202130631

(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 202130631 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：109144481 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 12 月 16 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/14 (2006.01)* *C07D413/14 (2006.01)*
A61K31/4375 (2006.01) *A61K31/437 (2006.01)*
A61K31/5377 (2006.01) *A61K31/506 (2006.01)*
A61P7/06 (2006.01)

(30)優先權：2019/12/18 美國 62/950,048

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)
瑞士

(72)發明人：波納茲 西蒙 BONAZZI, SIMONE (CH)；瑟尼堅科 阿提恩 CERNIJENKO, ARTIOM (LT)；科步 珍妮弗 斯特羅卡 COBB, JENNIFER STROKA (US)；戴爾斯 納塔立 DALES, NATALIE (US)；克立根 約翰 萊恩 KERRIGAN, JOHN RYAN (US)；林 飛利浦 LAM, PHILIP (US)；瑪利克 海斯南 艾美德 MALIK, HASNAIN AHMED (GB)；歐伯恩 葛瑞 O'BRIEN, GARY (CA)；派特森 安卓 W PATTERSON, ANDREW W. (US)；湯姆森 尼爾 瑪瑞 法蘭斯 THOMSEN, NOEL MARIE-FRANCE (US)；丁 悅凡 TING, PAMELA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：101 項 圖式數：1 共 524 頁

(54)名稱

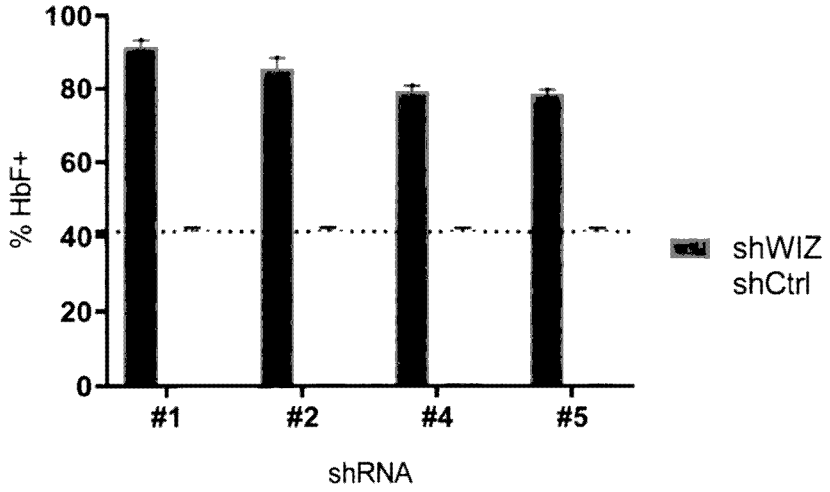
3－（5－甲氧基－1－側氧基異吲哚啉－2－基）哌啶－2，6－二酮衍生物及其用途

(57)摘要

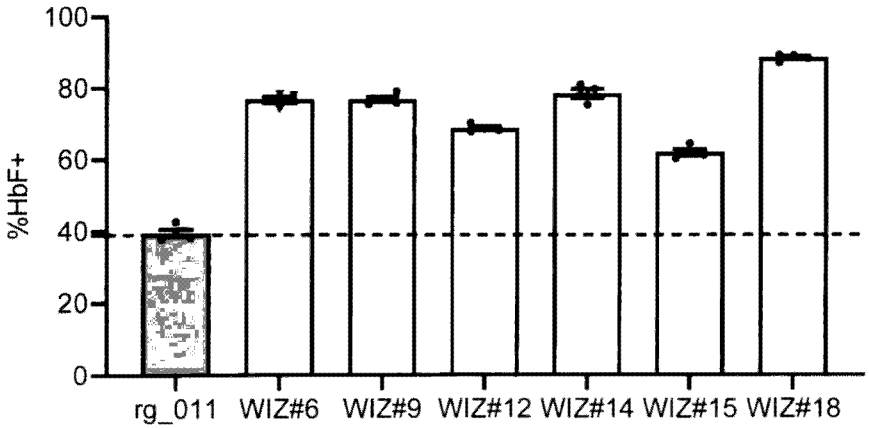
本揭露關於具有式(I)之化合物和藥物組成物以及它們在降低寬間隔的鋅指模體(WIZ)表現水平、或誘導胎兒血紅蛋白(HbF)表現、和在治療遺傳性血液病(血紅蛋白病，例如β-血紅蛋白病)，例如鐮狀細胞病和β-地中海貧血中之用途。

The present disclosure relates to compounds of formula (I) and pharmaceutical compositions and their use in reducing Widely Interspaced Zinc Finger Motifs (WIZ) expression levels, or inducing fetal hemoglobin (HbF) expression, and in the treatment of inherited blood disorders (hemoglobinopathies, e.g., beta-hemoglobinopathies), such as sickle cell disease and beta-thalassemia.

指定代表圖：

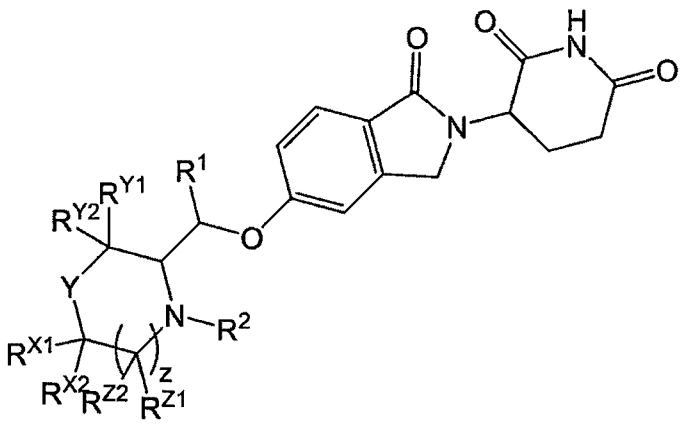


【圖1A】



【圖 1B】

特徵化學式：



(I')

202130631

【發明摘要】

【中文發明名稱】 3-(5-甲氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮衍生物及其用途

【英文發明名稱】 3-(5-methoxy-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione Derivatives and Uses thereof

【中文】

本揭露關於具有式 (I) 之化合物和藥物組成物以及它們在降低寬間隔的鋅指模體（WIZ）表現水平、或誘導胎兒血紅蛋白（HbF）表現、和在治療遺傳性血液病（血紅蛋白病，例如β-血紅蛋白病），例如鐮狀細胞病和β-地中海貧血中之用途。

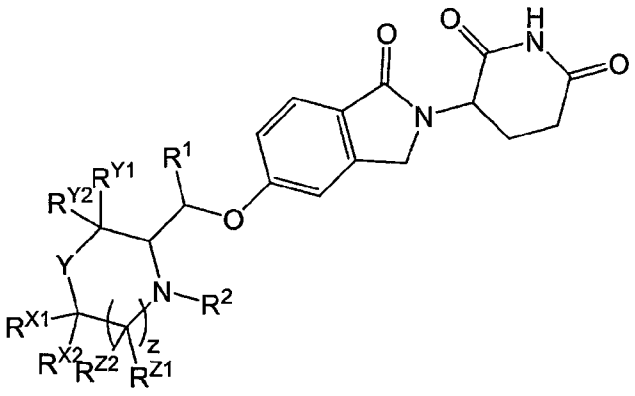
【英文】

The present disclosure relates to compounds of formula (I) and pharmaceutical compositions and their use in reducing Widely Interspaced Zinc Finger Motifs (WIZ) expression levels, or inducing fetal hemoglobin (HbF) expression, and in the treatment of inherited blood disorders (hemoglobinopathies, *e.g.*, beta-hemoglobinopathies), such as sickle cell disease and beta-thalassemia.

【指定代表圖】 圖1A和圖1B

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



(I')

【發明說明書】

【中文發明名稱】 3-(5-甲氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮衍生物及其用途

【英文發明名稱】 3-(5-methoxy-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione Derivatives and Uses thereof

優先權要求

【0001】 本申請要求於2019年12月18日提交的美國臨時申請案號62/950,048的優先權權益，其揭露內容藉由引用以其全文併入本文。

【技術領域】

【0002】 本揭露關於3-(5-甲氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮化合物和藥物組成物以及它們在降低寬間隔的鋅指模體（WIZ）蛋白表現水平、或誘導胎兒血紅蛋白（HbF）蛋白表現水平、和在治療遺傳性血液病（血紅蛋白病，例如β-血紅蛋白病），例如鐮狀細胞病和β-地中海貧血中之用途。

【先前技術】

【0003】 鐮狀細胞病（SCD）係一組嚴重的遺傳性血液病，其導致紅血球扭曲成鐮刀狀。該等細胞可引起血流堵塞，從而導致劇烈疼痛、器官損傷和過早死亡。β地中海貧血係一組遺傳性血液病，其由引起貧血的β球蛋白的合成減少或缺乏而導致。

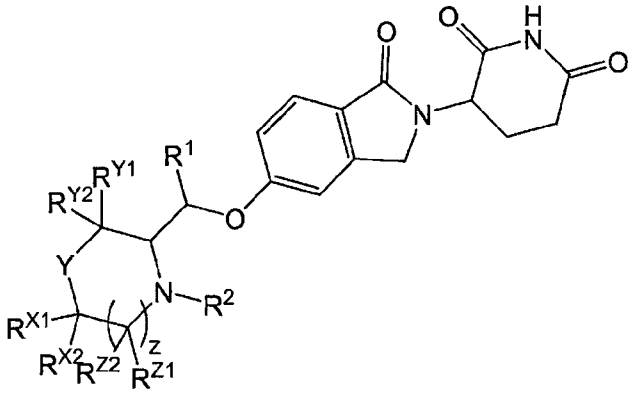
【0004】 已知胎兒血紅蛋白（HbF）誘導可改善SCD和β-地中海貧血患者的症狀，並在臨床上得到了遺傳學（球蛋白控制基因座和BCL11A中的單核苷酸多態性）和藥理學（羥基脲）驗證（Vinjamur, D. S.等人 (2018), *The British Journal of Haematology* [英國血液病學雜誌], 180(5), 630-643）。羥基脲係針對SCD的當前護理標準，並且被認為經由誘導HbF提供益處，但具有遺傳毒性，引起劑量限制性嗜中性球減少症，並且應答率低於40%。臨床和臨床前靶向的其他機制包括抑制HDAC1/2(Shearstone等人, 2016, *PLoS One* [公共科學圖書館·綜合], *11*(4), e0153767）、LSD1（Rivers等人, 2018, *Experimental Hematology* [實驗血液學], *67*, 60-64）、DNMT1、PDE9a（McArthur等人, 2019, *Haematologica*. [血液學] doi:10.3324/haematol.2018.213462）、HRI激酶（Grevet等人, 2018, *Science* [科學], *361*(6399), 285-290）和G9a/GLP（Krivega等人, 2015, *Blood* [血液], *126*(5), 665-672；Renneville等人, 2015, *Blood* [血液], *126*(16), 1930-1939）。另外，免疫調節劑泊馬度胺（pomalidomide）和來那度胺（lenalidomide）在人原代類紅血球中離體（Moutouh-de Parseval, L. A.等人 (2008), *The Journal of Clinical Investigation* [臨床調查雜誌], 118(1), 248-258）和體內（Meiler, S. E.等人 (2011), Blood [血液], 118(4), 1109-1112）誘導HbF。WIZ被廣泛表現，並在將G9a/GLP組蛋白甲基轉移酶靶向基因組基因座以調節染色質結構和轉錄中發揮作用（Bian, Chen等人 (2015), *eLife* 2015；4: e05606。

【發明內容】

【0005】 本揭露關於 3-(5-甲氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮化合物（其有效降低 WIZ 蛋白表現水平或誘導胎兒血紅蛋白（HbF）表現）、

其藥學上可接受的鹽、其組成物、以及其在用於以上詳述的病症和目的的治療中之用途。

【0006】 本揭露提供了具有式(I')之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，



(I')

其中：

Y選自O、CH_2、CF_2、和CHF；

z係從0至2的整數；

R^{X1}和R^{X2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^{Y1}和R^{Y2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^{Z1}和R^{Z2}皆為氫

或

R^{Z1}和R^{Z2}中的1個以及R^{Y1}和R^{Y2}中的1個一起形成C_1-C_2伸烷基橋接基團，並且R^{Z1}和R^{Z2}以及R^{Y1}和R^{Y2}中的另一個皆為氫；

R^1選自氫和C_1-C_6烷基；

R^2選自氫、-C(=O)-R^3、C_3-C_8環烷基、C_1-C_6鹵代烷基、和C_1-C_{10}烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、

O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至11員雜環基，C_3-C_8環烷基和-O-(R^{2a})，

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{2a}係C_1-C_6烷基，其中該烷基被獨立地選自C_6-C_{10}芳基的0-1個取代基取代；

R^3選自-CH=$CR^{3a}R^{3b}$，C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_8環烷基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-3個R^{3c}取代，並且

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{3a}和R^{3b}連同它們所附接的碳原子一起形成C_3-C_8環烷基環；

每個R^{3c}在每次出現時獨立地選自-C(=O)-R^{3d}，$NR^{3e}R^{3f}$，C_1-C_6烷氧基，-O-R^{3d}，羥基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_8環烷基，

其中該-O-芳基、芳基烷基-O-、和-O-雜芳基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，並且

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{3d}係包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基；

R^{3e}和R^{3f}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

每個R^4在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_{10}烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，-SO_2R^{4c}，鹵素，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜

原子的4員至6員雜環基，側氧基，C_1-C_6鹵代烷氧基，-C(=O)-O-(R^5)，-C(=O)-(R^5)，-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)，和C_3-C_8環烷基，其中該芳基、-O-芳基、芳基烷基-O-、-O-雜芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被各自獨立地選自以下的0-3個取代基取代：-CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基和C_1-C_6鹵代烷基；

R^{4a}在每次出現時獨立地選自-CN，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，鹵素，羥基，-C(=O)-O-(R^5)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基，C_1-C_6烷基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_6環烷基，其中該烷基被0-1個R^{4b}取代，並且其中該雜芳基被0-3個R^{4a-1}取代；

R^{4a-1}在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷基、二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基、-CN、C_1-C_6烷氧基、和C_1-C_6鹵代烷基；

R^{4b}在每次出現時獨立地選自-CN，鹵素，-C(=O)$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，-C(=O)-OH，C_1-C_6烷氧基，包含獨立地選自N、O和S的1個或2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_8環烷基，C_2-C_4炔基，和C_6-C_{10}芳基，其中該芳基被各自獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN、C_1-C_6鹵代烷基、和C_1-C_6烷基；

R^{4c}選自C_6-C_{10}芳基、羥基、NH_2、和鹵素；

R^5選自C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基；

R^{6a}和R^{6b}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

或R^{6a}和R^{6b}連同它們所附接的氮原子一起形成包含選自N、O和S的0-1個另外的雜原子的5員或6員雜環基，其中該雜環基被0-2個R^{6c}取代；

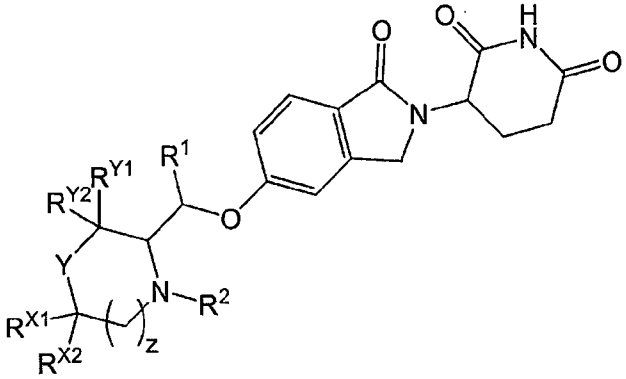
R^{6c}在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、側氧基和C_1-C_6烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN和包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基。

【0007】 在一個實施方式中，z係1；並且R^{Z1}和R^{Z2}中的1個以及R^{Y1}和R^{Y2}中的1個一起形成C_1-C_2伸烷基橋接基團，並且R^{Z1}和R^{Z2}以及R^{Y1}和R^{Y2}中的另一個皆為氫。

【0008】 在一個實施方式中，z係1；並且R^{Z1}和R^{Z2}中的1個以及R^{Y1}和R^{Y2}中的1個一起形成C_1伸烷基橋接基團，並且R^{Z1}和R^{Z2}以及R^{Y1}和R^{Y2}中的另一個皆為氫。

【0009】 在一個實施方式中，z係1；並且R^{Z1}和R^{Z2}中的1個以及R^{Y1}和R^{Y2}中的1個一起形成C_2伸烷基橋接基團，並且R^{Z1}和R^{Z2}以及R^{Y1}和R^{Y2}中的另一個皆為氫。

【0010】 在第一方面，本揭露提供了具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，



(I)

其中：

Y選自O、CH_2、和CF_2；

z係從0至2的整數；

R^{X1}和R^{X2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^{Y1}和R^{Y2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^1選自氫和C_1-C_6烷基；

R^2選自氫、-C(=O)-R^3、C_3-C_8環烷基、C_1-C_6鹵代烷基、和C_1-C_{10}烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_8環烷基，

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^3選自-CH=C$R^{3a}R^{3b}$，C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_8環烷基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-3個R^{3c}取代，並且

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{3a}和R^{3b}連同它們所附接的碳原子一起形成C_3-C_8環烷基環；

每個R^{3c}在每次出現時獨立地選自-C(=O)-R^{3d}，N$R^{3e}R^{3f}$，C_1-C_6烷氧基，-O-R^{3d}，羥基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_8環烷基，

其中該-O-芳基、芳基烷基-O-、和-O-雜芳基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，並且

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{3d}係包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基；

R^{3e}和R^{3f}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

每個R^4在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_{10}烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，-SO_2R^{4c}，鹵素，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，側氧基，C_1-C_6鹵代烷氧基，-C(=O)-O-(R^5)，-C(=O)-(R^5)，-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)，和C_3-C_8環烷基，其中該芳基、-O-芳基、芳基烷基-O-、-O-雜芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被各自獨立地選自以下的0-3個取代基取代：-CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、和羥基；

R^{4a}在每次出現時獨立地選自-CN，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，鹵素，羥基，-C(=O)-O-(R^5)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-1個R^{4b}取代，並且其中該雜芳基被0-3個R^{4a-1}取代；

R^{4a-1}在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷基、二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基、-CN、C_1-C_6烷氧基、和C_1-C_6鹵代烷基；

R^{4b}在每次出現時獨立地選自-CN，-C(=O)$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，-C(=O)-OH，C_1-C_6烷氧基，包含獨立地選自N、O和S的1個或2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_8環烷基，C_2-C_4炔基，和C_6-C_{10}芳基，其中該芳基被各自獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN、C_1-C_6鹵代烷基、和C_1-C_6烷基；

R^{4c}選自C_6-C_{10}芳基、羥基、NH_2、和鹵素；

R^5選自C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基；

R^{6a}和R^{6b}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

或R^{6a}和R^{6b}連同它們所附接的氮原子一起形成包含選自N、O和S的0-1個另外的雜原子的5員或6員雜環基，其中該雜環基被0-2個R^{6c}取代；

R^{6c}在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、側氧基和C_1-C_6烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN和包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基。

【0011】 在第二方面，本揭露提供了藥物組成物，該藥物組成物包含治療有效量的化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，以及藥學上可接受的載體或賦形劑。

【0012】 在第三方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，用作藥物。

【0013】 在第四方面，本揭露提供了治療或預防有需要的受試者中的疾病或障礙的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0014】 在第五方面，本揭露提供了治療或預防有需要的受試者中的受WIZ蛋白水平降低影響的障礙的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式(I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0015】 在第六方面，本揭露提供了抑制有需要的受試者中的WIZ蛋白表現的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式(I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0016】 在第七方面，本揭露提供了降解有需要的受試者中的WIZ蛋白的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0017】 在第八方面，本揭露提供了抑制、降低、或消除WIZ蛋白的活性或WIZ蛋白表現的方法，該方法包括向受試者投與具有式(I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、

(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0018】 在第九方面，本揭露提供了誘導或促進有需要的受試者中的胎兒血紅蛋白的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0019】 在第十方面，本揭露提供了重新激活有需要的受試者中的胎兒血紅蛋白產生或表現的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0020】 在第十一方面，本揭露提供了增加有需要的受試者中的胎兒血紅蛋白表現的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、

(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0021】 在第十二方面，本揭露提供了治療有需要的受試者中的血紅蛋白病，例如β-血紅蛋白病的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式(I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0022】 在第十三方面，本揭露提供了治療有需要的受試者中的鐮狀細胞病的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0023】 在第十四方面，本揭露提供了治療有需要的受試者中的β-地中海貧血的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii)的化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0024】 在第十五方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於治療疾病或障礙。

【0025】 在第十六方面，本揭露提供了具有 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於治療選自鐮狀細胞病和β-地中海貧血的疾病或障礙。

【0026】 在第十七方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於治療或預防受WIZ蛋白水平降低影響的疾病或障礙。

【0027】 在第十八方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、

(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於降低WIZ蛋白水平。

【0028】 在第十九方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於治療或預防受WIZ蛋白表現的抑制影響的疾病或障礙。

【0029】 在第二十方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於治療或預防受WIZ蛋白降解影響的疾病或障礙。

【0030】 在第二十一方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於抑制、降低、或消除WIZ蛋白的活性或WIZ蛋白表現。

【0031】 在第二十二方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於誘導或促進胎兒血紅蛋白。

【0032】 在第二十三方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於重新激活胎兒血紅蛋白產生或表現。

【0033】 在第二十四方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於增加胎兒血紅蛋白表現。

【0034】 在第二十五方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、

(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於治療血紅蛋白病。

【0035】 在第二十六方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於治療鐮狀細胞病。

【0036】 在第二十七方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於治療β-地中海貧血。

【0037】 在第二十八方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於治療受胎兒血紅蛋白表現增加的影響的疾病或障礙。

【0038】 在第二十九方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、

(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於治療受WIZ蛋白的活性或WIZ蛋白表現的抑制、降低、或消除影響的疾病或障礙。

【0039】 在第三十方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於治療受胎兒血紅蛋白的誘導或促進影響的疾病或障礙。

【0040】 在第三十一方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)、或 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於治療受胎兒血紅蛋白產生或表現的重新激活影響的疾病或障礙。

【0041】 本文以及在請求項中描述了本揭露的各個方面。

【0042】 除非另外定義，否則本文所用的所有技術術語和科學術語均具有與本揭露內容所屬領域的普通技術人員通常所理解的相同的含義。在本說明書和申請專利範圍中，單數形式還包括複數，除非上下文另外明確地指示。雖然類似或等同於本文所述之那些的方法和材料可以用於本公開的實踐或測試，但以下描述了合適的方法和材料。本文所提到的所有出版物、專利申請、專利和

其他參考文獻均藉由引用以其整體併入，用於所有目的。本文引用的參考文獻不被視為要求保護的揭露的先前技術。在衝突的情況下，則以包括定義在內的本說明書為准。此外，該等材料、方法和實例僅僅是說明性的，而並不旨在進行限制。

【0043】 根據以下的具體實施方式和申請專利範圍，本文所揭露的化合物、組成物和方法的其他特徵和優點將顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0044】 [**圖1A和圖1B**]係橫條圖，描繪了在人mPB $CD34^+$衍生的類紅血球中，由於shRNA（**圖1A**）和CRISPR/Cas9（**圖1B**）介導的WIZ丟失而產生的HbF^+細胞的頻率。

【實施方式】

【0045】 本文揭露的化合物能有效降低WIZ蛋白表現水平、或誘導胎兒血紅蛋白（HbF）表現。不希望受任何理論的束縛，據信所揭露的化合物可以藉由誘導胎兒血紅蛋白HbF表現來治療血液病，例如遺傳性血液病，如鐮狀細胞病和β-地中海貧血。

定義

【0046】 除非另有說明，術語「本揭露的化合物（compounds of the present disclosure、compounds of the disclosure、或compound of the disclosure）」係指具有式(I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、

(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物、示例性化合物、其鹽（特別是其藥學上可接受的鹽）、水合物、溶劑化物、前驅藥以及所有立體異構物（包括非鏡像異構物和鏡像異構物）、旋轉異構物、互變異構物和同位素標記的化合物（包括氘取代物）、以及固有形成的部分。

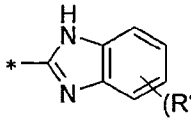
【0047】 在下文定義的基團（group、radical）或部分中，通常在基團之前指出碳原子數目，例如C_1-C_{10}烷基意指具有1至10個碳原子的烷基基團。一般而言，對於包含兩種或兩種以上亞基團的基團，最後提及的基團為基團附接點，例如「烷基芳基」意指具有式烷基-芳基-的單價基團，而「芳基烷基」意指具有式芳基-烷基-的單價基團。因此，術語C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基意指具有式C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基-的單價基團，使得該基團經由C_1-C_6烷基部分附接到基礎分子。

【0048】 在R^{3c}或R^4係芳基烷基-O-的實施方式中，這意指具有式芳基-烷基-O-或-O-烷基-芳基的單價O基團。

【0049】 此外，使用表示單價基團的術語而其中二價基團係合適的，則應理解為表示相應的二價基團，反之亦然。除非另有說明，否則假定術語對照的常規定義和常規的穩定原子的原子價，並在全部式和基團中體現。冠詞「一個/種（a/an）」係指一個/種或多於一個/種（例如，至少一個/種）該冠詞的語法賓語。藉由舉例，「一個要素」意指一個要素或多於一個要素。

【0050】 除非另有指示，否則術語「和/或」意指「和」或者「或」。

【0051】 術語「經取代的」係指指定的基團或部分攜帶一個或多個合適的取代基，其中該等取代基可以在一個或多個位置處與該指定的基團或部分連接。例如，被環烷基取代的芳基可指示該環烷基藉由鍵或藉由與芳基稠合併共用兩個或更多個共同原子而與該芳基的一個原子連接。

【0052】 在與任何R基團（例如R^4）連接的鍵不與任何指定原子（例如，如下所示的雜芳基基團  ）連接的實施方式中，這意指R^4基團可以經由環上的任何原子鍵合。

【0053】 如本文所用，術語「C_1-C_{10}烷基」係指僅由碳和氫原子組成的直鏈或支鏈烴鏈基團，該基團不含有不飽和度、具有從一至十個碳原子、並且藉由單鍵附接到分子的其餘部分。術語「C_1-C_3烷基」、「C_1-C_4烷基」、「C_1-C_6烷基」、「C_1-C_8烷基」應相應地進行解釋。C_1-C_{10}烷基的實例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基（異丙基）、正丁基、1-甲基丙基（二級丁基）、2-甲基丙基（異丁基）、1,1-二甲基乙基（三級丁基）、正戊基、正己基、正庚基、4-庚基、正辛基、2-異丙基-3-甲基丁基、正壬基和正癸基。

【0054】 如本文所用，術語「C_1-C_6烷氧基」係指具有式-OR_a的基團，其中R_a係如上一般定義的C_1-C_6烷基基團。C_1-C_6烷氧基的實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、三級丁氧基、二級丁氧基、戊氧基和己氧基。

【0055】 「炔基」意指含有2-12個碳原子的直鏈或支鏈不飽和烴。「炔基」基團在鏈中含有至少一個三鍵。術語「C_2-C_4炔基」應相應地進行解釋。炔基基團的實例包括乙炔基、炔丙基、正丁炔基、異丁炔基、戊炔基、或己炔基。炔基基團可以是未經取代的或經取代的。

【0056】 「C_2-C_4炔基」的較佳的實例包括但不限於乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基和丁-2-炔基。

【0057】 如本文所用，術語「C_1-C_6鹵代烷基」係指被如本文所定義的一個或多個鹵代基團取代的以上所定義的C_1-C_6烷基基團。C_1-C_6鹵代烷基的實例包括但不限於三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟

乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氟丙基、3,3-二氟丙基和1-氟甲基-2-氟乙基、1,3-二溴丙-2-基、3-溴-2-氟丙基和1,4,4-三氟丁-2-基。

【0058】 如本文所用，術語「C_1-C_6鹵代烷氧基」意指被一個或多個鹵代基團取代的如本文所定義的C_1-C_6烷氧基基團。C_1-C_6鹵代烷氧基基團的實例包括但不限於三氟甲氧基、二氟甲氧基、氟甲氧基、三氯甲氧基、1,1-二氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、1-氟甲基-2-氟乙氧基、五氟乙氧基、2-氟丙氧基、3,3-二氟丙氧基和3-二溴丙氧基。較佳的是，C_1-C_6鹵代烷氧基的一個或多個鹵代基團係氟。較佳的是，C_1-C_6鹵代烷氧基選自三氟甲氧基、二氟甲氧基、氟甲氧基、1,1-二氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、1-氟甲基-2-氟乙氧基、和五氟乙氧基。

【0059】 術語「鹵素」或「鹵代」意指氟、氯、溴、或碘。

【0060】 如本文所用，術語「環烷基」意指含有3-18個碳原子的單環或多環飽和或部分不飽和碳環，其中在環碳之間沒有共用的非定域π電子（芳香性）。術語「C_3-C_8環烷基」和「C_3-C_6環烷基」應相應地進行解釋。術語多環涵蓋橋接（例如降莰烷（norbomane））、稠合（例如十氫化萘）和螺環環烷基。較佳的是，環烷基，例如C_3-C_8環烷基係3至8個碳原子的單環或橋接烴基團。

【0061】 環烷基基團的實例包括但不限於環丙烯基、環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環己基、環庚烷基、環辛烷基、降莰烷基（norboranyl）、降莰烯基（norborenyl）、雙環[2.2.2]辛烷基、雙環[2.2.2]辛烯基、雙環[1.1.1]戊烷基及其衍生物。

【0062】 C_3-C_8環烷基的較佳的實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.1.1]己基、雙環[2.1.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基和雙環[1.1.1]戊烷基。

【0063】 「雜環基」意指含有碳和至少一個選自氧、氮和硫（O、N和S）的雜原子的飽和的或部分飽和的單環或多環的環，並且其中在環碳或雜原子之間沒有共用的非定域π電子（芳香性）。術語「4員至6員雜環基」和「4員至11員雜環基」應相應地進行解釋。雜環基環結構可以被一個或多個取代基取代。該等取代基本身可以是視需要經取代的。雜環基可以經由碳原子或雜原子鍵合。術語多環涵蓋橋接、稠合和螺環雜環基。

【0064】 雜環基環的實例包括但不限於氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、吡咯啶基、噁唑啉基、異噁唑啉基、噁唑啶基、四氫噻唑基、哌喃基、硫代哌喃基、四氫哌喃基、二噁啉基（dioxalinyl）、哌啶基、味啉基、硫代味啉基、硫代味啉基S-氧化物、硫代味啉基S-二氧化物、哌啡基、氮呼基、氧雜蕈基、二氮呼基、托品烷基、噁唑啶酮基、1,4-二噁烊基、二氫呋喃基、1,3-二氧戊環基、咪唑啶基、二氫異噁唑啉基、吡咯啉基、吡唑啉基、氧氮呼基、二硫戊環基、同托品烷基（homotropanyl）、二氫哌喃基（例如3,6-二氫-2H-哌喃基）、氧雜螺庚烷基（例如2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基）等。

【0065】 雜環基的較佳的實例包括但不限於氮雜環丁烷基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、哌啶基、哌啡基、二氫異噁唑啉基、四氫哌喃基、味啉基、二氫哌喃基（例如3,6-二氫-2H-哌喃基）和氧雜螺庚烷基（例如2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基）。

【0066】 如本文所用，術語「芳基」如本文所用意指單環、雙環或多環碳環芳族環。芳基的實例包括但不限於苯基、萘基（例如萘-1-基、萘-2-基）、蒽基（例如蒽-1-基、蒽-9-基）、菲基（例如菲-1-基、菲-9-基）等。芳基還旨在包括被碳環芳族環取代的單環、雙環或多環碳環芳族環。代表性實例係聯苯（例如聯苯-2-基、聯苯-3-基、聯苯-4-基）、苯基萘基（例如1-苯基萘-2-基、2-苯基萘-1-基）等。芳基還旨在包括具有至少一個不飽和部分（例如苯并部分）的部

分飽和雙環或多環碳環。代表性實例係二氫茚基（例如二氫茚-1-基、二氫茚-5-基）、茚基（例如茚-1-基、茚-5-基）、1,2,3,4-四氫萘基（例如1,2,3,4-四氫萘-1-基、1,2,3,4-四氫萘-2-基、1,2,3,4-四氫萘-6-基）、1,2-二氫萘基（例如1,2-二氫萘-1-基、1,2-二氫萘-4-基、1,2-二氫萘-6-基）、茀基（例如茀-1-基、茀-4-基、茀-9-基）等。芳基還旨在包括含有一個或兩個橋的部分飽和雙環或多環碳環芳族環。代表性實例係苯并降莰基（例如苯并降莰-3-基、苯并降莰-6-基）、1,4-橋亞乙基（ethano）-1,2,3,4-四氫萘基（例如1,4-橋亞乙基-1,2,3,4-四氫萘-2-基、1,4-橋亞乙基-1,2,3,4-四氫萘-10-基）等。術語「C_6-C_{10}芳基」應相應地進行解釋。

【0067】 芳基的較佳的實例包括但不限於茚基（例如茚-1-基、茚-5-基）、苯基（C_6H_5）、萘基（$C_{10}H_7$）（例如萘-1-基、萘-2-基）、二氫茚基（例如二氫茚-1-基、二氫茚-5-基）和四氫萘基（例如1,2,3,4-四氫萘基）。

【0068】 較佳的是，C_6-C_{10}芳基係指單環或雙環碳環芳族環。

【0069】 C_6-C_{10}芳基的較佳的實例包括但不限於苯基和萘基。在一個實施方式中，C_6-C_{10}芳基係苯基。

【0070】 如本文所用，術語「雜芳基」如本文所用旨在包括含有選自氧、氮和硫（O、N和S）的一個或多個雜原子的單環雜環芳族環。代表性實例係吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、三唑基（例如1,2,4-三唑基）、噁二唑基（例如1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基）、噻二唑基（例如1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基）、四唑基、哌喃基、吡啶基、嗒吩基、嘧啶基、吡吩基、1,2,3-三吩基、1,2,4-三吩基、1,3,5-三吩基、噻二吩基、氮呯基、azecinyl等。

【0071】 雜芳基還旨在包括含有選自氧、氮和硫（O、N和S）的一個或多個雜原子的雙環雜環芳族環。代表性實例係吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、

苯并噻吩基、吲唑基、苯并哌喃基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噁呋基、苯并三唑基、喹啶基、酞呋基、喋啶基、嘌呤基、喹唑啉基、啐啉基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、噁唑並吡啶基、異噁唑並吡啶基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡唑并三呋基、三唑并吡啶基、三唑并嘧啶基、咪唑并噻唑基、三唑并吡啶基、三唑并嘧啶基等。

【0072】 雜芳基還旨在包括含有選自氧、氮和硫（O、N和S）的一個或多個雜原子的多環雜環芳族環。代表性實例係咔唑基、吩噁呋基、吩呋基、吖啶基、吩噻呋基、咔啉基、啡啉基等。

【0073】 雜芳基還旨在包括含有選自氧、氮和硫（O、N和S）的一個或多個雜原子的部分飽和單環、雙環或多環雜環基。代表性實例係咪唑啉基、二氫吲哚基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并哌喃基、二氫吡啶并噁呋基、二氫苯并二噁呋基（例如2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁呋基）、苯并間二氧雜環戊烯基（例如苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯）、二氫苯并噁呋基（例如3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁呋）、四氫吲唑基、四氫苯并咪唑基、四氫咪唑并[4,5-c]吡啶基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、四氫喹噁啉基等。

【0074】 雜芳基環結構可以被一個或多個取代基取代。該等取代基本身可以是視需要經取代的。雜芳基環可以經由碳原子或雜原子鍵合。

【0075】 術語「5-10員雜芳基」應相應地進行解釋。

【0076】 5-10員雜芳基的實例包括但不限於吲哚基、咪唑并吡啶基、異喹啉基、苯并噁唑酮基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、苯并三唑基、嗒呋基、吡唑并三呋基、吲唑基、苯并咪唑基、喹啉基、三唑基（例如1,2,4-三唑基）、吡唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡咯基、噁二唑基（例如1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基）、咪唑基、吡咯并吡啶基、

四氫吲哚基、喹噁啉基、噻二唑基（例如1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基）、吡咯基、噁唑並吡啶基、吡唑并嘧啶基、苯并噁唑基、二氫吲哚基、異噁唑並吡啶基、二氫吡啶并噁咯基、四唑基、二氫苯并二噁咯基（例如2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁咯基）、苯并間二氧雜環戊烯基（例如苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯）和二氫苯并噁咯基（例如3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁咯）。

【0077】 如本文所用，術語「C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基」係指具有式-R_a-C_6-C_{10}芳基的單價基團，其中R_a係如上一般定義的C_1-C_6烷基基團。C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基的實例包括但不限於C1烷基-C_6H_5（苄基）、C1烷基-$C_{10}H_7$、-$CH(CH_3)$-C_6H_5、-$C(CH_3)_2$-C_6H_5和-$(CH_2)_{2\text{-}6}$-C_6H_5。

【0078】 如本文所用，術語「側氧基」係指基團=O。

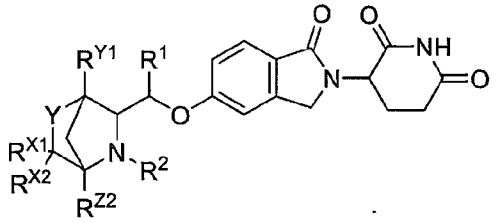
【0079】 如本文所用，術語「二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基」係指具有式-R_{a1}-$N(R_{a2})$-R_{a2}的基團，其中R_{a1}係如上所定義的C_1-C_6烷基基團並且每個R_{a2}係如上所定義的可以相同或不同的C_1-C_6烷基。氮原子可以與任一烷基基團中的任何碳原子鍵合。實例包括但不限於（C1烷基-$NR^{6a}R^{6b}$）、（C1烷基-CH_2-$NR^{6a}R^{6b}$）、（-$(CH_2)_3$-$NR^{6a}R^{6b}$）、（-$(CH_2)_4$-$NR^{6a}R^{6b}$）、（-$(CH_2)_5$-$NR^{6a}R^{6b}$）和（-$(CH_2)_6$-$NR^{6a}R^{6b}$），其中R^{6a}和R^{6b}如本文所定義。

【0080】 如本文所用，術語「二(C_1-C_6烷基)胺基」係指具有式-$N(R_{a1})$-R_{a1}的胺基基團，其中每個R_{a1}係如上所定義的可以相同或不同的C_1-C_6烷基基團。

【0081】 「氰基」或「-CN」意指具有藉由三鍵連接氮原子和碳原子的取代基，例如C≡N。

【0082】 如本文所用，術語「C_1-C_2伸烷基」係指僅由碳和氫原子組成的直鏈或支鏈烴鏈二價基團，該基團中不存在不飽和，具有一個至兩個碳原子。術語「C_1-C_2伸烷基」應相應地進行解釋。

【0083】 關於R^{Z1}和R^{Z2}中的1個以及R^{Y1}和R^{Y2}中的1個形成橋接基團的實施方式，這被理解為在含有N的雜環烷基的兩個不相鄰碳原子處形成的環，這兩個不相鄰碳原子連接以形成C_1-C_2伸烷基連接基（linker），例如C_1或C_2伸烷基基團。包含在具有式 (I') 之化合物內的橋接基團的實例包括但不限於



。

【0084】 如本文所用，術語「視需要經取代」包括未經取代或經取代。

【0085】 如本文所用，「$\diagup^{*}$」表示與分子的其他部分的附接點。

【0086】 如本文所用，具有式 (X) 之化合物或通用方案1至4任一項中的任何中間體及其子式中的術語氮保護基團（PG）係指應保護有關的官能基免於不希望的二次反應（例如醯化、醚化、酯化、氧化、溶劑分解和類似反應）的基團。可以在去保護條件下將其除去。取決於所使用的保護基團，技術人員藉由參考已知方法將知道如何去除保護基團以獲得游離胺NH_2基團。該等方法包括參考有機化學教科書和文獻方法，例如J. F. W. McOmie,「Protective Groups in Organic Chemistry [有機化學中的保護基團]」, Plenum Press [Plenum出版社], 倫敦和紐約 1973；T. W. Greene和P. G. M. Wuts,「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis [格林有機合成中的保護基團]」, 第四版, Wiley [威利出版社], 紐約2007；在「The Peptides [肽]」；第3卷 (編輯：E. Gross和J. Meienhofer), Academic Press [學術出版社], 倫敦和紐約 1981；P. J. Kocienski,「Protecting Groups [保護基團]」, 第三版, Georg Thieme Verlag [格奧爾格蒂梅出版社], 斯圖加特和紐約 2005；以及在「Methoden der organischen Chemie」(Methods of Organic Chemistry)

[有機化學方法], Houben Weyl, 第4版, 第15卷/I, Georg Thieme Verlag [格奧爾格蒂梅出版社], 斯圖加特 1974。

【0087】 較佳的氮保護基團通常包括：C_1-C_6烷基（例如三級丁基），較佳的是C_1-C_4烷基，更較佳的是C_1-C_2烷基，最較佳的是C_1烷基，其被以下各項單取代、二取代或三取代：三烷基矽基-C_1-C_7烷氧基（例如三甲基矽基乙氧基）、芳基（較佳的是苯基）或雜環基團（例如苄基、異丙苯基、二苯甲基、吡咯啶基、三苯甲基、吡咯啶基甲基、1-甲基-1,1-二甲基苄基、(苯基)甲基苯），其中該芳基環或雜環基團未被取代或被一個或多個（例如兩個或三個）例如選自由以下組成的組的殘基取代：C_1-C_7烷基、羥基、C_1-C_7烷氧基（例如對甲氧基苄基（PMB））、C_2-C_8-烷醯基-氧基、鹵素、硝基、氰基、和CF_3、芳基-C_1-C_2-烷氧基羰基（較佳的是苯基-C_1-C_2-烷氧基羰基（例如苄氧基羰基（Cbz）、苄氧基甲基（BOM）、新戊醯氧基甲基（POM））、C_1-C_{10}-烯氧基羰基、C_1-C_6烷基羰基（例如乙醯基或新戊醯基）、C_6-C_{10}-芳基羰基；C_1-C_6-烷氧基羰基（例如三級丁氧基羰基（Boc）、甲基羰基、三氯乙氧基羰基（Troc）、新戊醯基（Piv）、烯丙氧基羰基），C_6-C_{10}-芳基C_1-C_6-烷氧基羰基（例如9-芴基甲基氧基羰基（Fmoc）），烯丙基或肉桂基，磺醯基或次磺醯基，琥珀醯亞胺基基團，矽基基團（例如三芳基矽基、三烷基矽基、三乙基矽基（TES）、三甲基矽基乙氧基甲基（SEM）、三甲基矽基（TMS）、三異丙基矽基或三級丁基二甲基矽基）。

【0088】 根據本揭露，較佳的保護基團（PG）可以選自包括以下的組：三級丁基氧基羰基（Boc）、苄氧基羰基（Cbz）、對甲氧基苄基（PMB）、甲基氧基羰基、三甲基矽基乙氧基甲基（SEM）和苄基。保護基團（PG）較佳的是三級丁基氧基羰基（Boc）。

【0089】 在一些實施方式中，本揭露的化合物對其他蛋白質具有選擇性。

【0090】 如本文所用，「調節劑」或「降解劑」意指例如本揭露的化合物，該化合物有效調節、減少、或降低特異性蛋白（例如WIZ）的水平或降解特異性蛋白（例如WIZ）。可以藉由將用本揭露的化合物處理後剩餘的特異性蛋白（例如WIZ）的量與用本揭露的化合物處理前測量的存在的特異性蛋白（例如WIZ）的初始量或水平進行比較來測量降解的特異性蛋白（例如WIZ）的量。

【0091】 如本文所用，「選擇性調節劑」、「選擇性降解劑」、或「選擇性化合物」意指例如本揭露的化合物，該化合物有效調節、減少、或降低特異性蛋白（例如WIZ）的水平或降解特異性蛋白（例如WIZ）（比任何其他蛋白質更大程度）。例如，可以藉由將化合物調節、減少或降低特異性蛋白（例如WIZ）的水平或降解特異性蛋白的能力與該化合物調節、減少或降低其他蛋白質水平或降解其他蛋白質的能力進行比較，鑒定「選擇性調節劑」、「選擇性降解劑」、或「選擇性化合物」。在一些實施方式中，可以藉由測量化合物的EC_{50}或IC_{50}鑒定選擇性。降解可以藉由介導E3連接酶（例如包含蛋白質Cereblon的E3-連接酶複合物）來實現。

【0092】 在一個實施方式中，降解的特異性蛋白係WIZ蛋白。在一個實施方式中，與初始水平相比，至少約30%的WIZ被降解。在一個實施方式中，與初始水平相比，至少約40%的WIZ被降解。在一個實施方式中，與初始水平相比，至少約50%的WIZ被降解。在一個實施方式中，與初始水平相比，至少約60%的WIZ被降解。在一個實施方式中，與初始水平相比，至少約70%的WIZ被降解。在一個實施方式中，與初始水平相比，至少約75%的WIZ被降解。在一個實施方式中，與初始水平相比，至少約80%的WIZ被降解。在一個實施方式中，與初始水平相比，至少約85%的WIZ被降解。在一個實施方式中，與初始水平相比，至少約90%的WIZ被降解。在一個實施方式中，與初始水平相比，至少約95%的

WIZ被降解。在一個實施方式中，與初始水平相比，超過95%的WIZ被降解。在一個實施方式中，與初始水平相比，至少約99%的WIZ被降解。

【0093】 在一個實施方式中，與初始水平相比，從約30%至約99%的量的WIZ被降解。在一個實施方式中，與初始水平相比，從約40%至約99%的量的WIZ被降解。在一個實施方式中，與初始水平相比，從約50%至約99%的量的WIZ被降解。在一個實施方式中，與初始水平相比，從約60%至約99%的量的WIZ被降解。在一個實施方式中，與初始水平相比，從約70%至約99%的量的WIZ被降解。在一個實施方式中，與初始水平相比，從約80%至約99%的量的WIZ被降解。在一個實施方式中，與初始水平相比，從約90%至約99%的量的WIZ被降解。在一個實施方式中，與初始水平相比，從約95%至約99%的量的WIZ被降解。在一個實施方式中，與初始水平相比，從約90%至約95%的量的WIZ被降解。

【0094】 如本文所用，術語「誘導胎兒血紅蛋白」、「胎兒血紅蛋白誘導」、或「增加胎兒血紅蛋白表現」係指增加受試者血液中HbF的百分比。在一個實施方式中，受試者血液中總HbF的量增加。在一個實施方式中，受試者血液中總血紅蛋白的量增加。在一個實施方式中，與不存在本文揭露的化合物的任一情況相比，HbF的量增加了至少約10%、或至少約20%、或至少約30%、或至少約40%、或至少約50%、或至少約60%、或至少約70%、或至少約80%、或至少約90%、或至少約100%、或超過100%，例如至少約2倍、或至少約3倍、或至少約4倍、或至少約5倍、或至少約6倍、或至少約7倍、或至少約8倍、或至少約9倍、或至少約10倍、或超過10倍。

【0095】 在一個實施方式中，與不存在本文揭露的化合物的任一情況相比，血液（例如受試者血液）中總血紅蛋白增加了至少約10%、或至少約20%、或至少約30%、或至少約40%、或至少約50%、或至少約60%、或至少約70%、

或至少約80%、或至少約90%、或至少約100%、或超過100%，例如至少約2倍、或至少約3倍、或至少約4倍、或至少約5倍、或至少約6倍、或至少約7倍、或至少約8倍、或至少約9倍、或至少約10倍、或超過10倍。

【0096】 術語本揭露的化合物的「治療有效量」係指本揭露的化合物的將引起受試者的生物或醫學應答（例如，酶或蛋白活性的減小或抑制，或改善症狀、緩解病症、減慢或延遲疾病進展或預防疾病等）的量。在一個實施方式中，術語「治療有效量」係指本揭露的化合物的以下量，當向受試者投與時，該量有效地：(1) 至少部分地緩解、預防和/或改善 (i) 由WIZ介導、或 (ii) 與WIZ活性相關、或 (iii) 以WIZ的活性（正常或異常）為特徵的病症或障礙或疾病；(2) 降低或抑制WIZ的活性；或 (3) 減少或抑制WIZ的表現。在另一個實施方式中，術語「治療有效量」係指本揭露的化合物的以下量，當投與至細胞、或組織、或非細胞生物材料、或介質時，該量有效地至少部分地降低或抑制WIZ的活性；或至少部分地減少或抑制WIZ的表現。

【0097】 「HBF依賴性疾病或障礙」意指任何直接地或間接地受HbF蛋白水平的調節影響的疾病或障礙。

【0098】 如本文所用，術語「受試者」係指靈長類動物（例如，人（男性或女性））、狗、兔、豚鼠、豬、大鼠和小鼠。在某些實施方式中，受試者係靈長類動物。在又其他實施方式中，受試者係人。

【0099】 如本文所用，術語「抑制（inhibit、inhibition或inhibiting）」係指減少或抑制給定的病症、症狀或障礙、或疾病，或在生物活性或過程的基線活性方面的顯著降低。

【0100】 如本文所用，術語任何疾病或障礙的「治療（treat、treating或treatment）」係指減輕或改善疾病或障礙（即，減慢或阻止疾病或其至少一種臨

床症狀的發展）；或者減輕或改善與該疾病或障礙相關聯的至少一種物理參數或生物標誌物，包括針對患者可能無法辨別的那些物理參數或生物標誌物。

【0101】 如本文所用，術語任何疾病或障礙的「預防（prevent、preventing或prevention）」係指疾病或障礙的預防性治療；或延遲疾病或障礙的發作或進展。

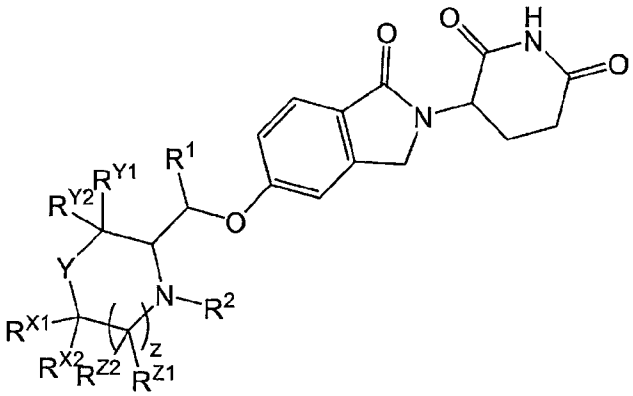
【0102】 如本文所用，如果受試者將在生物學上、在醫學上或在生活品質上從治療中獲益，則這樣的受試者係「需要」這種治療的。

【0103】 如本文所用，術語「一個/種（a、an）」、「該（the）」以及在本揭露的上下文中（特別是在請求項的上下文中）使用的類似術語應被解釋為涵蓋單數和複數兩者，除非本文另外指示或與上下文明顯相矛盾。

【0104】 本文描述了本揭露的多個列舉的實施方式。應認識到，每個實施方式中指定的特徵可以與其他指定特徵組合以提供本揭露的另外實施方式。

列舉的實施方式

實施方式1. 一種具有式 (I') 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，



(I')

其中：

Y選自O、CH_2、CF_2、和CHF；

z係從0至2的整數；

R^{X1}和R^{X2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^{Y1}和R^{Y2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^{Z1}和R^{Z2}皆為氫

或

R^{Z1}和R^{Z2}中的1個以及R^{Y1}和R^{Y2}中的1個一起形成C_1-C_2伸烷基橋接基團，並且R^{Z1}和R^{Z2}以及R^{Y1}和R^{Y2}中的另一個皆為氫；

R^1選自氫和C_1-C_6烷基；

R^2選自氫、-C(=O)-R^3、C_3-C_8環烷基、C_1-C_6鹵代烷基、和C_1-C_{10}烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至11員雜環基，C_3-C_8環烷基和-O-(R^{2a})，

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{2a}係C_1-C_6烷基，其中該烷基被獨立地選自C_6-C_{10}芳基的0-1個取代基取代；

R^3選自-CH=C$R^{3a}R^{3b}$，C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_8環烷基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-3個R^{3c}取代，並且

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{3a}和R^{3b}連同它們所附接的碳原子一起形成C_3-C_8環烷基環；

每個R^{3c}在每次出現時獨立地選自-C(=O)-R^{3d}，N$R^{3e}R^{3f}$，C_1-C_6烷氧基，-O-R^{3d}，羥基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_8環烷基，

其中該-O-芳基、芳基烷基-O-、和-O-雜芳基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，並且

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^{4}取代；

R^{3d}係包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基；

R^{3e}和R^{3f}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

每個R^{4}在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_{10}烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，-SO_2R^{4c}，鹵素，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，側氧基，C_1-C_6鹵代烷氧基，-C(=O)-O-(R^5)，-C(=O)-(R^5)，-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)，和C_3-C_8環烷基，其中該芳基、-O-芳基、芳基烷基-O-、-O-雜芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被各自獨立地選自以下的0-3個取代基取代：-CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基和C_1-C_6鹵代烷基；

R^{4a}在每次出現時獨立地選自-CN，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，鹵素，羥基，-C(=O)-O-(R^5)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基，C_1-C_6烷基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_6環烷基，其中該烷基被0-1個R^{4b}取代，並且其中該雜芳基被0-3個R^{4a-1}取代；

R^{4a-1}在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷基、二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基、-CN、C_1-C_6烷氧基、和C_1-C_6鹵代烷基；

R^{4b}在每次出現時獨立地選自-CN，鹵素，-C(=O)$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，-C(=O)-OH，C_1-C_6烷氧基，包含獨立地選自N、O和S的1個或2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_8環烷基，C_2-C_4炔基，和C_6-C_{10}芳基，其中該芳基被各自獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN、C_1-C_6鹵代烷基、和C_1-C_6烷基；

R^{4c}選自C_6-C_{10}芳基、羥基、NH_2、和鹵素；

R^5選自C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基；

R^{6a}和R^{6b}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

或R^{6a}和R^{6b}連同它們所附接的氮原子一起形成包含選自N、O和S的0-1個另外的雜原子的5員或6員雜環基，其中該雜環基被0-2個R^{6c}取代；

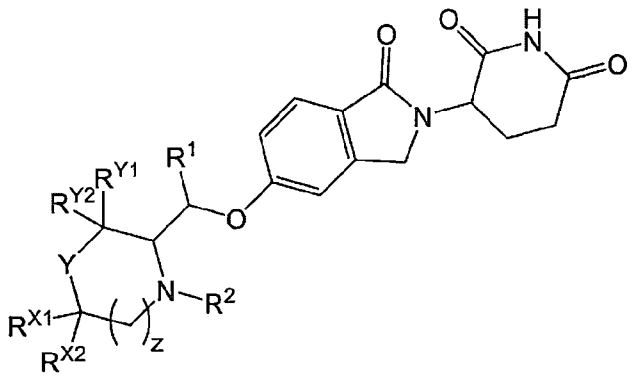
R^{6c}在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、側氧基和C_1-C_6烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN和包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基。

實施方式2. 如請求項1所述之具有式 (I') 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，

其中：z係1；並且R^{Z1}和R^{Z2}中的1個以及R^{Y1}和R^{Y2}中的1個一起形成C_1-C_2伸烷基橋接基團，並且R^{Z1}和R^{Z2}以及R^{Y1}和R^{Y2}中的另一個皆為氫。

實施方式3. 如請求項1所述之具有式 (I') 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中：z係1；並且R^{Z1}和R^{Z2}中的1個以及R^{Y1}和R^{Y2}中的1個一起形成C_1伸烷基橋接基團，並且R^{Z1}和R^{Z2}以及R^{Y1}和R^{Y2}中的另一個皆為氫。

實施方式4. 一種具有式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，



(I)

其中：

Y選自O、CH_2、和CF_2；

z係從0至2的整數；

R^{X1}和R^{X2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^{Y1}和R^{Y2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^1選自氫和C_1-C_6烷基；

R^2選自氫、-C(=O)-R^3、C_3-C_8環烷基、C_1-C_6鹵代烷基、和C_1-C_{10}烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_8環烷基，

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^3選自-CH=C$R^{3a}R^{3b}$，C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_8環烷基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-3個R^{3c}取代，並且

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{3a}和R^{3b}連同它們所附接的碳原子一起形成C_3-C_8環烷基環；

每個R^{3c}在每次出現時獨立地選自-C(=O)-R^{3d}，N$R^{3e}R^{3f}$，C_1-C_6烷氧基，-O-R^{3d}，羥基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、

O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_8環烷基，

其中該-O-芳基、芳基烷基-O-、和-O-雜芳基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，並且

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{3d}係包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基；

R^{3e}和R^{3f}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

每個R^4在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_{10}烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，-SO_2R^{4c}，鹵素，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，側氧基，C_1-C_6鹵代烷氧基，-C(=O)-O-(R^5)，-C(=O)-(R^5)，-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)，和C_3-C_8環烷基，其中該芳基、-O-芳基、芳基烷基-O-、-O-雜芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被各自獨立地選自以下的0-3個取代基取代：-CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、和羥基；

R^{4a}在每次出現時獨立地選自-CN，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，鹵素，羥基，-C(=O)-O-(R^5)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-1個R^{4b}取代，並且其中該雜芳基被0-3個R^{4a-1}取代；

R^{4a-1}在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷基、二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基、-CN、C_1-C_6烷氧基、和C_1-C_6鹵代烷基；

R^{4b}在每次出現時獨立地選自-CN，-C(=O)$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，-C(=O)-OH，C_1-C_6烷氧基，包含獨立地選自N、O和S的1個或2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_8環烷基，C_2-C_4炔基，和C_6-C_{10}芳基，其中該芳基被各自獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN、C_1-C_6鹵代烷基、和C_1-C_6烷基；

R^{4c}選自C_6-C_{10}芳基、羥基、NH_2、和鹵素；

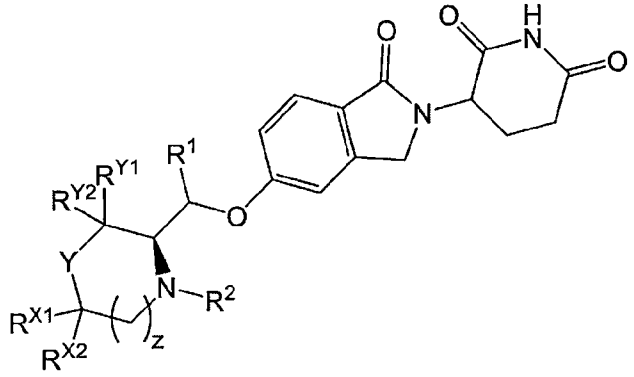
R^5選自C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基；

R^{6a}和R^{6b}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

或R^{6a}和R^{6b}連同它們所附接的氮原子一起形成包含選自N、O和S的0-1個另外的雜原子的5員或6員雜環基，其中該雜環基被0-2個R^{6c}取代；

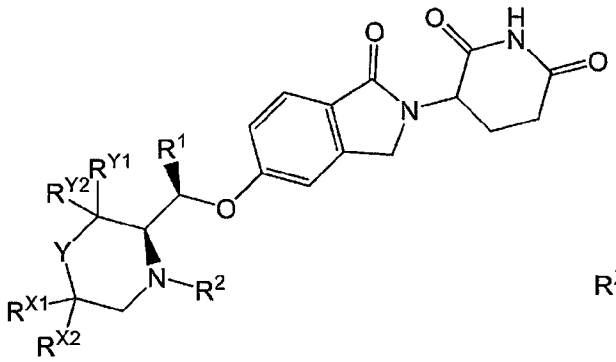
R^{6c}在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、側氧基和C_1-C_6烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN和包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基。

實施方式5. 如實施方式1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (I-i)

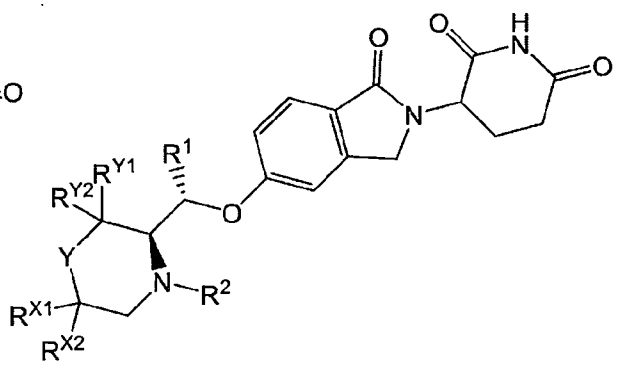


(I-i)。

實施方式6. 如實施方式1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (I-i-a) 或 (I-i-b)

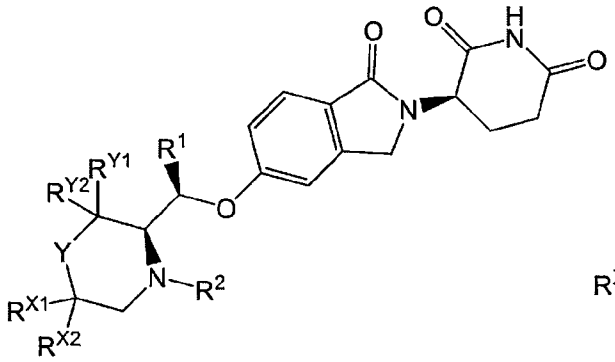


(I-i-a)

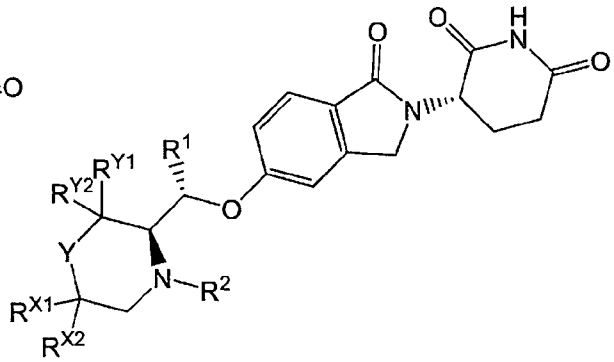


(I-i-b)。

實施方式7. 如實施方式1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (I-i-c) 或 (I-i-d)

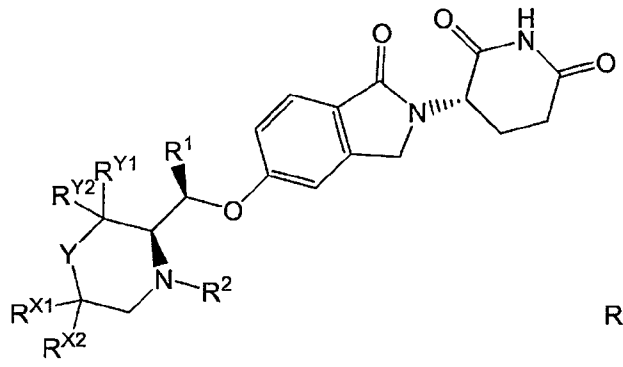


(I-i-c)

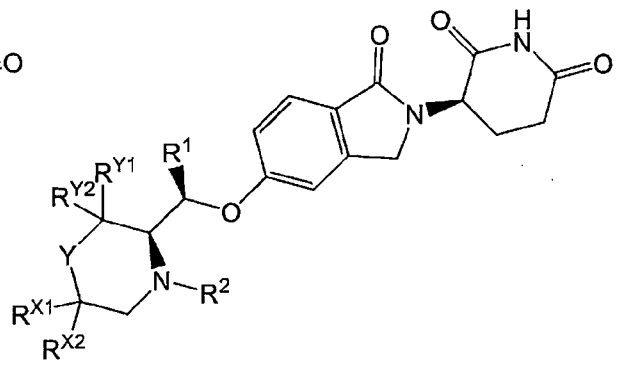


(I-i-d)。

實施方式8. 如實施方式1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (I-i-e) 或 (I-i-f)

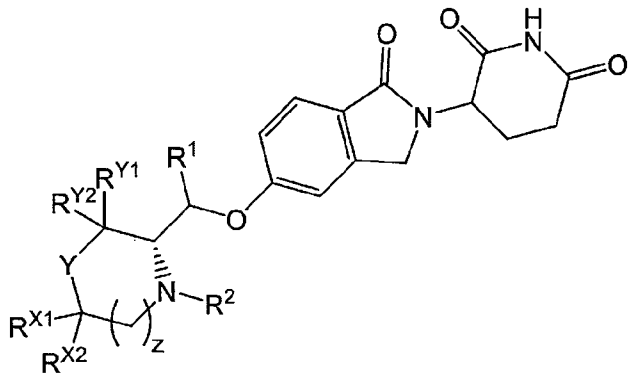


(I-i-e)



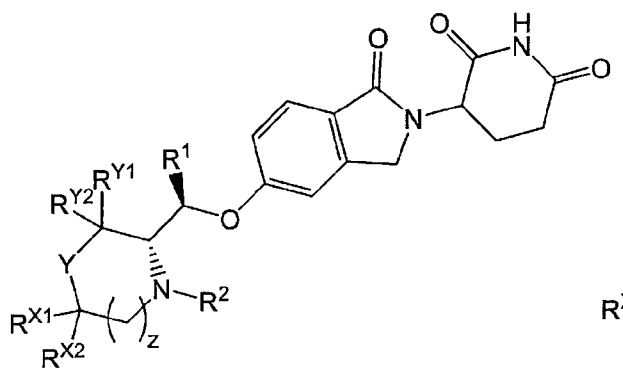
(I-i-f)。

實施方式9. 如實施方式1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (I-ii)

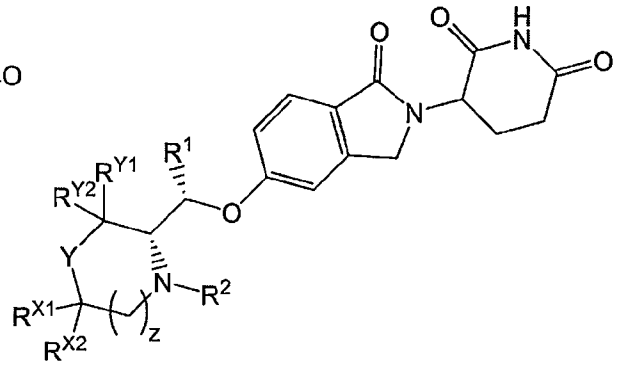


(I-ii)。

實施方式10. 如實施方式1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (I-ii-a) 或 (I-ii-b)

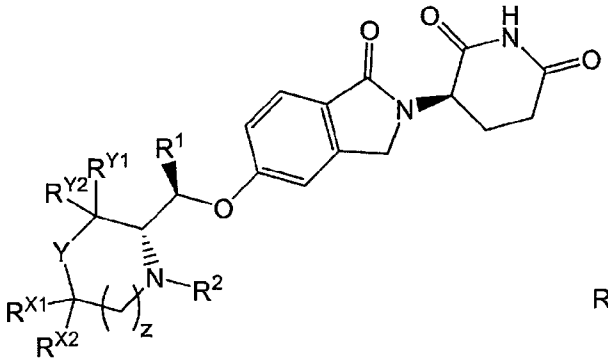


(I-ii-a)

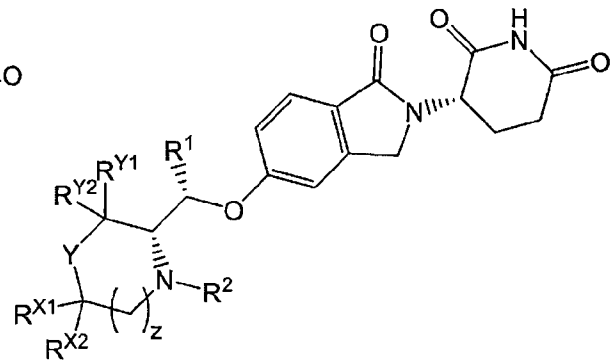


(I-ii-b)。

實施方式11. 如實施方式1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (I-ii-c) 或 (I-ii-d)

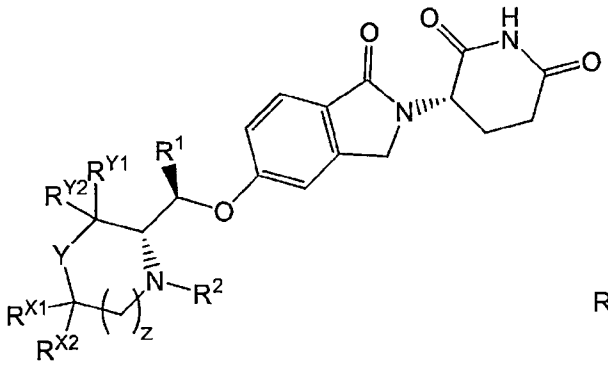


(I-ii-c)

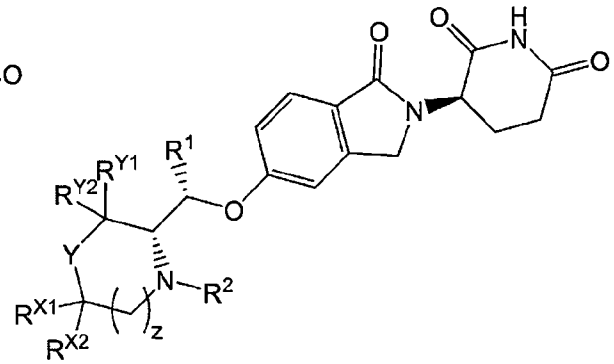


(I-ii-d)。

實施方式12. 如實施方式1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (I-ii-e) 或 (I-ii-f)



(I-ii-e)



(I-ii-f)。

實施方式13. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中該藥學上可接受的鹽係酸加成鹽。

實施方式14. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，

其中：

Y選自O、CH_2、和CF_2；

z係從0至2的整數；

R^{X1}和R^{X2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^{Y1}和R^{Y2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^1選自氫和C_1-C_6烷基；

R^2選自氫、-C(=O)-R^3、C_3-C_8環烷基、和C_1-C_{10}烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_8環烷基，

並且其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^3選自C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_8環烷基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-3個R^{3c}取代，並且

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{3c}在每次出現時獨立地選自$NR^{3e}R^{3f}$，C_1-C_6烷氧基，-O-R^{3d}，羥基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_8環烷基，

其中該-O-芳基、芳基烷基-O-、和-O-雜芳基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，並且

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{3d}係包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基；

R^{3e}和R^{3f}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^4在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_{10}烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，-SO_2R^{4c}，鹵素，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，側氧基，C_1-C_6鹵代烷氧基，-C(=O)-O-(R^5)，-C(=O)-(R^5)，-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)，和C_3-C_8環烷基，其中該芳基、-O-芳基、芳基烷基-O-、-O-雜芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被各自獨立地選自以下的0-2個取代基取代：-CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基；

R^{4a}在每次出現時獨立地選自-CN，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，鹵素，羥基，-C(=O)-O-(R^5)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-1個R^{4b}取代，並且其中該雜芳基被0-3個R^{4a-1}取代；

R^{4a-1}在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷基、二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基、-CN、C_1-C_6烷氧基、和C_1-C_6鹵代烷基；

R^{4b}在每次出現時獨立地選自-CN，-C(=O)$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，-C(=O)-OH，C_1-C_6烷氧基，包含獨立地選自N、O和S的1個或2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_8環烷基，C_2-C_4炔基，和C_6-C_{10}芳基，其中該芳基被各自獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN、C_1-C_6鹵代烷基、和C_1-C_6烷基；

R^{4c}選自C_6-C_{10}芳基、羥基、NH_2、和鹵素；

R^5選自C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基；

R^{6a}和R^{6b}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

或R^{6a}和R^{6b}連同它們所附接的氮原子一起形成包含選自N、O和S的0-1個另外的雜原子的5員或6員雜環基，其中該雜環基被0-2個R^{6c}取代；

R^{6c}在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、側氧基和C_1-C_6烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN和包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基。

實施方式15. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，

其中：

Y選自O和CH_2；

z係從0至2的整數；

R^{X1}和R^{X2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^{Y1}和R^{Y2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^1選自氫和C_1-C_6烷基；

R^2選自氫、-C(=O)-R^3、C_3-C_8環烷基、和C_1-C_{10}烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_8環烷基，

並且其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^3選自C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_8環烷基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-3個R^{3c}取代，並且

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{3c}在每次出現時獨立地選自二(C_1-C_6烷基)胺基，C_1-C_6烷氧基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_8環烷基，

其中該-O-芳基、芳基烷基-O-、和-O-雜芳基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，並且

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^4在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_{10}烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，-SO_2R^{4c}，鹵素，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，側氧基，C_1-C_6鹵代烷氧基，-C(=O)-O-(R^5)，-C(=O)-(R^5)，-C(=O)-N$R^{6a}R^{6b}$，N$R^{6a}R^{6b}$，-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)，和C_3-C_8環烷基，其中該芳基、-O-芳基、芳基烷基-O-、-O-雜芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被各自獨立地選自以下的0-2個取代基取代：-CN、C_1-C_6烷基、甲氧基、和乙氧基；

R^{4a}在每次出現時獨立地選自-CN，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，鹵素，羥基，-C(=O)-O-(R^5)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，

二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-1個R^{4b}取代，並且其中該雜芳基被0-3個R^{4a-1}取代；

R^{4a-1}在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷基、二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基、-CN、C_1-C_6烷氧基、和C_1-C_6鹵代烷基；

R^{4b}在每次出現時獨立地選自-CN，-C(=O)$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，-C(=O)-OH，C_1-C_6烷氧基，包含獨立地選自N、O和S的1個或2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_8環烷基，C_2-C_4炔基，和C_6-C_{10}芳基，其中該芳基被各自獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN、C_1-C_6鹵代烷基、和C_1-C_6烷基；

R^{4c}選自C_6-C_{10}芳基、羥基、NH_2、和鹵素；

R^5選自C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基；

R^{6a}和R^{6b}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

或R^{6a}和R^{6b}連同它們所附接的氮原子一起形成包含選自N、O和S的0-1個另外的雜原子的5員或6員雜環基，其中該雜環基被0-2個R^{6c}取代；

R^{6c}在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、側氧基和C_1-C_6烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN和包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基。

實施方式16. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，

其中：

Y選自O和CH_2；

z係從0至2的整數；

R^{X1}和R^{X2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^{Y1}和R^{Y2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

其中當R^{X1}和R^{X2}皆為C_1-C_6烷基時，則R^{Y1}和R^{Y2}皆為氫，並且其中當R^{X1}和R^{X2}皆為氫時，則R^{Y1}和R^{Y2}皆為C_1-C_6烷基；

R^1選自氫和C_1-C_6烷基；

R^2選自氫、-C(=O)-R^3、C_3-C_8環烷基、和C_1-C_6烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_8環烷基，

並且其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^3選自C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，和C_3-C_8環烷基，和C_1-C_3烷基，其中該烷基被0-2個R^{3c}取代，並且

其中該芳基、雜芳基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{3c}在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，和C_3-C_8環烷基，

其中該芳基、雜芳基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^4在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N和O的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_{10}烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，-SO_2R^{4c}，鹵素，羥基，-CN，側氧基，C_1-C_6鹵代烷氧基，-C(=O)-O-(R^5)，-C(=O)-N$R^{6a}R^{6b}$，N$R^{6a}R^{6b}$，-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)，和C_3-C_8環烷基，其中該芳基、-O-芳基、芳基烷基-O-、-O-雜芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被獨立地選自-CN的0-1個取代基取代；

R^{4a}在每次出現時獨立地選自-CN，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，鹵素，羥基，-C(=O)-O-(R^5)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-1個R^{4b}取代，並且其中該雜芳基被0-3個R^{4a-1}取代；

R^{4a-1}在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷基、二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基、-CN、C_1-C_6烷氧基、和C_1-C_6鹵代烷基；

R^{4b}在每次出現時獨立地選自-CN，-C(=O)N$R^{6a}R^{6b}$，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，-C(=O)-OH，包含獨立地選自N、O和S的1個或2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_8環烷基，C_2-C_4炔基，和C_6-C_{10}芳基，其中該芳基被各自獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN、C_1-C_6鹵代烷基、和C_1-C_6烷基；

R^{4c}選自C_6-C_{10}芳基、NH_2、和鹵素；

R^5選自C_1-C_6烷基、和C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基；

R^{6a}和R^{6b}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

或R^{6a}和R^{6b}連同它們所附接的氮原子一起形成包含選自N和O的0-1個另外的雜原子的5員或6員雜環基，其中該雜環基被0-2個R^{6c}取代；

R^{6c}在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、側氧基和C_1-C_6烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基。

實施方式17. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，

其中：

Y選自O和CH_2；

z係從0至2的整數；

R^{X1}和R^{X2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^{Y1}和R^{Y2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

其中當R^{X1}和R^{X2}皆為C_1-C_6烷基時，則R^{Y1}和R^{Y2}皆為氫，並且其中當R^{X1}和R^{X2}皆為氫時，則R^{Y1}和R^{Y2}皆為C_1-C_6烷基；

R^1選自氫和C_1-C_6烷基；

R^2選自C_3-C_8環烷基，C_1-C_6烷基，-$(CH_2)_{1-2}$-C_6-C_{10}芳基，-$(CH_2)_{1-2}$-包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，-$(CH_2)_{1-2}$-包含獨立地選自N和O的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和-$(CH_2)_{1-2}$-C_3-C_8環烷基，

並且其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-4個R^4取代；

R^4在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基，-O-C_6-C_{10}芳基，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N和O的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_{10}烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，-SO_2R^{4c}，鹵素，羥基，-CN，側氧基，C_1-C_6鹵代烷氧基，-C(=O)-O-(R^5)，-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)，和C_3-C_8環烷基，其中該芳基、-O-芳基、-O-雜芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被獨立地選自-CN的0-1個取代基取代；

R^{4a}在每次出現時獨立地選自-CN，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，鹵素，-C(=O)-O-(R^5)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-1個R^{4b}取代，並且其中該雜芳基被0-2個R^{4a-1}取代；

R^{4a-1}在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷基、和二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基；

R^{4b}在每次出現時獨立地選自-C(=O)$NR^{6a}R^{6b}$，包含獨立地選自N和O的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，-C(=O)-OH，包含獨立地選自N、O和S的1個或2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_6-C_{10}芳基，其中該芳基被各自獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN和C_1-C_6鹵代烷基；

R^{4c}選自C_6-C_{10}芳基、和NH_2；

R^5選自C_1-C_6烷基、和C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基；

R^{6a}和R^{6b}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

或R^{6a}和R^{6b}連同它們所附接的氮原子一起形成包含選自N和O的0-1個另外的雜原子的5員或6員雜環基，其中該雜環基被0-1個R^{6c}取代；

R^{6c}在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、側氧基、和C_1-C_6烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基。

實施方式18. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，

其中：

Y選自O和CH_2；

z係從0至2的整數；

R^{X1}和R^{X2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^{Y1}和R^{Y2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

其中當R^{X1}和R^{X2}皆為C_1-C_6烷基時，則R^{Y1}和R^{Y2}皆為氫，並且其中當R^{X1}和R^{X2}皆為氫時，則R^{Y1}和R^{Y2}皆為C_1-C_6烷基；

R^1選自氫和C_1-C_6烷基；

R^2選自C_1-C_6烷基，-(CH_2)-苯基，-(CH_2)-包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，-(CH_2)-包含獨立地選自N和O的1個雜原子的6員雜環基，和-(CH_2)-C_3-C_8環烷基，

並且其中該苯基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-3個R^4取代；

R^4在每次出現時獨立地選自苯基，-O-苯基，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N和O的1-2個雜原子的6員雜環基，C_1-C_{10}烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6氟烷基，-SO_2R^{4c}，鹵素，羥基，-CN，側氧基，C_1-C_6氟烷氧基，-C(=O)-O-(R^5)，-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)，和C_3-C_8環烷基，其中該苯基、-O-苯基、-O-雜芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被獨立地選自-CN的0-1個取代基取代；

R^{4a}在每次出現時獨立地選自C_1-C_6氟烷基，氟，-C(=O)-O-(R^5)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-1個R^{4b}取代，並且其中該雜芳基被0-2個R^{4a-1}取代；

R^{4a-1}在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷基、和二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基；

R^{4b}在每次出現時獨立地選自-C(=O)$NR^{6a}R^{6b}$，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，-C(=O)-OH，包含獨立地選自N和O的1個或2個雜原子的4員至6員雜環基，和苯基，其中該苯基被各自獨立地選自-CN的0-1個取代基取代；

R^{4c}選自苯基和NH_2；

R^5選自C_1-C_6烷基和苄基；

R^{6a}和R^{6b}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

或R^{6a}和R^{6b}連同它們所附接的氮原子一起形成包含選自N和O的0-1個另外的雜原子的5員或6員雜環基，其中該雜環基被0-1個R^{6c}取代；

R^{6c}在每次出現時獨立地選自苄基、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、側氧基、和C_1-C_6烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：包含1個O雜原子的4員雜環基。

實施方式19. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^3選自苯基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N和O的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_6環烷基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-3個R^{3c}取代，並且

其中該苯基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-4個R^4取代。

實施方式20. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^3選自苯基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N和O的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_6環烷基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-1個R^{3c}取代，

其中該苯基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-4個R^4取代，並且

其中R^{3c}在每次出現時獨立地選自苯基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N和O的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_6環烷基。

實施方式21. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^3選自苯基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5-10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員、5員或6員雜環基，C_3-C_8環烷基，-$(CH_2)_{1-2}$-

苯基，-$(CH_2)_{1-2}$-包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5-10員雜芳基，-$(CH_2)_{1-2}$-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和-$(CH_2)_{1-2}$-C_3-C_8環烷基。

實施方式22. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中每個R^4在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N和O的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_{10}烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，-SO_2R^{4c}，鹵素，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，側氧基，C_1-C_6鹵代烷氧基，-C(=O)-O-(R^5)，-C(=O)-(R^5)，-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)，和C_3-C_8環烷基，其中該芳基、雜芳基、和雜環基各自獨立地被0-2個R^{4a}取代，其中該-O-芳基、芳基烷基-O-、和-O-雜芳基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被各自獨立地選自以下的0-2個取代基取代：-CN、C_1-C_6烷基、甲氧基和乙氧基。

實施方式23. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中每個R^4在每次出現時獨立地選自苯基，-O-苯基，苄基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N和O的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_8烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，-SO_2R^{4c}，鹵素，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，側氧基，C_1-C_6鹵代

烷氧基，-C(=O)-O-(R^5)，-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)，和C_3-C_8環烷基，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，

其中該環烷基被各自獨立地選自以下的0-2個取代基取代：-CN、C_1-C_6烷基、甲氧基和乙氧基，

其中該苯基和雜芳基各自獨立地被各自獨立地選自以下的0-2個取代基取代：-CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵代烷基和鹵素，

其中該雜環基獨立地被各自獨立地選自以下的0-2個取代基取代：-C(=O)-O-(R^5)和C_1-C_6烷基，其中該烷基獨立地被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：C_6-C_{10}芳基和包含獨立地選自N和O的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，

並且其中該-O-苯基、苄基-O-、和-O-雜芳基各自獨立地被各自獨立地選自以下的0-3個取代基取代：羥基、-C(=O)-O-(R^5)、鹵素、C_1-C_6烷基，其中該烷基獨立地被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$、和$NR^{6a}R^{6b}$、和包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5-10員雜芳基，其中雜芳基被各自獨立地選自以下的0-2個取代基取代：C_1-C_6烷基和二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基。

實施方式24. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基取代的C_1-C_6烷基，

其中該雜芳基在每次出現時獨立地選自吲哚基、咪唑并吡啶基、異喹啉基、苯并噁唑酮基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、苯并三唑基、嗒咔基、吡唑并三咔基、吲唑基、苯并咪唑基、喹啉基、三唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、異

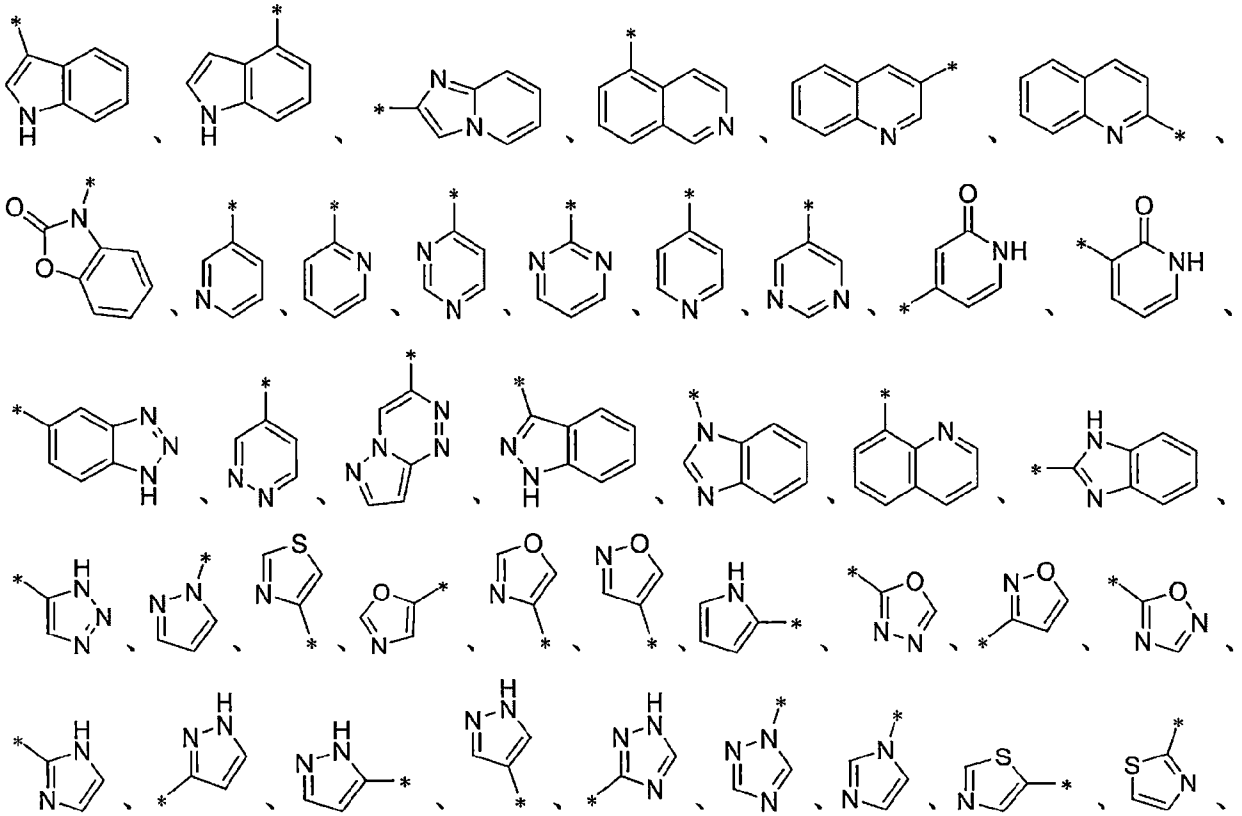
噁唑基、吡咯基、噁二唑基、咪唑基、吡咯并吡啶基、四氫吲唑基、喹噁啉基、噻二唑基、吡啉基、噁唑並吡啶基、吡唑并嘧啶基、苯并噁唑基、二氫吲哚基、異噁唑並吡啶基、二氫吡啶并噁啉基和四唑基，

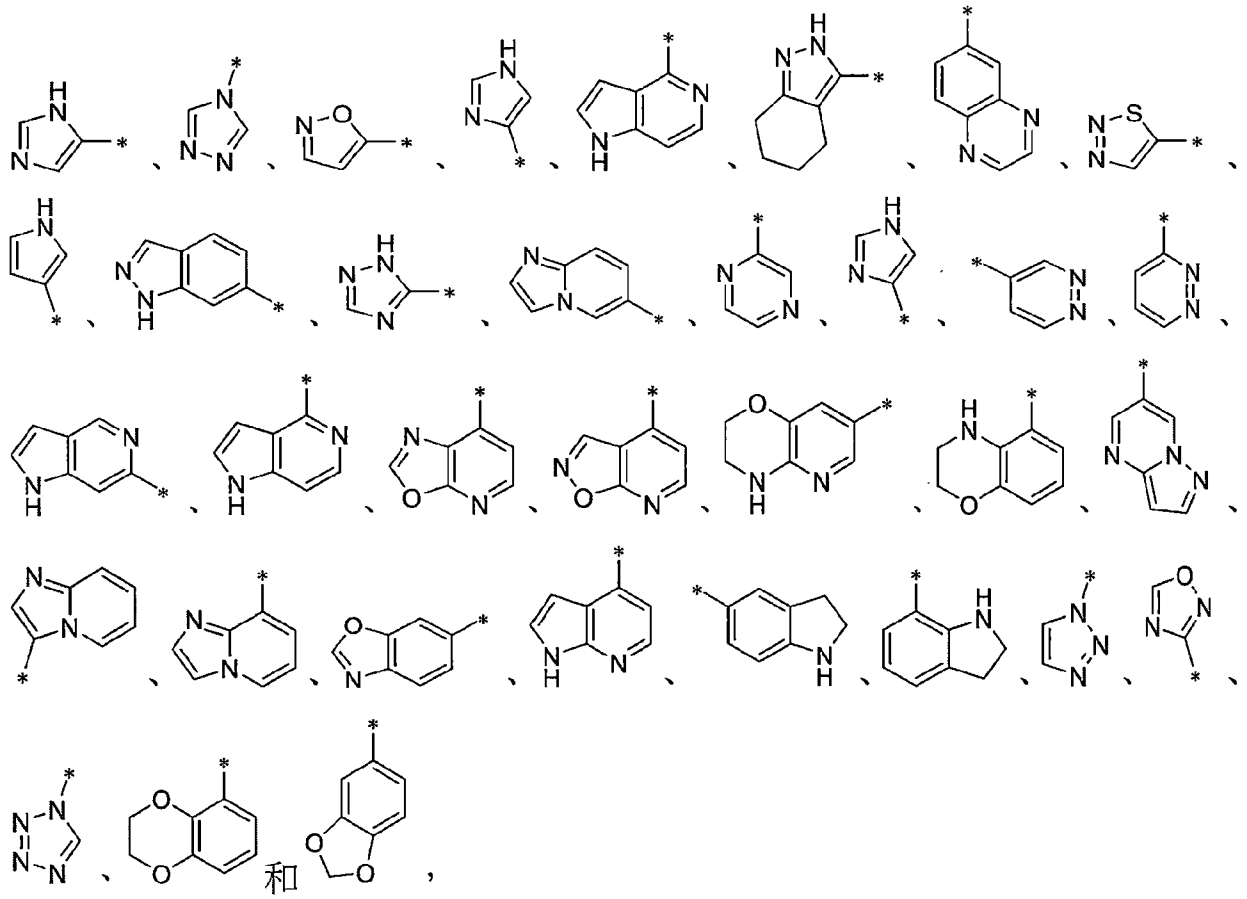
並且其中所述雜芳基在每次出現時獨立地被0-4個R^4取代，其中R^4如根據前述實施方式中任一項所定義。

實施方式25. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基取代的C_1-C_6烷基，

其中該雜芳基在每次出現時獨立地選自：



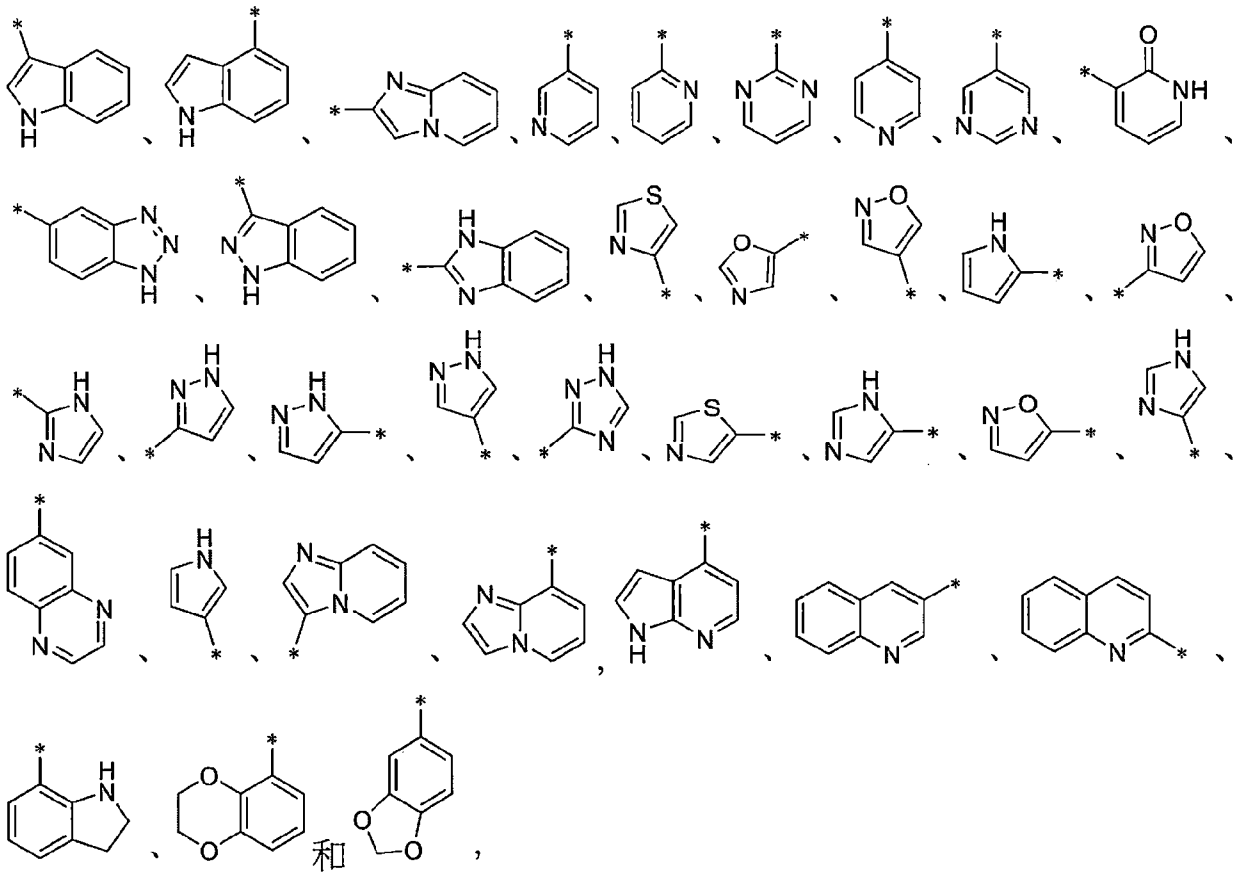


並且其中所述雜芳基在每次出現時獨立地被0-4個R^4取代，其中R^4如根據前述實施方式中任一項所定義。

實施方式26. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基取代的C_1-C_6烷基，

其中該雜芳基在每次出現時獨立地選自：

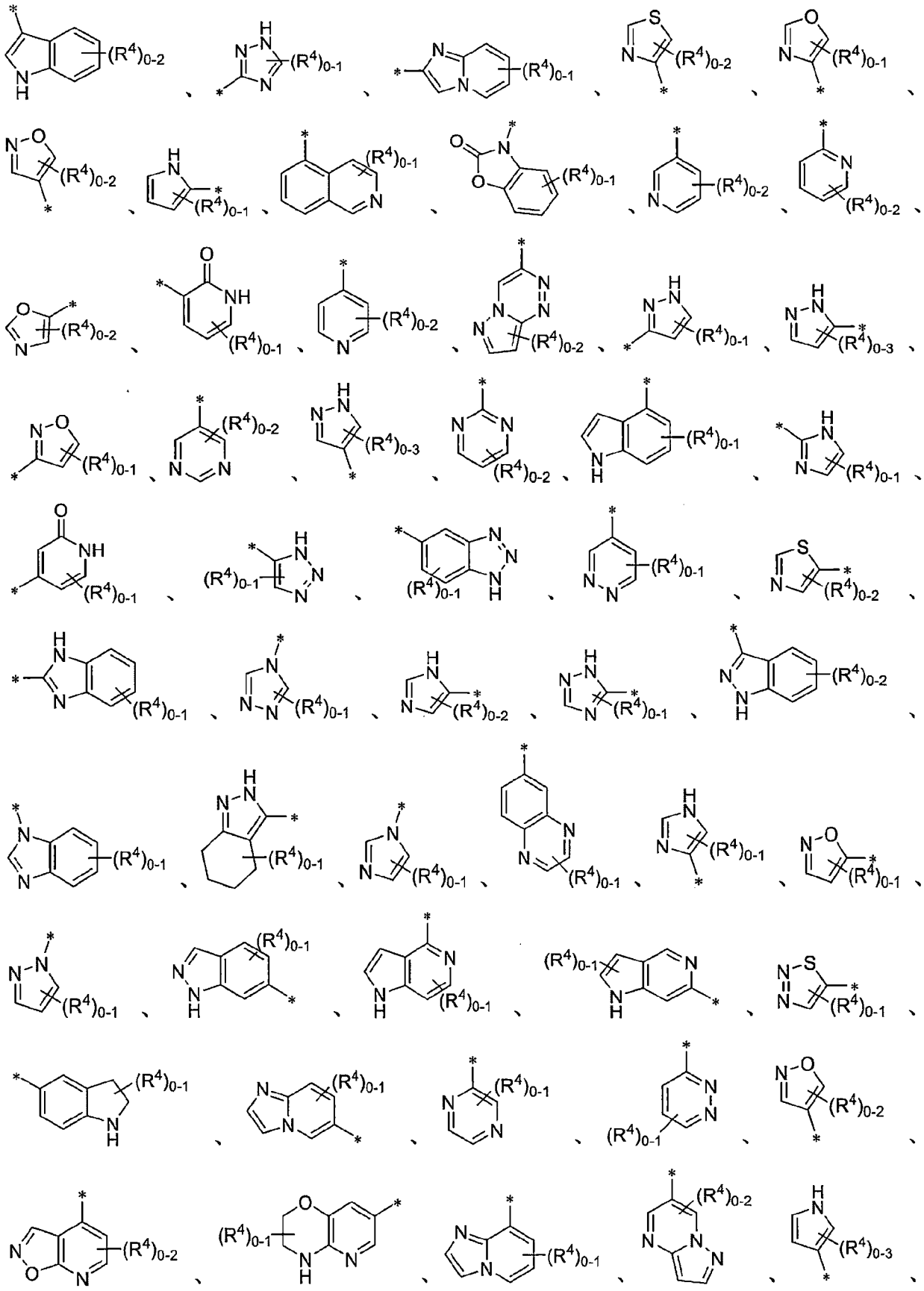


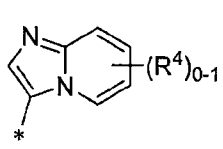
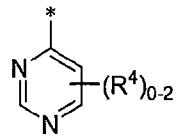
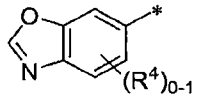
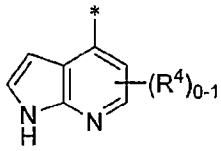
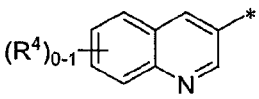
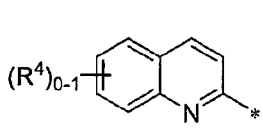
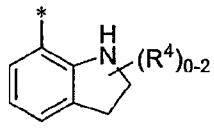
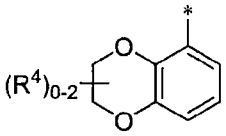
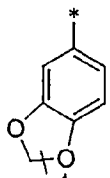
並且其中所述雜芳基在每次出現時獨立地被0-3個R^4取代，其中R^4如根據前述實施方式中任一項所定義。

實施方式27. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基取代的C_1-C_6烷基，

其中該雜芳基在每次出現時獨立地選自：

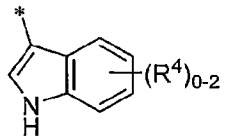
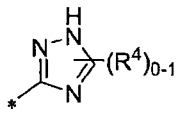
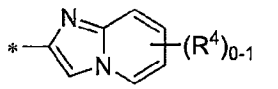
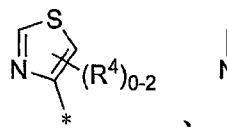
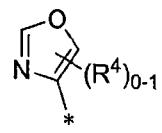
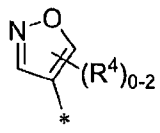
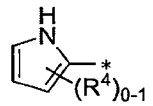
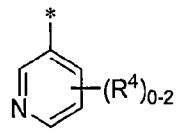
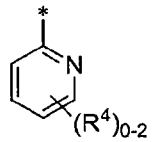
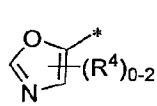
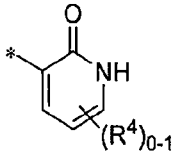
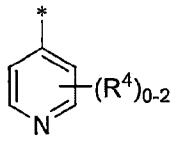
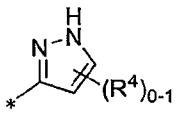
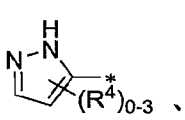
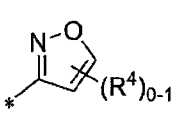
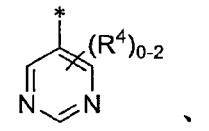
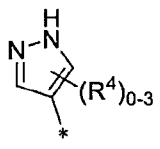
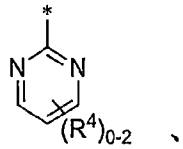
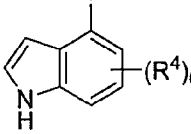
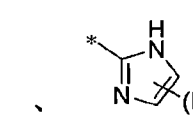
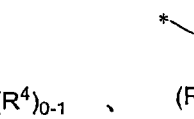
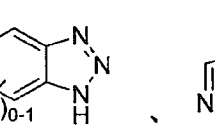
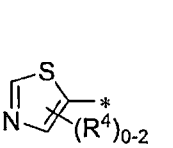


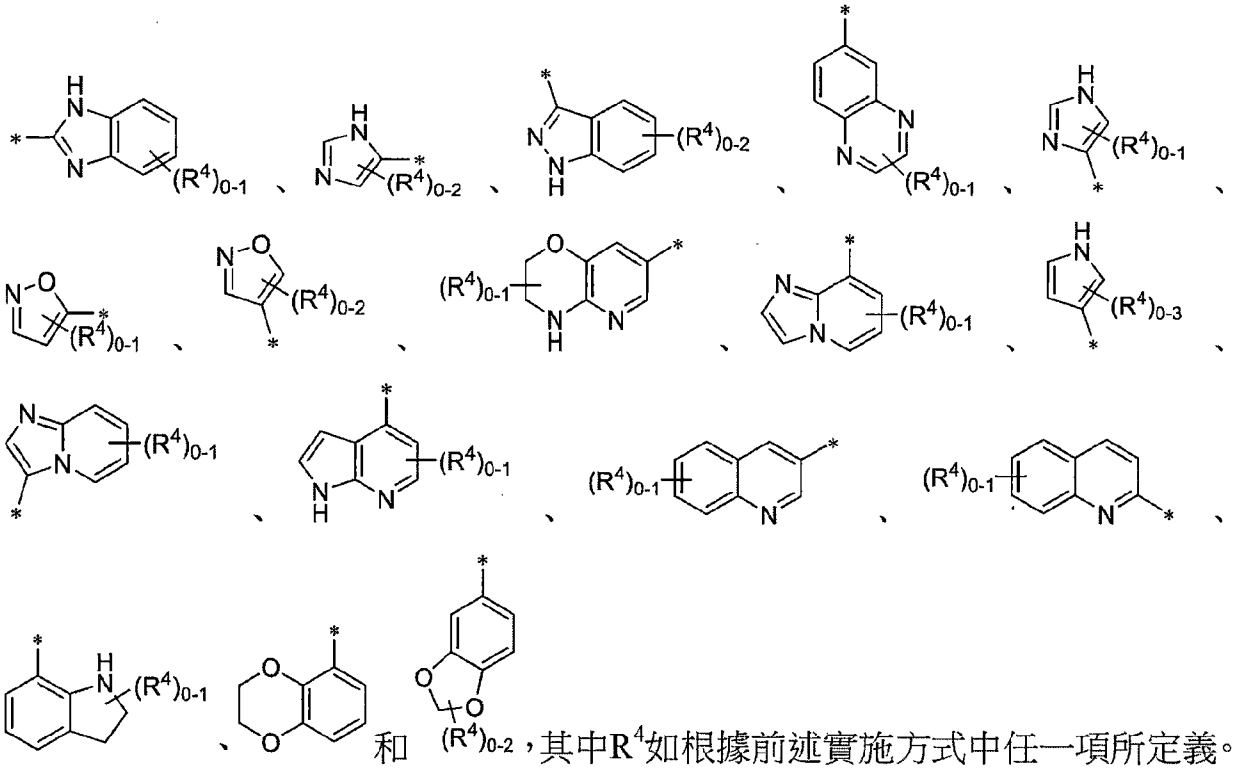
、、、、、、、和，其中R^4如根據前述實施方式中任一項所定義。

實施方式28. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基取代的C_1-C_6烷基，

其中該雜芳基在每次出現時獨立地選自：

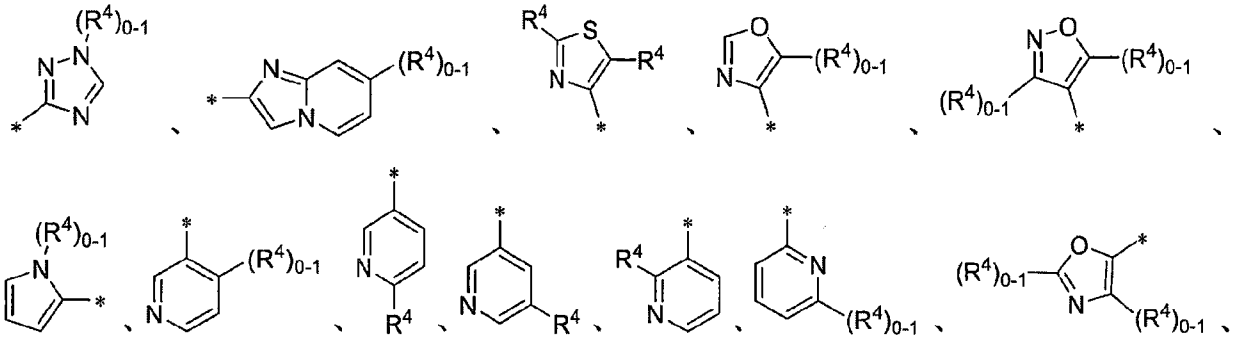
、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

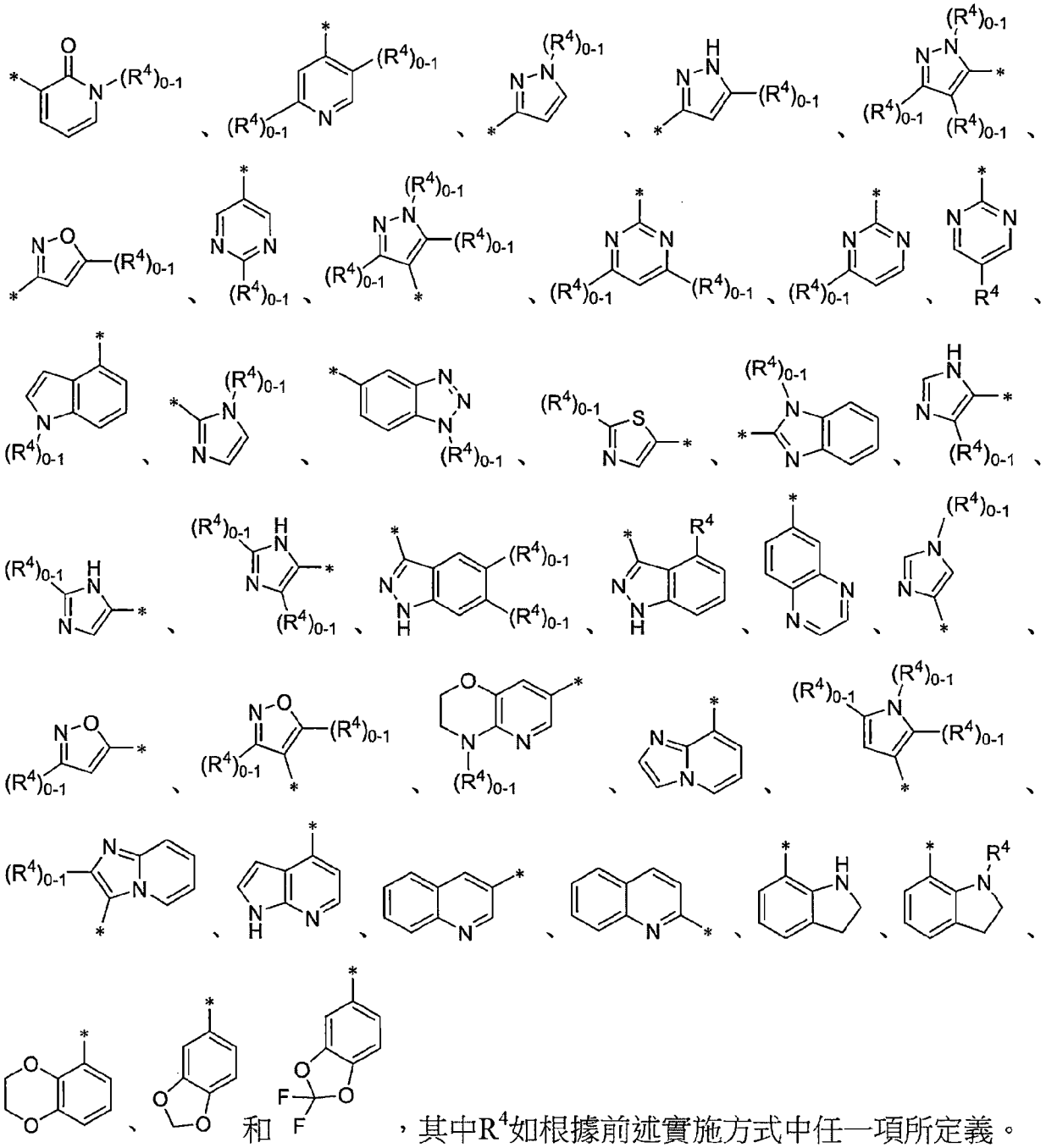


實施方式29. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基取代的C_1-C_6烷基，

其中該雜芳基在每次出現時獨立地選自：





和 ，其中R^4如根據前述實施方式中任一項所定義。

實施方式30. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基取代的C_1-C_6烷基，

其中該雜環基在每次出現時獨立地選自哌啶基、

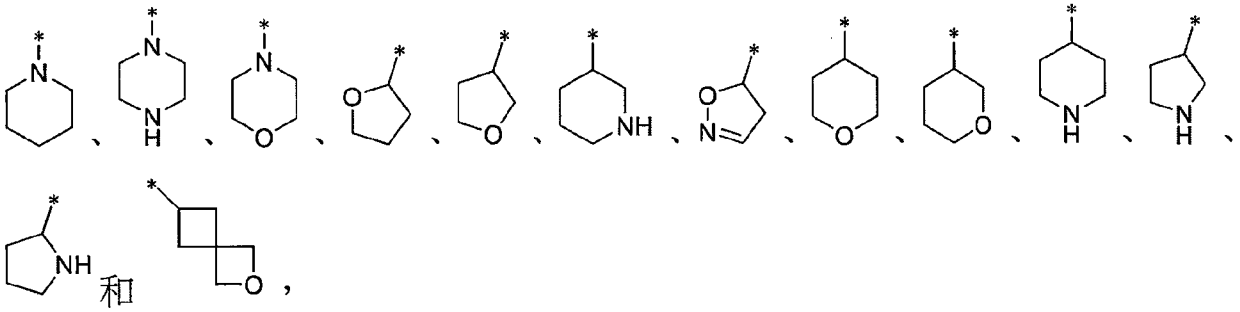
哌啡基、味啉基、四氫呋喃、二氫異喔唑基、四氫哌喃、吡咯啶基和2-氧雜螺[3.3]庚烷基，

並且其中所述雜環基在每次出現時獨立地被0-4個R^4取代，其中R^4如根據前述實施方式中任一項所定義。

實施方式31. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基取代的C_1-C_6烷基，

其中該雜環基在每次出現時獨立地選自：

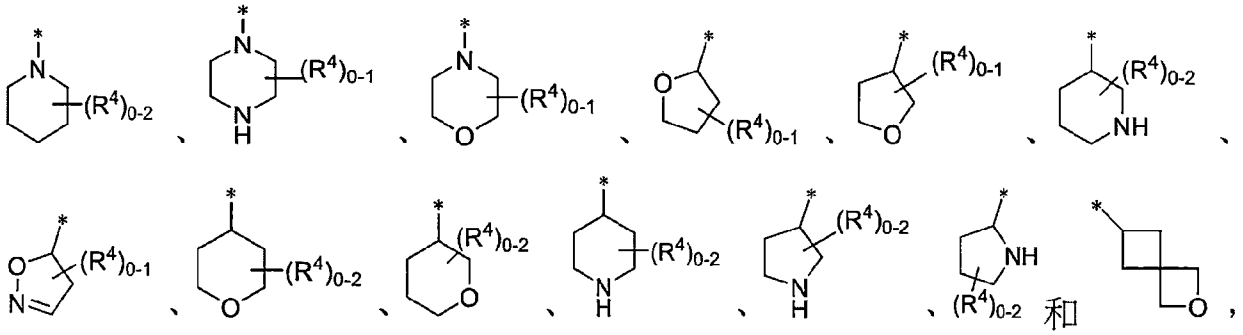


並且其中所述雜環基在每次出現時獨立地被0-3個R^4取代，其中R^4如根據前述實施方式中任一項所定義。

實施方式32. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基取代的C_1-C_6烷基，

其中該雜環基在每次出現時獨立地選自

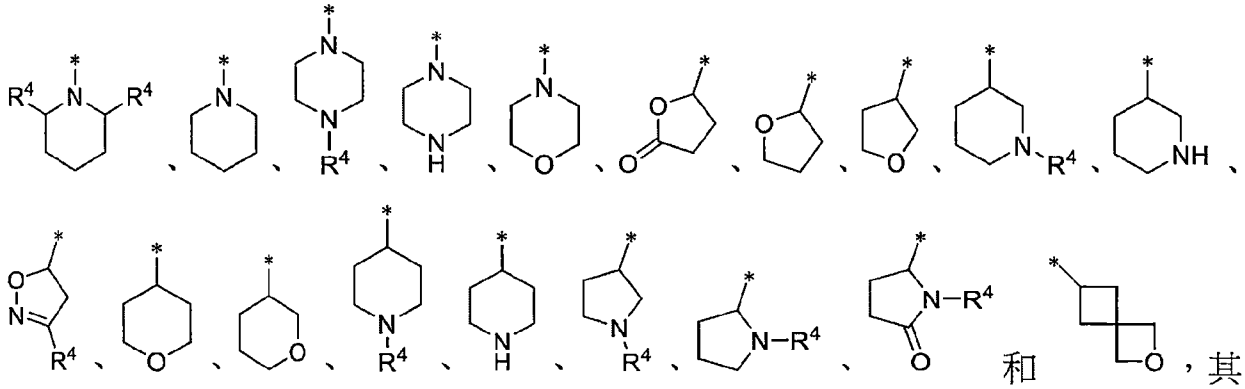


其中R^4如根據前述實施方式中任一項所定義。

實施方式33. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基取代的C_1-C_6烷基，

其中該雜環基在每次出現時獨立地選自：



其中R^4如根據前述實施方式中任一項所定義。

實施方式34. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中每個

R^4在每次出現時獨立地選自苯基，-O-苯基，苄基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_8烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，$-SO_2R^{4c}$，鹵素，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，側氧基，C_1-C_6鹵代烷氧基，$-C(=O)-O-(R^5)$，$-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，$-NH-C(=O)-O-(C_1$-C_6烷基)，和C_3-C_6環烷基，其中該苯基、-O-苯基、苄基-O-、-O-雜芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被各自獨立地選自以下的0-3個取代基取代：-CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、和羥基。

實施方式35. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中每個R^4在每次出現時獨立地選自苯基，-O-苯基，苄基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N和O的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_8烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，$-SO_2R^{4c}$，鹵素，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，側氧基，C_1-C_6鹵代烷氧基，$-C(=O)-O-(R^5)$，$-C(=O)-(R^5)$，$-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，$-NH-C(=O)-O-(C_1$-C_6烷基)，和C_3-C_6環烷基，其中該苯基、-O-苯基、苄基-O-、-O-雜芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被各自獨立地選自以下的0-3個取代基取代：-CN、C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷氧基、和羥基。

實施方式36. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基、或被C_6-C_{10}芳基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基）、或-C(=O)-R^3，

其中R^3係C_6-C_{10}芳基、或被C_6-C_{10}芳基取代的C_1-C_6烷基，

其中該芳基在每次出現時獨立地被0-3個R^4取代，

其中每個R^4在每次出現時獨立地選自苯基，-O-苯基，苄基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N和O的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_8烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，-SO_2R^{4c}，鹵素，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_6鹵代烷氧基，-C(=O)-O-(R^5)，-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)，和C_3-C_6環烷基，其中該苯基、-O-苯基、苄基-O-、-O-雜芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被獨立地選自-CN的0-1個取代基取代。

實施方式37. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基、或被C_6-C_{10}芳基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基）、或-C(=O)-R^3，

其中R^3係C_6-C_{10}芳基、或被C_6-C_{10}芳基取代的C_1-C_6烷基，

其中該芳基在每次出現時獨立地被0-3個R^4取代，

其中每個R^4在每次出現時獨立地選自-O-苯基，苄基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4

個雜原子的5員至6員雜芳基，包含獨立地選自N和O的1個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_8烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，$-SO_2R^{4c}$，鹵素，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_6鹵代烷氧基，$-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$，和$NR^{6a}R^{6b}$，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R4b取代，

其中該-O-苯基、苄基-O-、和-O-雜芳基各自獨立地被各自獨立地選自以下的0-2個取代基取代：羥基、$-C(=O)-O-(R^5)$、鹵素、和C_1-C_6烷基，

其中該雜環基獨立地被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：C_1-C_6烷基，並且

其中該雜芳基獨立地被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、和C_1-C_6鹵代烷基。

實施方式38. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基、或被C_6-C_{10}芳基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基）、或$-C(=O)-R^3$，

其中R^3係C_6-C_{10}芳基、或被C_6-C_{10}芳基取代的C_1-C_6烷基，

其中該芳基在每次出現時獨立地被0-3個R^4取代，

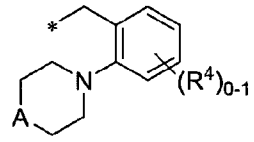
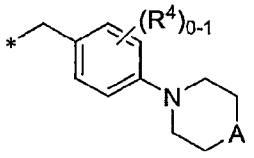
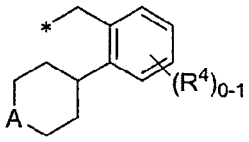
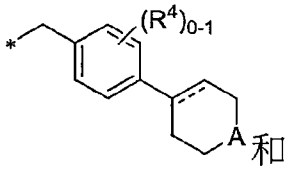
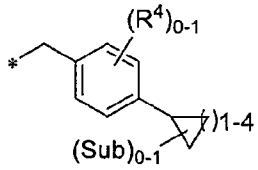
其中每個R^4在每次出現時獨立地選自噁二唑基，吡唑基，四唑基，包含1個O雜原子的4員雜環基，C_1-C_8烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，氟，氯，碘，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，$-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$，和$NR^{6a}R^{6b}$，

其中該烷基獨立地被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5-6員雜芳基，C_1-C_6烷氧基，和苯基，

其中該烷氧基獨立地被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-C(=O)-N(CH_2)$_{4-5}$和味啉基，其中與所述味啉基的附接點係經由N原子，

其中該雜環基獨立地被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：C_1-C_6烷基，並且

其中該噁二唑基、吡唑基、和四唑基各自獨立地被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、和C_1-C_6鹵代烷基。

實施方式39. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2選自C_1-C_6烷基、、、、和

其中

---代表視需要的C=C雙鍵，當其存在時，A係O；

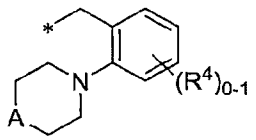
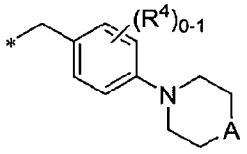
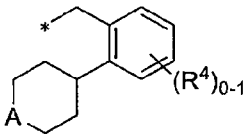
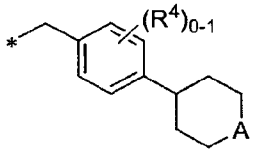
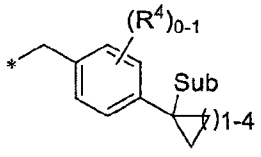
A選自N-R^{4d}、O和CH_2；

R^4選自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵代烷基、氟、氯、碘、羥基和-CN；

R^{4d}選自氫、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、包含選自N和O的1個雜原子的4員至6員雜環基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6鹵代烷基和C_1-C_6烷基，其中該烷基被選自以下的0-1個取代基取代：C_3-C_6環烷基、包含選自N和O的1-2個雜原子的4員至6員雜環基；

Sub選自C_1-C_6烷基、鹵素和C_1-C_6鹵代烷基。

實施方式40. 如前述請求項中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2選自

C_1-C_6 烷 基 、  、  、  、   和

其中

A選自N-R^{4d}、O和CH_2；

R^4係C_1-C_6烷基；

R^{4d}選自氫、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、包含選自N和O的1個雜原子的4員至6員雜環基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6鹵代烷基和C_1-C_6烷基，其中該烷基被選自以下的0-1個取代基取代：C_3-C_6環烷基、包含1個O雜原子的4員至6員雜環基；

Sub係C_1-C_6鹵代烷基，例如CF_3。

實施方式41. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被C_3-C_8環烷基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係C_3-C_8環烷基、或被C_3-C_8環烷基取代的C_1-C_6烷基，

其中該環烷基在每次出現時獨立地選自環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、和橋接C_5-C_8環烷基，

並且其中所述環烷基在每次出現時獨立地被0-3個R^4取代，其中R^4如根據前述實施方式中任一項所定義。

實施方式42. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係

未經取代的C_1-C_6烷基，或被C_3-C_8環烷基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係C_3-C_8環烷基、或被C_3-C_8環烷基取代的C_1-C_6烷基，

其中該環烷基在每次出現時獨立地選自環丙基、環丁基、環戊基、環己基、雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.1.1]己基、雙環[2.1.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基和雙環[1.1.1]戊烷基，

並且其中所述環烷基在每次出現時獨立地被0-3個R^4取代，其中R^4如根據前述實施方式中任一項所定義。

實施方式43. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被C_3-C_8環烷基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係C_3-C_8環烷基、或被C_3-C_8環烷基取代的C_1-C_6烷基，

其中該環烷基在每次出現時獨立地選自環丙基、環丁基、環戊基、環己基

和  ，

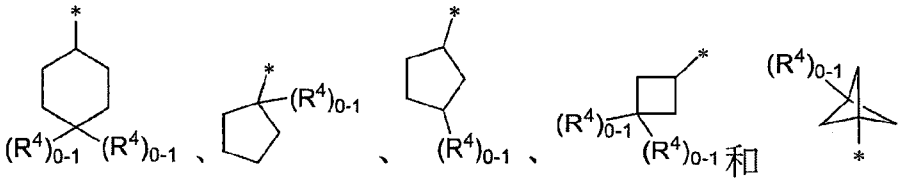
並且其中所述環烷基在每次出現時獨立地被0-3個R^4取代，其中R^4如根據前述實施方式中任一項所定義。

實施方式44. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被C_3-C_8環烷基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係C_3-C_8環烷基、或被C_3-C_8環烷基取代的C_1-C_6烷基，

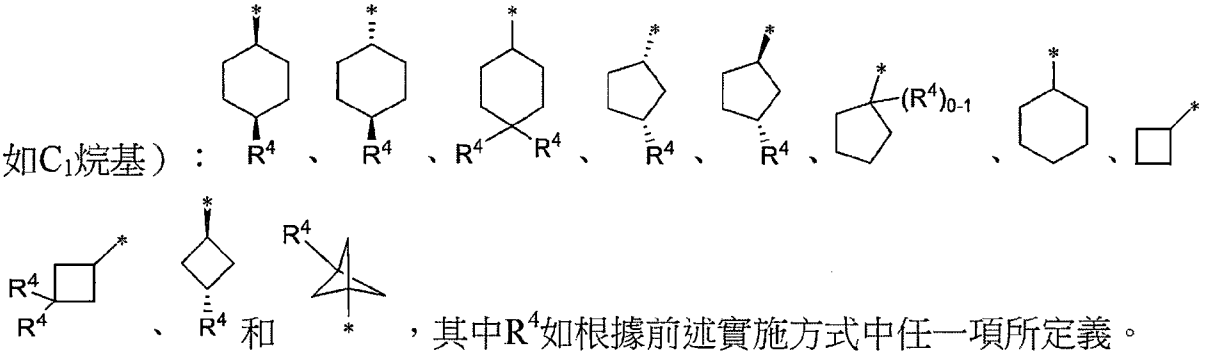
其中該環烷基在每次出現時獨立地選自環丁基、環戊基、環己基和  ，其中所述環烷基在0-2次出現時被R^4取代，其中R^4如根據前述實施方式中任一項所定義。

實施方式45. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被選自以下的一個C_3-C_8環烷基取代的C_1-C_6烷基（例如C_1烷基）：



，其中R^4如根據前述實施方式中任一項所定義。

實施方式46. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被選自以下的一個C_3-C_8環烷基取代的C_1-C_6烷基（例如C_1烷基）：

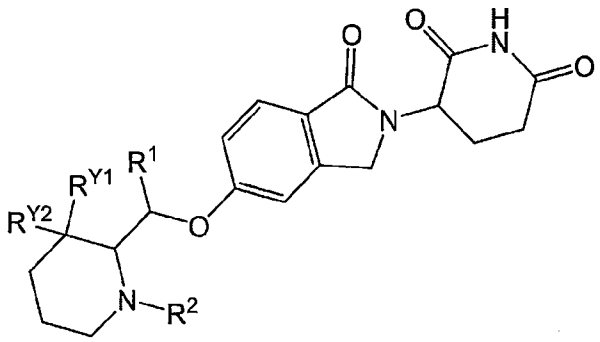


，其中R^4如根據前述實施方式中任一項所定義。

實施方式47. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中每個R^4在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷氧基、-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、鹵素、和-CN。

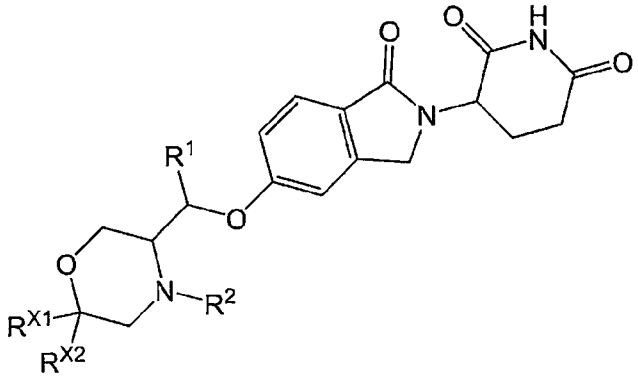
實施方式48. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中每個R^4在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷氧基、-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_3烷基)、氟、和-CN。

實施方式49. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Ia)



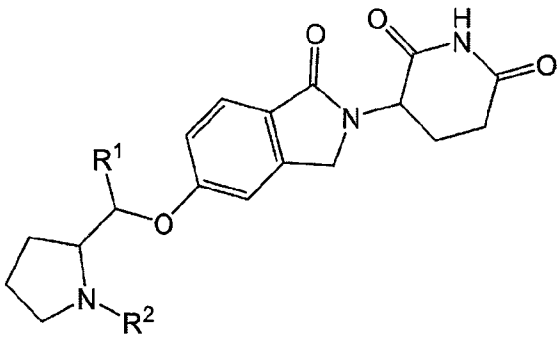
(Ia)。

實施方式50. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Ib)



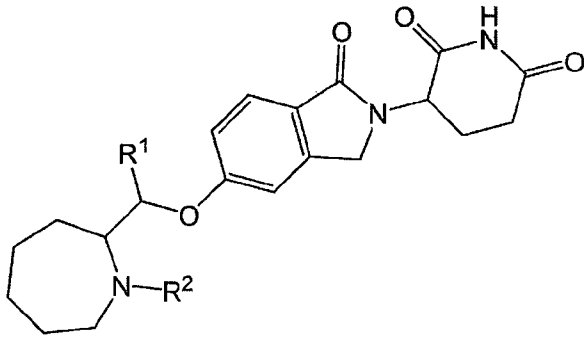
(Ib)。

實施方式51. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Ic)



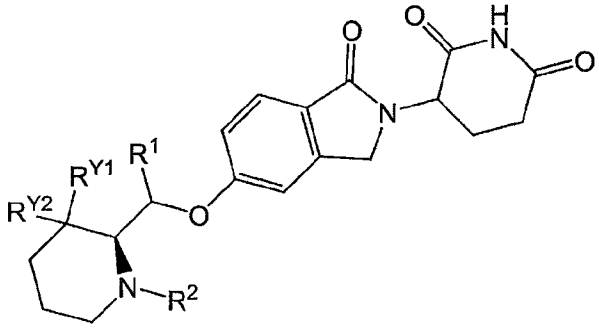
(Ic)。

實施方式52. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Id)



(Id)。

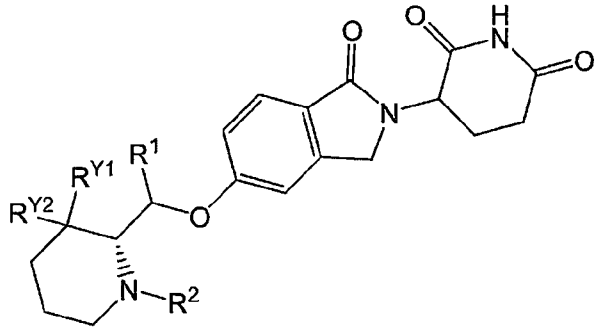
實施方式53. 如實施方式1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Ia-i)



(Ia-i)

其中R^{Y1}、R^{Y2}、R^1和R^2如前述實施方式中任一項所定義。

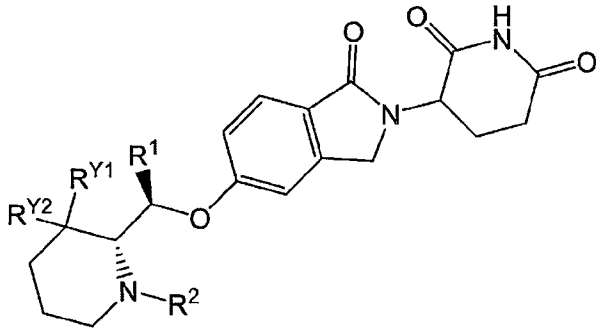
實施方式54. 如實施方式1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Ia-ii)



(Ia-ii)

其中R^{Y1}、R^{Y2}、R^1和R^2如前述實施方式中任一項所定義。

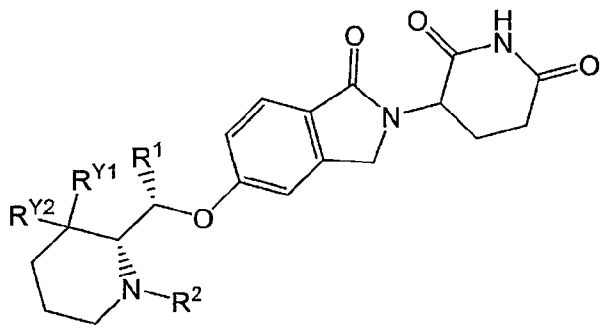
實施方式55. 如實施方式1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Ia-iii)



(Ia-iii)

其中R^{Y1}、R^{Y2}、R^1和R^2如前述實施方式中任一項所定義。

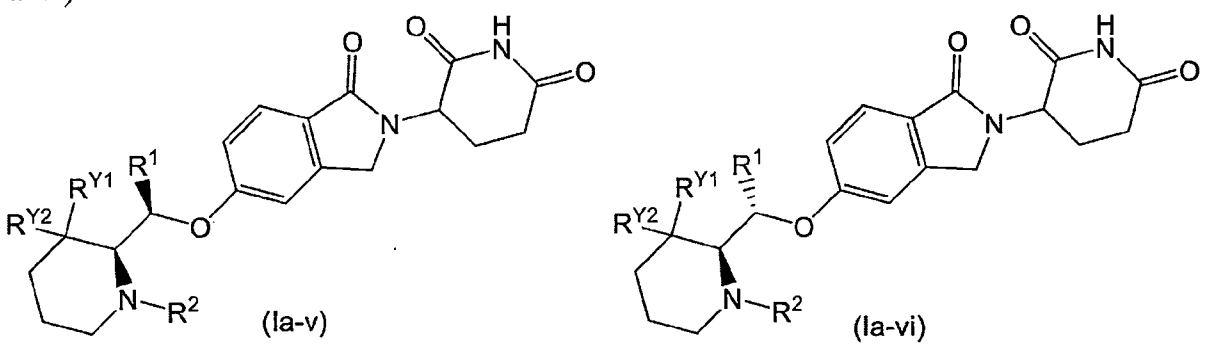
實施方式56. 如實施方式1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Ia-iv)



(Ia-iv)

其中R^{Y1}、R^{Y2}、R^1和R^2如前述實施方式中任一項所定義。

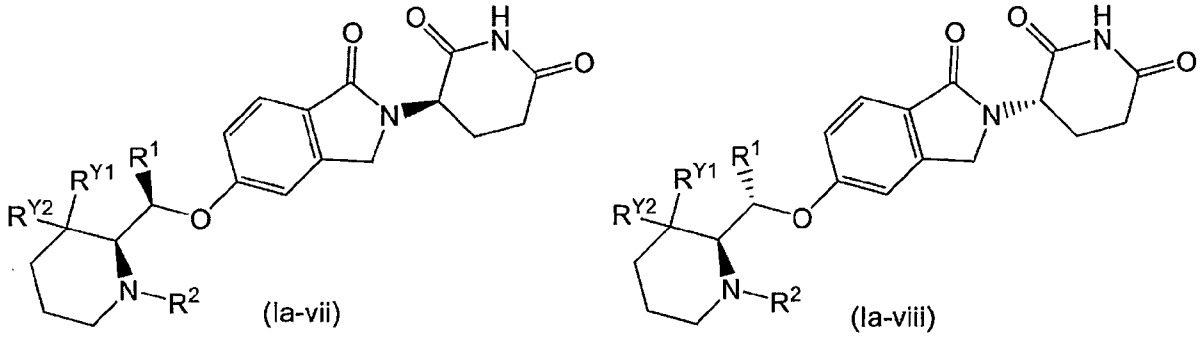
實施方式57. 如實施方式1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式(Ia-v)或(Ia-vi)



(Ia-v) (Ia-vi)

其中R^{Y1}、R^{Y2}、R^1和R^2如前述實施方式中任一項所定義。

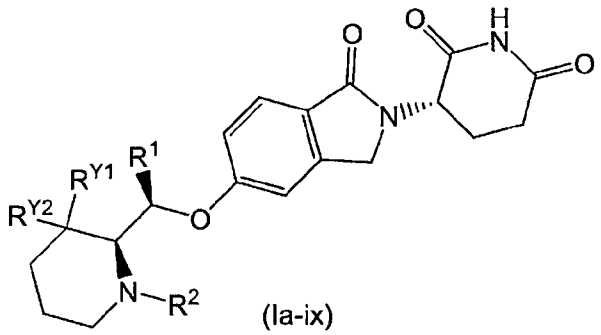
實施方式58. 如實施方式1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式(Ia-vii)或(Ia-viii)



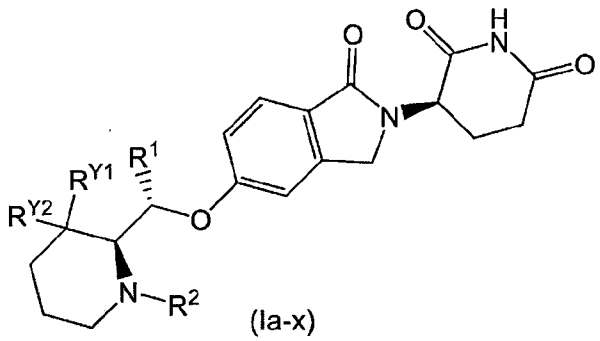
(Ia-vii) (Ia-viii)

其中R^{Y1}、R^{Y2}、R^1和R^2如前述實施方式中任一項所定義。

實施方式59. 如實施方式1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式(Ia-ix)或(Ia-x)



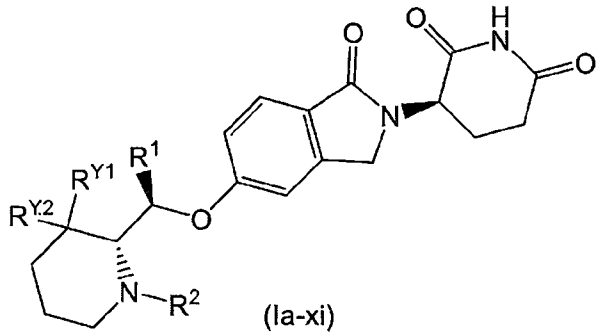
(Ia-ix)



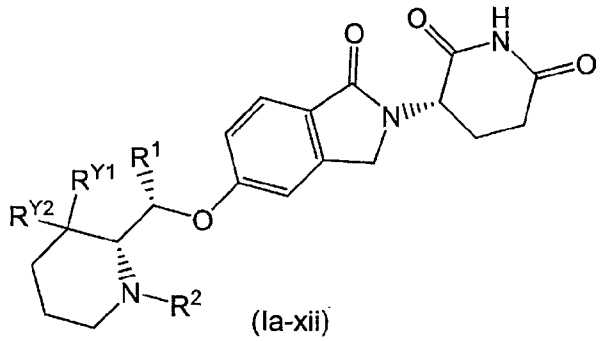
(Ia-x)

其中R^{Y1}、R^{Y2}、R^1和R^2如前述實施方式中任一項所定義。

實施方式60. 如實施方式1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式(Ia-xi)或(Ia-xii)



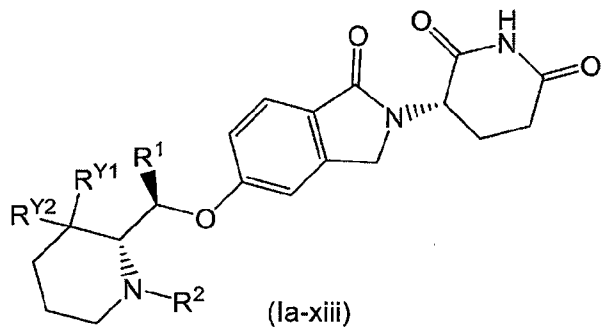
(Ia-xi)



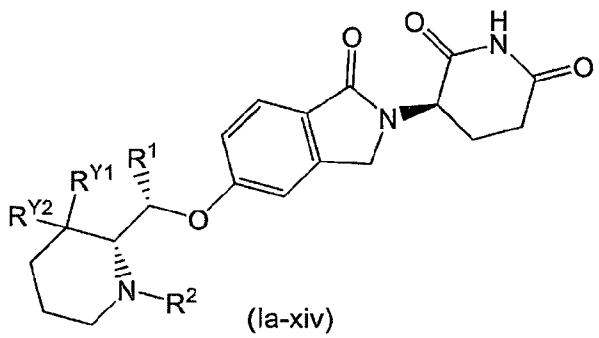
(Ia-xii)

其中R^{Y1}、R^{Y2}、R^1和R^2如前述實施方式中任一項所定義。

實施方式61. 如實施方式1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式(Ia-xiii)或(Ia-xiv)



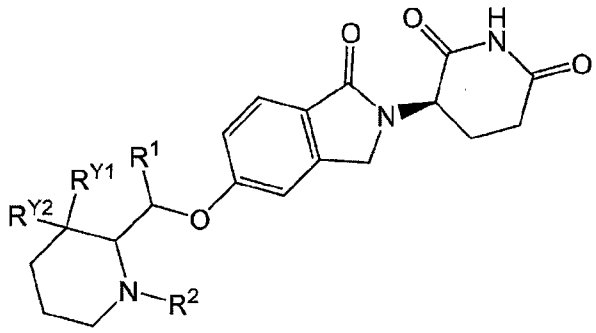
(Ia-xiii)



(Ia-xiv)

其中R^{Y1}、R^{Y2}、R^1和R^2如前述實施方式中任一項所定義。

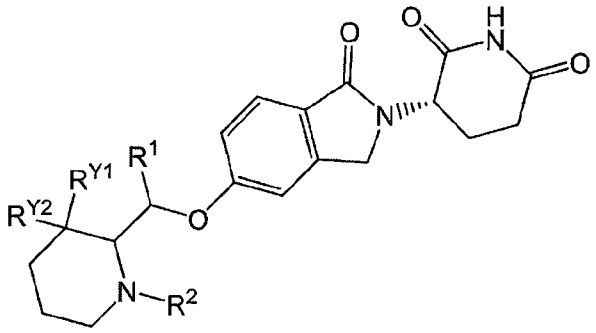
實施方式62. 如實施方式1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Ie)



(Ie)

其中R^{Y1}、R^{Y2}、R^1和R^2如前述實施方式中任一項所定義。

實施方式63. 如實施方式1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (If)



(If)

其中R^{Y1}、R^{Y2}、R^1和R^2如前述實施方式中任一項所定義。

實施方式64. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中：

R^{Y1}和R^{Y2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^1選自氫和C_1-C_6烷基；

R^2選自氫，C_1-C_6烷基，-C(=O)-CH_2-$(CH_2)_{0-1}$-R^{3c}，C_3-C_8環烷基，-$(CH_2)_{1-2}$-苯基，-$(CH_2)_{1-2}$-包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5-10員雜芳基，-$(CH_2)_{1-2}$-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和-$(CH_2)_{1-2}$-C_3-C_8環烷基，並且其中該苯基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代。

實施方式65. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中：

R^{Y1}和R^{Y2}各自獨立地選自氫和甲基；

R^1選自氫和C_1-C_6烷基；

R^2選自C_1-C_6烷基，C_3-C_8環烷基，-$(CH_2)_{1-2}$-苯基，-$(CH_2)_{1-2}$-包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5-10員雜芳基，-$(CH_2)_{1-2}$-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和-$(CH_2)_{1-2}$-C_3-C_8環烷基，並且其中該苯基、雜芳基、雜環基、和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代。

實施方式66. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^{Y1}和R^{Y2}係相同的並且選自氫和C_1-C_6烷基。

實施方式67. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^{X1}和R^{X2}係相同的並且選自氫和C_1-C_6烷基。

實施方式68. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^1選自氫和C_1-C_4烷基。

實施方式69. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^1係氫。

實施方式70. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^1係甲基。

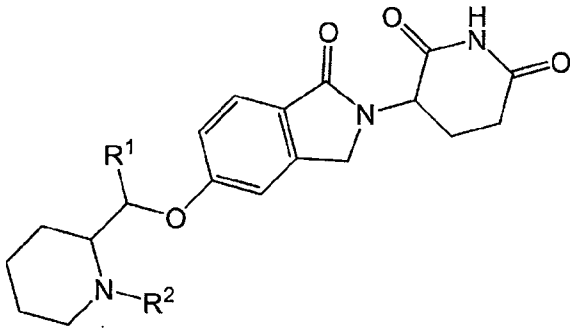
實施方式71. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2選自氫，C_1-C_6烷基，-C(=O)-R^3，C_3-C_8環烷基，-$(CH_2)_{1-2}$-苯基，-$(CH_2)_{1-2}$-包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5-10員雜芳基，-$(CH_2)_{1-2}$-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和-$(CH_2)_{1-2}$-C_3-C_8環烷基，其中該苯基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-4個R^4取代，並且其中該環烷基獨立地被0-3個R^4取代。

實施方式72. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2選自C_1-C_6烷基和-(CH_2)-苯基，其中該苯基在0-4次出現時被R^4取代。

實施方式73. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係C_1-C_6烷基。

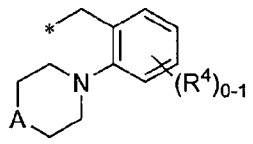
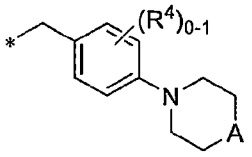
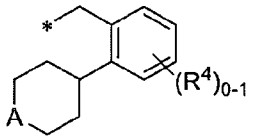
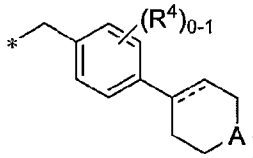
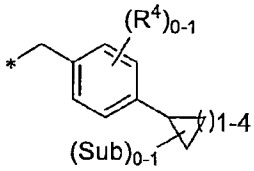
實施方式74. 如前述實施方式中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係-(CH_2)-苯基，其中該苯基在0-3次出現時被R^4取代。

實施方式75. 如實施方式1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Ig)



(Ig)

其中R^1和R^2如前述實施方式中任一項所定義，

例如R^1選自氫和C_1-C_6烷基，並且R^2選自C_1-C_6烷基，例如未經取代的C_1-C_6烷基、、、、和

其中

---代表視需要的C=C雙鍵，當其存在時，A係O；

A選自N-R^{4d}、O和CH_2；

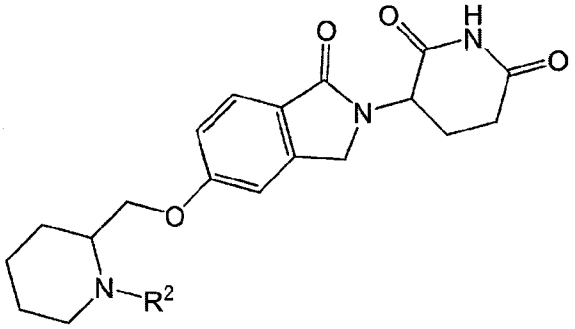
R^4選自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵代烷基、氟、氯、碘、羥基和-CN；

R^{4d}選自氫、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、包含選自N和O的1個雜原子的4員至6員雜環基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6鹵代烷基和C_1-C_6烷基，其中該烷基被選自以下

的0-1個取代基取代：C_3-C_6環烷基、包含選自N和O的1-2個雜原子的4員至6員雜環基；

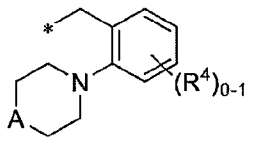
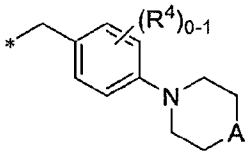
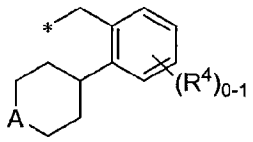
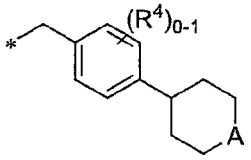
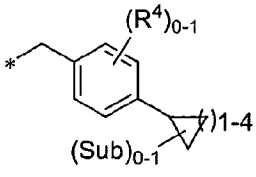
Sub選自C_1-C_6烷基、鹵素和C_1-C_6鹵代烷基。

實施方式76. 如實施方式1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Ih)



(Ih)

其中R^2如前述實施方式中任一項所定義，

例如R^2選自C_1-C_6烷基，例如未經取代的C_1-C_6烷基、、、、和

其中

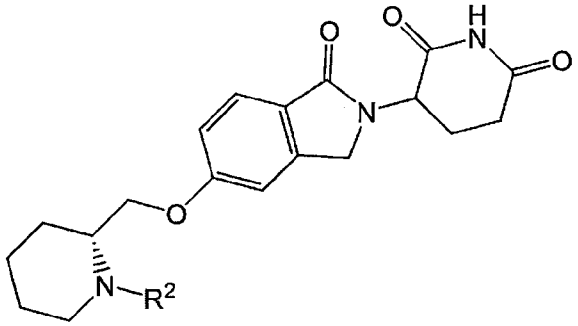
A選自N-R^{4d}、O和CH_2；

R^4選自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵代烷基、氟、氯、碘、羥基和-CN；

R^{4d}選自氫、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、包含選自N和O的1個雜原子的4員至6員雜環基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6鹵代烷基和C_1-C_6烷基，其中該烷基被選自以下的0-1個取代基取代：C_3-C_6環烷基、包含選自N和O的1-2個雜原子的4員至6員雜環基；

Sub選自C_1-C_6烷基、鹵素和C_1-C_6鹵代烷基。

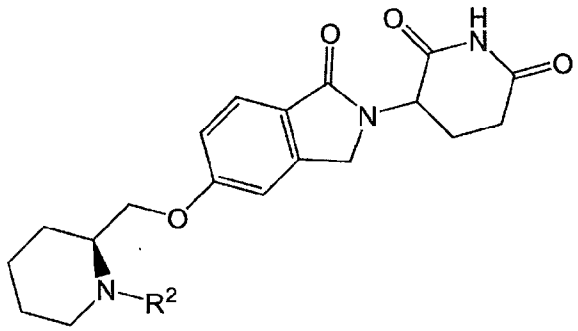
實施方式77. 如實施方式1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Ih-i)



(Ih-i)

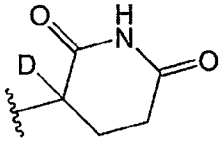
其中R^2如前述實施方式中任一項所定義，例如R^2如實施方式76所定義。

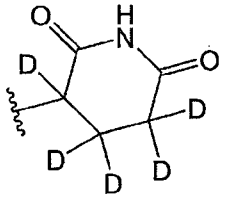
實施方式78. 如實施方式1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Ih-ii)



(Ih-ii)

其中R^2如前述實施方式中任一項所定義，例如R^2如實施方式76所定義。

實施方式79. 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中該分子的戊二醯亞胺部分係。

實施方式80. 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中該分子的戊二醯亞胺部分係。

實施方式81. 一種化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物選自：

3-(5-(((R)-1-((1-環己基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

甲基 4-(4-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)苯甲酸酯；

3-(5-(((R)-1-((1-苄基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(3-(吡咯啶-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(3-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-((3-(間甲苯基)-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-((6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(3-甲氧基-4-甲基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(4-((1H-咪唑-1-基)甲基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1-異丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((2S)-1-((1-(環己-3-烯-1-基甲基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((6-(二乙基胺基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(2-氯-6-氟苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((5-(苄氧基)-6-甲氧基-1H-吲唑-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1-苄基哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(4-味啉代苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((R)-1-((R)-1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

三級丁基 4-(4-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)哌啡-1-甲酸酯；

3-(5-(((R)-1-(3-((1H-咪唑-1-基)甲基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1-甲基-1H-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(2-(4-甲基哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(3-(吡咯啶-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(4-(吡咯啶-1-羰基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(4-(4-苄基哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((5-(環己-1,5-二烯-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((1-環己基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(4-(2-味啉代乙氧基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1-苄基-1H-咪唑-2-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-乙基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(4-(4-甲基哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(2-(2-味啉代乙氧基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-乙基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(R)-3-(5-(((R)-1-乙基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(S)-3-(5-(((R)-1-乙基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

乙基 3-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吲唑-4-甲酸酯；

3-(5-(((S)-1-((2-乙基-4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

甲基 4-(4-(((2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3,3a,7a-四氫-1H-異吲哚-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)苯甲酸酯；

3-(5-(((R)-1-((5-甲基異噁唑-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((2-味啉代吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((1-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

4-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯磺醯胺；

3-(5-(((S)-1-(3-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((6-(二乙基胺基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3-甲氧基-4-甲基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((1-異丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((1-苄基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3-氯-4-羥基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯-2-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(2-(4-甲基哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1-異丙基哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-((1-(吡咔-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3-異丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-異丙基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((5-氯-3-(4-(2-((二甲基胺基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯氧基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((5-氯-3-(4-(2-((二甲基胺基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯氧基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(5-(4-溴苯基)異噁唑-3-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(2-甲氧基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3,5-二乙基異噁唑-4-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3',5-二甲基-[3,5'-二異噁唑]-4'-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

苄基 4-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯；

3-(5-(((R)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((2-味啉代吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3,4-二甲氧基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(4-(4-甲基哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((1-異丙基哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3,5-二氟-4-甲氧基苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

甲基 (1R,3S)-3-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環戊烷-1-甲酸酯；

3-(5-(((R)-1-(((1r,4R)-4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((2-(甲基胺基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(2,5-二甲基-1-(5-甲基異噁唑-3-基)-1H-吡咯-3-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3-(苄氧基)-4-甲氧基苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(2-(2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙氧基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(((1s,4S)-4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1H-咪唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(2-(哌啶-1-基)噻唑-5-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(4-戊基苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((3,3-二氟環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(4-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁啡-7-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-4-乙基-6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

4-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯甲腈；

2-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲腈；

3-(5-(((R)-1-((2-乙基-4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(環己基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((2-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-((2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(4-(吡咯啶-1-羰基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-((3-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲腈；

2-(4-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)乙酸；

3-(5-(((R)-1-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(5-(4-氟苯基)吡啶甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

2-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯甲腈；

3-(5-(((S)-1-(5-丁基-4-甲氧基嘧啶-2-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

2-(((2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯甲腈；

乙基 4-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸酯；

4-(((2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯磺醯胺；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(4-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((6-味啉代吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((5-(吡啶-3-基氧基)-1H-吲唑-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(2,3-二羥基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(4-(戊-3-炔-1-基氧基)苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((1H-咪唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(4-味啉代苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((5-(苄氧基)-6-甲氧基-1H-吲唑-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

苄基 4-(((2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯；

3-(5-(((S)-1-(4-氯-3-碘苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3-氟-4-甲氧基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(4-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(2-(2-味啉代乙氧基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

甲基 (1R,3S)-3-(((2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環戊烷-1-甲酸酯；

3-(5-(((R)-1-((1H-咪唑-2-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(5-新戊基異噁唑-3-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((R)-1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-異丁基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(嘧啶-5-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((2-羥基吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((2-胺基嘧啶-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

2-氯-5-(((2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯磺醯胺；

3-(5-(((S)-1-(噁唑-4-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(2-(2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙氧基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(5-丙基異噁唑-3-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

甲基 4-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酸酯；

3-(5-(((R)-1-(2-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

2-(((2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲腈；

三級丁基 (1-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環戊基)胺基甲酸酯；

3-(((2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯甲腈；

3-(5-(((S)-1-(1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(5-異丙基異噁唑-3-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

4-(((2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯甲腈；

3-(5-(((S)-1-(2-乙基噻唑-5-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((2-(甲基胺基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(2-羥基-5-(5-(三氟甲基)-1H-四唑-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基-1,3,3a,4,7,7a-六氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(7-甲氧基-1H-吲哚-3-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3-異丙基異噁唑-5-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((S)-1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((4-乙基-6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-4-乙基-6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((4-甲基四氫-2H-哌嗪-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-4-乙基味啉-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(嘧啶-5-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((5-甲基異噁唑-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

4-(((2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)吡啶甲腈；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(喹噁啉-6-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(2-味啉代噻唑-4-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((6-氟吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(4,4-二氟環己基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(4-(4-乙基哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((S)-1-((R)-1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((S)-1-((S)-1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-異丁醯基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(2,4-二氟苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲腈；

3-(5-(((R)-1-(4-(4-(氧雜環丁烷-3-基甲基)哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(3,4-二氟苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((R)-1-((S)-1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(4-(4-異丁基哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-苯甲醯基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((1-乙基氮雜環庚烷-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(噁唑-5-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(((1r,3*R*)-3-甲氧基環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-((3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(2-味啉代苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(4-(4-(環丙基甲基)哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

三級丁基 4-(2-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)哌啡-1-甲酸酯；

3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(2-(哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(2-(4-異丁基哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(2-(4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(4-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

三級丁基 7-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)吲哚啉-1-甲酸酯；

3-(5-(((*R*)-1-(吲哚啉-7-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-((1-乙基吲哚啉-7-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(4-氟苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(((1s,3*S*)-3-甲氧基環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(2-(哌啶-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

三級丁基 4-(2-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)哌啶-1-甲酸酯；

3-(5-(((*R*)-1-(2-(1-乙基哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

三級丁基 4-(4-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)哌啶-1-甲酸酯；

3-(5-(((R)-1-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(2,4-二甲氧基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(2-甲氧基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁呯-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(((1*r*,3*R*)-3-羥基環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(((1*s*,3*S*)-3-羥基環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(3-氟-4-甲氧基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(3-氟-2-羥基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(3,4,5-三氟苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(5-(((R)-1-((2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-((2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(2,6-二氟苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(4-羥基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-((2-氟吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(喹啉-3-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(喹啉-2-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

三級丁基 4-(4-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-2-乙基苯基)哌啶-1-甲酸酯；

3-(5-(((*R*)-1-(3-乙基-4-(哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(3-乙基-4-(1-乙基哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(4-(三級丁基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(4-(哌啶-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-((3-甲氧基雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

三級丁基 4-(2-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟苯基)哌啡-1-甲酸酯；

3-(5-(((*R*)-1-(5-氟-2-(哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(2-(4-乙基哌啡-1-基)-5-氟苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-((3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-((4-乙基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-((3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(2-(苄氧基)乙基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((6-味啉代吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

三級丁基 4-(5-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)哌啡-1-甲酸酯；

3-(5-(((*R*)-1-((6-(4-乙基哌啡-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

4-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-2-甲氧基苯甲腈；

3-(5-(((*R*)-1-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

5-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-2-甲氧基苯甲腈；

3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(4-(1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(4-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(苯并[d]噁唑-5-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(氧雜環丁烷-3-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(4-(1-(氧雜環丁烷-3-基甲基)哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(((R)-四氫呋喃-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(((S)-四氫呋喃-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(環丙基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((1S)-1-(1-(((1r,4S)-4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((1R)-1-(1-(((1r,4R)-4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((1*R*,3*S*,4*S*)-2-乙基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(4-(4-異丙基哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(4-(4-(三級丁基)哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(4-(4-環丙基哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((1-乙基-4-氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((4,4-二氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(S)-3-(5-(((S)-1-乙基-4,4-二氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(R)-3-(5-(((S)-1-乙基-4,4-二氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(R)-3-(5-(((R)-1-乙基-4,4-二氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(S)-3-(5-(((R)-1-乙基-4,4-二氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(R)-3-(5-(((1S,3S,4R)-2-乙基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(S)-3-(5-(((1S,3S,4R)-2-乙基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(R)-3-(5-(((1R,3R,4S)-2-乙基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮，以及

(S)-3-(5-(((1R,3R,4S)-2-乙基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。

實施方式82. 一種化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物選自：

3-(5-((R)-1-((R)-1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮-3-d；

3-(5-((R)-1-((R)-1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮-3,4,4,5,5-d_5；

3-(5-(((R)-1-(2-(4-甲基哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮-3-d；

3-(5-(((R)-1-(2-(4-甲基哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮-3,4,4,5,5-d_5；

3-(5-(((R)-1-(4-(4-甲基哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮-3-d；

3-(5-(((R)-1-(4-(4-甲基哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮-3,4,4,5,5-d_5；

3-(5-(((R)-1-乙基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮-3-d；

3-(5-(((R)-1-乙基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮-3,4,4,5,5-d_5；

3-(5-(((R)-1-(4-(4-(氧雜環丁烷-3-基甲基)哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮-3-d；

3-(5-(((R)-1-(4-(4-(氧雜環丁烷-3-基甲基)哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮-3,4,4,5,5-d_5；

3-(5-(((R)-1-(((1r,3R)-3-甲氧基環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮-3-d，以及

3-(5-(((R)-1-(((1r,3R)-3-甲氧基環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮-3,4,4,5,5-d_5。

實施方式83. 一種藥物組成物，該藥物組成物包含治療有效量的如實施方式1至82中任一項所述之化合物、或其藥學上可接受的鹽、以及藥學上可接受的載體或賦形劑。

實施方式84. 一種治療或預防有需要的受試者中的疾病或障礙的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的如請求項1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

實施方式85. 一種降解有需要的受試者中的WIZ蛋白的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

實施方式86. 一種抑制有需要的受試者中的WIZ蛋白表現的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

實施方式87. 一種抑制、降低、或消除WIZ蛋白的活性或WIZ蛋白表現的方法，該方法包括向受試者投與如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

實施方式88. 一種誘導或促進有需要的受試者中的胎兒血紅蛋白的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

實施方式89. 一種重新激活有需要的受試者中的胎兒血紅蛋白產生或表現的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

實施方式90. 一種增加有需要的受試者中的胎兒血紅蛋白表現的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

實施方式91. 一種治療有需要的受試者中的血紅蛋白病，例如β-血紅蛋白病的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

實施方式92. 一種治療有需要的受試者中的鐮狀細胞病的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

實施方式93. 一種治療有需要的受試者中的β-地中海貧血的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

實施方式94. 一種治療受WIZ蛋白水平的調節影響的疾病或障礙的方法，該方法包括向有需要的患者投與如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

實施方式95. 一種治療或預防有需要的受試者中的受WIZ蛋白水平降低影響的障礙的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

實施方式96. 一種用於降低受試者的WIZ蛋白水平的方法，該方法包括以下步驟：向有需要的受試者投與治療有效量的如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

實施方式97. 如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用作藥物。

實施方式98. 如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於治療選自鐮狀細胞病和β-地中海貧血的疾病或障礙。

實施方式99. 如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於治療或預防有需要的受試者中的疾病或障礙。

實施方式100. 如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於治療或預防有需要的受試者中的受WIZ蛋白水平降低影響的障礙。

實施方式101. 如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於抑制有需要的受試者中的WIZ蛋白表現。

實施方式102. 如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於降解有需要的受試者中的WIZ蛋白。

實施方式103. 如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於抑制、降低、或消除有需要的受試者中的WIZ蛋白的活性或WIZ蛋白表現。

實施方式104. 如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於誘導或促進有需要的受試者中的胎兒血紅蛋白。

實施方式105. 如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於重新激活有需要的受試者中的胎兒血紅蛋白產生或表現。

實施方式106. 如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於增加有需要的受試者中的胎兒血紅蛋白表現。

實施方式107. 如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於治療有需要的受試者中的血紅蛋白病。

實施方式108. 如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於治療有需要的受試者中的鐮狀細胞病。

實施方式109. 如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於治療有需要的受試者中的β-地中海貧血。

實施方式110. 如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物在製造用於治療疾病或障礙的藥物中之用途，該疾病或障礙受WIZ蛋白水平降低、WIZ蛋白表現抑制或WIZ蛋白降解影響。

實施方式111. 如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物在製造用於治療受誘導或促進胎兒血紅蛋白影響的疾病或障礙的藥物中之用途。

實施方式112. 如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物在製造用於治療受重新激活胎兒血紅蛋白產生或表現影響的疾病或障礙的藥物中之用途。

實施方式113. 如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物在製造用於治療受增加胎兒血紅蛋白表現影響的疾病或障礙的藥物中之用途。

實施方式114. 如實施方式110至113中任一項所述之化合物之用途，其中該疾病或障礙選自鐮狀細胞病和β-地中海貧血。

實施方式115. 如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物在製造用於治療疾病或障礙的藥物中之用途，該疾病或障礙受WIZ蛋白水平降低、WIZ蛋白表現抑制或WIZ蛋白降解影響。

實施方式116. 如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物在製造用於治療受誘導胎兒血紅蛋白影響的疾病或障礙的藥物中之用途。

實施方式117. 如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物在製造用於治療受重新激活胎兒血紅蛋白產生或表現影響的疾病或障礙的藥物中之用途。

實施方式118. 如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物在製造用於治療受增加胎兒血紅蛋白表現影響的疾病或障礙的藥物中之用途。

實施方式119. 如實施方式115至118中任一項所述之化合物之用途，其中該疾病或障礙選自鐮狀細胞病和β-地中海貧血。

實施方式120. 如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物在治療疾病或障礙中之用途，該疾病或障礙受WIZ蛋白水平降低、WIZ蛋白表現抑制或WIZ蛋白降解影響。

實施方式121. 如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物在治療疾病或障礙中之用途，該疾病或障礙受誘導胎兒血紅蛋白、重新激活胎兒血紅蛋白產生或表現、或增加胎兒血紅蛋白表現影響。

實施方式122. 如實施方式120或121所述之用途，其中該疾病或障礙選自鐮狀細胞病和β-地中海貧血。

實施方式123. 一種藥物組合，該藥物組合包含如實施方式1至82中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，以及一種或多種另外的治療劑。

【0105】 根據起始材料和程序的選擇，該化合物可以呈可能的異構物形式或作為其混合物（例如作為純的光學異構物或作為異構物混合物，如外消旋物和非鏡像異構物混合物）存在，這取決於不對稱中心的數目。本揭露旨在包括所有此類可能的異構物，包括外消旋混合物、鏡像異構物富集的混合物、非鏡像異構物混合物和光學純的形式。光學活性 (*R*)-和 (*S*)-異構物可以使用手性合成子或手性試劑來製備，或使用常規技術拆分。如果化合物含有二取代或三取代的環烷基，則該一個或多個環烷基取代基可以具有順式或反式組態。本揭露包括經取代的環烷基基團的順式組態和反式組態以及其混合物。所有互變異構形式也包括在內。特別地，當含有作為環原子的N的雜芳基環係2-吡啶酮時，例如則包括其中羰基被描述為羥基（例如2-羥基吡啶）的互變異構物。

藥學上可接受的鹽

【0106】 如本文所用，術語「鹽（salt或salts）」係指本揭露的化合物的酸加成鹽或鹼加成鹽。「鹽」特別地包括「藥學上可接受的鹽」。術語「藥學上可接受的鹽」係指保留本揭露化合物的生物有效性和特性，並且典型地不是生物學上或其他方面不希望的鹽。由於胺基和/或羧基或與其類似的基團的存在，本揭露的化合物能夠形成酸鹽和/或鹼鹽。

【0107】 可以用無機酸和有機酸形成藥學上可接受的酸加成鹽。可以衍生出鹽的無機酸包括，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可以衍生出鹽的有機酸包括，例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水楊酸、甲酸、三氟乙酸等。

【0108】 可以用無機鹼和有機鹼形成藥學上可接受的鹼加成鹽。可以衍生出鹽的無機鹼包括例如銨鹽和來自元素週期表第I至XII列的金屬。在某些實施方

式中，鹽衍生自鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅和銅；特別合適的鹽包括銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽和鎂鹽。

【0109】 可以衍生出鹽的有機鹼包括例如一級胺、二級胺和三級胺；取代的胺（包括天然存在的取代的胺）；環胺；鹼性離子交換樹脂等。某些有機胺包括異丙胺、苄星、膽鹼鹽、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、葡甲胺、哌啉和胺丁三醇。

【0110】 在另一個方面，本揭露提供了呈以下形式的化合物：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、癸酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯脲鎓酸鹽（chlortheophyllonate）、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、乙醇酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖醛酸鹽、十二烷基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘甲酸鹽、萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺基水楊酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三苯乙酸鹽（trifenatate）、三氟乙酸鹽或昔萘酸鹽形式。

【0111】 在另一個方面，本揭露提供了呈以下形式的化合物：鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅、銅、異丙胺、苄星、膽鹼、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、葡甲胺、哌啉或胺丁三醇鹽形式。

【0112】 較佳的是，具有式(I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、

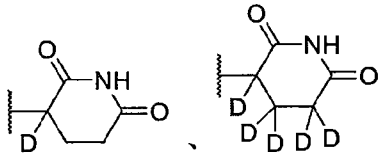
(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)和(Ih-ii)之化合物的藥學上可接受的鹽係酸加成鹽。

同位素標記的化合物

【0113】 本文給出的任何式也旨在表示化合物的未標記形式以及同位素標記形式。同位素標記的化合物具有由本文給出的式描繪的結構，除了一個或多個原子被具有所選擇的原子質量或質量數的原子替代。可以摻入本揭露化合物的同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、硫、氟、氯和碘的同位素，例如，分別是^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{18}O、^{15}N、^{18}F、^{17}O、^{18}O、^{35}S、^{36}Cl、^{123}I、^{124}I、^{125}I。本揭露包括如本文所定義的各種同位素標記的化合物，例如其中摻入放射性同位素（例如^{3}H和^{14}C）的那些化合物，或其中摻入非放射性同位素（例如^{2}H和^{13}C）的那些化合物。此類同位素標記的化合物可用於代謝研究（用^{14}C）、反應動力學研究（例如用^{2}H或^{3}H）、檢測或成像技術（例如正電子發射斷層掃描（PET）或單光子發射電腦斷層掃描（SPECT），包括藥物或底物組織分佈測定），或用於患者的放射治療。特別地，^{18}F化合物對於PET或SPECT研究可能是特別理想的。同位素標記的具有式(I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)和(Ih-ii)之化合物通常可以藉由熟悉該項技術者已知的常規技術或藉由與所附實例和通用方案（例如通用方案5a和5b）所述之那些類似的方法，使用適當的同位素標記的試劑代替未標記的先前使用的試劑來製備。

【0114】 在本揭露的任一方面的一個實施方式中，具有式(I')或式(I)之化合物中的氫以其正常同位素豐度存在。在另一個實施方式中，氫以同位素氘（D）的形式被富集，並且在本發明的特定實施方式中，位於具有式(I')或式(I)

之化合物的戊二醯亞胺部分的一個或多個氫以D的形式被富集，例如


、

。

【0115】 此外，用較重的同位素、特別是氘（即，^{2}H或D）進行的取代可以提供來源於更大的代謝穩定性（例如，體內半衰期增加或劑量需求減少或治療指數改善）的某些治療優點。應理解，在此上下文中的氘被認為係具有式(I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物的取代基。這種較重的同位素（特別是氘）的濃度可以由同位素富集因子來定義。如本文所用的術語「同位素富集因子」係指同位素豐度與指定同位素的天然豐度之間的比率。如果本揭露化合物中的取代基指示氘，這種化合物具有針對每個指定的氘原子的同位素富集因子為至少3500（在每個指定的氘原子處52.5%氘摻入）、至少4000（60%氘摻入）、至少4500（67.5%氘摻入）、至少5000（75%氘摻入）、至少5500（82.5%氘摻入）、至少6000（90%氘摻入）、至少6333.3（95%氘摻入）、至少6466.7（97%氘摻入）、至少6600（99%氘摻入）、或至少6633.3（99.5%氘摻入）。

【0116】 根據本揭露的藥學上可接受的溶劑化物包括其中結晶溶劑可以被同位素取代的那些，例如，D_2O/d_6-丙酮、d_6-DMSO。

【0117】 本揭露的化合物，即含有能夠充當氫鍵供體和/或受體的基團的具有式(I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、

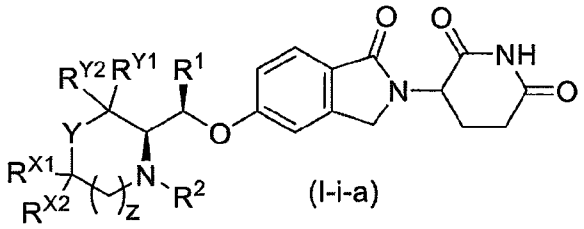
(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物，能夠與合適的共晶形成物形成共晶。該等共晶可以藉由已知的共晶形成方法由具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物製備。此類方法包括研磨、加熱、共昇華、共熔具有 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或使其與共晶形成物在結晶條件下在溶液中接觸，並分離由此形成的共晶。合適的共晶形成物包括WO 2004/078163中描述的那些。

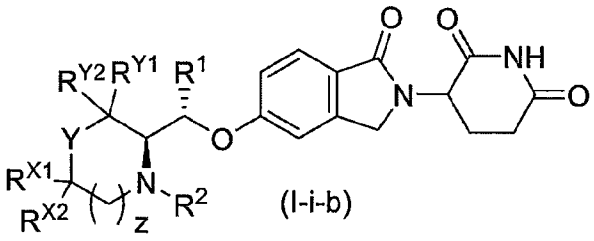
【0118】 在本文描述的所有方法能夠以任何合適順序進行，除非本文另外指明或另外與上下文明顯相矛盾。本文提供的任何和所有實例或示例性語言（如「例如」）的應用僅旨在更好地說明本揭露，而不對另外要求保護的本揭露範圍做出限制。

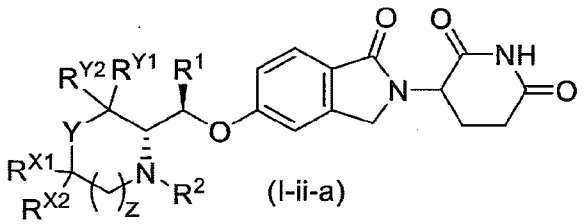
【0119】 本揭露的一種或多種化合物的任何非對稱中心（例如，碳等）可以以外消旋或鏡像異構物富集的形式存在，例如，(*R*)-、(*S*)-或(*R*,*S*)-組態。在某些實施方式中，例如呈鏡像異構物的混合物，每個不對稱中心以至少10%鏡像異構物過量、至少20%鏡像異構物過量、至少30%鏡像異構物過量、至少40%鏡像異構物過量、至少50%鏡像異構物過量、至少60%鏡像異構物過量、至少70%鏡像異構物過量、至少80%鏡像異構物過量、至少90%鏡像異構物過量、至少95%鏡像異構物過量、或至少99%鏡像異構物過量存在。在某些實施方式中，例如呈

鏡像異構物富集形式，每個不對稱中心以至少50%鏡像異構物過量、至少60%鏡像異構物過量、至少70%鏡像異構物過量、至少80%鏡像異構物過量、至少90%鏡像異構物過量、至少95%鏡像異構物過量、或至少99%鏡像異構物過量存在。因此，本揭露的化合物可以以外消旋混合物或鏡像異構物富集形式或鏡像異構物形式存在，或呈非鏡像異構物的混合物。

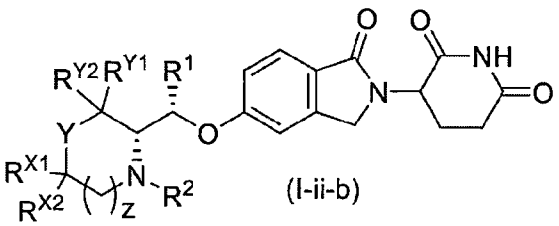
【0120】 在一個實施方式中，具有式 (I') 之化合物包括具有式 (I-i-a)、(I-i-b)、(I-ii-a)、或 (I-ii-b) 之化合物：


(I-i-a)


(I-i-b)

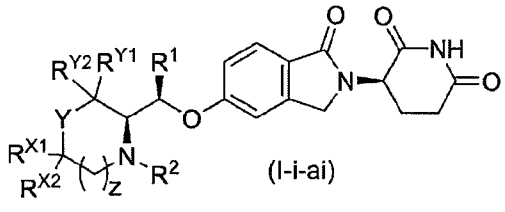

(I-ii-a)

或

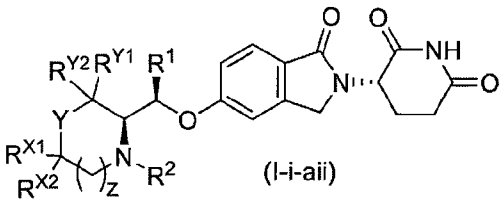

(I-ii-b)

或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物。

【0121】 在一個實施方式中，具有式 (I-i-a) 之化合物包括具有式 (I-i-ai) 或 (I-i-aii) 之化合物：

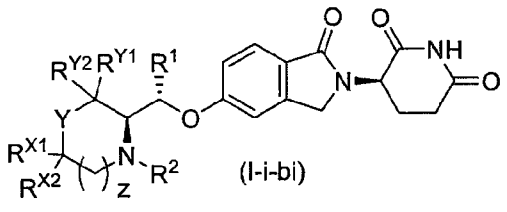

(I-i-ai)

或

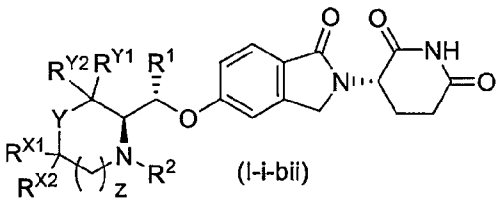

(I-i-aii)

或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物。

【0122】 在一個實施方式中，具有式 (I-i-b) 之化合物包括具有式 (I-i-bi) 或 (I-i-bii) 之化合物：

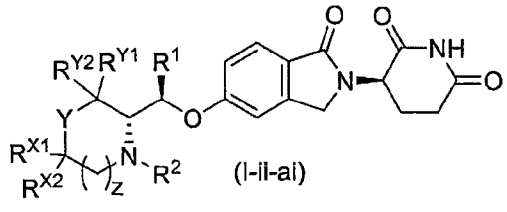


或

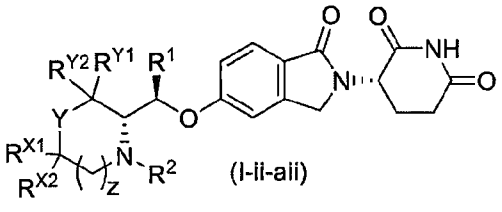


或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物。

【0123】 在一個實施方式中，具有式 (I-ii-a) 之化合物包括具有式 (I-ii-ai) 或 (I-ii-aii) 之化合物：

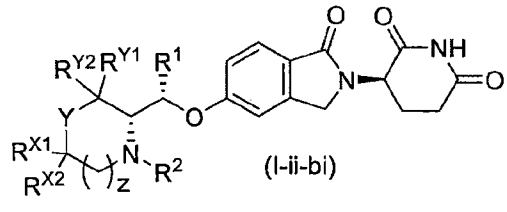


或

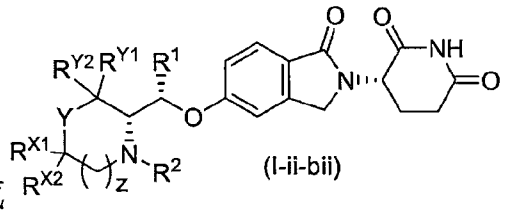


或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物。

【0124】 在一個實施方式中，具有式 (I-ii-b) 之化合物包括具有式 (I-ii-bi) 或 (I-ii-bii) 之化合物：

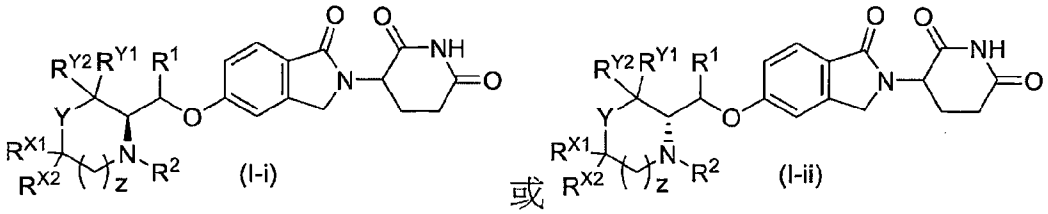


或



或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物。

【0125】 在另一個實施方式中，具有式 (I') 之化合物包括具有式 (I-i) 或 (I-ii) 之化合物：



或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物。

【0126】 在本申請的式中，在C-sp^3上的術語「⁄」指示絕對的立體化學，(*R*) 或 (*S*)。在本申請的式中，在C-sp^3上的術語「⁄⁄⁄」指示絕對的立體化學，(*R*) 或 (*S*)。在本申請的式中，在C-sp^3上的術語「⁄」表示共價鍵，其中沒有定義該鍵的立體化學。這意指，在C-sp^3上的術語「⁄」包括各自手性中心的 (*S*) 組態或 (*R*) 組態。此外，也可以存在混合物。因此，本揭露涵蓋立體異構物的混合物，例如鏡像異構物的混合物（如外消旋物），和/或非鏡像異構物的混合物。

【0127】 為避免疑義，對於任何R基團（例如式 (I-i) 或 (I-ii) 中的R^1），當描繪具有未明確的立體化學的化合物結構時，如用鍵（⁄）表示，這意指不對稱中心具有 (*R*)-或 (*S*)-組態，或作為其混合物存在並如此陳述。

【0128】 因此，如本文所用，本揭露的化合物可以呈可能的立體異構物、旋轉異構物、阻轉異構物、互變異構物或其混合物之一的形式，例如，呈基本上純的幾何（順式或反式）立體異構物、非鏡像異構物、光學異構物、外消旋物、或其混合物。

【0129】 可以基於組分的物理化學差異，例如藉由層析法和/或分級結晶法將任何所得的立體異構物混合物分離成純的或基本上純的幾何或光學異構物、非鏡像異構物、外消旋物。

【0130】 可以藉由已知方法將任何所得的本揭露的化合物或中間體的外消旋物拆分成光學異構物（鏡像異構物），例如藉由將用光學活性酸或鹼得到的其非鏡像異構物鹽進行分離，並釋放出光學活性的酸性或鹼性化合物。特別

地，因此可以採用鹼性部分將本揭露的化合物拆分成它們的光學對映體，例如藉由分級結晶用光學活性酸，例如酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二乙醯基酒石酸、二-*O,O'*-對甲苯醯基酒石酸、苦杏仁酸、蘋果酸或樟腦-10-磺酸形成的鹽來拆分。本揭露的外消旋化合物或外消旋中間體還可以藉由手性層析法（例如，使用手性吸附劑的高壓液相層析法（HPLC））拆分。

【0131】 此外，本揭露的化合物（包括其鹽）也可以以其水合物的形式獲得，或包括用於其結晶的其他溶劑。本揭露的化合物可以固有地或藉由設計與藥學上可接受的溶劑（包括水）形成溶劑化物；因此，旨在將本揭露包括溶劑化形式和非溶劑化形式兩者。術語「溶劑化物」係指本揭露化合物（包括其藥學上可接受的鹽）與一種或多種溶劑分子的分子複合物。此類溶劑分子（例如，水、乙醇等）係製藥領域常用的那些，已知它們對接受者係無害的。術語「水合物」係指溶劑分子為水的複合物。熟悉該項技術者可以使用工具（例如NMR）來鑒定溶劑化物的存在。

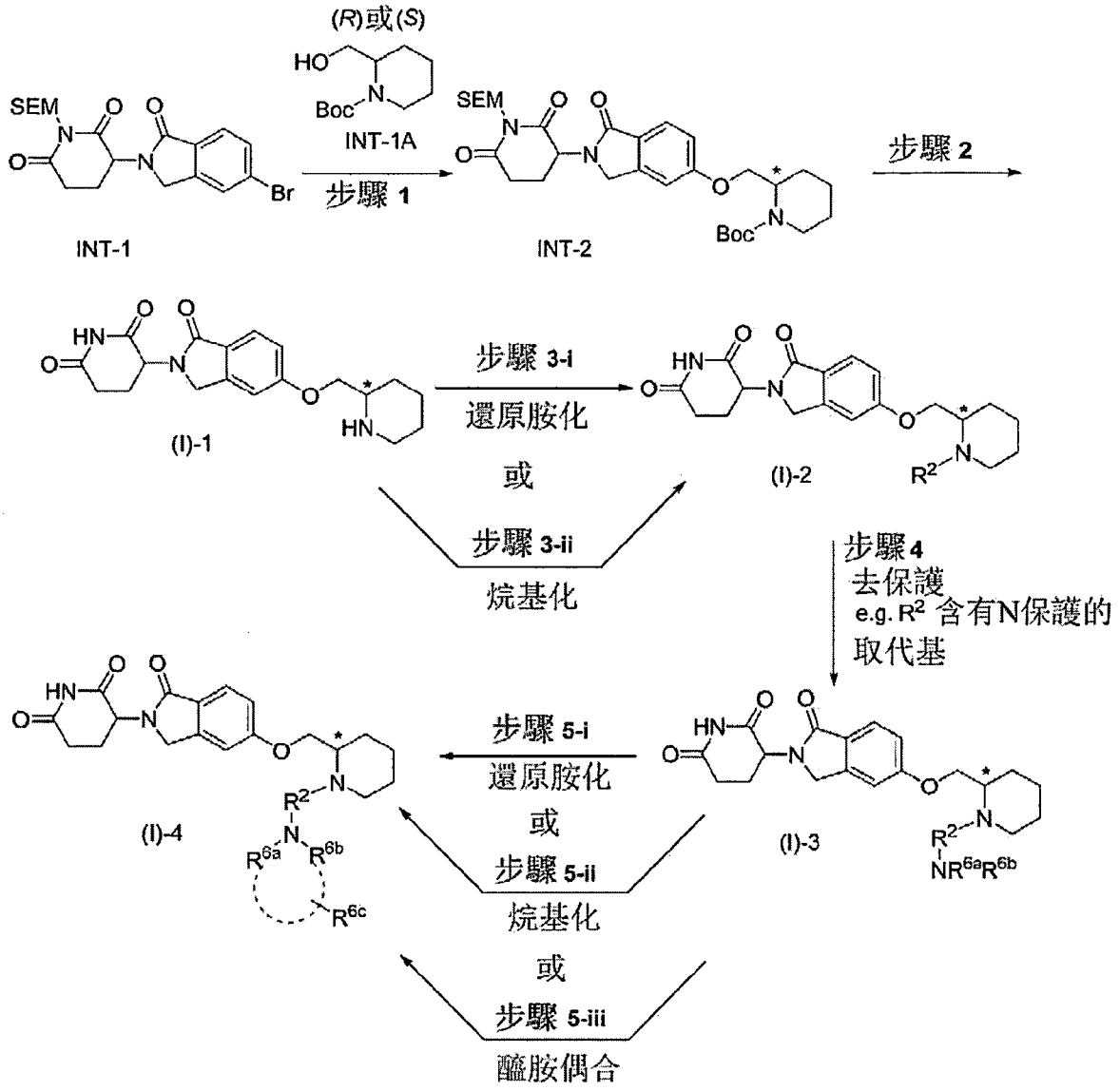
【0132】 本揭露的化合物（包括其鹽、水合物和溶劑化物）可以固有地或藉由設計形成多晶型物。

製備方法

【0133】 本揭露的化合物可以以有機合成領域技術人員熟知的許多方法製備。舉例來說，本揭露的化合物可以使用下述方法，以及合成有機化學領域中已知的合成方法，或如熟悉該項技術者所理解的其變體來合成。

【0134】 通常，具有式(I')和式(I)之化合物可根據下文提供的方案製備。

通用方案1

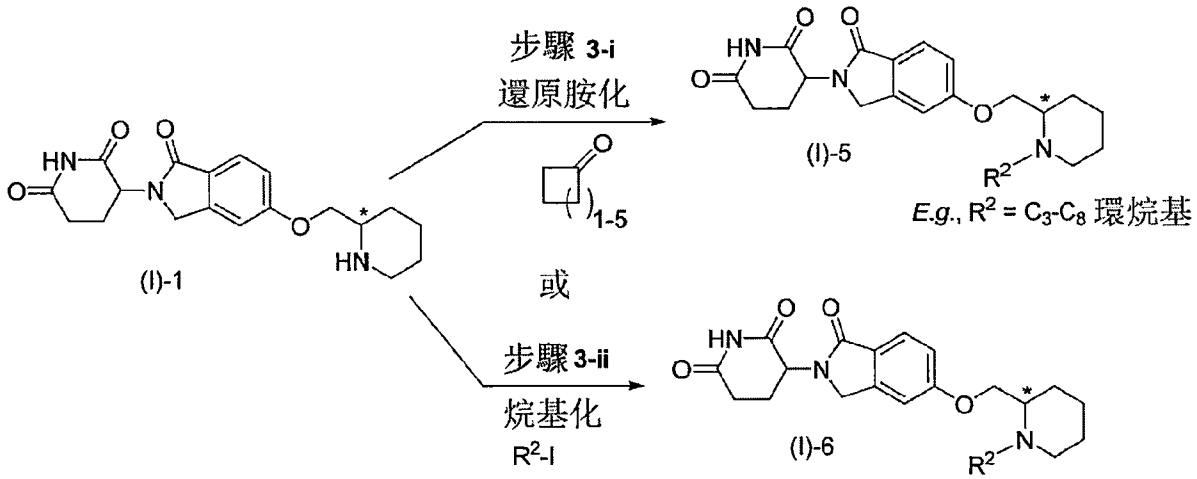


【0135】 以上反應方案的起始材料係可商購的，或可以根據熟悉該項技術者已知的方法或藉由本文揭露的方法來製備。一般地，本揭露的化合物按照上述反應**方案1**如下製備：

【0136】 在步驟1中，在極性溶劑（例如乙腈（ACN））存在下，金屬光氧化還原反應（例如銥（Ir）催化的**INT-1**與式**INT-1A**的醇配偶體的光氧化還原偶合）可以提供交叉偶合的醚產物**INT-2**。在酸性條件下除去保護基團（例如Boc）可以提供游離胺 **(I)-1**（步驟2），然後可以將其在硼氫化物試劑（例如乙酸硼氫化鈉）存在下、藉由與適當的醛進行還原胺化（步驟3-i），或在胺鹼和極性溶

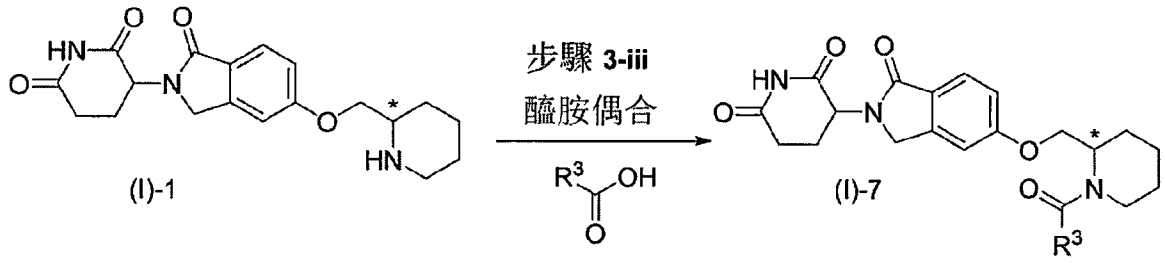
劑（例如二異丙基乙胺（DIPEA）和二甲基甲醯胺（DMF））存在下、藉由與適當的甲磺酸烷基酯進行烷基化反應（步驟3-ii）而轉化為 **(I)-2**。當具有式 (I)-2 的化合物含有N保護的部分（例如N保護的哌啉基團）時，該等化合物可以在酸性條件下藉由去保護（例如Boc）在步驟4中進一步轉化為 **(I)-3**，隨後用適當的醛和硼氫化鈉試劑進行還原胺化，或用適當的烷基化試劑進行烷基化反應，或用適當的活化劑和鹼進行醯胺偶合，以提供具有式 (I)-4的化合物。對於**方案1**，R^2、R^{6a}、R^{6b}和R^{6c}如本文所定義，特別是根據列舉的實施方式1至80中任一項所定義。

通用方案2



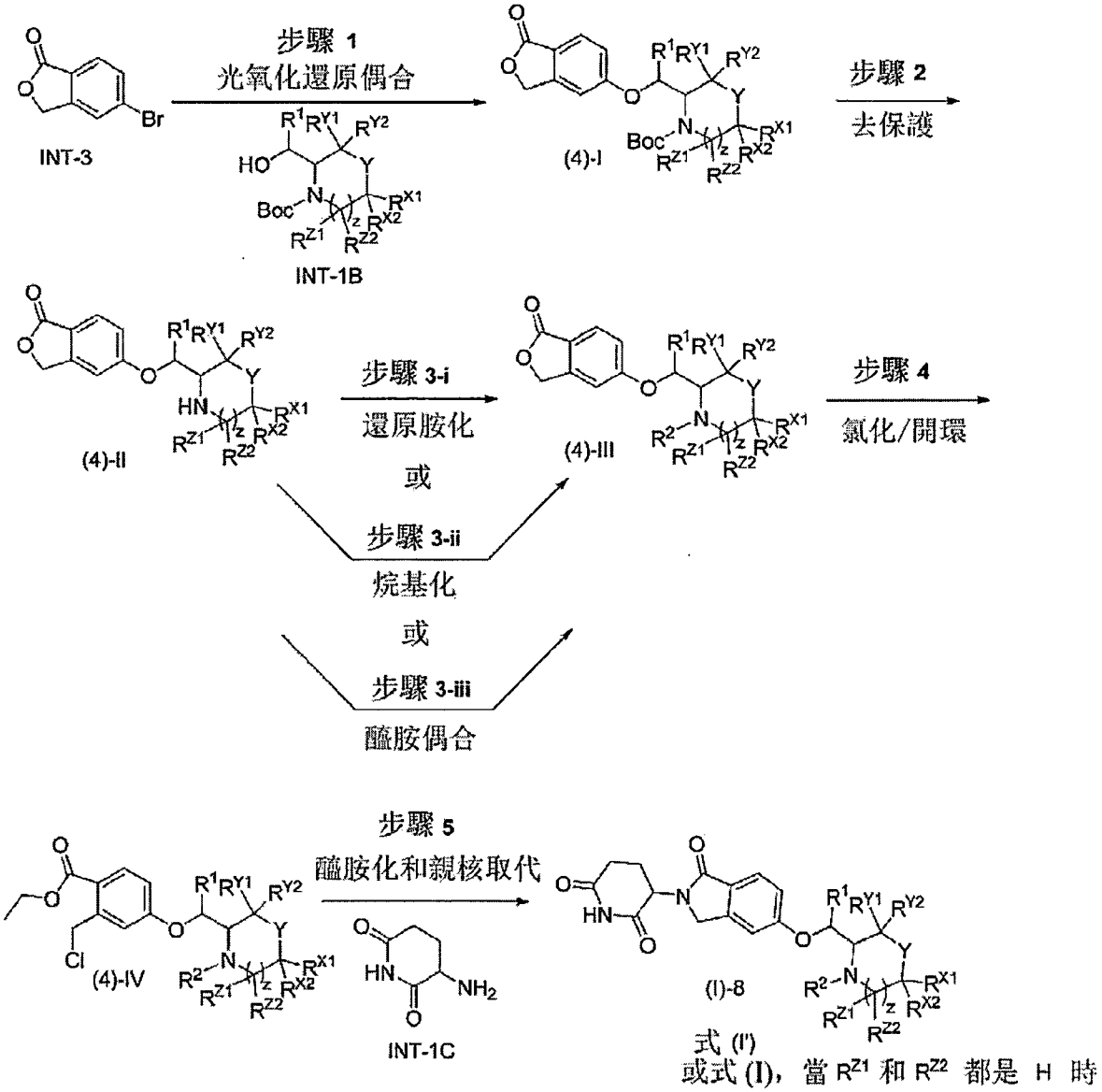
【0137】 以上反應方案的起始材料係可商購的，或可以根據熟悉該項技術者已知的方法或藉由本文揭露的方法來製備。一般地，本揭露的化合物按照上述反應**方案2**如下製備：可以將具有式 **(I)-1**的化合物在硼氫化物試劑（例如乙酸硼氫化鈉）存在下、藉由與適當的酮進行還原胺化（步驟3-i）而轉化為 **(I)-5**，或在鹼（例如K_2CO_3）和極性溶劑（例如二甲基乙醯胺（DMA））存在下、藉由與適當的烷基碘化物進行烷基化反應而轉化為 **(I)-6**。對於**方案2**，R^2如本文所定義，特別是根據列舉的實施方式1至80中任一項所定義。

通用方案3



【0138】 以上反應方案的起始材料係可商購的，或可以根據熟悉該項技術者已知的方法或藉由本文揭露的方法來製備。一般地，本揭露的化合物按照上述反應**方案3**如下製備：化合物 **(I)-1**與適當的羧酸、活化劑（例如HATU）和鹼（例如DIPEA或NMM）進行的醯胺偶合反應提供了醯胺產物 **(I)-7**。對於**方案3**，R^3如本文所定義，特別是根據列舉的實施方式1至80中任一項所定義。

通用方案4



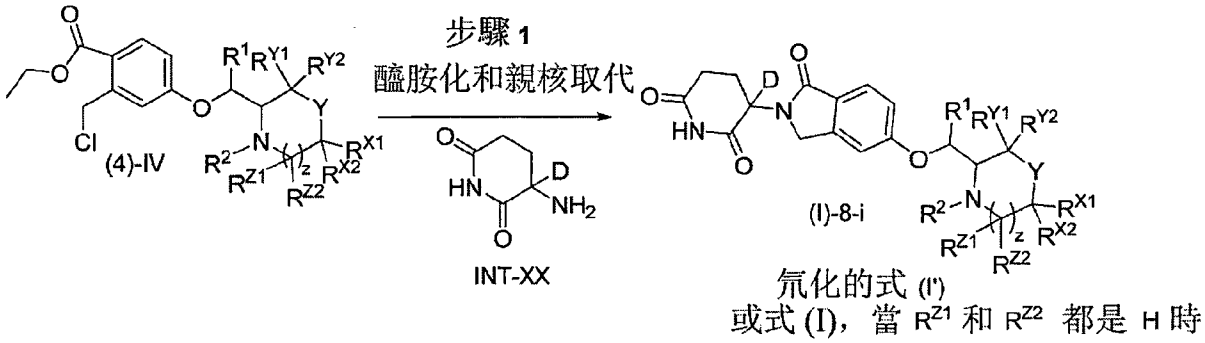
【0139】 以上反應方案的起始材料係可商購的，或可以根據熟悉該項技術者已知的方法或藉由本文揭露的方法來製備。一般地，本揭露的化合物按照上述反應**方案4**如下製備：

【0140】 在步驟1中，在極性溶劑（例如乙腈（ACN））存在下，金屬光氧化還原反應（例如銥（Ir）催化的 **(INT-3)** 與式 **(INT-1B)** 之醇配偶體的光氧化還原偶合）可以提供交叉偶合的醚產物 **(4)-I**。在酸性條件下除去保護基團（例如Boc）可以提供游離胺 **(4)-II**（步驟2），然後可以將其在硼氫化物試劑（例如乙酸硼氫化鈉）存在下、藉由與合適的醛進行還原胺化（步驟3-i）而轉化為

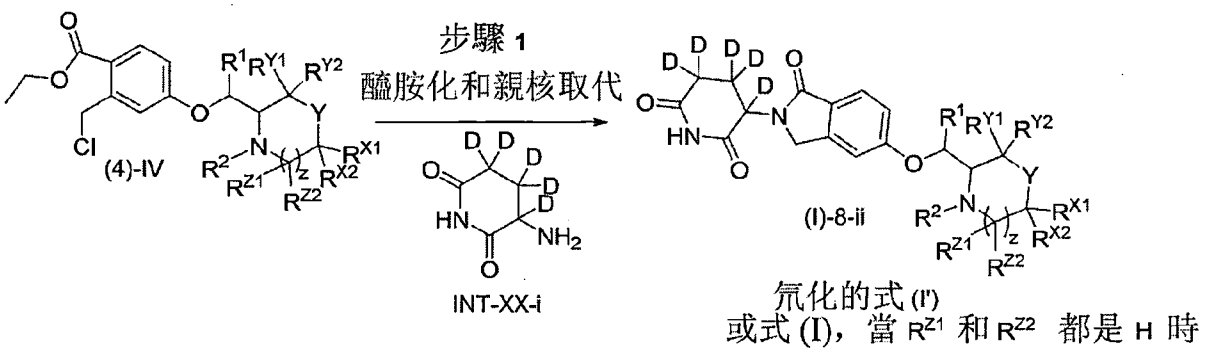
(4)-III。可替代地，如通用方案1和2所述，可以將 **(4)-II**在胺鹼和極性溶劑（例如二異丙基乙胺（DIPEA）和二甲基甲醯胺（DMF））存在下、藉由與適當的甲磺酸烷基酯或烷基鹵化物進行烷基化反應（步驟3-ii）而轉化為**4-(III)**。可替代地，如通用方案1和3所述，可以將**(4)-II**在極性溶劑（例如DMF）中、藉由與適當的羧酸、活化劑（例如HATU）和鹼（例如DIPEA或NMM）進行醯胺偶合反應（步驟3-iii）而轉化為**4-(III)**。用合適的試劑（例如$SOCl_2$）氯化內酯**(4)-III**並開環得到**(4)-IV**。隨後，藉由在酸性條件下使用**INT-IC**進行醯胺化和親核取代來閉環，產生了具有式 (I') 或式 (I) 之最終產物。對於**方案4**，Y、z、R^{X1}、R^{X2}、R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Z1}、R^{Z2}、R^1和R^2如本文所定義，特別是根據列舉的實施方式1至80中任一項所定義。

通用方案5a和5b：氘化的本揭露的化合物

方案5a：



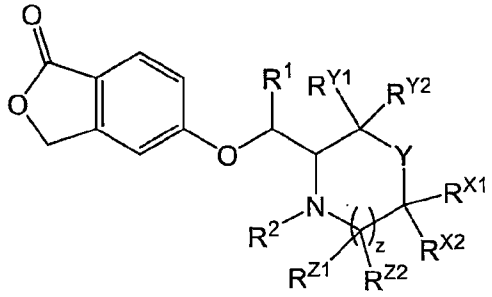
方案5b：



【0141】 化合物 (4)-IV可以根據通用方案4來製備。隨後，藉由在酸性條件下使用氘化的**INT-XX**（根據WO 2012/068512製備）或氘化的**INT-XX-i**（根據WO 2012/079022製備）進行醯胺化和親核取代來閉環，產生了最終氘化的具有式 (I') 之化合物，其中Y、z、R^1、R^2、R^{X1}、R^{X2}、R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Z1}、R^{Z2}如根據實施方式1至80中任一項所定義。

【0142】 在一個實施方式中，提供了具有式INT-2的化合物或其鹽。在另一個實施方式中，提供了具有式 (I)-1的化合物或其鹽。

【0143】 在一個另外的實施方式中，提供了具有式 (X) 之化合物或其鹽，



(X)

其中：

Y選自O、和CH_2、CF_2以及CHF；

z係從0至2的整數；

R^{X1}和R^{X2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^{Y1}和R^{Y2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^{Z1}和R^{Z2}皆為氫

或

R^{Z1}和R^{Z2}中的1個以及R^{Y1}和R^{Y2}中的1個一起形成C_1-C_2伸烷基橋接基團，並且R^{Z1}和R^{Z2}以及R^{Y1}和R^{Y2}中的另一個皆為氫；

R^1選自氫和C_1-C_6烷基；

R^2選自氫、氮保護基團（PG）（適當地，胺基甲酸三級丁酯（Boc））、-C(=O)-R^3、C_3-C_8環烷基、C_1-C_6鹵代烷基、和C_1-C_{10}烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至11員雜環基，C_3-C_8環烷基和-O-(R^{2a})，

並且其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{2a}係C_1-C_6烷基，其中該烷基被獨立地選自C_6-C_{10}芳基的0-1個取代基取代；

R^3選自-CH=C$R^{3a}R^{3b}$，C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_8環烷基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-3個R^{3c}取代，並且

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{3a}和R^{3b}連同它們所附接的碳原子一起形成C_3-C_8環烷基環；

每個R^{3c}在每次出現時獨立地選自-C(=O)-R^{3d}，N$R^{3e}R^{3f}$，C_1-C_6烷氧基，-O-R^{3d}，羥基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_8環烷基，

其中該-O-芳基、芳基烷基-O-、和-O-雜芳基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，並且

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{3d}係包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基；

R^{3e}和R^{3f}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

每個R^4在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳

基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_{10}烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，-SO_2R^{4c}，鹵素，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，側氧基，C_1-C_6鹵代烷氧基，-C(=O)-O-(R^5)，-C(=O)-(R^5)，-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)，和C_3-C_8環烷基，其中該芳基、-O-芳基、芳基烷基-O-、-O-雜芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被各自獨立地選自以下的0-3個取代基取代：-CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基和C_1-C_6鹵代烷基；

每個R^{4a}在每次出現時獨立地選自-CN，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，鹵素，羥基，-C(=O)-O-(R^5)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基，C_1-C_6烷基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_6環烷基，其中該烷基被0-1個R^{4b}取代，並且其中該雜芳基被0-3個R^{4a-1}取代；

每個R^{4a-1}在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷基、二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基、-CN、C_1-C_6烷氧基、和C_1-C_6鹵代烷基；

每個R^{4b}在每次出現時獨立地選自-CN，鹵素，-C(=O)$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，-C(=O)-OH，C_1-C_6烷氧基，包含獨立地選自N、O和S的1個或2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_8環烷基，C_2-C_4炔基，和C_6-C_{10}芳基，其中該芳基被各自獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN、C_1-C_6鹵代烷基、和C_1-C_6烷基；

R^{4c}選自C_6-C_{10}芳基、羥基、NH_2、和鹵素；

R^5選自C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基；

R^{6a}和R^{6b}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

或R^{6a}和R^{6b}連同它們所附接的氮原子一起形成包含選自N、O和S的0-1個另外的雜原子的5員或6員雜環基，其中該雜環基被0-2個R^{6c}取代；

每個R^{6c}在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、側氧基、和C_1-C_6烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN和包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基。

【0144】 在一個實施方式中，z係1；並且R^{Z1}和R^{Z2}中的1個以及R^{Y1}和R^{Y2}中的1個一起形成C_1-C_2伸烷基橋接基團，並且R^{Z1}和R^{Z2}以及R^{Y1}和R^{Y2}中的另一個皆為氫。

【0145】 在一個實施方式中，z係1；並且R^{Z1}和R^{Z2}中的1個以及R^{Y1}和R^{Y2}中的1個一起形成C_1伸烷基橋接基團，並且R^{Z1}和R^{Z2}以及R^{Y1}和R^{Y2}中的另一個皆為氫。

【0146】 在一個另外的實施方式中，R^1、R^2、R^{Y1}、R^{Y2}、R^{X1}、R^{X2}、R^{Z1}、R^{Z2}、Y和z如列舉的實施方式1至80中任一項所定義。另外，R^2可以是氮保護基團（PG）（例如胺基甲酸三級丁酯（Boc））。

【0147】 在一個另外的方面，本揭露提供了用於製備呈游離形式或呈藥學上可接受的鹽形式的具有式(I')或式(I)之化合物的方法，該方法包括以下步驟：

1)在光氧化還原偶合條件下，將具有式(INT-1)或式(INT-3)之芳基溴化物與具有式(INT-1A)或(INT-1B)之醇偶合，以給出如本文所定義的具有式(INT-2)或式(4)-I的化合物。

【0148】 在一個另外的方面，本揭露提供了用於製備呈游離形式或呈藥學上可接受的鹽形式的具有式(I')或式(I)之化合物的方法，該方法包括以下步驟：

1) 在光氧化還原偶合條件下，將具有式 (INT-3) 之芳基溴化物與具有式 (INT-1B) 之醇偶合，以給出如本文所定義的具有式 (4)-I的化合物；

2) 將具有式 (4)-I的化合物去保護，以給出如本文所定義的具有式 (4)-II的化合物；

3) 在還原胺化條件下，使具有式 (4)-II的化合物反應，以給出如本文所定義的具有式 (4)-III的化合物；

4) 用親核氯化試劑（例如$SOCl_2$）將具有式 (4)-III的化合物氯化，以給出如本文所定義的具有式 (4)-IV的化合物；

5) 使具有式 (4)-IV的化合物與具有式 (INT-1C) 之化合物反應，以給出如本文所定義的具有式 (I') 或式 (I)（或如通用方案4所描繪的式 (I)-8）的化合物；和

6) 視需要將如本文所定義的具有式 (I') 或式 (I)（或如通用方案4所描繪的式 (I)-8）的化合物純化。

【0149】 在一個另外的方面，本揭露提供了用於製備呈游離形式或呈藥學上可接受的鹽形式的具有式 (I') 或式 (I) 之化合物的方法，該方法包括以下步驟：

1) 在光氧化還原偶合條件下，將具有式 (INT-1) 之芳基溴化物與具有式 (INT-1A) 之醇偶合，以給出如本文所定義的具有式 (INT-2) 之化合物；

2) 將具有式 (INT-2) 之化合物去保護，以給出如本文所定義的具有式 (I)-1（或式 (I') 或式 (I)）的化合物；

3-i) 視需要，在還原胺化條件下，使具有式 (I)-1的化合物反應，以給出如本文所定義的具有式 (I)-2（或式 (I') 或式 (I)）的化合物；或

3-ii) 視需要，在烷基化條件下，使具有式 (I)-1的化合物反應，以給出如本文所定義的具有式 (I)-2（或式 (I') 或式 (I)）的化合物；或

3-iii) 視需要，在醯胺偶合條件下，使具有式 (I)-1的化合物反應，以給出如本文所定義的具有式 (I)-7（或式 (I') 或式 (I)）的化合物；

4) 視需要，將具有式 (I)-2的化合物去保護，以給出如本文所定義的具有式 (I)-3（或式 (I') 或式 (I)）的化合物；和

5) 視需要，在還原胺化條件下，使具有式 (I)-3的化合物反應，以給出如本文所定義的具有式 (I)-4（或式 (I') 或式 (I)）的化合物。

【0150】 用於任何前述方法步驟或下文的光氧化還原偶合反應條件涉及使用Ir(III)催化劑（例如$[Ir\{dF(CF_3)ppy\}_2\{dtbbpy\}]PF_6$）、Ni(II)錯合物（例如$[NiCl_2 \cdot dtbbpy]$）、鹼（例如TMP）、合適的溶劑（例如乙腈）、光源（例如34 W藍色LED），反應在室溫（r.t.）下進行合適的時間，例如12小時。

【0151】 用於任何前述方法步驟或下文的還原胺化條件涉及使用相應的醛、合適的氫化物試劑（例如$NaBH(OAc)_3$）、合適的溶劑（例如DMF），反應在室溫（r.t.）下進行。

【0152】 用於任何前述方法步驟或下文的烷基化反應條件涉及使用相應的磺酸酯（例如相應的甲磺酸酯）、合適的鹼（例如DIPEA）、合適的溶劑（例如DMF），反應在合適的溫度（例如100°C）在微波下進行。

【0153】 用於任何前述方法步驟或下文的醯胺偶合反應條件涉及使用相應的羧酸、活化劑（例如HATU）、合適的鹼（例如DIPEA或NMM）、合適的溶劑（例如DMF），反應在合適的溫度（例如r.t.）下進行合適的時間，例如12小時。

【0154】 在一個另外的實施方式中，提供了根據通用方案1至4中任一項所述製備具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)和 (Ih-ii) 之化合物的方法，該化合物呈游離形式或呈藥學上可接受的鹽形式。

【0155】 如本文所定義的具有式 (INT-1)、(I)-I 和 (X) 之化合物用於製備本揭露的化合物，例如具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物。因此，在一個方面，本揭露關於具有式 (INT-1) 或 (I)-I或 (X) 之化合物或其鹽。在另一個方面，本揭露關於具有式 (INT-1) 或 (I)-I或 (X) 之化合物或其鹽在製造具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物中之用途。本揭露進一步包括本揭露方法的任何變型，其中將可在其任何階段獲得的中間體產物用作起始材料並且進行其餘步驟，或其中起始材料在反應條件下原位形成，或其中將反應組分以其鹽或光學純物質的形式使用。

藥物組成物

【0156】 在另一方面，本揭露提供了藥物組成物，該藥物組成物包含本文所述之一種或多種化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，以及一種或多種藥學上可接受的載體。如本文所用，術語「藥物組成物」係指呈適於口服或腸胃外投與的形式的本揭露的化合物、或其藥學上可接受的鹽、以及至少一種藥學上可接受的載體。

【0157】 如本文所用，術語「藥學上可接受的載體」係指可用於製備或使用藥物組成物的物質，並且包括例如合適的稀釋劑、溶劑、分散介質、表面活性劑、抗氧化劑、防腐劑、等滲劑、緩衝劑、乳化劑、吸收延遲劑、鹽、藥物穩定劑、黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、潤濕劑、甜味劑、調味劑、染料、

及其組合，如熟悉該項技術者已知的（參見例如Remington The Science and Practice of Pharmacy [雷明頓：藥物科學與實踐], 第22版, Pharmaceutical Press [藥物出版社], 2013, 第1049至1070頁）。

【0158】 在另一方面，本揭露提供了藥物組成物，該藥物組成物包含本揭露的化合物、或其藥學上可接受的鹽、和藥學上可接受的載體。在一個另外的實施方式中，該組成物包含至少兩種藥學上可接受的載體，例如本文所述之那些。出於本揭露的目的，除非另有指定，溶劑化物和水合物通常被認為係組成物。較佳的是，藥學上可接受的載體係無菌的。可以將藥物組成物配製成用於特定的投與途徑，如口服投與、腸胃外投與和直腸投與等。另外，本揭露的藥物組成物可以以固體形式（包括但不限於膠囊、片劑、丸劑、顆粒、粉末或栓劑）、或以液體形式（包括但不限於溶液、懸浮液或乳液）製成。可以對藥物組成物進行常規的製藥操作，如滅菌，和/或可以使其含有常規的惰性稀釋劑、潤滑劑或緩衝劑，以及輔助劑（如防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑和緩衝劑等）。

【0159】 通常，藥物組成物係包含活性成分及以下中的一種或多種的片劑或明膠膠囊：

a) 稀釋劑，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素和/或甘胺酸；

b) 潤滑劑，例如二氧化矽、滑石、硬酯酸、其鎂鹽或鈣鹽和/或聚乙二醇；

c) 黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃芪膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉和/或聚乙烯基吡咯啶酮；

d) 崩解劑，例如澱粉、瓊脂、海藻酸或其鈉鹽，或泡騰混合物；和

e) 吸附劑、著色劑、風味劑和甜味劑。

【0160】 在一個實施方式中，該藥物組成物係僅包含活性成分的膠囊。

【0161】 片劑可根據本領域已知的方法進行薄膜包衣或腸溶包衣。

【0162】 合適的用於口服投與的組成物包括有效量呈片劑、錠劑、水性或油性懸浮液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊、或糖漿或酏劑、溶液或固體分散體的本揭露化合物。將旨在用於口服使用的組成物根據本領域已知的用於製造藥物組成物的任何方法來製備，並且為了提供藥學上精緻的並且適口的製劑，此類組成物可以包含一種或多種選自以下群組的試劑，該群組由以下組成：甜味劑、調味劑、著色劑以及防腐劑。片劑可以含有與適用於製造片劑的非毒性、藥學上可接受的賦形劑混合的活性成分。該等賦形劑係，例如，惰性稀釋劑，如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒劑及崩解劑，例如，玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，例如，澱粉、明膠或阿拉伯膠；以及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。片劑係未包衣的，或者根據已知技術進行包衣以延緩在胃腸道中的崩解和吸收，從而在較長的時間段內提供持久的作用。例如，可採用時間延遲材料，如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用於口服使用的配製物可呈現為硬質明膠膠囊，其中活性成分與惰性固體稀釋劑（例如，碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土）混合，或呈現為軟質明膠膠囊，其中活性成分與水或油介質（例如，花生油、液體石蠟或橄欖油）混合。

【0163】 某些可注射的組成物係水性等滲溶液或懸浮液，並且栓劑有利地由脂肪乳劑或懸浮液製備。該組成物可以是滅菌的和/或含有輔助劑，例如防腐劑、穩定劑、潤濕劑或乳化劑、溶液促進劑、用於調節滲透壓的鹽和/或緩衝劑。此外，該組成物還可含有其他有治療價值的物質。該組成物分別根據常規的混合、製粒或包衣方法製備，並含有約0.1%-75%或約1%-50%的活性成分。

【0164】 用於透皮應用的合適組成物包括有效量的本揭露化合物和合適的載體。適於透皮遞送的載體包括可吸收的藥理學上可接受的溶劑，以幫助通過宿主的皮膚。例如，透皮設備呈繃帶的形式，該繃帶包含背襯構件、含有化

合物以及視需要載體的貯存器、視需要控制速率的屏障以在長時間段內以受控和預定的速率將化合物遞送至宿主皮膚、以及將該設備固定在皮膚上的裝置。

【0165】 適用於局部應用（例如，應用至皮膚和眼睛）的組成物包括水溶液、懸浮液、軟膏劑、霜劑、凝膠或可噴霧配製物，例如，用於藉由氣溶膠等遞送。該等局部遞送系統將尤其適用於真皮應用，例如，用於治療皮膚癌，例如，用於防曬霜、洗劑、噴霧等中的預防用途。因此它尤其適用於局部使用，包括本領域中熟知的化妝品、配製物。此類系統可含有增溶劑、穩定劑、張力增強劑、緩衝劑和防腐劑。

【0166】 如本文所用，局部應用還可以涉及吸入或鼻內應用。它們可以在使用或不使用合適推進劑的情況下，自乾粉吸入器以乾粉形式（單獨的作為混合物，例如與乳糖的乾摻混物，或經混合的組分顆粒，例如與磷脂混合的組分顆粒）或自加壓容器、泵、噴霧、噴霧器或霧化器以氣溶膠噴霧形式便利地遞送。

【0167】 呈游離形式或呈藥學上可接受的鹽形式的具有式(I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物表現出有價值的藥理性質，例如 WIZ 調節性能或 WIZ 降解性能或 Hbf 誘導性能，例如，如在實例中提供的體外測試中所示，因此被指示用於治療或用作研究化學品，例如用作工具化合物。

【0168】 所揭露的化合物的另外的性能包括在本文所述之生物學測定中具有良好的效力，有利的安全性，以及有利的藥物動力學性能。

疾病和障礙

【0169】 本揭露的化合物可以用於治療下文所述之一種或多種疾病或障礙。在一個實施方式中，該疾病或障礙受WIZ蛋白表現水平降低、或胎兒血紅蛋白蛋白表現水平誘導影響。在另一個實施方式中，該疾病或障礙係β血紅蛋白病，包括鐮狀細胞病（SCD）和β-地中海貧血。

使用方法

【0170】 考慮到該等化合物作為WIZ調節劑或降解劑的活性，呈游離形式或呈藥學上可接受的鹽形式的具有式(I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)和(Ih-ii)之化合物可用於治療如下病症，該病症可以藉由調節WIZ蛋白表現水平、降低WIZ蛋白表現水平、或誘導胎兒血紅蛋白（HbF）來治療，例如血液病，例如遺傳性血液病，例如鐮狀細胞病、或β-地中海貧血。在一個方面，本揭露提供了治療或預防有需要的受試者中的疾病或障礙的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式(I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)和(Ih-ii)之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0171】 在另一個方面，本揭露提供了治療或預防有需要的受試者中的受WIZ蛋白水平降低影響的障礙的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式(I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、

(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0172】 在另一個方面，本揭露提供了抑制有需要的受試者中的WIZ蛋白表現的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0173】 在另一個方面，本揭露提供了降解有需要的受試者中的WIZ蛋白的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0174】 在另一個方面，本揭露提供了抑制、降低、或消除WIZ蛋白的活性或WIZ蛋白表現的方法，該方法包括向受試者投與具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0175】 在另一個方面，本揭露提供了誘導或促進有需要的受試者中的胎兒血紅蛋白的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0176】 在另一個方面，本揭露提供了重新激活有需要的受試者中的胎兒血紅蛋白產生或表現的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0177】 在另一個方面，本揭露提供了增加有需要的受試者中的胎兒血紅蛋白表現的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0178】 在另一個方面，本揭露提供了治療有需要的受試者中的血紅蛋白病，例如β-血紅蛋白病的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、

(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0179】 在另一個方面，本揭露提供了治療有需要的受試者中的鐮狀細胞病的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式(I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0180】 在另一個方面，本揭露提供了治療有需要的受試者中的β-地中海貧血的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii)的化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0181】 在一個實施方式中，重型或中度β-地中海貧血係純合無效突變或複合雜合突變的結果，其導致β-球蛋白缺乏和β-地中海貧血的表型併發症，無論是否係輸血依賴型的。

【0182】 在另一個方面，本揭露提供了具有式(I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、

(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於在治療或預防有需要的受試者中的疾病或障礙的方法中使用，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0183】 在另一個方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於在治療或預防有需要的受試者中的受WIZ蛋白水平降低影響的障礙的方法中使用，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0184】 在另一個方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、

(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於在抑制有需要的受試者中的WIZ蛋白表現的方法中使用，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0185】 在另一個方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於在降解有需要的受試者中的WIZ蛋白的方法中使用，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0186】 在另一個方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、

(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於在抑制、降低、或消除WIZ蛋白的活性或WIZ蛋白表現的方法中使用，該方法包括向受試者投與具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0187】 在另一個方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於在誘導或促進有需要的受試者中的胎兒血紅蛋白的方法中使用，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0188】 在另一個方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、

(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於在重新激活有需要的受試者中的胎兒血紅蛋白產生或表現的方法中使用，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式(I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0189】 在另一個方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於在增加有需要的受試者中的胎兒血紅蛋白表現的方法中使用，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii)的化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0190】 在另一個方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、

(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於在治療有需要的受試者中的血紅蛋白病，例如β-血紅蛋白病的方法中使用，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式(I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0191】 在另一個方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii)的化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於在治療有需要的受試者中的鐮狀細胞病的方法中使用，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0192】 在另一個方面，本揭露提供了具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、

(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於在治療有需要的受試者中的β-地中海貧血的方法中使用，該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物。

【0193】 在一個實施方式中，重型或中度β-地中海貧血係純合無效突變或複合雜合突變的結果，其導致β-球蛋白缺乏和β-地中海貧血的表型併發症，無論是否係輸血依賴型的。

劑量

【0194】 對於約50-70 kg的受試者，本揭露的藥物組成物或組合可以處於約1-1000 mg一種或多種活性成分、或約1-500 mg或約1-250 mg或約1-150 mg或約0.5-100 mg、或約1-50 mg的活性成分的單位劑量。化合物、藥物組成物或其組合的治療有效劑量取決於治療中的受試者的物種、體重、年齡及個體情況、障礙或疾病或其嚴重程度。

【0195】 使用有利的哺乳動物（例如，小鼠、大鼠、狗、猴）或其分離的器官、組織和製品在體外和體內測試中可證明上述劑量特性。本揭露的化合物能以溶液（例如水溶液）的形式體外應用，以及例如以懸浮液或以水溶液的形式腸內、腸胃外（有利地，靜脈內）體內應用。體外劑量可在約10^{-3}莫耳和10^{-9}莫耳濃度之間的範圍內。取決於投與途徑，體內治療有效量可以在約0.1-500 mg/kg之間、或約1-100 mg/kg之間的範圍內。

【0196】 可以藉由實例中所述之體外方法對根據本揭露的化合物的活性進行評估。

組合療法

【0197】 在另一個方面，本揭露提供了藥物組合，該藥物組合包含具有式(I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物以及一種或多種另外的治療劑，用於在治療中同時、分開或順序使用。在一個實施方式中，另外的治療劑係骨髓抑制劑，例如羥基脲。

【0198】 組合療法包括將主題化合物進一步與其他生物學活性成分（例如但不限於第二且不同的抗腫瘤藥劑，或靶向Hbf或另一種癌症靶標的治療劑）和非藥物療法（例如但不限於手術或輻射治療）組合投與。例如，本申請的化合物可以與其他藥物活性化合物（較佳的是，能夠增強本申請的化合物的作用的化合物）組合使用。

【0199】 本揭露的化合物可以與一種或多種其他的治療劑同時投與或在該治療劑之前或之後投與。本揭露的化合物可以藉由相同或不同的投與途徑分開投與，或在與其他藥劑相同的藥物組成物中一起投與。治療劑係例如化學化合物、肽、抗體、抗體片段或核酸，該治療劑當與本揭露的化合物組合投與至患者時具有治療活性或增強治療活性。因此，在一個實施方式中，本揭露提供了組合，該組合包含治療有效量的具有式(I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、

(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)和(Ih-ii)之化合物或其藥學上可接受的鹽以及一種或多種治療活性劑。

【0200】 在一個實施方式中，本揭露提供了產品，該產品包含具有式(I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)和(Ih-ii)之化合物以及至少一種其他治療劑，作為組合製劑用於在治療中同時、分開或順序使用。在一個實施方式中，該療法係治療由WIZ調節的疾病或病症。作為組合製劑提供的產品包括組成物，該組成物包含具有式(I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)和(Ih-ii)之化合物以及在同一藥物組成物中一起存在的其他一種或多種治療劑，或包含具有式(I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)和(Ih-ii)之化合物以及呈分開形式（例如呈套組(kit)的形式）的其他一種或多種治療劑。

【0201】 在一個實施方式中，本揭露提供了藥物組成物，該藥物組成物包含具有式(I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i)和(Ih-ii)之化合物以及

其他一種或多種治療劑。視需要，該藥物組成物可以包含如上所述之藥學上可接受的載體。

【0202】 在一個實施方式中，本揭露提供了套組，該套組包含兩種或更多種分開的藥物組成物，其中至少一種藥物組成物含有具有式 (I')、(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(I-i-d)、(I-i-e)、(I-i-f)、(I-ii)、(I-ii-a)、(I-ii-b)、(I-ii-c)、(I-ii-d)、(I-ii-e)、(I-ii-f)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia-i)、Ia-ii)、(Ia-iii)、(Ia-iv)、(Ia-v)、(Ia-vi)、(Ia-vii)、(Ia-viii)、(Ia-ix)、(Ia-x)、(Ia-xi)、(Ia-xii)、(Ia-xiii)、(Ia-xiv)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ih-i) 和 (Ih-ii) 之化合物。在一個實施方式中，該套組包含用於分開保留所述組成物的裝置（例如容器、分隔瓶或分隔箔包）。這種套組的實例係泡罩包裝，如通常用於包裝片劑、膠囊及類似物的泡罩包裝。

【0203】 本揭露的套組可用於投與不同的劑型，例如口服和腸胃外劑型，用於以不同的劑量間隔投與分開的組成物，或用於相互滴定分開的組成物。為了促進依從性，本揭露的套組通常包含投與說明書。

【0204】 在本揭露的組合療法中，本揭露的化合物和其他治療劑可以由相同或不同的製造商生產和/或配製。此外，本發明的化合物和其他治療劑可以在以下情況下放在一起組合成組合療法：(i) 在向醫師發佈組合產品（例如，在包含本揭露的化合物和另一種治療劑的套組的情況下）之前進行；(ii) 在投與之前不久，由醫師自身（或在醫師的指導下）進行；(iii) 在患者本身中，例如在順序投與本揭露的化合物和另一種治療劑期間進行。

化合物的製備

【0205】 應當理解，在以下描述中，僅當所描繪式的取代基和/或變數的組合產生穩定化合物時，此類組合才係被允許的。

【0206】 熟悉該項技術者還應理解，在下文所述之方法中，中間體化合物的官能基可能需要藉由合適的保護基團保護。此類官能基包括羥基、酚、胺基和羧酸。用於羥基或酚的合適保護基團包括三烷基矽基或二芳基烷基矽基（例如，三級丁基二甲基矽基、三級丁基二苯基矽基或三甲基矽基）、四氫哌喃基、苄基、經取代的苄基、甲基等等。用於胺基、脒基和胍基的合適保護基團包括三級丁氧基羰基、苄氧基羰基等等。用於羧酸的合適保護基團包括烷基酯、芳基酯或芳基烷基酯。

【0207】 保護基團可以根據標準技術添加或除去，該標準技術係熟悉該項技術者熟知的並且如本文所述。保護基團之用途詳細地描述於J. F. W. McOmie,「Protective Groups in Organic Chemistry [有機化學中的保護基團]」, Plenum Press [Plenum出版社], 倫敦和紐約 1973；T. W. Greene和P. G. M. Wuts,「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis [格林有機合成中的保護基團]」, 第四版, Wiley [威利出版社], 紐約 2007；P. J. Kocienski,「Protecting Groups [保護基團]」, 第三版, Georg Thieme Verlag [格奧爾格蒂梅出版社], 斯圖加特和紐約 2005；以及在「Methoden der organischen Chemie」(Methods of Organic Chemistry) [有機化學方法], Houben Weyl, 第4版, 第15卷/I, Georg Thieme Verlag [格奧爾格蒂梅出版社], 斯圖加特 1974。

【0208】 該保護基團也可以是聚合物樹脂，例如王氏（Wang）樹脂或2-氯三苯甲基-氯樹脂。

【0209】 以下反應方案說明了製備本揭露化合物的方法。應當理解，熟悉該項技術者將能夠藉由類似的方法或藉由熟悉該項技術者已知的方法來製造該等化合物。一般來講，起始組分和試劑可以從以下來源獲得，例如西格瑪奧德里奇公司（Sigma Aldrich）、蘭開斯特合成有限公司（Lancaster Synthesis, Inc.）、

五月橋公司（Maybridge）、矩陣科學公司（Matrix Scientific）、TCI公司、美國氟化學公司（Fluorochem USA）、Strem公司、其他商業供應商，或可以根據熟悉該項技術者已知的來源合成，或根據本揭露所述進行製備。

分析方法、材料和儀器

【0210】 除非另有說明，否則使用從商業供應商處收到的試劑和溶劑。除非另有說明，否則在Bruker Avance光譜儀或Varian Oxford 400 MHz光譜儀上獲得質子核磁共振（NMR）光譜。光譜以ppm（δ）給出，並且以赫茲報告偶合常數J。將四甲基矽烷(TMS)用作內標。相對於二甲基亞碸(δ 2.50)、甲醇(δ 3.31)、氯仿（δ 7.26）或NMR光譜數據中所示的其他溶劑，以ppm報告化學位移。將少量乾燥樣本（2-5 mg）溶於適當的氘代溶劑（1 mL）中。化學名稱使用來自CambridgeSoft的ChemBioDraw Ultra v12生成。

【0211】 使用Waters系統（Acquity UPLC和Micromass ZQ質譜儀）或Agilent-1260 Infinity（6120四極桿）收集質譜（ESI-MS）；除非另有說明，否則報告的所有質量均為質子化的母離子的m/z。將樣本溶解於合適的溶劑（如MeCN、DMSO、或MeOH）中，並且使用自動樣本處理器將其直接注入柱中。在Waters Acquity UPLC系統上進行分析（柱：Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm，2.1 x 30 mm；流速：1 mL/min；55°C（柱溫）；溶劑A：水中的0.05%甲酸，溶劑B：MeOH中的0.04%甲酸；梯度：從0至0.10 min，95%溶劑A；從0.10至0.50 min，95%溶劑A至20%溶劑A；從0.50至0.60 min，20%溶劑A至5%溶劑A；從0.6至0.8 min，保持在5%溶劑A；從0.80至0.90 min，5%溶劑A至95%溶劑A；以及從0.90至1.15 min，保持在95%溶劑A）。

縮寫：

ACN	乙腈
AcOH	乙酸

AIBN	偶氮二異丁腈
aq.	水性
B_2pin_2	雙(皮那醇(pinacolato))二硼
Boc_2O	二碳酸二三級丁酯
Bn	苄基
BnBr	苄基溴
br	寬峰
d	雙重峰
dd	雙二重峰
ddd	雙重雙重雙重峰
ddq	雙重雙重四重峰
ddt	雙重雙重三重峰
dq	雙四重峰
dt	雙三重峰
dtbbpy	4,4′-二-三級丁基-2,2′-二吡啶基
dtd	雙重三重雙重峰
Cs_2CO_3	碳酸銫
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DHP	二氫哌喃
DIBAL-H	氫化二異丁基鋁
DIPEA（DIEA）	二異丙基乙胺
DIPEA	*N*,*N*-二異丙基乙胺
DMA	*N*,*N*-二甲基乙醯胺

DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	*N,N*-二甲基甲醯胺
DMP	戴斯-馬丁高碘烷或1,1,1-三(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯 碘 醯 -3-(1H)-酮
DMSO	二甲亞碸
EC_{50}	半數最大有效濃度
ELSD	蒸發光散射檢測器
EtOH	乙醇
Et_2O	二乙醚
Et_3N	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
HATU	1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽
HCl	氯化氫
hept	七重峰
HPLC	高效液相層析法
h或hr	小時
HRMS	高分辨質譜法
g	克
g/min	克/分鐘
IC_{50}	半數最大抑制濃度
IPA（iPrOH）	異丙醇

$Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$ [4,4′-雙(1,1-二甲基乙基)-2,2′-二吡啶-*N*1,*N*1′]雙[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-*N*]苯基-C]銥(III)六氟磷酸鹽

K_2CO_3	碳酸鉀
KI	碘化鉀
KOAc	乙酸鉀
K_3PO_4	磷酸三鉀
LCMS	液相層析質譜法
LDA	二異丙基胺基鋰
m	多重峰
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
mg	毫克
MHz	兆赫
min	分鐘
mL	毫升
mmol	毫莫耳
M	莫耳
MS	質譜法
NaH	氫化鈉
$NaHCO_3$	碳酸氫鈉
$NaBH(OAc)_3$	三乙醯氧基硼氫化鈉
Na_2SO_4	硫酸鈉
NBS	*N*-溴代琥珀醯亞胺
NMM	*N*-甲基味啉

NMP	*N*-甲基-2-吡咯啶酮
NMR	核磁共振
on	過夜
Pd/C	鈀碳
$PdCl_2(dppf)•DCM$	與二氯甲烷複合的[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
$Pd(PPh_3)_4$	四(三苯基膦)鈀(0)
PMB	對甲氧基苄基
q	四重峰
qd	四重雙重峰
quint	五重峰
quintd	五重雙重峰
rbf	圓底燒瓶
RockPhos G3 Pd	[(2-二-三級丁基膦基-3-甲氧基-6-甲基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯)-2-(2-胺基聯苯)]甲磺酸鈀(II)
rt或r.t.	室溫
Rt	保留時間
s	單峰
SEM	2-(三甲基矽基)乙氧基甲基
$SnBu_3$	三丁基錫
t	三重峰
td	三重雙重峰
tdd	三重雙重雙重峰
TBAI	四丁基碘化銨
TEA（NEt_3）	三乙胺

TFA	三氟乙酸
TfOH	三氟甲磺酸
THF	四氫呋喃
THP	四氫哌喃
TMP	2,2,6,6-四甲基哌啶
Ts	甲苯磺醯基
tt	三重三重峰
ttd	三重三重雙重峰
TLC	薄層層析法
UPLC	超高效液相層析法
XPhos Pd G2	氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'- 胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)
μW或uW	微波

通用方法I-用內酯進行光氧化還原催化的代表性程序

【0212】 向40 mL小瓶中裝入5-溴異苯并呋喃-1(3H)-酮 **(5-I)**（1當量）、醇結構單元（1當量）、$NiCl_2$(甘醇二甲醚)（0.05當量）、dtbbpy（0.05當量）和$Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$（0.01當量）。然後添加ACN（0.186 M），隨後添加2,2,6,6-四甲基哌啶（1當量）。將反應燒瓶抽真空並用氮氣回填三次。將所得混合物放置於MacMillian藍色LED光反應器中18小時。然後將反應混合物過濾並將固體用二氯甲烷洗滌。將濾液濃縮並藉由反相HPLC或矽膠層析法純化。

通用方法II-Boc去保護的代表性程序

【0213】 將胺基-醚內酯實例 **(4)-I**（1當量）懸浮於二噁烷（0.2 M）。然後添加二噁烷中的4M HCl（6當量），並將所得混合物在40°C下攪拌2小時。將

反應混合物在減壓下濃縮以提供游離胺基-醚內酯實例 **(4)-II**。將獲得的產物不經純化用於下個步驟。

通用方法III-減少胺化的代表性程序

【0214】 將游離胺基-醚內酯實例 **(4)-II**（1當量）懸浮於DMF（0.2 M）。添加醛（3當量）。將反應在室溫下攪拌5分鐘，然後添加$NaBH(OAc)_3$（3當量）。將反應在室溫下攪拌18小時。將反應用飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用二氯甲烷萃取三次。將有機相合併，通過相分離器並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法純化。

通用方法IV-開$SOCl_2$內酯的代表性程序

【0215】 向在70°C下攪拌的內酯（1當量）在二氯乙烷（0.2 M）和EtOH（0.2 M）中的溶液逐滴添加亞硫醯氯（12當量），並將所得混合物在70°C下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋，並用飽和水性碳酸氫鈉淬滅。將反應混合物用EtOAc萃取三次，並將合併的有機相通過相分離器並濃縮到celite®上。將粗材料藉由矽膠層析法純化。

通用方法V-內醯胺環閉合的代表性程序

【0216】 在2 mL微波小瓶中，將3-胺基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽（2當量）溶解於DMF（0.2 M）中。然後添加DIPEA（5當量）並且將所得混合物在室溫下攪拌15分鐘。將α-氯酯（1當量）溶解於DMF（0.2 M）中並添加，並且在85°C下繼續攪拌18小時，然後在150°C在微波輻射下攪拌2小時。將反應混合物濃縮到celite®上並藉由矽膠柱層析法純化。

通用方法VI-用3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮進行光氧化還原催化的代表性程序

【0217】 向8 mL紅色加蓋的小瓶中添加3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮**INT-XXX**（1當量）、醇結構單元（1.2當量）、dtbbpy（0.05當量）、$NiCl_2$(甘醇二甲醚)（0.05當量）和

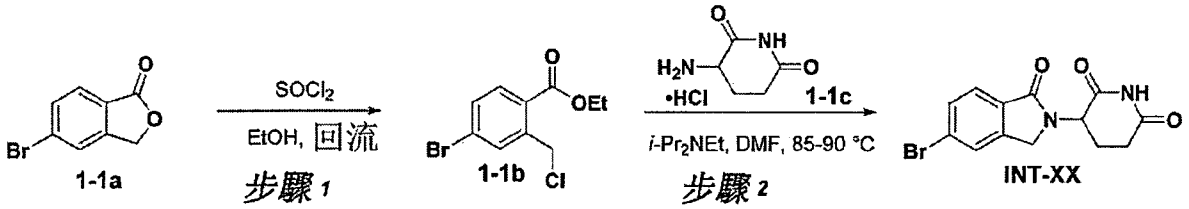
$Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$（0.01當量）。然後添加ACN（0.3 M），隨後添加2,2,6,6-四甲基哌啶（1.05當量）。將反應燒瓶抽真空並用氮氣回填三次。將反應混合物放置於藍色LED光下的光反應器板中18小時，然後過濾並濃縮。

通用方法VII-整體去保護的代表性程序

【0218】 向SEM保護的戊二醯亞胺、Boc保護的胺和異吲哚啉衍生物（實例INT-2）（1當量）在ACN（0.11 M）中的溶液添加甲磺酸（11.2當量）。將所得混合物在室溫下攪拌72小時，並且然後冷卻至0°C。然後添加三乙胺（13.04當量），隨後添加N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺（1.5當量）。然後將反應混合物在室溫下攪拌4小時，濃縮，並藉由反相HPLC純化。

INT-XXX的製備方法：

3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (**INT-XX**)



*步驟1.*乙基 **4-溴-2-(氯甲基)苯甲酸酯 (1-1b)**

【0219】 將5-溴苯酞**1-1a**（1200 g，5.633 mol）在EtOH（12 L）中的攪拌的懸浮液加熱至68°C-72°C。然後經7 h的時間逐滴添加$SOCl_2$（2.40 L，33.0 mol）。將反應混合物在減壓下濃縮至約4 L，然後添加水（5 L）和MTBE（5 L）。將所得混合物攪拌40 min。分離各相，並將水相用MTBE（1 x 5 L）萃取。將合併的有機層用5%水性$NaHCO_3$（5 L）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮至乾燥，以提供呈淺棕色固體的**1-1b**（1450 g，5.25 mol，93%產率）。MS $[M+Na]^+ = 298.9$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

*步驟2.*3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (INT-XX)

【0220】 向3-胺基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽**1-1c**（596.3 g，3.623 mol）和*i*-Pr_2NEt（2.50 L，14.3 mol）在DMF（5.0 L）中的攪拌的懸浮液添加**1-1b**（1000 g，3.623 mmol），並將所得反應混合物在85°C-90°C下攪拌24 h。然後允許反應混合物冷卻至室溫，添加水（20 L），並將所得混合物攪拌12 h。將形成的沈澱過濾，並用水（5 L）和MeOH（2 L）洗滌。將粗固體在MeOH（5 L）中漿化1 h，過濾，並用MeOH（2 L）洗滌。然後將所得固體置於EtOAc（10 L）中並攪拌1 h。然後將所獲得的懸浮液過濾，用EtOAc（5 L）洗滌，並在減壓下在45°C-50°C乾燥以得到呈灰白色固體的**INT-XX**（740 g，2.29 mol，63%產率）。MS $[M+1]^+$ = 323.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.45-2.29 (m, 1H), 2.01 (dtd, *J* = 12.7, 5.3, 2.3 Hz, 1H)。

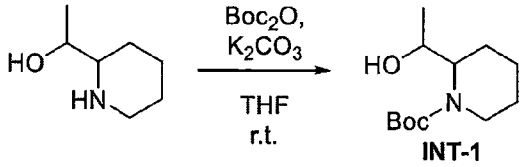
3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮 (INT-XXX)



【0221】 在0°C下，向**INT-XX**（10.0 g，30.9 mmol）和DBU（6.9 mL，46 mmol）在DMF（95 mL）中的攪拌溶液中添加SEMCl（6.6 mL，37 mmol），並允許所得反應混合物升溫至室溫然後攪拌5 h。添加另外部分的DBU（3.5 mL，23 mmol）和SEMCl（3.3 mL，19 mmol）並繼續再攪拌2 h。然後將反應混合物用飽和水性NH_4Cl（250 mL）淬滅並且用EtOAc（x 3）萃取。將合併的有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。將粗材料溶解於最少量的EtOAc（約50 mL）中，並添加Et_2O：庚烷（v/v = 1 : 2，400 mL）。將所得混濁溶液在-5°C靜

置過夜。將形成的沈澱過濾，用庚烷洗滌（x3），並在真空下乾燥以得到呈灰白色固體的 **INT-XXX**（11.53 g，25.4 mmol，82%產率）。MS $[M+H]^+ = 453.4$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 5.37-5.09 (m, 3H), 4.48 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.74-3.50 (m, 2H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.33 (qd, *J* = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 0.97-0.90 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

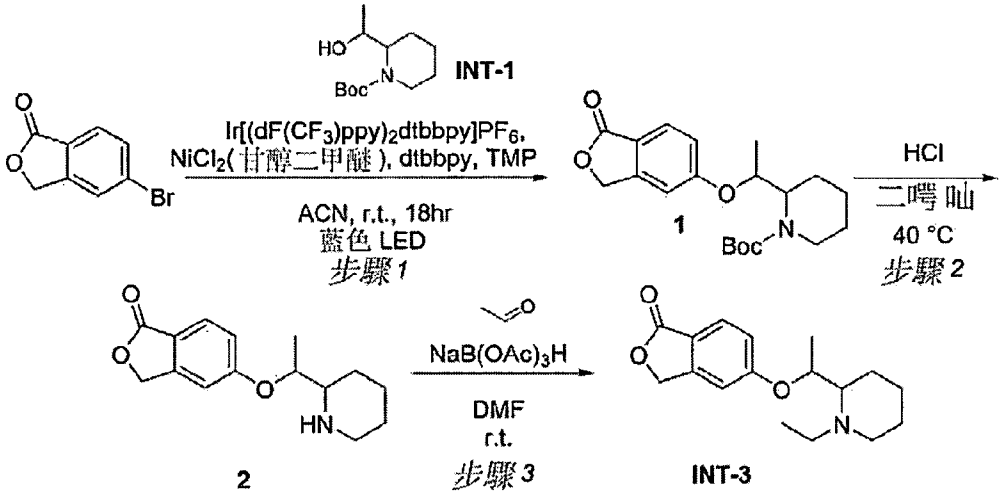
實例1：三級丁基 2-(1-羥基乙基)哌啶-1-甲酸酯 (INT-1) 之非鏡像異構物混合物



INT-1

【0222】 向20 mL小瓶中裝入1-(哌啶-2-基)乙醇（0.5 g，3.87 mmol）、二碳酸二三級丁酯（0.98 mL，4.26 mmol）、K_2CO_3（0.59 g，4.26 mmol）和THF（20 mL），並將所得混合物在室溫下劇烈攪拌48小時。將反應混合物用鹽水稀釋，並用EtOAc萃取三次。將有機相合併，通過相分離器並濃縮到celite®上。將celite®殘餘物藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫，使用ELSD檢測）純化，以提供呈澄清油狀物的三級丁基 2-(1-羥基乙基)哌啶-1-甲酸酯**INT-1**（680 mg，2.97 mmol，77%產率）的非鏡像異構物混合物。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.17 - 3.90 (m, 3H), 2.99 - 2.68 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.85 - 1.54 (m, 5H), 1.49 (s, 9H), 1.23 (dd, *J* = 9.3, 6.1 Hz, 3H)。

實例2：5-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮 (INT-3) 之非鏡像異構物



步驟1：**三級丁基 2-(1-((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)乙基)哌啶-1-甲酸酯 (1) 之非鏡像異構物混合物**

【0223】 根據通用方法I，從5-溴異苯并呋喃-1(3H)-酮和三級丁基 2-(1-羥基乙基)哌啶-1-甲酸酯**INT-1**（0.67 g，2.93 mmol）的非鏡像異構物混合物開始製備產物。將反應混合物過濾，並且將固體用二氯甲烷洗滌。將濾液濃縮，並將粗材料溶解於最少的甲醇中並藉由反相ELSD/uV觸發的矽膠層析法（用均含有5 mM NH_4OAc作為改性劑的5-50% 95 : 5 ACN : H_2O至95 : 5 H_2O : ACN洗脫）純化，以提供呈橙色固體的三級丁基 2-(1-((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)乙基)哌啶-1-甲酸酯**1**的非鏡像異構物混合物（533 mg，1.46 mmol，50.3%產率）。可替代地，可以將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc:EtOH洗脫）純化，以提供所希望的產物。LCMS [M+H-三級丁基]$^+$: 306.1.^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.64 (ddd, *J* = 14.1, 8.3, 6.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.14 (m, 1H), 2.69 - 2.48 (m, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.69 - 1.58 (m, 1H), 1.54 - 1.40 (m, 4H), 1.34 (s, 10H), 1.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H)。

步驟2：**5-(1-(哌啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮 (2) 之非鏡像異構物混合物**

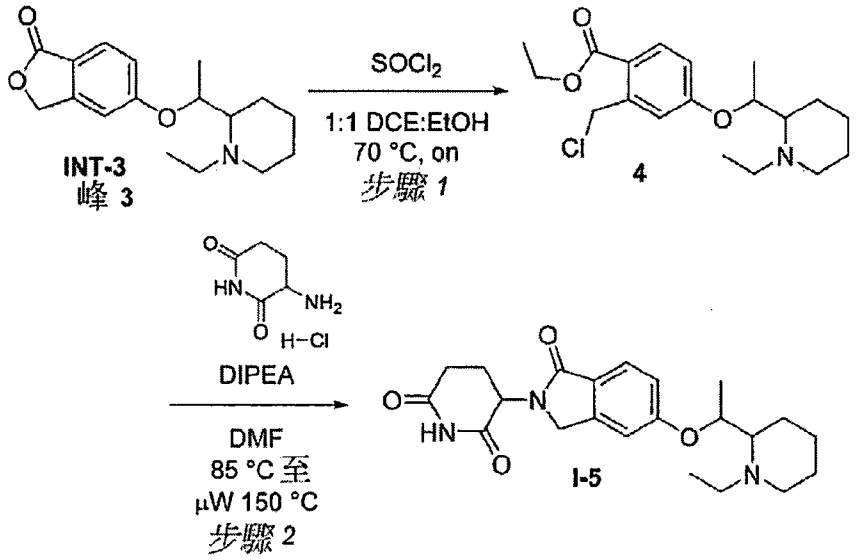
【0224】 根據通用方法II，從三級丁基 2-(1-((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)乙基)哌啶-1-甲酸酯**1**（0.53 g，1.46 mmol）的非鏡像異構物混合物開始製備產物。將反應混合物濃縮，以提供呈粗橙色固體的5-(1-(哌啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**2**的非鏡像異構物混合物。將粗產物不經純化用於下個步驟。LCMS $[M+H]^+$: 262.1。

步驟3：**非鏡像異構物5-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮(INT-3)**

【0225】 根據通用方法III，從5-(1-(哌啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**2**（0.39 g，1.48 mmol）和乙醛（0.25 mL，4.42 mmol）的非鏡像異構物混合物開始製備產物。將反應混合物用飽和水性碳酸氫鈉淬滅，並用用二氯甲烷萃取三次。將有機相合併，通過相分離器並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（用在二氯甲烷中的0-20%甲醇洗脫）純化，以提供呈棕色油狀物的5-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**INT-3**的非鏡像異構物混合物（372 mg，1.29 mmol，87%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 290.2.^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.81 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.93 - 4.62 (m, 1H), 3.06 - 2.81 (m, 2H), 2.60 - 2.43 (m, 2H), 2.32 - 2.17 (m, 1H), 1.77 (dd, *J* = 27.1, 14.7 Hz, 2H), 1.66 - 1.48 (m, 3H), 1.35 (dd, *J* = 11.4, 6.3 Hz, 4H), 1.11 - 0.97 (m, 3H)。將異構物的非鏡像異構物混合物藉由手性SFC [柱21 x 250 mm Chiralpak IC；含10 mM NH_3的CO_2助溶劑30% IPA；以80 g/min在125巴在25°C下]分離，以提供兩種非鏡像異構物的混合物以及兩種乾淨單一的非鏡像異構物：**峰3**：呈橙色固體的5-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮的非鏡像異構物3（101 mg，0.349 mmol，23.7%）。手性SFC Rt 14 min。**峰4**：呈橙色固體的5-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮的非鏡像異構物4（105 mg，0.363 mmol，24.6%）。手性SFC Rt 19 min。將異構物的混合物進一步藉由手性SFC [柱

21 x 250 mm Chiralpak IG；含10 mM NH_3的CO_2助溶劑25% 1:1: MeOH:IPA；以80 g/min在125巴在25°C下]分離，以提供另外兩種非鏡像異構物：**峰1**：呈橙色固體的5-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮的非鏡像異構物1（30.4 mg，0.105 mmol，7.1%）。手性SFC Rt 4.9 min。**峰2**：呈橙色固體的5-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮的非鏡像異構物2（35 mg，0.121 mmol，8.2%）。手性SFC Rt 4.7 min。

實例3：3-(5-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-5) 之非鏡像異構物



步驟1：**乙基 2-(氯甲基)-4-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)苯甲酸酯 (4) 之單一非鏡像異構物**

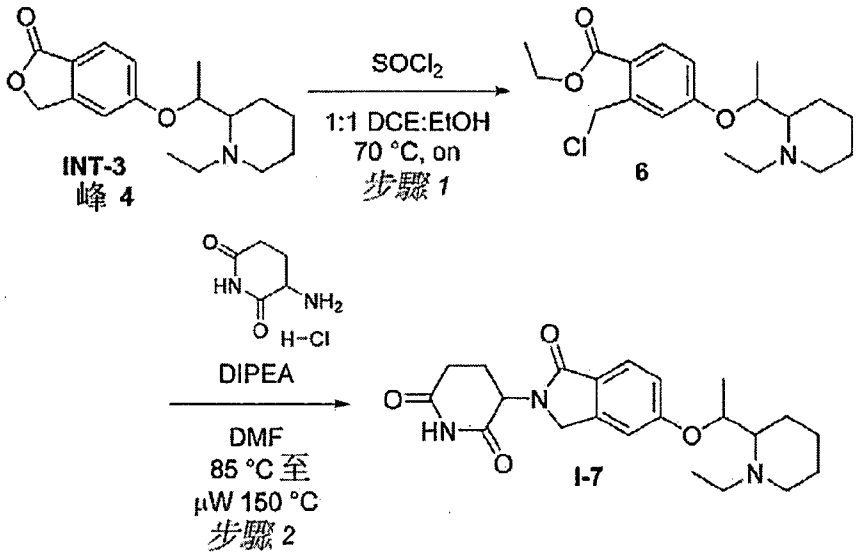
【0226】 根據通用方法IV，從單一非鏡像異構物5-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**INT-3峰3**（0.1 g，0.346 mmol）開始製備產物 **(4)**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供呈橙色油狀物的單一非鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)苯甲酸酯**4**（102 mg，0.288 mmol，83%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 354.6. ^1H NMR (400

MHz, 氯仿-*d*) δ 7.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.65 (qd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.02 - 2.89 (m, 2H), 2.58 - 2.49 (m, 1H), 2.45 (dt, *J* = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 2.23 (ddd, *J* = 12.0, 10.8, 3.2 Hz, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 2H), 1.63 - 1.45 (m, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.36 - 1.21 (m, 4H), 1.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

步驟2：**非鏡像異構物3-(5-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-5)**

【0227】 根據通用方法V，從單一非鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)苯甲酸酯**4**（102 mg，0.288 mmol）開始製備化合物**I-5**。將反應混合物藉由矽膠層析法（用在EtOAc中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH洗脫）純化，以提供呈白色固體的單一非鏡像異構物3-(5-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-5**（28.4 mg，0.069 mmol，23.92%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 400.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.77 - 4.68 (m, 1H), 4.39 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.70 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 1.55 - 1.22 (m, 8H), 0.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例4：非鏡像異構物3-(5-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-7)



步驟1：**單一非鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)苯甲酸酯 (6)**

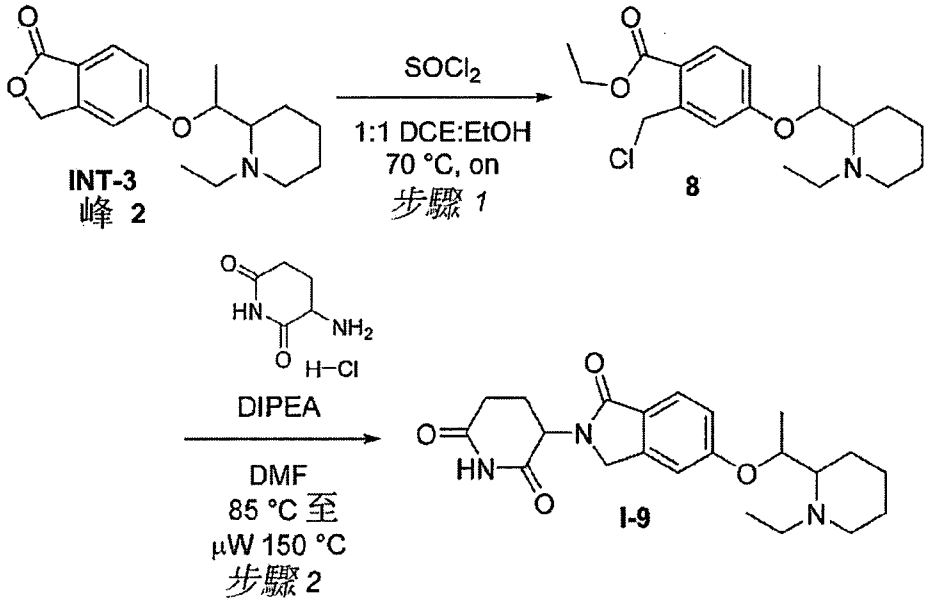
【0228】 根據通用方法IV，從單一非鏡像異構物5-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**INT-3峰4**（0.1 g，0.346 mmol）開始製備中間體**6**。將粗材料藉由反相矽膠層析法（用在含0.1% TFA作為改性劑的水中的5%-60% ACN洗脫）純化。將含有產物的級分合併並且濃縮至最少水相。將水相用二氯甲烷萃取三次。將有機相合併，通過相分離器並濃縮，以提供呈橙色油狀物的單一非鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)苯甲酸酯**6**（104 mg，0.294 mmol，85%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 354.3。

步驟2：**非鏡像異構物3-(5-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-7)**

【0229】 根據通用方法V，從乙基 2-(氯甲基)-4-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)苯甲酸酯**6**（104 mg，0.294 mmol）開始製備化合物**I-7**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在EtOAc中的含1%三乙胺的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH洗脫）純化，以提供呈灰色固體的單一非鏡像異構物3-(5-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基

異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-7**（40.5 mg，0.096 mmol，32.8%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 400.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 6.3, 3.1 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 3H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.50 - 2.32 (m, 2H), 2.24 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.58 - 1.19 (m, 8H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

實例5：非鏡像異構物3-(5-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-9)



*步驟1：***單一非鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)苯甲酸酯 (8)**

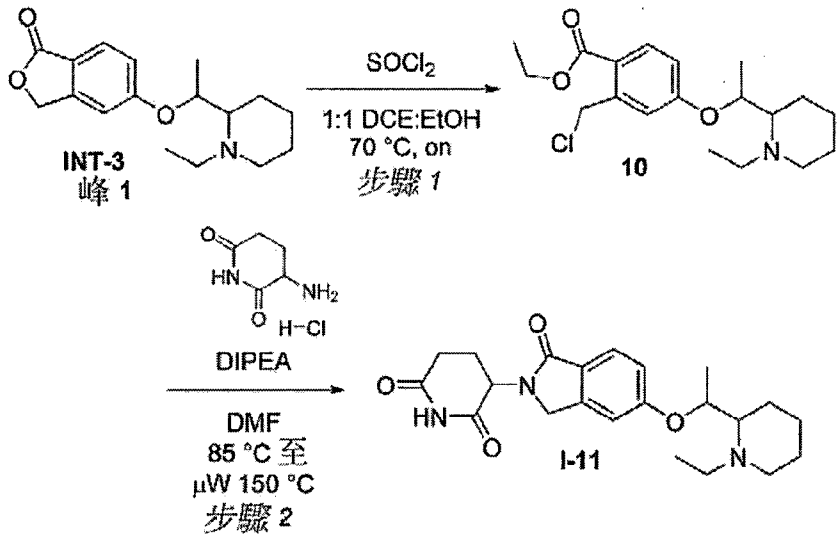
【0230】 根據通用方法IV，從5-(1-(哌啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**INT-3峰2**（43.1 mg，0.149 mmol）開始製備中間體**8**。將粗材料藉由反相矽膠層析法（在含有0.1% TFA作為改性劑的水中的5%-50% ACN）純化。將含有產物的級分合併並且濃縮成最少水相。將水相用二氯甲烷萃取三次。將有機相合併，通過相分離器，並濃縮，以提供呈黃色油狀物的單一非鏡像異構物乙基 2-(氯

甲基)-4-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)苯甲酸酯**8**(52 mg，0.147 mmol，99%產率)。LCMS $[M+H]^+$: 354.3。

步驟2：**非鏡像異構物3-(5-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-9)**

【0231】 根據通用方法V，從單一非鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)苯甲酸酯**8**（0.052 g，0.147 mmol）開始製備化合物**I-9**。將反應混合物藉由矽膠（用在EtOAc中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH洗脫）純化，以提供呈奶油色固體的單一非鏡像異構物3-(5-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-9**（16.6 mg，37 μmol，25.5%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 400.1.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.98 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.96 - 2.81 (m, 2H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.48 - 2.31 (m, 3H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.79 - 1.65 (m, 2H), 1.57 - 1.51 (m, 1H), 1.44 - 1.27 (m, 2H), 1.22 (dd, J = 6.2, 1.3 Hz, 3H), 1.19 - 1.11 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

實例6：非鏡像異構物3-(5-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-11)



步驟1：**單一非鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)苯甲酸酯 (10)**

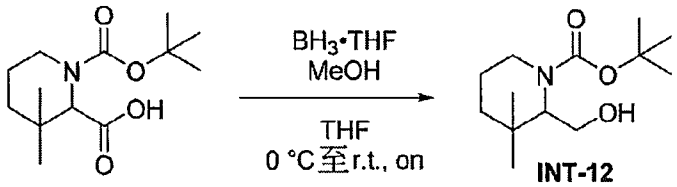
【0232】 根據通用方法IV，從單一非鏡像異構物5-(1-(哌啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**INT-3峰1**（38 mg，0.131 mmol）開始製備中間體**10**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的單一非鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)苯甲酸酯**10**（43 mg，0.122 mmol，93%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 354.1.^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.92 - 4.83 (m, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.94 (dtd, *J* = 11.7, 3.8, 1.3 Hz, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 2H), 2.24 (td, *J* = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.67 - 1.47 (m, 2H), 1.43 - 1.38 (m, 4H), 1.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.30 - 1.21 (m, 1H), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

步驟2：**非鏡像異構物3-(5-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-11)**

【0233】 根據通用方法V，從單一非鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)苯甲酸酯**10**（43 mg，0.122 mmol）開始製備化合物**I-11**。

將反應混合物藉由矽膠（用在乙酸乙酯中的含1% TEA的0-100% 3: EtOAc : EtOH洗脫）純化，以提供呈奶油色固體的3-(5-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-11**（22.2 mg，56 μmol，45.7%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 400.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.98 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.98 - 2.81 (m, 2H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.41 (ddd, J = 26.6, 13.6, 5.7 Hz, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.98 (ddd, J = 10.3, 5.2, 2.8 Hz, 1H), 1.81 - 1.65 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 1H), 1.45 - 1.27 (m, 2H), 1.22 (dd, J = 6.2, 1.3 Hz, 3H), 1.19 - 1.11 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

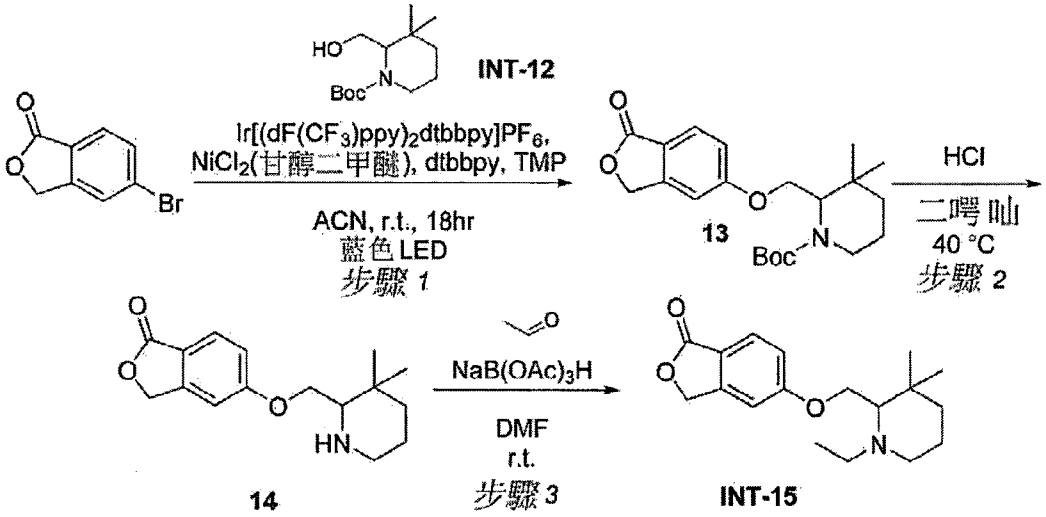
實例7：外消旋-三級丁基 2-(羥基甲基)-3,3-二甲基哌啶-1-甲酸酯 (INT-12)



【0234】 將外消旋1-(三級丁氧基羰基)-3,3-二甲基哌啶-2-甲酸（0.3 g，1.17 mmol）溶解於THF（3.9 mL）中，並將所得混合物冷卻至0°C。逐滴添加在THF中的1M硼烷四氫呋喃複合物（3.50 mL，3.50 mmol），並將反應混合物在室溫下攪拌過夜，然後冷卻至0°C並用甲醇（3 mL，74.2 mmol）淬滅，並在室溫下攪拌2小時。將反應混合物濃縮至乾燥，然後溶解於甲醇（5 mL）中並在室溫下攪拌過夜。將反應混合物濃縮到celite®上，並藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫，使用ELSD檢測）純化，以提供呈澄清油狀物的外消旋-三級丁基 2-(羥基甲基)-3,3-二甲基哌啶-1-甲酸酯**INT-12**（210 mg，0.863 mmol，74.0%產率）。LCMS $[M+H-三級丁基]^+$: 188.3. ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.22

- 3.88 (m, 2H), 3.86 - 3.70 (m, 2H), 2.96 - 2.62 (m, 1H), 1.79 - 1.58 (m, 2H), 1.50 - 1.42 (m, 10H), 1.36 - 1.25 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

實例8：鏡像異構物3-(5-((1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (INT-15)



步驟1：**外消旋-三級丁基 3,3-二甲基-2-(((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯 (13)**

【0235】 根據通用方法I，從三級丁基 2-(羥基甲基)-3,3-二甲基哌啶-1-甲酸酯**INT-12**的鏡像異構物混合物（0.21 g，0.863 mmol）開始製備中間體**13**。將反應混合物藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的外消旋-三級丁基 3,3-二甲基-2-(((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯**13**（342 mg，0.911 mmol，108%產率）。LCMS [M+H-三級丁基]$^+$: 320.2.^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.72 - 7.64 (m, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.28 - 3.68 (m, 5H), 1.69 - 1.51 (m, 2H), 1.45 - 1.29 (m, 11H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

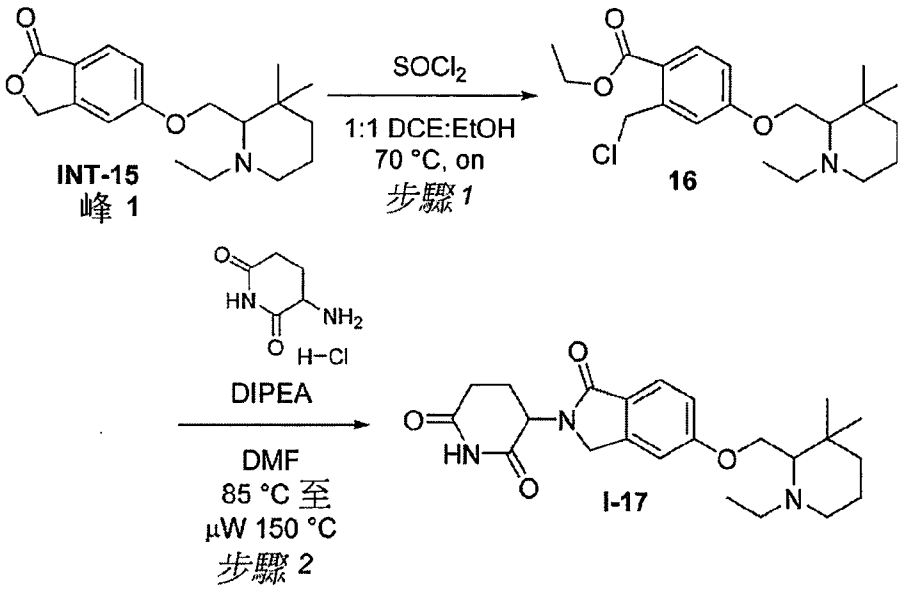
步驟2：**外消旋-5-((3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮 (14)**

【0236】 根據通用方法II，從三級丁基 3,3-二甲基-2-(((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯**13**的鏡像異構物混合物（342 mg，0.911 mmol）開始製備中間體**14**，以提供呈白色固體的外消旋-5-((3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**14**。將粗產物不經純化用於下個步驟。LCMS $[M+H]^+$: 276.2。

步驟3：**鏡像異構物5-((1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮 (INT-15)**

【0237】 根據通用方法III，從外消旋-5-((3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**14**（251 mg，0.911 mmol）和乙醛（0.31 mL，5.47 mmol）開始製備**INT-15**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供呈橙色油狀物的外消旋-5-((1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**INT-15**（143 mg，0.471 mmol，51.7%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 304.4. ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.20 - 4.04 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.78 - 2.64 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 2H), 1.50 - 1.39 (m, 1H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 1.06 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。將異構物的鏡像異構物混合物藉由手性SFC [柱21 x 250 mm Chiralpak IG；含10 mM NH_3的CO_2助溶劑 25% MeOH；以80 g/min在125巴在25°C下]分離，以提供鏡像異構物：**峰1**：呈黃色油狀物的5-((1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮（65.2 mg，0.215 mmol，23.59%產率）的鏡像異構物1。手性SFC Rt 3.8 min。**峰2**：呈橙色油狀物的5-((1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮（71 mg，0.234 mmol，25.7%產率）的鏡像異構物2。手性SFC Rt 5.9 min。

實例9：非鏡像異構物3-(5-((1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-17)



步驟1：**單一鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-((1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)苯甲酸酯 (16)**

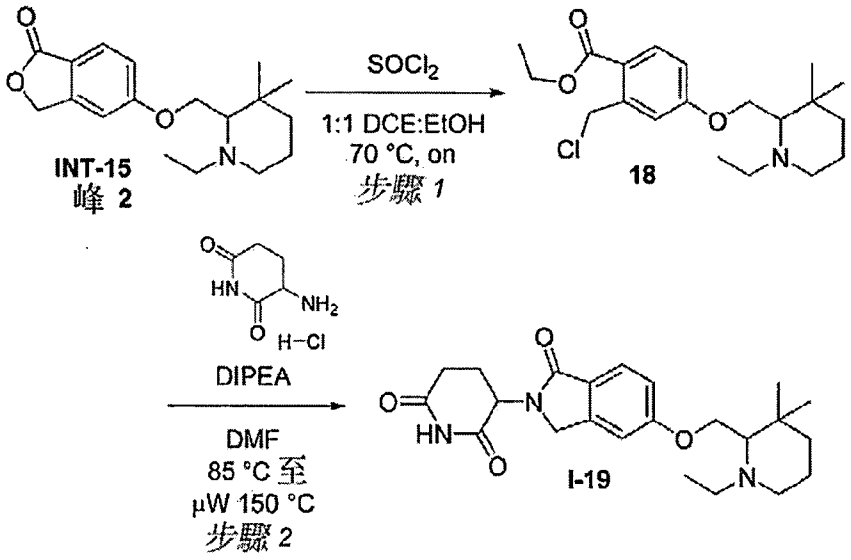
【0238】 根據通用方法IV，從5-((3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**INT-15峰1**的單一鏡像異構物（65.2 mg，0.215 mmol）開始製備中間體**16**，以提供呈棕色油狀物的乙基 2-(氯甲基)-4-((1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)苯甲酸酯**16**的單一鏡像異構物。將粗材料無需純化即可用於下個步驟。LCMS $[M+H]^+$: 368.3。

步驟2：**非鏡像異構物3-(5-((1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-17)**

【0239】 根據通用方法V，從單一鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-((1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)苯甲酸酯**16**（79 mg，0.215 mmol）開始製備化合物**I-17**。將反應混合物藉由矽膠層析法（用在庚烷中的含1% TEA作為改性劑的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH洗脫）純化。將含有所希望的產物的級分合併，濃縮並凍乾，以提供呈淺紫色固體的3-(5-((1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-17**的單一非鏡像異構物（37.7 mg，0.090

mmol，42.0%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 414.5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.26 - 4.07 (m, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 2.84 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.63 - 2.48 (m, 4H), 2.37 - 2.19 (m, 3H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.51 - 1.41 (m, 2H), 1.39 - 1.31 (m, 1H), 1.18 - 1.11 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (s, 3H)。

實例10：非鏡像異構物3-(5-((1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-19)



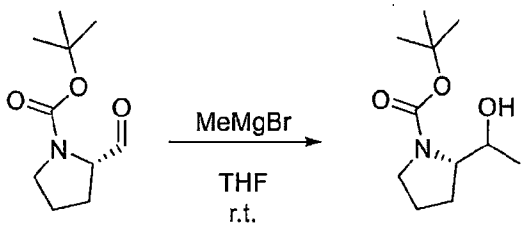
步驟1：**單一鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-((1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)苯甲酸酯 (18)**

【0240】 根據通用方法IV，從5-((3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**INT-15峰2**的單一鏡像異構物（71 mg，0.234 mmol）開始製備中間體**18**，以提供呈棕色油狀物的乙基 2-(氯甲基)-4-((1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)苯甲酸酯**18**的單一鏡像異構物。將粗材料無需純化即可用於下個步驟。LCMS $[M+H]^+$: 368.2。

步驟2：**非鏡像異構物3-(5-((1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-19)**

【0241】 根據通用方法V，從單一鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-((1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)苯甲酸酯**18**（86 mg，0.234 mmol）開始製備化合物**I-19**。將反應混合物藉由矽膠層析法（用在庚烷中的含1% TEA作為改性劑的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH洗脫）純化。將含有所希望的產物的級分合併，濃縮並凍乾，以提供呈淺紫色固體的3-(5-((1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-19**的非鏡像異構物的混合物（45.6 mg，0.109 mmol，46.7%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 414.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 2.91 (ddd, J = 17.1, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 4H), 2.47 - 2.27 (m, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.27 - 1.18 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H)。

實例11：非鏡像異構物混合物三級丁基 (2S)-2-(1-羥基乙基)吡咯啶-1-甲酸酯 (INT-20)

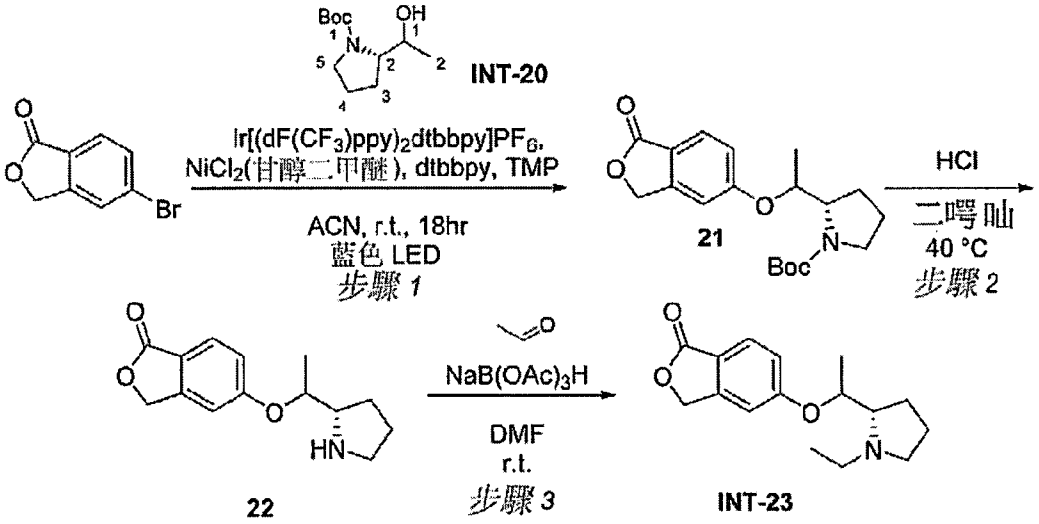


INT-20

【0242】 向100 mL rbf添加N-Boc-L-脯胺醛（0.5 mL，2.67 mmol），並將其溶解於THF（21.3 mL）中，並將所得混合物冷卻至-78°C。逐滴添加在二乙醚中的3M甲基溴化鎂（1.78 mL，5.34 mmol），並將反應混合物在室溫下攪拌2小時，然後冷卻至-78°C。添加另外的在二乙醚中的3M甲基溴化鎂（1 mL，3.00

mmol），在室溫下繼續攪拌2小時。將反應混合物冷卻至0°C，用飽和水性氯化銨淬滅，並用乙酸乙酯萃取三次。將有機相合併，通過相分離器並濃縮到celite®上。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫，使用ELSD檢測器）純化，以提供呈澄清油狀物的三級丁基 (2S)-2-(1-羥基乙基)吡咯啶-1-甲酸酯**INT-20**的非鏡像異構物混合物（541 mg，2.51 mmol，84%產率）。LCMS [M+H-三級丁基]$^+$: 160.1.^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.01 - 3.90 (m, 1H), 3.78 - 3.64 (m, 1H), 3.62 - 3.47 (m, 1H), 3.34 - 3.22 (m, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 1H), 1.91 - 1.59 (m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.14 (dd, *J* = 25.7, 6.2 Hz, 3H)。

實例12：非鏡像異構物5-((S)-1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮



步驟1：**非鏡像異構物混合物三級丁基 (2S)-2-(1-((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)乙基)吡咯啶-1-甲酸酯 (21)**

【0243】 根據通用方法I，從三級丁基 (2S)-2-(1-羥基乙基)吡咯啶-1-甲酸酯**INT-20**的非鏡像異構物混合物（0.541 g，2.51 mmol）開始製備中間體**1**。將反應混合物藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的三級丁基 (2S)-2-(1-((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)

乙基)吡咯啶-1-甲酸酯**21**的不純非鏡像異構物混合物（716 mg，2.06 mmol，82%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 348.2。

步驟2：**非鏡像異構物混合物5-(1-((S)-吡咯啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮(22)**

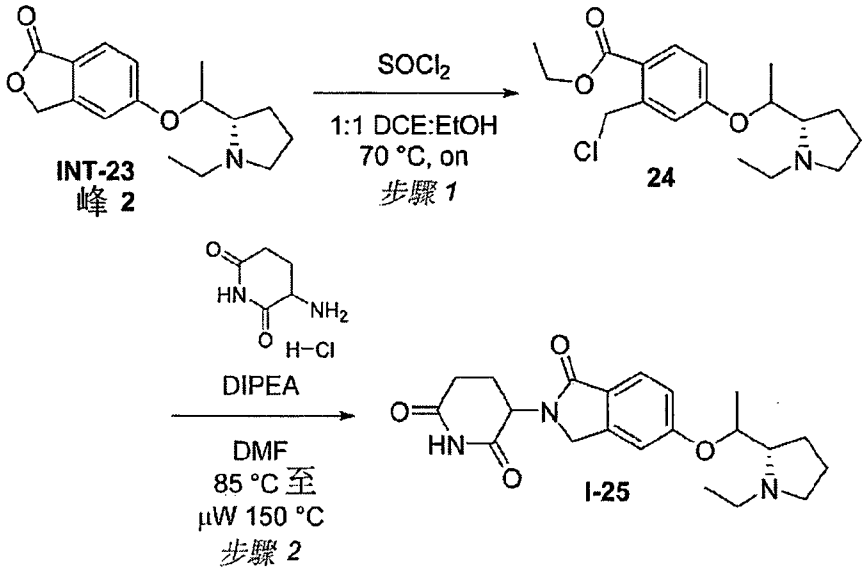
【0244】 根據通用方法II，從三級丁基 (2S)-2-(1-((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)乙基)吡咯啶-1-甲酸酯**21**的非鏡像異構物混合物（716 mg，2.06 mmol）開始製備中間體**22**。將反應混合物濃縮，以提供呈橙色固體的非鏡像異構物混合物5-(1-((S)-吡咯啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**22**。將粗材料無需純化即可用於下個反應。LCMS $[M+H]^+$: 248.2。

步驟3：**非鏡像異構物5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮(INT-23)**

【0245】 根據通用方法III，從5-(1-((S)-吡咯啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**22**（510 mg，2.06 mmol）和乙醛（0.35 mL，6.18 mmol）開始製備中間體**23**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在二氯甲烷中的0-20%甲醇洗脫）純化，以提供呈淺黃色油狀物的5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**INT-23**（330 mg，1.198 mmol，58.2%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 276.1. 將非鏡像異構物的混合物藉由手性SFC [柱21 x 250 mm Chiralpak IG；含10 mM NH_3的CO_2助溶劑13% MeOH；以80 g/min在150巴在25°C下]分離，以提供非鏡像異構物：**峰1**：呈橙色油狀物的5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮（145.1 mg，0.527 mmol，25.6%產率）的非鏡像異構物1。手性SFC Rt 8.4 min。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.53 - 4.39 (m, 1H), 3.10 (dt, *J* = 8.8, 4.1 Hz, 1H), 2.87 (dq, *J* = 14.6, 7.5 Hz, 1H), 2.62 (td, *J* = 7.7, 7.2, 3.7 Hz, 1H), 2.32 (dq, *J* = 13.7, 7.1 Hz, 1H), 2.18 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.88 - 1.63 (m, 4H), 1.28 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* =

7.2 Hz, 3H)。**峰2**：呈橙色油狀物的5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮（116.5 mg，0.423 mmol，20.53%產率）的非鏡像異構物2。手性SFC Rt 11.6 min。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.45 (p, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.11 (dt, *J* = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 2.92 (dq, *J* = 12.0, 7.4 Hz, 1H), 2.74 (dt, *J* = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 2.35 (dq, *J* = 11.8, 7.0 Hz, 1H), 2.20 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例13：非鏡像異構物3-(5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



步驟1：**單一非鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)苯甲酸酯 (24)**

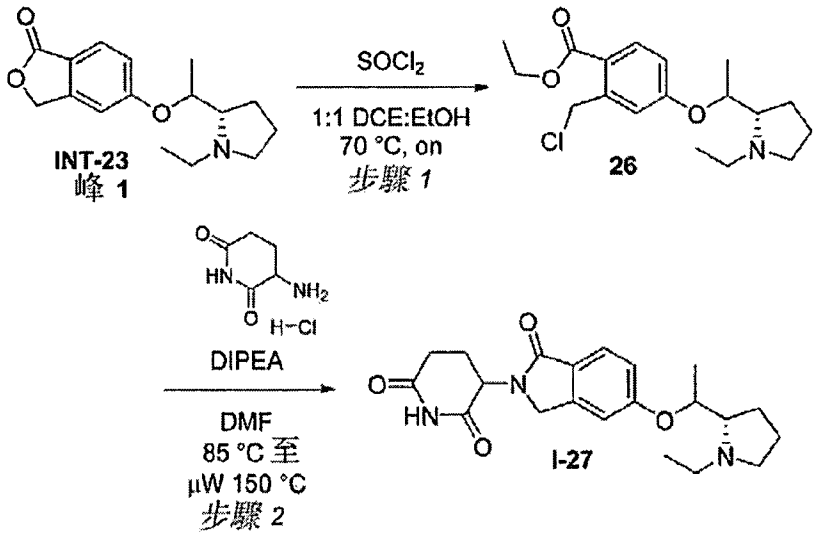
【0246】 根據通用方法IV，從5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**INT-23峰2**（145.1 mg，0.527 mmol）開始製備中間體**24**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供呈棕色油狀物的乙基 2-(氯甲基)-4-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)苯甲酸酯**24**（152

mg，0.447 mmol，85%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 340.2.^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.50 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.97 (dq, *J* = 12.0, 7.4 Hz, 1H), 2.77 (dt, *J* = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 2.39 (dq, *J* = 12.0, 7.0 Hz, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 1.92 - 1.68 (m, 4H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟2：**非鏡像異構物3-(5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-25)**

【0247】 根據通用方法V，從乙基 2-(氯甲基)-4-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)苯甲酸酯**24**（152 mg，0.447 mmol）開始製備化合物**I-25**。將反應混合物藉由矽膠（用在乙酸乙酯中的含1% TEA的100% 3 : 1 EtOAc : EtOH洗脫）純化，以提供呈灰白色固體的非鏡像異構物3-(5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-25**（95.9 mg，0.246 mmol，55.1%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 386.2.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.59 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 17.1, 4.9 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 17.2, 4.2 Hz, 1H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.25 (m, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.84 - 1.57 (m, 4H), 1.21 (dd, *J* = 6.2, 1.1 Hz, 3H), 0.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例14：非鏡像異構物3-(5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-27)



步驟1：**單一非鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)苯甲酸酯 (26)**

【0248】 根據通用方法IV，從5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**INT-23峰1**（116.5 mg，0.423 mmol）開始製備中間體**26**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供呈棕色油狀物的單一非鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)苯甲酸酯 **26**（117 mg，0.344 mmol，81%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 340.1. ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.46 (qd, *J* = 6.3, 3.9 Hz, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.15 (ddd, *J* = 9.0, 5.8, 2.9 Hz, 1H), 2.93 (dq, *J* = 12.0, 7.4 Hz, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 7.7, 6.3, 3.8 Hz, 1H), 2.35 (dq, *J* = 12.0, 7.0 Hz, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 1.90 - 1.69 (m, 4H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

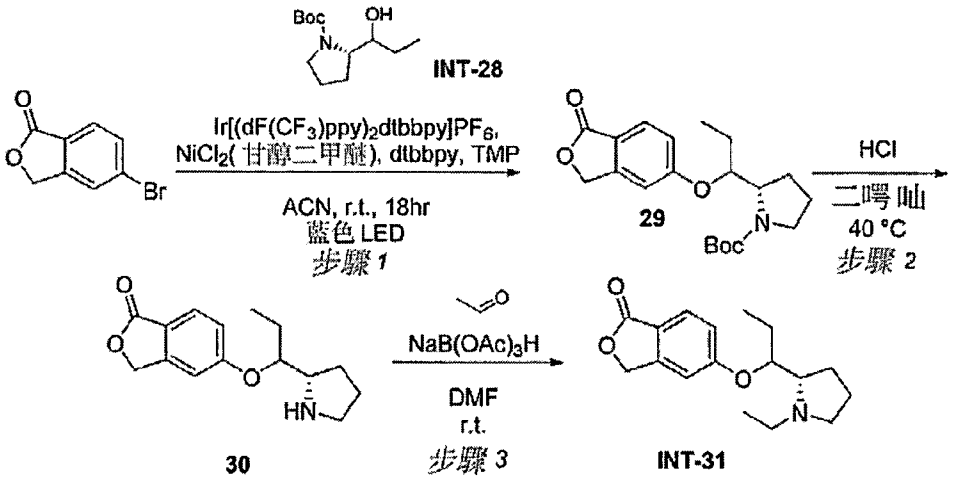
步驟2：**非鏡像異構物3-(5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-27)**

【0249】 根據通用方法V，從乙基 2-(氯甲基)-4-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)苯甲酸酯**26**（117 mg，0.344 mmol）開始製備化合物**I-27**。將粗材料純化藉由矽膠（用在乙酸乙酯中的含1% TEA的0-100% 3：1 EtOAc:EtOH洗脫），以提供呈灰白色固體的3-(5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-27**（68 mg，0.162 mmol，47.1%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 386.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 17.2, 5.9 Hz, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 3.06 - 2.99 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 2H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.43 - 2.22 (m, 2H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.77 - 1.62 (m, 3H), 1.26 - 1.21 (m, 3H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例15：非鏡像異構物混合物三級丁基 (2S)-2-(1-羥基丙基)吡咯啶-1-甲酸酯 (INT-28)

【0250】 向冷卻至-78°C的100 mL rbf添加N-Boc-L-脯胺醛（1 mL，5.34 mmol），並溶解於THF（42.7 mL）中。然後逐滴添加在THF中的1M乙基溴化鎂（16.0 mL，16.01 mmol），將所得混合物在室溫下攪拌3小時，冷卻至0°C，用飽和水性氯化銨淬滅，並用乙酸乙酯萃取三次。將有機相合併，通過相分離器並濃縮到celite®上。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫，使用ELSD檢測器）純化，以提供呈澄清油狀物的三級丁基 (2S)-2-(1-羥基丙基)吡咯啶-1-甲酸酯**INT-28**（1.09 g，4.75 mmol，89%產率）。LCMS [M+H-三級丁基]$^+$: 174.1. ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.95 - 3.71 (m, 2H), 3.61 - 3.39 (m, 2H), 3.35 - 3.22 (m, 1H), 2.03 - 1.52 (m, 5H), 1.49 (s, 9H), 1.44 - 1.31 (m, 1H), 1.03 (td, J = 7.4, 2.4 Hz, 3H)。

實例16：非鏡像異構物5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)丙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮



步驟1：**非鏡像異構物混合物三級丁基 (2S)-2-(1-((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)丙基)吡咯啶-1-甲酸酯 (29)**

【0251】 根據通用方法I，從三級丁基 (2S)-2-(1-羥基丙基)吡咯啶-1-甲酸酯 **INT-28**（538 mg，2.347 mmol）開始製備中間體**29**。將反應混合物藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的三級丁基(2S)-2-(1-((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)丙基)吡咯啶-1-甲酸酯**29**的非鏡像異構物混合物（526 mg，1.455 mmol，62.0%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 362.2。

步驟2：**非鏡像異構物混合物5-(1-((S)-吡咯啶-2-基)丙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮 (30)**

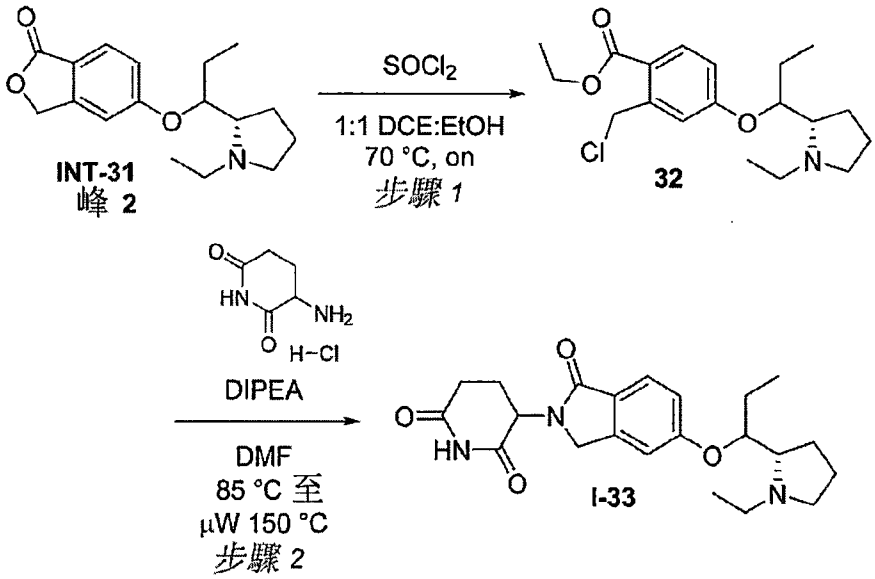
【0252】 根據通用方法II，從三級丁基(2S)-2-(1-((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)丙基)吡咯啶-1-甲酸酯**29**的非鏡像異構物混合物（526 mg，1.46 mmol）開始製備中間體**30**，以提供呈橙色固體的非鏡像異構物混合物5-(1-((S)-

吡咯啶-2-基)丙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**30**。粗材料無需純化即可直接用於下個反應。LCMS $[M+H]^+$: 262.2。

步驟3：**非鏡像異構物5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)丙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮(INT-31)**

【0253】 根據通用方法III，從非鏡像異構物混合物5-(1-((S)-吡咯啶-2-基)丙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮（380 mg，1.46 mmol）和乙醛（0.25 mL，4.27 mmol）開始製備**INT-31**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)丙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**INT-31**的非鏡像異構物混合物（221 mg，0.764 mmol，52.5%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 290.2.將異構物的混合物藉由手性SFC [柱21 x 250 mm Chiralpak IG；含10 mM NH_3的CO_2助溶劑18% MeOH；以80 g/min在150巴在25°C下]分離，以提供非鏡像異構物：**峰1**：呈橙色油狀物的5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)丙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮的非鏡像異構物1（92.8 mg，0.321 mmol，22.04%產率）。手性SFC Rt 3.8 min。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.32 (ddd, *J* = 7.7, 5.1, 2.7 Hz, 1H), 3.06 (dt, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 2.86 (dq, *J* = 11.9, 7.4 Hz, 1H), 2.66 (ddd, *J* = 8.7, 5.7, 2.8 Hz, 1H), 2.27 (dq, *J* = 11.9, 7.0 Hz, 1H), 2.12 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 1.93 - 1.57 (m, 6H), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。**峰2**：呈橙色油狀物的5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)丙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮的非鏡像異構物2（116.3 mg，0.402 mmol，27.6%產率）。手性SFC Rt 5.1 min。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.34 - 4.18 (m, 1H), 3.11 (dt, *J* = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.78 (dt, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 2.32 (dq, *J* = 13.6, 7.0 Hz, 1H), 2.18 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.52 (m, 4H), 1.01 - 0.88 (m, 6H)。

實例17：非鏡像異構物3-(5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)丙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



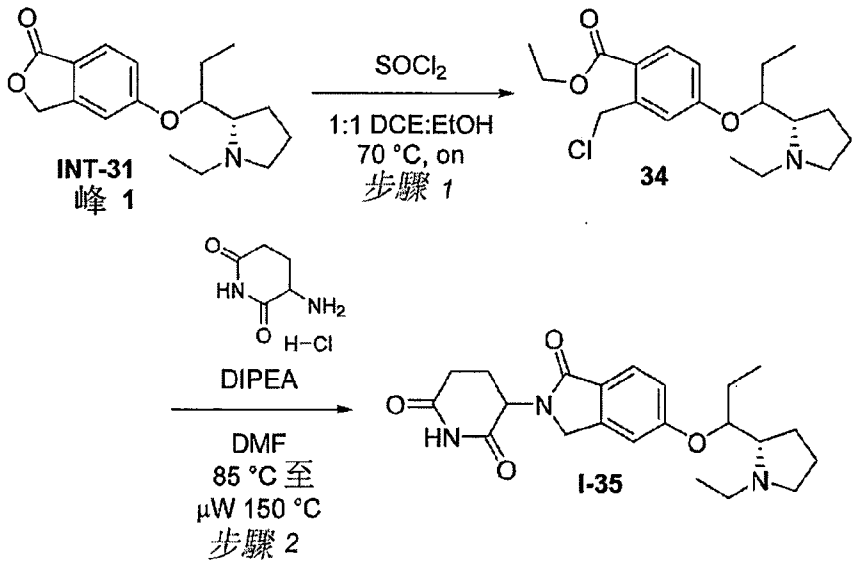
步驟1：**單一非鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)丙氧基)苯甲酸酯 (32)**

【0254】 根據通用方法IV，從5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)丙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**INT-31峰2**（116.3 mg，0.402 mmol）開始製備中間體**32**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供呈棕色油狀物的乙基 2-(氯甲基)-4-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)丙氧基)苯甲酸酯**32**（113 mg，0.319 mmol，79%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 354.6. ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.40 - 4.25 (m, 3H), 3.15 (ddd, *J* = 9.4, 6.2, 3.6 Hz, 1H), 2.93 (dq, *J* = 11.9, 7.4 Hz, 1H), 2.81 (dt, *J* = 8.2, 5.4 Hz, 1H), 2.36 (dq, *J* = 11.9, 7.0 Hz, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 1.93 - 1.57 (m, 6H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

步驟2：**非鏡像異構物3-(5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)丙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-33)**

【0255】 根據通用方法V，從乙基2-(氯甲基)-4-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)丙氧基)苯甲酸酯**32**（113 mg，0.319 mmol）開始製備化合物**I-33**。將粗材料藉由矽膠（用在乙酸乙酯中的含1% TEA的0-100% 3：1 EtOAc:EtOH洗脫）純化，以提供不純產物。將材料進一步藉由鹼性物質觸發的反相HPLC（在含有5mM NH_4OH的水中的25%-50% ACN）純化。在收集前，級分管中含有3滴甲酸。將含有純的所希望的產物的級分合併，濃縮並凍乾，以提供呈白色固體的非鏡像異構物3-(5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)丙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-33**（37.9 mg，73 μmol，23%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 400.5. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.48 - 4.34 (m, 2H), 4.26 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 3.00 - 2.78 (m, 3H), 2.60 (ddd, J = 17.3, 4.4, 2.3 Hz, 1H), 2.44 - 2.28 (m, 2H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.86 - 1.62 (m, 5H), 1.55 (dt, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 0.94 (dt, J = 16.2, 7.2 Hz, 6H)。

實例18：非鏡像異構物3-(5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)丙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-35)



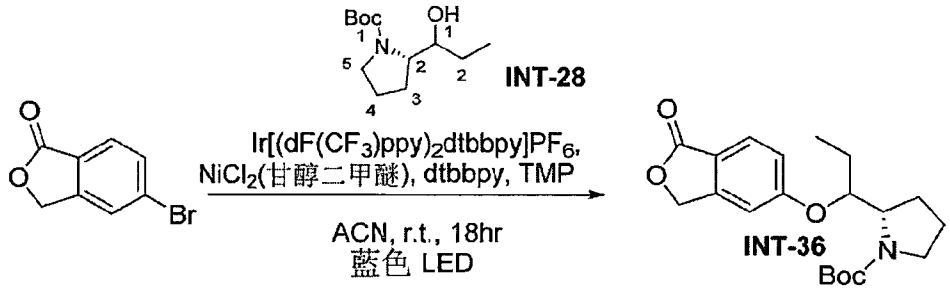
步驟1：**單一非鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)丙氧基)苯甲酸酯 (34)**

【0256】 根據通用方法IV，從5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)丙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**INT-31峰1**（92.8 mg，0.321 mmol）開始製備中間體**34**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供呈棕色油狀物的乙基 2-(氯甲基)-4-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)丙氧基)苯甲酸酯**34**的單一非鏡像異構物（90 mg，0.254 mmol，79%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 354.1.^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.42 - 4.29 (m, 3H), 3.12 (ddd, *J* = 9.0, 5.1, 3.2 Hz, 1H), 2.91 (dq, *J* = 11.9, 7.4 Hz, 1H), 2.68 (ddd, *J* = 8.8, 5.6, 3.0 Hz, 1H), 2.30 (dq, *J* = 11.9, 7.0 Hz, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.94 - 1.63 (m, 6H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

步驟2：**非鏡像異構物3-(5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)丙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-35)**

【0257】 根據通用方法V，從乙基 2-(氯甲基)-4-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)丙氧基)苯甲酸酯**34**的單一非鏡像異構物（90 mg，0.254 mmol）開始製備化合物**I-35**。將反應混合物藉由矽膠（用在乙酸乙酯中的含1% TEA的0-100% 3：1 EtOAc：EtOH洗脫）純化，以提供不純產物。將產物進一步藉由鹼性物質觸發的反相HPLC（用在含有5 mM NH_4OH的水中的25%-50% ACN洗脫）純化。在收集前，級分管中含有3滴甲酸。將含有純的所希望的產物的級分合併，濃縮並凍乾，以提供呈白色固體的非鏡像異構物3-(5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)丙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-35**（19.6 mg，0.040 mmol，15.63%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 400.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.06 (dt, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.49 - 4.31 (m, 2H), 4.24 (dd, J = 17.1, 6.0 Hz, 1H), 3.02 - 2.84 (m, 3H), 2.67 (td, J = 7.3, 2.6 Hz, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.37 (qd, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.21 (dq, J = 11.8, 6.9 Hz, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.71 - 1.57 (m, 4H), 0.98 - 0.90 (m, 6H)。

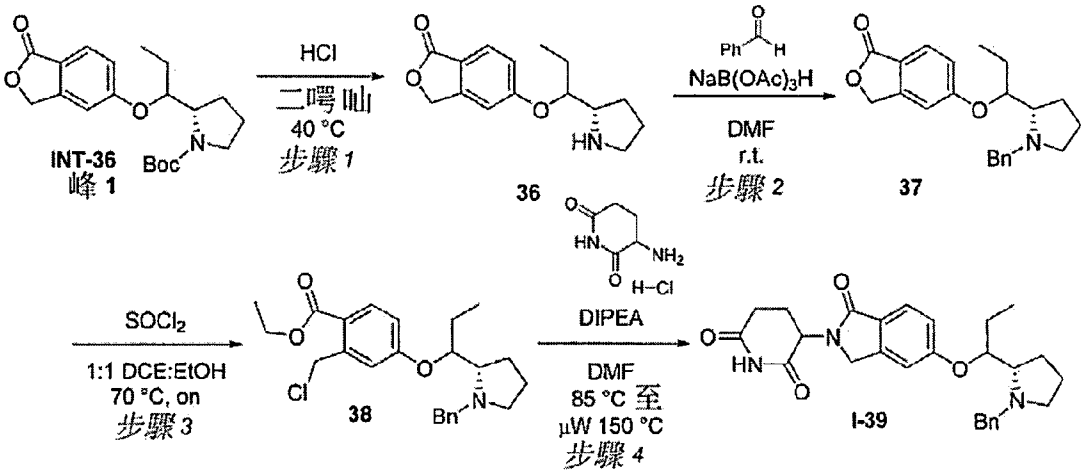
實例19：非鏡像異構物(2S)-三級丁基 2-(1-((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)丙基)吡咯啶-1-甲酸酯 (INT-36)



【0258】 根據通用方法I，從(S)-三級丁基 2-((S)-1-羥基丙基)吡咯啶-1-甲酸酯**INT-28**（541 mg，2.361 mmol）開始製備**INT-36**。將粗產物藉由矽膠層析法

（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的非鏡像異構物(2S)-三級丁基 2-(1-((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)丙基)吡咯啶-1-甲酸酯**INT-36**的稍微不純的混合物（774 mg，1.820 mmol，77%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 362.2.將異構物的混合物藉由手性SFC [柱21 x 250 mm Phenomenx i-Cellulose-5；CO_2助溶劑20% MeOH；以80 g/min在150巴在25°C下]分離，以提供兩種非鏡像異構物：**峰1**：呈黏稠黃色油狀物的(2S)-三級丁基 2-(1-((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)丙基)吡咯啶-1-甲酸酯的非鏡像異構物1（124.2 mg，0.343 mmol，14.6%產率）。手性SFC Rt 5.2 min。**峰2**：呈黏稠黃色油狀物的(2S)-三級丁基 2 -(1-((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)丙基)吡咯啶-1-甲酸酯的非鏡像異構物2（390.6 mg，1.08 mmol，45.8%產率）。手性SFC Rt 6.5 min。

實例20：非鏡像異構物3-(5-(1-((S)-1-苄基吡咯啶-2-基)丙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-39)



步驟1：**單一非鏡像異構物5-(1-((S)-吡咯啶-2-基)丙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮 (36)**

【0259】 根據通用方法II，從(2S)-三級丁基 2-(1-((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)丙基)吡咯啶-1-甲酸酯**INT-36峰1**（124.2 mg，0.343 mmol）開

始製備中間體**36**，以提供呈棕色油狀物的5-(1-((S)-吡咯啶-2-基)丙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**36**。粗材料無需純化即可用於下個反應。LCMS $[M+H]^+$: 262.4。

步驟2：**單一非鏡像異構物5-(1-((S)-1-苄基吡咯啶-2-基)丙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮 (37)**

【0260】 根據通用方法III，從5-(1-((S)-吡咯啶-2-基)丙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**36**（90 mg，0.343 mmol）和苯甲醛（0.10 mL，1.030 mmol）開始製備中間體**37**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的5-(1-((S)-1-苄基吡咯啶-2-基)丙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**37**（150 mg，0.427 mmol，定量產率）。LCMS $[M+H]^+$: 352.1.^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.36 (m, 1H), 7.24 (ddd, *J* = 5.3, 4.2, 2.4 Hz, 2H), 7.16 (dd, *J* = 7.4, 2.2 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.36 (ddd, *J* = 7.6, 4.9, 2.3 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.94 (ddd, *J* = 9.1, 5.5, 3.6 Hz, 1H), 2.88 (ddd, *J* = 9.2, 5.5, 2.3 Hz, 1H), 2.20 (td, *J* = 9.1, 7.7 Hz, 1H), 2.05 - 1.66 (m, 6H), 1.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。

步驟3：**單一非鏡像異構物乙基 4-(1-((S)-1-苄基吡咯啶-2-基)丙氧基)-2-(氯甲基)苯甲酸酯 (38)**

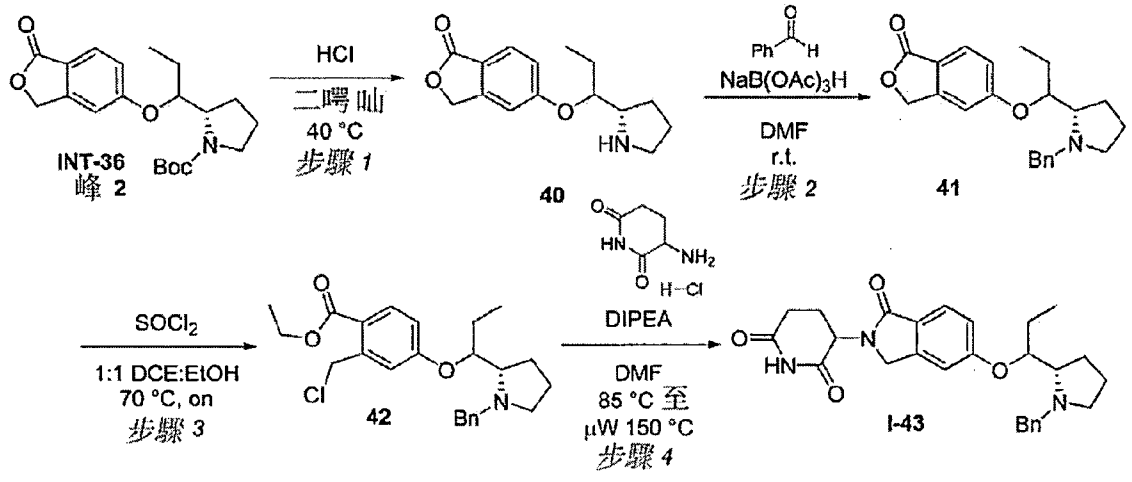
【0261】 根據通用方法IV，從5-(1-((S)-1-苄基吡咯啶-2-基)丙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**37**（150 mg，0.427 mmol）開始製備中間體**38**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供呈橙色油狀物的乙基 2-(氯甲基)-4-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)丙氧基)苯甲酸酯**38**（134 mg，0.322 mmol，75%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 416.3.^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 5H), 7.13 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.11 - 4.99 (m, 2H), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.33 (td, *J* = 4.9, 2.4 Hz, 1H), 4.08

(d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 2H), 2.20 (td, J = 9.3, 7.0 Hz, 1H), 2.01 - 1.65 (m, 6H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

步驟4：**非鏡像異構物3-(5-(1-((S)-1-苄基吡咯啶-2-基)丙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-39)**

【0262】 根據通用方法V，從乙基 2-(氯甲基)-4-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)丙氧基)苯甲酸酯**38**（134 mg，0.322 mmol）開始製備化合物**I-39**。將粗材料藉由矽膠（用在乙酸乙酯中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH洗脫）純化，以提供呈白色固體的3-(5-(1-((S)-1-苄基吡咯啶-2-基)丙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-39**（7.4 mg，0.016 mmol，4.83%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 462.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.13 (m, 4H), 7.13 - 7.00 (m, 3H), 5.08 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 4.24 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 13.4, 3.6 Hz, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.91 (ddd, J = 18.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.75 - 1.58 (m, 4H), 0.96 (td, J = 7.4, 3.4 Hz, 3H)。

實例21：非鏡像異構物3-(5-(1-((S)-1-苄基吡咯啶-2-基)丙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-43)



步驟1：**單一非鏡像異構物5-(1-((S)-吡咯啶-2-基)丙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮(40)**

【0263】 根據通用方法II，從(2S)-三級丁基 2-(1-((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)丙基)吡咯啶-1-甲酸酯**INT-36峰2**（290.6 mg，0.804 mmol）開始製備中間體**40**。將反應混合物濃縮，以提供呈棕色油狀物的5-(1-((S)-吡咯啶-2-基)丙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**40**。粗材料無需純化即可用於下個反應。LCMS $[M+H]^+$: 262.2。

步驟2：**單一非鏡像異構物5-(1-((S)-1-苄基吡咯啶-2-基)丙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮 (41)**

【0264】 根據通用方法III，從5-(1-((S)-吡咯啶-2-基)丙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**40**（210 mg，0.804 mmol）和苯甲醛（0.24 mL，2.41 mmol）開始製備中間體**41**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供不純產物。將材料進一步藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供呈黃色油狀物的5-(1-((S)-1-苄基吡咯啶-2-基)丙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**41**（155 mg，0.441 mmol，54.9%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 352.2.^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 5H), 6.92 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.24 - 5.11 (m, 2H), 4.17 (ddd, *J* = 8.7, 5.8, 2.7 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.08 - 2.92 (m, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.01 - 1.55 (m, 6H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

步驟3：**單一非鏡像異構物乙基 4-(1-((S)-1-苄基吡咯啶-2-基)丙氧基)-2-(氯甲基)苯甲酸酯 (42)**

【0265】 根據通用方法IV，從5-(1-((S)-1-苄基吡咯啶-2-基)丙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**41**（155 mg，0.441 mmol）開始製備中間體**42**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供呈橙色油狀物的乙

基 4-(1-((S)-1-苄基吡咯啶-2-基)丙氧基)-2-(氯甲基)苯甲酸酯**42**（133 mg，0.320 mmol，72.5%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 416.7.^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 5H), 7.04 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.14 - 4.97 (m, 2H), 4.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.19 (ddd, *J* = 8.6, 5.6, 2.7 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.07 - 2.93 (m, 2H), 2.33 (dt, *J* = 9.1, 8.3 Hz, 1H), 2.04 - 1.59 (m, 6H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

步驟4：**非鏡像異構物3-(5-(1-((S)-1-苄基吡咯啶-2-基)丙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-43)**

【0266】 根據通用方法V，從乙基 4-(1-((S)-1-苄基吡咯啶-2-基)丙氧基)-2-(氯甲基)苯甲酸酯**42**（133 mg，0.320 mmol）開始製備化合物**I-43**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的含1% TEA的0-50% 3：1 EtOAc：EtOH洗脫）純化，以提供呈白色固體的3-(5-(1-((S)-1-苄基吡咯啶-2-基)丙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-43**（10 mg，0.021 mmol，6.71%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 462.3.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 - 10.90 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.15 (m, 5H), 7.09 - 6.90 (m, 2H), 5.07 (ddd, *J* = 13.3, 5.1, 3.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.15 (m, 3H), 4.02 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.97 - 2.81 (m, 3H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.46 - 2.30 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 2.03 - 1.84 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.68 - 1.50 (m, 3H), 0.94 - 0.85 (m, 3H)。

實例22：非鏡像異構物3-(1-側氧基-5-(1-((S)-吡咯啶-2-基)丙氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

【0267】 將3-(5-(1-((S)-1-苄基吡咯啶-2-基)丙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-39**（76.8 mg，0.166 mmol）溶解於DMF（2 mL）中，並將所得混合物用氮氣吹掃5分鐘。添加Pd-C（1.8 mg，0.017 mmol），並將反應混合物用氫氣吹掃5分鐘。將氫氣氣球放置於反應混合物的頂部，並將反應混合物在

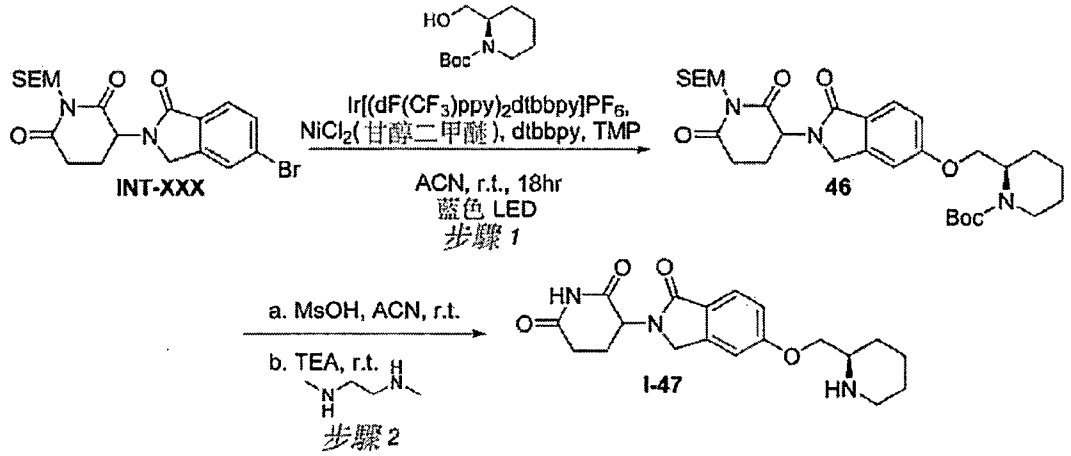
室溫下攪拌18小時。將反應混合物用氮氣吹掃5分鐘，通過注射器過濾器用乙腈過濾，並濃縮。將粗材料藉由鹼性物質觸發的反相HPLC（用在含有5 mM NH_4OH的水中的15%-40% ACN洗脫）純化。在收集前，級分管中含有3滴甲酸。將含有純的所希望的產物的級分合併，濃縮並凍乾，以提供呈白色固體的非鏡像異構物3-(1-側氧基-5-(1-((S)-吡咯啶-2-基)丙氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-44**（19.7 mg，0.045 mmol，27.2%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 372.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.19, (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 17.0, 4.5 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 17.1, 4.0 Hz, 1H), 3.41 - 3.37 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.77 - 1.58 (m, 5H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

實例23：非鏡像異構物3-(1-側氧基-5-(1-((S)-吡咯啶-2-基)丙氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-45)

【0268】 將3-(5-(1-((S)-1-苄基吡咯啶-2-基)丙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-43**（73.6 mg，0.159 mmol）溶解於DMF（2 mL）中，並將所得混合物用氮氣吹掃5分鐘。添加Pd-C（1.7 mg，0.016 mmol），並將反應混合物用氫氣吹掃5分鐘。將氫氣氣球放置於反應物的頂部，並將反應混合物在室溫下攪拌18小時。將反應混合物用氮氣吹掃5分鐘，通過注射器過濾器用乙腈過濾，並濃縮。將粗材料藉由鹼性物質觸發的反相HPLC（用在含有5 mM NH_4OH的水中的15%-40% ACN洗脫）純化。在收集前，級分管中含有3滴甲酸。將含有純的所希望的產物的級分合併，濃縮並凍乾，以提供呈白色固體的3-(1-側氧基-5-(1-((S)-吡咯啶-2-基)丙氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-45**（27.7 mg，0.061 mmol，38.4%產率）的非鏡像異構物的混合物。LCMS $[M+H]^+$: 372.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.24 (s, 1H) 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H),

7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.51 - 4.34 (m, 2H), 4.26 (dd, J = 17.2, 5.7 Hz, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 1H), 3.02 - 2.85 (m, 4H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.38 (dd, J = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.78 (dq, J = 13.9, 7.1 Hz, 3H), 1.61 (dt, J = 14.2, 6.9 Hz, 1H), 1.51 (q, J = 10.2, 9.6 Hz, 1H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

實例24：非鏡像異構物3-(1-側氧基-5-(((R)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-47)



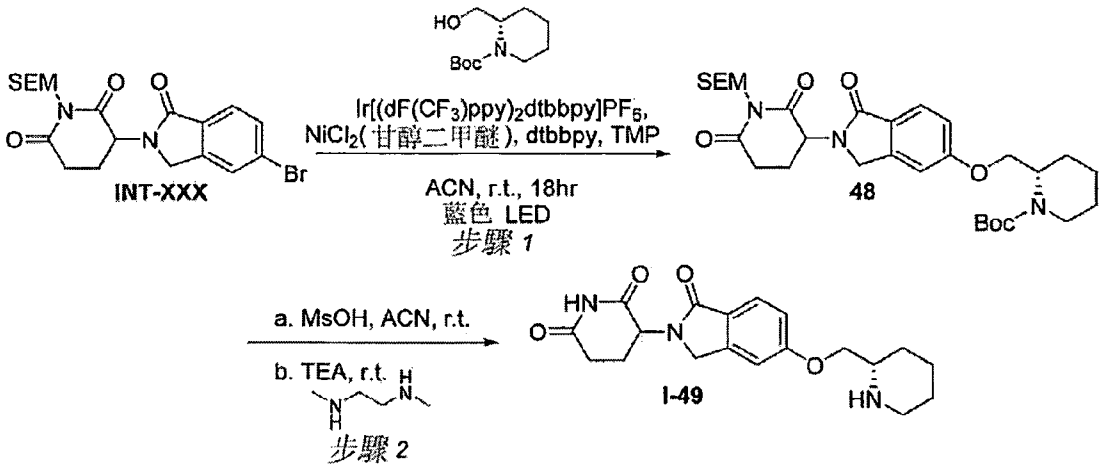
步驟1：**非鏡像異構物三級丁基 (2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯 (46)**

【0269】 根據通用方法VI，從(R)-1-N-Boc-2-羥基甲基哌啶（28 mg，0.132 mmol）和3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮INT-XXX開始製備中間體**46**。將反應混合物過濾並濃縮，以提供呈棕色固體的非鏡像異構物三級丁基 (2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯**46**。將粗材料無需純化即可用於下個步驟。LCMS [M+H-156.3 (TMSCH2CH2,三級丁基)]$^+$: 432.26。

步驟2：**非鏡像異構物3-(1-側氧基-5-(((R)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-47)**

【0270】根據通用方法VII，從三級丁基 (2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯**46**（64.7 mg，0.11 mmol）開始製備化合物**I-47**。將反應混合物濃縮，溶解於DMSO中，並藉由鹼性物質觸發的反相HPLC（用在含有5 mM NH4OH作為改性劑的水中的10%-30% ACN洗脫）純化。在收集前，每個測試管中含有3滴甲酸。將純的級分合併，濃縮並凍乾，以提供呈奶油色固體的非鏡像異構物3-(1-側氧基-5-(((R)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（4.55 mg，9.62 μmol，8.74%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 358.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 9.5, 4.6 Hz, 1H), 3.88 (ddd, J = 9.2, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 3.03 - 2.83 (m, 3H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.80 - 1.61 (m, 2H), 1.59 - 1.52 (m, 1H), 1.49 - 1.43 (m, 1H), 1.38 - 1.29 (m, 2H), 1.21 - 1.10 (m, 1H)。

實例25：非鏡像異構物1-(羥基甲基)-3-(1-側氧基-5-(((S)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-49)



步驟1：**非鏡像異構物三級丁基 (2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯 (48)**

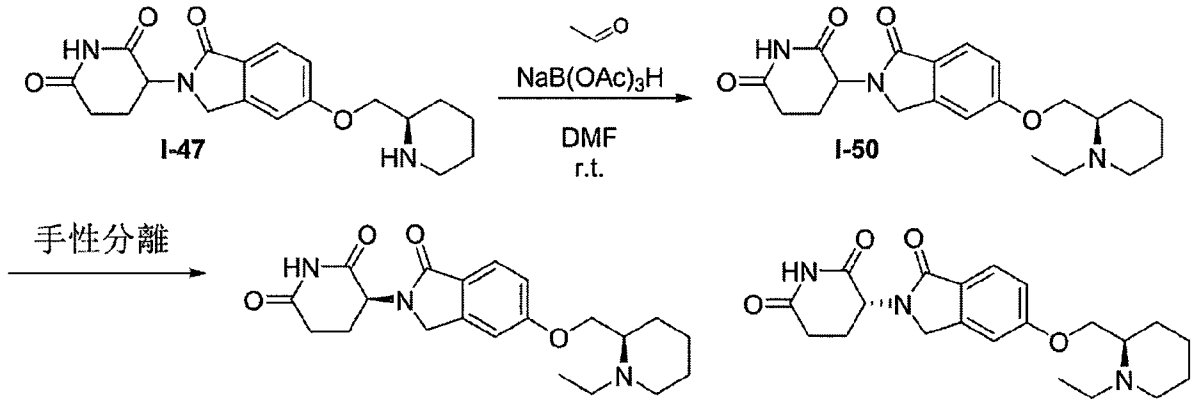
【0271】 根據通用方法VI，從(S)-N-Boc-哌啶-2-甲醇（28 mg，0.132 mmol）和3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮INT-XXX開始製備中間體**48**。將反應混合物過濾並濃縮，以提供呈棕色油狀物的三級丁基 (2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯**48**。粗材料無需純化即可用於下個反應。LCMS [M+H-156.3 (TMSCH2CH2,三級丁基)]$^{+}$: 432.2。

步驟2：**非鏡像異構物3-(1-側氧基-5-(((S)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-49)**

【0272】 根據通用方法VII，從三級丁基 (2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯**48**（64.7 mg，0.11 mmol）開始製備化合物**I-49**。將反應混合物濃縮並將三分之一的材料藉由鹼性物質觸發的反相HPLC（用在含有5 mM NH4OH作為改性劑的水中的10%-30% ACN洗脫）純化。在收集前，每個測試管中含有3滴甲酸。將純的級分合併，濃縮並凍乾，以提供呈奶油色固體的非鏡像異構物3-(1-側氧基-5-(((S)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-49**（3.94

mg，8.33 μmol，4.48%產率）。其餘物質無需純化即可用於下個反應。LCMS $[M+H]^+$: 358.2.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.96 - 3.83 (m, 1H), 3.02 - 2.87 (m, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.80 - 1.59 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 1H), 1.49 - 1.43 (m, 2H), 1.38 - 1.31 (m, 1H), 1.21 - 1.09 (m, 1H)。

實例26：3-(5-(((R)-1-乙基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0273】 根據通用方法III，從1-(羥基甲基)-3-(1-側氧基-5-(((R)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（26 mg，0.073 mmol）和乙醛（0.5 mL，8.85 mmol）開始製備化合物**I-50**。將反應混合物用飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4:1二氯甲烷:異丙醇萃取4次。將有機相合併，通過相分離器並濃縮。將粗材料藉由鹼性物質觸發的反相HPLC（用在含有5 mM NH_4OH作為改性劑的水中的15%-40% ACN洗脫）純化。在樣本收集前，每個測試管中含有3滴甲酸。將純的級分合併，濃縮並凍乾，以提供呈橙色固體的3-(5-(((R)-1-乙基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-50**（4.59 mg，9.90 μmol，13.56%產

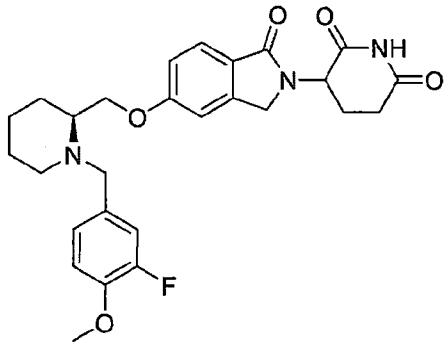
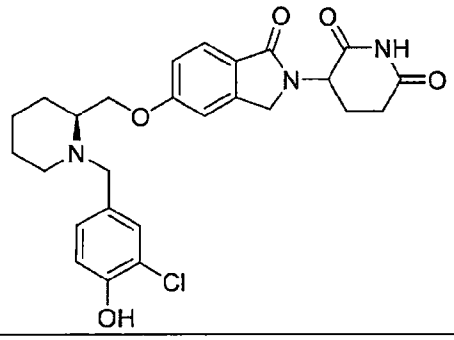
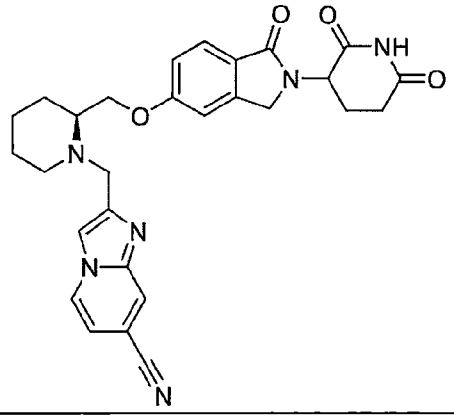
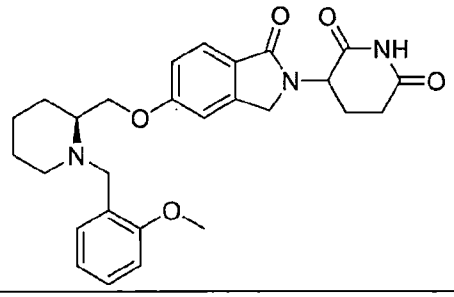
率）。LCMS $[M+H]^+$: 386.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 1H), 2.91 (ddd, J = 18.0, 13.6, 5.5 Hz, 1H), 2.81 - 2.55 (m, 3H), 2.44 - 2.32 (m, 2H), 2.24 (td, J = 11.6, 10.6, 3.2 Hz, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.58 - 1.51 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 1H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

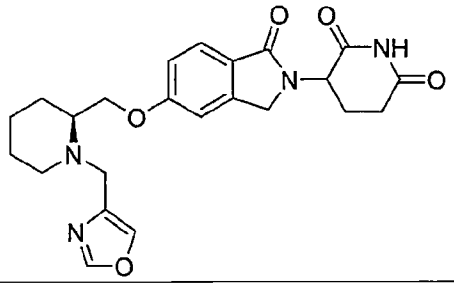
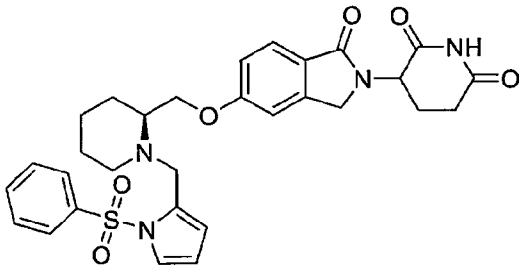
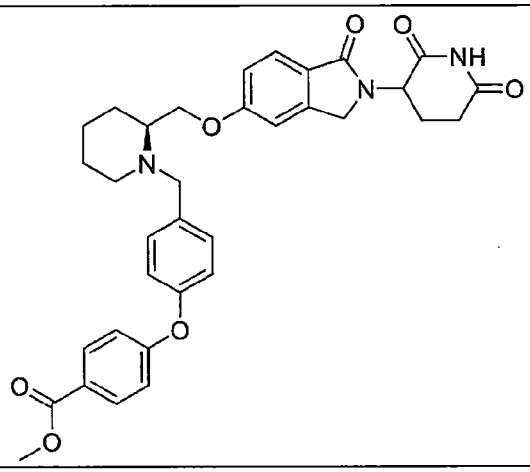
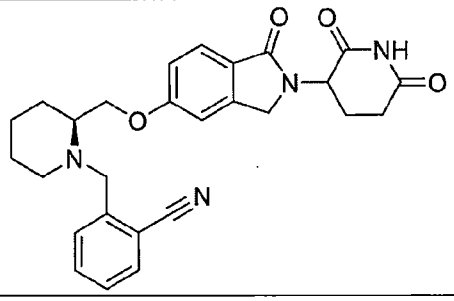
【0274】 將**I-50**的非鏡像異構物混合物藉由手性SFC [柱21 x 250 mm Chiralpak IH；含10 mM NH_3的CO_2助溶劑30% IPA；以100 g/min在125巴在25°C下]分離，以提供單一非鏡像異構物：**峰1**：呈白色固體的3-(5-(((R)-1-乙基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的非鏡像異構物1（32.1 mg，0.082 mmol，31.80%產率）。手性SFC Rt 3.6 min。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 10.3, 4.7 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 10.2, 5.0 Hz, 1H), 2.98 - 2.65 (m, 4H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.37 (td, J = 12.9, 4.3 Hz, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.36 (m, 6H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

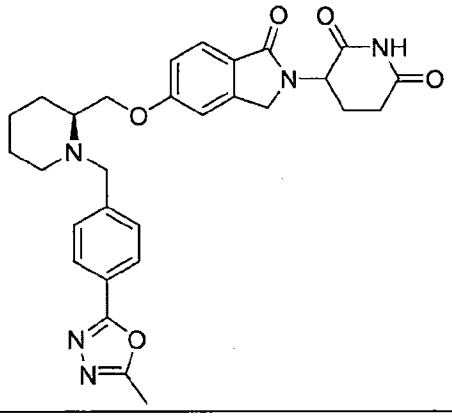
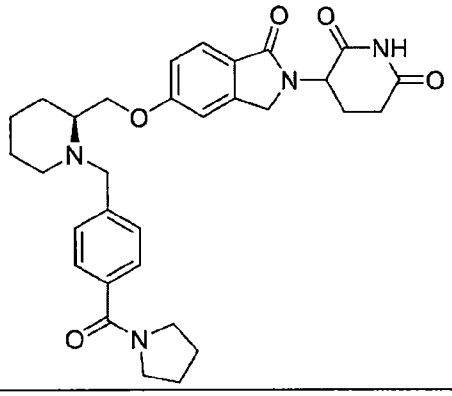
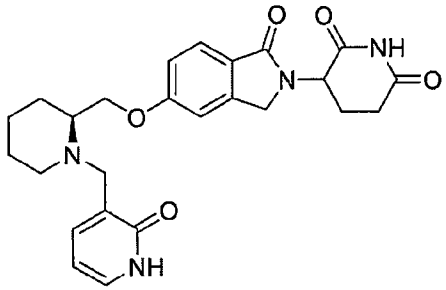
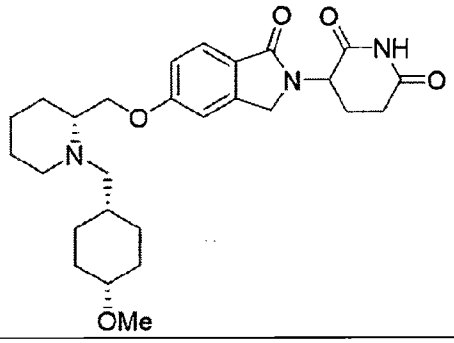
【0275】 **峰2**：呈白色固體的3-(5-(((R)-1-乙基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的非鏡像異構物2（16.2 mg，0.042 mmol，16.04%產率）。手性SFC Rt 6.5 min。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 10.3, 4.7 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 10.3, 4.9 Hz, 1H), 2.96 - 2.73 (m, 4H), 2.58 (dd, J = 13.5, 6.8 Hz, 2H), 2.38 (dd, J = 13.4, 4.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H),

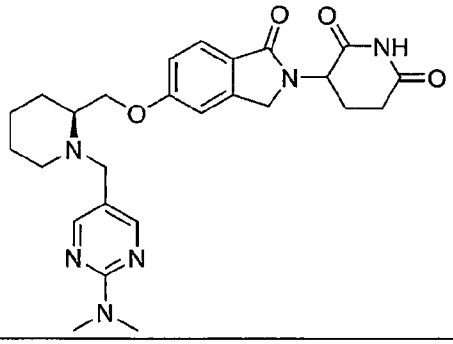
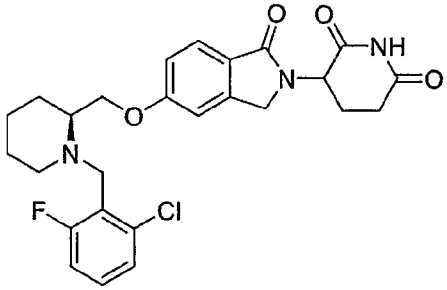
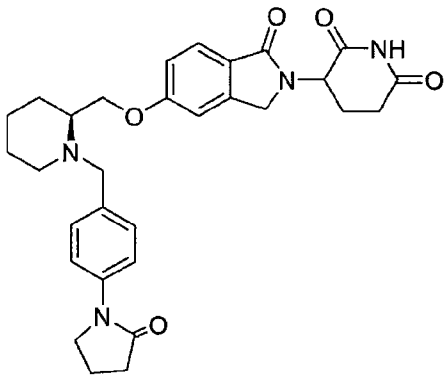
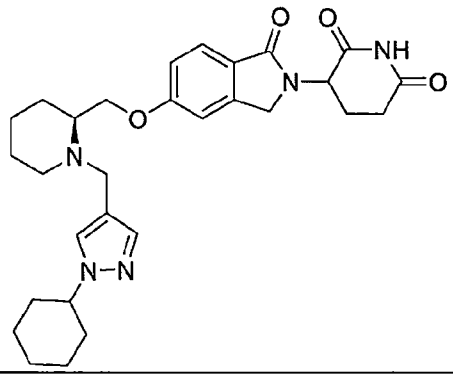
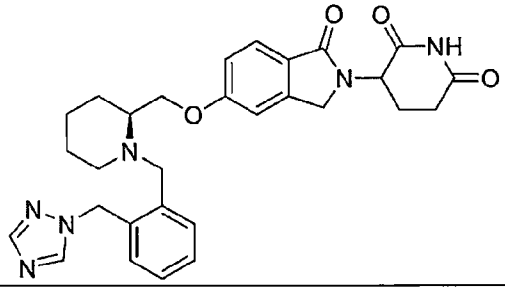
1.76 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 1H), 1.56 (s, 1H), 1.47 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

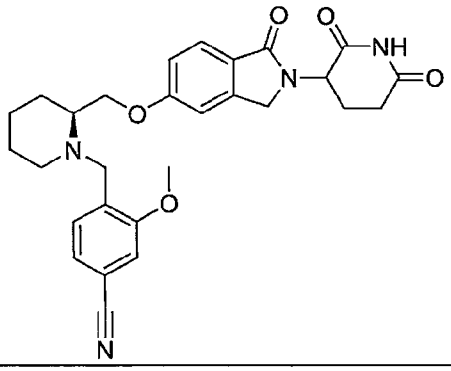
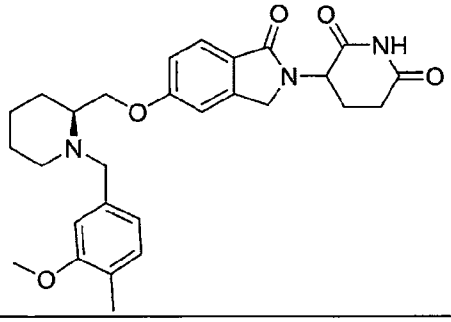
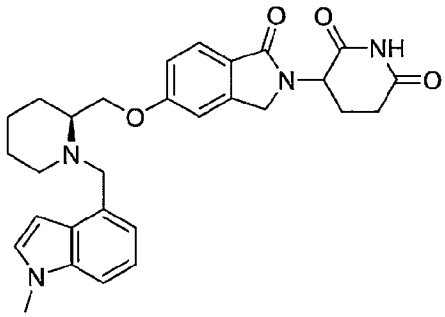
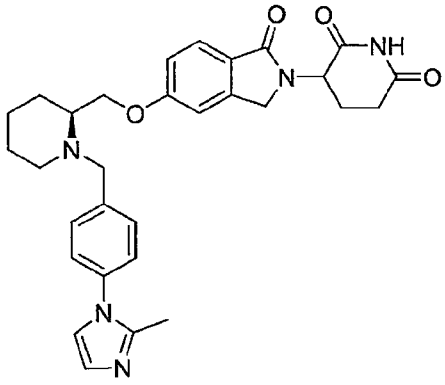
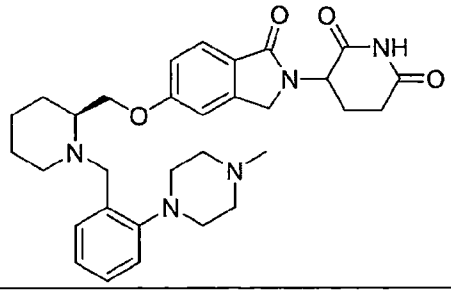
【0276】 根據**實例26**，從**實例24 (I-47)** 或**實例25 (I-49)** 之最終產物開始製備以下化合物。

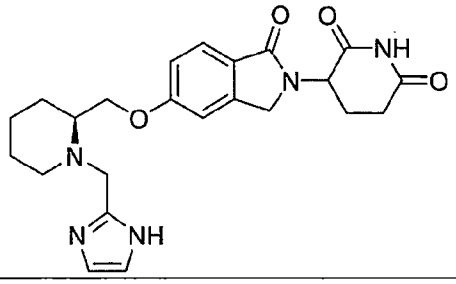
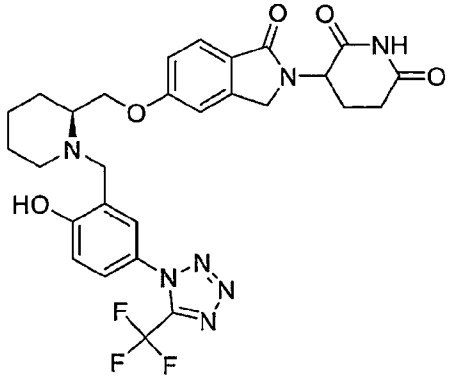
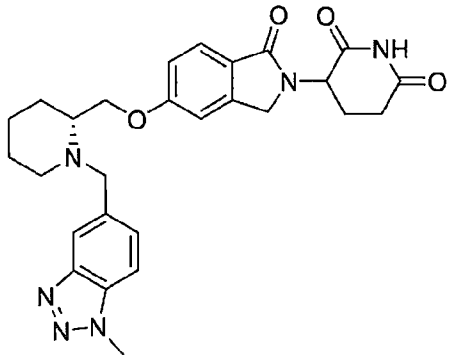
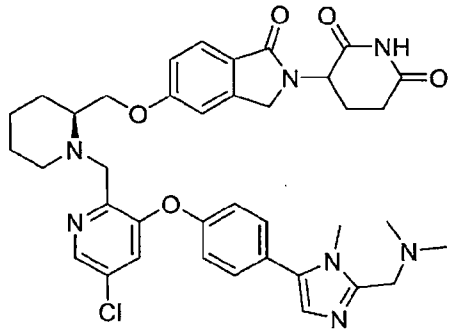
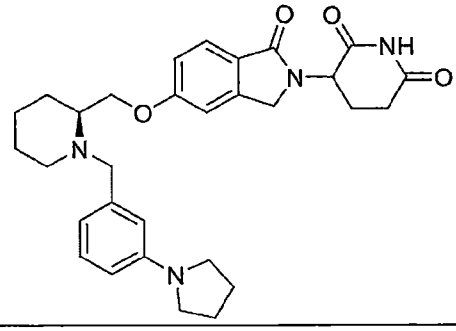
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50a		496.3	0.41
I-50b		498.27	0.4
I-50c		513.3	0.37
I-50d		478.31	0.42

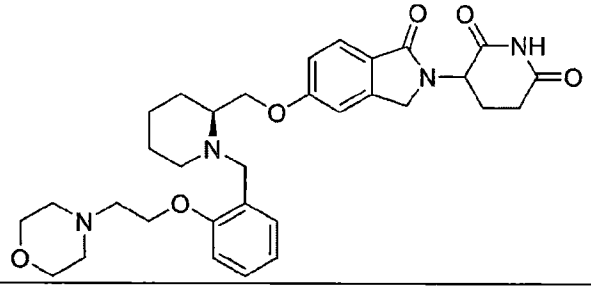
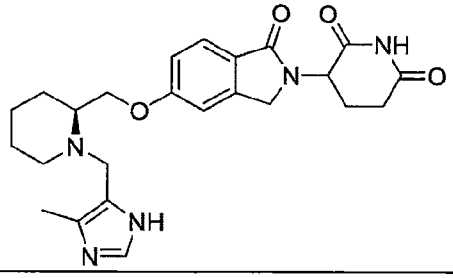
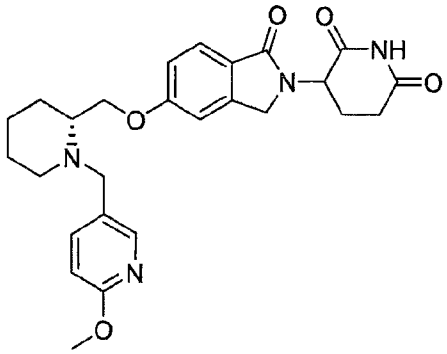
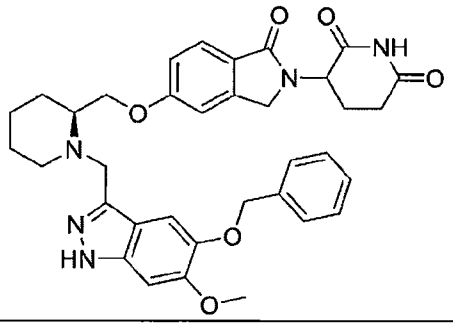
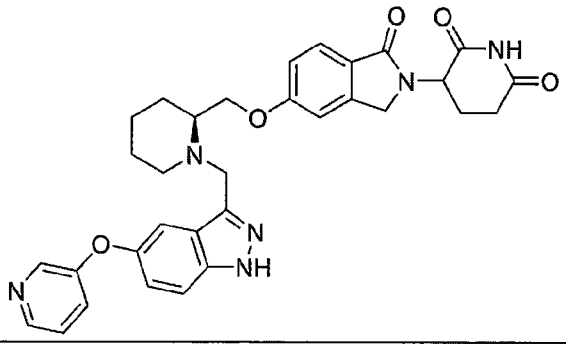
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50e		439.27	0.36
I-50f		577.28	0.46
I-50g		598.32	0.5
I-50h		473.31	0.41

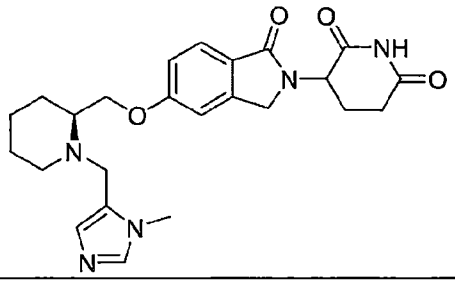
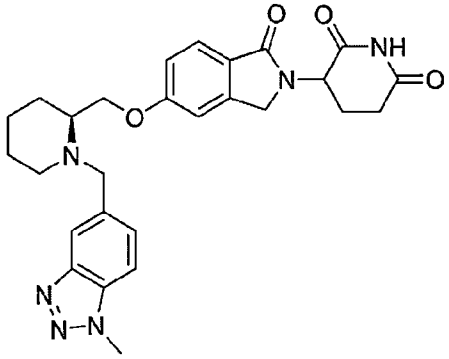
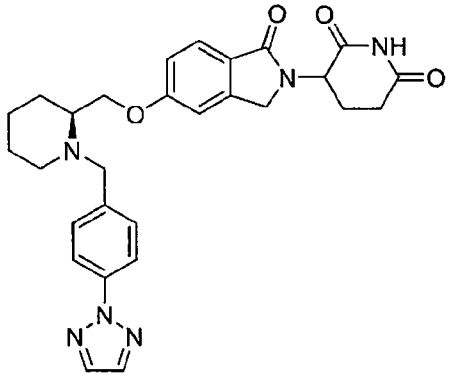
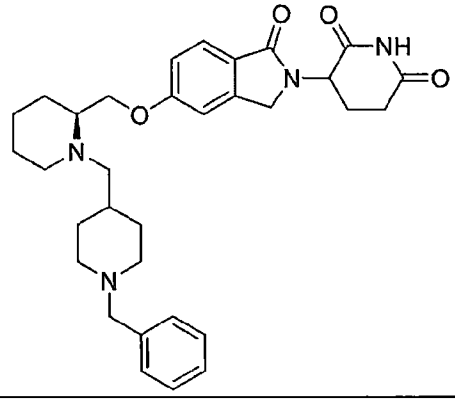
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50i		530.33	0.39
I-50j		545.33	0.41
I-50k		465.31	0.36
I-50l		484.3	0.040

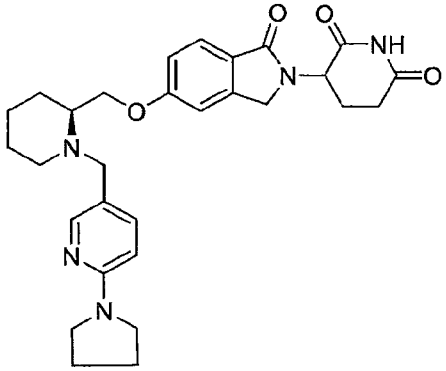
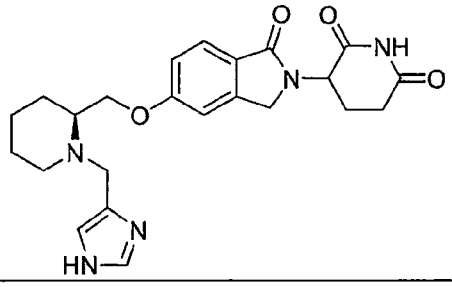
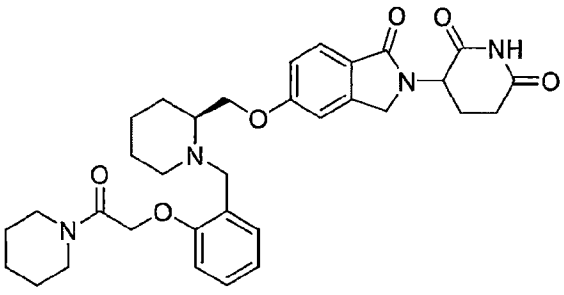
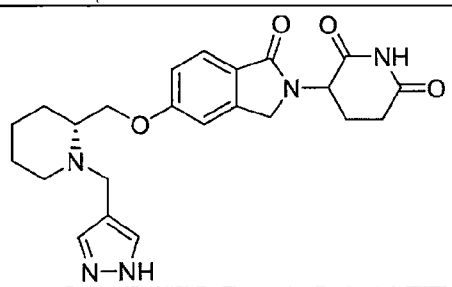
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50m		493.32	0.38
I-50n		500.24	0.43
I-50o		531.34	0.4
I-50p		520.37	0.45
I-50q		529.32	0.39

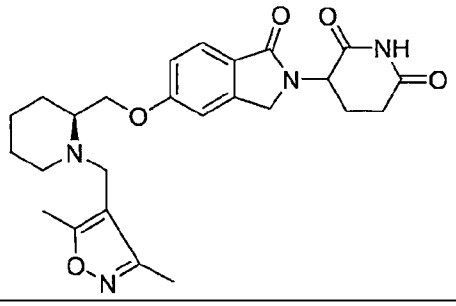
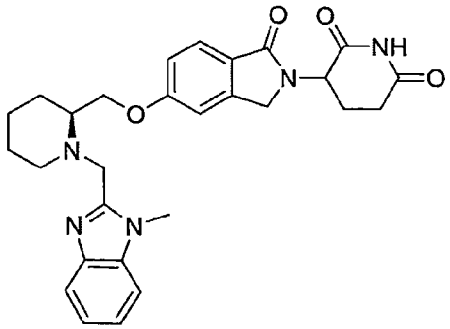
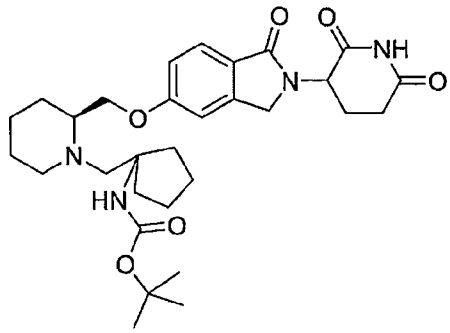
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50r		503.32	0.39
I-50s		492.34	0.46
I-50t		501.32	0.44
I-50u		528.3	0.31
I-50v		546.4	0.32

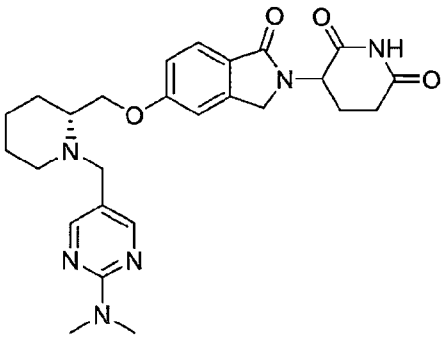
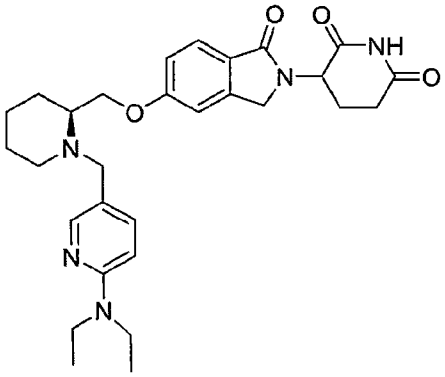
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50w		438.27	0.4
I-50x		600.26	0.44
I-50y		503.32	0.37
I-50z		712.42	0.4
I-50aa		517.33	0.49

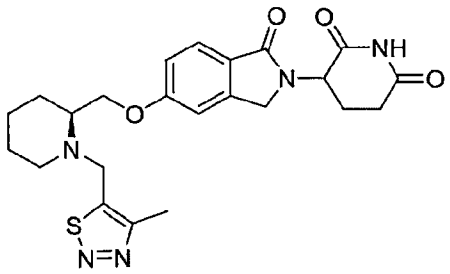
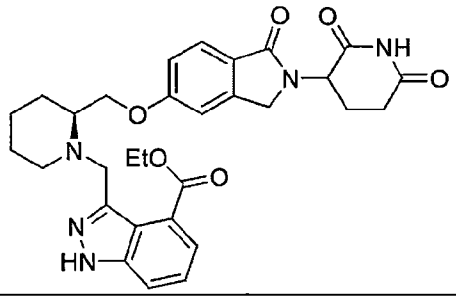
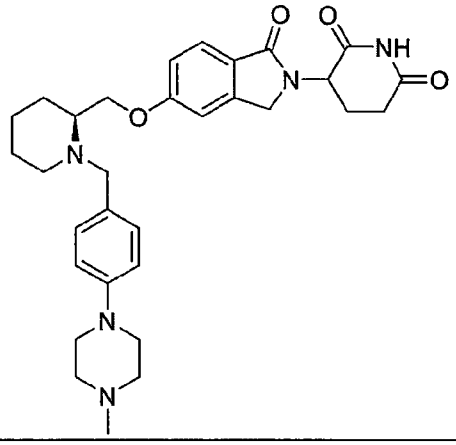
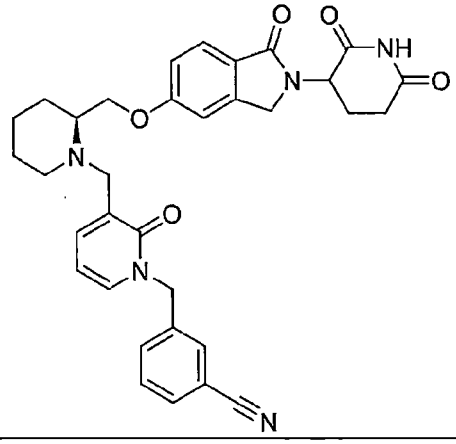
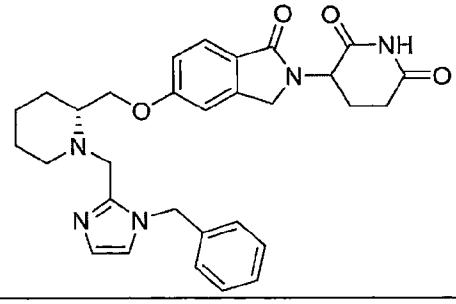
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50ab		577.4	0.34
I-50ac		452.31	0.33
I-50ad		479.31	0.39
I-50ae		624.36	0.47
I-50af		581.3	0.42

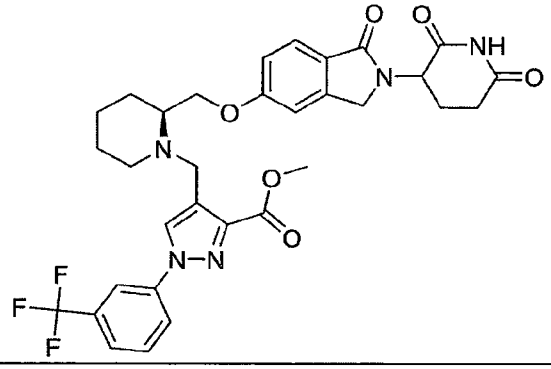
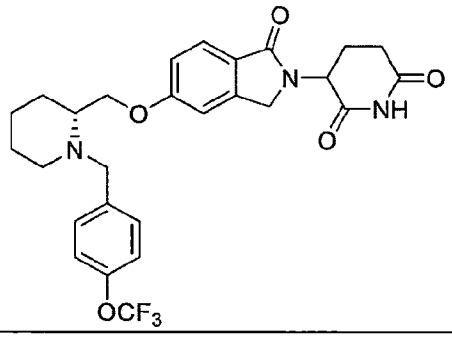
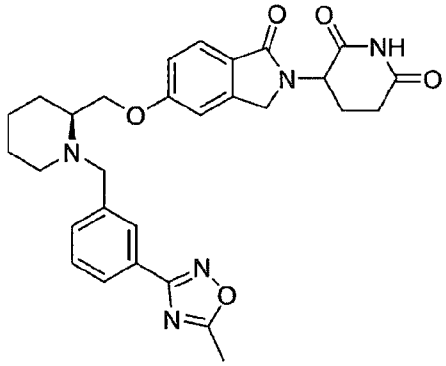
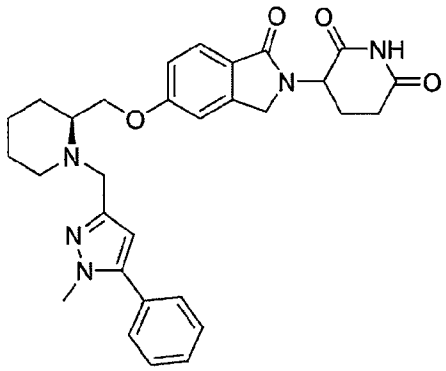
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50ag		452.31	0.35
I-50ah		503.32	0.37
I-50ai		515.32	0.42
I-50aj		545.4	0.33

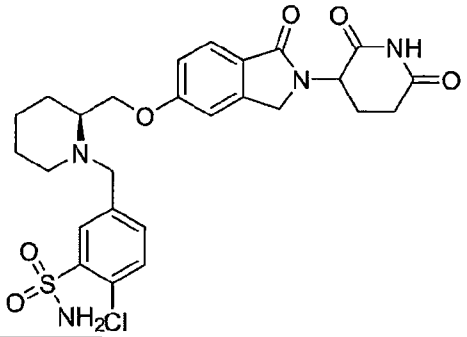
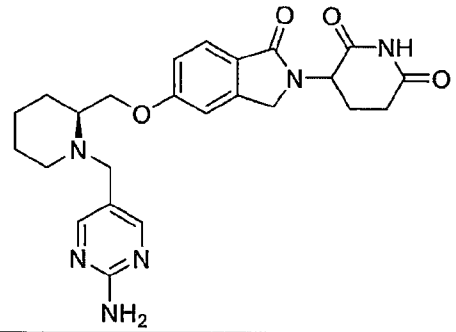
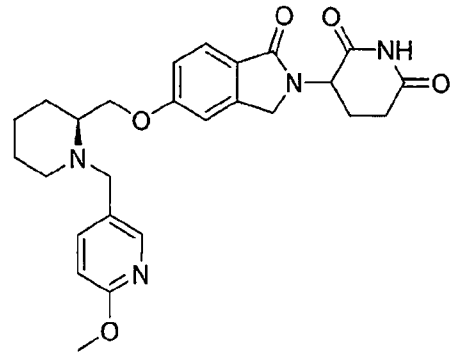
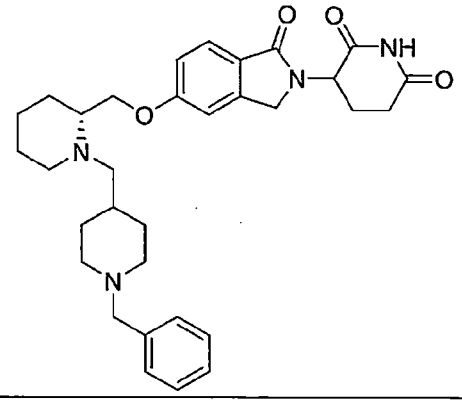
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50ak	 ^{1}H NMR：(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.23 (m, 3H), 4.14 (dd, J = 10.2, 5.3 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.35 - 3.31 (m, 5H), 2.92 (ddd, J = 17.3, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.39 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 5H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 2H)。	518.3	0.34
I-50al		438.29	0.34
I-50am		589.36	0.48
I-50an		438.26	0.35

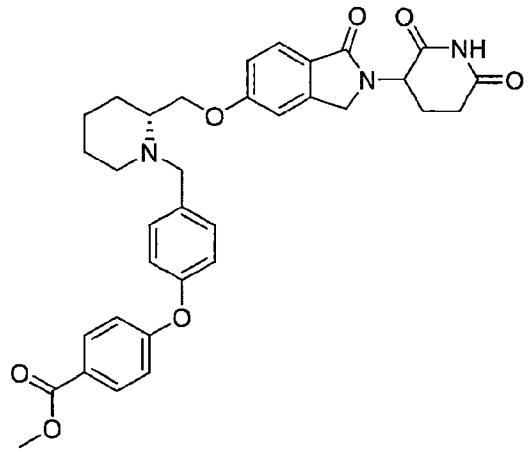
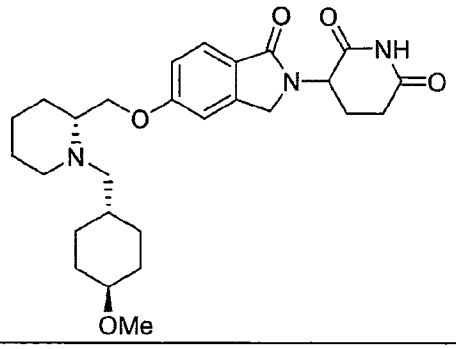
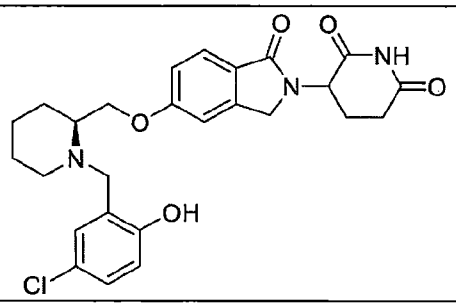
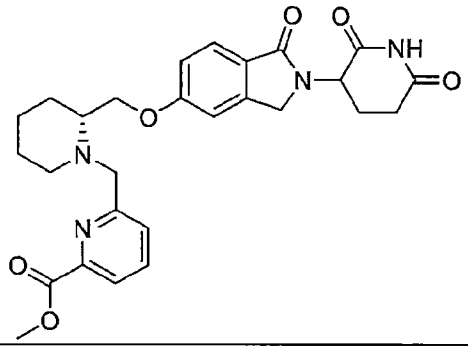
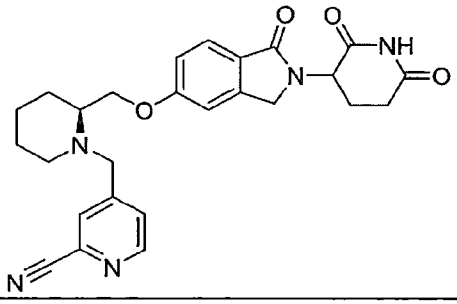
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50ao		467.31	0.36
I-50ap	 ^{1}H NMR：(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.18 (m, 5H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (dd, J = 14.0, 3.3 Hz, 1H), 2.98 - 2.79 (m, 2H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.45 - 2.24 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.72 - 1.56 (m, 2H), 1.54 - 1.34 (m, 3H)。	502.32	0.45
I-50aq		555.38	0.49

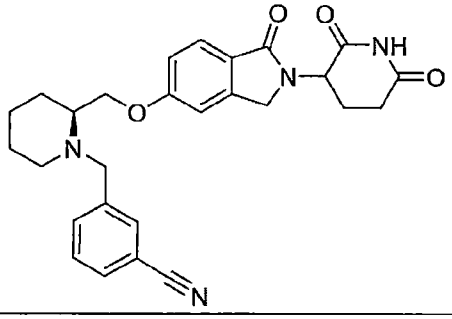
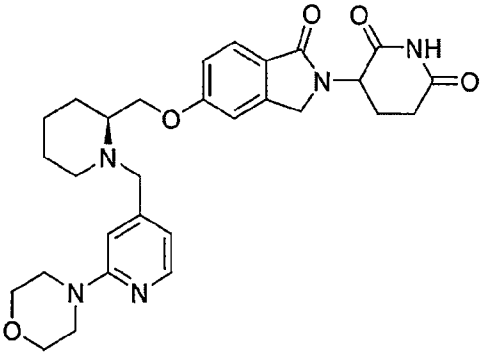
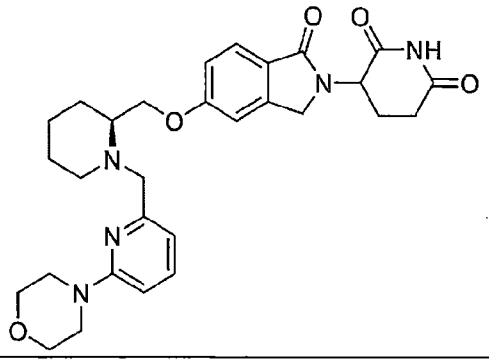
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50ar	 ^{1}H NMR：(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.22 (m, 3H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 3.78 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.08 (s, 6H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.39 (qd, J = 13.5, 4.7 Hz, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.74 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.58 - 1.47 (m, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 2H)。	493.4	0.38
I-50as	 ^{1}H NMR：(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.45 - 4.20 (m, 3H), 4.14 (dd, J = 10.2, 5.4 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.45 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 3.27 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.39 (qd, J = 12.7, 12.2, 4.1 Hz, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 2H), 1.43 - 1.29 (m, 2H), 1.07 (t, J = 6.9 Hz, 6H)。	520.4	0.36

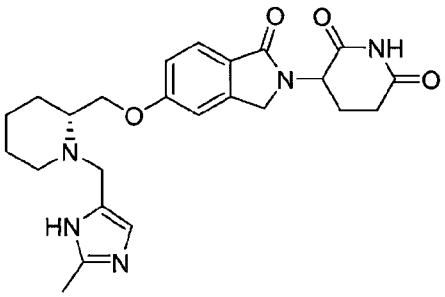
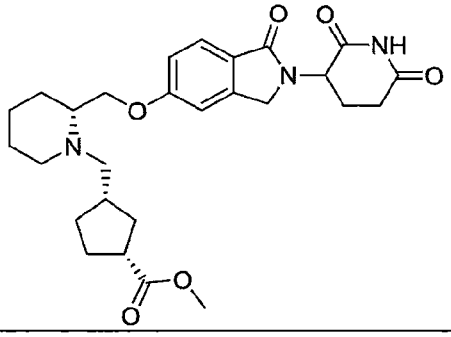
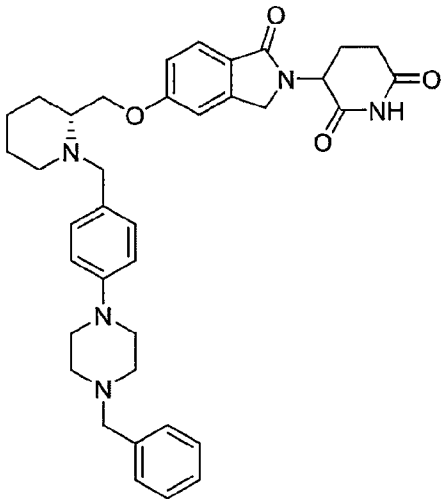
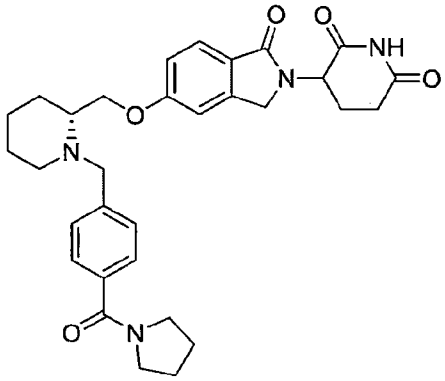
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50at		470.26	0.46
I-50au		560.32	0.47
I-50av		546.4	0.36
I-50aw		580.33	0.43
I-50ax		528.325	0.49

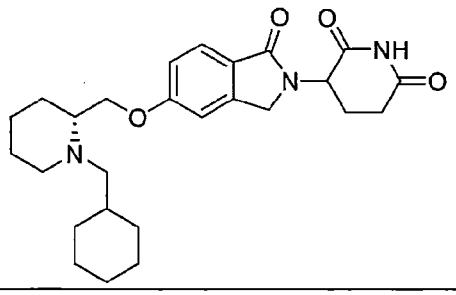
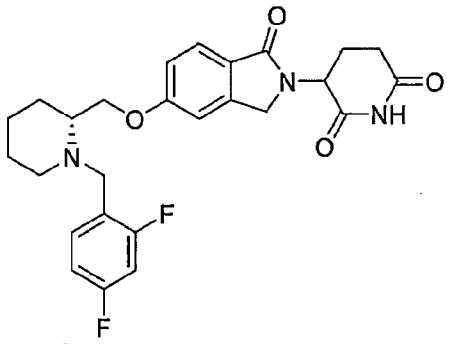
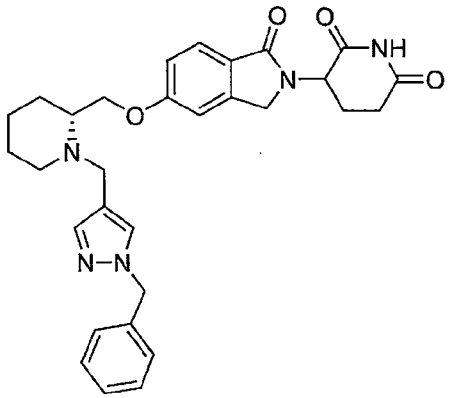
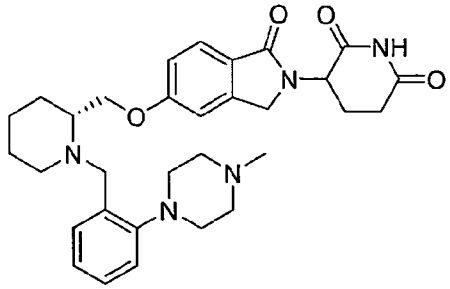
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50ay		640.31	0.49
I-50az		532.2	0.47
I-50bb		530.33	0.43
I-50bc		528.32	0.45

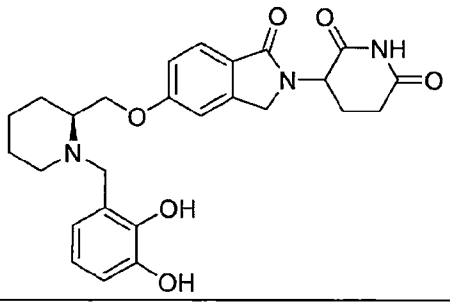
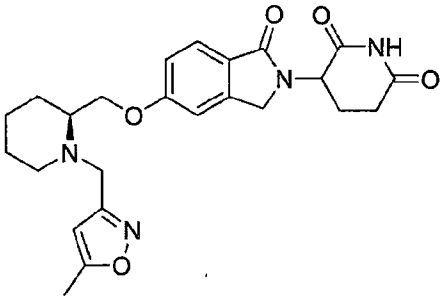
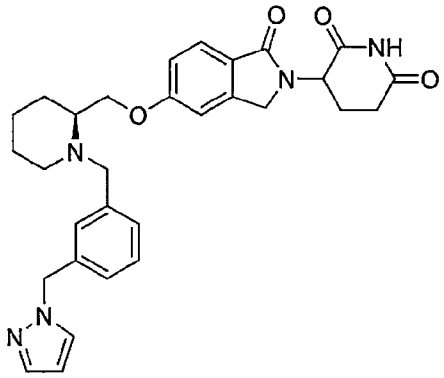
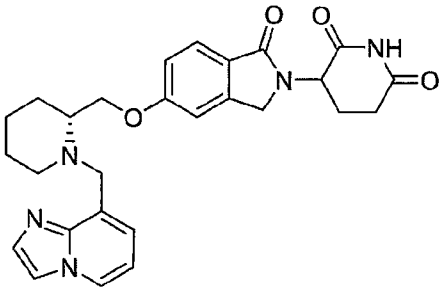
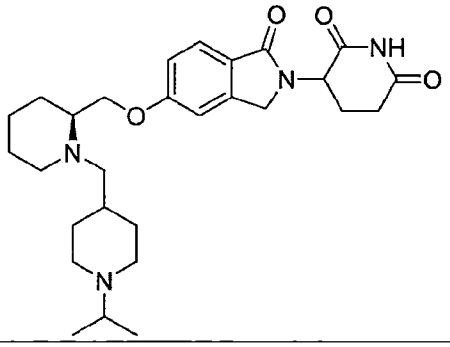
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50bd		561.21	0.37
I-50be		465.31	0.34
I-50bf		479.3	0.39
I-50bg		545.4	0.32

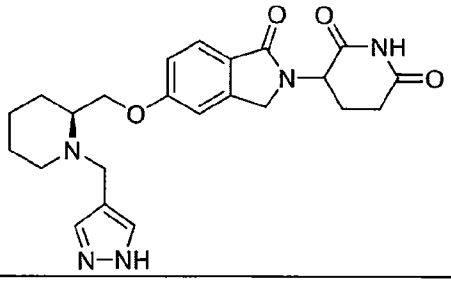
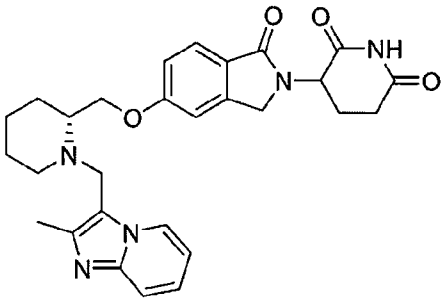
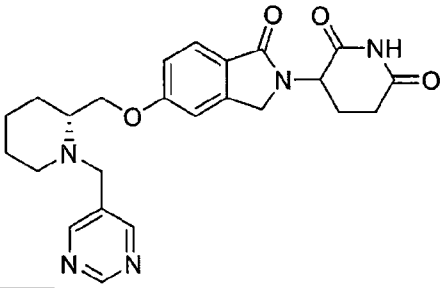
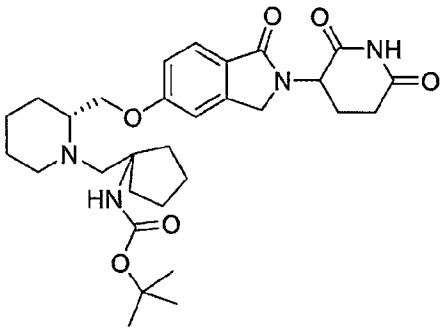
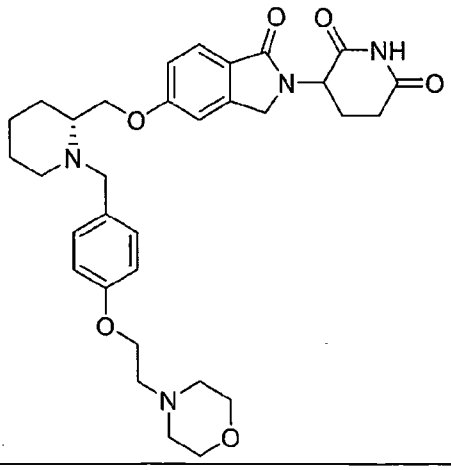
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50bh		598.31	0.5
I-50bi		484.33	0.39
I-50bj		498.25	0.44
I-50bk		507.2	0.38
I-50bl		474.28	0.4

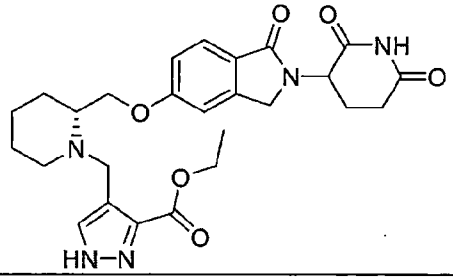
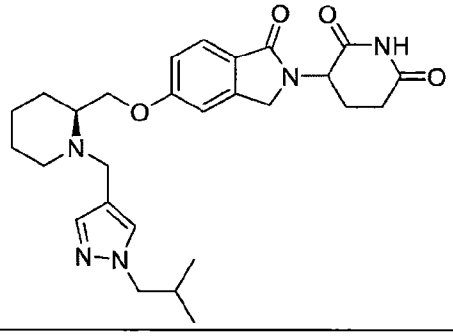
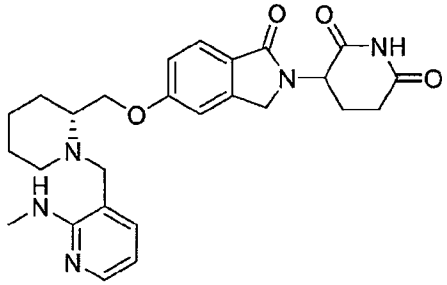
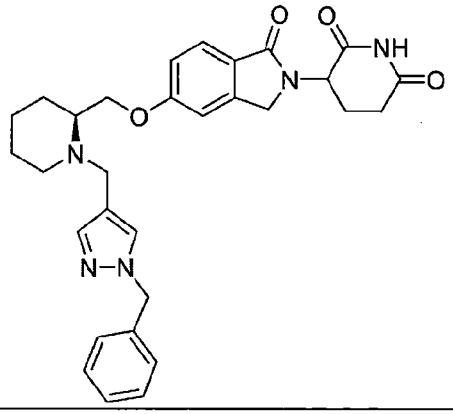
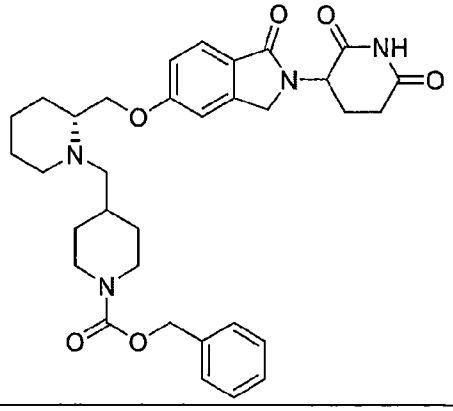
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50bm		473.31	0.39
I-50bn	 ^{1}H NMR：(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (dt, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 2H), 4.11 (dd, J = 10.3, 4.9 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 4H), 3.41 - 3.35 (m, 5H), 2.91 (ddd, J = 17.4, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.82 - 2.65 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.39 (qd, J = 13.1, 4.3 Hz, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.60 - 1.30 (m, 4H)。	534.35	0.38
I-50bo		534.33	0.42

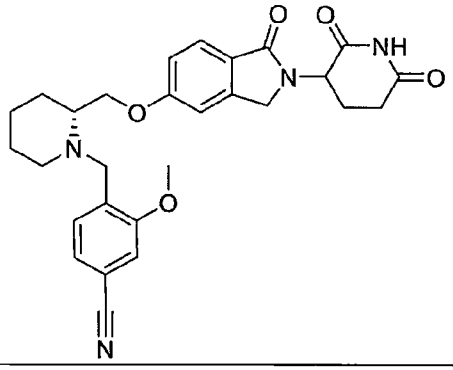
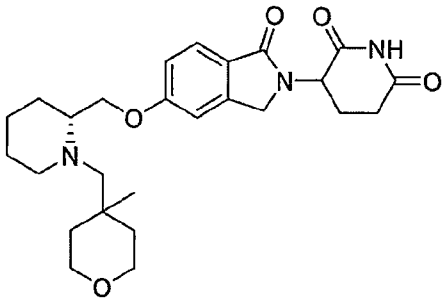
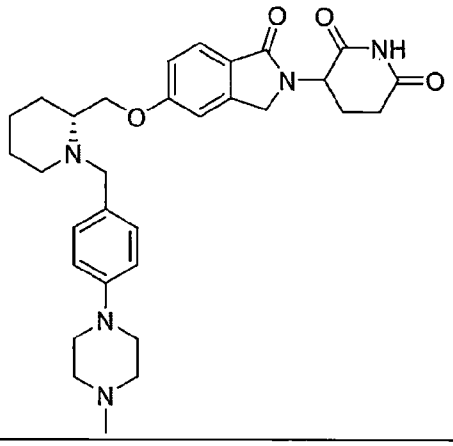
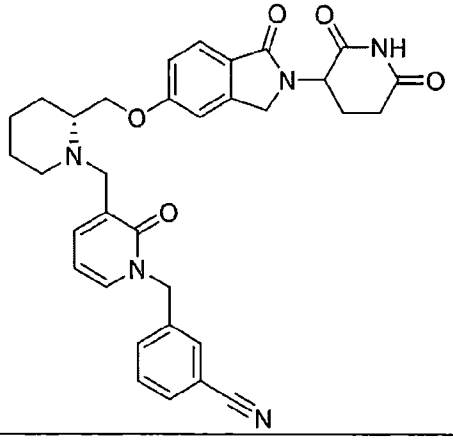
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50bp		452.31	0.33
I-50bq		498.37	0.4
I-50br		622.4	0.37
I-50bs		545.3134	0.4

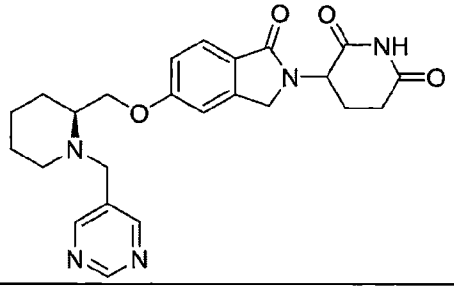
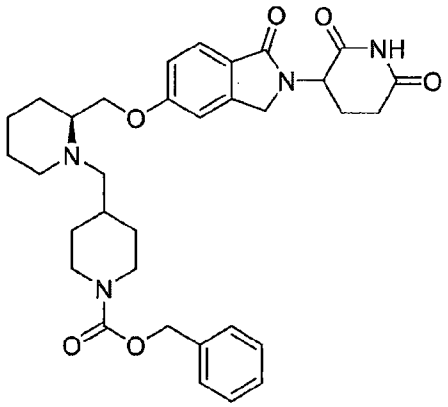
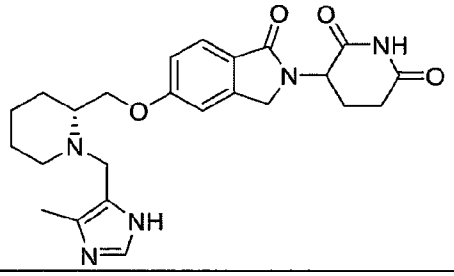
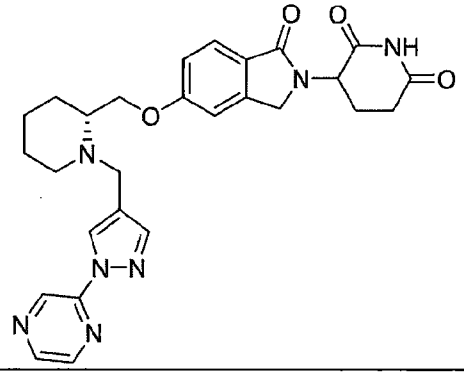
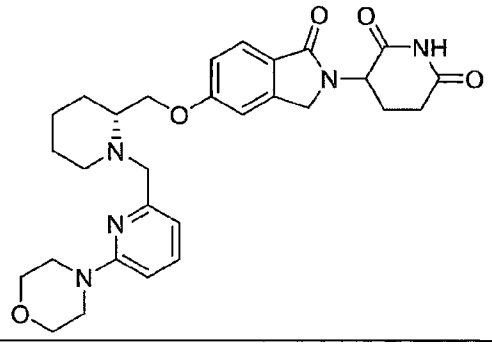
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50bt		454.32	0.44
I-50bu		484.2	0.41
I-50bv		528.31	0.43
I-50bw	 ^{1}H NMR：(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 2H), 7.18 - 7.05 (m, 3H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.49 - 4.26 (m, 3H), 4.17 (dd, J = 10.2, 5.4 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.03 - 2.85 (m, 6H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.69 - 2.62 (m, 3H), 2.50 - 2.27 (m, 6H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.74 - 1.42 (m, 5H)。	546.4	0.32

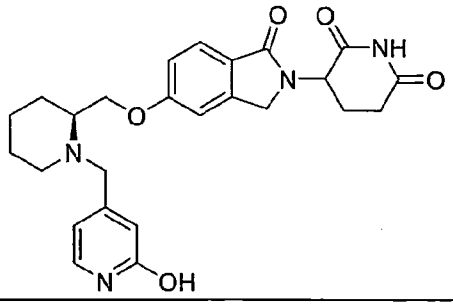
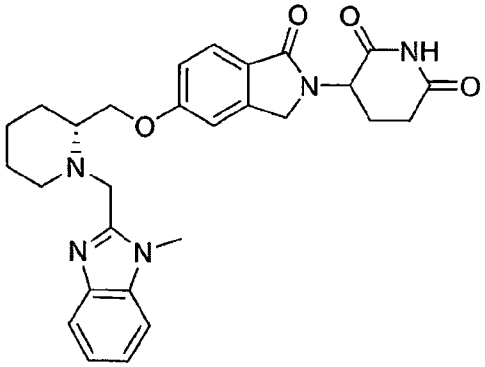
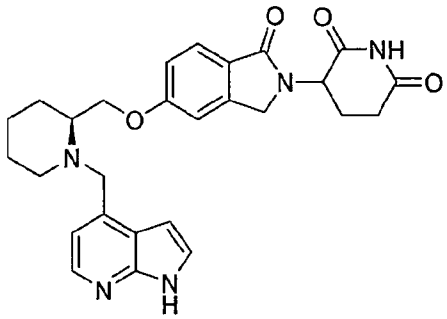
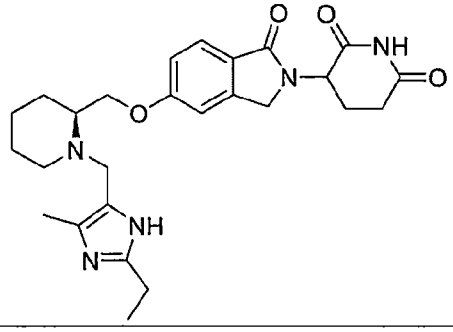
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50bx		480.31	0.39
I-50by		453.28	0.39
I-50bz		528.32	0.42
I-50ca		488.31	0.38
I-50cb		497.4	0.3

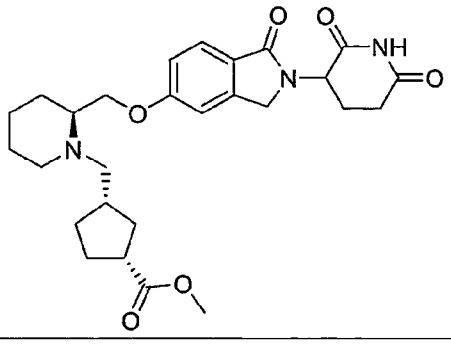
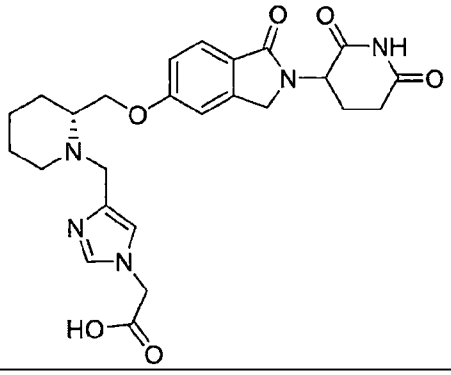
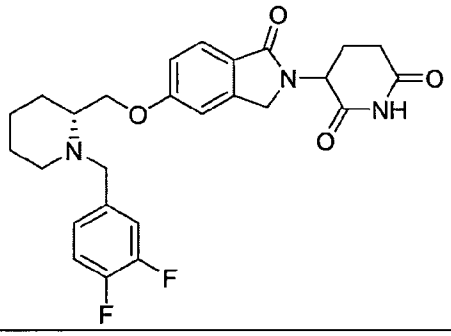
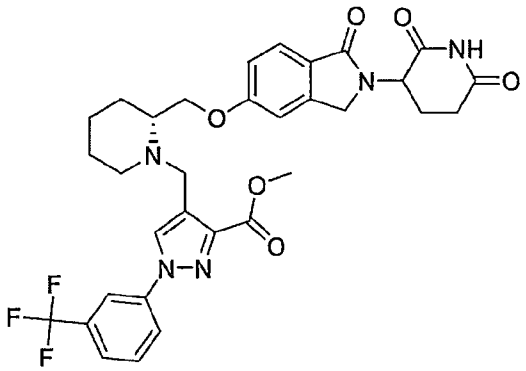
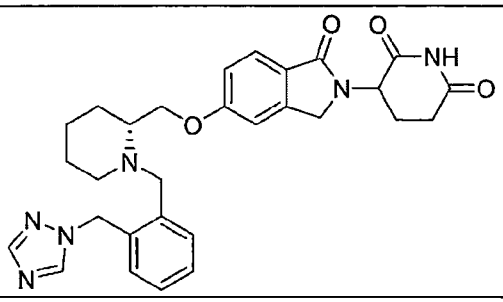
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50cc		438.27	0.35
I-50cd		502.3	0.4
I-50ce		450.29	0.35
I-50cf		555.38	0.49
I-50cg		577.3	0.33

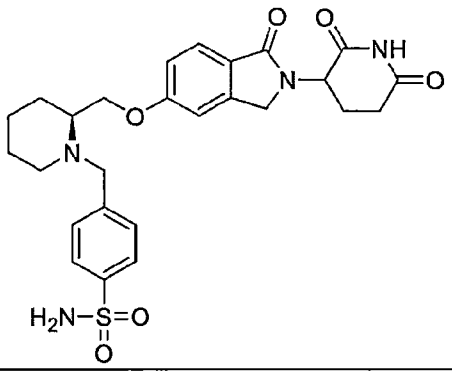
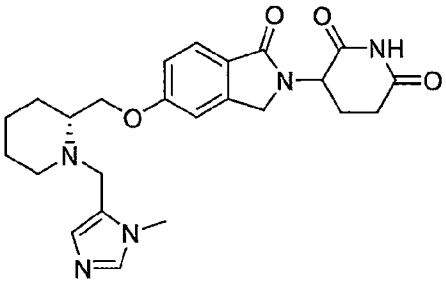
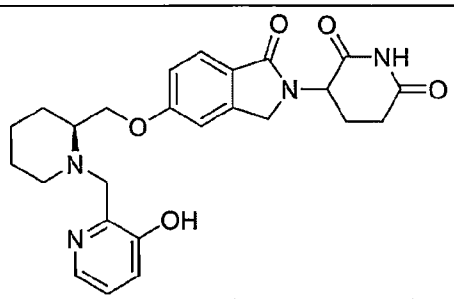
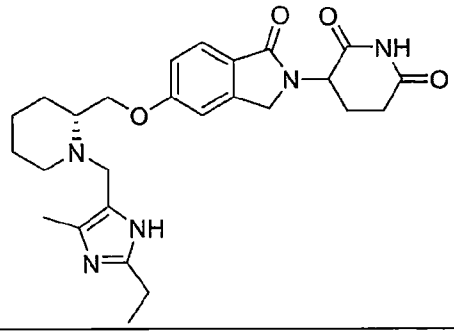
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50ch		510.31	0.41
I-50ci		494.36	0.42
I-50cj		478.34	0.43
I-50ck		528.32	0.43
I-50cl		589.36	0.47

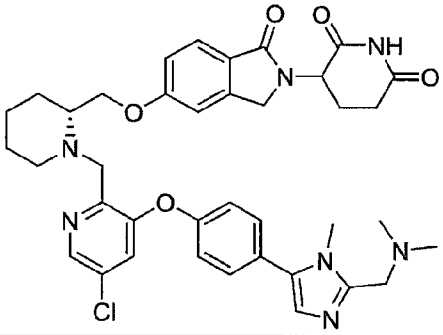
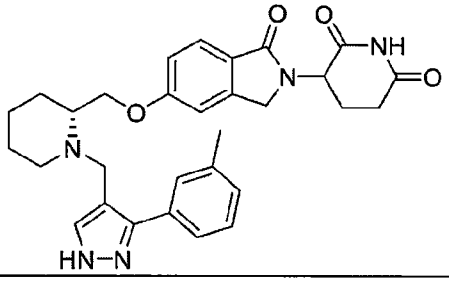
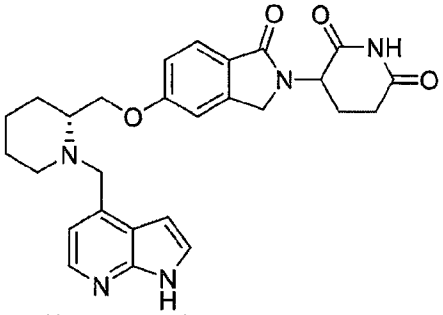
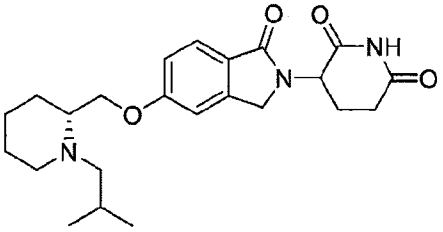
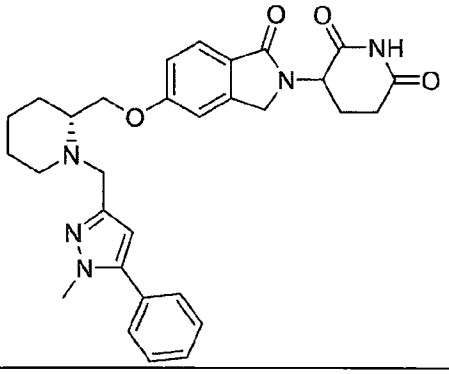
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50cm		503.31	0.4
I-50cn		470.32	0.37
I-50co		546.4	0.32
I-50cp		580.29	0.43

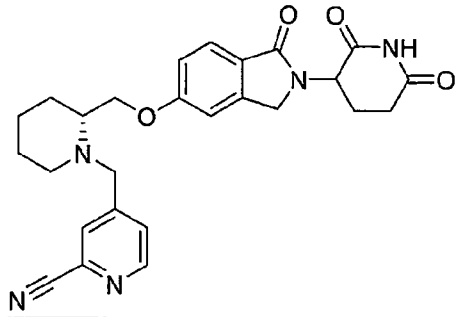
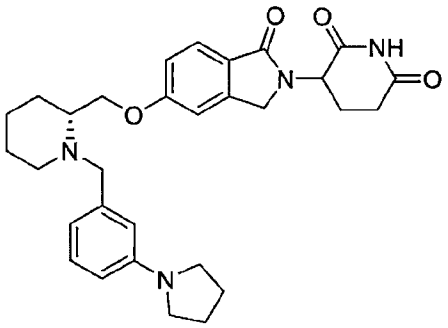
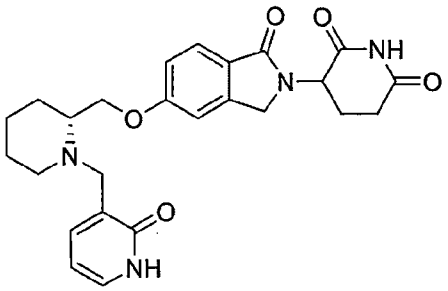
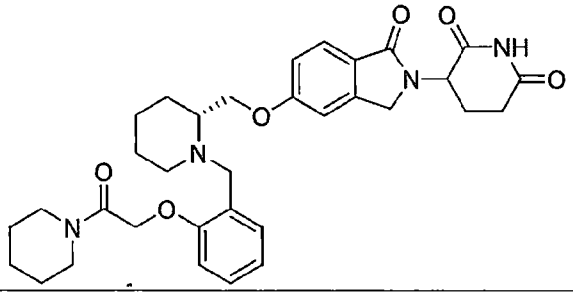
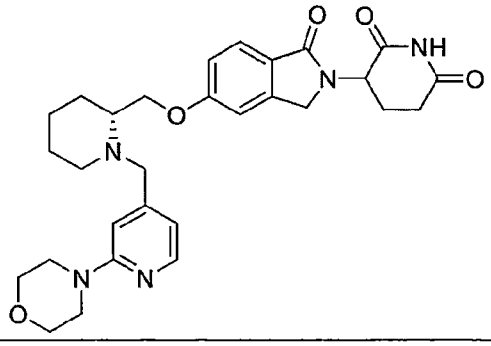
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50cq		450.25	0.35
I-50cr		589.34	0.47
I-50cs		452.31	0.34
I-50ct		516.32	0.38
I-50cu		534.35	0.42

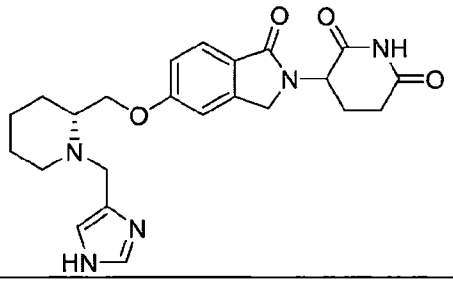
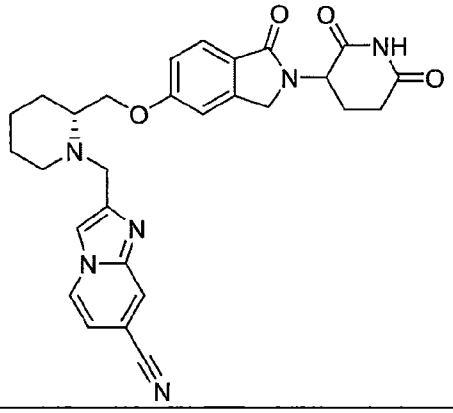
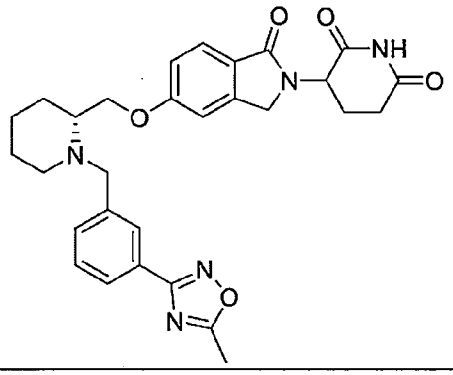
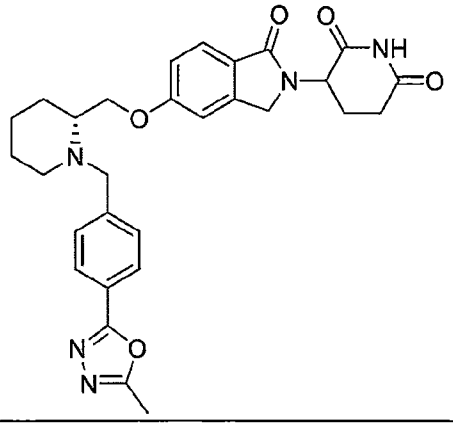
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50cv		465.31	0.35
I-50cw	 ^{1}H NMR：(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.2, 3.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.12 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.17 (m, 5H), 3.79 (dd, J = 14.1, 3.4 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.98 - 2.81 (m, 2H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.44 - 2.26 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), 1.55 - 1.35 (m, 3H)。	502.32	0.45
I-50cx		488.31	0.38
I-50cy		480.34	0.34

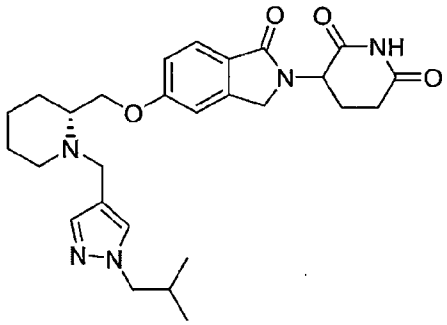
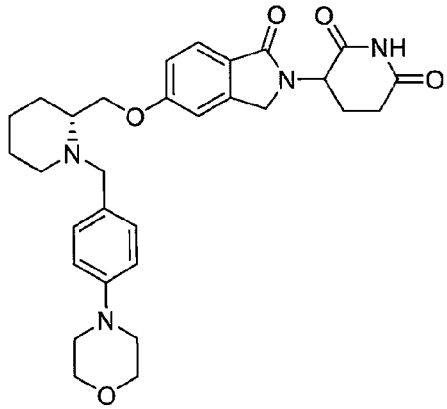
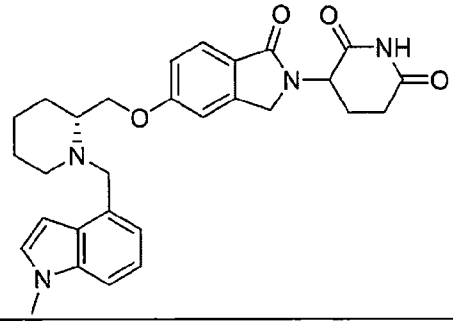
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50cz		498.33	0.4
I-50da		496.3	0.36
I-50db		484.2	0.42
I-50dc		640.31	0.48
I-50dd		529.32	0.39

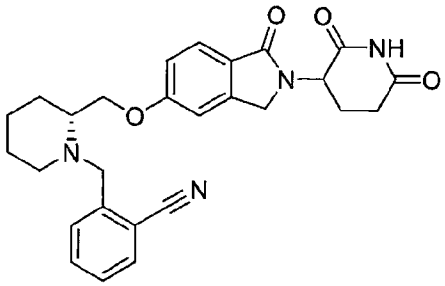
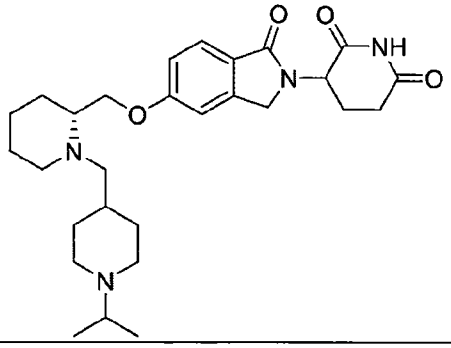
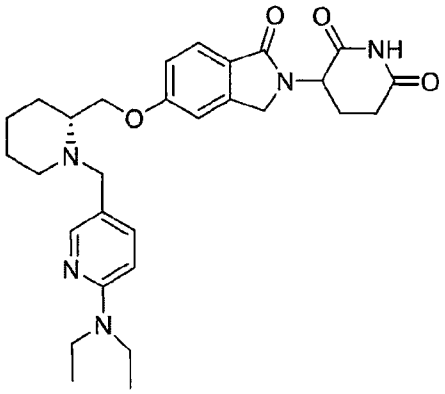
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50de		527.29	0.35
I-50df	 ^{1}H NMR：(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.08 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.44 - 4.28 (m, 3H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 3.96 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.39 (dd, J = 13.8, 2.1 Hz, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.78 - 2.64 (m, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.39 (qd, J = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.79 - 1.73 (m, 1H), 1.67 - 1.61 (m, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 1.41 - 1.34 (m, 2H)。	452.29	0.35
I-50dg		465.31	0.39
I-50dh		480.36	0.34

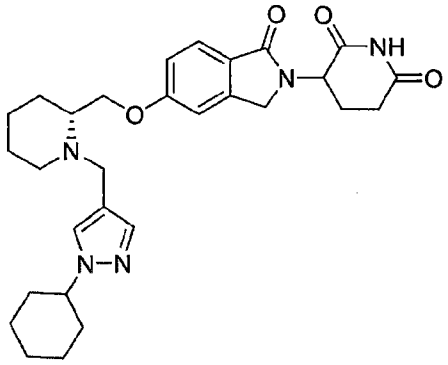
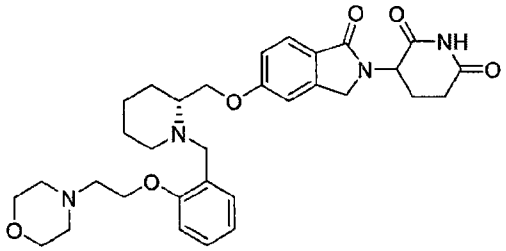
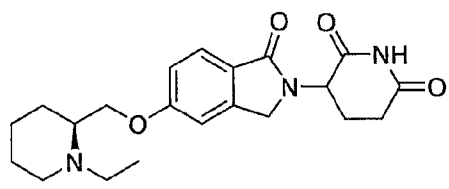
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50di		712.35	0.4
I-50dj		528.32	0.43
I-50dk		488.29	0.37
I-50dl		414.3	0.39
I-50dm		528.34	0.45

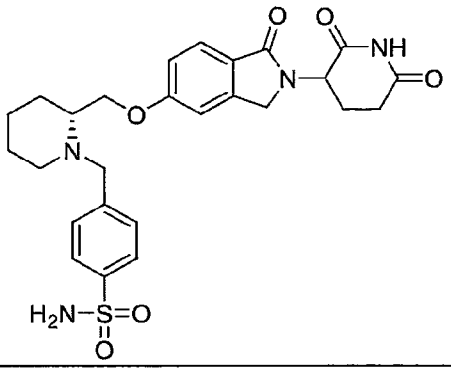
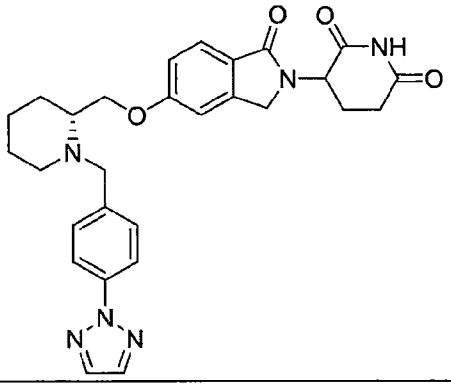
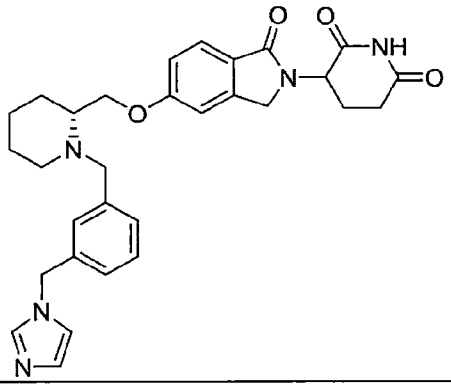
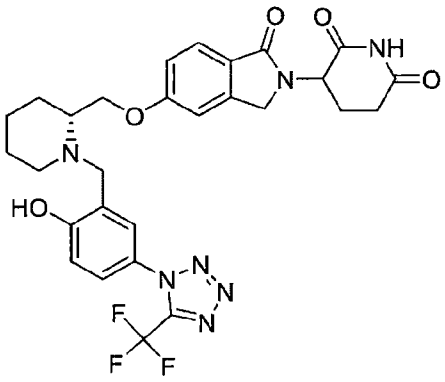
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50dn		474.31	0.4
I-50do		517.35	0.48
I-50dp		465.31	0.35
I-50dq		589.36	0.48
I-50dr		534.33	0.37

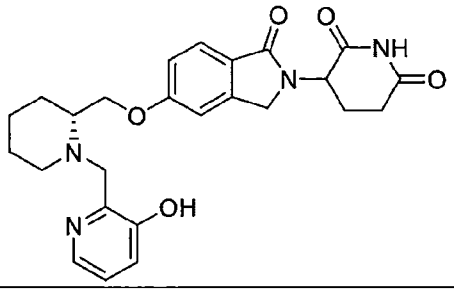
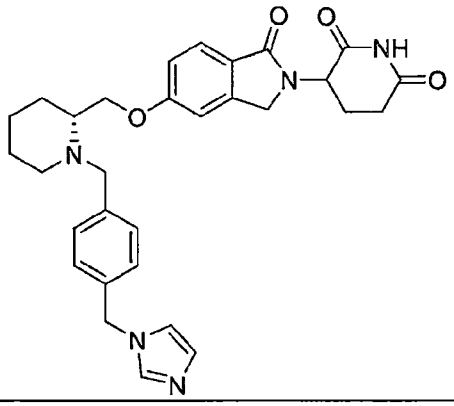
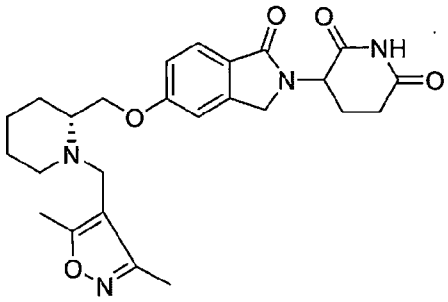
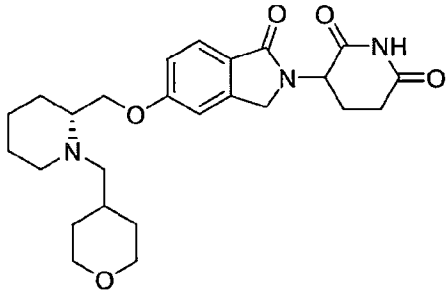
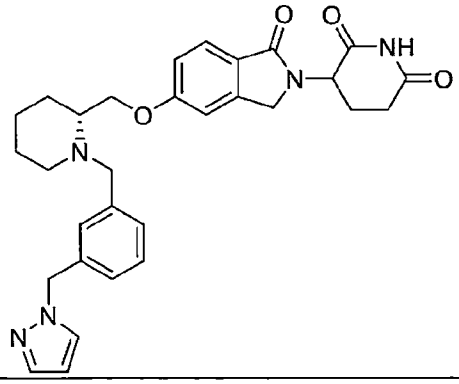
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50ds		438.25	0.34
I-50dt		513.29	0.37
I-50du		530.33	0.43
I-50dv		530.32	0.39

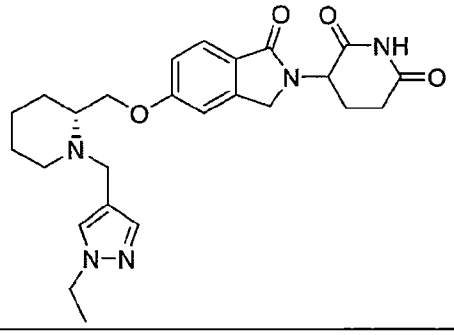
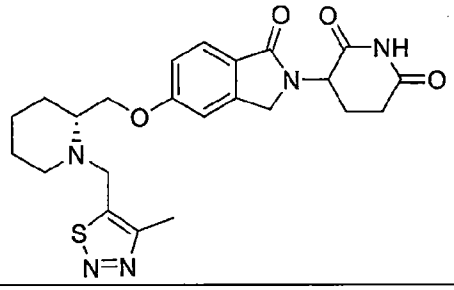
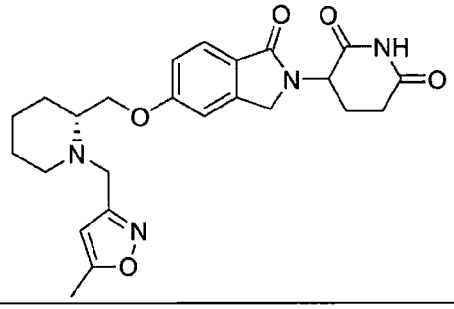
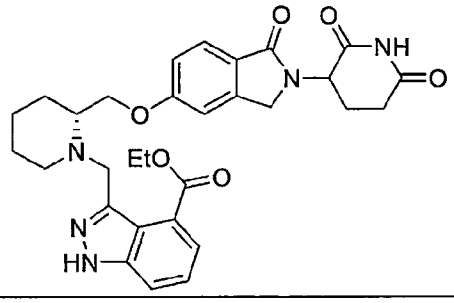
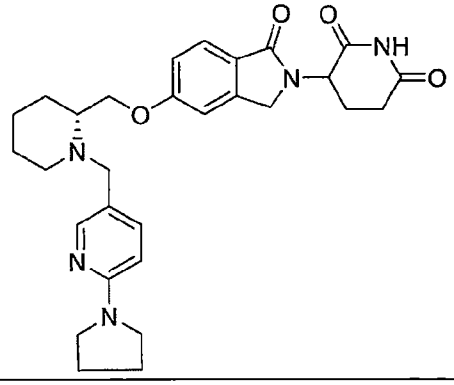
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50dw	 ^{1}H NMR：(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.21 (m, 3H), 4.18 - 4.07 (m, 1H), 3.85 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.46 - 2.33 (m, 1H), 2.17 - 1.93 (m, 3H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.56 - 1.38 (m, 3H), 1.29 - 1.18 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	494.36	0.42
I-50dx		533.3	0.41
I-50dy		501.3	0.44

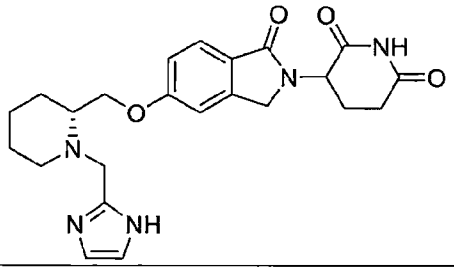
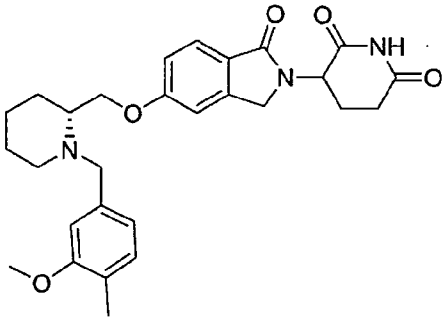
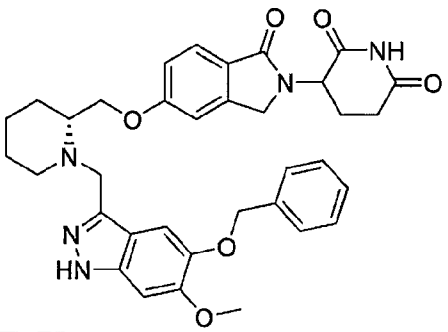
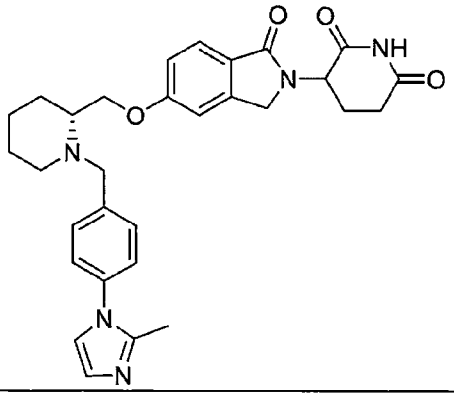
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50dz		473.31	0.42
I-50ea		497.4	0.3
I-50eb	 ^{1}H NMR：(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 - 4.20 (m, 3H), 4.14 (dd, J = 10.3, 5.4 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.45 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 3.28 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.97 - 2.83 (m, 1H), 2.77 - 2.67 (m, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.39 (qd, J = 12.7, 12.3, 4.1 Hz, 1H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.0 Hz, 6H)。	520.3	0.36

化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50ec	 ^{1}H NMR：(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 16.3 Hz, 2H), 4.17 - 3.98 (m, 2H), 3.71 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.92 (ddd, J = 18.1, 13.3, 5.3 Hz, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.14 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 3H), 1.83 - 1.73 (m, 3H), 1.70 - 1.13 (m, 11H)。	520.35	0.45
I-50ed	 ^{1}H NMR：(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.00 - 6.86 (m, 2H), 5.08 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.22 (m, 3H), 4.17 - 4.00 (m, 3H), 3.95 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.54 - 3.50 (m, 4H), 3.43 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 2H), 2.69 - 2.56 (m, 3H), 2.44 - 2.35 (m, 5H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.56 - 1.30 (m, 4H)。	577.3	0.34
I-50ee		386.2	0.36

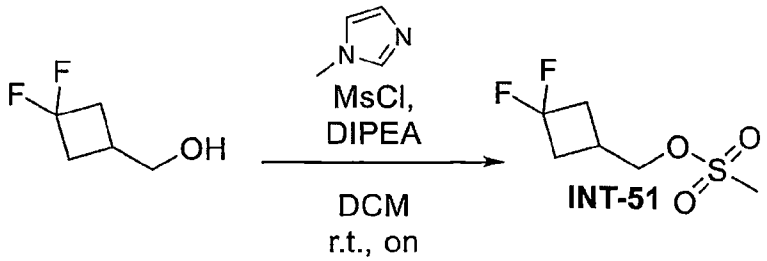
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50ef		527.26	0.35
I-50eg		515.32	0.42
I-50eh		528.3	0.32
I-50ei		600.27	0.44

化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50ej		465.31	0.39
I-50ek		528.3	0.31
I-50el		467.31	0.37
I-50em		456.33	0.36
I-50en		528.3267	0.42

化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50eo		466.31	0.37
I-50ep		470.25	0.46
I-50eq		453.2667	0.39
I-50er		560.32	0.47
I-50es		518.3	0.33

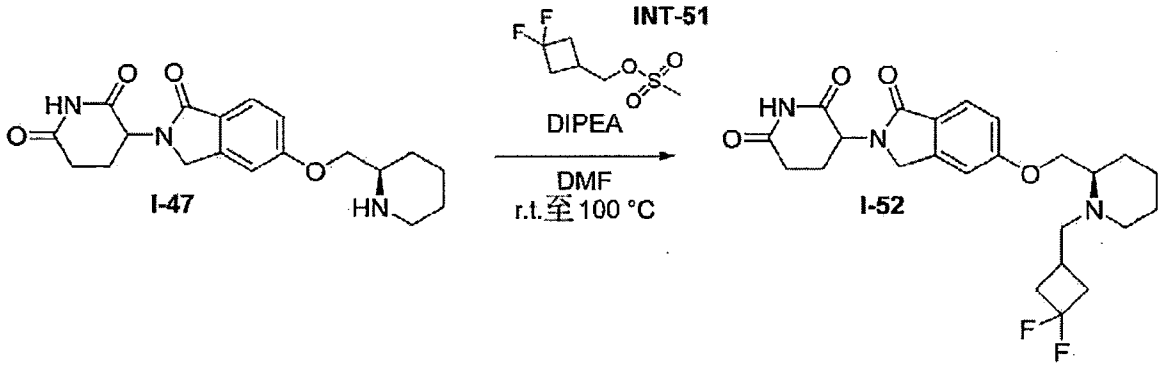
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-50et		438.28	0.4
I-50eu		492.32	0.46
I-50ev		624.3333	0.47
I-50ew		528.3	0.32

實例27：(3,3-二氟環丁基)甲磺酸甲酯 (INT-51)



【0277】 向(3,3-二氟環丁基)甲醇（0.16 g，1.310 mmol）在DCM（1.4 mL）中的溶液逐滴添加DIPEA（0.46 mL，2.62 mmol）、1-甲基-1H-咪唑（0.21 mL，2.62 mmol）和甲磺醯氯（0.15 mL，1.96 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌18小時，然後用DCM（30 mL）稀釋。將有機相用1 M水性HCl洗滌三次，並用飽和水性碳酸氫鈉洗滌兩次。將合併的有機相通過相分離器並濃縮，以提供呈橙色油狀物的(3,3-二氟環丁基)甲磺酸甲酯**INT-51**（227 mg，1.134 mmol，87%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.33 - 4.24 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.82 - 2.68 (m, 2H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.52 - 2.36 (m, 2H)。

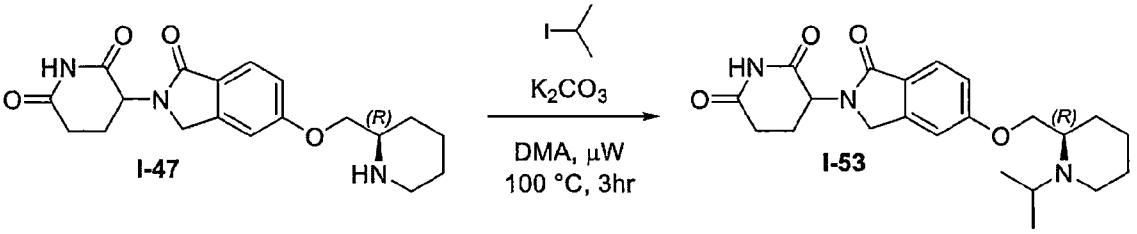
實例28：非鏡像異構物3-(5-(((R)-1-((3,3-二氟環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0278】 將(3,3-二氟環丁基)甲磺酸甲酯**INT-51**（101 mg，0.504 mmol）添加至40 mL小瓶，並溶解於DMF（2.1 mL）中。添加1-(羥基甲基)-3-(1-側氧基-5-(((R)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（0.15 g，0.420 mmol），隨後添加DIPEA（0.15 mL，0.839 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌72小時，在50°C下攪拌18小時，在60°C下攪拌24小時，然後在100°C下攪拌24小時。將反應混合物用飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM : iPrOH萃取三次。將有機相合併，通過相分離器並濃縮到celite®上。將粗材料通過矽膠層析法（用在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH洗脫）純化，以提供呈白色固

體的3-(5-(((R)-1-((3,3-二氟環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-52**（38.9 mg，0.081 mmol，19.28%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 462.5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 1H), 2.98 - 2.77 (m, 3H), 2.74 - 2.57 (m, 4H), 2.45 - 2.13 (m, 6H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.77 - 1.60 (m, 2H), 1.58 - 1.27 (m, 4H)。

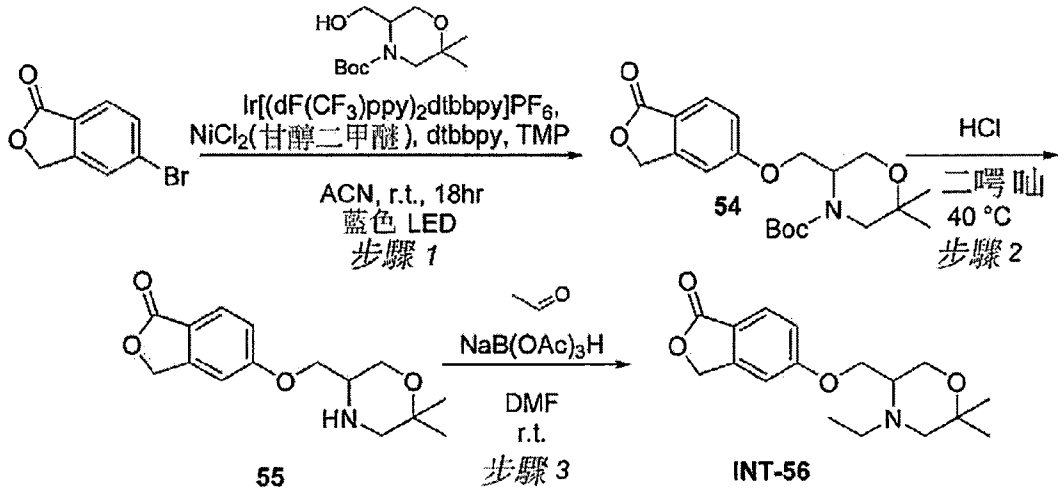
實例29：3-(5-(((R)-1-異丙基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-53)



【0279】 將3-(1-側氧基-5-(((R)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（68 mg，0.190 mmol）懸浮於DMA（1.90 mL）。添加K_2CO_3（39 mg，0.285 mmol），並將所得混合物抽真空並用氮氣回填3次。添加2-碘丙烷（0.10 mL，0.95 mmol），並在微波輻射下，將反應混合物在100°C下加熱3小時。將反應混合物用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM : iPrOH萃取三次。將有機相合併，通過相分離器並濃縮到celite®上。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1乙酸乙酯 : 乙醇洗脫）純化。將純的級分合併，濃縮並凍乾，以提供呈白色固體的3-(5-(((R)-1-異丙基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-53**（52.96 mg，0.130 mmol，68.3%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 400.6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.20 - 3.92 (m, 2H), 3.25 -

3.09 (m, 1H), 2.97 - 2.70 (m, 3H), 2.59 (ddd, *J* = 17.2, 4.7, 2.2 Hz, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.82 - 1.64 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.44 - 1.22 (m, 3H), 1.12 - 0.98 (m, 3H), 0.96 - 0.86 (m, 3H)。

實例30：鏡像異構物5-((4-乙基-6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮 (INT-56)



步驟1：**外消旋-三級丁基 2,2-二甲基-5-(((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)甲基)味啉-4-甲酸酯 (54)**

【0280】 根據通用方法I，從4-boc-5-羥基甲基-2,2-二甲基-味啉（507 mg，2.065 mmol）開始製備中間體**54**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供呈奶油色固體的外消旋-三級丁基 2,2-二甲基-5-(((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)甲基)味啉-4-甲酸酯**54**（587 mg，1.555 mmol，83%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 322.1（不含三級丁基的質量）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.29 - 4.06 (m, 2H), 3.94 - 3.54 (m, 5H), 1.41 (s, 9H), 1.20 (s, 3H), 1.16 (s, 3H)。

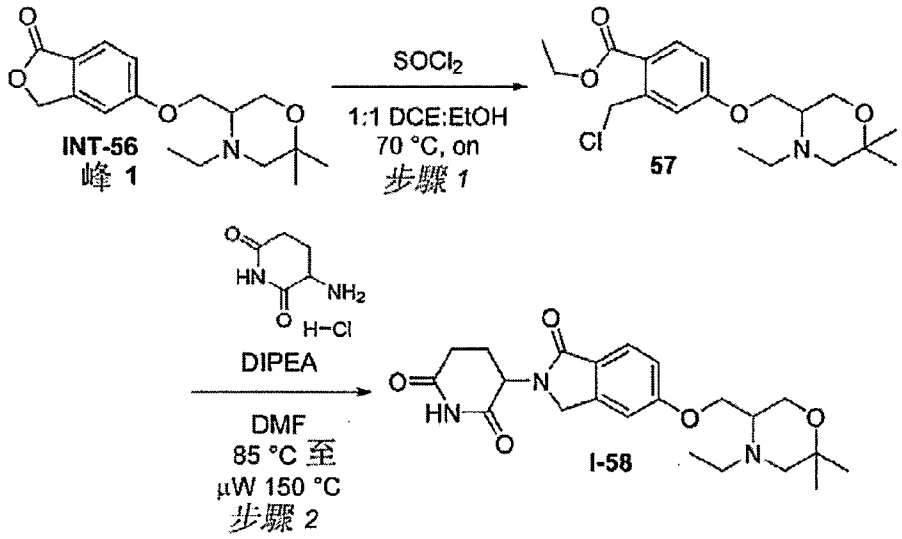
步驟2：**外消旋-5-((6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮 (55)**

【0281】 根據通用方法II，從三級丁基 2,2-二甲基-5-(((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)甲基)味啉-4-甲酸酯**54**（0.587 g，1.555 mmol）開始製備中間體**55**。將反應混合物濃縮，以提供呈白色固體的5-((6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**55**。粗材料無需純化即可用於下個反應。LCMS $[M+H]^+$: 278.3。

*步驟3：***鏡像異構物5-((4-乙基-6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮 (INT-56)**

【0282】 根據通用方法III，從5-((6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**55**（1.11g, 4.0 mmol）和乙醛（0.5 mL，9.33 mmol）開始製備**INT-56**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH洗脫）純化，以提供呈粉色固體的5-((4-乙基-6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**INT-56**（275 mg，0.901 mmol，22.51%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 306.5.^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.20 (dd, *J* = 9.5, 4.4 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 9.5, 6.4 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 11.6, 3.5 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 11.6, 7.0 Hz, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.62 - 2.47 (m, 2H), 2.23 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。將異構物的混合物藉由手性SFC [柱21 x 250 mm Chiralpak IF；CO_2助溶劑25% MeOH；以80 g/min在125巴在25°C下]分離，以提供兩種鏡像異構物：**峰1**：呈淺黃色固體的5-((4-乙基-6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮的鏡像異構物1（99 mg，0.324 mmol，8.10%產率）。手性SFC Rt 2.5 min。**峰2**：呈淺紅色固體的5-((4-乙基-6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮的鏡像異構物2（111.5 mg，0.365 mmol，9.13%產率）。手性SFC Rt 3.7 min。

實例31：非鏡像異構物3-(5-((4-乙基-6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-58)



*步驟1：***單一鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-((4-乙基-6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)苯甲酸酯 (57)**

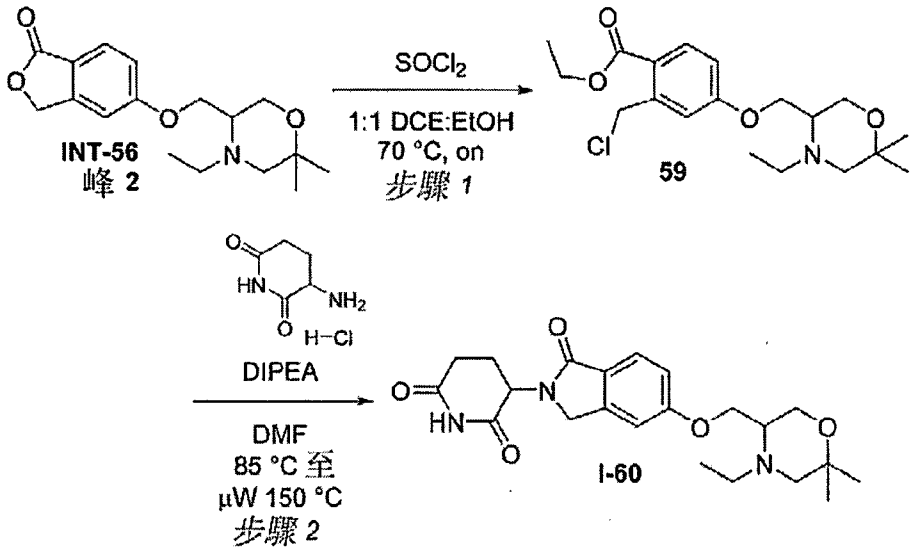
【0283】 根據通用方法IV，從5-((6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**INT-56峰1**（99 mg，0.324 mmol）開始製備中間體**57**，以提供呈棕色油狀物的單一鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-((4-乙基-6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)苯甲酸酯**57**。將粗材料無需純化即可用於下個步驟。LCMS $[M+H]^+$: 370.4。

*步驟2：***非鏡像異構物3-(5-((4-乙基-6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-58)**

【0284】 根據通用方法V，從乙基 2-(氯甲基)-4-((4-乙基-6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)苯甲酸酯**57**（120 mg，0.324 mmol）開始製備化合物**I-58**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的含有1% TEA作為改性劑的0-100% 3：1 乙酸乙酯:乙醇洗脫）純化。將含有所希望的產物的級分合併，濃縮並凍乾，以提供呈淺紫色固體的3-(5-((4-乙基-6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-58**（71 mg，0.169 mmol，52.2%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 416.6.^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 17.4, 1.8 Hz, 1H), 4.34 - 4.15 (m, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.4, 7.4 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.78 - 2.65 (m, 2H), 2.64 - 2.49 (m, 2H), 2.48 - 2.31 (m, 2H), 2.13 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

實例32：非鏡像異構物3-(5-((4-乙基-6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-60)



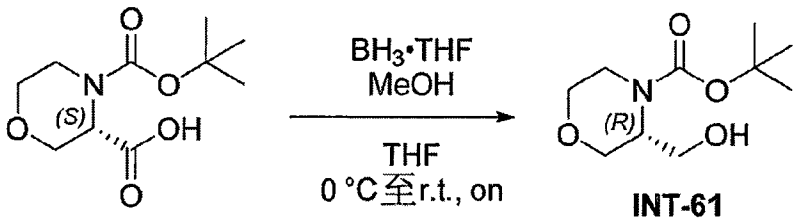
步驟1：**單一鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-((4-乙基-6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)苯甲酸酯 (59)**

【0285】 根據通用方法IV，從5-((6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**INT-56峰2**（111.5 mg，0.365 mmol）開始製備中間體**59**，以提供呈棕色油狀物的乙基 2-(氯甲基)-4-((4-乙基-6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)苯甲酸酯**59**。將粗材料無需純化即可用於下個步驟。LCMS $[M+H]^+$: 370.4。

步驟2：**非鏡像異構物(5-((4-乙基-6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-60)**

【0286】 根據通用方法V，從乙基2-(氯甲基)-4-((4-乙基-6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)苯甲酸酯**59**（135 mg，0.365 mmol）開始製備化合物**I-60**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的含有1% TEA作為改性劑的0-100% 3：1 乙酸乙酯:乙醇洗脫）純化。將含有所希望的產物的級分合併，濃縮並凍乾，以提供呈淺紫色固體的(5-((4-乙基-6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-60**（68.1 mg，0.161 mmol，44.0%產率）。LCMS [M+H]+: 416.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 17.6, 1.8 Hz, 1H), 4.34 - 4.16 (m, 2H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 11.3, 3.4 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.6, 7.4 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.78 - 2.64 (m, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.48 - 2.31 (m, 2H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

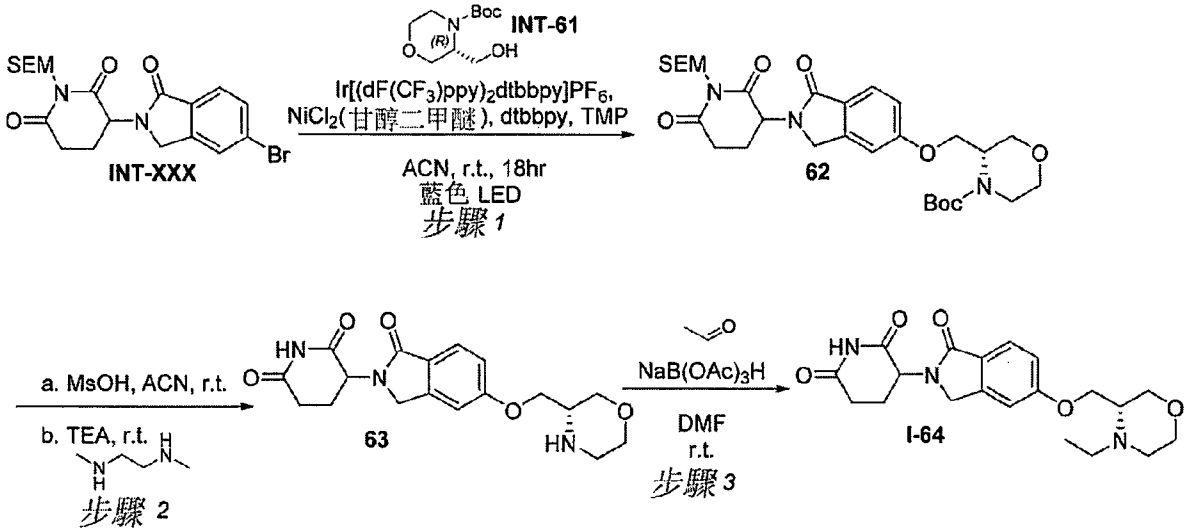
實例33：三級丁基 (R)-3-(羥基甲基)味啉-4-甲酸酯 (INT-61)



【0287】 將(S)-4-(三級丁氧基羰基)味啉-3-甲酸（0.2 g，0.865 mmol）溶解於THF（2.9 mL）中並冷卻至0°C。逐滴添加在THF中的1M硼烷四氫呋喃複合物（2.6 mL，2.59 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌過夜，然後冷卻至0°C，用甲醇（2 mL，49.4 mmol）淬滅並在室溫下攪拌2小時。將反應混合物濃縮至乾燥，溶解於甲醇（5 mL）中並在室溫下攪拌過夜。將反應混合物濃縮到celite®上，並藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫，使用ELSD檢測）純化，以提供呈白色固體的三級丁基 (R)-3-(羥基甲基)味啉-4-甲酸酯**INT-61**（85

mg，0.391 mmol，45.2%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.04 (s, 1H), 3.94 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 3H), 3.77 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 11.9, 3.5 Hz, 1H), 3.49 (td, *J* = 11.8, 3.1 Hz, 1H), 3.21 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H)。

實例34：非鏡像異構物3-(5-(((S)-4-乙基味啉-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-64)



步驟1：**三級丁基 (3S)-3-(((2-(2,6-二側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)味啉-4-甲酸酯 (62)**

【0288】 根據通用方法VI，從三級丁基 (R)-3-(羥基甲基)味啉-4-甲酸酯 **INT-61**（58 mg，0.265 mmol）開始製備中間體**62**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供呈白色黏稠固體的三級丁基 (3S)-3-(((2-(2,6-二側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)味啉-4-甲酸酯 **62**（119 mg，0.202 mmol，91%產率）。LCMS [M+H-156.3 ($TMSCH_2CH_2$,三級丁基)]$^+$: 434.4.^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.29 - 5.13 (m, 3H), 4.43 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 3H), 4.18 - 4.02 (m, 2H), 3.96 - 3.71 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 3H), 3.51 (td, *J* = 11.9, 3.0 Hz, 1H), 3.13 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.02

(ddd, *J* = 17.8, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 2.89 (ddd, *J* = 18.1, 13.3, 5.5 Hz, 1H), 2.32 (qd, *J* = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.18 (dtd, *J* = 12.8, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 0.94 (dd, *J* = 9.2, 7.3 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

步驟2：**3-(5-(((S)-味啉-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (63)**

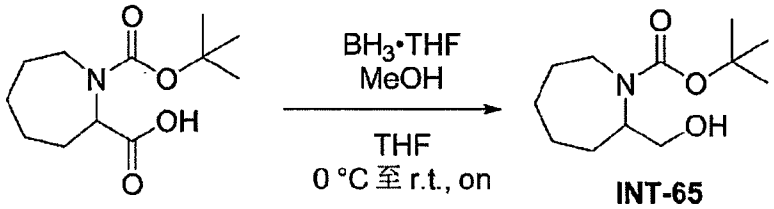
【0289】 根據通用方法VII，從三級丁基 (3S)-3-(((2-(2,6-二側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)味啉-4-甲酸酯**62**（119 mg，0.202 mmol）開始製備中間體**63**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在二氯甲烷中的含有1% TEA的0-100%乙醇洗脫）純化，以提供呈白色固體的3-(5-(((S)-味啉-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**63**（54.5 mg，0.152 mmol，75%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 360.3. ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 5.15 (ddd, *J* = 13.2, 5.2, 1.2 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 3H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.42 (ddd, *J* = 11.0, 9.3, 3.1 Hz, 1H), 3.35 - 3.24 (m, 1H), 3.02 - 2.92 (m, 3H), 2.90 - 2.72 (m, 2H), 2.28 (qd, *J* = 12.9, 5.2 Hz, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H)。

步驟3：**3-(5-(((S)-4-乙基味啉-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-64)**

【0290】 根據通用方法III，從3-(5-(((S)-味啉-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**63**（54.5 mg，0.152 mmol）和乙醛（0.05 mL，0.91 mmol）的溶液開始製備化合物**I-64**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的含有1% TEA的0-100% 3 : 1 乙酸乙酯 : 乙醇洗脫）純化。將純的級分合併，濃縮並凍乾，以提供呈橙色固體的3-(5-(((S)-4-乙基味啉-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-64**（24.6 mg，0.062 mmol，40.6%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 388.5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.06 (m,

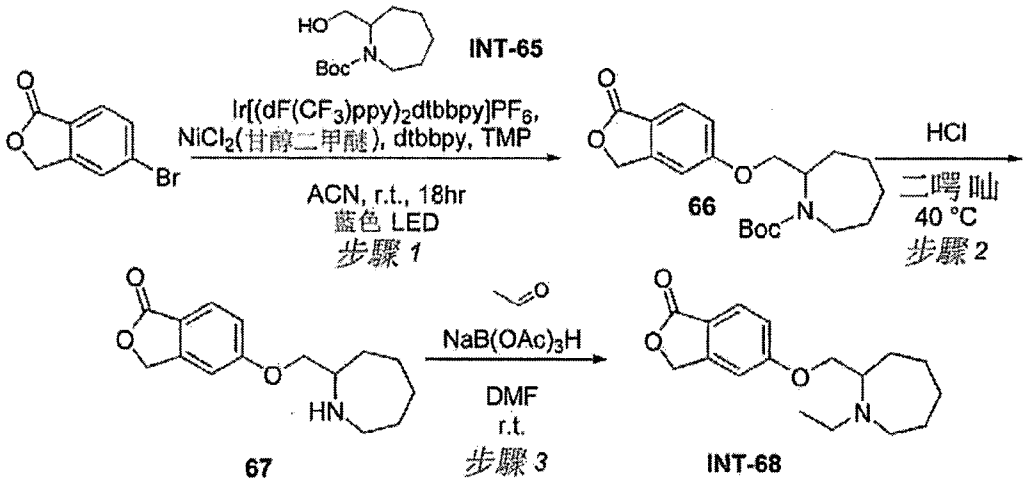
1H), 7.00 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24 - 4.09 (m, 2H), 3.98 (ddd, J = 9.8, 6.2, 1.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 11.1, 3.0 Hz, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.41 (dd, J = 11.0, 7.3 Hz, 1H), 2.91 - 2.76 (m, 1H), 2.75 - 2.56 (m, 3H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 2.38 - 2.21 (m, 3H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 0.93 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

實例35：三級丁基 2-(羥基甲基)氮雜環庚烷-1-甲酸酯，2-(羥基甲基)氮雜環庚烷-1-甲酸 (INT-65)



【0291】 將1-(三級丁氧基羰基)氮雜環庚烷-2-甲酸（0.3 g，1.233 mmol）溶解於THF（4.1 mL）中並冷卻至0°C。逐滴添加在THF中的1M硼烷四氫呋喃複合物（3.70 mL，3.70 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌過夜，冷卻至0°C並用甲醇（3 mL，74.2 mmol）淬滅，並在室溫下攪拌2小時。將反應混合物濃縮至乾燥，然後重新溶解於甲醇（5 mL）中，在室溫下攪拌過夜。將反應混合物濃縮到celite®上，並藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫，使用ELSD檢測器）純化，以提供呈澄清油狀物的三級丁基 2-(羥基甲基)氮雜環庚烷-1-甲酸酯**INT-65**（209 mg，0.911 mmol，73.9%產率）。LCMS [M+H-三級丁基]$^+$: 174.2.^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.10 - 3.97 (m, 1H), 3.95 - 3.65 (m, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 3.51 - 3.33 (m, 2H), 3.21 (s, 1H), 2.76 - 2.63 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.42 - 1.33 (m, 9H), 1.25 - 1.10 (m, 2H)。

實例36：鏡像異構物5-((1-乙基氮雜環庚烷-2-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮 (INT-68)



步驟1：**外消旋-三級丁基 2-(((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)甲基)氮雜環庚烷-1-甲酸酯 (66)**

【0292】 根據通用方法I，從三級丁基 2-(羥基甲基)氮雜環庚烷-1-甲酸酯 **INT-65**（209 mg，0.912 mmol）開始製備中間體**66**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供呈黏稠黃色固體的三級丁基 2-(((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)甲基)氮雜環庚烷-1-甲酸酯**66**（245 mg，0.678 mmol，78%產率）。LCMS [M+H-6.3 ($TMSCH_2CH_2$,三級丁基)]$^+$: 306.3.^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.77 - 7.70 (m, 1H), 6.99 (dt, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 14.4, 2.1 Hz, 1H), 5.23 - 5.12 (m, 2H), 4.40 - 4.21 (m, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 2H), 3.87 - 3.65 (m, 1H), 2.93 - 2.77 (m, 1H), 2.21 - 2.03 (m, 1H), 1.91 - 1.74 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.62 - 1.46 (m, 1H), 1.45 - 1.39 (m, 9H), 1.28 - 1.17 (m, 3H)。

步驟2：**外消旋-5-(氮雜環庚烷-2-基甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮 (67)**

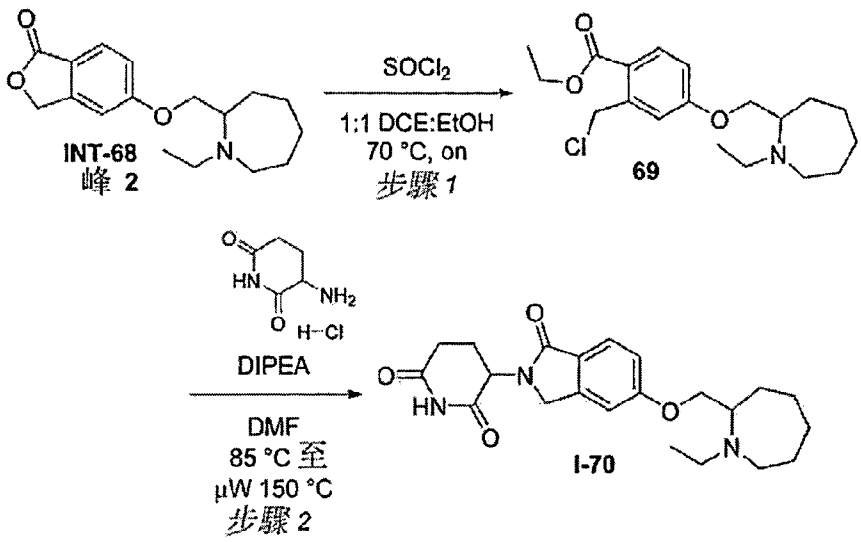
【0293】 根據通用方法II，從三級丁基 2-(((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)甲基)氮雜環庚烷-1-甲酸酯**66**（245 mg，0.678 mmol）開始製備中間

體**67**，以提供呈白色固體的5-(氮雜環庚烷-2-基甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**67**。粗物質無需純化即可用於下一步。LCMS $[M+H]^+$: 262.2。

步驟3：**5-((1-乙基氮雜環庚烷-2-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮 (INT-68) 之鏡像異構物**

【0294】 根據通用方法III，從5-(氮雜環庚烷-2-基甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**67**（0.18 g，0.678 mmol）和乙醛（0.23 mL，4.07 mmol）開始製備**INT-68**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100%乙酸乙酯洗脫）純化，以提供呈奶油色固體的鏡像異構物混合物5-((1-乙基氮雜環庚烷-2-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**INT-68**（101 mg，0.349 mmol，51.5%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 290.4. ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.99 (dd, *J* = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 9.1, 7.7 Hz, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 2.84 - 2.69 (m, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.74 - 1.34 (m, 6H), 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。將異構物的混合物藉由手性SFC [柱2.1 x 25.0 cm Chiralcel OD-H；含0.25%異丙胺的CO_2助溶劑 15% IPA；以100 g/min在100巴在25°C下]分離，以提供兩種鏡像異構物：**峰1**：呈白色固體的5-((1-乙基氮雜環庚烷-2-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮的鏡像異構物1（27.7 mg，0.096 mmol，14.12%產率）。手性SFC Rt 1.84 min。**峰2**：呈白色固體的5-((1-乙基氮雜環庚烷-2-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮的鏡像異構物2（30 mg，0.104 mmol，15.29%產率）。手性SFC Rt 2.05 min。

實例37：3-(5-((1-乙基氮雜環庚烷-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-70)



步驟1：**單一鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-((1-乙基氮雜環庚烷-2-基)甲氧基)苯甲酸酯 (69)**

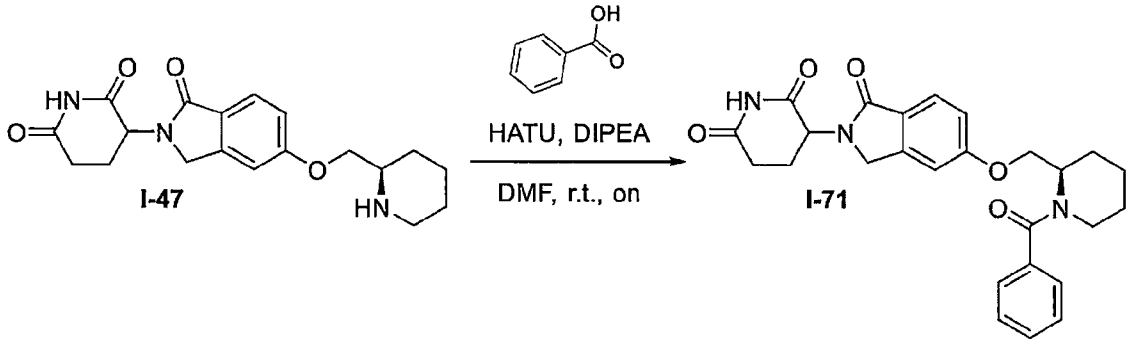
【0295】 根據通用方法IV，從5-(氮雜環庚烷-2-基甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**INT 68峰2**（30 mg，0.104 mmol）開始製備中間體**69**，以提供呈棕色油狀物的乙基 2-(氯甲基)-4-((1-乙基氮雜環庚烷-2-基)甲氧基)苯甲酸酯**69**。將粗材料無需純化即可用於下個步驟。LCMS $[M+H]^+$: 354.1。

步驟2：**非鏡像異構物混合物3-(5-((1-乙基氮雜環庚烷-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-70)**

【0296】 根據通用方法V，從乙基 2-(氯甲基)-4-((1-乙基氮雜環庚烷-2-基)甲氧基)苯甲酸酯**69**（36.8 mg，0.104 mmol）開始製備化合物**I-70**。將粗材料藉由矽膠層析法(用在庚烷中的含有1%三乙胺作為改性劑的0-100% 3 : 1 乙酸乙酯:乙醇洗脫）純化。將含有所希望的產物的級分合併，濃縮並凍乾，以提供不純產物。將粗材料進一步藉由鹼性反相HPLC（用在含有5 mM NH_4OH作為改性劑的水中的35%-60% ACN洗脫）純化。將純的級分凍乾，以提供呈白色固體的3-(5-((1-乙基氮雜環庚烷-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-70**（3.95 mg，9.00 μmol，8.65%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 400.2. ^1H NMR (400 MHz,

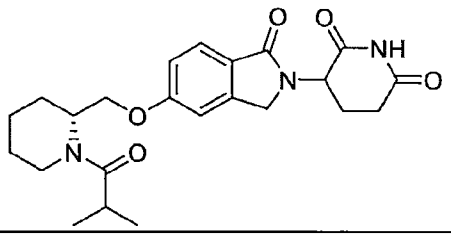
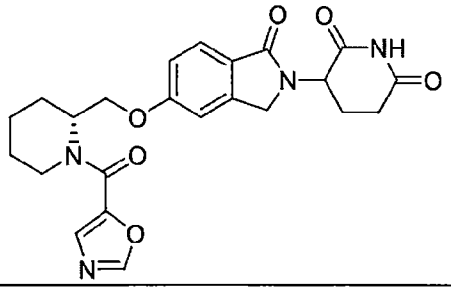
DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.65 (m, 2H), 2.98 - 2.60 (m, 5H), 2.57 - 2.49 (m, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.68 - 1.19 (m, 8H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例38：3-(5-(((R)-1-苯甲醯基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-71)

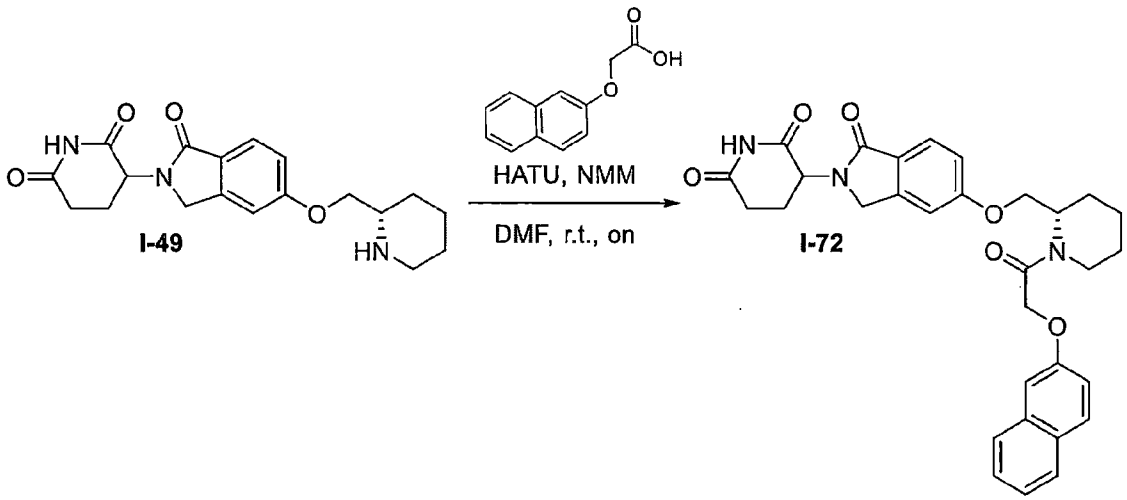


【0297】 將苯甲酸（9.16 mg，0.075 mmol）溶解於DMF（0.75 mL）中。添加HATU（34 mg，0.090 mmol）和DIPEA（0.03 mL，0.15 mmol），並將所得混合物在室溫下攪拌15分鐘。添加3-(1-側氧基-5-(((R)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（27 mg，0.075 mmol）在DMF（0.75 mL）中的溶液，並在室溫下繼續攪拌過夜。將反應混合物濃縮，並藉由酸性反相HPLC（用在含有0.1%甲酸作為改性劑的水中的15%-40% ACN洗脫）純化。將純的級分合併並凍乾，以提供呈白色固體的3-(5-(((R)-1-苯甲醯基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-71**（21.3 mg，0.046 mmol，61.5%產率）。LCMS [M+H]+: 462.3.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 - 6.86 (m, 7H), 5.08 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.60 - 3.94 (m, 5H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 2.91 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.59 (dt, J = 16.6, 3.5 Hz, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.86 - 1.55 (m, 5H), 1.50 - 1.33 (m, 1H)。

【0298】 根據**實例38**，從**實例24 (I-47)** 或**實例25 (I-49)** 之最終產物開始製備以下化合物。

化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-71a		428.2	0.56
I-71b		453.2	0.53

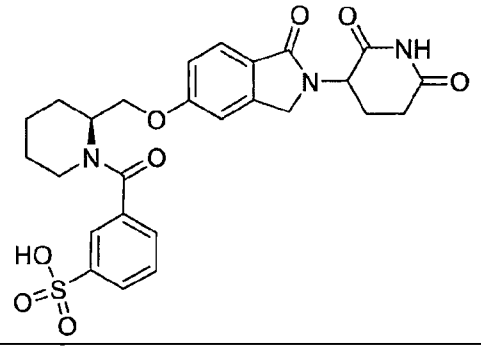
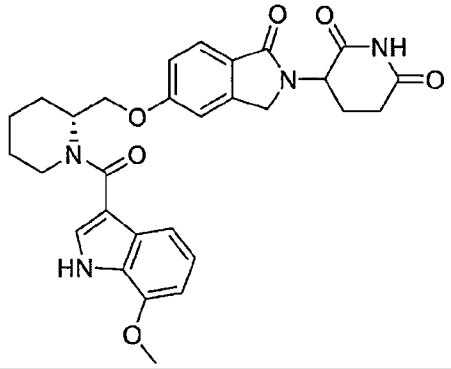
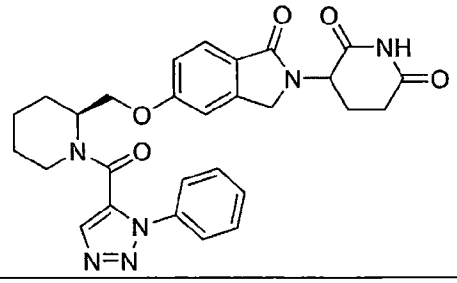
實例39：3-(5-(((S)-1-(2-(萘-2-基氧基)乙醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-72)

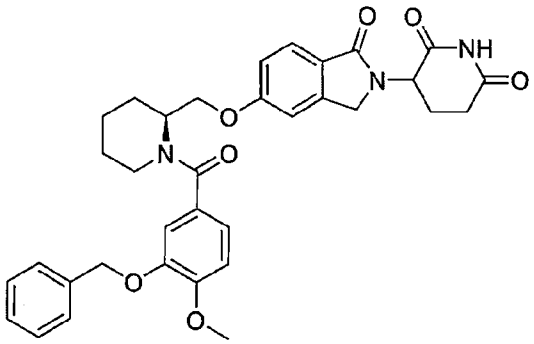
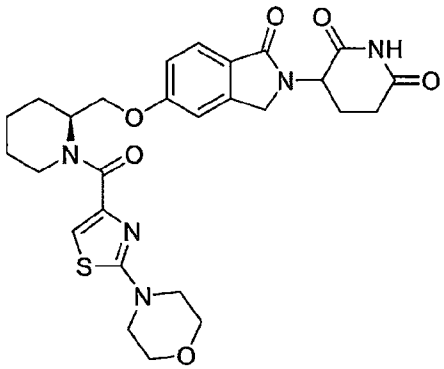
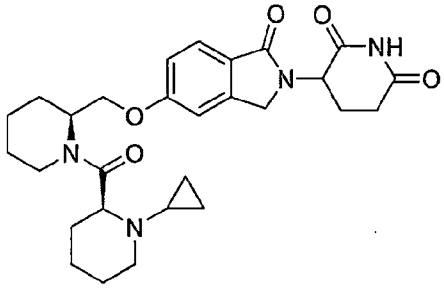
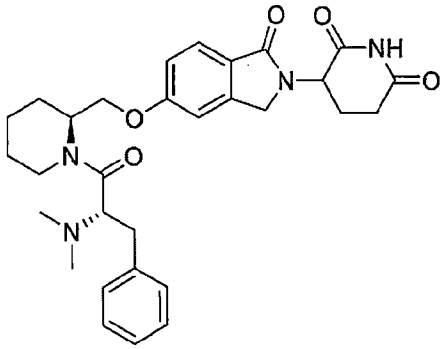
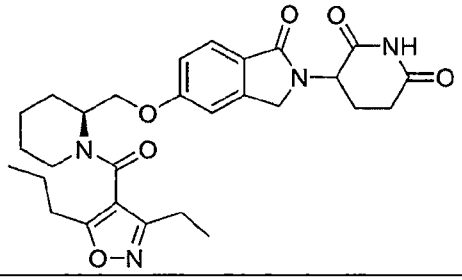


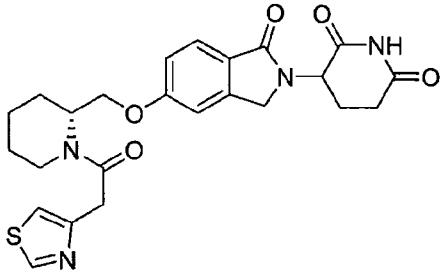
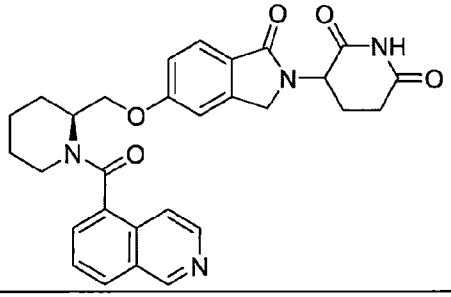
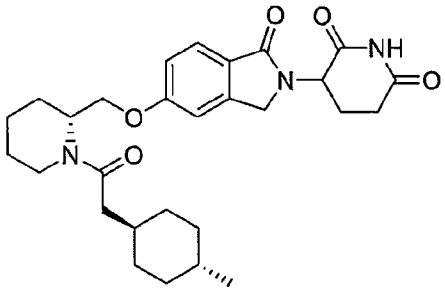
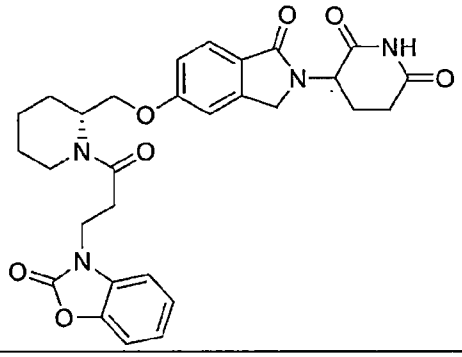
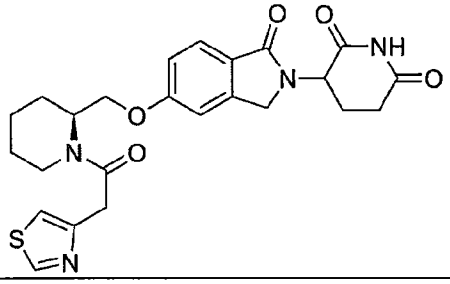
【0299】 向含有在DMF（200 μL）中的2-(萘-2-基氧基)乙酸（11.9 mg，0.059 mmol）的反應小瓶中添加HATU（22.3 mg，0.059 mmol）在DMF（200 μL）中的溶液，隨後添加3-(1-側氧基-5-(((S)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-49**（12 mg，0.034 mmol）和NMM（0.02 mL，0.168 mmol）在DMF（600 μL）中的混合物。將所得混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，並藉

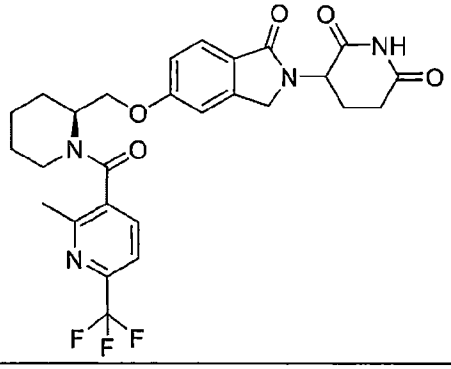
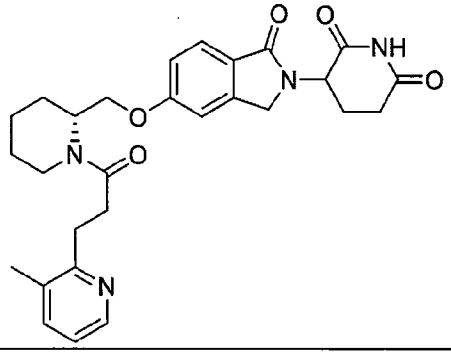
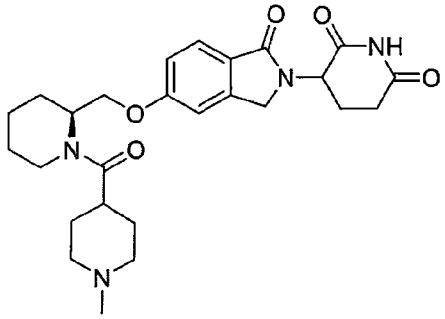
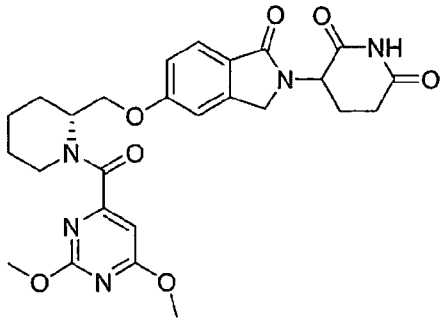
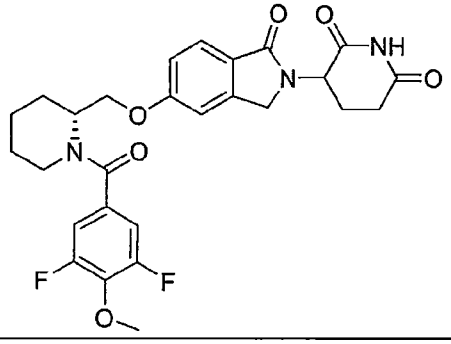
由酸性反相HPLC（用在含有0.1%甲酸作為改性劑的水中的10%-90% ACN洗脫）純化，以提供3-(5-(((S)-1-(2-(萘-2-基氧基)乙醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-72**（10.9 mg，0.019 mmol，55.9%產率）。LCMS [M+H]+: 542.3，Rt 0.62 min。

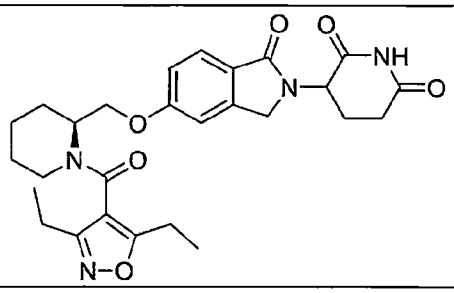
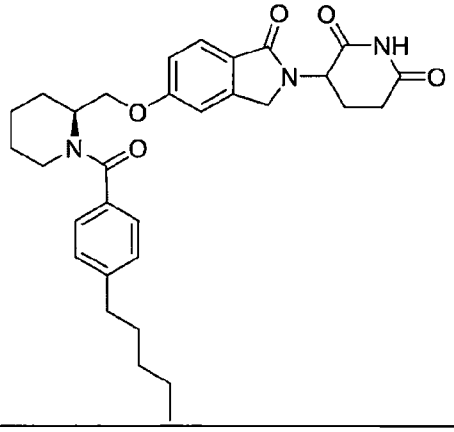
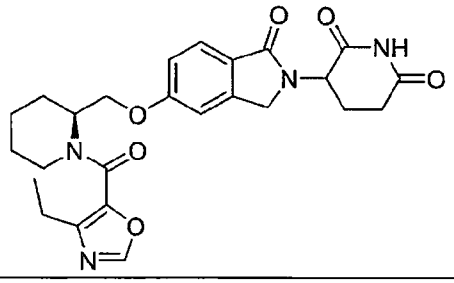
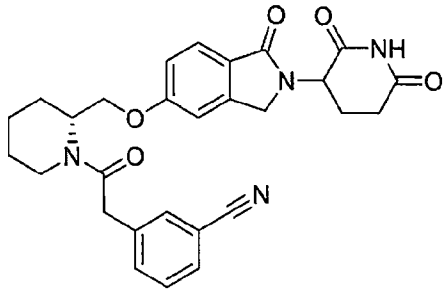
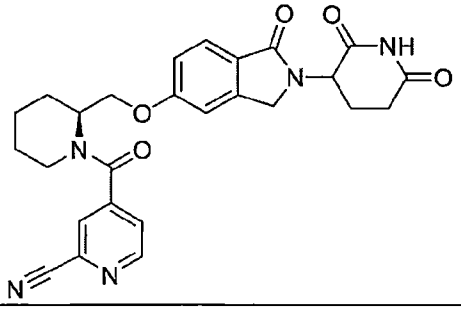
【0300】 根據**實例39**，從**實例24 (I-47)** 或**實例25 (I-49)** 之最終產物開始製備以下化合物。

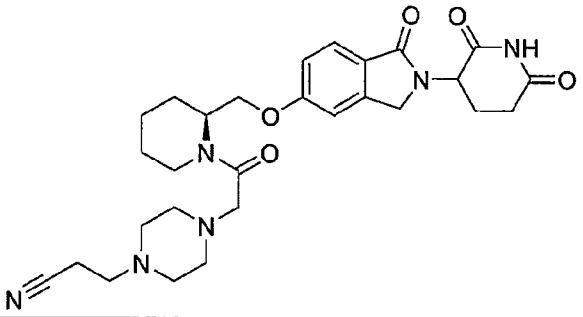
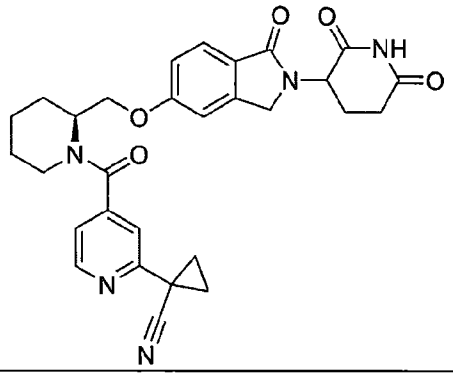
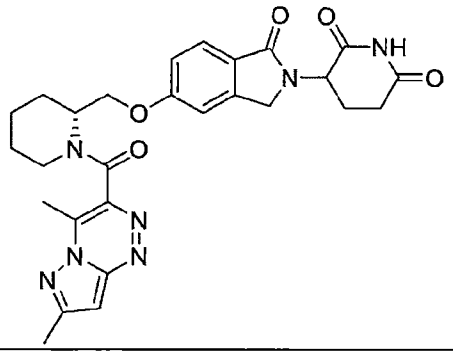
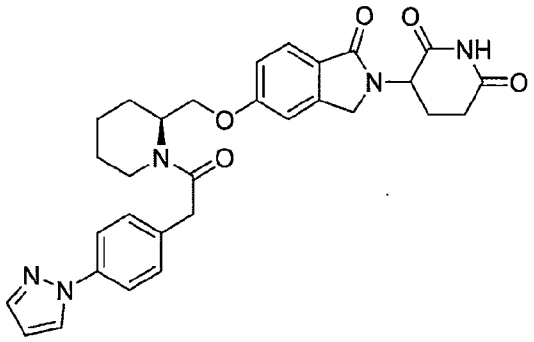
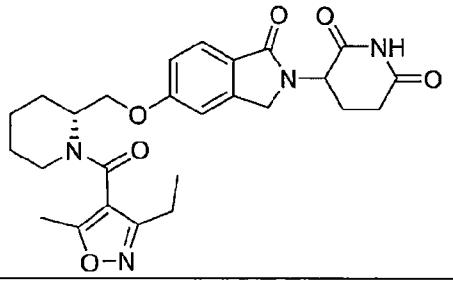
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72a		542.22	0.5
I-72b		531.25	0.59
I-72c		529.29	0.55

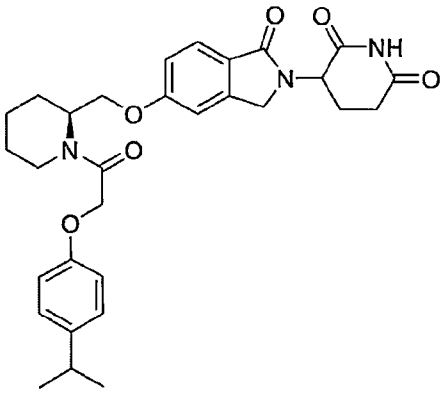
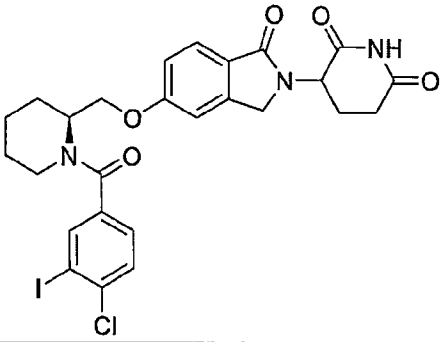
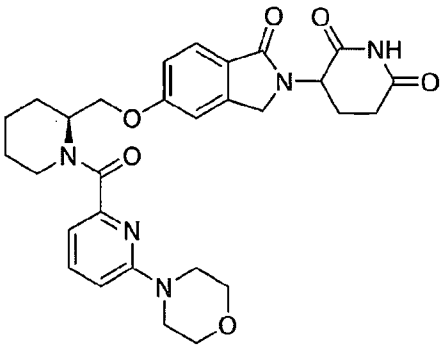
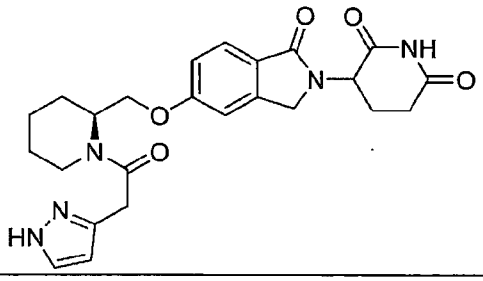
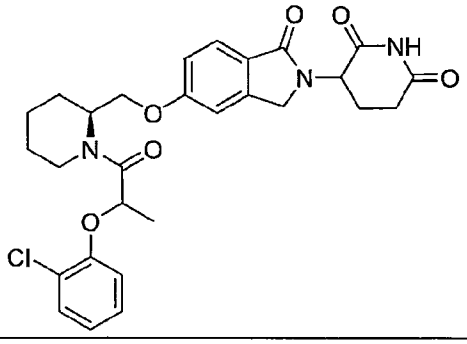
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72d		598.3	0.61
I-72e		554.25	0.56
I-72f		509.32	0.42
I-72g		533.33	0.48
I-72h		523.2	0.59

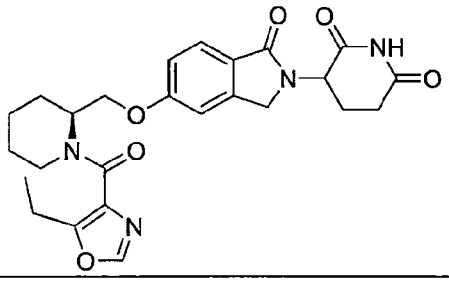
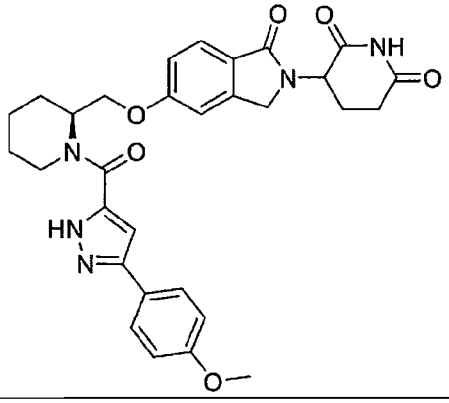
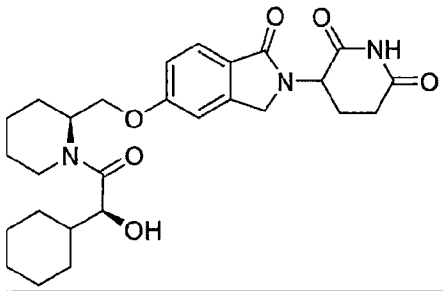
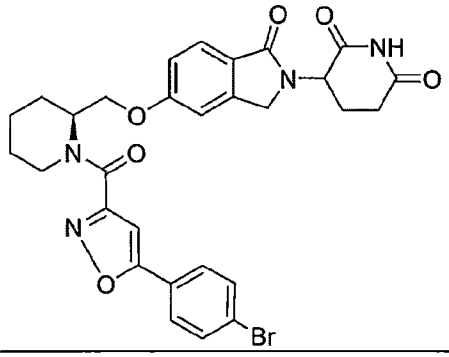
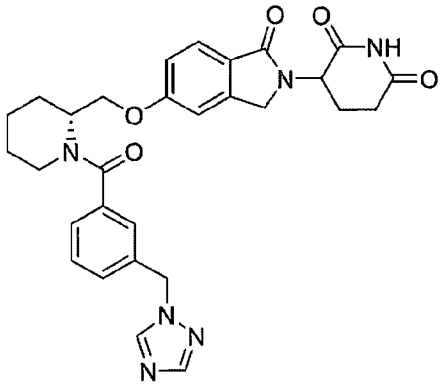
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72i		483.24	0.52
I-72j		513.28	0.5
I-72k		496.36	0.66
I-72l		547.28	0.57
I-72m		483.26	0.52

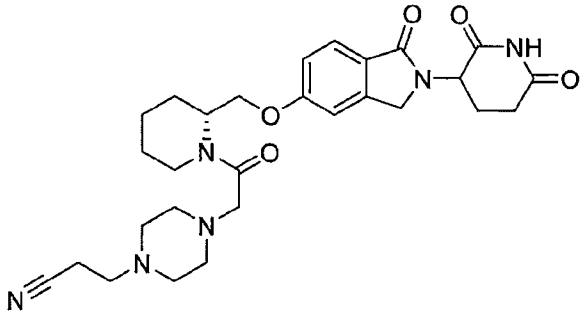
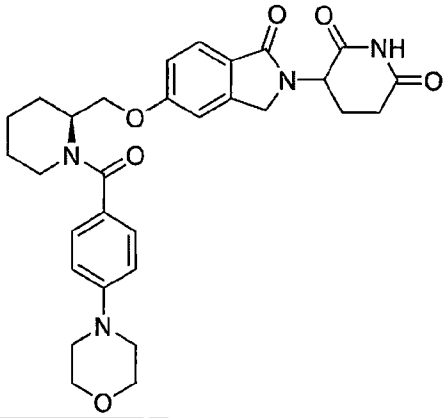
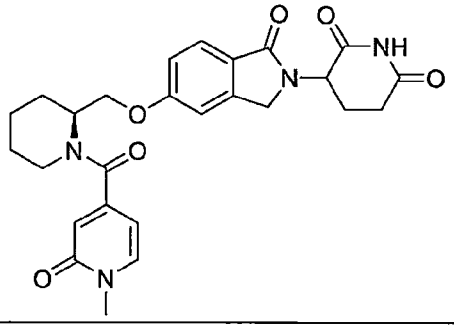
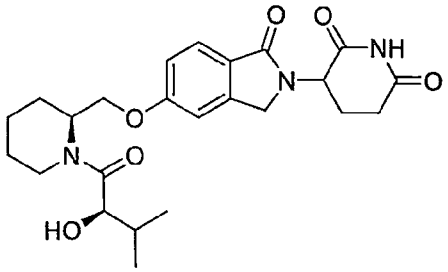
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72n		545.3	0.58
I-72o		505.29	0.45
I-72p		483.34	0.42
I-72q		524.26	0.56
I-72r		528.25	0.58

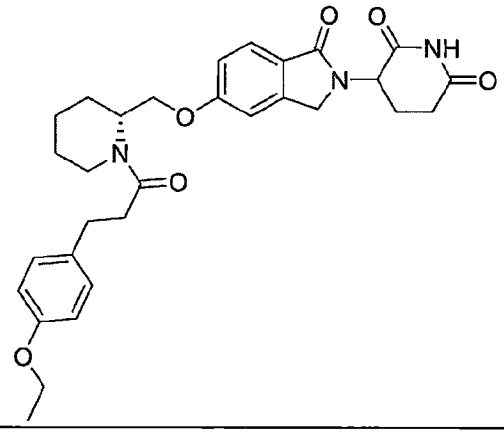
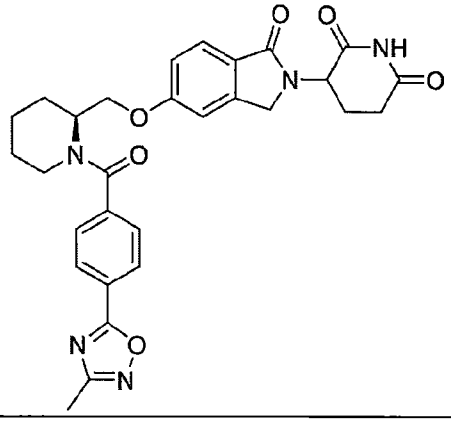
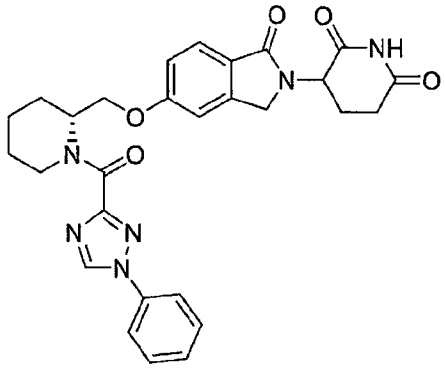
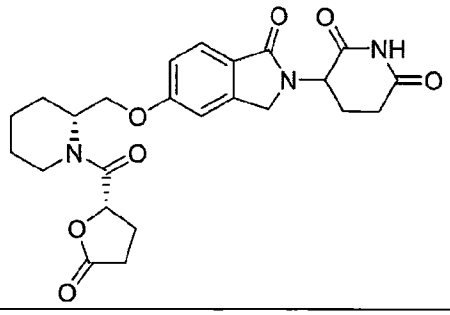
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72s		509.2	0.57
I-72t		532.33	0.68
I-72u		481.29	0.54
I-72v		501.27	0.55
I-72w		488.27	0.51

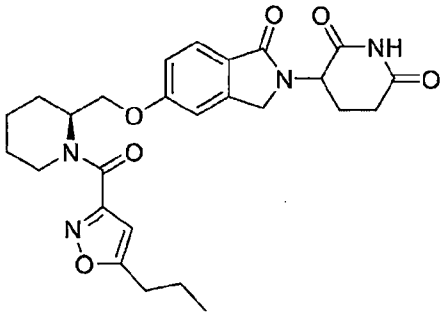
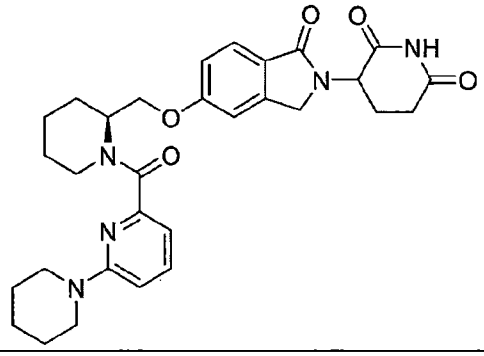
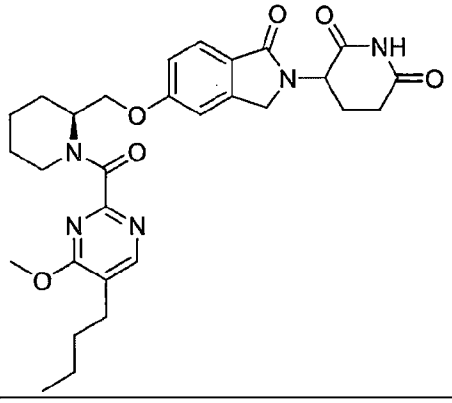
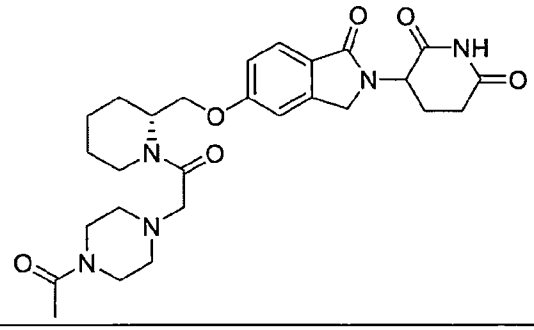
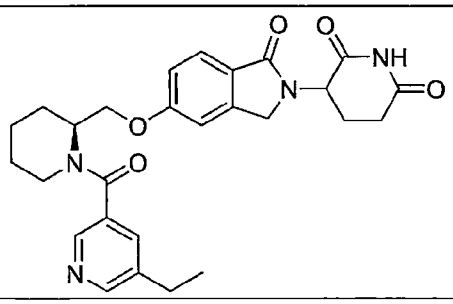
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72x		537.33	0.4
I-72y		528.25	0.55
I-72z		532.3	0.54
I-72aa		542.32	0.57
I-72ab		495.29	0.55

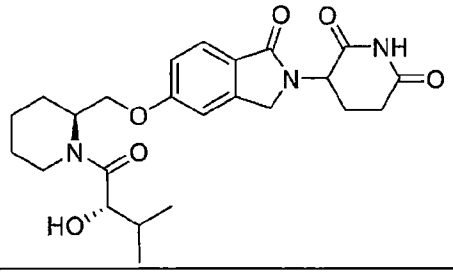
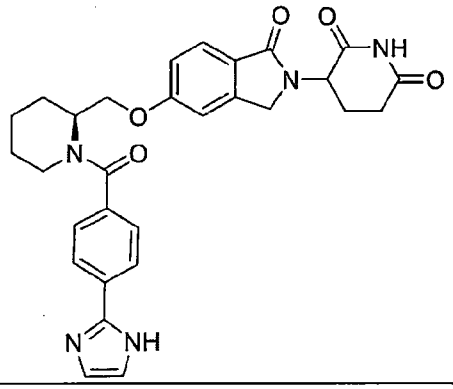
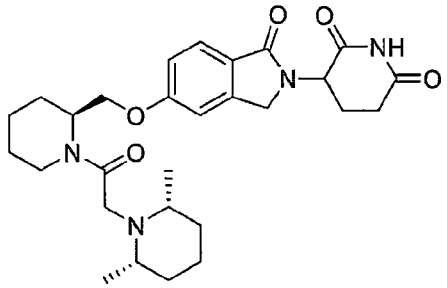
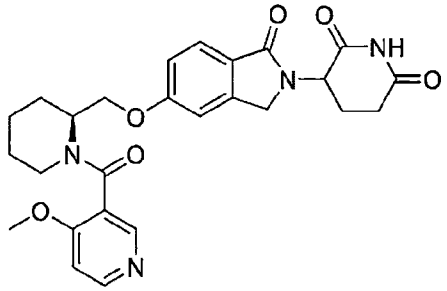
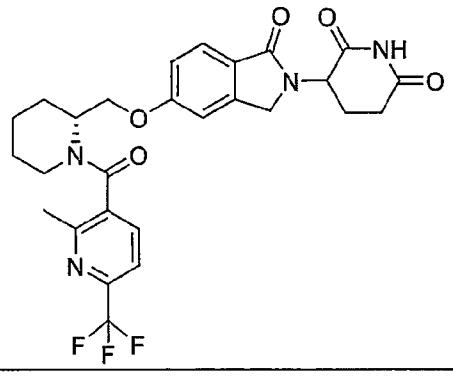
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72ac		534.29	0.64
I-72ad		622.08	0.62
I-72ae		548.33	0.56
I-72af		466.29	0.51
I-72ag		540.3	0.62

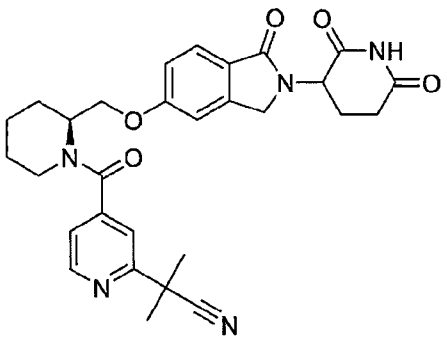
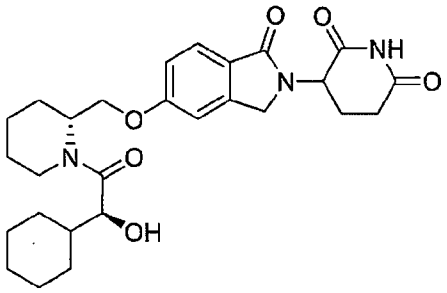
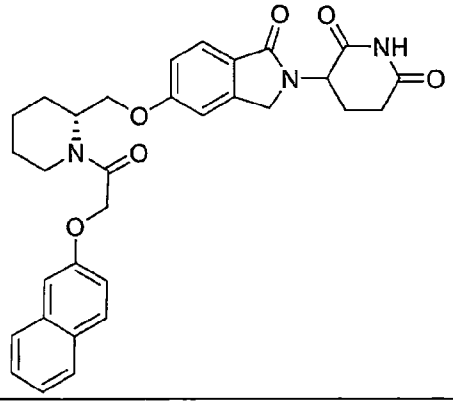
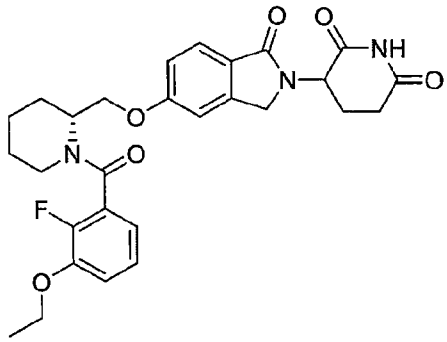
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72ah		481.26	0.56
I-72ai		558.3	0.58
I-72aj		498.34	0.6
I-72ak		607.2	0.63
I-72al		543.28	0.52

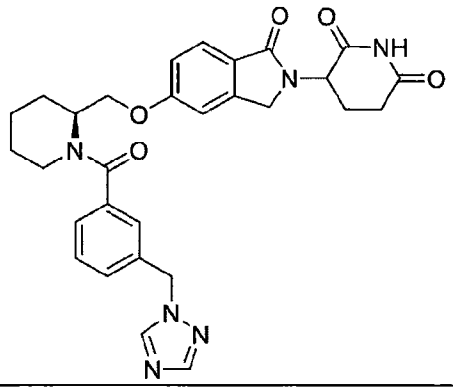
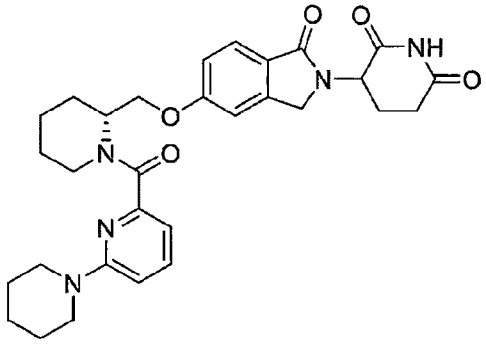
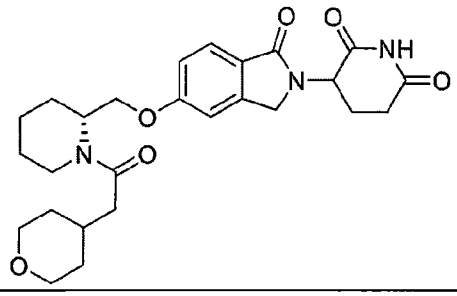
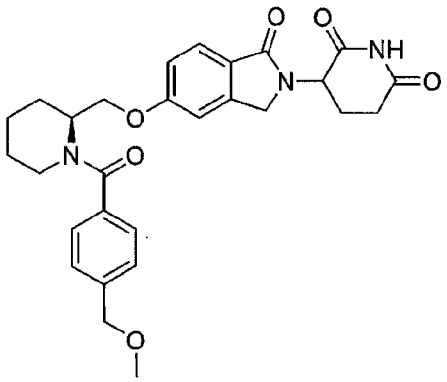
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72am		537.36	0.4
I-72an		547.32	0.56
I-72ao		493.32	0.49
I-72ap		458.27	0.56

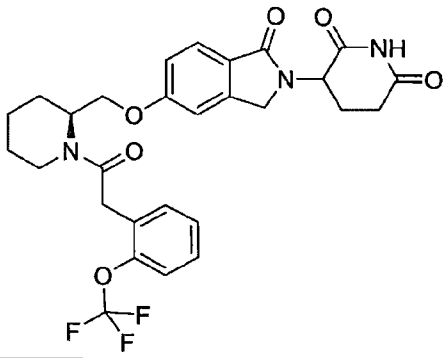
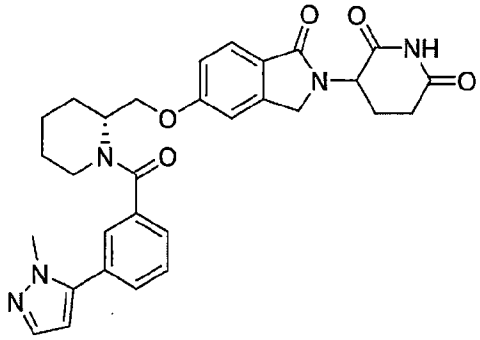
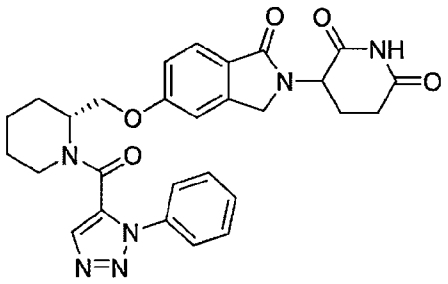
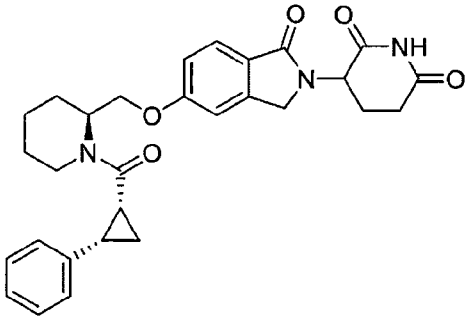
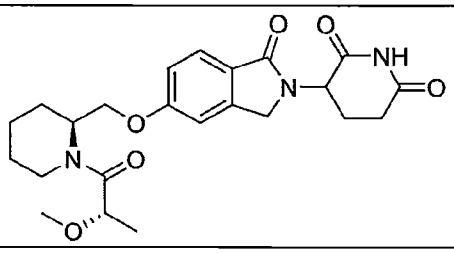
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72aq		534.29	0.62
I-72ar		544.25	0.58
I-72as		529.26	0.57
I-72at		470.24	0.48

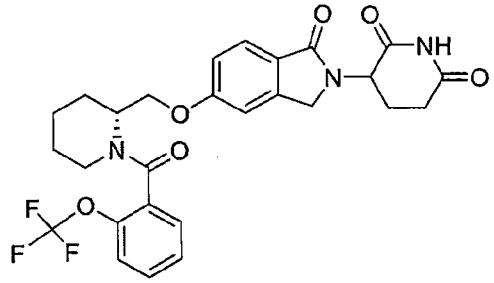
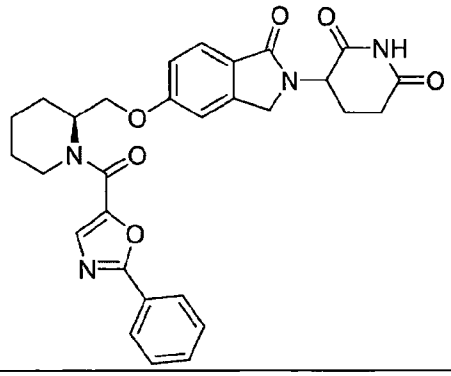
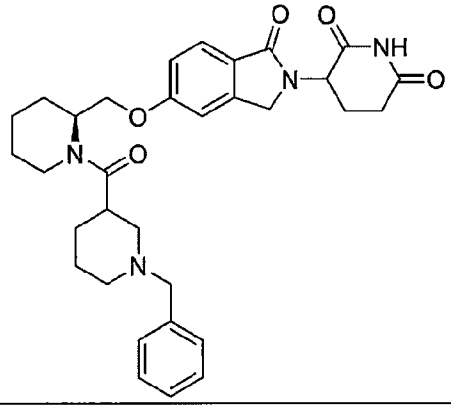
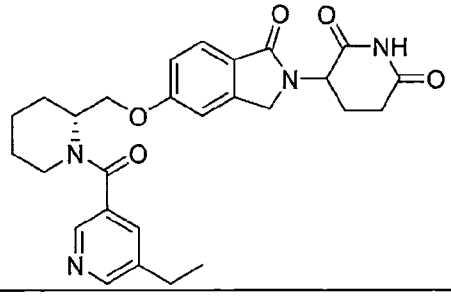
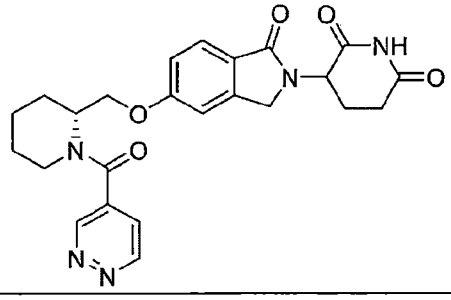
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72au		495.28	0.59
I-72av		546.36	0.62
I-72aw		550.2	0.62
I-72ax		526.35	0.4
I-72ay		491.31	0.54

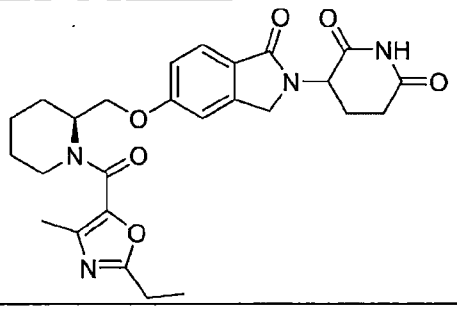
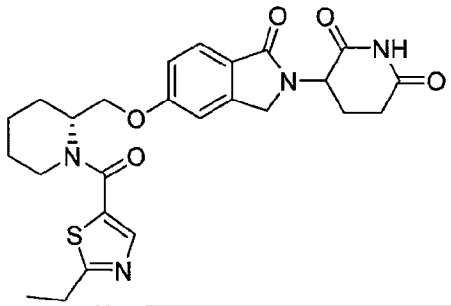
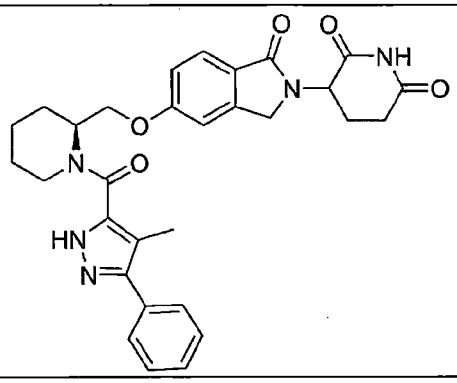
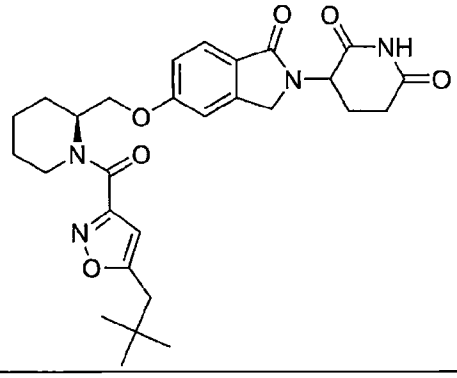
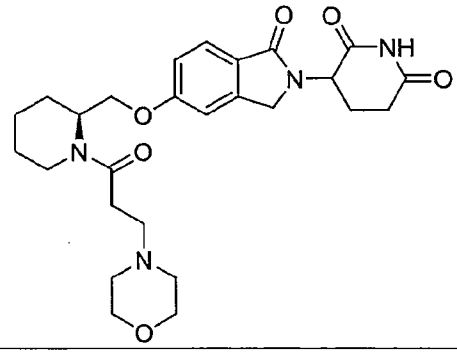
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72az		458.27	0.55
I-72ba		528.31	0.44
I-72bb		511.34	0.43
I-72bc		493.31	0.45
I-72bd		545.22	0.58

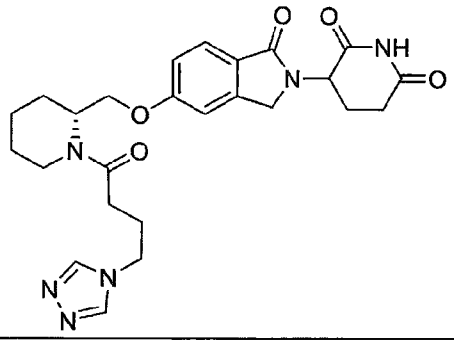
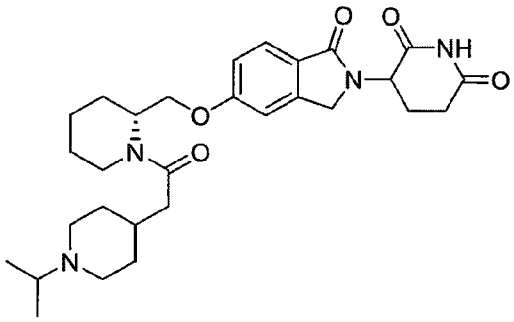
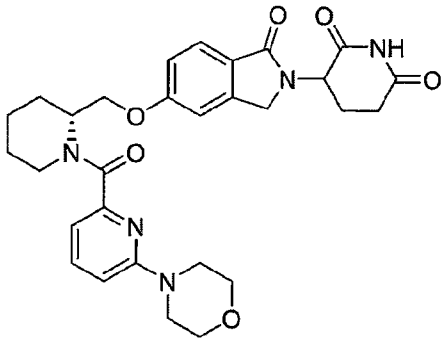
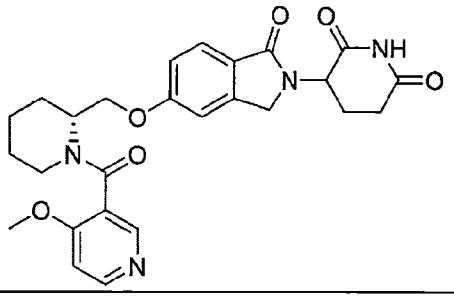
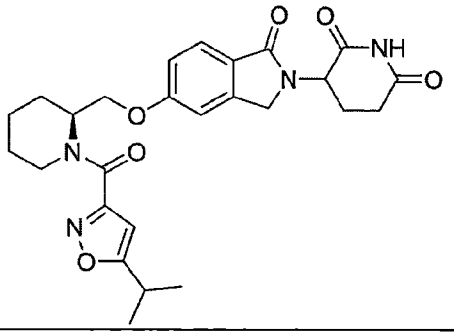
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72be		530.29	0.55
I-72bf		498.33	0.61
I-72bg		542.23	0.62
I-72bh		524.26	0.59

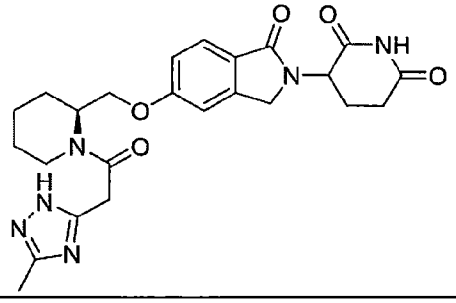
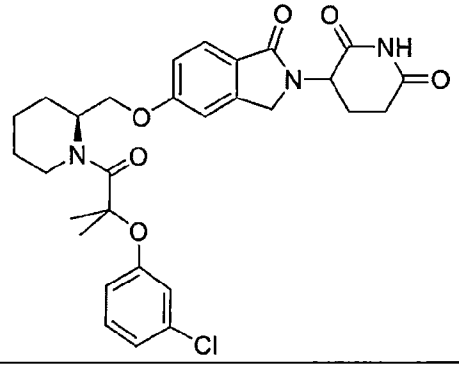
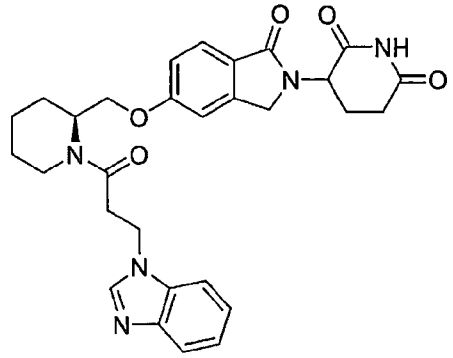
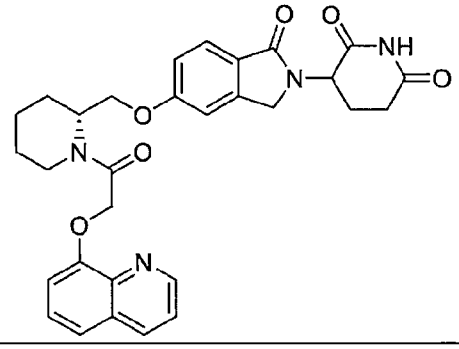
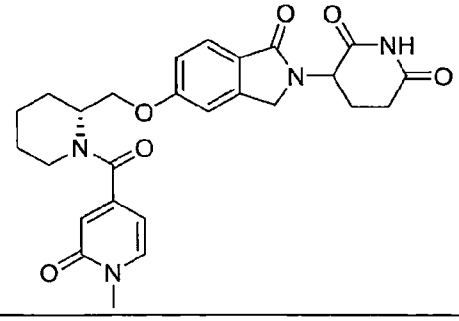
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72bi		543.3	0.52
I-72bj		546.33	0.62
I-72bk		484.3	0.54
I-72bl		506.25	0.57

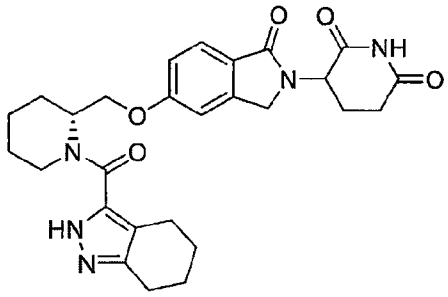
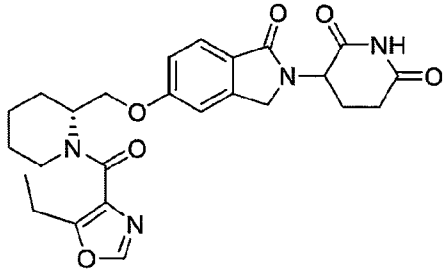
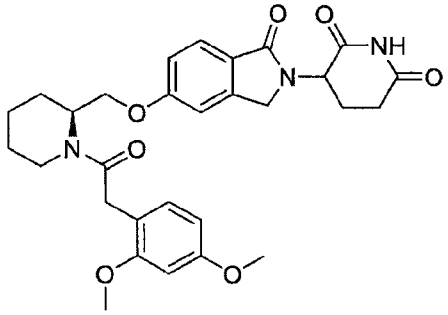
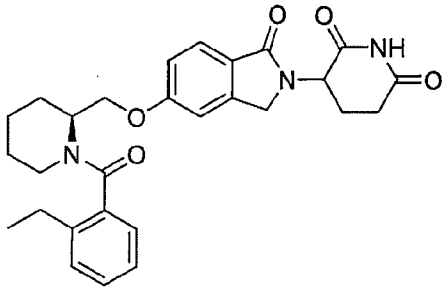
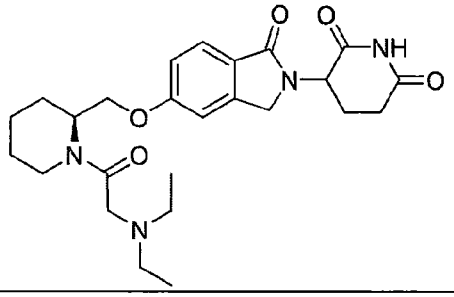
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72bm		560.27	0.62
I-72bn		542.31	0.57
I-72bo		529.3	0.55
I-72bp		502.3	0.61
I-72bq		444.26	0.53

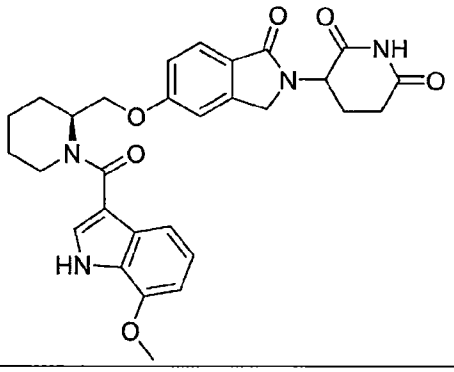
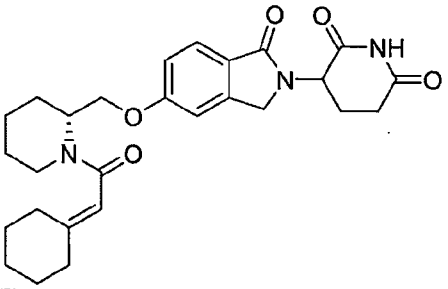
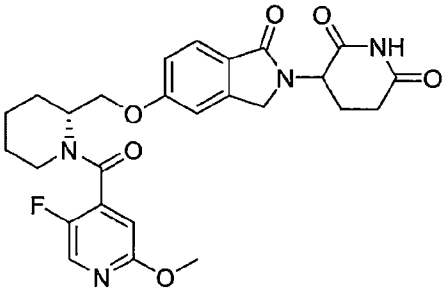
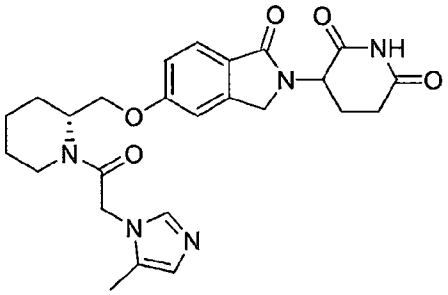
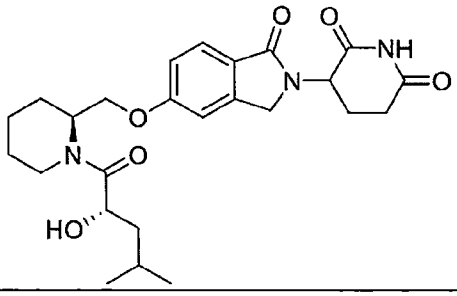
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72br		546.21	0.61
I-72bs		529.27	0.59
I-72bt		559.33	0.46
I-72bu		491.3	0.54
I-72bv		464.26	0.47

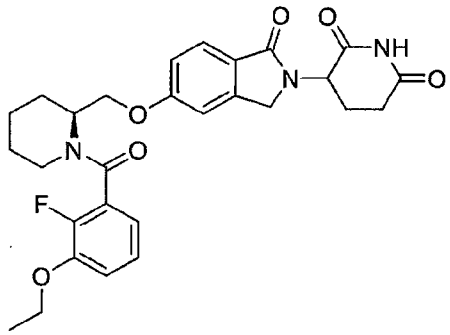
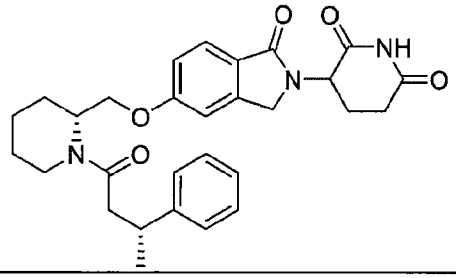
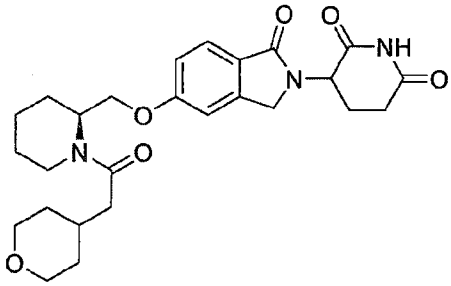
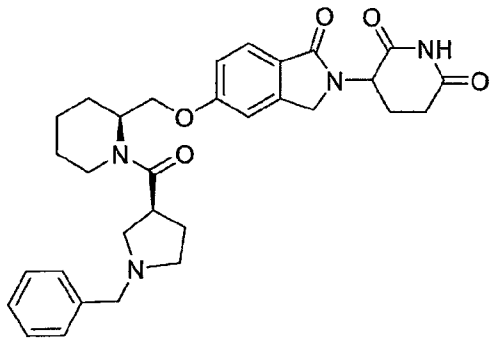
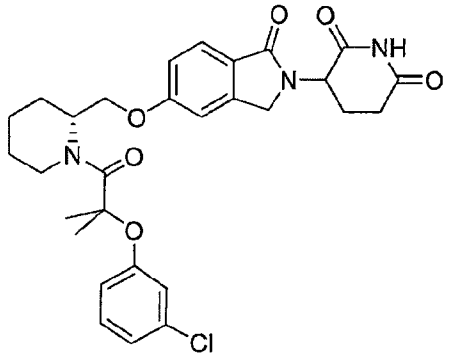
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72bw		495.3	0.55
I-72bx		497.22	0.56
I-72by		542.3	0.59
I-72bz		523.3	0.63
I-72ca		499.34	0.41

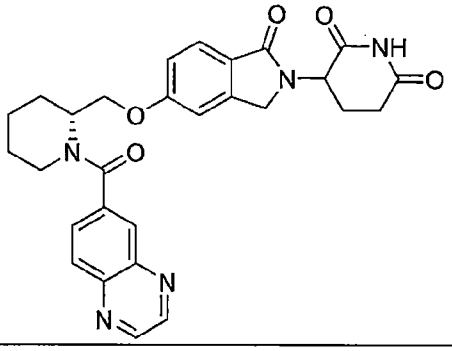
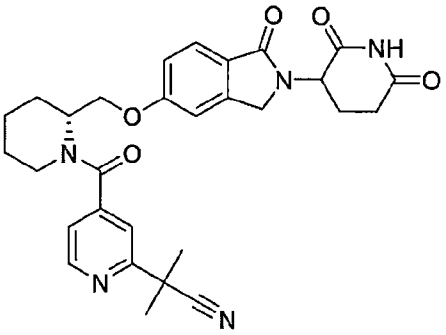
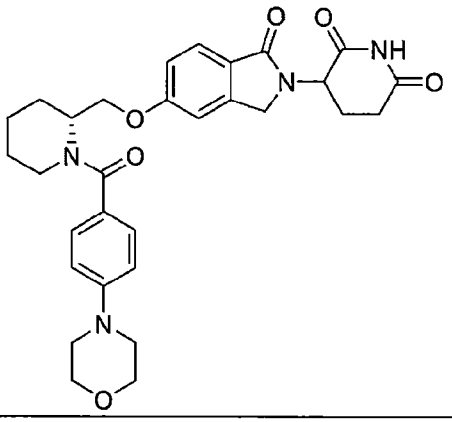
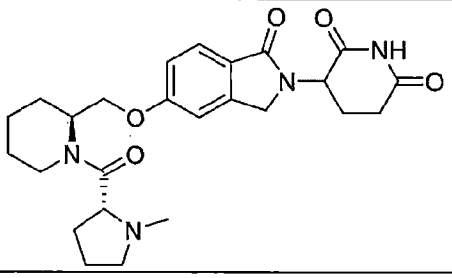
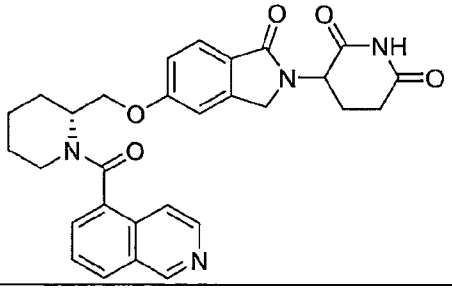
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72cb		495.3	0.5
I-72cc		525.37	0.44
I-72cd		548.33	0.56
I-72ce		493.28	0.45
I-72cf		495.32	0.59

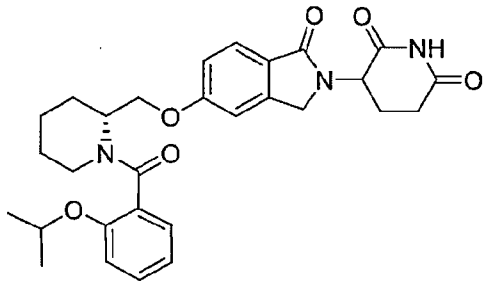
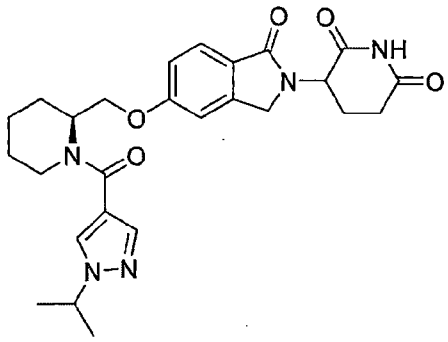
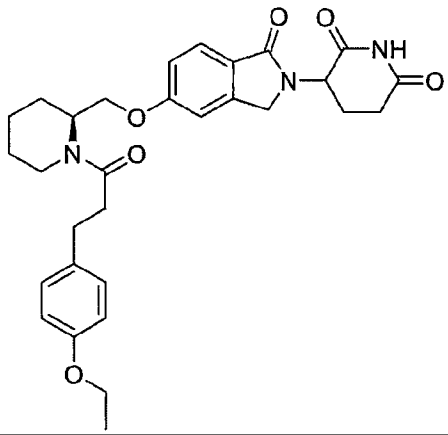
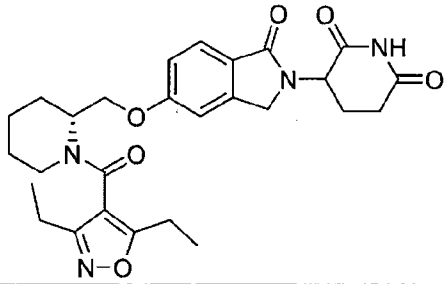
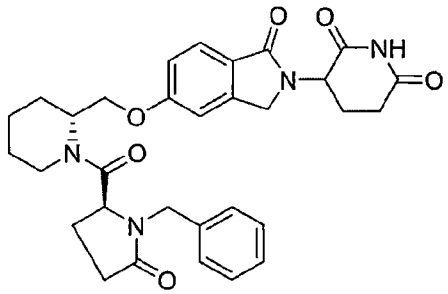
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72cg		481.31	0.48
I-72ch		554.22	0.67
I-72ci		530.2	0.46
I-72cj		543.27	0.49
I-72ck		493.26	0.48

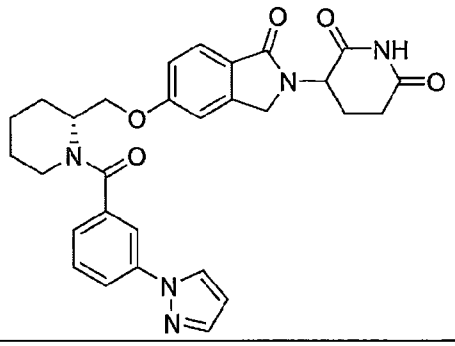
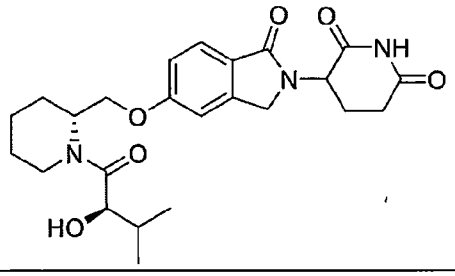
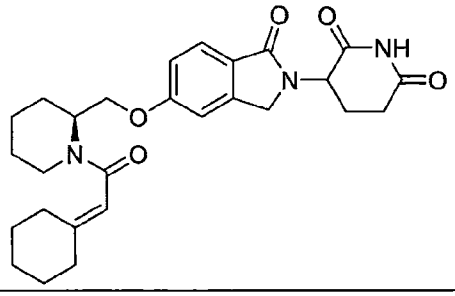
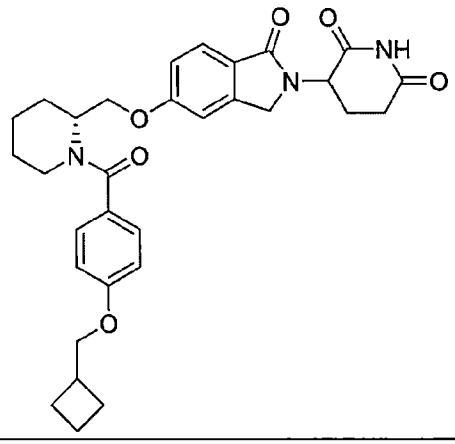
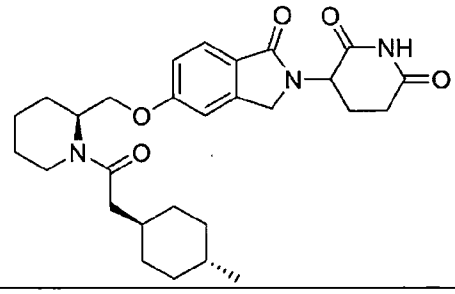
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72cl		506.3	0.57
I-72cm		481.3	0.56
I-72cn		536.3	0.59
I-72co		490.3	0.61
I-72cp		471.35	0.41

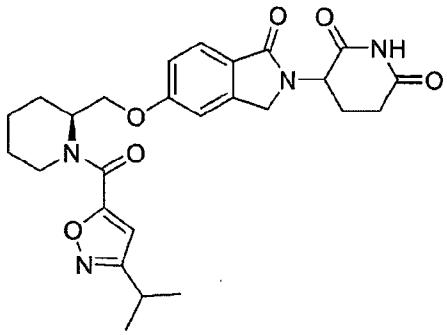
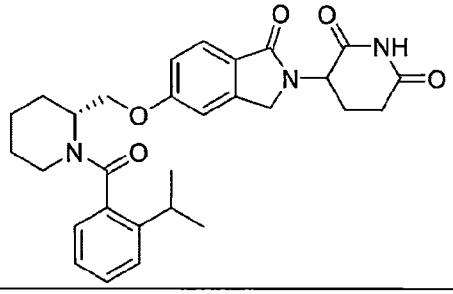
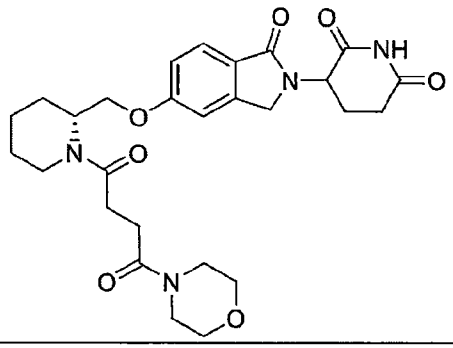
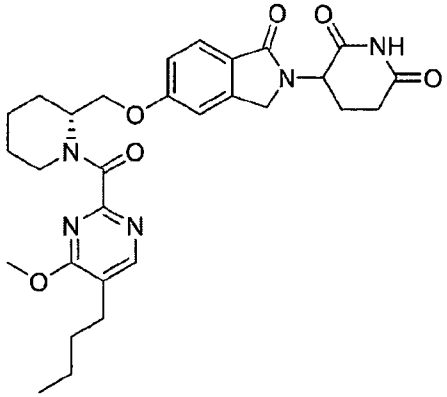
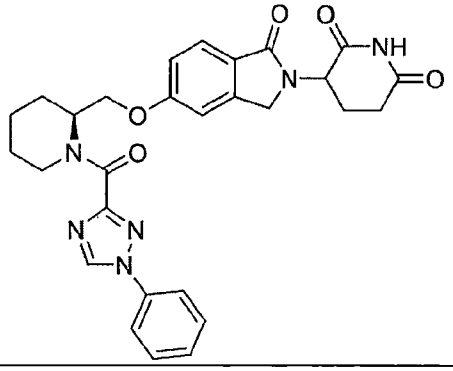
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72cq		531.25	0.59
I-72cr		480.31	0.62
I-72cs		511.23	0.57
I-72ct		480.31	0.41
I-72cu		472.28	0.58

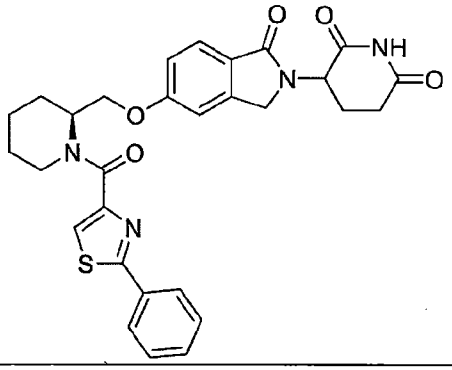
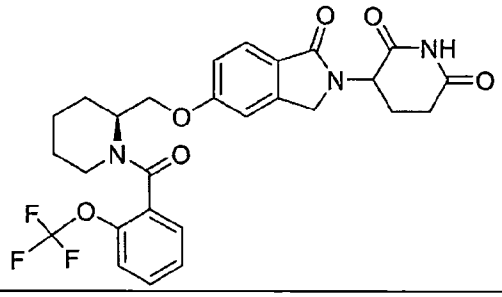
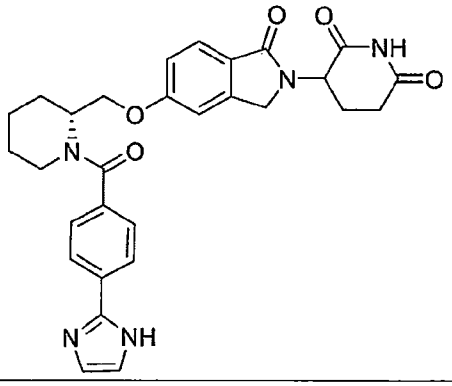
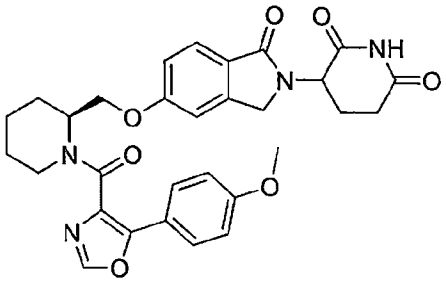
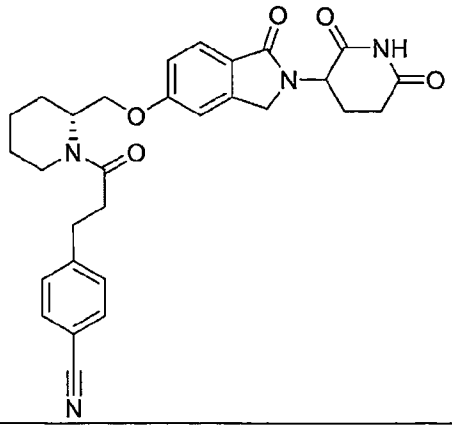
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72cv		524.27	0.59
I-72cw		504.29	0.62
I-72cx		484.31	0.54
I-72cy		545.33	0.46
I-72cz		554.19	0.67

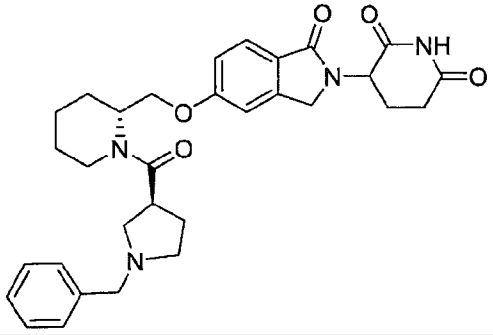
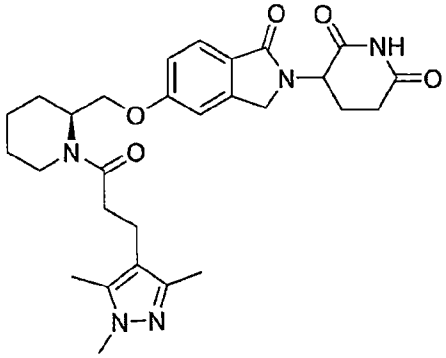
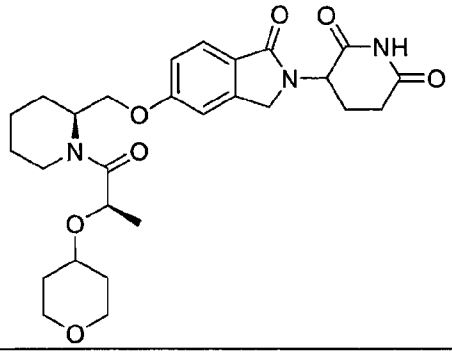
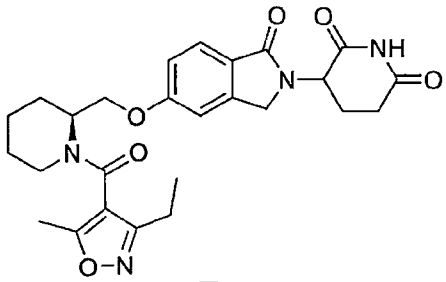
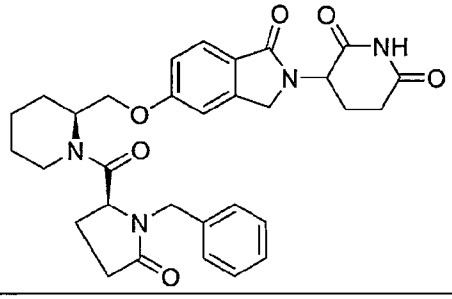
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72da		514.27	0.53
I-72db		530.3	0.55
I-72dc		547.29	0.57
I-72dd		469.33	0.4
I-72de		513.27	0.5

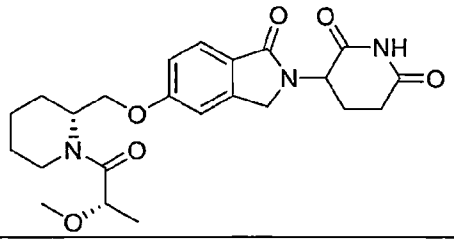
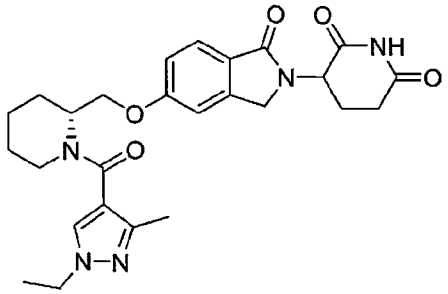
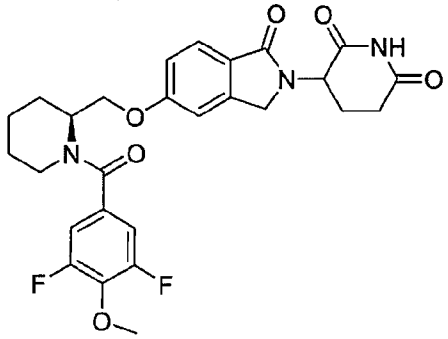
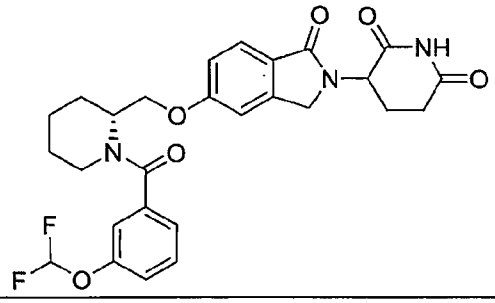
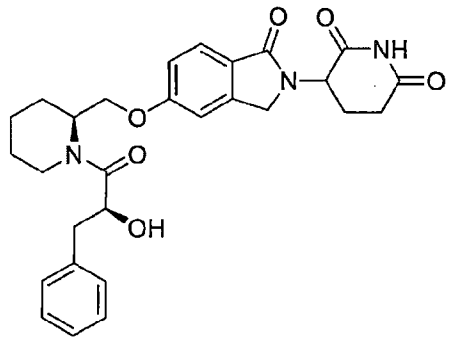
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72df		520.27	0.61
I-72dg		494.31	0.55
I-72dh		534.34	0.62
I-72di		509.2	0.57
I-72dj		559.28	0.56

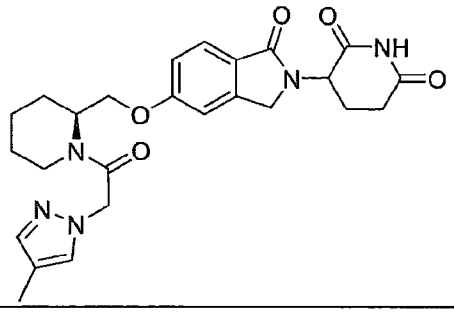
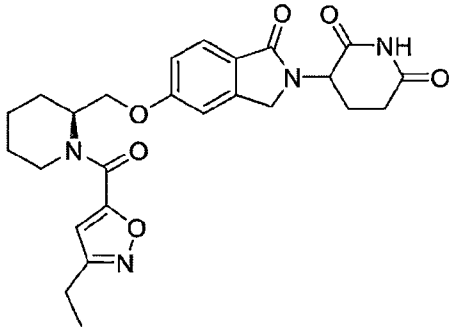
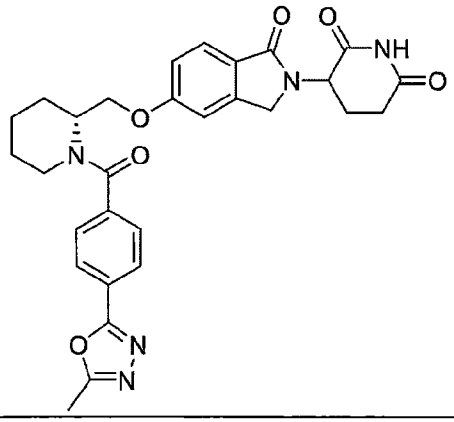
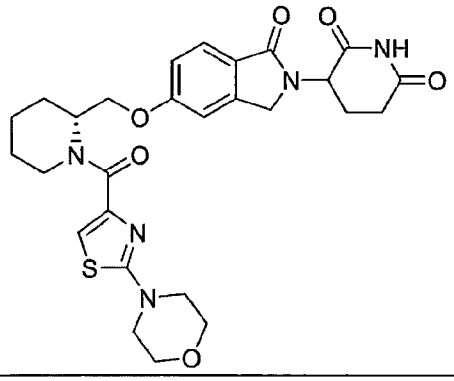
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72dk		528.25	0.56
I-72dl		458.31	0.55
I-72dm		480.3	0.61
I-72dn		546.3	0.65
I-72do		496.36	0.66

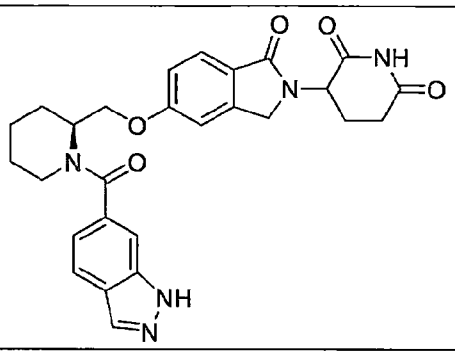
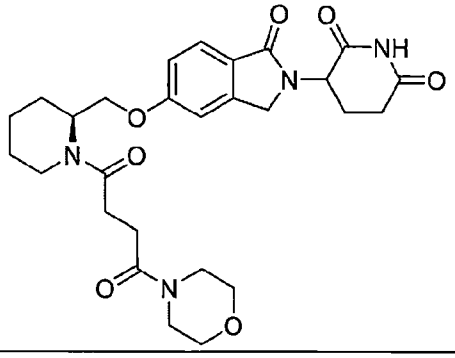
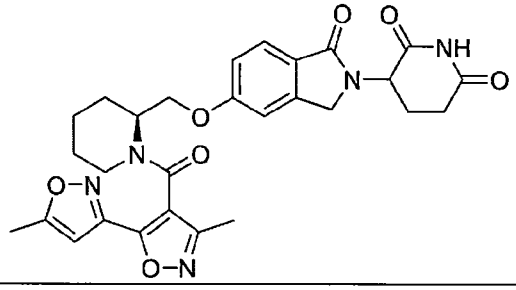
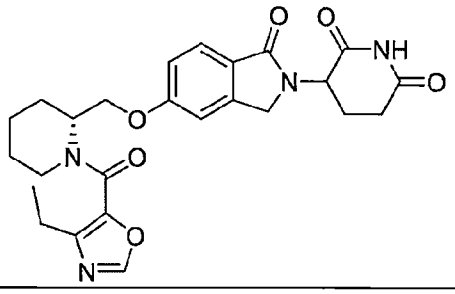
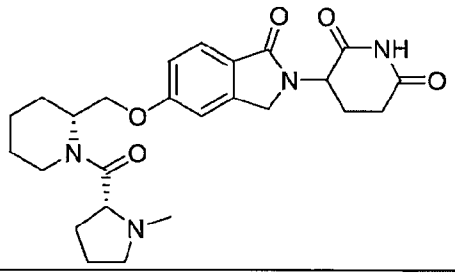
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72dp		495.32	0.58
I-72dq		504.33	0.62
I-72dr		527.29	0.51
I-72ds		550.33	0.62
I-72dt		529.3	0.57

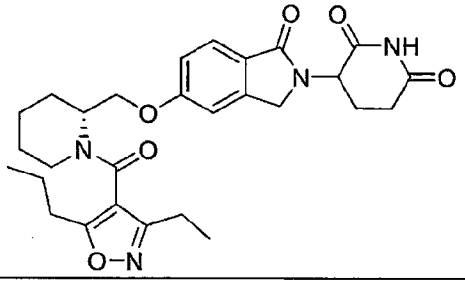
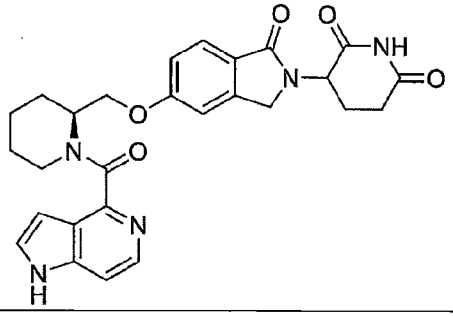
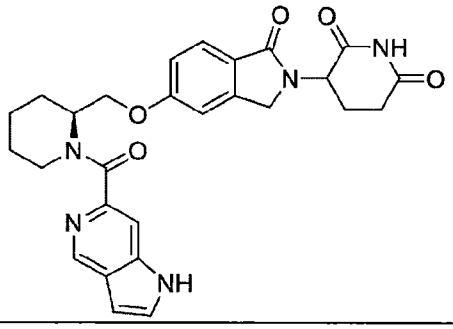
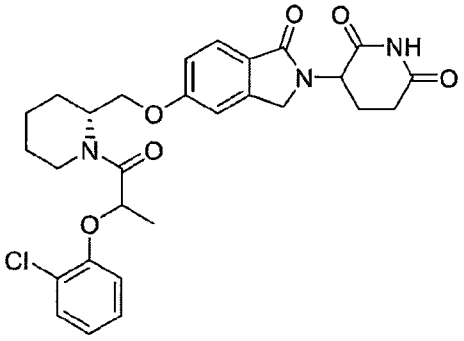
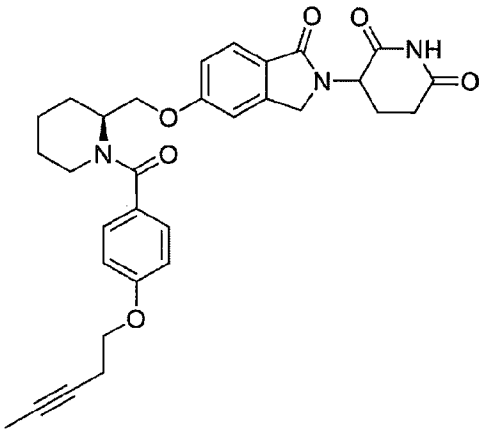
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72du		545.27	0.62
I-72dv		546.2	0.61
I-72dw		528.27	0.45
I-72dx		559.23	0.58
I-72dy		515.31	0.57

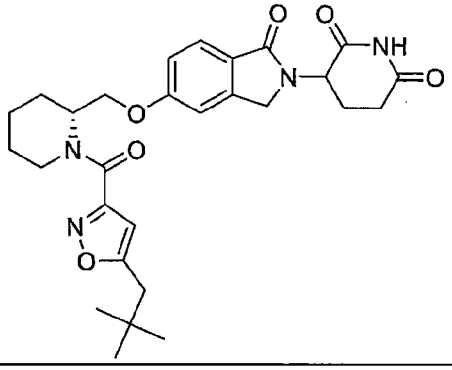
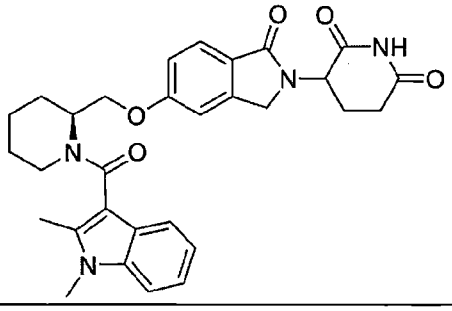
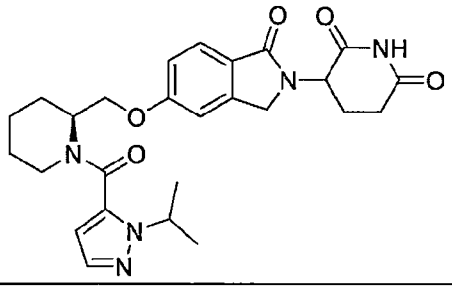
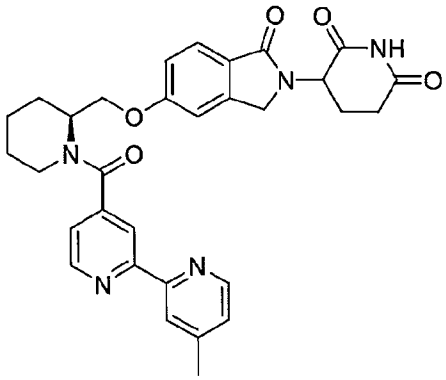
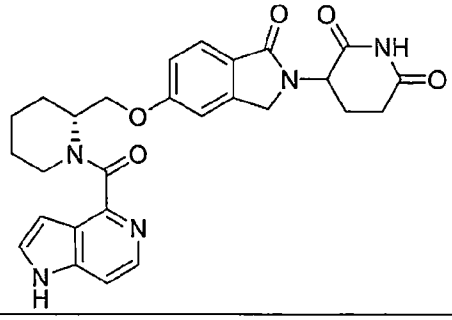
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72dz		545.32	0.46
I-72ea		522.36	0.54
I-72eb		514.34	0.54
I-72ec		495.3	0.55
I-72ed		559.32	0.56

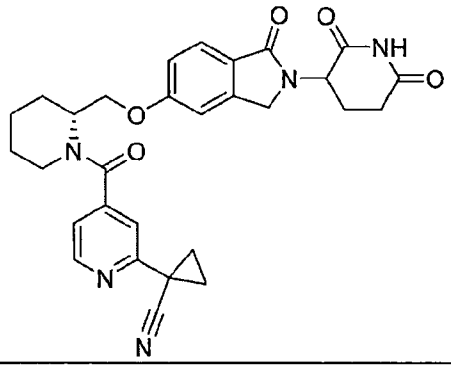
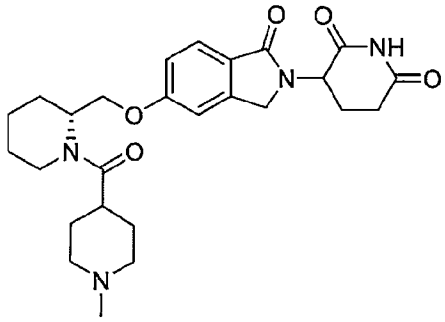
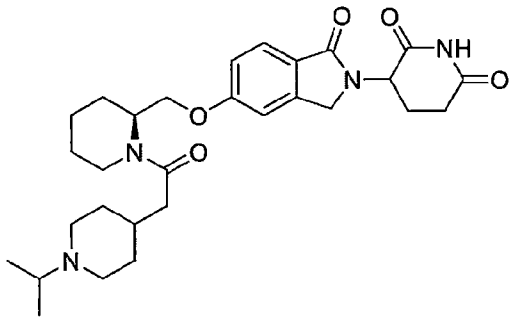
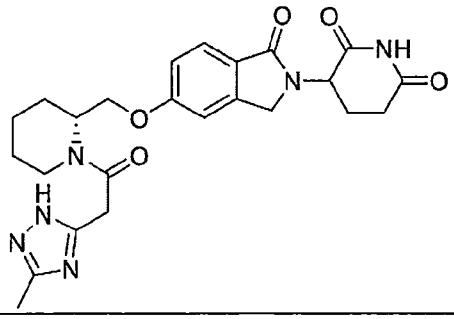
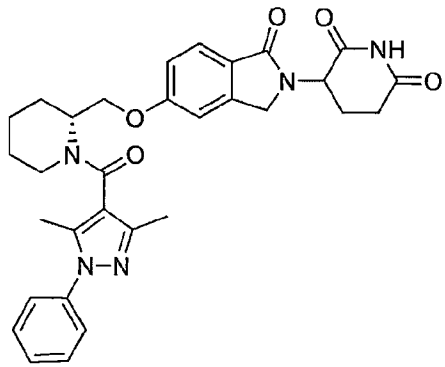
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72ee		444.27	0.52
I-72ef		494.3	0.53
I-72eg		528.25	0.59
I-72eh		528.24	0.58
I-72ei		506.31	0.58

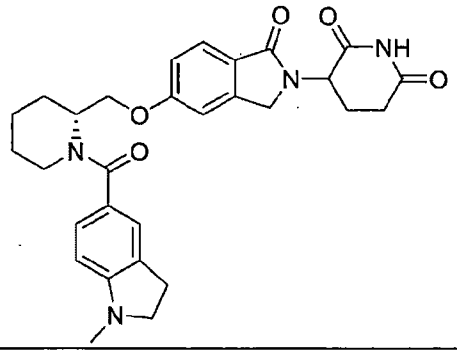
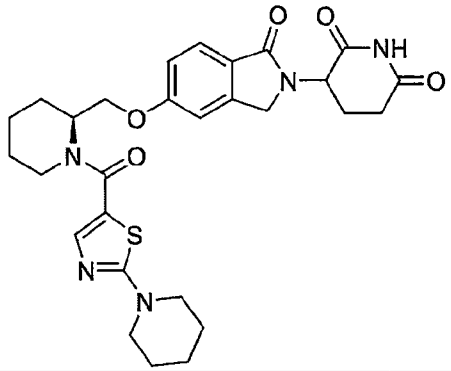
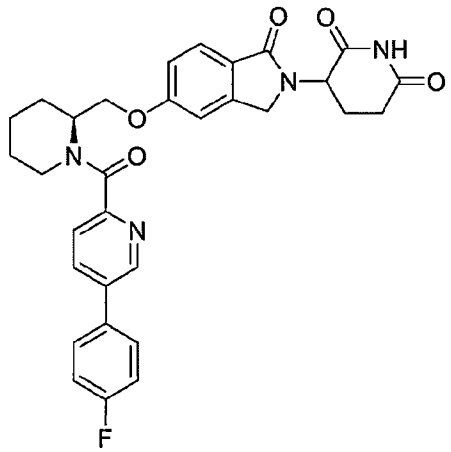
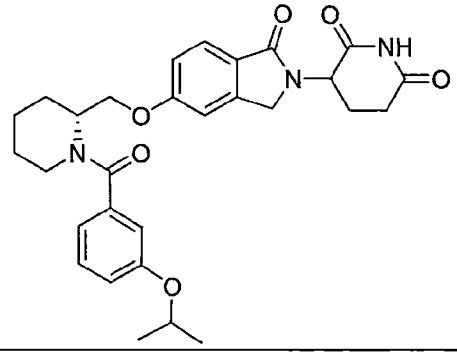
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72ej		480.31	0.53
I-72ek		481.28	0.56
I-72el		544.28	0.54
I-72em		554.24	0.56

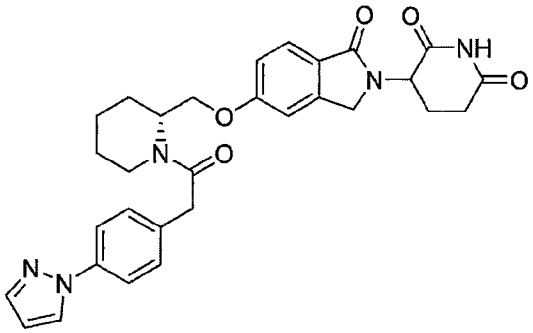
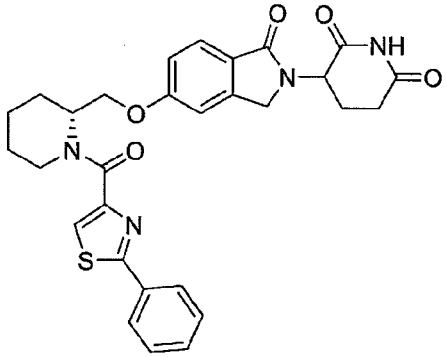
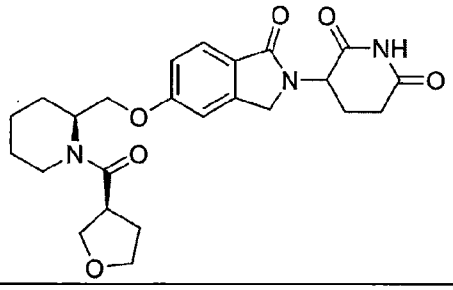
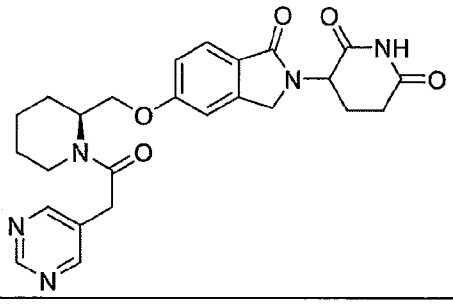
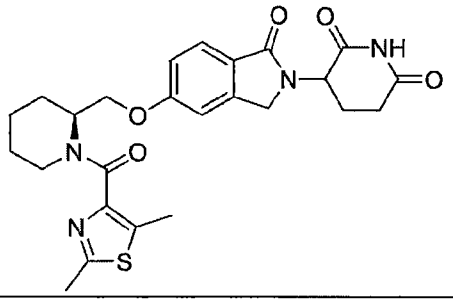
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72en		502.27	0.54
I-72eo		527.3	0.52
I-72ep		548.2	0.56
I-72eq		481.25	0.54
I-72er		469.31	0.4

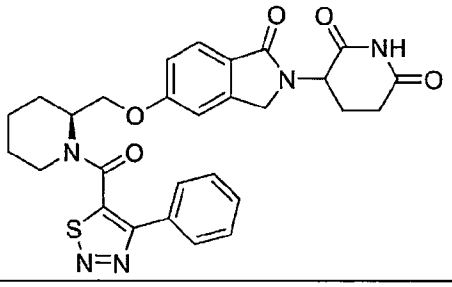
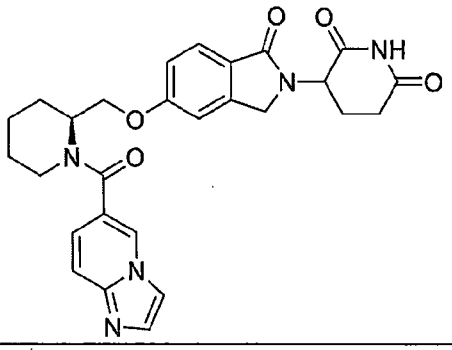
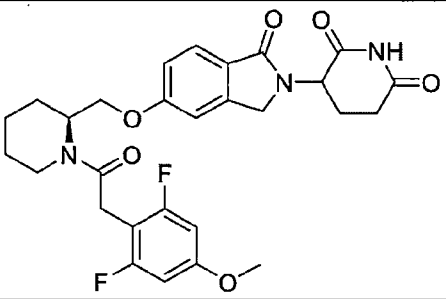
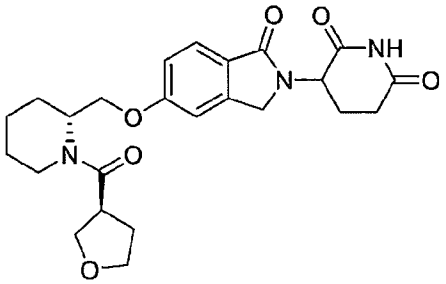
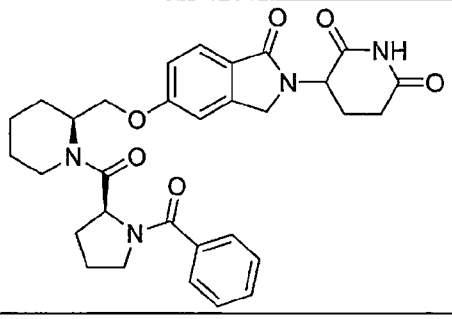
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72es		523.27	0.59
I-72et		502.27	0.44
I-72eu		502.27	0.43
I-72ev		540.21	0.62
I-72ew		544.29	0.62

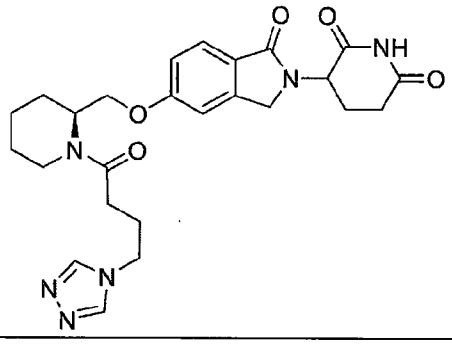
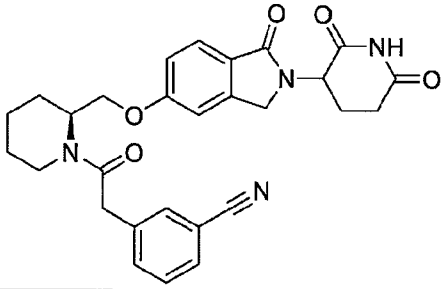
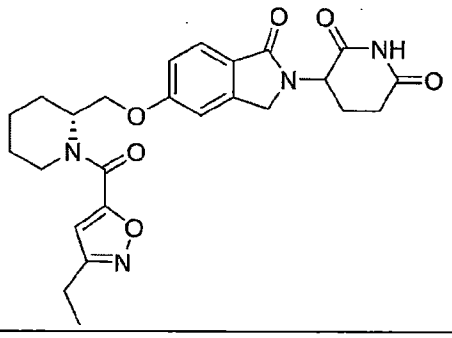
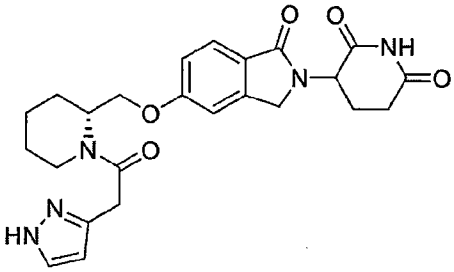
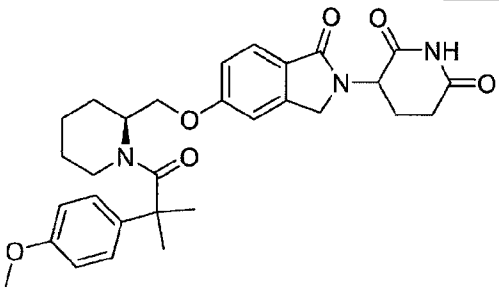
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72ex		523.3	0.63
I-72ey		529.3	0.6
I-72ez		494.32	0.56
I-72fa		554.33	0.54
I-72fb		502.27	0.44

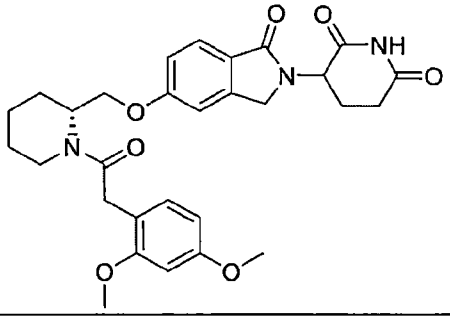
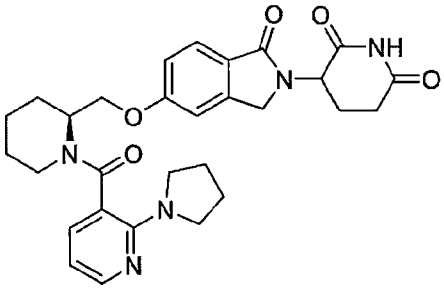
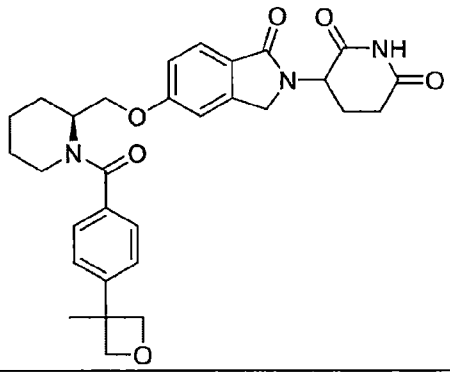
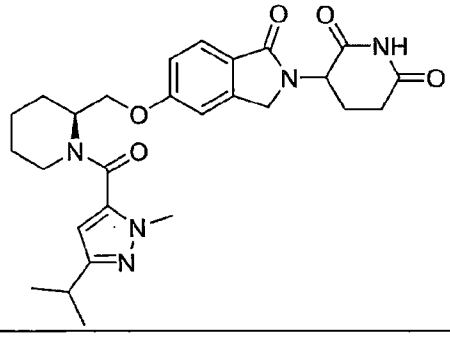
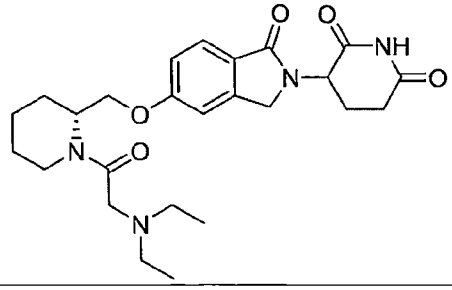
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72fc		528.27	0.55
I-72fd		483.31	0.41
I-72fe		525.37	0.43
I-72ff		481.28	0.48
I-72fg		556.28	0.58

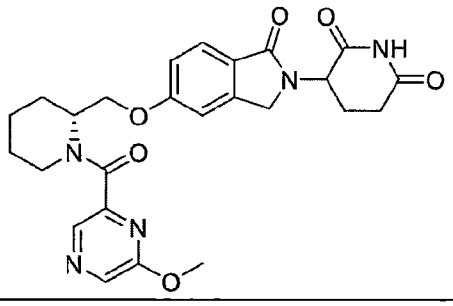
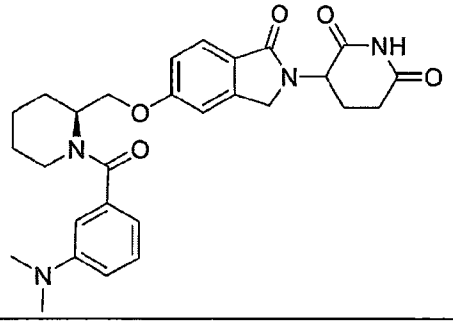
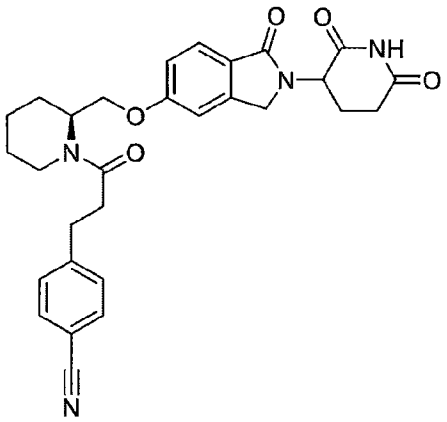
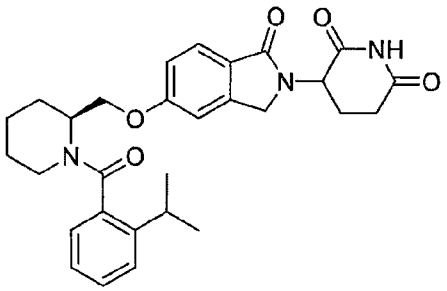
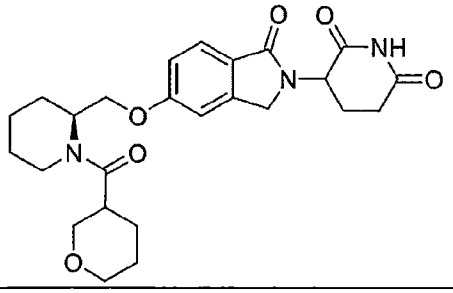
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72fh		517.29	0.59
I-72fi		552.28	0.6
I-72fj		557.3	0.6
I-72fk		520.33	0.61

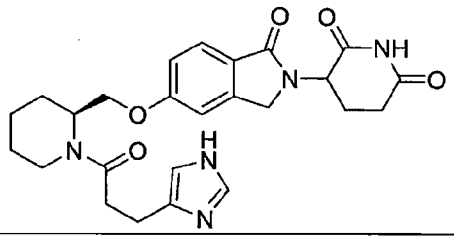
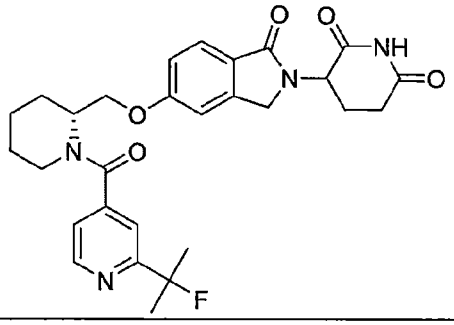
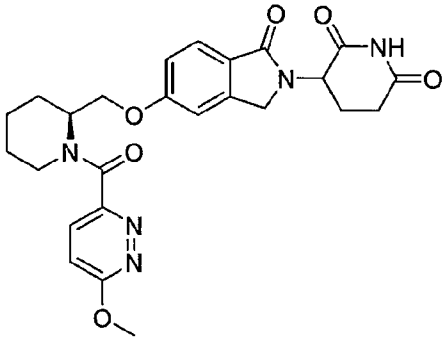
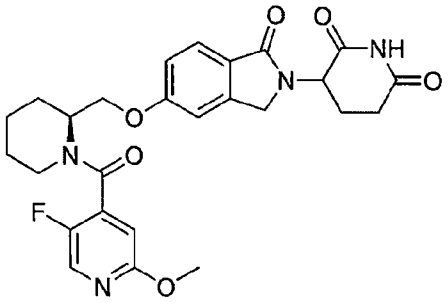
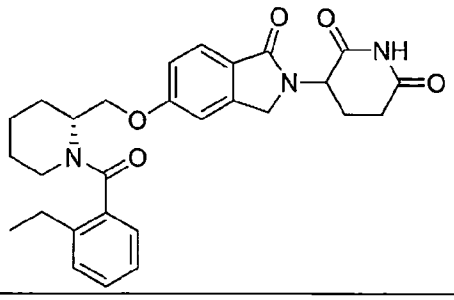
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72fl		542.29	0.57
I-72fm		545.23	0.62
I-72fn		456.3	0.52
I-72fo		478.25	0.49
I-72fp		497.28	0.55

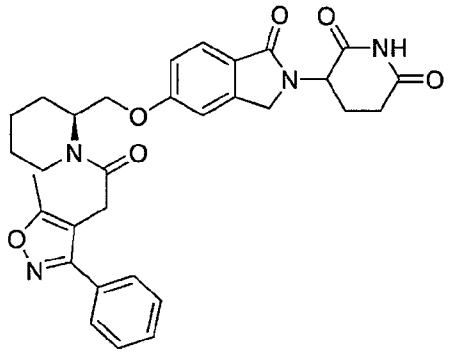
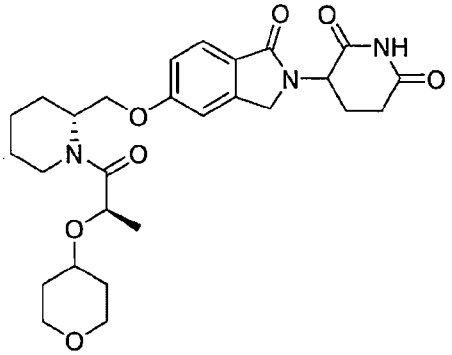
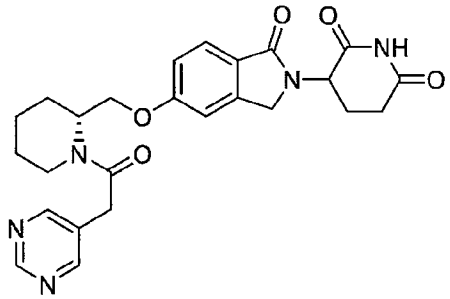
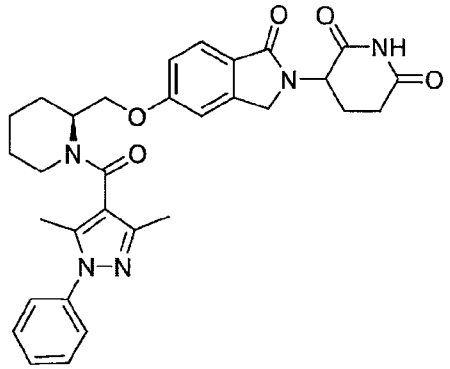
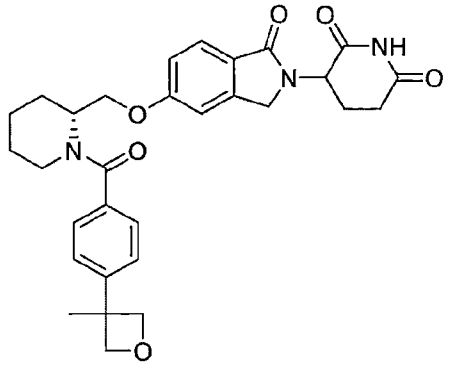
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72fq		546.19	0.59
I-72fr		502.27	0.42
I-72fs		542.26	0.6
I-72ft		456.27	0.51
I-72fu		559.28	0.56

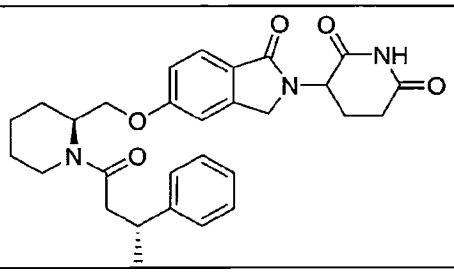
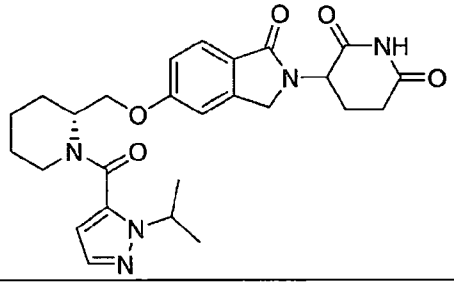
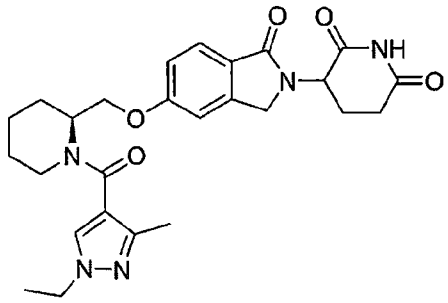
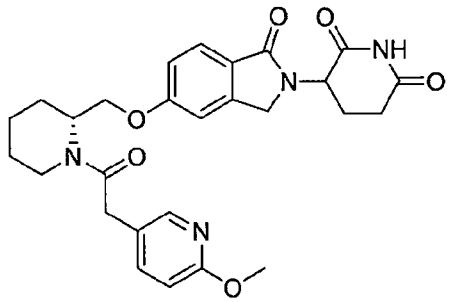
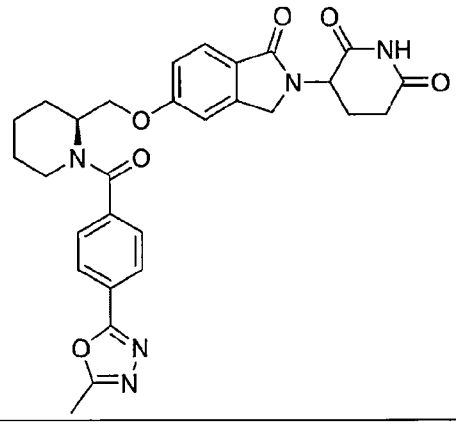
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72fv		495.32	0.5
I-72fw		501.27	0.55
I-72fx		481.26	0.56
I-72fy		466.26	0.51
I-72fz		534.3	0.62

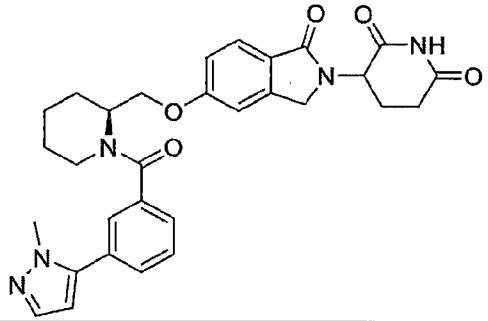
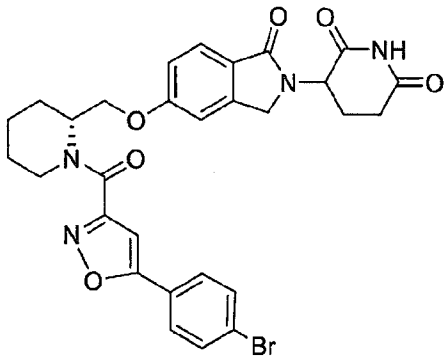
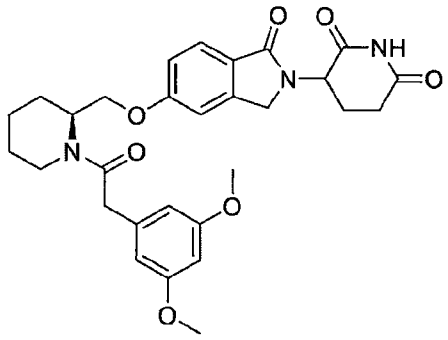
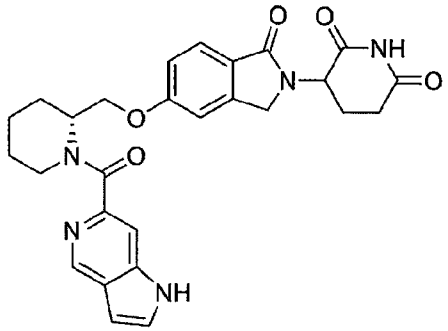
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72ga		536.29	0.59
I-72gb		532.33	0.47
I-72gc		532.35	0.57
I-72gd		508.32	0.58
I-72ge		471.32	0.4

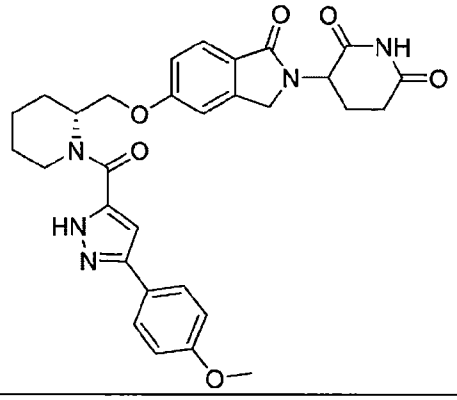
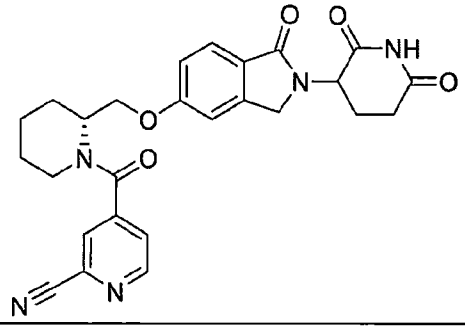
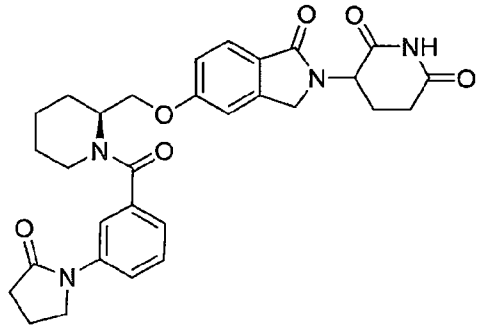
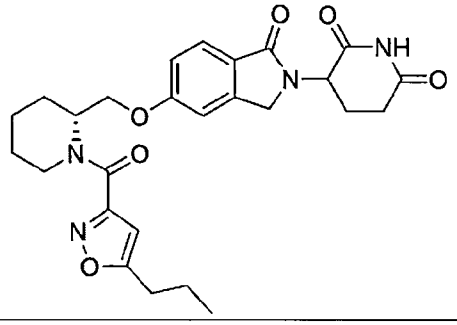
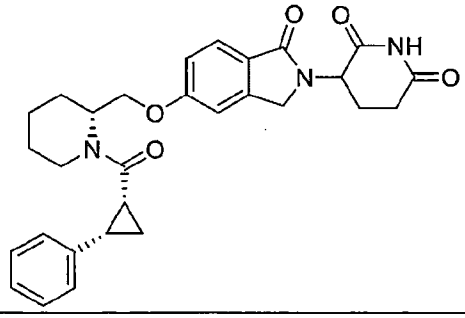
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72gf		494.25	0.55
I-72gg		505.32	0.58
I-72gh		515.31	0.57
I-72gi		504.34	0.63
I-72gj		470.29	0.54

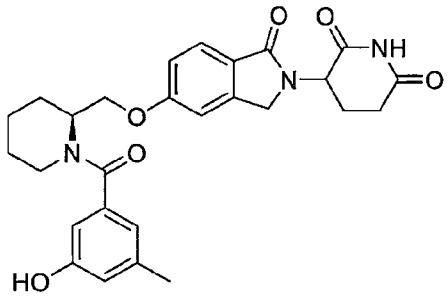
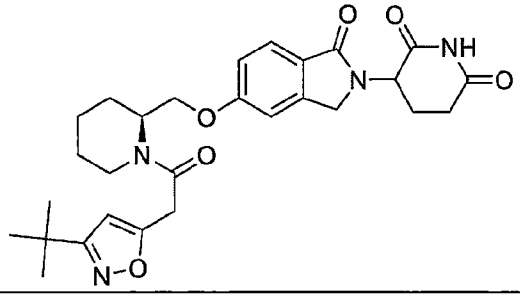
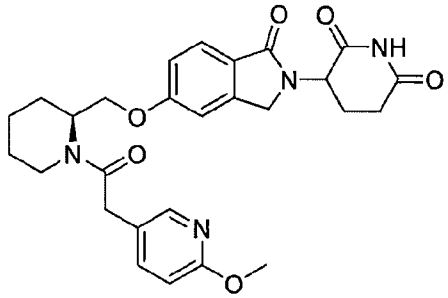
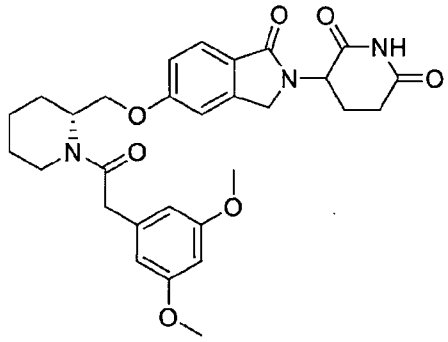
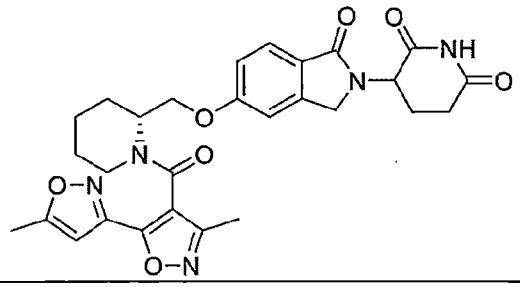
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72gk		480.31	0.42
I-72gl		523.32	0.57
I-72gm		494.3	0.53
I-72gn		511.2	0.56
I-72go		490.28	0.61

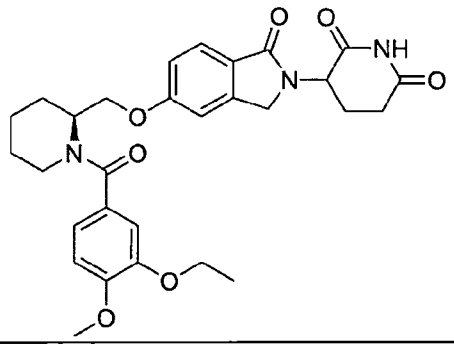
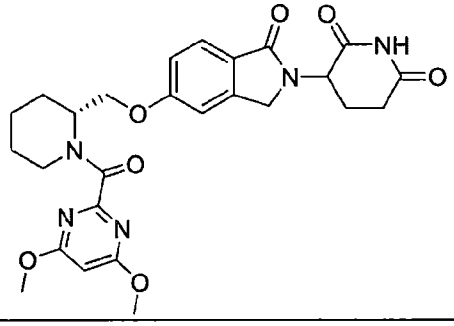
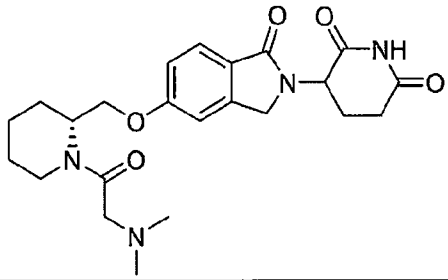
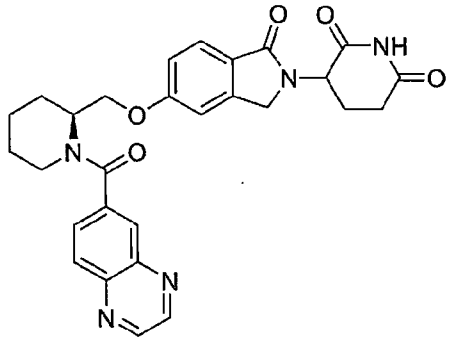
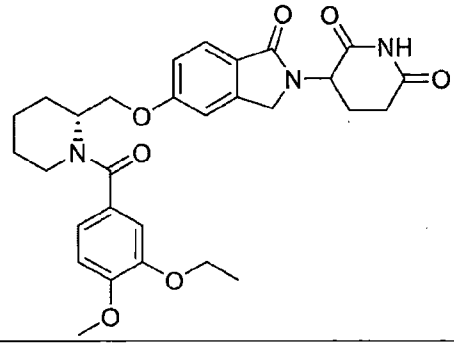
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72gp		557.3	0.58
I-72gq		514.32	0.54
I-72gr		478.25	0.49
I-72gs		556.31	0.58
I-72gt		532.29	0.57

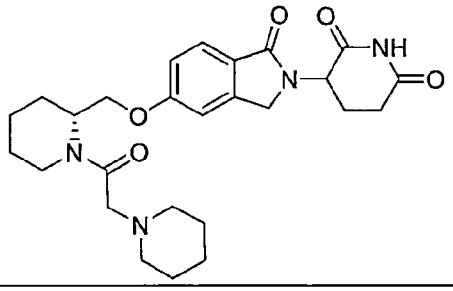
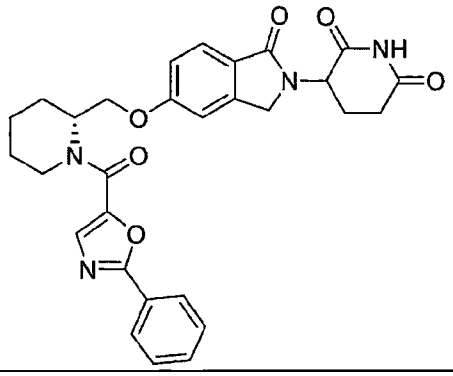
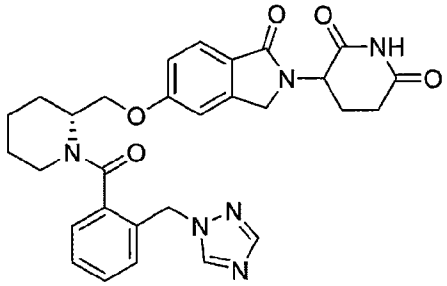
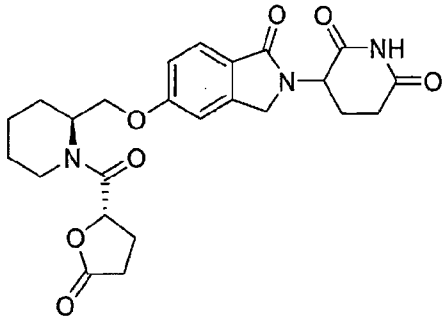
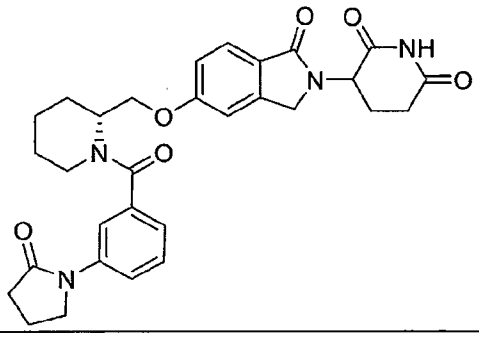
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72gu		504.32	0.62
I-72gv		494.31	0.55
I-72gw		494.32	0.53
I-72gx		507.27	0.56
I-72gy		544.24	0.54

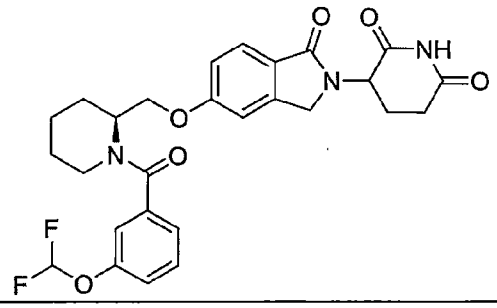
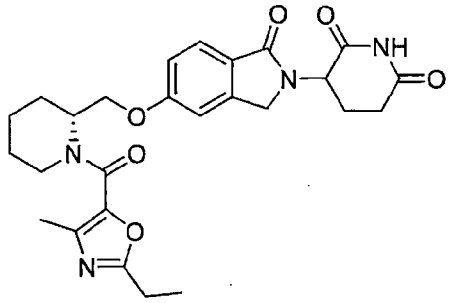
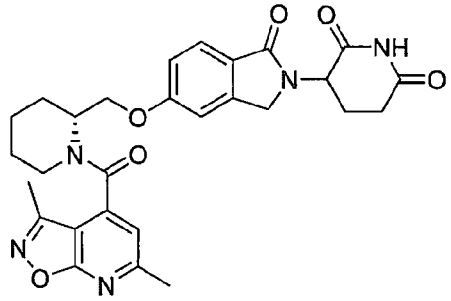
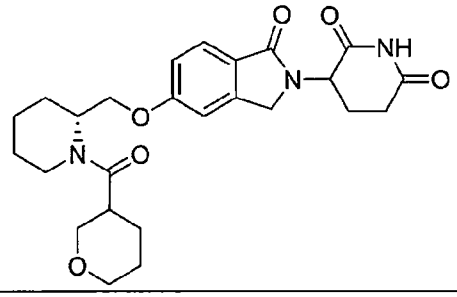
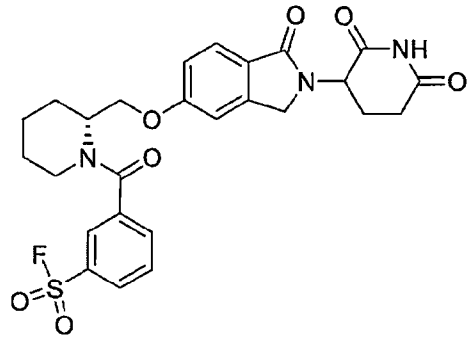
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72gz		542.29	0.56
I-72ha		607.13	0.65
I-72hb		536.31	0.59
I-72hc		502.28	0.43

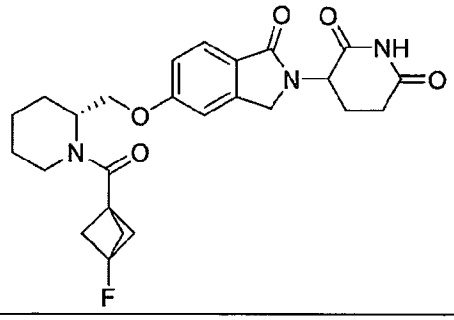
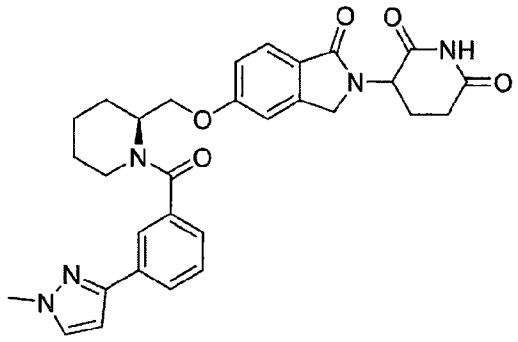
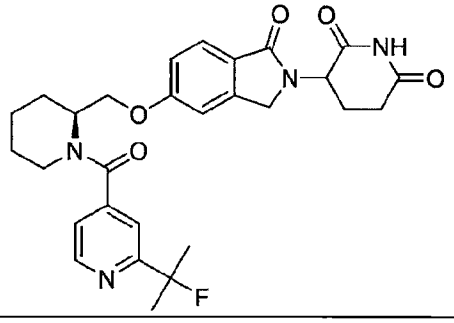
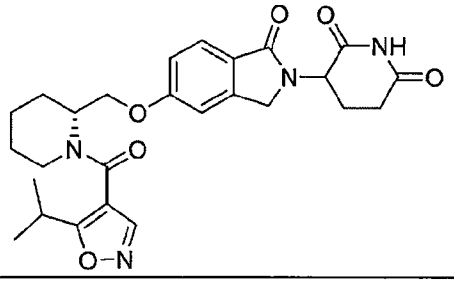
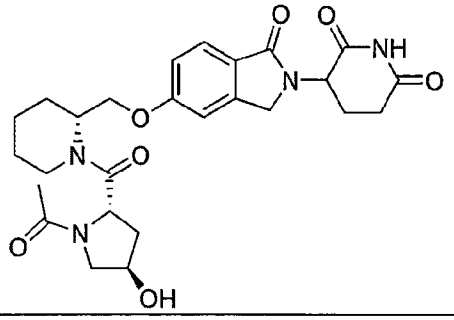
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72hd		558.25	0.58
I-72he		488.24	0.51
I-72hf		545.31	0.55
I-72hg		495.31	0.59
I-72hh		502.3	0.61

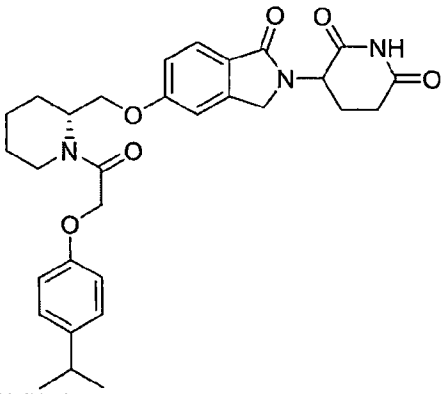
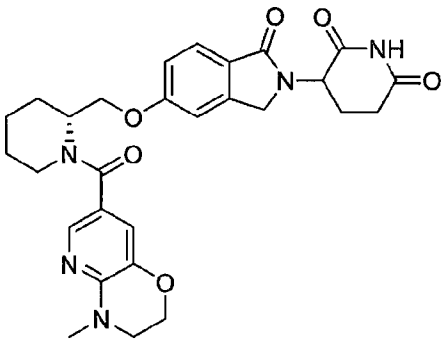
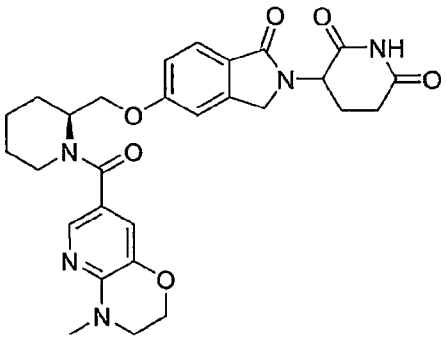
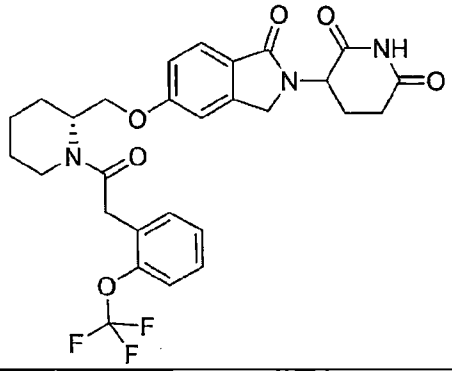
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72hi		492.27	0.56
I-72hj		523.33	0.59
I-72hk		507.32	0.55
I-72hl		536.29	0.58
I-72hm		548.25	0.56

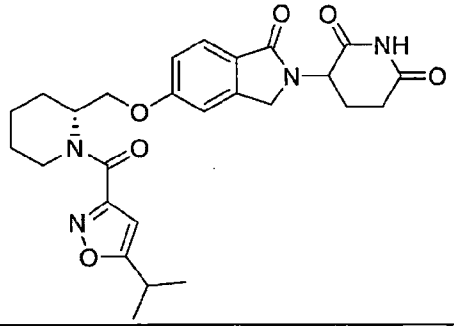
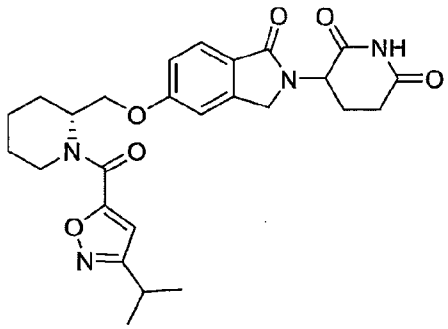
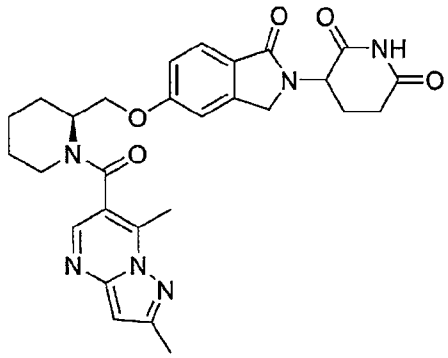
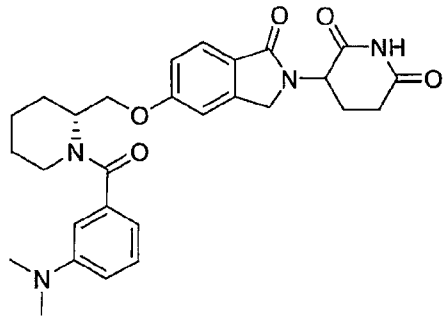
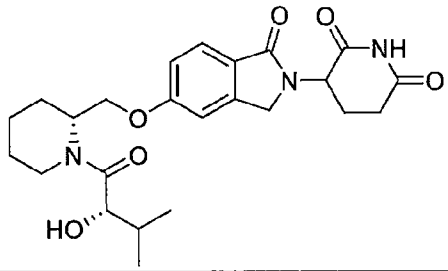
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72hn		536.3	0.57
I-72ho		524.27	0.56
I-72hp		443.29	0.39
I-72hq		514.27	0.53
I-72hr		536.28	0.57

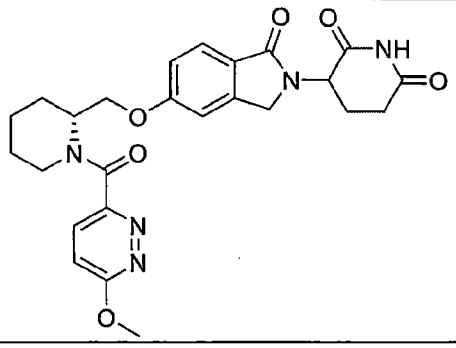
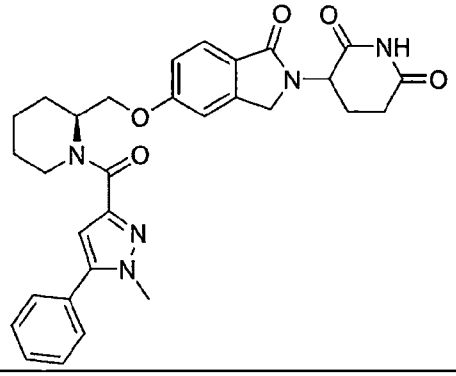
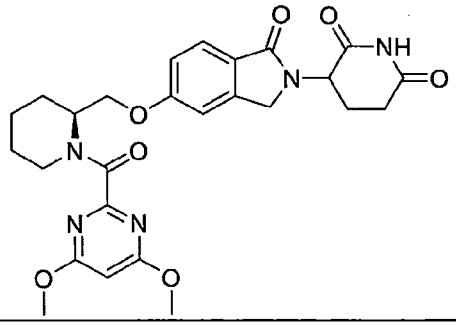
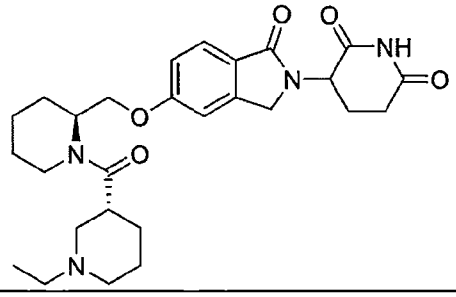
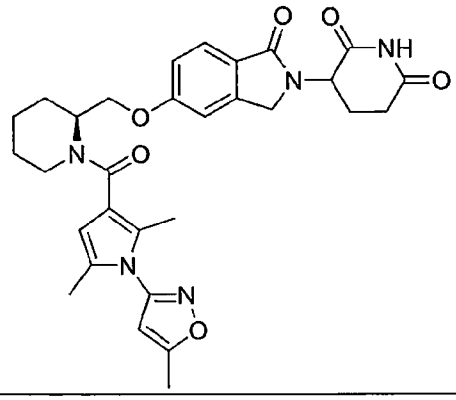
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72hs		483.33	0.41
I-72ht		529.26	0.59
I-72hu		543.29	0.54
I-72hv		470.24	0.48
I-72hw		545.31	0.54

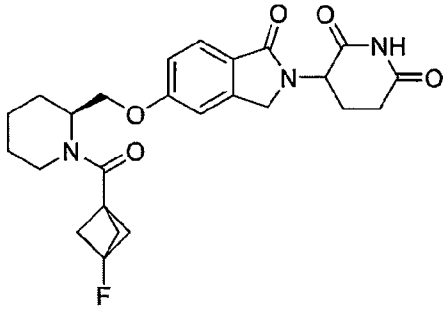
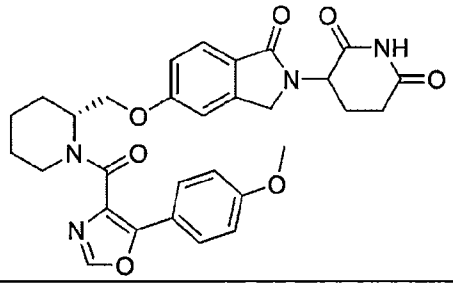
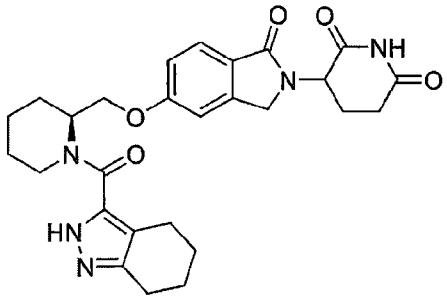
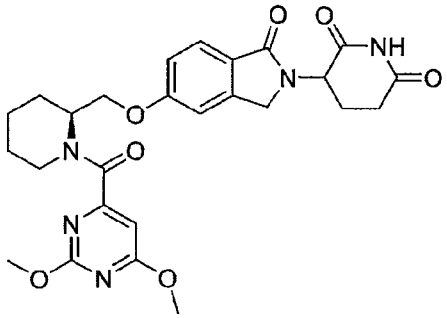
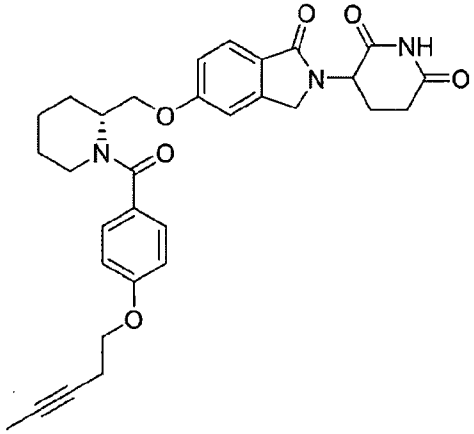
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72hx		528.25	0.58
I-72hy		495.28	0.56
I-72hz		532.25	0.54
I-72ia		470.27	0.54
I-72ib		544.21	0.57

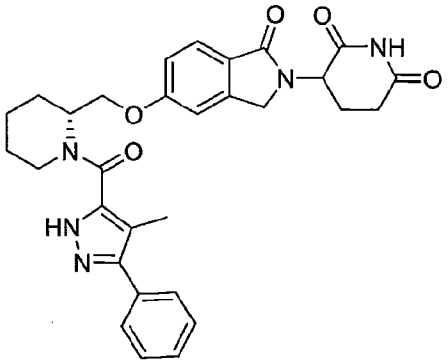
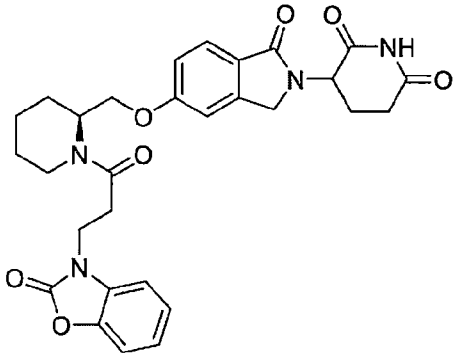
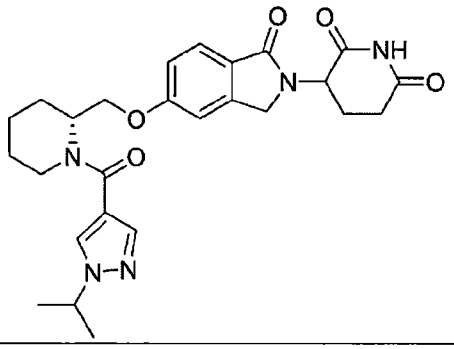
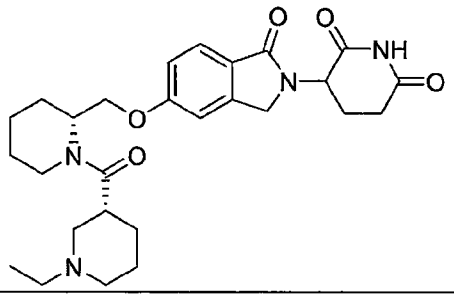
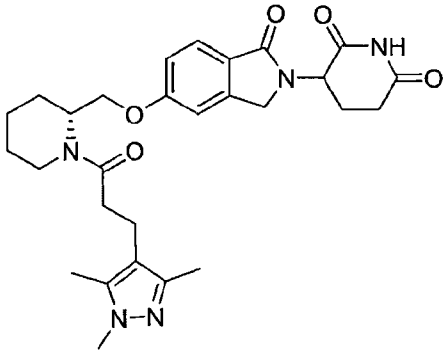
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72ic		470.27	0.56
I-72id		542.28	0.57
I-72ie		523.2	0.57
I-72if		495.28	0.57
I-72ig		513.31	0.48

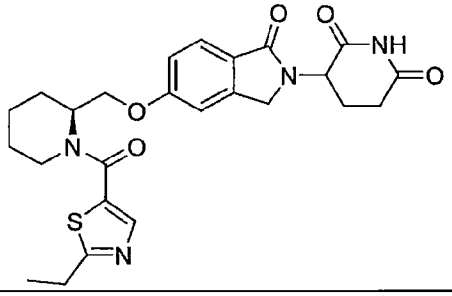
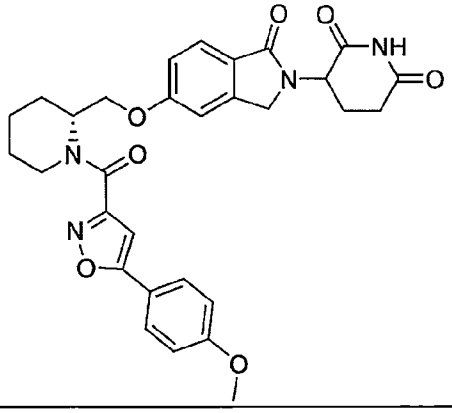
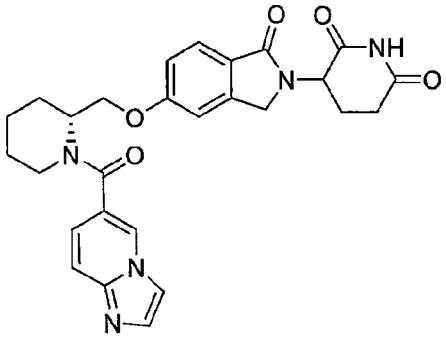
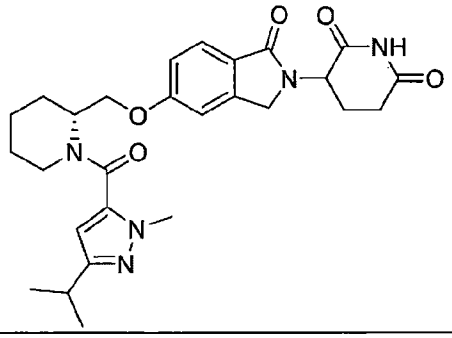
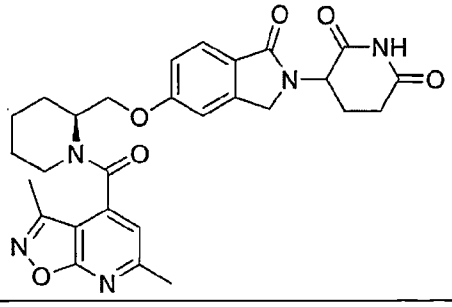
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72ih		534.4	0.64
I-72ii		534.3	0.52
I-72ij		534.33	0.52
I-72ik		560.25	0.62

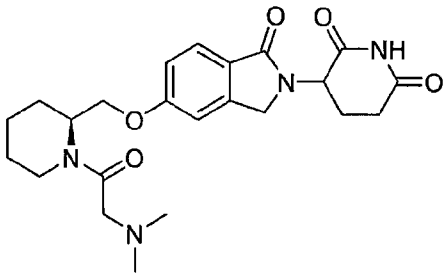
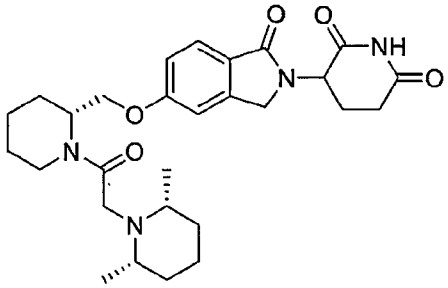
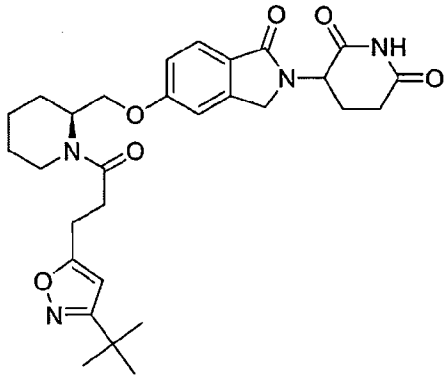
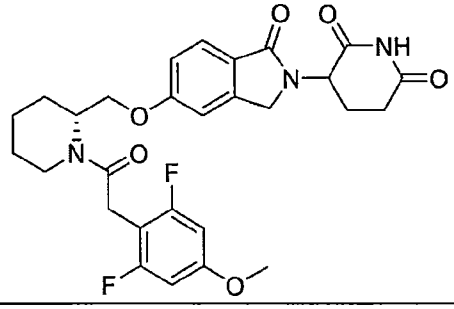
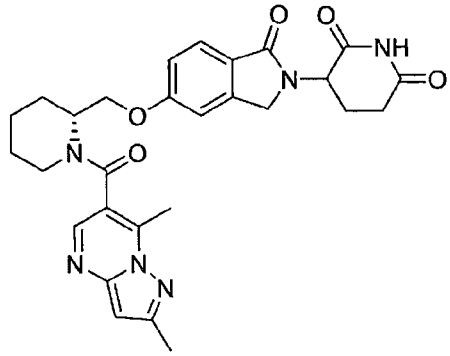
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72il		495.23	0.59
I-72im		495.32	0.58
I-72in		531.3	0.55
I-72io		505.31	0.58
I-72ip		458.24	0.56

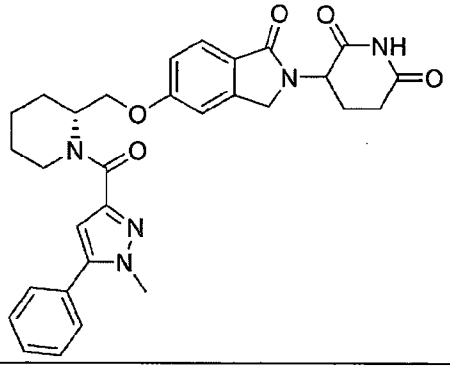
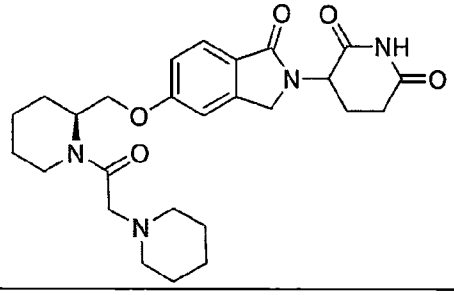
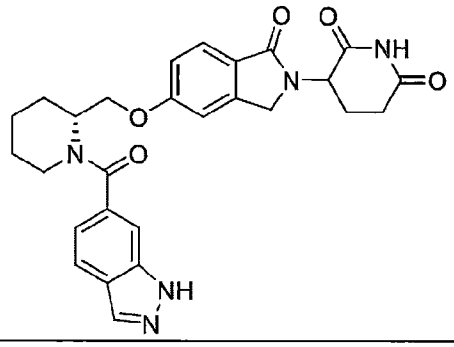
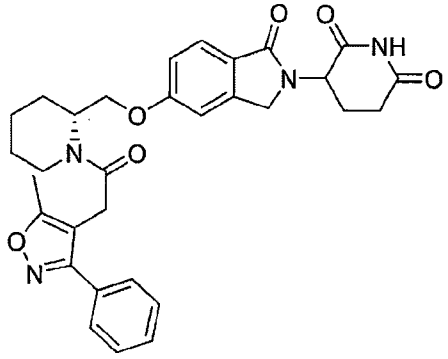
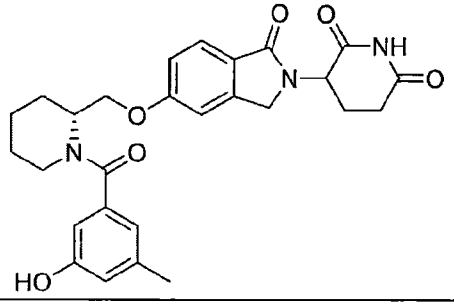
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72iq		494.27	0.52
I-72ir		542.28	0.6
I-72is		524.27	0.57
I-72it		497.37	0.42
I-72iu		560.28	0.59

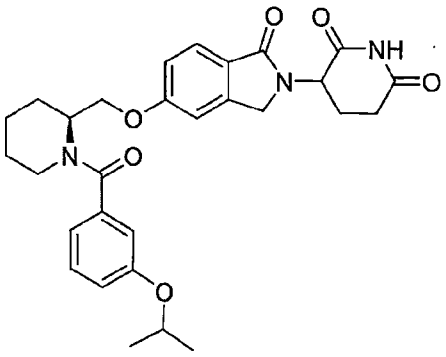
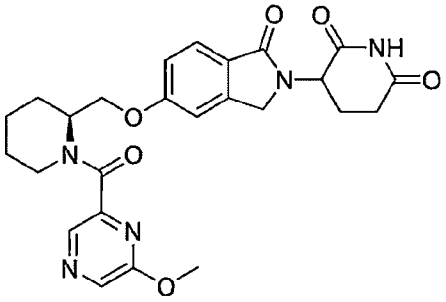
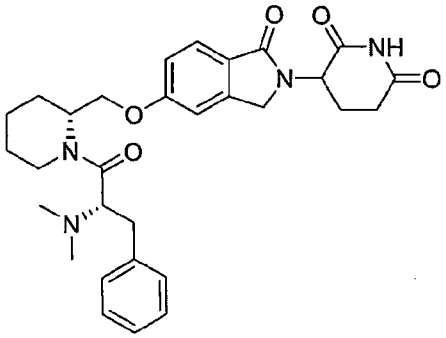
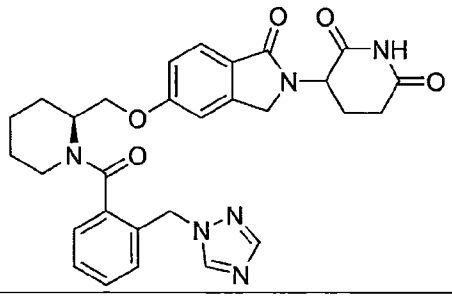
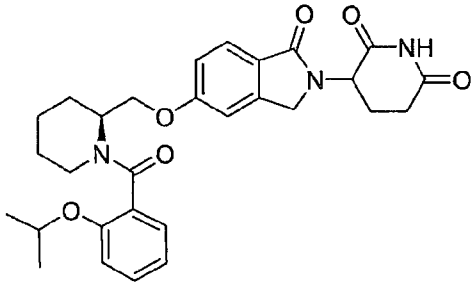
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72iv		470.3	0.55
I-72iw		559.24	0.58
I-72ix		506.32	0.57
I-72iy		524.3	0.55
I-72iz		544.28	0.62

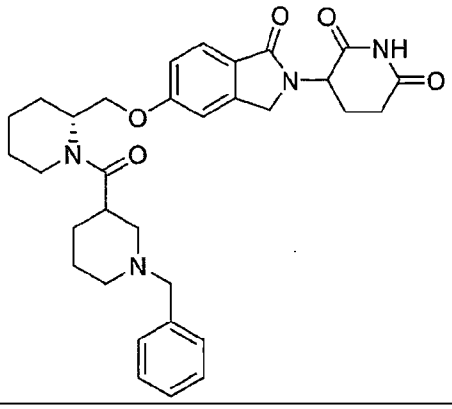
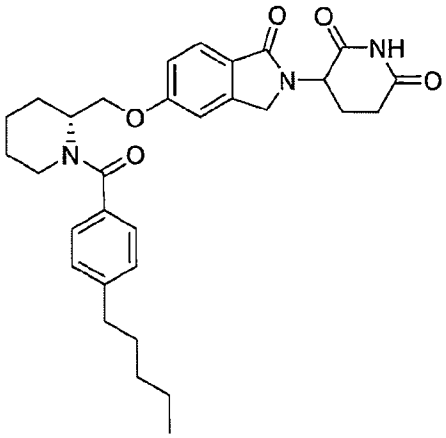
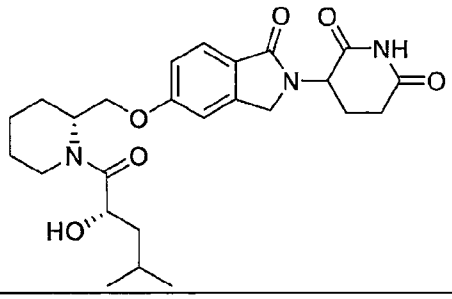
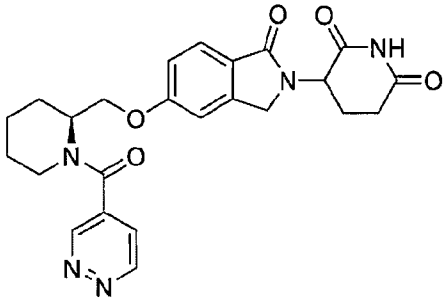
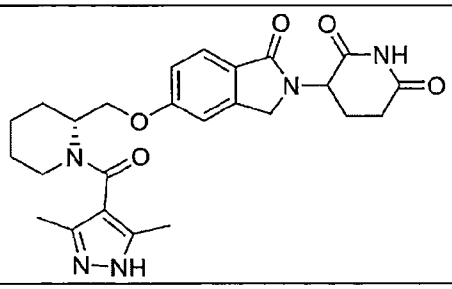
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72ja		542.3	0.59
I-72jb		547.3	0.57
I-72jc		494.3	0.54
I-72jd		497.35	0.42
I-72je		522.32	0.53

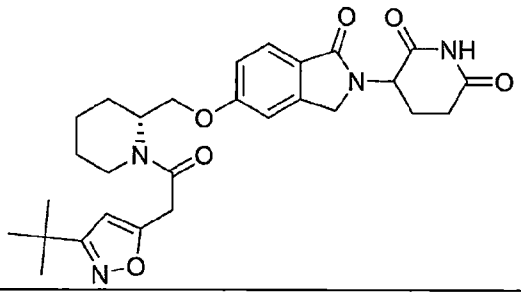
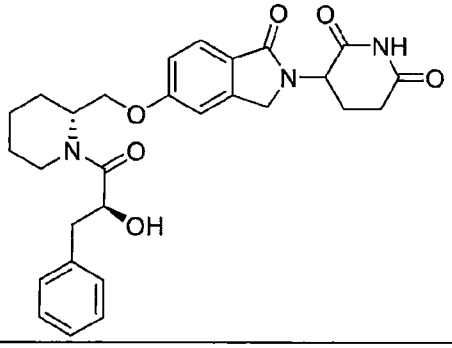
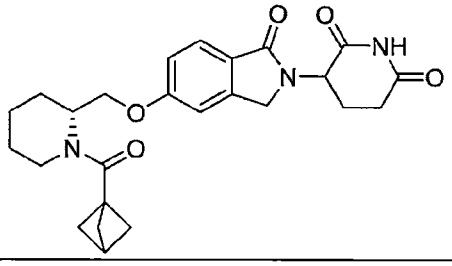
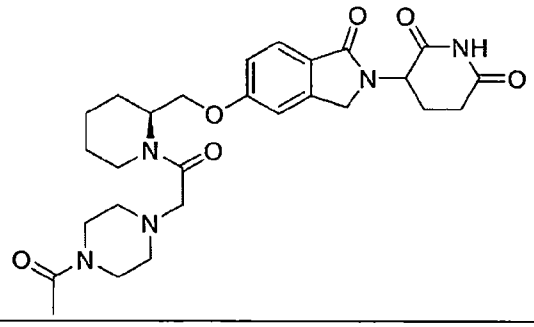
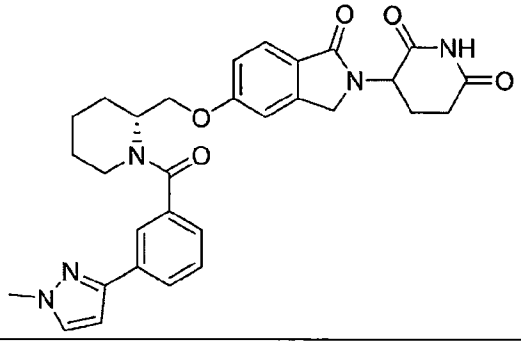
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72jf		497.26	0.56
I-72jg		559.24	0.61
I-72jh		502.2	0.41
I-72ji		508.32	0.58
I-72jj		532.31	0.54

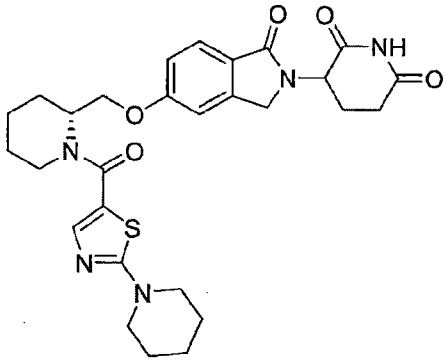
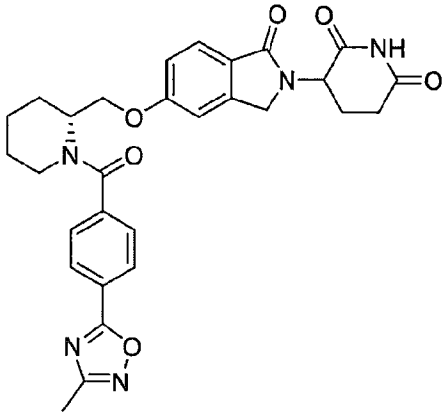
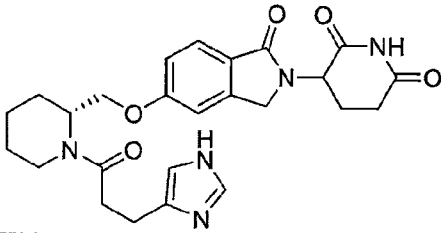
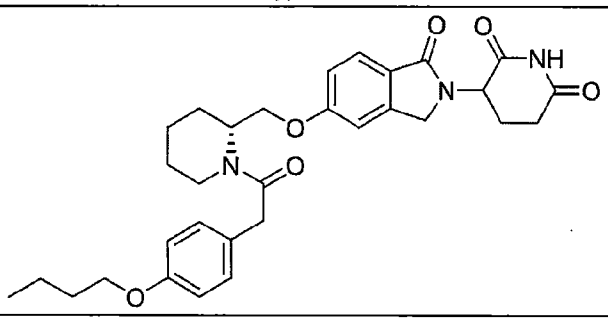
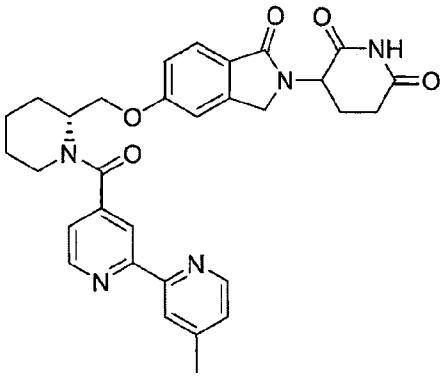
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72jk		443.3	0.39
I-72jl		511.34	0.43
I-72jm		537.34	0.6
I-72jn		542.21	0.6
I-72jo		531.28	0.55

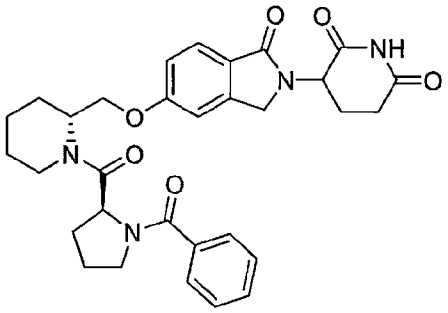
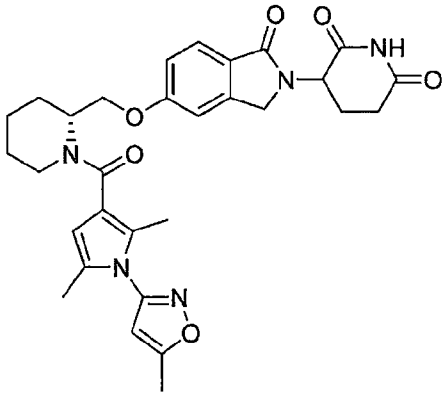
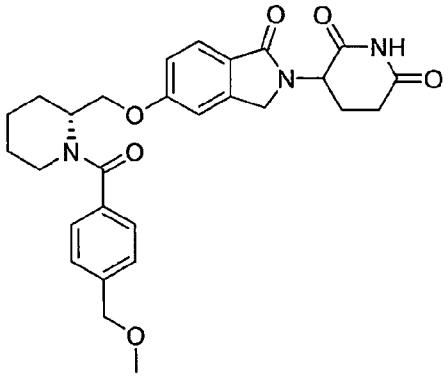
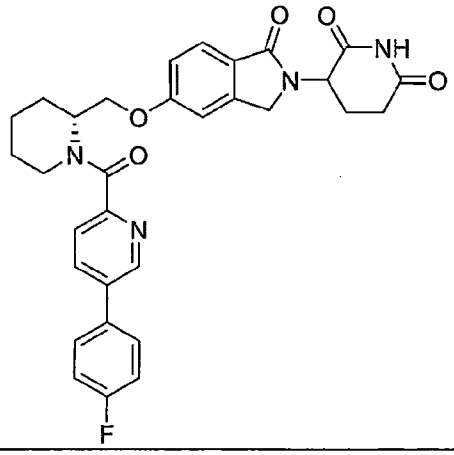
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72jp		542.28	0.59
I-72jq		483.36	0.41
I-72jr		502.26	0.54
I-72js		557.26	0.58
I-72jt		492.32	0.56

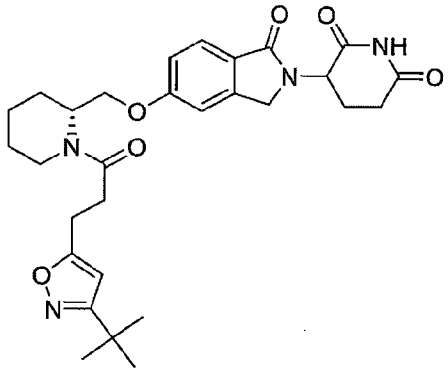
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72ju		520.32	0.61
I-72jv		494.28	0.55
I-72jw		533.34	0.48
I-72jx		543.28	0.54
I-72jy		520.32	0.61

化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72jz		559.35	0.47
I-72ka		532.34	0.68
I-72kb		472.34	0.58
I-72kc		464.3	0.47
I-72kd		480.31	0.52

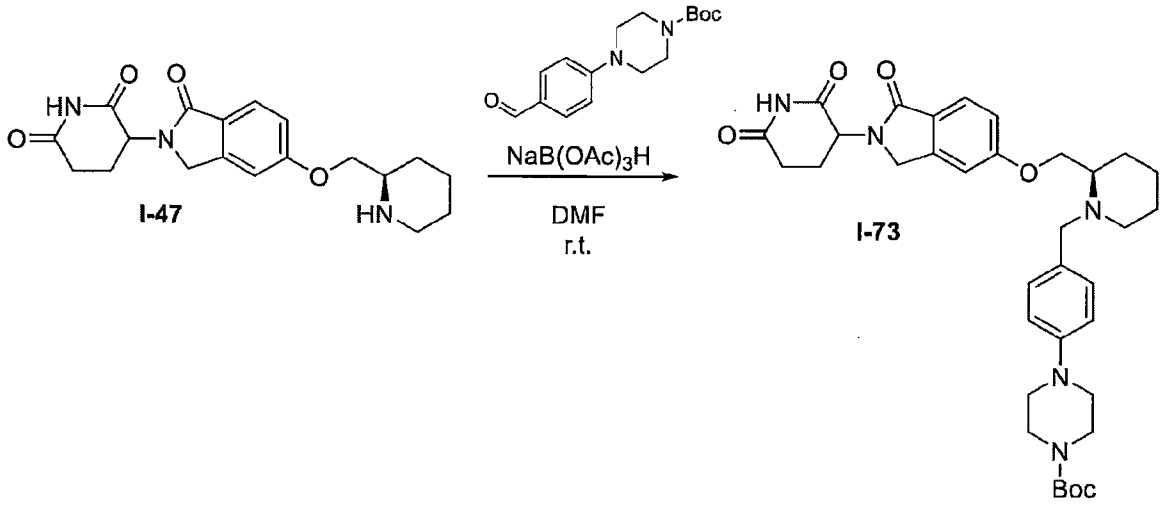
化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72ke		523.31	0.58
I-72kf		506.32	0.58
I-72kg		452.27	0.58
I-72kh		526.29	0.4
I-72ki		542.28	0.57

化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72kj		552.28	0.6
I-72kk		544.26	0.58
I-72kl		480.31	0.42
I-72km		548.35	0.65
I-72kn		554.28	0.54

化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72ko		559.26	0.56
I-72kp		560.33	0.59
I-72kq		506.27	0.57
I-72kr		557.27	0.6

化合物編號	結構	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-72ks		537.32	0.6

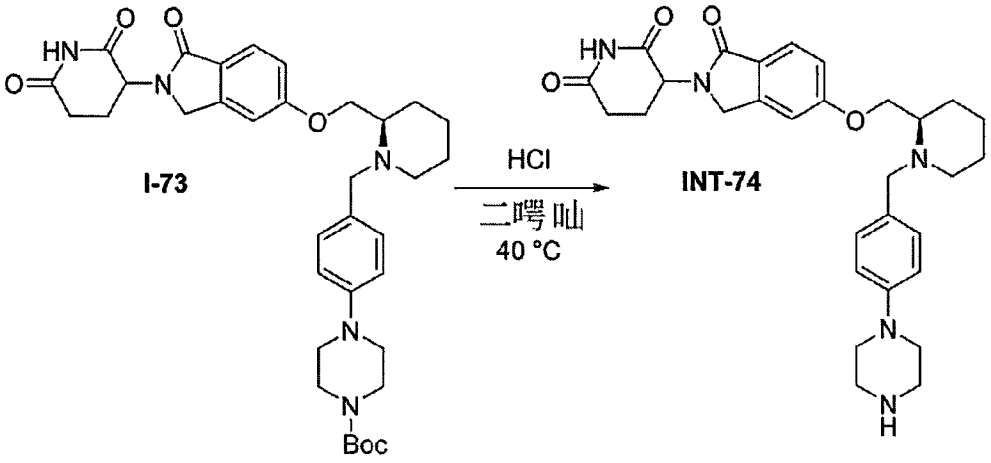
實例40：三級丁基 4-(4-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)哌啉-1-甲酸酯 (I-73)



【0301】 根據通用方法III，從3-(1-側氧基-5-(((R)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（0.45 g，1.259 mmol）和1-boc-4-(4-甲醯基苯基)哌啉（550 mg，1.894 mmol）開始製備化合物**I-73**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3：1 乙酸乙酯:乙醇洗脫）純化。將純的級分合併，濃縮並凍乾，以提供呈白色固體的三級丁基 4-(4-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)哌啉-1-甲酸酯**I-73**（599 mg，0.948 mmol，75%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 632.6. ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.98 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.03 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.22 (dd, *J* = 13.2,

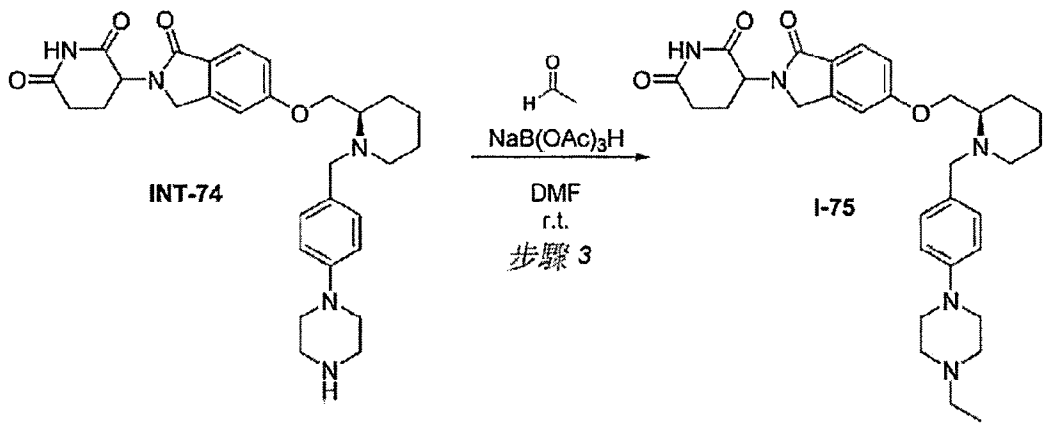
5.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.32 - 4.19 (m, 2H), 4.09 (dd, *J* = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 4H), 3.39 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.16 - 3.06 (m, 4H), 2.99 - 2.74 (m, 4H), 2.36 (qd, *J* = 13.0, 5.0 Hz, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 1H), 1.68 - 1.46 (m, 13H)。

實例41：3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(4-(哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (INT-74)



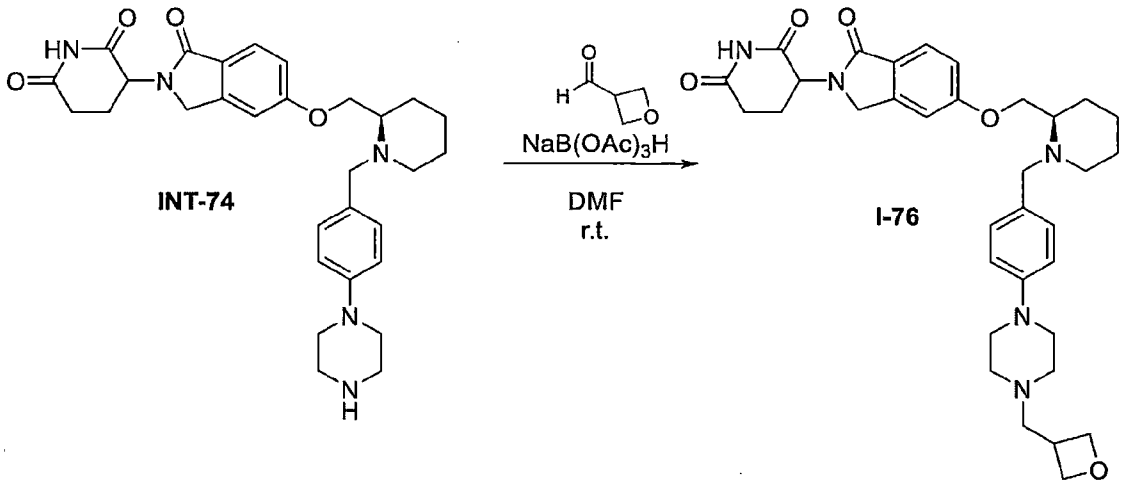
【0302】 將三級丁基 4-(4-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)哌啉-1-甲酸酯**I-73**(0.599 g，0.948 mmol）懸浮於二噁烷（體積：4 mL，比率：1.333）並溶解於三氟乙醇（體積：3 mL，比率：1.000）中。添加在二噁烷中的4M HCl（1.422 mL，5.69 mmol），並將所得混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，以提供呈粉色固體的稍微不純的3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(4-(哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**INT-74**（700 mg，1.317 mmol）。粗物質無需純化即可用於下一步。LCMS $[M+H]^+$: 532.5。

實例42：3-(5-(((R)-1-(4-(4-乙基哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-75)



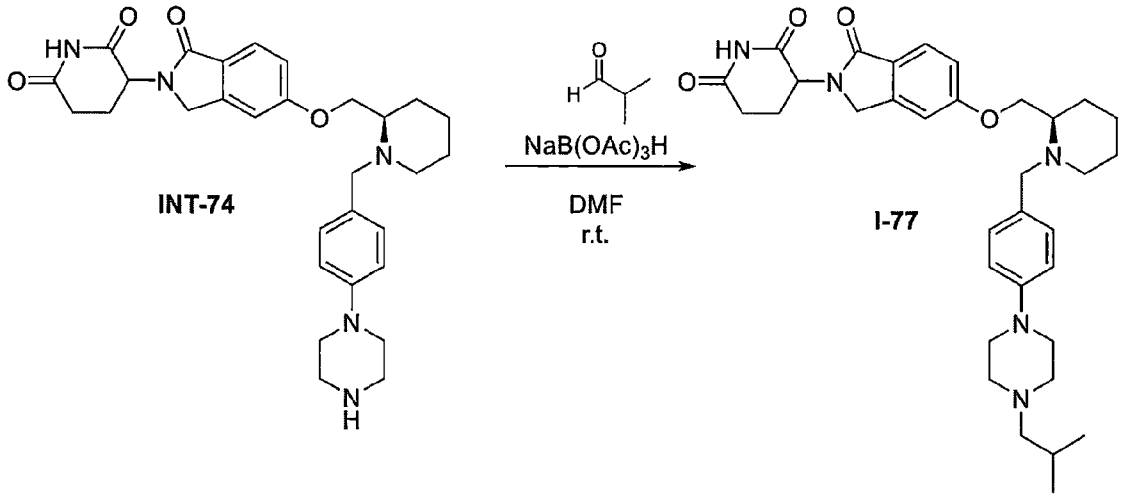
【0303】 根據通用方法III，從3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(4-(哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**INT-74**（0.1 g，0.188 mmol）和乙醛（50 mg，1.129 mmol）開始製備**INT-74**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 乙酸乙酯 : 乙醇洗脫）純化。將純的級分合併，濃縮並凍乾，以提供呈白色固體的3-(5-(((R)-1-(4-(4-乙基哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-75**（41.77 mg，0.073 mmol，38.9%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 560.3.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.00 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.11 (m, 3H), 4.05 (dd, J = 10.3, 5.5 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.23 - 3.18 (m, 1H), 3.01 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.84 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.42 - 2.23 (m, 7H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 1H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.49 - 1.36 (m, 2H), 1.36 - 1.21 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

實例43：3-(5-(((R)-1-(4-(4-(氧雜環丁烷-3-基甲基)哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-76)



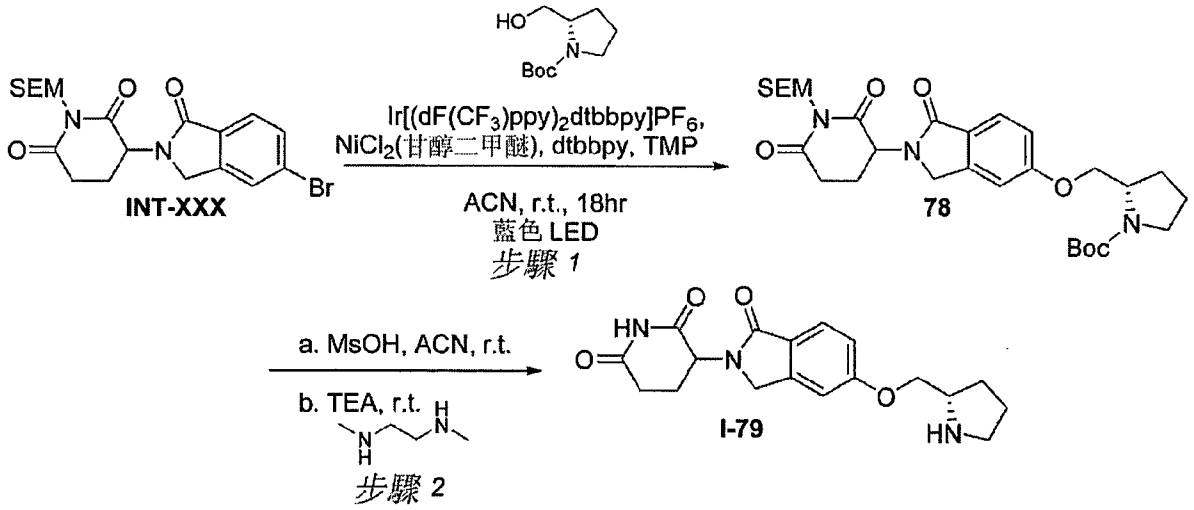
【0304】 根據通用方法III，從3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(4-(哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**INT-74**（0.15 g，0.282 mmol）和氧雜環丁烷-3-甲醛（49 mg，0.564 mmol）開始製備**INT-74**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3：1 乙酸乙酯:乙醇洗脫）純化。將純的級分合併，濃縮並凍乾，以提供呈白色固體的3-(5-(((R)-1-(4-(4-(氧雜環丁烷-3-基甲基)哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-76**（43.17 mg，0.072 mmol，25.4%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 602.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.00 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 7.8, 5.8 Hz, 2H), 4.37 - 4.13 (m, 5H), 4.05 (dd, J = 10.3, 5.5 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.24 - 3.19 (m, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 3.03 - 2.93 (m, 4H), 2.84 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.71 - 2.48 (m, 5H), 2.39 - 2.28 (m, 5H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.51 - 1.22 (m, 4H)。

實例44：3-(5-(((R)-1-(4-(4-異丁基哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-77)



【0305】 根據通用方法III，從3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(4-(哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**INT-74**（0.1 g，0.188 mmol）和異丁醛（0.034 mL，0.376 mmol）開始製備**INT_70**。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3：1 乙酸乙酯:乙醇洗脫）純化。將純的級分合併，濃縮並凍乾，以提供呈白色固體的3-(5-(((R)-1-(4-(4-異丁基哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-77**（39 mg，0.063 mmol，33.5%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 588.6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.01 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.00 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.36 - 4.10 (m, 3H), 4.05 (dd, J = 10.2, 5.4 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.24 - 3.17 (m, 1H), 3.01 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.84 (ddd, J = 17.3, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.41 - 2.24 (m, 5H), 2.06 - 1.97 (m, 3H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.49 - 1.21 (m, 4H), 0.80 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

實例45：3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-79)



步驟1：**三級丁基 (2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸酯 (78)**

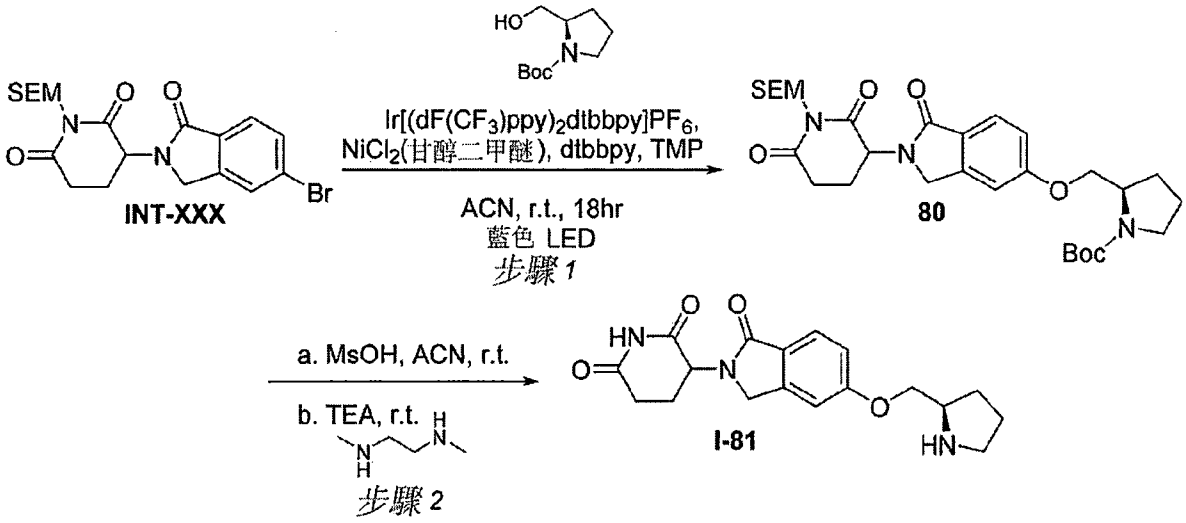
【0306】 根據通用方法VI，從1-Boc-L-脯胺醇（27 mg，0.132 mmol）開始製備中間體**78**，以提供三級丁基 (2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸酯**78**。將粗材料無需處理或純化即可用於下個步驟作為溶液。LCMS [M+H-156.3 ($TMSCH_2CH_2$,三級丁基)]$^+$: 418.2。

步驟2：**3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-79)**

【0307】 根據通用方法VII，從三級丁基 (2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸酯**78**（63 mg，0.110 mmol）開始製備化合物**I-79**。將反應混合物濃縮。將PL-HCO3 MP SPE柱（聚合物實驗室（Polymer Lab）（瓦裡安公司（Varian）），部件號PL3540-C603，在6 ml試管中的500 mg預填充樹脂）用EtOH（5 mL）預洗滌。將粗材料溶解於EtOH（3 mL）中，並通過柱經施加正壓進行過濾。將柱用EtOH（5 mL）洗滌，並將濾液濃縮，並藉由鹼性物質觸發的反相

HPLC（用在含有5 mM NH4OH作為改性劑的水中的10%-30% ACN洗脫）純化。在樣本收集前，每個測試管中含有3滴甲酸。將純的級分合併，濃縮並凍乾，以提供呈奶油色固體的3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-79**（18.9 mg，0.047 mmol，42.3%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 344.2.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 2H), 3.55 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 3H), 2.59 (dd, J = 16.8, 3.4 Hz, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 2H), 1.59 - 1.47 (m, 1H)。

實例46：3-(1-側氧基-5-(((R)-吡咯啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-81)



步驟1：**三級丁基 (2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸酯 (80)**

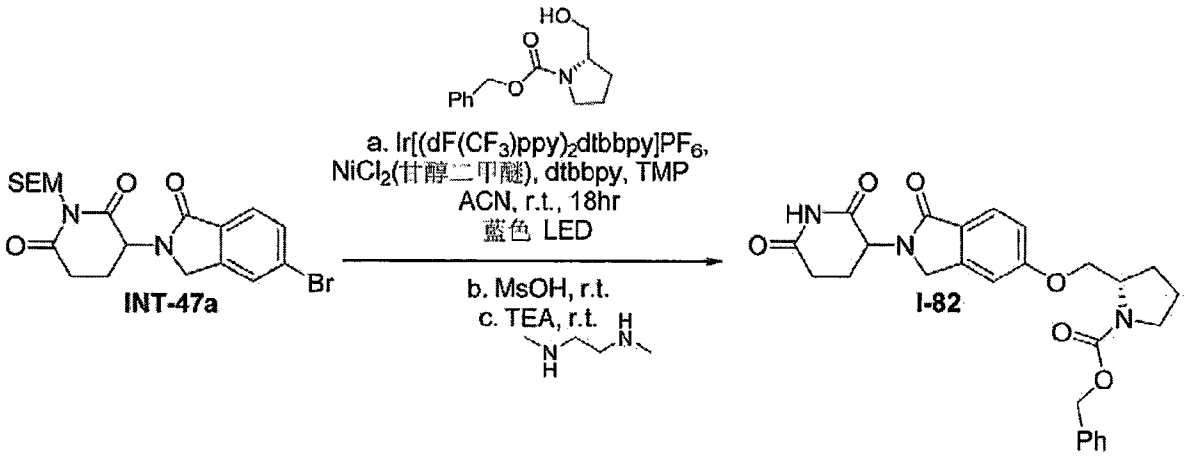
【0308】 根據通用方法VI，從N-Boc-D-脯胺醇（27 mg，0.132 mmol）和3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮INT-XXX開始製備中間體**80**，以提供三級丁基 (2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基

-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸酯**80**。將粗材料無需處理或純化即可用於下個步驟作為溶液。LCMS [M+H-156.3 (TMSCH2CH2,三級丁基)]$^+$: 418.6。

步驟2：**46: 3-(1-側氧基-5-(((R)-吡咯啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-81)**

【0309】 根據通用方法VII，從三級丁基 (2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸酯**80**（63 mg，0.110 mmol）開始製備化合物**I-81**。將粗材料濃縮，並藉由鹼性物質觸發的反相HPLC（用在含有5 mM NH4OH作為改性劑的水中的10%-30% ACN洗脫）純化。在樣本收集前，每個測試管中含有3滴甲酸。將純的級分合併，濃縮並凍乾，以提供呈三乙胺鹽的產物。將PL-HCO3 MP SPE柱（聚合物實驗室（瓦裡安公司），部件號PL3540-C603（或當量）；在6 ml試管中的500 mg預填充樹脂）用EtOH（5 mL）預洗滌。將產物溶解於EtOH（3 mL）中，並通過柱經施加較小壓力進行過濾。將柱用EtOH（5 mL）洗滌，並將濾液濃縮並凍乾，以提供呈白色固體的3-(1-側氧基-5-(((R)-吡咯啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-81**（7.3 mg，0.021 mmol，19.09%產率）。LCMS [M+H]$^+$: 344.3.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 2H), 3.54 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.97 - 2.83 (m, 3H), 2.59 (ddd, J = 17.2, 4.6, 2.2 Hz, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.03 - 1.86 (m, 2H), 1.86 - 1.62 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 2H)。

實例47：苄基 (2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸酯 (I-82)



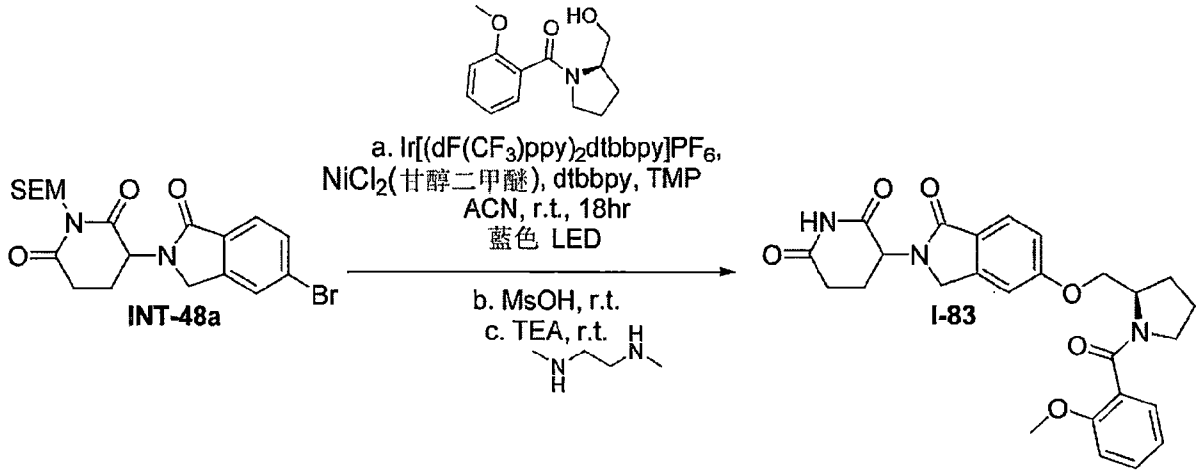
【0310】 根據通用程序X製備化合物I-82：

製備0.2 M **INT-47a**和在ACN中的0.3 M TMP+0.004 M [Ir]催化劑儲備溶液：向100 mL小瓶中裝入**INT-47a**（4.50 g，9.92 mmol）、TMP（2.6 mL，14.8 mmol）和Ir[(dF(CF_3)ppy)$_2$dtbbpy]PF_6（122 mg，0.10 mmol），然後用ACN稀釋至總體積50 mL。製備在ACN中的0.025 M [Ni]催化劑溶液：在氮氣下，向40 mL小瓶中添加$NiCl_2$(甘醇二甲醚)（113 mg，0.50 mmol）和dtbbpy（138 mg，0.50 mmol），然後用ACN稀釋至總體積20 mL。將獲得的混合物劇烈攪拌直到均質。如果產生催化劑沈澱，則將反應混合物在70°C下加熱15 min，產生甚至在室溫下仍保持均質的均質溶液。

【0311】 向1打蘭小瓶中裝入苄基 (S)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-甲酸酯（35 mg，0.15 mmoL）。接下來，添加**INT-47a** +TMP+[Ir]儲備溶液在ACN中的0.2 M溶液（0.55 mL，0.110 mmol），隨後添加在ACN中的0.025 M [Ni]催化劑溶液（0.22 mL，5.51 μmol）。然後在室溫下，在Rayonet LED反應器中，在藍色LED光的照射下，將反應混合物劇烈攪拌48小時。然後添加甲磺酸（0.072 mL，1.103 mmol），並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。在0°C下，同時添加TEA（0.22 mL，1.544 mmol）和N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺（0.014 mL，0.132 mmol），並在室溫下繼續攪拌過夜。將反應混合物濃縮至乾燥，並藉由反相HPLC（用在含有0.1%

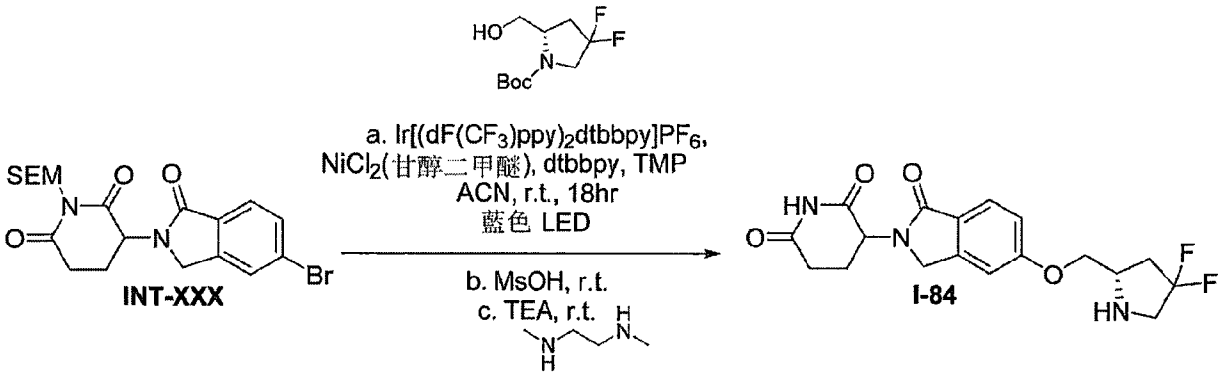
甲酸作為改性劑的水中的15%-95% ACN洗脫）純化，以提供苄基 (2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸酯**I-82**（2.5 mg，4.97 μmol，4.5%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 478.3，Rt 0.61 min。

實例48：3-(5-(((R)-1-(2-甲氧基苯甲醯基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-83)



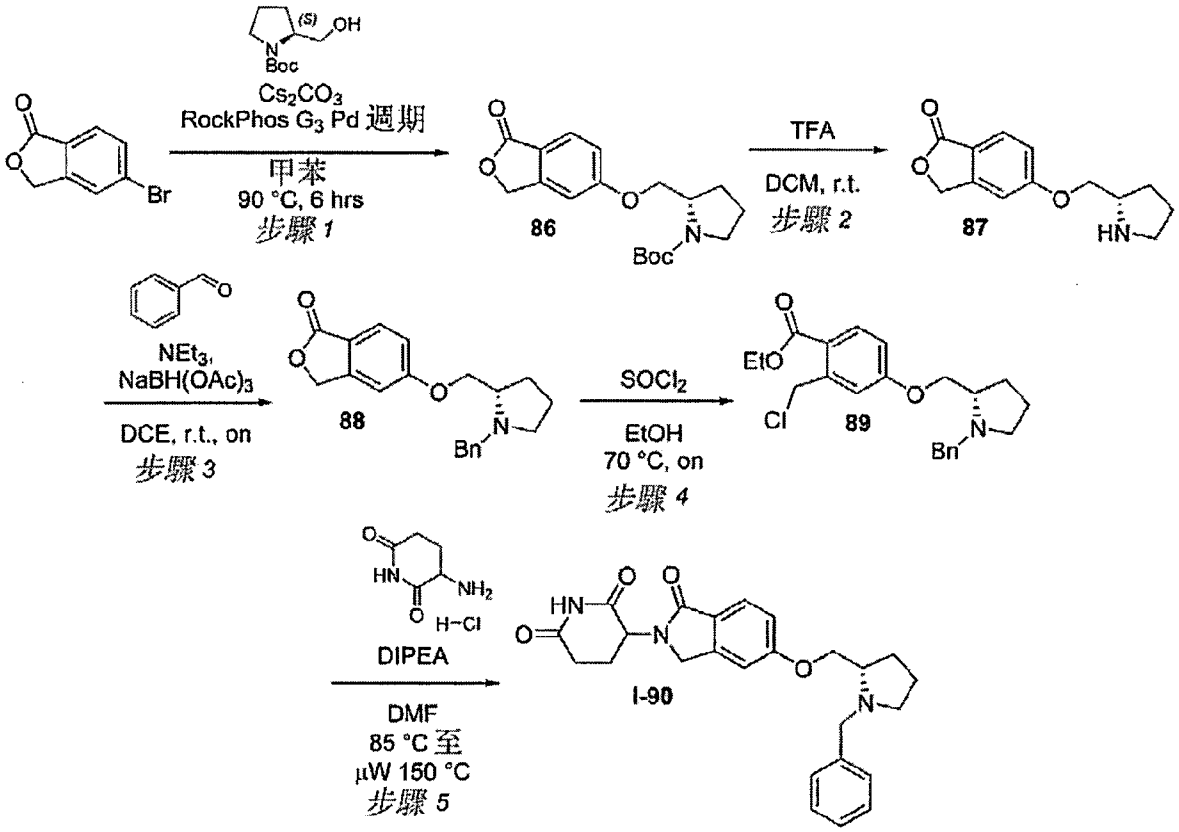
【0312】 根據通用程序X，從(R)-(2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)(2-甲氧基苯基)甲酮（INT-48a，35 mg，0.15 mmol）開始製備化合物**I-83**。將反應混合物濃縮至乾燥，並藉由反相HPLC（用在含有0.1%甲酸作為改性劑的水中的15%-95% ACN洗脫）純化，以提供3-(5-(((R)-1-(2-甲氧基苯甲醯基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-83**（25.1 mg，0.050 mmol，45.3%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 478.3，Rt 0.56 min。

實例49：3-(5-(((S)-4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-84)



【0313】 根據通用程序X，從三級丁基 (S)-4,4-二氟-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-甲酸酯（35.3 mg，0.15 mmol）開始製備INT XXX。將反應混合物濃縮至乾燥，並藉由反相HPLC（用在含有0.1%甲酸作為改性劑的水中的5%-95% ACN洗脫）純化，以提供3-(5-(((S)-4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-84**（11.2 mg，0.025 mmol，22.7%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 380.2，Rt 0.35 min。

實例50：3-(5-(((S)-1-苄基吡咯啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-90)



步驟1：**(S)-三級丁基 2-(((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸酯 (86)**

【0314】 參考：Angew. Chem. Int. Ed.[應用化學國際版], 2011, 50, 9943。向反應小瓶中添加5-溴苯酞（98.4 mg，0.462 mmol）、Boc-L-脯胺醇（281.6 mg，1.399 mmol）、碳酸銫（231.1 mg，0.709 mmol）和RockPhos G3 Pd催化劑（27.6 mg，0.033 mmol），並將小瓶抽真空並用氮氣回填三次。添加甲苯（2.0 mL），並將所得混合物在90°C下攪拌6小時。將溶液用乙酸乙酯（80 mL）稀釋並用水（20 mL）、飽和水性碳酸氫鈉溶液（20 mL）、和鹽水（20 mL）洗滌。將有機相經硫酸鎂乾燥，過濾，並濃縮。將粗產物用二氯甲烷稀釋，並藉由矽膠層析法（用在庚烷中的0-100% EtOAc洗脫）純化，以提供產物。將材料進一步藉由鹼性物質觸發的反相HPLC（用在含有10 mM NH_4OH作為改性劑的水中的35%-60% ACN洗脫）純化。將含有所希望的產物的級分合併並濃縮，以提供呈

黃色固體的(S)-三級丁基 2-(((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸酯**86**（100.9 mg，0.303 mmol，65.5%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 334.4.^{1}H NMR (400 MHz, 二氯甲烷-d2) δ 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.17 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

步驟2：**(S)-5-(吡咯啶-2-基甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮 (87) TFA鹽**

【0315】 向含有溶解於DCM（1 mL）的(S)-三級丁基 2-(((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸酯**86**（100.9 mg，0.303 mmol）的反應小瓶中添加三氟乙酸（0.1 mL，1.298 mmol），並將所得混合物在室溫下攪拌直到觀察到起始物質完全消耗。然後將反應混合物濃縮，以提供呈透明膠狀物的(S)-5-(吡咯啶-2-基甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**87** TFA鹽（150 mg，0.643 mmol）。LCMS $[M+H]^+$: 234.3.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.40 (dd, *J* = 10.7, 3.5 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 10.8, 8.4 Hz, 1H), 3.97 (dt, *J* = 9.0, 3.4 Hz, 1H), 3.24 (dtd, *J* = 11.7, 6.7, 5.8, 2.0 Hz, 2H), 2.15 (dtd, *J* = 12.7, 7.8, 4.9 Hz, 1H), 2.06 - 1.84 (m, 2H), 1.75 (dq, *J* = 12.8, 8.2 Hz, 1H)。

步驟3：**(S)-5-((1-苄基吡咯啶-2-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮 (88)**

【0316】 參考文獻：Heterocycles [雜環], 2006 , 第67卷, 第2期, 第519 - 522頁；Bioorganic and Medicinal Chemistry [生物有機和藥物化學], 2001 , 第9卷, 第2期, 第237 - 243頁。

【0317】 向含有溶解於DCE（1.5 mL）的(S)-5-(吡咯啶-2-基甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**87**（70.6 mg，0.303 mmol）的反應小瓶中添加三乙胺（0.065 mL，0.466 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌5分鐘，然後添加苯甲醛（0.035 mL，

0.344 mmol），並且繼續在室溫下攪拌1小時。添加三乙醯氧基硼氫化鈉（92.0 mg，0.434 mmol），並將反應混合物在室溫下攪拌過夜，然後用EtOAc（40 mL）稀釋，並用飽和水性碳酸氫鈉洗滌兩次並用鹽水洗滌。將有機相經硫酸鎂乾燥，過濾，並濃縮。將粗材料用二氯甲烷稀釋，並藉由矽膠層析法（用在庚烷中的含0.1% TEA的0-80% EtOAc洗脫）純化，以提供(S)-5-((1-苄基吡咯啶-2-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**88**（59.8 mg，0.185 mmol，61.1%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 324.4. ^{1}H NMR (400 MHz, 二氯甲烷-d2) δ 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 4H), 7.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 9.3, 5.2 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 9.3, 6.4 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.99 (dd, *J* = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 2.37 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.80 (q, *J* = 6.8, 5.9 Hz, 3H)。

步驟4：(S)-乙基 4-((1-苄基吡咯啶-2-基)甲氧基)-2-(氯甲基)苯甲酸酯 (89)

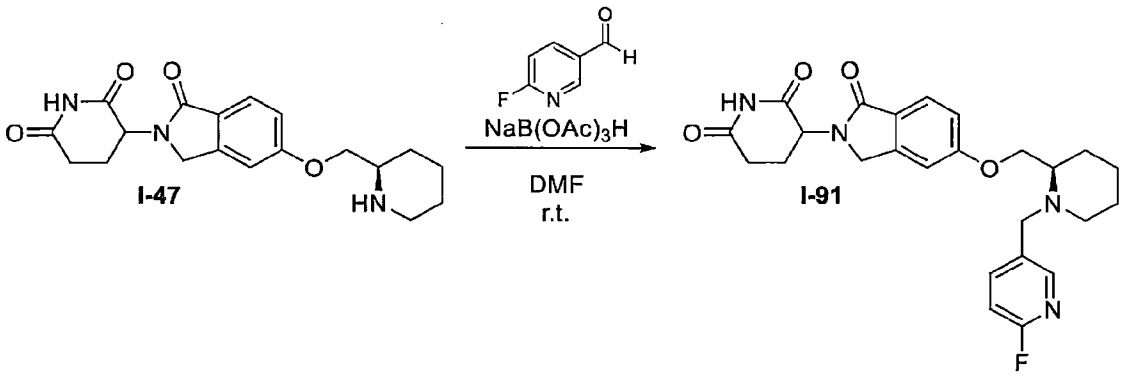
【0318】 將含有溶解於乙醇（2 mL）中的(S)-5-((1-苄基吡咯啶-2-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**88**（59.8 mg，0.185 mmol）的2頸圓底燒瓶配備有回流冷凝器，並加熱至70°C。將回流冷凝器配備有碳酸氫鈉洗滌器。將亞硫醯氯（0.08 mL，1.096 mmol）經由側頸添加至反應，並將所得混合物在70°C下攪拌4小時。然後將溶液用水稀釋，並用飽和水性碳酸氫鈉中和。將水相用乙酸乙酯萃取三次。將有機相合併，用5%碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，以提供呈棕色膠狀物的(S)-乙基 4-((1-苄基吡咯啶-2-基)甲氧基)-2-(氯甲基)苯甲酸酯**89**（59.7 mg，0.139 mmol，74.9%產率）。將物質無需純化即可用於下一步驟。LCMS $[M+H]^+$: 388.3. ^{1}H NMR (400 MHz, 二氯甲烷-d2) δ 8.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.35 (dt, *J* = 14.6, 7.5 Hz, 4H), 7.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 4.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 13.1 Hz,

1H), 3.02 (d, J = 29.4 Hz, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.08 (dt, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

步驟5：**3-(5-(((S)-1-苄基吡咯啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-90)**

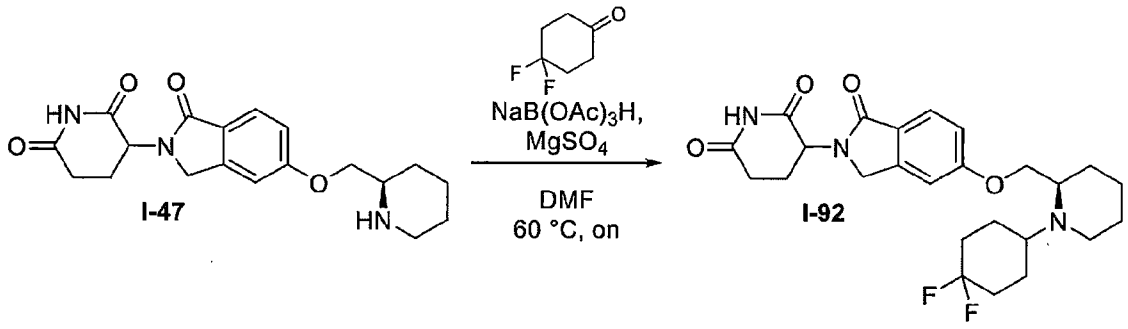
【0319】 向含有溶解於DMF（0.5 mL）中的3-胺基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽（26.8 mg，0.163 mmol）的反應小瓶中添加DIPEA（0.07 mL，0.401 mmol），並將所得混合物在室溫下攪拌15分鐘。添加在DMF（0.5 mL）中的(S)-乙基 4-((1-苄基吡咯啶-2-基)甲氧基)-2-(氯甲基)苯甲酸酯**89**（59.7 mg，0.154 mmol），並將反應混合物在85°C下攪拌過夜。將溶液冷卻至室溫並濃縮。將粗材料藉由酸性反相柱層析法（用在含有0.1%甲酸作為改性劑的水中的10%-30% ACN洗脫）純化。將含有所希望的產物的級分合併並濃縮，以提供呈棕色固體的3-(5-(((S)-1-苄基吡咯啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-90**（22.7 mg，0.045 mmol，29.2%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 434.5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 4H), 7.23 (ddt, J = 8.5, 5.1, 2.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 8.5, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44 - 4.19 (m, 2H), 4.18 - 4.04 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 9.7, 6.5 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 20.2 Hz, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.38 (dd, J = 13.2, 4.3 Hz, 1H), 2.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 1.99 (dt, J = 7.2, 5.0 Hz, 2H), 1.69 (q, J = 9.5, 8.9 Hz, 3H)。

實例51：3-(5-(((R)-1-((6-氟吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-91)



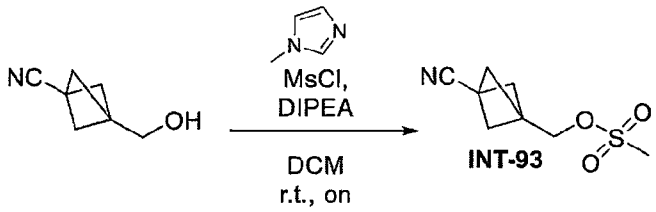
【0320】 根據通用方法III，從3-(1-側氧基-5-(((R)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（0.15 g，0.420 mmol）和6-氟吡啶-3-甲醛（0.079g，0.630 mmol）開始製備化合物I-47。將反應混合物用50%飽和水性碳酸氫鈉在水中淬滅並用4：1二氯甲烷:異丙醇萃取4次。將有機相合併，通過相分離器並濃縮。將材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3：1 乙酸乙酯:乙醇洗脫）純化。將純的級分合併，濃縮並放置於高真空下過夜，以提供呈白色固體的3-(5-(((R)-1-((6-氟吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-91**（69.7 mg，0.134 mmol，32.0%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 467.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 - 7.82 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J = 13.4, 8.4, 2.5 Hz, 2H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.48 - 4.24 (m, 3H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 1H), 3.48 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.72 - 2.58 (m, 2H), 2.40 (qd, J = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.59 - 1.33 (m, 4H)。

實例52：3-(5-(((R)-1-(4,4-二氟環己基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-92)



【0321】 向40 mL小瓶中裝入3-(1-側氧基-5-(((R)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（0.2 g，0.560 mmol）、4,4-二氟環己烷-1-酮（1.50 g，11.19 mmol）、$MgSO_4$（0.202 g，1.679 mmol）和DMF（2 mL），並將所得懸浮液在室溫下攪拌15 min。然後添加$NaBH(OAc)_3$（0.237 g，1.119 mmol）並在60°C下繼續攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫並用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅，並用4 : 1 DCM : iPrOH萃取三次。將有機相合併，通過相分離器並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH洗脫）純化，以提供呈奶油色固體的3-(5-(((R)-1-(4,4-二氟環己基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-92**（60.19 mg，0.123 mmol，21.94%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 476.2.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 17.2, 4.2 Hz, 1H), 4.34 - 4.11 (m, 2H), 4.11 - 3.96 (m, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 3H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.40 (qd, J = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 2.26 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 3H), 1.90 - 1.52 (m, 8H), 1.48 - 1.24 (m, 4H)。

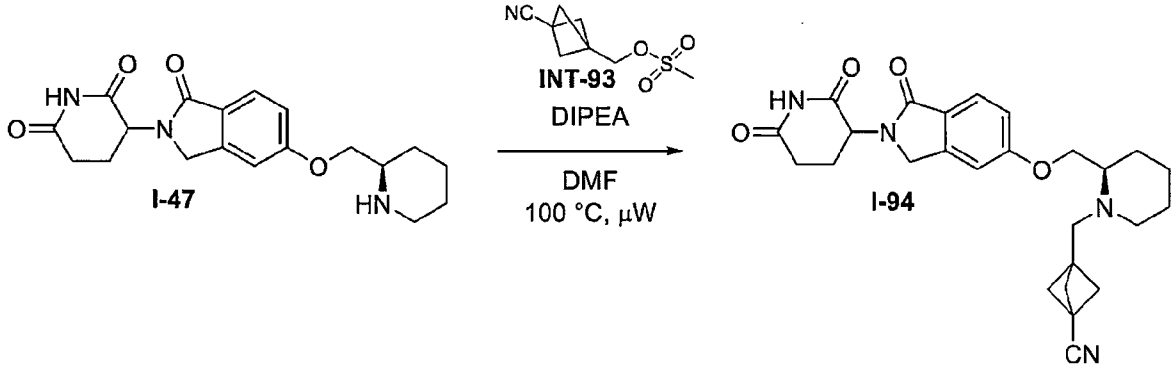
實例53：(3-氰基雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲磺酸甲酯 (INT-93)



【0322】 向3-(羥基甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲腈（0.117 g，0.950 mmol）在DCM（1.49 mL）中的溶液中逐滴添加DIPEA（0.33 mL，1.900 mmol）、1-甲基

-1H-咪唑（0.15 mL，1.900 mmol），隨後逐滴添加甲磺醯氯（0.11 mL，1.425 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌18小時。將反應混合物用DCM（30 mL）稀釋。將有機相用1 M水性HCl洗滌三次，並用飽和水性碳酸氫鈉洗滌兩次。將有機相通過相分離器並濃縮，以提供呈米色固體的(3-氰基雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲磺酸甲酯**INT-93**（164 mg，0.815 mmol，86%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.12 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.23 (s, 6H)。

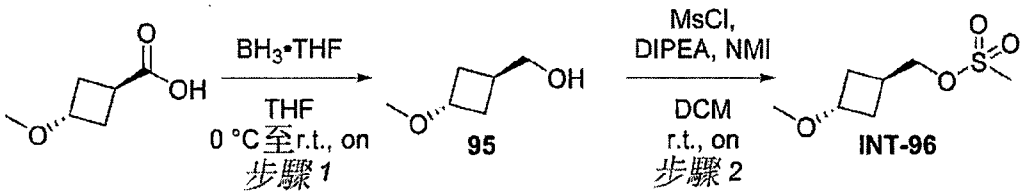
實例54：3-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲腈 (I-94)



【0323】 將(3-氰基雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲磺酸甲酯**INT-93**（81 mg，0.403 mmol）添加至2 mL微波小瓶，並溶解於DMF（1.68 mL）中。添加3-(1-側氧基-5-(((R)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（0.12 g，0.336 mmol），隨後添加DIPEA（0.12 mL，0.671 mmol）。將所得混合物在100°C下在微波輻射下攪拌共計22小時。將反應混合物用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4：1 DCM: iPrOH萃取三次。將有機相合併，通過相分離器並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（用在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3：1 EtOAc：EtOH洗脫）純化，以提供呈白色固體的3-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲腈**I-94**（18.3 mg，0.036 mmol，10.84%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 463.2.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz,

1H), 5.00 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 1H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.75 - 2.63 (m, 3H), 2.56 - 2.49 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 3H), 2.11 - 2.04 (m, 6H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.68 - 1.52 (m, 2H), 1.47 - 1.19 (m, 4H)。

實例55：((1r,3r)-3-甲氧基環丁基)甲磺酸甲酯 (INT-96)



步驟1：**((1r,3r)-3-甲氧基環丁基)甲醇（95）**

【0324】 將反式-3-甲氧基環丁烷-1-甲酸（0.1 g，0.768 mmol）溶解於THF（2.56 mL）中並冷卻至0°C。逐滴添加在THF中的1M硼烷THF複合物（2.3 mL，2.31 mmol）。將反應在室溫下攪拌過夜。將反應冷卻至0°C並用甲醇（1.87 mL，46.1 mmol）淬滅，並在室溫下攪拌2小時。將反應濃縮至乾燥然後重新溶解於甲醇（5 mL）中。將反應在室溫下攪拌過夜。將反應濃縮，以提供呈澄清油狀物的((1r,3r)-3-甲氧基環丁基)甲醇**95**（89 mg，0.768 mmol，100%產率）。將物質（假定定量產率）無需純化即可用於下一步驟。

步驟2：**((1r,3r)-3-甲氧基環丁基)甲磺酸甲酯 (INT-96)**

【0325】 向((1r,3r)-3-甲氧基環丁基)甲醇**95**（89 mg，0.768 mmol）在DCM（1.5 mL）中的溶液逐滴添加DIPEA（268 μL，1.536 mmol）、1-甲基-1H-咪唑（122 μL，1.536 mmol），然後逐滴添加甲磺醯氯（90 μL，1.152 mmol）。將反應在室溫下攪拌18小時。將反應用DCM（30 mL）稀釋。將有機層用1 M水性HCl洗滌三次，並用飽和水性碳酸氫鈉洗滌兩次。將有機層通過相分離器並濃縮，以提供呈褐紅色油狀物的((1r,3r)-3-甲氧基環丁基)甲磺酸甲酯**INT-96**（176

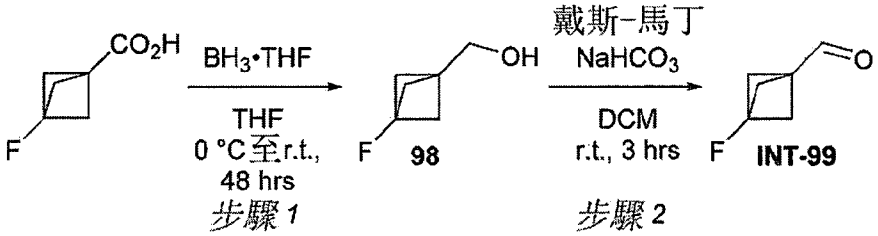
mg，0.906 mmol，118%產率）。將物質無需純化即可用於下一步，由於存在雜質，其產率高於定量產率。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.16 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.63 - 2.51 (m, 1H), 2.09 (t, J = 6.8 Hz, 4H)。

實例56：3-(5-(((*R*)-1-(((1r,3*R*)-3-甲氧基環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-97)

【0326】 將((1r,3r)-3-甲氧基環丁基)甲磺酸甲酯**INT-96**（112 mg，575 μmol）添加至2 mL微波小瓶，並溶解於DMF（1.92 mL）中。添加3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（137 mg，0.383 mmol），隨後添加DIPEA（0.13 mL，0.767 mmol）。將反應抽真空並用氮氣回填三次。將反應在100°C下在微波輻射下攪拌共計15小時。添加另外的((1r,3r)-3-甲氧基環丁基)甲磺酸甲酯**INT-96**（64 mg，0.329 mmol）和DIPEA（0.13 mL，0.767 mmol），並將反應抽真空並用氮氣回填三次。將反應在100°C下在微波輻射下再攪拌12小時。將反應用飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM : iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮到Celite上。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以提供不純產物。將材料進一步藉由鹼性物質觸發的反相HPLC（在含有5 mM NH_4OH作為改性劑的水中的25%-50% ACN）純化。在樣本收集前，測試管中含有3滴甲酸。將純的級分合併並凍乾，以提供呈白色固體的甲酸鹽3-(5-(((*R*)-1-(((1r,3*R*)-3-甲氧基環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-97**（44.6 mg，0.089 mmol，23.2%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 456.1.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.84 (s, 1H), 8.24 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 4.03 - 3.91 (m, 1H), 3.73

(p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.84 (ddd, J = 17.1, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 2H), 2.63 - 2.48 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.98 - 1.72 (m, 5H), 1.68 - 1.52 (m, 2H), 1.46 - 1.20 (m, 4H)。

實例57：3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醛 (INT-99)



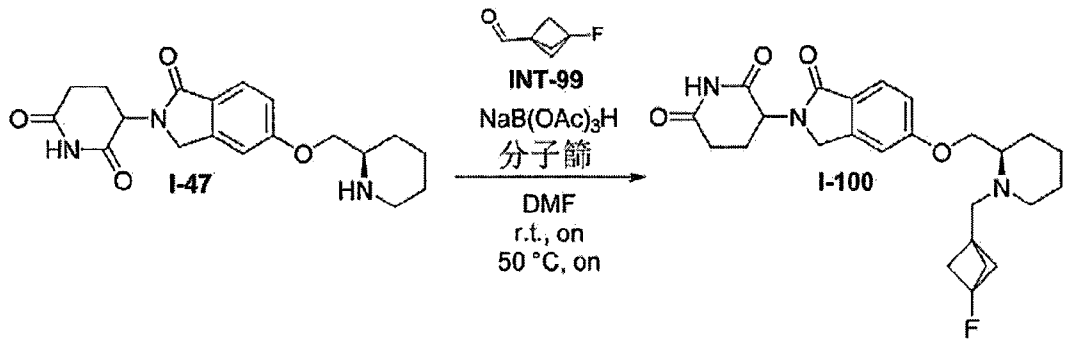
步驟1：**(3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲醇（98）**

【0327】 在氮氣氣氛下，將3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸溶解於THF（ mL）中並冷卻至0°C。經10 min逐滴添加在THF中的1M硼烷THF複合物（ mL，mmol）。允許反應升溫至室溫並在室溫下攪拌72小時。將反應冷卻至0°C並逐滴添加MeOH（1 mL）。在氣體逸出停止後，將溶劑濃縮，以提供(3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲醇**98**（650 mg，5.6 mmol，143%產率）。該物質無需純化即可直接用於下一步，由於雜質，其產率高於定量產率。

步驟2：**3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醛 (INT-99)**

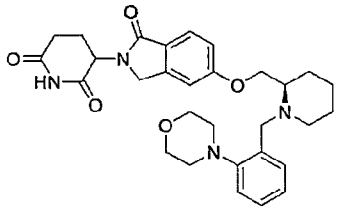
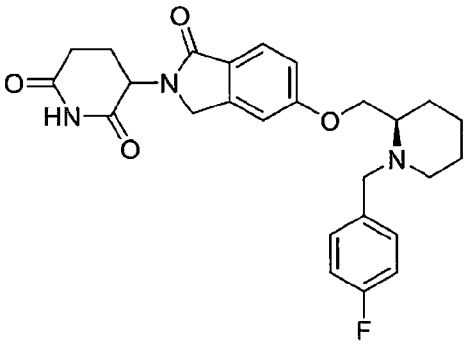
【0328】 向40 mL小瓶中裝入(3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲醇**98**（454 mg，3.91 mmol）、$NaHCO_3$（750 mg，8.93 mmol）和DCM（6 mL）。添加戴斯-馬丁高碘烷（2.49 g，5.87 mmol），並將反應混合物在室溫下攪拌3小時。將乙醚（18 mL）添加至反應，並將反應過濾兩次。將濾液濃縮，添加乙醚（20 mL），並將固體過濾。將濾液再次濃縮，以提供呈含有一些白色固體的黃色油狀物的3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醛**INT-99**（449 mg，3.93 mmol，100%產率）。製備在DMF中的1M溶液，將該物質（假定定量產率）無需純化即可直接用於下一步。

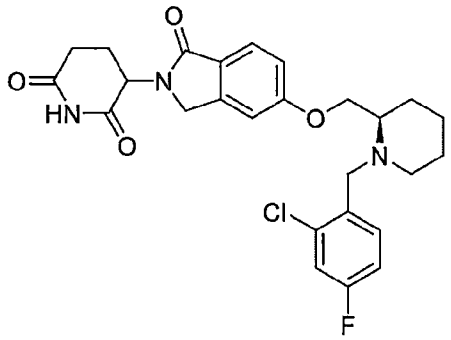
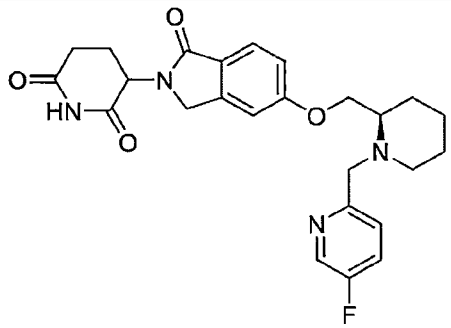
實例58：3-(5-(((*R*)-1-((3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-100)

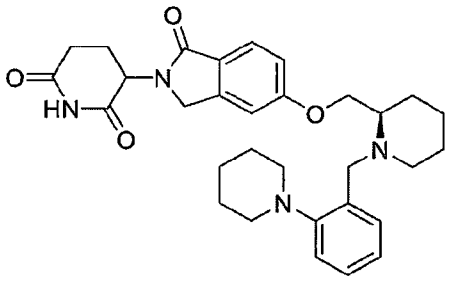
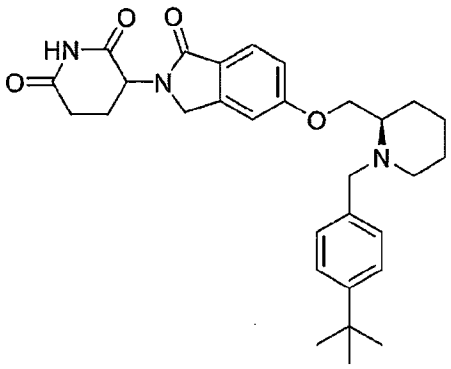


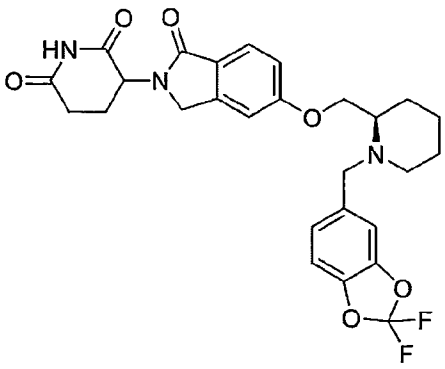
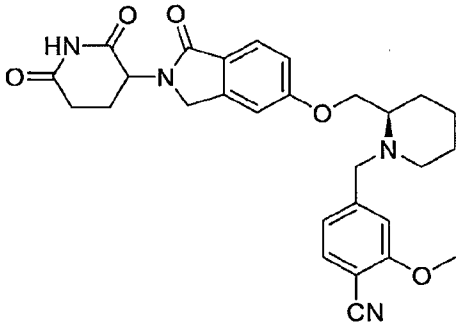
【0329】 將在DMF中的1M 3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醛**INT-99**（0.8 mL，0.80 mmol）添加至在DMF（1.8 mL）中的3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（150 mg，0.420 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌15 min。添加三乙醯氧基硼氫化鈉（205 mg，0.965 mmol）並將反應在室溫下攪拌過夜。添加少量的分子篩和另外的在DMF中的1M 3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醛**INT-99**（0.8 mL，0.80 mmol）。將反應在50°C下攪拌1小時。添加另外的三乙醯氧基硼氫化鈉（205 mg，0.965 mmol），並將反應在50°C下攪拌過夜。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM : iPrOH萃取三次。將粗材料藉由矽膠層析法（在含有0.1% TEA的DCM中的含有1% TEA的1%-25% EtOH）純化，以提供3-(5-(((*R*)-1-((3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-100**（17 mg，0.036 mmol，8.5%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 456.5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.18 - 3.90 (m, 2H), 3.30 - 3.28 (m, 1H), 3.03 - 2.85 (m, 2H), 2.84 - 2.71 (m, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 7H), 1.75 - 1.59 (m, 2H), 1.51 - 1.31 (m, 3H)。

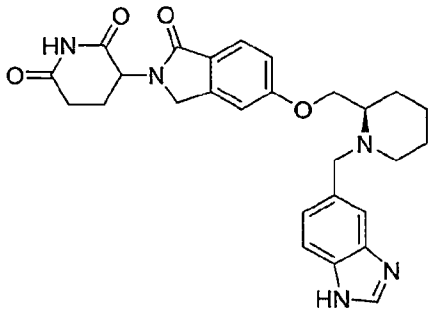
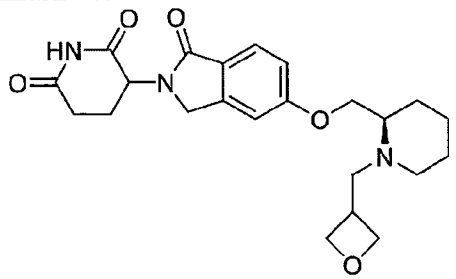
【0330】 根據**實例26**，從**實例24 (I-47)** 之最終產物開始製備以下化合物。

編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-101	 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.98 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28 - 6.94 (m, 5H), 5.08 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.44 - 4.21 (m, 3H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 3.96 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 4H), 3.58 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.97 - 2.66 (m, 7H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.69 - 1.37 (m, 5H)。	533.2	0.42
I-113	 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.97 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.5, 5.7 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.01 (m, 3H), 5.08 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.21 (m, 3H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 3.98 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.91 (ddd, *J* = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.59 - 1.30 (m, 4H)。	466.4	0.41

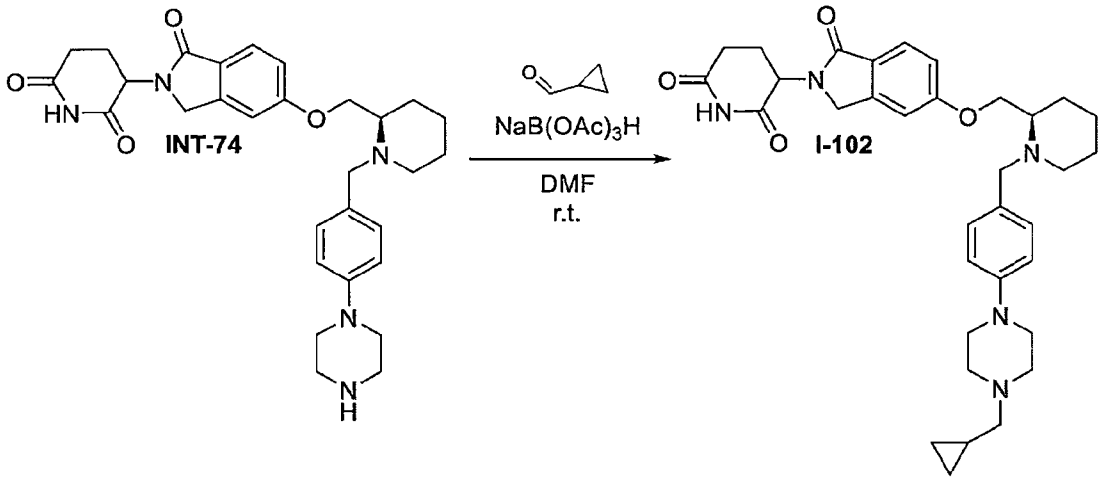
編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-114	 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.89 (s, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 6.98 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.34 - 4.12 (m, 3H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 3.96 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.90 - 2.74 (m, 2H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.54 - 1.28 (m, 4H)。	500.1	0.44
I-115	 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.89 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.40 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.13 (m, 3H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.96 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 2.84 (ddd, *J* = 17.2, 13.7, 5.5 Hz, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 2H), 2.55 - 2.48 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.64 - 1.55 (m, 1H), 1.51 - 1.22 (m, 4H)。	467.4	0.38

編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-119	 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.97 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.11 - 6.94 (m, 3H), 5.08 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.19 (m, 3H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 3.92 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.97 - 2.66 (m, 7H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.70 - 1.37 (m, 11H)。	531.5	0.48
I-158	 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.97 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.47 - 4.21 (m, 3H), 4.13 (dd, *J* = 10.2, 5.3 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.00 - 2.82 (m, 1H), 2.82 - 2.66 (m, 2H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.46 - 2.32 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.67 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.60 - 1.32 (m, 4H), 1.26 (s, 9H)。	504.7	0.51

編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-184	 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.97 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.41 - 4.19 (m, 3H), 4.11 (dd, *J* = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.81 - 2.65 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.38 (qd, *J* = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.58 - 1.31 (m, 4H)。	528.2	0.47
I-192	 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.89 (s, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.06 - 6.87 (m, 2H), 5.00 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 2H), 4.05 (dd, *J* = 10.3, 4.9 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.45 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.55 - 1.27 (m, 4H)。	503.4	0.41

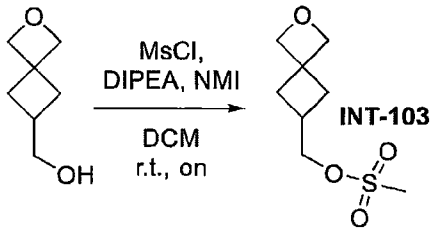
編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-193	 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.24 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.56 - 7.31 (m, 3H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 7.01 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.37 - 4.23 (m, 2H), 4.23 - 3.99 (m, 3H), 3.42 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.84 (ddd, *J* = 17.1, 13.6, 5.3 Hz, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.63 - 1.56 (m, 1H), 1.51 - 1.26 (m, 4H)。	488.3	0.35
I-202	 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.89 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 2H), 4.32 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.24 - 4.07 (m, 4H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.61 - 2.48 (m, 3H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H), 1.68 - 1.52 (m, 2H), 1.47 - 1.22 (m, 4H)。	428.4	0.38

實例60：3-(5-(((*R*)-1-(4-(4-(環丙基甲基)哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-102)



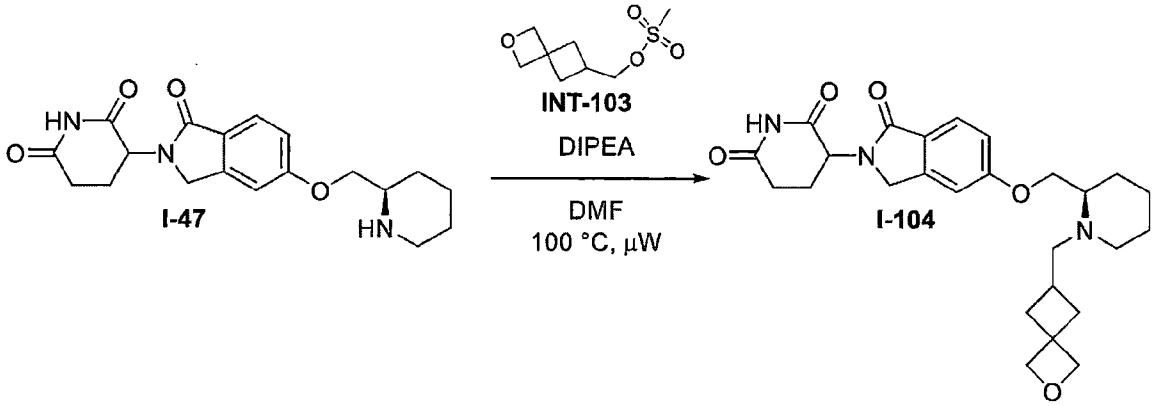
【0331】 根據通用方法III，從3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(4-(哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**INT-74**（100 mg，0.188 mmol）和環丙烷甲醛（28 μL，0.376 mmol）開始製備化合物**I-102**。將反應用在水中的50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅，並用4：1二氯甲烷：異丙醇萃取4次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮。將材料藉由矽膠層析法（在庚烷中含1% TEA的0-100% 3：1乙酸乙酯：乙醇）純化。將純的級分合併，濃縮並凍乾，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-(4-(4-(環丙基甲基)哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-102**（65.9 mg，0.111 mmol，59.2%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 586.6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.87 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.01 (m, 3H), 6.97 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.98 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.34 - 4.08 (m, 3H), 4.02 (dd, *J* = 10.3, 5.6 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 4H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.53 - 2.42 (m, 6H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 1H), 1.62 - 1.49 (m, 1H), 1.46 - 1.16 (m, 4H), 0.82 - 0.68 (m, 1H), 0.42 - 0.35 (m, 2H), 0.03 - -0.04 (m, 2H)。

實例61：(2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲磺酸甲酯 (INT-103)



【0332】 向(2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲醇（0.1 g，0.780 mmol）在DCM（1.5 mL）中的溶液逐滴添加DIPEA（0.27 mL，1.56 mmol）、1-甲基-1H-咪唑（0.12 mL，1.56 mmol），然後逐滴添加甲磺醯氯（0.09 mL，1.17 mmol）。將反應在室溫下攪拌18小時。將反應用DCM（30 mL）稀釋。將有機層用1 M水性HCl洗滌三次，並用飽和水性碳酸氫鈉洗滌兩次。將有機層通過相分離器並濃縮，以提供呈棕色油狀物的(2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲磺酸甲酯**INT-103**（137.5 mg，0.667 mmol，85%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.73 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.15 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.59 - 2.49 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 2H)。

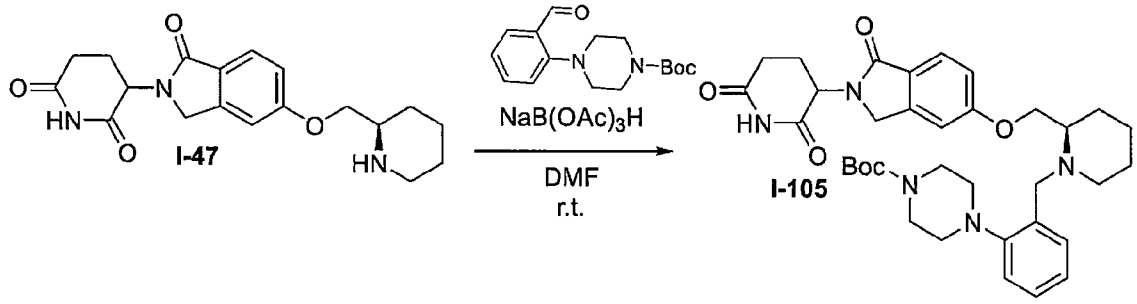
實例62：3-(5-(((*R*)-1-((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-104)



【0333】 將(2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲磺酸甲酯**INT-103**（95 mg，0.462 mmol）添加至2 mL微波小瓶，並溶解於DMF（1.5 mL）中。添加3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（0.11 g，0.308 mmol），隨後添加DIPEA（0.11 mL，0.616 mmol）。將反應抽真空並用氮氣回填三次。將

反應100°C下在微波輻射下攪拌12小時。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM : iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮到Celite上。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**INT-104**（46.1 mg，0.094 mmol，30.4%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 468.5.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.97 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.43 - 4.33 (m, 3H), 4.27 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 2.91 (ddd, *J* = 17.2, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 3H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 3H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.84 - 1.60 (m, 4H), 1.54 - 1.25 (m, 4H)。

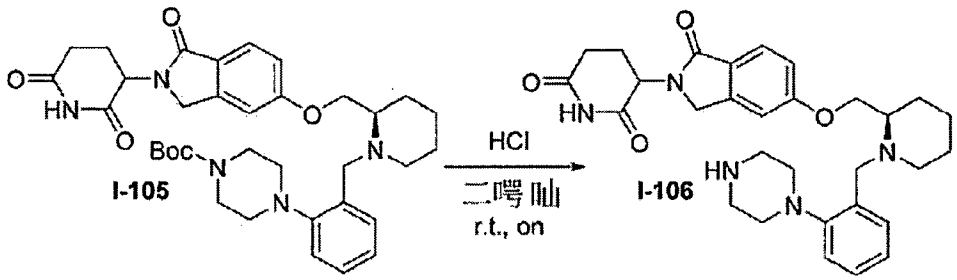
實例63：三級丁基 4-(2-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)哌啡-1-甲酸酯 (I-105)



【0334】 根據通用方法III，從3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（100 mg，0.280 mmol）和三級丁基 4-(2-甲醯基苯基)哌啡-1-甲酸酯（122 mg，0.420 mmol）開始製備化合物**I-105**。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM : iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮到Celite上。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以提供呈白色固體的三級丁基 4-(2-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌

啶-1-基)甲基)苯基)哌啉-1-甲酸酯**I-105**（170.6 mg，0.268 mmol，95.4%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 632.6.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.97 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 7.10 - 6.99 (m, 3H), 5.08 (dd, *J* = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.19 (m, 3H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 3.95 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.49 - 3.36 (m, 4H), 2.97 - 2.70 (m, 7H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 1H), 1.69 - 1.54 (m, 2H), 1.50 - 1.37 (m, 12H)。

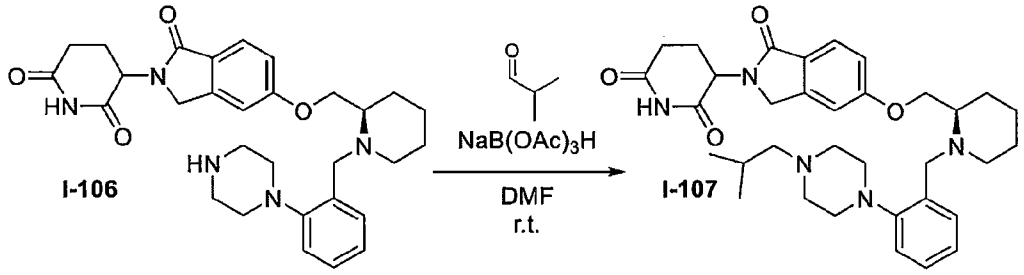
實例64：3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(2-(哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-106)



【0335】 將三級丁基 4-(2-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)哌啉-1-甲酸酯**I-105**（0.14 g，0.222 mmol）懸浮於二噁烷（0.89 mL）中，並溶解於三氟乙醇（0.59 mL）中。添加在二噁烷中的4M HCl（0.33 mL，1.33 mmol），並將反應在室溫下攪拌過夜。將反應濃縮，然後用4 : 1 DCM : iPrOH稀釋。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅。將水層用4 : 1 DCM : iPrOH萃取4次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在DCM中的含1% TEA的0-100% EtOH）純化，以提供呈白色固體的3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(2-(哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-106**（80.1 mg，0.140 mmol，63.2%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 532.4.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.97 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz,

1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 2H), 7.08 - 6.97 (m, 3H), 5.08 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44 - 4.19 (m, 3H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.93 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.97 - 2.66 (m, 11H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.60 - 1.36 (m, 4H)。

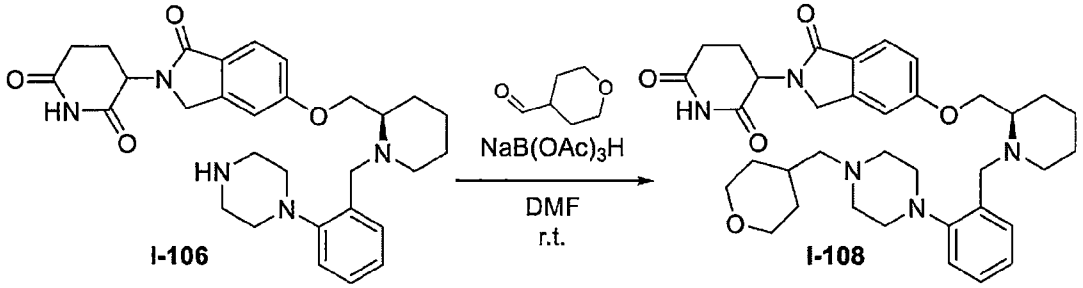
實例65：3-(5-(((*R*)-1-(2-(4-異丁基哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-107)



【0336】 根據通用方法III，從3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(2-(哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-106**（75 mg，0.141 mmol）和異丁醛（0.02 mL，0.212 mmol）開始製備化合物**I-107**。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM: iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮到Celite上。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-(2-(4-異丁基哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-107**（53.8 mg，0.090 mmol，63.6%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 588.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.97 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.09 (m, 2H), 7.09 - 6.97 (m, 3H), 5.08 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.20 (m, 3H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.93 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.97 - 2.76 (m, 6H), 2.74 - 2.69 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.41 (ddd, *J* = 22.3, 10.9, 4.5 Hz, 5H), 2.27 -

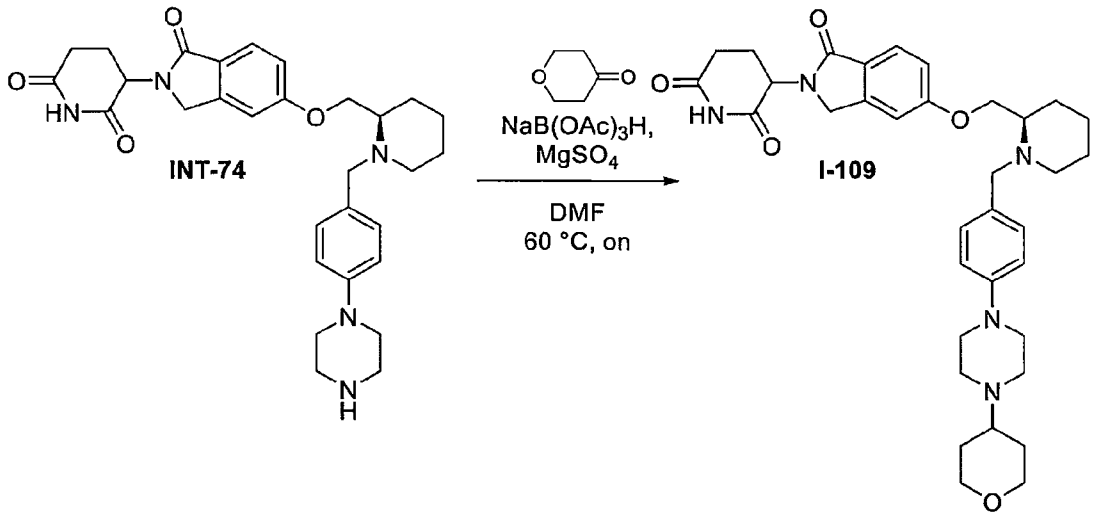
2.18 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 3H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.68 - 1.37 (m, 5H), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

實例66：3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(2-(4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-108)



【0337】 根據通用方法III，從3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(2-(哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-106**（75 mg，0.141 mmol）和四氫-2H-哌喃-4-甲醛（22 μL，0.212 mmol）開始製備化合物**I-108**。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM : iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮到Celite上。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以提供呈白色固體的3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(2-(4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-108**（61.5 mg，0.095 mmol，67.1%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 630.6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.89 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.17 - 7.02 (m, 2H), 7.02 - 6.90 (m, 3H), 5.00 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.15 (m, 3H), 4.09 - 3.97 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.47 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.23 - 3.16 (m, 3H), 2.90 - 2.63 (m, 6H), 2.56 - 2.49 (m, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 4H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 2.03 (m, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.75 - 1.26 (m, 10H), 1.11 - 0.97 (m, 2H)。

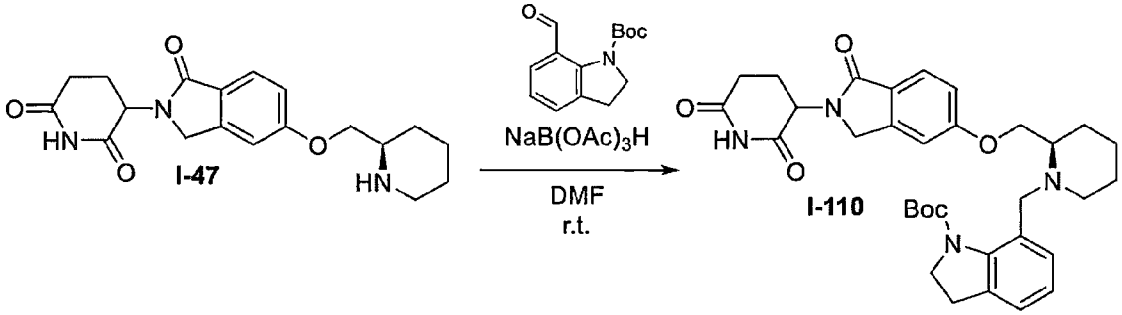
實例67：3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(4-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-109)



【0338】 向40 mL小瓶中裝入3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(4-(哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**INT-74**（0.1 g，0.188 mmol）、四氫-4H-哌喃-4-酮（0.35 mL，3.76 mmol）、$MgSO_4$（68 mg，0.564 mmol）和DMF（1 mL）。將懸浮液在室溫下攪拌15 min。添加$NaB(OAc)_3H$（80 mg，0.376 mmol），並將反應混合物在60°C下攪拌過夜。將反應冷卻至室溫並用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅，並用4 : 1 DCM : iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化。將含有所希望的產物的級分合併並濃縮。將產物進一步藉由鹼性反相HPLC（在含有5 mM NH_4OH作為改性劑的水中的25%-50% ACN）純化。在樣本收集前，測試管中含有3滴甲酸。將含有純的產物的級分合併並凍乾，以提供呈白色固體的3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(4-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-109**（47.4 mg，0.075 mmol，39.7%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 616.6.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.90 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 3H), 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.00 (dd, *J* = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.12 (m, 3H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.83 (dd, *J* = 10.7, 4.4 Hz, 3H), 3.23 - 3.18 (m, 4H), 3.06 - 2.96 (m, 4H), 2.91 - 2.77 (m, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 4H), 2.06 - 1.97

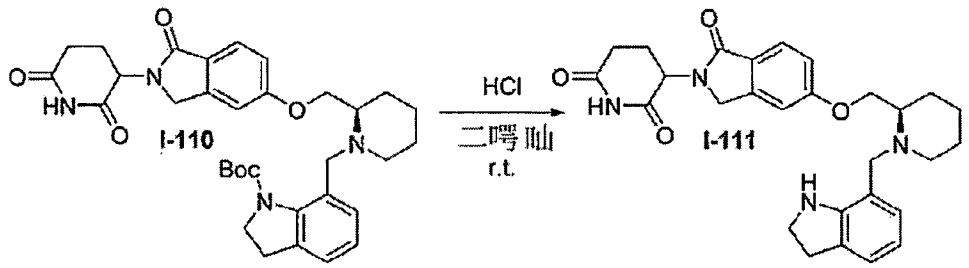
(m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 3H), 1.62 - 1.54 (m, 1H), 1.51 - 1.24 (m, 6H)。

實例68：三級丁基 7-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)吲哚啉-1-甲酸酯 (I-110)



【0339】 根據通用方法III，從1-(羥基甲基)-3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（75 mg，0.210 mmol）和三級丁基 7-甲醯基吲哚啉-1-甲酸酯（78 mg，0.315 mmol）開始製備化合物**I-10**。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM : iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮到Celite上。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以提供呈白色固體的三級丁基 7-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)吲哚啉-1-甲酸酯**I-110**（87.3 mg，0.148 mmol，70.3%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 589.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.97 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.08 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 2H), 4.10 - 3.89 (m, 4H), 3.50 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 3H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.65 - 1.33 (m, 14H)。

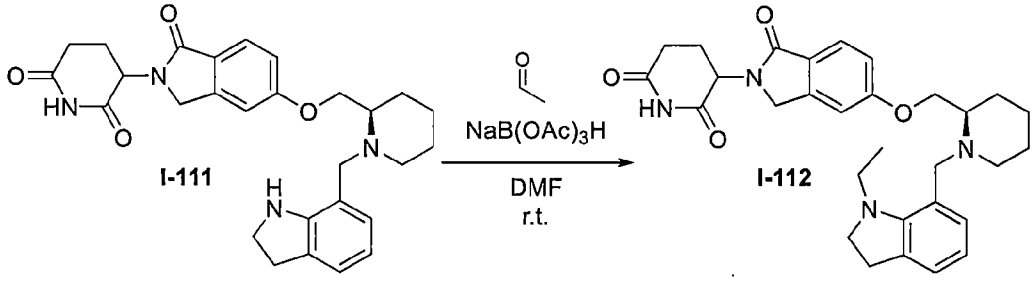
實例69：3-(5-(((*R*)-1-(吲哚啉-7-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-111)



【0340】 將三級丁基 7-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)吲哚啉-1-甲酸酯**I-110**（78.6 mg，0.134 mmol）懸浮於二噁烷（0.45 mL），並溶解於三氟乙醇（0.45 mL）中。添加在二噁烷中的4M HCl（0.20 mL，0.801 mmol），並將反應在室溫下攪拌72小時。將反應濃縮，然後用4 : 1 DCM : iPrOH稀釋。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅。將水層用4 : 1 DCM : iPrOH萃取4次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-(吲哚啉-7-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-111**（32.7 mg，67 μmol，50%產率）。該物質無需純化即可用於下個步驟。將其餘的材料藉由鹼性反相HPLC（在含有5 mM NH_4OH作為改性劑的H_2O中的35%-60% ACN）純化。在樣本收集前，測試管中含有3滴甲酸。將含有產物的級分合併並凍乾，以提供不純產物。將材料進一步藉由手性酸性反相HPLC（在含有0.1%乙酸作為改性劑的H2O中的5%-95% ACN，Xbridge Prep C18，19 x 50 mm，5 μm OBD，在25°C下流速25 mL/min）純化，以提供產物，將該產物溶解於ACN和水中並凍乾，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-(吲哚啉-7-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-111**（4 mg，7.61 μmol，5.70%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 489.2.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.91 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 13.5, 6.4 Hz, 1H), 7.22 - 6.91 (m,

4H), 6.57 - 6.36 (m, 1H), 5.02 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.60 - 4.33 (m, 3H), 4.23 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.10 (ddd, J = 8.9, 5.8, 3.1 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 85.7 Hz, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 2H), 2.57 - 2.50 (m, 1H), 2.34 (dt, *J* = 12.8, 6.6 Hz, 1H), 1.94 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.52 - 1.39 (m, 1H), 1.13 (s, 2H), 1.11 - 1.07 (m, 3H), 1.04 (s, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H)。

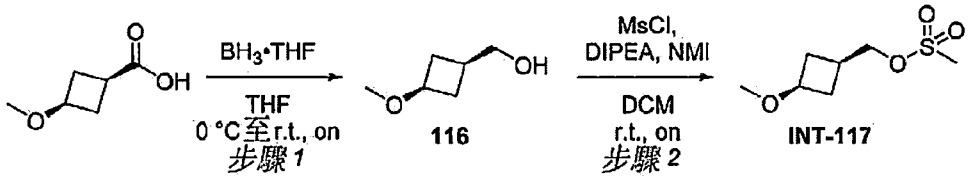
實例70：3-(5-(((*R*)-1-((1-乙基吲哚啉-7-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-112)



【0341】 根據通用方法III，從3-(5-(((*R*)-1-(吲哚啉-7-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-111**（32.7 mg，67 μmol）和乙醛（0.01 mL，0.177 mmol）開始製備化合物**I-112**。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM : iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮到Celite上。將粗材料藉由矽膠層析法(在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-((1-乙基吲哚啉-7-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-112**（25.5 mg，0.047 mmol，70.7%產率）。LCMS [M-H]⁻: 515.4.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.89 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.79 (m, 2H), 6.47 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.27 - 4.07 (m, 3H), 3.91 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.29 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.89 - 2.76 (m, 3H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.54 (tt, *J* = 15.0, 3.0 Hz, 2H),

2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.10 - 1.87 (m, 3H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.47 - 1.26 (m, 4H), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

實例74：((1s,3s)-3-甲氧基環丁基)甲磺酸甲酯 (INT-117)



步驟1：**((1s,3s)-3-甲氧基環丁基)甲醇 (116)**

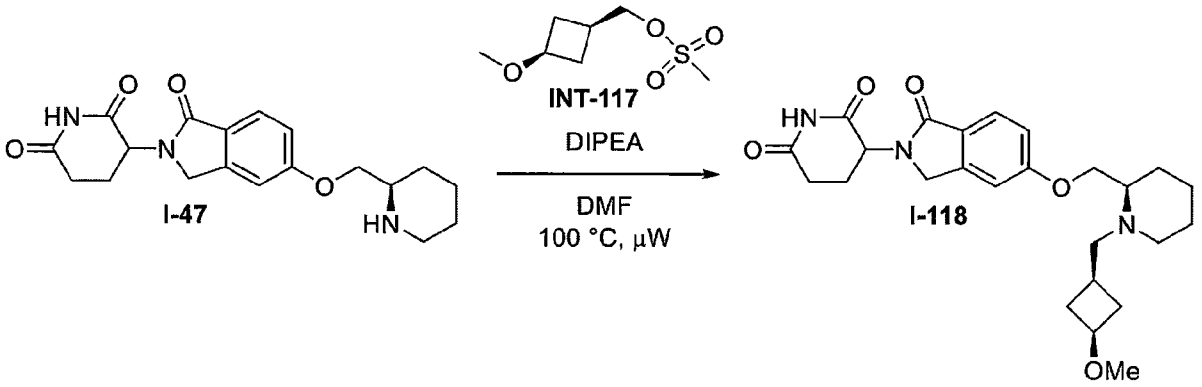
【0342】 將順式-3-甲氧基環丁烷甲酸(0.1 g，0.768 mmol)溶解於THF(2.56 mL）中並冷卻至0°C。逐滴添加在THF中的1M硼烷THF複合物（2.31 mL，2.31 mmol）。將反應在室溫下攪拌過夜。將反應冷卻至0°C並用甲醇（1.87 mL，46.1 mmol）淬滅，並在室溫下攪拌2小時。將反應濃縮至乾燥並重新溶解於甲醇（5 mL）中。將反應在室溫下攪拌過夜。將反應濃縮，以提供呈澄清油狀物的((1s,3s)-3-甲氧基環丁基)甲醇**116**（89 mg，0.768 mmol，100%產率）。將物質（假定定量產率）無需純化即可以粗品用於下一反應。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.81 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 3H)。

步驟2：**((1s,3s)-3-甲氧基環丁基)甲磺酸甲酯 (INT-117)**

【0343】 向((1s,3s)-3-甲氧基環丁基)甲醇**116**（89 mg，0.768 mmol）在DCM（1.5 mL）中的溶液中添加DIPEA（268 μL，1.536 mmol）、1-甲基-1H-咪唑（122 μL，1.536 mmol），然後逐滴添加甲磺醯氯（90 μL，1.152 mmol）。將反應在室溫下攪拌18小時。將反應用DCM（30 mL）稀釋。將有機層用1 M水性HCl洗滌三次，並用飽和水性碳酸氫鈉洗滌兩次。將有機層通過相分離器並濃縮，以提供呈棕色油狀物的((1s,3s)-3-甲氧基環丁基)甲磺酸甲酯**INT-117**(121 mg，0.623

mmol，81%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.22 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.82 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.50 - 2.39 (m, 2H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 2H)。

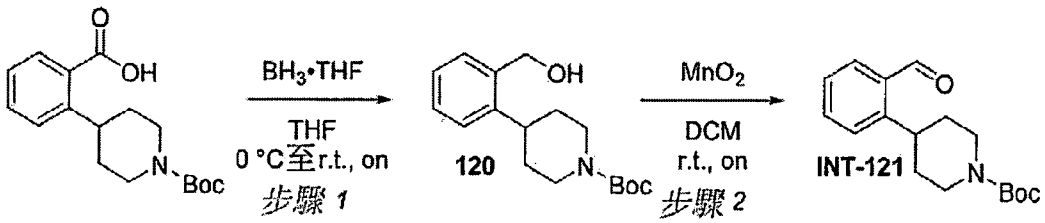
實例75：3-(5-(((*R*)-1-(((1s,3*S*)-3-甲氧基環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-118)



【0344】 將((1s,3s)-3-甲氧基環丁基)甲磺酸甲酯**INT-117**（121 mg，0.623 mmol）添加至2 mL微波小瓶並溶解於DMF（1.92 mL）中。添加3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（137 mg，0.383 mmol），隨後添加DIPEA（0.15 mL，0.843 mmol）。將反應抽真空並用氮氣回填三次。將反應100°C下在微波輻射下攪拌12小時。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM : iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮到Celite上。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以提供稍微不純的產物。將材料進一步藉由鹼性物質觸發的反相HPLC（在含有5 mM NH4OH作為改性劑的水中的25%-50% ACN）純化。在樣本收集前，測試管中含有3滴甲酸。將純的級分合併並凍乾，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-(((1s,3*S*)-3-甲氧基環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-118**的甲酸鹽（44.2 mg，0.087 mmol，22.76%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 456.5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.00 (dd, J =

13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.57 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.67 - 2.48 (m, 3H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 2.31 (dd, *J* = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 2H), 1.70 - 1.50 (m, 2H), 1.49 - 1.15 (m, 5H)。

實例77：三級丁基 4-(2-甲醯基苯基)哌啶-1-甲酸酯 (INT-121)



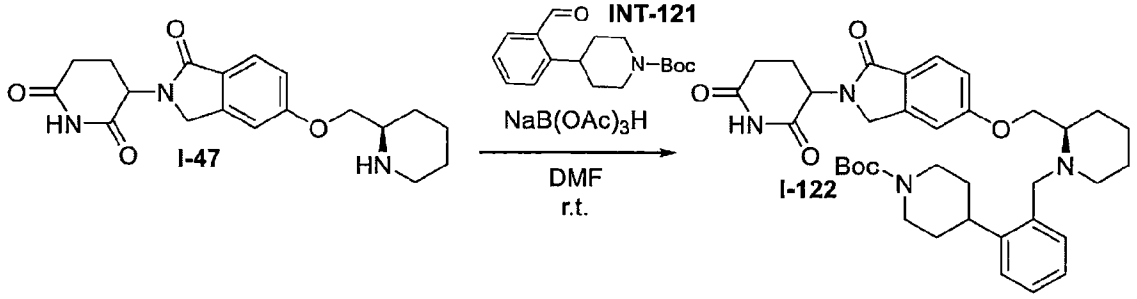
步驟1：**三級丁基 4-(2-(羥基甲基)苯基)哌啶-1-甲酸酯, (2-(哌啶-4-基)苯基)甲醇 (120)**

【0345】 將2-(1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基)苯甲酸（0.2 g，0.655 mmol）溶解於THF（2.18 mL）中並冷卻至0°C。逐滴添加在THF中的1M硼烷THF複合物（1.96 mL，1.97 mmol）。將反應在室溫下攪拌過夜。將反應冷卻至0°C並用甲醇（1.59 mL，39.3 mmol）淬滅，並在室溫下攪拌2小時。將反應濃縮至乾燥並重新溶解於甲醇（5 mL）中。將反應在室溫下攪拌過夜。將反應濃縮，以提供呈澄清膠黏性油狀物的三級丁基 4-(2-(羥基甲基)苯基)哌啶-1-甲酸酯**120**（191 mg，0.655 mmol，100%產率）。物質（假定定量產率）以粗製品用於下一步。LCMS [M+H-三級丁基]$^+$: 192.1.^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 2.88 - 2.71 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 3H), 1.38 (s, 9H)。

步驟2：**三級丁基 4-(2-甲醯基苯基)哌啶-1-甲酸酯 (INT-121)**

【0346】 將三級丁基 4-(2-(羥基甲基)苯基)哌啶-1-甲酸酯**120**（191 mg，0.655 mmol）溶解於DCM（3.28 mL）中。添加MnO_2（569 mg，6.55 mmol），並將反應混合物在室溫下攪拌3小時。添加另外的MnO_2（569 mg，6.55 mmol），並將反應在室溫下攪拌18小時。將反應用DCM稀釋並通過Celite層。將濾液濃縮，以提供呈黃色油狀物的三級丁基 4-(2-甲醯基苯基)哌啶-1-甲酸酯**INT-121**（180 mg，0.622 mmol，95%產率）。LCMS $[M+H-三級丁基]^+$: 190.2.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.19 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 4.26 - 4.12 (m, 2H), 2.87 - 2.71 (m, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 3H), 1.42 (s, 9H)。

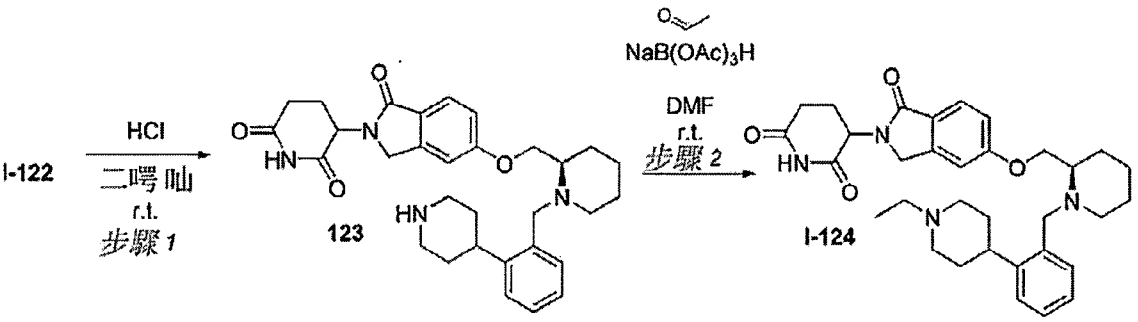
實例78：三級丁基 4-(2-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)哌啶-1-甲酸酯 (I-122)



【0347】 根據通用方法III，從3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（150 mg，0.420 mmol）和三級丁基 4-(2-甲醯基苯基)哌啶-1-甲酸酯**INT-121**（182 mg，0.630 mmol）開始製備化合物**I-122**。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4：1 DCM：iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3：1 EtOAc：EtOH）純化，以提供呈白色固體的三級丁基 4-(2-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)哌啶-1-甲酸酯**I-122**（208 mg，0.330 mmol，78.5%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 631.4.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.97 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4

Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 4H), 7.10 (td, *J* = 8.6, 7.9, 2.1 Hz, 2H), 5.08 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 4.15 - 3.99 (m, 3H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.97 - 2.77 (m, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.42 (s, 20H)。

實例79：3-(5-(((*R*)-1-(2-(1-乙基哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-124)



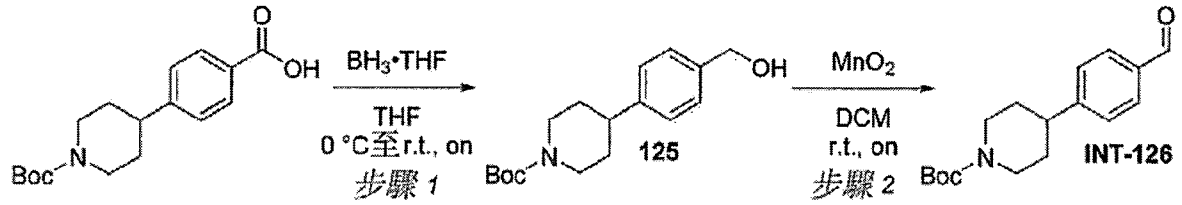
步驟1：**3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(2-(哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (123)**

【0348】 將三級丁基 4-(2-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)哌啶-1-甲酸酯**I-122**（191 mg，0.303 mmol）懸浮於二噁烷（1.0 mL），並溶解於三氟乙醇（1.0 mL）中。添加在二噁烷中的4M HCl（0.45 mL，1.817 mmol），並將反應在室溫下攪拌72小時。將反應濃縮，然後用4：1 DCM:iPrOH稀釋。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅。將水層用4：1 DCM:iPrOH萃取4次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮，以提供呈白色黏稠固體的3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(2-(哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**123**（159 mg，0.300 mmol，99%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 531.5。

步驟2：**3-(5-(((*R*)-1-(2-(1-乙基哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-124)**

【0349】 根據通用方法III，從3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(2-(哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**123**（159 mg，0.300 mmol）和乙醛（0.03 mL，0.531 mmol）開始製備化合物**I-124**。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM: iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮到Celite上。將粗材料藉由矽膠層析法(在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-(2-(1-乙基哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-124**（58 mg，0.102 mmol，34.0%產率）。LCMS $[M+H]^{+}$: 559.6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.89 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 4H), 7.03 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 2H), 5.01 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 2H), 4.23 - 4.12 (m, 2H), 4.03 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 2.95 - 2.77 (m, 4H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.57 - 2.47 (m, 2H), 2.35 - 2.22 (m, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.70 - 1.45 (m, 7H), 1.41 - 1.24 (m, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

實例80：三級丁基 4-(4-甲醯基苯基)哌啶-1-甲酸酯, 4-(4-甲醯基苯基)哌啶-1-甲酸, 4-(哌啶-4-基)苯甲醛 (INT-126)



步驟1：**三級丁基 4-(4-(羥基甲基)苯基)哌啶-1-甲酸酯, (4-(哌啶-4-基)苯基)甲醇 (125)**

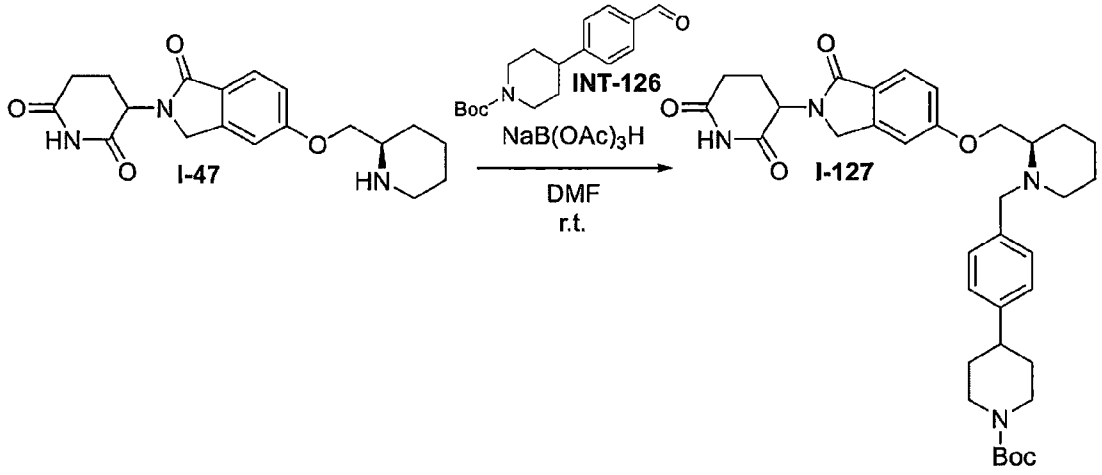
【0350】 將4-(1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基)苯甲酸（0.2 g，0.655 mmol）溶解於THF（2.18 mL）中並冷卻至0°C。逐滴添加在THF中的1M硼烷THF複合物（1.97 mL，1.97 mmol）。將反應在室溫下攪拌過夜。將反應冷卻至0°C並用

甲醇（1.59 mL，39.3 mmol）淬滅，並在室溫下攪拌2小時。將反應濃縮至乾燥並重新溶解於甲醇（5 mL）中。將反應在室溫下攪拌過夜。將反應濃縮，以提供呈澄清膠黏性油狀物的三級丁基 4-(4-(羥基甲基)苯基)哌啶-1-甲酸酯**125**（191 mg，0.655 mmol，100%產率）。物質（假定定量產率）以粗製品用於下一步。LCMS [M+H- 三級丁基]$^+$: 192.3.^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 2H), 2.89 - 2.66 (m, 2H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 1.70 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 3H), 1.38 (s, 9H)。

*步驟2：*三級丁基 4-(4-甲醯基苯基)哌啶-1-甲酸酯, 4-(4-甲醯基苯基)哌啶-1-甲酸, 4-(哌啶-4-基)苯甲醛 (INT-126)

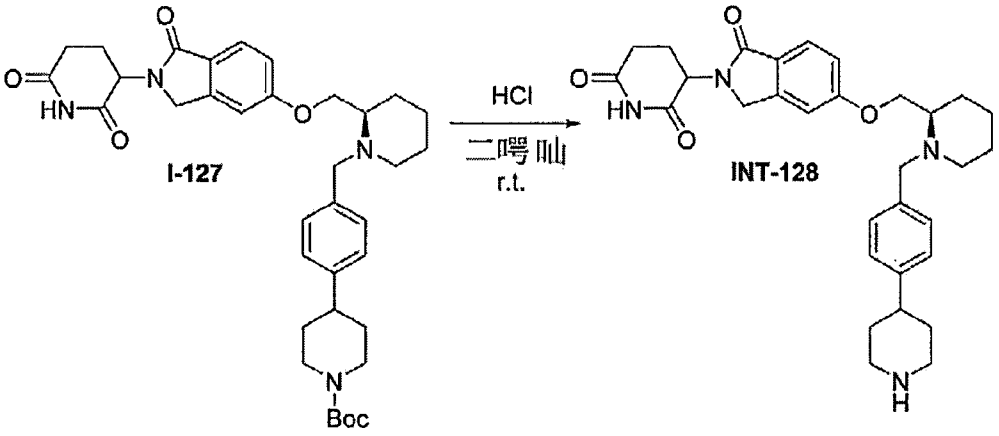
【0351】 將三級丁基 4-(4-(羥基甲基)苯基)哌啶-1-甲酸酯**125**（191 mg，0.655 mmol）溶解於DCM（3.28 mL）中。添加MnO_2（569 mg，6.55 mmol），並將反應混合物在室溫下攪拌3小時。添加另外的MnO_2（569 mg，6.55 mmol），並將反應在室溫下攪拌18小時。將反應用DCM稀釋並通過Celite層。將濾液濃縮，以提供呈黃色油狀物的三級丁基4-(4-甲醯基苯基)哌啶-1-甲酸酯**INT-126**（208 mg，0.719 mmol，110%產率）。物質無需純化即可以粗品用於下一步，由於存在雜質，產率大於100%。LCMS [M+H-三級丁基]$^+$: 190.2.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.91 (s, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 4.33 - 4.12 (m, 2H), 2.82 - 2.63 (m, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 3H), 1.42 (s, 9H)。

實例81：三級丁基 4-(4-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)哌啶-1-甲酸酯 (I-127)



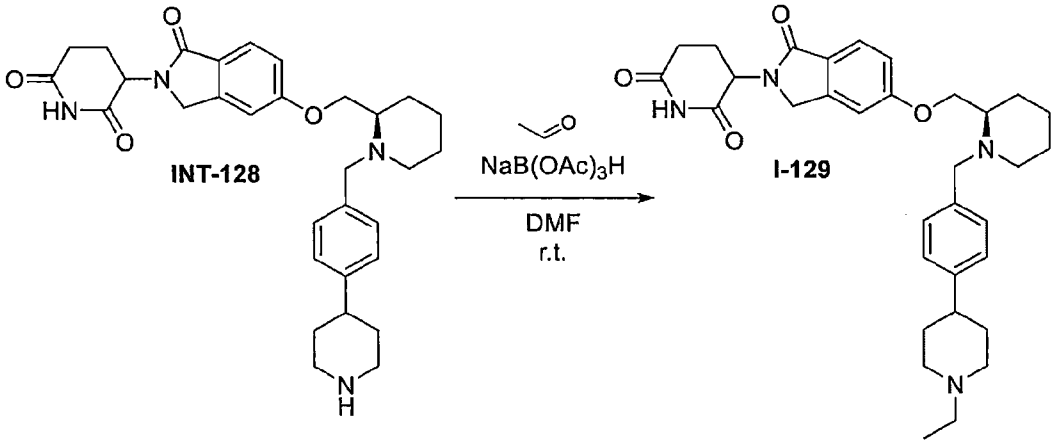
【0352】 根據通用方法III，從3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（150 mg，0.420 mmol）和三級丁基 4-(4-甲醯基苯基)哌啶-1-甲酸酯**INT-126**（182 mg，0.630 mmol）開始製備化合物**I-127**。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4：1 DCM：iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3：1 EtOAc：EtOH）純化，以提供呈白色固體的三級丁基 4-(4-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)哌啶-1-甲酸酯**I-127**（241 mg，0.381 mmol，90.5%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 631.6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.89 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 3H), 6.98 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.36 - 4.14 (m, 3H), 4.10 - 3.84 (m, 4H), 2.90 - 2.58 (m, 5H), 2.56 - 2.47 (m, 2H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.77 - 1.54 (m, 4H), 1.51 - 1.25 (m, 16H)。

實例82：3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(4-(哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (INT-128)



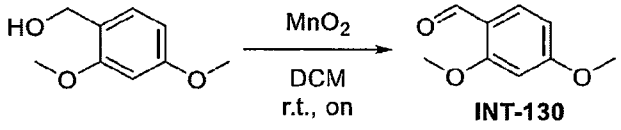
【0353】 將三級丁基 4-(4-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)哌啶-1-甲酸酯**I-127**（223 mg，0.354 mmol）懸浮於二噁烷（1.18 mL），並溶解於三氟乙醇（1.18 mL）中。添加在二噁烷中的4M HCl（0.53 mL，2.121 mmol），並將反應在室溫下攪拌72小時。將反應濃縮，並用4：1 DCM:iPrOH稀釋。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅。將水層用4：1 DCM：iPrOH萃取4次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮，以提供呈澄清油狀物的3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(4-(哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**INT-128**（250 mg，0.471 mmol，133%產率）。將物質無需純化即可用於下一步，由於雜質，其產率高於定量產率。LCMS $[M+H]^+$: 531.5。

實例83：3-(5-(((R)-1-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-129)



【0354】 根據通用方法III，從3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(4-(哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**INT-128**（250 mg，0.471 mmol）和乙醛（0.04 mL，0.707 mmol）開始製備化合物**I-129**。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM : iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮到Celite上。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-129**（77.7 mg，0.135 mmol，28.6%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 559.5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.89 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 3H), 6.98 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.36 - 4.13 (m, 3H), 4.05 (dd, *J* = 10.3, 5.3 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 2.95 - 2.78 (m, 3H), 2.71 - 2.58 (m, 2H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.40 - 2.24 (m, 4H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.97 - 1.83 (m, 3H), 1.75 - 1.69 (m, 1H), 1.68 - 1.24 (m, 9H), 0.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

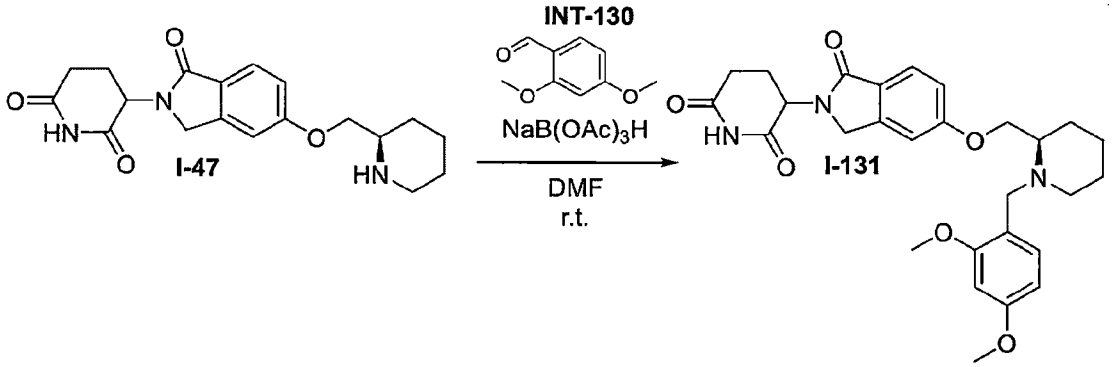
實例84：2,4-二甲氧基苯甲醛 (INT-130)



INT-130

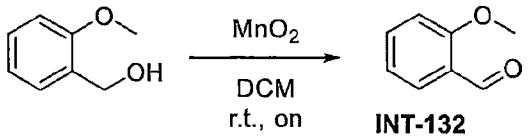
【0355】 將(2,4-二甲氧基苯基)甲醇（0.1 g，0.595 mmol）溶解於DCM（2.97 mL）中。添加MnO_2（1.03 g，11.89 mmol），並將反應混合物在室溫下攪拌24小時。將反應用DCM稀釋並通過Celite層。將濾液濃縮，以提供呈黃色固體的2,4-二甲氧基苯甲醛**INT-130**（110 mg，0.662 mmol，111%產率）。將物質無需純化即可用於下一步，由於輕微雜質，其產率高於定量產率。LCMS $[M+H]^+$: 167.1. ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.32 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)。

實例85：3-(5-(((R)-1-(2,4-二甲氧基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-131)



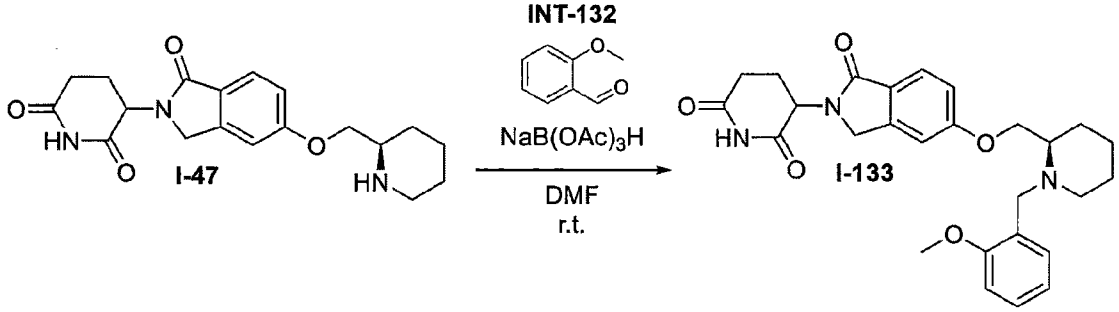
【0356】 根據通用方法III，從3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（150 mg，0.420 mmol）和2,4-二甲氧基苯甲醛**INT-130**（105 mg，0.630 mmol）開始製備化合物**I-131**。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM : iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-(2,4-二甲氧基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-131**（80.5 mg，0.152 mmol，36.3%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 508.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.97 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.53 - 6.41 (m, 2H), 5.08 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.22 (m, 3H), 4.09 (dd, *J* = 10.1, 5.4 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.39 (qd, *J* = 13.0, 4.3 Hz, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.56 - 1.31 (m, 4H)。

實例86：2-甲氧基苯甲醛 (INT-132)



【0357】 將(2-甲氧基苯基)甲醇（96 μL，0.724 mmol）溶解於DCM（3.62 mL）中。添加MnO_2（1.26 g，14.5 mmol），並將反應混合物在室溫下攪拌24小時。將反應用DCM稀釋並通過Celite層。將濾液濃縮，以提供呈黃色油狀物的2-甲氧基苯甲醛**INT-132**（105 mg，0.771 mmol，107%產率）。將物質無需純化即可用於下一步，由於輕微雜質，其產率高於定量產率。LCMS $[M+H]^+$: 137.0.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.50 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.50 (m, 1H), 7.09 - 6.97 (m, 2H), 3.96 (s, 3H)。

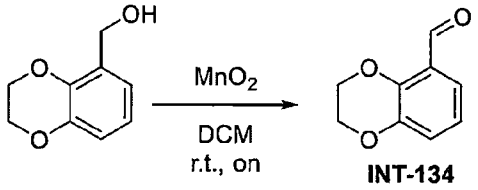
實例87：3-(5-(((*R*)-1-(2-甲氧基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-133)



【0358】 根據通用方法III，從3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（150 mg，0.420 mmol）和2-甲氧基苯甲醛**INT-132**（86 mg，0.630 mmol）開始製備化合物**I-133**。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM : iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-(2-甲氧基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-133**（75 mg，0.151 mmol，35.9%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 478.4.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.97 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 2H), 5.08 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.24 (m, 3H), 4.10 (dd, *J* =

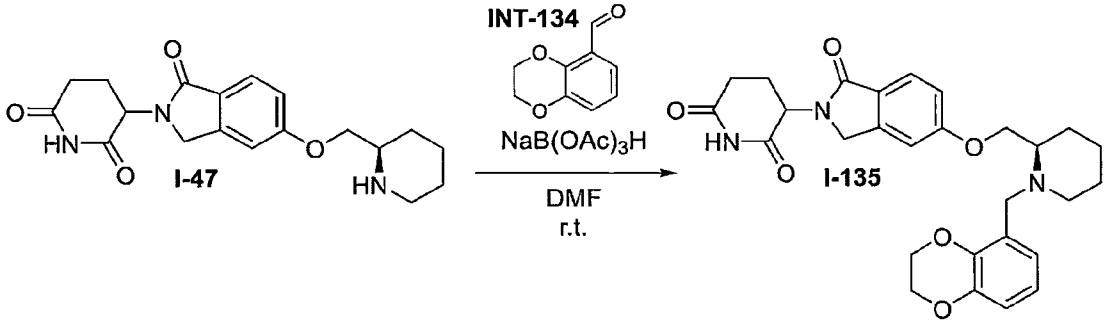
10.2, 5.4 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.44 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.39 (qd, *J* = 13.1, 4.3 Hz, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.85 - 1.78 (m, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 1.57 - 1.33 (m, 4H)。

實例88：2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁呯-5-甲醛 (INT-134)



【0359】 將(2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁呯-5-基)甲醇（0.1 g，0.602 mmol）溶解於DCM（3.01 mL）中。添加MnO_2（1.05 g，12.0 mmol），並將反應混合物在室溫下攪拌3小時。添加另外的MnO_2（1.05 g，12.0 mmol），並將反應在室溫下攪拌18小時。將反應用DCM稀釋並通過Celite層。將濾液濃縮，以提供呈白色固體的2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁呯-5-甲醛**INT-134**（75 mg，0.457 mmol，76%產率）。將物質無需純化即可用於下一步驟。LCMS $[M+H]^+$: 165.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.39 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.45 - 4.38 (m, 2H), 4.38 - 4.30 (m, 2H)。

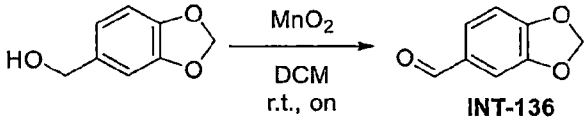
實例89：3-(5-(((*R*)-1-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁呯-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-135)



【0360】 根據通用方法III，從3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（110 mg，0.308 mmol）和2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁

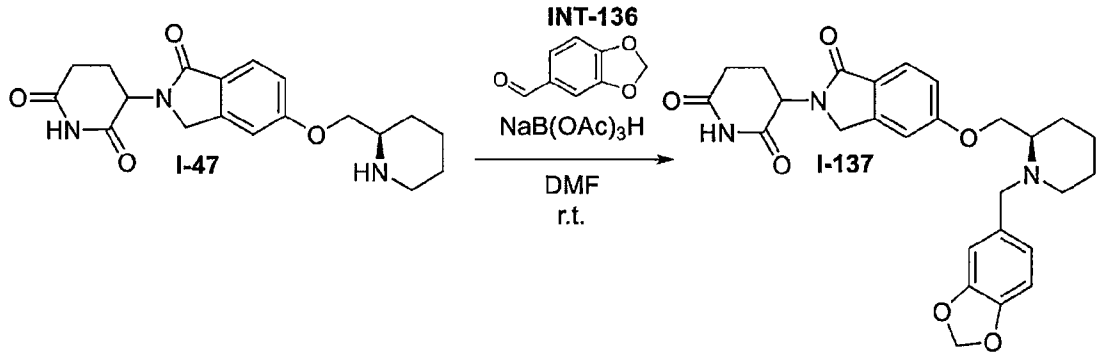
啉-5-甲醛**INT-134**（76 mg，0.462 mmol）開始製備化合物**I-135**。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM : iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的0-100% 3 : 1 : 0.01 EtOAc : EtOH : TEA）純化，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁啉-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-135**（84.7 mg，0.164 mmol，53.3%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 506.5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.97 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.77 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.73 - 6.67 (m, 1H), 5.08 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.24 (m, 3H), 4.19 (d, *J* = 2.7 Hz, 4H), 4.10 (dd, *J* = 10.2, 5.4 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.39 (qd, *J* = 13.1, 4.3 Hz, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 1H), 1.56 - 1.33 (m, 4H)。

實例90：苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-甲醛 (INT-136)



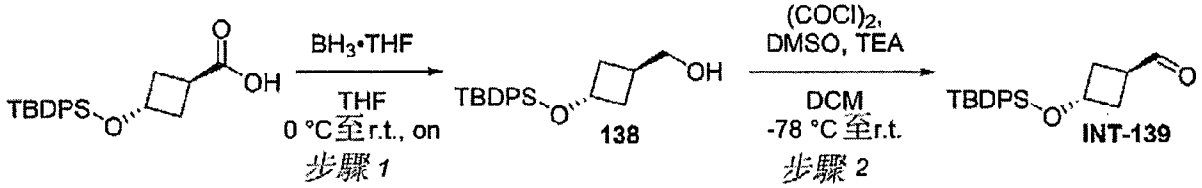
【0361】 將胡椒醇（0.1 g，0.657 mmol）溶解於DCM（3.29 mL）中。添加MnO_2（1.14 g，13.2 mmol），並將反應混合物在室溫下攪拌3小時。添加另外的MnO_2（1.14 g，13.2 mmol），並將反應在室溫下攪拌18小時。將反應用DCM稀釋並通過Celite層。將濾液濃縮，以提供呈澄清油狀物的苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-甲醛**INT-136**（87 mg，0.579 mmol，88%產率）。將物質無需純化即可用於下一步驟。LCMS $[M+H]^+$: 151.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.84 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H)。

實例91：3-(5-(((*R*)-1-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-137)



【0362】 根據通用方法III，從3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（130 mg，0.364 mmol）和苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-甲醛**INT-136**（82 mg，0.546 mmol）開始製備化合物**I-137**。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM : iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-137**（68 mg，0.137 mmol，37.7%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 492.2.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.89 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.76 - 6.66 (m, 2H), 5.89 (s, 2H), 5.00 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.11 (m, 3H), 4.05 (dd, *J* = 11.2, 5.2 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.24 - 3.21 (m, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 2H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 1H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.49 - 1.22 (m, 4H)。

實例92：(1r,3r)-3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)環丁烷-1-甲醛 (INT-139)



步驟1：**((1r,3r)-3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)環丁基)甲醇 (138)**

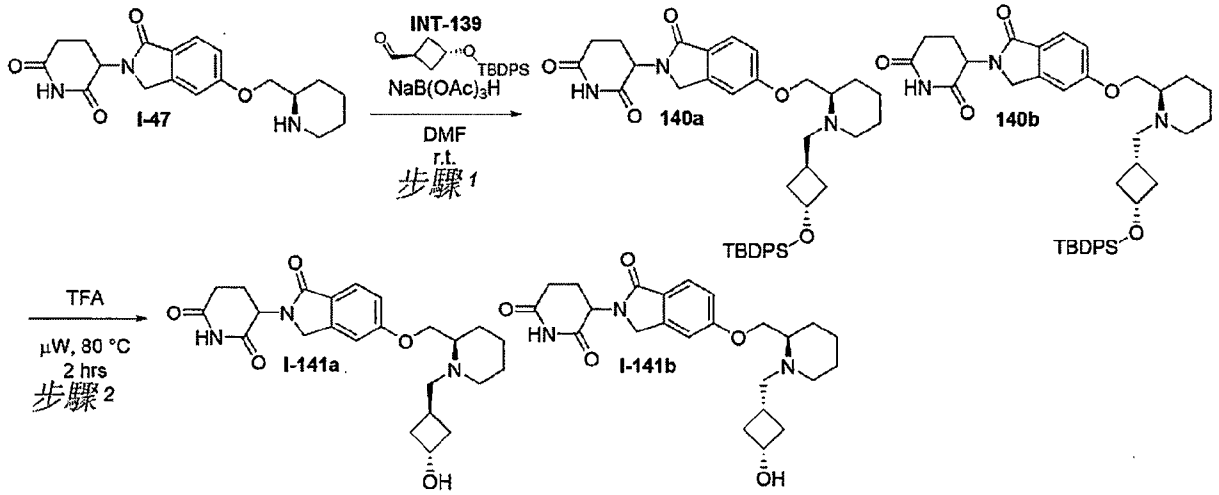
【0363】 將(1r,3r)-3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)環丁烷-1-甲酸（1.77 g，4.99 mmol）溶解於THF（16.6 mL）中並冷卻至0°C。逐滴添加在THF中的1M硼烷THF複合物（15 mL，15 mmol）。將反應在室溫下攪拌過夜。將反應冷卻至0°C並用甲醇（12.1 mL，299 mmol）淬滅並在室溫下攪拌2小時。將反應濃縮至乾燥並重新溶解於甲醇（5 mL）中。將反應在室溫下攪拌過夜。將反應濃縮，以提供稍微不純的產物。將材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的0-100% EtOAc）純化，以提供呈澄清油狀物的((1r,3r)-3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)環丁基)甲醇**138**（1.12 g，3.29 mmol，65.9%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 341.4. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 - 7.66 (m, 4H), 7.50 - 7.37 (m, 6H), 4.41 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.42 - 2.19 (m, 3H), 2.11 - 1.98 (m, 2H), 1.08 (s, 9H)。

步驟2：**(1r,3r)-3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)環丁烷-1-甲醛 (INT-139)**

【0364】 在40 mL小瓶中，添加DCM（0.73 mL），隨後添加草醯氯（0.02 mL，0.228 mmol），然後冷卻至-78°C。逐滴添加在DCM（0.73 mL）中的DMSO（0.03 mL，0.423 mmol），並將反應混合物在-78°C下繼續攪拌30 min。逐滴添加在DCM（1.47 mL）中的((1r,3r)-3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)環丁基)甲醇**138**（50 mg，0.147 mmol），並將反應混合物在-78°C下繼續攪拌1小時。添加三乙胺（102 μL，0.734 mmol），並將反應放置在室溫下1小時。將反應用飽和水性氯化銨淬滅，並用DCM萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並真空濃縮，以提供呈黏稠奶油色固體的(1r,3r)-3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)環丁烷-1-甲醛**INT-139**（66 mg，0.195 mmol，133%產率）。將物質無需純化即可用於下一步

驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 4H), 7.36 - 7.27 (m, 6H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 2H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 0.96 (s, 9H)。

實例93：3-(5-(((*R*)-1-(((1*r*,3*R*)-3-羥基環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮和3-(5-(((*R*)-1-(((1*s*,3*S*)-3-羥基環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-141a和I-141b)



步驟1：**3-(5-(((*R*)-1-(((1*r*,3*R*)-3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮和3-(5-(((*R*)-1-(((1*s*,3*S*)-3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (140a和140b)**

根據通用方法III，從3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（45 mg，0.126 mmol）和(1r,3r)-3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)環丁烷-1-甲醛**INT-139**（50 mg，0.148 mmol）開始製備化合物**I-140a**。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM : iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以提供均呈透明油狀物的3-(5-(((*R*)-1-(((1*r*,3*R*)-3-((三

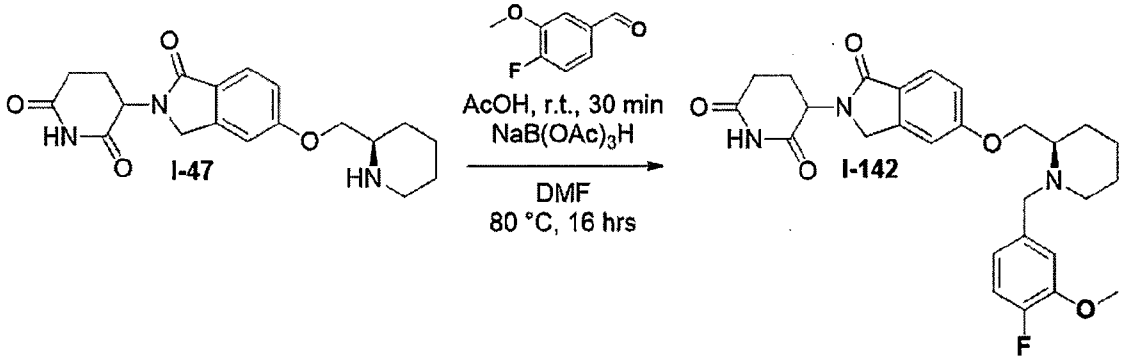
級丁基二苯基矽基)氧基)環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基）哌啶-2,6-二酮**140a**（45 mg，0.066 mmol，52.6%產率）和3-(5-(((*R*)-1-(((1*s*,3*S*)-3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**140b**（27 mg，0.040 mmol，31.5%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 680.3。

步驟2： **3-(5-(((*R*)-1-(((1*r*,3*R*)-3-羥基環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮和3-(5-(((*R*)-1-(((1*s*,3*S*)-3-羥基環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-141a和I-141b)**

【0365】 將3-(5-(((*R*)-1-(((1*r*,3*R*)-3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**140a**（45 mg，0.066 mmol）溶解於TFA（1.32 mL）中，並轉移到2 mL微波小瓶中。將反應80°C下在微波輻射下攪拌2小時。將物質溶解於4：1 DCM：iPrOH中並用飽和水性碳酸氫鈉淬滅。將水層用4：1 DCM：iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮。將粗材料藉由鹼性物質觸發的反相HPLC（在含有5 mM NH_4OH作為改性劑的水中的15%-40% ACN）純化。在樣本收集前，測試管中含有3滴甲酸。將含有所希望的產物的級分合併並凍乾，以提供6.7：1的反式：順式比的3-(5-(((*R*)-1-(((1*r*,3*R*)-3-羥基環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮和3-(5-(((*R*)-1-(((1*s*,3*S*)-3-羥基環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-141a和I-141b**（17 mg，0.039 mmol，58.2%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 442.4.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.90 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.33 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.14 - 3.92 (m, 3H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.77 - 2.65 (m, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 2H),

2.38 - 2.16 (m, 3H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 3H), 1.68 - 1.52 (m, 2H), 1.46 - 1.23 (m, 4H)。

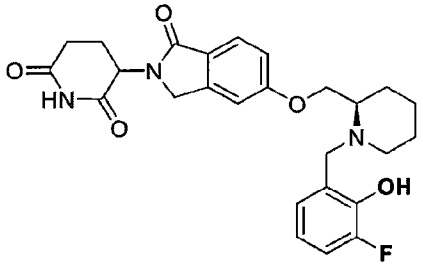
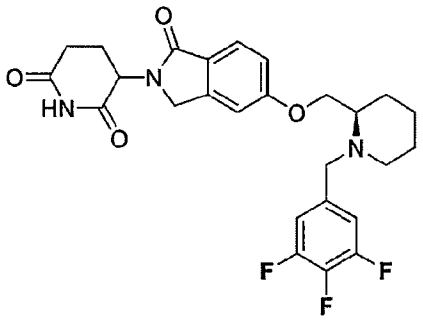
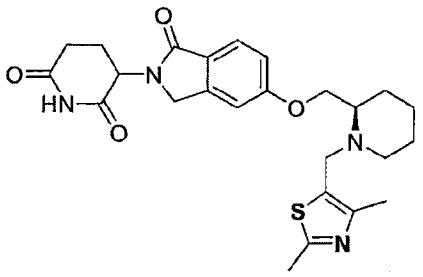
實例94：3-(5-(((*R*)-1-(3-氟-4-甲氧基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-142)

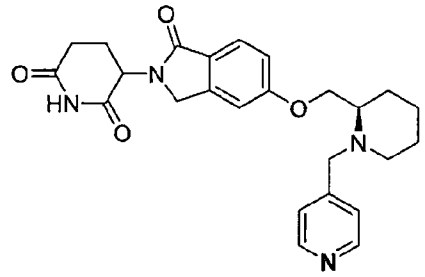
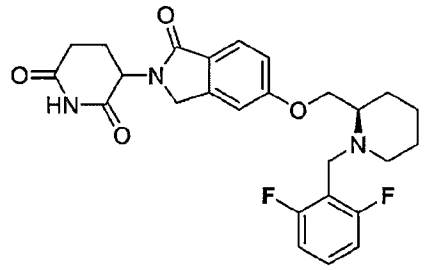
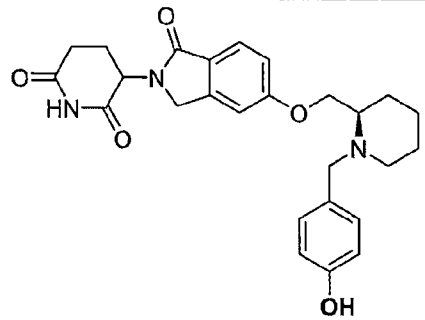


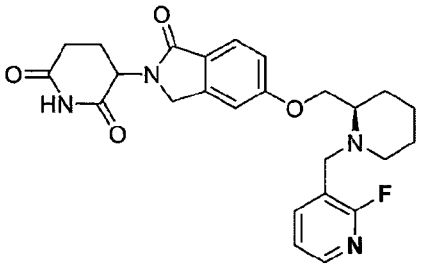
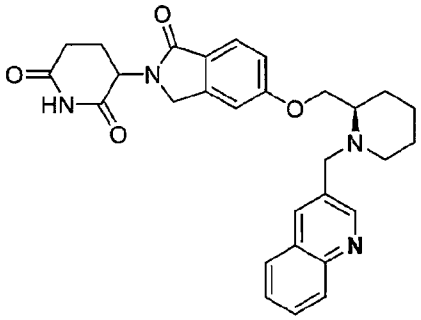
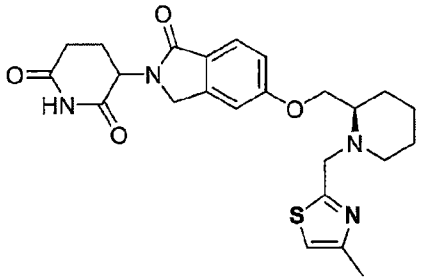
【0366】 向3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（100 mg，0.27 mmol）在DMF（3 mL）中的攪拌溶液添加4-氟-3-甲氧基苯甲醛（84 mg，0.55 mmol）和AcOH（0.01 mL）。將反應在室溫下攪拌30 min。添加三乙醯氧基硼氫化鈉（116 mg，0.55 mmol），並將反應在80°C下攪拌16小時。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM : iPrOH萃取。將有機層濃縮，並將粗材料藉由矽膠層析法（在己烷中的80% EtOAc）純化，以提供呈淺黃色黏性固體的3-(5-(((*R*)-1-(3-氟-4-甲氧基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-142**（15 mg，0.03 mmol，11.1%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 496.15. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6): δ 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.88-6.86 (m, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.43-4.42 (m, 2H), 4.28-4.20 (m 2H), 4.02 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.39 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.90-2.74 (m ,4H), 2.55-2.45 (m 1H), 2.18-2.13 (m, 2H), 1.82 (m ,2H), 1.65-1.55 (m, 3H), 1.39 (m 1H)。

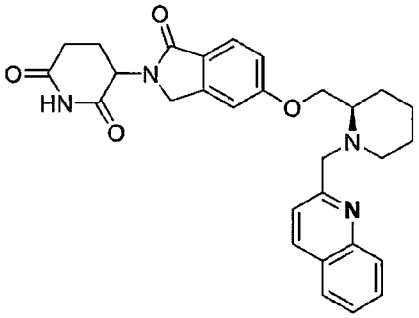
【0367】 根據**實例94**，從**實例24 (I-47)** 之最終產物開始製備以下化合物。

化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt

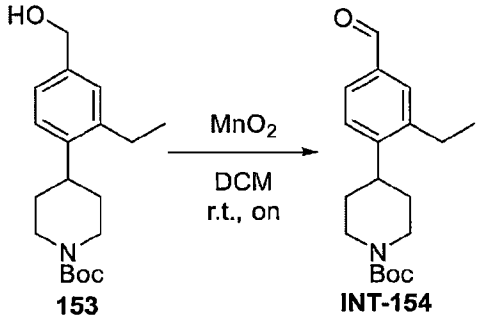
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-143	 ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 2H), 6.80-6.77 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 5.14-5.09 (m, 1H), 4.42-4.40 (m, 2H), 4.31-4.25 (m 2H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 4H), 2.50-2.30 (m ,2H), 2.15 (m 1H), 1.84-1.82 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 3H)。	482.20	0.4
I-144	 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16-7.04 (m, 4H), 5.14-4.88 (m, 1H), 4.44-4.43 (m, 2H), 4.22-4.20 (m 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 4.01 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.91-2.80 (m, 4H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.18-2.17 (m 1H), 1.83-1.40 (m, 6H)。	502.2	0.45
I-145	 ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.30 (brs, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.44-4.43 (m, 2H), 4.28-4.23 (m, 3H), 3.86 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.87-2.77 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.49-2.43 (m, 2H), 2.31-2.30 (m, 3H), 2.17-2.14 (m, 1H), 1.86-1.63 (m, 5H), 1.55-1.45 (m, 1H)。	483.2	0.39

化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-146	 ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.39 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 2H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.41-4.40 (m, 2H), 4.25-4.10 (m, 3H), 3.55 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.90-2.78 (m, 4H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.27-2.11 (m, 2H), 1.84-1.46 (m, 6H)。	449.2	0.36
I-147	 ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 2H), 5.15-5.08 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 4H), 4.25-4.16 (m, 2H), 3.53 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.90-2.74 (m, 5H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.26-2.13 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.64-1.50 (m, 2H), ppm。	484.2	0.41
I-148	 ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 4H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.14 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.67 - 4.54 (m, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 4H), 4.03 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.48 (m, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 2.98 - 2.72 (m, 3H), 2.49 (qd, J = 13.1, 4.7 Hz, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.05 - 1.76 (m, 5H), 1.70 - 1.57 (m, 1H)。	464.2	0.37

化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-149	 ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.10 - 7.95 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 5.12 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.35 (m, 2H), 4.32 - 4.08 (m, 3H), 3.55 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 5H), 2.56 - 2.38 (m, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.90 - 1.72 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 1H)。	467.20	0.36
I-150	 ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.87 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 6.97-6.94 (m, 2H), 5.10-5.07 (m, 1H), 4.32-4.21 (m, 5H), 3.81 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.98-278 (m, 4H), 2.46-2.43 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 3H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 1H), ppm。	499.20	0.39
I-151	 ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.41 (brs, 2H), 4.27-4.18 (m, 3H), 3.93 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.93-2.78 (m, 4H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.64-1.60 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 1H)。	469.15	0.42

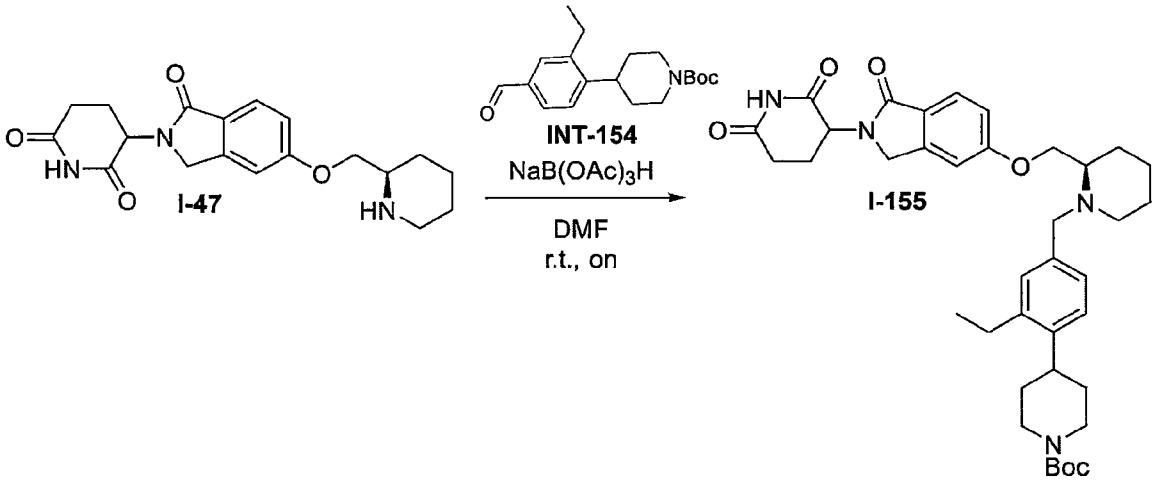
化合物編號	結構/NMR數據	LCMS [M+H]	LCMS Rt
I-152	 ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 3H), 7.50-7.46 (m, 2H), 6.87-6.79 (m, 2H), 5.10-5.08 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 5H), 4.05-3.95 (m 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.95-2.45 (m, 5H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.82 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 1H) ppm。	499.2	0.42

實例105：三級丁基 4-(2-乙基-4-甲醯基苯基)哌啶-1-甲酸酯 (INT-154)



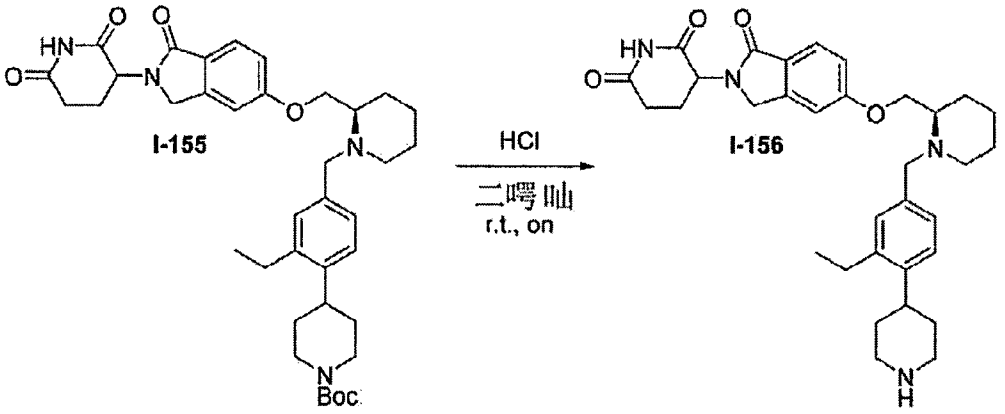
【0368】 將三級丁基 4-(2-乙基-4-(羥基甲基)苯基)哌啶-1-甲酸酯**153**（147.6 mg，0.462 mmol）和二氧化錳（415.7 mg，4.78 mmol）懸浮於DCM（2 mL）。將反應在室溫下攪拌22小時。將反應通過Celite過濾並用二氯甲烷洗滌。將濾液濃縮，並藉由矽膠層析法（在庚烷中的0-60% EtOAc）純化，以提供呈透明液體的三級丁基 4-(2-乙基-4-甲醯基苯基)哌啶-1-甲酸酯**INT-154**（157 mg，0.485 mmol，105%產率）。LCMS [M+H-三級丁基]$^+$: 262.2.^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.94 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.25 (dp, *J* = 13.5, 1.9 Hz, 2H), 2.98 (tt, *J* = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 2.90 - 2.72 (m, 4H), 1.80 - 1.55 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.32 - 1.25 (m, 3H)。

實例106：三級丁基 4-(4-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-2-乙基苯基)哌啶-1-甲酸酯 (I-155)



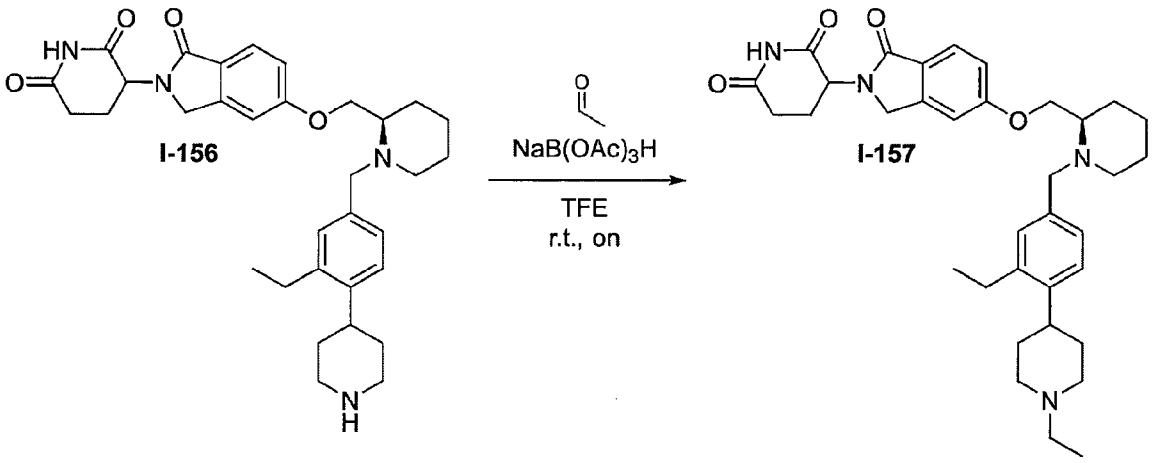
【0369】 將3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（57.8 mg，0.162 mmol）和三級丁基 4-(2-乙基-4-甲醯基苯基)哌啶-1-甲酸酯**INT-154**（72.3 mg，0.228 mmol）溶解於DMF（1 mL）中。添加三乙醯氧基硼氫化鈉（78.6 mg，0.371 mmol）並將反應在室溫下攪拌過夜。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅。將反應用4：1二氯甲烷：異丙醇萃取。將有機層合併，通過相分離器並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在DCM中的含1% TEA的0-80% 3：1 EtOAc：EtOH）純化，以提供呈白色固體的三級丁基 4-(4-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-2-乙基苯基)哌啶-1-甲酸酯**I-155**（36.9 mg，0.055 mmol，34%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 659.6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.95 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.14 - 7.00 (m, 4H), 5.07 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.18 (m, 3H), 4.16 - 3.98 (m, 3H), 3.92 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.98 - 2.65 (m, 8H), 2.65 - 2.55 (m, 3H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.11 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 1H), 1.71 - 1.29 (m, 17H), 1.16 - 1.07 (m, 3H)。

實例107：3-(5-(((*R*)-1-(3-乙基-4-(哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-156)



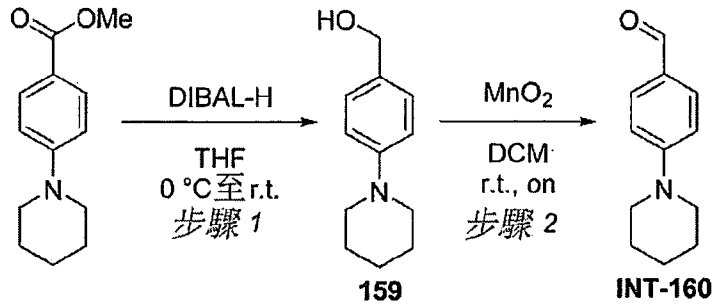
【0370】 將三級丁基 4-(4-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-2-乙基苯基)哌啶-1-甲酸酯**I-155**（30 mg，0.046 mmol）溶解於在二噁烷中的4M HCl（1 mL，4.00 mmol）中並在室溫下攪拌過夜。將反應濃縮，用二乙醚研磨，過濾，並放置於高真空下過夜，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-(3-乙基-4-(哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-156**（25 mg，0.038 mmol，83%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 559.8.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.97 (s, 1H), 10.32 - 10.07 (m, 1H), 8.83 - 8.59 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.22 - 7.07 (m, 2H), 5.09 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.73 - 4.48 (m, 3H), 4.48 - 4.24 (m, 4H), 4.16 (dd, *J* = 13.2, 7.0 Hz, 1H), 3.37 - 3.30 (m, 2H), 3.13 - 2.88 (m, 5H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.11 - 1.65 (m, 10H), 1.19 - 1.13 (m, 3H)。

實例108：3-(5-(((*R*)-1-(3-乙基-4-(1-乙基哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-157)



【0371】 將3-(5-(((*R*)-1-(3-乙基-4-(哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-156**（25 mg，0.040 mmol）和乙醛（3.11 μL，0.055 mmol）溶解於2,2,2-三氟乙醇（0.5 mL）中並攪拌5分鐘。添加三乙醯氧基硼氫化鈉（16.78 mg，0.079 mmol）並將反應在室溫下攪拌過夜。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅。將反應用4：1二氯甲烷:異丙醇萃取。將有機層合併，通過相分離器並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在DCM中的含1% TEA的0-60% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-(3-乙基-4-(1-乙基哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-157**（11.8 mg，0.020 mmol，50%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 587.8. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.96 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 - 6.91 (m, 5H), 5.07 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.47 - 4.18 (m, 3H), 4.11 (dd, *J* = 10.3, 5.3 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.03 - 2.84 (m, 3H), 2.74 (dt, *J* = 8.9, 4.7 Hz, 2H), 2.58 (q, *J* = 7.3 Hz, 4H), 2.43 - 2.32 (m, 3H), 2.11 (ddd, *J* = 11.5, 8.6, 3.1 Hz, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 3H), 1.78 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 1.72 - 1.30 (m, 10H), 1.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

實例110：4-(哌啶-1-基)苯甲醛 (INT-160)



步驟1：**(4-(哌啶-1-基)苯基)甲醇 (159)**

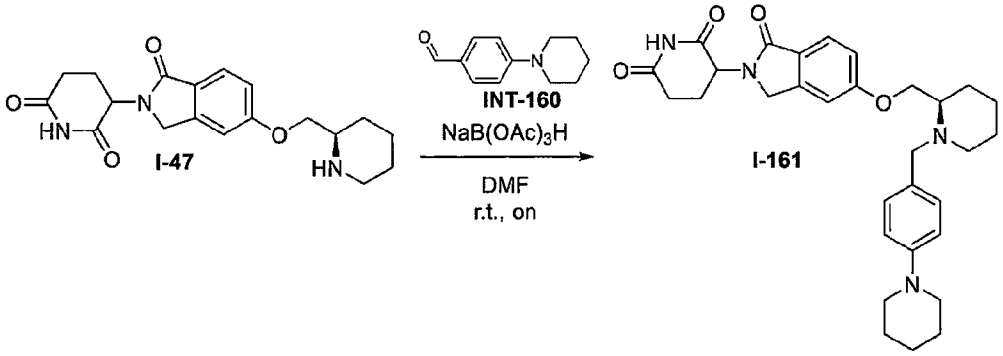
【0372】 在0°C下，將在甲苯中的1M DIBAL-H（259 mg，1.824 mmol）添加至甲基 4-(哌啶-1-基)苯甲酸酯（200 mg，0.912 mmol）在THF（4.5 mL）中的的混合物。經17小時將反應緩慢升溫至室溫。添加另外的在甲苯中的1M DIBAL-H（259 mg，1.824 mmol），並將溶液在室溫下攪拌2.5小時。將反應用飽和水性羅謝爾鹽淬滅，進一步用水稀釋，並用EtOAc萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的0-100% EtOAc）純化，以提供呈澄清油狀物的(4-(哌啶-1-基)苯基)甲醇**159**（90.5 mg，0.473 mmol，52%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 192.3.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 4H), 1.71 (p, J = 5.7 Hz, 4H), 1.58 (p, J = 5.7, 5.3 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 5.7 Hz, 1H)。

步驟2：**4-(哌啶-1-基)苯甲醛 (INT-160)**

【0373】 將(4-(哌啶-1-基)苯基)甲醇**159**（90.5 mg，0.473 mmol）和二氧化錳（411 mg，4.73 mmol）懸浮於DCM（2 mL）。將反應在室溫下攪拌過夜。將反應通過Celite過濾並用二氯甲烷沖洗。將濾液真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的0-60% EtOAc）純化，以提供呈透明液體的4-(哌啶-1-基)苯甲醛**INT-160**（73.9 mg，0.387 mmol，82%產率），其結晶成白色固體。LCMS $[M+H]^+$:

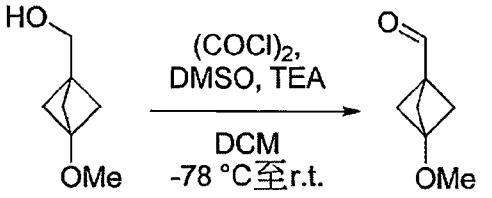
190.0.^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.74 (s, 1H), 7.81 - 7.66 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.47 - 3.33 (m, 4H), 1.80 - 1.61 (m, 6H)。

實例111：3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(4-(哌啶-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-161)



【0374】 將3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（26.5 mg，0.074 mmol）和4-(哌啶-1-基)苯甲醛**INT-160**（16.6 mg，0.088 mmol）溶解於DMF（0.5 mL）中。添加三乙醯氧基硼氫化鈉（44 mg，0.208 mmol）並將反應在室溫下攪拌過夜。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅。將反應用4：1二氯甲烷：異丙醇萃取。將有機層合併，通過相分離器並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在DCM中的含1% TEA的0-100% 3：1 EtOAc：EtOH）純化，以提供呈白色固體的3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(4-(哌啶-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-161**（15.9 mg，0.029 mmol，39%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 531.4.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.96 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.90 - 6.79 (m, 2H), 5.07 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 - 4.18 (m, 3H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.06 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 2.91 (ddd, *J* = 18.0, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 2.59 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.08 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 1.97 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.70 - 1.43 (m, 10H), 1.35 (q, *J* = 11.8 Hz, 2H)。

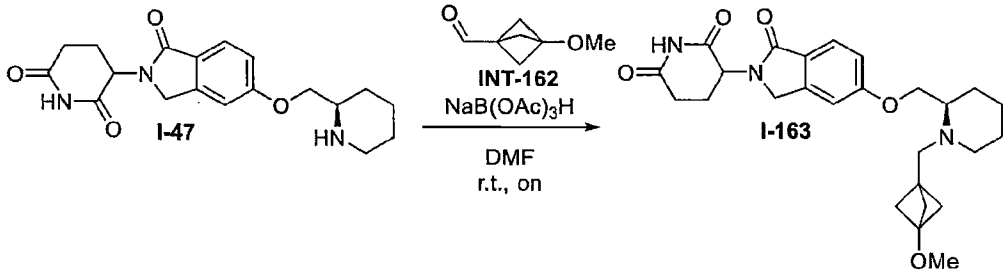
實例112：3-甲氧基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醛 (INT-162)



INT-162

【0375】 在40 mL小瓶中，添加DCM（1.5 mL），隨後添加草醯氯（0.08 mL，0.914 mmol），然後冷卻至-78°C。逐滴添加在DCM（1.5 mL）中的DMSO（0.15 mL，2.11 mmol），並將反應混合物在-78°C下繼續攪拌30 min。逐滴添加在DCM（3 mL）中的(3-甲氧基雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲醇（89.2 mg，0.696 mmol），並將反應混合物在-78°C下繼續攪拌1小時。添加三乙胺（500 μL，3.59 mmol），並將反應升溫至室溫過夜。將反應用飽和水性氯化銨淬滅，並用DCM萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的0-100% EtOAc）純化，以提供呈透明液體的3-甲氧基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醛**INT-162**（27.6 mg，0.208 mmol，30%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.71 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.13 (s, 6H)。

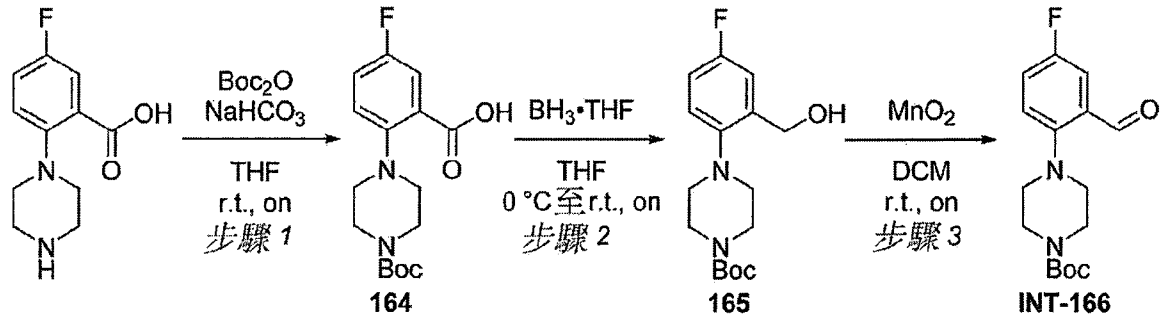
實例113：3-(5-(((*R*)-1-((3-甲氧基雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-163)



【0376】 將3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（48.3 mg，0.135 mmol）和3-甲氧基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醛**INT-162**（27.6 mg，0.219 mmol）溶解於DMF（0.5 mL）中。添加三乙醯氧基硼氫化鈉（93 mg，0.439 mmol）並將反應在室溫下攪拌過夜。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬

減。將反應用4 : 1二氯甲烷 : 異丙醇萃取。將有機層合併，通過相分離器並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在DCM中的含1% TEA的0-80% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以提供呈灰白色固體的3-(5-(((*R*)-1-((3-甲氧基雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-163**（33.6 mg，0.070 mmol，52.1%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 468.5.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.96 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44 - 4.22 (m, 2H), 4.14 (ddd, *J* = 10.1, 4.7, 2.6 Hz, 1H), 3.99 (ddd, *J* = 10.0, 5.4, 2.1 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.97 - 2.84 (m, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 7H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.57 - 1.25 (m, 4H)。

實例114：三級丁基 4-(4-氟-2-甲醯基苯基)哌啡-1-甲酸酯 (INT-166)



步驟1：**2-(4-(三級丁氧基羰基)哌啡-1-基)-5-氟苯甲酸 (164)**

【0377】 將5-氟-2-(哌啡-1-基)苯甲酸（300.9 mg，1.342 mmol）、Boc-酸酐（352.4 mg，1.615 mmol）和碳酸氫鈉（353.0 mg，4.20 mmol）懸浮於THF（4.5 mL）。將反應在室溫下攪拌過夜。將反應用水淬滅並用DCM洗滌。分離並棄去DCM層。將水層用1N HCl酸化至pH 5並用DCM萃取三次。將有機層合併，經硫酸鎂乾燥，過濾並真空濃縮，以提供呈白色泡沫狀的2-(4-(三級丁氧基羰基)哌啡-1-基)-5-氟苯甲酸**164**（46.0 mg，0.140 mmol，10.5%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 325.6.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.72 (dd, J = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.1, 3.1 Hz,

1H), 7.50 (ddd, J = 8.9, 8.0, 3.2 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.02 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 1.43 (s, 9H)。

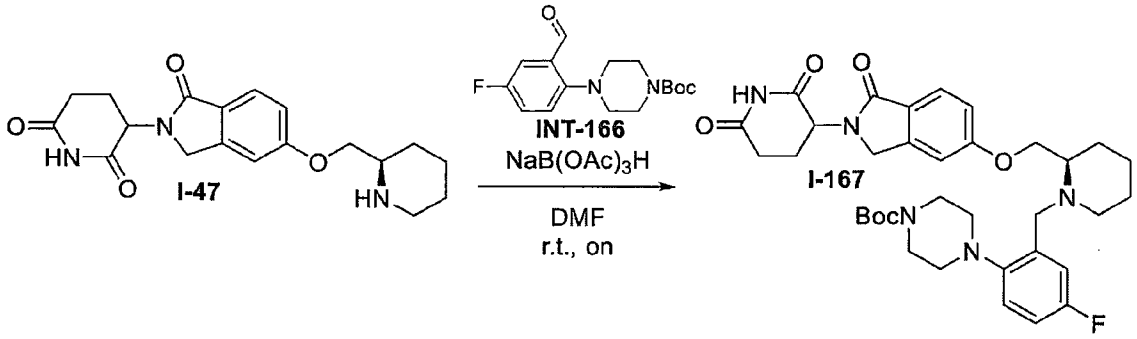
步驟2：**三級丁基 4-(4-氟-2-(羥基甲基)苯基)哌啉-1-甲酸酯 (165)**

【0378】 將2-(4-(三級丁氧基羰基)哌啉-1-基)-5-氟苯甲酸**164**（46 mg，0.142 mmol）溶解於THF（0.5 mL）中並冷卻至0°C。添加在THF中的1M硼烷四氫呋喃複合物（0.5 mL，0.500 mmol），並將反應升溫至室溫過夜。將反應冷卻至0°C並用甲醇（0.3 mL）淬滅。然後將溶液濃縮至乾燥並在MeOH（1.000 mL）中重構，並在室溫下攪拌過夜。將反應真空濃縮，並藉由矽膠層析法（在庚烷中的0-80% EtOAc）純化，以提供呈透明、黏稠液體的三級丁基 4-(4-氟-2-(羥基甲基)苯基)哌啉-1-甲酸酯**165**（41.7 mg，0.134 mmol，95%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 311.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.22 - 7.12 (m, 1H), 7.06 - 6.94 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.61 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.91 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 1.46 (s, 9H)。

步驟3：**三級丁基 4-(4-氟-2-甲醯基苯基)哌啉-1-甲酸酯 (INT-166)**

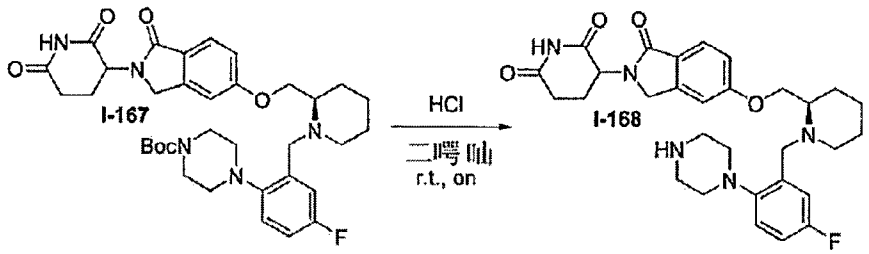
【0379】 將三級丁基 4-(4-氟-2-(羥基甲基)苯基)哌啉-1-甲酸酯**165**（41.7 mg，0.134 mmol）和二氧化錳（122.4 mg，1.408 mmol）懸浮於DCM（1 mL）。將反應在室溫下攪拌4天。將反應用Celite過濾並用DCM沖洗。將濾液真空濃縮，並藉由矽膠層析法（在庚烷中的0-60% EtOAc）純化，以提供呈黃色黏稠膠狀物的三級丁基 4-(4-氟-2-甲醯基苯基)哌啉-1-甲酸酯**INT-166**（26.3 mg，0.085 mmol，63.5%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 309.5. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 10.37 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 8.9, 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 4H), 3.04 - 2.96 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)。

實例115：三級丁基 4-(2-(((*2R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟苯基)哌啉-1-甲酸酯 (I-167)



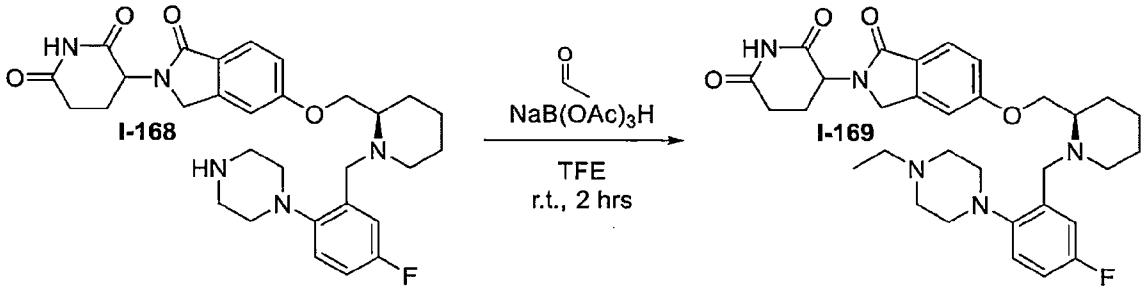
【0380】 將3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（25.8 mg，0.072 mmol）和三級丁基 4-(4-氟-2-甲醯基苯基)哌啉-1-甲酸酯**INT-166**（26.3 mg，0.085 mmol）溶解於DMF（0.5 mL）中。添加三乙醯氧基硼氫化鈉（50.6 mg，0.239 mmol），並將反應在室溫下攪拌36小時。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅。將反應用4：1二氯甲烷：異丙醇萃取。將有機層合併，通過相分離器並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法(在DCM中的含1% TEA的0-80% 3：1 EtOAc：EtOH）純化，以提供分離為白色固體的三級丁基 4-(2-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟苯基)哌啉-1-甲酸酯**I-167**(20.3 mg，0.030 mmol，42.0%產率)。LCMS $[M+H]^+$: 468.5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.96 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44 - 4.22 (m, 2H), 4.14 (ddd, *J* = 10.1, 4.7, 2.6 Hz, 1H), 3.99 (ddd, *J* = 10.0, 5.4, 2.1 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.97 - 2.84 (m, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 7H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.57 - 1.25 (m, 4H)。

實例116：3-(5-(((*R*)-1-(5-氟-2-(哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-168)



【0381】 將三級丁基 4-(2-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟苯基)哌啡-1-甲酸酯**I-167**（18.0 mg，0.028 mmol）溶解於在二噁烷中的4M HCl（0.8 mL，3.20 mmol）中，並在室溫下攪拌過夜。將反應濃縮並用二乙醚研磨，過濾，並在高真空下乾燥過夜，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-(5-氟-2-(哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-168**的HCl鹽（14.8 mg，0.024 mmol，86%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 550.5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.98 (s, 1H), 10.12 - 9.72 (m, 1H), 9.06 (s, 2H), 7.77 - 7.57 (m, 2H), 7.43 - 7.22 (m, 3H), 7.21 - 7.09 (m, 1H), 5.10 (ddd, *J* = 13.2, 5.2, 2.2 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.58 - 4.24 (m, 4H), 3.90 (d, *J* = 33.5 Hz, 1H), 3.30 - 3.11 (m, 4H), 3.10 - 2.86 (m, 5H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.21 - 1.88 (m, 3H), 1.88 - 1.69 (m, 3H), 1.69 - 1.52 (m, 1H), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

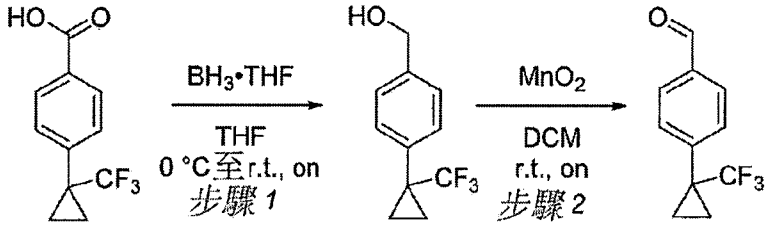
實例117：3-(5-(((*R*)-1-(2-(4-乙基哌啡-1-基)-5-氟苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-169)



【0382】 將3-(5-(((*R*)-1-(5-氟-2-(哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-168**（13.5 mg，0.023 mmol）和乙醛（1.81 μL，

0.032 mmol）溶解於2,2,2-三氟乙醇（0.5 mL）中，並攪拌5分鐘。一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉（9.76 mg，0.046 mmol），並在室溫下攪拌2小時。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅。將反應用4：1二氯甲烷：異丙醇萃取。將有機層合併，通過相分離器並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在DCM中的含1% TEA的0-60% 3：1 EtOAc：EtOH）純化，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-(2-(4-乙基哌啡-1-基)-5-氟苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-169**（9.1 mg，0.015 mmol，67%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 578.5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.95 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.04 - 6.88 (m, 2H), 5.07 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.19 (m, 3H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.92 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.98 - 2.69 (m, 6H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.47 - 2.28 (m, 8H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.71 - 1.34 (m, 5H), 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

實例118：4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯甲醛 (INT-172)



170 171 INT-172

170來自ACS medicinal chemistry letters [ACS藥物化學快報], 2013, 第4(6)卷, 第514-516頁；**DOI:** 10.1021/ml400045j

步驟1：**(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)甲醇 (171)**

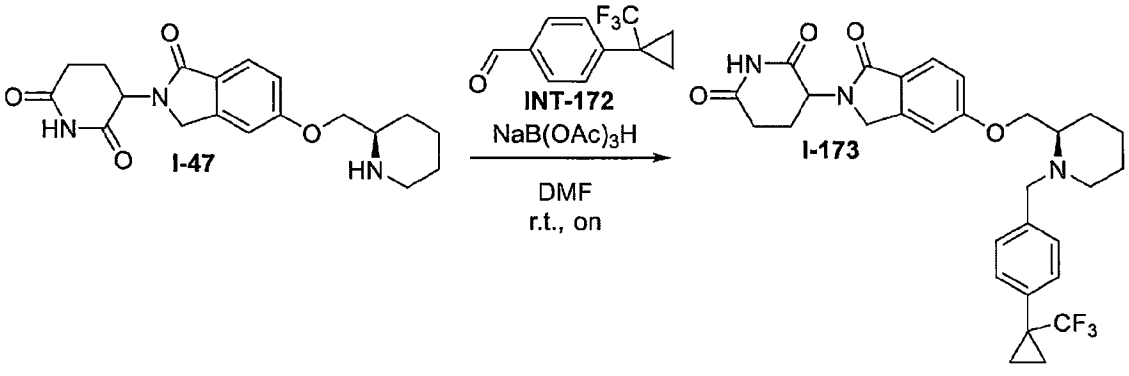
【0383】 將4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯甲酸**170**（257.4 mg，1.118 mmol）溶解於THF（3.5 mL）中並冷卻至0°C。添加在THF中的1M硼烷四氫呋喃複合物（3.1

mL，3.10 mmol），並將反應升溫至室溫過夜。將反應冷卻至0°C並用甲醇（2.2 mL）淬滅。將反應濃縮至乾燥，在MeOH（7 mL）中重構並在室溫下攪拌過夜。將反應真空濃縮，並藉由矽膠層析法（在庚烷中的0-80% EtOAc）純化，以提供呈透明液體的(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)甲醇**171**（163.7 mg，0.757 mmol，67.7%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 1.42 - 1.36 (m, 2H), 1.12 - 1.04 (m, 2H)。

步驟2： **4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯甲醛 (INT-172)**

【0384】 將(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)甲醇**171**（163.7 mg，0.757 mmol）和二氧化錳（659.7 mg，7.59 mmol）懸浮於DCM（5 mL）。在室溫下攪拌36小時。將反應通過Celite過濾並用DCM沖洗。將濾液真空濃縮，並藉由矽膠層析法（在庚烷中的0-60% EtOAc）純化，以提供呈透明液體的4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯甲醛**INT-172**（114.4 mg，0.529 mmol，69.8%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 215.1.^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 10.02 (s, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.71 - 7.59 (m, 2H), 1.47 - 1.40 (m, 2H), 1.14 - 1.08 (m, 2H)。

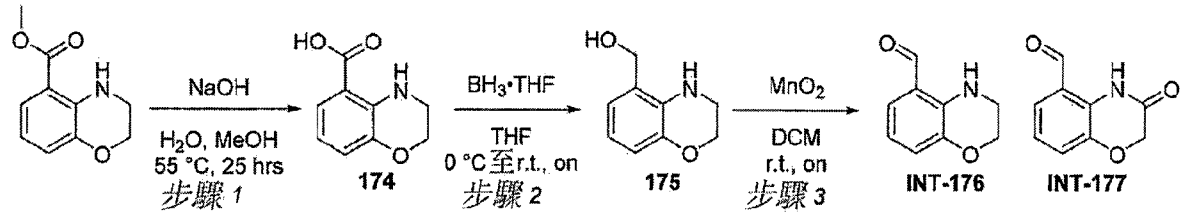
實例119：3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-173)



【0385】 將3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（133.2 mg，0.373 mmol）和4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯甲醛**INT-172**（114.4 mg，0.534 mmol）溶解於DMF（2 mL）中。添加三乙醯氧基硼氫化鈉（246 mg，

1.161 mmol）並將反應在室溫下攪拌過夜。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅。將反應用4：1二氯甲烷:異丙醇萃取。將有機層合併，通過相分離器並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在DCM中的含1% TEA的0-80% 3：1 EtOAc:EtOH）純化，以提供分離為白色固體的3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-173**（138.9 mg，0.248 mmol，66.4%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 556.2.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.95 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 4H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44 - 4.20 (m, 3H), 4.16 - 4.06 (m, 1H), 4.00 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 17.2, 13.4, 5.4 Hz, 1H), 2.81 - 2.64 (m, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 1H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.60 - 1.32 (m, 4H), 1.32 - 1.26 (m, 2H), 1.09 - 1.01 (m, 2H)。

實例120：3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-甲醛 (INT-176) 和3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-甲醛 (INT-177)



步驟1：**3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-甲酸 (174)**

【0386】 將甲基 3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-甲酸酯（207.6 mg，1.08 mmol）溶解於MeOH（1.5 mL）和水（1 mL）中。添加1M水性氫氧化鈉（2.2 mL，2.200 mmol），並將反應在55°C下攪拌25小時。將反應部分濃縮以除去甲醇，然後用1 M HCl溶液酸化至約pH 2。藉由過濾收集沈澱物，並用二乙醚洗滌，以提供呈白色固體的3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-甲酸**174**（61.9 mg，0.339 mmol，31.5%產率）。將物質無需純化即可用於下一步驟。LCMS $[M+H]^+$ = 180.1。^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.54 (s, 1H), 8.51 - 7.37 (m, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.43 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.18 - 4.02 (m, 2H), 3.51 - 3.40 (m, 2H)。

步驟2：**(3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-基)甲醇 (175)**

【0387】 將3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-甲酸**174**（61.9 mg，0.345 mmol）溶解於THF（1 mL）中並冷卻至0°C。將在THF中的1M硼烷四氫呋喃複合物（1 mL，1.00 mmol）添加至反應。將反應升溫至室溫過夜。將反應冷卻至0°C並用甲醇（0.7 mL）淬滅。將反應濃縮至乾燥，在MeOH（2 mL）中重構並在室溫下攪拌過夜。將反應濃縮，並藉由矽膠層析法（在庚烷中的0-100% EtOAc）純化，以提供呈不透明、黏稠液體的(3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-基)甲醇**175**（62.5 mg，0.341 mmol，99%產率）。LCMS $[M+H]^+$ = 166.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 6.73 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.71 - 6.67 (m, 1H), 6.64 - 6.56 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.25 - 4.17 (m, 2H), 3.51 - 3.42 (m, 2H)。

步驟3：**3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-甲醛 (INT-176) 和3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-甲醛 (INT-177)**

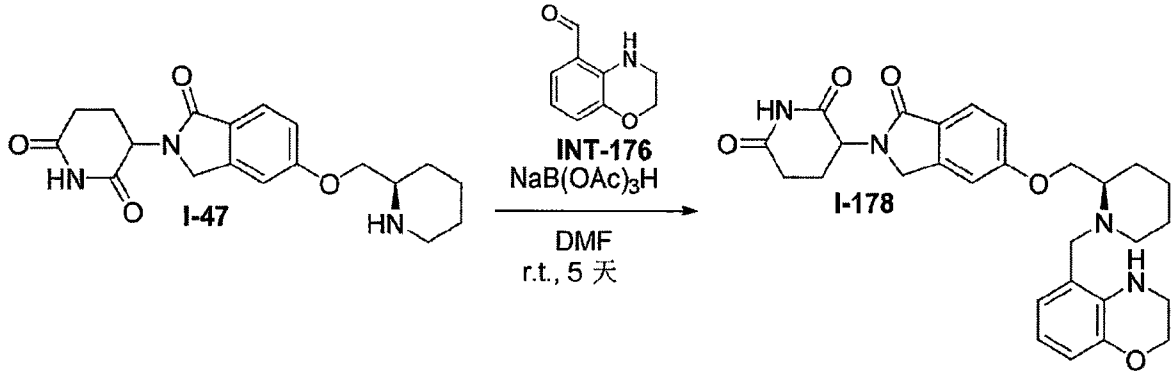
【0388】 將(3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-基)甲醇**175**（57.1 mg，0.346 mmol）和二氧化錳（306.5 mg，3.53 mmol）懸浮於DCM（2 mL）。將反應在室溫下攪拌過夜。將反應物用Celite過濾並且用DCM洗滌。將濾液濃縮，並藉由矽膠層析法（在庚烷中的0-60% EtOAc）純化，以提供呈黃色液體的3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-甲醛**INT-176**（11.5 mg，0.070 mmol，20.2%產率）和呈橙色固體的3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-甲醛**INT-177**（12.2 mg，0.067 mmol，19.3%產率）。

【0389】 **3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-甲醛INT-176**：LCMS $[M+H]^+$ = 164.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.86 (s, 1H), 8.57 - 7.27 (m, 1H), 7.16 (dd, J =

7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 2H)。

【0390】 **3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁呯-5-甲醛INT-177**：LCMS $[M+H]^+$ = 178.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 10.37 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 8.1, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 4.66 (s, 2H)。

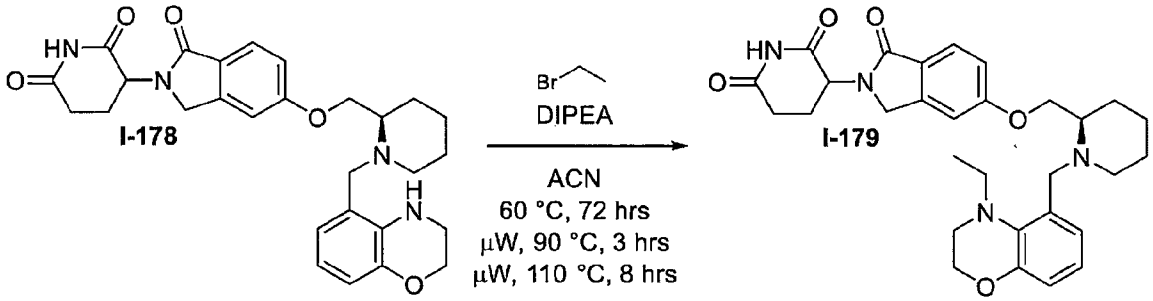
實例121：3-(5-(((*R*)-1-((3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁呯-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-178)



【0391】 將3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（18.3 mg，0.051 mmol）和3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁呯-5-甲醛**INT-176**（11.5 mg，0.070 mmol）溶解於DMF（0.5 mL）中。添加三乙醯氧基硼氫化鈉（34.5 mg；0.163 mmol）並且將反應在室溫下攪拌5天。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅。將反應用4 : 1二氯甲烷 : 異丙醇萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在DCM中的含1% TEA的0-80% 3 : 1 EtOAc:EtOH）純化，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-((3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁呯-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-178**（7.9 mg，0.015 mmol，29.0%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 468.5.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.96 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H),

7.08 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.58 (ddd, J = 12.3, 7.7, 1.5 Hz, 2H), 6.42 (dd, J = 8.0, 7.3 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.49 - 4.18 (m, 4H), 4.15 - 3.93 (m, 3H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 12.8, 3.3 Hz, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.73 - 2.70 (m, 1H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.38 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.11 - 1.94 (m, 2H), 1.70 (dd, J = 21.6, 11.9 Hz, 3H), 1.59 - 1.45 (m, 1H), 1.45 - 1.32 (m, 2H)。

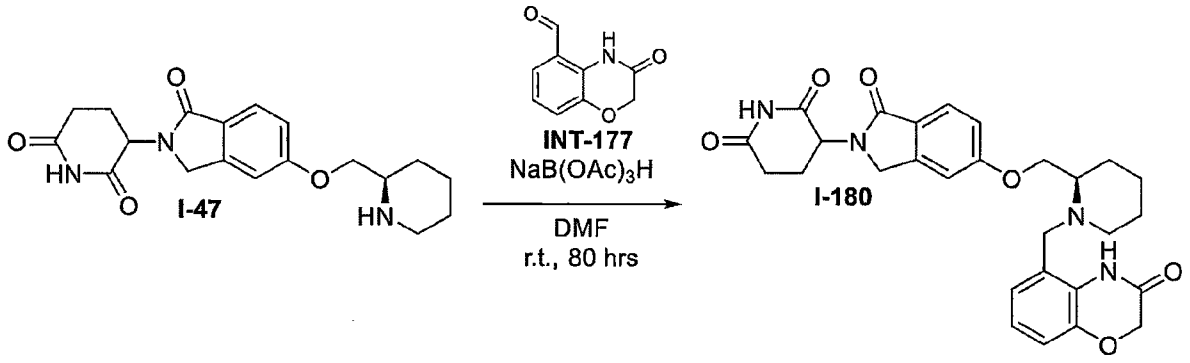
實例122：3-(5-(((*R*)-1-((4-乙基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-179)



【0392】 將3-(5-(((*R*)-1-((3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-178**（9.5 mg，0.019 mmol）和溴乙烷（2.46 mg，0.023 mmol）溶解於乙腈（0.5 mL）中。添加DIPEA（0.01 mL，0.057 mmol），並將反應在60°C下攪拌72小時。將溶液轉移到微波小瓶中，並添加另外的溴乙烷（2.46 mg，0.023 mmol）。將反應在90°C下在微波輻射下攪拌3小時。添加另外的溴乙烷（2.46 mg，0.023 mmol）和DIPEA（0.01 mL，0.057 mmol）。將反應在110°C下在微波輻射下攪拌8小時。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅。將反應用4 : 1二氯甲烷 : 異丙醇萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在DCM中的含1% TEA的0-50% 3 : 1 EtOAc:EtOH）純化，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-((4-乙基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-179**（2.7 mg，4.56 μmol，24.23%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 533.8. ^1H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.66 - 6.61 (m, 1H), 5.06 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.21 (m, 3H), 4.12 - 3.97 (m, 4H), 3.87 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.04 - 2.88 (m, 2H), 2.88 - 2.69 (m, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.59 - 1.33 (m, 3H), 1.21 - 1.13 (m, 3H)。

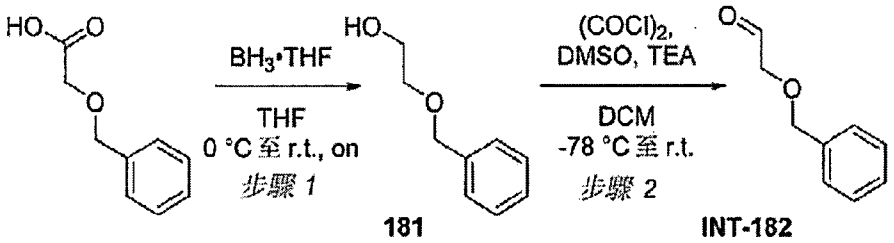
實例123：3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-((3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-180)



【0393】 將3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（26.8 mg，0.075 mmol）和3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-甲醛**INT-177**（12.2 mg，0.069 mmol）溶解於DMF（0.5 mL）中。添加三乙醯氧基硼氫化鈉（44.7 mg，0.211 mmol），並將反應在室溫下攪拌80小時。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅。將反應用4：1二氯甲烷：異丙醇萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在DCM中的含1% TEA的0-80% 3：1 EtOAc：EtOH）純化，以提供呈白色固體的3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-((3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-180**（3.1 mg，5.80 μmol，7.73%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 519.3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.62 (s, 1H), 7.94 (d, J = 6.2 Hz, 1H),

7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 7.10 (dt, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.77 (m, 2H), 6.77 - 6.68 (m, 1H), 5.18 (ddd, J = 13.3, 5.3, 1.5 Hz, 1H), 4.67 - 4.19 (m, 6H), 4.03 (ddd, J = 10.2, 4.8, 3.2 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.98 - 2.75 (m, 3H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.33 (qd, J = 13.1, 5.0 Hz, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.50 - 1.37 (m, 2H)。

實例124：2-(苄氧基)乙醛 (INT-182)



步驟1：**2-(苄氧基)乙-1-醇 (181)**

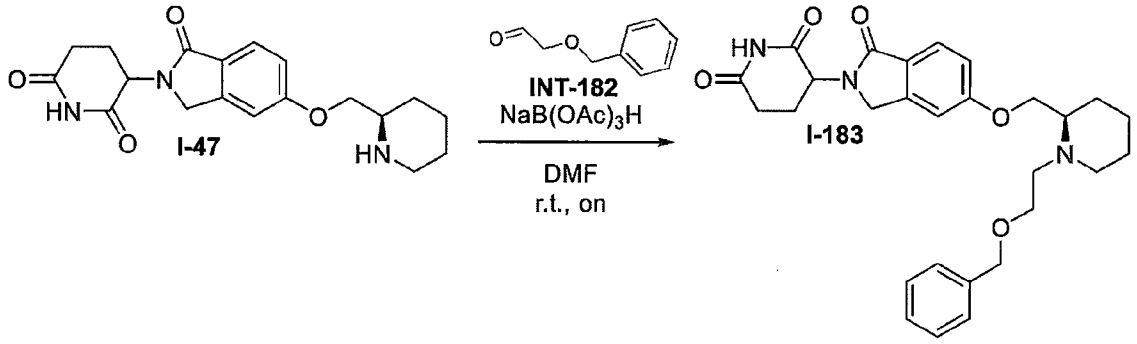
【0394】 將2-(苄氧基)乙酸（319.6 mg，1.923 mmol）溶解於THF（4 mL）中並冷卻至0°C。添加在THF中的1M硼烷四氫呋喃複合物（5.3 mL，5.30 mmol），並將反應升溫至室溫過夜。將反應冷卻至0°C並用甲醇（4 mL）淬滅。將反應濃縮至乾燥，並在MeOH（8.00 mL）中重構並在室溫下攪拌過夜。將反應濃縮，並藉由矽膠層析法（在庚烷中的0-100% EtOAc）純化，以提供呈透明液體的2-(苄氧基)乙-1-醇**181**。^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.39 - 7.25 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.62 - 3.53 (m, 2H)。

步驟2：**2-(苄氧基)乙醛**

【0395】 在40 mL小瓶中，添加DCM（3.0 mL），隨後添加草醯氯（0.2 mL，2.29 mmol），然後冷卻至-78°C。逐滴添加在DCM（3.0 mL）中的DMSO（0.4 mL，5.64 mmol），並將反應混合物在-78°C下繼續攪拌30 min。逐滴添加在DCM（6 mL）中的2-(苄氧基)乙-1-醇**181**（293 mg，1.925 mmol），並將反應混合物在-78°C下繼續攪拌1小時。添加三乙胺（1.3 mL，9.33 mmol），並將反應升溫至室溫過夜。

將反應用飽和水性氯化銨淬滅，並用DCM萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的0-100% EtOAc）純化，以提供呈黃色液體的2-(苄氧基)乙醛**INT-182**（57.0 mg，0.380 mmol，19.7%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.71 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.13 (s, 6H)。

實例125：3-(5-(((*R*)-1-(2-(苄氧基)乙基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-183)



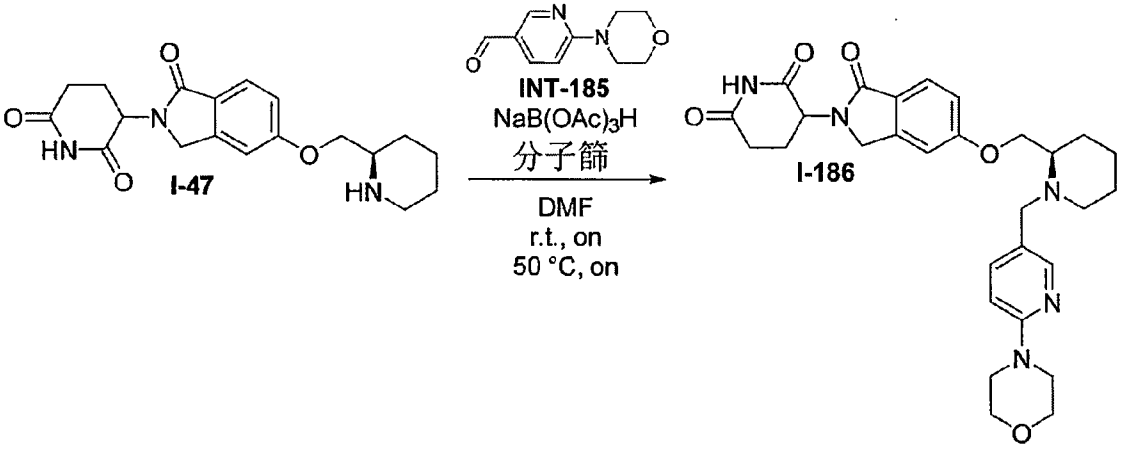
【0396】 將3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（42.5 mg，0.119 mmol）和2-(苄氧基)乙醛**INT-182**（57.0 mg，0.380 mmol）溶解於DMF（0.8 mL）中。添加三乙醯氧基硼氫化鈉（83.9 mg，0.396 mmol）並將反應在室溫下攪拌過夜。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅。將反應用4 : 1二氯甲烷:異丙醇萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在DCM中的含1% TEA的0-80% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-(2-(苄氧基)乙基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-183**（33.3 mg，0.065 mmol，54.7%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 492.7.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.96 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.21 (m, 5H), 7.14 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.42 - 4.15 (m, 3H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 2H), 2.98 - 2.80 (m, 3H), 2.78 - 2.55 (m, 3H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.04 - 1.93

(m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.69 - 1.58 (m, 1H), 1.58 - 1.36 (m, 3H), 1.36 - 1.22 (m, 1H)。

實例127：6-味啉代煙醛 (INT-185)

【0397】 將(6-味啉代吡啶-3-基)甲醇（150 mg，0.772 mmol）溶解於DCM（3.9 mL）中。添加MnO_2（1.34 g，15.45 mmol），並將反應混合物在室溫下攪拌36小時。將反應用DCM稀釋並通過Celite層。將濾液真空濃縮，以提供呈淺黃色固體的6-味啉代煙醛**INT-185**（121.5 mg，0.632 mmol，82%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 193.2.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.76 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 8H)。

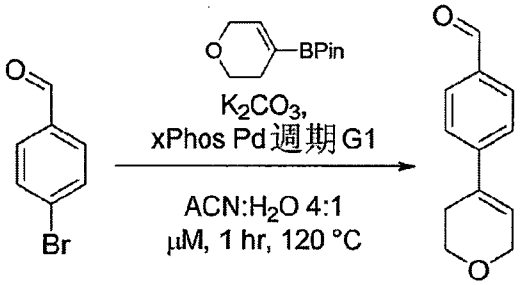
實例128：3-(5-(((R)-1-((6-味啉代吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-186)



【0398】 根據通用方法III，從3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（0.1 g，0.280 mmol）和6-味啉代煙醛**INT-185**（81 mg，0.420 mmol）開始製備化合物**I-186**。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM : iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的0-100% 3 : 1 : 0.01 EtOAc : EtOH : TEA）純化。將含有所希望的產物的級分濃縮並凍乾，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-((6-

味啉代吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 **I-186**（73.6 mg，0.138 mmol，49.3%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 534.5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.89 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.16 (m, 3H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.78 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 5.7, 3.9 Hz, 4H), 3.31 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.24 - 3.20 (m, 1H), 2.84 (ddd, *J* = 17.2, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 2H), 2.56 - 2.49 (m, 1H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.51 - 1.37 (m, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 2H)。

實例129：4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)苯甲醛 (INT-187)

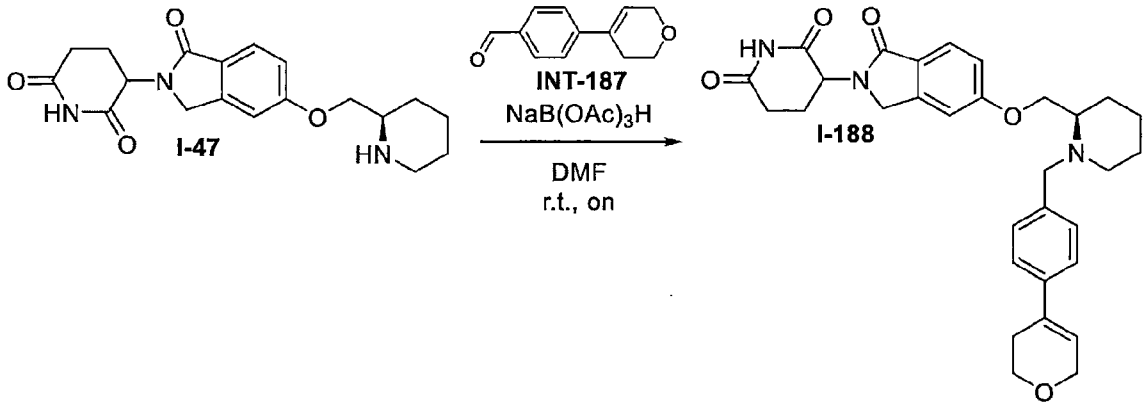


INT-187

【0399】 向5 mL微波小瓶中添加4-溴苯甲醛（0.3 g，1.62 mmol）、2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（0.511 g，2.43 mmol）、K_2CO_3（0.672 g，4.86 mmol）和XPhos Pd週期G1（0.120 g，0.162 mmol），並懸浮於乙腈（13 mL）和水（3.24 mL）。將反應抽真空並用氮氣回填三次。將反應100°C下在微波輻射下攪拌1小時。將反應用飽和氯化銨稀釋，並用二氯甲烷萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮到Celite上。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的0-50%乙酸乙酯）純化，以提供呈黑色油狀物的4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)苯甲醛**INT-187**（290 mg，1.541 mmol，95%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 189.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.02 (s, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.60

- 7.54 (m, 2H), 6.34 (tt, *J* = 3.1, 1.6 Hz, 1H), 4.39 (q, *J* = 2.8 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 2H)。

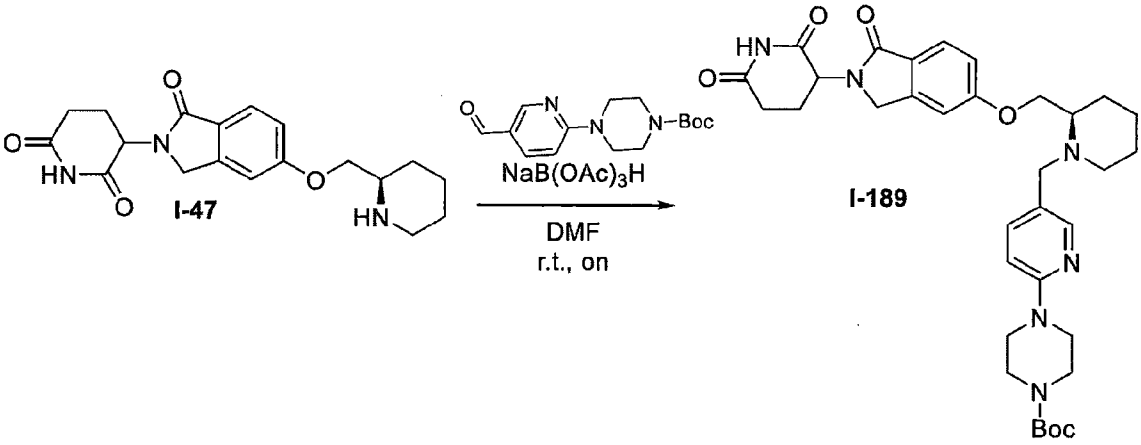
實例130：3-(5-(((*R*)-1-(4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-188)



【0400】 根據通用方法III，從3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（0.25 g，0.699 mmol）和4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)苯甲醛**INT-187**（0.197 g，1.049 mmol）開始製備化合物**I-188**。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4：1 DCM:iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的0-100% 3：1：0.01 EtOAc：EtOH：TEA）純化，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-(4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-188**（159 mg，0.300 mmol，42.9%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 530.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.89 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.16 - 6.09 (m, 1H), 5.00 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.09 (m, 5H), 4.06 (dd, *J* = 10.3, 5.4 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.74 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.33 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.84 (ddd, *J* = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 2H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 2.38 - 2.28

(m, 3H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.75 - 1.68 (m, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.51 - 1.25 (m, 4H)。

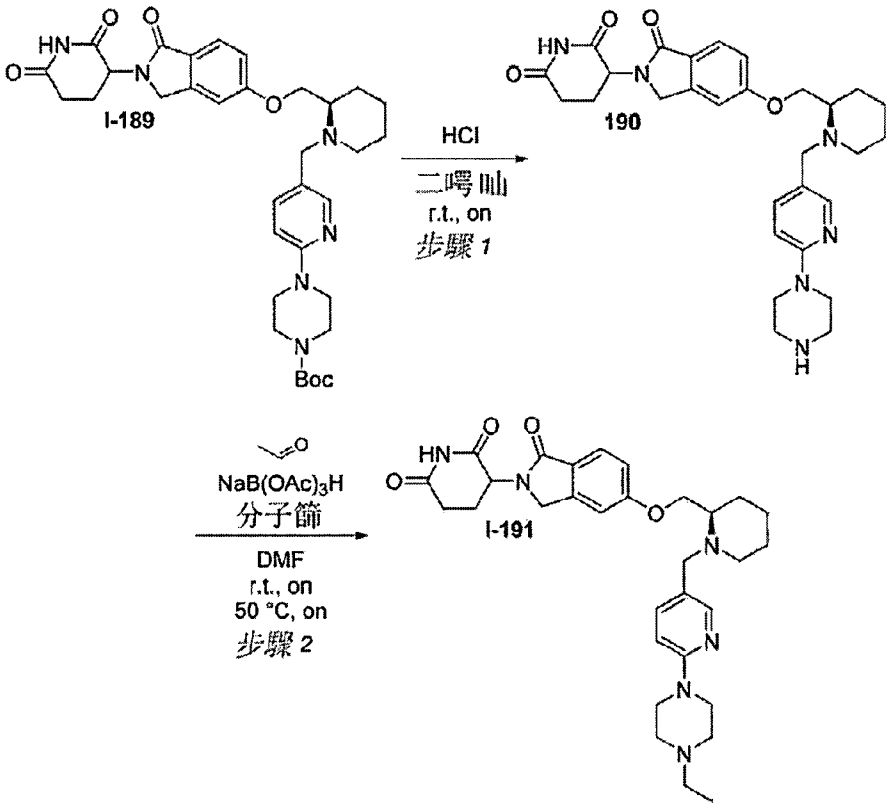
實例131：三級丁基 4-(5-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)哌啉-1-甲酸酯 (I-189)



【0401】 根據通用方法III，從3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（0.121 g，0.339 mmol）和N1-boc保護的4-(5-甲醯基吡啶-2-基)哌啉（0.148 g，0.508 mmol）開始製備化合物**I-189**。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM : iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的0-100% 3 : 1 : 0.01 EtOAc : EtOH : TEA）純化，以提供呈白色固體的三級丁基 4-(5-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)哌啉-1-甲酸酯**I-189**（104 mg，0.164 mmol，48.5%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 633.6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.97 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.23 (m, 4H), 4.14 (dd, *J* = 10.3, 5.3 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.96 - 2.78 (m, 3H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 2.02

- 1.94 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 1.53 - 1.46 (m, 4H), 1.45 - 1.40 (m, 11H), 1.38 - 1.32 (m, 2H)。

實例132：3-(5-(((*R*)-1-((6-(4-乙基哌啉-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-191)



步驟1：**3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-((6-(哌啉-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (190)**

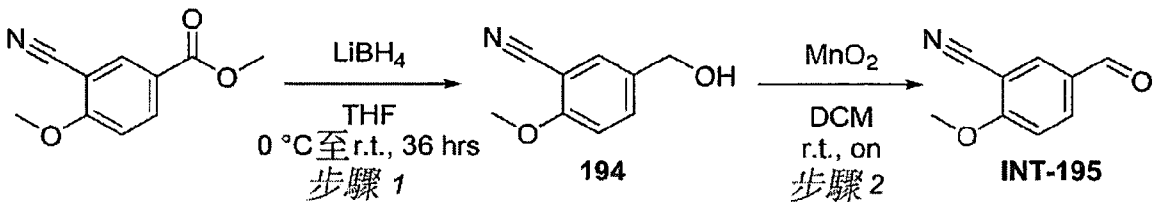
將三級丁基 4-(5-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)哌啉-1-甲酸酯**I-189**（0.104 g，0.164 mmol）懸浮於二噁烷（0.55 mL），並溶解於三氟乙醇（0.55 mL）中。添加在二噁烷中的4M HCl（0.25 mL，0.986 mmol），並將反應在室溫下攪拌96小時。然後將反應濃縮，用4 : 1 DCM : iPrOH稀釋。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅。將水層用4 : 1 DCM : iPrOH萃取4次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮，

以提供呈奶油色固體的3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-((6-(哌啉-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**190**。將物質無需純化即可用於下一步驟。LCMS $[M+H]^+$: 533.5。

步驟2：**3-(5-(((*R*)-1-((6-(4-乙基哌啉-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-191)**

【0402】 向3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-((6-(哌啉-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**190**(93.6 mg，0.176 mmol)在DMF(1 mL)中的溶液添加三乙醯氧基硼氫化鈉(74 mg，0.351 mmol)。然後添加乙醛(0.015 mL，0.264 mmol)。將反應在室溫下攪拌36小時。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM : iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮到Celite上。將粗材料藉由矽膠層析法(在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH)純化，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-((6-(4-乙基哌啉-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-191**(61.4 mg，0.108 mmol，61.7%產率)。LCMS $[M+H]^+$: 561.6.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.89 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.36 - 4.14 (m, 3H), 4.06 (dd, *J* = 10.3, 5.4 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 4H), 3.23 - 3.19 (m, 1H), 2.84 (ddd, *J* = 17.2, 13.6, 5.5 Hz, 1H), 2.64 (dt, *J* = 9.0, 4.5 Hz, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.38 - 2.25 (m, 7H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 2H), 1.35 - 1.21 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例135：5-甲醯基-2-甲氧基苯甲腈 (INT-195)



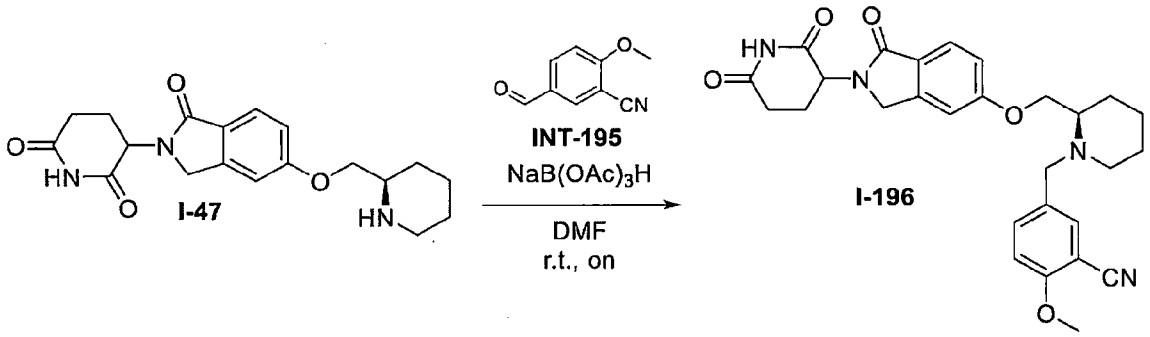
步驟1：**5-(羥基甲基)-2-甲氧基苯甲腈, (3-(胺基甲基)-4-甲氧基苯基)甲醇 (194)**

【0403】 將甲基 3-氰基-4-甲氧基苯甲酸酯（0.15 g，0.785 mmol）溶解於THF（3.92 mL）中並冷卻至0°C。逐滴添加在THF中的2M $LiBH_4$（1.57 mL，3.14 mmol），並將反應在室溫下攪拌36小時。將反應冷卻至0°C並用MeOH（10 mL）淬滅。將反應在室溫下攪拌2小時。將反應濃縮，用EtOAc稀釋並用飽和水性氯化銨洗滌。將水層用EtOAc萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮，以提供呈透明淺黃色油狀物的5-(羥基甲基)-2-甲氧基苯甲腈**194**。將物質無需純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)。

步驟2：**5-甲醯基-2-甲氧基苯甲腈 (INT-195)**

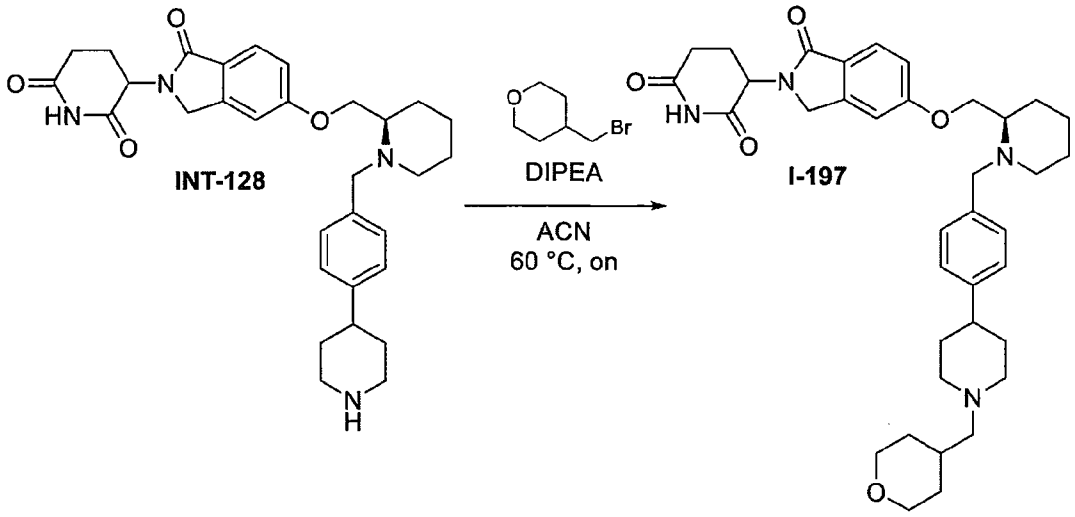
【0404】 將5-(羥基甲基)-2-甲氧基苯甲腈**194**（0.137 g，0.840 mmol）溶解於DCM（4.2 mL）中。添加MnO_2（1.46 g，16.79 mmol），並將反應混合物在室溫下攪拌18小時。將反應用DCM稀釋並通過Celite層。將濾液濃縮，以提供呈淺奶油色固體的5-甲醯基-2-甲氧基苯甲腈**INT-195**（101 mg，0.627 mmol，74.6%產率）。將物質無需純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.83 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H)。

實例136：5-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-2-甲氧基苯甲腈 (I-196)



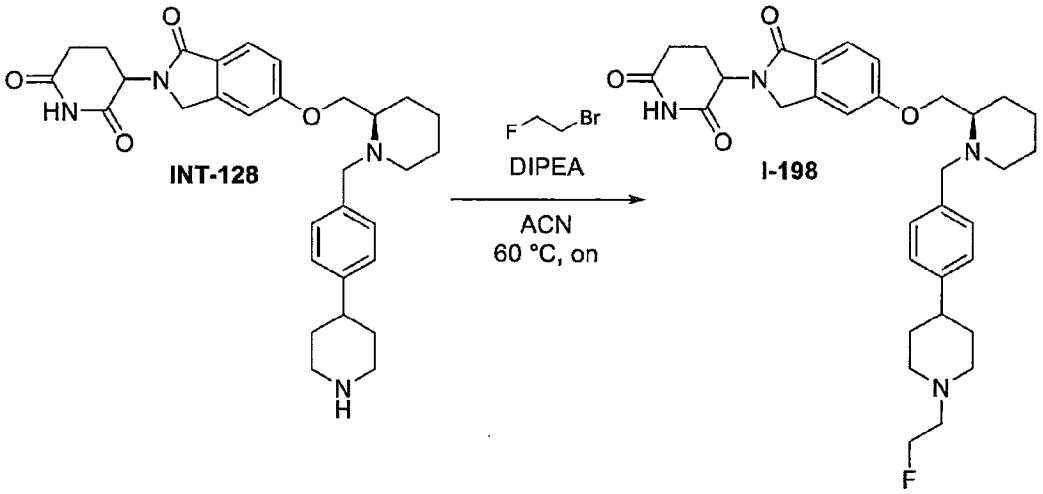
【0405】 根據通用方法III，從3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（0.17 g，0.476 mmol）和5-甲醯基-2-甲氧基苯甲腈**INT-195**（0.101 g，0.627 mmol）開始製備化合物**I-196**。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM: iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮到Celite上。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以提供呈白色固體的5-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-2-甲氧基苯甲腈**I-196**（60.8 mg，0.121 mmol，25.4%產率）。LCMS $[M+H]^{+}$: 503.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.89 (s, 1H), 7.61 - 7.45 (m, 3H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 6.97 (dt, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 3.33 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.84 (ddd, *J* = 17.2, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.56 - 2.49 (m, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.74 - 1.67 (m, 1H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.51 - 1.25 (m, 4H)。

實例137：3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(4-(1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-197)



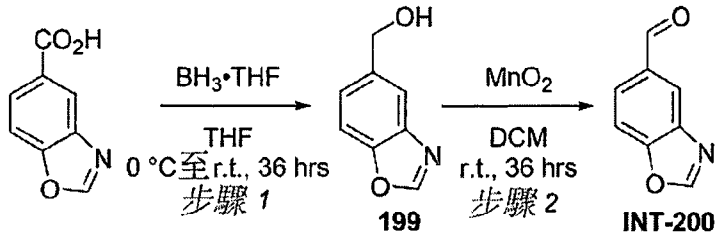
【0406】 向3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(4-(哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**INT-128**（75 mg，0.141 mmol）在ACN（1 mL）中的懸浮液添加4-(溴甲基)四氫-2H-哌喃（0.028 mL，0.212 mmol）。添加DIPEA（0.074 mL，0.424 mmol），並將反應在60°C攪拌過夜。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM: iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮到Celite上。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以提供呈白色固體的3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(4-(1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-197**（22.6 mg，0.033 mmol，23.40%產率）。LCMS $[M+H]^{+}$: 629.6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.89 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 3H), 6.98 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.34 - 4.10 (m, 3H), 4.05 (dd, *J* = 10.3, 5.3 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.23 - 3.21 (m, 2H), 2.90 - 2.77 (m, 3H), 2.71 - 2.62 (m, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 3H), 1.96 - 1.81 (m, 3H), 1.77 - 1.24 (m, 14H), 1.06 (dd, *J* = 12.7, 8.5 Hz, 2H)。

實例138：3-(5-(((*R*)-1-(4-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-198)



【0407】 向3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(4-(哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**INT-128**（75 mg，0.141 mmol）在ACN（1 mL）中的懸浮液添加1-溴-2-氟乙烷（0.016 mL，0.212 mmol）。然後添加DIPEA（0.074 mL，0.424 mmol）。將反應在60°C下攪拌過夜。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4：1 DCM：iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮到Celite上。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3：1 EtOAc：EtOH）純化，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-(4-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-198**（48.9 mg，0.083 mmol，58.8%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 577.6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.89 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 3H), 6.98 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.36 - 4.14 (m, 3H), 4.05 (dd, *J* = 10.3, 5.3 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.95 - 2.78 (m, 3H), 2.72 - 2.57 (m, 3H), 2.56 - 2.48 (m, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 3H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.76 - 1.23 (m, 11H)。

實例139：苯并[d]噁唑-5-甲醛 (INT-200)



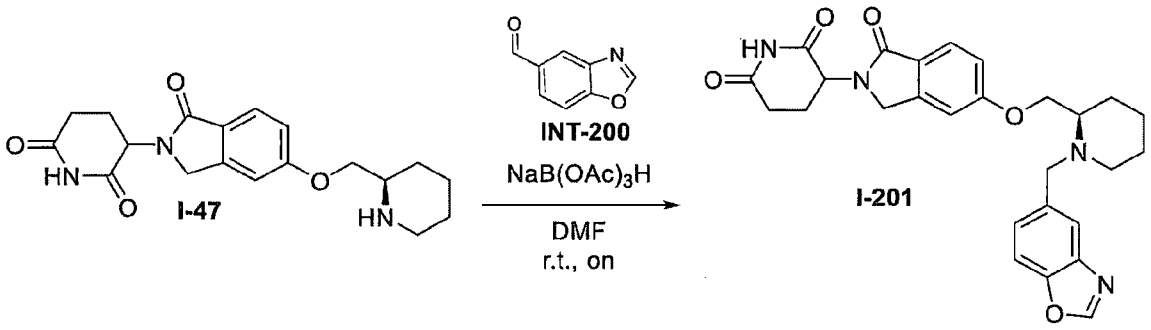
步驟1：**苯并[d]噁唑-5-基甲醇 (199)**

將苯并[d]噁唑-5-甲酸（0.1 g，0.613 mmol）溶解於THF（2.04 mL）中並冷卻至0°C。逐滴添加在THF中的1M硼烷四氫呋喃複合物（1.84 mL，1.84 mmol）。將反應在室溫下攪拌36小時。將反應冷卻至0°C並用甲醇（1.5 mL）淬滅並在室溫下攪拌2小時。將反應濃縮至乾燥，然後重新溶解於甲醇（5 mL）中。將反應在室溫下攪拌96小時。將反應濃縮，以提供呈棕色油狀物的苯并[d]噁唑-5-基甲醇**199**。將物質（假定定量產率）無需純化即可用於下一步驟。LCMS $[M+H]^+$: 150.1。

步驟2：**苯并[d]噁唑-5-甲醛 (INT-200)**

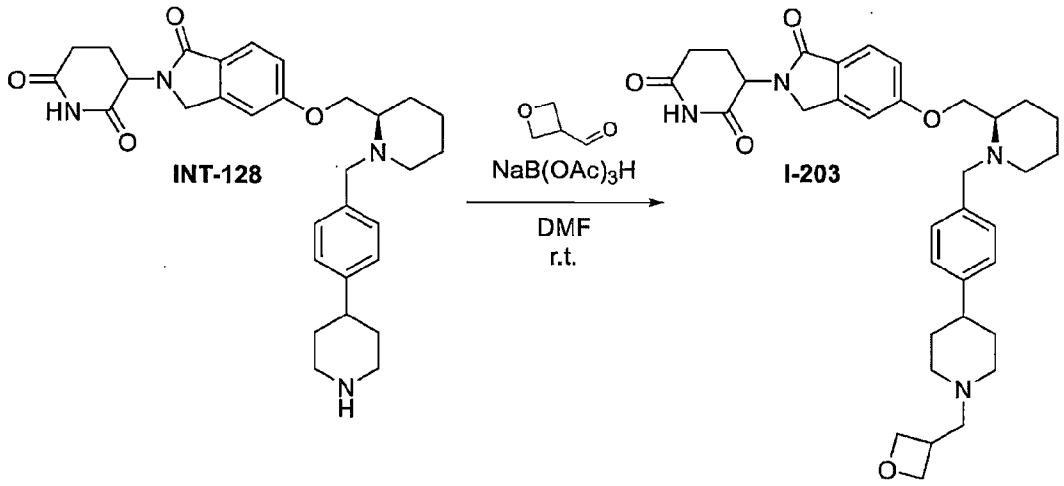
【0408】 將苯并[d]噁唑-5-基甲醇**199**（91 mg，0.613 mmol）溶解於DCM（3.9 mL）中。添加MnO_2（1.07 g，12.3 mmol），並將反應混合物在室溫下攪拌36小時。將反應用DCM稀釋並通過Celite層。將濾液濃縮，以提供呈紅棕色固體的苯并[d]噁唑-5-甲醛**INT-200**（46.5 mg，0.316 mmol，51.6%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 148.1.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.05 (s, 1H), 8.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H)。

實例140：3-(5-(((*R*)-1-(苯并[d]噁唑-5-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-201)



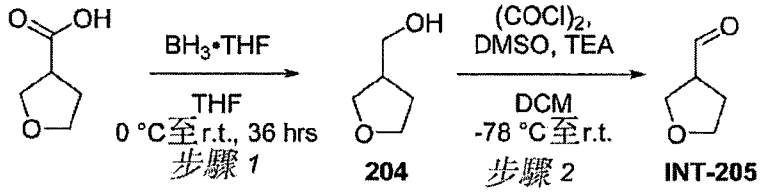
【0409】 根據通用方法III，從3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（0.08 g，0.224 mmol）和苯并[d]噁唑-5-甲醛**INT-200**（46.5 mg，0.316 mmol）開始製備化合物**I-201**。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4：1 DCM:iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的0-100% 3：1：0.01 EtOAc：EtOH：TEA）純化。將產物進一步藉由反相HPLC（在含有5 mM NH_4OH作為改性劑的H_2O中的25%-50% ACN）純化。在樣本收集前，級分中含有3滴甲酸。將含有純的產物的級分合併並凍乾，以提供呈淺米色固體的3-(5-(((*R*)-1-(苯并[d]噁唑-5-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-201**的甲酸鹽（3.17 mg，5.63 μmol，2.52%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 489.4.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.89 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 5.00 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 2H), 4.24 - 3.98 (m, 3H), 3.47 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.56 - 2.49 (m, 1H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.95 - 1.89 (m, 1H), 1.79 - 1.70 (m, 1H), 1.64 - 1.56 (m, 1H), 1.51 - 1.27 (m, 4H)。

實例142：3-(5-(((*R*)-1-(4-(1-(氧雜環丁烷-3-基甲基)哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-203)



【0410】 根據通用方法III，從3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(4-(哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**INT-128**（0.078 g，0.147 mmol）和氧雜環丁烷-3-甲醛（0.015 ml，0.220 mmol）開始製備化合物**I-203**。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM: iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮到Celite上。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以提供呈白色固體的3-(5-(((*R*)-1-(4-(1-(氧雜環丁烷-3-基甲基)哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-203**（40.2 mg，0.066 mmol，45.1%產率）。LCMS $[M+H]^{+}$: 601.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.97 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.21 - 7.10 (m, 3H), 7.06 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 7.8, 5.8 Hz, 2H), 4.42 - 4.21 (m, 5H), 4.12 (dd, *J* = 10.2, 5.3 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 2.96 - 2.80 (m, 3H), 2.78 - 2.70 (m, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 3H), 2.45 - 2.36 (m, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 3H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.72 - 1.30 (m, 10H)。

實例143：四氫呋喃-3-甲醛 (INT-205)



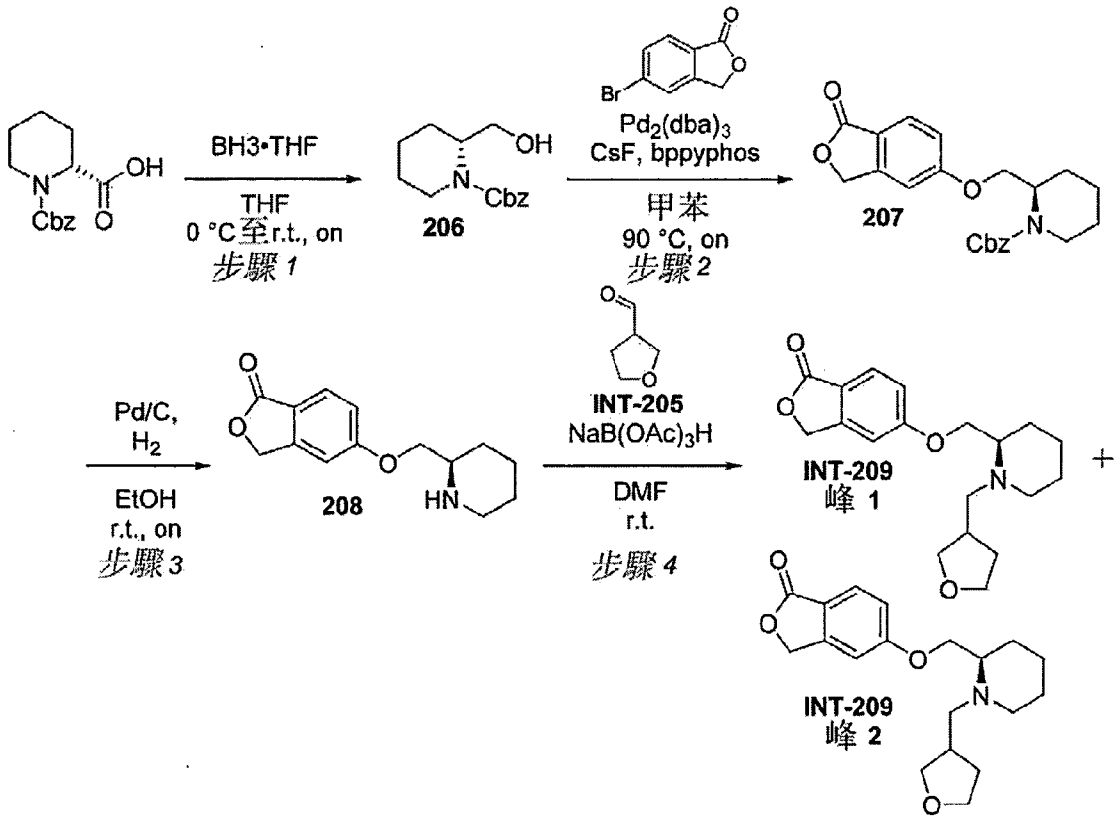
步驟1：**(四氫呋喃-3-基)甲醇 (204)**

【0411】 將四氫呋喃-3-甲酸（304 mg，2.62 mmol）溶解於 THF（4 mL）中並冷卻至 0°C。添加在 THF 中的 1M 硼烷四氫呋喃複合物（7.9 mL，7.90 mmol），並將反應升溫至室溫過夜。然後將反應冷卻至 0°C 並用甲醇（5 mL）淬滅。將反應濃縮至乾燥，在 MeOH（8.00 mL）中重構並在室溫下攪拌過夜。將反應濃縮，並藉由矽膠層析法（在二氯甲烷中的 0-80% 3：1：0.01 EtOAc：EtOH：TEA）純化，以提供呈透明液體的(四氫呋喃-3-基)甲醇 **204**（162.2 mg，1.59 mmol，60.6%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.91 - 3.80 (m, 2H), 3.74 (ddd, *J* = 8.5, 7.6, 6.9 Hz, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 3H), 2.55 - 2.37 (m, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.64 (dddd, *J* = 12.5, 8.0, 7.0, 5.6 Hz, 1H)。

步驟2：**四氫呋喃-3-甲醛 (INT-205)**

【0412】 在40 mL小瓶中，添加DCM（2.0 mL），隨後添加草醯氯（0.18 mL，2.056 mmol），然後冷卻至-78°C。逐滴添加在DCM（2.0 mL）中的DMSO（0.35 mL，4.93 mmol），並將反應混合物在-78°C下繼續攪拌30 min。逐滴添加在DCM（3 mL）中的(四氫呋喃-3-基)甲醇**204**（162.2 mg，1.59 mmol），並將反應混合物在-78°C下繼續攪拌1小時。添加三乙胺（1.1 mL，7.89 mmol），並將反應升溫至室溫過夜。將反應用飽和水性氯化銨淬滅，並用DCM萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮，以提供含有白色沈澱物的呈黃色液體的四氫呋喃-3-甲醛**INT-205**。將物質無需純化即可用於下一步驟。

實例144：非鏡像異構物5-(((2*R*)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮 (INT-209)



步驟1：苄基 (*R*)-2-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸酯 (206)

【0413】 在0°C-5°C下，向(*R*)-1-((苄氧基)羰基)哌啶-2-甲酸（5 g，19 mmol）在THF（76 mL）中的溶液逐滴添加在在THF中的1M硼烷-四氫呋喃複合物（3.1 g，36.1 mmol），保持內部溫度低於5°C。將反應升溫至室溫並在室溫下攪拌過夜。將冰緩慢添加至反應，並允許反應達到至室溫。將反應用EtOAc萃取兩次。將有機層合併，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的0-100% EtOAc）純化，以提供呈油狀物的苄基(*R*)-2-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸酯**206**（4.15 g，16.7 mmol，88%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 250.2。

步驟2：**苄基 (*R*)-2-(((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯 (207)**

【0414】 將CsF（1.23 g，8.06 mmol）、bppyphos（68 mg，0.134 mmol）、Pd_2dba_3（62 mg，0.067 mmol）和5-溴異苯并呋喃-1(3H)-酮（687 mg，3.22 mmol）懸浮於甲苯（13.4 mL），並用氮氣吹掃。將反應混合物在90°C下攪拌直到看見顏色變化。添加苄基 (*R*)-2-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸酯**206**（670 mg，2.69 mmol），並將反應在90°C下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫，並通過Celite墊過濾。將混合物用飽和水性$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的10%-60% EtOAc）純化，以提供苄基 (*R*)-2-(((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯**207**（880 mg，2.31 mmol，86%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 382.4。

步驟3：**(*R*)-5-(哌啶-2-基甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮 (208)**

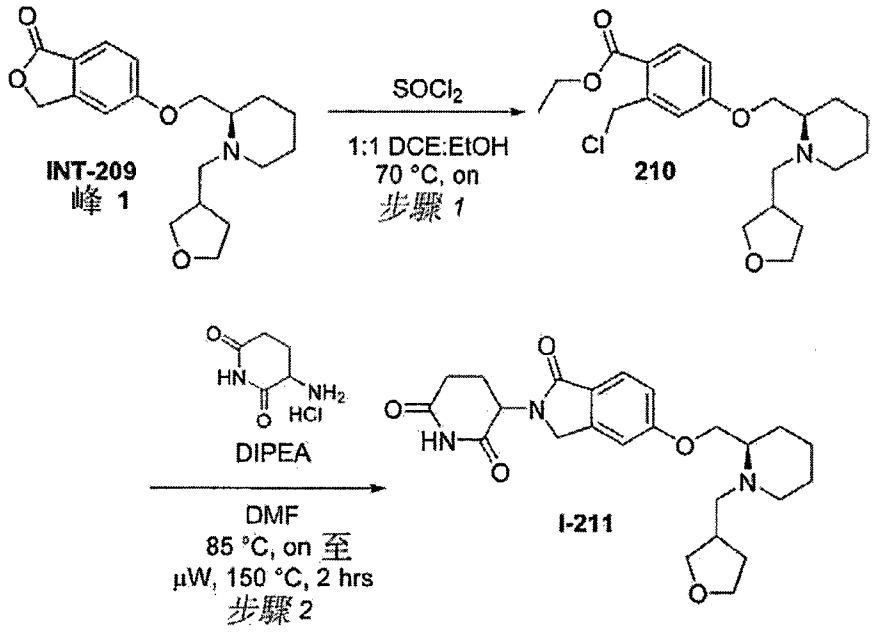
【0415】 將苄基 (*R*)-2-(((1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯**207**（0.880 g，2.307 mmol）溶解於EtOH（23.1 mL）中。將反應用氮氣吹掃5分鐘。然後添加10%濕的Pd碳（0.246 g，0.231 mmol）。將反應用氫氣氣球吹掃10分鐘。將反應在室溫下用氫氣氣球在頂部攪拌24小時。將反應用氮氣吹掃5分鐘，然後通過用DCM沖洗的Celite塞。將濾液濃縮，以提供呈奶油色固體的(*R*)-5-(哌啶-2-基甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**208**（556.7 mg，2.251 mmol，98%產率）。將物質無需純化即可用於下一步驟。LCMS $[M+H]^+$: 248.3。

步驟4：**非鏡像異構物5-(((2*R*)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮 (INT-209)**

【0416】 將(*R*)-5-(哌啶-2-基甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**208**（112.6 mg，0.455 mmol）和四氫呋喃-3-甲醛**INT-205**（325.8 mg，1.627 mmol）溶解於DMF（1.5 mL）中。添加三乙醯氧基硼氫化鈉（280 mg，1.321 mmol），並將反應在

室溫下攪拌48小時。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM : iPrOH萃取三次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮到Celite上。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的含1% TEA的0-80% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以提供呈黃色液體的非鏡像異構物5-(((2*R*)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**INT-209**的混合物(187.1 mg，0.565 mmol)。LCMS $[M+H]^+$: 332.2. 將非鏡像異構物的混合物藉由手性SFC [柱Chiralcel OJ-H 21x250 mm 5 uM，含10 mM NH_3的CO_2助溶劑10%-30% MeOH；以80 g/min在125巴下] 分離，以提供非鏡像異構物：**峰1**：5-(((2*R*)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮的非鏡像異構物1（30.5 mg，0.092 mmol）。手性SFC Rt 1.35 min。^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.86 - 7.71 (m, 1H), 7.16 - 6.89 (m, 2H), 5.27 - 5.19 (m, 2H), 4.24 - 4.09 (m, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 1H), 3.87 - 3.61 (m, 3H), 3.61 - 3.09 (m, 2H), 3.00 - 2.81 (m, 1H), 2.79 - 2.59 (m, 2H), 2.52 - 2.15 (m, 3H), 2.10 - 1.82 (m, 2H), 1.81 - 1.34 (m, 5H)。**峰2**：5-(((2*R*)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮的非鏡像異構物2（28.6 mg，0.086 mmol）。手性SFC Rt 1.43 min。^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.13 - 6.87 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.22 - 4.09 (m, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 1H), 3.83 - 3.61 (m, 3H), 3.49 - 3.36 (m, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.83 - 2.63 (m, 2H), 2.49 - 2.22 (m, 3H), 2.02 - 1.87 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.71 - 1.52 (m, 5H), 1.47 - 1.34 (m, 1H)。

實例145：非鏡像異構物3-(1-側氧基-5-(((2*R*)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-211)



步驟1：**單一非鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-(((2*R*)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲酸酯 (210)**

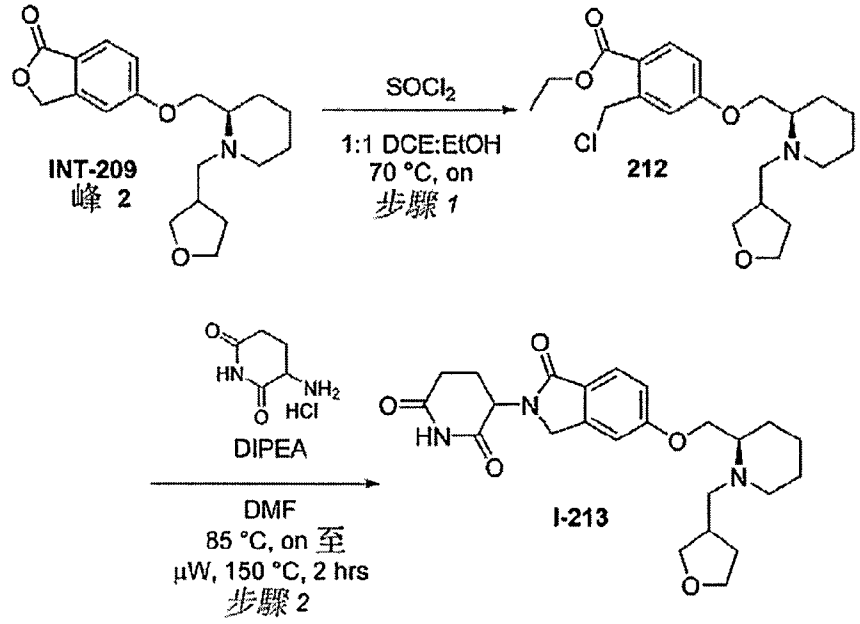
【0417】 根據通用方法IV，從5-(((2*R*)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**INT-209峰1**（30.5 mg，0.092 mmol）開始製備化合物**210**。將反應冷卻至室溫，用水稀釋，並用飽和碳酸氫鈉淬滅。將反應用乙酸乙酯萃取3次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮，以提供呈棕色油狀物的單一非鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-(((2*R*)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲酸酯（36.4 mg，0.092 mmol，100%產率）**210**。將物質（假定定量產率）無需純化即可用於下一步驟。LCMS $[M+H]^+$: 396.3。

步驟2：**非鏡像異構物3-(1-側氧基-5-(((2*R*)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-211)**

【0418】 根據通用方法V，從單一非鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-(((2*R*)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲酸酯**210**（36.4 mg，0.092 mmol）開始製備化合物**I-211**。將反應濃縮，並藉由矽膠層析法（在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以提供呈奶油色固體的非鏡

像異構物3-(1-側氧基-5-(((2*R*)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-211**（18.2 mg，0.039 mmol，42.6%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 442.3.1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.89 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 4.02 - 3.92 (m, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 2H), 3.49 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 8.3, 5.8 Hz, 1H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.61 - 2.49 (m, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 3H), 1.68 - 1.53 (m, 2H), 1.49 - 1.23 (m, 5H)。

實例146：非鏡像異構物3-(1-側氧基-5-(((2*R*)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-213)



步驟1：**單一非鏡像異構物乙基2-(氯甲基)-4-(((2*R*)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲酸酯 (212)**

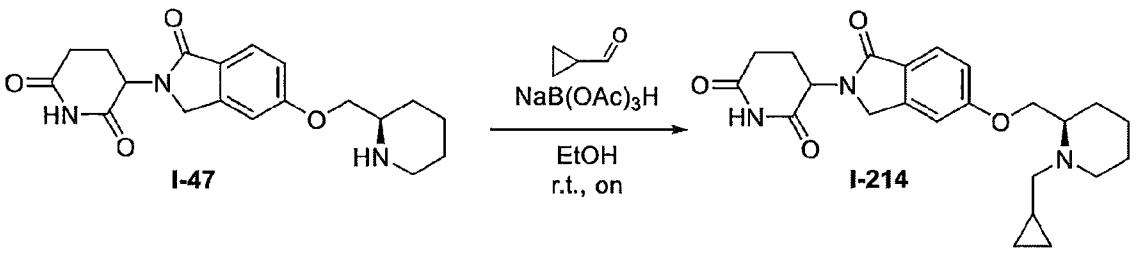
【0419】 根據通用方法IV，從5-(((2*R*)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**INT-209峰2**（28.6 mg，0.086 mmol）開始製備化合物**212**。將反應冷卻至室溫，用水稀釋，並用飽和碳酸氫鈉淬滅。將反應用乙酸

乙酯萃取3次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮，以提供呈棕色油狀物的單一非鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-(((2*R*)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲酸酯**212**（34 mg，0.086 mmol，100%產率）。將物質（假定定量產率）無需純化即可用於下一步驟。LCMS $[M+H]^+$: 396.5。

步驟2：**非鏡像異構物3-(1-側氧基-5-(((2*R*)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-213)**

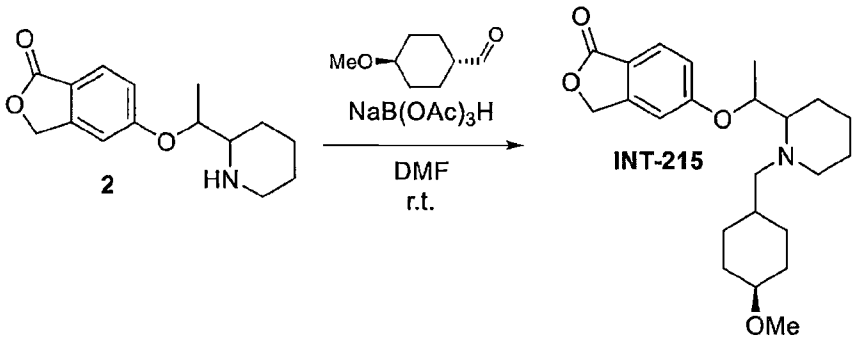
【0420】根據通用方法V，從單一非鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-(((2*R*)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲酸酯**212**（34.0 mg，0.086 mmol）開始製備化合物**I-213**。將反應濃縮，並藉由矽膠層析法（在庚烷中的含1% TEA的0-100% 3：1 EtOAc:EtOH）純化，以提供呈奶油色固體的非鏡像異構物3-(1-側氧基-5-(((2*R*)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-213**（17.6 mg，0.038 mmol，44.0%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 442.4.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.97 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.75 - 3.52 (m, 3H), 2.98 - 2.82 (m, 2H), 2.77 - 2.65 (m, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.02 - 1.83 (m, 3H), 1.76 - 1.45 (m, 6H), 1.40 - 1.31 (m, 1H)。

實例147：3-(5-(((*R*)-1-(環丙基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-214)



【0421】 向3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（100 mg，0.280 mmol）在EtOH（1.5 mL）中的溶液添加三乙醯氧基硼氫化鈉（119 mg，0.560 mmol），然後添加環丙烷甲醛（29 mg，0.420 mmol）。將反應在室溫下攪拌，並在1小時後，添加另外的環丙烷甲醛（14 mg，0.167 mmol），並將反應在室溫下攪拌過夜。添加另外的EtOH（1 mL），隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉（80 mg，0.377 mmol）和環丙烷甲醛（14 mg，0.167 mmol）。將反應在室溫下再攪拌1小時。將反應濃縮到Isolute上，並藉由矽膠層析法（在DCM中的含1% TEA的0-100% 3：1 EtOAc：EtOH）純化。將產物濃縮，用1：1水：乙腈稀釋，並凍乾，以提供3-(5-(((*R*)-1-(環丙基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-214**（67 mg，0.155 mmol，55.3%產率）。LCMS $[M+H]^+$ = 412.7。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.96 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.44 - 4.21 (m, 2H), 4.17 (ddd, *J* = 10.3, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 10.2, 5.3 Hz, 1H), 3.05 - 2.83 (m, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.43 - 2.25 (m, 3H), 2.05 - 1.91 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.65 (dt, *J* = 8.8, 4.3 Hz, 1H), 1.55 (dt, *J* = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 1.50 - 1.37 (m, 2H), 1.37 - 1.25 (m, 1H), 0.91 - 0.77 (m, 1H), 0.43 (dt, *J* = 7.7, 3.5 Hz, 2H), 0.05 (q, *J* = 4.0 Hz, 2H)。

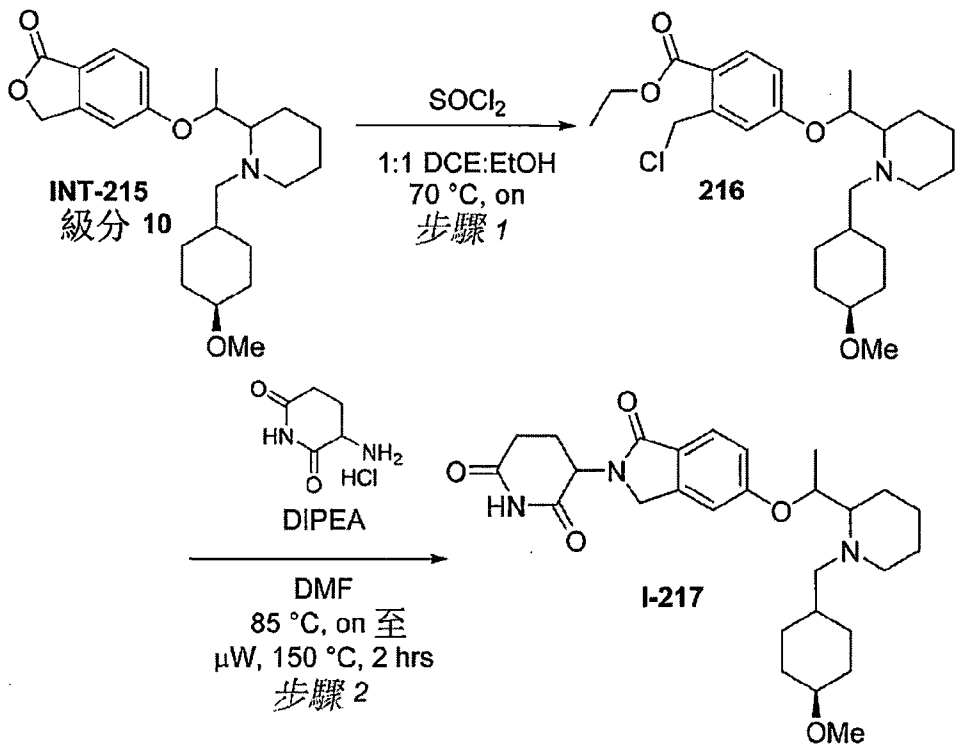
實例148：5-(1-(1-(((1r,4r)-4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮 (INT-215)



【0422】 根據通用方法III，從5-(1-(哌啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**2**（0.62 g，1.19 mmol）和(1r,4r)-4-甲氧基環己烷-1-甲醛（0.227 g，1.596 mmol）開始製備化合物**INT-215**。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中的0-100%乙酸乙酯）純化，以提供來自主峰**INT-215**的呈橙色油狀物的非鏡像異構物5-(1-(1-((4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮的混合物（227 mg，0.586 mmol，49.4%產率）和來自次要峰的呈橙色油狀物的非鏡像異構物5-(1-(1-((4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮的混合物（32.5 mg，0.084 mmol，7.07%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 388.6。

【0423】 首先，將來自主峰的非鏡像異構物的混合物藉由手性SFC [柱Chiralpak IB 5 um 21x250 mm，含10 mM NH_3的CO_2助溶劑15% MeOH；以80 g/min在125巴下] 分離，以提供兩個峰。將峰1進一步藉由手性SFC [柱ChiralPak IA 21x250 mm，含10 mM NH_3的CO_2助溶劑10% 1:1 MeOH:IPA；以80 g/min在125巴下] 分離，以提供非鏡像異構物：**級分10**：5-(1-(1-((4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮的非鏡像異構物1（32.5 mg，0.084 mmol）。手性SFC Rt 1.72 min。**級分12**：5-(1-(1-((4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮的非鏡像異構物2（29.6 mg，0.076 mmol）。手性SFC Rt 1.79 min。將峰2進一步藉由手性SFC [柱ChiralPak IG 21x250 mm，含10 mM NH_4OH的CO_2助溶劑15% 1 MeOH；以80 g/min在125巴下] 分離，以提供非鏡像異構物：**級分5**：5-(1-(1-((4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮的非鏡像異構物3（11.1 mg，0.029 mmol）。手性SFC Rt 2.44 min。**級分7**：5-(1-(1-((4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮的非鏡像異構物4（11.3 mg，0.029 mmol）。手性SFC Rt 2.55 min。

實例149：非鏡像異構物3-(5-(1-(1-((4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-217)



步驟1：**單一非鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-(1-(1-((4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-2-基)乙氧基)苯甲酸酯 (216)**

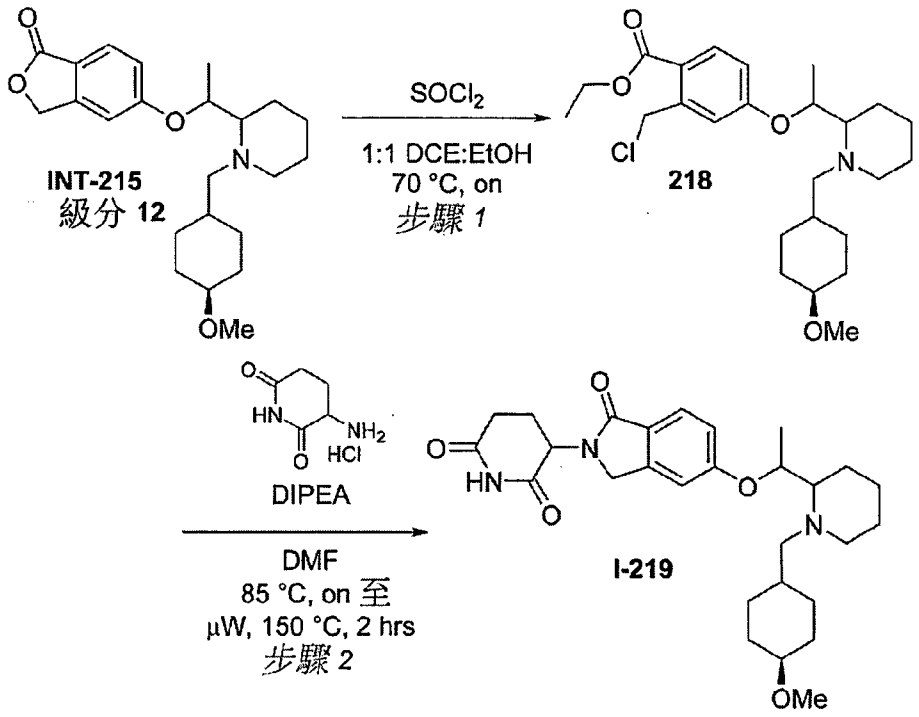
【0424】 根據通用方法IV，從5-(1-(1-(((1r,4r)-4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-2-基)乙氧基)異苯并呋喃-1(3H)-酮**INT-215級分10**（32.5 g，0.084 mmol）開始製備化合物**216**。將反應冷卻至室溫，用水稀釋，並用飽和碳酸氫鈉淬滅。將反應用乙酸乙酯萃取3次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮，以提供呈棕色油狀物的單一非鏡像異構物乙基 2-(氯甲基)-4-(1-(1-((4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-2-基)乙氧基) **216**（38 mg，0.084 mmol）。將物質（假定定量產率）無需純化即可用於下個步驟。LCMS $[M+H]^+$: 452.2。

步驟2：**非鏡像異構物3-(5-(1-(1-((4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-217)**

【0425】 根據通用方法V，從乙基 2-(氯甲基)-4-(1-(1-((4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-2-基)乙氧基)苯甲酸酯**216**（38.0 mg，0.084 mmol）開始製備化合物**I-217**。

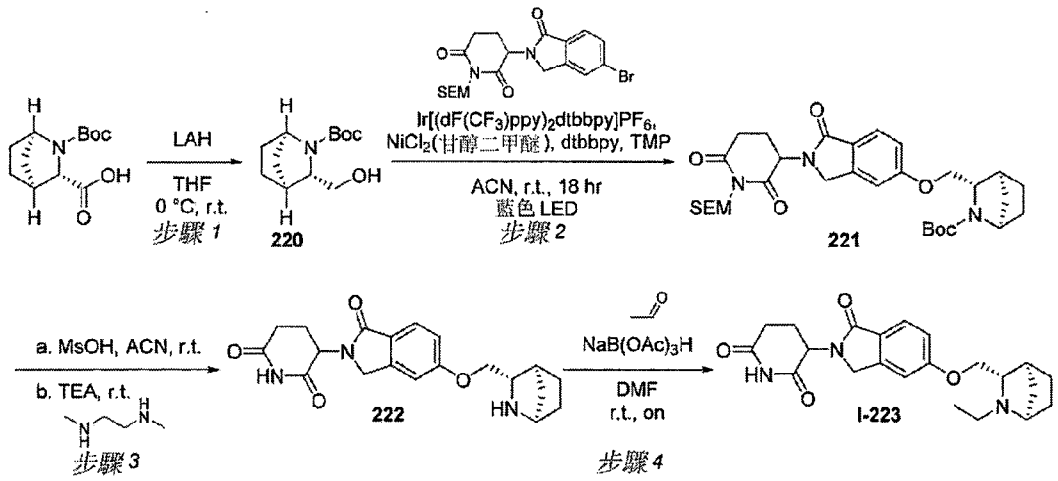
將反應濃縮，並藉由矽膠層析法（在庚烷中的含有1%三乙胺的0-100% 3 : 1乙酸乙酯：乙醇）純化，以提供不純產物。將材料進一步藉由鹼性物質觸發的反相HPLC（在含有5 mM NH4OH作為改性劑的水中的35%-60% ACN）純化。在樣本收集前，測試管中含有3滴甲酸。將含有純的產物的級分合併並凍乾，以提供呈白色固體的非鏡像異構物3-(5-(1-(1-((4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-217**的甲酸鹽（8.07 mg，0.015 mmol，17.38%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 498.2.1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.89 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.70 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 17.1, 4.9 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 17.3, 3.3 Hz, 1H), 2.99 - 2.75 (m, 3H), 2.61 - 2.48 (m, 3H), 2.37 - 2.24 (m, 4H), 2.14 - 1.98 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 3H), 1.79 - 1.52 (m, 4H), 1.46 - 1.37 (m, 2H), 1.32 - 1.17 (m, 6H), 1.01 - 0.86 (m, 2H), 0.85 - 0.63 (m, 2H)。

實例150：非鏡像異構物3-(5-(1-(1-((4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-219)



【0426】 按照與**實例149**相同的方式從**INT-215級分12**開始製備化合物**I-219**。將步驟2的反應濃縮，並藉由矽膠層析法（在庚烷中的含有1%三乙胺作為改性劑的0-100% 3：1乙酸乙酯：乙醇）純化。將含有所希望的產物的級分合併，濃縮並凍乾，以提供呈灰色固體的3-(5-(1-(1-((4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-219**（15.8 mg，0.030 mmol，39.7%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 498.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.89 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.70 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 17.1, 4.9 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 17.4, 3.4 Hz, 1H), 2.99 - 2.78 (m, 3H), 2.71 - 2.48 (m, 4H), 2.39 - 2.27 (m, 3H), 2.14 - 1.97 (m, 2H), 1.96 - 1.81 (m, 3H), 1.78 - 1.53 (m, 4H), 1.46 - 1.36 (m, 2H), 1.32 - 1.17 (m, 6H), 1.01 - 0.87 (m, 2H), 0.83 - 0.64 (m, 2H)。

實例151：3-(5-(((1*R*,3*S*,4*S*)-2-乙基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-223)



步驟1：**三級丁基(1*R*,3*S*,4*S*)-3-(羥基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯 (220)**

【0427】 將(1*R*,3*S*,4*S*)-2-(三級丁氧基羰基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-甲酸（0.113 g，0.468 mmol）溶解於THF（1.56 mL）中並冷卻至0°C。逐滴添加在THF中給的2M氫化鋁鋰（0.35 mL，0.702 mmol），並將反應在室溫下攪拌2小時。將反應用飽和羅謝爾鹽淬滅並在室溫下攪拌1小時。將反應用DCM萃取3次並用EtOAc萃取2次。將有機層合併並濃縮，以提供呈澄清油狀物的三級丁基(1*R*,3*S*,4*S*)-3-(羥基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯**220**（98 mg，0.431 mmol，92%產率）。

步驟2：**三級丁基 (1*R*,3*S*,4*S*)-3-(((2-(2,6-二側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯 (221)**

【0428】 根據通用方法VI，從3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮（0.12 g，0.265 mmol）和三級丁基(1*R*,3*S*,4*S*)-3-(羥基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯**220**（98 mg，0.431 mmol）開始製備化合物**221**。將反應濃縮，並藉由矽膠層析法（在庚烷中的0-100% EtOAc）純化，以提供呈黃色油狀物的三級丁基(1*R*,3*S*,4*S*)-3-(((2-(2,6-二側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲

基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯**221**（134 mg，0.223 mmol，84%產率）。LCMS [M+H- 156.3 ($TMSCH_2CH_2$,三級丁基)]$^+$: 444.4。

步驟3：**3-(5-(((1*R*,3*S*,4*S*)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (222)**

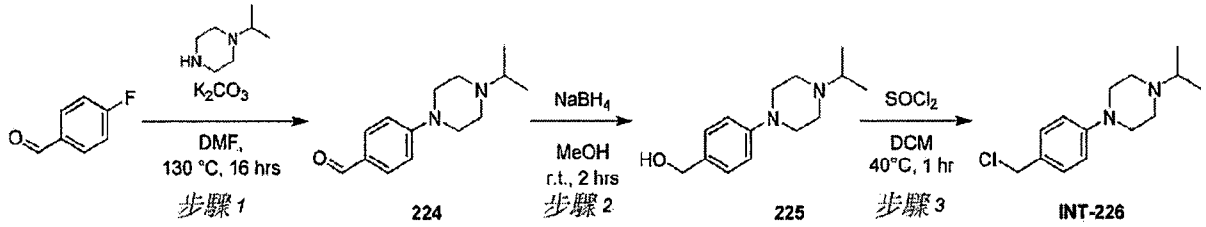
【0429】 根據通用方法VII，從三級丁基 (1*R*,3*S*,4*S*)-3-(((2-(2,6-二側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯**221**（134 mg，0.223 mmol）開始製備化合物**222**。將反應用50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅並用4 : 1 DCM:iPrOH萃取四次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮，以提供呈黃色固體的3-(5-(((1*R*,3*S*,4*S*)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**222**（105 mg，0.284 mmol，127%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 370.4。

步驟4：**3-(5-(((1*R*,3*S*,4*S*)-2-乙基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-223)**

【0430】 根據通用方法III，從3-(5-(((1*R*,3*S*,4*S*)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-(羥基甲基)哌啶-2,6-二酮**222**（105 mg，0.284 mmol）和乙醛（0.08 mL，1.42 mmol）開始製備化合物**I-223**。將反應用在水中的50%飽和水性碳酸氫鈉淬滅，並用4 : 1二氯甲烷:異丙醇萃取4次。將有機層合併，通過相分離器並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在庚烷中含1% TEA的0-100% 3 : 1乙酸乙酯:乙醇）純化。將級分合併，濃縮並高真空過夜，以提供稍微不純的產物。將材料進一步藉由鹼性反相HPLC（在含有5 mM NH_4OH作為改性劑的水中的25%-50% ACN）純化。在樣本收集前，測試管中含有3滴甲酸。將級分合併並凍乾，以提供呈白色固體的3-(5-(((1*R*,3*S*,4*S*)-2-乙基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-223**的甲酸鹽（4.95 mg，10.60 μmol，3.73%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 398.3.^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-*d6*) δ 10.89 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 2.84 (ddd, *J* = 17.1, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.64 - 2.47 (m, 2H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 1H), 1.26 - 1.10 (m, 4H), 0.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例152：1-(4-(氯甲基)苯基)-4-異丙基哌啡 (INT-226)



步驟1：**4-(4-異丙基哌啡-1-基)苯甲醛 (224)**：

【0431】 向4-氟苯甲醛（1.00 g，8.06 mmol）在DMF（10 mL）中的溶液添加1-異丙基哌啡（1.24 g，9.67 mmol）、K_2CO_3（1.67 g，12.09 mmol）。將反應混合物在130°C下攪拌16小時。將反應用H_2O（40 mL）淬滅並用乙酸乙酯萃取三次。將有機層合併，用飽和水性氯化鈉洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並真空濃縮，以提供呈黃色固體的4-(4-異丙基哌啡-1-基)苯甲醛**224**。將物質無需純化即可用於下個步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ =9.71 (s, 1H), 7.76 - 7.60 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.37 - 3.34 (m, 4H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 4H), 0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

步驟2：**(4-(4-異丙基哌啡-1-基)苯基)甲醇 (225)**：

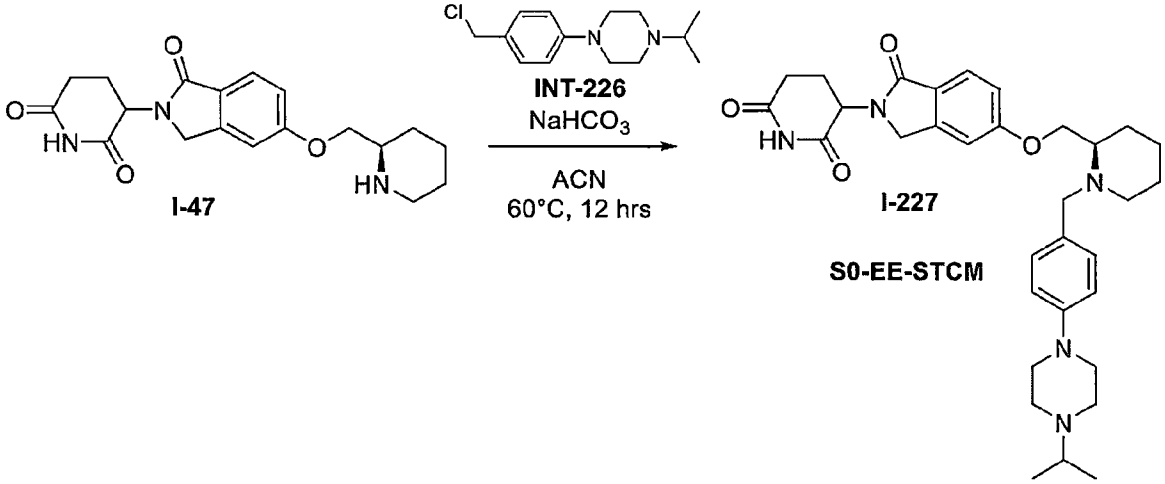
【0432】 在0°C在N_2氣氛下，向4-(4-異丙基哌啡-1-基)苯甲醛**224**（500 mg，2.15 mmol）在MeOH（5 mL）中的溶液緩慢添加$NaBH_4$（122.1 mg，3.23 mmol）。將反應放置於室溫下並攪拌2小時。將反應過濾以除去不溶物質並真空濃縮，以

提供呈白色固體的(4-(4-異丙基哌啡-1-基)苯基)甲醇**225**（0.5 g，2.13 mmol，99%產率）。將粗產物直接用於下一步驟。LCMS $[M+H]^+$: 235.2。

步驟3：1-**(4-(氯甲基)苯基)-4-異丙基哌啡 (INT-226)**：

【0433】 在25°C下，向(4-(4-異丙基哌啡-1-基)苯基)甲醇**225**（500 mg，2.13 mmol）在DCM（5 mL）中的溶液添加$SOCl_2$（0.76 mL，10.67 mmol）。將反應在40°C下攪拌2小時。將反應在減壓下濃縮，以提供呈黃色固體的1-(4-(氯甲基)苯基)-4-異丙基哌啡**INT-226**（0.5 g，1.98 mmol，93%產率）。將粗產物直接用於下一步驟。

實例153：3-(5-(((*R*)-1-(4-(4-異丙基哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-227)



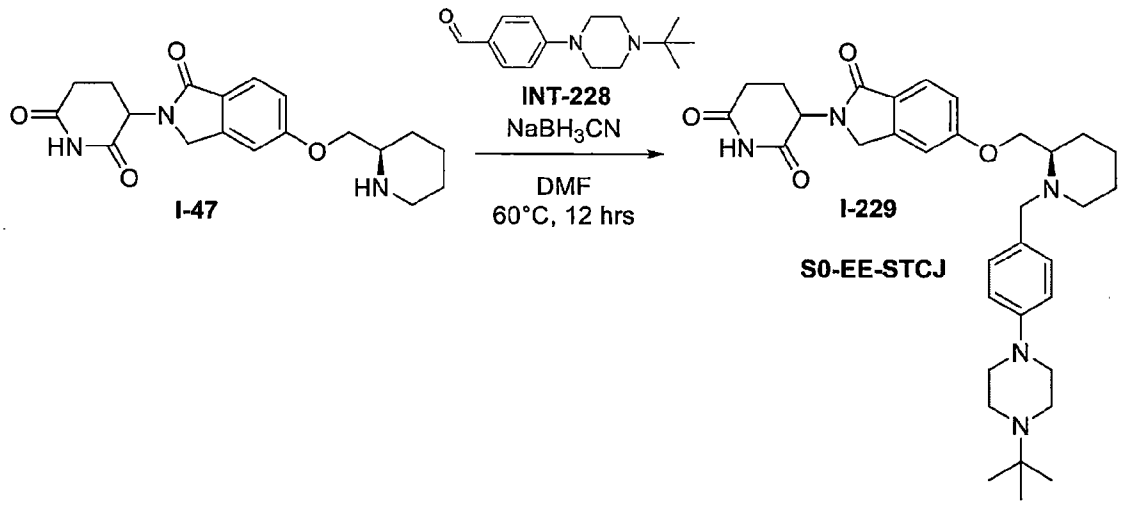
【0434】 在25°C下，向3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（200 mg，0.7 mmol）和1-(4-(氯甲基)苯基)-4-異丙基哌啡**INT-226**（283 mg，1.12 mmol）在CH_3CN（2 mL）中的溶液添加$NaHCO_3$（199 mg，2.3 mmol）。將反應在60°C下攪拌12小時。將反應過濾以除去不溶物質。將濾液真空濃縮。將粗材料藉由反相HPLC（柱：Waters Xbridge 150*25 mm* 5 um；流動相：A表示H_2O（10 mM NH_4HCO_3）以及B表示乙腈；梯度：在10 min內呈線性地B 35%-65%；流速：25 ml/min；柱溫：室溫，波長：220 nm/254 nm）純化，

以提供3-(5-(((*R*)-1-(4-(4-異丙基哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-227**的甲酸鹽（42.31 mg，0.08 mmol，27%產率，100%純度）。LCMS $[M+H]^+$: 574.2. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-*d*6) δ = 10.97 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.09 (m, 4H), 2.77 - 2.69 (m, 4H), 2.61 (m, 2H), 2.43 - 2.32 (m, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 2H), 1.42 - 1.31 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

實例154：4-(4-(三級丁基)哌啉-1-基)苯甲醛 (INT-228)。

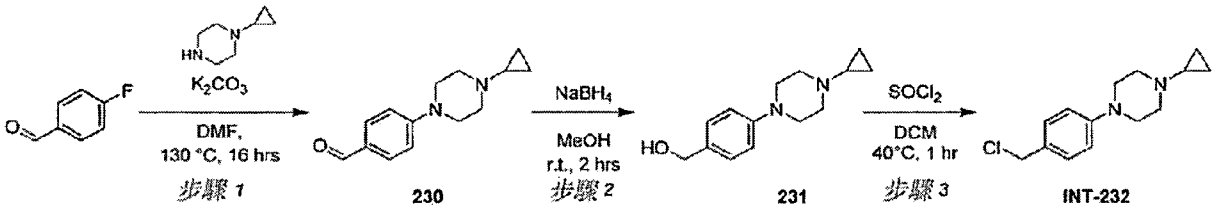
【0435】 向4-氟苯甲醛（1.00 g，8.06 mmol）在DMF（10 mL）中的溶液添加1-(三級丁基)哌啉（1.65 g，12.0 mmol）、K_2CO_3（1.67 g，12.09 mmol）。將反應混合物在130°C下攪拌16小時。將反應用H_2O（40 mL）淬滅並用乙酸乙酯萃取三次。將有機層合併，用飽和水性氯化鈉洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並真空濃縮，以提供呈黃色固體的4-(4-(三級丁基)哌啉-1-基)苯甲醛**INT-228**（1.5 g，6.09 mmol，76.1%產率）。將物質無需純化即可用於下個步驟。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ =9.70 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.36 (br s, 4H), 2.64 - 2.57 (m, 4H), 1.04 (s, 9H)。

實例155：3-(5-(((*R*)-1-(4-(4-(三級丁基)哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-229)



【0436】 在室溫下，向3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（200 mg，0.55 mmol，甲酸鹽）和4-(4-(三級丁基)哌啡-1-基)苯甲醛**INT-228**（275 mg，1.12 mmol）在DMF（2 mL）中的溶液添加$NaBH_3CN$（70 mg，1.12 mmol）。將反應在60°C下攪拌12小時。將反應用水（2 mL）稀釋並用乙酸乙酯萃取三次。將有機層合併，用飽和水性氯化鈉洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並真空濃縮。將粗材料藉由反相HPLC（儀器：ACS-WH-GX-F；柱：Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 um；流動相：A表示H_2O（0.225%FA）以及B表示乙腈；梯度：在10 min內呈線性地B 6%-36%；流速：25 ml/min；柱溫：室溫，波長：220 nm/254 nm）純化，以提供呈黃色油狀物的3-(5-(((*R*)-1-(4-(4-(三級丁基)哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-229 S0-EE-STCJ**（59.33 mg，0.10 mmol，18%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 588.7. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.37 - 8.24 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.10 - 5.04 (m, 1H), 4.41 - 4.21 (m, 4H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 3.90 - 3.86 (m, 1H), 3.31 - 3.27 (m, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 4H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.76 - 2.58 (m, 6H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.82 -1.72 (m, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 1H), 1.55 - 1.28 (m, 4H), 1.04 (s, 9H)。

實例156：1-(4-(氯甲基)苯基)-4-環丙基哌啡 (INT-232)



步驟1：**4-(4-環丙基哌啡-1-基)苯甲醛 (230)**。

【0437】 向4-氟苯甲醛（1.00 g，8.06 mmol）在DMF（10 mL）中的溶液添加1-環丙基哌啡（1.22 g，9.67 mmol）、K_2CO_3（1.67 g，12.09 mmol）。將反應混合物在130°C下攪拌16小時。將反應用H_2O（40 mL）淬滅並用乙酸乙酯萃取三次。將有機層合併，用飽和水性氯化鈉洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並真空濃縮。將粗材料用石油醚（10 ml）研磨，過濾，並將濾餅用另外的石油醚洗滌。收集濾餅，以提供呈黃色固體的4-(4-環丙基哌啡-1-基)苯甲醛**230**（1.1 g，4.73 mmol，58.7%產率）。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.69 (s, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.35 - 3.26 (m, 4H), 2.71 - 2.62 (m, 4H), 1.62 - 1.54 (m, 1H), 0.44 - 0.37 (m, 4H)。

步驟2：**(4-(4-環丙基哌啡-1-基)苯基)甲醇 (231)**：

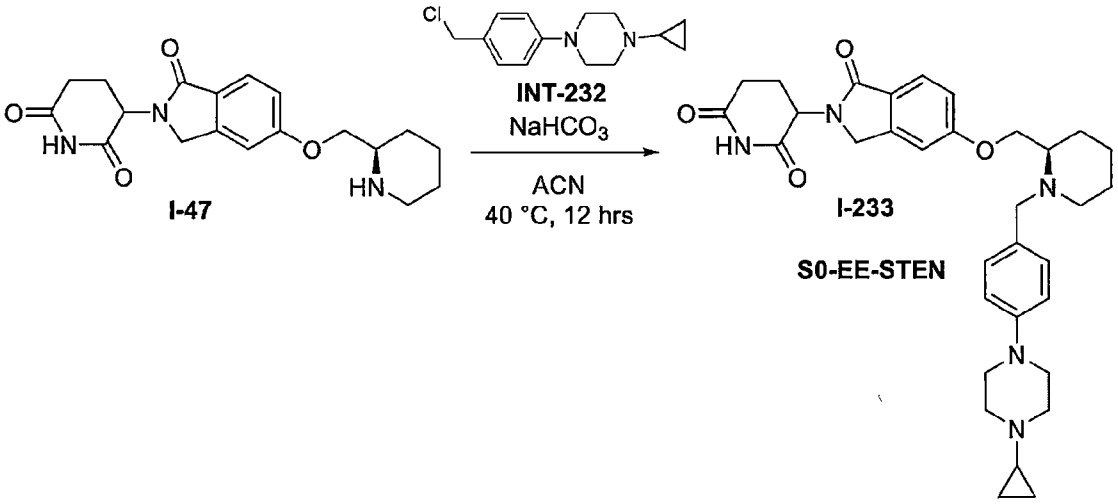
【0438】 在0°C在N_2氣氛下，向4-(4-環丙基哌啡-1-基)苯甲醛**230**（500 mg，2.17 mmol）在MeOH（5 mL）中的溶液緩慢添加$NaBH_4$（164 mg，4.34 mmol）。將反應放置於室溫下並攪拌2小時。將反應過濾以除去不溶物質並真空濃縮，以提供呈白色固體的(4-(4-環丙基哌啡-1-基)苯基)甲醇**231**（0.5 g，2.15 mmol，99%產率）。將粗產物直接用於下一步驟。LCMS $[M+H]^+$: 233.2。

步驟3：*1*-**(4-(氯甲基)苯基)-4-環丙基哌啡 (INT-232)**：

【0439】 在25°C下，向(4-(4-環丙基哌啡-1-基)苯基)甲醇**231**（400 mg，1.72 mmol）在DCM（4 mL）中的溶液添加$SOCl_2$（1.02 mL，8.61 mmol）。將反應

在40°C下攪拌2小時。將反應在減壓下濃縮，以提供呈黃色固體的1-(4-(氯甲基)苯基)-4-環丙基哌啡**INT-232**（0.4 g，1.60 mmol，93%產率）。將粗產物直接用於下一步驟。

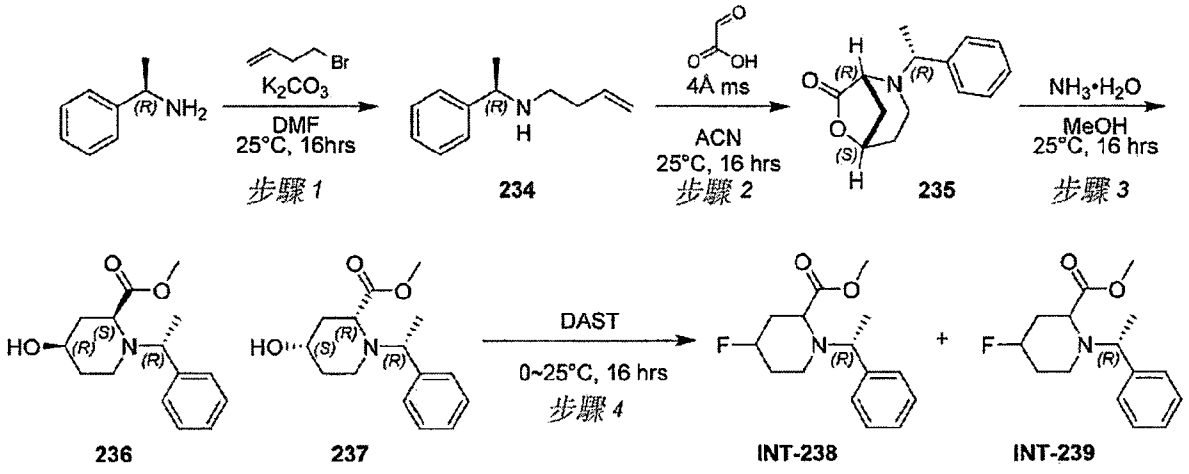
實例157：3-(5-(((R)-1-(4-(4-環丙基哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-233)



【0440】 在室溫下，向3-(1-側氧基-5-(((*R*)-哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-47**（200 mg，0.55 mmol）和1-(4-(氯甲基)苯基)-4-環丙基哌啡**INT-232**（280 mg，1.12 mmol）在ACN（2 mL）中的溶液添加$NaHCO_3$（188 mg，2.24 mmol）。將反應在40°C下攪拌12小時。將反應真空濃縮。將粗材料藉由反相HPLC（柱：Waters Xbridge 150*25 mm* 5 um；流動相：[水（10 mM NH4HCO3）-ACN]；B%：38% - 68%，10 min）純化，並進一步藉由反相HPLC（柱：Waters Xbridge 150*25 mm* 5 um；流動相:[水（10 mM NH_4HCO_3）-ACN]；B%：45% - 75%，10 min）純化，以提供呈灰白色固體的3-(5-(((R)-1-(4-(4-環丙基哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-233 S0-EE-STEN**（21.3 mg，0.037 mmol，6.65%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 572.4. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 8.28 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.08 (m, 1H), 4.41 - 4.26 (m, 4H), 4.12 (m, 2H),

3.90 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.07 - 3.02 (m, 4H), 2.91 (m, 1H), 2.66 (m, 4H), 2.12 - 2.07 (m, 1H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.67 - 1.62 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 2H), 0.47 - 0.41 (m, 2H), 0.34 (m, 2H)。

實例158：甲基 (2*R*,4*R*)-4-氟-1-((*R*)-1-苯基乙基)哌啶-2-甲酸酯 (INT-238) 和甲基 (2*S*,4*S*)-4-氟-1-((*R*)-1-苯基乙基)哌啶-2-甲酸酯 (INT-239)



步驟1：**(*R*)-N-(1-苯基乙基)丁-3-烯-1-胺 (234)**。

【0441】 向(*R*)-1-苯基乙-1-胺（15 g，123.8 mmol）在DMF（123 mL）中的溶液添加4-溴丁-1-烯（16.7 g，45.4 mmol）和K_2CO_3（17.1 g，123.8 mmol）。將混合物在N_2氣氛下在室溫攪拌16小時。將反應混合物用水（200 mL）稀釋，並用乙酸乙酯萃取三次。將有機層合併，用飽和水性氯化鈉洗滌三次，經Na_2SO_4乾燥，過濾並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在石油醚中的0-40%乙酸乙酯）純化，以提供呈黃色油狀物的(*R*)-N-(1-苯基乙基)丁-3-烯-1-胺**234**（14.4 g，80.5 mmol，65%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 176.1.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.34 - 7.26 (m, 4H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 5.82 - 5.72 (m, 1H), 5.03 - 4.91 (m, 2H), 3.70 - 3.65 (m, 1H), 2.46 - 2.27 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

步驟2：**(1*R*,5*S*)-2-((*R*)-1-苯基乙基)-6-氧雜-2-氮雜雙環[3.2.1]辛-7-酮 (235)**。

【0442】 向(*R*)-N-(1-苯基乙基)丁-3-烯-1-胺**234**（18.8 g，107.3 mmol）在ACN（188 mL）中的溶液添加2-側氧基乙酸（25.4 g，171.6 mmol）和4Å分子篩（10 g）。將反應混合物在N_2下在室溫下攪拌16小時。將反應混合物過濾，用水（200 mL）稀釋，並用乙酸乙酯萃取三次。將有機層合併，經Na_2SO_4乾燥，過濾並真空濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（在石油醚中的0-100%乙酸乙酯）純化，以提供呈黃色油狀物的(1*R*,5*S*)-2-((*R*)-1-苯基乙基)-6-氧雜-2-氮雜雙環[3.2.1]辛-7-酮**235**（18.50 g，72.0 mmol，67.1%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 232.3。

步驟3：**甲基 (2*R*,4*S*)-4-羥基-1-((*R*)-1-苯基乙基)哌啶-2-甲酸酯 (236) 和甲基 (2*S*,4*R*)-4-羥基-1-((*R*)-1-苯基乙基)哌啶-2-甲酸酯 (237)。**

【0443】 向(1*R*,5*S*)-2-((*R*)-1-苯基乙基)-6-氧雜-2-氮雜雙環[3.2.1]辛-7-酮**235**（18.5 g，80.0 mmol）在MeOH（185 mL）中的溶液添加$NH_3•H_2O$（4.62 mL，120 mmol）。將混合物在室溫下攪拌16小時。將反應混合物真空濃縮，並藉由矽膠層析法（在石油醚中的0-100%乙酸乙酯）純化，以提供呈黃色油狀物的甲基(2*R*,4*S*)-4-羥基-1-((*R*)-1-苯基乙基)哌啶-2-甲酸酯**236**（8.20 g，30.1 mmol，37.7%產率）和呈黃色油狀物的甲基(2*S*,4*R*)-4-羥基-1-((*R*)-1-苯基乙基)哌啶-2-甲酸酯**237**（9.90 g，37.6 mmol，46.2%產率）。

【0444】 **甲基 (2*R*,4*S*)-4-羥基-1-((*R*)-1-苯基乙基)哌啶-2-甲酸酯 (236)**：LCMS $[M+H]^+$: 264.3，Rt 1.073 min。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.44 - 7.40 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 - 3.72 (m, 1H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.56 - 1.48 (m, 1H), 1.31 - 1.28 (m, 3H)。旋光度：在25°C下，比旋光度 = +87.207°，C=1 g/100 mL $CHCl_3$

【0445】 **甲基 (2*S*,4*R*)-4-羥基-1-((*R*)-1-苯基乙基)哌啶-2-甲酸酯 (237)**：參考分配立體化學：*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [生物有機和藥物化學

快報], 第6卷, 第8期, 第963-966頁, 1996。LCMS $[M+H]^+$: 264.3，Rt 1.009 min。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 3.98 - 3.93 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。旋光度：在25°C下，比旋光度 = +13.951°，C=1 g/100 mL $CHCl_3$。

步驟4：**單一非鏡像異構物甲基 4-氟-1-((*R*)-1-苯基乙基)哌啶-2-甲酸酯 (INT-238) 和單一非鏡像異構物甲基 4-氟-1-((*R*)-1-苯基乙基)哌啶-2-甲酸酯 (INT-239)**

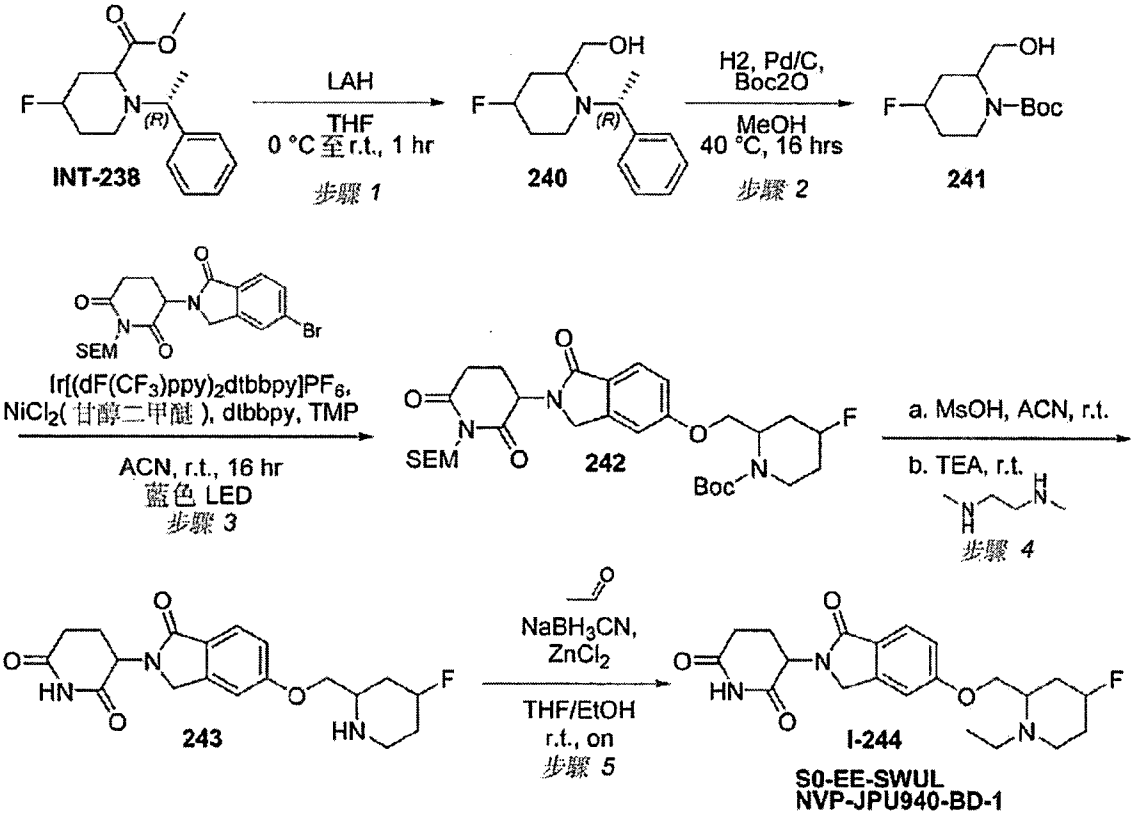
【0446】 在0°C下，向甲基 (2*S*,4*R*)-4-羥基-1-((*R*)-1-苯基乙基)哌啶-2-甲酸酯**237**（5.0 g，19.0 mmol）在DCM（50 mL）中的溶液添加DAST（6.98 mL，57.0 mmol）。將混合物在室溫下在N_2下攪拌16小時。將反應混合物用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取三次。將有機層合併，經Na_2SO_4乾燥，過濾並真空濃縮。將粗材料藉由反相HPLC（柱：Waters Xbridge BEH C18 250 * 50 mm * 10 um；流動相：[水（0.05%氫氧化氨v/v）-ACN]；B%：45% - 75%，20 min）純化。將含有所希望的產物的級分濃縮以除去有機溶劑然後凍乾，以提供呈黃色油狀物的單一非鏡像異構物甲基 (2*S*,4*S*)-4-氟-1-((*R*)-1-苯基乙基)哌啶-2-甲酸酯**INT-239**（1.2 g，4.50 mmol，23.7%產率）和呈黃色油狀物的單一非鏡像異構物甲基(2*R*,4*R*)-4-氟-1-((*R*)-1-苯基乙基)哌啶-2-甲酸酯**INT-238**（0.62 g，2.34 mmol，12.3%產率）。

【0447】 **單一非鏡像異構物甲基 4-氟-1-((*R*)-1-苯基乙基)哌啶-2-甲酸酯 (INT-239)**：LCMS $[M+H]^+$: 266.3，Rt 1.287 min。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.36 - 7.27 (m, 3H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 4.83 - 4.65 (m, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.94 - 2.88 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.48 - 2.21 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.63 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.30 - 1.21 (m, 1H)。

【0448】 **單一非鏡像異構物甲基 4-氟-1-((*R*)-1-苯基乙基)哌啶-2-甲酸酯 (INT-238)**：LCMS $[M+H]^+$: 266.3，Rt 1.191 min。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

= 7.39 - 7.28 (m, 4H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 4.83 - 4.65 (m, 1H), 3.94 - 3.92 (m, 1H), 3.89 - 3.94 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 1H), 1.63 - 1.47 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

實例159；3-(5-(((2*R*,4*R*)-1-乙基-4-氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-244)



步驟1：**(4-氟-1-((*R*)-1-苯基乙基)哌啶-2-基)甲醇 (240)**。

【0449】 在0°C下，向甲基 4-氟-1-((*R*)-1-苯基乙基)哌啶-2-甲酸酯**INT-238**（620 mg，2.34 mmol）在THF（12 mL）中的溶液分批添加LAH（133 mg，3.51 mmol）。將混合物在室溫下攪拌1小時。將反應混合物用水性飽和NH_4Cl（10 mL）淬滅，並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層合併，經Na_2SO_4乾燥，過濾並真空濃縮，以提供呈無色油狀物的(4-氟-1-((*R*)-1-苯基乙基)哌啶-2-基)甲醇**240**。將物質無需純化即可直接用於下個步驟。LCMS $[M+H]^+$: 238.2。

步驟2：**三級丁基 4-氟-2-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸酯 (241)。**

【0450】 向(4-氟-1-((*R*)-1-苯基乙基)哌啶-2-基)甲醇**240**（620 mg，2.61 mmol）在MeOH（6 mL）中的溶液添加Boc_2O（627 mg，2.87 mmol）和10% Pd/C（150 mg，0.141 mmol）。將反應在40°C下在H_2（15 psi）下攪拌16小時。將懸浮液通過Celite墊過濾，並用乙酸乙酯洗滌三次。將合併的濾液真空濃縮，以提供呈無色油狀物的三級丁基 4-氟-2-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸酯**241**（550 mg，2.35 mmol，90%產率）。將物質無需任何其他純化即可直接用於下個步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.98 - 4.66 (m, 1H), 4.48 - 4.31 (m, 1H), 4.04 - 4.01 (m, 1H), 3.78 - 3.61 (m, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 2.19 - 1.97 (m, 2H), 1.84 - 1.59 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

步驟3：**三級丁基 2-(((2-(2,6-二側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸酯 (242)。**

【0451】 在N_2下，將三級丁基 4-氟-2-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸酯**241**（550 mg，2.36 mmol）、3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮（356 mg，0.79 mmol）、$Ir[dF(CF3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$（9 mg，0.008 mmol）和$NiCl_2$•dtbbpy（15 mg，0.039 mmol）、吡啶（9 mg，0.079 mmol）、TMP（217 mg，1.58 mmol）在MeCN（10 mL）中的混合物脫氣三次。然後，將反應小瓶用封口膜密封，放置在距離一個藍色LED燈2 cm遠的地方，並在25°C下照射16小時。將反應混合物過濾，並將濾餅用ACN洗滌三次。將合併的濾液濃縮，並藉由矽膠層析法（在石油醚中的0-100%乙酸乙酯）純化。將含有所希望的產物的級分合併並濃縮，以提供呈亮黃色油狀物的三級丁基 2-(((2-(2,6-二側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸酯**242**（320 mg，0.528 mmol，67.2%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 5.24 -

5.14 (m, 1H), 5.11 - 4.88 (m, 3H), 4.73 - 4.59 (m, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.29 - 4.13 (m, 3H), 3.60 - 3.45 (m, 2H), 3.13 - 2.91 (m, 2H), 2.86 - 2.71 (m, 1H), 2.46 - 2.30 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 0.89 - 0.77 (m, 2H), -0.02 (s, 9H)。

步驟4：**3-(5-((4-氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(243)**。

【0452】 向三級丁基 2-(((2-(2,6-二側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸酯**242**（320 mg，0.53 mmol）在ACN（2 mL）中的溶液添加MsOH（0.34 mL，5.28 mmol）。將反應在40°C下攪拌3小時。在0°C下添加三乙胺（0.94 mL，6.87 mmol）和DMEDA（0.23 mL，2.11 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。將反應濃縮以給出粗材料。將粗產物用H_2O(2 mL)溶解，並藉由反相HPLC(柱:26.8*125 mm，40 g的XB-C18，20-40 μm，120 Å；流動相：A表示H_2O（0.1% FA v/v）以及B表示乙腈；梯度：在15 min內B 0%-40%；流速：25~40 ml/min；柱溫：室溫，波長：220 nm/254 nm）純化。將洗脫液濃縮以除去ACN並凍乾，以提供呈黃色固體的3-(5-((4-氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**243**（120 mg，0.32 mmol，60.5%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 376.2。

步驟5：**3-(5-((1-乙基-4-氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-244)**。

【0453】 向3-(5-((4-氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**243**（120 mg，0.32 mmol）和乙醛（176 mg，1.6 mmol）在THF（0.6 mL）和EtOH（0.6 mL）中的溶液添加在THF（218 mg，0.8 mL，1.6 mmol）中的2M $ZnCl_2$。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，然後添加$NaBH_3CN$（58 mg，0.96 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌15小時。將反應混合物過濾，濃縮，藉由

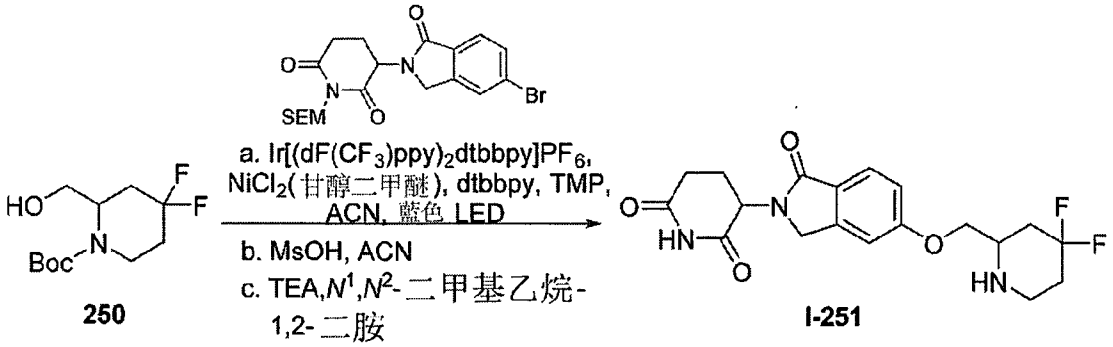
製備型HPLC（柱：Waters Xbridge 150*25 mm* 5 um；流動相：[水（10 mM NH_4HCO_3）-ACN]；B%：15% - 45%，9 min）純化。將含有所希望的產物的級分合併，濃縮以除去有機溶劑，並將殘餘的水溶液凍乾，以提供呈灰白色固體的3-(5-((1-乙基-4-氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-244**的甲酸鹽（42.1 mg，0.104 mmol，32.6%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 404.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.96 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.02 (m, 2H), 5.11 - 5.03 (m, 1H), 5.03 - 4.84 (m, 1H), 4.43 - 4.22 (m, 2H), 4.17 - 4.04 (m, 2H), 2.99 - 2.85 (m, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 3H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.06 - 1.90 (m, 2H), 1.88 - 1.66 (m, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H),

實例160：3-(5-(((2*S*,4*S*)-1-乙基-4-氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-249)

【0454】 除了使用單一非鏡像異構物**INT-239**來代替**INT-238**之外，與實例159類似地來製備實例160。

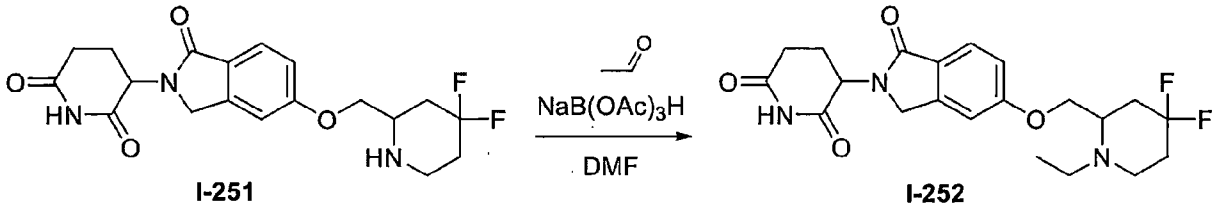
【0455】 將在步驟5獲得的3-(5-((1-乙基-4-氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-249**藉由反相HPLC（柱：Waters Xbridge 150*25 mm* 5 um；流動相：[水（10 mM NH_4HCO_3）-ACN]；B%：15% - 45%，9 min）純化。將含有所希望的產物的級分合併，濃縮以除去有機溶劑，並將殘餘的水溶液凍乾，以提供呈灰白色固體的3-(5-((1-乙基-4-氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-249 S0-EE-SFXM**的甲酸鹽（80.9 mg，0.20 mmol，62.7%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 404.3.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.02 (m, 2H), 5.11 - 5.03 (m, 1H), 5.02 - 4.85 (m, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.01 - 2.84 (m, 2H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 3H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.87 - 1.69 (m, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例161：3-(5-((4,4-二氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-251)



【0456】使用通用方法VI進行的3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮（907 mg，2.00 mmol）和三級丁基 4,4-二氟-2-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸酯**250**（如WO 2013/127913 A1中所述之製備）（553 mg，2.19 mmol）之間的光氧化還原催化、隨後整體去保護（通用方法VII）以及藉由矽膠層析法（在含1% TEA作為改性劑的DCM中的15%-100% EtOH）進行的純化提供了呈白色固體的3-(5-((4,4-二氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-251**（556 mg，1.41 mmol，70%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 394.4. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.96 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 9.2, 3.7 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 3.20 (td, J = 7.7, 7.2, 3.6 Hz, 1H), 3.10 (ddt, J = 12.7, 5.4, 2.7 Hz, 1H), 2.86 - 2.66 (m, 3H), 2.26 (qd, J = 12.8, 5.6 Hz, 1H), 2.18 - 1.93 (m, 3H), 1.93 - 1.61 (m, 2H)。

實例162：非鏡像異構物3-(5-((1-乙基-4,4-二氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-252)

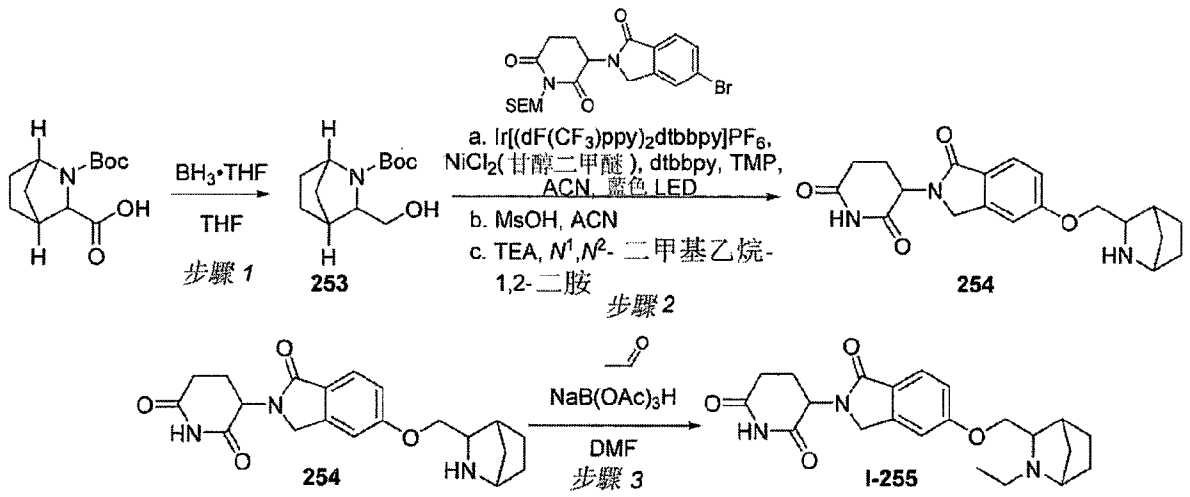


I-251　　I-252

【0457】 使用通用方法III，使3-(5-((4,4-二氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-251**（200 mg，0.51 mmol）和乙醛（0.09 ml，1.53 mmol）進行還原胺化。將粗材料藉由矽膠層析法（用Et_3N飽和的矽膠，在庚烷中的15%-80% 3：1 EtOAc：EtOH）純化，以提供呈白色固體的異構物3-(5-((1-乙基-4,4-二氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-252**的混合物（130 mg，0.31 mmol，60%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 422.4.將異構物的混合物藉由手性SFC [柱Chiralpak IC 21x250 mm，CO_2助溶劑50% 3：1 ACN：EtOH；以70 g/min在100巴下] 分離，以提供兩個峰。將**峰1**進一步藉由手性SFC [柱Chiralpak AD-H 21x250 mm，CO_2助溶劑45% 1:1 ACN : EtOH；以70 g/min在100巴下] 純化，以提供兩種異構物。呈白色固體的3-(5-((1-乙基-4,4-二氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的**異構物1**（6.4 mg，0.02 mmol）；手性SFC Rt 1.8 min [柱Chiralpak AD-H 4.6x100 mm，CO_2助溶劑40% 1:1 ACN:EtOH；以4 mL/min在125巴下]；^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.97 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.17 - 5.07 (m, 1H), 4.39 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.24 - 2.95 (m, 1H), 2.94 - 2.72 (m, 4H), 2.75 - 2.56 (m, 1H), 2.35 (qd, *J* = 12.9, 5.6 Hz, 1H), 2.20 (dtd, *J* = 13.0, 5.0, 2.8 Hz, 2H), 2.13 - 1.90 (m, 2H), 1.74 - 1.42 (m, 2H), 1.43 - 1.01 (m, 3H)。呈白色固體的3-(5-((1-乙基-4,4-二氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的**異構物2**（6.0 mg，0.01 mmol）；手性SFC Rt 2.3 min [柱Chiralpak AD-H 4.6x100 mm，CO_2助溶劑40% 1:1 ACN:EtOH；以4 mL/min在125巴下]；^{1}H NMR (400 MHz, CD2Cl2) δ 7.94 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.16 - 5.03

(m, 1H), 4.40 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.28 - 3.99 (m, 2H), 3.05 - 2.92 (m, 1H), 2.92 - 2.73 (m, 4H), 2.71 - 2.56 (m, 1H) 2.35 (qd, J = 12.9, 5.5 Hz, 2H), 2.20 (dtd, J = 13.0, 5.1, 2.7 Hz, 2H), 1.99 (d, J = 29.1 Hz, 1H), 1.64 - 1.38 (m, 2H), 1.31 - 0.98 (m, 3H)。將**峰2**進一步藉由手性SFC [柱Chiralpak AD-H 21x250 mm，CO_2助溶劑35%異丙醇；以70 g/min在100巴下] 純化，以提供兩種異構物。呈白色固體的3-(5-((1-乙基-4,4-二氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的**異構物3**（7.0 mg，0.02 mmol）；手性SFC Rt 2.1 min [柱Chiralpak AD-H 4.6x100 mm，CO_2助溶劑35%異丙醇；以4 mL/min在125巴下]；^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.97 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 - 6.81 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.94 - 2.74 (m, 4H), 2.66 (s, 1H), 2.35 (qd, J = 12.9, 5.6 Hz, 1H), 2.20 (dtd, J = 13.2, 5.2, 2.9 Hz, 2H), 2.06 (s, 2H), 1.53 (s, 2H), 1.09 (s, 3H)。呈白色固體的3-(5-((1-乙基-4,4-二氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的**異構物4**（6.0 mg，0.01 mmol）；手性SFC Rt 3.1 min [柱Chiralpak AD-H 4.6x100 mm，CO_2助溶劑35%異丙醇；以4 mL/min在125巴下]；^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.99 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 - 6.89 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.21 - 4.00 (m, 2H), 3.11 - 2.93 (m, 1H), 2.94 - 2.75 (m, 3H), 2.75 - 2.50 (m, 2H), 2.35 (qd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 2.20 (dtd, J = 13.0, 5.1, 2.8 Hz, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.73 - 1.42 (m, 2H), 1.08 (s, 3H)。

實例163：非鏡像異構物3-(5-((*內切*-2-乙基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-255)



步驟1：**三級丁基 (*內切*)-3-(羥基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯 (253)。**

【0458】 將*內切*-2-(三級丁氧基羰基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-甲酸的外消旋物（0.30 g，1.24 mmol）溶解於THF（6 mL）中並冷卻至0°C。逐滴添加在THF中的1M硼烷THF複合物（2.6 mL，2.60 mmol）。將反應在室溫下攪拌過夜。將反應冷卻至0°C並用甲醇（1.0 mL，24.7 mmol）淬滅，並在室溫下攪拌2小時。將反應濃縮至乾燥，然後重新溶解於甲醇（5 mL）中。將反應在室溫下攪拌過夜。將反應濃縮，以提供呈澄清油狀物的三級丁基 (*內切*)-3-(羥基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯**253**的外消旋混合物（256 mg，1.13 mmol，91%產率）。將物質無需純化即可用於下一步驟。

步驟2：**3-(5-((*內切*-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (254)。**

【0459】 使用通用方法VI進行的外消旋物三級丁基 *內切*-3-(羥基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯**253**（1.65 g，7.28 mmol）和3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮（3.00 g，6.62 mmol）之間的光氧化還原催化、隨後整體去保護（通用方法VII）以及藉由矽膠層析法（在DCM中的15%-100% EtOH，1% TEA作為改性劑）進行的純化提供了呈白色

固體的3-(5-((*內切*-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**254**（1.07 g，2.90 mmol，44%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 370.4。

步驟3：**非鏡像異構物3-(5-((*內切*-2-乙基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-255)**

【0460】 使用通用方法III，使3-(5-((*內切*-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**254**（200 mg，0.54 mmol）和乙醛（0.09 ml, 1.62 mmol）進行還原胺化。將粗材料藉由矽膠層析法（用TEA飽和的矽膠，在庚烷中的15%-80% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以提供呈白色固體的3-(5-((*內切*-2-乙基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-255**的異構物混合物（103 mg，0.26 mmol，48%產率）。LCMS $[M+H]^+$: 398.3. 將異構物的混合物藉由手性SFC [柱Chiralpak IC 21x250 mm，含0.25% TEA的CO_2助溶劑50% 3 : 1 ACN : EtOH；以80 g/min在100巴下] 分離，以提供兩個峰。將**峰1**進一步藉由手性HPLC [柱Chiralpak ID 30 x 250 mm，含0.05% TEA的3 : 1 TBME : EtOH，以20 mL/min] 純化，以提供兩種異構物。呈白色固體的3-(5-((*內切*-2-乙基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的**異構物3**（5.5 mg，0.01 mmol）；手性SFC Rt 3.9 min [柱Chiralpak IA-3 3 x 0100 mm，含0.1% NH_4OH的CO_2助溶劑30% MeOH；以2.5 mL/min在1800 PSI下]；^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.95 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.40 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.94 - 2.72 (m, 3H), 2.36 (qd, J = 12.9, 5.6 Hz, 1H), 2.19 (dtd, J = 13.1, 5.3, 2.9 Hz, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.84 - 1.40 (m, 9H)。呈白色固體的3-(5-((*內切*-2-乙基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的**異構物4**（5.6 mg，0.01 mmol）；手性SFC Rt 4.5 min [柱Chiralpak IA-3 3x100 mm，

含0.1% NH_4OH的CO_2助溶劑30% MeOH；以2.5 mL/min在1800 PSI下]；^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.95 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 5.21 - 5.02 (m, 1H), 4.38 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.21 - 3.79 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.04 - 2.74 (m, 3H), 2.74 - 2.45 (m, 2H), 2.35 (qd, J = 12.9, 5.8 Hz, 1H), 2.19 (dtd, J = 13.1, 5.1, 2.8 Hz, 1H), 1.85 - 0.92 (m, 11H)。將**峰2**進一步藉由手性SFC [柱Chiralpak AD-H 21x250 mm，含0.25% TEA的CO_2助溶劑35%異丙醇；以70 g/min在100巴下]分離，以提供兩種異構物。呈白色固體的3-(5-((*內切*-2-乙基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的**異構物1**（13 mg，0.03 mmol）；手性SFC Rt 3.4 min [柱Chiralpak IA-3 3x100 mm，含0.1% NH_4OH的CO_2助溶劑30% MeOH；以2.5 mL/min在1800 PSI下]；^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.95 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 - 6.90 (m, 2H), 5.19 - 5.02 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.40 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.13 (s, 2H), 2.97 - 2.72 (m, 3H), 2.36 (qd, *J* = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 1H), 1.87 - 1.36 (m, 9H)。呈白色固體的3-(5-((*內切*-2-乙基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的**異構物2**（3.0 mg，0.01 mmol）；手性SFC Rt 3.8 min [柱Chiralpak IA-3 3x100 mm，含0.1% NH_4OH的CO_2助溶劑30% MeOH；以2.5 mL/min在1800 PSI下]；^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.94 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.18 - 5.02 (m, 1H), 4.39 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.97 - 2.72 (m, 3H), 2.63 (s, 2H), 2.35 (qd, *J* = 12.9, 5.6 Hz, 1H), 2.28 - 2.11 (m, 1H), 1.90 - 0.97 (m, 11H)。

生物學數據

縮寫

BSA	牛血清白蛋白

Cas9	CRISPR相關蛋白9
CRISPR	成簇的規則間隔短回文重複序列
crRNA	CRISPR RNA
DMEM	杜爾貝科改良伊格爾培養基
DMSO	二甲基亞碸
DTT	二硫蘇糖醇
EDTA	乙二胺四乙酸
eGFP	增強的綠色螢光蛋白
FACS	螢光激活細胞分選
FBS	胎牛血清
FITC	螢光素
Flt3L	Fms相關的酪胺酸激酶3配位基，Flt3L
HbF	胎兒血紅蛋白
HEPES	(4-(2-羥基乙基)-1-哌啡乙磺酸)
IMDM	伊斯科夫改良的杜爾貝科培養基（Iscove's modified Dulbecco's medium）
KCl	氯化鉀
mPB	動員的外周血
PBS	磷酸鹽緩衝鹽水
rhEPO	重組人紅血球生成素
rhIL-3	重組人白介素-3
rhIL-6	重組人白介素-6
rhSCF	重組人幹細胞因子
rhTPO	重組人促血小板生成素

RNP	核糖核蛋白
shRNA	短髮夾RNA
tracrRNA	反式激活crRNA
WIZ	含有寬間隔的鋅指的蛋白

材料與方法

實例55：HiBit標籤融合蛋白測定中WIZ蛋白水平的定量

【0461】 將來自普洛麥格公司（Promega）的Hibit系統用於開發高通量和定量測定，以測量WIZ蛋白水平對化合物的響應變化。HiBit標籤衍生自分裂的奈米螢光素酶，並且具有以下蛋白質序列：VSGWRLFKKIS（SEQ ID No: 1）。將奈米螢光素酶（稱為LgBit，來自普洛麥格公司）的互補片段添加到HiBit標籤中，以形成有活性的奈米螢光素酶，其活性可以精確測量。以這種方式，可以在細胞裂解物中定量具有HiBit標籤的融合蛋白的水平。

【0462】 構建慢病毒載體（基於Invitrogen™ pLenti6.2/V5 DEST骨架），其將HiBit標籤置於WIZ上游，並從HSVTK啟動子表現融合蛋白。

【0463】 為了確保HiBit-WIZ融合蛋白在群體中的所有細胞中的適度和一致的表現，從具有單拷貝構建體的細胞構建穩定的細胞系。使用來自Invitrogen™的ViraPower™套組製備與構建體一起包裝的慢病毒。在低感染複數下，將來自ATCC的293T細胞（目錄號：CRL-3216）用病毒感染，並在培養基中藉由5 μg/mL殺稻瘟菌素選擇2週。

【0464】 如下測量化合物處理的細胞系中HiBit-WIZ標記的融合蛋白的水平：

【0465】 第1天，將細胞在正常生長培養基中稀釋至1.0 x 10^6個細胞/ml。將20 μL的細胞懸液接種到固體白色384孔板的每個孔中。將板在37°C和5% CO_2濕潤的組織培養箱中孵育過夜。

【0466】 第2天，在384孔板中製備連續稀釋的化合物。在第1、2、23、24列給化合物板提供DMSO，在第3-12列和第13-22列給化合物板提供10點化合物稀釋系列。將10 mM的化合物儲備溶液放入第3列或第13列中，並進行1:5連續稀釋，直至每種化合物有10點稀釋系列。藉由Echo®（Labcyte公司）聲轉移將50 nL稀釋的化合物轉移到鋪板的細胞中。化合物的最高濃度為25 μM。將板在37°C和5% CO_2濕潤的組織培養箱中孵育過夜（約18小時）。

【0467】 第3天，將板從培養箱中取出並允許其在室溫下平衡60分鐘。如製造商方案所述之，添加HiBit底物（Nano-Glo® HiBit Lytic檢測系統，普洛麥格公司目錄號：N3050）。將板在室溫下孵育30分鐘，並使用EnVision®讀數器（PerkinElmer®）讀取發光。使用Spotfire®套裝軟體對數據進行分析和視覺化。

化合物的WIZ降解活性（表1）

【0468】 表1示出了本揭露的化合物在293T細胞中的WIZ HiBit測定中的WIZ降解活性。WIZ Amax反映了DMSO歸一化，WIZ-HiBit的曲線擬合百分比保持為25 uM。藉由將DMSO對照歸一化為100%，對劑量響應數據進行參數曲線擬合（10點，5倍），然後使用擬合方程計算在25 uM的響應（nd = 未確定）來計算。

[表1]：

化合物編號	WIZ AC_{50}（μM）	WIZ Amax	WIZ的降解%（100-Amax）
I-5	0.029	2.1	97.9
I-17	> 25	73.6	26.4
I-19	> 25	65.3	34.7
I-25	> 25	53.4	46.6
I-27	> 25	84.4	15.6
I-44	> 25	89.7	10.3
I-45	> 25	78.7	21.3
I-50	0.277	9.9	90.1
I-50a	> 25	47.8	52.2
I-50aa	0.412	4.9	95.1
I-50ab	> 25	49.2	50.8
I-50ac	0.578	7.7	92.3

化合物編號	WIZ AC_{50}（μM）	WIZ Amax	WIZ的降解%（100-Amax）
I-50ae	> 25	46.9	53.1
I-50af	21.067	42.8	57.2
I-50ag	15.218	37.2	62.8
I-50ah	> 25	55.6	44.4
I-50ai	0.591	22.2	77.8
I-50aj	0.016	1.0	99.0
I-50ak	0.347	18.7	81.3
I-50al	> 25	45.9	54.1
I-50am	> 25	60.0	40.0
I-50an	1.713	17.8	82.2
I-50ao	0.089	3.2	96.8
I-50ap	> 25	69.9	30.1

化合物編號	WIZ AC_{50}（μM）	WIZ Amax	WIZ的降解%（100-Amax）
I-50aq	> 25	84.6	15.4
I-50ar	1.144	21.8	78.2
I-50as	0.327	15.7	84.3
I-50at	> 25	90.2	9.8
I-50au	> 25	75.8	24.2
I-50av	0.784	25.5	74.5
I-50aw	> 25	75.5	24.5
I-50ax	0.149	7.5	92.5
I-50ay	> 25	74.3	25.7
I-50b	1.483	17.0	83.0
I-50bb	18.323	43.2	56.8
I-50bc	0.058	6.6	93.4
I-50bd	> 25	58.9	41.1
I-50be	> 25	58.1	41.9
I-50bf	> 25	49.1	50.9
I-50bg	0.031	2.0	98.0
I-50bh	0.005	0.1	99.9
I-50bi	0.848	28.0	72.0
I-50bj	> 25	74.2	25.8
I-50bl	> 25	82.4	17.6
I-50bm	> 25	64.0	36.0
I-50bn	0.897	23.8	76.2
I-50bo	20.761	42.6	57.4
I-50bp	6.999	34.1	65.9
I-50bq	1.195	27.9	72.1
I-50br	0.044	5.9	94.1
I-50bs	0.018	5.5	94.5
I-50bt	4.268	33.9	66.1
I-50bv	0.001	0.1	99.9
I-50bw	0.150	4.0	96.0
I-50bx	21.031	43.6	56.4
I-50by	> 25	74.3	25.7
I-50bz	0.172	14.8	85.2
I-50c	> 25	61.9	38.1
I-50ca	0.239	23.7	76.3
I-50cb	5.800	25.5	74.5
I-50cc	5.972	28.3	71.7
I-50cd	3.743	30.3	69.7
I-50ce	> 25	56.1	43.9
I-50cf	> 25	61.9	38.1
I-50cg	0.043	7.3	92.7
I-50ch	9.241	40.9	59.1
I-50ci	0.306	16.8	83.2
I-50cj	0.757	28.2	71.8
I-50ck	0.766	16.8	83.2
I-50cl	0.644	22.3	77.7
I-50cm	1.768	32.8	67.2
I-50cn	> 25	75.7	24.3
I-50co	0.081	7.7	92.3
I-50cp	3.532	34.8	65.2
I-50cq	> 25	92.7	7.3
I-50cr	> 25	47.1	52.9

化合物編號	WIZ AC_{50}（μM）	WIZ Amax	WIZ的降解%（100-Amax）
I-50cs	4.412	28.9	71.1
I-50ct	0.133	19.8	80.2
I-50cv	> 25	57.4	42.6
I-50cw	> 25	61.0	39.0
I-50cx	0.143	7.4	92.6
I-50cy	0.922	11.0	89.0
I-50cz	> 25	50.2	49.8
I-50d	0.784	21.7	78.3
I-50da	5.126	34.9	65.1
I-50dc	> 25	60.2	39.8
I-50dd	> 25	60.4	39.6
I-50de	18.436	41.5	58.5
I-50df	11.129	44.1	55.9
I-50dg	> 25	83.9	16.1
I-50dh	6.534	33.1	66.9
I-50di	1.176	21.0	79.0
I-50dj	2.450	0.3	99.7
I-50dk	0.147	13.0	87.0
I-50dl	> 25	56.0	44.0
I-50dm	0.007	0.0	100.0
I-50dn	> 25	78.8	21.2
I-50do	0.002	0.1	99.9
I-50dp	6.841	34.5	65.5
I-50dq	0.770	28.8	71.2
I-50dr	0.097	14.5	85.5
I-50ds	3.041	29.2	70.8
I-50dt	2.735	33.0	67.0
I-50du	4.264	21.6	78.4
I-50dv	2.987	35.0	65.0
I-50dw	0.008	1.0	99.0
I-50dx	0.002	2.0	98.0
I-50dy	0.019	3.4	96.6
I-50dz	3.271	37.2	62.8
I-50e	> 25	58.9	41.1
I-50ea	0.651	19.0	81.0
I-50eb	0.002	1.5	98.5
I-50ec	0.017	0.0	100.0
I-50ed	0.100	7.7	92.3
I-50ee	0.287	7.6	92.4
I-50ef	1.457	14.8	85.2
I-50eg	0.004	0.4	99.6
I-50eh	0.013	2.8	97.2
I-50ei	> 25	68.6	31.4
I-50ej	> 25	82.8	17.2
I-50ek	0.004	0.9	99.1
I-50el	> 25	69.7	30.3
I-50em	19.395	48.1	51.9
I-50en	0.004	0.2	99.8
I-50eo	0.074	6.0	94.0
I-50ep	> 25	87.6	12.4
I-50eq	0.272	11.6	88.4
I-50er	0.920	10.2	89.8

化合物編號	WIZ AC_{50}（μM）	WIZ Amax	WIZ的降解%（100-Amax）
I-50es	0.003	0.5	99.5
I-50et	> 25	50.9	49.1
I-50eu	0.003	0.7	99.3
I-50ev	0.051	2.0	98.0
I-50ew	0.026	0.7	99.3
I-50f	0.816	17.4	82.6
I-50g	0.097	11.1	88.9
I-50h	13.621	40.6	59.4
I-50i	> 25	71.2	28.8
I-50j	3.490	34.6	65.4
I-50k	> 25	65.3	34.7
I-50l	1.882	28.9	71.1
I-50m	> 25	53.4	46.6
I-50n	0.022	1.7	98.3
I-50o	12.511	41.6	58.4
I-50p	0.047	6.8	93.2
I-50q	> 25	95.5	4.5
I-50r	> 25	65.6	34.4
I-50s	3.797	15.7	84.3
I-50t	0.269	14.8	85.2
I-50u	2.635	29.9	70.1
I-50v	0.345	17.4	82.6
I-50w	> 25	74.1	25.9
I-50x	> 25	78.0	22.0
I-50y	0.179	14.8	85.2
I-50z	3.204	20.8	79.2
I-52	2.125	30.4	69.6
I-53	1.085	20.4	79.6
I-58	> 25	73.9	26.1
I-60	2.036	32.7	67.3
I-64	> 25	78.5	21.5
I-72a	> 25	88.8	11.2
I-72ad	17.426	47.2	52.8
I-72ae	> 25	85.3	14.7
I-72af	> 25	92.3	7.7
I-72ag	> 25	94.6	5.4
I-72ah	> 25	77.1	22.9
I-72ai	> 25	58.4	41.6
I-72ak	0.686	21.1	78.9
I-72an	13.803	46.2	53.8
I-72ao	> 25	91.7	8.3
I-72ar	2.567	28.2	71.8
I-72au	> 25	60.1	39.9
I-72av	> 25	75.7	24.3
I-72aw	8.518	39.6	60.4
I-72ay	> 25	82.4	17.6
I-72bc	> 25	97.0	3.0
I-72be	> 25	88.2	11.8
I-72bi	> 25	96.1	3.9
I-72bm	> 25	87.0	13.0
I-72by	19.758	48.0	52.0
I-72bz	> 25	53.3	46.7

化合物編號	WIZ AC_{50}（μM）	WIZ Amax	WIZ的降解%（100-Amax）
I-72c	> 25	79.4	20.6
I-72ca	> 25	89.8	10.2
I-72cf	> 25	65.0	35.0
I-72cg	> 25	97.8	2.2
I-72cp	> 25	87.9	12.1
I-72cq	> 25	68.9	31.1
I-72cy	> 25	84.8	15.2
I-72d	1.896	28.4	71.6
I-72dd	> 25	80.5	19.5
I-72dg	> 25	78.9	21.1
I-72dm	> 25	88.5	11.5
I-72do	> 25	76.7	23.3
I-72dp	> 25	69.5	30.5
I-72dt	> 25	52.8	47.2
I-72du	> 25	76.4	23.6
I-72dv	> 25	86.7	13.3
I-72e	> 25	82.9	17.1
I-72ed	> 25	95.4	4.6
I-72eg	2.250	27.9	72.1
I-72ek	> 25	79.0	21.0
I-72eo	> 25	95.2	4.8
I-72ep	1.346	22.2	77.8
I-72ew	14.609	45.1	54.9
I-72ez	> 25	100.0	0.0
I-72f	> 25	99.1	0.9
I-72fa	> 25	94.9	5.1
I-72fe	> 25	81.5	18.5
I-72fi	2.047	29.8	70.2
I-72fj	3.913	36.3	63.7
I-72fn	> 25	97.4	2.6
I-72fp	> 25	90.5	9.5
I-72fq	> 25	99.7	0.3
I-72fv	> 25	98.9	1.1
I-72fz	> 25	90.9	9.1
I-72gb	> 25	76.1	23.9
I-72gc	10.088	41.7	58.3
I-72gd	0.919	19.9	80.1
I-72gg	> 25	76.0	24.0
I-72gh	> 25	89.1	10.9
I-72gi	> 25	85.1	14.9
I-72gj	> 25	97.7	2.3
I-72gk	> 25	93.5	6.5
I-72gm	> 25	93.2	6.8
I-72gn	> 25	73.6	26.4
I-72gp	> 25	85.6	14.4
I-72gs	7.391	42.1	57.9
I-72gu	> 25	99.8	0.2
I-72gw	> 25	80.9	19.1
I-72gy	> 25	55.9	44.1
I-72gz	> 25	86.3	13.7
I-72hf	> 25	93.2	6.8
I-72hi	> 25	86.2	13.8

化合物編號	WIZ AC_{50}（μM）	WIZ Amax	WIZ的降解%（100-Amax）
I-72hj	> 25	99.3	0.7
I-72hk	> 25	90.8	9.2
I-72hq	> 25	86.7	13.3
I-72hx	> 25	94.9	5.1
I-72id	> 25	89.0	11.0
I-72ij	2.765	31.3	68.7
I-72ir	> 25	64.3	35.7
I-72is	> 25	99.1	0.9
I-72it	> 25	94.1	5.9
I-72iu	2.000	28.3	71.7
I-72iv	> 25	97.8	2.2
I-72ix	> 25	87.0	13.0
I-72j	> 25	78.5	21.5
I-72jb	> 25	99.7	0.3
I-72jf	> 25	65.8	34.2
I-72jk	> 25	92.8	7.2
I-72jq	> 25	88.3	11.7

化合物編號	WIZ AC_{50}（μM）	WIZ Amax	WIZ的降解%（100-Amax）
I-72ju	> 25	85.5	14.5
I-72jx	> 25	93.9	6.1
I-72jy	> 25	88.7	11.3
I-72kc	> 25	90.6	9.4
I-72m	> 25	91.6	8.4
I-72n	> 25	76.6	23.4
I-72s	0.962	21.8	78.2
I-72t	1.474	30.1	69.9
I-72x	> 25	100.0	0.0
I-72y	> 25	97.1	2.9
I-73	0.014	2.2	97.8
I-81	> 25	58.9	41.1
I-83	> 25	83.2	16.8
I-84	> 25	78.8	21.2

化合物編號	WIZ AC_{50}（μM）	WIZ Amax	WIZ的降解%（100-Amax）
I-97	0.14	8.17	91.83
I-100	0.41	17.77	82.23
I-101	0.072	3.95	96.05
I-102	0.24	17.27	82.73
I-104	0.54	12.90	87.1
I-105	0.055	5.23	94.77
I-106	2.56	19.92	80.08
I-107	0.016	0.21	99.79
I-108	0.025	1.93	98.07
I-109	1.50	29.86	70.14
I-110	0.0086	0.48	99.52
I-111	0.011	9.30	90.7
I-112	0.059	3.13	96.87
I-113	0.0038	0.64	99.36
I-114	0.018	5.54	94.46
I-115	0.17	10.49	89.51
I-118	0.38	14.57	85.43
I-119	0.01	2.56	97.44
I-122	0.051	12.43	87.57
I-124	0.040	5.61	94.39
I-127	0.0019	6.64	93.36
I-129	0.046	32.26	67.74
I-131	0.00052	11.06	88.94
I-133	0.0088	16.7	83.3
I-135	0.034	18.22	81.78
I-137	0.0015	10.02	89.98
I-141a，I-141b	2.46	27.64	72.36

化合物編號	WIZ AC50（μM）	WIZ Amax	WIZ的降解%（100-Amax）
I-142	0.081	0.90	99.1
I-143	137.28	62.57	37.43
I-144	0.076	6.3	93.7
I-145	0.019	2.68	97.32
I-146	2.20	31.34	68.66
I-147	1.08	28.36	71.64
I-148	0.02	5.51	94.49
I-149	11.38	43.12	56.88
I-150	0.017	1.39	98.61
I-151	3.43	34.89	65.11
I-152	0.048	2.52	97.48
I-155	0.02	24.85	75.15
I-156	na	na	na
I-157	0.16	37.01	62.99
I-158	0.000083	5.93	94.07
I-161	0.00037	8.45	91.55
I-163	0.029	29.5	70.5
I-167	na	na	na
I-168	na	na	na
I-169	0.034	15.43	84.57
I-173	0.00022	5.71	94.29
I-178	0.02	21.27	78.73
I-179	0.0057	26.10	73.9
I-180	0.02	84.72	15.28
I-183	0.004	13.90	86.1
I-184	0.00047	7.28	92.72
I-186	0.0043	19.15	80.85

I-188	0.00035	13.44	86.56
I-189	0.0043	26.77	73.23
I-191	0.15	32.85	67.15
I-192	0.025	37.78	62.22
I-193	0.49	44.32	55.68
I-196	0.0042	21.18	78.82
I-197	0.056	48.25	51.75
I-198	0.013	32.02	67.98
I-201	0.019	19.49	80.51
I-202	0.083	41.27	58.73
I-203	0.00092	32.48	67.52
I-211	0.15	46.10	53.9
I-213	0.12	44.32	55.68
I-214	0.032	17.15	82.85
I-217	0.0	99.6	0.4
I-219	1.40	26.07	73.93
I-223	0.072	17.15	82.85

I-227	0.058	35.84	64.16
I-229	0.002	26.55	73.45
I-233	0.00073	18.86	81.14
I-244	na	na	na
I-249	na	na	na
I-251	0.50	21.7	78.3
I-252（異構物1）	0.05	41.9	58.1
I-252（異構物2）	0.011	22.9	77.1
I-252（異構物3）	0.045	44.9	55.1
I-255（異構物1）	0.012	26.8	73.2
I-255（異構物2）	0.098	71.2	28.8
I-255（異構物3）	0.36	73.5	26.5
I-255（異構物4）	0.034	27.0	73.0

實例56：小分子HbF誘導測定

【0469】 從澳賽爾斯公司（AllCells, LLC）獲得冷凍保存的原代人$CD34^+$造血幹細胞和祖細胞。在藉由投與粒細胞群落刺激因子進行動員後，從健康供體的外周血中分離$CD34^+$細胞。使用2階段培養法使細胞向紅系譜系離體分化。在第一階段，將細胞在37°C下在5% CO_2下在補充有rhSCF（50 ng/mL，Peprotech®公司）、rhIL-6（50 ng/mL，Peprotech®公司）、rhIL-3（50 ng/mL，Peprotech®公司）和rhFlt3L（50 ng/mL，Peprotech®公司）以及1X抗生素-抗真菌藥（生命技術公司（Life Technologies），賽默飛世爾科技公司（Thermo Fisher Scientific））的StemSpan™無血清擴增培養基（SFEM）（幹細胞技術公司（STEMCELL

Technologies Inc.））中培養6天。在第二階段期間，將細胞在37°C下在5% CO_2下、在化合物存在下、在紅系分化培養基中以5,000個細胞/mL培養7天。紅系分化培養基包括IMDM（生命技術公司），補充有胰島素（10 μg/mL，西格瑪奧德里奇公司）、肝素（2 U/mL，西格瑪奧德里奇公司）、全轉鐵蛋白（330 μg/mL，西格瑪奧德里奇公司）、人血清AB（5%，西格瑪奧德里奇公司）、氫化可的松（1 μM，幹細胞技術公司）、rhSCF（100 ng/mL，Peprotech®公司）、rhIL-3（5 ng/mL，Peprotech®公司）、rhEPO（3 U/mL，Peprotech®公司）和1X抗生素-抗真菌劑。將所有化合物溶解並稀釋到二甲基亞碸（DMSO）中，然後將其添加到培養基中，使最終濃度為0.3% DMSO，從而從30 uM開始以7點、1：3稀釋系列進行測試。

染色和流動式細胞測量術

【0470】 為了進行活力分析，將樣本洗滌並重懸於磷酸鹽緩衝鹽水（PBS）中，並用LIVE/DEAD™可固定紫色死細胞染色套組（生命技術公司，L34963）染色20分鐘。然後將細胞再次用PBS洗滌，並重懸於補充有2%胎牛血清（FBS）和2 mM EDTA的PBS中，以準備進行細胞表面標誌物分析。將細胞用別藻藍素偶合的CD235a（1：100，BD生物科學公司，551336）抗體和Brilliant Violet偶合的CD71（1：100，BD生物科學公司，563767）抗體標記20分鐘。為了分析細胞質胎兒血紅蛋白（HbF），根據製造商的方案，使用固定緩衝液（BioLegend®，420801）和透化洗滌緩衝液（BioLegend®，421002）將細胞固定並透化。在透化步驟期間，將細胞用藻紅蛋白偶合或FITC偶合的HbF特異性抗體（1：10-1：25，Invitrogen™，MHFH04-4）染色30分鐘。在FACSCanto™ II流式細胞儀或LSRFortessa™（BD生物科學公司）上進行分析之前，將染色的細胞用磷酸鹽緩衝鹽水洗滌。使用FlowJo™軟體（BD生物科學公司）進行數據分析。

化合物的HbF誘導活性（表2）

【0471】 將mPB CD34+細胞擴增6天，然後在化合物存在下使其紅系分化7天。將細胞固定，染色並藉由流動式細胞測量術分析。表2示出了化合物的HbF誘導活性。HbF Amax = 在擬合的劑量響應曲線中HbF陽性染色細胞的最高百分比（%HbF+細胞）。DMSO處理的細胞的基線%HbF+細胞約為30%-40%。

[表2]：

化合物編號	HbF AC50（μM）	HbF Amax
I-5	0.080	78.3
I-47	4.163	77.1
I-49	0.542	69.3
I-50	9.436	68.2
I-50bi	> 30	48.1
I-50bt	> 30	39.3
I-50cn	> 30	33.9
I-50co	> 30	66.8
I-50dl	0.730	82.6
I-50ee	> 30	56.0
I-50em	0.045	90.5
I-52	> 30	45.5
I-53	0.122	78.1
I-58	> 30	39.2
I-60	0.864	80.6
I-81	> 30	54.3

實例57：用於shRNA和CRISPR測定的細胞培養

【0472】 將 HEK293T 細胞維持在含有丙酮酸鈉、非必需胺基酸、10% FBS、2 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL pen/strep、25 mM HEPES 的 DMEM 高葡萄糖完全培養基中。除非另有說明，否則所有用於培養 HEK293T 細胞的試劑均從 Invitrogen™獲得。

【0473】 在 shRNA 轉導或靶向 WIZ 的靶向性核糖核蛋白（RNP）電穿孔之前，將動員的外周血（mPB）CD34+細胞（澳賽爾斯公司）維持在補充有各自 50 ng/mL 的 rhTPO、rhIL-6、rhFLT3L、rhSCF 的 StemSpan™無血清擴增培養基（SFEM）（幹細胞技術公司）中 2-3 天。所有細胞介素均從 Peprotech®公司獲得。將細胞培養物保持在 37°C 和 5% CO_2 濕潤的組織培養箱中。

靶向WIZ的shRNA慢病毒殖株的產生

【0474】 針對WIZ的各自的shRNA的5'-磷酸化有義和反義互補單股DNA寡核苷酸由集成DNA技術公司（Integrated DNA Technologies, Inc.，IDT）合成。將每個DNA寡核苷酸設計為分別在5'-末端和3'-末端帶有PmeI/AscI限制性突出端，以便隨後相容性連接到慢病毒載體骨架中。藉由在98°C下在加熱塊上加熱5分鐘、然後在工作臺上冷卻至室溫來將等莫耳的互補寡核苷酸在NEB緩衝液2（New England Biolabs®公司）中退火。使用T4 DNA連接酶套組（新英格蘭生物實驗室），將退火的雙股DNA寡核苷酸連接到用PmeI/AscI消化的pHAGE慢病毒主鏈中。根據製造商的方案，將連接反應轉化為化學感受態的Stbl3細胞（Invitrogen™）。使用定序引物（5'-ctacattttacatgatagg-3'）驗證陽性殖株，並將質體藉由阿爾塔生物技術公司（Alta Biotech LLC）純化。

【0475】 按照製造商的說明（Invitrogen™），使用Lipofectamine 3000試劑以150 mm組織培養皿形式，藉由用表現pCMV-dR8.91和pCMV-VSV-G的包膜質體共轉染HEK293T細胞來生成相應shRNA構建體的慢病毒顆粒。共轉染後48小時收穫慢病毒上清液，通過0.45 μm過濾器（密理博公司（Millipore））過濾，並使用帶有Ultracel-100膜的Amicon Ultra 15（密理博公司）進行濃縮。連續稀釋和感染HEK293T細胞後，使用eGFP表現作為轉導標誌物，藉由流動式細胞測量術確定每種慢病毒顆粒的感染單位。

shRNA序列如下：

shWIZ_#1 5'-AGCCCACAATGCCACGGAAAT-3'；

shWIZ_#2 5'-GCAACATCTACACCCTCAAAT-3'；

shWIZ_#4 5'-TGACCGAGTGGTACGTCAATG-3'；

shWIZ_#5 5'-AGCGGCAGAACATCAACAAAT-3'

mPB CD34+細胞的慢病毒shRNA轉導和FACS

【0476】 mPB CD34+轉導在 retronectin 包被的非組織培養物處理的 96 孔平底板（康寧公司（Corning, Inc.））上進行。簡而言之，將板用 100 μL 的 RetroNectin®（1 μg/mL）（寶生物公司（TAKARABIO, Inc.））包被，密封並在 4C 孵育過夜。然後去除 RetroNectin®，並將板與 PBS 中的 BSA（牛血清白蛋白）（1%）在室溫下孵育 30 分鐘。隨後，將 BSA（牛血清白蛋白）吸出並用 100 μL 慢病毒濃縮液代替，並在室溫下以 2000 xg 離心 2 小時。接下來，輕輕吸取殘留的上清液，準備進行 mPB CD34+細胞的轉導。將一萬個細胞接種於 150 μL 補充有各自 50 ng/mL 的 rhTPO、rhIL-6、rhFLT3L 和 rhSCF 的 StemSpan™ 無血清擴增培養基（SFEM）中，以開始轉導。將細胞培養 72 小時，然後使用 eGFP 表現作為標誌物評估轉導效率。

【0477】 在 FACSAria™ III（BD 生物科學公司）上分選 eGFP 陽性細胞。簡而言之，將轉導的 mPB CD34+細胞群洗滌，並用含 1x Hank 緩衝鹽水溶液、EDTA（1 mM）和 FBS（2%）的 FACS 緩衝液重懸。分選的 eGFP 陽性細胞用於紅系分化測定。

對WIZ進行靶向性CRISPR敲除

【0478】 Alt-R CRISPR-Cas9 crRNA 和 tracrRNA 購自集成 DNA 技術公司。將等莫耳的 tracrRNA 與 Tris 緩衝液（10 mM，pH 7.5）中的靶向 WIZ 的 crRNA 藉由使用聚合酶鏈式反應（PCR）機（伯樂公司（Bio-Rad））在 95°C 下加熱 5 分鐘、然後在操作臺上冷卻至室溫而進行退火。隨後，藉由將退火的 tracrRNA:crRNA 與 6 ug Cas9 在 37°C 下在含 HEPES（100 mM）、KCL（50 mM）、$MgCl_2$（2.5 mM）、甘油（0.03%）、DTT（1 mM）和 Tris pH 7.5（2 mM）的 1x 緩衝液中混合 5 分鐘來生成核糖核蛋白（RNP）複合物。

【0479】 根據製造商的建議，在 4D-Nucleofector™（龍沙公司（Lonza））上進行 RNP 複合物的電穿孔。簡而言之，將重懸於含有補充劑（龍沙公司）的

原代細胞 P3 緩衝液中的 50,000 個 mPB CD34+細胞與核比色皿中每孔 5 μL RNP 複合物預混合，並在室溫下孵育 5 分鐘。隨後，使用 CM-137 程式使混合物進行電穿孔。RNP 電穿孔後將細胞培養 72 小時，然後開始紅系分化。下表 4 中示出了 crRNA 序列：

[表 4]：

名稱	序列（5'至3'）	目標基因組區域		股
rg_0111	ACGGAGGCTAAGCGTCGCAA	隨機導向，非靶向		
WIZ_6	AACATCTTTCGGGCCGTAGG	chr19:15427143-15427163		(+)
WIZ_9	GACATCCGCTGCGAGTTCTG	chr19:15427488-15427510		(-)
WIZ_12	TGCAGCGTCCCGGGCAGAGC	chr19:15425751-15425773		(-)
WIZ_14	CAAGCCGTGCCTCATCAAGA	chr19:15425571-15425593		(-)
WIZ_15	CGGGCACACCTGCGGCAGTT	chr19:15424942-15424964		(-)
WIZ_18	AGTGGGTGCGGCACTTACAG	chr19:15423169-15423191		(-)

shRNA 轉導的或 RNP 電穿孔的 mPB CD34+細胞的紅系分化

【0480】 藉由在96孔組織培養板中每孔接種8,000個RNP電穿孔的或FACS分選的eGFP+ mPB CD34+細胞來開始紅系分化。基礎分化培養基由IMDM（伊斯科夫改良的杜爾貝科培養基）、人AB血清（5%）、轉鐵蛋白（330 μg/mL）、胰島素（10 μg/mL）和肝素（2 IU/mL）組成。分化培養基補充有rhSCF（100 ng/mL）、rhIL-3（10 ng/mL）、rhEPO（2.5 U/mL）和氫化可的松（1 μM）。分化4天後，使細胞在新鮮培養基中分裂（1:4），以維持最佳生長密度。將細胞再培養3天，並用於評估胎兒血紅蛋白（HbF）表現。

結果

WIZ的缺失誘導胎兒血紅蛋白在mPB CD34$^+$衍生的類紅血球中表現

【0481】 為了驗證WIZ是否為HbF表現的負調節物，採用了shRNA和CRISPR-Cas9介導的敲低和敲除功能遺傳學方法。將mPB CD34$^+$細胞用shRNA或CRISPR-Cas9試劑處理並使其紅系分化7天，然後進行流動式細胞測量術分析。靶向敲低WIZ轉錄物導致78%-91%的HbF$^+$細胞，相比之下，陰性對照加擾的

shRNA導致40%的HbF^+細胞。誤差條代表兩個生物學重複的標準誤差，每個生物學重複具有三個技術重複（圖1A）。CRISPR/Cas9介導的WIZ的靶向缺失導致62%-88%的HbF^+細胞，相比之下，隨機導向的crRNA導致39%的HbF^+細胞。誤差條代表一種生物樣本的標準誤差，所述生物樣本具有四個技術重複（圖1B）。總而言之，結果表明WIZ的缺失在人原代類紅血球中誘導了HbF。因此，鋅指轉錄因子寬間隔鋅指模體（WIZ）被確定為進行HbF誘導的新靶標。

【0482】 已經如此描述了若干實施方式的若干方面，應理解，熟悉該項技術者將容易想到各種改變、修改和改進。該等改變、修改和改進旨在成為本揭露的一部分，並且旨在落入本揭露的精神和範圍內。因此，前述的說明書和附圖僅是舉例來說。

【0483】 熟悉該項技術者應承認，或者能夠使用不超出常規的實驗法確定在此明確描述的具體發明實施方式的等效物。此類等效物旨在涵蓋在下列請求項的範圍中。

【符號說明】

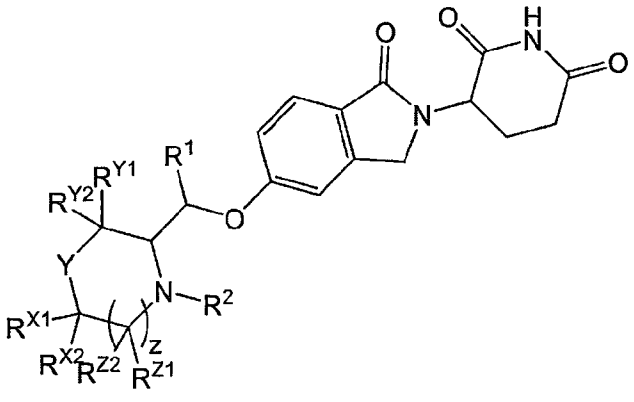
【0484】 無

【生物材料寄存】

【0485】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種具有式(I')之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物



(I')

其中：

Y選自O、CH_2、CF_2、和CHF；

z係從0至2的整數；

R^{X1}和R^{X2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^{Y1}和R^{Y2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^{Z1}和R^{Z2}皆為氫

或

R^{Z1}和R^{Z2}中的1個以及R^{Y1}和R^{Y2}中的1個一起形成C_1-C_2伸烷基橋接基團，並且R^{Z1}和R^{Z2}以及R^{Y1}和R^{Y2}中的另一個皆為氫；

R^1選自氫和C_1-C_6烷基；

R^2選自氫、-C(=O)-R^3、C_3-C_8環烷基、C_1-C_6鹵代烷基、和C_1-C_{10}烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至11員雜環基，C_3-C_8環烷基和-O-(R^{2a})，

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{2a}係C_1-C_6烷基，其中該烷基被獨立地選自C_6-C_{10}芳基的0-1個取代基取代；

R^3選自-CH=C$R^{3a}R^{3b}$，C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_8環烷基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-3個R^{3c}取代，並且

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{3a}和R^{3b}連同它們所附接的碳原子一起形成C_3-C_8環烷基環；

每個R^{3c}在每次出現時獨立地選自-C(=O)-R^{3d}，N$R^{3e}R^{3f}$，C_1-C_6烷氧基，-O-R^{3d}，羥基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_8環烷基，

其中該-O-芳基、芳基烷基-O-、和-O-雜芳基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，並且

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{3d}係包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基；

R^{3e}和R^{3f}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

每個R^4在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_{10}烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，-SO_2R^{4c}，鹵素，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，側氧基，C_1-C_6鹵代烷氧基，-C(=O)-O-(R^5)，-C(=O)-(R^5)，-C(=O)-N$R^{6a}R^{6b}$，N$R^{6a}R^{6b}$，-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)，和C_3-C_8環烷基，其中該

芳基、-O-芳基、芳基烷基-O-、-O-雜芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被各自獨立地選自以下的0-3個取代基取代：-CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基和C_1-C_6鹵代烷基；

R^{4a}在每次出現時獨立地選自-CN，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，鹵素，羥基，-C(=O)-O-(R^5)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基，C_1-C_6烷基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_6環烷基，其中該烷基被0-1個R^{4b}取代，並且其中該雜芳基被0-3個R^{4a-1}取代；

R^{4a-1}在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷基、二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基、-CN、C_1-C_6烷氧基、和C_1-C_6鹵代烷基；

R^{4b}在每次出現時獨立地選自-CN，鹵素，-C(=O)N$R^{6a}R^{6b}$，N$R^{6a}R^{6b}$，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，-C(=O)-OH，C_1-C_6烷氧基，包含獨立地選自N、O和S的1個或2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_8環烷基，C_2-C_4炔基，和C_6-C_{10}芳基，其中該芳基被各自獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN、C_1-C_6鹵代烷基、和C_1-C_6烷基；

R^{4c}選自C_6-C_{10}芳基、羥基、NH_2、和鹵素；

R^5選自C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基；

R^{6a}和R^{6b}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

或R^{6a}和R^{6b}連同它們所附接的氮原子一起形成包含選自N、O和S的0-1個另外的雜原子的5員或6員雜環基，其中該雜環基被0-2個R^{6c}取代；

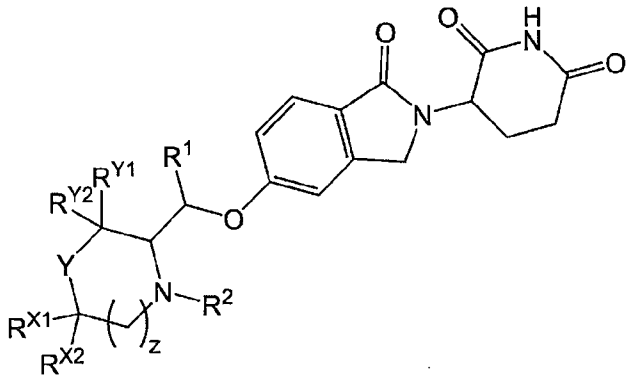
R^{6c}在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、側氧基和C_1-C_6烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1

個取代基取代：-CN和包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基。

【請求項2】 如請求項1所述之具有式 (I') 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中：z係1；並且R^{Z1}和R^{Z2}中的1個以及R^{Y1}和R^{Y2}中的1個一起形成C_1-C_2伸烷基橋接基團，並且R^{Z1}和R^{Z2}以及R^{Y1}和R^{Y2}中的另一個皆為氫。

【請求項3】 如請求項1所述之具有式 (I') 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中：z係1；並且R^{Z1}和R^{Z2}中的1個以及R^{Y1}和R^{Y2}中的1個一起形成C_1伸烷基橋接基團，並且R^{Z1}和R^{Z2}以及R^{Y1}和R^{Y2}中的另一個皆為氫。

【請求項4】 一種具有式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，



(I)

其中：

Y選自O、CH_2、和CF_2；

z係從0至2的整數；

R^{X1}和R^{X2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^{Y1}和R^{Y2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^1選自氫和C_1-C_6烷基；

R^2選自氫、-C(=O)-R^3、C_3-C_8環烷基、C_1-C_6鹵代烷基、和C_1-C_{10}烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_8環烷基，

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^3選自-CH=C$R^{3a}R^{3b}$，C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_8環烷基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-3個R^{3c}取代，並且

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{3a}和R^{3b}連同它們所附接的碳原子一起形成C_3-C_8環烷基環；

每個R^{3c}在每次出現時獨立地選自-C(=O)-R^{3d}，N$R^{3e}R^{3f}$，C_1-C_6烷氧基，-O-R^{3d}，羥基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_8環烷基，

其中該-O-芳基、芳基烷基-O-、和-O-雜芳基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，並且

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{3d}係包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基；

R^{3e}和R^{3f}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

每個R^4在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_{10}烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷

基，$-SO_2R^{4c}$，鹵素，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，側氧基，C_1-C_6鹵代烷氧基，$-C(=O)-O-(R^5)$，$-C(=O)-(R^5)$，$-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，$-NH-C(=O)-O-(C_1$-C_6烷基)，和C_3-C_8環烷基，其中該芳基、-O-芳基、芳基烷基-O-、-O-雜芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被各自獨立地選自以下的0-3個取代基取代：-CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、和羥基；

R^{4a}在每次出現時獨立地選自-CN，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，鹵素，羥基，$-C(=O)-O-(R^5)$，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-1個R^{4b}取代，並且其中該雜芳基被0-3個R^{4a-1}取代；

R^{4a-1}在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷基、二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基、-CN、C_1-C_6烷氧基、和C_1-C_6鹵代烷基；

R^{4b}在每次出現時獨立地選自-CN，$-C(=O)NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，-C(=O)-OH，C_1-C_6烷氧基，包含獨立地選自N、O和S的1個或2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_8環烷基，C_2-C_4炔基，和C_6-C_{10}芳基，其中該芳基被各自獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN、C_1-C_6鹵代烷基、和C_1-C_6烷基；

R^{4c}選自C_6-C_{10}芳基、羥基、NH_2、和鹵素；

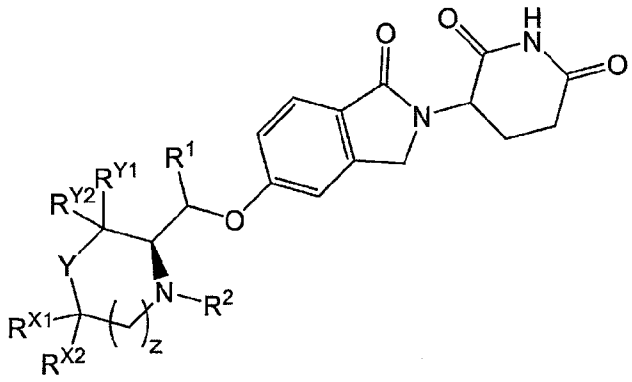
R^5選自C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基；

R^{6a}和R^{6b}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

或R^{6a}和R^{6b}連同它們所附接的氮原子一起形成包含選自N、O和S的0-1個另外的雜原子的5員或6員雜環基，其中該雜環基被0-2個R^{6c}取代；

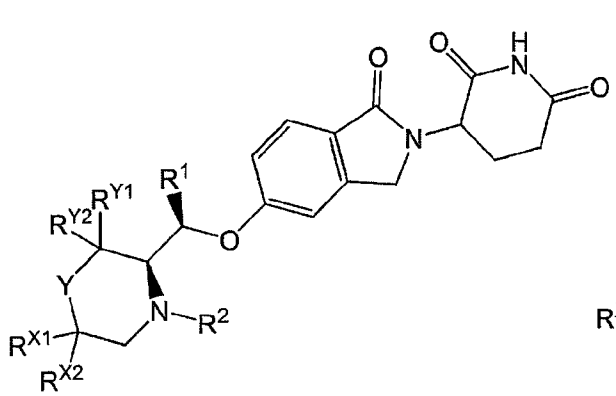
R^{6c}在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、側氧基和C_1-C_6烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN和包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基。

【請求項5】 如請求項1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (I-i)

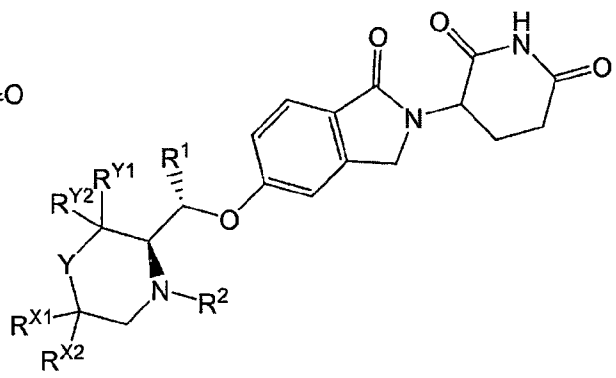


(I-i)。

【請求項6】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (I-i-a) 或 (I-i-b)

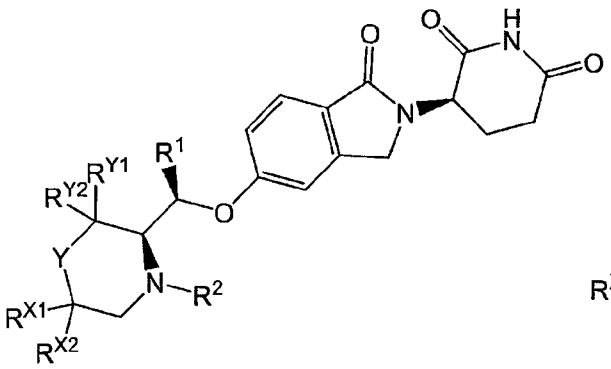


(I-i-a)

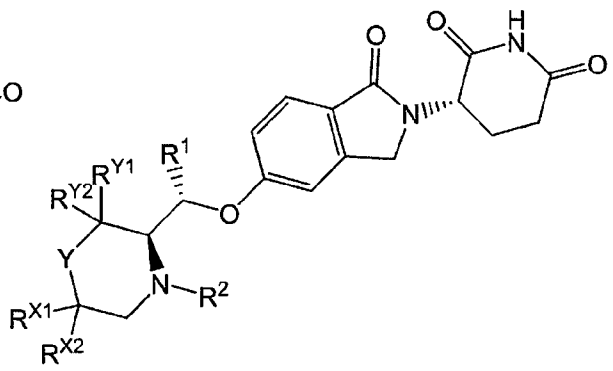


(I-i-b)。

【請求項7】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (I-i-c) 或 (I-i-d)

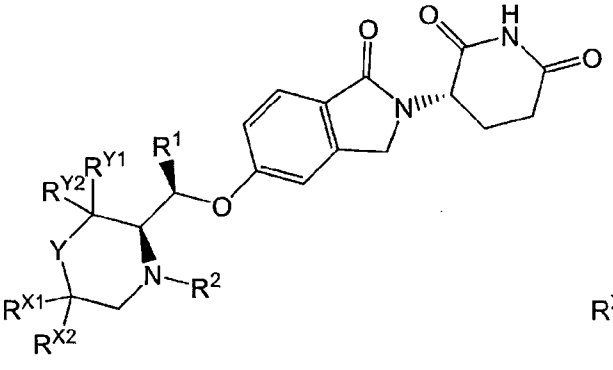


(I-i-c)

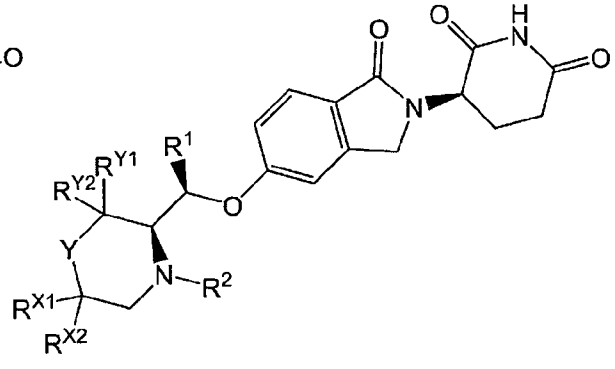


(I-i-d)。

【請求項8】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (I-i-e) 或 (I-i-f)

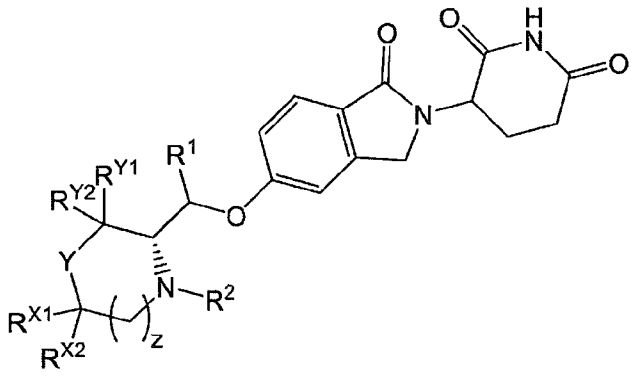


(I-i-e)



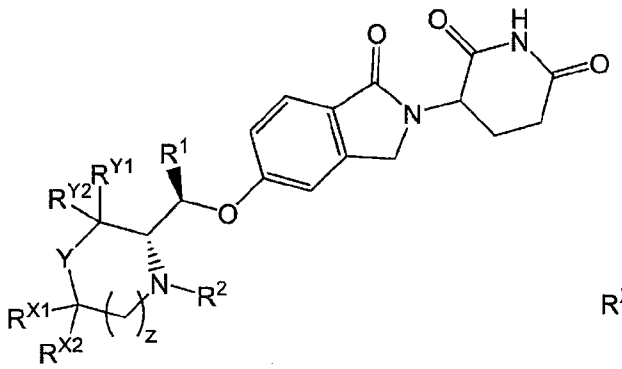
(I-i-f)。

【請求項9】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (I-ii)

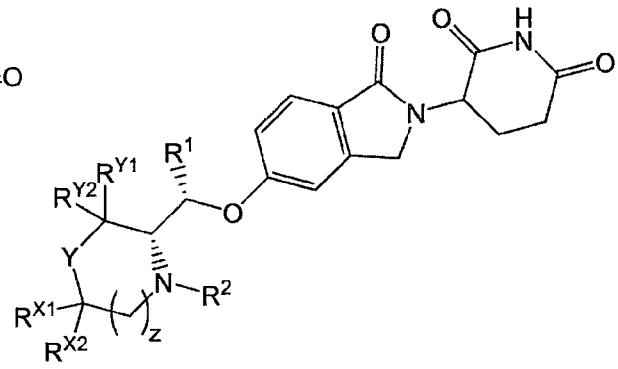


(I-ii)。

【請求項10】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (I-ii-a) 或 (I-ii-b)

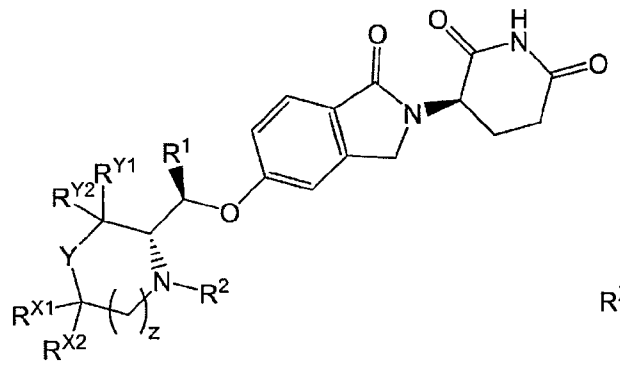


(I-ii-a)

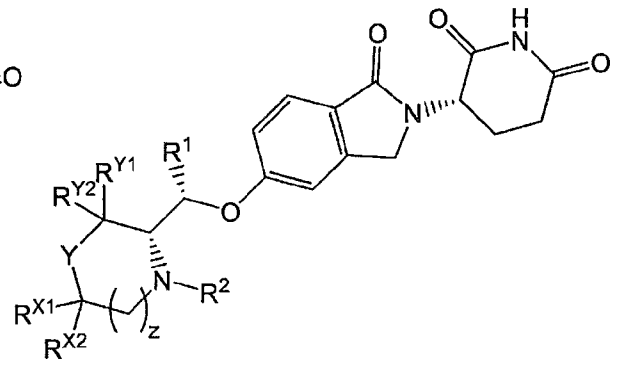


(I-ii-b)。

【請求項11】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (I-ii-c) 或 (I-ii-d)

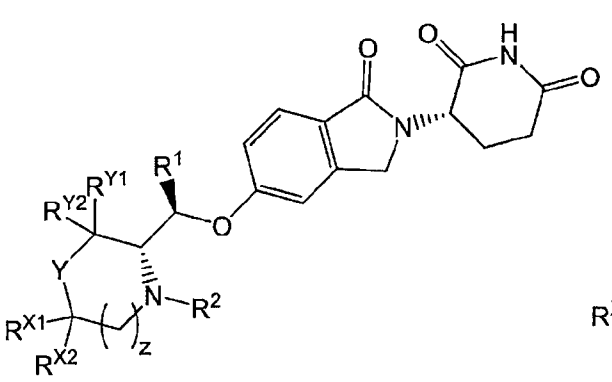


(I-ii-c)

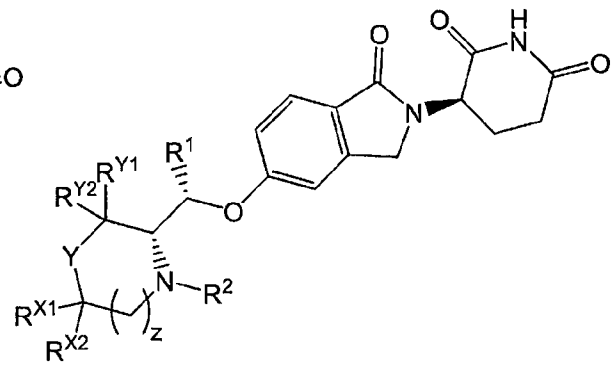


(I-ii-d)。

【請求項12】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (I-ii-e) 或 (I-ii-f)



(I-ii-e)



(I-ii-f)。

【請求項13】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中該藥學上可接受的鹽係酸加成鹽。

【請求項14】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，

其中：

Y選自O、CH_2、和CF_2；

z係從0至2的整數；

R^{X1}和R^{X2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^{Y1}和R^{Y2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^1選自氫和C_1-C_6烷基；

R^2選自氫、-C(=O)-R^3、C_3-C_8環烷基、和C_1-C_{10}烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_8環烷基，

並且其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^3選自C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_8環烷基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-3個R^{3c}取代，並且

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{3c}在每次出現時獨立地選自$NR^{3e}R^{3f}$，C_1-C_6烷氧基，-O-R^{3d}，羥基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_8環烷基，

其中該-O-芳基、芳基烷基-O-、和-O-雜芳基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，並且

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{3d}係包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基；

R^{3e}和R^{3f}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^4在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_{10}烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，-SO_2R^{4c}，鹵素，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，側氧基，C_1-C_6鹵代烷氧基，-C(=O)-O-(R^5)，-C(=O)-(R^5)，-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)，和C_3-C_8環烷基，其中該芳基、-O-芳基、芳基烷基-O-、-O-雜芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被各自獨立地選自以下的0-2個取代基取代：-CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基；

R^{4a}在每次出現時獨立地選自-CN，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，鹵素，羥基，-C(=O)-O-(R^5)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-1個R^{4b}取代，並且其中該雜芳基被0-3個R^{4a-1}取代；

R^{4a-1}在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷基、二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基、-CN、C_1-C_6烷氧基、和C_1-C_6鹵代烷基；

R^{4b}在每次出現時獨立地選自-CN，-C(=O)$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，-C(=O)-OH，C_1-C_6烷氧基，包含獨立地選自N、O和S的1個或2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_8環烷基，C_2-C_4炔基，和C_6-C_{10}芳基，其中該芳基被各自獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN、C_1-C_6鹵代烷基、和C_1-C_6烷基；

R^{4c}選自C_6-C_{10}芳基、羥基、NH_2、和鹵素；

R^5選自C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基；

R^{6a}和R^{6b}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

或R^{6a}和R^{6b}連同它們所附接的氮原子一起形成包含選自N、O和S的0-1個另外的雜原子的5員或6員雜環基，其中該雜環基被0-2個R^{6c}取代；

R^{6c}在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、側氧基和C_1-C_6烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN和包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基。

【請求項15】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，

其中：

Y選自O和CH_2；

z係從0至2的整數；

R^{X1}和R^{X2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^{Y1}和R^{Y2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^1選自氫和C_1-C_6烷基；

R^2選自氫、-C(=O)-R^3、C_3-C_8環烷基、和C_1-C_{10}烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_8環烷基，

並且其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^3選自C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_8環烷基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-3個R^{3c}取代，並且

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{3c}在每次出現時獨立地選自二(C_1-C_6烷基)胺基，C_1-C_6烷氧基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_8環烷基，

其中該-O-芳基、芳基烷基-O-、和-O-雜芳基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，並且

其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^4在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_{10}烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，-SO_2R^{4c}，鹵素，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，側氧基，C_1-C_6鹵代烷氧基，-C(=O)-O-(R^5)，-C(=O)-(R^5)，-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)，和C_3-C_8環烷基，其中該芳基、-O-芳基、芳基烷基-O-、-O-雜芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被各自獨立地選自以下的0-2個取代基取代：-CN、C_1-C_6烷基、甲氧基、和乙氧基；

R^{4a}在每次出現時獨立地選自-CN，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，鹵素，羥基，-C(=O)-O-(R^5)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-1個R^{4b}取代，並且其中該雜芳基被0-3個R^{4a-1}取代；

R^{4a-1}在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷基、二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基、-CN、C_1-C_6烷氧基、和C_1-C_6鹵代烷基；

R^{4b}在每次出現時獨立地選自-CN，-C(=O)$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，-C(=O)-OH，C_1-C_6烷氧基，包含獨立地選自N、O和S的1個或2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_8環烷基，C_2-C_4炔基，和C_6-C_{10}芳基，其中該芳基被各自獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN、C_1-C_6鹵代烷基、和C_1-C_6烷基；

R^{4c}選自C_6-C_{10}芳基、羥基、NH_2、和鹵素；

R^5選自C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基；

R^{6a}和R^{6b}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

或R^{6a}和R^{6b}連同它們所附接的氮原子一起形成包含選自N、O和S的0-1個另外的雜原子的5員或6員雜環基，其中該雜環基被0-2個R^{6c}取代；

R^{6c}在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、側氧基和C_1-C_6烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN和包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基。

【請求項16】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，

其中：

Y選自O和CH_2；

z係從0至2的整數；

R^{X1}和R^{X2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^{Y1}和R^{Y2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

其中當R^{X1}和R^{X2}皆為C_1-C_6烷基時，則R^{Y1}和R^{Y2}皆為氫，並且其中當R^{X1}和R^{X2}皆為氫時，則R^{Y1}和R^{Y2}皆為C_1-C_6烷基；

R^1選自氫和C_1-C_6烷基；

R^2選自氫、-C(=O)-R^3、C_3-C_8環烷基、和C_1-C_6烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_8環烷基，

並且其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^3選自C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，和C_3-C_8環烷基，和C_1-C_3烷基，其中該烷基被0-2個R^{3c}取代，並且

其中該芳基、雜芳基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^{3c}在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，和C_3-C_8環烷基，

其中該芳基、雜芳基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代；

R^4在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N和O的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_{10}烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，$-SO_2R^{4c}$，鹵素，羥基，-CN，側氧基，C_1-C_6鹵代烷氧基，-C(=O)-O-(R^5)，-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)，和C_3-C_8環烷基，其中該芳基、-O-芳基、芳基烷基-O-、-O-雜芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被獨立地選自-CN的0-1個取代基取代；

R^{4a}在每次出現時獨立地選自-CN，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，鹵素，羥基，-C(=O)-O-(R^5)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-1個R^{4b}取代，並且其中該雜芳基被0-3個R^{4a-1}取代；

R^{4a-1}在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷基、二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基、-CN、C_1-C_6烷氧基、和C_1-C_6鹵代烷基；

R^{4b}在每次出現時獨立地選自-CN，-C(=O)$NR^{6a}R^{6b}$，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，-C(=O)-OH，包含獨立地選自N、O和S的1

個或2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_8環烷基，C_2-C_4炔基，和C_6-C_{10}芳基，其中該芳基被各自獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN、C_1-C_6鹵代烷基、和C_1-C_6烷基；

R^{4c}選自C_6-C_{10}芳基、NH_2、和鹵素；

R^5選自C_1-C_6烷基、和C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基；

R^{6a}和R^{6b}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

或R^{6a}和R^{6b}連同它們所附接的氮原子一起形成包含選自N和O的0-1個另外的雜原子的5員或6員雜環基，其中該雜環基被0-2個R^{6c}取代；

R^{6c}在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、側氧基和C_1-C_6烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基。

【請求項17】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，

其中：

Y選自O和CH_2；

z係從0至2的整數；

R^{X1}和R^{X2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^{Y1}和R^{Y2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

其中當R^{X1}和R^{X2}皆為C_1-C_6烷基時，則R^{Y1}和R^{Y2}皆為氫，並且其中當R^{X1}和R^{X2}皆為氫時，則R^{Y1}和R^{Y2}皆為C_1-C_6烷基；

R^1選自氫和C_1-C_6烷基；

R^2選自C_3-C_8環烷基，C_1-C_6烷基，-$(CH_2)_{1-2}$-C_6-C_{10}芳基，-$(CH_2)_{1-2}$-包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，-$(CH_2)_{1-2}$-包含獨立地選自N和O的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和-$(CH_2)_{1-2}$-C_3-C_8環烷基，

並且其中該芳基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-4個R^4取代；

R^4在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基，-O-C_6-C_{10}芳基，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N和O的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_{10}烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，-SO_2R^{4c}，鹵素，羥基，-CN，側氧基，C_1-C_6鹵代烷氧基，-C(=O)-O-(R^5)，-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)，和C_3-C_8環烷基，其中該芳基、-O-芳基、-O-雜芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被獨立地選自-CN的0-1個取代基取代；

R^{4a}在每次出現時獨立地選自-CN，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，鹵素，-C(=O)-O-(R^5)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-1個R^{4b}取代，並且其中該雜芳基被0-2個R^{4a-1}取代；

R^{4a-1}在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷基、和二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基；

R^{4b}在每次出現時獨立地選自-C(=O)$NR^{6a}R^{6b}$，包含獨立地選自N和O的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，-C(=O)-OH，包含獨立地選自N、O和S的1個或2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_6-C_{10}芳基，其中該芳基被各自獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN和C_1-C_6鹵代烷基；

R^{4c}選自C_6-C_{10}芳基和NH_2；

R^5選自C_1-C_6烷基、和C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基；

R^{6a}和R^{6b}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

或R^{6a}和R^{6b}連同它們所附接的氮原子一起形成包含選自N和O的0-1個另外的雜原子的5員或6員雜環基，其中該雜環基被0-1個R^{6c}取代；

R^{6c}在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基C_1-C_6烷基、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、側氧基、和C_1-C_6烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基。

【請求項18】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，

其中：

Y選自O和CH_2；

z係從0至2的整數；

R^{X1}和R^{X2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^{Y1}和R^{Y2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

其中當R^{X1}和R^{X2}皆為C_1-C_6烷基時，則R^{Y1}和R^{Y2}皆為氫，並且其中當R^{X1}和R^{X2}皆為氫時，則R^{Y1}和R^{Y2}皆為C_1-C_6烷基；

R^1選自氫和C_1-C_6烷基；

R^2選自C_1-C_6烷基，-(CH_2)-苯基，-(CH_2)-包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，-(CH_2)-包含獨立地選自N和O的1個雜原子的6員雜環基，和-(CH_2)-C_3-C_8環烷基，

並且其中該苯基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-3個R^4取代；

R^4在每次出現時獨立地選自苯基，-O-苯基，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N和O的1-2個雜原子的6員雜環基，C_1-C_{10}烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6氟烷基，$-SO_2R^{4c}$，鹵素，羥基，-CN，側氧基，C_1-C_6氟烷氧基，-C(=O)-O-(R^5)，-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)，和C_3-C_8環烷基，其中該苯基、-O-苯基、-O-雜芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被獨立地選自-CN的0-1個取代基取代；

R^{4a}在每次出現時獨立地選自C_1-C_6氟烷基，氟，-C(=O)-O-(R^5)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-1個R^{4b}取代，並且其中該雜芳基被0-2個R^{4a-1}取代；

R^{4a-1}在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷基、和二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基；

R^{4b}在每次出現時獨立地選自-C(=O)N$R^{6a}R^{6b}$，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，-C(=O)-OH，包含獨立地選自N和O的1個或2個雜原子的4員至6員雜環基，和苯基，其中該苯基被各自獨立地選自-CN的0-1個取代基取代；

R^{4c}選自苯基和NH_2；

R^5選自C_1-C_6烷基和苄基；

R^{6a}和R^{6b}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

或R^{6a}和R^{6b}連同它們所附接的氮原子一起形成包含選自N和O的0-1個另外的雜原子的5員或6員雜環基，其中該雜環基被0-1個R^{6c}取代；

R^{6c}在每次出現時獨立地選自苄基、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、側氧基、和C_1-C_6烷基，其中該烷基被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：包含1個O雜原子的4員雜環基。

【請求項19】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^3選自苯基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N和O的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_6環烷基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-3個R^{3c}取代，並且

其中該苯基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-4個R^4取代。

【請求項20】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^3選自苯基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N和O的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_3-C_6環烷基，和C_1-C_6烷基，其中該烷基被0-1個R^{3c}取代，

其中該苯基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-4個R^4取代，並且

其中R^{3c}在每次出現時獨立地選自苯基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N和O的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和C_3-C_6環烷基。

【請求項21】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^3選自苯基，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5-10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員、5員或6員雜環基，C_3-C_8環烷基，-$(CH_2)_{1-2}$-苯基，-$(CH_2)_{1-2}$-包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5-10員雜芳基，-$(CH_2)_{1-2}$-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和-$(CH_2)_{1-2}$-C_3-C_8環烷基。

【請求項22】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中每個R^4在每次出現時獨立地選自C_6-C_{10}芳基，-O-C_6-C_{10}芳基，C_1-C_6芳基C_6-C_{10}烷基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N和O的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_{10}烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，-SO_2R^{4c}，鹵素，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，側氧基，C_1-C_6鹵代烷氧基，-C(=O)-O-(R^5)，-C(=O)-(R^5)，-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$，

$NR^{6a}R^{6b}$，-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)，和C_3-C_8環烷基，其中該芳基、雜芳基、和雜環基各自獨立地被0-2個R^{4a}取代，其中該-O-芳基、芳基烷基-O-、和-O-雜芳基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被各自獨立地選自以下的0-2個取代基取代：-CN、C_1-C_6烷基、甲氧基和乙氧基。

【請求項23】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中每個R^4在每次出現時獨立地選自苯基，-O-苯基，苄基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N和O的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_8烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，$-SO_2R^{4c}$，鹵素，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，側氧基，C_1-C_6鹵代烷氧基，-C(=O)-O-(R^5)，-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)，和C_3-C_8環烷基，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，

其中該環烷基被各自獨立地選自以下的0-2個取代基取代：-CN、C_1-C_6烷基、甲氧基和乙氧基，

其中該苯基和雜芳基各自獨立地被各自獨立地選自以下的0-2個取代基取代：-CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵代烷基和鹵素，

其中該雜環基獨立地被各自獨立地選自以下的0-2個取代基取代：-C(=O)-O-(R^5)和C_1-C_6烷基，其中該烷基獨立地被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：C_6-C_{10}芳基和包含獨立地選自N和O的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，並且

其中該-O-苯基、苄基-O-和-O-雜芳基各自獨立地被各自獨立地選自以下的0-3個取代基取代：羥基、-C(=O)-O-(R^5)、鹵素、C_1-C_6烷基，其中該烷基獨立地被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$和$NR^{6a}R^{6b}$，

和包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5-10員雜芳基，其中雜芳基被各自獨立地選自以下的0-2個取代基取代：C_1-C_6烷基和二(C_1-C_6烷基)胺基C_1-C_6烷基。

【請求項24】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基取代的C_1-C_6烷基，

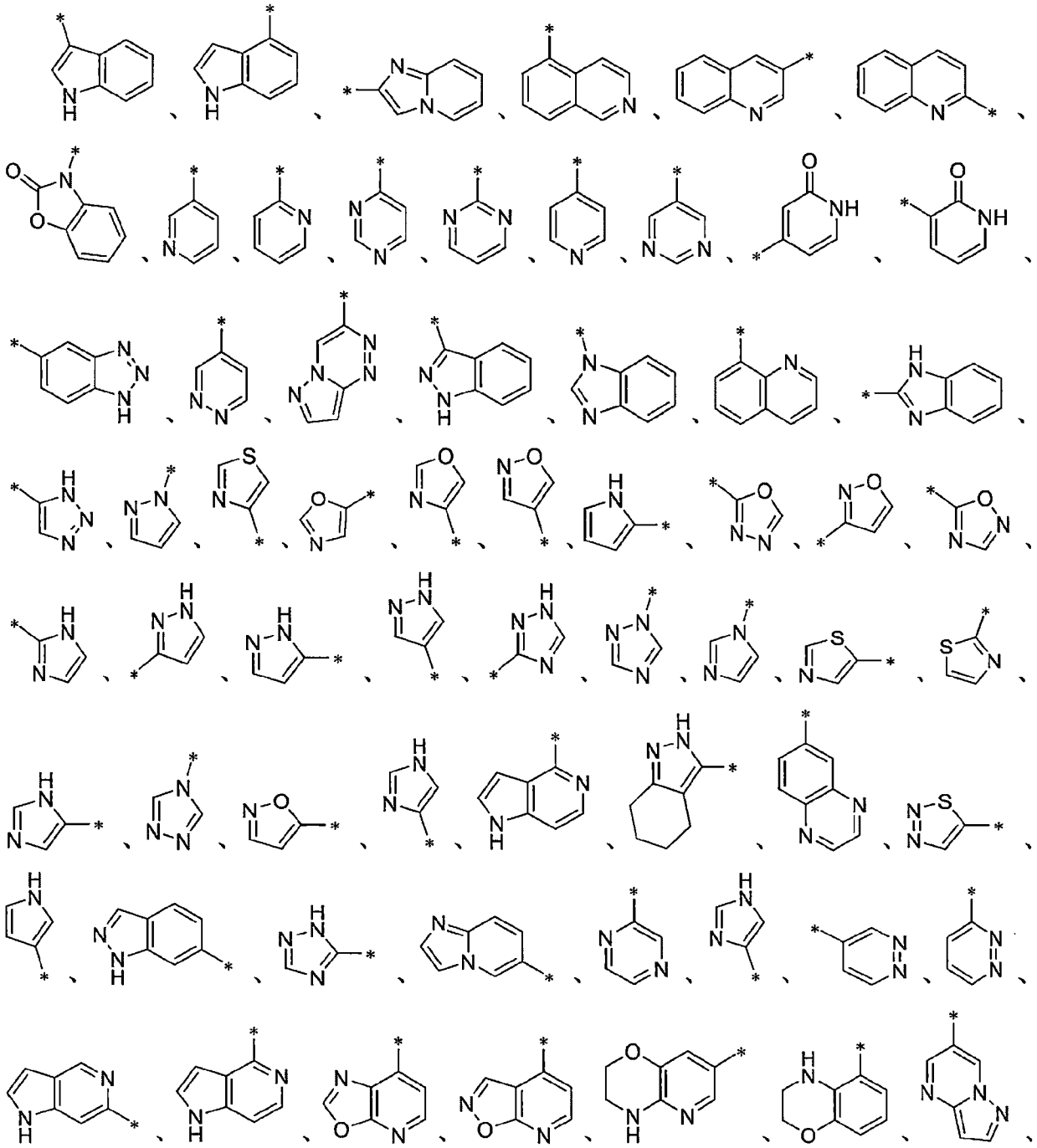
其中該雜芳基在每次出現時獨立地選自吲哚基、咪唑并吡啶基、異喹啉基、苯并噁唑酮基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、苯并三唑基、嗒咔基、吡唑并三咔基、吲唑基、苯并咪唑基、喹啉基、三唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡咯基、噁二唑基、咪唑基、吡咯并吡啶基、四氫吲唑基、喹噁啉基、噻二唑基、吡咔基、噁唑並吡啶基、吡唑并嘧啶基、苯并噁唑基、二氫吲哚基、異噁唑並吡啶基、二氫吡啶并噁咔基和四唑基，

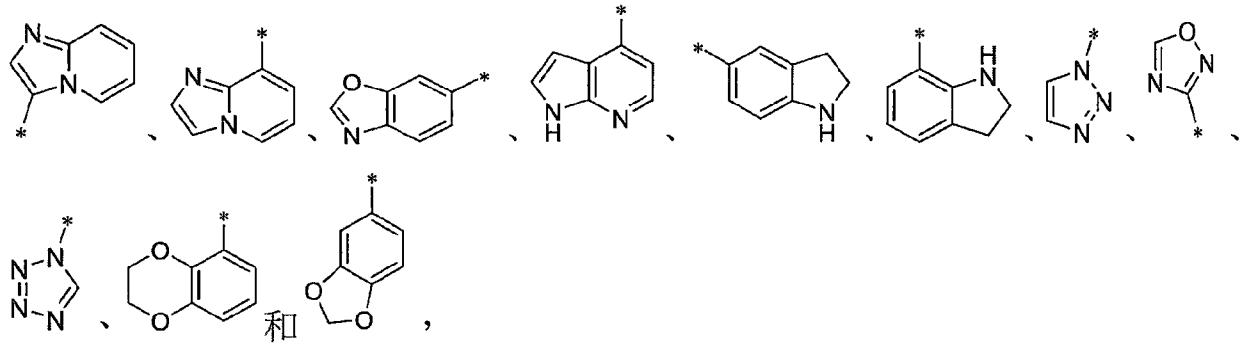
並且其中所述雜芳基在每次出現時獨立地被0-4個R^4取代，其中R^4如根據前述請求項中任一項所定義。

【請求項25】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基取代的C_1-C_6烷基，

其中該雜芳基在每次出現時獨立地選自：



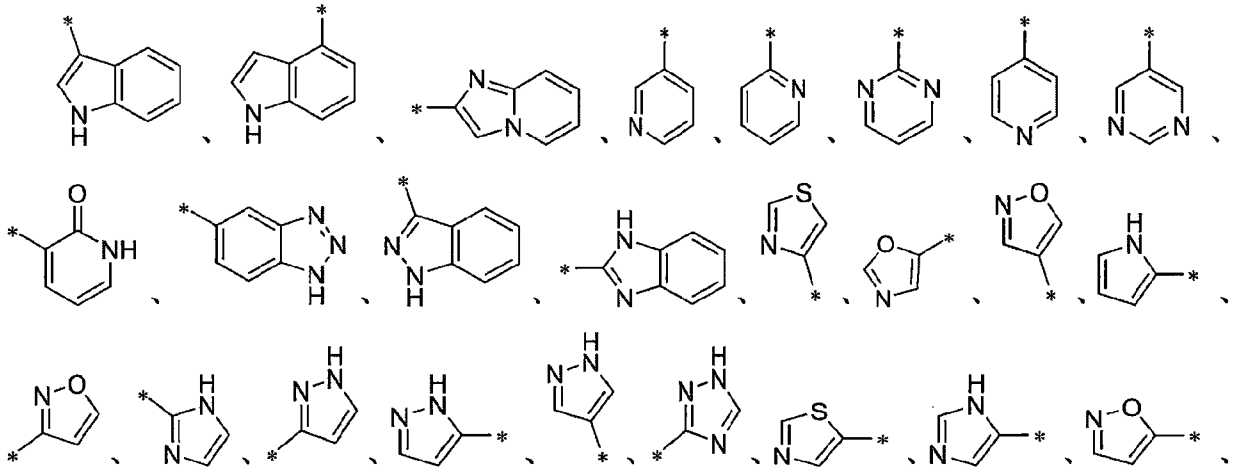


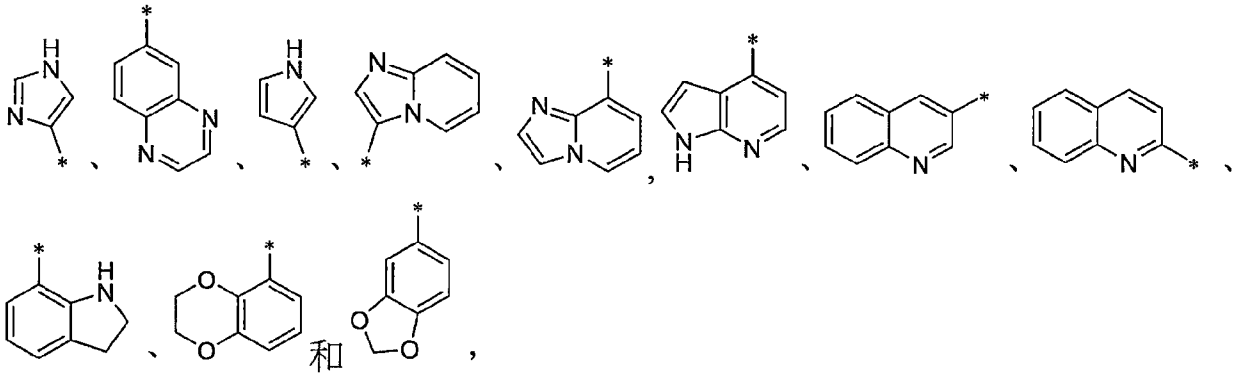
並且其中所述雜芳基在每次出現時獨立地被0-4個R^4取代，其中R^4如根據前述請求項中任一項所定義。

【請求項26】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基取代的C_1-C_6烷基，

其中該雜芳基在每次出現時獨立地選自：



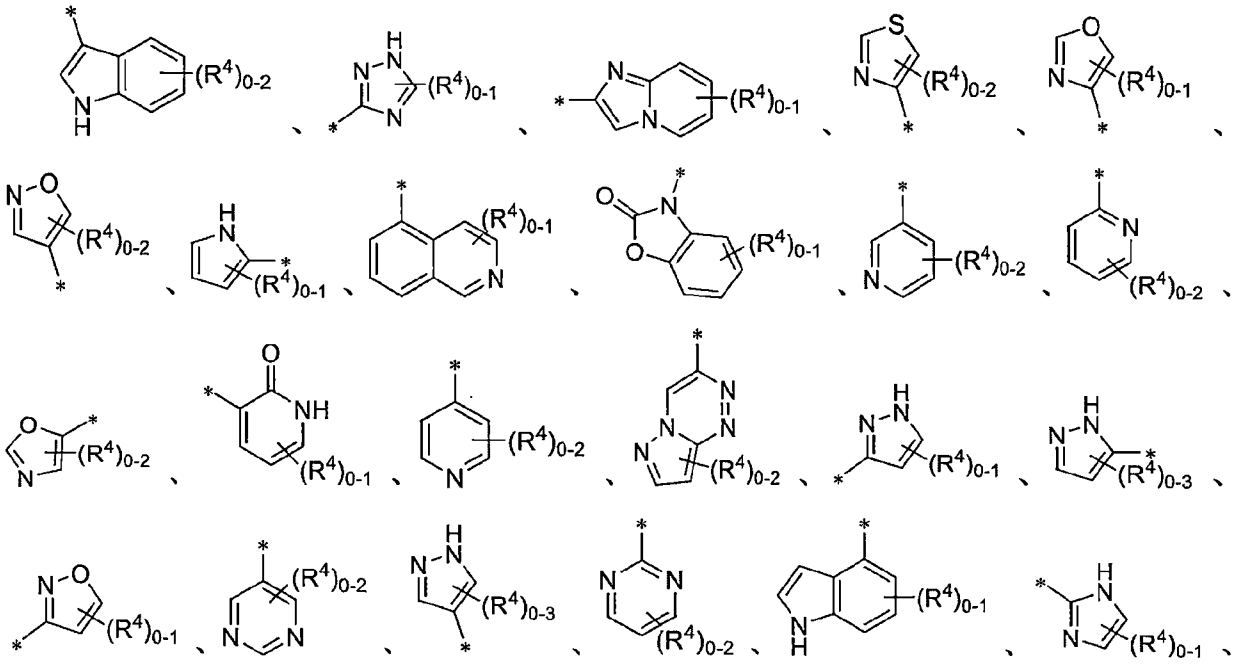


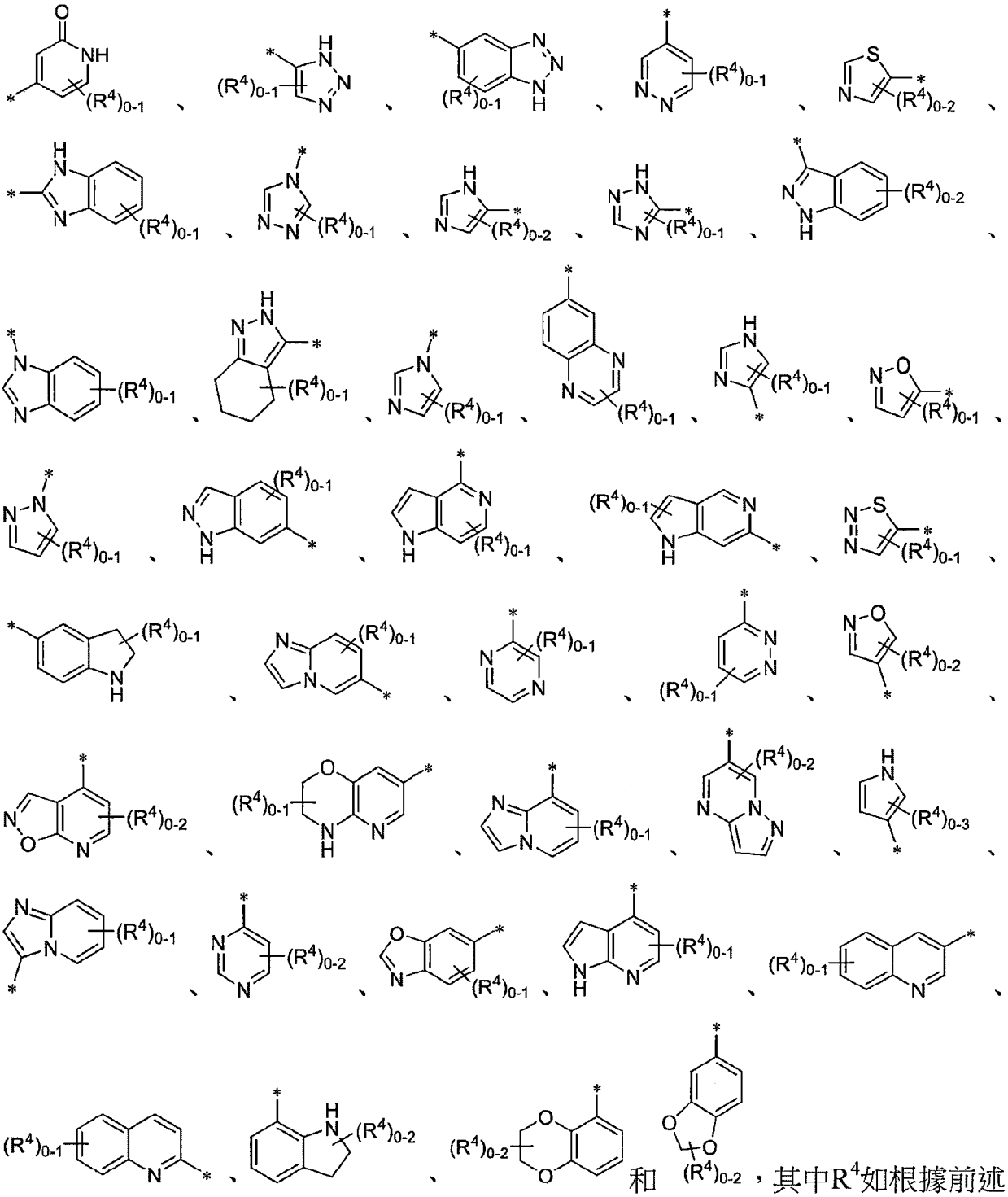
並且其中所述雜芳基在每次出現時獨立地被0-3個R^4取代，其中R^4如根據前述請求項中任一項所定義。

【請求項27】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基取代的C_1-C_6烷基，

其中該雜芳基在每次出現時獨立地選自：





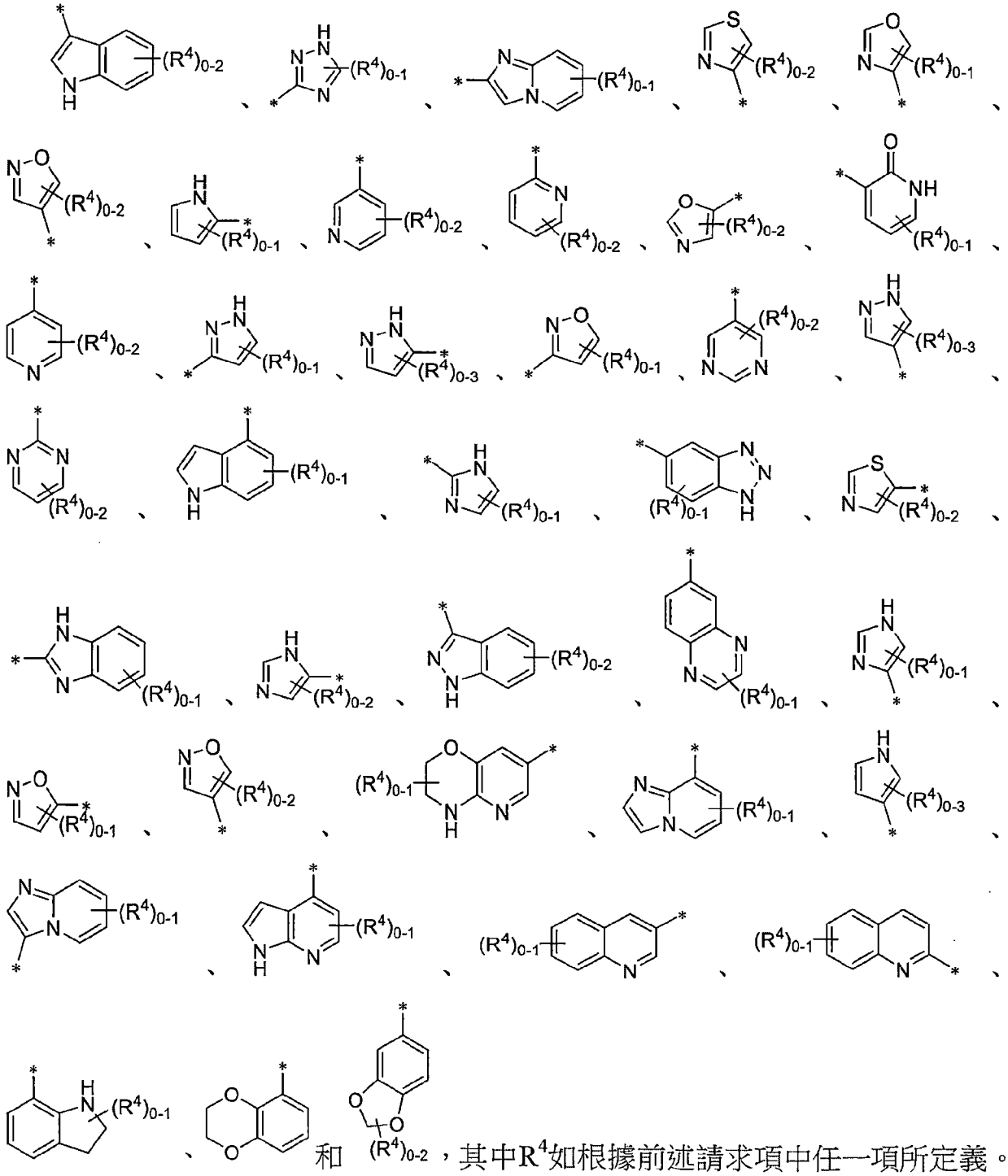
請求項中任一項所定義。

【請求項28】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經

取代的C_1-C_6烷基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基取代的C_1-C_6烷基，

其中該雜芳基在每次出現時獨立地選自：

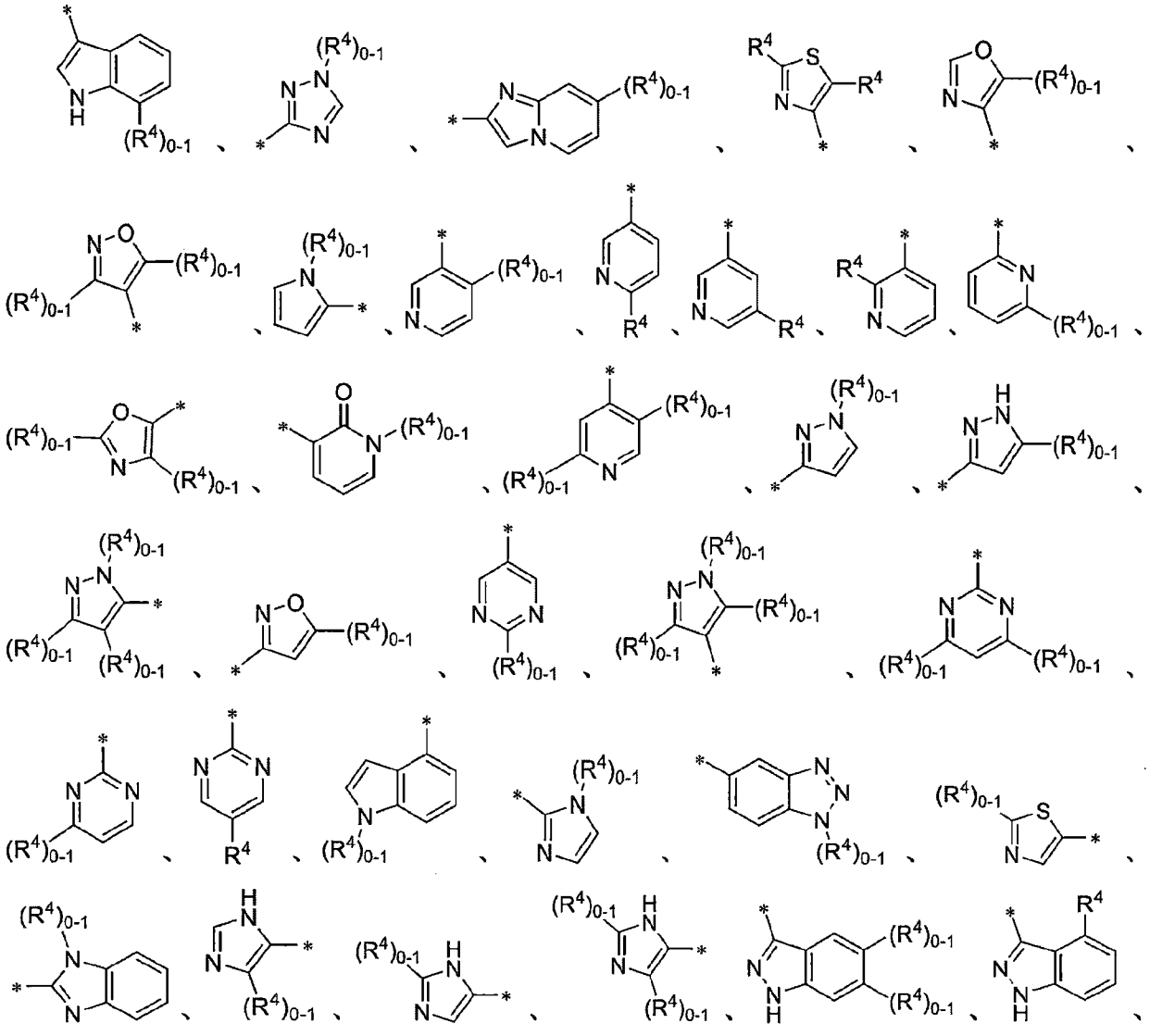


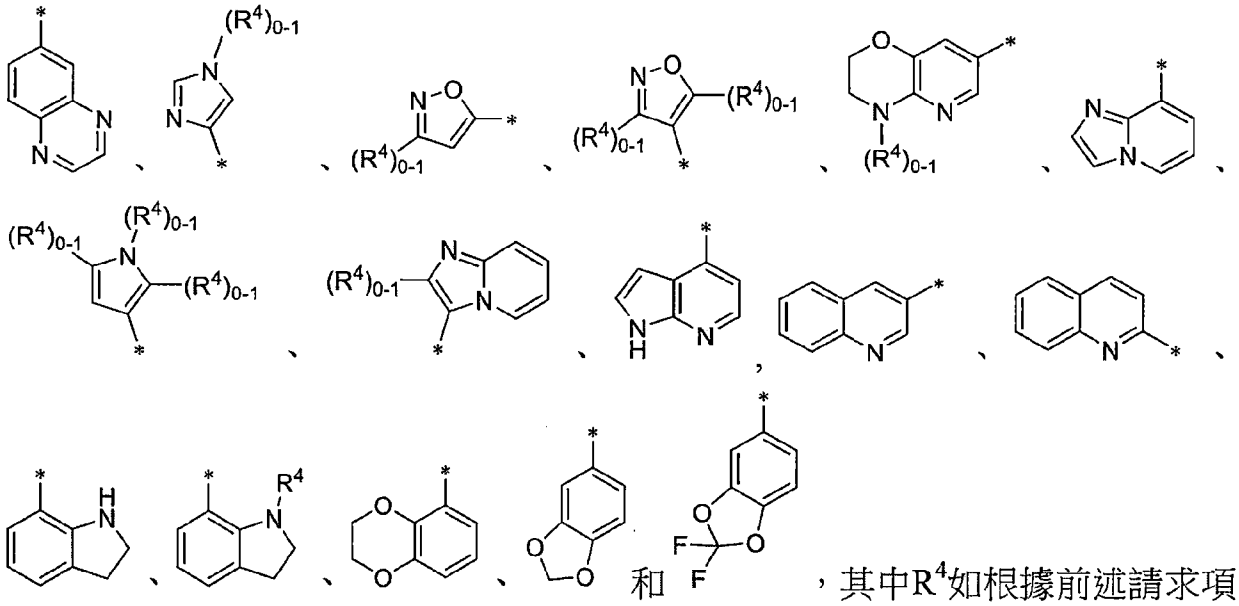
和 ，其中R^4如根據前述請求項中任一項所定義。

【請求項29】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基取代的C_1-C_6烷基，

其中該雜芳基在每次出現時獨立地選自：





，其中R^4如根據前述請求項中任一項所定義。

【請求項30】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基取代的C_1-C_6烷基，

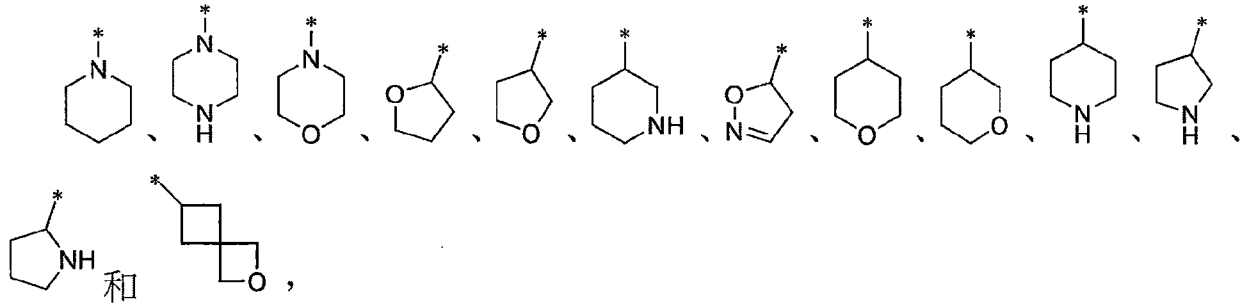
其中該雜環基在每次出現時獨立地選自哌啶基、哌啡基、味啉基、四氫呋喃、二氫異喔唑基、四氫哌喃、吡咯啶基和2-氧雜螺[3.3]庚烷基，

並且其中所述雜環基在每次出現時獨立地被0-4個R^4取代，其中R^4如根據前述請求項中任一項所定義。

【請求項31】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基取代的C_1-C_6烷基，

其中該雜環基在每次出現時獨立地選自：

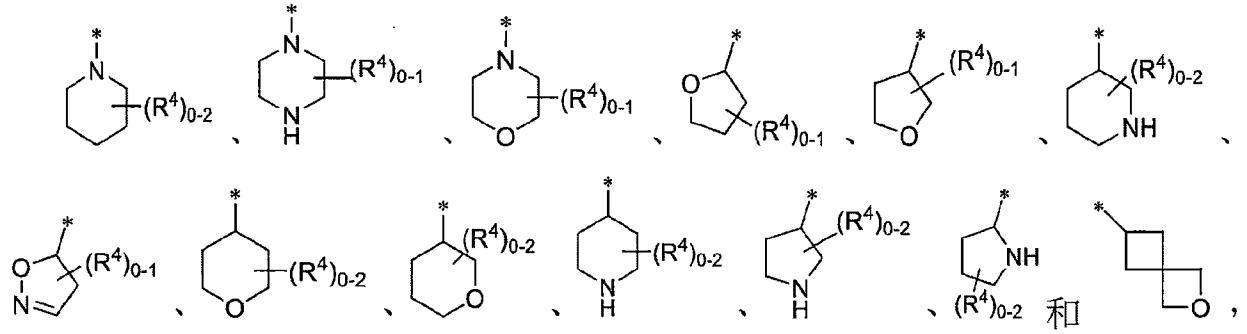


並且其中所述雜環基在每次出現時獨立地被0-3個R^4取代，其中R^4如根據前述請求項中任一項所定義。

【請求項32】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基取代的C_1-C_6烷基，

其中該雜環基在每次出現時獨立地選自



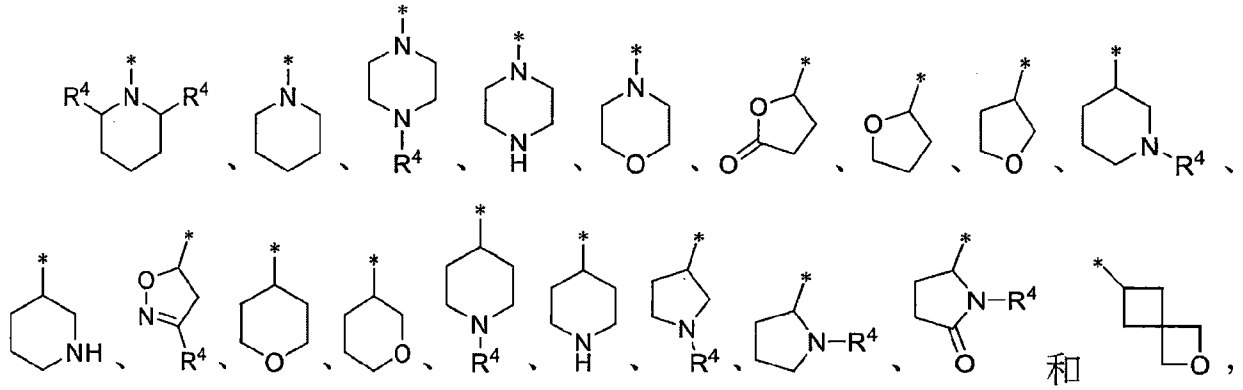
其中R^4如根據前述請求項中任一項所定義。

【請求項33】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經

取代的C_1-C_6烷基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，或被包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基取代的C_1-C_6烷基，

其中該雜環基在每次出現時獨立地選自：



其中R^4如根據前述請求項中任一項所定義。

【請求項34】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中每個R^4在每次出現時獨立地選自苯基，-O-苯基，苄基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_8烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，-SO_2R^{4c}，鹵素，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，側氧基，C_1-C_6鹵代烷氧基，-C(=O)-O-(R^5)，-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)，和C_3-C_6環烷基，其中該苯基、-O-苯基、苄基-O-、-O-雜芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被各自獨立地選自以下的0-3個取代基取代：-CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、和羥基。

【請求項35】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中每個R^4在每次出現時獨立地選自苯基，-O-苯基，苄基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N和O的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_8烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，$-SO_2R^{4c}$，鹵素，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，側氧基，C_1-C_6鹵代烷氧基，-C(=O)-O-(R^5)，-C(=O)-(R^5)，-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)，和C_3-C_6環烷基，其中該苯基、-O-苯基、苄基-O-、-O-雜芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被各自獨立地選自以下的0-3個取代基取代：-CN、C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷氧基、和羥基。

【請求項36】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基、或被C_6-C_{10}芳基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基）、或-C(=O)-R^3，

其中R^3係C_6-C_{10}芳基、或被C_6-C_{10}芳基取代的C_1-C_6烷基，

其中該芳基在每次出現時獨立地被0-3個R^4取代，

其中每個R^4在每次出現時獨立地選自苯基，-O-苯基，苄基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基，包含獨立地選自N和O的1-2個雜原子的4員

至6員雜環基，C_1-C_8烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，-SO_2R^{4c}，鹵素，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_6鹵代烷氧基，-C(=O)-O-(R^5)，-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$，$NR^{6a}R^{6b}$，-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)，和C_3-C_6環烷基，其中該苯基、-O-苯基、苄基-O-、-O-雜芳基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-3個R^{4a}取代，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，並且

其中該環烷基被獨立地選自-CN的0-1個取代基取代。

【請求項37】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基、或被C_6-C_{10}芳基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基）、或-C(=O)-R^3，

其中R^3係C_6-C_{10}芳基、或被C_6-C_{10}芳基取代的C_1-C_6烷基，

其中該芳基在每次出現時獨立地被0-3個R^4取代，

其中每個R^4在每次出現時獨立地選自-O-苯基，苄基-O-，-O-(包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至10員雜芳基)，包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5員至6員雜芳基，包含獨立地選自N和O的1個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_8烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，-SO_2R^{4c}，鹵素，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，C_1-C_6鹵代烷氧基，-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$，和$NR^{6a}R^{6b}$，

其中該烷基和烷氧基各自獨立地被0-1個R^{4b}取代，

其中該-O-苯基、苄基-O-、和-O-雜芳基各自獨立地被各自獨立地選自以下的0-2個取代基取代：羥基、-C(=O)-O-(R^5)、鹵素、和C_1-C_6烷基，

其中該雜環基獨立地被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：C_1-C_6烷基，並且

其中該雜芳基獨立地被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、和C_1-C_6鹵代烷基。

【請求項38】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基、或被C_6-C_{10}芳基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基）、或-C(=O)-R^3，

其中R^3係C_6-C_{10}芳基、或被C_6-C_{10}芳基取代的C_1-C_6烷基，

其中該芳基在每次出現時獨立地被0-3個R^4取代，

其中每個R^4在每次出現時獨立地選自噁二唑基，吡唑基，四唑基，包含1個O雜原子的4員雜環基，C_1-C_8烷基，C_1-C_6烷氧基，C_1-C_6鹵代烷基，氟，氯，碘，羥基，-CN，-O-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$，和$NR^{6a}R^{6b}$，

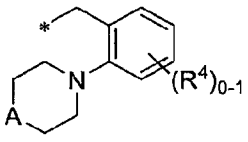
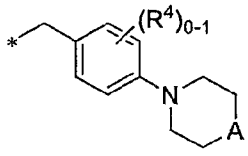
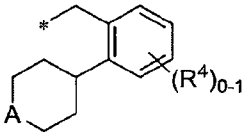
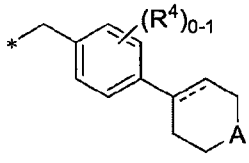
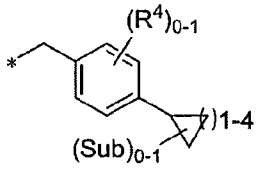
其中該烷基獨立地被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5-6員雜芳基，C_1-C_6烷氧基，和苯基，

其中該烷氧基獨立地被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-C(=O)-$N(CH_2)_{4-5}$和味啉基，其中與所述味啉基的附接點係經由N原子，

其中該雜環基獨立地被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：C_1-C_6烷基，並且

其中該噁二唑基、吡唑基、和四唑基各自獨立地被獨立地選自以下的0-1個取代基取代：-CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、和C_1-C_6鹵代烷基。

【請求項39】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2選自C_1-C_6

烷基，例如未經取代的C_1-C_6烷基、、、、和

其中

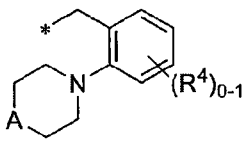
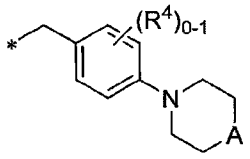
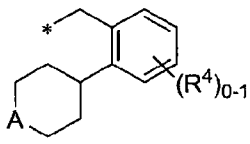
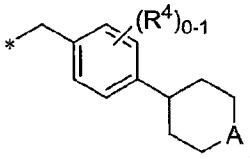
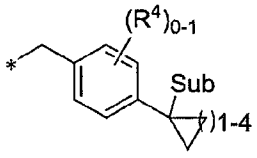
---代表視需要的C=C雙鍵，當其存在時，A係O；

A選自N-R^{4d}、O和CH_2；

R^4選自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵代烷基、氟、氯、碘、羥基和-CN；

R^{4d}選自氫、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、包含選自N和O的1個雜原子的4員至6員雜環基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6鹵代烷基和C_1-C_6烷基，其中該烷基被選自以下的0-1個取代基取代：C_3-C_6環烷基、包含選自N和O的1-2個雜原子的4員至6員雜環基；

Sub選自C_1-C_6烷基、鹵素和C_1-C_6鹵代烷基。

【請求項40】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2選自C_1-C_6烷基、、、、和

其中

A選自N-R^{4d}、O和CH_2；

R^4係C_1-C_6烷基；

R^{4d}選自氫、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、包含選自N和O的1個雜原子的4員至6員雜環基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6鹵代烷基和C_1-C_6烷基，其中該烷基被選自以下的0-1個取代基取代：C_3-C_6環烷基、包含1個O雜原子的4員至6員雜環基；

Sub係C_1-C_6鹵代烷基，例如CF_3。

【請求項41】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被C_3-C_8環烷基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係C_3-C_8環烷基、或被C_3-C_8環烷基取代的C_1-C_6烷基，

其中該環烷基在每次出現時獨立地選自環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、和橋接C_5-C_8環烷基，

並且其中所述環烷基在每次出現時獨立地被0-3個R^4取代，其中R^4如根據前述請求項中任一項所定義。

【請求項42】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被C_3-C_8環烷基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係C_3-C_8環烷基、或被C_3-C_8環烷基取代的C_1-C_6烷基，

其中該環烷基在每次出現時獨立地選自環丙基、環丁基、環戊基、環己基、雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.1.1]己基、雙環[2.1.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基和雙環[1.1.1]戊烷基，

並且其中所述環烷基在每次出現時獨立地被0-3個R^4取代，其中R^4如根據前述請求項中任一項所定義。

【請求項43】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被C_3-C_8環烷基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係C_3-C_8環烷基、或被C_3-C_8環烷基取代的C_1-C_6烷基，

其中該環烷基在每次出現時獨立地選自環丙基、環丁基、環戊基、環已基和，

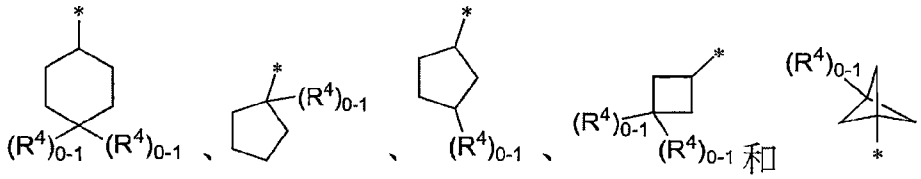
並且其中所述環烷基在每次出現時獨立地被0-3個R^4取代，其中R^4如根據前述請求項中任一項所定義。

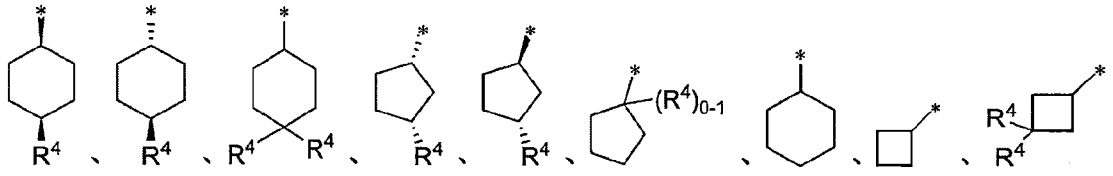
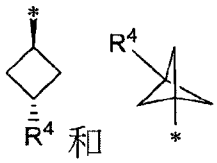
【請求項44】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基，或被C_3-C_8環烷基取代的C_1-C_{10}烷基（例如C_1-C_6烷基，例如C_1烷基），或-C(=O)-R^3，

其中R^3係C_3-C_8環烷基、或被C_3-C_8環烷基取代的C_1-C_6烷基，

其中該環烷基在每次出現時獨立地選自環丁基、環戊基、環已基和，其中所述環烷基在0-2次出現時被R^4取代，其中R^4如根據前述請求項中任一項所定義。

【請求項45】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基或被選自以下的一個C_3-C_8環烷基取代的C_1-C_6烷基（例如C_1烷基）：

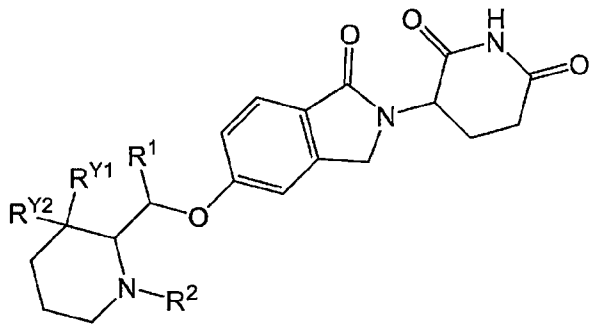

、
、
、
和，其中R^4如根據前述請求項中任一項所定義。

【請求項46】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基或被選自以下的一個C_3-C_8環烷基取代的C_1-C_6烷基（例如C_1烷基）：
、
和，其中R^4如根據前述請求項中任一項所定義。

【請求項47】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中每個R^4在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷氧基、-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、鹵素、和-CN。

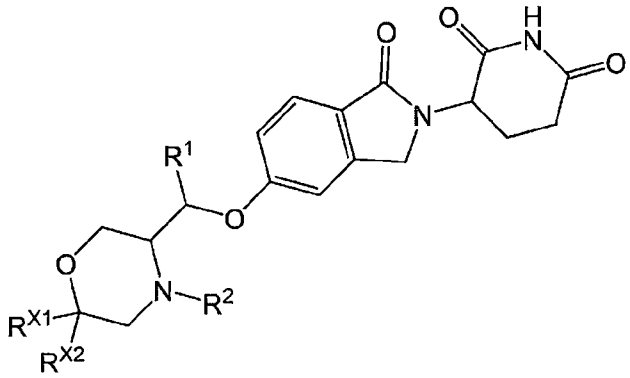
【請求項48】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中每個R^4在每次出現時獨立地選自C_1-C_6烷氧基、-NH-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_3烷基)、氟、和-CN。

【請求項49】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Ia)



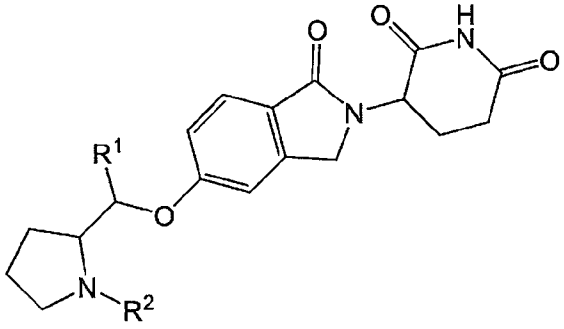
(Ia)。

【請求項50】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Ib)



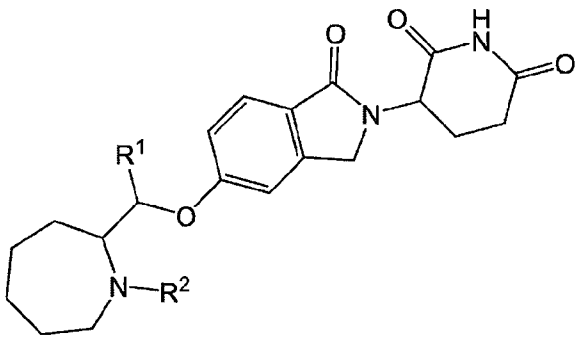
(Ib)。

【請求項51】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Ic)



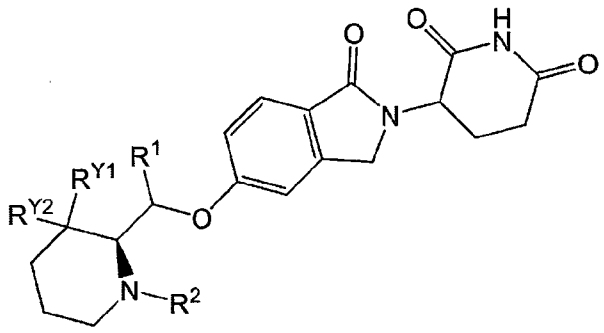
(Ic)。

【請求項52】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Id)



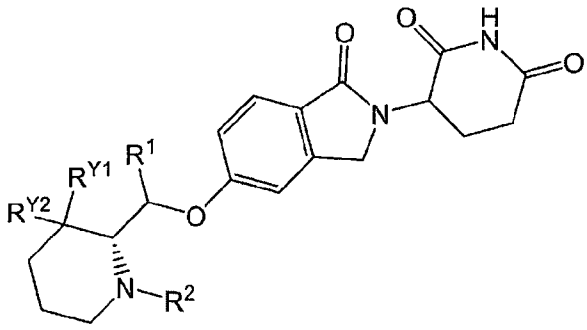
(Id)。

【請求項53】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Ia-i)



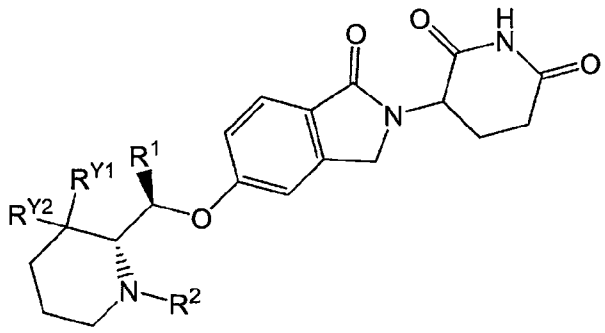
(Ia-i)。

【請求項54】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Ia-ii)



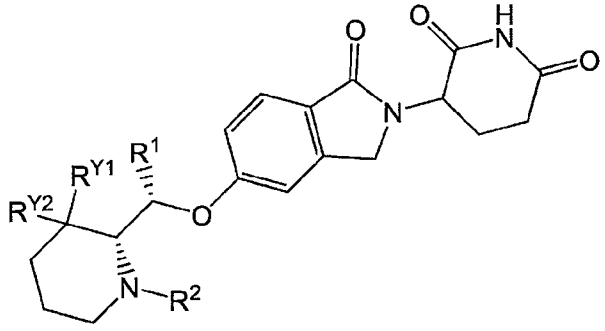
(Ia-ii)。

【請求項55】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Ia-iii)



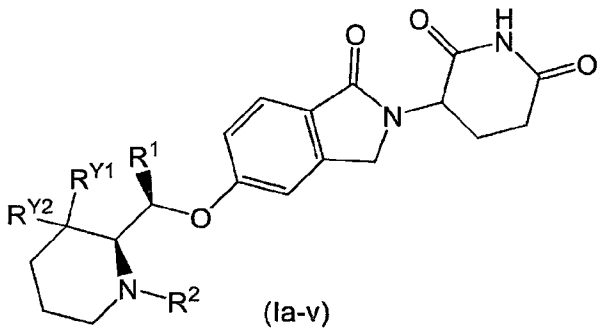
(Ia-iii)。

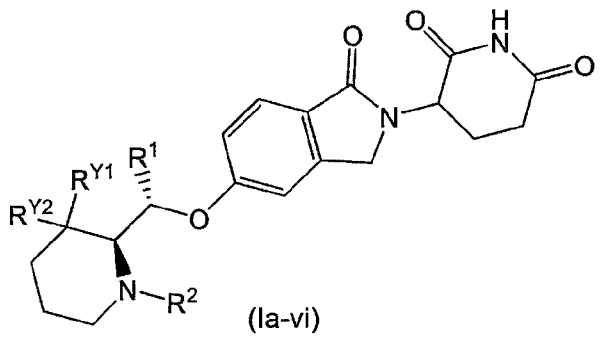
【請求項56】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Ia-iv)



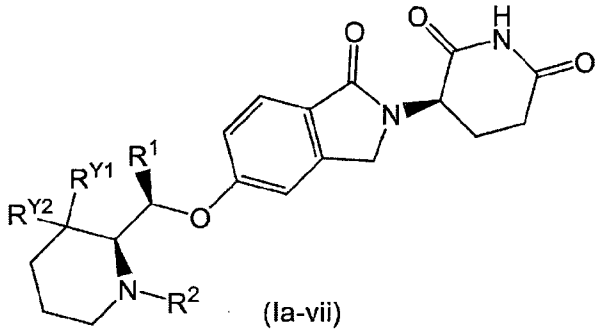
(Ia-iv)。

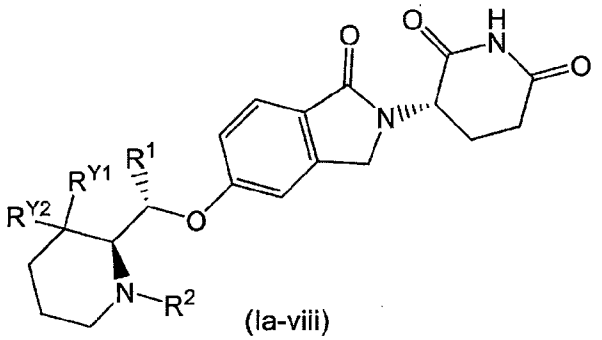
【請求項57】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Ia-v) 或 (Ia-vi)


(Ia-v)

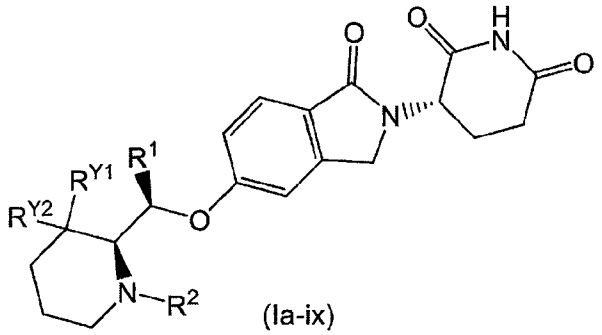

(Ia-vi)

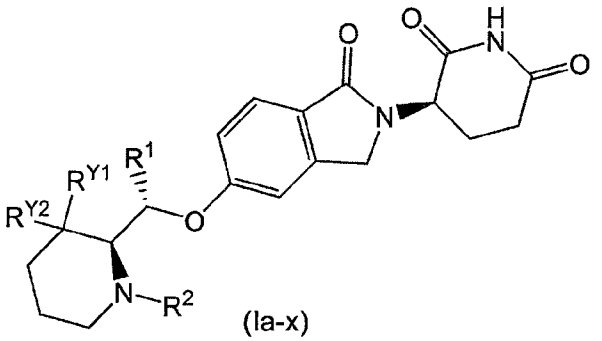
【請求項58】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Ia-vii) 或 (Ia-viii)


(Ia-vii)

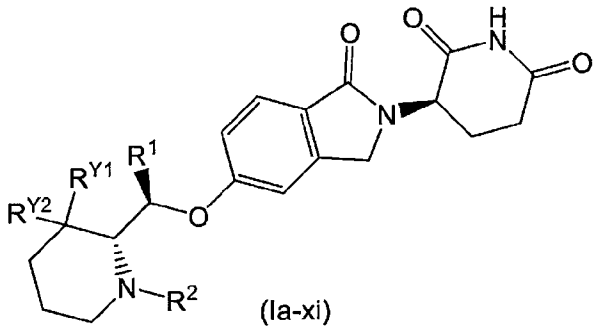

(Ia-viii)

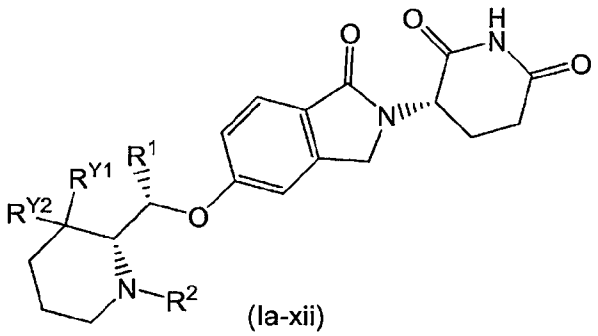
【請求項59】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Ia-ix) 或 (Ia-x)


(Ia-ix)


(Ia-x)

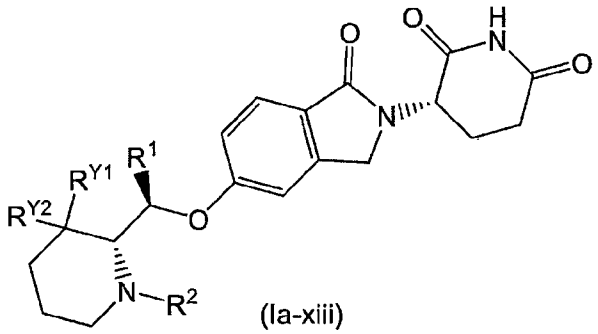
【請求項60】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Ia-xi) 或 (Ia-xii)

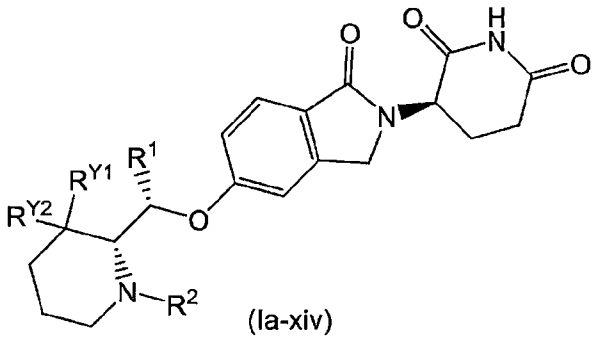

(Ia-xi)


(Ia-xii)

。

【請求項61】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，該化合物具有式 (Ia-xiii) 或 (Ia-xiv)


(Ia-xiii)


(Ia-xiv)

。

【請求項62】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中：

R^{Y1}和R^{Y2}各自獨立地選自氫和C_1-C_6烷基；

R^1選自氫和C_1-C_6烷基；

R^2選自氫，C_1-C_6烷基，-C(=O)-CH_2-$(CH_2)_{0-1}$-R^{3c}，C_3-C_8環烷基，-$(CH_2)_{1-2}$-苯基，-$(CH_2)_{1-2}$-包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5-10員雜芳基，-$(CH_2)_{1-2}$-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和-$(CH_2)_{1-2}$-C_3-C_8環烷基，並且其中該苯基、雜芳基、雜環基和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代。

【請求項63】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中：

R^{Y1}和R^{Y2}各自獨立地選自氫和甲基；

R^1選自氫和C_1-C_6烷基；

R^2選自C_1-C_6烷基，C_3-C_8環烷基，-$(CH_2)_{1-2}$-苯基，-$(CH_2)_{1-2}$-包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5-10員雜芳基，-$(CH_2)_{1-2}$-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和-$(CH_2)_{1-2}$-C_3-C_8環烷基，並且其中該苯基、雜芳基、雜環基、和環烷基各自獨立地被0-5個R^4取代。

【請求項64】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^{Y1}和R^{Y2}係相同的並且選自氫和C_1-C_6烷基。

【請求項65】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^{X1}和R^{X2}係相同的並且選自氫和C_1-C_6烷基。

【請求項66】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^1選自氫和C_1-C_4烷基。

【請求項67】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^1係氫。

【請求項68】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^1係甲基。

【請求項69】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2選自氫，C_1-C_6烷基，-C(=O)-R^3，C_3-C_8環烷基，-$(CH_2)_{1-2}$-苯基，-$(CH_2)_{1-2}$-包含獨立地選自N、O和S的1-4個雜原子的5-10員雜芳基，-$(CH_2)_{1-2}$-包含獨立地選自N、O和S的1-2個雜原子的4員至6員雜環基，和-$(CH_2)_{1-2}$-C_3-C_8環烷基，其中該苯基、雜芳基和雜環基各自獨立地被0-4個R^4取代，並且其中該環烷基獨立地被0-3個R^4取代。

【請求項70】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2選自C_1-C_6烷基和-(CH_2)-苯基，其中該苯基在0-4次出現時被R^4取代。

【請求項71】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係未經取代的C_1-C_6烷基。

【請求項72】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其中R^2係-(CH_2)-苯基，其中該苯基在0-3次出現時被R^4取代。

【請求項73】 如請求項1所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、和互變異構物，其選自：

3-(5-(((R)-1-((1-環己基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

甲基 4-(4-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)苯甲酸酯；

3-(5-(((R)-1-((1-苄基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(3-(吡咯啶-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(3-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-((3-(間甲苯基)-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-((6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(3-甲氧基-4-甲基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(4-((1H-咪唑-1-基)甲基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1-異丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((2S)-1-((1-(環己-3-烯-1-基甲基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((6-(二乙基胺基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(2-氯-6-氟苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((5-(苄氧基)-6-甲氧基-1H-吲唑-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1-苄基哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(4-味啉代苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((R)-1-((R)-1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

三級丁基 4-(4-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)哌咁-1-甲酸酯；

3-(5-(((R)-1-(3-((1H-咪唑-1-基)甲基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(2-(4-甲基哌咁-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(3-(吡咯啶-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(4-(吡咯啶-1-羰基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(4-(4-苄基哌咁-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((5-(環己-1,5-二烯-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((1-環己基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(4-(2-味啉代乙氧基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1-苄基-1H-咪唑-2-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-乙基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(4-(4-甲基哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(2-(2-味啉代乙氧基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-乙基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(R)-3-(5-(((R)-1-乙基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(S)-3-(5-(((R)-1-乙基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

乙基 3-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吲唑-4-甲酸酯；

3-(5-(((S)-1-((2-乙基-4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

甲基 4-(4-(((2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3,3a,7a-四氫-1H-異吲哚-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)苯甲酸酯；

3-(5-(((R)-1-((5-甲基異噁唑-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((2-味啉代吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((1-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

4-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯磺醯胺；

3-(5-(((S)-1-(3-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((6-(二乙基胺基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3-甲氧基-4-甲基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((1-異丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((1-苄基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3-氯-4-羥基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯-2-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(2-(4-甲基哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1-異丙基哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-((1-(吡啡-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3-異丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-異丙基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((5-氯-3-(4-(2-((二甲基胺基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯氧基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((5-氯-3-(4-(2-((二甲基胺基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯氧基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(5-(4-溴苯基)異噁唑-3-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(2-甲氧基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3,5-二乙基異噁唑-4-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3',5-二甲基-[3,5'-二異噁唑]-4'-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

苄基 4-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯；

3-(5-(((R)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((2-味啉代吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3,4-二甲氧基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(4-(4-甲基哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((1-異丙基哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3,5-二氟-4-甲氧基苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

甲基 (1R,3S)-3-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環戊烷-1-甲酸酯；

3-(5-(((R)-1-(((1r,4R)-4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((2-(甲基胺基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(2,5-二甲基-1-(5-甲基異噁唑-3-基)-1H-吡咯-3-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3-(苄氧基)-4-甲氧基苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(2-(2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙氧基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(((1s,4S)-4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1H-咪唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(2-(哌啶-1-基)噻唑-5-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(4-戊基苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((3,3-二氟環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(4-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-4-乙基-6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

4-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯甲腈；

2-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲腈；

3-(5-(((R)-1-((2-乙基-4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(環己基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((2-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-((2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(4-(吡咯啶-1-羰基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-((3-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲腈；

2-(4-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)乙酸；

3-(5-(((R)-1-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(5-(4-氟苯基)吡啶甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

2-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯甲腈；

3-(5-(((S)-1-(5-丁基-4-甲氧基嘧啶-2-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

2-(((2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯甲腈；

乙基 4-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸酯；

4-(((2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯磺醯胺；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(4-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((6-味啉代吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((5-(吡啶-3-基氧基)-1H-吲唑-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(2,3-二羥基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(4-(戊-3-炔-1-基氧基)苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((1H-咪唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(4-味啉代苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((5-(苄氧基)-6-甲氧基-1H-吲唑-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

苄基 4-(((2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯；

3-(5-(((S)-1-(4-氯-3-碘苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3-氟-4-甲氧基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(4-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(2-(2-味啉代乙氧基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

甲基 (1R,3S)-3-(((2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環戊烷-1-甲酸酯；

3-(5-(((R)-1-((1H-咪唑-2-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(5-新戊基異噁唑-3-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((R)-1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-異丁基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(嘧啶-5-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((2-羥基吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((2-胺基嘧啶-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

2-氯-5-(((2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯磺醯胺；

3-(5-(((S)-1-(噁唑-4-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(2-(2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙氧基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(5-丙基異噁唑-3-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

甲基 4-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酸酯；

3-(5-(((R)-1-(2-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

2-(((2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲腈；

三級丁基 (1-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環戊基)胺基甲酸酯；

3-(((2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯甲腈；

3-(5-(((S)-1-(1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(5-異丙基異噁唑-3-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

4-(((2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯甲腈；

3-(5-(((S)-1-(2-乙基噻唑-5-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((2-(甲基胺基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(2-羥基-5-(5-(三氟甲基)-1H-四唑-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基-1,3,3a,4,7,7a-六氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(7-甲氧基-1H-吲哚-3-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3-異丙基異噁唑-5-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((S)-1-((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((4-乙基-6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-4-乙基-6,6-二甲基味啉-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-4-乙基味啉-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(嘧啶-5-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((5-甲基異噁唑-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

4-(((2S)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)吡啶甲腈；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(喹噁啉-6-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(2-味啉代噻唑-4-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-(3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-乙基-3,3-二甲基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((6-氟吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(4,4-二氟環己基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(4-(4-乙基哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((S)-1-((R)-1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((S)-1-((S)-1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-異丁醯基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(2,4-二氟苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲腈；

3-(5-(((R)-1-(4-(4-(氧雜環丁烷-3-基甲基)哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(3,4-二氟苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((R)-1-((S)-1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(4-(4-異丁基哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-苯甲醯基哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((1-乙基氮雜環庚烷-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(噁唑-5-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(((1r,3*R*)-3-甲氧基環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-((3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(2-味啉代苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(4-(4-(環丙基甲基)哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

三級丁基 4-(2-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)哌啉-1-甲酸酯；

3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(2-(哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(2-(4-異丁基哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(2-(4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(4-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啉-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

三級丁基 7-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)吲哚啉-1-甲酸酯；

3-(5-(((*R*)-1-(吲哚啉-7-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-((1-乙基吲哚啉-7-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(4-氟苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(2-氯-4-氟苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(((1s,3*S*)-3-甲氧基環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(2-(哌啶-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

三級丁基 4-(2-(((2R)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)哌啶-1-甲酸酯；

3-(5-(((*R*)-1-(2-(1-乙基哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

三級丁基 4-(4-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)哌啶-1-甲酸酯；

3-(5-(((R)-1-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(2,4-二甲氧基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(2-甲氧基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁呯-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(((1*r*,3*R*)-3-羥基環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(((1*s*,3*S*)-3-羥基環丁基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(3-氟-4-甲氧基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(3-氟-2-羥基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(3,4,5-三氟苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(5-(((R)-1-((2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-((2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(2,6-二氟苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(4-羥基苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-((2-氟吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(喹啉-3-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(喹啉-2-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

三級丁基 4-(4-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-2-乙基苯基)哌啶-1-甲酸酯；

3-(5-(((*R*)-1-(3-乙基-4-(哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(3-乙基-4-(1-乙基哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(4-(三級丁基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(4-(哌啶-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-((3-甲氧基雙環[1.1.1]戊烷-1-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

三級丁基 4-(2-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟苯基)哌啡-1-甲酸酯；

3-(5-(((*R*)-1-(5-氟-2-(哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(2-(4-乙基哌啡-1-基)-5-氟苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-((3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-((4-乙基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-((3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(2-(苄氧基)乙基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-((6-味啉代吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

三級丁基 4-(5-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)哌啡-1-甲酸酯；

3-(5-(((*R*)-1-((6-(4-乙基哌啡-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

4-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-2-甲氧基苯甲腈；

3-(5-(((*R*)-1-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

5-(((2*R*)-2-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-2-甲氧基苯甲腈；

3-(1-側氧基-5-(((*R*)-1-(4-(1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(4-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(苯并[d]噁唑-5-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(氧雜環丁烷-3-基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(4-(1-(氧雜環丁烷-3-基甲基)哌啶-4-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(((R)-四氫呋喃-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(((S)-四氫呋喃-3-基)甲基)哌啶-2-基)甲氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(環丙基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((1S)-1-(1-(((1r,4S)-4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((1R)-1-(1-(((1r,4R)-4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-2-基)乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((1*R*,3*S*,4*S*)-2-乙基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(4-(4-異丙基哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((*R*)-1-(4-(4-(三級丁基)哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((R)-1-(4-(4-環丙基哌啡-1-基)苄基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((1-乙基-4-氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-((4,4-二氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(S)-3-(5-(((S)-1-乙基-4,4-二氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(R)-3-(5-(((S)-1-乙基-4,4-二氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(R)-3-(5-(((R)-1-乙基-4,4-二氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(S)-3-(5-(((R)-1-乙基-4,4-二氟哌啶-2-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(R)-3-(5-(((1S,3S,4R)-2-乙基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(S)-3-(5-(((1S,3S,4R)-2-乙基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(R)-3-(5-(((1R,3R,4S)-2-乙基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮和

(S)-3-(5-(((1R,3R,4S)-2-乙基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。

【請求項74】 一種藥物組成物，該藥物組成物包含治療有效量的如請求項1至73中任一項所述之化合物、或其藥學上可接受的鹽、以及藥學上可接受的載體或賦形劑。

【請求項75】 如請求項1至73中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物在製造用於治療或預防有需要的受試者中的疾病或障礙的藥物中之用途。

【請求項76】 如請求項1至73中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物在製造用於降解有需要的受試者中的WIZ蛋白的藥物中之用途。

【請求項77】 如請求項1至73中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物在製造用於抑制有需要的受試者中的WIZ蛋白表現的藥物中之用途。

【請求項78】 如請求項1至73中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物在製造用於抑制、降低、或消除WIZ蛋白的活性或WIZ蛋白表現的藥物中之用途。

【請求項79】 如請求項1至73中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物在製造用於誘導或促進有需要的受試者中的胎兒血紅蛋白的藥物中之用途。

【請求項80】 如請求項1至73中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物在製造用於重新激活有需要的受試者中的胎兒血紅蛋白產生或表現的藥物中之用途。

【請求項81】 如請求項1至73中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物在製造用於增加有需要的受試者中的胎兒血紅蛋白表現的藥物中之用途。

【請求項82】 如請求項1至73中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物在製造用於治療有需要的受試者中的血紅蛋白病，例如β-血紅蛋白病的藥物中之用途。

【請求項83】 如請求項1至73中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物在製造用於治療有需要的受試者中的鐮狀細胞病的藥物中之用途。

【請求項84】 如請求項1至73中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物在製造用於治療有需要的受試者中的β-地中海貧血的藥物中之用途。

【請求項85】 如請求項1至73中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物在製造用於治療受WIZ蛋白水平的調節影響的疾病或障礙的藥物中之用途。

【請求項86】 如請求項1至73中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物在製造用於治療或預防有需要的受試者中的受WIZ蛋白水平降低影響的障礙的藥物中之用途。

【請求項87】 如請求項1至73中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物在製造用於降低受試者的WIZ蛋白水平的藥物中之用途。

【請求項88】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用作藥物。

【請求項89】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於治療選自鐮狀細胞病和β-地中海貧血的疾病或障礙。

【請求項90】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於治療或預防有需要的受試者中的疾病或障礙。

【請求項91】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於治療或預防有需要的受試者中的受WIZ蛋白水平降低影響的障礙。

【請求項92】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於抑制有需要的受試者中的WIZ蛋白表現。

【請求項93】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於降解有需要的受試者中的WIZ蛋白。

【請求項94】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於抑制、降低、或消除有需要的受試者中的WIZ蛋白的活性或WIZ蛋白表現。

【請求項95】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於誘導或促進有需要的受試者中的胎兒血紅蛋白。

【請求項96】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於重新激活有需要的受試者中的胎兒血紅蛋白產生或表現。

【請求項97】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於增加有需要的受試者中的胎兒血紅蛋白表現。

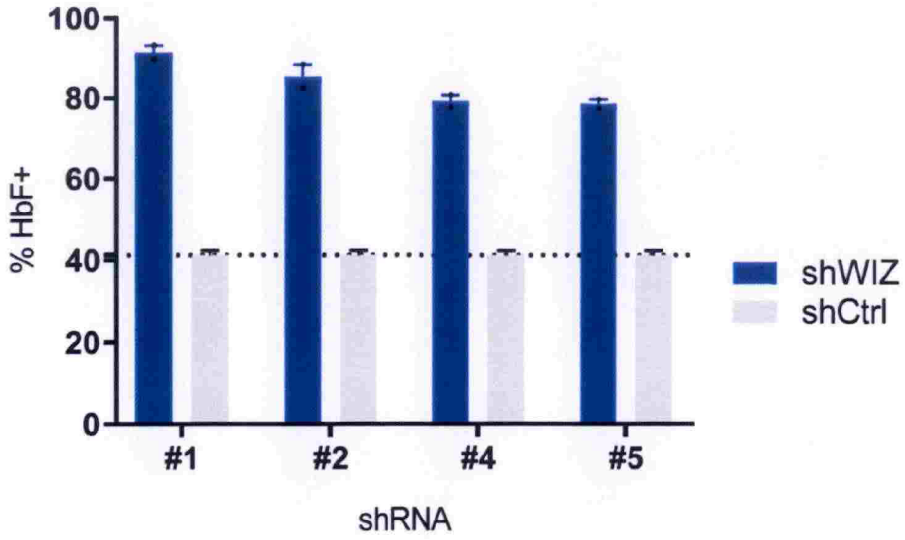
【請求項98】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於治療有需要的受試者中的血紅蛋白病。

【請求項99】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於治療有需要的受試者中的鐮狀細胞病。

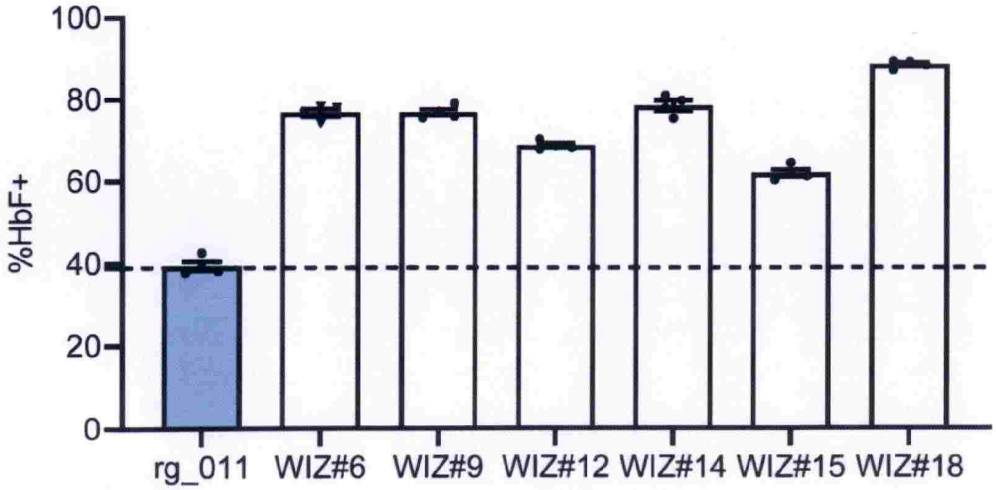
【請求項100】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，用於治療有需要的受試者中的β-地中海貧血。

【請求項101】 一種藥物組合，該藥物組合包含如請求項1至73中任一項所述之化合物或者其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、前驅藥、立體異構物、或互變異構物，以及一種或多種另外的治療劑。

【發明圖式】


100
80
60
40
20
0
% HbF+
#1
#2
#4
#5
shRNA
shWIZ
shCtrl

【圖1A】


100
80
60
40
20
0
%HbF+
rg_011
WIZ#6
WIZ#9
WIZ#12
WIZ#14
WIZ#15
WIZ#18

【圖 1B】