2H), 1.38 - 1.56 (m, 3H), 1.34 (br s, 1H), 0.92 - 1.07 (m, 2H)。LCMS: 173.2 $[M+H]^+$。

【0511】

步驟-4：製備(1r,4r)-4-((3,5-二氟-4-甲醯基苯氧基)甲基)環己烷-1-甲酸甲酯(相對反式) (Int-3)

在室溫下，向2,6-二氟-4-羥基苯甲醛(SM-4，5 g，31.6 mmol，1.0 eq)及(1*r*,4*r*)-4-(羥甲基)環己烷-1-甲酸甲酯(相對反式) (Int-2，5.4 g，31.6 mmol，1.0 eq)於DCM (100 mL)中之經攪拌溶液中添加PPh_3 (12.4g，47.6 mmol，1.5 eq)及DIAD (9.62 g，47.6 mmol，1.5 eq)且使反應混合物攪拌16 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑，以獲得粗產物。將所獲得粗物質藉由管柱層析純化，用30%乙酸乙酯於庚烷中溶離，以獲得所需產物(3.5 g，35%)。

【0512】 LCMS: 313.2 $[M+H]^+$。

【0513】

步驟-5：製備(1R,4r)-4-((3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)甲基)環己烷-1-甲酸甲酯(Int-4)

在室溫下，向(1*r*,4*r*)-4-((3,5-二氟-4-甲醯基苯氧基)甲基)環己烷-1-甲酸甲酯(Int-3，3.14 g mg，10.0 mmol，1.0 eq)及(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺(Int-C，2.5 g，10.0 mmol，1.0 eq)於甲苯(50 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸(1.8 g，30 mmol，3 eq)。將反應混合物在80℃下加熱且使其在密封管中攪拌16 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑，以獲得粗產物。將所獲得粗物質藉由管柱層析純化，用10%甲醇於二氯甲烷中溶離，以獲得所需產物(2.7 g，49%)。

【0514】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.34 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.82 Hz, 1H), 6.89 - 7.03 (m, 2H), 6.64 (br d, *J* = 11.25 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.79 (d, *J* = 6.36 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.46 - 3.55 (m, 1H), 3.45 - 3.46 (m, 1H), 2.74 - 2.93 (m, 2H), 2.56 (br d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 2.20 - 2.42 (m, 2H), 1.79 - 1.99 (m, 4H), 1.64 - 1.76 (m, 1H), 1.28 - 1.42 (m, 2H), 0.98 - 1.27 (m, 9H)。LCMS: 543 $[M+H]^+$。

【0515】

步驟-6：製備(1R,4r)-4-((3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)甲基)環己烷-1-甲酸(Int-6)

在室溫下，向(1*R*,4*r*)-4-((3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-

3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯氧基)甲基)環己烷-1-甲酸甲酯(Int-4，2.7 g，4.98 mmol，1.0 eq)於THF (27 mL)及水(27 mL)中之經攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(2.09 g，4.98 mmol，10 eq)且使所得反應混合物攪拌16 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，在減壓下移除揮發物，用水(50 mL)稀釋，用1N HCl酸化直至pH約5且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。將有機層過濾且在減壓下濃縮，以獲得所需產物(2.2 g，83%)。

【0516】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (br s, 1H), 7.39 (br d, *J* = 6.85 Hz, 1H), 7.18 (br d, *J* = 7.34 Hz, 1H), 6.96 (br dd, *J* = 12.96, 7.58 Hz, 2H), 6.65 (br d, *J* = 11.25 Hz, 2H), 5.12 (br s, 1H), 4.03 (br d, *J* = 6.85 Hz, 1H), 3.80 (br s, 2H), 3.32 - 3.56 (m, 4H), 2.76 - 2.97 (m, 2H), 2.15 (br t, *J* = 11.49 Hz, 1H), 1.74 - 2.01 (m, 4H), 1.43 - 1.78 (m, 3H), 0.96 - 1.40 (m, 9H)。

【0517】

步驟-7：製備7-((4-((1r,4r)-4-((3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)甲基)環己烷-1-羰基)哌啉-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-喏啶-2(1H)-酮(70)

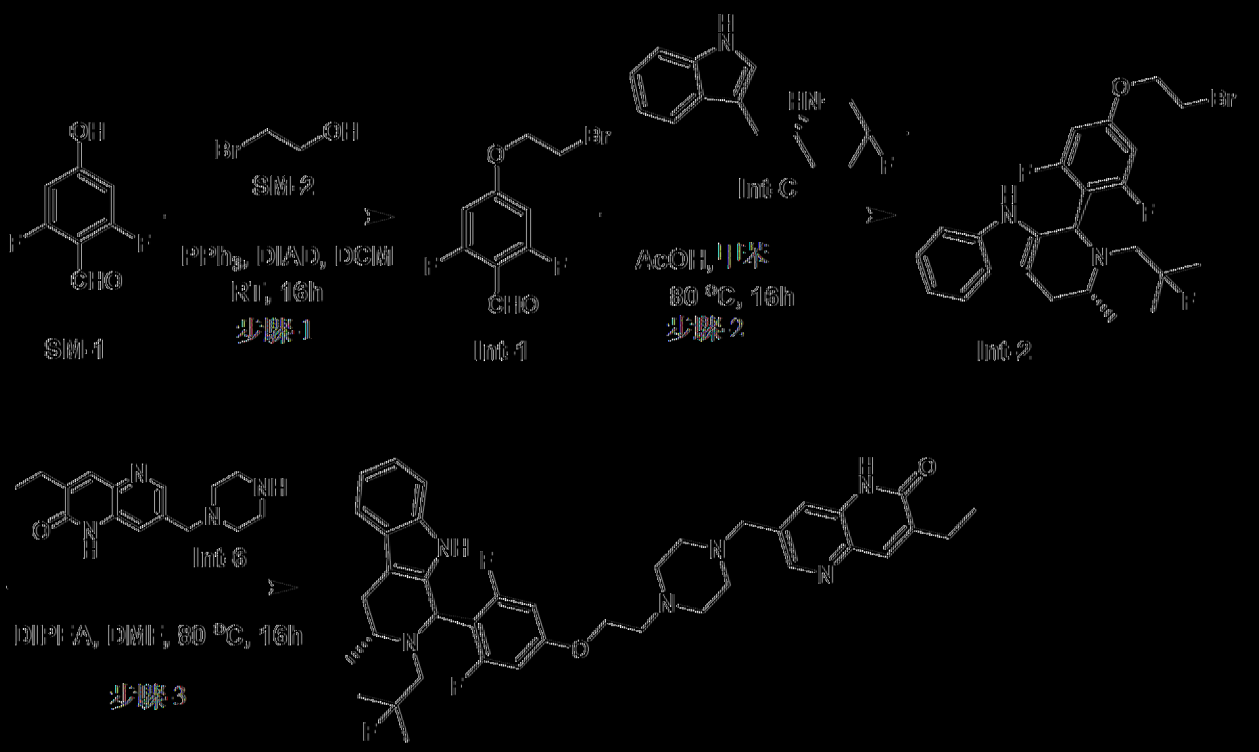
在室溫下，向(1*R*,4*r*)-4-((3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯氧基)甲基)環己烷-1-甲酸(Int-5，280 mg，0.54 mmol，1.0 eq)及3-乙基-7-(哌啉-1-基甲基)-1,5-喏啶-2(1*H*)-酮(Int-6游離鹼，早期流程中所製備，296 mg，1.09 mmol，1.5 eq)於DMF (2.8 mL)中之經攪拌溶液中添加HATU (310 mg，

0.816 mmol，1.5 eq)及DIPEA (0.142 mL，0.816 mmol，1.5 eq)且使反應混合物攪拌16 h。藉由TLC監測反應之進程。在反應完成之後，將反應混合物用水(60 mL)稀釋，過濾固體且在真空下乾燥，以獲得粗產物。將所獲得粗物質藉由管柱層析純化，用3-6%甲醇於乙酸乙酯中溶離，以獲得標題產物(42.5 mg，8%)。

【0518】 ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ 8.46 (d, *J* = 1.63 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.13 Hz, 1H), 7.34 - 7.42 (m, 1H), 7.12 - 7.19 (m, 1H), 6.90 - 7.03 (m, 2H), 6.48 (d, *J* = 10.88 Hz, 2H), 5.17 (s, 1H), 3.78 (d, *J* = 6.13 Hz, 2H), 3.59 - 3.71 (m, 7H), 3.48 (q, *J* = 7.00 Hz, 1H), 2.97 - 3.08 (m, 1H), 2.83 - 2.94 (m, 1H), 2.62 - 2.69 (m, 3H), 2.54 - 2.62 (m, 2H), 2.45 - 2.54 (m, 4H), 2.33 - 2.41 (m, 1H), 1.89 - 1.97 (m, 2H), 1.80 (br d, *J* = 12.26 Hz, 3H), 1.48 - 1.58 (m, 2H), 1.23 - 1.31 (m, 5H), 1.20 - 1.12 (m, 7H)。HPLC純度：97.4%。LCMS: 783.8 $[M+H]^+$。

【0519】

程序16：製備7-((4-(2-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)哌啉-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-喏啶-2(1*H*)-酮(71)



|0520|

步驟 1：製備 4-(2-溴乙氧基)-2,6-二氟苯甲醛(Int-1)

在室溫下，向2,6-二氟-4-羥基苯甲醛(SM-1，1.0 g，6.32 mmol，1.0 eq)及溴乙醇(SM-2，5 g，28.73 mmol，1.0 eq)於DCM (15 mL)中之經攪拌溶液中添加PPh_3 (2.48 g，9.49 mmol，1.5 eq)及DIAD (1.8 mL，9.49 mmol，1.5 eq)。使所得反應混合物攪拌16 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑，以獲得粗產物，將該粗產物在管柱層析上純化，用15-20%乙酸乙酯於庚烷中溶離，以獲得標題化合物(430 mg，25%)。

|0521| ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 6.95 (d, J = 11.25 Hz, 2H), 4.42 - 4.52 (m, 2H), 3.77 - 3.88 (m, 2H)。LCMS: 265.0 $[M+H]^+$。

|0522|

步驟 2：製備(1R,3R)-1-(4-(2-溴乙氧基)-2,6-二氟苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙

基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚(Int-2)

在室溫下，向(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺(Int-C，早期所製備，400 mg，1.60 mmol，1.0 eq)及4-(2-溴乙氧基)-2,6-二氟苯甲醛(Int-1，420 mg，1.60 mmol，1.0 eq)於甲苯(5 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸(0.288 mL，4.81 mmol，3 eq)。將反應混合物在80℃下加熱且在密封管中攪拌16 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑，以獲得粗化合物，將該粗化合物在管柱層析上純化，用10-13%乙酸乙酯於庚烷中溶離，以獲得標題產物(550 mg，69%)。

【0523】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.82 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.82 Hz, 1H), 6.89 - 7.03 (m, 2H), 6.71 (br d, *J* = 11.25 Hz, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.28 - 4.41 (m, 2H), 3.73 - 3.86 (m, 2H), 3.43 - 3.54 (m, 1H), 2.75 - 2.98 (m, 2H), 2.25 - 2.43 (m, 2H), 1.09 - 1.26 (m, 6H), 1.04 (d, *J* = 6.36 Hz, 3H)。LCMS: 495.2 $[M+H]^+$。

【0524】

步驟-3：製備7-((4-(2-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙基)哌啉-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-喏啶-2(1H)-酮(71)

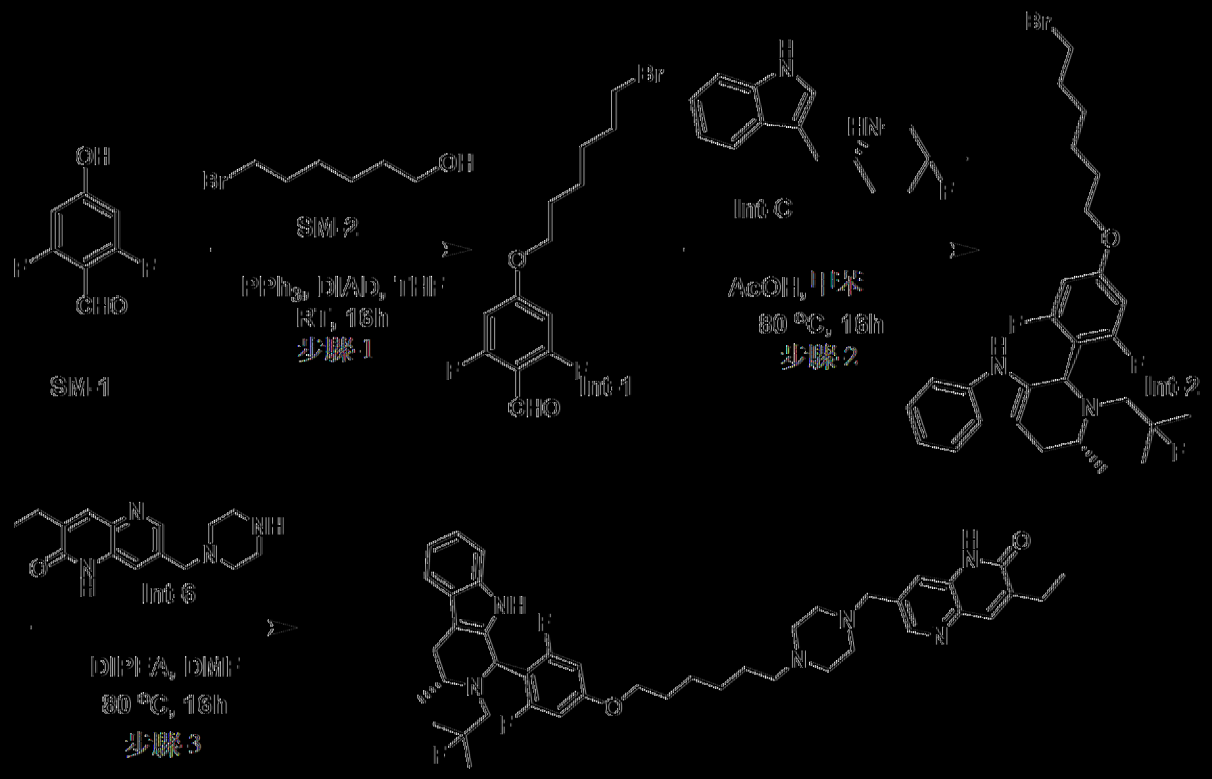
在室溫下，向(1*R*,3*R*)-1-(4-(2-溴乙氧基)-2,6-二氟苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚(Int-2，250 mg，0.506 mmol，1.0 eq)及3-乙基-7-(哌啉-1-基甲基)-1,5-喏啶-2(1*H*)-酮(Int-6游離鹼，早期流程中所製備，206 mg，0.759 mmol，1.5 eq)於DMF (2.5 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.44 mL，2.530 mmol，5 eq)。將反應混合物加熱至80℃且攪拌16 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成

後，將反應混合物用水(60 mL)稀釋且用冷乙酸乙酯(3×60 mL)萃取。將合併之有機萃取物用冰冷水(30 mL)、鹽水(100 mL)洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。將有機層過濾，在真空下濃縮以獲得粗產物，將該粗產物藉由管柱層析純化，用1-3%甲醇於二氯甲烷中溶離，以獲得標題產物(55 mg，15.8%)。

【0525】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.81 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.63 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (d, J = 0.88 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.75 Hz, 1H), 6.93-7.0 m, 2H), 6.66 (br d, J = 11.26 Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.07 (br t, J = 5.50 Hz, 2H), 3.44 - 3.61 (m, 3H), 2.76 - 2.93 (m, 2H), 2.67 (br t, J = 5.38 Hz, 2H), 2.53 (m, 4H), 2.29 - 2.44 (m, 8H), 1.00 - 1.25 (m, 12H)。HPLC純度：95.9%。LCMS: 687.4 $[M+H]^+$。

【0526】

程序17：製備7-((4-(6-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯氧基)己基)哌啉-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-喏啶-2(1*H*)-酮(72)



|0527|

步驟 1：製備4-((6-溴己烷)氧基)-2,6-二氟苯甲醛(Int-1)

在室溫下，向2,6-二氟-4-羥基苯甲醛(SM-1，500 mg，2.0 mmol，1.0 eq)及6-溴己-1-醇(SM-2，0.87 mL，6.32 mmol，1.0 eq)於DCM (20 mL)中之經攪拌溶液中添加PPh_3 (2.48 g，9.49 mmol，1.5 eq)及DIAD (1.8 mL，9.49 mmol，1.5 eq)。使所得反應混合物攪拌16 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑，以獲得粗產物，將該粗產物在管柱層析上純化，藉由用14-18%乙酸乙酯於庚烷中溶離，以獲得標題產物(1.0 g，50%)。

|0528| ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06 (s, 1H), 6.88 (br d, J = 11.37 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.42 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 6.66 Hz, 2H), 1.66 - 1.86 (m, 4H), 1.34 - 1.46 (m, 4H)。

|0529|

步驟 2：製備(1R,3R)-1-(4-((6-溴己烷)氧基)-2,6-二氟苯基)-2-(2-氟-2-甲

基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚(Int-2)

在室溫下，向(*R*)-*N*-(1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺(Int-C，500 mg，2.0 mmol，1.0 eq)及4-((6-溴己基)氧基)-2,6-二氟苯甲醛(Int-1，640 mg，2.0 mmol，1.0 eq)於甲苯(5 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸(0.36 mL，6.0 mmol，3 eq)。將反應混合物加熱至80℃且使其在密封管中攪拌16 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑，以獲得粗產物。將所獲得粗物質藉由管柱層析純化，用10-13%乙酸乙酯於庚烷中溶離，以獲得標題產物(600 mg，54%)。

【0530】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.34 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.82 Hz, 1H), 6.87 - 7.03 (m, 2H), 6.64 (br d, *J* = 11.25 Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 3.97 (br t, *J* = 6.11 Hz, 2H), 3.53 (br t, *J* = 6.60 Hz, 3H), 2.75 - 2.95 (m, 2H), 2.57 (br d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 2.24 - 2.42 (m, 1H), 1.77 - 1.85 (m, 2H), 1.65 - 1.74 (m, 2H), 1.36 - 1.47 (m, 4H), 1.08 - 1.25 (m, 6H), 1.04 (d, *J* = 6.36 Hz, 3H)。LCMS: 549.3 [M-H]$^{-}$。

【0531】

步驟-3：製備7-((4-(6-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)己基)哌啉-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-嗪啶-2(1H)-酮(72)

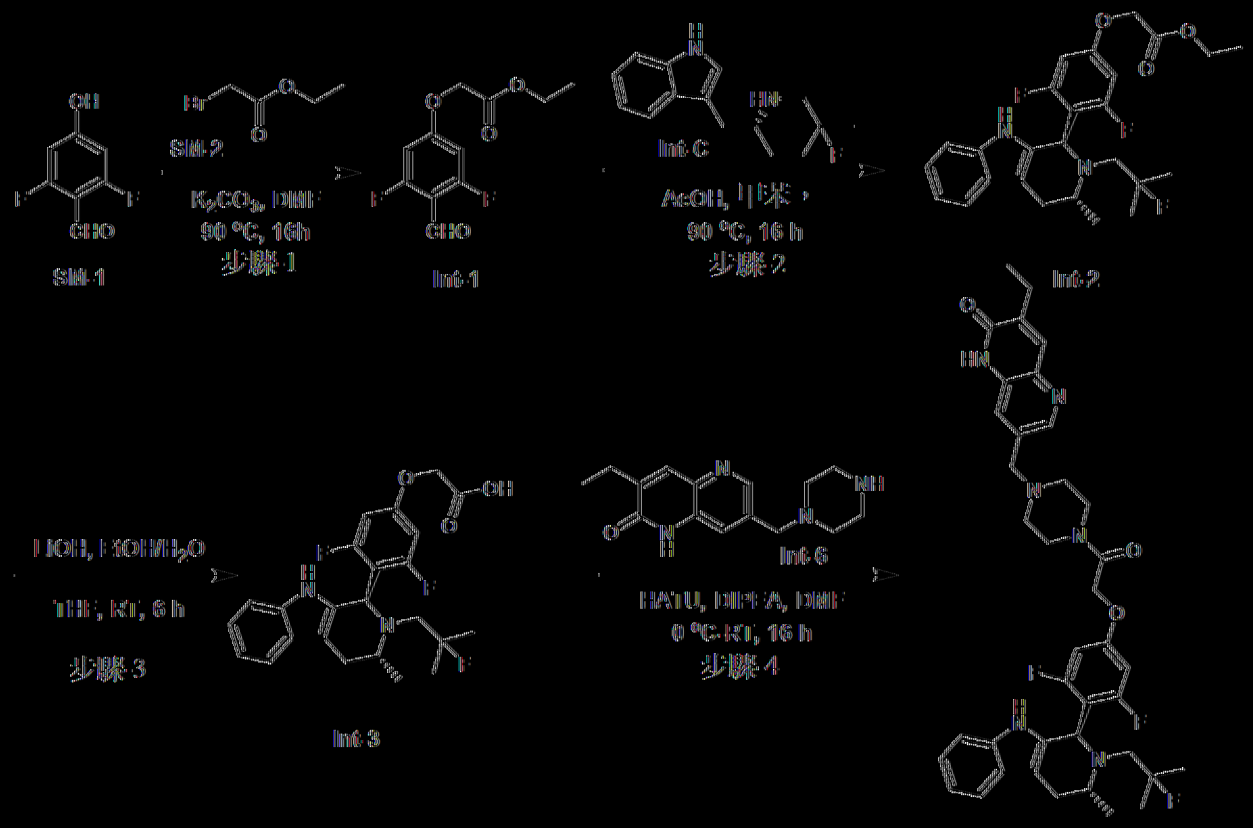
在室溫下，向(1*R*,3*R*)-1-(4-((6-溴己基)氧基)-2,6-二氟苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚(Int-2，400 mg，0.727 mmol，1.0 eq)及3-乙基-7-(哌啉-1-基甲基)-1,5-嗪啶-2(1*H*)-酮(Int-6游離鹼，早期流程中所製備，296 mg，1.090 mmol，1.5 eq)於DMF (2.5

mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.63 mL，3.635 mmol，5 eq)。將反應混合物加熱至80℃且攪拌16 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，將反應混合物用水(60 mL)稀釋且用冷乙酸乙酯(3×60 mL)萃取。將合併之有機萃取物用冰冷水(30 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，以獲得粗產物。將所獲得之粗物質藉由管柱層析純化，用1-3%甲醇於二氯甲烷中溶離，以獲得標題產物(75 mg，14%)。

【0532】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.80 (br s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.50 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.63 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.75 Hz, 1H), 6.86 - 7.05 (m, 2H), 6.63 (br d, *J* = 11.26 Hz, 2H), 5.11 (s, 1H), 3.96 (br t, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.45 - 3.65 (m, 4H), 2.72 - 2.98 (m, 3H), 2.52 (br s, 2H), 2.29 - 2.45 (m, 8H), 2.24 (br t, *J* = 6.94 Hz, 2H), 1.63 - 1.72 (m, 2H), 1.25 - 1.47 (m, 6H), 1.12 - 1.24 (m, 9H), 0.99 - 1.12 (m, 3H)。LCMS: 743.4 $[M-H]^-$。

【0533】

程序18：製備7-((4-(2-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯氧基)乙醯基)哌啡-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-喏啶-2(1*H*)-酮(73)



|0534|

步驟 1：製備2-(3,5-二氟-4-甲醯基苯氧基)乙酸乙酯(Int-1)

在室溫下，向2,6-二氟-4-羥基苯甲醛(SM-1，2.0 g，12.6 mmol，1.0 eq)及2-溴乙酸乙酯(SM-2，2.53 g，15.18 mmol，1.2 eq)於DMF (20 mL)中之經攪拌溶液中添加K_2CO_3 (2.62 g，18.975 mmol，1.5 eq)。將反應混合物加熱至90℃且攪拌16 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，將反應混合物用冰冷水(60 mL)稀釋且用冷乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗產物，將該粗產物藉由管柱層析純化，用20%乙酸乙酯於庚烷中溶離，以獲得標題產物(1.567 g，50.7%)。

|0535| ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 6.95 (d, J = 11.25 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.18 (q, J = 7.17 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.09 Hz, 3H)。

【0536】

步驟-2：製備2-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙酸乙酯(Int-2)

在室溫下，向2-(3,5-二氟-4-甲醯基苯氧基)乙酸乙酯(Int-1，1.50 g，6.04 mmol，1.0 eq)及(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺(Int-C，早期所製備，1.77 g，7.25 mmol，1.2 eq)於甲苯(15 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸(1.1 g, 18.1 mmol, 3 eq)。將反應混合物加熱至90℃且在密封管中攪拌16 h。反應完成後，將反應混合物用水(60 mL)稀釋且用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以獲得粗產物。將所獲得粗物質藉由管柱層析純化，用20%乙酸乙酯於庚烷中溶離，以獲得所需產物(0.986 g，34%)。

【0537】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 7.39 (br d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.18 (br d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 6.87 - 7.05 (m, 2H), 6.70 (br d, *J* = 11.25 Hz, 2H), 5.13 (br s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.34 Hz, 2H), 3.49 (br d, *J* = 5.87 Hz, 1H), 2.73 - 2.95 (m, 2H), 2.57 (br d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 2.24 - 2.41 (m, 1H), 1.14 - 1.24 (m, 9H), 1.04 (br d, *J* = 6.36 Hz, 3H)。LCMS: 475.2 $[M+H]^+$。

【0538】

步驟-3：製備2-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙酸(Int-3)

在室溫下，向2-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯氧基)乙酸乙酯(Int-2，950 mg，2.0 mmol，1.0 eq)於THF (7 mL)、乙醇(7 mL)、水(7 mL)中之經攪

拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(420 mg，10 mmol，5 eq)且使所得反應混合物攪拌6 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，在減壓下移除揮發物，用水稀釋且用1N HCl酸化直至pH約5。將反應混合物用DCM (3×50mL)萃取，將合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以獲得標題產物(0.764 g，85%)。

【0539】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.11 (br s, 1H), 10.57 (s, 1H), 7.39 (br d, J = 7.34 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.82 Hz, 1H), 6.89 - 7.04 (m, 2H), 6.67 (br d, J = 11.25 Hz, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.49 (br dd, J = 11.00, 5.14 Hz, 1H), 2.74 - 2.95 (m, 2H), 2.57 (br d, J = 4.89 Hz, 1H), 2.27 - 2.41 (m, 1H), 0.98 - 1.29 (m, 9H)。HPLC純度：86.7%。LCMS: 447.2 $[M+H]^+$。

【0540】

步驟-4：製備7-((4-(2-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)乙醯基)哌啡-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-嗪啶-2(1H)-酮(73)

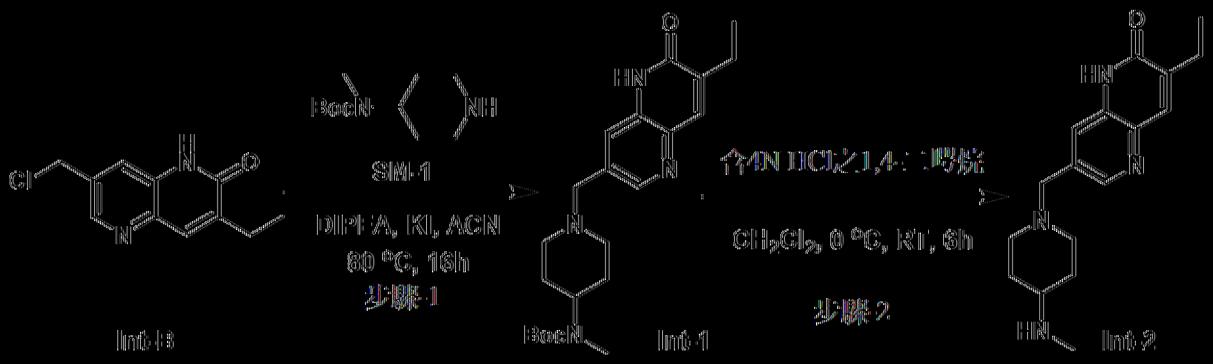
在0℃下，向2-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯氧基)乙酸(Int-3，375 mg，0.84 mmol，1.0 eq)及3-乙基-7-(哌啡-1-基甲基)-1,5-嗪啶-2(1*H*)-酮(Int-6游離鹼，早期流程中所製備，297 mg，1.09 mmol，1.3 eq)於DMF (8 mL)中之經攪拌溶液中添加HATU (479 mg，1.26 mmol，1.5 eq)及DIPEA (543 mg，4.20 mmol，5 eq)。使反應混合物升溫至室溫並攪拌16 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，將反應混合物用冰冷水(60 mL)稀釋且用冷乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以獲得粗產物。將所獲得

粗物質藉由管柱層析純化，用6%甲醇於二氯甲烷中溶離，以獲得標題產物(135 mg，23%)。

|0541| ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.85 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (br d, J = 7.58 Hz, 1H), 7.18 (br d, J = 7.83 Hz, 1H), 6.88 - 7.04 (m, 2H), 6.65 (br d, J = 11.25 Hz, 2H), 5.13 (br s, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.37 - 3.55 (m, 5H), 2.74 - 2.93 (m, 2H), 2.54 (br d, J = 7.34 Hz, 3H), 2.44 (br s, 2H), 2.27 - 2.40 (m, 3H), 1.13 - 1.23 (m, 9H), 1.04 (br d, J = 6.36 Hz, 3H)。HPLC純度：98.2%。LCMS: 699.2 [M-H]$^-$。

|0542|

程序19：製備2-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯氧基)-*N*-(1-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-*N*-甲基乙醯胺(74)





【0543】

步驟-1：製備(1-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啉啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(Int-1)

在室溫下，向7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-啉啶-2(1*H*)-酮(Int-B，1 g，4.49 mmol，1.0 eq)及甲基(哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(SM-1，1.15 g，5.389 mmol，1.2 eq)於乙腈(20 mL)中之經攪拌溶液中添加碘化鉀(149 mg，0.898 mmol，0.2 eq)及DIPEA (2.902 g，22.45 mmol，5.0 eq)。將反應混合物加熱至80℃且攪拌16 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，在減壓下移除溶劑，用水(60 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以獲得粗產物。將所獲得粗物質藉由管柱層析純化，用70%乙酸乙酯於庚烷中溶離，以獲得所需產物(638 mg，35.48%)。

【0544】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.80 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.47 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.86 (br d, *J* = 11.25 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.53 (m, 3H), 2.02 (br t, *J* = 11.25 Hz, 2H), 1.59 - 1.73 (m, 2H), 1.49 (br d, *J* = 9.29 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.18 (t, *J* = 7.34 Hz, 3H)。LCMS: 401.5 $[M+H]^+$。

【0545】

步驟-2：製備3-乙基-7-((4-(甲胺基)哌啶-1-基)甲基)-1,5-啉啶-2(1H)-酮(Int-2)

在0℃下，向(1-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-啉啶-3-基)甲基)-哌啶-4-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(Int-1，600 mg，1.5 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(6 mL)中之經攪拌溶液中添加含4M HCl之1,4-二噁烷(6 mL，10

vol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌6 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，在減壓下移除溶劑以得到粗化合物，將該粗化合物用二乙醚(3×15 mL)洗滌且在真空下乾燥，以獲得標題產物(396 mg，78.6%)。

【0546】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.22 (br s, 1H), 11.11 - 11.28 (m, 1H), 9.43 (br s, 2H), 8.67 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.43 (br s, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.48 (br d, J = 11.76 Hz, 2H), 2.95 - 3.25 (m, 3H), 2.53 - 2.61 (m, 3H), 2.23 (br d, J = 12.51 Hz, 2H), 1.91 - 2.06 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.44 Hz, 3H)。

【0547】

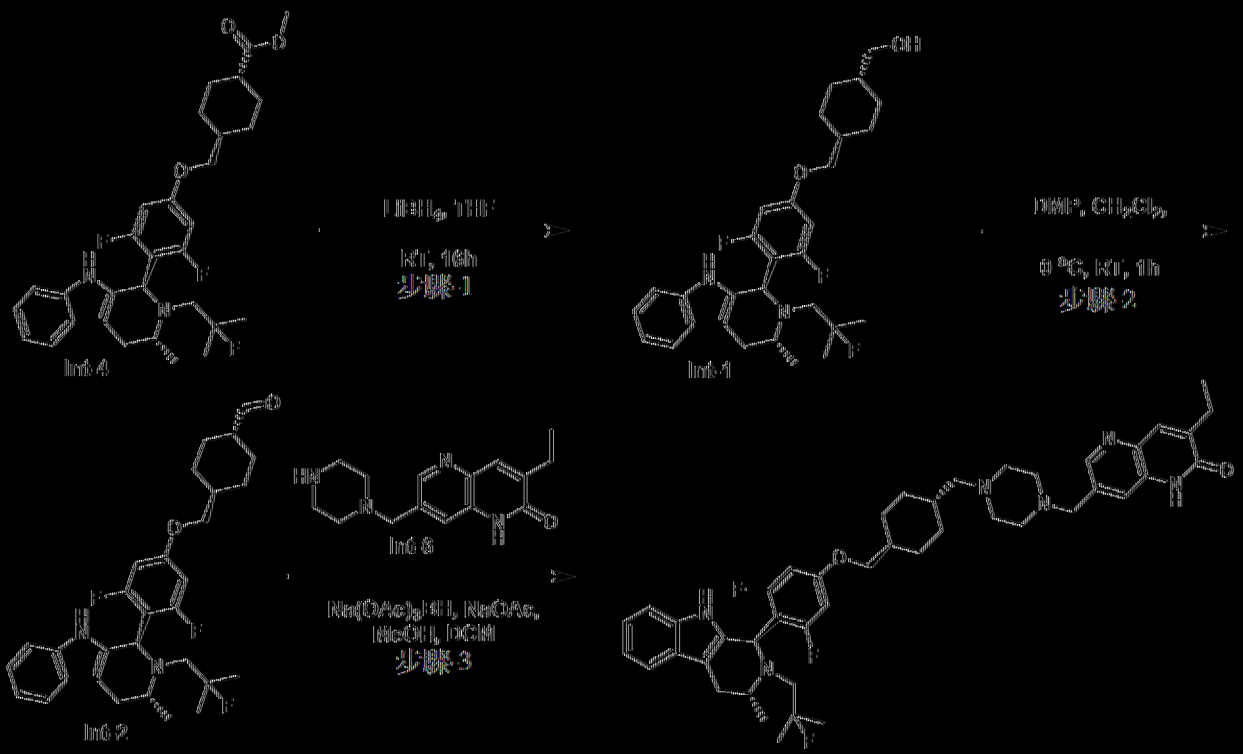
步驟-3：製備2-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)-N-(1-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-嗪啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-N-甲基乙醯胺(74)

在0℃下，向3-乙基-7-((4-(甲基胺基)哌啶-1-基)甲基)-1,5-嗪啶-2(1*H*)-酮(Int-2，328 mg，1.1 mmol，1.3 eq)及2-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯氧基)乙酸(Int-3，早期所製備，375 mg，0.84 mmol，1.0 eq)於DMF (8 mL)中之經攪拌溶液中添加HATU (479 mg，1.26 mmol，1.5 eq)及DIPEA (543 mg，4.20 mmol，5 eq)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌16 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，將反應混合物用冰冷水(60 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以獲得粗產物。將所獲得粗物質藉由管柱層析純化，用2%甲醇於二氯甲烷中溶離，以獲得標題產物(103 mg，16.8%)。

|0548| ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.82 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (br d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 7.18 (br d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 6.89 - 7.03 (m, 2H), 6.63 (br dd, *J* = 11.00, 4.65 Hz, 2H), 5.13 (br s, 1H), 4.81 - 4.95 (m, 2H), 4.19 (br t, *J* = 11.62 Hz, 1H), 3.57 (br d, *J* = 8.56 Hz, 2H), 3.49 (br d, *J* = 4.89 Hz, 1H), 2.76 - 2.94 (m, 6H), 2.72 (s, 1H), 2.54 (br d, *J* = 7.34 Hz, 3H), 2.24 - 2.43 (m, 1H), 1.96 - 2.18 (m, 2H), 1.56 - 1.86 (m, 3H), 1.44 (br d, *J* = 11.00 Hz, 1H), 1.13 - 1.26 (m, 9H), 1.04 (br d, *J* = 6.36 Hz, 3H)。HPLC純度：97.9%。LCMS: 727.4 [M+H]$^+$。

|0549|

程序20：製備7-((4-(((1*R*,4*r*)-4-((3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)甲基)環己基)甲基)哌啉-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(75)



|0550|

步驟-1：製備((1R,4r)-4-((3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)甲基)環己基)甲醇(Int-1)

在0℃下，向(1*R*,4*r*)-4-((3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯氧基)甲基)環己烷-1-甲酸(Int-4，上文所製備，700 mg，1.29 mmol，1.0 eq)於THF (7 mL)中之經攪拌溶液中添加含2M $LiBH_4$之THF (1.29 mL，2.58 mmol，2 eq)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌16 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，將反應混合物用冰冷水(60 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，以獲得粗產物。將所獲得粗物質藉由管柱層析純化，用50%乙酸乙酯於庚烷中溶離，以獲得所需產物(250 mg，37%)。

【0551】 LCMS: 515.8 $[M+H]^+$。

【0552】

步驟-2：製備(1R,4r)-4-((3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)甲基)環己烷-1-甲醛(Int-2)

在0℃下在氮氣氛圍下，向(1*R*,4*r*)-4-((3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯氧基)甲基)環己烷-1-甲醛(Int-1，150 mg，0.291 mmol，1.0 eq)於DCM (1.5 mL)中之經攪拌溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(185 mg，0.437 mmol，1.5 eq)。使反應混合物升溫至室溫並攪拌1 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，將反應混合物用飽和硫代硫酸鈉水溶液(5 mL)及碳酸氫鈉水溶液(5

mL)淬滅且用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，以獲得所需產物(90 mg，60%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0553】 LCMS: 513.6 $[M+H]^+$。

【0554】

步驟-3：製備7-((4-(((1R,4r)-4-((3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯氧基)甲基)環己基)甲基)哌啡-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-嗪啶-2(1H)-酮(75)

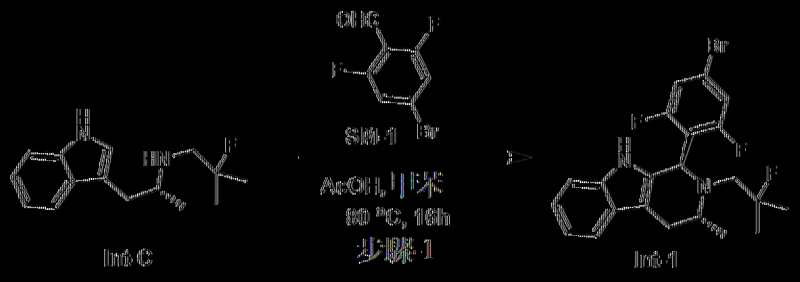
在室溫下，向3-乙基-7-(哌啡-1-基甲基)-1,5-嗪啶-2(1*H*)-酮(Int-6，上文所製備，63 mg，0.210 mmol，1.2 eq)於甲醇(1 mL)及二氯甲烷(1 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸鈉(72 mg，0.875 mmol，5 eq)且攪拌10 min。向此溶液中添加(1*R*,4*r*)-4-((3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯氧基)甲基)環己烷-1-甲醛(Int-2，90 mg，0.175 mmol，1.0 eq)且在室溫下攪拌1 h。向此反應混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(74 mg，0.351 mmol，2 eq)且將混合物攪拌16 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，在減壓下濃縮反應混合物以獲得粗產物，將該粗產物在管柱層析上純化，用10%甲醇於乙酸乙酯中溶離，以獲得標題產物(100 mg，72%)。

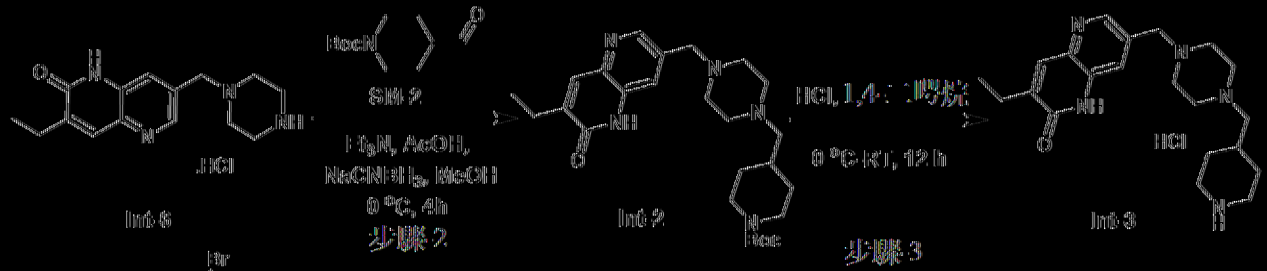
【0555】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.80 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.35 (d, J=1.75 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (d, J=1.00 Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.63 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.75 Hz, 1H), 6.87 - 7.04 (m, 2H), 6.63 (br d, J=11.13 Hz, 2H), 5.11 (s, 1H), 3.78 (br d, J=6.25 Hz, 2H), 3.46 - 3.62 (m, 3H), 2.75 - 2.95 (m, 2H), 2.52 - 2.56 (m, 2H), 2.27 - 2.44 (m, 8H),

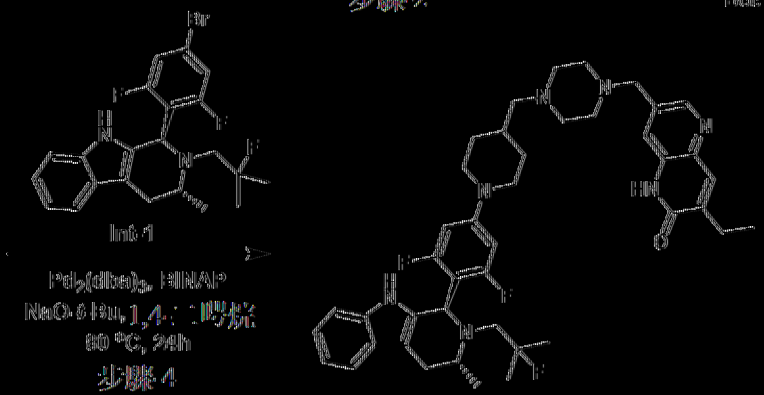
2.02 - 2.11 (m, 2H), 1.79 (br d, J= 9.51 Hz, 4H), 1.65 (br dd, J= 4.06, 2.31 Hz, 1H), 1.37 - 1.52 (m, 1H), 1.08 - 1.26 (m, 10H), 0.94 - 1.07 (m, 6H)。HPLC純度：95.2%。LCMS: 769.4 [M+H]+。

|0556|

製備7-((4-((1-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啉-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1*H*)-酮(76)







|0557|

步驟1：製備(1R,3R)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚(Int-1)

在室溫下，向(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺

(Int-C，上文所製備，1.0 g，4.0 mmol，1.0 eq)及4-溴-2,6-二氟苯甲醛(SM-1，1.68 g，4.8 mmol，1.2 eq)於甲苯(15 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸(0.288 mL，12 mmol，3 eq)。將反應混合物加熱至80℃且在密封管中攪拌16 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，將反應混合物用水(120 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。將合併之有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥，且在減壓下蒸發溶劑以獲得粗產物，將該粗產物藉由管柱層析純化，用3-6% EtOAc於庚烷中溶離，以獲得標題產物(1.2 g，66%)。

【0558】 LCMS: 451.1 $[M+H]^+$。

【0559】

步驟-2：製備4-((4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-嗇啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(Int-2)

在室溫下，向3-乙基-7-(哌啡-1-基甲基)-1,5-嗇啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽(Int-6，上文所製備，1.0 g，3.2 mmol，1.0 eq)於甲醇(20 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(323 mg，3.5 mmol，1.1 eq)且攪拌15分鐘。在室溫下，向此反應混合物中添加SM-2 (760 mg，3.5 mmol)及乙酸(192 mg，3.2 mmol，1.0 eq)且再攪拌30 min。在0℃下，向此反應混合物中添加$NaCNBH_3$ (396 mg，6.4 mmol，2 eq)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌4 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑以獲得粗產物，將其該粗產物二乙醚(50 mL)濕磨且在真空下乾燥，以獲得所需產物(1.1 g，粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0560】 LCMS: 470.2 $[M+H]^+$。

【0561】

步驟-3：製備3-乙基-7-((4-(哌啶-4-基甲基)哌啡-1-基)甲基)-1,5-嗦啶-2(1H)-酮鹽酸鹽(Int-3)

在0℃下，向4-((4-((7-乙基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-嗦啶-3-基)甲基)-哌啡-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(Int-2，1.1 g，2.3 mmol，1.0 eq)於1,4-二噁烷(10 mL)中之經攪拌溶液中添加含4M HCl之1,4-二噁烷(3.5 mL，3.0 eq)。使反應混合物升溫至室溫並攪拌12 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，在減壓下移除溶劑，以得到粗產物。將所獲得粗物質用二乙醚(3 × 15 mL)洗滌且在真空下乾燥，以獲得標題產物(900 mg，94%)。

【0562】 LCMS: 370.4 $[M+H]^+$。

【0563】

步驟-4：製備7-((4-((1-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啡-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-嗦啶-2(1H)-酮(76)

在室溫下在氮氣氛圍下，向3-乙基-7-((4-(哌啶-4-基甲基)哌啡-1-基)甲基)-1,5-嗦啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽(Int-3，613 mg，1.6 mmol，1.5 eq)於1,4-二噁烷(20 mL)中之經攪拌溶液中添加NaO-t-Bu (528 mg，5.5 mmol，5.0 eq)且攪拌20分鐘。向混合物中添加Int-1 (500 mg，1.1 mmol，1.0 eq)、BINAP (102 mg，0.22 mmol，0.2 eq)、$Pd_2(dba)_3$ (150 mg，0.16 mmol，0.15 eq)且將反應混合物用N_2氣體吹掃30 min。將反應混合物加熱至80℃且攪拌24 h。藉由TLC監測反應之進程。反應完成後，經由矽藻土墊過濾反應混合物且用乙酸乙酯(40 mL)洗滌矽藻土床。將濾液用水(60 mL)稀釋且將水層用乙酸乙酯(2×40 mL)萃取。將合併之有機萃

取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，以獲得粗產物。將所獲得粗物質藉由製備型HPLC (碳酸氫銨作為改質劑)純化，以獲得標題產物(145 mg，17.7%)。

【0564】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.81 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.35 (d, J=1.63 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (d, J=7.63 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.75 Hz, 1H), 6.86 - 7.03 (m, 2H), 6.50 (br d, J=13.26 Hz, 2H), 5.07 (s, 1H), 3.72 (br d, J=12.63 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.78 - 2.93 (m, 2H), 2.63 - 2.73 (m, 2H), 2.53 (br d, J=7.50 Hz, 3H), 2.32 - 2.44 (m, 8H), 2.13 (br d, J=6.88 Hz, 2H), 1.73 (br d, J=12.38 Hz, 3H), 1.00 - 1.25 (m, 15H)。HPLC純度：95.5%。LCMS: 738.3 $[M-H]^-$。

【0565】

生物分析

【0566】

生物實例1

以下方法用於評估測試物品之活體外生物學特性。

a. **RBC熱點聚(ADP-核糖)聚合酶1 (PARP1)及聚(ADP-核糖)聚合酶2 (PARP2)分析**：在Reaction Biology Corporation (RBC；Malvern，PA)進行該分析。分析原理為基於放射性同位素之過濾器結合分析，其中在清除游離NAD^+之後，偵測到放射性同位素標記之NAD^+併入過濾器上捕獲之受質中。使用Excel及GraphPad Prism軟體分析資料以進行IC_{50}曲線擬合。用PJ34作為陽性對照進行各分析。

i. **PARP1分析**：在反應緩衝液(50 mM Tris-HCL，pH 8.0；50 mM NaCl；10 mM $MgCl_2$；1 mM DTT；1% DMSO；及20 μg/mL活化DNA)

中，將最終濃度為2.5 nM之人類重組PARP1與組蛋白H4 (20 μM)及各種濃度之測試物品組合。將溶液在室溫下接種20 min且藉由添加最終濃度為10 μM之[腺苷酸-^{32}P]-菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸^{32}P-NAD^{+}來引發反應。在室溫下培育2小時之後，過濾反應混合物且用0.75%磷酸洗滌以進行放射性偵測。

ii. **PARP2分析**：在反應緩衝液(50 mM Tris-HCl，pH 8.0；50 mM NaCl；10 mM $MgCl_2$；1 mM DTT；1% DMSO；及20 μg/mL活化DNA)中，將最終濃度為2.5 nM之人類重組PARP2與組蛋白H3 (20 μM)及各種濃度之測試物品組合。將溶液在室溫下接種20 min且藉由添加最終濃度為10 μM之[腺苷酸-^{32}P]-菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸^{32}P-NAD^{+}來引發反應。在室溫下培育2小時之後，過濾反應混合物且用0.75%磷酸洗滌以進行放射性偵測。

b. **AR結合分析**：LNCaP胞溶質中之AR用於測定測試物品及參考化合物孕酮(Sigma，目錄號：E2785，St. Louis，MO)之結合親和力。使用8種濃度/化合物測定IC_{50}。將胞溶質以200微克/孔(100 μL)塗覆至96孔圓錐形聚丙烯盤(Agilent，目錄號：5042-1385，Santa Clara, CA)中且與3 μL測試化合物混合。在添加100 μL ^{3}H-甲基三烯酮(PerkinElmer，目錄號：NET590250UC，San Jose, CA)之後，將盤密封且在4℃下以300 rpm振盪24小時。在培育後，將100 μL含有10 mM Tris-HCl，pH 7.4；1.5 mM EDTA；1 mM DTT；0.25%木炭；0.0025%聚葡萄糖之放射性配位體吸附緩衝液添加至個別孔中。將盤在4℃下振盪15 min，隨後在4℃下以3000 rpm離心30 min。將150 μL上清液轉移至閃爍管(scint-tube)(PerkinElmer，目錄號：6000192)中且與2 mL Ultima Gold混合液

(PerkinElmer，目錄號：6013329)混合。使用TriCarb 2910 TR閃爍計數器(PerkinElmer)對放射活性進行計數。使用以下方程式計算測試物品對放射活性之抑制：

抑制%= (1-(分析孔-平均_LC)/(平均_HC-平均_LC))×100%。

【0567】使用GraphPad Prism 5 (San Diego, CA)中所包括之模型「log(抑制劑)與反應--可變斜率」來計算且圖示IC_{50}值。使用以下方程式進一步計算Ki值，其中[L]為此研究中所使用之放射性配位體濃度(1 nM)。Kd值為0.332 nM。

$$Ki = IC_{50}/(1+[L]/Kd)$$

c.**AR反式活化**：將選殖至CMV載體主鏈中之人類AR用於反式活化研究。將HEK-293細胞以24孔盤之80,000個細胞/孔接種於DME+5% csFBS中。二十四小時後，在OPTIMEM培養基中使用具有0.25 μg GRE-LUC、0.01 μg CMV-LUC (海腎螢光素酶(renilla luciferase))及25 ng AR的脂染胺(Lipofectamine) (Invitrogen，Carlsbad, CA)轉染細胞。在用各種配位體(10^{-12}至10^{-5} M最終濃度)轉染之後24小時處理細胞，且在轉染之後48小時執行螢光素酶分析。將螢火蟲值(Firefly value)歸一化為海腎螢光素酶值，且該等值表示為相對光單位(relative light unit；RLU)。測試物品之促效劑及拮抗劑分析分別在不存在0.1 nM R1881之情況下及在與其組合的情況下執行。資料表示為自四參數邏輯曲線獲得之EC_{50} (針對促效劑)及IC_{50} (針對拮抗劑)值。

d.**細胞培養及增殖分析**：自美國典型培養物保藏中心(American Type Culture Collection；ATCC)獲取22RV1及HT-29細胞。在由ATCC推薦之培養基中培養細胞。自Fisher scientific (Waltham, MA)獲得細胞培

養基，且自Hyclone (San Angelo, TX)獲得血清。

【0568】 在各別生長培養基中將細胞以不同密度接種於96孔盤中。24小時後，用藉由在生長培養基中連續稀釋DMSO儲備溶液來製備一系列濃度的測試物品一式三份或一式四份地處理細胞，且將其培育三至七天。在處理三天之後，使用CellTiter Glo分析(CTG, Promega, Madison, WI)量測存活的22RV1及HT-29細胞之數目。使用GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)繪製細胞存活率資料。另外，使用在GraphPad Prism內具有S形劑量反應及可變斜率之非線性回歸模型來計算個別測試物品之IC_{50}值。

e. **額外細胞增殖分析**：可藉由以下方法在細胞增殖分析中測試其他癌細胞株，諸如LnCaP、PC-3、MCF-7、HCC1428、BT474、HCT-116、SK-OV-3或OVCAR3癌細胞。在37℃下在5% CO_2環境中在由供應商(例如，ATCC或JCRB細胞庫)推薦之培養基中培養細胞。對於增殖分析，將細胞接種於生長培養基中之96孔盤中。根據細胞類型調節接種密度。24小時後，用藉由在生長培養基中連續稀釋DMSO儲備溶液來製備一系列濃度的測試物品一式三份或一式四份地處理細胞，且通常將其培育三至七天，其中在三天或四天之後更換含測試物品之培養基。使用CellTiter Glo分析(CTG, Promega, Madison, WI)或類似分析來量測存活細胞之數目。使用GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)繪製細胞存活率資料。另外，使用在GraphPad Prism內具有S形劑量反應及可變斜率之非線性回歸模型來計算個別測試物品之IC_{50}值。類似地，亦可藉由此項技術中已知之方法測試HEK-293及HeLa細胞。

f. **核易位**：將LNCaP細胞塗覆於生長培養基中之24孔盤中的蓋玻片

上。接種後四小時，將培養基變為RPMI+1% csFBS且使細胞維持於此培養基中持續兩天。再次更換培養基且處理細胞。在處理之後4小時固定細胞，且使用AR N20抗體(Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA)對AR進行免疫染色。用DAPI對胞核染色。由共焦顯微鏡使細胞成像。

g.**ER結合分析**：藉由在Thermo Fisher進行LanthaScreen® TR-FRET ER α競爭性結合分析來評定ERα結合。在此分析中，使用經鋱標記之抗GST抗體以藉由結合於其GST標籤來間接標記經GST標記之ER α-配位體結合域(LBD)。藉由測試化合物自ER α-LBD (GST)移位螢光配位體(Fluormone™ ES2綠色示蹤劑)之能力來偵測對ER α-LBD (GST)之競爭結合，此引起Tb-抗-GST抗體與示蹤劑之間的FRET信號損失。當運行分析時，將Fluormone™ ES2綠色示蹤劑添加至配位體測試化合物或溶劑對照中，隨後添加ER α-LBD (GST)及鋱抗GST抗體之混合物。在室溫下的培育時段之後，計算520:495發射之TR-FRET比率且用於根據化合物之劑量反應曲線測定IC_{50}。

h.**ER及PR功能分析**：用25 ng大鼠孕酮受體(PR)及250 ng GRE-LUC或50 ng人類雌激素受體α (ER)及250 ng ERE-LUC轉染COS細胞。亦在OptiMEM培養基中使用脂染胺轉染劑用10 ng CMV-海腎LUC轉染細胞。在轉染之後二十四小時，將培養基更換為DME+5% csFBS w/o且在用於PR之0.1 nM孕酮及用於ER之雌二醇的存在下用化合物進行處理。在處理之後二十四小時，收集細胞且使用雙重螢光素酶分析套組進行螢光素酶分析。將螢火蟲值歸一化為海腎螢光素酶值且表示為比率。

i. **測試化合物在小鼠異種移植模型中之評估**：為檢查測試化合物之活體內抗腫瘤活性，在細胞株異種移植模型中執行腫瘤生長實驗。以每籠

五隻動物形式圈養雄性NOD SCID Gamma (NSG)小鼠且允許其自由獲取水及商購嚙齒動物食物。將與50%基質膠基底膜混合之22RV1細胞(在RPMI+10% FBS中生長)皮下植入於去勢小鼠中。替代地，使用除22RV1以外之抗雄激素抗性細胞株，諸如MR49F或VCaP。一旦腫瘤達至200-500 mm^3，就將動物隨機分組且用媒劑(DMSO:PEG-300:玉米油10:30:60比率)或測試化合物腹膜內治療。每週三次量測腫瘤，且使用公式長度*寬度*寬度*0.5來計算體積。在28天治療結束時處死動物，且稱重腫瘤並儲存以供進一步處理。藉由將對照組之腫瘤量測值與其他研究組比較來計算腫瘤生長抑制(TGI)。使用下列公式計算各組之TGI：

$$TGI\ (\%) = [1-(TV_{Treatment_DayN} - TV_{Treatment_Day0})/\ (TV_{Vehicle_DayN} - TV_{Vehicle_Day0})] \times 100\%$$

$TV_{Treatment_DayN}$為治療組在給定日之平均腫瘤體積，$TV_{Treatment_Day0}$為治療組在治療第一天之平均腫瘤體積，$TV_{Vehicle_DayN}$為媒劑對照組在給定日之平均腫瘤體積，且$TV_{Vehicle_Day0}$為媒劑組在治療第一天之平均腫瘤體積。

【0569】

生物實例2

AR結合分析：為評定AR結合，將測試化合物(最高劑量10 μM，4倍連續稀釋，8點劑量反應)及對照(孕酮)轉移至分析盤。將來自LnCap細胞之胞溶質添加至盤中，隨後添加最終濃度為1 nM的經放射性標記之^3H-R1881。將盤密封，且將反應物在4℃下以300 rpm培育24小時。接著將放射性配位體吸收緩衝液(10 mM Tris-HCl，pH 7.4；1.5 mM EDTA；1 mM DTT；0.25%木炭；0.0025%聚葡萄糖)添加至盤中，混合且在4℃下培育

15分鐘。接著將盤在4℃下以3000 rpm離心30分鐘。將上清液轉移至閃爍管且使用Tri-carb進行閃爍計數。使用GraphPadPrism v5.0分析資料，且將結合IC_{50}測定為觀測到放射性配位體結合之50%抑制的濃度。

【0570】 **GR結合分析**：為評定GR結合，將測試化合物(最高劑量1 μM，4倍連續稀釋，8點劑量反應)及對照(地塞米松(dexamethasone))轉移至分析盤。將來自IM-9細胞之胞溶質添加至盤中，隨後添加以最終濃度為1.5 nM的經放射性標記之^3H-地塞米松。將盤密封，且將反應物在4℃下以300 rpm培育24小時。接著將放射性配位體吸收緩衝液(10 mM Tris-HCl，pH 7.4；1.5 mM EDTA；1 mM DTT；0.25%木炭；0.0025%聚葡萄糖)添加至盤中，混合且在4℃下培育15分鐘。接著將盤在4℃下以3000 rpm離心30分鐘。將上清液轉移至閃爍管且使用Tri-carb進行閃爍計數。使用GraphPadPrism v5.0分析資料，且將結合IC_{50}測定為觀測到放射性配位體結合之50%抑制的濃度。

【0571】 **PR結合分析**：在改質之Na_2HPO_4/NaH_2PO_4緩衝液pH 7.4中使用來自人類乳房癌瘤T47D細胞之孕酮PR-B受體。將化合物以一系列之劑量(最高劑量40 nM，4倍連續稀釋，8點劑量反應)進行篩選且分配至分析盤中。將1.2×10^5個細胞等分試樣之上清液添加至分析盤中且在4℃下與0.5 nM [^3H]孕酮一起培育20小時。將膜過濾且洗滌，接著對過濾器計數以測定特異性結合之[^3H]孕酮。將結合IC_{50}測定為觀測到放射性配位體結合之50%抑制的濃度。

【0572】 **ER結合分析**：使用來自ThermoFisherScientific之LanthaScreen® TR-FRET ER α競爭性結合套組來評定ERα結合。在此分析中，使用經鋱標記之抗GST抗體以藉由結合於其GST標籤來間接標記經

GST標記之ER α-配位體結合域(LBD)。藉由測試化合物自ER α-LBD (GST)移位螢光配位體(Fluormone™ ES2綠色示蹤劑)之能力來偵測對ER α-LBD (GST)之競爭結合，此引起Tb-抗-GST抗體與示蹤劑之間的FRET信號損失。為評定ER結合，將測試化合物(最高劑量10 μM，4倍連續稀釋，8點劑量反應)及對照(例如，雌二醇)轉移至分析盤。將Fluormone™ ES2綠色示蹤劑(3 nM最終濃度，分析緩衝液)添加至分析盤中。此後添加ER α-LBD (GST)及鈽抗GST抗體之混合物。在室溫下的2 h培育時段之後，在Envision盤讀取器上對盤進行讀數，且計算520:495發射之TR-FRET比率並用於根據化合物之劑量反應曲線測定IC_{50}。

【0573】 **AR拮抗分析**：為評估AR拮抗劑活性，將測試化合物添加至分析盤中(最高劑量10 μM，3倍連續稀釋，10點劑量反應)。將穩定表現全長雄激素受體之HEK293細胞以20000個細胞/孔之密度接種於分析盤中。接著將分析盤在室溫下培育10分鐘，且在37℃、5% CO_2下培育20分鐘。將睪固酮以1 nM最終濃度添加至分析盤中且將分析盤在37℃、5% CO_2下培育20 h。在培育時段之後，將Steady-glo添加至分析盤中，且在EnVision盤讀取器上讀出之前，在室溫下在定軌振盪器上混合20分鐘。

【0574】 **GR拮抗分析**：為評估GR拮抗劑活性，將測試化合物添加至分析盤中(最高劑量5 μM，4倍連續稀釋，8點劑量反應)。將穩定表現糖皮質激素受體之配位體結合域的HEK293細胞以40000個細胞/孔之密度接種於分析盤中。接著將分析盤在37℃、5% CO_2下培育30分鐘。將地塞米松以1.5 nM最終濃度添加至分析盤中且將分析盤在37℃、5% CO_2下培育20 h。在培育時段之後，將Dual-glo螢光素酶試劑添加至分析盤中，且在EnVision盤讀取器上讀出之前，在室溫下在定軌振盪器上混合20分鐘。將

50 μL Stop & Glo試劑添加至分析盤中，在室溫下混合20分鐘，且在Envision盤讀取器上讀取。

【0575】**PR共活化劑拮抗劑分析**：將測試化合物(最高劑量10 μM，4倍連續稀釋，8點劑量反應)及/或媒劑與2.5 nM孕酮受體(PR)-LBD及共活化劑肽在室溫下一起培育30分鐘。以分光光度計方式(激發：337 nm，發射：520/490 nm)讀取對所形成複合物之量之測定。10 nM孕酮誘導之螢光反應的測試化合物誘導之抑制達50%或更大(≥50%)指示受體拮抗劑活性。

【0576】**ER拮抗分析**：為評估ER拮抗劑活性，將SK-BR-3細胞以30000個細胞/孔之密度接種於分析盤中。接著將分析盤在37℃、5% CO_2下培育24 h。將opti-MEM培養基中ERE質體及ER之混合物與Opti-MEM培養基中之脂染胺3000一起培育且在室溫下培育15分鐘。將10 μl此轉染混合物添加至分析盤之各孔中且將分析盤在37℃、5% CO_2下培育24 h。將10 μL培養基或10 μL培養基(對照孔)中之100 nM β-雌二醇添加至分析盤之對應孔中且在37℃、5% CO_2下培育24 h。在培育時段之後，將50 μL Dual-glo螢光素酶試劑添加至分析盤中且在室溫下在定軌振盪器上混合20分鐘，隨後在EnVision盤讀取器上讀出。將50 μL Stop & Glo試劑添加至分析盤中，在室溫下混合20分鐘，且在Envision盤讀取器上讀取。

【0577】**細胞存活率分析**：將LNCap、22Rv1、MCF7、MDAMB361、T47D及IEC6細胞以500-2000個細胞/孔之密度接種於96孔盤中，且『T0』(時間點0)與分析盤一起包括在內。接著將盤在37℃、5% CO_2下在細胞培養培育箱中培育過夜。在次日，根據製造商之說明書使用CellTiterGlo (Promega, Inc)對『T0』盤進行分析。在次日，將適當

化合物稀釋於DMSO中且添加至分析盤中(最終DMSO濃度為0.1-0.2%)。將分析盤在37℃、5% CO_2下培育6天。在培育時段之後，根據製造商之說明書使用CellTiterGlo (Promega, Inc)分析盤且在EnVision盤讀取器上讀取螢光。藉由以下公式測定對所測試化合物之抑制：抑制率(%)＝(1－(RLU化合物－第0天RLU)/(RLU對照－第0天RLU))*100%。使用GraphPadPrism來分析資料且測定GI_{50}/IC_{50}值。

【0578】在上文所描述之生物分析2中針對本文中所揭示之某些化合物獲得的資料展示於表2及表3中。

【0579】在表2中，活性提供如下：A = IC_{50} ≤100 nM；B = IC_{50}為>100 nM至≤1,000 nM；C = IC_{50}為>1,000 nM至≤10,000 nM；D = IC_{50} >10,000 nM；NT = 未測試。

表2

編號	AR結合 (IC_{50}，nM)	AR拮抗 (IC_{50}，nM)	ER結合 (IC_{50}，nM)	ER拮抗 (IC_{50}，nM)
1	B	D	NT	NT
4	A	D	NT	NT
13	A	D	NT	NT
59	A	D	NT	NT
60	A	D	NT	NT
61	NT	NT	A	A
63	B	D	NT	NT
64	C	D	NT	NT
65	D	D	NT	NT
66	A	D	NT	NT
67	A	D	NT	NT
68	D	D	NT	NT
69	D	D	NT	NT
70	NT	NT	NT	A
71	NT	NT	NT	A
72	NT	NT	NT	A
73	NT	NT	NT	A
74	NT	NT	NT	A

【0580】在表3中，活性提供如下：A = IC_{50} ≤500 nM；B = IC_{50}為>500 nM至≤5,000 nM；C = IC_{50}為>5,000 nM至≤30,000 nM；D = IC_{50}

>30,000 nM；NT =未測試。

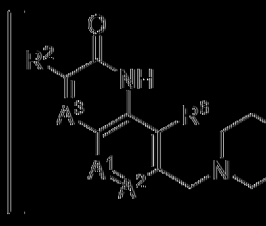
表3

編號	LNCap (GI_{50}，nM)	22RV1 (GI_{50}，nM)	MCF7 (GI_{50}，nM)	MDA-MB-361 (GI_{50}，nM)	IEC-6 (IC_{50}，nM)
4	A	A	NT	NT	D
59	B	B	NT	NT	D
60	B	B	NT	NT	D
1	A	B	NT	NT	D
61	NT	NT	A	D	D
63	B	C	NT	NT	D
64	B	C	NT	NT	B
13	B	B	NT	NT	B
65	C	D	NT	NT	D
66	A	A	NT	NT	B
67	A	A	NT	NT	D
68	B	C	NT	NT	D
69	B	C	NT	NT	D
70	NT	NT	C	A	D
71	NT	NT	A	B	B
72	NT	NT	A	A	C
73	NT	NT	A	A	D
74	NT	NT	A	A	B
75	NT	NT	NT	NT	C

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式I化合物：



或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中：

A^1為CH或N；

A^2為CH或N；

A^3為NH或CR^3；

A^4為C且---為雙鍵，或A^4為CH且---為單鍵，或A^4為N且---為單鍵；

L為共價鍵或連接部分；

R^1為核受體標靶抗原決定基；

R^2為氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{3-6}環烷基；

R^3為氫或鹵基；或

R^2及R^3與其所連接之原子一起形成6員雜環基或6員雜芳基；

R^4為氫、芳基或雜芳基，其中該芳基或該雜芳基視情況經一至五個R^5取代；

各R^5獨立地為鹵基、氰基、硝基、-OR^{10}、-$OC(O)R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-SR^{10}、-$NR^{10}R^{11}$、-$NR^{10}C(O)R^{11}$、-$C(O)NR^{10}R^{11}$、C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基或C_{2-12}炔基；其中各C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基或C_{2-12}炔基獨立地視情況經一至五個鹵基、羥基或胺基取

代；

R^6為氫、鹵基或C_{1-6}烷基；且

各R^{10}及R^{11}獨立地為氫或在價數允許時視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷基；或R^{10}及R^{11}與其所連接之原子一起形成雜環基，其視情況經鹵基或視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷基取代；

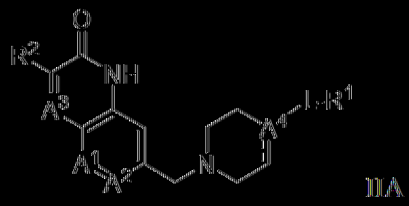
其中方括號中之部分之任何氫原子經-L-R^1置換。

|請求項2|

如請求項1之化合物，或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中R^6為氫。

|請求項3|

如請求項1之化合物，其中該化合物由式IIA表示：



IIA

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽。

|請求項4|

如請求項1之化合物，其中該化合物由式IIB表示：



IIB

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶

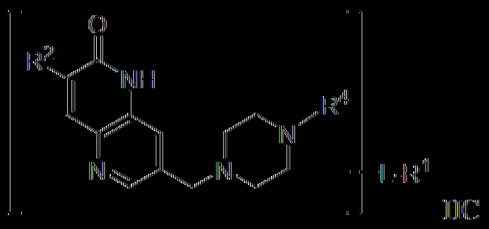
劑化物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽。

[請求項5]

如任何前述請求項之化合物，或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑化物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中R^2為C_{1-6}烷基且R^3為氫。

[請求項6]

如請求項1之化合物，其中該化合物由式IIC表示：

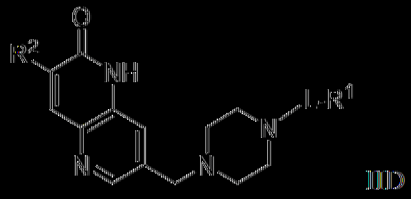


IIC

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑化物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽。

[請求項7]

如請求項1之化合物，其中該化合物由式IID表示：



IID

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑化物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽。

[請求項8]

如請求項1之化合物，其中該化合物由式IIE表示：

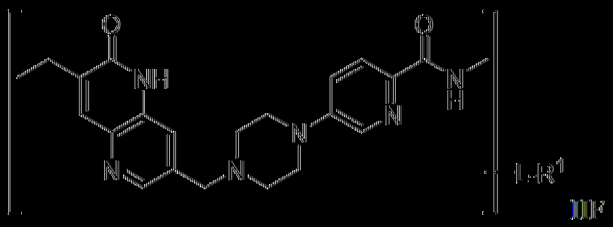


IIE

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽。

|請求項9|

如請求項1之化合物，其中該化合物由式IIF表示：



IIF

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽。

|請求項10|

如請求項1之化合物，其中該化合物由式IIG表示：



IIG

或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽。

|請求項11|

如任何前述請求項之化合物，或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中L具有下式：

$$-(L^a)_q-,$$

其中：

各L^a獨立地為$-NR^{110}-$、$-O-$、$-S(O)_{0-2}-$、$-NR^{110}C(O)-$、$-C(O)NR^{110}-$、$-NR^{110}C(O)NR^{110}-$、$-NR^{110}S(O)_2-$、$-S(O)_2NR^{110}-$、$-$

$NR^{110}S(O)_2NR^{110}$-、-CR^{120}=N-NR^{110}-、-NR^{110}-N=CR^{120}-、-C(O)-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)O-、伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基或伸雜芳基，其中各伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基或伸雜芳基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代：側氧基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環基；

各R^{110}獨立地為氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

各R^{120}獨立地為氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；且

q為0至20之整數。

【請求項12】

如任何前述請求項之化合物，或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中L具有下式：

$$-Y^{10}-(CH_2)_n-Y^{20}-(CH_2)_p-Y^{30}-$$

其中Y^{10}、Y^{20}及Y^{30}中之每一者獨立地為鍵、視情況經取代之伸烷基、視情況經取代之伸雜烷基、視情況經取代之伸芳基、視情況經取代之伸雜芳基、視情況經取代之伸環烷基、視情況經取代之伸雜環基、-$CR^{110}R^{120}$-、-NR^{110}-、-O-、-$S(O)_{0-2}$-、-NR^{110}C(O)-、-C(O)NR^{110}-、-$NR^{110}S(O)_2$-、-$S(O)_2NR^{110}$-、-CR^{120}=N-NR^{110}-、-NR^{110}-N=CR^{120}-或-C(O)-；

各R^{110}獨立地為氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、芳基、雜芳基、環烷基

或雜環基；

各R^{120}獨立地為氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；且

n及p各自獨立地為0、1、2、3、4、5、6、7或8。

【請求項13】

如任何前述請求項之化合物，或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中L包含非生物可裂解部分。

【請求項14】

如任何前述請求項之化合物，或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中L為視情況經取代之伸烷基或視情況經取代之伸雜烷基。

【請求項15】

如任何前述請求項之化合物，或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集之類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中L包含具有4至7個鏈原子之視情況經取代之伸烷基、視情況經取代之4至7員伸雜環基或具有4至7個鏈原子之視情況經取代之伸雜烷基。

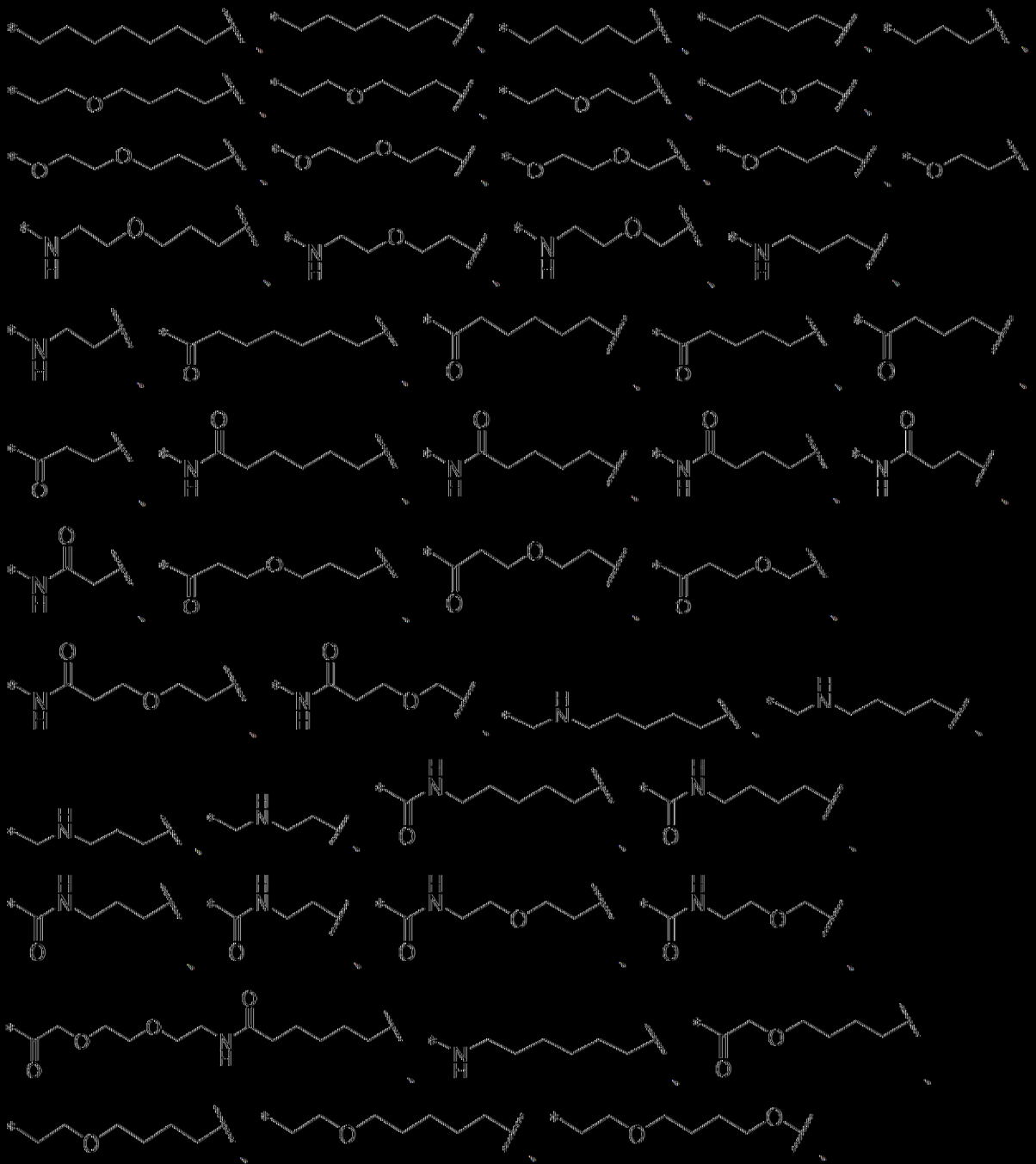
【請求項16】

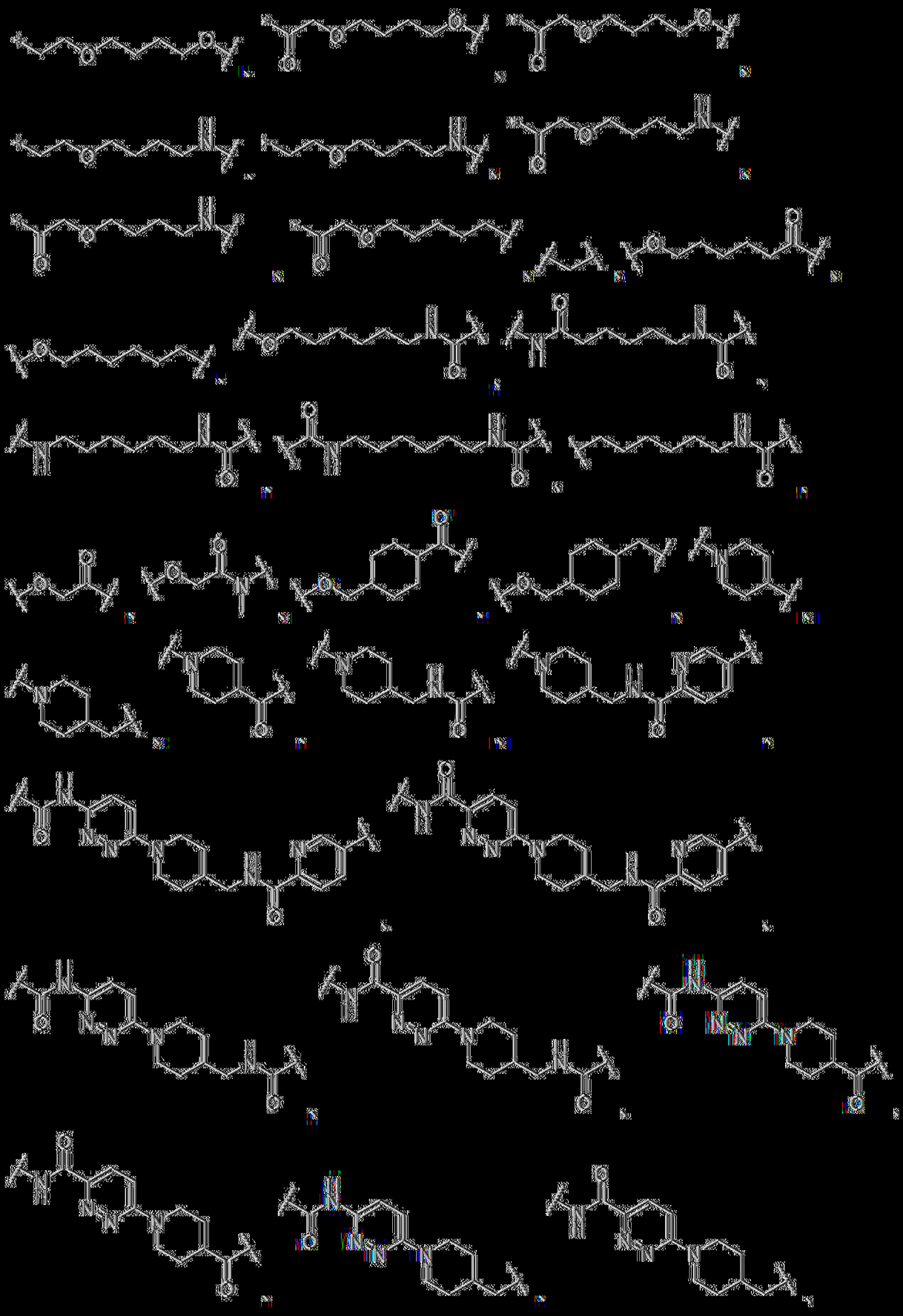
如任何前述請求項之化合物，或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集之類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中L為具有4至7個鏈原子之伸烷基或具有4至7個鏈原子之伸雜烷基連接部分，其含有CH_2及至多2個各自獨立地選自NH、O或S之雜

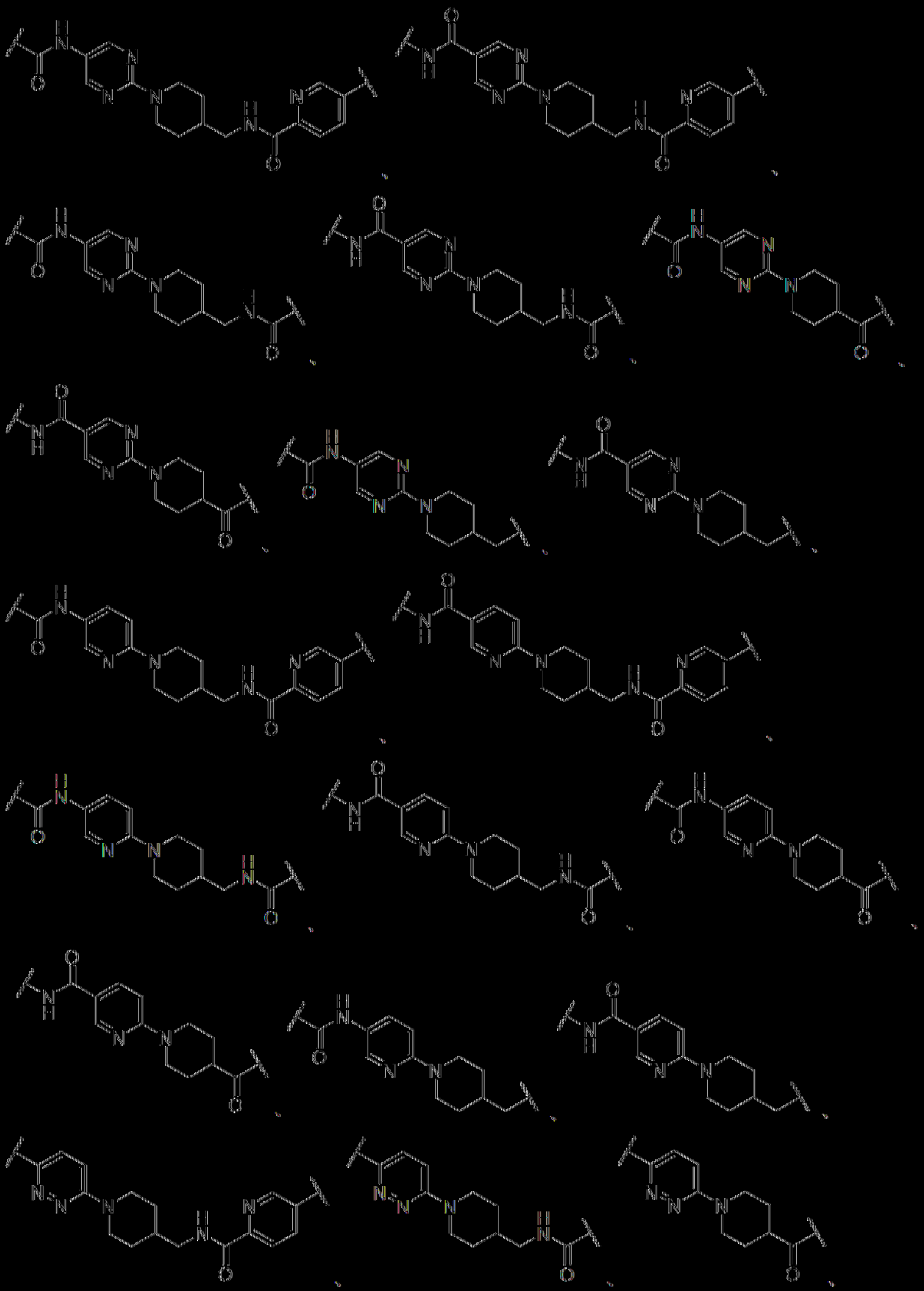
原子及視情況存在之一個C=O。

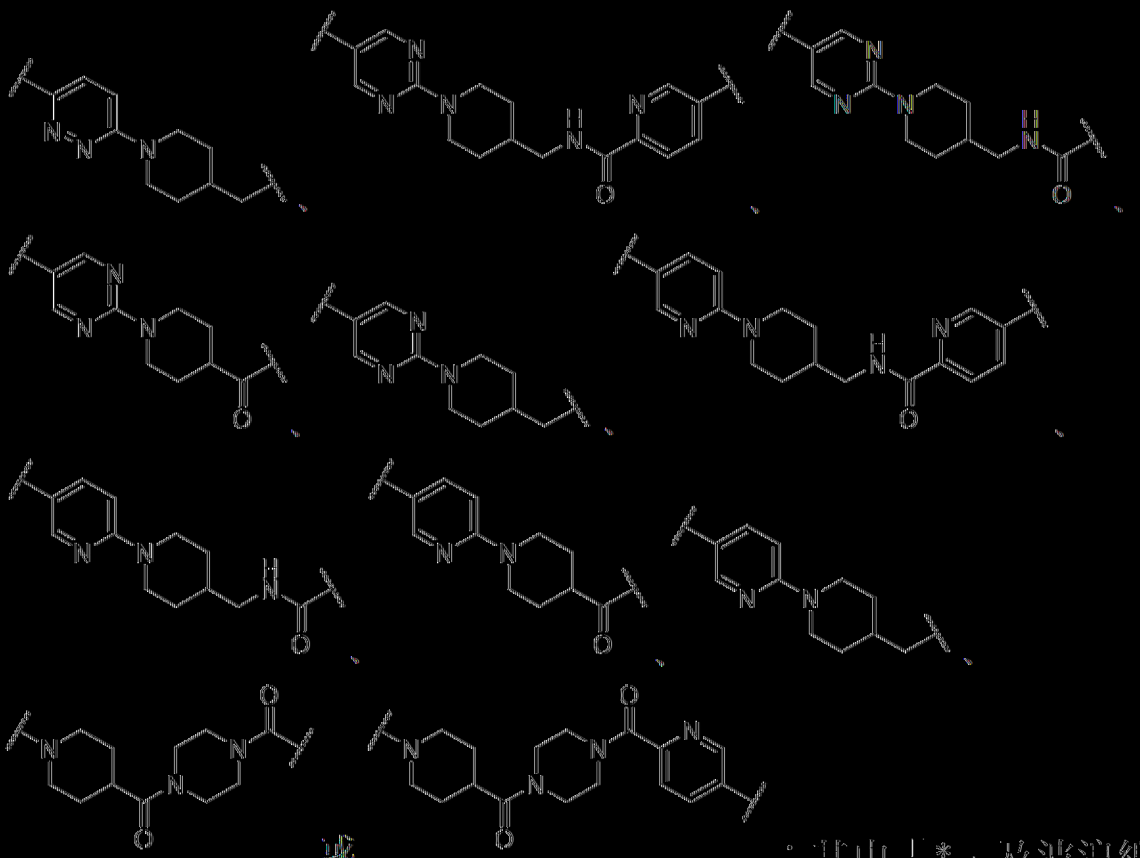
[請求項17]

如任何前述請求項之化合物，或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中L為鍵或具有下式：





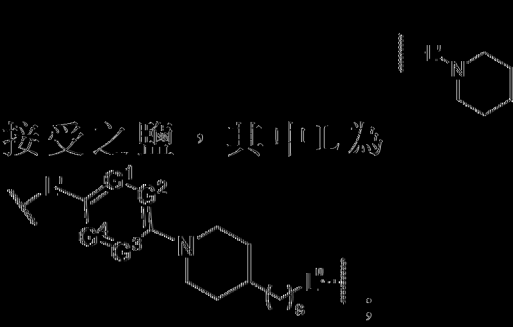




；其中「*」及波浪線表示共價鍵。

[請求項18]

如請求項1至12中任一項之化合物，或其互變異構物、立體異構物立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中L為



；

s為1、2或3；s'為0或1；

G^1、G^2、G^3及G^4各自獨立地為CH或N；且

L'及L"各自獨立地選自鍵、CH_2、CH_2CH_2、NHC(O)或C=O。

[請求項19]

如任何前述請求項之化合物，或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中R^1衍生自DHT、睪固酮(testosterone)、二烯醇酮(dienolone)、三烯醇酮(trienolone)、屈他雄酮(drostanolol)、康力龍(stanzolol)、JNJ-37654032、LGD-2226、LGD-3303、恩雜魯胺(enzalutamide)、阿帕魯胺(apalutamide)、達魯胺(darolutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、尼魯胺(nilutamide)、恩博沙(enobosarm)、BMS-564929、PS178990、LGD-4033（利甘德羅(ligandrol))、LGD-2941、JNJ-28330835、JNJ-26146900、LGD-121071、LG-120907、S-40503、RAD-140、乙醯硫魯胺(acetothiolutamide)、安達林(andarine) (S-4)、TFM-4AS-1、YK-11、MK-0773 (PF-05314882)、GSK2849466、GSK2881078、GSK8698、GSK4336、ACP-105、TT701、LY2452473、雌二醇(estradiol)、氟維司群(fulvestrant)、ARN-810 (GDC-810)、GW5638、AZD9496、他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、雷洛昔芬(raloxifene)、GW7604、巴多昔芬(bazedoxifene)、奧培米芬(ospemifene)、曲洛昔芬(droloxifene)、克羅米芬(clomifene)、艾多昔芬(idoxifene)、非培米芬(fispemifene)、阿非昔芬(afimoxifene)、阿佐昔芬(arzoxifene)、秦哚昔芬(zindoxifene)、哌噴昔芬(pipendoxifene)、GDC9545、拉索昔芬(lasofoxifene)、吲哚昔芬(endoxifen)、奧美昔芬(ormeloxifene)、環芬尼(cyclofenil)、溴帕雌烯(broparestrol)、雙炔失碳酯(anordrin)、托瑞米芬、瑪可瑞特(mapracorat)、氟米松(flumethasone)、依碳氯替潑諾(loteprednol etabonate)、糠酸莫米松(mometasone furoate)、甲基普賴蘇

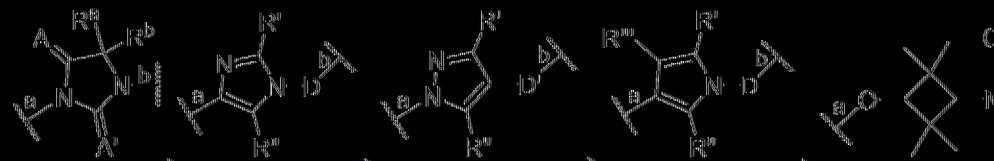
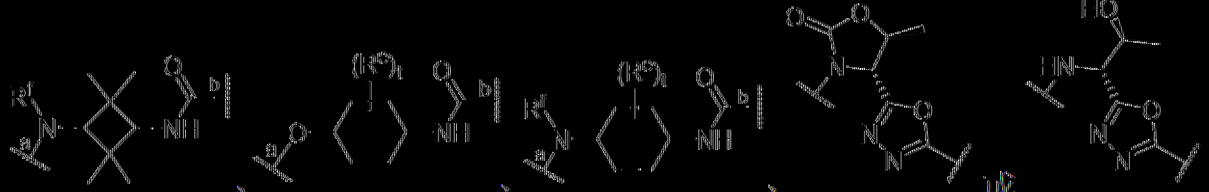
稞(methylprednisolone)、OP-3633、LLY-2707、CORT-108279、ORIC-101、AL082D06、達克羅特(dagrocorat)、氟達克羅特(fosdagrocorat)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、孕酮(progesterone)、米非司酮(mifepristone)(RU-486)、特拉司酮(telapristone)、乙酸烏立妥(ulipristal acetate)、雙炔失碳酯、托瑞米芬或酮基達魯胺(ketodarolutamide)，或其立體異構物或立體異構物之混合物、其類似物或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項20]

如任何前述請求項之化合物，或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為



其中：

Q為  、  ；

其中鍵a連接至環a且鍵b連接至環b；

R^a及R^b各自獨立地為CH_3或CH_2CH_3；或R^a及R^b與其所連接之原子一起形成C_{3-5}環烷基、氧雜環丁基(oxiranyl)、氧雜環丁基(oxetanyl)或四氫吡喃基；

A及A'各自獨立地為O或S；

B、B^1、B^2及B^3各自獨立地為CR^c或N，且各R^c獨立地為氫、鹵基、

CN或甲基；

B^4為CF、CH或N；

D為鍵、CH_2、C=O或(C=O)NH；

D'為NH、O、S、CH_2、NH(C=O)、C(=O)NH或C=O；

R'、R"及R'"各自獨立地為氫、CN或C_{1-2}烷基；

1為0、1、2、3或4；

各R^6獨立地為鹵基、氰基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}鹵烷基；

R^1為氫、C_{1-4}烷基或C_{3-6}環烷基；

X為鹵基、CN或NO_2；

Y為鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2或CF_3；或

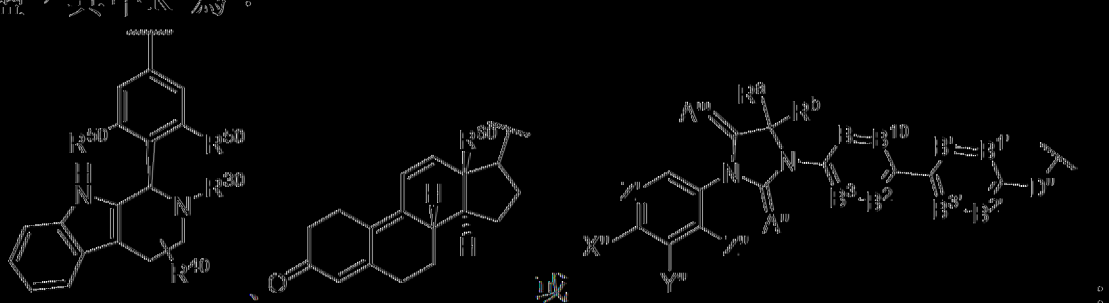
X及Y一起形成  ，其中虛線指示連至環a之鍵；

Z為氫、鹵基、C_{1-2}烷基、C_2烯基、NO_2、CF_3；或

Y及Z一起形成  ，其中各---為單鍵或雙鍵，且其中虛線指示連至環a之鍵。

[請求項21]

如任何前述請求項之化合物，或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為：



。

其中：

R^{30}為氫、C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-12}環烷基，其中各C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-12}環烷基在價數允許時視情況獨立地經一至五個R^{100}取代；

R^{40}為氫、C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-12}環烷基，其中各C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-12}環烷基在價數允許時視情況獨立地經一至五個R^{100}取代；

各R^{50}獨立地為鹵基、氰基、硝基、$-OR^{170}$、$-SR^{170}$、$-NR^{170}R^{180}$、C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基或C_{2-12}炔基；其中各C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{2-12}烯基或C_{2-12}炔基在價數允許時獨立地視情況經一至五個鹵基、羥基或胺基取代；

R^{60}為氫、C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-12}環烷基，其中各C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-12}環烷基在價數允許時視情況獨立地經一至五個R^{100}取代；

各R^{100}獨立地為側氧基、鹵基、氰基、硝基、$-OR^{170}$、$-SR^{170}$、$-SF_5$、$-NR^{170}R^{180}$、C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、$-C(=O)R^{170}$、$-C(=O)OR^{170}$、$-OC(=O)OR^{170}$、$-OC(=O)R^{170}$、$-C(=O)NR^{170}R^{180}$、$-OC(=O)NR^{170}R^{180}$、$-NR^{170}C(=O)NR^{170}R^{180}$、$-S(=O)_{1-2}R^{170}$、$-S(=O)_{1-2}NR^{170}R^{180}$、$-NR^{170}S(=O)_{1-2}R^{180}$、$-NR^{170}S(=O)_{1-2}NR^{170}R^{180}$、$-NR^{170}C(=O)R^{180}$、$-NR^{170}C(=O)OR^{180}$或$-C=NOR^{17}$，其中$R^{100}$之各$C_{1-12}$烷基、$C_{2-12}$烯基、$C_{2-12}$炔基、$C_{3-10}$環烷基、雜環基、芳基及雜芳基在價數允許時獨立地視情況經一或多個鹵基或視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷基取

代；

各R^{170}及R^{180}獨立地為氫或在價數允許時視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷基；或R^{170}及R^{180}與其所連接之原子一起形成雜環基，其視情況經鹵基或視情況經側氧基、鹵基、羥基或胺基取代之C_{1-12}烷基取代；

A'''及A''''各自獨立地為O或S；

R^a及R^b各自獨立地為CH_3或CH_2CH_3；或R^a及R^b與其所連接之原子一起形成C_{3-5}環烷基、氧雜、氧雜或四氫呋喃；

B、B^{10}、B^2、B^3、B'、$B^{1'}$、$B^{2'}$及$B^{3'}$各自獨立地為CR^c或N；

各R^c獨立地為氫、氟、CN或甲基；

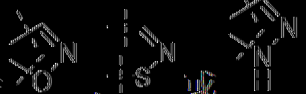
D''為NH、O、S、CH_2或C=O；

X''為CN、鹵基或NO_2；

Y''為CH_3、CH_2R^d、CHF_2或CF_3；

R^d為鹵基；

Z'''為H、C_{1-2}烷基、C_2烯基或NO_2；或

X''及Y''一起形成  ，其中虛線指示形成稠合環之鍵；

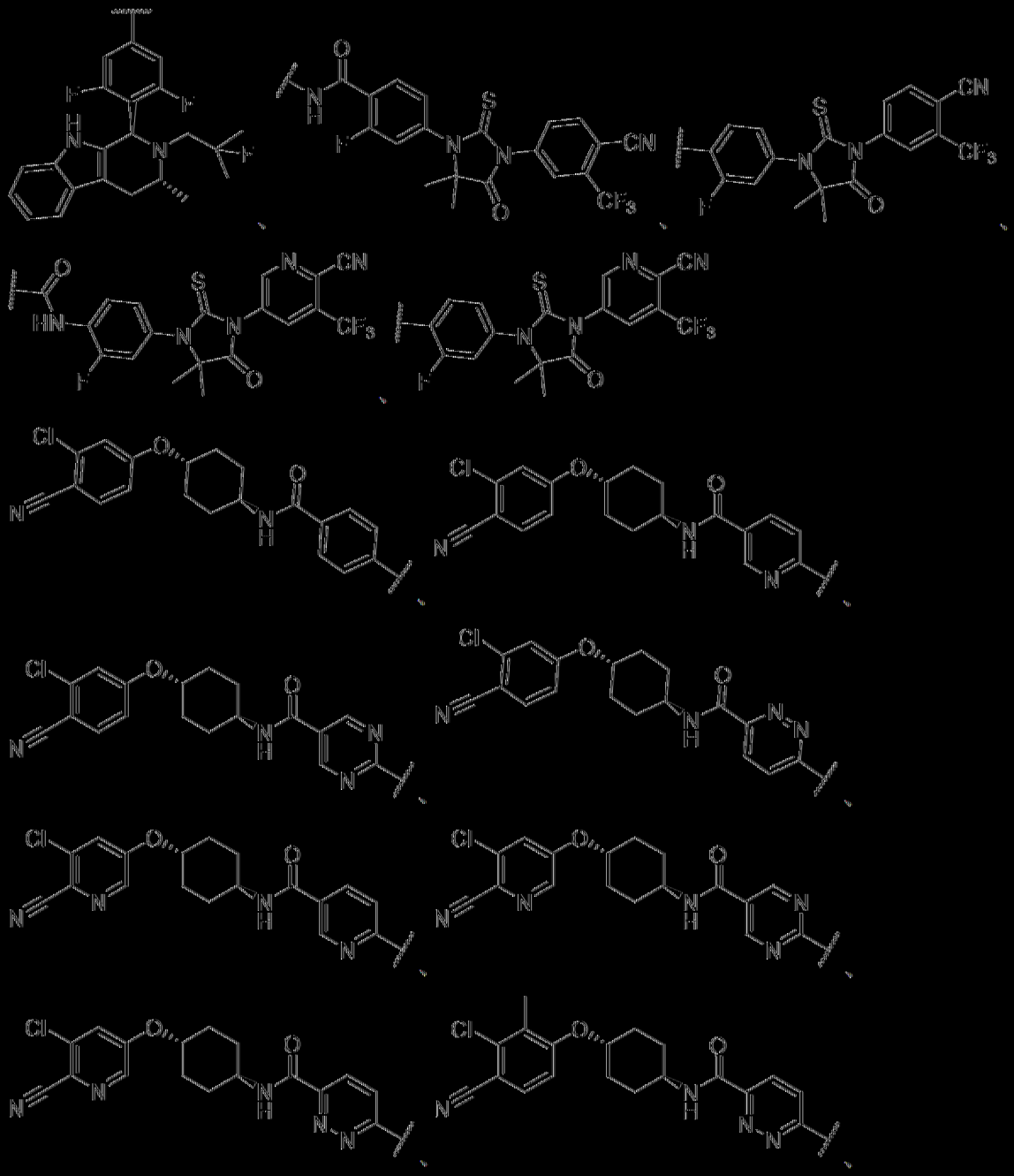
或Y''及Z'''一起形成  ；其中---為單鍵或雙鍵，且其中虛線指示形成稠合環之鍵；

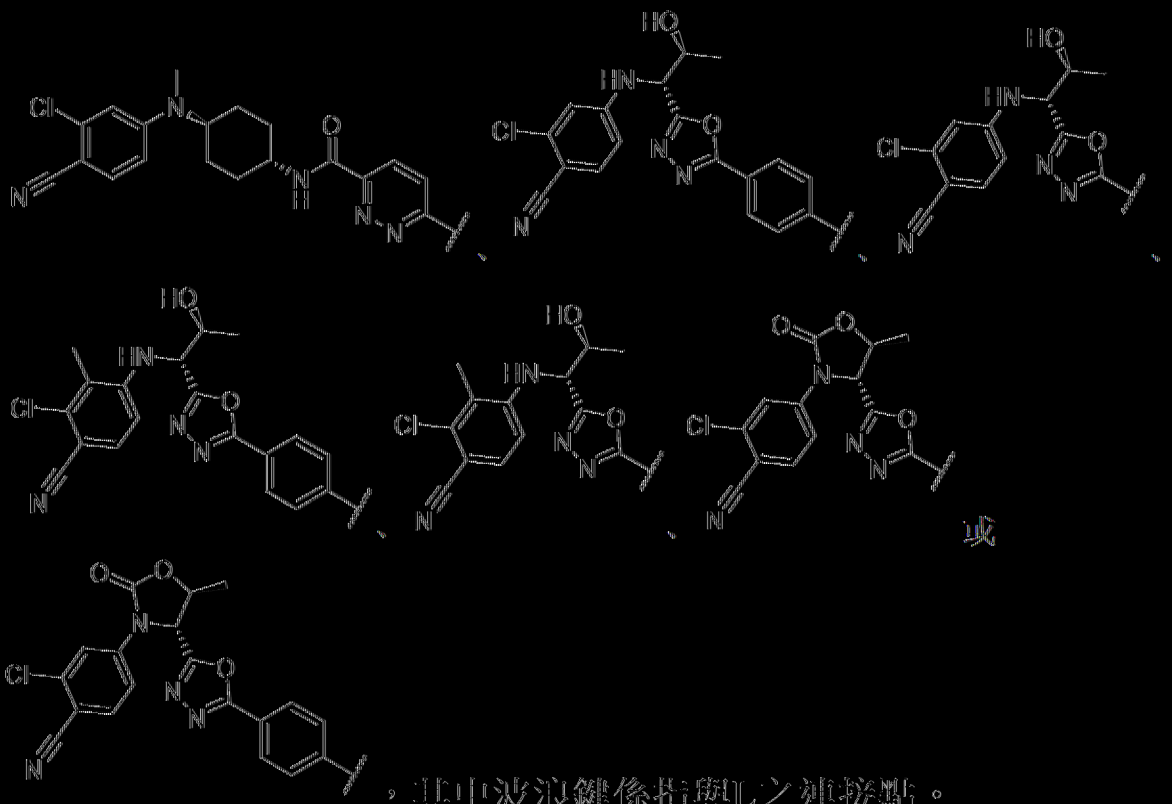
Z'為CH或N。

[請求項22]

如任何前述請求項之化合物，或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接

受之藥，其中R[1]為：





或

，其中波浪鍵係指與L之連接點。

[請求項23]

一種如表1所提供之化合物，或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽。

[請求項24]

一種醫藥組合物，其包含如任何前述請求項之化合物，或其互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、水合物、溶劑合物、同位素富集類似物或醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑。

[請求項25]

一種治療或預防癌症之方法，其包含向有需要之個體(individual)投與有效量之如請求項24之醫藥組合物。

[請求項26]

如請求項24之方法，其中該投與包含經口投與。

【請求項27】

如請求項24之方法，其進一步包含投與額外化學治療劑。

【請求項28】

如請求項24之方法，其中該額外化學治療劑為順鉑(cisplatin)、依託泊苷(etoposide)、伊立替康(irinotecan)、喜樹鹼(camptothecin)、拓朴替康(topotecan)、紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)、埃博黴素(epothilone)、克癌易(taxotere)、他莫昔芬、5-氟尿嘧啶、甲胺喋呤、替莫唑胺(temozolomide)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、SCH 66336、R115777、L778123、BMS 214662、吉非替尼(gefitinib)、埃羅替尼鹽酸鹽(erlotinib hydrochloride)、EGFR之抗體、馬替尼(matinib)、內含子、阿糖胞苷(cytarabine)、阿德力黴素(adriamycin)、賽托克森(cytoxan)、吉西他濱(gemcitabine)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、氮芥(chlormethine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法侖(melphalan)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、哌泊溴烷(pipobroman)、三伸乙基蜜胺(triethylenemelamine)、三伸乙基硫代磷胺(triethylenethiophosphoramine)、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、鏈脲菌素(streptozocin)、達卡巴嗪(dacarbazine)、氟尿苷(floxuridine)、6-巰基嘌呤、6-硫代鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)、噴司他汀(pentostatine)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、博萊黴素(bleomycin)、小紅莓(doxorubicin)、放線菌素D(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、表阿黴素(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)、光神黴素(mithramycin)、去氧助間型黴素(deoxycoformycin)、絲裂黴素-C、L-

天冬醯胺酶、替尼泊苷(teniposide)、17α-炔雌醇、己烯雌酚、睪固酮、普賴松(prednisone)、氟甲睪酮(fluoxymesterone)、丙酸屈他雄酮(drostanolone propionate)、睪內酯(testolactone)、乙酸甲地孕酮(megestrolacetate)、甲基普賴蘇穠(methylprednisolone)、甲睪酮(methyltestosterone)、普賴蘇穠(prednisolone)、曲安西龍(triamcinolone)、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、羥基孕酮(hydroxyprogesterone)、胺麩精(aminoglutethimide)、雌氮芥(estramustine)、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate)、亮丙立德(leuprolide)、氟他胺(flutamide)、托瑞米芬、戈舍瑞林(goserelin)、卡鉑(carboplatin)、羥基脲(hydroxyurea)、安吖啶(amsacrine)、丙卡巴肼(procarbazine)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、左旋咪唑(levamisole)、諾維本(navelbene)、阿那曲唑(anastrazole)、來曲唑(letrazole)、卡培他濱(capecitabine)、屈洛昔芬六甲基蜜胺(droloxifenehexamethylmelamine)、阿瓦斯汀(avastin)、賀癌平(herceptin)、百克沙(bexxar)、萬珂(velcade)、澤娃靈(zevalin)、特力森(trisenox)、截瘤達(xeloda)、長春瑞濱(vinorelbine)、卟吩姆(porfimer)、西妥昔單抗(cetuximab)、脂質體阿糖胞苷(liposomal cytarabine)、噻替派(thiotepa)、六甲蜜胺(altretamine)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、來曲唑、氟維司群(fulvestrant)、依西美坦(exemestane)、異磷醯胺(ifosfomide)、利妥昔單抗(rituximab)、C225、坎帕斯(campath)、丙卡巴肼、甲氮芥(mechlorethamine)、亞硝基脲(nitrosurea)、光輝黴素(plicomycin)、絲裂黴素(mitomycin)、雷洛昔芬、雌激素受體結合劑、溫諾平(navelbine)、法呢基蛋白質轉移酶抑制

劑、反鉑(transplatinum)及甲胺喋呤，或其類似物或衍生物。

【請求項29】

如請求項25至28中任一項之方法，其進一步包含向患者投與放射療法。

【請求項30】

如請求項25至29中任一項之方法，其中該癌症為BRCA陽性癌症。

【請求項31】

如請求項25至30中任一項之方法，其中該癌症為實體腫瘤。

【請求項32】

如請求項25至31中任一項之方法，其中該癌症為影響B細胞之癌症。

【請求項33】

如請求項25至32中任一項之方法，其中該癌症為肝癌、黑色素瘤、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、急性淋巴球性白血病、慢性淋巴球性白血病、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、乳房癌瘤、卵巢癌、肺癌、威爾姆斯氏腫瘤(Wilms' tumor)、子宮頸癌、睪丸癌、軟組織肉瘤、慢性淋巴球性白血病、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia)、原發性巨球蛋白血症、膀胱癌、慢性顆粒球性白血病、原發性腦癌、惡性黑色素瘤、小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、惡性胰臟胰島素瘤、惡性類癌癌瘤(malignant carcinoid carcinoma)、惡性黑色素瘤、絨毛膜癌、蕈樣黴菌病、頭頸癌、骨原性肉瘤、胰臟癌、急性顆粒球性白血病、毛細胞白血病、橫紋肌肉瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、泌尿生殖癌、甲狀腺癌、食道癌、惡性高鈣血症、子宮頸增生、腎細胞癌、子宮內膜癌、真

性紅血球增多症、原發性血小板增多症、腎上腺皮質癌、皮膚癌、滋養層贅瘤、前列腺癌、神經膠質瘤、乳癌或前列腺癌。