202409018

(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 202409018 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：112124320 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 06 月 29 日

(51)Int. Cl.： *C07D405/14 (2006.01)* *C07D413/14 (2006.01)*
C07D401/14 (2006.01) *A61K31/4709 (2006.01)*
A61K31/5377 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/06/30 美國 63/357,449
2022/07/01 美國 63/357,866

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

(72)發明人：薩彼恩茲 約翰 SAPIENZA, JOHN (US)；萊格斯 珍妮佛 R RIGGS, JENNIFER R. (US)；愛德華茲 賈可伯 T EDWARDS, JACOB T. (US)；卡許恩 丹尼爾 K CASHION, DANIEL K. (US)；皮爾斯 米金 奧莉薇亞 PIERCE, MEEKYUM OLIVIA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：95 項 圖式數：0 共 544 頁

(54)名稱

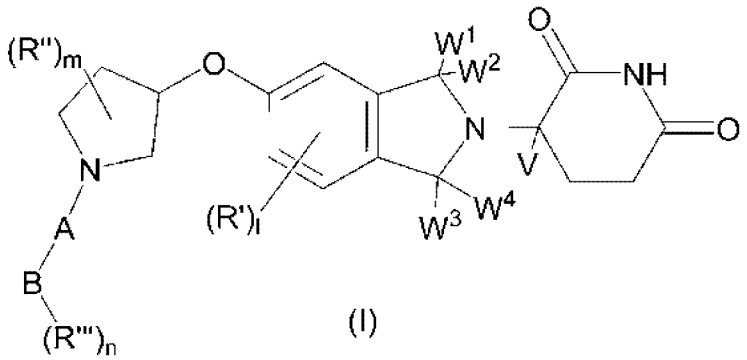
WEE1 降解化合物及其用途

(57)摘要

本文提供降低 WEE1 激酶蛋白質含量之化合物及其組合物。在一些實施例中，提供用於治療 WEE1 相關疾病，諸如癌症之化合物及組合物。

Provided herein are compounds and compositions thereof that reduce WEE1 kinase protein levels. In some embodiments, the compounds and compositions are provided for treatment WEE1 associated diseases such as cancer.

特徵化學式：



(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

WEE1降解化合物及其用途

【英文發明名稱】

WEE1 DEGRADING COMPOUNDS AND USES THEREOF

【中文】

本文提供降低WEE1激酶蛋白質含量之化合物及其組合物。在一些實施例中，提供用於治療WEE1相關疾病，諸如癌症之化合物及組合物。

【英文】

Provided herein are compounds and compositions thereof that reduce WEE1 kinase protein levels. In some embodiments, the compounds and compositions are provided for treatment WEE1 associated diseases such as cancer.

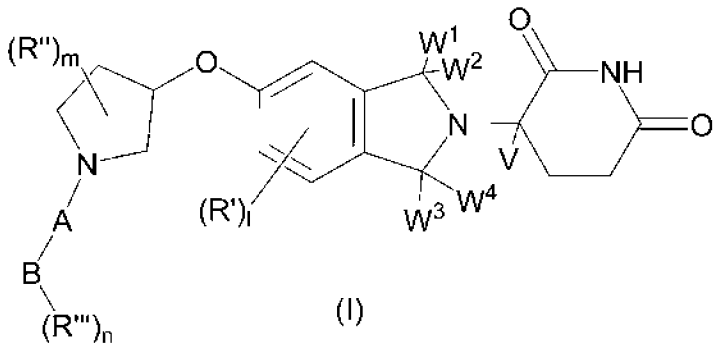
【指定代表圖】

無

【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】

WEE1降解化合物及其用途

【英文發明名稱】

WEE1 DEGRADING COMPOUNDS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於化合物、組合物及其製備方法及該等化合物及組合物用於治療與WEE1蛋白相關之疾病及病況之用途。

【先前技術】

【0002】 靶向蛋白質降解係一種治療模態，小分子藉此誘導新穎蛋白質-蛋白質相互作用且能夠破壞驅動疾病之目標蛋白質。CRBN E3連接酶調節劑(CELMoD)小分子係一類靶向蛋白質治療劑，其與CRL4-Cereblon E3泛素連接酶複合物結合，在Cereblon表面上產生新的分子「膠水」界面，募集及多聚泛素化通常不會被Cereblon泛素化之目標蛋白質。接著，泛素標記之蛋白質被運輸至26S蛋白酶體且隨後被該蛋白酶體降解。Cereblon募集之目標蛋白質之選擇係由CELMoD化合物之特定分子結構決定的。

【0003】 WEE1係酪胺酸激酶，其在CDK1及CDK2週期蛋白依賴性激酶之酪胺酸-15殘基處磷酸化該等激酶，從而抑制激酶活性且在S內及G2/M細胞週期檢查點處停止細胞週期。當細胞在此等檢查點處停止時，細胞會在進入有絲分裂之前修復停滯的複製叉及DNA損傷；若DNA損傷無法修復或上升至高於可接受臨限值，則細胞會經歷計劃性凋亡或有絲分裂災難。癌細胞經常表現出過度的複製壓力、突變誘發及基因體不穩定，

促使人們依賴細胞週期檢查點來將DNA損傷維持在凋亡臨限值以下。與正常細胞相比，癌細胞經常僅依賴於S內及G2/M檢查點，因為其G1細胞週期檢查點被各種機制禁用，例如藉由限制p53及pRB活化，或藉由過度活化複製促進因子，諸如週期蛋白D及週期蛋白E等。假設嚴重依賴WEE1介導之S內及G2/M檢查點之腫瘤對WEE1丟失異常敏感，且靶向WEE1之治療劑預期將表現出抗腫瘤活性且具有有利治療窗。

【0004】 某些癌症治療劑藉由誘導複製應激及DNA損傷起作用，包括例如卡鉑、順鉑、吉西他濱(gemcitabine)、培美曲唑(pemetrexed)、拓朴替康(topotecan)、小紅莓(doxorubicin)、地西他濱(decitabine)及胺甲喋呤(methotrexate)。藉由誘導DNA損傷及複製應激，此等藥劑增強了分裂腫瘤細胞對WEE1介導之細胞週期檢查點的依賴。因此，建議將降解WEE1之CELMoD化合物與DNA損傷劑協同組合。

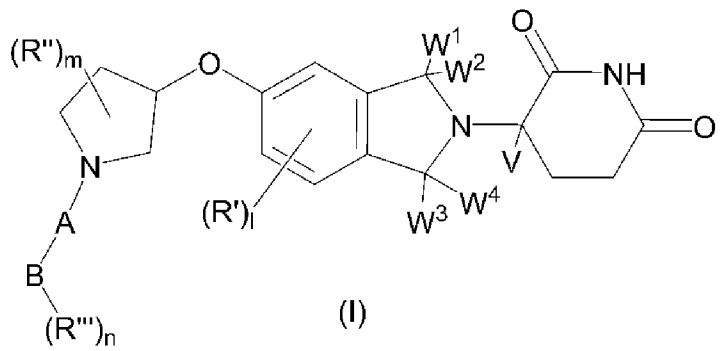
【0005】 因此，在一個態樣中，本文提供CELMoD化合物，其作為單一藥劑或與致敏治療劑組合誘導WEE1之Cereblon介導之泛素化及降解以引發廣泛的抗腫瘤活性。

【發明內容】

【0006】 在某些實施例中，本文描述降解WEE1之化合物及其組合物。在各種實施例中，化合物及其組合物可用於治療與WEE1相關之疾病，例如癌症。

【0007】 參考實施方式及實例可更全面理解本實施例，實施方式及實例意欲例證非限制性實施例。

【0008】 在一些實施例中，本文提供式(I)化合物



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、同位素物或立體異構物，

其中

A為直接鍵或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

B選自視情況經取代之C_{3-10}環烷基、視情況經取代之3-14員雜環基、視情況經取代之C_{6-14}芳基及視情況經取代之5-14員雜芳基；

W^1及W^2各自獨立地選自H及CH_3，或一起形成側氧基；

W^3及W^4各自為H或一起形成側氧基；

V選自H及CH_3；

R'為鹵素原子；

R''選自鹵素原子、視情況經取代之C_{1-5}烷基及視情況經取代之C_{1-5}烷氧基，或兩個R''可與其所連接之碳組合形成側氧基；

R'''選自鹵素原子、-CN、-OH、視情況經取代之胺基、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情況經取代之C_{1-5}烷氧基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基-氧基、視情況經取代之5-10員雜環基-氧基、視情況經取代之5-10員雜芳基-氧基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基、視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之5-10員芳基及視情況經取代之5-10員雜芳基；

l為0至3之整數；

m為0至3之整數；

n為0至7之整數；且

其中W^1及W^2或W^3及W^4中之至少一者一起形成側氧基。

【0009】 在一些實施例中，本文提供用於降低WEE1激酶蛋白質含量之方法，該方法包含使細胞與有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、同位素物或立體異構物接觸。在一些實施例中，本文提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、同位素物或立體異構物之用途，其用於製造供降低WEE1激酶蛋白質含量用之藥劑。

【0010】 在一些實施例中，本文提供預防或治療個體之癌症之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、同位素物或立體異構物。在一些實施例中，本文提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、同位素物或立體異構物之用途，其用於製造供預防或治療癌症用之藥劑。

【實施方式】

【0011】 本申請案主張2022年6月30日申請之美國臨時申請案第63/357,449號及2022年7月1日申請之美國臨時申請案第63/357,866號之優先權；該等申請案中之各者出於任何目的以全文引用之方式併入本文中。

定義

【0012】 如本文所使用，術語「包含(comprising)」及「包括(including)」可互換使用。術語「包含」及「包括」應解釋為指定所提及之所陳述的特徵或組分的存在，但不排除一或多種特徵或組分或其群組之存在或添加。另外，術語「包含」及「包括」意欲包括術語「由……組成」所涵蓋之實例。因此，術語「由……組成」可用於替代術語「包含」及「包括」以提供本發明之更特定的實施例。

【0013】 術語「由……組成」意謂標的物具有至少90%、95%、97%、98%或99%之所陳述的特徵或由其組成之組分。在另一實施例中，除對將實現的技術效果而言並非必不可少之特徵或組分之外，術語「由……組成」自任何隨後列舉之範疇中排除任何其他特徵或組分。

【0014】 如本文所用，術語「或」應解釋為包括性的「或」，意指任一者或任何組合。因此，「A、B或C」意謂以下中之任一者：「A；B；C；A及B；A及C；B及C；A、B及C」。此定義之例外將僅在要素、功能、步驟或動作之組合以一些方式固有地相互排斥時出現。

【0015】 在本說明書中，除非另外指明，否則任何濃度範圍、百分比範圍、比率範圍或整數範圍應理解為包括在所列舉範圍內之任何整數值及(在適當時)其分數(諸如整數之十分之一及百分之一)。此外，除非另外指示，否則本文所敍述之與諸如聚合物次單元、尺寸或厚度之任何物理特點相關之任何數值範圍應理解為包括所敍述範圍內之任何整數。如本文中所使用，除非另外指示，否則術語「約」及「大致」意謂所指示之範圍、值或結構之±20%、±10%、±5%或±1%。

【0016】 「烷基」為飽和、部分飽和或不飽和直鏈或分支鏈非環烴，其具有1至10個碳原子(C_1-C_{10}烷基)、通常1至8個碳(C_1-C_8烷基)或在一些實施例中1至6個(C_1-C_6烷基)、1至4個(C_1-C_4烷基)、1至3個(C_1-C_3烷基)或2至6個(C_2-C_6烷基)碳原子。在一些實施例中，烷基為飽和烷基。代表性飽和烷基包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基及-正己基；而飽和分支鏈烷基包括-異丙基、-二級丁基、-異丁基、-三級丁基、-異戊基、-新戊基、三級戊基、-2-甲基戊基、-3-甲基戊基、-4-甲基戊基、-2,3-二甲基丁基及其類似基團。在一些實施例中，烷基為不飽和烷

基，亦稱為烯基或炔基。「烯基」為含有一或多個碳-碳雙鍵之烷基。「炔基」為含有一或多個碳-碳參鍵之烷基。不飽和烷基之實例尤其包括(但不限於)乙烯基、烯丙基、-CH=CH(CH_3)、-CH=C(CH_3)$_2$、-C(CH_3)=CH_2、-C(CH_3)=CH(CH_3)、-C(CH_2CH_3)=CH_2、-C≡CH、-C≡C(CH_3)、-C≡C(CH_2CH_3)、-CH_2C≡CH、-CH_2C≡C(CH_3)及-CH_2C≡C(CH_2CH_3)。烷基可經取代或未經取代。當本文所述之烷基被稱為「經取代」時，其可經以下各者取代：本文所揭示之例示性化合物及實施例中存在之任何一或多個取代基，以及鹵素；羥基；烷氧基；環烷氧基、芳氧基、雜環基氧基、雜芳基氧基、環烷基烷氧基、芳基烷氧基、雜環烷基氧基、雜芳基烷氧基；側氧基(=O)；胺基、烷胺基、環烷基胺基、芳基胺基、雜環基胺基、雜芳基胺基、環烷基烷基胺基、芳基烷基胺基、雜環基烷基胺基、雜芳基烷基胺基；亞胺基；醯亞胺基；甲脒基；胍基；烯胺基；醯胺基；磺醯基胺基；脲、硝基脲；肟；羥胺基；烷氧基胺基；芳烷氧基胺基；肼基；醯肼基；亞肼基；疊氮基；硝基；硫基(-SH)、烷硫基；=S；亞磺醯基；磺醯基；胺基磺醯基；膦酸酯；氧膦基；醯基；甲醯基；羧基；酯；胺基甲酸酯；醯胺基；氰基；異氰酸基；異硫氰基；氰酸酯基；硫氰基；或-B($OH)_2$。在某些實施例中，當本文所述之烷基被稱為「經取代」時，其可經以下各者取代：本文所揭示之例示性化合物及實施例中存在之任何一或多個取代基，以及鹵素(氯、碘、溴或氟)；烷基；羥基；烷氧基；烷氧基烷基；胺基；烷基胺基；羧基；硝基；氰基；硫醇基；硫醚；亞胺；醯亞胺；脒；肼；烯胺；胺基羰基；醯胺基；膦酸酯；膦；硫羰基；亞磺醯基；碸；磺醯胺；酮；醛；酯；脲；胺基甲酸酯；肟；羥胺；烷氧基胺；芳烷氧基胺；N-氧化物；肼；醯肼；腙；疊氮化

物；異氰酸酯；異硫氰酸酯；氰酸酯；硫氰酸酯；$B(OH)_2$或-O(烷基)胺基羰基。

【0017】「環烷基」基團為具有單一環狀環或多個可視情況經取代之縮合或橋接環的3至10個碳原子之飽和或部分飽和環烷基(C_3-C_{10}環烷基)。在一些實施例中，環烷基具有3至8個環碳原子(C_3-C_8環烷基)，而在其他實施例中，環碳原子之數目在3至5 (C_3-C_5環烷基)、3至6 (C_3-C_6環烷基)或3至7 (C_3-C_7環烷基)範圍內。在一些實施例中，環烷基為飽和環烷基。舉例而言，此類飽和環烷基包括單環結構，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、1-甲基環丙基、2-甲基環戊基、2-甲基環辛基及其類似基團；或多環或橋聯環結構，諸如1-雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基、金剛烷基及其類似基團。在其他實施例中，環烷基為不飽和環烷基。不飽和環烷基之實例尤其包括環己烯基、環戊烯基、環己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基。環烷基可經取代或未經取代。此類經取代之環烷基包括例如環己醇及其類似基團。

【0018】「雜環基」為其中一至四個環碳原子獨立地經選自O、S及N之雜原子置換的非芳族環烷基。在一些實施例中，雜環基包括3至10個環成員，而其他此類基團具有3至5、3至6或3至8個環成員。雜環基亦可在任何環原子處(亦即在雜環之任何碳原子或雜原子處)鍵結至其他基團。雜環烷基可經取代或未經取代。雜環基涵蓋飽和及部分飽和環系統。此外，不論與分子其餘部分之連接如何，術語雜環基意欲涵蓋含有至少一個雜原子之任何非芳族環，該環可與芳基或雜芳基環稠合。該片語亦包括含有雜原子之橋連多環系統。雜環基之代表性實例包括但不限於氮丙啶基、

吖丁啶基、氮呯基、吡咯啶基、咪唑啶基(例如咪唑啶-4-酮基或咪唑啶-2,4-二酮基)、吡唑啶基、噻唑啶基、四氫噻吩基、四氫呋喃基、哌啶基、哌咔基(例如哌咔-2-酮基)、味啉基、硫代味啉基、四氫哌喃基(例如四氫-2H-哌喃基)、四氫硫哌喃基、氧硫吨基、二噻烷基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸基、高哌咔基、哂啶基或四氫嘧啶-2(1H)-酮。代表性經取代雜環基可經單取代或經多次取代，諸如(但不限於)吡啶基或味啉基基團，其經諸如列於以下之多種取代基2-取代、3-取代、4-取代、5-取代或6-取代或雙取代。

【0019】「芳基」基團為具有單一環(例如苯基)或多個縮合環(例如萘基或蒽基)的6至14個碳原子(C_6-C_{14}芳基)之芳族碳環基。在一些實施例中，芳基在基團之環部分中含有6至14個碳(C_6-C_{14}芳基)，且在其他實施例中含有6至12個(C_6-C_{12}芳基)或甚至6至10個碳原子(C_6-C_{10}芳基)。特定芳基包括苯基、聯苯基、萘基及其類似基團。芳基可經取代或未經取代。片語「芳基」亦包括含有稠合環之基團，諸如稠合芳族-脂族環系統(例如二氫茚基、四氫萘基及其類似基團)。

【0020】「雜芳基」為在雜芳環系統中具有一至四個雜原子作為環原子之芳族環系統，其中其餘原子為碳原子。在一些實施例中，雜芳基含有3至6個環原子，且在其他實施例中，在基團之環部分中含有6至9個或甚至6至10個原子。適合之雜原子包括氧、硫及氮。在某些實施例中，雜芳基環系統為單環或雙環。非限制性實例包括(但不限於)諸如吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、苯并異噁唑基(例如，苯并[d]異噁唑基)、噻唑基、吡咯基、嗒咔基、嘧啶基、吡咔基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基(例如，吲哚基-2-酮基

或異吲哚啉-1-酮基)、氮雜吲哚基(吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、吲唑基、苯并咪唑基(例如，1H-苯并[d]咪唑基)、咪唑并吡啶基(例如，氮雜苯并咪唑基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基(例如，1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并噁唑基(例如，苯并[d]噁唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、異噁唑并吡啶基、噻蒽基、嘌呤基、黃嘌呤基、腺嘌呤基、鳥嘌呤基、喹啉基、異喹啉基(例如，3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮基)、四氫喹啉基、喹喏啉基及喹唑啉基之基團。雜芳基可經取代或未經取代。

【0021】「鹵素」或「鹵基」為氟、氯、溴或碘。

【0022】「烷氧基」基團為-O-(烷基)，其中烷基如上文所定義。

【0023】「側氧基」為鍵結至碳之「=O」基團。

【0024】「胺基」為-NH_2，其中氫原子中之一或兩者可經烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基取代。

【0025】「醯胺基」為具有式-NHC(O)-之醯胺基，其中氫原子可經烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基取代。

【0026】「雜芳基-氧基」為-O-(雜芳基)，其中雜芳基如上文所定義。「雜環基-氧基」為-O-(雜環基)，其中雜環基如上文所定義。「環烷基-氧基」為-O-(環烷基)，其中環烷基如上文所定義。

【0027】當除烷基、胺基及醯胺基之外的本文所描述之基團被稱為「經取代」時，其可經任何一或多個適當取代基取代。取代基之說明性實例為本文所揭示之例示性化合物及實施例中存在之彼等取代基以及鹵素(氯、碘、溴或氟)；烷基；羥基；烷氧基；烷氧基烷基；胺基；烷胺基；羧基；硝基；氰基；硫醇；硫醚；亞胺；醯亞胺；脒；胍；烯胺；胺基羰

基；醯胺基；膦酸酯；膦；硫羰基；亞磺醯基；碸；磺醯胺；酮；醛；酯；脲；胺基甲酸酯；肟；羥胺；烷氧基胺；芳烷氧基胺；N-氧化物；肼；醯肼；腙；疊氮化物；異氰酸酯；異硫氰酸酯；氰酸酯；硫氰酸酯；側氧基(=O)；$B(OH)_2$、-O(烷基)胺基羰基；環烷基，其可為單環或稠合或非稠合多環(例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基)，或雜環基，其可為單環或稠合或非稠合多環(例如吡咯啶基、哌啶基、哌咔基、味啉基或噻咔基)；單環或稠合或非稠合多環芳基或雜芳基(例如苯基、萘基、吡咯基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吖啶基、吡咔基、嗒咔基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基或苯并呋喃基)；環烷氧基、芳氧基、雜環基氧基、雜芳基氧基、環烷基烷氧基、芳基烷氧基、雜環基烷氧基及雜芳基烷氧基。

【0028】 本發明之實施例意欲涵蓋本文中所提供之化合物(諸如式(I)之化合物)的醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、同位素物(isotopologue)及立體異構物。

【0029】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指由醫藥學上可接受之無毒酸或鹼(包括無機酸及鹼以及有機酸及鹼)製備之鹽。式(I)之化合物之適合的醫藥學上可接受之鹼加成鹽包括(但不限於)由鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅製得之金屬鹽，或由離胺酸、N,N'-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基-葡糖胺)及普魯卡因(procaine)製得之有機鹽。適合無毒性酸包括(但不限於)無機及有機酸，諸如乙酸、褐藻酸、鄰胺基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、甲酸、反丁烯二酸、糠酸、半乳糖醛

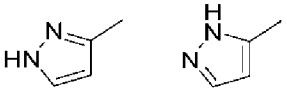
酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、麩胺酸、乙醇酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙基磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏液酸、硝酸、雙羥萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、丁二酸、對胺基苯磺酸、硫酸、酒石酸及對甲苯磺酸。特定無毒性酸包括鹽酸、氫溴酸、順丁烯二酸、磷酸、硫酸及甲烷磺酸。因此，特定鹽之實例包括鹽酸鹽、甲酸鹽及甲磺酸鹽。其他為此項技術中熟知的，參見例如*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第18版, Mack Publishing, Easton PA (1990)或*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第19版, Mack Publishing, Easton PA (1995)。

【0030】 如本文中所使用且除非另有指示，否則術語「立體異構物」或「立體異構純」意謂特定化合物之一種立體異構物，其實質上不含該化合物之其他立體異構物。舉例而言，具有一個對掌性中心之立體異構純化合物實質上不含該化合物之相對鏡像異構物。具有兩個對掌性中心之立體異構純化合物將實質上不含該化合物之其他非鏡像異構物。典型立體異構純化合物包含大於約80重量%的化合物之一種立體異構物及小於約20重量%的化合物之其他立體異構物、大於約90重量%的化合物之一種立體異構物及小於約10重量%的化合物之其他立體異構物、大於約95重量%的化合物之一種立體異構物及小於約5重量%的化合物之其他立體異構物或大於約97重量%的化合物之一種立體異構物及小於約3重量%的化合物之其他立體異構物。本文中所揭示之化合物可具有對掌性中心且可以外消旋物、個別鏡像異構物或非鏡像異構物及其混合物形式存在。所有此類異構物形式均包括在本文所揭示之實施例內，包括其混合物。

【0031】 本文中所揭示之實施例涵蓋本文中所揭示之化合物之立體

異構純形式之使用以及此等形式之混合物之使用。舉例而言，包含等量或不等量特定化合物之鏡像異構物的混合物可用於本文中所揭示之方法及組合物。此等異構物可經不對稱合成或使用諸如對掌性管柱或對掌性解析劑之標準技術解析。參見例如Jacques, J.等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981)；Wilen, S. H.等人, *Tetrahedron* 33:2725 (1977)；Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)；Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第268頁(E.L. Eliel編, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)；Todd, M., *Separation Of Enantiomers: Synthetic Methods* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA, Weinheim, Germany, 2014)；Toda, F., *Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods* (Springer Science & Business Media, 2007)；Subramanian, G. *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (John Wiley & Sons, 2008)；Ahuja, S., *Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products* (John Wiley & Sons, 2011)。

【0032】「互變異構物」係指基於質子轉移處於平衡之化合物之異構形式。異構物形式之濃度將視化合物所存在之環境而定，且可視例如化合物是否為固體或呈有機或水溶液形式而不同。舉例而言，在水溶液中，吡唑可展現以下異構物形式，其稱為彼此之互變異構物：



。

【0033】如熟習此項技術者容易理解，多種官能基及其他結構可展現互變異構性，且式(I)化合物之所有互變異構物在本發明範疇內。

【0034】 亦應注意，本文中所揭示之化合物可在一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。舉例而言，化合物可經放射性同位素放射性標記，諸如氚(^{3}H)、碘-125 (^{125}I)、硫-35 (^{35}S)或碳-14 (^{14}C)，或可經同位素增濃，諸如經氘(^{2}H)、碳-13 (^{13}C)或氮-15 (^{15}N)增濃。如本文所用，「同位素物」為經同位素增濃之化合物。術語「經同位素增濃」係指原子具有除該原子之天然同位素組成以外之同位素組成。「經同位素增濃」亦可指化合物中之至少一個原子具有除該原子之天然同位素組成以外之同位素組成。術語「同位素組成」係指既定原子所存在之各同位素之量。經放射性標記且經同位素增濃之化合物適用作治療劑(例如癌症治療劑)、研究試劑(例如結合分析試劑)及診斷劑(例如活體內顯像劑)。無論是否具有放射性，如本文中所描述之化合物之所有同位素變體皆意欲涵蓋於本文中所提供之實施例之範疇內。在一些實施例中，提供本文中所揭示之化合物之同位素物，例如該等同位素物為經氘、碳13及/或氮15增濃之化合物。如本文中所使用，「氘化」意謂其中至少一個氫(H)已經氘(由D或^{2}H指示)置換之化合物，亦即，該化合物在至少一個位置富含氘。

【0035】 應理解，與立體異構或同位素組成無關，本文中所揭示之各化合物可以本文中所論述的任何醫藥學上可接受之鹽形式提供。同樣，應理解，同位素組成可獨立於本文中所提及之各化合物之立體異構組成而改變。此外，當受限於本文中所揭示之各別化合物或其鹽中所存在之元素時，同位素組成可以其他方式獨立於各別化合物之醫藥學上可接受之鹽的選擇而變化。

【0036】 應注意，若經描繪之結構與彼結構之名稱之間存在不一致，則更多考慮經描繪之結構。

【0037】 如本文所使用，「治療」意謂病症、疾病或病狀或與病症、疾病或病狀相關聯之一或多種症狀的完全或部分緩解，或減緩或阻止彼等症狀之進一步進展或惡化，或緩解或根除病症、疾病或病狀本身之病因。在一個實施例中，該病症為如本文所描述之神經退化性疾病或其症狀。

【0038】 如本文所用，「預防」意謂延遲及/或阻止病症、疾病或病況之完全或部分發作、復發或擴散；防止個體罹患病症、疾病或病況；或減少個體罹患病症、疾病或病況之風險。在一個實施例中，該病症為如本文所描述之神經退化性疾病或其症狀。

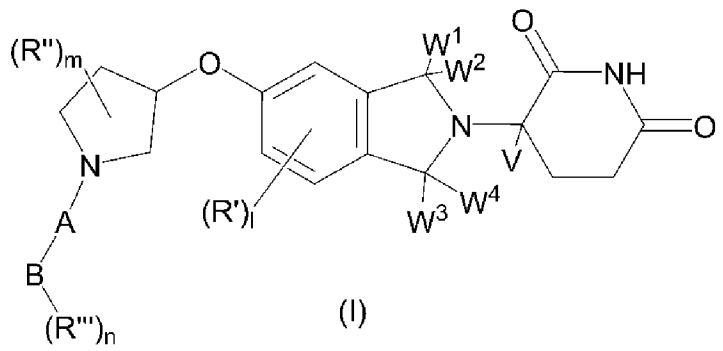
【0039】 與本文所揭示之化合物相連的術語「有效量」意謂能夠治療或預防本文所揭示之病症、疾病或病況或其症狀的量。

【0040】 如本文中所使用之術語「個體」或「患者」包括動物，包括(但不限於)諸如牛、猴、馬、羊、豬、雞、火雞、鵪鶉、貓、犬、小鼠、大鼠、兔或天竺鼠之動物，在一個實施例中為哺乳動物，在另一實施例中為人類。在一個實施例中，個體為患有WEE1介導之疾病或具有其症狀或處於該風險下之人類。

【0041】 儘管可在單個實施例之上下文中描述本發明之各種特徵，但所述特徵亦可分開或以任何適合組合形式提供。相反，儘管為了清楚起見，本發明在本文中可在獨立實施例之上下文中描述，但本發明亦可以單個實施例實施。

化合物

【0042】 在一個態樣中，本文提供式(I)化合物



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、同位素物或立體異構物，

其中

A為直接鍵或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

B選自視情況經取代之C_{3-10}環烷基、視情況經取代之3-14員雜環基、視情況經取代之C_{6-14}芳基及視情況經取代之5-14員雜芳基；

W^1及W^2各自獨立地選自H及CH_3，或一起形成側氧基；

W^3及W^4各自為H或一起形成側氧基；

V選自H及CH_3；

R'為鹵素原子；

R''選自鹵素原子、視情況經取代之C_{1-5}烷基及視情況經取代之C_{1-5}烷氧基，或兩個R''可與其所連接之碳組合形成側氧基；

R'''選自鹵素原子、-CN、-OH、視情況經取代之胺基、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情況經取代之C_{1-5}烷氧基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基-氧基、視情況經取代之5-10員雜環基-氧基、視情況經取代之5-10員雜芳基-氧基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基、視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之5-10員芳基及視情況經取代之5-10員雜芳基；

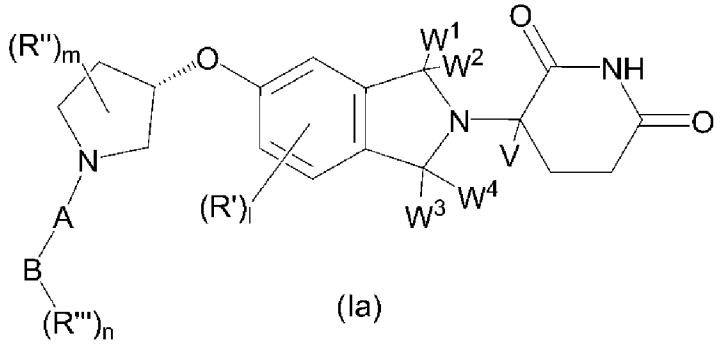
l為0至3之整數；

m為0至3之整數；

n為0至7之整數；且

其中W^1及W^2或W^3及W^4中之至少一者一起形成側氧基。

【0043】 在一些實施例中，式(I)化合物為式(Ia)化合物



(Ia)

。

【0044】 在一些實施例中，W^3及W^4一起形成側氧基。在一些實施例中，A為直接鍵。在一些實施例中，A為視情況經取代之C_{1-3}烷基。在一些實施例中，A為-CH_2-。

【0045】 在一些實施例中，B為單環。在一些實施例中，B為雙環。在一些實施例中，B選自視情況經取代之C_{6-14}芳基及視情況經取代之5-14員雜芳基。在一些實施例中，B選自視情況經取代之C_{3-10}環烷基及視情況經取代之3-14員雜環基。

【0046】 在一些實施例中，W^1及W^2均為H。在一些實施例中，W^1及W^2一起形成側氧基。在一些實施例中，W^1為H且W^2為CH_3。在一些實施例中，V為H。在一些實施例中，V為CH_3。

【0047】 在一些實施例中，R'選自F及Cl。在一些實施例中，R'為F。在一些實施例中，R''選自F、Cl、視情況經取代之C_{1-3}烷基及視情況經取代之C_{1-3}烷氧基。在一些實施例中，R''選自F、Cl、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷氧基。在一些實施例中，R''選自F及-CH_3。

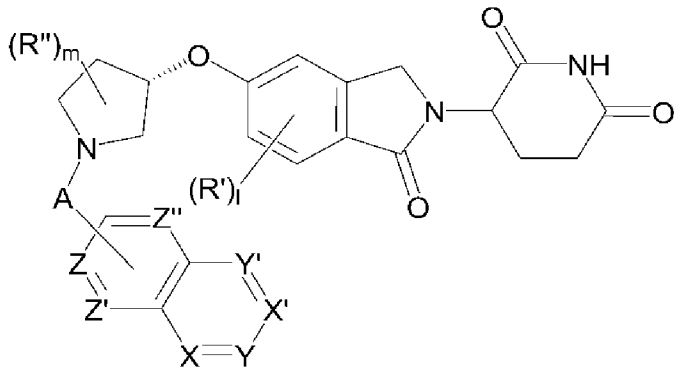
【0048】 在一些實施例中，R'''選自鹵素原子、-CN、-OH、視情況經取代之胺基、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情

況經取代之C_{1-5}烷氧基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基-氧基、視情況經取代之5-10員雜環基-氧基、視情況經取代之5-10員雜芳基-氧基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基、視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之5-10員芳基及視情況經取代之5-10員雜芳基。在一些實施例中，R'''選自F、Cl、-CN、-OH、視情況經取代之胺基、視情況經取代之C_{1-3}烷基、視情況經取代之C_{1-3}烷氧基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基、視情況經取代之3-10員雜環基及視情況經取代之5-10員雜芳基。

【0049】 在一些實施例中，R'''選自$-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-N(CH_3)_2$及$-OCH_3$。在一些實施例中，R'''為視情況經1至3個選自以下之基團取代之C_{1-3}烷基：F原子、-O-(C_{1-3}烷基)、-O-C_{4-6}雜環基及OH。在一些實施例中，R'''為視情況經1至2個選自以下之基團取代之C_{3-6}環烷基：-OH、-C_{1-3}烷氧基及$-CH_2OCH_3$。在一些實施例中，R'''為視情況經1至3個選自以下之基團取代之3-10員雜環基：F、OH、視情況經1-3個F原子或$-NH_2$取代之C_{1-3}烷基、視情況經1-3個F原子取代之C_{1-3}烷氧基、$-C(O)CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$及$-N(CH_3)_2$。在一些實施例中，R'''為視情況經1至3個選自以下之基團取代之5-10員雜芳基：F、Cl、CN、OH、視情況經1-3個F原子或$-NH_2$取代之C_{1-3}烷基、視情況經1-3個F原子取代之C_{1-3}烷氧基、$-C(O)CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-N(CH_3)_2$及C4-6雜環。

【0050】 在一些實施例中，l為0或1。在一些實施例中，l為0。在一些實施例中，m為0或1。在一些實施例中，m為0。在一些實施例中，n為0或1。

【0051】 在一些實施例中，化合物為根據式(II)之化合物



(II)

其中

A為直接鍵或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

R'為鹵素原子；

R''選自鹵素原子、視情況經取代之C_{1-5}烷基及視情況經取代之C_{1-5}烷氧基，或兩個R''可與其所連接之碳組合形成側氧基；

Z、Z'及Z''各自獨立地選自N及CR^1；

X、Y、X'及Y'各自獨立地選自N及CR^2；

各R^1獨立地選自H、鹵素原子、-CN、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情況經取代之C_{1-5}烷氧基、視情況經取代之5-10員雜芳基-氧基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基及視情況經取代之3-6員雜環基；

各R^2獨立地選自H、鹵素原子、-CN、-OH、視情況經取代之胺基、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基、視情況經取代之3-10員雜環基及視情況經取代之5-10員雜芳基；

l為0至2之整數；且

m為0至2之整數。

【0052】 在一些實施例中，A為直接鍵。在一些實施例中，A為視情況經取代之C_{1-3}烷基。在一些實施例中，A為-CH_2-。

【0053】 在一些實施例中，R'選自F及Cl。在一些實施例中，R''選

自F、Cl、視情況經取代之C_{1-3}烷基及視情況經取代之C_{1-3}烷氧基。

【0054】 在一些實施例中，Z、Z'及Z''均為CR^1。在一些實施例中，Z為N且Z'及Z''均為CR^1。

【0055】 在一些實施例中，X為N且Y、X'及Y'為CR^2。在一些實施例中，X及X'均為N，且Y及Y'均為CR^2。在一些實施例中，X、Y、X'及Y'均為CR^2。

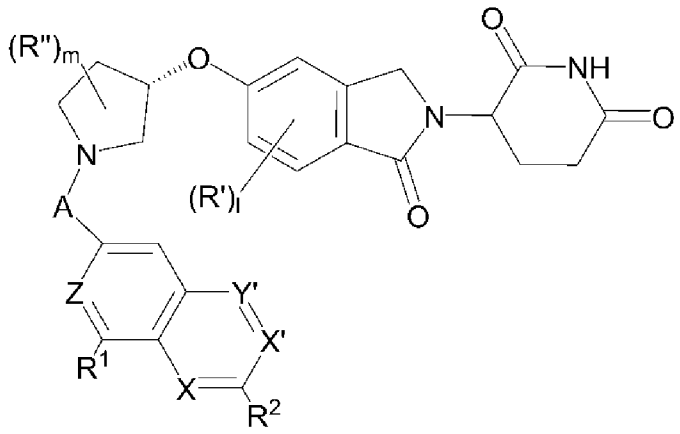
【0056】 在一些實施例中，各R^1獨立地選自H、F、Cl、-CN、視情況經取代之C_{1-3}烷基、視情況經取代之C_{1-3}烷氧基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基及視情況經取代之3-6員雜環基。

【0057】 在一些實施例中，各R^2獨立地選自H、F、Cl、-CN、-OH、視情況經取代之胺基、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之C_{1-3}烷基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基及視情況經取代之4-8員雜環基。

【0058】 在一些實施例中，R^1或R^2之C_{1-3}烷基經1-3個選自鹵素、OH及C_{1-3}烷氧基之基團取代。在一些實施例中，R^1或R^2之C_{3-6}環烷基經1-3個選自鹵素、-OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基及$-CH_2OCH_3$之基團取代。在一些實施例中，R^1之3-6員雜環基或R^2之4-8員雜環基經1-3個選自以下之基團取代：鹵素、-OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-N(CH_3)_2$及$-C(O)CH_3$。

【0059】 在一些實施例中，1為0或1。在一些實施例中，1為0。在一些實施例中，m為0或1。在一些實施例中，m為0。

【0060】 在一些實施例中，化合物為根據式(IIa)之化合物



(IIa)

其中

A為直接鍵或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

R'為鹵素原子；

R''選自鹵素原子、視情況經取代之C_{1-5}烷基及視情況經取代之C_{1-5}烷氧基，或兩個R''可與其所連接之碳組合形成側氧基；

Z選自N及CR^3；

X、X'及Y'各自獨立地選自N及CR^4；

R^1及R^3各自獨立地選自H、鹵素原子、-CN、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情況經取代之C_{1-5}烷氧基、視情況經取代之5-10員雜芳基-氧基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基及視情況經取代之3-6員雜環基；

R^2及R^4各自獨立地選自H、鹵素原子、-CN、-OH、側氧基、視情況經取代之胺基、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基、視情況經取代之3-10員雜環基及視情況經取代之5-10員雜芳基；

l為0至1之整數；且

m為0至1之整數。

【0061】 在一些實施例中，A為直接鍵。在一些實施例中，A為視

情況經取代之C_{1-3}烷基。在一些實施例中，A為$-CH_2-$。

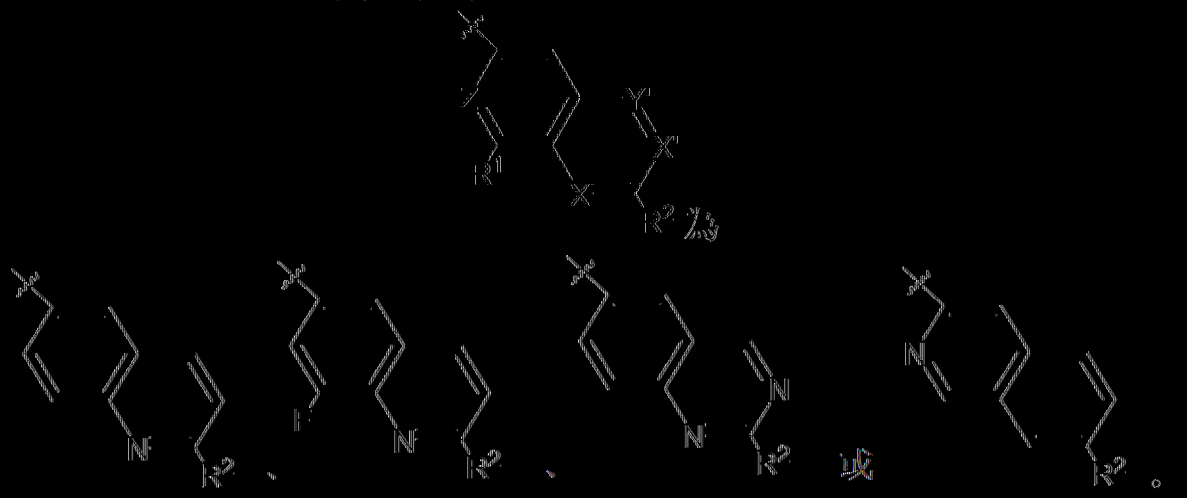
[0062] 在一些實施例中，R'選自F及Cl。在一些實施例中，R''選自F、Cl、視情況經取代之C_{1-3}烷基及視情況經取代之C_{1-3}烷氧基。

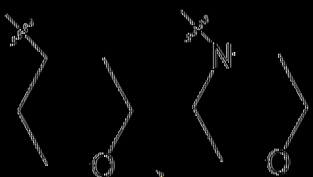
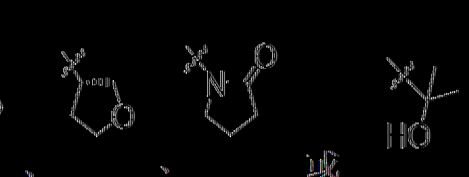
[0063] 在一些實施例中，Z為N。在一些實施例中，Z為CR^1。在一些實施例中，X為N且X'及Y'均為CR^2。在一些實施例中，X及X'均為N且Y'為CR^2。在一些實施例中，X、X'及Y'均為CR^2。

[0064] 在一些實施例中，R^1及R^3各自獨立地選自H、F、Cl、-CN、視情況經取代之C_{1-3}烷基、視情況經取代之C_{1-3}烷氧基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基及視情況經取代之3-6員雜環基。在一些實施例中，R^1獨立地選自H及F。在一些實施例中，R^3為H。

[0065] 在一些實施例中，R^2及R^4各自獨立地選自H、F、Cl、-CN、-OH、側氧基、視情況經取代之胺基、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之C_{1-3}烷基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基、視情況經取代之3-10員雜環基及視情況經取代之5-10員雜芳基。在一些實施例中，R^2獨立地選自視情況經取代之C_{1-3}烷基及視情況經取代之3-10員雜環基。在一些實施例中，R^4為H。

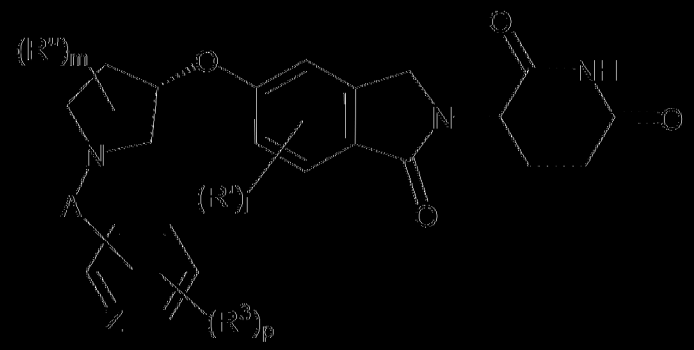
[0066] 在一些實施例中，



[0067] 在一些實施例中，R^2為或。

[0068] 在一些實施例中，l為0。在一些實施例中，m為0。

[0069] 在一些實施例中，化合物為根據式(III)之化合物：



(III)

其中

A為直接鍵或視情況經取代之C_{1-6}烷基；

R'為鹵素原子；

R''選自鹵素原子、視情況經取代之C_{1-6}烷基及視情況經取代之C_{1-6}烷氧基，或兩個R''可與其所連接之碳組合形成側氧基；

Z選自N、CH及CR^3；

各R^3獨立地選自-CN、視情況經取代之C_{1-6}烷基、視情況經取代之C_{3-6}烷氧基、視情況經取代之3-6員雜環基、視情況經取代之5-10員芳基及視情況經取代之5-10員雜芳基；

l為0至2之整數；

m為0至2之整數；且

p為0至3之整數。

[0070] 在一些實施例中，A為直接鍵。在一些實施例中，A為視

情況經取代之C_{1-3}烷基。在一些實施例中，A為-CH_2-。

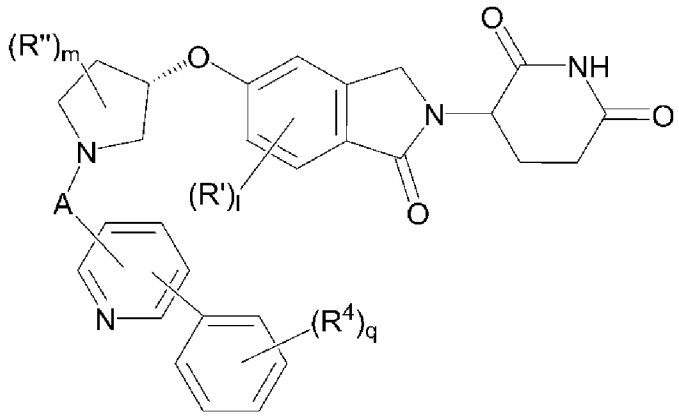
【0071】 在一些實施例中，R'選自F及Cl。在一些實施例中，R''選自F、Cl、視情況經取代之C_{1-3}烷基及視情況經取代之C_{1-3}烷氧基。

【0072】 在一些實施例中，Z為N。在一些實施例中，Z為CH。

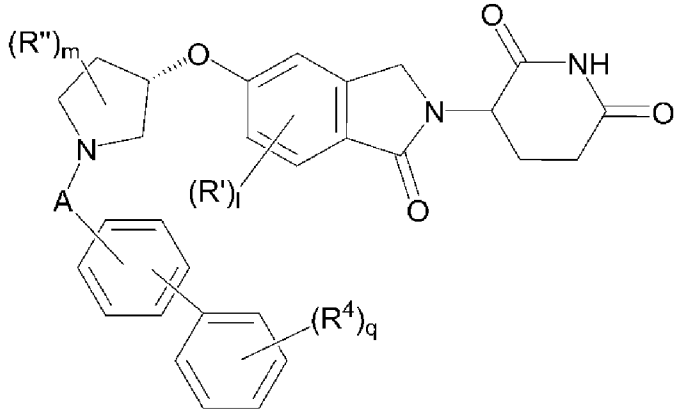
【0073】 在一些實施例中，各R^3獨立地選自-CN、視情況經取代之C_{1-3}烷基、視情況經取代之3-6員雜環基及視情況經取代之5-10員雜芳基。

【0074】 在一些實施例中，l為0或1。在一些實施例中，l為0。在一些實施例中，m為0或1。在一些實施例中，m為0。在一些實施例中，p為0至2之整數。在一些實施例中，p為0或1。

【0075】 在一些實施例中，化合物為根據式(IIIa)或(IIIb)之化合物：



(IIIa)



(IIIb)

其中

A為直接鍵或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

R'為鹵素原子；

R''選自鹵素原子、視情況經取代之C_{1-5}烷基及視情況經取代之C_{1-5}烷氧基，或兩個R''可與其所連接之碳組合形成側氧基；

R^4為視情況經取代之3-6員雜環基；

l為0或1；

m為0或1；且

q為0或2。

【0076】 在一些實施例中，A為直接鍵。在一些實施例中，A為視情況經取代之C_{1-3}烷基。在一些實施例中，A為-CH_2-。

【0077】 在一些實施例中，R'選自F及Cl。在一些實施例中，R''選自F、Cl、視情況經取代之C_{1-3}烷基及視情況經取代之C_{1-3}烷氧基。在一些實施例中，R^4為視情況經取代之6員雜環基。

【0078】 在一些實施例中，l為0。在一些實施例中，m為0。在一些實施例中，q為0或1。

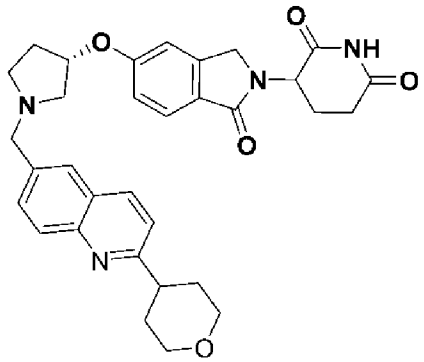
【0079】 在一些實施例中，化合物為表1之化合物。在一些實施例中，化合物為表2之化合物。

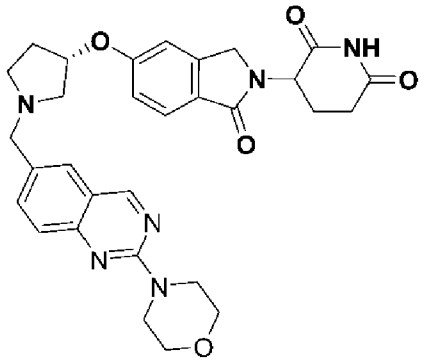
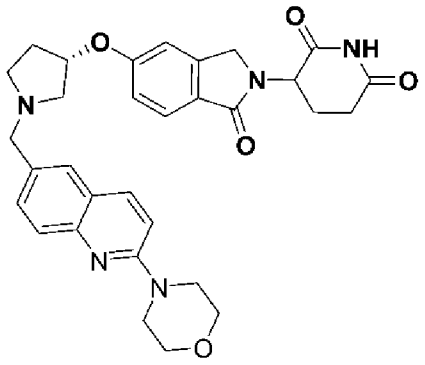
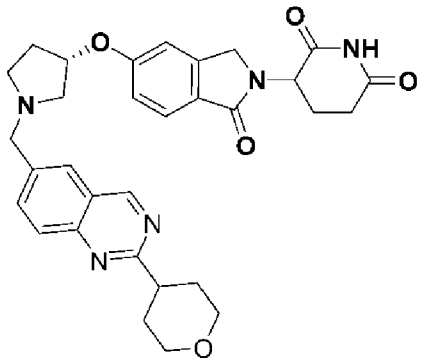
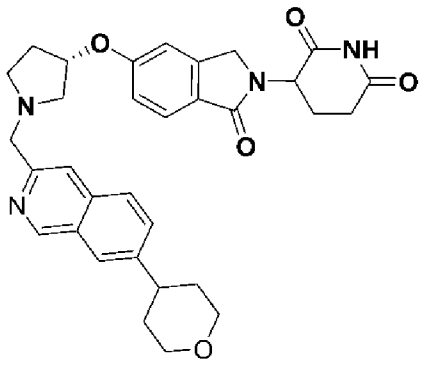
【0080】 在本文中之描述中，應理解，一個部分之各個描述、變化形式、實施例或態樣可與其他部分之各個描述、變化形式、實施例或態樣組合，如同描述之各個及每一組合特定且單獨列出一般。舉例而言，本文所提供之關於式(I)之「B」基團的各個描述、變化形式、實施例或態樣可與A、W^1、W^2、V、R'、R''、R'''、l、m及n之各個描述、變化形式、實

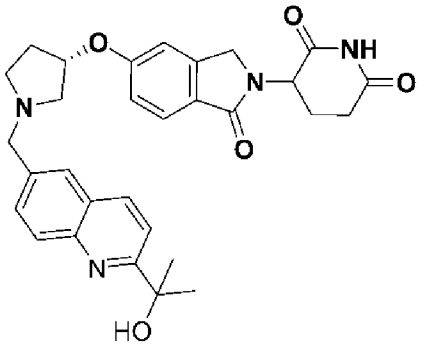
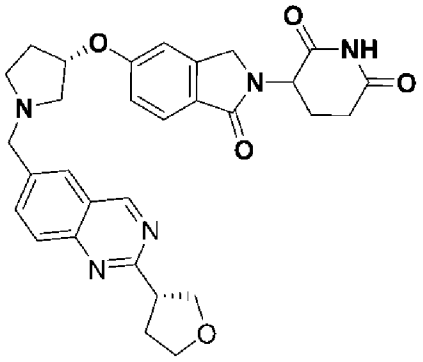
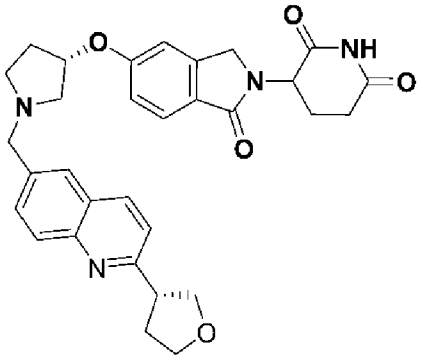
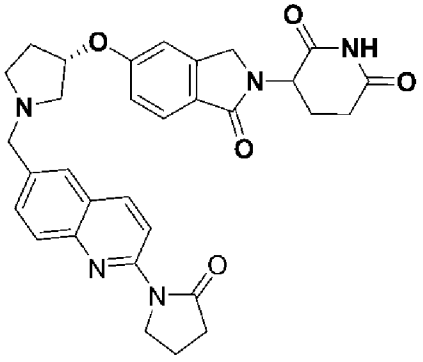
施例或態樣組合，如同具體且個別地列舉各個及每一組合一般。亦應理解，式(I)之所有描述、變化形式、實施例或態樣在適當時同樣適用於本文中詳細描述之其他化學式且係同樣描述的，如同各個描述、變化形式、實施例或態樣係針對所有化學式單獨及個別地列舉一般。亦應理解，式(I)之所有描述、變化形式、實施例或態樣在適當時同樣適用於本文詳述之式中之任一者，諸如式(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)及(IIIb)，且同等地加以描述，如同針對所有式分開且個別地列舉各個及每一描述、變化形式、實施例或態樣一般。

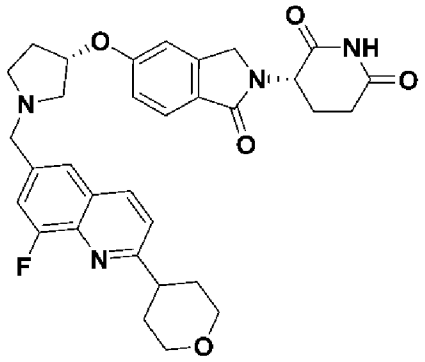
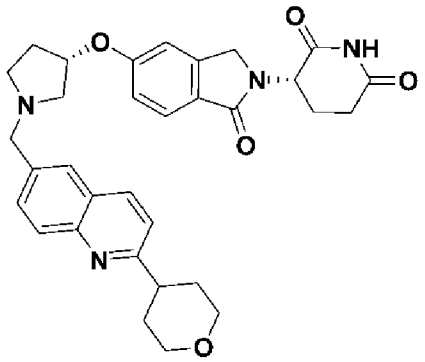
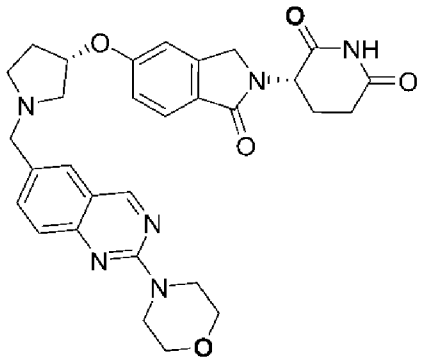
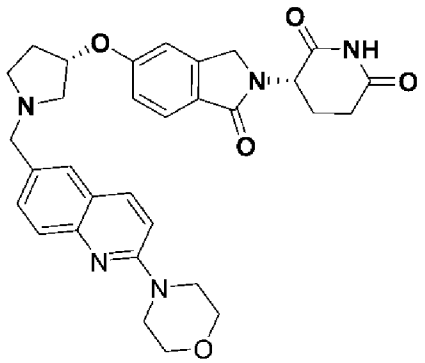
【0081】 在一些實施例中，提供一種選自表1或2中之化合物的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。儘管本發明中(包括表1及2中)所描述之某些化合物可呈現為特定立體異構物及/或非立體化學形式，但應理解，本文中描述本發明(包括表1及2中)之化合物之任何或所有立體化學形式，包括任何鏡像異構或非鏡像異構形式，及任何互變異構物或其他形式。

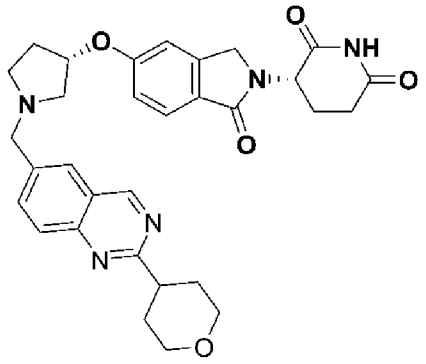
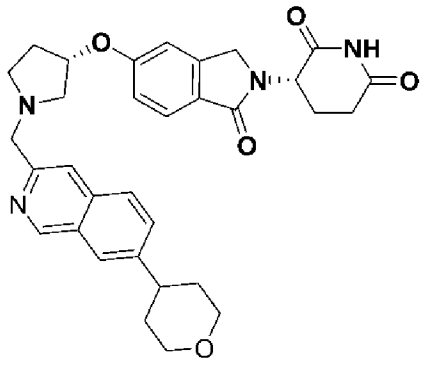
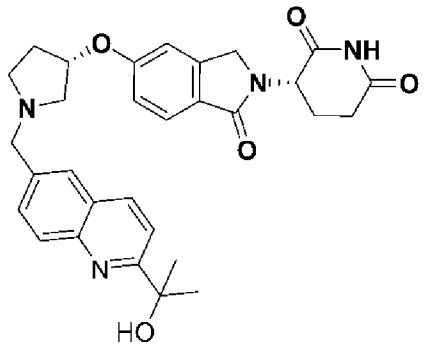
表1.

化合物編號	結構	名稱
1		3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

2		3-(5-(((S)-1-((2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
3		3-(5-(((S)-1-((2-(N-味啉基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
4		3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
5		3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((7-(四氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

6		3-(5-(((S)-1-((2-(2-羥基丙-2-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
7		3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-((R)-四氫呋喃-3-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
8		3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-((R)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
9		3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

10		(S)-3-(5-(((S)-1-((8- 氟 -2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
11		(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
12		(S)-3-(5-(((S)-1-((2-(N- 味 啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
13		(S)-3-(5-(((S)-1-((2-(N- 味 啉基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

14		(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
15		(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((7-(四氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
16		(S)-3-(5-(((S)-1-((2-(2-羥基丙-2-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0082】 應理解，在本說明書中，所描繪化學式之取代基及/或變數之組合僅當此類作用產生穩定化合物時才容許。

【0083】 此外，以游離鹼或游離酸形式存在的所有式(I)化合物可藉由熟習此項技術者已知之方法用適當無機鹼或有機鹼或無機酸或有機酸處理而轉化為其醫藥學上可接受之鹽。式(I)化合物之鹽可藉由標準技術轉化為其游離鹼或游離酸形式。

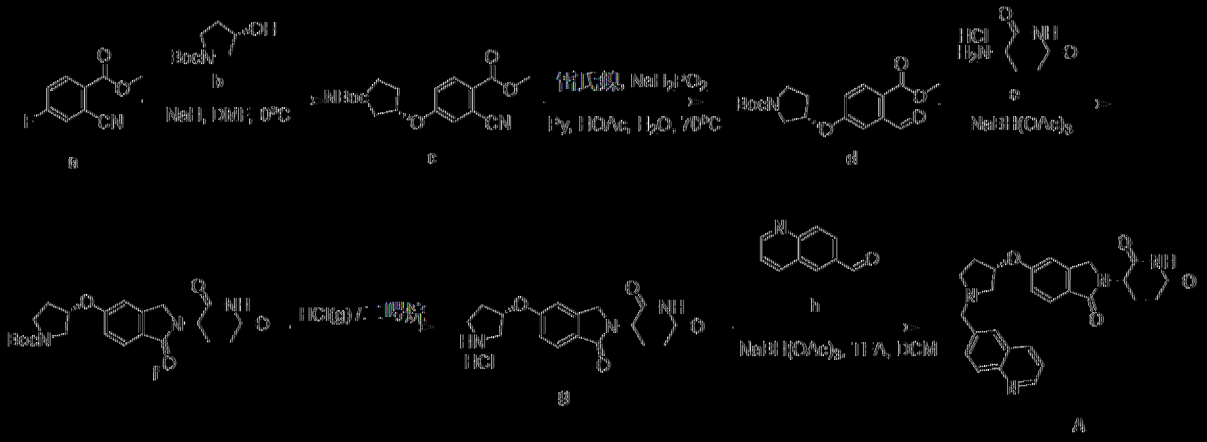
合成方法

【0084】 可使用習知有機合成及市售起始物質或本文中所提供之方

法來製備本文中所描述之化合物。藉助於實例而非限制，式(I)化合物可如流程1-3及i1-i8以及本文所闡述之實例中所概述而製備。應注意，熟習此項技術者將知曉如何修改說明性流程及實例中所闡述之程序以獲得所需產物，包括例如選擇具有不同立體化學之起始材料(或外消旋起始材料)以得到具有不同立體化學之所需產物。

[0085] 一般而言，式(I)化合物可藉由使所關注醛與式(I)之吡咯啶基團中之胺反應來獲得。在一典型實施例中，醛之反應係反應順序中之最後一步。參見例如以下流程1及2。在一典型實施例中，醛與吡咯啶基中之胺的反應在反應順序的中間進行。參見例如以下流程3。醛中間物之製備可藉由例如流程i1至i8中所示之合成途徑實現。除非另外指出，否則流程中之所有反應均在室溫下。

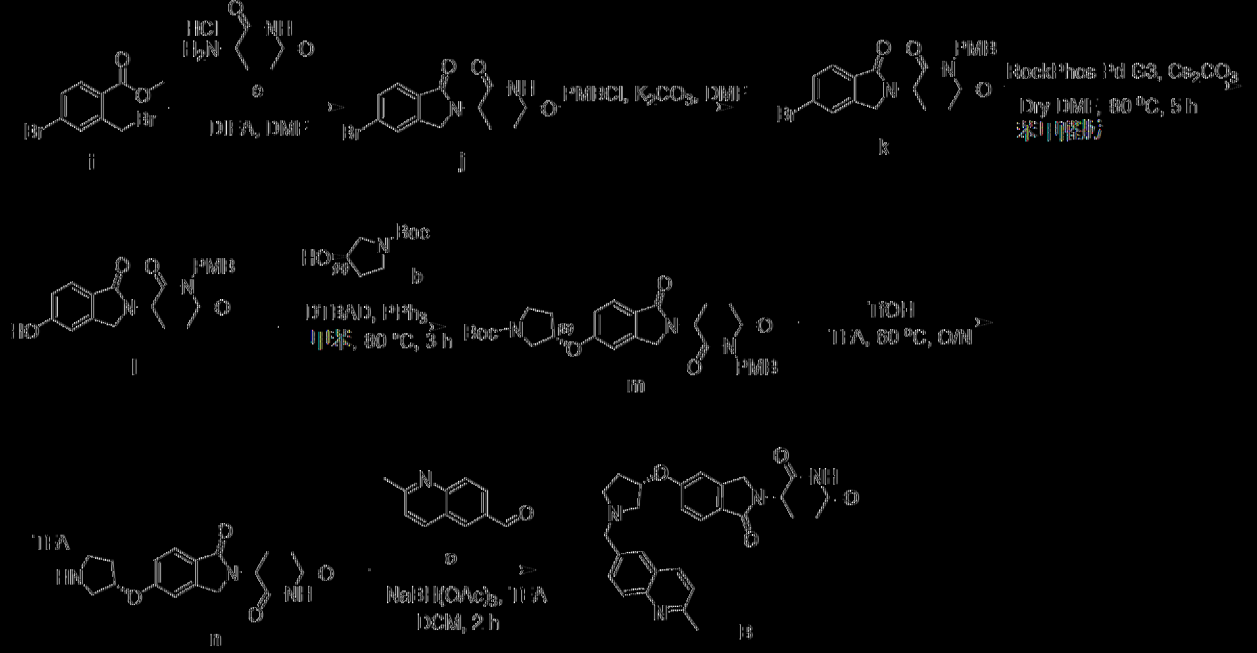
流程1。



[0086] 如流程1中所概述，化合物A可由起始材料a及起始材料b在鹼性條件下縮合以產生中間物c而合成。中間物c之腈基可例如用阮氏鎳催化劑還原成醛，以形成中間物d，其可接著在諸如三乙醯氧基硼氫化鈉之還原劑存在下與二甲醯氧胺中間物e縮合以形成中間物f。吡咯啶在酸性條件下脫除保護基，得到中間物g，其可接著經醛h還原烷基化以產生化合物A。如上所指出，熟習此項技術者將知曉如何修改此等程序以獲得除化合

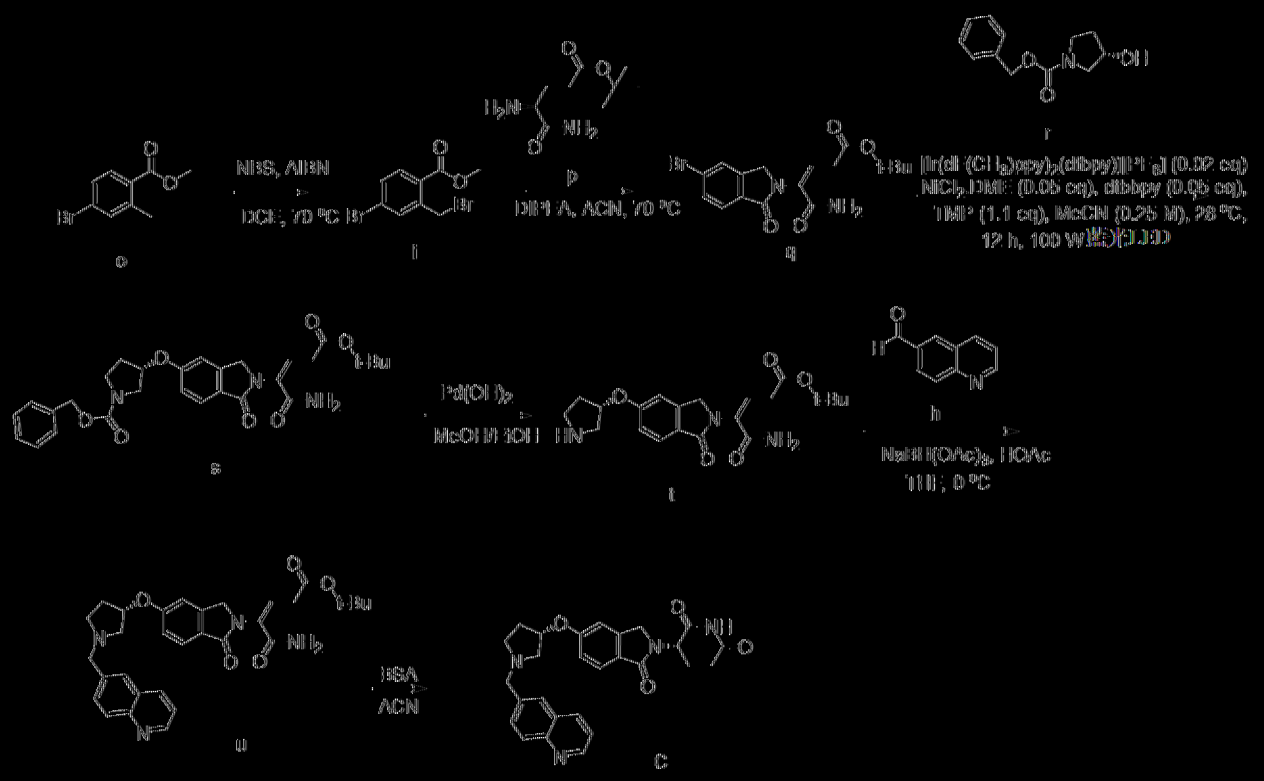
物A之外的所需產物，包括例如選擇具有不同立體化學之起始材料(或外消旋起始材料)以獲得與化合物A具有不同立體化學之所需產物。

流程2。



[0087] 如流程2中所概述，化合物B可藉由將戊二醛單胺起始材料c偶合至起始材料i以形成中間物j來合成，接著可保護該中間物以形成中間物k。隨後在鹼性條件下之Pd催化取代可提供中間物l，其經由與中間物b之光延反應可形成中間物m。中間物m接著可脫除保護基以形成中間物n且與醛o偶合，以產生化合物B。如上所指出，熟習此項技術者將知曉如何修改此等程序以獲得除化合物B之外的所需產物，包括例如選擇具有不同立體化學之起始材料(或外消旋起始材料)以獲得與化合物B具有不同立體化學之所需產物。

流程3。



[0088] 如流程3中所概述，化合物C可藉由涉及起始材料i以形成中間物o來合成，該中間物可隨後與醯胺p偶合以形成中間物q。中間物q可與中間物r偶合以形成中間物s，其可經歷Pd催化之氫解以形成中間物t。醛h與中間產物t偶合可形成中間物u，其可隨後經歷環化反應以產生化合物C。如上所指出，熟習此項技術者將知曉如何修改此等程序以獲得除化合物C之外的所需產物，包括例如選擇具有不同立體化學之起始材料(或外消旋起始材料)以獲得與化合物C具有不同立體化學之所需產物。實際上，化合物C為流程1中之化合物A之單一立體異構物。

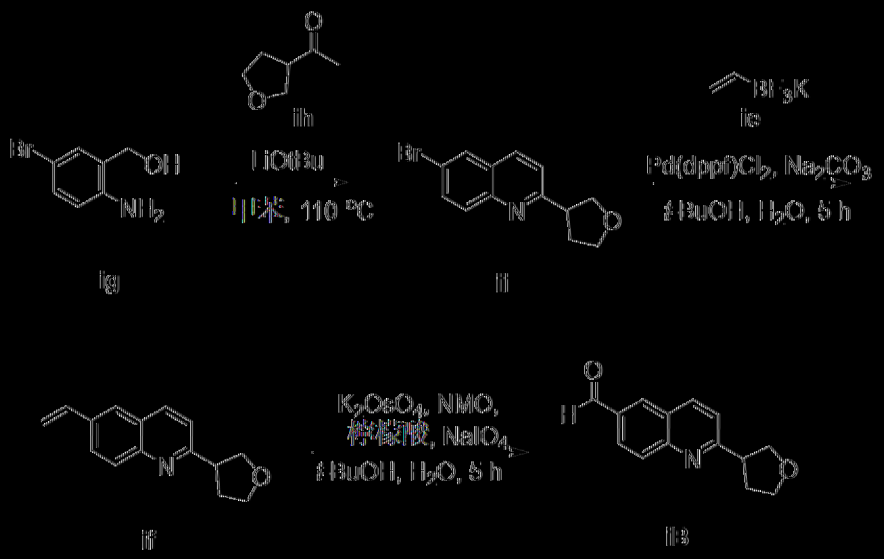
[0089] 可用於合成式(I)化合物之醛中間物可如流程i1-i8中以及本文所闡述之實例中所概述來製備。應注意，熟習此項技術者應知曉如何修改說明性流程及實例中所闡述之程序以獲得所需產物。

流程i1。



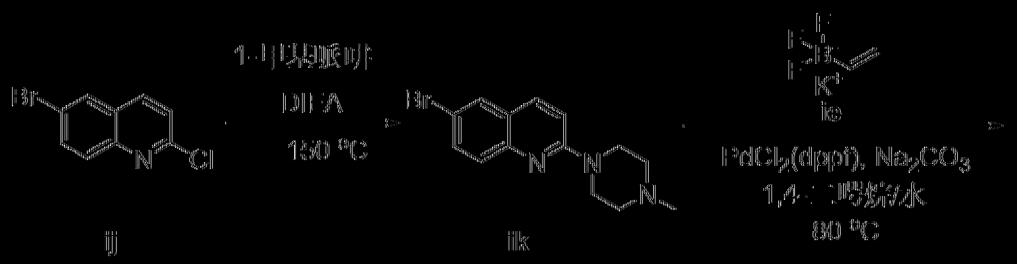
[0090] 如流程i1中所概述，諸如醛iA之醛可如下合成：藉由還原起始材料ia以形成中間物ib，該中間物可在鹼性條件下與中間物ic縮合以形成含有稠合共軛環系統之中間物id。中間物id與中間物ic之Pd催化之鈴木偶合可形成中間物if，其中中間物if之烯烴可經歷氧化以形成醛iA。

流程i2。



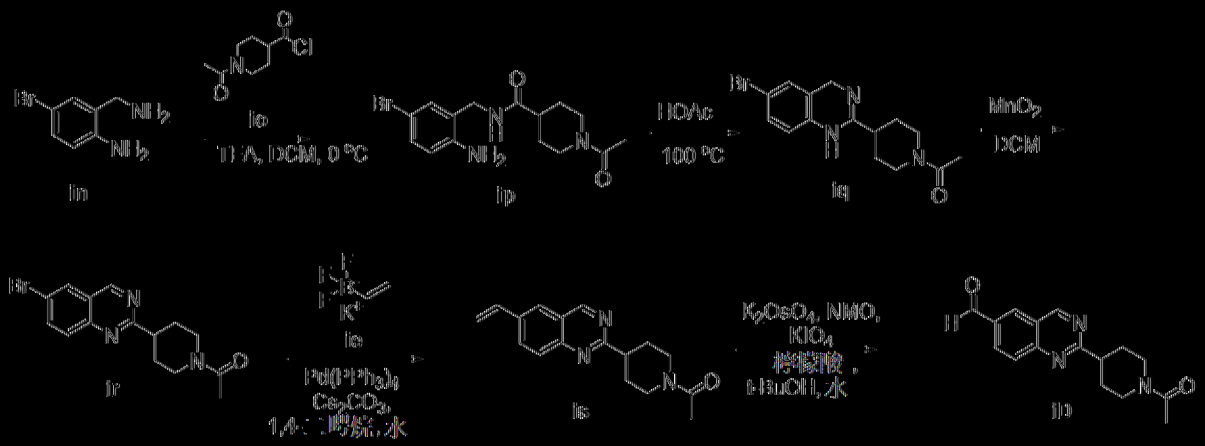
[0091] 如流程i2中所概述，醛iB可如下合成：藉由使起始材料ig與起始材料ih在鹼性條件下偶合以形成中間物ii，其可隨後與中間物ic進行Pd催化之鈴木偶合以形成中間物if。中間物if之烯烴之氧化可提供醛iB。

流程i3。



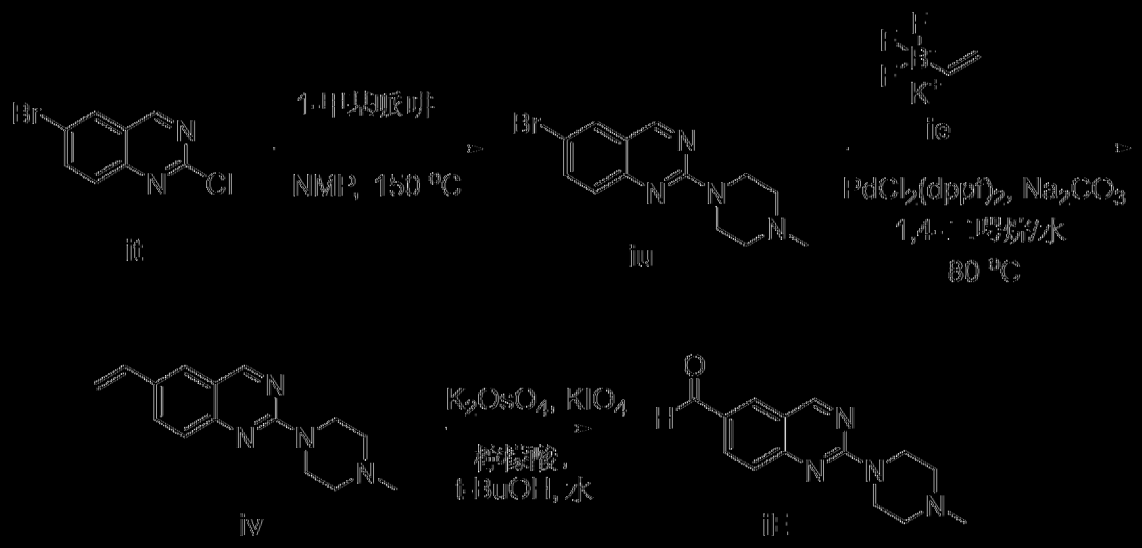
[0092] 如流程i3中所概述，醛iC可如下合成：藉由將起始材料ij與諸如1-甲基哌啉之胺結合以形成中間物ik，接著與中間物ie進行Pd催化之鈴木偶合以形成中間物il，其可接著經歷氧化以形成醛iC。與醛iC等效之唑唑啉可遵循流程i3製備，但以與起始材料ij等效之唑唑啉為起始物。

流程i4。



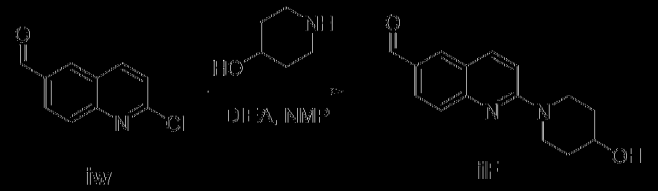
[0093] 如流程i4中所概述，醛iD可如下合成：藉由偶合起始材料in及起始材料io以形成中間物ip，其可接著進行分子內縮合以形成中間物iq。中間物iq之氧化可形成中間物ir，其可接著與烯烴中間物ie偶合以形成中間物is。烯烴之氧化提供醛iD。

流程i5。



[0094] 如流程i5中所概述，醛iE可如下合成：藉由使起始材料it與諸如1-甲基哌啉之胺結合以形成中間物iu，接著與中間物ic進行Pd催化之鈴木偶合以形成中間物iv，其可接著經氧化以產生醛iE。

流程i6。



[0095] 如流程i6中所概述，醛iF可如下合成：藉由使中間物iw與諸如哌啶-4-醇之胺結合以產生醛iF。

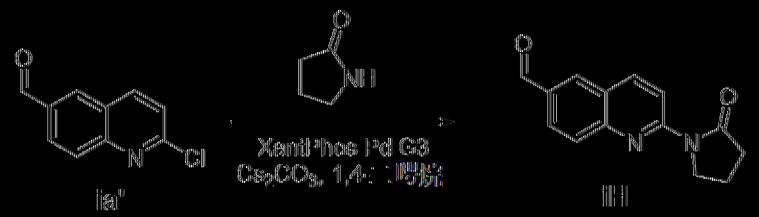
流程i7。



[0096] 如流程i7中所概述，醛iG可如下合成：藉由使起始材料ix與諸如3-甲氧基氮雜環丁烷之胺結合以產生中間物iy。中間物iy可接著使

用硼氫化鋰還原，例如得到中間物ic，其可接著進行戴斯-馬丁氧化以提供醛iG。

流程18。



[0097] 如流程18中所概述，醛iG可如下合成：藉由使起始材料ia'與吡咯啶-2-酮偶合以產生中間物III。

使用方法

[0098] 本發明之實施例提供一種降解WEE1之方法、一種降低WEE1蛋白質含量之方法及一種預防或治療有需要個體之諸如癌症之疾病的方法。

[0099] 在一個態樣中，本文提供一種用於降解有需要之個體之WEE1的方法，該方法包含使細胞與有效量之式(I)化合物接觸。WEE1之降解可藉由此項技術中已知的多種方法來評估及證實。可利用套組及市售分析法，包括基於細胞之分析法來確定WEE1是否已降解及其降解程度。在一典實施例中，式(I)化合物部分降解WEE1。在一典實施例中，式(I)化合物完全降解WEE1。

[0100] 在一典實施例中，式(I)化合物使WEE1降解約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。在一典實施例中，式(I)化合物使WEE1降解約1-100%、5-100%、10-100%、15-100%、20-100%、25-100%、30-100%、35-100%、40-100%、45-100%、50-100%、55-100%、60-100%、65-100%、70-100%、75-100%、80-

100%、85-100%、90-100%、95-100%、5-95%、5-90%、5-85%、5-80%、5-75%、5-70%、5-65%、5-60%、5-55%、5-50%、5-45%、5-40%、5-35%、5-30%、5-25%、5-20%、5-15%、5-10%、10-90%、20-80%、30-70%或40-60%。

【0101】在一些實施例中，本文提供一種用於降低WEE1激酶蛋白質含量之方法，該方法包含使細胞與有效量之式(I)化合物接觸。WEE1激酶蛋白質含量之降低可藉由此項技術中已知之多種方法來評估及證實。可利用套組及市售分析法，包括基於細胞之分析法來確定激酶蛋白質含量是否已降低及其降低程度。

【0102】在一些實施例中，式(I)化合物使WEE1激酶蛋白質含量降低約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。在一些實施例中，式(I)化合物使WEE1激酶蛋白質含量降低約1-100%、5-100%、10-100%、15-100%、20-100%、25-100%、30-100%、35-100%、40-100%、45-100%、50-100%、55-100%、60-100%、65-100%、70-100%、75-100%、80-100%、85-100%、90-100%、95-100%、5-95%、5-90%、5-85%、5-80%、5-75%、5-70%、5-65%、5-60%、5-55%、5-50%、5-45%、5-40%、5-35%、5-30%、5-25%、5-20%、5-15%、5-10%、10-90%、20-80%、30-70%或40-60%。

【0103】在一些實施例中，式(I)化合物具有在WEE1降解分析中量測之約0.0003 μM至約1 μM或約0.0003 μM至約0.2 μM或約0.0003 μM至約0.05 μM之EC_{50}值。在一些實施例中，式(I)化合物具有約0.05 μM至約0.2 μM之EC_{50}。在一些實施例中，式(I)化合物具有約0.2 μM至約1 μM之

EC_{50}。在一些實施例中，式(I)化合物具有小於約1 μM之EC50。在一些實施例中，式(I)化合物具有小於0.2 μM、小於0.05 μM、小於0.001 μM或小於約0.0003 μM之EC50值。

【0104】 在另一態樣中，本文提供用於治療有需要之個體之癌症的方法，其包含向個體投與有效量之式(I)化合物。在一些實施例中，本文提供用於預防有需要之個體之癌症的方法，其包含向個體投與有效量之式(I)化合物。在一些實施例中，癌症選自腦癌、頸腦癌、食道癌、甲狀腺癌、小細胞癌、非小細胞癌、乳癌、肺癌、胃癌、膽囊/膽管癌、肝癌、胰臟癌、結腸癌、直腸癌、卵巢癌、絨毛膜癌、子宮體癌、子宮宮頸癌、腎盂/輸尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、陰莖癌、睾丸癌、胎兒癌、威爾姆斯氏癌症(Wilms'cancer)、皮膚癌、惡性黑色素瘤、神經母細胞瘤、骨肉瘤、尤文氏腫瘤(Ewing's tumor)、軟組織肉瘤、急性白血病、慢性淋巴白血病、慢性骨髓細胞性白血病、真性紅血球增多症、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)及非霍奇金氏淋巴瘤。

【0105】 在一些實施例中，癌症係選自胃癌、肺癌、胰臟癌、卵巢癌、乳癌、皮膚癌、結腸癌、神經母細胞瘤、骨肉瘤、子宮癌、直腸癌及腎癌。在一些實施例中，癌症係選自胰管腺癌(PDAC)、小細胞肺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、高級漿液性卵巢癌、三陰性乳癌、子宮漿液性癌、尤文氏肉瘤、黑色素瘤、結腸癌及透明細胞腎細胞癌(ccRCC)。

【0106】 在一些實施例中，向易患癌症之個體投與式(I)化合物可防止個體出現癌症之任何症狀(諸如腫瘤生長或癌轉移)。在一些實施例中，向尚未顯示癌症症狀之個體投與式(I)化合物可防止個體出現癌症之任何症狀。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物可減輕個體之

癌症的程度。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物可使癌症穩定(阻止或延緩癌症惡化)。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物可延緩癌症之發生或復發。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物可減緩癌症之進展。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物可提供癌症之部分緩解。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物可提供癌症之整體緩解。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物可減少治療癌症所需之一或多種其他藥物之劑量。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物可增強用於治療癌症之另一種藥物之作用。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物可延緩癌症之進展。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物可提高患有癌症之個體之生活品質。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物可延長患有癌症之個體之存活期。

【0107】 在一個態樣中，本文提供預防易患癌症之個體患上癌症的方法，該方法包含向該個體投與式(I)化合物。

【0108】 在一些態樣中，本文提供一種減弱個體之癌症程度的方法，該方法包含向個體投與式(I)化合物。在一些實施例中，本文中提供用於使個體之癌症穩定之方法，該方法包含向個體投與式(I)化合物。在一些實施例中，該方法阻止癌症之惡化。

【0109】 在另一態樣中，本文提供用於延緩個體之癌症的發生或復發之方法，該方法包含向個體投與式(I)化合物。

【0110】 在一些實施例中，本文提供一種減緩個體之癌症進展的方法，該方法包含向個體投與式(I)化合物。在一些實施例中，該方法提供癌症之部分緩解。在一些實施例中，該方法提供癌症之完全緩解。

【0111】 在其他態樣中，本文提供用於減少治療個體之癌症所需的一或多種其他藥物之劑量之方法，該方法包含向個體投與式(I)化合物。在一些實施例中，本文中提供增強用於治療個體中之癌症的另一種藥物之作用之方法，該方法包含向個體投與式(I)化合物。

【0112】 本文亦提供用於延緩個體之癌症進展之方法，該方法包含向個體投與式(I)化合物。在一些實施例中，該方法提高患有癌症之個體之生活品質。在一些實施例中，該方法延長患有癌症之個體之存活期。

【0113】 在一些實施例中，式(I)化合物可用於製造供降低WEE1激酶蛋白質含量用之藥劑。在一些實施例中，式(I)化合物可用於製造供預防或治療與WEE1相關之疾病用之藥劑。在一些實施例中，式(I)化合物可用於製造供預防或治療癌症用之藥劑。在一些實施例中，癌症係選自胃癌、肺癌、胰臟癌、卵巢癌、乳癌、皮膚癌、結腸癌、神經母細胞瘤、骨肉瘤、子宮癌、直腸癌及腎癌。在一些實施例中，癌症係選自胰管腺癌(PDAC)、小細胞肺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、高級漿液性卵巢癌、三陰性乳癌、子宮漿液性癌、尤文氏肉瘤、黑色素瘤、結腸癌及透明細胞腎細胞癌(ccRCC)。

【0114】 本發明之方法及用途可包括單獨或與一或多種額外療法(例如非藥物治療或治療劑)組合使用之式(I)化合物。

【0115】 式(I)化合物可在此類額外療法中之一或多者之前、在其之後或與其同時投與。當組合時，式(I)化合物之劑量及一或多種額外療法(例如非藥物治療或治療劑)之劑量可提供治療效果(例如協同或相加治療效果)。式(I)化合物及額外療法(諸如抗癌劑)可一起(諸如在單一醫藥組合物中)或分開投與，且當分開投與時，此可同時或依序發生。此類依序投

與在時間上可接近或遙遠。

【0116】 在一些實施例中，其他療法為投與副作用限制劑(例如旨在減少治療副作用之發生或嚴重程度的藥劑)。舉例而言，在一些實施例中，式(I)化合物可與治療噁心之治療劑組合使用。可用於治療噁心之藥劑之實例包括但不限於屈大麻酚(dronabinol)、格拉司瓊(granisetron)、甲氧氯普胺、昂丹司瓊(ondansetron)、丙氯拉嗪及其醫藥學上可接受之鹽。

【0117】 在一些實施例中，一或多種額外療法包括非藥物療法(例如手術或輻射療法)。在一些實施例中，一或多種額外療法包括治療劑(例如作為抗增殖劑之化合物或生物製劑)。在一些實施例中，一或多種額外療法包括非藥物治療及治療劑。在其他實施例中，一或多種額外療法包括兩種治療劑。在另其他實施例中，一或多種其他療法包括三種治療劑。在一些實施例中，一或多種額外療法包括四種或更多種治療劑。

醫藥組合物及投與途徑

【0118】 本文中所提供之化合物可以習知製劑形式向個體經口、局部或腸胃外投與，該等製劑形式係諸如膠囊、微膠囊、錠劑、顆粒、散劑、糖衣錠、丸劑、栓劑、注射劑、懸浮液、糖漿、貼片、乳膏、洗劑、軟膏、凝膠、噴霧劑、溶液及乳液。

【0119】 本文中所揭示之化合物可以習知製劑形式向個體經口、局部或腸胃外投與，該等製劑形式係諸如膠囊、微膠囊、錠劑、顆粒、散劑、糖衣錠、丸劑、栓劑、注射劑、懸浮液、糖漿、貼片、乳膏、洗劑、軟膏、凝膠、噴霧劑、溶液及乳液。適合調配物可藉由常用方法使用諸如以下之習知有機或無機添加劑來製備：賦形劑(例如蔗糖、澱粉、甘露

醇、山梨醇、乳糖、葡萄糖、纖維素、滑石、磷酸鈣或碳酸鈣)、黏合劑(例如纖維素、甲基纖維素、羥甲基纖維素、聚丙基吡咯啶酮、聚乙烯吡咯啶酮、明膠、阿拉伯膠、聚乙二醇、蔗糖或澱粉)、崩解劑(例如澱粉、羧甲基纖維素、羥丙基澱粉、經低取代之羥丙基纖維素、碳酸氫鈉、磷酸鈣或檸檬酸鈣)、潤滑劑(例如硬脂酸鎂、輕質無水矽酸、滑石或十二烷基硫酸鈉)、調味劑(例如檸檬酸、薄荷腦、甘胺酸或橙粉)、防腐劑(例如苯甲酸鈉、亞硫酸氫鈉、對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯)、穩定劑(例如檸檬酸、檸檬酸鈉或乙酸)、懸浮劑(例如甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮或硬脂酸鋁)、分散劑(例如羥丙基甲基纖維素)、稀釋劑(例如水)及底蠟(例如可可脂、白凡士林或聚乙二醇)。醫藥組合物中之式(I)化合物之有效量可呈將實現所需效果之含量；例如對於經口及非經腸投與而言，在單位劑量中為每公斤個體體重約0.005 mg至每公斤個體體重約10 mg。

【0120】 待向個體投與之式(I)化合物之劑量變化相當廣泛且可受制於健康照護從業者之判斷。一般而言，本文所揭示之化合物可以每公斤個體體重約0.001 mg至每公斤個體體重約10 mg之劑量一天投與一至四次，但以上劑量可視個體之年齡、體重及醫學病況及投與類型而適當變化。在一個實施例中，劑量係約0.001毫克/公斤個體體重至約5毫克/公斤個體體重、約0.01毫克/公斤個體體重至約5毫克/公斤個體體重、約0.05毫克/公斤個體體重至約1毫克/公斤個體體重、約0.1毫克/公斤個體體重至約0.75毫克/公斤個體體重，或約0.25毫克/公斤個體體重至約0.5毫克/公斤個體體重。在一個實施例中，每日給予一次劑量。在任何給定情況下，式(I)化合物之投與量將視諸如活性組分之溶解性、所用調配物及投與途徑之因素而定。

【0121】 在一些實施例中，式(I)化合物係以約0.01毫克/天至約750毫克/天、約0.1毫克/天至約375毫克/天、約0.1毫克/天至約150毫克/天、約0.1毫克/天至約75毫克/天、約0.1毫克/天至約50毫克/天、約0.1毫克/天至約25毫克/天或約0.1毫克/天至約10毫克/天之劑量向個體投與。

【0122】 在另一實施例中，本文中提供單位劑量調配物，其包含約0.1 mg至500 mg、約1 mg至250 mg、約1 mg至約100 mg、約1 mg至約50 mg、約1 mg至約25 mg或約1 mg至約10 mg式(I)化合物。

【0123】 在一特定實施例中，本文提供包含約0.1 mg或100 mg式(I)化合物之單位劑量調配物。

【0124】 在另一實施例中，本文提供包含0.5 mg、1 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、35 mg、50 mg、70 mg、100 mg、125 mg、140 mg、175 mg、200 mg、250 mg、280 mg、350 mg、500 mg、560 mg、700 mg、750 mg、1000 mg或1400 mg式(I)化合物之單位劑量調配物。

【0125】 式(I)化合物可每天投與一次、兩次、三次、四次或更多次。作為非限制性實例，100 mg或更少之劑量以每日一次劑量形式投與，且超過100 mg之劑量以等於總日劑量之一半的量每日投與兩次。

【0126】 式(I)化合物可出於便利性原因而經口投與。在一個實施例中，當經口投與時，將式(I)化合物與膳食及水一起投與。在另一實施例中，式(I)化合物分散於水或果汁(例如蘋果汁或橙汁)或任何其他液體中且呈溶液或懸浮液形式經口投與。

【0127】 本文中所揭示之化合物亦可皮內、肌肉內、腹膜內、經皮、靜脈內、皮下、鼻內、硬膜外、舌下、腦內、陰道內、經皮、經直

腸、經黏膜、藉由吸入或局部投與至耳、鼻、眼或皮膚。投與模式由健康照護從業者之判斷決定，且部分可視醫學病狀之部位而定。

【0128】 在一個實施例中，本文提供含有式(I)化合物而無額外載劑、賦形劑或媒劑之膠囊。

【0129】 在另一實施例中，本文中提供一種組合物，其包含有效量之式(I)化合物及醫藥學上可接受之載劑或媒劑，其中醫藥學上可接受之載劑或媒劑可包含賦形劑、稀釋劑或其混合物。在一個實施例中，組合物係醫藥組合物。

【0130】 組合物可呈錠劑、咀嚼錠、膠囊、溶液、非經腸溶液、糖衣錠、栓劑、噴霧乾燥分散液及懸浮液及其類似形式。組合物可經調配以劑量單位形式含有日劑量或日劑量之適宜部分，該劑量單位可為單一錠劑或膠囊或適宜體積之液體。在一個實施例中，溶液由諸如鹽酸鹽之水溶性鹽製備。一般而言，所有組合物均根據醫藥化學中之已知的方法製備。膠囊可藉由將式(I)化合物與適合之載劑或稀釋劑混合且在膠囊中填充適當量混合物來製備。常見載劑及稀釋劑包括但不限於惰性粉末狀物質，諸如許多不同種類之澱粉；粉末狀纖維素，尤其結晶及微晶纖維素；糖，諸如果糖、甘露糖醇及蔗糖；穀物粉及類似可食用粉末。

【0131】 錠劑可藉由直接壓製、濕式造粒或乾式造粒來製備。其調配物通常合併有稀釋劑、黏合劑、潤滑劑及崩解劑以及化合物。典型稀釋劑包括例如各種類型之澱粉、乳糖、甘露醇、高嶺土、磷酸鈣或硫酸鈣、無機鹽(諸如氯化鈉)及粉末狀糖。粉末狀纖維素衍生物亦適用。典型錠劑黏合劑為諸如以下物質：澱粉、明膠及糖，諸如乳糖、果糖、葡萄糖及類似者。天然及合成膠亦適宜，包括阿拉伯膠、海藻酸鹽、甲基纖維素、聚

乙烯吡咯啶酮及類似者。聚乙二醇、乙基纖維素及蠟亦可充當黏合劑。

【0132】 潤滑劑可為錠劑調配物所必需的，以防止錠劑及衝頭黏在模具中。潤滑劑可選自諸如滑石、硬脂酸鎂及硬脂酸鈣之滑溜固體、硬脂酸及氫化植物油。錠劑崩解劑為在潤濕時膨脹以使錠劑破碎且釋放化合物之物質。其包括澱粉、黏土、纖維素、褐藻素及膠。更特定言之，可使用例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、木纖維素、粉末狀天然海綿、陽離子交換樹脂、褐藻酸、瓜爾膠、柑桔渣及羧甲基纖維素以及月桂基硫酸鈉。錠劑可塗佈有作為調味劑及密封劑之糖或塗有成膜保護劑以改變錠劑之溶解性質。組合物亦可例如藉由在調配中使用諸如甘露醇之物質調配成咀嚼錠。

【0133】 當需要以栓劑形式投與式(I)化合物時，可使用典型的鹼。可可脂係傳統栓劑基質，其可藉由添加蠟以略微升高其熔點而得以改質。廣泛使用尤其包含具有各種分子量之聚乙二醇的水可混溶性栓劑基質。

【0134】 可藉由適當調配延遲或延長式(I)化合物之效果。舉例而言，可製備式(I)化合物之可緩慢溶解之集結粒且將其併入錠劑或膠囊或作為緩慢釋放之可植入裝置。該技術亦包括製造具有若干不同溶解速率之丸劑且用丸劑之混合物填充膠囊。錠劑或膠囊可塗有抗溶解持續可預測之時段的膜。甚至可藉由將式(I)化合物溶解或懸浮於使其緩慢分散於血清中之油性或乳化媒劑中而使非經腸製劑長效。

實例

【0135】 以下實例以說明而非限制之方式呈現。熟習此項技術者可修改說明性實例中所闡述之程序以獲得所需產物。

【0136】 可藉由標準方法製備本文中所描述之化合物之鹽，該等方

法係諸如在層析純化期間在移動相中包括酸(例如TFA、甲酸或HCl)，或將層析純化之後的產物與酸之溶液(例如HCl水溶液)一起攪拌。

【0137】 除非另外指出，否則所有反應均在室溫下。

【0138】 以下縮寫可能與本申請案相關。

縮寫

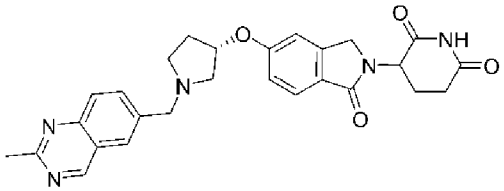
Boc	三級丁氧羰基
AIBN	偶氮二異丁腈
ACN	乙腈
BSA	雙(三甲基矽基)乙醯胺
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIEA	N,N-二異丙基乙胺
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DME	二甲醚
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
DTBAD	偶氮二甲酸二-三級丁酯
Dtbbpy	4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶
equiv	當量
ESI	電噴霧電離
EtOH	乙醇
FA	甲酸
h	小時
HATU	六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎓 尿
HCl	鹽酸
HOAc	乙酸
HPLC	高效液相層析法
LAH	氫化鋰鋁
LED	發光二極體
LiOtBu	三級丁醇鋰
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
min	分鐘
MS	質譜
NBS	N-溴代丁二醯亞胺
NMO	4-甲基味啉4-氧化物
NMP	N-甲基-2-吡咯啶酮
NMR	核磁共振

PivOH	特戊酸
PMBCl	4-甲氧基苯甲基氯
Py	吡啶
rt	室溫
RT	滯留時間
sat.	飽和
t-BuOH	三級丁醇
t-BuOLi	三級丁醇鋰
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
TfOH	三氟甲磺酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析
TMP	2,2,6,6-四甲基哌啶

合成實例

【0139】 如熟習此項技術者將顯而易見，下文以及表1及2中揭示之化合物可以各種立體化學形式存在。當實例以及表1及2中之化合物中顯示吡咯啶及異吲哚啉酮之間的醚鍵之立體化學以及哌啶-二酮與異吲哚啉酮之間的立體化學時，立體化學係絕對的。其中顯示立體化學且表示為R或S之其他立體中心(例如在式(I)中之B及R'''基團中)可為相對立體化學。

實例S1. 3-(5-(((S)-1-((2-甲基喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0140】 **N-(4-溴-2-甲醯基苯基)乙醯胺。**將2-胺基-5-溴-苯甲醛(1.5 g，7.50 mmol)於乙酸酐(30 mL)中之溶液在50℃下在氮氣下攪拌2 h。藉由過濾收集沈澱固體且用乙酸乙酯(3×50 mL)洗滌，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(1.7 g，7.02 mmol，94%產率)。MS (ESI) *m/z* 242.1 $[M+1]^+$。

【0141】 **6-溴-2-甲基喹唑啉。**向N-(4-溴-2-甲醯基-苯基)乙醯胺(1.7 g，7.03 mmol)於乙醇(20 mL)中之溶液中添加氨(7 M於乙醇，2 mL，14 mmol)，且將混合物在140℃下在氮氣下攪拌12 h。濃縮混合物，且粗產物自90%己烷/乙酸乙酯再結晶，得到呈黃色固體狀之標題化合物(1.5 g，6.72 mmol，96%產率)。MS (ESI) *m/z* 223.1[M+1]$^+$。

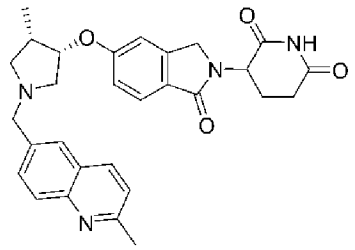
【0142】 **2-甲基-6-乙烯基喹唑啉。**向化合物6-溴-2-甲基-喹唑啉(1.0 g，4.48 mmol)、三丁基(乙烯基)錫烷(1.7 g，5.38 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加雙(三苯膦)氯化鈀(II) (629 mg，0.90 mmol)及氟化銫(2.0 g，13.17 mmol)且將混合物在100℃下在氮氣下攪拌3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至30%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(450 mg，2.64 mmol，59%產率)。MS (ESI) *m/z* 171.1 [M+1]$^+$。

【0143】 **2-甲基喹唑啉-6-甲醛。**向2-甲基-6-乙烯基-喹唑啉(450 mg，2.64 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(619 mg，5.29 mmol)及檸檬酸(1.0 g，5.29 mmol)於三級丁醇(5 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加鋨酸鉀(97 mg，0.26 mmol)且將混合物在室溫下攪拌5 h。向混合物中添加過碘酸鈉(1.7 g，7.93 mmol)且再攪拌1 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(220 mg，1.28 mmol，48%產率)。MS (ESI) *m/z* 173.1[M+1]$^+$。

【0144】 **3-(5-(((S)-1-((2-甲基喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯

啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(120 mg，0.33 mmol)、2-甲基喹唑啉-6-甲醛(79 mg，0.46 mmol)及三乙胺(50 mg，0.49 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(278 mg，1.31 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌12 h。濃縮所得溶液且藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，且自正己烷/二氯甲烷再結晶，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(66.5 mg，0.14 mmol，41%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.07 (m, 2H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.76 (m, 5H), 2.59 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 1.98-1.80 (m, 3H); MS (ESI) m/z 486.2 $[M+1]^+$。

實例S2. 3-(5-(((3S,4S)-4-甲基-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0145】 (3S,4S)-3-((2-(1-(4-甲氧基苯甲基)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)-4-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯。將3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)哌啶-2,6-二酮(200 mg，0.45 mmol)、(3S,4S)-3-羥基-4-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(182 mg，0.90 mmol)、(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[3,5-二氟-2-[5-三氟甲基-2-吡啶基-kN)-苯基-kC]銥(III)六氟磷酸鹽(5 mg，0.005 mmol)、哌

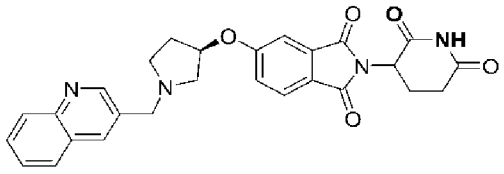
啶(13 mg，0.11 mmol)、碳酸鉀(91 mg，0.90 mmol)、氯化鎳(II)二甲氧基乙烷加合物(5 mg，0.02 mmol)及4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶(6 mg，0.02 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(2 mL)中之真空吹掃溶液抽空且用氮氣吹掃三次，隨後用三個34W藍色LED照射。在室溫下在氮氣下攪拌反應物12 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(70 mg，0.12 mmol，24%產率)。MS (ESI) *m/z* 586.4 $[M+23]^+$。

【0146】 3-(5-(((3S,4S)-4-甲基吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸。向(3S,4S)-3-[2-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]氧基-4-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(70 mg，0.12 mmol)於TFA (1.5 mL)中之攪拌溶液中添加三氟甲磺酸(0.1 mL)。將溶液在50℃下在氮氣下攪拌12 h。濃縮混合物。用碳酸氫鈉將殘餘物之pH調節至pH約5，過濾且藉由逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05% TFA/水，經25 min)純化濾液，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(40 mg，0.087 mmol，產率73%)。MS (ESI) *m/z* 344.2 $[M+1]^+$。

【0147】 3-(5-(((3S,4S)-4-甲基-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)-氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。在室溫下向3-[5-[(3S,4S)-4-甲基吡咯啶-3-基]氧基-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(40 mg，0.087 mmol)、2-甲基喹啉-6-甲醛(25 mg，0.15 mmol)及三乙胺(22 mg，0.22 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(93 mg，0.44 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3

h。濃縮所得溶液且藉由矽膠層析(10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化殘餘物：SunFire Prep C18 OBD管柱，19×150 mm，5 μm，10 nm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至25 B於7 min內；254/210 nm；RT_1：6.67。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(13 mg，0.026 mmol，30%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04-7.94 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 5.17-5.06 (m, 2H), 4.91-4.86 (m, 4H), 3.81 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 5H), 2.53-2.41 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.22 (m, 3H); MS (ESI) m/z 499.1 $[M+1]^+$。

實例S3. 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-(((R)-1-(喹啉-3-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-1,3-二酮



【0148】 **(R)-4-((1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-3-基)氧基)鄰苯二甲酸二甲酯。**在0℃下向4-羥基苯-1,2-二甲酸二甲酯(840 mg，4 mmol)、(3S)-3-羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，5.34 mmol)及三苯基膦(2 g，7.61 mmol)於THF (20mL)中之溶液中添加偶氮二甲酸二異丙酯(2 g，9.89 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。濃縮所得混合物，且將殘餘物與乙醚一起攪拌。濾出固體且濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(0-10%己烷/乙酸乙酯)純化粗產物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(1 g，2.63 mmol，66%產率)。MS (ESI) *m/z* 380.2 $[M+1]^+$。

【0149】 **(R)-4-((1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-3-基)氧基)鄰苯二甲酸。**向4-[(3R)-1-三級丁氧基羰基吡咯啶-3-基]氧基苯-1,2-二甲酸二甲酯(1 g，2.63 mmol)於甲醇(30 mL)及水(3 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉(624 mg，15.60 mmol)且將混合物在50℃下在氮氣下攪拌12 h。濃縮混合物且將殘餘物逐滴添加於鹽酸(1 M水溶液)中直至pH約3。收集固體且用丙酮(3 mL)洗滌，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(870 mg，2.47 mmol，94%產率)。MS (ESI) *m/z* 352.1 $[M+1]^+$。

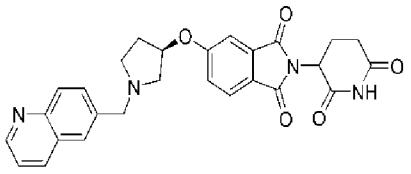
【0150】 **(3R)-3-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯。**將4-[(3R)-1-三級丁氧基羰基吡咯啶-3-基]氧基鄰苯二甲酸(300 mg，0.85 mmol)及3-胺基哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(281 mg，1.71 mmol)於吡啶(2mL)中之攪拌溶液在150℃下在氮氣下攪拌3 h。用乙醚(30 mL)稀釋反應混合物且收集固體，得到呈灰色固體狀之標題化合物(300 mg，0.68 mmol，80%產率)。MS (ESI) *m/z* 444.1 $[M+1]^+$。

【0151】 **2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-(((R)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-1,3-二酮；鹽酸鹽。**將(3R)-3-[2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1,3-二側氧基-異吲哚啉-5-基]氧基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(300 mg，0.68 mmol)於鹽酸(4 M於二噁烷中，1.70 mL，6.81 mmol)中之溶液在室溫下在氮氣下攪拌2 h。收集固體，用乙醚(3 mL)及丙酮洗滌，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(200 mg，0.52 mmol，76%產率)。MS (ESI) *m/z* 344.1 $[M+1]^+$。

【0152】 **2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-(((R)-1-(喹啉-3-基甲基)吡咯啶-3-基)-氧基)異吲哚啉-1,3-二酮。**向化合物2-(2,6-二側氧基-3-哌啶

基)-5-[(3R)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-1,3-二酮；鹽酸鹽(120 mg，0.32 mmol)、喹啉-3-甲醛(74 mg，0.47 mmol)及三乙胺(48 mg，0.47 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(268 mg，1.26 mmol)，且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌2 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至21 B於7 min內；254/210 nm；RT1：7.00；收集含有所需產物之溶離份且減壓蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(43 mg，0.09 mmol，28%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.92 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.28 (m, *J* = 8.5, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 5.16-5.11 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.95-2.65 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.18-2.03 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 485.2 $[M+1]^+$。

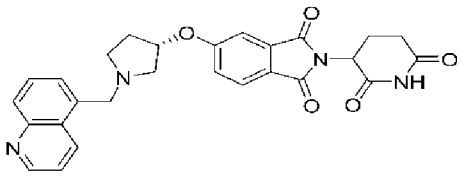
實例S4. 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-(((R)-1-(喹啉-6-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-1,3-二酮



【0153】 **2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-(((R)-1-(喹啉-6-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-1,3-二酮**。向2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-5-[(3R)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-1,3-二酮；鹽酸鹽(120 mg，0.32 mmol)、喹啉-6-甲醛(74 mg，0.47 mmol)及三乙胺(48 mg，0.47 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(268 mg，1.26 mmol)，

且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌2 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至21 B於7 min內；254/210 nm；RT1：7.00。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(59 mg，0.12 mmol，38%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.85 (m, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.46 (m, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 5.19-5.15 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.79-2.63 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 2H); MS (ESI)*m/z* 485.2 $[M+1]^+$。

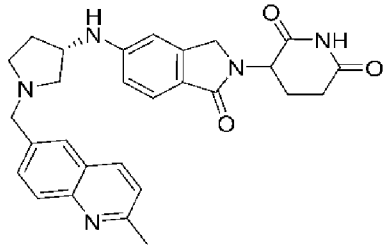
實例S5. 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-(((S)-1-(喹啉-5-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-1,3-二酮



【0154】 **2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-(((S)-1-(喹啉-5-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-1,3-二酮**。向化合物2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-5-[(3R)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-1,3-二酮；鹽酸鹽(120 mg，0.32 mmol)、喹啉-5-甲醛(74 mg，0.47 mmol)及三乙胺(47 mg，0.47 mmol)於二氯甲烷(10mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(268 mg，1.26 mmol)，且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌2 h。所得混合物經濃縮且藉由矽膠層析(10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化：

Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至21 B於7 min內；254/210 nm；RT1：7.00。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(35 mg，0.072 mmol，24%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.90-8.81 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.16-5.12 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.81-2.71 (m, 4H), 2.44 (m, 1H), 2.16-1.96 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 485.0 $[M+1]^+$。

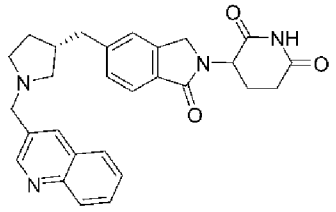
實例S6. 3-(5-(((S)-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)胺基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0155】 **3-(5-(((S)-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)胺基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)胺基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(80 mg，0.22 mmol)、2-甲基喹啉-6-甲醛(56 mg，0.33 mmol)及三乙胺(33 mg，0.33 mmol)於二氯甲烷(10mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(186 mg，0.87 mmol)，且將所得混合物在室溫下在氮氣下攪拌12 h。反應混合物經濃縮且藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至21 B於7 min內；254/210 nm；RT_1：7.00。收集

含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(14 mg，0.029 mmol，9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.35 (s, H), 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.04-7.95 (m, 2H), 7.83 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.58-7.46 (m, 2H), 6.76-6.67 (m, 2H), 5.09 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.36-4.21 (m, 5H), 3.45 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.90 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 484.3 $[M+1]^+$。

實例S7. 3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(喹啉-3-基甲基)吡咯啶-3-基)甲基)異吲哚啉-2-基)-哌啶-2,6-二酮



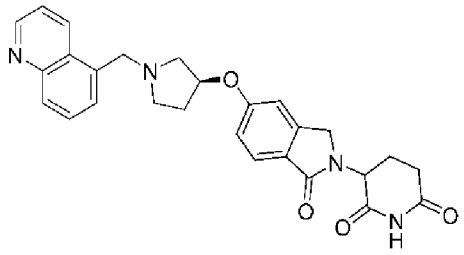
【0156】 (3S)-3-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)甲基)-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯。向3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-哌啶-2,6-二酮(300 mg，0.93 mmol)於乙腈(20mL)中之溶液中添加(S)-3-(溴甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(737 mg，2.79 mmol)、哢啶(10 mg，0.093 mmol)、4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶(12 mg，0.046 mmol)、(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[3,5-二氟-2-[5-三氟甲基-2-吡啶基-kN)苯基-kC]銥(III)六氟磷酸鹽(10 mg，0.0093 mmol)、氯化鎳(II)乙二醇二甲醚錯合物(10 mg，0.046 mmol)、碳酸鉀(128 mg，0.93 mmol)。在室溫下在氮氣下用34 W藍色LED攪拌混合物16 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(285 mg，0.66 mmol，產率71%)。MS (ESI) m/z 428.2 $[M+1]^+$。

【0157】 **3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)甲基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽。**向(3S)-3-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(285 mg，0.66 mmol)於1,4-二噁烷(4mL)中之溶液中添加氯化氫(1M於二噁烷中，20 mL，20 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。收集固體，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(180 mg，0.55 mmol，83%產率)。MS (ESI) m/z 328.0 $[M+1]^+$。

【0158】 **3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(喹啉-3-基甲基)吡咯啶-3-基)甲基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向喹啉-3-甲醛(90 mg，0.58 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)-甲基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(160 mg，0.44 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(380 mg，1.80 mmol)及三乙胺(70 mg，0.70 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC使用以下梯度條件純化殘餘物：管柱：Sunfire prep C18管柱，30×150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至18 B於7 min內；254/210 nm；RT1：6.45。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(26.6 mg，0.057 mmol，10%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.01 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.93 (t, *J* = 8.5, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 5.17 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.56-4.41 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 2.98-2.86 (m, 4H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.00 (m, 1H); MS (ESI) m/z 469.1

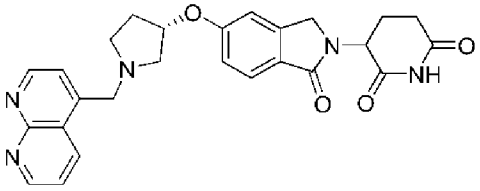
$[M+1]^+$。

實例S8. 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(喹啉-5-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0159】 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(喹啉-5-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)-哌啶-2,6-二酮。向喹啉-5-甲醛(62 mg，0.39 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(100 mg，0.27 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(256 mg，1.21 mmol)及三乙胺(45 mg，0.45 mmol)。用氮氣吹掃混合物三次且在氮氣下攪拌12 h。向混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC使用以下條件純化殘餘物：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05%氯化氫)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2 B至2 B於2 min內；254/210 nm；RT1：7.07。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(47.7 mg，0.10 mmol，26%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.82-9.65 (m, 1H), 9.37 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.40-8.25 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 5.41 (m, 1H), 5.27 (m, 2H), 5.14 (m, 1H), 4.56-4.39 (m, 2H), 4.21-3.60 (m, 4H), 2.99-2.72 (m, 2H), 2.56-2.44(m, 2H), 2.39-2.13(m, 2H); MS (ESI) m/z 471.2 $[M+1]^+$。

實例S9. 3-(5-(((S)-1-((1,8-嗪啶-4-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

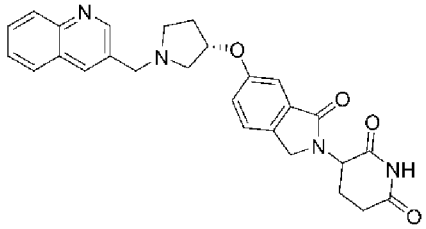


【0160】 **1,8-嗪啶-4-甲醛。**向4-甲基-1,8-嗪啶(370 mg，2.57 mmol)於1,4-二噁烷(16 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加二氧化硒(569 mg，5.13 mmol)。將混合物在80℃下在氮氣下攪拌1 h。過濾混合物，且濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈橙色油狀之標題化合物(296 mg，1.86 mmol，73%產率)。MS (ESI) m/z 159.0 $[M+1]^+$。

【0161】 **3-(5-(((S)-1-((1,8-嗪啶-4-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向1,8-嗪啶-4-甲醛(45 mg，0.28 mmol)於二氯甲烷(10mL)中之溶液中添加3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(80 mg，0.22 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(185 mg，0.87 mmol)及三乙胺(33 mg，0.33 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。混合物經濃縮且殘餘物藉由製備型HPLC使用以下條件純化：管柱：XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，5 μm，19*150 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：2 B至2 B於2 min內；254/210 nm；RT1：7.50。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(29.3 mg，0.062 mmol，21%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ9.26-9.19 (m, 2H), 9.02-8.95 (m, 1H), 7.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 8.0 Hz, J = 4.0 Hz, 1H), 7.18-7.06

(m, 2H), 5.38 (m, 1H), 5.23-5.08 (m, 3H), 4.54-4.36 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.91-3.79(m, 2H), 3.76-3.65(m, 1H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.84-2.74(m, 1H), 2.73-2.63(m, 1H), 2.57-2.37(m, 2H), 2.23-2.12 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 472.2 $[M+1]^+$。

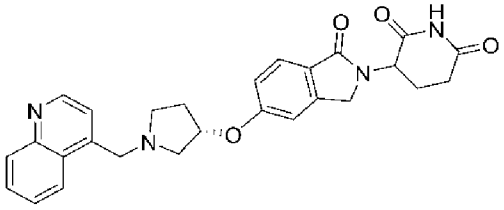
實例S10. 3-(1-側氧基-6-(((S)-1-(喹啉-3-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0162】 3-(1-側氧基-6-(((S)-1-(喹啉-3-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向喹啉-3-甲醛(65 mg，0.41 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(100 mg，0.27 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(256 mg，1.21 mmol)及三乙胺(45 mg，0.45 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC使用以下梯度條件純化殘餘物：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19×150 mm 5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：2 B至16 B於8 min內；254，210 nm；RT1：7.63。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(41.7 mg，0.088 mmol，21%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.93 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.11-7.01 (m,

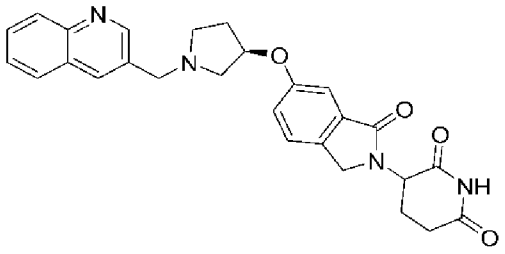
2H), 5.17-5.05 (m, 2H), 4.50-4.36 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.22-3.12 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.98-2.74 (m, 3H), 2.55-2.41(m, 2H), 2.21-2.04(m, 2H); MS (ESI) m/z 471.2 $[M+1]^+$。

實例S11. 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(喹啉-4-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0163】 **3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(喹啉-4-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向喹啉-4-甲醛(84 mg，0.53 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(150 mg，0.41 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(261 mg，1.23 mmol)及三乙胺(62 mg，0.62 mmol)。在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC使用以下梯度條件純化殘餘物：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2 B至2 B於2 min內；254/210 nm；RT1：8.92。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(58 mg，0.12 mmol，23%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.81 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.40-8.31 (m, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 1H), 7.74-7.58 (m, 3H), 7.08-6.98 (m, 2H), 5.16-5.09 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.44-4.39 (m, 2H), 4.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.99-2.84 (m, 3H), 2.83-2.68 (m, 2H), 2.49-2.37(m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.06-1.96(m, 1H); MS (ESI) m/z 471.2 $[M+1]^+$。

實例S12. 3-(1-側氧基-6-(((R)-1-(喹啉-3-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



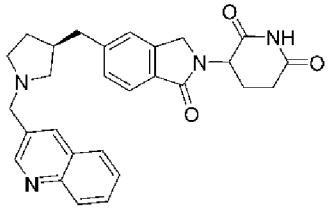
【0164】 **(3R)-3-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯。**向3-(5-溴-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(300 mg，0.93 mmol)於乙腈(20 mL)中之溶液中添加(R)-3-羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(736 mg，3.93 mmol)、喔啶(10 mg，0.09 mmol)、4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶(12 mg，0.045 mmol)、(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[3,5-二氟-2-[5-三氟甲基-2-吡啶基-kN)苯基-kC]銥(III)六氟磷酸鹽(10 mg，0.01 mmol)、氯化鎳(II)二甲氧基乙烷加合物(10 mg，0.0455 mmol)、碳酸鉀(128 mg，0.93 mmol)。將反應物抽空且用氮氣吹掃三次，隨後在室溫下在氮氣下用三個80W藍光LED照射16 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(20至70%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(250 mg，0.58 mmol，62%產率)。MS (ESI) *m/z* 430.2 $[M+1]^+$。

【0165】 **3-(1-側氧基-5-(((R)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽**。向(3R)-3-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(250 mg，0.58 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)中之溶液中添加HCl (1M於二噁烷中，20 mL，20 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。過濾固體且自乙醚再結晶，得到呈灰白

色固體狀之標題化合物(75 mg，0.20 mmol，34%產率)。MS (ESI) *m/z* 330.0 $[M+1]^+$。

【0166】 3-(1-側氧基-6-(((R)-1-(喹啉-3-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向化合物喹啉-3-甲醛(41 mg，0.27 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加3-[1-側氧基-5-[(3R)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(75 mg，0.20 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(130 mg，0.62 mmol)及三乙胺(31 mg，0.31 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC使用以下梯度條件純化：管柱：XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，5 μm，19*150 mm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：2 B至25 B於7 min內；254/210 nm；RT1：5.60。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(50.2 mg，0.11 mmol，55%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.95 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.75-7.63 (m, 2H), 7.12-7.03 (m, 2H), 5.17-5.08 (m, 2H), 4.51-4.36 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.24-3.14 (m, 2H), 3.01-2.85 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.58-2.41(m, 2H), 2.19-2.10(m, 2H); MS (ESI) *m/z* 471.2 $[M+1]^+$。

實例S13. 3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(喹啉-3-基甲基)吡咯啶-3-基)甲基)異吲哚啉-2-基)-哌啶-2,6-二酮



【0167】 (3R)-3-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-

基)甲基)-

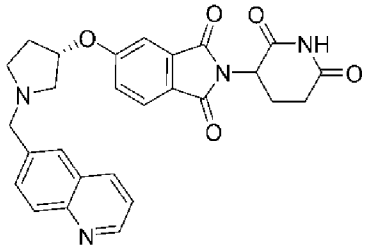
吡咯啶-1-甲酸三級丁酯。向3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(323 mg，1.00 mmol)於乙腈(20mL)中之溶液中添加(R)-3-(溴甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(792 mg，3.00 mmol)、喔啶(11 mg，0.10 mmol)、4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶(13 mg，0.05 mmol)、(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[3,5-二氟-2-[5-三氟甲基-2-吡啶基-kN)苯基-kC]銥(III)六氟磷酸鹽(11 mg，0.01 mmol)、氯化鎳(II)乙二醇二甲醚錯合物(11 mg，0.05 mmol)、碳酸鉀(138 mg，1.00 mmol)。在室溫下在氮氣下用34 W藍色LED攪拌混合物16 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(264 mg，0.62 mmol，62%產率)。MS (ESI) *m/z* 428.2 $[M+1]^+$。

【0168】 **3-(1-側氧基-5-(((R)-吡咯啶-3-基)甲基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽。**向化合物(3R)-3-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(264 mg，0.62 mmol)於1,4-二噁烷(4mL)中之溶液中添加氯化氫(1M於二噁烷中，20 mL，20 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。收集固體，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(174 mg，0.48 mmol，77%產率)。MS (ESI) *m/z* 328.0 $[M+1]^+$。

【0169】 **3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(喹啉-3-基甲基)吡咯啶-3-基)甲基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向喹啉-3-甲醛(45 mg，0.29 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加3-(1-側氧基-5-(((R)-吡咯啶-3-基)甲基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(80 mg，0.22 mmol)、三乙醯氧基硼氫

化鈉(190 mg，0.90 mmol)及三乙胺(33 mg，0.33 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物且藉由製備型HPLC使用以下梯度條件純化殘餘物：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至18 B於7 min內；254/210 nm；RT1：6.45。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(30.2 mg，0.064 mmol，29%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.95 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.85 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.54-4.31 (m, 4H), 3.32-3.14 (m, 3H), 2.99-2.85 (m, 4H), 2.84-2.69 (m, 2H), 2.57-2.41 (m, 1H), 2.22-2.03 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 469.2 $[M+1]^+$。

實例S14. 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-(((S)-1-(喹啉-3-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-1,3-二酮



【0170】 (S)-4-((1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-3-基)氧基)鄰苯二甲酸二甲酯。在室溫下在氮氣下向4-羥基苯-1,2-二甲酸二甲酯(1000 mg，4.76 mmol)、(3R)-3-羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.19 g，6.35 mmol)及三苯膦(2.38 g，9.06 mmol)於THF (20mL)中之溶液中添加偶氮二甲酸二異丙酯(2.38 g，11.77 mmol)，且將混合物攪拌2 h。濃縮所得混合物，且將殘

餘物與乙醚一起攪拌。濾出固體且濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(0-10%己烷/乙酸乙酯)純化粗產物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(1.5 g，3.95 mmol，83%產率)。MS (ESI) *m/z* 380.2 $[M+1]^+$。

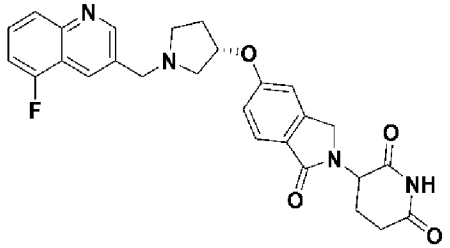
【0171】 (S)-4-((1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-3-基)氧基)鄰苯二甲酸。向4-[(3S)-1-三級丁氧基羰基吡咯啶-3-基]氧基苯-1,2-二甲酸二甲酯(1 g，2.63 mmol)於甲醇(30 mL)及水(3 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉(600 mg，15.00 mmol)，且將混合物在50℃下在氮氣下攪拌12 h。濃縮混合物且將殘餘物逐滴添加於鹽酸(1 M水溶液)中直至pH約3。收集固體且用丙酮(3 mL)洗滌，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(720 mg，2.04 mmol，78%產率)。MS (ESI) *m/z* 352.1 $[M+1]^+$。

【0172】 (3S)-3-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯。將4-[(3S)-1-三級丁氧基羰基吡咯啶-3-基]氧基鄰苯二甲酸(300 mg，0.85 mmol)及3-胺基哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(281 mg，1.71 mmol)於吡啶(3mL)中之攪拌溶液在150℃下在氮氣下攪拌3 h。反應混合物用乙醚(30 mL)稀釋且收集固體，得到呈灰色固體狀之標題化合物(350 mg，0.68 mmol，79%產率)。MS (ESI) *m/z* 444.1 $[M+1]^+$。

【0173】 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-1,3-二酮鹽酸鹽。將(3S)-3-[2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1,3-二氧異吲哚啉-5-基]氧基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(300 mg，0.68 mmol)於鹽酸(4 M於1,4二噁烷中，3 mL，12 mmol)中之溶液在室溫下在氮氣下攪拌2 h。收集固體，用乙醚(3 mL)及丙酮洗滌，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(250 mg，0.65 mmol，96%產率)。MS (ESI) *m/z* 344.1 $[M+1]^+$。

【0174】 **2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-(((S)-1-(喹啉-3-基甲基)吡咯啶-3-基)-氧基)異吲哚啉-1,3-二酮**。向化合物2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-1,3-二酮鹽酸鹽(120 mg，0.32 mmol)、喹啉-3-甲醛(74 mg，0.47 mmol)及三乙胺(48 mg，0.47 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(268 mg，1.26 mmol)，且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌2 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至21 B於7 min內；254/210 nm；RT1：7.00；收集含有所需產物之溶離份且減壓蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(43 mg，0.09 mmol，28%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.92 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.28 (m, *J* = 8.5, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 5.16-5.11 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.95-2.65 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.18-2.03 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 485.2 $[M+1]^+$。

實例S15. 3-(5-(((S)-1-((5-氟喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

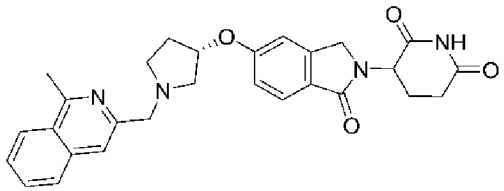


【0175】 **5-氟喹啉-3-甲醛**。向3-溴-5-氟-喹啉(200 mg，0.88 mmol)於DMSO (3mL)中之溶液中添加2-異氰基-2-甲基-丙烷(88 mg，1.06

mmol)、乙酸鈀(II) (10 mg，0.04 mmol)、1,2-雙(二苯膦基)乙烷(23 mg，0.057 mmol)及甲酸鈉(120 mg，1.77 mmol)。將混合物在120℃下在氮氣下攪拌3 h。向混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈棕色固體狀之標題化合物(145 mg，0.82 mmol，93%產率)。MS (ESI) m/z 176.0 $[M+1]^+$。

【0176】 3-(5-(((S)-1-((5-氟喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(209 mg，0.57 mmol)於二氯甲烷(10mL)中之溶液中添加5-氟喹啉-3-甲醛(129 mg，0.74 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(363 mg，1.71 mmol)及三乙胺(86 mg，0.85 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。向混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC使用以下梯度條件純化：管柱：XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，5 μm，19*150 mm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：5 B至20 B於7 min內；254/210 nm；RT1：6.37。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(17.3 mg，0.035 mmol，6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.00 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83-7.69 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 2H), 5.17-5.08 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.26-3.06 (m, 3H), 2.98-2.73 (m, 3H), 2.56-2.40 (m, 2H), 2.22-2.04(m, 2H); MS (ESI) m/z 489.2 $[M+1]^+$。

實例S16. 3-(5-(((S)-1-((1-甲基異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



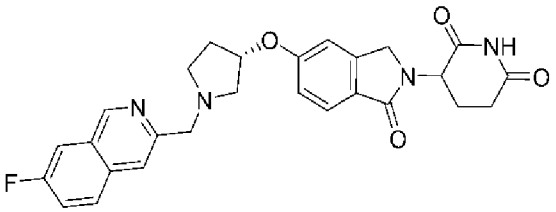
【0177】 **(Z)-1-苯基乙-1-酮肟**。向1-苯基乙酮(500 mg，4.16 mmol)於乙醇(20 mL)中之溶液中添加羥胺鹽酸鹽(431 mg，6.24 mmol)及三乙胺(1.74 mL，12.48 mmol)。將混合物在85℃下在氮氣下攪拌3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至30%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(430 mg，3.15 mmol，76%產率)。MS (ESI) m/z 136.1 $[M+1]^+$。

【0178】 **甲基異喹啉-3-甲醛**。向1-苯基乙酮肟(250 mg，1.85 mmol)於乙腈(20 mL)中之溶液中添加丙-2-烯醛(275 mg，4.910 mmol)、特戊酸(370 mg，0.53 mmol)、雙[(五甲基環戊二烯基)二氯-銠] (10 mg，0.10 mmol)及碳酸銀(I) (1000 mg，5.26 mmol)。在氮氣氛圍下攪拌混合物12 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至20%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(155 mg，92%產率)。MS (ESI) m/z 172.1 $[M+1]^+$。

【0179】 **3-(5-(((S)-1-((1-甲基異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向1-甲基異喹啉-3-甲醛(70 mg，0.41 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(100 mg，0.27

mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(240 mg，1.13 mmol)及三乙胺(50 mg，0.49 mmol)。在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC使用以下梯度條件純化殘餘物：管柱：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：6 B至30 B於7 min內；254/210 nm；RT1：6.38。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(51.9 mg，0.10 mmol，26%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90-7.73 (m, 4H), 7.21-7.09 (m, 2H), 5.37 (m, 1H), 5.14 (dd, *J* = 16.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.79-4.66 (m, 2H), 4.54-4.39 (m, 2H), 3.93-3.76 (m, 3H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.98-2.75 (m, 2H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.56-2.42 (m, 2H), 2.21-2.14(m, 1H); MS (ESI) m/z 485.2 $[M+1]^+$。

實例S17. 3-(5-(((S)-1-((7-氟異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0180】 **2-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基)-5-氟苯甲醛。**向2-溴-5-氟-苯甲醛(1.0 g，4.93 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中3,3-二乙氧基丙-1-炔(0.8 g，6.24 mmol)、乙酸鈀(II) (0.2 g，0.89 mmol)、三乙胺(1.5 g，14.78 mmol)及2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯二苯(0.90 g，1.89 mmol)。在60℃下在氮氣下攪拌混合物12 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(10至30%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固

體狀之標題化合物(250 mg，0.99 mmol，20%產率)。MS (ESI) m/z 251.1 $[M+1]^+$。

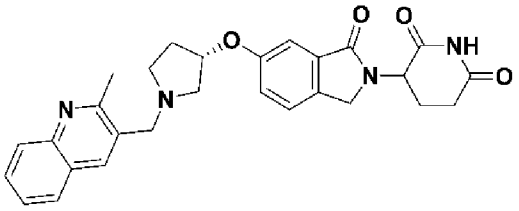
【0181】 **3-(二乙氧基甲基)-7-氟異喹啉。**將2-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基)-5-氟苯甲醛(250 mg，0.99 mmol)於氨(7 M於甲醇中，15 mL)中之溶液在100℃下在氮氣下在微波反應器中微波輻射加熱20 min。濃縮溶液，得到粗標題化合物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS (ESI) m/z 250.1 $[M+1]^+$。

【0182】 **7-氟異喹啉-3-甲醛。**向3-(二乙氧基甲基)-7-氟異喹啉(335 mg，1.34 mmol)於水(1 mL)中之溶液中添加鹽酸(6 M水溶液，10 mL)。在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮混合物且用飽和碳酸氫鈉將殘餘物鹼化至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至25%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(70 mg，0.40 mmol，30%產率)。MS (ESI) m/z 176.0 $[M+1]^+$。

【0183】 **3-(5-(((S)-1-((7-氟異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基is-oindolin-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(100 mg，0.27 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加7-氟異喹啉-3-甲醛(62 mg，0.35 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(200 mg，0.81 mmol)及三乙胺(83 mg，0.82 mmol)。用氮氣吹掃混合物三次且在氮氣下攪拌12 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC使用以下梯度條件純化殘餘物：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；

流動速率：60 mL/min；梯度：6 B至30 B於7 min內；254/210 nm；RT1：6.38。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(29.3 mg，0.060 mmol，21%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.27 (s, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 5.21-5.08 (m, 2H), 4.53-4.41 (m, 2H), 4.40-4.26 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.38-3.27 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.58-2.41(m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 489.2 $[M+1]^+$。

實例S18. 3-(6-(((S)-1-((2-甲基喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

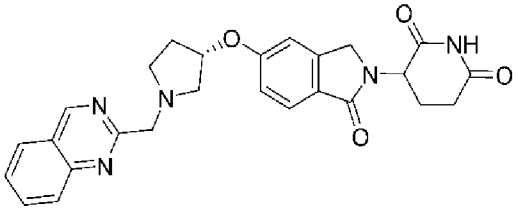


【0184】 **2-甲基喹啉-3-甲醛。**向2-氯喹啉-3-甲醛(750 mg，3.91 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中添加2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧硼烷(1012 mg，8.06 mmol)、碳酸鉀(1612 mg，11.74 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (340 mg，0.39 mmol)。在100℃下在氮氣下攪拌混合物12 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0至90%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之標題化合物(350 mg，2.03 mmol，52%產率)。MS (ESI) m/z 172.1 $[M+1]^+$。

【0185】 **3-(5-(((S)-1-((5-氟喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向3-[1-側氧基-6-[(3S)-吡咯啶-3-

基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(100 mg，0.27 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加2-甲基喹啉-3-甲醛(70 mg，0.41 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(250 mg，1.18 mmol)及三乙胺(55 mg，0.55 mmol)。在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮混合物且藉由製備型HPLC使用以下梯度條件純化殘餘物：管柱：XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，5 μm，19*150 mm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：5 B至15 B於7 min內；254/210 nm；RT1：6.28。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(27.1 mg，0.056 mmol，20%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.27 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.31-7.17 (m, 2H), 5.14 (dd, J = 12.0 Hz, J = 4.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.50-4.34 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.97-2.74(m, 6H), 2.56-2.39(m, 2H), 2.21-2.03(m, 2H); MS (ESI) *m/z* 485.2 $[M+1]^+$。

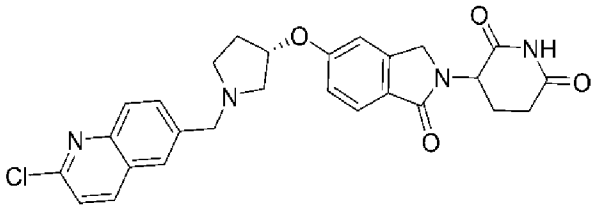
實例S19. 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(喹唑啉-2-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0186】 **3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(喹唑啉-2-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(100 mg，0.27 mmol)於DMF (3mL)中之溶液中添加2-(氯甲基)喹唑啉(60 mg，0.34 mmol)及三乙胺(140 mg，1.38 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混

合物且藉由製備型HPLC使用以下梯度條件純化殘餘物：管柱：XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，5 μm，19*150 mm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：5 B至17 B於7 min內；254/210 nm；RT1：5.85。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(59.8 mg，0.13 mmol，48%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.57 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.11-8.00 (m, 2H), 7.83-7.70 (m, 2H), 7.16-7.06 (m, 2H), 5.26-5.09 (m, 2H), 4.56-4.38 (m, 4H), 3.54 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.61-2.42 (m, 2H), 2.27-2.14 (m, 2H); MS (ESI) m/z 472.2 $[M+1]^+$。

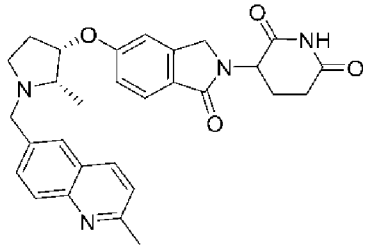
實例S20. 3-(5-(((S)-1-((2-氯喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0187】 **3-(5-(((S)-1-((2-氯喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(100 mg，0.27 mmol)及三乙胺(0.07 mL，0.50 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加2-氯喹啉-6-甲醛(65 mg，0.34 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(235 mg，1.11 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物且藉由製備型HPLC使用以下梯度條件純化殘餘物：管柱：XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，5 μm，19*150 mm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：2 B至8 B於7 min內；254/210 nm；

RT：7.20 min。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(59.2 mg，0.12 mmol，43%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.04-7.93 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 5.18-5.07 (m, 2H), 4.50-4.35 (m, 2H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 2H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.58-2.39 (m, 2H), 2.21-2.11(m, 2H); MS (ESI) m/z 505.2 $[M+1]^+$。

實例S21. 3-(5-(((2S,3S)-2-甲基-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0188】 **(2S,3S)-3-((2-(1-(4-甲氧基苯甲基)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯。**向3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)哌啶-2,6-二酮(200 mg，0.45 mmol)、(2S,3S)-3-羥基-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(272 mg，1.35 mmol)、(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[3,5-二氟-2-[5-三氟甲基-2-吡啶基-kN)苯基-kC]銥(III)六氟磷酸鹽(5 mg，0.005 mmol)、哌啶(12 mg，0.11 mmol)、碳酸鉀(62 mg，0.45 mmol)於無水乙腈(4 mL)中之溶液中添加氯化鎳(II)二甲氧基乙烷加合物(5 mg，0.023 mmol)及4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶(6 mg，0.022 mmol)於無水乙腈(2 mL)中之溶液。將反應物抽空且用氮氣吹掃三次，隨後用三個34W藍光LED照射。

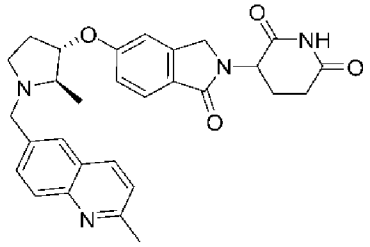
在室溫下在氮氣下攪拌反應物12 h。過濾所得反應混合物且在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠層析(0至70%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(65 mg，0.12 mmol，25%產率)。MS (ESI) *m/z* 564.3 $[M+1]^+$。

【0189】 **3-(5-(((2S,3S)-2-甲基吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸。**向(2S,3S)-3-((2-(1-(4-甲氧基苯甲基)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(70 mg，0.12 mmol)於TFA (3 mL)中之溶液中添加三氟甲磺酸(0.2 mL，2.27 mmol)。在60℃下在氮氣下攪拌混合物12 h。在減壓下濃縮所得溶液。殘餘物用水稀釋且用飽和碳酸氫鈉調節至pH 6-7。藉由逆相快速層析(10-30%乙腈+0.05% TFA水溶液，經20 min)純化粗產物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(40 mg，0.087 mmol，產率73%)。MS (ESI) *m/z* 344.1 $[M+1]^+$。

【0190】 **3-(5-(((2S,3S)-2-甲基-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向3-(5-(((2S,3S)-2-甲基吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(40 mg，0.087 mmol)、2-甲基喹啉-6-甲醛(20 mg，0.12 mmol)及三乙胺(0.03 mL，0.23 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(99 mg，0.47 mmol)。將燒瓶抽空且用氮氣吹掃五次。在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。在25℃下在減壓下濃縮所得溶液。粗物質藉由矽膠管柱層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由逆相製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sun Fire Prep C18 OBD管柱，19×150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60

mL/min；梯度：5 B至18 B於7 min內；254/210 nm；RT_1：6.42。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(11.4 mg，0.022 mmol，25%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.35-8.27 (m, 2H), 8.10-8.01 (m, 2H), 7.89 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 5.14-5.10 (m, 2H), 4.64 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.54-4.39 (m, 2H), 4.12 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.10-3.01(m, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.62-2.41 (m, 2H), 2.21-2.13(m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 499.1 $[M+1]^+$。

實例S22. 3-(5-(((2S,3S)-2-甲基-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0191】 (2R,3R)-3-(苯甲醯氧基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯。向(2R,3S)-3-羥基-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，2.48 mmol)、苯甲酸(303 mg，2.48 mmol)及三苯膦(980 mg，3.73 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液中添加偶氮二甲酸二-三級丁酯(857 mg，3.73 mmol)。接著將反應混合物在80℃下在氮氣下攪拌3 h。在減壓下濃縮所得溶液。粗物質藉由逆相快速層析(0-80%乙腈+0.05% TFA水溶液，經20 min)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(200 mg，0.65 mmol，26%產率)。MS (ESI) *m/z* 250.0 $[M-55]^+$。

【0192】 **(2R,3R)-3-羥基-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯。**在室溫下向(2R,3R)-3-(苯甲醯氧基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(200 mg，0.65 mmol)於甲醇(6 mL)及水(3 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(55 mg，1.31 mmol)，且接著在50℃下在氮氣下攪拌1 h。反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。有機相用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，得到標題化合物(130 mg，0.64 mmol，98%產率)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.34-4.29 (m, 1H), 3.86 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.48-3.31 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

【0193】 **3-(5-羥基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)哌啶-2,6-二酮。**在室溫下向3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)哌啶-2,6-二酮(120 mg，0.27 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加甲磺酸根基(2-(二-三級丁基膦基)-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)(2'-胺基-1,1'-聯苯基-2-基)鈀(II) (6.8 mg，0.0081 mmol)、(E)-苯甲醛肟(39 mg，0.32 mmol)及碳酸銫(176 mg，0.54 mmol)。接著將反應混合物在80℃下在氮氣下攪拌12 h。過濾所得混合物且藉由逆相快速層析(0-80%乙腈+0.05% TFA水溶液，經20 min)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(75 mg，0.19 mmol，70%產率)。MS (ESI) *m/z* 403.1 $[M+1]^+$。

【0194】 **(2R,3S)-3-((2-(1-(4-甲氧基苯甲基)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯。**向3-(5-羥基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)哌啶-2,6-二酮(200

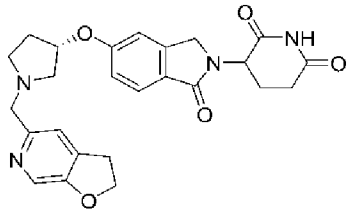
mg，0.53 mmol)、(2R,3R)-3-羥基-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(158 mg，0.79 mmol)及三苯膦(207 mg，0.79 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液中添加偶氮二甲酸二-三級丁酯(181 mg，0.79 mmol)。接著將反應混合物在80℃下在氮氣下攪拌3 h。真空濃縮所得反應混合物。粗物質藉由逆相快速層析(0-80%乙腈+0.05% TFA水溶液，經20 min)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(130 mg，0.23 mmol，44%產率)。MS (ESI) *m/z* 586.3 $[M+23]^+$。

【0195】 **3-(5-(((2R,3S)-2-甲基吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向(2R,3S)-3-((2-(1-(4-甲氧基苯甲基)- 2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(120 mg，0.21 mmol)於TFA (3 mL)中之溶液中添加三氟甲磺酸(0.3 mL)。在60℃下在氮氣下攪拌混合物12 h。在減壓下濃縮所得溶液。殘餘物用水稀釋且用飽和碳酸氫鈉調節至pH 6-7。藉由逆相快速層析(10-30%乙腈+0.05% TFA水溶液，經20 min)純化粗產物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(70 mg，0.20 mmol，95%產率)。MS (ESI) *m/z* 344.1 $[M+1]^+$。

【0196】 **3-(5-(((2R,3S)-2-甲基-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向3-(5-(((2R,3S)-2-甲基吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(70 mg，0.20 mmol)、2-甲基喹啉-6-甲醛(42 mg，0.24 mmol)及三乙胺(0.06 mL，0.41 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(172 mg，0.82 mmol)。將燒瓶抽空且用氮氣吹掃五次。在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。在室溫下在減壓下濃縮所得溶液。粗物質藉由矽膠管

柱層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由逆相製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：X select CSH OBD管柱30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2 B至20 B於7 min內；210/254 nm；RT_1：5.2。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(38.6 mg，0.077 mmol，37%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.82 (dd, *J* = 8.6, 3.2 Hz, 1H), 8.40 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.27-8.17 (m, 2H), 7.91 (dd, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 14.7, 8.5 Hz, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 5.21-5.10 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.73 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.56-4.41 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.78-3.63 (m, 2H), 2.99-2.81 (m, 5H), 2.50-2.39 (m, 3H), 2.21-2.19 (m, 1H), 1.59 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 499.1 $[M+1]^+$。

實例S23. 3-(5-(((S)-1-((2,3-二氫呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0197】 **(2,3-二氫呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基)甲醇。**向呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲醛(100 mg，0.68 mmol)於甲醇(6 mL)中之溶液中添加鈀10%/碳(100 mg，用約55%水潤濕)且將混合物在室溫下在氫氣(約2巴)下攪拌12 h。過濾所得混合物且濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(70 mg，0.46 mmol，68%產率)。MS (ESI) *m/z* 152.0 $[M+1]^+$。

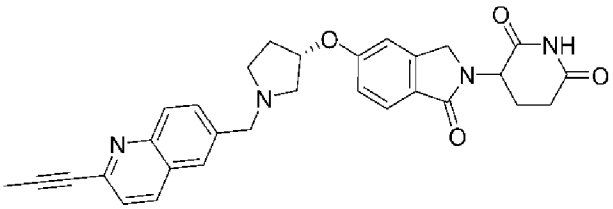
【0198】 **2,3-二氫呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲醛。**在室溫下向2,3-二氫呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基甲醇(65 mg，0.43 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之

攪拌溶液中添加二氧化錳(299 mg，3.44 mmol)。接著將反應混合物在60℃下在氮氣下攪拌3 h。所得反應混合物用二氯甲烷稀釋，過濾且濃縮，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(60 mg，0.40 mmol，93%產率)。MS (ESI) *m/z* 150.0 $[M+1]^+$。

【0199】 3-(5-(((S)-1-((2,3-二氫呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基) -1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。在0℃下向2,3-二氫呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲醛(45 mg，0.30 mmol)及3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100 mg，0.30 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.08 mL，0.60 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(257 mg，1.21 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。在25℃下濃縮所得溶液。殘餘物藉由矽膠管柱層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由逆相製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sun Fire Prep C18 OBD管柱，19×150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至30 B於7 min內；254/210 nm；RT1：4.65。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(12.1 mg，0.026 mmol，9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.35 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 5.14 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.67 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.54-4.39 (m, 2H), 4.33-4.20 (m, 2H), 3.53-3.38 (m, 3H), 3.33-3.22 (m, 3H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.60-2.41 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 463.1 $[M+1]^+$。

實例S24. 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(丙-1-炔-1-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯

啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

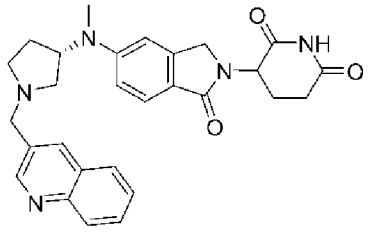


【0200】 **2-(丙-1-炔-1-基)喹啉-6-甲醛。**在室溫下向2-氯喹啉-6-甲醛(150 mg，0.78 mmol)、丙-1-炔(63 mg，1.57 mmol)於乙腈(6 mL)中之攪拌溶液中添加二氯雙(三苯基膦)鈀(II)二氯甲烷加合物(64 mg，0.08 mmol)、三乙胺(0.42 mL，3.06 mmol)、碘化銅(I) (30 mg，0.16 mmol)。接著將反應混合物在60℃下在氮氣下攪拌2 h。過濾所得混合物且濃縮濾液。藉由逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(55 mg，0.28 mmol，36%產率)。MS (ESI) *m/z* 196.1 $[M+1]^+$。

【0201】 **3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(丙-1-炔-1-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在0℃下向預攪拌15 min之2-(丙-1-炔-1-基)喹啉-6-甲醛(50 mg，0.26 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2-2-三氟乙酸(115 mg，0.26 mmol)、三乙胺(0.07 mL，0.52 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(220 mg，1.0 mmol)，且將溶液在室溫下在氮氣下攪拌4 h。藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化所得溶液。純溶離份經蒸發且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sun fire Prep C18 OBD管柱，19*250 mm，10 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至18% B於10 min內，18% B至18% B於11 min內，18% B；波長：254/210 nm；RT1 (min)：10.38；運轉次數：0。收集含有所需產物之溶

離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(28.8 mg，0.056 mmol，22%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.04 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.07-2.70 (m, 4H), 2.59 (d, *J* = 17.3 Hz, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.87 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 509.1 $[M+1]^+$。

實例S25. 3-(5-(甲基((S)-1-(喹啉-3-基甲基)吡咯啶-3-基)胺基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



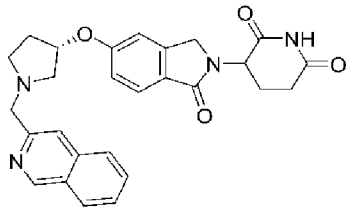
【0202】 (3S)-3-((2-(1-(3,4-二甲氧基苯甲基)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯。向3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-(3,4-二甲氧基苯甲基)哌啶-2,6-二酮(450 mg，0.95 mmol)、(S)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(228 mg，1.14 mmol)及碳酸銫(929 mg，2.85 mmol)於1,4-二噁烷(10.0 mL)中之溶液中添加甲磺酸根基(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯基)-(2'-胺基-1,1'-聯苯基-2-基)鈀(II) (79 mg，0.094 mmol)。將燒瓶抽空且用氮氣吹掃五次。將混合物在100℃下在氮氣下攪拌3 h。用乙酸乙酯稀釋混合物，且過濾。將所得溶液濃縮且藉由矽膠層析(0至90%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(250 mg，0.42 mmol，44%產率)。MS (ESI) *m/z* 537.0 $[M+1-56]^+$。

【0203】 **3-(5-(甲基((S)-吡咯啶-3-基)胺基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸。**在0℃下向(3S)-3-((2-(1-(3,4-二甲氧基苯甲基)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(250 mg，0.42 mmol)於TFA (2.5 mL)中之溶液中逐滴添加三氟甲磺酸(0.5 mL)。在50℃下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得溶液且向殘餘物中添加飽和碳酸氫銨至pH 5-6且藉由逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05% TFA水溶液，經25 min)純化，得到呈油狀之標題化合物(75 mg，0.16 mmol，38%產率)。MS (ESI) *m/z* 343.0 $[M+1]^+$。

【0204】 **3-(5-(甲基((S)-1-(喹啉-3-基甲基)吡咯啶-3-基)胺基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向3-(5-(甲基((S)-吡咯啶-3-基)-胺基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(75 mg，0.17 mmol)、喹啉-3-甲醛(52 mg，0.33 mmol)及三乙胺(27 mg，0.26 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(186 mg，0.88 mmol)。將燒瓶抽空且用氮氣吹掃五次。在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。濃縮所得混合物且藉由製備型HPLC使用以下條件純化殘餘物：管柱：Xselect CSH OBD管柱30*150 mm 5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至5 B於2 min內；254/210 nm；RT1：8.48 min。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色固體狀之標題化合物(25.5 mg，0.053 mmol，31%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 5.11 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.80 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 13.3 Hz,

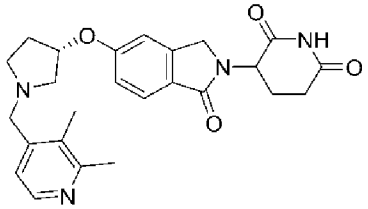
1H), 4.49-4.34 (m, 2H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.71-3.52 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.55-2.41 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.16 (m, 1H); MS (ESI) *m/z*484.1 $[M+1]^+$。

實例S26. 3-(5-(((S)-1-(異喹啉-3-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0205】 **3-(5-(((S)-1-(異喹啉-3-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基**)哌啶-2,6-二酮。向3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(100 mg，0.27 mmol)、異喹啉-3-甲醛(65 mg，0.41 mmol)及三乙胺(33 mg，0.33 mmol)於二氯甲烷(10.0 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(232 mg，1.09 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌溶液2 h。濃縮所得混合物且殘餘物藉由矽膠層析(0至5%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，5 μm，19*150 mm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：5 B至20 B於7 min內；254/210 nm；RT：6.67 min。濃縮純溶離份，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(26.0 mg，0.05 mmol，35%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.29 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.00-7.89 (m, 2H), 7.88-7.77 (m, 1H), 7.83-7.67 (m, 2H), 7.15-7.03 (m, 2H), 5.19-5.13 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.01-2.70 (m, 2H), 2.62-2.39 (m, 2H), 2.24-2.05 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 471.1 $[M+1]^+$。

實例S27. 3-(5-(((S)-1-((2,3-二甲基吡啶-4-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

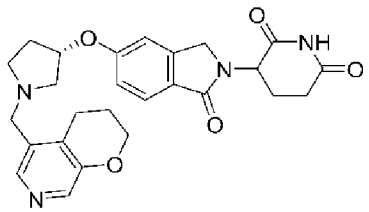


【0206】 **2,3-二甲基異菸鹼醛。**向4-溴-2,3-二甲基吡啶(200 mg，1.07 mmol)、2-異氰基-2-甲基-丙烷(107 mg，1.29 mmol)、1,2-雙(二苯膦基)乙烷(86 mg，0.21 mmol)及甲酸鈉(146 mg，2.15 mmol)於DMSO (5.0 mL)中之溶液中添加乙酸鈀(II) (24 mg，0.11 mmol)。將混合物在120℃下在氮氣下攪拌3 h。所得溶液用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(30%至100%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(80 mg，0.59 mmol，55%產率)。MS (ESI) *m/z* 136.0 $[M+1]^+$。

【0207】 **6-溴-5-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉。**向2,3-二甲基異菸鹼醛(44 mg，0.33 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(100 mg，0.27 mmol)及三乙胺(33 mg，0.33 mmol)於二氯甲烷(10.0 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(232 mg，1.09 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。減壓濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC在以下條件下純化殘餘物：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2 B至2 B於2 min內；254/210 nm；RT1：7.53。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(18.5 mg，0.041 mmol，15%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.29-8.20 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*

= 5.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.53-4.38 (m, 2H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.01-2.85 (m, 2H), 2.85-2.72 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.49 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H)；MS (ESI) *m/z* 449.1 $[M+1]^+$。

實例S28. 3-(5-(((S)-1-((3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-5-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0208】 **(E)-3-(3,5-二溴吡啶-4-基)丙烯酸乙酯**。向3,5-二溴異菸鹼醛(1.0 g，3.78 mmol)於甲苯(5.0 mL)中之溶液中添加2-(三苯基-λ^5-伸磷烷基)乙酸乙酯(1.5 g，4.15 mmol)。將燒瓶抽空且用氮氣沖洗三次。在氮氣下在80℃下攪拌混合物12 h。在減壓下濃縮所得溶液。殘餘物藉由矽膠層析(0至25%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(1.2 g，3.58 mmol，95%產率)。MS (ESI) *m/z* 334.0 $[M+1]^+$。

【0209】 **3-(3,5-二溴吡啶-4-基)丙-1-醇**。向(E)-3-(3,5-二溴吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(600 mg，1.79 mmol)於甲醇(10.0 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(135 mg，3.58 mmol)。在室溫下攪拌混合物1.5 h。接著向混合物中添加硼氫化鋰(35 mg，1.59 mmol)，且在50℃下在氮氣下攪拌12 h。冷卻至室溫後，添加冰乙酸且在減壓下濃縮混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，且用氯化氫水溶液(1 M)、飽和碳酸氫鈉及飽和氯化鈉洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0至25%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(400

mg，1.35 mmol，76%產率)。MS (ESI) *m/z* 294.0[M+1]$^+$。

【0210】 **5-溴-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶。**向3-(3,5-二溴吡啶-4-基)丙-1-醇(400 mg，1.36 mmol)、吡啶-2-胺(13 mg，0.14 mmol)及氯化銅(I) (13 mg，0.14 mmol)中之溶液中添加甲醇鈉(30%於甲醇中，366 mg，2.03 mmol)。用氮氣填充密封管。在微波反應器中在135℃下用微波照射加熱混合物6 h。接著添加飽和碳酸氫鈉溶液，且用乙酸乙酯萃取混合物。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠層析(0至25%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(280 mg，1.30 mmol，96%產率)。MS (ESI) *m/z* 214.0 [M+1]$^+$。

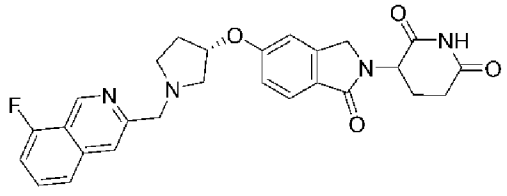
【0211】 **5-乙烯基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶。**向5-溴-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶(280 mg，1.31 mmol)、三丁基(乙烯基)錫烷(498 mg，1.57 mmol)及氟化銫(298 mg，1.96 mmol)於1,4-二噁烷(5.0 mL)中之溶液中添加二氯雙(三苯基膦)鈀(II)二氯甲烷加合物(184 mg，0.26 mmol)。將燒瓶抽空且用氮氣吹掃五次。將混合物在80℃下在氮氣下攪拌3 h。所得溶液用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。有機層經合併，用鹽水洗滌，乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(20%至100%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(120 mg，0.75 mmol，57%產率)。MS (ESI) *m/z* 162.0 [M+1]$^+$。

【0212】 **3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-5-甲醛**。向5-乙烯基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶(120 mg，0.74 mmol)、鐵酸鉀(27 mg，0.07 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(174 mg，1.49 mmol)於三級丁醇(3.0 mL)及水(3.0 mL)中之溶液中添加檸檬酸(285 mg，1.49 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物6 h，接著添加過碘酸鈉(478 mg，2.23 mmol)且在室溫

下再攪拌混合物3 h。所得溶液用水稀釋，且接著用乙酸乙酯萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到呈棕色油狀之標題化合物(80 mg，0.49 mmol，66%產率)。MS (ESI) *m/z* 164.0 $[M+1]^+$。

【0213】 3-(5-(((S)-1-((3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-5-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-5-甲醛(80 mg，0.49 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(100 mg，0.27 mmol)及三乙胺(33 mg，0.33 mmol)於二氯甲烷中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(232 mg，1.09 mmol)。將燒瓶抽空且用氮氣吹掃五次。將混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2 h。在減壓下濃縮所得溶液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，5 μm，19*150 mm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：2 B至14 B於7 min內；254/210 nm；RT1：6.30。濃縮純溶離份，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(13.7 mg，0.03 mmol，10%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 2H), 5.13 (m, 2H), 4.53-4.38 (m, 2H), 4.28-4.21 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.29-3.11(m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.99-2.76 (m, 5H), 2.49 (m, 2H), 2.26-2.10 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 3H); MS (ESI) m/z 477.1 $[M+1]^+$。

實例S29. 3-(5-(((S)-1-((8-氟異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0214】 **2-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基)-6-氟苯甲醛。**向2-溴-6-氟苯甲醛(1.0 g，4.93 mmol)及3,3-二乙氧基丙-1-炔(631 mg，4.93 mmol)於三乙胺(30 mL)中之溶液中添加二氯雙(三苯基膦)-鈀(II)二氯甲烷加合物(346 mg，0.49 mmol)及碘化亞銅(47 mg，0.25 mmol)。將燒瓶抽空且用氮氣沖洗三次。在60℃下在氮氣下攪拌混合物12 h。用水稀釋混合物且用乙酸乙酯萃取。有機層經合併，用鹽水洗滌，乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0至25%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之標題化合物(500 mg，1.99 mmol，41%產率)。MS (ESI) *m/z* 251.0 $[M+1]^+$。

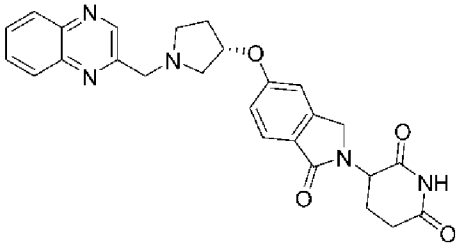
【0215】 **3-(二乙氧基甲基)-8-氟異喹啉。**將2-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基)-6-氟苯甲醛(500 mg，1.99 mmol)添加至氨(7 M於MeOH中，10 mL)中且在微波反應器中在100℃下在氮氣下用微波照射加熱反應物20 min。濃縮所得溶液，得到粗標題化合物。MS (ESI) *m/z* 250.0 $[M+1]^+$。

【0216】 **8-氟異喹啉-3-甲醛。**向3-(二乙氧基甲基)-8-氟異喹啉(1.0 g粗物質，約4.01 mmol)於THF (10.0 mL)中之溶液中添加HCl (6 M，10.0 mL)。將燒瓶抽空且用氮氣沖洗三次。在氮氣下在40℃下攪拌混合物12 h。在減壓下濃縮所得溶液。殘餘物藉由矽膠層析(30%至100%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(75 mg，0.42 mmol，11%產率)。MS (ESI) *m/z* 176.0 $[M+1]^+$。

【0217】 **3-(5-(((S)-1-((8-氟異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向8-氟異喹啉-3-甲醛(80 mg，0.46 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(100 mg，0.27 mmol)及三乙胺(33 mg，0.33 mmol)於二

氯甲烷(10.0 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(232 mg，1.09 mmol)。將燒瓶抽空且用氮氣吹掃五次。在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，5 μm，19*150 mm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：8 B至20 B於7 min內；254/210 nm；RT1：5.92。濃縮純溶離份，得到呈無色固體狀之標題化合物(20.7 mg，0.04 mmol，15%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.51 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86-7.77 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 5.21 (m, 1H), 5.14 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.41 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.59-2.45 (m, 2H), 2.29-2.11 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 489.2 $[M+1]^+$。

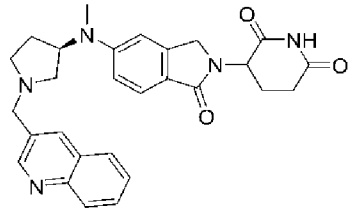
實例S30. 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(喹喏啉-2-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0218】 **3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(喹喏啉-2-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(120 mg，0.33 mmol)、喹喏啉-2-甲醛(78 mg，0.49 mmol)及三乙胺(49 mg，0.49 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(278 mg，1.31 mmol)，且將混

合物在室溫下攪拌2 h。濃縮混合物且藉由矽膠層析(10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化殘餘物：XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，5 μm，19*150 mm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：5 B至23 B於7 min內；254/210 nm；RT1：5.33。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(45.4 mg，0.096 mmol，29%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.01 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.16-8.06 (m, 2H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.14-7.03 (m, 2H), 5.14 (m, 2H), 4.42 (m, 4H), 3.39 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.03-2.85 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.17 (m, 2H); MS (ESI) m/z 472.2 $[M+1]^+$。

實例S31. 3-(5-(甲基((R)-1-(喹啉-3-基甲基)吡咯啶-3-基)胺基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0219】 (3R)-3-((2-(1-(3,4-二甲氧基苯甲基)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯。向3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-(2,4-二甲氧基苯甲基)哌啶-2,6-二酮(500 mg，1.06 mmol)、(R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(254 mg，1.27 mmol)及碳酸銫(1.0 g，3.07 mmol)於DMF (5.0 mL)中之攪拌溶液中添加甲磺酸根基(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯基) (2'-胺基-1,1'-聯苯基-2-基)鈀(II) (90 mg，0.11 mmol)且將混合物在120℃下在氮氣下攪拌12 h。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/

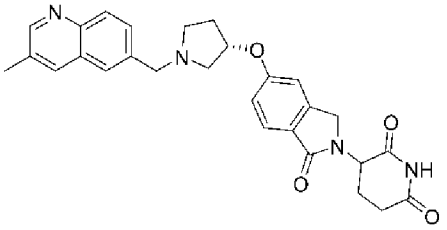
二氯甲烷)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(238 mg，0.40 mmol，45%產率)。MS (ESI) *m/z* 537.0 $[M+1-56]^+$。

【0220】 **3-(5-(甲基((R)-吡咯啶-3-基)胺基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸。**在室溫下向(3R)-3-((2-(1-(3,4-二甲氧基苯甲基)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(200 mg，0.34 mmol)於TFA (5.0 mL)中之溶液中添加三氟甲磺酸(0.2 mL)，且將所得混合物在50℃下在氮氣下攪拌4 h。濃縮所得溶液且向殘餘物中添加飽和碳酸氫銨至pH 5-6，過濾且藉由逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05% TFA水溶液，經25 min)純化濾液，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(90 mg，0.20 mmol，59%產率)。MS (ESI) *m/z* 343.0 $[M+1]^+$。

【0221】 **3-(5-(甲基((R)-1-(喹啉-3-基甲基)吡咯啶-3-基)胺基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向化合物3-(5-(甲基((R)-吡咯啶-3-基)胺基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(95 mg，0.25 mmol)、喹啉-3-甲醛(59 mg，0.37 mmol)及三乙胺(38 mg，0.38 mmol)於二氯甲烷(5.0 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(213 mg，1.00 mmol)，且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌2 h。濃縮混合物且藉由製備型HPLC在以下條件下純化粗產物：管柱：XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，5 μm，19*150mm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：5 B至20 B於7 min內；254/210 nm；RT1：6.22。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(9.5 mg，0.020 mmol，8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (s,

1H), 8.06-7.95 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.94-6.86 (m, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.29 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 3.89 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.92-2.83 (m, 2H), 2.74-2.58 (m, 3H), 2.38-2.20 (m, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.77 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 484.3 $[M+1]^+$。

實例S32. 3-(5-(((S)-1-((3-甲基喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

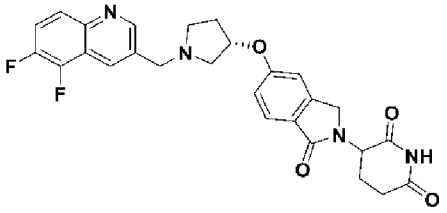


【0222】 **3-甲基喹啉-6-甲醛。**向6-溴-3-甲基-喹啉(450 mg，2.03 mmol)、2-異氰基-2-甲基-丙烷(202 mg，4.10 mmol)、乙酸鈀(23 mg，0.10 mmol)及甲酸鉀(341 mg，4.05 mmol)於DMSO (2 mL)中之溶液中添加1,2-雙(二苯膦基)乙烷(52 mg，0.13 mmol)，且將所得混合物在120℃下在氮氣下攪拌3 h。用水稀釋混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(10%己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(183 mg，1.06 mmol，53%產率)。MS (ESI) m/z 172.1$[M+1]^+$。

【0223】 **3-(5-(((S)-1-((3-甲基喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(128 mg，0.35 mmol)、3-甲基喹啉-6-甲醛(90 mg，0.53 mmol)及三乙胺(53 mg，0.53 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(297 mg，1.40

mmol)，且將所得混合物在室溫下攪拌2 h。所得混合物經濃縮且藉由矽膠層析(10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化：XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，5 μm，19*150 mm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：5 B至35 B於7 min內；254/210 nm；RT1：3.77；收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(11.8 mg，0.02 mmol，7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.97 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.38 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 2.90 (m, 4H), 2.59 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 1.98-1.80 (m, 2H); MS (ESI) m/z 485.1 $[M+1]^+$。

實例S33. 3-(5-(((S)-1-((5,6-二氟喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0224】 **1,2-二氟-3-硝基-4-乙烯基苯。**向1-溴-3,4-二氟-2-硝基-苯(1.0 g，4.20 mmol)、三丁基(乙烯基)錫烷(1.6g，5.04 mmol)及碳酸鉀(1.7g，12.61 mmol)於1,4-二噁烷(20mL)及水(2mL)中之溶液中添加[1'1-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (615 mg，0.84 mmol)，且將混合物在氮氣下在100℃下攪拌12 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至20%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(410

mg，2.20 mmol，53%產率)。MS (ESI) *m/z* 186.1 $[M+1]^+$。

【0225】 **3,4-二氟-2-硝基苯甲醛。**在空氣氛圍下向化合物1,2-二氟-3-硝基-4-乙烯基-苯(410 mg，2.22 mmol)、鐵酸鉀(163 mg，0.44 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(519 mg，4.43 mmol)於三級丁醇(5mL)及水(5mL)中之溶液中添加檸檬酸(851 mg，4.43 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌5 h。隨後在空氣氛圍下添加過碘酸鈉(1.4 g，6.64 mmol)。在室溫下所得混合物攪拌1 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至20%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(330 mg，1.76 mmol，78%產率)。MS (ESI) *m/z* 188.1 $[M+1]^+$。

【0226】 **5,6-二氟喹啉-3-甲酸甲酯。**在氮氣氛圍下向化合物4,5-二氟-6-硝基-環己-2,4-二烯-1-甲醛(300 mg，1.59 mmol)、3,3-二甲氧基丙酸甲酯(588 mg，3.97 mmol)於乙醇(5mL)中之溶液中添加氯化錫(1.4g，6.35 mmol)。將所得混合物在90℃下攪拌3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(190 mg，0.85 mmol，54%產率)。MS (ESI) *m/z* 224.2 $[M+1]^+$。

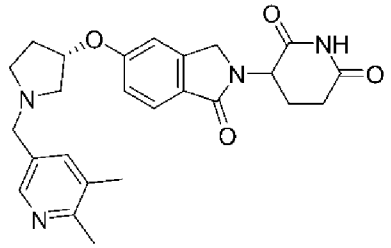
【0227】 **5,6-二氟喹啉-3-甲醛。**在0℃下在氮氣氛圍下向5,6-二氟喹啉-3-甲酸甲酯於THF (10 mL)中之溶液中添加氫化鋰鋁(2.5 M於THF中，0.36 mL，0.89 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌1 h。用水淬滅混合物，且用15%氫氧化鈉將pH值調節為=5。濾出固體，且用乙酸乙酯洗滌。濾液經濃縮且藉由製備型TLC (5%甲醇/二氯甲烷)純化，得到呈淡黃

色固體狀之標題化合物(118 mg，0.66 mmol，71%產率)。接著在空氣氛圍下向含(5,6-二氟-3-喹啉基)甲醇(118 mg，0.614 mmol，1當量)之氯仿(3mL)中添加二氧化錳(530 mg，6.15 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌12 h。濾出固體且濃縮濾液，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(90 mg，0.51 mmol，76%產率)。MS (ESI) *m/z* 178.2 $[M+1]^+$。

【0228】 3-(5-(((S)-1-((5,6-二氟喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。在氮氣氛圍下向化合物3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(113 mg，0.31 mmol)、5,6-二氟喹啉-3-甲醛(90 mg，0.46 mmol)及三乙胺(47 mg，0.46 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(262 mg，1.24 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌2 h。在室溫下攪拌所得混合物3 h。所得溶液經濃縮且藉由製備型TLC (10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化：XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，5 μm，19*150 mm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：5 B至25 B於7 min內；254/210 nm；RT1：6.12；收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題物(32.5 mg，0.06 mmol，20%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (m, J = 9.5, 4.7 Hz, 1H), 7.87 (m, J = 10.6, 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (m, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.12 - 4.99 (m, 2H), 4.38 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.91 (m, J = 18.2, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.75 (m, J = 8.2 Hz, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.45 - 2.33

(m, 2H), 1.91 - 1.83 (m, 2H); MS (ESI) m/z 507.2 $[M+1]^+$。

實例S34. 3-(5-(((S)-1-((5,6-二甲基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

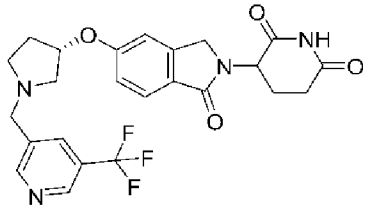


【0229】 **5,6-二甲基菸鹼醛**。向5-溴-2,3-二甲基-吡啶(200 mg，1.08 mmol)、2-異氰基-2-甲基-丙烷(107 mg，1.29 mmol)及甲酸鈉(146 mg，2.15 mmol)於DMSO (3 mL)中之溶液中添加乙酸鈀(12 mg，0.05 mmol)、1,2-雙(二苯膦基)乙烷(104 mg，0.26 mmol)，且將混合物在120 ℃下在氮氣下攪拌3 h。用水稀釋混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物經矽膠層析(0-50%石油醚/乙酸乙酯)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(86 mg，0.63 mmol，59%產率)。MS (ESI) m/z 136.1 $[M+1]^+$。

【0230】 **3-(5-(((S)-1-((5,6-二甲基吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(100 mg，0.27 mmol)、5,6-二甲基吡啶-3-甲醛(55 mg，0.40 mmol)及三乙胺(41 mg，0.41 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(232 mg，1.09 mmol)，且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2 B至2 B

於2 min內；254/210 nm；RT1：7.75。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(37.7 mg，0.075 mmol，28%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.17 (m, *J* = 9.7, 1.9 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 5.08 (m,1H), 5.00 (m, 1H), 4.39 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.25 (m, *J* = 17.4, 2.9 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.98-2.87 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 3H), 2.50-2.30 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.82 (m, 1H); MS (ESI) m/z 449.2 $[M+1]^+$。

實例S35. 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((5-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

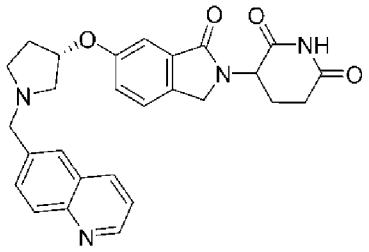


【0231】 **5-(三氟甲氧基)菸鹼醛**。向(5-(三氟甲氧基)-吡啶-3-基)甲醇(100 mg，0.57 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加二氧化錳(492 mg，5.65 mmol)，且將所得混合物在室溫下在氮氣下攪拌12 h。用二氯甲烷稀釋混合物，過濾且濃縮濾液，得到呈黃色油狀之標題化合物(95 mg，0.54 mmol，96%產率)。MS (ESI) m/z 176.1 $[M+1]^+$。

【0232】 **3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((5-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)-氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(100 mg，0.27 mmol)、5-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲醛(57 mg，0.33 mmol)及三乙胺(41 mg，0.41 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(232 mg，1.09 mmol)，且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌2 h。濃縮所得

混合物。藉由矽膠層析管柱(10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化殘餘物：XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，5 μm，19*150 mm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：2 B至2 B於1 min內；254/210 nm；RT1：7.95。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(35.8 mg，0.07 mmol，26%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.98 (s, 1H), 8.91-8.83 (m, 2H), 8.18-8.10 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.12-5.01 (m, 1H), 5.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.85- 2.75 (m, 2H), 2.69-2.57 (m, 2H), 2.46-2.31 (m, 2H), 1.98 -1.87 (m, 2H); MS (ESI) m/z 489.1 $[M+1]^+$。

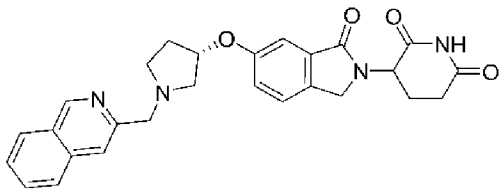
實例S36. 3-(1-側氧基-6-(((S)-1-(喹啉-6-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0233】 **3-(1-側氧基-6-(((S)-1-(喹啉-6-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)-哌啶-2,6-二酮。**向3-(1-側氧基-6-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(150 mg，0.41 mmol)於二氯甲烷(10.0 mL)中之溶液中添加喹啉-6-甲醛(84 mg，0.53 mmol)、三乙胺(0.17 mL，1.23 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(348 mg，1.64 mmol)。在室溫下攪拌混合物2 h。粗產物藉由製備型HPLC在以下梯度條件下純化：管柱：

Sunfire prep C18管柱，5 μm；30*150 mm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至13 B於7 min內；254/210 nm；RT：6.32 min。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(74.1 mg，0.16 mmol，39%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.90 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.13-8.04 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.15 (m, 2H), 4.51-4.28 (m, 4H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.92-2.74 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.10 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 471.1[M+1]$^+$。

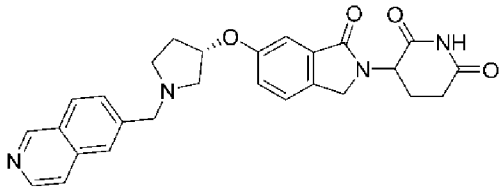
實例S37. 3-(6-(((S)-1-(異喹啉-3-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-哌啶-2,6-二酮



【0234】 **3-(6-(((S)-1-(異喹啉-3-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。** 向異喹啉-3-甲醛(65 mg，0.41 mmol)、3-(1-側氧基-6-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(100 mg，0.27 mmol)及三乙胺(33 mg，0.330 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(232 mg，1.09 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。在減壓下濃縮所得溶液。藉由製備型HPLC在以下條件下純化殘餘物：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：7 B至20 B於7 min內；254/210 nm；

RT1：6.60。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(29.3 mg，0.06 mmol，22%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.32 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.21 (m, 1H), 5.15 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.68-3.53 (m, 3H), 3.39-3.31 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.18 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 471.1 $[M+1]^+$。

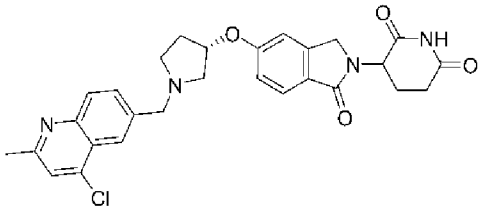
實例S38. 3-(6-(((S)-1-(異喹啉-6-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0235】 **3-(6-(((S)-1-(異喹啉-6-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向異喹啉-6-甲醛(65 mg，0.41 mmol)、3-(1-側氧基-6-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(100 mg，0.27 mmol)及三乙胺(33 mg，0.33 mmol)於二氯甲烷(10.0 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(232 mg，1.09 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。在減壓下濃縮所得溶液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，5 μm，19*150 mm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：2 B至12 B於7 min內；254/210 nm；RT1：5.78。濃縮純溶離份，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(21.8 mg，

0.046 mmol，17%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.28 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 5.19-5.10 (m, 2H), 4.47 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.61-2.42 (m, 2H), 2.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z 471.2 $[M+1]^+$。

實例S39. 3-(5-(((S)-1-((4-氯-2-甲基喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

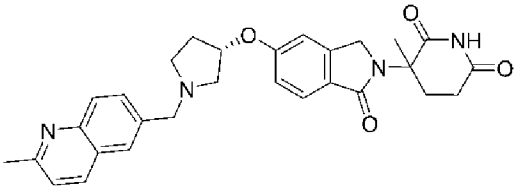


【0236】 **4-氯-2-甲基喹啉-6-甲醛。**向密封管中之6-溴-4-氯-2-甲基喹啉(200 mg，0.78 mmol)、三級丁肼(97 mg，1.17 mmol)、1,2-雙(二苯膦基)乙烷(124 mg，0.31 mmol)及甲酸鈉(106 mg，1.56 mmol)於DMSO (2.5 mL)中之溶液中添加乙酸鈀(II) (35 mg，0.16 mmol)。用氮氣填充密封管。將混合物在120℃下在氮氣下攪拌3 h。所得溶液用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，乾燥且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至25%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(80 mg，0.39 mmol，50%產率)。MS (ESI) *m/z* 206.0 $[M+1]^+$。

【0237】 **3-(5-(((S)-1-((4-氯-2-甲基喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向4-氯-2-甲基喹啉-6-甲醛(84 mg，0.41 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(100 mg，0.27 mmol)及三乙胺(33 mg，0.33

mmol)於二氯甲烷(10.0 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(232 mg，1.09 mmol)。將燒瓶抽空且用氮氣吹掃五次。在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。在減壓下濃縮所得溶液。殘餘物藉由矽膠層析(0至5%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Xselect CSH OBD管柱30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：3 B至25 B於9 min內；210/254 nm；RT1：8.13。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(27.7 mg，0.05 mmol，19%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.12-4.98 (m, 2H), 4.38 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 17.2, 3.3 Hz, 1H), 3.91-3.82 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.83-2.71 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.87 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 519.0 $[M+1]^+$。

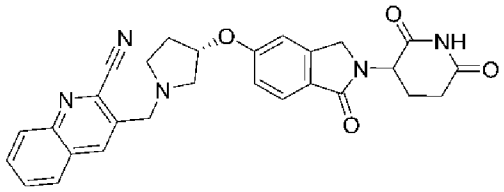
實例S40. 3-甲基-3-(5-(((S)-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0238】 **3-甲基-3-(5-(((S)-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。在室溫下向3-甲基-3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(70 mg，0.18 mmol)、2-甲基喹啉-6-甲醛(41 mg，0.24 mmol)及三乙胺(0.05

mL，0.37 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(117 mg，0.55 mmol)。在氮氣下攪拌混合物12 h。向混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC使用以下梯度條件純化殘餘物：管柱：Sunfire prep C18 OBD管柱，19×150 mm，5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：8 B至20 B於10 min內；210/254 nm；RT1：8.45。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(25.7 mg，0.051 mmol，28%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.03-7.85 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 735 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.60-4.48 (m, 2H), 4.31-4.22 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.21-3.13 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.80-2.62 (m, 5H), 2.61-2.11 (m, 1H), 2.50-2.36 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 1H), 1.67 (s, 3H); MS (ESI) m/z 499.1 $[M+1]^+$。

實例S41. 3-(((3S)-3-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)吡咯啶-1-基)甲基)喹啉-2-甲腈



【0239】 2-碘喹啉-3-甲醛。向2-氯喹啉-3-甲醛(800 mg，4.18 mmol)及碘化鈉(4.4 g，29.23 mmol)於乙腈(20.0 mL)中之溶液中添加鹽酸(12 M，0.1 mL)。將燒瓶用氮氣吹掃且抽空五次。將混合物在90℃下在氮氣下攪拌3 h。濃縮所得混合物。殘餘物用水稀釋並且用乙酸乙酯萃

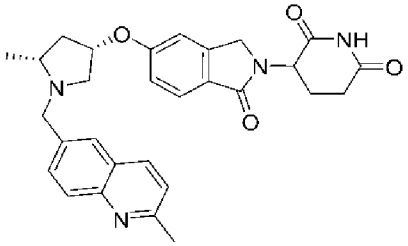
取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈橙色固體狀之標題化合物2-碘喹啉-3-甲醛(400 mg，1.41 mmol，34%產率)。MS (ESI) *m/z* 284.0 $[M+1]^+$。

【0240】 **3-甲醯基喹啉-2-甲腈。**向2-碘喹啉-3-甲醛(400 mg，1.41 mmol)於乙腈(5.0 mL)中之溶液中添加氰化銅(I) (152 mg，1.70 mmol)。將燒瓶用氮氣吹掃且抽空五次。將混合物在90℃下在氮氣下攪拌5 h。過濾所得混合物，且用乙腈洗滌濾餅。濃縮濾液且藉由矽膠層析(0至10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之標題化合物(200 mg，1.09 mmol，78%產率)。MS (ESI) *m/z* 183.0 $[M+1]^+$。

【0241】 **3-(((3S)-3-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)吡咯啶基)甲基)喹啉-2-甲腈。**向3-甲醯基喹啉-2-甲腈(90 mg，0.49 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(150 mg，0.41 mmol)及三乙胺(50 mg，0.49 mmol)於二氯甲烷(15.0 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(261 mg，1.23 mmol)。將燒瓶抽空且用氮氣吹掃五次。在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至5%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19×150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至23 B於10 min內；210/254 nm；RT1：9.73。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(6.6 mg，0.01 mmol，3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H),

7.91 (m, 1H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.38 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.97-2.81 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 1.97 (m,1H), 1.89 (m,1H).; MS (ESI) *m/z* 496.1 $[M+1]^+$。

實例S42. 3-(5-(((3S,5R)-5-甲基-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0242】 (2R,4S)-4-((2-(1-(4-甲氧基苯甲基)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯。向3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)哌啶-2,6-二酮(200 mg，0.45 mmol)、(2R,4S)-4-羥基-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(272 mg，1.35 mmol)、(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[3,5-二氟-2-[5-三氟甲基-2-吡啶基-kN)苯基-kC]銥(III)六氟磷酸鹽(5 mg，0.005 mmol)、喔啶(13 mg，0.12 mmol)、碳酸鉀(62 mg，0.45 mmol)於無水乙腈(4 mL)中之溶液中添加氯化鎳(II)二甲氧基乙烷加合物(5 mg，0.023 mmol)及4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶(6 mg，0.022 mmol)於無水乙腈(2 mL)中之溶液。將反應物抽空且用氮氣吹掃三次，隨後用三個34W藍光LED照射。在室溫下在氮氣下攪拌反應物12 h。過濾所得混合物且減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠層析(0至70%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀

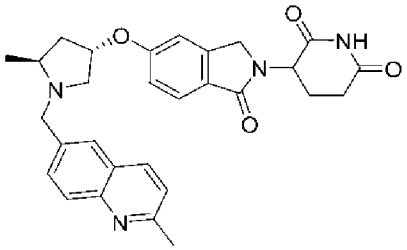
之標題化合物(140 mg，0.25 mmol，55%產率)。MS (ESI) *m/z* 564.5 $[M+1]^+$。

【0243】 3-(5-(((3S,5R)-5-甲基吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向(2R,4S)-4-((2-(1-(4-甲氧基苯甲基)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(140 mg，0.25 mmol)於TFA (3 mL)中之攪拌溶液中添加三氟甲磺酸(0.1 mL)。在60℃下在氮氣下攪拌混合物12 h。在減壓下濃縮所得溶液。殘餘物用水稀釋，接著用飽和碳酸氫鈉調節至pH 6-7且過濾。藉由逆相快速層析(10-30%乙腈+0.05% TFA水溶液，經20 min)純化粗產物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(40 mg，0.12 mmol，40%產率)。MS (ESI) *m/z* 344.1 $[M+1]^+$。

【0244】 3-(5-(((3S,5R)-5-甲基-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向3-(5-(((3S,5R)-5-甲基吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(140 mg，0.30 mmol)、2-甲基喹啉-6-甲醛(60 mg，0.35 mmol)及三乙胺(0.08 mL，0.60 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(197 mg，0.93 mmol)。將燒瓶抽空且用氮氣沖洗三次。在室溫下，在氮氣下，攪拌反應混合物2小時。在室溫下在減壓下濃縮所得溶液。粗物質藉由矽膠管柱層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)及逆相製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：X select CSH OBD管柱30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：3 B至18 B於7 min內；210/254 nm；RT1：7.85。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(36.1 mg，

0.072 mmol，24%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 5.14-5.12 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.52-4.36 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.70 (m,1H), 3.11-2.94 (m, 4H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.21-2.03 (m, 2H), 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 499.2 $[M+1]^+$。

實例S43. 3-(5-(((3S,5S)-5-甲基-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0245】 (2S,4S)-4-((2-(1-(4-甲氧基苯甲基)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯。向3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)哌啶-2,6-二酮(100 mg，0.23 mmol)、(2S,4S)-4-羥基-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(136 mg，0.68 mmol)、(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[3,5-二氟-2-[5-三氟甲基-2-吡啶基-kN)苯基-kC]銥(III)六氟磷酸鹽(3 mg，0.003 mmol)、喔啶(6 mg，0.06 mmol)、碳酸鉀(31 mg，0.23 mmol)於無水乙腈(2 mL)中之溶液中添加氯化鎳(II)二甲氧基乙烷加合物(3 mg，0.014 mmol)及4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶(3 mg，0.01 mmol)於無水乙腈(2 mL)中之溶液。將反應物抽空且用氮氣吹掃三次，隨後用三個34W藍光LED照射。在室溫下在氮氣下攪拌反應物12 h。過濾所得反應混合物且在減壓下濃縮濾

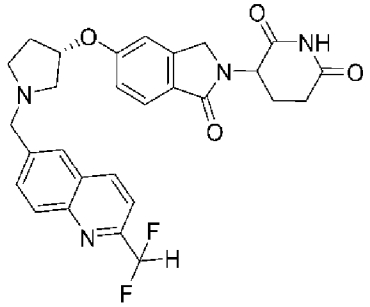
液。殘餘物藉由矽膠層析(0至70%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(70 mg，0.12 mmol，55%產率)。MS (ESI) *m/z* 564.5 $[M+1]^+$。

【0246】 3-(5-(((3S,5S)-5-甲基吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向(2S,4S)-4-((2-(1-(4-甲氧基苯甲基)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(70 mg，0.12 mmol)於TFA (3 mL，0.12 mmol)中之溶液中添加三氟甲磺酸(0.05 mL，0.62 mmol)。在60℃下在氮氣下攪拌混合物12 h。在減壓下濃縮所得溶液。殘餘物用水稀釋，用飽和碳酸氫鈉調節至pH 6-7且過濾。藉由逆相快速層析(10-30%乙腈+0.05% TFA水溶液，經20 min)純化粗產物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(40 mg，0.12 mmol，97%產率)。MS (ESI) *m/z* 344.1 $[M+1]^+$。

【0247】 3-(5-(((3S,5S)-5-甲基-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向3-(5-(((3S,5S)-5-甲基吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(40 mg，0.12 mmol)、2-甲基喹啉-6-甲醛(30 mg，0.17 mmol)及三乙胺(0.02 mL，0.14 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(99 mg，0.47 mmol)。將燒瓶抽空且用氮氣沖洗三次。在室溫下，在氮氣下，攪拌反應混合物2小時。在25℃下在減壓下濃縮所得溶液。粗物質藉由矽膠管柱層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由逆相製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：X select CSH OBD管柱30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：3 B至23 B於7 min內；210/254 nm；RT1：7.47。收集

含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(22.4 mg，0.045 mmol，38%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.78 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.25-8.15 (m, 2H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.70-7.59 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 5.27-5.12 (m, 2H), 4.88 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.53-4.37 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.70 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.51-2.40 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.61 (t, 3H); MS (ESI) m/z 499.2 $[M+1]^+$。

實例S44. 3-(5-(((S)-1-((2-(二氟甲基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0248】 **6-溴-2-(二氟甲基)喹諾酮。**在0℃下向6-溴喹啉-2-甲醛(400 mg，1.69 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫(749 mg，3.39 mmol)於二氯甲烷及乙醇(0.02 mL)中之溶液。混合物在室溫下攪拌12 h。所得混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(300 mg，1.16 mmol，68%產率)。MS (ESI) *m/z* 258.0 $[M+1]^+$。

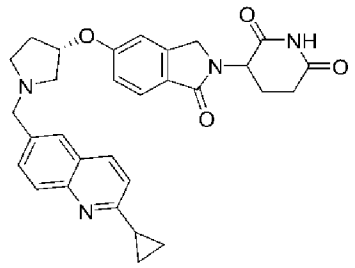
【0249】 **2-(二氟甲基)喹啉-6-甲醛。**向6-溴-2-(二氟甲基)喹啉(290 mg，1.12 mmol)、三級丁胂(93 m，1.12 mmol)、1,2-雙(二苯膦基)乙烷

(90 mg，0.22 mmol)及甲酸鈉(153 mg，2.25 mmol)於DMSO (6 mL)中之溶液中添加乙酸鈀(II) (25 mg，0.11 mmol)。將混合物在120℃下在氮氣下攪拌3 h。所得溶液用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗物質藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(70 mg，0.33 mmol，30%產率)。MS (ESI) *m/z* 208.1 $[M+1]^+$。

【0250】 **3-(5-(((S)-1-((2-(二氟甲基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(95 mg，0.29 mmol)、2-(二氟甲基)喹啉-6-甲醛(60 mg，0.29 mmol)及三乙胺(0.08 mL，0.58 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(245 mg，1.16 mmol)。將燒瓶抽空且用氮氣吹掃五次。在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。在25℃下在減壓下濃縮所得溶液。粗物質藉由矽膠管柱層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sun Fire Prep C18 OBD管柱，19×150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至18 B於10 min內；254/210 nm；RT_1：10.33。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(36.8 mg，0.07 mmol，24%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.52 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11-6.98 (m, 2H), 6.87-6.72 (m, 1H), 5.14-5.07 (m, 2H)), 4.51-4.36 (m, 2H), 4.12-4.00 (m, 2H), 3.16- 3.13 (m, 1H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.91-2.73 (m,

3H), 2.55-2.39 (m, 2H), 2.21-2.03 (m, 2H); MS (ESI) m/z 521.1 $[M+1]^+$。

實例S45. 3-(5-(((S)-1-((2-環丙基喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



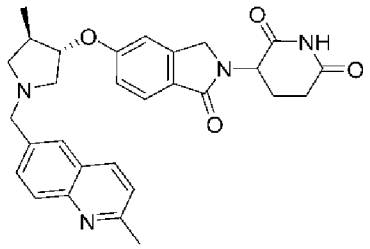
【0251】 **6-溴-2-環丙基喹啉。**向(2-胺基-5-溴苯基)甲醇(700 mg，3.46 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液中添加1-環丙基乙酮(583 mg，6.93 mmol)及三級丁醇鋰(554 mg，6.93 mmol)。在110℃下攪拌反應混合物2天。接著將所得混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(300 mg，1.21 mmol，35%產率)。MS (ESI) *m/z* 248.0 $[M+1]^+$。

【0252】 **2-環丙基喹啉-6-甲醛。**向6-溴-2-環丙基喹啉(290 mg，1.17 mmol)於DMSO (5 mL)中之攪拌溶液中添加甲酸鈉(0.16 g，2.34 mmol)、1,2-雙(二苯膦基)乙烷(47 mg，0.12 mmol)、乙酸鈀(53 mg，0.23 mmol)及三級丁胺(1.5 mL，1.32 mmol)。將所得混合物在120℃下在氮氣下攪拌3 h。向反應溶液中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由逆相快速層析純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(130 mg，0.65 mmol，56%產率)。MS (ESI) m/z 198.2 $[M+1]^+$。

【0253】 **3-(5-(((S)-1-((2-環丙基喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧**

基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100 mg，0.30 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之攪拌溶液中添加2-環丙基喹啉-6-甲醛(72 mg，0.37 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(258 mg，1.22 mmol)及三乙胺(0.05 mL，0.37 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物1.5 h。過濾反應混合物且濃縮濾液。用DMF溶解殘餘物且藉由製備型HPLC在以下條件下純化：SunFire Prep C18 OBD管柱，19×150 mm，5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：3 B至20 B於7 min內；254/210 nm；RT1：5.96；RT2。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(37.2 mg，0.073 mmol，24%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 88.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.83-7.68 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.13-7.02 (m, 2H), 5.13 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.42 (m,1H), 3.25 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.92-2.73 (m, 2H), 2.53-2.40 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.16 (m, 4H); MS (ESI) m/z 511.0 $[M+1]^+$。

實例S46. 3-(5-(((S)-1-((2-環丙基喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0254】 (3R,4S)-3-(溴甲基)-4-羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯。在0℃下向(3S,4S)-3-羥基-4-(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(300 mg，1.38

mmol)、2,6-二甲基吡啶(600 mg，5.60 mmol)於丙酮(15 mL)中之溶液中逐滴添加甲磺醯氯(0.12 mL，1.53 mmol)，且將所得溶液在室溫下在氮氣下攪拌3 h。接著過濾反應混合物。向濾液中添加溴化鈉(600 mg，5.83 mmol)且在75℃下在氮氣下攪拌混合物3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(350 mg，1.25 mmol，90%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.31 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)。

【0255】 **(3S,4R)-3-羥基-4-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯。**在0℃下向(3R,4S)-3-(溴甲基)-4-羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(600 mg，2.14 mmol)於DMSO (8 mL)中之溶液中以若干份添加硼氫化鈉(600 mg，15.86 mmol)，且將所得溶液在80℃下在氮氣下攪拌2 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(350 mg，1.74 mmol，81%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 3.86 (m, 1H), 3.66-3.49 (m, 2H), 3.25-3.11 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.03-0.91 (d, 3H)。

【0256】 **(3S,4R)-3-((2-(1-(4-甲氧基苯甲基)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)-4-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯。**將3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)哌啶-2,6-二酮(350 mg，0.79 mmol)、(3S,4R)-3-羥基-4-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，2.48 mmol)、碳酸鉀(110 mg，0.80 mmol)、4,4'-二-三級丁基-2,2'-

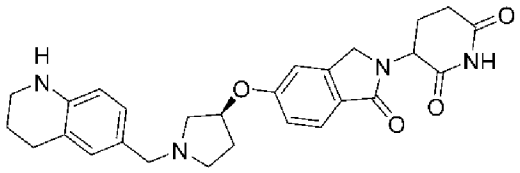
聯吡啶(11 mg，0.04 mmol)、喔啶(24 mg，0.22 mmol)及(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[3,5-二氟-2-[5-三氟甲基-2-吡啶基-kN)苯基-kC]銥(III)六氟磷酸鹽(10 mg，0.01 mmol)於乙腈(0.50 mL)/N,N-二甲基乙醯胺(1.5 mL)中之混合物在室溫下在90W藍光LED照射下在氮氣下攪拌12 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色半固體狀之標題化合物(150 mg，0.27 mmol，34%產率)。MS (ESI) m/z 586.1 $[M+23]^+$。

【0257】 **3-(5-(((3S,4R)-4-甲基吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸。**在0℃下向(3S,4R)-3-((2-(1-(4-甲氧基苯甲基)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)-4-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(200 mg，0.35 mmol)於TFA (5 mL)中之溶液中添加三氟甲磺酸(0.2 mL)，且將溶液在60℃下在氮氣下攪拌2 h。濃縮溶液且向殘餘物中添加碳酸氫鈉至pH約5且過濾。濾液藉由逆相快速層析(0-40%乙腈+0.05% TFA水溶液，經25 min)純化，得到呈灰白色半固體狀之標題化合物(120 mg，0.26 mmol，74%產率)。MS (ESI) m/z 344.0 $[M+1]^+$。

【0258】 **3-(5-(((3S,4R)-4-甲基-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)-氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。在0℃下向3-(5-(((3S,4R)-4-甲基吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(120 mg，0.26 mmol)及2-甲基喹啉-6-甲醛(50 mg，0.29 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.08 mL，0.59 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(110 mg，0.52 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2

h。移除大部分溶液且殘餘物藉由矽膠管柱層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：SunFire Prep C18 OBD管柱，19×150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2 B至20 B於7 min內；254/220 nm；RT1：6.53；RT2。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(23.4 mg，0.047 mmol，19%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.25 (m, 1H), 8.02-7.92 (m, 2H), 7.83 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 5.13 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.75 (m ,1H), 4.61-4.35 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.33-3.21 (m, 1H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 4H), 2.71-2.56 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 499.1 $[M+1]^+$。

實例S47. 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0259】 **1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫喹啉。**在室溫下向1,2,3,4-四氫喹啉(1 g，7.51 mmol)及2,4-二甲氧基苯甲醛(1.5 g，9.01 mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液中添加乙酸(0.1 mL)。在0℃下攪拌0.5小時之後，在0℃下在氮氣下以若干份向反應物中添加氰基硼氫化鈉(1.44 g，22.92 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物12 h。用水淬滅所得混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗物質藉由矽膠管柱層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油

狀之標題化合物(1.2 g，4.22 mmol，56%產率)。MS (ESI) *m/z* 284.1 $[M+1]^+$。

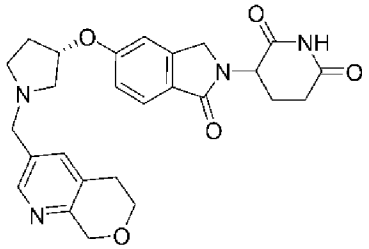
【0260】 **1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醛。**在0℃下將氧氯化磷(1.08 g，7.05 mmol)逐滴添加至無水DMF (773 mg，10.59 mmol)中，接著在此溫度下攪拌混合物30 min。向反應混合物中逐滴添加1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫喹啉(1 g，3.53 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物12 h。用水淬滅反應混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由矽膠管柱層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(450 mg，1.44 mmol，40%產率)。MS (ESI) *m/z* 312.1 $[M+1]^+$。

【0261】 **3-(5-(((S)-1-((1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在0℃下向3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(150 mg，0.46 mmol)、1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醛(142 mg，0.45 mmol)及三乙胺(92 mg，0.91 mmol)於二氯甲烷(8 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(386 mg，1.82 mmol)。接著在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物3 h。所得混合物經濃縮且藉由矽膠管柱層析(0至100%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(200 mg，0.32 mmol，71%產率)。MS (ESI) *m/z* 625.3 $[M+1]^+$。

【0262】 **3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在0℃下向3-(5-(((S)-1-((1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-

側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(180 mg，0.29 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1 mL)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物1 h。在室溫下在減壓下濃縮所得溶液。粗物質藉由矽膠管柱層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sun Fire Prep C18 OBD管柱，19×150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2 B至18 B於7 min內；254/210 nm；RT_1：5.26。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(33.6 mg，0.070 mmol，23%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.50 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 2H), 6.52-6.45 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.12 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.48-4.44 (m, 2H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.50-3.42 (m, 3H), 3.30-3.21 (m, 3H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.83-2.76(m, 1H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.59-2.39 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 2H); MS (ESI) m/z 473.3 $[M-1]^-$。

實例S48. 3-(5-(((S)-1-((5,8-二氫-6H-哌喃并[3,4-b]吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0263】 (5,8-二氫-6H-哌喃并[3,4-b]吡啶-3-基)甲醇。在0℃下在氮氣下向6,8-二氫-5H-哌喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸(150 mg，0.84 mmol)於THF (8 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鋰鋁(2.5 N於THF中，0.5 mL，1.25

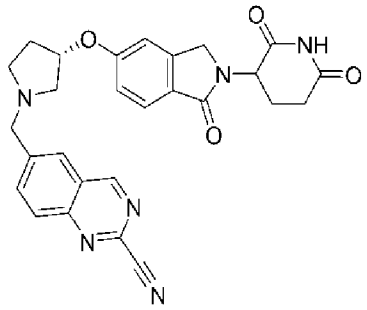
mmol)。接著在此溫度下攪拌反應混合物1 h。混合物用水淬滅，過濾，濃縮且藉由逆相快速層析(10-70%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化粗產物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(50 mg，0.30 mmol，36%產率)。MS (ESI) *m/z* 166.1 $[M+1]^+$。

【0264】 **5,8-二氫-6H-哌喃并[3,4-b]吡啶-3-甲醛。**在室溫下向(5,8-二氫-6H-哌喃并[3,4-b]吡啶-3-基)甲醇(50 mg，0.30 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(395 mg，4.54 mmol)，且在60℃下在氮氣下攪拌12 h。過濾反應混合物且濃縮濾液，得到標題化合物(40 mg，0.24 mmol，81%產率)。MS (ESI) *m/z* 164.1 $[M+1]^+$。

【0265】 **3-(5-(((S)-1-((5,8-二氫-6H-哌喃并[3,4-b]吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在0℃下向3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(60 mg，0.18 mmol)及5, 8-二氫-6H-哌喃并[3,4-b]吡啶-3-甲醛(30 mg，0.18 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.05 mL，0.37 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(154 mg，0.73 mmol)，且在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。在25℃下在減壓下濃縮所得溶液。粗物質藉由矽膠管柱層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：X select CSH OBD管柱30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：3 B至17 B於10 min內；254/210 nm；RT_1：7.98。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色半固體狀之標題化合物(20 mg，0.042 mmol，23%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.53 (s, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.15

(dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.51-4.40 (m, 2H), 4.01 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.75 (m, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.00-2.86 (m, 3H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.49-2.31 (m, 2H), 2.20-2.16 (m , 1H). MS (ESI) *m/z* 477.1 $[M+1]^+$。

實例S49. 6-(((3S)-3-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)吡咯啶-1-基)甲基)喹唑啉-2-甲腈



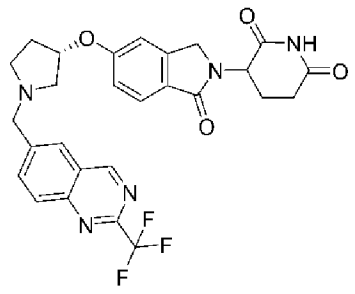
【0266】 **6-甲基喹唑啉-2-甲腈。**向2-氯-6-甲基-喹唑啉(160 mg，0.90 mmol)於NMP (5 mL)中之攪拌溶液中添加氰化鋅(126 mg，1.07 mmol)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(65 mg，0.070 mmol)。在90℃下在氮氣下攪拌以上混合物12 h。反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至35%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(120 mg，0.71 mmol，79%產率)。MS (ESI) *m/z* 170.2 $[M+1]^+$。

【0267】 **6-(溴甲基)喹唑啉-2-甲腈。**向6-甲基喹唑啉-2-甲腈(100 mg，0.59 mmol)於四氯化碳(3 mL)中之溶液中添加NBS (125 mg，0.70 mmol)及過氧化苯甲醯(15 mg，0.06 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌以上混合物12 h。反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至35%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(60 mg，0.24 mmol，41%產率)。MS (ESI)

m/z 248.1 $[M+1]^+$。

【0268】 **6-(((3S)-3-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)吡咯啶-1-基)甲基)喹唑啉-2-甲腈。**向6-(溴甲基)喹唑啉-2-甲腈(60 mg，0.24 mmol)及3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(80 mg，0.24 mmol)於乙腈(3 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(100 mg，0.72 mmol)。將燒瓶抽空且用氮氣吹掃五次。在室溫下在氮氣下攪拌混合物5 h。過濾所得混合物且濃縮濾液。殘餘物藉由以下純化：逆相快速層析(10-100%乙腈+0.05% TFA水溶液，經25 min)及製備型HPLC(管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19×150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至30 B於7 min內；254/210 nm；RT_1：4.97。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(16 mg，0.032 mmol，13%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.60 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H), 5.11-5.07 (m, 2H), 4.42 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.09-2.74 (m, 6H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 497.2 $[M+1]^+$。

實例S50. 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(三氟甲氧基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0269】 **6-甲基-2-(三氟甲氧基)-4H-苯并[d][1,3]噁唄-4-酮。**在攪

拌下向2-胺基-5-甲基苯甲酸(2 g，13.23 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中緩慢添加三氟乙酸酐(3.5 mL)。在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物12 h。在減壓下蒸發所得混合物。將殘餘物傾入冰中且過濾，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(500 mg，2.18 mmol，16%產率)。

【0270】 **6-甲基-2-(三氟甲氧基)喹唑啉-4(1H)-酮。**首先將6-甲基-2-(三氟甲氧基)-4H-苯并[d][1,3]噁呯-4-酮(500 mg，2.18 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液在0℃下攪拌且接著在氨氣(約2巴)中升溫至室溫後維持隔夜。粗產物藉由逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經25 min)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(350 mg，1.53 mmol，70%產率)。MS (ESI) *m/z* 229.0 $[M+1]^+$。

【0271】 **4-氯-6-甲基-2-(三氟甲氧基)喹唑啉。**將6-甲基-2-(三氟甲氧基)喹唑啉-4(1H)-酮(330 mg，1.31 mmol)於氧氯化磷(10 mL)中之溶液在100℃下在氮氣下攪拌3 h。冷卻反應混合物且在減壓下蒸發。將殘餘物用乙酸乙酯稀釋，用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌。有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(220 mg，0.89 mmol，68%產率)。MS (ESI) *m/z* 246.9 $[M+1]^+$。

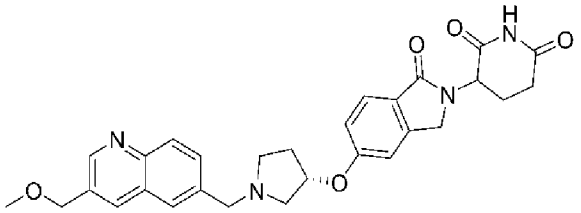
【0272】 **6-甲基-2-(三氟甲氧基)喹唑啉。**在氮氣下向4-氯-6-甲基-2-(三氟甲氧基)喹唑啉(200 mg，0.81 mmol)於乙酸乙酯(10 mL)中之溶液中添加碳酸銫(790 mg，2.43 mmol)及10%鈀/碳(100 mg，用約50%水潤濕)。接著在室溫下在氫氣(約2巴)下攪拌反應混合物1 h。所得混合物用乙酸乙酯稀釋，過濾且濃縮，得到標題化合物(160 mg，0.75 mmol，93%產率)。MS (ESI) *m/z* 213.1 $[M+1]^+$。

【0273】 **6-(溴甲基)-2-(三氟甲氧基)喹唑啉。**在室溫下向於6-甲基-2-(三氟甲氧基)喹唑啉(150 mg，0.70 mmol)於四氯化碳(10 mL)中之攪拌溶液中添加NBS (151 mg，0.85 mmol)及過氧化苯甲醯(17 mg，0.07 mmol)。接著將反應混合物在60℃下在氮氣下攪拌12 h。濃縮所得混合物且殘餘物用水稀釋，用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(150 mg，0.52 mmol，74%產率)。MS (ESI) *m/z* 290.9 $[M+1]^+$。

【0274】 **3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(三氟甲氧基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在室溫下向6-(溴甲基)-2-(三氟甲氧基)喹唑啉(62 mg，0.21 mmol)於乙腈(3 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(88 mg，0.64 mmol)及3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(70 mg，0.21 mmol)。接著在室溫下攪拌反應混合物1 h。過濾所得反應混合物且在室溫下在減壓下濃縮。粗產物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sun Fire Prep C18 OBD管柱，19×150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至35 B於7 min內；254/210 nm；RT_1：6.32。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(34.3 mg，0.06 mmol，29%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.68 (s, 1H), 8.24-8.18 (m, 3H), 7.71 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 5.12-5.08 (m, 2H), 4.51-4.36 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.18-3.09 (m, 1H), 3.08-2.91 (m, 3H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.55-2.43 (m, 2H), 2.22-2.02

(m, 2H). MS (ESI) m/z 540.1 $[M+1]^+$。

實例S51. 3-(5-(((S)-1-((3-(甲氧基甲基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0275】 **(6-溴喹啉-3-基)甲醇。**在0℃下在氮氣下向6-溴喹啉-3-甲酸甲酯(500 mg，1.88 mmol)於THF (20 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鋰鋁(2.5 M於THF中，0.75 mL，1.88 mmol)。接著將反應混合物在0℃下在氮氣下攪拌0.5 h。所得混合物用水淬滅，添加無水硫酸鈉，過濾且濃縮，得到呈橙色固體狀之標題化合物(380 mg，1.60 mmol，88%產率)。MS (ESI) *m/z* 238.0 $[M+1]^+$。

【0276】 **6-溴-3-(甲氧基甲基)喹啉。**在0℃下向(6-溴喹啉-3-基)甲醇(380 mg，1.60 mmol)於THF (15 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鈉(60%於礦物油中之分散液，65 mg，1.63 mmol)，且將所得混合物在室溫下攪拌30 min，且接著添加碘甲烷(339 mg，2.39 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物12 h。用水淬滅所得混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(260 mg，1.03 mmol，64%產率)。MS (ESI) *m/z* 252.0 $[M+1]^+$。

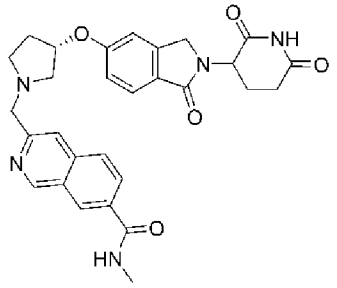
【0277】 **3-(甲氧基甲基)喹啉-6-甲醛。**向6-溴-3-(甲氧基甲基)喹啉(240 mg，0.95 mmol)、甲酸鈉(129 mg，1.90 mmol)、乙酸鈀(II) (21 mg，0.0094 mmol)及1,2-雙(二苯膦基)乙烷(76 mg，0.19 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加三級丁胺(118 mg，1.43 mmol)。將混合物在120

℃下在氮氣下攪拌4 h。所得溶液用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗物質藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(80 mg，0.39 mmol，41%產率)。MS (ESI) *m/z* 202.2 $[M+1]^+$。

【0278】 **3-(5-(((S)-1-((3-(甲氧基甲基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)- 1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向3-(甲氧基甲基)喹啉-6-甲醛(70 mg，0.35 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(115 mg，0.35 mmol)及三乙胺(0.10 mL，0.69 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(295 mg，1.39 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。過濾所得反應混合物且在25℃下在減壓下濃縮。粗產物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sun Fire Prep C18 OBD管柱，19×150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至30 B於7 min內；254/210 nm；RT_1：4.52。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(35.1 mg，0.068 mmol，19%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.87 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 8.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 2H), 5.18-5.08 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.51-4.36 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.59-2.41 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 515.2 $[M+1]^+$。

實例S52. 3-(((3S)-3-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-

基)氧基)吡咯啶-1-基)甲基)-N-甲基異喹啉-7-甲醯胺



【0279】 **(7-溴異喹啉-3-基)甲醇。**在室溫下向7-溴異喹啉-3-甲酸甲酯(500 mg，1.88 mmol)於THF (4 mL)及乙醇(0.40 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鈉(142 mg，3.76 mmol)。接著在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物12 h。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(350 mg，1.47 mmol，78%產率)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z* 238.1 $[M+1]^+$。

【0280】 **7-溴-3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)異喹啉。**在0℃下在氮氣下向(7-溴-3-異喹啉基)甲醇(350 mg，1.47 mmol)於THF (15 mL)中之攪拌溶液中依序添加氫化鈉(60%於礦物油中之分散液，70 mg，1.75 mmol)及三級丁基氯二苯基矽烷(808 mg，2.94 mmol)。接著在室溫下攪拌反應混合物12 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(450 mg，0.94 mmol，64%產率)。MS (ESI) *m/z* 476.1 $[M+1]^+$。

【0281】 **3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)異喹啉-7-甲酸甲酯。**向(7-溴-3-異喹啉基)甲氧基-三級丁基-二苯基-矽烷(450 mg，0.94 mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液中添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(77 mg，0.09 mmol)及三乙胺(0.39 mL，2.83

mmol)。接著在120℃下在50巴一氧化碳下攪拌反應混合物12 h。過濾所得混合物且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0至20%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(380 mg，0.83 mmol，88%產率)。MS (ESI) *m/z* 456.1 $[M+1]^+$。

【0282】 **3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-N-甲基異喹啉-7-甲醯胺。**將3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)異喹啉-7-甲酸甲酯(380 mg，0.83 mmol)於30%甲胺/乙醇(4 mL)中之溶液在50℃下在氮氣下攪拌12 h。濃縮所得混合物且藉由矽膠管柱層析(0至35%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(360 mg，0.79 mmol，94%產率)。MS (ESI) *m/z* 455.3 $[M+1]^+$。

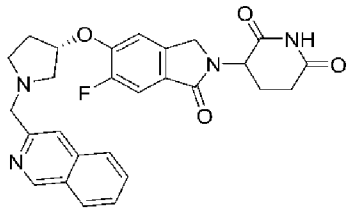
【0283】 **3-(羥甲基)-N-甲基異喹啉-7-甲醯胺。**在室溫下向3-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-N-甲基異喹啉-7-甲醯胺(320 mg，0.70 mmol)於THF (7 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺三氫氟酸鹽(2.3 g，14.26 mmol)且在此溫度下攪拌5 h。濃縮反應混合物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(150 mg，0.69 mmol，98%產率)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z* 217.2 $[M+1]^+$。

【0284】 **3-甲醯基-N-甲基異喹啉-7-甲醯胺。**在室溫下向3-(羥甲基)-N-甲基異喹啉-7-甲醯胺(140 mg，0.65 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(563 mg，6.47 mmol)且在60℃下在氮氣下攪拌3 h。過濾反應混合物且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(35 mg，0.16 mmol，25%產率)。MS (ESI) *m/z* 215.2 $[M+1]^+$。

【0285】 **3-(((3S)-3-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚**

啉-5-基)氧基)吡咯啶- 1-基)甲基)-N-甲基異喹啉-7-甲醯胺。向3-甲醯基-N-甲基異喹啉-7-甲醯胺(30 mg，0.14 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(46 mg，0.14 mmol)及三乙胺(0.04 mL，0.28 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(119 mg，0.56 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。過濾所得混合物且在室溫下濃縮。粗產物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：管柱：Sun Fire Prep C18管柱，30*150，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2 B至25 B於8 min內；254/220 nm；RT_1：7。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(14.6 mg，0.028 mmol，20%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.25 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.92-7.84 (m, 2H), 7.61 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 5.07-4.98 (m, 2H), 4.37-4.24 (m, 4H), 3.46 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 528.2 $[M+1]^+$。

實例S53. 3-(6-氟-5-(((S)-1-(異喹啉-3-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0286】 4-溴-2-(溴甲基)-5-氟苯甲酸甲酯。在室溫下向4-溴-5-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(1.8 g，7.29 mmol)於四氯化碳(25 mL)中之攪拌溶液中添加NBS (930 mg，8.74 mmol)及2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (179 mg，

1.09 mmol)。接著將反應混合物在80℃下在氮氣下攪拌12 h。濃縮所得反應混合物。向殘餘物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之含有起始材料之標題化合物(2.4 g，7.36 mmol，101%產率)。

【0287】 **2-(((2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)胺基)甲基)-4-溴-5-氟苯甲酸甲酯。**在室溫下向4-溴-2-(溴甲基)-5-氟苯甲酸甲酯(2.4 g，7.36 mmol)及2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-胺(2.48 g，8.1 mmol)於DMF (50 mL)中之攪拌溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(1.13 mL，14.73 mmol)。接著將反應混合物在80℃下在氮氣下攪拌3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈橙色油狀之標題化合物(2.6 g，4.71 mmol，64%產率)。MS (ESI) m/z 551.1 $[M+1]^+$。

【0288】 **2-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-5-溴-6-氟異吲哚啉-1-酮。**將2-(((2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)胺基)甲基)-4-溴- 5-氟苯甲酸甲酯(2.59 g，4.7 mmol)於乙酸(3 mL)中之溶液在100℃下在氮氣下攪拌0.5 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(1.4 g，2.69 mmol，57%產率)。MS (ESI) *m/z* 518.9 $[M+1]^+$。

【0289】 **2-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-氟-5-羥基異吲哚啉-1-酮。**在室溫下向2-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-5-溴-6-氟異吲哚啉-1-酮(1.38 g，2.66 mmol)於無水DMF (20 mL)中之溶液中添加甲磺酸根基(2-

(二-三級丁基膦基)-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)(2'-胺基-1,1'-聯苯基-2-基)鈀(II) (67 mg，0.08 mmol)、(E)-苯甲醛肟(385 mg，3.19 mmol)及碳酸銫(1.73 g，5.31 mmol)。接著將反應混合物在80℃下在氮氣下攪拌3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淺橙色固體狀之標題化合物(1.02 g，2.23 mmol，84%產率)。MS (ESI) *m/z* 457.1 $[M+1]^+$。

【0290】 (S)-3-((2-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-氟-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯。向2-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-氟-5-羥基異吲哚啉-1-酮(1 g，2.19 mmol)、(R)-3-羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(410 mg，2.19 mmol)及三苯膦(862 mg，3.29 mmol)於甲苯(20 mL)中之攪拌溶液中添加偶氮二甲酸二-三級丁酯(756 mg，3.29 mmol)。接著將反應混合物在80℃下在氮氣下攪拌2 h。減壓濃縮所得混合物。粗物質藉由矽膠管柱層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(1.25 g，1.99 mmol，91%產率)。MS (ESI) *m/z* 626.3 $[M+1]^+$。

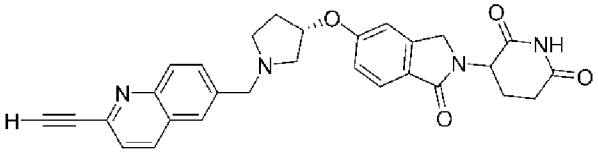
【0291】 (3S)-3-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-6-氟-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯。在氮氣下向(S)-3-((2-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-氟-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.24 g，1.98 mmol)於乙醇(100 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2/C$ (1.2 g，11.28 mmol)。接著在室溫下在氫氣(約2巴)下攪拌反應混合物2 h。過濾所得混合物且濃縮濾液，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(500 mg，1.11 mmol，56%產率)。MS (ESI) *m/z* 446.2 $[M-1]^-$。

【0292】 **3-(6-氟-1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在室溫下向(3S)-3-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-6-氟-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(470 mg，1.05 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1 mL，1.05 mmol)且在此溫度下攪拌1 h。濃縮混合物，得到標題化合物(300 mg，0.86 mmol，82%產率)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z* 348.2 $[M+1]^+$。

【0293】 **3-(6-氟-5-(((S)-1-(異喹啉-3-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向3-(6-氟-1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(150 mg，0.43 mmol)、異喹啉-3-甲醛(68 mg，0.43 mmol)及三乙胺(0.15 mL，0.87 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(366 mg，1.73 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。在25℃下在減壓下濃縮所得混合物。粗物質藉由矽膠管柱層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sun Fire prep C18管柱，30*150，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至20 B於10 min內；RT_1：9.67。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(76.6 mg，0.15 mmol，36%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.30 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.50 (dd, *J* = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.15-5.10 (m, 1H), 4.51-4.35 (m, 4H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.83-

2.74 (m, 1H), 2.62-2.39 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.17-2.11 (m, 1H). MS (ESI) m/z 489.1 $[M+1]^+$。

實例S54. 3-(5-(((S)-1-((2-乙炔基喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0294】 **(2-氯喹啉-6-基)甲醇。**在0℃下在氮氣下向2-氯喹啉-6-甲酸甲酯(410 mg，1.85 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加氫化鋰鋁(2.5 M於THF中，1.6 mL，4 mmol)。接著使反應混合物升溫且在室溫下攪拌2 h。所得混合物在0℃下用氫氧化鈉(2 M水溶液，5 mL，10 mmol)淬滅，接著在此溫度下攪拌30 min且過濾。用20 mL THF及10 mL甲醇洗滌濾餅。濃縮合併之濾液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(350 mg，1.80 mmol，97%產率)。MS (ESI) m/z 194.0 $[M+1]^+$。

【0295】 **2-氯喹啉-6-甲醛。**在室溫下向(2-氯-6-喹啉基)甲醇(380 mg，1.96 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之攪拌溶液中添加氧化錳(IV) (341 mg，3.90 mmol)。接著在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物12 h。過濾混合物且濃縮濾液，得到呈黃色固體之標題化合物(300 mg，1.56 mmol，79%產率)。MS (ESI) m/z 192.1 $[M+1]^+$。

【0296】 **2-((三甲基矽基)乙炔基)喹啉-6-甲醛。**在室溫下向2-氯喹啉-6-甲醛(150 mg，0.78 mmol)、乙炔基(三甲基)矽烷(153 mg，1.6 mmol)於乙腈(6 mL)中之攪拌溶液中添加二氯雙(三苯基膦)鈀(II) (64 mg，0.092 mmol)、三乙胺(0.54 mL，3.9 mmol)、碘化銅(I) (30 mg，0.16 mmol)。接著將反應混合物在60℃下在氮氣下攪拌2 h。過濾所得混

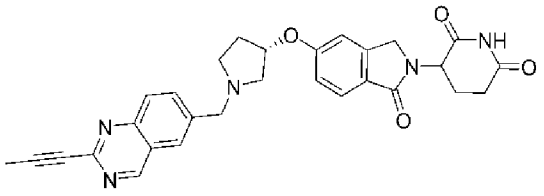
合物且濃縮濾液。藉由逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(85 mg，0.33 mmol，42%產率)。MS (ESI) m/z 254.1 $[M+1]^+$。

【0297】 **3-[1-側氧基-5-[(3S)-1-[[2-(2-三甲基矽基乙炔基)-6-喹啉基]甲基]吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮。**在0℃下向預攪拌15 min之2-(2-三甲基矽基乙炔基)喹啉-6-甲醛(45.6 mg，0.18 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(118 mg，0.36 mmol)、三乙胺(0.05 mL，0.37 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(154 mg，0.73 mmol)，且將溶液在室溫下在氮氣下攪拌12 h。所得溶液直接藉由逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05% TFA水溶液，經25 min)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(70 mg，0.12 mmol，68%產率)。MS (ESI) m/z 567.2 $[M+1]^+$。

【0298】 **3-(5-(((S)-1-((2-乙炔基喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在0℃下向3-[1-側氧基-5-[(3S)-1-[[2-(2-三甲基矽基乙炔基)-6-喹啉基]甲基]吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(80 mg，0.14 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨(46 mg，0.18 mmol)。接著在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物2 h。藉由矽膠層析(0至5%甲醇/二氯甲烷)純化所得溶液。蒸發純溶離份且藉由逆相半製備型HPLC (10-30%乙腈+0.05% TFA水溶液，經30 min)進一步純化，得到呈淡橙色固體狀之標題化合物(3.7 mg，0.007 mmol，5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.00- 7.86 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.61 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.13-4.95 (m, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.37 (d, *J* =

17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.90-3.76 (m, 2H), 3.02-2.84 (m, 2H), 2.84-2.68 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 495.2 $[M+1]^+$。

實例S55. 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(丙-1-炔-1-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

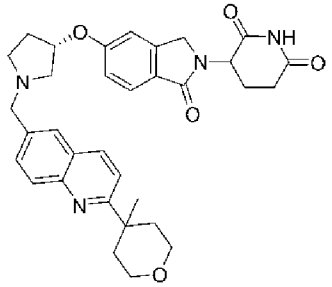


【0299】 **2-(丙-1-炔-1-基)喹唑啉-6-甲醛。**向2-氯喹唑啉-6-甲醛(90 mg，0.47 mmol)、丙-1-炔(187 mg，4.67 mmol)、碘化銅(I) (18 mg，0.095 mmol)及[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (34 mg，0.05 mmol)於THF (1 mL)中之混合物中添加三乙胺(0.41 mL，2.34 mmol)，且將混合物在微波輻射下在微波反應器中在130℃下加熱1 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至30%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(20 mg，0.10 mmol，22%產率)。MS (ESI) *m/z* 197.1 $[M+1]^+$。

【0300】 **3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(丙-1-炔-1-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-(丙-1-炔-1-基)喹唑啉-6-甲醛(20 mg，0.10 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(70 mg，0.21 mmol)及三乙胺(40 mg，0.40 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(95 mg，0.45 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物3 h。濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC在以下條件下純化殘餘物：管柱：Xselect CSH OBD管

柱30*150 mm 5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：6 B至26 B於7 min內；RT_1：5.75。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(10.5 mg，0.02 mmol，20%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19-8.11 (m, 1H), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.10-4.99 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.43-4.24 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.06-1.94 (m, 1H);MS (ESI) m/z 510.3 $[M+1]^+$。

實例S56. 3-(5-(((S)-1-((2-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0301】 **6-溴-2-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉。**在室溫下向1-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)乙-1-酮(1126 mg，7.92 mmol)及(2-胺基-5-溴苯基)甲醇(800 mg，3.96 mmol)於甲苯(25 mL)中之攪拌溶液中添加三級丁醇鋰(640 mg，7.92 mmol)。接著將混合物在110℃下在氮氣下攪拌12 h。過濾所得混合物且濃縮。藉由逆相快速層析(40-80%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(490 mg，1.60 mmol，40%產率)。MS (ESI) m/z 306.1 $[M+1]^+$。

【0302】 **2-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹啉。**在室溫下向6-溴-2-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉(470 mg，1.53 mmol)於1,4-二噁

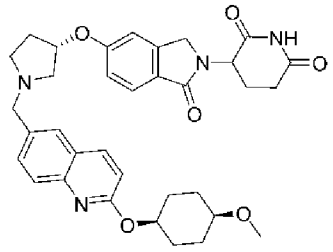
烷(12.5 mL)及水(2.5 mL)中之溶液中添加三氟(乙烯基)硼酸鉀(308 mg，2.30 mmol)、1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(125 mg，0.15 mmol)及碳酸鈉(488 mg，4.60 mmol)。接著將反應混合物在80℃下在氮氣下攪拌2 h。過濾所得混合物且用乙酸乙酯洗滌濾餅。濾液經濃縮且藉由矽膠管柱層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(290 mg，1.14 mmol，74%產率)。MS (ESI) m/z 254.2 $[M+1]^+$。

【0303】 **2-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛。**在氮氣下向2-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹啉(280 mg，1.11 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(259 mg，2.21 mmol)及檸檬酸(464 mg，2.21 mmol)於三級丁醇(4 mL)及水(4 mL)中之攪拌溶液中添加鋨酸鉀(41 mg，0.11 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物3 h。接著向反應混合物中添加過碘酸鈉(591 mg，2.76 mmol)且攪拌1 h。所得反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液調節至pH~7且用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。濃縮濾液，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(200 mg，0.78 mmol，70%產率)。MS (ESI) *m/z* 256.1 $[M+1]^+$。

【0304】 **3-(5-(((S)-1-((2-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛(100 mg，0.39 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(129 mg，0.39 mmol)及三乙胺(0.11 mL，0.78 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(332 mg，1.57 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。在室溫下在減壓下濃縮所得混合物。粗物質藉由矽膠管柱層

析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sun Fire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至20 B於11 min內；254/220 nm；RT_1：10.38。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(38.6 mg，0.068 mmol，17%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.28-8.21 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.12-7.01 (m, 2H), 5.16-5.07 (m, 2H), 4.51-4.36 (m, 2H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.66-3.59 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.53-2.41 (m, 4H), 2.21-2.08 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.38 (s, 3H); MS (ESI) m/z 569.2 $[M+1]^+$。

實例S57.(3-(5-(((S)-1-((2-(((1S,4R)-4-甲氧基環己基)氧基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0305】 **6-溴喹啉-2-醇。**向6-溴-2-氯-喹啉(1 g，4.12 mmol)於4-甲氧基環己醇(6 mL)中之攪拌溶液中添加2-甲基丙-2-醇酸鉀(2.3 g，20.5 mmol)。在120℃下在氮氣下攪拌以上混合物12 h。將反應混合物濃縮。殘餘物藉由逆相快速層析(10-100%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經25 min)純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(600 mg，2.68 mmol，65%產率)。MS (ESI) *m/z* 223.8 $[M+1]^+$。

【0306】 **6-溴-2-((4-甲氧基環己基)氧基)喹啉。**將6-溴喹啉-2-醇(600 mg，2.68 mmol)、4-甲氧基環己醇(348 mg，2.68 mmol)、三苯膦(1053 mg，4.02 mmol)及偶氮二甲酸二異丙酯(813 mg，4.02 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液在100℃下在氮氣下攪拌12 h。接著濃縮溶液。向殘餘物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(400 mg，1.19 mmol，44%產率)。MS (ESI) *m/z* 336.1 $[M+1]^+$。

【0307】 **2-(((1S,4S)-4-甲氧基環己基)氧基)-6-乙烯基喹啉。**向6-溴-2-((4-甲氧基環己基)氧基)喹啉(300 mg，0.89 mmol)及三氟(乙烯基)硼酸鉀(143 mg，1.07 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)及水(0.5 ml)中之攪拌溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(75 mg，0.064 mmol)及碳酸銫(580 mg，1.78 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0至25%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物。接著藉由分析型SFC在以下條件下進一步純化殘餘物：管柱：CHIRALPAK AD-H SFC，5*25 cm，5 μm；移動相A：二氧化碳，移動相B：乙醇:己烷=1:1 (2M氨/甲醇)；流動速率：150 mL/min；梯度：30% B；220 nm；RT_1：3.3；RT2：3.89；注射體積：3 ml；運轉次數：10，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(40 mg，0.14 mmol，16%產率)。MS (ESI) *m/z* 284.2 $[M+1]^+$。

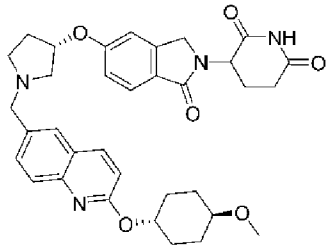
【0308】 **2-(((1S,4S)-4-甲氧基環己基)氧基)喹啉-6-甲醛。**向2-((4-甲氧基環己基)氧基)-6-乙烯基喹啉(40 mg，0.14 mmol)於三級丁醇(4

mL)及水(4 mL)中之攪拌溶液中添加4-甲基-味啉4-氧化物(33 mg，0.28 mmol)、鐵酸鉀(6 mg，0.016 mmol)及檸檬酸(54 mg，0.28 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加過碘酸鈉(90 mg，0.42 mmol)且再攪拌1小時。向混合物中添加碳酸氫鈉飽和溶液至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至25%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(30 mg，0.10 mmol，71%產率)。MS (ESI) *m/z* 286.1 $[M+1]^+$。

【0309】 (3-(5-(((S)-1-((2-(((1S,4R)-4-甲氧基環己基)氧基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向2-(((1S,4S)-4-甲氧基環己基)氧基)喹啉-6-甲醛(30 mg，0.10 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(53 mg，0.16 mmol)及三乙胺(35 mg，0.35 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(90 mg，0.42 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物48 h。濃縮所得混合物。藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化殘餘物：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至5% B於2 min內，5% B至25% B於10 min內，25% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：10.38。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(12.2 mg，0.02 mmol，20%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.18-8.16 (m, 1H), 7.79-7.67 (m, 2H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.15-6.88 (m, 3H), 5.21-5.18 (m, 1H), 5.10-4.96 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H),

4.24-4.20 (m, 1H), 3.81-3.70 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.42-2.29 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.04-1.91 (m, 3H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.61-1.47 (m, 2H), 1.40-1.37 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 599.3 $[M+1]^+$。

實例S58. 3-(5-(((S)-1-((2-(((1R,4S)-4-甲氧基環己基)氧基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0310】 **2-(((1R,4R)-4-甲氧基環己基)氧基)-6-乙烯基喹啉。**藉由分析型SFC在以下條件下純化粗化合物(200 mg)：管柱：CHIRALPAK AD-H SFC，5*25 cm，5 μm；移動相A：二氧化碳，移動相B：乙醇:己烷=1:1 (2 M氨/甲醇)；流動速率：150 mL/min；梯度：30% B；220 nm；RT_1：3.3；RT_2：3.89；注射體積：3 ml；運轉次數：10。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(55 mg，0.19 mmol，27%產率)。MS (ESI) *m/z* 284.2 $[M+1]^+$。

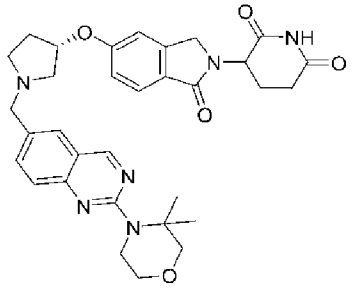
【0311】 **2-(((1R,4R)-4-甲氧基環己基)氧基)喹啉-6-甲醛。**向2-(((1R,4R)-4-甲氧基環己基)氧基)-6-乙烯基喹啉(55 mg，0.19 mmol)於三級丁醇(4 mL)及水(4 mL)中之攪拌溶液中添加鋨酸鉀(8 mg，0.02 mmol)、4-甲基-味啉4-氧化物(45 mg，0.39 mmol)及檸檬酸(83 mg，0.39 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加過碘酸鈉(124 mg，0.58 mmol)且再攪拌1 h。向混合物中添加碳酸氫鈉飽和溶液至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過

濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至25%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(50 mg，0.17 mmol，89%產率)。MS (ESI) *m/z* 286.1 $[M+1]^+$。

【0312】 3-(5-(((S)-1-((2-(((1R,4S)-4-甲氧基環己基)氧基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向2-(((1R,4R)-4-甲氧基環己基)氧基)喹啉-6-甲醛(50 mg，0.17 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(60 mg，0.18 mmol)及三乙胺(40 mg，0.4 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化物(140 mg，0.66 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物48 h。濃縮所得混合物。藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化殘餘物：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至10% B於2 min內，10% B至30% B於10 min內，30% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：9.67。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(24.2 mg，0.04 mmol，23%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.22-8.15 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72-7.58 (m, 3H), 7.10 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.03-6.92 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 5.06-5.01 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.91-1.64 (m, 9H); MS (ESI) *m/z* 599.3 $[M+1]^+$。

實例S59. 3-(5-(((S)-1-((2-(3,3-二甲基(N-味啉基))喹唑啉-6-基)甲基)吡咯

啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0313】 **4-(6-溴喹唑啉-2-基)-3,3-二甲基味啉。**向6-溴-2-氯喹唑啉(300 mg，1.23 mmol)於NMP (12 mL)中之攪拌溶液中添加3,3-二甲基味啉(420 mg，3.65 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.42 mL，2.48 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌以上混合物12 h。過濾反應混合物且濾液藉由逆相快速層析(10-100%乙腈+0.05%碳酸氫銨/水，經25 min)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(120 mg，0.37 mmol，30%產率)。MS (ESI) *m/z* 321.9 $[M+1]^+$。

【0314】 **3,3-二甲基-4-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)味啉。**向4-(6-溴喹唑啉-2-基)-3,3-二甲基-味啉(120 mg，0.37 mmol)及三氟(乙烯基)硼酸鉀(60 mg，0.45 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(32 mg，0.03 mmol)及碳酸銫(242 mg，0.74 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(80 mg，0.30 mmol，81%產率)。MS (ESI) *m/z* 270.1 $[M+1]^+$。

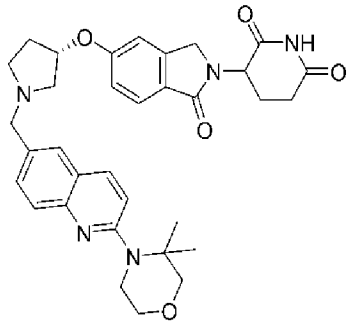
【0315】 **2-(3,3-二甲基(N-味啉基))喹唑啉-6-甲醛。**向3,3-二甲基-4-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)味啉(80 mg，0.30 mmol)於三級丁醇(4 mL)及水(4 mL)中之攪拌溶液中添加鋨酸鉀(11 mg，0.03 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(70 mg，0.59 mmol)及檸檬酸(127 mg，0.59 mmol)。在室溫下在

氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加過碘酸鈉(190 mg，0.89 mmol)且再攪拌1 h。向混合物中添加碳酸氫鈉飽和溶液至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(40 mg，0.15 mmol，50%產率)。MS (ESI) *m/z* 272.2 $[M+1]^+$。

【0316】 **3-(5-(((S)-1-((2-(3,3-二甲基(N-味啉基))喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-(3,3-二甲基(N-味啉基))喹唑啉-6-甲醛(40 mg，0.15 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(80 mg，0.24 mmol)及三乙胺(50 mg，0.50 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(130 mg，0.61 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至35 B於7 min內；254/220 nm；RT_1：6.32。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(25.4 mg，0.043 mmol，29%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.12 (t, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 5.12-5.09 (m, 2H), 4.44 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 4.09-3.90 (m, 6H), 3.53 (s, 2H), 3.24-3.22 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.61 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 585.4 $[M+1]^+$。

實例S60. 3-(5-(((S)-1-((2-(3,3-二甲基(N-味啉基))喹啉-6-基)甲基)吡咯啶

-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0317】 **2-(3,3-二甲基(N-味啉基))喹啉-6-甲酸甲酯。**在室溫下向2-氯喹啉-6-甲酸甲酯(100 mg，0.45 mmol)於甲苯(5 mL)中之攪拌溶液中添加3,3-二甲基味啉(80 mg，0.69 mmol)、雙(二-三級丁基)-4-二甲基胺基苯基膦(11 mg，0.04 mmol)、甲烷磺酸根基{[4-(N,N-二甲基胺基)苯基]二-三級丁基膦基}(2'-胺基-1,1'-聯苯基-2-基)鈀(II) (43 mg，0.067 mmol)及碳酸銫(440 mg，1.35 mmol)。接著將反應混合物在100℃下在氮氣下攪拌12 h。過濾所得混合物且濃縮濾液。藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈黃色油狀之標題化合物(99 mg，0.33 mmol，73%產率)。MS (ESI) m/z 301.0 $[M+1]^+$。

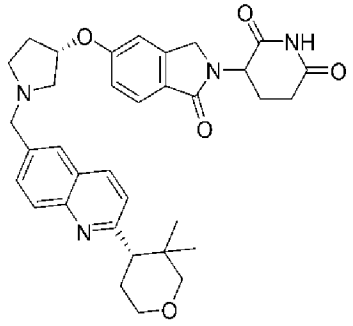
【0318】 **(2-(3,3-二甲基(N-味啉基))喹啉-6-基)甲醇。**在0℃下在氮氣下向2-(3,3-二甲基味啉-4-基)喹啉-6-甲酸甲酯(90 mg，0.30 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加氫化鋰鋁(2.5 M於THF中，0.24 mL，0.47 mmol)。接著使反應混合物升溫且在室溫下攪拌2 h。所得混合物在0℃下用氫氧化鈉(2 M水溶液，1 mL，2 mmol)淬滅，接著在此溫度下攪拌30 min且過濾。用10 mL THF及5 mL甲醇洗滌濾餅。濃縮合併之濾液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(80 mg，0.29 mmol，97%產率)。MS (ESI) m/z 273.2 $[M+1]^+$。

【0319】 **2-(3,3-二甲基(N-味啉基))喹啉-6-甲醛。**在0℃下向[2-

(3,3-二甲基味啉-4-基)-6-喹啉基]甲醇(80 mg，0.29 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(160 mg，0.38 mmol)。接著在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物2 h。所得溶液藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化。蒸發純溶離份，得到呈黃色油狀之標題化合物(55 mg，0.20 mmol，69%產率)。MS (ESI) m/z 271.1 $[M+1]^+$。

【0320】 **3-(5-(((S)-1-((2-(3,3-二甲基(N-味啉基))喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在0℃下向預攪拌15 min之2-(3,3-二甲基味啉-4-基)喹啉-6-甲醛(50 mg，0.18 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(70 mg，0.16 mmol)、三乙胺(0.05 mL，0.33 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(154 mg，0.73 mmol)，且將溶液在室溫下在氮氣下攪拌4 h。藉由矽膠層析(0至15%甲醇/二氯甲烷)純化所得溶液。將純溶離份蒸發且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至35 B於7 min內，254/220 nm；rt_1：4.82。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色油狀之標題化合物(70 mg，0.12 mmol，67%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.03 (dd, *J* = 9.1, 1.1 Hz, 1H), 7.70-7.51 (m, 4H), 7.26 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.12-4.94 (m, 2H), 4.38 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.86-3.67 (m, 4H), 3.50 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.35-2.27 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.48 (s, 6H). MS (ESI) m/z 584.3 $[M+1]^+$。

實例S61. 3-(5-(((S)-1-((2-((S)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0321】 **N-甲氧基-N,3,3-三甲基四氫-2H-哌喃-4-甲醯胺。**在室溫下向3,3-二甲基四氫哌喃-4-甲酸(1.0 g，6.32 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加N-甲氧基甲基胺;鹽酸鹽(1.1 g，11.3 mmol)及CDI (1.1 g，6.78 mmol)。接著在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。向所得混合物中添加水且用二氯甲烷萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物經逆相快速層析(20-70%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經25 min)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(350 mg，1.73 mmol，27%產率)。MS (ESI) m/z 202.2 $[M+1]^+$。

【0322】 **1-(3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)乙-1-酮。**在0℃下向N-甲氧基-N,3,3-三甲基-四氫哌喃-4-甲醯胺(600 mg，2.96 mmol)於THF (20 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加甲基溴化鎂(1.5 M於二乙醚中，2 mL，3 mmol)，且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌2 h。向反應混合物中添加飽和氯化銨且用乙酸乙酯萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物(400 mg，2.55 mmol，86%產率)。MS (ESI) *m/z* 157.1 $[M+1]^+$。

【0323】 **6-溴-2-(3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉。**在室溫下向1-(3,3-二甲基四氫哌喃-4-基)乙酮(400 mg，2.55 mmol)於甲苯(10 mL)中

之攪拌溶液中添加(2-胺基-5-溴-苯基)甲醇(773 mg，3.83 mmol)、三級丁醇鋰(616 mg，7.7 mmol)。接著將反應混合物在100℃下在氮氣下攪拌12 h。過濾混合物，且濃縮濾液。殘餘物經逆相快速層析(30-80%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(200 mg，0.62 mmol，24%產率)。MS (ESI) m/z 320.1 $[M+1]^+$。

【0324】 2-(3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹啉。在室溫下向6-溴-2-(3,3-二甲基四氫哌喃-4-基)喹啉(353 mg，1.10 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加三氟(乙烯基)硼酸鉀(300 mg，2.24 mmol)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)二氯甲烷加合物(182 mg，0.24 mmol)及碳酸鈉(116.9 mg，1.13 mmol)。接著將反應混合物在80℃下在氮氣下攪拌4 h。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至30%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(160 mg，0.60 mmol，54%產率)。MS (ESI) *m/z* 268.1 $[M+1]^+$。

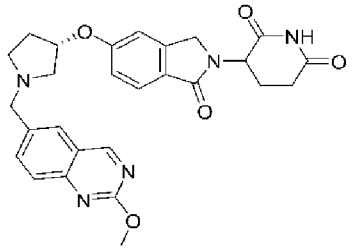
【0325】 (S)-2-(3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹啉。2-(3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹啉(160 mg，0.60 mmol)藉由製備型SFC在以下條件下純化：管柱：CHIRALPAK IH，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷(0.5% 2M氨-甲醇)--HPLC，移動相B：乙醇--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：3% B至3% B於7.5 min內；波長：220/254 nm；室溫$_1$ (min)：4.76；室溫$_2$ (min)：5.80；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：0.5 mL；運轉次數：13。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到標題化合物(31 mg，0.12 mmol，20%產率)。MS (ESI) m/z 268.1 $[M+1]^+$。

【0326】 **(S)-2-(3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛。**向2-[(4S)-3,3-二甲基四氫哌喃-4-基]-6-乙烯基-喹啉(31 mg，0.12 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(26.3 mg，0.22 mmol)及檸檬酸(43 mg，0.22 mmol)於水(2 mL)及三級丁醇(2 mL)中之攪拌溶液中添加鐵酸鉀(4 mg，0.010 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物3 h。接著將過碘酸鈉(75 mg，0.35 mmol)添加至以上混合物中。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物1 h。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(30 mg，0.11 mmol，92%產率)。MS (ESI) *m/z* 270.2 $[M+1]^+$。

【0327】 **3-(5-(((S)-1-((2-((S)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在0℃下向預攪拌15 min之2-[(4S)-3,3-二甲基四氫哌喃-4-基]喹啉-6-甲醛(25 mg，0.092 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(56 mg 0.13 mmol)、三乙胺(0.03 mL，0.22 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(94 mg，0.44 mmol)，且將溶液在室溫下在氮氣下攪拌4 h。藉由矽膠層析(0至5%甲醇/二氯甲烷)純化所得溶液。將純溶離份蒸發且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至27% B於7 min內，27% B；波長：254/220 nm；室溫$_1$ (min)：6.98。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(45.3 mg，0.078 mmol，85%產

率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.21-8.07 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.27 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 7H), 3.25 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.95-2.82 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.57-1.49 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.74 (s, 3H); MS (ESI) m/z 583.2 $[M+1]^+$。

實例S62. 3-(5-(((S)-1-((2-甲氧基喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0328】 **6-溴-2-甲氧基喹唑啉。**向6-溴-2-氯喹唑啉(500 mg，2.05 mmol)於甲醇(6 mL)中之攪拌溶液中添加甲醇鈉(30%於甲醇中，2 mL)。在70℃下在氮氣下攪拌以上混合物12 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(400 mg，1.67 mmol，81%產率)。MS (ESI) *m/z* 238.9 $[M+1]^+$。

【0329】 **2-甲氧基-6-乙烯基喹唑啉。**向6-溴-2-甲氧基喹唑啉(400 mg，1.67 mmol)及三氟(乙烯基)硼酸鉀(269 mg，2.01 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(141 mg，0.12 mmol)及碳酸銫(1087 mg，3.35 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，

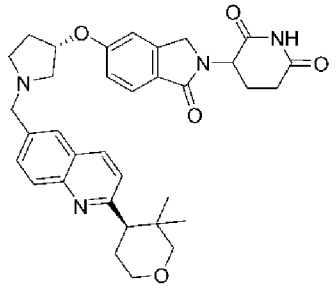
經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(180 mg，0.96 mmol，57%產率)。MS (ESI) *m/z* 187.0 $[M+1]^+$。

【0330】 **2-甲氧基喹唑啉-6-甲醛。**向2-甲氧基-6-乙烯基-喹唑啉(100 mg，0.54 mmol)於三級丁醇(4 mL)及水(4 mL)中之攪拌溶液中添加鋨酸鉀(20 mg，0.05 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(126 mg，1.07 mmol)及檸檬酸(230 mg，1.20 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加過碘酸鈉(345 mg，1.61 mmol)且再攪拌1 h。濃縮反應混合物且藉由逆相快速層析(10-100%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經25 min)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(50 mg，0.26 mmol，48%產率)。MS (ESI) *m/z* 189.2 $[M+1]^+$。

【0331】 **3-(5-(((S)-1-((2-甲氧基喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-甲氧基喹唑啉-6-甲醛(50 mg，0.26 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(183 mg，0.56 mmol)及三乙胺(104 mg，1.03 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化物(248 mg，1.17 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至35 B於7 min內；RT_1：6.32。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(30.5 mg，0.061 mmol，22%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.33 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.06-7.97 (m, 2H), 7.84

(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 5.16-5.08 (m, 2H), 4.49-4.38 (m, 2H), 4.11 (m, 5H), 3.23-3.20 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.90-2.88 (m, 2H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.56-2.41 (m, 2H), 2.21-2.07 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 502.2 $[M+1]^+$。

實例S63. 3-(5-(((S)-1-((2-((R)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0332】 **(R)-2-(3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹啉。**2-(3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹啉(160 mg，0.60 mmol)藉由製備型SFC在以下條件下純化：管柱：CHIRALPAK IH，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷(0.5% 2M氨-甲醇)--HPLC，移動相B：乙醇--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：3% B至3% B於7.5 min內；波長：220/254 nm；室溫$_1$ (min)：4.76；室溫$_2$ (min)：5.80；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：0.5 mL；運轉次數：13。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到標題化合物(30 mg，0.11 mmol，19%產率)。MS (ESI) *m/z*268.1 $[M+1]^+$。

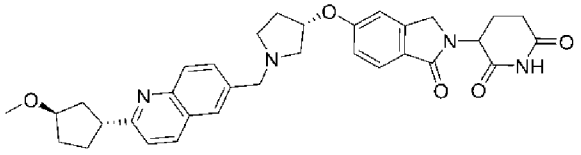
【0333】 **(R)-2-(3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛。**向(R)-2-(3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹啉(30 mg，0.11 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(26.3 mg，0.22 mmol)及檸檬酸(43 mg，0.22 mmol)於水(2 mL)及三級丁醇(2 mL)中之攪拌溶液中添加鋨酸鉀(4 mg，0.01 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物3 h。接著將過碘酸

鈉(75 mg，0.35 mmol)添加至以上混合物中。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物1 h。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(28 mg，0.10 mmol，93%產率)。MS (ESI) *m/z* 270.2 $[M+1]^+$。

【0334】 **3-(5-(((S)-1-((2-((R)-3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在0℃下向預攪拌15 min之(R)-2-(3,3-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛(25 mg，0.090 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(56 mg，0.13 mmol)、三乙胺(20 mg，0.2 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(94 mg，0.44 mmol)，且將溶液在室溫下在氮氣下攪拌4 h。藉由矽膠層析(0至5%甲醇/二氯甲烷)純化所得溶液。將純溶離份蒸發且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：sun fire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至27% B於7 min內，波長：254/220 nm；室溫$_1$(min)：6.98。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(34.9 mg，0.060 mmol，67%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.188.07 (m, 2H), 7.92 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.28 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 7H), 3.25 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.61 (m,

1H), 2.40 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.74 (s, 3H); MS (ESI) m/z 583.3 $[M+1]^+$。

實例S64. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,3R)-3-甲氧基環戊基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



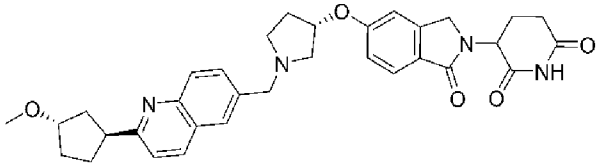
【0335】 **(2-((1R,3R)-3-甲氧基環戊基)喹啉-6-基)甲醇。**藉由製備型對掌性-HPLC (管柱：CHIRALPAK IH，2*25 cm，5 μm；移動相A：Hex (0.5% 2M氨-甲醇)--HPLC，移動相B：EtOH--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：20% B至20% B於14 min內；波長：220/254 nm；RT1 (min)：5.921；RT2 (min)：10.26；樣品溶劑：EtOH--HPLC；注射體積：0.5 mL；運轉次數：5)分離(2-(3-甲氧基環戊基)喹啉-6-基)甲醇之產物(460 mg，1.89 mmol)，得到標題化合物(第3峰，60 mg，0.23 mmol，13%產率)。MS (ESI) *m/z* 258.2 $[M+1]^+$。

【0336】 **2-((1R,3R)-3-甲氧基環戊基)喹啉-6-甲醛。**在室溫下向(2-((1R,3R)-3-甲氧基環戊基)喹啉-6-基)甲醇(60 mg，0.23 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(203 mg，2.33 mmol)。接著將反應混合物在50℃下在氮氣下攪拌12 h。過濾所得混合物且在減壓下濃縮，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(60 mg，0.23 mmol，100%產率)。MS (ESI) *m/z* 256.1 $[M+1]^+$。

【0337】 **3-(5-(((S)-1-((2-((1R,3S)-3-甲氧基環戊基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-((1R,3R)-3-甲氧基環戊基)喹啉-6-甲醛(60 mg，0.23 mmol)、3-(1-側氧基

-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(100 mg，0.23 mmol)及三乙胺(47 mg，0.47 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(192 mg，0.91 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。濃縮所得溶液。殘餘物藉由矽膠管柱層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sun fire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至30% B於7 min內，30% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：5.5。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(32.6 mg，0.057 mmol，25%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.34-8.22 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.13-7.02 (m, 2H), 5.13 (dd, *J* = 13.6, 5.4 Hz, 2H), 4.52-4.37 (m, 2H), 4.21-4.15 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.63-3.45 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.31-3.30 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.58-2.41 (m, 3H), 2.26-2.13 (m, 3H), 2.06-1.88 (m, 4H); MS (ESI) m/z 569.2 $[M+1]^+$。

實例S65.3-(5-(((S)-1-((2-((1S,3S)-3-甲氧基環戊基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0338】 **(2-((1S,3S)-3-甲氧基環戊基)喹啉-6-基)甲醇**。藉由製備型對掌性-HPLC (管柱：CHIRALPAK IH，2*25 cm，5 μm；移動相A：

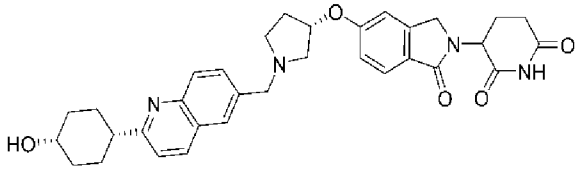
Hex (0.5% 2M氨-甲醇)--HPLC，移動相B：EtOH--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：20% B至20% B於14 min內；波長：220/254 nm；RT1 (min)：5.921；RT2 (min)：10.26；樣品溶劑：EtOH--HPLC；注射體積：0.5 mL；運轉次數：5)分離(2-(3-甲氧基環戊基)喹啉-6-基)甲醇之產物(460 mg，1.79 mmol)，得到標題化合物(第4峰，40 mg，0.15 mmol，8%產率)。MS (ESI) *m/z* 258.2 $[M+1]^+$。

【0339】 **2-((1S,3S)-3-甲氧基環戊基)喹啉-6-甲醛。**在室溫下向(2-((1S,3S)-3-甲氧基環戊基)喹啉-6-基)甲醇(40 mg，0.15 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(135 mg，1.55 mmol)。接著將反應混合物在50℃下在氮氣下攪拌12 h。所得混合物用二氯甲烷稀釋，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(40 mg，0.15 mmol，100%產率)。MS (ESI) *m/z* 256.1 $[M+1]^+$。

【0340】 **3-(5-(((S)-1-((2-((1R,3S)-3-甲氧基環戊基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-((1S,3S)-3-甲氧基環戊基)喹啉-6-甲醛(40 mg，0.15 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(70 mg，0.16 mmol)及三乙胺(32 mg，0.32 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(134 mg，0.63 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。濃縮所得溶液。殘餘物藉由矽膠管柱層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sun fire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至30% B於7 min內，30% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：5.5。收集含有所需產

物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(29.1 mg，0.05 mmol，32%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.34-8.22 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.13-7.02 (m, 2H), 5.21-5.13 (m, 2H), 4.52-4.39 (m, 2H), 4.23-4.17 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.31-3.30 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.58-2.41 (m, 3H), 2.26-2.13 (m, 3H), 2.06-1.82 (m, 4H); MS (ESI) m/z 569.2[M+1]$^+$。

實例S66. 3-(5-(((S)-1-((2-((1s,4R)-4-羥基環己基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



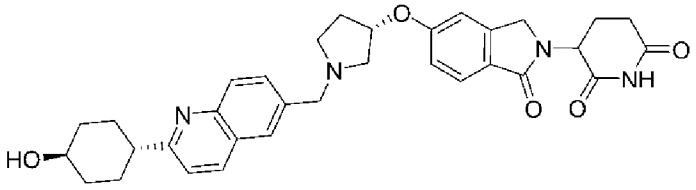
【0341】 **(1s,4s)-4-(6-(羥甲基)喹啉-2-基)環己-1-醇。**藉由製備型對掌性SFC在以下條件下純化4-(6-(羥甲基)喹啉-2-基)環己-1-醇(1 g，3.70 mmol)：管柱：daicel dcpak p4vp，4.6*50 mm，3 μm；移動相B：甲醇；流動速率：2 mL/min；梯度：等濃度10% B；波長：220 nm。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(500 mg，1.94 mmol，52%產率)。MS (ESI) *m/z* 258.2 [M+1]$^+$。

【0342】 **2-((1s,4s)-4-羥基環己基)喹啉-6-甲醛。**向(130 mg，0.51 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(421 mg，4.84 mmol)，且將混合物在50℃下在氮氣下攪拌5 h。過濾所得混合物且濃縮濾液，得到呈白色固體之標題化合物(100 mg，0.39 mmol，76%產率)。

MS (ESI) *m/z* 256.0 $[M+1]^+$。

【0343】 3-(5-(((S)-1-((2-((1s,4R)-4-羥基環己基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向2-((1s,4s)-4-羥基環己基)喹啉-6-甲醛(50 mg，0.20 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(70 mg，0.2 mmol)及三乙胺(0.06 mL，0.4 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌混合物中以若干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(160 mg，0.75 mmol)，且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌2 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至20% B於7 min內，20% B；波長：254/210 nm；RT1 (min)：4.92；收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(32 mg，0.056 mmol，28%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.26 (m, 1H), 8.01-8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 5.14-5.12 (m, 2H), 4.51-4.36 (m, 2H), 4.09-3.97 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.16-3.00 (m, 3H), 2.98-2.74 (m, 4H), 2.47 (m, 2H), 2.13 (m, 3H), 2.04 (m, 3H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 2H).; MS (ESI) *m/z* 569.4 $[M+1]^+$。

實例S67. 3-(5-(((S)-1-((2-((1r,4S)-4-羥基環己基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0344】 **2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基)喹啉-6-甲酸甲酯。**向2-氯喹啉-6-甲酸甲酯(2 g，9.03 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1,3,2-二氧硼喃(1.5 g，5.64 mmol)及[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (800 mg，1.09 mmol)於1,4-二噁烷(200 mL)及水(20 mL)中之攪拌混合物中添加碳酸鈉(2 g，18.87 mmol)，且將所得混合物在90℃下在氮氣下攪拌3 h。濃縮混合物且藉由逆相快速層析(10-70%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(1.8 g，5.52 mmol，61%產率)。MS (ESI) *m/z* 326.2 $[M+1]^+$。

【0345】 **2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)喹啉-6-甲酸甲酯。**在室溫下向2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基)喹啉-6-甲酸甲酯(1.8 g，5.53 mmol)於甲醇(30 mL)中之攪拌溶液中添加鈀10%/碳(360 mg，用約55%水潤濕)，且將所得混合物在室溫下在氫氣(約2巴)下攪拌2 h。過濾所得混合物且濃縮濾液，得到呈白色固體之標題化合物(1.7 g，5.19 mmol，94%產率)。MS (ESI) *m/z* 328.0 $[M+1]^+$。

【0346】 **2-(4-側氧基環己基)喹啉-6-甲酸甲酯。**在0℃下向2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)喹啉-6-甲酸甲酯(1.7 g，5.19 mmol)於二氯甲烷(12 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (12 mL，156.7 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌溶液3 h。濃縮混合物。向殘餘物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(1.1 g，3.87 mmol，75%產率)。MS (ESI) *m/z* 284.2 $[M+1]^+$。

【0347】 **4-(6-(羥甲基)喹啉-2-基)環己-1-醇。**在0℃下向2-(4-側氧

基環己基)喹啉-6-甲酸甲酯(1.1 g，3.87 mmol)於THF (15 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鋰鋁(1 N於THF中，4 mL，4 mmol)，且將所得溶液在此溫度下在氮氣下攪拌0.5 h。用THF稀釋混合物，添加十水合硫酸鈉，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(550 mg，2.13 mmol，55%產率)。MS (ESI) *m/z* 258.2 $[M+1]^+$。

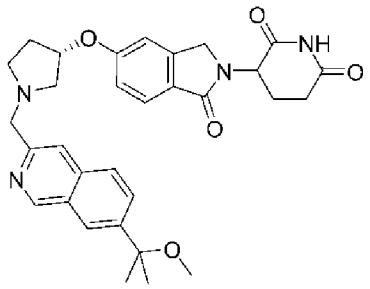
【0348】 **(1R,4r)-4-(6-(羥甲基)喹啉-2-基)環己-1-醇。**藉由製備型對掌性SFC在以下條件下純化4-(6-(羥甲基)喹啉-2-基)環己-1-醇(1 g，3.87 mmol)：管柱：daicel dcpak p4vp，4.6*50 mm，3 μm；移動相B：甲醇；流動速率：2 mL/min；梯度：等濃度10% B；波長：220 nm。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(500 mg，1.94 mmol，50%產率)。MS (ESI) *m/z* 258.2 $[M+1]^+$。

【0349】 **2-((1R,4r)-4-羥基環己基)喹啉-6-甲醛。**向(1r,4r)-4-(6-(羥甲基)喹啉-2-基)環己-1-醇(130 mg，0.51 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(439 mg，5.1 mmol)，且將混合物在50℃下在氮氣下攪拌5 h。過濾混合物且濃縮濾液，得到呈白色固體之標題化合物(100 mg，0.39 mmol，76%產率)。MS (ESI) *m/z* 256.0 $[M+1]^+$。

【0350】 **3-(5-(((S)-1-((2-((1r,4S)-4-羥基環己基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-((1r,4r)-4-羥基環己基)喹啉-6-甲醛(50 mg，0.20 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(70 mg，0.2 mmol)及三乙胺(0.06 mL，0.4 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌混合物中以若干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(160 mg，0.75 mmol)，且在室溫下在氮氣下攪拌2 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲

烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至17% B於9 min內，17% B；波長：254/210 nm；RT1 (min)：8.72]，得到呈白色固體狀之標題化合物(35 mg，0.061 mmol，31%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.26 (m, 1H), 8.01-8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80-7.82 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 5.12-5.14 (m, 2H), 4.51-4.36 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 3H), 2.98-2.74 (m, 4H), 2.55 (m, 3H), 2.10 (m, 4H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 569.1 $[M+1]^+$。

實例S68. 3-(5-(((S)-1-((7-(2-甲氧基丙-2-基)異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0351】 **3-氯-7-(2-甲氧基丙-2-基)異喹啉。**在0℃下向2-(3-氯異喹啉-7-基)丙-2-醇(210 mg，0.95 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%於礦物油中之分散液，45 mg，1.12 mmol)，且將懸浮液攪拌30 min。接著添加碘甲烷(267 mg，1.88 mmol)且將混合物在0℃下攪拌1 h。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由逆相快速層析(10-70%乙腈+0.05%碳酸氫銨/水，經20 min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(200

mg，0.85 mmol，89%產率)。MS (ESI) *m/z* 236.2 $[M+1]^+$。

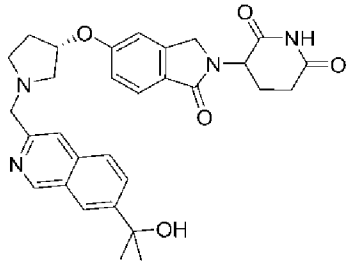
【0352】 **7-(2-甲氧基丙-2-基)-3-乙烯基異喹啉。**向3-氯-7-(2-甲氧基丙-2-基)異喹啉(200 mg，0.85 mmol)、乙烯基三氟硼酸鉀(300 mg，2.22 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(0.50 mL)中之溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(71 mg，0.06 mmol)及碳酸銫(827 mg，2.55 mmol)。將混合物在100℃下在氮氣下攪拌5 h。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由逆相快速層析(10-70%乙腈+0.05%碳酸氫銨/水，經20 min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(110 mg，0.48 mmol，57%產率)。MS (ESI) *m/z* 228.0 $[M+1]^+$。

【0353】 **7-(2-甲氧基丙-2-基)異喹啉-3-甲醛。**向7-(2-甲氧基丙-2-基)-3-乙烯基異喹啉(110 mg，0.48 mmol)、鋨酸鉀(40 mg，0.11 mmol)及4-甲基味啉N-氧化物(110 mg，0.94 mmol)於1-丁醇(5 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加檸檬酸(380 mg，1.04 mmol)，且將所得混合物在室溫下在氮氣下攪拌4 h。接著在0℃下將過碘酸鈉(310 mg，1.45 mmol)以若干份添加至以上混合物中且將所得混合物在室溫下攪拌1 h。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉溶液至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之粗標題化合物(35 mg，0.15 mmol，31%產率)。MS (ESI) *m/z* 230.2 $[M+1]^+$。

【0354】 **3-(5-(((S)-1-((7-(2-甲氧基丙-2-基)異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向7-(2-甲氧基丙-2-基)異喹啉-3-甲醛(35 mg，0.15 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(60 mg，0.18 mmol)及三乙胺(0.05

mL，0.35 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌混合物中以若干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(140 mg，0.66 mmol)，且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌3 h。混合物經濃縮且殘餘物首先藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且進一步藉由矽膠管柱純化：xselect csh obd管柱30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：10% B至28% B於10 min內，28% B；波長：254/220 nm；RT1 (min)：8.45。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(15.6 mg，0.03 mmol，18%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.14-5.12 (m, 1H), 4.84-4.72 (m, 2H), 4.56-4.40 (m, 2H), 3.83-3.76 (m, 3H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.14 (m, 3H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 543.2 $[M+1]^+$。

實例S69. 3-(5-(((S)-1-((7-(2-羥基丙-2-基)異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0355】 **1-(3-氯異喹啉-7-基)乙-1-酮**。將7-溴-3-氯異喹啉(1.5 g，6.19 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(4.4 g，12.18 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(523 mg，0.45 mmol)於甲苯(8 mL)中之溶液在100℃下在氮氣下攪拌6 h。接著將鹽酸(2 N水溶液，8 mL)添加至以上混合物中且將混合

物在室溫下攪拌3 h。過濾所得混合物且濃縮濾液。藉由逆相快速層析(10-70%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(350 mg，1.70 mmol，28%產率)。MS (ESI) *m/z* 206.1 $[M+1]^+$。

【0356】 **2-(3-氯異喹啉-7-基)丙-2-醇。**在0℃下向1-(3-氯異喹啉-7-基)乙-1-酮(1.24 g，6.03 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中逐滴添加溴化甲基鎂(1N於THF中，18 mL，18 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用碳酸鈉、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物(600 mg，2.71 mmol，45%產率)。MS (ESI) *m/z* 222.1 $[M+1]^+$。

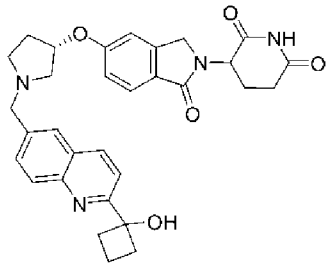
【0357】 **2-(3-乙烯基異喹啉-7-基)丙-2-醇。**向2-(3-氯異喹啉-7-基)丙-2-醇(600 mg，2.71 mmol)、乙烯基三氟硼酸鉀(1.1 g，8.15 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(270 mg，0.23 mmol)及碳酸銫(2.64 g，8.12 mmol)。將混合物在100℃下在氮氣下攪拌5 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0至30%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(310 mg，1.45 mmol，54%產率)。MS (ESI) m/z 214.0 $[M+1]^+$。

【0358】 **7-(2-羥基丙-2-基)異喹啉-3-甲醛。**在室溫下向2-(3-乙烯基異喹啉-7-基)丙-2-醇(310 mg，1.45 mmol)、鐵酸鉀(40 mg，0.11 mmol)及4-甲基味啉N-氧化物(330 mg，2.82 mmol)於1-丁醇(5 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加檸檬酸(550 mg，2.86 mmol)，且將所得混合物在室溫下在氮氣下攪拌4 h。接著在0℃下以若干份添加過碘酸鈉(930 mg，4.31

mmol)至上述混合物中且在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(50 mg，0.23 mmol，16%產率)。MS (ESI) *m/z* 216.2 $[M+1]^+$。

【0359】 **3-(5-(((S)-1-((7-(2-羥基丙-2-基)異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向7-(2-羥基丙-2-基)異喹啉-3-甲醛(50 mg，0.23 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(108 mg，0.24 mmol)及三乙胺(0.06 mL，0.47 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌混合物中以若干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(200 mg，0.94 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。濃縮混合物且殘餘物首先藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化，且在以下條件下進一步藉由製備型HPLC純化：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至30% B於7 min內，30% B；波長：254/220 nm；RT1 (min)：5.08；收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(15.6 mg，0.03 mmol，0.13%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.28 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.96-7.86 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16-7.04 (m, 2H), 5.22 (m, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.54-4.33 (m, 4H), 3.58-3.35 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.63-2.38 (m, 2H), 2.30-2.12 (m, 2H), 1.66 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 529.1 $[M+1]^+$。

實例S70. 3-(5-(((S)-1-((2-(1-羥基環丁基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



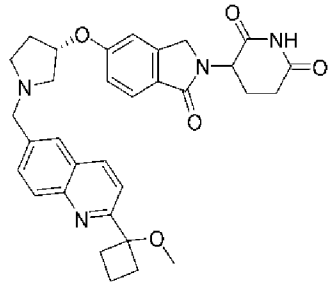
【0360】 **1-(6-甲基喹啉-2-基)環丁-1-醇。**將2-溴-6-甲基-喹啉(450 mg，2.03 mmol)於THF (10 mL)中之溶液在氮氣下冷卻至-78℃，隨後經10 min逐滴添加丁基鋰(3 M於THF中，3.0 mL，9.00 mmol)。將反應混合物在此溫度下攪拌30 min且接著經5 min添加環丁酮(800 mg，11.26 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液。將反應混合物在-78℃下在氮氣下攪拌1 h。混合物用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至20%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(320 mg，1.50 mmol，74%產率)。MS (ESI) *m/z* 214.2 $[M+1]^+$。

【0361】 **1-(6-(溴甲基)喹啉-2-基)環丁-1-醇。**在氮氣下向1-(6-甲基-2-喹啉基)環丁醇(100 mg，0.47 mmol)於四氯化碳(5 mL)中之溶液中添加NBS (75 mg，0.42 mmol)及2,2'-二甲基-2,2'-偶氮二丙腈(23 mg，0.14 mmol)。在70℃下在氮氣下攪拌所得混合物2 h。過濾混合物，且濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(80 mg，0.27 mmol，57%產率)。MS (ESI) *m/z* 292.1 $[M+1]^+$。

【0362】 **3-(5-(((S)-1-((2-(1-羥基環丁基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)-氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在室溫下向3-[1-側氧

基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(80 mg，0.22 mmol)及1-[6-(溴甲基)-2-喹啉基]環丁醇(70 mg，0.24 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(91 mg，0.66 mmol)。混合物在室溫下攪拌12 h。濃縮所得混合物且藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化殘餘物：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至14% B於10 min內，14% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：9.67。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(16.7 mg，0.031 mmol，14%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.71 (m, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (m, 1H), 5.23 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.51-4.36 (m, 4H), 3.56 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.79 (m, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.45 (m, 3H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 541.2 $[M+1]^+$。

實例S71. 3-(5-(((S)-1-((2-(1-甲氧基環丁基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0363】 **2-(1-甲氧基環丁基)-6-甲基喹啉。**在0℃下在氮氣下向1-(6-甲基喹啉-2-基)環丁-1-醇(100 mg，0.47 mmol)於THF (10 mL)中之溶

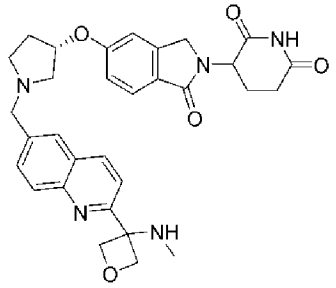
液中添加氫化鈉(60%於礦物油中之分散液，34 mg，0.85 mmol)且將懸浮液攪拌30 min。接著在0℃下將碘甲烷(70 mg，0.52 mmol)添加至以上混合物中且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌1 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(100 mg，0.44 mmol，94%產率)。MS (ESI) *m/z* 228.1 $[M+1]^+$。

【0364】 **6-(溴甲基)-2-(1-甲氧基環丁基)喹諾酮**。向2-(1-甲氧基環丁基)-6-甲基-喹啉(90 mg，0.40 mmol)於四氯化碳(5 mL)中之溶液中添加NBS (63 mg，0.36 mmol)及2,2'-二甲基-2,2'-偶氮二丙腈(20 mg，0.12 mmol)。在70℃下在氮氣下攪拌混合物2 h。過濾混合物，且濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(80 mg，0.26 mmol，66%產率)。MS (ESI) *m/z* 306.0 $[M+1]^+$。

【0365】 **3-(5-(((S)-1-((2-(1-甲氧基環丁基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。在室溫下向3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(80 mg，0.22 mmol)、6-(溴甲基)-2-(1-甲氧基環丁基)喹啉(73 mg，0.24 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(91 mg，0.66 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物且藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)及製備型HPLC在以下條件下純化殘餘物：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：10% B至30% B於10 min內，30%

B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：9.67。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(44.6 mg，0.08 mmol，36%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88-7.79 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.13-7.01 (m, 2H), 5.12 (m, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 2H), 4.44 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.03-2.87 (m, 2H), 2.90-2.67 (m, 3H), 2.53 (m, *J* = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 2.50-2.34 (m, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 555.3 $[M+1]^+$。

實例S72. 3-(5-(((S)-1-((2-(3-(甲基胺基)氧雜環丁烷-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0366】 **6-(甲氧羰基)喹啉1-氧化物。**在室溫下向喹啉-6-甲酸甲酯(5.0 g，26.7 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之攪拌溶液中添加間氯過氧苯甲酸(12.5 g，72.4 mmol)。接著在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物12 h。向反應混合物中添加碳酸氫鈉飽和溶液至PH約7且用二氯甲烷萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(4.0 g，19.7 mmol，74%產率)。MS (ESI) *m/z* 204.1 $[M+1]^+$。

【0367】 **2-羥基喹啉-6-甲酸甲酯。**在0℃下向1-側氧基喹啉-6-甲酸酯(4.0 g，19.7 mmol)於水(50 mL)中之攪拌溶液中添加甲磺醯氯(4.8 g，

41.9 mmol)且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌1 h。過濾反應混合物且濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(4.0 g，19.6 mmol，99%產率)。MS (ESI) *m/z* 204.2 $[M+1]^+$。

【0368】 **2-溴喹啉-6-甲酸甲酯。**在室溫下向2-羥基喹啉-6-甲酸甲酯(4.0 g，19.7 mmol)於氯仿(30 mL)中之攪拌溶液中添加氧溴化磷(14.0 g，48.8 mmol)。接著將反應混合物在65℃下在氮氣下攪拌12 h。向反應混合物中添加碳酸氫鈉飽和溶液至pH約7且用二氯甲烷萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(4.5 g，16.9 mmol，86%產率)。MS (ESI) *m/z* 266.0 $[M+1]^+$。

【0369】 **(2-溴喹啉-6-基)甲醇。**在0℃下向在0℃下在氮氣下預攪拌20 min之氯化鈣(2.53 g，22.76 mmol)及硼氫化鈉(1.6 g，41.7 mmol)於THF (20 mL)及乙醇(20 mL)中之溶液中添加2-溴喹啉-6-甲酸甲酯(2.0 g，7.5 mmol)。接著將反應混合物在0℃下在氮氣下攪拌5 h。用水稀釋所得混合物且用二氯甲烷萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(1.7 g，7.1 mmol，95%產率)。MS (ESI) *m/z* 238.1 $[M+1]^+$。

【0370】 **2-溴-6-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)喹啉。**在室溫下向(2-溴喹啉-6-基)甲醇(1.8 g，7.60 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加咪唑(1.0 g，14.8 mmol)、三級丁基氯二甲基矽烷(1.4 g，9.1 mmol)。接著在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物12 h。向所得混合物中添加水且用二氯甲烷萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相快速層析(40-100%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經15 min)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(1.3 g，3.70 mmol，

49%產率)。MS (ESI) *m/z* 352.2 $[M+1]^+$。

【0371】 **N-(3-(6-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)喹啉-2-基)氧雜環丁烷-3-基)-2- 甲基丙烷-2-亞磺醯胺。**在-78℃下向2-溴-6-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)喹啉(800 mg，2.3 mmol)於THF (20 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加正丁基鋰(2.5 M於二乙醚中，4.5 mL，11.3 mmol)，且將混合物在-78℃下在氮氣下攪拌0.5 h。在-78℃下向反應混合物中添加2-甲基-N-(氧雜環丁烷-3-亞基)丙烷-2-亞磺醯胺(2.0 g，11.5 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌3 h。向反應混合物中添加飽和氯化銨且用乙酸乙酯萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物經逆相快速層析(30-70%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(300 mg，0.67 mmol，29%產率)。MS (ESI) *m/z* 449.3 $[M+1]^+$。

【0372】 **N-(3-(6-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)喹啉-2-基)氧雜環丁烷-3-基)-N,2-二甲基丙烷-2-亞磺醯胺。**在0℃下向N-[3-[6-[[三級丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-2-喹啉基]氧雜環丁烷-3-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(150 mg，0.33 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鈉(60%於礦物油中之分散液，16 mg，0.40 mmol)且在氮氣下攪拌1 h。接著在0℃下在氮氣下添加碘甲烷(57 mg，0.4 mmol)且在氮氣下攪拌2 h。向反應混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物經逆相快速層析(20-70%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(110 mg，0.23 mmol，70%產率)。MS (ESI) *m/z* 463.2 $[M+1]^+$。

【0373】 **N-(3-(6-(羥甲基)喹啉-2-基)氧雜環丁烷-3-基)-N,2-二甲基**

丙烷-2-亞磺醯胺。在0℃下向N-[3-[6-[[三級丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-2-喹啉基]氧雜環丁烷-3-基]-N,2-二甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(110 mg，0.23 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨(70 mg，0.26 mmol)。在0℃下在氮氣下攪拌所得溶液1 h。向反應混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物(80 mg，0.23 mmol，99%產率)。MS (ESI) *m/z* 349.1 $[M+1]^+$。

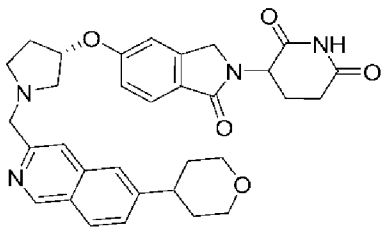
【0374】 N-(3-(6-甲醯基喹啉-2-基)氧雜環丁烷-3-基)-N,2-二甲基丙烷-2-亞磺醯胺。在室溫下向N-[3-[6-(羥甲基)-2-喹啉基]氧雜環丁烷-3-基]-N,2-二甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(80 mg，0.23 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(200 mg，2.30 mmol)。接著在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物12 h。過濾且濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(78 mg，0.22 mmol，96%產率)。MS (ESI) *m/z* 347.2 $[M+1]^+$。

【0375】 N-(3-(6-(((3S)-3-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)吡咯啶-1-基)甲基)喹啉-2-基)氧雜環丁烷-3-基)-N,2-二甲基丙烷-2-亞磺醯胺。在0℃下向預攪拌15 min之N-[3-(6-甲醯基-2-喹啉基)氧雜環丁烷-3-基]-N,2-二甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(78 mg，0.22 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(111 mg，0.25 mmol)及三乙胺(0.07 mL，0.49 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(200 mg，0.94 mmol)，且將溶液在室溫下在氮氣下攪拌4 h。藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化所得溶液。蒸發純溶離份，得到呈黃色油狀之

標題化合物(140 mg，0.21 mmol，94%產率)。MS (ESI) *m/z* 660.3 $[M+1]^+$。

【0376】 **3-(5-(((S)-1-((2-(3-(甲基胺基)氧雜環丁烷-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。將N-[3-[6-[[(3S)-3-[2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]氧基吡咯啶-1-基]甲基]-2-喹啉基]氧雜環丁烷-3-基]-N,2-二甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(100 mg，0.15 mmol)及TFA (1.0 mL，13.1 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液在0℃下在氮氣下攪拌2 h。濃縮所得混合物。粗產物直接藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：4% B至20% B於10 min內，20% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：8.6。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(19.3 mg，0.03 mmol，23%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 18.6, 8.7 Hz, 2H), 7.99 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.04 (dd, *J* = 8.3, 3.0 Hz, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.40 (dd, *J* = 17.6, 2.9 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 17.5, 2.8 Hz, 1H), 3.41-3.53 (m, 4H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.39 (m, *J* = 13.2, 4.5 Hz, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 556.2 $[M+1]^+$。

實例S73. 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((6-(四氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0377】 **6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-甲酸乙酯。**向6-溴異喹啉-3-甲酸乙酯(100 mg，0.36 mmol)、2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(75 mg，0.36 mmol)及碳酸鈉(76 mg，0.71 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加[1'1-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)(26 mg，0.035 mmol)。將所得混合物在90℃下在氮氣下攪拌3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(80 mg，0.28 mmol，77%產率)。MS (ESI) *m/z* 284.1 $[M+1]^+$。

【0378】 **6-(四氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-甲酸乙酯。**向6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-甲酸乙酯(80 mg，0.28 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加鈀10%/碳(40 mg，用約50%水潤濕)。在室溫下在氫氣(約2巴)下攪拌混合物2 h。過濾所得混合物，且用二氯甲烷(3×10 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(80 mg，0.28 mmol，99%產率)。MS (ESI) *m/z* 286.2 $[M+1]^+$。

【0379】 **(6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,2-二氫異喹啉-3-基)甲醇。**在0℃下向6-四氫哌喃-4-基異喹啉-3-甲酸乙酯(45 mg，0.16 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加氫化鋰鋁(2.5 M於THF中，0.08 mL，0.20 mmol)。將所得混合物在此溫度下攪拌30 min。用水淬滅混合物，且用15%氫氧化鈉溶液將溶液之pH調節至pH約8且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無

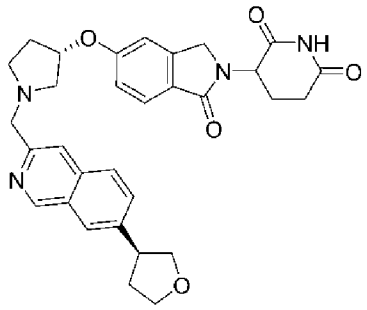
水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(38 mg，0.15 mmol，94%產率)。MS (ESI) *m/z* 246.2 $[M+1]^+$。

【0380】 **6-(四氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-甲醛。**向(6-四氫哌喃-4-基-1,2-二氫異喹啉-3-基)甲醇(38 mg，0.15 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加二氧化錳(270 mg，3.10 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。過濾所得混合物，且用二氯甲烷(3×10 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，得到呈黑色固體狀之標題化合物(35 mg，0.14 mmol，93%產率)。MS (ESI) *m/z* 242.1 $[M+1]^+$。

【0381】 **3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((6-(四氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在室溫下向3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(40 mg，0.12 mmol)、6-四氫哌喃-4-基異喹啉-3-甲醛(35 mg，0.14 mmol)及三乙胺(19 mg，0.19 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(77 mg，0.36 mmol)。在室溫下攪拌混合物2 h。濃縮所得混合物且藉由矽膠層析(0-5%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化殘餘物：Xselect CSH OBD管柱30*150mm 5 μm，n；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：7 B至37 B於7 min內；254/210 nm；RT_1：5.66。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(4 mg，0.007 mmol，6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.79-7.70 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.13 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H),

4.76 (m, 2H), 4.46 (m, 2H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.87 (m, 3H), 3.65 (m, 3H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.65-2.41 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.90 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 555.2 $[M+1]^+$。

實例S74. 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((7-((S)-四氫呋喃-3-基)異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

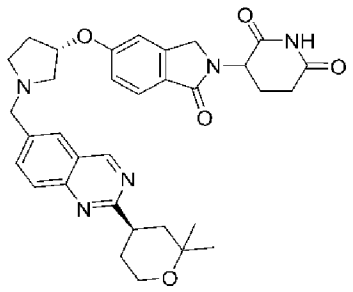


【0382】 **(S)-(7-(四氫呋喃-3-基)異喹啉-3-基)甲醇。**藉由製備型SFC在以下條件下純化(7-(四氫呋喃-3-基)異喹啉-3-基)甲醇(200 mg，0.87 mmol)：管柱：CHIRALPAK AD-H，2*25 cm，5 μm；移動相A：二氧化碳，移動相B：甲醇(0.1% 2M氨-甲醇)；流動速率：50 mL/min；梯度：40% B；管柱溫度：35℃；背壓：100巴；220 nm；RT1：4.93；RT_2：7.72；注射體積：4.8 ml；運轉次數：4。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到標題化合物(65 mg，0.28 mmol，32%產率)。MS (ESI) m/z 230.1 $[M+1]^+$。

【0383】 **(S)-7-(四氫呋喃-3-基)異喹啉-3-甲醛。**在0℃下向(S)-(7-(四氫呋喃-3-基)異喹啉-3-基)甲醇(65 mg，0.28 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(156 mg，0.37 mmol)。接著在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物2 h。濃縮所得混合物且殘餘物藉由矽膠層析(0至30%乙酸乙酯/石油醚)純化。蒸發純溶離份，得到呈黃色油狀之標題化合物(35 mg，0.15 mmol，54%產率)。MS (ESI) *m/z* 228.2 $[M+1]^+$。

【0384】 **3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((7-((S)-四氫呋喃-3-基)異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。在0℃下向預攪拌15 min之(S)-7-(四氫呋喃-3-基)異喹啉-3-甲醛(35 mg，0.15 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(61 mg，0.19 mmol)、三乙胺(0.04 mL，0.30 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(130 mg，0.61 mmol)，且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌12 h。藉由矽膠層析(0至15%甲醇/二氯甲烷)純化所得混合物。將純溶離份蒸發且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至30 B於7 min內，254/220 nm；RT1：5.51；RT2。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(41.7 mg，0.077 mmol，51%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 8.01-7.82 (m, 2H), 7.80-7.56 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.11-4.97 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.97-3.79 (m, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.95-2.75 (m, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.39 (m, 3H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.86 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 541.2 $[M+1]^+$。

實例S75. 3-(5-(((S)-1-((2-((R)-2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0385】 **6-溴-2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹唑啉-2-醇。**將2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-甲酸(1 g，6.32 mmol)於亞硫醯氯(12 mL)中之攪拌溶液在80℃下在氮氣下攪拌2 h。濃縮混合物，得到2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-甲醯氯。在0℃下向2-(胺基乙基)-4-溴苯胺(1.5 g，7.46 mmol)及三乙胺(7.85 mL，56.3 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-甲醯氯(1 g，5.66 mmol)，且將以上混合物在室溫下在氮氣下攪拌2 h。濃縮混合物，得到粗標題化合物。MS (ESI) *m/z* 341.1 $[M+1]^+$。

【0386】 **6-溴-2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-1,4-二氫喹唑啉。**將6-溴-2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹唑啉-2-醇(800 mg，2.34 mmol)於氧氯化磷(10 mL)中之溶液在80℃下在氮氣下攪拌2 h。濃縮混合物且用碳酸鈉小心地將殘餘物鹼化至pH約8且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。濃縮混合物，得到粗標題化合物。MS (ESI) *m/z* 323.0 $[M+1]^+$。

【0387】 **6-溴-2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉。**向6-溴-2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-1,4-二氫喹唑啉(500 mg，1.55 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(2.69 g，30.94 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌以上混合物48 h。過濾混合物，且濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠層析(0至20%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(400 mg，1.25 mmol，80%產率)。MS (ESI) *m/z* 321.0

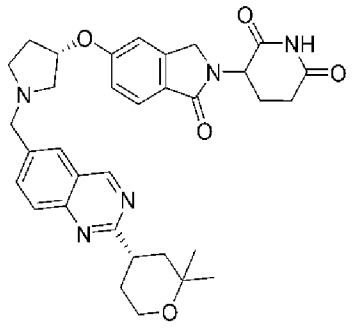
$[M+1]^+$。

【0388】 (R)-2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹唑啉。向6-溴-2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉(400 mg，1.25 mmol)及三氟(乙烯基)硼酸鉀(240 mg，1.79 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)及水(0.6 ml)中之攪拌溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(172 mg，0.15 mmol)及碳酸銫(1.2 g，3.68 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0至25%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到標題化合物之外消旋型式(450 mg)，其藉由分析型SFC在以下條件下進一步純化：管柱：CHIRALPAK ID-3，4.6*50 mm 3 μm；移動相A：己烷(0.1%二乙胺):乙醇=95:5；流動速率：1 mL/min；梯度：0% B至0% B；注射體積：5 μl。蒸發純溶離份，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(70 mg，0.26 mmol，21%產率)。MS (ESI) *m/z* 269.1 $[M+1]^+$。

【0389】 (R)-2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-甲醛。向(R)-2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹唑啉(70 mg，0.26 mmol)於三級丁醇(4 mL)及水(4 mL)中之攪拌溶液中添加鋨酸鉀(10 mg，0.03 mmol)、4-甲基-味啉4-氧化物(61 mg，0.52 mmol)及檸檬酸(111 mg，0.52 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加過碘酸鈉(167 mg，0.78 mmol)且再攪拌混合物1 h。向反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉至PH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至25%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(40 mg，0.15 mmol，57%產率)。MS (ESI) *m/z* 271.2 $[M+1]^+$。

【0390】 **3-(5-(((S)-1-((2-((R)-2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向(R)-2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-甲醛(40 mg，0.15 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(80 mg，0.18 mmol)及三乙胺(50 mg，0.50 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(130 mg，0.61 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物48 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至25% B於7 min內，25% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：6.32。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(28.7 mg，0.05 mmol，32%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.48 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12-7.02 (m, 2H), 5.16-5.07 (m, 2H), 4.44 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.99-3.84 (m, 2H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.25-3.23 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.03-1.84 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.30 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 584.4 $[M+1]^+$。

實例S76. 3-(5-(((S)-1-((2-((S)-2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



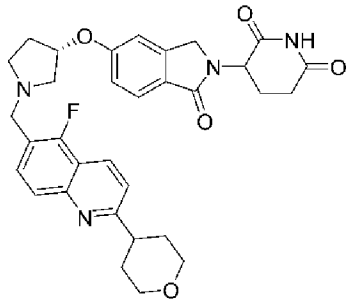
【0391】 **(S)-2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹唑啉。**標題化合物之外消旋體型式(450 mg)藉由製備性分析型SFC在以下條件下純化：管柱：CHIRALPAK ID-3，4.6*50 mm，3 μm；移動相A：己烷(0.1%二乙胺):乙醇=95:5；流動速率：1 mL/min；梯度：0% B至0% B；注射體積：5 μL，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(60 mg，0.22 mmol，12%產率)。MS (ESI) *m/z* 269.1 $[M+1]^+$。

【0392】 **(S)-2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-甲醛。**向(S)-2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹唑啉(60 mg，0.22 mmol)於三級丁醇(4 mL)及水(4 mL)中之攪拌溶液中添加鋨酸鉀(9 mg，0.02 mmol)、4-甲基-味啉4-氧化物(52 mg，0.45 mmol)及檸檬酸(95 mg，0.45 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加過碘酸鈉(143 mg，0.67 mmol)且再攪拌混合物1 h。向反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至25%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(40 mg，0.15 mmol，66%產率)。MS (ESI) *m/z* 271.2 $[M+1]^+$。

【0393】 **3-(5-(((S)-1-((2-((S)-2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向(S)-2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-甲醛(40 mg，0.15

mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶- 2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(80 mg，0.18 mmol)及三乙胺(50 mg，0.50 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(130 mg，0.61 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物48 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至25% B於7 min內，25% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：6.32。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(30.3 mg，0.05 mmol，34%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.48 (s, 1H), 8.13-8.05 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 2H), 5.12-5.07 (m, 2H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.19 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 3.98-3.83 (m, 2H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.23-3.12 (m, 2H), 3.01-2.85 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.56-2.41 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.06-1.83 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.30 (s, 3H); MS (ESI) m/z 584.4 $[M+1]^+$。

實例S77. 3-(5-(((S)-1-((5-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0394】 **(6-胺基-3-溴-2-氟苯基)甲醇。**在0℃下在氮氣下向6-胺基-

3-溴-2-氟苯甲酸(900 mg，3.85 mmol)於THF (15 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加氫化鋰鋁(2.5 M於THF中，3 mL，7.50 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌1 h。所得混合物在0℃下用氫氧化鈉(2 M水溶液，5 mL，10 mmol)淬滅，接著在此溫度下攪拌30 min且過濾。濾餅用60 mL THF洗滌。濃縮合併之濾液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(750 mg，3.40 mmol，88%產率)。MS (ESI) *m/z* 219.9 $[M+1]^+$。

【0395】 **6-溴-5-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉。**在室溫下向(6-胺基-3-溴-2-氟苯基)甲醇(730 mg，3.40 mmol)及1-四氫哌喃-4-基乙酮(850 mg，6.64 mmol)於甲苯(15 mL)中之攪拌溶液中添加三級丁醇鋰(530 mg，6.64 mmol)。接著將反應混合物在110℃下在氮氣下攪拌12 h。過濾混合物，且濃縮濾液。藉由逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經25 min)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(375 mg，1.20 mmol，36%產率)。MS (ESI) *m/z* 310.0 $[M+1]^+$。

【0396】 **5-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹啉。**在室溫下在氮氣下向6-溴-5-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉(360 mg，1.16 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加三氟(乙烯基)硼酸鉀(310 mg，2.32 mmol)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)二氯甲烷加合物(169 mg，0.23 mmol)及碳酸鈉(369 mg，3.48 mmol)。接著將反應混合物在80℃下在氮氣下攪拌2 h。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(230 mg，0.89 mmol，76%產率)。MS (ESI) *m/z* 258.1 $[M+1]^+$。

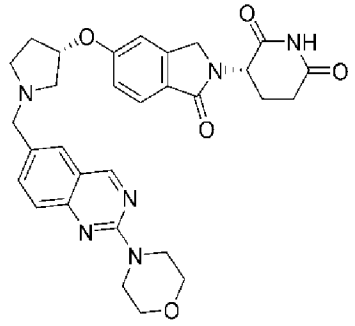
【0397】 **5-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛。**向5-氟-2-(四氫

-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹啉(120 mg，0.47 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(109 mg，0.93 mmol)及檸檬酸(179 mg，0.93 mmol)於水(5 mL)及三級丁醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加鐵酸鉀(15 mg，0.04 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物3 h。接著將過碘酸鈉(299 mg，1.40 mmol)添加至以上混合物中。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物1 h。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(100 mg，0.38 mmol，81%產率)。MS (ESI) *m/z* 260.0 $[M+1]^+$。

【0398】 **3-(5-(((S)-1-((5-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向5-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛(100 mg，0.38 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2-2-三氟乙酸(480 mg，1.08 mmol)及三乙胺(56 mg，0.56 mmol)、三乙胺(0.20 mL，1.48 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(200 mg，0.94 mmol)。將反應混合物在30℃下在氮氣下攪拌1 h。在減壓下移除大部分溶劑且殘餘物藉由正相快速層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至30% B於7 min內，30% B；波長：254/210 nm；RT_1 (min)：6.82。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之所需產物(42.9 mg，0.075 mmol，19%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.89-7.80

(m, 2H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 5.15-5.07 (m, 2H), 4.49-4.39 (m, 2H), 4.14-4.10 (m, 4H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 2H), 3.10-3.07 (m, 2H),2.95-2.76 (m, 3H), 2.53-2.42 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 4H), 1.95-1.91 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 573.1 $[M+1]^+$。

實例S78.(S)-3-(5-(((S)-1-((2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0399】 (S)-5-胺基-4-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯。在室溫下向4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(5 g，16.23 mmol)於乙腈(20 mL)中之攪拌溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(8.6 mL，49.2 mmol)、(4S)-4,5-二胺基-5-側氧基-戊酸三級丁酯(3.3 g，16.20 mmol)。接著將反應混合物在50℃下在氮氣下攪拌18 h。濃縮所得混合物。在室溫下將粗產物與三級丁基甲基醚(50 ml)一起攪拌1 h。在室溫下將收集之固體與水(50 ml)一起攪拌1 h。收集固體，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(4.7 g，11.84 mmol，73%產率)。MS (ESI) *m/z* 397.0 $[M+1]^+$。

【0400】 (S)-3-((2-((S)-1-胺基-5-(三級丁氧基)-1,5-二側氧基戊-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)吡咯啶-1-甲酸苯甲酯。反應在250 mL圓底燒瓶中進行，且用配備風扇冷卻之盤式藍光LED (450 nm) 光反應器進行照射(以保持<30℃溫度)。在氮氣下向2,2,6,6-四甲基哌啶(3.2 g，

22.7 mmol)、(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[2-(2',4'-二氟苯基)-5-甲基吡啶]銥(III)六氟磷酸鹽(410 mg，0.40 mmol)於乙腈(100 mL)中之攪拌溶液中添加(S)-1-苯甲基吡咯啶-3-醇(6.7 g，37.81 mmol)、(4S)-5-胺基-4-(5-溴-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-5-側氧基-戊酸三級丁酯(8.0 g，20.1 mmol)、4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶(271 mg，1.0 mmol)、氯化鎳(II)乙二醇二甲醚錯合物(222 mg，1.0 mmol)。接著在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物18 h。過濾所得混合物且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(50%至100%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(5 g，9.30 mmol，46%產率)。MS (ESI) *m/z* 538.4 $[M+1]^+$。

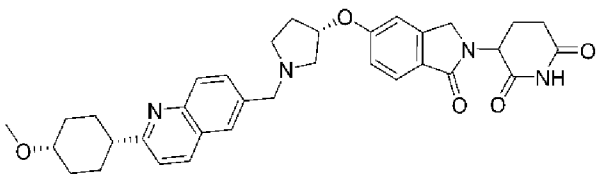
【0401】 (S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯。在室溫下向(3S)-3-[2-[(1S)-4-三級丁氧基-1-胺甲醯基-4-側氧基-丁基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]氧基吡咯啶-1-甲酸酯(1.0 g，1.9 mmol)於乙醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加鈀10%/碳(150 mg，用約55%水潤濕)、乙酸(134 mg)且將反應混合物在室溫下在氫氣下攪拌12 h。過濾所得混合物且濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(700 mg，1.74 mmol，91%產率)。MS (ESI) *m/z* 404.3 $[M+1]^+$。

【0402】 (S)-5-胺基-4-(5-(((S)-1-((2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯。在0℃下向預攪拌30 min之(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(200 mg，0.49 mmol)、2-(N-味啉基)喹唑啉-6-甲醛(105 mg，0.43 mmol)、乙酸(25 μL)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(229 mg，1.10 mmol)，且將溶液在室溫下在氮氣下攪拌12 h。濃縮所得溶液且殘餘物藉由矽膠層析(0至

5%甲醇/二氯甲烷)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(200 mg，0.32 mmol，74%產率)。MS (ESI) *m/z* 631.5 $[M+1]^+$。

【0403】 (S)-3-(5-(((S)-1-((2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。將(S)-5-胺基-4-(5-(((S)-1-((2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(100 mg，0.16 mmol)及苯磺酸(75 mg，0.48 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液在60℃下在氮氣下攪拌12 h。向所得溶液中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7，且用二氯甲烷萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型SFC在以下條件下純化：管柱：exsil chieal-NR，3*25 cm，8 μm；移動相A：二氧化碳，移動相B：異丙醇:乙腈:二氯甲烷=2:1:1；流動速率：80 mL/min；梯度：等濃度50% B；管柱溫度(℃)：35；背壓(巴)：100；波長：220 nm；RT_1 (min)：13.23；樣品溶劑：二氯甲烷:乙腈=1:1；注射體積：4.8 mL；運轉次數：12。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色固體狀之標題化合物(38.4 mg，0.069 mmol，43%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 7.82-7.67 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.05 (m, 2H), 4.38 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.70 (m, 6H), 3.00-2.59 (m, 4H), 2.57 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 1H); MS (ESI) *m/z*557.3 $[M+1]^+$。

實例S79. 3-(5-(((S)-1-((2-((1s,4R)-4-甲氧基環己基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



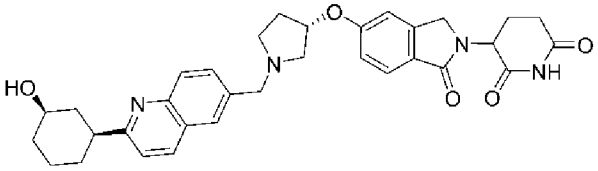
【0404】 **(2-((1s,4s)-4-甲氧基環己基)喹啉-6-基)甲醇。**藉由製備型對掌性SFC在以下條件下純化(2-(4-甲氧基環己基)喹啉-6-基)甲醇(260 mg，0.96 mmol)：管柱：Lux 3 μ Cellulose-3，4.6*100 mm，3 μm；移動相B：甲醇(1%-2M氨-甲醇)；流動速率：2 mL/min；梯度：等濃度10% B；波長：220 nm。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(80 mg，0.29 mmol，31%產率)。MS (ESI) *m/z* 272.0 $[M+1]^+$。

【0405】 **2-((1s,4s)-4-甲氧基環己基)喹啉-6-甲醛。**將(2-((1s,4s)-4-甲氧基環己基)喹啉-6-基)甲醇(80 mg，0.29 mmol)及二氧化錳(256 mg，2.95 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液在50℃下在氮氣下攪拌5 h。混合物用二氯甲烷稀釋，過濾且濃縮濾液，得到呈白色固體狀之標題化合物(65 mg，0.24 mmol，81%產率)。MS (ESI) *m/z* 272.2 $[M+1]^+$。

【0406】 **3-(5-(((S)-1-((2-((1s,4R)-4-甲氧基環己基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-((1s,4s)-4-甲氧基環己基)喹啉-6-甲醛(45 mg，0.17 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(70 mg，0.19 mmol)及三乙胺(0.06 mL，0.40 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌混合物中以若干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(160 mg，0.75 mmol)，且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌2 h。濃縮所得混合物且殘餘物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化，且藉由製備型薄層層析在以下條件下進一步純化：管柱：sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水

(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至17% B於9 min內，17% B；波長：254/220 nm；RT1 (min)：10.38，得到呈白色固體狀之標題化合物(56 mg，0.09 mmol，53%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.21 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 5.12-5.10 (m, 2H), 4.50-4.36 (m, 2H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.11-3.09 (m, 1H), 3.00 (m, 4H), 2.80-2.74 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.30-2.20(m, 2H), 2.16-2.00 (m, 4H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.40 (m, 2H); MS (ESI) m/z 583.3 $[M+1]^+$。

實例S80. 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,3R)-3-羥基環己基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

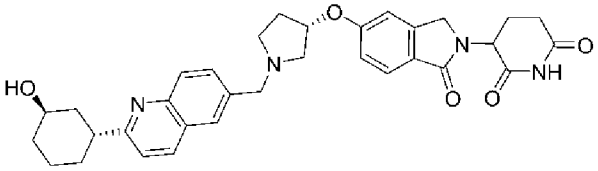


【0407】 2-((1S,3R)-3-羥基環己基)喹啉-6-甲醛。在氮氣氛圍下向(1R,3S)-3-[6-(羥甲基)-2-喹啉基]環己醇(170 mg，0.66 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加二氧化錳(1.2 g，13.80 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。過濾所得混合物，且用二氯甲烷(3×10 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，得到呈黑色固體狀之標題化合物(170 mg，0.66 mmol，100%產率)。MS (ESI) *m/z* 256.1 $[M+1]^+$。

【0408】 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,3R)-3-羥基環己基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。在室溫下向3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(60 mg，0.18 mmol)、2-(氧雜環丁烷-3-基)喹唑啉-6-甲醛(40 mg，0.16 mmol)及

三乙胺(28 mg，0.28 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(116 mg，0.55 mmol)。在室溫下攪拌溶液2 h。濃縮所得溶液且藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化殘餘物：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至16% B於10 min內，16% B；波長：254/210 nm；RT_1 (min)：10.33。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(11.6 mg，0.02 mmol，12%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (m, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.52-4.37 (m, 2H), 4.31 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.09-2.85 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.19 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 1.74-1.52 (m, 3H), 1.37 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 569.2 $[M+1]^+$。

實例S81. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,3R)-3-羥基環己基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0409】 **2-(3-側氧基環己-1-烯-1-基)喹啉-6-甲酸甲酯。**向2-氯喹啉-6-甲酸甲酯(2.0 g，9.02 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)環己-2-烯-1-酮(2.0 g，9.02 mmol)、碳酸鈉(1.9 g，18.05 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (661 mg，0.91 mmol)。在90℃下在氮氣下攪拌混合物12

h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至5%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(2.3 g，8.18 mmol，91%產率)。MS (ESI) *m/z* 282.1 $[M+1]^+$。

【0410】 **2-(3-側氧基環己基)喹啉-6-甲酸甲酯。**向2-(3-側氧基環己烯-1-基)喹啉-6-甲酸甲酯(2.3 g，8.18 mmol)於甲醇(25 mL)中之溶液中添加10%鈀/碳(1.2 g，用約50%水潤濕)。在室溫下在氫氣(約2巴)下攪拌混合物2 h。過濾所得混合物，且用二氯甲烷(3×10 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(2.3 g，8.180 mmol，99%產率)。MS (ESI) *m/z* 284.1 $[M+1]^+$。

【0411】 **3-(6-(羥甲基)喹啉-2-基)環己-1-醇。**在0℃下在氮氣下向2-(3-側氧基環己基)喹啉-6-甲酸甲酯(1.5 g，5.29 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加氫化鋰鋁(2.5 M於THF中，2.1 mL，5.25 mmol)。將所得混合物在此溫度下攪拌30 min。用水淬滅混合物，且用15%氫氧化鈉溶液將溶液之pH調節至pH約8且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(510 mg，1.98 mmol，37%產率)。MS (ESI) *m/z* 258.1 $[M+1]^+$。

【0412】 **(1R,3R)-3-(6-(羥甲基)喹啉-2-基)環己-1-醇及(1R,3S)-3-(6-(羥甲基)喹啉-2-基)環己-1-醇。**藉由製備型SFC在以下條件下分離外消旋體(510 mg)：管柱：CHIRALPAK IH，3*25 cm，5 μm；移動相A：二氧化碳，移動相B：甲醇(0.1% 2M氨-甲醇)；流動速率：100 mL/min；梯度：50% B；管柱溫度：35℃；背壓：100巴；220 nm；RT_1：2；RT_2：

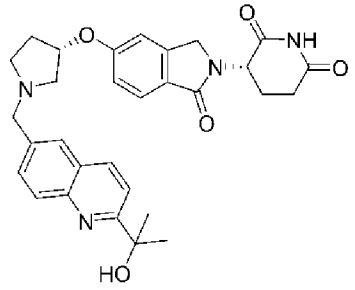
4.25；注射體積：4.8 ml；運轉次數：8。蒸發純溶離份，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(RR異構物，RT1：2，180 mg，0.70 mmol)及呈淡黃色固體狀之RS異構物(RT2：4.25，170 mg，0.661 mmol)。MS (ESI) *m/z* 258.1 $[M+1]^+$。

【0413】 **2-((1R,3R)-3-羥基環己基)喹啉-6-甲醛。**向(1R,3R)-3-[6-(羥甲基)-2-喹啉基]環己醇(80 mg，0.31 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加二氧化錳(540 mg，6.22 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。過濾所得混合物，且用二氯甲烷(3×10 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，得到呈黑色固體狀之標題化合物(80 mg，0.31 mmol，100%產率)。MS (ESI) *m/z* 256.1 $[M+1]^+$。

【0414】 **3-(5-(((S)-1-((2-(氧雜環丁烷-3-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(60 mg，0.18 mmol)、2-(氧雜環丁烷-3-基)喹唑啉-6-甲醛(40 mg，0.19 mmol)及三乙胺(28 mg，0.28 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(116 mg，0.55 mmol)，且將溶液在室溫下在氮氣下攪拌2 h。濃縮所得溶液且藉由矽膠層析(0-5%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化殘餘物：Xselect CSH OBD管柱30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：3% B至25% B於7 min內，25% B；波長：254/210 nm；RT_1 (min)：6.3。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(11.6 mg，0.02 mmol，12%產率)。^1H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ8.83 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.9 Hz,

1H), 7.97 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.20-5.07 (m, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 3.87-3.60 (m, 5H), 3.26 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.80-2.53 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.25-2.00 (m, 4H), 1.83-1.51 (m, 3H), 1.42 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 569.2 $[M+1]^+$。

實例S82.(S)-3-(5-(((S)-1-((2-(2-羥基丙-2-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0415】 **6-溴喹啉-2-甲酸甲酯。**在0℃下向6-溴喹啉-2-甲酸(5.00 g，19.84 mmol)於甲醇(50 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加濃硫酸(5 mL)。將所得溶液在70℃下在氮氣下攪拌12 h。濃縮淡黃色溶液且向殘餘物中小心地添加飽和碳酸氫鈉至PH約7，接著用乙酸乙酯萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(4.20 g，15.78 mmol，79%產率)。MS (ESI) *m/z* 266.1 $[M+1]^+$。

【0416】 **2-(6-溴喹啉-2-基)丙-2-醇。**在0℃下向6-溴喹啉-2-甲酸甲酯(4.20 g，15.78 mmol)於THF (50 mL) was ad中之攪拌溶液中逐滴添加甲基溴化鎂(3 M於二乙醚中，10.5 mL，31.50 mmol)，且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌12 h。向反應混合物中添加飽和氯化銨且用乙酸乙酯萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物經逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經25 min)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(2.20 g，8.30 mmol，52%產率)。MS (ESI) *m/z* 266.1

$[M+1]^+$。

【0417】 **2-(6-乙烯基喹啉-2-基)丙-2-醇**。向2-(6-溴喹啉-2-基)丙-2-醇(2.1 g，7.89 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(2 mL)中之攪拌混合物中添加三氟(乙烯基)硼氫化鉀(2.73 g，20.38 mmol)、碳酸銫(7.72 g，23.67 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0.88 g，0.79 mmol)。將反應混合物在100℃下在氮氣下攪拌12 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮且殘餘物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化，得到呈黃色半固體狀之標題化合物(1.90 g，8.87 mmol，113%產率)。MS (ESI) *m/z* 214.2 $[M+1]^+$。

【0418】 **2-(2-羥基丙-2-基)喹啉-6-甲醛**。向2-(6-乙烯基喹啉-2-基)丙-2-醇(1.40 g，6.56 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(1.54 g，13.13 mmol)及檸檬酸(2.76 g，13.13 mmol)於水(10 mL)及三級丁醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加鋨酸鉀(0.24 g，0.66 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物3 h。接著將過碘酸鈉(4.21 g，19.49 mmol)添加至以上混合物中。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物1 h。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈灰白色半固體狀之標題化合物(970 mg，4.49 mmol，69%產率)。MS (ESI) *m/z* 216.0 $[M+1]^+$。

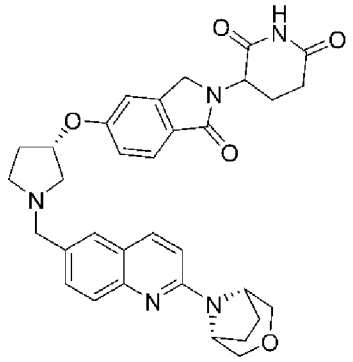
【0419】 **(S)-5-胺基-4-(5-(((S)-1-((2-(2-羥基丙-2-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯;2,2,2-三氟乙酸**。向(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(700 mg，1.62 mmol)於THF (20

mL)中之攪拌溶液中添加2-(2-羥基丙-2-基)喹啉-6-甲醛(410 mg，1.91 mmol)、乙酸(0.1 mL)及三乙醯氧基硼氫化鈉(919 mg，4.34 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物12 h。在減壓下移除大部分溶劑且殘餘物藉由逆相快速層析(10-30%乙腈0.05% TFA/水，經20 min)純化，得到呈灰白色半固體狀之標題化合物(1.40 g，1.95 mmol，102%產率)。MS (ESI) *m/z* 603.3 $[M+1]^+$。

【0420】 (S)-3-(5-(((S)-1-((2-(2-羥基丙-2-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。將(S)-5-胺基-4-(5-(((S)-1-((2-(2-羥基丙-2-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯;2,2,2-三氟乙酸(1200 mg，1.67 mmol)及苯磺酸(800 mg，5.03 mmol)於乙腈(30 mL)中之溶液在60℃下在氮氣下攪拌12 h。向所得溶液中添加飽和碳酸氫鈉至pH約6，且藉由逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05% TFA/水，經25 min)純化。將純溶離份蒸發且再次藉由逆相快速層析(10-20%乙腈+0.1%甲酸水溶液，經25 min)純化。將純溶離份蒸發且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至18% B於9 min內，18% B；波長：254/210 nm；RT1 (min)：7.77。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(331.7 mg，0.63 mmol，38%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 5.15-5.05 (m, 2H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.20-3.03 (m, 3H), 3.00-2.75 (m, 3H), 2.49 (m,

2H), 2.20-2.15 (m, 2H), 1.65 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 529.2 $[M+1]^+$。

實例S83. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0421】 **2-((1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)喹啉-6-甲酸甲酯。**在室溫下向2-氯喹啉-6-甲酸甲酯(300 mg，1.35 mmol)於NMP (2 mL)中之攪拌溶液中添加(1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷;鹽酸鹽(612 mg，4.1 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(1.0 mL，5.74 mmol)。接著將反應混合物在140℃下在氮氣下攪拌2 h。所得混合物藉由逆相快速層析(20-80%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(350 mg，1.17 mmol，產率87%)。MS (ESI) m/z 299.2 $[M+1]^+$。

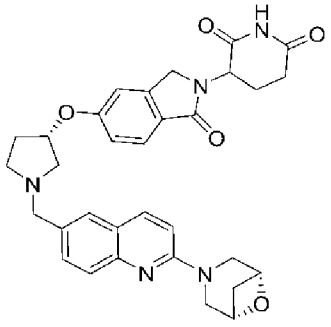
【0422】 **(2-((1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)喹啉-6-基)甲醇。**在0℃下在氮氣下向2-[(1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]喹啉-6-甲酸甲酯(200 mg，0.67 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加氫化鋰鋁(2.5 M於THF中，0.33 mL，0.81 mmol)。接著使反應混合物升溫且在室溫下攪拌1 h。所得混合物在0℃下用氫氧化鈉(2 M水溶液，1 mL，2 mmol)淬滅，接著在此溫度下攪拌10 min且過濾。用10 mL THF及10 mL甲醇洗滌濾餅。濃縮合併之濾液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(160 mg，0.59 mmol，88%產率)。MS (ESI) m/z 271.2 $[M+1]^+$。

【0423】 **2-((1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)喹啉-6-甲醛。**在室溫下向[2-[(1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-6-喹啉基]甲醇(150 mg，0.55 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加氧化錳(1.0 g，11.49 mmol)。接著在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物12 h。過濾混合物且濃縮濾液，得到呈黃色固體之標題化合物(110 mg，0.41 mmol，74%產率)。MS (ESI) m/z 269.2 $[M+1]^+$。

【0424】 **3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在0℃下向預攪拌10 min之2-[(1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]喹啉-6-甲醛(60 mg，0.22 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(110 mg，0.25 mmol)、三乙胺(0.06 mL，0.43 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(190 mg，0.90 mmol)，且將溶液在室溫下在氮氣下攪拌4 h。所得溶液藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至18% B於7 min內，18% B；波長：254/220 nm；rt_1 (min)：6.98。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(38.3 mg，0.07 mmol，29%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.19-7.08 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.04 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.38 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.58

(m, 2H), 2.99-2.84 (m, 2H), 2.81-2.53 (m, 4H), 2.42-2.26 (m, 2H), 1.93 (m, 6H); MS (ESI) m/z 582.1 $[M+1]^+$。

實例S84. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0425】 2-((1R,5S)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)喹啉-6-甲酸甲酯。在氮氣下向2-氯喹啉-6-甲酸甲酯(250 mg，1.13 mmol)、(1S,5R)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷;鹽酸鹽(765 mg，5.64 mmol)於乙醇(5 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(1.5 g，11.28 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌混合物12 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(300 mg，1.06 mmol，94%產率)。MS (ESI) *m/z* 285.1 $[M+1]^+$。

【0426】 (2-((1R,5S)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)喹啉-6-基)甲醇。在0℃下向2-[(1S,5R)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基]喹啉-6-甲酸甲酯(290 mg，1.02 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加氫化鋰鋁(2.5 M於THF中，0.40 mL，1.00 mmol)，且在此溫度下在氮氣下攪拌30 min。用水淬滅溶液，且用15%氫氧化鈉將所得溶液之pH調節至pH約8，且用二氯甲烷萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色

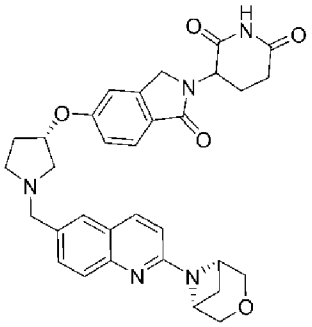
固體狀之標題化合物(250 mg，0.98 mmol，96%產率)。MS (ESI) *m/z* 257.1 $[M+1]^+$。

【0427】 2-((1R,5S)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)喹啉-6-甲醛。向[2-[(1S,5R)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基]-6-喹啉基]甲醇(250 mg，0.98 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中添加二氧化錳(1.7 g，19.51 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌12 h。過濾混合物，且用二氯甲烷(3×10 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，得到呈黑色固體狀之標題化合物(230 mg，0.91 mmol，93%產率)。MS (ESI) *m/z* 255.1 $[M+1]^+$。

【0428】 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。在室溫下向3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(108 mg，0.24 mmol)、2-((1R,5S)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)喹啉-6-甲醛(61 mg，0.24 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙胺(37 mg，0.37 mmol)及三乙醯氧基硼氫化物(153 mg，0.72 mmol)。在35℃下在氮氣下攪拌混合物2 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至5%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至18% B於7 min內，18% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：6.58。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(37.8 mg，0.07 mmol，27%產率)。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.73 (m, *J* = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 7.68 (m, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.19-7.04 (m, 3H), 5.27 (m, 1H), 5.13 (m, 1H),

4.84 (m, 2H), 4.53-4.38 (m, 4H), 4.00 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.86 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.65 (m, *J* = 12.8, 5.1 Hz, 3H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 568.2 $[M+1]^+$。

實例S85. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0429】 **2-((1R,5S)-3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)喹啉-6-甲酸甲酯。**在氮氣下向2-氯喹啉-6-甲酸甲酯(250 mg，1.13 mmol)、(1R,5S)-3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚烷氯化氫(362 mg，2.67 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加甲烷磺酸根基{[4-(N,N-二甲基胺基)苯基]二-三級丁基膦基}(2'-胺基-1,1'-聯苯基-2-基)鈀(II) (204 mg，0.32 mmol)、雙(二-三級丁基)-4-二甲基胺基苯基膦(127 mg，0.48 mmol)、碳酸銫(1.3 g，4.01 mmol)。將混合物在100℃下在氮氣下攪拌12 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(180 mg，0.63 mmol，47%產率)。MS (ESI) *m/z* 285.0 $[M+1]^+$。

【0430】 **(2-((1R,5S)-3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)喹啉-6-基)甲醇。**在0℃下向2-((1R,5S)-3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)喹啉-6-甲

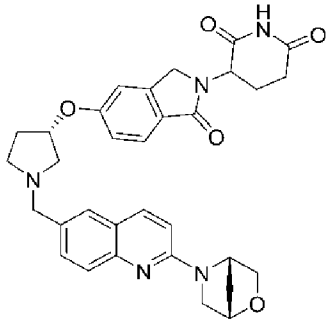
酸甲酯(165 mg，0.58 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加氫化鋰鋁(2.5 M於THF中，0.23 mL，0.58 mmol)，且將混合物在此溫度下攪拌30 min。用水淬滅混合物，且用15%氫氧化鈉將所得溶液之pH調節至pH約8。向水溶液中添加水且用二氯甲烷萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(140 mg，0.55 mmol，94%產率)。MS (ESI) *m/z* 257.1 $[M+1]^+$。

【0431】 **2-((1R,5S)-3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)嗪啉-6-甲醛。**向[2-[(1R,5S)-3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基]-6-嗪啉基]甲醇(140 mg，0.55 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中添加二氧化錳(950 mg，10.93 mmol)，且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌12 h。過濾所得混合物，且用二氯甲烷(3×10 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，得到呈黑色固體狀之標題化合物(130 mg，0.51 mmol，94%產率)。MS (ESI) *m/z* 255.1 $[M+1]^+$。

【0432】 **3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)嗪啉-6-基)-甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在室溫下向3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(108 mg，0.24 mmol)、2-[(1R,5S)-3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基]嗪啉-6-甲醛(60 mg，0.24 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙胺(37 mg，0.37 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(153 mg，0.72 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。濃縮所得混合物且藉由矽膠層析(6%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，

移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至17% B於7 min內，17% B；波長：254/220 nm；RT1 (min)：6.67。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(38.9 mg，0.068 mmol，28%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (m, 3H), 7.12-7.01 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.19-5.12 (m, 2H), 4.59 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.43 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.40-4.32 (m, 2H), 4.30-4.18 (m, 2H), 3.85 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.21-3.10 (m, 1H), 2.97-2.78 (m, 3H), 2.59-2.40 (m, 2H), 2.26-2.11 (m, 2H), 2.00 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 568.3 $[M+1]^+$。

實例S86. 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0433】 **2-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)喹啉-6-甲酸甲酯。**將2-氯喹啉-6-甲酸甲酯(764 mg，3.45 mmol)、(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷(400 mg，4.04 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(729 mg，5.64 mmol)於乙醇(3 mL)中之混合物在80℃下在氮氣下攪拌12 h。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相快速層析(10-70%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(210 mg，

0.74 mmol，21%產率)。MS (ESI) *m/z* 285.0 $[M+1]^+$。

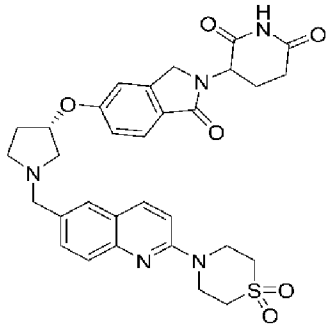
【0434】 **(2-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)喹啉-6-基)甲醇。**在0℃下向2-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)喹啉-6-甲酸甲酯(210 mg，0.74 mmol)於THF (3 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加氫化鋰鋁(2.5 M於THF中，0.26 mL，0.65 mmol)，且將溶液在此溫度下在氮氣下攪拌3 h。用THF稀釋所得混合物，添加十水合硫酸鈉，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(190 mg，0.74 mmol，100%產率)。MS (ESI) *m/z* 257.2 $[M+1]^+$。

【0435】 **2-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)喹啉-6-甲醛。**向(2-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)喹啉-6-基)甲醇(190 mg，0.74 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(1.29 g，14.83 mmol)，且將混合物在50℃下在氮氣下攪拌3 h。過濾混合物且濃縮濾液，得到呈白色固體狀之標題化合物(180 mg，0.71 mmol，95%產率)。MS (ESI) *m/z* 255.2 $[M+1]^+$。

【0436】 **3-(5-(((S)-1-((2-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)喹諾酮-6-甲醛(60 mg，0.24 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]-哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(100 mg，0.23 mmol)及三乙胺(48 mg，0.47 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌混合物中以若干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(200 mg，0.94 mmol)，且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌2 h。濃縮混合物且殘餘物首先藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化，且進一步藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：sunfire prep C18管

柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至18% B於7 min內，18% B；波長：254/220 nm；RT1 (min)：6.17；收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(37.6 mg，0.07 mmol，29%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.79-7.69 (m, 3H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.13-5.09 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.48 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.38-4.27 (m, 2H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.60-3.44 (m, 4H), 3.27-3.25 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.79-2.77 (m, 1H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.32-2.11 (m, 2H), 2.07 (s, 2H); MS (ESI) m/z 568.2 $[M+1]^+$。

實例S87. 3-(5-(((S)-1-((2-(1,1-二氧代硫代(N-味啉基))喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0437】 2-(1,1-二氧代硫代(N-味啉基))喹啉-6-甲酸甲酯。在0℃下向2-氯喹啉-6-甲酸甲酯(300 mg，1.35 mmol)於NMP (5 mL)中之攪拌溶液中添加硫代味啉1,1-二氧化物(914 mg，6.77 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.71 mL，4.06 mmol)。將反應溶液在140℃下在氮氣下攪拌12 h。所得溶液藉由逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經30

min)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(356 mg，1.10 mmol，81%產率)。MS (ESI) *m/z* 321.1 $[M+1]^+$。

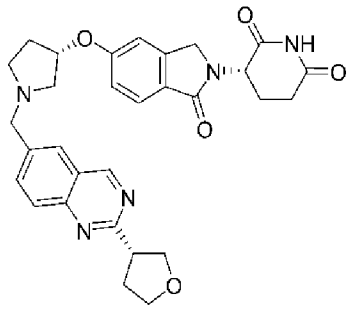
【0438】 **4-(6-(羥甲基)喹啉-2-基)硫代味啉1,1-二氧化物。**在0℃下向2-(1,1-二氧代硫代(N-味啉基))喹啉-6-甲酸甲酯(330 mg，1.03 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加氫化鋰鋁(2.5 M於THF中，0.4 mL，1.00 mmol)，且將混合物在0℃下攪拌1 h。在0℃下用氫氧化鈉(2 M水溶液，5 mL，10 mmol)淬滅反應混合物，且接著在此溫度下攪拌30 min且過濾。濾餅用30 mL THF洗滌。濃縮合併之濾液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(300 mg，1.02 mmol，99%產率)。MS (ESI) *m/z* 293.2 $[M+1]^+$。

【0439】 **2-(1,1-二氧代硫代(N-味啉基))喹啉-6-甲醛。**向4-(6-(羥甲基)喹啉-2-基)硫代味啉1,1-二氧化物(300 mg，1.02 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之攪拌混合物中添加氧化錳(1.30 g，14.95 mmol)。將反應混合物在60℃下在氮氣下攪拌12 h。過濾所得混合物，且用二氯甲烷(30 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(200 mg，0.68 mmol，66%產率)。MS (ESI) *m/z* 291.0 $[M+1]^+$。

【0440】 **3-(5-(((S)-1-((2-(1,1-二氧代硫代(N-味啉基))喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在氮氣下向2-(1,1-二氧代硫代(N-味啉基))喹啉-6-甲醛(80 mg，0.28 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(120 mg，0.27 mmol)及三乙胺(66 mg，0.66 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(170 mg，0.80 mmol)。在30℃下在氮氣下攪拌反應混合物1 h。在減壓下移除大部分溶劑且殘餘

物藉由正相快速層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30×150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至25% B於7 min內，25% B；波長：254/220 nm；RT_1(min)：7.7。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之所需產物(28.5 mg，0.047 mmol，17%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.08 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.77-7.65 (m, 4H), 7.33 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 5.17-5.10 (m, 2H), 4.48-4.34 (m, 6H), 4.25-4.17 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 5H), 3.17-3.13 (m, 5H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.55-2.43 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H);MS (ESI) *m/z* 604.1 $[M+1]^+$。

實例S88.(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-((R)-四氫呋喃-3-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0441】 **N-(2-胺基-5-溴苯甲基)氧雜環丁烷-3-甲醯胺。**將四氫呋喃-3-甲酸(6.5 g，56.00 mmol)於亞硫醯氯(33 mL)中之溶液在80℃下加熱且在氮氣下攪拌2 h。濃縮反應混合物，得到粗四氫呋喃-3-甲醯氯。在氮氣氛圍下向2-(胺基乙基)-4-溴-苯胺;二鹽酸鹽(20.0 g，73.00 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中添加三乙胺(100 mL，730 mmol)。在室溫下攪拌混合物15 min，接著向以上混合物中添加四氫呋喃-3-甲醯氯(7.9 g，

58.40 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(10.2 g，35.79 mmol，49%產率)。MS (ESI) *m/z* 285.0 $[M+1]^+$。

【0442】 **6-溴-2-(四氫呋喃-3-基)-1,4-二氫喹唑啉。**將N-[(2-胺基-5-溴-苯基)甲基]氧雜環丁烷-3-甲醯胺(10.0 g，35.07 mmol)於三氯氧磷(20 mL)中之溶液在100℃下在氮氣下攪拌30 min。接著用水稀釋混合物，且用碳酸鈉將所得溶液之pH調節至pH約8。分離有機層，且用乙酸乙酯萃取水相兩次，且萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(8.0 g，28.46 mmol，81%產率)。MS (ESI) *m/z* 280.9 $[M+1]^+$。

【0443】 **6-溴-2-(四氫呋喃-3-基)喹唑啉。**向6-溴-2-四氫呋喃-3-基-1,4-二氫喹唑啉(8.0 g，28.46 mmol)於二氯甲烷(80 mL)中之溶液中添加二氧化錳(25.0 g，284.55 mmol)，且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌12 h。過濾所得混合物，且用二氯甲烷(3×100 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液，得到呈黑色固體狀之標題化合物(3.0 g，10.75 mmol，38%產率)。MS (ESI) *m/z* 279.2 $[M+1]^+$。

【0444】 **2-(四氫呋喃-3-基)-6-乙烯基喹唑啉。**向6-溴-2-四氫呋喃-3-基-喹唑啉(3.0 g，10.75 mmol)、乙烯基三氟硼酸鉀(2.9 g，21.51 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之溶液中添加[1'1-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (877 mg，0.11 mmol)及碳酸鈉(3.4 g，32.26 mmol)且在80℃下在氮氣下攪拌混合物3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃

取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(1.5 g，6.63 mmol，63%產率)。MS (ESI) *m/z* 227.1 $[M+1]^+$。

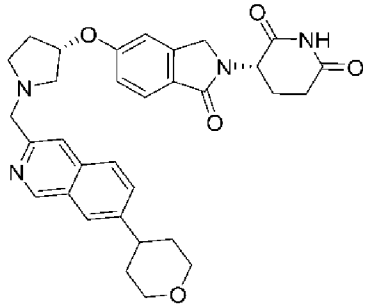
【0445】 **(R)-2-(四氫呋喃-3-基)-6-乙烯基喹唑啉及(S)-2-(四氫呋喃-3-基)-6-乙烯基喹唑啉。** 2-(四氫呋喃-3-基)-6-乙烯基喹唑啉(1.5 g，6.63 mmol)係藉由製備型SFC在以下條件下分離：管柱：CHIRALPAK IH，3*25 cm，5 μm；移動相A：二氧化碳，移動相B：甲醇:乙腈=3:2 (0.1% 2M氨-甲醇)；流動速率：70 mL/min；梯度：等濃度50% B；管柱溫度(℃)：35；背壓(巴)：100；波長：220 nm；RT_1 (min)：2.8；RT_2 (min)：8.92；樣品溶劑：甲醇製備型；注射體積：4.8 mL；運轉次數：3，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(RT_1 (min)：2.8，500 mg，2.21 mmol，33%產率)及S異構物化合物(RT_2 (min)：8.92，500 mg，2.21 mmol，33%產率)。MS (ESI) *m/z* 227.1 $[M+1]^+$。

【0446】 **(R)-2-(四氫呋喃-3-基)喹唑啉-6-甲醛。** 向(R)-2-(四氫呋喃-3-基)-6-乙烯基喹唑啉(500 mg，2.21 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(95 mg，0.81 mmol)及檸檬酸(156 mg，0.81 mmol)於三級丁醇(5 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加鋨酸鉀(15 mg，0.04 mmol)，且在室溫下在氮氣下攪拌混合物5 h。向混合物中添加過碘酸鈉(261 mg，1.22 mmol)且在室溫下攪拌混合物1 h。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(500 mg，2.18 mmol，99%產率)。MS (ESI) *m/z* 229.1 $[M+1]^+$。

【0447】 **(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-((R)-四氫呋喃-3-基)喹唑啉**

-6-基)甲基)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。在室溫下向rac-(3S)-3-[1-側氧基-5-[rac-(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(乙酸鹽，307 mg，0.79 mmol)、(R)-2-(四氫呋喃-3-基)喹唑啉-6-甲醛(198 mg，0.87 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三乙胺(153 mg，1.53 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(501 mg，2.36 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。濃縮所得混合物且藉由矽膠層析(5%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化：Xselect CSH OBD管柱30*150 mm 5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至35% B於7 min內，35% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：6.55，且藉由製備型對掌性SFC在以下條件下進一步純化：管柱：CHIRALPAK IF，2*25 cm，5 μm；移動相A：三級丁基甲基醚(0.1%甲酸)-HPLC，移動相B：乙醇:二氯甲烷=1:1；流動速率：20 mL/min；梯度：60% B至60% B於15 min內；波長：220/254 nm；RT_1 (min)：8.4；RT_2 (min)：13；樣品溶劑：EtOH--HPLC；注射體積：0.8 mL；運轉次數：11。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(97.2 mg，0.18 mmol，22%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (m, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 2H), 7.74 (m, *J* = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (m, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.18-5.09 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.49 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.28 (m, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.20-4.06 (m, 2H), 4.04-3.89 (m, 2H), 3.70 -3.46 (m, 4H), 2.99-2.80 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.50 (m, 3H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.17 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 542.2 $[M+1]^+$。

【0448】 **實例S89.(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((7-(四氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**



【0449】 **7-溴異喹啉-3-甲酸甲酯。**在0℃下向7-溴異喹啉-3-甲酸(2 g，7.93 mmol)於甲醇(30 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加濃硫酸(2 mL)，且將所得溶液在75℃下在氮氣下攪拌12 h。濃縮黃色溶液。向殘餘物中添加碳酸氫鈉至pH約7且用氯仿萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(1.8 g，6.76 mmol，84%產率)。MS (ESI) *m/z* 266.1 $[M+1]^+$。

【0450】 **7-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-甲酸甲酯。**在室溫下向7-溴異喹啉-3-甲酸甲酯(1.8 g，6.76 mmol)、2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(2.5 g，11.9 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (540 mg，0.74 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(1.8 g，16.98 mmol)於水(3 mL)中之溶液且將所得混合物在85℃下在氮氣下攪拌3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(1.5 g，5.55 mmol，82%產率)。MS (ESI) *m/z* 270.2 $[M+1]^+$。

【0451】 **7-(四氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-甲酸甲酯。**將7-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-甲酸甲酯(1.48 g，5.50 mmol)及10%鈀/碳(300

mg，用約50%水潤濕)於甲醇(40 mL)中之攪拌溶液在室溫下在氫氣(約2巴)下攪拌5 h。過濾所得混合物，且用甲醇洗滌濾餅。濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(1.4 g，5.15 mmol，92%產率)。MS (ESI) m/z 272.1 $[M+1]^+$。

【0452】 **(7-(四氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-基)甲醇。**在0℃下向7-(四氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-甲酸甲酯(1 g，3.69 mmol)及氯化鈣(800 mg，7.21 mmol)於乙醇(15 mL)中之混合物中分若干份添加硼氫化鈉(280 mg，7.40 mmol)，且將所得混合物在氮氣下攪拌12 h。所得混合物用DMF稀釋且過濾。濾液藉由逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經25 min)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(600 mg，2.47 mmol，67%產率)。MS (ESI) *m/z* 244.2 $[M+1]^+$。

【0453】 **7-(四氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-甲醛。**將(7-(四氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-基)甲醇(740 mg，3.04 mmol)及二氧化錳(2.1 g，24.14 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之混合物在50℃下在氮氣下攪拌12 h。過濾所得混合物，且用二氯甲烷洗滌濾餅。濃縮合併之濾液，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(450 mg，1.87 mmol，61%產率)。MS (ESI) *m/z* 242.2 $[M+1]^+$。

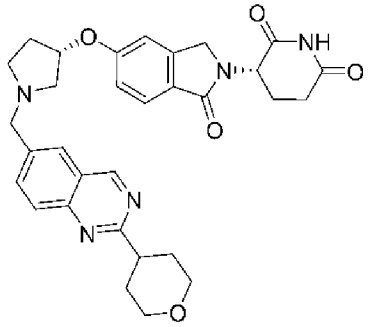
【0454】 **(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(((S)-1-((7-(四氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯;2,2,2-三氟乙酸。**在0℃下向在室溫下預攪拌1 h之7-四氫哌喃-4-基異喹啉-3-甲醛(450 mg，1.86 mmol)、(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)-戊酸三級丁酯(乙酸鹽，860 mg，1.86 mmol)及乙酸(0.15 mL，1.93 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中以若

干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(988 mg，4.66 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物12 h。向所得混合物中添加少量甲醇且藉由逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05% TFA水溶液，經25 min)純化所得混合物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(1200 mg，1.62 mmol，87%產率)。MS (ESI) m/z 629.3 $[M+1]^+$。

【0455】 **(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((7-(四氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**將(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(((S)-1-((7-(四氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯;2,2,2-三氟乙酸(1200 mg，1.62 mmol)及苯磺酸(781 mg，4.91 mmol)於乙腈(20 mL)中之溶液在60℃下在氮氣下攪拌12 h。向所得溶液中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7，過濾，且所得溶液直接藉由逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05% TFA水溶液，經25 min)純化。將合併之純溶離份蒸發且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至21% B於10 min內，21% B；波長：254/210 nm；RT1 (min)：10.23。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(140.3 mg，0.25 mmol，15.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.26 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.95-7.86 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.21-5.13 (m, 3H), 4.45 (m, 2H), 4.15-4.07 (m, 4H), 3.72-3.57 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (m, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.60-2.46 (m, 2H), 2.20-

2.00 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 3H); MS (ESI) m/z 555.3 $[M+1]^+$。

實例S90.(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0456】 **N-(2-胺基-5-溴苯甲基)四氫-2H-哌喃-4-甲醯胺。**在0℃下在氮氣下經30 min向2-(胺基乙基)-4-溴-苯胺;二鹽酸鹽(8.42 g，30.74 mmol)、四氫哌喃-4-甲酸(4 g，30.74 mmol)及HATU (17.54 g，46.10 mmol)於DMF (30 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加N,N-二異丙基乙基-胺(20 mL，112.34 mmol)。在0℃下在氮氣下攪拌所得溶液2 h。反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經35 min)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(6.4 g，20.45 mmol，產率66%)。MS (ESI) *m/z* 313.0 $[M+1]^+$。

【0457】 **6-溴-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,4-二氫喹唑啉。**將N-(2-胺基-5-溴苯甲基)四氫-2H-哌喃-4-甲醯胺(6.4 g，20.45 mmol)於乙酸(20 mL)中之溶液在100℃下在氮氣下攪拌2 h。濃縮所得混合物。向殘餘物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(3.5 g，11.86 mmol，58%產率)。MS (ESI) *m/z* 295.0 $[M+1]^+$。

【0458】 **6-溴-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉。**向6-溴-2-(四氫-2H-

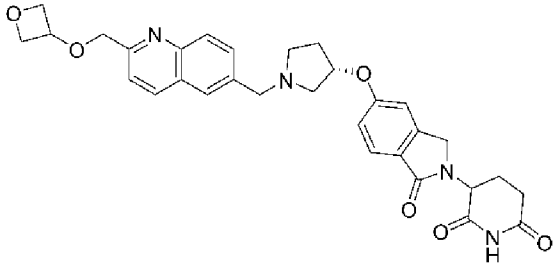
哌喃-4-基)-1,4-二氫喹唑啉(3.5 g，11.86 mmol)於氯仿(40 mL)中之溶液中添加氧化錳(10.3 g，118.58 mmol)。在50℃下在氮氣下攪拌所得混合物2 h。過濾所得混合物，且用二氯甲烷(30 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(2.5 g，8.53 mmol，72%產率)。MS (ESI) *m/z* 293.0 $[M+1]^+$。

【0459】 **2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹唑啉。**在氮氣下向6-溴-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉(2.5 g，8.53 mmol)及三氟(乙烯基)硼酸鉀(2.3 g，17.06 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(4 mL)中之溶液中添加碳酸鈉(2.71 g，25.58 mmol)及二氯雙(三苯基膦)鈀(II)二氯甲烷加合物(597 mg，0.85 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌所得混合物2 h。用水稀釋混合物且用乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(1.4 g，5.81 mmol，68%產率)。MS (ESI) *m/z* 241.1 $[M+1]^+$。

【0460】 **2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-甲醛。**在室溫下向2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹唑啉(1.4 g，5.81 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(1.56 g，13.32 mmol)及乙酸(2.56 g，13.32 mmol)於三級丁醇(10 mL)及水(10 mL)中之溶液中添加鋨酸鉀(221 mg，0.60 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3 h。在0℃下添加過碘酸鈉(4.27 g，19.98 mmol)且在室溫下攪拌1 h。向混合物中添加碳酸氫鈉飽和溶液至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(800 mg，3.29 mmol，56%產率)。MS (ESI) *m/z* 243.1 $[M+1]^+$。

【0461】 **(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在氮氣下向2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-甲醛(300 mg，1.24 mmol)、(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2-2-三氟乙酸(480 mg，1.23 mmol)及三乙胺(0.51 mL，3.66 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(780 mg，3.68 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2 h。移除大部分溶液且藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化。接著濃縮溶離份且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱30*150 mm 5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B；流動速率：60 mL/min；梯度：3% B至24% B於7 min內，24% B；波長：254/210 nm；RT_1 (min)：5.17。濃縮純溶離份且藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：CHIRALPAK IA，2*25 cm，20 μm；移動相A：甲基三級丁基醚(0.1%甲酸)-HPLC，移動相B：甲醇:二氯甲烷=1:1；流動速率：20 mL/min；梯度：50% B至50% B於20 min內；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：12.2；RT_2 (min)：16.2；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：1.2 mL。收集純溶離份且在減壓下蒸發，得到呈棕色固體狀之標題化合物(90.2 mg，0.16 mmol，13%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (s, 1H), 8.13-7.93 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 5.04-4.99 (m, 2H), 4.40-4.22 (m, 2H), 3.98-3.89 (m, 4H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.91-2.74 (m, 3H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 2H), 2.00-1.86 (m, 6H); MS (ESI) m/z 556.3 $[M+1]^+$。

實例S91. 3-(5-(((S)-1-((2-((氧雜環丁烷-3-基氧基)甲基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0462】 **6-溴-2-((氧雜環丁烷-3-基氧基)甲基)喹諾酮。**在氮氣下向6-溴-2-(溴甲基)喹啉(300 mg，1.00 mmol)、氧雜環丁烷-3-醇(148 mg，1.99 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加三級丁醇鉀(335 mg，2.99 mmol)。將所得混合物在60℃下在氮氣下攪拌3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈棕色固體狀之標題化合物(150 mg，0.51 mmol，51%產率)。MS (ESI) *m/z* 293.9 $[M+1]^+$。

【0463】 **2-((氧雜環丁烷-3-基氧基)甲基)-6-乙烯基喹啉。**向6-溴-2-(氧雜環丁烷-3-基氧基甲基)喹啉(270 mg，0.92 mmol)及乙烯基三氟硼酸鉀(248 mg，1.84 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加[1'1-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (75 mg，0.09 mmol)及碳酸鈉(292 mg，2.75 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌混合物3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(150 mg，0.62 mmol，68%產率)。MS (ESI) *m/z* 242.2 $[M+1]^+$。

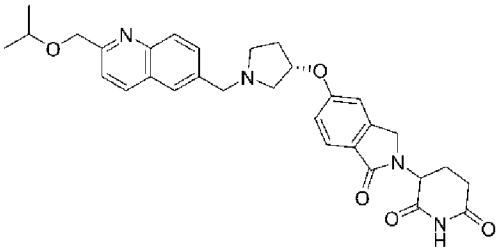
【0464】 **2-((氧雜環丁烷-3-基氧基)甲基)喹啉-6-甲醛。**向2-(氧雜環

丁烷-3-基氧基甲基)-6-乙烯基-喹啉(150 mg，0.62 mmol)、鐵酸鉀(23 mg，0.06 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(146 mg，1.24 mmol)於三級丁醇(5 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加檸檬酸(239 mg，1.24 mmol)，且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌12 h。接著向以上混合物中添加過碘酸鈉(399 mg，1.87 mmol)且在氮氣下攪拌1 h。用飽和碳酸氫鈉將混合物鹼化至pH約7且用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(100 mg，0.41 mmol，66%產率)。MS (ESI) *m/z* 244.1 $[M+1]^+$。

【0465】 3-(5-(((S)-1-((2-((氧雜環丁烷-3-基氧基)甲基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(60 mg，0.14 mmol)、2-(氧雜環丁烷-3-基氧基甲基)喹啉-6-甲醛(40 mg，0.16 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加三乙胺(26 mg，0.20 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(86 mg，0.41 mmol)，且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌12 h。濃縮所得混合物且藉由矽膠層析(10%甲醇/二氯甲烷)及製備型非對掌性SFC在以下條件下純化：DAICEL DCpak P4VP，2*25 cm，5 μm；移動相A：二氧化碳，移動相B：甲醇:乙腈=2:8 (0.1%氨)；流動速率：50 mL/min；梯度：等濃度40% B；管柱溫度(℃)：35；背壓(巴)：100；波長：254 nm；RT1 (min)：3.97；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：1 mL；運轉次數：4。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色固體狀之標題化合物(4.6 mg，0.008 mmol，6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.98-7.88 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (d,

J = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 5.11-5.02 (m, 2H), 4.78-4.65 (m, 5H), 4.53-4.46 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.84 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.55 (m, 3H), 2.36 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.86 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 557.2 $[M+1]^+$。

實例S92. 3-(5-(((S)-1-((2-(異丙氧基甲基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0466】 **6-溴-2-(溴甲基)喹啉。**將6-溴-2-甲基喹啉(5 g，22.51 mmol)、NBS (4.81 g，27.02 mmol)及2,2'-偶氮二異丁腈(0.37 g，2.25 mmol)於1,2-二氯乙烷(30 mL)中之溶液在80℃下在氮氣下攪拌16 h。濃縮混合物。藉由逆相快速層析(10-100%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經25 min)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之標題化合物(3 g，9.97 mmol，44%產率)。MS (ESI) *m/z* 301.8 $[M+1]^+$。

【0467】 **6-溴-2-(異丙氧基甲基)喹啉。**將6-溴-2-(溴甲基)喹啉(300 mg，0.99 mmol)及三級丁醇鉀(223 mg，1.98 mmol)於丙-2-醇(4 mL)中之溶液在80℃下在氮氣下攪拌4 h。濃縮混合物且殘餘物藉由逆相快速層析(10-100%乙腈+0.05% TFA水溶液，經25 min)純化，得到呈棕色固體狀之標題化合物(150 mg，0.54 mmol，54%產率)。MS (ESI) *m/z* 280.0 $[M+1]^+$。

【0468】 **2-(異丙氧基甲基)-6-乙烯基喹啉。**向6-溴-2-(異丙氧基甲

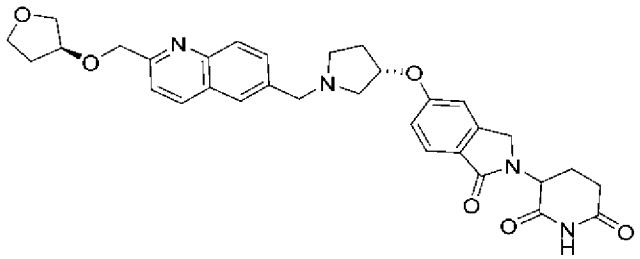
基)喹啉(150 mg，0.54 mmol)及三氟(乙烯基)硼酸鉀(86 mg，0.64 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)及水(0.3 ml)中之攪拌溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(45 mg，0.039 mmol)及碳酸銫(348 mg，1.07 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。用水稀釋混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(100 mg，0.44 mmol，82%產率)。MS (ESI) *m/z* 228.2 $[M+1]^+$。

【0469】 **2-(異丙氧基甲基)喹啉-6-甲醛。**向2-(異丙氧基甲基)-6-乙烯基喹啉(80 mg，0.35 mmol)於三級丁醇(4 mL)及水(4 mL)中之攪拌溶液中添加鋨酸鉀(13 mg，0.035 mmol)、4-甲基-味啉-4-氧化物(82 mg，0.70 mmol)及檸檬酸(150 mg，0.78 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加過碘酸鈉(225 mg，1.06 mmol)且再攪拌1 h。向混合物中添加碳酸氫鈉飽和溶液至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至25%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(30 mg，0.13 mmol，37%產率)。MS (ESI) *m/z* 230.0 $[M+1]^+$。

【0470】 **3-(5-(((S)-1-((2-(異丙氧基甲基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基) -1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-(異丙氧基甲基)喹啉-6-甲醛(30 mg，0.13 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(70 mg，0.16 mmol)及三乙胺(40 mg，0.40 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(110 mg，0.52 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物且殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型

HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire prep C_{18}管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至30% B於7 min內，30% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：5.5。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(19.9 mg，0.037 mmol，28%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.12-7.02 (m, 2H), 5.17-5.01 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.43 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 3.98 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.16-2.72 (m, 6H), 2.46-2.42 (m, 2H), 2.23-2.00 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 543.3 $[M+1]^+$。

實例S93. 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-((((S)-四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0471】 (S)-6-溴-2-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)喹啉。將6-溴-2-(溴甲基)喹啉(300 mg，1.00 mmol)、(S)-四氫呋喃-3-醇(440 mg，4.99 mmol)及三級丁醇鉀(341 mg，3.04 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液在80℃下在氮氣下攪拌4 h。過濾所得混合物且藉由逆相快速層析(10-100%乙腈0.05% TFA水溶液，經25 min)純化濾液，得到呈棕色固體狀之標題化合物(200 mg，0.65 mmol，65%產率)。MS (ESI) *m/z* 308.0 $[M+1]^+$。

【0472】 (S)-2-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)-6-乙烯基喹啉。向(S)-

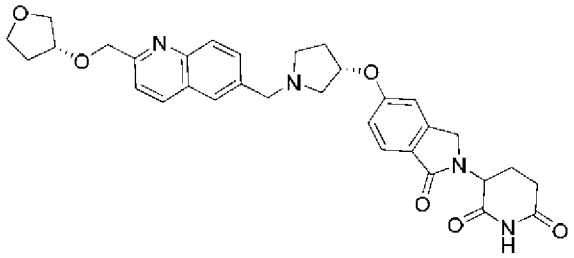
6-溴-2-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)喹啉(170 mg，0.55 mmol)及三氟(乙烯基)硼酸鉀(89 mg，0.66 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)及水(0.6 mL)中之攪拌溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(47 mg，0.041 mmol)及碳酸銫(358 mg，1.10 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(80 mg，0.31 mmol，57%產率)。MS (ESI) *m/z* 256.2 $[M+1]^+$。

【0473】 (S)-2-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)喹啉-6-甲醛。向(S)-2-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)-6-乙烯基喹啉(80 mg，0.31 mmol)於三級丁醇(4 mL)及水(4 mL)中之攪拌溶液中添加鋨酸鉀(12 mg，0.03 mmol)、4-甲基-味啉4-氧化物(73 mg，0.63 mmol)及檸檬酸(134 mg，0.70 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加過碘酸鈉(201 mg，0.94 mmol)且再攪拌1 h。向混合物中添加碳酸氫鈉飽和溶液至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至25%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(40 mg，0.16 mmol，50%產率)。MS (ESI) *m/z* 258.2 $[M+1]^+$。

【0474】 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-((((S)-四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向(S)-2-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)喹啉-6-甲醛(40 mg，0.16 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(83 mg，0.19 mmol)及三乙胺(45 mg，0.45 mmol)於二氯

甲烷(4 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(130 mg，0.61 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物且殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C_{18}管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至25% B於7 min內，25% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：6.3。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(17.9 mg，0.03 mmol，20%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.37 (m, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.11-7.02 (m, 2H), 5.16-5.06 (m, 2H), 4.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 4.49-4.37 (m, 3H), 4.17-4.05 (m, 2H), 4.02-3.81 (m, 4H), 3.25-3.04 (m, 3H), 2.96-2.74 (m, 3H), 2.55-2.43 (m, 2H), 2.13-2.09 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 571.3 $[M+1]^+$。

實例S94. 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-((((R)-四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0475】 (R)-6-溴-2-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)喹啉。向6-溴-2-(溴甲基)喹啉(300 mg，1.00 mmol)、(R)-四氫呋喃-3-醇(440 mg，4.99 mmol)及三級丁醇鉀(340 mg，3.04 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液在80℃下在氮氣下攪拌4 h。過濾所得混合物且藉由逆相快速層析(10-100%乙腈0.05% TFA水溶液，經25 min)純化濾液，得到呈棕色固體狀之標題化合

物(170 mg，0.55 mmol，55%產率)。MS (ESI) *m/z* 307.9 $[M+1]^+$。

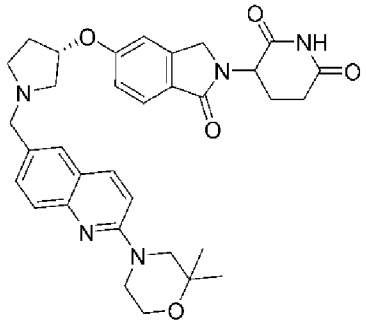
【0476】 **(R)-2-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)-6-乙烯基喹啉。**向(R)-6-溴-2-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)喹啉(150 mg，0.49 mmol)及三氟(乙烯基)硼酸鉀(78 mg，0.58 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)及水(0.3 mL)中之攪拌溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(41 mg，0.035 mmol)及碳酸銫(316 mg，0.97 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(60 mg，0.23 mmol，48%產率)。MS (ESI) *m/z* 256.2 $[M+1]^+$。

【0477】 **(R)-2-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)喹啉-6-甲醛。**向(R)-2-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)-6-乙烯基喹啉(60 mg，0.23 mmol)於三級丁醇(4 mL)及水(4 mL)中之攪拌溶液中添加鋨酸鉀(9 mg，0.02 mmol)、4-甲基-味啉-4-氧化物(55 mg，0.47 mmol)及檸檬酸(100 mg，0.47 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加過碘酸鈉(150 mg，0.71 mmol)且再攪拌1 h。向混合物中添加碳酸氫鈉飽和溶液至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至25%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(30 mg，0.12 mmol，50%產率)。MS (ESI) *m/z* 258.2 $[M+1]^+$。

【0478】 **3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-((((R)-四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向(R)-2-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)喹啉-6-甲醛(30 mg，0.12 mmol)、3-

(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(70 mg，0.16 mmol)及三乙胺(34 mg，0.34 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(98 mg，0.46 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至25% B於7 min內，25% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：5.6。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(22.6 mg，0.04 mmol，34%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.12-7.01 (m, 2H), 5.18-5.07 (m, 2H), 4.85-4.75 (m, 2H), 4.50-4.35 (m, 3H), 4.20-4.09 (m, 2H), 4.00-3.81 (m, 4H), 3.27-3.09 (m, 3H), 2.97-2.75 (m, 3H), 2.56-2.40 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 571.3 $[M+1]^+$。

實例S95. 3-(5-(((S)-1-((2-(2,2-二甲基(N-味啉基))喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0479】 **2-(2,2-二甲基(N-味啉基))喹啉-6-甲酸甲酯。**將2-氯喹啉-6-甲酸甲酯(300 mg，1.35 mmol)及2,2-二甲基味啉(623 mg，5.41 mmol)

於乙醇(6 mL)中之混合物在80℃下在氮氣下攪拌12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(350 mg，1.16 mmol，86%產率)。MS (ESI) *m/z* 300.4 $[M+1]^+$。

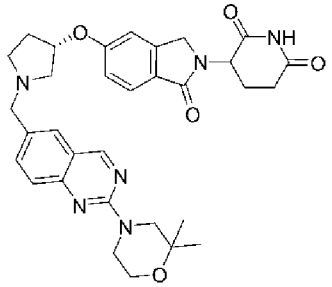
【0480】 **(2-(2,2-二甲基(N-味啉基))喹啉-6-基)甲醇。**在0℃下在氮氣下向2-(2,2-二甲基(N-味啉基))喹啉-6-甲酸甲酯(300 mg，1 mmol)於THF (8 mL)中之溶液中添加氫化鋰鋁(2.5 M於THF中，0.6 mL，1.5 mmol)。在0℃下在氮氣下攪拌所得混合物2 h。將反應混合物用十水合硫酸鈉淬滅且攪拌5 min。混合物用THF稀釋，過濾且濃縮濾液。殘餘物藉由逆相快速層析(10-30%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(250 mg，0.92 mmol，92%產率)。MS (ESI) *m/z* 273.2 $[M+1]^+$。

【0481】 **2-(2,2-二甲基(N-味啉基))喹啉-6-甲醛。**向(2-(2,2-二甲基(N-味啉基))喹啉-6-基)甲醇(250 mg，0.92 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中添加二氧化錳(1.6 g，18.36 mmol)，且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌12 h。過濾混合物，且用二氯甲烷洗滌濾餅。濃縮濾液且殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(200 mg，0.74 mmol，80%產率)。MS (ESI) *m/z* 271.0 $[M+1]^+$。

【0482】 **3-(5-(((S)-1-((2-(2,2-二甲基(N-味啉基))喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-(2,2-二甲基(N-味啉基))喹啉-6-甲醛(50 mg，0.18 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(100 mg，0.23 mmol)及三乙胺(50 mg，0.5 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液

中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(150 mg，0.71 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至25% B於7 min內，25% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：7.23。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(32 mg，0.05 mmol，30%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.00-7.98 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.50-4.38 (m, 2H), 4.32-4.21 (m, 2H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.75-3.71 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.23-3.15 (m, 1H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.58-2.42 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.30 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 584.3 $[M+1]^+$。

實例S96.3-(5-(((S)-1-((2-(2,2-二甲基(N-味啉基))喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0483】 **4-(6-溴喹唑啉-2-基)-2,2-二甲基味啉。**向6-溴-2-氯-喹唑啉(300 mg，1.23 mmol)於乙腈(6 mL)中之攪拌溶液中添加2,2-二甲基味啉(420 mg，3.65 mmol)及碳酸鉀(500 mg，3.62 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌以上混合物12 h。過濾反應混合物且濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠

層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(250 mg，0.77 mmol，63%產率)。MS (ESI) *m/z* 321.9 $[M+1]^+$。

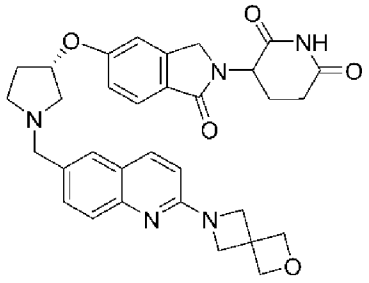
【0484】 **2,2-二甲基-4-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)味啉。**向4-(6-溴喹唑啉-2-基)-2,2-二甲基味啉(250 mg，0.77 mmol)及三氟(乙烯基)硼酸鉀(124 mg，0.93 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之攪拌溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(65 mg，0.056 mmol)及碳酸銫(504 mg，1.55 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(150 mg，0.56 mmol，72%產率)。MS (ESI) *m/z* 270.0 $[M+1]^+$。

【0485】 **2-(2,2-二甲基(N-味啉基))喹唑啉-6-甲醛。**向2,2-二甲基-4-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)味啉(150 mg，0.56 mmol)於三級丁醇(3 mL)及水(3 mL)中之攪拌溶液中添加鋨酸鉀(20 mg，0.06 mmol)、4-甲基-味啉4-氧化物(130 mg，1.11 mmol)及檸檬酸(238 mg，1.11 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加過碘酸鈉(357 mg，1.67 mmol)且再攪拌1 h。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(100 mg，0.36 mmol，66%產率)。MS (ESI) *m/z* 272.1 $[M+1]^+$。

【0486】 **3-(5-(((S)-1-((2-(2,2-二甲基(N-味啉基))喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-(2,2-二甲基(N-味啉基))喹唑啉-6-甲醛(50 mg，0.18 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸

(100 mg，0.23 mmol)及三乙胺(50 mg，0.5 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(150 mg，0.71 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至30% B於7 min內，30% B；波長：254/210 nm；RT_1 (min)：6.38。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(32.9 mg，0.05 mmol，29%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.09 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 5.17-5.09 (m, 2H), 4.50-4.38 (m, 2H), 4.10-3.99 (m, 2H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.90-3.79 (m, 4H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 2H), 3.01-2.85 (m, 2H), 2.79-2.77 (m, 1H), 2.56-2.43 (m, 2H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1.27 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 585.4 $[M+1]^+$。

實例S97. 3-(5-(((S)-1-((2-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0487】 2-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)喹啉-6-甲酸甲酯。將2-氯喹啉-6-甲酸甲酯(150 mg，0.70 mmol)、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷(100 mg，1.00 mmol)、鈀G3-(4-(N,N-二甲基胺基)苯基)二-三級丁基膦(40 mg，0.10 mmol)、雙(二-三級丁基)-4-二甲基胺基苯基膦(40 mg，0.063

mmol)及碳酸銫(670 mg，2.06 mmol)於甲苯(10. mL)中之混合物在100℃下在氮氣下攪拌12 h。接著用水稀釋混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(151 mg，0.53 mmol，76%產率)。MS (ESI) *m/z* 285.2 $[M+1]^+$。

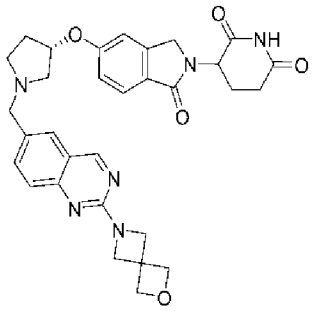
【0488】 **(2-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)喹啉-6-基)甲醇。**向2-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)喹啉-6-甲酸甲酯(150 mg，0.58 mmol)於THF (20 mL)中之混合物中添加氫化鋰鋁(2.5 M於THF中，0.5 mL，1.25 mmol)，且在0℃下在氮氣下攪拌所得溶液2 h。所得混合物用THF稀釋，添加十水合硫酸鈉且過濾。濃縮濾液且藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(140 mg，0.54 mmol，93%產率)。MS (ESI) *m/z* 257.0 $[M+1]^+$。

【0489】 **2-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)喹啉-6-甲醛。**將(2-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)喹啉-6-基)甲醇(140 mg，0.54 mmol)及二氧化錳(200 mg，2.30 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之混合物在室溫下在氮氣下攪拌溶液3 h。過濾所得混合物，得到呈淡紅色固體狀之標題化合物(42 mg，0.16 mmol，30%產率)。MS (ESI) *m/z* 255.1 $[M+1]^+$。

【0490】 **3-(5-(((S)-1-((2-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在0℃下向2-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)喹啉-6-甲醛(42 mg，0.16 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(60 mg，0.16 mmol)及三乙胺(0.06 mL，0.46 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中分若干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(150 mg，0.71 mmol)，且

將所得混合物在室溫下攪拌2 h。濃縮混合物且藉由製備型HPLC在以下條件下純化：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至20% B於7 min內，20% B；波長：254/220 nm；RT1 (min)：6.3。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(26.2 mg，0.043 mmol，27%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ9.11 (s, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.72-7.60 (m, 4H), 7.12-7.02 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 5.12 (m, 2H), 4.85 (m, 4H), 4.50-4.37 (m, 6H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.92-2.76 (m, 2H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.21-2.06 (m, 2H); MS (ESI) m/z 568.2 $[M+1]^+$。

實例S98. 3-(5-(((S)-1-((2-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0491】 6-(6-溴喹唑啉-2-基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷。在氮氣下向6-溴-2-氯-喹唑啉(200 mg，0.82 mmol)、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷(407 mg，4.11 mmol)於乙醇(5 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(1.1 g，8.21 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌混合物12 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色

油狀之標題化合物(200 mg，0.65 mmol，80%產率)。MS (ESI) *m/z* 306.0 $[M+1]^+$。

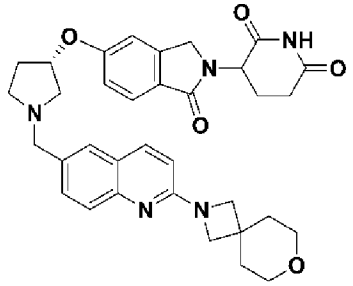
【0492】 **6-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷。**向6-(6-溴喹唑啉-2-基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷(160 mg，0.52 mmol)、乙烯基三氟硼酸鉀(141 mg，1.05 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(0.1 mL)中之溶液中添加[1'1-雙(二苯基膦基)二茂鐵]dichloro palladiuM(II) (43 mg，0.059 mmol)及碳酸鈉(166 mg，1.57 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌混合物3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(100 mg，0.40 mmol，76%產率)。MS (ESI) *m/z* 254.2 $[M+1]^+$。

【0493】 **2-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)喹唑啉-6-甲醛。**向6-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷(90 mg，0.36 mmol)於THF (5 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加ad-mix-β (1.4 g，1.78 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。接著向混合物中添加過碘酸鈉(228 mg，1.07 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌混合物6 h。向所得混合物中添加飽和碳酸氫鈉溶液至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(70 mg，0.27 mmol，75%產率)。MS (ESI) *m/z* 256.0 $[M+1]^+$。

【0494】 **3-(5-(((S)-1-((2-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在室溫下向3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(100 mg，0.23 mmol)、2-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-

基)喹唑啉-e-6-甲醛(58 mg，0.23 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙胺(43 mg，0.43 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(141 mg，0.67 mmol)。在35℃下在氮氣下攪拌混合物2 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至25% B於7 min內，25% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：5.25。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(52 mg，0.091 mmol，40%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 8.66 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.41-7.27 (m, 2H), 6.75-6.64 (m, 2H), 5.07 (m, 2H), 4.94-4.81 (m, 4H), 4.47 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.22-4.13 (m, 6H), 3.65-3.58 (m, 4H), 2.85-2.68 (m, 2H), 2.33-2.23 (m, 3H), 2.07 (m, 1H); MS (ESI) m/z 569.3 $[M+1]^+$。

實例S99. 3-(5-(((S)-1-((2-(7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0495】 **2-(7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)喹啉-6-甲酸甲酯。**將2-氯喹啉-6-甲酸甲酯(150 mg，0.68 mmol)、7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷(100 mg，0.79 mmol)、鈀G3-(4-(N,N-二甲基胺基)苯基)二-三級丁基膦(40 mg，0.063 mmol)、雙(二-三級丁基)-4-二甲基胺基苯基膦(40 mg，0.081

mmol)及碳酸銫(670 mg，2.06 mmol)於甲苯(10 mL)中之混合物在100℃下在氮氣下攪拌12 h。接著將所得混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(151 mg，0.48 mmol，74%產率)。MS (ESI) *m/z* 313.0 $[M+1]^+$。

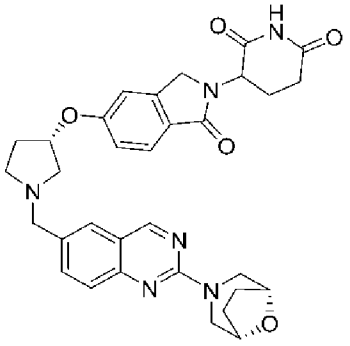
【0496】 **(2-(7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)喹啉-6-基)甲醇。**在0℃下向2-(7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)喹啉-6-甲酸甲酯(350 mg，1.12 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加氫化鋰鋁(2.5 M於THF中，0.6 mL，1.5 mmol)且將反應溶液在此溫度下攪拌30 min。所得溶液用氫氧化鈉(2 M水溶液)淬滅且過濾。濃縮濾液，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(300 mg，1.05 mmol，94%產率)。MS (ESI) m/z 285.0 $[M+1]^+$。

【0497】 **2-(7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)喹啉-6-甲醛。**將(2-(7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)喹啉-6-基)甲醇(120 mg，0.42 mmol)及二氧化錳(380 mg，4.37 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物在60℃下在氮氣下攪拌12 h。過濾所得混合物且濃縮濾液，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(60 mg，0.21 mmol，50%產率)。MS (ESI) *m/z* 283.0 $[M+1]^+$。

【0498】 **3-(5-(((S)-1-((2-(7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在0℃下向2-(7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)喹啉-6-甲醛(60 mg，0.21 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；鹽酸鹽(80 mg，0.22 mmol)及三乙胺(0.09 mL，0.62 mmol)於二氯甲烷(8 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(150 mg，0.71 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌2 h。向所得混合物中添加少量甲醇以變成清潔溶

液且藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至22% B於7 min內，22% B；波長：254/220 nm；RT1(min)：5.2。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(34.7 mg，0.057 mmol，27%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.10 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.99 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 17.3, 3.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.75-3.64 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 2.97-2.84 (m, 2H), 2.79-2.53 (m, 4H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.86-1.72 (m, 5H); MS (ESI) *m/z* 596.2 $[M+1]^+$。

實例S100. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0499】 (1R,5S)-3-(6-溴喹唑啉-2-基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷。在室溫下向6-溴-2-氯喹唑啉(300 mg，1.23 mmol)及(1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(697 mg，6.16 mmol)於NMP (5 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(2.14 mL，12.32 mmol)。在120℃下攪拌溶液12 h。

溶液藉由逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經30 min)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(380 mg，1.17 mmol，95%產率)。MS (ESI) *m/z* 320.0 $[M+1]^+$。

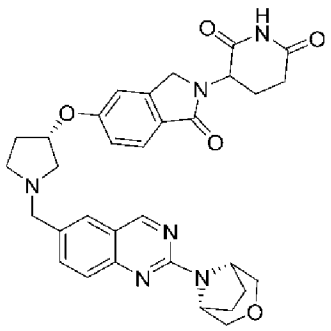
【0500】 **(1R,5S)-3-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷。**向(1R,5S)-3-(6-溴喹唑啉-2-基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(200 mg，0.62 mmol)、三氟(乙烯基)硼酸鉀(168 mg，1.25 mmol)及碳酸鈉(198 mg，1.87 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(1 mL)中之攪拌溶液中添加二氯雙(三苯基膦)鈀(II)二氯甲烷加合物(51 mg，0.06 mmol)，且在90℃下在氮氣下攪拌混合物2 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(90 mg，0.32 mmol，52%產率)。MS (ESI) *m/z* 268.0 $[M+1]^+$。

【0501】 **2-((1R,5S)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)喹唑啉-6-甲醛。**向(1R,5S)-3-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(90 mg，0.34 mmol)於三級丁醇(5 mL)及水(5 mL)中之攪拌溶液中添加鋨酸鉀(11 mg，0.03 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(78 mg，0.67 mmol)及檸檬酸(129 mg，0.67 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物3 h。在0℃下將過碘酸鈉(216 mg，1.01 mmol)添加至以上混合物中。在氮氣下攪拌反應混合物1 h。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題產物(50 mg，0.17 mmol，50%產率)。MS (ESI) *m/z* 270.0 $[M+1]^+$。

【0502】 **3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-**

基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。在氮氣下向2-((1R,5S)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)喹唑啉-6-甲醛(50 mg，0.17 mmol)、(3S)-3-(1-側氧基-5-((3S)-吡咯啶-3-基)氧基-異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(82 mg，0.18 mmol)及三乙胺(0.08 mL，0.56 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之攪拌混合物中分若干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(118 mg，0.56 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物且殘餘物首先藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化且進一步藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire prep C_{18}管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至25% B於7 min內，25% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：6.3。濃縮溶離份，得到呈黃色固體狀之標題化合物(32.9 mg，0.056 mmol，33%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.10 (s, 1H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.58 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.13-6.95 (m, 2H), 5.15-5.12 (m, 2H), 4.51-4.39 (m, 6H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.26-3.19 (m, 3H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 583.2 $[M+1]^+$。

實例S101. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0503】 **(1R,5S)-8-(6-溴喹唑啉-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷。**向6-溴-2-氯喹唑啉(250 mg，1.03 mmol)於NMP (4 mL)中之攪拌溶液中添加(1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(464 mg，4.11 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.79 mL，4.53 mmol)。在120℃下在氮氣下攪拌以上混合物12 h。反應溶液藉由逆相快速層析(40-100%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經25 min)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(220 mg，0.68 mmol，67%產率)。MS (ESI) *m/z* 320.1 $[M+1]^+$。

【0504】 **(1R,5S)-8-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷。**向((1R,5S)-8-(6-溴喹唑啉-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]oct ane (200 mg，0.62 mmol)及三氟(乙烯基)硼酸鉀(100 mg，0.75 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(52 mg，0.045 mmol)及碳酸銫(406 mg，1.25 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(120 mg，0.45 mmol，72%產率)。MS (ESI) *m/z* 268.0 $[M+1]^+$。

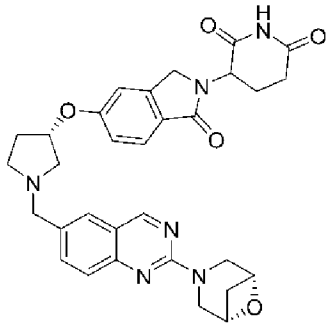
【0505】 **2-((1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)喹唑啉-6-甲醛。**向(1R,5S)-8-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(120 mg，0.45 mmol)於三級丁醇(3 mL)及水(3 mL)中之攪拌溶液中添加

4-甲基-味啉4-氧化物(105 mg，0.90 mmol)、鐵酸鉀(330 mg，0.9 mmol)及檸檬酸(172 mg，0.9 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加過碘酸鈉(288 mg，1.35 mmol)且再攪拌1 h。將反應混合物濃縮。向反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(60 mg，0.22 mmol，50%產率)。MS (ESI) *m/z* 270.0 $[M+23]^+$。

【0506】 **3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向2-((1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)喹唑啉-6-甲醛(60 mg，0.22 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(100 mg，0.23 mmol)及三乙胺(46 mg，0.46 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(160 mg，0.75 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至22% B於10 min內，22% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：10.42。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(33.1 mg，0.057 mmol，25%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.13 (s, 1H), 7.89-7.79 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 2H), 5.24-5.08 (m, 2H), 4.91-4.81 (m, 1H), 4.51-4.37 (m, 2H), 4.21-4.10 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.69

(m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.96-2.75 (m, 2H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.22-2.02 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 583.2 $[M+1]^+$。

實例S102. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0507】(1R,5S)-3-(6-溴喹唑啉-2-基)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷。向6-溴-2-氯喹唑啉(200 mg，0.82 mmol)於NMP (6 mL)中之攪拌溶液中添加(1R,5S)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷(244 mg，2.46 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.72 mL，4.13 mmol)。在120℃下在氮氣下攪拌以上混合物12 h。過濾反應混合物且藉由逆相快速層析(10-100%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經25 min)純化濾液，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(180 mg，0.59 mmol，71%產率)。MS (ESI) *m/z* 306.2 $[M+1]^+$。

【0508】(1R,5S)-3-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷。在室溫下向(1R,5S)-3-(6-溴喹唑啉-2-基)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷(180 mg，0.59 mmol)及三氟(乙烯基)硼酸鉀(94 mg，0.71 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(49 mg，0.04 mmol)及碳酸銫(382 mg，1.18 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著將混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。

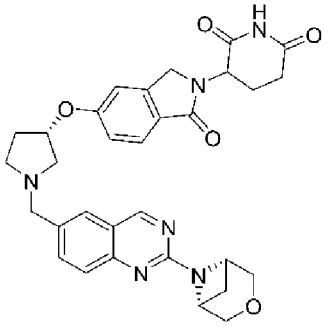
萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至60%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(90 mg，0.35 mmol，60%產率)。MS (ESI) *m/z* 253.3 $[M+1]^+$。

【0509】 **2-((1R,5S)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)喹唑啉-6-甲醛。**向(1R,5S)-3-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)-6-氧雜-3- 氮雜雙環[3.1.1]庚烷(100 mg，0.39 mmol)於三級丁醇(3 mL)及水(3 mL)中之攪拌溶液中添加4-甲基-味啉4-氧化物(46 mg，0.39 mmol)、鐵酸鉀(145 mg，0.39 mmol)及檸檬酸(75 mg，0.39 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向反應混合物中添加過碘酸鈉(84 mg，0.39 mmol)且再攪拌1 h。向所得混合物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(50 mg，0.2 mmol，50%產率)。MS (ESI) *m/z* 256.0 $[M+1]^+$。

【0510】 **3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-((1R,5S)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)喹唑啉-6-甲醛(40 mg，0.16 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(60 mg，0.14 mmol)及三乙胺(31 mg，0.31 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(130 mg，0.61 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯

度：2% B至22% B於7 min內，22% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：7.25。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(12.8 mg，0.022 mmol，14%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.86-7.69 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.14-4.95 (m, 2H), 4.73 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.43-4.22 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.81-3.68 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 2.99-2.86 (m, 2H), 2.82-2.67 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.06-1.79 (m, 3H); MS (ESI) m/z 569.2 $[M+1]^+$。

實例S103. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)嘧唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0511】**(1R,5S)-6-(6-溴嘧唑啉-2-基)-3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚烷。**向6-溴-2-氯-嘧唑啉(250 mg，1.03 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.89 mL，5.10 mmol)於NMP (5 mL)中之攪拌溶液中添加(1R,5S)-3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚烷(254 mg，2.57 mmol)且將溶液在120℃下在氮氣下攪拌3 h。所得溶液藉由逆相快速層析(10-80%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經30 min)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(240 mg，0.78 mmol，76%產率)。MS (ESI) m/z 305.9 $[M+1]^+$。

【0512】**(1R,5S)-6-(6-乙烯基嘧唑啉-2-基)-3-氧雜-6-氮雜雙環**

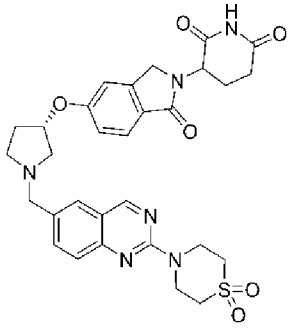
[3.1.1]庚烷。在室溫下向(1R,5S)-6-(6-溴喹唑啉-2-基)-3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚烷(240 mg，0.78 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (20 mg，0.028 mmol)及碳酸鈉(249 mg，2.35 mmol)。將混合物加熱至90℃且在氮氣下攪拌3 h。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由逆相快速層析(10-70%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(200 mg，0.78 mmol，100%產率)。MS (ESI) m/z 254.2 $[M+1]^+$。

【0513】 2-((1R,5S)-3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)喹唑啉-6-甲醛。在室溫下向(1R,5S)-6-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)-3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]-庚烷(200 mg，0.78 mmol)、鋨酸鉀(16 mg，0.04 mmol)及4-甲基味啉N-氧化物(185 mg，1.58 mmol)於1-丁醇(5 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加檸檬酸(304 mg，1.58 mmol)，且將所得混合物在室溫下在氮氣下攪拌4 h。接著在0℃下將過碘酸鈉(506 mg，2.37 mmol)以若干份添加至以上混合物中且將所得混合物在室溫下攪拌1 h。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉溶液至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(100 mg，0.39 mmol，50%產率)。MS (ESI) m/z 256.1 $[M+1]^+$。

【0514】 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,5S)-3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1] 庚-6-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向2-((1R,5S)-3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)喹唑啉-6-甲醛(50 mg，0.20 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(85 mg，0.19 mmol)及三乙胺(39

mg，0.39 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌混合物中分若干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(165 mg，0.78 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌2 h。濃縮混合物且殘餘物首先藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化，且進一步藉由製備型矽膠層析純化：管柱：sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至25% B於7 min內，25% B；波長：254/220 nm；RT1 (min)：6.3；收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(33 mg，0.054 mmol，27%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.19 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.95-7.83 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.15-7.02 (m, 2H), 5.23-5.07 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.44 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 4.36 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 3.08 (m, 1H), 3.07-2.86 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.62-2.40 (m, 2H), 2.24-2.11 (m, 2H); MS (ESI) m/z 605.1 $[M+1]^+$。

實例S104. 3-(5-(((S)-1-((2-(1,1-二氧代硫代(N-味啉基))喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0515】 **4-(6-溴喹唑啉-2-基)硫代味啉1,1-二氧化物。**向6-溴-2-氯喹唑啉(300 mg，1.23 mmol)於乙醇(8 mL)中之攪拌溶液中添加硫代味啉

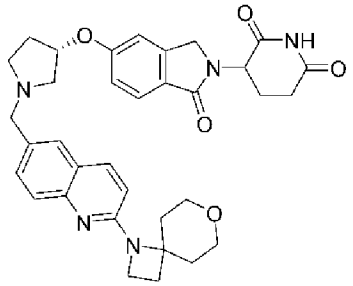
1,1-二氧化物(499 mg，3.7 mmol)且將溶液在80℃下在氮氣下攪拌3 h。濃縮溶液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(240 mg，0.70 mmol，57%產率)。MS (ESI) *m/z* 341.9 $[M+1]^+$。

【0516】 **4-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)硫代味啉1,1-二氧化物。**在室溫下向4-(6-溴喹唑啉-2-基)硫代味啉1,1-二氧化物(240 mg，0.70 mmol)及三氟(乙烯基)硼酸鉀(150 mg，1.12 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(2mL)中之溶液中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (120 mg，0.16 mmol)及碳酸鈉(223 mg，2.10 mmol)。將反應物加熱至90℃且在氮氣下攪拌5 h。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由逆相快速層析(10-70%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(140 mg，0.48 mmol，68%產率)。MS (ESI) *m/z* 290.0 $[M+1]^+$。

【0517】 **4-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)硫代味啉1,1-二氧化物。**在室溫下向4-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)硫代味啉1,1-二氧化物(140. mg，0.48 mmol),鐵酸鉀(16.8 mg，0.045 mmol)及4-甲基味啉N-氧化物(113 mg，0.97 mmol)於1-丁醇(5 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加檸檬酸(172 mg，0.97 mmol)，且將所得混合物在室溫下在氮氣下攪拌4 h。接著在0℃下將過碘酸鈉(310 mg，1.45 mmol)以若干份添加至以上混合物中且將所得混合物在室溫下攪拌1 h。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉溶液至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(50 mg，0.17 mmol，35%產率)。MS (ESI) *m/z* 292.1 $[M+1]^+$。

【0518】 **3-(5-(((S)-1-((2-(1,1-二氧代硫代(N-味啉基))喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向2-(1,1-二氧代硫代(N-味啉基))喹唑啉-6-甲醛(40. mg，0.14 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(60 mg，0.14 mmol)及三乙胺(27 mg，0.27 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌混合物中分若干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(116 mg，0.55 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌2 h。濃縮混合物且殘餘物首先藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且進一步藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至25% B於7 min內，25% B；波長：254/220 nm；RT1 (min)：6.3。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(18.2 mg，0.03 mmol，21%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.18 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 5.22-5.09 (m, 2H), 4.51-4.43 (m, 6H), 4.26-4.13 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.18-3.14 (m, 4H), 3.08 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 605.1 $[M+1]^+$。

實例S105. 3-(5-(((S)-1-((2-(7-氧雜-1-氮雜螺[3.5]壬-1-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0519】 **2-(7-氧雜-1-氮雜螺[3.5]壬-1-基)喹啉-6-甲酸甲酯。**向2-氯喹啉-6-甲酸甲酯(200 mg，0.90 mmol)及7-氧雜-1-氮雜螺[3.5]壬烷(172 mg，1.35 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加[4-(N,N-二甲基胺基)苯基]二-三級丁基膦(64 mg，0.24 mmol)、甲磺酸根基([4-N,N-二甲基胺基]苯基)dlt-丁基膦基)(2'-胺基-1,1'-聯苯基-2-基)鈀(II) (103 mg，0.16 mmol)及碳酸銫(879 mg，2.71 mmol)。將以上混合物在100℃下在氮氣下攪拌16 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(80 mg，0.26 mmol，28%產率)。MS (ESI) *m/z* 313.0 $[M+1]^+$。

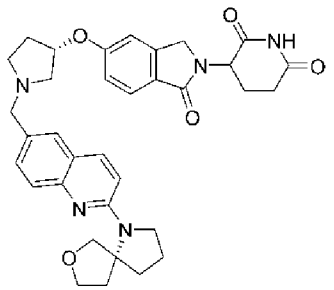
【0520】 **(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[3.5]壬-1-基)喹啉-6-基)甲醇。**在0℃下向2-(7-氧雜-1-氮雜螺[3.5]壬-1-基)喹啉-6-甲酸甲酯(80 mg，0.26 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鋰鋁(2.5 M於THF中，0.02 mL，0.50 mmol)且將混合物升溫至室溫且在氮氣下攪拌12 h。用THF稀釋混合物，添加十水合硫酸鈉，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(60 mg，0.21 mmol，82%產率)。MS (ESI) *m/z* 285.2 $[M+1]^+$。

【0521】 **2-(7-氧雜-1-氮雜螺[3.5]壬-1-基)喹啉-6-甲醛。**向(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[3.5]壬-1-基)喹啉-6-基)甲醇(60 mg，0.21 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(367 mg，4.22 mmol)，且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌12 h。向所得混合物中添加二氯甲烷，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(50 mg，0.18 mmol，84%產率)。MS (ESI) *m/z*

283.0 $[M+1]^+$。

【0522】 3-(5-(((S)-1-((2-(7-氧雜-1-氮雜螺[3.5]壬-1-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向2-(7-氧雜-1-氮雜螺[3.5]壬-1-基)喹啉-6-甲醛(60 mg，0.21 mmol),3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(78 mg，0.18 mmol)及三乙胺(42 mg，0.42 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(176 mg，0.83 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物且殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至17% B於7 min內，17% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：6.78。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(34.1 mg，0.057 mmol，27%產率)。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.25 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.18 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 2H), 4.54-4.39 (m, 4H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.83-3.49 (m, 6H), 2.96-2.77 (m, 2H), 2.67-2.35 (m, 7H), 2.23-2.08 (m, 3H); MS (ESI) m/z 596.2 $[M+1]^+$。

實例S106. 3-(5-(((S)-1-((2-((R)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0523】 **2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹啉-6-甲酸甲酯。**在室溫下向2-氯喹啉-6-甲酸甲酯(500 mg，2.26 mmol)於甲苯(5 mL)中之攪拌溶液中添加7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬烷;鹽酸鹽(557 mg，3.40 mmol)、甲烷磺酸根基{[4-(N,N-二甲基胺基)苯基]二-三級丁基膦基}(2'- amino-1,1'-聯苯基-2-基)鈀(II) (215 mg，0.34 mmol)、雙(二-三級丁基)-4-二甲基胺基苯基膦(91 mg，0.34 mmol)、碳酸銫(2.2 g，6.8 mmol)。接著將反應混合物在100℃下在氮氣下攪拌12 h。過濾所得混合物且濃縮濾液。殘餘物藉由逆相快速層析(30-80%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(270 mg，0.86 mmol，38%產率)。MS (ESI) *m/z* 313.1 $[M+1]^+$。

【0524】 **(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹啉-6-基)甲醇。**在0℃下向2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹啉-6-甲酸甲酯(260 mg，0.83 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加氫化鋰鋁(2.5 M於THF中，0.4 mL，1 mmol)。接著使反應混合物升溫且在室溫下在氮氣下攪拌2 h。所得混合物在0℃下用氫氧化鈉(2 M水溶液，1 mL，2 mmol)淬滅，接著在此溫度下攪拌10 min且過濾。用20 mL THF及10 mL甲醇洗滌濾餅。殘餘物藉由逆相快速層析(30-70%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(214 mg，0.75 mmol，90%產率)。MS (ESI) *m/z* 285.1 $[M+1]^+$。

【0525】 **(R)-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹啉-6-基)甲醇。**

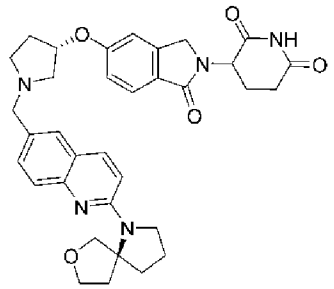
(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹啉-6-基)甲醇(200 mg，0.70 mmol)藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下純化：管柱chiralpak ig，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷(0.5% 2M三乙胺-甲醇)--HPLC，移動相B：乙醇--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：40% B至40% B於17 min內；波長：220/254 nm；RT1 (min)：10.34；RT2 (min)：13.18；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：0.6 mL；運轉次數：10。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(88 mg，0.30 mmol，43%產率)。MS (ESI) *m/z* 285.1 $[M+1]^+$。

【0526】 **(R)-2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹啉-6-甲醛。**在室溫下向(R)-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹啉-6-基)甲醇(40 mg，0.14 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(245 mg，2.82 mmol)。接著在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物12 h。過濾所得混合物且濃縮濾液，得到呈黃色固體之標題化合物(38 mg，0.13 mmol，93%產率)。MS (ESI) *m/z* 283.2 $[M+1]^+$。

【0527】 **3-(5-(((S)-1-((2-((R)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在0℃下向預攪拌15 min之(R)-2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹啉-6-甲醛(38 mg，0.13 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(76 mg，0.17 mmol)、三乙胺(29 mg，0.29 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(119 mg，0.56 mmol)，且將溶液在室溫下在氮氣下攪拌12 h。藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化所得溶液。將純溶離份蒸發且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18 OBD管

柱，19×150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：10 B至30 B於10 min內，254/210 nm；RT_1：9.67。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(21.2 mg，0.035 mmol，27%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.06-6.90 (m, 2H), 5.14-4.92 (m, 2H), 4.47-4.32 (m, 2H), 4.31-4.16 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.64-3.51 (m, 2H), 3.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.77-2.56 (m, 3H), 2.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.95 (m, 3H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.70 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 596.2 $[M+1]^+$。

實例S107. 3-(5-(((S)-1-((2-((S)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0528】 **(S)-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹啉-6-基)甲醇。**(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹啉-6-基)甲醇(200 mg，0.70 mmol)藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下純化：管柱chiralpak ig，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷(0.5% 2M三乙胺-甲醇)--HPLC，移動相B：乙醇--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：40% B至40% B於17 min內；波長：220/254 nm；RT1 (min)：10.34；RT2 (min)：13.18；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：0.6 mL；運轉次數：10。收集含有所需產物之

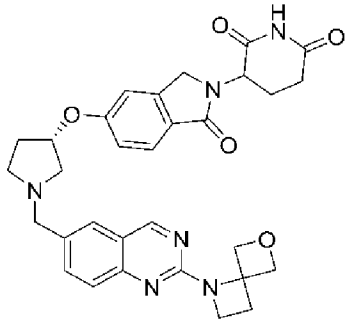
溶離份且在減壓下蒸發，得到標題化合物(87 mg，0.31 mmol，44%產率)。MS (ESI) *m/z* 285.1 $[M+1]^+$。

【0529】 (S)-2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹啉-6-甲醛。在室溫下向(S)-(2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹啉-6-基)甲醇(40 mg，0.14 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(245 mg，2.82 mmol)。接著在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物12 h。所得混合物經過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(39 mg，0.14 mmol，98%產率)。MS (ESI) *m/z* 283.2 $[M+1]^+$。

【0530】 3-(5-(((S)-1-((2-((S)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。在0℃下向預攪拌15 min之(S)-2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹啉-6-甲醛(39 mg，0.14 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(76 mg，0.17 mmol)、三乙胺(29 mg，0.29 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(120 mg，0.56 mmol)，且將溶液在室溫下在氮氣下攪拌12 h。藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化所得溶液。純溶離份經蒸發且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：sunfire prep C18 OBD管柱，19×150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：10 B至30 B於10 min內；254/210 nm；RT_1：9.67。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色固體狀之標題化合物(29.5 mg，0.05 mmol，35%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.04-

6.91 (m, 2H), 5.13-4.94 (m, 2H), 4.49-4.32 (m, 2H), 4.32-4.17 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.00-2.80 (m, 3H), 2.79-2.56 (m, 3H), 2.42-2.27 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.70 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 596.2 $[M+1]^+$。

實例S108. 3-(5-(((S)-1-((2-(6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚-1-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0531】 **1-(6-溴喹唑啉-2-基)-6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚烷。**向6-溴-2-氯喹唑啉(200 mg，0.82 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.71 mL，4.08 mmol)於乙醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚烷(203 mg，2.05 mmol)且在80℃下在氮氣下攪拌混合物3 h。濃縮所得溶液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(221 mg，0.72 mmol，88%產率)。MS (ESI) *m/z* 306.1 $[M+1]^+$。

【0532】 **1-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)-6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚烷。**在室溫下向1-(6-溴喹唑啉-2-基)-6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚烷(200 mg，0.65 mmol)及三氟(乙烯基)硼酸鉀(150 mg，1.12 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)(120 mg，0.16 mmol)及碳酸鈉(207 mg，1.96 mmol)。在氮氣下將反應混合物加熱至90℃後維持3小時。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯萃

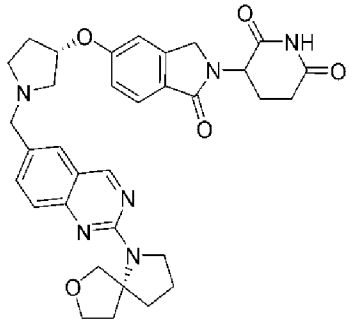
取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由逆相快速層析(10-70%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(160 mg，0.63 mmol，97%產率)。MS (ESI) *m/z* 254.0 $[M+1]^+$。

【0533】 **2-(6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚-1-基)嘧唑啉-6-甲醛。**向1-(6-乙烯基嘧唑啉-2-基)-6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚烷(100 mg，0.39 mmol)，鐵酸鉀(16 mg，0.04 mmol)及4-甲基味啉N-氧化物(92 mg，0.79 mmol)於1-丁醇(5 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加檸檬酸(172 mg，0.79 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著在0℃下將過碘酸鈉(253 mg，1.18 mmol)以若干份添加至以上混合物中且將所得混合物在室溫下攪拌1 h。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉溶液至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(55 mg，0.21 mmol，54%產率)。MS (ESI) *m/z* 256.0 $[M+1]^+$。

【0534】 **3-(5-(((S)-1-((2-(6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚-1-基)嘧唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-(6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚-1-基)嘧唑啉-6-甲醛(50 mg，0.20 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(85 mg，0.19 mmol)及三乙胺(39 mg，0.39 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌混合物中分若干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(165 mg，0.78 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物2 h。濃縮混合物且殘餘物首先藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且進一步藉由製備型HPLC在以下條件下純化：Sunfire C18 OBD prep管柱，19*250 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯

度：2% B至20% B於7 min內，20% B；波長：254/220 nm；RT1(min)：6.5。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(37 mg，0.06 mmol，33%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.18 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.16-7.03 (m, 2H), 5.61 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 5.20 (m, 1H), 5.13-5.10 (m, 1H), 4.75 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.45 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 4.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.51-3.28 (m, 3H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.59-2.40 (m, 2H), 2.30-2.11 (m, 2H); MS (ESI) m/z 569.3 $[M+1]^+$。

實例S109. 3-(5-(((S)-1-((2-((R)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0535】 **1-(6-溴喹唑啉-2-基)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬烷。**在室溫下向6-溴-2-氯-喹唑啉(600 mg，2.46 mmol)於NMP (10 mL)中之攪拌溶液中添加7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬烷;鹽酸鹽(1.0 g，6.10 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(1.10 mL，6.31 mmol)。接著將反應混合物在120℃下在氮氣下攪拌12 h。所得混合物藉由逆相快速層析(30-80%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(800 mg，2.40 mmol，97%產率)。MS (ESI) *m/z* 334.1 $[M+1]^+$。

【0536】 **1-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬烷。**在

室溫下向1-(6-溴喹唑啉-2-基)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬烷(500 mg，1.5 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(2 mL)中之攪拌溶液中添加乙烯基三氟硼酸鉀(400 mg，3.0 mmol)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)二氯甲烷加合物(245 mg，0.31 mmol)及碳酸鈉(477 mg，4.5 mmol)。接著將反應混合物在80℃下在氮氣下攪拌12 h。過濾所得混合物且濃縮濾液。殘餘物藉由逆相快速層析(30-80%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(300 mg，1.06 mmol，71%產率)。MS (ESI) *m/z* 282.2 $[M+1]^+$。

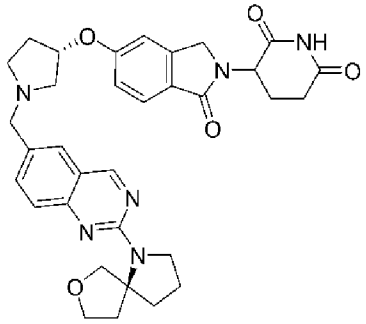
【0537】 (R)-1-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬烷。1-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬烷(300 mg，1.06 mmol)藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下純化：管柱：Chiral art cellulose-sb，3*25 cm，5 μm；移動相A：二氧化碳，移動相B：甲醇(0.1% 2M氨-甲醇)；流動速率：100 mL/min；梯度：等濃度30% B；管柱溫度(℃)：35；背壓(巴)：100；波長：220 nm；RT_1 (min)：3.72；RT_2 (min)：4.32；樣品溶劑：甲醇-----製備型；注射體積：4 mL；運轉次數：10。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到標題化合物(55 mg，0.19 mmol，18%產率)。MS (ESI) *m/z* 282.2 $[M+1]^+$。

【0538】 (R)-2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹唑啉-6-甲醛。向(R)-1-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬烷(55 mg，0.19 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(47 mg，0.40 mmol)及檸檬酸(77 mg，0.40 mmol)於三級丁醇(5 mL)及水(5 mL)中之攪拌溶液中添加鋨酸鉀(8 mg，0.02 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物3 h。接著向反應混合物中添加過碘酸鈉(129 mg，0.60 mmol)且在室溫下攪拌1 h。向混合物中添

加碳酸氫鈉飽和溶液至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物(50 mg，0.18 mmol，92%產率)。MS (ESI) *m/z* 284.2 $[M+1]^+$。

【0539】 3-(5-(((S)-1-((2-((R)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。在0℃下向預攪拌15 min之(R)-2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹唑啉-6-甲醛(60 mg，0.21 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6 -二酮；2,2,2-三氟乙酸(113 mg，0.25 mmol)、三乙胺(34 mg，0.33 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(180 mg，0.85 mmol)，且將溶液在室溫下在氮氣下攪拌12 h。藉由矽膠層析(0至5%甲醇/二氯甲烷)純化所得溶液。純溶離份經蒸發且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：sunfire prep C18 OBD管柱，19×150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：10 B至30 B於10 min內；254/210 nm；RT_1：9.67。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色固體狀之標題化合物(20.7 mg，0.034 mmol，16%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 5.11-4.97 (m, 2H), 4.41-4.20 (m, 3H), 4.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.72-3.55 (m, 3H), 3.42 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.98-2.84 (m, 3H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.41-2.29 (m, 2H), 2.18-2.02 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.70 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 597.1 $[M+1]^+$。

實例S110. 3-(5-(((S)-1-((2-((S)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0540】 **1-(6-溴喹唑啉-2-基)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬烷。**在室溫下向6-溴-2-氯-喹唑啉(600 mg，2.50 mmol)於NMP (10 mL)中之攪拌溶液中添加7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬烷;鹽酸鹽(1.0 g，6.11 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(1.10 mL，6.31 mmol)。接著將反應混合物在120℃下在氮氣下攪拌12 h。所得混合物藉由逆相快速層析(30-80%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(800 mg，2.39 mmol，96%產率)。MS (ESI) *m/z* 334.1 $[M+1]^+$。

【0541】 **1-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬烷。**在室溫下向1-(6-溴喹唑啉-2-基)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬烷(500 mg，1.50 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(2 mL)中之攪拌溶液中添加乙烯基三氟硼酸鉀(400 mg，3.0 mmol)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)二氯甲烷加合物(245 mg，0.31 mmol)及碳酸鈉(477 mg，4.5 mmol)。接著將反應混合物在80℃下在氮氣下攪拌12 h。過濾所得混合物且濃縮濾液。殘餘物藉由逆相快速層析(30-80%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(300 mg，1.10 mmol，71%產率)。MS (ESI) *m/z* 282.2 $[M+1]^+$。

【0542】 **(S)-1-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬烷。**

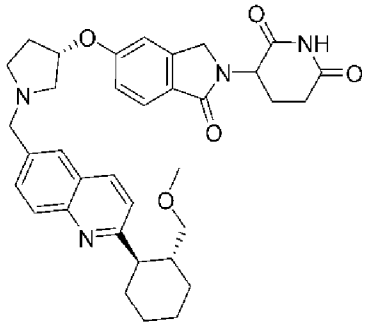
1-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬烷(300 mg，1.06 mmol)藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下純化：管柱：Chiral art cellulose-sb，3*25 cm，5 μm；移動相A：二氧化碳，移動相B：甲醇(0.1% 2 M氨-甲醇)；流動速率：100 mL/min；梯度：等濃度30% B；管柱溫度(℃)：35；背壓(巴)：100；波長：220 nm；RT_1 (min)：3.72；RT_2 (min)：4.32；樣品溶劑：甲醇-----製備型；注射體積：4 mL；運轉次數：10。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到標題化合物(58 mg，0.20 mmol，19%產率)。MS (ESI) *m/z* 282.2 $[M+1]^+$。

【0543】 (S)-2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹唑啉-6-甲醛。向(S)-1-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬烷(58 mg，0.20 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(47 mg，0.40 mmol)及檸檬酸(77 mg，0.40 mmol)於三級丁醇(5 mL)及水(5 mL)中之攪拌溶液中添加鐵酸鉀(8 mg，0.02 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物3 h。向所得混合物中添加過碘酸鈉(129 mg，0.6 mmol)且在室溫下攪拌1 h。向混合物中添加碳酸氫鈉飽和溶液至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物(50 mg，0.18 mmol，90%產率)。MS (ESI) *m/z* 284.2 $[M+1]^+$。

【0544】 3-(5-(((S)-1-((2-((S)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。在0℃下向預攪拌15 min之(S)-2-(7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基)喹唑啉-6-甲醛(50 mg，0.18 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6 -二酮；2,2,2-三氟乙酸(113 mg，0.25 mmol)、三乙胺(33 mg，0.33 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧

基硼氫化鈉(180 mg，0.85 mmol)，且將溶液在室溫下在氮氣下攪拌12 h。藉由矽膠層析(0至5%甲醇/二氯甲烷)純化所得溶液。純溶離份經蒸發且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18 OBD管柱，19×150 mm，5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：10 B至30 B於10 min內；254/210 nm；RT_1：9.67；RT_2。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色固體狀之標題化合物(32.5 mg，0.054 mmol，30%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 5.12-4.94 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.70 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.42 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.99-2.84 (m, 3H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.43-2.30 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.09-1.79 (m, 5H), 1.70 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 597.1 $[M+1]^+$。

實例S111. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,2R)-2-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0545】 **2-(6-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)喹啉-2-基)環己-1-烯-1-甲酸乙酯。**在室溫下向6-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2-氯

喹啉(3 g，6.9 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(4 mL)中之攪拌溶液中添加2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)環己烯-1-甲酸乙酯(2.2 g，7.9 mmol),二氯雙(三苯基膦)鈀(II)二氯甲烷加合物(567 mg，0.69 mmol)及碳酸鈉(2.2 g，20.8 mmol)。接著將反應混合物在80℃下在氮氣下攪拌12 h。過濾所得混合物且濃縮濾液。殘餘物藉由逆相快速層析(40-90%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(1.7 g，3.10 mmol，45%產率)。MS (ESI) *m/z* 550.4 $[M+1]^+$。

【0546】 **(2-(6-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)喹啉-2-基)環己-1-烯-1-基)甲醇。**在室溫下向2-(6-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)喹啉-2-基)環己-1-烯-1-甲酸乙酯(1.7 g，3.10 mmol)於THF (50 mL)及乙醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鈉(1.2 g，31.7 mmol)及無水氯化鋰(1.34 g，31.9 mmol)。接著將反應混合物在50℃下在氮氣下攪拌48 h。在0℃下用氯化銨(3 M水溶液，10 mL，30 mmol)淬滅所得混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物(1.5 g，2.95 mmol，95%產率)。MS (ESI) *m/z* 508.3 $[M+1]^+$。

【0547】 **(2-(6-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)喹啉-2-基)環己基)甲醇。**在室溫下在氮氣下向甲基(2-(6-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)喹啉-2-基)環己-1-烯-1-基)甲醇(1.5 g，2.95 mmol)於甲醇(50 mL)中之攪拌溶液中添加鈀10%/碳(450 mg，用約50%水潤濕)。在室溫下在氫氣(約2巴)下攪拌反應混合物2 h。過濾所得混合物且濃縮濾液，得到呈黃色油狀之標題化合物(1.3 g，2.54 mmol，86%產率)，其不經進一步純化即使用。MS (ESI) *m/z* 510.3 $[M+1]^+$。

【0548】 **6-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2-(2-(甲氧基甲基)環己基)喹啉。**在室溫下向(2-(6-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)喹啉-2-基)環己基)甲醇(750 mg，1.47 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加四氟硼酸三甲基氧鎓(409 mg，2.76 mmol)及2,6-二-三級丁基吡啶(844 mg，4.41 mmol)。接著在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物12 h。所得溶液藉由矽膠層析(0至20%乙酸乙酯/石油醚)純化。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色油狀之標題化合物(700 mg，1.33 mmol，90%產率)。MS (ESI) *m/z* 524.3 $[M+1]^+$。

【0549】 **(2-(2-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲醇。**在室溫下向6-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2-(2-(甲氧基甲基)環己基)喹啉(500 mg，0.95 mmol)於乙腈(3 mL)及水(3 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (9.0 mL)。接著將反應混合物在60℃下在氮氣下攪拌2 h。濃縮所得溶液。藉由矽膠層析(20至70%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色油狀之標題化合物(270 mg，0.94 mmol，99%產率)。MS (ESI) *m/z* 286.2 $[M+1]^+$。

【0550】 **(2-((1R,2R)-2-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲醇。**(2-(2-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲醇(600 mg，2.1 mmol)藉由製備型SFC在以下條件下純化：管柱：chiralpak IG，3*25 cm，5 μm；移動相A：二氧化碳，移動相B：甲醇(0.1% 2M氨-甲醇)；流動速率：70 mL/min；梯度：等濃度50% B；管柱溫度(℃)：35；背壓(巴)：100；波長：220 nm；RT_1 (min)：3.78；RT_2 (min)：6.57；樣品溶劑：甲醇-----製備型；注射體積：4.8 mL；運轉次數：4。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到標題化合物(70 mg，0.26 mmol，12%產率)。MS

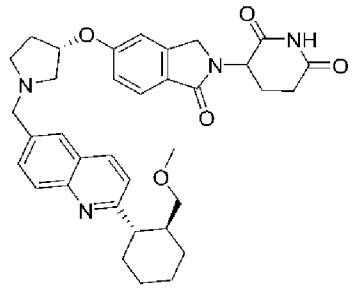
(ESI) *m/z* 272.2 $[M+1]^+$。

【0551】 **2-((1R,2R)-2-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-甲醛。**在室溫下向(2-((1R,2R)-2-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲醇(70 mg，0.26 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(426 mg，4.90 mmol)。接著在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物12 h。所得混合物經過濾且濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物(65 mg，0.23 mmol，88%產率)。MS (ESI) *m/z* 286.1 $[M+1]^+$。

【0552】 **3-(5-(((S)-1-((2-((1R,2R)-2-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在0℃下向預攪拌15 min之2-((1R,2R)-2-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-甲醛(70 mg，0.24 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(110 mg，0.25 mmol)、三乙胺(50 mg，0.5 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(212 mg，1.00 mmol)，且將溶液在室溫下在氮氣下攪拌12 h。藉由矽膠層析(0至15%甲醇/二氯甲烷)純化所得溶液。純溶離份經蒸發且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18 OBD管柱，19×150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：10 B至30 B於10 min內；254/210 nm；RT_1：9.67。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(46.1 mg，0.077 mmol，32%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (m, 1H),

5.06 (m, 2H), 4.43-4.17 (m, 2H), 3.89-3.72 (m, 2H), 3.41-3.30 (m, 2H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.00-2.58 (m, 8H), 2.55 (m, 1H), 2.45-2.24 (m, 3H), 2.06-1.72 (m, 6H), 1.45 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 597.3 $[M+1]^+$。

實例S112. 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,2S)-2-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

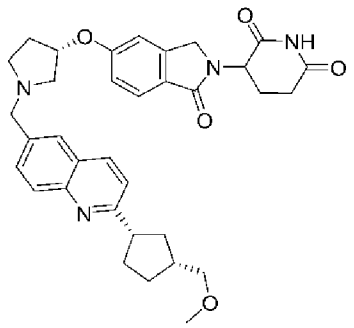


【0553】 **(2-((1S,2S)-2-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲醇。**(2-(2-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲醇(600 mg，2.10 mmol)藉由製備型SFC在以下條件下純化：管柱：chiralpak IG，3*25 cm，5 μm；移動相A：二氧化碳，移動相B：甲醇(0.1% 2M氨-甲醇)；流動速率：70 mL/min；梯度：等濃度50% B；管柱溫度(℃)：35；背壓(巴)：100；波長：220 nm；RT_1 (min)：3.78；RT_2 (min)：6.57；樣品溶劑：甲醇-----製備型；注射體積：4.8 mL；運轉次數：4。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到標題化合物(70 mg，0.24 mmol，12%產率)。MS (ESI) *m/z* 286.1 $[M+1]^+$。

【0554】 **2-((1S,2S)-2-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-甲醛。**在室溫下向(2-((1S,2S)-2-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲醇(70 mg，0.24 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(426 mg，4.90 mmol)。接著在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物12 h。所得混合物經過濾且濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物(13 mg，0.046 mmol，0.19%產率)。MS (ESI) *m/z* 284.1 $[M+1]^+$。

【0555】 **3-(5-(((S)-1-((2-((1S,2S)-2-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。將2-[(1S,2S)-2-(甲氧基甲基)環己基]喹啉-6-甲醛(50 mg，0.18 mmo)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2-2-三氟乙酸(94 mg，0.21 mmol)及三乙胺(50 mg，0.5 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液在室溫下在氮氣氛圍下攪拌10 min。接著向以上混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(150 mg，0.71 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌1 h。濃縮反應混合物且殘餘物藉由矽膠層析(0至15%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：SunFire Prep C18 OBD管柱，19×150 mm，5 μm，10 nm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：10 B至30 B於10 min內；254/210 nm；RT1：9.67；RT2。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(17.8 mg，0.03 mmol，18%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.43-4.17 (m, 2H), 3.89-3.72 (m, 2H), 3.41-3.20 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.00-2.58 (m, 8H), 2.55 (m, 1H), 2.43-2.24 (m, 3H), 2.06-1.72 (m, 6H), 1.49 (m, 4H); MS (ESI) m/z 597.3 $[M+1]^+$。

實例S113. 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,3R)-3-(甲氧基甲基)環戊基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0556】 **3-(((三氟甲氧基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯-1-甲酸甲酯。**將3-側氧基環戊烷-1-甲酸甲酯及N,N-二異丙基乙胺(28.7 mL，80.9 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液加熱至45℃。在達到45℃之後，在室溫下逐滴添加三氟甲磺酸酐(26.5 mL，157.51 mmol)。在45℃下在氮氣下攪拌反應混合物30 min。向混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。濃縮有機層且殘餘物藉由矽膠管柱層析(0至10%乙酸乙酯/石油醚)純化。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色油狀之標題化合物(17.5 g，63.82 mmol，78%產率)。

【0557】 **3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)環戊-2-烯-1-甲酸甲酯。**在室溫下向3-(三氟甲氧基磺醯氧基)環戊-2-烯-1-甲酸甲酯(10 g，36.47 mmol)及雙(頻哪醇基)二硼(11.1 g，43.71 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液中添加乙酸鉀(4.65 g，36.47 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (3 g，3.67 mmol)。將反應混合物在90℃下在氮氣下攪拌16 h。向混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。濃縮有機層且殘餘物藉由矽膠管柱層析(0至10%乙酸乙酯/石油醚)純化。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(8.6 g，34.11 mmol，93%產率)。

【0558】 **3-[6-[[三級丁基(二苯基)矽基]氧基甲基]-2-喹啉基]環戊-2-烯-1-甲酸甲酯。**在室溫下向3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)環

戊-2-烯-1-甲酸甲酯(6 g，23.8 mmol)、6-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2-氯喹啉及碳酸銫(10 g，30.77 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)及水(10 mL)中之溶液中分若干份添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (1.3 g，1.59 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌所得混合物2 h。向混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。濃縮有機層且藉由逆相快速層析(30-80%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化殘餘物。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色油狀之標題化合物(1.46 g，2.79 mmol，11%產率)。MS (ESI) *m/z* 522.3 $[M+1]^+$。

【0559】 **3-(6-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)喹啉-2-基)環戊烷-1-甲酸甲酯。**在室溫下在氮氣下向3-[6-[[三級丁基(二苯基)矽基]氧基甲基]-2-喹啉基]環戊-2-烯-1-甲酸甲酯(1.7 g，3.26 mmol)於乙酸乙酯(30 mL)中之溶液中添加10%鈀/碳，用約50%水潤濕(350 mg，2.49 mmol)。在室溫下在氫氣下攪拌所得混合物2 h。向混合物中添加乙酸乙酯且過濾。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色油狀之標題化合物(1.7 g，3.24 mmol，99%產率)。MS (ESI) *m/z* 524.3 $[M+1]^+$。

【0560】 **(3-(6-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)喹啉-2-基)環戊基)甲醇。**在0℃下向3-(6-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)喹啉-2-基)環戊烷-1-甲酸甲酯(1.7g，1.72 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中分若干份添加氫化鋰鋁(2.5 M於THF中，1.4 mL，1.72 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物5 min。用少量十水合硫酸鈉淬滅混合物且用THF過濾。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色油狀之標題化合物(1.5 g，1.75 mmol，88%產率)。MS (ESI) *m/z* 496.3 $[M+1]^+$。

【0561】 **6-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2-(3-(甲氧基甲基)**

環戊基)喹諾酮。在0℃下向(3-(6-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)喹啉-2-基)環戊基)甲醇(1.5 g，1.0 mmol)及2,6-二-三級丁基吡啶(1.8 g，3.1 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中分若干份添加四氟硼酸三甲基氧鎓(900 mg，2.1 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物7 h。向混合物中添加少量水，用二氯甲烷萃取且藉由矽膠管柱層析(0至20%乙酸乙酯/石油醚)純化。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色油狀之標題化合物(480 mg，0.45 mmol，44%產率)。MS (ESI) *m/z* 510.3 $[M+1]^+$。

【0562】 **(2-((1S,3R)-3-(甲氧基甲基)環戊基)喹啉-6-基)甲醇。**在室溫下向6-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2-(3-(甲氧基甲基)環戊基)喹諾酮(470 mg，0.49 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中分若干份添加四丁基氟化銨(290 mg，0.49 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物1 h。混合物藉由矽膠管柱層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化且藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：chiralpak IH，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷(0.5% 2M氨-甲醇)--HPLC，移動相B：乙醇--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：30% B至30% B於25 min內；波長：220/254 nm；RT1 (min)：8.197；RT2 (min)：15.177；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：0.75 mL；運轉次數：4。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色油狀之標題化合物(11 mg，0.04 mmol，5%產率)。MS (ESI) *m/z* 272.0 $[M+1]^+$。

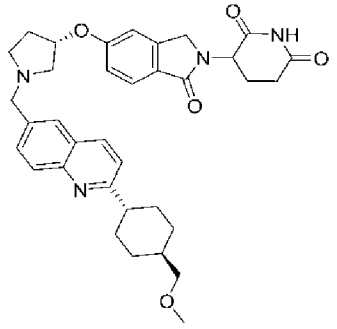
【0563】 **2-((1S,3R)-3-(甲氧基甲基)環戊基)喹啉-6-甲醛。**向(2-((1S,3R)-3-(甲氧基甲基)環戊基)喹啉-6-基)甲醇(11 mg，0.04 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加二氧化錳(36 mg，0.41 mmol)。在50℃下

在氮氣下攪拌所得混合物12 h。過濾混合物且濃縮。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色油狀之標題化合物(14 mg，0.04 mmol，93%產率)。MS (ESI) *m/z* 270.2 $[M+1]^+$。

【0564】 **3-(5-(((S)-1-((2-((1S,3R)-3-(甲氧基甲基)環戊基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向2-((1S,3R)-3-(甲氧基甲基)環戊基)喹啉-6-甲醛(14 mg，0.05 mmol)及3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(40 mg，0.09 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(30 mg，0.14 mmol)及三乙胺(0.04 mL，0.23 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物12 h。混合物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：(管柱：xselect CSH C18 OBD管柱30*150 mm 5 μm，n；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至23% B於10 min內，23% B；波長：254 nm；RT_1 (min)：9.2。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(6.9 mg，0.01 mmol，22%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.81 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.16-5.07 (m, 1H), 4.76 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 3.90-3.50 (m, 5H), 3.48-3.30 (m, 5H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.55-2.30 (m, 3H), 2.21-2.09 (m, 4H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.58 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 583.2 $[M+1]^+$。

實例S114. 3-(5-(((S)-1-((2-((1r,4S)-4-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲

基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



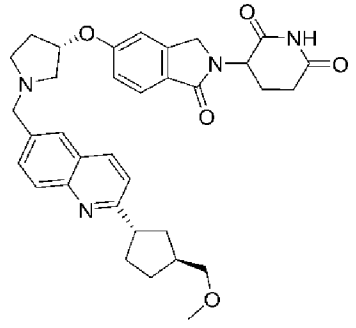
【0565】 **(2-((1r,4r)-4-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲醇。**(2-(4-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲醇(60 mg，0.21 mmol)藉由製備型對掌性HPLC (管柱：CHIRALPAK IA-3，4.6*50 mm 3 μm；移動相A：己烷(0.1%二乙胺):乙醇=85:15；流動速率:1 mL/min；)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(20 mg，0.07 mmol，33%產率)。MS (ESI) m/z 286.1 $[M+1]^+$

【0566】 **2-((1r,4r)-4-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-甲醛。**向(2-((1r,4r)-4-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲醇(20 mg，0.07 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(92 mg，1.05 mmol)。在50℃下在氮氣下攪拌所得混合物12 h。將混合物稀釋、過濾且濃縮濾液，得到呈白色固體之標題化合物(16 mg，0.056 mmol，80%產率)。MS (ESI) m/z 284.2 $[M+1]^+$

【0567】 **3-(5-(((S)-1-((2-((1r,4S)-4-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲基)-吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-((1r,4r)-4-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-甲醛(16 mg，0.056 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(25 mg，0.056 mmol)及三乙胺(0.02 mL，0.12 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌混合物中分若干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(50

mg，0.24 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌2 h。濃縮混合物且殘餘物首先藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且進一步藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep Phenyl OBD管柱，19*250 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：16% B至41% B於9 min內，41% B；波長：254/210 nm；RT1(min)：7.13。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(7.5 mg，0.012 mmol，21%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 5.20 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.50-3.20 (m, 8H), 3.10 (m, 1H),2.92-2.83 (m, 2H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.88 (m, 3H), 1.20 (m, 2H)；MS (ESI) m/z 597.3 $[M+1]^+$。

實例S115. 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,3S)-3-(甲氧基甲基)環戊基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0568】 **(2-((1S,3S)-3-(甲氧基甲基)環戊基)喹啉-6-基)甲醇。**在室溫下向6-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2-(3-(甲氧基甲基)環戊基)喹諾酮(470 mg，0.92 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中分若干份添加四丁基氟化銨(290 mg，1.10 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物1 h。

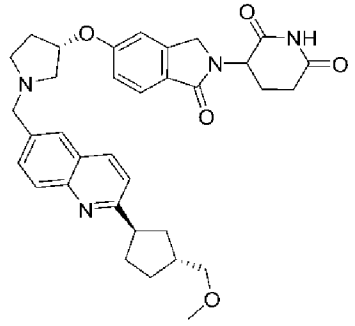
藉由矽膠管柱層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化混合物且蒸發純溶離份。粗產物藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：chiralpak IH，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷(0.5% 2M氨-甲醇)--HPLC，移動相B：乙醇--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：30% B至30% B於25 min內；波長：220/254 nm；RT1(min)：8.197；RT2(min)：15.177；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：0.75 mL；運轉次數：4。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色油狀之標題化合物(61 mg，0.22 mmol，24%產率)。MS (ESI) *m/z* 272.0 $[M+1]^+$。

【0569】 **2-((1S,3S)-3-(甲氧基甲基)環戊基)喹啉-6-甲醛。** 向(2-((1S,3S)-3-(甲氧基甲基)環戊基)喹啉-6-基)甲醇(61. mg，0.22 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加二氧化錳(36 mg，0.41 mmol)。在50℃下在氮氣下攪拌所得混合物12 h。過濾混合物且濃縮濾液，得到呈黃色油狀之標題化合物(55 mg，0.20 mmol，90%產率)。MS (ESI) *m/z* 270.2 $[M+1]^+$。

【0570】 **3-(5-(((S)-1-((2-((1S,3S)-3-(甲氧基甲基)環戊基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。** 向2-((1S,3S)-3-(甲氧基甲基)環戊基)喹啉-6-甲醛(55 mg，0.05 mmol)及3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(110 mg，0.09 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(110 mg，0.14 mmol)及三乙胺(0.02 mL，0.23 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物12 h。混合物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：x

select CSH C18OBD管柱30*150 mm 5 μm，n；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至20% B於10 min內，20% B；波長：254 nm；RT_1 (min)：9.8。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(43.6 mg，0.0718 mmol，30%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.12-6.99 (m, 2H), 5.15-5.09 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.42 (m, 7H), 3.08 (m, 1H), 2.98-2.81 (m, 2H), 2.57-2.37 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.16 (m, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.74-1.54 (m, 2H); MS (ESI) m/z 583.2 $[M+1]^+$。

實例S116. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,3R)-3-(甲氧基甲基)環戊基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0571】 **(2-((1R,3R)-3-(甲氧基甲基)環戊基)喹啉-6-基)甲醇。**在室溫下向6-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2-(3-(甲氧基甲基)環戊基)喹諾酮(470 mg，0.92 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中分若干份添加四丁基氟化銨(290 mg，1.10 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物1 h。藉由矽膠管柱層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化混合物且蒸發純溶離份。粗產物藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：chiralpak IH，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷(0.5% 2M氨-甲醇)--

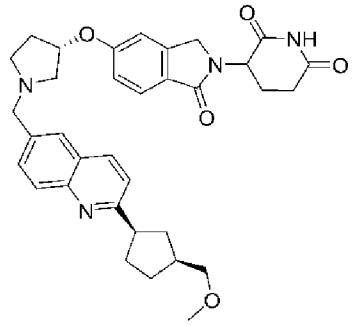
HPLC，移動相B：乙醇--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：30% B至30% B於25 min內；波長：220/254 nm；RT1(min)：8.197；RT2(min)：15.177；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：0.75 mL；運轉次數：4。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色油狀之標題化合物(55 mg，0.20 mmol，21%產率)。MS (ESI) *m/z* 272.0 $[M+1]^+$。

【0572】 **2-((1R,3R)-3-(甲氧基甲基)環戊基)喹啉-6-甲醛。**向(2-((1R,3R)-3-(甲氧基甲基)環戊基)喹啉-6-基)甲醇(55 mg，0.20 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加二氧化錳(36 mg，0.41 mmol)。在50℃下在氮氣下攪拌所得混合物12 h。過濾混合物且濃縮殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物(52 mg，0.19 mmol，95%產率)。MS (ESI) *m/z* 270.2 $[M+1]^+$。

【0573】 **3-(5-(((S)-1-((2-((1R,3R)-3-(甲氧基甲基)環戊基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-((1R,3R)-3-(甲氧基甲基)環戊基)喹啉-6-甲醛(52 mg，0.19 mmol)及3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(90 mg，0.09 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(90 mg，0.14 mmol)及三乙胺(0.02 mL，0.23 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物12 h。混合物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：xselect CSH C^{18} OBD管柱30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至20% B於10 min內，20% B；波長：254 nm；RT_1 (min)：10.8。收集含有所需產物之溶離份

且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(36.4 mg，0.062 mmol，33%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.12-5.10 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.52-4.37 (m, 2H), 3.74 (m, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.61-2.59 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 1H), 2.42-2.20 (m, 5H), 2.15-1.95 (m, 3H), 1.80-1.66 (m, 2H); MS (ESI) m/z 583.3 $[M+1]^+$。

實例S117. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,3S)-3-(甲氧基甲基)環戊基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0574】 **(2-((1R,3S)-3-(甲氧基甲基)環戊基)喹啉-6-基)甲醇。**在室溫下向6-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2-(3-(甲氧基甲基)環戊基)喹諾酮(470 mg，0.92 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中分若干份添加四丁基氟化銨(290 mg，1.10 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物1 h。藉由矽膠管柱層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化混合物且蒸發純溶離份。粗產物藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：chiralpak IH，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷(0.5% 2M氨-甲醇)--HPLC，移動相B：乙醇--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：30% B

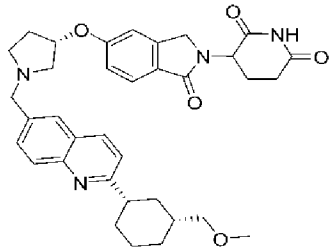
至30% B於25 min內；波長：220/254 nm；RT1 (min)：8.197；RT2 (min)：15.177；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：0.75 mL；運轉次數：4。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色油狀之標題化合物(11 mg，0.04 mmol，4%產率)。MS (ESI) *m/z* 272.0 $[M+1]^+$。

【0575】 **2-((1R,3S)-3-(甲氧基甲基)環戊基)喹啉-6-甲醛。**向(2-((1R,3S)-3-(甲氧基甲基)環戊基)喹啉-6-基)甲醇(13 mg，0.04 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加二氧化錳(34 mg，0.39 mmol)。在50℃下在氮氣下攪拌所得混合物12 h。過濾混合物且濃縮濾液，得到呈黃色油狀之標題化合物(10 mg，0.037 mmol，92%產率)。MS (ESI) *m/z* 270.2 $[M+1]^+$。

【0576】 **3-(5-(((S)-1-((2-((1R,3S)-3-(甲氧基甲基)環戊基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-((1R,3S)-3-(甲氧基甲基)環戊基)喹啉-6-甲醛(10 mg，0.037 mmol)及3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(40 mg，0.09 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(40 mg，0.14 mmol)及三乙胺(0.01 mL，0.23 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物12 h。混合物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：xselect CSH C^{18} OBD管柱30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至20% B於10 min內，20% B；波長：254 nm；RT_1 (min)：6.5。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(6.9 mg，

0.012 mmol，32%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.64 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23-8.16 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.16-5.07 (m, 1H), 4.84 (s, 7H), 4.52-4.37 (m, 2H), 3.82-3.61 (m, 5H), 3.52-3.33 (m, 4H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.60-2.20 (m, 6H), 2.13-2.10 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 583.2 $[M+1]^+$。

實例S118. 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,3R)-3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0577】 **2-(3-側氧基環己-1-烯-1-基)喹啉-6-甲酸甲酯。**向2-氯喹啉-6-甲酸甲酯(1.9 g，8.57 mmol)及3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)環己-2-烯-1-酮(1.9 g，8.56 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(2 mL)中之攪拌溶液中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (700 mg，0.91 mmol)及碳酸鈉(2 g，18.87 mmol)。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(2.20 g，7.82 mmol，91%產率)。MS (ESI) *m/z* 282.0 $[M+1]^+$。

【0578】 **2-(3-側氧基環己基)喹啉-6-甲酸甲酯。**在室溫下在氫氣(約2巴)下向2-(3-側氧基環己-1-烯-1-基)喹啉-6-甲酸甲酯(2.2 g，7.82 mmol)於乙腈(30 mL)及甲醇(15 mL)中之攪拌溶液中添加鈀10%/碳(660 mg，用約55%水潤濕)後維持3 h。過濾混合物且濃縮濾液，得到呈淡黃色固體狀

之標題化合物(2 g，7.06 mmol，產率90%)。MS (ESI) *m/z* 284.2 $[M+1]^+$。

【0579】 **2-(3-亞甲基環己基)喹啉-6-甲酸甲酯。**在0℃下向甲基三苯基溴化鏻(4.92 g，13.77 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中逐滴添加三級丁醇鉀(0.5 M於THF中，12.7 mL，6.35 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌30 min。接著在此溫度下將2-(3-側氧基環己基)喹啉-6-甲酸甲酯(1.8 g，6.35 mmol)於THF (30 mL)中之溶液逐滴添加至以上混合物中。在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物12 h。將反應混合物濃縮。向殘餘物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至20%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(600 mg，2.13 mmol，34%產率)。MS (ESI) *m/z* 282.0 $[M+1]^+$。

【0580】 **2-(3-(羥甲基)環己基)喹啉-6-甲酸甲酯。**將2-(3-亞甲基環己基)喹啉-6-甲酸甲酯(600 mg，2.13 mmol)於9-硼雙環[3.3.1]壬烷(0.5M於THF中，40 mL)中之溶液在室溫下攪拌12 h。接著在0℃下向以上混合物中添加氫氧化鈉溶液(3 mol/L，4.5 mL，13.5 mmol)且在0℃下添加過氧化氫(30%水溶液，4.5 mL)。在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(500 mg，1.67 mmol，78%產率)。MS (ESI) *m/z* 300.2 $[M+1]^+$。

【0581】 **2-(3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-甲酸甲酯。**在0℃下向2-[3-(羥甲基)環己基]喹啉-6-甲酸甲酯(500 mg，1.67 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加2,6-二-三級丁基吡啶(770 mg，4.03 mmol)及四氟硼

酸三甲基氧鎓(440 mg，2.97 mmol)。將混合物在室溫下攪拌5 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(450 mg，1.43 mmol，86%產率)。MS (ESI) *m/z* 314.3 $[M+1]^+$。

【0582】 **((2-(3-(羥甲基)環己基)喹啉-6-基)甲醇。**向2-(3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-甲酸甲酯(400 mg，1.28 mmol)於THF (5 mL)及乙醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鈉(221 mg，5.84 mmol)及無水氯化鈣(350 mg，3.15 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物4 h。接著濃縮混合物且藉由逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經25 min)純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(280 mg，0.98 mmol，77%產率)。MS (ESI) *m/z* 286.2 $[M+1]^+$。

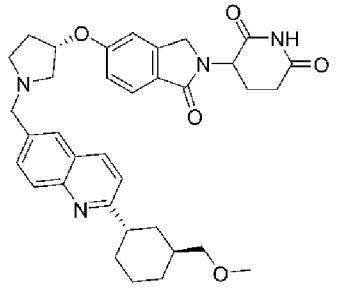
【0583】 **(2-((1S,3R)-3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲醇。**產物(110 mg)藉由對掌性製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：CHIRALPAK IH，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷(0.5% 2M氨/甲醇)--HPLC，移動相B：異丙醇--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：20% B至20% B於25 min內；波長：220/254 nm；RT_1 (min)：10.688；RT_2 (min)：16.376；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：1.5 mL；運轉次數：2。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(45 mg，0.16 mmol，41%產率)。MS (ESI) *m/z* 286.2 $[M+1]^+$。

【0584】 **2-((1S,3R)-3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-甲醛。**向(2-((1S,3R)-3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲醇(45 mg，0.16 mmol)於二

氯甲烷(6 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(274 mg，3.15 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌12 h。過濾混合物，且濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(40 mg，0.14 mmol，89%產率)。MS (ESI) *m/z* 284.3 $[M+1]^+$。

【0585】 **3-(5-(((S)-1-((2-((1S,3R)-3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-((1S,3R)-3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-甲醛(40 mg，0.14 mmol),3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(100 mg，0.23 mmol)及三乙胺(39 mg，0.39 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(150 mg，0.71 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：3% B至24% B於9 min內，24% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：8.72。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(36.6 mg，0.06 mmol，42%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24-8.22 (m, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 5.06-5.02 (m, 2H), 4.43-4.22 (m, 2H), 3.92-3.81 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 5H), 3.03 (m, 1H), 2.96-2.74 (m, 4H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.38-2.33 (m, 2H), 2.05-1.84 (m, 5H), 1.75 (m, 2H), 1.59-1.28 (m, 3H), 1.00 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 597.2 $[M+1]^+$。

實例S119. 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,3S)-3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



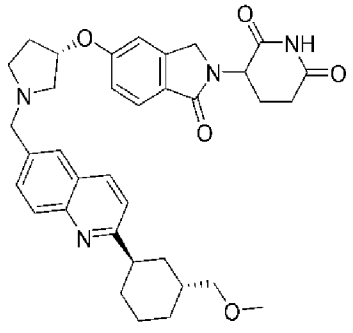
【0586】 **(2-((1S,3S)-3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲醇。**外消旋體(110 mg)藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下純化：管柱：CHIRALPAK IH，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷(0.5% 2M氨/甲醇)--HPLC，移動相B：異丙醇--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：20% B至20% B於25 min內；波長：220/254 nm；RT_1 (min)：10.688；RT_2 (min)：16.376；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：1.5 mL；運轉次數：2。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(50 mg，0.17 mmol，45%產率)。MS (ESI) *m/z* 286.2 $[M+1]^+$。

【0587】 **2-((1S,3S)-3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-甲醛。**在室溫下在氮氣下向(2-((1S,3S)-3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲醇(50 mg，0.18 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(305 mg，3.5 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物12 h。過濾所得混合物且濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(40 mg，0.14 mmol，78%產率)。MS (ESI) *m/z* 284.2 $[M+1]^+$。

【0588】 **3-(5-(((S)-1-((2-((1S,3S)-3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-

((1S,3S)-3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-甲醛(40 mg，0.14 mmol),3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(100 mg，0.23 mmol)及三乙胺(39 mg，0.39 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(150 mg，0.71 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire Prep C18 OBD管柱，19*250 mm，10μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：17% B至35% B於9 min內，35% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：8.05。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(38 mg，0.06 mmol，44%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.37-8.23 (m, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 5.21-5.07 (m, 2H), 4.49-4.35 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.37 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.28 (m, 7H), 3.15-2.75 (m, 4H), 2.57-2.41 (m, 2H), 2.20-1.80 (m, 7H), 1.67-1.34 (m, 3H), 1.12-1.10 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 597.2 $[M+1]^+$。

實例S120. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,3R)-3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0589】 **(2-((1R,3R)-3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲醇**。外消

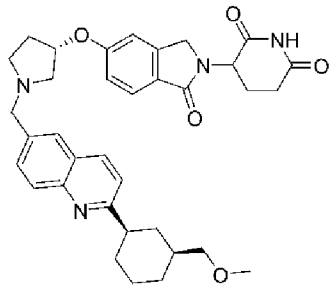
旋體(75 mg)藉由對掌性製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：CHIRALPAK IH，3*25 cm，5 μm；移動相A：二氧化碳，移動相B：異丙醇:二氯甲烷=1:1 (0.1% 2M氨/甲醇)；流動速率：70 mL/min；梯度：等濃度50% B；管柱溫度(℃)：35；背壓(巴)：100；波長：254 nm；RT_1 (min)：2.46；RT_2 (min)：5.94；樣品溶劑：二氯甲烷--HPLC；注射體積：4.8 mL；運轉次數：4。蒸發純溶離份，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(30 mg，0.11 mmol，40%產率)。MS (ESI) *m/z* 286.2 $[M+1]^+$。

【0590】 **2-((1R,3R)-3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-甲醛。**在室溫下向(2-((1R,3R)-3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲醇(35 mg，0.12 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(213 mg，2.45 mmol)且將混合物在氮氣下攪拌12 h。過濾混合物，且濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(30 mg，0.11 mmol，86%產率)。MS (ESI) *m/z* 284.1 $[M+1]^+$。

【0591】 **3-(5-(((S)-1-((2-((1R,3R)-3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-((1R,3R)-3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-甲醛(30 mg，0.11 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(75 mg，0.17 mmol)及三乙胺(31 mg，0.31 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(110 mg，0.52 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，

移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：3% B至25% B於9 min內，25% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：8.9。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(23.1 mg，0.039 mmol，36%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26-8.16 (m, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 5.11-4.96 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.24-4.22 (m, 1H), 3.87-3.74 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.40 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.17-3.04 (m, 1H), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.36-2.32 (m, 2H), 2.14-1.92 (m, 3H), 1.89-1.68 (m, 4H), 1.54 (d, J = 12.7 Hz, 4H); MS (ESI) *m/z* 597.2 $[M+1]^+$。

實例S121. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,3S)-3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0592】 **(2-((1R,3S)-3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲醇。**外消旋體(75 mg)藉由對掌性製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：CHIRALPAK IH，3*25 cm，5 μm；移動相A：二氧化碳，移動相B：異丙醇:二氯甲烷=1:1 (0.1% 2M氨/甲醇)；流動速率：70 mL/min；梯度：等濃度50% B；管柱溫度(℃)：35；背壓(巴)：100；波長：254 nm；RT_1 (min)：2.46；RT_2 (min)：5.94；樣品溶劑：二氯甲烷--HPLC；注射體積：4.8 mL；運轉次數：4。蒸發純溶離份，得到呈淡黃色油狀之標題化

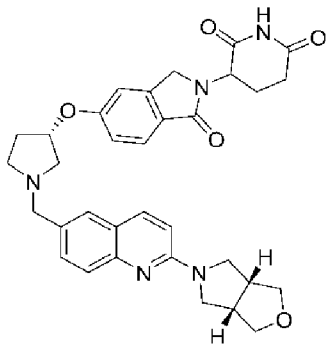
合物(30 mg，0.10 mmol，40%產率)。MS (ESI) *m/z* 286.2 $[M+1]^+$。

【0593】 **2-((1R,3S)-3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-甲醛。**在室溫下向(2-((1R,3S)-3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲醇(35 mg，0.12 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加二氧化錳(213 mg，2.45 mmol)且在氮氣下攪拌12 h。過濾混合物，且濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠層析純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(30 mg，0.11 mmol，86%產率)。MS (ESI) *m/z* 284.1 $[M+1]^+$。

【0594】 **3-(5-(((S)-1-((2-((1R,3S)-3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-((1R,3S)-3-(甲氧基甲基)環己基)喹啉-6-甲醛(30 mg，0.11 mmol),3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(75 mg，0.17 mmol)及三乙胺(31 mg，0.31 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(110 mg，0.52 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C_{18}管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至35% B於7 min內，35% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：6.3。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(22.1 mg，0.037 mmol，34%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34-8.17 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 5.11-4.96 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.24-

4.22 (m, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.40 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 3.01-2.85 (m, 2H), 2.81-2.67 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.44-2.30 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 3H), 1.74 -1.72 (m, 1H), 1.55 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 597.3 $[M+1]^+$。

實例S122. 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-((3aR,6aS)-四氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0595】 **2-((3aR,6aS)-四氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)喹啉-6-甲酸甲酯。**向2-氯喹啉-6-甲酸甲酯(300 mg，1.35 mmol)及(3aR,6aS)-六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯(229 mg，2.03 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加雙(二-三級丁基)-4-二甲基胺基苯基膦(96 mg，0.36 mmol),甲烷磺酸根基{[4-(N,N-二甲基胺基)苯基]二-三級丁基膦基}(2'-胺基-1,1'-聯苯基-2-基)鈀(II) (155 mg，0.24 mmol)及碳酸銫(1319 mg，4.06 mmol)。將以上混合物在100℃下在氮氣下攪拌16 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(250 mg，0.83 mmol，62%產率)。MS (ESI) *m/z* 299.0 $[M+1]^+$。

【0596】 **(2-((3aR,6aS)-四氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)喹啉**

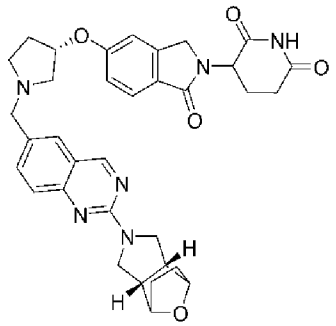
-6-基)甲醇。在0℃下向2-((3aR,6aS)-四氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)喹啉-6-甲酸甲酯(250 mg，0.83 mmol)於THF (6 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鋰鋁(2.5 M於THF中，0.4 mL，1.0 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌12 h。用THF稀釋混合物，添加十水合硫酸鈉，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(200 mg，0.74 mmol，88%產率)。MS (ESI) *m/z* 271.0 $[M+1]^+$。

【0597】 2-((3aR,6aS)-四氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)喹啉-6-甲醛。在室溫下在氮氣下向(2-((3aR,6aS)-四氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5 (3H)-基)喹啉-6-基)甲醇(250 mg，0.84 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(1.60 g，18.40 mmol)後維持12 h。混合物用二氯甲烷稀釋且過濾。濃縮濾液且殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(200 mg，0.74 mmol，88%產率)。MS (ESI) *m/z* 269.0 $[M+1]^+$。

【0598】 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-((3aR,6aS)-四氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向2-((3aR,6aS)-四氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)喹啉-6-甲醛(90 mg，0.34 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(128 mg，0.29 mmol)及三乙胺(67 mg，0.67 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(278 mg，1.31 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物且殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移

動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至22% B於7 min內，22% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：6.1。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(32.2 mg，0.055 mmol，16%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 3H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.10-6.96 (m, 3H), 5.12-5.08 (m, 2H), 4.43 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.18 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.18 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 582.2 $[M+1]^+$。

實例S123. 3-(5-(((3S)-1-((2-((3aR,7aS)-八氫-2H-4,7-環氧異吲哚-2-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0599】**(3aR,7aS)-2-(6-溴喹唑啉-2-基)八氫-1H-4,7-環氧異吲哚。**向6-溴-2-氯-喹唑啉(200 mg，0.82 mmol)於NMP (6 mL)中之攪拌溶液中添加(3aR,7aS)-八氫-1H-4,7-環氧異吲哚(228 mg，1.64 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.72 mL，4.13 mmol)。將以上混合物在100℃下在氮氣下攪拌12 h。溶液藉由逆相快速層析(40-100%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經25 min)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(200 mg，0.58

mmol，70%產率)。MS (ESI) *m/z* 346.0 $[M+1]^+$。

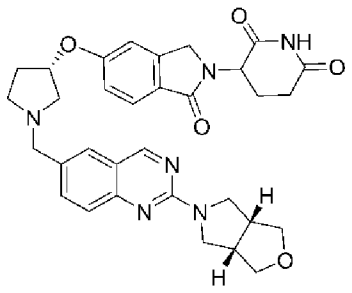
【0600】 (3aR,7aS)-2-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)八氫-1H-4,7-環氧異吲哚。向(3aR,7aS)-2-(6-溴喹唑啉-2-基)八氫-1H-4,7-環氧異吲哚(200 mg，0.58 mmol)及三氟(乙烯基)硼酸鉀(92 mg，0.69 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(48 mg，0.042 mmol)及碳酸銫(375 mg，1.15 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至60%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(120 mg，0.41 mmol，71%產率)。MS (ESI) *m/z* 293.4 $[M+1]^+$。

【0601】 2-((3aR,7aS)-八氫-2H-4,7-環氧異吲哚-2-基)喹唑啉-6-甲醛。向(3aR,7aS)-2-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)八氫-1H-4,7-環氧異吲哚(100 mg，0.34 mmol)於三級丁醇(3 mL)及水(3 mL)中之攪拌溶液中添加4-甲基-味啉4-氧化物(91 mg，0.78 mmol)、鋨酸鉀(14 mg，0.04 mmol)及檸檬酸(150 mg，0.78 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加過碘酸鈉(252 mg，1.17 mmol)且在室溫下攪拌1 h。將反應混合物濃縮。反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(50 mg，0.17 mmol，50%產率)。MS (ESI) *m/z* 296.1 $[M+1]^+$。

【0602】 3-(5-(((3S)-1-((2-((3aR,7aS)-八氫-2H-4,7-環氧異吲哚-2-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向2-((3aR,7aS)-八氫-2H-4,7-環氧異吲哚-2-基)喹唑啉-6-甲醛

(80 mg，0.27 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(100 mg，0.23 mmol)及三乙胺(53 mg，0.53 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(224 mg，1.06 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至20% B於10 min內，20% B；波長：254/220 nm；RT_1(min)：10.88。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(24.6 mg，0.04 mmol，14%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, CF_3COOD) δ 9.49 (m, 1H), 8.30-8.26 (m, 2H), 8.02 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 5.54 (m, 2H), 4.92 (m, 4H), 4.70 (m, 2H), 4.49-3.73 (m, 8H), 3.15 (m, 5H), 2.65 (m, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.86 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 609.2 $[M+1]^+$。

實例S124. 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-((3aR,6aS)-四氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0603】 (3aR,6aS)-5-(6-溴喹唑啉-2-基)六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯。向6-溴-2-氯喹唑啉(200 mg，0.82 mmol)於NMP (6 mL)中之攪拌溶液中添加(3aR,6aS)-六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯(185 mg，1.64 mmol)及

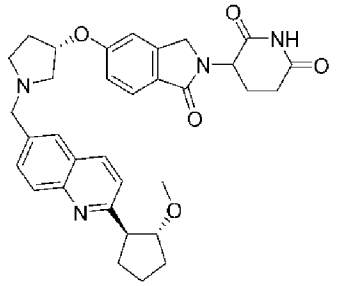
N,N-二異丙基乙胺(0.72 mL，4.13 mmol)。將以上混合物在100℃下在氮氣下攪拌12 h。溶液藉由逆相快速層析(30-100%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經25 min)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(200 mg，0.62 mmol，76%產率)。MS (ESI) *m/z* 319.9 $[M+1]^+$。

【0604】 (3aR,6aS)-5-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯。 向(3aR,6aS)-5-(6-溴喹唑啉-2-基)六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯(200 mg，0.62 mmol)及三氟(乙烯基)硼酸鉀(100 mg，0.75 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(52 mg，0.045 mmol)及碳酸銫(406 mg，1.25 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至60%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(100 mg，0.37 mmol，60%產率)。MS (ESI) *m/z* 268.0 $[M+1]^+$。

【0605】 2-((3aR,6aS)-四氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)喹唑啉-6-甲醛。 向(3aR,6aS)-5-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)六氫--1H-呋喃并[3,4-c]吡咯(100 mg，0.37 mmol)於三級丁醇(3 mL)及水(3 mL)中之攪拌溶液中添加4-甲基-味啉4-氧化物(91 mg，0.78 mmol)、鋨酸鉀(14 mg，0.04 mmol)及檸檬酸(150 mg，0.78 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加過碘酸鈉(253 mg，1.17 mmol)且再攪拌1 h。濃縮所得溶液。反應混合物用乙酸乙酯稀釋且用水洗滌。將有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。所獲得之橙色黏性固體藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(50 mg，0.19 mmol，50%產率)。MS (ESI) *m/z* 270.0 $[M+1]^+$。

【0606】 **3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-((3aR,6aS)-四氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向2-((3aR,6aS)-四氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)喹唑啉-6-甲醛(50 mg，0.19 mmol),3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(71 mg，0.16 mmol)及三乙胺(39 mg，0.39 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(154 mg，0.73 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至25% B於7 min內，25% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：5.8；運轉次數：0，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(34.4 mg，0.059 mmol，30%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.10 (s, 1H), 7.91-7.60 (m, 4H), 7.16-7.01 (m, 2H), 5.22-5.08 (m, 2H), 4.44 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.19 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 4.05-3.87 (m, 4H), 3.73-3.63 (m, 4H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.18-3.04 (m, 3H), 2.98-2.75 (m, 2H), 2.62-2.42 (m, 2H), 2.27-2.11 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 583.3 $[M+1]^+$。

實例S125. 3-(5-(((S)-1-((2-((1S,2R)-2-甲氧基環戊基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0607】 **6-溴喹啉-1-氧化物。**在0℃下向6-溴喹啉(5 g，24.03 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中分若干份添加間氯過氧苯甲酸(8.3 g，48.1 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物12 h。向混合物中添加少量飽和碳酸氫鈉且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色固體狀之標題化合物(5.3 g，23.65 mmol，產率98%)。MS (ESI) *m/z* 224.0 $[M+1]^+$。

【0608】 **2-(6-溴喹啉-2-基)環戊-1-酮。**在0℃下向6-溴喹啉-1-氧化物(2000 mg，8.93 mmol)及4-(環己-1-烯-1-基)味啉(4 g，26.11 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中分若干份添加苯甲醯氯(1250 mg，8.93 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物12 h。向混合物中添加水且用二氯甲烷萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相快速層析(40-100%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經30 min)純化殘餘物。蒸發純溶離份，得到呈黃色固體狀之標題化合物(900 mg，3.1 mmol，79%產率)。MS (ESI) *m/z* 290.1 $[M+1]^+$。

【0609】 **2-(6-溴喹啉-2-基)環戊-1-醇。**在0℃下向2-(6-溴喹啉-2-基)環戊-1-酮(880 mg，3.03 mmol)於甲醇(20 mL)及中之溶液中分若干份添加硼氫化鈉(232 mg，6.13 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物2 h。用水稀釋混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，且殘餘物藉由逆相急驟(40-100%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經30 min)純化。蒸發純溶離份，得到呈黃色固體狀之標題化合物(700 mg，2.15 mmol，71%產率)。MS (ESI) *m/z* 292.1 $[M+1]^+$。

【0610】 **6-溴-2-(2-甲氧基環戊基)喹啉。**在0℃下向2-(6-溴喹啉-2-基)環戊-1-醇(600 mg，2.05 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中以若干份

添加氫化鈉(60%於礦物油中之分散液，0.14 mL，8.58 mmol)，且將所得懸浮液在室溫下攪拌30 min且將碘甲烷(606 mg，4.27 mmol)添加至以上懸浮液中。在室溫下在氮氣下攪拌混合物1 h。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，且殘餘物藉由逆相快速層析(30-100%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經30 min)純化。蒸發純溶離份，得到呈黃色油狀之標題化合物(490 mg，1.6 mmol，77%產率)。MS (ESI) *m/z* 306.0 $[M+1]^+$。

【0611】 **2-((1S,2R)-2-甲氧基環戊基)-6-乙烯基喹啉。**向6-溴-2-(2-甲氧基環戊基)喹啉(480 mg，1.57 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加氫化鉀;三氟(乙烯基)硼(421 mg，3.12 mmol)、碳酸鈉(499 mg，4.71 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (120 mg，0.16 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌混合物2 h。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，且殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化且藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：chiralpak IG，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷(0.5% 2M氨-甲醇)--HPLC，移動相B：異丙醇--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：2% B至2% B於16 min內；波長：220/254 nm；RT_1 (min)：9.174；RT_2 (min)：12.125；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：0.29 mL；運轉次數：14。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色油狀之標題化合物(RT_1 (min)：12.125，70 mg，0.27 mmol，17%產率)。MS (ESI) *m/z* 254.0 $[M+1]^+$。

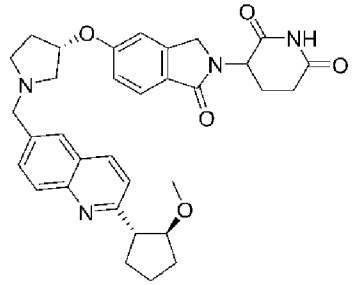
【0612】 **2-((1S,2R)-2-甲氧基環戊基)喹啉-6-甲醛。**向2-((1S,2R)-2-甲氧基環戊基)-6-乙烯基喹啉(30 mg，0.04 mmol)於三級丁醇(3 mL)及

水(3 mL)中之溶液中添加銥酸鉀(5 mg，0.01 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(28 mg，0.24 mmol)、檸檬酸(50 mg，0.24 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物4 h。接著將過碘酸鈉(0.03 mL，0.24 mmol)添加至以上混合物中且在室溫下在氮氣下攪拌1 h。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至20%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(16 mg，0.06 mmol，52%產率)。MS (ESI) *m/z* 256.0 $[M+1]^+$。

【0613】 **3-(5-(((S)-1-((2-((1S,2R)-2-甲氧基環戊基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-((1S,2R)-2-甲氧基環戊基)喹啉-6-甲醛(16 mg，0.06 mmol)及3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(50 mg，0.15 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(50 mg，0.24 mmol)及三乙胺(0.1 mL，0.57 mmol)。在20℃下在氮氣下攪拌所得混合物12 h。濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型非對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Daicel DCpak P4VP，2*25 cm，5 μm；移動相B：乙醇；流動速率：50 mL/min；梯度：等濃度35% B；管柱溫度(℃)：35；背壓(巴)：100；波長：254 nm；RT_1 (min)：4.08；樣品溶劑：甲醇--HPLC；注射體積：1 mL；運轉次數：4。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(14.6 mg，0.02 mmol，40%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.24-8.20 (m, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz,

1H), 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 5.05-5.03 (m, 1H), 5.00-4.98 (m, 1H), 4.36 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.24-4.22 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.95-2.82 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.42-2.28 (m, 2H), 2.18-1.64 (m, 9H); MS (ESI) *m/z* 569.2 $[M+1]^+$。

實例S126. 3-(5-(((S)-1-((2-((1R,2S)-2-甲氧基環戊基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0614】 **2-((1R,2S)-2-甲氧基環戊基)-6-乙烯基喹啉。**向6-溴-2-(2-甲氧基環戊基)喹啉(480 mg，1.57 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加氫化鉀;三氟(乙烯基)硼(421 mg，3.12 mmol)、碳酸鈉(499 mg，4.71 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (120 mg，0.16 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌混合物2 h。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，且殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化且藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：chiralpak IG，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷(0.5% 2M氨-甲醇)--HPLC，移動相B：異丙醇--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：2% B至2% B於16 min內；波長：220/254 nm；RT_1 (min)：9.174；RT_2 (min)：12.125；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：0.29 mL；運轉次數：14。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色油狀之標題化合物(RT_1 (min)：9.174，

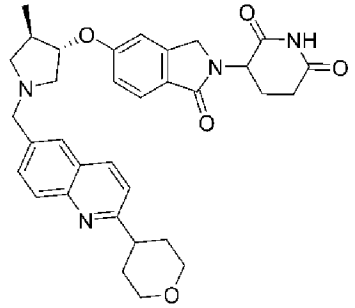
70 mg，0.27 mmol，17%產率)。MS (ESI) *m/z* 254.0 $[M+1]^+$。

【0615】 **2-((1R,2S)-2-甲氧基環戊基)喹啉-6-甲醛。**向2-((1R,2S)-2-甲氧基環戊基)-6-乙烯基喹啉(50 mg，0.20 mmol)於三級丁醇(3 mL)及水(3 mL)中之溶液中添加鋨酸鉀(7.5 mg，0.02 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(47 mg，0.40 mmol)、檸檬酸(83 mg，0.39 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物4 h。接著將過碘酸鈉(0.06 mL，0.39 mmol)添加至以上混合物中且在室溫下在氮氣下攪拌1 h。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，且藉由矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物(23 mg，0.09 mmol，45%產率)。MS (ESI) *m/z* 256.0 $[M+1]^+$。

【0616】 **3-(5-(((S)-1-((2-((1R,2S)-2-甲氧基環戊基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-((1R,2S)-2-甲氧基環戊基)喹啉-6-甲醛(23 mg，0.09 mmol)及3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(100 mg，0.3 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(100 mg，0.47 mmol)及三乙胺(0.11 mL，0.66 mmol)。在20℃下在氮氣下攪拌混合物12 h。混合物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型SFC在以下條件下進一步純化：管柱(torus 2-PIC OBD，186008592；移動相A：二氧化碳，移動相B：乙醇；流動速率：60 mL/min；梯度：等濃度32% B；管柱溫度(℃)：35；背壓(巴)：100；波長：254 nm；RT_1 (min)：5.11；樣品溶劑：乙醇；注射體積：2 mL；運轉次數：5。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固

體狀之標題化合物(13.9 mg，0.02 mmol，25%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ8.22-8.20 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.08-6.98 (m, 2H), 5.09-5.07 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.48-4.33 (m, 2H), 4.22-4.13 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.22 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.01-2.99 (m, 1H), 2.88 (m, 3H), 2.76-2.74 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.53-2.35 (m, 2H), 2.24-1.74 (m, 8H); MS (ESI) m/z 569.4 $[M+1]^+$。

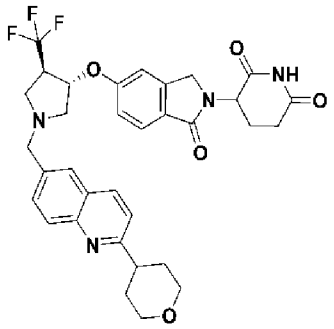
實例S127. 3-(5-(((3S,4R)-4-甲基-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)-吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0617】 **3-(5-(((3S,4R)-4-甲基-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向3-(5-(((3S,4R)-4-甲基吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(67 mg，0.15 mmol)、2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛(40 mg，0.17 mmol)及三乙胺(0.08 mL，0.59 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌混合物中分若干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(120 mg，0.57 mmol)。在室溫下，在氮氣下，攪拌反應混合物2小時。濃縮所得混合物且殘餘物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5

μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：4% B至30% B於8 min內，30% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：6.83。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(28.1 mg，0.049 mmol，29%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.27 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 5.12 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.51-4.36 (m, 2H), 4.16-3.95 (m, 4H), 3.64 (m, 2H), 3.29-3.11 (m, 4H), 2.91 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.54-2.41 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.24 (d, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 569.2 $[M+1]^+$。

實例S128. 3-(1-側氧基-5-((1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)-4-(三氟甲氧基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0618】 (E)-(((3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基)氧基)甲基)苯。在室溫下向(E)-1-氯-3,3,3-三氟丙-1-烯(10 g，76.6 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加苯基甲醇(5.0 g，45.4 mmol)及氫氧化鉀(3.1 g，55.4 mmol)。接著將反應混合物在80℃下在氮氣下攪拌12 h。向反應混合物中添加水且用二氯甲烷萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(2.2 g，10.88 mmol，14%產率)。MS (ESI)

m/z 202.2 $[M+1]^+$。

【0619】 **1-苯甲基-3-(苯甲氧基)-4-(三氟甲氧基)吡咯啶。**在150℃下向(E)-(((3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基)氧基)甲基)苯(2.5 g，12.4 mmol)於N-苯甲基-1-甲氧基-N-((三甲基矽基)甲基)甲胺(9 g，37.9 mmol)中之攪拌溶液中添加TFA (0.1 mL)。接著將反應混合物在150℃下在氮氣下攪拌3 h。向反應混合物中添加水且用二氯甲烷萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(10至30%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物。蒸發純溶離份，得到呈紅色油狀之標題化合物(2.2 g，6.54 mmol，53%產率)。MS (ESI) *m/z* 336.2 $[M+1]^+$。

【0620】 **3-羥基-4-(三氟甲氧基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯。**在室溫下向1-苯甲基-3-(苯甲氧基)-4-(三氟甲氧基)吡咯啶(500 mg，1.5 mmol)於甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加二碳酸二-三級丁酯(344 mg，1.58 mmol)、氫氧化鈀/碳、20%二羥基鈀(500 mg，用約50%水潤濕)。接著在室溫下在氫氣下攪拌反應混合物2 h。所得混合物經過濾且濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物(380 mg，1.5 mmol，99%產率)。MS (ESI) *m/z* 254.1 $[M-1]^-$.

【0621】 **3-((2-(1-(4-甲氧基苯甲基)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)-4-(三氟甲氧基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯。**反應在10 mL圓底燒瓶中進行，且用配備風扇冷卻之盤式藍光LED (450 nm)光反應器進行照射(以保持<30℃溫度)。在氮氣下向2,2,6,6-四甲基哌啶(62 mg，0.44 mmol)、(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[2-(2',4'-二氟苯基)-5-甲基吡啶]銥(III)六氟磷酸鹽(8 mg，0.0079 mmol)於乙腈(2 mL)中之攪拌溶液中添加3-羥基-4-(三氟甲氧基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(100 mg，

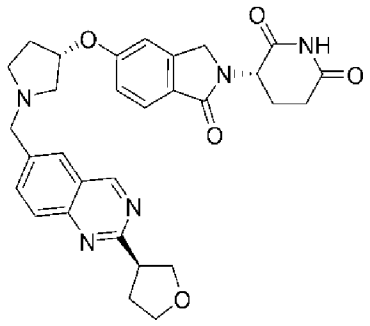
0.39 mmol)、3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)哌啶-2,6-二酮(266 mg，0.6 mmol)、4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶(6 mg，0.022 mmol)、氯化鎳(II)乙二醇二甲醚錯合物(6 mg，0.03 mmol)。接著在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物18 h。過濾所得混合物且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(50至100%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(120 mg，0.19 mmol，50%產率)。MS (ESI) *m/z* 618.3 $[M+1]^+$。

【0622】 **3-(1-側氧基-5-((4-(三氟甲氧基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在氮氣下向3-((2-(1-(4-甲氧基苯甲基)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)-4-(三氟甲氧基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(100 mg，0.16 mmol)於TFA (5 mL，65.3 mmol)中之溶液中添加三氟甲磺酸(0.5 mL)。接著將反應混合物在60℃下在氮氣下攪拌2 h。將所得混合物添加飽和碳酸氫鈉且用二氯甲烷萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相快速層析(5-50%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經15 min)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(60 mg，0.15 mmol，93%產率)。MS (ESI) *m/z* 398.2 $[M+1]^+$。

【0623】 **3-(1-側氧基-5-((1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)-4-(三氟甲氧基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在0℃下向預攪拌15 min之2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛(40 mg，0.10 mmol)、3-(1-側氧基-5-((4-(三氟甲氧基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(65 mg，0.15 mmol)、三乙胺(33 mg，0.33 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(140 mg，0.66 mmol)，且將溶液在室溫下在氮氣下攪拌12 h。藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化所得溶液。純溶離份經蒸發且藉由

製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：xselect CSH C18 OBD管柱 30*150 mm 5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：8% B至32% B於7 min內，32% B；波長：254/220 nm；RT_1(min)：5.82。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(16.1 mg，0.026 mmol，26%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 8.18-8.06 (m, 2H), 7.98-7.89 (m, 1H), 7.72 (dd, *J* = 13.4, 8.5 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.59-4.36 (m, 3H), 4.29 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.07-3.96 (m, 2H), 3.82-3.65 (m, 3H), 3.51 (m, 3H), 3.41-3.19 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.04-1.82 (m, 5H); MS (ESI) m/z 623.3 $[M+1]^+$。

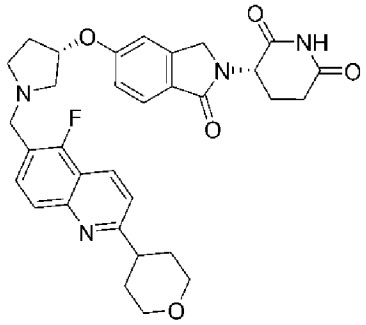
實例S129.(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-((S)-四氫呋喃-3-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0624】 **(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-((S)-四氫呋喃-3-基)喹唑啉-6-基)甲基)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。在室溫下向3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；乙酸(650 mg，1.67 mmol)、2-[(3S)-四氫呋喃-3-基]喹唑啉-6-甲醛(381 mg，1.67 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.34 mL，

2.48 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(1.10 g，5.01 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2 h。濃縮溶液且殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：Xselect CSH OBD管柱30*150 mm 5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至35% B於7 min內，35% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：6.55；且藉由製備型對掌性SFC在以下條件下純化：CHIRALPAK IH，2*25 cm，5 μm；移動相A：三級丁基甲基醚--HPLC，移動相B：乙醇:二氯甲烷=1:1--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：70% B至70% B於11 min內；波長：220/254 nm；RT_1 (min)：4.32；RT_2 (min)：7.59；樣品溶劑：乙醇:二氯甲烷=1:1；注射體積：0.5 mL；運轉次數：10。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(98.2 mg，0.18 mmol，11%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.04-7.90 (m, 3H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.07 (m, 2H), 4.38 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 4H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.45-2.28 (m, 4H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.85 (m, 1H); MS (ESI) m/z 542.3 $[M+1]^+$。

實例S130.(S)-3-(5-(((S)-1-((5-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

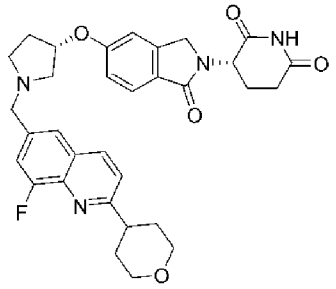


【0625】 **(S)-5-胺基-4-(5-(((S)-1-((5-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯。**在0℃下向5-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛(150 mg，0.58 mmol)、乙酸(0.03 mL)及(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(乙酸鹽，268 mg，0.58 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(306 mg，1.45 mmol)，且將溶液在室溫下在氮氣下攪拌12 h。向所得溶液中添加少量DMSO且藉由逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05% TFA水溶液，經20 min)直接純化，得到呈白色油狀之標題化合物(250 mg，0.39 mmol，67%產率)。MS (ESI) *m/z* 647.2 $[M+1]^+$。

【0626】 **(S)-3-(5-(((S)-1-((5-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**將(S)-5-胺基-4-(5-(((S)-1-((5-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(250 mg，0.39 mmol)及苯磺酸(130 mg，0.82 mmol)於乙腈(15 mL)中之攪拌溶液在60℃下在氮氣下攪拌12 h。將所得混合物冷卻至室溫且用緩衝溶液(0.05%磷酸二氫鉀及0.05%磷酸氫鉀水溶液)緩慢中和至pH約7，且用二氯甲烷萃取。萃取物用額外緩衝溶液(0.05%磷酸二氫鉀及0.05%磷酸鉀水溶液，120 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至25% B於7 min內，25% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：6.8。濃縮溶離份，得到呈白色固體狀之標題化合物

(61.7 mg，0.11 mmol，28%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.93-7.75 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 37.4, 8.6 Hz, 2H), 7.13-6.92 (m, 2H), 5.10 (m, 2H), 4.50-4.31 (m, 2H), 4.18-4.01 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.97-2.70 (m, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.20-1.78 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 573.2 $[M+1]^+$。

實例S131.(S)-3-(5-(((S)-1-((8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0627】 **(2-胺基-5-溴-3-氟苯基)甲醇。**在0℃下在氮氣下向2-胺基-5-溴-3-氟苯甲酸(900 mg，3.85 mmol)於THF (20 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加氫化鋰鋁(2.5 M於THF中，3 mL，7.50 mmol)。接著使反應混合物升溫且在室溫下攪拌2 h。所得混合物在0℃下用氫氧化鈉(2 M水溶液，5 mL，10 mmol)淬滅，接著在此溫度下攪拌30 min且過濾。用20 mL THF及10 mL甲醇洗滌濾餅。濃縮合併之濾液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(780 mg，3.54 mmol，92%產率)。MS (ESI) *m/z* 220.0 $[M+1]^+$。

【0628】 **6-溴-8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉。**在室溫下向(2-胺基-5-溴-3-氟苯基)甲醇(760 mg，3.45 mmol)及1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙-1-酮(885 mg，6.91 mmol)於甲苯(15 mL)中之攪拌溶液中添加三級丁醇鋰(552 mg，6.91 mmol)。接著將反應混合物在110℃下在氮氣下攪拌12 h。過濾混合物，且濃縮濾液。藉由逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經25 min)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(310

mg，1.00 mmol，29%產率)。MS (ESI) *m/z* 310.0 $[M+1]^+$。

【0629】 **8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹啉。**在室溫下向6-溴-8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉(300 mg，0.97 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加三氟(乙烯基)硼酸鉀(194 mg，1.45 mmol)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)二氯甲烷加合物(79 mg，0.10 mmol)及碳酸鈉(307 mg，2.90 mmol)。接著將反應混合物在80℃下在氮氣下攪拌2 h。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至30%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(170 mg，0.66 mmol，68%產率)。MS (ESI) *m/z* 258.1 $[M+1]^+$。

【0630】 **8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛。**向8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹啉(160 mg，0.62 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(146 mg，1.24 mmol)及檸檬酸(261 mg，1.24 mmol)於三級丁醇(5 mL)及水(5 mL)中之攪拌溶液中添加鋨酸鉀(23 mg，0.06 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物3 h。接著向反應混合物中添加過碘酸鈉(332 mg，1.55 mmol)且在室溫下攪拌1 h。向混合物中添加碳酸氫鈉飽和溶液至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(130 mg，0.50 mmol，81%產率)。MS (ESI) *m/z* 260.0 $[M+1]^+$。

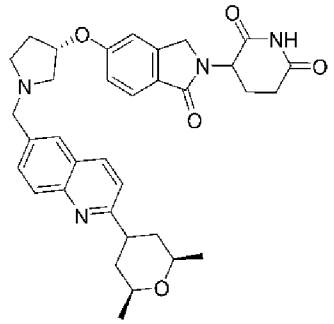
【0631】 **(S)-5-胺基-4-(5-(((S)-1-((8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯;2,2,2-三氟乙酸。**在0℃下向預攪拌15 min之8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛(88 mg，0.34 mmol)、乙酸(0.03 mL)及(S)-5-胺基-

5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(乙酸鹽，160 mg，0.35 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(180 mg，0.85 mmol)，且將溶液在室溫下在氮氣下攪拌12 h。向所得溶液中添加少量DMSO且藉由逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05% TFA水溶液，經20 min)直接純化，得到呈淡黃色半固體狀之標題化合物(120 mg，0.16 mmol，47%產率)。MS (ESI) *m/z* 647.2 $[M+1]^+$。

【0632】 (S)-3-(5-(((S)-1-((8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。將(S)-5-胺基-4-(5-(((S)-1-((8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯;2,2,2-三氟乙酸(120 mg，0.16 mmol)及苯磺酸(75 mg，0.47 mmol)於乙腈(15 mL)中之攪拌溶液在60℃下在氮氣下攪拌12 h。將所得混合物冷卻至室溫且用緩衝溶液(0.05%磷酸二氫鉀及0.05%磷酸氫鉀水溶液)緩慢中和至pH約7且過濾。濾液直接藉由逆相半製備型HPLC (10-30%乙腈+0.05% TFA水溶液，經20 min)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(34.9 mg，0.059 mmol，38%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.12 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.77-3.61 (m, 6H), 3.29-3.19 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 3H), 2.20-1.90 (m, 5H); MS (ESI) *m/z* 573.2 $[M+1]^+$。

實例S132. 3-(5-(((3S)-1-((2-((2R,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹

啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0633】 **2-(2,6-二甲基-3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲酸甲酯。**在室溫下向2-氯喹啉-6-甲酸甲酯(1.0 g，4.5 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(4 mL)中之攪拌溶液中添加2-(2,6-二甲基-3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(1.12 g，4.70 mmol)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)二氯甲烷加合物(320 mg，0.42 mmol)及碳酸鈉(1.34 g，12.6 mmol)。接著將反應混合物在80℃下在氮氣下攪拌12 h。過濾所得混合物且濃縮濾液。殘餘物藉由逆相快速層析(40-80%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(1.24 g，4.2 mmol，92%產率)。MS (ESI) *m/z* 298.2 $[M+1]^+$。

【0634】 **2-(2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲酸甲酯。**在室溫下向2-(2,6-二甲基-3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲酸甲酯(600 mg，2.01 mmol)於甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加鈀10%/碳(200 mg，用約50%水潤濕)。在室溫下在氫氣(約2巴)下攪拌反應混合物2 h。過濾所得混合物且濃縮濾液，得到呈黃色油狀之標題化合物(500 mg，1.67 mmol，83%產率)。MS (ESI) *m/z* 300.2 $[M+1]^+$。

【0635】 **(2-(2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲醇。**在0℃下在氮氣下向2-(2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹諾酮-6-甲酸甲酯(500 mg，1.67 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加氫化鋰鋁(2.5 M於

THF中，1 mL，2.5 mmol)。接著使反應混合物升溫且在室溫下攪拌2 h。所得混合物在0℃下用氫氧化鈉(2 M水溶液，5 mL，10 mmol)淬滅，接著在此溫度下攪拌30 min且過濾。用20 mL THF及10 mL甲醇洗滌濾餅。濃縮合併之濾液，得到呈黃色油狀之標題化合物(300 mg，1.10 mmol，66%產率)。MS (ESI) *m/z* 272.2 $[M+1]^+$。

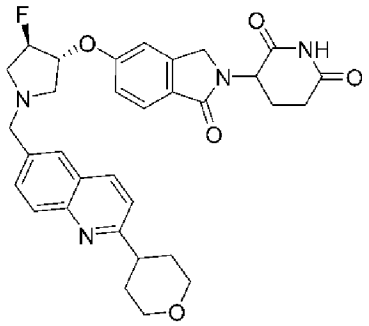
【0636】 **(2-((2R,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲醇。**(2-(2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲醇(300 mg，1.10 mmol)藉由製備型SFC在以下條件下純化：管柱：YMC-actus triart diol-hilic，2*25 cm，5 μm；移動相A：二氧化碳，移動相B：乙腈:甲醇=4:1 (0.1% 2M氨-甲醇)；流動速率：50 mL/min；梯度：等濃度15% B；管柱溫度(℃)：35；背壓(巴)：100；波長：254 nm；RT_1 (min)：6.23；RT_2 (min)：8.23；樣品溶劑：甲醇--HPLC；注射體積：1.5 mL；運轉次數：10。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到標題化合物(170 mg，0.63 mmol，57%產率)。MS (ESI) *m/z* 272.2 $[M+1]^+$。

【0637】 **2-((2R,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛。**在室溫下向(2-((2R,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲醇(50 mg，0.18 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(321 mg，3.7 mmol)。接著在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物12 h。所得混合物經過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(45 mg，0.17 mmol，91%產率)。MS (ESI) *m/z* 270.0 $[M+1]^+$。

【0638】 **3-(5-(((3S)-1-((2-((2R,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在0℃下向預攪拌15 min之2-((2R,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-

基)喹啉-6-甲醛(45 mg，0.17 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(96 mg，0.22 mmol)、三乙胺(28 mg，0.28 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(153 mg，0.72 mmol)，且將溶液在室溫下在氮氣下攪拌12 h。藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化所得溶液。純溶離份經蒸發且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：sunfire prep C18 OBD管柱，19×150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：10 B至30 B於10 min內；254/210 nm；RT_1：9.67；RT_2。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色固體狀之標題化合物(36.9 mg，0.063 mmol，37%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.11-4.94 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.30-4.17 (m, 1H), 3.87-3.73 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.81-2.67 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.03-1.73 (m, 4H), 1.44 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z* 583.3 $[M+1]^+$。

實例S133. 3-(5-(((3R,4R)-4-氟-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



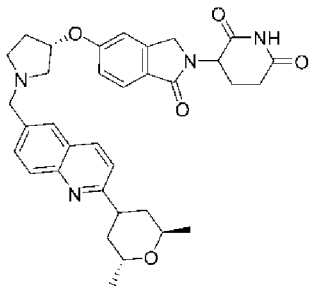
【0639】 **(3R,4R)-3-氟-4-((2-(1-(4-甲氧基苯甲基)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯。**向4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶(35 mg，0.13 mmol)、氯化鎳(II)乙二醇二甲醚複合物(28 mg，0.13 mmol)、(3R,4R)-3-氟-4-羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(813 mg，3.96 mmol)、3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)哌啶-2,6-二酮(1 g，2.25 mmol)、(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[3,5-二氟-2-[5-三氟甲基-2-吡啶基-kN)苯基-kC]銥(III)六氟磷酸鹽(53 mg，0.05 mmol)於乙腈(20 mL)中之混合物中添加2,2,6,6-四甲基哌啶(425 mg，2.89 mmol)。在室溫下在氮氣下在80 W藍光LED照射下攪拌混合物18 h。過濾所得混合物且濃縮。藉由矽膠層析(50至100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到標題化合物(700 mg，1.23 mmol，31%產率)。MS (ESI) *m/z*590.3 $[M+23]^+$。

【0640】 **3-(5-(((3R,4R)-4-氟吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸。**向(3R,4R)-3-氟-4-((2-(1-(4-甲氧基苯甲基)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(700 mg，1.23 mmol)於TFA (10 mL)中之溶液中添加三氟甲磺酸(1 mL)。將混合物在60℃下在氮氣下攪拌12 h。在減壓下濃縮棕色溶液。殘餘物用水稀釋，接著小心地用飽和碳酸鈉調節至pH 6-7且過濾。藉由逆相快速層析(10-30%乙腈+0.05% TFA水溶液，經20 min)純化

水相，得到呈白色固體狀之標題化合物(540 mg，1.17 mmol，95%產率)。MS (ESI) *m/z*348.1[M+1]$^+$。

【0641】 3-(5-(((3R,4R)-4-氟-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向3-(5-(((3R,4R)-4-氟吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(100 mg，0.22 mmol)、2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛(50 mg，0.21 mmol)及三乙胺(40 mg，0.40 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌混合物中分若干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(160 mg，0.75 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。濃縮所得混合物且殘餘物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且進一步藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至28% B於7 min內，28% B；波長：254/220 nm；RT1 (min)：6.3。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(35.9 mg，0.063 mmol，30%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12-7.03 (m, 1H), 5.30-5.05 (m, 3H), 4.39 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.32-4.19 (m, 1H), 3.99 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 3H), 3.30-2.80 (m, 4H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.35-2.33 (m, 1H), 1.96-1.82(m, 5H); MS (ESI) m/z 573.2 [M+1]$^+$。

實例S134. 3-(5-(((3S)-1-((2-((2R,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



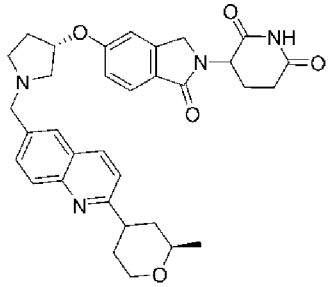
【0642】 **(2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲醇。**(2-(2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲醇(300 mg，1.1 mmol)藉由製備型SFC在以下條件下純化：管柱：YMC-actus triart diol-hilic，2*25 cm，5 μm；移動相A：CO_2，移動相B：乙腈:甲醇=4:1 (0.1% 2M氨-甲醇)；流動速率：50 mL/min；梯度：等濃度15% B；管柱溫度(℃)：35；背壓(巴)：100；波長：254 nm；RT_1 (min)：6.23；RT_2 (min)：8.23；樣品溶劑：甲醇--HPLC；注射體積：1.5 mL；運轉次數：10。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到標題化合物(40 mg，0.15 mmol，14%產率)。MS (ESI) *m/z* 272.2 $[M+1]^+$。

【0643】 **2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛。**在室溫下向(2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲醇(40 mg，0.15 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(257 mg，2.96 mmol)。接著在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物12 h。所得混合物經過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(35 mg，0.13 mmol，88%產率)。MS (ESI) *m/z* 270.0 $[M+1]^+$。

【0644】 **3-(5-(((S)-1-((2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在0℃下向預攪拌15 min之2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氫哌喃-4-基]喹啉-6-甲醛(40 mg，0.15 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(91 mg，0.21 mmol)、三

乙胺(40 mg，0.40 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(144 mg，0.68 mmol)，且將溶液在室溫下在氮氣下攪拌12 h。藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化所得溶液。純溶離份經蒸發且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：sunfire prep C18 OBD管柱，19×150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：10 B至30 B於10 min內；254/210 nm；RT_1：9.67；RT_2。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(21.1 mg，0.035 mmol，24%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94-7.79 (m, 2H), 7.75-7.48 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.04 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.47 (m, 1H), 3.00-2.69 (m, 4H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.43-2.18 (m, 4H), 2.02-1.79 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z* 583.3 $[M+1]^+$。

實例S135. 3-(5-(((3S)-1-((2-((2R)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)-吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0645】 6-溴-2-(2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉。向(2-胺基-5-溴苯基)甲醇(500 mg，2.47 mmol)及1-(2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)乙-1-酮(852 mg，5.99 mmol)於甲苯(6 mL)中之攪拌溶液中一次性添加三級丁醇鋰(591 mg，7.38 mmol)。將反應混合物在110℃下在氮氣下攪拌16 h。濃

縮所得混合物且經由逆相快速層析(10-100%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經25 min)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物(500 mg，1.63 mmol，產率66%)。MS (ESI) *m/z* 306.0 $[M+1]^+$。

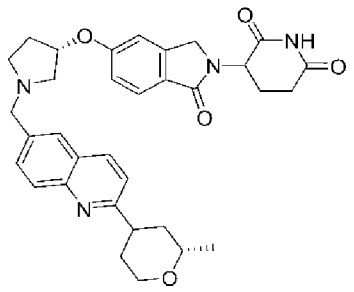
【0646】 **2-((2R)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹啉。**向6-溴-2-(2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉(500 mg，1.63 mmol)及三氟(乙烯基)硼酸鉀(262 mg，1.96 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)及水(0.3 mL)中之攪拌溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(188 mg，0.16 mmol)及碳酸銫(1061 mg，3.27 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0至30%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到粗產物(380 mg)，其藉由對掌性製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：CHIRALPAK IH-3，4.6*50 mm，3 μm；移動相A：己烷(0.1%二乙胺):乙醇=90:10；流動速率：1 mL/min；梯度：0% B至0% B；注射體積：5 mL。蒸發純溶離份，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(120 mg，0.47 mmol，29%產率)。MS (ESI) *m/z* 254.0 $[M+1]^+$。

【0647】 **2-((2R)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛。**向2-((2R)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹啉(120 mg，0.47 mmol)於三級丁醇(8 mL)及水(8 mL)中之攪拌溶液中添加4-甲基-味啉4-氧化物(55 mg，0.47 mmol)、銨酸鉀(174 mg，0.47 mmol)及檸檬酸(90 mg，0.47 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加過碘酸鈉(101 mg，0.47 mmol)且再攪拌1 h。向反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈

淡黃色油狀之標題化合物(60 mg，0.24 mmol，50%產率)。MS (ESI) *m/z* 256.0 $[M+1]^+$。

【0648】 **3-(5-(((3S)-1-((2-((2R)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-((2R)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛(60 mg，0.24 mmol),3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(100 mg，0.23 mmol)及三乙胺(46 mg，0.46 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(150 mg，0.71 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至30% B於7 min內，30% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：6.3。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(56.1 mg，0.099 mmol，42%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.25 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.11-6.96 (m, 2H), 5.15-5.03 (m, 2H), 4.49-4.33 (m, 2H), 4.11-4.05 (m, 3H), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.27-3.09 (m, 4H), 3.00-2.72 (m, 3H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 3H), 1.72-1.54 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 569.2 $[M+1]^+$。

實例S136. 3-(5-(((3S)-1-((2-((2S)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)-吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



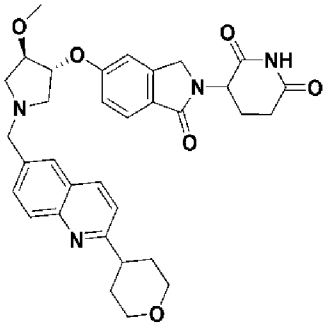
【0649】 **2-((2S)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹啉。**藉由對掌性製備型HPLC在以下條件下純化外消旋體(380 mg)：管柱：CHIRALPAK IH-3，4.6*50 mm，3 μm；移動相A：己烷(0.1%二乙胺):乙醇=90:10；流動速率：1 mL/min；梯度：0% B至0% B；注射體積：5 mL。蒸發純溶離份，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(120 mg，0.47 mmol，31%產率)。MS (ESI) *m/z* 254.0 $[M+1]^+$。

【0650】 **2-((2S)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛。**向2-((2S)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹啉(120 mg，0.47 mmol)於三級丁醇(8 mL)及水(8 mL)中之攪拌溶液中添加4-甲基-味啉4-氧化物(110 mg，0.95 mmol)、鐵酸鉀(17 mg，0.04 mmol)及檸檬酸(181 mg，0.95 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加過碘酸鈉(304 mg，1.42 mmol)且再攪拌1 h。向反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(50 mg，0.20 mmol，41%產率)。MS (ESI) *m/z* 256.2 $[M+1]^+$。

【0651】 **3-(5-(((3S)-1-((2-((2S)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-((2S)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛(50 mg，0.20 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-

三氟乙酸(69 mg，0.16 mmol)及三乙胺(40 mg，0.40 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(125 mg，0.59 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：3% B至24% B於7 min內，24% B；波長：254/220 nm；RT1(min)：6.5。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(58.8 mg，0.10 mmol，52%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.22 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.74-7.64 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.11-6.97 (m, 2H), 5.17-5.05 (m, 2H), 4.49-4.33 (m, 2H), 4.22-4.00 (m, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 4H), 2.99-2.70 (m, 3H), 2.54-2.40 (m, 2H), 2.13-2.09 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 3H), 1.64 (q, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 569.3 $[M+1]^+$。

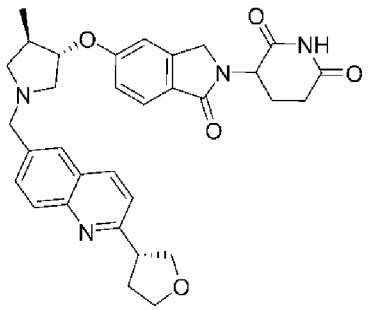
實例S137. 3-(5-(((3R,4R)-4-甲氧基-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0652】 **3-(5-(((3R,4R)-4-甲氧基-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。在

室溫下向2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛(90 mg，0.37 mmol)、3-(5-(((3R,4R)-4-甲氧基吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(160 mg，0.34 mmol)及三乙胺(0.15 mL，1.08 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中分若干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(201 mg，0.95 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物1 h。向混合物中添加少量甲醇且藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至30% B於7 min內，30% B；波長：254/220 nm；RT_1(min)：6.8。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(46.4 mg，0.079 mmol，22%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.16-7.04 (m, 2H), 5.10-5.08 (m, 1H), 4.50-4.35 (m, 2H), 4.10-4.08 (m, 2H), 4.06-3.90 (m, 5H), 3.63 (m, 2H), 3.36 (m, 3H), 3.25-3.12 (m, 4H), 2.88 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.85 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 585.2 $[M+1]^+$。

實例S138. 3-(5-(((3S,4R)-4-甲基-1-((2-((R)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

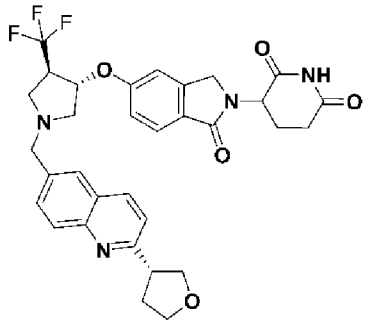


【0653】 **3-(5-(((3S,4R)-4-甲基吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸。**在0℃下向(3S,4R)-3-((2-(1-(4-甲氧基苯甲基)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)-4-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(734 mg，1.30 mmol)於TFA (5 mL) 中之溶液中緩慢添加三氟甲磺酸(1 mL)。在60℃下在氮氣下攪拌棕色溶液1 h。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7，過濾且藉由逆相快速層析(10-70%乙腈+0.05% TFA水溶液，經20 min)純化濾液。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色油狀之標題化合物(545 mg，1.19 mmol，90%產率)。MS (ESI) *m/z* 344.1 $[M+1]^+$。

【0654】 **3-(5-(((3S,4R)-4-甲基-1-((2-((R)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在室溫下向3-(5-(((3S,4R)-4-甲基吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(90 mg，0.20 mmol)、(R)-2-(四氫呋喃-3-基)喹啉-6-甲醛(40 mg，0.18 mmol)及三乙胺(0.08 mL，0.58 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中分若干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(150 mg，0.71 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物1 h。濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至30% B於7 min內，30% B；波長：254/220 nm；RT_1(min)：5.5。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(30.8 mg，0.055 mmol，31%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30-8.22 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (t, *J* =

1.6 Hz, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.09-6.99 (m, 2H), 5.10-5.08 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.49-4.40 (m, 2H), 4.27-4.15 (m, 3H), 4.12 (m, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.46-3.44 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.54-2.37 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 555.2 $[M+1]^+$。

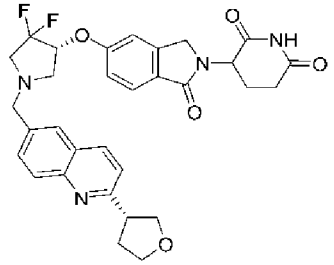
實例S139. 3-(1-側氧基-5-((1-((2-((R)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)-4-(三氟甲氧基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0655】 **3-(1-側氧基-5-((1-((2-((R)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)-4- (三氟甲氧基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。在0℃下向預攪拌15 min之(R)-2-(四氫呋喃-3-基)喹啉-6-甲醛(65 mg，0.29 mmol)、3-(1-側氧基-5-((4-(三氟甲氧基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(137 mg，0.31 mmol)、乙酸(0.03 mL)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(60 mg，0.28 mmol)，且將溶液在室溫下在氮氣下攪拌12 h。所得溶液藉由矽膠層析(0至5%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱sunfire prep C18 OBD管柱，19×150 mm 5 μm，10 nm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：10 B至

30 B於10 min內；254/210 nm；RT_1：9.67；RT_2。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(47.5 mg，0.076 mmol，27%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29-8.19 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73-7.61 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.17-4.97 (m, 2H), 4.39 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 17.4, 5.5 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.90-3.79 (m, 4H), 3.77-3.67 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.03-2.77 (m, 3H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.43-2.15 (m, 3H), 1.99 (m, 1H); MS (ESI) m/z 609.2 $[M+1]^+$。

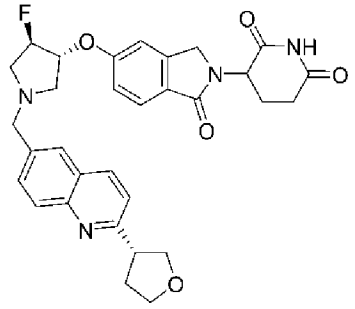
實例S140. 3-(5-(((R)-4,4-二氟-1-((2-((R)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0656】 **3-(5-(((R)-4,4-二氟-1-((2-((R)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。在室溫下向3-(5-(((R)-4,4-二氟吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(90 mg，0.19 mmol),(R)-2-(四氫呋喃-3-基)喹啉- 6-甲醛(40 mg，0.18 mmol)及三乙胺(0.1 mL，0.57 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中分若干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(150 mg，0.71 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物1 h。向混合物中添加少量甲醇且藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下

條件下進一步純化：管柱：xselect CSH C^{18} OBD管柱30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：10% B至40% B於10 min內，40% B；波長：254/220 nm；RT_1(min)：9.55。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(38.8 mg，0.06 mmol，35%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.20-7.08 (m, 2H), 5.11-5.09 (m, 1H), 5.02-5.00 (m, 1H), 4.51-4.36 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.95-3.80 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 3.06-2.91 (m, 1H), 2.95-2.71 (m, 3H), 2.55-2.38 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.14 (m, 1H); MS (ESI) m/z 577.2 $[M+1]^+$

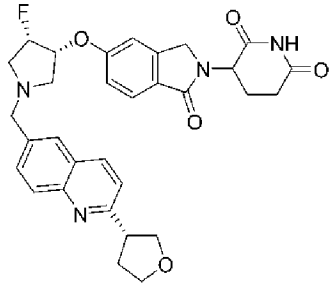
實例S141. 3-(5-(((3R,4R)-4-氟-1-((2-((R)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0657】 **3-(5-(((3R,4R)-4-氟-1-((2-((R)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向3-[5-[(3R,4R)-4-氟吡咯啶-3-基]氧基-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(120 mg，0.26 mmol)、(R)-2-(四氫呋喃-3-基)喹啉-6-甲醛(58 mg，0.26 mmol)及三乙胺(51 mg，0.51 mmol)於二氯甲烷(10

mL)中之攪拌混合物中分若干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(220 mg，1.04 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。濃縮混合物且殘餘物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且濾液藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至30% B於7 min內，30% B；波長：254/220 nm；RT1 (min)：6.63。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(19.1 mg，0.03 mmol，13%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 5.30-5.02 (m, 3H), 4.39 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.26-4.24 (m, 1H), 4.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.92-3.79 (m, 4H), 3.74 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 3H), 2.63-2.51 (m, 2H), 2.44-2.18 (m, 3H), 1.97-1.95 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 559.2 $[M+1]^+$。

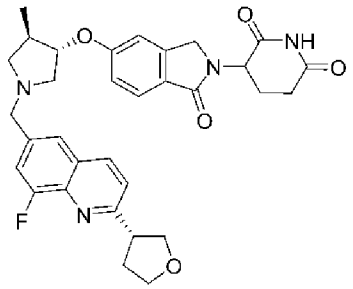
實例S142. 3-(5-(((3R,4S)-4-氟-1-((2-((R)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0658】 **3-(5-(((3R,4S)-4-氟-1-((2-((R)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向(R)-2-(四氫呋喃-3-基)喹啉-6-甲醛(25 mg，0.11 mmol),3-(5-(((3R,4S)-4-氟

吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(80 mg，0.17 mmol)及三乙胺(31 mg，0.31 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(100 mg，0.47 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至25% B於7 min內，25% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：6.05。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(11.7 mg，0.02 mmol，19%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02-7.83 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.07-5.04 (m, 2H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.26 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.03-3.66 (m, 6H), 3.20-3.00 (m, 1H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.43-2.19 (m, 3H), 2.03-1.92 (m, 1H); MS (ESI) m/z 559.2 $[M+1]^+$。

實例S143. 3-(5-(((3S,4R)-1-((8-氟-2-((R)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)-4-甲基吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0659】 **6-溴-8-氟-2-(四氫呋喃-3-基)喹啉**。向(2-胺基-5-溴-3-氟苯基)甲醇(800 mg，3.64 mmol)及1-(四氫呋喃-3-基)乙-1-酮(1 g，8.76

mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加三級丁醇鋰(580 mg，7.24 mmol)。在110℃下在氮氣下攪拌所得混合物12 h。過濾混合物，且濃縮濾液。藉由逆相快速層析(20-100%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經30 min)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(400 mg，1.35 mmol，37%產率)。MS (ESI) *m/z* 296.1 $[M+1]^+$。

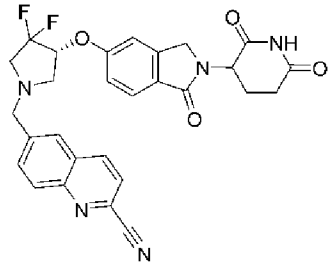
【0660】 (R)-8-氟-2-(四氫呋喃-3-基)-6-乙烯基喹啉。向6-溴-8-氟-2-(四氫呋喃-3-基)喹啉(400 mg，1.35 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加碳酸鈉(275 mg，2.59 mmol)、乙烯基三氟硼酸鉀(350 mg，2.61 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (80 mg，0.11 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌混合物2 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，且藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：chiralpak IH-3，4.6*50 mm，3 μm；移動相A：己烷(0.1%二乙胺):異丙醇=85:15；流動速率：1 mL/min；梯度：0% B至0% B。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色油狀之標題化合物(60 mg，0.24 mmol，18%產率)。MS (ESI) *m/z* 244.2 $[M+1]^+$。

【0661】 (R)-8-氟-2-(四氫呋喃-3-基)喹啉-6-甲醛。向(R)-8-氟-2-(四氫呋喃-3-基)-6-乙烯基喹啉(60 mg，0.24 mmol)於三級丁醇(3 mL)及水(3 mL)中之溶液中添加鋨酸鉀(10 mg，0.027 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(58 mg，0.50 mmol)、檸檬酸(104 mg，0.54 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物4 h。接著將過碘酸鈉(108 mg，0.50 mmol)添加至以上混合物中且在室溫下在氮氣下攪拌1 h。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉

至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(45 mg，0.18 mmol，75%產率)。MS (ESI) *m/z* 246.2 $[M+1]^+$。

【0662】 3-(5-(((3S,4R)-1-((8-氟-2-((R)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)-4-甲基吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。 向3-(5-(((3S,4R)-4-甲基吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(80 mg，0.17 mmol),(R)-8-氟-2-(四氫呋喃-3-基)喹啉-6-甲醛(46 mg，0.19 mmol)及三乙胺(0.08 mL，0.57 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(150 mg，0.71 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物1 h。向所得混合物中添加少量甲醇且藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至30% B於7 min內，30% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：5.8。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(25.7 mg，0.045 mmol，26%產率)。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.26 (m, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 2H), 5.10-5.08 (m 1H), 4.61 (m, 1H), 4.49-4.33 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.98-3.77 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 3.10-2.82 (m, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.57-2.37 (m, 3H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.22 (d, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 573.2 $[M+1]^+$。

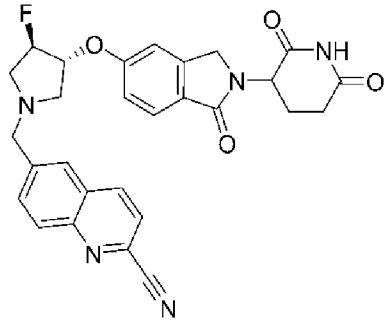
實例S144. 6-(((4R)-4-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)-3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)喹啉-2-甲腈



【0663】 **6-(((4R)-4-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)-3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)喹啉-2-甲腈。**向3-(5-(((R)-4,4-二氟吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(120 mg，0.25 mmol)、6-甲醯基喹啉-2-甲腈(80 mg，0.44 mmol)及三乙胺(0.15 mL，1.08 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(160 mg，0.75 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物1 h。向混合物中添加少量甲醇且藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：28% B至50% B於9 min內，50% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：9.3。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(30.4 mg，0.057 mmol，22%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 5.16-4.98 (m, 2H), 4.51-4.36 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.23-3.21 (m, 1H), 3.02-3.00 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.77-2.75 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.15 (m, 1H); MS (ESI)

m/z 532.1 $[M+1]^+$。

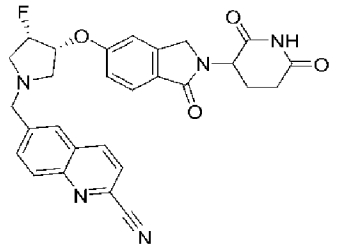
實例S145. 6-(((3R,4R)-3-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)-4-氟吡咯啶-1-基)甲基)喹啉-2-甲腈



【0664】 6-(((3R,4R)-3-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)-4-氟吡咯啶-1-基)甲基)喹啉-2-甲腈。向3-[5-[(3R,4R)-4-氟吡咯啶-3-基]氧基-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(90 mg，0.20 mmol)、6-甲醯基喹啉-2-甲腈(36 mg，0.20 mmol)及三乙胺(39 mg，0.39 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌混合物中分若干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(160 mg，0.75 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌2 h。粗產物首先藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)且進一步藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至35% B於7 min內，35% B；波長：254/220 nm；RT1(min)：6.7。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(35 mg，0.069 mmol，35%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.54 -8.46 (m, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 5.23 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.15-4.99 (m, 2H), 4.51-4.36 (m, 2H), 3.99 (d, *J* = 13.5 Hz,

1H), 3.94 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.43-3.41 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.89-2.69 (m, 3H), 2.54-2.38 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 514.2 $[M+1]^+$。

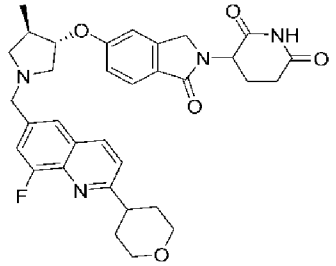
實例S146. 6-(((3R,4S)-3-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)-4-氟吡咯啶-1-基)甲基)喹啉-2-甲腈



【0665】 **6-(((3R,4S)-3-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)-4-氟吡咯啶-1-基)甲基)喹啉-2-甲腈**。在氮氣下向3-(5-(((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2 -三氟乙酸(150 mg，0.33 mmol)、6-甲醯基喹啉-2-甲腈(60 mg，0.33 mmol)及三乙胺(0.14 mL，0.99 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(200 mg，0.94 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物12 h。混合物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：XBridge Prep Phenyl OBD管柱，19*250 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：20% B至35% B於10 min內，35% B；波長：254/220 nm；RT1(min)：9.18。收集純溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(12.6 mg，0.024 mmol，7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12-8.02 (m, 3H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 5.49-5.33 (m, 1H), 5.09-5.01 (m, 2H), 4.40-4.23 (m,

2H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.15-2.86 (m, 5H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.43-2.32 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 514.1 $[M+1]^+$。

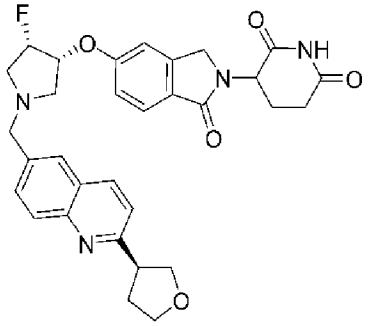
實例S147. 3-(5-(((3S,4R)-1-((8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)-4-甲基吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0666】 **3-(5-(((3S,4R)-1-((8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)-4-甲基吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向3-(5-(((3S,4R)-4-甲基吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(100 mg，0.22 mmol),8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛(50 mg，0.19 mmol)及三乙胺(0.16 mL，1.15 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(150 mg，0.71 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物1 h。向混合物中添加少量甲醇且藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至27% B於7 min內，27% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：6.13。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(36.8 mg，0.063 mmol，29%產率)。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.25 (m, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 2H), 5.09-5.07 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.48-4.34 (m, 2H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.94-3.81 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.21 (m, 2H),

3.03 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.56-2.36 (m, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.22 (d, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 587.2 $[M+1]^+$。

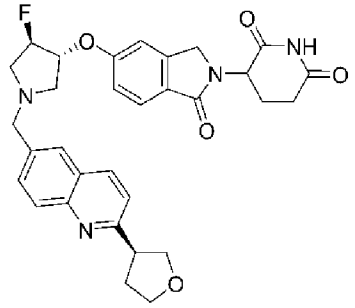
實例S148. 3-(5-(((3R,4S)-4-氟-1-((2-((S)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0667】 **3-(5-(((3R,4S)-4-氟-1-((2-((S)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。在室溫下向(S)-2-(四氫呋喃-3-基)喹啉-6-甲醛(30 mg，0.13 mmol),3-(5-(((3R,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(90 mg，0.26 mmol)及三乙胺(31 mg，0.31 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(100 mg，0.47 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至30% B於7 min內，30% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：6.5。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(20.9 mg，0.037 mmol，28%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96-7.83 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H),

7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.07-5.03 (m, 2H), 4.39-4.37 (m, 1H), 4.26 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.01-3.69 (m, 6H), 3.20-2.82 (m, 5H), 2.59-2.57 (m, 1H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 559.2 $[M+1]^+$。

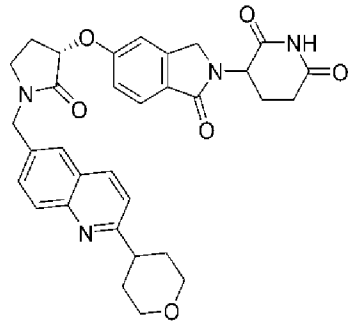
實例S149. 3-(5-(((3R,4R)-4-氟-1-((2-((S)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0668】 **3-(5-(((3R,4R)-4-氟-1-((2-((S)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向3-[5-[(3R,4R)-4-氟吡咯啶-3-基]氧基-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(90 mg，0.20 mmol)、2-[(3S)-四氫呋喃-3-基]喹啉-6-甲醛(45 mg，0.20 mmol)及三乙胺(39 mg，0.39 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌混合物中分若干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(160 mg，0.75 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。濃縮混合物且殘餘物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至35% B於7 min內，35% B；波長：254/220 nm。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(26.3 mg，0.047

mmol，24%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74-7.60 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 5.30-5.03 (m, 3H), 4.39 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.25-4.23 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.04-3.66 (m, 6H), 3.32-3.30 (m, 1H), 2.98-2.84 (m,3H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.42-2.16 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 559.2 $[M+1]^+$。

實例S150. 3-(1-側氧基-5-(((S)-2-側氧基-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0669】 **(R)-3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-2-酮**。向(R)-3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)吡咯啶-2-酮(778 mg，2.29 mmol)及6-(氯甲基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹諾酮(200 mg，0.76 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌混合物中添加氫化鈉(60%於礦物油中之分散液，55 mg，1.37 mmol)且在0℃下在氮氣下攪拌混合物3 h。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(147 mg，0.26 mmol，34%產率)。MS (ESI) *m/z* 565.4 $[M+1]^+$。

【0670】 **(R)-3-羥基-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡**

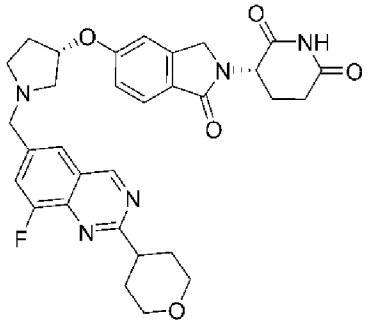
咯啶-2-酮。向(R)-3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-2-酮(147 mg，0.26 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌混合物中添加四丁基氟化銨(68 mg，0.26 mmol)且在0℃下在氮氣下攪拌溶液3 h。濃縮溶液且藉由矽膠層析(0至30%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(66 mg，0.20 mmol，78%產率)。MS (ESI) *m/z* 327.2 $[M+1]^+$。

【0671】 **1-(4-甲氧基苯甲基)-3-(1-側氧基-5-(((S)-2-側氧基-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向(R)-3-羥基-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-2-酮(66 mg，0.20 mmol)及3-(5-羥基-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌啶-2,6-二酮(77 mg，0.20 mmol)及三苯基膦(212 mg，0.81 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二-三級丁酯(234 mg，0.81 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液。接著將反應混合物在40℃下在氮氣下攪拌3 h。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至20%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(50 mg，0.07 mmol，36%產率)。MS (ESI) *m/z* 689.2 $[M+1]^+$。

【0672】 **3-(1-側氧基-5-(((S)-2-側氧基-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向1-(4-甲氧基苯甲基)-3-(1-側氧基-5-(((S)-2-側氧基-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(40 mg，0.06 mmol)於TFA (4 mL)中之溶液中添加三氟甲磺酸(0.5 mL，5.66

mmol)。在60℃下在氮氣下攪拌混合物12 h。在減壓下濃縮棕色溶液。殘餘物用水稀釋，接著小心地用飽和碳酸鈉調節至pH 6-7且過濾。水相藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱30*150 mm 5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至25% B於10 min內，25% B；波長：254/220 nm；RT1(min)：8。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(5.5 mg，0.01 mmol，17%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.95 (m, 1H), 8.21-8.10 (m, 2H), 8.05-7.90 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.12-5.10 (m, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.46 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.71-3.57 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 3.00-2.72 (m, 3H), 2.57-2.42 (m, 1H), 2.23-1.90 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 569.2 $[M+1]^+$。

實例S151.(S)-3-(5-(((S)-1-((8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-基)甲基)-吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0673】 **2-氯-8-氟-6-乙烯基喹唑啉。**在氮氣下向6-溴-2-氯-8-氟喹唑啉(6 g，22.94 mmol)、三丁基(乙烯基)錫烷(7.2 g，22.71 mmol)及氟化銫(6 g，39.47 mmol)於甲苯(60 mL)中之混合物中添加肆(三苯基膦)鈀(1.2 g，1.04 mmol)。在100℃下在氮氣下攪拌所得溶液40 min。移除大部分

溶液且藉由矽膠管柱層析(0至10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(2.6 g，12.46 mmol，54%產率)。MS (ESI) *m/z* 209.1 $[M+1]^+$。

【0674】 **2-氯-8-氟喹唑啉-6-甲醛。**在室溫下向2-氯-8-氟-6-乙烯基喹唑啉(2.6 g，12.46 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(2.92 g，24.93 mmol)及檸檬酸(4.79 g，24.93 mmol)於三級丁醇(30 mL)及水(30 mL)中之攪拌溶液中添加鋨酸鉀(830 mg，2.49 mmol)。在室溫下攪拌反應物4 h。接著在0℃下將過碘酸鈉(8 g，37.39 mmol)添加至以上混合物中。在室溫下在氮氣下攪拌混合物1 h。向所得混合物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(1.2 g，5.57 mmol，45%產率)。MS (ESI) *m/z* 211.1 $[M+1]^+$。

【0675】 **2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-8-氟喹唑啉-6-甲醛。**在氮氣下向2-氯-8-氟喹唑啉-6-甲醛(600 mg，2.85 mmol)、2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(1.2 g，5.71 mmol)及碳酸鈉(906 mg，8.55 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)及水(1.5 mL)中之攪拌溶液中添加二氯雙(三苯基膦)鈀(II)二氯甲烷加合物(232 mg，0.28 mmol)。將反應物在80℃下在氮氣下攪拌2 h。移除大部分溶液且藉由逆相快速層析(10-60%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經25 min)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(400 mg，1.54 mmol，54%產率)。MS (ESI) *m/z* 259.1 $[M+1]^+$。

【0676】 **(8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-基)甲醇及(8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,2-二氫喹唑啉-6-基)甲醇。**在氮氣下向2-(3,6-二氫

-2H-哌喃-4-基)-8-氟喹唑啉-6-甲醛(400 mg，1.55 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加鈀10%/碳(50 mg，用約55%水潤濕)。在室溫下在氫氣(約2巴)下攪拌反應物4 h。過濾所得混合物且濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之標題化合物之混合物(290 mg，1.10 mmol，71%產率)。MS (ESI) *m/z* 263.1 $[M+1]^+$。

【0677】 **8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-甲醛。**在室溫下向(8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-基)甲醇及(8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,2-二氫喹唑啉-6-基)甲醇(290 mg，1.10 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之混合物中添加二氧化錳(961 mg，11.06 mmol)。在50℃下在氮氣下攪拌反應物12 h。過濾所得混合物，且用二氯甲烷洗滌濾餅。濃縮濾液且藉由矽膠層析(30%至100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物(160 mg，0.61 mmol，55%產率)。MS (ESI) *m/z* 261.2 $[M+1]^+$。

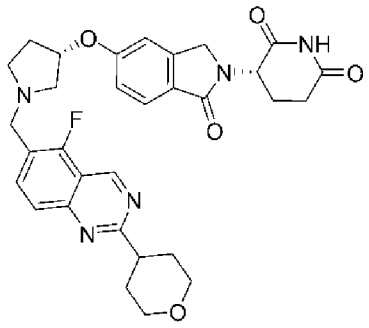
【0678】 **(3S)-3-(5-(((3S)-1-((8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,2-二氫喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在室溫下向8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-甲醛(120 mg，0.46 mmol)、(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(480 mg，1.23 mmol)及三乙胺(92 mg，0.92 mmol)及氯化鋅(0.7 M於THF中，0.1 mL，0.7 mmol)於乙醇(3 mL)中之混合物中添加氰基硼氫化鈉(104 mg，1.65 mmol)。將反應物在80℃下在氮氣下攪拌1 h。用飽和碳酸氫鈉將所得混合物鹼化至pH約7且用二氯甲烷萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之粗標題化合物(160 mg，0.28 mmol，60%產率)。MS

(ESI) *m/z* 576.3 $[M+1]^+$。

【0679】 (3S)-3-(5-(((3S)-1-((8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,2-二氫喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。在室溫下向(3S)-3-(5-(((3S)-1-((8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,2-二氫喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(140 mg，0.24 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加二氧化錳(200 mg，2.30 mmol)且攪拌反應物12 h。過濾所得混合物，且用二氯甲烷洗滌濾餅。在真空下濃縮濾過物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：CHIRALPAK IF，2*25 cm，5 μm；移動相A：三級丁基甲基醚--HPLC，移動相B：乙醇:二氯甲烷=1:1--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度40% B至40% B於12.5 min內；波長：220/254 nm；RT_1 (min)：9.016；RT_2 (min)：11.704；樣品溶劑：乙醇:二氯甲烷=1:1；注射體積：1 mL。純溶離份經濃縮且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱30*150 mm 5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至20% B於10 min內，20% B；波長：254 nm；RT_1(min)：9.5。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(7.8 mg，0.014 mmol，6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.62 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 11.5, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.04 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.02-3.93 (m, 2H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.34-3.23 (m,

2H), 2.99 (dd, *J* = 10.6, 6.1 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.83-2.68 (m, 2H), 2.63-2.51 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.02-1.86 (m, 5H); MS (ESI) *m/z* 574.3 $[M+1]^+$。

實例S152.(S)-3-(5-(((S)-1-((5-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-基)甲基)-吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0680】 N-(6-胺基-3-溴-2-氟苯甲基)四氫-2H-哌喃-4-甲醯胺。將四氫-2H-哌喃-4-甲酸(2 g，15.37 mmol)於亞硫醯氯(10 mL)中之溶液在80℃下在氮氣下攪拌2 h。濃縮溶液，得到粗四氫-2H-哌喃-4-甲醯氯，其直接用於下一步驟。在0℃下向四氫-2H-哌喃-4-甲醯氯(5.2 g，34.99 mmol)及三乙胺(16.7 g，167.01 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之攪拌溶液中添加2-(胺基乙基)-4-溴-3-氟苯胺(2 g，9.13 mmol)，且將混合物在此溫度下攪拌30 min。在室溫下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。濃縮反應混合物，得到粗標題化合物。MS (ESI) *m/z* 331.1 $[M+1]^+$。

【0681】 6-溴-5-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,4-二氫喹唑啉。將N-(6-胺基-3-溴-2-氟苯甲基)四氫-2H-哌喃-4-甲醯胺(1.5 g，4.53 mmol)於三氯氧磷(10 mL)中之溶液在80℃下在氮氣下攪拌2 h。將反應混合物濃縮。用飽和碳酸氫鈉將殘餘物酸化至pH約8，且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗標題化合物(1.2 g，3.83 mmol，84%產率)。MS (ESI) *m/z* 313.1 $[M+1]^+$。

【0682】 **6-溴-5-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉。**向6-溴-5-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,4-二氫喹唑啉(1.2 g，3.83 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(6.67 g，76.64 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。過濾所得混合物且濃縮濾液，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(1 g，3.21 mmol，84%產率)。MS (ESI) *m/z* 311.1 $[M+1]^+$。

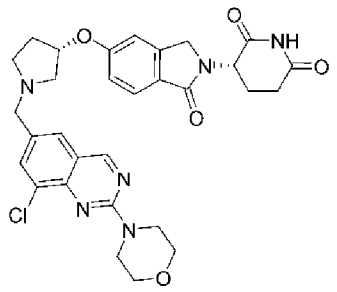
【0683】 **5-氟-2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹唑啉。**向6-溴-5-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉(900 mg，2.89 mmol)及乙烯基三氟硼酸鉀(465 mg，3.47 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(1 mL)中之攪拌溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(334 mg，0.29 mmol)及碳酸銫(1880 mg，5.78 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(600 mg，2.32 mmol，80% yield)。MS (ESI) *m/z* 259.0 $[M+1]^+$。

【0684】 **5-氟-2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)喹唑啉-6-甲醛。**向5-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹唑啉(300 mg，1.16 mmol)於三級丁醇(8 mL)及水(8 mL)中之攪拌溶液中添加4-甲基-味啉4-氧化物(135 mg，1.16 mmol)、鐵酸鉀(42 mg，0.11 mmol)及檸檬酸(223 mg，1.16 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加過碘酸鈉(248 mg，1.16 mmol)且再攪拌1 h。向所得混合物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(230 mg，0.88 mmol，76%產率)。MS (ESI) *m/z*

261.1 $[M+1]^+$。

【0685】 (S)-3-(5-(((S)-1-((5-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向5-氟-2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)喹唑啉-6-甲醛(100 mg，0.38 mmol)及(S)-3-(5-(((S)-112-吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(204 mg，0.46 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(325 mg，1.53 mmol)及三乙胺(144 mg，1.43 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物16 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：CHIRALPAK IF-3，4.6*50 mm；3 μm；移動相A：三級丁基甲基醚:(乙醇:二氯甲烷=1:1)=20:80；流動速率：1 mL/min；梯度：0% B至0% B；注射體積：5 μl。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈棕色固體狀之標題化合物(38.1 mg，0.07 mmol，17%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.72 (s, 1H), 8.10 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.01 (m, 2H), 5.27 (m, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.44 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.15-4.01 (m, 2H), 3.76-3.49 (m, 5H), 3.44-3.32 (m, 2H), 2.97-2.72 (m, 2H), 2.57-2.40 (m, 2H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 5H); MS (ESI) *m/z* 574.2 $[M+1]^+$。

實例S153.(S)-3-(5-(((S)-1-((8-氯-2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0686】 **6-溴-8-氯喹唑啉-2(1H)-酮。**將2-胺基-5-溴-3-氯苯甲醛(500 mg，2.13 mmol)及脲(5 g，83.25 mmol)於NMP (20 mL)中之溶液在160℃下在氮氣下攪拌1 h。向混合物中添加水且過濾。濾餅為呈黃色固體狀之標題化合物(330 mg，1.27 mmol，60%產率)。MS (ESI) *m/z* 258.9 $[M+1]^+$。

【0687】 **6-溴-2,8-二氯喹唑啉。**將6-溴-8-氯喹唑啉-2(1H)-酮(320 mg，1.23 mmol)於氧氯化磷(10 mL)中之溶液在120℃下在氮氣下攪拌30 min。濃縮混合物。向殘餘物中添加飽和碳酸氫鈉至PH約7，且用二氯甲烷萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(210 mg，0.75 mmol，61%產率)。MS (ESI) *m/z* 278.9 $[M+3]^+$。

【0688】 **4-(6-溴-8-氯喹唑啉-2-基)味啉。**將6-溴-2,8-二氯-喹唑啉(190 mg，0.68 mmol)、味啉(120 mg，1.38 mmol)及碳酸鉀(285 mg，2.07 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液在70℃下在氮氣下攪拌2 h。過濾混合物，且濃縮濾液。藉由逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經25 min)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(180 mg，0.55 mmol，80%產率)。MS (ESI) *m/z* 328.10 $[M+1]^+$。

【0689】 **4-(8-氯-6-乙烯基喹唑啉-2-基)味啉。**向4-(6-溴-8-氯-喹唑啉-2-基)味啉(160 mg，0.49 mmol)、乙烯基三氟硼酸鉀(131 mg，0.97 mmol)及碳酸鈉(104 mg，0.98 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(1 mL)中

之溶液中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (40 mg，0.05 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌所得混合物2 h。向混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(130 mg，0.47 mmol，97%產率)。MS (ESI) *m/z* 276.2 $[M+1]^+$。

【0690】 **8-氯-2-(N-味啉基)喹唑啉-6-甲醛。**向4-(8-氯-6-乙烯基喹唑啉-2-基)味啉(115 mg，0.42 mmol)於三級丁醇(3 mL)及水(3 mL)中之溶液中添加鐵酸鉀(15 mg，0.04 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(98 mg，0.84 mmol)及檸檬酸(176 mg，0.84 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物4 h。接著將過碘酸鈉(270 mg，1.25 mmol)添加至以上混合物中且在室溫下在氮氣下攪拌1 h。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉至PH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。濃縮殘餘物且藉由矽膠層析(0至30%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(78 mg，0.28 mmol，67%產率)。MS (ESI) *m/z* 278.2 $[M+1]^+$。

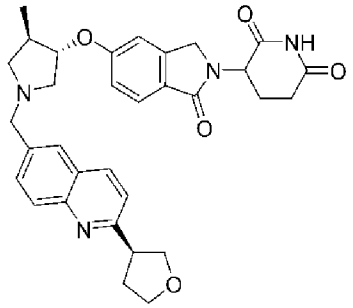
【0691】 **(S)-5-胺基-4-(5-(((S)-1-((8-氯-2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯。**將8-氯-2-(N-味啉基)喹唑啉-6-甲醛(66 mg，0.24 mmol)、(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(乙酸鹽，115 mg，0.25 mmol)及乙酸(0.1 mL)於THF (15 mL)中之溶液在室溫下攪拌1 h。在0℃下向以上混合物中分若干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(150 mg，0.71 mmol)。在室溫下，在氮氣下攪拌混合物16小

時且濃縮。藉由逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05% TFA水溶液，經25 min)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(160 mg，0.24 mmol，101%產率)。MS (ESI) *m/z* 665.2 $[M+1]^+$。

【0692】 (S)-3-(5-(((S)-1-((8-氯-2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。將(S)-5-胺基-4-(5-(((S)-1-((8-氯-2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯;2,2,2-三氟乙酸(160 mg，0.21 mmol)及苯磺酸(100 mg，0.63 mmol)於乙腈(15 mL)中之溶液在60℃下在氮氣下攪拌16 h。向所得溶液中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7，且用氯仿萃取。萃取物用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：CHIRALPAK IF，2*25 cm，5 μm；移動相A：三級丁基甲基醚--HPLC，移動相B：乙醇:二氯甲烷=1:1；流動速率：20 mL/min；梯度：50% B至50% B於17 min內；波長：254/220 nm；RT1(min)：11.434；RT2(min)：14.685；樣品溶劑：乙醇:二氯甲烷=1:1；注射體積：1.4 mL；運轉次數：4。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(29.8 mg，0.05 mmol，24%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.03 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.88 (m, 4H), 3.74-3.63 (m, 6H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.80-2.66 (m, 3H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.44-2.29 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H). MS

(ESI) *m/z* 591.1 $[M+1]^+$。

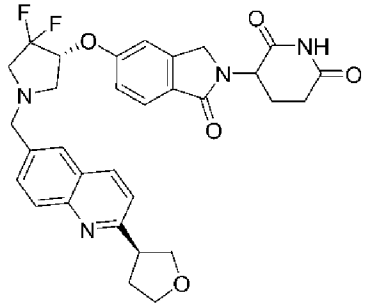
實例S154. 3-(5-(((3S,4R)-4-甲基-1-((2-((S)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0693】 **3-(5-(((3S,4R)-4-甲基-1-((2-((S)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向3-(5-(((3S,4R)-4-甲基吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(90 mg，0.20 mmol)，(S)-2-(四氫呋喃-3-基)喹啉-6-甲醛(40 mg，0.18 mmol)及三乙胺(0.08 mL，0.57 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(150 mg，0.71 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物1 h。向混合物中添加少量甲醇且藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至30% B於7 min內，30% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：5.5。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(36.8 mg，0.066 mmol，33%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30-8.22 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.09-6.99 (m, 2H), 5.10-5.08 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.49-4.40 (m, 2H), 4.27-

4.15 (m, 3H), 4.12 (m, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.46-3.44 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.54-2.37 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 555.2 $[M+1]^+$。

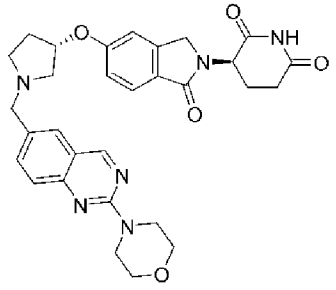
實例S155. 3-(5-(((R)-4,4-二氟-1-((2-((S)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0694】 **3-(5-(((R)-4,4-二氟-1-((2-((S)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向3-(5-(((R)-4,4-二氟吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(90 mg，0.19 mmol)、(S)-2-(四氫呋喃-3-基)喹啉-6-甲醛(40 mg，0.18 mmol)及三乙胺(0.08 mL，0.57 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(150 mg，0.71 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物1 h。向混合物中添加少量甲醇且藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化，且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：15% B至45% B於7 min內，45% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：7.1。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合

物(11.7 mg，0.02 mmol，11%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 5.06-4.97 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.21 (m,1H), 4.13 (m, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 3H), 3.88-3.73 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.21-3.19 (m, 1H), 3.06-2.90 (m, 1H), 2.88-2.74 (m, 3H), 2.55-2.38 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.15 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 577.2 $[M+1]^+$。

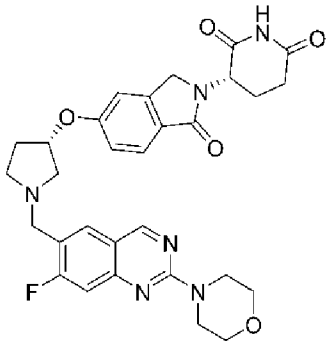
實例S156.(R)-3-(5-(((S)-1-((2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-ox-o異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0695】 **(R)-3-(5-(((S)-1-((2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。在0℃下向預攪拌15 min之2-(N-味啉基)喹唑啉-6-甲醛(100 mg，0.41 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(220 mg，0.5 mmol)、三乙胺(1.1 mL，0.82 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(348 mg，1.64 mmol)，且將溶液在室溫下在氮氣下攪拌12 h。所得溶液藉由矽膠層析(0至5%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Chiralpak IF-3，4.6*50 mm；3 μm；移動相A：三級丁基甲基醚:(乙醇:二氯甲烷=1:1)=20:80；流動速率：1 mL/min；梯度：0% B至0% B；注

射體積：5 mL。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色固體狀之標題化合物(28.1 mg，0.05 mmol，12%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 7.83-7.70 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.04 (m, 2H), 4.45-4.17 (m, 2H), 3.88-3.62 (m, 10H), 3.05-2.61 (m, 5H), 2.57 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.05-1.77 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 557.2 $[M+1]^+$。

實例S157.(S)-3-(5-(((S)-1-((7-氟-2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0696】 **(2-胺基-5-溴-4-氟苯甲基)胺基甲酸三級丁酯。**在0℃下向2-胺基-5-溴-4-氟苯甲腈(3 g，13.95 mmol)於甲醇(15 mL)中之攪拌溶液中添加二碳酸二-三級丁酯(6.12 g，28.04 mmol)及六水氯化鎳(3.32 g，13.95 mmol)。接著在0℃下經30分鐘以小份添加硼氫化鈉(3.7 g，98.85 mmol)。使所得反應混合物升溫至室溫且攪拌1 h。向所得混合物中添加飽和碳酸氫鈉且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(2 g，6.26 mmol，45%產率)。MS (ESI) *m/z* 319.0 $[M+1]^+$。

【0697】 **2-(胺基乙基)-4-溴-5-氟苯胺。**在0℃下向(2-胺基-5-溴-4-氟苯甲基)胺基甲酸三級丁酯(2 g，6.26 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之

溶液中添加氯化氫(4M於1.4-二噁烷中，30 mL)。在室溫下攪拌反應物12 h。濃縮所得混合物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(1.10 g，5.02 mmol，80%產率)。MS (ESI) *m/z* 217.0 $[M+1]^+$。

【0698】 **6-溴-7-氟-2-(N-味啉基)-1,2,3,4-四氫喹唑啉-2-醇。**在0℃下向2-(胺基乙基)-4-溴-5-氟苯胺;二鹽酸鹽(800 mg，2.74 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中逐滴添加味啉-4-甲醯氯(409 mg，2.74 mmol)及三乙胺(1.67 mL，12.01 mmol)於二氯甲烷中之溶液。在室溫下攪拌反應物1 h。所得混合物用飽和碳酸氫鈉稀釋且用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(30%至100%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(560 mg，1.69 mmol，62%產率)。MS (ESI) *m/z* 331.9 $[M+1]^+$。

【0699】 **4-(6-溴-7-氟-1,4-二氫喹唑啉-2-基)味啉。**將6-溴-7-氟-2-(N-味啉基)-1,2,3,4-四氫喹唑啉-2-醇(550 mg，1.66 mmol)於三氯氧磷(5 mL)中之溶液在80℃下攪拌30 min。濃縮所得混合物。用飽和碳酸鈉將殘餘物鹼化至pH約8，且用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(380 mg，1.21 mmol，73%產率)。MS (ESI) *m/z* 313.9 $[M+1]^+$。

【0700】 **4-(6-溴-7-氟喹唑啉-2-基)味啉。**在室溫下向4-(6-溴-7-氟-1,4-二氫喹唑啉-2-基)味啉(380 mg，1.21 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加二氧化錳(1052 mg，12.10 mmol)。在50℃下在氮氣下攪拌反應物12 h。過濾所得混合物，且用二氯甲烷洗滌濾餅。濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(300 mg，0.96 mmol，79%產率)。MS (ESI) *m/z* 311.9 $[M+1]^+$。

【0701】 **4-(7-氟-6-乙烯基喹唑啉-2-基)味啉。**在氮氣下向4-(6-溴-7-氟喹唑啉-2-基)味啉(300 mg，0.96 mmol)、乙烯基三氟硼酸鉀(259 mg，1.92 mmol)及碳酸鈉(305 mg，2.88 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)及水(0.6 mL)中之混合物中添加二氯雙(三苯基膦)鈀(II)二氯甲烷加合物(78 mg，0.10 mmol)。將反應物在80℃下在氮氣下攪拌4 h。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(30%至100%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(140 mg，0.54 mmol，56%產率)。MS (ESI) *m/z* 260.1 $[M+1]^+$。

【0702】 **7-氟-2-(N-味啉基)喹唑啉-6-甲醛。**在室溫下向4-(7-氟-6-乙烯基喹唑啉-2-基)味啉(140 mg，0.54 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(126 mg，1.08 mmol)及檸檬酸(207 mg，1.08 mmol)於三級丁醇(5 mL)及水(5 mL)中之混合物中添加鋨酸鉀(17 mg，0.04 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌反應物12 h。在0℃下向以上混合物中添加過碘酸鈉(346 mg，1.62 mmol)。用飽和碳酸氫鈉將混合物鹼化至pH約8且用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(30%至100%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(75 mg，0.28 mmol，52%產率)。MS (ESI) *m/z* 262.1 $[M+1]^+$。

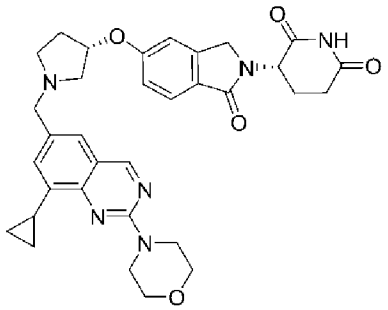
【0703】 **(S)-5-胺基-4-(5-(((S)-1-((7-氟-2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯。**在室溫下在氮氣下向7-氟-2-(N-味啉基)喹唑啉-6-甲醛(75 mg，0.28 mmol)及(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(乙酸鹽，133 mg，0.29 mmol)於THF (3 mL)中

之混合物中添加乙酸(0.02 mL)。在室溫下攪拌反應物30 min。向以上混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(152 mg，0.72 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌反應物12 h。所得混合物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(70 mg，0.11 mmol，39%產率)。MS (ESI) *m/z* 649.2 $[M+1]^+$。

【0704】 (S)-3-(5-(((S)-1-((7-氟-2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。在室溫下向(S)-5-胺基-4-(5-(((S)-1-((7-氟-2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(65 mg，0.10 mmol)於乙腈(3 mL)中之溶液中添加苯磺酸(50 mg，0.32 mmol)。將反應物在60℃下在氮氣下攪拌12 h。用飽和碳酸氫鈉將所得混合物鹼化至pH約7且用二氯甲烷萃取。萃取物用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：CHIRALPAK IF，2*25 cm，5 μm；移動相A：三級丁基甲基醚--HPLC，移動相B：乙醇:二氯甲烷=1:1；流動速率：17 mL/min；梯度80% B至80% B於9 min內；波長：220/254 nm；RT_1 (min)：7.11；RT_2 (min)：8.16；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：0.5 mL。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色固體狀之標題化合物(13.9 mg，0.024 mmol，24%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.09-5.01 (m, 2H), 4.38 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.83

(m, 4H), 3.78-3.65 (m, 6H), 2.99 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.83 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 575.2 $[M+1]^+$。

實例S158.(S)-3-(5-(((S)-1-((8-環丙基-2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0705】 **6-溴-8-氯喹唑啉-2-胺**。將2-胺基-5-溴-3-氯苯甲醛(1 g，4.26 mmol)及胍(504 mg，8.53 mmol)於N,N-二甲基乙醯胺(6 mL)中之溶液在140℃下在氮氣下攪拌4 h。反應混合物用水(20 mL)稀釋且收集固體，使其懸浮於回流甲醇(6 mL)中16 h。使所得混合物冷卻且吸濾，用甲醇洗滌且在空氣中乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(800 mg，3.09 mmol，73%產率)。MS (ESI) *m/z* 258.5 $[M+1]^+$。

【0706】 **4-(6-溴-8-氯喹唑啉-2-基)味啉**。在0℃下向6-溴-8-氯喹唑啉-2-胺(500 mg，1.93 mmol)於DMF (4 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鈉(60%於礦物油中之分散液，75 mg，1.88 mmol)且將混合物攪拌30 min。接著向以上混合物中添加1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(269 mg，1.16 mmol)於DMF (2.0 mL)中之溶液且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌12 h。所得混合物藉由逆相快速層析(30-80%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經25 min)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(600 mg，1.83 mmol，95%產率)。MS (ESI) *m/z* 328.6 $[M+1]^+$。

【0707】 **4-(8-氯-6-乙烯基喹唑啉-2-基)味啉。**向4-(6-溴-8-氯喹唑啉-2-基)味啉(600 mg，1.83 mmol)及三氟(乙烯基)硼酸鉀(294 mg，2.19 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)及水(0.8 mL)中之攪拌溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(210 mg，0.18 mmol)及碳酸銫(1186 mg，3.65 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著用乙酸乙酯萃取混合物。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(400 mg，1.45 mmol，79%產率)。MS (ESI) *m/z* 275.7 $[M+1]^+$。

【0708】 **4-(8-環丙基-6-乙烯基喹唑啉-2-基)味啉。**向4-(8-氯-6-乙烯基-喹唑啉-2-基)味啉(400 mg，1.45 mmol)及環丙基硼酸(249 mg，2.90 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加雙(二-三級丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯化鈀(II) (102 mg，0.15 mmol)及碳酸鉀(600 mg，4.34 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至20%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(120 mg，0.43 mmol，29%產率)。MS (ESI) *m/z* 281.4 $[M+1]^+$。

【0709】 **8-環丙基-2-(N-味啉基)喹唑啉-6-甲醛。**向4-(8-環丙基-6-乙烯基喹唑啉-2-基)味啉(120 mg，0.43 mmol)於三級丁醇(4 mL，0.3 mmol)及水(4 mL，0.3 mmol)中之攪拌溶液中添加4-甲基-味啉4-氧化物(50 mg，0.43 mmol)、鐵酸鉀(15.6 mg，0.04 mmol)及檸檬酸(82 mg，0.43 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加過碘酸鈉(91 mg，0.43 mmol)且再攪拌混合物1 h。向混合物中添加碳

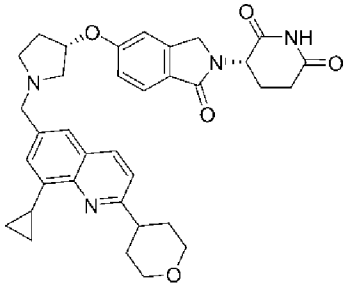
酸氫鈉飽和溶液至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(80 mg，0.28 mmol，66%產率)。MS (ESI) *m/z* 283.3 $[M+1]^+$。

【0710】 (S)-5-胺基-4-(5-(((S)-1-((8-環丙基-2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯。向8-環丙基-2-(N-味啉基)-喹唑啉-6-甲醛(60 mg，0.21 mmol)、(4S)-5-胺基-5-側氧基-4-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]戊酸三級丁酯(102 mg，0.25 mmol)及乙酸(0.01 mL)於THF (3 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(112 mg，0.53 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05%三氟乙酸水溶液，經25 min)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(60 mg，0.088 mmol，41%產率)。MS (ESI) *m/z* 670.8 $[M+1]^+$。

【0711】 (S)-3-(5-(((S)-1-((8-環丙基-2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向(S)-5-胺基-4-(5-(((S)-1-((8-環丙基-2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(60 mg，0.088 mmol)於乙腈(3 mL)中之溶液中添加苯磺酸(35 mg，0.22 mmol)且在60℃下在氮氣下攪拌混合物12 h。反應物用水淬滅，用飽和碳酸氫鈉酸化至pH約7，且用二氯甲烷萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化且藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下純化：管柱：CHIRALPAK IF-3，4.6*50

mm；3 μm；移動相A：三級丁基甲基醚:(乙醇:二氯甲烷=1:1)=70:30；流動速率：1 mL/min；梯度：0% B至0% B；注射體積：5 mL，且藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Xselect CSH C_{18} OBD管柱30*150 mm 5 μm，n；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：10% B至35% B於7 min內，35% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：6.3。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色固體狀之標題化合物(11.5 mg，0.017 mmol，21%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.27 (d, *J* = 22.6 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.55-4.39 (m, 3H), 4.29 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.89 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.72 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.39 (d, *J* = 36.1 Hz, 3H), 2.96-2.81 (m, 2H), 2.73-2.59 (m, 2H), 2.47-2.28 (m, 2H), 2.19-1.96 (m, 2H), 1.09 (s, 2H), 0.86 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 670.8 $[M+1]^+$。

實例S159.(S)-3-(5-(((S)-1-((8-環丙基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)-甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。



【0712】 **6-溴-8-氯-2-四氫-2H-哌喃-4-基-喹啉。**向2-胺基-5-溴-3-氯-苯甲醛(3.50 g，14.9 mmol)及1-四氫-2H-哌喃-4-基乙-1-酮(1913 mg，14.9 mmol)於乙醇(100 mL)中之混合物中添加氫氧化鉀(835 mg，14.9 mmol)。接著將反應混合物在80℃下在氮氣下攪拌2 h。用水稀釋所

得混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(3.2 g，9.8 mmol，66%產率)。MS (ESI) *m/z* 326.0 $[M+1]^+$。

【0713】 **8-氯-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹啉。**在室溫下在氮氣下向6-溴-8-氯-2-四氫哌喃-4-基-喹啉(640 mg，1.96 mmol)及乙烯基三氟硼酸鉀(528 mg，3.92 mmol)於1,4-二噁烷(50 mL)及水(10 mL)中之溶液中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (226 mg，0.31 mmol)及碳酸鈉(623 mg，5.88 mmol)。將反應物加熱至90℃且在氮氣下攪拌3 h。向所得混合物中添加DMF，過濾且藉由逆相快速層析(10-60%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化濾液，得到呈白色固體狀之標題化合物(400 mg，1.46 mmol，75%產率)。MS (ESI) *m/z* 274.2 $[M+1]^+$。

【0714】 **8-環丙基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹啉。**在室溫下在氮氣下向8-氯-2-四氫哌喃-4-基-6-乙烯基-喹啉(280 mg，1.02 mmol)及環丙基硼酸(439 mg，5.11 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中添加雙(二-三級丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯化鈀(II) (144 mg，0.20 mmol)及碳酸銫(1662 mg，5.11 mmol)。將反應物加熱至120℃且在氮氣下攪拌3 h。向所得混合物中添加少量DMF，過濾且濾液直接藉由逆相快速層析(10-60%乙腈+0.05% TFA水溶液，經20 min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(190 mg，0.68 mmol，67%產率)。MS (ESI) *m/z* 280.1 $[M+1]^+$。

【0715】 **(8-環丙基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲醇。**在室溫下向8-環丙基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹啉(180 mg，0.64

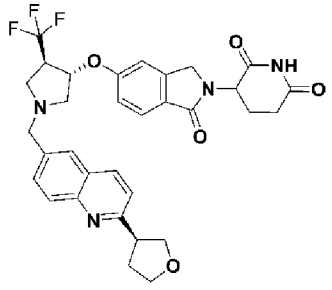
mmol)、鐵酸鉀(16.8 mg，0.045 mmol)及4-甲基味啉N-氧化物(150 mg，1.29 mmol)於1-丁醇(10 mL)及水(10 mL)中之溶液中添加檸檬酸(172 mg，1.29 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物4 h。接著在0℃下將過碘酸鈉(413 mg，1.93 mmol)添加至以上混合物中且將所得混合物在室溫下攪拌1 h。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉溶液至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(120 mg，0.42 mmol，66%產率)。MS (ESI) *m/z* 282.2 $[M+1]^+$。

【0716】 (S)-5-胺基-4-(5-(((S)-1-((8-環丙基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯。向(8-環丙基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲醇(120 mg，0.42 mmol)及(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(255 mg，0.55 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(269 mg，1.27 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物12 h。濃縮所得混合物且藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(100 mg，0.15 mmol，35%產率)。MS (ESI) *m/z* 669.3 $[M+1]^+$。

【0717】 (S)-3-(5-(((S)-1-((8-環丙基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)-甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向(S)-5-胺基-4-(5-(((S)-1-((8-環丙基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(100 mg，0.15 mmol)及苯磺酸(70 mg，0.44 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液在60℃下在氮氣下攪拌12 h。將反應混合物冷卻至室溫且小心地用飽

和碳酸氫鈉緩慢中和至pH約7。接著用二氯甲烷萃取以上混合物。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)及製備型對掌性SFC在以下條件下純化：管柱：CHIRALPAK IH，2*25 cm，5 μm；移動相A：三級丁基甲基醚HPLC，移動相B：乙醇:二氯甲烷e=1:1-HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：30% B至30% B於11 min內；波長：220/254 nm；RT1 (min)：8.84；樣品溶劑：乙醇HPLC；注射體積：0.5 mL；運轉次數：4。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(16 mg，0.027 mmol，18%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 7.00-6.98 (m, 1H), 5.05-5.03 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.58-3.43 (m, 2H), 3.27-3.05 (m, 2H), 2.99-2.52 (m, 7H), 2.46-2.26 (m, 2H), 2.04-1.78 (m, 6H), 1.19-1.01 (m, 2H), 0.87-0.83 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 595.3 $[M+1]^+$。

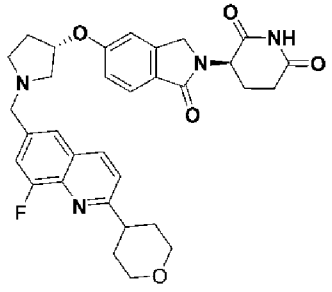
實例S160. 3-(1-側氧基-5-((1-((2-((S)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)-4-(三氟甲氧基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0718】 **3-(1-側氧基-5-((1-((2-((S)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)-4-(三氟甲氧基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。在0℃下向預攪拌15 min之(S)-2-(四氫呋喃-3-基)喹啉-6-甲醛(50 mg，0.22

mmol)、3-(1-側氧基-5-((4-(三氟甲氧基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(105 mg，0.24 mmol)、乙酸(0.01 mL)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(117 mg，0.55 mmol)，且將溶液在室溫下在氮氣下攪拌12 h。所得溶液藉由矽膠層析(0至5%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：sunfire製備型C18 OBD管柱，19×150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：10 B至30 B於10 min內；254/210 nm；RT_1：9.67。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(37.5 mg，0.06 mmol，28%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30-8.22 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.16-4.97 (m, 2H), 4.38 (dd, *J* = 17.6, 2.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 17.4, 7.6 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.93-3.67 (m, 5H), 3.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 3.02-2.76 (m, 3H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.44-2.15 (m, 3H), 2.07-1.91 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 609.3 $[M+1]^+$。

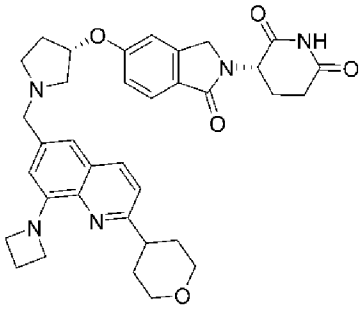
實例S161.(R)-3-(5-(((S)-1-((8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0719】 (R)-3-(5-(((S)-1-((8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)

甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛(500 mg，1.92 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(1 g，2.26 mmol)及三乙胺(0.8 mL，5.74 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1 g，4.72 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物12 h。向混合物中添加少量甲醇，用氮氣移除二氯甲烷，且藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化。蒸發純溶離份且殘餘物藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Chiralpak IF，2*25 cm，5 μm；移動相A：三級丁基甲基醚--HPLC，移動相B：乙醇:二氯甲烷=1:1--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：60% B至60% B於13.5 min內；波長：220/254 nm；RT_1 (min)：9.146；RT_2 (min)：11.518；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：1.75 mL；運轉次數：4，且藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至30% B於7 min內，30% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：6.07。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(136.3 mg，0.24 mmol，12%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.34-8.31 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 5.06-5.04 (m, 1H), 4.37 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.04-3.94 (m, 2H), 3.87-3.70 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.02-2.76 (m, 2H), 2.79-2.64 (m, 4H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.01-1.80 (m, 6H);MS (ESI) *m/z* 573.2 $[M+1]^+$。

實例S162.(S)-3-(5-(((S)-1-((8-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



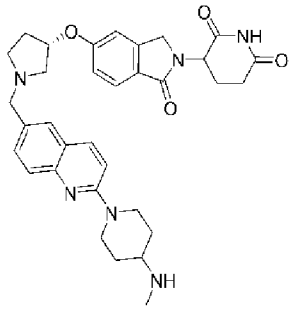
【0720】 **8-(氮雜環丁烷-1-基)-6-溴-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉。**將6-溴-8-碘-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉(500 mg，1.2 mmol)、三級丁醇鈉(345 mg，3.59 mmol)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(140 mg，0.24 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(110 mg，0.12 mmol)及氮雜環丁烷(75 mg，1.31 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液在60℃下在氮氣下攪拌3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(200 mg，0.58 mmol，48%產率)。MS (ESI) *m/z* 347.2 $[M+1]^+$。

【0721】 **8-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛。**將8-(氮雜環丁烷-1-基)-6-溴-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉(250 mg，0.72 mmol)、乙酸鈀(50 mg，0.22 mmol)、N,N,N',N'-四甲基乙二胺(250 mg，2.16 mmol)及丁基二-1-金剛烷基膦(83 mg，0.23 mmol)於甲苯(20 mL)中之混合物在100℃下在50巴一氧化碳/氫(1:1)下攪拌60 h。向棕色溶液中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯

甲烷)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(60 mg，0.20 mmol，28%產率)。MS (ESI) *m/z* 297.2 $[M+1]^+$。

【0722】 (S)-3-(5-(((S)-1-((8-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。將8-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛(40 mg，0.13 mmol)、(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(60 mg，0.14 mmol)、氯化鋅(0.7 M於THF中，0.4 mL，0.28 mmol)及氰基硼氫化鈉(19 mg，0.31 mmol)於乙醇(3 mL)中之溶液在室溫下在氮氣下攪拌12 h。向所得混合物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：CHIRALPAK IF，2*25 cm，5 μm；移動相A：三級丁基甲基醚--HPLC，移動相B：乙醇--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：50% B至50% B於33 min內；波長：220/254 nm；RT1 (min)：22.98；RT2 (min)：30.41；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：1.6 mL；運轉次數：2。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(4.2 mg，0.0066 mmol，5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.11 (m, 2H), 4.50-4.32 (m, 6H), 4.11-3.99 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 3H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.54-2.35 (m, 2H), 2.20-1.87 (m, 7H); MS (ESI) *m/z* 610.2 $[M+1]^+$。

實例S163. 3-(5-(((S)-1-((2-(4-(甲基胺基)哌啶-1-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0723】 **2-(4-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)喹啉-6-甲酸甲酯。**將化合物2-氯喹啉-6-甲酸甲酯(200 mg，0.90 mmol)及甲基(哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(966 mg，4.51 mmol)於乙醇(10 mL)中之混合物在80℃下在氮氣下攪拌12 h。濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(300 mg，0.75 mmol，83%產率)。MS (ESI) *m/z* 400.1 $[M+1]^+$。

【0724】 **(1-(6-(羥甲基)喹啉-2-基)哌啶-4-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯。**在0℃下向0℃下之2-(4-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)喹啉-6-甲酸甲酯(280 mg，0.70 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中逐滴添加氫化鋰鋁(2.5 M於THF中，0.60 mL，1.50 mmol)。在0℃下攪拌2 h之後，用水淬滅反應混合物且藉由逆相快速層析(10-60%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經25 min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(250 mg，0.67 mmol，95%產率)。MS (ESI) *m/z* 372.1 $[M+1]^+$。

【0725】 **(1-(6-甲醯基喹啉-2-基)哌啶-4-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯。**向(1-(6-(羥甲基)喹啉-2-基)哌啶-4-基)-(甲基)胺基甲酸三級丁酯(270 mg，0.73 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(1264 mg，14.54 mmol)且在室溫下攪拌混合物16 h。用二氯甲烷稀釋混合物，

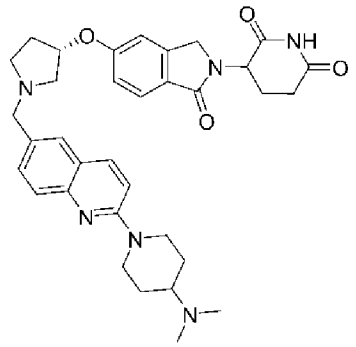
過濾且濃縮濾液，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(200 mg，0.54 mmol，74%產率)。MS (ESI) *m/z* 370.1 $[M+1]^+$。

【0726】 **(1-(6-(((3S)-3-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)吡咯啶-1-基)甲基)喹啉-2-基)哌啶-4-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯。**向(1-(6-甲醯基喹啉-2-基)哌啶-4-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(100 mg，0.27 mmol),3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(92 mg，0.21 mmol)及三乙胺(0.07 mL，0.53 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(168 mg，0.79 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。將反應混合物濃縮。藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經25 min)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(50 mg，0.07 mmol，27%產率)。MS (ESI) *m/z* 683.5 $[M+1]^+$。

【0727】 **3-(5-(((S)-1-((2-(4-(甲基胺基)哌啶-1-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在室溫下向(1-(6-(((3S)-3-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)吡咯啶-1-基)甲基)喹啉-2-基)哌啶-4-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(50 mg，0.07 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (2 mL，26.12 mmol)且攪拌所得溶液2 h。將反應混合物濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱30*150 mm 5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：4% B至17% B於10 min內，17% B；波長：254/220 nm；RT_1(min)：9.6。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸

發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(12.9 mg，0.02 mmol，31%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.10-7.91 (m, 3H), 7.73-7.54 (m, 2H), 7.18-6.99 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 4.66 (d, *J* = 9.6 Hz, 4H), 4.45 (m, 2H), 3.67 (m, 4H), 3.51-3.44 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 2.79 (m, 4H), 2.63-2.33 (m, 5H), 2.16 (m, 1H), 1.85 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 583.3 $[M+1]^+$。

實例S164. 3-(5-(((S)-1-((2-(4-(二甲胺基)哌啶-1-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0728】 **2-(4-(二甲胺基)哌啶-1-基)喹啉-6-甲酸甲酯**。將2-氯喹啉-6-甲酸甲酯(300 mg，1.35 mmol)及N,N-二甲基哌啶-4-胺(867 mg，6.77 mmol)於乙醇(10 mL)中之混合物在80℃下在氮氣下攪拌12 h。濃縮溶液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(300 mg，0.96 mmol，71%產率)。MS (ESI) *m/z* 314.1 $[M+1]^+$。

【0729】 **(2-(4-(二甲胺基)哌啶-1-基)喹啉-6-基)甲醇**。在0℃下向2-(4-(二甲胺基)哌啶-1-基)喹啉-6-甲酸甲酯(280 mg，0.89 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加氫化鋰鋁(2.5 M於THF中，0.5 mL，1.25 mmol)。在0℃下攪拌2小時後，用水淬滅反應混合物且攪拌5 min。過濾混合物且濃縮反應混合物。殘餘物藉由逆相快速層析(100-40%乙腈+0.05%碳酸氫銨/水，經20 min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物

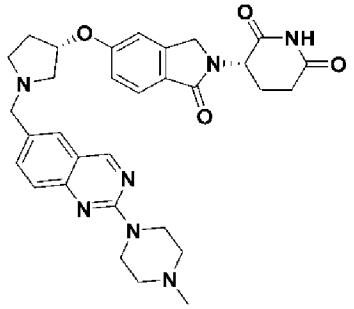
(170 mg，0.60 mmol，67%產率)。MS (ESI) *m/z* 286.1 $[M+1]^+$。

【0730】 **2-(4-(二甲胺基)哌啶-1-基)喹啉-6-甲醛。**在室溫下向(2-(4-(二甲胺基)哌啶-1-基)喹啉-6-基)甲醇(170 mg，0.6 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(1036 mg，11.91 mmol)後維持12 h。過濾混合物且濃縮濾液，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(150 mg，0.53 mmol，89%產率)。MS (ESI) *m/z* 284.3 $[M+1]^+$。

【0731】 **3-(5-(((S)-1-((2-(4-(二甲胺基)哌啶-1-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-(4-(二甲胺基)哌啶-1-基)喹啉-6-甲醛(100 mg，0.35 mmol),3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2-2-三氟乙酸(120 mg，0.27 mmol)及三乙胺(0.10 mL，0.70 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化物(220 mg，1.04 mmol)。將混合物在氮氣氛圍下在室溫下攪拌12 h且濃縮。藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型HPLC在以下條件下純化殘餘物：管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱30*150 mm 5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至15% B於7 min內，15% B；波長：254/220 nm；RT_1(min)：6.4。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(46.1 mg，0.077 mmol，22%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.34 (m, 1H), 8.09-7.90 (m, 3H), 7.74-7.53 (m, 2H), 7.17-7.09 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.64 (m, 2H), 4.51-4.38 (m, 2H), 3.86-3.58 (m, 5H), 3.46 (t, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.00-2.90 (m, 7H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.50-2.31 (m, 4H), 2.24-2.12 (m, 1H), 2.06-1.93 (m,

2H); MS (ESI) *m/z* 597.2 $[M+1]^+$。

實例S165.(S)-3-(5-(((S)-1-((2-(4-甲基哌啡-1-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0732】 **6-溴-2-(4-甲基哌啡-1-基)喹唑啉。**在室溫下向6-溴-2-氯喹唑啉(1 g，4.11 mmol)於NMP (10 mL)中之溶液中添加1-甲基哌啡(2.05 g，20.47 mmol)且將溶液在150℃下在氮氣下攪拌1 h。藉由逆相快速層析(30-100%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經30 min)純化所得溶液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(1.20 g，3.90 mmol，95%產率)。MS (ESI) *m/z* 307.1 $[M+1]^+$。

【0733】 **2-(4-甲基哌啡-1-基)-6-乙烯基喹唑啉。**向6-溴-2-(4-甲基哌啡-1-基)喹唑啉(700 mg，2.28 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(4 mL)中之溶液中添加乙烯基三氟硼酸鉀(611 mg，4.53 mmol)、碳酸鈉(483 mg，4.56 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (186 mg，0.26 mmol)且將混合物在80℃下在氮氣下攪拌2 h。向混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相快速層析(30-100%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經30 min)純化殘餘物，得到標題化合物(300 mg，1.17 mmol，51%產率)。MS (ESI) *m/z* 255.2 $[M+1]^+$。

【0734】 **2-(4-甲基哌啡-1-基)喹唑啉-6-甲醛。**在室溫下向2-(4-甲基

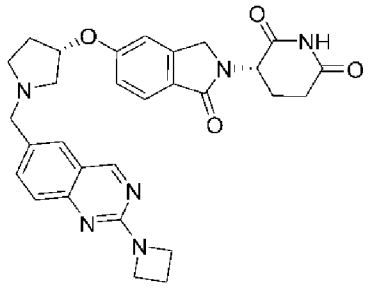
哌咁-1-基)-6-乙烯基喹唑啉(300 mg，1.17 mmol)於三級丁醇(7 mL)及水(7 mL)中之溶液中添加鐵酸鉀(44 mg，0.12 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(277 mg，2.36 mmol)、檸檬酸(496 mg，2.58 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物4 h。接著將過碘酸鈉(507 mg，2.35 mmol)添加至以上混合物中且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌1 h。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之標題化合物(180 mg，0.70 mmol，60%產率)。MS (ESI) *m/z* 257.2 $[M+1]^+$。

【0735】 (S)-5-胺基-4-(5-(((S)-1-((2-(4-甲基哌咁-1-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯。向2-(4-甲基哌咁-1-基)喹唑啉-6-甲醛(180 mg，0.70 mmol及(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(250 mg，0.62 mmol)於THF (7 mL)中之溶液中添加乙酸(0.1 mL)且在室溫下在氮氣下攪拌混合物30 min。接著將三乙醯氧基硼氫化鈉(200 mg，0.94 mmol)添加至以上混合物中且在室溫下在氮氣下攪拌5 h。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(230 mg，0.36 mmol，51%產率)。MS (ESI) *m/z* 644.2 $[M+1]^+$。

【0736】 (S)-3-(5-(((S)-1-((2-(4-甲基哌咁-1-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向(S)-5-胺基-4-(5-(((S)-1-((2-(4-甲基哌咁-1-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-

1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(230 mg，0.36 mmol)於乙腈(7 mL)中之溶液中添加苯磺酸(170 mg，1.08 mmol)且將混合物在60℃下在氮氣下攪拌12 h。向所得混合物中添加少量飽和碳酸氫鈉至pH約7，且用二氯甲烷萃取。萃取物用飽和碳酸氫鈉洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Chiralpak IF-3，4.6*50 mm；3 μm；移動相A：三級丁基甲基醚:(乙醇:二氯甲烷=1:1)=30:70；流動速率：1 mL/min；梯度：0% B至0% B)。蒸發純溶離份且將殘餘物溶解於0.5%甲酸中，凍乾，得到呈黃色固體狀之標題化合物(40.5 mg，0.071 mmol，20%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.10-4.98 (m, 2H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.93 (m, 3H), 3.76 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.73 (m, 5H), 2.63-2.54 (m, 2H), 2.45 (m, 3H), 2.41-2.33 (m, 3H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H);MS (ESI) m/z 570.3 $[M+1]^+$。

實例S166.(S)-3-(5-(((S)-1-((2-(氮雜環丁烷-1-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0737】 2-(氮雜環丁烷-1-基)-6-溴-喹唑啉。向6-溴-2-氯-喹唑啉

(800 mg，3.29 mmol)及氮雜環丁烷(187 mg，3.29 mmol)於DMF (20 mL)中之混合物中添加三乙胺(1.34 mL，9.86 mmol)。在100℃下在氮氣下攪拌所得溶液2 h。溶液用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(850 mg，3.22 mmol，98%產率)。MS (ESI) *m/z* 266.1 $[M+1]^+$。

【0738】 **2-(氮雜環丁烷-1-基)-6-乙烯基-喹唑啉。**在室溫下向2-(氮雜環丁烷-1-基)-6-溴-喹唑啉(500 mg，1.89 mmol)及乙烯基三氟硼酸鉀(255 mg，1.89 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(4 mL)中之溶液中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (308 mg，0.38 mmol)及碳酸鈉(602 mg，5.68 mmol)。將反應物加熱至90℃且在氮氣下攪拌5 h。濃縮反應混合物且藉由逆相快速層析(10-60%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(300 mg，1.42 mmol，75%產率)。MS (ESI) *m/z* 212.2 $[M+1]^+$。

【0739】 **2-(氮雜環丁烷-1-基)喹唑啉-6-甲醛。**在室溫下向2-(氮雜環丁烷-1-基)-6-乙烯基-喹唑啉(300 mg，1.42 mmol)、鋨酸鉀(52 mg，0.14 mmol)及4-甲基味啉N-氧化物(332 mg，2.84 mmol)於1-丁醇(10 mL)及水(10 mL)中之溶液中添加檸檬酸(545 mg，2.84 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物4 h。接著在0℃下將過碘酸鈉(911 mg，4.26 mmol)以若干份添加至以上混合物中且將所得混合物在室溫下攪拌1 h。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉溶液至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(200 mg，0.94 mmol，66%產率)。MS (ESI) *m/z* 214.0 $[M+1]^+$。

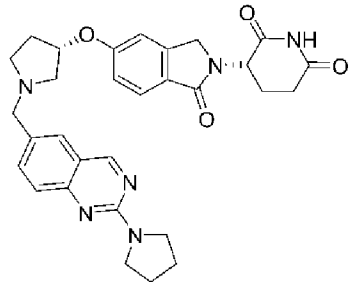
【0740】 **(S)-5-胺基-4-(5-(((S)-1-((2-(氮雜環丁烷-1-基)喹唑啉-6-**

基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯。向2-(氮雜環丁烷-1-基)喹唑啉-6-甲醛(150 mg，0.70 mmol)及(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(851 mg，2.11 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(298 mg，1.41 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌反應溶液12 h。蒸發溶液且藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(100 mg，0.17 mmol，24%產率)。MS (ESI) *m/z* 601.4 $[M+1]^+$。

【0741】 (S)-3-(5-(((S)-1-((2-(氮雜環丁烷-1-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向(S)-5-胺基-4-(5-(((S)-1-((2-(氮雜環丁烷-1-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(180 mg，0.29 mmol)及苯磺酸(120 mg，0.76 mmol)於乙腈(20 mL)中之溶液在60℃下在氮氣下攪拌12 h。將反應混合物冷卻至室溫且小心地用碳酸氫鈉緩慢中和至pH約7。接著用二氯甲烷萃取以上混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)及製備型對掌性SFC在以下條件下純化：管柱：CHIRALPAK IF，2*25 cm，5 μm；移動相A：三級丁基甲基醚HPLC，移動相B：乙醇:二氯甲烷=1:1；流動速率：20 mL/min；梯度：70% B至70% B於24 min內；波長：220/254 nm；RT1 (min)：11.20；RT2 (min)：19.86；樣品溶劑：乙醇HPLC；注射體積：2 mL；運轉次數：3。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色固體狀之標題化合物(59 mg，0.11 mmol，38%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.15 (s, 1H),

8.15 (s, 1H), 7.85-7.70 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.99-4.97 (m, 1H), 4.37 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.12 (m, 4H), 3.73-3.68 (m, 2H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.44-2.30 (m, 4H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 527.2 $[M+1]^+$。

實例S167.(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(吡咯啶-1-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0742】 **6-溴-2-(吡咯啶-1-基)喹唑啉。**將化合物6-溴-2-氯喹唑啉(300 mg，1.23 mmol)及吡咯啶(438 mg，6.16 mmol)於乙醇(6 mL)中之混合物在80℃下在氮氣下攪拌12 h。濃縮反應溶液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(260 mg，0.93 mmol，76%產率)。MS (ESI) *m/z* 277.9 $[M+1]^+$。

【0743】 **2-(吡咯啶-1-基)-6-乙烯基喹唑啉。**向6-溴-2-(吡咯啶-1-基)喹唑啉(260 mg，0.93 mmol)及三氟(乙烯基)硼酸鉀(150 mg，1.12 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(108 mg，0.09 mmol)及碳酸銫(607 mg，1.87 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向反應混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物

(160 mg，0.71 mmol，76%產率)。MS (ESI) *m/z* 226.1 $[M+1]^+$。

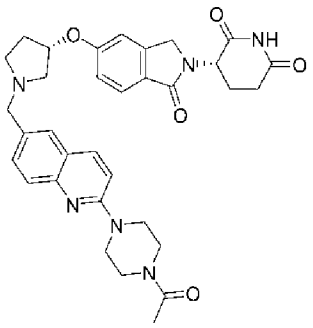
【0744】 **2-(吡咯啶-1-基)喹唑啉-6-甲醛。**向2-(吡咯啶-1-基)-6-乙烯基喹唑啉(160 mg，0.71 mmol)於三級丁醇(3 mL)及水(3 mL)中之攪拌溶液中添加4-甲基-味啉4-氧化物(83 mg，0.71 mmol)、鐵酸鉀(26 mg，0.07 mmol)及檸檬酸(136 mg，0.71 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加過碘酸鈉(152 mg，0.71 mmol)且再攪拌1 h。反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(100 mg，0.44 mmol，62%產率)。MS (ESI) *m/z* 228.1 $[M+1]^+$。

【0745】 **(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(吡咯啶-1-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯。**向2-(吡咯啶-1-基)喹唑啉-6-甲醛(100 mg，0.44 mmol)、三級丁基(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(266 mg，0.58 mmol)及乙酸(0.02 mL，0.44 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(233 mg，1.1 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物且藉由逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經25 min)純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(150 mg，0.24 mmol，55%產率)。MS (ESI) *m/z* 615.2 $[M+1]^+$。

【0746】 **(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(吡咯啶-1-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**將(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(吡咯啶-1-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶

-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(150 mg，0.24 mmol)及苯磺酸(120 mg，0.76 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液在60℃下在氮氣下攪拌12 h。反應混合物用水淬滅，用飽和碳酸氫鈉酸化至pH約7，且用氯仿萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0至30%乙酸乙酯/石油醚)及製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化粗產物：管柱：CHIRALPAK IF-3，4.6*50mm，3μm；移動相A：三級丁基甲基醚:(乙醇:二氯甲烷=1:1)=30:70；流動速率：1 mL/min；梯度：0% B至0% B；注射體積：5 mL。將純溶離份蒸發，溶解於0.1%甲酸中且凍乾，得到呈黃色固體狀之標題化合物(12.8 mg，0.023 mmol，10%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.76-7.57 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 5.10-4.96 (m, 2H), 4.37 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 2H), 1.96 (m, 5H), 1.87-1.76 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 541.2 [M+1]$^+$。

實例S168.(S)-3-(5-(((S)-1-((2-(4-乙醯基哌啡-1-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0747】 **1-(4-(6-溴喹啉-2-基)哌啡-1-基)乙-1-酮**。在0℃下向6-溴-2-氯喹啉(1.0 g，4.12 mmol)及1-(哌啡-1-基)乙-1-酮(1.59 g，12.37

mmol)於NMP (10 mL)中之攪拌溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(2.74 mL，16.49 mmol)。在150℃下在氮氣下攪拌反應物12 h。所得混合物直接藉由逆相快速層析(10-60%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經25 min)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(1.2 g，3.54 mmol，86%產率)。MS (ESI) *m/z* 334.0 $[M+1]^+$。

【0748】 **1-(4-(6-乙烯基喹啉-2-基)哌啡-1-基)乙-1-酮。**向1-(4-(6-溴喹啉-2-基)哌啡-1-基)乙-1-酮(600 mg，1.80 mmol)、三氟(乙烯基)硼酸鉀(484 mg，3.59 mmol)及碳酸鈉(570 mg，5.39 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(0.50 mL)中之混合物中添加二氯雙(三苯基膦)鈀(II)二氯甲烷加合物(146 mg，0.19 mmol)且在80℃下在氮氣下攪拌反應物2 h。濃縮所得混合物且藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(350 mg，1.24 mmol，68%產率)。MS (ESI) *m/z* 282.0 $[M+1]^+$。

【0749】 **2-(4-乙醯基哌啡-1-基)喹啉-6-甲醛。**在室溫下向1-(4-(6-乙烯基喹啉-2-基)哌啡-1-基)乙-1-酮(350 mg，1.24 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(291 mg，2.49 mmol)及檸檬酸(477 mg，2.49 mmol)於三級丁醇(5 mL)及水(5 mL)中之攪拌混合物中添加鋨酸鉀(41 mg，0.12 mmol)。在室溫下攪拌反應物12 h。在0℃下向以上混合物中添加過碘酸鈉(805 mg，3.73 mmol)。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%甲醇/二氯甲烷)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(240 mg，0.84 mmol，67%產率)。MS (ESI) *m/z* 284.2 $[M+1]^+$。

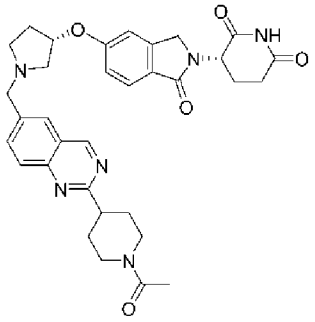
【0750】 **(S)-4-(5-(((S)-1-((2-(4-乙醯基哌啡-1-基)喹啉-6-基)甲基)**

吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-胺基-5-側氧基戊酸三級丁酯。在0℃下向預攪拌15 min之2-(4-乙醯基哌啡-1-基)喹啉-6-甲醛(120 mg，0.42 mmol)、乙酸(0.01 mL)及(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(乙酸鹽，196 mg，0.42 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(224 mg，1.06 mmol)，且將溶液在室溫下在氮氣下攪拌12 h。移除大部分溶液且藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物(90 mg，0.12 mmol，29%產率)。MS (ESI) *m/z* 671.4 $[M+1]^+$。

【0751】 (S)-3-(5-(((S)-1-((2-(4-乙醯基哌啡-1-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向(S)-4-(5-(((S)-1-((2-(4-乙醯基哌啡-1-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-胺基-5-側氧基戊酸三級丁酯(90 mg，0.12 mmol)及苯磺酸(64 mg，0.41 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液在60℃下在氮氣下攪拌12 h。將所得混合物冷卻至室溫且用緩衝溶液(0.05%磷酸二氫鉀及0.05%磷酸氫鉀水溶液)緩慢中和至pH約7，且用二氯甲烷萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0-7%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：CHIRALPAK IF，2*25 cm，5 μm；移動相A：三級丁基甲基醚--HPLC，移動相B：乙醇:二氯甲烷=1:1；流動速率：17 mL/min；梯度：70% B至70% B於14 min內；波長：220/254 nm；RT_1 (min)：9.71；RT_2 (min)：13.18；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：2.4 mL。將純溶離份蒸發，溶解於0.1%甲酸中且凍乾，得到呈黃色固體狀之標題化合物(28.2 mg，0.047 mmol，39%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

10.94 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.08-5.01 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.76-3.72 (m, 4H), 3.67-3.64 (m, 2H), 3.58-3.56 (m, 4H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.38-2.31 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 597.2 $[M+1]^+$。

實例S169.(S)-3-(5-(((S)-1-((2-(1-乙醯基哌啶-4-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0752】 **1-乙醯基-N-(2-胺基-5-溴苯甲基)哌啶-4-甲醯胺。**在0℃下向1-乙醯基哌啶-4-甲醯氯(1.8 g，9.50 mmol)及三乙胺(7.30 mL，52.4 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之攪拌溶液中添加2-(胺基乙基)-4-溴苯胺(850 mg，4.23 mmol)後維持10 min。將以上混合物在室溫下攪拌2 h。用水稀釋所得混合物且用二氯甲烷萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(1.6 g，4.52 mmol，48%產率)。MS (ESI) *m/z* 354.0 $[M+1]^+$。

【0753】 **1-(4-(6-溴-1,4-二氫喹唑啉-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮。**將1-乙醯基-N-(2-胺基-5-溴苯甲基)哌啶-4-甲醯胺(1.10 g，3.11 mmol)於乙酸(10 mL)中之攪拌溶液在100℃下攪拌12 h。濃縮所得混合物，得到呈橙色

油狀之標題化合物。MS (ESI) *m/z* 336.0 $[M+1]^+$。

【0754】 **1-(4-(6-溴喹唑啉-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮。**在室溫下向1-(4-(6-溴-1,4-二氫喹唑啉-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(1.00 g，2.97 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(5.18 g，59.48 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物12 h。過濾混合物且濃縮濾液，得到呈黃色油狀之標題化合物(800 mg，2.39 mmol，81%產率)。MS (ESI) *m/z* 334 $[M+1]^+$。

【0755】 **1-(4-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮。**向1-(4-(6-溴喹唑啉-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(400 mg，1.2 mmol)及三氟(乙烯基)硼酸鉀(192 mg，1.44 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(138 mg，0.12 mmol)及碳酸銫(778 mg，2.39 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著用水及乙酸乙酯萃取混合物。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(250 mg，0.89 mmol，74%產率)。MS (ESI) *m/z* 281 $[M+1]^+$。

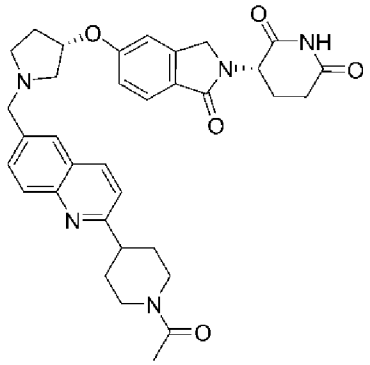
【0756】 **2-(1-乙醯基哌啶-4-基)喹唑啉-6-甲醛。**向1-(4-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(170 mg，0.60 mmol)於三級丁醇(4 mL，0.3 mmol)及水(4 mL，0.3 mmol)中之攪拌溶液中添加4-甲基-味啉4-氧化物(141 mg，1.21 mmol)、鐵酸鉀(22 mg，0.06 mmol)及檸檬酸(232 mg，1.21 mmol)。在室溫下攪拌以上混合物3h。接著向混合物中添加過碘酸鈉(387 mg，1.81 mmol)且再攪拌1 h。向所得混合物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至30%乙酸乙酯/石油醚)純化，

得到呈淡黃色油狀之標題化合物(100 mg，0.35 mmol，58%產率)。MS (ESI) *m/z* 283 $[M+1]^+$。

【0757】 (S)-3-(5-(((S)-1-((2-(1-乙醯基哌啶-4-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向2-(1-乙醯基哌啶-4-基)喹唑啉-6-甲醛(80 mg，0.28 mmol)、(3S)-3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(96 mg，0.22 mmol)及三乙胺(56 mg，0.56 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(176 mg，0.83 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型對掌性-HPLC在以下條件下純化：管柱：CHIRALPAK IF，2*25 cm，5 μm；移動相A：三級丁基甲基醚--HPLC，移動相B：乙醇:二氯甲烷=1:1--HPLC；流動速率：18 mL/min；梯度：80% B至50% B於13 min內；波長：220/254 nm；RT_1 (min)：8.52；RT_2 (min)：10.69；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：0.8 mL；運轉次數：5，且藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至20% B於10 min內，20% B；波長：254 nm；RT1 (min)：8.5。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(36.1 mg，0.06 mmol，21%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.28-7.84 (m, 4H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 5.05-5.01 (m, 2H), 4.47 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.21 (m, 2H), 3.99-3.77 (m, 3H), 3.23-3.19 (m, 2H), 3.01-2.70 (m, 5H),

2.67-2.54 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.92-1.63 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 597.3 $[M+1]^+$。

實例S170.(S)-3-(5-(((S)-1-((2-(1-乙醯基哌啶-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0758】 **4-(6-溴喹啉-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。**向(2-胺基-5-溴-苯基)甲醇(1.5 g，7.42 mmol)及4-乙醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.69 g，7.42 mmol)於甲苯(20 mL)中之攪拌溶液中添加三級丁醇鋰(890 mg，11.14 mmol)。將所得混合物在110℃下在氮氣下攪拌3 h。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由逆相快速層析(10-70%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(1.5 g，3.83 mmol，52%產率)。MS (ESI) *m/z* 393.1 $[M+1]^+$。

【0759】 **6-溴-2-(哌啶-4-基)喹啉。**向4-(6-溴喹啉-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.5 g，3.83 mmol)於二氯甲烷(5mL)中之混合物中添加鹽酸(2 M於二噁烷中，8 mL)及1,4-二噁烷(8 mL). 在室溫下攪拌反應混合物3 h。濃縮所得混合物且藉由逆相快速層析(10-70%乙腈+0.05% TFA，經20 min)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.2 g，4.12 mmol，61%產率)。MS (ESI) *m/z* 292.9 $[M+1]^+$。

【0760】 **1-(4-(6-溴喹啉-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮。**在0℃下在氮氣

下向6-溴-2-(哌啶-4-基)喹啉(1.2 g，4.12 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.69 mL，4.12 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之混合物中添加乙醯氯(485 mg，6.18 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相快速層析(10-70%乙腈+0.05%碳酸氫銨/水，經20 min)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(1 g，3.00 mmol，產率73%)。MS (ESI) *m/z* 333.1 $[M+1]^+$。

【0761】 **1-(4-(6-乙烯基喹啉-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮。**在室溫下向1-(4-(6-溴喹啉-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(1000 mg，3 mmol)及乙烯基三氟硼酸鉀(405 mg，3 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(4 mL)中之溶液中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (489 mg，0.60 mmol)及碳酸鈉(954 mg，9 mmol)。將反應物加熱至90℃且在氮氣下攪拌5 h。濃縮反應混合物且藉由逆相快速層析(10-70%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(520 mg，1.86 mmol，62%產率)。MS (ESI) *m/z* 281.2 $[M+1]^+$。

【0762】 **2-(1-乙醯基哌啶-4-基)喹啉-6-甲醛。**在室溫下向1-(4-(6-乙烯基喹啉-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(520 mg，1.85 mmol) ,鐵酸鉀(68 mg，0.19 mmol)及4-甲基味啉N-氧化物(434 mg，3.71 mmol)於1-丁醇(20 mL)及水(20 mL)中之溶液中添加檸檬酸(712 mg，3.71 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物4 h。接著在0℃下以若干份添加過碘酸鈉(1190 mg，5.56 mmol)至以上混合物中且在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物2 h。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉溶液至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(350

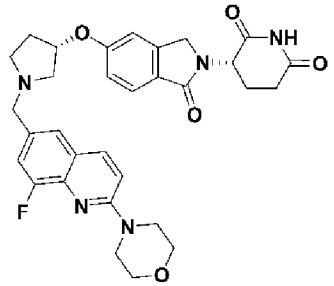
mg，1.24 mmol，67%產率)。MS (ESI) *m/z* 283.2 $[M+1]^+$。

【0763】 (4S)-4-[5-[(3S)-1-[[2-(1-乙醯基-4-哌啶基)-6-喹啉基]甲基]吡咯啶-3-基]氧基-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-5-胺基-5-側氧基-戊酸三級丁酯。向2-(1-乙醯基-4-哌啶基)喹啉-6-甲醛(150 mg，0.53 mmol)及(4S)-5-胺基-5-側氧基-4-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]戊酸三級丁酯(300 mg，0.74 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(225 mg，1.06 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物12 h。濃縮混合物且殘餘物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(120 mg，0.18 mmol，34%產率)。MS (ESI) *m/z* 670.4 $[M+1]^+$。

【0764】 (S)-3-(5-(((S)-1-((2-(1-乙醯基哌啶-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向(S)-4-(5-(((S)-1-((2-(1-乙醯基哌啶-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-胺基-5-側氧基戊酸三級丁酯(260 mg，0.39 mmol)及苯磺酸(185. mg，1.17 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液在60℃下在氮氣下攪拌12 h。將反應混合物冷卻至室溫且小心地用碳酸氫鈉緩衝溶液緩慢中和至pH約7。接著用二氯甲烷萃取以上混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)及製備型對掌性SFC在以下條件下純化粗產物：管柱：CHIRALPAK IF-3，4.6*50 mm，3 μm；移動相A：三級丁基甲基醚:(乙醇:二氯甲烷=1:1)=40:60；流動速率：1 mL/min；梯度: 0% B至0% B)。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色半固體狀之標題化合物(92 mg，0.15 mmol，39%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s,

1H), 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 5.04-5.02 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.37 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.27-3.04 (m, 3H), 3.02-2.82 (m, 2H), 2.82-2.50 (m, 4H), 2.35 (m, 2H), 2.01-1.80 (m, 8H), 1.64-1.62 (m, 1H); MS (ESI) m/z 596.2 $[M+1]^+$。

實例S171.(S)-3-(5-(((S)-1-((8-氟-2-(N-味啉基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0765】 **4-(6-溴-8-氟喹啉-2-基)味啉**。向6-溴-2-氯-8-氟喹啉(400 mg，1.54 mmol)於NMP (10 mL)中之溶液中添加味啉(672 mg，7.71 mmol)。在150℃下在氮氣下攪拌所得混合物1 h。藉由逆相快速層析(30-100%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經30 min)純化混合物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(650 mg，2.0 mmol，93%產率)。MS (ESI) *m/z* 311.1 $[M+1]^+$。

【0766】 **4-(8-氟-6-乙烯基喹啉-2-基)味啉**。向4-(6-溴-8-氟喹啉-2-基)味啉(650 mg，2.1 mmol)、碳酸鈉(420 mg，4.0 mmol)及氫化鉀三氟(乙烯基)硼(545 mg，4.0 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (150 mg，0.18 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌混合物2 h。向所得混合物中添加水且用

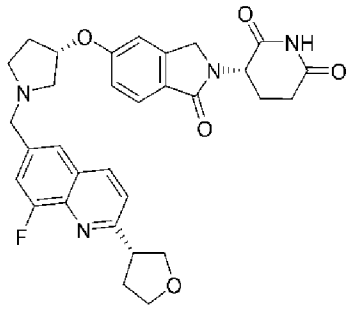
乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(350 mg，1.29 mmol，62%產率)。MS (ESI) *m/z* 259.2 $[M+1]^+$。

【0767】 **8-氟-2-(N-味啉基)喹啉-6-甲醛。**向4-(8-氟-6-乙烯基喹啉-2-基)味啉(350 mg，1.36 mmol)於三級丁醇(5 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加鐵酸鉀(50 mg，1.36 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(317 mg，2.7 mmol)及檸檬酸(570 mg，1.36 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物4 h。將過碘酸鈉(0.39 mL，2.7 mmol)添加至以上混合物中且在室溫下在氮氣下攪拌1 h。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(260 mg，0.99 mmol，73%產率)。MS (ESI) *m/z* 261.2 $[M+1]^+$。

【0768】 **(S)-5-胺基-4-(5-(((S)-1-((8-氟-2-(N-味啉基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯。**向8-氟-2-(N-味啉基)喹啉-6-甲醛(130 mg，0.50 mmol)於THF (6 mL)中之溶液中添加(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯(232 mg，0.58 mmol)、乙酸(0.05 mL，0.7 mmol)。攪拌30 min後，將三乙醯氧基硼氫化鈉(212 mg，1 mmol)添加至以上混合物中。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物12 h。混合物藉由逆相快速層析(5-70%乙腈+0.05% TFA水溶液，經20 min)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(160 mg，0.24 mmol，49%產率)。MS (ESI) *m/z* 648.2 $[M+1]^+$。

【0769】 **(S)-3-(5-(((S)-1-((8-氟-2-(N-味啉基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向(S)-5-胺基-4-(5-(((S)-1-((8-氟-2-(N-味啉基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯;2,2,2-三氟乙酸(188.1 mg，0.25 mmol)於乙腈(7 mL)中之溶液中添加苯磺酸(117 mg，0.74 mmol)。在60℃下在氮氣下攪拌所得混合物12 h。向混合物中添加少量飽和碳酸氫鈉至pH約7，且用二氯甲烷萃取。有機層用飽和碳酸氫鈉洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：chiralpak IF，2*25 cm，5 μm；移動相A：三級丁基甲基醚--HPLC，移動相B：乙醇:二氯甲烷=1:1--HPLC；流動速率：15 mL/min；梯度40% B至40% B於30 min內；波長：220/254 nm；RT_1 (min)：19.808；RT_2 (min)：27.988；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：1 mL；運轉次數：3。蒸發純溶離份且將殘餘物溶解於0.5%甲酸/水中且凍乾，得到呈白色固體狀之標題化合物(37 mg，0.06 mmol，25%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.17-8.06 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 5.06-5.04 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.76-3.63 (m, 10H), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.84-2.65 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H); MS (ESI) m/z 574.2 $[M+1]^+$。

實例S172.(S)-3-(5-(((S)-1-((8-氟-2-((R)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0770】 **6-溴-8-氟-2-四氫呋喃-3-基-喹啉。**向1-四氫呋喃-3-基乙酮(1.40 g，12.27 mmol)及(2-胺基-5-溴-3-氟-苯基)甲醇(4.05 g，18.40 mmol)於甲苯(50 mL)中之攪拌溶液中一次性添加三級丁醇鋰(1471 mg，18.40 mmol)。將所得混合物在110℃下在氮氣下攪拌3 h。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由逆相快速層析(10-70%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(700 mg，2.36 mmol，19%產率)。MS (ESI) *m/z* 297.9 $[M+1]^+$。

【0771】 **8-氟-2-四氫呋喃-3-基-6-乙烯基-喹啉。**在室溫下向6-溴-8-氟-2-四氫呋喃-3-基-喹啉(700 mg，2.36 mmol)及乙烯基三氟硼酸鉀(638 mg，4.73 mmol)於1,4-二噁烷(50 mL)及水(10 mL)中之溶液中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀-(II) (273 mg，0.37 mmol)及碳酸鈉(752 mg，7.09 mmol)。將反應物加熱至90℃且在氮氣下攪拌5 h。濃縮反應混合物且藉由逆相快速層析(10-70%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經20 min)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(380 mg，1.56 mmol，66%產率)。MS (ESI) *m/z* 244.2 $[M+1]^+$

【0772】 **8-氟-2-四氫呋喃-3-基-喹啉-6-甲醛。**在室溫下向8-氟-2-四氫呋喃-3-基-6-乙烯基-喹啉(380 mg，1.56 mmol)、鋨酸鉀(57 mg，0.16 mmol)及4-甲基味啉N-氧化物(365 mg，3.12 mmol)於1-丁醇(20 mL)及水

(20 mL)中之溶液中添加檸檬酸(599 mg，3.12 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物4 h。接著在0℃下將過碘酸鈉(1002 mg，4.69 mmol)以若干份添加至以上混合物中且將所得混合物在室溫下攪拌2 h。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉溶液至pH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(260 mg，1.06 mmol，68%產率)。MS (ESI) *m/z* 246.2 $[M+1]^+$。

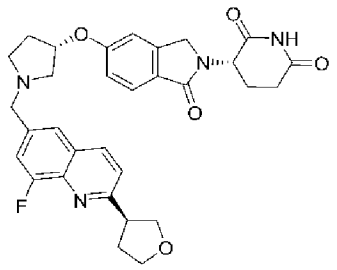
【0773】 (4S)-5-胺基-4-[5-[(3S)-1-[(8-氟-2-四氫呋喃-3-基-6-喹啉基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-5-側氧基-戊酸三級丁酯。向8-氟-2-四氫呋喃-3-基-喹啉-6-甲醛(200 mg，0.82 mmol)、(4S)-5-胺基-5-側氧基-4-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]戊酸三級丁酯(329 mg，0.82 mmol)及氯化鋅(0.7 M於THF中，2 mL，1.40 mmol)於乙醇(5 mL)中之攪拌混合物中分若干份添加氰基硼氫化鈉(150 mg，2.38 mmol)且在80℃下在氮氣下攪拌1 h。向反應混合物中添加DMSO，過濾且濾液藉由逆相快速層析(10-70%乙腈+0.05% TFA水溶液，經20 min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(180 mg，0.28 mmol，34%產率)。MS (ESI) *m/z* 633.4 $[M+1]^+$。

【0774】 (3S)-3-(5-(((3S)-1-((8-氟-2-(四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。將(4S)-5-胺基-4-[5-[(3S)-1-[(8-氟-2-四氫呋喃-3-基-6-喹啉基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]-5-側氧基-戊酸三級丁酯(240 mg，0.38 mmol)及苯磺酸(179 mg，1.14 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液在60℃下在氮氣下攪拌12 h。將反應混合物冷卻至室溫，小心地用碳酸氫鈉緩衝溶液緩慢中和至pH約7，且用二氯甲烷萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫

酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)及製備型對掌性SFC在以下條件下純化粗產物：管柱：CHIRALPAK IH-3，4.6*50 mm，3 μm；移動相A：三級丁基甲基醚:(乙醇:二氯甲烷=1:1)=40:60；流動速率：1 mL/min；梯度: 0% B至0% B；注射體積：5 mL。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(66 mg，0.12 mmol，31%產率)。MS (ESI) *m/z* 581.2 $[M+23]^+$。

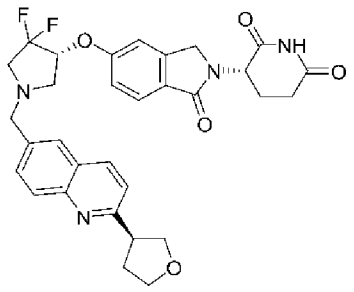
【0775】 (S)-3-(5-(((S)-1-((8-氟-2-((R)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)-吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。(3S)-3-(5-(((3S)-1-((8-氟-2-(四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(60 mg，0.10 mmol)藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下純化：管柱：Chiralpak IH-3，4.6*50 mm，3 μm；移動相A：三級丁基甲基醚:(乙醇:二氯甲烷=1:1)=60:40；流動速率：1 mL/min；注射體積：5 mL)。對掌性HPLC上任意分配之R異構物之第一峰的純溶離份被蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(9.1 mg，0.02 mmol，14%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.96 (s, 1H), 8.35-8.33 (m, 1H), 7.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.04-4.98 (m, 2H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.93-3.69 (m, 5H), 3.03-2.82 (m, 2H), 2.82-2.65 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.47-2.15 (m, 4H), 1.90-1.70 (m, 2H); MS (ESI) m/z 559.2 $[M+1]^+$。

實例S173.(S)-3-(5-(((S)-1-((8-氟-2-((S)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



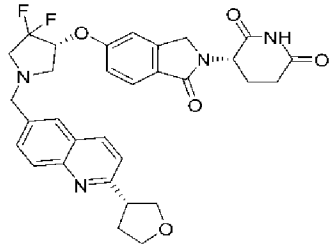
【0776】 **(S)-3-(5-(((S)-1-((8-氟-2-((S)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)-吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下純化(3S)-3-(5-(((3S)-1-((8-氟-2-(四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(60 mg，0.11 mmol)：管柱：CHIRALPAK IH-3，4.6*50 mm，3 μm；移動相A：三級丁基甲基醚:(乙醇:二氯甲烷=1:1)=60:40；流動速率：1 mL/min；梯度：0% B至0% B。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(5.6 mg，0.0096 mmol，9%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.35-8.33 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.04-5.98 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.93-3.69 (m, 5H), 3.03-2.82 (m, 2H), 2.82-2.65 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.47-2.15 (m, 3H), 1.90-1.70 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 581.2 $[M+1]^+$。

實例S174.(S)-3-(5-(((R)-4,4-二氟-1-((2-((S)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0777】 (S)-3-(5-(((R)-4,4-二氟-1-((2-((S)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向(S)-2-(四氫呋喃-3-基)喹啉-6-甲醛(80 mg，0.35 mmol)、(S)-3-(5-(((R)-4,4-二氟吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(180 mg，0.38 mmol)及三乙胺(82 mg，0.82 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌混合物中分若干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(158 mg，0.75 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物3 h。濃縮混合物且殘餘物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：CHIRALPAK IH，2*25 cm，5 μm；移動相A：三級丁基甲基醚--HPLC，移動相B：乙醇--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：30% B至30% B於12 min內；波長：220/254 nm；RT1 (min)：8.95；RT2 (min)：9.87；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：0.4 mL；運轉次數：6。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(35 mg，0.060 mmol，17%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.25 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.81-7.69 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.52-4.37 (m, 2H), 4.25-4.09 (m, 2H), 4.02-3.88 (m, 3H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.06-2.72 (m, 4H), 2.55-2.39 (m, 2H), 2.29-2.27 (m, 1H), 2.15-2.13 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 577.2 $[M+1]^+$。

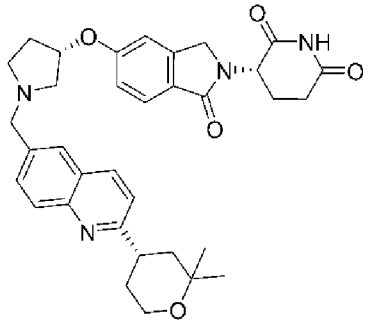
實例S175.(S)-3-(5-(((R)-4,4-二氟-1-((2-((R)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)-吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0778】 **(S)-3-(5-(((R)-4,4-二氟-1-((2-((R)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向2-[(3R)-四氫呋喃-3-基]喹啉-6-甲醛(75 mg，0.33 mmol)及(S)-3-(5-(((R)-4,4-二氟吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶- 2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(157 mg，0.33 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(279 mg，1.32 mmol)及三乙胺(0.16 mL，1.15 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物12 h。向混合物中添加少量甲醇且藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：chiralpak IH，2*25 cm，5 μm；移動相A：三級丁基甲基醚--HPLC，移動相B：乙醇--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：30% B至30% B於12 min內；波長：220/254 nm；RT_1 (min)：8.62；RT_2 (min)：10.46；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：0.3 mL；運轉次數：5。蒸發純溶離份且再次藉由製備型HPLC在以下條件下純化殘餘物：管柱：Select CSH C18 OBD管柱30*150 mm 5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：15% B至45% B於10 min內，45% B；波長：254 nm；RT_1(min)：7.87。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(20.9 mg，0.036 mmol，11%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲

醇-d_4) δ 8.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 5.02-5.00 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.44-3.42 (m, 1H), 3.21-3.19 (m, 1H), 3.06-2.83 (m, 2H), 2.83-2.81 (m, 1H), 2.77-2.75 (m, 1H), 2.55-2.38 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.15 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 577.1 $[M+1]^+$。

實例S176.(S)-3-(5-(((S)-1-((2-((S)-2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0779】 N-甲氧基-N,2,2-三甲基四氫-2H-哌喃-4-甲醯胺。在0℃下向2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-甲酸(3 g，18.96 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中分若干份添加CDI (3.3 g，20.35 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物30 min。接著在此溫度下將N,O-二甲基羥胺(2.1 g，21.53 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液逐滴添加至以上混合物中。使反應混合物升溫且在室溫下攪拌12 h。接著向混合物中添加水且用二氯甲烷萃取。萃取物用鹽水洗滌，經飽和碳酸氫鈉溶液乾燥，過濾且濃縮，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(2.1 g，10.43 mmol，55%產率)。MS (ESI) *m/z* 202.1 $[M+1]^+$。

【0780】 **1-(2,2-二甲基四氫哌喃-4-基)乙酮。**在0℃下向N-甲氧基-N,2,2-三甲基四氫-2H-哌喃-4-甲醯胺(2.1 g，10.43 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中逐滴添加甲基溴化鎂(1 M於THF中，31 mL，31 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物12 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物(1.6 g，10.24 mmol，98%產率)。MS (ESI) *m/z* 157.0 $[M+1]^+$。

【0781】 **6-溴-2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉。**向2-胺基-5-溴苯甲醛(2.1 g，10.5 mmol)及1-(2,2-二甲基四氫哌喃-4-基)乙酮(1.64 g，10.5 mmol)於乙醇(20 mL)中之攪拌溶液中一次性添加氫氧化鉀(294 mg，5.25 mmol)。在50℃下在氮氣下攪拌所得混合物12 h。接著向混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(3.20 g，10.00 mmol，95%產率)。MS (ESI) *m/z* 320.0 $[M+1]^+$。

【0782】 **2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹啉。**向6-溴-2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉(3.2 g，10.00 mmol)及三氟(乙烯基)硼酸鉀(1.61 g，11.99 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)及水(3 mL)中之攪拌溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(1.15 g，1 mmol)及碳酸銫(6.5 g，19.99 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由逆相快速層析(40-90%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經25 min)純化，得到產物1.2 g粗產物，其藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下純化：管柱：CHIRALPAK IG，3*25 cm，5 μm；移動相A：二氧

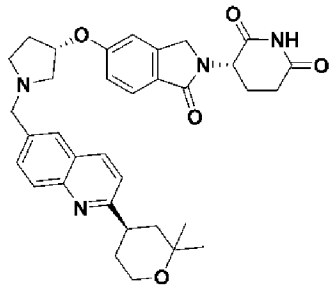
化碳，移動相B：甲醇(0.1% 2M氨/甲醇)；流動速率：60 mL/min；梯度：等濃度30% B；管柱溫度(℃)：35；背壓(巴)：100；波長：220 nm；RT_1 (min)：9.65；RT_2 (min)：11.36；樣品溶劑：甲醇-----製備型；注射體積：0.6 mL；運轉次數：100，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(800 mg，2.99 mmol，30%產率)。MS (ESI) *m/z* 268.0 $[M+1]^+$。

【0783】 **(S)-2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛。**向2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹啉(800 mg，2.99 mmol)於三級丁醇(8 mL)及水(8 mL)中之攪拌溶液中添加4-甲基-味啉4-氧化物(350 mg，2.99 mmol)、鋨酸鉀(11 mg，0.29 mmol)及檸檬酸(574 mg，2.99 mmol)。在室溫下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加過碘酸鈉(640 mg，2.99 mmol)且再攪拌1 h。反應混合物用水稀釋，用飽和碳酸鈉使pH達至約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(650 mg，2.41 mmol，81%產率)。MS (ESI) m/z 270.1 $[M+1]^+$。

【0784】 **((S)-3-(5-(((S)-1-((2-((S)-2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向(S)-2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛(60 mg，0.22 mmol),(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(120 mg，0.27 mmol)及三乙胺(0.06 mL，0.46 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(180 mg，0.85 mmol)。將混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型對掌

性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：CHIRALPAK IF，2*25 cm，5 μm；移動相A：三級丁基甲基醚--HPLC，移動相B：乙醇:二氯甲烷=1:1--HPLC；流動速率：15 mL/min；梯度：50% B至50% B於47 min內；波長：220/254 nm；RT_1 (min)：15.664；RT_2 (min)：38.189；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：1 mL；運轉次數：2。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(30.8 mg，0.052 mmol，23%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.96-7.80 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 5.14-4.92 (m, 2H), 4.45-4.18 (m, 2H), 3.87-3.65 (m, 4H), 3.29 (m, 2H), 3.05-2.85 (m, 2H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.87-1.64 (m, 5H), 1.29 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 583.5 $[M+1]^+$。

實例S177.(R)-3-(5-(((S)-1-((2-((R)-2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0785】 **(R)-2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹啉**。向2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹啉(3.2 g，11.96 mmol)及三氟(乙烯基)硼酸鉀(1.61 g，11.99 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)及水(3 mL)中之攪拌溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(1.15 g，1.00 mmol)及碳酸銫(6.5 g，19.99 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾

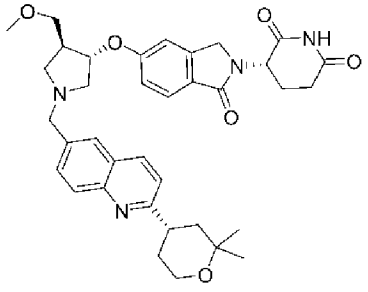
燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由逆相快速層析(40-90%乙腈+0.05%碳酸氫銨水溶液，經25 min)純化，得到1.2 g粗產物，其藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：CHIRALPAK IG，3*25 cm，5 μm；移動相A：二氧化碳，移動相B：甲醇(0.1% 2M氨/甲醇)；流動速率：60 mL/min；梯度：等濃度30% B；管柱溫度(℃)：35；背壓(巴)：100；波長：220 nm；RT_1 (min)：9.65；RT_2 (min)：11.36；樣品溶劑：甲醇-----製備型；注射體積：0.6 mL；運轉次數：100。收集含有所要產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(750 mg，2.81 mmol，23%產率)。MS (ESI) *m/z* 268.2 $[M+1]^+$。

【0786】 (R)-2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛。向(R)-2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-6-乙烯基喹啉(750 mg，2.81 mmol)於三級丁醇(8 mL)及水(8 mL)中之攪拌溶液中添加4-甲基-味啉4-氧化物(328 mg，2.81 mmol)、鋨酸鉀(10 mg，0.28 mmol)及檸檬酸(538 mg，2.81 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌以上混合物3 h。接著向混合物中添加過碘酸鈉(600 mg，2.81 mmol)且再攪拌所得混合物1 h。將反應混合物濃縮。反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(600 mg，2.23 mmol，79%產率)。MS (ESI) *m/z* 270 $[M+1]^+$。

【0787】 (R)-3-(5-(((S)-1-((2-((R)-2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向2(R)-2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛(60 mg，0.22 mmol)、(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-

2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(120 mg，0.27 mmol)及三乙胺(0.06 mL，0.46 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(180 mg，0.85 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型對掌性HPLC在以下條件下純化：管柱：CHIRALPAK IF，2*25 cm，5 μm；移動相A：三級丁基甲基醚--HPLC，移動相B：乙醇:二氯甲烷=1:1--HPLC；流動速率：15 mL/min；梯度：50% B至50% B於28 min內；波長：220/254 nm；RT_1 (min)：14.986；RT_2 (min)：24.536；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：0.8 mL；運轉次數：2。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(37.2 mg，0.062 mmol，28%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 5.04-5.01 (m, 2H), 4.43-4.19 (m, 2H), 3.86-3.67 (m, 4H), 3.30 (s, 1H), 3.03-2.55 (m, 6H), 2.44-2.26 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.88-1.63 (m, 5H), 1.29 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 584 $[M+1]^+$。

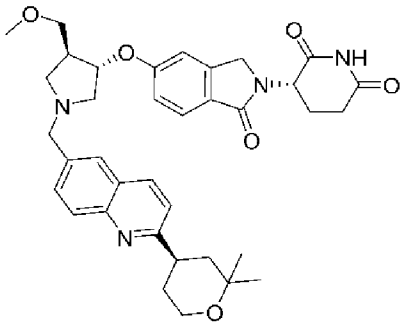
實例S178.(S)-3-(5-(((3S,4S)-1-((2-((S)-2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0788】 **(S)-3-(5-(((3S,4S)-1-((2-((S)-2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉- 6-基)甲基)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在0℃下向預攪拌15 min之(S)-2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛(100 mg，0.37 mmol)、(S)-3-(5-(((3S,4S)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(150 mg，0.31 mmol)、三乙胺(65 mg，0.64 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(272 mg，1.28 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌溶液48 h。所得溶液藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Chiralpak IG，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷:二氯甲烷=1:1--HPLC，移動相B：乙醇--HPLC；流動速率：16 mL/min；梯度：50% B至50% B於30 min內；波長：220/254 nm；RT_1 (min)：16.289；RT_2 (min)：18.323；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：2 mL；運轉次數：4。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(17.6 mg，0.028 mmol，8%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36-8.23 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.27-7.02 (m, 2H), 5.11 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.91 (m, 1H) 4.42 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 4.03-3.84 (m, 4H), 3.53 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.38 (m, *J* = 3.8 Hz, 4H), 3.20 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 2.97-2.80 (m, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.99-1.75 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); MS (ESI) m/z 627.3 $[M+1]^+$。

實例S179.(S)-3-(5-(((3S,4S)-1-((2-((R)-2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)

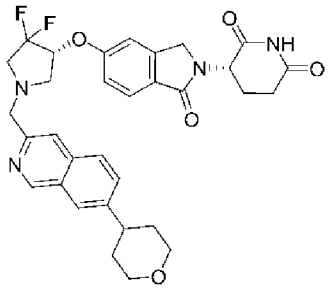
喹啉-6-基)甲基)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0789】 **(S)-3-(5-(((3S,4S)-1-((2-((R)-2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在室溫下向(R)-2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)喹諾酮-6-甲醛(70 mg，0.26 mmol)、(S)-3-(5-(((3S,4S)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(150 mg，0.31 mmol)及三乙胺(0.11 mL，0.77 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(130 mg，0.61 mmol)。在室溫下攪拌反應物2 h。移除大部分溶液且殘餘物藉由矽膠層析(用5%甲醇/二氯甲烷溶離)純化且藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：CHIRALPAK IG，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷:二氯甲烷=1:1--HPLC，移動相B：乙醇--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：50% B至50% B於25 min內；波長：220/254 nm；RT_1 (min)：17.629；RT_2 (min)：21.076；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：0.5 mL。將純溶離份蒸發，溶解於0.1%甲酸中且凍乾，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(11.5 mg，0.018 mmol，7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.29-8.22 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (d,

J = 2.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.93-4.91 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 2H), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.97-3.80 (m, 2H), 3.57-3.51 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 5H), 3.24-3.14 (m, 2H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.79-2.67 (m, 3H), 2.51-2.40 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 627.2 $[M+1]^+$。

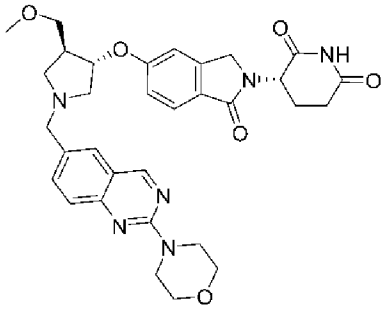
實例S180.(S)-3-(5-(((R)-4,4-二氟-1-((7-(四氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0790】 **(S)-3-(5-(((R)-4,4-二氟-1-((7-(四氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向7-(四氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-甲醛(50 mg，0.21 mmol)、(S)-3-(5-(((3S,4S)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(124 mg，0.25 mmol)及三乙胺(0.06 mL，0.41 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(185 mg，0.87 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)及製備型對掌性HPLC在以下條件下純化：管柱：CHIRALPAK IH，2*25 cm，5 μm；移動相A：三級丁基甲基醚--HPLC，移動相B：乙醇--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：50% B至50% B於19 min內；波長：220/254 nm；RT_1 (min)：4.939；RT_2 (min)：7.322；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：1 mL；運轉次

數：4。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(37.4 mg，0.063 mmol，30%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 5.06-4.97 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 2H), 4.09-4.06 (m, 2H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.10-2.99 (m, 2H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.51-2.40 (m, 1H), 2.15-2.12 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 591.3 $[M+1]^+$。

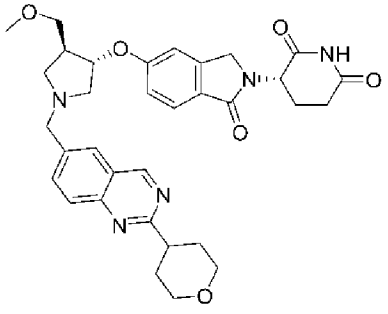
實例S181.(S)-3-(5-(((3S,4S)-4-(甲氧基甲基)-1-((2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0791】 **(S)-3-(5-(((3S,4S)-4-(甲氧基甲基)-1-((2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。** 向2-(N-味啉基)喹唑啉-6-甲醛(60 mg，0.25 mmol)、(S)-3-(5-(((3S,4S)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(150 mg，0.31 mmol)及三乙胺(0.06 mL，0.46 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(220 mg，1.04 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化，藉由製備型對掌性HPLC在以

下條件下進一步純化：管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱30*150 mm 5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至15% B於7 min內，15% B；波長：254/220 nm；RT_1 (min)：6.4，得到50 mg粗物質，且藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至32% B於10 min內，32% B；波長：254 nm；RT_1 (min)：7.83。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(21.3 mg，0.035 mmol，14%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H), 7.80-7.67 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.37 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.87-3.78 (m, 4H), 3.74-3.64 (m, 6H), 3.60-3.50 (m, 4H), 3.46-3.40 (m, 2H), 2.96-2.85 (m, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.36-2.34 (m, 1H), 2.21-2.19 (m, 1H), 1.98 (m, 1H); MS (ESI) m/z 601.3 $[M+1]^+$。

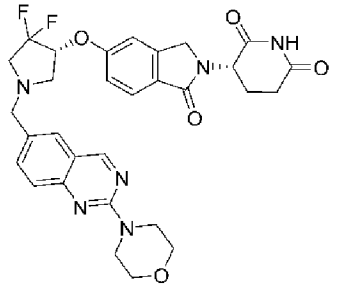
實例S182.(S)-3-(5-(((3S,4S)-4-(甲氧基甲基)-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0792】 **(S)-3-(5-(((3S,4S)-4-(甲氧基甲基)-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在室溫下向2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-甲醛(70 mg，0.29 mmol)、(S)-3-(5-(((3S,4S)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(150 mg，0.31 mmol)及三乙胺(0.12 mL，0.85 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(160 mg，0.75 mmol)。在室溫下攪拌反應物2 h。移除大部分溶液且殘餘物藉由矽膠層析(0-5%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：CHIRALPAK IF，2*25 cm，5 μm；移動相A：三級丁基甲基醚--HPLC，移動相B：乙醇:二氯甲烷=1:1--HPLC；流動速率：18 mL/min；梯度：30% B至30% B於42 min內；波長：220/254 nm；RT_1 (min)：24.169；RT_2 (min)：30.572；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：1.25 mL。將純溶離份蒸發，溶解於0.1%甲酸中且凍乾，得到呈黃色固體狀之標題化合物(27 mg，0.045 mmol，15%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.45 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.93-4.87 (m, 1H), 4.49-4.34 (m, 2H), 4.13-3.99 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 3.53 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.31-3.17 (m, 2H), 3.17-3.04 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.13-1.97 (m, 3H), 2.01-1.94 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 600.3 $[M+1]^+$。

實例S183.(S)-3-(5-(((R)-4,4-二氟-1-((2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡

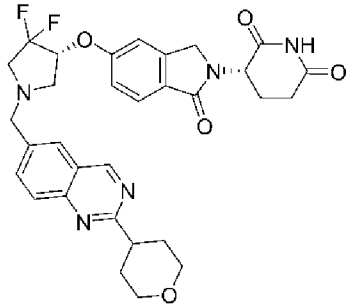
咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0793】 (S)-3-(5-(((R)-4,4-二氟-1-((2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。在0℃下向預攪拌15 min之2-(N-味啉基)喹唑啉-6-甲醛(100 mg，0.38 mmol)、(S)-3-(5-(((R)-4,4-二氟吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(150 mg，0.31 mmol)、三乙胺(82 mg，0.82 mmol)於二氯甲烷(5 mL)及乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(348 mg，1.64 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌溶液48 h。所得溶液藉由矽膠層析(0至20%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Chiralpak IH，2*25 cm，5 μm；移動相A：三級丁基甲基醚--HPLC，移動相B：乙醇:二氯甲烷=1:1--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：30% B至30% B於13 min內；波長：220/254 nm；RT_1 (min)：7.773；RT_2 (min)：9.822；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：0.917 mL；運轉次數：4。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色固體狀之標題化合物(39.2 mg，0.066 mmol，16%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.23 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.19-5.04 (m, 2H), 4.41 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.79 (m, 2H),

3.70 (dd, *J* = 5.6, 4.0 Hz, 4H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 1.98 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 593.2 $[M+1]^+$。

實例S184.(S)-3-(5-(((R)-4,4-二氟-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0794】 **(R)-4-((2-((S)-1-胺基-5-(三級丁氧基)-1,5-二側氧基戊-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)-3,3-二氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯。**將4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶(16 mg，0.06 mmol)、氯化鎳(II)乙二醇二甲醚錯合物(13 mg，0.06 mmol)、(R)-3,3-二氟-4-羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(504 mg，2.26 mmol)、(S)-5-胺基-4-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(500 mg，1.26 mmol)、(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[2-(2',4'-二氟苯基)-5-甲基吡啶]銥(III)六氟磷酸鹽(25 mg，0.025 mmol)及2,2,6,6-四甲基哌啶(220 mg，1.56 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物在室溫下在氮氣下在100 W藍光LED照射下攪拌18 h。過濾所得混合物且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(50至100%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(300 mg，0.56 mmol，44%產率)。MS (ESI) *m/z*540.3$[M+1]^+$。

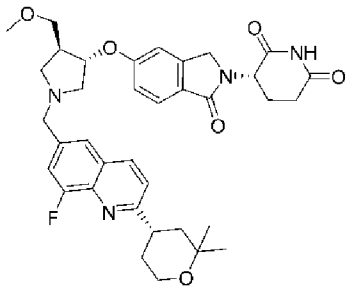
【0795】 **(S)-3-(5-(((R)-4,4-二氟吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸。**將(R)-4-((2-((S)-1-胺基-5-

(三級丁氧基)-1,5-二側氧基戊-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)-3,3-二氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(300 mg，0.56 mmol)及苯磺酸(270 mg，1.71 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液在60℃下在氮氣下攪拌6 h。將反應混合物冷卻至室溫且小心地用飽和碳酸氫鈉緩慢中和至pH約7，且用二氯甲烷萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。濃縮所得混合物且藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(240 mg，0.49 mmol，88%產率)。MS (ESI) *m/z*366.2[M+1]$^+$。

【0796】 (S)-3-(5-(((R)-4,4-二氟-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向2-四氫哌喃-4-基喹唑啉-6-甲醛(66 mg，0.27 mmol)、(3S)-3-[5-[(3R)-4,4-二氟吡咯啶-3-基]氧基-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(100 mg，0.21 mmol)及三乙胺(0.08 mL，0.54 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌混合物中分若干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(232 mg，1.09 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。濃縮所得混合物且殘餘物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 μm；移動相A：三級丁基甲基醚HPLC，移動相B：IPA--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：30% B至30% B於20 min內；波長：220/254 nm；RT1 (min)：13.12；RT2 (min)：15.56；樣品溶劑：乙醇HPLC；注射體積：0.5 mL；運轉次數：8。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(22 mg，0.037 mmol，13%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.46 (s, 1H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.98 (d,

J = 9.3 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 5.12-5.10 (m, 1H), 5.03-5.01 (m, 1H), 4.48 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.31-3.16 (m, 2H), 3.01-2.75 (m, 4H), 2.46-2.44 (m, 1H), 2.20-1.94 (m, 5H); MS (ESI) *m/z* 592.2 $[M+1]^+$。

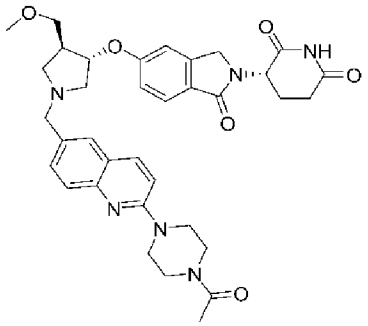
實例S185.(S)-3-(5-(((3S,4S)-1-((2-((S)-2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-8-氟喹啉-6-基)甲基)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0797】 **(S)-3-(5-(((3S,4S)-1-((2-((S)-2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-8-氟喹啉-6-基)甲基)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。在室溫下向(S)-2-(2,2-二甲基-四氫- 2H-哌喃-4-基)-8-氟喹啉-6-甲醛(60 mg，0.21 mmol)、(S)-3-(5-(((3S,4S)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(100 mg，0.21 mmol)及三乙胺(0.08 mL，0.59 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(110 mg，0.52 mmol)。在室溫下攪拌反應物2 h。移除大部分溶液且殘餘物藉由矽膠層析(0至5%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：CHIRAL ART Amylose-SA，2*25 cm，5 μm；移動相A：三級丁基甲基醚--HPLC，移動相B：乙醇:二氯甲烷=1:1--HPLC；流動速率：20

mL/min；梯度：60% B至60% B於8 min內；波長：220/254 nm；RT_1 (min)：6.026；RT_2 (min)：7.219；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：0.5 mL。將純溶離份蒸發，溶解於0.1%甲酸中且凍乾，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(36.3 mg，0.055 mmol，26%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.26 (dd, *J* = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.92-4.91 (m, 1H), 4.49-4.34 (m, 2H), 3.98-3.80 (m, 4H), 3.52 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.46-3.37 (m, 4H), 3.19-3.15 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.94-2.71 (m, 3H), 2.52-2.40 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 645.2 $[M+1]^+$。

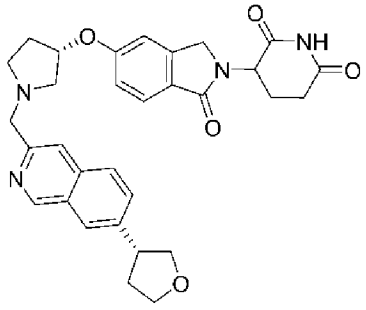
實例S186.(S)-3-(5-(((3S,4S)-1-((2-(4-乙醯基哌啡-1-基)喹啉-6-基)甲基)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0798】**(S)-3-(5-(((3S,4S)-1-((2-(4-乙醯基哌啡-1-基)喹啉-6-基)甲基)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。在室溫下向2-(4-乙醯基哌啡-1-基)喹啉-6-甲醛(65 mg，0.23 mmol)、(S)-3-(5-(((3S,4S)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(140 mg，0.29 mmol)及三乙胺(0.10 mL，0.70 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯

氧基硼氫化鈉(120 mg，0.57 mmol)。在室溫下攪拌反應物2 h。移除大部分溶液且殘餘物藉由矽膠層析(0至5%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：CHIRALPAK IF，2*25 cm，5 μm；移動相A：三級丁基甲基醚--HPLC，移動相B：乙醇--HPLC；流動速率：19 mL/min；梯度：35% B至35% B於43 min內；波長：220/254 nm；RT_1 (min)：35.331；RT_2 (min)：41.356；樣品溶劑：乙醇--HPLC；注射體積：2.2 mL。將純溶離份蒸發，溶解於0.1%甲酸中且凍乾，得到呈白色固體狀之標題化合物(30 mg，0.047 mmol，20%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.72-7.62 (m, 3H), 7.59 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 9.3, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.48-4.33 (m, 2H), 4.13-4.00 (m, 2H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.71 (m, 6H), 3.59-3.49 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 3H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 641.2 $[M+1]^+$。

實例S187. 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((7-((R)-四氫呋喃-3-基)異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0799】 **(7-溴異喹啉-3-基)甲醇。**在0℃下向7-溴異喹啉-3-甲酸甲酯(500 mg，1.9 mmol)於THF (10 mL)及乙醇(1 mL)中之攪拌溶液中添加

氯化鋰(160 mg，3.8 mmol)、硼氫化鈉(286 mg，7.6 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物12 h。所得混合物在0℃下用氫氧化鈉(2 M水溶液，5 mL，10 mmol)淬滅，接著在此溫度下攪拌30 min且過濾。用20 mL THF及10 mL甲醇洗滌濾餅。濃縮合併之濾液，得到呈黃色油狀之標題化合物(400 mg，1.67 mmol，88%產率)。MS (ESI) *m/z* 239.9 $[M+1]^+$。

【0800】 **(7-(2,5-二氫呋喃-3-基)異喹啉-3-基)甲醇。**在室溫下向(7-溴異喹啉-3-基)甲醇(500 mg，2.08 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(708 mg，3.37 mmol)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)二氯甲烷加合物(329 mg，0.45 mmol)及碳酸銫(2.19 g，6.74 mmol)。將反應混合物在100℃下在氮氣下攪拌12 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈棕色固體狀之標題化合物(400 mg，1.75 mmol，84%產率)。MS (ESI) *m/z* 228.2 $[M+1]^+$。

【0801】 **(7-(四氫呋喃-3-基)異喹啉-3-基)甲醇。**在室溫下向(7-(2,5-二氫furan-3-基)異喹啉-3-基)甲醇(270 mg，1.2 mmol)於甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加鈀10%/碳(270 mg，用約50%水潤濕)。在室溫下在氫氣(約2巴)下攪拌反應混合物6 h。過濾所得混合物且濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(200 mg，0.87 mmol，73%產率)。MS (ESI) *m/z* 230.1 $[M+1]^+$。

【0802】 **(R)-(7-(四氫呋喃-3-基)異喹啉-3-基)甲醇。**經由製備型SFC在以下條件下純化(7-(四氫呋喃-3-基)異喹啉-3-基)甲醇(200 mg，

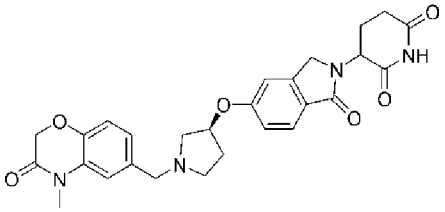
0.87 mmol)：管柱：CHIRALPAK AD-H，2*25 cm，5 μm；移動相A：二氧化碳，移動相B：甲醇(0.1% 2M氨-甲醇)；流動速率：50 mL/min；梯度：40% B；管柱溫度：35℃；背壓：100巴；220 nm；RT1：4.93；RT_2：7.72；注射體積：4.8 ml；運轉次數：4。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到標題化合物(70 mg，0.30 mmol，34%產率)。MS (ESI) *m/z* 230.1 $[M+1]^+$。

【0803】 2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-甲醛。在0℃下向(R)-(7-(四氫呋喃-3-基)異喹啉-3-基)甲醇(70 mg，0.30 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(168 mg，0.4 mmol)。接著在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物2 h。所得混合物藉由矽膠層析(0至30%乙酸乙酯/石油醚)純化。蒸發純溶離份，得到呈黃色油狀之標題化合物(45 mg，0.20 mmol，67%產率)。MS (ESI) *m/z* 228.2 $[M+1]^+$。

【0804】 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。在0℃下向預攪拌15 min之2-四氫哌喃-4-基喹唑啉-6-甲醛(40 mg，0.17 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(54 mg，0.16 mmol)、三乙胺(0.05 mL，0.33 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(140 mg，0.66 mmol)，且將溶液在室溫下在氮氣下攪拌12 h。藉由矽膠層析(0至15%甲醇/二氯甲烷)純化所得溶液。純溶離份經蒸發且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：X select CSH OBD管柱30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：3 B至23 B於7 min內。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀

之標題化合物(13.9 mg，0.025 mmol，15%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00-7.88 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 2H), 4.39 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.30-4.21 (m, 1H), 4.12 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.96-3.80 (m, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.99-2.78 (m, 3H), 2.62 (m, 2H), 2.41 (m, 3H), 2.13-1.79 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 541.2 $[M+1]^+$。

實例S188. 3-(5-(((S)-1-((4-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁呯-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

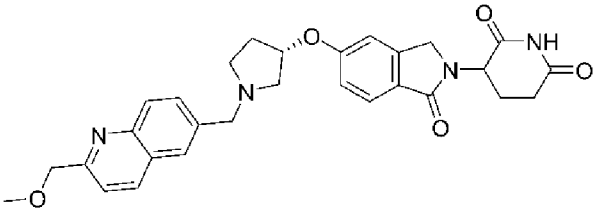


【0805】 **4-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁呯-6-甲醛。**將3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁呯-6-甲醛(250 mg，1.41 mmol)、碘甲烷(400 mg，2.82 mmol)及碳酸銫(1.4 g，4.24 mmol)於乙腈(6 mL)中之混合物在80℃下在氮氣下攪拌2 h。過濾所得混合物且藉由逆相快速層析(10-90%乙腈+0.05% TFA，經20 min)純化濾液，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(77 mg，0.40 mmol，29%產率)。MS (ESI) *m/z* 192.0 $[M+1]^+$。

【0806】 **3-(5-(((S)-1-((4-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁呯-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在0℃下向4-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁呯-6-甲醛(70 mg，0.40 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-

基]哌啶-2,6-二酮(90 mg，0.27 mmol)及三乙胺(49 mg，0.49 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(20 mg，0.94 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌所得混合物12 h。濃縮混合物且殘餘物首先藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化，且進一步藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire prep C18 obd管柱，19*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至20% B於10 min內，20% B；波長：254/210 nm；RT1 (min)：8.85；收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(20 mg，0.04 mmol，15%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 3H), 7.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.14-5.12 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.53-4.38 (m, 2H), 3.95 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.13 (m, 3H), 2.92-2.75 (m, 3H), 2.57-2.44 (m, 2H), 2.15-2.13 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 505.1 $[M+1]^+$。

實例S189. 3-(5-(((S)-1-((2-(甲氧基甲基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0807】 **6-溴-2-(甲氧基甲基)喹啉。**在0℃下向(6-溴喹啉-2-基)甲醇(300 mg，1.26 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中分若干份添加氫化鈉(60%於礦物油中之分散液，90 mg，2.25 mmol)且將混合物在室溫下攪拌5 min。接著向以上混合物中添加碘甲烷(268 mg，1.89 mmol)於THF (0.50 mL)中之溶液且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌2 h。向混合物中添加水且

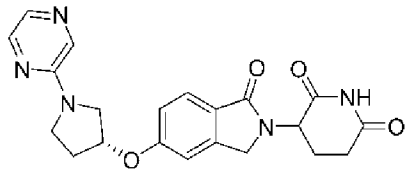
用乙酸乙酯萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由逆相快速層析(10-40%乙腈+0.05% TFA水溶液，經25 min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(150 mg，0.59 mmol，47%產率)。MS (ESI) *m/z* 251.9 $[M+1]^+$。

【0808】 **2-(甲氧基甲基)喹啉-6-甲醛。**向6-溴-2-(甲氧基甲基)喹啉(150 mg，0.59 mmol)、乙酸鈀(II) (30 mg，0.13 mmol)、1,2-雙(二苯膦基)乙烷(40 mg，0.10 mmol)及甲酸鈉(150 mg，2.20 mmol)於DMSO (10 mL)中之攪拌混合物中添加三級丁胺(49 mg，0.59 mmol)且將溶液在120℃下在氮氣下攪拌2 h。向所得溶液中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色半固體狀之標題化合物(85 mg，0.42 mmol，71.0產率)。MS (ESI) *m/z* 202.0 $[M+1]^+$。

【0809】 **3-(5-(((S)-1-((2-(甲氧基甲基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-(甲氧基甲基)喹啉-6-甲醛(180 mg，0.89 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(396 mg，0.89 mmol)、三乙胺(180 mg，1.79 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(758 mg，3.58 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物4 h。濃縮所得混合物且殘餘物首先藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化且進一步藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；254/220 nm；RT1：9.62。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(172.1 mg，

0.33 mmol，37%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.11-8.01 (m, 2H), 7.88 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 5.21 (m, 1H), 5.12 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.50-4.30 (m, 4H), 3.52-3.47 (m, 4H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.62-2.40 (m, 2H), 2.27-2.11 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 515.1 $[M+1]^+$。

實例S190. 3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(吡咔-2-基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0810】 **3-(5-羥基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)哌啶-2,6-二酮。**在室溫下向3-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)哌啶-2,6-二酮(120 mg，0.27 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加RockPhos Pd G3 (7 mg，0.0081 mmol)、(E)-苯甲醛肟(39 mg，0.32 mmol)及碳酸銫(176 mg，0.54 mmol)。接著將反應混合物在80℃下在氮氣下攪拌12 h。過濾所得混合物且濾液藉由逆相快速層析(0-80%乙腈+0.05% TFA水溶液，經20 min)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(75 mg，0.19 mmol，70%產率)。MS (ESI) *m/z* 403.1 $[M+23]^+$。

【0811】 **(S)-1-(吡咔-2-基)吡咯啶-3-醇。**在0℃下向2-溴吡咔(390 mg，2.47 mmol)及(S)-吡咯啶-3-醇(235 mg，2.70 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌物中添加雙(三甲基矽烷)胺基鋰(1 M於THF中，7.4 mL，7.40 mmol)及甲磺酸根基(2-二環己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1-聯苯基)(2-胺基-1,1-聯苯基-2-基)鈀(II) (191 mg，0.22 mmol)且在60℃下在氮氣下攪拌反

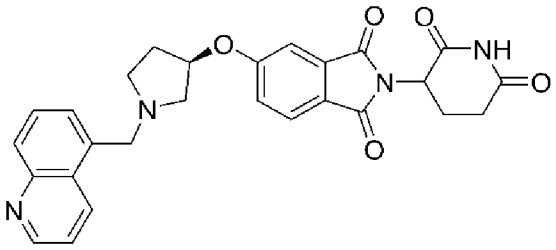
應混合物2 h。濃縮所得混合物且藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物(220 mg，1.33 mmol，54%產率)。MS (ESI) *m/z* 166.2 $[M+1]^+$。

【0812】 **1-(4-甲氧基苯甲基)-3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(吡咁-2-基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在0℃下向(S)-1-(吡咁-2-基)吡咯啶-3-醇(120 mg，0.73 mmol)及3-(5-羥基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)哌啶-2,6-二酮(304 mg，0.80 mmol)於甲苯(5 mL)中之攪拌溶液中添加三苯基膦(285 mg，1.09 mmol)及偶氮二甲酸二-三級丁酯(250 mg，1.09 mmol)，且將反應混合物在80℃下在氮氣下攪拌2 h。濃縮所得混合物且藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物(130 mg，0.24 mmol，34%產率)。MS (ESI) *m/z* 528.2 $[M+1]^+$。

【0813】 **3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(吡咁-2-基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向1-(4-甲氧基苯甲基)-3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(吡咁-2-基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(120 mg，0.23 mmol)於TFA (6 mL)中之攪拌溶液中添加三氟甲磺酸(6 mL)。在60℃下在氮氣下攪拌混合物8 h。將反應混合物濃縮。首先藉由製備型HPLC在以下條件下純化殘餘物：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19×150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：11 B至41 B於7 min內；254/210 nm；RT1 (min)：6.32。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(14.7 mg，0.036 mmol，16%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.97 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 2.7 Hz,

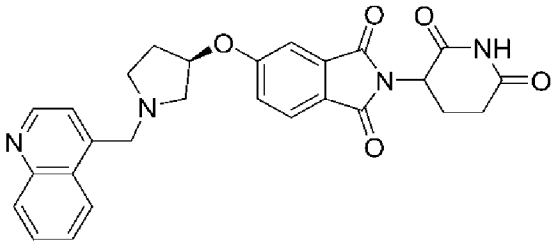
1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.13-7.05 (m, 1H), 5.31-5.26 (m, 1H), 5.08 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44-4.23 (m, 2H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.59-3.48 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.43-2.26 (m, 3H), 2.03-1.93 (m, 1H); MS (ESI) *m/z*408.0 $[M+1]^+$。

實例S191. 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-(((R)-1-(喹啉-5-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-1,3-二酮



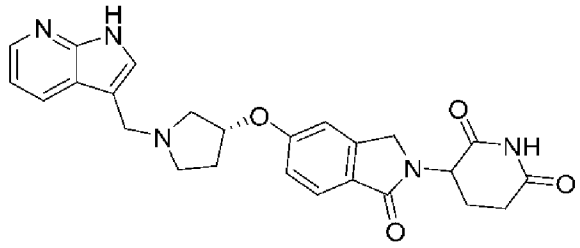
【0814】以上鑑定之化合物可遵循**實例S3及/或S4**中所揭示之方法，使用喹啉-5-甲醛作為起始材料來製備。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ8.91-8.84 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.83-7.71 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 5.16-5.07 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.15 (dd, *J* = 11.1, 6.0 Hz, 1H), 3.04-2.94 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.81-2.65 (m, 3H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H);MS (ESI) *m/z* 485.1 $[M+1]^+$。

實例S192.2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-(((R)-1-(喹啉-4-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-1,3-二酮



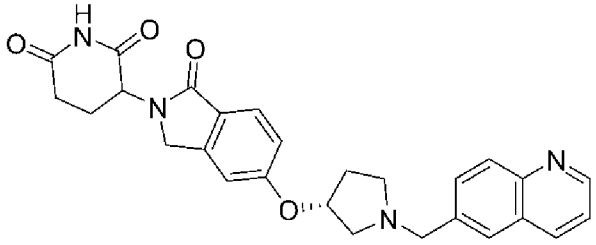
【0815】以上鑑定之化合物可遵循**實例S3及/或S4**中所揭示之方法，使用喹啉-4-甲醛作為起始材料來製備。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ8.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85-7.74 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 5.19-5.07 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.17 (dd, J = 10.9, 5.9 Hz, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 3H), 2.48-2.46 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 2H); MS (ESI) m/z 485.0 $[M+1]^+$。

實例S193. 3-(5-(((R)-1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



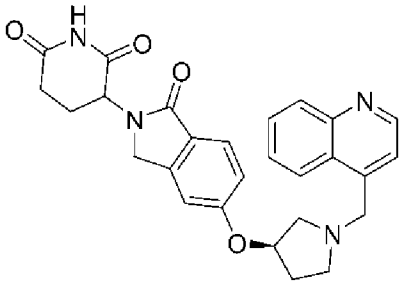
【0816】以上鑑定之化合物可遵循一般流程1及/或2中之方法製備。

實例S194.3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(喹啉-6-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



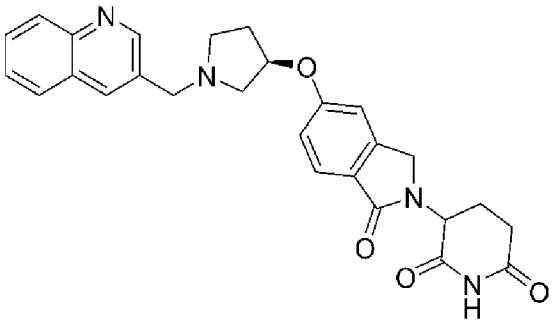
【0817】以上鑑定之化合物可遵循一般流程1及/或2中之方法製備。

實例S195.3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(喹啉-4-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



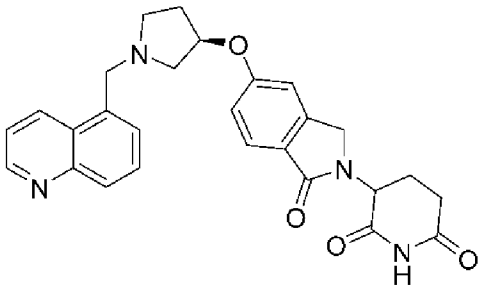
【0818】 以上鑑定之化合物可遵循一般流程1及/或2中之方法製備。

實例S196.3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(喹啉-3-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



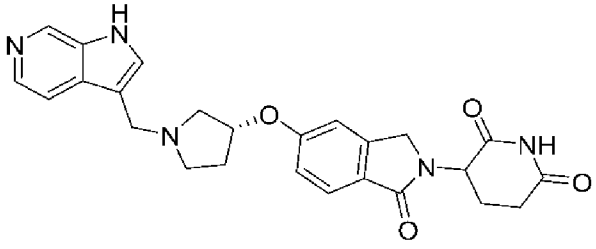
【0819】 以上鑑定之化合物可遵循一般流程1及/或2中之方法製備。

實例S197.3-(1-側氧基-5-(((R)-1-(喹啉-5-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



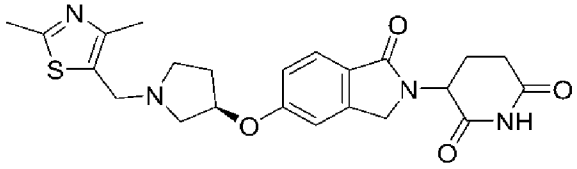
【0820】 以上鑑定之化合物可遵循一般流程1及/或2中之方法製備。

實例S198.3-(5-(((R)-1-((1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



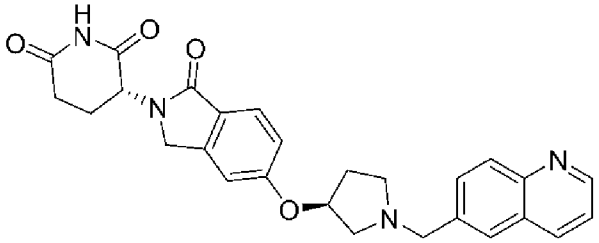
【0821】 以上鑑定之化合物可遵循一般流程1及/或2中之方法製備。

實例S199.3-(5-(((R)-1-((2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



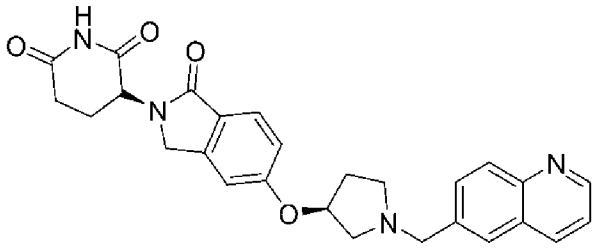
【0822】 以上鑑定之化合物可遵循一般流程1及/或2中之方法製備。

實例S200.(R)-3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(喹啉-6-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



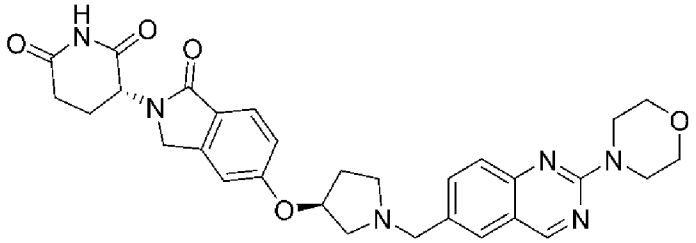
【0823】 以上鑑定之化合物可遵循一般流程1中之方法製備。其可例如獲自實例S36中所獲得之立體異構物混合物的對掌性分離。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.93 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20-8.08 (m, 2H), 7.84-7.74 (m, 3H), 7.42 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.44 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.99-2.66 (m, 5H), 2.47-2.27 (m, 2H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 471.2 [M+1]$^+$。

實例S201.(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-1-(喹啉-6-基甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



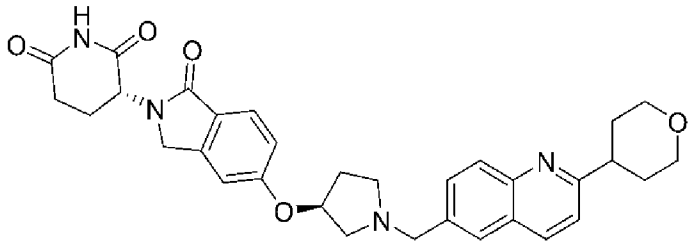
【0824】 以上鑑定之化合物可遵循一般流程1中之方法製備。其可例如獲自實例S36中所獲得之立體異構物混合物的對掌性分離。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ8.86 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8.20-8.10 (m, 2H), 7.80 (m, 3H), 7.57 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 5.15 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 4.50-4.36 (m, 2H), 4.12-4.00 (m, 2H), 3.21-3.13 (m, 1H), 3.13-3.00 (m, 2H), 2.98-2.73 (m, 3H), 2.55-2.39 (m, 2H), 2.21-2.04 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 471.2 $[M+1]^+$。

實例S202.(R)-3-(5-(((S)-1-((2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



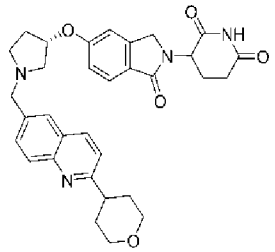
【0825】 以上鑑定之化合物可遵循一般流程1及/或2中之方法製備。其可例如獲自實例S205中所獲得之立體異構物混合物的對掌性分離。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 7.83-7.70 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.04 (m, 2H), 4.45-4.17 (m, 2H), 3.88-3.62 (m, 10H), 3.05-2.61 (m, 5H), 2.57 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.05-1.77 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 557.2 $[M+1]^+$。

實例S203.(R)-3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0826】 以上鑑定之化合物可遵循一般流程1及/或2中之方法製備。其可例如獲自實例S204中所獲得之立體異構物混合物的對掌性分離。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.16-8.09 (m, 2H), 7.90 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.13 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.49-4.43 (m, 2H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.75-3.56 (m, 5H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.01-2.85 (m, 1H), 2.80-2.79 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.48-2.33 (m, 2H), 2.19-2.15 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.92-1.88 (m, 2H); MS (ESI) *m/z*555.2 [M+1]。

實例S204. 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0827】 **6-溴-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉**。向(2-胺基-5-溴苯基)甲醇(440 mg，2.18 mmol)於甲苯(5 mL)中之攪拌溶液中添加1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙-1-酮(560 mg，4.37 mmol)及三級丁醇鋰(348 mg，4.35

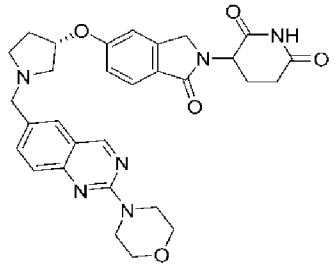
mmol)。在110℃下在氮氣下攪拌混合物2天。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(200 mg，0.68 mmol，31%產率)。MS (ESI) *m/z* 292.0 $[M+1]^+$。

【0828】 **2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛。**向6-溴-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉(200 mg，0.68 mmol)於DMSO (1 mL)中之攪拌溶液中添加甲酸鈉(140 mg，2.05 mmol)、乙酸鈀(II) (30 mg，0.14 mmol)、1,2-雙(二苯膦基)乙烷(109 mg，0.27 mmol)及三級丁胺(56 mg，0.68 mmol)。在110℃下在氮氣下攪拌混合物2 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(50 mg，0.21 mmol，31%產率)。MS (ESI) *m/z* 242.1 $[M+1]^+$。

【0829】 **3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(50 mg，0.14 mmol)、2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛(32 mg，0.13 mmol)及三乙胺(0.03 mL，0.21 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(87 mg，0.41 mmol)。在氮氣下攪拌混合物12 h。濃縮所得混合物且藉由製備型HPLC在以下條件下純化殘餘物：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：2 B至20 B於7 min內；254/210 nm；RT1 (min)：6.3。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰

白色固體狀之標題化合物(11.6 mg，0.021 mmol，15%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 9.0 Hz 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.14-7.02 (m, 2H), 5.21-5.06 (m, 2H), 4.54-4.35 (m, 2H), 4.28-4.06 (m, 4H), 3.65 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 1H), 3.27-3.14 (m, 3H), 3.09-2.72 (m, 3H), 2.60-2.37 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 2.11-1.85 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 555.3 $[M+1]^+$。

實例S205. 3-(5-(((S)-1-((2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0830】 **4-(6-溴喹唑啉-2-基)味啉。**在室溫下向6-溴-2-氯喹唑啉(500 mg，2.05 mmol)及味啉(358 mg，4.11 mmol)於乙腈(4 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(850 mg，6.16 mmol)。將混合物在70℃下在氮氣下攪拌16 h。過濾所得混合物且用乙酸乙酯洗滌濾餅。濃縮濾液且藉由矽膠層析(0至20%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(405 mg，1.38 mmol，67%產率)。MS (ESI) *m/z* 294.0 $[M+1]^+$。

【0831】 **4-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)味啉。**在室溫下向4-(6-溴喹唑啉-2-基)味啉(200 mg，0.68 mmol)及三丁基(乙烯基)錫烷(259 mg，0.82 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加反式-二氯雙(三苯基膦)鈀(157 mg，0.22 mmol)及氟化銫(207 mg，1.36 mmol)。將混合物在100℃下在氮氣下攪拌3 h。過濾所得混合物且用乙酸乙酯洗滌濾餅。濃縮濾液且藉

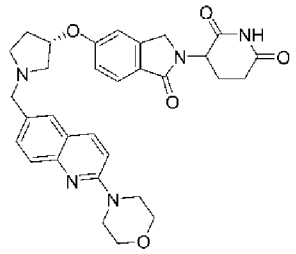
由矽膠層析(0至25%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黑色液體狀之標題化合物(95 mg，0.39 mmol，57%產率)。MS (ESI) *m/z* 242.1 $[M+1]^+$。

【0832】 **2-(N-味啉基)喹唑啉-6-甲醛。**向4-(6-乙烯基喹唑啉-2-基)味啉(114 mg，0.47 mmol)於三級丁醇(2 mL)及水(2 mL)中之攪拌溶液中添加鋨酸鉀(17 mg，0.046 mmol)、檸檬酸(181 mg，0.94 mmol)及4-甲基-味啉4-氧化物(111 mg，0.94 mmol)且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌3 h。接著添加過碘酸鈉(303 mg，1.40 mmol)且在氮氣下再攪拌混合物1 h。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉至PH約7且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在室溫下濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(98 mg，0.40 mmol，85%產率)。MS (ESI) *m/z* 244.2 $[M+1]^+$。

【0833】 **3-(5-(((S)-1-((2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-(N-味啉基)喹唑啉-6-甲醛(47 mg，0.19 mmol)、3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(86 mg，0.19 mmol)及三乙胺(0.06 mL，0.46 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(127 mg，0.60 mmol)且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌2 h。過濾所得混合物，且用5 mL二氯甲烷洗滌濾餅。濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠層析(0至5%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19×150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至25 mmol於7 min內；254/210 nm；RT1 (min)：6.32。收集含有所需

產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(19 mg，0.034 mmol，17%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ9.12 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.93-7.77 (m, 2H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.17-7.01 (m, 2H), 5.26-5.06 (m, 2H), 4.45-4.39 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 4H), 3.80-3.70 (m, 4H), 3.43 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.96-2.70 (m, 2H), 2.51-2.30 (m, 2H), 2.15 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 557.2 $[M+1]^+$。

實例S206. 3-(5-(((S)-1-((2-(N-味啉基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



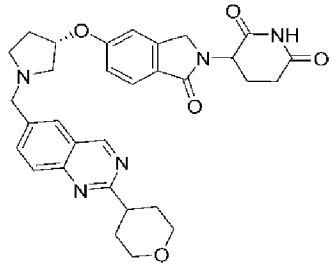
【0834】 **(2-(N-味啉基)喹啉-6-基)甲醇。**將2-氯喹啉-6-甲酸甲酯(300 mg，1.35 mmol)及味啉(589 mg，6.77 mmol)於乙醇(10 mL)中之混合物在80℃下在氮氣下攪拌12 h。濃縮溶液，得到呈黃色固體狀之2-(N-味啉基)喹啉-6-甲酸甲酯(300 mg，1.10 mmol，81%產率)。在0℃下向2-(N-味啉基)喹啉-6-甲酸甲酯(200 mg，0.73 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中逐滴添加氫化鋰鋁(2.5 M於THF中，0.46 mL，1.15 mmol)且將混合物在此溫度下在氮氣下攪拌20 min。反應混合物用少量乙醇淬滅且再攪拌5 min。向所得混合物中添加飽和碳酸鈉至pH約7，且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(160 mg，0.65 mmol，89%產率)。MS (ESI) *m/z* 245.2 $[M+1]^+$。

【0835】 **2-(N-味啉基)喹啉-6-甲醛。**在0℃下向(2-(N-味啉基)喹啉-6-基)甲醇(75 mg，0.31 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之攪拌溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(169 mg，0.40 mmol)，且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌12 h。所得混合物用二氯甲烷稀釋，過濾且濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(60 mg，0.25 mmol，81%產率)。MS (ESI) *m/z* 243.2 $[M+1]^+$。

【0836】 **3-(5-(((S)-1-((2-(N-味啉基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；2,2,2-三氟乙酸(82 mg，0.18 mmol)、2-(N-味啉基)喹啉-6-甲醛(60 mg，0.25 mmol)及三乙胺(50 mg，0.5 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(210 mg，0.99 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。減壓濃縮所得混合物。殘餘物首先藉由矽膠層析(0至5%甲醇/二氯甲烷)純化且進一步藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：3 B至18 B於7 min內。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(15.8 mg，0.028 mmol，16%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.72-7.55 (m, 4H), 7.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 5.10-5.06 (m, 2H), 4.43 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 3.97-3.78 (m, 6H), 3.70-3.62 (m, 4H), 2.97 (m, 4H), 2.82-2.73 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.06 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 556.2 $[M+1]^+$。

實例S207. 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-基)甲

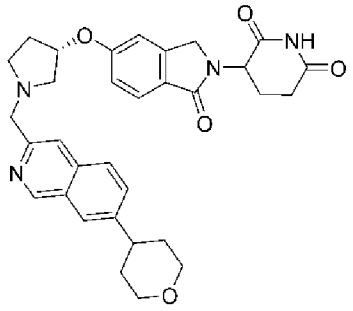
基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0837】 **3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-基)甲基)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-甲醛(40 mg，0.17 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(54 mg，0.16 mmol)、三乙胺(0.05 mL，0.33 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(140 mg，0.66 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物1 h。濃縮所得混合物。殘餘物首先藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化且進一步藉由製備型HPLC在以下條件下純化：Xselect CSH OBD管柱30*150 mm 5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：3 B至23 B於7 min內。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(13.9 mg，0.024 mmol，15%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.50-2.10 (m, 4H), 2.00-1.85 (m, 5H); MS (ESI) *m/z* 541.2 $[M+1]^+$。

實例S208. 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((7-(四氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-基)甲

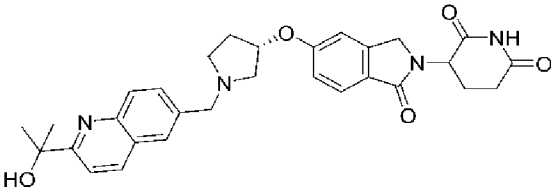
基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0838】 **3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((7-(四氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-基)甲基)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向7-(四氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-甲醛(40 mg，0.17 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(55 mg，0.17 mmol)、三乙胺(0.05 mL，0.34 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(140 mg，0.66 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物1 h。濃縮所得混合物。殘餘物首先藉由矽膠層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)純化且進一步藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：3 B至30 B於8 min內；RT1 (min)：7.6。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(10.8 mg，0.02 mmol，11%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.24 (s, 1H), 7.97-7.85 (m, 3H), 7.81-7.69 (m, 2H), 7.13-7.03 (m, 2H), 5.17-5.08 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.11 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.91-2.65 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.91 (m, 4H); MS (ESI) m/z 555.2 $[M+1]^+$。

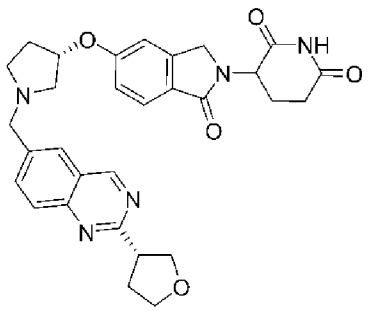
【0839】 **實例S209. 3-(5-(((S)-1-((2-(2-羥基丙-2-基)喹啉-6-基)甲**

基)吡咯啶-3-基)氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



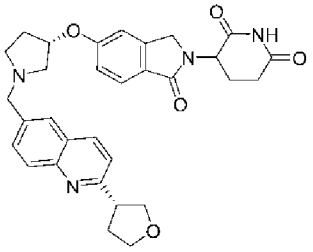
【0840】 **3-(5-(((S)-1-((2-(2-羥基丙-2-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向2-(2-羥基丙-2-基)喹啉-6-甲醛(72 mg，0.33 mmol)、3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(100 mg，0.27 mmol)及三乙胺(60 mg，0.60 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(191 mg，0.90 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物2 h。在室溫下濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：Sunfire Prep C18 OBD管柱，19*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至20% B於7 min內，20% B；波長：210/254 nm；RT1 (min)：5.73。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(30.1 mg，0.057 mmol，21%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30 (m, 2H), 8.10 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.11-7.02 (m, 2H), 5.15-5.05 (m, 2H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.30-4.23 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 1H), 3.00-2.75 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 2H), 1.65 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 529.2 $[M+1]^+$。

實例S210. 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-((R)-四氫呋喃-3-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0841】 **3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-((R)-四氫呋喃-3-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。向(R)-2-(四氫呋喃-3-基)喹唑啉-6-甲醛(55 mg，0.24 mmol)及3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(80 mg，0.24 mmol)於二氯甲烷(3 mL)及乙腈(2 mL)中之溶液中添加三乙胺(74 mg，0.73 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(103 mg，0.49 mmol)。在氮氣下再攪拌混合物3 h。過濾所得混合物且濃縮過濾。殘餘物首先藉由矽膠層析(0至20%甲醇/二氯甲烷)純化且進一步藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱30*150 mm 5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：3% B至23% B於7 min內，23% B；波長：254/210 nm；RT1 (min)：5.85。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(16.9 mg，0.030 mmol，12%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.36-5.20 (m, 1H), 5.07 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.19 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.05-3.91 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 2H), 2.96-2.84 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 3H), 2.42-2.32 (m, 5H), 2.17-1.94 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 542.3 $[M+1]^+$。

實例S211. 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-((R)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0842】 **(R)-N-甲氧基-N-甲基四氫呋喃-3-甲醯胺。**在0℃下向(R)-四氫呋喃-3-甲酸(1.0 g，8.61 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中分若干份添加CDI (1.5 g，9.47 mmol)且在此溫度下在氮氣下攪拌反應混合物30 min。接著在此溫度下將N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(1.0 g，10.33 mmol)於5 mL二氯甲烷中之溶液逐滴添加至以上混合物中。使反應混合物升溫至室溫且在氮氣下攪拌12 h。所得混合物直接藉由逆相快速層析(10-100%乙腈+0.05% TFA水溶液，經20 min)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(1.2 g，7.50 mmol，87%產率)。MS (ESI) *m/z* 160.1 $[M+1]^+$。

【0843】 **(R)-1-(四氫呋喃-3-基)乙-1-酮。**在0℃下向(R)-N-甲氧基-N-甲基四氫呋喃-3-甲醯胺(600 mg，3.77 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加甲基溴化鎂(2 M於THF中，3 mL，6 mmol) 且將混合物在室溫下在氮氣下攪拌3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，獲得標題化合物，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z* 115.1 $[M+1]^+$。

【0844】 **(R)-6-溴-2-(四氫呋喃-3-基)喹啉。**向(2-胺基-5-溴苯基)甲醇(343 mg，1.70 mmol)及(R)-1-(四氫呋喃-3-基)乙-1-酮(387 mg，3.40 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加三級丁醇鋰(271 mg，3.40 mmol)。將混合物在110℃下在氮氣下攪拌3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙

酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(20至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(200 mg，0.72 mmol，42%產率)。MS (ESI) *m/z* 278.0 $[M+1]^+$。

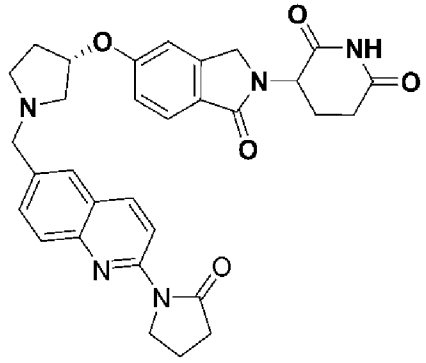
【0845】 **(R)-2-(四氫呋喃-3-基)-6-乙烯基喹啉。**向(R)-6-溴-2-(四氫呋喃-3-基)喹啉(200 mg，0.72 mmol)、三丁基(乙烯基)錫烷(273 mg，0.86 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加雙(三苯基膦)氯化鈀(II)(100 mg，0.14 mmol)及氟化銫(327 mg，2.16 mmol)。將混合物在100℃下在氮氣下攪拌3 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(90 mg，0.40 mmol，55%產率)。MS (ESI) *m/z* 226.1 $[M+1]^+$。

【0846】 **(R)-2-(四氫呋喃-3-基)喹啉-6-甲醛。**在氮氣下向2-(R)-2-(四氫呋喃-3-基)-6-乙烯基喹啉(90 mg，0.40 mmol)、4-甲基味啉N-氧化物(90 mg，0.77 mmol)及檸檬酸(155 mg，0.81 mmol)於三級丁醇(1 mL)及水(1mL)中之溶液中添加鐵酸鉀(20 mg，0.054 mmol)。將混合物在室溫下攪拌5 h。接著向混合物中添加過碘酸鈉(115 mg，0.54 mmol)且在室溫下攪拌混合物1 h。向所得混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(0至20%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黑色固體狀之標題化合物(50 mg，0.22 mmol，55%產率)。MS (ESI) *m/z* 228.1 $[M+1]^+$。

【0847】 **3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-((R)-四氫呋喃-3-基)喹啉-6-基)甲基)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在0℃下向3-[1-側氧基-5-[(3S)-吡咯啶-3-基]氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽

(85 mg，0.23 mmol)、(R)-2-(四氫呋喃-3-基)喹啉-6-甲醛(53 mg，0.23 mmol)及三乙胺(47 mg，0.47 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中分若干份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(197 mg，0.93 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12 h。所得混合物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Xselect CSH OBD管柱30*150 mm 5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：3 B至27 B於7 min內；254/210 nm；RT1 (min)：5.9。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(35.7 mg，0.066 mmol，29%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09-6.98 (m, 2H), 5.14-5.05 (m, 2H), 4.48-4.35 (m, 2H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.16-3.88 (m, 5H), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 2H), 2.95-2.82 (m, 2H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.54-2.37 (m, 3H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 541.2 $[M+1]^+$。

實例S212. 3-(1-側氧基-5-(((*S*)-1-((2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



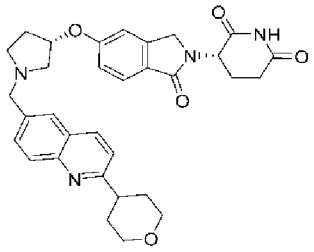
【0848】 **2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)喹啉-6-甲醛。**將含有2-吡咯啶酮(0.06 mL，0.7800 mmol)、2-氯喹啉-6-甲醛(100. mg，0.5200 mmol)、

碳酸銫(510.13 mg，1.57 mmol)及[(4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II)甲磺酸鹽(49.49 mg，0.0500 mmol)之小瓶置於氬氣下。添加1,4-二噁烷(2.5 mL)，且攪拌混合物且用氬氣吹掃5 min。接著在100℃下加熱混合物隔夜。將混合物冷卻至室溫，用二氯甲烷稀釋，且經由矽藻土過濾。接著在減壓下濃縮混合物。藉由管柱層析(二氧化矽，5%至100%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物，且將含有所需產物之溶離份合併且濃縮，得到2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)喹啉-6-甲醛(23 mg，0.0957 mmol，18.3%產率)。MS (ESI) m/z 241.000 $[M+1]^+$。

【0849】 **3-(1-側氧基-5-(((*S*)-1-((2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向含有2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)喹啉-6-甲醛(22.3 mg，0.100 mmol)及3-(1-側氧基-5-(((*S*)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(30 mg，0.0900 mmol)之小瓶中裝入二氯甲烷(1 mL)。在室溫下攪拌混合物5 min，且一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(77.2 mg，0.360 mmol)。繼續攪拌隔夜。反應混合物用甲醇稀釋且直接濃縮。將殘餘物再溶解於甲醇中且藉由逆相HPLC (5%至95%乙腈/水，10 mM乙酸銨改質劑)純化。在減壓下濃縮含有所需產物之溶離份。接著將材料再溶解於1:1水/乙腈中，冷凍且凍乾，得到3-(1-側氧基-5-(((*S*)-1-((2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮,乙酸鹽(10 mg，0.0163 mmol，17.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.95 (br d, **J** = 3.8 Hz, 1H), 8.50 (d, **J** = 9.0 Hz, 1H), 8.32 (d, **J** = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, **J** = 9.4 Hz, 2H), 7.69 (dd, **J** = 1.6, 8.6 Hz, 1H), 7.60 (d, **J** = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (dd, **J** = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 2H), 4.41 -

4.34 (m, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 4.14 (t, **J** = 7.1 Hz, 2H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.01 - 2.81 (m, 4H), 2.42 - 2.30 (m, 3H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H); MS (ESI) m/z 554.200 $[M+1]^+$。

實例S213. (S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0850】 (S)-5-胺基-4-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯。向4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(500 mg，1.62 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.42 mL，4.86 mmol)及(S)-4,5-二胺基-5-側氧基戊酸三級丁酯(328 mg，1.62 mmol)。在50℃下在氮氣下攪拌所得混合物18 h。將反應混合物濃縮。在25℃下將殘餘物與甲基三級丁基醚(10 ml)一起攪拌1 h且過濾。接著將所得固體在25℃下與水(10 ml)一起再攪拌1 h，過濾且乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(470 mg，1.18 mmol，72%產率)。MS (ESI) *m/z* 397.0 $[M+1]^+$。

【0851】 (S)-3-((2-((S)-1-胺基-5-(三級丁氧基)-1,5-二側氧基戊-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)吡咯啶-1-甲酸苯基酯。向(S)-5-胺基-4-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(800 mg，2 mmol)、(S)-3-羥基吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(670 mg，3 mmol)、$[Ir(dF(CH_3)ppy)_2(dtbpy)][PF_6]$ (41 mg，2 mmol)、2,2,6,6-四甲基哌啶(320 mg，2.17 mmol)於無水乙腈(4 mL)中之溶液中添加氯化鎳(II)二甲

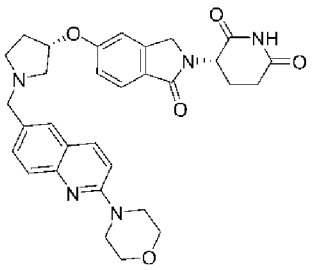
氧基乙烷加合物(22 mg，0.1 mmol)及4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶(27 mg，0.1 mmol)於無水乙腈(2 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下在氮氣下在100W藍光LED (450 nm)下攪拌12 h。過濾所得混合物且減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠層析(0至80%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(500 mg，0.93 mmol，46%產率)。MS (ESI) *m/z* 538.4 $[M+1]^+$。

【0852】 **(S)-3-((2-((S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)吡咯啶-1-甲酸苯甲酯。**向(S)-3-((2-((S)-1-胺基-5-(三級丁氧基)-1,5-二側氧基戊-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氧基)吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(310 mg，0.57 mmol)於乙腈(8 mL)中之攪拌溶液中添加苯磺酸(273 mg，1.72 mmol)。將反應混合物在60℃下在氮氣下攪拌12 h。所得混合物用水稀釋，用飽和碳酸氫鈉將pH值調節至7，且用乙酸乙酯萃取。有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0-5%甲醇/二氯甲烷)純化粗產物，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(270 mg，0.58 mmol，101%產率)。MS (ESI) *m/z* 464.1 $[M+1]^+$。

【0853】 **(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**在氮氣下向(S)-3-((2-((S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉- 5-基)氧基)吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(270 mg，0.58 mmol)於乙醇(2 mL)及二氯甲烷(6 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (130 mg)及乙酸(0.03 mL，0.58 mmol)。接著在室溫下在氫氣下攪拌反應混合物3 h。所得反應混合物經過濾且濃縮，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(210 mg，0.54 mmol，92%產率)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z* 330.1 $[M+1]^+$。

【0854】 **(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**。在0℃下在氮氣下向(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(乙酸鹽，200 mg，0.51 mmol)、2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛(124 mg，0.51 mmol)及三乙胺(0.14 mL，1.02 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(435 mg，2.05 mmol)。在室溫下，在氮氣下，攪拌反應混合物2小時。在25℃下在減壓下濃縮所得溶液。粗物質藉由矽膠管柱層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)純化且藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：CHIRALPAK IF，5*25 cm，5 μm；移動相A：HEX-AR，移動相B：異丙醇:二氯甲烷=1:1；流動速率：1 mL/min；梯度：60% B至60% B於15 min內；波長：220 nm；RT1 (min)：16；RT2 (min)：24；注射體積：1.5 mL。收集含有所需產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(145 mg，0.26 mmol，50%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.45 (s, 1H), 8.24-8.11 (m, 2H), 7.95 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.14 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.50-4.44 (m, 2H), 4.17-4.08 (m, 2H), 3.98-3.50 (m, 6H), 3.24-3.18 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.84-2.30 (m, 4H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 555.2 $[M+1]^+$。

實例S214. (S)-3-(5-(((S)-1-((2-(N-味啉基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基-異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

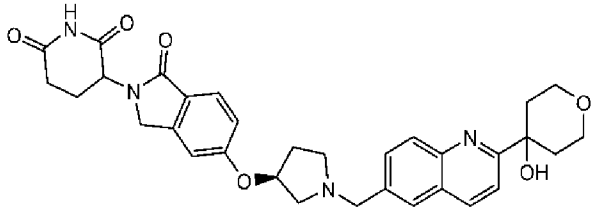


【0855】 **(S)-5-胺基-4-(5-(((S)-1-((2-(N-味啉基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯2,2,2-三氟乙酸。**將2-(N-味啉基)喹啉-6-甲醛(300 mg，1.24 mmol)、(S)-5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)戊酸三級丁酯乙酸(442 mg，0.95 mmol)及乙酸(107 mg，1.78 mmol)於THF (8 mL)中之溶液在室溫下攪拌1 h。在0℃下向以上混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(690 mg，3.25 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物4 h。濃縮所得混合物。藉由逆相快速層析(10-100%乙腈+0.05% TFA水溶液，經25 min)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(500 mg，0.69 mmol，63%產率)。MS (ESI) *m/z* 630.4 $[M+1]^+$。

【0856】 **(S)-3-(5-(((S)-1-((2-(N-味啉基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**將(S)-5-胺基-4-(5-(((S)-1-((2-(N-味啉基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯;2,2,2-三氟乙酸(1200 mg，1.61 mmol)及苯磺酸(765 mg，4.84 mmol)於乙腈(20 mL)中之溶液在60℃下在氮氣下攪拌12 h。所得溶液用水稀釋，在0℃下小心地添加緩衝溶液(磷酸氫二鉀及磷酸二氫鉀溶液)至pH約6。過濾所得溶液且濾液首先藉由逆相快速層析(10-100%乙腈+0.1%甲酸水溶液，經25 min)純化且進一步藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(0.1%甲酸)，移動相B：乙腈；流動速率：60

mL/min；梯度：2% B至22% B於7 min內，22% B；波長：254/220 nm；RT1 (min)：6.75。將純溶離份蒸發，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(168.4 mg，0.30 mmol，19%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.37 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.72-3.64 (m, 6H), 3.63-3.56 (m, 4H), 2.91-2.86 (m, 3H), 2.72-2.68 (m, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.82 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 556.3 $[M+1]^+$。

實例S215. 3-(5-(((S)-1-((2-(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



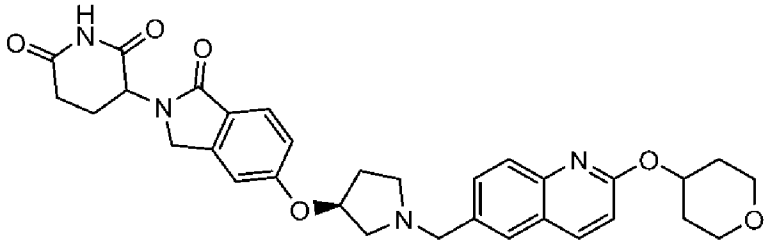
【0857】 **2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛。**在氬氣下向含有2-氯喹啉-6-甲醛(250 mg，1.305 mmol)、Pd(dppf)Cl_2·DCM (53.3 mg，0.065 mmol)、2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(548 mg，2.61 mmol)及碳酸銫(1275 mg，3.91 mmol)之小瓶中裝入1,4-二噁烷(4 mL)。添加脫氣水(1 mL)，且將混合物加熱至80℃。在4小時之後，將混合物冷卻至室溫且用水及乙酸乙酯稀釋。分離各層，且用額外乙酸乙酯萃取水層。合併之有機層經硫酸鎂乾燥且濃縮。藉由管柱層析(二氧化矽，5%至100%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物。在減壓下濃縮含有所需產物之溶離份，得到2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛(241.2 mg，1.008 mmol，77%產率)。MS (ESI) m/z 240.000 $[M+1]^+$。

【0858】 **2-(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛。**向含有2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛(241.2 mg，1.008 mmol)及Mn(dpm)3 (61.0 mg，0.101 mmol)之小瓶中裝入二氯甲烷(2 mL)及2-丙醇(8 mL)。在空氣下在冰/水浴中攪拌混合物且冷卻至0℃。接著逐滴添加苯基矽烷(0.199 mL，1.613 mmol)。1小時後，再添加Mn(dpm)3 (61.0 mg，0.101 mmol)及苯基矽烷(0.199 mL，1.613 mmol)。3小時後，再添加Mn(dpm)3 (61.0 mg，0.101 mmol)及苯基矽烷(0.199 mL，1.613 mmol)。4小時後，將反應混合物直接負載至矽膠上且純化(0%至10% MeOH/二氯甲烷)。在減壓下濃縮含有所需產物之溶離份。材料藉由管柱層析(二氧化矽，5%至100%乙酸乙酯/己烷)再純化。在減壓下濃縮含有所需產物之溶離份，得到2-(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛(66 mg，0.257 mmol，25.4%產率)。材料未經進一步純化即使用。MS (ESI) m/z 258.200 $[M+1]^+$。

【0859】 **3-(5-(((S)-1-((2-(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向含有2-(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-甲醛(63.3 mg，0.246 mmol)及3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮,HCl(50 mg，0.137 mmol)之小瓶中裝入N,N-二異丙基乙胺(0.048 mL，0.273 mmol)、乙酸(0.039 mL，0.683 mmol)及乙腈(2 mL)。在室溫下攪拌混合物15 min，且接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(57.9 mg，0.273 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物用水/MeOH稀釋，過濾且藉由逆相HPLC (5%至95%乙腈/水，10 mM乙酸銨改質劑)純化。減壓濃縮含有所需產物之溶離份，接著冷凍且凍乾。接著將所得物質再溶解於1:1水/MeCN中，冷凍且凍乾，得到3-(5-(((S)-1-((2-(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-

基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮,乙酸鹽(11.4 mg，0.019 mmol，14.11%產率)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.95 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 1.7, 8.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 2.1, 8.5 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.08 - 4.97 (m, 2H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 7H), 2.99 - 2.85 (m, 2H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 2.72 - 2.66 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 4H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.58 (br d, J = 12.6 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 571.200 $[M+1]^+$。

實例S216. 3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0860】 **2-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)喹啉-6-甲酸甲酯。**將含有2-氯喹啉-6-甲酸甲酯(150 mg，0.677 mmol)、四氫-2H-哌喃-4-醇(0.077 mL，0.812 mmol)、碳酸銫(441 mg，1.354 mmol)及Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (31.8 mg，0.034 mmol)之小瓶用氬氣吹掃。添加甲苯(3 mL)，且將混合物加熱至90℃後維持隔夜。將混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯稀釋。混合物接著經由矽藻土過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(5%至100%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物。在減壓下濃縮含有所需產物之溶離份，得到2-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)喹啉-6-甲酸甲酯(139.5 mg，0.486 mmol，71.7%產率)。MS (ESI) m/z 288.200 $[M+1]^+$。

【0861】 **(2-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)喹啉-6-基)甲醇。**向含有2-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)喹啉-6-甲酸甲酯(139.5 mg，0.486 mmol)之小瓶中裝入四氫呋喃(3 mL)及硼氫化鋰(21.15 mg，0.971 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。殘留一些起始材料，因此再添加硼氫化鋰(21.15 mg，0.971 mmol)，且攪拌混合物。完成後，混合物用飽和氯化銨水溶液淬滅，且用二氯甲烷萃取3次。合併之有機層經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到(2-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)喹啉-6-基)甲醇(111.6 mg，0.430 mmol，89%產率)。MS (ESI) m/z 260.200 $[M+1]^+$。

【0862】 **2-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)喹啉-6-甲醛。**向含有(2-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)喹啉-6-基)甲醇(111.6 mg，0.430 mmol)及二氯甲烷(5 mL)之小瓶中裝入戴斯-馬丁高碘烷(365 mg，0.861 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。混合物用10%碳酸鉀水溶液及飽和硫代硫酸鈉水溶液淬滅且攪拌30分鐘。隨後用乙酸乙酯稀釋混合物。分離各層，且有機層經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到定量產率之2-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)喹啉-6-甲醛。材料未經進一步純化即使用。MS (ESI) m/z 258.200 $[M+1]^+$。

【0863】 **3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。**向含有2-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)喹啉-6-甲醛(114 mg，0.444 mmol)及3-(1-側氧基-5-(((S)-吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮, HCl (65 mg，0.178 mmol)之小瓶中裝入乙酸(0.05 mL)及二甲亞碸(1 mL)。在室溫下攪拌混合物，且添加硼烷(10.86 mg，0.089 mmol)於二甲亞碸(1 mL)中之溶液。混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物用MeOH稀釋，過濾且藉由HPLC(5%至95%乙腈/水，10 mM乙酸銨改質劑)純化。含有所需產物之溶離份

藉由Genevac濃縮。將所獲得之材料再溶解於1:1水/乙腈中，冷凍且凍乾。將該材料再溶解於1:1水/乙腈中，冷凍且凍乾，得到3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(35.5 mg，0.062 mmol，35%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.95 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 1.5, 8.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 5.44 - 5.35 (m, 1H), 5.05 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 5.02 - 4.95 (m, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 3.89 (td, J = 4.3, 11.7 Hz, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 2.97 - 2.84 (m, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 2.58 (br d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.96 (tdd, J = 2.6, 5.0, 9.8 Hz, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 2H). MS (ESI) m/z 571.200 $[M+1]^+$。

生物學實例

實例B1. WEE1-ePL降解分析

【0864】為了產生用於WEE1降解分析之LentiX-WEE1-ePL-GSPT1-ND細胞，用具有C末端ePL標記(DiscoverX, Fremont, CA)全長WEE1表現構築體之慢病毒轉導LentiX-HEK293T (Invitrogen)。引入獨立慢病毒構築體來過度表現GSPT1之突變形式，稱為GSPT1-GN，其含有G576N突變且在不結合Cereblon之前158個胺基酸中被截短。選擇細胞且將其維持於完全DMEM培養基(DMEM、10%熱不活化FBS、400μg/mL遺傳黴素及1 μg/mL嘌呤黴素，37℃及5% CO_2)中。每3-4天藉由在T150燒瓶中再接種1×10^{6}個細胞而使細胞繼代。

【0865】將細胞分配至384孔白色盤(Corning #3570, NY)中，該等

盤使用聲學分配器(Echo聲學傳輸系統，Beckman Coulter Life Sciences, Carlsbad, CA)用化合物預點樣，作為自1μM或10μM開始稀釋3倍且包括DMSO對照之10點劑量反應曲線。每孔分配25微升含有2500個LentiX-oeWEE1-ePL細胞之培養基。分析盤在37℃與5% CO2下培育4小時(WEE1)。培育後，將25 μL InCELL Hunter™偵測試劑工作溶液(DiscoverX, Fremont, CA)添加至各孔中，且在室溫下避光培育30分鐘。30分鐘後，在PHERAstar光度計(Cary, NC)上讀取發光。

【0866】為了確定WEE1-ePL降解之半數最大有效濃度(EC50)值，使用四參數邏輯模型：(S形劑量反應模型)(FIT= (A+((B-A)/1+((C/x)^D))))，其中C為拐點(EC50)，D為希爾斜率，且A及B分別為擬合之下限及上限)。擬合之下限(值A)被稱為Ymin。藉由使用濃度為20μM之螢光素酶抑制劑完全抑制螢光素酶信號來約束Ymin，且在各分析中用作Ymin=0約束值。使用DMSO對照類似地導出最大限制約束Ymax。使用Activity Base (IDBS, Alameda, CA)對曲線進行處理及評估。結果示於下表2中。

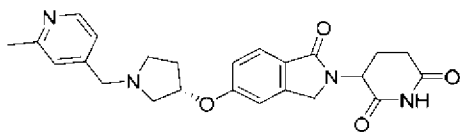
實例B2. MKN45細胞增殖分析

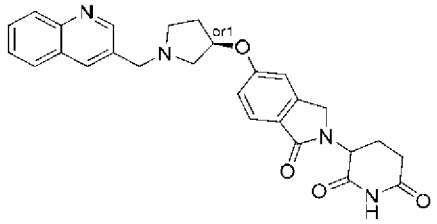
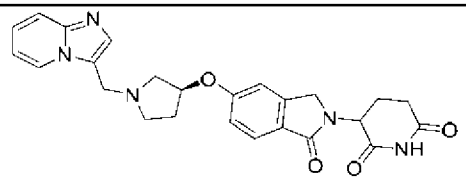
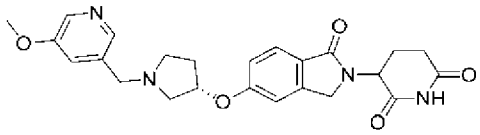
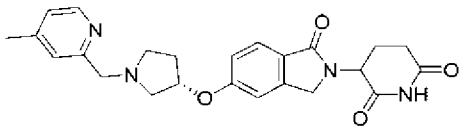
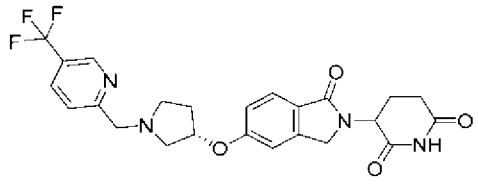
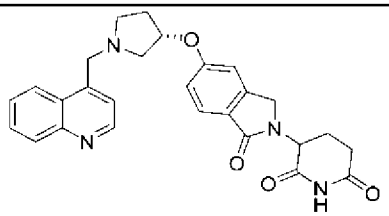
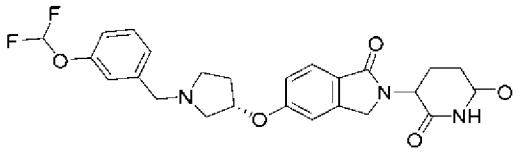
【0867】MKN45細胞係獲自Celgene內部細胞庫且在RPMI完全培養基(RPMI-1640、1×青黴素/鏈黴素、1×麩醯胺酸、1×丙酮酸鈉、非必需胺基酸、10%胎牛血清，所有組分均來自Thermo-Fisher)中培養。使用HP DE300化合物列印機將化合物一式三份分配至384孔盤中，各盤上有8個化合物。對於各化合物，自1μM或10μM開始以半對數稀釋度列印10點劑量反應。假設最終培養基體積為50μl，DMSO濃度保持恆定，最終分析濃度為每孔0.1%。將化合物盤密封且在-20C下冷凍，直至使用。

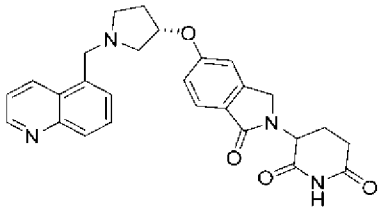
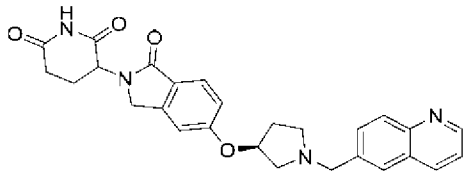
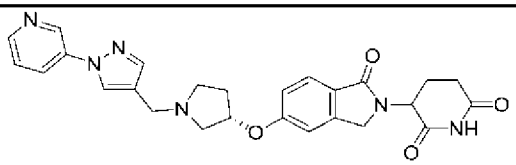
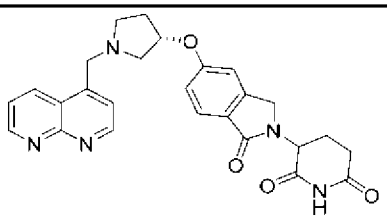
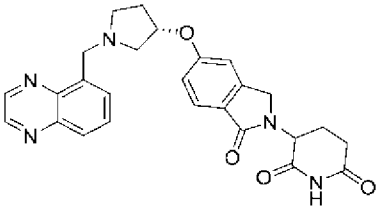
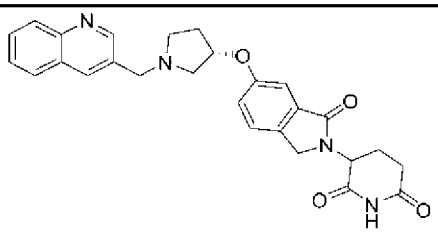
【0868】 對於各分析批次，將化合物盤解凍且使其達到室溫，且將細胞以每孔400個細胞接種於50μl完全RPMI培養基中。在37C及5% CO2下培育120小時後，按照製造商說明書，藉由添加25 μL Cell-Titer-Glo試劑(Promega Corporation, Madison, WI)裂解細胞，避光，搖動45分鐘，且由Perkin Elmer Envision盤讀取器讀取總發光。總發光信號與孔中剩餘之細胞數目線性相關。

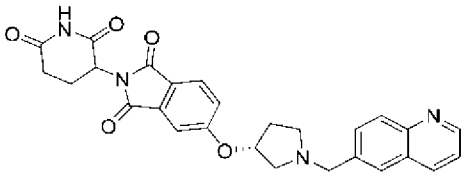
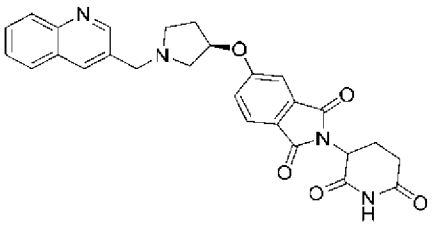
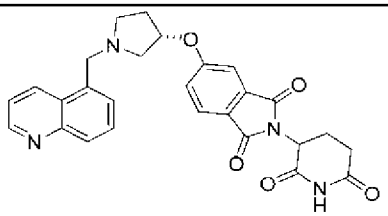
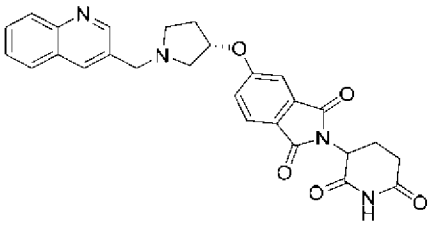
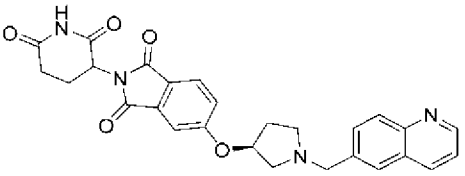
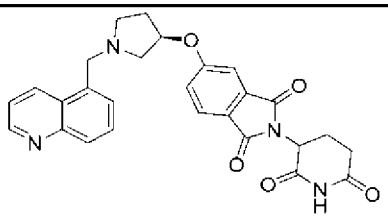
【0869】 藉由自所有量測值中減去僅試劑「空白」孔發光且計算各處理孔之DMSO對照值之百分比來處理各盤之發光資料。接著，為了確定細胞生長抑制之半數最大有效濃度(EC50)值，將四參數邏輯模型擬合至各DMSO標準化化合物之資料：S形劑量反應模型：(FIT= (A+((B-A)/1+((C/x)^D)))，其中C為拐點(EC50)，D為希爾斜率，且A及B分別為擬合之下限及上限。擬合之下限(值A)被稱為Ymin計算值。在各化合物之測試濃度中觀測到的DMSO對照之最小百分比被標記為「Ymin-obs」，且在表中記錄及報告。使用Activity Base (IDBS, Alameda, CA)對S形擬合曲線進行處理及評估。結果示於下表2中。

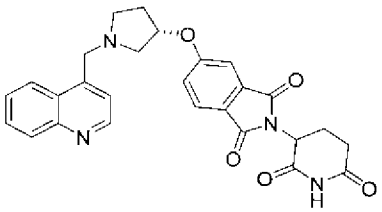
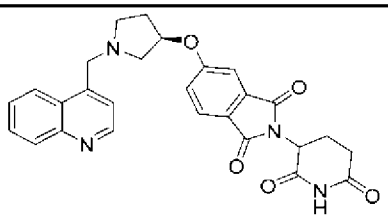
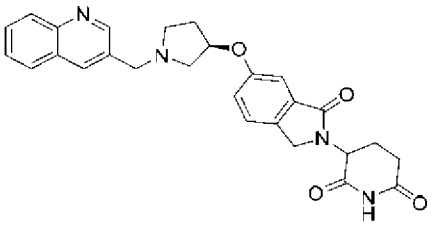
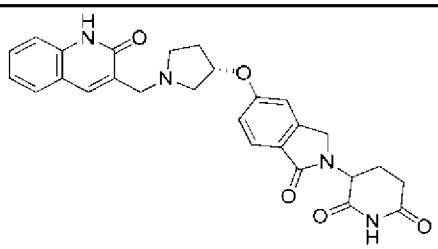
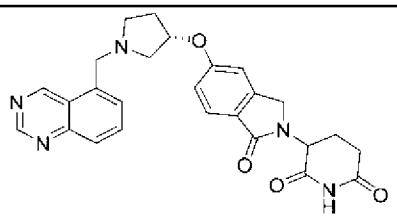
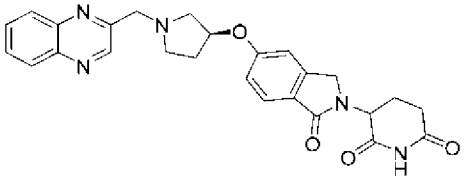
表2. MKN45細胞增殖及WEE1-ePL降解。

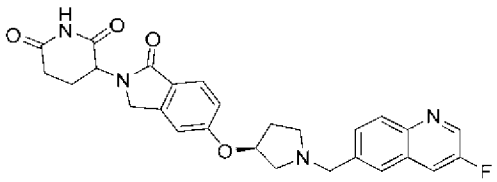
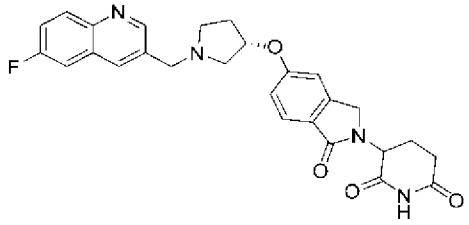
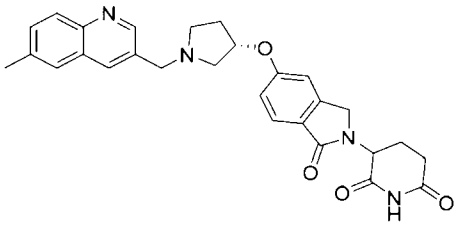
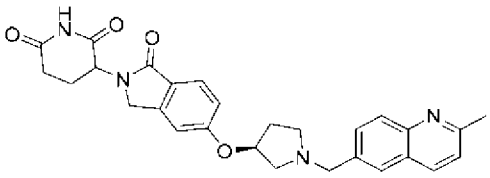
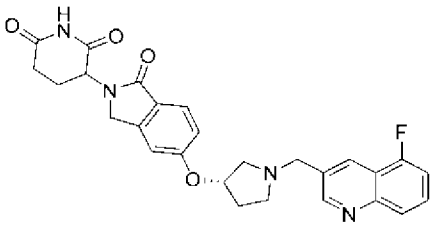
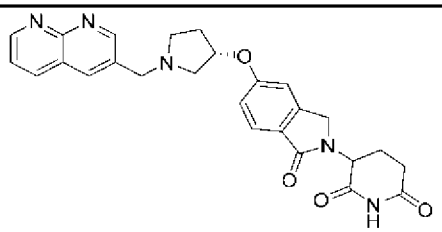
結構及IUPAC名稱	MKN45細胞增殖120h (EC50，μM)	MKN45細胞增殖120h (Ymin-Obs)	293T-LentiX WEE1-ePL降解4h (EC50，μM)	293T-LentiX WEE1-ePL降解4h (Ymin)
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-甲基吡啶-4-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.6633755	37.845	0.039503	39.18

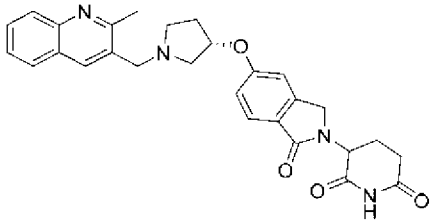
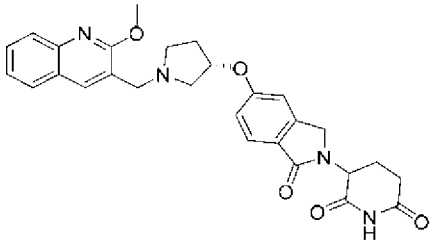
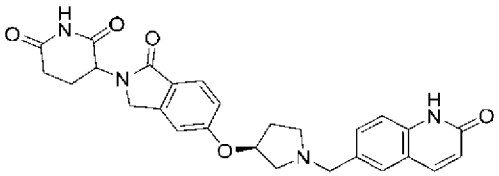
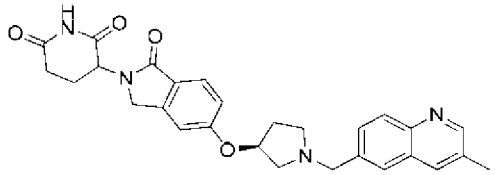
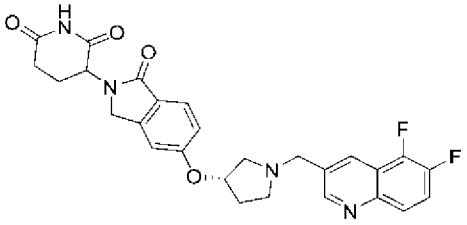
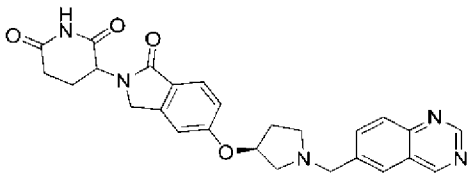
 rel-3-(1-側氧基-5-{[(3R)-1-[(喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.057046645	11.38741935	0.006569615	26.81820513
 3-(5-{[(3S)-1-({咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.933063	21.75	0.149572	33.52
 3-(5-{[(3S)-1-[(5-甲氧基吡啶-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	3.320361	48.12	0.061426	37.55
 3-(5-{[(3S)-1-[(4-甲基吡啶-2-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	1.327792	42.67	0.065356	38.55
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-{[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.363226	65.6	0.0526	53.66
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(喹啉-4-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.056826	13.21	0.023417	33.025
 3-(5-{[(3S)-1-{[3-(二氟甲氧基)苯基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			0.196412	75.96

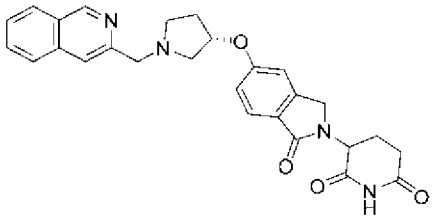
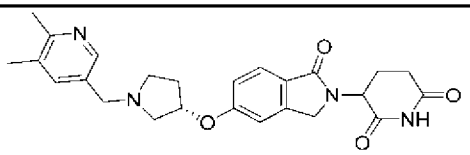
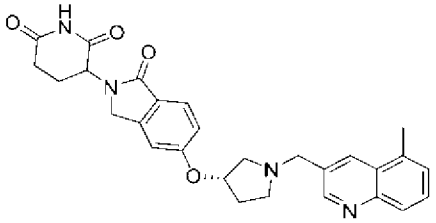
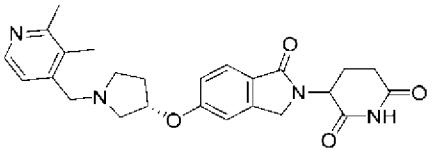
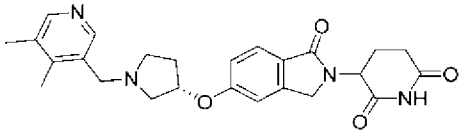
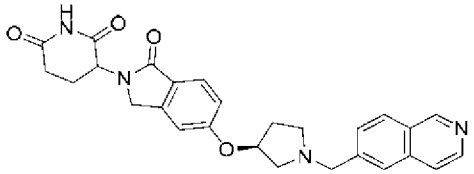
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(喹啉-5-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.104477	19	0.014628	32.69
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.030351345	14.86640181	0.003450571	28.66489529
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-{[吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.269396	11.53	0.0598245	31.735
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,8-萘啶-4-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			10	96.5
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(喹喏啉-5-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			0.173918	53.34
 3-(1-側氧基-6-{[(3S)-1-[(喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.04238	12.43	0.008740333	27.97666667

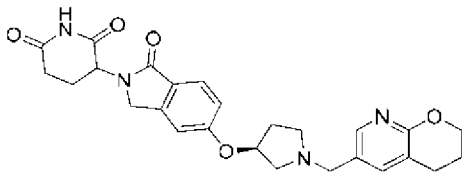
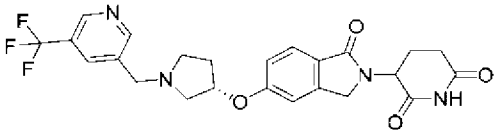
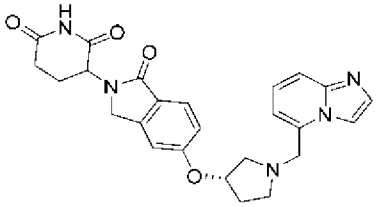
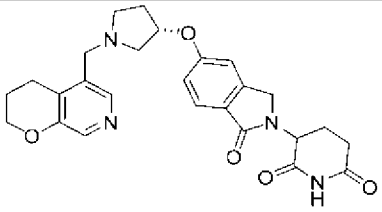
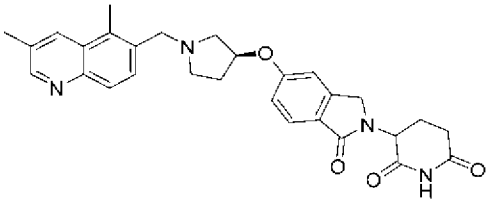
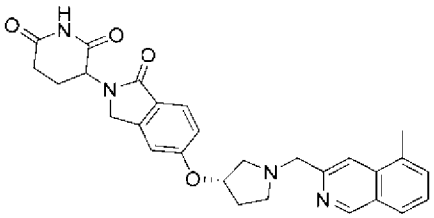
 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-{[(3R)-1-[(喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮			10	83.71
 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-{[(3R)-1-[(喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮			10	86.31
 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-{[(3S)-1-[(喹啉-5-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮	2.230758	44.93	0.079238	30.52
 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-{[(3S)-1-[(喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮	0.62083	15.39	0.032925	30.205
 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-{[(3S)-1-[(喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮	1.026554	21.24	0.0434075	29.65
 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-{[(3R)-1-[(喹啉-5-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮			10	89.045

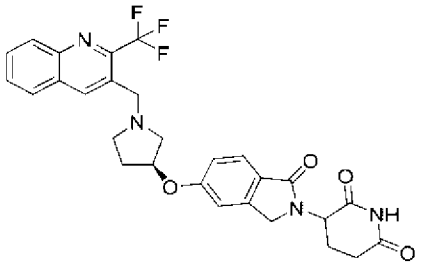
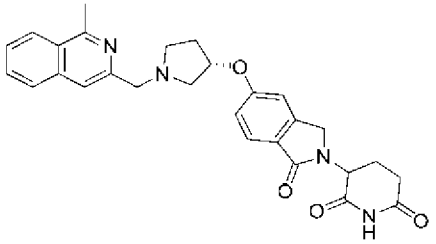
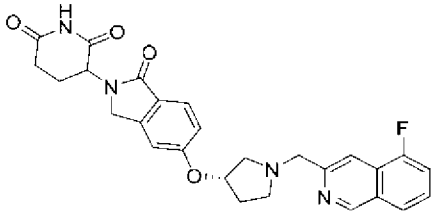
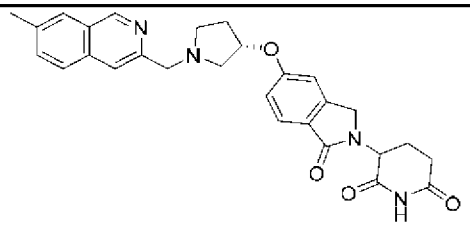
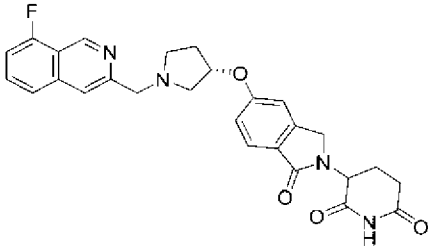
 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-{[(3S)-1-[(喹啉-4-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮	2.506428	48.18	1.2262045	38.05
 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-{[(3R)-1-[(喹啉-4-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮			10	90.1
 3-(1-側氧基-6-{[(3R)-1-[(喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			10	89.42
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(2-側氧基-1,2-二氫喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	1.71259525	30.3825	0.112153	37.28
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(喹唑啉-5-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			0.407676	58.74
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(喹喏啉-2-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	10	64.16	0.046914	43.82

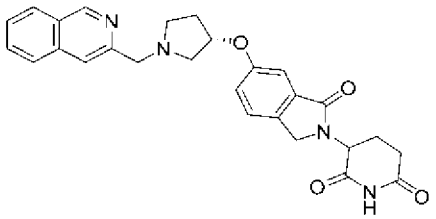
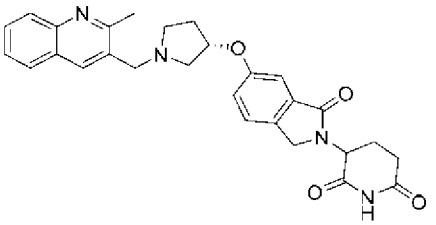
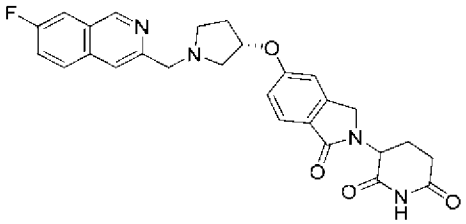
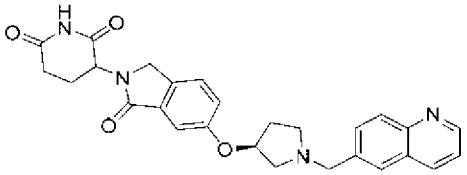
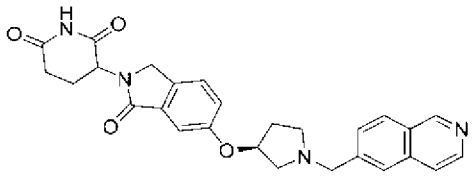
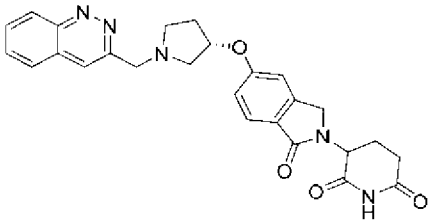
 3-(5-{[(3S)-1-[(3-氟喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.07574625	19.555	0.0087155	34.66
 3-(5-{[(3S)-1-[(6-氟喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.064515	16.03	0.0091915	30.015
 3-(5-{[(3S)-1-[(6-甲基喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.033637	13.08	0.0093805	29.6
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-甲基喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.022320042	13.84899541	0.003809	30.29857143
 3-(5-{[(3S)-1-[(5-氟喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.30914	35.14	0.012014	31.52
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,8-萘啶-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.547009	12.27	0.070645	27.365

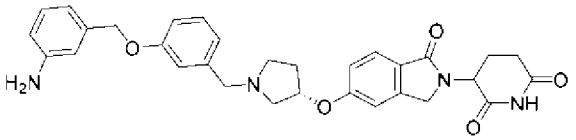
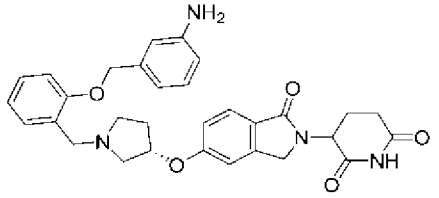
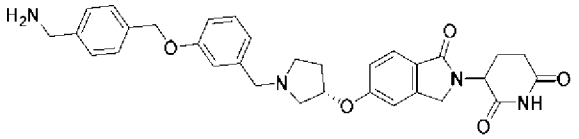
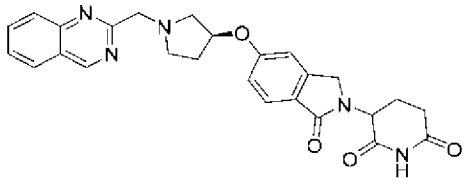
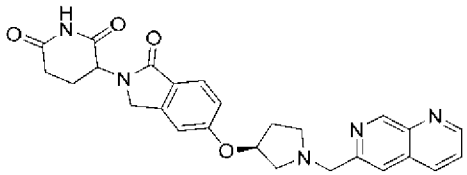
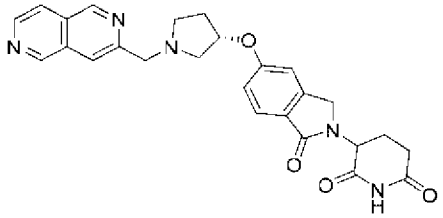
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-甲基喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.034762	11.29	0.00804	34.08
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-甲氧基喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			0.018316	45.09
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.609514	17.75	0.074688	40.56
 3-(5-{[(3S)-1-[(3-甲基喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.063518	21.51	0.004468	38.21
 3-(5-{[(3S)-1-[(5,6-二氟喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.165523	44.73	0.0133	43.98
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(喹唑啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.283614	20.44	0.056952	36.57

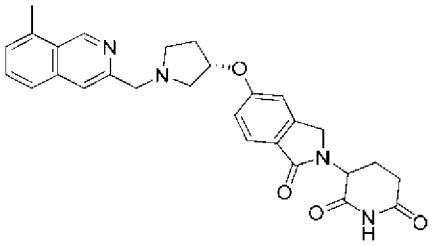
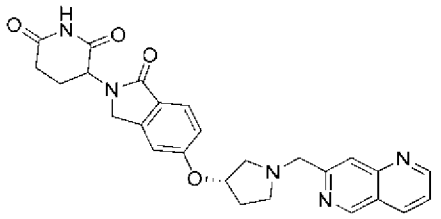
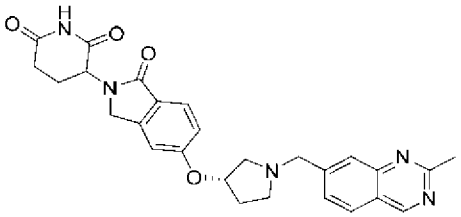
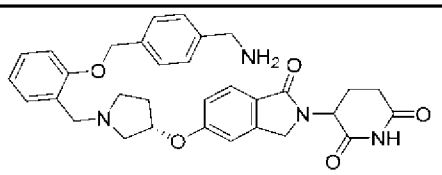
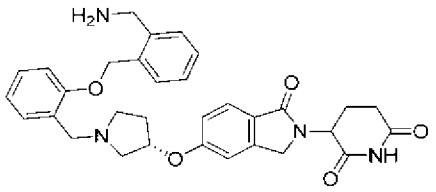
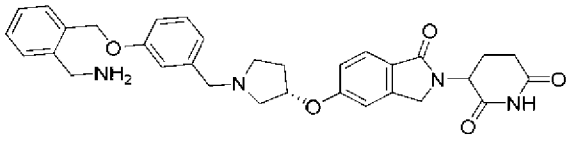
 3-(5-{[(3S)-1-[(異喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0441085	13.47	0.0040475	30.345
 3-(5-{[(3S)-1-[(5,6-二甲基吡啶-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.955095	43.03	0.025945	35.675
 3-(5-{[(3S)-1-[(5-甲基喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.036988	12.09	0.0053135	26.805
 3-(5-{[(3S)-1-[(2,3-二甲基吡啶-4-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			0.054474	43.42
 3-(5-{[(3S)-1-[(4,5-二甲基吡啶-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.407493	62.92	0.04072	37.63
 3-(5-{[(3S)-1-[(異喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.052749	15.77	0.017021	25.71

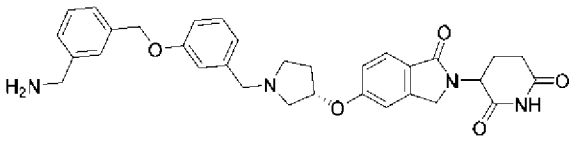
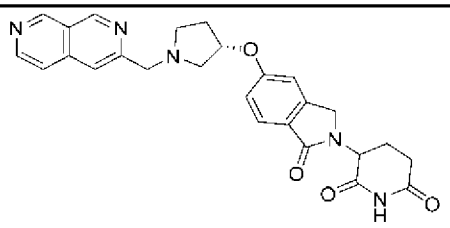
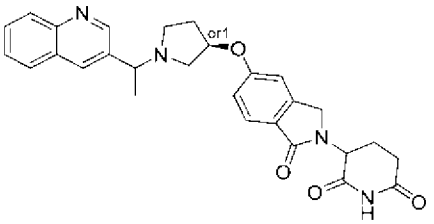
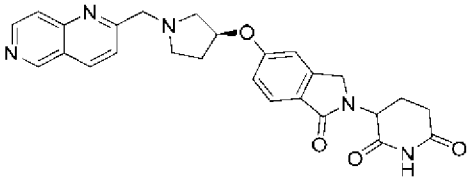
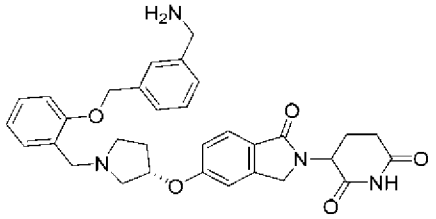
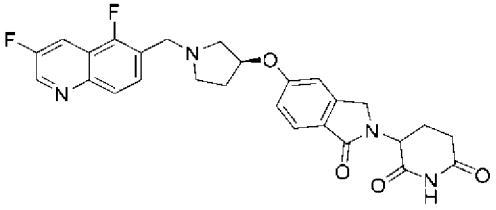
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({2H,3H,4H-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	1.120987	23.52	0.03539	33.245
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-{[5-(三氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.8415	54.82	0.036882	33.76
 3-(5-{[(3S)-1-({咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			0.182977	57.26
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({2H,3H,4H-哌喃并[2,3-c]吡啶-5-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0699245	11.03	0.0246025	29.38
 3-(5-{[(3S)-1-[(3,5-二甲基喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.093771	53.11	0.007921	39.05
 3-(5-{[(3S)-1-[(5-甲基異喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.086097	19.01	0.004625	31.91

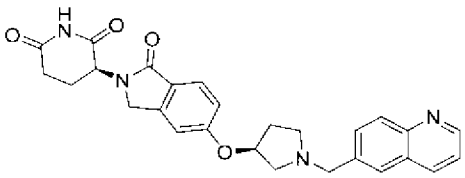
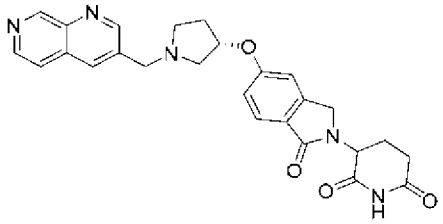
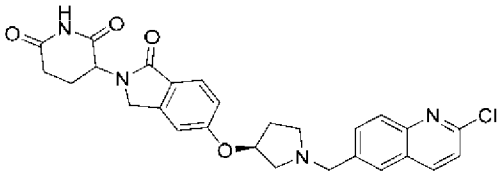
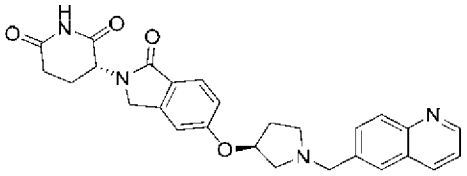
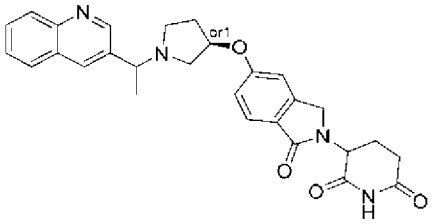
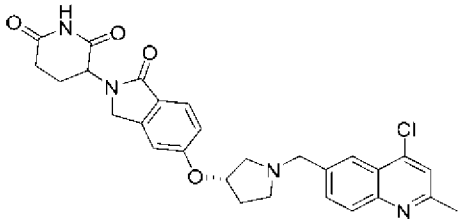
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-{[2-(三氟甲氧基)喹啉-3-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.257403	73.03	0.029281	39.87
 3-(5-{[(3S)-1-[(1-甲基異喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	5.040958	50.77	0.031013	47.56
 3-(5-{[(3S)-1-[(5-氟異喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.185365	53.33	0.013307	43.45
 3-(5-{[(3S)-1-[(7-甲基異喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.070726	15.68	0.0122215	32.315
 3-(5-{[(3S)-1-[(8-氟異喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.024387	10.49	0.005324	30.295

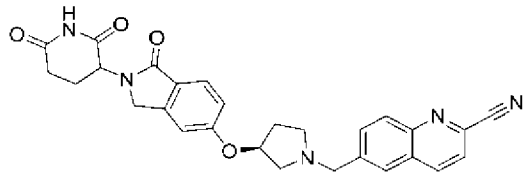
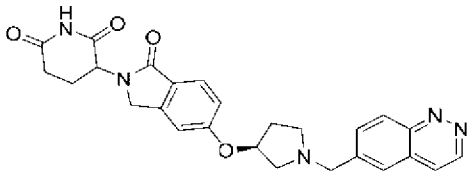
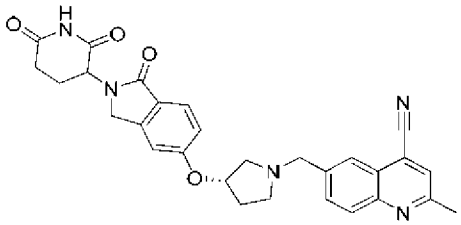
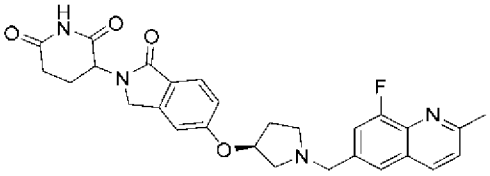
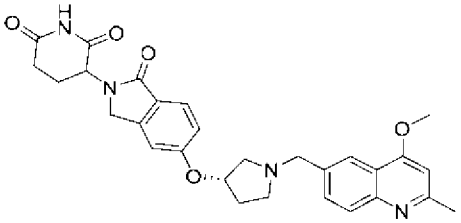
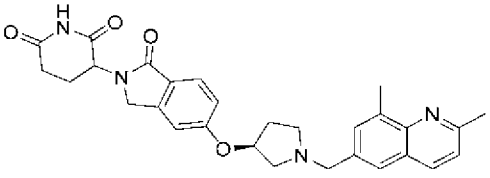
 3-(6-{[(3S)-1-[(異喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.000399	82.45	10	93.8
 3-(6-{[(3S)-1-[(2-甲基喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮		79.9	10	87.055
 3-(5-{[(3S)-1-[(7-氟異喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.02482	10.88	0.004934	28.82
 3-(1-側氧基-6-{[(3S)-1-[(喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.014554	82.37	10	88.79
 3-(6-{[(3S)-1-[(異喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			10	80.095
 3-(5-{[(3S)-1-[(啐啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.066291	8.97	0.012468	26.03333333

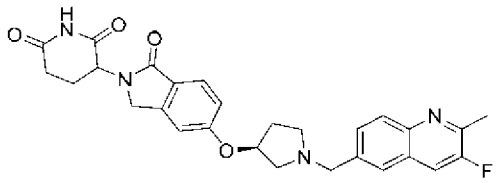
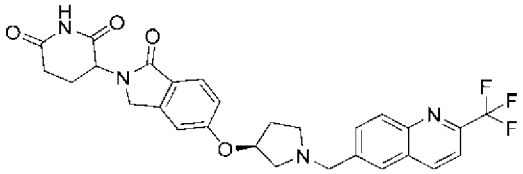
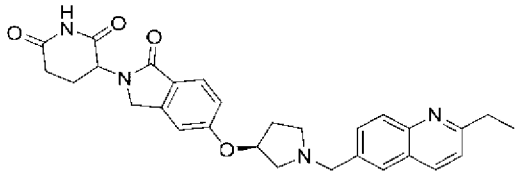
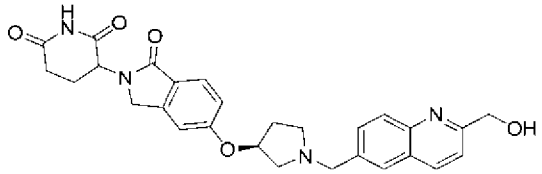
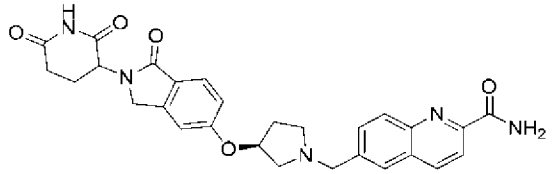
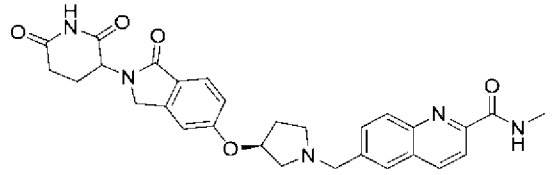
 3-(5-{[(3S)-1-({3-[(3-胺基苯基)甲氧基]苯基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			0.817948	78.15
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3-胺基苯基)甲氧基]苯基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			10	92.17
 3-(5-{[(3S)-1-[(3-{[4-(胺基乙基)苯基]甲氧基}苯基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			10	87
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(喹唑啉-2-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	4.772416	74.28	0.051934	48.23
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,7-萘啶-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.101741	9.59	0.014721	26.505
 3-(5-{[(3S)-1-[(2,6-萘啶-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.543563	24.28	0.039919	34.11

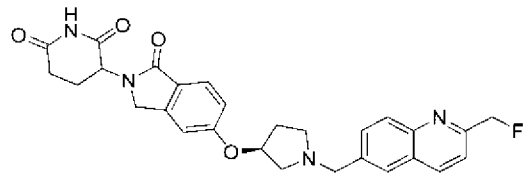
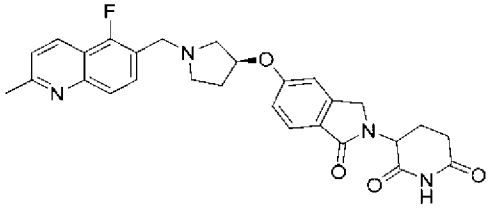
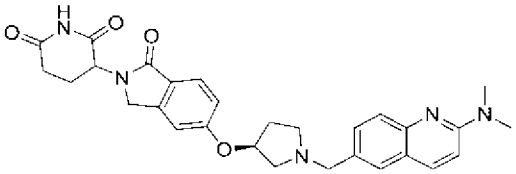
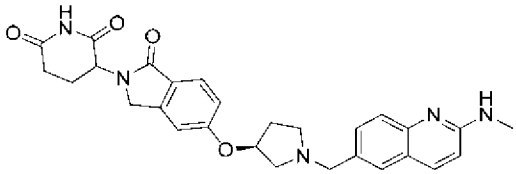
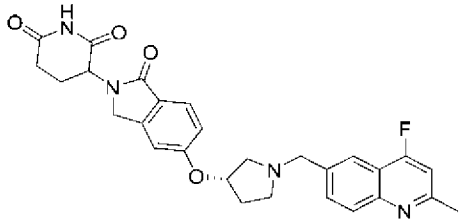
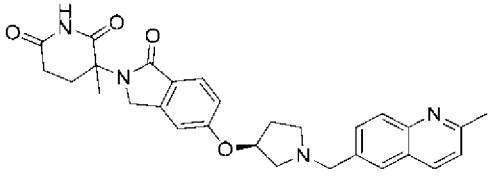
 3-(5-{[(3S)-1-[(8-甲基異喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.117738	19.68	0.006413	32.22
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,6-嗪啶-7-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.960129	84.48	0.122291	67.53
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-甲基喹唑啉-7-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.364974	32.41	0.065544	35.02
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{[4-(胺基乙基)苯基]甲氧基}苯基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			10	88.71
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{[2-(胺基乙基)苯基]甲氧基}苯基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			10	89.91
 3-(5-{[(3S)-1-[(3-{[2-(胺基乙基)苯基]甲氧基}苯基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			10	74.31

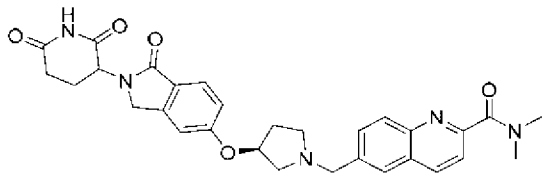
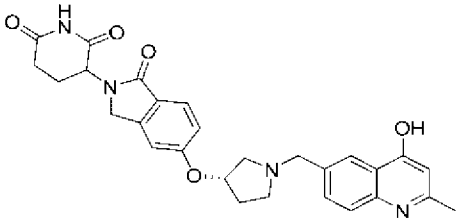
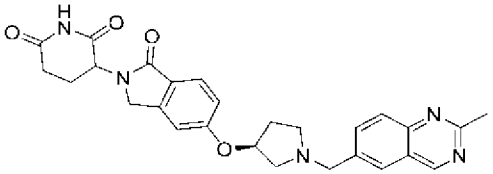
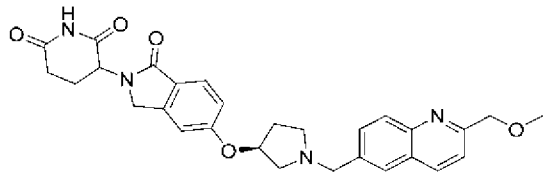
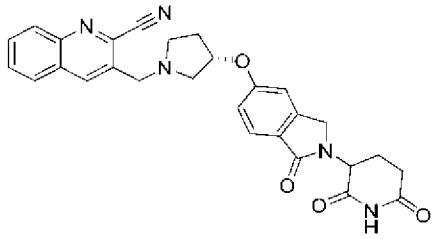
 3-(5-{[(3S)-1-[(3-{[3-(胺基乙基)苯基]甲氧基}苯基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			10	81.05
 3-(5-{[(3S)-1-[(2,7-喘啶-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.098842	6.92	0.0193435	28.095
 rel-3-(1-側氧基-5-{[(3R)-1-[1-(喹啉-3-基)乙基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	10	84.97	0.041372	58.885
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,6-喘啶-2-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			0.108575	42.7
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{[3-(胺基乙基)苯基]甲氧基}苯基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			10	87.63
 3-(5-{[(3S)-1-[(3,5-二氟喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.038347	12.86	0.008713	28.96
3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-{[(2-^{2}H)喹啉-3-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.028459	9.675	0.0084115	25.75

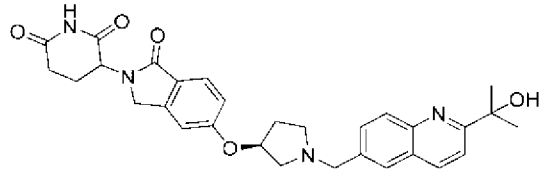
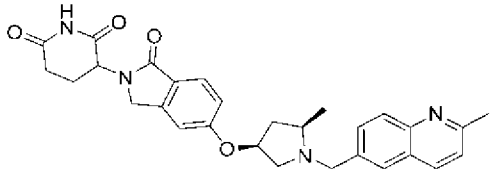
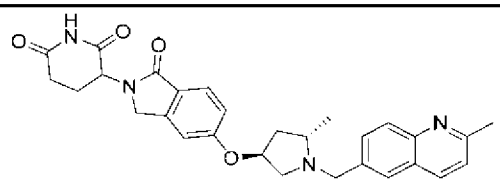
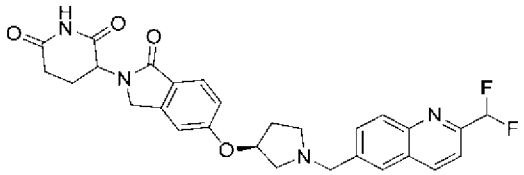
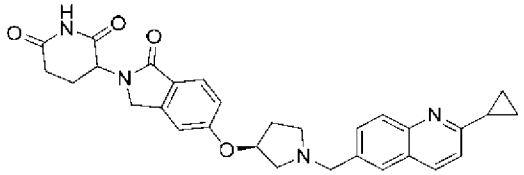
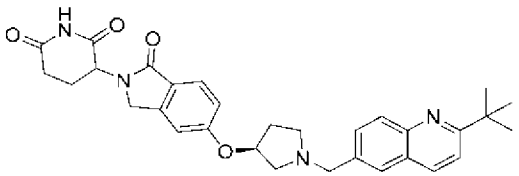
 (3S)-3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0314325	12.265	0.007421	26.52
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,7-喏啶-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.092305	9.14	0.020827	26.94
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-氯喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.00958	12.57	0.0028185	29.2
 (3R)-3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.026473	12.45	0.003552	26.94
 rel-3-(1-側氧基-5-{[(3R)-1-[1-(喹啉-3-基)乙基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	10	76.71	0.083399	50.89
 3-(5-{[(3S)-1-[(4-氯-2-甲基喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.391693	44.06	0.004288	32.06

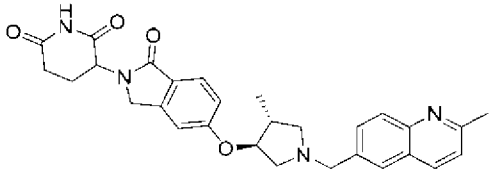
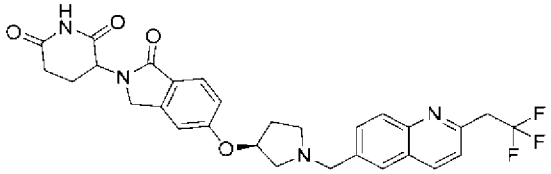
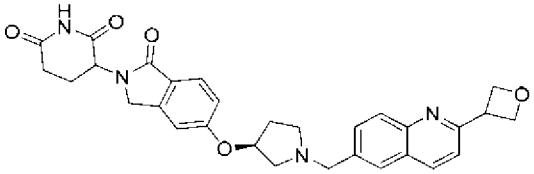
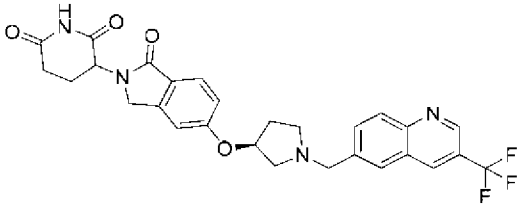
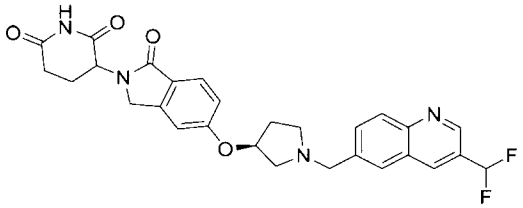
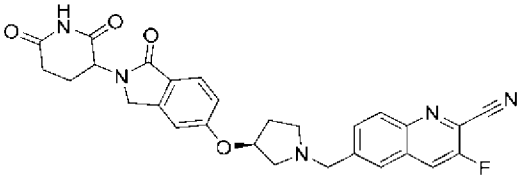
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3二氫-1H-異吲哚-5-基]氧基}吡咯啶-1-基]甲基}喹啉-2-甲腈	0.007922893	9.503565765	0.003054302	27.48620544
 3-(5-{[(3S)-1-[(啐啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.032832	8.19	0.0125155	26.65
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3二氫-1H-異吲哚-5-基]氧基}吡咯啶-1-基]甲基}-2-甲基喹啉-4-甲腈	10	86.89	0.0207185	66.8
 3-(5-{[(3S)-1-[(8-氟-2-甲基喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0031975	7.555	0.001039667	25.34666667
 3-(5-{[(3S)-1-[(4-甲氧基-2-甲基喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	1.498301	47.92	0.0268145	44.38
 3-(5-{[(3S)-1-[(2,8-二甲基喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.055523	13.61	0.006436	29.33

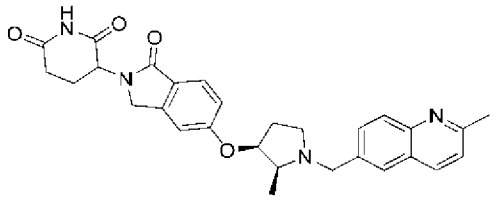
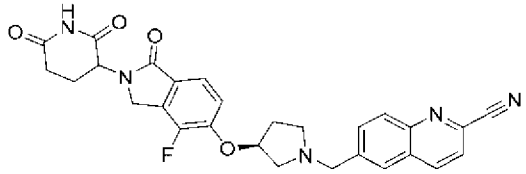
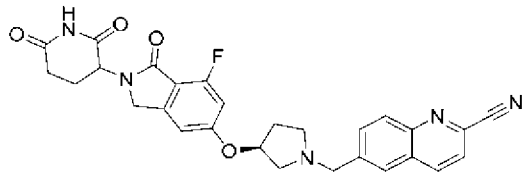
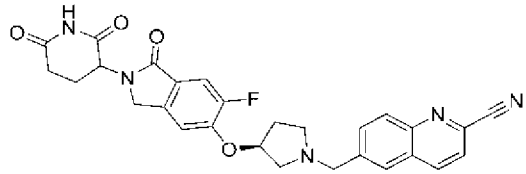
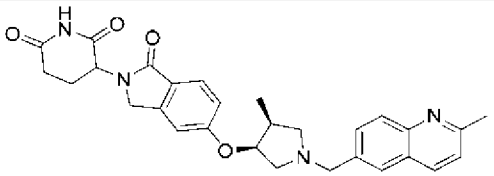
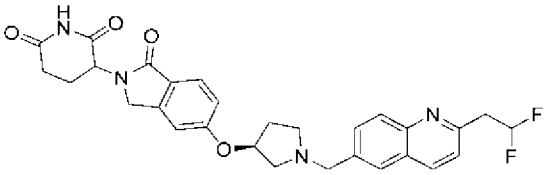
 3-(5-{[(3S)-1-[(3-氟-2-甲基喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.053616	18.86	0.0069525	33.29
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-{[2-(三氟甲氧基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.00729	8.76	0.005423667	24.71666667
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-乙基喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.025189	12.49	0.003018	27
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(羥甲基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.054389	11.84	0.0093905	31.475
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3二氫-1H-異吲哚-5-基]氧基}吡咯啶-1-基]甲基}喹啉-2-甲醯胺	0.017143	10.71	0.0035315	26.545
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3二氫-1H-異吲哚-5-基]氧基}吡咯啶-1-基]甲基}-N-甲基喹啉-2-甲醯胺	0.011734	9.36	0.004274	26.91

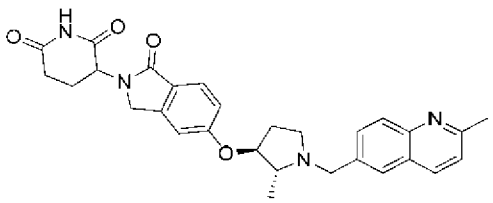
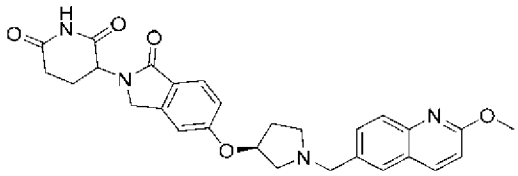
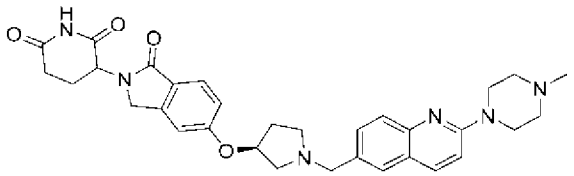
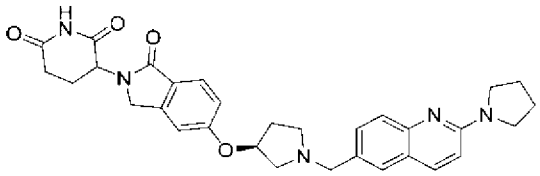
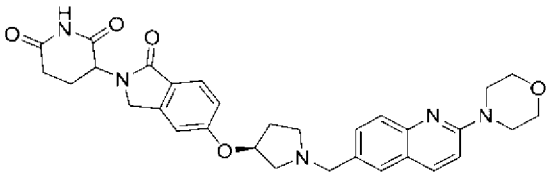
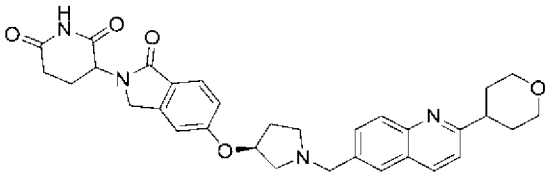
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(氟甲基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0118435	10.025	0.0016175	26.21
 3-(5-{[(3S)-1-[(5-氟-2-甲基喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.008082	9.22	0.0015105	28.365
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(二甲胺基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.020002	12.34	0.002715	26.59
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(甲基胺基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.021773	9.31	0.007212	31.06
 3-(5-{[(3S)-1-[(4-氟-2-甲基喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	10	24.82	0.022689	69.445
 3-甲基-3-(5-{[(3S)-1-[(2-甲基喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	10	83.56	5.074278	69.05

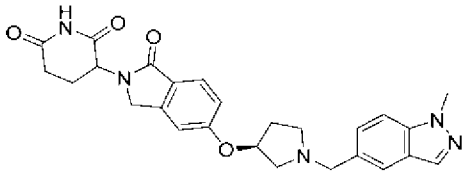
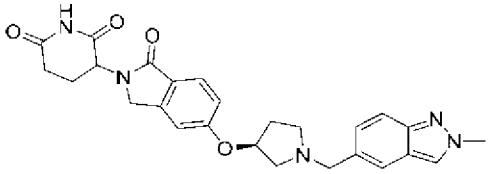
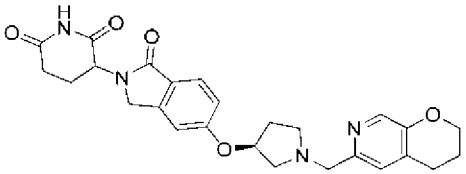
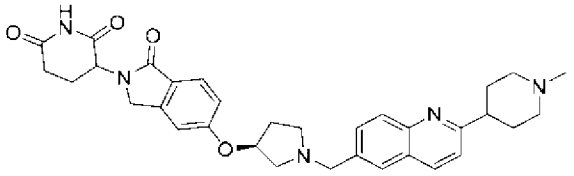
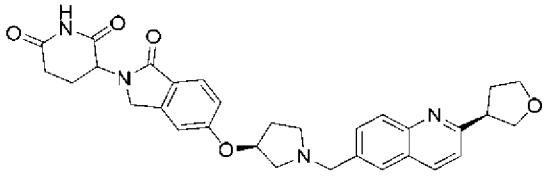
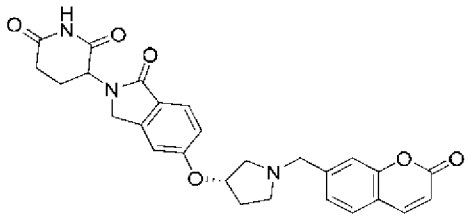
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3二氫-1H-異吲哚-5-基]氧基}吡咯啶-1-基]甲基}-N,N-二甲基喹啉-2-甲醯胺	0.017542	8.56	0.009052333	29.42
 3-(5-{[(3S)-1-[(4-羥基-2-甲基喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	10	87.83	0.527523	73
3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-{[(2-^{2}H)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.026885	9.14	0.004093	29.5
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-甲基喹唑啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.027056	7.995	0.0296425	34.5
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(甲氧基甲基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0205315	8.38	0.00555025	30.5
 3-{[(3S)-3-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3二氫-1H-異吲哚-5-基]氧基}吡咯啶-1-基]甲基}喹啉-2-甲腈	0.0058335	6.985	0.0012	29

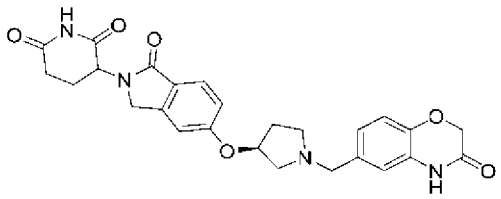
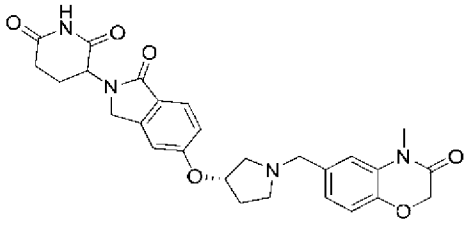
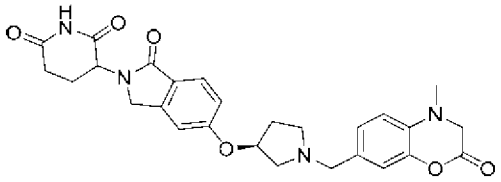
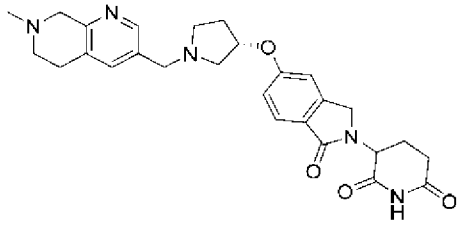
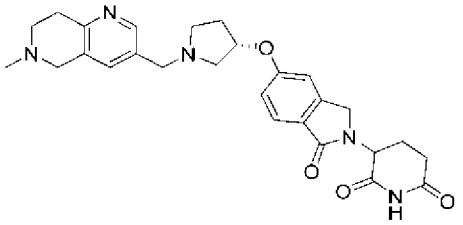
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(2-羥基丙-2-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.01406375	11.2475	0.00409375	32.75
 3-(5-{[(3S,5R)-5-甲基-1-[(2-甲基喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	10	80.29	10	88.5
 3-(5-{[(3S,5S)-5-甲基-1-[(2-甲基喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	10	82.25	0.0838905	64.5
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(二氟甲基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.007169	9.875	0.002963749	29.41699982
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-環丙基喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.006025	12.12	0.002209667	34.33333333
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-三級丁基喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0092005	11.88	0.002796333	29

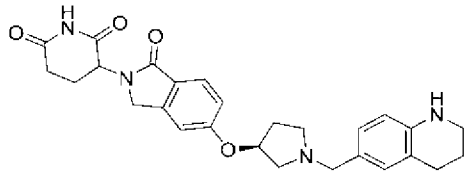
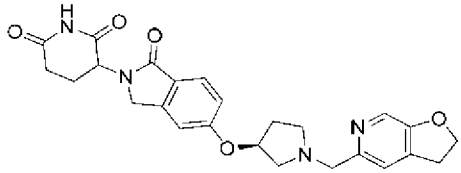
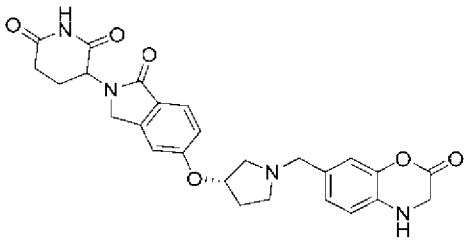
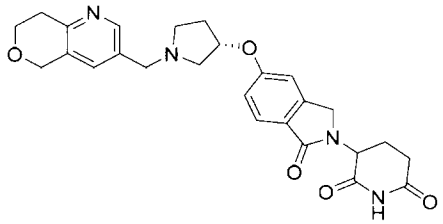
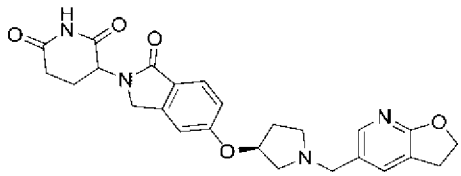
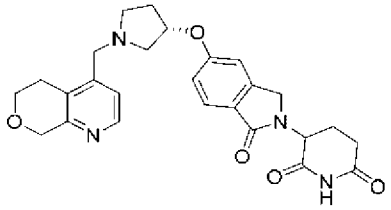
 3-(5-{[(3S,4R)-4-甲基-1-[(2-甲基喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.017482667	12.51	0.003101333	33
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-{[2-(2,2,2-三氟乙基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.020820889	13.32366237	0.005403333	33.66666667
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(氧雜環丁烷-3-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.011189	10.08	0.003786333	33
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-{[3-(三氟甲氧基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.015949	11.23	0.0028535	32
 3-(5-{[(3S)-1-{[3-(二氟甲基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.014376199	11.03622603	0.0033845	33
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3二氫-1H-異吲哚-5-基]氧基}吡咯啶-1-基]甲基}-3-氟喹啉-2-甲腈	0.0328415	12.265	0.007788	35

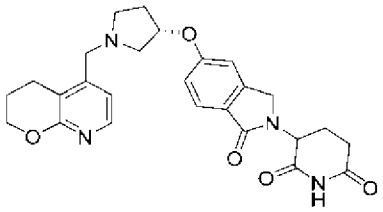
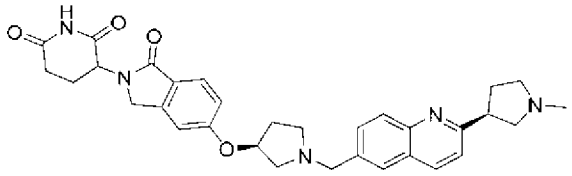
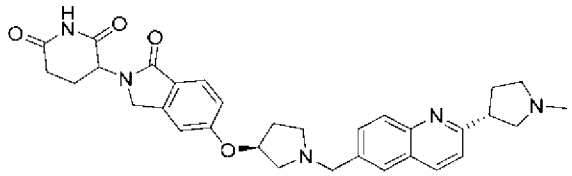
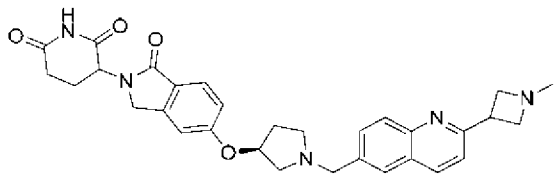
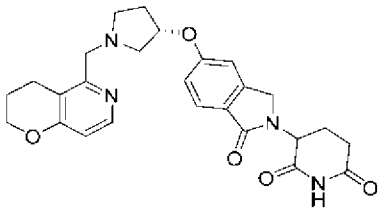
 3-(5-{[(2S,3S)-2-甲基-1-[(2-甲基喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	10	87.455	10	99.5
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-氟-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]氧基}吡咯啶-1-基]甲基}喹啉-2-甲腈	1.430267	62.465	0.061494	47
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]氧基}吡咯啶-1-基]甲基}喹啉-2-甲腈	10	84.865	10	100.5
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-6-氟-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]氧基}吡咯啶-1-基]甲基}喹啉-2-甲腈	0.023819	8.55	0.0052795	30.5
 3-(5-{[(3S,4S)-4-甲基-1-[(2-甲基喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	10	85.96	10	88.5
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(2,2-二氟乙基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.350048333	21.74333333	0.0334365	43.5

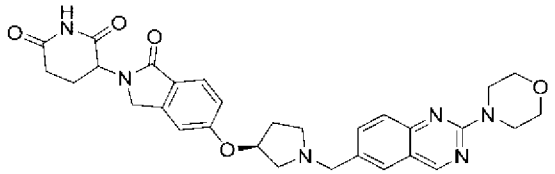
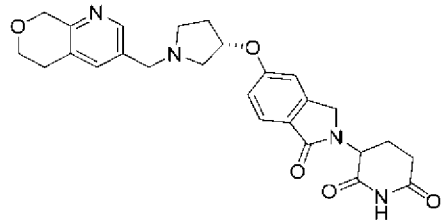
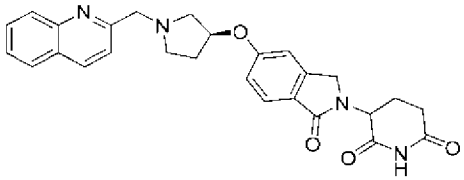
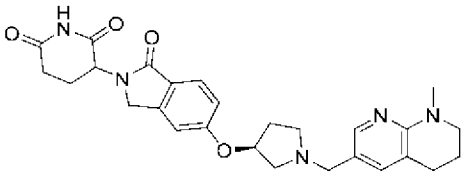
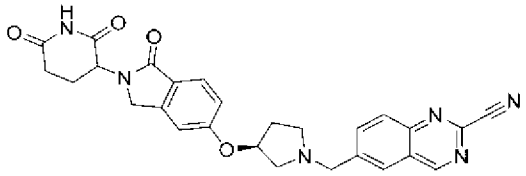
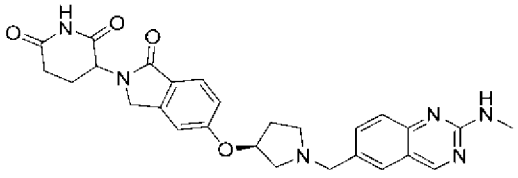
 3-(5-{[(2R,3S)-2-甲基-1-[(2-甲基喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.338928	28.935	0.016668	34
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-甲氧基喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.045233	19.71	0.006238	36
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4-甲基哌啡-1-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.019985	13.365	0.006775	33.5
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-{[2-(吡咯啶-1-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0060175	11.865	0.003971	34
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(味啉-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.011928	12.168	0.0026926	35
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(嗶烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.004904576	12.83315243	0.0028338	32.6

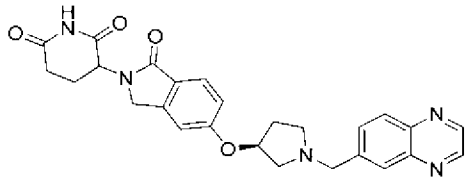
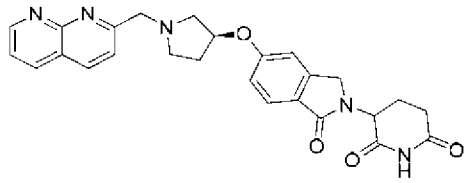
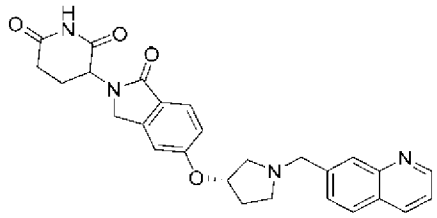
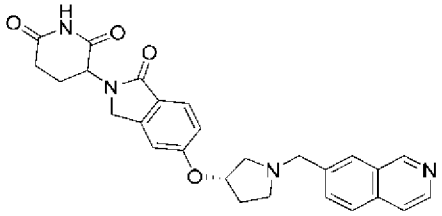
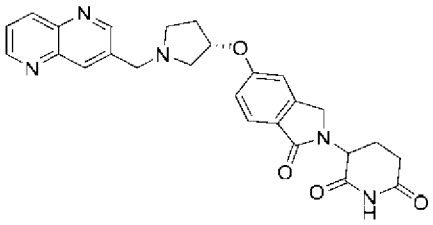
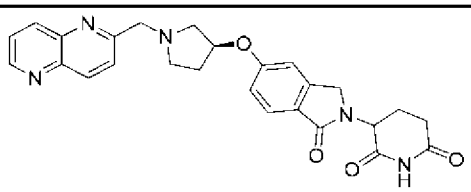
 3-(5-{[(3S)-1-[(1-甲基-1H-吲唑-5-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	10	86.69	0.068849	61
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-甲基-2H-吲唑-5-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	10	81.985	0.040491	52
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({2H,3H,4H-哌喃并[2,3-c]吡啶-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.1533802	12.988	0.012255	33
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.021691	7.273333333	0.028597	30
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.006073778	8.454073752	0.00271	29
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(2-側氧基-2H-吮烯-7-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	10	85.765	0.028782	55

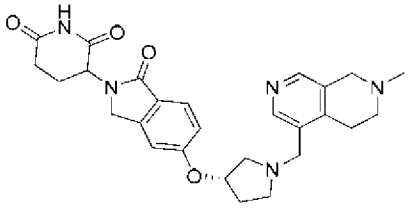
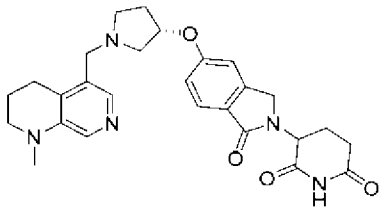
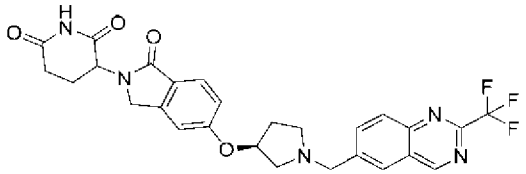
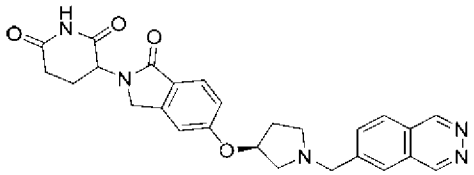
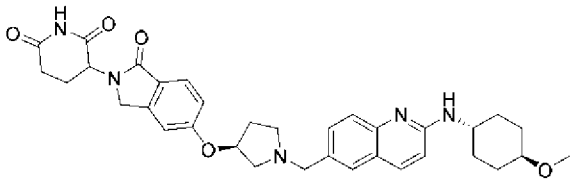
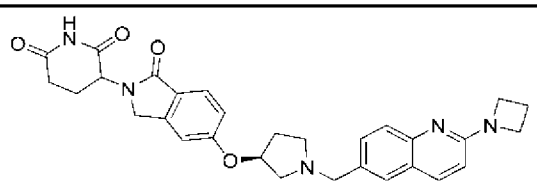
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呻-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	10	88.425	0.557928	70
 3-(5-{[(3S)-1-[(4-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呻-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	10	84.725	0.047916	56
 3-(5-{[(3S)-1-[(4-甲基-2-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呻-7-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	10	91.915	0.024151	52
 3-(5-{[(3S)-1-[(7-甲基-5,6,7,8-四氫-1,7-萘啶-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.425376	11.9	0.0651	34
 3-(5-{[(3S)-1-[(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	5.0452695	33.405	0.216096	34

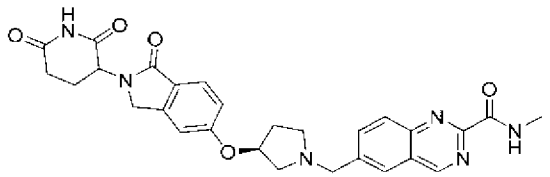
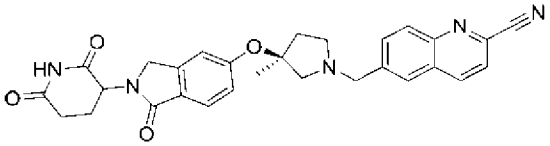
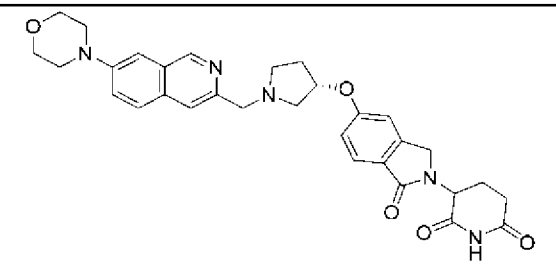
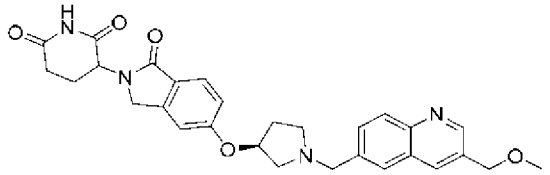
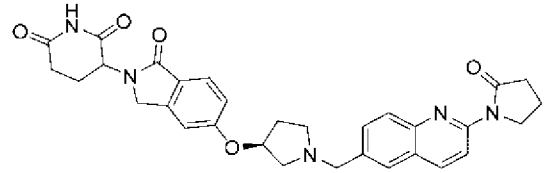
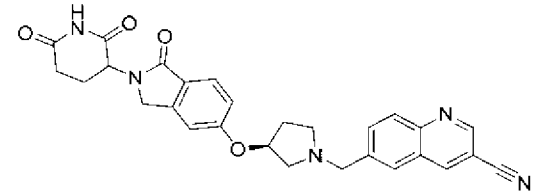
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	10	93.175	3.333333	79
 3-(5-{[(3S)-1-({2H,3H-呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.751104	25.455	0.020799	34
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(2-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁唏-7-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	10	90.28	10	80
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({5H,7H,8H-哌喃并[4,3-b]吡啶-3-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.45619	11.67	0.039855	35
 3-(5-{[(3S)-1-({2H,3H-呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	2.037107	40.58	0.060113	42
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({5H,6H,8H-哌喃并[3,4-b]吡啶-4-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	1.281827	56.39	0.062727	51

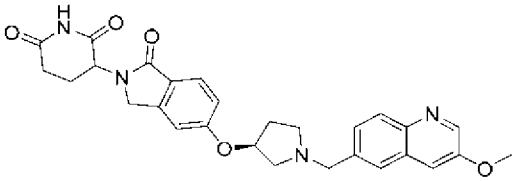
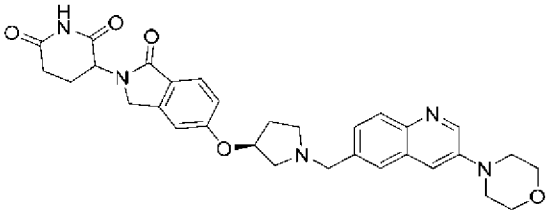
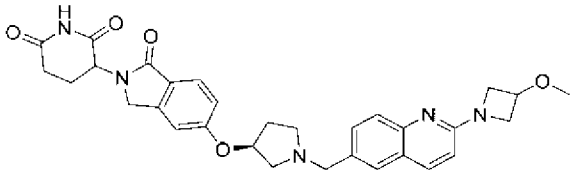
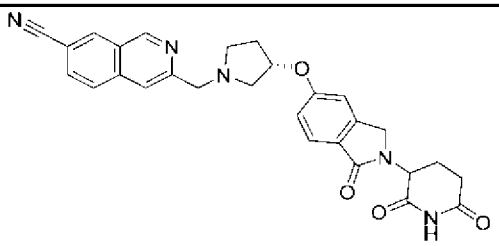
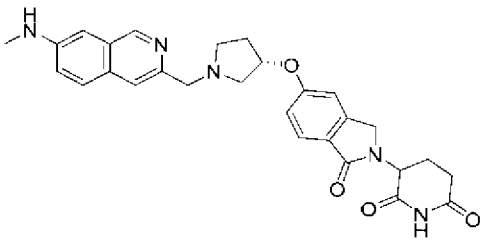
3-(5-{[(3S)-1-{[3-氟(2-^{2}H)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.094935	21.68	0.003573	35
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({2H,3H,4H-哌喃并[2,3-b]吡啶-5-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.489245	27.04	0.038911	44
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-1-甲基吡咯啶-3-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.059719	12.73	0.067535	37
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.090523	11.69	0.067423	37
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.093382	11.97	0.100257	32
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({2H,3H,4H-哌喃并[3,2-c]吡啶-5-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.122294	16.99	0.016149	36

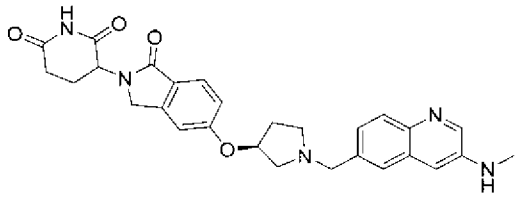
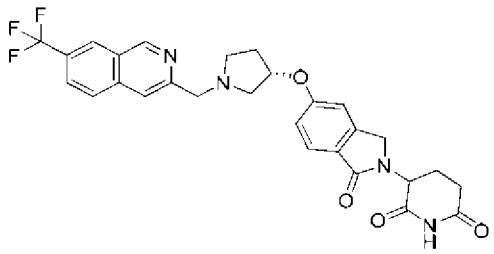
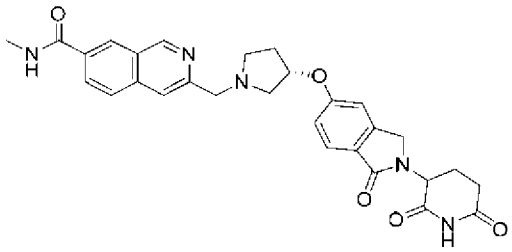
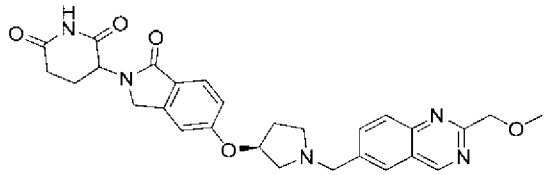
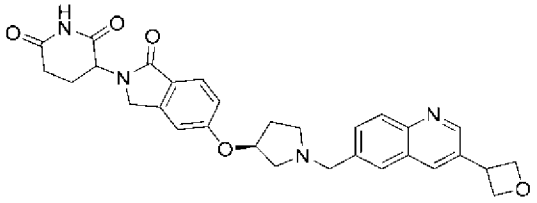
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(味啉-4-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.016093333	9.636666667	0.007198667	31.33333333
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({5H,6H,8H-哌喃并[3,4-b]吡啶-3-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.25197	8.89	0.027288	30
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(喹啉-2-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	10	81.45	0.025584	58
 3-(5-{[(3S)-1-[(8-甲基-5,6,7,8-四氫-1,8-萘啶-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	10	79.28	0.019112	58
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3二氫-1H-異吲哚-5-基]氧基}吡咯啶-1-基]甲基}喹唑啉-2-甲腈	0.072981	17.27	0.012084	35
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(甲基胺基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.23363	22.48	0.044777	41

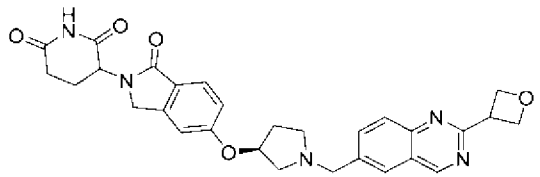
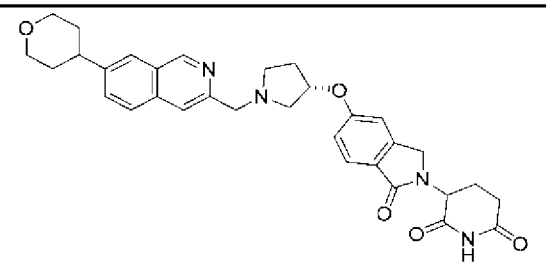
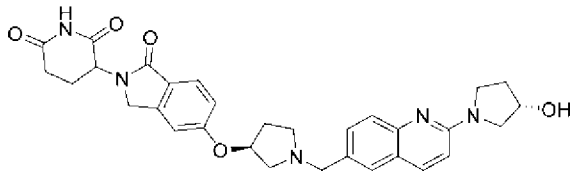
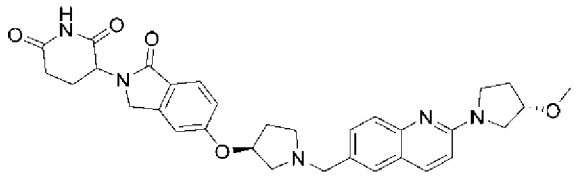
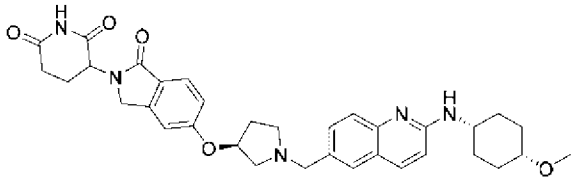
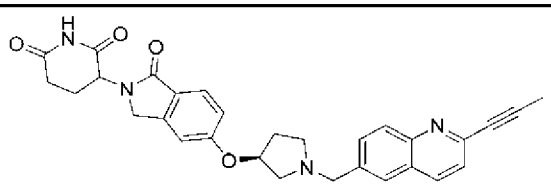
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(喹喏啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.878894	70.03	0.014242	43
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,8-喘啶-2-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	1.024062	65.94	0.291757	75
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(喹啉-7-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	10	76.22	0.030123	57
 3-(5-{[(3S)-1-[(異喹啉-7-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.290157	54.45	0.020955	46
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,5-喘啶-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.560501	73.34	0.075391	66
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,5-喘啶-2-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	2.523437	54.03	0.027916	37

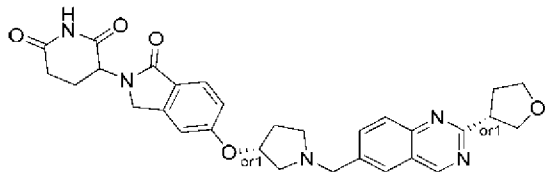
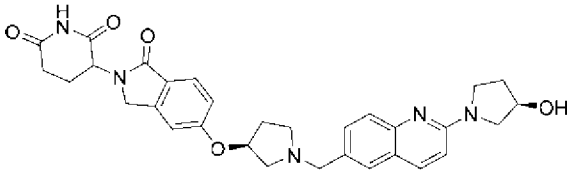
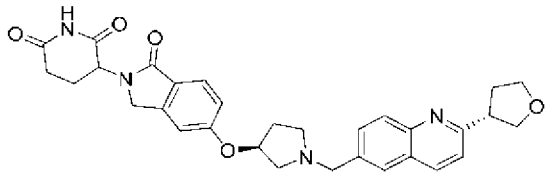
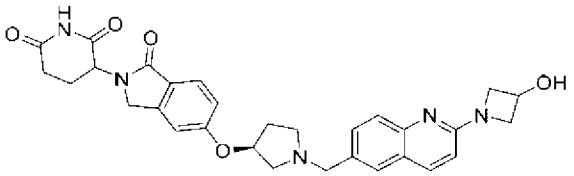
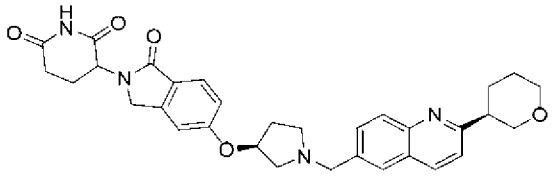
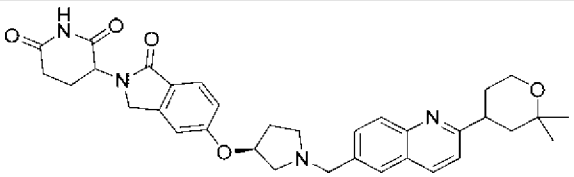
 3-(5-{[(3S)-1-[(7-甲基-5,6,7,8-四氫-2,7-萘啶-4-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	10	84.06	0.558139	68
 3-(5-{[(3S)-1-[(1-甲基-1,2,3,4-四氫-1,7-萘啶-5-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.312721	43.26	0.019621	40
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-{[2-(三氟甲氧基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.033225997	14.73823163	0.008108667	29.66666667
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(呔啡-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.88301	16.7	0.148388	38
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(2-{[(1r,4r)-4-甲氧基環己基]胺基}喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.005046	8.26	0.006284	32.5
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(氮雜環丁烷-1-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.006712	10.91	0.0030055	37

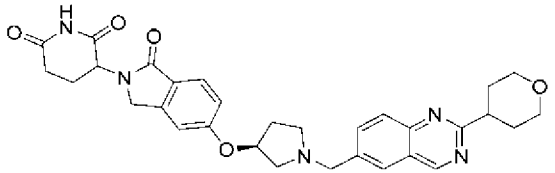
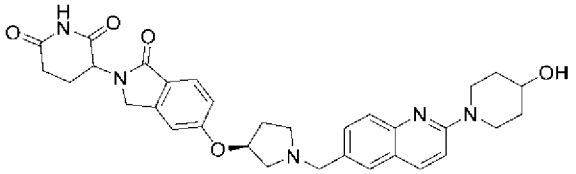
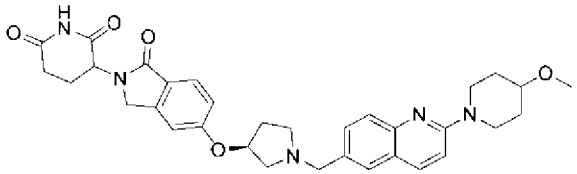
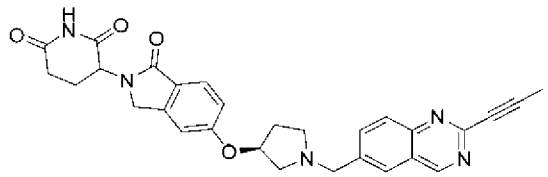
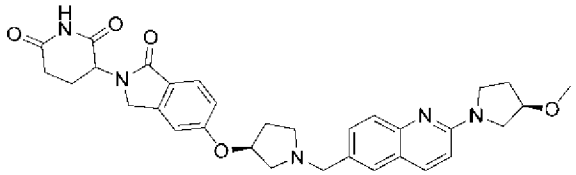
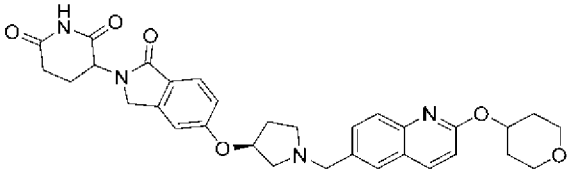
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3二氫-1H-異吲哚-5-基]氧基}吡咯啶-1-基]甲基}-N-甲基喹唑啉-2-甲醯胺	0.33716	8.51	0.174845	38
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3二氫-1H-異吲哚-5-基]氧基}-3-甲基吡咯啶-1-基]甲基}喹啉-2-甲腈	10	80.88	10	94
 3-(5-{[(3S)-1-{[7-(味啉-4-基)異喹啉-3-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.003174	6.72	0.003821	36
 3-(5-{[(3S)-1-{[3-(甲氧基甲基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.011074	7.64	0.004282	33
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-{[2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.007185	10.36	0.0018285	31
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3二氫-1H-異吲哚-5-基]氧基}吡咯啶-1-基]甲基}喹啉-3-甲腈	0.044026	12.18	0.004183	33

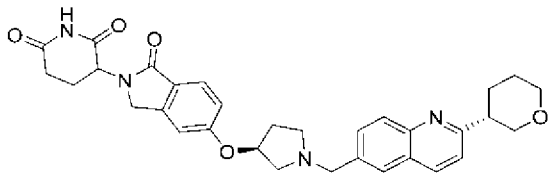
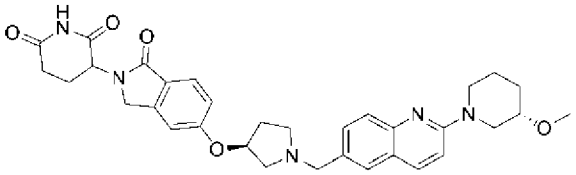
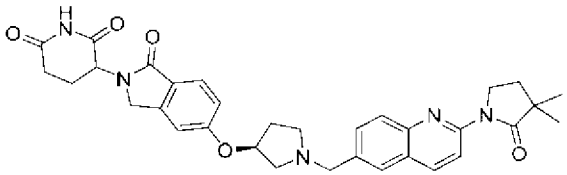
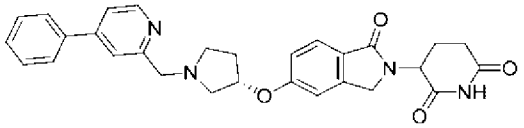
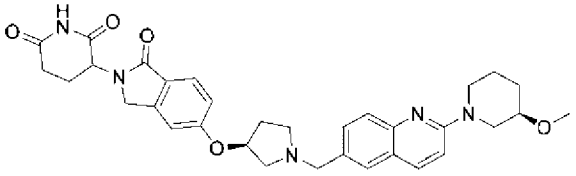
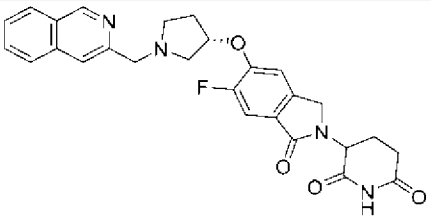
 3-(5-{[(3S)-1-[(3-甲氧基喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.019087	12.81	0.003255	34
 3-(5-{[(3S)-1-{[3-(味啉-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002963	7.83	0.0031885	27
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.006816	11.6	0.002301	36
 3-{[(3S)-3-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]氧基}吡咯啶-1-基]甲基}異喹啉-7-甲腈	0.010040237	8.661117213	0.001871	29
 3-(5-{[(3S)-1-{[7-(甲基胺基)異喹啉-3-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.042138	12.46	0.009012	32

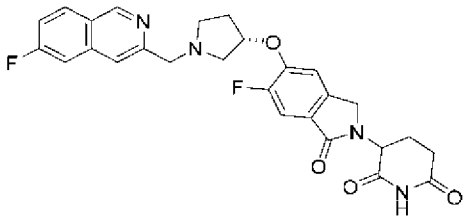
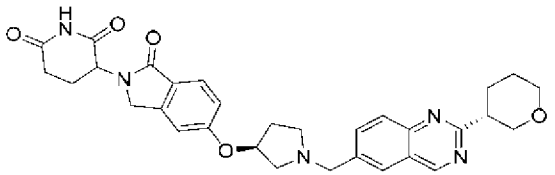
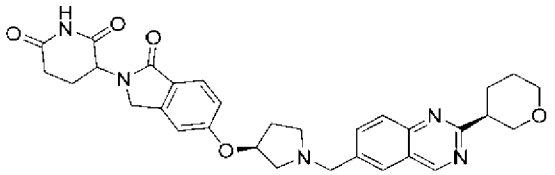
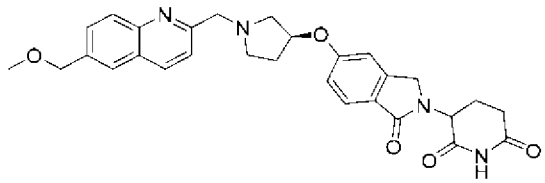
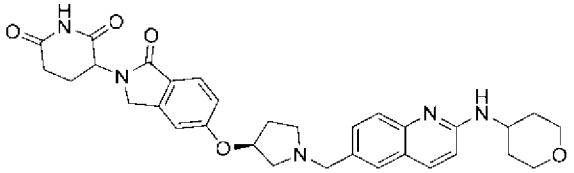
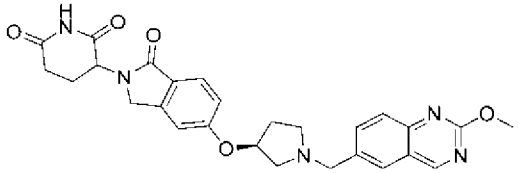
 3-(5-{[(3S)-1-{[3-(甲基胺基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.204197	16.86	0.018128	34
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-{[7-(三氟甲氧基)異喹啉-3-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001138	6.875	0.001473	31
 3-{[(3S)-3-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]氧基}吡咯啶-1-基]甲基}-N-甲基異喹啉-7-甲醯胺	0.066839	7.51	0.0297975	28
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(甲氧基甲基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.078519	9.73	0.047498	32
 3-(5-{[(3S)-1-{[3-(氧雜環丁烷-3-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.005036	8.08	0.0046725	30

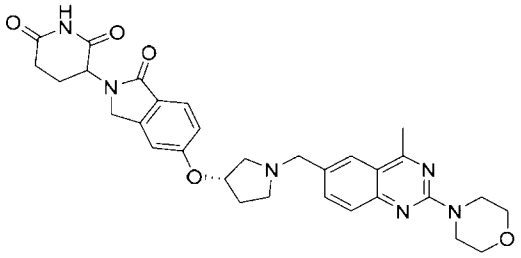
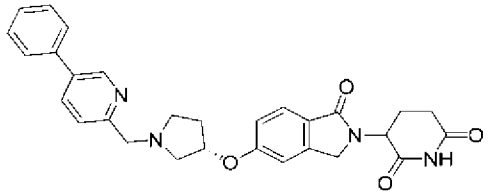
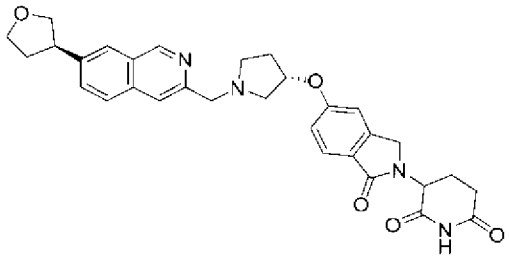
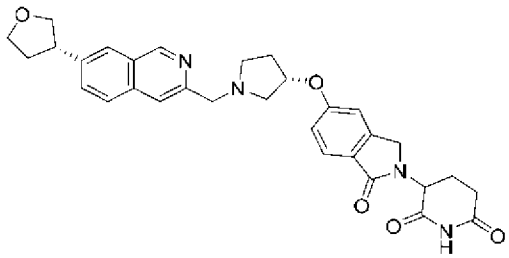
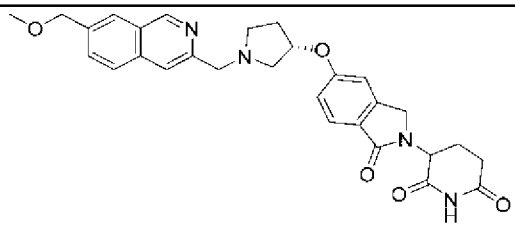
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(氧雜環丁烷-3-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.016665	7.8	0.016819	30
 3-(5-{[(3S)-1-{[7-(噚烷-4-基)異喹啉-3-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0020869	8.822234489	0.00145675	29.75
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.011445	7.1	0.0103925	36.5
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-3-甲氧基吡咯啶-1-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001578	9.12	0.003576	34
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(2-{[(1s,4s)-4-甲氧基環己基]胺基}喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001044	6.285	0.006384	29.5
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-{[2-(丙-1-炔-1-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002024	8.03	0.003183333	29.33333333

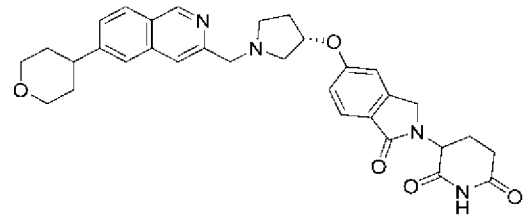
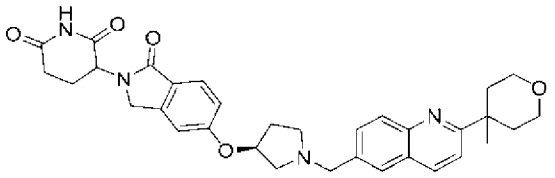
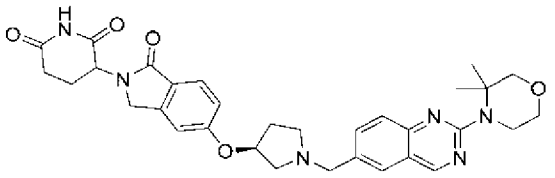
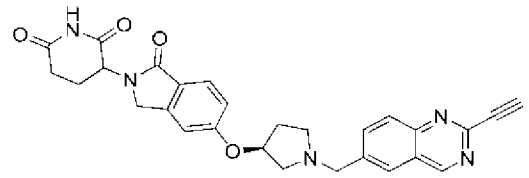
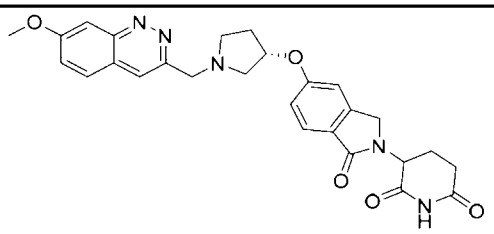
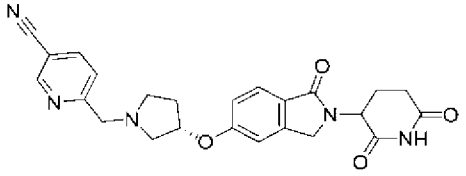
 rel-3-(1-側氧基-5-{[(3R)-1-({2-[(3S)-氧雜環戊烷-3-基]喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0185105	7.06	0.021814	34
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.020868	11.85	0.017461	36
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-氧雜環戊烷-3-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0024465	8.77	0.002408	30
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基) 喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.026834	13.6	0.014137	34
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-噁烷-3-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.005280638	12.50241832	0.003325333	32.33333333
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(2,2-二甲基噁烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002141386	7.959308922	0.00256	29

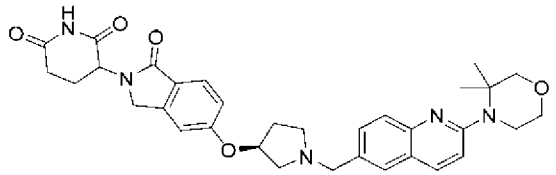
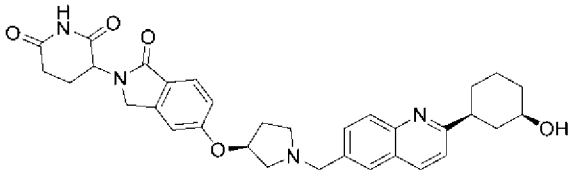
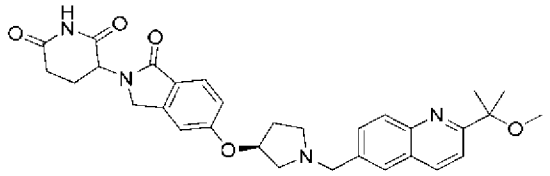
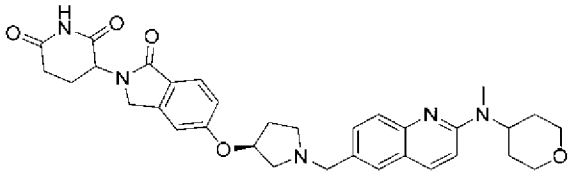
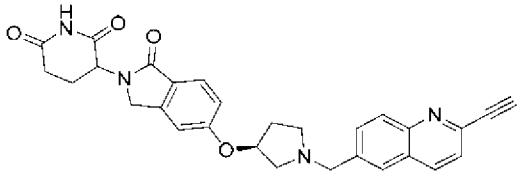
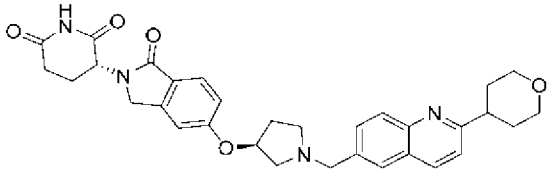
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(噁烷-4-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0213845	6.11	0.032648	30.5
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4-羥基哌啶-1-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.006588	9.69	0.00286	34.5
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4-甲氧基哌啶-1-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.003755	9.39	0.0024855	30.5
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-{[2-(丙-1-炔-1-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.051561	8.56	0.038894	29
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-3-甲氧基吡咯啶-1-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.003668	8.99	0.002459	37
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(噁烷-4-基氧基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.009832055	13.54266423	0.004522	33

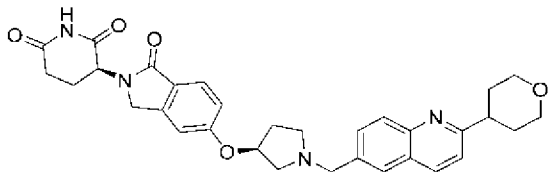
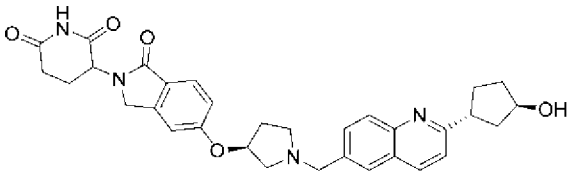
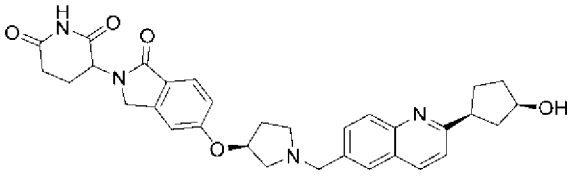
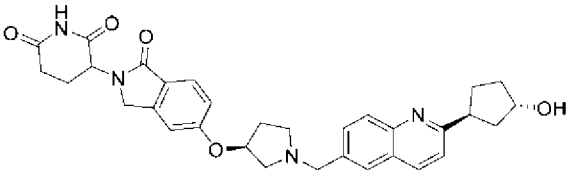
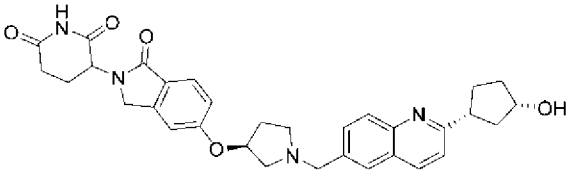
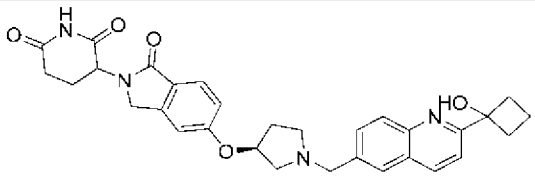
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-喔烷-3-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.003592875	10.59630324	0.002149	32
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-3-甲氧基哌啶-1-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.005286	10.12	0.005831	34
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(3,3-二甲基-2-側氧基吡咯啶-1-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.003882	7.37	0.007364	29.66666667
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(4-苯基吡啶-2-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.016672	8.59	0.005296	34.5
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-3-甲氧基哌啶-1-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.003914	6.79	0.004315	34
 3-(6-氟-5-{[(3S)-1-[(異喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.053743	7.57	0.010632	34

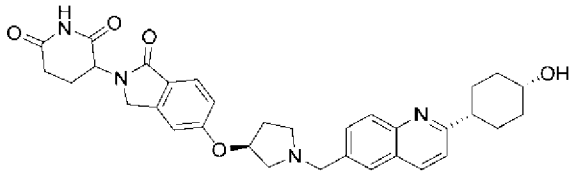
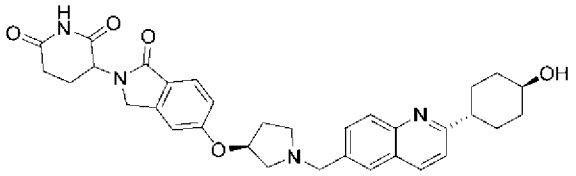
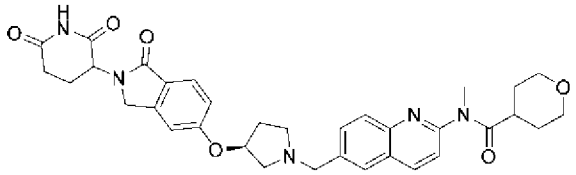
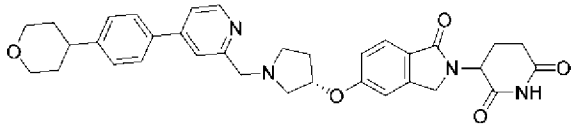
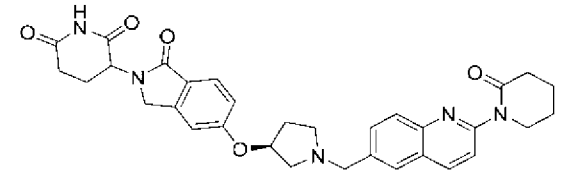
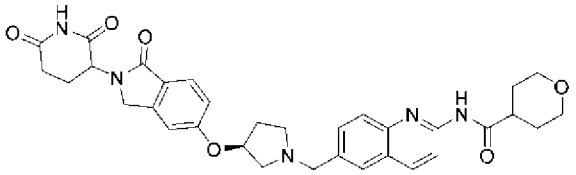
 3-(6-氟-5-{[(3S)-1-[(6-氟異喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.104072	11.55	0.014333	36
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-喔烷-3-基]喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.019426	5.31	0.0338035	31
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-喔烷-3-基]喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.008799	6.66	0.016016	28.5
 3-(5-{[(3S)-1-{[6-(甲氧基甲基)喹啉-2-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.089585	26.02	0.011713	46
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(喔烷-4-基)胺基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.00427	7.78	0.01059	37
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-甲氧基喹唑啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.022292	8.47	0.008055	37

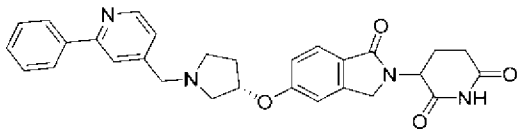
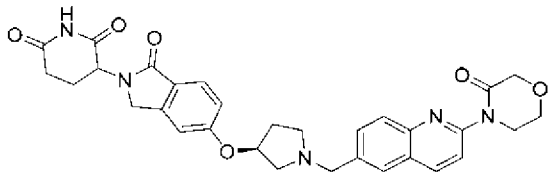
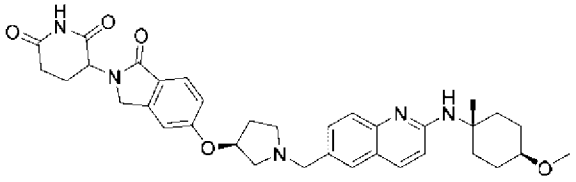
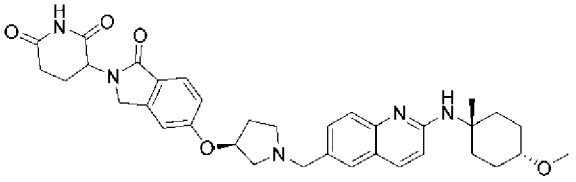
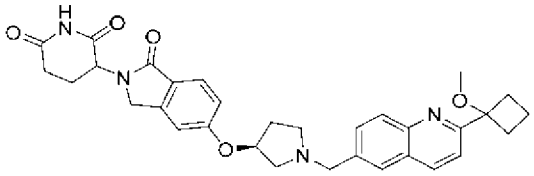
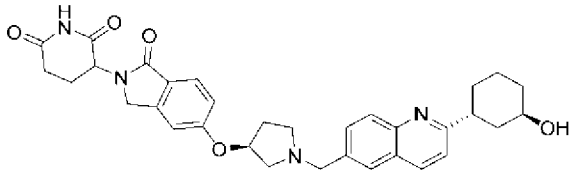
 3-(5-{[(3S)-1-{[4-甲基-2-(味啉-4-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.009282	7.12	0.005366	36
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(5-苯基吡啶-2-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.131026	31.28	0.007588	46
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({7-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基]異喹啉-3-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3 二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002964	8.5	0.001412	28
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({7-[(3S)-氧雜環戊烷-3-基]異喹啉-3-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3 二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001845	7.635	0.001662	30
 3-(5-{[(3S)-1-{[7-(甲氧基甲基)異喹啉-3-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002854	8.95	0.001418	30

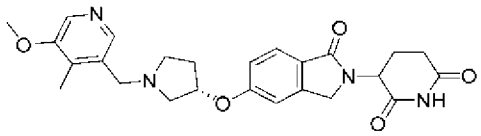
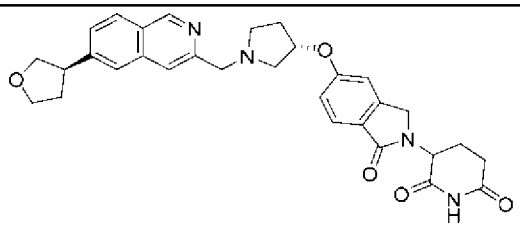
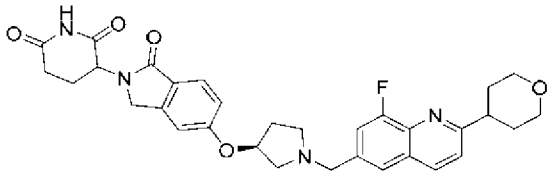
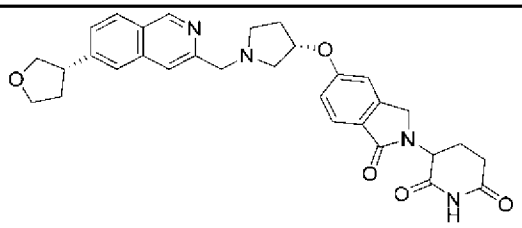
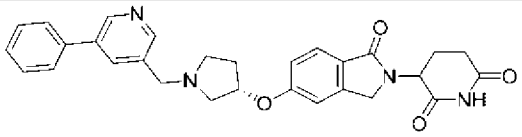
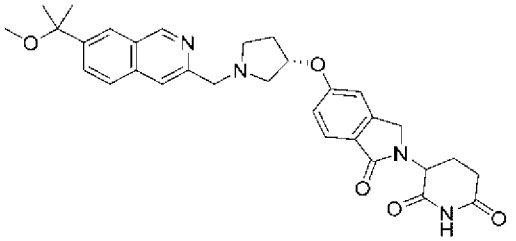
 3-(5-{[(3S)-1-{[6-(噁烷-4-基)異喹啉-3-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.01226784	13.119518	0.0055505	33.5
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4-甲基噁烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.004029	10.29	0.0019875	32
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(3,3-二甲基味啉-4-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.017623928	17.2963623	0.0048155	31.5
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-乙炔基喹唑啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0702214	28.856	0.016544	45
 3-(5-{[(3S)-1-[(7-甲氧基啐啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.012413	7.52	0.005483	28
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3二氫-1H-異吲哚-5-基]氧基}吡咯啶-1-基]甲基}吡啶-3-甲腈	10	69.48	0.060965	64

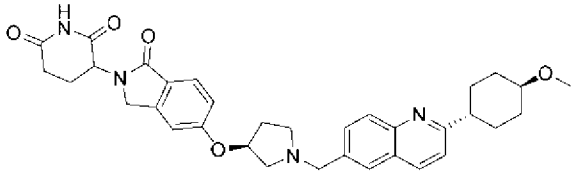
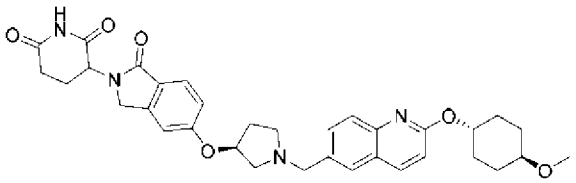
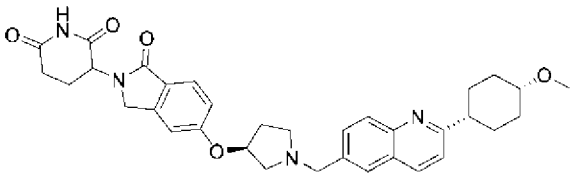
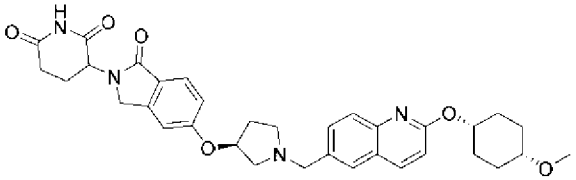
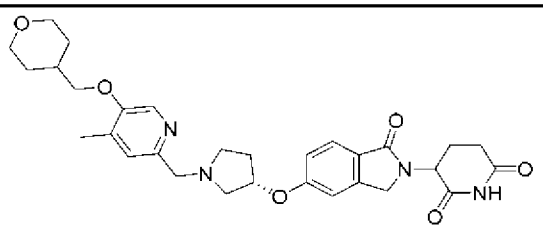
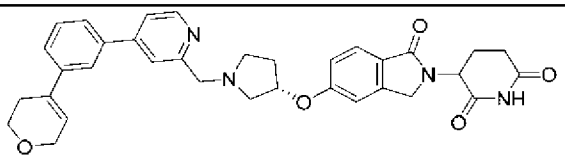
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(3,3-二甲基味啉-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0020805	9.02	0.0028415	34
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3R)-3-羥基環己基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.011071	7.93	0.009665	32
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(2-甲氧基丙-2-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002976	6.21	0.002603	32.5
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[甲基(噁烷-4-基)胺基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基} 1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.003499	8.45	0.0018245	32
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-乙炔基喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.259571667	6.523333333	0.003138	32
 (3R)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(噁烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.006120951	9.677358883	0.00675	33

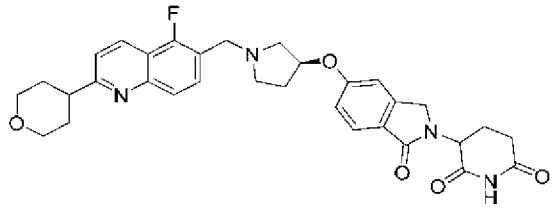
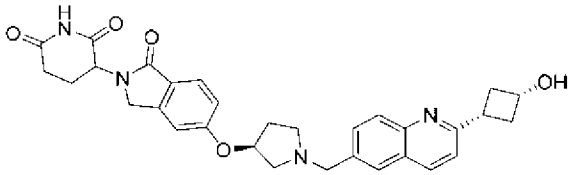
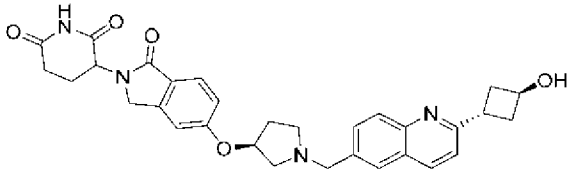
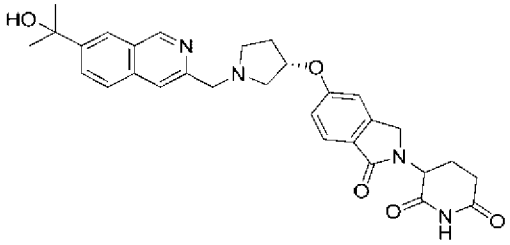
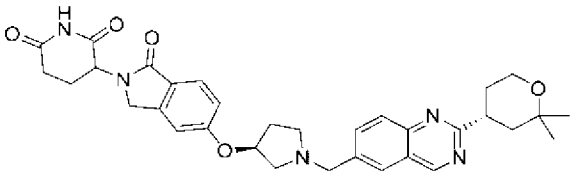
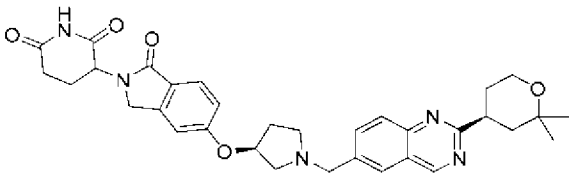
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(噁烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.003118796	10.42904036	0.001617818	31.89795685
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3R)-3-羥基環戊基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.00137825	8.2675	0.002601	31.5
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3R)-3-羥基環戊基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0026645	7.68	0.002993	31
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3S)-3-羥基環戊基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.00324125	8.695	0.002665	27.5
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3S)-3-羥基環戊基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.000655	7.585	0.003331	32
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(1-羥基環丁基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0024	7.94	0.002577	29.5

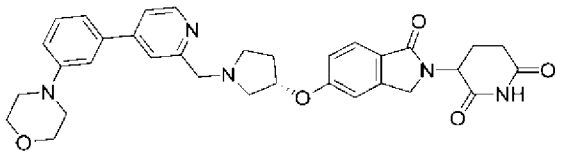
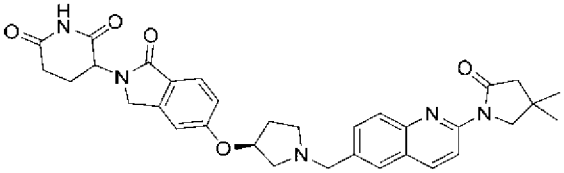
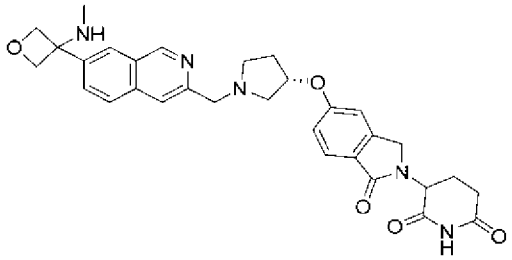
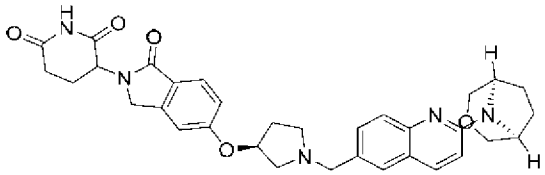
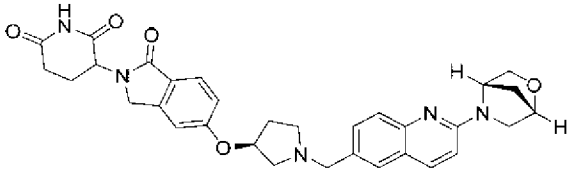
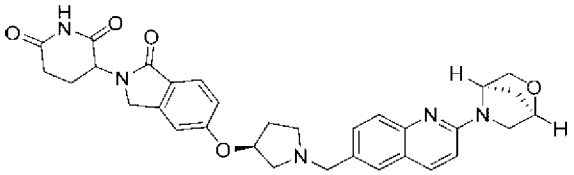
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({2-[(1s,4s)-4-羥基環己基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0003288	7.956	0.00103	33
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({2-[(1r,4r)-4-羥基環己基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0027885	7.3325	0.00467	30
 N-(6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]氧基}吡咯啶-1-基]甲基}喹啉-2-基)-N-甲基噁烷-4-甲醯胺	0.003346	6.6	0.005038	32.5
 3-(5-{[(3S)-1-({4-[4-(噁烷-4-基)苯基]吡啶-2-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.000192	6.39	0.001327	31
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-{[2-(2-側氧基哌啶-1-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.000959	7.56	0.001731	31.5
 N-(6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]氧基}吡咯啶-1-基]甲基}喹啉-2-基)噁烷-4-甲醯胺	0.002033	5.73	0.001776	29

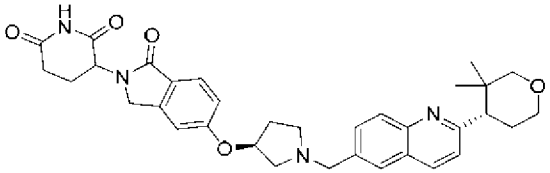
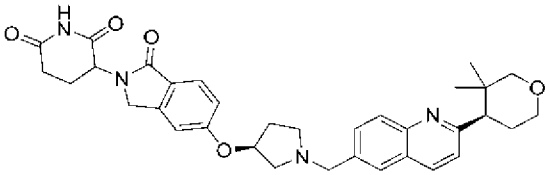
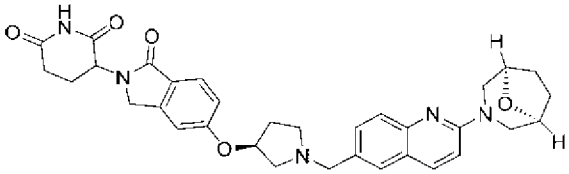
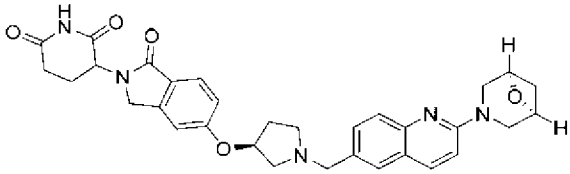
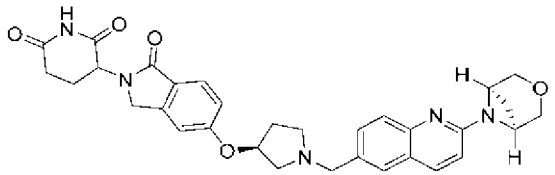
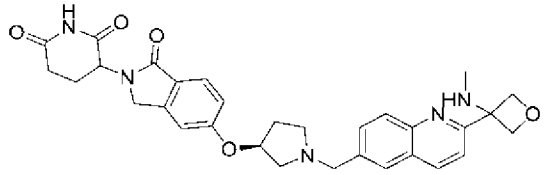
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(2-苯基吡啶-4-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.023018	9.19	0.006943	38
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-{[2-(3-側氧基味啉-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002911	6.88	0.002434	32
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(2-{[(1r,4r)-4-甲氧基-1-甲基環己基]胺基}喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.004203	8.155	0.005361	30
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(2-{[(1s,4s)-4-甲氧基-1-甲基環己基]胺基}喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.000882333	8.44	0.003414	26
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(1-甲氧基環丁基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.003319	7.4	0.0026925	31
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3R)-3-羥基環己基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001181	8.405	0.003182	31

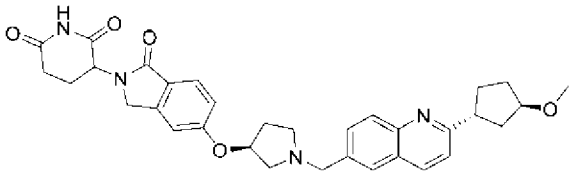
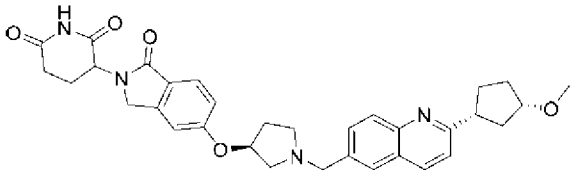
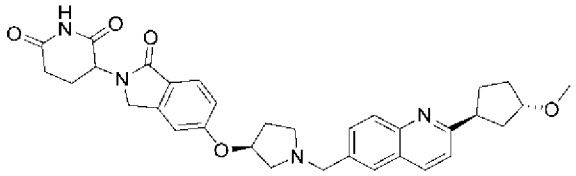
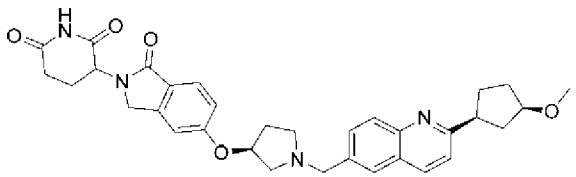
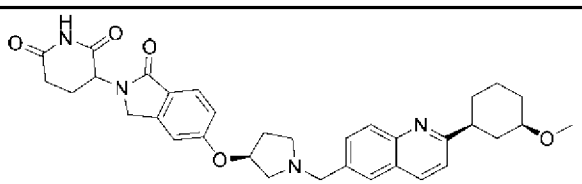
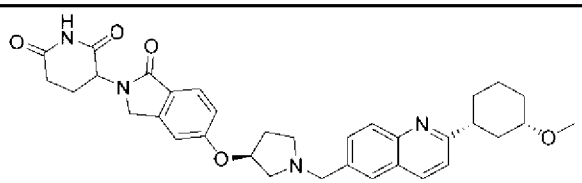
 3-(5-{[(3S)-1-[(5-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.832623	59.99	0.028518	61
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({6-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基]異喹啉-3-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3 二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.003394	6.69	0.001988	28
 3-(5-{[(3S)-1-{[8-氟-2-(噁烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001090306	7.098126396	0.001238	28
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({6-[(3S)-氧雜環戊烷-3-基]異喹啉-3-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3 二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.012915	5.87	0.005385	28
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(5-苯基吡啶-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.008397	7.52	0.002166	33
 3-(5-{[(3S)-1-{[7-(2-甲氧基丙-2-基)異喹啉-3-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.00604	11.51	0.001207	32

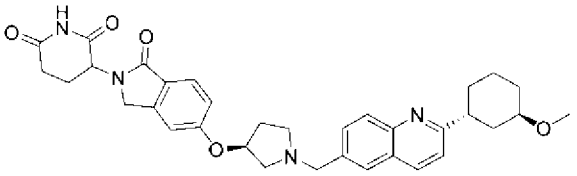
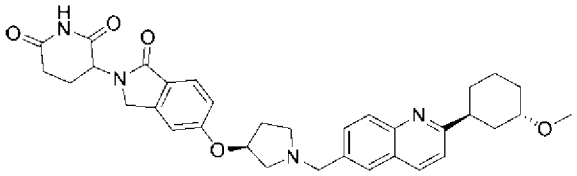
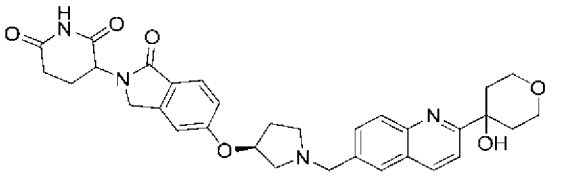
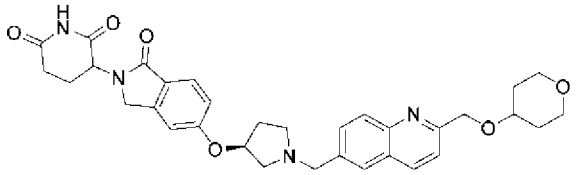
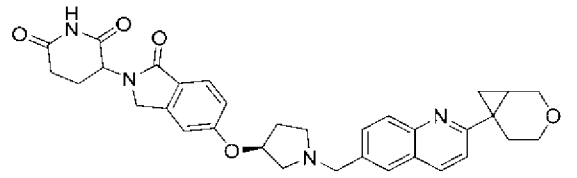
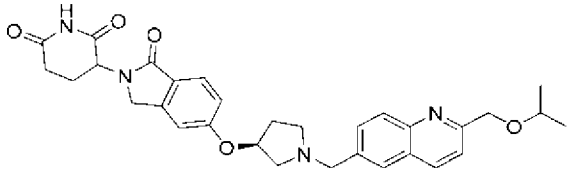
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({2-[(1r,4r)-4-甲氧基環己基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001289	11.035	0.00188	26
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(2-{[(1r,4r)-4-甲氧基環己基]氧基}喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.009047	8.57	0.011534333	30.66666667
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({2-[(1s,4s)-4-甲氧基環己基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001143661	9.583262732	0.001115	30
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(2-{[(1s,4s)-4-甲氧基環己基]氧基}喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0053535	8.79	0.004617667	31.33333333
 3-(5-{[(3S)-1-({4-甲基-5-[(噁烷-4-基)甲氧基]吡啶-2-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.044916	16.9	0.009709	42
 3-(5-{[(3S)-1-({4-[3-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)苯基]吡啶-2-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.000738	7.53	0.002005	28

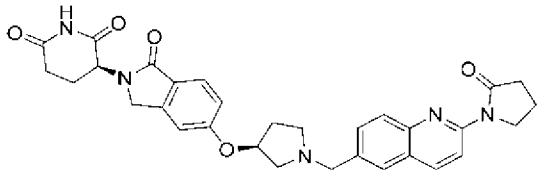
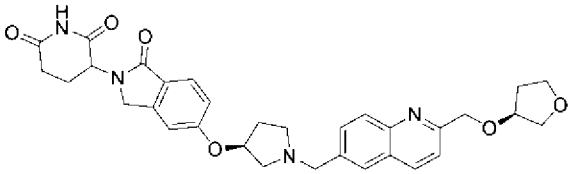
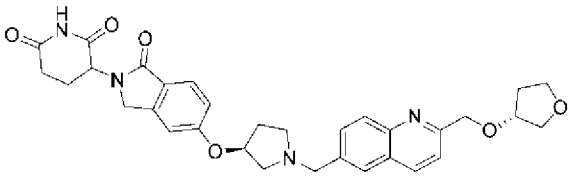
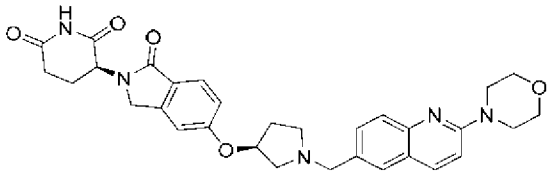
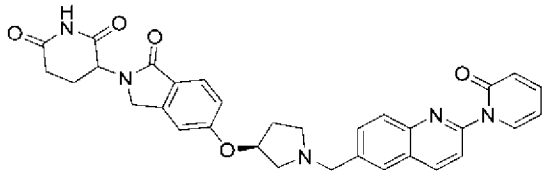
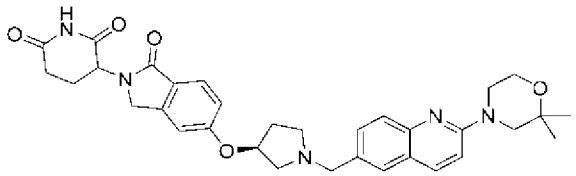
 3-(5-{[(3S)-1-{[5-氟-2-(嗶烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001285412	10.02081059	0.001334	32
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({2-[(1s,3s)-3-羥基環丁基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.005214	6.89	0.002091	31
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({2-[(1r,3r)-3-羥基環丁基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.005024	7.85	0.003799	32
 3-(5-{[(3S)-1-{[7-(2-羥基丙-2-基)異喹啉-3-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.016189	7.18	0.005408	31
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4R)-2,2-二甲基嗶烷-4-基]喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.019685962	9.865939224	0.064999	27
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4S)-2,2-二甲基嗶烷-4-基]喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.009523697	8.353940441	0.043384	31

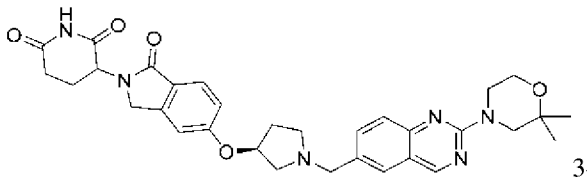
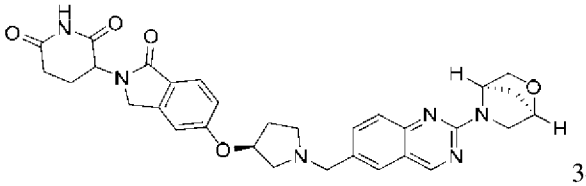
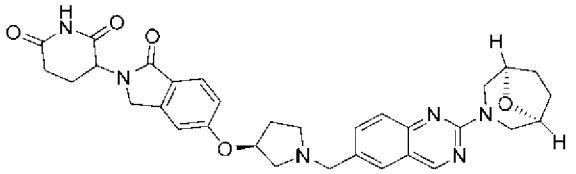
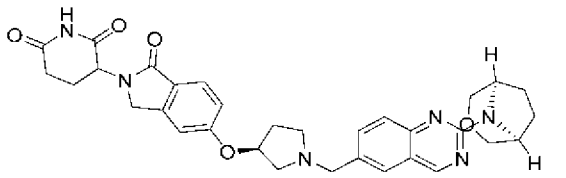
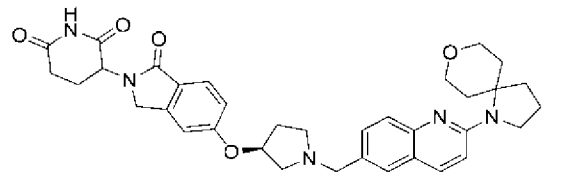
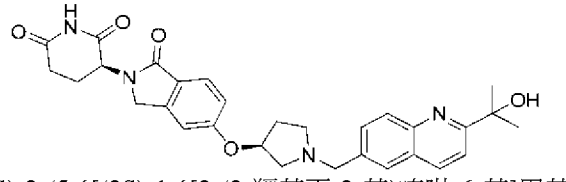
 3-(5-{[(3S)-1-({4-[3-(味啉-4-基)苯基]吡啶-2-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.007331	4.54	0.002321	28
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4,4-二甲基-2-側氧基吡咯啶-1-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0027725	8.145	0.001581	31
 3-(5-{[(3S)-1-({7-[3-(甲基胺基)氧雜環丁烷-3-基]異喹啉-3-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.056356	7.77	0.096725	33
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.009725	11.965	0.004467	28
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.005544	8.09	0.002981	34
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0061895	9.745	0.005669	33

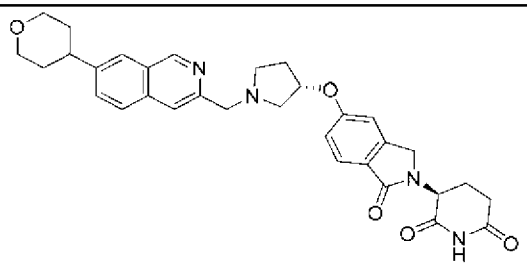
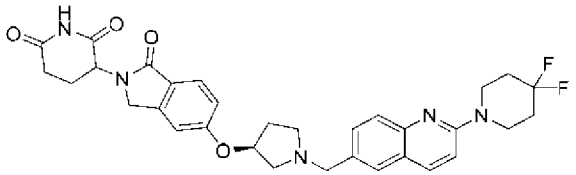
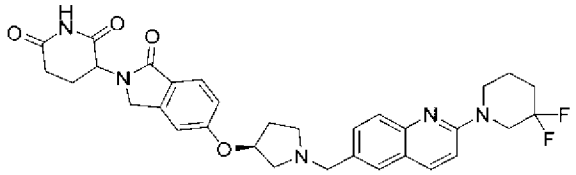
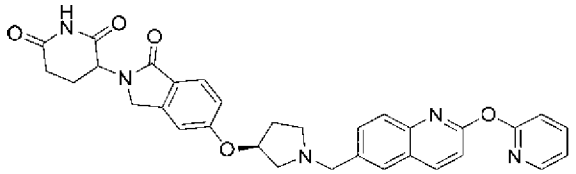
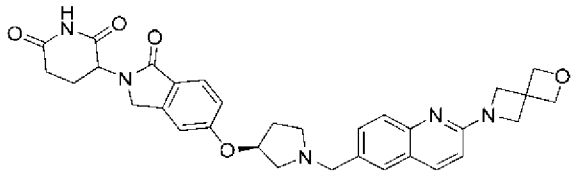
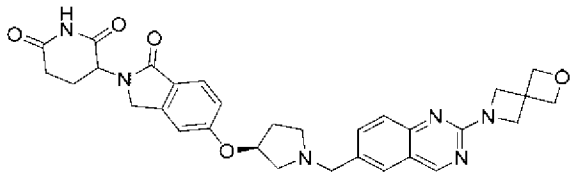
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4S)-3,3-二甲基嗶烷-4-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001698	6.945	0.001776	34
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4R)-3,3-二甲基嗶烷-4-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.008034	11.03	0.003315	41
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,5S)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.00642	11.085	0.0064965	37
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,5S)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0031875	9.79	0.001982	38
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,5S)-3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.011178	9.645	0.008623	37
4-(6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]氧基}吡咯啶-1-基]甲基}喹啉-2-基)-1λ⁶-硫代味啉-1,1-二酮	0.029435	10.02	0.019096	40
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[3-(甲基胺基)氧雜環丁烷-3-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.019941	9.16	0.037568	36

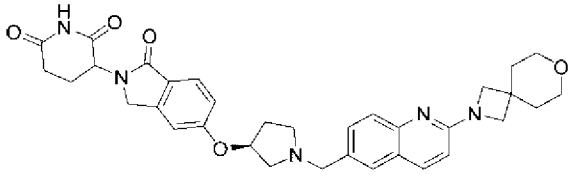
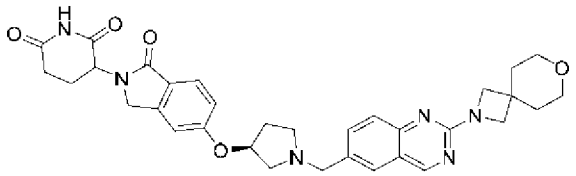
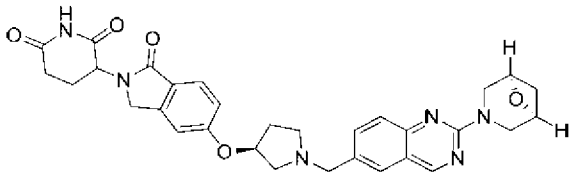
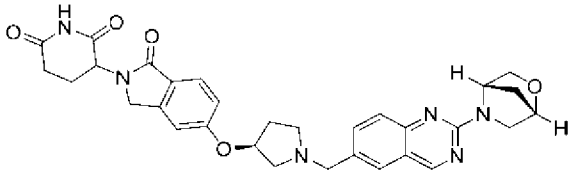
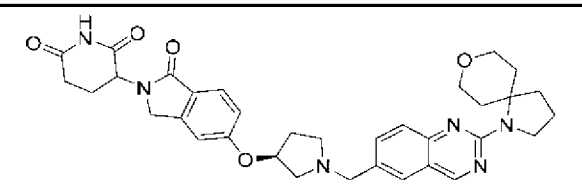
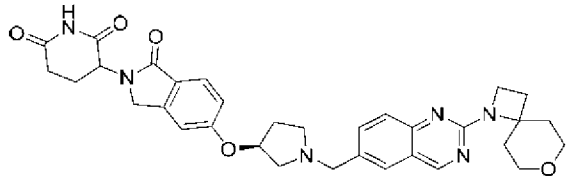
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3R)-3-甲氧基環戊基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001949667	7.45	0.0047445	30
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3S)-3-甲氧基環戊基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.000741333	7.233333333	0.003199667	28.33333333
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3S)-3-甲氧基環戊基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.004798667	8.926666667	0.0061865	32.5
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3R)-3-甲氧基環戊基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001609494	8.775572428	0.002074333	29.66666667
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3R)-3-甲氧基環己基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.016485	9.143333333	0.028746	32
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3S)-3-甲氧基環己基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001958333	7.623333333	0.003488	27.5

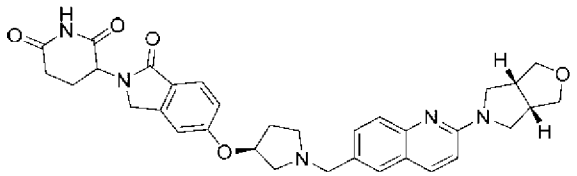
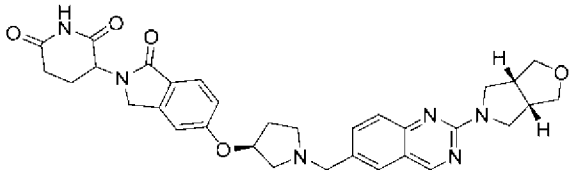
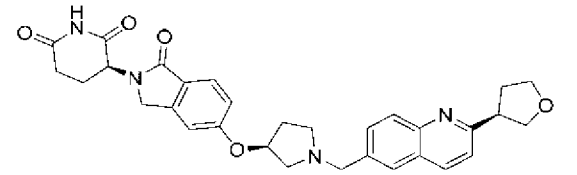
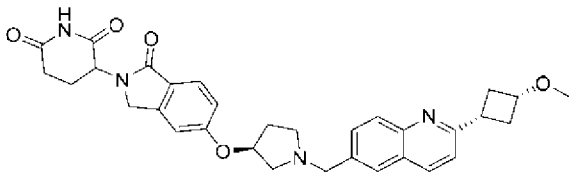
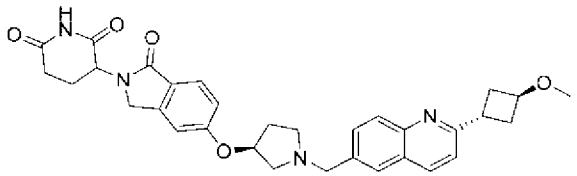
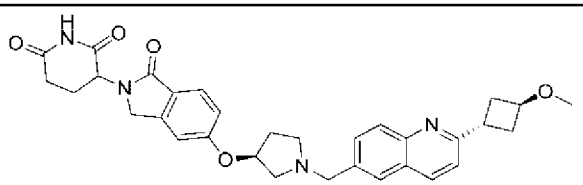
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3R)-3-甲氧基環己基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.000930333	7.97	0.002835	29
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3S)-3-甲氧基環己基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0020115	9.255	0.0035815	30.5
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4-羥基噁烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.007408	6.55	0.008836	31.5
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(噁烷-4-基氧基)甲基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002194902	7.294539461	0.004727	33
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{3-oxabicyclo[4.1.0]庚-6-基}喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002163382	9.735276584	0.003104667	33.33333333
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({2-[(丙-2-基氧基)甲基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.003402573	8.146907101	0.006512	36

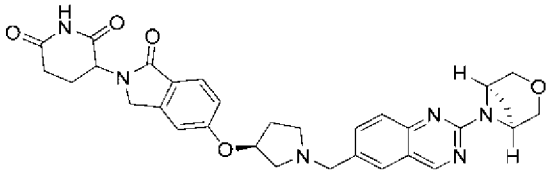
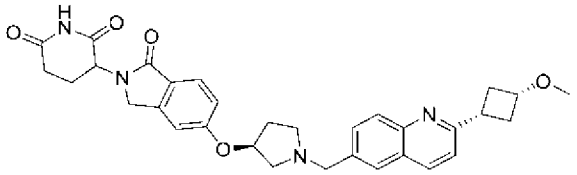
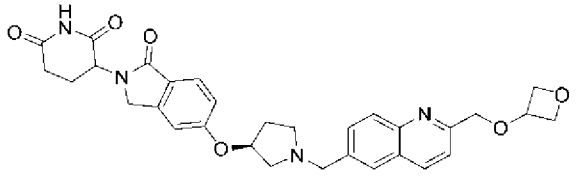
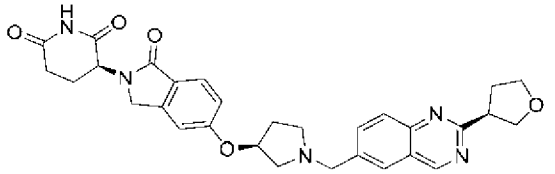
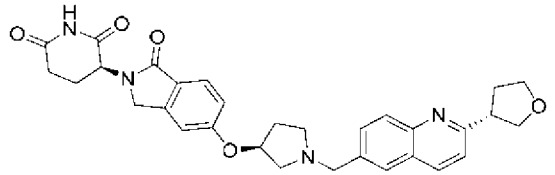
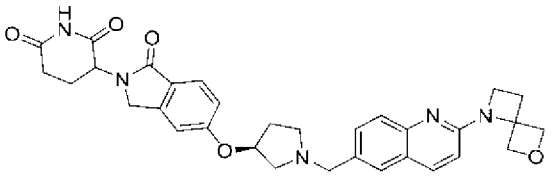
 (3S)-3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-{[2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002821333	8.56	0.001511	40
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(2-{[(3S)-氧雜環戊烷-3-基氧基]甲基}喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.003119	7.75	0.007036	33
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-[(2-{[(3R)-氧雜環戊烷-3-基氧基]甲基}喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002625	6.56	0.004507	30
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(味啉-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.009714541	14.56095405	0.001829168	34.59000015
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-{[2-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-1-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0019315	8.805	0.0022695	35
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(2,2-二甲基味啉-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002614154	10.47609367	0.002407	32

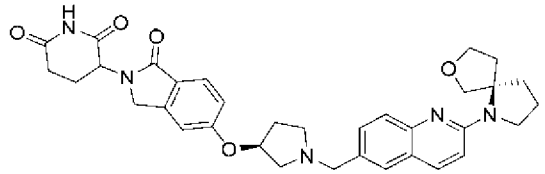
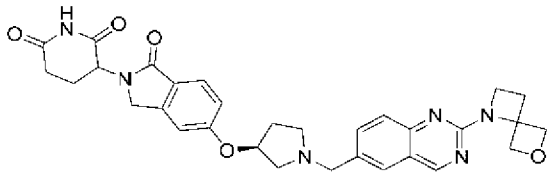
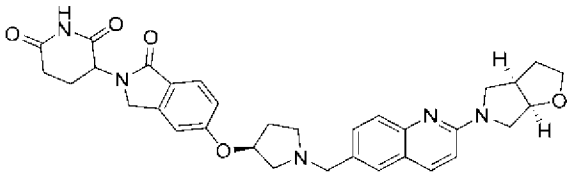
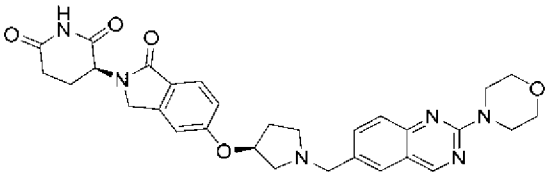
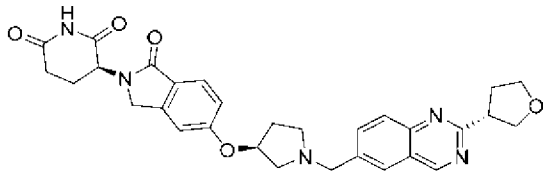
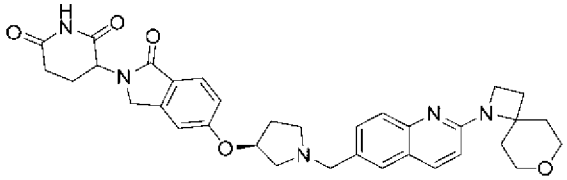
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(2,2-二甲基吗啉-4-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.007668547	9.381135283	0.0116225	31
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.076619	16.57	0.080115	39
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,5S)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.015604	11.04	0.045854	35
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.024854	8.88	0.100692	33
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-1-基}喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.015475	20.2	0.011275	47
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(2-羥基丙-2-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.010088768	12.89005417	0.001687122	33.91906071

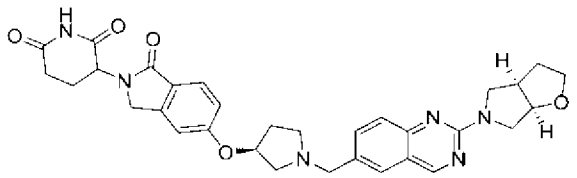
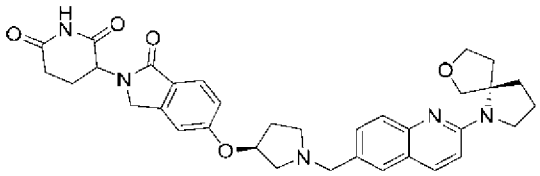
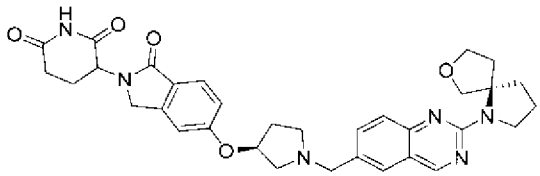
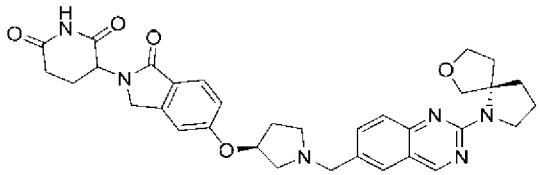
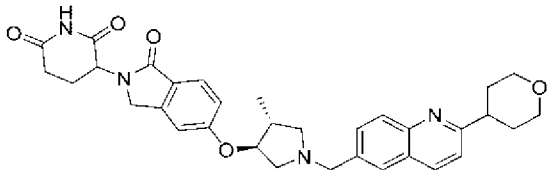
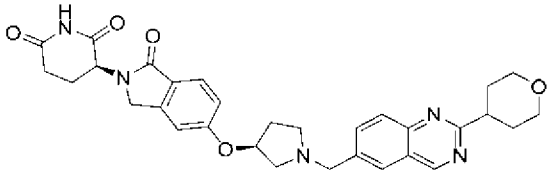
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[7-(噁烷-4-基)異喹啉-3-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001821229	8.913043903	0.00084434	33.41593075
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4,4-二氟哌啶-1-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.017852	17.9	0.038423506	21.62199974
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(3,3-二氟哌啶-1-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.011229	12.35	0.018533198	25.84199905
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-{[2-(吡啶-2-基氧基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002875	7.62	0.006393	35
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基}喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.010661532	14.91290038	0.007757	41.5
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基}喹唑啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.021766535	15.5042561	0.0354915	37

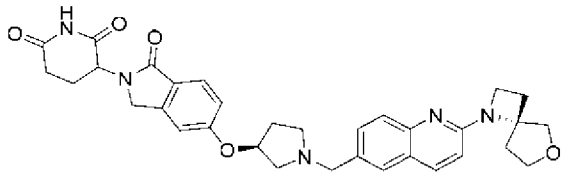
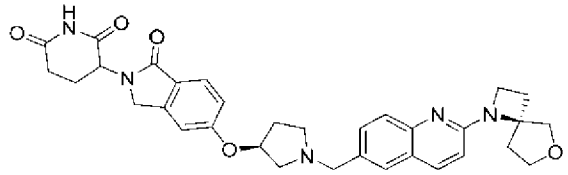
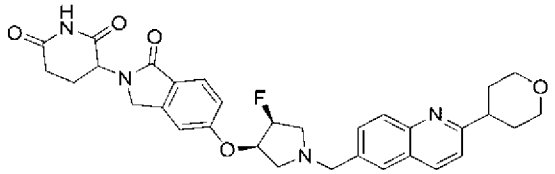
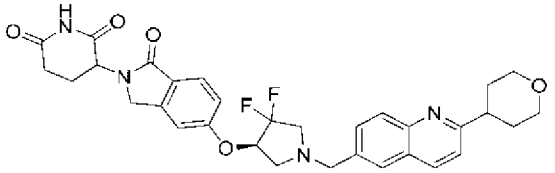
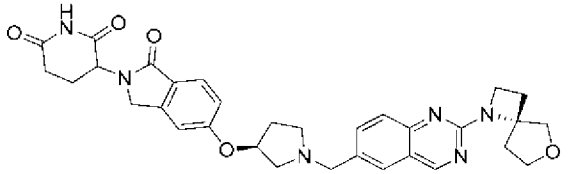
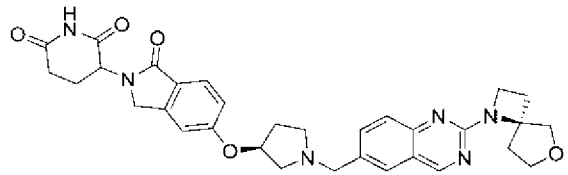
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基}喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002836162	10.12529081	0.0019395	36
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基}喹唑啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.010241881	9.958359566	0.016598	35
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,5S)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基]喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.016416526	13.42419036	0.020233	39
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.009862503	9.575561022	0.0122515	34.5
4-(6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]氧基}吡咯啶-1-基]甲基}喹唑啉-2-基)-1λ⁶-硫代味啉-1,1-二酮	0.051025084	17.08950503	0.023571	42
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{8-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸-1-基}喹唑啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.014121	20.87	0.018086	47
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{7-氧雜-1-氮雜螺[3.5]壬-1-基}喹唑啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.012621414	13.58939464	0.011355	37

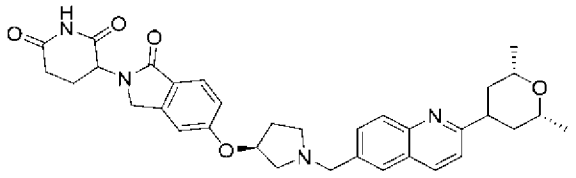
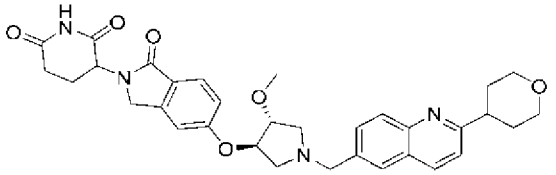
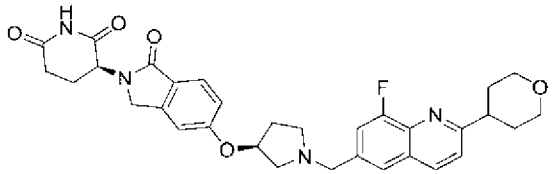
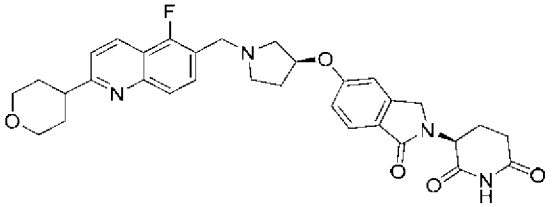
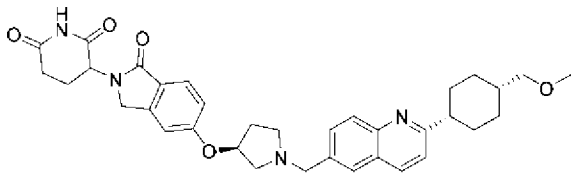
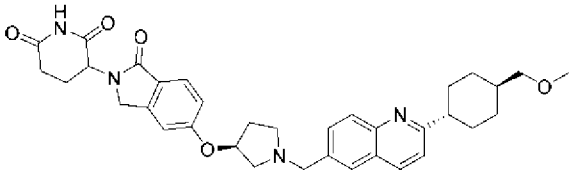
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3aR,6aS)-六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.006402683	14.72973956	0.00361	39
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3aR,6aS)-六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基]喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.01296031	12.42971036	0.013981	38
 (3S)-3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002683396	8.547140908	0.0025895	35.5
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({2-[(1s,3s)-3-甲氧基環丁基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002665125	7.759870695	0.00209083	28.27479172
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({2-[(1r,3r)-3-甲氧基環丁基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.003303437	7.412305846	0.003605777	27.12400055
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({2-[(1r,3r)-3-甲氧基環丁基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.004886091	8.615041159	0.012776415	21.76499939

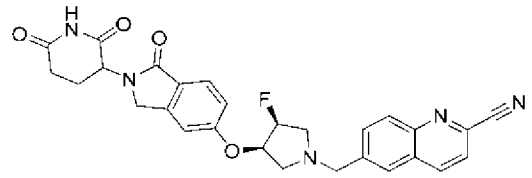
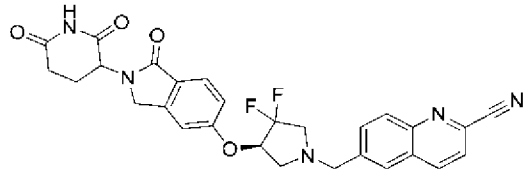
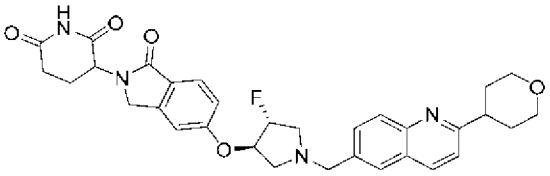
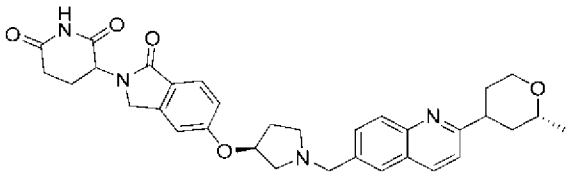
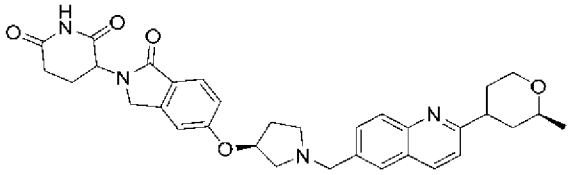
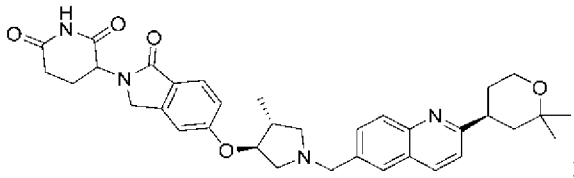
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,5S)-3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基]喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.017008	10.76	0.117429	38
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({2-[(1s,3s)-3-甲氧基環丁基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.00241114	7.750143119	0.005353699	23.80083656
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(氧雜環丁烷-3-基氧基)甲基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.005370854	9.251722918	0.122322842	23.83514977
 (3S)-3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基]喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.014648539	8.265992609	0.017767	31
 (3S)-3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-氧雜環戊烷-3-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.004091169	9.488633621	0.002134	30
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚-1-基}喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.003825	8.91	0.006167	35

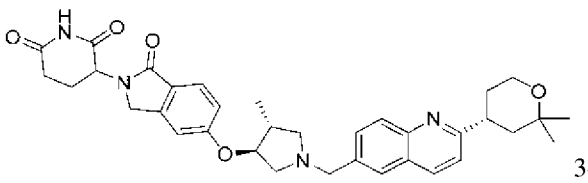
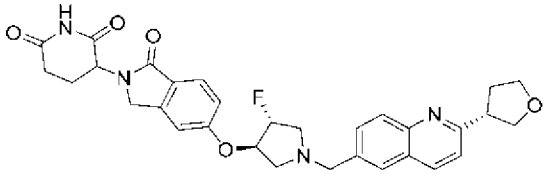
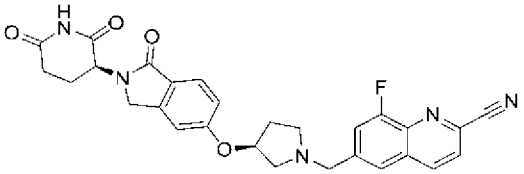
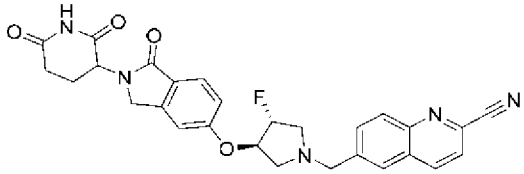
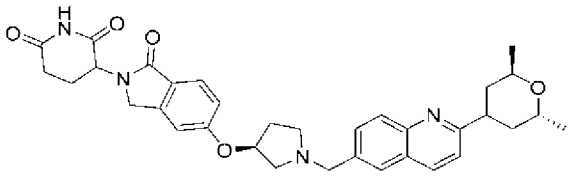
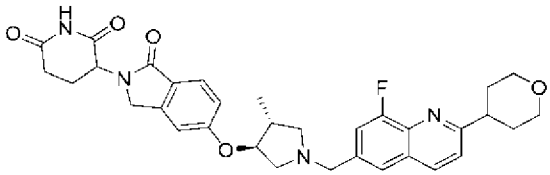
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(5R)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.010892	17.85	0.006805	46
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚-1-基}喹唑啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.014239583	14.04998087	0.008503	37
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3aR,6aR)-六氫-2H-呋喃并[2,3-c]吡咯-5-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.006090338	14.13089199	0.003201	37
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(味啉-4-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.011688984	11.85503781	0.007357	34
 (3S)-3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-氧雜環戊烷-3-基]喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.012952738	9.409151118	0.017967	33
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{7-氧雜-1-氮雜螺[3.5]壬-1-基}喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0037005	7.36	0.006054	33
3-(5-{[(3S)-1-({2-[(2R,6S)-10-氧雜-4-氮雜三環[5.2.1.0^{2,6}]癸-4-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.003834103	10.93097753	0.003193	38

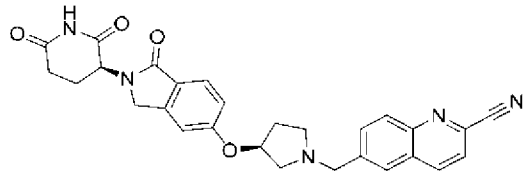
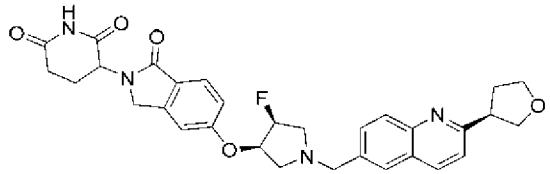
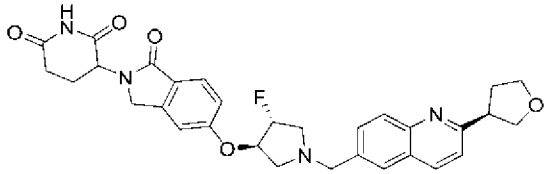
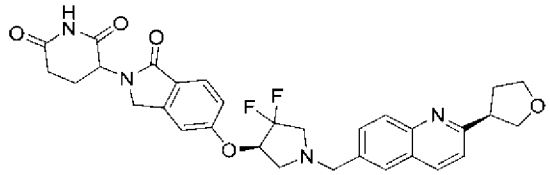
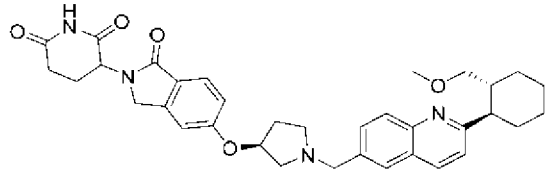
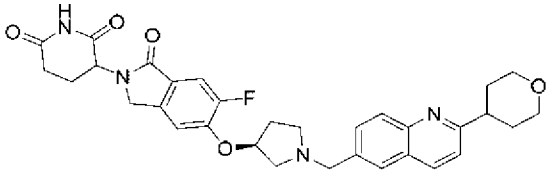
3-(5-{[(3S)-1-({2-[(2R,6S)-10-氧雜-4-氮雜三環[5.2.1.0^{2,6}]癸-4-基]喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.010543355	12.8246041	0.00925	35
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3aR,6aR)-六氫-2H-呋喃并[2,3-c]吡咯-5-基]喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.013385044	13.09308748	0.012604	35
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(5S)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.010068	26.44	0.003657	47
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(5R)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基]喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.006608	6.57	0.012262922	32.50301743
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(5S)-7-氧雜-1-氮雜螺[4.4]壬-1-基]喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.009375	9.64	0.012603832	34.0799675
 3-(5-{[(3S,4R)-4-甲基-1-{[2-(噁烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.003516274	9.682657012	0.00270796	27.68199921
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(噁烷-4-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.029322949	9.326929573	0.074956258	32.12380409

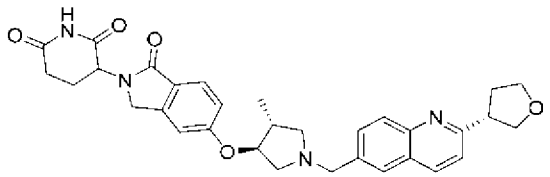
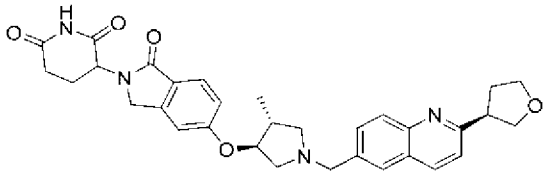
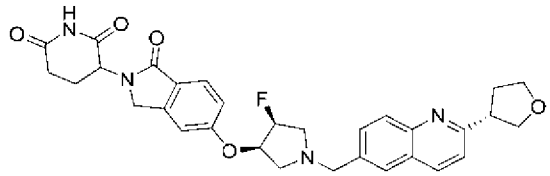
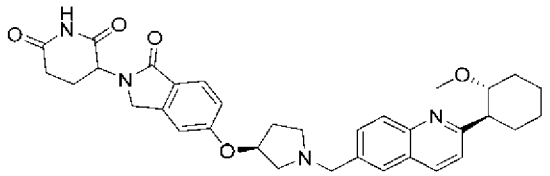
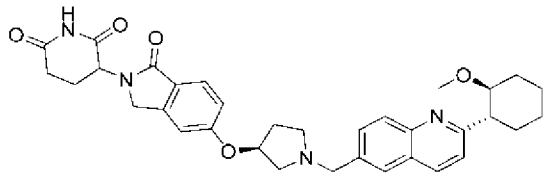
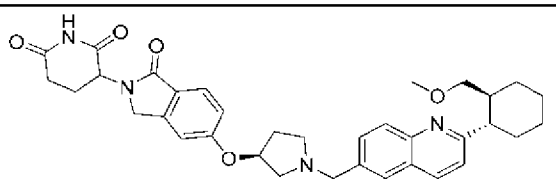
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4S)-6-氧雜-1-氮雜螺[3.4]辛-1-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.006529	7.225	0.006071	40
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4R)-6-氧雜-1-氮雜螺[3.4]辛-1-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0054045	7.715	0.005382	42
 3-(5-{[(3R,4S)-4-氟-1-{[2-(噁烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.007129717	8.922906985	0.013194	36
 3-(5-{[(3R)-4,4-二氟-1-{[2-(噁烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.021320635	10.77994999	0.039111309	27.9040184
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4S)-6-氧雜-1-氮雜螺[3.4]辛-1-基]喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.013328428	12.15687521	0.01464999	34.38689804
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4R)-6-氧雜-1-氮雜螺[3.4]辛-1-基]喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.016662301	13.42410015	0.01950017	35.43169403

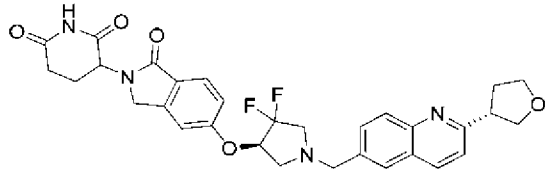
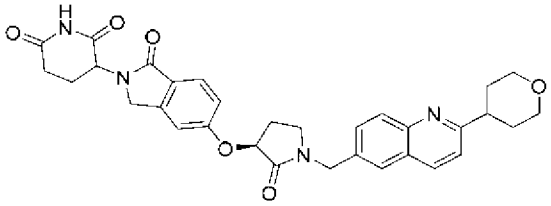
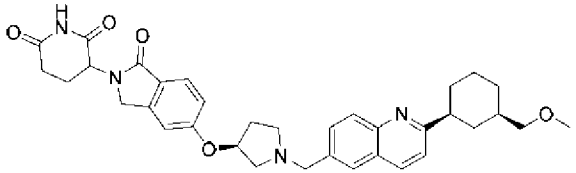
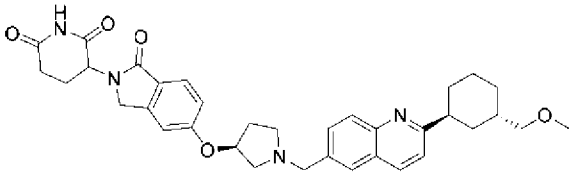
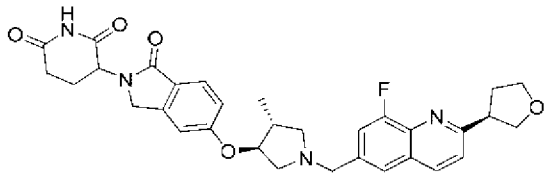
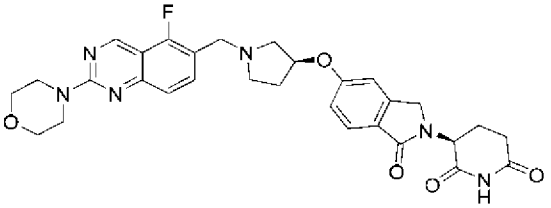
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎烷-4-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.010356581	14.47592397	0.011715501	30.42110443
 3-(5-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-{[2-(嗎烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.016931716	22.77684966	0.011710622	37.6661644
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-氟-2-(嗎烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002289526	8.429883256	0.001445794	29.02333164
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[5-氟-2-(嗎烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002098706	12.14249279	0.000305541	34.42116165
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({2-[(1s,4s)-4-(甲氧基甲基)環己基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002657368	12.53072815	0.001220225	28.90361404
 3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-({2-[(1r,4r)-4-(甲氧基甲基)環己基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002561008	14.12718876	0.001565463	33.24285507

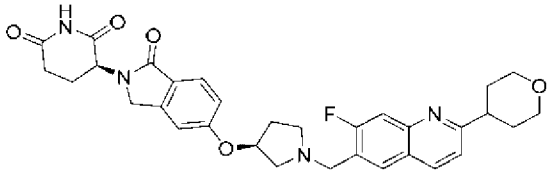
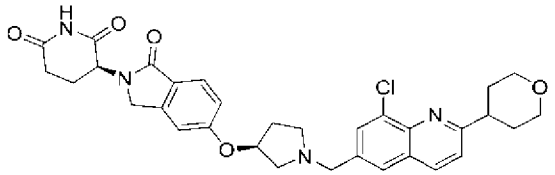
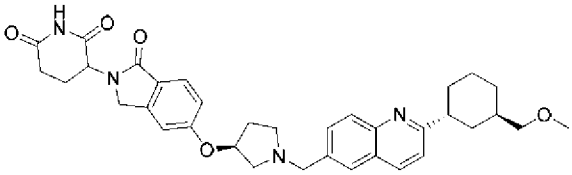
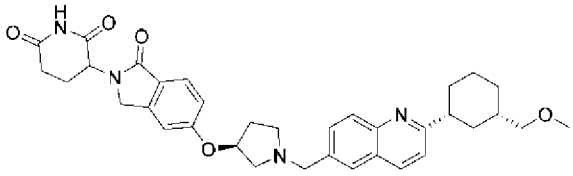
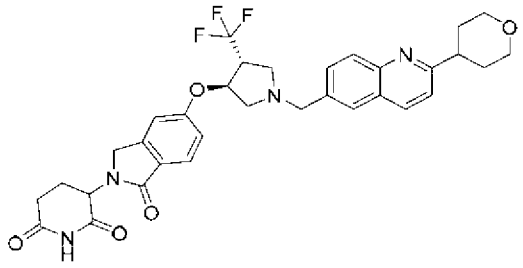
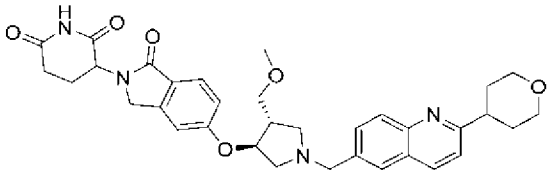
 6-{[(3R,4S)-3-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]氧基}-4-氟吡咯啶-1-基]甲基}喹啉-2-甲腈	0.022697587	24.13230595	0.013077475	33.70503235
 6-{[(4R)-4-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]氧基}-3,3-二氟吡咯啶-1-基]甲基}喹啉-2-甲腈	0.022850934	22.80463864	0.020245783	30.83238792
 3-(5-{[(3R,4R)-4-氟-1-{[2-(噁烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.028557641	30.8939935	0.014605277	36.81307602
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(2R)-2-甲基噁烷-4-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.01085043	14.50057161	0.010452431	29.53748703
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(2S)-2-甲基噁烷-4-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.004393849	10.88238142	0.002968731	28.55217934
 3-(5-{[(3S,4R)-1-({2-[(4S)-2,2-二甲基噁烷-4-基]喹啉-6-基}甲基)-4-甲基吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.000917718	8.183127473	0.001936662	24.36599922

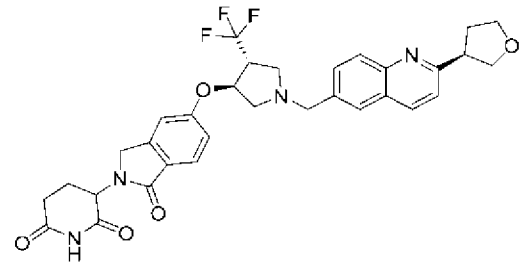
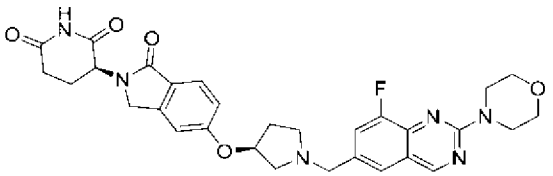
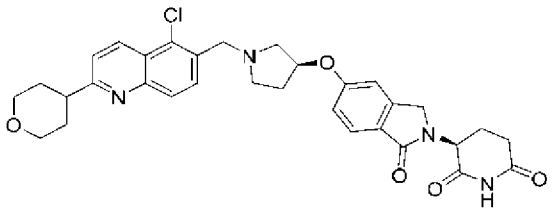
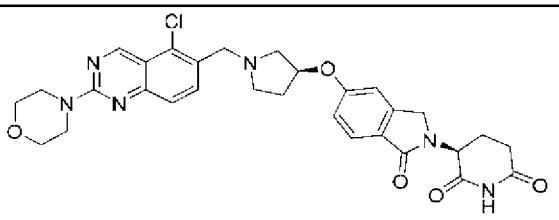
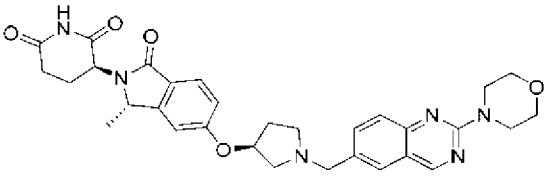
 3-(5-{[(3S,4R)-1-({2-[(4R)-2,2-二甲基噁烷-4-基]喹啉-6-基}甲基)-4-甲基吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.004654322	9.178284994	0.004248274	27.42649841
 3-(5-{[(3R,4R)-4-氟-1-({2-[(3S)-氧雜環戊烷-3-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.029100743	20.10035562	0.009694377	29.32499123
 6-{[(3S)-3-({2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}oxy)吡咯啶-1-基]甲基}-8-氟喹啉-2-甲腈	0.002721911	8.5787705	0.001713914	27.19400024
 6-{[(3R,4R)-3-{[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]氧基}-4-氟吡咯啶-1-基]甲基}喹啉-2-甲腈	0.091567801	37.36302352	0.022298686	32.69850159
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(2R,6R)-2,6-二甲基噁烷-4-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.005091277	10.08703573	0.005195352	25.33004761
 3-(5-{[(3S,4R)-1-{[8-氟-2-(噁烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}-4-甲基吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0014857	7.781496851	0.001134092	27.42000008

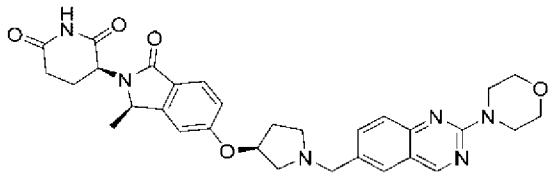
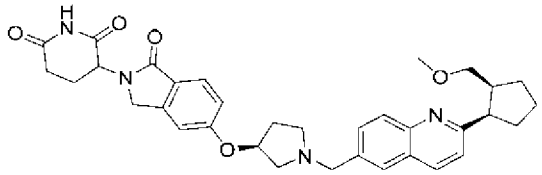
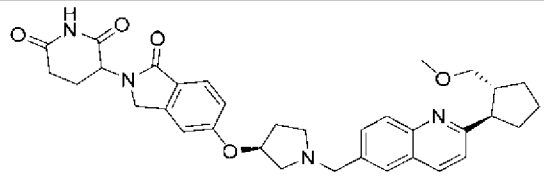
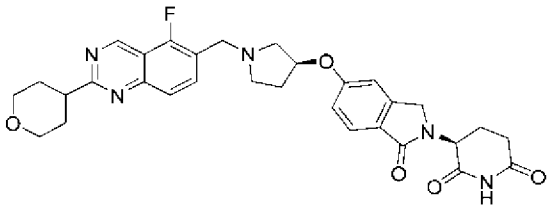
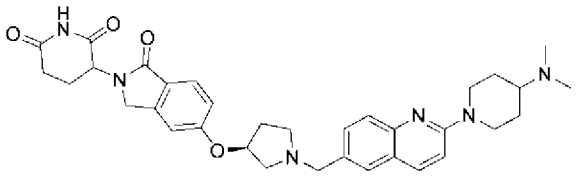
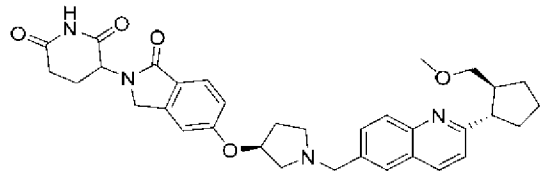
 6-{[(3S)-3-({2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}oxy)吡咯啶-1-基]甲基}喹啉-2-甲腈	0.006009308	14.77777524	0.0024641	28.06276131
 3-(5-{[(3R,4S)-4-氟-1-({2-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.004958052	13.19723484	0.003835982	30.72099876
 3-(5-{[(3R,4R)-4-氟-1-({2-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.018665598	20.39463839	0.00843122	34.70584869
 3-(5-{[(3R)-4,4-二氟-1-({2-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.008422224	8.764418788	0.008494974	30.80900574
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,2R)-2-(甲氧基甲基)環己基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002533598	12.90728429	0.003653584	20.91799927
 3-(6-氟-5-{[(3S)-1-{[2-(噁烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.007686773	15.43527003	0.002995706	30.27099991

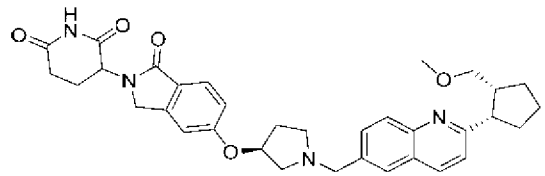
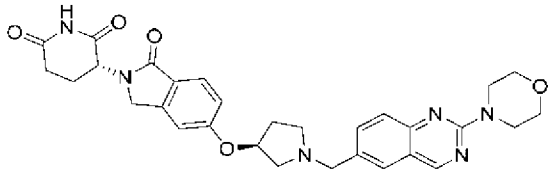
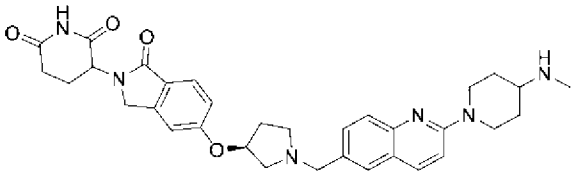
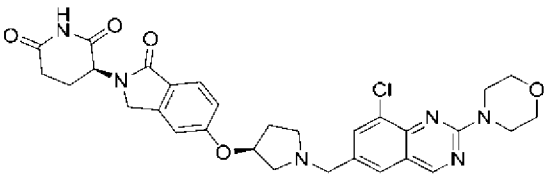
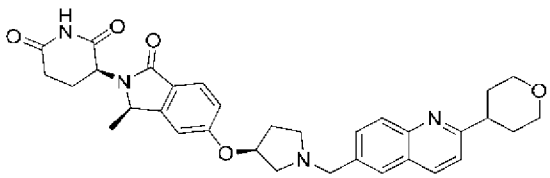
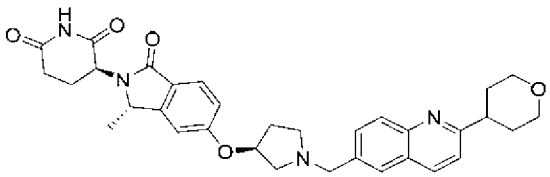
 3-(5-{[(3S,4R)-4-甲基-1-({2-[(3S)-氧雜環戊烷-3-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.003672411	10.01464665	0.00194828	33.95500183
 3-(5-{[(3S,4R)-4-甲基-1-({2-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002324771	10.25833075	0.001411636	33.40999985
 3-(5-{[(3R,4S)-4-氟-1-({2-[(3S)-氧雜環戊烷-3-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.00942301	10.87972223	0.005687602	33.59773254
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,2R)-2-甲氧基環己基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.4280491	51.57954158	0.021453977	32.43199921
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,2S)-2-甲氧基環己基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.007631044	23.81610782	0.004520618	25.39100075
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,2S)-2-(甲氧基甲基)環己基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0014257	11.37465151	0.003033174	21.70199966

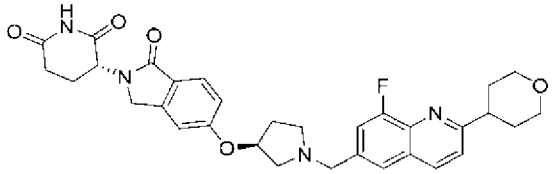
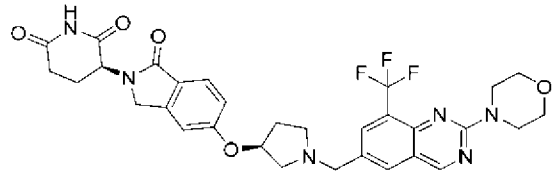
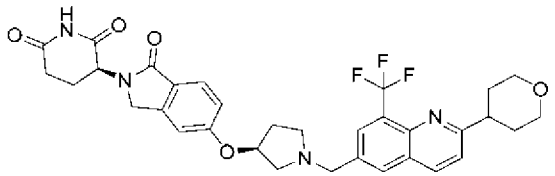
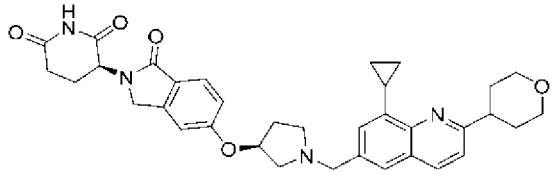
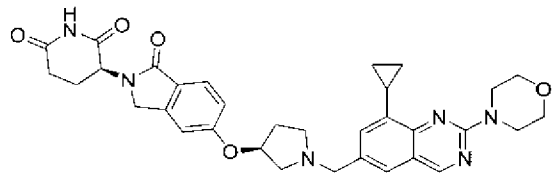
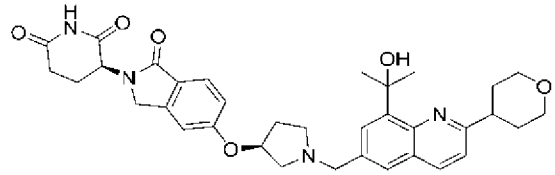
 3-(5-{[(3R)-4,4-二氟-1-({2-[(3S)-氧雜環戊烷-3-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.009928483	9.158949494	0.008393945	30.60877609
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(噁烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}-2-側氧基吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			10	80.98058319
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3R)-3-(甲氧基甲基)環己基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001731894	10.2347253	0.001627384	27.1248064
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3S)-3-(甲氧基甲基)環己基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.005707754	11.34109049	0.007614213	32.49178314
 3-(5-{[(3S,4R)-1-({8-氟-2-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基]喹啉-6-基}甲基)-4-甲基吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001296054	8.037876362	0.001562748	30.52757835
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[5-氟-2-(味啉-4-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			0.003269162	32.24064509

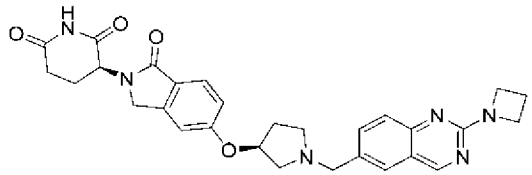
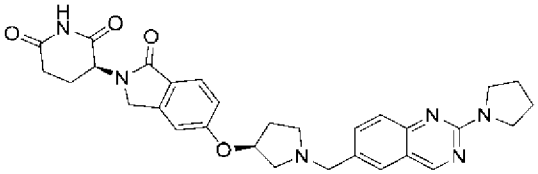
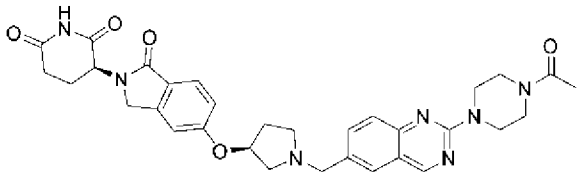
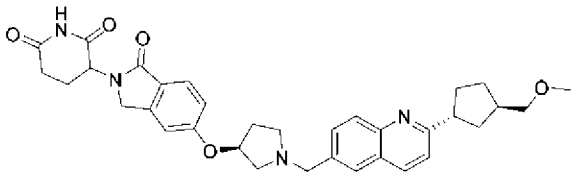
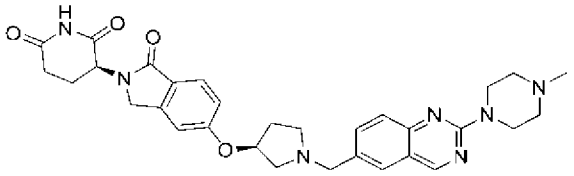
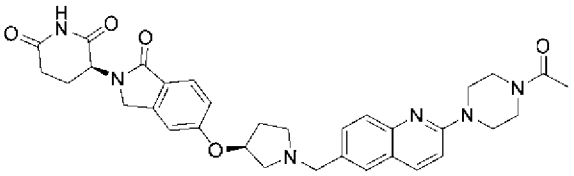
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[7-氟-2-(哌烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			0.005819352	29.76880646
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-氯-2-(哌烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.004440033	10.21616284	0.001095352	29.99000072
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3R)-3-(甲氧基甲基)環己基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			0.002170664	26.53988743
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3S)-3-(甲氧基甲基)環己基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			0.001822579	26.3239994
 3-(5-{[(3S,4R)-1-{[2-(哌烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}-4-(三氟甲氧基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.026843654	28.54950965	0.013141309	35.15149307
 3-(5-{[(3S,4S)-4-(甲氧基甲基)-1-{[2-(哌烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001888999	9.503955485	0.003079352	29.16170502

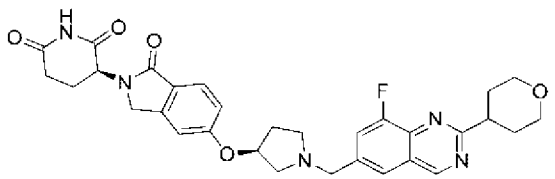
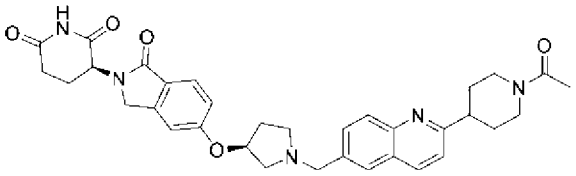
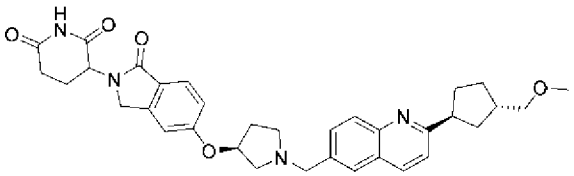
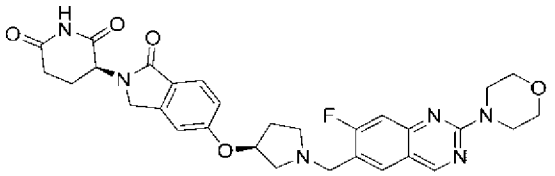
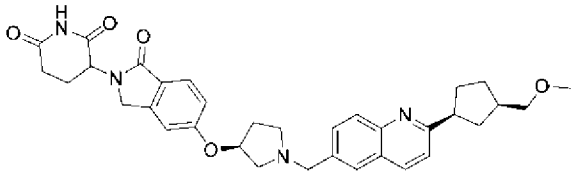
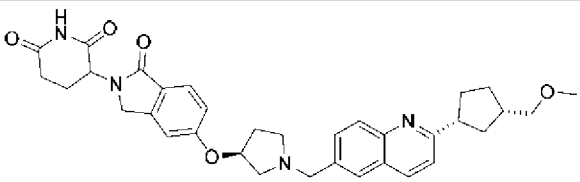
 3-(1-側氧基-5-{[(3S,4R)-1-({2-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基]喹啉-6-基}甲基)-4-(三氟甲氧基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.022647665	24.25701373	0.003643857	27.13931751
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-氟-2-(味啉-4-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.007585446	10.24838672	0.00313475	32.62580109
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[5-氯-2-(噚烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			0.002797974	28.8210001
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[5-氯-2-(味啉-4-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.018294577	17.48841306	0.003576719	28.45624924
 (3S)-3-[(3S)-3-甲基-5-{[(3S)-1-{[2-(味啉-4-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮			1.177727938	37.95499992

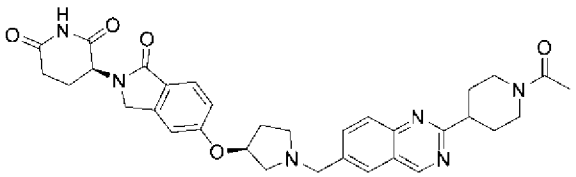
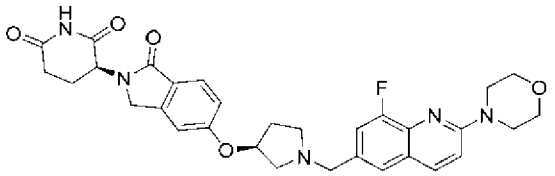
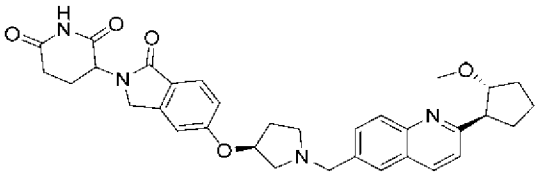
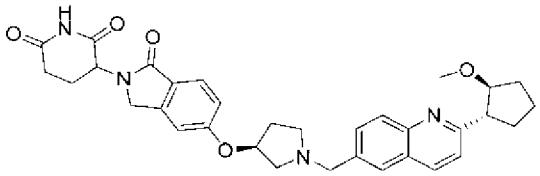
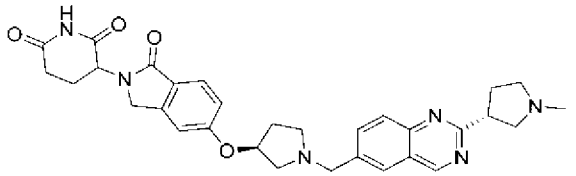
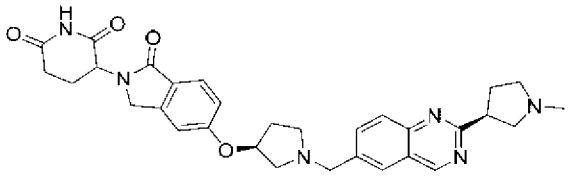
 (3S)-3-[(3R)-3-甲基-5-{[(3S)-1-{[2-(味啉-4-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮	0.030830269	36.11461535	0.00483835	40.42961502
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,2S)-2-(甲氧基甲基)環戊基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.012298936	15.32598591		
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,2R)-2-(甲氧基甲基)環戊基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.016605341	12.32705408		
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[5-氟-2-(哌烷-4-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.017054556	9.880240925		
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.01968461	15.13811983	0.026179839	32.07406616
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,2S)-2-(甲氧基甲基)環戊基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.011941744	11.36633328	0.00537906	27.67920685

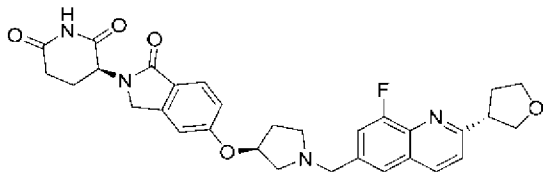
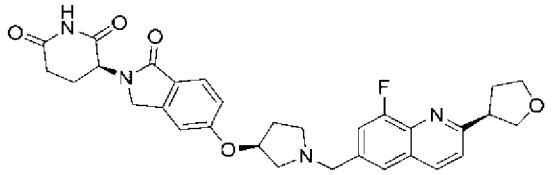
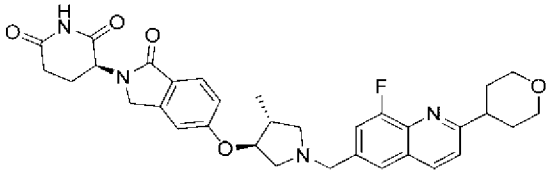
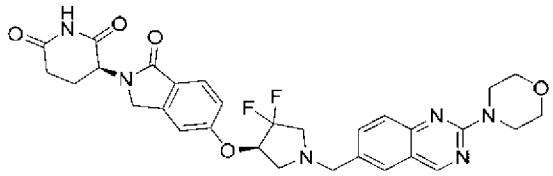
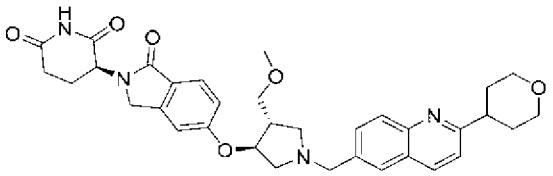
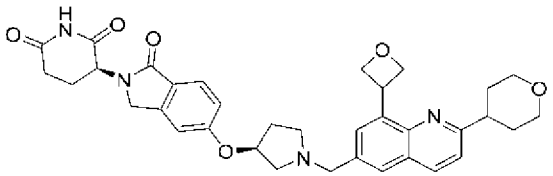
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,2R)-2-(甲氧基甲基)環戊基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.005757372	11.33897748	0.000334152	26.3595314
 (3R)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(味啉-4-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.023788849	17.4336544	0.046277575	31.07138252
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[4-(甲基胺基)哌啶-1-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.084883263	25.09304233	0.064439468	38.12295914
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-氯-2-(味啉-4-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.010846436	12.54022211	0.002883872	38.33839417
 (3S)-3-[(3R)-3-甲基-5-{[(3S)-1-{[2-(噁烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮	0.017848399	20.63252247	0.002671007	42.3203125
 (3S)-3-[(3S)-3-甲基-5-{[(3S)-1-{[2-(噁烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮	0.374420912	86.82198261	0.211558908	49.25304413

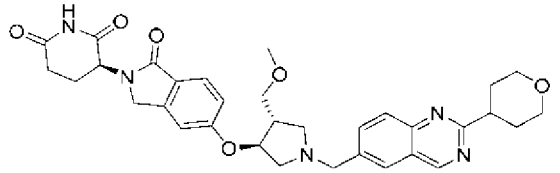
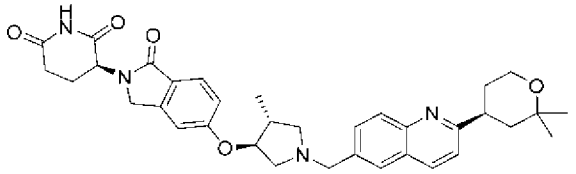
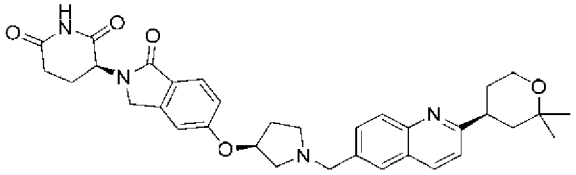
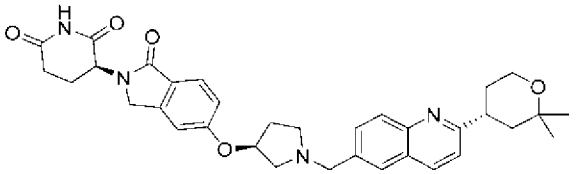
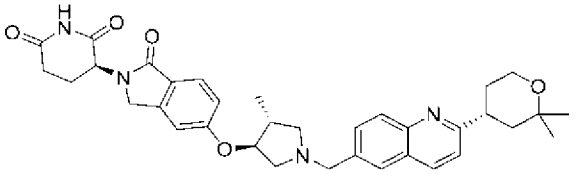
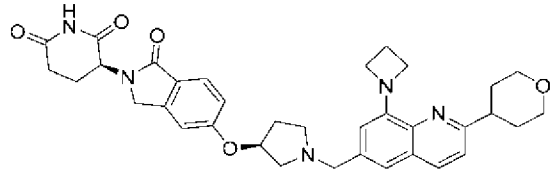
 (3R)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-氟-2-(哌烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002185069	9.199862323	0.009490123	32.16553879
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(味啉-4-基)-8-(三氟甲氧基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.008913815	3.502321167	0.00180286	33.05699921
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(哌烷-4-基)-8-(三氟甲氧基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002987438	2.250057193	0.002476335	42.83058929
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-環丙基-2-(哌烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.000159914	3.046952449	0.002577859	54.54346466
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-環丙基-2-(味啉-4-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002279439	2.135760442	0.002501285	42.10200119
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-(2-羥基丙-2-基)-2-(哌烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.166358202	75.97213165	0.006715128	53.75143814

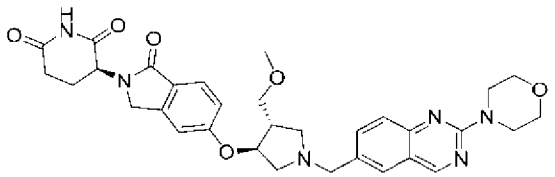
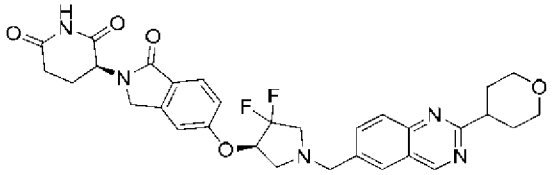
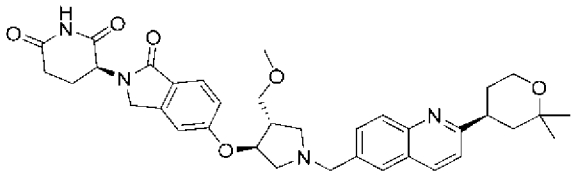
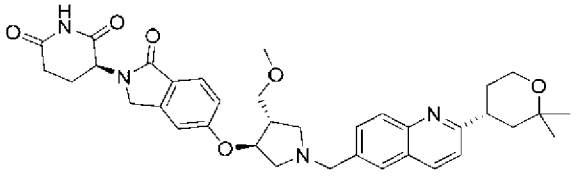
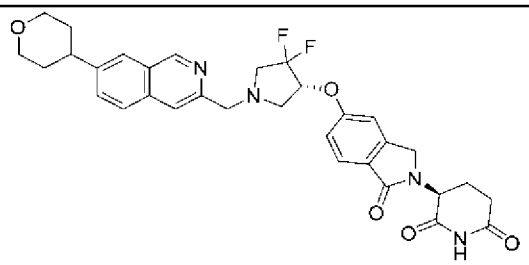
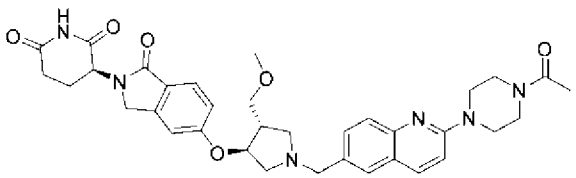
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(氮雜環丁烷-1-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.033761548	31.75302094	0.012069213	45.20487213
 (3S)-3-(1-側氧基-5-{[(3S)-1-{[2-(吡咯啶-1-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.026850716	21.91746395	0.006036787	43.18066788
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4-乙醯基哌啡-1-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.008627392	9.800997756	0.009265739	39.39255142
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3R)-3-(甲氧基甲基)環戊基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.003047003	8.78985983	0.003005121	34.19909286
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4-甲基哌啡-1-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.015213413	12.23375573	0.011060205	37.97434998
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4-乙醯基哌啡-1-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.009935824	17.95495516	0.001687755	40.43999863

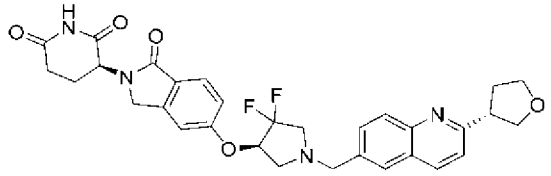
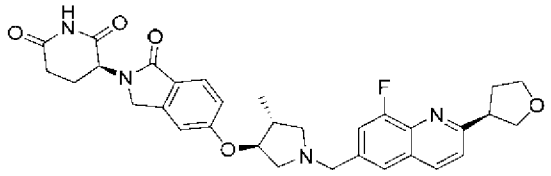
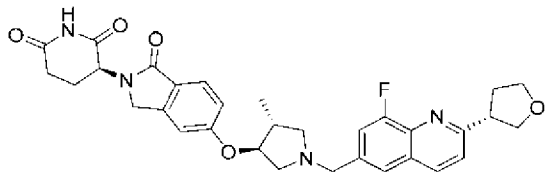
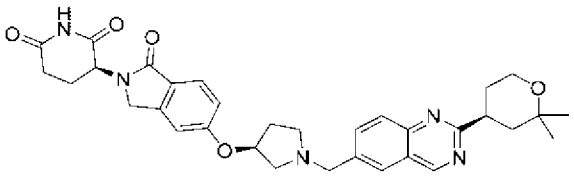
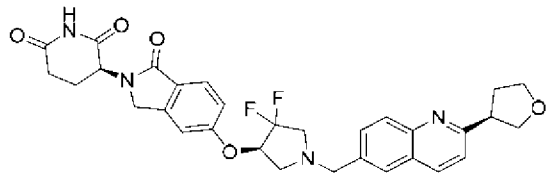
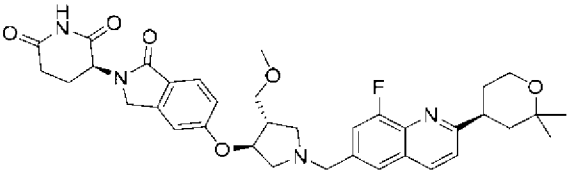
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-氟-2-(哌烷-4-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.013444674	9.240970437	0.027551053	33.60453796
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(1-乙醯基哌啶-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.011812484	10.38464725	0.010148603	36.61550522
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3S)-3-(甲氧基甲基)環戊基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002523603	8.033355501	0.006804882	33.90356064
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[7-氟-2-(味啉-4-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.015210947	10.84341749	0.014739759	36.0160408
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3R)-3-(甲氧基甲基)環戊基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002555648	8.786448578	0.00590246	32.36553955
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3S)-3-(甲氧基甲基)環戊基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.003087491	8.887746091	0.003121665	34.11127853

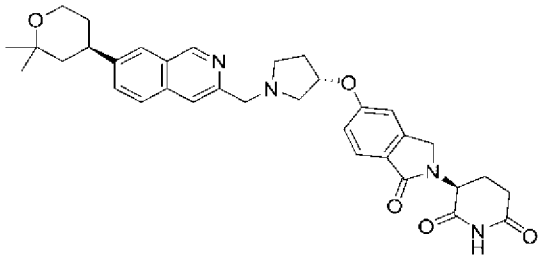
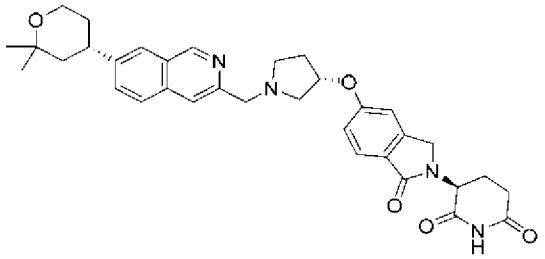
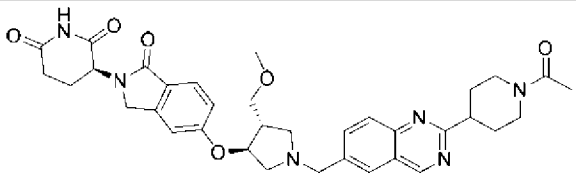
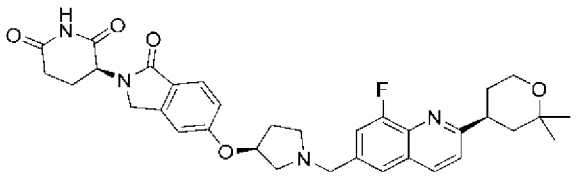
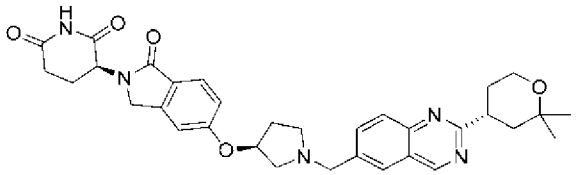
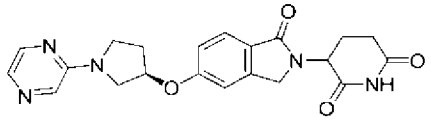
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(1-乙醯基哌啶-4-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.013813886	9.034650985	0.035757113	36.08767319
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-氟-2-(味啉-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.007188397	12.70478101		
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,2R)-2-甲氧基環戊基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.01202283	13.62680271	0.003005554	37.17211533
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,2S)-2-甲氧基環戊基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.005540494	8.858177944	0.004344447	30.79247856
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-1-甲基吡咯啶-3-基]喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.048367117	13.18706156	0.225112125	37.05465317
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-1-甲基吡咯啶-3-基]喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.084109598	17.35139679	0.248011827	36.51951599

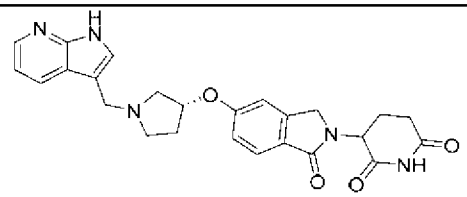
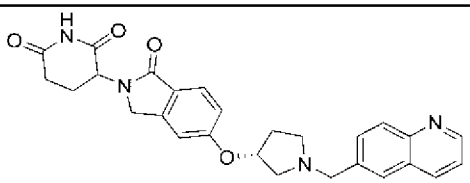
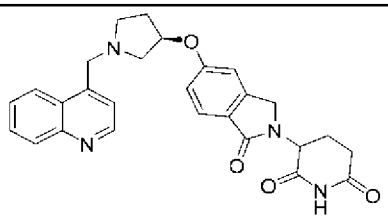
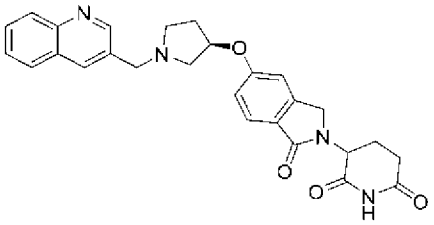
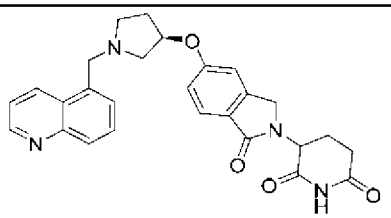
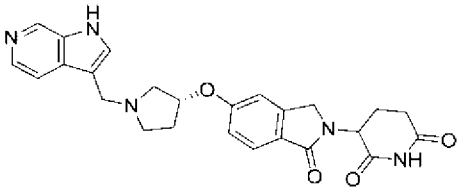
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({8-氟-2-[(3S)-氧雜環戊烷-3-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001450507	9.273469093	0.001732123	34.19458771
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({8-氟-2-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001021019	9.52822733	0.001338313	34.38580704
 (3S)-3-(5-{[(3S,4R)-1-{[8-氟-2-(噁烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}-4-甲基吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001415751	9.049897945	0.001052665	33.51815796
 (3S)-3-(5-{[(3R)-4,4-二氟-1-{[2-(味啉-4-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.017813954	10.02986714		
 (3S)-3-(5-{[(3S,4S)-4-(甲氧基甲基)-1-{[2-(噁烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.000727532	9.194366315		
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(噁烷-4-基)-8-(氧雜環丁烷-3-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002936948	96.91038515	10	88.4276886

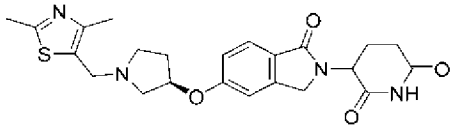
 (3S)-3-(5-{[(3S,4S)-4-(甲氧基甲基)-1-{[2-(喔烷-4-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.004895082	8.81309556	0.017573541	23.10810852
 (3S)-3-(5-{[(3S,4R)-1-({2-[(4S)-2,2-二甲基喔烷-4-基]喹啉-6-基}甲基)-4-甲基吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001436807	9.434296524	0.003511775	24.62528038
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4S)-2,2-二甲基喔烷-4-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001344658	9.025420111	0.001771018	24.69387817
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4R)-2,2-二甲基喔烷-4-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001826877	11.18929106	0.001850614	26.67243767
 (3S)-3-(5-{[(3S,4R)-1-({2-[(4R)-2,2-二甲基喔烷-4-基]喹啉-6-基}甲基)-4-甲基吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.000423942	8.112950591	0.001149334	24.64075089
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(喔烷-4-基)喹啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.010781158	3.15488925	0.025985572	33.36193466

 (3S)-3-(5-{[(3S,4S)-4-(甲氧基甲基)-1-{[2-(味啉-4-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001642544	8.574151925	0.005401397	25.61192894
 (3S)-3-(5-{[(3R)-4,4-二氟-1-{[2-(嗶烷-4-基)喹唑啉-6-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.045812193	10.36734584	0.104858041	22.61218452
 (3S)-3-(5-{[(3S,4S)-1-({2-[(4S)-2,2-二甲基嗶烷-4-基]喹啉-6-基}甲基)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.000558201	8.284719238	0.001247579	25.45120716
 (3S)-3-(5-{[(3S,4S)-1-({2-[(4R)-2,2-二甲基嗶烷-4-基]喹啉-6-基}甲基)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.000246657	7.691883685	0.000726013	25.48431778
 (3S)-3-(5-{[(3R)-4,4-二氟-1-{[7-(嗶烷-4-基)異喹啉-3-基]甲基}吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.002168314	9.546008469	0.002757439	26.77254295
 (3S)-3-(5-{[(3S,4S)-1-{[2-(4-乙醯基哌咁-1-基)喹啉-6-基]甲基}-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001115159	8.784670371	0.001412528	27.26815224

 (3S)-3-(5-{[(3R)-4,4-二氟-1-({2-[(3S)-氧雜環戊烷-3-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.006362082	8.016677675	0.008724238	30.03457069
 (3S)-3-(5-{[(3S,4R)-1-({8-氟-2-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基]喹啉-6-基}甲基)-4-甲基吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.000955326	7.865448515	0.000984508	26.61438751
 (3S)-3-(5-{[(3S,4R)-1-({8-氟-2-[(3S)-氧雜環戊烷-3-基]喹啉-6-基}甲基)-4-甲基吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001130059	7.978783508	0.001410143	26.16897774
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4S)-2,2-二甲基噁烷-4-基]喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.0077728	8.717712958	0.024865473	26.32917786
 (3S)-3-(5-{[(3R)-4,4-二氟-1-({2-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基]喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.007632826	8.318788487	0.011676797	28.36779976
 (3S)-3-(5-{[(3S,4S)-1-({2-[(4S)-2,2-二甲基噁烷-4-基]-8-氟喹啉-6-基}甲基)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.000637644	8.946846663	0.001195038	25.18751717

 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({7-[(4R)-2,2-二甲基噁烷-4-基]異喹啉-3-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.000592575	9.481652534	0.001088075	24.44191742
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({7-[(4S)-2,2-二甲基噁烷-4-基]異喹啉-3-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001114637	9.866378746	0.001187786	26.79358673
 (3S)-3-(5-{[(3S,4S)-1-{[2-(1-乙醯基哌啶-4-基)喹唑啉-6-基]甲基}-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.003540477	9.280308755	0.011888552	26.93017769
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4S)-2,2-二甲基噁烷-4-基]-8-氟喹啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.001642189	9.620776661	0.003804854	28.17049789
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4R)-2,2-二甲基噁烷-4-基]喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.015540133	11.78685594	0.032314334	29.31269455
 3-(1-側氧基-5-{[(3R)-1-(吡咔-2-基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			10	110

 3-(1-側氧基-5-{[(3R)-1-({1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			10	87.61
 3-(1-側氧基-5-{[(3R)-1-[(喹啉-6-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			10	90.24
 3-(1-側氧基-5-{[(3R)-1-[(喹啉-4-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			10	87.11
 3-(1-側氧基-5-{[(3R)-1-[(喹啉-3-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			10	83.91
 3-(1-側氧基-5-{[(3R)-1-[(喹啉-5-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			10	91.51
 3-(1-側氧基-5-{[(3R)-1-({1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}甲基)吡咯啶-3-基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			10	93.39

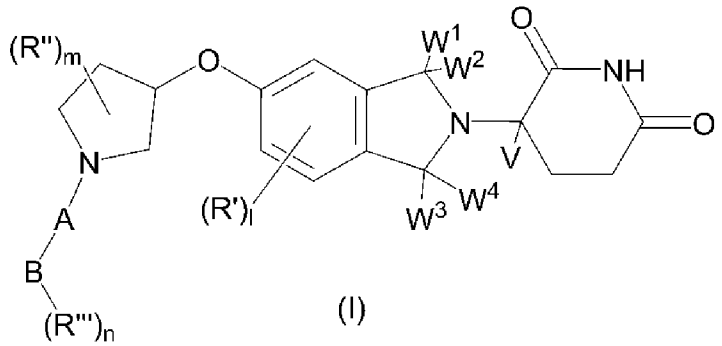
 3-(5-{[(3R)-1-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]吡咯啶-3-基]氧基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮			10	94.2

【0870】 雖然出於清楚理解之目的，本發明已藉助於說明及實例相當詳細地加以描述，但該等描述及實例不應解釋為限制本發明之範疇。本文中所引用之所有專利及科學文獻之揭示內容以全文引用之方式明確併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、同位素物或立體異構物，其中

A為直接鍵或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

B選自視情況經取代之C_{3-10}環烷基、視情況經取代之3-14員雜環基、視情況經取代之C_{6-14}芳基及視情況經取代之5-14員雜芳基；

W^1及W^2各自獨立地選自H及CH_3，或一起形成側氧基；

W^3及W^4各自為H或一起形成側氧基；

V選自H及CH_3；

R'為鹵素原子；

R''選自鹵素原子、視情況經取代之C_{1-5}烷基及視情況經取代之C_{1-5}烷氧基，或兩個R''可與其所連接之碳組合形成側氧基；

R'''選自鹵素原子、-CN、-OH、視情況經取代之胺基、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情況經取代之C_{1-5}烷氧基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基-氧基、視情況經取代之5-10員雜環基-氧基、視情況經取代之5-10員雜芳基-氧基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基、視情況經取代之3-10員雜環基、視情況經取代之5-10員芳

基及視情況經取代之5-10員雜芳基；

l為0至3之整數；

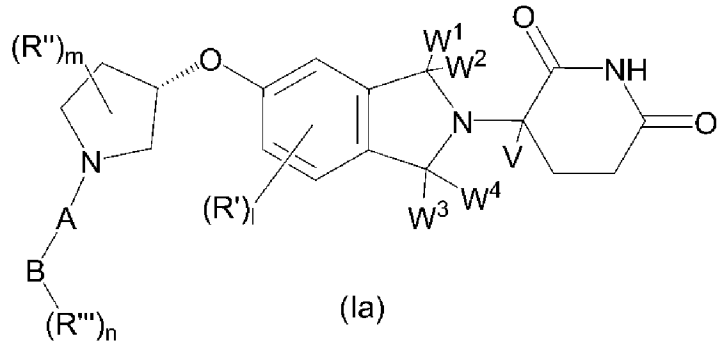
m為0至3之整數；

n為0至7之整數；且

其中W^1及W^2或W^3及W^4中之至少一者一起形成側氧基。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中該化合物為式(Ia)化合物



(Ia)

。

【請求項3】

如請求項1或2之化合物，其中W^3及W^4一起形成側氧基。

【請求項4】

如前述請求項中任一項之化合物，其中A為直接鍵。

【請求項5】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中A為視情況經取代之C_{1-3}烷基。

【請求項6】

如請求項5之化合物，其中A為$-CH_2-$。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之化合物，其中B為單環。

【請求項8】

如請求項1至6中任一項之化合物，其中B為雙環。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之化合物，其中B選自視情況經取代之C_{6-14}芳基及視情況經取代之5-14員雜芳基。

【請求項10】

如請求項1至8中任一項之化合物，其中B選自視情況經取代之C_{3-10}環烷基及視情況經取代之3-14員雜環基。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之化合物，其中W^1及W^2均為H。

【請求項12】

如請求項1至10中任一項之化合物，其中W^1及W^2一起形成側氧基。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之化合物，其中V為H。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之化合物，其中R'選自F及Cl。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之化合物，其中R''選自F、Cl、視情況經取代之C_{1-3}烷基及視情況經取代之C_{1-3}烷氧基

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之化合物，其中R'''選自F、Cl、-CN、-OH、視情況經取代之胺基、視情況經取代之C_{1-3}烷基、視情況經取代之C_{1-3}烷氧基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基、視情況經取代之3-10員雜環基及視情況經取代之5-10員雜芳基。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之化合物，其中l為0或1。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之化合物，其中l為0。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之化合物，其中m為0或1。

【請求項20】

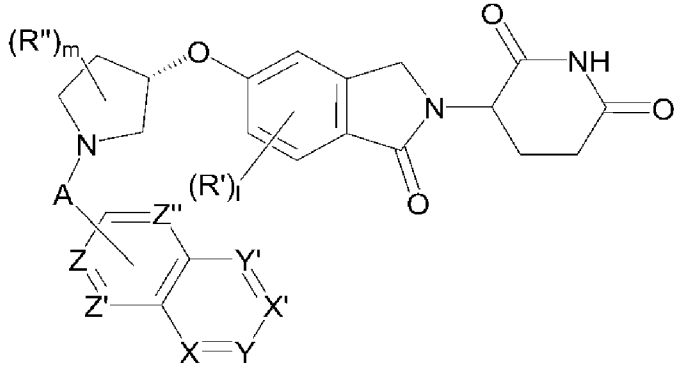
如請求項1至19中任一項之化合物，其中m為0。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之化合物，其中n為0或1。

【請求項22】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中該化合物為式(II)化合物：



(II)

其中

A為直接鍵或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

R'為鹵素原子；

R''選自鹵素原子、視情況經取代之C_{1-5}烷基及視情況經取代之C_{1-5}烷氧基，或兩個R''可與其所連接之碳組合形成側氧基；

Z、Z'及Z''各自獨立地選自N及CR^1；

X、Y、X'及Y'各自獨立地選自N及CR^2；

各R^1獨立地選自H、鹵素原子、-CN、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情況經取代之C_{1-5}烷氧基、視情況經取代之5-10員雜芳基-氧基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基及視情況經取代之3-6員雜環基；

各R^2獨立地選自H、鹵素原子、-CN、-OH、側氧基、視情況經取代之胺基、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基、視情況經取代之3-10員雜環基及視情況經取代之5-10員雜芳基；

l為0至2之整數；且

m為0至2之整數。

【請求項23】

如請求項22之化合物，其中A為直接鍵。

【請求項24】

如請求項22之化合物，其中A為視情況經取代之C_{1-3}烷基。

【請求項25】

如請求項24之化合物，其中A為$-CH_2-$。

【請求項26】

如請求項22至25中任一項之化合物，其中R'選自F及Cl。

【請求項27】

如請求項22至26中任一項之化合物，其中R''選自F、Cl、視情況經取代之C_{1-3}烷基及視情況經取代之C_{1-3}烷氧基。

【請求項28】

如請求項22至27中任一項之化合物，其中Z、Z'及Z''均為CR^1。

【請求項29】

如請求項22至27中任一項之化合物，其中Z為N且Z'及Z''均為CR^1。

【請求項30】

如請求項22至29中任一項之化合物，其中X為N且Y、X'及Y'為CR^2。

【請求項31】

如請求項22至29中任一項之化合物，其中X及X'均為N且Y及Y'均為CR^2。

【請求項32】

如請求項22至30中任一項之化合物，其中X、Y、X'及Y'均為CR^2。

【請求項33】

如請求項22至32中任一項之化合物，其中各R^1獨立地選自H、F、Cl、-CN、視情況經取代之C_{1-3}烷基、視情況經取代之C_{1-3}烷氧基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基及視情況經取代之3-6員雜環基。

【請求項34】

如請求項22至32中任一項之化合物，其中各R^2獨立地選自H、F、Cl、-CN、-OH、側氧基、視情況經取代之胺基、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之C_{1-3}烷基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基及視情況經取代之4-8員雜環基。

【請求項35】

如請求項22至34中任一項之化合物，其中l為0或1。

【請求項36】

如請求項22至35中任一項之化合物，其中l為0。

【請求項37】

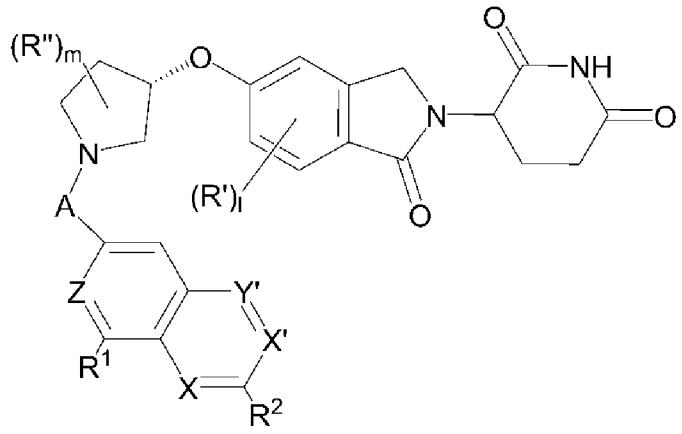
如請求項22至36中任一項之化合物，其中m為0或1。

【請求項38】

如請求項22至37中任一項之化合物，其中m為0。

【請求項39】

如請求項22之化合物，其中該化合物為式(IIa)化合物：



(IIa)

其中

A為直接鍵或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

R'為鹵素原子；

R''選自鹵素原子、視情況經取代之C_{1-5}烷基及視情況經取代之C_{1-5}烷氧基，或兩個R''可與其所連接之碳組合形成側氧基；

Z選自N及CR^3；

X、X'及Y'各自獨立地選自N及CR^4；

R^1及R^3各自獨立地選自H、鹵素原子、-CN、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情況經取代之C_{1-5}烷氧基、視情況經取代之5-10員雜芳基-氧基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基及視情況經取代之3-6員雜環基；

R^2及R^4各自獨立地選自H、鹵素原子、-CN、-OH、側氧基、視情

況經取代之胺基、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基、視情況經取代之3-10員雜環基及視情況經取代之5-10員雜芳基；

l為0至1之整數；且

m為0至1之整數。

【請求項40】

如請求項39之化合物，其中A為直接鍵。

【請求項41】

如請求項39之化合物，其中A為視情況經取代之C_{1-3}烷基。

【請求項42】

如請求項41之化合物，其中A為$-CH_2-$。

【請求項43】

如請求項39至42中任一項之化合物，其中R'選自F及Cl。

【請求項44】

如請求項39至43中任一項之化合物，其中R''選自F、Cl、視情況經取代之C_{1-3}烷基及視情況經取代之C_{1-3}烷氧基。

【請求項45】

如請求項39至44中任一項之化合物，其中Z為N。

【請求項46】

如請求項39至44中任一項之化合物，其中Z為CR^1。

【請求項47】

如請求項39至46中任一項之化合物，其中X為N且X'及Y'均為CR^2。

【請求項48】

如請求項39至46中任一項之化合物，其中X及X'均為N且Y'為CR^2。

【請求項49】

如請求項39至46中任一項之化合物，其中X、X'及Y'均為CR^2。

【請求項50】

如請求項39至49中任一項之化合物，其中R^1及R^3各自獨立地選自H、F、Cl、-CN、視情況經取代之C_{1-3}烷基、視情況經取代之C_{1-3}烷氧基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基及視情況經取代之3-6員雜環基。

【請求項51】

如請求項39至50中任一項之化合物，其中R^1獨立地選自H及F。

【請求項52】

如請求項39至51中任一項之化合物，其中R^3為H。

【請求項53】

如請求項39至52中任一項之化合物，其中R^2及R^4各自獨立地選自H、F、Cl、-CN、-OH、側氧基、視情況經取代之胺基、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之C_{1-3}烷基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基、視情況經取代之3-10員雜環基及視情況經取代之5-10員雜芳基。

【請求項54】

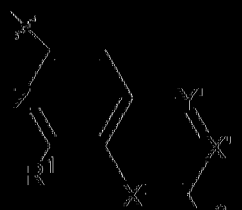
如請求項39至53中任一項之化合物，其中R^2獨立地選自視情況經取代之C_{1-3}烷基及視情況經取代之3-10員雜環基。

【請求項55】

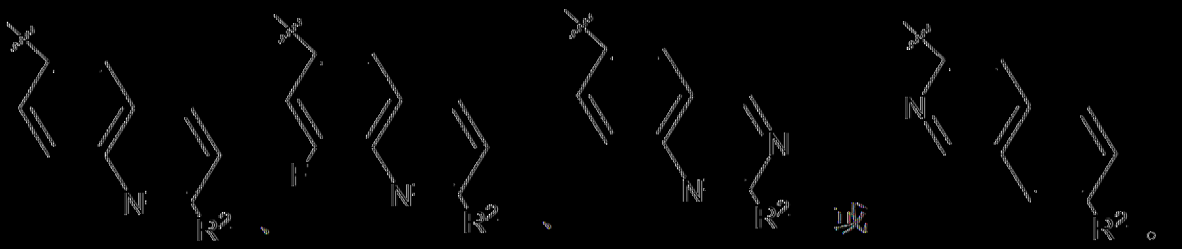
如請求項39至54中任一項之化合物，其中R^4為H。

【請求項56】

如請求項39至55中任一項之化合物，其中：



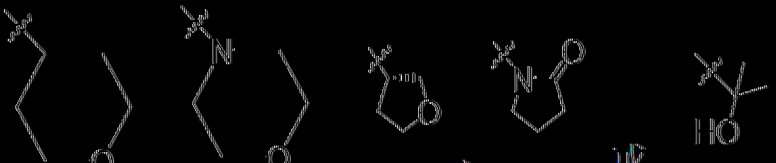
為



。

[請求項57]

如請求項39至56中任一項之化合物，其中：

R^2為  。

[請求項58]

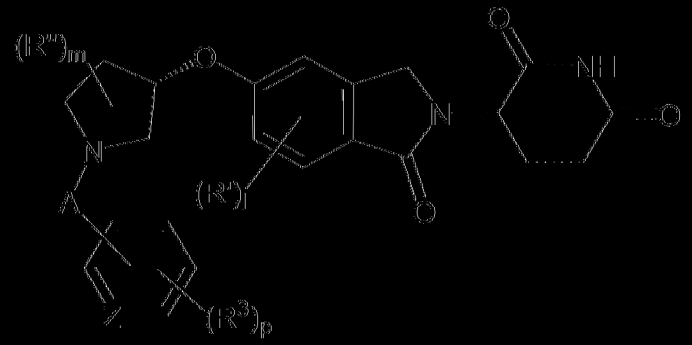
如請求項39至57中任一項之化合物，其中t為0。

[請求項59]

如請求項39至58中任一項之化合物，其中m為0。

[請求項60]

如請求項1至3中任一項之化合物，其中該化合物為式(III)化合物：



(III)

其中

A為直接鍵或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

R'為鹵素原子；

R''選自鹵素原子、視情況經取代之C_{1-5}烷基及視情況經取代之C_{1-5}烷氧基，或兩個R''可與其所連接之碳組合形成側氧基；

Z選自N、CH及CR^3；

各R^3獨立地選自-CN、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基、視情況經取代之3-6員雜環基、視情況經取代之5-10員芳基及視情況經取代之5-10員雜芳基；

l為0至2之整數；

m為0至2之整數；且

p為0至3之整數。

【請求項61】

如請求項60之化合物，其中A為直接鍵。

【請求項62】

如請求項60之化合物，其中A為視情況經取代之C_{1-3}烷基。

【請求項63】

如請求項62之化合物，其中A為-CH_2-。

【請求項64】

如請求項60至63中任一項之化合物，其中R'選自F及Cl。

【請求項65】

如請求項60至64中任一項之化合物，其中R''選自F、Cl、視情況經取代之C_{1-3}烷基及視情況經取代之C_{1-3}烷氧基。

【請求項66】

如請求項60至65中任一項之化合物，其中Z為N。

【請求項67】

如請求項60至65中任一項之化合物，其中Z為CH。

【請求項68】

如請求項60至67中任一項之化合物，其中各R^3獨立地選自-CN、視情況經取代之C_{1-3}烷基、視情況經取代之3-6員雜環基及視情況經取代之5-10員雜芳基。

【請求項69】

如請求項60至68中任一項之化合物，其中l為0或1。

【請求項70】

如請求項60至69中任一項之化合物，其中l為0。

【請求項71】

如請求項60至70中任一項之化合物，其中m為0或1。

【請求項72】

如請求項60至71中任一項之化合物，其中m為0。

【請求項73】

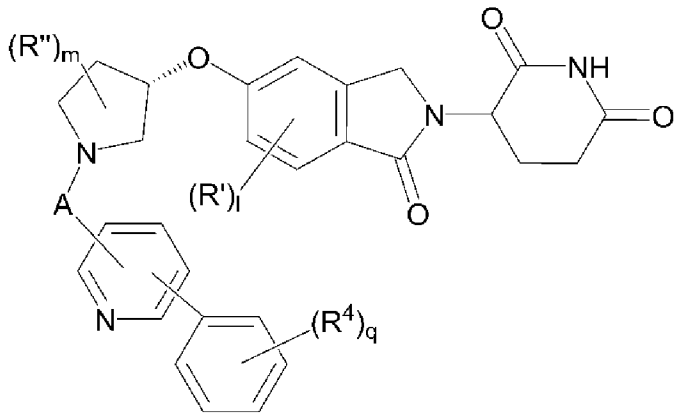
如請求項60至72中任一項之化合物，其中p為0至2之整數。

【請求項74】

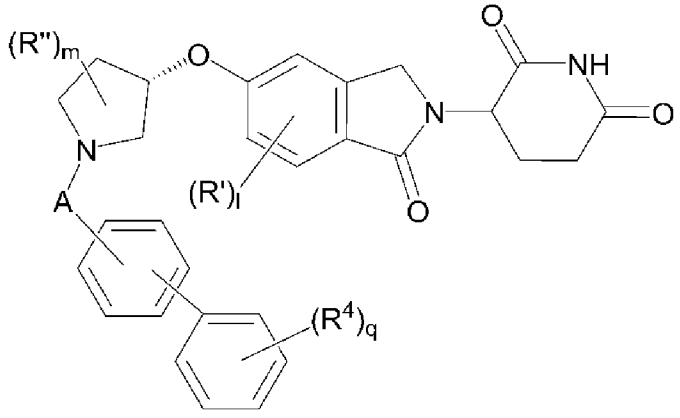
如請求項60至73中任一項之化合物，其中p為0或1。

【請求項75】

如請求項60之化合物，其中該化合物為式(IIIa)或(IIIb)化合物：



(IIIa)



(IIIb)

其中

A為直接鍵或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

R'為鹵素原子；

R''選自鹵素原子、視情況經取代之C_{1-5}烷基及視情況經取代之C_{1-5}烷氧基，或兩個R''可與其所連接之碳組合形成側氧基；

R^4為視情況經取代之3-6員雜環基；

l為0或1；

m為0或1；且

q為0或2。

【請求項76】

如請求項75之化合物，其中A為直接鍵。

【請求項77】

如請求項75之化合物，其中A為視情況經取代之C_{1-3}烷基。

【請求項78】

如請求項77之化合物，其中A為$-CH_2-$。

【請求項79】

如請求項75至78中任一項之化合物，其中R'選自F及Cl。

【請求項80】

如請求項75至79中任一項之化合物，其中R''選自F、Cl、視情況經取代之C_{1-3}烷基及視情況經取代之C_{1-3}烷氧基。

【請求項81】

如請求項75至80中任一項之化合物，其中R^4為視情況經取代之6員雜環基。

【請求項82】

如請求項75至81中任一項之化合物，其中l為0。

【請求項83】

如請求項75至82中任一項之化合物，其中m為0。

【請求項84】

如請求項75至83中任一項之化合物，其中q為0或1。

【請求項85】

一種化合物，其選自：

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-

側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((2-(N-味啉基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)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-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((7-(四氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-(((S)-1-((2-(2-羥基丙-2-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)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-((R)-四氫呋喃-3-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

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

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

(S)-3-(5-(((S)-1-((8-氟-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(S)-3-(5-(((S)-1-((2-(N-味啉基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(S)-3-(5-(((S)-1-((2-(N-味啉基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((2-(四氫-2H-哌喃-4-基)喹唑啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

(S)-3-(1-側氧基-5-(((S)-1-((7-(四氫-2H-哌喃-4-基)異喹啉-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；及

(S)-3-(5-(((S)-1-((2-(2-羥基丙-2-基)喹啉-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、同位素物或立體異構物。

【請求項86】

一種化合物，該化合物選自表2中之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、同位素物或立體異構物。

【請求項87】

一種降低WEE1激酶蛋白質含量之方法，該方法包含使細胞與有效量之如請求項1至86中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、同位素物或立體異構物接觸。

【請求項88】

如請求項87之方法，其中該細胞係在個體中。

【請求項89】

一種預防或治療個體之癌症之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之如請求項1至86中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、同位素物或立體異構物。

【請求項90】

如請求項89之方法，其中該癌症係選自胃癌、肺癌、胰臟癌、卵巢癌、乳癌、皮膚癌、結腸癌、神經母細胞瘤、骨肉瘤、子宮癌、直腸癌及

腎癌。

【請求項91】

如請求項90之方法，其中該癌症係選自胰管腺癌(PDAC)、小細胞肺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、高級漿液性卵巢癌、三陰性乳癌、子宮漿液性癌、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、黑色素瘤、結腸癌及透明細胞腎細胞癌(ccRCC)。

【請求項92】

一種如請求項1至86中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、同位素物或立體異構物之用途，其用於製造供降低WEE1激酶蛋白質含量之藥劑。

【請求項93】

一種如請求項1至86中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、同位素物或立體異構物之用途，其用於製造供預防或治療癌症之藥劑。

【請求項94】

如請求項93之用途，其中該癌症係選自胃癌、肺癌、胰臟癌、卵巢癌、乳癌、皮膚癌、結腸癌、神經母細胞瘤、骨肉瘤、子宮癌、直腸癌及腎癌。

【請求項95】

如請求項94之用途，其中該癌症係選自胰管腺癌(PDAC)、小細胞肺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、高級漿液性卵巢癌、三陰性乳癌、子宮漿液性癌、尤文氏肉瘤、黑色素瘤、結腸癌及透明細胞腎細胞癌(ccRCC)。