202146412

(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 202146412 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：110108032 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 03 月 05 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *C07D495/04 (2006.01)*
C07D401/14 (2006.01) *A61K31/45 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01) *A61P37/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/03/05 美國 62/985,774
2020/08/05 美國 63/061,659

(71)申請人：美商Ｃ４醫藥公司 (美國) C4 THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：納斯梵斯楚克 克里斯多夫 G NASVESCHUK, CHRISTOPHER G. (US)；尹寧 YIN,NING (CN)；傑克森 卡翠娜 L JACKSON, KATRINA L. (US)；維茲 吉辛娜 克絲汀 VEITS, GESINE KERSTIN (DE)；莫斯塔金 摩西斯 MOUSTAKIM, MOSES (GB)；葉 傑若米 L YAP, JEREMY L. (US)；濟德 雷米 ZEID, RHAMY (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：182 項 圖式數：28 共 887 頁

(54)名稱

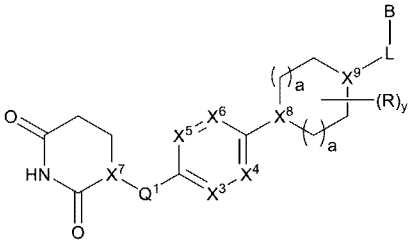
用於標靶降解 BRD9 之化合物

(57)摘要

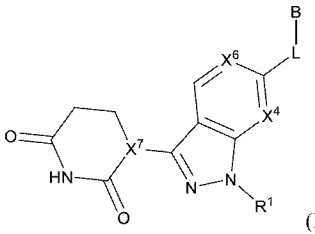
本發明提供作為含溴域蛋白質 9 (BRD9)之蛋白質降解誘導部分之醫藥化合物。本發明亦提供經由使用新穎化合物標靶降解 BRD9 之方法，該等新穎化合物使泛素連接酶結合部分連接至能夠結合至 BRD9 之配位體，可用於治療由 BRD9 調節之病症。

The present invention provides pharmaceutical compounds which act as protein degradation inducing moieties for bromodomain-containing protein 9 (BRD9). The present invention also provides methods for the targeted degradation of BRD9 through the use of the novel compounds that link an ubiquitin ligase-binding moiety to a ligand that is capable of binding to BRD9 which can be utilized in the treatment of disorders modulated by BRD9.

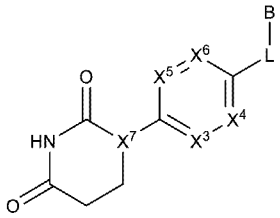
指定代表圖：



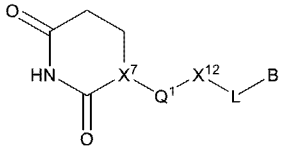
(I);



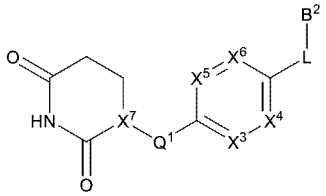
(II);



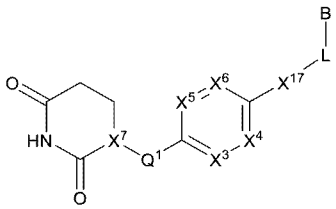
(III);



(IV);



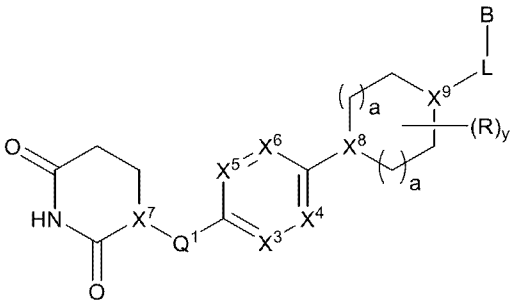
(V); 或



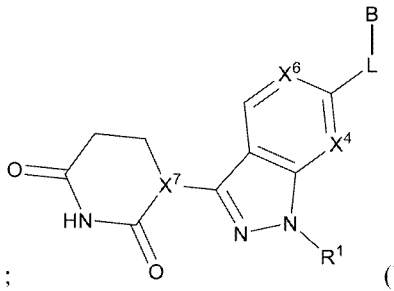
(VI);

【圖28】

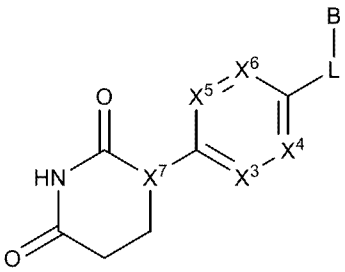
特徵化學式：



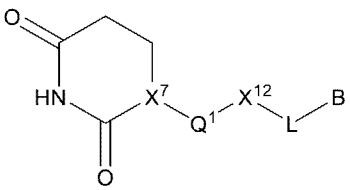
(I)；



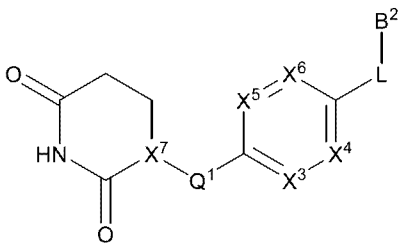
(II)：



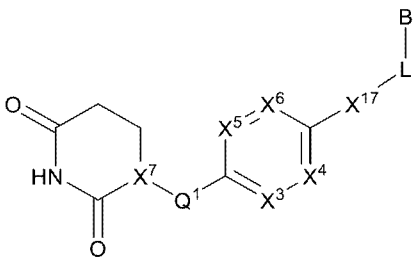
(III)；



(IV)；



(V) 或



(VI)

202146412

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於標靶降解BRD9之化合物

【英文發明名稱】

COMPOUNDS FOR TARGETED DEGRADATION OF BRD9

【中文】

本發明提供作為含溴域蛋白質9 (BRD9)之蛋白質降解誘導部分之醫藥化合物。本發明亦提供經由使用新穎化合物標靶降解BRD9之方法，該等新穎化合物使泛素連接酶結合部分連接至能夠結合至BRD9之配位體，可用於治療由BRD9調節之病症。

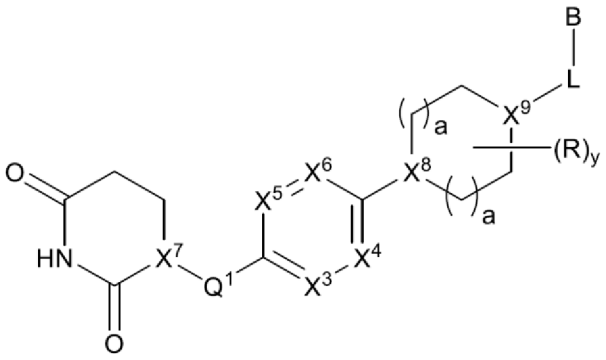
【英文】

The present invention provides pharmaceutical compounds which act as protein degradation inducing moieties for bromodomain-containing protein 9 (BRD9). The present invention also provides methods for the targeted degradation of BRD9 through the use of the novel compounds that link an ubiquitin ligase-binding moiety to a ligand that is capable of binding to BRD9 which can be utilized in the treatment of disorders modulated by BRD9.

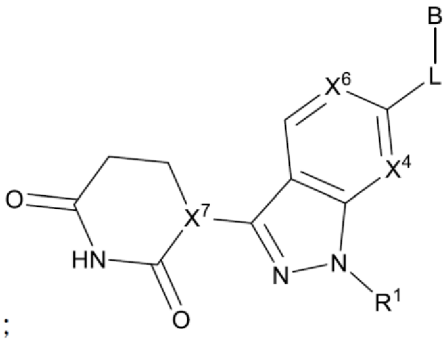
【指定代表圖】

圖28

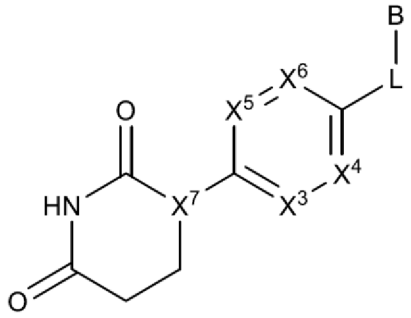
【特徵化學式】



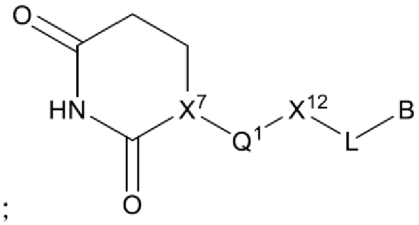
(I)；



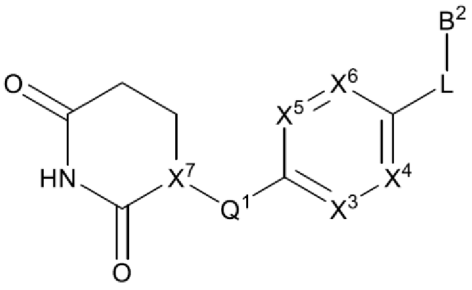
(II)；



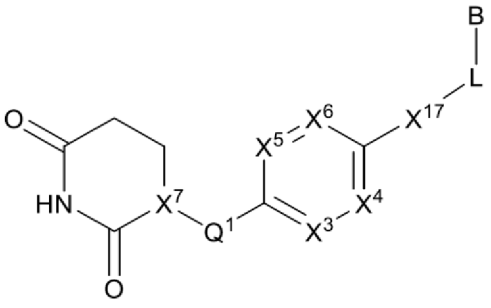
(III)；



(IV)；



(V)或



(VI)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於標靶降解BRD9之化合物

【英文發明名稱】

COMPOUNDS FOR TARGETED DEGRADATION OF BRD9

【技術領域】

【0001】 本發明提供如本文進一步描述之用於治療性應用之BRD9降解化合物。

【先前技術】

【0002】 蛋白質降解為保持細胞穩態之高度調節且必需的過程。經由泛素蛋白酶體途徑(UPP)實現受損的、錯誤摺疊的或過量蛋白質之選擇性鑑別及移除。UPP對於幾乎所有細胞過程之調節為重要的，包括抗原加工；細胞凋亡；細胞器之生物發生；細胞循環；DNA轉錄及修復；分化及發育；免疫反應及發炎；神經及肌肉退化；神經網路之形態發生；細胞表面受體、離子通道及分泌路徑之調變；對應激及胞外調節劑之反應；核糖體生物發生及病毒感染。

【0003】 藉由E3泛素連接酶將多個泛素分子共價連接至末端離胺酸殘基標誌著該蛋白質用於蛋白酶體降解，其中將該蛋白質消化成小型肽且最終消化成充當新蛋白質之構築嵌段的其構成胺基酸。有缺陷的蛋白酶體降解與包括癌症及其他病症之多種病症有關。

【0004】 藥物(沙立度胺(thalidomide))及其類似物(來那度胺(lenalidomide)及泊利度胺(pomalidomide))作為免疫調節劑及抗腫瘤藥尤其在多發性骨髓瘤中已經獲得了關注(Kim SA等人，「A novel cereblon

modulator for targeted protein degradation」, Eur J Med Chem. 2019年3月15日; 166:65-74;R. Verma等人，「Identification of a Cereblon-Independent Protein Degradation Pathway in Residual Myeloma Cells Treated with Immunomodulatory Drugs」 Blood (2015) 126 (23): 913.Liu Y等人，「A novel effect of thalidomide and its analogs: suppression of cereblon ubiquitination enhances ubiquitin ligase function」 FASEB J. 2015年12月;29(12):4829-39; Martiniani,R.等人，「Biological activity of lenalidomide and its underlying therapeutic effects in multiple myeloma」 Adv Hematol, 2012, 2012:842945; 及Terpos, E.等人，「Pomalidomide: a novel drug to treat relapsed and refractory multiple myeloma」 Oncotargets and Therapy, 2013, 6:531)。

【0005】 亦存在與腎細胞癌、神經膠母細胞瘤、前列腺癌、黑素瘤、結腸直腸癌、克羅恩氏病、類風濕性關節炎、白塞氏症候群(Behcet's syndrome)、乳癌、頭頸癌、卵巢癌、慢性心臟衰竭、移植物抗宿主病及結核性腦膜炎之治療相關之臨床及臨床前研究。

【0006】 已發現沙立度胺及其類似物與泛素連接酶(塞勒布隆(cereblon))結合且再引導其泛素化活性(參見Ito, T.等人，「Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity」 Science, 2010, 327:1345)。塞勒布隆形成E3泛素連接酶複合物之一部分，該泛素連接酶複合與受損的DNA結合蛋白質1相互作用，與Cullin 4及E2結合蛋白質ROC1 (亦稱為RBX1)形成E3泛素連接酶複合物，其中其充當受質受體以選擇用於泛素化之蛋白質。來那度胺與塞勒布隆之結合有助於塞勒布隆與伊卡洛斯(Ikaros)及艾俄洛斯((Aiolos)之後續結合，導致其泛素化及藉由

蛋白酶體之降解(參見Lu, G.等人，「The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins」Science, 2014, 343:305-309; Krönke, J.等人，「Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells」Science, 2014, 343:301-305)。

【0007】 Celgene亦已揭示用於類似用途之醯亞胺，包括美國專利6,045,501、6,315,720、6,395,754、6,561,976、6,561,977、6,755,784、6,869,399、6,908,432、7,141,018、7,230,012、7,820,697、7,874,984、7,959,566、8,204,763、8,315,886、8,589,188、8,626,531、8,673,939、8,735,428、8,741,929、8,828,427、9,056,120、9,101,621、9,101,622、9,587,281、9,857,359及10,092,555中揭示之醯亞胺。

【0008】 關於沙立度胺結合至塞勒布隆E3泛素接合酶的揭示內容研究將沙立度胺及某些衍生物併入至用於靶向破壞蛋白質之化合物中。此研究得到由Proteinex,Inc.在1999年2月申請之專利申請案，該專利申請案作為美國專利第6,306,663號發佈，其主張一種產生用於活化靶蛋白之泛素化之化合物的方法，該方法包含經由泛素化識別元件共價連接能夠特異性結合至靶蛋白之靶蛋白結合元件。Proteinex描述本發明可用於控制真核生物中之蛋白質水準。雖然'663專利可能已基於第一專利申請案描述如何在活體內操縱UPP系統降解所選擇蛋白質之高級概念，但該專利並未提供足夠細節以允許熟習此項技術者容易地建構所提出之化合物之範圍。舉例而言，對於25個泛素化識別元件，熟習此項技術者尤其告知針對將與連接酶結合之適當小分子使用標準藥物發現及篩選方法。Proteinex亦強調使用肽作為泛素化識別元件，其可對口服藥物投與造成顯著困難。

【0009】 由C4 Therapeutics,Inc.申請的描述能夠結合於E3泛素連接酶及靶蛋白以用於降解之化合物的專利申請案包括：WO/2020/132561，標題為「Targeted Protein Degradation」；WO/2019/204354 ，標題為「Spirocyclic Compounds」；WO/2019/099868，標題為「Degraders snd Degrons for Targeted Protein Degradation」；WO/2018/237026，標題為「N/O-Linked Degrons and Degronimers for Protein Degradation」；WO 2017/197051，標題為「Amine-Linked C3-Glutarimide Degronimers for Target Protein Degradation」；WO 2017/197055，標題為「Heterocyclic Degronimers for Target Protein Degradation」；WO 2017/197036，標題為「Spirocyclic Degronimers for Target Protein Degradation」；WO 2017/197046，標題為「C3-Carbon linked Glutarimide Degronimers for Target Protein Degradation」；及WO 2017/197056，標題為「Bromodomain Targeting Degronimers for Target Protein Degradation」。

【0010】 描述蛋白質降解化合物之其他專利申請案包括：

WO 2015/160845；WO 2016/105518；WO 2016/118666；WO 2016/149668；WO 2016/197032；WO 2016/197114；WO 2017/007612；WO 2017/011371；WO 2017/011590；WO 2017/030814；WO 2017/046036；WO 2017/176708；WO 2017/176957；WO 2017/180417；WO 2018/053354；WO 2018/071606；WO 2018/102067；WO 2018/102725；WO 2018/118598；WO 2018/119357；WO 2018/119441；WO 2018/119448；WO 2018/140809；WO2018/144649；WO 2018/119448；

WO 2018/226542；WO 2019/023553、WO/2019/195201、WO2019/199816及WO/2019/099926。

【0011】此領域另外的公開案包括以下：Schafer PH、Ye Y、Wu L,等人，*Ann Rheum Dis Epub 2017-212916*；Remillard D.,等人「Degradation of the BAF Complex Factor BRD9 by Heterobifunctional Ligands」Angew Chem Int Ed Engl. 2017年5月15日; 56(21): 5738-5743；Lu等人，(*Chem. Biol.* 2015, *22*, 755-763)，標題為「Hijacking the E3 Ubiquitin Ligase Cereblon to Efficiently Target Brd4」；Bondeson等人，(*Nat. Chem. Biol.* 2015, *11*, 611-617)，標題為「Catalytic in Vivo Protein Knockdown by Small-Molecule Protacs」；Gustafson等人，(*Angewandte Chemie, International Edition in English* 2015, *54*, 9659-9662)，標題為「Small-Molecule-Mediated Degradation of the Androgen Receptor through Hydrophobic Tagging」；Lai等人，(*Angewandte Chemie, International Edition in English* 2016, *55*, 807-810)，標題為「Modular Protac Design for the Degradation of Oncogenic Bcr-Abl」；Toure 等人，(*Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, *55*, 1966-1973)，標題為「Small-Molecule Protacs: New Approaches to Protein Degradation」；及Winter等人，(*Science* 2015, *348*, 1376-1381)，標題為「Drug Development. Phthalimide Conjugation as a Strategy for in Vivo Target Protein Degradation」。

【0012】含溴域蛋白(BRD)，諸如(BRD9)，為識別乙醯化離胺酸殘基(諸如在組蛋白之N端上之殘基)之蛋白質。BSD在進化上保守且存在於包含HAT (GCN5, PCAF)、ATP依賴性染色質重塑複合物(BAZ1B)、解螺

旋酶(SMARCA)、甲基轉移酶(MLL，ASH1L)、轉錄共活化因子(TRIM/TIF1，TAF)、轉錄介體(TAF1)、核支架蛋白(PB1)及BET家族之不同核蛋白中。(Muller S, Filippakopoulos P, Knapp S., Bromodomains as therapeutic targets, Expert Rev Mol Med. 2011, 13(29))。含溴域蛋白具有與轉錄介導及共活化有關之多種功能，因此，其涉及細胞增殖。

【0013】研究亦顯示，具有SMARCB1異常之癌症情形(諸如惡性橫紋肌瘤及若干特定類型之肉瘤)優先依賴於BRD9。含BRD9複合物結合至活性啟動子及強化子兩者，其中其有助於基因表現。BRD9之缺失導致與細胞凋亡調節、轉譯及發育調節相關之基因表現變化。BRD9為SMARCB1缺陷型癌細胞株之增殖所必需，表明其為此等致死性癌症之治療目標。(Xiaofeng Wang等人，「BRD9 defines a SWI/SNF sub-complex and constitutes a specific vulnerability in malignant rhabdoid tumors」，Nature Communications, 2019, 10 (1881))。BRD9亦為急性骨髓性白血病所需之臨界目標，「Nature Chemical Biology, 2016, 101038/nchembio.2115」。除了BRD9在某些癌症中作為功能依賴性之作用以外，BRD9亦在免疫細胞中經由Foxp3目標基因之轉錄控制而起作為調節T細胞之調節因子(Treg)之關鍵作用「BioRxiv, 10.1101/2020.02.26.964981。

【0014】研究亦已顯示，相較於典型BAF (cBAF)及聚溴(pBAF)複合物，新鑑別之非典型BAF (ncBAF)複合物係由子單元之獨特組合組成的不同實體。(Alpsoy, A. & Dykhuizen, E. C.神經膠質瘤腫瘤抑制候選區基因1 (GLTSCR1)及其旁系同源物類GLTSCR1形式SWI/SNF染色質重塑子複合物，*J Biol Chem* 293, 3892-3903 (2018))。值得注意地，BRD9選擇

性地併入至非典型BAF (ncBAF)複合物中，而不存在SMARCB1。在SMARCB1干擾設定(cBAF複合物收回、缺失、截斷、不活化)中，cBAF複合功能受損，從而導致對ncBAF複合功能之獨特的所謂的合成致死依賴性。又，BRD9對於ncBAF複合功能為必需的且因此BRD9在SMARCB1干擾癌症中具有獨特依賴性(Michel, B. C.等人，非典型SWI/SNF複合物為由BAF符複合干擾驅動之癌症中的合成致死性目標(A non-canonical SWI/SNF complex is a synthetic lethal target in cancers driven by BAF complex perturbation). *Nat Cell Biol* 20, 1-11 (2018)及Brien, G.L.等人，滑膜肉瘤中之BRD9反向致癌基因表現之標靶降解(Targeted degradation of BRD9 reverses oncogenic gene expression in synovial sarcoma). *Elife* 7, e41305 (2018))。

【0015】 含溴域蛋白7 (BRD7)亦為PBAF SWI/SNF之次單元。描述BRD7及對BRD7及BRD9之配位體之公開案包括：Pérez-Salvia M.等人的論文，其標題為「Bromodomain inhibitors and cancer therapy: From structures to applications」Epigenetics. 2017; 12(5): 323-339; 99；及Clark P. G. K.等人的論文，其標題為「Discovery and Synthesis of the First Selective BRD7/9 Bromodomain Inhibitor」Angew Chem Weinheim Bergstr Ger. 2015, 127(21): 6315-6319。

【0016】 由於BRD9在癌症增殖中起作用，因此已關注開發用於治療癌症之BRD9配位體，包括以下中描述之配位體：WO 2014/114721、WO 2016/077375、WO 2016/077378、WO 2016/139361、WO 2019/152440、MartinL. J.等人的論文(*Journal of Medicinal Chemistry* 2016, 59, 4462-4475)，其標題為「Structure-Based Design of an in Vivo

Active Selective BRD9 Inhibitor」；Theodoulou N. H.等人的論文，(*Journal of Medicinal Chemistry* 2015, 59, 1425-1439)，其標題為「Discovery of I-BRD9, a selective Cell Active Chemical Probe for Bromodomain Containing Protein 9 Inhibition」；及Clack P. 等人的論文，(*Angewandte Chemie*, 2015, 127, 6315-6319)。

【0017】 關於BRD9配位體之此成功使研究人員追尋具有連接酶結合部分及BRD9或BAF結合部分之蛋白質降解化合物，包括WO 2017/223452、WO 2019/152440、WO 2019/246423、WO 2019/246430、WO 2020/106915、WO 2020/160192、WO 2020/160193、WO 2020/160196、WO 2020/1601198及WO 2021/022163中描述之彼等者。

【0018】 然而，儘管有此等努力，但仍需要新的BRD9降解化合物來治療由BRD9介導之病症。

【0019】 本發明提供新型化合物、方法、組合物及製造方法，其適用於活體內降解所選蛋白質。

【發明內容】

【0020】 提供經由泛素蛋白酶體路徑(UPP)降解含溴域蛋白9(BRD9)的化合物及其用途及製造。本發明提供式I、式II、式III、式IV、式V或式VI之化合物，其包括結合至BRD9之「靶向配位體」、E3連接酶結合部分(通常經由塞勒布隆次單元)及將靶向配位體共價連接至E3連接酶結合部分之連接子。在某些實施例中，靶向配位體為下文所描述之式之B部分，連接子為部分L，且分子之其餘部分為E3連接酶結合部分。

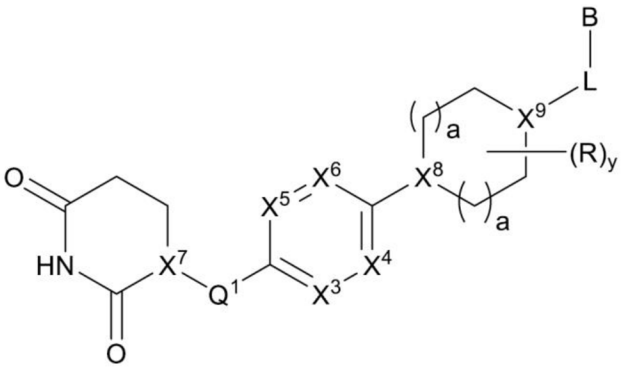
【0021】 含溴域蛋白9 (BRD9)為SWI/SNF(BAF)染色質重塑複合物

之次單元。BAF核小體重塑複合物為高度保守的多次單元複合物，其使用ATP水解能量以重塑染色質及調動核小體。藉由降解BRD9，本發明化合物可抑制含有BRD9之BAF複合物形成且因此減少細胞增殖。一些癌症依賴於比健康細胞更多的含有BRD9之BAF複合物，因此此等癌症(例如急性骨髓白血病、橫紋肌瘤、滑膜肉瘤及多發性骨髓瘤)可用本發明化合物有效治療。

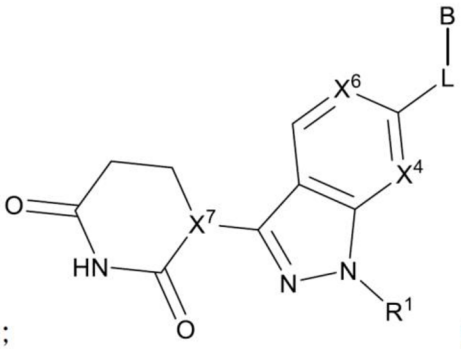
【0022】 本文提供之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或其醫藥學上可接受之組合物可用於治療由結合至靶向配位體之所選目標蛋白(例如BRD9或者BRD7或另一含BRD之蛋白質)介導之病症。

【0023】 在一些實施例中，提供一種治療患有由BRD9介導之病症之患者之方法，其包括視情況以醫藥學上可接受之組合物形式向患者(通常為人類)投與有效量之一或多種如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

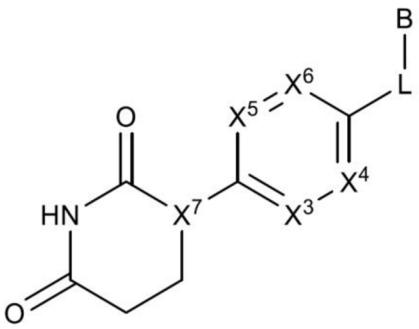
【0024】 在一個態樣中，本發明提供一種式I、式II、式III、式IV、式V或式VI之化合物：



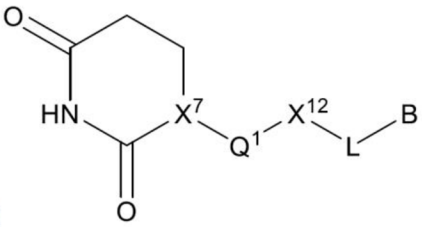
(I)；



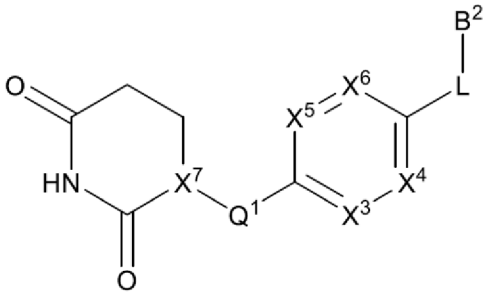
(II)；



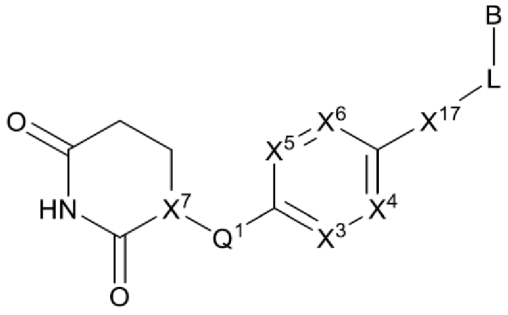
(III)；



(IV)；



(V)或



(VI)；

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中

各a獨立地為0、1或2；

各y獨立地為0、1或2；

X^3、X^4、X^5及X^6係選自由N、CH及CR^3組成之群，其中X^3、X^4、X^5及X^6中之不超過3者為N；

X^7為N或CH；

X^8及X^9在每次出現時各自獨立地選自由N及CH組成之群；其中X^8或X^9中之至少一者為CH；

或X^8及X^9在每次出現時各自獨立地選自由N、CH或C-O-R^7組成之群；其中X^8或X^9中之至少一者為CH或C-O-R^7；

X^{12}為具有1、2或3個獨立地選自N、O及S之原子的5員雜芳基，其中X^{12}視情況經1、2或3個獨立地選自R^3之基團取代；

X^{17}為芳基、雜芳基、雙環或環烷基，其各者視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^3之取代基取代；

Q^1在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：NH、N(烷基)、N(鹵烷基)、CH_2、O及S；其中若X^7為N，則Q^1為CH_2；

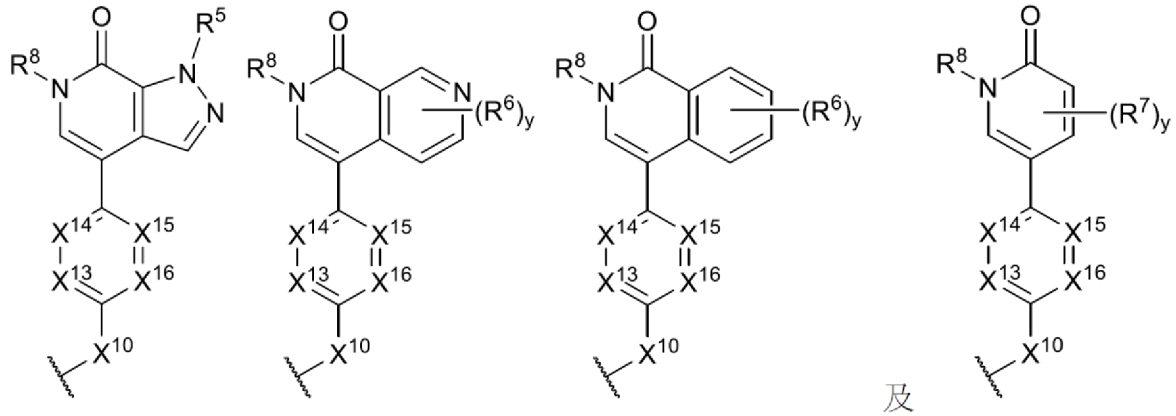
R在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷基、氟、氯、溴、碘、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2Cl、$CHCl_2$、CCl_3、CH_2Br、$CHBr_2$及CBr_3；

R^1為氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基或環烷基；

R^3在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、烷氧基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、環烷基、氟、氯、溴及碘；

B選自B^1及B^2；

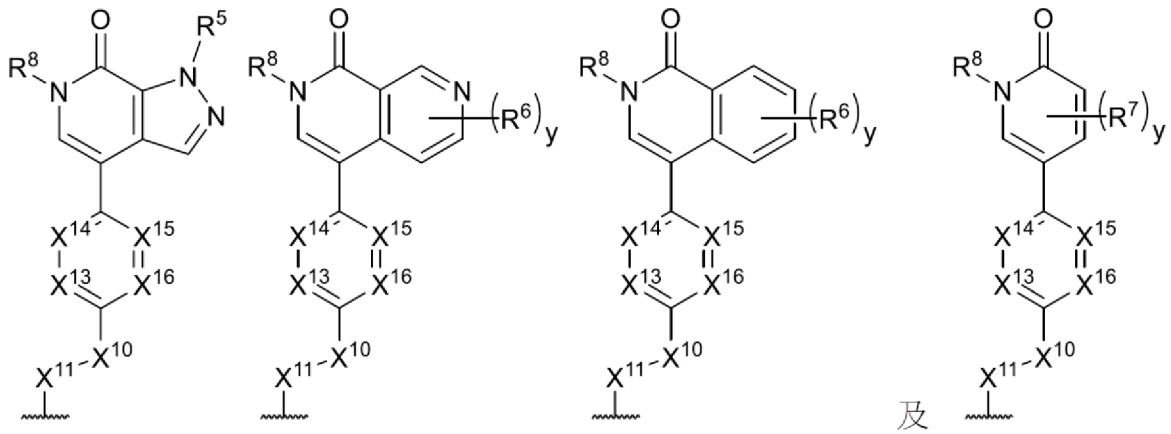
B^1選自由以下組成之群：



及

；

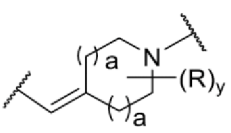
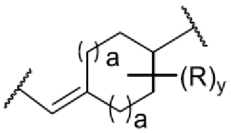
B^2選自由以下組成之群：


及

；

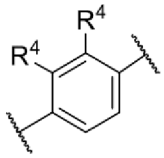
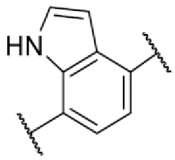
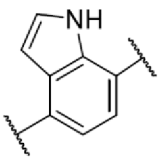
X^{10}為$C(R^7)_2$、C(O)或O；

X^{11}為雜環、雜芳基、芳基、環烷基或雙環，其中X^{11}基團中之各者視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^3之基團取代；

或X^{10}與X^{11}結合在一起形成  或  ；

X^{13}、X^{14}、X^{15}及X^{16}獨立地選自由以下組成之群：N、CH及CR^4，其中X^{13}、X^{14}、X^{15}及X^{16}中不超過3者為N；

各R^4獨立地選自氫、芳基、雜芳基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、C_1-C_4烷基、氟、氯、溴及碘；

其中相鄰碳原子上之兩個R^4基團可視情況組合形成稠環，其中該稠環視情況經1、2或3個R取代基取代，因此，  之非限制性實例包括  及  ，其中兩個R^4基團組合形成吡咯；

R^5為氫、C_1-C_4烷基、烯丙基、巴豆基、烯基、炔基、鹵烷基或環烷基；

各R^6獨立地選自氫、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、氟、氯、溴及碘；

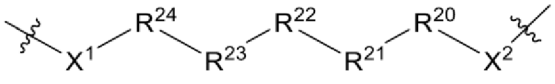
各R^7獨立地為氫或C_{1-4}烷基；

R^8為氫、C_1-C_4烷基、烯丙基、巴豆基、烯基、炔基、鹵烷基或環烷基；

L為二價鍵聯基團，例如式LI之二價鍵聯基團。

【0025】 變數、取代基、實施例及由此等組合產生之化合物的每一組合視為特定地且個別地揭示的，因為此類描述僅出於空間之便利且並不意欲僅描述化合物之屬或甚至亞屬。

【0026】 在某些實施例中，L為下式之連接子：



(LI)

其中，

X^1及X^2在每次出現時獨立地選自鍵、雜環、NR^2、$C(R^2)_2$、O、C(O)及S；

R^2在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、脂族基、雜脂族基、雜環、芳基、雜芳基、-C(O)H、-C(O)OH、-C(O)烷基、-C(O)O烷基、-C(O)(脂族基、芳基、雜脂族基或雜芳基)、-C(O)O(脂族基、芳基、雜脂族基或雜芳基)、烯烴及炔烴；

R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}及R^{24}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鍵、烷基、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-SO_2-、-S(O)-、-C(S)-、-C(O)NR^2-、-NR^2C(O)-、-O-、-S-、-NR^2-、-$C(R^{40}R^{40})$-、-P(O)(OR^{26})O-、-P(O)(OR^{26})-、雙環、烯烴、炔烴、鹵烷基、烷氧基、芳基、雜環、脂族基、雜脂族基、雜芳基、乳酸、乙醇酸及碳環；其各者視

情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{40}之取代基取代；

R^{26}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、芳烷基、雜芳烷基、烯烴、炔烴、芳基、雜芳基、雜環、脂族基及雜脂族基；及

R^{40}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、烯烴、炔烴、氟、溴、氯、羥基、烷氧基、疊氮化物、胺基、氰基、-NH(脂族基，包括烷基)、-N(脂族基，包括烷基)$_2$、-$NHSO_2$(脂族基，包括烷基)、-N(脂族基，包括烷基)SO_2烷基、-$NHSO_2$(芳基、雜芳基或雜環)、-N(烷基)SO_2(芳基、雜芳基或雜環)、-$NHSO_2$烯基、-N(烷基)SO_2烯基、-$NHSO_2$炔基、-N(烷基)SO_2炔基、鹵烷基、脂族基、雜脂族基、芳基、雜芳基、雜環及環烷基。

【0027】 在一個態樣中，式I、式II、式III、式IV、式V或式VI之化合物為其中E3泛素連接酶靶向配位體連接至BRD9靶向配位體之化合物，其用以通常經由含塞勒布隆之E3泛素連接酶募集目標蛋白以用於降解。

【0028】 在某些實施例中，提供一種治療方法，其包含視情況以醫藥學上可接受之載劑形式向有需要之患者(例如人類)投與有效量之式I、式II、式III、式IV、式V或式VI之化合物。舉例而言，在一個實施例中，向人類投與式I、式II、式III、式IV、式V或式VI之化合物以治療癌症，例如滑膜肉瘤。在一個實施例中，向患者投與本發明化合物以治療滑膜肉瘤。在一個實施例中，向具有SS18-SSX易位癌症之患者投與本發明化合物。在一個實施例中，向具有轉移性滑膜肉瘤之患者投與本發明化合物。在一個實施例中，向具有惡性橫紋肌瘤之患者投與本發明化合物。在一個實施例中，向具有上皮樣肉瘤之患者投與本發明化合物。

【0029】 在某些實施例中，靶向配位體(B部分)結合BRD9且用於治

療BRD9介導之病症。在其他實施例中，靶向配位體(B部分)結合含有不同溴域之蛋白質且用於治療BRD介導之病症。在替代實施例中，本發明化合物用於治療非BRD介導之病症。

【0030】 在某些實施例中，本發明化合物提供優於使用BRD9配位體之傳統治療之多種優點，例如本發明之BRD9降解化合物可a)在某些情況下克服抗性；b)藉由破壞蛋白質而延長藥物作用之動力學，因此即使在化合物已代謝之後亦需要蛋白質之再合成；c)同時靶向蛋白質之所有功能而非特異性催化活性或結合事件；d)藉由包括可為其開發配位體之所有蛋白質而非活性可受小分子抑制劑、拮抗劑或促效劑影響之蛋白質來擴展藥物標靶之數目；及/或e)由於小分子起催化作用之可能性而與抑制劑相比具有增加之效能。

【0031】 在某一實施例中，當單獨投與靶向配位體時，本發明化合物抑制細胞生長或降低細胞在低於靶向配位體之GI50之GI50值下的成活力。

【0032】 在某些實施例中，本發明化合物提供相對於已知BRD9抑制劑改良之功效及/或安全概況。

【0033】 在某些實施例中，本發明化合物比單獨的靶向配位體部分更有效地治療BRD9介導之病症。

【0034】 在某些實施例中，相交於單獨的靶向配位體部分，治療BRD9介導之病症需要較低濃度之本文所描述之化合物。

【0035】 在某些實施例中，相較於單獨的靶向配位體部分，本發明化合物在治療BRD9介導之病症中具有較少副作用。

【0036】 在某些實施例中，相較於單獨的靶向配位體部分，治療

BRD9介導之病症需要本文所描述之化合物之更低頻率的給藥方案。

【0037】 本發明之另一態樣提供如本文所描述之化合物或其對映異構體、非對映異構體或立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物或醫藥組合物，其用於製造用以抑制或預防由溴域蛋白介導之病症或用於調節或減少含溴域蛋白之量的藥劑。

【0038】 本發明之另一態樣提供如本文中所描述之化合物或其對映異構體、非對映異構體或立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物或醫藥組合物，其用於製造用以治療或預防BRD9起作用之疾病的藥劑。

【0039】 在某些實施例中，如本文中所描述之化合物適用於治療病症，包含異常細胞增殖，諸如腫瘤或癌症，其中BRD9為異常細胞增殖路徑之致癌蛋白或信號傳導介體，且其降解減少異常細胞生長。

【0040】 在某些實施例中，如本文所描述之化合物當以有效量向患者投與時適用作治療劑，以用於治療可用沙立度胺、泊利度胺或來那度胺治療之醫學病症。

【0041】 在某些實施例中，式I、式II、式III、式IV、式V或式VI之化合物具有原子之至少一種所需同位素取代，其量高於同位素之天然豐度，亦即增濃。

【0042】 在一個實施例中，式I、式II、式III、式IV、式V或式VI之化合物包括氘或多個氘原子。

【0043】 本申請案之其他特徵及優點將自以下實施方式顯而易見。

【0044】 本發明因此包括至少以下特徵：

(a) 一種如本文所描述之式I、式II、式III、式IV、式V或式VI之化

合物或其醫藥學上可接受之鹽或同位素衍生物(包括氘化衍生物)；

(b) 一種治療BRD9介導之病症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之如本文所描述之式I、式II、式III、式IV、式V或式VI之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；

(c) 一種式I、式II、式III、式IV、式V或式VI之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或同位素衍生物(包括氘化衍生物)，其用於治療由BRD9介導之病症，例如異常細胞增殖，諸如腫瘤或癌症；

(d) 一種式I、式II、式III、式IV、式V或式VI之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其以有效量用於治療具有BRD9介導之病症(例如異常細胞增殖，諸如腫瘤或癌症)之有需要之患者，通常為人類；

(e) 一種式I、式II、式III、式IV、式V或式VI之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或同位素衍生物(包括氘化衍生物)的用途，其用於製造用以治療BRD9介導之病症(例如異常細胞增殖，諸如腫瘤或癌症)的藥劑；

(f) 一種醫藥組合物，其包含有效患者治療量之式I、式II、式III、式IV、式V或式VI之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、同位素衍生物；及視情況選用之醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑；

(g) 一種如本文所描述之式I、式II、式III、式IV、式V或式VI之化合物，其作為對映異構體或非對映異構體之混合物(呈相關形式)，包括呈外消旋體形式；

(h) 一種如本文中所描述之式I、式II、式III、式IV、式V或式VI化合物，其呈對映異構性或非對映異構性(相關)增濃形式，包括經分離對映異構體或非對映異構體(亦即，大於85、90、95、97或99%純度)；及

(i) 一種用於製備治療性產物之方法，該等治療性產物含有有效量

之如本文所描述之式I、式II、式III、式IV、式V或式VI之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【圖式簡單說明】

【0045】 **圖1**為在用化合物172治療後腫瘤體積之圖表，其表明在滑膜肉瘤異種移植模型中之強力作用。x軸係以天數為單位量測之治療開始後的時間，且y軸係以mm^3為單位量測之腫瘤體積。

【0046】 **圖2**為化合物172使蛋白質降解的圖表。x軸係以奈莫耳(nM)為單位量測之劑量且y軸係如藉由基於HiBiT發光之標籤所量測之蛋白質降解作為對照百分比。

【0047】 **圖3**展現經由西方墨點法，化合物172大和-SS細胞對各種蛋白質之劑量反應降解。

【0048】 **圖4**為化合物172之匯合圖。x軸係以天數為單位量測之時間，且y軸係經量測為對照百分比之匯合率。

【0049】 **圖5**為來源於大和異種移植腫瘤實驗之圖表。x軸係以小時為單位量測之時間且y軸係以ng/mL為單位量測之平均血漿濃度。

【0050】 **圖6**為來源於阿斯卡異種移植腫瘤實驗的圖表。x軸係以小時為單位量測之時間且y軸係以ng/mL為單位量測之平均血漿濃度。

【0051】 **圖7**為展示大和異種移植模型中腫瘤體積對各種濃度之化合物172之劑量依賴性反應的圖表。x軸係以天數為單位量測之時間且y軸係以mm^3為單位量測之腫瘤體積。

【0052】 **圖8**為展示大和異種移植模型中小鼠體重變化對各種濃度之化合物172之劑量依賴性反應的圖表。x軸係以天數為單位量測之時間且y軸係以百分比為單位量測之體重變化。

【0053】 **圖9為**表明在滑膜肉瘤PDX模型中化合物172之功效的圖表。x軸係以天數為單位量測之治療開始後的天數，且y軸係以mm^3為單位量測之腫瘤體積。

【0054】 **圖10**為表明在滑膜肉瘤PDX模型中化合物172之耐受性的圖表。x軸係以天數為單位量測之治療開始後的天數且y軸係以百分比為單位量測之體重變化。

【0055】 **圖11A及圖11B**為表明針對未結合清除率、半衰期及降解體積之經投影人類值的化合物172之臨床前縮放劑量預測模型的圖表。各圖表之x軸係以kg為單位量測之體重。左上方y軸係以mL/hr為單位量測之清除率；右上方y軸係以mL/hr為單位量測之未結合清除率；左下方y軸係以mL為單位量測之體積且右下方y軸係以mL為單位量測之未結合體積。

【0056】 **圖12**為化合物176使蛋白質降解的圖。x軸係以奈莫耳(nM)為單位量測之劑量且y軸係如藉由基於HiBiT發光之標籤所量測之蛋白質降解作為對照百分比。

【0057】 **圖13**為展示在大和異種移植模型中用各種濃度之化合物172進行之劑量依賴性活體內BRD9降解的長條圖。x軸係分別以mg/kg及小時為單位量測之濃度及時間，且y軸係標準化濃度。

【0058】 **圖14**為展示在阿斯卡異種模型中用各種濃度之化合物172進行之劑量依賴性活體內BRD9降解的長條圖。x軸係分別以mg/kg及小時為單位量測之濃度及時間，且y軸係標準化濃度。

【0059】 **圖15**為比較在單次劑量之化合物172之後在不同時間點處保留之BRD9的水準的長條圖。x軸係以小時為單位量測之時間且y軸係剩餘蛋白質百分比。

【0060】 **圖16**為說明在24小時之後藉由化合物176使BRD4、BRD7及BRD9之蛋白質降解活性的圖表。x軸係以奈米(nM)為單位量測之化合物176之劑量濃度，且y軸係以百分比為單位量測之降解HiBiT (293T細胞)。

【0061】 **圖17**展現各種濃度下之化合物176之代表性細胞環境中之內源性劑量降低。左上方表示惡性橫紋肌瘤(A204)，右上方表示滑膜肉瘤(HS-SY-II)，左下方表示軟組織肉瘤(SW982*)且右下方表示滑膜肉瘤(大和SS)，全部經由西方墨點法。

【0062】 **圖18**為說明在4小時之後濃度為100 nM之化合物176對BRD9之降解選擇性的圖表。x軸為Log_2 FC相對於對照(DMSO)，其以數值量測，且y軸為Log_{10} p值相對於對照(DMSO)，其以數值量測。

【0063】 **圖19**為各種濃度之化合物176之匯合圖。干擾大和模型中之BAF中誘導選擇性生長抑制之降級的單次劑量長期生長評估。x軸係以天數為單位量測之時間，且y軸係經量測為對照百分比之匯合率。

【0064】 **圖20**為各種濃度之化合物176之匯合圖。干擾滑膜肉瘤細胞(SW982)中之BAF中誘導選擇性生長抑制之降級的單次劑量長期生長評估。x軸係以天數為單位量測之時間，且y軸係經量測為對照百分比之匯合率。

【0065】 **圖21**為說明藉由各種濃度(PO QD)之化合物176使滑膜肉瘤CDX (大和SS)之蛋白質降解的圖表。x軸係以小時為單位量測之時間，且y軸係以奈克/毫升(ng/mL)為單位量測之腫瘤PK。

【0066】 **圖22**展現藉由各種濃度(PO QD)之化合物176在滑膜肉瘤腫瘤(腫瘤PD)中進行BRD9之蛋白質降解。x軸係以小時為單位量測之時

間且y軸係以mg/kg PO QD為單位量測之化合物176之濃度。

【0067】 **圖23**為說明藉由不同濃度PO QD之化合物176在滑膜肉瘤腫瘤(腫瘤PD)中進行BRD9之蛋白質降解的圖表。x軸係以小時為單位量測之時間，且y軸係以百分比為單位量測的按媒劑及黏著斑蛋白標準化之剩餘BRD9。

【0068】 **圖24**為表明在滑膜肉瘤CDX模型(大和SS)中化合物176在各種濃度下之功效的圖表。x軸係以天數為單位量測之治療且y軸係以立方毫米(mm^3)為單位量測之平均腫瘤體積+SEM。

【0069】 **圖25**為表明在滑膜肉瘤CDX模型(大和SS)中化合物176在各種濃度下之耐受性的圖表。x軸係以天數為單位量測之治療且y軸係以百分比為單位量測之體重變化。

【0070】 **圖26**為表明在滑膜肉瘤PDX模型(SA13412)中化合物176在各種濃度下之功效的圖表。x軸係以天數為單位量測之治療且y軸係以立方毫米(mm^3)為單位量測之平均腫瘤體積+SEM。

【0071】 **圖27**為表明在滑膜肉瘤PDX模型(SA13412)中化合物176在各種濃度下之耐受性的圖表。x軸係以天數為單位量測之治療且y軸係以百分比為單位量測之體重變化。

【0072】 **圖28**提供本發明之代表式。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0073】 本申請案主張於2020年3月5日申請之美國臨時申請案62/985,774及2020年8月5日申請之美國臨時申請案63/061,659之權益。此等申請案之全部內容出於所有目的特此以引用之方式併入。

I. 定義

【0074】 使用標準命名法描述化合物。除非另外定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語均具有與熟習本發明所屬技術者通常所理解相同之含義。

【0075】 除非上下文特別排除，否則本文所描述之任一式中之化合物可呈外消旋體、對映異構體、對映異構體混合物、非對映異構體、非對映異構體混合物、互變異構體、N-氧化物、異構體形式；諸如旋轉異構體，如同各自經特定描述。

【0076】 術語「一(a/an)」不表示數量之限制，而是表示存在所提項中之至少一者。術語「或」意謂「及/或」。除非本文另外指明，否則數值範圍之敍述僅意欲充當個別提及屬於該範圍內之各獨立值之速記方法，且各獨立值併入本說明書中，如同其在本文中個別敍述一般。所有範圍之端點均包括於該範圍內且可獨立地組合。除非本文另外指示或另外與上下文明顯矛盾，否則本文所描述之所有方法均可以任何適合之次序進行。除非另有主張，否則實例或例示性語言(例如「諸如」)的使用僅旨在更好地說明本發明且對本發明之範疇不構成限制。

【0077】 本發明包括式I、式II、式III、式IV、式V或式VI之化合物，其具有原子之至少一種所需同位素取代，其量高於同位素之天然豐度，亦即增濃。同位素為具有相同原子數、但具有不同質量數，亦即，質子數目相同，但中子數目不同的原子。

【0078】 可併入本發明化合物中的同位素之實例分別包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，諸如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}CI及^{125}I。在一個非限制性實施例中，

經同位素標記之化合物可用於代謝研究(使用例如^{14}C)；反應動力學研究(使用例如^{2}H或^{3}H)；偵測或成像技術，諸如正電子發射斷層攝影術(PET)或單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析；或適用於患者之放射性治療。特定言之，經^{18}F標記之化合物可尤其為PET或SPECT研究所需要的。本發明之經同位素標記之化合物及其前藥一般可藉由進行下文所描述之流程中或實例及製備中所揭示之程序藉由用易於得到之經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

【0079】 同位素取代(例如氘取代)可為部分的或完全的。部分氘取代意謂至少一個氫經氘取代。在某些實施例中，在所關注之任何位置處的同位素中，該同位素增濃90%、95%或99%或更高。在一個非限制性實施例中，在所需位置氘增濃90%、95%或99%。

【0080】 在一個非限制性實施例中，氫原子取代氘原子可提供於式I、式II、式III、式IV、式V或式VI之任何化合物中。在一個非限制性實施例中，氫原子取代氘原子發生在選自R或本文所描述之變數、連接子及靶向配位體中之任一者的一或多個基團內。舉例而言，當基團中之任一者經由取代而為或含有例如甲基、乙基或甲氧基時，烷基殘基可經氘化(在非限制性實施例中，CDH_2、CD_2H、CD_3、CH_2CD_3、CD_2CD_3、$CHDCH_2D$、CH_2CD_3、$CHDCHD_2$、$OCDH_2$、OCD_2H或OCD_3等)。在某些其他實施例中，當兩個取代基組合形成環時，未經取代之碳可經氘化。

【0081】 本發明化合物可與溶劑(包括水)一起形成溶劑合物。因此，在一個實施例中，本發明包括化合物之溶劑化形式。術語「溶劑合物」係指本發明化合物(包括其鹽)與一或多個溶劑分子之分子複合物。溶劑之非限制性實例為水、乙醇、異丙醇、二甲亞碸、丙酮及其他常見有機

溶劑。術語「水合物」係指包含本發明化合物及水的分子複合物。根據本發明之醫藥學上可接受之溶劑合物包括其中溶劑可經同位素取代之彼等溶劑合物，例如D_2O、d_6-丙酮、d_6-DMSO (二甲亞碸)。溶劑合物可呈液體或固體形式。

【0082】 不在兩個字母或符號之間的虛線(「-」)用於指示取代基之連接點。舉例而言，-(C=O)NH_2係經由羰基(C=O)之碳連接。

【0083】 「烷基」為分支鏈或直鏈飽和脂族烴基。在一個非限制性實施例中，烷基含有1至約12個碳原子、更一般而言1至約6個碳原子或1至約4個碳原子。在一個非限制性實施例中，烷基含有1至約8個碳原子。在某些實施例中，烷基為C_1-C_2、C_1-C_3、C_1-C_4、C_1-C_5或C_1-C_6。如本文所用之指定範圍指示具有描述為獨立物種之範圍之各成員的烷基。舉例而言，如本文所用之術語C_1-C_6烷基指示具有1、2、3、4、5或6個碳原子之直鏈或分支鏈烷基且欲意謂此等中之每一者經描述為獨立物種且因此各子集視為經單獨揭示。舉例而言，如本文所用之術語C_1-C_4烷基指示具有1、2、3或4個碳原子的直鏈或支鏈烷基且欲在意謂此等中之每一者經描述為獨立物種。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、第三戊基、新戊基、正己基、2-甲基戊烷、3-甲基戊烷、2,2-二甲基丁烷、及2,3-二甲基丁烷。在一替代性實施例中，烷基視情況經取代。術語「烷基」亦涵蓋環烷基或碳環基團。舉例而言，除非明確地由上下文排除，否則當使用包括「alk」，接著「環烷基」或「碳環」之術語時，可被視為該定義之部分。例如且不限於，除非上下文明確地排除，否則術語烷基、烷氧基、鹵烷基等可全部視為包括烷基之環狀形式。

【0084】 在一個實施例中，「烷基」為C_1-C_{10}烷基、C_1-C_9烷基、C_1-C_8烷基、C_1-C_7烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_5烷基、C_1-C_4烷基、C_1-C_3烷基或C_1-C_2烷基。

【0085】 在一個實施例中，「烷基」具有一個碳。

【0086】 在一個實施例中，「烷基」具有兩個碳。

【0087】 在一個實施例中，「烷基」具有三個碳。

【0088】 在一個實施例中，「烷基」具有四個碳。

【0089】 在一個實施例中，「烷基」具有五個碳。

【0090】 在一個實施例中，「烷基」具有六個碳。

【0091】 「烷基」之非限制性實例包括：甲基、乙基、丙基、丁基、戊基及己基。

【0092】 「烷基」之另外的非限制性實例包括：異丙基、異丁基、異戊基及異己基。

【0093】 「烷基」之另外的非限制性實例包括：二級丁基、二級戊基及二級己基。

【0094】 「烷基」之另外的非限制性實例包括：三級丁基、三級戊基及三級己基。

【0095】 「烷基」之另外的非限制性實例包括：新戊基、3-戊基及活性戊基。

【0096】 在替代實施例中，「烷基」「視情況經1、2、3或4個取代基取代」。

【0097】 在一個實施例中，「環烷基」為C_3-C_8環烷基、C_3-C_7環烷基、C_3-C_6環烷基、C_3-C_5環烷基、C_3-C_4環烷基、C_4-C_8環烷基、C_5-C_8環

烷基或C_6-C_8環烷基。

【0098】 在一個實施例中，「環烷基」具有三個碳。

【0099】 在一個實施例中，「環烷基」具有四個碳。

【0100】 在一個實施例中，「環烷基」具有五個碳。

【0101】 在一個實施例中，「環烷基」具有六個碳。

【0102】 在一個實施例中，「環烷基」具有七個碳。

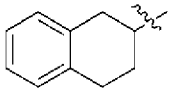
【0103】 在一個實施例中，「環烷基」具有八個碳。

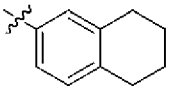
【0104】 在一個實施例中，「環烷基」具有九個碳。

【0105】 在一個實施例中，「環烷基」具有十個碳。

【0106】 「環烷基」之非限制性實例包括：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基及環癸基。

【0107】 「環烷基」之另外的非限制性實例包括二氫-茚及四氫化萘，其中各基團之連接點在環烷基環上。

【0108】 舉例而言：  為「環烷基」。

【0109】 然而，  為「芳基」。

【0110】 在替代實施例中，「環烷基」「視情況經1、2、3或4個取代基取代」。

【0111】 「烯基」為具有一或多個可在沿著鏈之穩定點處出現之碳-碳雙鍵的直鏈或分支鏈脂族烴基。如本文所用之指定範圍指示具有描述為獨立物種之範圍之各成員的烯基，如上文針對烷基部分所描述。烯基之實例包括(但不限於)乙烯基、丙烯基、烯丙基、丙烯基、丁烯基及4-甲基丁烯基。術語「烯基」亦體現「順式」及「反式」烯基幾何形狀，或替代地「*E*」及「*Z*」烯基幾何形狀。在一替代實施例中，烯基視情況經取代。

術語「烯基」亦涵蓋一或多個具有至少一個不飽和點的環烷基。在替代實施例中，「烯基」「視情況經1、2、3或4個取代基取代」。

【0112】「炔基」為具有一或多個可在沿著鏈之任何穩定點處出現之碳-碳參鍵的分支鏈或直鏈脂族烴基。如本文所用之指定範圍指示具有描述為獨立物種的範圍之各成員的炔基，如上文針對烷基部分所描述。炔基之實例包括(但不限於)乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基及5-己炔基。在一替代實施例中，炔基視情況經取代。術語「炔基」亦涵蓋一或多個具有至少一個參鍵的環烷基。在替代實施例中，「炔基」「視情況經1、2、3或4個取代基取代」。

【0113】「伸烷基」為二價飽和烴。伸烷基例如可為1、2、3、4、5、6、7至8個碳原子部分、1至6個碳原子或所指示數目個碳原子，例如C_1-C_2伸烷基、C_1-C_3伸烷基、C_1-C_4伸烷基、C_1-C_5伸烷基或C_1-C_6伸烷基。

【0114】「伸烯基」為具有至少一個碳-碳雙鍵的二價烴。伸烯基例如可為2至8個碳部分、2至6個碳部分或所指示數目個碳原子，例如C_2-C_4伸烯基。

【0115】「伸炔基」為具有至少一個碳-碳參鍵的二價烴。伸炔基例如可為2至8個碳部分、2至6個碳部分或所指示數目個碳原子，例如C_2-C_4伸炔基。

【0116】「鹵基」及「鹵素」獨立地係指氟、氯、溴或碘。

【0117】「鹵烷基」為經1個或更多個上述鹵基原子(至多最大可允許數目之鹵素原子)取代之分支鏈或直鏈烷基。鹵烷基之實例包括(但不限

於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基及二氯丙基。「全鹵烷基」意謂具有全部氫原子由鹵素原子替代之烷基。實例包括(但不限於)三氟甲基及五氟乙基。

【0118】 在一個實施例中，「鹵烷基」為C_1-C_{10}鹵烷基、C_1-C_9鹵烷基、C_1-C_8鹵烷基、C_1-C_7鹵烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_5鹵烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_2鹵烷基。

【0119】 在一個實施例中，「鹵烷基」具有一個碳。

【0120】 在一個實施例中，「鹵烷基」具有一個碳及一個鹵素。

【0121】 在一個實施例中，「鹵烷基」具有一個碳及兩個鹵素。

【0122】 在一個實施例中，「鹵烷基」具有一個碳及三個鹵素。

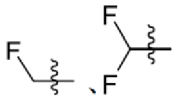
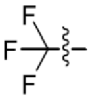
【0123】 在一個實施例中，「鹵烷基」具有兩個碳。

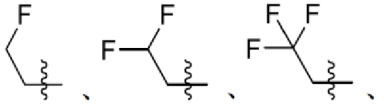
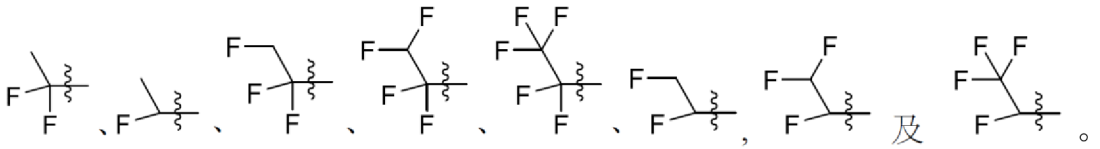
【0124】 在一個實施例中，「鹵烷基」具有三個碳。

【0125】 在一個實施例中，「鹵烷基」具有四個碳。

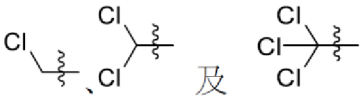
【0126】 在一個實施例中，「鹵烷基」具有五個碳。

【0127】 在一個實施例中，「鹵烷基」具有六個碳。

【0128】 「鹵烷基」之非限制性實例包括：  、  及。

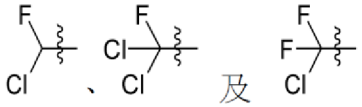
【0129】 「鹵烷基」之另外非限制性實例包括：  、  及。

【0130】 「鹵烷基」之另外非限制性實例包括：



。

【0131】「鹵烷基」之另外非限制性實例包括：



。

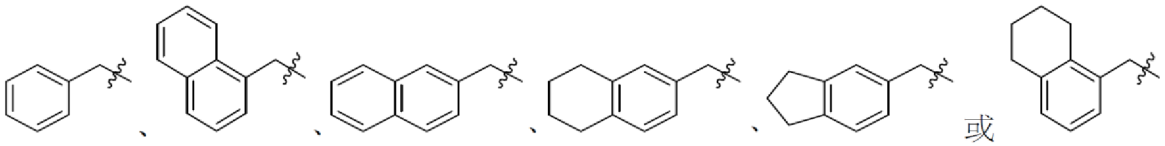
【0132】「鏈」指示所有其他鏈(長或短或兩者)可被視為與其側接的直鏈。在兩個或更多個鏈可同等地被視為主鏈的情況下，「鏈」係指產生分子之最簡單表示的鏈。

【0133】「鹵烷氧基」指示經由氧橋(醇基團中之氧)連接的如本文所描述之鹵烷基。

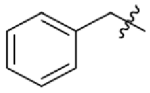
【0134】「雜環烷基」為經如本文所描述之雜環基團取代的如本文所述之烷基。

【0135】「芳基烷基」為經如本文所描述之芳基取代的如本文所描述之烷基。

【0136】「芳基烷基」之非限制性實例包括：

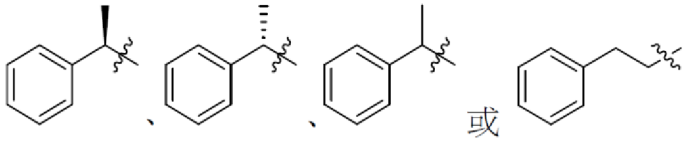


。

【0137】在一個實施例中，「芳基烷基」為  。

【0138】在一個實施例中，「芳基烷基」指經芳基取代之2碳烷基。

【0139】「芳基烷基」之非限制性實例包括：



。

【0140】在一個實施例中，「芳基烷基」指經芳基取代之3碳烷基。

【0141】「雜芳基烷基」為經如本文所描述之雜芳基取代的如本文所描述之烷基。

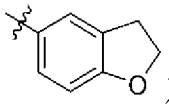
【0142】如本文所用，「芳基」係指單環或多環(例如雙環或三環)4n+2芳環系統(例如具有在環狀陣列中共用之6、10或14個π電子)之基團，該芳環系統中提供有6至14個環碳原子及零個雜原子(「C_{6-14}芳基」)。在一些實施例中，芳基具有6個環碳原子(「C_6芳基」；例如苯基)。在一些實施例中，芳基具有10個環碳原子(「C_{10}芳基」；例如萘基，諸如1-萘基及2-萘基)。在一些實施例中，芳基具有14個環碳原子(「C_{14}芳基」；例如蒽基)。「芳基」亦包括其中如上文所定義之芳基環與一或多個碳環基或雜環基稠合之環系統，其中連接基團或連接點在芳基環上，且在此類情況下，碳原子數繼續指示芳基環系統中之碳原子數。一或多個稠合碳環基或雜環基可為視情況含有1、2或3個獨立地選自氮、氧、磷、硫、矽及硼之雜原子以形成例如3,4-亞甲基二氧基苯基的4員至7員或5員至7員飽和或部分不飽和碳環基或雜環基。在一個非限制性實施例中，芳基為側接的。側接環之一實例為經苯基取代之苯基。在替代性實施例中，芳基視情況如上文所描述經取代。在某些實施例中，芳基為未經取代之C_{6-14}芳基。在某些實施例中，芳基為經取代之C_{6-14}芳基。芳基可視情況經一或多個官能基取代，該等官能基包括(但不限於)鹵基、羥基、硝基、胺基、氰基、鹵烷基、芳基、雜芳基及雜環。

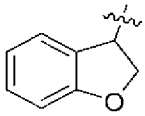
【0143】在一個實施例中，「芳基」為6碳芳族基團(苯基)。

【0144】在一個實施例中，「芳基」為10碳芳族基團(萘基)。

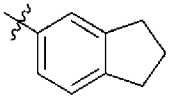
【0145】在一個實施例中，「芳基」為與雜環稠合之6碳芳族基團，其中連接點為芳基環。「芳基」之非限制性實例包括吲哚啉、四氫喹啉、

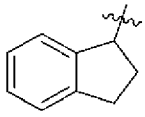
四氫異喹啉及二氫苯并呋喃，其中各基團之連接點在芳基環上。

【0146】 舉例而言，  為「芳基」。

【0147】 然而，  為「雜環」基團。

【0148】 在一個實施例中，「芳基」為與環烷基稠合之6碳芳族基，其中連接點為芳基環。「芳基」之非限制性實例包括二氫-茚及四氫化萘，其中每一基團之連接點在芳基環上。

【0149】 舉例而言，  為「芳基」。

【0150】 然而，  為「環烷基」。

【0151】 在替代實施例中，「芳基」「視情況經1、2、3或4個取代基取代」。

【0152】 術語「雜環基」、「雜環(heterocycle/heterocyclo)」包括飽和及部分飽和的含雜原子之環自由基，其中雜原子可選自氮、硫及氧。雜環包含單環3員、4員、5員、6員、7員、8員、9員或10員環，以及5員、6員、7員、8員、9員、10員、11員、12員、13員、14員、15員或16員雙環系統(其可包括橋連及螺稠合雙環系統)。其不包括含有-O-O-、-O-S-或-S-S-部分之環。該「雜環」基團可視情況例如經1、2、3、4或更多個取代基取代，該等取代基包括(但不限於)羥基、Boc、鹵基、鹵烷基、氰基、烷基、芳烷基、側氧基、烷氧基及胺基。飽和雜環基團之實例包括含有1、2、3或4個氮原子之飽和3員、4員、5員或6員雜單環基團[例如吡咯啶基、咪唑啶基、哌啶基、吡咯啉基、哌咿基]；含有1或2個氧原子及1、2或3個氮原子之飽和3員、4員、5員或6員雜單環基團[例如嗎啉基]；含有1

或2個硫原子及1、2或3個氮原子之飽和3員、4員、5員或6員雜單環基團[例如噻唑啶基]。部分飽和雜環基團之實例包括(但不限於)二氫噻吩基、二氫哌喃基、二氫呋喃基及二氫噻唑基。部分飽和及飽和雜環基團之實例包括(但不限於)吡咯啶基、咪唑啶基、哌啶基、吡咯啉基、吡唑啶基、哌咔基、嗎啉基、四氫哌喃基、噻唑啶基、二氫噻吩基、2,3-二氫-苯并[1,4]氧雜環己烷基、吲哚啉基、異吲哚啉基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并呋喃基、異唍烷基、唍烷基、1,2-二氫喹啉基、1,2,3,4-四氫-異喹啉基、1,2,3,4-四氫-喹啉基、2,3,4,4a,9,9a-六氫-1*H*-3-氮雜-芴基、5,6,7-三氫-1,2,4-三唑并[3,4-*a*]異喹啉基、3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁 咔基、苯并[1,4]二氧雜環己烷基、2,3-二氫-1H-1λ'-苯并[*d*]異噻唑-6-基、二氫哌喃基、二氫呋喃基、異喹啉-1(2H)-酮基、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基、1,3-二氫-2*H*-苯并[d]咪唑2-酮基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮基、1,2-二氫-3*H*-吡唑-3-酮基、2(1*H*)-吡啶酮基、2-哌咔酮基、吲哚啉基及二氫噻唑基。

【0153】 術語「雜環基」、「雜環(heterocycle/heterocyclo)」基團亦包括其中雜環基團與芳基或雜芳基稠合/縮合之部分：諸如含有1、2、3、4或5個氮原子之不飽和縮合雜環基團(例如吲哚啉、異吲哚啉)、含有1或2個氧原子及1、2或3個氮原子之不飽和縮合雜環基團、含有1或2個硫原子及1、2或3個氮原子之不飽和縮合雜環基團，及含有1或2個氧或硫原子之飽和、部分不飽和及不飽和縮合雜環基團。

【0154】 在一個實施例中，「雜環」係指具有一個氮及3、4、5、6、7或8個碳原子之環狀環。

【0155】 在一個實施例中，「雜環」係指具有一個氮及一個氧及3、4、5、6、7或8個碳原子之環狀環。

【0156】 在一個實施例中，「雜環」係指具有兩個氮及3、4、5、6、7或8個碳原子之環狀環。

【0157】 在一個實施例中，「雜環」係指具有一個氧及3、4、5、6、7或8個碳原子之環狀環。

【0158】 在一個實施例中，「雜環」係指具有一個硫及3、4、5、6、7或8個碳原子之環狀環。

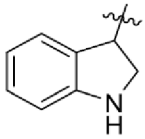
【0159】 「雜環」之非限制性實例包括氮丙啶、環氧乙烷、環硫乙烷、氮雜環丁烷、1,3-二氮雜環丁烷、氧雜環丁烷及硫雜環丁烷。

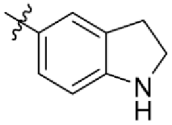
【0160】 「雜環」之另外非限制性實例包括吡咯啶、3-吡咯啉、2-吡咯啉、吡唑啶及咪唑啶。

【0161】 「雜環」之另外非限制性實例包括四氫呋喃、1,3-二氧雜環戊烷、四氫噻吩、1,2-氧硫雜環戊烷及1,3-氧硫雜環戊烷。

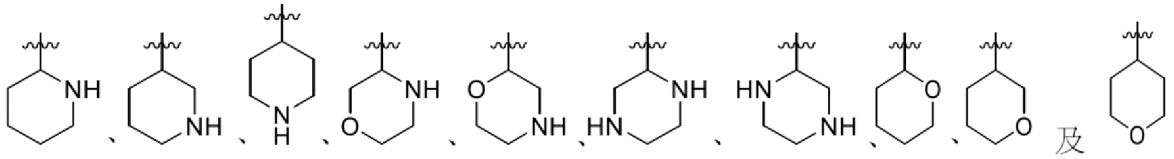
【0162】 「雜環」之另外非限制性實例包括哌啶、哌啩、四氫哌喃、1,4-二噁烷、噻烷、1,3-二噻烷、1,4-二噻烷、嗎啉及硫代嗎啉。

【0163】 「雜環」之另外非限制性實例包括吲哚啉、四氫喹啉、四氫異喹啉及二氫苯并呋喃，其中各基團之連接點在雜環上。

【0164】 舉例而言，  為「雜環」基團。

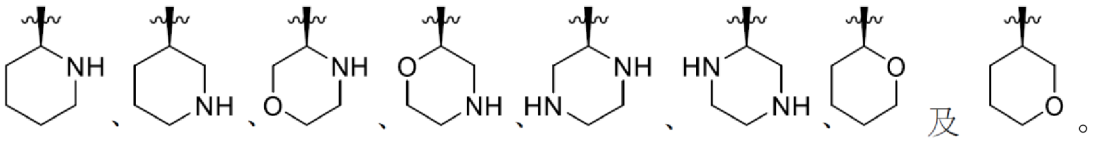
【0165】 然而，  為「芳基」。

【0166】 「雜環」之非限制性實例亦包括：

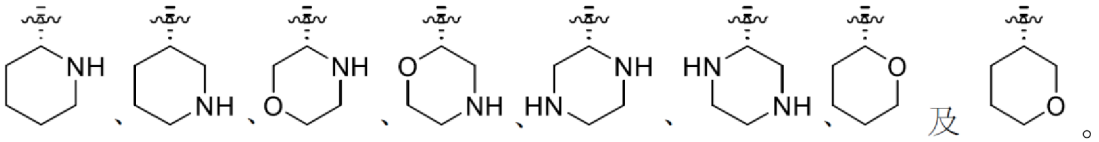


。

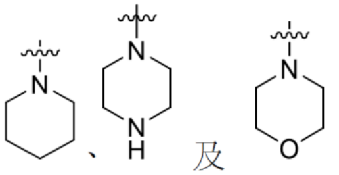
【0167】「雜環」之另外非限制性實例包括：



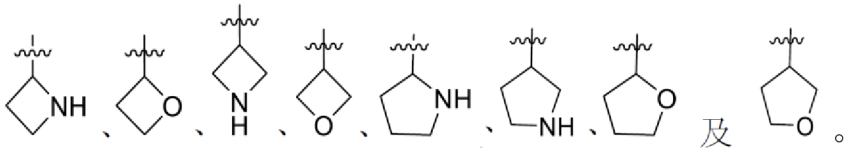
【0168】「雜環」之另外非限制性實例包括：



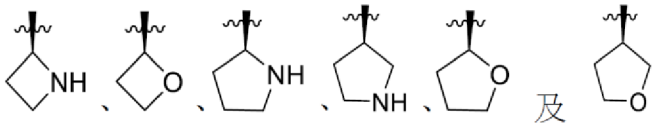
【0169】「雜環」之非限制性實例亦包括：



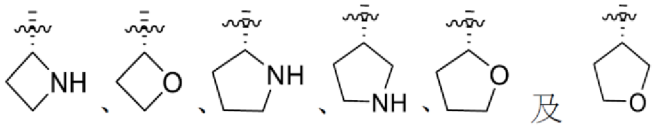
【0170】「雜環」之非限制性實例亦包括：



【0171】「雜環」之另外非限制性實例包括：



【0172】「雜環」之另外非限制性實例包括：



【0173】在替代實施例中，「雜環」「視情況經1、2、3或4個取代基取代」。

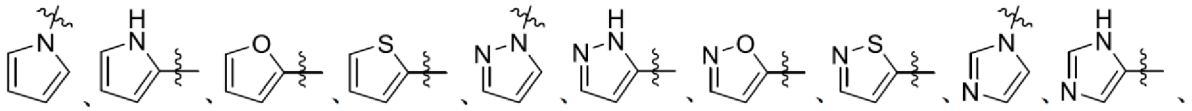
【0174】術語「雜芳基」表示單環或多環(例如，雙環或三環) 4n+2芳族環系統(例如，具有6、10或14個在環狀陣列中共用之π電子)及1、2、3、4、5或6個獨立地選自O、N及S之雜原子，其中環氮及硫原子視情況

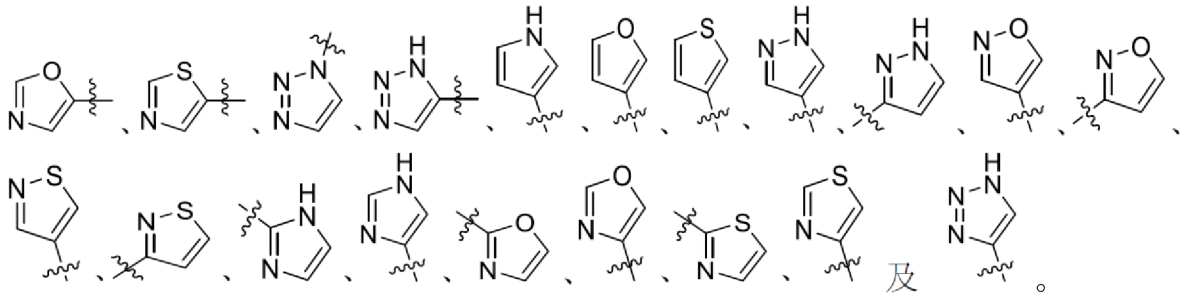
經氧化，且氮原子視情況經四級銨化。實例包括(但不限於)含有1、2、3或4個氮原子之不飽和5員至6員雜單環基，諸如吡咯基、咪唑基、吡唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嘧啶基、吡咔基、嗒咔基、三唑基[例如，4*H*-l,2,4-三唑基、1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-l,2,3-三唑基]；含有氧原子之不飽和5員或6員雜單環基團，例如哌喃基、2-呋喃基、3-呋喃基等；含有硫原子之不飽和5員或6員雜單環基團，例如2-噻吩基、3-噻吩基等；含有1至2個氧原子及1至3個氮原子之不飽和5員或6員雜單環基團，例如噁唑基、異噁唑基、噁二唑基[例如1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基]；含有1至2個硫原子及1至3個氮原子之不飽和5員或6員雜單環基團，例如噻唑基、噻二唑基[例如1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1 2,5-噻二唑基]。另外的實例包括8員、9員或10員雜芳基雙環基團，諸如吲唑基、吲哚基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、苯并咪唑基、4(3*H*)-喹唑啉基、喹啉基、異喹啉基、異吲哚基、噻吩并噻吩基、吲哚咔基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻吩基、異苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、香豆素基、啶啉基及三唑并吡啶基。

【0175】 在一個實施例中，「雜芳基」為含有1、2、3或4個氮原子之5員芳族基團。

【0176】 5員「雜芳基」之非限制性實例包括吡咯、呋喃、噻吩、吡唑、咪唑、三唑、四唑、異噁唑、噁唑、噁二唑、噁三唑、異噻唑、噻唑、噻二唑及噻三唑。

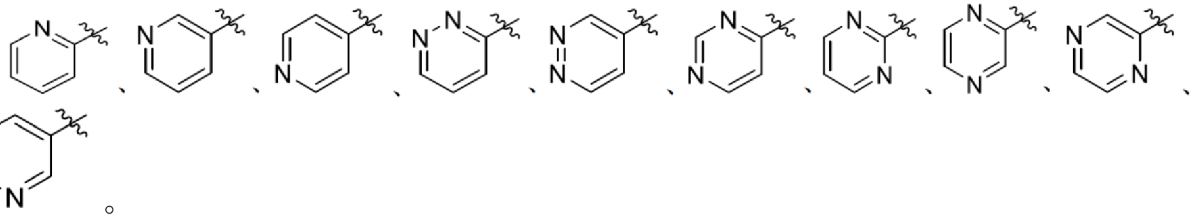
【0177】 5員「雜芳基」之另外非限制性實例包括：





【0178】 在一個實施例中，「雜芳基」為含有1、2或3個氮原子之6員芳族基團(亦即，吡啶基、嗒咔基、三咔基、嘧啶基及吡咔基)。

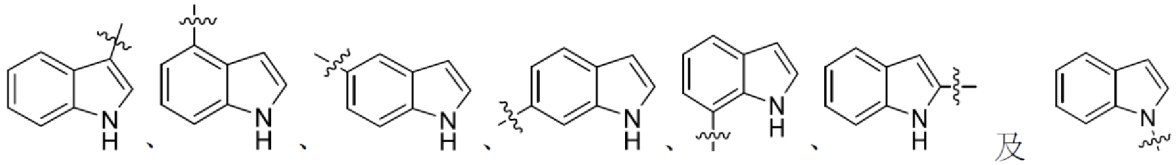
【0179】 具有1或2個氮原子之6員「雜芳基」之非限制性實例包括：



【0180】 在一個實施例中，「雜芳基」為含有1或2個選自氮、氧及硫之原子的9員雙環芳族基團。

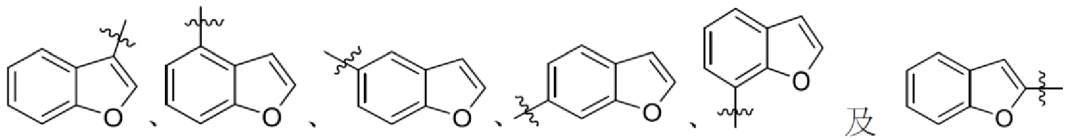
【0181】 雙環「雜芳基」之非限制性實例包括吲哚、苯并呋喃、異吲哚、吲唑、苯并咪唑、氮雜吲哚、氮雜吲唑、嘌呤、異苯并呋喃、苯并噻吩、苯并異噁唑、苯并異噻唑、苯并噁唑及苯并噻唑。

【0182】 雙環「雜芳基」之另外非限制性實例包括：

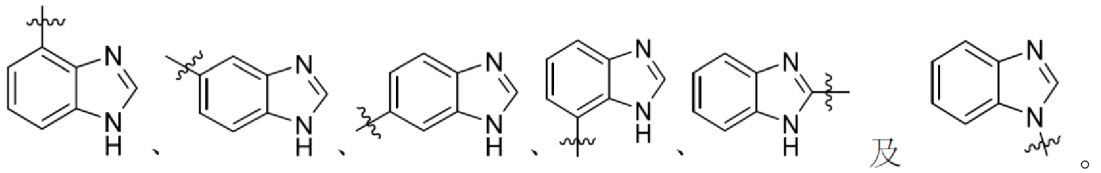


。

【0183】 雙環「雜芳基」之另外非限制性實例包括：



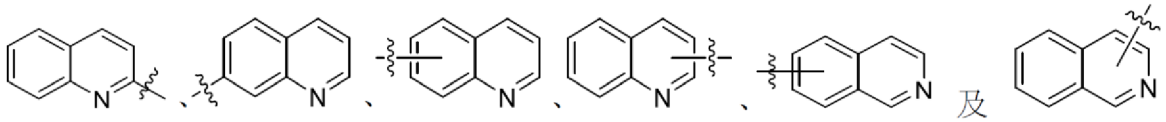
【0184】 雙環「雜芳基」之另外非限制性實例包括：



【0185】 在一個實施例中，「雜芳基」為含有1或2個選自氮、氧及硫之原子之10員雙環芳族基團。

【0186】 雙環「雜芳基」之非限制性實例包括喹啉、異喹啉、喹喏啉、呔啡、喹唑啉、啐啉及嗦啶。

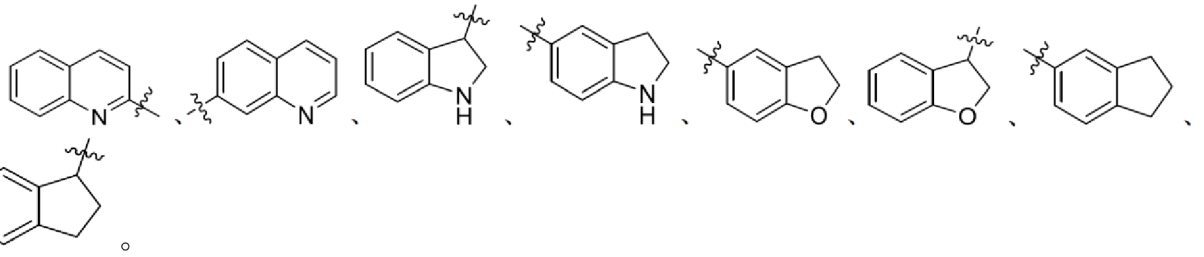
【0187】 雙環「雜芳基」之另外非限制性實例包括：



。

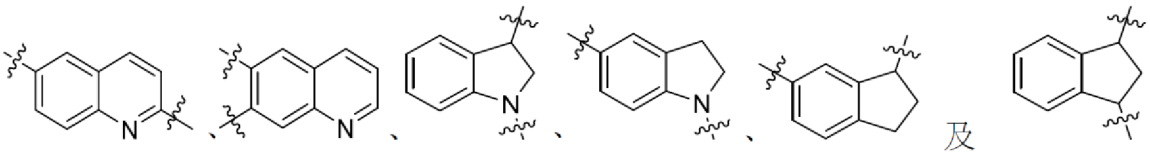
【0188】 在替代性實施例中，「雜芳基」「視情況經1、2、3或4個取代基取代」。

【0189】 術語「雙環」係指其中兩個環稠合在一起且各環獨立地選自碳環、雜環、芳基及雜芳基之環系統。雙環基團之非限制性實例包括：



。

【0190】 當術語「雙環」用於二價殘基(諸如連接子或X^{11})之上下文中時，連接點可在單獨環上或相同環上。在某些實施例中，兩個連接點在相同環上。在某些實施例中，兩個連接點在不同環上。二價雙環基團之非限制性實例包括：



。

【0191】 在替代性實施例中，「雙環」「視情況經1、2、3或4個取代基取代」。

【0192】 術語「視情況經取代」表示本文中之基團經包括(但不限於)以下之部分取代：C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、C_3-C_{12}環烷基、C_3-C_{12}環烯基、C_1-C_{12}雜環烷基、C_3-C_{12}雜環烯基、C_1-C_{10}烷氧基、芳基、芳基氧基、雜芳基、雜芳基氧基、胺基、C_1-C_{10}烷基胺基、C_1-C_{10}二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基、C_1-C_{10}烷基磺胺基、芳基磺胺基、C_1-C_{10}烷基亞胺基、芳基亞胺基、C_1-C_{10}烷基磺亞胺基、芳基磺亞胺基、羥基、鹵基、硫基、C_1-C_{10}烷基硫基、芳基硫基、C_1-C_{10}烷基磺醯基、芳基磺醯基、醯基胺基、胺基醯基、胺基硫醯基、甲脒基、胍、脲基、氰基、硝基、疊氮基、醯基、硫醯基、醯氧基、羧基及羧酸酯。

【0193】 在一個替代性實施例中，若指示形成穩定分子且滿足本發明之所需目的，則任何適合基團可存在於「經取代」或「視情況經取代」之位置，且包括(但不限於)例如鹵素(其可獨立地為F、Cl、Br或I)；氰基；羥基；硝基；疊氮基；烷醯基(諸如C_2-C_6烷醯基)；甲醯胺；烷基、環烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基氧基(諸如苯氧基)；硫烷基，其包括具有一或多個硫醚鍵之彼等基團；烷基亞磺醯基；烷基磺醯基，其包括具有一或多個磺醯基鍵之彼等基團；胺基烷基，其包括具有超過一個N原子之基團；芳基(例如苯基、聯二苯、萘基或其類似基團，各環經取代或未經取代)；具有例如1至3個單獨的環或稠環及6至約14個或18個環碳原子之

芳基烷基，其中苯甲基為例示性芳基烷基；具有例如1至3個單獨的環或稠環之芳基烷氧基，其中苯甲氧基為例示性芳基烷氧基；或具有1至3個單獨的環或與一或多個N、O或S原子稠合的環之飽和或部分不飽和雜環；或具有1至3個單獨的環或與一或多個N、O或S原子稠合的環的雜芳基，例如香豆素基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、吡啶基、吡咑基、嘧啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、三咑基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、哌啶基、嗎啉基、哌咑基及吡咯啶基。此類基團可進一步經取代，例如經羥基、烷基、烷氧基、鹵素及胺基取代。

【0194】 在某些實施例中，「視情況經取代」包括一或多個獨立地選自以下之取代基：鹵素、羥基、胺基、氰基、-CHO、-COOH、-$CONH_2$、烷基(包括C_1-C_6烷基)、烯基(包括C_2-C_6烯基)、炔基(包括C_2-C_6炔基)、-C_1-C_6烷氧基、烷醯基(包括C_2-C_6烷醯基)、C_1-C_6烷基酯、(單-及二-C_1-C_6烷基胺基)C_0-C_2烷基、鹵烷基(包括C_1-C_6鹵烷基)、羥基C_1-C_6烷基、酯、胺基甲酸酯、脲、磺醯胺、-C_1-C_6烷基(雜環)、C_1-C_6烷基(雜芳基)、-C_1-C_6烷基(C_3-C_7環烷基)、O-C_1-C_6烷基(C_3-C_7環烷基)、$B(OH)_2$、磷酸酯、膦酸酯及鹵烷氧基(包括C_1-C_6鹵烷氧基)。

【0195】 在一些實施例中，「經取代」或「視情況經取代」上所存在的適合基團為二價的，包括(但不限於)側氧基(=O)、=S、=CH_2等。「經取代」或「視情況經取代」位置上的適合基團可為單價、二價或三價的，使得其形成穩定分子且滿足本發明之所需目的。

【0196】 在一個實施例中，可經1、2、3或4個取代基取代的本文所描述之基團經一個取代基取代。

【0197】 在一個實施例中，可經1、2、3或4個取代基取代的本文所描述之基團經兩個取代基取代。

【0198】 在一個實施例中，可經1、2、3或4個取代基取代的本文所描述之基團經三個取代基取代。

【0199】 在一個實施例中，可經1、2、3或4個取代基取代的本文所描述之基團經四個取代基取代。

【0200】 「脂族基」係指飽和或不飽和、直鏈、分支鏈或環狀烴。「脂族基」在本文中意欲包括(但不限於)烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基及環炔基部分，且因此併入有此等定義中之每一者。在一實施例中，「脂族基」用於指示具有1至20個碳原子之彼等脂族基團。脂族鏈可為例如單不飽和、雙不飽和、三不飽和或多不飽和的，或為炔基。不飽和脂族基團可呈順式或反式組態形式。在一個實施例中，脂族基團含有1至約12個碳原子，更一般而言，1至約6個碳原子或1至約4個碳原子。在一個實施例中，脂族基團含有1至約8個碳原子。在某些實施例中，脂族基團為C_1-C_2、C_1-C_3、C_1-C_4、C_1-C_5或C_1-C_6。如本文中所用之指定範圍指示具有描述為獨立物種之範圍之各成員的脂族基團。舉例而言，如本文中所用之術語C_1-C_6脂族基指示具有1、2、3、4、5或6個碳原子之直鏈或分支鏈烷基、烯基或炔基且意欲意謂此等中之每一者描述為獨立物種。舉例而言，如本文中所用之術語C_1-C_4脂族基指示具有1、2、3或4個碳原子之直鏈或分支鏈烷基、烯基或炔基，且意欲意謂此等中之每一者描述為獨立物種。在一個實施例中，脂族基團經一或多個引起穩定部分形成之官能基取代。

【0201】 術語「雜脂族基」係指在鏈中含有至少一個雜原子(例如

胺、羰基、羧基、側氧基、硫基、磷酸酯、膦酸酯、氮、磷、矽或硼原子)而非碳原子之脂族部分。在一個實施例中，唯一雜原子為氮。在一個實施例中，唯一雜原子為氧。在一個實施例中，唯一雜原子為硫。「雜脂族基」在本文中意欲包括(但不限於)雜烷基、雜烯基、雜炔基、雜環烷基、雜環烯基及雜環炔基部分。在一個實施例中，「雜脂族基」用於指示具有1至20個碳原子之雜脂族基(環狀、非環狀、經取代、未經取代、分支鏈或非分支鏈)。在一個實施例中，雜脂族基團視情況以引起穩定部分形成之方式進行取代。雜脂族部分之非限制性實例為聚乙二醇、聚伸烷二醇、醯胺、聚醯胺、聚丙交酯(polylactide)、聚乙交酯、硫醚、醚、烷基-雜環-烷基、-O-烷基-O-烷基、烷基-O-鹵烷基等。

【0202】「劑型」意謂活性劑之投與單元。劑型之實例包括錠劑、膠囊、注射液、懸浮液、液體、乳液、植入物、粒子、球粒、乳膏、軟膏、栓劑、可吸入形式、經皮形式、經頰、舌下、局部、凝膠、黏膜及其類似形式。「劑型」亦可包括植入物，例如眼植入物。

【0203】如本文所用，「有效量」意謂提供治療或預防益處之量。

【0204】如本文所用，「內源性」係指來自或在生物體、細胞、組織或系統內部產生之任何物質。

【0205】如本文所用，術語「外源性」係指自生物體、細胞、組織或系統外部引入或產生之任何物質。

【0206】如本文所用，術語「調節」意謂與不存在治療或化合物之患者中之反應水準相比及/或與其他相同但未治療之患者中之反應水準相比，調節患者中之反應水準之可偵測增加或降低。該術語涵蓋干擾及/或影響天然信號或反應，由此介導患者、較佳人類中之有益治療反應。

【0207】「非經腸」投與醫藥組合物包括例如皮下(s.c.)、靜脈內(i.v.)、肌肉內(i.m.)、胸骨內注射、或輸注技術。

【0208】如本文所用，術語「肽」、「多肽」及「蛋白質」可互換使用，且係指由藉由肽鍵共價連接之胺基酸殘基組成之化合物。蛋白質或肽必須含有至少兩個胺基酸，且存在於蛋白質或肽序列內之胺基酸之最大數目通常與自然界中所發現之胺基酸數目相當。多肽包括任何包含藉由肽鍵彼此接合之兩個或更多個胺基酸的肽或蛋白質。如本文所使用，該術語係指短鏈(其在此項技術中通常亦稱為例如肽、寡肽及寡聚物)及長鏈(其在此項技術中一般稱為蛋白質，其存在多種類型)。「多肽」尤其包括例如生物活性片段、實質上同源多肽、寡肽、均二聚體、雜二聚體、多肽變異體、經修飾之多肽、衍生物、類似物、融合蛋白。多肽包括天然肽、重組肽、合成肽或其組合。

【0209】如本文所用之術語，「治療」疾病意謂降低患者經歷之疾病或病症之至少一種病徵或症狀的頻率或嚴重程度(亦即，緩解性治療)或減小疾病或病症之原因或影響(亦即，疾病調節治療)。

【0210】在整個本發明中，本發明之各種態樣可以範圍格式呈現。應理解，範圍格式中之描述僅為了方便起見且不應視為對本發明之範疇的限制。範圍之描述應視為已特定揭示所有可能的子範圍以及彼範圍內之個別數值。舉例而言，對諸如1至6之範圍的描述應被視為已特定揭示子範圍，諸如1至3、1至4、1至5、2至4、2至6、3至6等，以及彼範圍內之個別數值，例如1、2、2.7、3、4、5、5.3及6。不管範圍之廣度如何，此均適用。

【0211】如本文所用，「醫藥組合物」為包含至少一種活性劑及至

少一種其他物質(諸如載劑)之組合物。「醫藥組合」為至少兩種活性劑之組合，其可合併為單一劑型或以單獨的劑型與活性劑一起用於治療本文所描述之任何病症的說明書一起提供。

【0212】 如本文所使用，「醫藥學上可接受之鹽」為所揭示化合物之衍生物，其中母體化合物藉由製備其無機及有機、無毒、酸或鹼加成鹽來改質。本發明化合物之鹽可藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。一般而言，該等鹽可藉由使此等化合物之游離酸形式與化學計算量之適當鹼(諸如Na、Ca、Mg 或K之氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽或其類似物)反應，或藉由使此等化合物之游離鹼形式與化學計算量之適當酸反應來製備。該等反應通常在水中或有機溶劑中，或在兩者之混合物中進行。一般而言，在可行之情況下，非水性介質(如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈)為典型的。本發明化合物之鹽進一步包括化合物及化合物鹽之溶劑合物。

【0213】 醫藥學上可接受之鹽的實例包括(但不限於)鹼性殘基(諸如胺)之無機或有機酸鹽；酸性殘基(諸如羧酸)之鹼鹽或有機鹽；及其類似者。醫藥學上可接受之鹽包括由例如無毒無機酸或有機酸形成之母體化合物的習知無毒鹽及四級銨鹽。舉例而言，習知無毒酸鹽包括衍生自無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、磷酸、硝酸及其類似酸)之彼等鹽；及由有機酸(諸如乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、雙羥萘酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對胺基苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羥乙基磺酸、HOOC-$(CH_2)_n$-COOH (其中n為0至4)及其類

似酸)，或使用產生相同相對離子之不同酸製備之鹽。其他適合鹽之清單可見於例如*Remington's Pharmaceutical Sciences*,第17版, Mack Publishing公司, Easton, Pa.,第1418頁(1985)。

【0214】 本發明之醫藥組合物/組合中所用的術語「載劑」係指藉以提供活性化合物的稀釋劑、賦形劑或媒劑。

【0215】 「醫藥學上可接受之載劑」意謂適用於製備醫藥組合物/組合的載劑或賦形劑，其一般而言安全、無毒性且對於投與宿主(通常為人類)而言既無生物學不當，亦無其他不當。在一個實施例中，使用獸醫學用途可接受的賦形劑。

【0216】 「患者」或「個體」為需要治療或預防如本文所特定描述之任一種病症的人類或非人類動物，該病症例如藉由可根據本發明降解之天然(野生型)或經修飾(非野生型)蛋白質調節，從而產生治療效果。如本文中進一步描述，字詞患者或個體通常係指人類患者或個體，除非自上下文或措辭瞭解本發明意欲包括非人類動物。通常，患者為人類。在替代性實施例中，患者或個體為需要此類療法且對其有反應之非人類動物。

【0217】 本發明之醫藥組合物/組合之「治療有效量」意謂在向患者(通常為人類患者)投與時可有效提供諸如改善疾病症狀或減輕或減弱疾病自身之治療益處的量。

【0218】 除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與一般熟習本申請所屬領域者通常所理解相同的含義。在本說明書中，除非上下文另外明確規定，否則單數形式亦包括複數。儘管與本文中所描述之方法及材料類似或等效的方法及材料可用於實踐或測試本申請案，但在下文描述適合的方法及材料。本文中所提及之所有公開案、專利申請

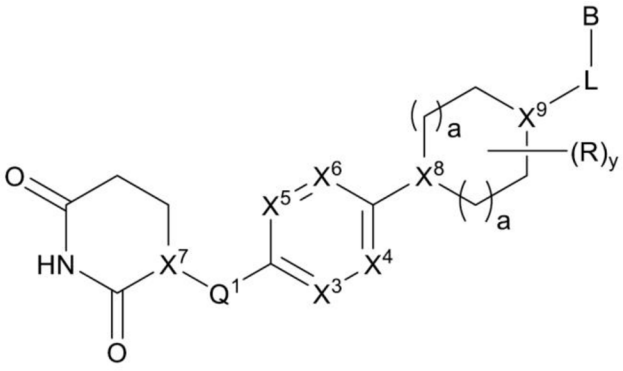
案、專利及其他參考文獻均以引用之方式併入本文中。不承認本文中所引用之參考文獻為所主張之本申請案的先前技術。在衝突之情況下，將以本說明書(包括定義)為主。另外，材料、方法及實例僅為說明性的且並不意欲為限制性的。

II. 式I、式II、式III、式IV、式V及式VI之化合物

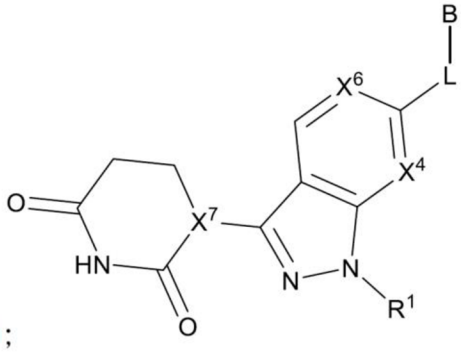
【0219】 在某些實施例中，通常選擇化合物之結構以使得其足夠穩定以在環境條件下維持至少兩個、三個、四個或五個月之存放期。為實現此目的，本文所描述之R基團中之各者必須足夠穩定以在環境條件下維持至少兩個、三個、四個或五個月之對應所需存放期。一般熟習此項技術者十分瞭解化學部分之穩定性且可避免在適當條件下不穩定或反應性過高的彼等化學部分。

【0220】 在某些替代性實施例中，包括本文所述之「R」基團中之任一者的本發明化合物可視情況如下文部分I中所述經取代。必要時為了獲得目標效果且若用於療法之最終化合物為醫藥學上可接受的，則定義使得穩定R部分及最終化合物對例行操作者而言具有化學意義。此外，所有具有或不具有視情況選用之取代基之R基團應以不包括重複(redundancy)之方式解釋(亦即，如此項技術中已知，經烷基取代之烷基為重複的；然而，例如，經烷氧基取代之烷氧基不為重複的)。

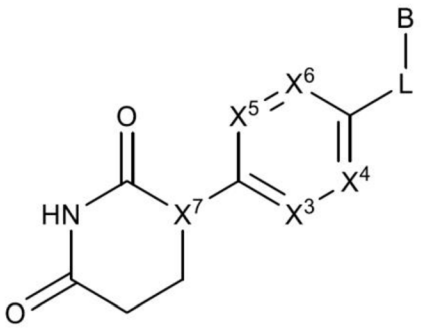
【0221】 在一個態樣中，本發明提供一種式I、式II、式III、式IV、式V或式VI之化合物：



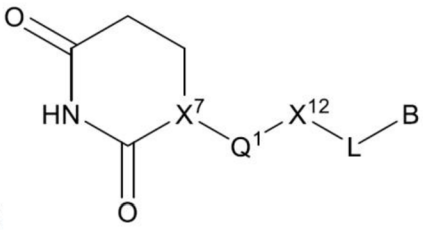
(I)；



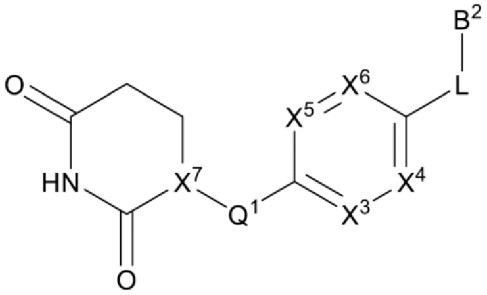
(II)；



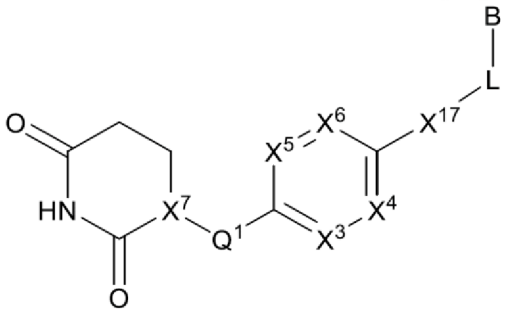
(III)；



(IV)；



(V)或

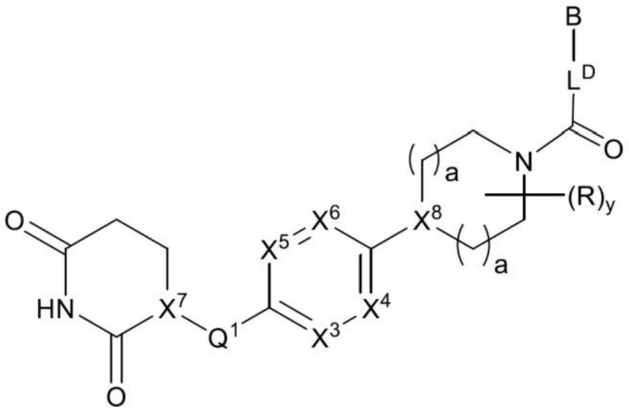


(VI)；

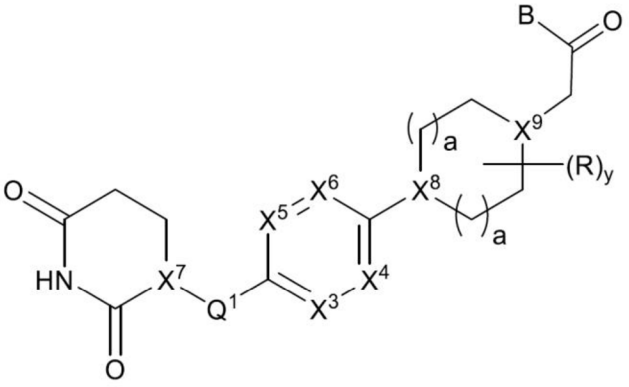
或其醫藥學上可接受之鹽；

其中所有變數係如上文所定義。

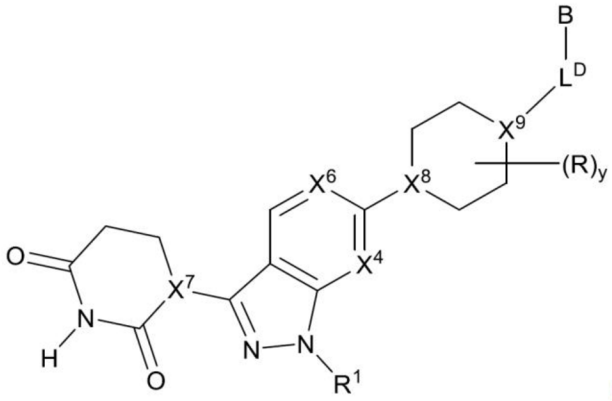
【0222】 在某些實施例中，本發明之化合物係選自：



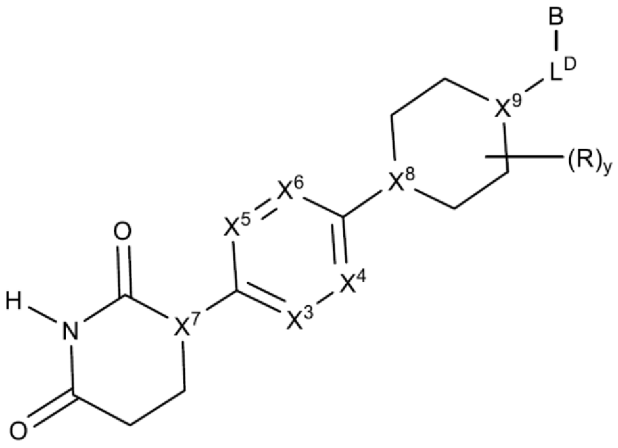
(Ia)



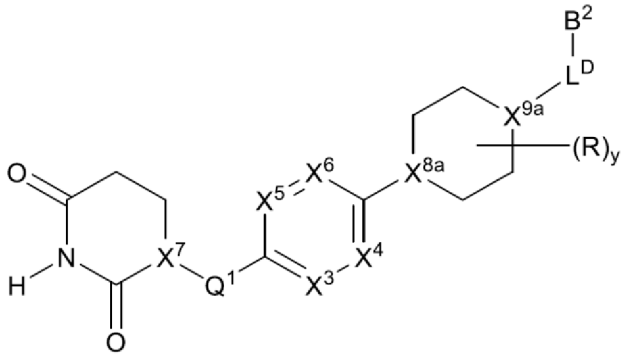
(Ib)



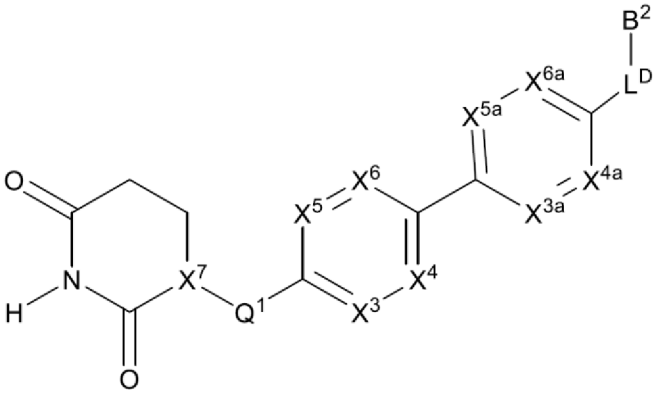
(IIa)；



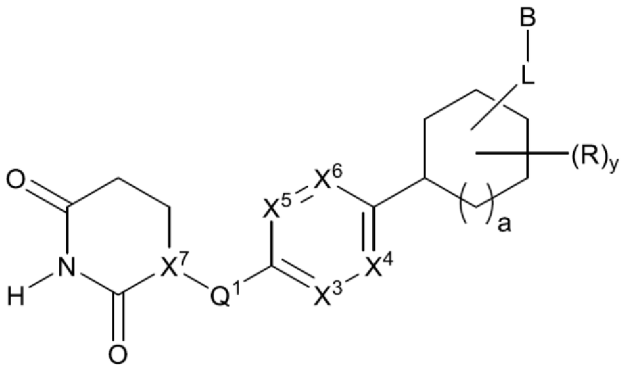
(IIIa)；



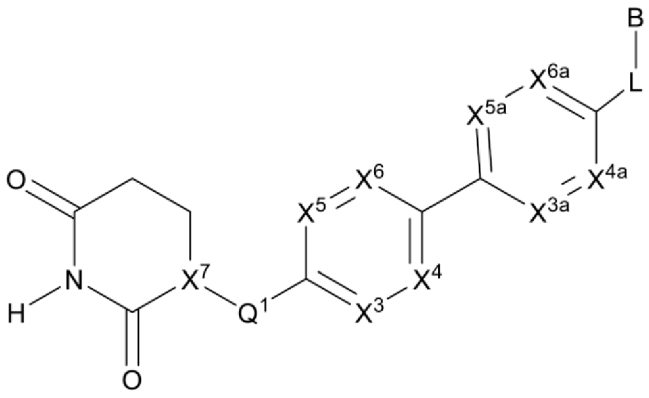
(Va)；



(Vb)；



(VIa)及



(VIb)；

或其醫藥學上可接受之鹽：

其中

L^D為二價鍵聯基團，例如式LDI之二價鍵聯基團；

X^{3a}、X^{4a}、X^{5a}及X^{6a}係選自由N、CH及CR^3組成之群，其中X^{3b}、X^{4b}、X^{5b}及X^{6b}中不超過3者為N；

且其中所有其他變數係如本文中所描述。

【0223】 在某些實施例中，X^3、X^4、X^5及X^6中之至多兩者為N。

【0224】 在某些實施例中，X^3、X^4、X^5及X^6中之全部為CH。

【0225】 在某些實施例中，X^3、X^4、X^5及X^6中之一者為CR^3；其中R^3選自由氟、氯及溴組成之群。在某些實施例中，R^3為C_1-C_4鹵烷基。在某些實施例中，R^3為C_1-C_4烷基。

【0226】 在某些實施例中，X^3、X^4、X^5及X^6中之一者為CR^3，其中R^3為C_1-C_4烷基。

【0227】 在某些實施例中，X^4或X^6為N。在某些實施例中，X^4及X^6均為N。在某些實施例中，X^4或X^6為CH。在某些實施例中，X^4及X^6均為CH。

【0228】 在某些實施例中，X^4或X^6為CR^3；其中R^3選自由氟、氯及溴組成之群。

【0229】在某些實施例中，X^4或X^6為CR^3，其中R^3選自由以下組成之群：C_1-C_4鹵烷基、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2Cl、$CHCl_2$、CCl_3、CH_2Br、$CHBr_2$及CBr_3。

【0230】在某些實施例中，X^4或X^6為CR^3；其中R^3為C_1-C_4烷基。

【0231】在某些實施例中，X^7為N且Q^1為CH_2。在某些實施例中，X^7為CH。在某些實施例中，X^7為C_1-C_4烷基。在某些實施例中，X^7為C_1-C_4鹵烷基。

【0232】在某些實施例中，X^8及X^9中之至少一者為CH。

【0233】在某些實施例中，X^8為N。

【0234】在某些實施例中，X^9為N。

【0235】在某些實施例中，X^8及X^9中之各者為CH。

【0236】在某些實施例中，X^{10}為CH^2。在某些實施例中，X^{10}為C(O)。在某些實施例中，X^{10}為O。

【0237】在某些實施例中，X^{11}為含有至少一個N、O或S之雜環。在某些實施例中，X^{11}為雜環，為含有至少一個N、O或S之C_3-C_9雜環。

【0238】在某些實施例中，X^{11}為含有至少一個N、O或S之雙環雜環。在某些實施例中，雙環雜環為稠合的。在某些實施例中，雙環雜環為橋連的。在某些實施例中，雙環雜環為螺環的。

【0239】在某些實施例中，X^{11}為含有至少一個N、O或S之雜芳基。

【0240】在某些實施例中，X^{11}為芳基。

【0241】在某些實施例中，X^{11}為環烷基。

【0242】在某些實施例中，X^{12}為含有至少一個N、O或S原子的經

取代之5員雜芳基。

【0243】 在某些實施例中，X^{12}為含有至少一個N原子的經取代之5員雜芳基。

【0244】 在某些實施例中，X^{12}為含有至少兩個N原子的經取代之5員雜芳基。

【0245】 在某些實施例中，X^{12}為含有至少一個N、O或S原子的未經取代之5員雜芳基。

【0246】 在某些實施例中，X^{12}為含有至少一個N原子的未經取代之5員雜芳基。

【0247】 在某些實施例中，X^{12}為含有至少兩個N原子的未經取代之5員雜芳基。

【0248】 在某些實施例中，Q^1為NH。在某些實施例中，Q^1為O。在某些實施例中，Q^1為S。在某些實施例中，Q^1為CH_2。在某些實施例中，Q^1為N(烷基)，其中烷基為C_1-C_4烷基或C_1-C_4鹵烷基。在某些實施例中，Q^1為N(鹵烷基)，其中鹵烷基為C_1-C_4鹵烷基。

【0249】 在某些實施例中，R為氫。在某些實施例中，R選自由以下組成之群：氟、氯及溴。在某些實施例中，R為C_1-C_4鹵烷基、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2Cl、$CHCl_2$、CCl_3、CH_2Br、$CHBr_2$或CBr_3。在某些實施例中，R為C_1-C_4烷基。

【0250】 在某些實施例中，R^1為氫。在某些實施例中，R^1選自由以下組成之群：氟、氯及溴。在某些實施例中，R^1為C_1-C_4鹵烷基、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2Cl、$CHCl_2$、CCl_3、CH_2Br、$CHBr_2$或CBr_3。在某些實施例中，R^1為環烷基。

【0251】 在某些實施例中，R^3為氫。在某些實施例中，R^3選自由以下組成之群：氟、氯及溴。在某些實施例中，R^3為C_1-C_4鹵烷基、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2Cl、$CHCl_2$、CCl_3、CH_2Br、$CHBr_2$或CBr_3。在某些實施例中，R^3為C_1-C_4烷氧基。在某些實施例中，R^4為C_1-C_4烷基。在某些實施例中，R^3為環烷基。

【0252】 在某些實施例中，R^4為氫。在某些實施例中，R^4選自由以下組成之群：氟、氯及溴。在某些實施例中，R^4為C_1-C_4鹵烷基、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2Cl、$CHCl_2$、CCl_3、CH_2Br、$CHBr_2$或CBr_3。在某些實施例中，R^4為C_1-C_4烷氧基。在某些實施例中，R^4為C_1-C_4烷基。在某些實施例中，R^4為C_1-C_4鹵烷氧基。

【0253】 在替代性實施例中，R^4選自氫、芳基、雜芳基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、C_1-C_4烷基、羥基、胺基、氟、氯、溴及碘。

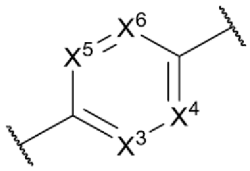
【0254】 在某些實施例中，R^5為氫。在某些實施例中，R^5為C_1-C_4烷基。在某些實施例中，R^5為烯丙基。在某些實施例中，R^5為巴豆基。在某些實施例中，R^5為烯基。在某些實施例中，R^5為炔基。在某些實施例中，R^5為鹵烷基。在某些實施例中，R^5為環烷基。

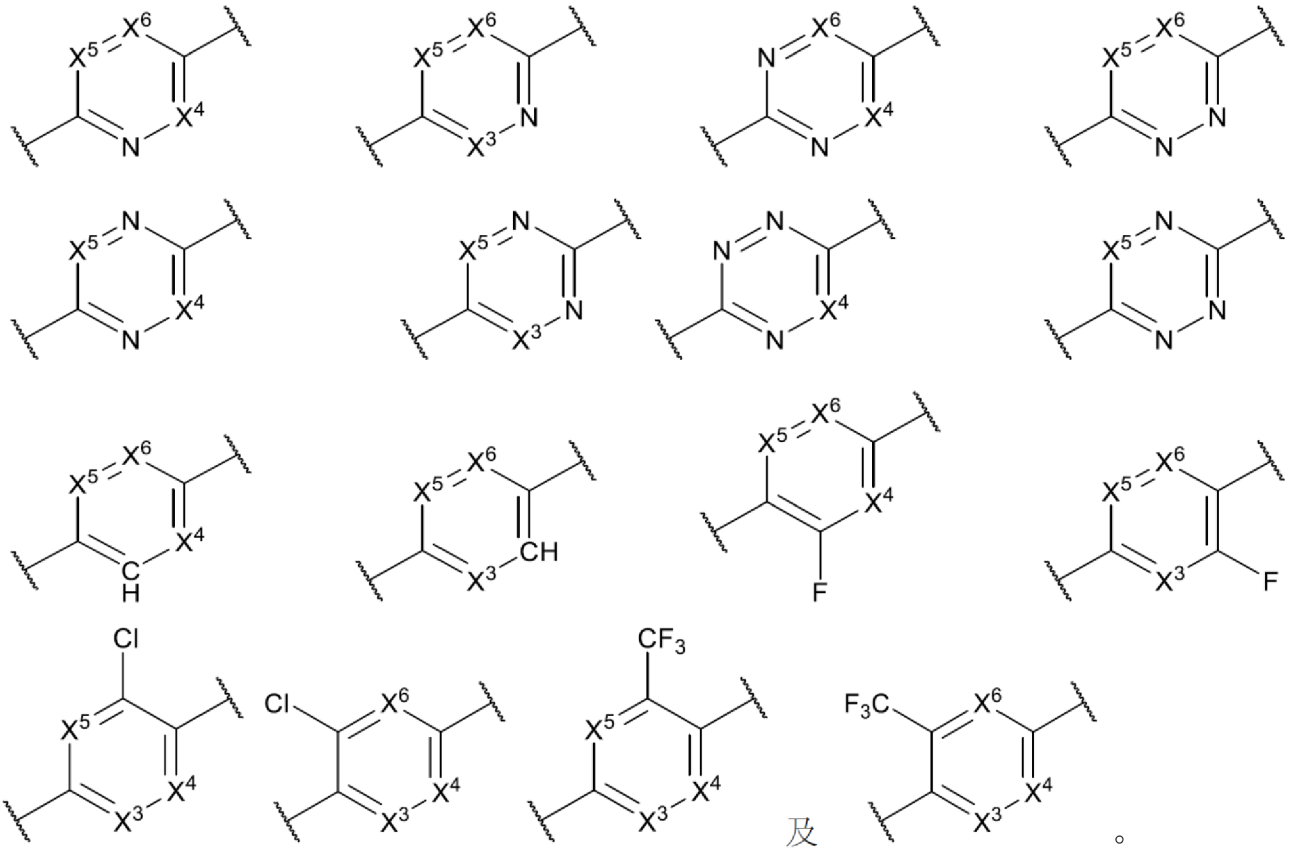
【0255】 在某些實施例中，R^6為氫。在某些實施例中，R^6選自由以下組成之群：氟、氯及溴。在某些實施例中，R^6為C_1-C_4鹵烷基、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2Cl、$CHCl_2$、CCl_3、CH_2Br、$CHBr_2$或CBr_3。在某些實施例中，R_6為C_1-C_4烷基。

【0256】 在某些實施例中，R^7為氫。在某些實施例中，R^7為C_1-C_4烷基。

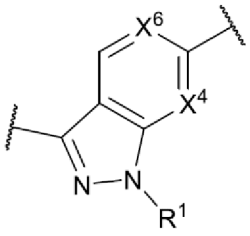
【0257】 在某些實施例中，R^8為氫。在某些實施例中，R^8為C_1-C_4烷基。在某些實施例中，R^8為烯丙基。在某些實施例中，R^8為巴豆基。在某些實施例中，R^8為烯基。在某些實施例中，R^8為炔基。在某些實施例中，R^8為鹵烷基。在某些實施例中，R^8為環烷基。

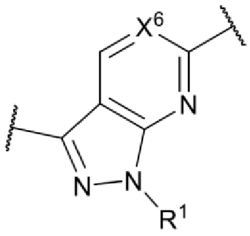
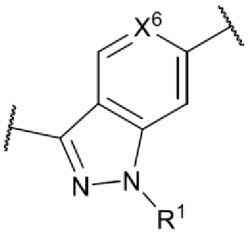
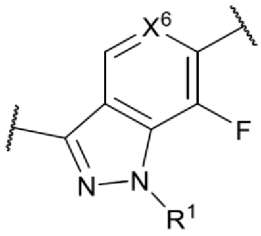
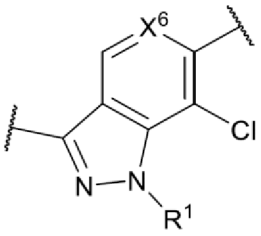
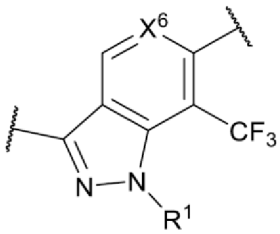
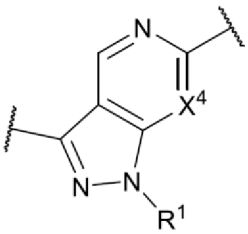
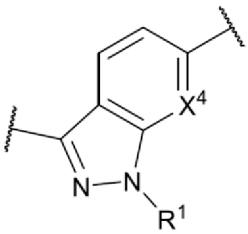
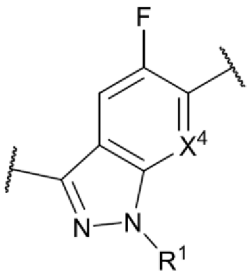
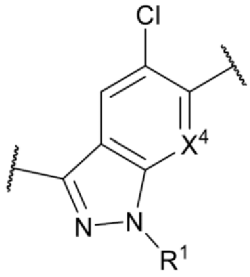
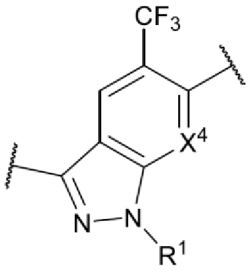
【0258】 在替代性實施例中，X^{17}為視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^3之取代基取代之雜環。X^{17}雜環基團之非限制性實例包括吡咯啶、哌啶、嗎啉、硫代嗎啉、氮雜環庚烷(azepane)、四氫呋喃、四氫哌喃、二噁烷、噻烷、氧雜環庚烷(oxepane)、氮雜環辛烷、硫雜環辛烷(thioane)及氮雜環壬烷(azonane)。

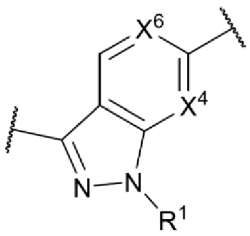
【0259】 在某些實施例中，  選自由以下組成之群：

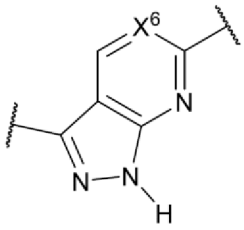
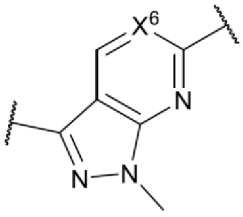
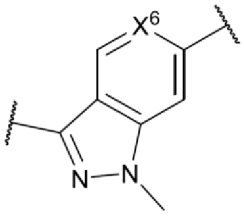
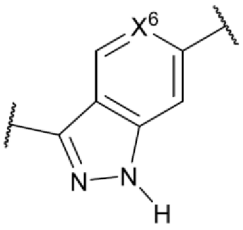
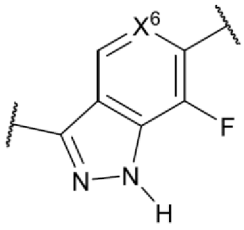
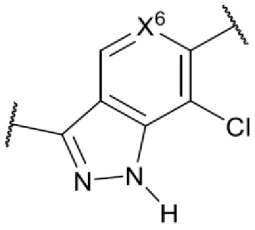
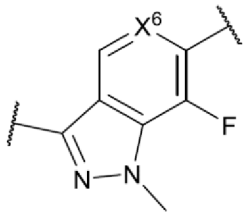
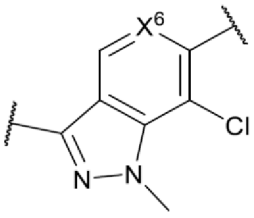
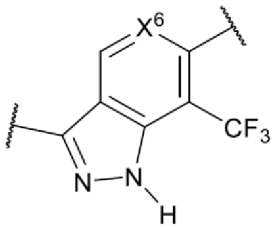
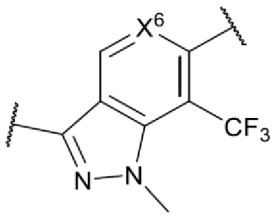
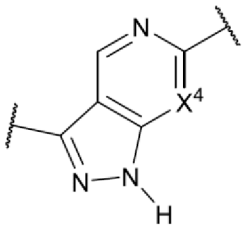
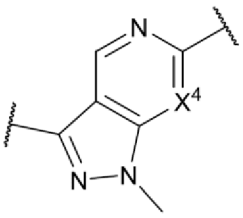
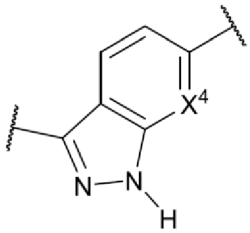
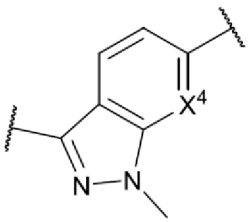
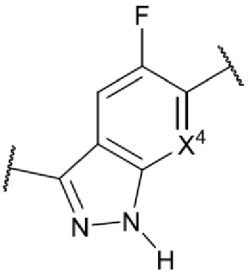
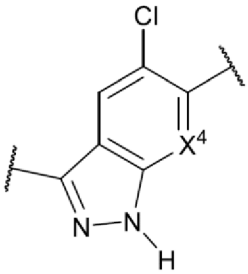
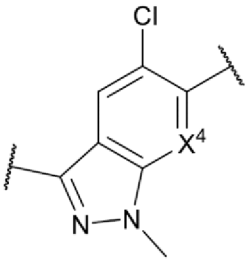
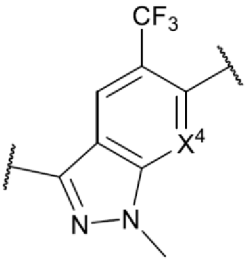
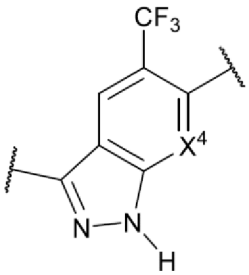


及 。

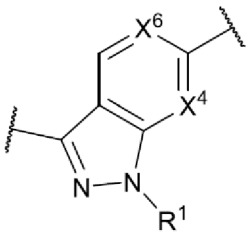
【0260】 在某些實施例中，  選自由以下組成之群：










及

。

【0261】 在某些實施例中，  選自由以下組成之群：

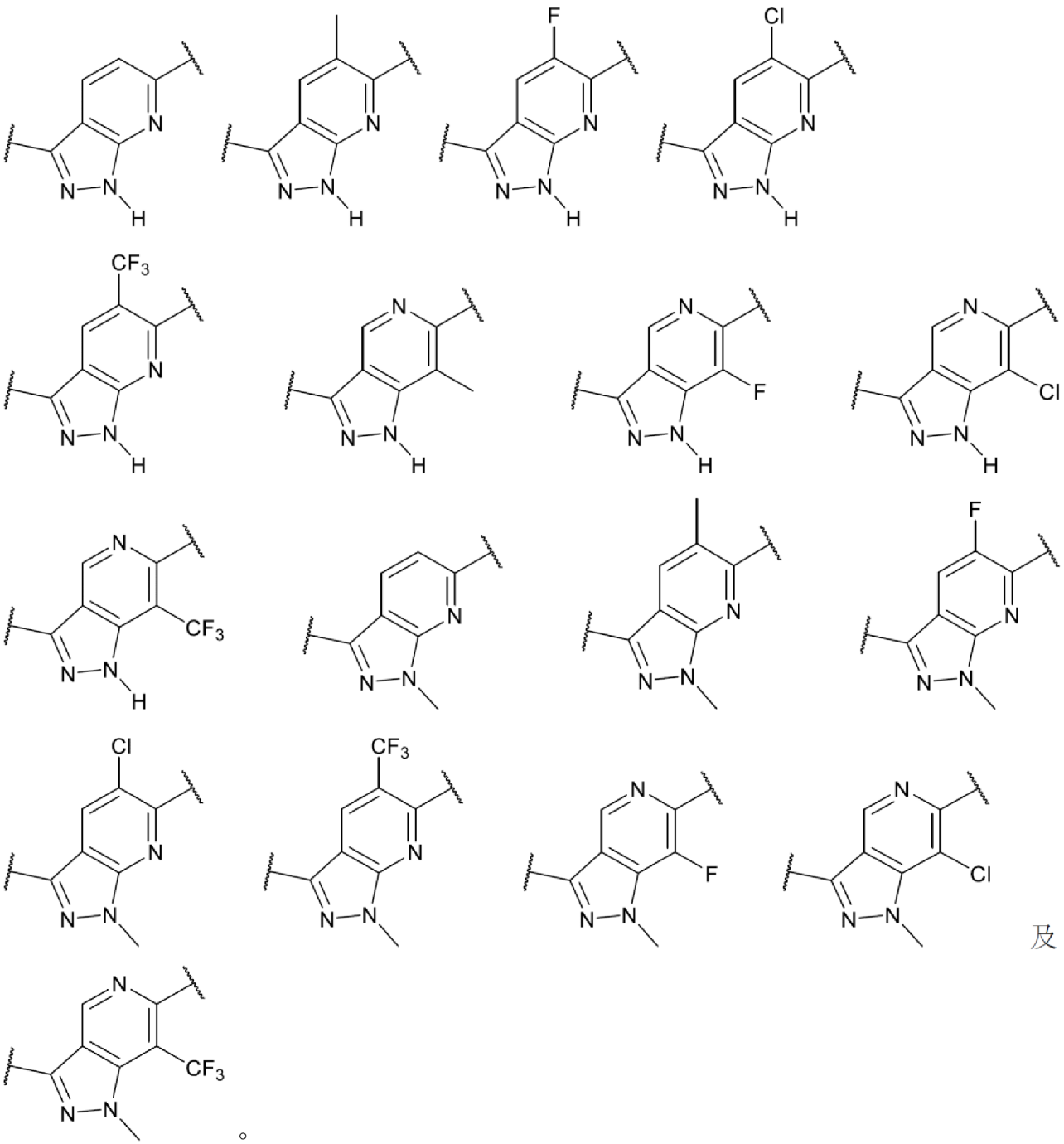
及



。

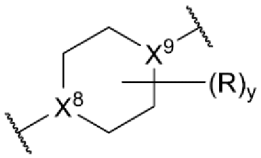
【0262】在某些實施例中，

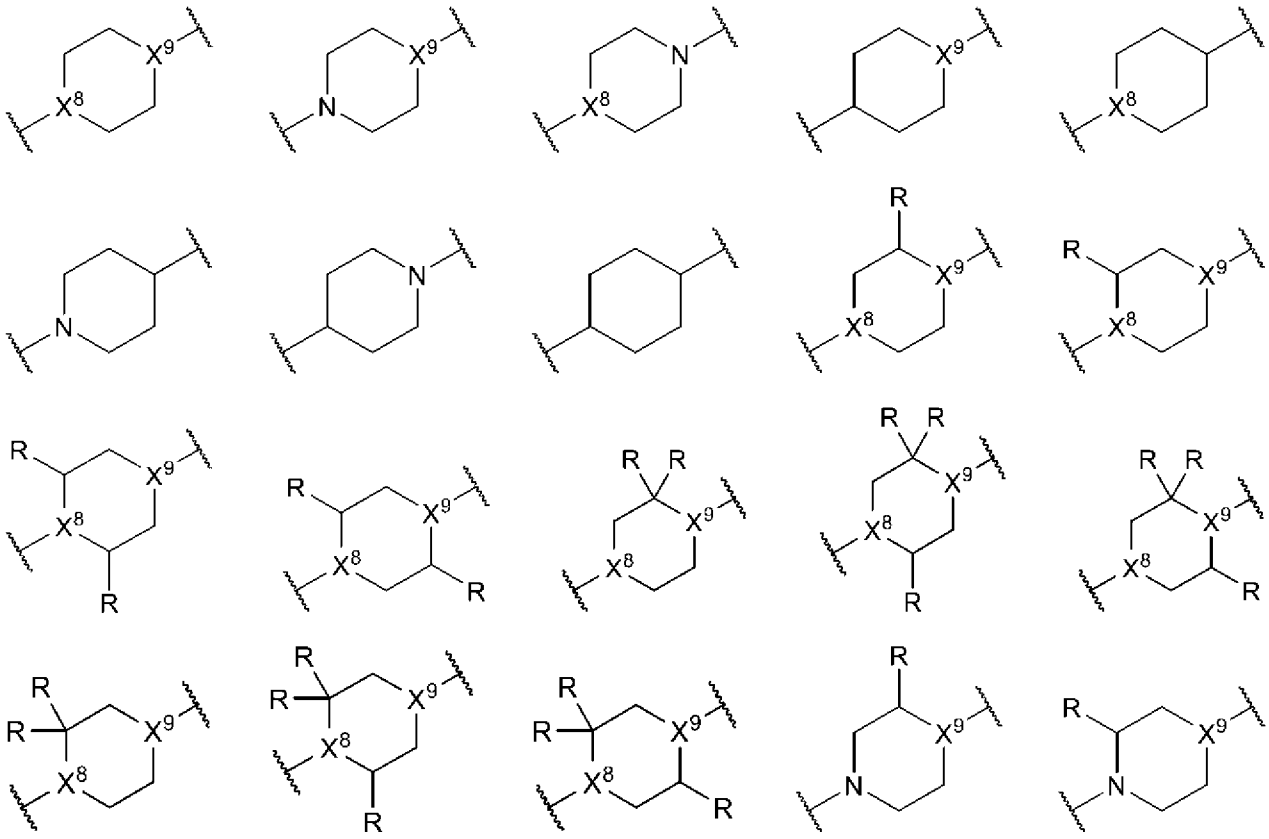
選自由以下組成之群：

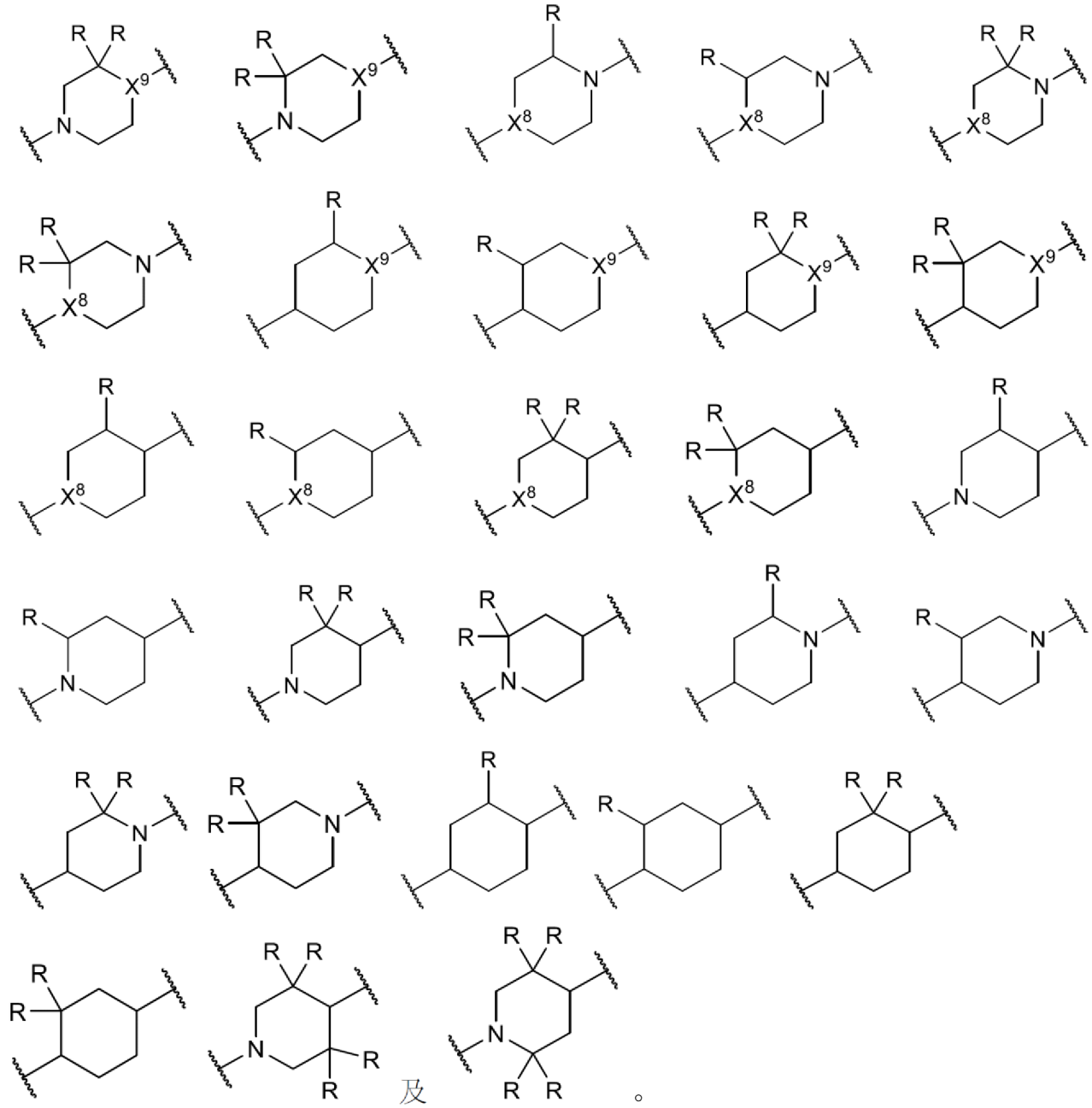


及

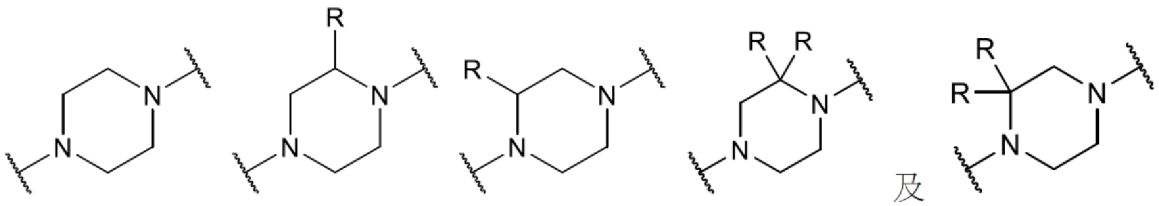
。

【0263】 在某些實施例中，  選自由以下組成之群：



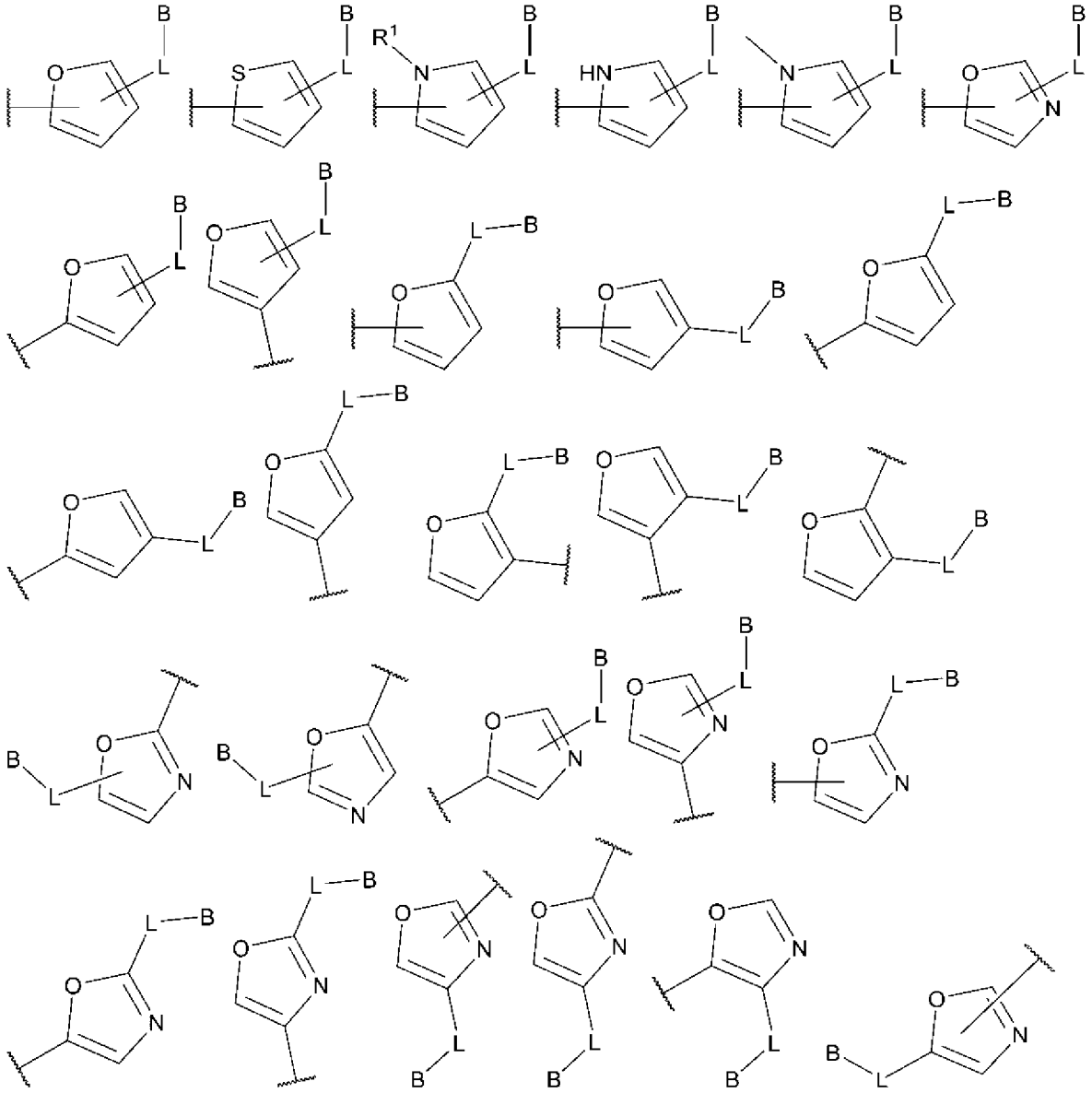


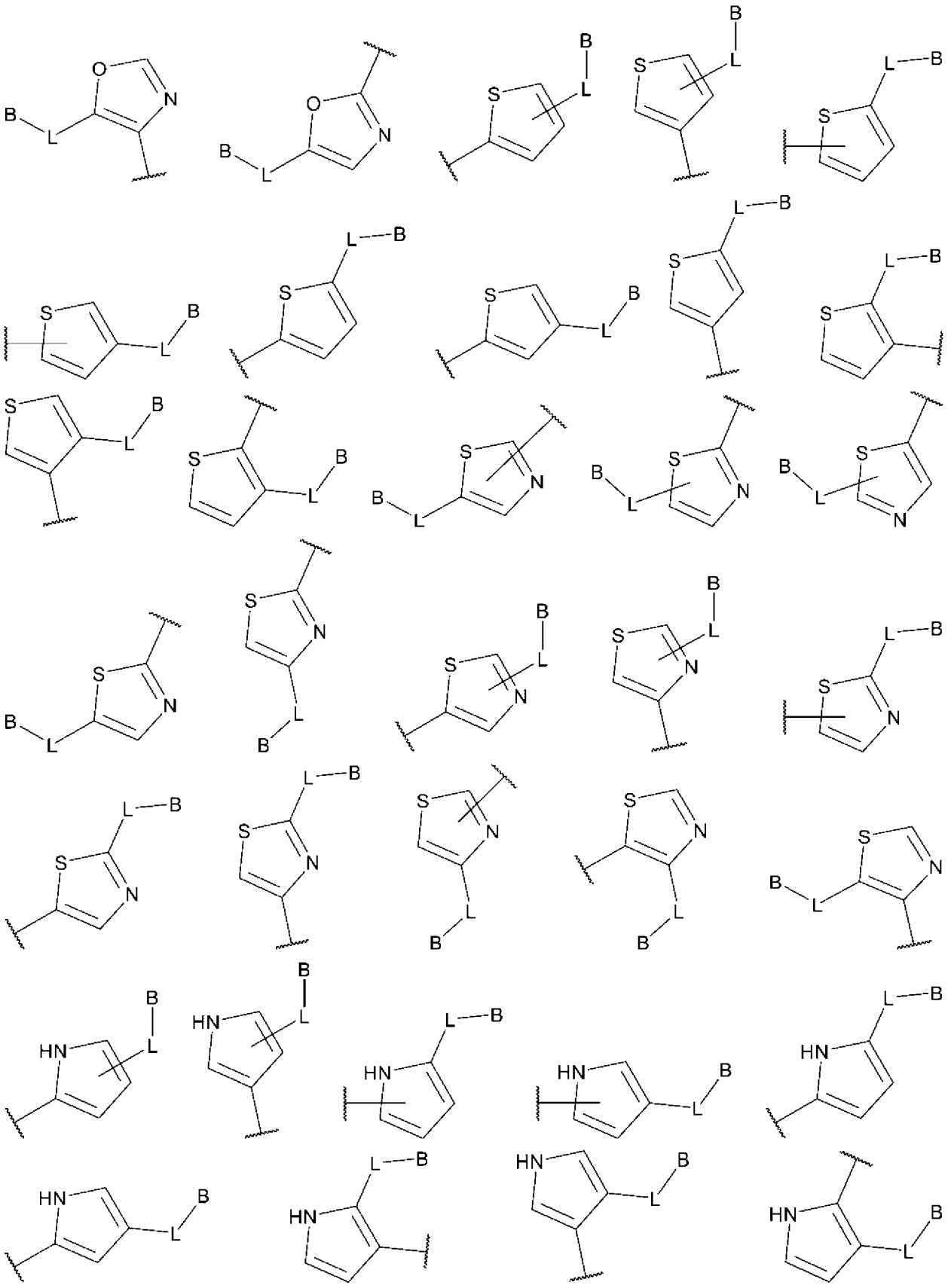
【0264】 在某些實施例中，X^1選自由以下組成之群：

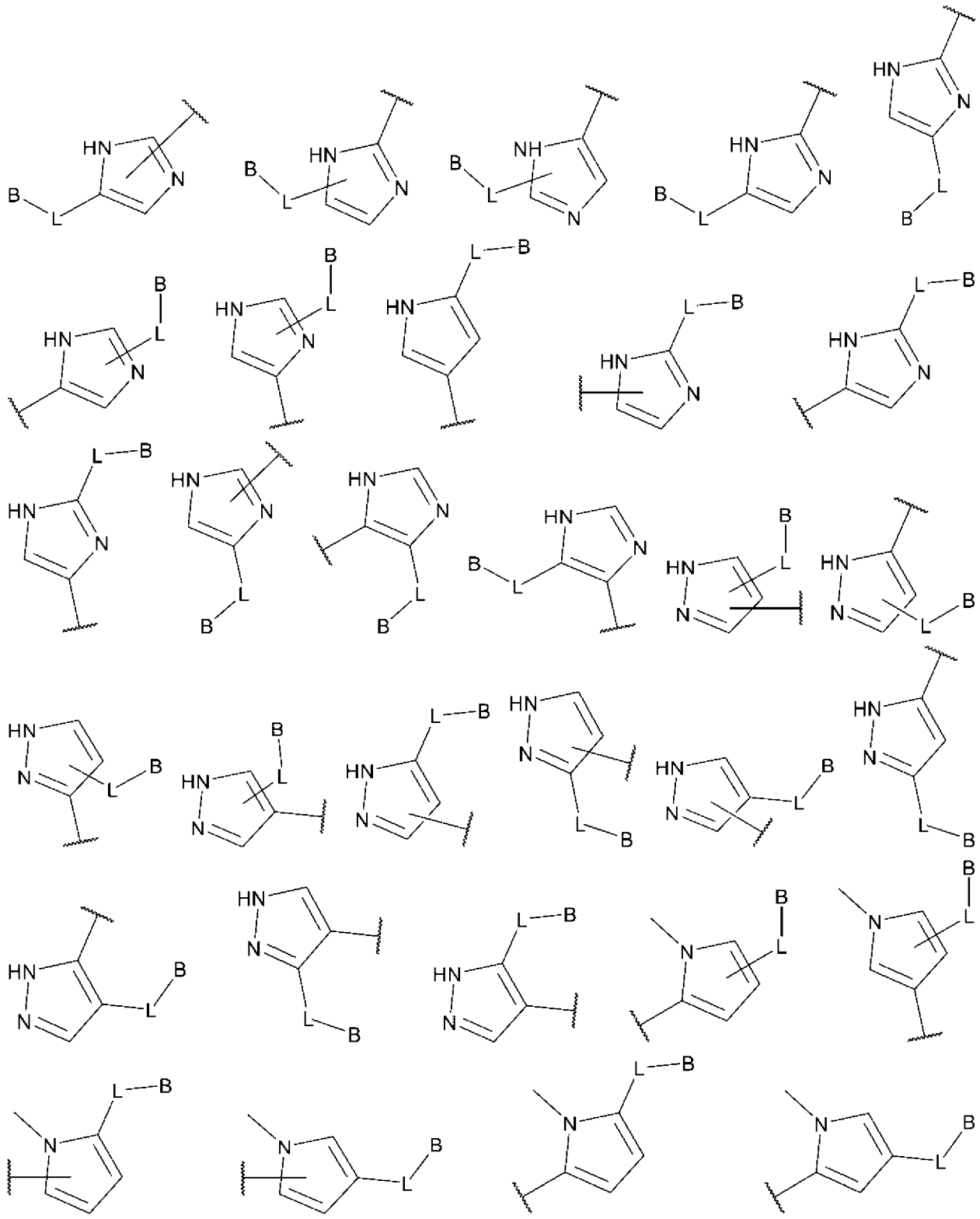


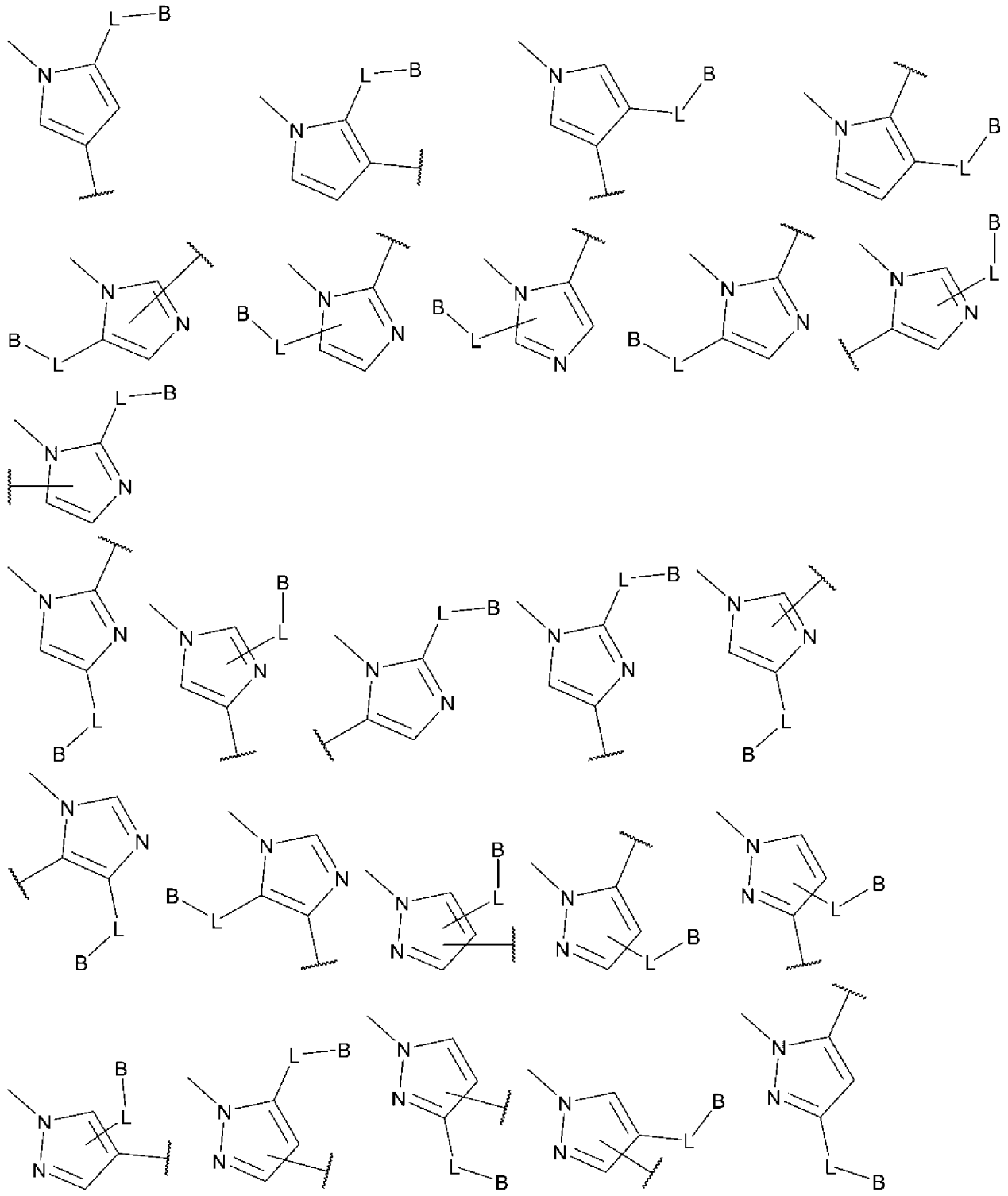
。

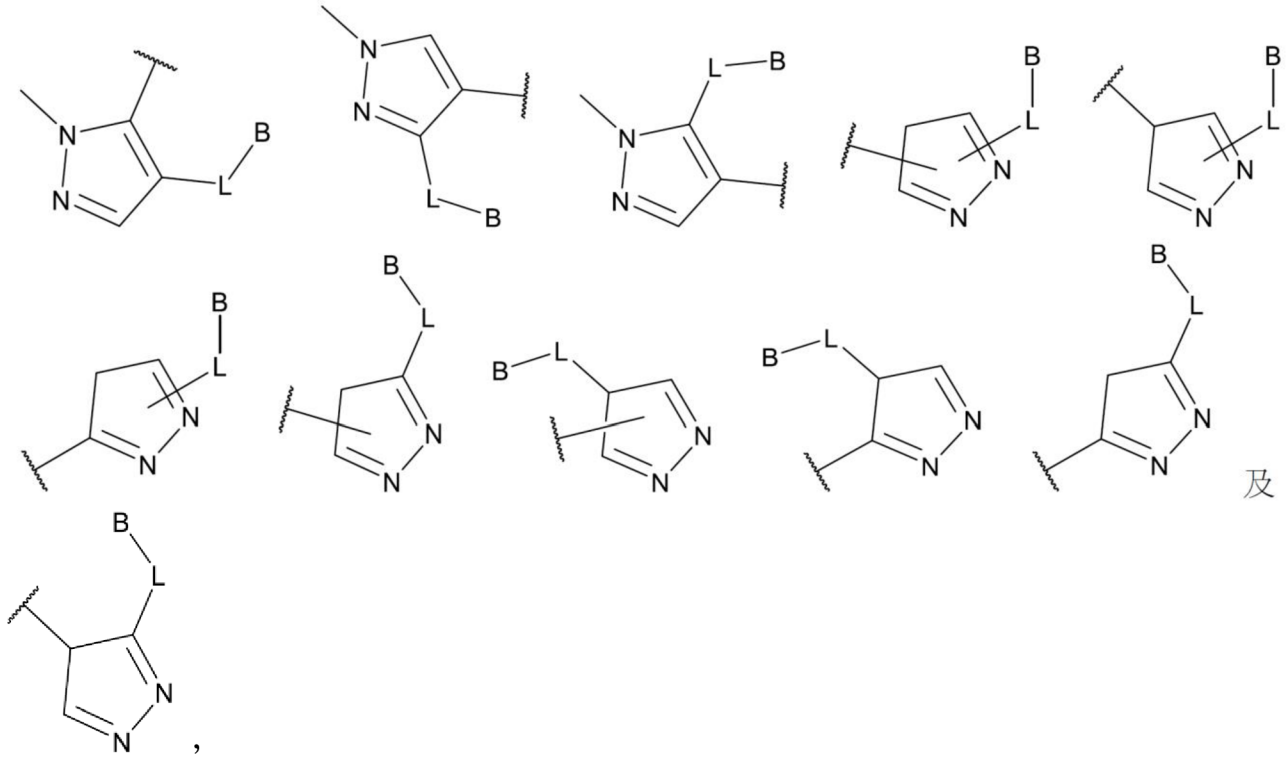
【0265】 在某些實施例中，X^{12}-L-B選自由以下組成之群：









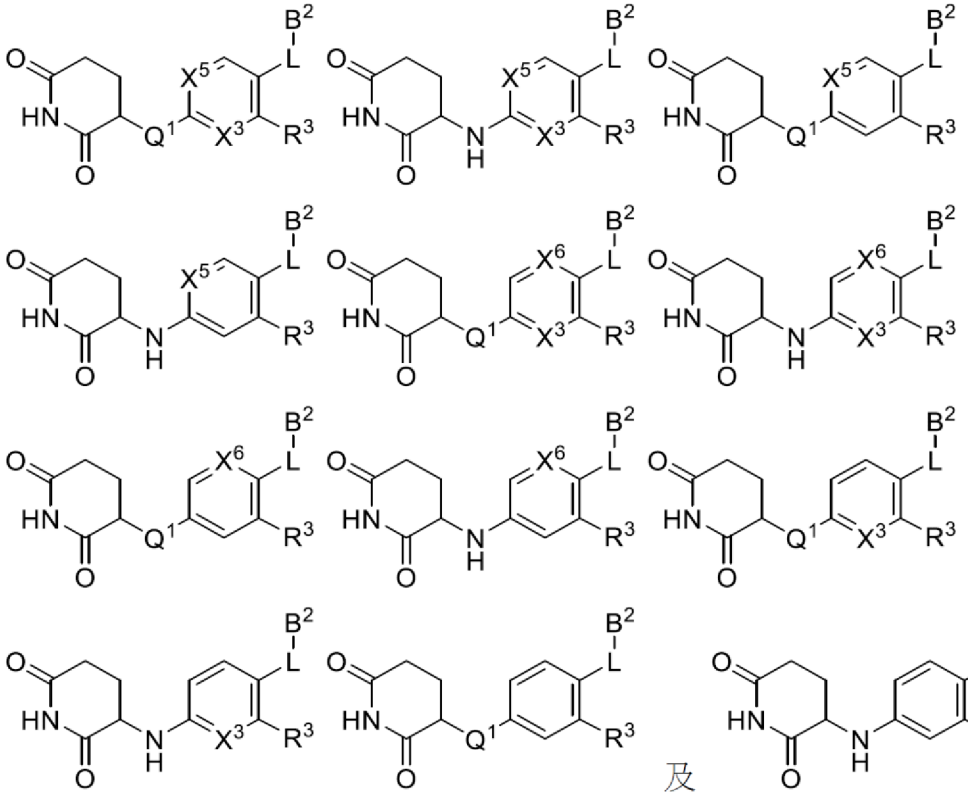


及

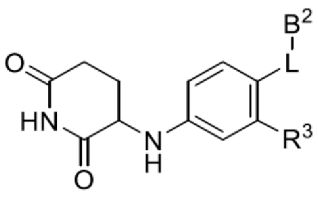
，

其中以上X^{12}部分中之各者視情況經1或2個獨立地選自R^3之取代基取代。

【0266】 在一個實施例中，本發明化合物係選自：

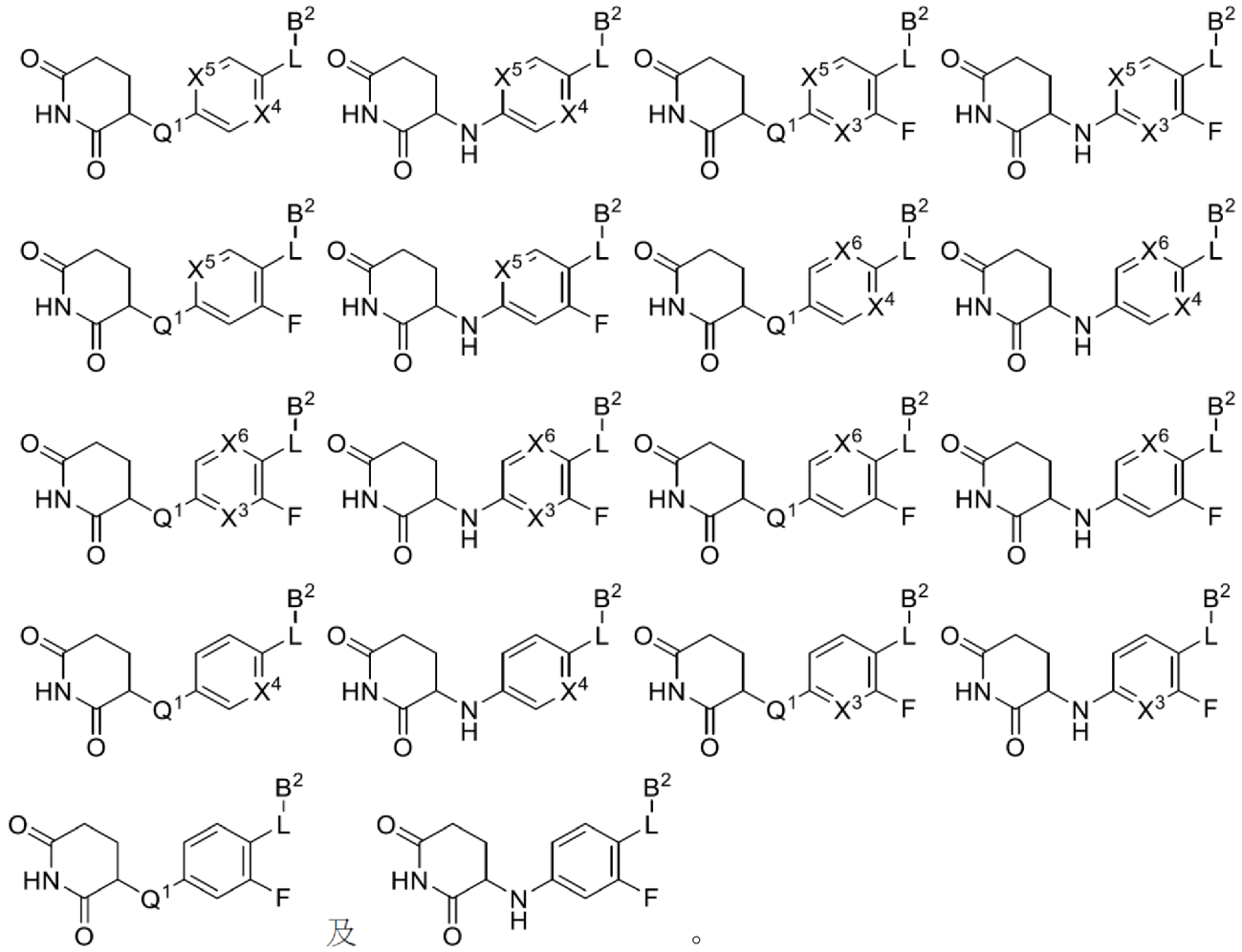


及



。

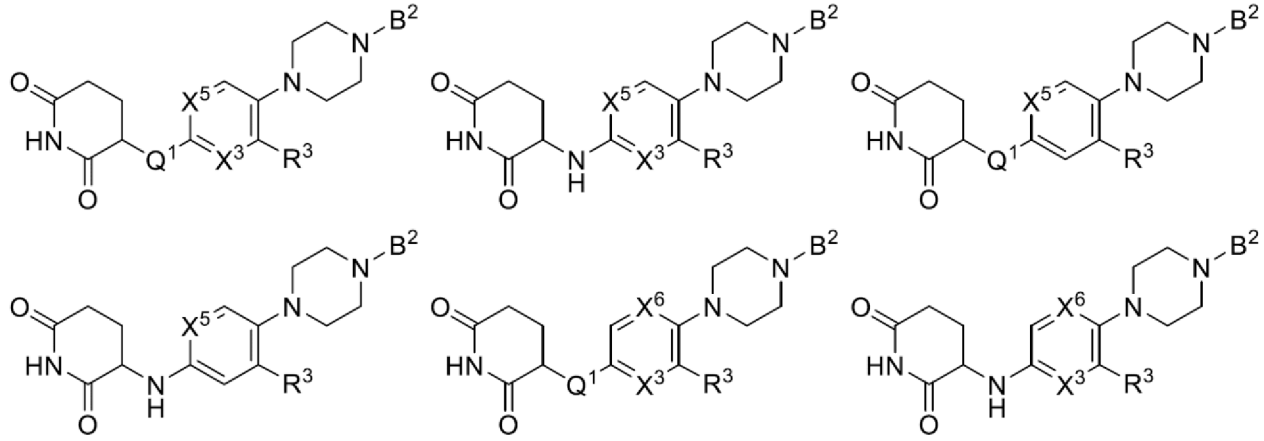
【0267】 在一個實施例中，本發明化合物係選自：

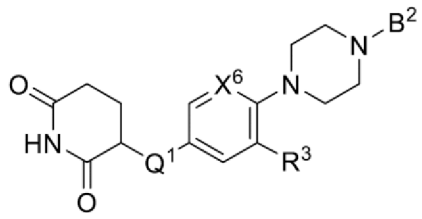
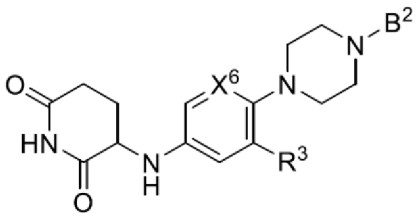
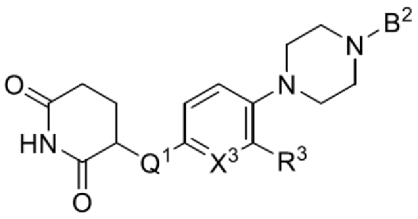
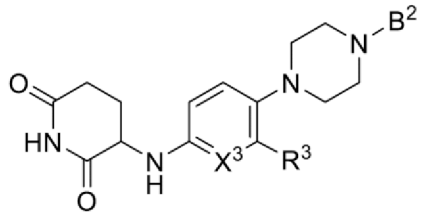
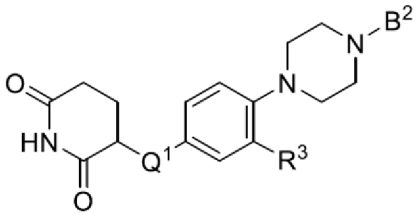


及

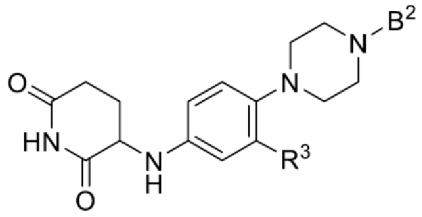
。

【0268】 在一個實施例中，本發明化合物係選自：



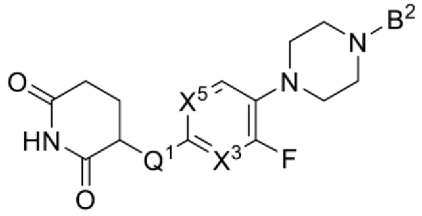
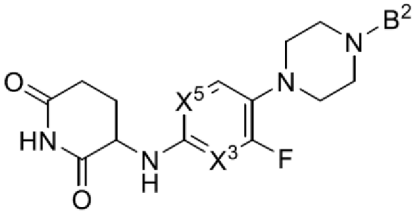
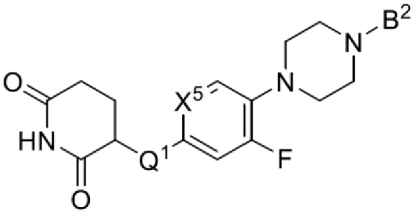
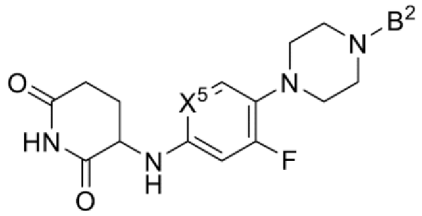
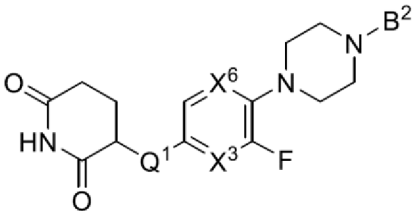
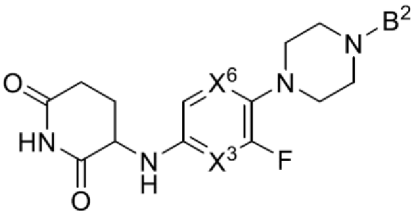
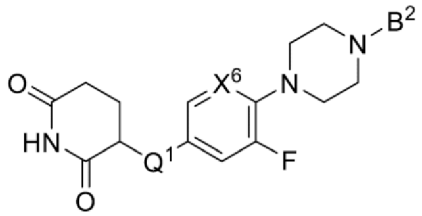
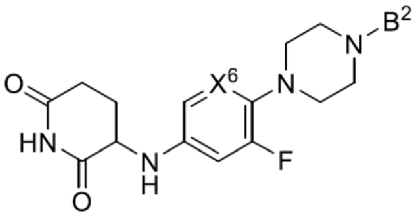
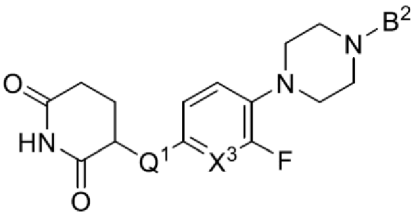
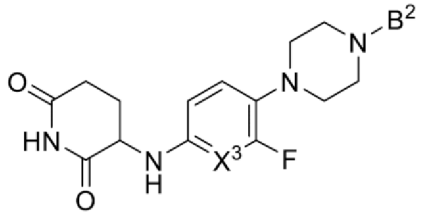
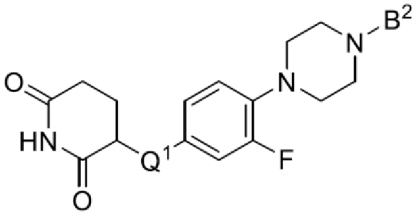






及

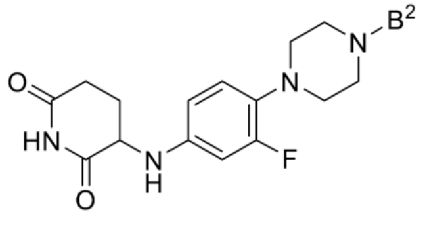


。

【0269】 在一個實施例中，本發明化合物係選自：

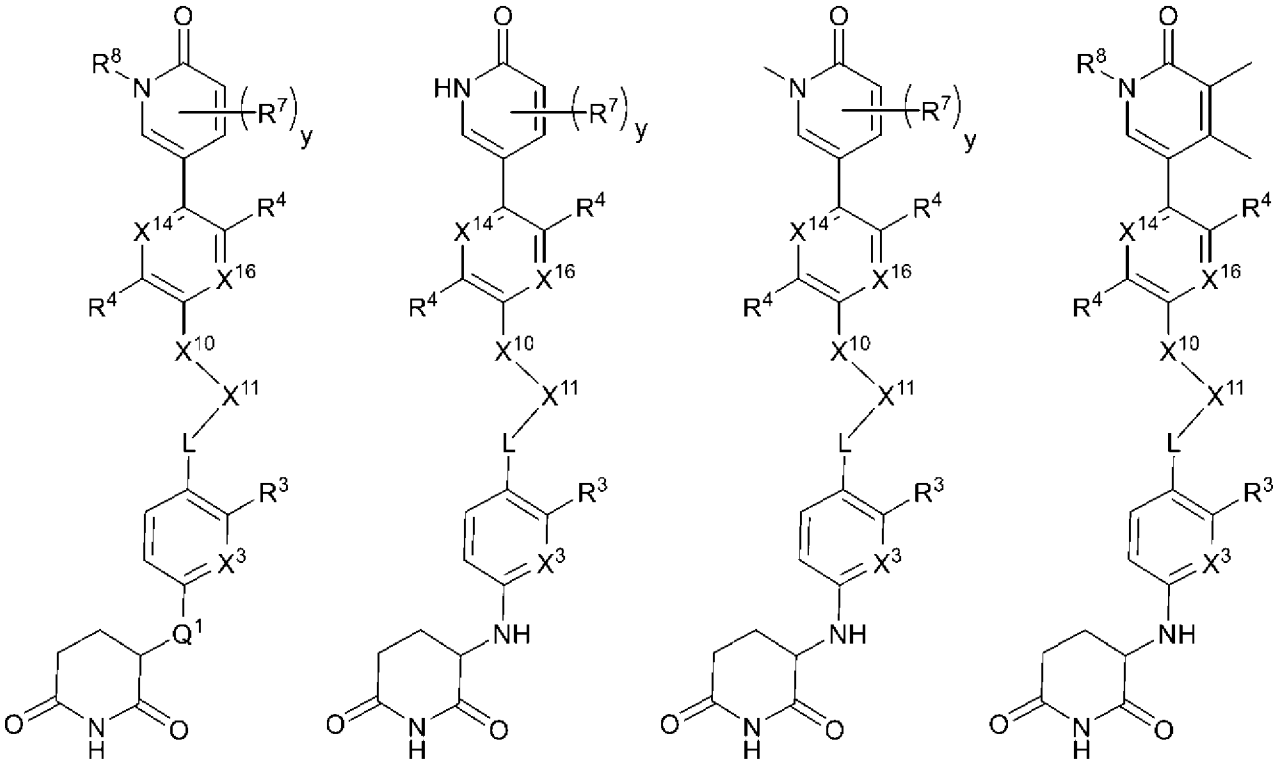












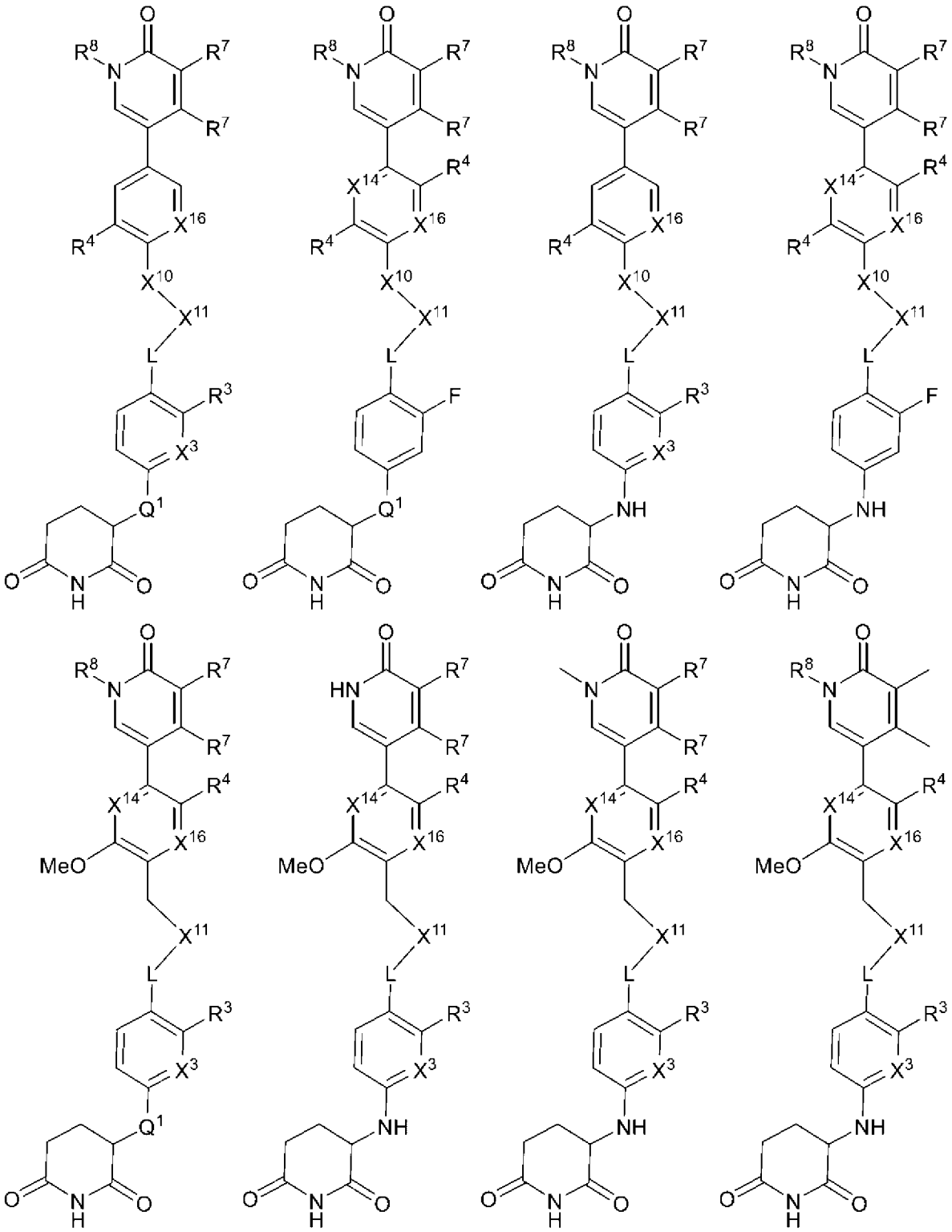
及

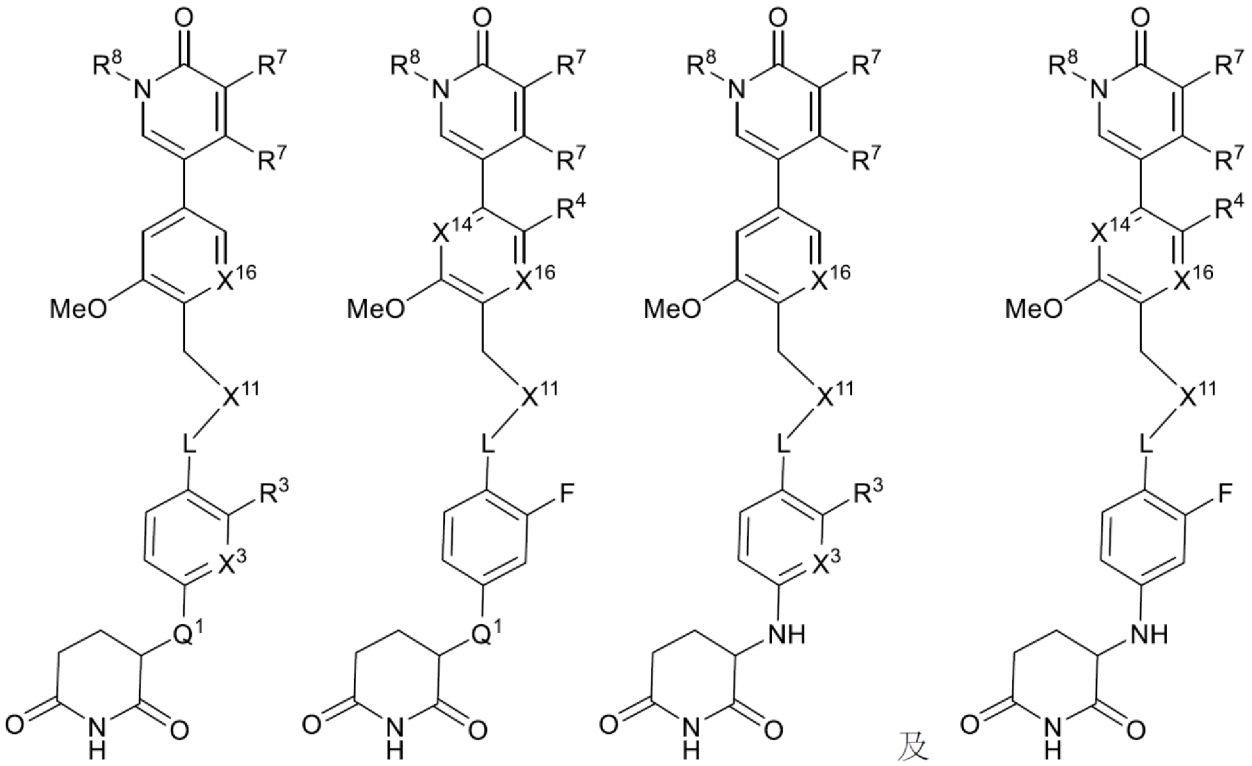


。

【0270】在某些實施例中，本發明化合物係選自：

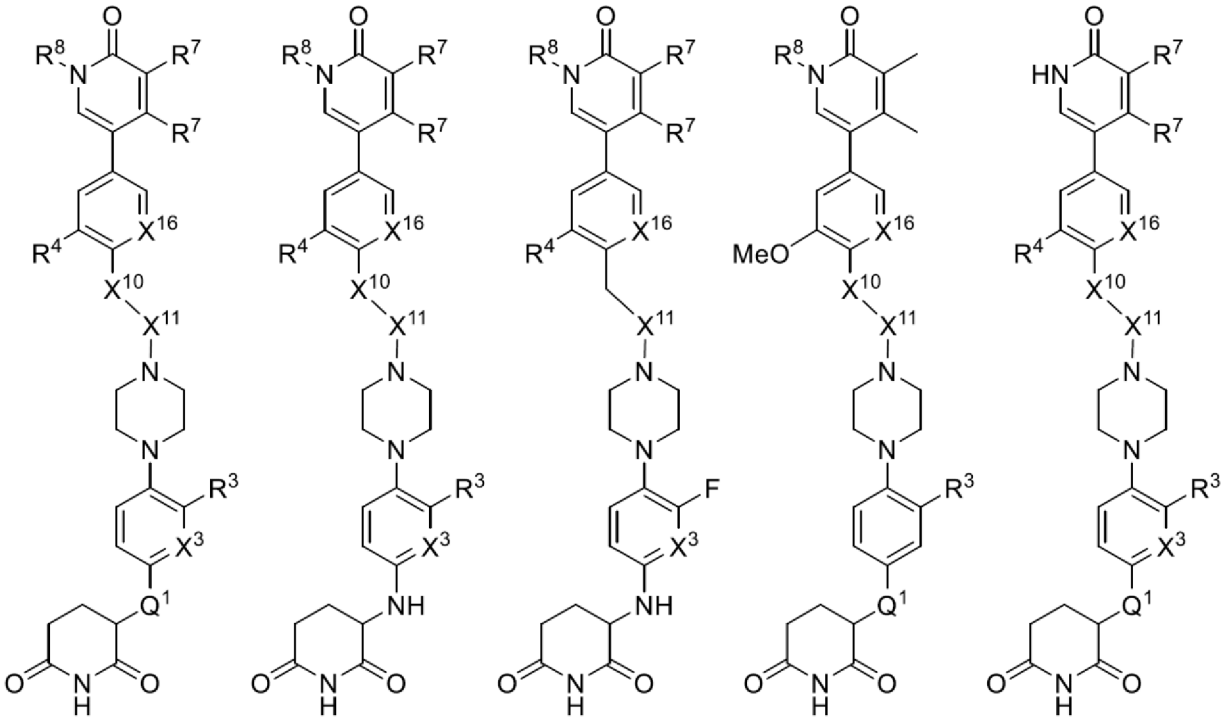


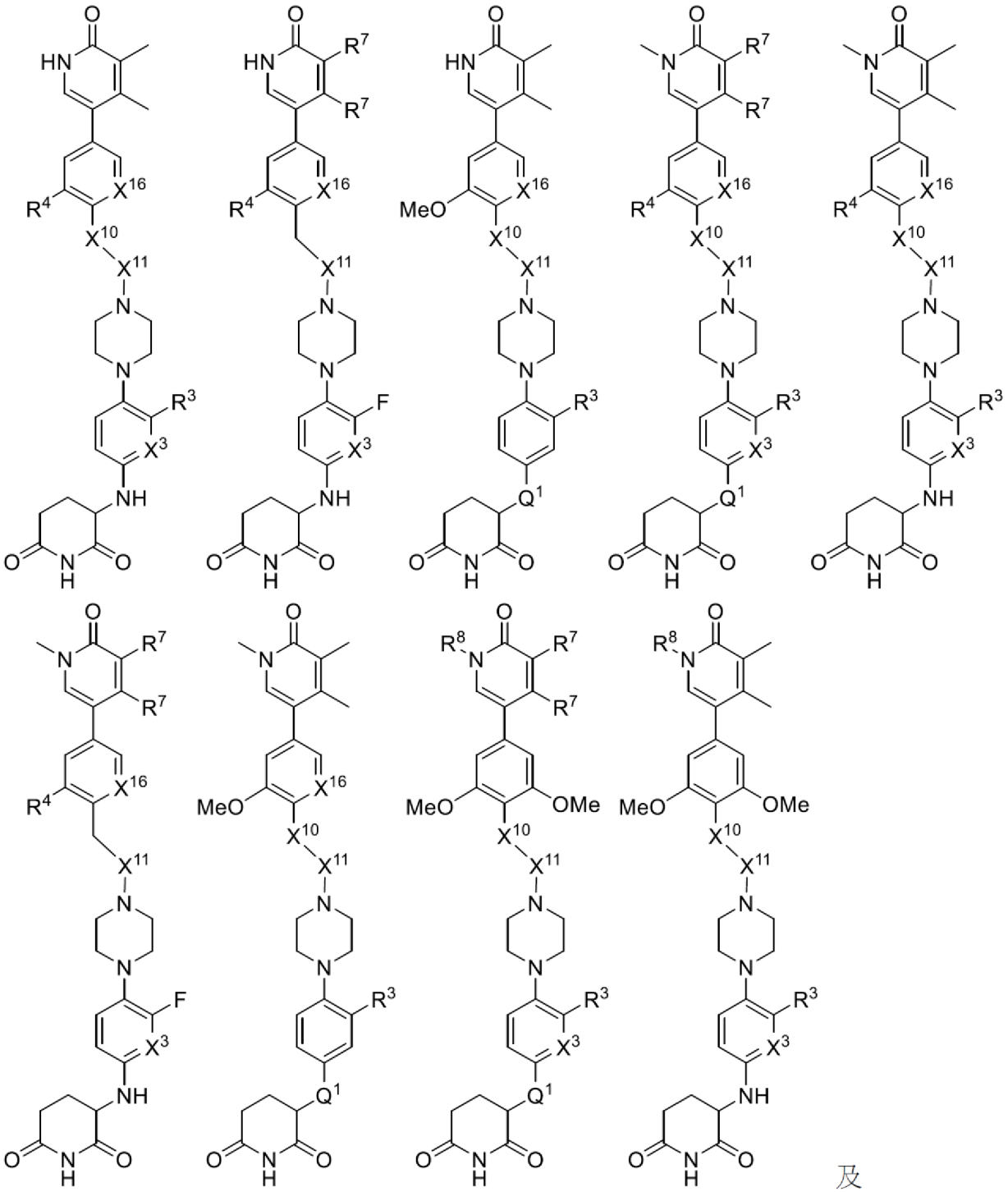




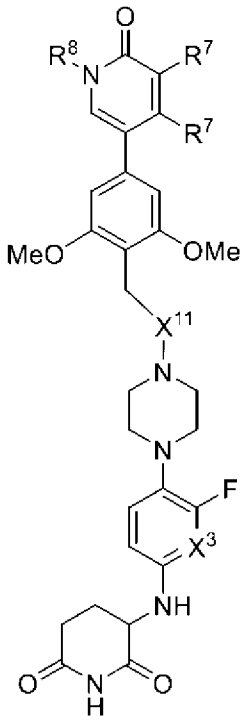
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0271】在一個實施例中，本發明化合物係選自：



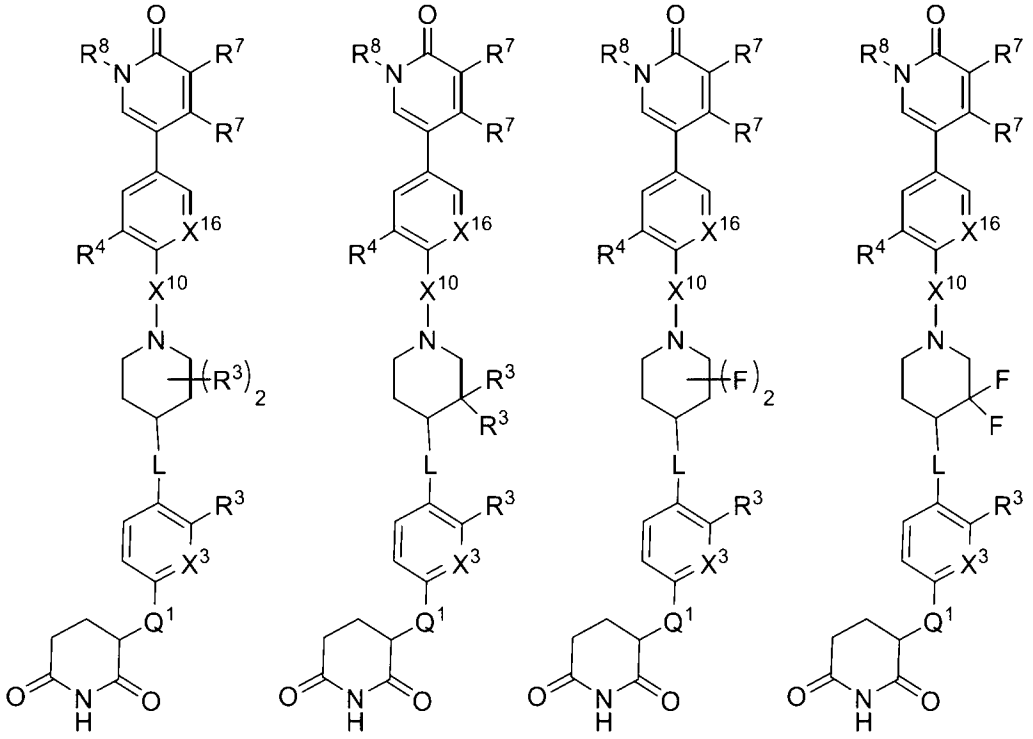


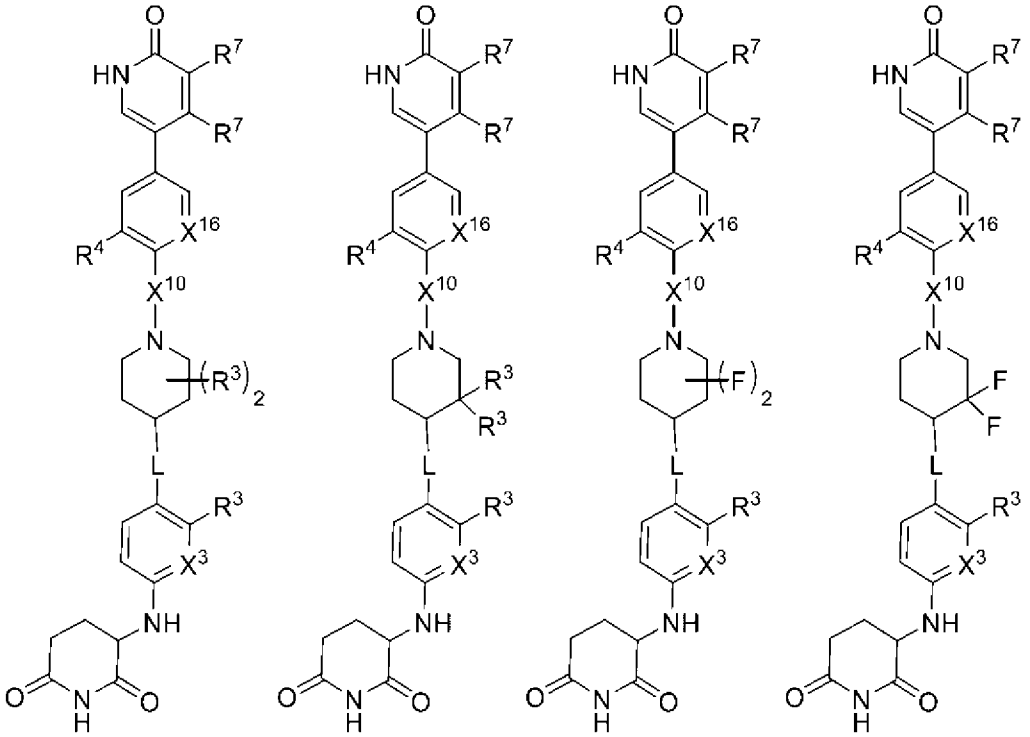
及

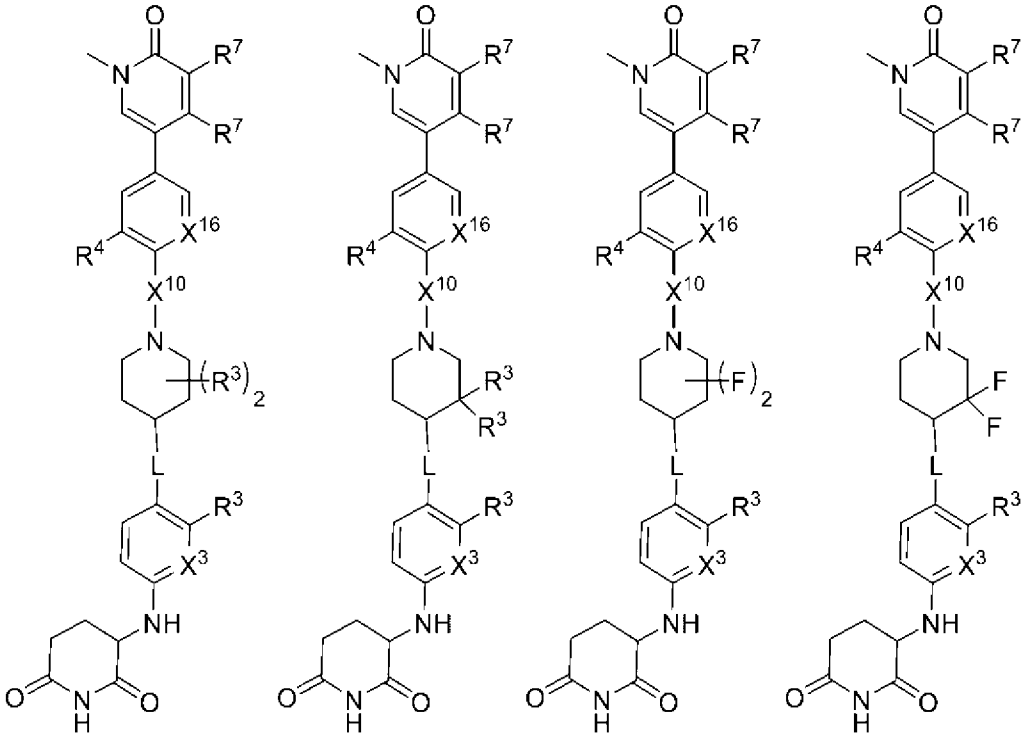


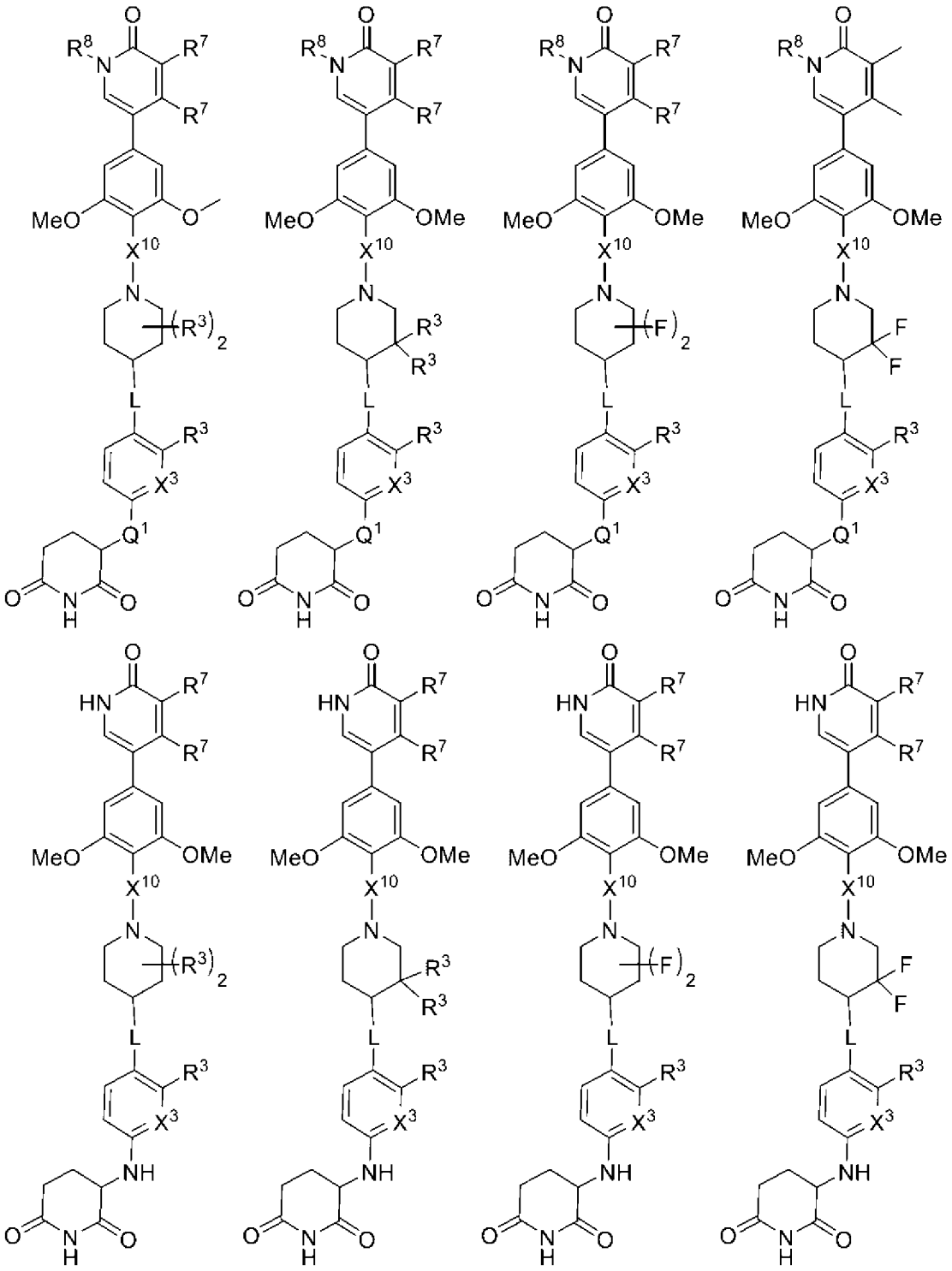
或其醫藥學上可接受之鹽。

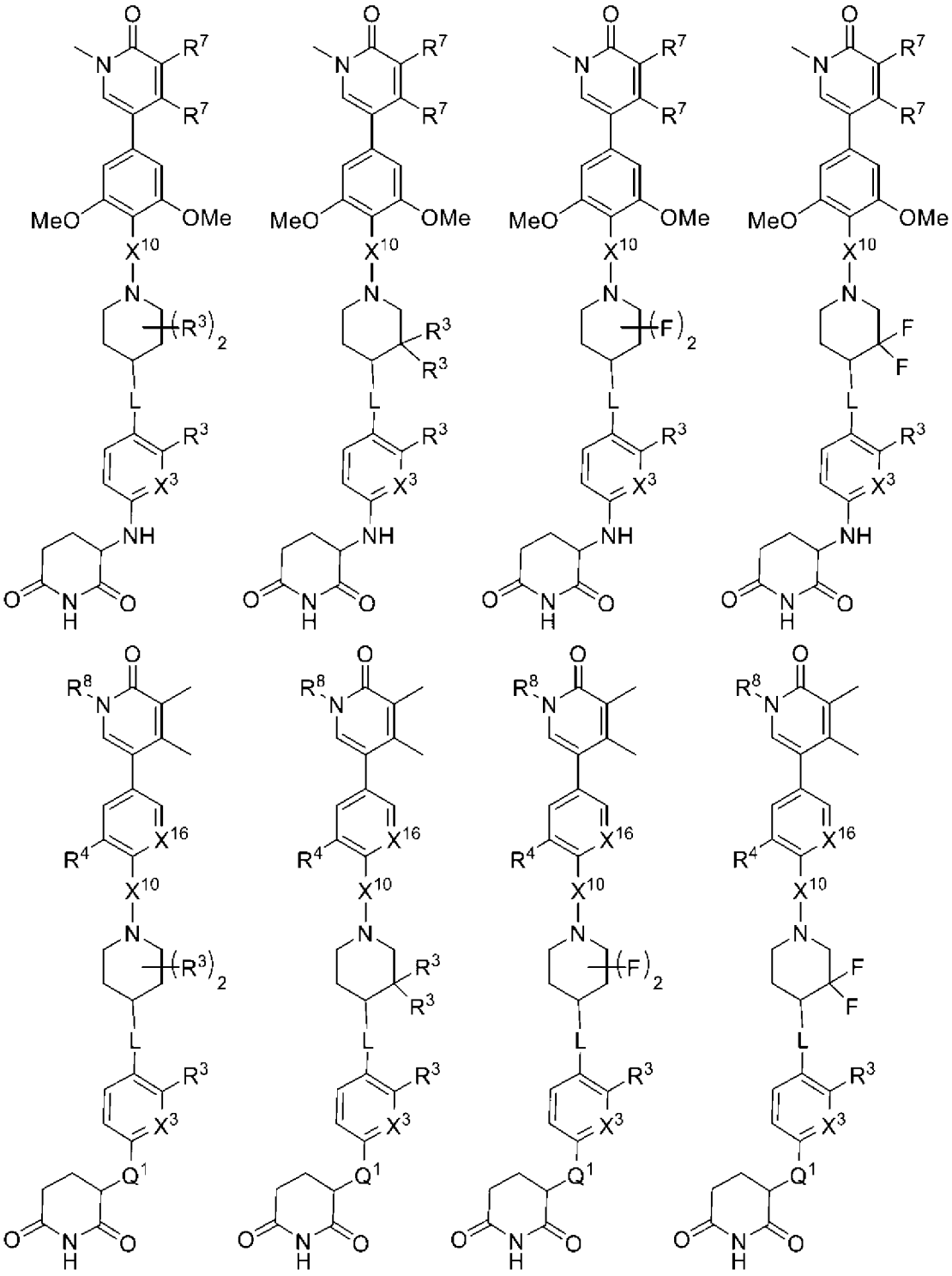
【0272】在一個實施例中，本發明化合物係選自：

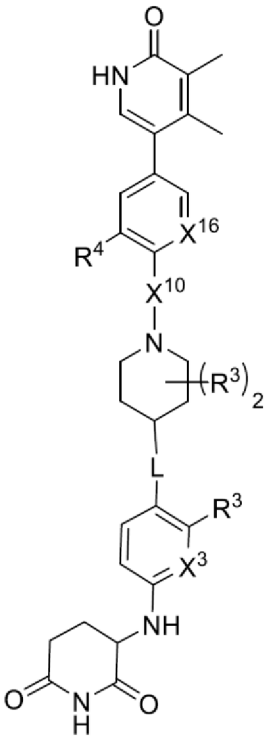
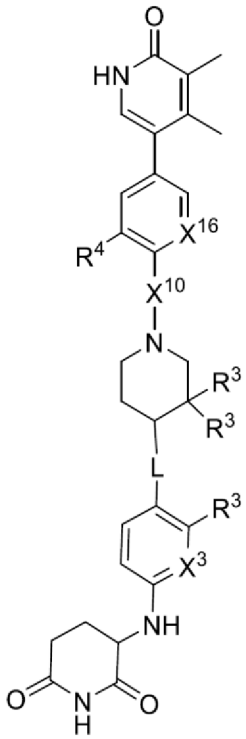
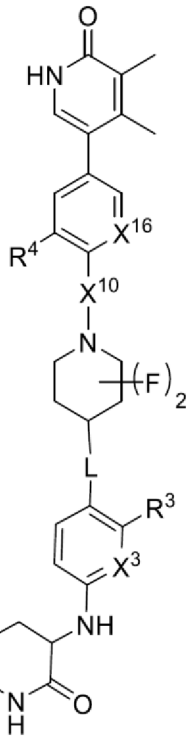
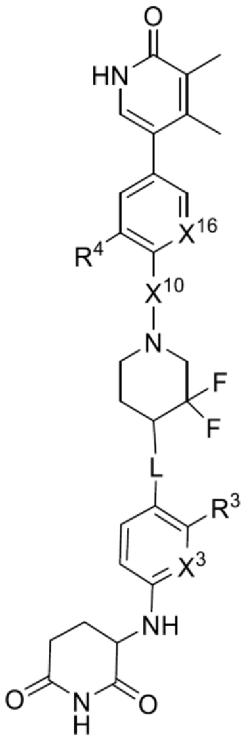
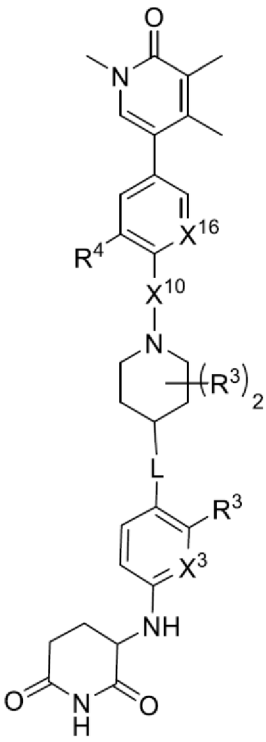
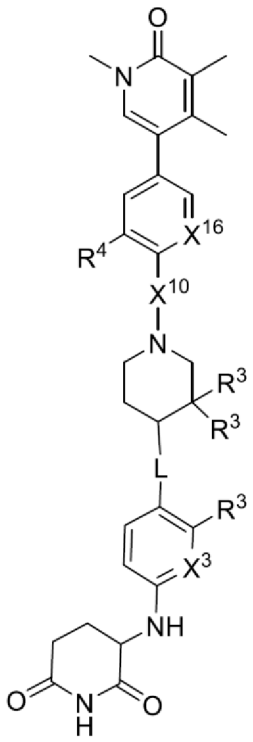
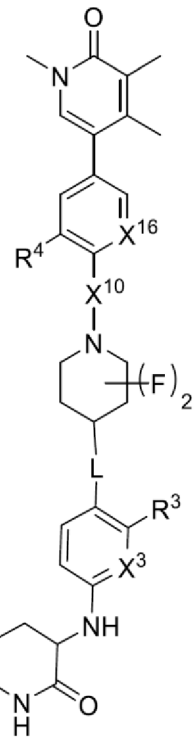
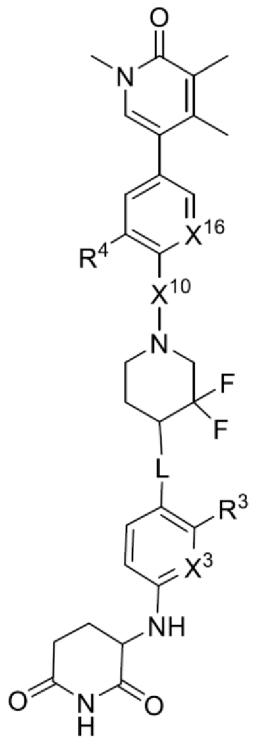






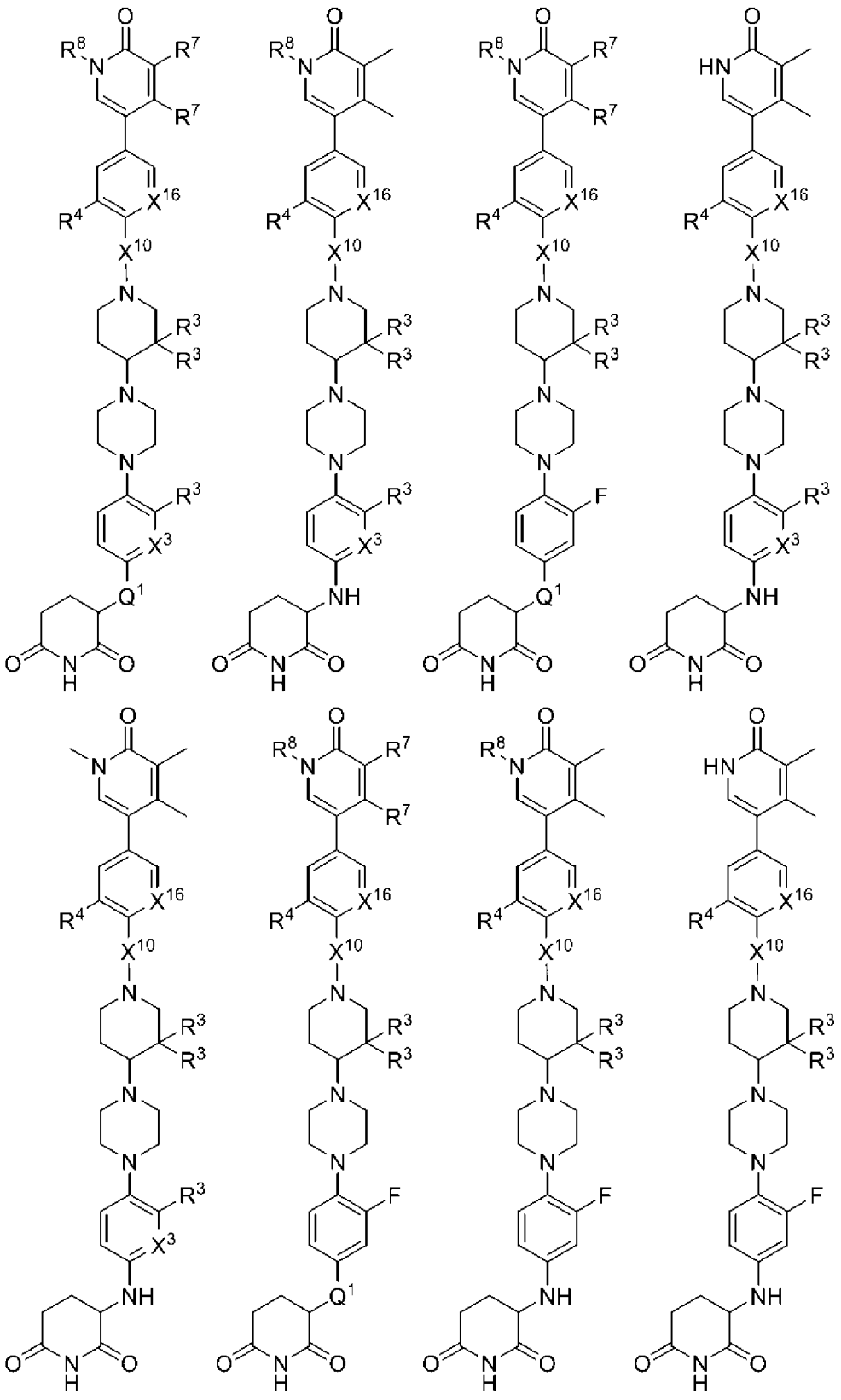


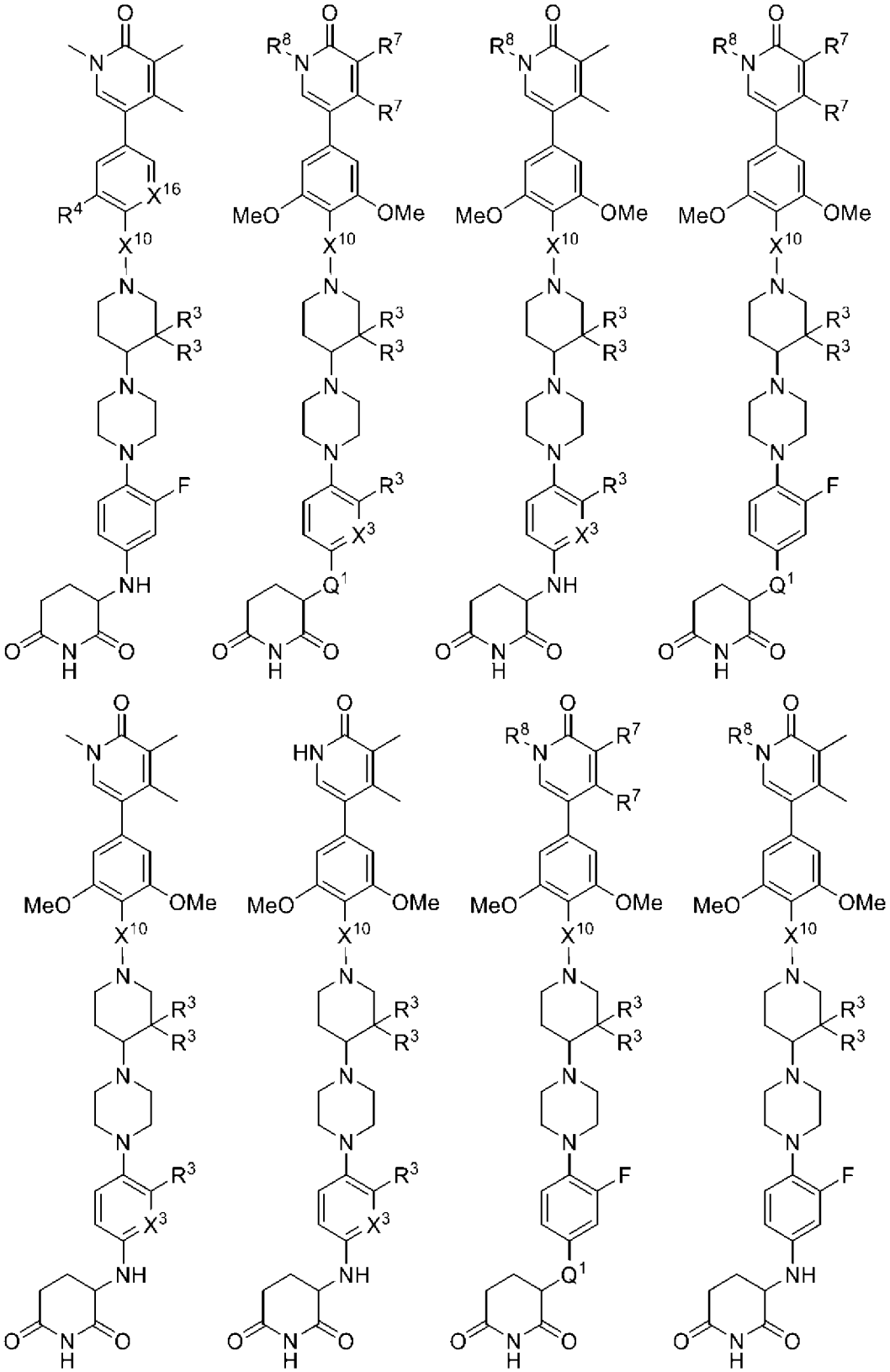


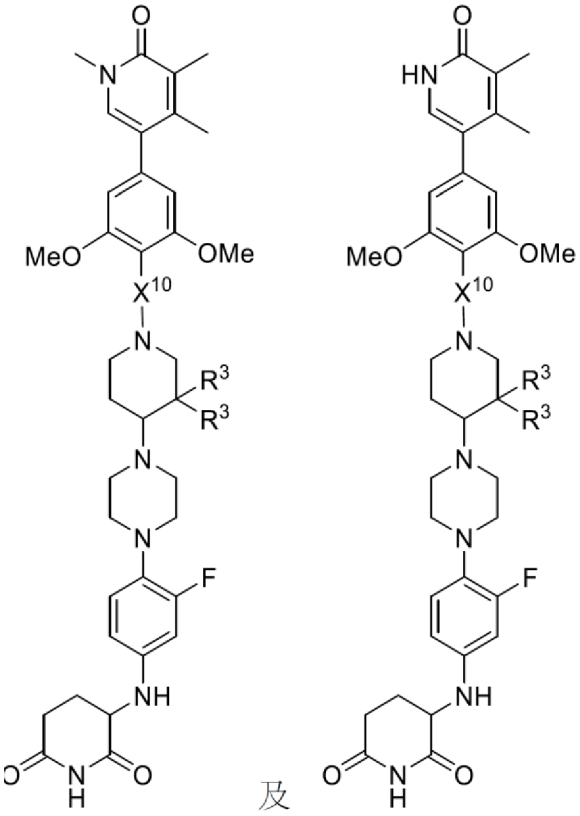







及


或其醫藥學上可接受之鹽。

【0273】 在一個實施例中，本發明化合物係選自：

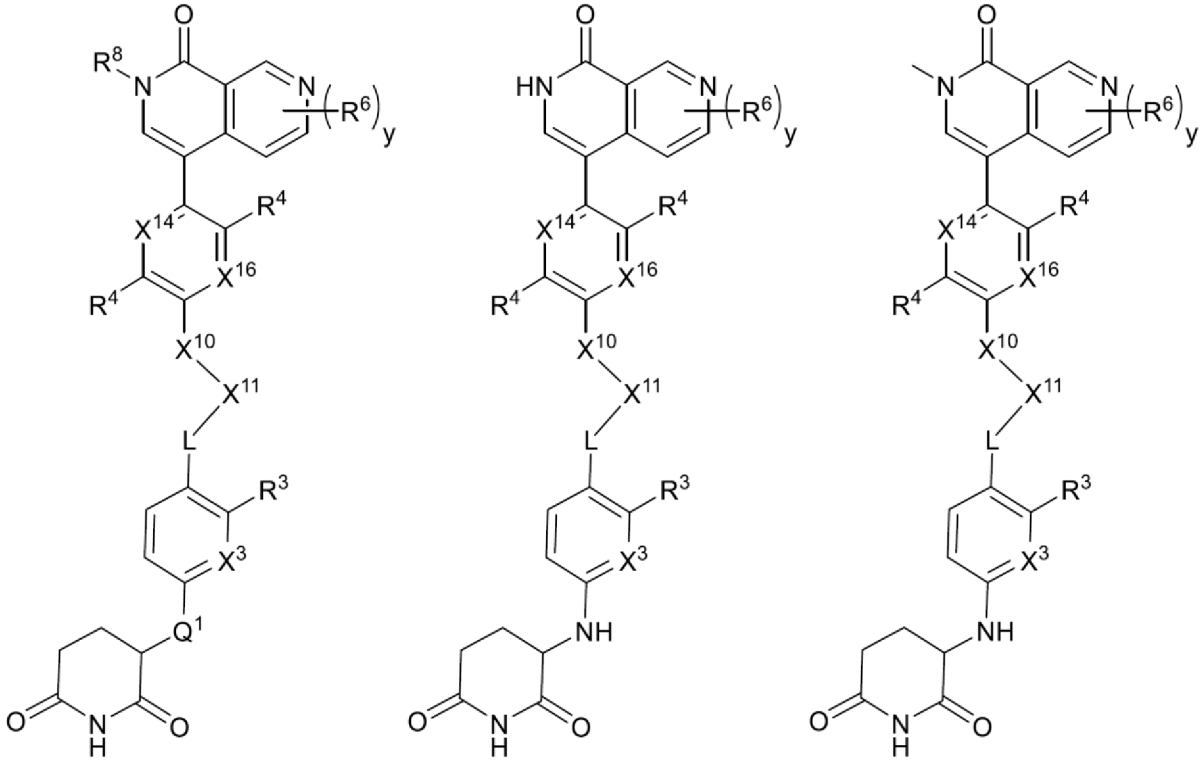


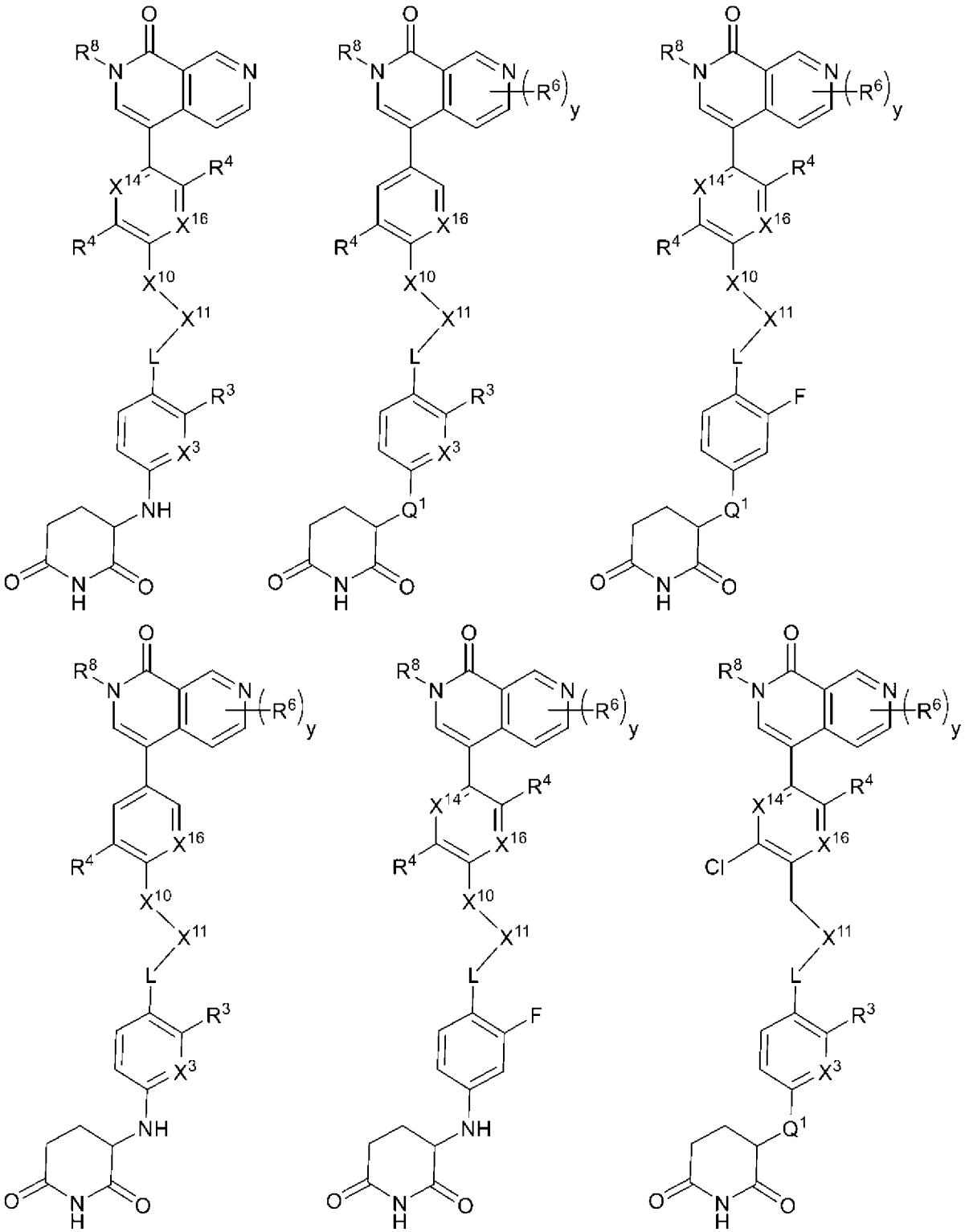


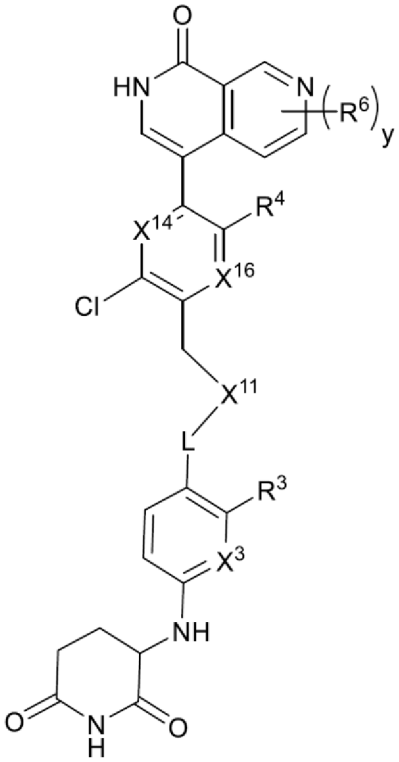


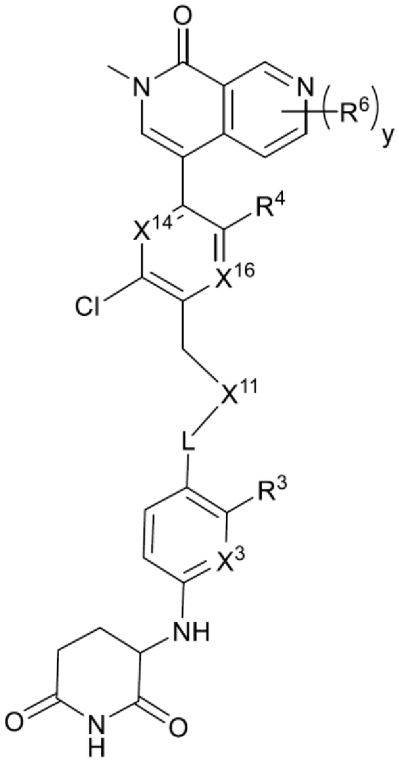
或其醫藥學上可接受之鹽。

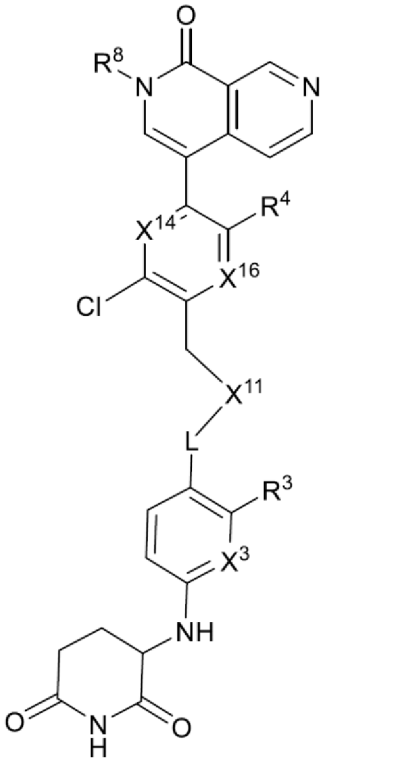
【0274】在一個實施例中，本發明化合物係選自：

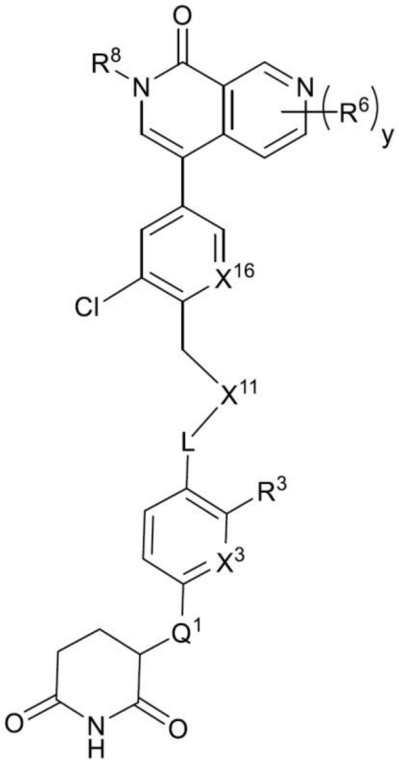


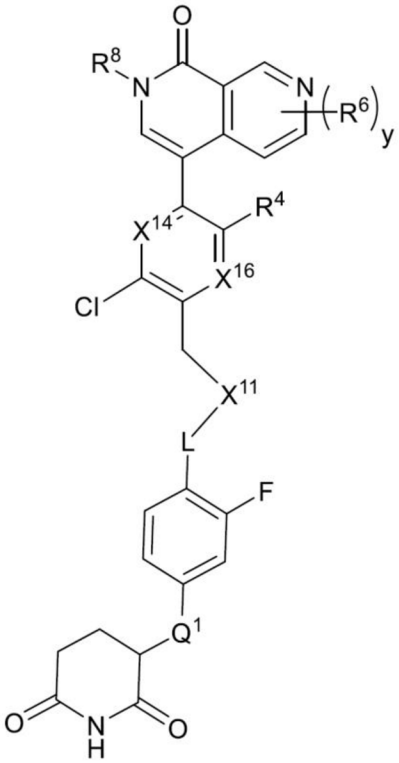


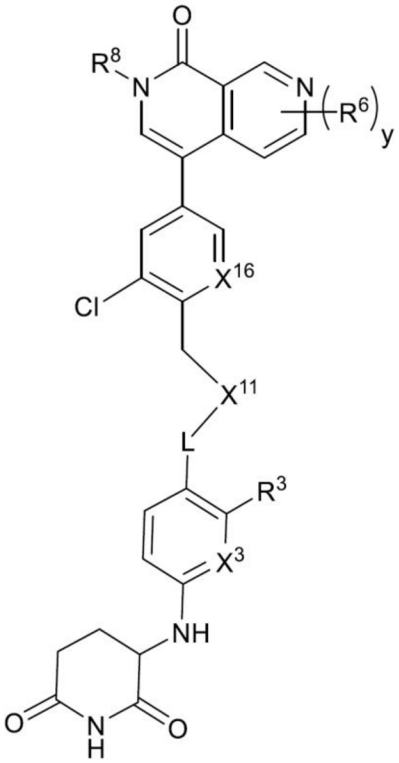




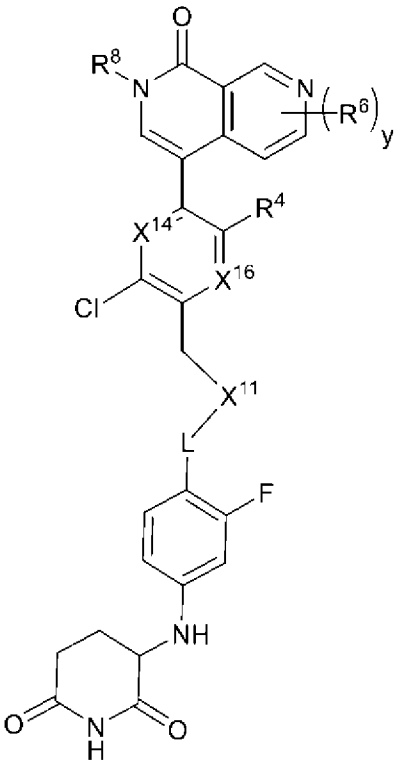






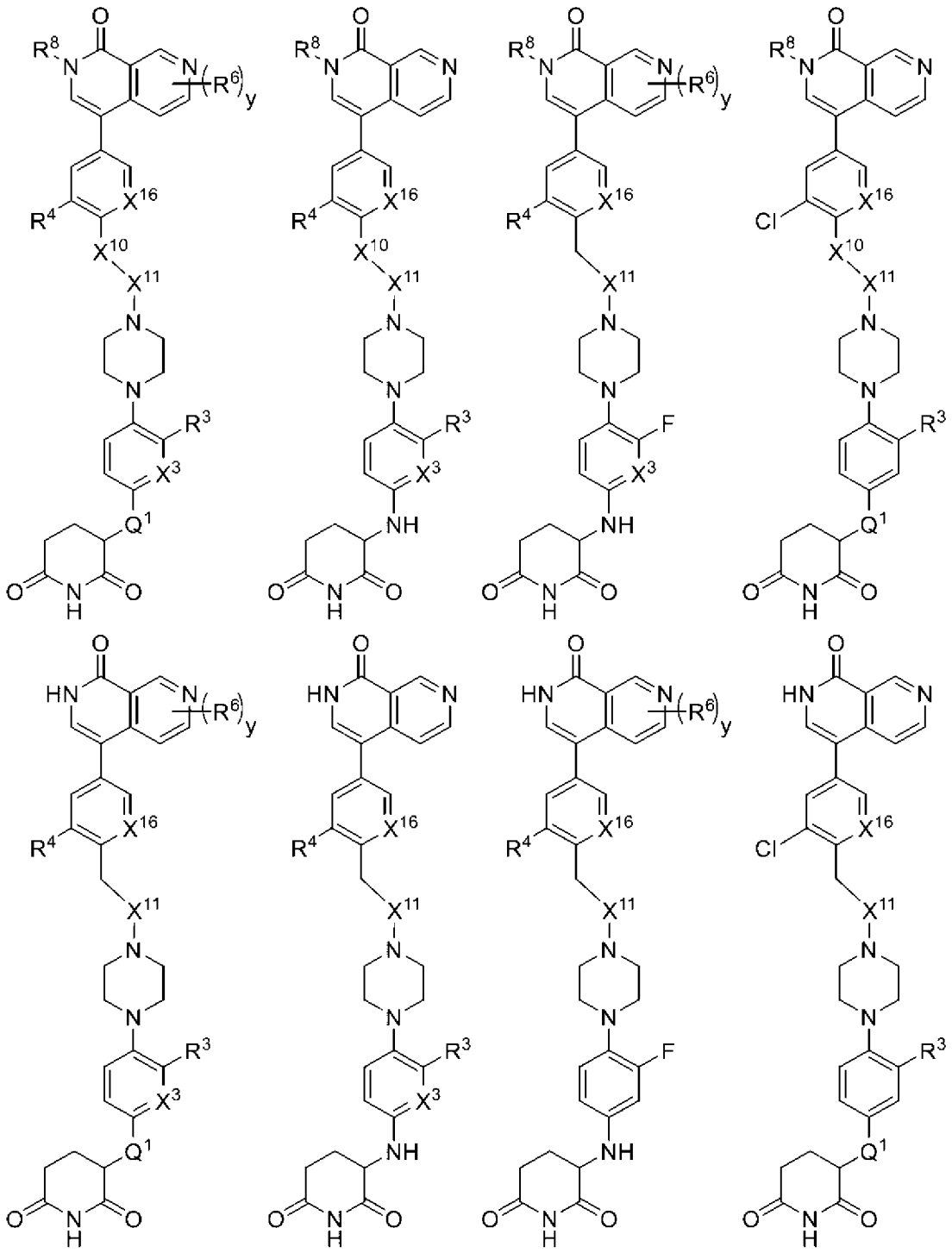


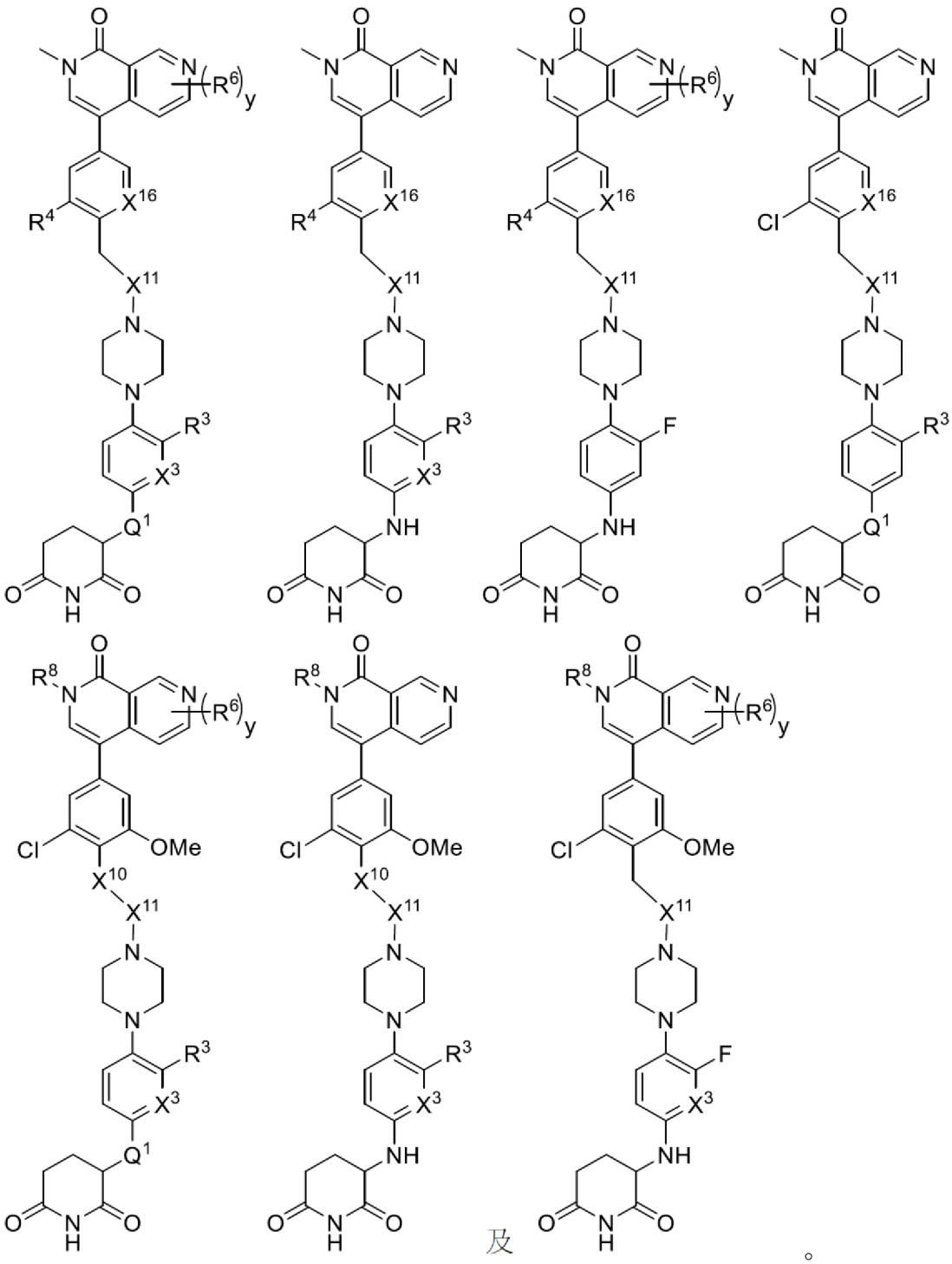
及



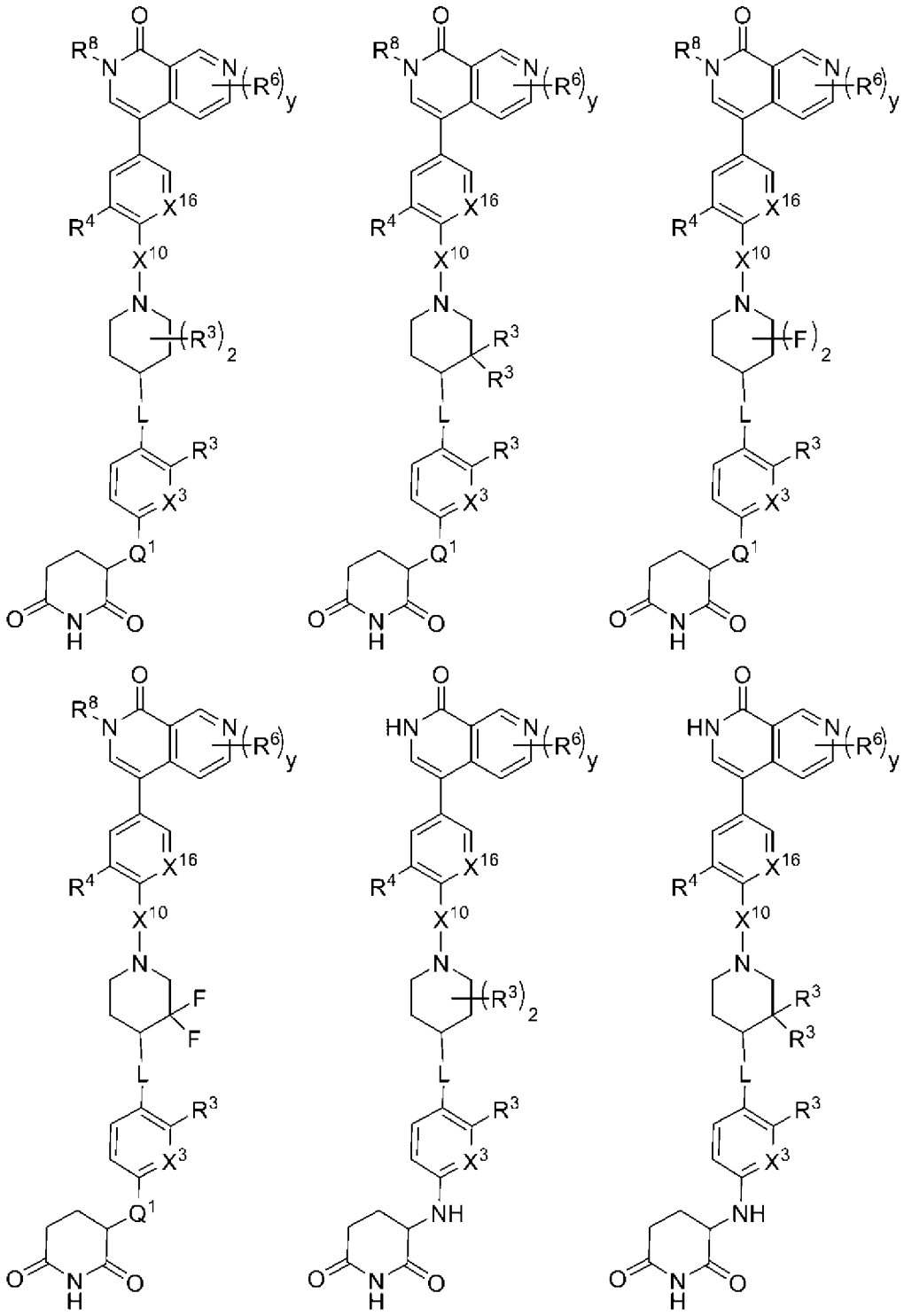
。

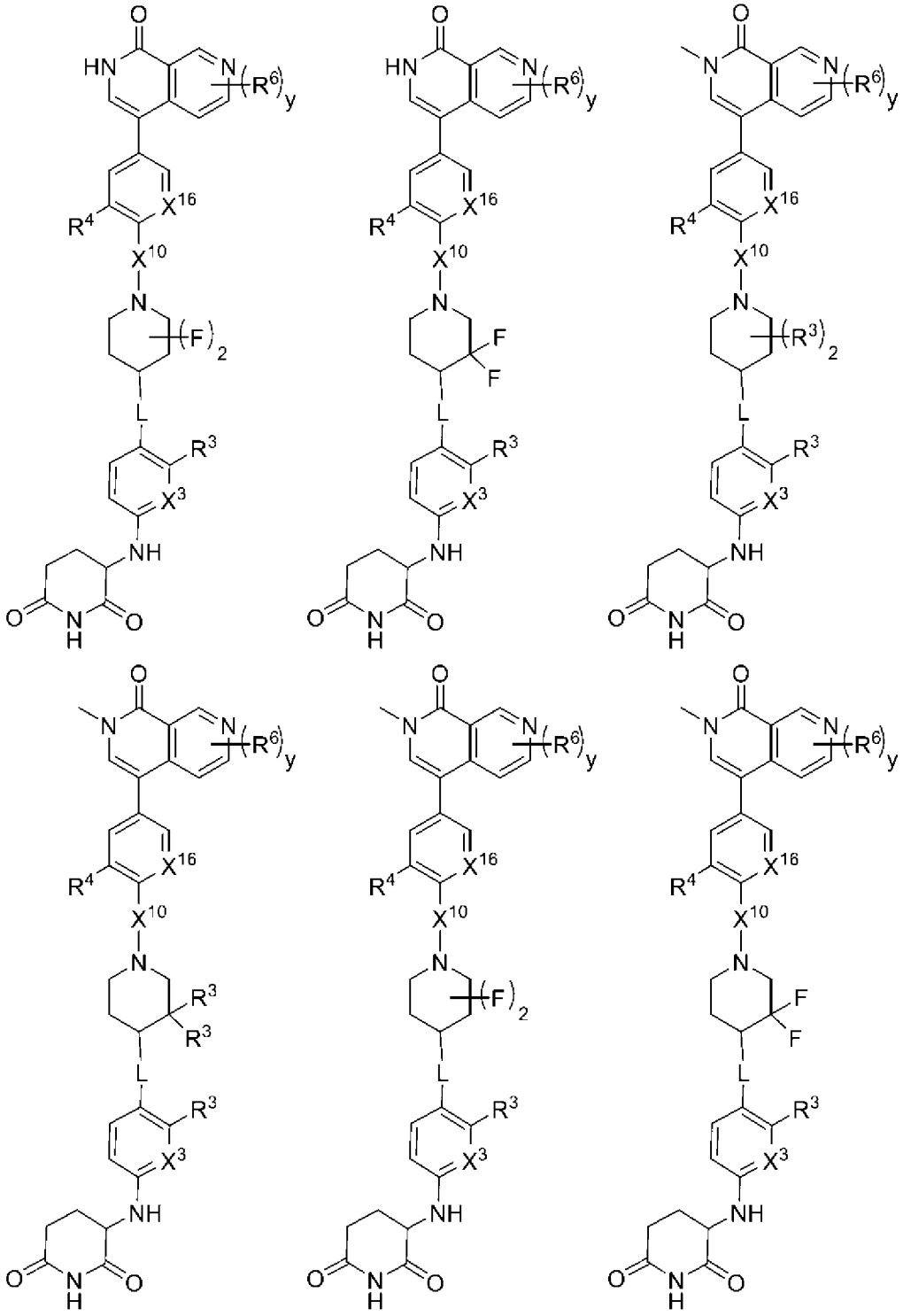
【0275】 在一個實施例中，本發明化合物係選自：

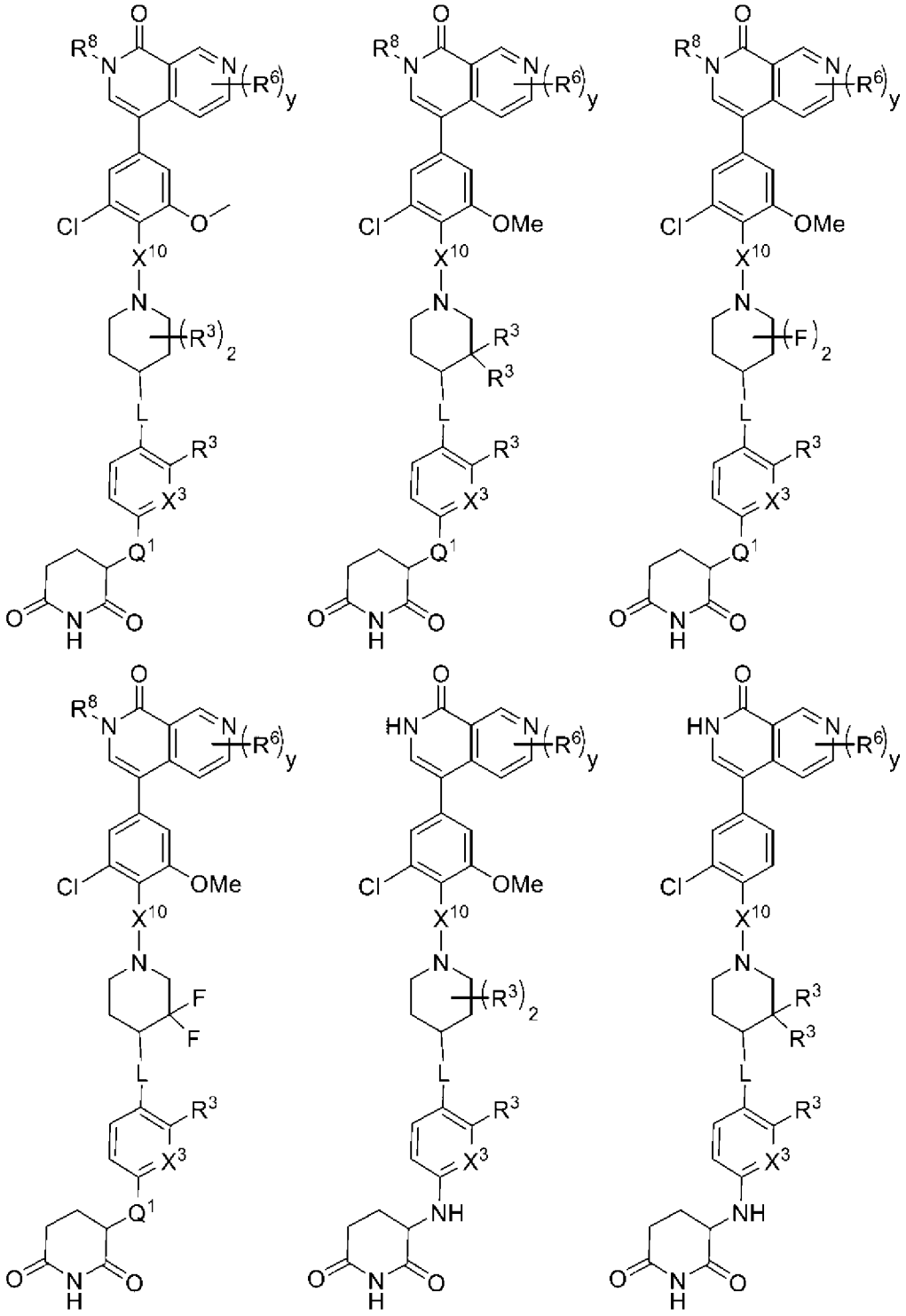


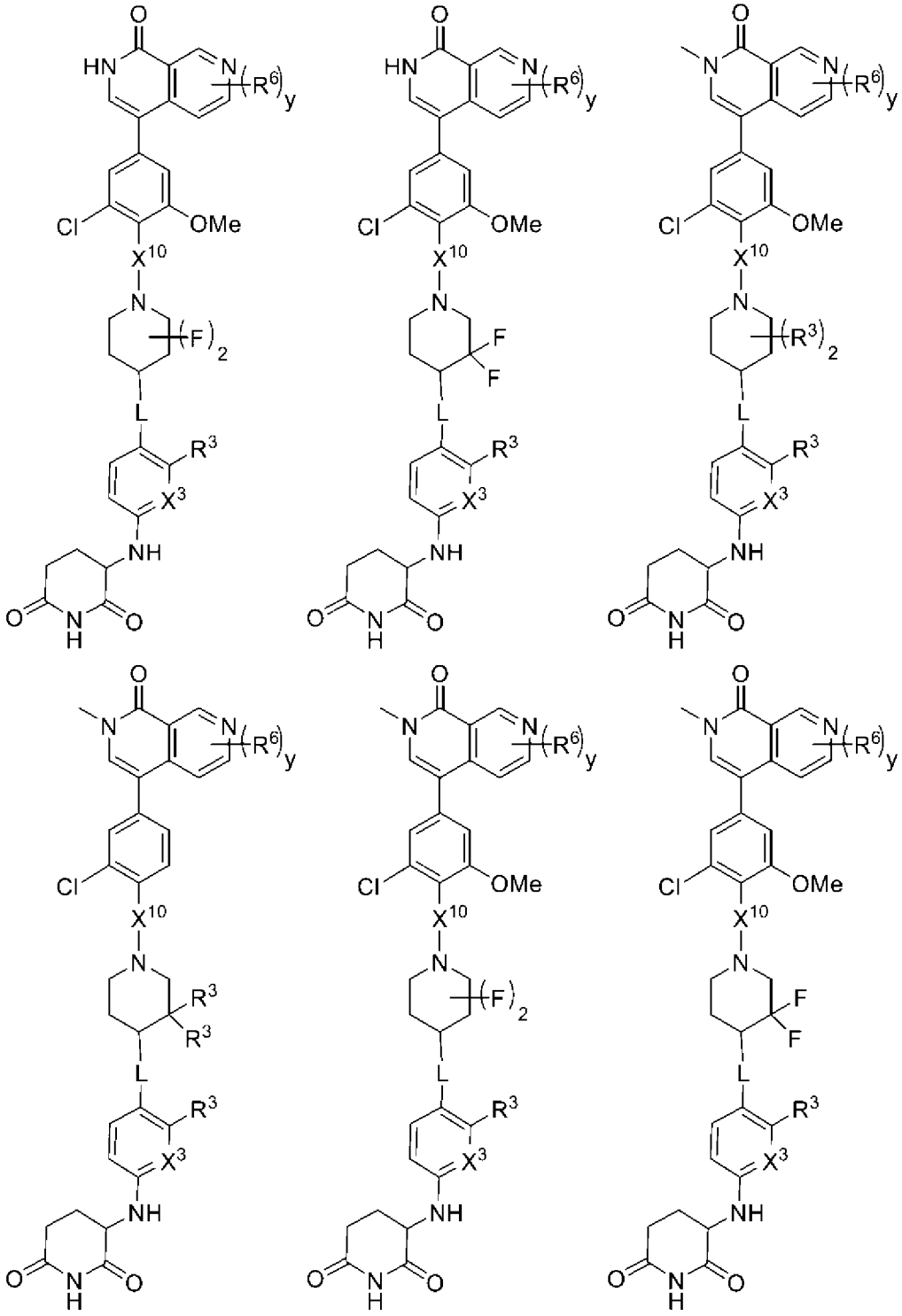


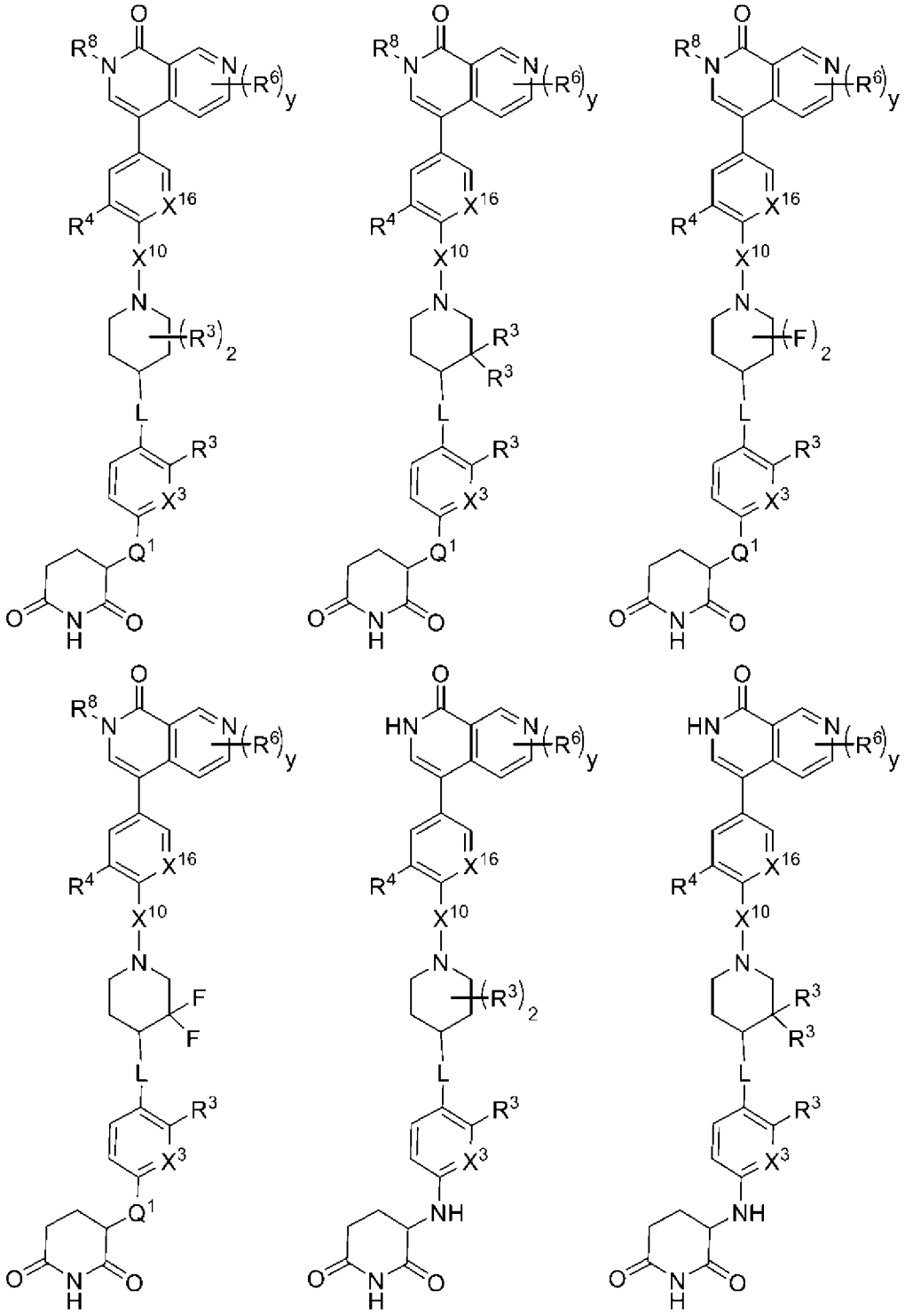
【0276】 在一個實施例中，本發明化合物係選自：

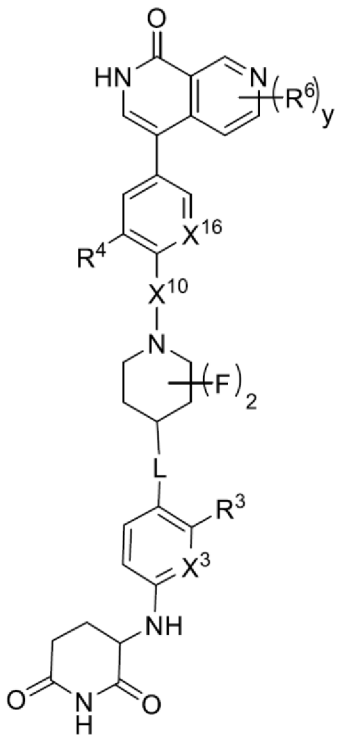
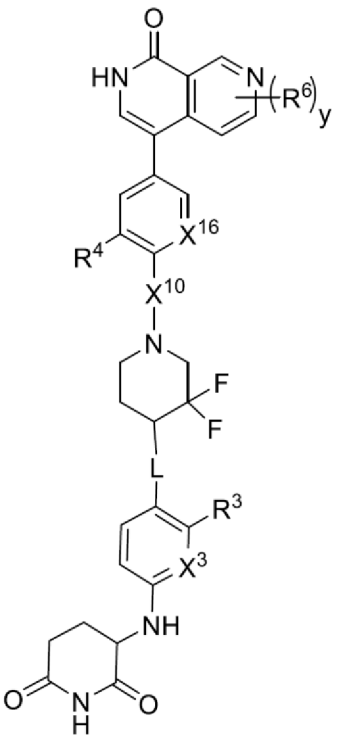
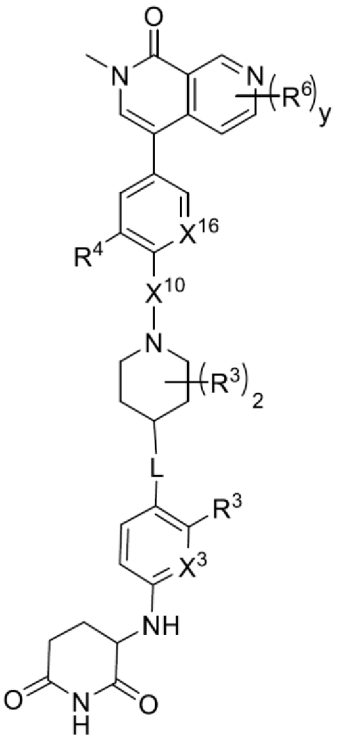
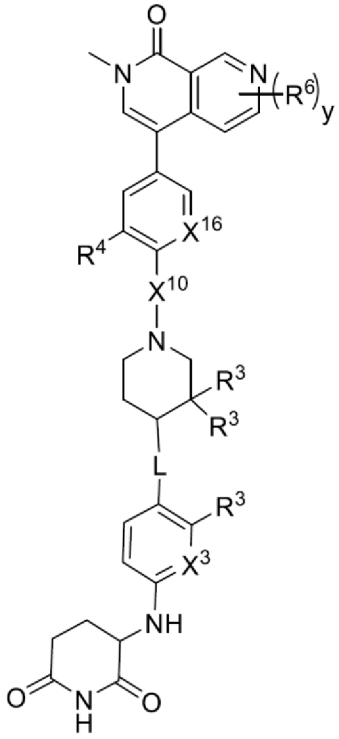
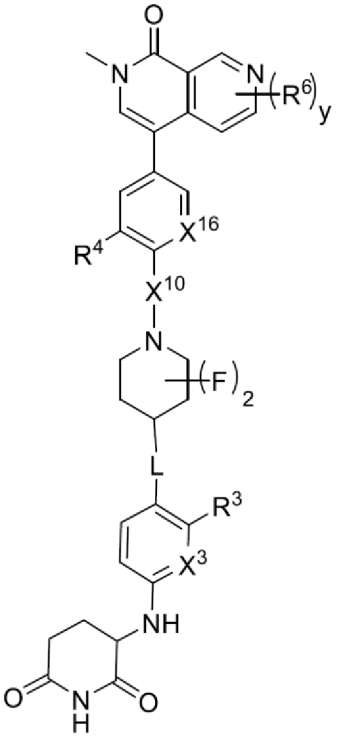
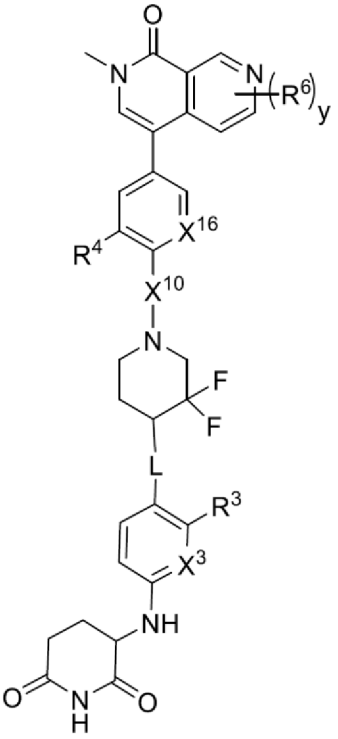




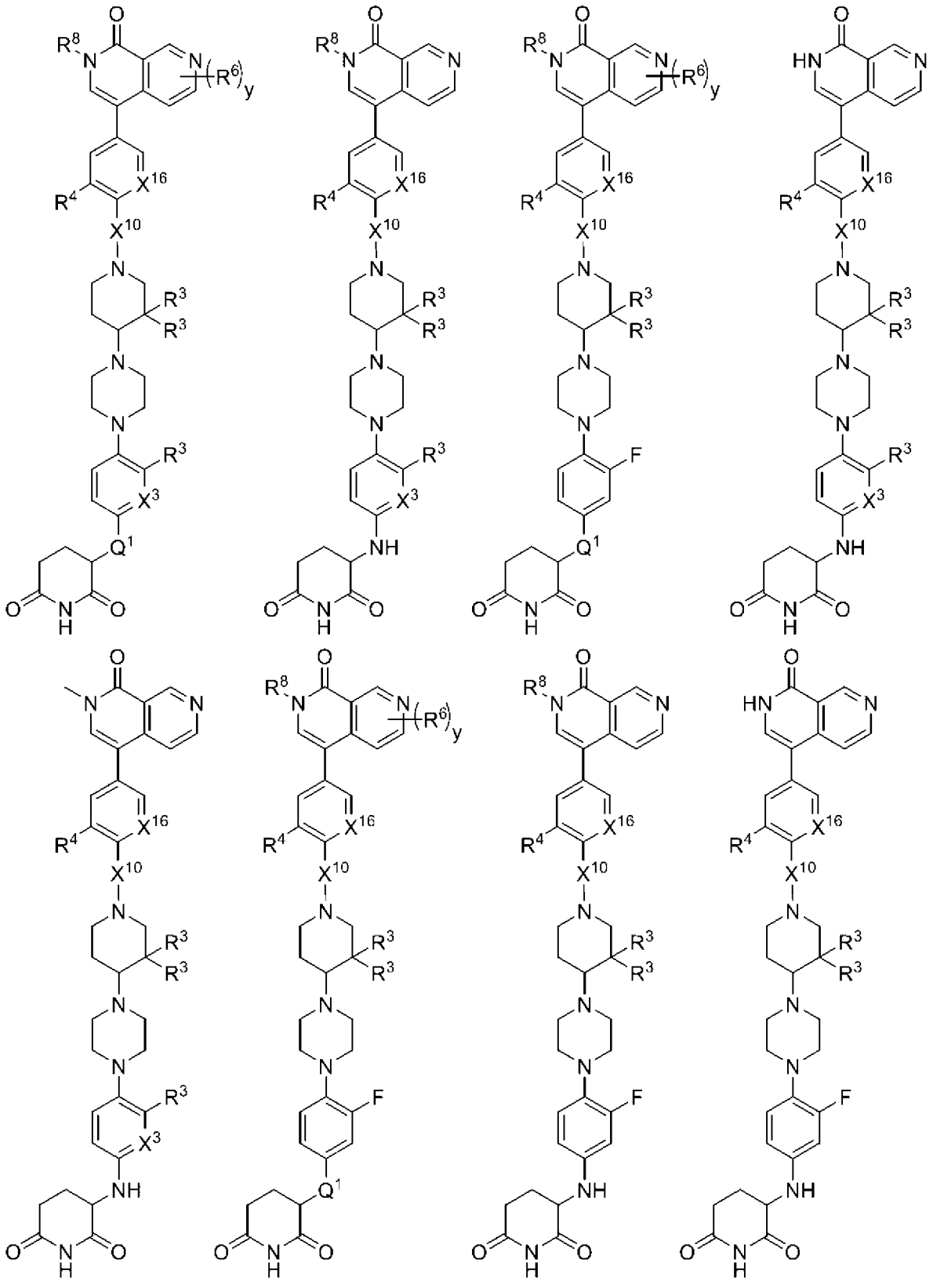


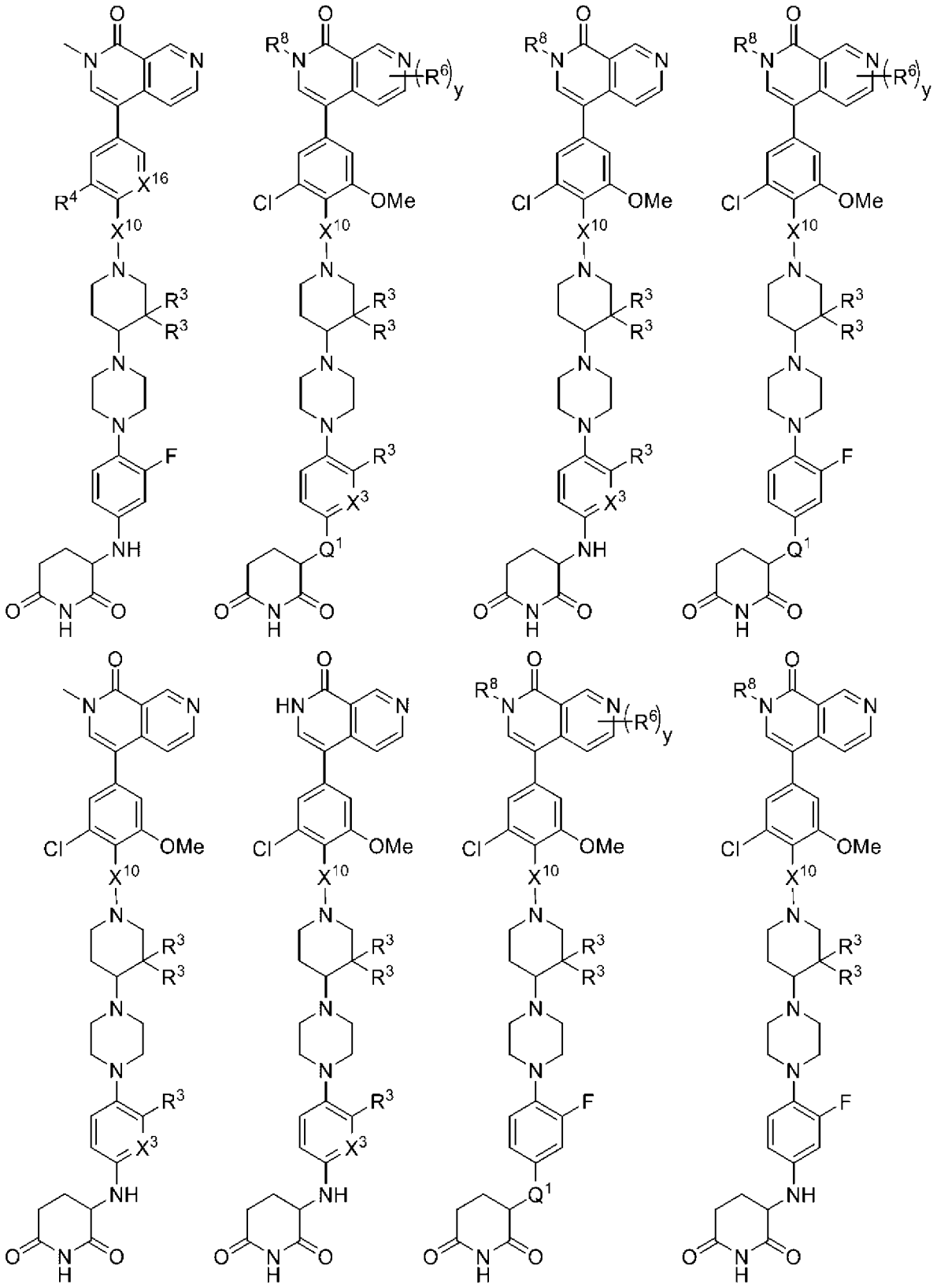


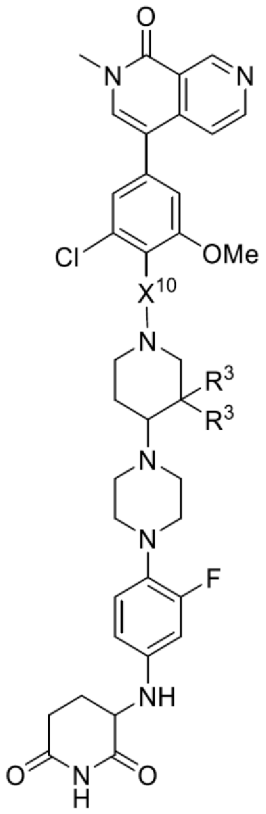
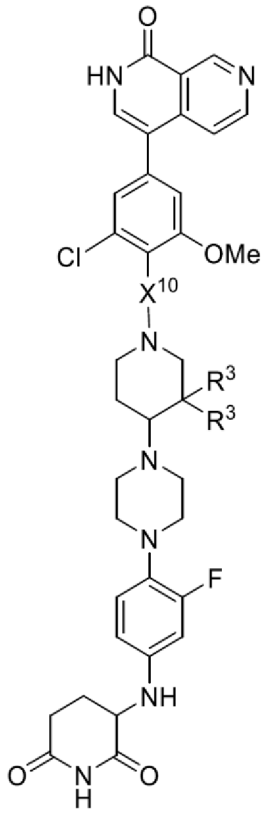


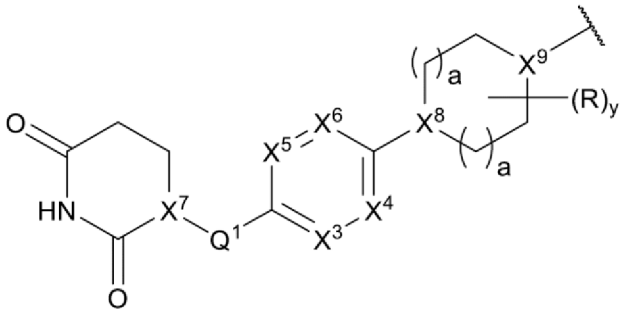





及

。

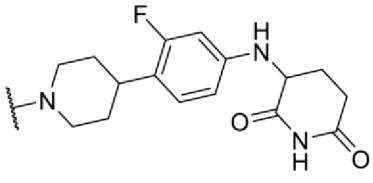
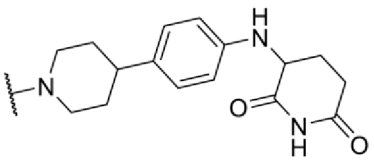
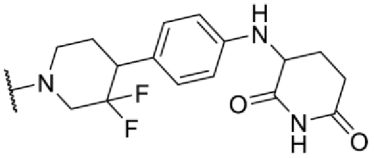
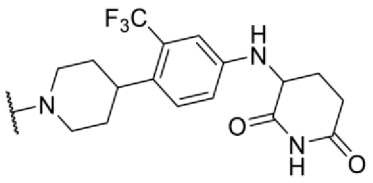
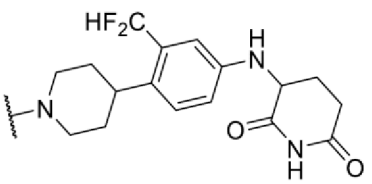
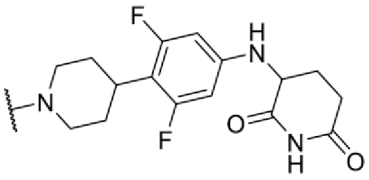
【0277】 在一個實施例中，本發明化合物係選自：

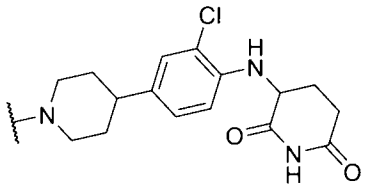
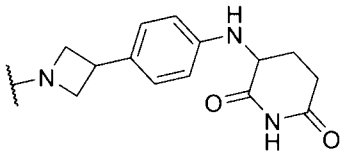
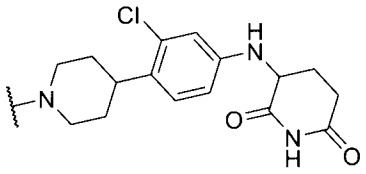
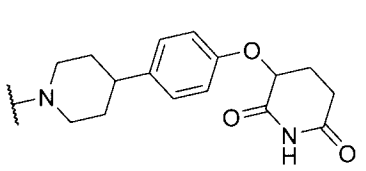
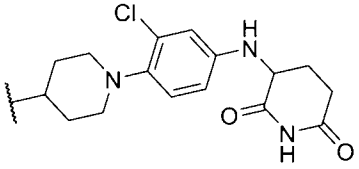
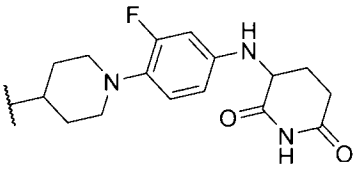
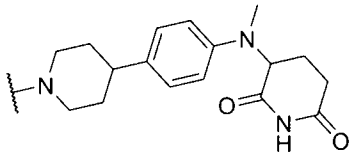
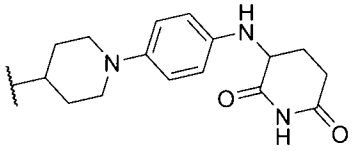
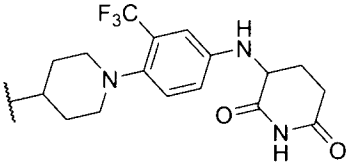
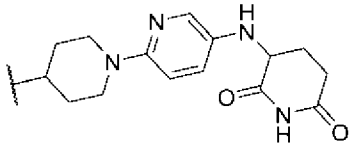
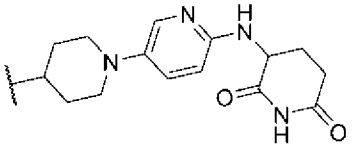
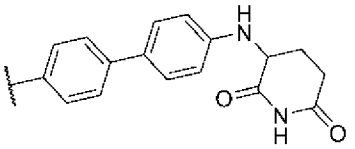


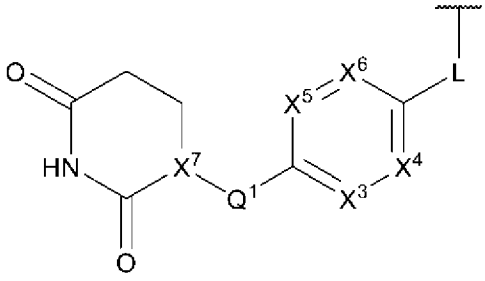



及

。

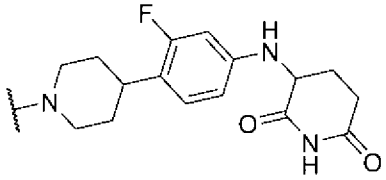
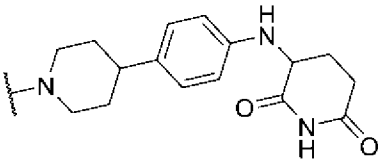
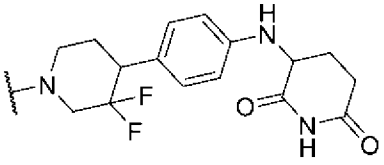
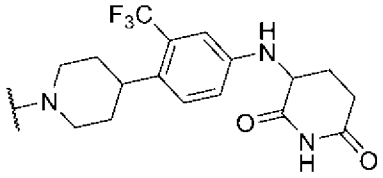
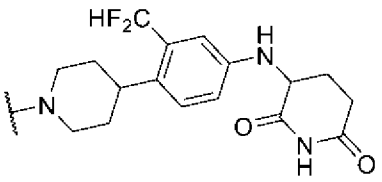
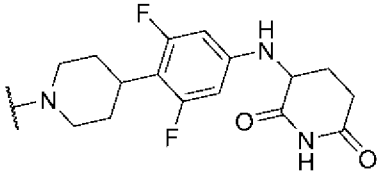
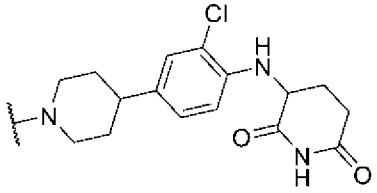
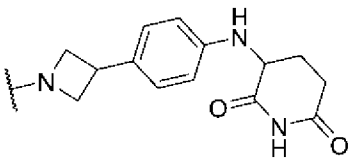
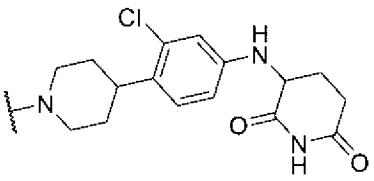
【0278】在某些實施例中，

係選自：

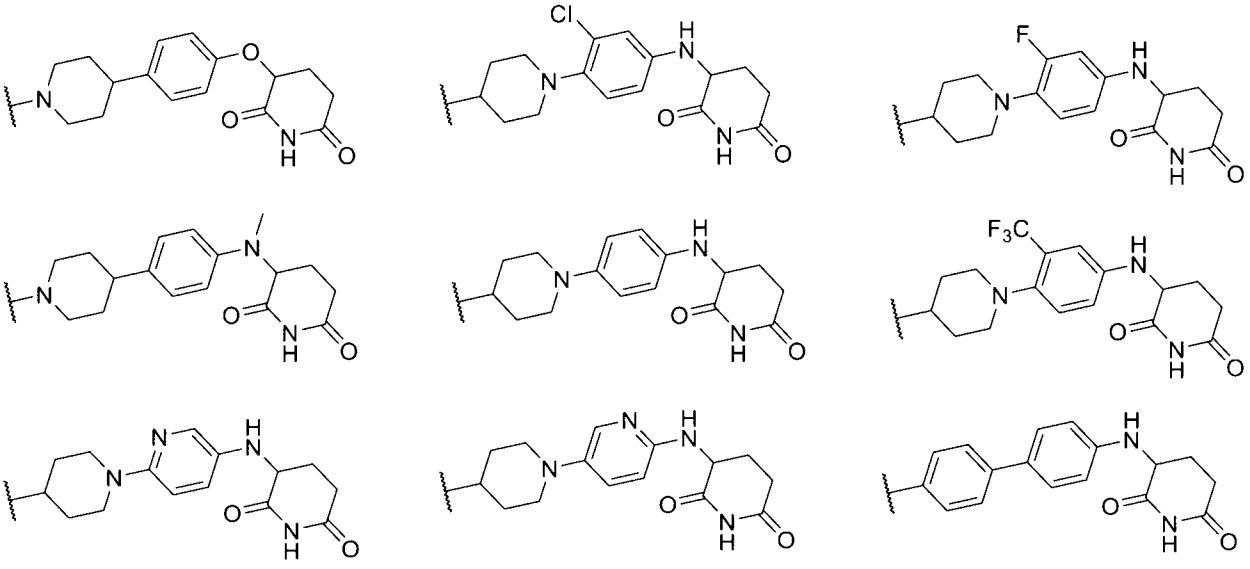



















。

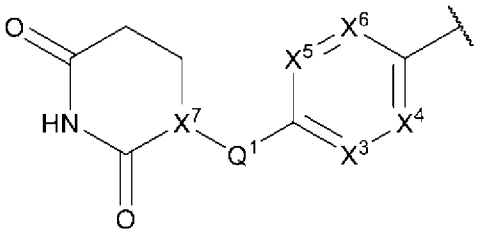


【0279】在某些實施例中，　　係選自：

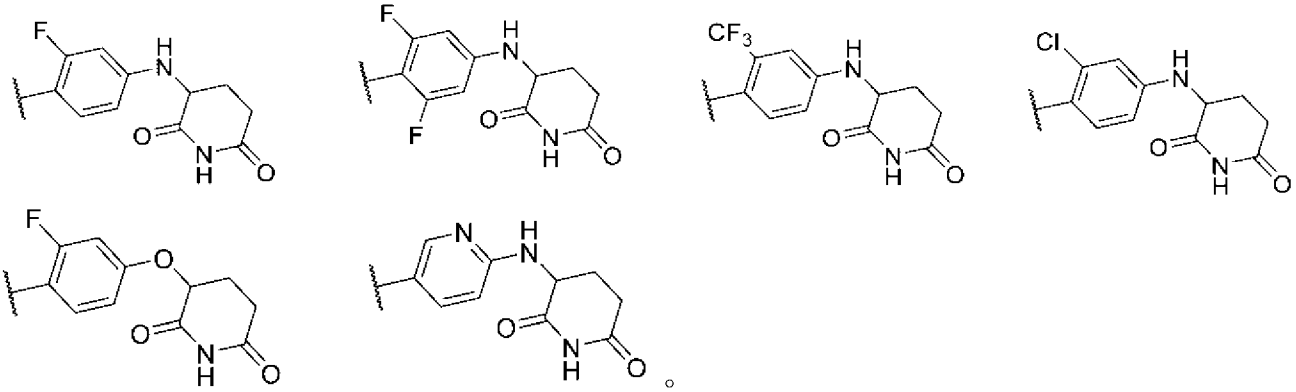












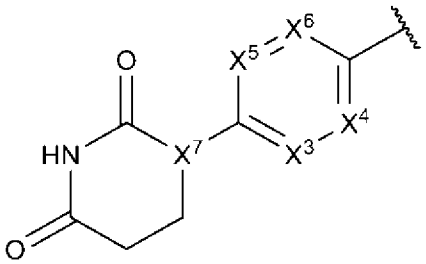
。



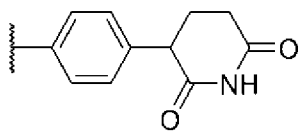
【0280】在某些實施例中，　　係選自：



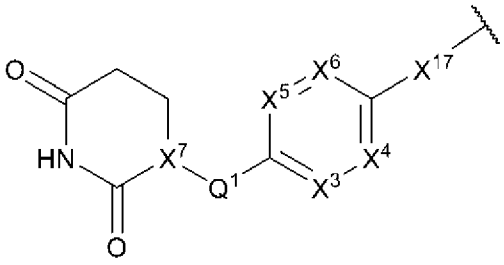
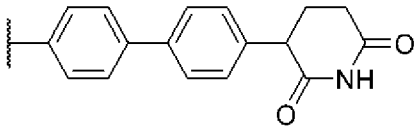
。

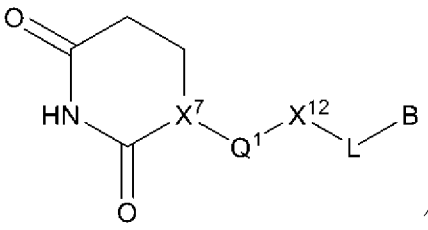


【0281】在某些實施例中，　　為：

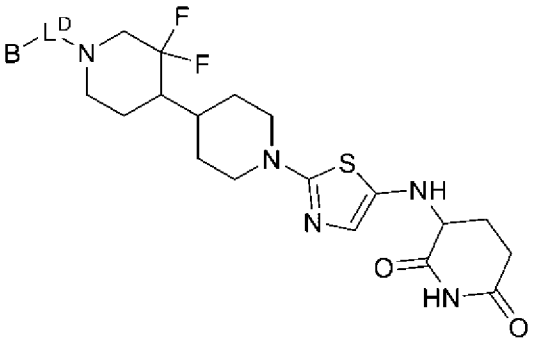
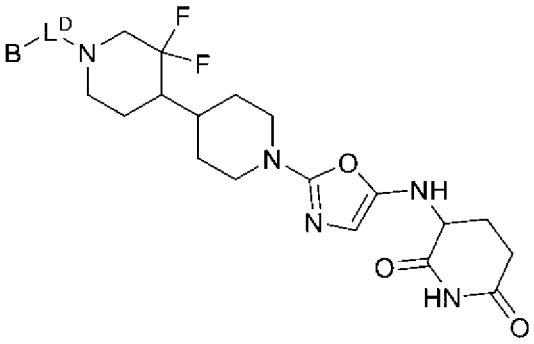
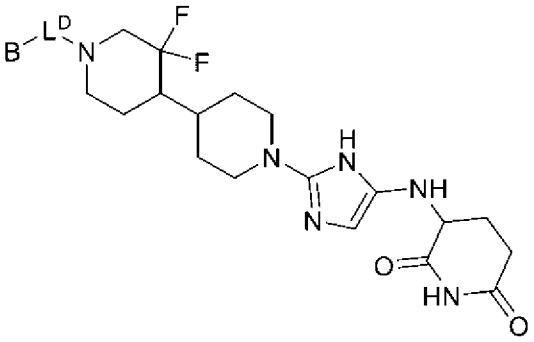
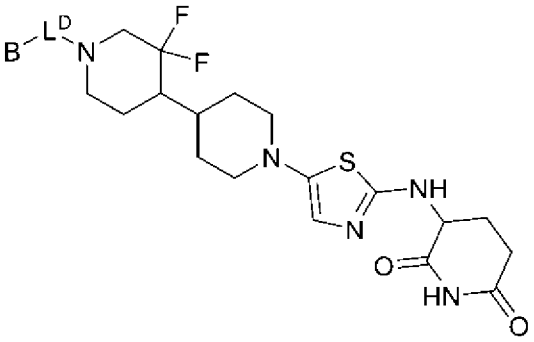
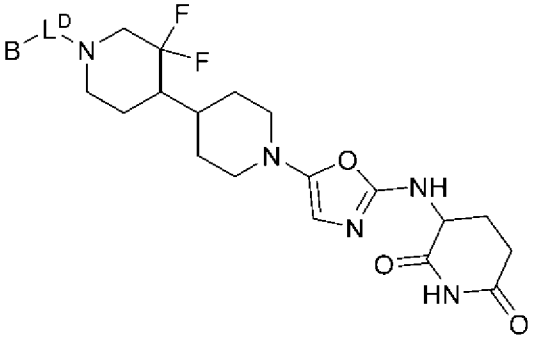
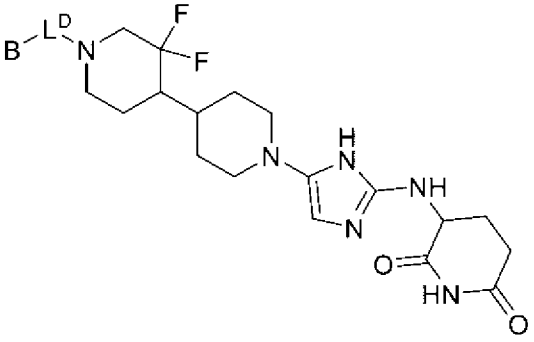


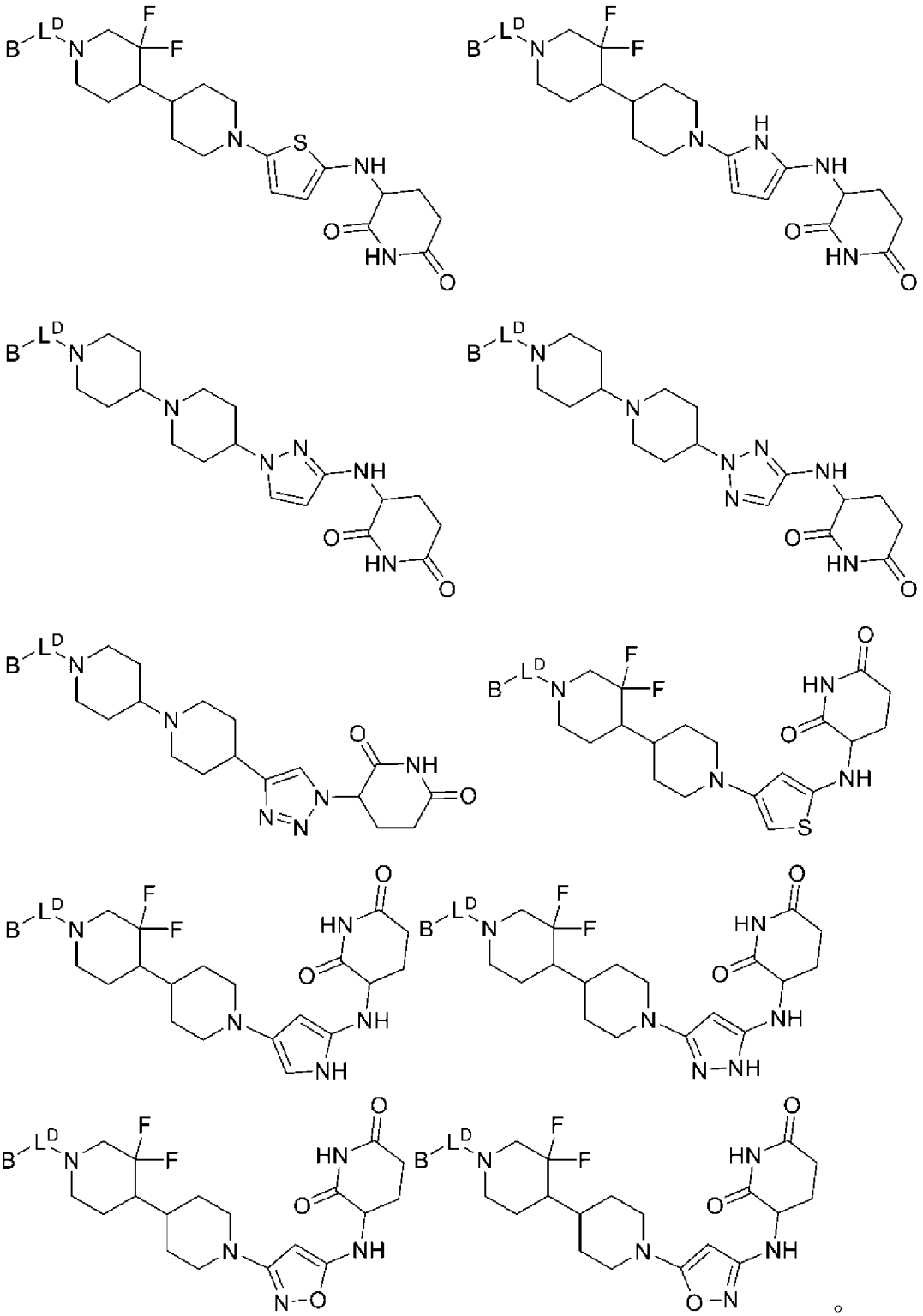
。

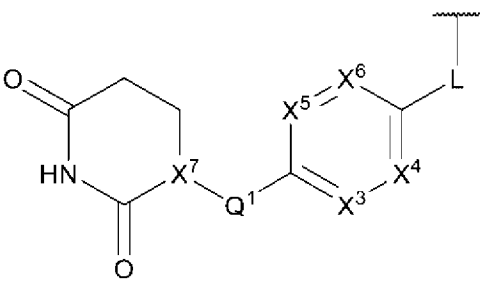
【0282】在某些實施例中，  為：  。

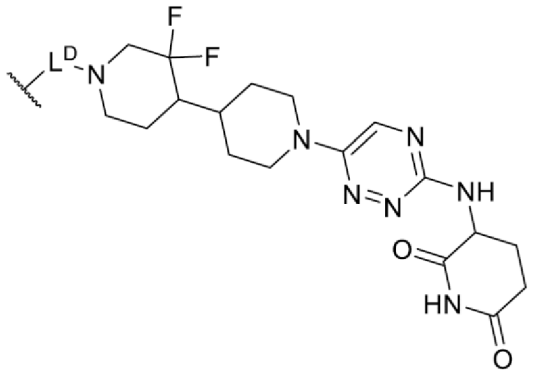
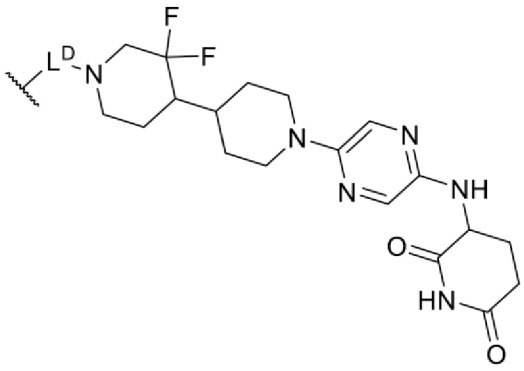
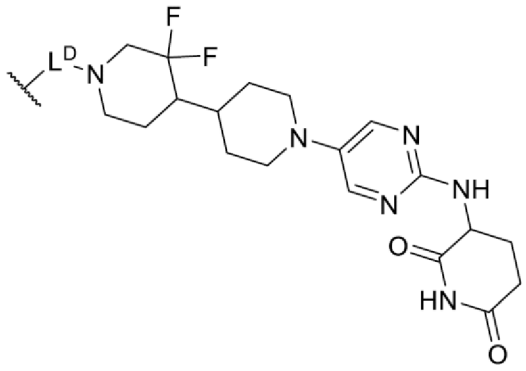
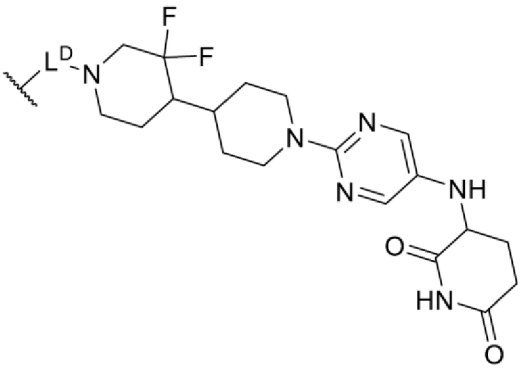


【0283】在某些實施例中，係選自：

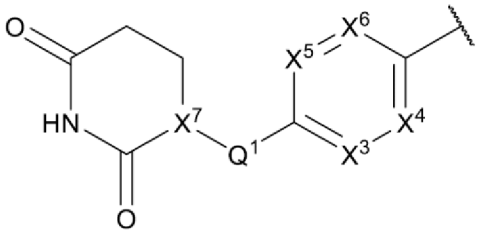









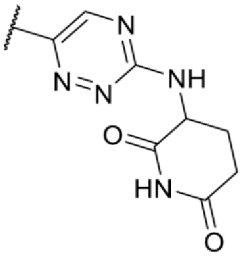
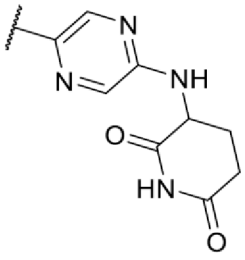
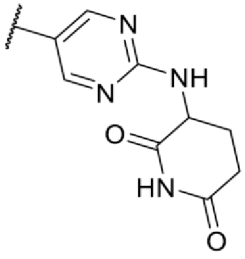
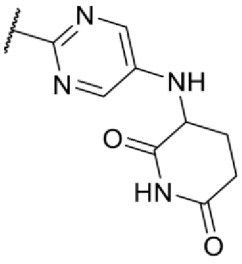
【0284】 在某些實施例中，  係選自：

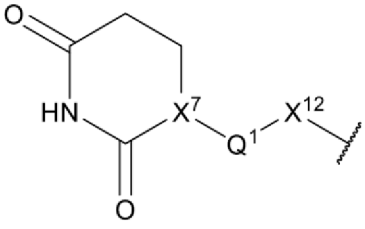
。



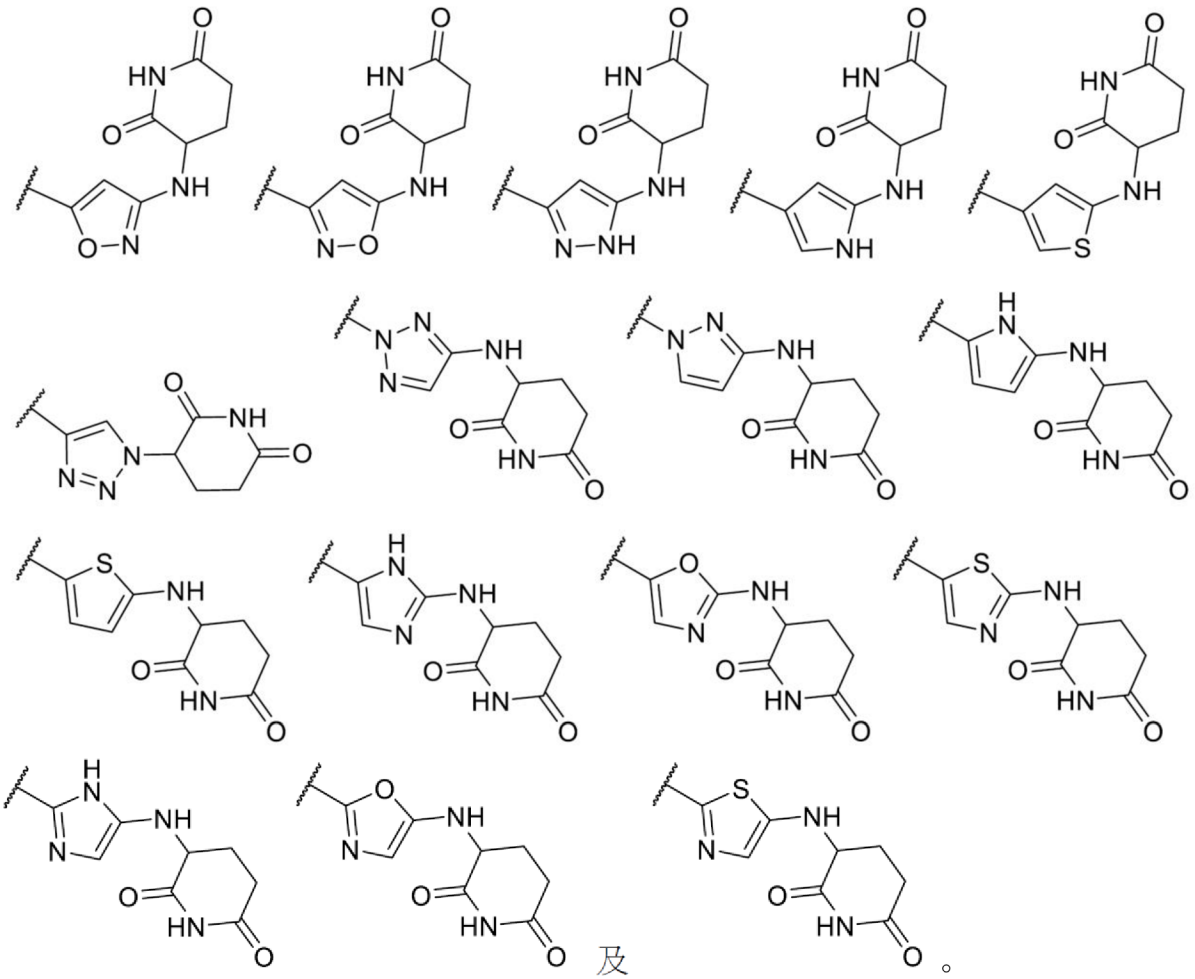
【0285】在某些實施例中，　　係選自：




及


。



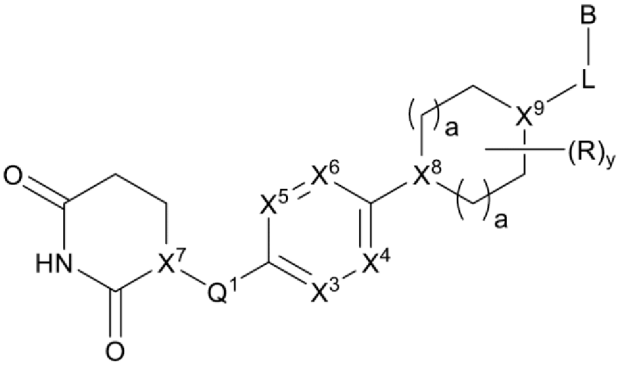
【0286】在某些實施例中，　　係選自：



【0287】

本發明之另外實施例

1. 在某些實施例中，本發明化合物具有下式：

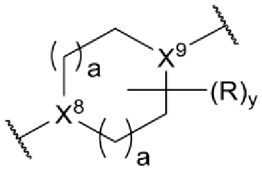
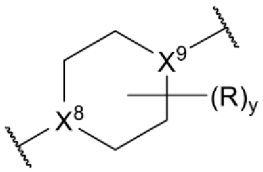


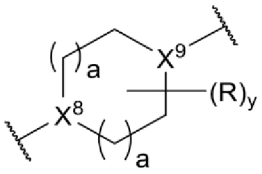
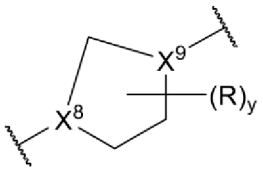
。

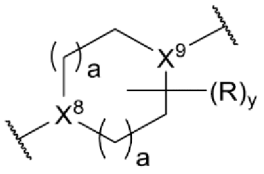
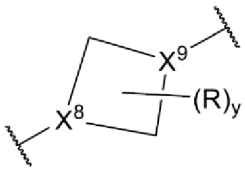
2. 如實施例1之化合物，其中X^8為N且X^9為CH。

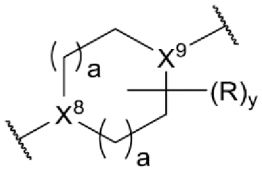
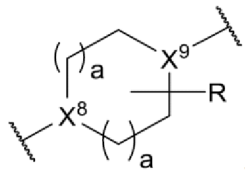
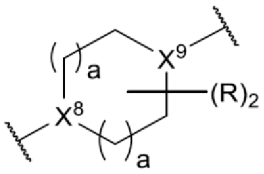
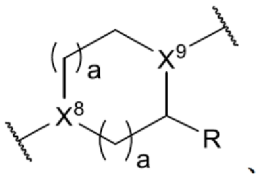
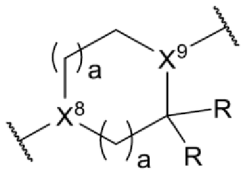
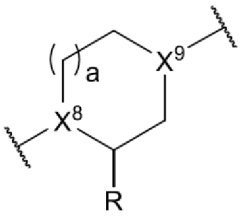
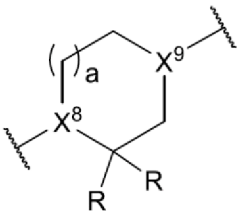
3. 如實施例1之化合物，其中X^8為CH且X^9為N。

4. 如實施例1之化合物，其中X^8為CH且X^9為CH。

5. 如實施例1至4中任一例之化合物，其中  為  。

6. 如實施例1至4中任一例之化合物，其中  為  。

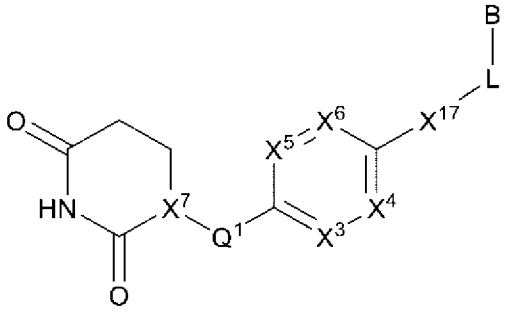
7. 如實施例1至4中任一例之化合物，其中  為  。

8. 如實施例1至7中任一例之化合物，其中  為  、  、  、  、  或  。

9. 如實施例1至8中任一例之化合物，其中R為C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷基、氟、氯或溴。

10. 如實施例1至8中任一例之化合物，其中R為氟。

11. 在某些實施例中，本發明化合物具有下式：



。

12. 如實施例11之化合物，其中X^{17}為視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^3之取代基取代之芳基。

13. 如實施例12之化合物，其中X^{17}為苯基。

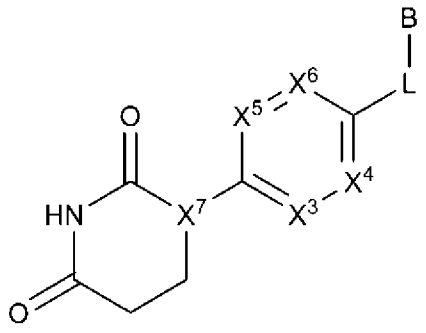
14. 如實施例11之化合物，其中X^{17}為雜芳基或環烷基；其各者視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^3之取代基取代。

15. 如實施例1至14中任一例之化合物，其中Q^1為NH且X^7為CH。

16. 如實施例1至14中任一例之化合物，其中Q^1為O且X^7為CH。

17. 如實施例1至14中任一例之化合物，其中Q^1為$N(CH_3)$且X^7為CH。

18. 在某些實施例中，本發明化合物具有下式：



。

19. 如實施例1至18中任一例之化合物，其中X^3為CR^3。

20. 如實施例1至18中任一例之化合物，其中X^3為N。

21. 如實施例1至18中任一例之化合物，其中X^3為CH。

22. 如實施例1至18中任一例之化合物，其中X^3為CF。

23. 如實施例1至18中任一例之化合物，其中X^3為$C(CF_3)$。

24. 如實施例1至18中任一例之化合物，其中X^3為C(Cl)。

25. 如實施例1至24中任一例之化合物，其中X^5為CR^3。

26. 如實施例1至24中任一例之化合物，其中X^5為N。

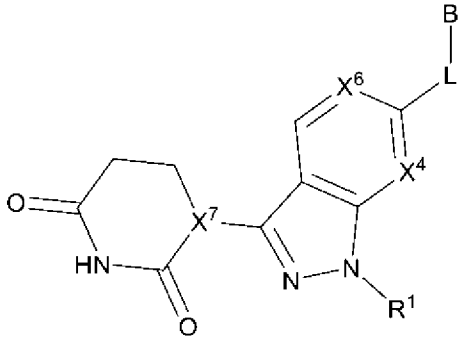
27. 如實施例1至24中任一例之化合物，其中X^5為CH。

28. 如實施例1至24中任一例之化合物，其中X^5為CF。

29. 如實施例1至24中任一例之化合物，其中X^5為$C(CF_3)$。

30. 如實施例1至24中任一例之化合物，其中X^5為C(Cl)。

31. 在某些實施例中，本發明化合物具有下式：



。

32. 如實施例31之化合物，其中R^1為氫。

33. 如實施例31之化合物，其中R^1為CH_3。

34. 如實施例1至33中任一例之化合物，其中X^4為CR^3。

35. 如實施例1至33中任一例之化合物，其中X^4為N。

36. 如實施例1至33中任一例之化合物，其中X^4為CH。

37. 如實施例1至33中任一例之化合物，其中X^4為CF。

38. 如實施例1至33中任一例之化合物，其中X^4為$C(CF_3)$。

39. 如實施例1至33中任一例之化合物，其中X^4為C(Cl)。

40. 如實施例1至39中任一例之化合物，其中X^6為CR^3。

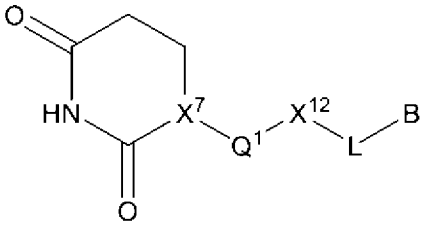
41. 如實施例1至39中任一例之化合物，其中X^6為CH。

42. 如實施例1至39中任一例之化合物，其中X^6為CF。

43. 如實施例1至39中任一例之化合物，其中X^6為$C(CF_3)$。

44. 如實施例1至39中任一例之化合物，其中X^6為C(Cl)。

45. 在某些實施例中，本發明化合物具有下式：



。

46. 如實施例45之化合物，其中Q^1為NH且X^7為CH。

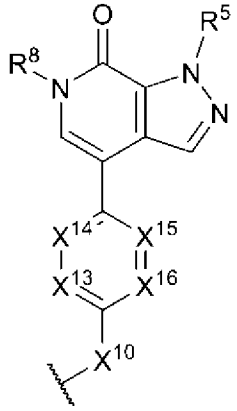
47. 如實施例45之化合物，其中Q^1為O且X^7為CH。

48. 如實施例45之化合物，其中Q^1為$N(CH_3)$且X^7為CH。

49. 如實施例45至48中任一例之化合物，其中X^{12}為具有1、2或3個獨立地選自N之原子的5員雜芳基，其中X^{12}視情況經1、2或3個獨立地選自R^3之基團取代。

50. 如實施例45至48中任一例之化合物，其中X^{12}為呋喃，其中X^{12}視情況經1、2或3個獨立地選自R^3之基團取代。

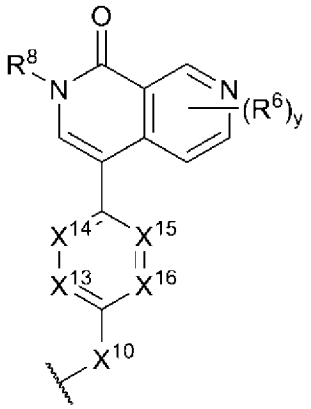
51. 如實施例1至50中任一例之化合物，其中B為B^1。

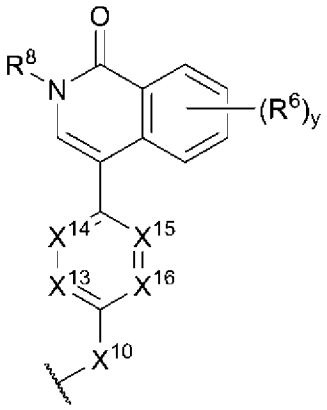


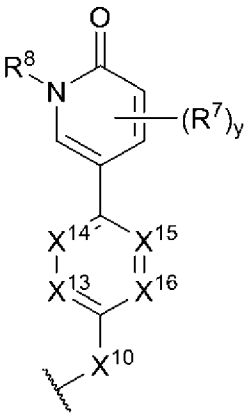
52. 如實施例51之化合物，其中B^1為 。

53. 如實施例52之化合物，其中R^5為氫。

54. 如實施例52之化合物，其中R^5為甲基。

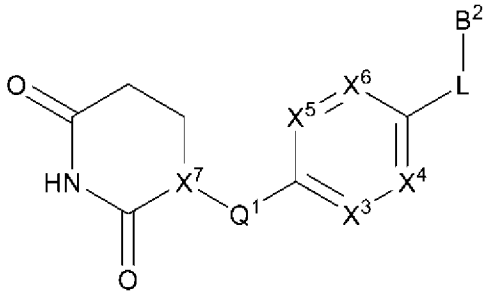
55. 如實施例51之化合物，其中B^1為  。

56. 如實施例51之化合物，其中B^1為  。

57. 如實施例51之化合物，其中B^1為  。

58. 如實施例1至50中任一例之化合物，其中B為B^2。

59. 在某些實施例中，本發明化合物具有下式：

 。

60. 如實施例59之化合物，其中Q^1為NH且X^7為CH。

61. 如實施例59之化合物，其中Q^1為O且X^7為CH。

62. 如實施例59之化合物，其中Q^1為N(CH_3)且X^7為CH。

63. 如實施例59至62中任一例之化合物，其中X^3為CR^3。

64. 如實施例59至62中任一例之化合物，其中X^3為N。

65. 如實施例59至62中任一例之化合物，其中X^3為CH。

66. 如實施例59至62中任一例之化合物，其中X^3為CF。

67. 如實施例59至62中任一例之化合物，其中X^3為C(CF_3)。

68. 如實施例59至62中任一例之化合物，其中X^3為C(Cl)。

69. 如實施例59至68中任一例之化合物，其中X^5為CR^3。

70. 如實施例59至68中任一例之化合物，其中X^5為N。

71. 如實施例59至68中任一例之化合物，其中X^5為CH。

72. 如實施例59至68中任一例之化合物，其中X^5為CF。

73. 如實施例59至68中任一例之化合物，其中X^5為C(CF_3)。

74. 如實施例59至68中任一例之化合物，其中X^5為C(Cl)。

75. 如實施例59至74中任一例之化合物，其中X^4為CR_3。

76. 如實施例59至74中任一例之化合物，其中X^4為N。

77. 如實施例59至74中任一例之化合物，其中X^4為CH。

78. 如實施例59至74中任一例之化合物，其中X^4為CF。

79. 如實施例59至74中任一例之化合物，其中X^4為C(CF_3)。

80. 如實施例59至74中任一例之化合物，其中X^4為C(Cl)。

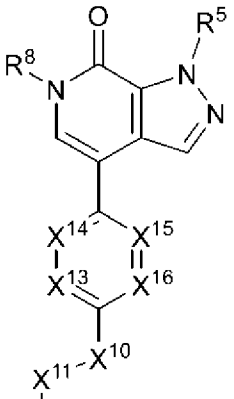
81. 如實施例59至80中任一例之化合物，其中X^6為CR^3。

82. 如實施例59至80中任一例之化合物，其中X^6為CH。

83. 如實施例59至80中任一例之化合物，其中X^6為CF。

84. 如實施例59至80中任一例之化合物，其中X^6為$C(CF_3)$。

85. 如實施例59至80中任一例之化合物，其中X^6為C(Cl)。

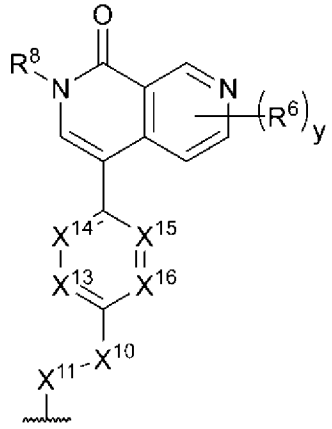


86. 如實施例58至85中任一例之化合物，其中B^2為  。

87. 如實施例86之化合物，其中R^5為氫。

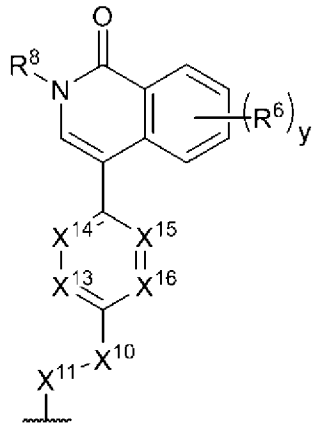
88. 如實施例86之化合物，其中R^5為甲基。

89. 如實施例58至85中任一例之化合物，其中B^2為

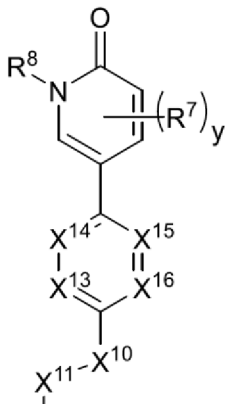


。

90. 如實施例58至85中任一例之化合物，其中B^2為



。



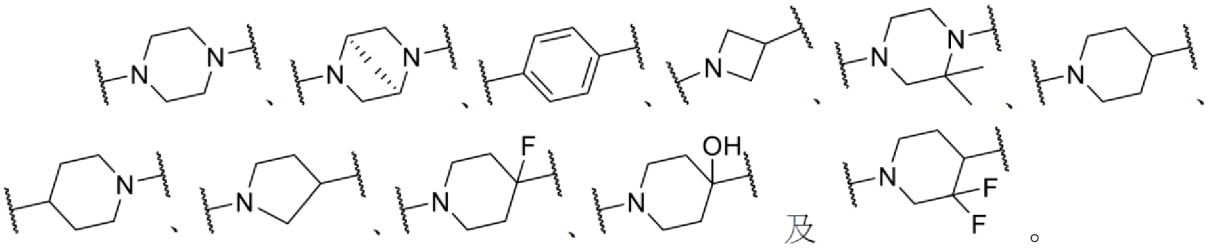
91. 如實施例58至85中任一例之化合物，其中B^2為 。

92. 如實施例58至91中任一例之化合物，其中X^{11}為雜環，X^{11}基團中之各者視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^3之基團取代。

93. 如實施例58至91中任一例之化合物，其中X^{11}為雙環，X^{11}基團中之各者視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^3之基團取代。

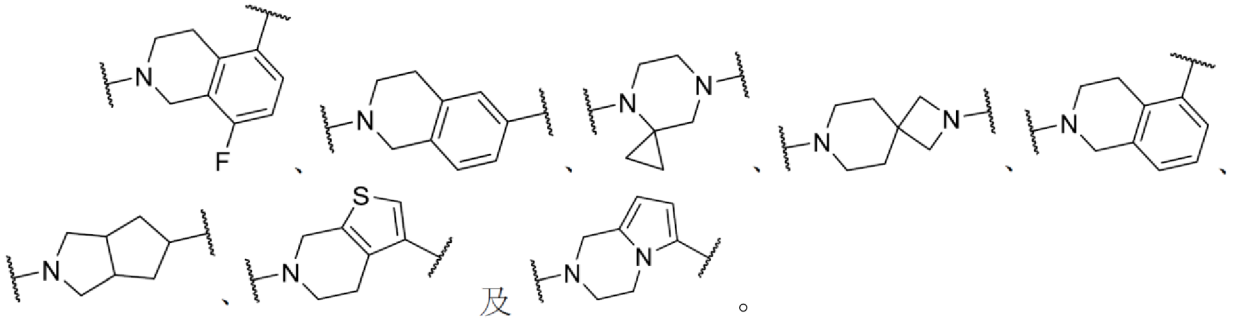
94. 如實施例58至91中任一例之化合物，其中X^{11}為雜芳基、芳基或環烷基，X^{11}基團中之各者視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^3之基團取代。

95. 如實施例58至91中任一例之化合物，其中X^{11}選自：



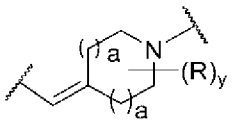
及 。

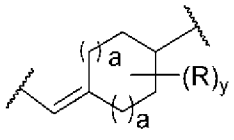
96. 如實施例58至91中任一例之化合物，其中X^{11}選自：



及 。

97. 如實施例58至91中任一例之化合物，其中X^{10}與X^{11}結合在一起

形成  。

98. 如實施例58至91中任一例之化合物，其中X^{10}與X^{11}結合在一起形成  。

99. 如實施例1至96中任一例之化合物，其中X^{10}為$C(R^7)_2$。

100. 如實施例1至96中任一例之化合物，其中X^{10}為CH_2。

101. 如實施例1至96中任一例之化合物，其中X^{10}為C(O)。

102. 如實施例1至96中任一例之化合物，其中X^{10}為O。

103. 如實施例1至102中任一例之化合物，其中X^{13}為CR^3。

104. 如實施例1至102中任一例之化合物，其中X^{13}為N。

105. 如實施例1至102中任一例之化合物，其中X^{13}為CH。

106. 如實施例1至102中任一例之化合物，其中X^{13}為CF。

107. 如實施例1至102中任一例之化合物，其中X^{13}為$C(CF_3)$。

108. 如實施例1至102中任一例之化合物，其中X^{13}為C(Cl)。

109. 如實施例1至108中任一例之化合物，其中X^{14}為CR^3。

110. 如實施例1至108中任一例之化合物，其中X^{14}為N。

111. 如實施例1至108中任一例之化合物，其中X^{14}為CH。

112. 如實施例1至108中任一例之化合物，其中X^{14}為CF。

113. 如實施例1至108中任一例之化合物，其中X^{14}為$C(CF_3)$。

114. 如實施例1至108中任一例之化合物，其中X^{14}為C(Cl)。

115. 如實施例1至114中任一例之化合物，其中X^{15}為CR^3。

116. 如實施例1至114中任一例之化合物，其中X^{15}為N。

117. 如實施例1至114中任一例之化合物，其中X^{15}為CH。

118. 如實施例1至114中任一例之化合物，其中X^{15}為CF。

119. 如實施例1至114中任一例之化合物，其中X^{15}為$C(CF_3)$。

120. 如實施例1至114中任一例之化合物，其中X^{15}為C(Cl)。

121. 如實施例1至120中任一例之化合物，其中X^{16}為CR^3。

122. 如實施例1至120中任一例之化合物，其中X^{16}為CH。

123. 如實施例1至120中任一例之化合物，其中X^{16}為CF。

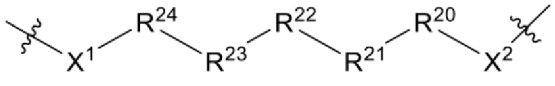
124. 如實施例1至120中任一例之化合物，其中X^{16}為$C(CF_3)$。

125. 如實施例1至120中任一例之化合物，其中X^{16}為C(Cl)。

126. 如實施例1至125中任一例之化合物，其中R^8為氫。

127. 如實施例1至125中任一例之化合物，其中R^8為甲基。

128. 如實施例1至127中任一例之化合物，其中L為下式之連接子：



(LI)

其中，

X^1及X^2在每次出現時獨立地選自鍵、雜環、NR^2、$C(R^2)_2$、O、C(O)及S；

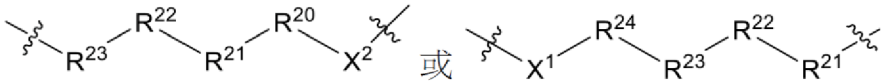
R^2在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、脂族基、雜脂族基、雜環、芳基、雜芳基、-C(O)H、-C(O)OH、-C(O)烷基、-C(O)O烷基、-C(O)(脂族基、芳基、雜脂族基或雜芳基)、-C(O)O(脂族基、芳基、雜脂族基或雜芳基)、烯烴及炔烴；

R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}及R^{24}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鍵、烷基、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、$-SO_2-$、-S(O)-、-C(S)-、$-C(O)NR^2-$、$-NR^2C(O)-$、-O-、-S-、$-NR^2-$、$-C(R^{40}R^{40})-$、-P(O)(OR^{26})O-、-P(O)(OR^{26})-、烯烴、炔烴、鹵烷基、烷氧基、芳基、雜

環、脂族基、雜脂族基、雜芳基、乳酸、乙醇酸及碳環；其各者視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{40}之取代基取代；

R^{26}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、烯烴、炔烴、芳基、雜芳基、雜環、脂族基及雜脂族基；及

R^{40}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、烯烴、炔烴、氟、溴、氯、羥基、烷氧基、疊氮化物、胺基、氰基、-NH(脂族基，包括烷基)、-N(脂族基，包括烷基)$_2$、-$NHSO_2$(脂族基，包括烷基)、-N(脂族基，包括烷基)SO_2烷基、-$NHSO_2$(芳基、雜芳基或雜環)、-N(烷基)SO_2(芳基、雜芳基或雜環)、-$NHSO_2$烯基、-N(烷基)SO_2烯基、-$NHSO_2$炔基、-N(烷基)SO_2炔基、鹵烷基、脂族基、雜脂族基、芳基、雜芳基、雜環及環烷基。

129. 如實施例128之化合物，其中L為下式之連接子：  或。

130. 如實施例128或129之化合物，其中X^1為鍵。

131. 如實施例128或129之化合物，其中X^1為雜環。

132. 如實施例128或129之化合物，其中X^1為NR^2。

133. 如實施例128或129之化合物，其中X^1為C(O)。

134. 如實施例128至133中任一例之化合物，其中X^2為鍵。

135. 如實施例128至133中任一例之化合物，其中X^2為雜環。

136. 如實施例128至133中任一例之化合物，其中X^2為NR^2。

137. 如實施例128至133中任一例之化合物，其中X^2為C(O)。

138. 如實施例128至137中任一例之化合物，其中R^{20}為鍵。

139. 如實施例128至137中任一例之化合物，其中R^{20}為CH_2。

140. 如實施例128至137中任一例之化合物，其中R^{20}為雜環。

141. 如實施例128至137中任一例之化合物，其中R^{20}為芳基。

142. 如實施例128至137中任一例之化合物，其中R^{20}為苯基。

143. 如實施例128至137中任一例之化合物，其中R^{20}為雙環。

144. 如實施例128至143中任一例之化合物，其中R^{21}為鍵。

145. 如實施例128至143中任一例之化合物，其中R^{21}為CH_2。

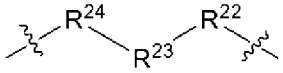
146. 如實施例128至143中任一例之化合物，其中R^{21}為雜環。

147. 如實施例128至143中任一例之化合物，其中R^{21}為芳基。

148. 如實施例128至143中任一例之化合物，其中R^{21}為苯基。

149. 如實施例128至143中任一例之化合物，其中R^{21}為雙環。

150. 如實施例128之化合物，其中L為下式之連接子：



。

151. 如實施例128至150中任一例之化合物，其中R^{22}為鍵。

152. 如實施例128至150中任一例之化合物，其中R^{22}為CH_2。

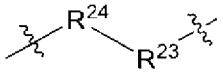
153. 如實施例128至150中任一例之化合物，其中R^{22}為雜環。

154. 如實施例128至150中任一例之化合物，其中R^{22}為芳基。

155. 如實施例128至150中任一例之化合物，其中R^{22}為苯基。

156. 如實施例128至150中任一例之化合物，其中R^{22}為雙環。

157. 如實施例128之化合物，其中L為下式之連接子：



。

158. 如實施例128至157中任一例之化合物，其中R^{23}為鍵。

159. 如實施例128至157中任一例之化合物，其中R^{23}為CH_2。

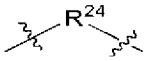
160. 如實施例128至157中任一例之化合物，其中R^{23}為雜環。

161. 如實施例128至157中任一例之化合物，其中R^{23}為芳基。

162. 如實施例128至157中任一例之化合物，其中R^{23}為苯基。

163. 如實施例128至157中任一例之化合物，其中R^{23}為雙環。

164. 如實施例128之化合物，其中L為下式之連接子：



。

165. 如實施例128至164中任一例之化合物，其中R^{24}為鍵。

166. 如實施例128至164中任一例之化合物，其中R^{24}為CH_2。

167. 如實施例128至164中任一例之化合物，其中R^{24}為雜環。

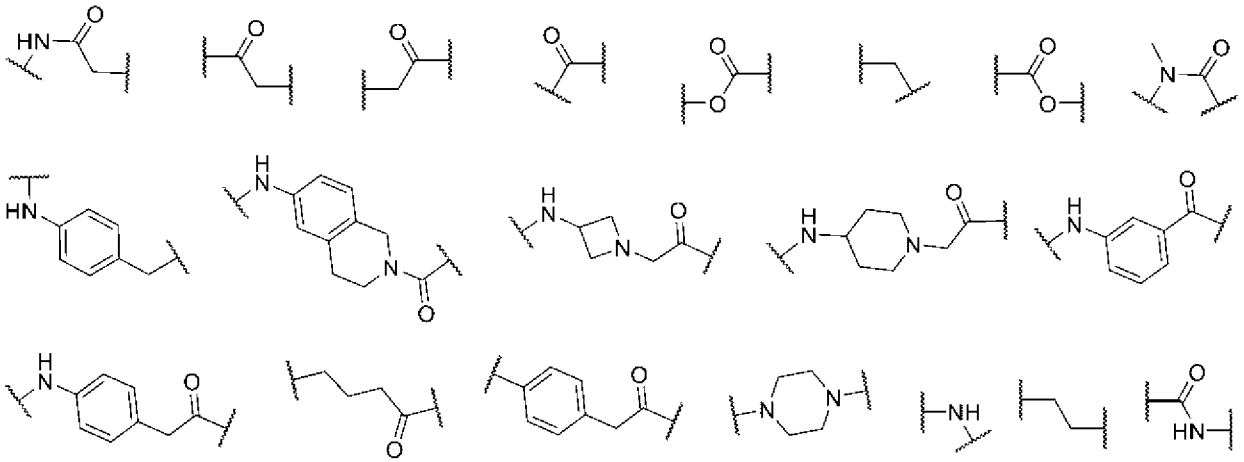
168. 如實施例128至164中任一例之化合物，其中R^{24}為芳基。

169. 如實施例128至164中任一例之化合物，其中R^{24}為苯基。

170. 如實施例128至164中任一例之化合物，其中R^{24}為雙環。

171. 如實施例128至164中任一例之化合物，其中R^{24}為C(O)。

172. 如實施例1至171中任一例之化合物，其中L選自：



。

III. 靶向配位體

【0288】 溴域(BRD)為僅僅識別乙醯化基元之蛋白質相互作用模組。BSD在進化上保守且存在於包含HAT (GCN5，PCAF)、ATP依賴性

染色質重塑複合物(BAZ1B)、解螺旋酶(SMARCA)、甲基轉移酶(MLL，ASH1L)、轉錄共活化因子(TRIM/TIF1，TAF)、轉錄介體(TAF1)、核支架蛋白(PB1)及BET家族之不同核蛋白中。(Muller S, Filippakopoulos P, Knapp S., Bromodomains as therapeutic targets, Expert Rev Mol Med. 2011, 13(29).)

【0289】 含溴域蛋白(BRD)，諸如(BRD9)，為識別乙醯化離胺酸殘基(諸如在組蛋白之N端上之殘基)之蛋白質。含溴域蛋白具有與轉錄介導及共活化有關之多種功能，因此，其涉及細胞增殖。

【0290】 含溴域蛋白9 (BRD9)最近已鑑別為SWI/SNF(BAF)染色質重塑複合物之次單元。BRD9為藉由SWI/SNF之*SMARCB1*次單元之失活驅動的小兒惡性橫紋肌瘤(RT)中之特異性易損性。BAF核小體重塑複合物為高度保守的多次單元複合物，其使用ATP水解能量以重塑染色質及調動核小體。研究表明SWI/SNF藉由重塑核小體活化轉錄，從而允許增加轉錄因子接近其結合位點。亦已展示一些基因之轉錄抑制需要SWI/SNF，表明SWI/SNF以不同方式控制轉錄。SWI/SNF之若干次單元具有固有腫瘤抑制活性或為其他腫瘤抑制基因之活性所需，從而支援此複合物在癌症發展方面之作用。(Xiaofeng Wang等人，「BRD9 defines a SWI/SNF sub-complex and constitutes a specific vulnerability in malignant rhabdoid tumors」，Nature Communications, 2019, 10 (1881))。

【0291】 研究亦已顯示，*SMARCB1*突變RT細胞株優先依賴於BRD9。含BRD9複合物結合至活性啟動子及強化子兩者，其中其有助於基因表現。BRD9之缺失導致與細胞凋亡調節、轉譯及發育調節相關之基因表現變化。BRD9為SMARCB1缺陷型癌細胞株之增殖所必需，表明其

作為此等致死性癌症之治療目標。(Xiaofeng Wang等人，「BRD9 defines a SWI/SNF sub-complex and constitutes a specific vulnerability in malignant rhabdoid tumors」，Nature Communications, 2019, 10 (1881))。BRD9亦為急性骨髓性白血病中所需之臨界目標。

【0292】 含溴域蛋白7 (BRD7)與BRD9類似且為PBAF SWI/SNF之次單元。(Pérez-Salvia M., Estellera M., Bromodomain inhibitors and cancer therapy: From structures to applications, Epigenetics. 2017; 12(5): 323-339; P99: Clark P. G. K.等人，Discovery and Synthesis of the First Selective BRD7/9 Bromodomain Inhibitor, Angew Chem Weinheim Bergstr Ger. 2015, 127(21): 6315-6319)。

【0293】 在某些實施例中，部分B為由一或多個含溴域蛋白介導之病症的靶向配位體。

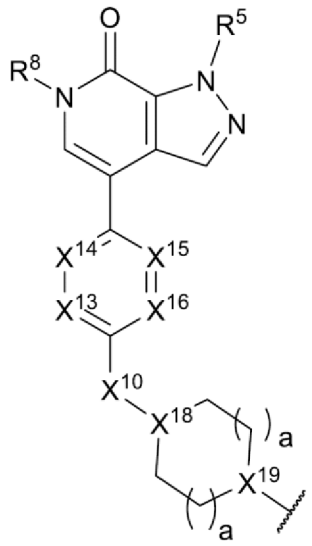
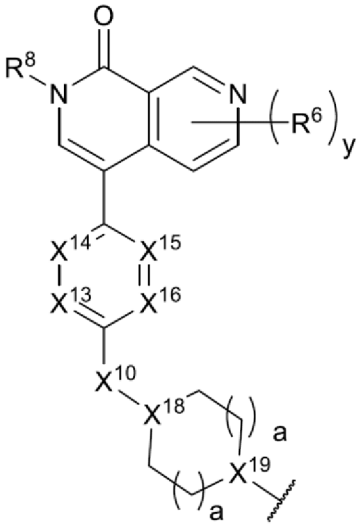
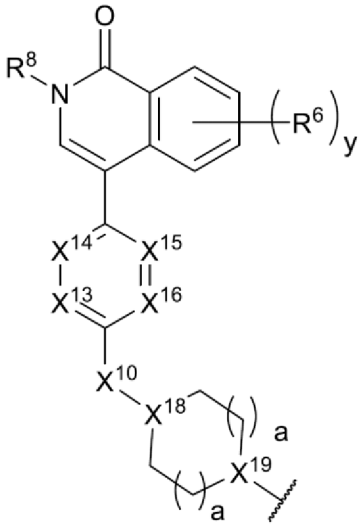
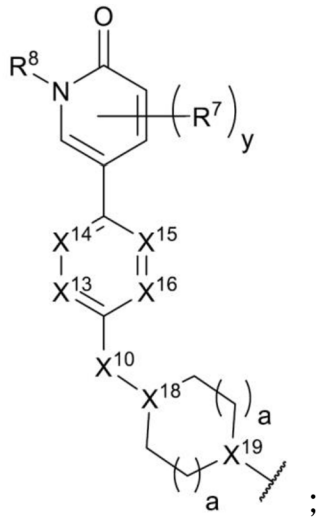
【0294】 在某些實施例中，部分B為BRD9介導之病症之靶向配位體。

【0295】 在某些實施例中，部分B為BRD7介導之病症之靶向配位體。

【0296】 在某些實施例中，B為B1。

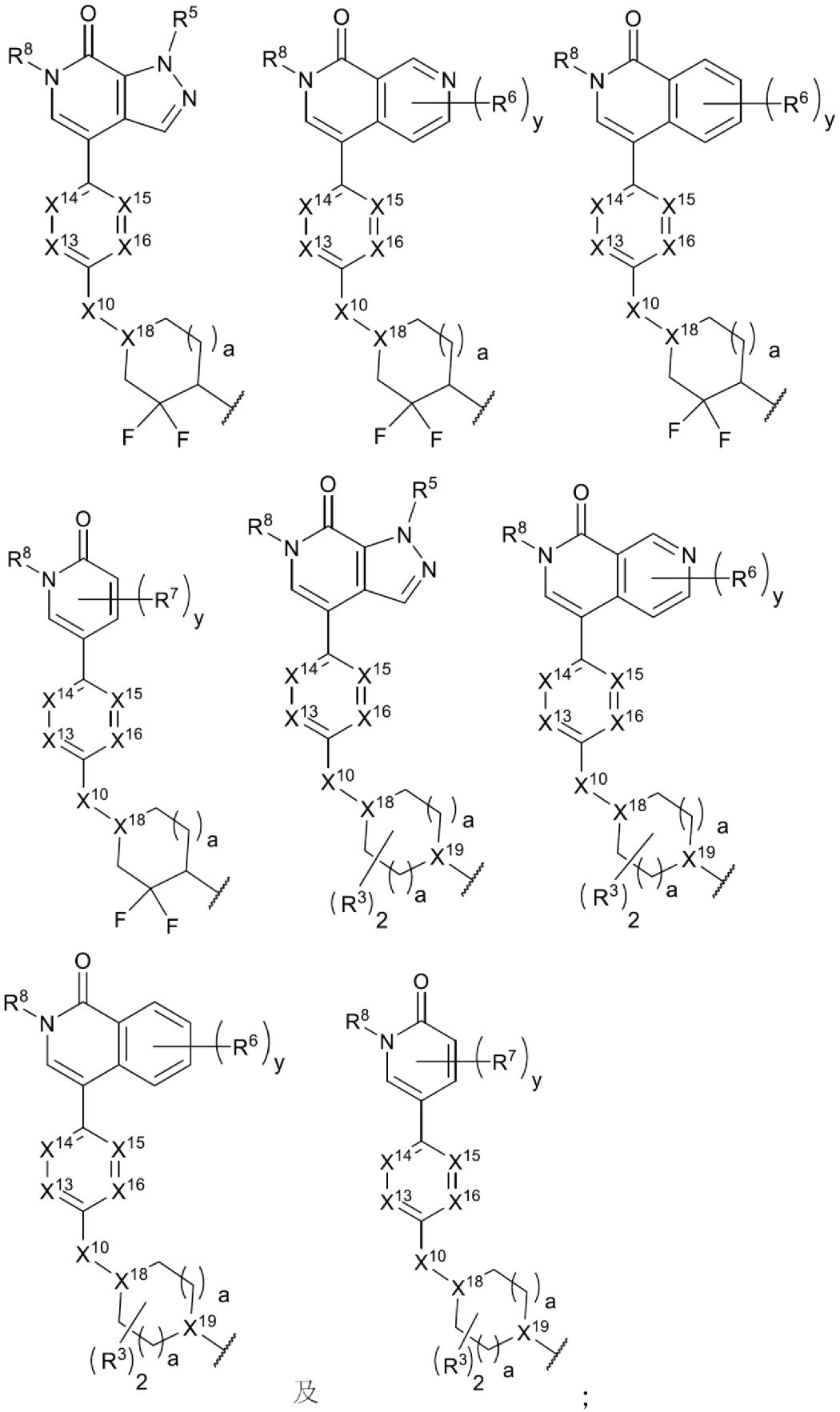
【0297】 在某些實施例中，B為B2。

【0298】 在某些實施例中，B2選自由以下組成之群：




及

;

其中X^{18}及X^{19}獨立地選自-N-及-CH-，且其中所有其他變數係如本文所定義。

【0299】 在某些實施例中，B2選自由以下組成之群：

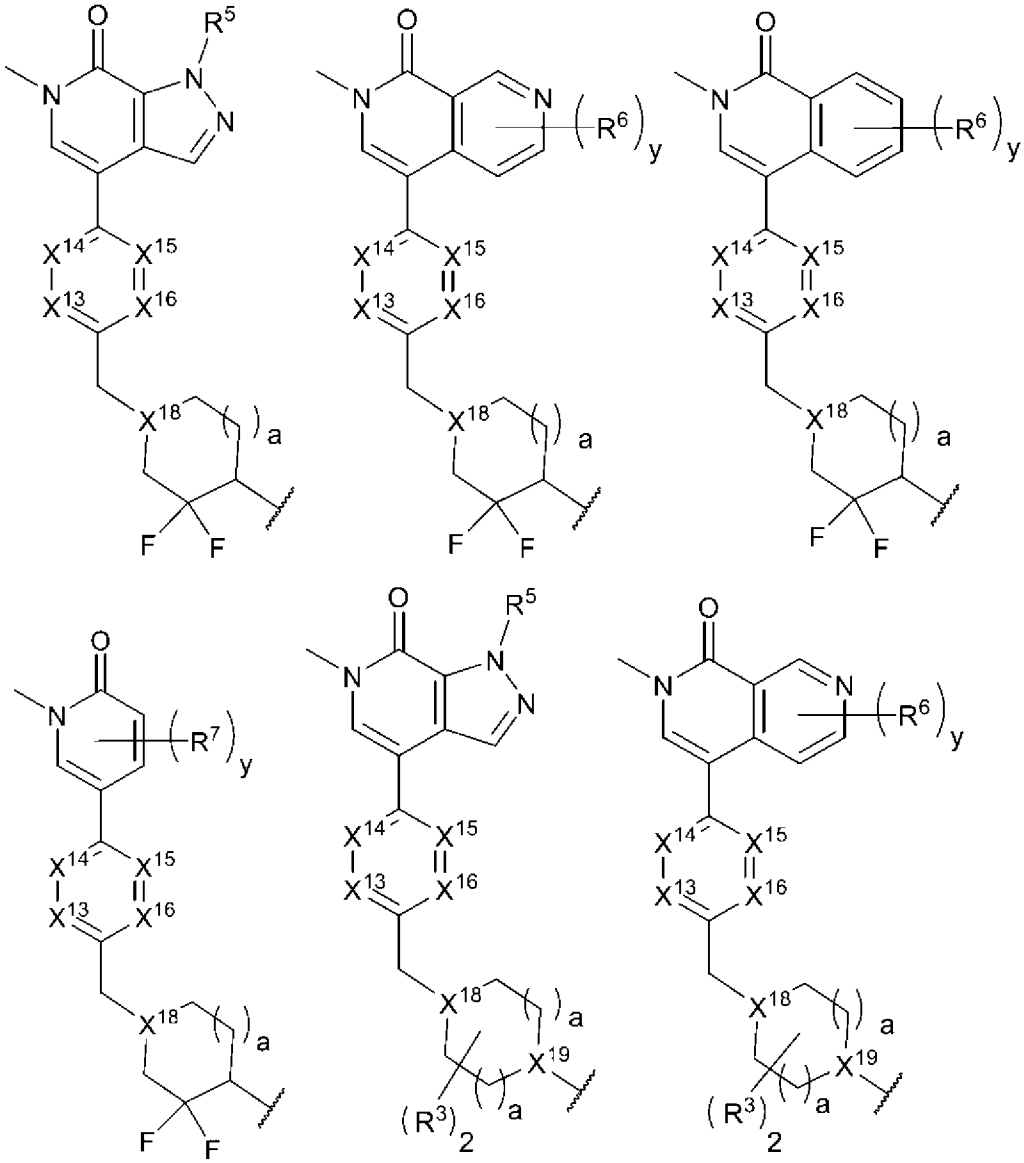


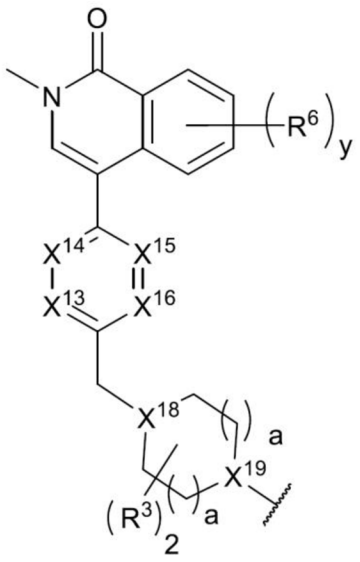
及 ;

其中X^{18}及X^{19}獨立地選自-N-及-CH-，且其中所有其他變數係如本文

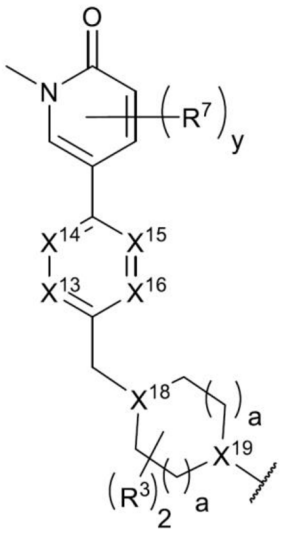
所定義。

【0300】 在某些實施例中，B2選自由以下組成之群：





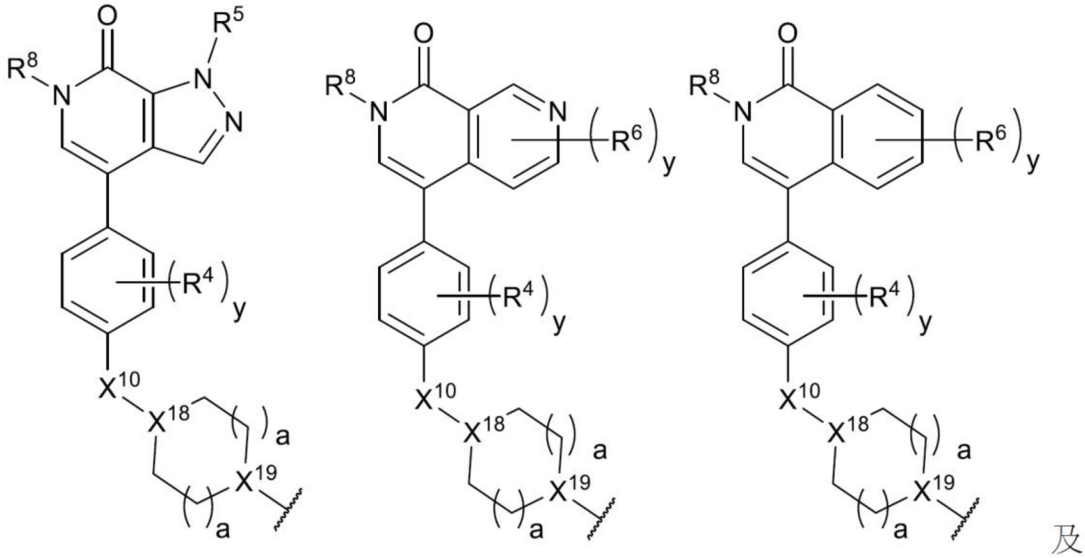
及



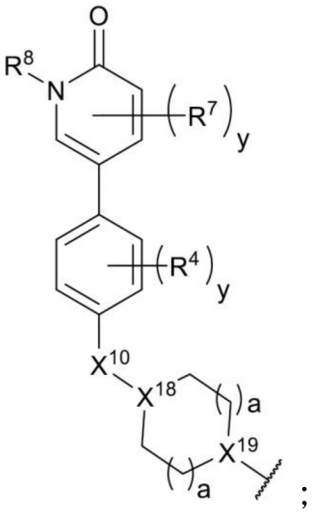
；

其中X^{18}及X^{19}獨立地選自-N-及-CH-，且其中所有其他變數係如本文所定義。

【0301】 在某些實施例中，B2選自由以下組成之群：

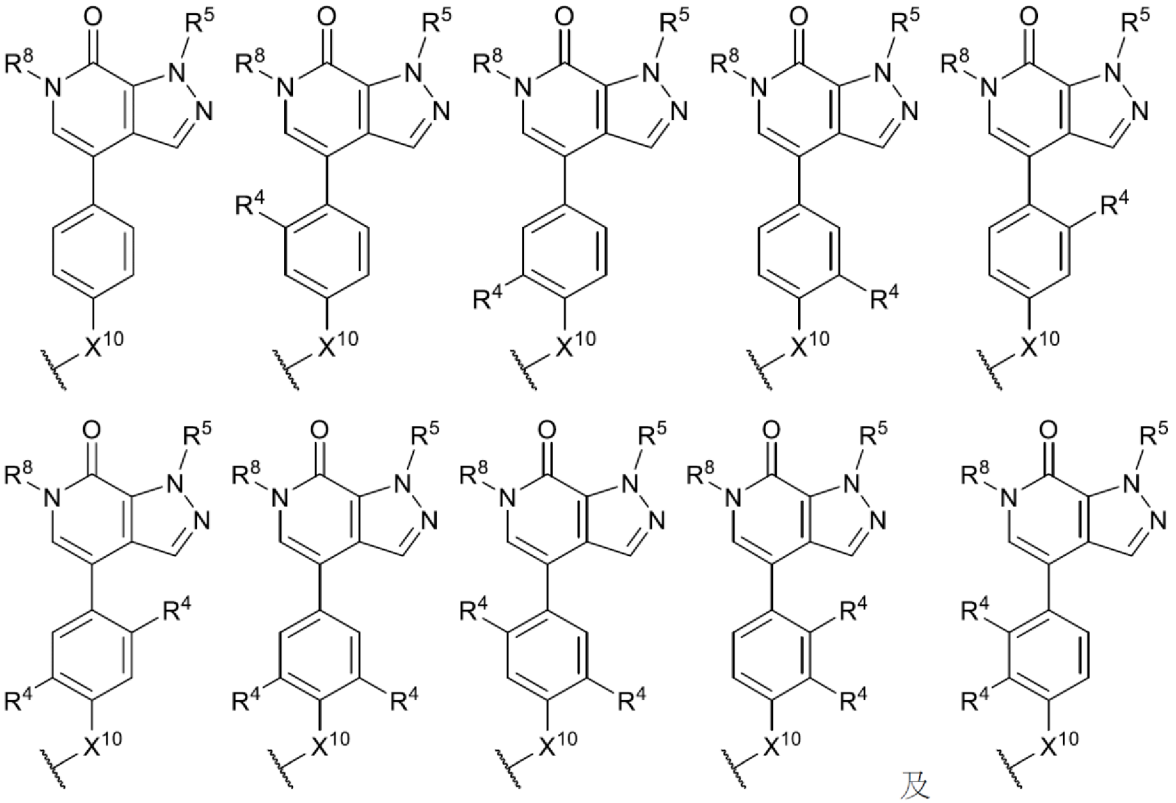


及



其中X^{18}及X^{19}獨立地選自-N-及-CH-，且其中所有其他變數係如本文所定義。

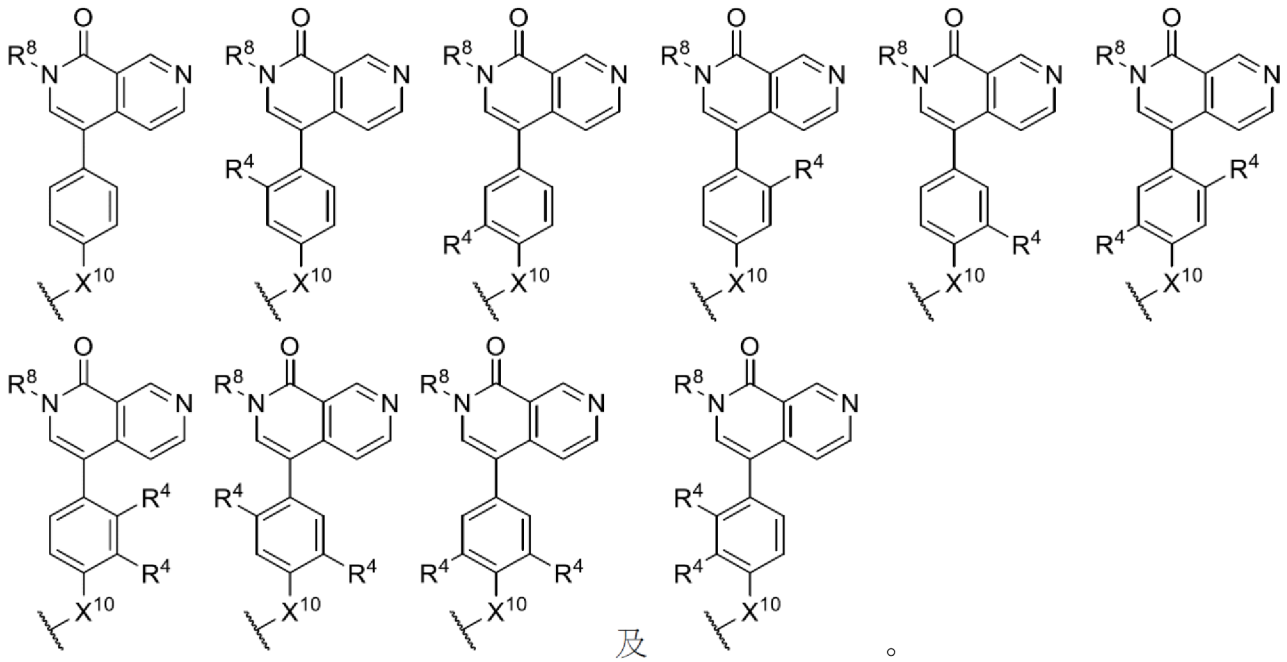
【0302】 在某些實施例中，B1選自由以下組成之群：



及

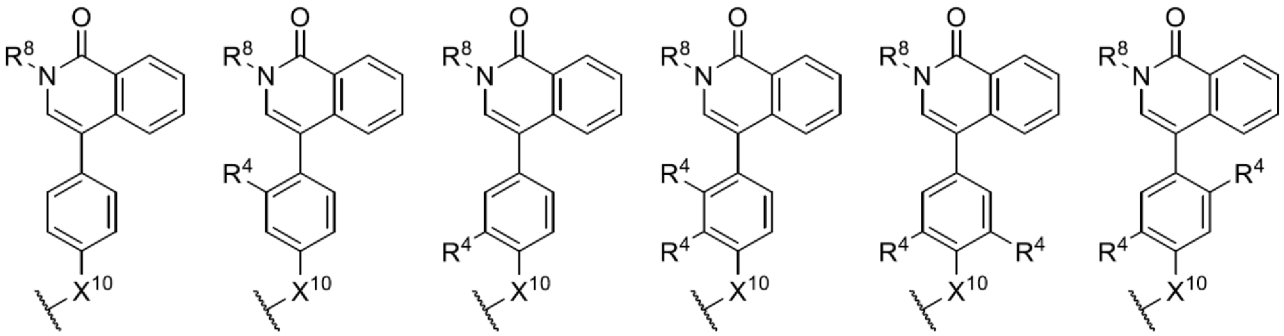
。

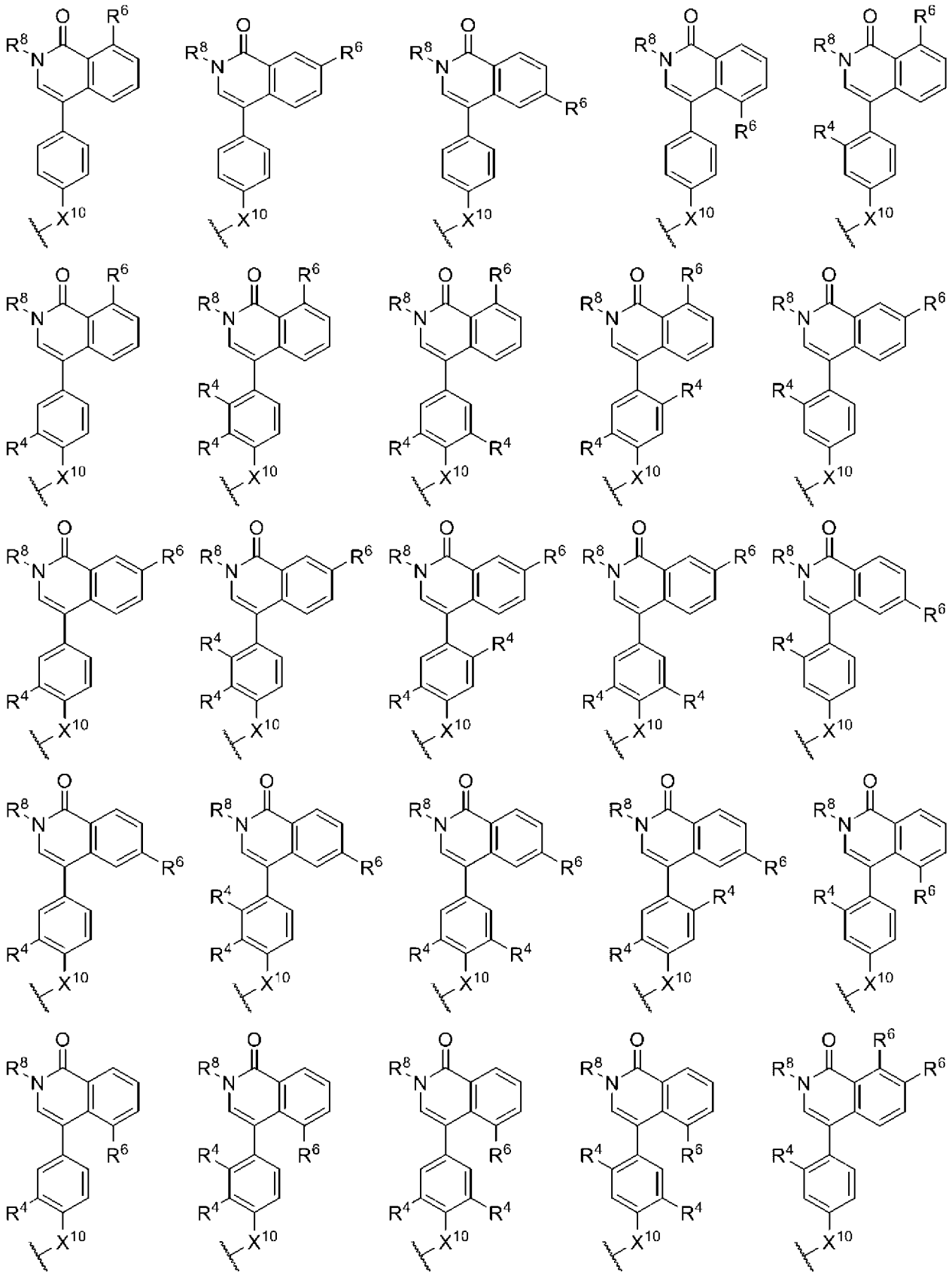
【0303】 在某些實施例中，B1選自由以下組成之群：

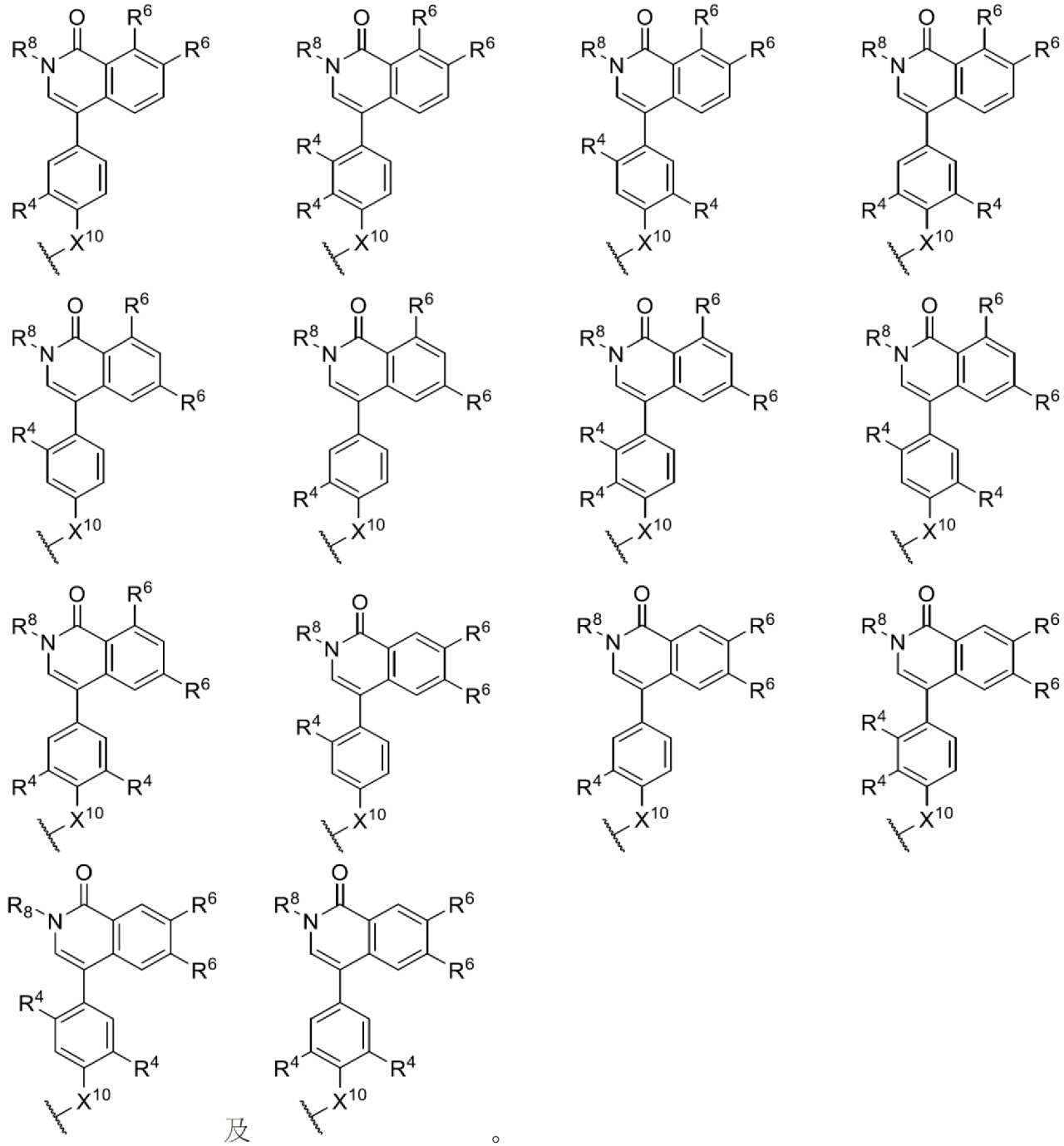


及 。

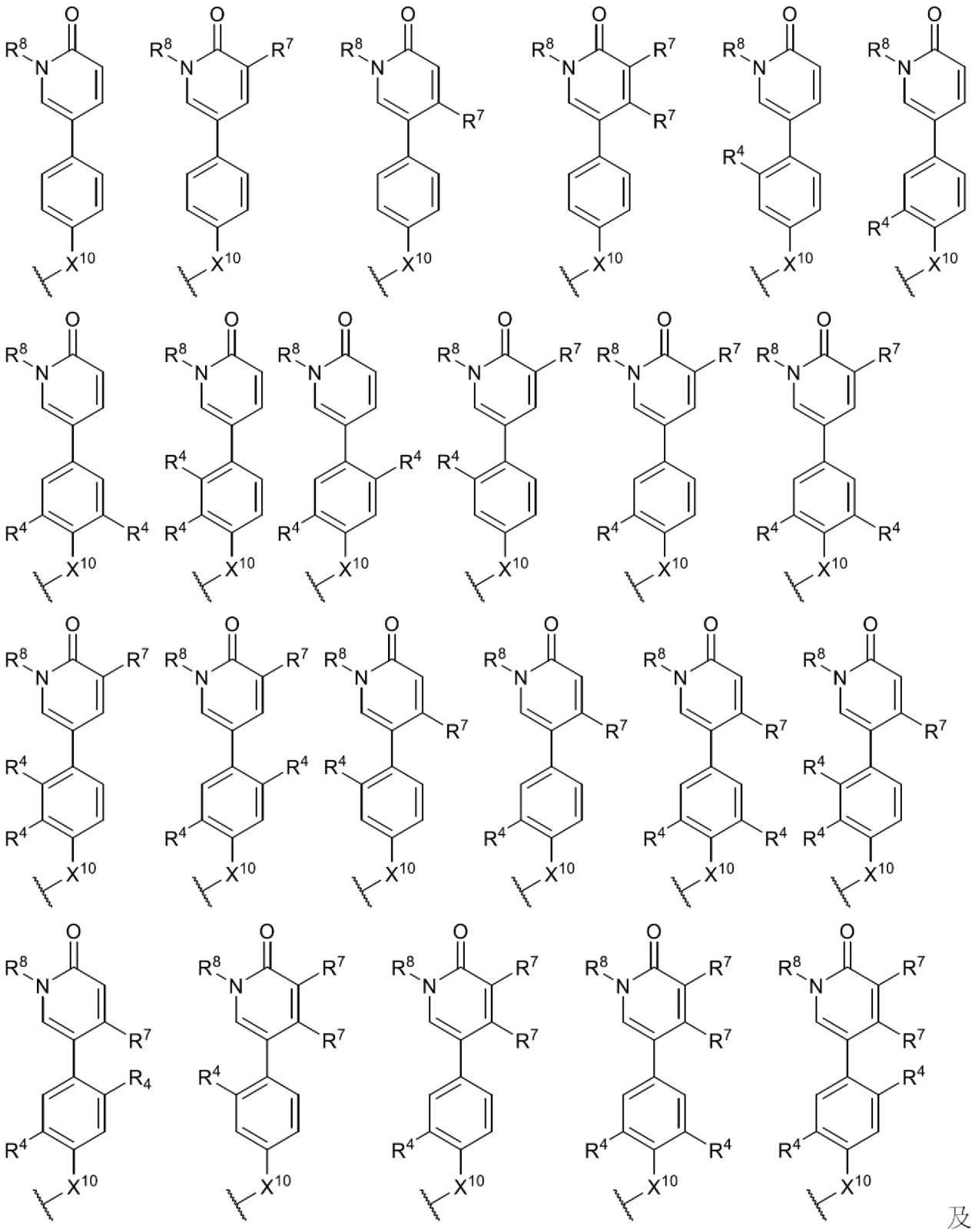
【0304】在某些實施例中，B1選自由以下組成之群：



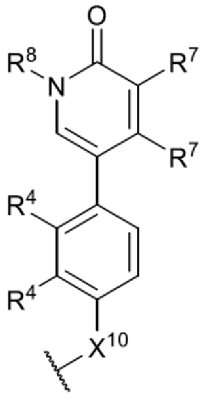




【0305】 在某些實施例中，B1選自由以下組成之群：

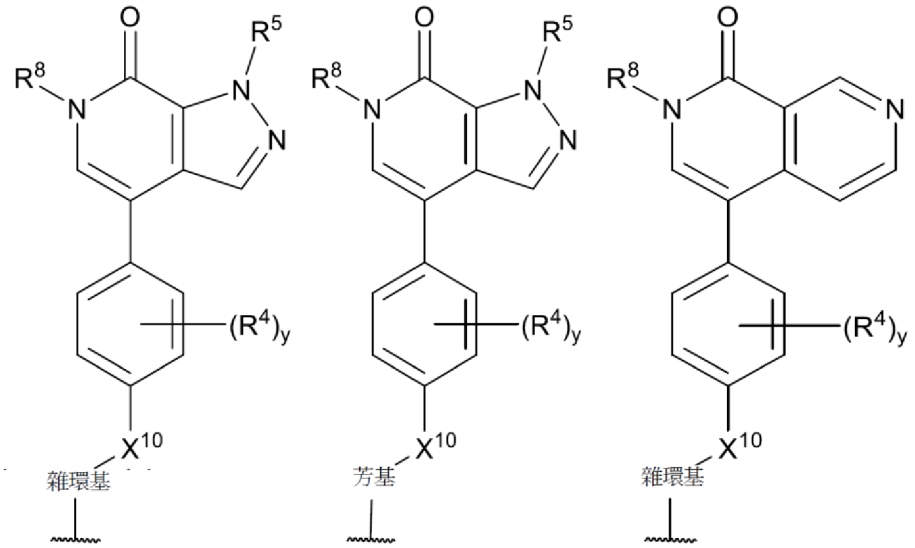


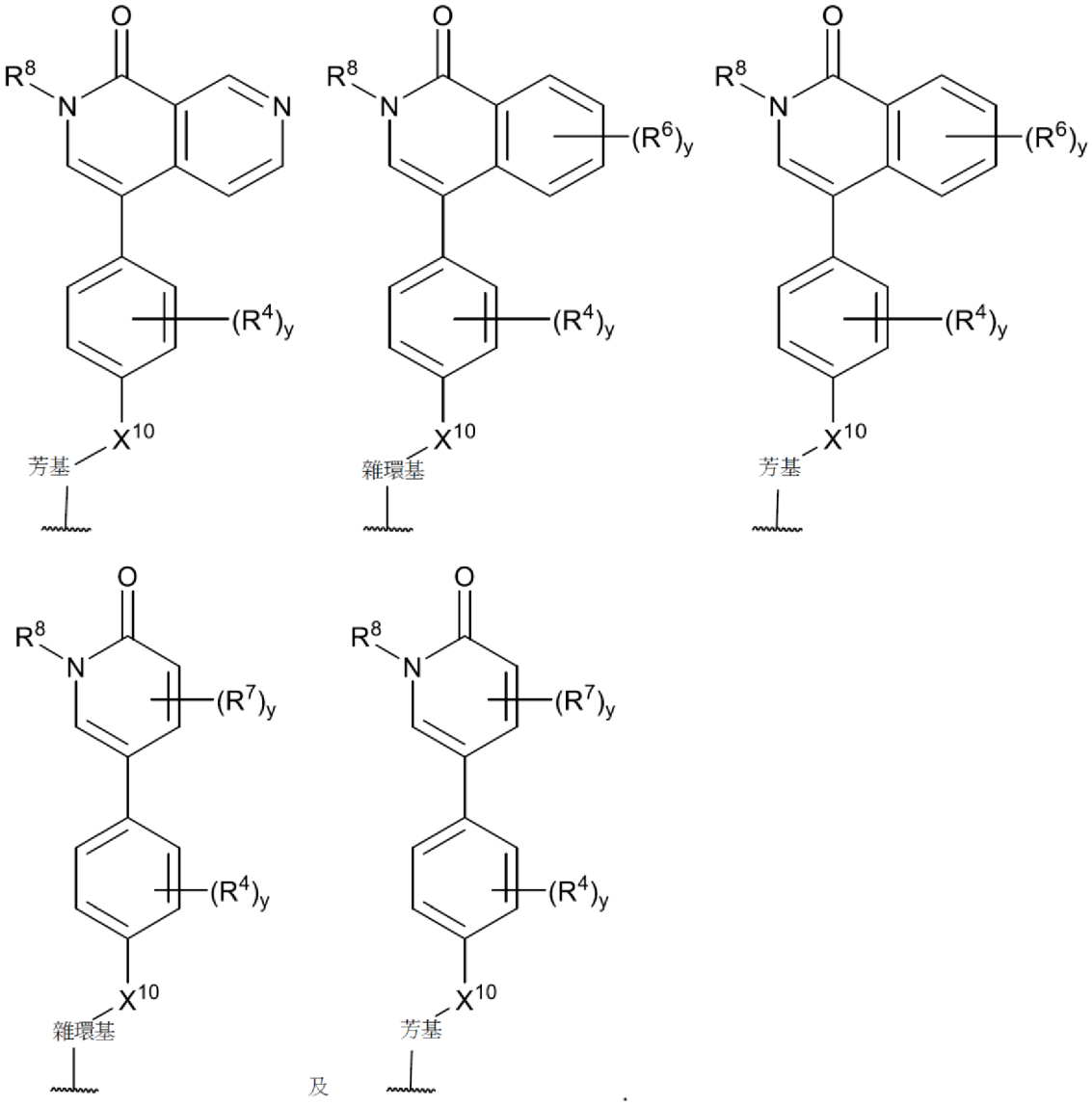
及



。

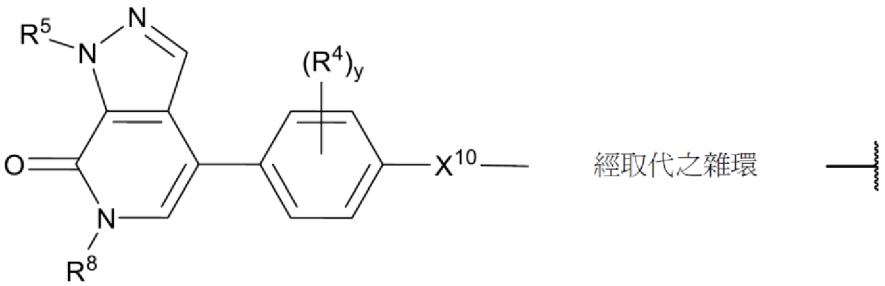
【0306】在某些實施例中，B2選自由以下組成之群：

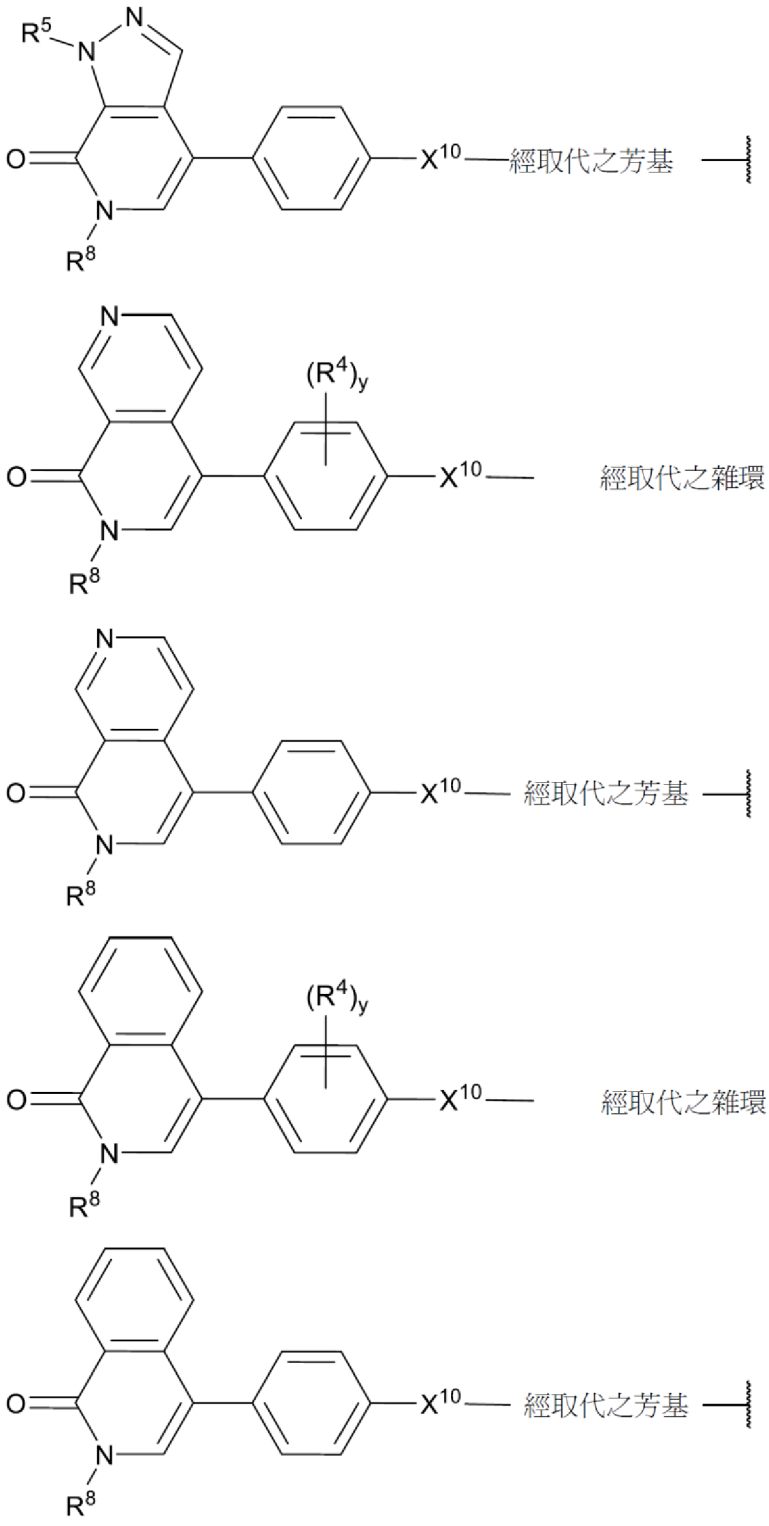


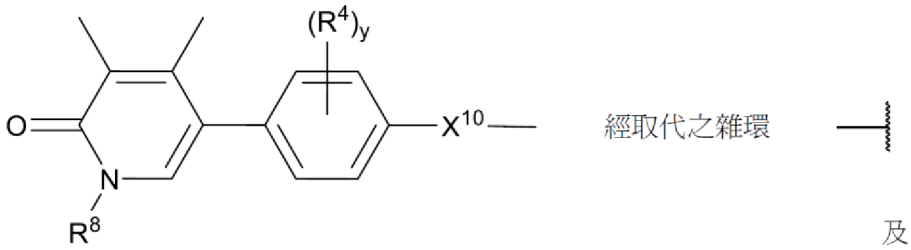


。

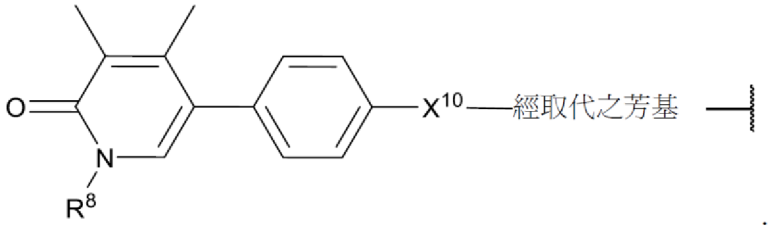
【0307】在某些實施例中，B^2選自由以下組成之群：



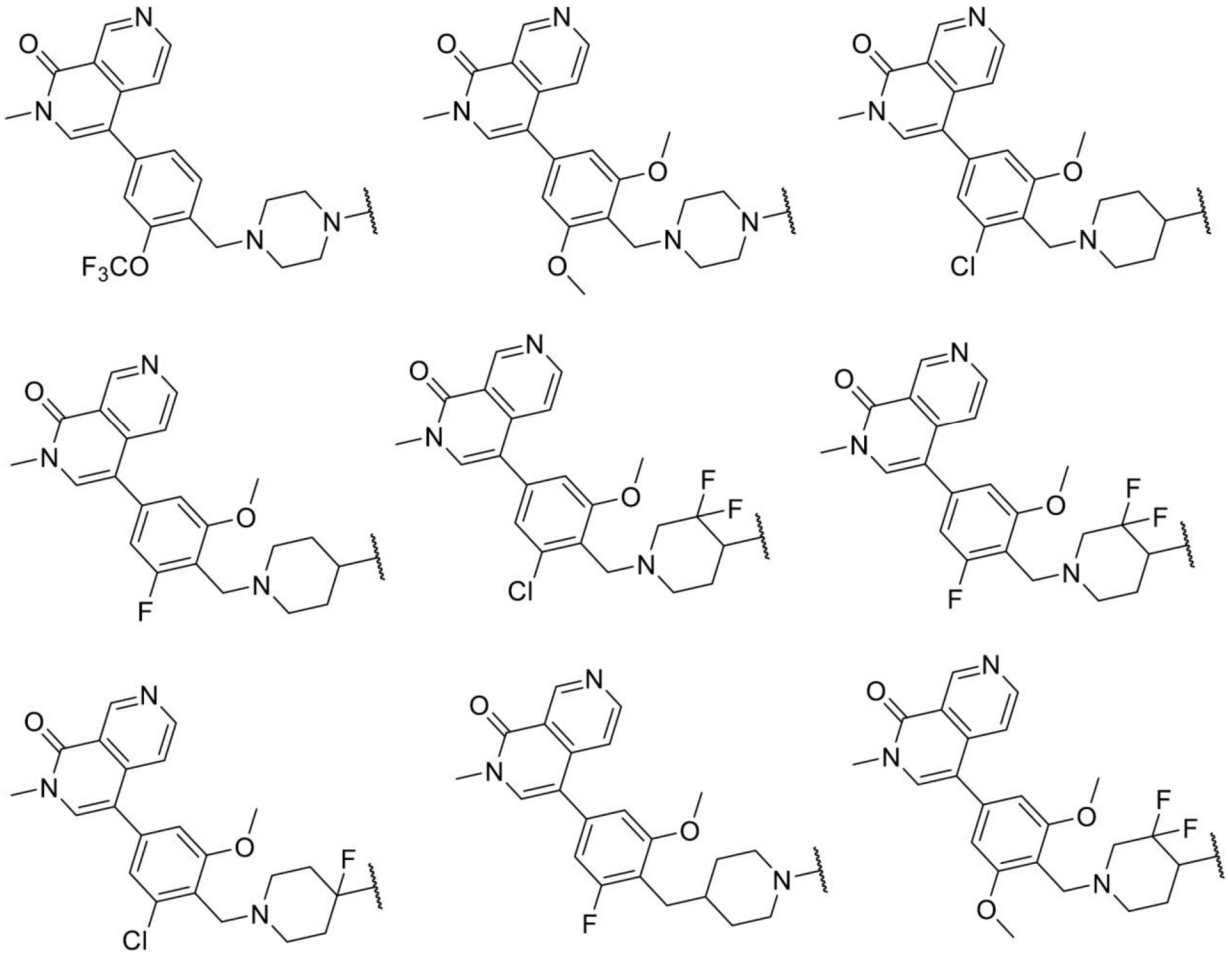

R5
N
N
O
X10
經取代之芳基
R8
(R4)y
經取代之雜環

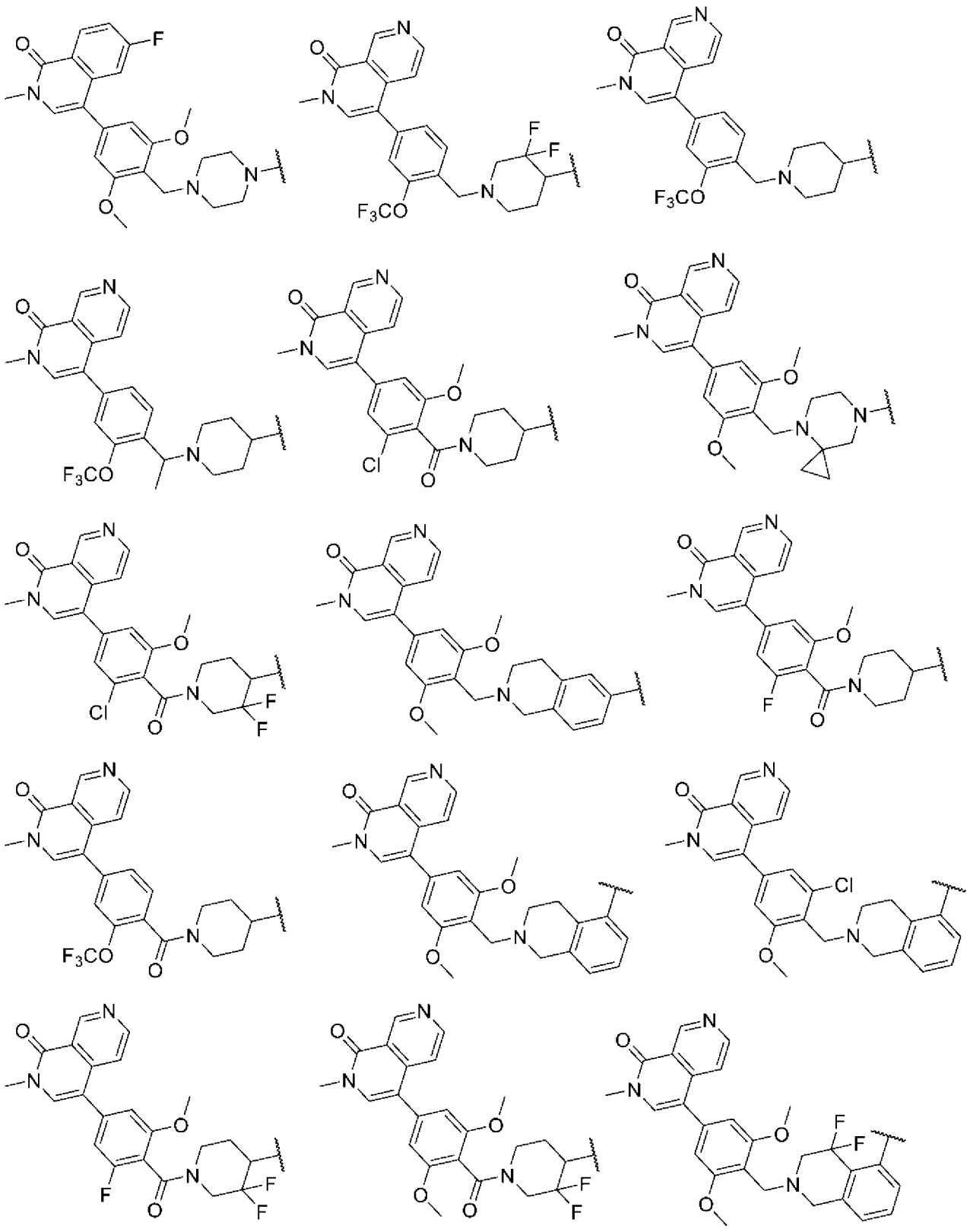


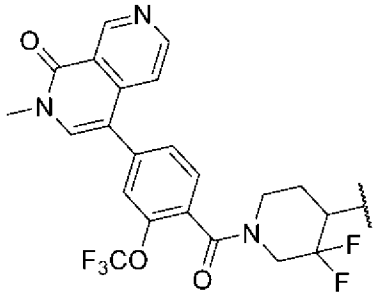
及



【0308】 在某些實施例中，B2選自：

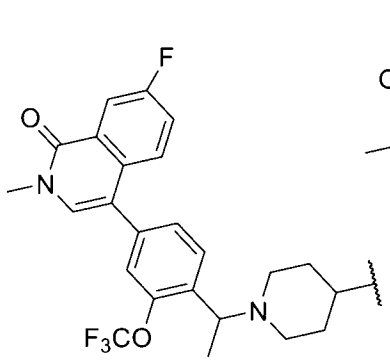


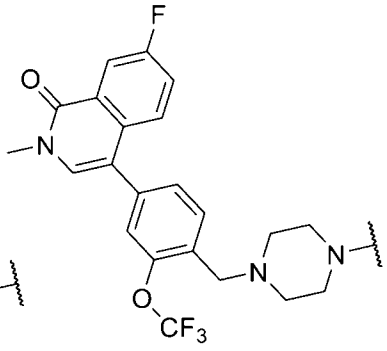


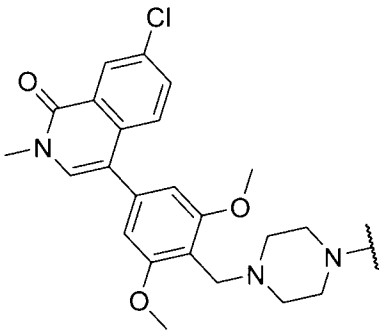


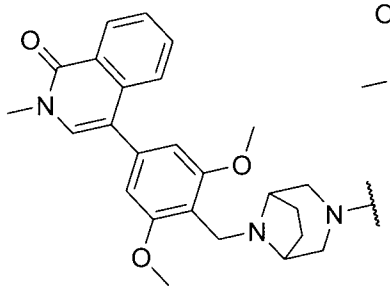
。

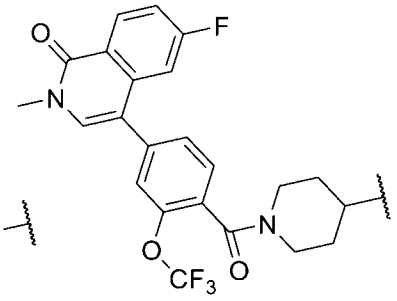
【0309】在某些實施例中，B2選自：

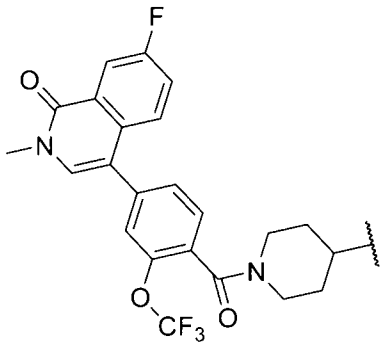


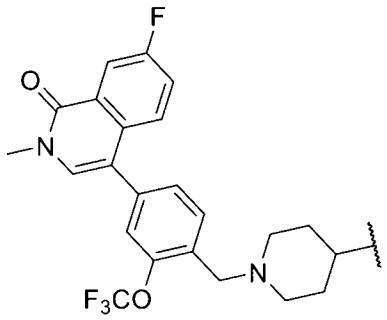


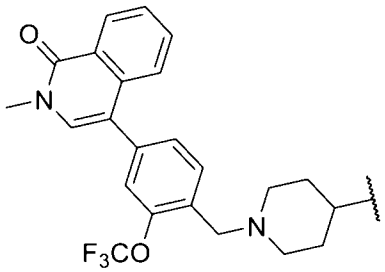


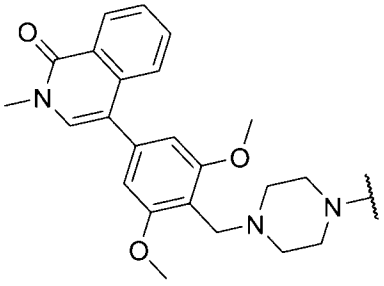


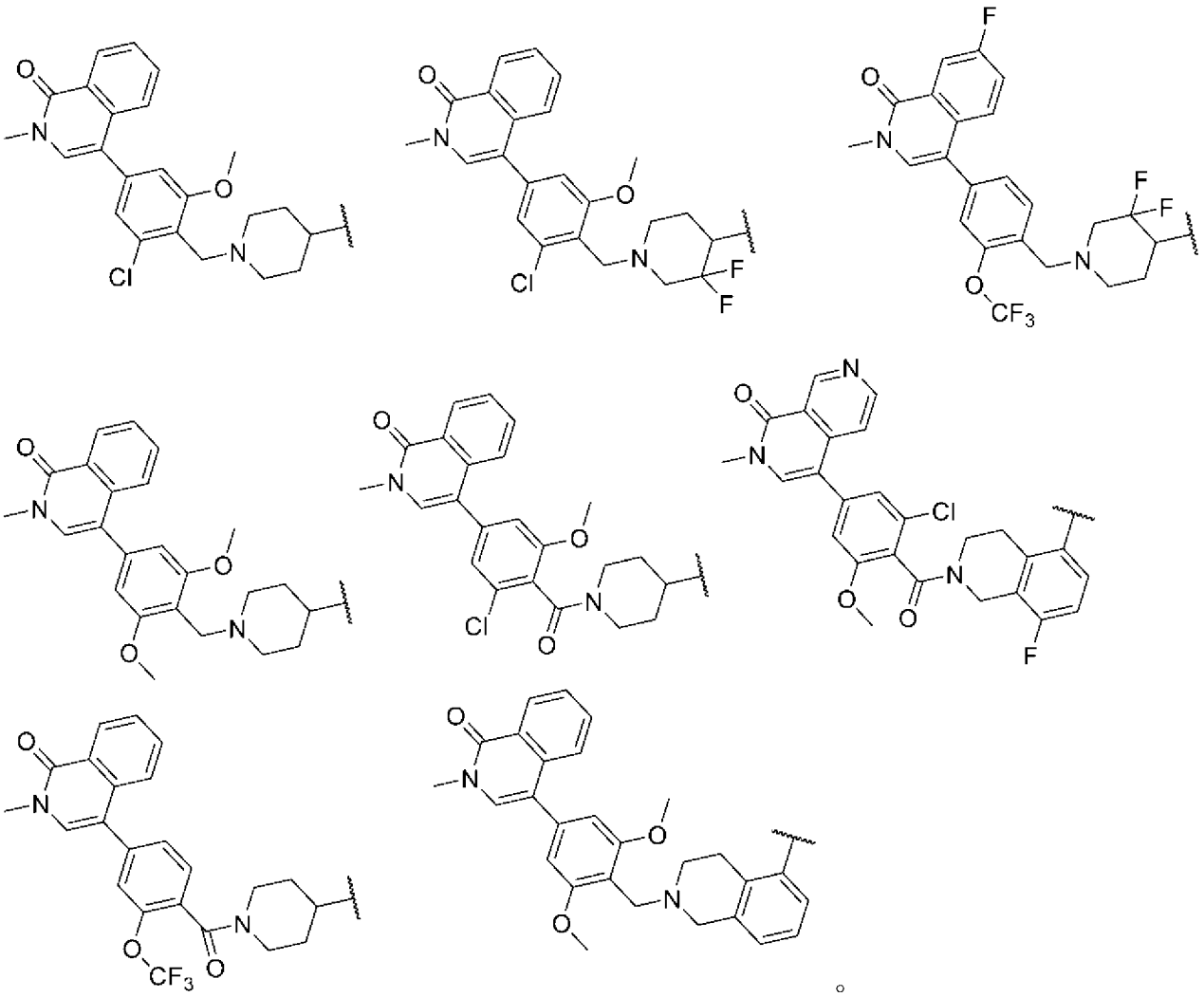




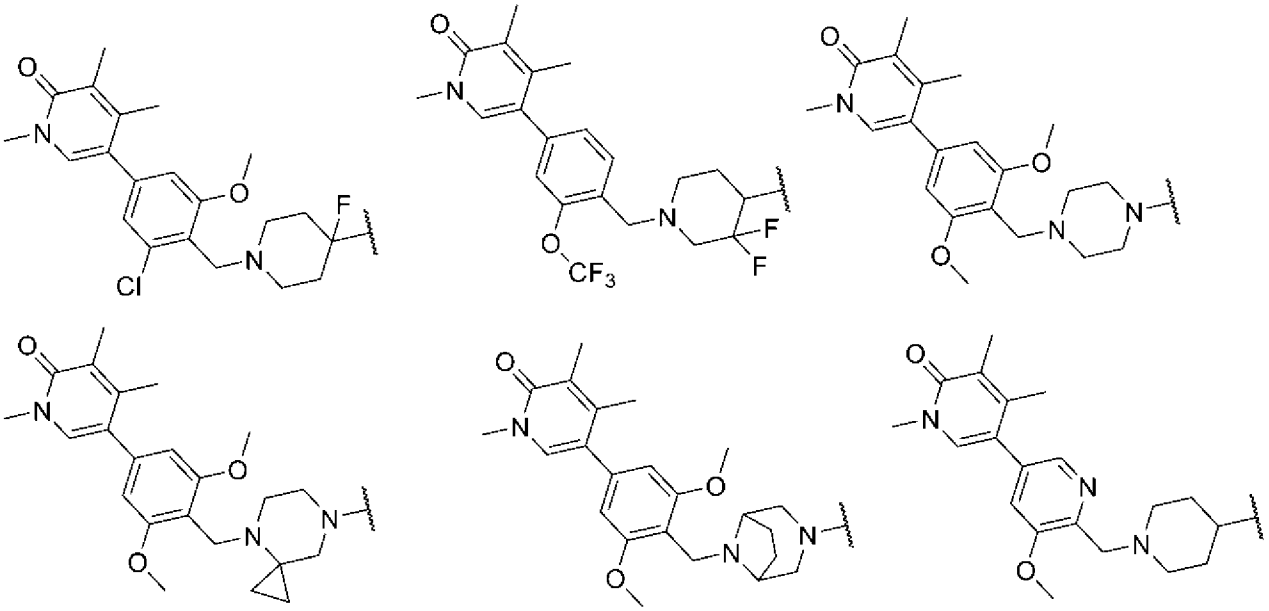


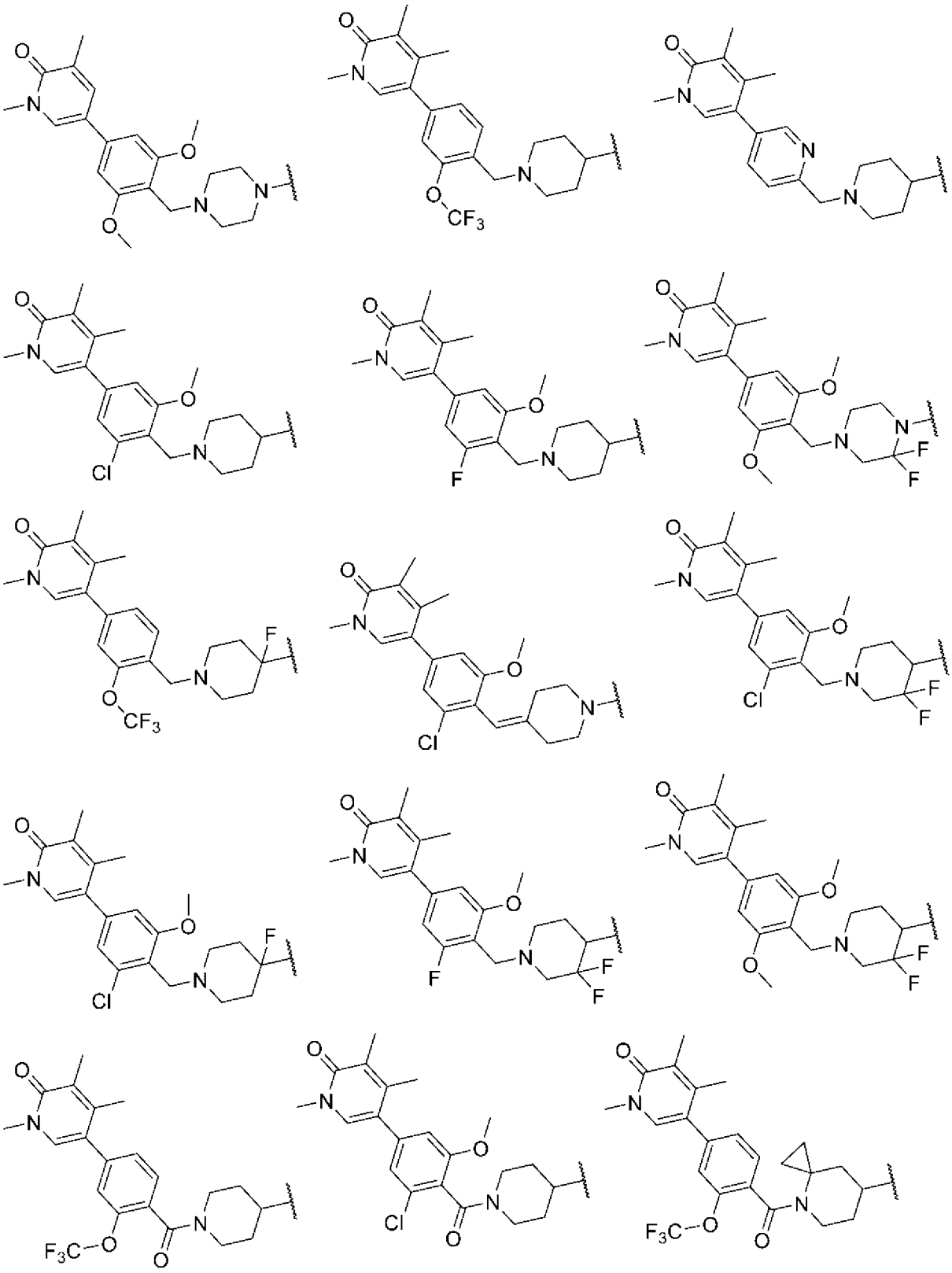


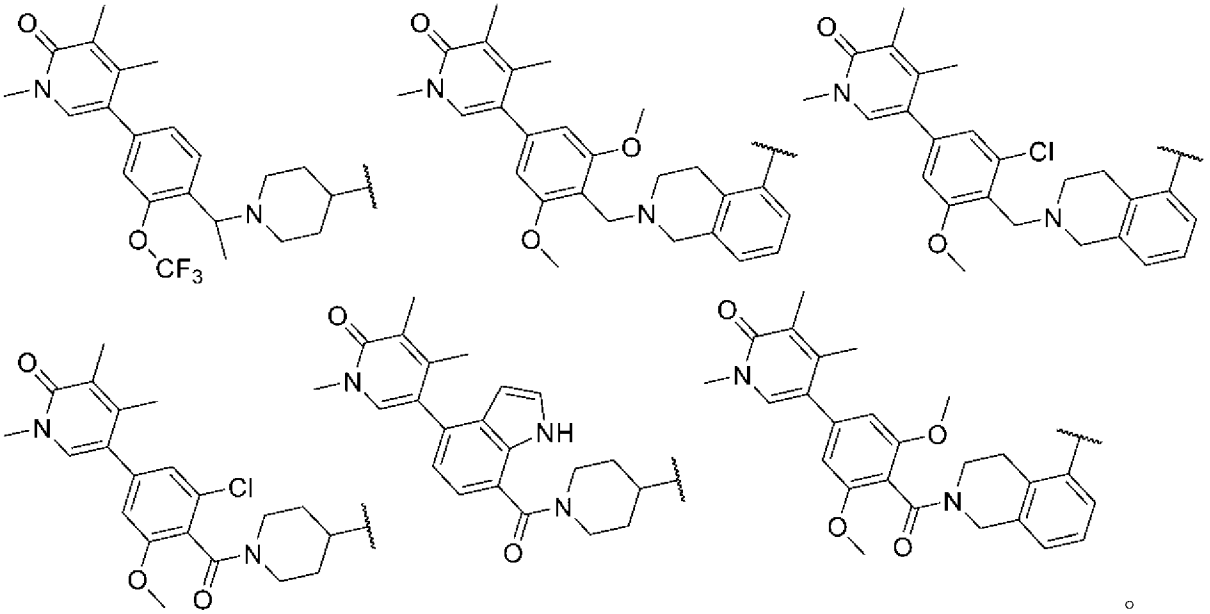




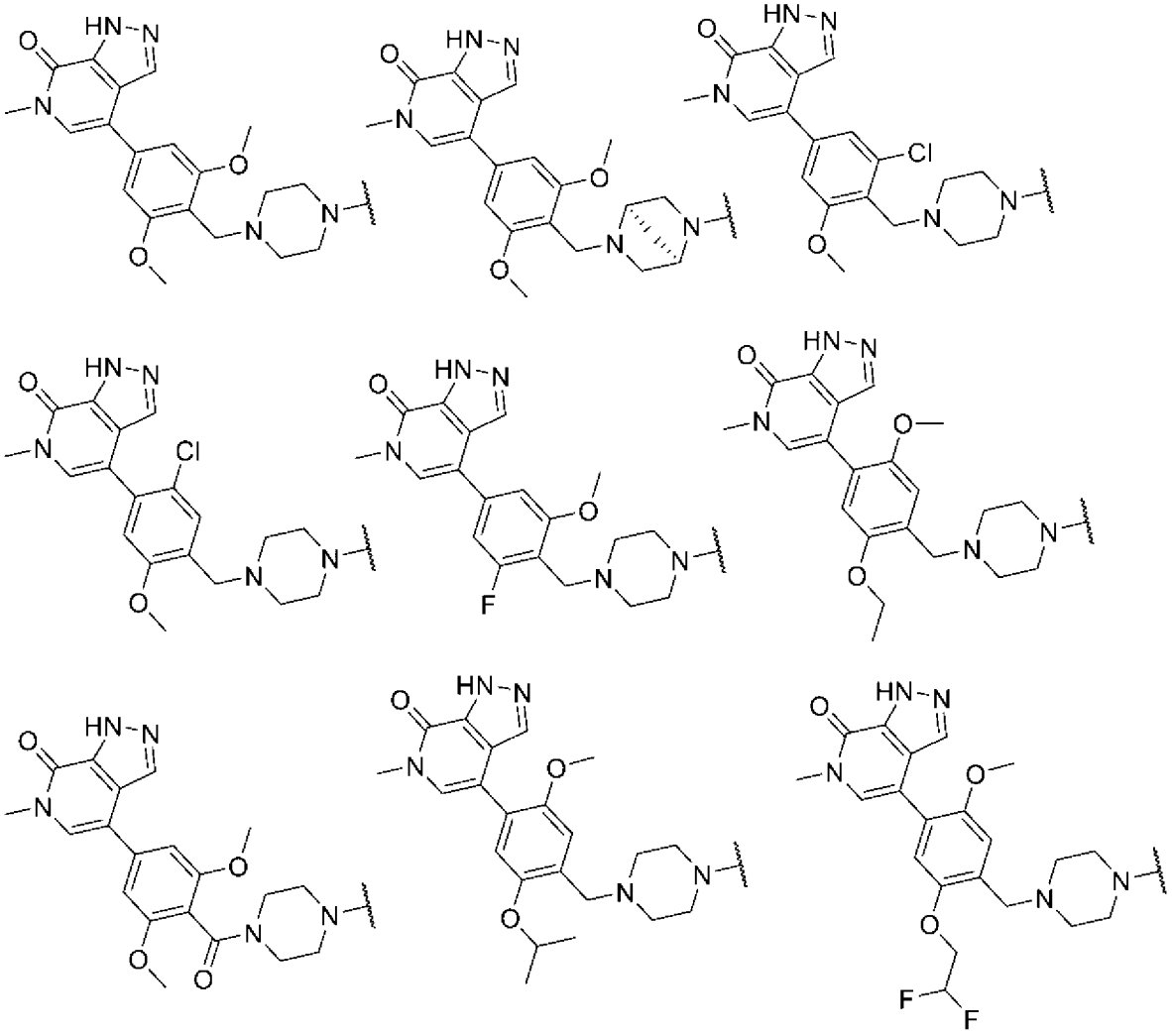
【0310】 在某些實施例中，B2選自：

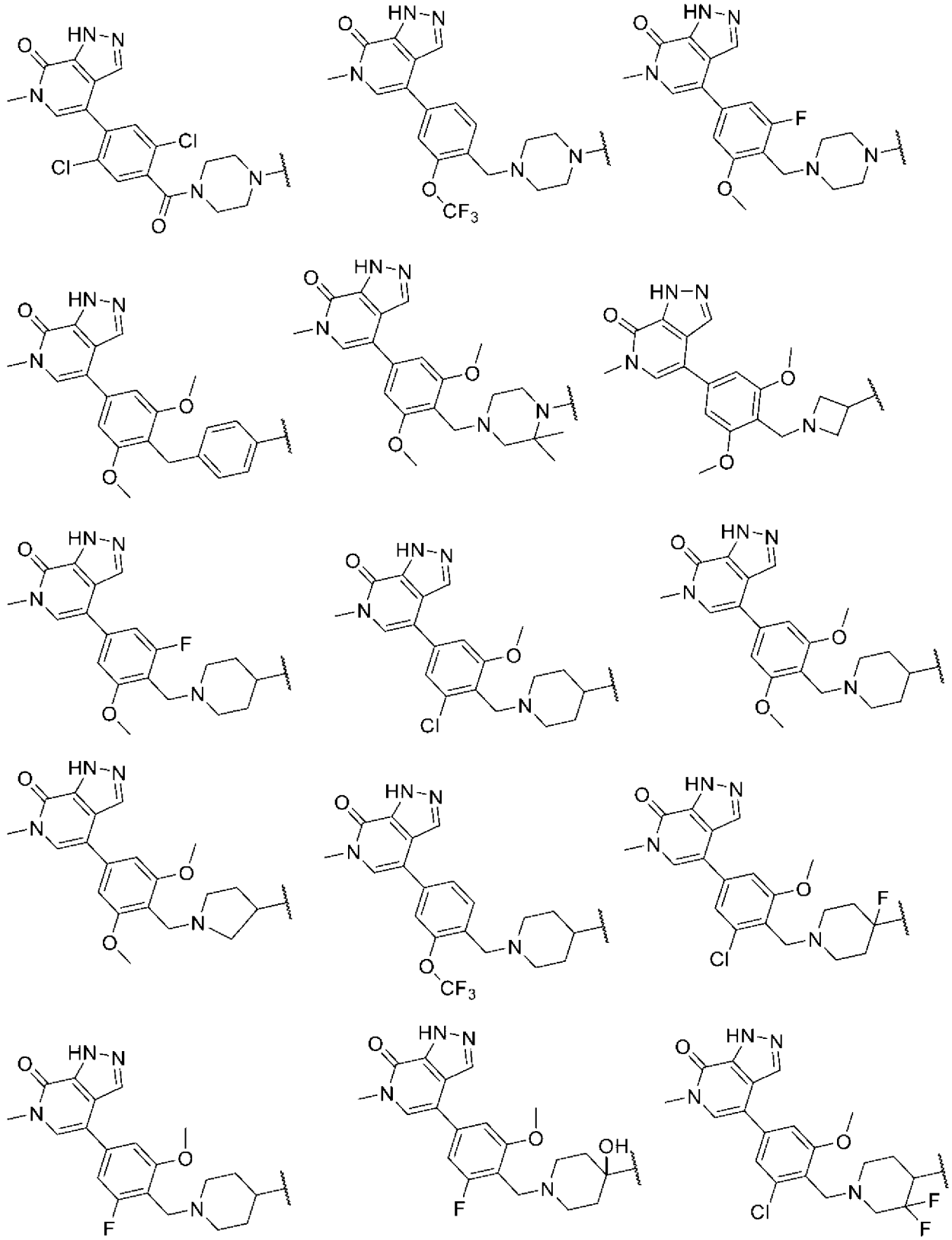


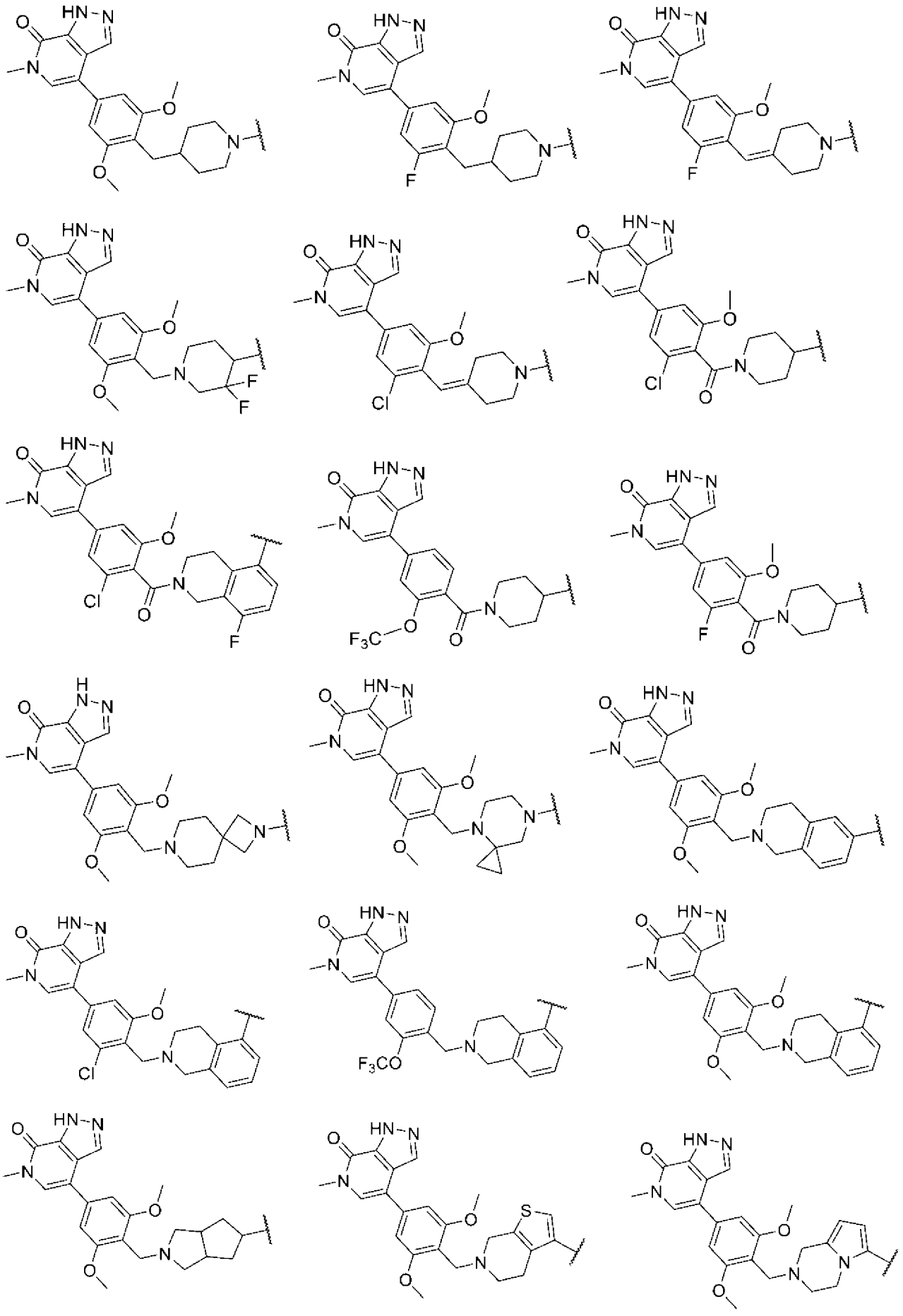


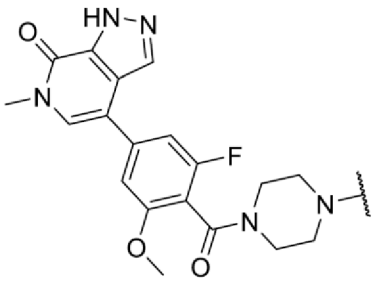


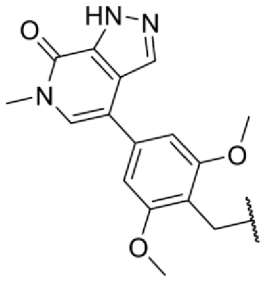
【0311】在某些實施例中，B2選自：





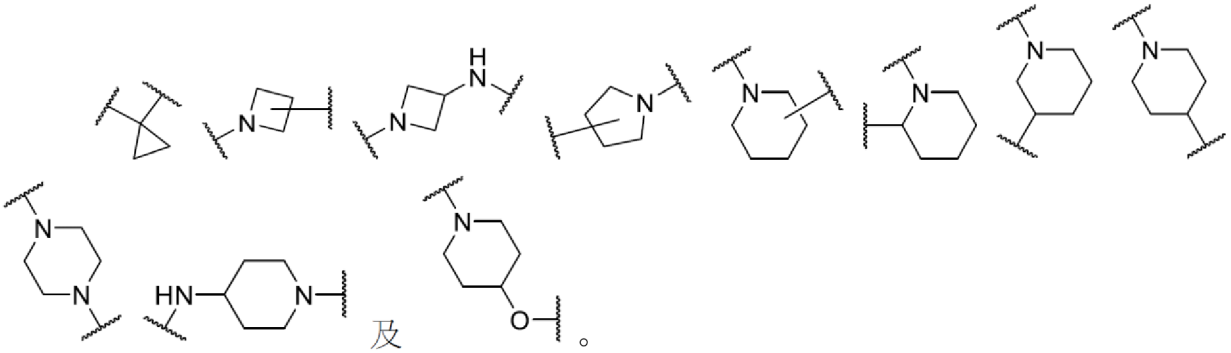



。

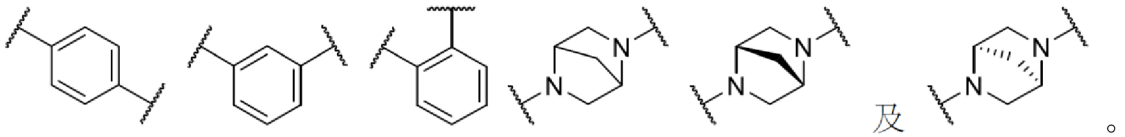


【0312】在某些實施例中，B1為 。

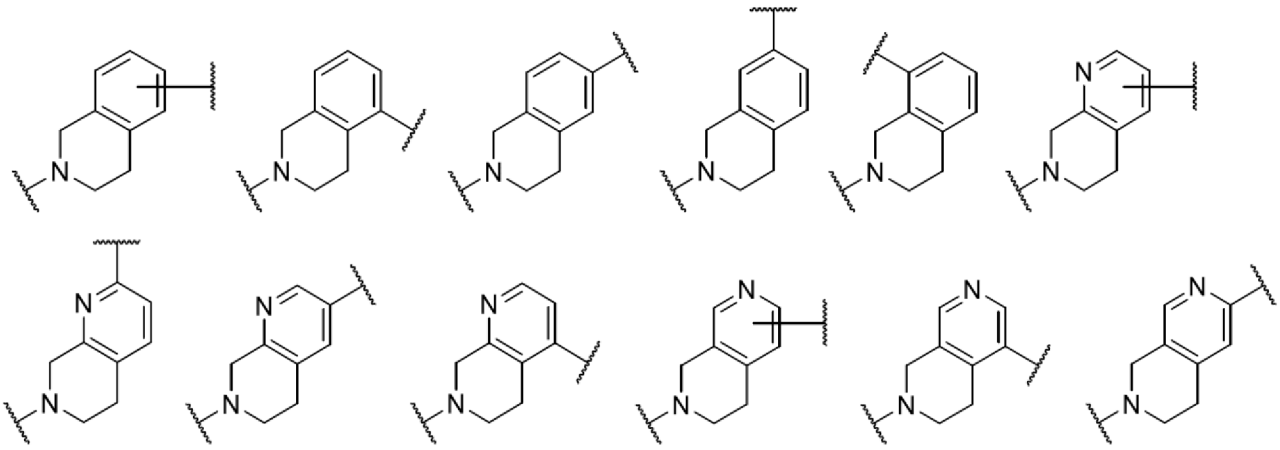
【0313】在某些實施例中，X^{11}選自由以下組成之群：

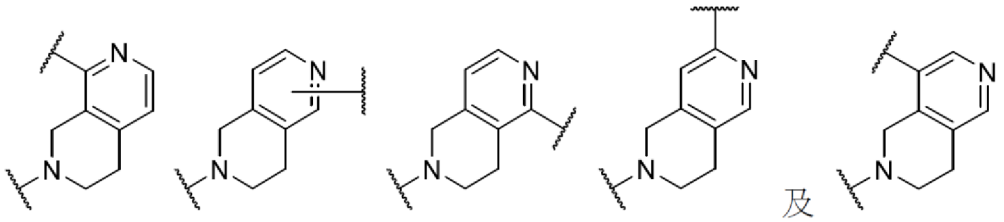

及 。

【0314】在某些實施例中，X^{11}選自由以下組成之群：

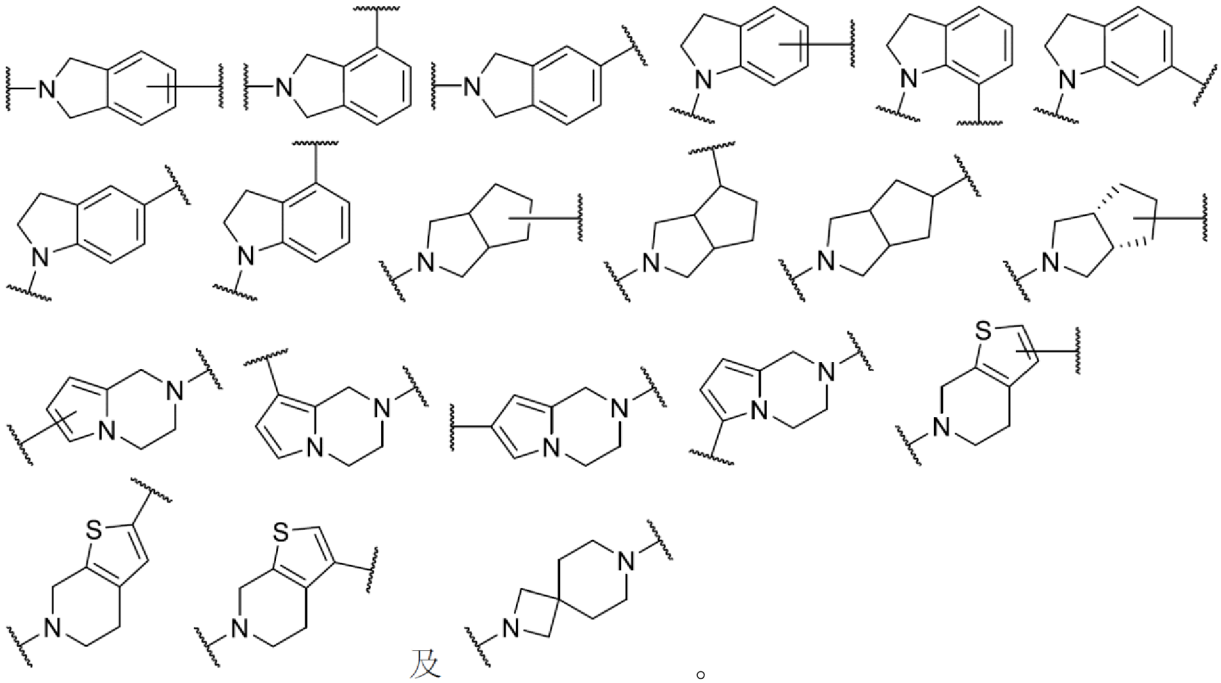

及 。

【0315】在某些實施例中，X^{11}選自由以下組成之群：




及 。

【0316】 在某些實施例中，X^{11}選自由以下組成之群：


及 。

IV.連接子

【0317】 連接子包括於如本文所描述之式I、式II、式III、式IV、式V或式VI之化合物或其醫藥學上可接受之鹽中。連接子(L或L^D)係使E3連接酶結合部分連接至靶向配位體之化學穩定的二價基團。根據本發明，可使用如本文中所描述之任何所需連接子，只要所得化合物具有至少2個月、3個月、6個月或1年之穩定存放期作為醫藥學上可接受劑型之一部分且自身為醫藥學上可接受的。

【0318】 如本文中所描述之連接子可用於任一方向，亦即，左端連接至E3連接酶結合部分且右端連接至目標連接子，或左端連接至目標連接子且右端連接至E3連接酶結合部分。

【0319】 在某些實施例中，連接子為鍵。

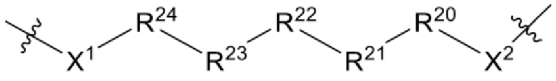
【0320】 在某些實施例中，連接子具有2至14個、15個、16個、17個、18個或20個或更多個碳原子之鏈，其中一或多個碳可經雜原子(諸如O、N、S或P)置換。

【0321】 在某些實施例中，鏈具有2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20個鏈中之連續原子。舉例而言，鏈可包括1或更多個可為連續、部分連續或非連續的乙二醇單元(例如，2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個乙二醇單元)。

【0322】 在某些實施例中，鏈具有至少1、2、3、4、5、6、7或8個可具有分支之連續鏈，該等分支可獨立地為烷基、芳基、雜芳基、烯基或炔基、脂族基、雜脂族基、環烷基或雜環取代基。

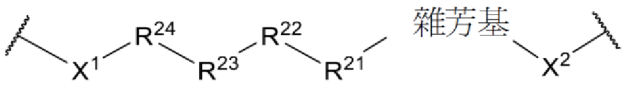
【0323】 在其他實施例中，連接子可包括以下中之一或多者或由以下中之一或多者組成：乙二醇、丙二醇、乳酸及/或乙醇酸。一般而言，丙二醇添加疏水性，而丙二醇添加親水性。乳酸片段往往會具有比乙醇酸片段更長之半衰期。嵌段及無規乳酸-共-乙醇酸部分以及乙二醇及丙二醇在此項技術中已知為醫藥學上可接受的且可經修飾或經配置以獲得所需半衰期及親水性。在某些態樣中，此等單元可視需要與其他部分(諸如脂族基，包括烷基、雜脂族基、芳基、雜芳基、雜環、環烷基等)側接或穿插，以達成適當藥物特性。

【0324】 在某些實施例中，L為選自以下之連接子：

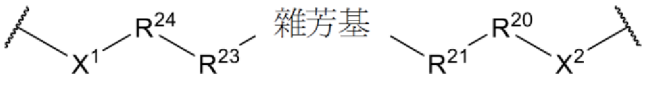


(LI)。

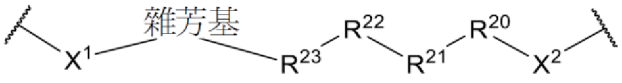
【0325】 在一個態樣中，連接子(L)係選自由式LI、式LII、式LIII、式LIV、式LV、式LVI、式LVII、式LVIII、式IX及式LX之部分組成之群：



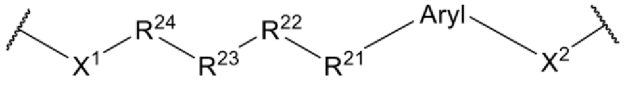
(LII),



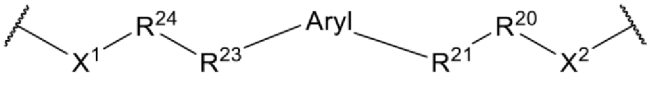
(LIII),



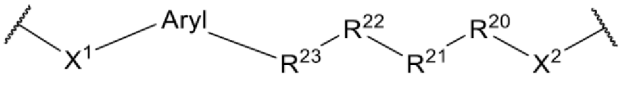
(LIV),



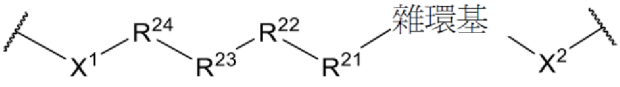
(LV),



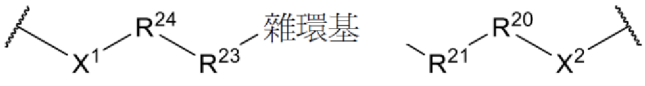
(LVI),



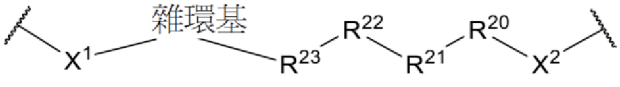
(LVII),



(LVIII),



(LIX), 及



(LX);

其中，

X^1及X^2在每次出現時獨立地選自鍵、雜環、NR^2、$C(R^2)_2$、O、C(O)及S；

R^2在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、脂族基、雜脂族基、雜環、芳基、雜芳基、-C(O)H、-C(O)OH、-C(O)烷基、-C(O)O烷基、-C(O)(脂族基、芳基、雜脂族基或雜芳基)、-C(O)O(脂族基、芳基、雜脂族基或雜芳基)、烯烴及炔烴；

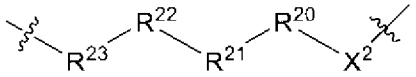
R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}及R^{24}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鍵、烷基、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、$-SO_2-$、-S(O)-、-C(S)-、$-C(O)NR^2-$、$-NR^2C(O)-$、-O-、-S-、$-NR^2-$、$-C(R^{40}R^{40})-$、-P(O)(OR^{26})O-、-P(O)(OR^{26})-、烯烴、炔烴、鹵烷基、烷氧基、芳基、雜

環、脂族基、雜脂族基、雜芳基、乳酸、乙醇酸及碳環；其各者視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{40}之取代基取代；

R^{26}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、烯烴、炔烴、芳基、雜芳基、雜環、脂族基及雜脂族基；及

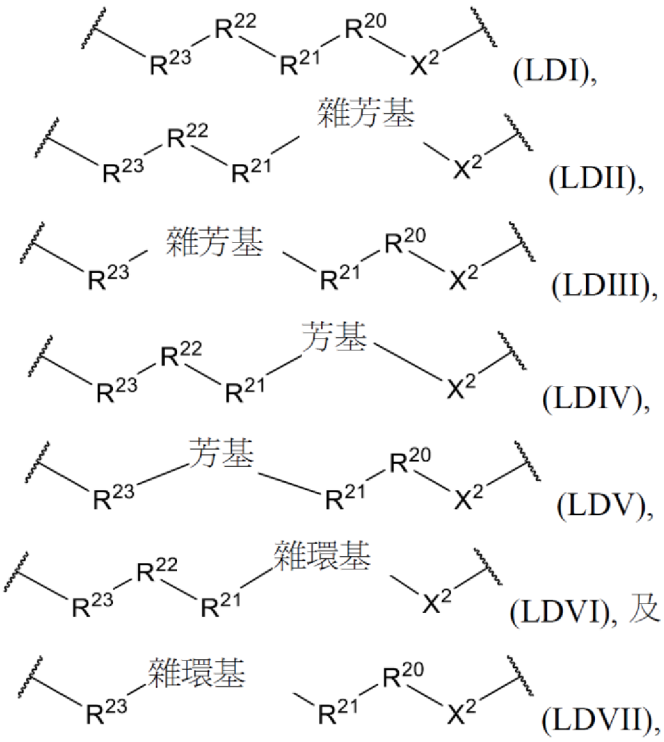
R^{40}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、烯烴、炔烴、氟、溴、氯、羥基、烷氧基、疊氮化物、胺基、氰基、-NH(脂族基，包括烷基)、-N(脂族基，包括烷基)$_2$、-$NHSO_2$(脂族基，包括烷基)、-N(脂族基，包括烷基)SO_2烷基、-$NHSO_2$(芳基、雜芳基或雜環)、-N(烷基)SO_2(芳基、雜芳基或雜環)、-$NHSO_2$烯基、-N(烷基)SO_2烯基、-$NHSO_2$炔基、-N(烷基)SO_2炔基、鹵烷基、脂族基、雜脂族基、芳基、雜芳基、雜環及環烷基。

【0326】 在某些實施例中，L^D為選自以下之連接子：



。

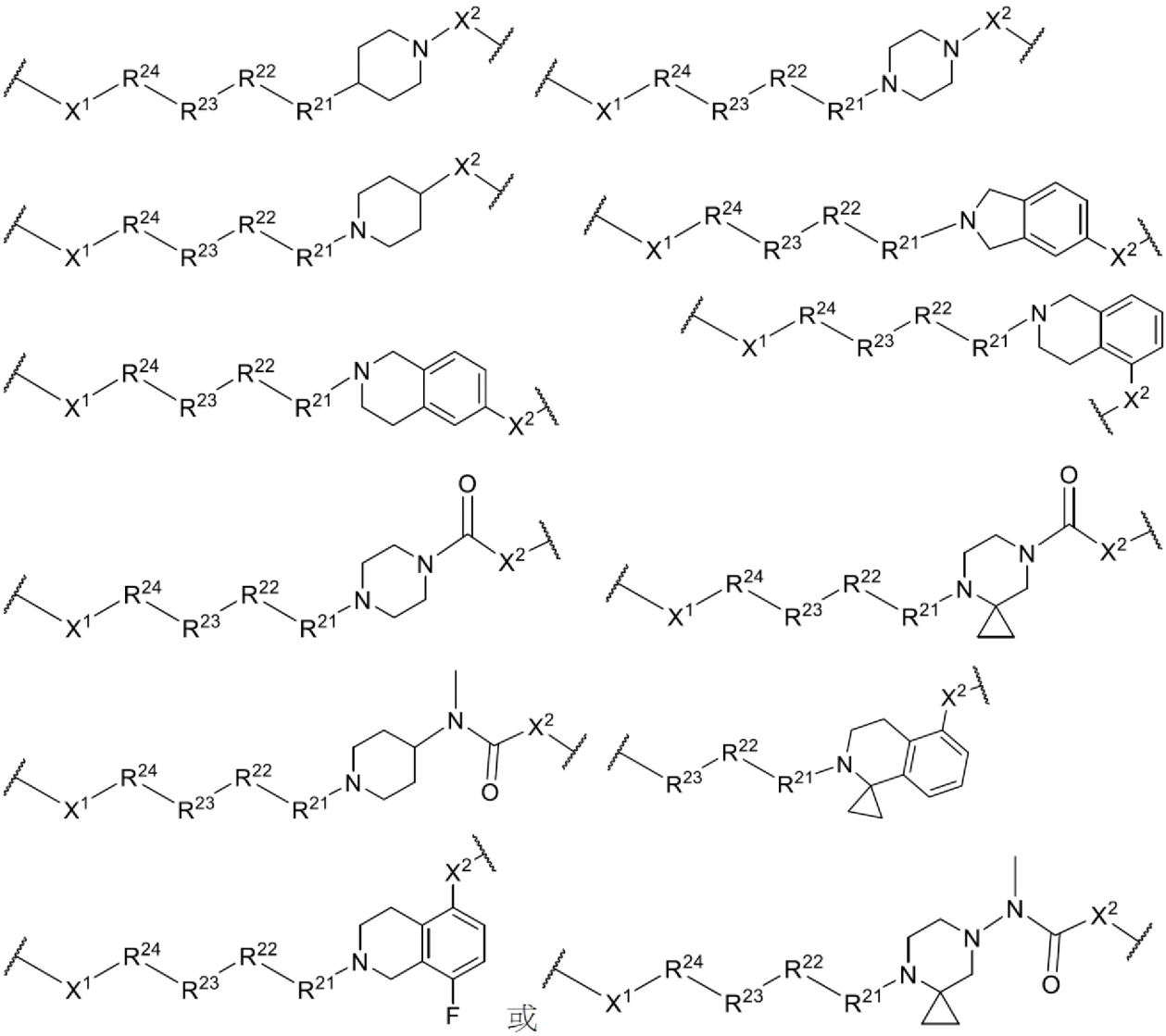
【0327】 在一個態樣中，連接子(L^D)係選自由式LDI、式LDII、式LDIII、式LDIV、式LDV、式LDVI及式LDVII之部分組成之群：



其中所有變數描述於本文中。

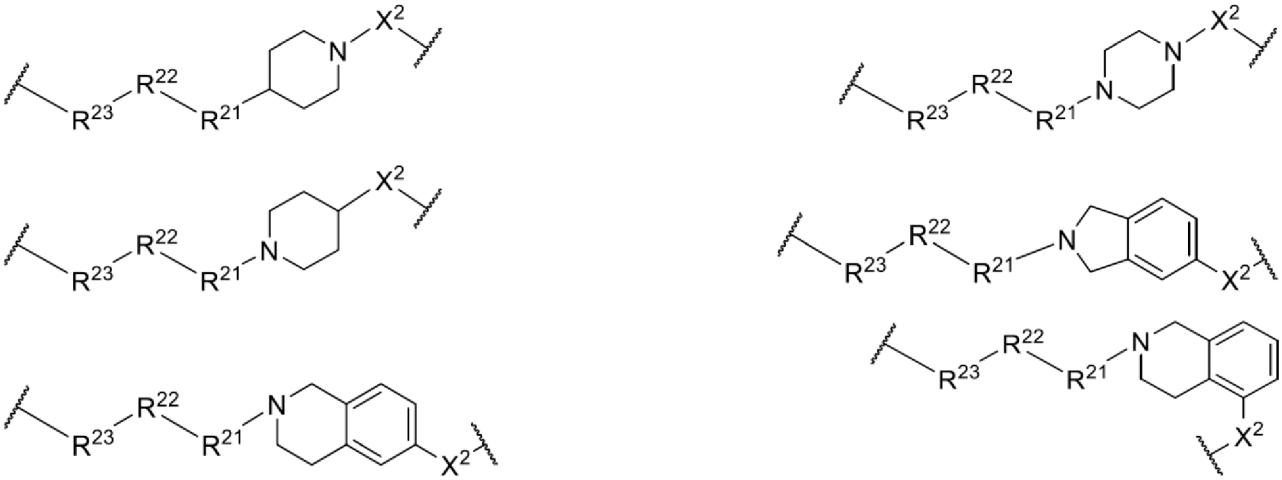
【0328】 以下為可用於本發明中之連接子(L或L^D)之非限制性實例。基於此詳細描述，熟習此項技術者將理解如何使用將實現本發明之目標之連接子的全部範圍。

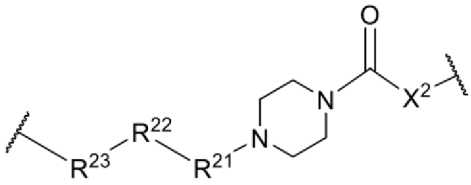
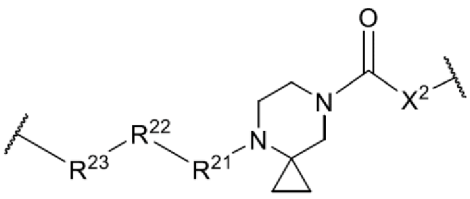
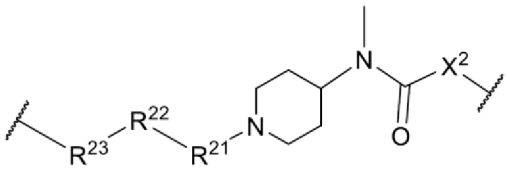
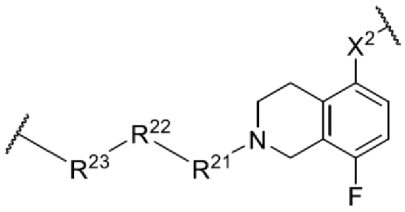
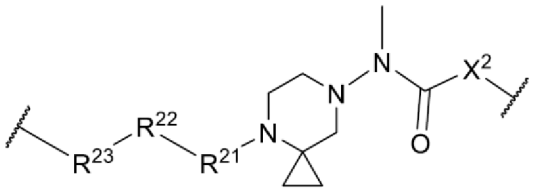
【0329】 式LI、式LII、式LIII、式LIV、式LV、式LVI或式LVII之非限制性實例包括：



。

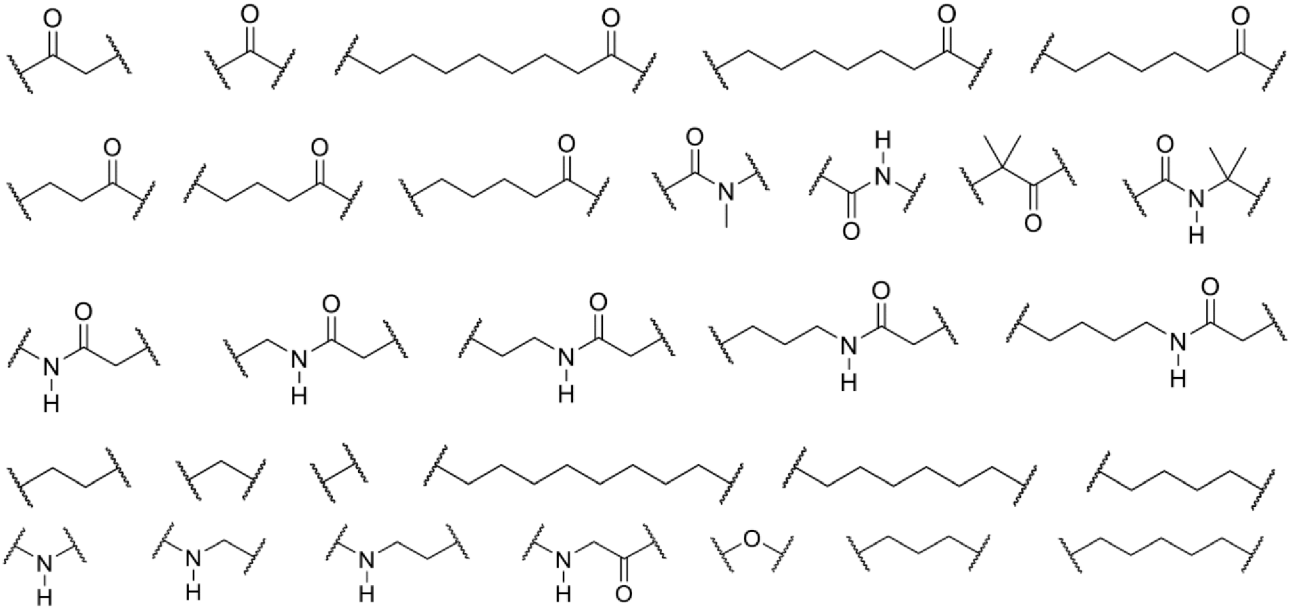
【0330】式LDI、式LDII、式LDIII、式LDIV、式LDV、式LDVI或式LDVII之非限制性實例包括：







或

。

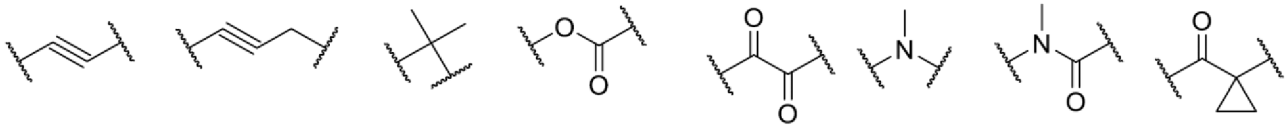
【0331】 在一個實施例中，X^1連接至B。在另一實施例中，X^2連接至B。

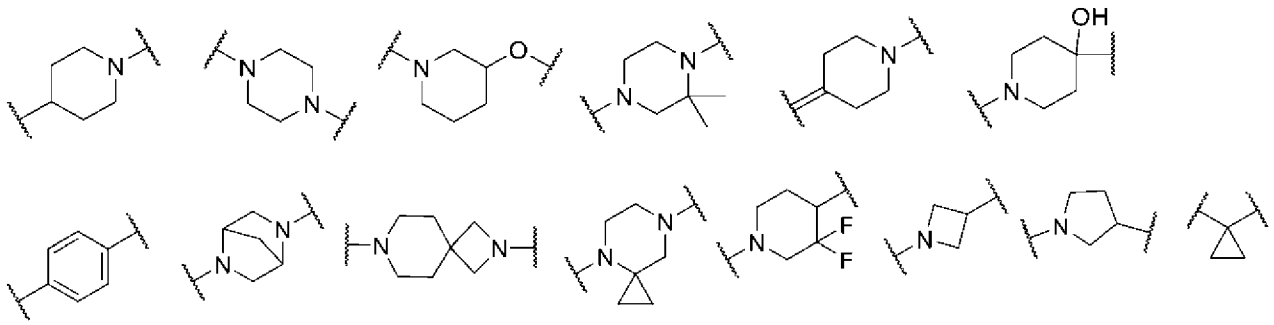
【0332】 R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}及R^{24}之部分之非限制性實例包括：



。

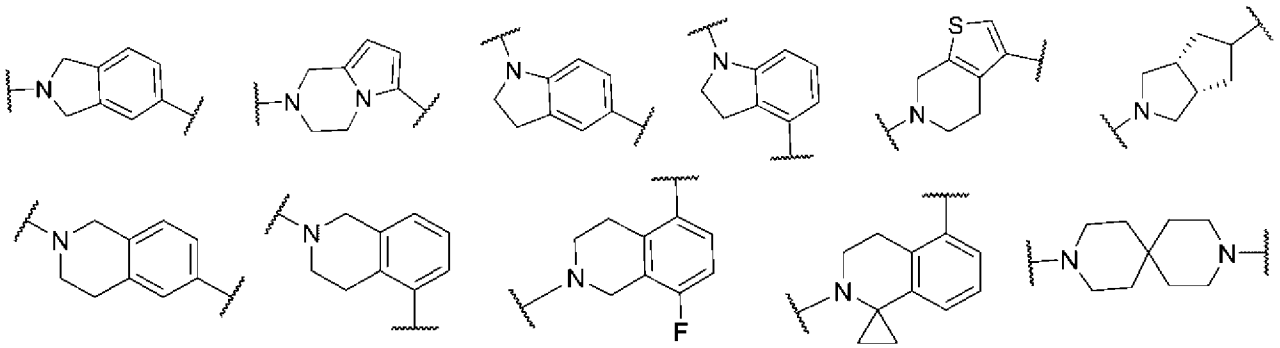
【0333】 R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}及R^{24}之部分之另外非限制性實例包括：





。

【0334】 R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}及R^{24}之部分之另外非限制性實例包括：



。

【0335】 在另外實施例中，連接子部分為具有至少1個、至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個乙二醇單元的視情況經取代之(聚)乙二醇，或穿插有視情況經取代之O、N、S、P或Si原子的視情況經取代之烷基。

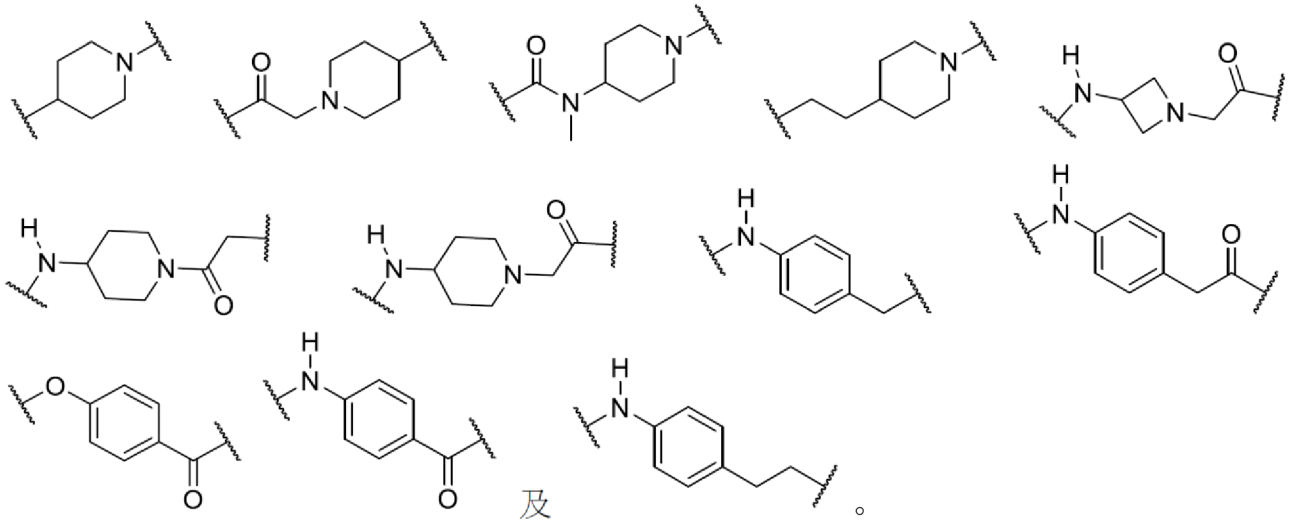
【0336】 在某些實施例中，連接子經芳基、苯基、苯甲基、烷基、伸烷基或雜環基側接、取代或穿插。

【0337】 在某些實施例中，連接子可為不對稱或對稱的。

【0338】 在某些實施例中，連接子可為非線性鏈，且可為或包括脂族基或芳族或雜芳族環狀部分。

【0339】 在本文所描述之化合物的實施例中之任一者中，連接子可為如本文中所描述之任何適合部分。

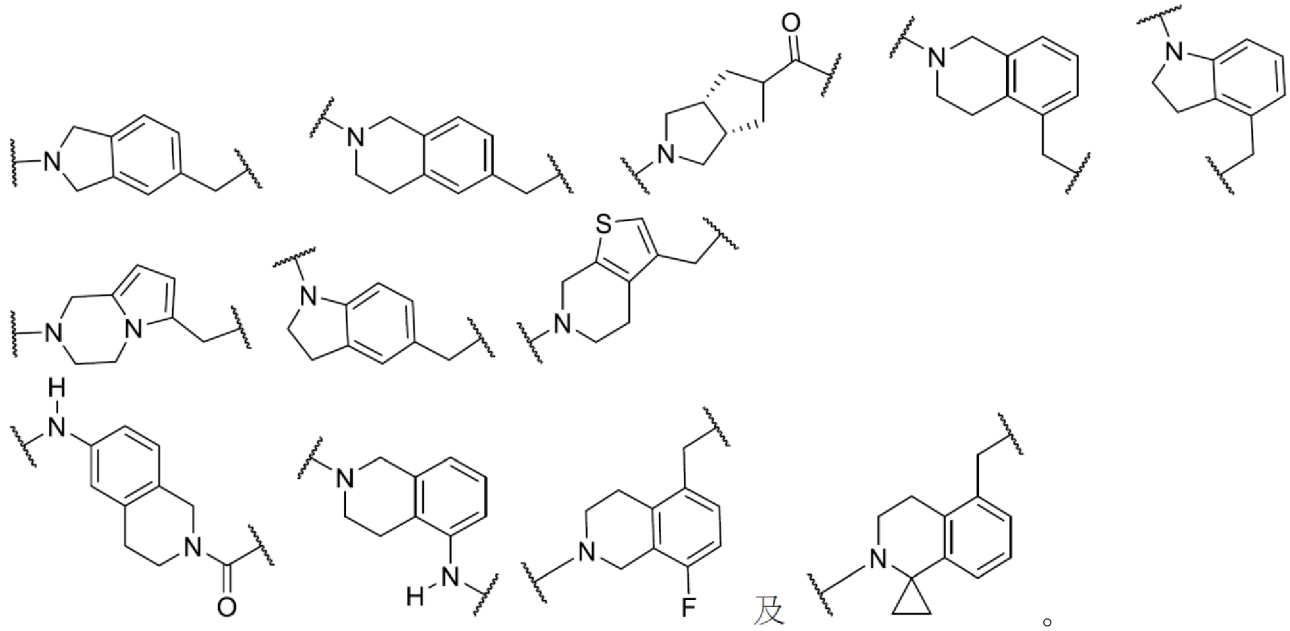
【0340】在某些實施例中，連接子係選自由以下組成之群：



及

。

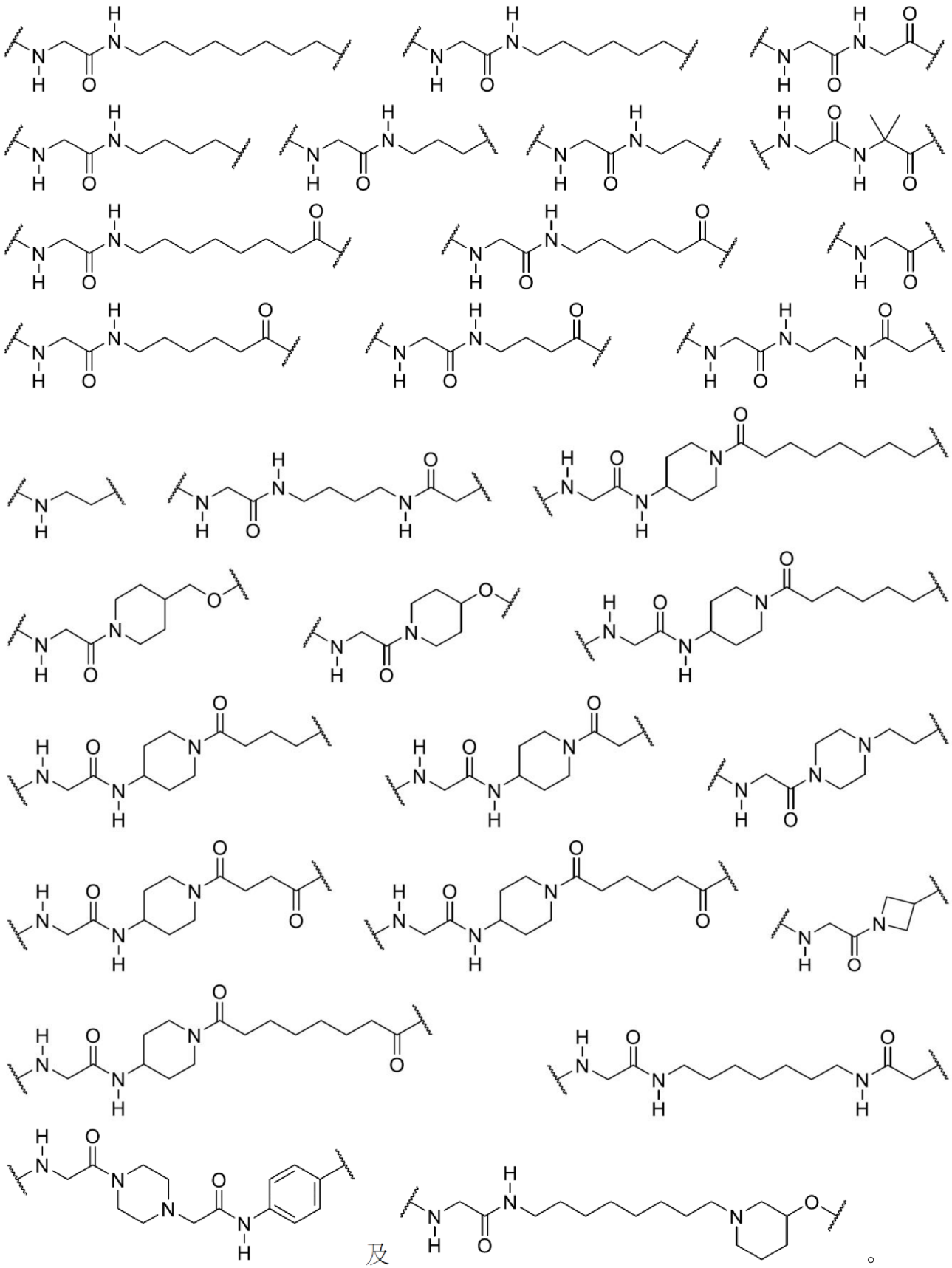
【0341】在某些實施例中，連接子(L或L^D)係選自由以下組成之群：



及

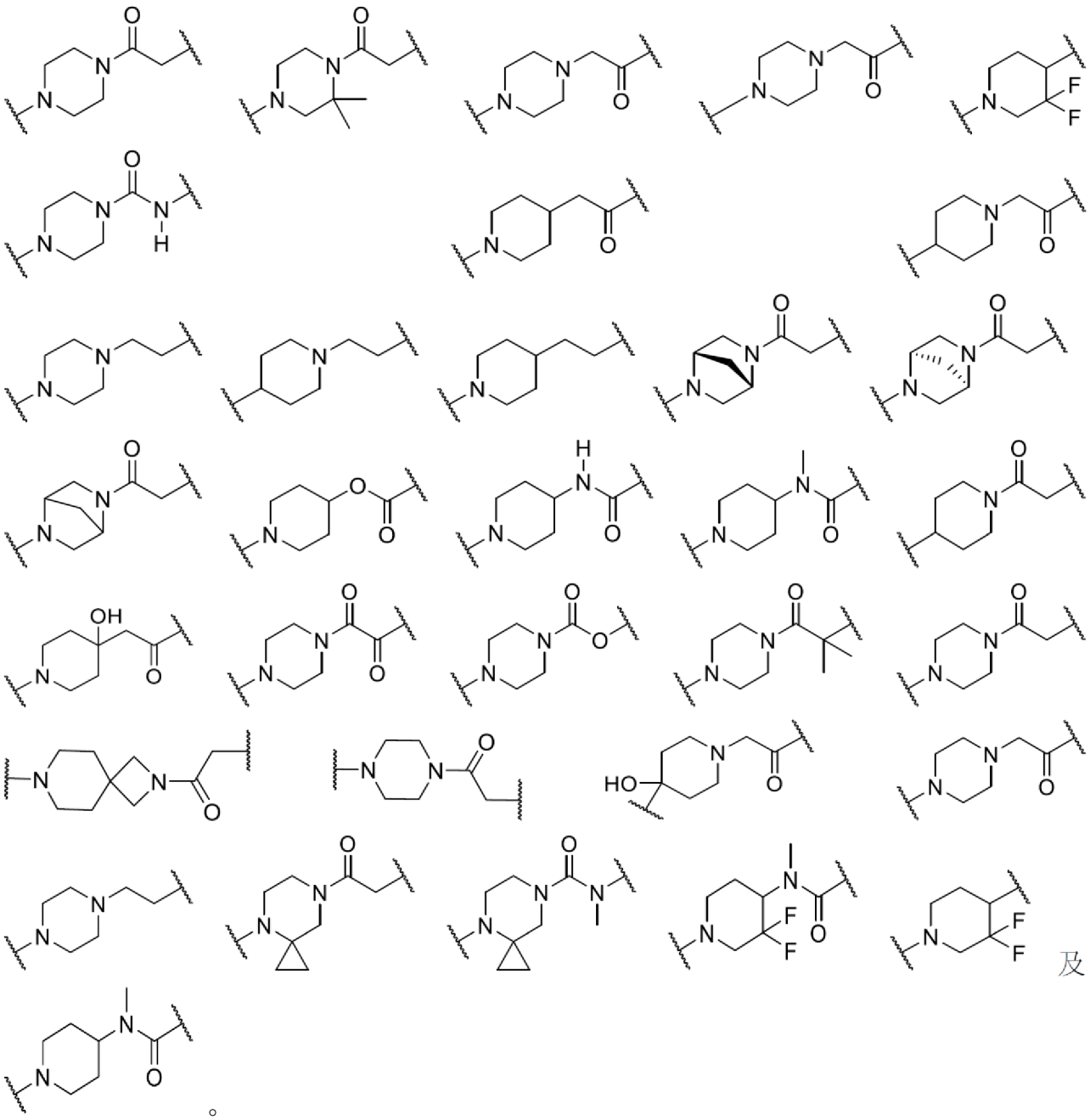
。

【0342】在某些實施例中，連接子(L或L^D)係選自由以下組成之群：



及 。

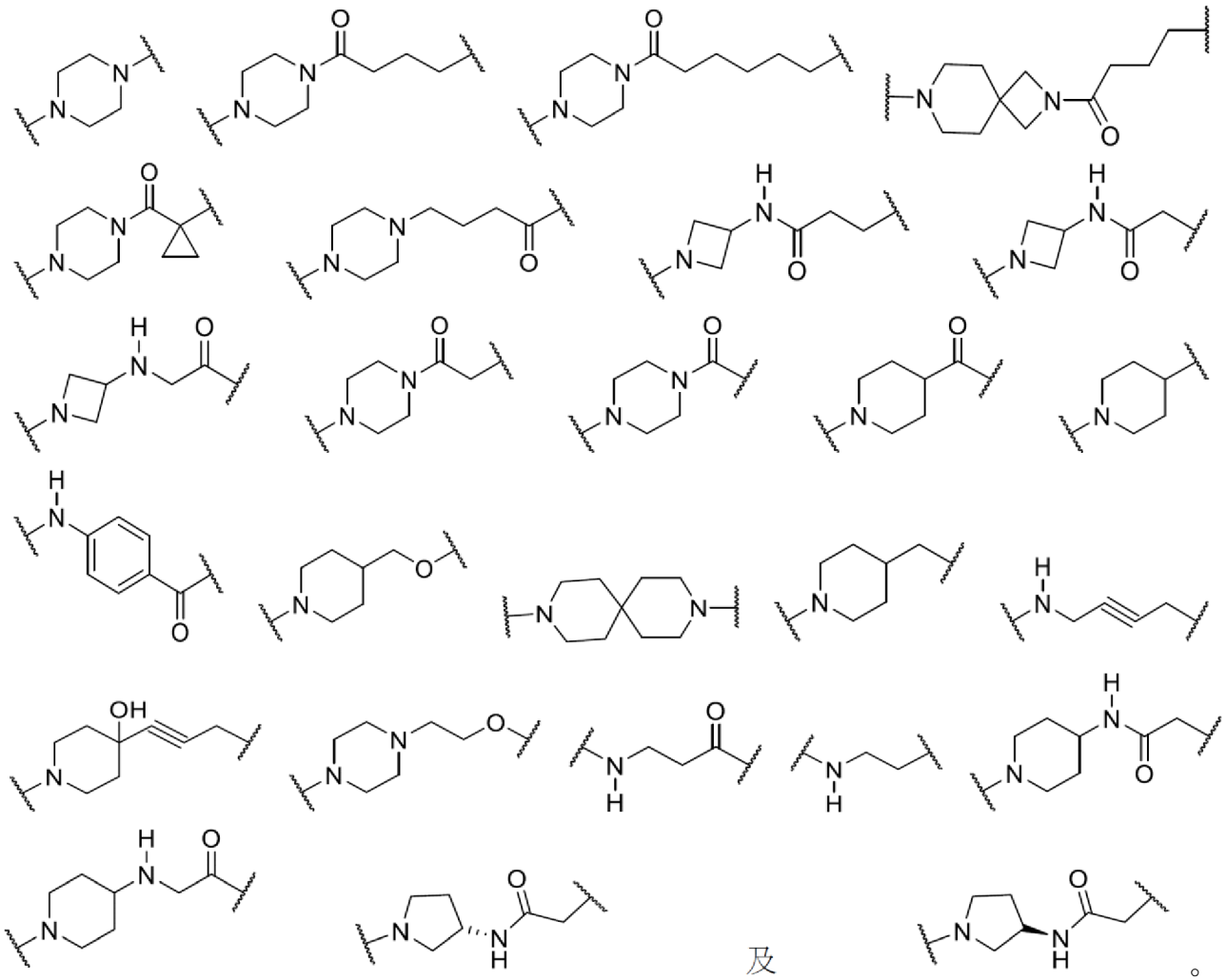
【0343】在某些實施例中，連接子(L或L^D)係選自由以下組成之群：



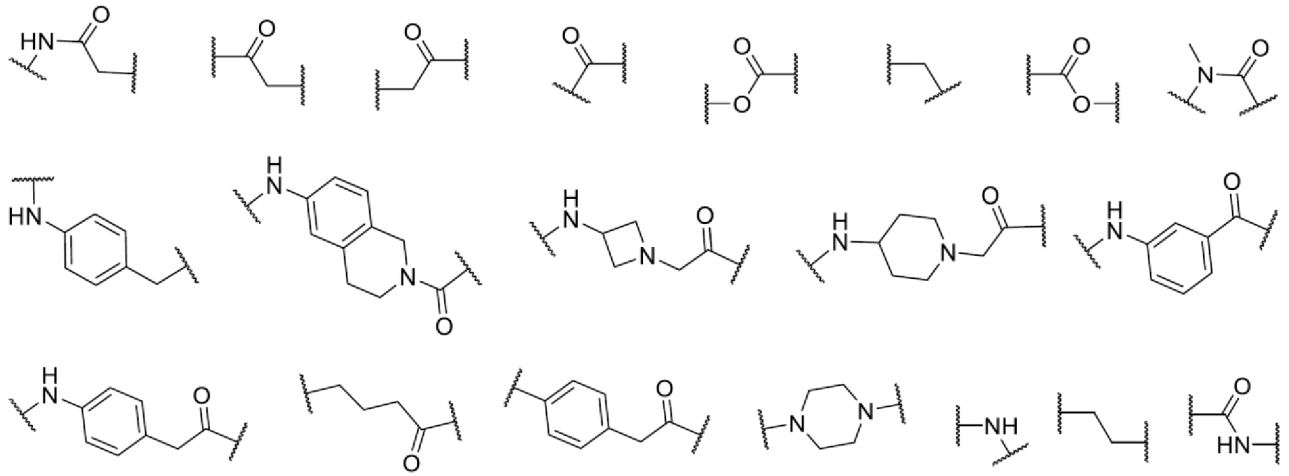
及

。

【0344】在某些實施例中，連接子(L或L^D)係選自由以下組成之群：

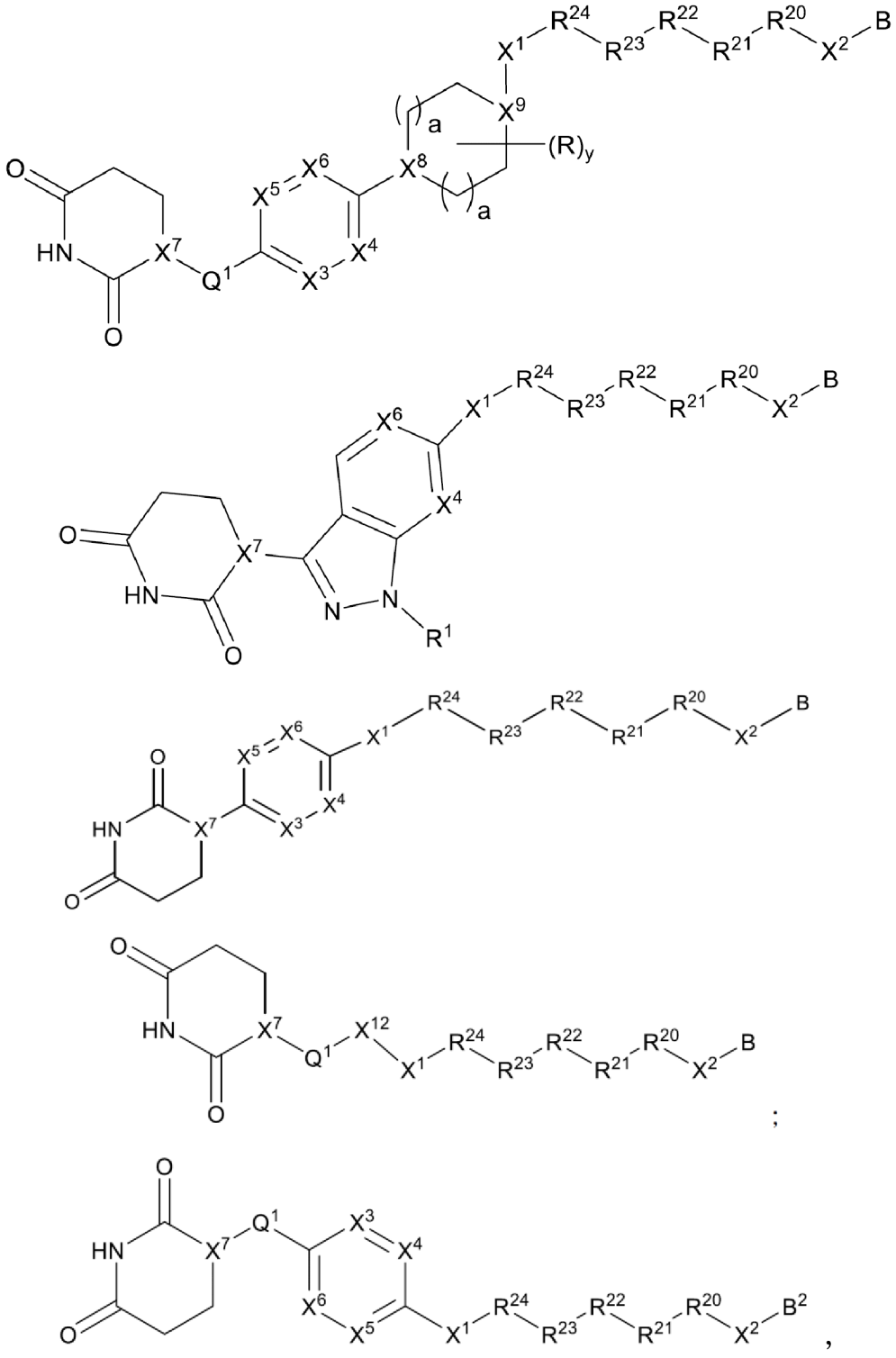


【0345】 在某些實施例中，連接子(L或L^D)係選自：



【0346】 在某些實施例中，上文繪製之連接子在左側連接至B基團。在其他實施例中，上文繪製之連接子在右側連接至B基團。

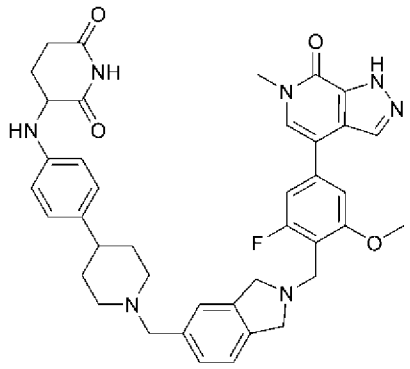
【0347】 在某些實施例中，本發明化合物係選自：

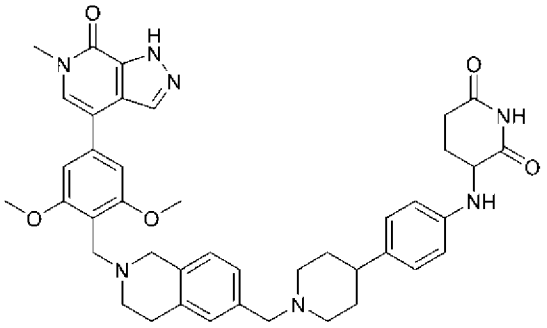


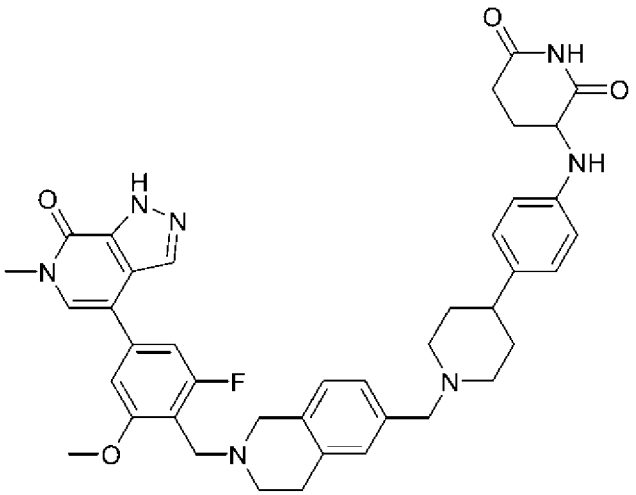
或其醫藥學上可接受之鹽。

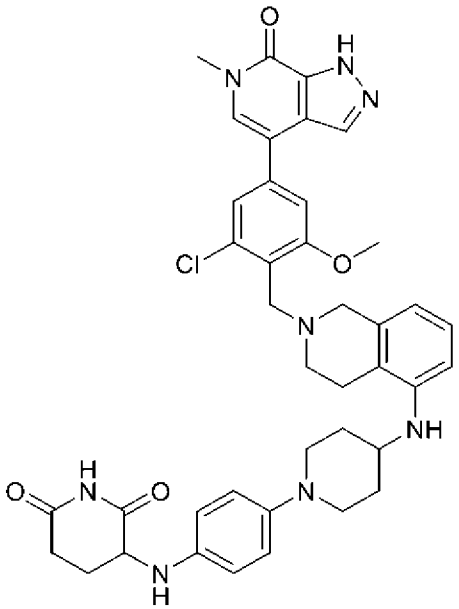
V.本發明化合物之另外非限制性實例

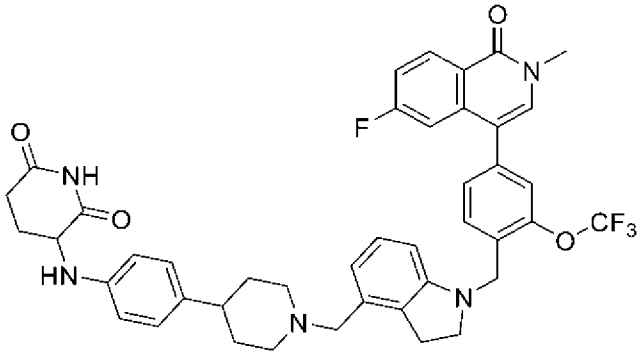
【0348】 在某些實施例中，本發明化合物係選自：

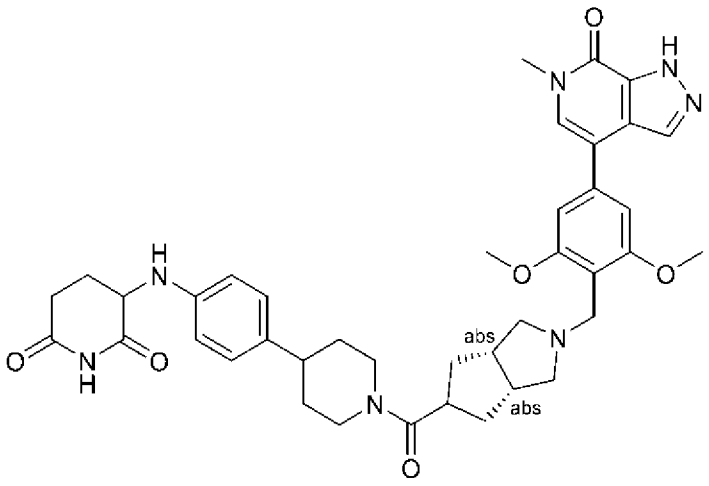


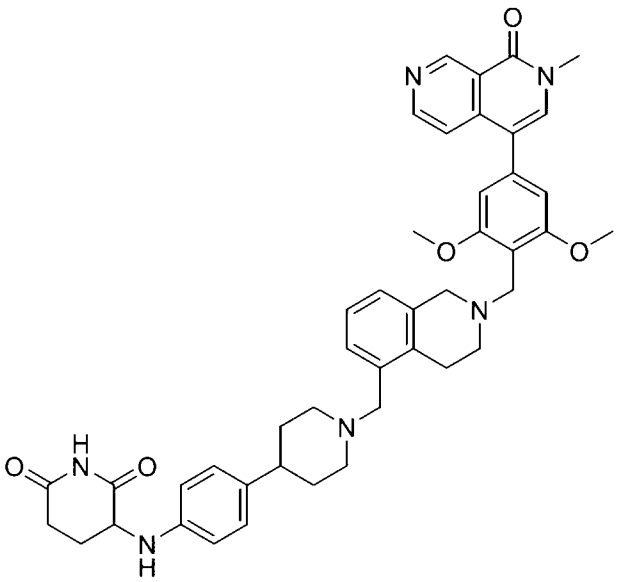


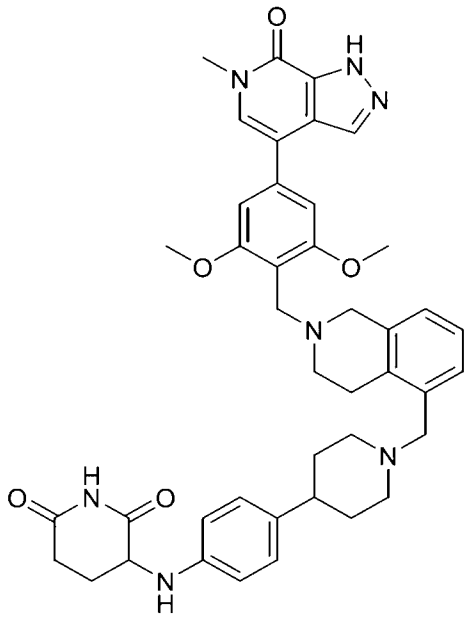


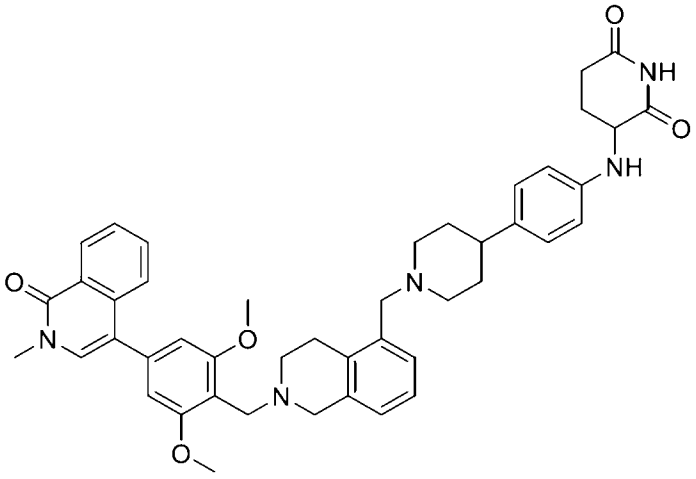


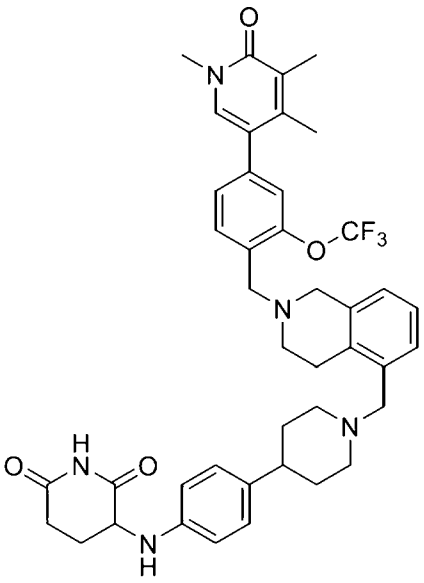


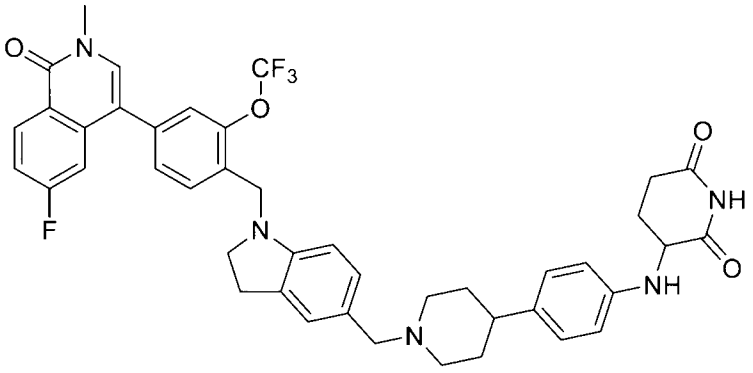


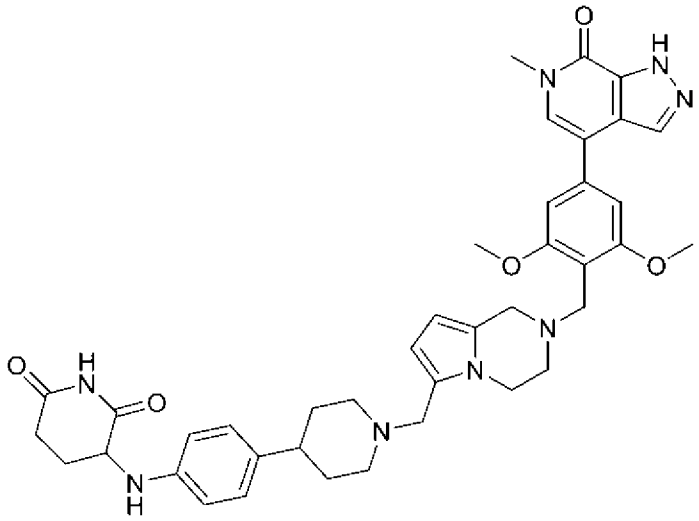


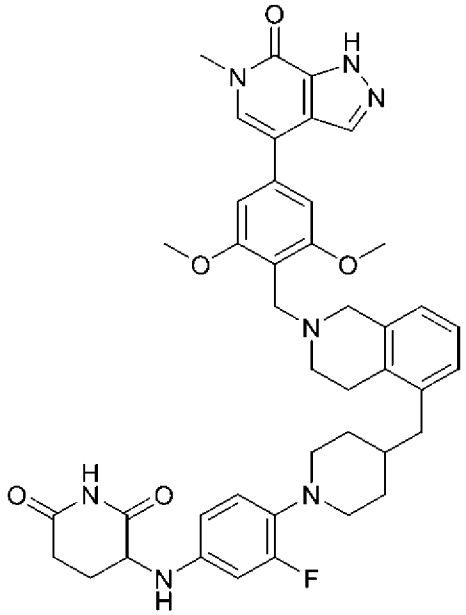


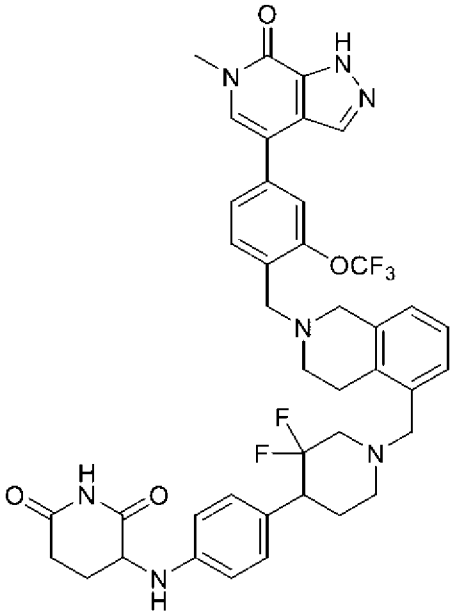


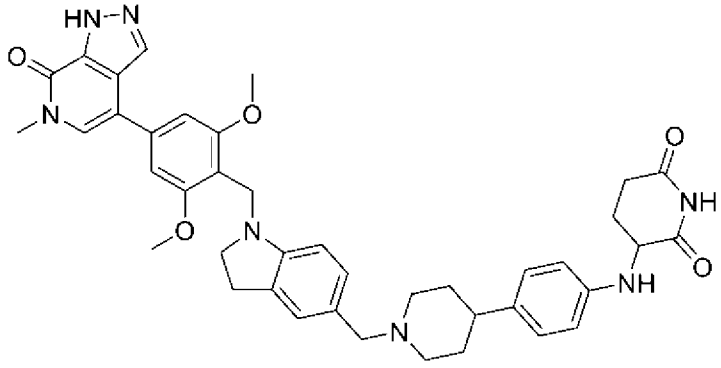


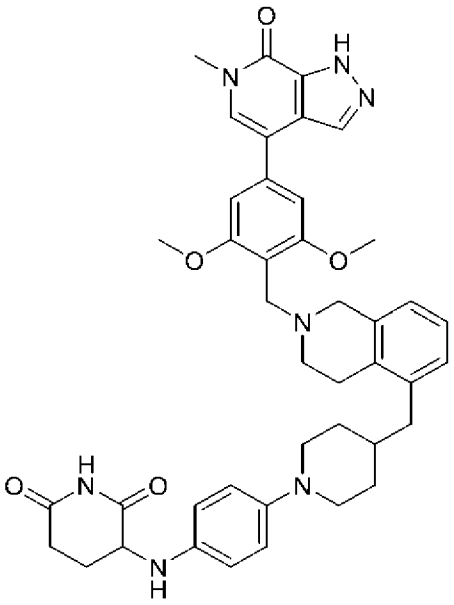


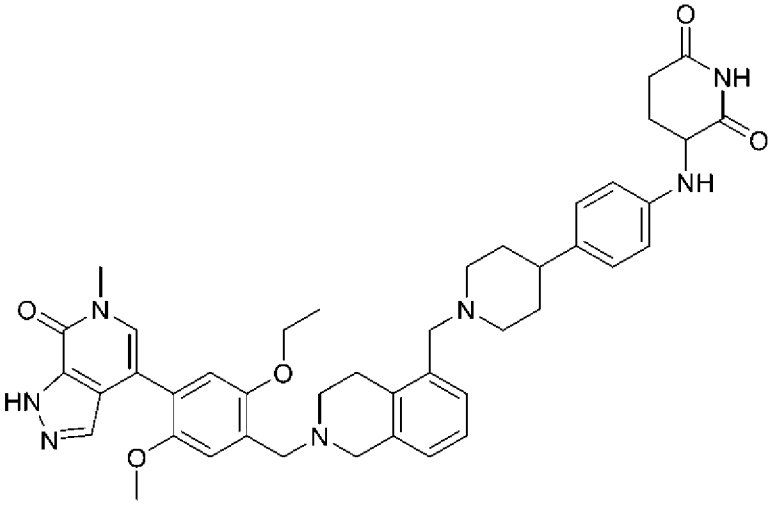


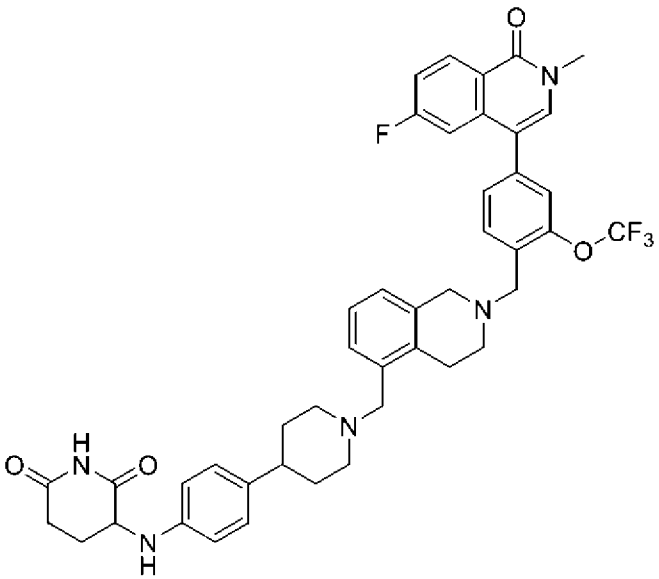


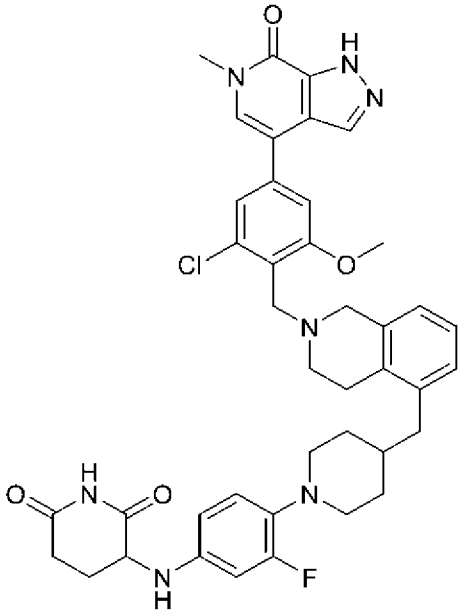


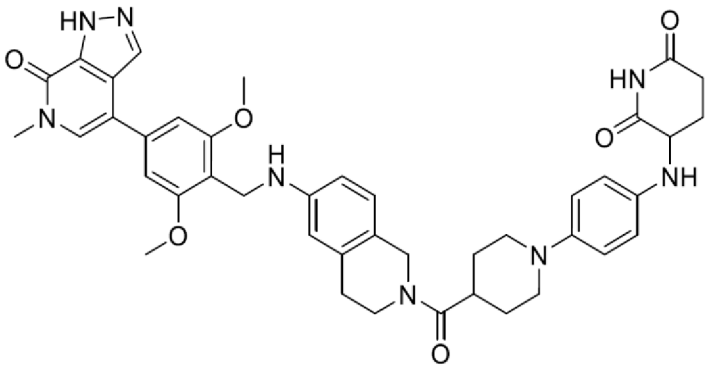


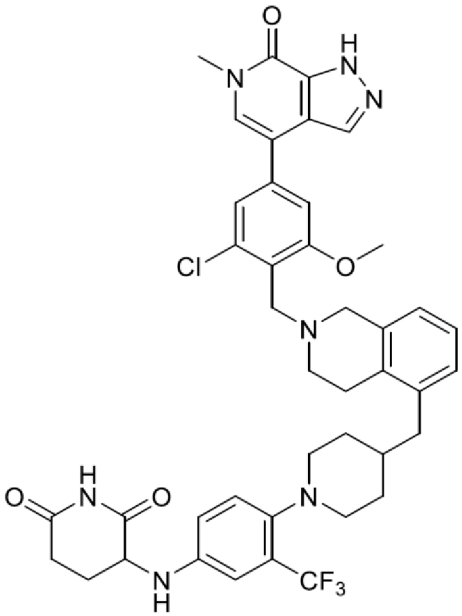


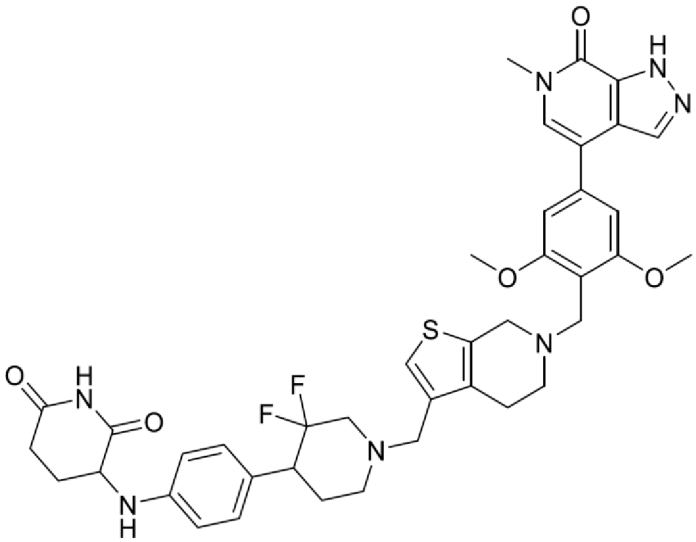


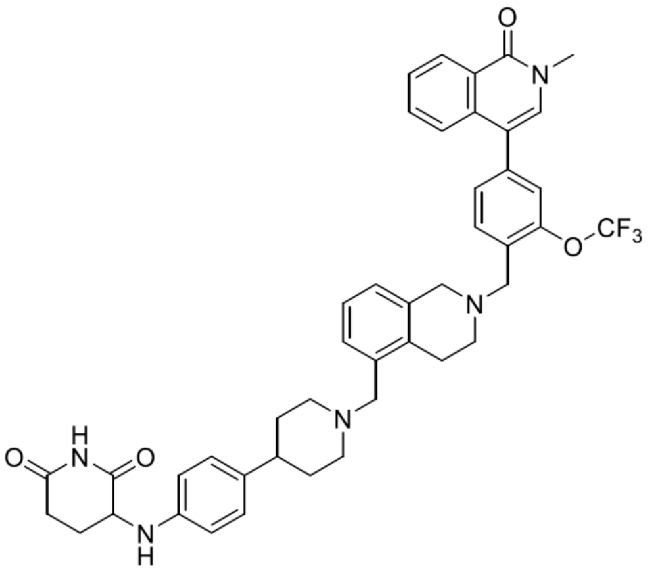




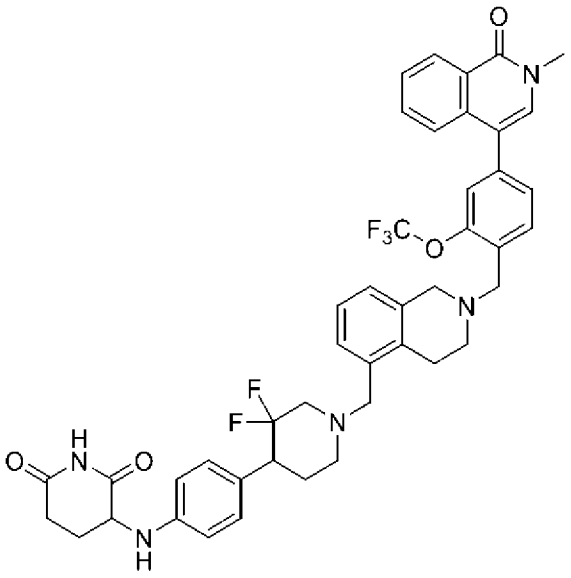






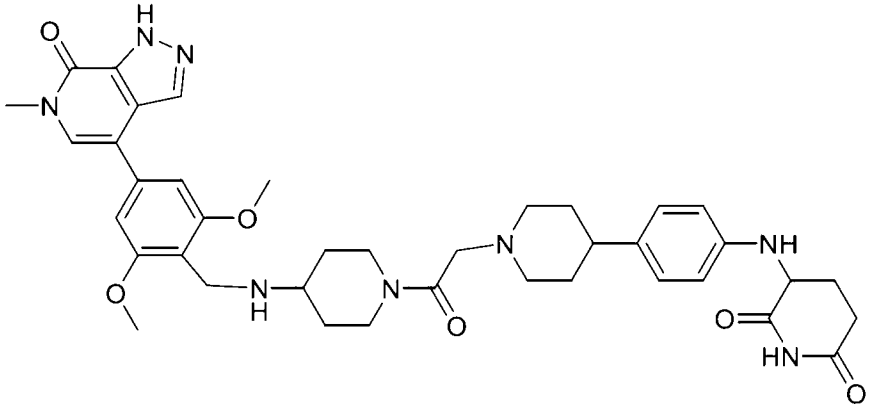


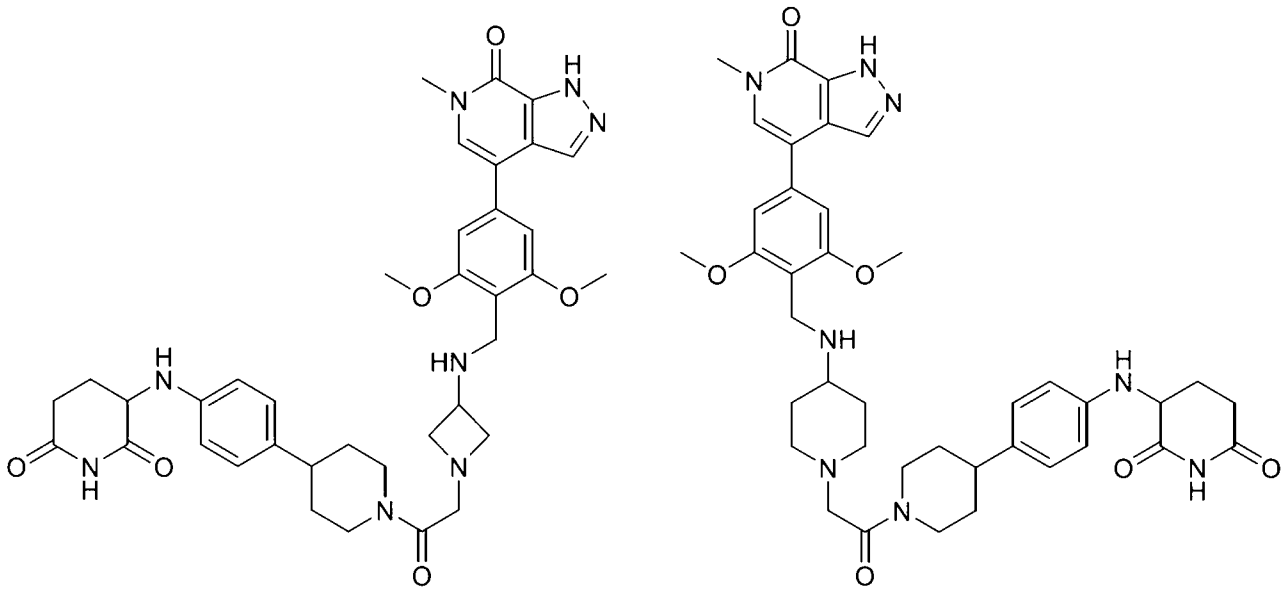
及

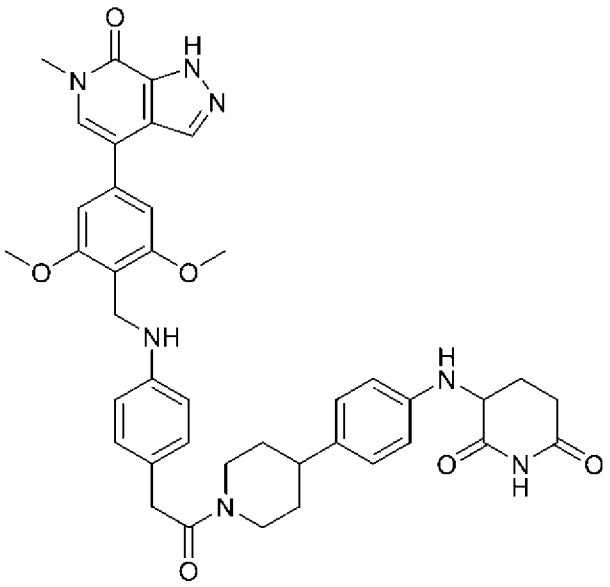


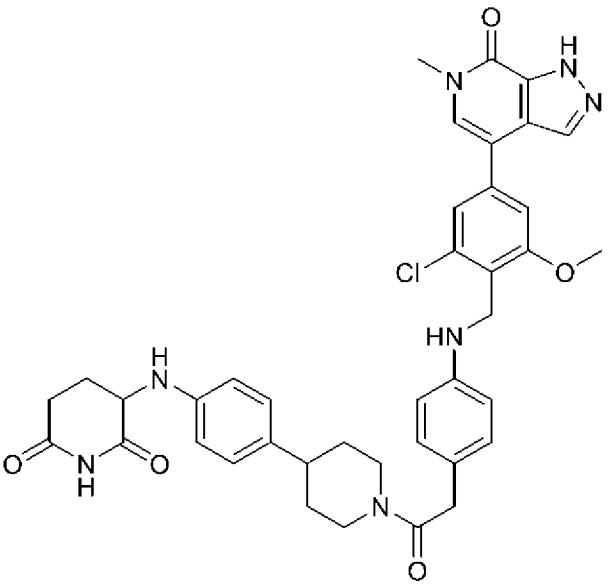
。

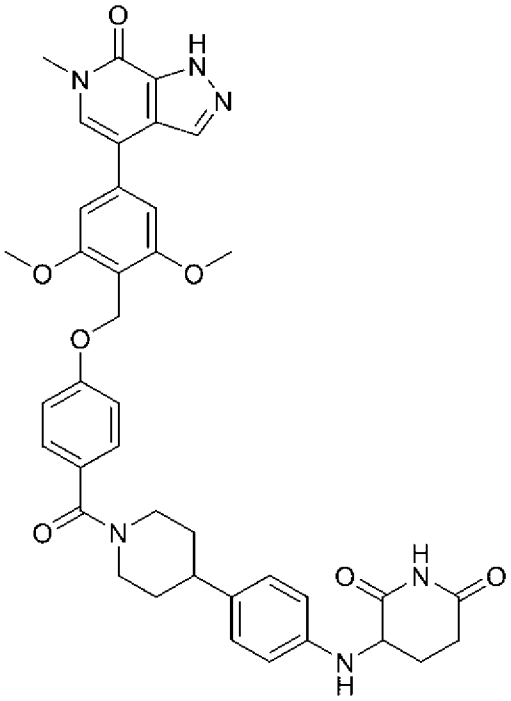
【0349】在某些實施例中，本發明化合物係選自：

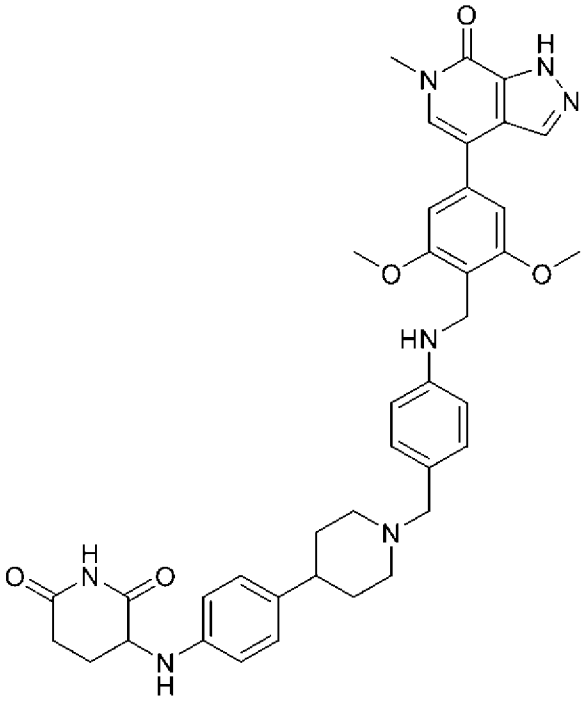


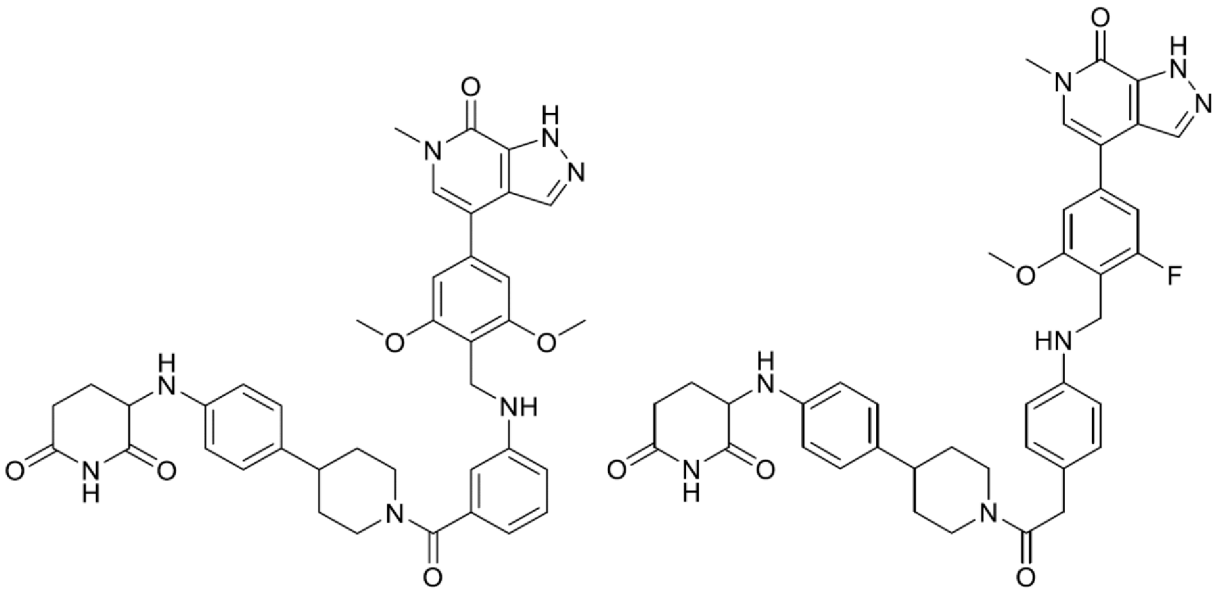


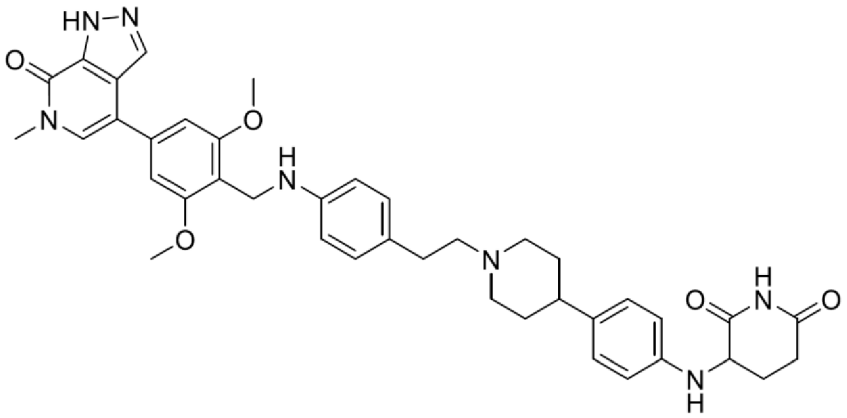






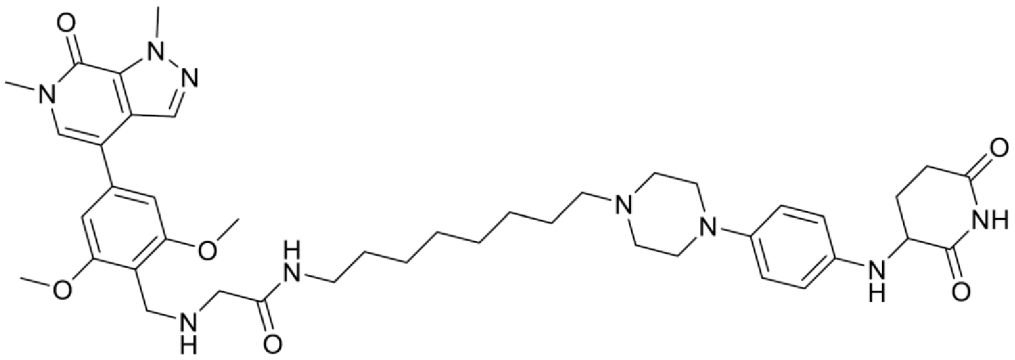


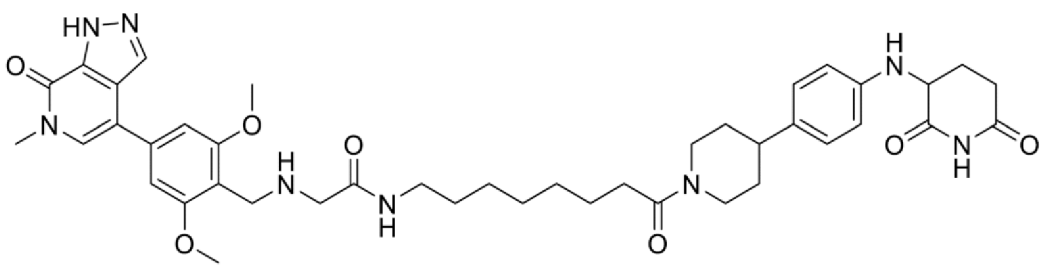


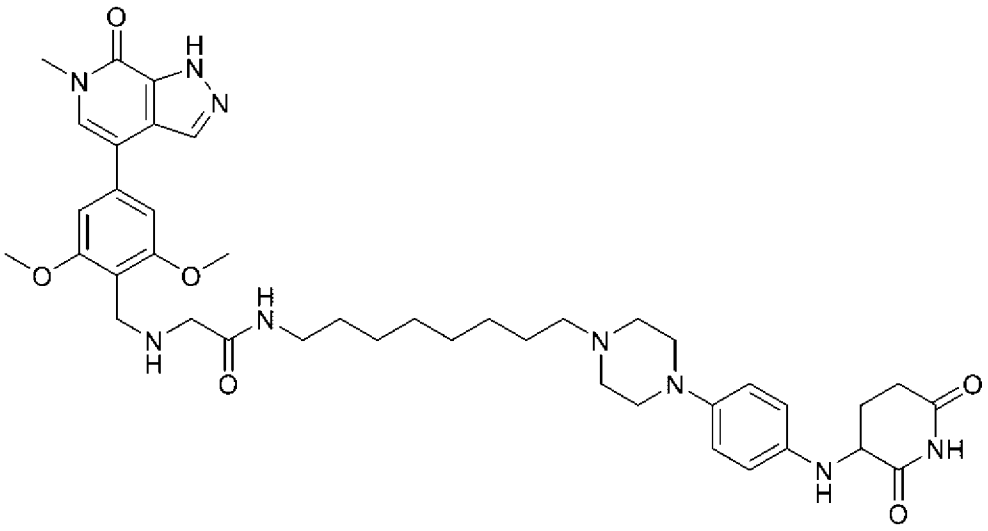


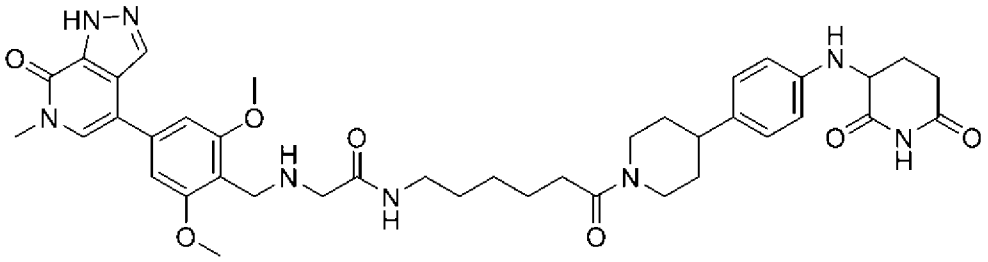
及 。

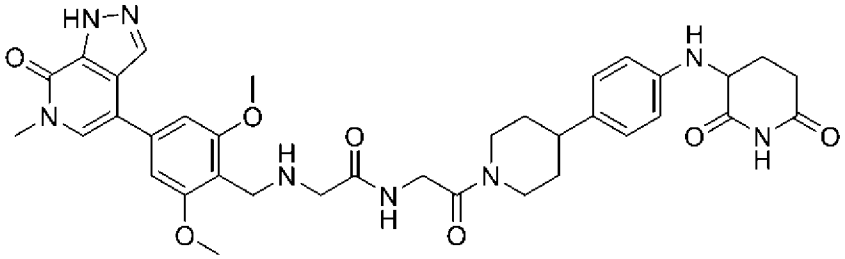
【0350】 在某些實施例中，本發明化合物係選自：

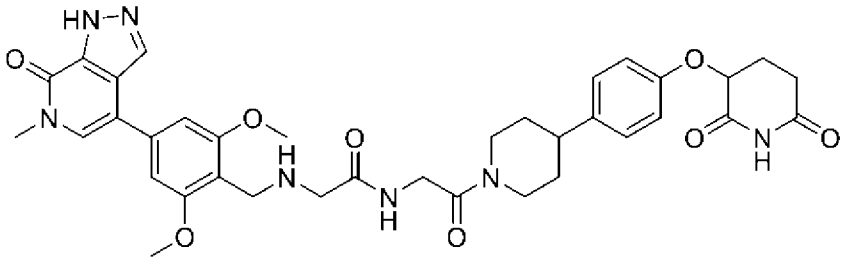


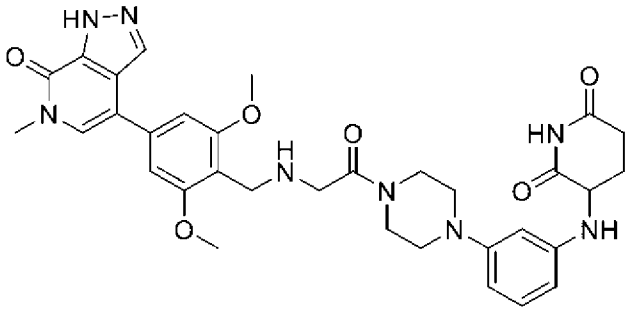


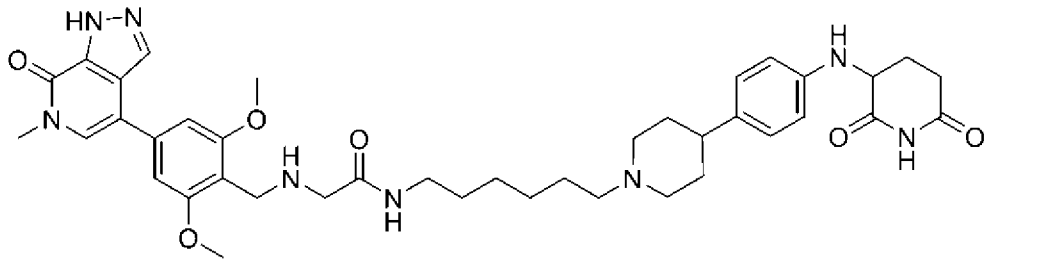


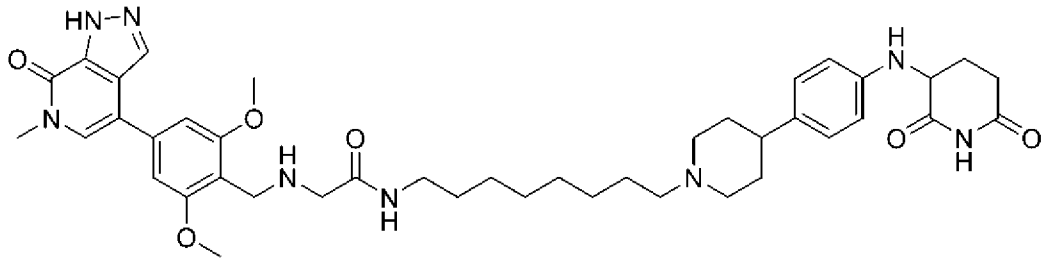


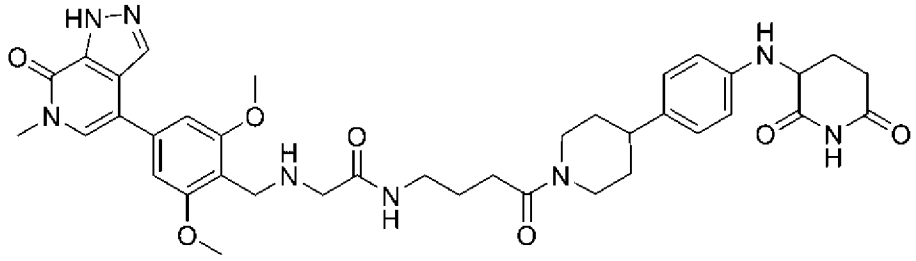


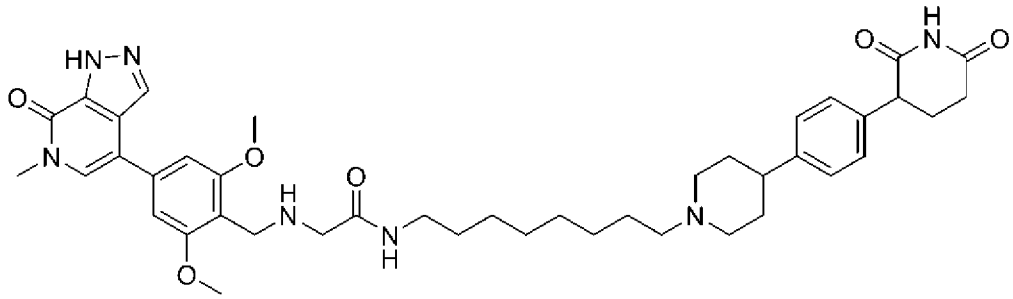


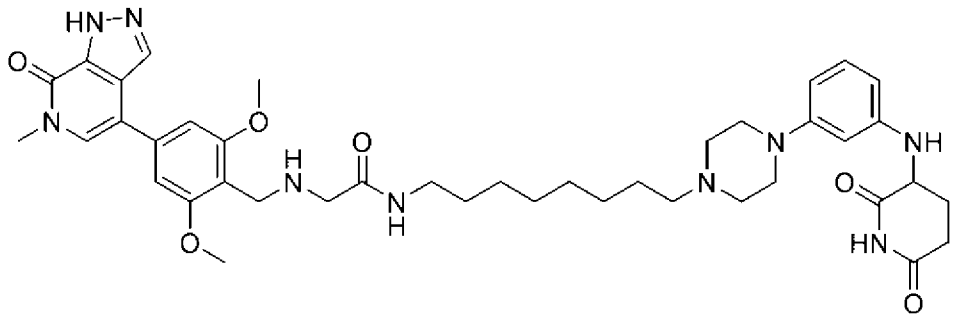


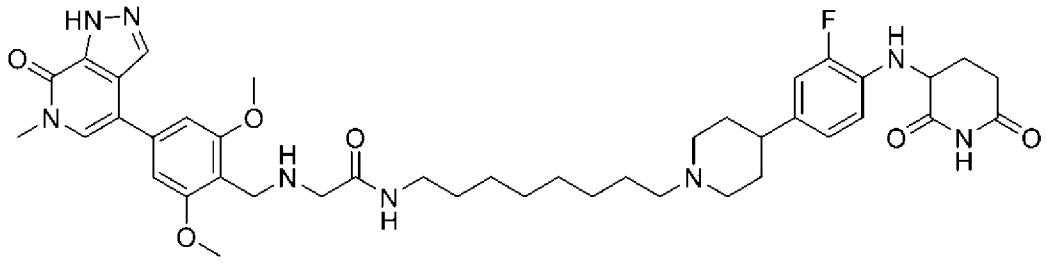


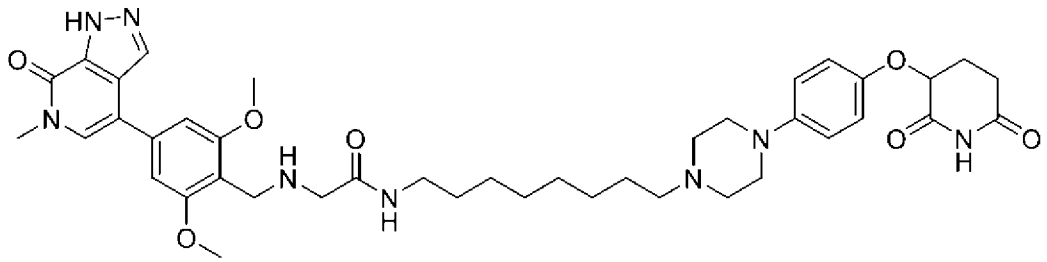


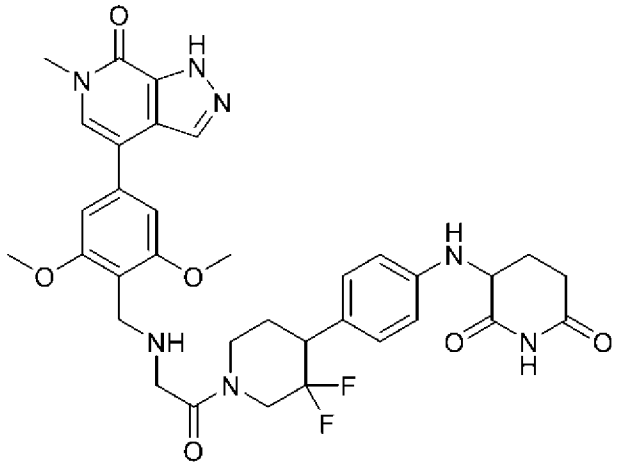


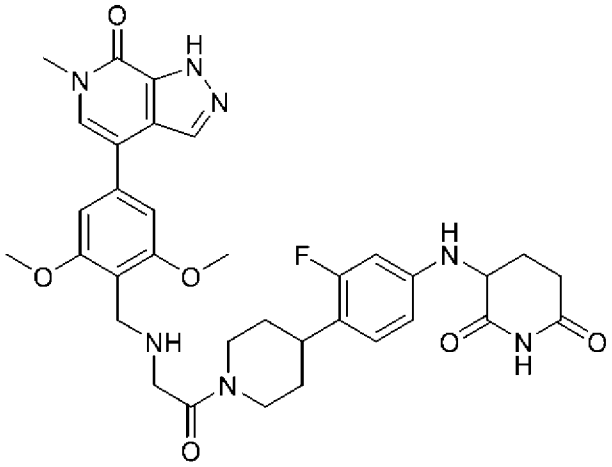


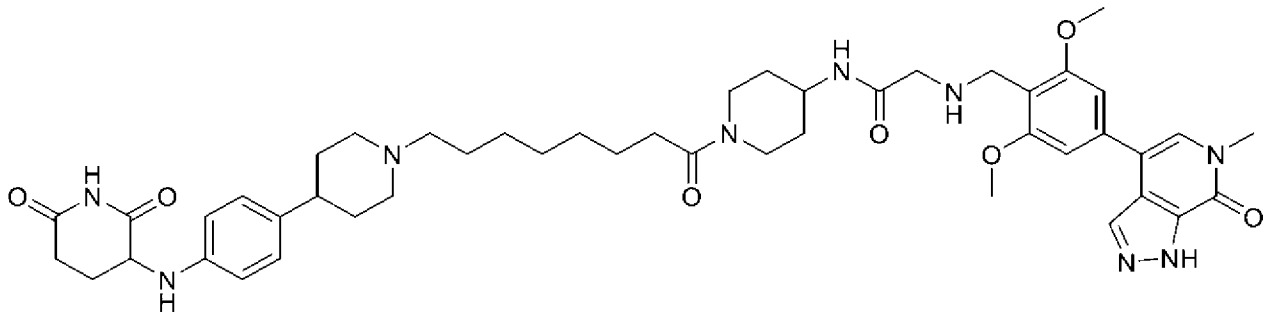


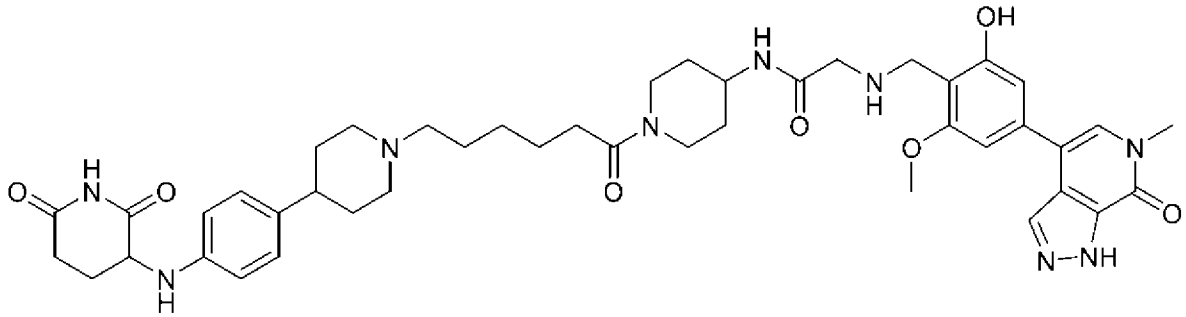


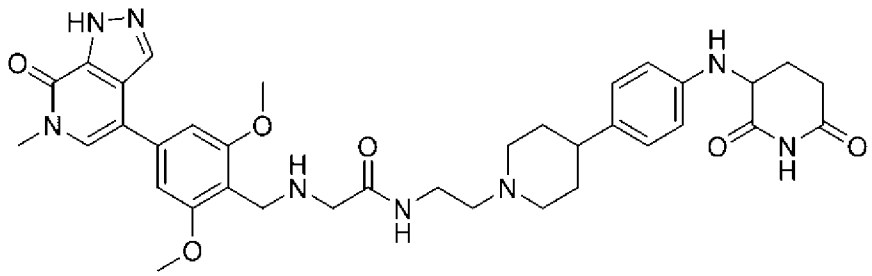


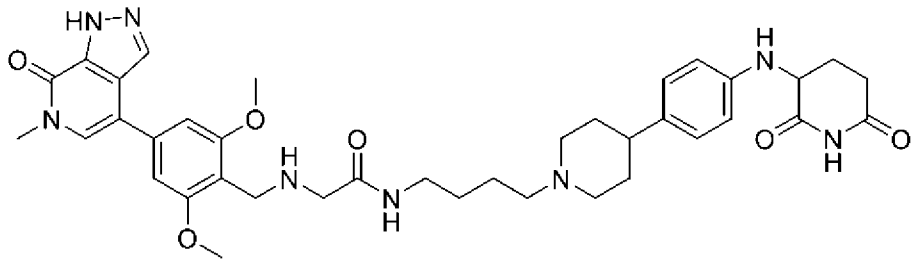


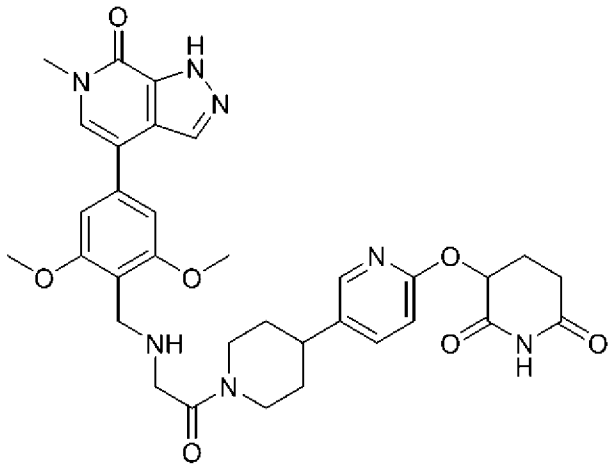


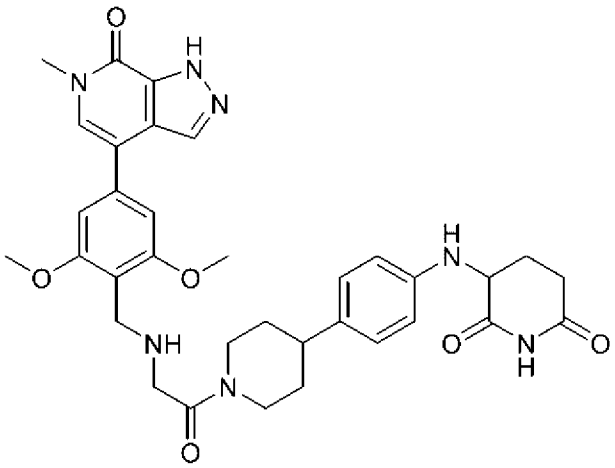


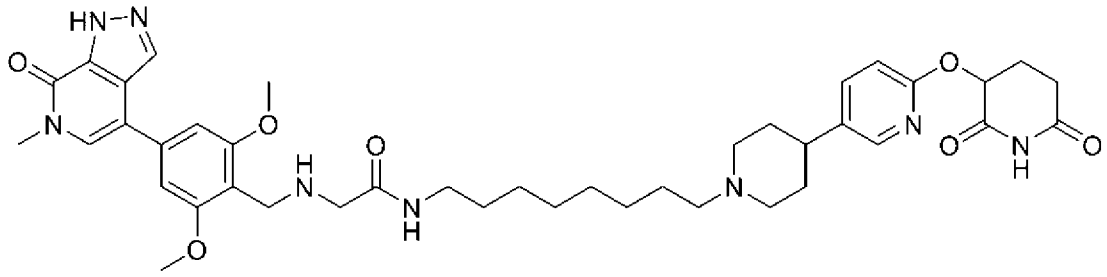


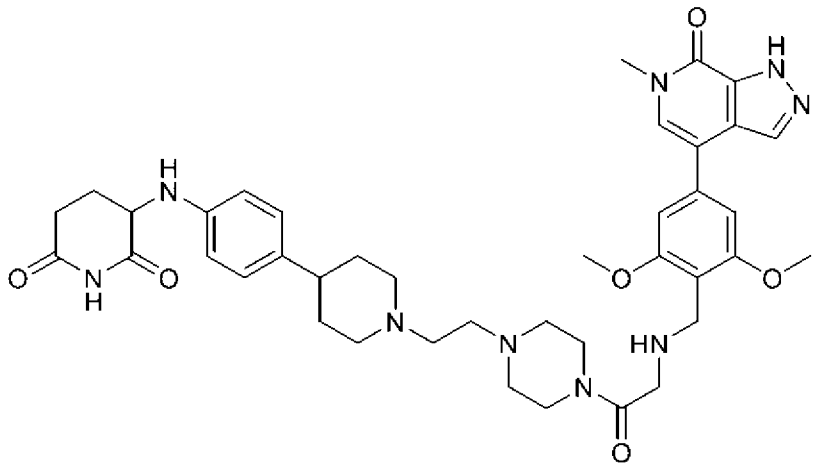


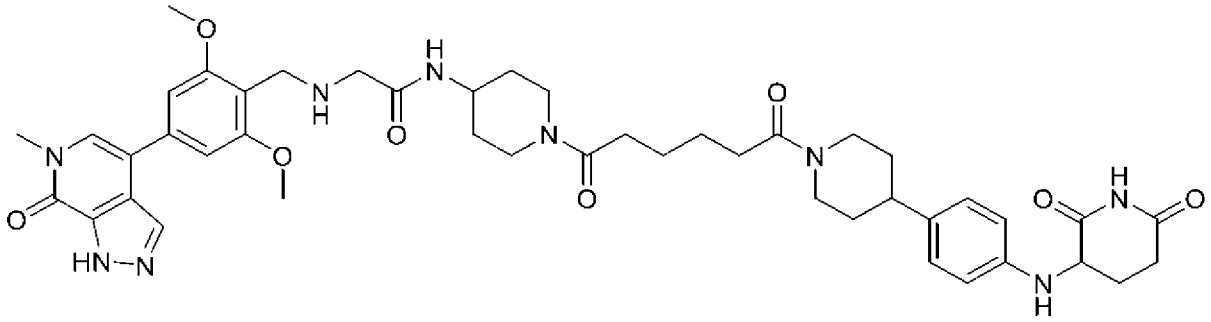


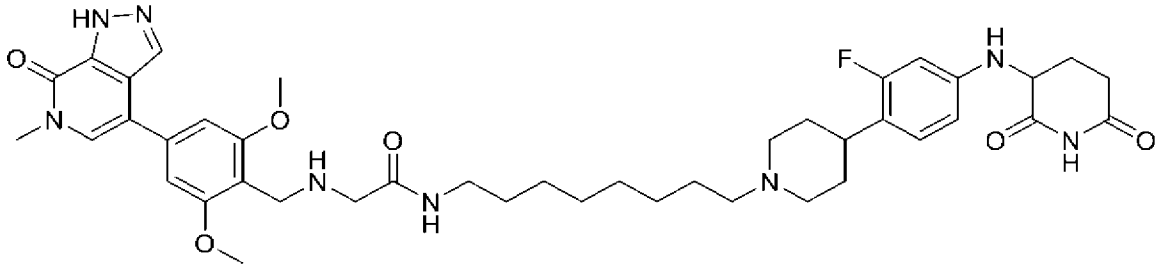


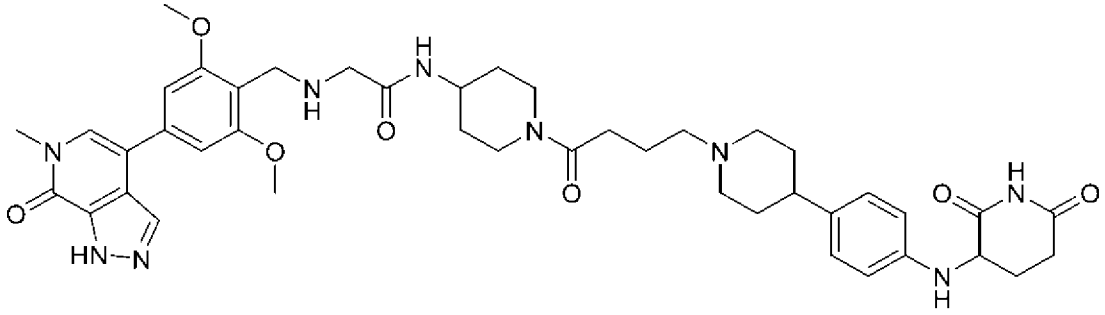


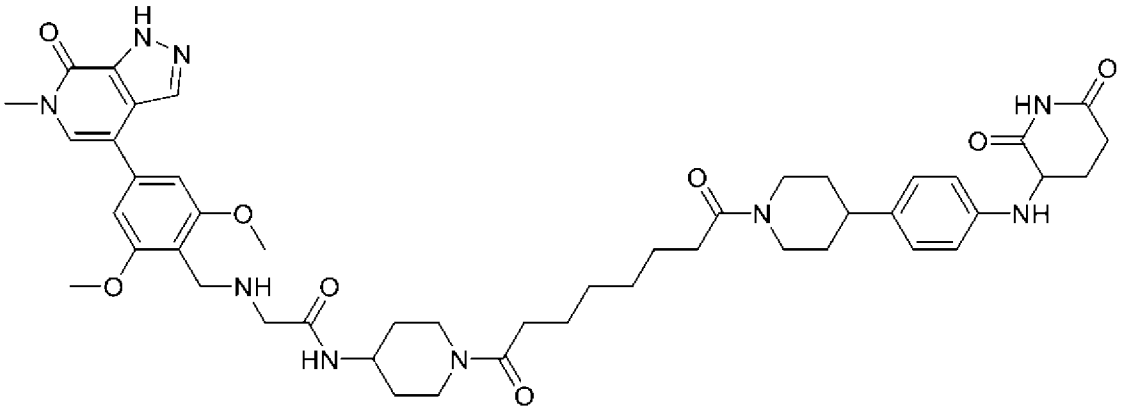


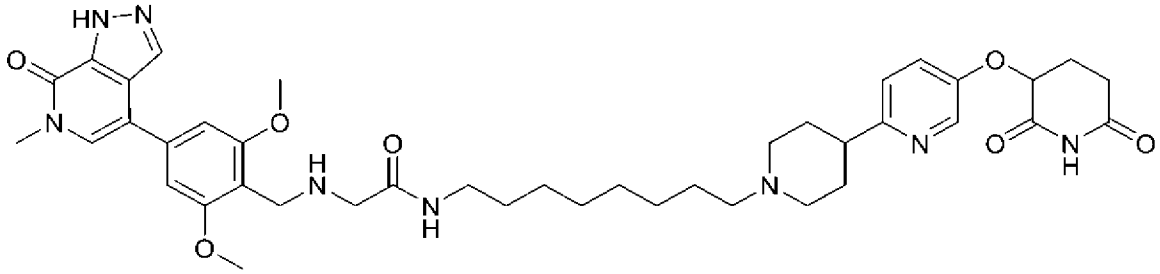


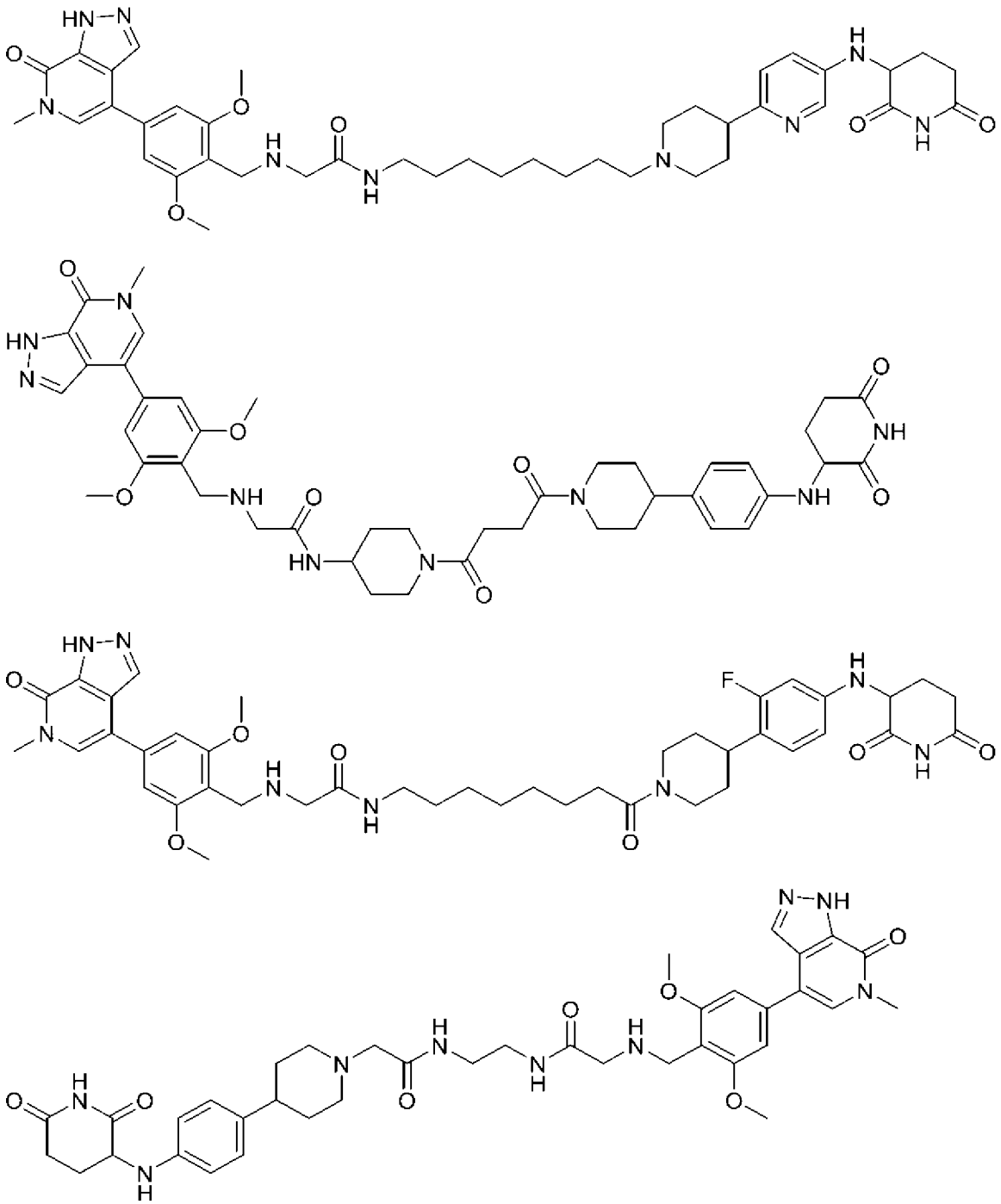


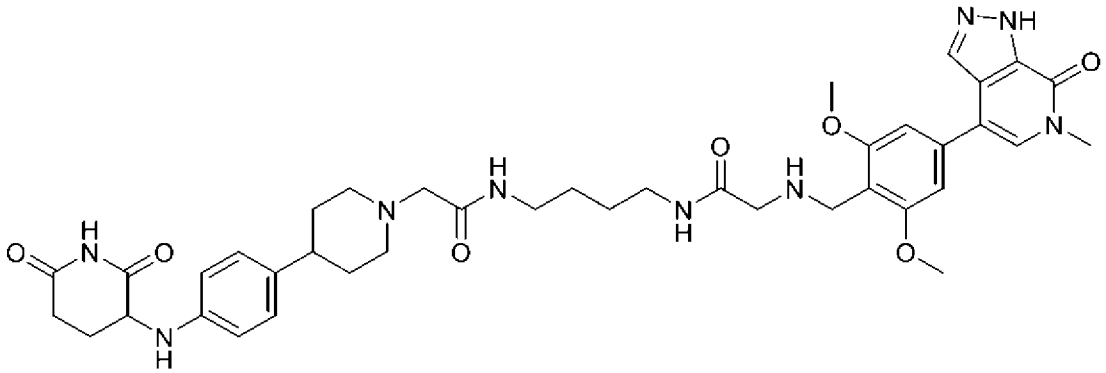


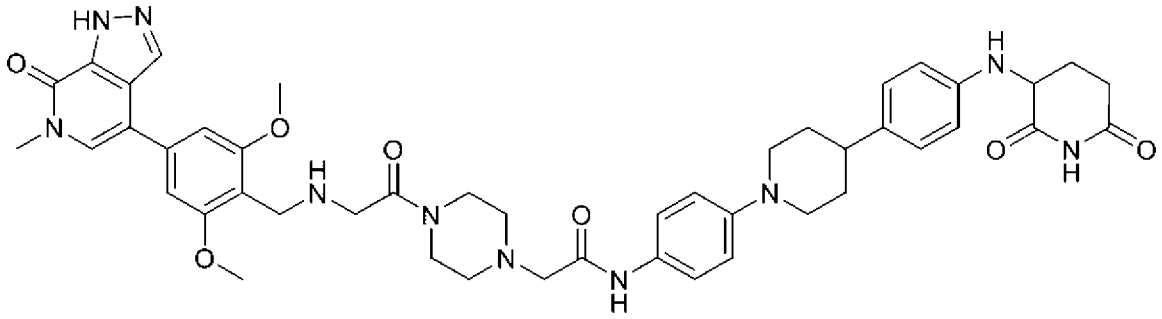


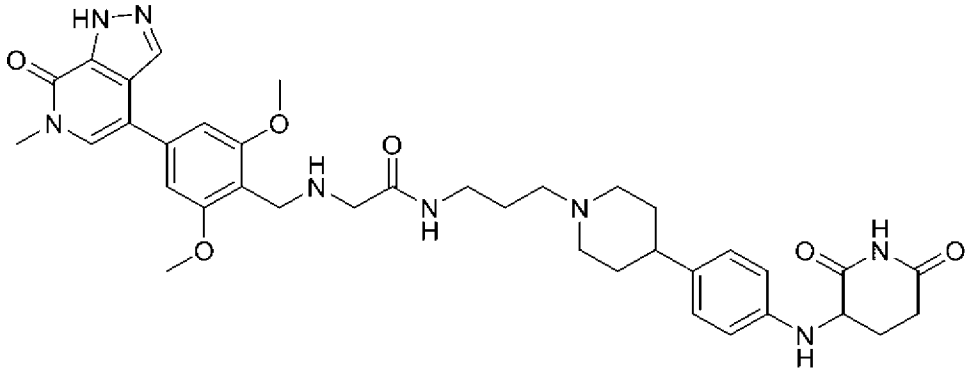


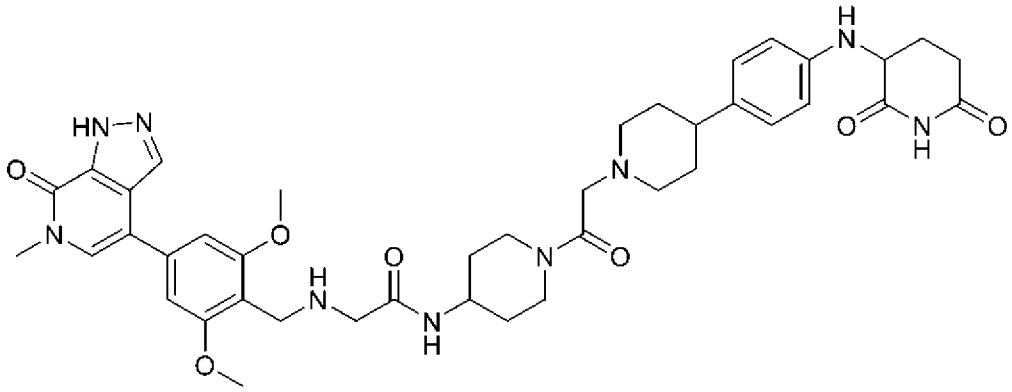


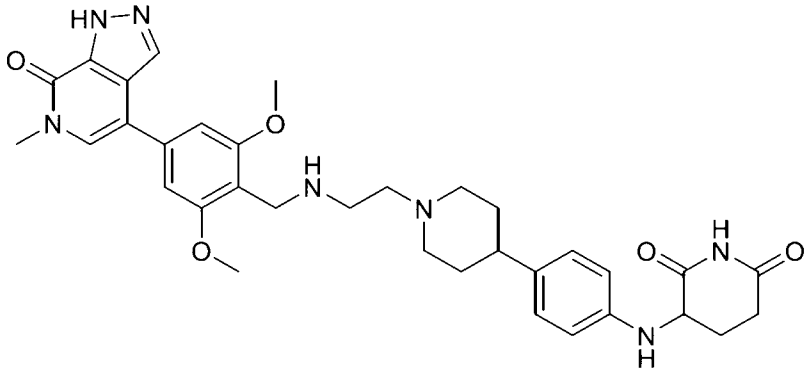


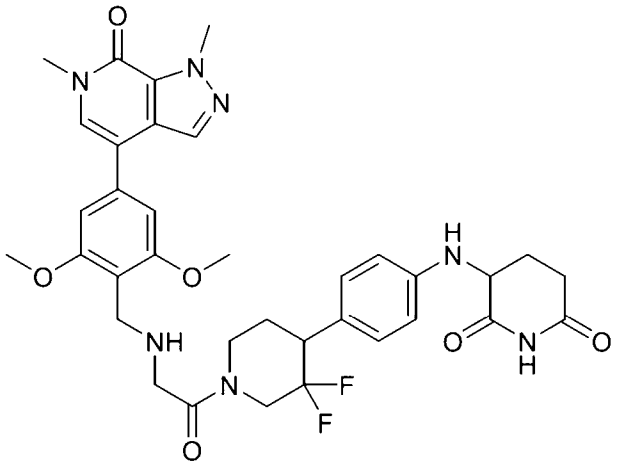


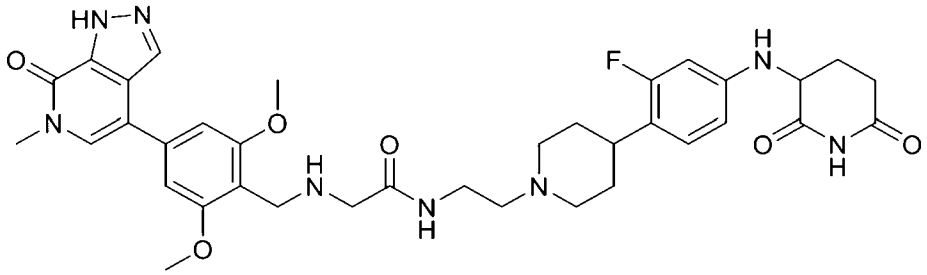


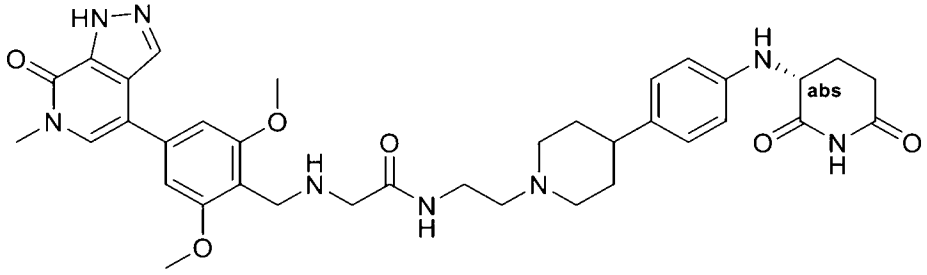


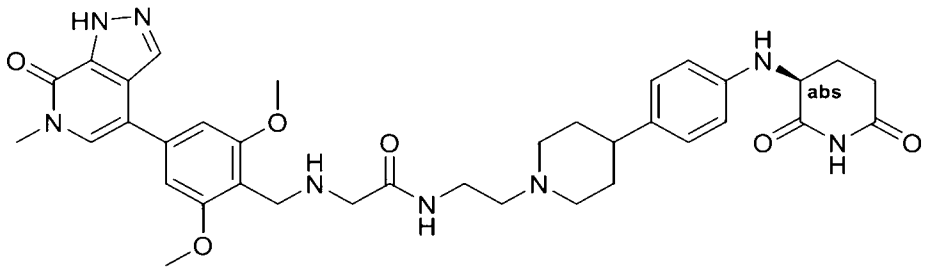


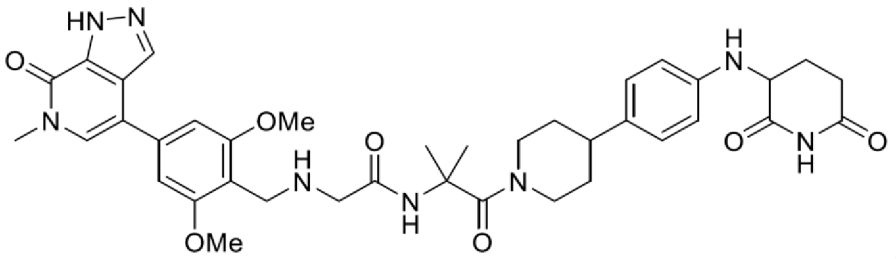


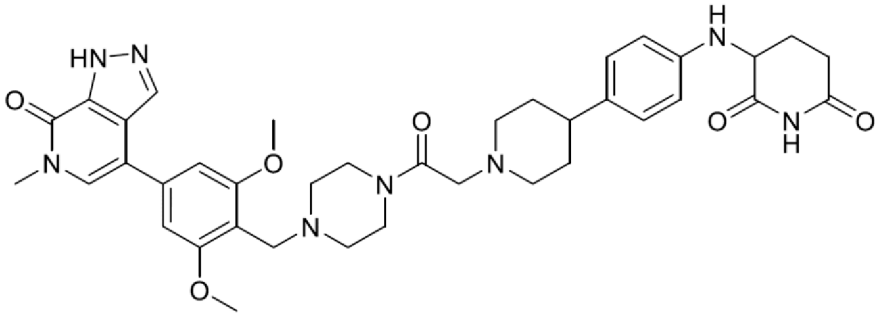


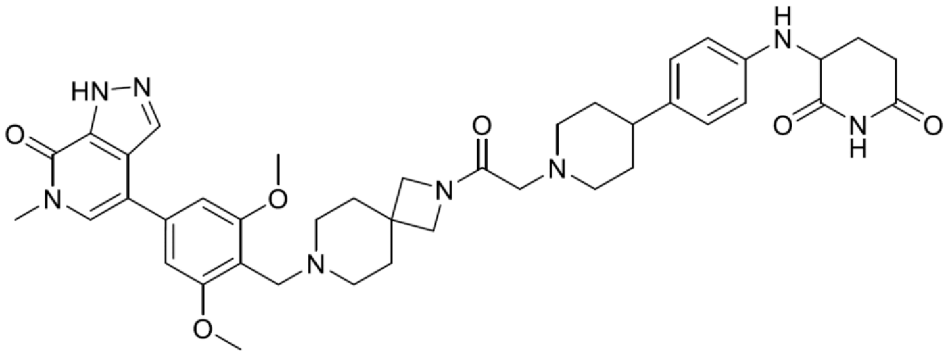


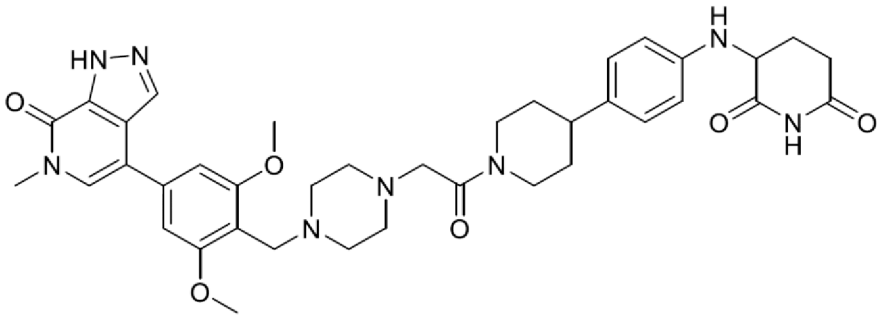


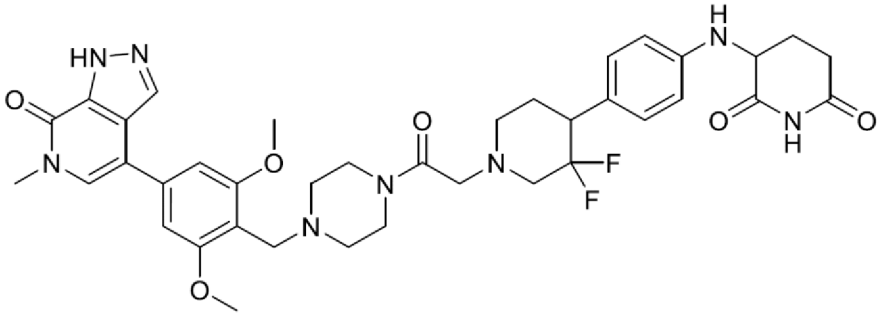


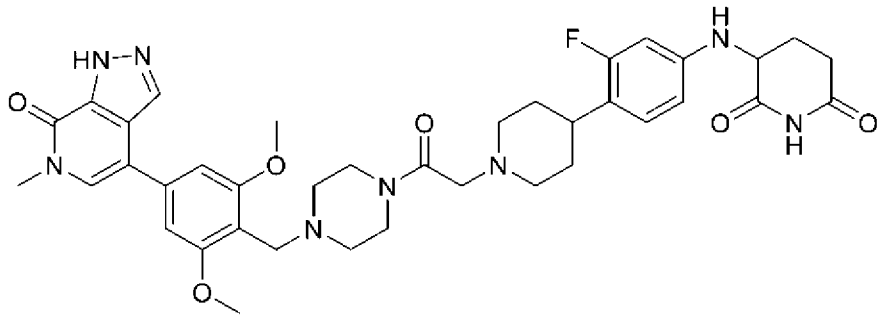


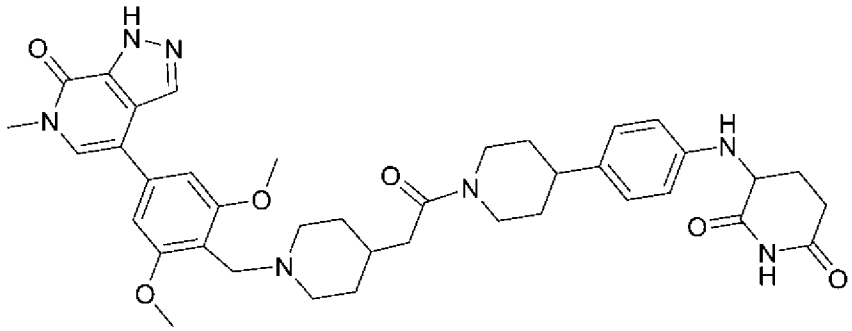


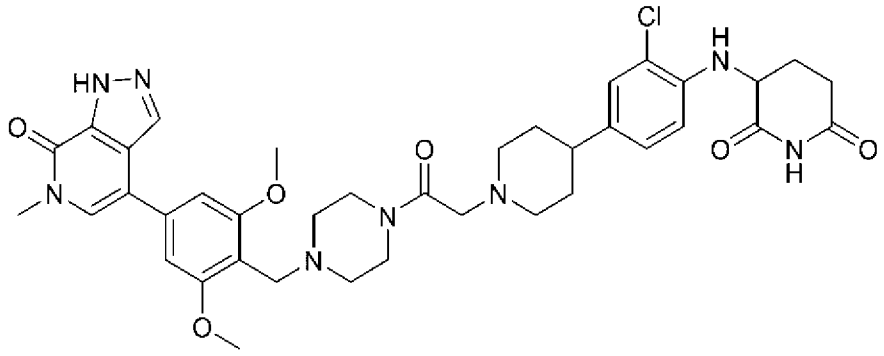


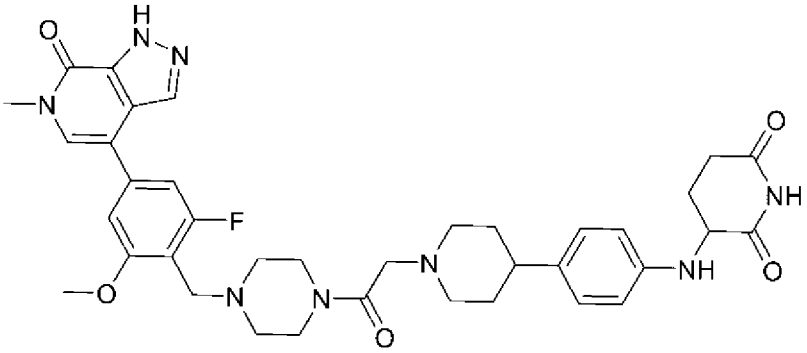


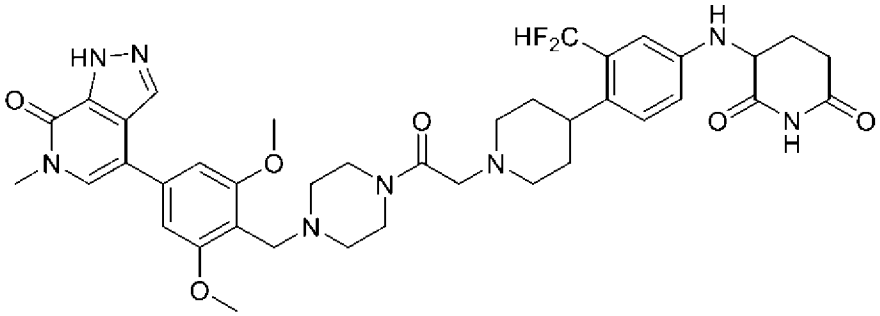


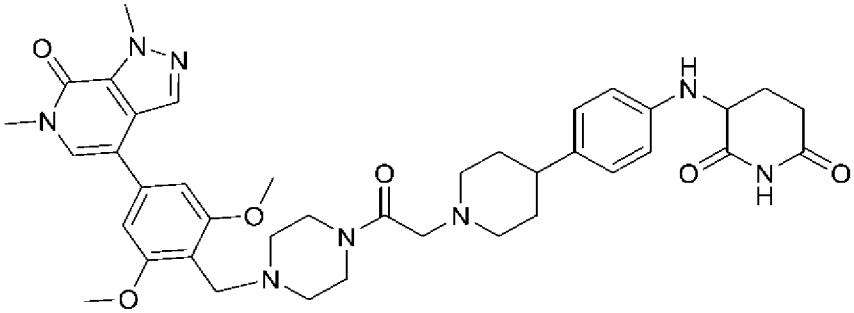


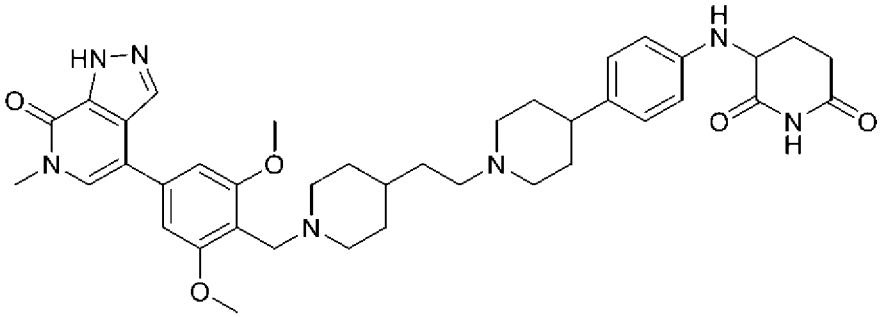


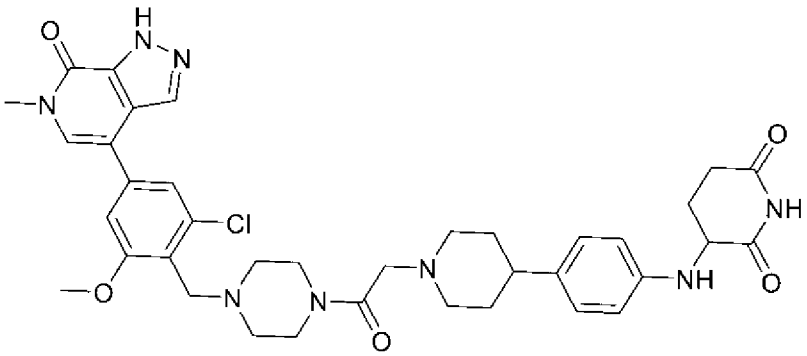


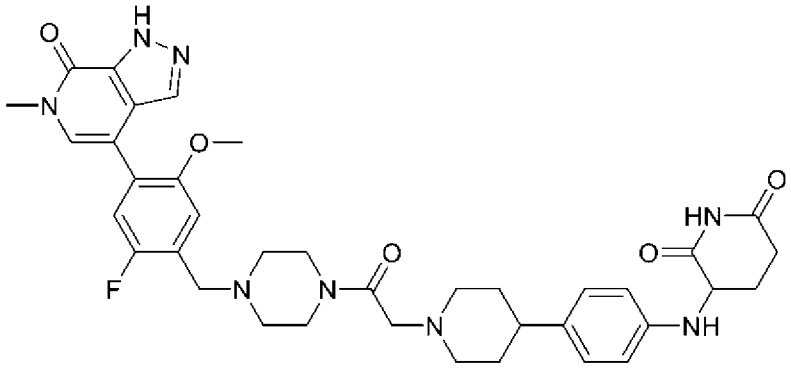


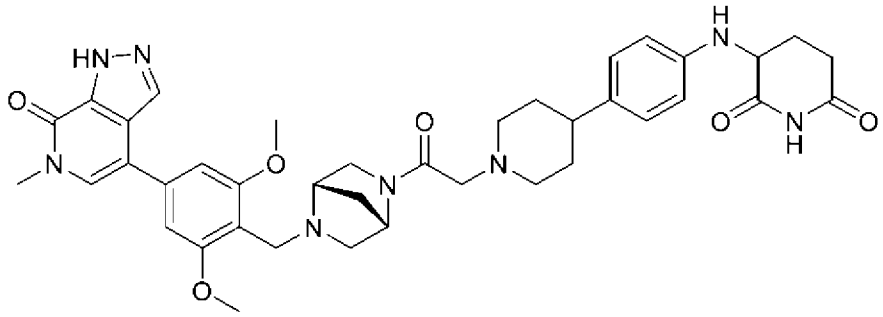


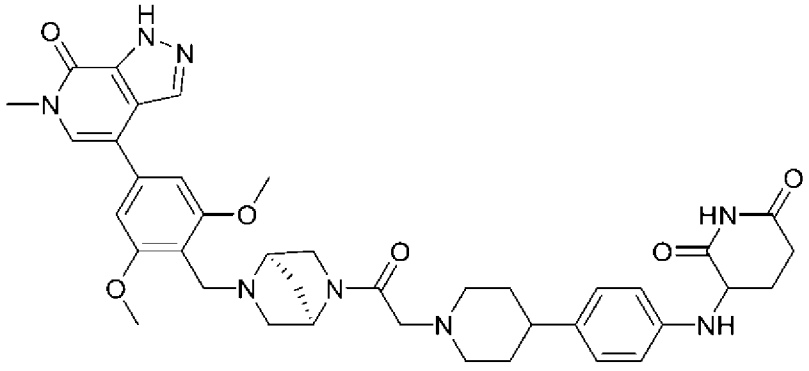


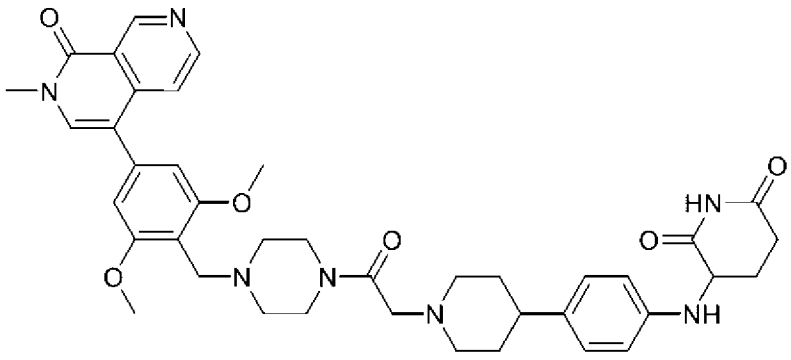


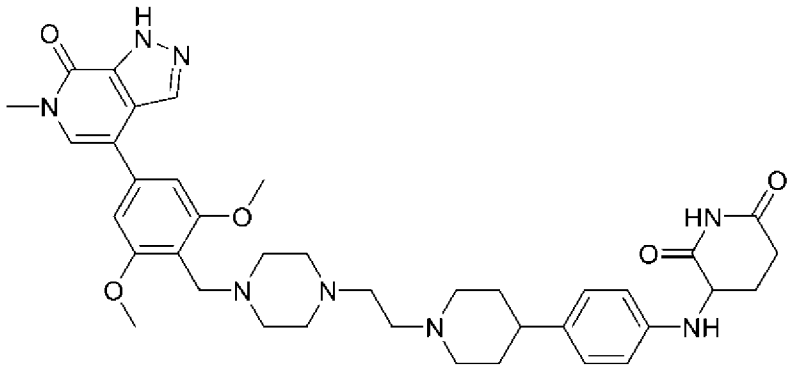


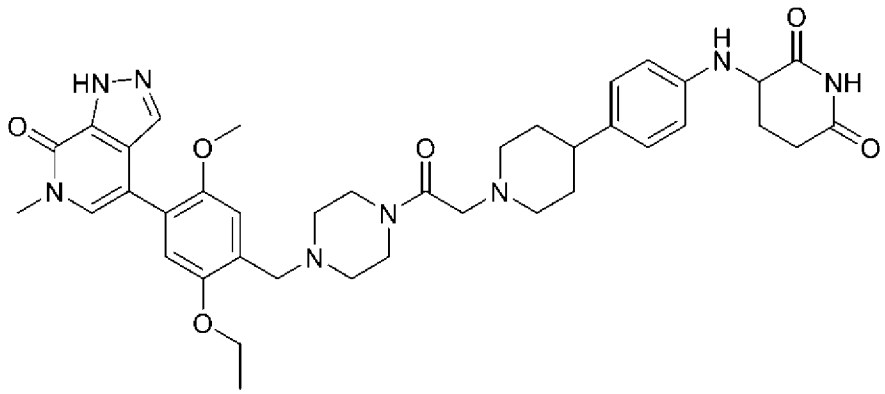


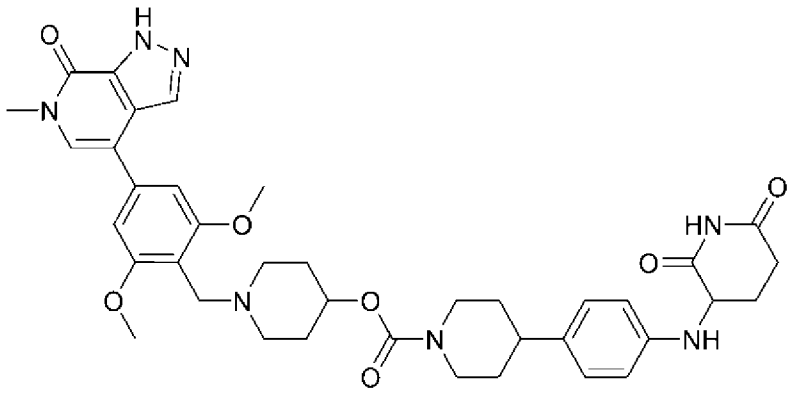


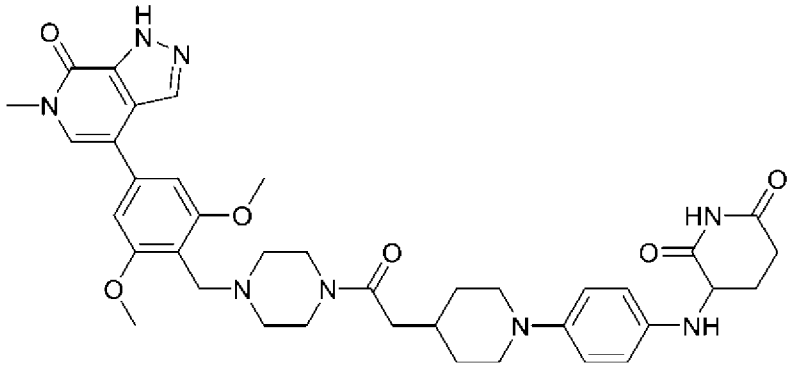


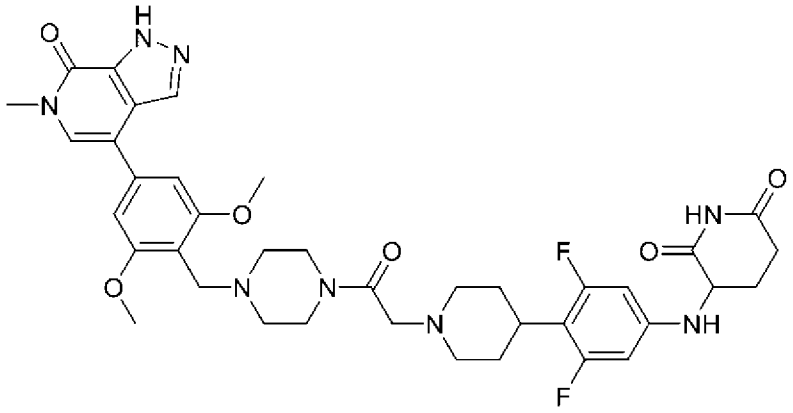


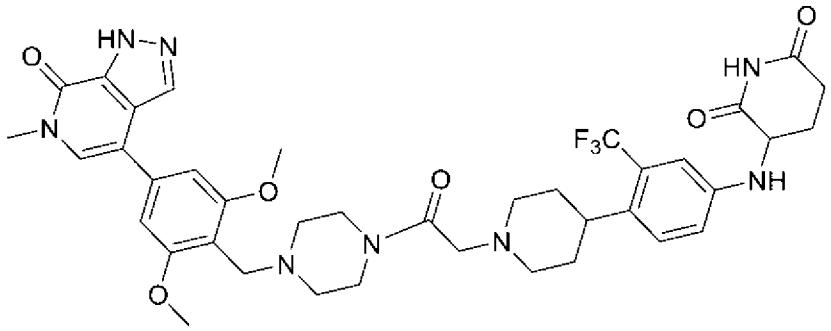


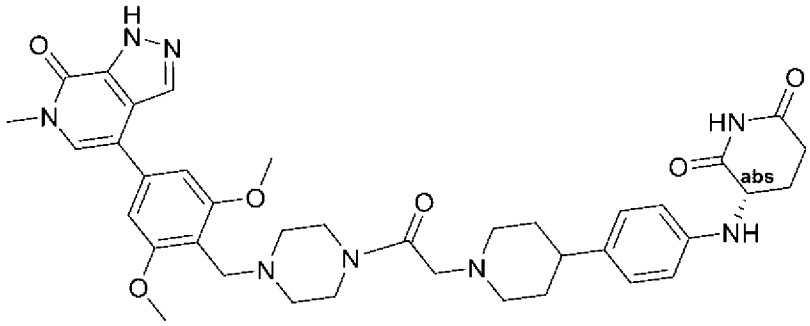


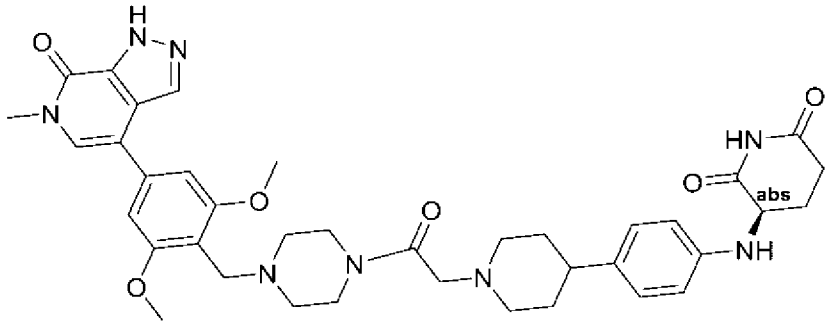


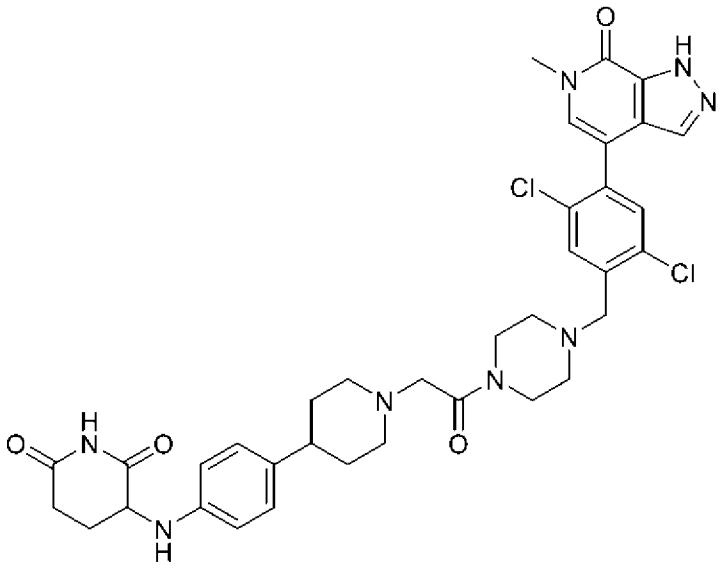


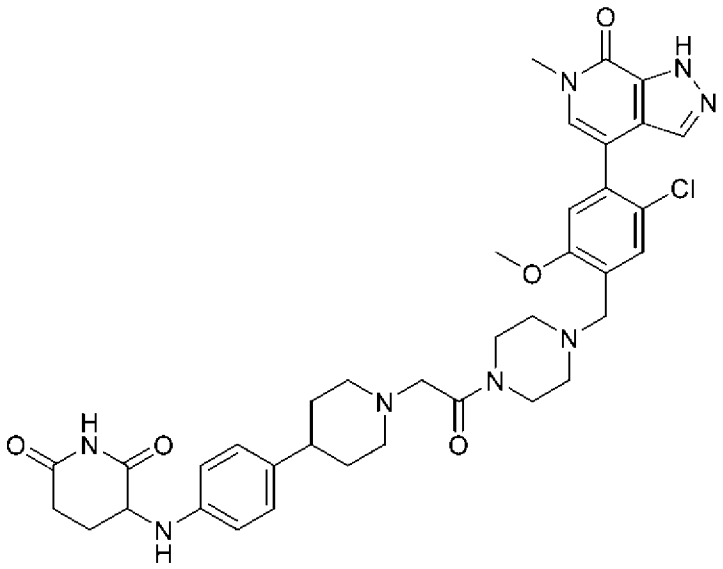


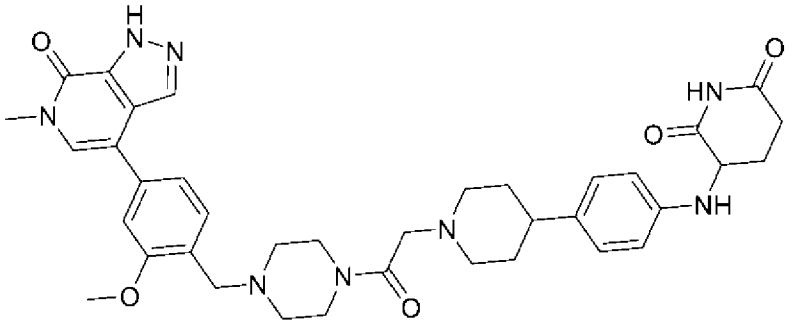


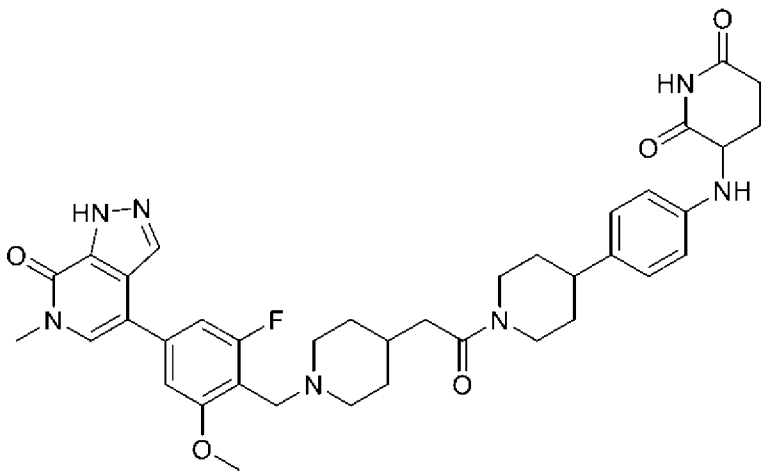


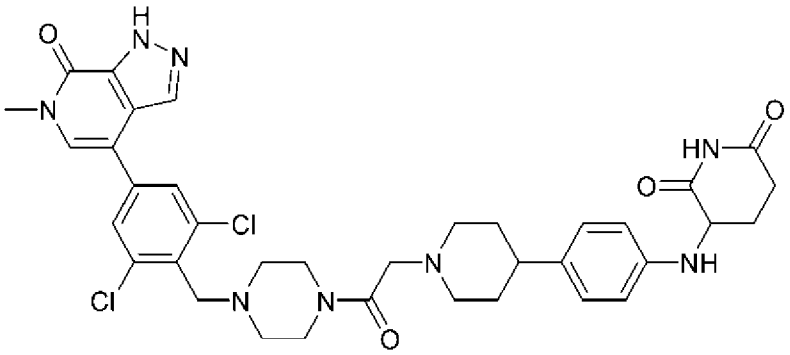


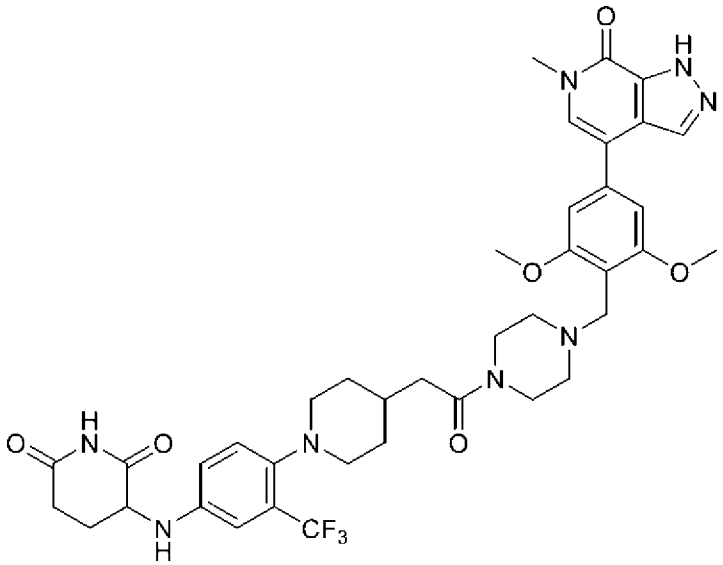


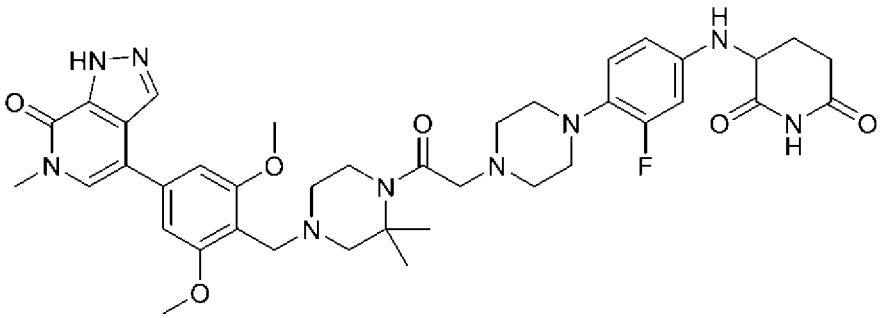


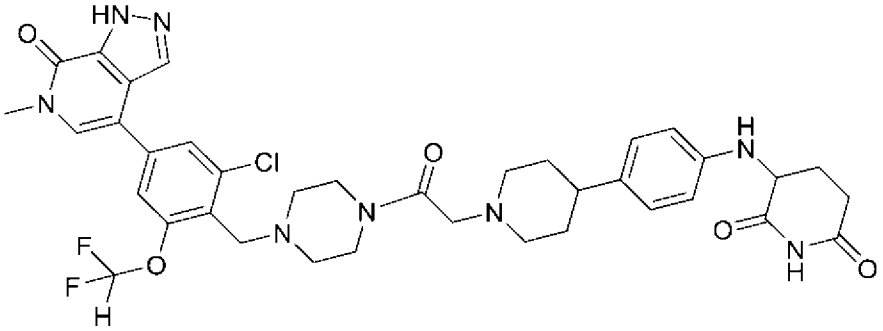


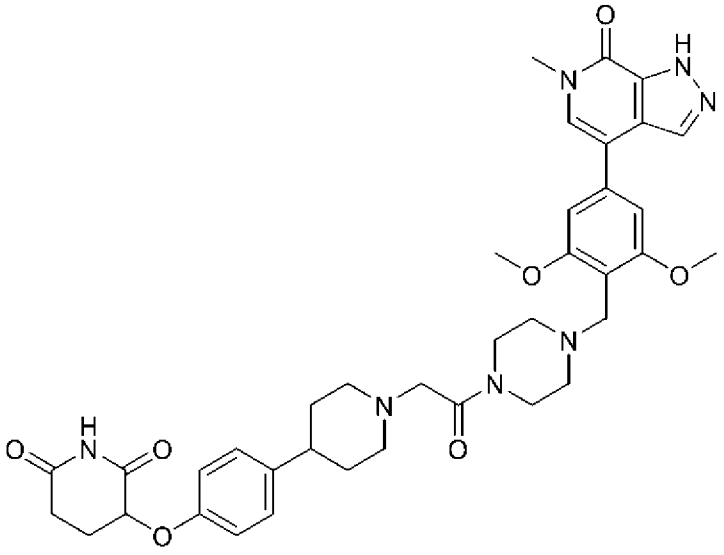


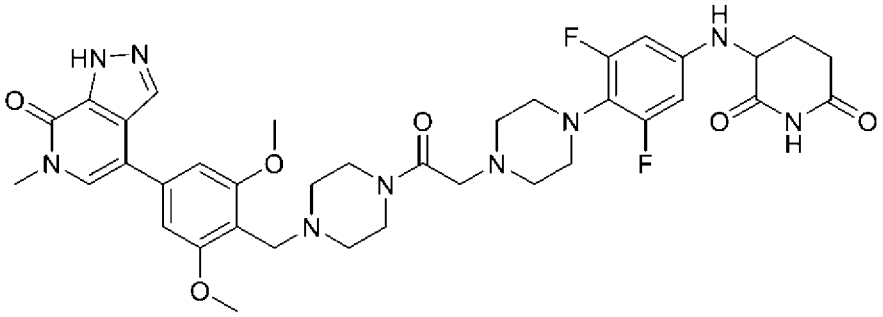


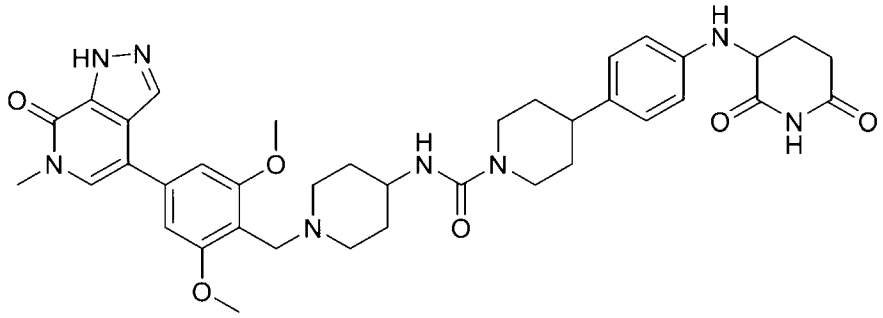


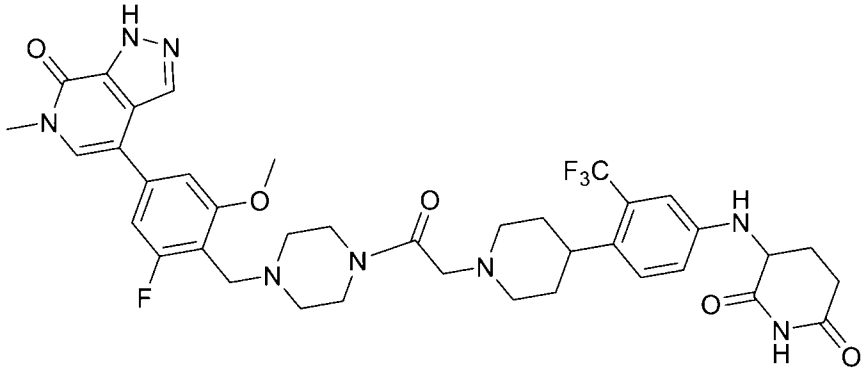


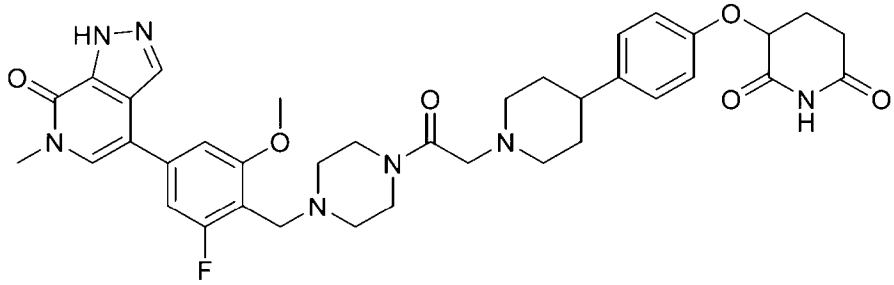


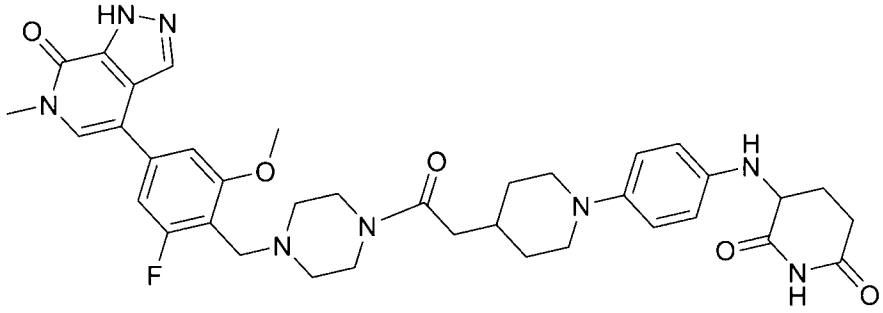


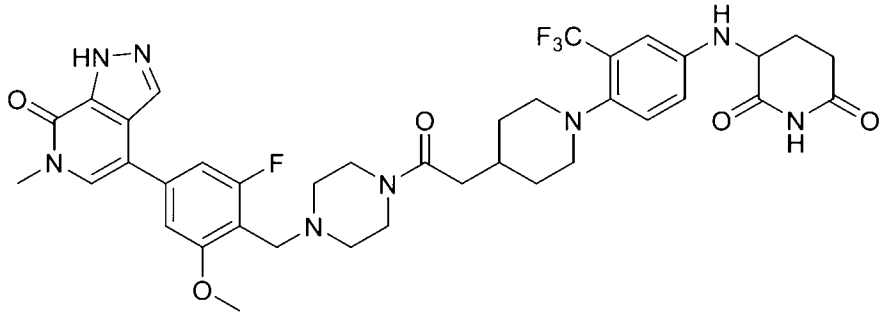


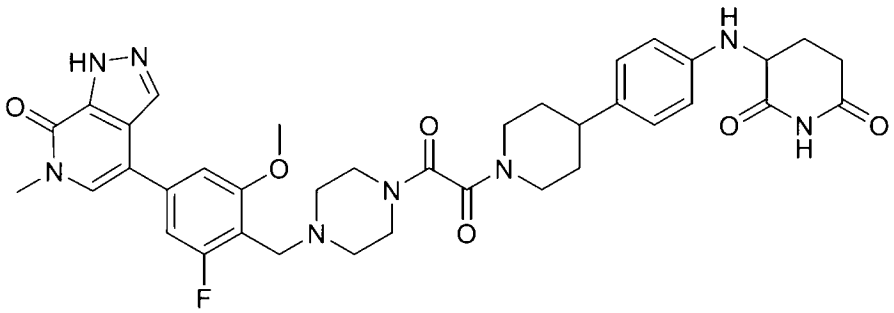


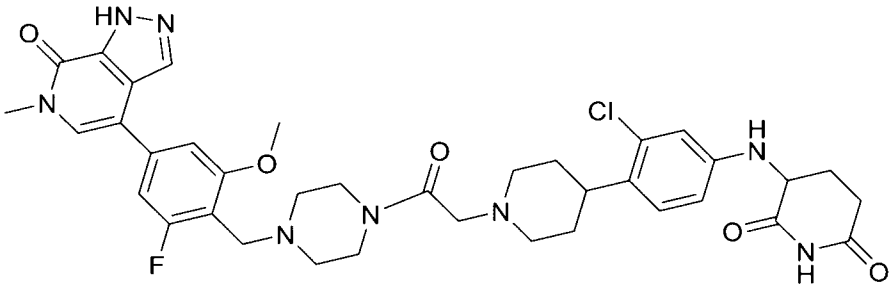


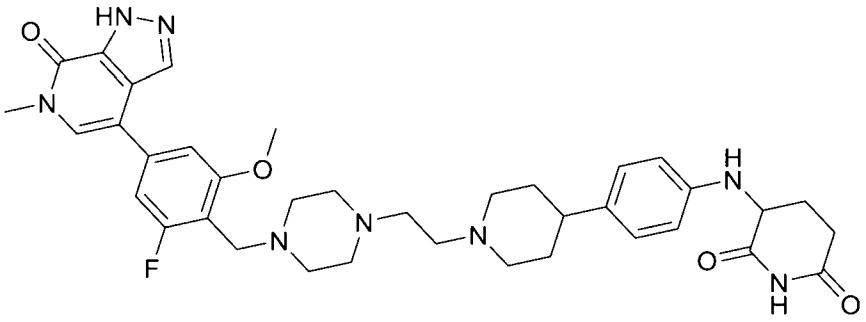


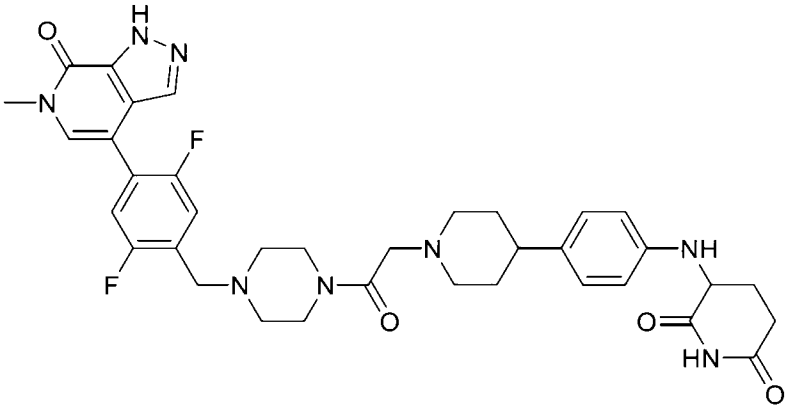


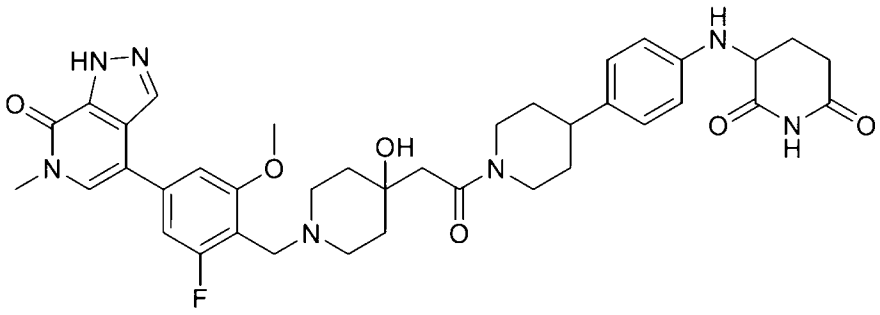


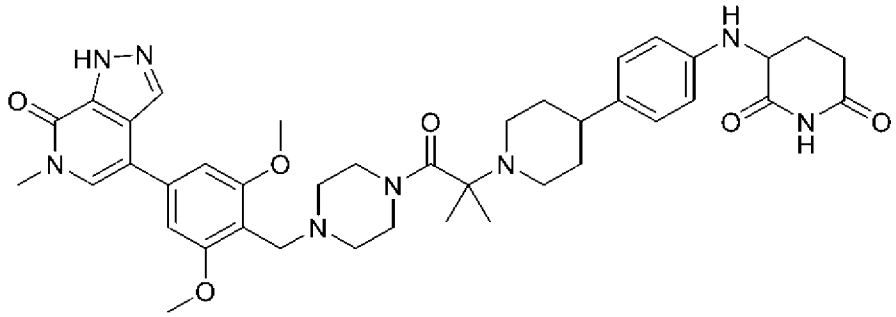


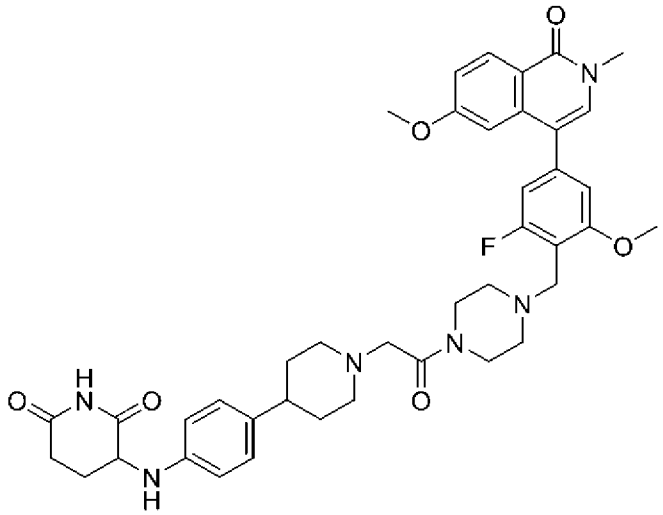


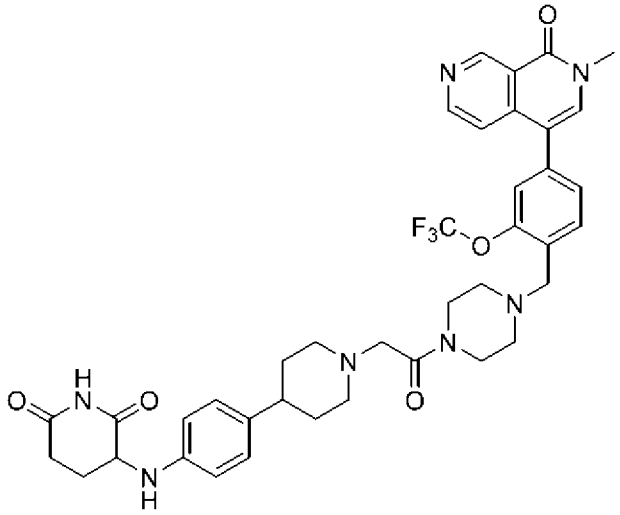


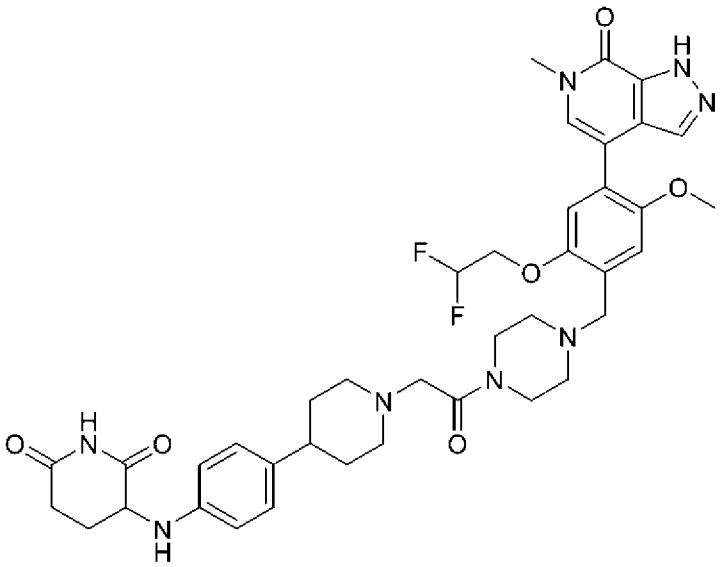


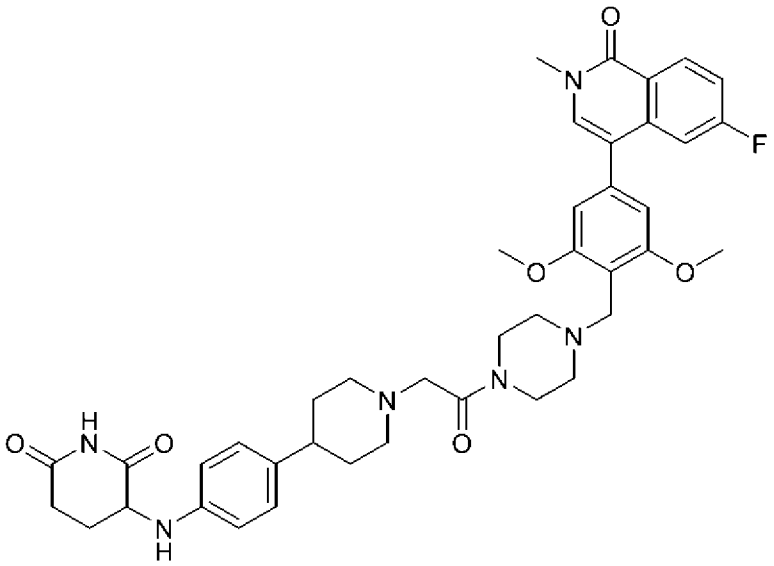


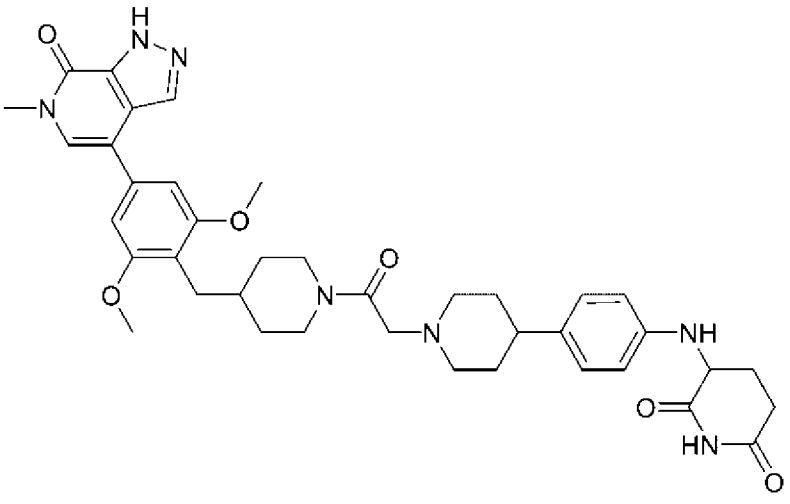


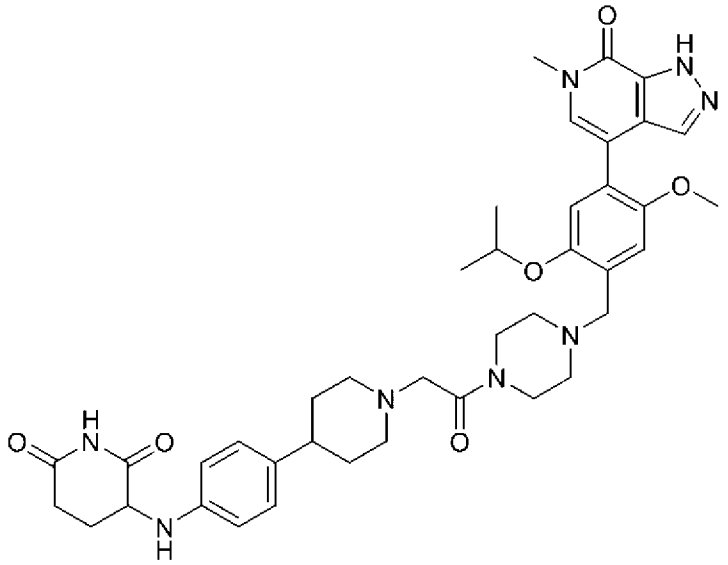


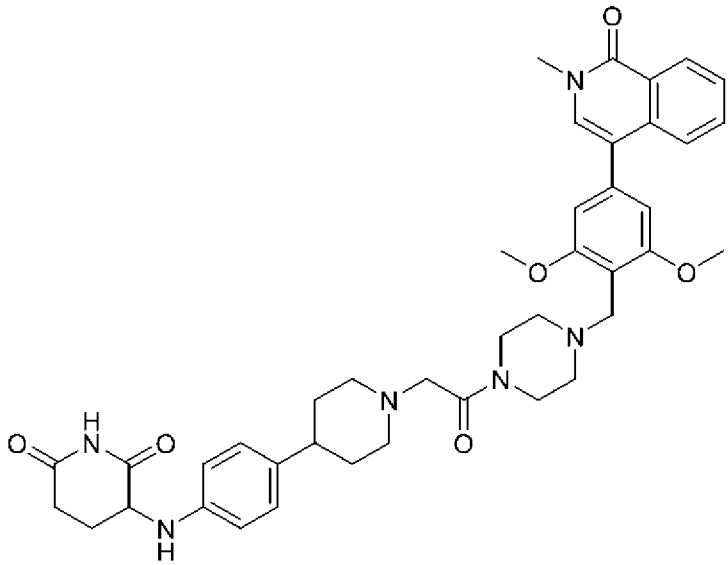


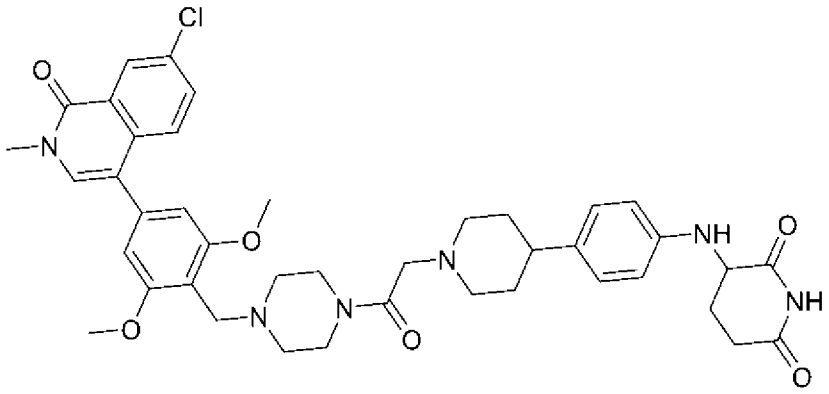


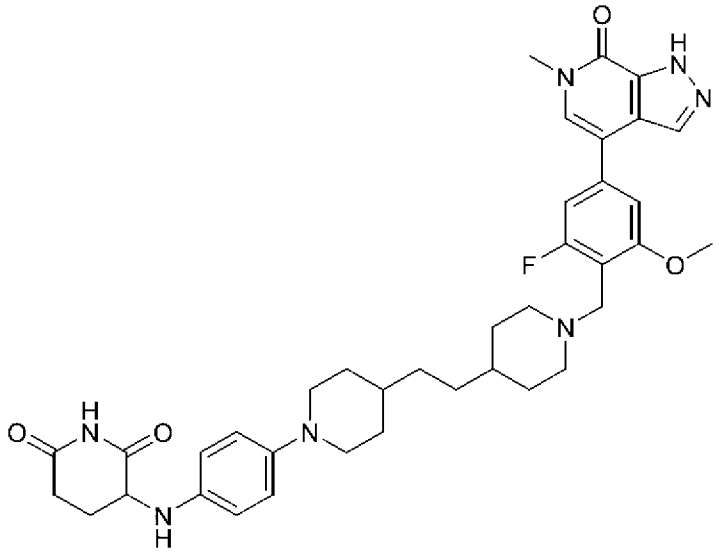


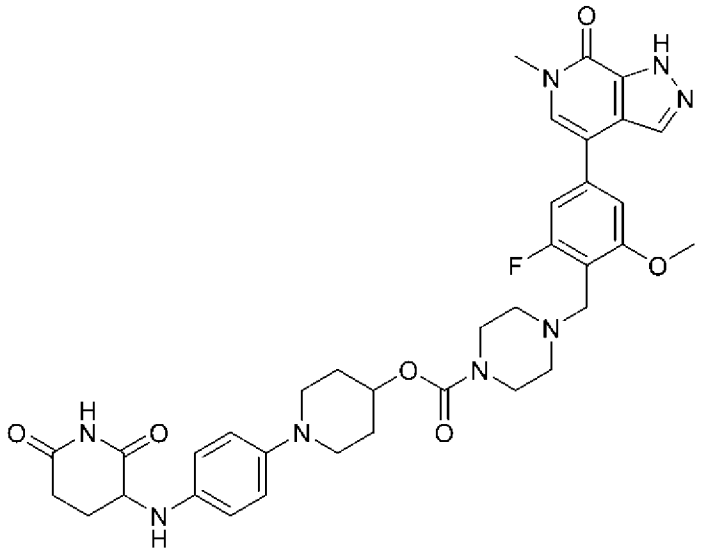


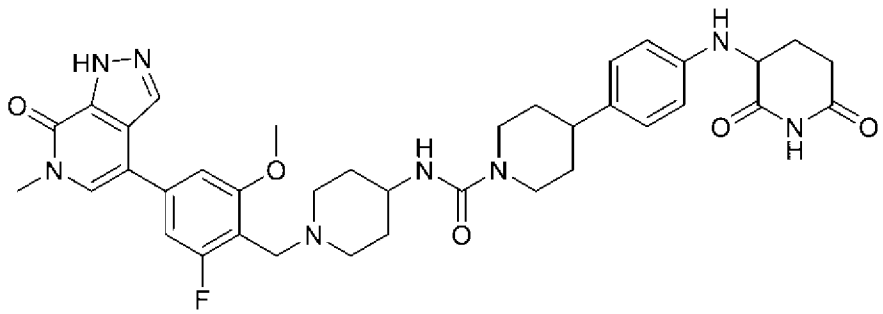


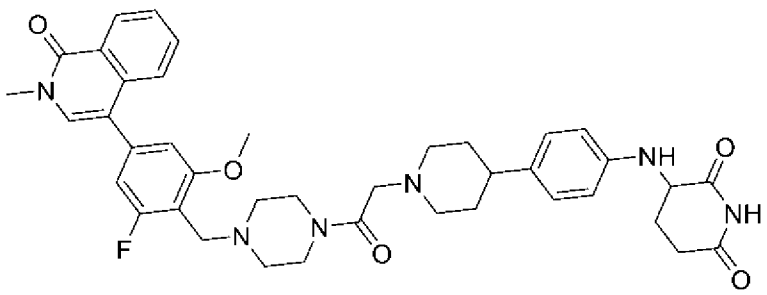


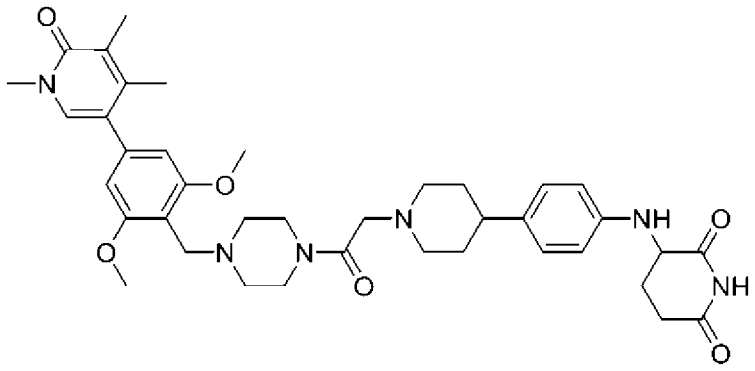


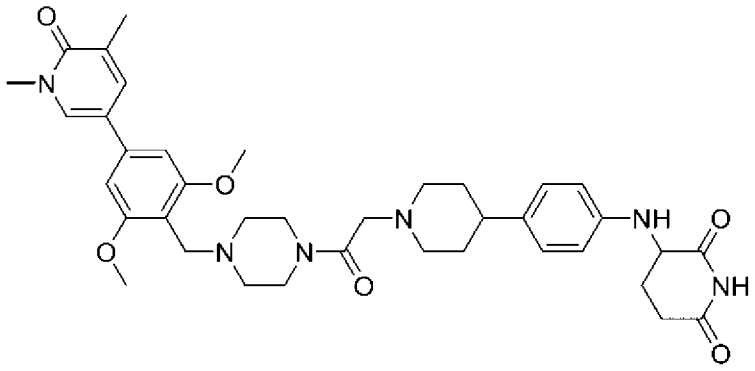


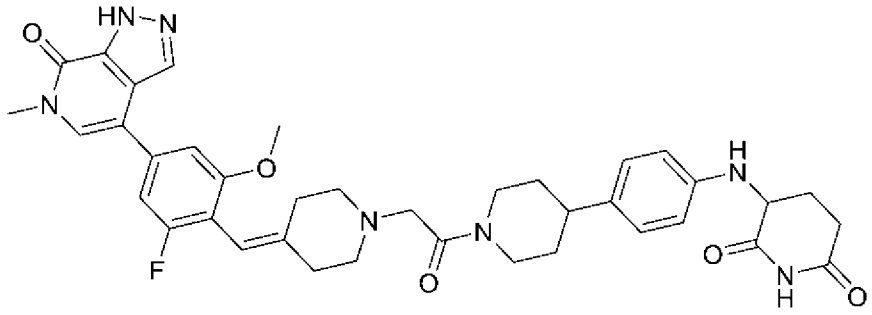


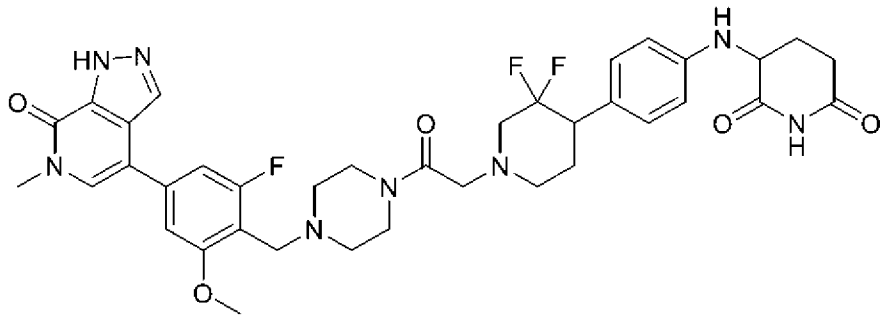


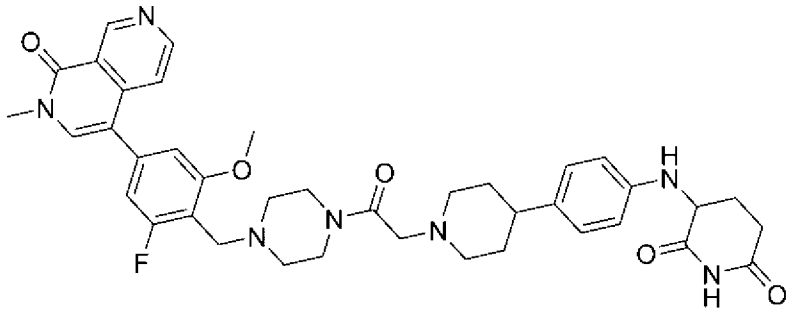


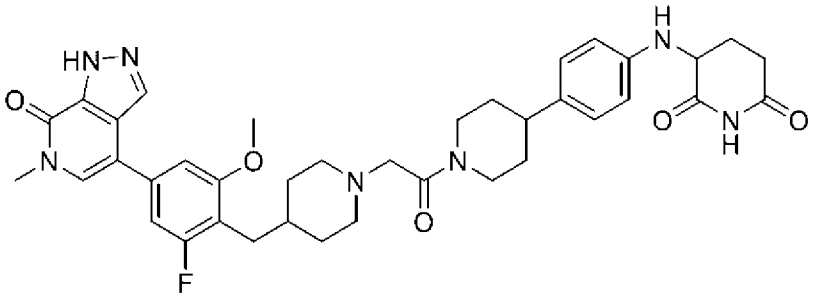


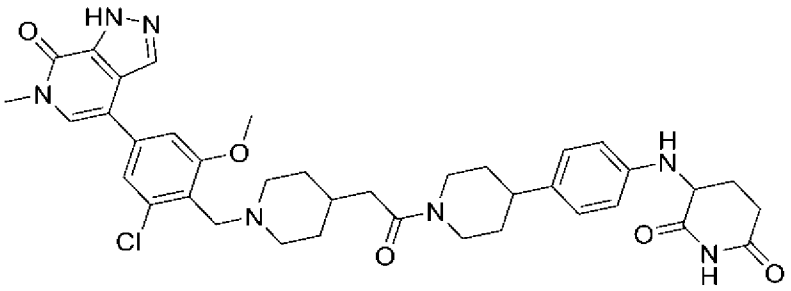


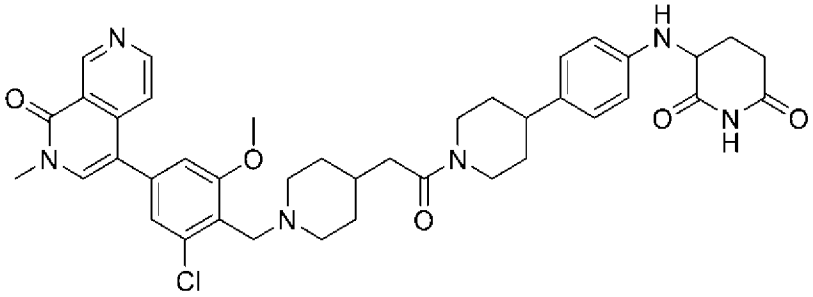


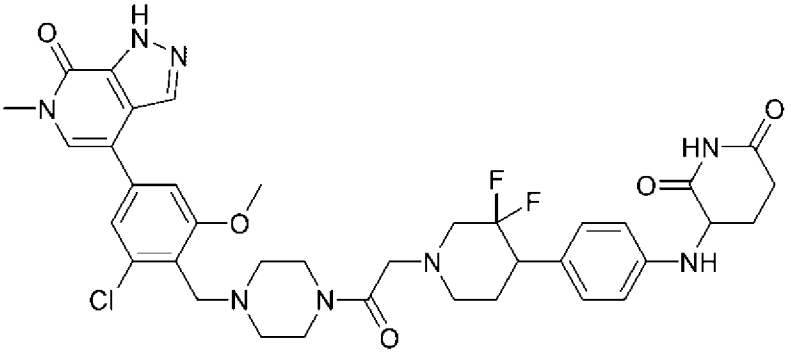


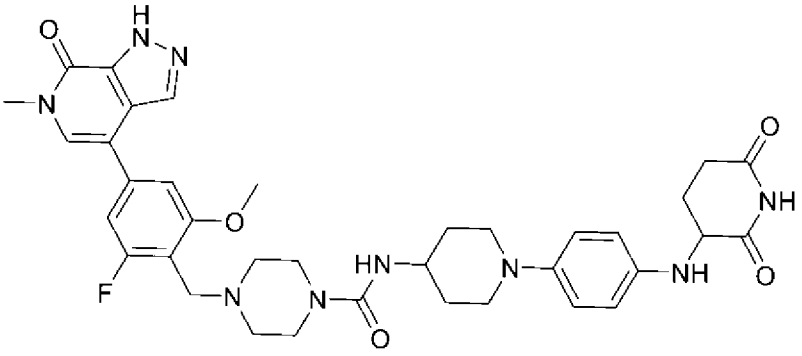


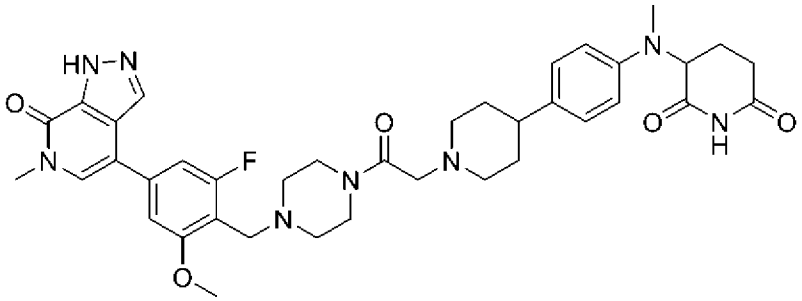


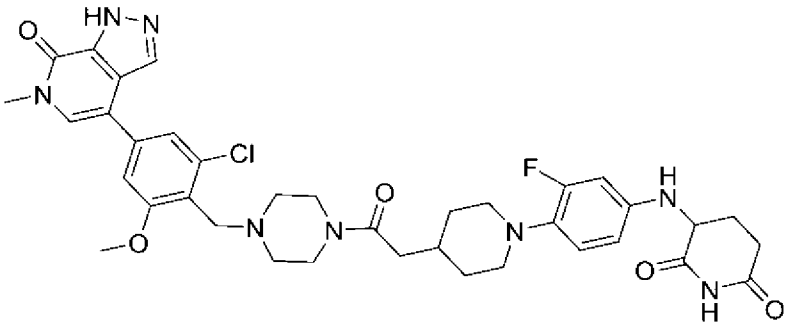


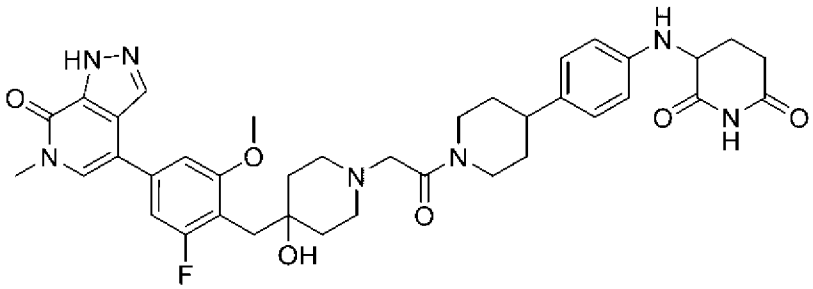


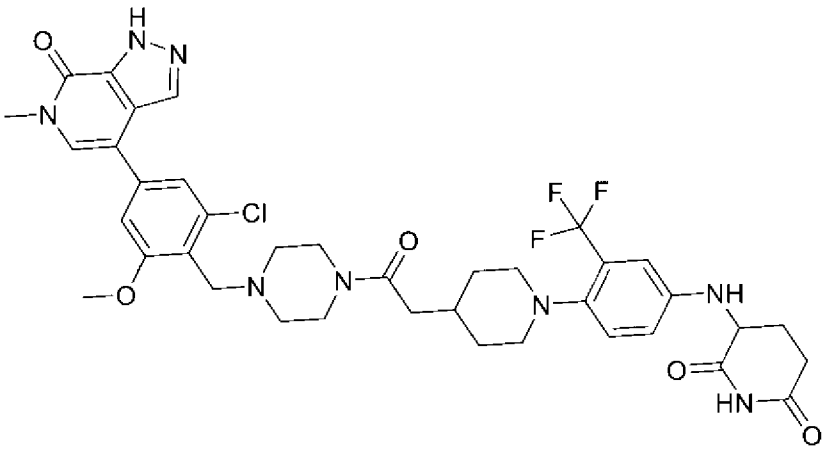


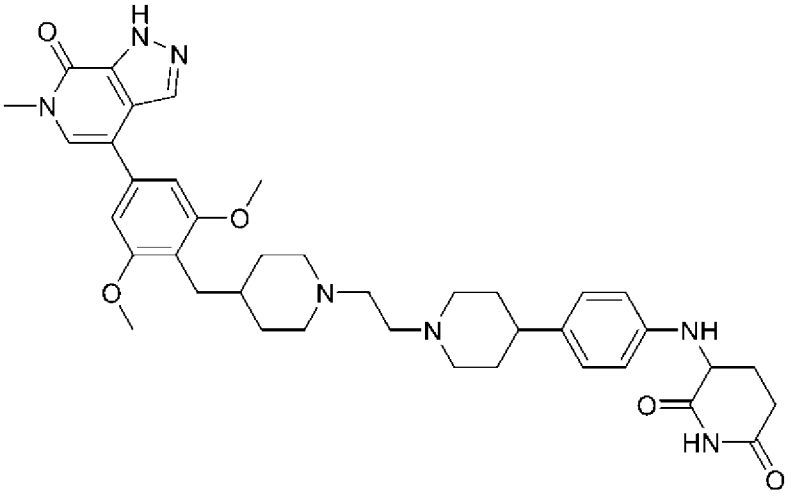


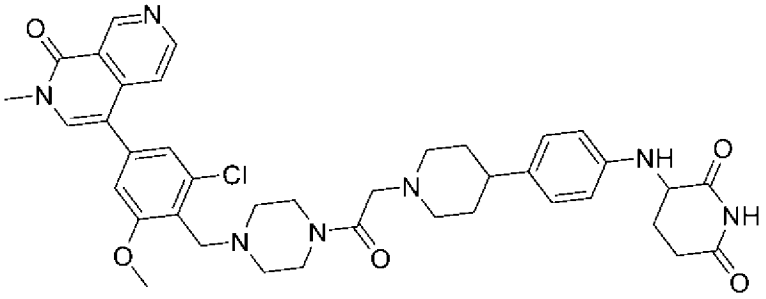


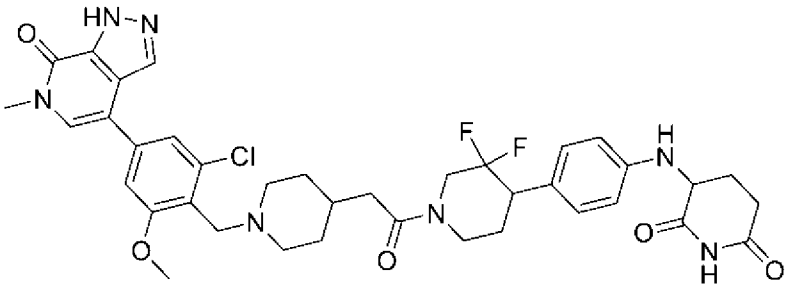


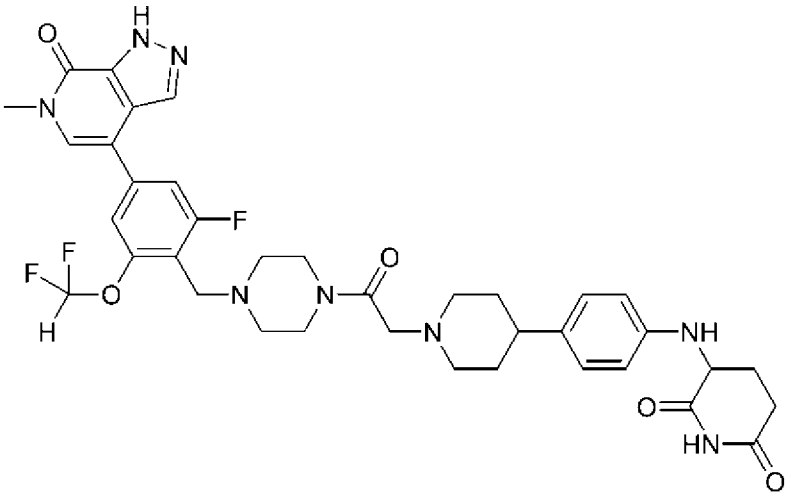


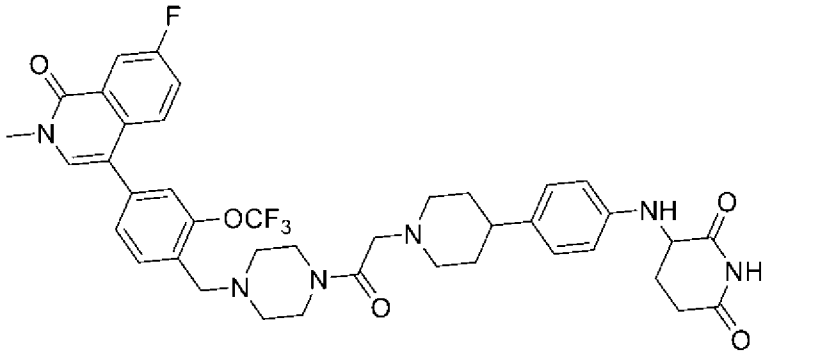


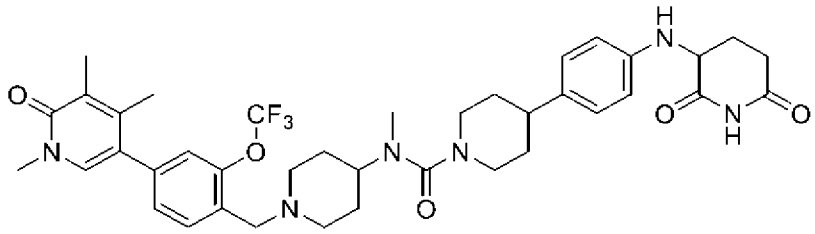


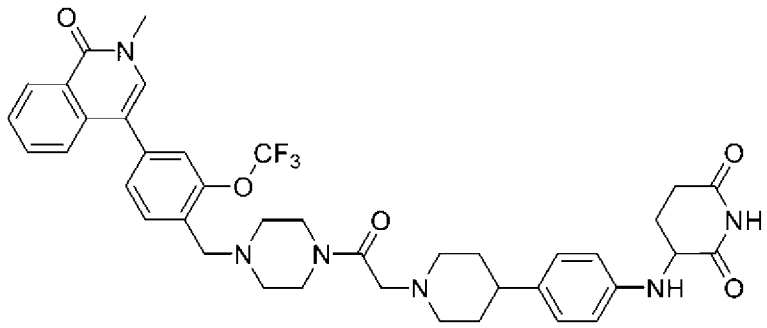


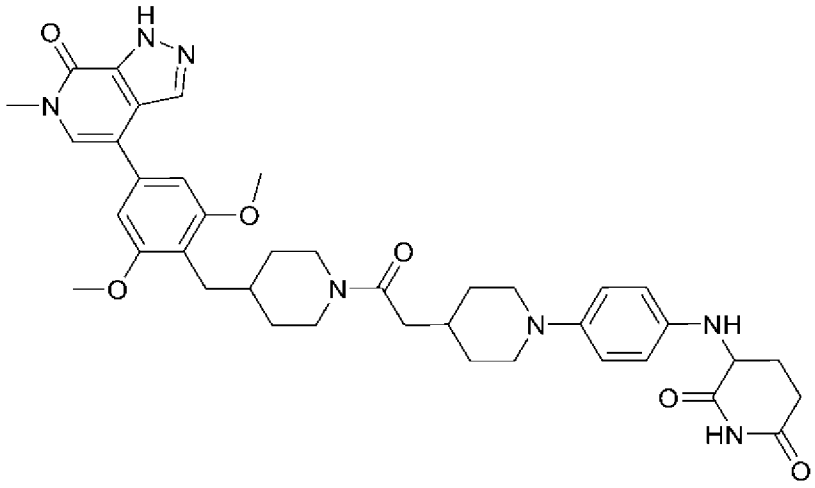


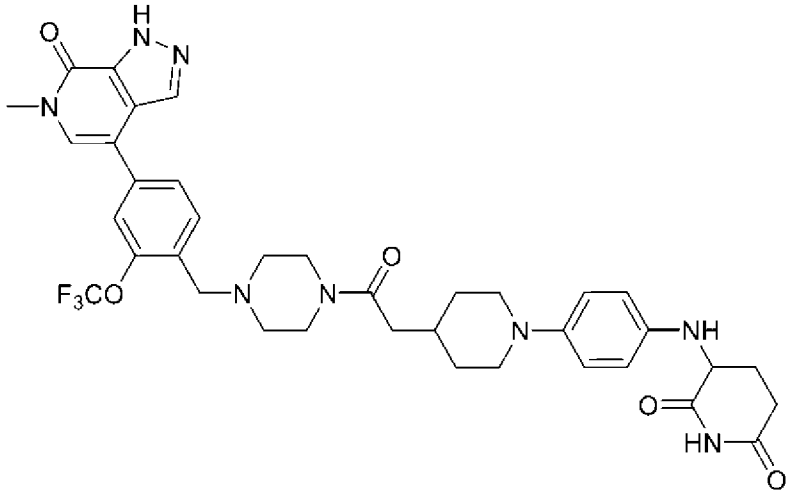


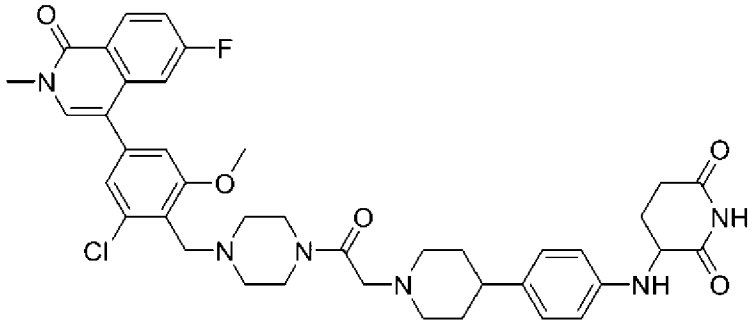


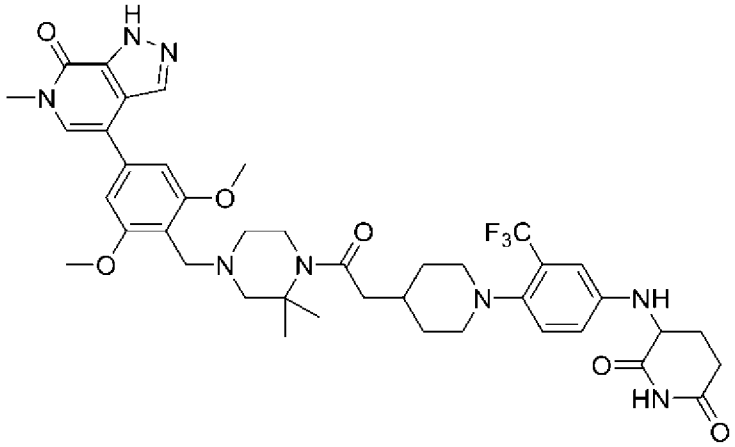


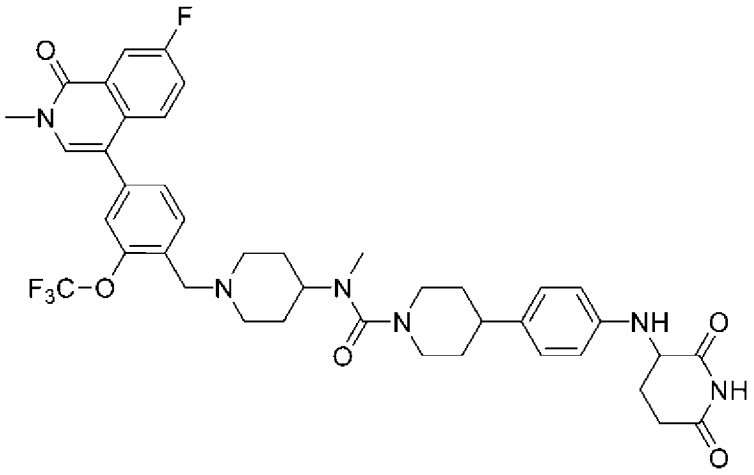


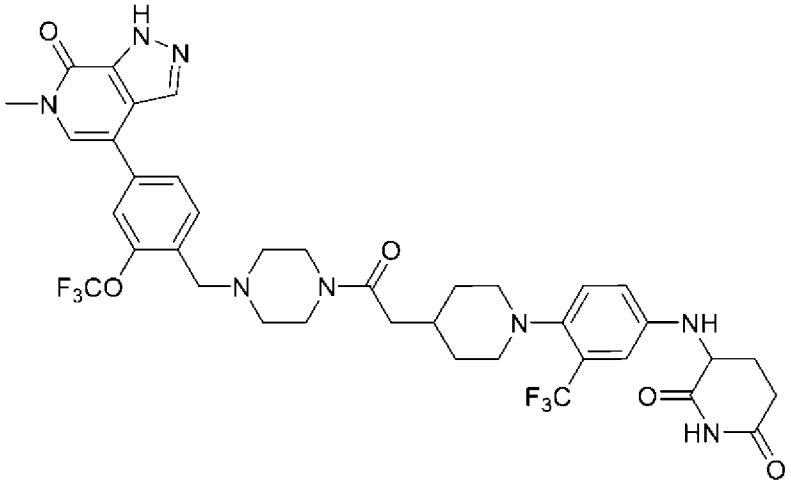


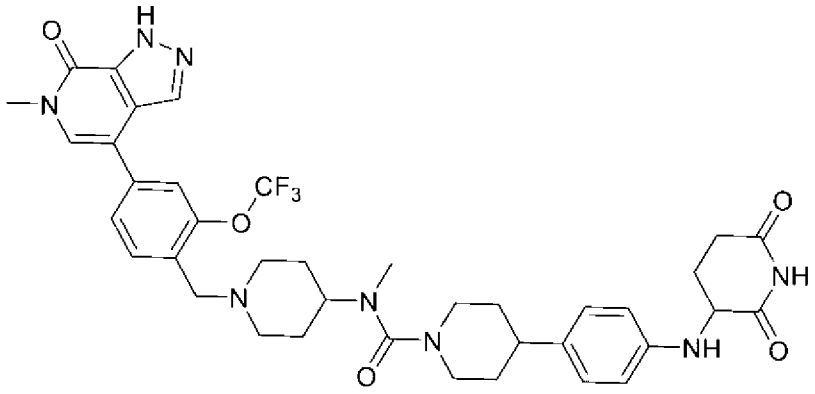


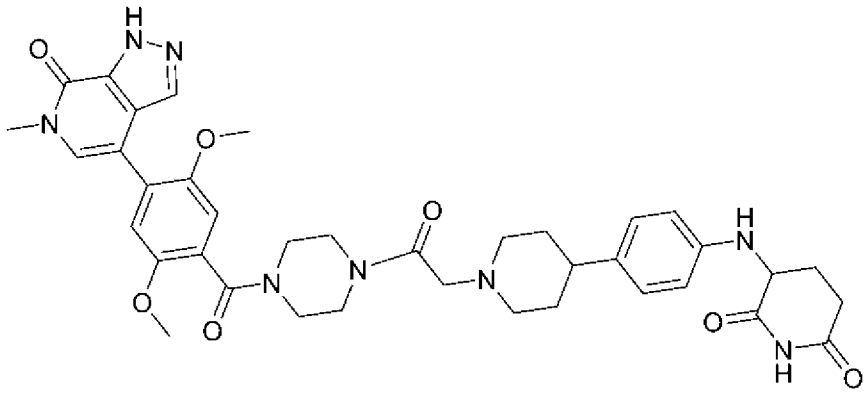


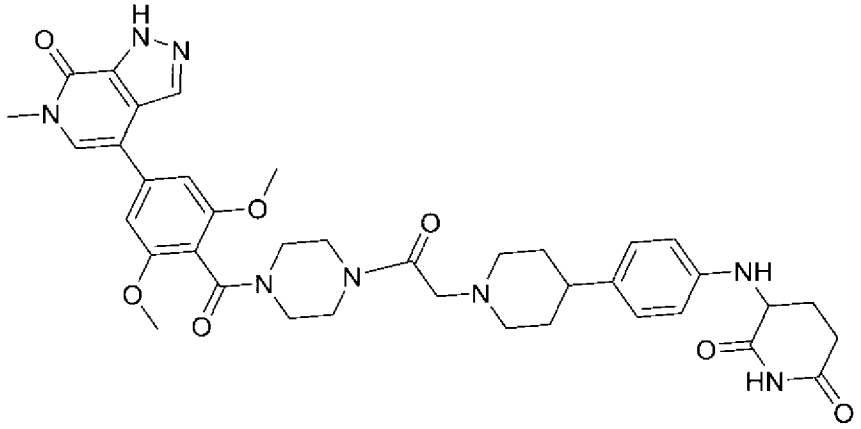


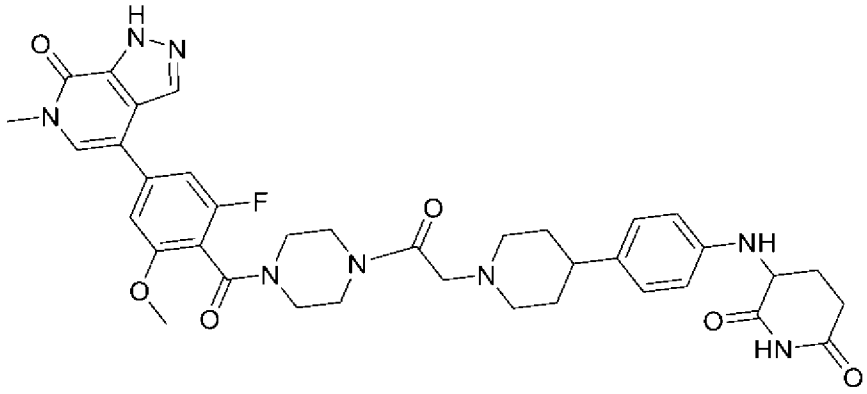


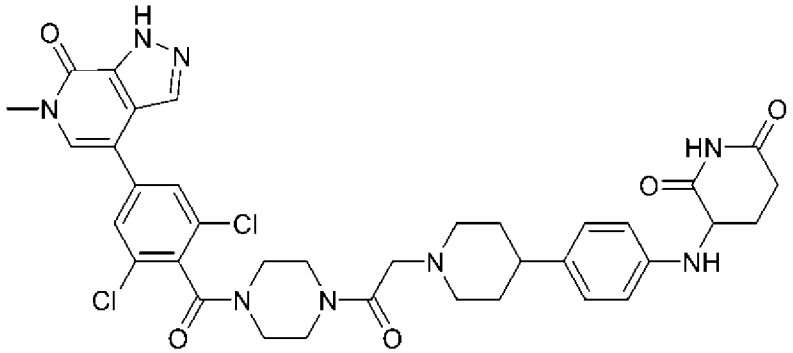


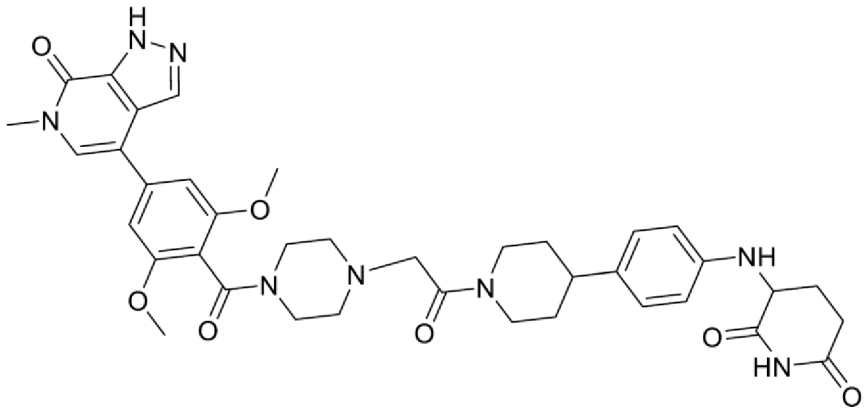


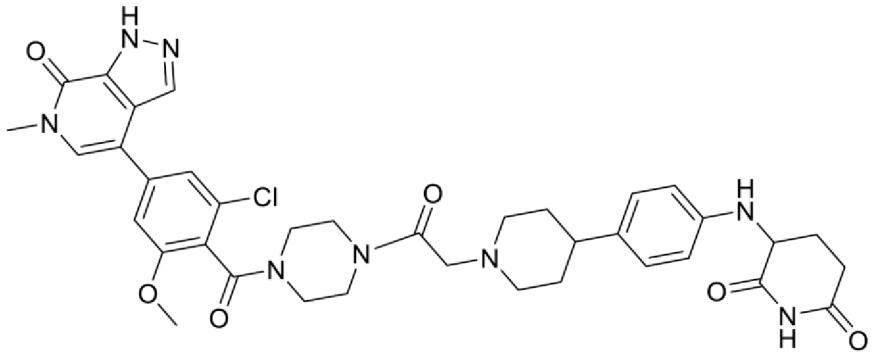


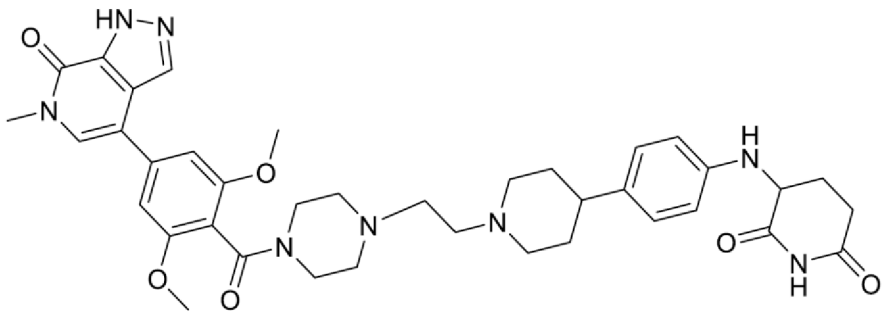


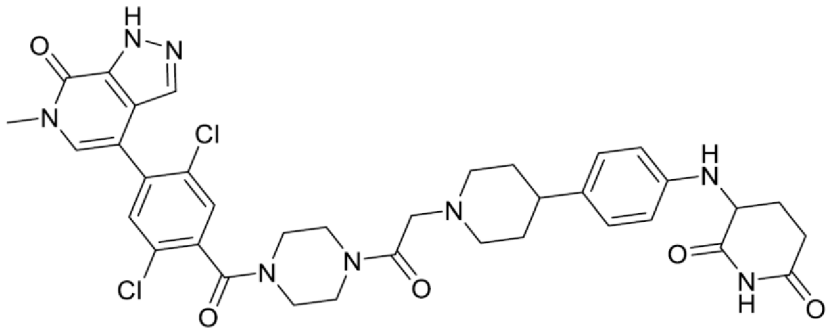




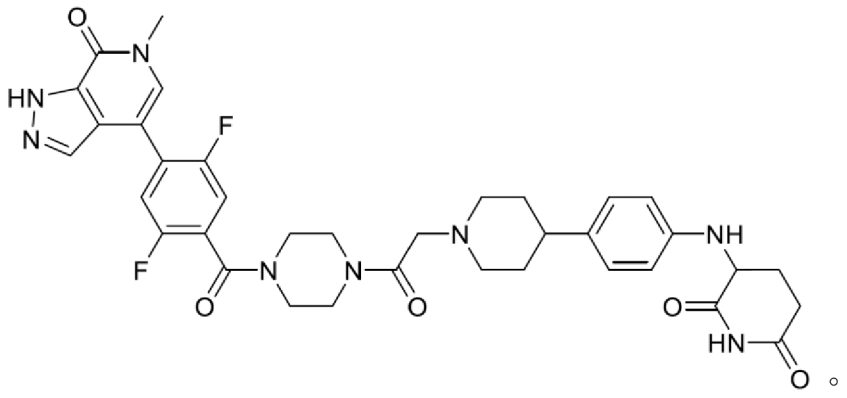






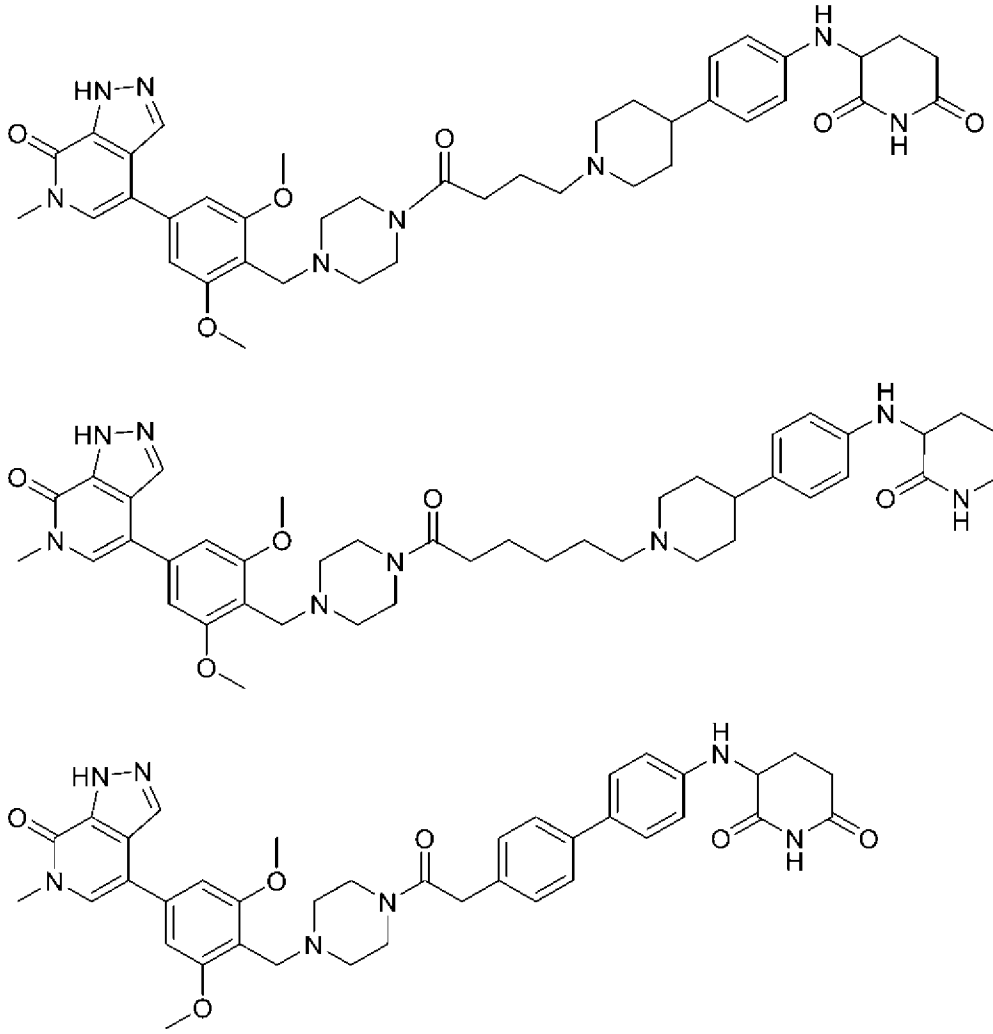


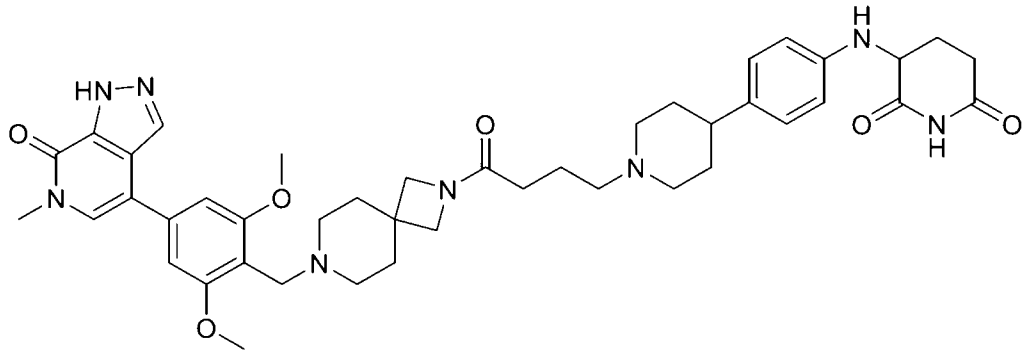
及

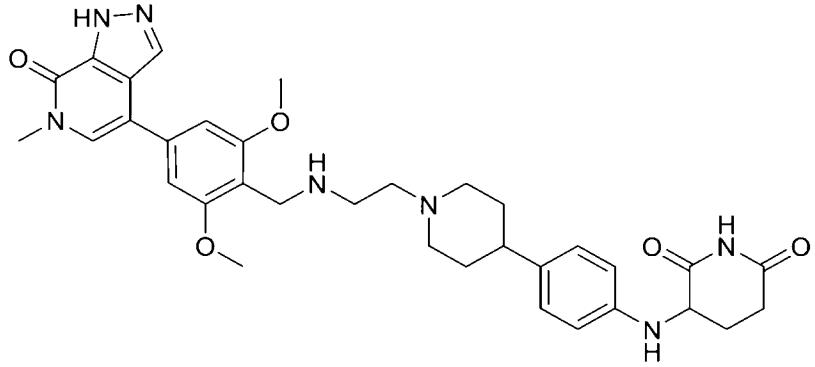


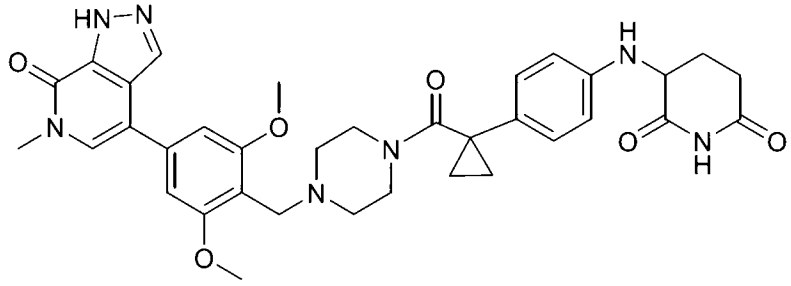
。

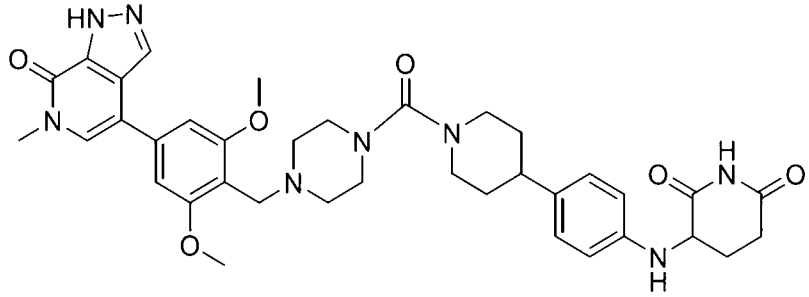
【0351】在某些實施例中，本發明化合物係選自：

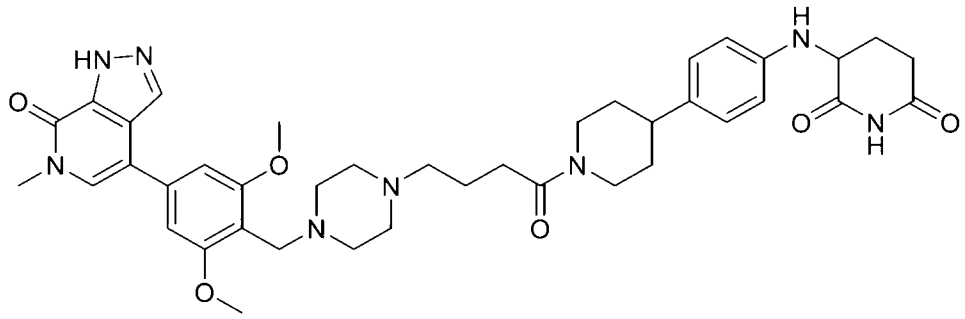


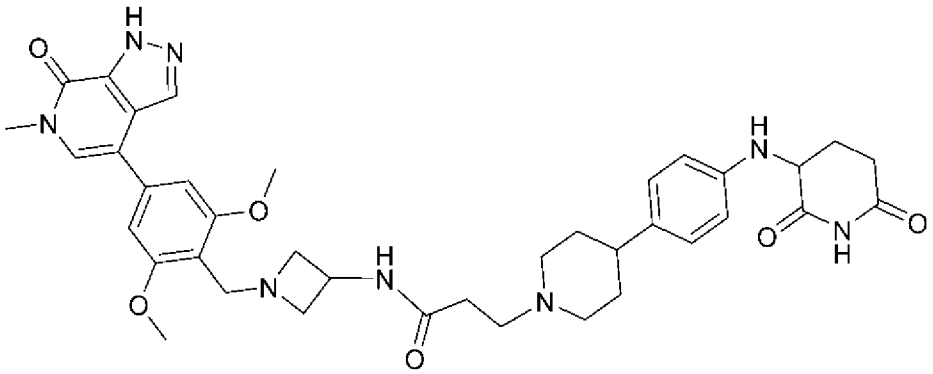


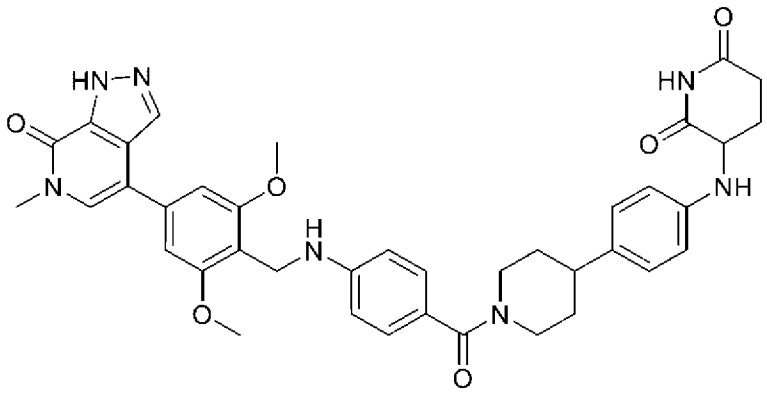


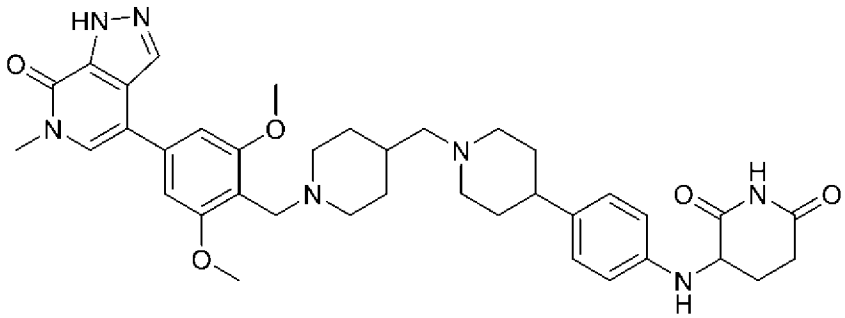


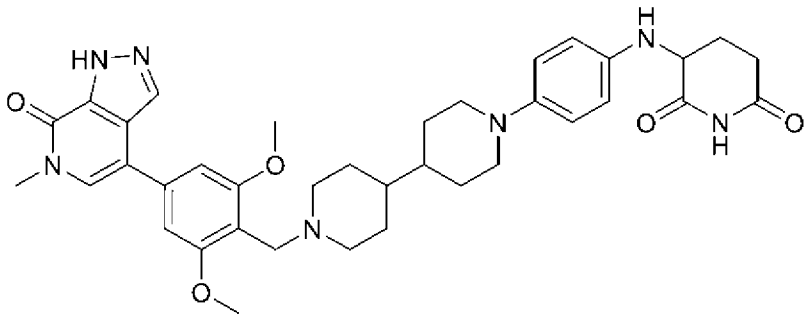


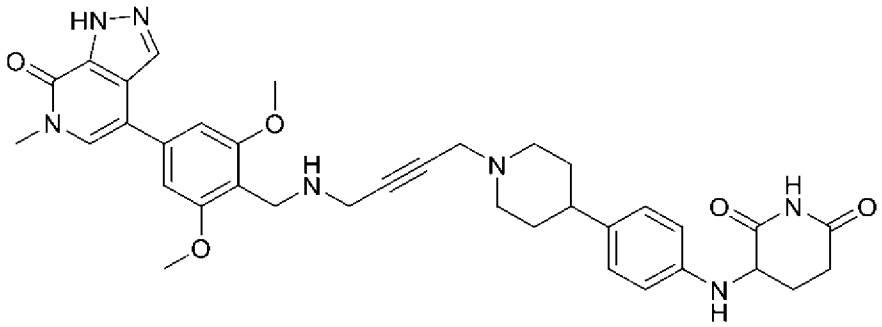


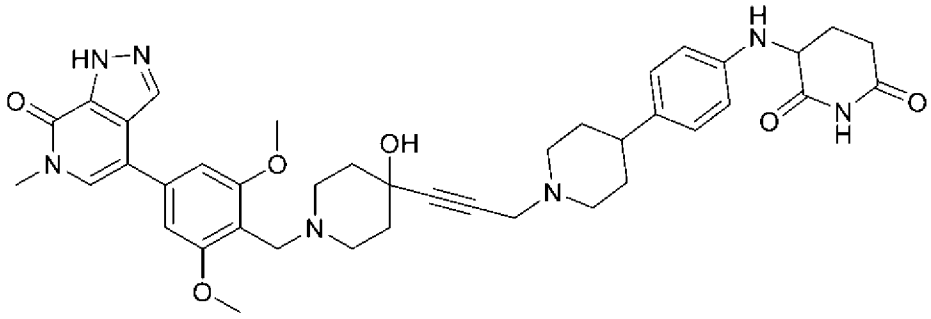


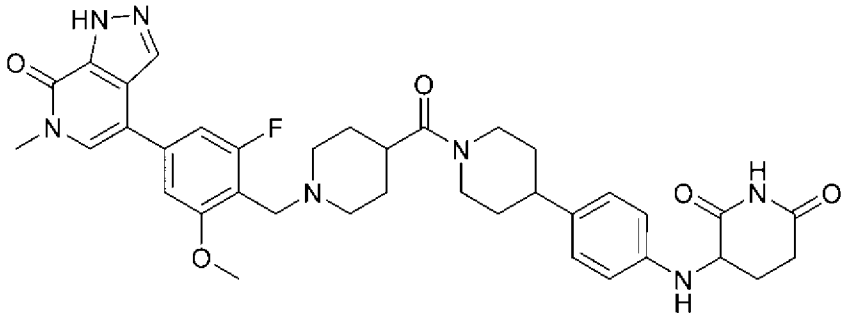


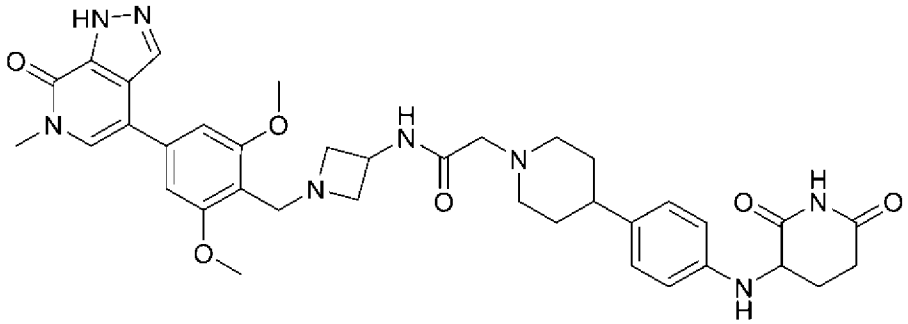


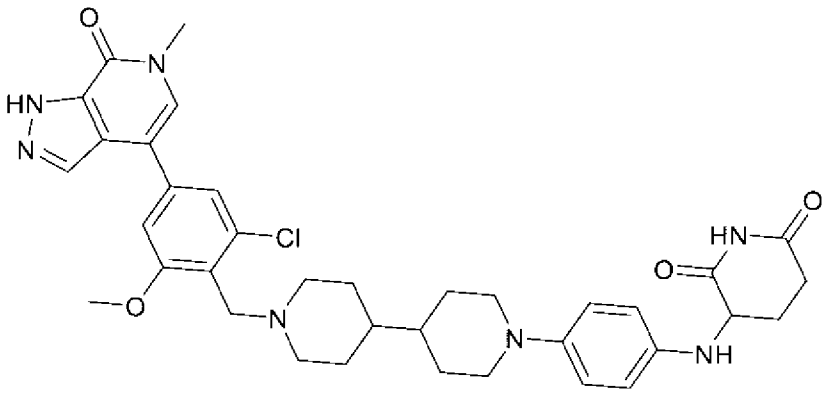


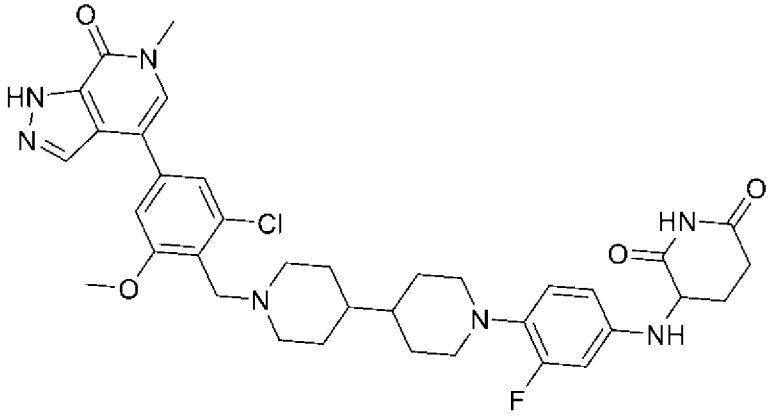


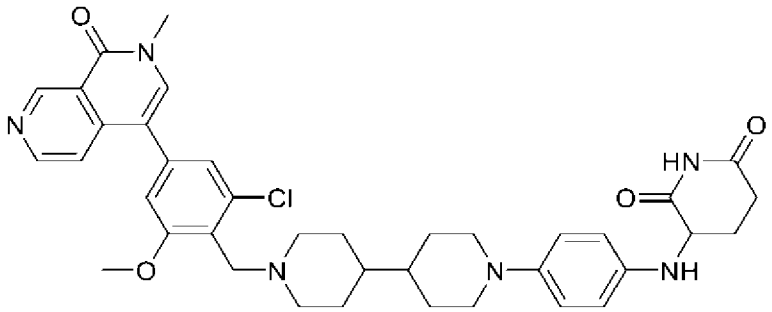


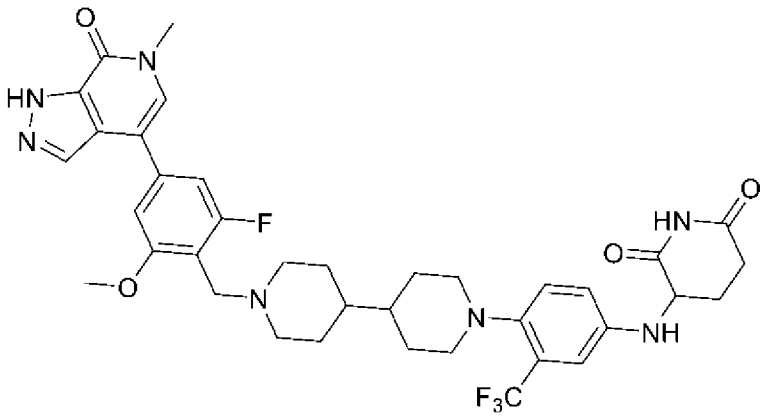


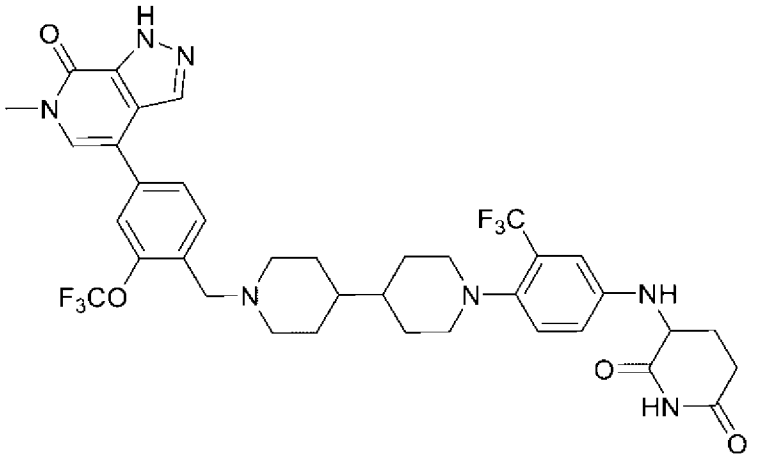


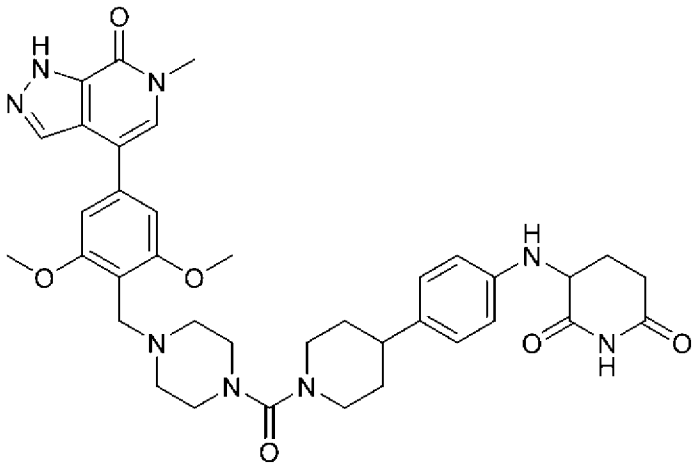


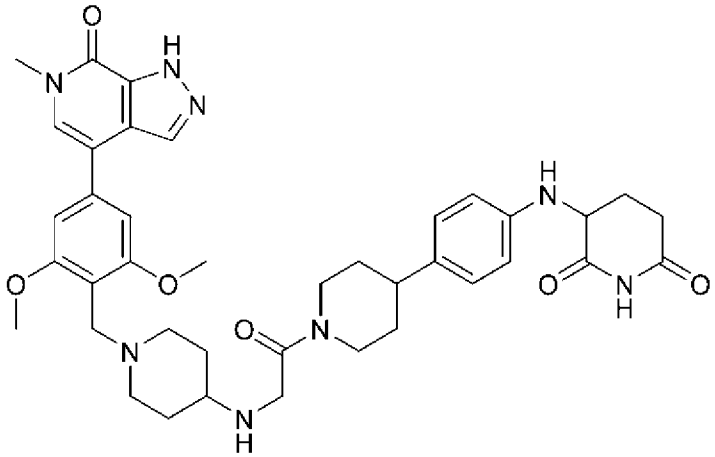


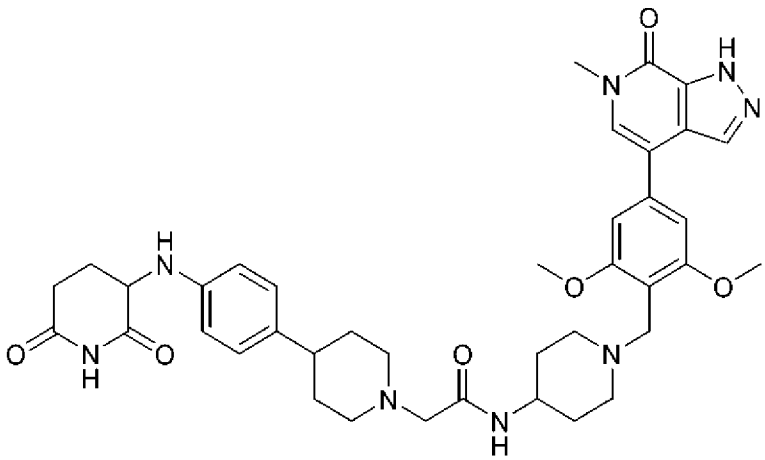


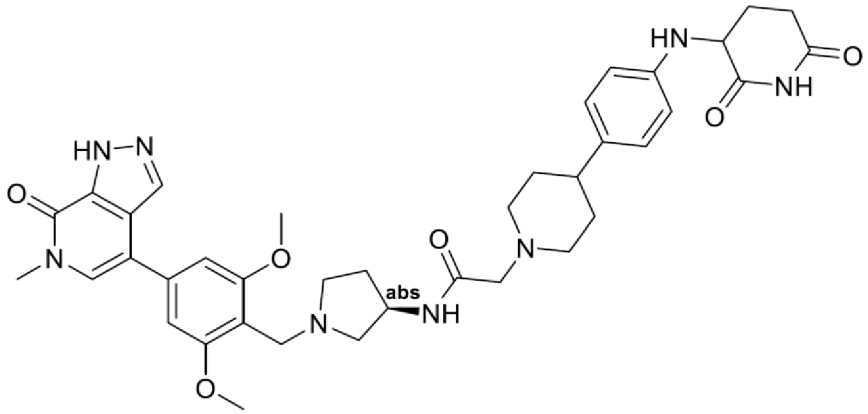


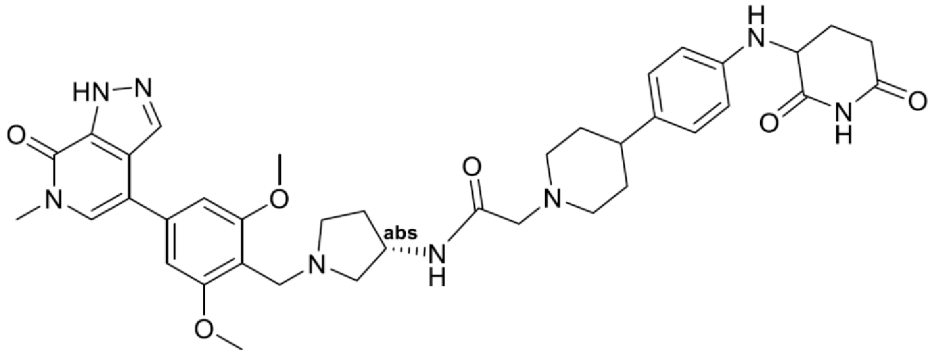




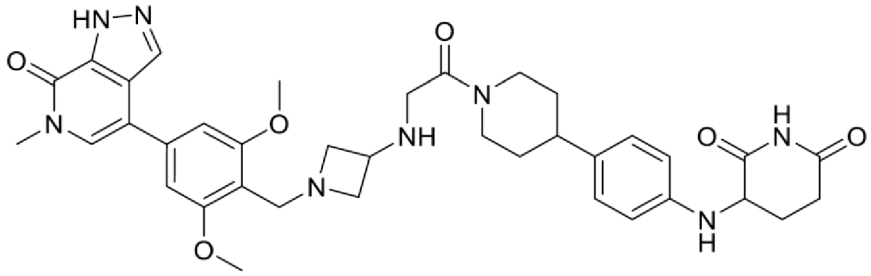






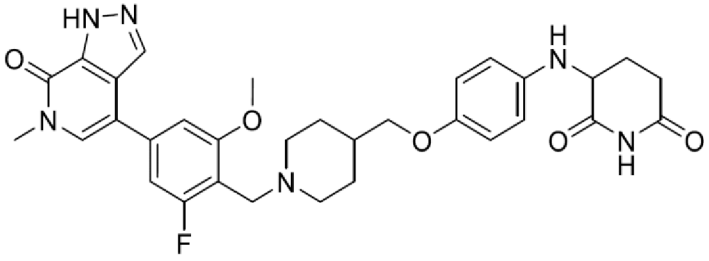


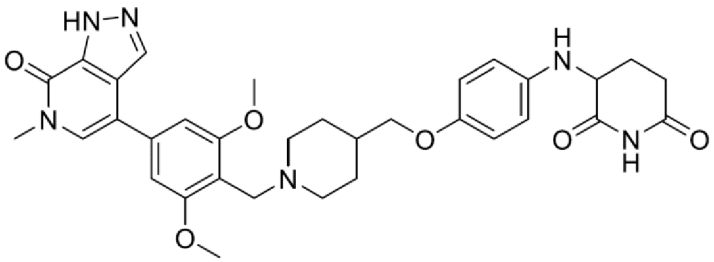
及

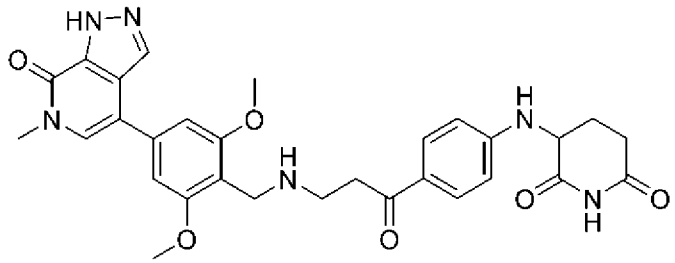


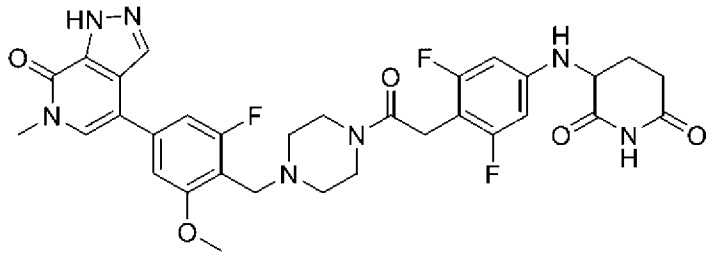
。

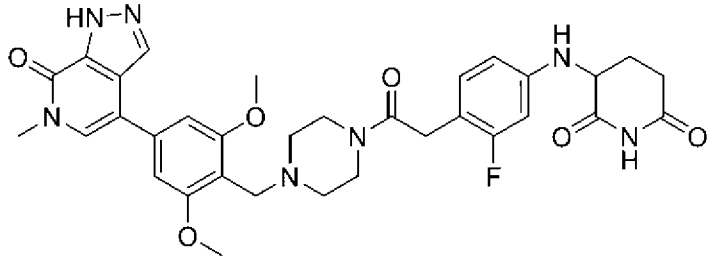
【0352】 在某些實施例中，本發明化合物係選自：

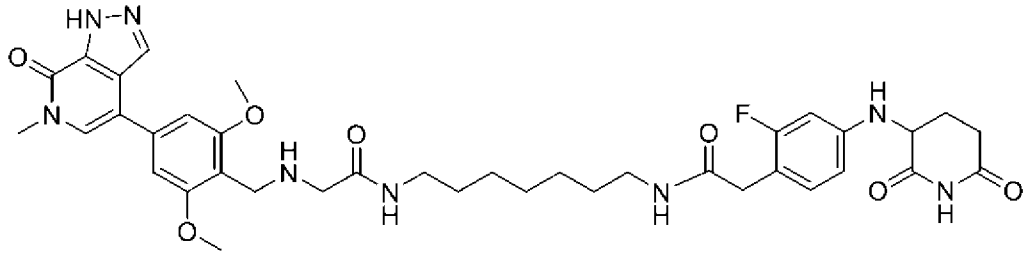


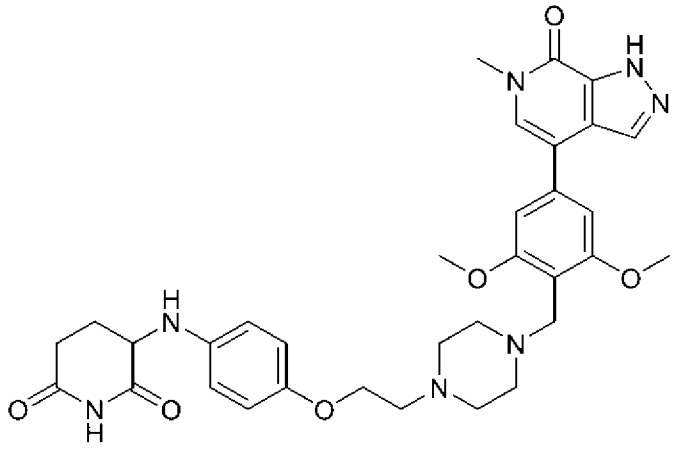


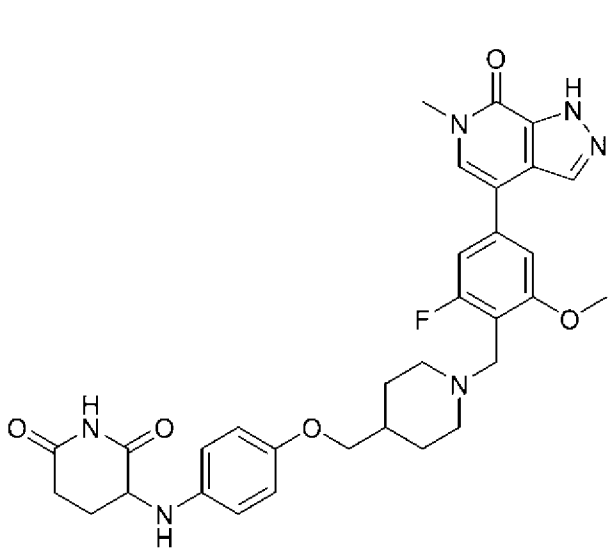


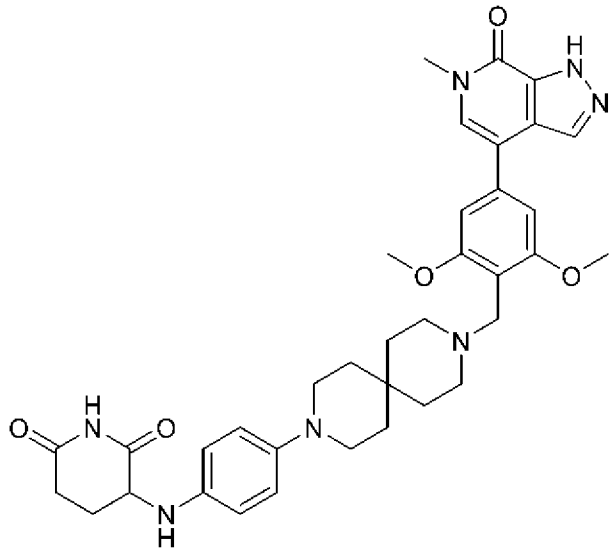


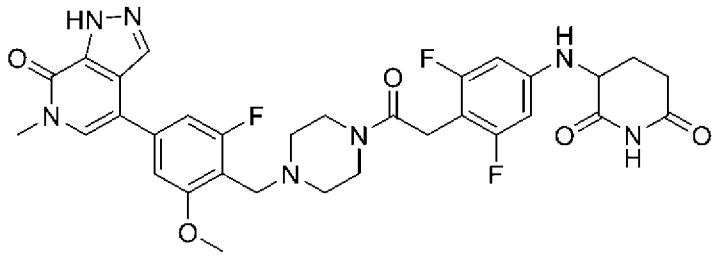


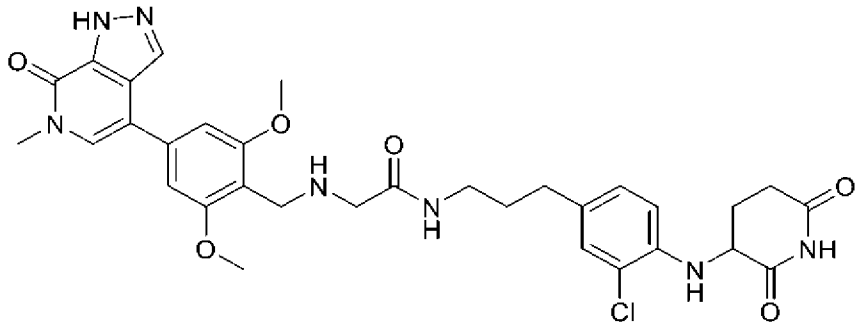


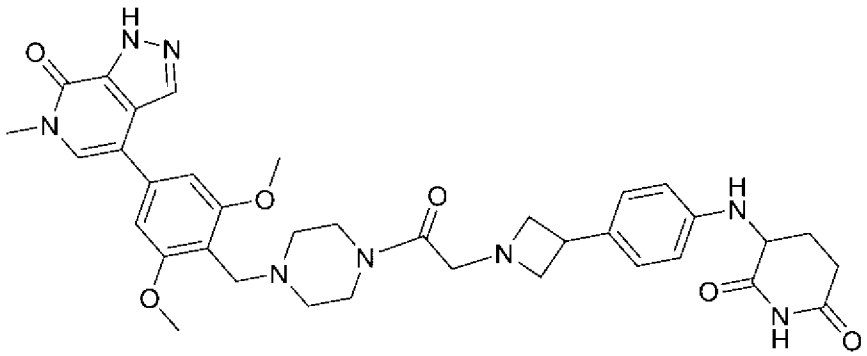


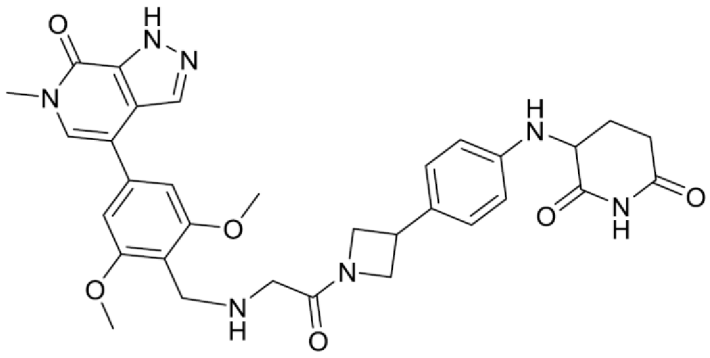


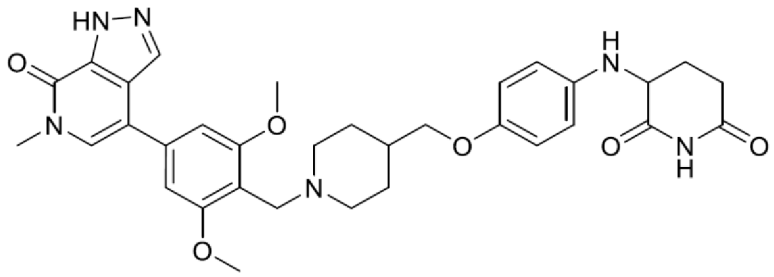


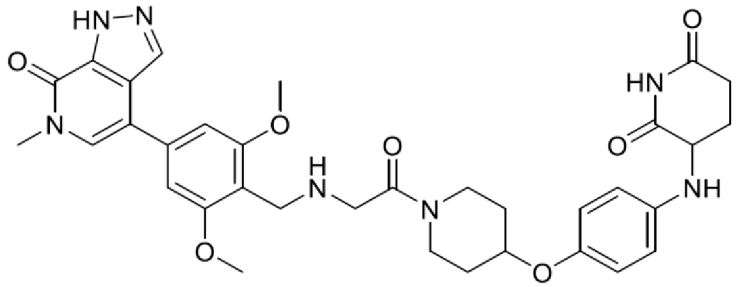




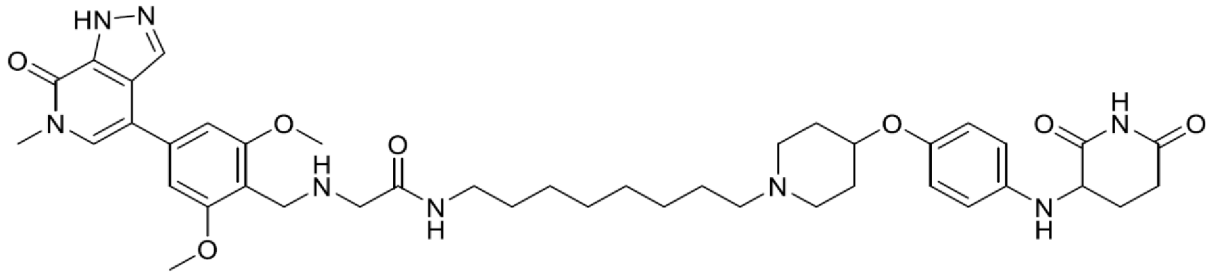






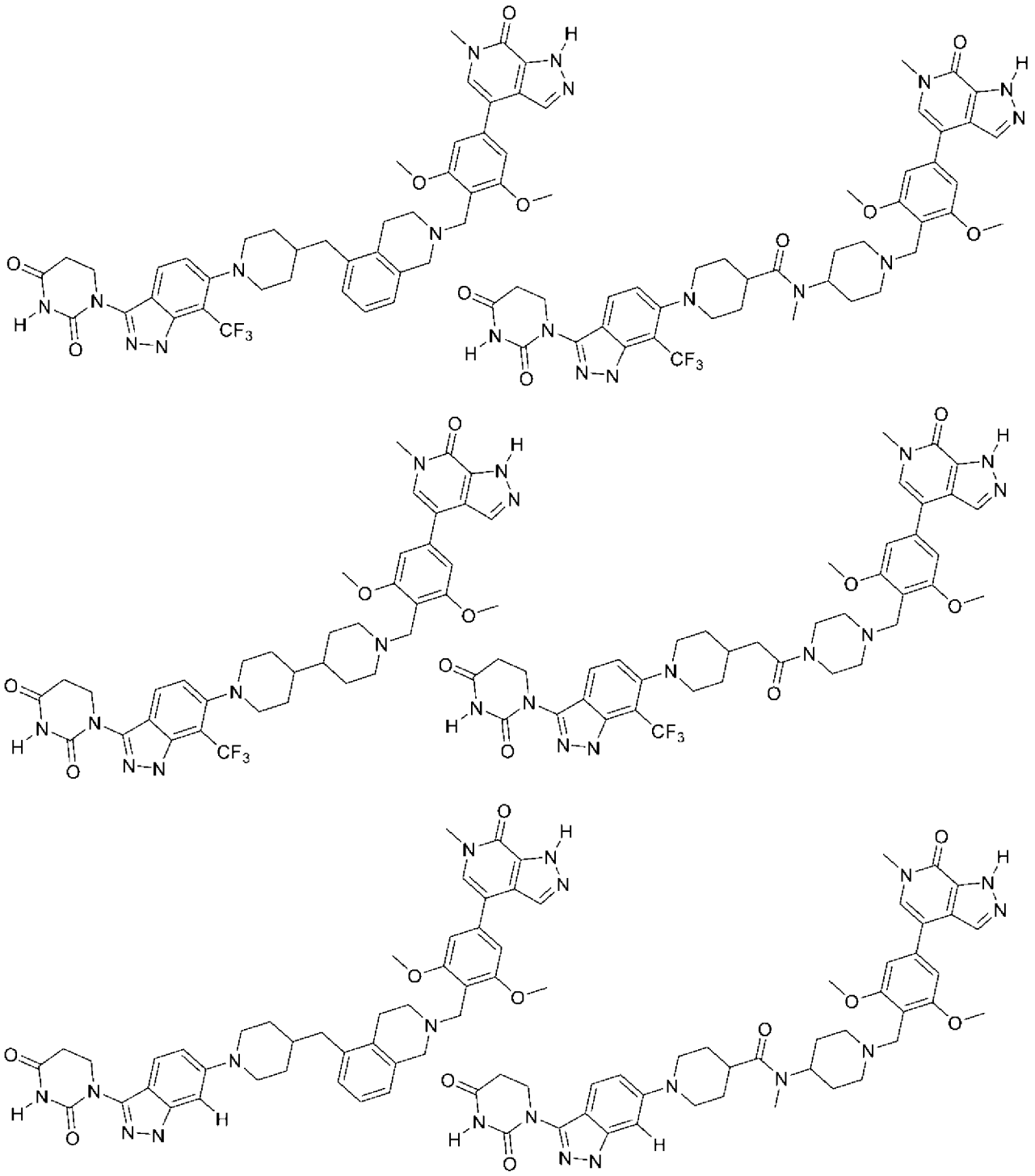


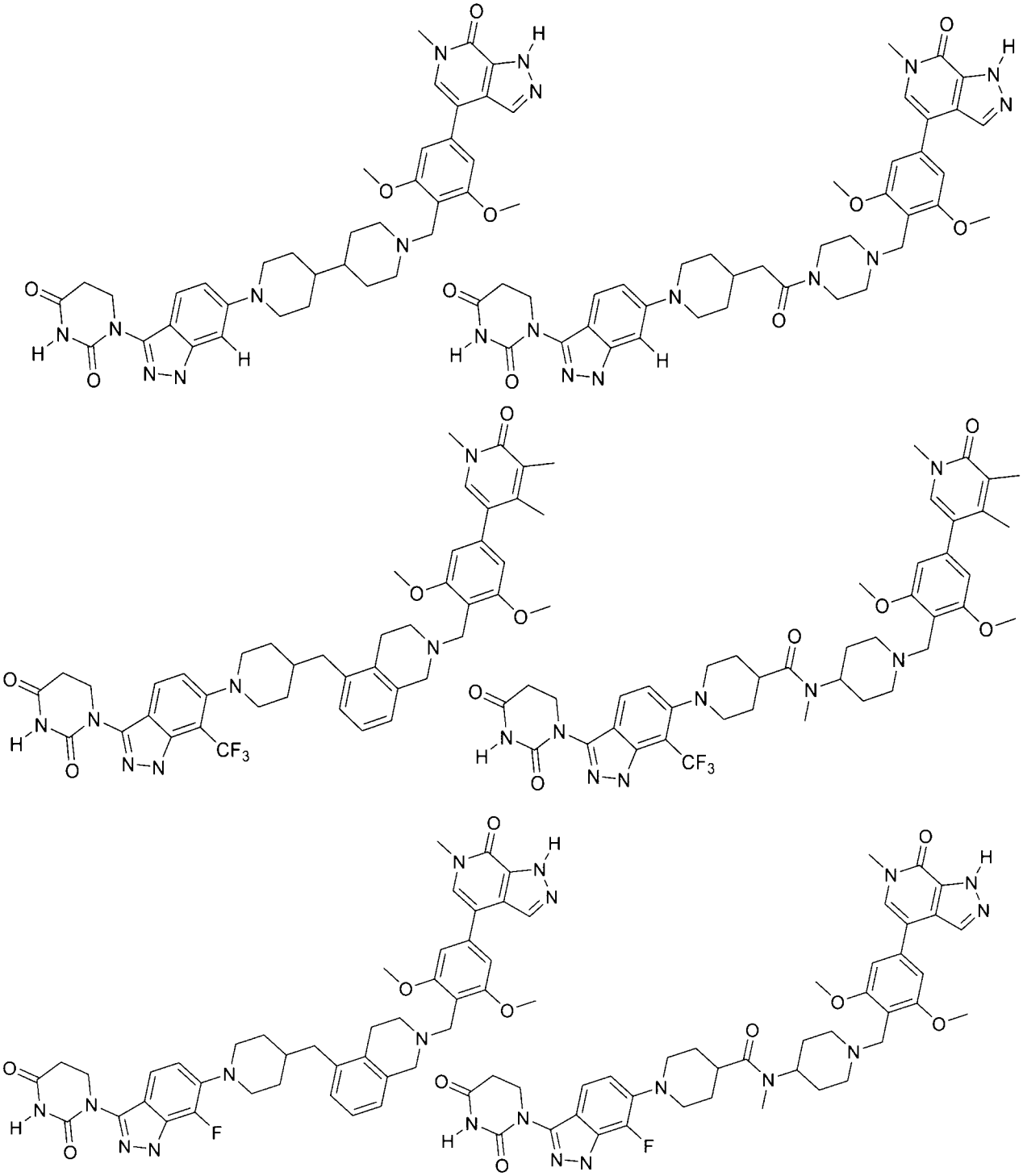
及

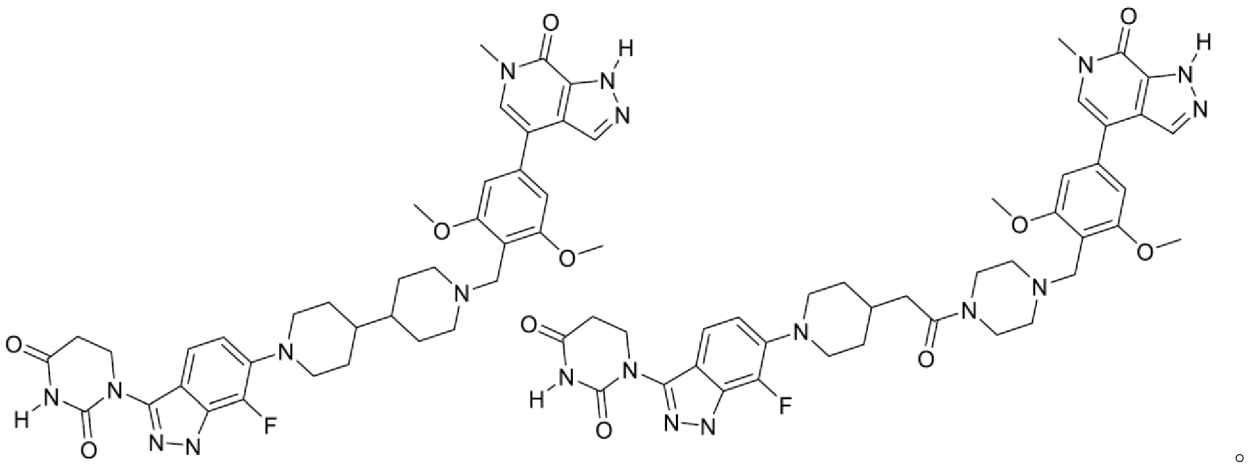


。

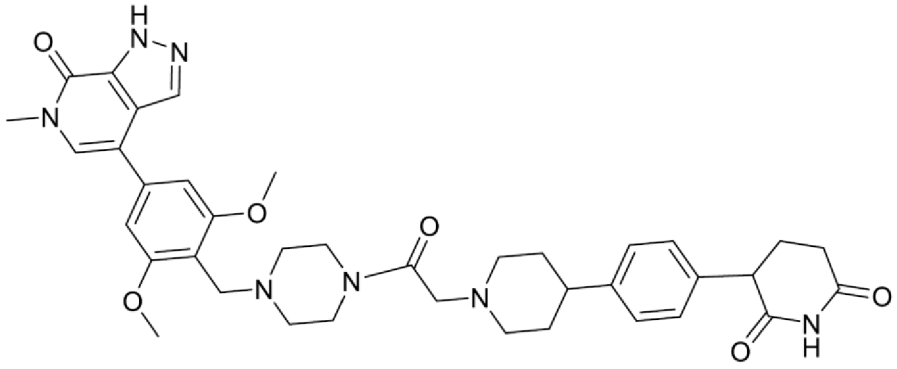
【0353】在某些實施例中，本發明化合物係選自：



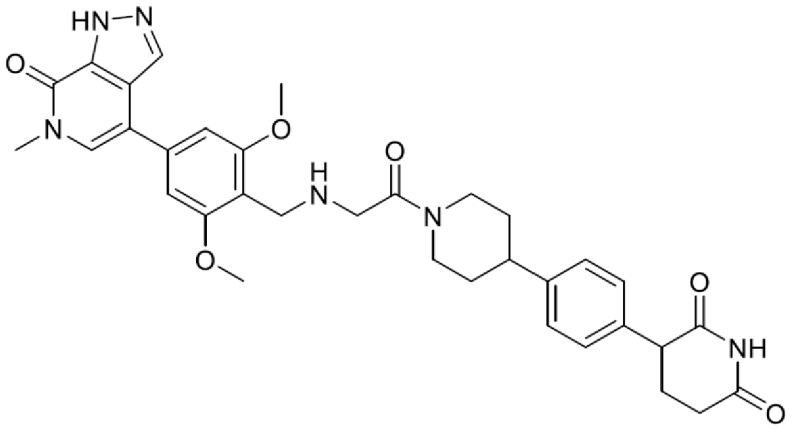




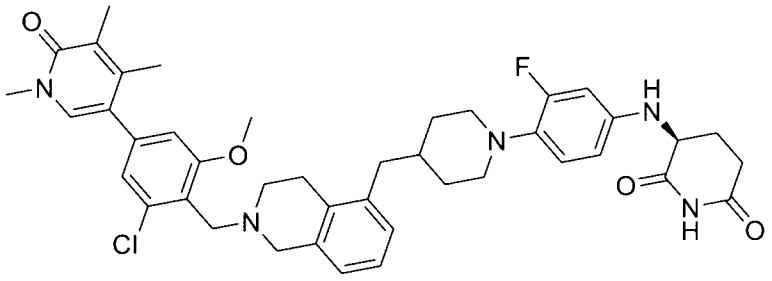
【0354】在某些實施例中，本發明化合物係選自：

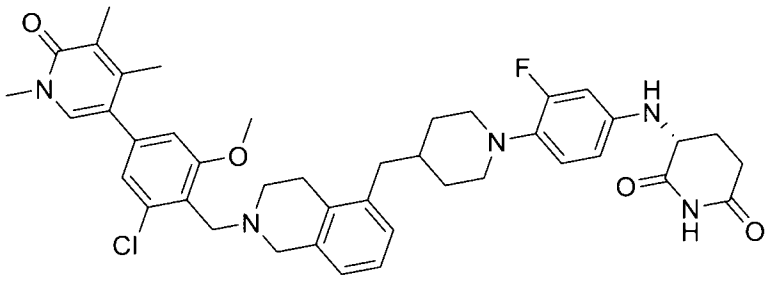


及



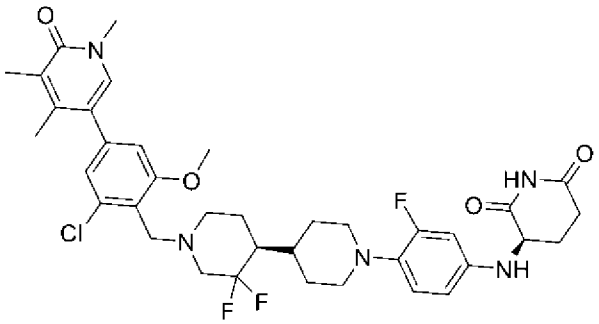
【0355】在某些實施例中，本發明化合物係選自：

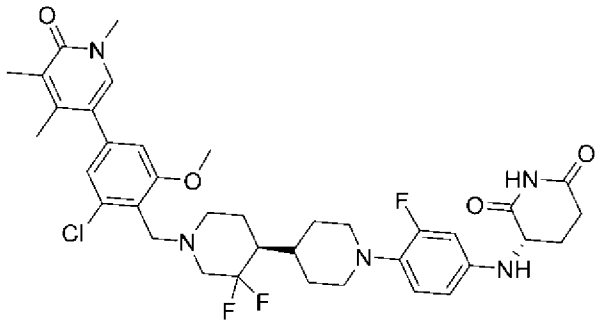


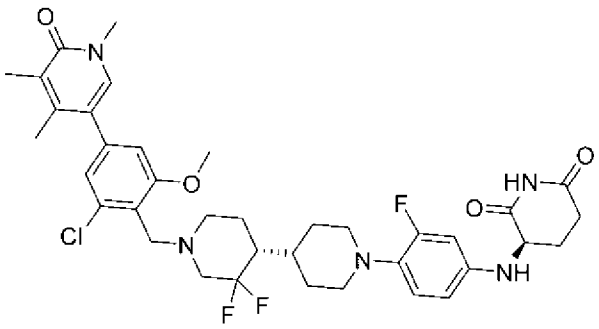


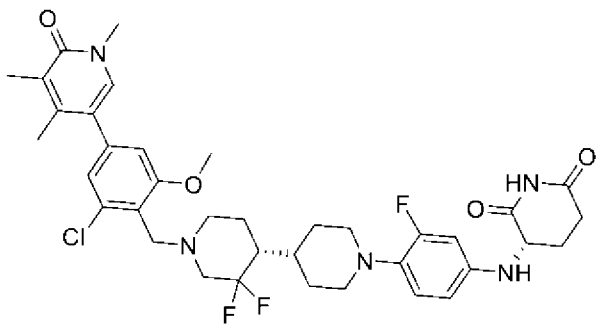
。

【0356】在某些實施例中，本發明化合物係選自：

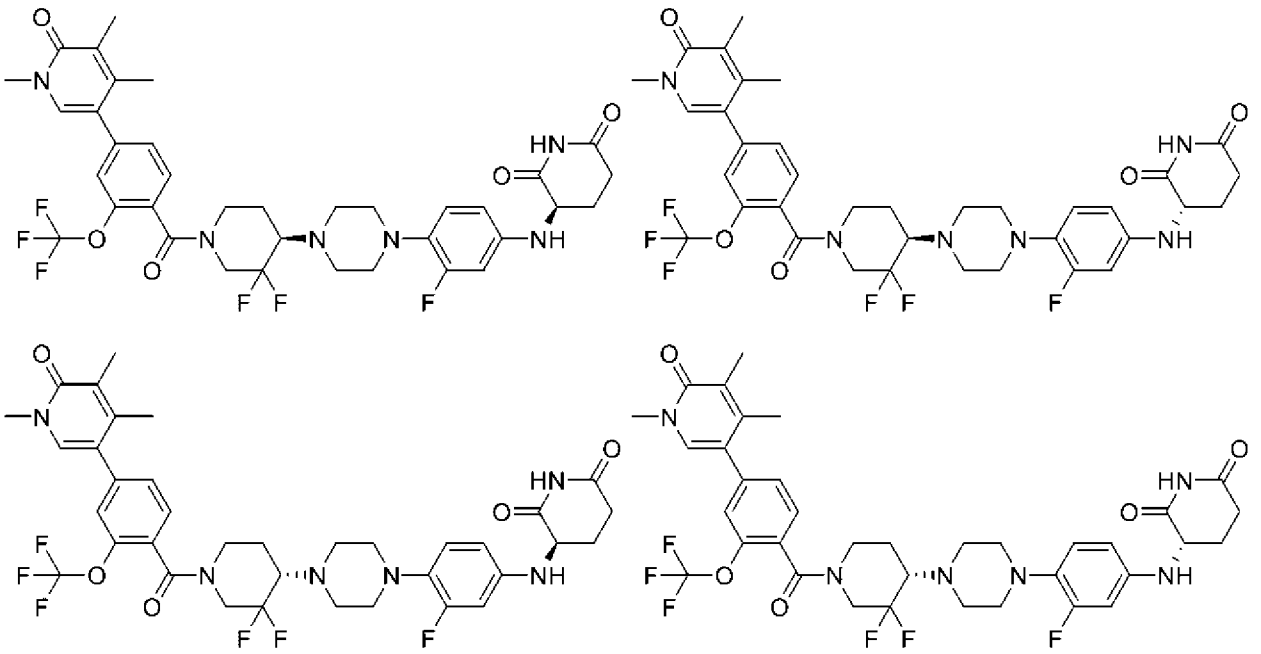






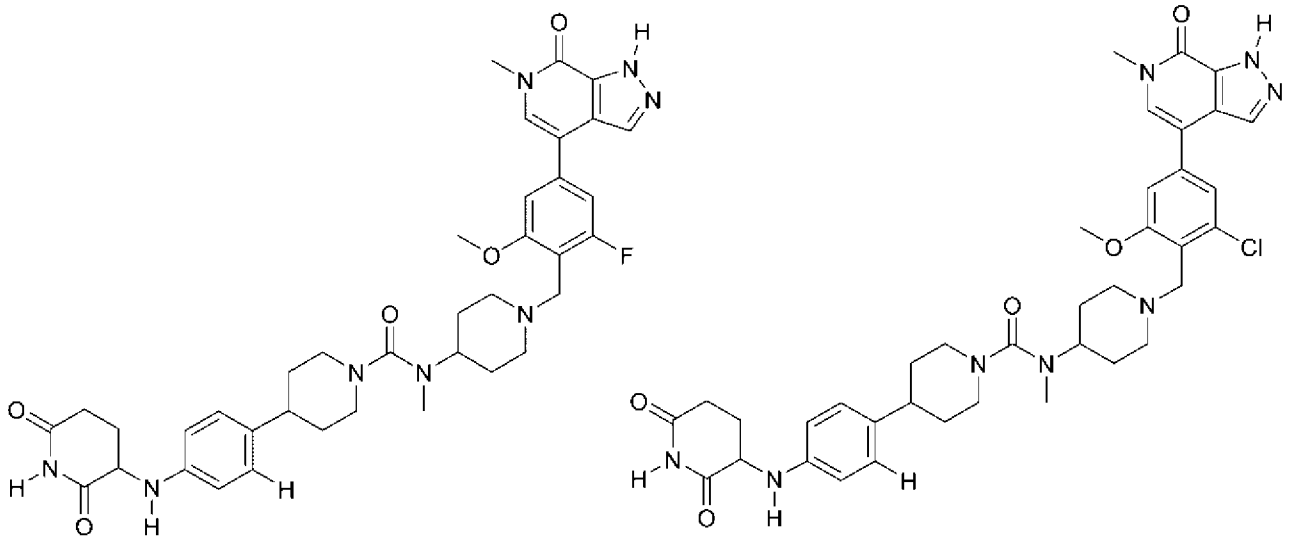


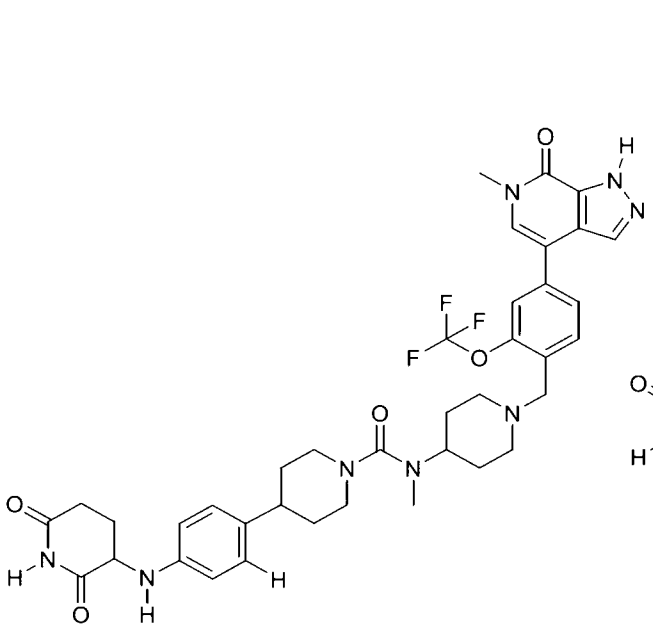
【0357】在某些實施例中，本發明化合物係選自：

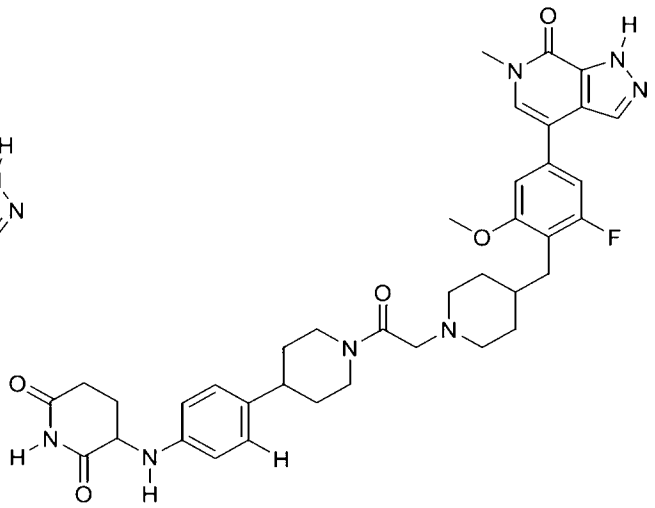


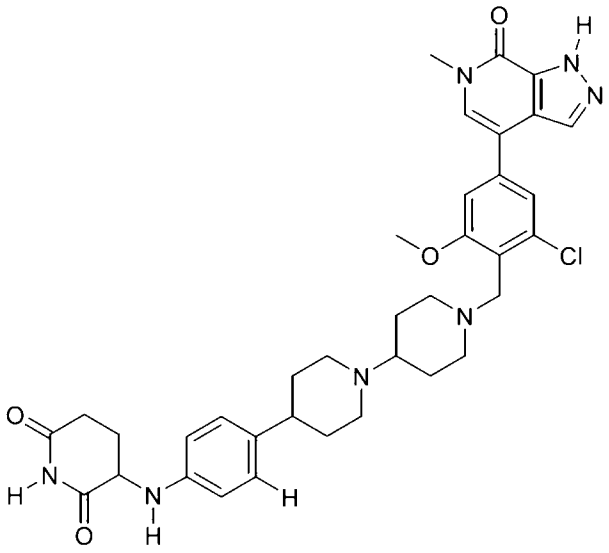
。

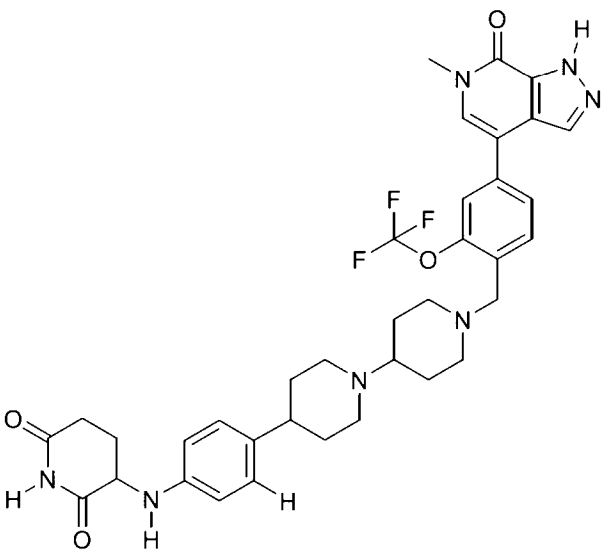
【0358】本發明化合物之非限制性實例包括：

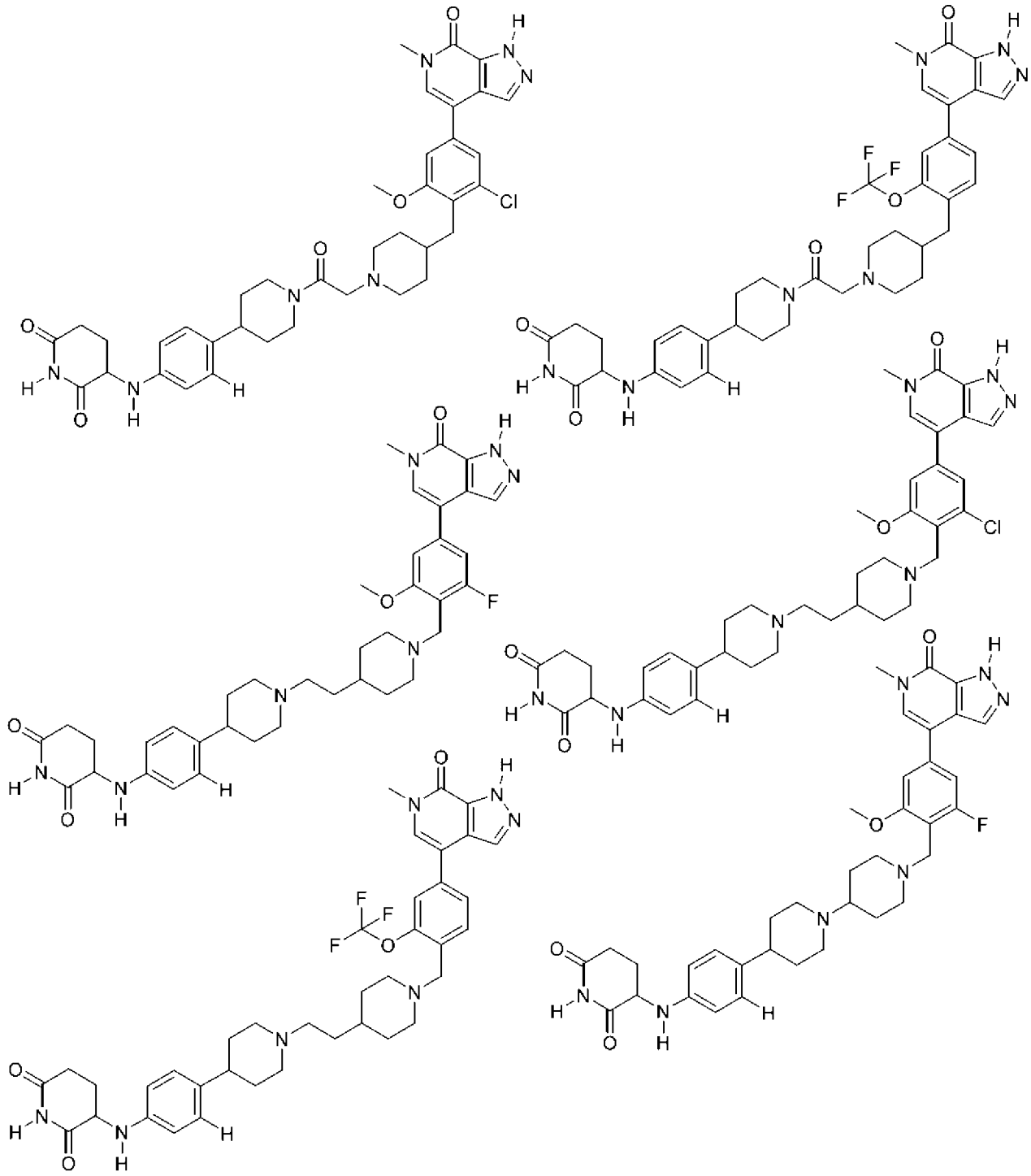


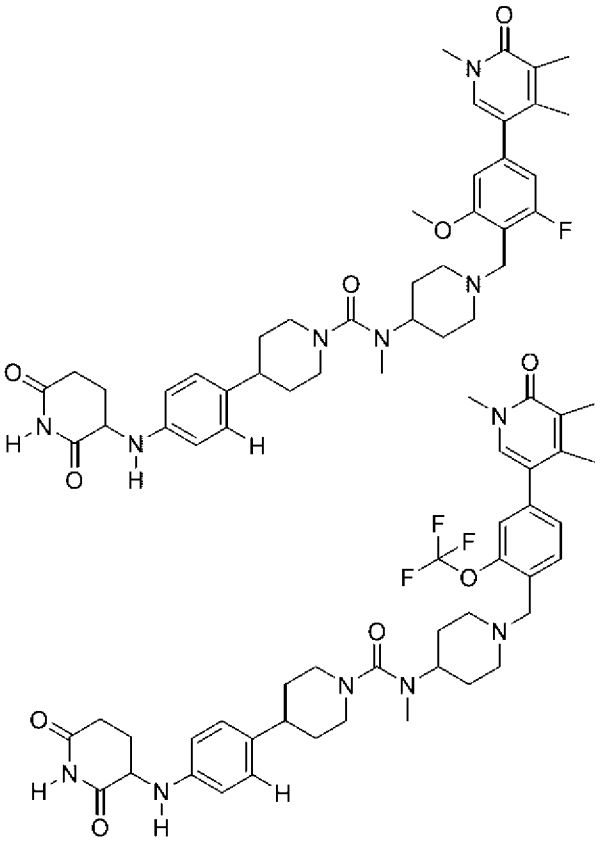


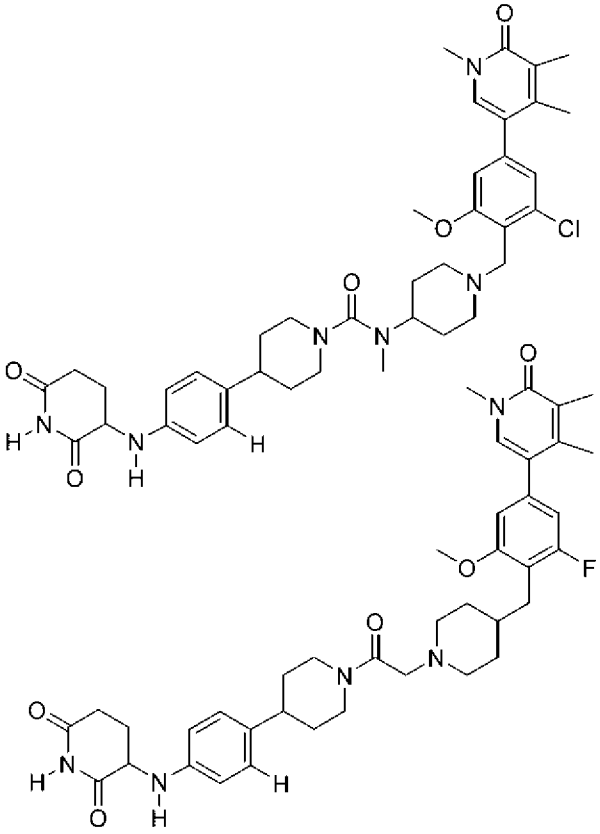


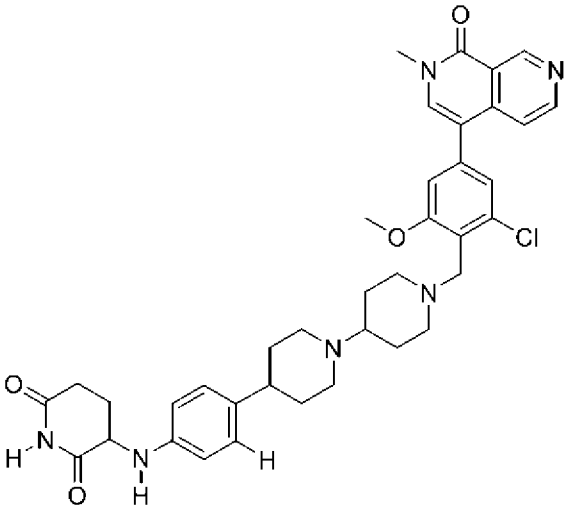


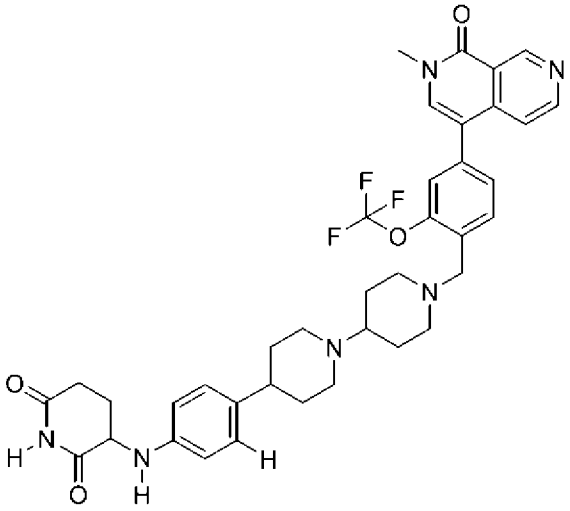


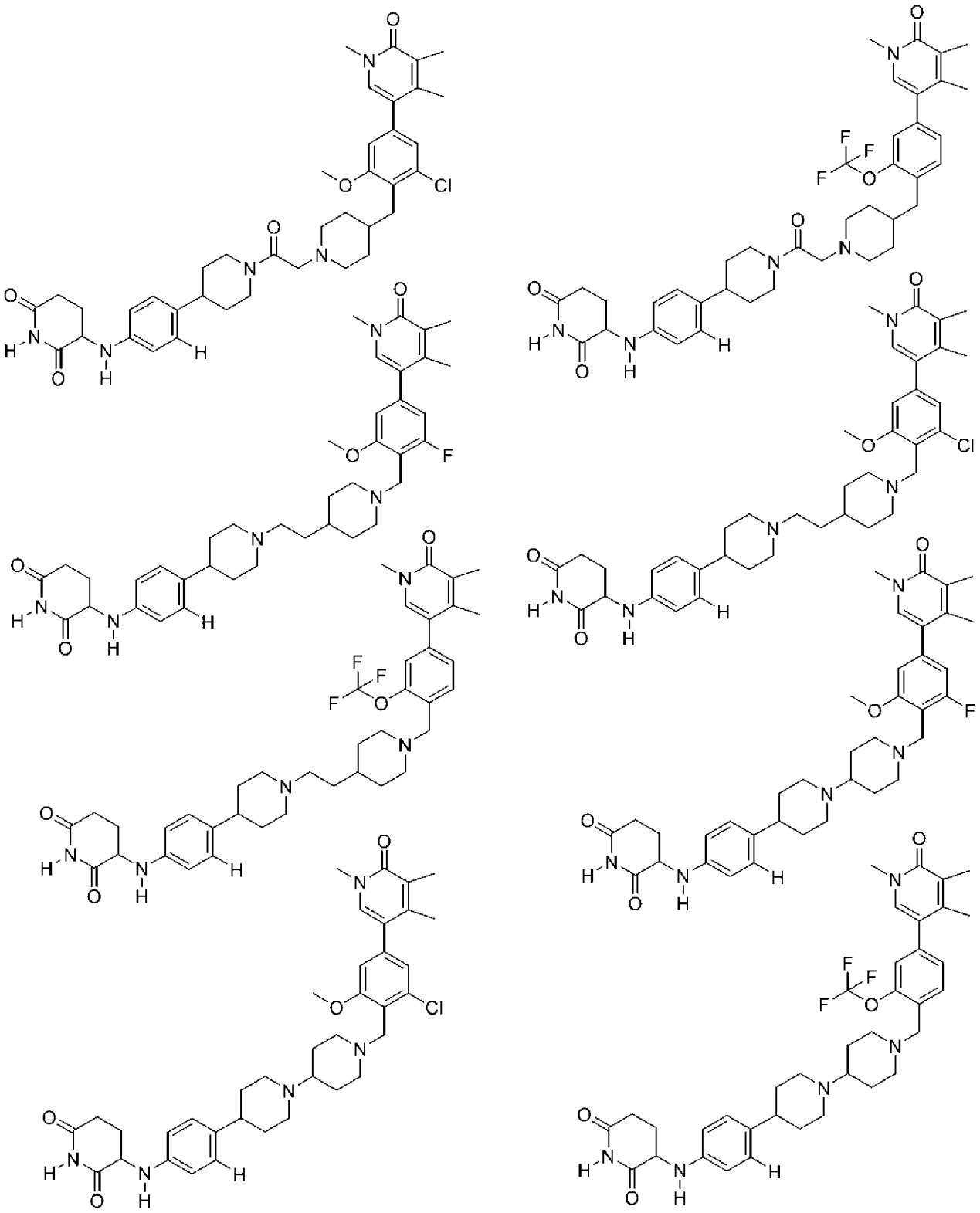


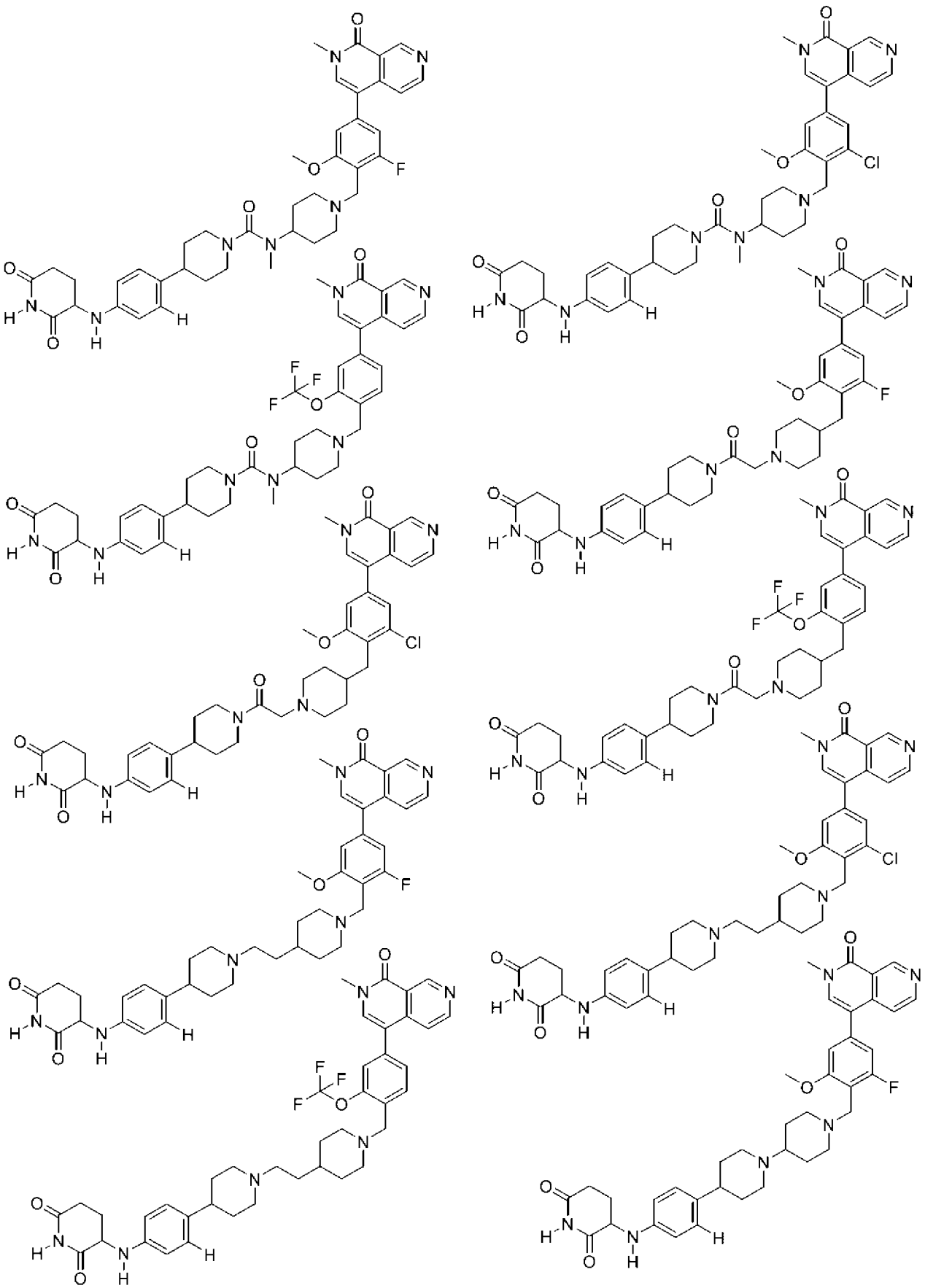


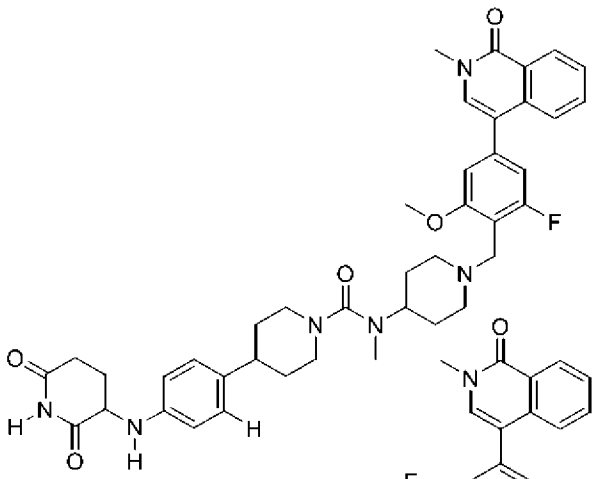


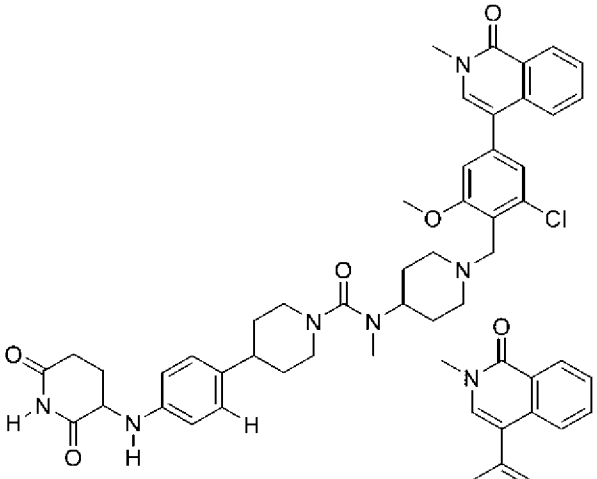


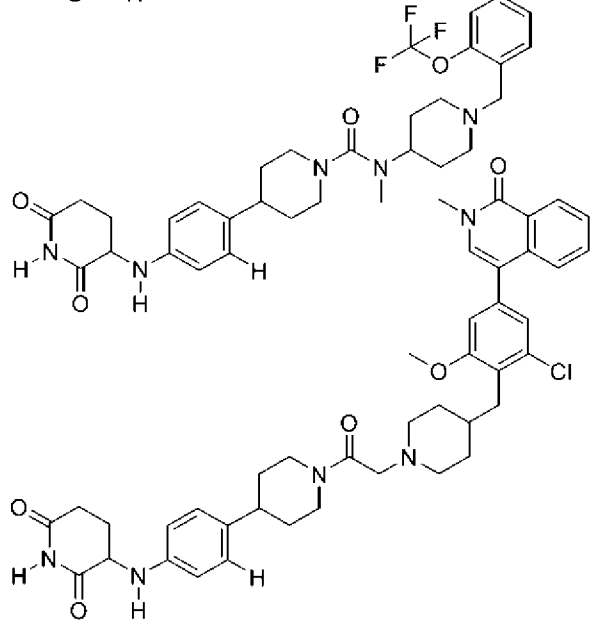


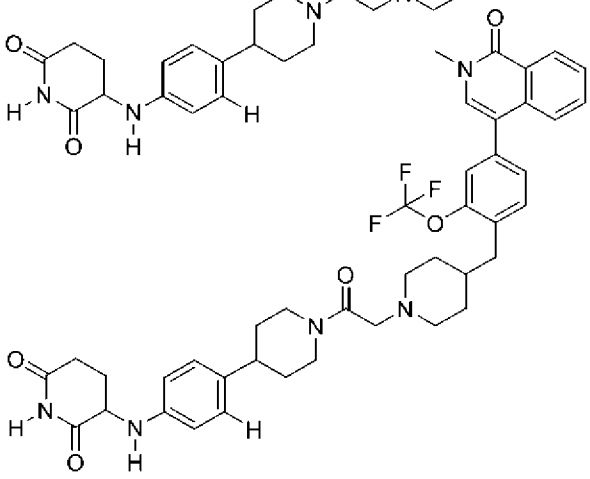


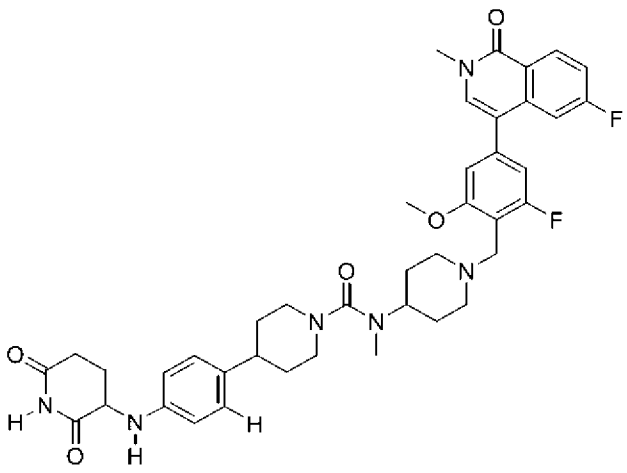


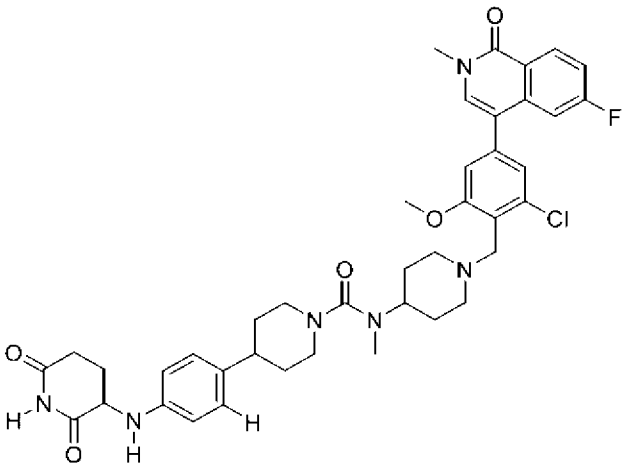


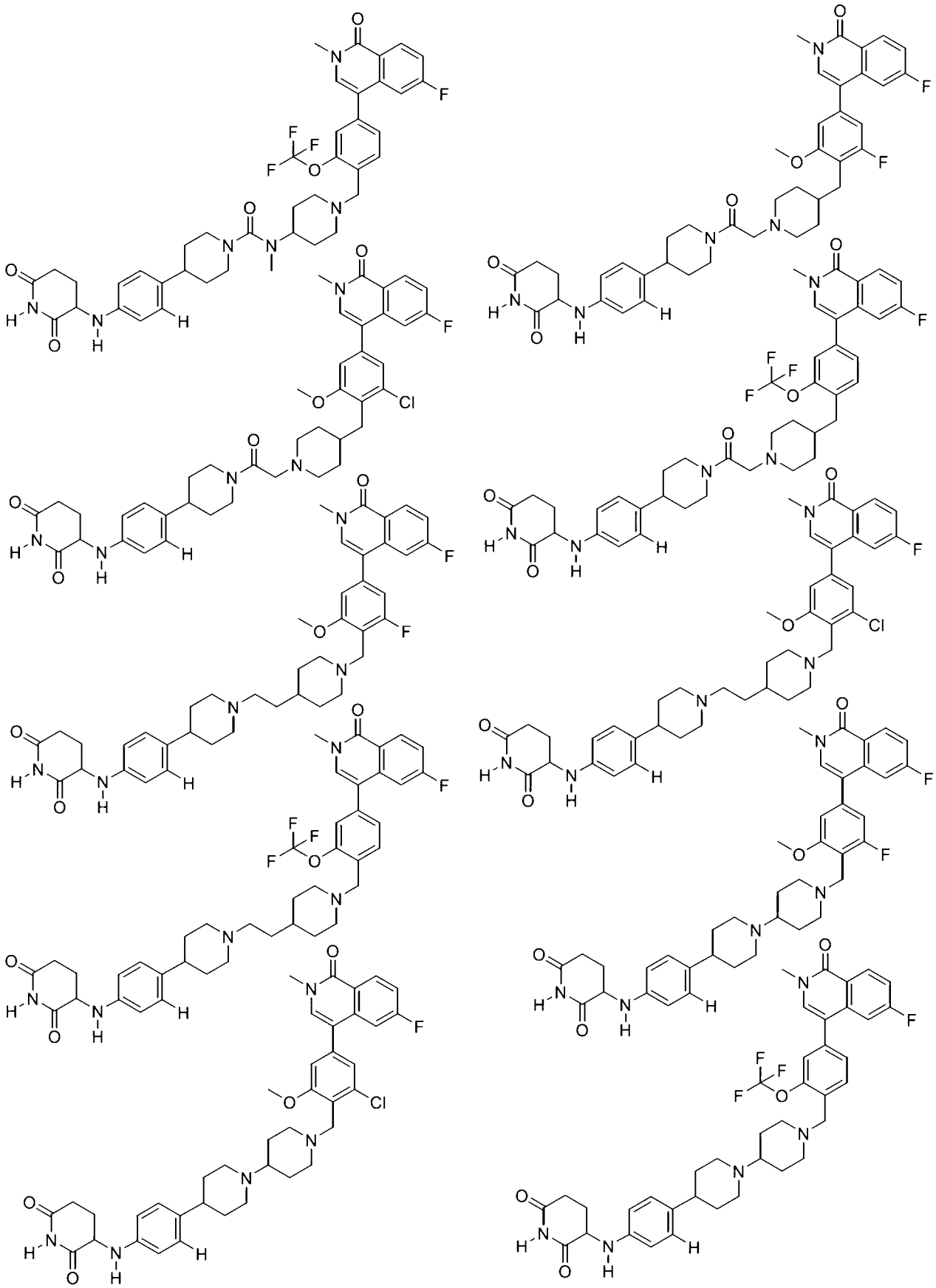


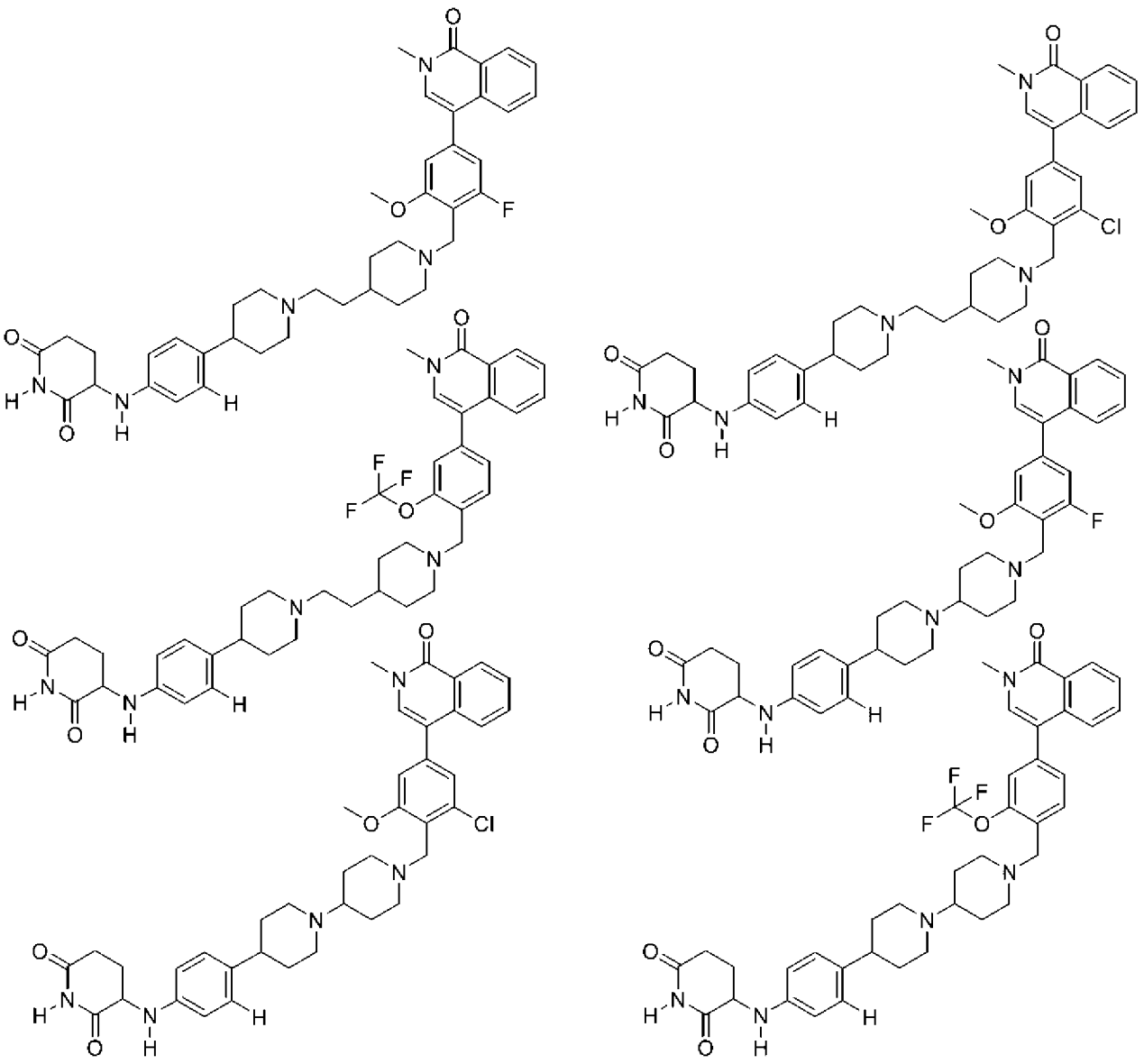






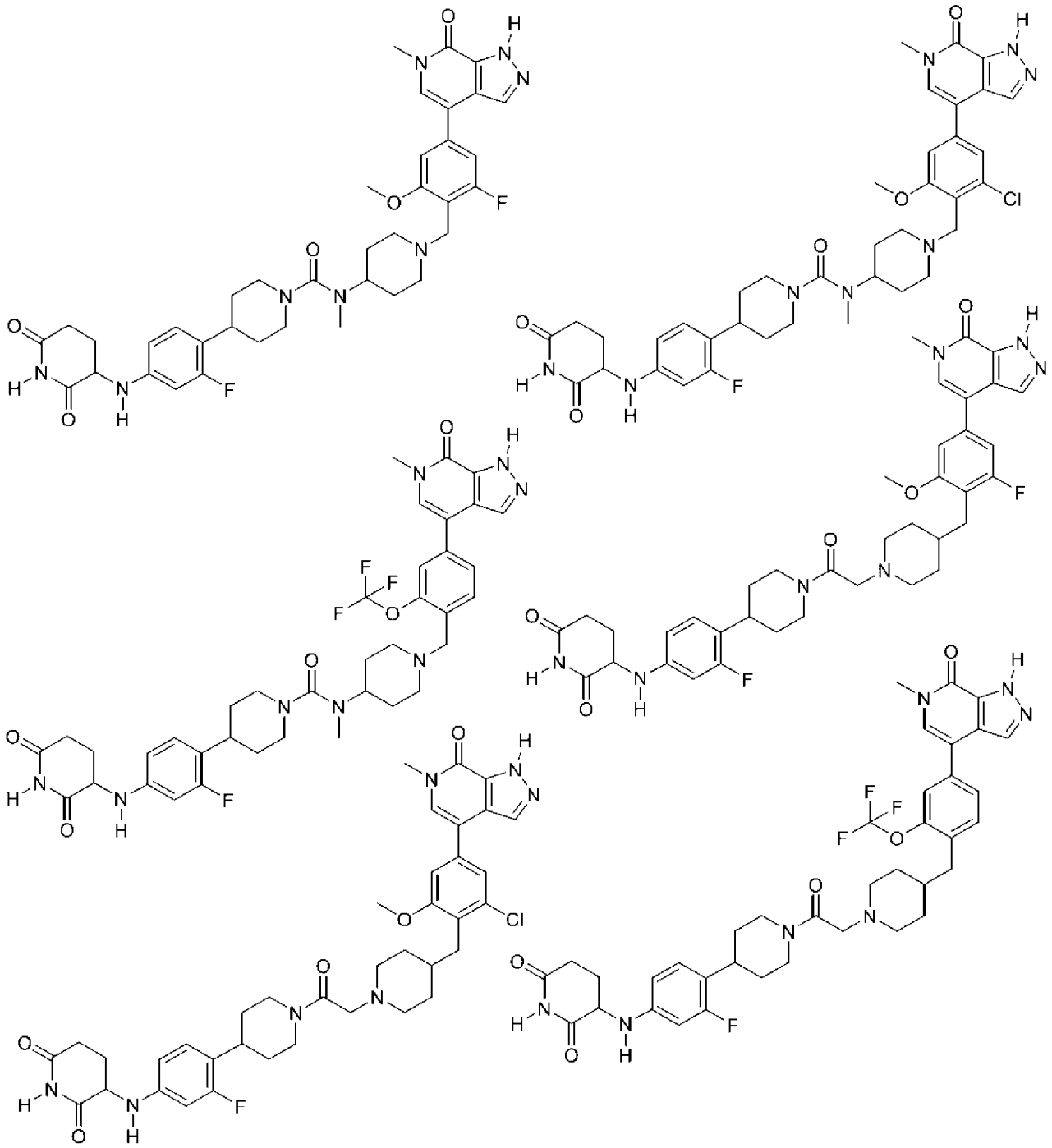


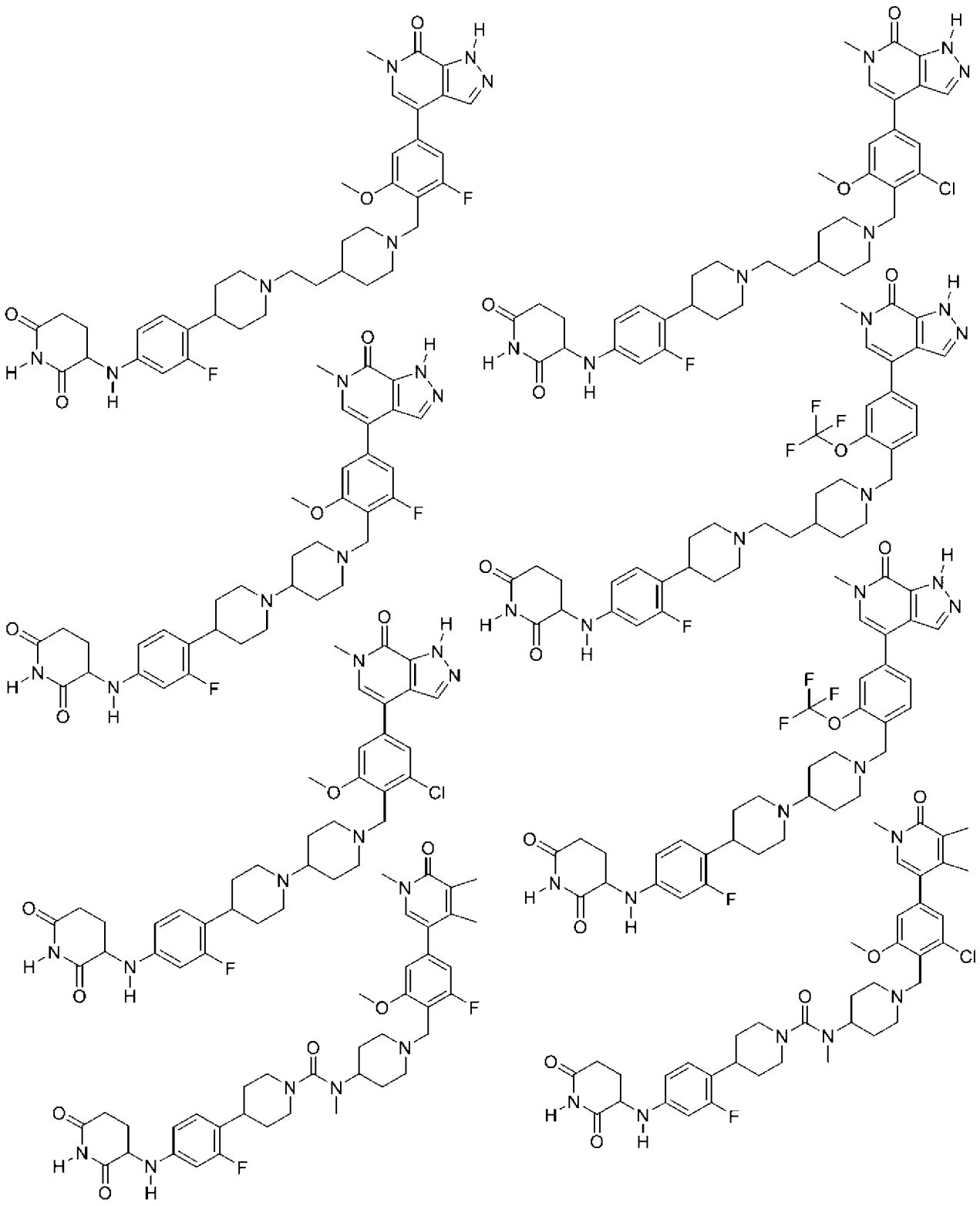


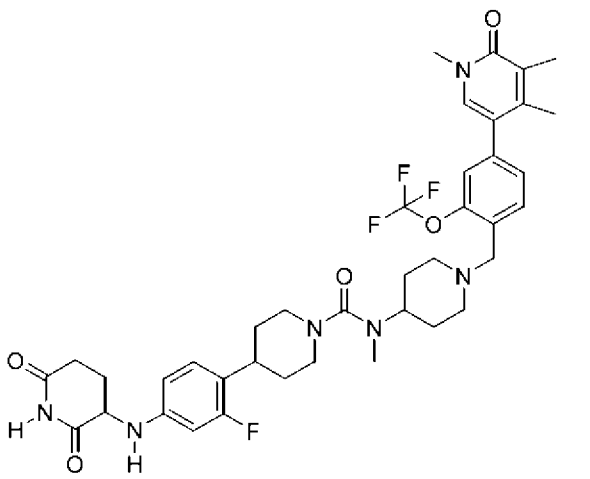


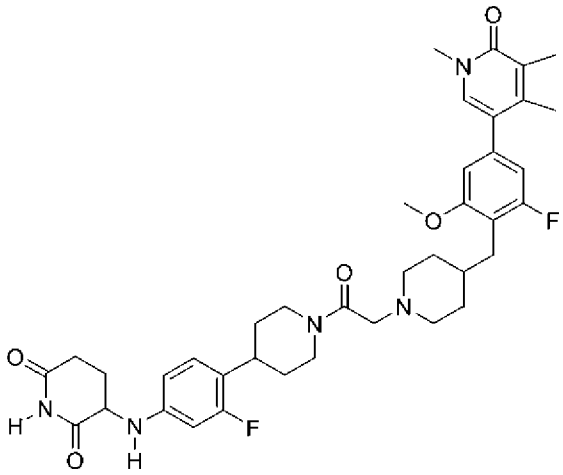
。

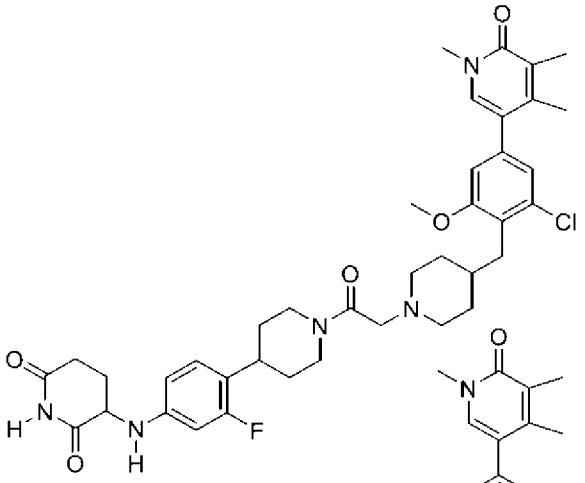
【0359】 本發明化合物之非限制性實例包括：

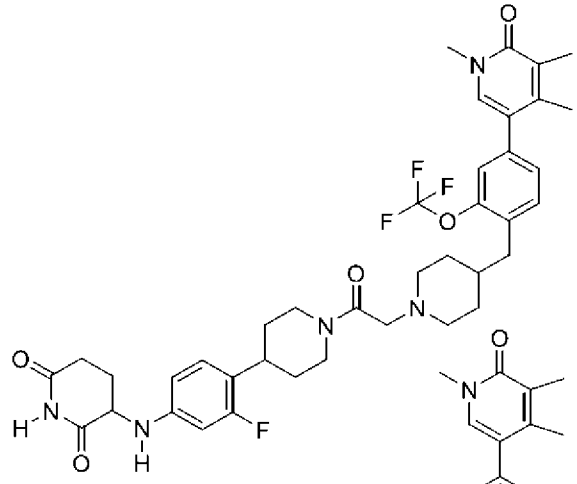


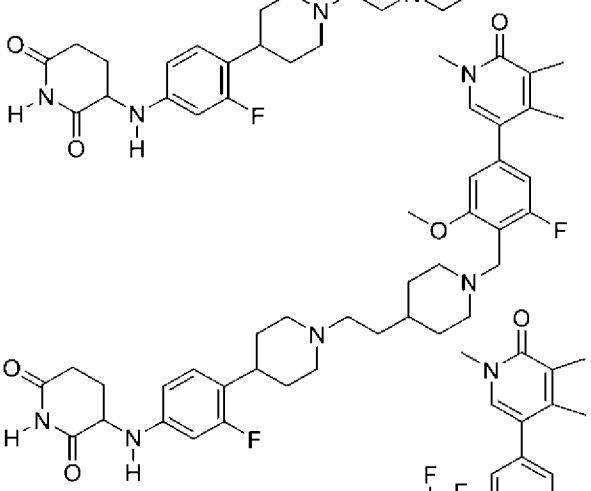


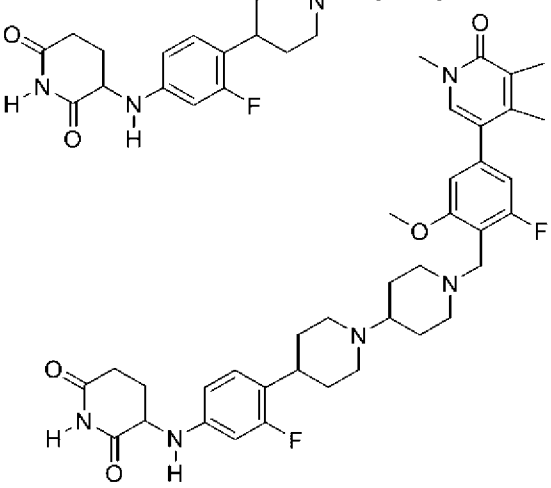


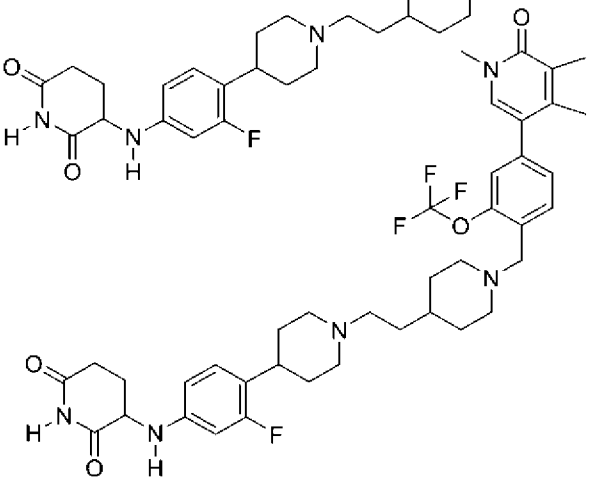


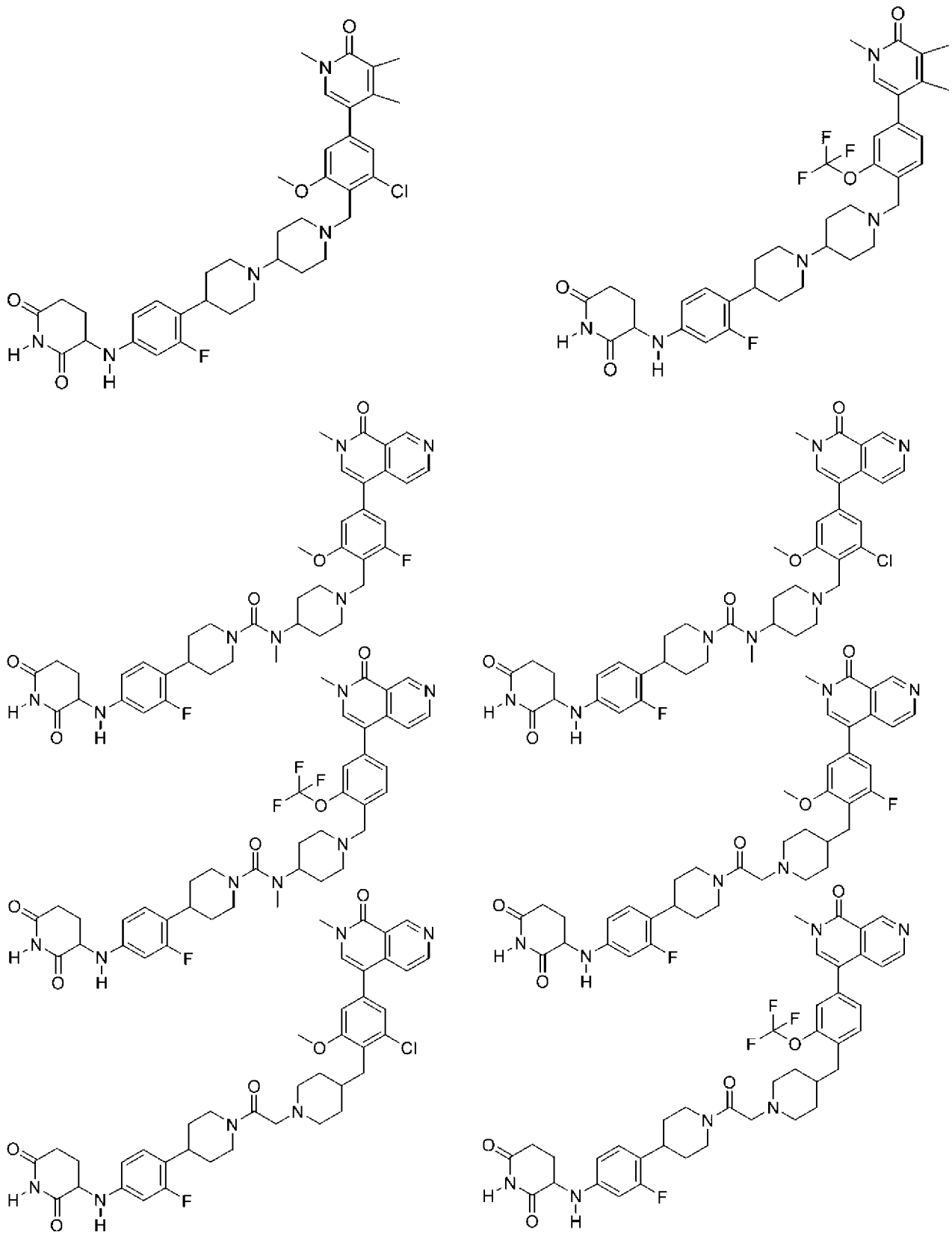


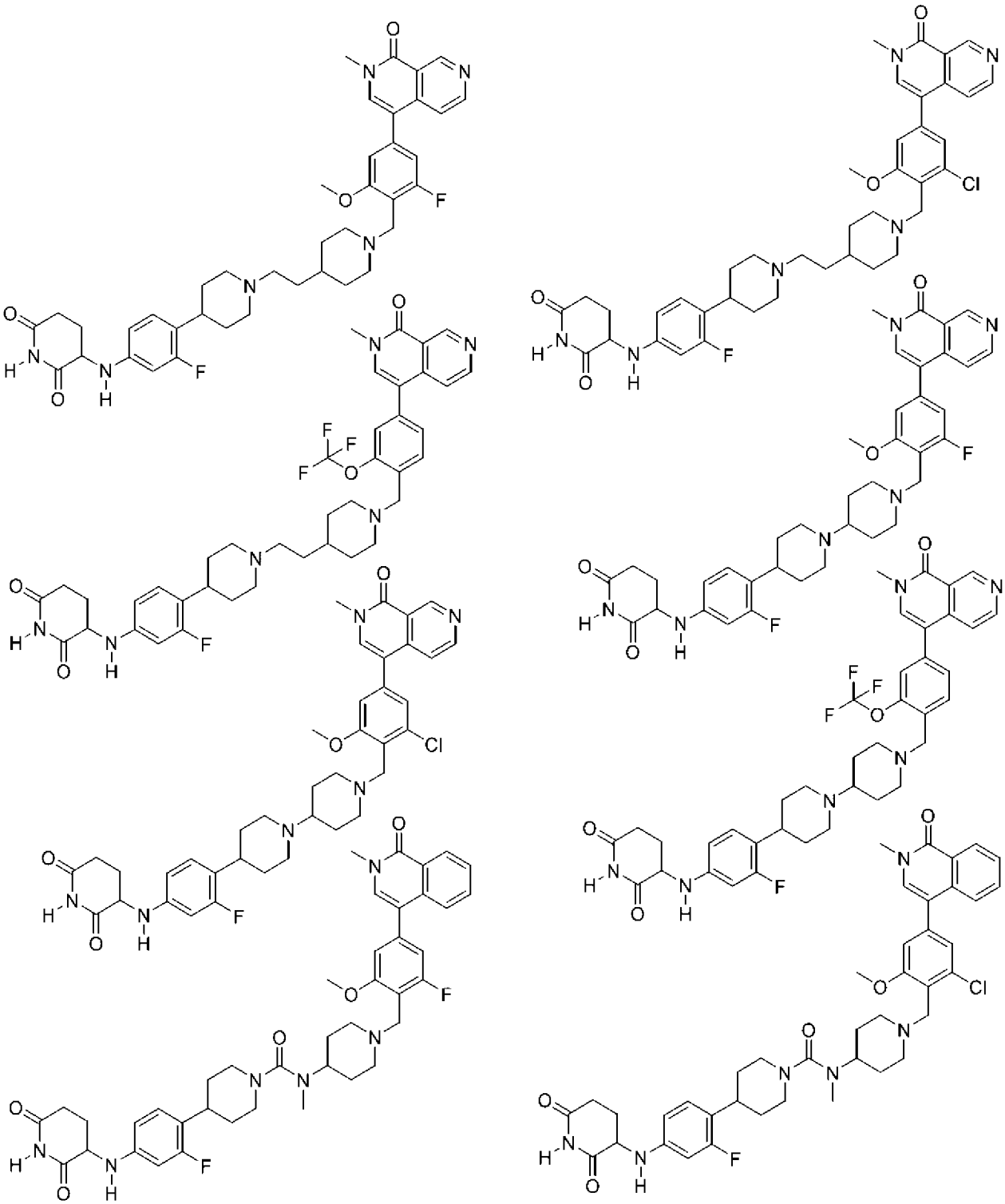


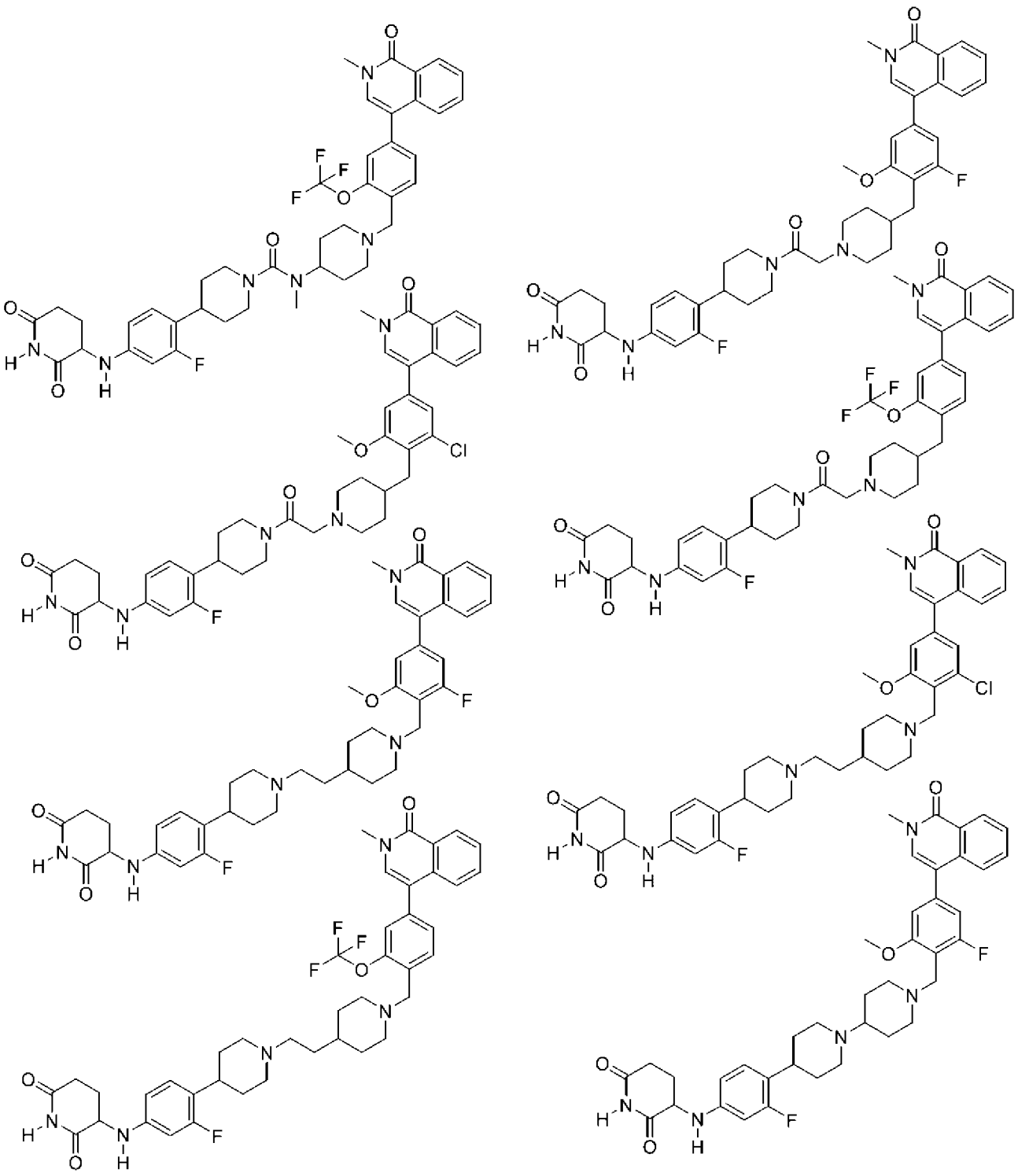


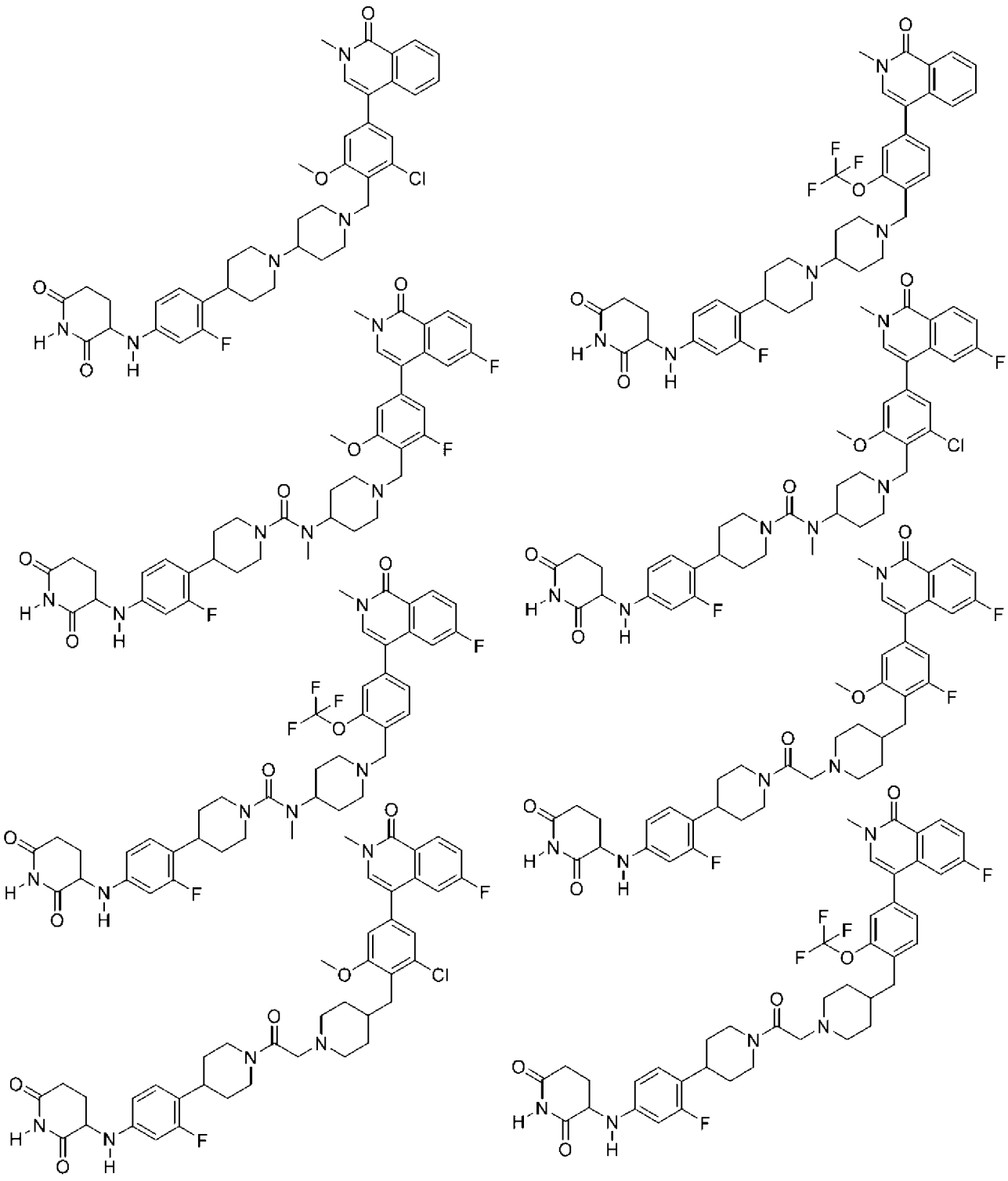


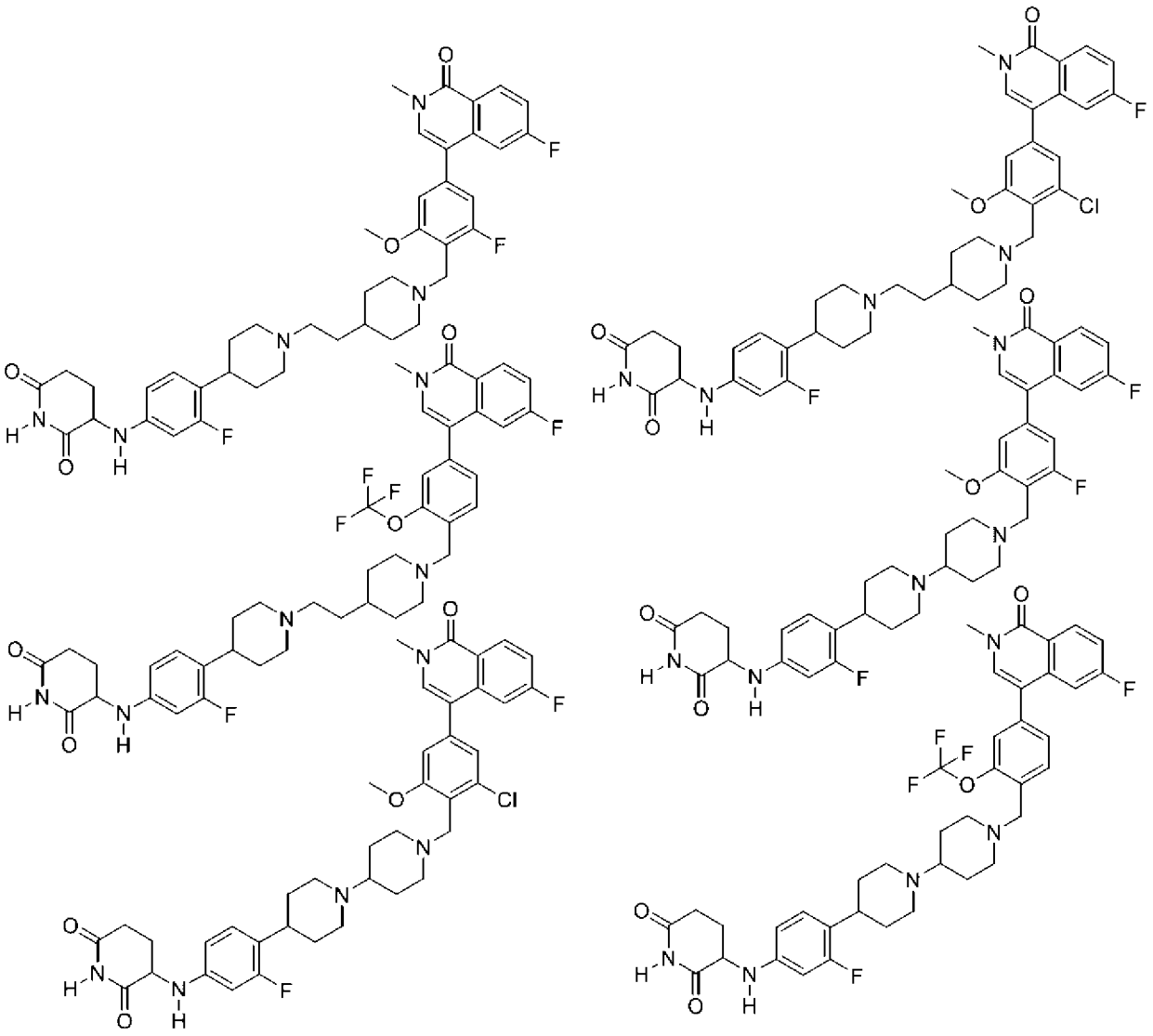




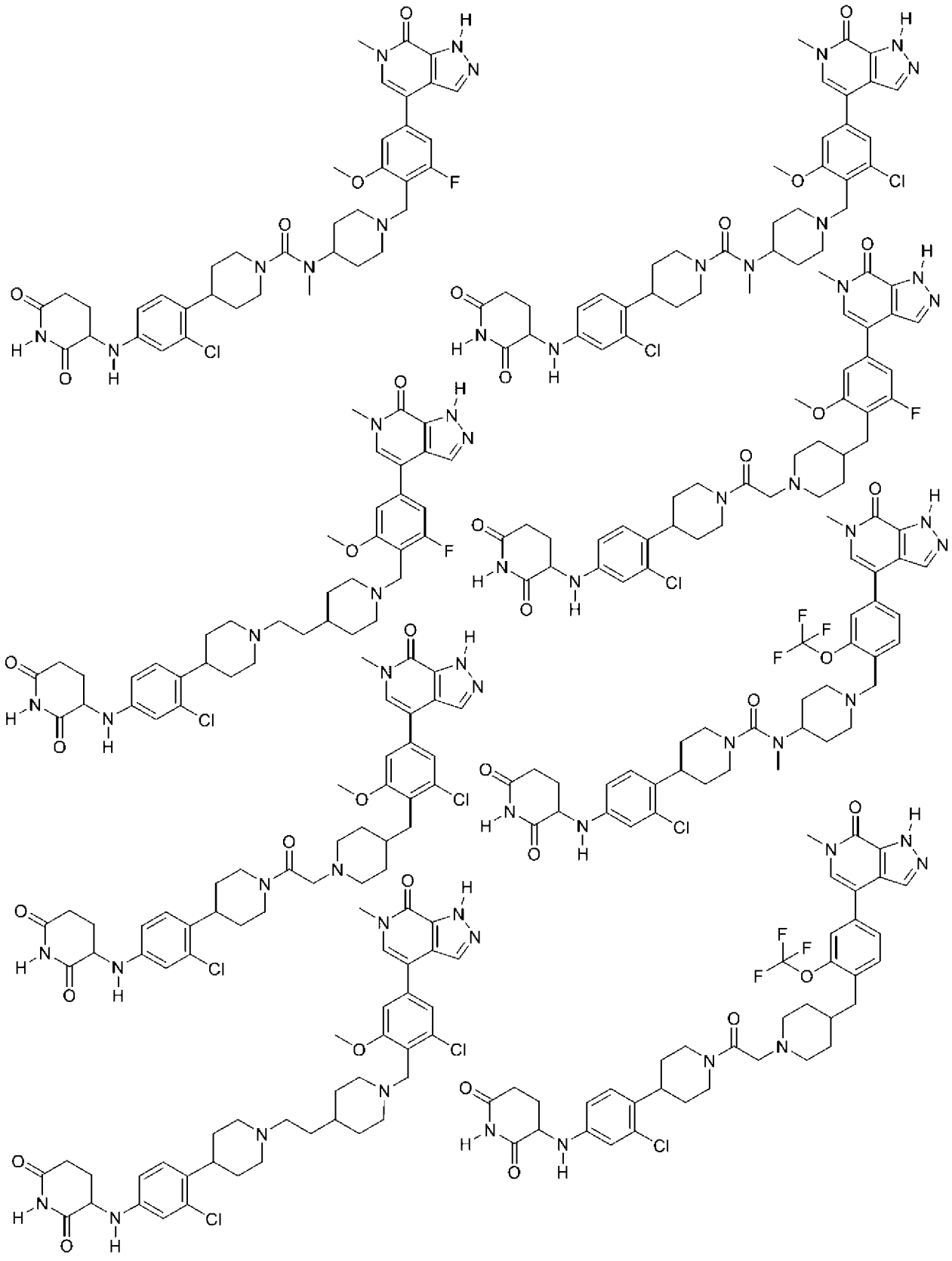


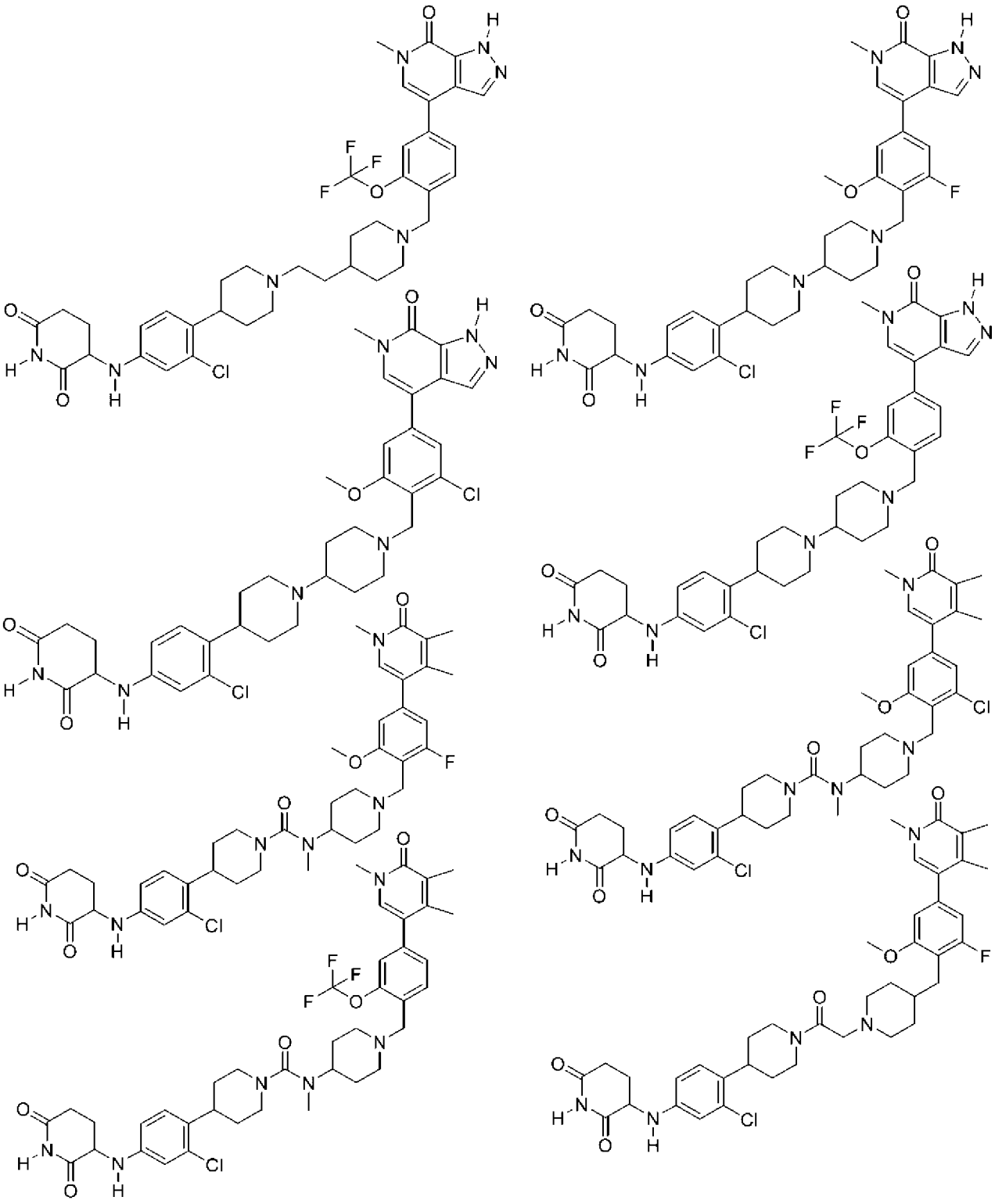


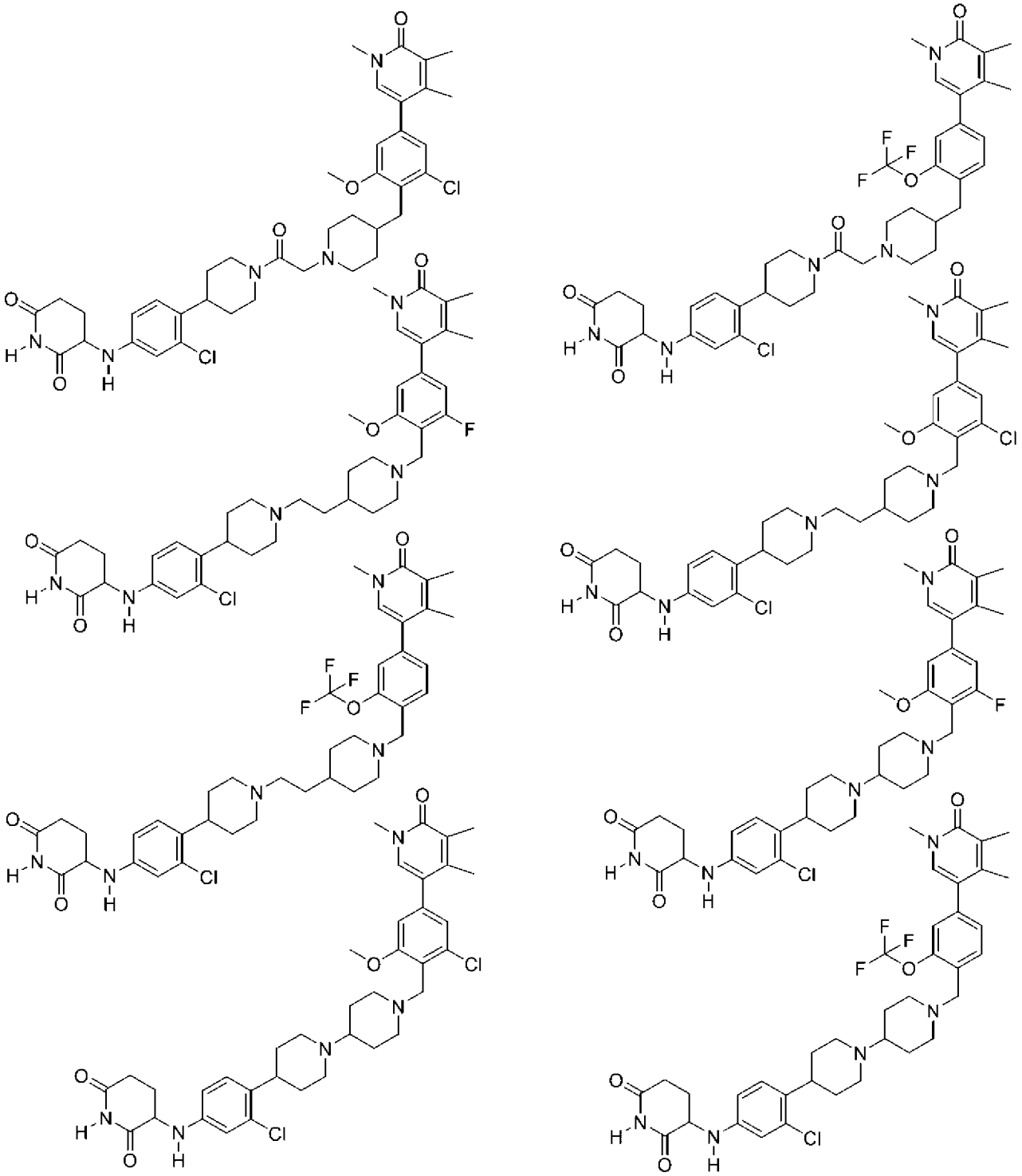


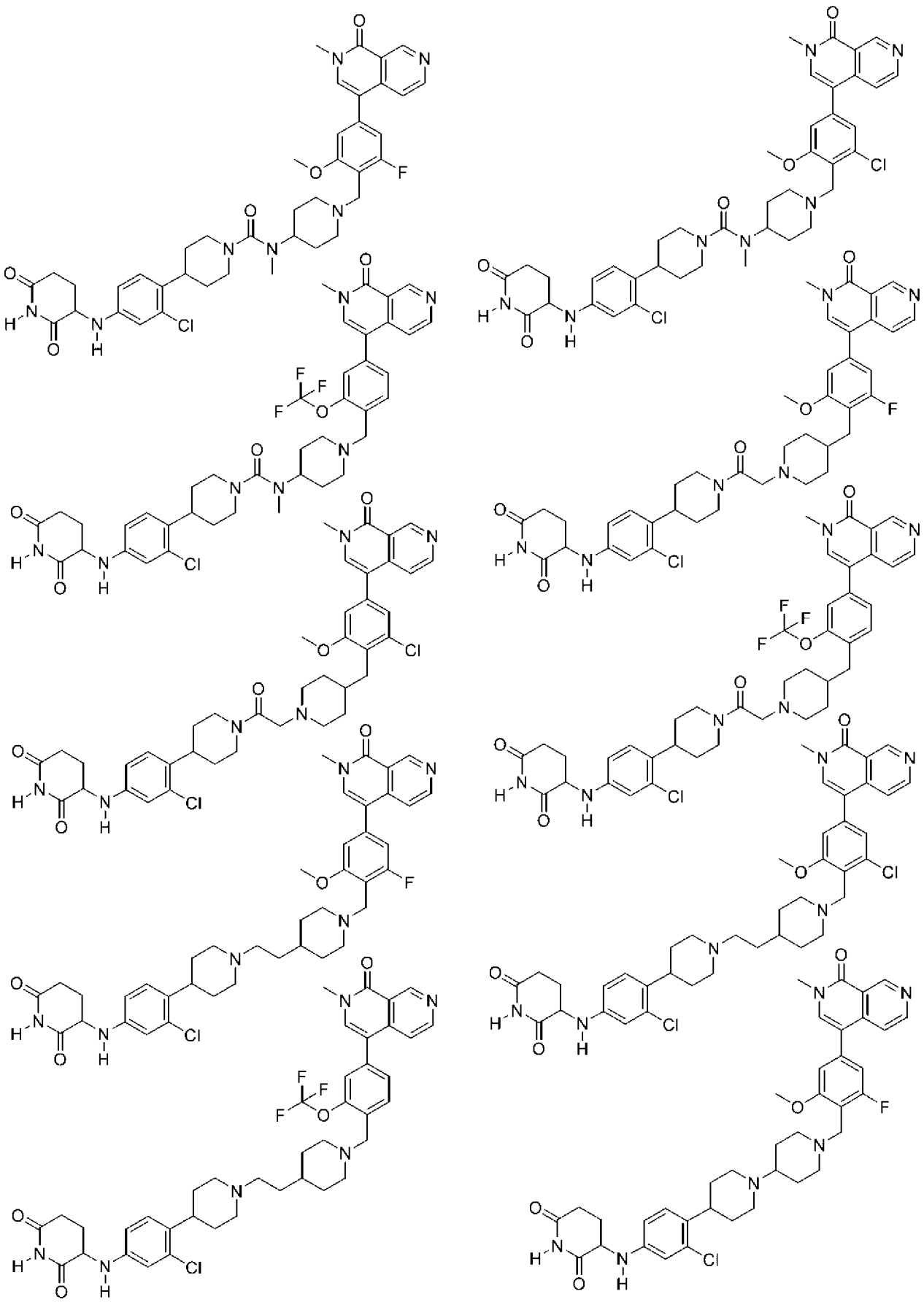


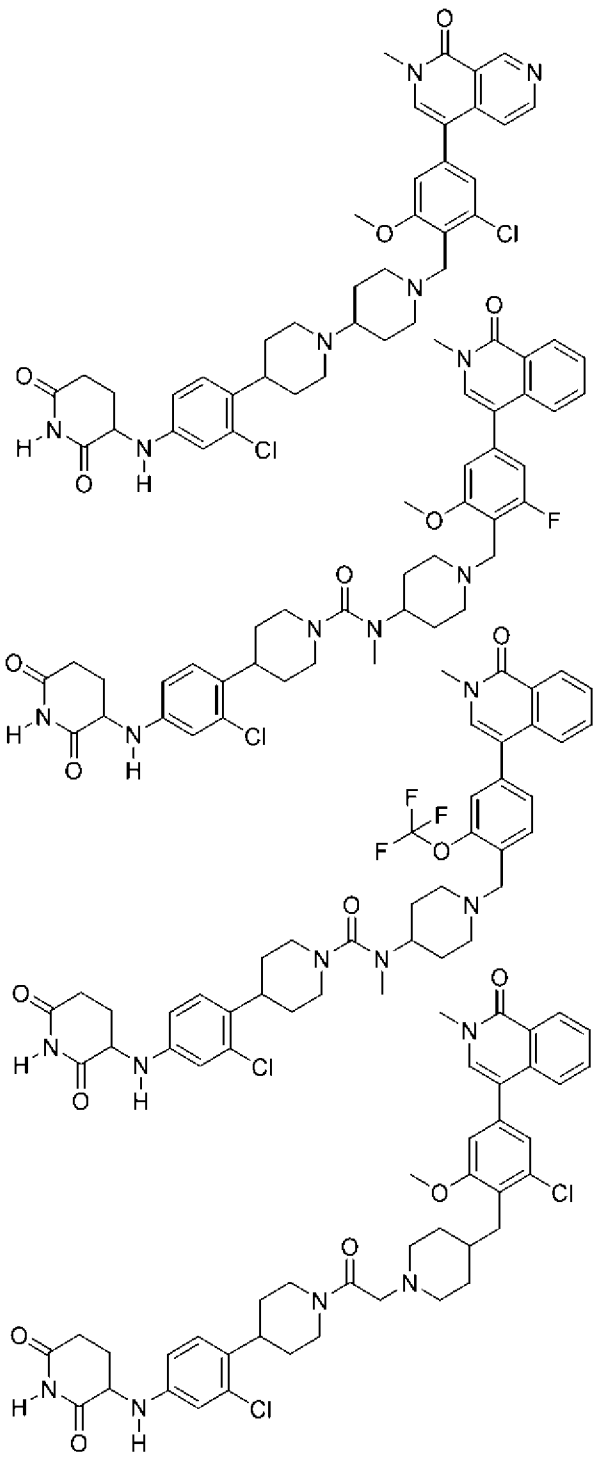
【0360】本發明化合物之非限制性實例包括：

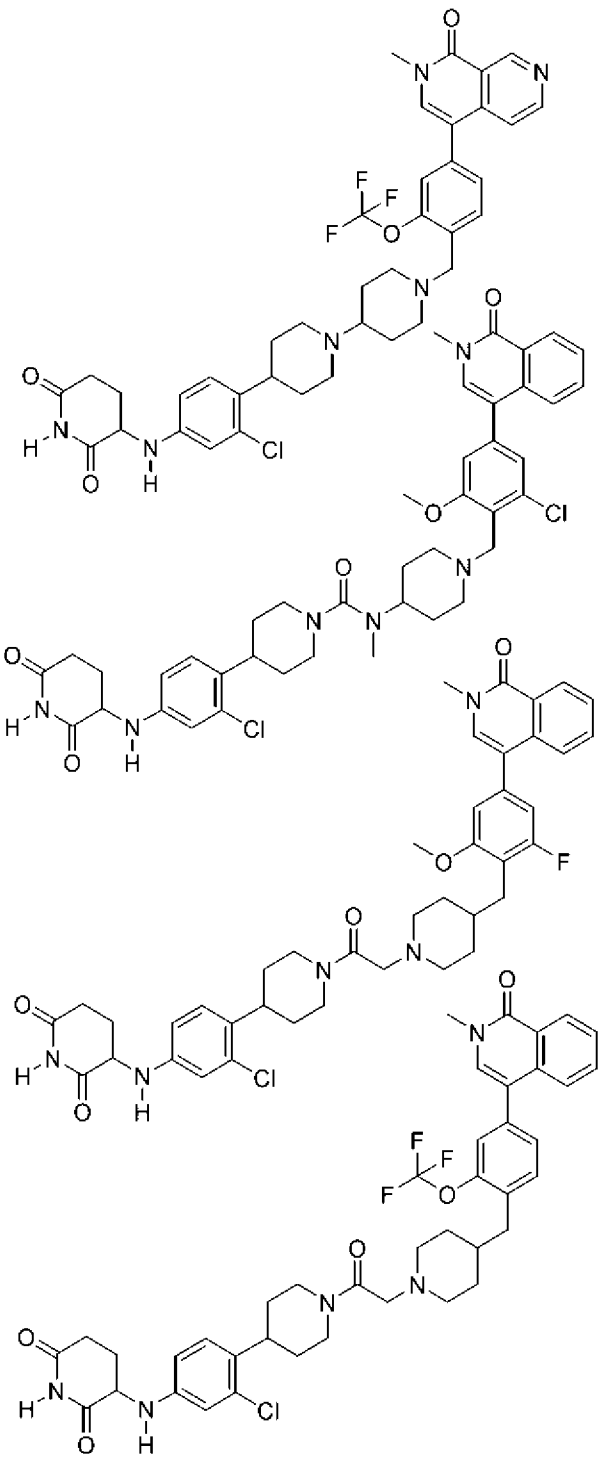


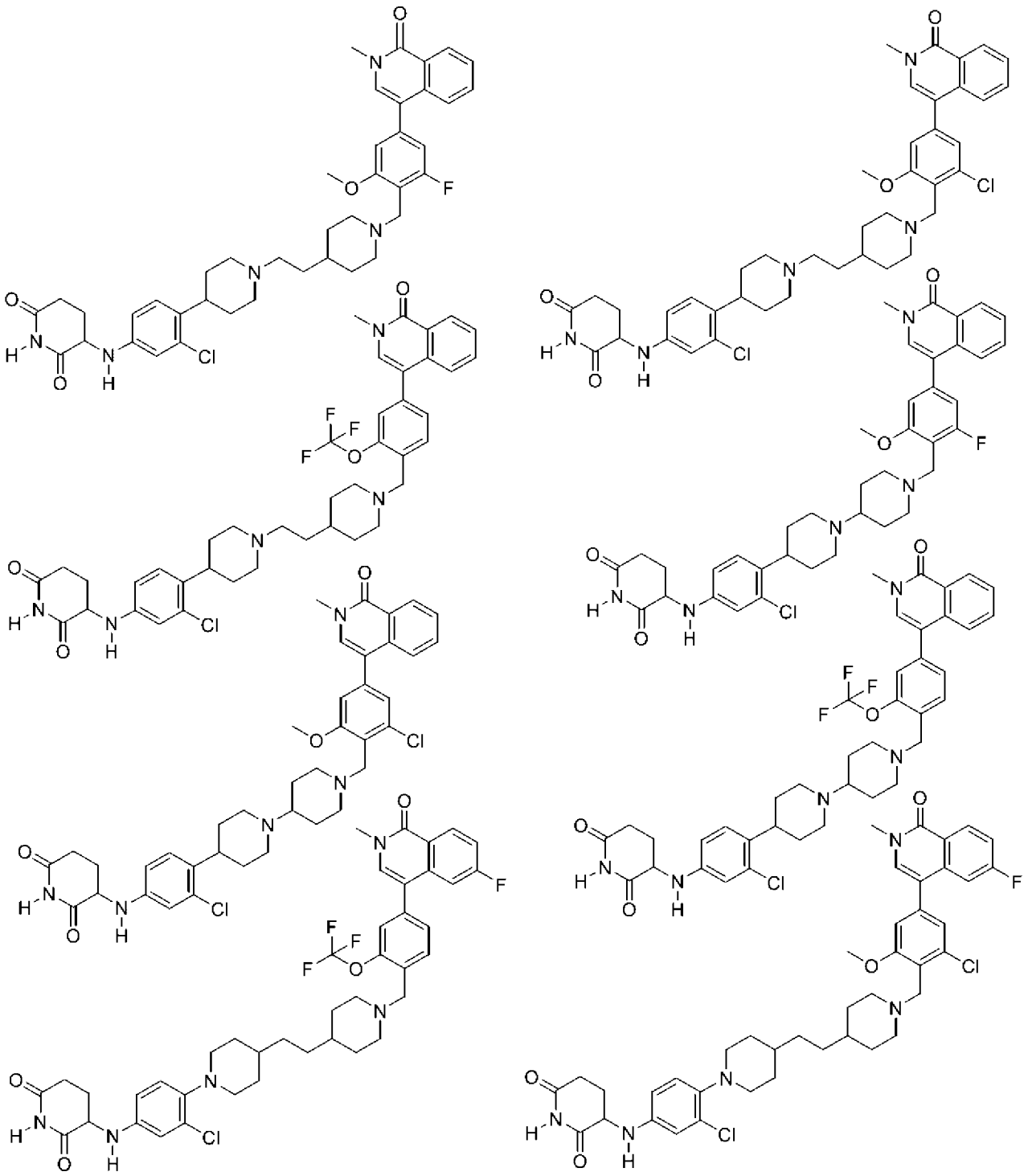


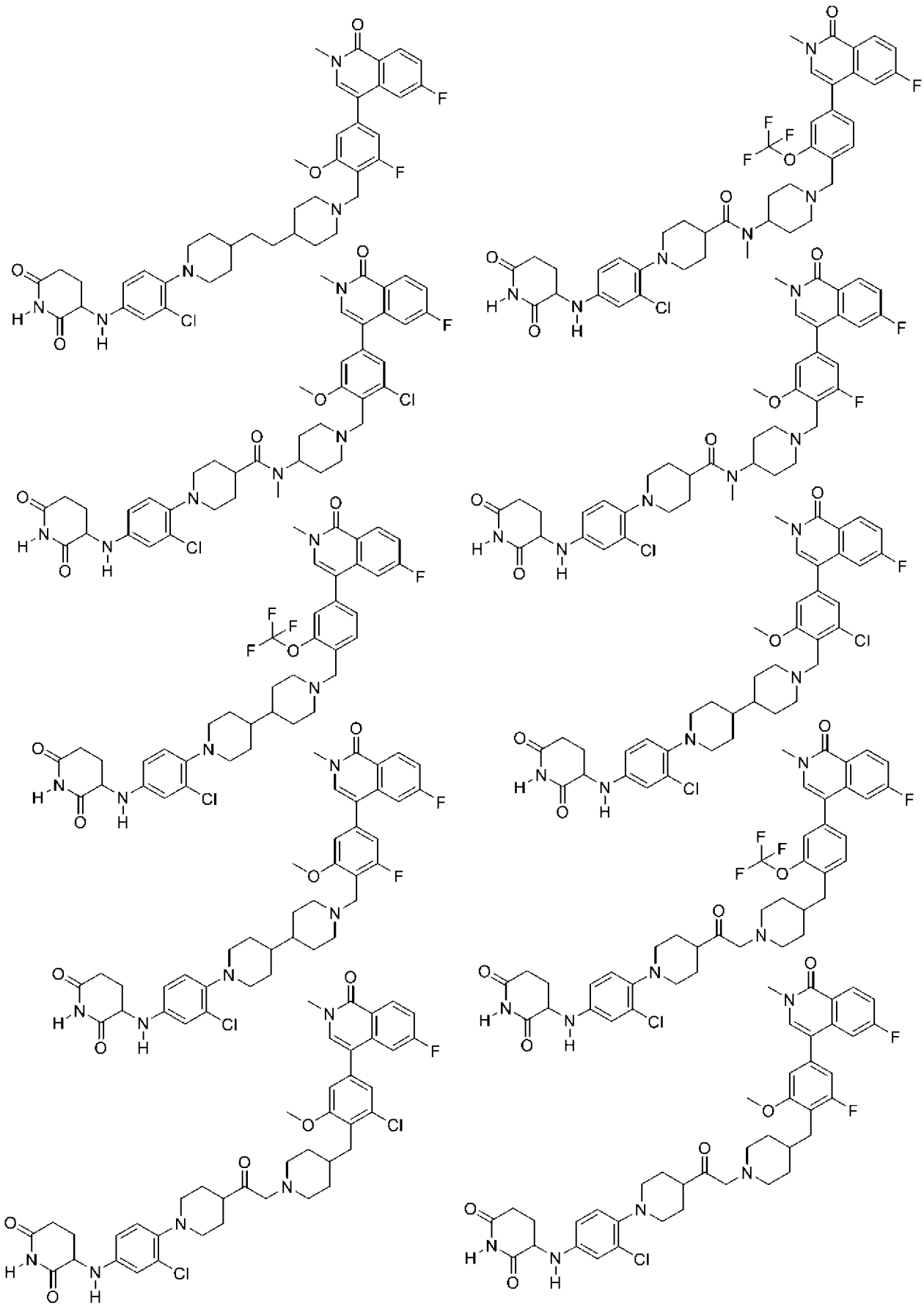






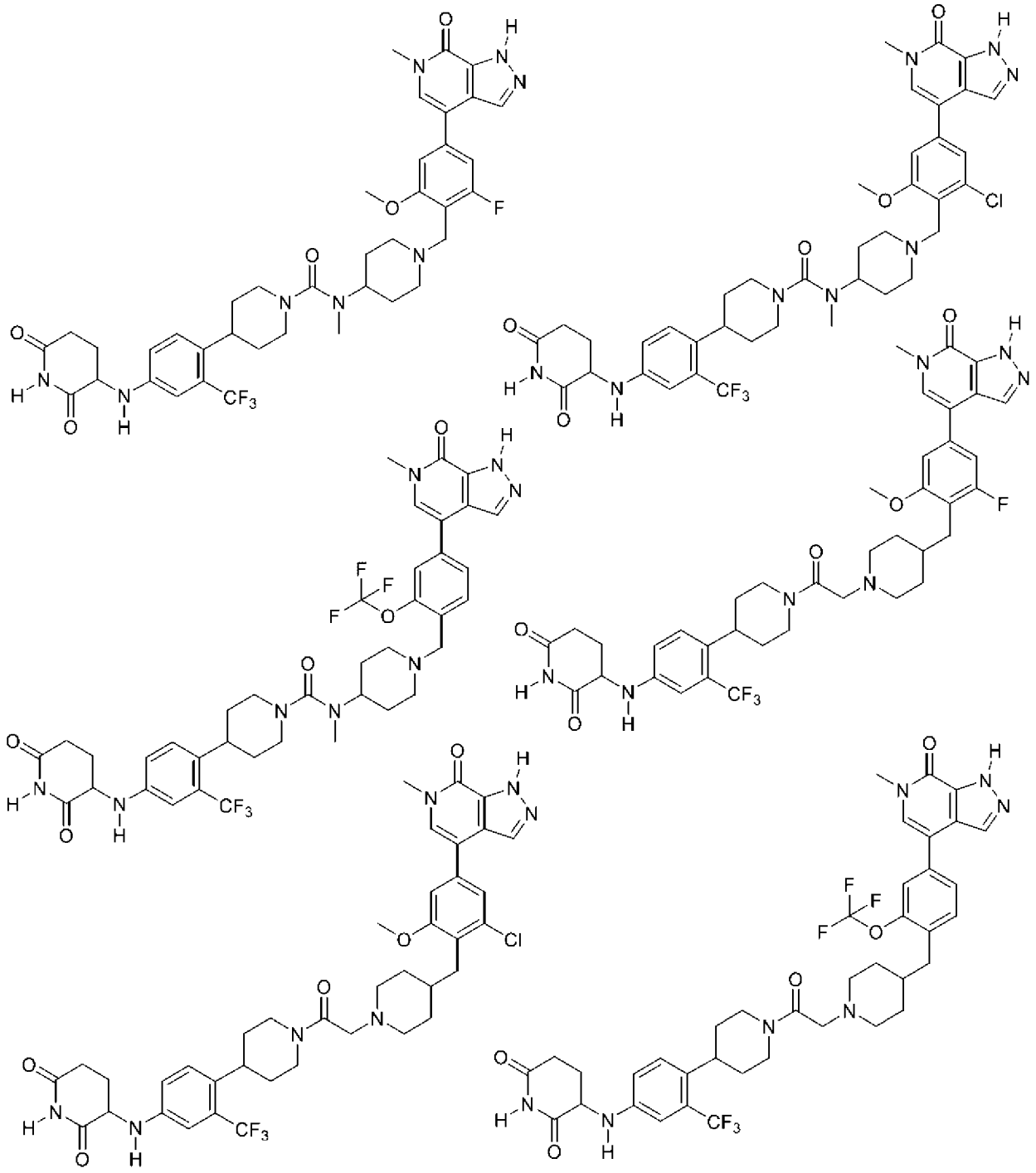


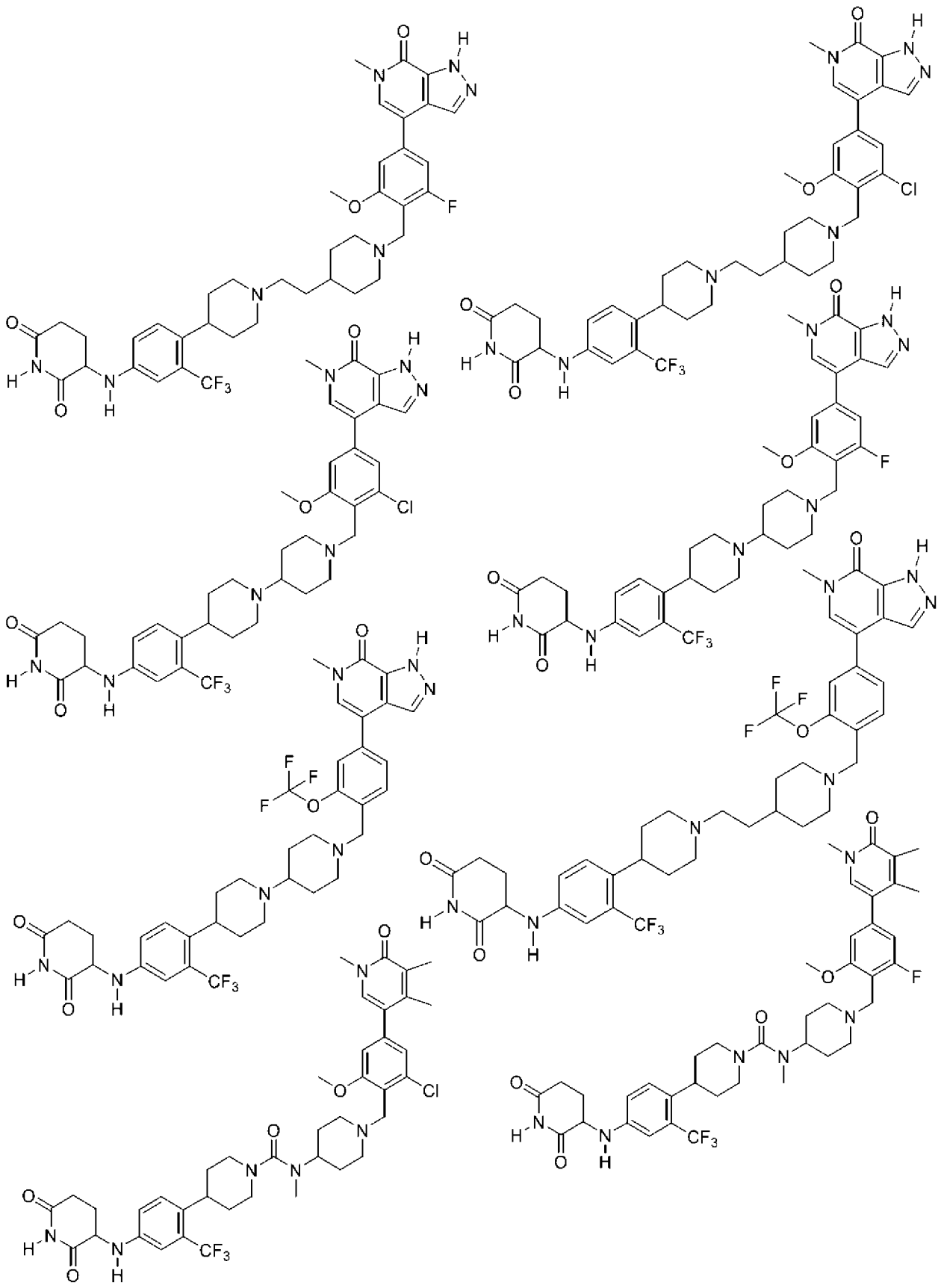


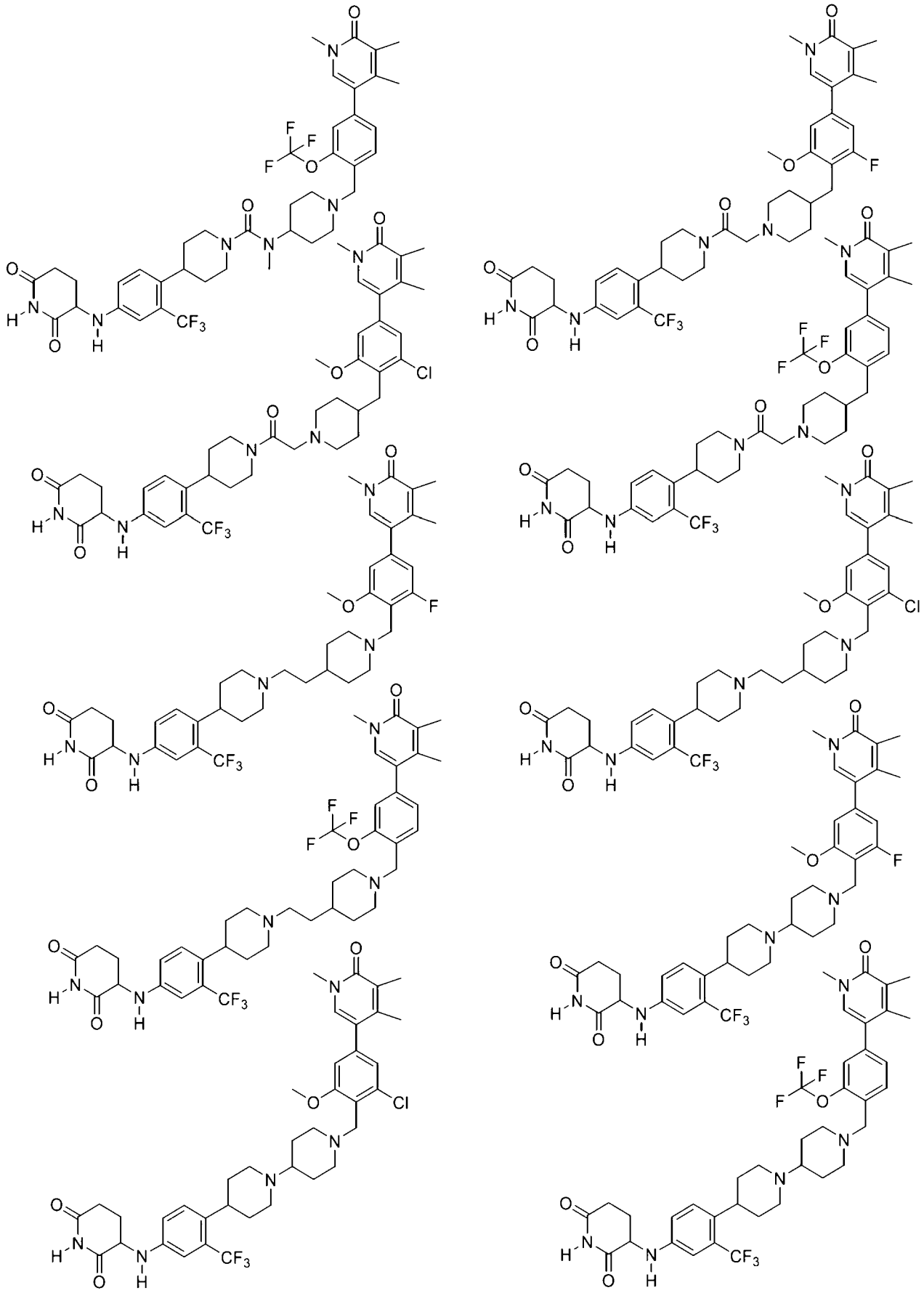


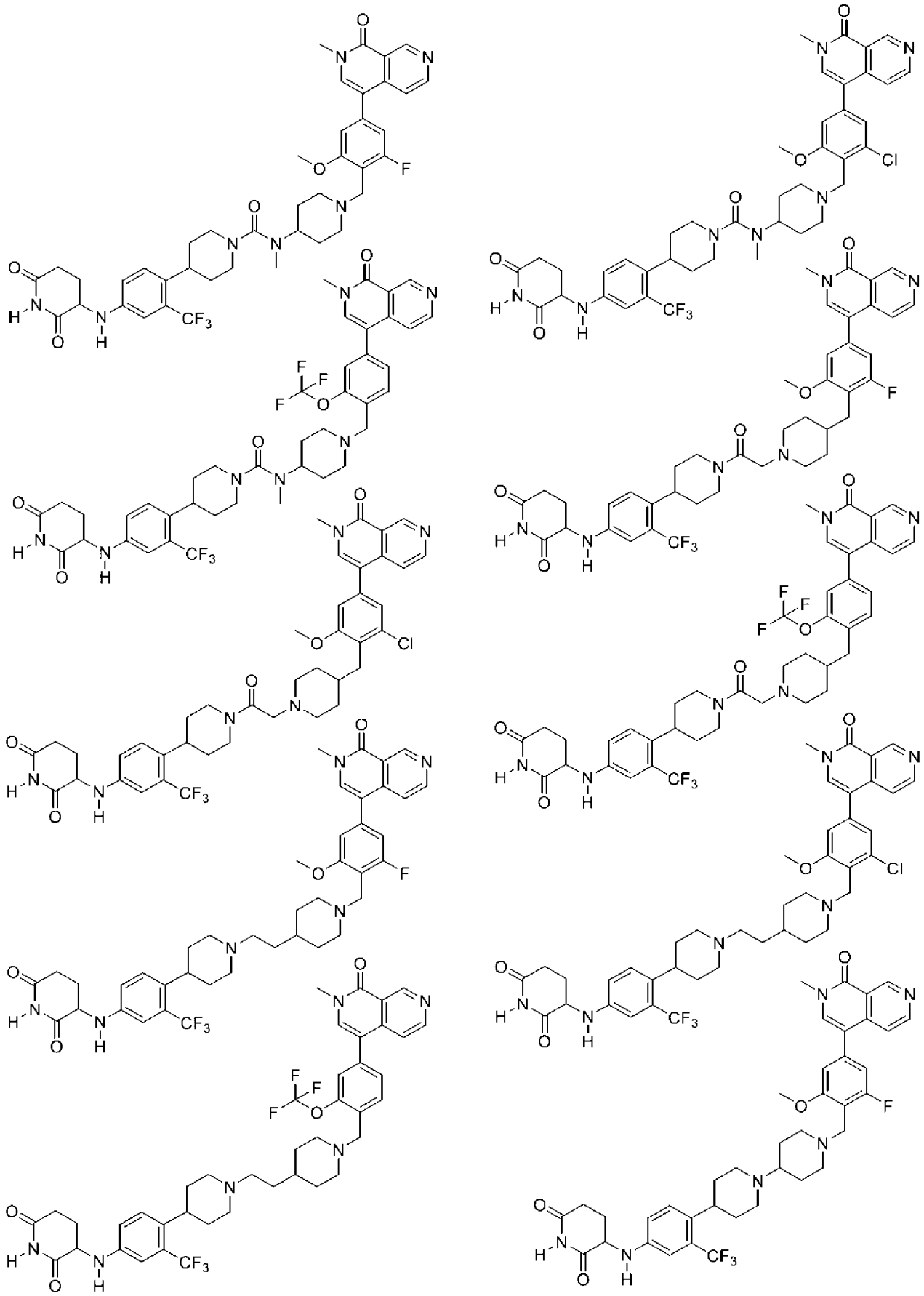
。

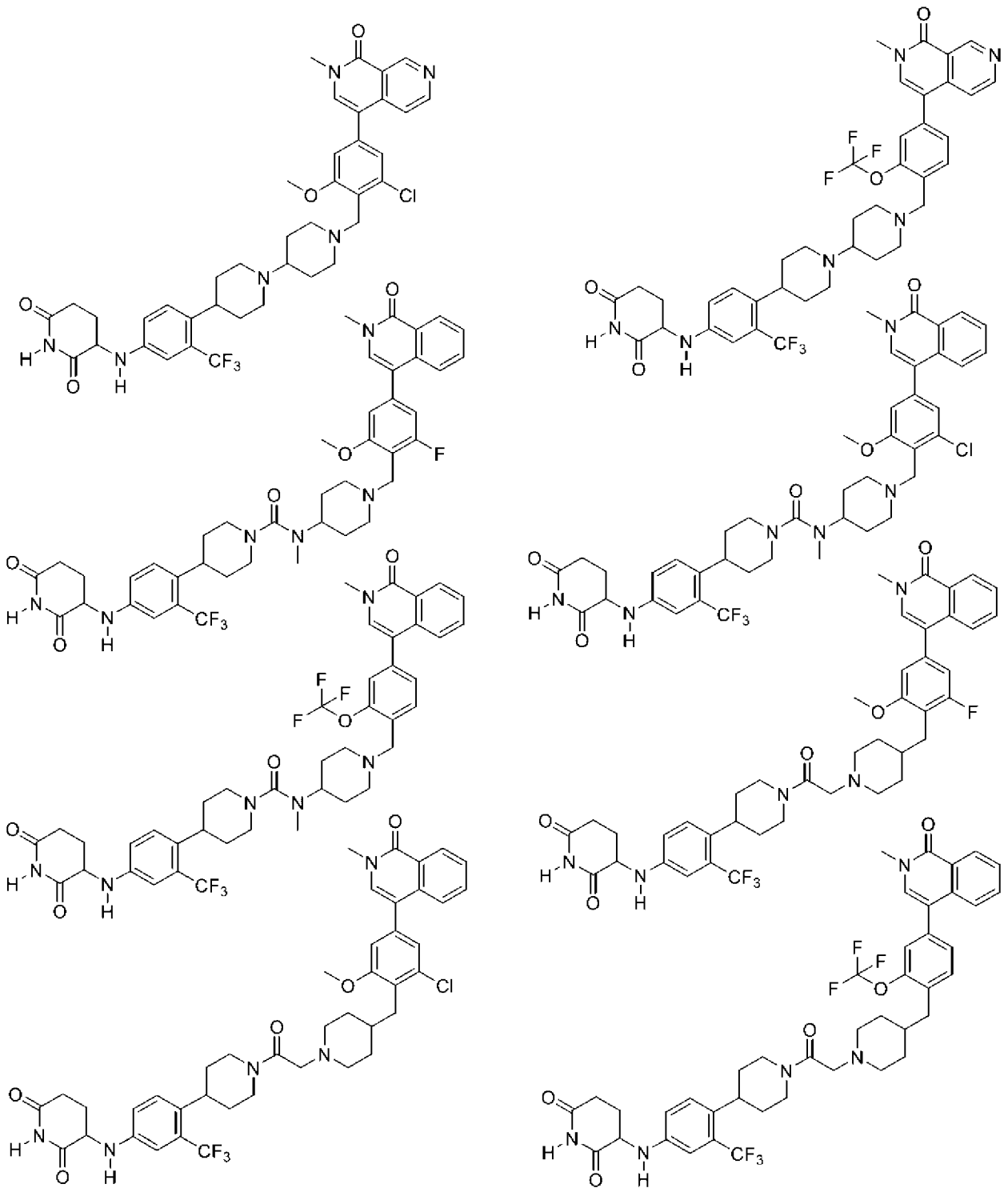
【0361】本發明化合物之非限制性實例包括：

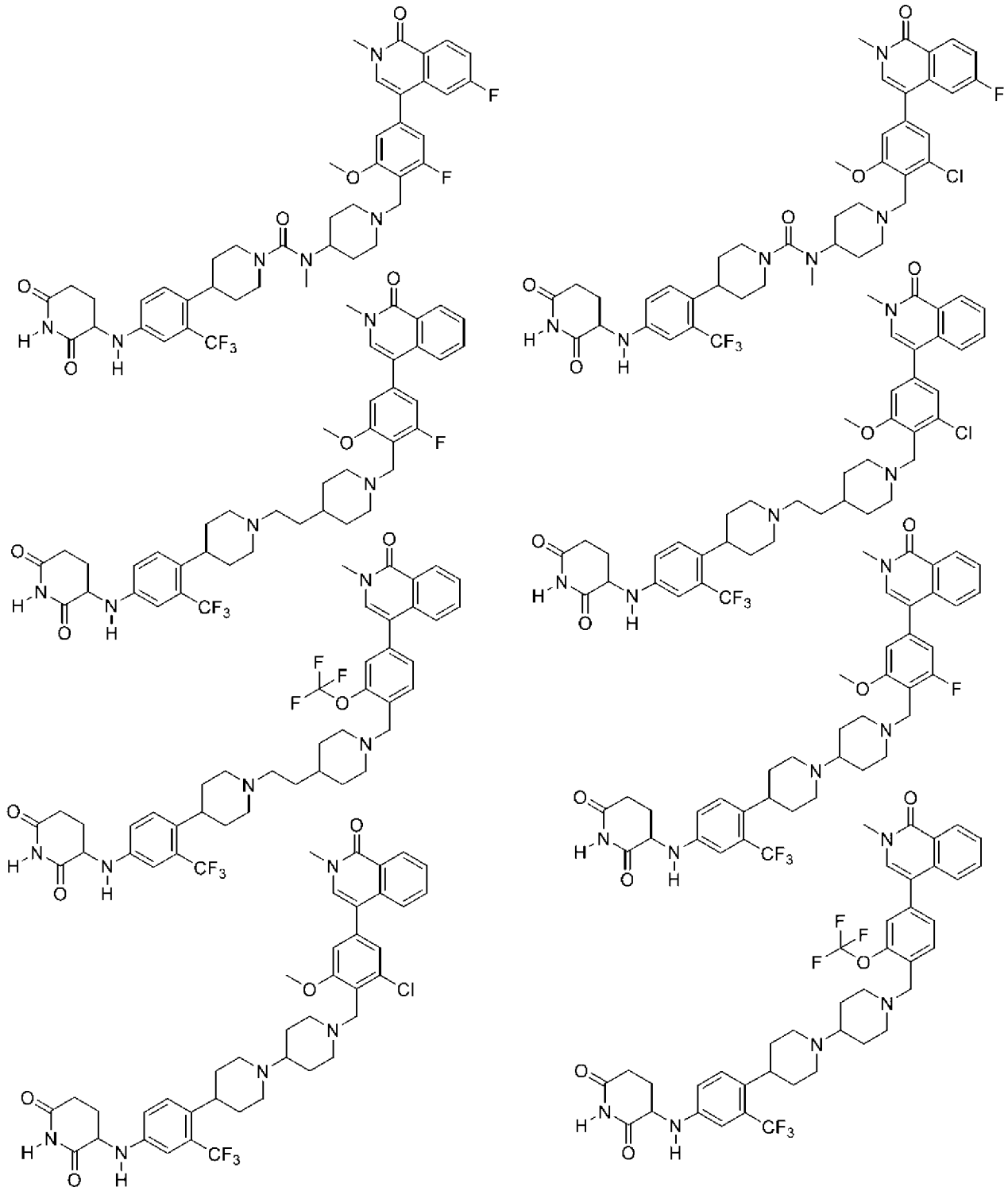


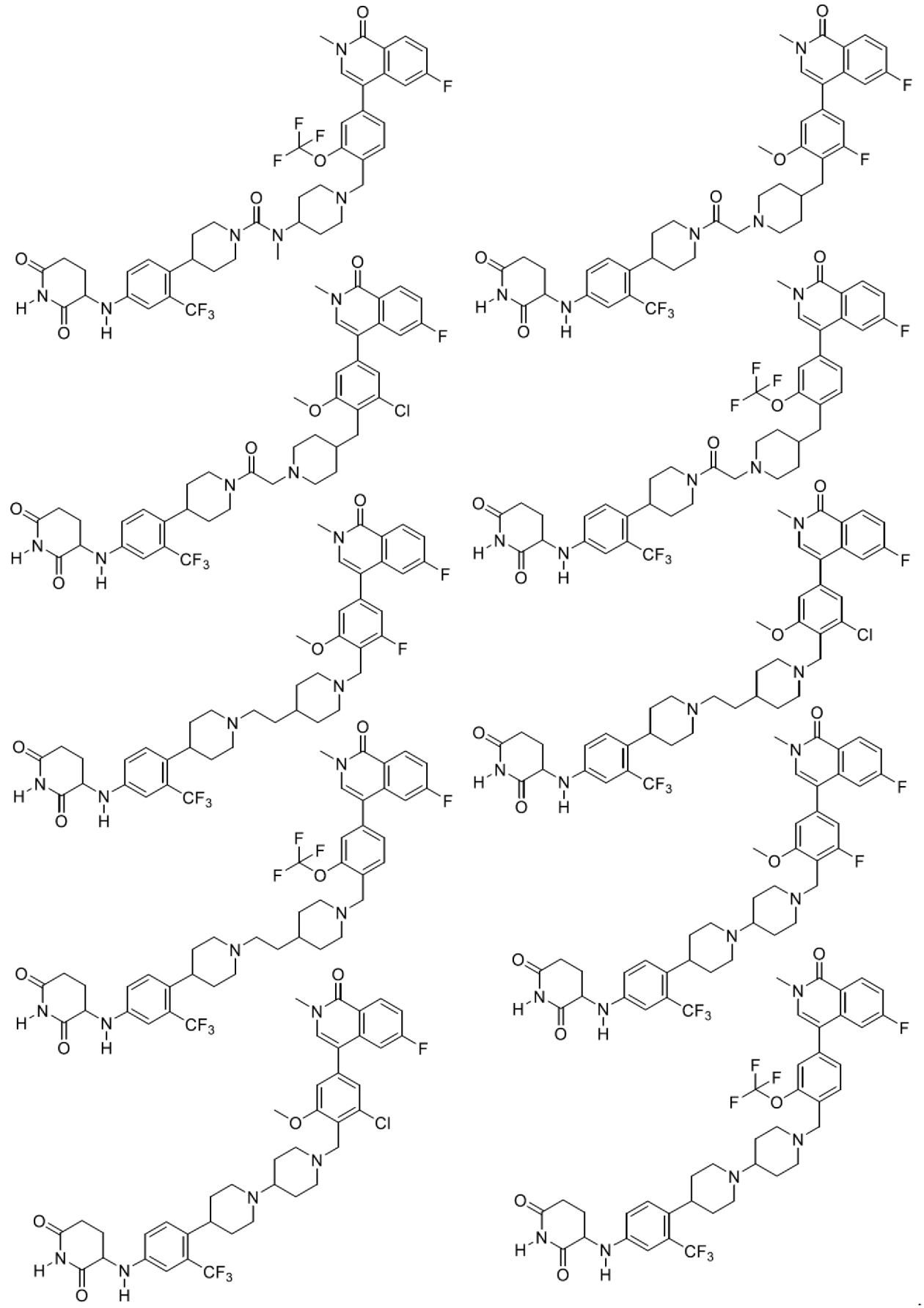






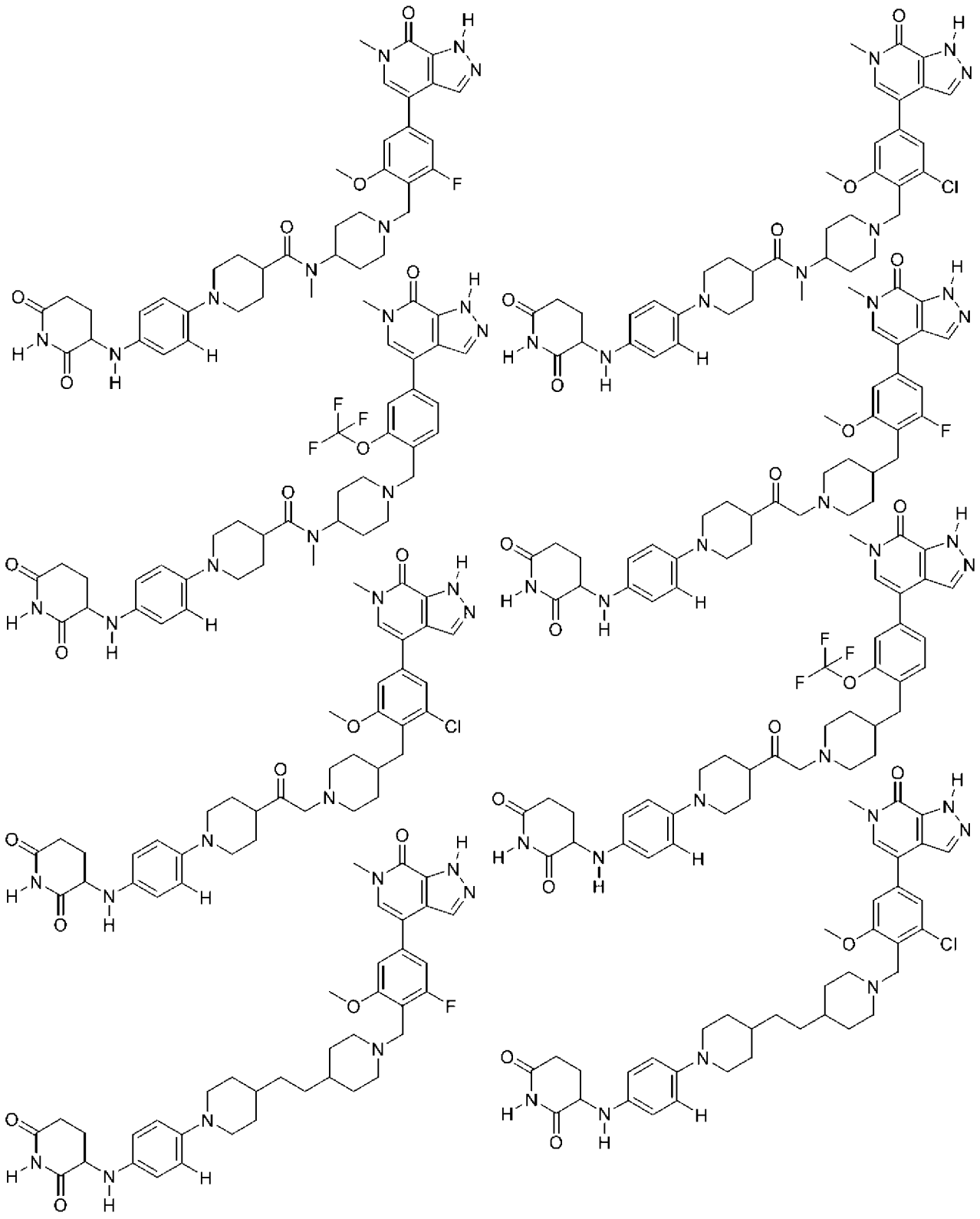


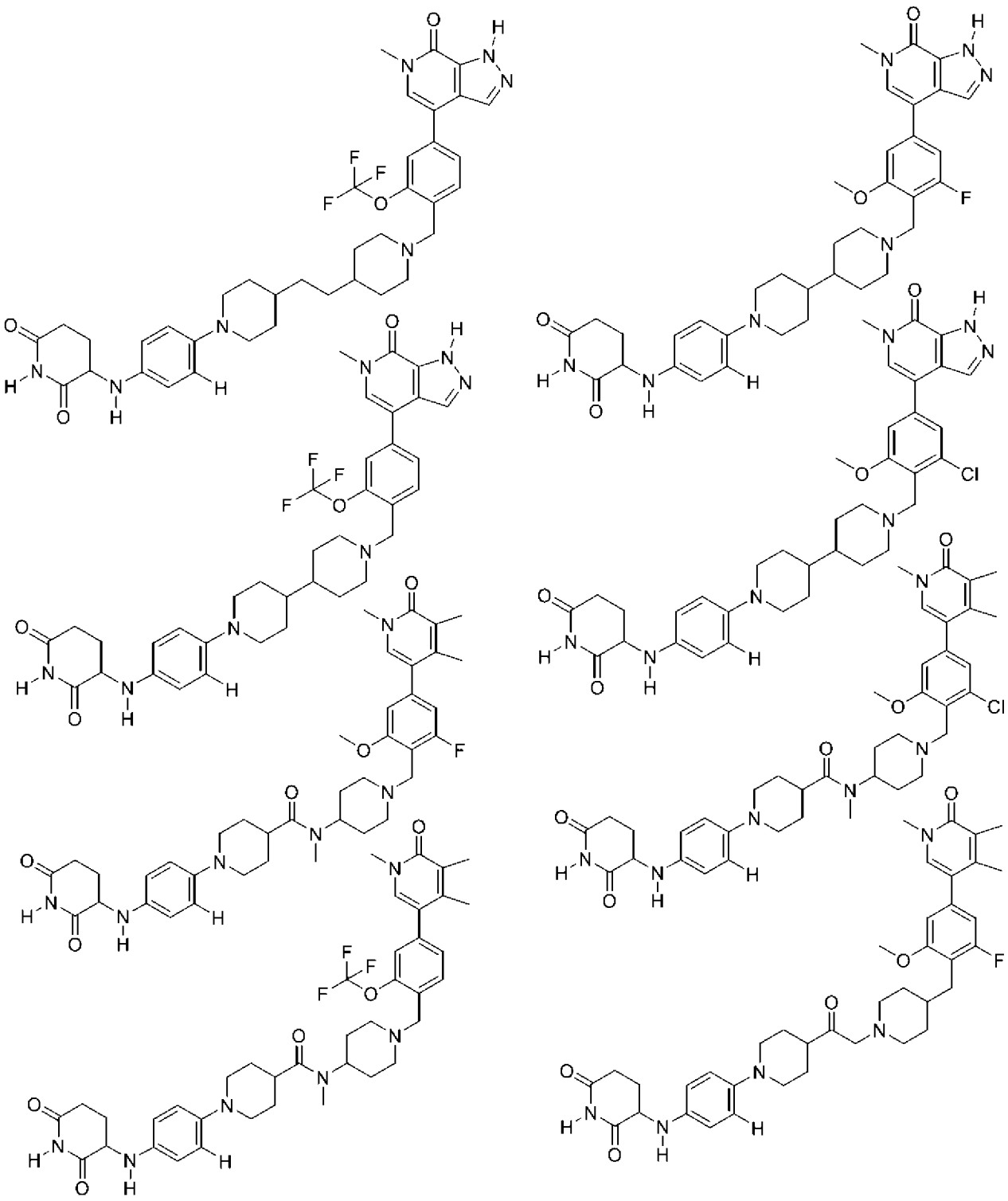


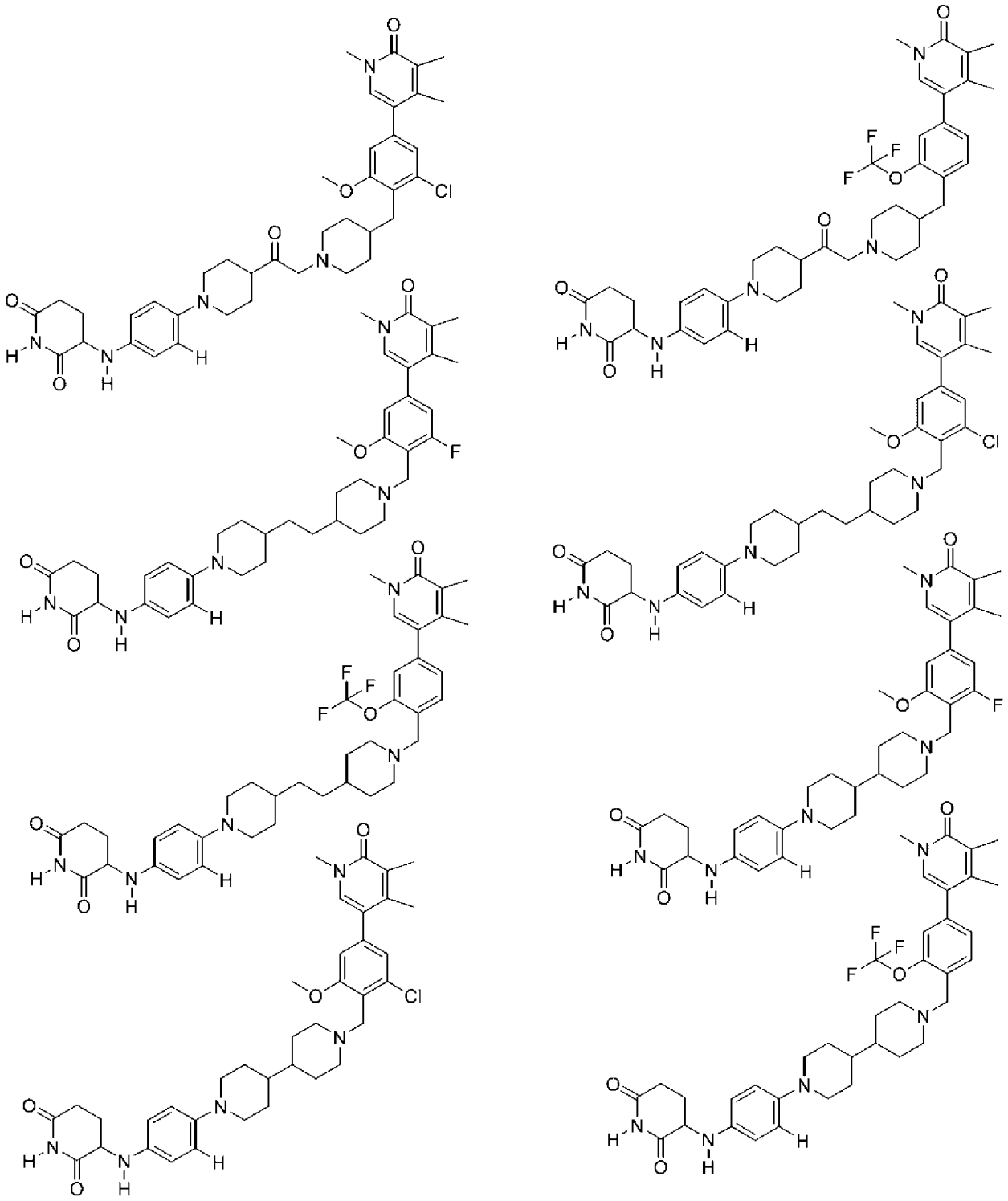


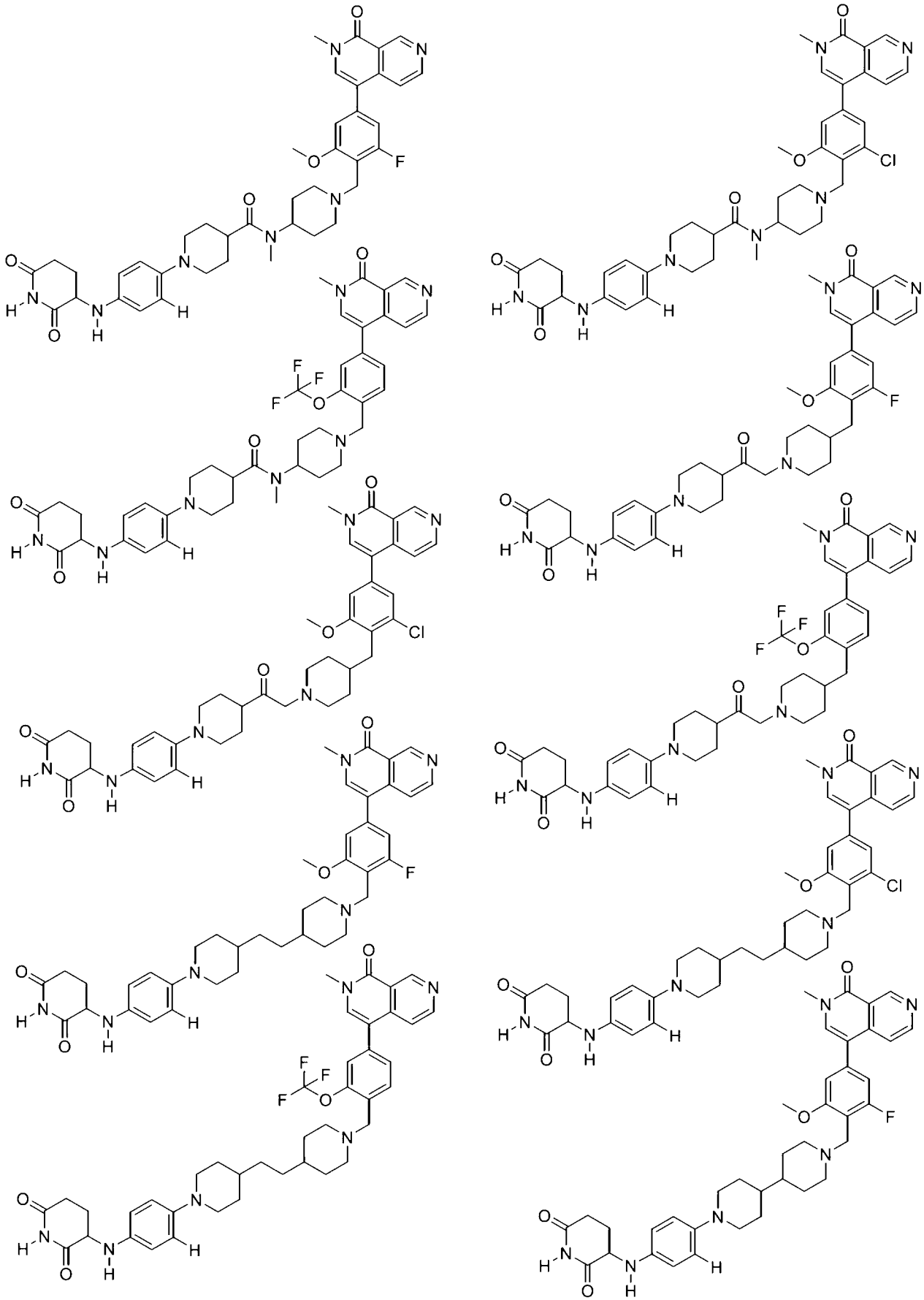
。

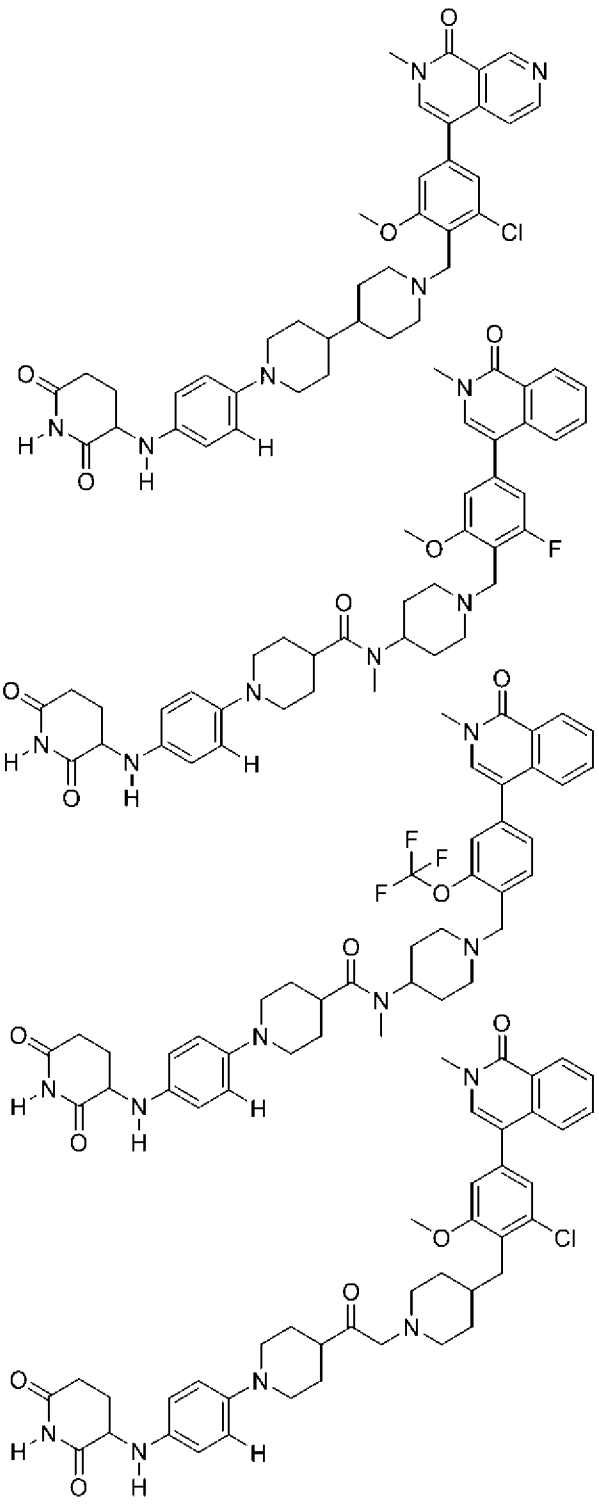
【0362】 本發明化合物之非限制性實例包括：

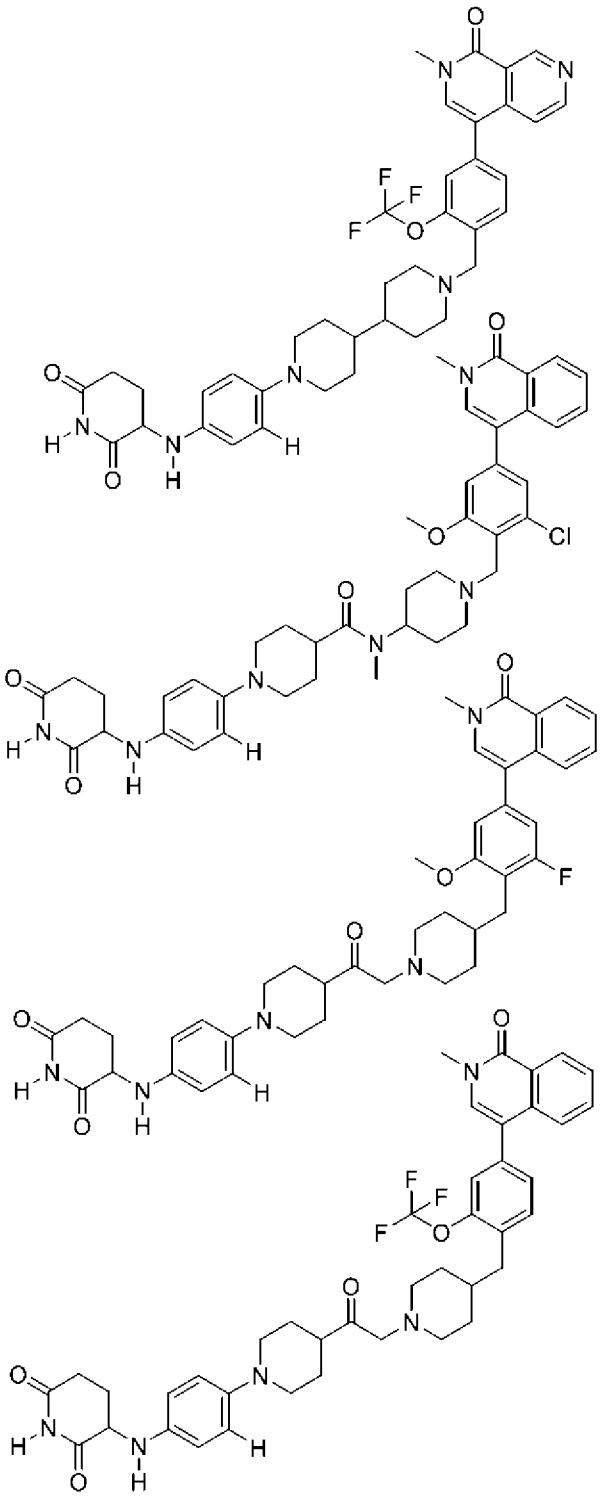


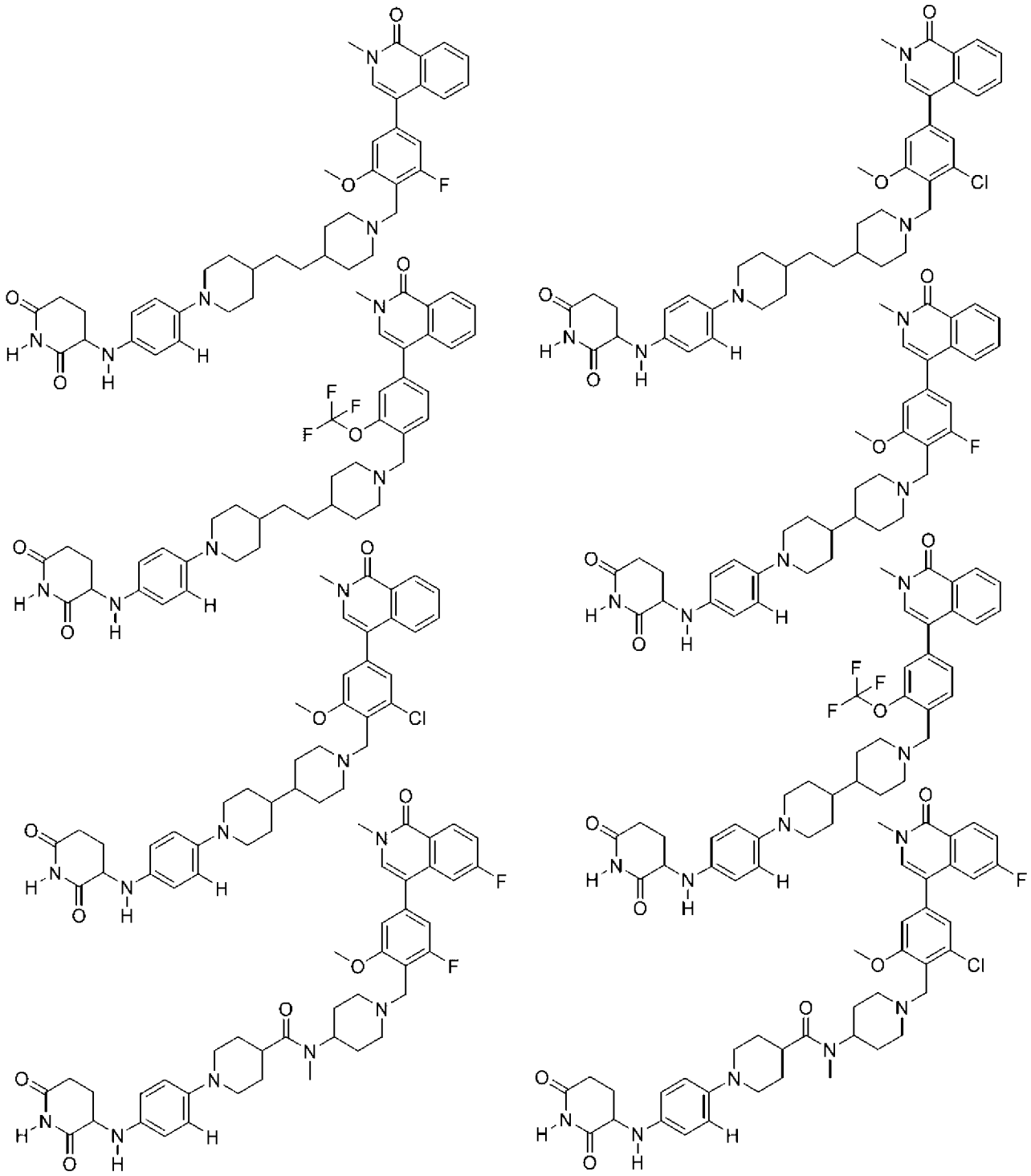


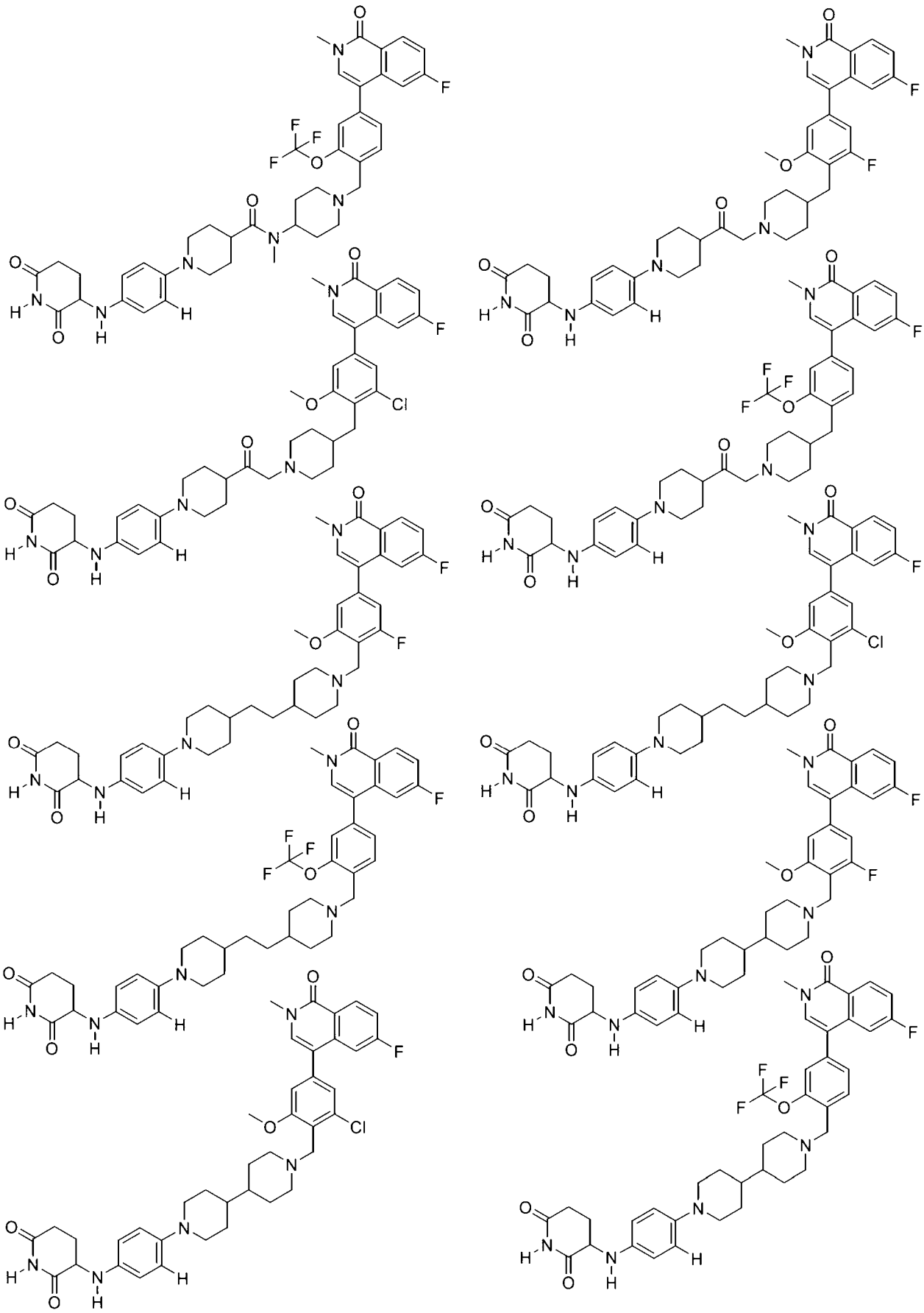




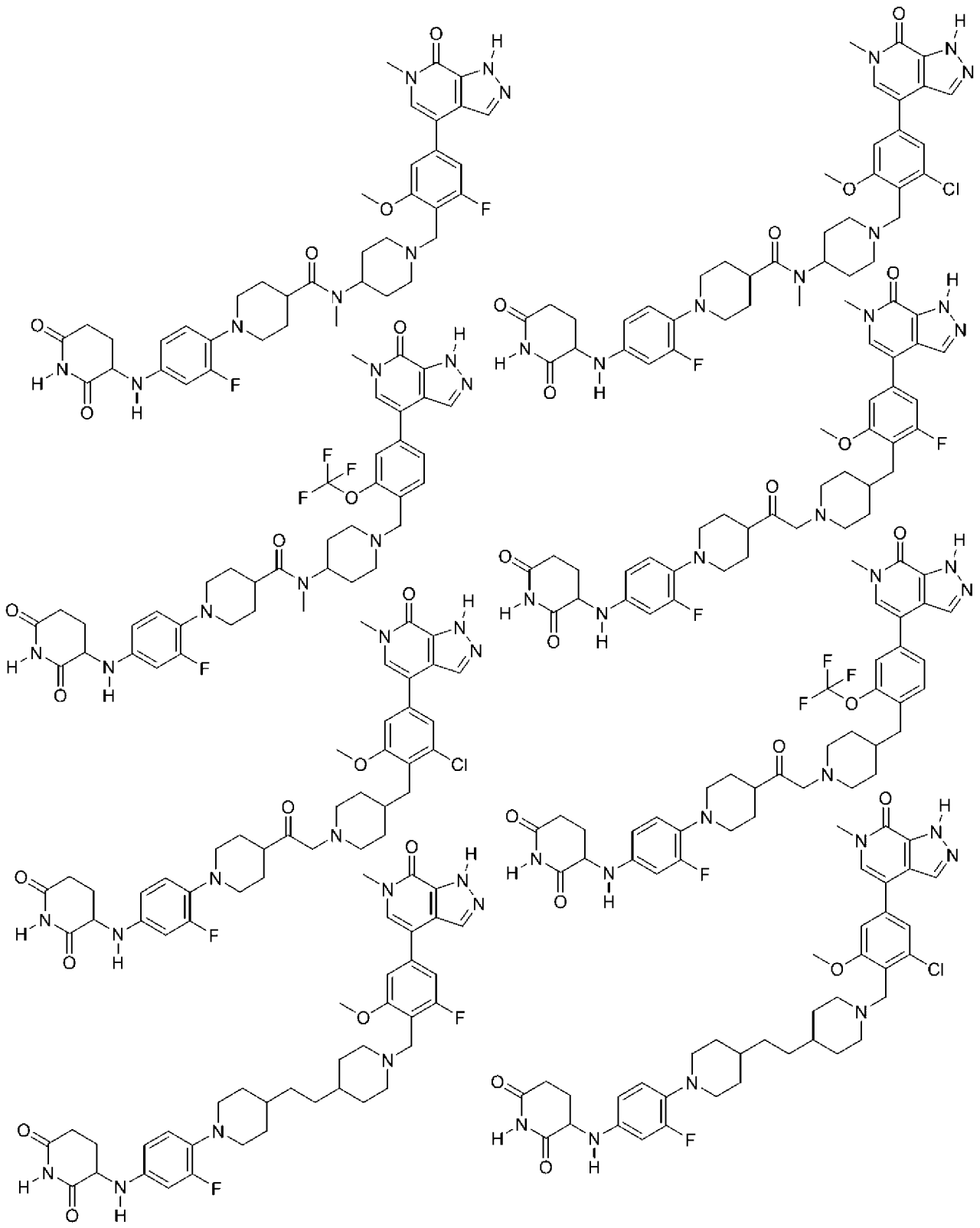


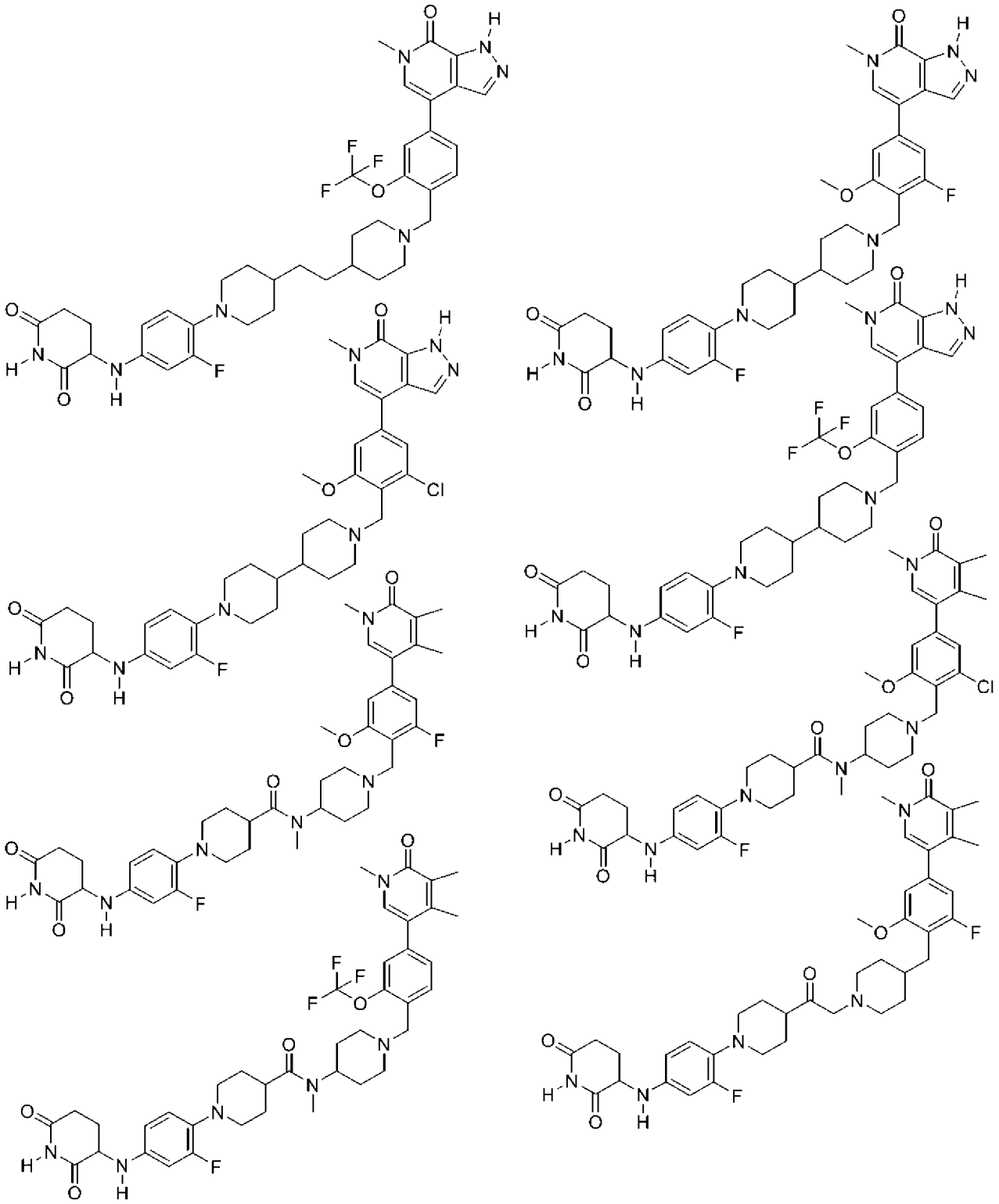


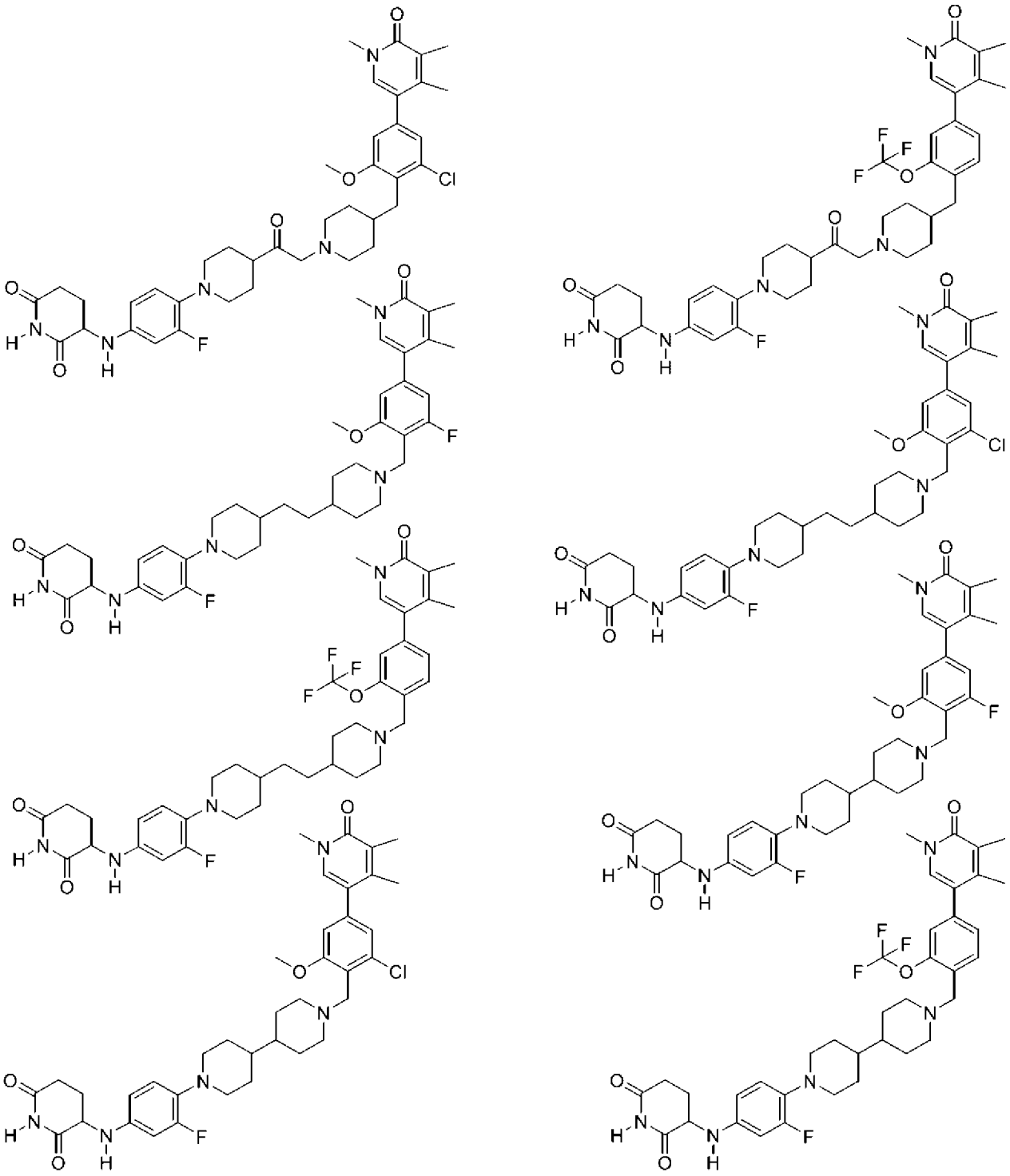


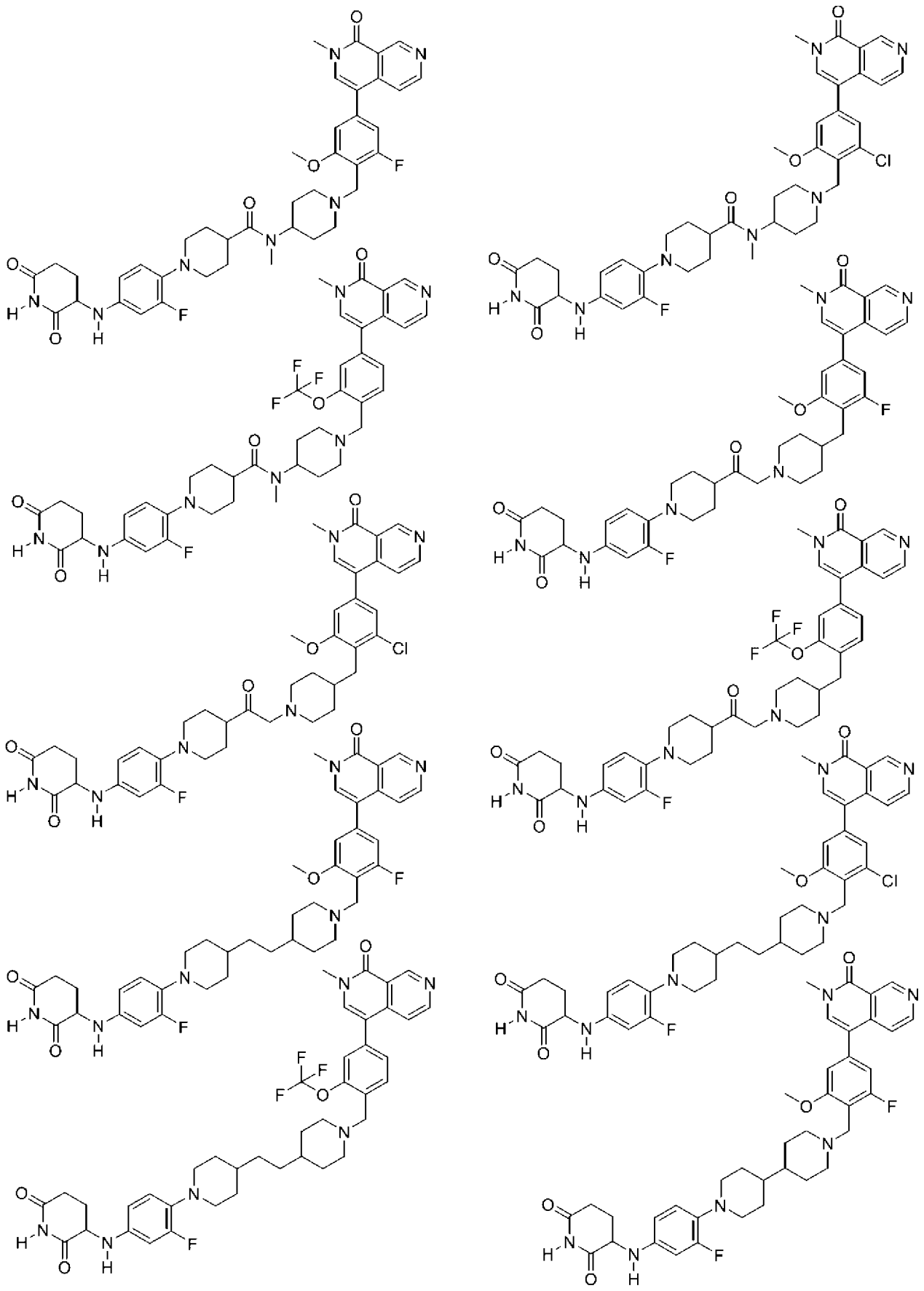


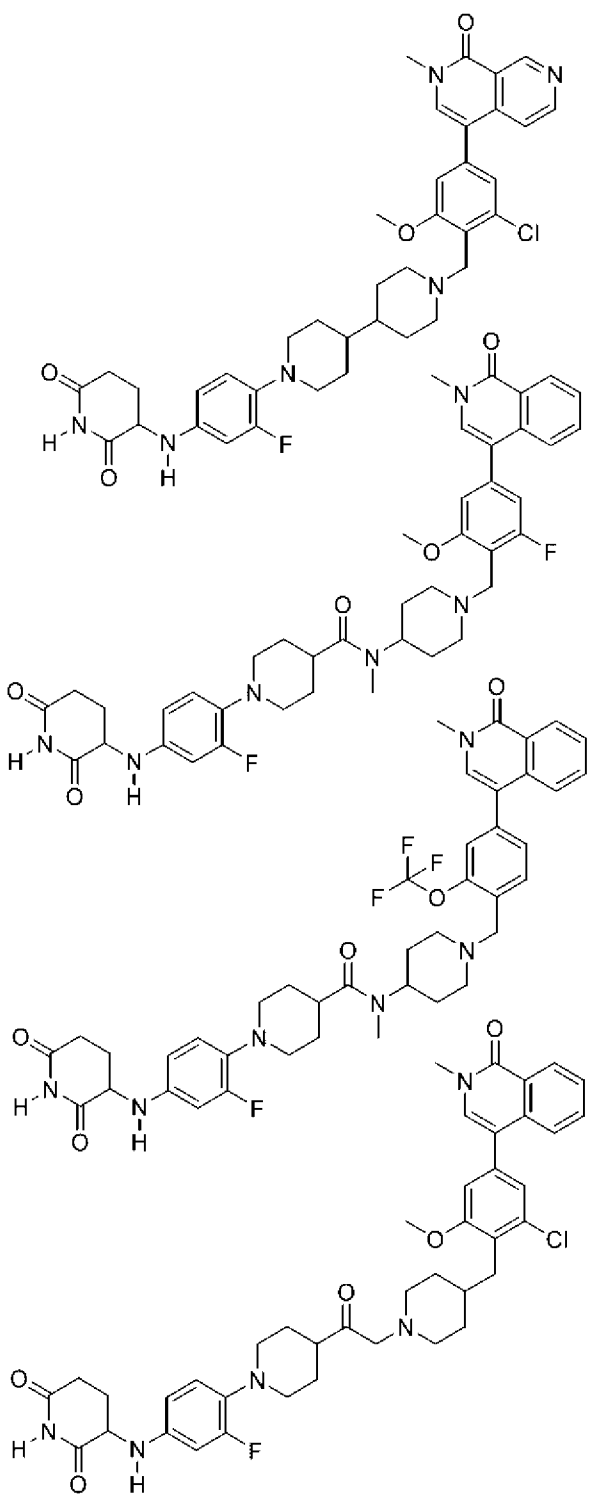
【0363】本發明化合物之非限制性實例包括：

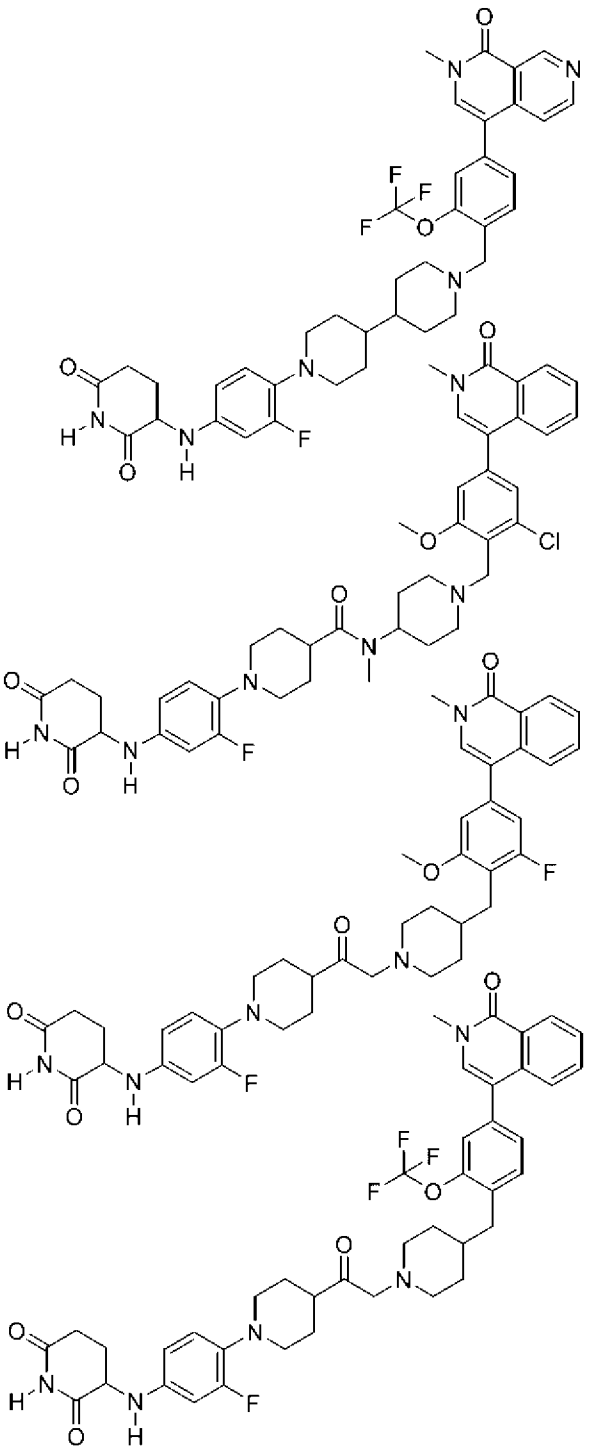


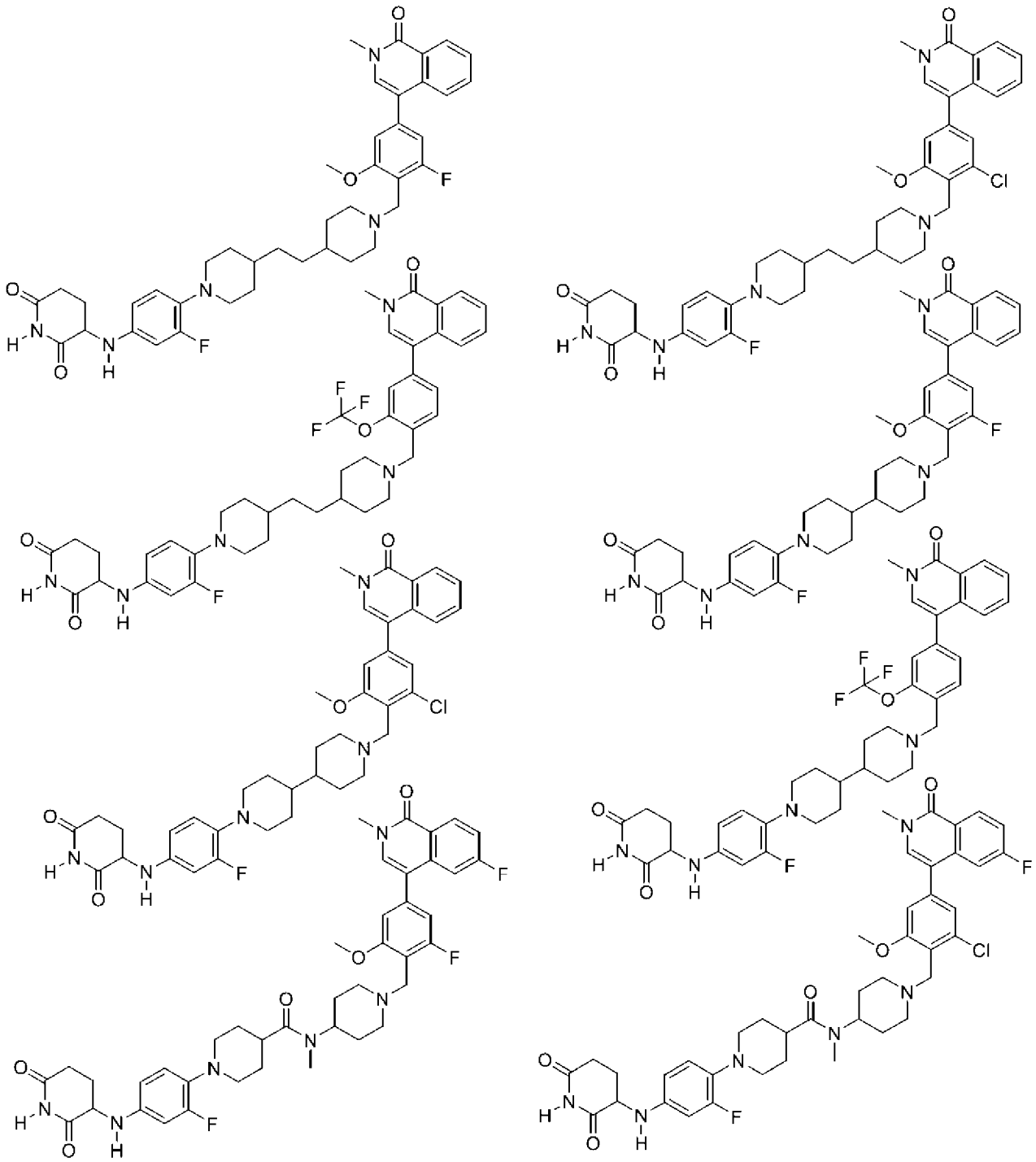


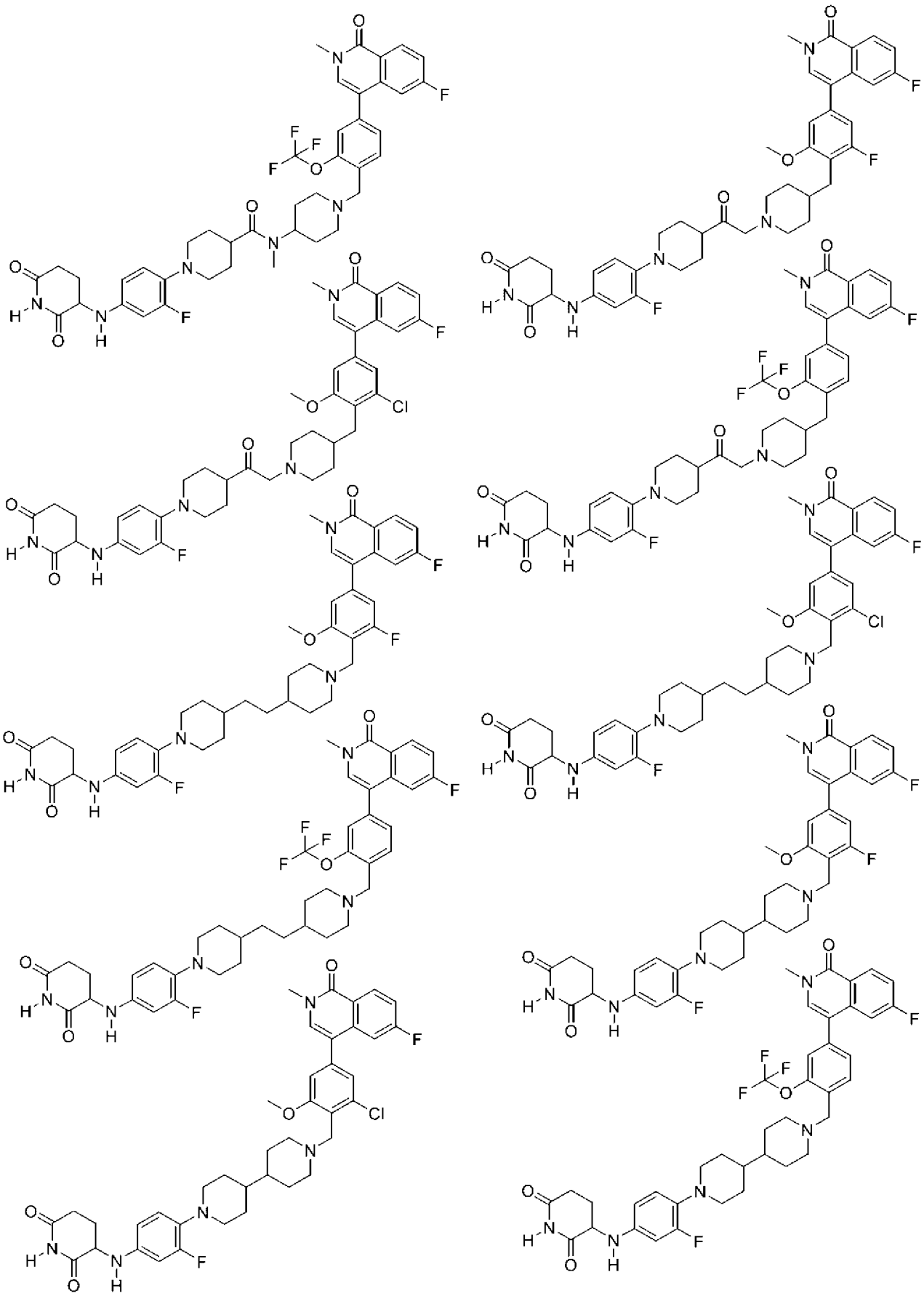




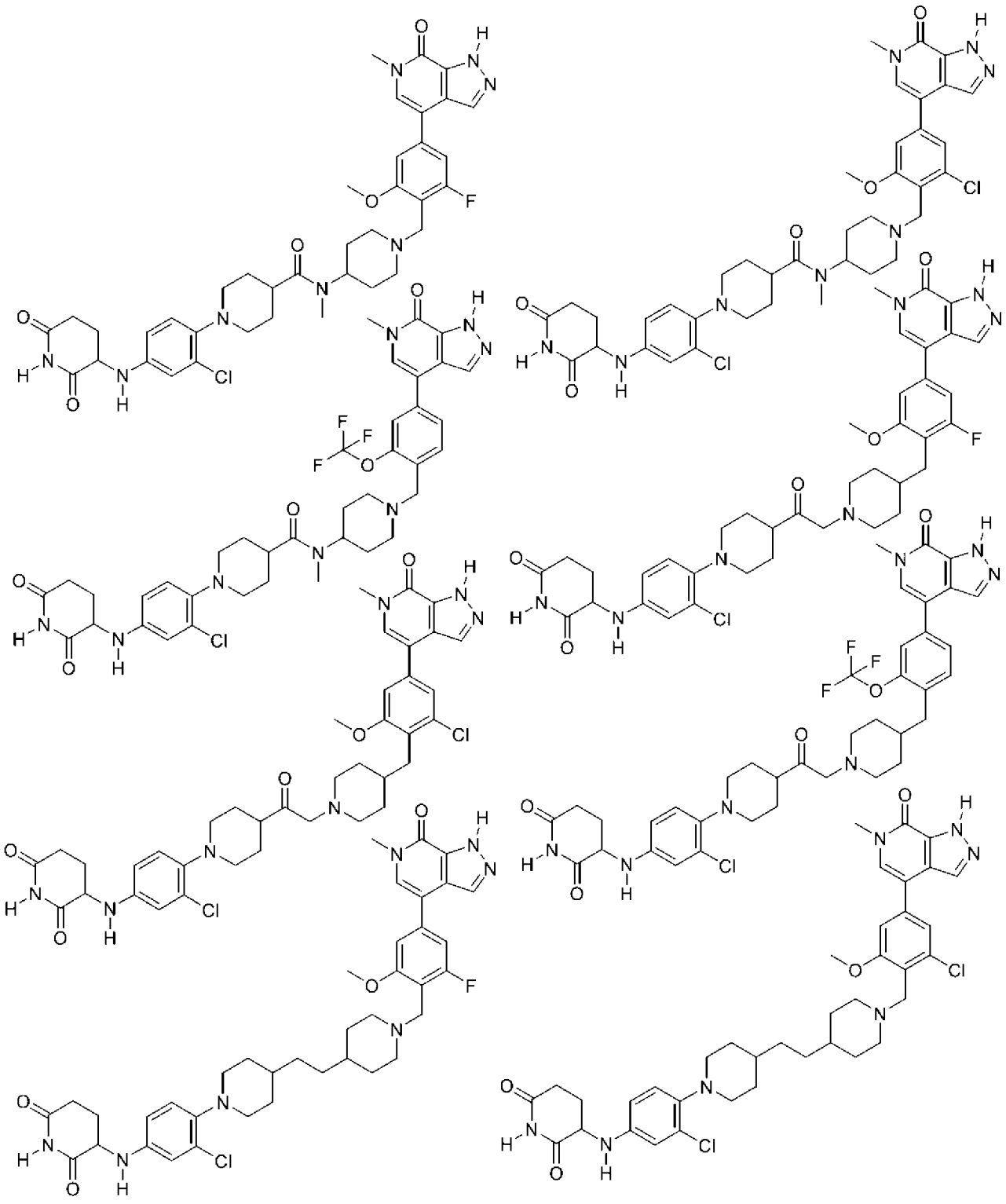


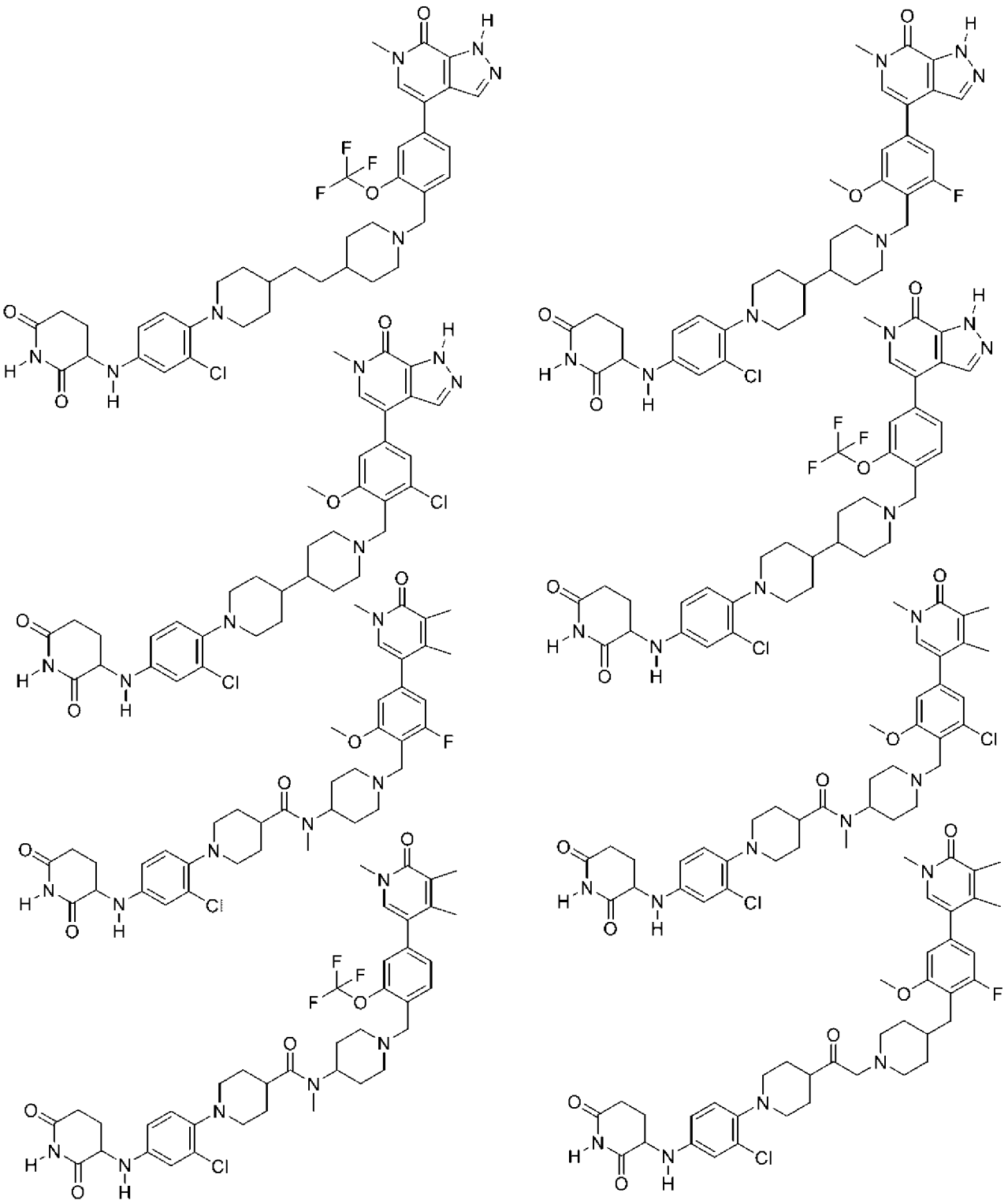


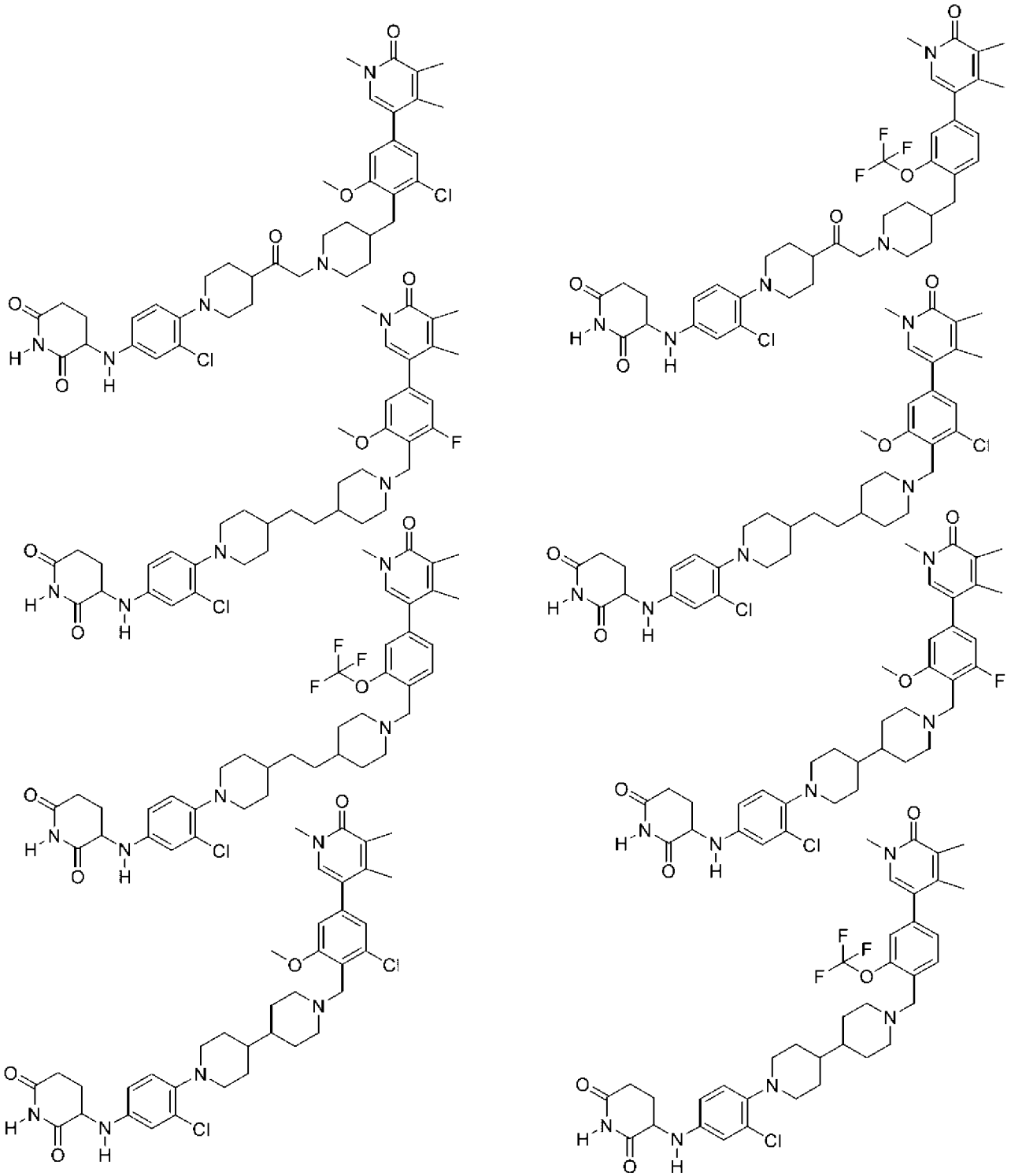


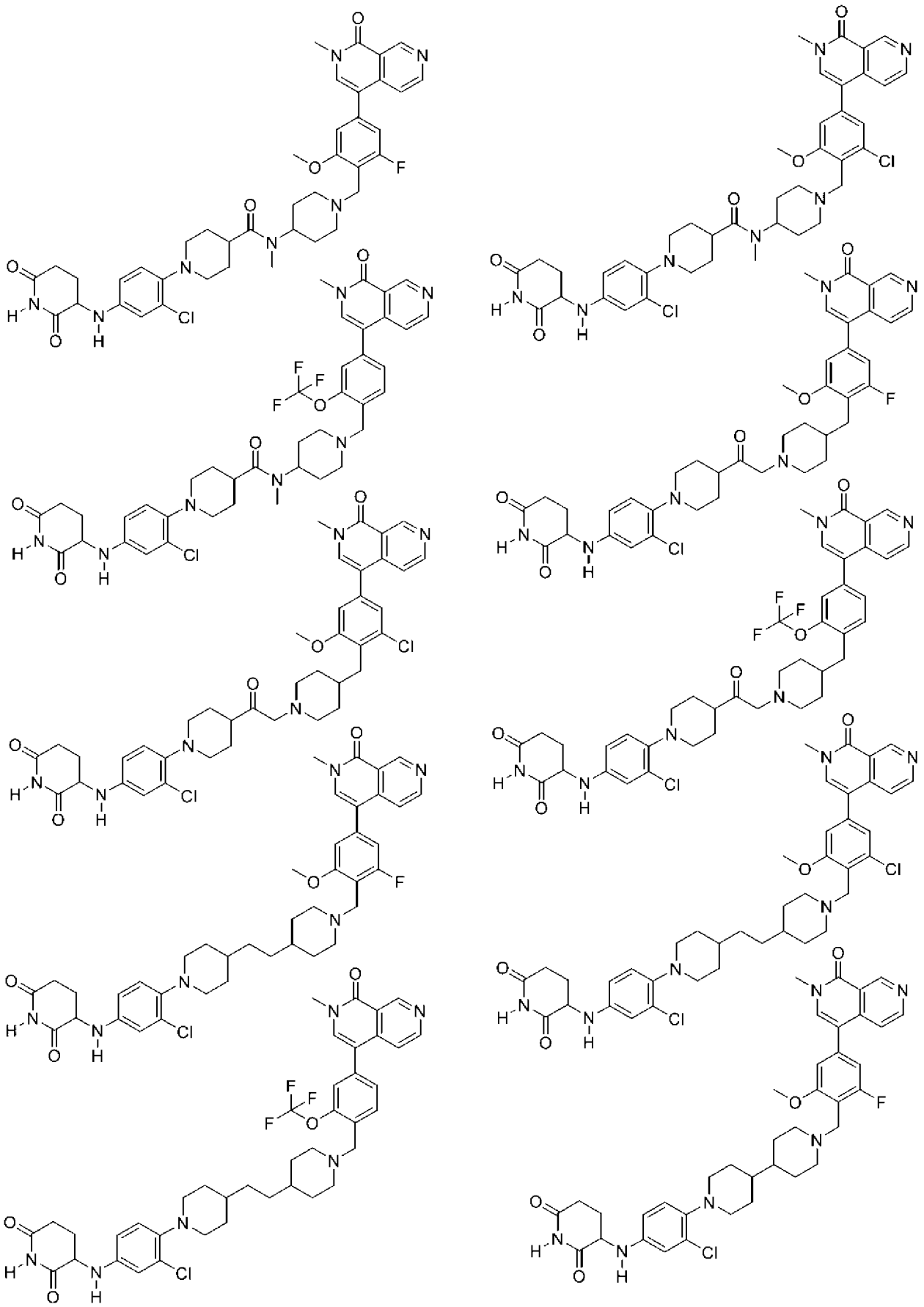


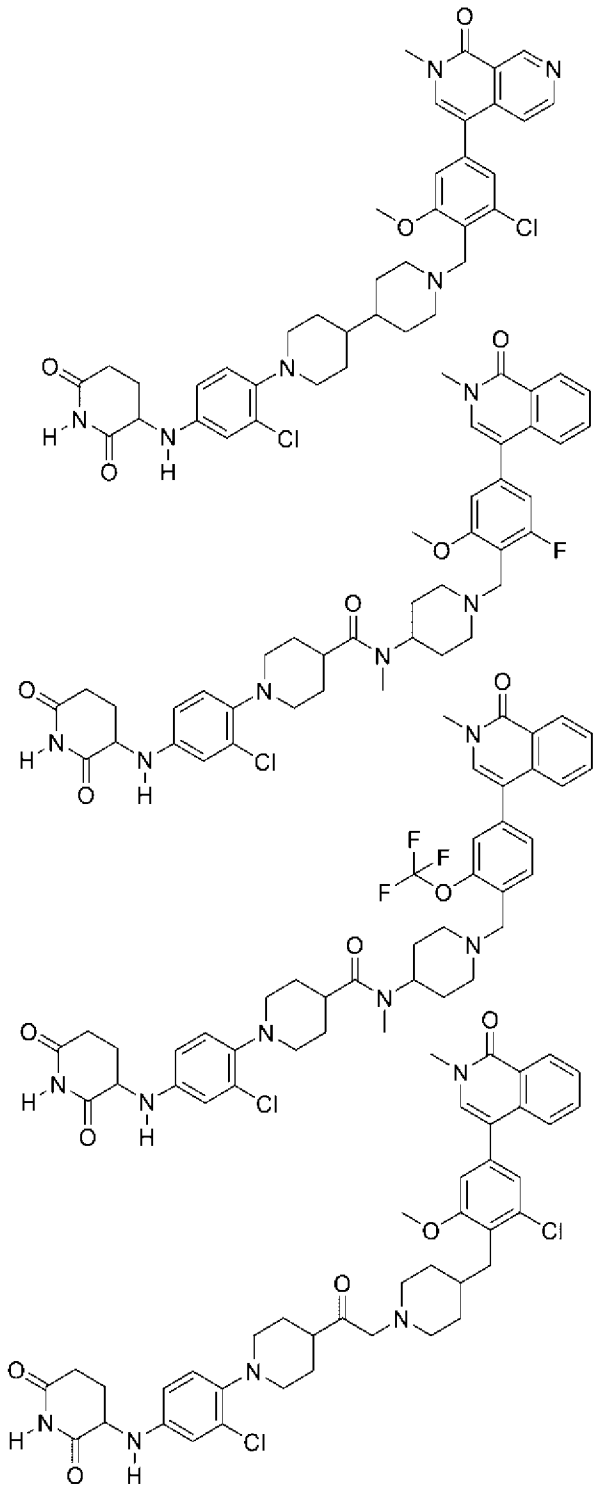
【0364】本發明化合物之非限制性實例包括：

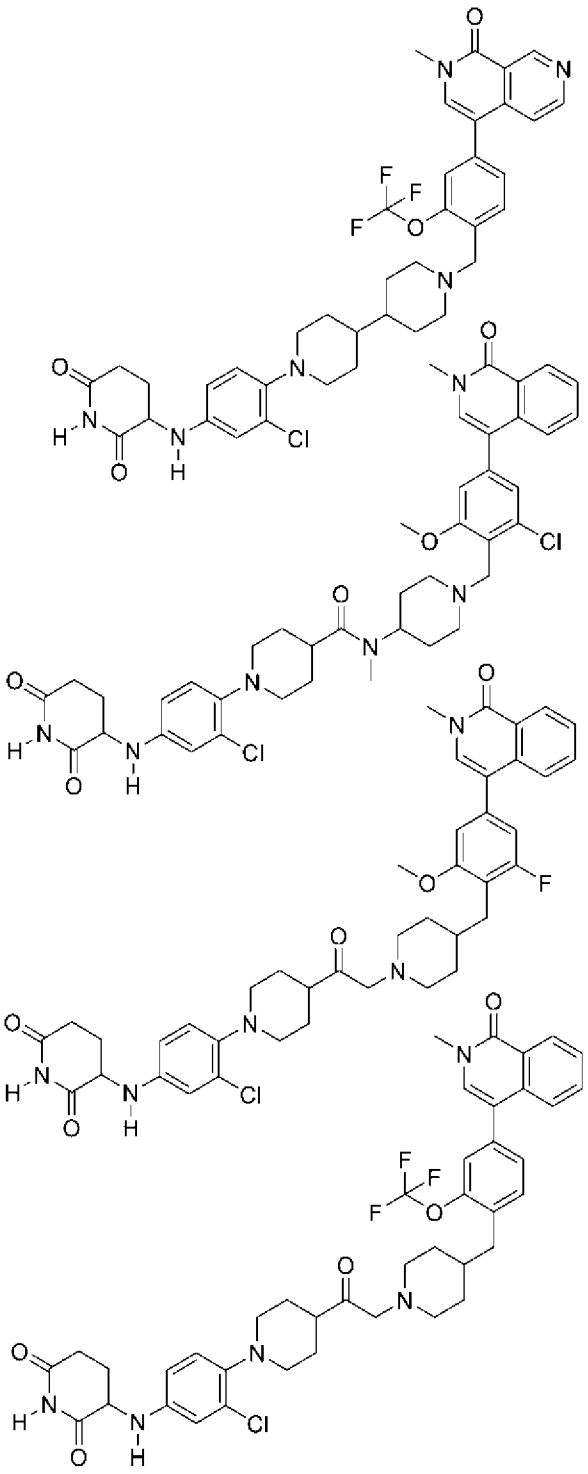


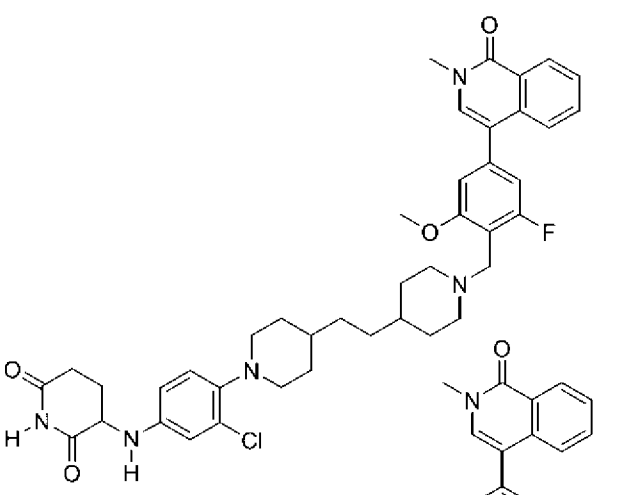


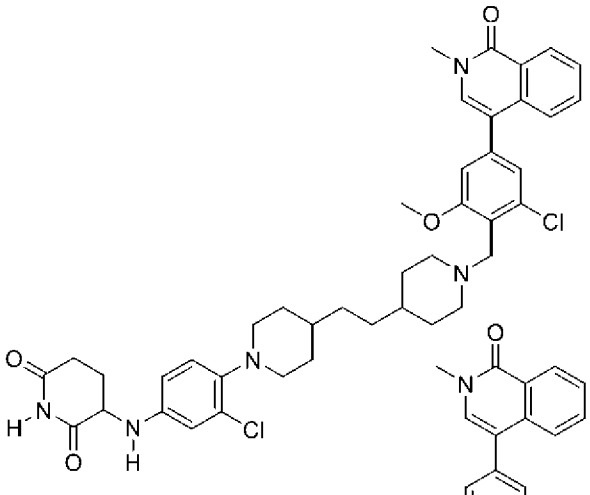


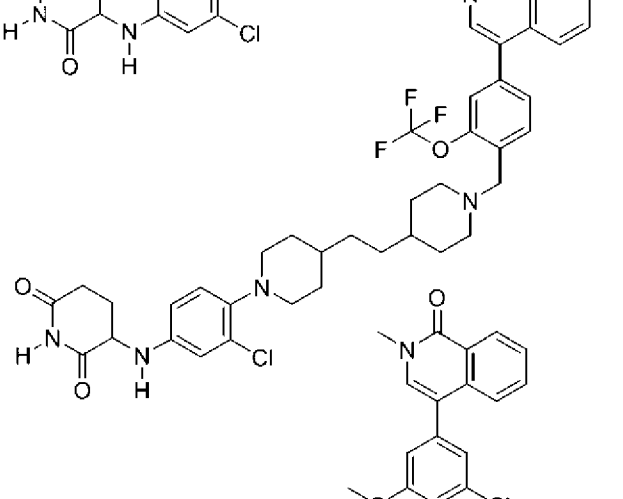


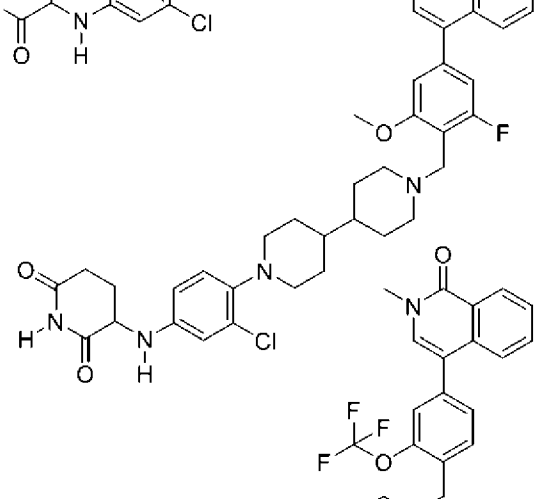


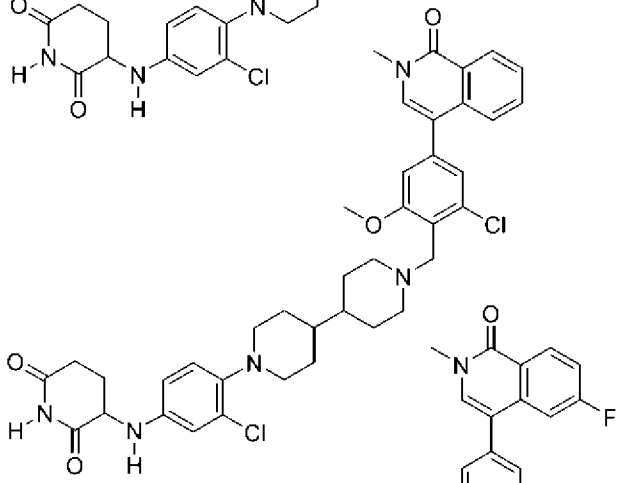


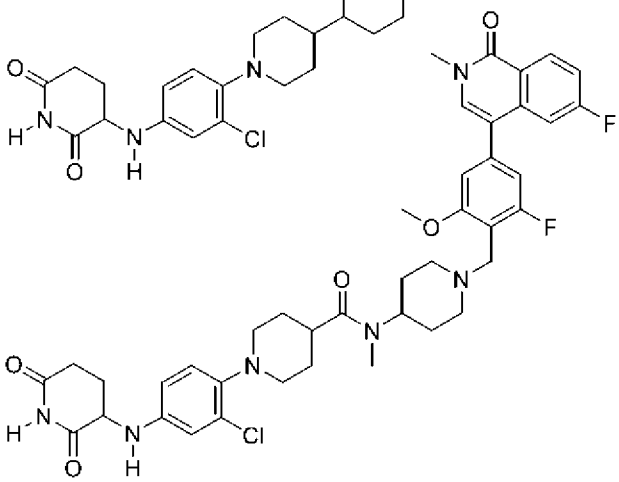


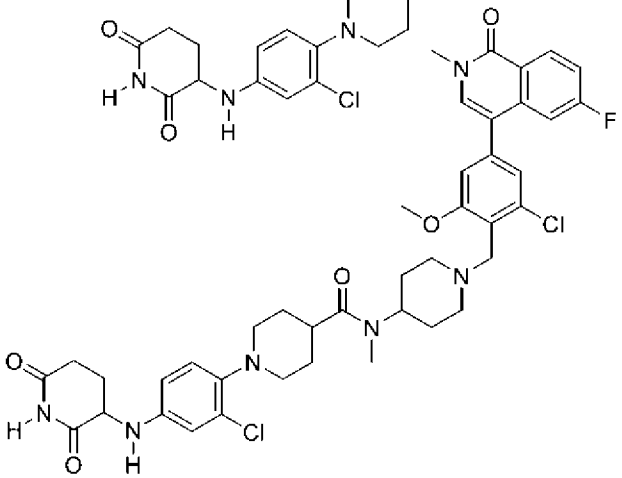


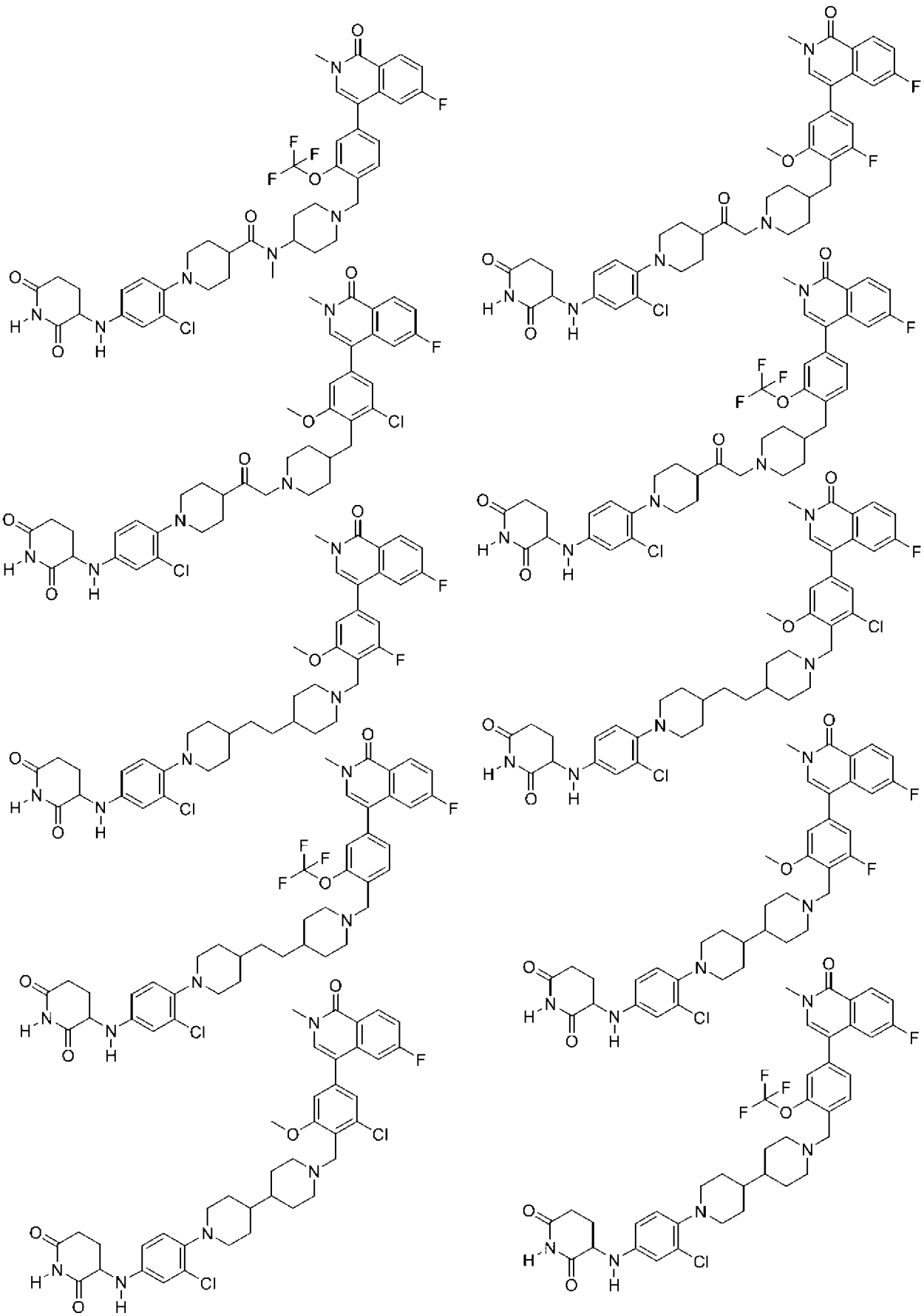




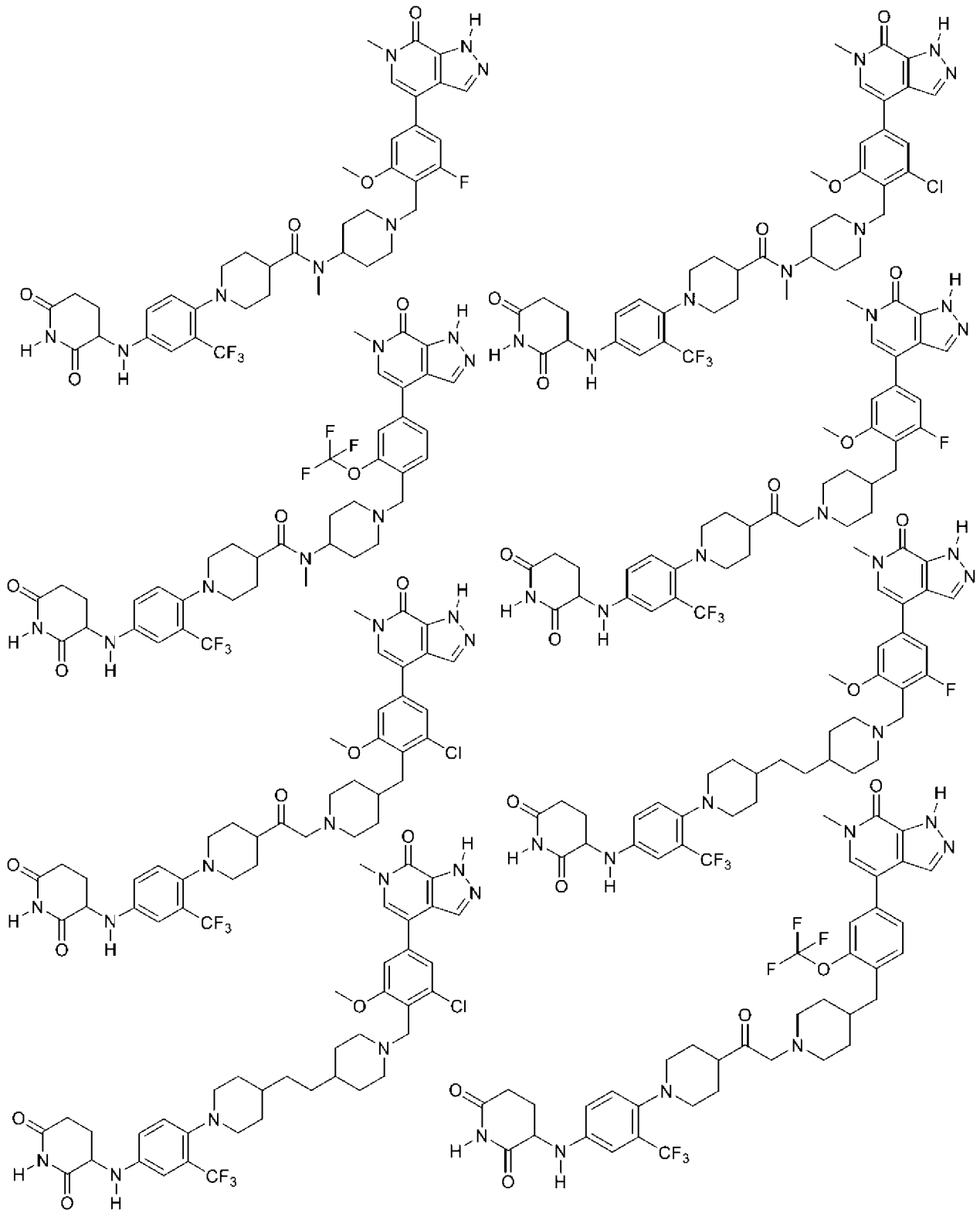


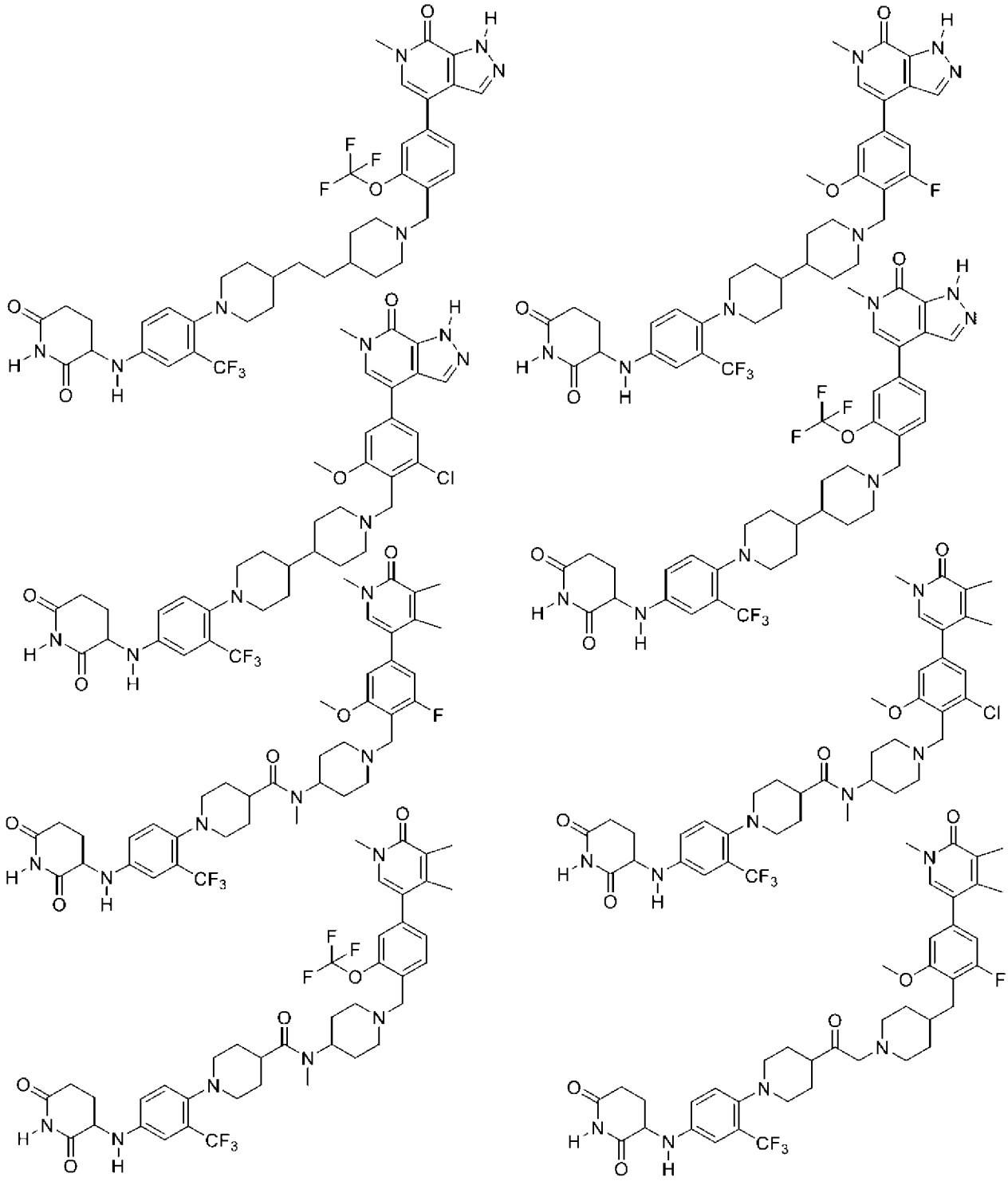


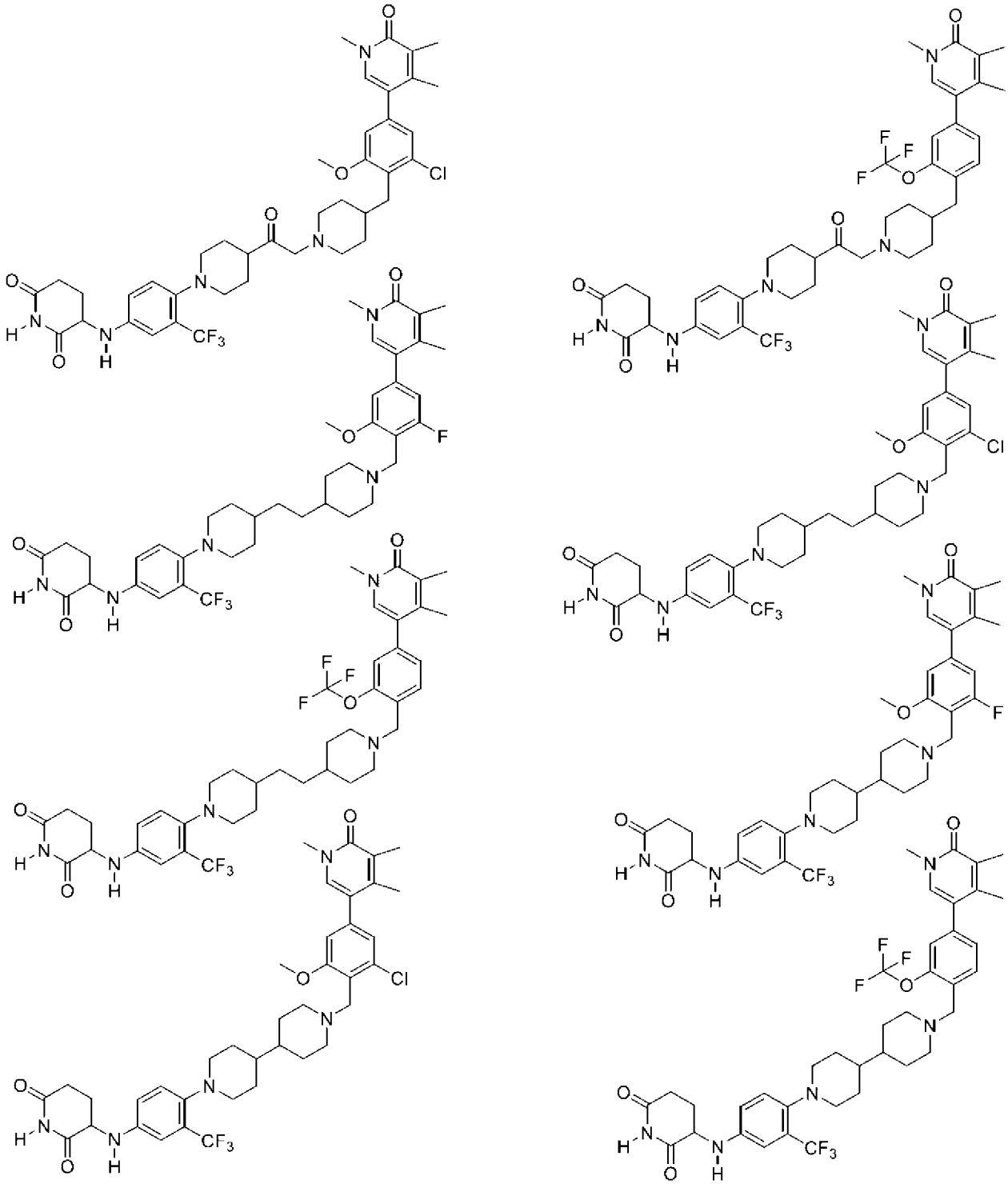


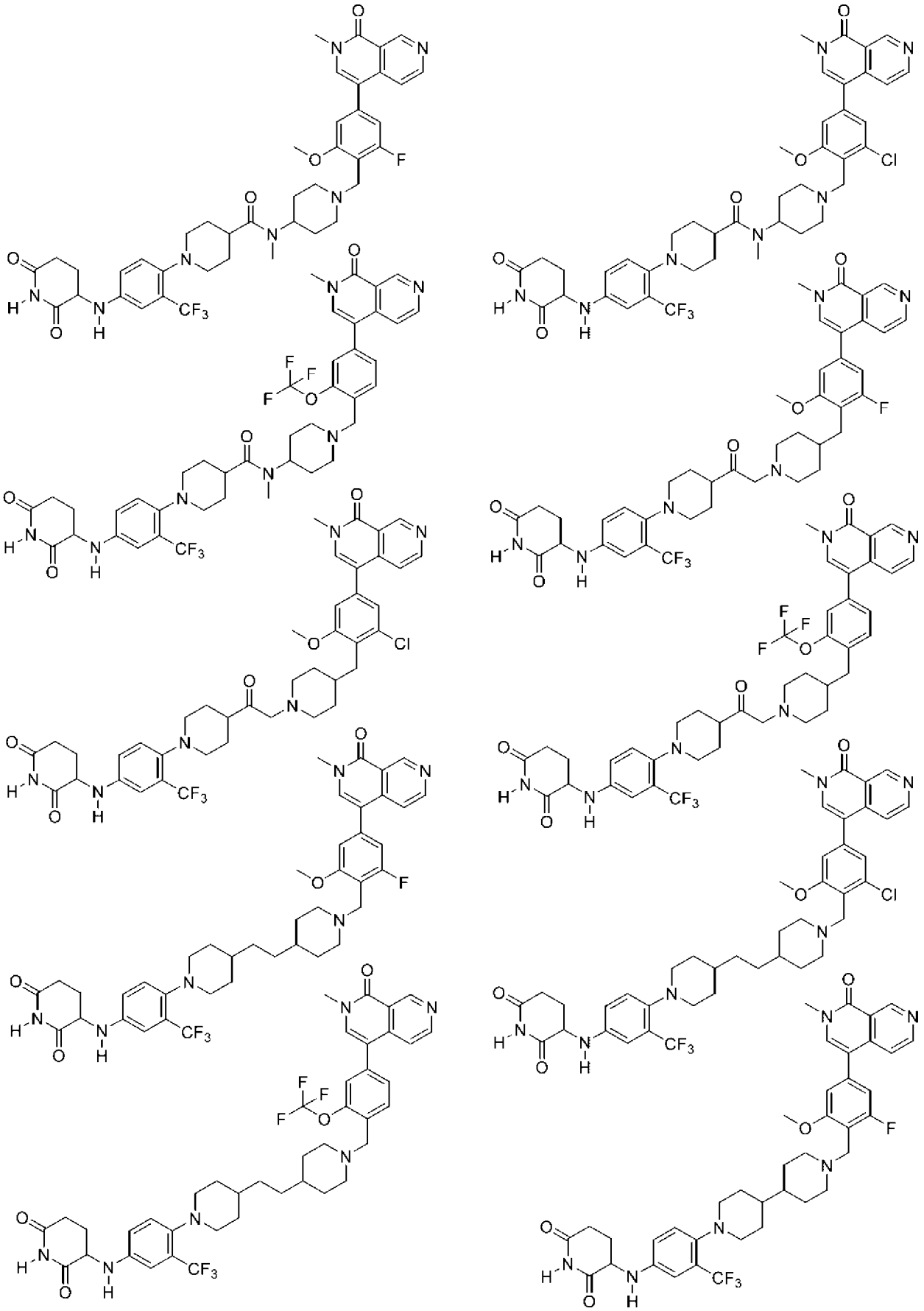


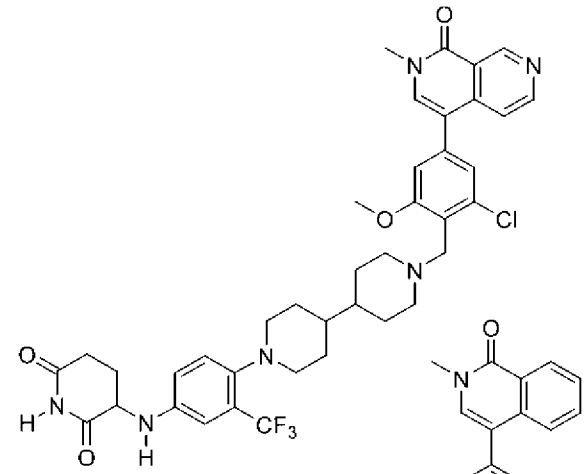
【0365】本發明化合物之非限制性實例包括：

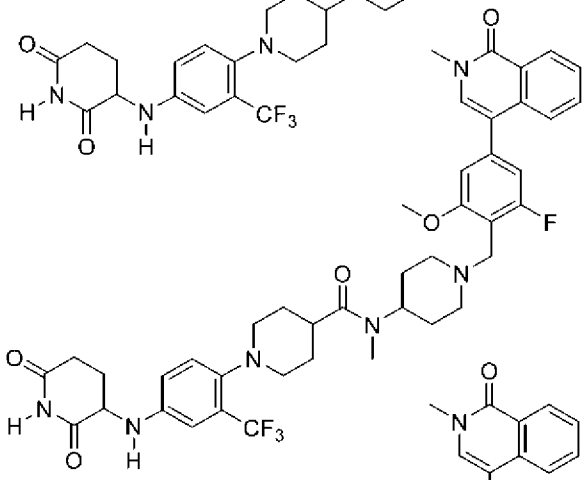


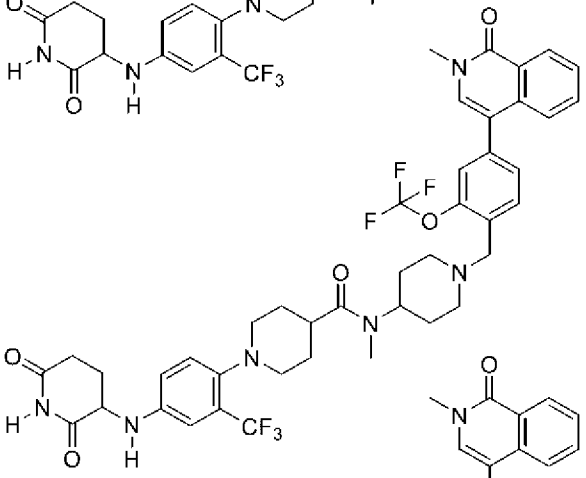


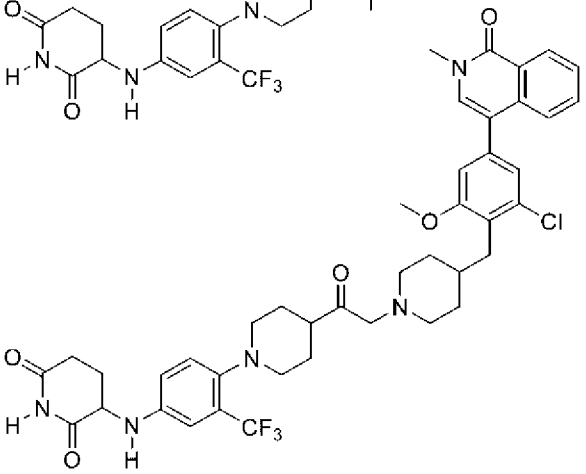


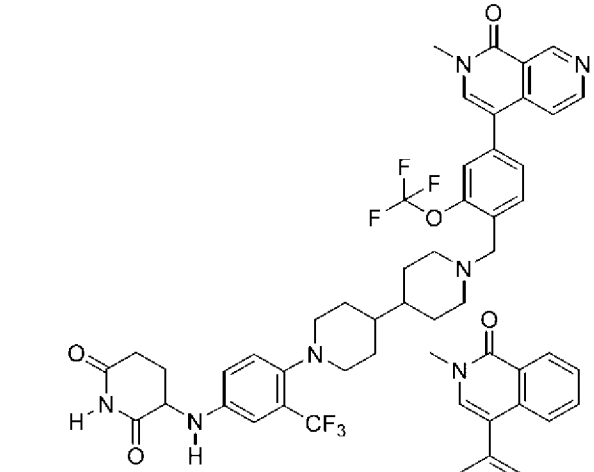


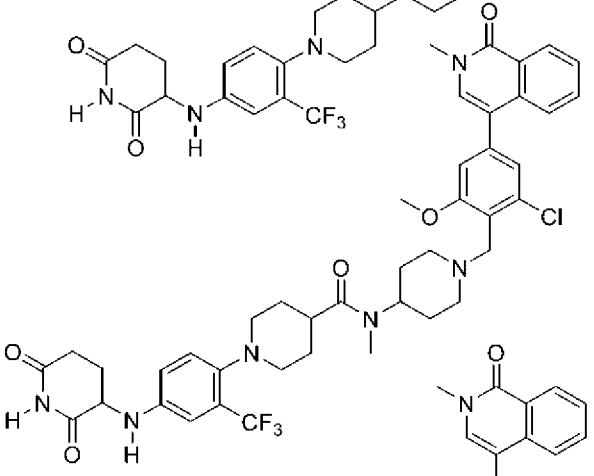


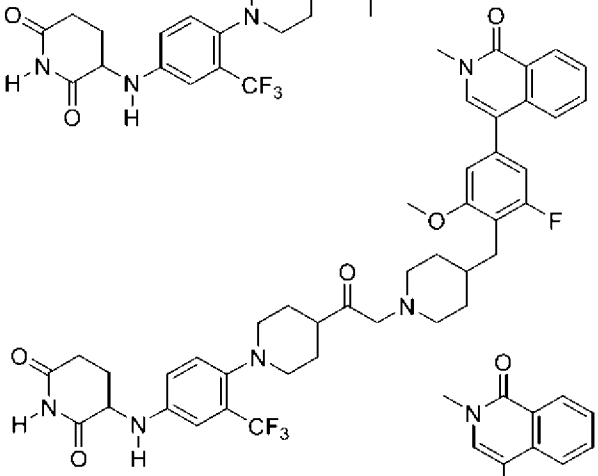


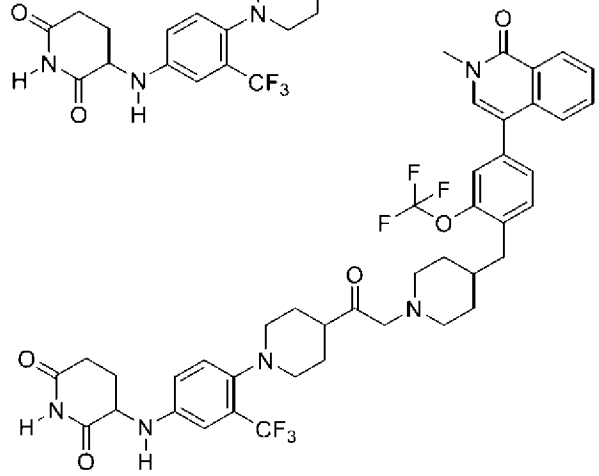


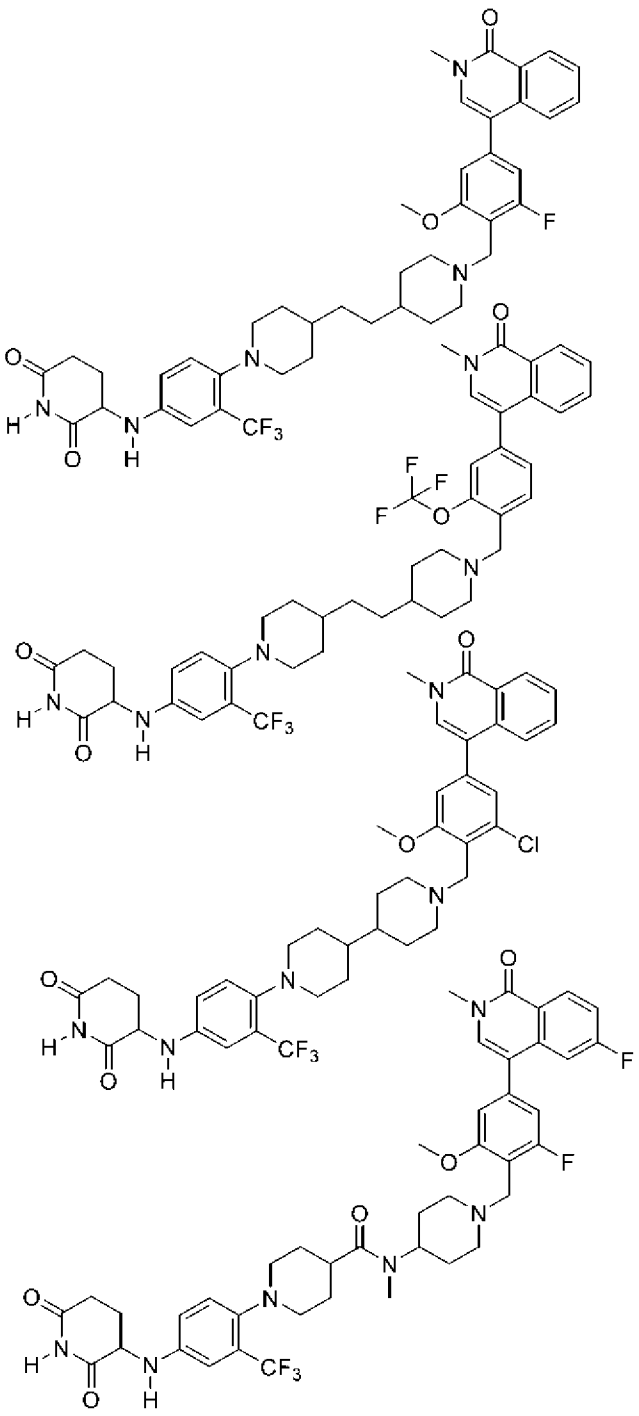


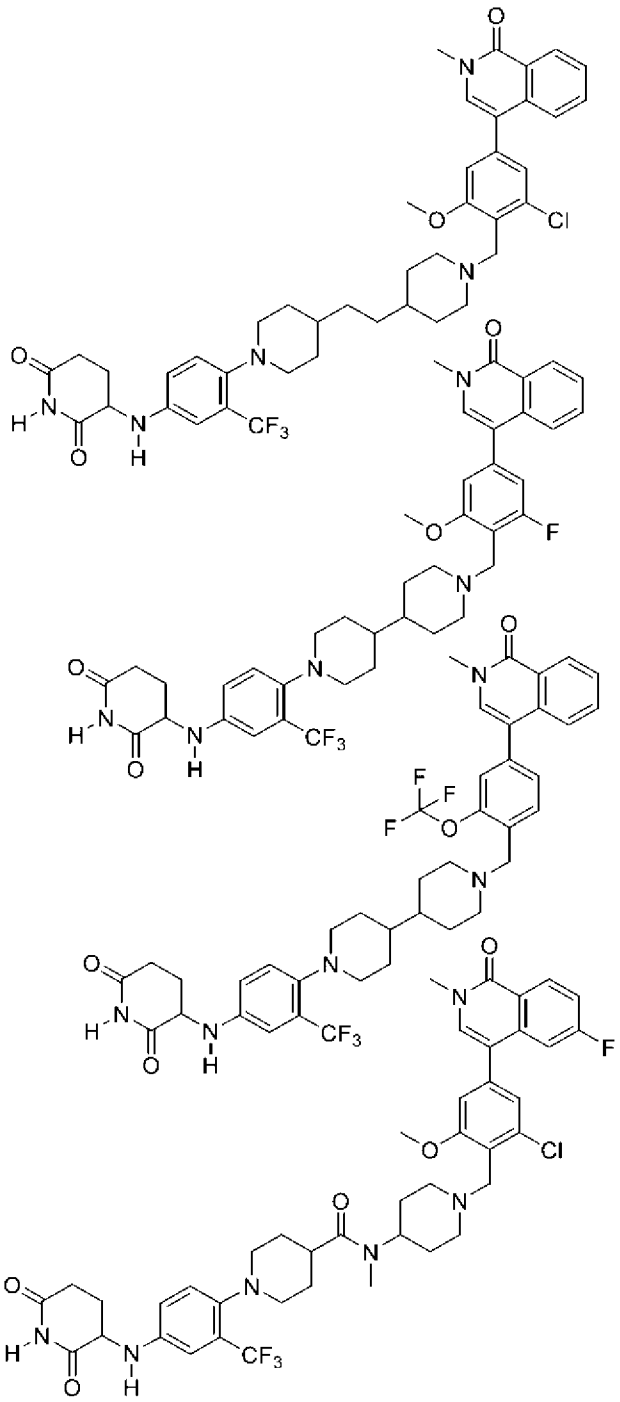


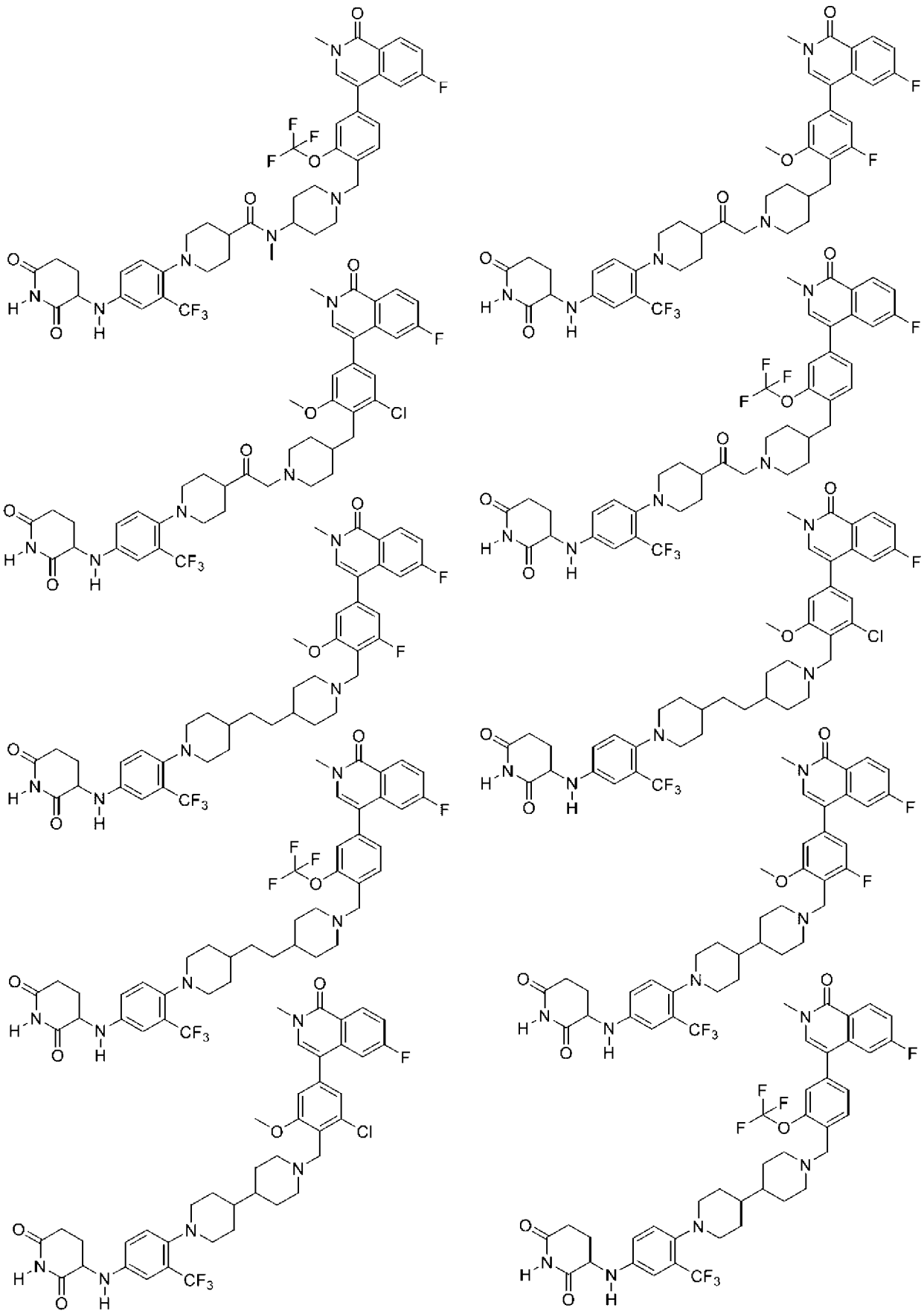






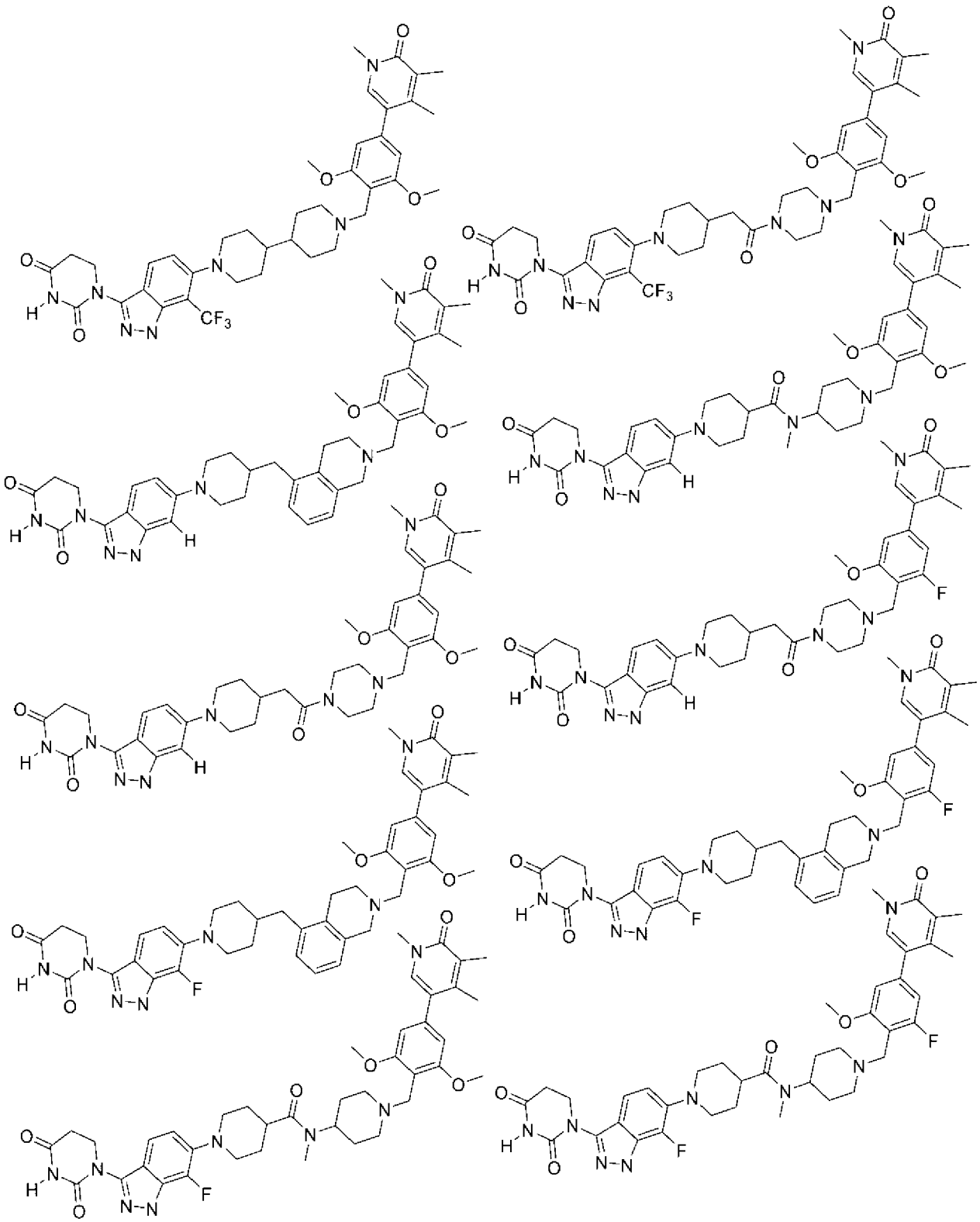


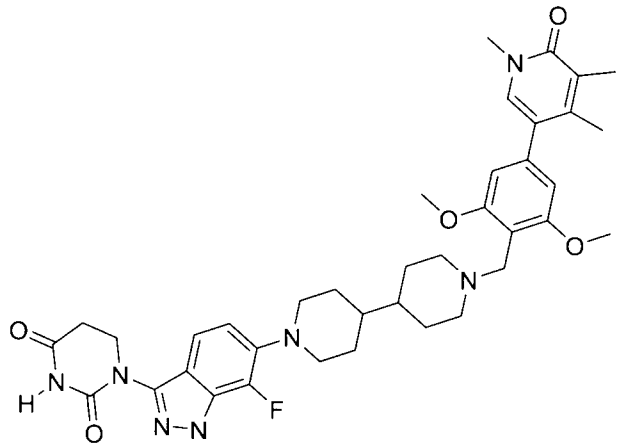


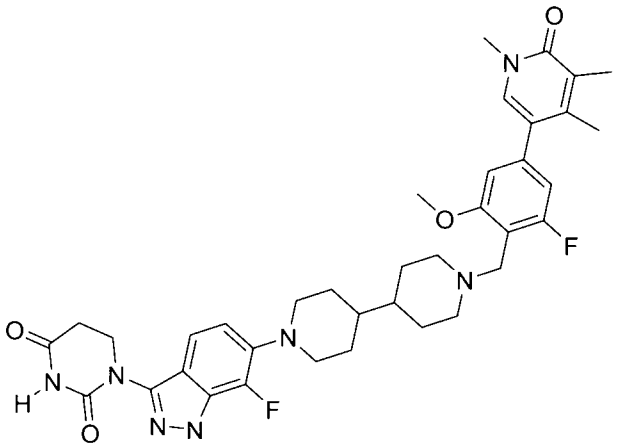


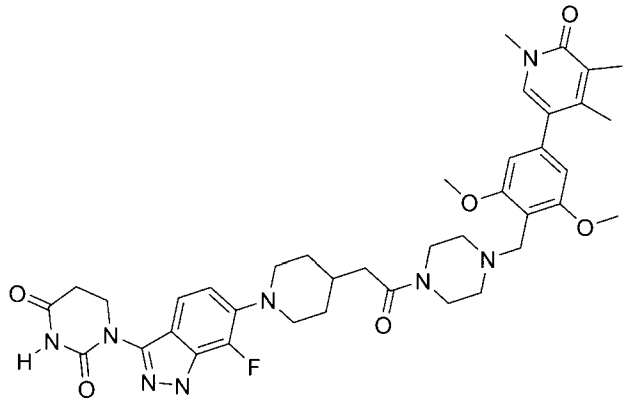
。

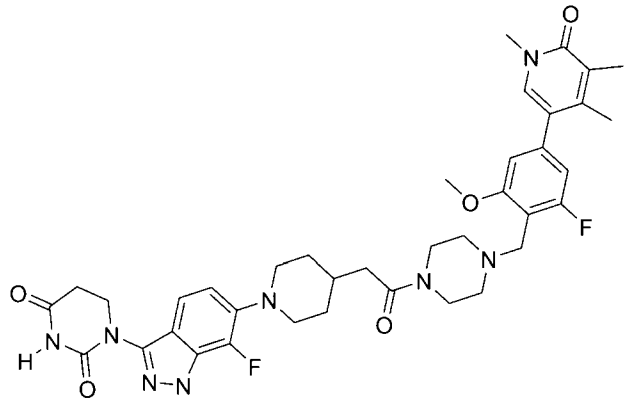
【0366】本發明化合物之非限制性實例包括：

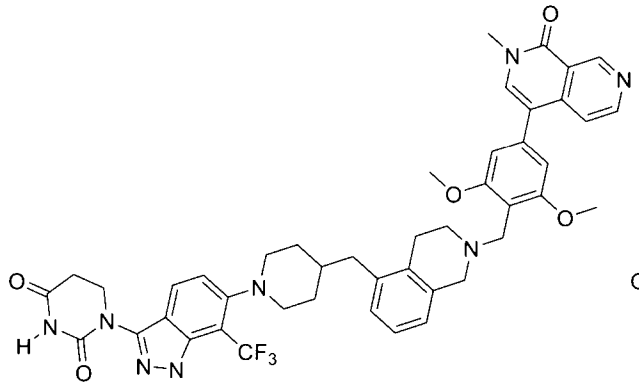


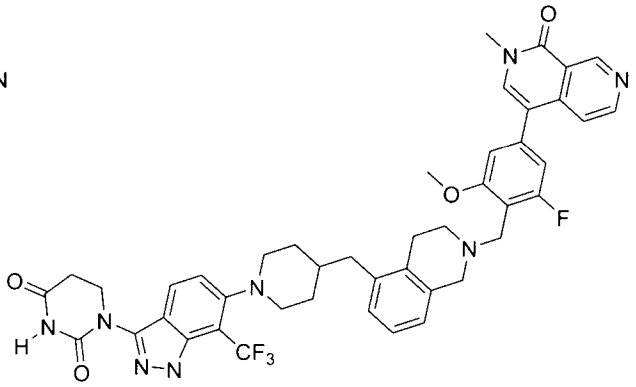


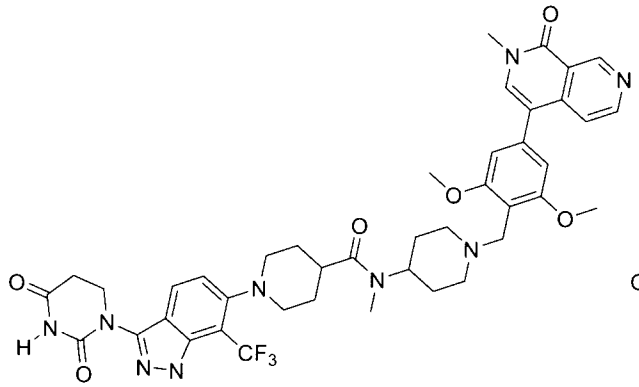


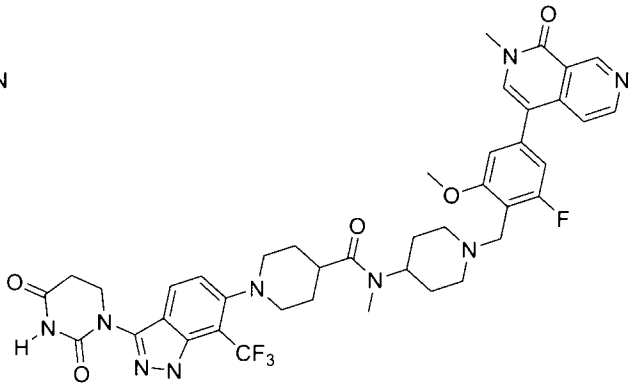


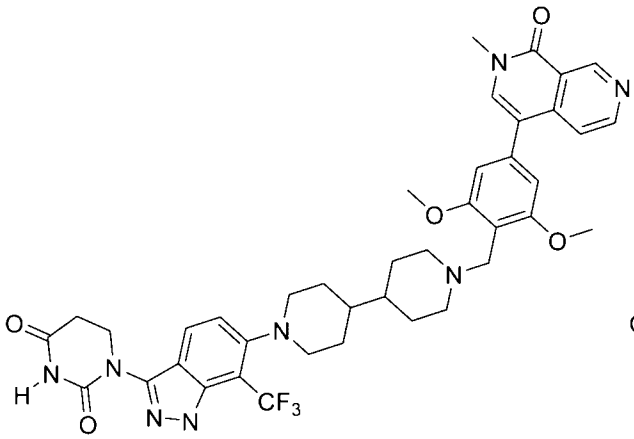


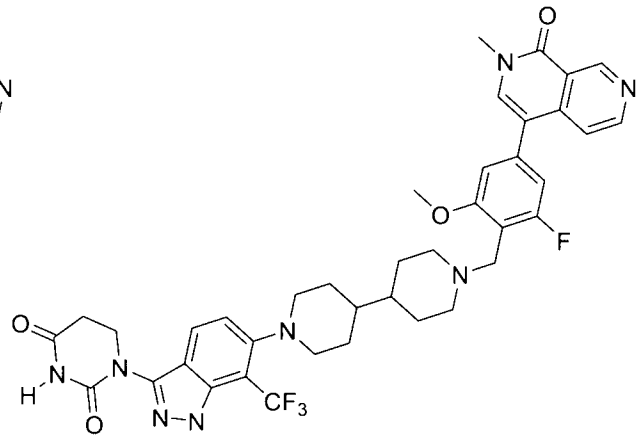


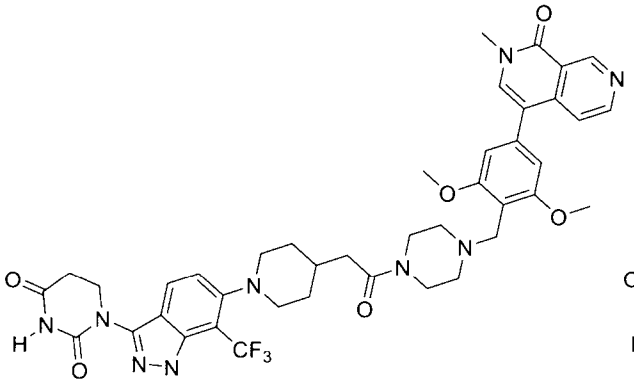


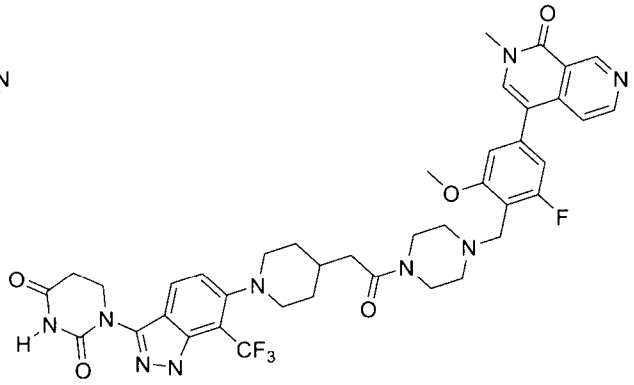


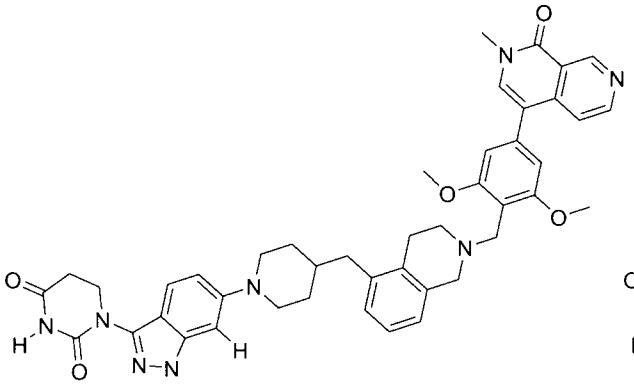


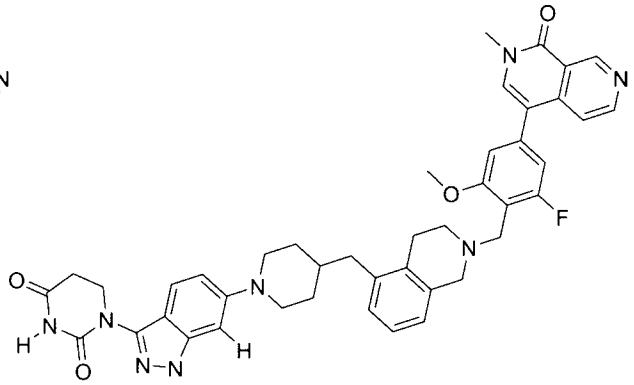


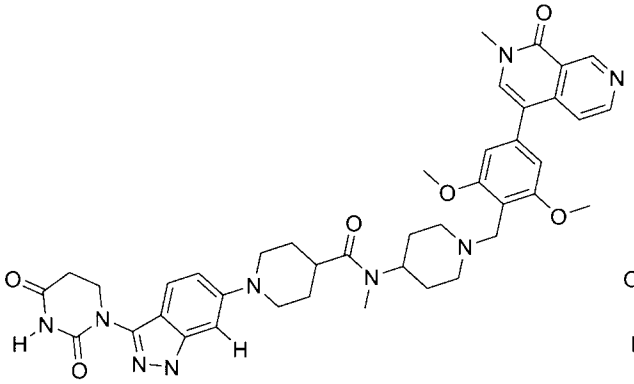


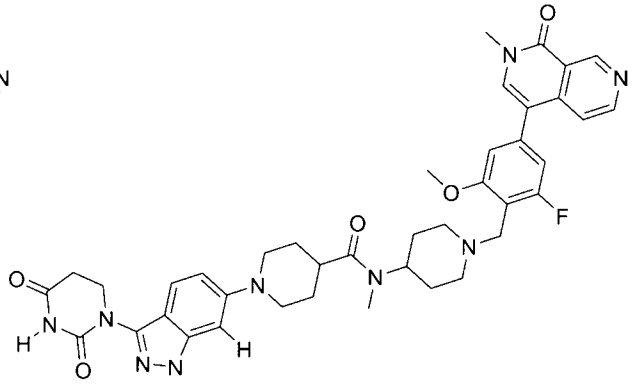


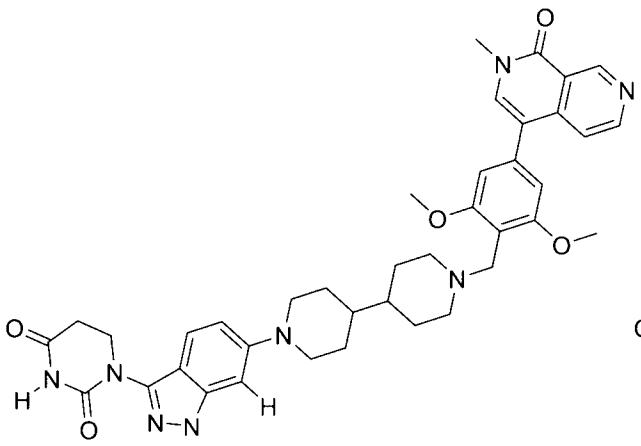


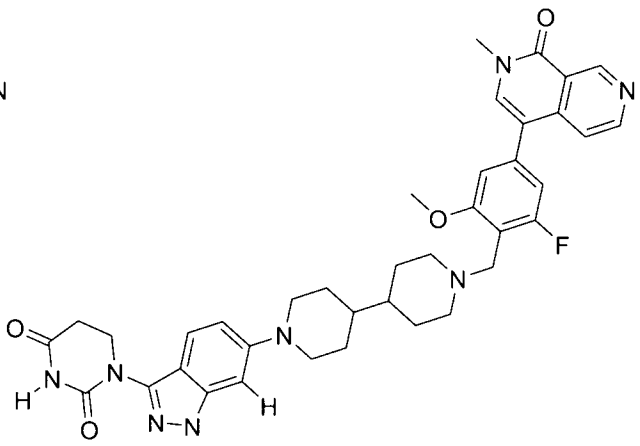


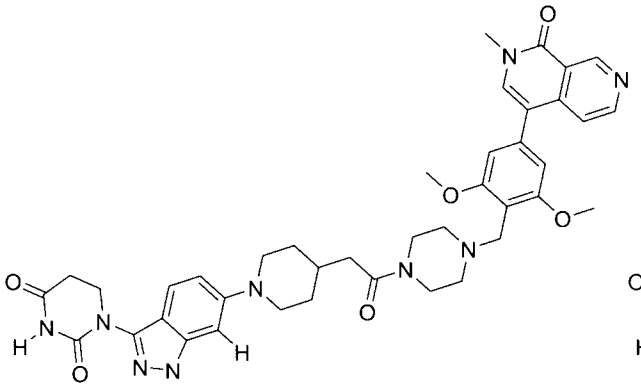


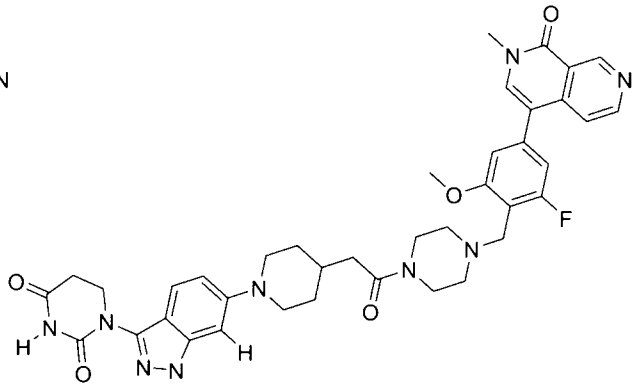


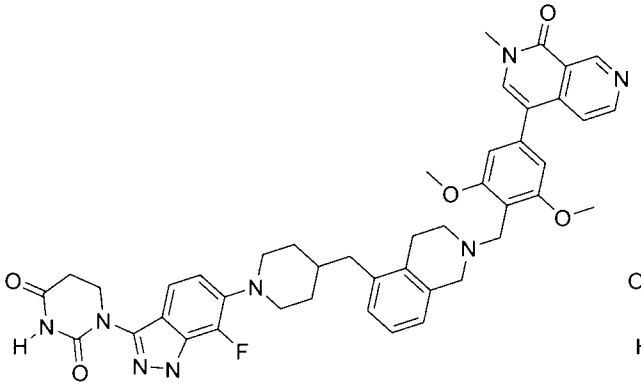


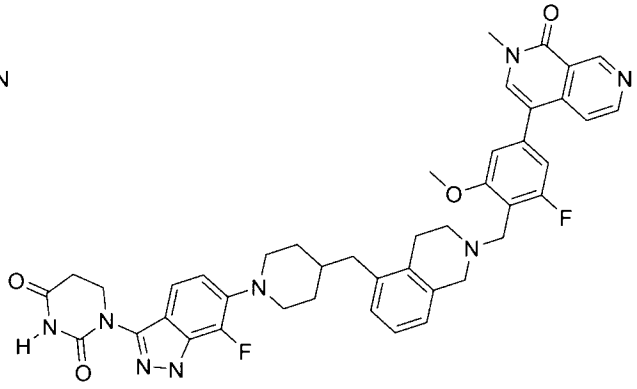


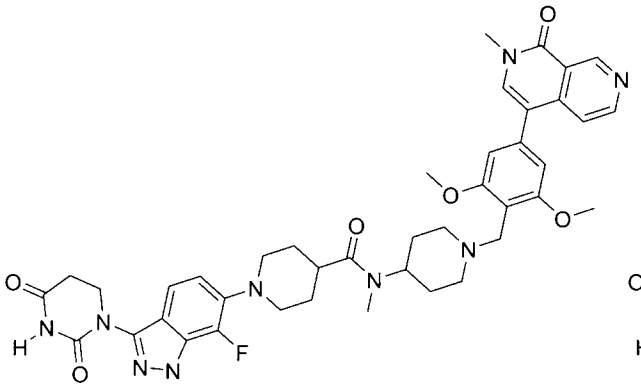


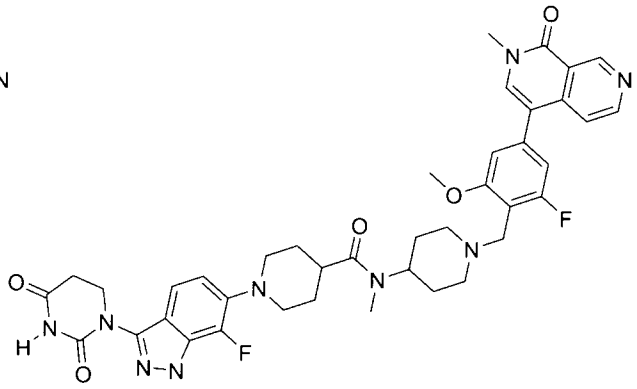


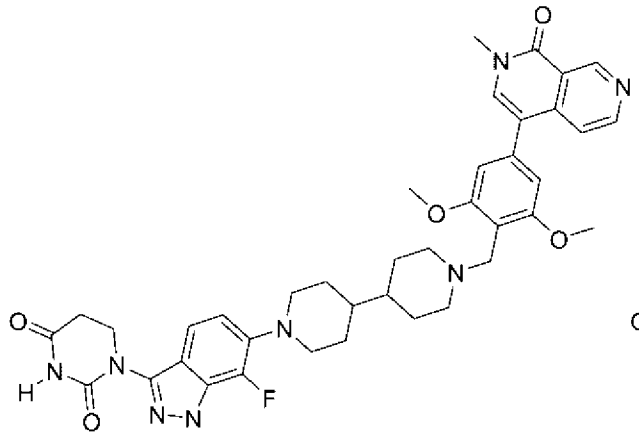


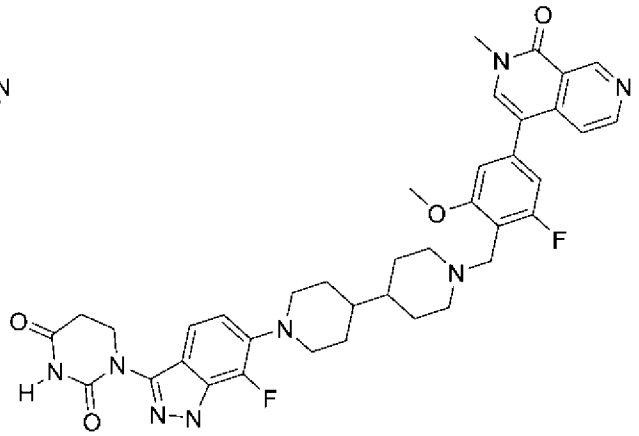


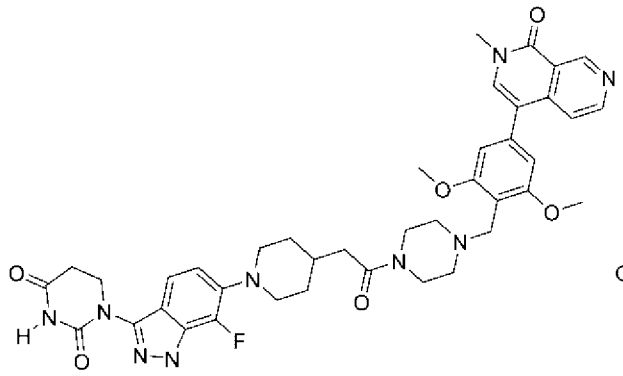


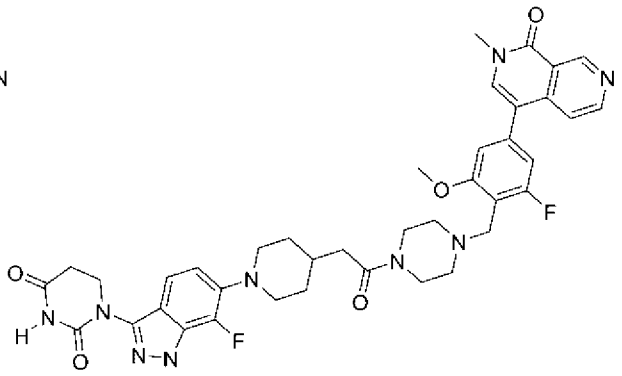




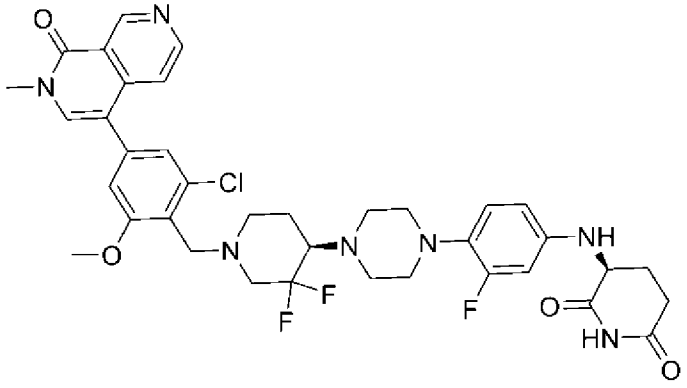






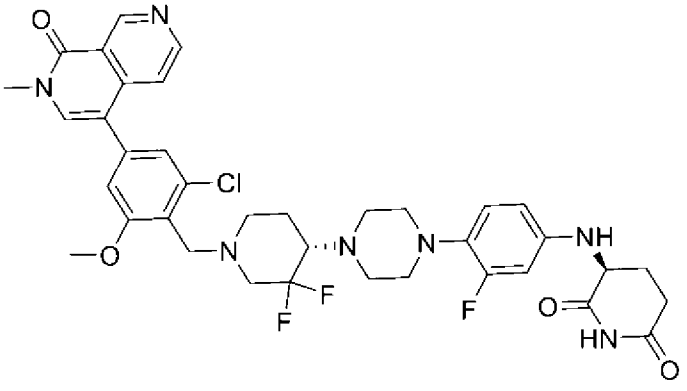


【0367】 在某些實施例中，本發明化合物為：



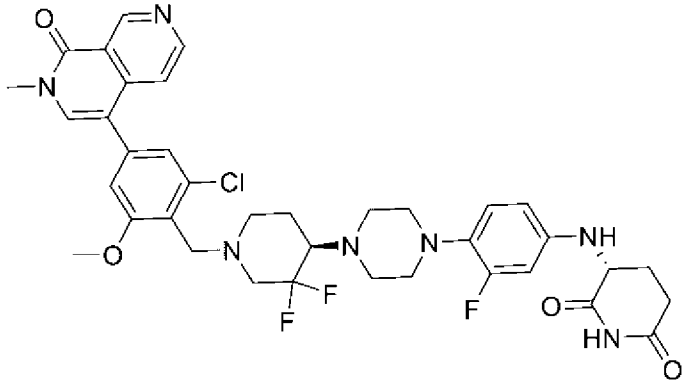
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0368】 在某些實施例中，本發明化合物為：



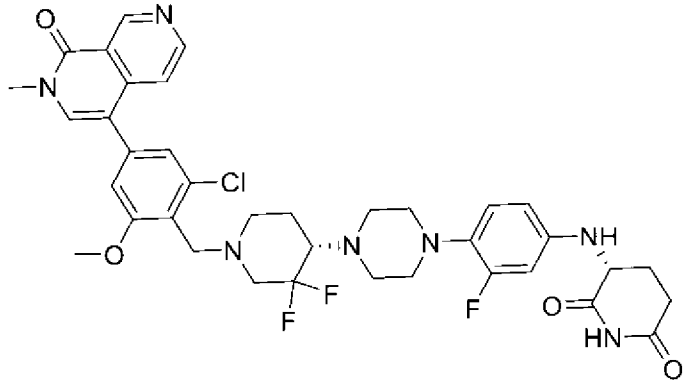
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0369】 在某些實施例中，本發明化合物為：



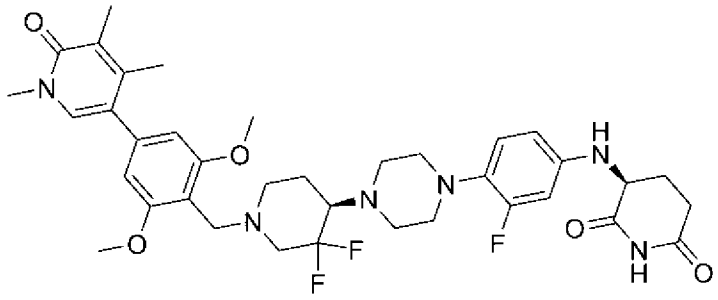
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0370】 在某些實施例中，本發明化合物為：



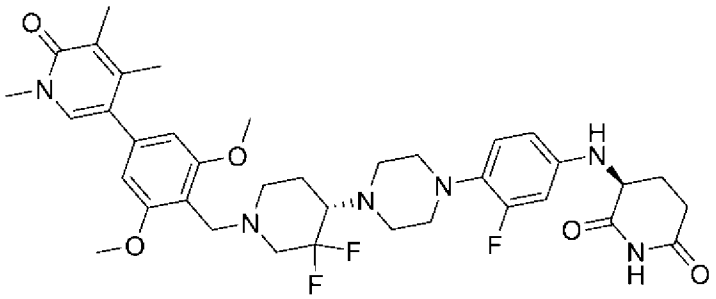
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0371】 在某些實施例中，本發明化合物為：



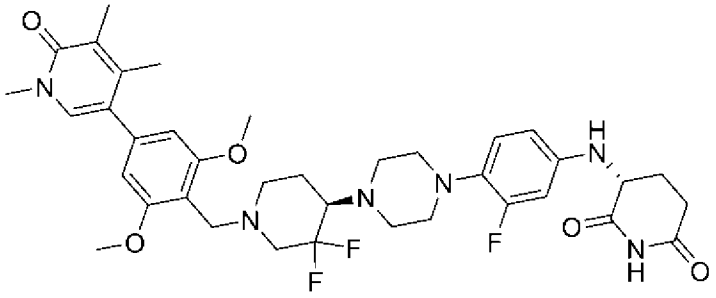
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0372】 在某些實施例中，本發明化合物為：



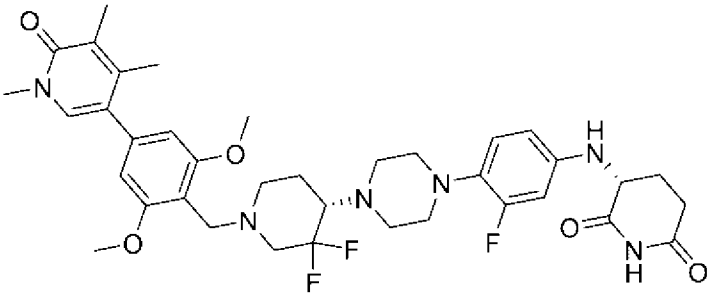
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0373】 在某些實施例中，本發明化合物為：



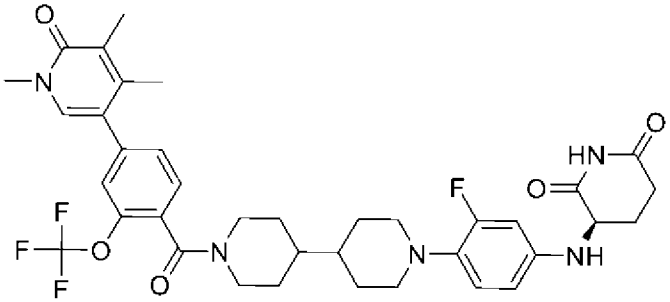
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0374】 在某些實施例中，本發明化合物為：



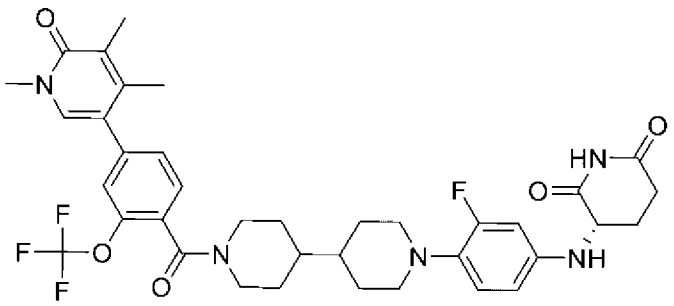
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0375】 在某些實施例中，本發明化合物為：



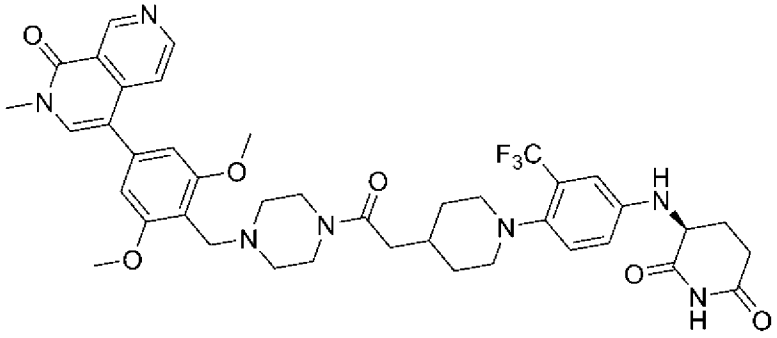
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0376】 在某些實施例中，本發明化合物為：



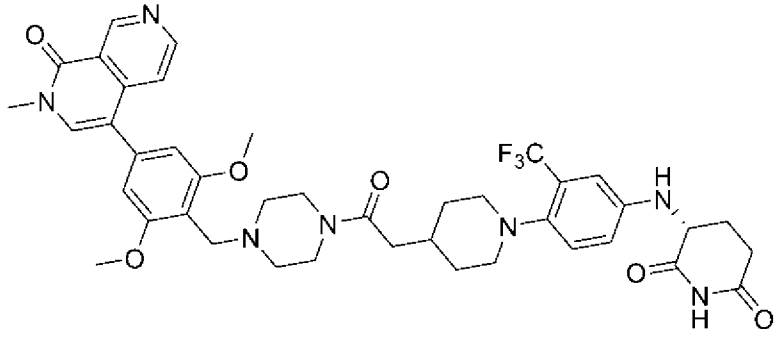
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0377】 在某些實施例中，本發明化合物為：



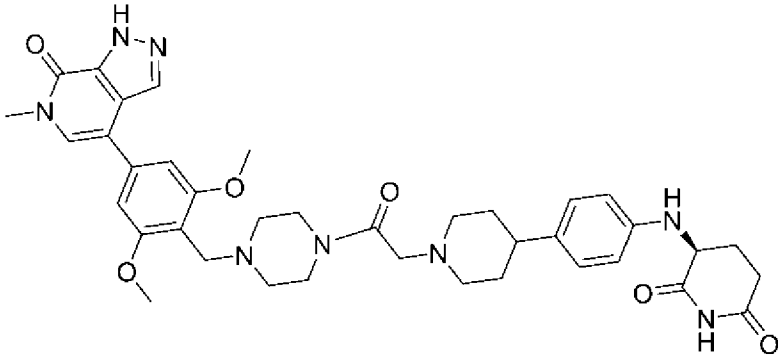
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0378】 在某些實施例中，本發明化合物為：



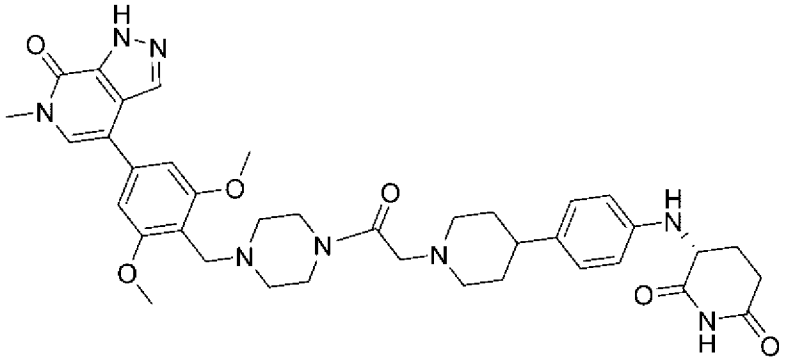
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0379】 在某些實施例中，本發明化合物為：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0380】 在某些實施例中，本發明化合物為：



或其醫藥學上可接受之鹽。

非限制性BRD9降解實施例

【0381】 在某些實施例中，本發明化合物之特徵為具有小於200 nM之BRD結合(K_i)。在某些實施例中，本發明化合物之特徵為具有小於100 nM之BRD結合(K_i)。

【0382】 在某些實施例中，本發明化合物之特徵為具有小於2000 nM之FP-E3結合(K_d)。在某些實施例中，本發明化合物之特徵為具有小於1000 nM之FP-E3結合(K_d)。

【0383】 在某些實施例中，本發明化合物之特徵為在2小時處具有小於10 nM之BRD9降解及/或在17小時後具有小於10%之K_{endo}。

【0384】 在某些實施例中，本發明化合物之特徵為具有小於20 nM之BRD9降解動力學K_{pc}。

【0385】 在某些實施例中，本發明化合物之特徵為在24小時後具有大於>999 nM之BRD7降解及/或大於95%之E_{max}。

【0386】 在某些實施例中，本發明化合物之特徵為在24小時後具有超過1000 nM且小於5000 nM之BRD4降解及/或>60%且小於90%之E_{max}。

【0387】 在某些實施例中，本發明化合物之特徵為具有>999 nM之

IKZF1/SALL4/GSPT1降解。

【0388】 在某些實施例中，本發明化合物之特徵為具有>999 nM之HEPG2成活力。在某些實施例中，本發明化合物之特徵為具有>10,000 nM之HEPG2成活力。

【0389】 在某些實施例中，本發明化合物之特徵為具有>1000 nM之SW982成活力(GI_{50})。在某些實施例中，本發明化合物之特徵為具有>10,000 nM之SW982成活力(GI_{50})。

【0390】 在某些實施例中，本發明化合物之特徵為具有>30之hERG。在某些實施例中，本發明化合物之特徵為具有>60之hERG。

VI.治療方法

【0391】 如本文所描述之化合物可以有效量使用以治療具有由BRD9介導之病症的有需要之患者，通常為人類患者。

【0392】 本發明之另一態樣提供如本文中所描述之化合物或其對映異構體、非對映異構體或立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物或醫藥組合物，其用於製造用以治療或預防有需要之患者(例如人類)的癌症或更一般而言異常細胞增殖之藥劑；其中該癌症或異常增殖細胞包含經活化BRD9，或其中需要BRD9抑制來治療或預防癌症。

【0393】 在某些實施例中，該方法包含向有需要之患者投與有效量的如本文所描述之活性化合物或其鹽，其視情況包括醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或佐劑(亦即，醫藥學上可接受之組合物)或視情況與另一生物活性劑或藥劑之組合進行組合或交替。

【0394】 在某些實施例中，本發明提供一種治療有需要之患者的本文中所描述之病症中之任一者的方法。

【0395】 在其他實施例中，向患者投與另外治療劑。在其他實施例中，同時或依序投與如本文中所描述之化合物及另外的治療劑。

【0396】 在某些實施例中，本申請案提供一種預防有需要之患者的本文中所描述之病症中之任一者之方法。

【0397】 在某些實施例中，患者為人類。

【0398】 作為BRD9之抑制劑，本申請案之化合物及組合物尤其適用於治療或減輕溴域蛋白所涉及疾病、病狀或病症之該疾病、病狀或病症之嚴重程度。

【0399】 在一個態樣中，本發明提供一種用於治療或減輕溴域蛋白所涉及疾病病況之該疾病、病狀或病症之嚴重程度的方法。

【0400】 本發明之另一態樣提供一種抑制或減少有需要之患者之溴域蛋白之量的方法，其包含投與有效量之如本文所描述之化合物或其對映異構體、非對映異構體或立體異構體，或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物及視情況選用之醫藥學上可接受之載劑。

【0401】 本發明之另一態樣提供一種治療溴域蛋白介導之病症的方法，該方法包含向有此需要之患者投與有效量之如本文所描述之化合物或其對映異構體、非對映異構體或立體異構體，或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物；及視情況選用之醫藥學上可接受之載劑。

【0402】 本發明之另一態樣提供一種治療或預防增生性疾病之方法。該方法包含向有需要之患者投與有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含如本文中所描述之化合物或其對映異構體、非對映異構體或立體異構體，或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物及視情況選用之醫藥學上可接受之載劑。

【0403】在一些實施例中，該疾病由BRD9介導。在其他實施例中，BRD9在該疾病之起始或發展中扮演某種角色。

【0404】在某些實施例中，BRD9介導之病症包含良性生長、轉移、贅瘤、腫瘤、實體腫瘤、橫紋肌瘤、惡性橫紋肌瘤、癌瘤、白血病、癌症、異常細胞增殖、移植物抗宿主排斥反應、基於澱粉樣蛋白之蛋白質構象病(proteinopathy)、蛋白質構象病、纖維變性病症、發炎、關節炎、肺部病症及免疫病症。

【0405】在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為SS18-SSX融合蛋白相關病症。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為SS18蛋白相關病症。在某些實施例中，藉由本發明治療之病症為SSX蛋白相關病症。

【0406】在某些實施例中，疾病或病症為癌症或增殖疾病。

【0407】在某些實施例中，BRD9介導之病症為異常細胞增殖，包括(但不限於)腫瘤或癌症，或骨髓或淋巴增生病症，諸如B細胞或T細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、偉－爾二氏症候群(Wiskott-Aldrich syndrome)或移植後淋巴增生病症。

【0408】在某些實施例中，血液癌為急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、淋巴母細胞T細胞白血病、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、毛細胞白血病、慢性嗜中性球白血病(CNL)、急性淋巴母細胞T細胞白血病、急性單核球性白血病、漿細胞瘤、免疫母細胞大細胞白血病、套細胞白血病、多發性骨髓瘤、巨核母細胞白血病、急性巨核細胞白血病、前髓細胞性白血病、混合系白血病

(MLL)、紅白血病、惡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkins lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、淋巴母細胞T細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、濾泡性淋巴瘤、B細胞急性淋巴母細胞白血病、彌漫性大B細胞淋巴瘤、Myc及B細胞白血病(BCL) 2及/或BCL6重組/過度表現[雙擊及三擊淋巴瘤]、骨髓發育不良/骨髓增生性贅瘤、包括硼替佐米(bortezomib)耐藥性套細胞淋巴瘤之套細胞淋巴瘤。

【0409】 可用本文所描述之化合物治療之實體腫瘤包括(但不限於)肺癌，包括小細胞肺癌(SCLC)及非小細胞肺癌(NSCLC)；乳癌，包括炎性乳癌、ER陽性乳癌(包括耐他莫昔芬(tamoxifen) ER陽性乳癌)及三陰性乳癌；結腸癌；中線癌；肝癌；腎癌；前列腺癌，包括耐去勢前列腺癌(CRPC)；腦癌，包括神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤及神經管胚細胞瘤(包括MYC擴增之神經管胚細胞瘤)；結腸直腸癌；威姆氏腫瘤(Wilm's tumor)；尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)；橫紋肌肉瘤；室管膜瘤；頭頸癌；黑素瘤；鱗狀細胞癌；卵巢癌；胰臟癌，包括胰管腺癌(PDAC)及胰臟神經內分泌腫瘤(PanNET)；骨肉瘤；骨巨細胞腫瘤；甲狀腺癌；膀胱癌；尿道上皮癌；外陰癌；子宮頸癌；子宮內膜癌；間皮瘤；食管癌；唾液腺癌；胃癌；鼻咽癌；頰癌；口腔癌；胃腸道基質瘤(gastrointestinal stromal tumor；GIST)；NUT中線癌；睾丸癌；鱗狀細胞癌；肝細胞癌瘤(HCC)；MYCN驅動之實體腫瘤；及NUT中線癌(NMC)。

【0410】 在其他實施例中，疾病或病症為骨骼、肌肉、肌腱、軟骨、神經、脂肪或血管之肉瘤。

【0411】 在其他實施例中，疾病或病症為軟組織肉瘤、骨骼肉瘤或

骨肉瘤。

【0412】 在其他實施例中，疾病或病症為血管肉瘤、纖維肉瘤、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤、卡波西氏肉瘤(Karposi's sarcoma)、骨肉瘤、胃腸道基質瘤、滑膜肉瘤、多形性肉瘤、軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤、網狀細胞肉瘤、脊膜肉瘤、葡萄樣肉瘤、橫紋肌肉瘤或胚胎性橫紋肌肉瘤。

【0413】 在某些實施例中，病症為骨骼、肌肉、肌腱、軟骨、神經、脂肪或血管肉瘤。

【0414】 在其他實施例中，疾病或病症為多發性骨髓瘤。

【0415】 在其他實施例中，疾病或病症為滑膜肉瘤。滑膜肉瘤與BRD9之間的關係已描述於文獻中。舉例而言，Brien等人的標題為「Targeted degradation of BRD9 reverses oncogenic gene expression in synovial sarcoma」的論文描述滑膜肉瘤腫瘤對BRD9降解劑投與之高敏感度。類似地，Michel等人的標題為「A non-canonical SWI/SNF complex is a synthetic lethal target in cancers driven by BAF complex perturbation」的論文描述BAF在滑膜肉瘤中之作用及BRD9在滑膜肉瘤增殖中之作用。

【0416】 在某些實施例中，BRD9介導之病症為發炎性疾病，包括(但不限於)哮喘、慢性胃潰瘍、肺結核、類風濕性關節炎、齒根骨膜炎、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)或肝炎。

【0417】 在其他實施例中，疾病或病症為發炎、關節炎、類風濕性關節炎、椎關節病變(spondyiarthropathies)、痛風性關節炎、骨關節炎、幼年型關節炎及其他關節炎病狀、神經發炎、過敏、疼痛、神經痛、發熱、肺部病症、肺發炎、成年人呼吸道窘迫慢性肺部發炎性疾病及慢性阻

塞性肺病(COPD)、肝病及腎炎、胃腸道病狀、發炎性腸病、克羅恩氏病、胃炎、大腸急躁症、潰瘍性結腸炎、潰瘍性疾病、胃潰瘍、自體免疫疾病、移植物抗宿主反應及同種異體移植排斥反應、癌症、白血病、淋巴瘤、結腸直腸癌、腦癌、骨癌、上皮細胞衍生之瘤形成(上皮癌)、基底細胞癌、腺癌、胃腸癌、唇癌、口腔癌、食道癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、肝癌、膀胱癌、胰臟癌、卵巢癌、子宮頸癌、肺癌、乳癌、皮膚癌、鱗狀細胞及/或基底細胞癌、前列腺癌、腎細胞癌及影響貫穿身體之上皮細胞的其他已知癌症、慢性骨髓性白血病(CML)、急性骨髓性白血病(AML)及急性前髓細胞性白血病(APL)、包括瘤形成之血管生成、癌轉移、中樞神經系統病症、具有發炎性或凋亡組分之中樞神經系統病症、周邊神經病變或B細胞淋巴瘤。

【0418】 在其他實施例中，同時或依序投與包含如本文中所描述之化合物及另外治療劑之醫藥組合物。

【0419】 在其他實施例中，疾病或病症為癌症。在其他實施例中，癌症為肺癌、結腸癌、乳癌、前列腺癌、肝癌、胰臟癌、腦癌、腎癌、卵巢癌、胃癌(stomach cancer)、皮膚癌、骨癌、胃癌、乳癌、胰臟癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、肝細胞癌、乳頭狀腎癌、頭頸部鱗狀細胞癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、實體腫瘤、血液癌或實體癌。

【0420】 在一些實施例中，該方法用於治療或預防選自以下之病狀：自體免疫疾病、發炎性疾病、增生性及過度增生性疾病以及免疫學上介導之疾病。在其他實施例中，該病狀係選自增生性病症。

【0421】 在某些實施例中，BRD9介導之病症為免疫病症，包括(但不限於)自體免疫病症，諸如阿狄孫氏病(Addison disease)、乳糜瀉、皮

肌炎、格雷氏病(Graves disease)、甲狀腺炎、多發性硬化、惡性貧血、反應性關節炎、狼瘡或I型糖尿病

【0422】 本申請案之一個態樣提供適用於治療藉由過度或異常細胞增殖表徵之疾病、病症及病狀的化合物。此類疾病包括(但不限於)增生性或過度增生性疾病。增生性及過度增生性疾病之實例包括(但不限於)癌症。術語「癌症」包括(但不限於)以下癌症：乳癌；卵巢癌；子宮頸癌；前列腺癌；睪丸癌，泌尿生殖道癌症；食道癌；喉癌，神經膠母細胞瘤；神經母細胞瘤；胃癌；皮膚癌，角化棘皮瘤；肺癌，表皮樣癌瘤、大細胞癌、小細胞癌、肺腺癌；骨癌；結腸癌；結腸直腸癌；腺瘤；胰臟癌，腺癌；甲狀腺癌，濾泡性癌瘤、未分化性瘤、乳頭狀癌；精原細胞瘤；黑素瘤；肉瘤；膀胱癌；肝癌及膽道癌；腎臟癌瘤；骨髓性病症；淋巴性病症，霍奇金氏病、毛細胞病症；頰腔及咽(口部)癌症，唇癌、舌癌、口腔癌、咽癌；小腸癌；結腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、腦癌及中樞神經系統癌症；慢性骨髓白血病(CML)及白血病。術語「癌症」包括(但不限於)以下癌症：骨髓瘤、淋巴瘤或選自胃癌、腎癌或之癌症及以下癌症：頭頸癌、口咽癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、子宮內膜癌、肝癌、非霍奇金氏淋巴瘤及肺癌。

【0423】 術語「癌症」係指由惡性贅生性細胞增殖引起之任何癌症，諸如腫瘤、贅瘤、癌瘤、肉瘤、白血病、淋巴瘤及其類似者。舉例而言，癌症包括(但不限於)間皮瘤、白血病及淋巴瘤，諸如皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)、非皮膚性周邊T細胞淋巴瘤、與人類T細胞淋巴病毒(HTLV)相關之淋巴瘤(諸如成年人T細胞白血病/淋巴瘤(ATLL))、B細胞淋巴瘤、急性非淋巴球性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、急性骨

髓性白血病、淋巴瘤及多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性淋巴性白血病(CLL)、霍奇金氏淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、成年人T細胞白血病淋巴瘤、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)或肝細胞癌。其他實例包括骨髓增生異常症候群、兒童實體腫瘤(諸如腦瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤、威爾姆斯氏腫瘤(Wilms' tumor)、骨胳腫瘤及軟組織肉瘤)、成年人常見實體腫瘤(諸如頭頸癌，諸如口部、喉部、鼻咽部及食道)、泌尿生殖癌症(諸如前列腺、膀胱、腎、子宮、卵巢、睪丸)、肺癌(諸如小細胞及非小細胞)、乳癌、胰臟癌、黑素瘤及其他皮膚癌、胃癌、腦瘤、與戈林氏症候群(Gorlin's syndrome)有關之腫瘤(諸如神經管胚細胞瘤或腦膜瘤)以及肝癌。

【0424】 癌症之另外例示性形式包括(但不限於)骨骼或平滑肌之癌症、胃癌、小腸癌、直腸癌、唾液腺癌、子宮內膜癌、腎上腺癌、肛門癌、直腸癌、副甲狀腺癌及垂體癌。

【0425】 本文所描述之化合物可適用於預防、治療及研究之另外癌症為例如結腸癌、家族性腺瘤多發性息肉癌瘤及遺傳性非多發性息肉結腸直腸癌或黑素瘤。此外，癌症包括(但不限於)唇癌、喉癌、喉咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲狀腺癌(髓質及乳頭狀甲狀腺癌瘤)、腎癌、腎臟實質性癌、子宮頸癌、子宮體癌、子宮內膜癌、絨毛膜癌、睪丸癌、泌尿系統癌瘤、黑素瘤、腦瘤(諸如神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤、腦膜瘤、神經管胚細胞瘤及周邊神經外胚層腫瘤)、膽囊癌、支氣管癌、多發性骨髓瘤、基底癌、畸胎瘤、視網膜母細胞瘤、脈絡膜黑素瘤、精細胞癌、橫紋肌肉瘤、腦咽瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纖維肉瘤、尤文氏肉瘤及漿細胞瘤。在本申請案之一個態樣中，本申請案提

供一種如本文中所描述之一或多種化合物的用途，其用於製造用以治療癌症，包括(但不限於)本文中所揭示之各種類型之癌症的藥劑。

【0426】 在一些實施例中，本申請案之化合物適用於治療癌症，諸如結腸直腸癌、甲狀腺癌、乳癌及肺癌；及骨髓增生性病症，諸如真性紅細胞增多症(polycythemia vera)、血小板增多症(thrombocythemia)、伴有骨髓纖維化之骨髓化生(myeloid metaplasia with myelofibrosis)、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓單核細胞性白血病、嗜伊紅白血球增多症候群(hypereosinophilic syndrome)、幼年型骨髓單核細胞性白血病及系統性肥大細胞疾病。在一些實施例中，如本文中所描述之化合物適用於治療造血功能障礙，特別是急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性前髓細胞性白血病及急性淋巴球性白血病(ALL)。

【0427】 在一個實施例中，如本文中所描述之化合物或其對應的醫藥學上可接受之鹽或同位素衍生物可以有效量用於治療具有淋巴瘤或淋巴球性或骨髓細胞性增殖病症或異常之宿主，例如人類。舉例而言，可向患有霍奇金氏淋巴瘤或非霍奇金氏淋巴瘤之宿主投與如本文中所描述之化合物。舉例而言，宿主可患有非霍奇金氏淋巴瘤，諸如(但不限於)：AIDS相關淋巴瘤；退行性大細胞淋巴瘤；血管免疫母細胞淋巴瘤；母細胞性NK細胞淋巴瘤；伯基特氏淋巴瘤；伯基特樣淋巴瘤(小無裂細胞淋巴瘤)；彌漫性小核裂細胞淋巴瘤(diffuse small-cleaved cell lymphoma；DSCCL)；慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤；皮膚T細胞淋巴瘤；彌漫性大B細胞淋巴瘤；腸病型T細胞淋巴瘤；濾泡性淋巴瘤；肝脾γ-δ T細胞淋巴瘤；淋巴母細胞淋巴瘤；套細胞淋巴瘤；邊緣區淋巴瘤；鼻T細胞淋巴瘤；小兒淋巴瘤；周邊T細胞淋巴瘤；原發性中樞神經系統淋巴

瘤；T細胞白血病；轉型淋巴瘤；治療相關T細胞淋巴瘤；蘭格漢氏細胞組織細胞增多症(Langerhans cell histiocytosis)；或瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。

【0428】 在另一實施例中，如本文中所描述之化合物或其對應的醫藥學上可接受之鹽或同位素衍生物可以有效量用於治療具有諸如(但不限於)以下之霍奇金氏淋巴瘤的患者(例如人類)：結節硬化性經典霍奇金氏淋巴瘤(CHL)；混合細胞性CHL；淋巴球消耗型CHL；淋巴球豐富型CHL；淋巴球為主型霍奇金氏淋巴瘤(Lymphocyte Predominant Hodgkin's lymphoma)；或結節性淋巴球為主型HL。

【0429】 本申請案進一步包涵治療或預防細胞增生性病症，諸如增生、發育不良及癌前病變。發育不良為在活組織檢查中由病理學家可識別之癌前病變之最早形式。可出於防止該等增生、發育不良或癌前病變繼續擴大或變成癌性之目的而投與化合物。癌前病變之實例可發生在皮膚、食道組織、乳房及子宮頸上皮內組織中。

【0430】 作為BRD9蛋白之抑制劑，本申請案之化合物及組合物亦適用於生物樣本中。本申請案之一個態樣為抑制生物樣本中之蛋白質活性，該方法包含使該生物樣本與如本文中所描述之化合物或組合物接觸。如本文中所用之術語「生物樣本」意謂活體外或離體樣本，包括(但不限於)細胞培養物或其提取物；自哺乳動物獲得之活檢物質或其提取物；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、眼淚或其他體液或其提取物。抑制生物樣本中之蛋白質活性適用於熟習此項技術者已知之各種目的。此類目的之實例包括(但不限於)血液輸注、器官移植及生物試樣儲存。

【0431】 本申請案之另一態樣為研究生物及病理現象中之BRD9蛋

白；研究由此類蛋白質介導之胞內信號轉導路徑；及比較評估新蛋白抑制劑。該等用途之實例包括(但不限於)生物分析，諸如酶分析及基於細胞之分析。

【0432】 作為BRD9抑制劑之本申請案之化合物及組合物的活性可活體外、活體內或在細胞株中分析。活體外分析包括測定酶活性抑或活化蛋白之ATP酶活性之抑制的分析。替代性活體外分析定量抑制劑結合至溴域蛋白之能力，且可藉由在結合之前放射性標記抑制劑、分離抑制劑/溴域複合物且測定放射性標記結合之量，或藉由進行其中將新穎抑制劑與結合至已知放射性配位體之溴域一起培育的競爭實驗來量測。用於分析本申請案中用作各種溴域蛋白抑制劑之化合物之詳細條件闡述於以下實例中。

【0433】 根據前述內容，本申請案進一步提供一種用於預防或治療需要此類治療之患者的上文所描述之疾病或病症中之任一者的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量的如本文中所描述之化合物或其對映異構體、非對映異構體或立體異構體，或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物。對於上述用途中之任一者，所需劑量將視投與模式、待治療之特定病狀及所需效果而變化。

VII.組合療法

【0434】 式I、式II、式III、式IV、式V或式VI之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以有效量單獨或組合使用，以治療具有如本文中所描述之病症或BRD9介導之病症的患者，諸如人類。

【0435】 本文所描述之所揭示化合物可以有效量單獨使用或與本發明之另一化合物或另一生物活性劑或第二治療劑組合使用，以治療具有病症(包括(但不限於)本文中所描述之彼等病症)的患者，諸如人類。

【0436】 術語「生物活性劑」用於描述除根據本發明之所選化合物以外的藥劑，其可與本發明之化合物組合或交替使用以達成所需之療法結果。在一個實施例中，本發明之化合物及生物活性劑係以其在重疊時間段期間在活體內具有活性，例如具有時間段重疊之Cmax、Tmax、AUC或另一藥物動力學參數的方式投與。在另一實施例中，向有需要之患者投與本發明化合物及生物活性劑，其並不具有重疊之藥物動力學參數，然而，一者對另一者之治療功效具有治療性影響。

【0437】 在此實施例之一個態樣中，生物活性劑為免疫調節劑，包括(但不限於)檢查點抑制劑，包括作為非限制性實例的PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、PD-L2抑制劑、CTLA-4抑制劑、LAG-3抑制劑、TIM-3抑制劑、T細胞活化V域Ig抑制因子(VISTA)抑制劑、小分子、肽、核苷酸或其他抑制劑。在某些態樣中，免疫調節劑為抗體，諸如單株抗體。

【0438】 藉由結合至PD-1受體而阻斷PD-1及PD-L1之相互作用且又抑制免疫抑止的PD-1抑制劑包括例如納武單抗(nivolumab) (Opdivo)、派姆單抗(pembrolizumab) (Keytruda)、皮立珠單抗(pidilizumab)、AMP-224 (AstraZeneca及MedImmune)、PF-06801591 (Pfizer)、MEDI0680 (AstraZeneca)、PDR001 (Novartis)、REGN2810 (Regeneron)、SHR-12-1 (Jiangsu Hengrui Medicine Company及Incyte Corporation)、TSR-042 (Tesaro)及PD-L1/VISTA抑制劑CA-170 (Curis Inc.)。藉由結合至PD-L1受體而阻斷PD-1及PD-L1之相互作用且又抑制免疫抑止的PD-L1抑制劑包括例如阿特珠單抗(atezolizumab) (Tecentriq)、德瓦魯單抗(durvalumab) (AstraZeneca及MedImmune)、KN035 (Alphamab)及BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb)。結合至CTLA-4且抑制免疫抑止之CTLA-4檢查

點抑制劑包括(但不限於)伊匹單抗(ipilimumab)、曲美單抗(tremelimumab) (AstraZeneca及MedImmune)、AGEN1884及AGEN2041 (Agenus)。LAG-3核查點抑制劑之實例包括(但不限於) BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb)、GSK2831781 (GlaxoSmithKline)、IMP321 (Prima BioMed)、LAG525 (Novartis)及雙PD-1及LAG-3抑制劑MGD013 (MacroGenics)、TIM-3抑制劑之一實例為TSR-022 (Tesaro)。

【0439】在某些實施例中，檢查點抑制劑係選自納武單抗/OPDIVO®；派姆單抗/KEYTRUDA®；及皮立珠單抗/CT-011、MPDL3280A/RG7446；MEDI4736；MSB0010718C；BMS 936559、PDL2/lg融合蛋白(諸如AMP 224)或B7-H3之抑制劑(例如，MGA271)、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG 3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配位體或其組合。

【0440】在又一實施例中，本文所描述之活性化合物中之一者可以有效量與有效量之雌激素抑制劑組合或交替投與以用於治療雌性生殖系統之異常組織，諸如乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌或子宮癌，該雌激素抑制劑包括(但不限於)選擇性雌激素受體調節劑(selective estrogen receptor modulator；SERM)、選擇性雌激素受體降解劑(selective estrogen receptor degrader；SERD)、完全雌激素受體降解劑或另一形式之部分或完全雌激素拮抗劑或促效劑。部分抗雌激素(如雷諾昔酚(raloxifene)及他莫昔芬)保留一些雌激素類效果(包括子宮生長之雌激素類刺激)，以及在一些情況下，在乳癌進展期間實際上刺激腫瘤生長之雌激素類作用。相比之下，完全抗雌激素之氟維司群(fulvestrant)對子宮不含雌激素類作用且

有效於耐他莫昔芬腫瘤。

【0441】抗雌激素化合物之非限制性實例提供於讓渡於Astra Zeneca之WO 2014/19176、WO2013/090921、WO 2014/203129、WO 2014/203132及讓渡於Olema Pharmaceuticals之US2013/0178445及美國專利第9,078,871號、第8,853,423號及第8,703,810號以及US 2015/0005286、WO 2014/205136及WO 2014/205138中。

【0442】抗雌激素化合物之另外非限制性實例包括：SERMS，諸如雙炔失碳酯(anordrin)、巴多昔芬(bazedoxifene)、溴帕雌三醇(broparestriol)、氯三芳乙烯(chlorotrianisene)、檸檬酸克羅米芬(clomiphene citrate)、環芬妮(cyclofenil)、拉索昔芬(lasofoxifene)、奧美昔芬(ormeloxifene)、雷諾昔芬(raloxifene)、他莫昔芬、托瑞米芬(toremifene)及氟維司群；芳香酶抑制劑，諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、睾內酯(testolactone)、阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(exemestane)、法屈唑(fadrozole)、福美司坦(formestane)及來曲唑(letrozole)；及抗促性腺激素(antigonadotropins)，諸如亮丙瑞林(leuprorelin)、西曲瑞克(cetrorelix)、烯丙雌醇(allylestrenol)、乙酸氯地孕酮(chloromadinone acetate)、乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate)、乙酸地馬孕酮(delmadinone acetate)、地屈孕酮(dydrogesterone)、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、乙酸諾美孕酮(nomegestrol acetate)、乙酸煥諾酮(norethisterone acetate)、孕酮及螺內酯。

【0443】可根據本發明使用之其他雌激素配位體描述於以下中：美國專利第4,418,068號；第5,478,847號；第5,393,763號；及第5,457,117

號、WO2011/156518、美國專利第8,455,534號及第8,299,112號、美國專利第9,078,871號；第8,853,423號；第8,703,810號；US 2015/0005286；及WO 2014/205138、US2016/0175289、US2015/0258080、WO 2014/191726、WO 2012/084711；WO 2002/013802；WO 2002/004418；WO 2002/003992；WO 2002/003991；WO 2002/003990；WO 2002/003989；WO 2002/003988；WO 2002/003986；WO 2002/003977；WO 2002/003976；WO 2002/003975；WO 2006/078834；US 6821989；US 2002/0128276；US 6777424；US 2002/0016340；US 6326392；US 6756401；US 2002/0013327；US 6512002；US 6632834；US 2001/0056099；US 6583170；US 6479535；WO 1999/024027；US 6005102；EP 0802184；US 5998402；US 5780497、US 5880137、WO 2012/048058及WO 2007/087684。

【0444】在另一實施例中，本文所描述之活性化合物可以有效量與有效量之雄激素(諸如睾固酮)抑制劑組合或交替投與以用於治療雄性生殖系統之異常組織(諸如前列腺癌或睾丸癌)，該雄激素抑制劑包括(但不限於)選擇性雄激素受體調節劑、選擇性雄激素受體降解劑、完全雄激素受體降解劑或另一形式之部分或完全雄激素拮抗劑。在一個實施例中，前列腺癌或睾丸癌為耐雄激素的。

【0445】抗雄激素化合物之非限制性實例提供於WO 2011/156518及美國專利第8,455,534號及第8,299,112號中。抗雄激素化合物之另外非限制性實例包括：恩雜魯胺(enzalutamide)、阿帕魯胺(apalutamide)、乙酸環丙孕酮、乙酸氯地孕酮、螺內酯、坎利酮(canrenone)、屈螺酮

(drospirenone)、酮康唑(ketoconazole)、托匹魯胺(topilutamide)、乙酸阿比特龍(abiraterone acetate)及西咪替丁(cimetidine)。

【0446】在一個實施例中，生物活性劑為ALK抑制劑。ALK抑制劑之實例包括(但不限於)克唑替尼(Crizotinib)、阿來替尼(Alectinib)、塞利替尼(ceritinib)、TAE684 (NVP-TAE684)、GSK1838705A、AZD3463、ASP3026、PF-06463922、恩曲替尼(entrectinib) (RXDX-101)及AP26113。

【0447】在一個實施例中，生物活性劑為EGFR抑制劑。EGFR抑制劑之實例包括埃羅替尼(erlotinib)(Tarceva)、吉非替尼(gefitinib)(Iressa)、阿法替尼(afatinib)(Gilotrif)、羅西替尼(rociletinib)(CO-1686)、奧希替尼(osimertinib)(Tagrisso)、奧莫替尼(olmutinib)(Olita)、納闊替尼(naquotinib)(ASP8273)、那紮替尼(nazartinib)(EGF816)、PF-06747775 (Pfizer)、埃克替尼(icotinib) (BPI-2009)、來那替尼(neratinib) (HKI-272；PB272)、阿維替尼(avitinib) (AC0010)、EAI045、他索替尼(tarloxotinib) (TH-4000；PR-610)、PF-06459988 (Pfizer)、特伐替尼(tesevatinib) (XL647；EXEL-7647；KD-019)；崔斯替尼(transtinib)、WZ-3146、WZ8040、CNX-2006，及達可替尼(dacomitinib) (PF-00299804；Pfizer)。

【0448】在一個實施例中，生物活性劑為HER-2抑制劑。HER-2抑制劑之實例包括曲妥珠單抗(trastuzumab)、拉帕替尼(lapatinib)、曲妥珠單抗-美坦新偶聯物(ado-trastuzumab emtansine)及帕妥珠單抗(pertuzumab)。

【0449】在一個實施例中，生物活性劑為CD20抑制劑。CD20抑制

劑之實例包括奧濱尤妥珠單抗(obinutuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)、法木單抗(fatumumab)、替伊莫單抗(ibritumomab)、托西莫單抗(tositumomab)及奧克珠單抗(ocrelizumab)。

【0450】 在一個實施例中，生物活性劑為JAK3抑制劑。JAK3抑制劑之實例包括塔索替尼(tasocitinib)。

【0451】 在一個實施例中，生物活性劑為BCL-2抑制劑。 BCL-2抑制劑之實例包括維納妥拉(venetoclax)、ABT-199 (4-[4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基]哌啡-1-基]-N-[[3-硝基-4-[[(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基]苯基]磺醯基]-2-[(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基]苯甲醯胺)、ABT-737 (4-[4-[[2-(4-氯苯基)苯基]甲基]哌啡-1-基]-N-[4-[[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯基硫基丁-2-基]胺基]-3-硝基苯基]磺醯基苯甲醯胺) (納維克拉(navitoclax))、ABT-263 ((R)-4-(4-((4'-氯-4,4-二甲基-3,4,5,6-四氫-[1,1'-聯苯]-2-基)甲基)哌啡-1-基)-N-((4-((4-N-嗎啉基-1-(苯硫基)丁-2-基)胺基)-3((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺)、GX15-070 (甲磺酸奧巴克拉(obatoclax mesylate)，甲磺酸(2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-甲氧基吡咯-2-亞基]吲哚)、2-甲氧基-抗黴素A3、YC137 (4-(4,9-二側氧基-4,9-二氫萘并[2,3-d]噻唑-2-基胺基)-苯酯)、棉籽酚(pogosin)、2-胺基-6-溴-4-(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基乙基)-4H-唅烯-3-甲酸乙酯、尼羅替尼(Nilotinib)-d3、TW-37 (N-[4-[[2-(1,1-二甲基乙基)苯基]磺醯基]苯基]-2,3,4-三羥基-5-[[2-(1-甲基乙基)苯基]甲基]苯甲醯胺)、阿普棉酚酮(Apogossypolone) (ApoG2)、HA14-1、AT101、薩布妥克拉(sabutoclax)、藤黃酸(gambogic acid)或G3139 (奧利默森(Oblimersen))。

【0452】在一個實施例中，生物活性劑為激酶抑制劑。在一個實施例中，激酶抑制劑係選自磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、布魯東氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase，BTK)抑制劑或脾臟酪胺酸激酶(Syk)抑制劑或其組合。

【0453】PI3激酶抑制劑之實例包括(但不限於)渥曼青黴素(Wortmannin)、去甲氧基綠膠黴素(demethoxyviridin)、哌立福新(perifosine)、艾德斯布(idelalisib)、皮克昔布(Pictilisib)、帕洛米德(Palomid) 529、ZSTK474、PWT33597、CUDC-907及AEZS-136、度維利司(duvelisib)、GS-9820、BKM120、GDC-0032 (他塞利司(Taselisib)) (2-[4-[2-(2-異丙基-5-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-d][1,4]苯并氧氮呼-9-基]吡唑-1-基]-2-甲基丙醯胺)、MLN-1117 ((S)-甲基膦酸氫(2R)-1-苯氧基-2-丁酯；或甲基(側氧基){[(2R)-1-苯氧基-2-丁基]氧基}鏻))、BYL-719 ((2S)-N1-[4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-4-吡啶基]-2-噻唑基]-1,2-吡咯啶二甲醯胺)、GSK2126458 (2,4-二氟-N-{2-(甲氧基)-5-[4-(4-嗒咿基)-6-喹啉基]-3-吡啶基}苯磺醯胺) (奧帕利司(omipalisib))、TGX-221 ((±)-7-甲基-2-(嗎啉-4-基)-9-(1-苯胺基乙基)-吡啶并[l,2-a]-嘧啶-4-酮)、GSK2636771 (2-甲基-1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基)-6-N-嗎啉基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酸二鹽酸鹽)、KIN-193 ((R)-2-((1-(7-甲基-2-N-嗎啉基-4-側氧基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基)乙基)胺基)苯甲酸)、TGR-1202/RP5264、GS-9820 ((S)-1-(4-((2-(2-胺基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-單羥基丙-1-酮)、GS-1101 (5-氟-3-苯基-2-([S)]-1-[9H-嘌呤-6-基胺基]-丙基)-3H-喹唑啉-4-酮)、AMG-319、GSK-2269557、SAR245409 (N-(4-(N-(3-((3,5-二甲氧基苯基)胺基)喹喏啉-2-基)胺磺醯

基)苯基)-3-甲氧基-4甲基苯甲醯胺)、BAY80-6946 (2-胺基-N-(7-甲氧基-8-(3-N-嗎啉基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑(quinaz))、AS 252424 (5-[1-[5-(4-氟-2-羥基-苯基)-呋喃-2-基]-甲基-(Z)-亞基]-噻唑啶-2,4-二酮)、CZ 24832 (5-(2-胺基-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-三級丁基吡啶-3-磺醯胺)、布帕利司(Buparlisib) (5-[2,6-二(4-嗎啉基)-4-嘧啶基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺)、GDC-0941 (2-(1H-吲唑-4-基)-6-[[4-(甲磺醯基)-1-哌啡基]甲基]-4-(4-嗎啉基)噻吩并[3,2-d]嘧啶)、GDC-0980 ((S)-1-(4-((2-(2-胺基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-N-嗎啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6基)甲基)哌啡-1-基)-2-羥基丙-1-酮(亦稱為RG7422))、SF1126 ((8S,14S,17S)-14-(羧甲基)-8-(3-胍基丙基)-17-(羥甲基)-3,6,9,12,15-五側氧基-1-(4-(4-側氧基-8-苯基-4H-吭烯-2-基)(N-嗎啉基)-4-鎓)-2-氧雜-7,10,13,16-四氮雜十八烷-18-酸酯)、PF-05212384 (N-[4-[[4-(二甲胺基)-1-哌啶基]羰基]苯基]-N'-[4-(4,6-二-4-嗎啉基-1,3,5-三哄-2-基)苯基]脲) (吉達利司(gedatolisib))、LY3023414、BEZ235 (2-甲基-2-{4-[3-甲基-2-側氧基-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基}丙腈) (達托利司(dactolisib))、XL-765 (N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯胺基)喹喏啉-2-基)胺磺醯基)苯基)-3-甲氧基-4-甲基苯甲醯胺)及GSK1059615 (5-[[4-(4-吡啶基)-6-喹啉基]亞甲基]-2,4-噻唑啶二酮)、PX886 ([(3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[[雙(丙-2-烯基)胺基]亞甲基]-5-羥基-9-(甲氧基甲基)-9a,11a-二甲基-1,4,7-三側氧基-2,3,3a,9,10,11-六氫茚并[4,5h]異吭烯-10-基]乙酸酯(亦稱為索諾利司(sonolisib)))、LY294002、AZD8186、PF-4989216、皮拉利司(pilaralisib)、GNE-317、PI-3065、PI-103、NU7441 (KU-57788)、HS 173、VS-5584 (SB2343)、

CZC24832、TG100-115、A66、YM201636、CAY10505、PIK-75、PIK-93、AS-605240、BGT226 (NVP-BGT226)、AZD6482、沃塔利司(voxtalisib)、阿培利司(alpelisib)、IC-87114、TGI100713、CH5132799、PKI-402、考泮利司(copanlisib) (BAY 80-6946)、XL 147、PIK-90、PIK-293、PIK-294、3-MA (3-甲基腺嘌呤)、AS-252424、AS-604850、阿托利司(apitolisib) (GDC-0980；RG7422)。

【0454】 BTK抑制劑之實例包括依魯替尼(ibrutinib) (亦稱為PCI-32765) (Imbruvica™) (1-[(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮)、基於二苯胺基嘧啶之抑制劑(諸如AVL-101及AVL-291/292 (N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)苯基)丙烯醯胺)) (Avila Therapeutics) (參見美國專利公開案第2011/0117073號，其以全文方式併入本文中)、達沙替尼(Dasatinib) ([N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(6-(4-(2-羥乙基)哌啡-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基胺基)噻唑-5-甲醯胺])、LFM-A13 (α-氰基-β-羥基-β-甲基-N-(2,5-二溴苯基)丙烯醯胺)、GDC-0834 ([R-N-(3-(6-(4-(1,4-二甲基-3-側氧基哌啡-2-基)苯胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡啡-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-甲醯胺])、CGI-560 4-(三級丁基)-N-(3-(8-(苯胺基)咪唑并[1,2-a]吡啡-6-基)苯基)苯甲醯胺、CGI-1746 (4-(三級丁基)-N-(2-甲基-3-(4-甲基-6-((4-(嗎啉-4-羰基)苯基)胺基)-5-側氧基-4,5-二氫吡啡-2-基)苯基)苯甲醯胺)、CNX-774 (4-(4-((4-((3-丙烯醯胺基苯基)胺基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)苯氧基)-N-甲基吡啶甲醯胺)、CTA056 (7-苯甲基-1-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-g]喹喏啉-6(5H)-酮)、GDC-0834 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-二甲基-3-側氧基哌啡-2-基)苯基)胺基)-

4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡啡-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-甲醯胺)、GDC-0837 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-二甲基-3-側氧基哌啡-2-基)苯基)胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡啡-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-甲醯胺)、HM-71224、ACP-196、ONO-4059 (Ono Pharmaceuticals)、PRT062607 (4-((3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)胺基)-2-(((1R,2S)-2-胺基環己基)胺基)嘧啶-5-甲醯胺鹽酸鹽)、QL-47 (1-(1-丙烯醯基吲哚啉-6-基)-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[h][1,6]萘啶-2(1H)-酮)及RN486 (6-環丙基-8-氟-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-哌啡-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮)以及能夠抑制BTK活性之其他分子，例如揭示於Akinleye等人, Journal of Hematology & Oncology, 2013, 6:59 (其全部內容以引用的方式併入本文中)中之彼等BTK抑制劑。

【0455】 Syk抑制劑包括(但不限於)賽度替尼(Cerdulatinib) (4-(環丙胺基)-2-((4-(4-(乙磺醯基)哌啡-1-基)苯基)胺基)嘧啶-5-甲醯胺)、恩妥替尼(entospletinib) (6-(1H-吲唑-6-基)-N-(4-N-嗎啉基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-8-胺)、福他替尼(fostamatinib) (磷酸二氫[6-({5-氟-2-[(3,4,5-三甲氧基苯基)胺基]-4-嘧啶基}胺基)-2,2-二甲基-3-側氧基-2,3-二氫-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁 啡-4-基]甲酯)、福他替尼二鈉鹽((6-((5-氟-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-2,2-二甲基-3-側氧基-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁 啡-4(3H)-基)甲基磷酸鈉)、BAY 61-3606 (2-(7-(3,4-二甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基胺基)-菸鹼醯胺HCl)、RO9021 (6-[(1R,2S)-2-胺基-環己胺基]-4-(5,6-二甲基-吡啶-2-基胺基)-嗒啡-3-甲酸醯胺)、伊馬替尼(imatinib) (格列衛(Gleevac)；4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]-N-(4-甲基-

3-{[4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)苯甲醯胺)、星形孢菌素(staurosporine)、GSK143 (2-(((3R,4R)-3-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)-4-(對甲苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺)、PP2 (1-(三級丁基)-3-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺)、PRT-060318 (2-(((1R,2S)-2-胺基環己基)胺基)-4-(間甲苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺)、PRT-062607 (4-((3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)胺基)-2-(((1R,2S)-2-胺基環己基)胺基)嘧啶-5-甲醯胺鹽酸鹽)、R112 (3,3'-((5-氟嘧啶-2,4-二基)雙(氮二基))二酚)、R348 (3-乙基-4-甲基吡啶)、R406 (6-((5-氟-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-2,2-二甲基-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮)、白皮杉醇(piceatannol) (3-羥基白藜蘆醇)、YM193306 (參見Singh等人Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643)、7-氮雜吲哚、白皮杉醇、ER-27319 (參見Singh等人Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643，其以全文方式併入本文中)、化合物D (參見Singh等人Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643，其以全文方式併入本文中)、PRT060318 (參見Singh等人Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643，其以全文方式併入本文中)、葉黃酮(參見Singh等人Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643，其以全文方式併入本文中)、芹菜素(參見Singh等人Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643，

其以全文方式併入本文中)、槲皮素(參見Singh等人Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643，其以全文方式併入本文中)、黃櫨素(參見Singh等人Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643，其以全文方式併入本文中)、楊梅黃酮(參見Singh等人Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643，其以全文方式併入本文中)、桑色素(參見Singh等人Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643，其以全文方式併入本文中)。

【0456】 在一個實施例中，生物活性劑為MEK抑制劑。MEK抑制劑為熟知的，且包括例如曲美替尼(trametinib)/GSKl120212 (N-(3-{3-環丙基-5-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H-基}苯基)乙醯胺)、司美替尼(selumetinib) (6-(4-溴-2-氯苯胺基)-7-氟-N-(2-羥基乙氧基)-3-甲基苯并咪唑-5-甲醯胺)、派嗎色替(pimasertib)/AS703026/MSC 1935369 ((S)-N-(2,3-二羥基丙基)-3-((2-氟-4-碘苯基)胺基)異菸鹼醯胺)、XL-518/GDC-0973 (1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]苯基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮雜環丁-3-醇)、瑞法替尼(refametinib)/BAY869766/RDEAl 19 (N-(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-6-甲氧苯基)-1-(2,3-二羥基丙基)環丙烷-1-磺醯胺)、PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-二羥基丙氧基]-3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-苯甲醯胺)、TAK733 ((R)-3-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮)、MEK162/ARRY438162 (5-[(4-溴-2-氟

苯基)胺基]-4-氟-N-(2-羥基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲醯胺)、R05126766 (3-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)-4-吡啶基]甲基]-4-甲基-7-嘧啶-2-基氧基吲烯-2-酮)、WX-554、R04987655/CH4987655 (3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)胺基)-N-(2-羥基乙氧基)-5-((3-側氧基-1,2-氧氮雜環己-2基)甲基)苯甲醯胺)或AZD8330 (2-((2-氟-4-碘苯基)胺基)-N-(2羥基乙氧基)-1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺)、U0126-EtOH、PD184352 (CI-1040)、GDC-0623、BI-847325、考比替尼(cobimetinib)、PD98059、BIX 02189、BIX 02188、貝美替尼(binimetinib)、SL-327、TAK-733、PD318088。

【0457】在一個實施例中，生物活性劑為Raf抑制劑。Raf抑制劑為已知的且包括例如維姆拉非尼(Vemurafinib) (N-[3-[[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基]-1-丙磺醯胺)、甲苯磺酸索拉非尼(sorafenib tosylate) (4-甲基苯磺酸4-[4-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基胺基]苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲醯胺)、AZ628 (3-(2-氰基丙-2-基)-N-(4-甲基-3-(3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基胺基)苯基)苯甲醯胺)、NVP-BHG712 (4-甲基-3-(1-甲基-6-(吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺)、RAF-265 (1-甲基-5-[2-[5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]吡啶-4-基]氧基-N-[4-(三氟甲基)苯基]苯并咪唑-2-胺)、2-溴阿爾迪辛(Bromoaldisine) (2-溴-6,7-二氫-1H,5H-吡咯并[2,3-c]氮呼-4,8-二酮)、Raf激酶抑制劑IV (2-氯-5-(2-苯基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)苯酚)、索拉非尼N-氧化物(Sorafenib N-Oxide) (4-[4-[[[[4-氯-3(三氟甲基)苯基]胺基]羰基]胺基]苯氧基]-N-甲基-2吡啶甲醯胺1-氧化物)、PLX-4720、達拉非尼(dabrafenib) (GSK2118436)、GDC-0879、

RAF265、AZ 628、SB590885、ZM336372、GW5074、TAK-632、CEP-32496、LY3009120及GX818 (恩拉非尼(Encorafenib))。

【0458】在一個實施例中，生物活性劑為AKT抑制劑，包括(但不限於) MK-2206、GSK690693、哌立福新(Perifosine)、(KRX-0401)、GDC-0068、曲西立濱(Triciribine)、AZD5363、和厚樸酚(Honokiol)、PF-04691502及米替福新(Miltefosine)；FLT-3抑制劑，包括(但不限於) P406、多韋替尼(Dovitinib)、奎紮替尼(Quizartinib) (AC220)、阿姆替尼(Amuvatinib) (MP-470)、坦度替尼(Tandutinib) (MLN518)、ENMD-2076及KW-2449，或其組合。

【0459】在一個實施例中，生物活性劑為mTOR抑制劑。mTOR抑制劑之實例包括(但不限於)雷帕黴素(rapamycin)及其類似物、依維莫司(everolimus) (飛尼妥(Afinitor))、坦羅莫司(temsirolimus)、地磷莫司(ridaforolimus)、西羅莫司(sirolimus)及德佛莫司(deforolimus)。MEK抑制劑之實例包括(但不限於)曲美替尼/GSKl120212(N-(3-{3-環丙基-5-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-l(2H-基}苯基)乙醯胺)、司美替尼(6-(4-溴基-2-氯苯胺基)-7-氟-N-(2-羥基乙氧基)-3-甲基苯并咪唑-5-甲醯胺)、皮馬瑟替(pimasertib)/AS703026/MSC1935369 ((S)-N-(2,3-二羥丙基)-3-((2-氟-4-碘苯基)胺基)異菸鹼醯胺)、XL-518/GDC-0973 (l-({3，4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]苯基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮雜環丁-3-醇) (考比替尼)、瑞法美替尼(refametinib)/BAY869766/RDEAl 19 (N-(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基胺基)-6-甲氧基苯基)-1-(2,3-二羥丙基)環丙烷-1-磺胺)、PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-二羥基丙氧基]-3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-

苯甲醯胺)、TAK733 ((R)-3-(2,3-二羥丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3d]嘧啶-4,7(3H，8H)-二酮)、MEK162/ARRY438162 (5-[(4-溴-2-氟苯基)胺基]-4-氟-N-(2-羥基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6甲醯胺)、R05126766 (3-[[3-氟-2-(甲胺磺醯基胺基)-4-吡啶基]甲基]-4-甲基-7-嘧啶-2-基氧基吡烯-2-酮)、WX-554、R04987655/CH4987655 (3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)胺基)-N-(2-羥基乙氧基)-5-((3-側氧基-1,2-氧氮雜環己烷-2基)甲基)苯甲醯胺)或AZD8330 (2-((2-氟-4-碘苯基)胺基)-N-(2-羥基乙氧基)-1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺)。

【0460】 在一個實施例中，生物活性劑為RAS抑制劑。RAS抑制劑之實例包括(但不限於)瑞賴森(Reolysin)及siG12DLODER。

【0461】 在一個實施例中，生物活性劑為HSP抑制劑。HSP抑制劑包括(但不限於)格爾德黴素(Geldanamycin)或17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(17AAG)及根赤殼菌素(Radicicol)。

【0462】 另外生物活性化合物包括例如依維莫司、曲貝替定(trabectedin)、白蛋白結合型紫杉醇(abraxane)、TLK 286、AV-299、DN-101、帕佐泮尼(pazopanib)、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、恩紮妥林(enzastaurin)、凡德他尼(vandetanib)、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3抑制劑、VEGFR抑制劑、奧洛拉激酶抑制劑(aurora kinase inhibitor)、PIK-1調節劑、HDAC抑制劑、c-MET抑制劑、PARP抑制劑、Cdk抑制劑、IGFR-TK抑制劑、抗HGF抗體、局部黏著斑激酶抑制劑、Map激酶激酶(mek)抑制劑、VEGF捕獲抗體、培美曲塞(pemetrexed)、帕尼單抗

(panitumumab)、胺柔比星(amrubicin)、奧戈伏單抗(oregovomab)、Lep-etu、諾拉曲特(nolatrexed)、azd2171、巴他布林(batabulin)、阿特木單抗(atumumab)、紮木單抗(zanolimumab)、艾特咔林(edotecarin)、漢防己鹼(tetrandrine)、盧比替康(rubitecan)、替米利芬(tesmilifene)、奧利默森(oblimersen)、替西單抗(ticilimumab)、伊匹單抗、棉籽醇(gossypol)、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、西侖吉肽(cilengitide)、吉馬替康(gimatecan)、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR$_1$ KRX-0402、胺甲硫蒽酮(lucanthone)、LY317615、紐拉迪布(neuradiab)、維特斯潘(vitespan)、Rta 744、Sdx 102、他侖帕奈(talampanel)、阿曲生坦(atrasentan)、Xr 311、羅米地新(romidepsin)、ADS-100380、舒尼替尼(sunitinib)、5-氟尿嘧啶、伏林司他(vorinostat)、依託泊苷(etoposide)、吉西他濱(gemcitabine)、小紅莓(doxorubicin)、脂質體小紅莓、5'-去氧-5-氟尿苷、長春新鹼(vincristine)、替莫唑胺(temozolomide)、ZK-304709、塞利西利(seliciclib)；PD0325901、AZD-6244、卡培他濱(capecitabine)、L-麩胺酸、N-[4-[2-(2-胺基-4,7-二氫-4-側氧基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲醯基]-二鈉鹽、七水合物、喜樹鹼(camptothecin)、經PEG標記之伊立替康(irinotecan)、他莫昔芬、檸檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)、阿那曲唑、依西美坦、來曲唑、DES (己烯雌酚)、雌二醇、雌激素、結合雌激素、貝伐珠單抗(bevacizumab)、IMC-1C11、CHIR-258)；3-[5-(甲基磺醯基哌啶甲基)-吲哚基-喹啉酮、凡塔藍尼(vatalanib)、AG-013736、AVE-0005、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸亮丙立德(leuprolide acetate)、雙羥萘酸曲普瑞林(triptorelin pamoate)、乙酸甲羥孕酮、己酸

羥孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、乙酸甲地孕酮、雷諾昔酚、比卡魯胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、乙酸甲地孕酮、CP-724714；TAK-165、HKI-272、埃羅替尼、拉帕替尼、卡奈替尼(canertinib)、ABX-EGF抗體、愛必妥(erbitux)、EKB-569、PKI-166、GW-572016、愛納法尼(Ionafarnib)、BMS-214662、替吡法尼(tipifarnib)；胺磷汀(amifostine)、NVP-LAQ824、異羥肟酸辛二醯基苯胺(suberoyl analide hydroxamic acid)、丙戊酸、曲古抑菌素A(trichostatin A)、FK-228、SU11248、索拉非尼、KRN951、胺魯米特、安塞克林(arnsacrine)、阿那格雷(anagrelide)、L-天冬醯胺酶、卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin；BCG)疫苗、阿德力黴素(adriamycin)、博萊黴素(bleomycin)、布舍瑞林(buserelin)、白消安(busulfan)、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯屈膦酸鹽(clodronate)、環丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素d (dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、表柔比星(epirubicin)、氟達拉濱(fludarabine)、氟可體松(fludrocortisone)、氟甲睾酮(fluoxymesterone)、氟他胺、格列維克(gleevec)、吉西他濱、羥基尿素、艾達黴素(idarubicin)、異環磷醯胺、伊馬替尼、亮丙立德(leuprolide)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、甲基二(氯乙基)胺(mechlorethamine)、美法侖(melphalan)、6-巯基嘌呤、美司鈉(mesna)、甲胺喋呤(methotrexate)、絲裂黴素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、尼魯米特(nilutamide)、奧曲肽(octreotide)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、帕米膦酸

鹽(pamidronate)、噴司他丁(pentostatin)、普卡黴素(plicamycin)、卟吩姆(porfimer)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷替曲塞(raltitrexed)、利妥昔單抗、鏈脲菌素(streptozocin)、替尼泊甙(teniposide)、睪固酮、沙立度胺、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、維甲酸(tretinoin)、長春地辛(vindesine)、13-順式-視黃酸、苯丙胺酸氮芥(phenylalanine mustard)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、雌莫司汀(estramustine)、六甲蜜胺(altretamine)、氟尿苷(floxuridine)、5-去氧尿苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷、6-巯基嘌呤、去氧助間型黴素(deoxycoformycin)、促鈣三醇(calcitriol)、戊柔比星(valrubicin)、光神黴素(mithramycin)、長春鹼(vinblastine)、長春瑞賓(vinorelbine)、拓朴替康(topotecan)、拉佐欣(razoxin)、馬立馬司他(marimastat)、COL-3、新伐司他(neovastat)、BMS-275291、角鯊胺(squalamine)、內皮生長抑素、SU5416、SU6668、EMD121974、介白素-12、IM862、血管生長抑素、維他欣(vitaxin)、屈洛昔芬(droloxifene)、艾朵昔芬(idoxyfene)、螺內酯(spironolactone)、非那雄安(finasteride)、西米替丁(cimitidine)、曲妥珠單抗、地尼白介素(denileukin diftitox)、吉非替尼、硼替佐米(bortezimib)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、不含十六醇聚氧乙烯醚之太平洋紫杉醇、多西他賽(docetaxel)、埃博黴素B (epithilone B)、BMS-247550、BMS-310705、屈洛昔芬、4-羥基他莫昔芬、哌噴昔芬(pipendoxifene)、ERA-923、阿佐昔芬(arzoxifene)、氟維司群、阿考比芬(acolbifene)、拉索昔芬、艾多昔芬(idoxifene)、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、拓朴替康、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕黴素、40-O-(2-羥乙基)-雷帕黴素、坦羅莫司、AP-

23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青黴素、ZM336372、L-779,450、PEG-非格司亭(filgrastim)、達貝泊汀(darbepoetin)、紅血球生成素、顆粒球群落刺激因子、左侖膦酸鹽(zolendronate)、普賴松(prednisone)、西妥昔單抗、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子、組胺瑞林(histrelin)、聚乙二醇化干擾素α-2a、干擾素α-2a、聚乙二醇化干擾素α-2b、干擾素α-2b、阿紮胞苷(azacitidine)、PEG-L-天冬醯胺酶、來那度胺(lenalidomide)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、氫化可體松(hydrocortisone)、介白素-11、右雷佐生(dexrazoxane)、阿侖單抗(alemtuzumab)、全反式維甲酸(all-transretinoic acid)、酮康唑(ketoconazole)、介白素-2、甲地孕酮、免疫球蛋白、氮芥(nitrogen mustard)、甲基潑尼松龍(methylprednisolone)、伊布穀單抗泰澤坦(ibritgumomab tiuxetan)、雄激素、地西他濱(decitabine)、六甲蜜胺(hexamethylmelamine)、貝沙羅汀(bexarotene)、托西莫單抗(tositumomab)、三氧化二砷、可體松(cortisone)、依替膦酸鈉(editronate)、米托坦、環孢靈(cyclosporine)、脂質體道諾黴素、艾德文娜-天冬醯胺酶(Edwina-asparaginase)、鍶89、卡索匹坦(casopitant)、奈妥吡坦(netupitant)、NK-1受體拮抗劑、帕洛諾司瓊(palonosetron)、阿瑞匹坦(aprepitant)、苯海拉明(diphenhydramine)、羥嗪(hydroxyzine)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、勞拉西泮(lorazepam)、阿普唑侖(alprazolam)、氟哌啶醇(haloperidol)、氟哌利多(droperidol)、屈大麻酚(dronabinol)、地塞米松(dexamethasone)、甲基潑尼松龍、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、格拉司瓊(granisetron)、昂丹司瓊(ondansetron)、多

拉司瓊(dolasetron)、特比司瓊(tropisetron)、培非格司亭(pegfilgrastim)、紅血球生成素、阿法依泊汀(epoetin alfa)、阿法達貝泊汀(darbepoetin alfa)及其混合物。

【0463】在某些實施例中，化合物係與異環磷醯胺組合投與。

【0464】在一個實施例中，生物活性劑係選自(但不限於)甲磺酸伊馬替尼(Imatinib mesylate) (Gleevac®)、達沙替尼(Sprycel®)、尼羅替尼(Tasigna®)、博蘇替尼(Bosutinib) (Bosulif®)、曲妥珠單抗(Herceptin®)、曲妥珠單抗-DM1、珀妥珠單抗(PerjetaTM)、拉帕替尼(Tykerb®)、吉非替尼(Iressa®)、埃羅替尼(Tarceva®)、西妥昔單抗(Erbitux®)、帕尼單抗(Vectibix®)、凡德他尼(Caprelsa®)、維羅非尼(Vemurafenib) (Zelboraf®)、伏林司他(Zolinza®)、羅米地新(Istodax®)、貝沙羅汀(Tagretin®)、亞利崔托寧(Alitretinoin) (Panretin®)、維甲酸(Vesanoid®)、卡非佐米(Carfilizomib) (KyprolisTM)、普拉曲沙(Pralatrexate) (Folotyn®)、貝伐珠單抗(Avastin®)、阿柏西普(Ziv-aflibercept) (Zaltrap®)、索拉非尼(Nexavar®)、舒尼替尼(Sutent®)、帕佐泮尼(Votrient®)、瑞格非尼(Regorafenib) (Stivarga®)及卡博替尼(Cabozantinib) (CometriqTM)。

【0465】在某些態樣中，生物活性劑為抗炎劑、化學治療劑、放射性治療、另外治療劑或免疫抑止劑。

【0466】適合之化學治療生物活性劑包括(但不限於)放射性分子、毒素(亦稱作細胞毒素或細胞毒性劑，其包括對細胞之成活力有害的任何藥劑)及脂質體或含有化學治療性化合物之其他囊泡。通用抗癌醫藥劑包括：長春新鹼(Oncovin®)或脂質體長春新鹼(Marqibo®)、道諾黴素(柔紅

黴素(daunomycin)或Cerubidine®)或小紅莓(Adriamycin®)、阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷、ara-C或Cytosar®)、L-天冬醯胺酶(Elspar®)或PEG-L-天冬醯胺酶(培門冬酶(pegaspargase)或Oncaspar®)、依託泊苷(VP-16)、替尼泊甙(Vumon®)、6-巯基嘌呤(6-MP或Purinethol®)、甲胺喋呤、環磷醯胺(Cytoxan®)、普賴松、地塞米松(地卡特隆(Decadron))、伊馬替尼(Gleevec®)、達沙替尼(Sprycel®)、尼羅替尼(Tasigna®)、博蘇替尼(Bosulif®)及普納替尼(ponatinib) (Iclusig™)。

【0467】另外適合化學治療劑之實例包括(但不限於) 1-去氫睾固酮、5-氟尿嘧啶、達卡巴嗪、6-巯基嘌呤、6-硫代鳥嘌呤、放線菌素D、阿德力黴素、阿地白介素(aldesleukin)、烷化劑、別嘌醇鈉(allopurinol sodium)、六甲蜜胺、胺磷汀、阿那曲唑、安麴黴素(anthramycin) (AMC)、抗有絲分裂劑、順式-二氯二胺鉑(II) (DDP) (順鉑)、二胺二氯鉑、蒽環黴素(anthracycline)、抗生素、抗代謝產物、天冬醯胺酶、注射用卡介苗(BCGLive) (膀胱內)、倍他米松磷酸鈉(betamethasone sodium phosphate)及乙酸倍他米松、比卡魯胺、硫酸博萊黴素(bleomycin sulfate)、白消安、葉酸鈣(calciumLeucouorin)、卡奇黴素(calicheamicin)、卡培他濱、卡鉑、洛莫司汀(CCNU)、卡莫司汀(BSNU)、苯丁酸氮芥、順鉑、克拉屈濱、秋水仙鹼(Colchicin)、結合雌激素、環磷醯胺、環硫磷醯胺(Cyclothosphamide)、阿糖胞苷、阿糖胞苷、細胞遲緩素B (cytochalasin B)、環磷氮介(Cytoxan)、達卡巴嗪、放線菌素d、放線菌素d (以前為放線菌素(actinomycin))、柔紅黴素HCL (daunirubicin HCL)、檸檬酸道諾黴素(daunorucbicin citrate)、地尼白介素、右雷佐生、二溴甘露醇、二羥基炭疽菌素二酮(dihydroxy anthracin

dione)、多西他賽、甲磺酸多拉司瓊、小紅莓HCL、屈大麻酚、大腸桿菌L-天冬醯胺酶(E. coliL-asparaginase)、吐根素(emetine)、依伯汀-α、歐文氏菌屬L-天冬醯胺酶(ErwiniaL-asparaginase)、酯化雌激素、雌二醇、雌莫司汀磷酸鈉、溴化乙錠(ethidium bromide)、乙炔基雌二醇(ethinyl estradiol)、依替膦酸鹽(etidronate)、依託泊苷嗜橙菌因子(etoposide citrororum factor)、磷酸依託泊苷、非格司亭、氟尿苷、氟康唑、磷酸氟達拉濱、氟尿嘧啶、氟他胺、醛葉酸、吉西他濱HCL、糖皮質激素、乙酸戈舍瑞林、短桿菌素D (gramicidin D)、格拉司瓊HCL、羥基尿素、艾達黴素HCL、異環磷醯胺、干擾素α-2b、伊立替康HCL、來曲唑、甲醯四氫葉酸鈣(leucovorin calcium)、乙酸亮丙立德、左旋咪唑HCL、利多卡因(lidocaine)、洛莫司汀、類美登素(maytansinoid)、甲基二(氯乙基)胺HCL、乙酸甲羥孕酮、乙酸甲地孕酮、美法侖HCL、巰基嘌呤(mercaptipurine)、美司鈉、甲胺喋呤、甲基睪固酮(methyltestosterone)、光神黴素、絲裂黴素C (mitomycin C)、米托坦、米托蒽醌、尼魯米特、乙酸奧曲肽(octreotide acetate)、昂丹司瓊HCL、太平洋紫杉醇、帕米膦酸二鈉、噴司他丁、匹魯卡品HCL (pilocarpine HCL)、皮利黴素(plimycin)、具有卡莫司汀植入之聚苯丙生20 (polifeprosan 20 with carmustine implant)、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、普魯卡因(procaine)、丙卡巴肼HCL、普萘洛爾(propranolol)、利妥昔單抗、沙格司亭(sargramostim)、鏈佐黴素(streptozotocin)、他莫昔芬、紫杉醇(taxol)、替尼泊甙、特諾波賽(tenoposide)、睪內酯、四卡因(tetracaine)、噻替派苯丁酸氮芥(thioepa chlorambucil)、硫鳥嘌呤、噻替派、拓朴替康HCL、檸檬酸托瑞米芬、曲妥珠單抗、維甲酸、戊柔比星

(valrubicin)、硫酸長春鹼(vinblastine sulfate)、硫酸長春新鹼(vincristine sulfate)及酒石酸長春瑞賓(vinorelbine tartrate)。

【0468】在一些實施例中，本發明化合物係與化學治療劑(例如，細胞毒性劑或適用於治療癌症之其他化學化合物)組合投與。化學治療劑之實例包括烷化劑、抗代謝物、葉酸類似物、嘧啶類似物、嘌呤類似物及相關抑制劑、長春花生物鹼(vinca alkaloid)、表鬼臼毒素(epipodopyyllotoxins)、抗生素、L-天冬醯胺酶、拓樸異構酶抑制劑、干擾素、鉑配位複合物、經蒽二酮取代之脲、甲基肼衍生物、腎上腺皮質抑制劑、腎上腺皮質類固醇、孕激素、雌激素、抗雌激素、雄激素、抗雄激素及促性腺激素釋放激素類似物。亦包括5-氟尿嘧啶(5-FU)、甲醯四氫葉酸(LV)、伊里諾坎(irenotecan)、奧沙利鉑、卡培他濱、太平洋紫杉醇及多西他賽。化學治療劑之非限制性實例包括烷化劑，諸如噻替派及環磷醯胺；磺酸烷基酯，諸如白消安、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶(aziridine)，諸如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、米特多巴(meturedopa)及尤利多巴(uredopa)；伸乙亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺、曲他胺(triethylenemelamine)、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三甲基三聚氰胺(trimethylolomelamine)；多聚乙醯(尤其布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；喜樹鹼(camptothecin) (包括合成的類似物拓朴替康)；苔蘚蟲素(bryostatin)；海洋抑素(callystatin)；CC-1065 (包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；念珠藻環肽(cryptophycin) (特定言之，克瑞托欣(cryptophycin) 1及克瑞托欣8)；海兔毒素(dolastatin)；倍癌黴素(duocarmycin) (包括合成

類似物KW-2189及CB1-TM1)；艾榴塞洛素(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑素；氮芥，諸如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷醯胺、雌莫司汀、異環磷醯胺、甲基二(氯乙基)胺、甲基二(氯乙基)胺氧化物鹽酸鹽、美法侖、新氮芥、苯芥膽甾醇(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，諸如卡莫司汀、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimnustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如卡奇黴素，尤其卡奇黴素γll (calicheamicin gammall)及卡奇黴素ωll (calicheamicin omegall) (參見例如Agnew, Chem. Inti. Ed Engl. 33:183-186 (1994))；達米辛(dynemicin)，包括達米辛A；雙膦酸鹽，諸如氯屈膦酸鹽；埃斯培拉黴素(esperamicin)；以及新抑癌蛋白發色團及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團，阿克拉黴素(aclacinomysins)、放線菌素、安麴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博萊黴素、放線菌素C、卡柔比星(carabicin)、洋紅黴素(caminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycinis)、放線菌素d、道諾黴素、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-側氧基-L-正白胺酸、ADRIAMYCIN® (小紅莓，包括N-嗎啉基-小紅莓、氰基(N-嗎啉基)-小紅莓、2-吡咯啉基-小紅莓及去氧小紅莓)、表柔比星、依索比星(esorubicin)、艾達黴素、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(諸如絲裂黴素C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycins)、培洛黴素(peplomycin)、潑非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑菌素(streptonigrin)、鏈

脲菌素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、左柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如迪諾特寧(denopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷、雙去氧尿苷、去氧氟尿苷、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷；雄激素，諸如卡魯睪酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睪內酯；抗腎上腺類，諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；乙醯葡醛酯；醛磷醯胺醣苷；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吖啶(amsacrine)；貝斯布西(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；依氟鳥胺酸(elfornithine)；依利乙銨(elliptinium acetate)；埃坡黴素(epothilone)；乙環氧啶(etoglucid)；硝酸鎵；羥基尿素；香菇多醣(lentinan)；氯尼達明lonidainine)；類美登素(maytansinoid)，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin)；米托胍腙(mitoguazone)；米托蒽醌；莫比達摩(mopidanmol)；二胺硝吖啶(nitraerine)；噴司他丁；蛋胺氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼；PSK®多醣複合物(JHS Natural Products, Eugene, OR)；雷佐生(razoxane)；根瘤菌素(rhizoxin)；西索菲蘭(sizofuran)；鍺螺胺

(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2"-三氯三乙胺；單端孢黴烯族毒素(trichothecene)(尤其T-2毒素、黏液黴素A (verracurin A)、桿孢菌素A (roridin A)及蛇形菌素(anguidine))；烏拉坦(urethan)；長春地辛；達卡巴嗪；甘露醇氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；阿拉伯醣苷(arabinoside) (「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派；類紫杉醇(taxoids)，例如TAXOL® (太平洋紫杉醇；Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, NJ)、ABRAXANE®、不含十六醇聚氧乙烯醚之太平洋紫杉醇、經白蛋白工程改造之太平洋紫杉醇奈米粒子調配物(American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, IL)及TAXOTERE®多西他賽(Rhone-PoulencRorer, Antony, France)；苯丁酸氮芥；GEMZAR®吉西他濱；6-硫代鳥嘌呤；巯基嘌呤；甲胺喋呤；鉑配位複合物，諸如順鉑、奧沙利鉑及卡鉑；長春鹼；鉑；依託泊苷(VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼；NAVELBINE®長春瑞賓；諾安托(novantrone)；替尼泊甙；依達曲沙；柔紅黴素；胺基喋呤；希羅達(xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；伊立替康(例如，CPT-1 1)；拓樸異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視黃素，諸如視黃酸；卡培他濱；及以上中之任一者的醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。兩種或更多種化學治療劑可用於與本發明化合物組合投與之混合液中。組合化學療法之適合給藥方案為此項技術中已知的。舉例而言，組合給藥方案描述於Saltz等人, Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 18:233a (1999)及Douillard等人,Lancet 355(9209): 1041 -1047 (2000)中。

【0469】 可與本文所揭示之化合物組合投與的另外治療劑可包括貝伐珠單抗、蘇替尼(sutinib)、索拉非尼、2-甲氧基雌二醇或2ME2、菲那舒那(finasunate)、凡塔藍尼、凡德他尼、阿柏西普(aflibercept)、沃洛昔單抗(volociximab)、埃達珠單抗(etaracizumab) (MEDI-522)、西侖吉肽(cilengitide)、埃羅替尼、西妥昔單抗、帕尼單抗、吉非替尼、曲妥珠單抗、多韋替尼、非吉單抗(figitumumab)、阿塞西普(atacicept)、利妥昔單抗、阿侖單抗、阿地白介素(aldesleukine)、阿利珠單抗(atlizumab)、托西利單抗(tocilizumab)、坦羅莫司、依維莫司、魯卡木單抗(lucatumumab)、達西珠單抗(dacetuzumab)、HLL1、huN901-DM1、阿替莫德(atiprimod)、那他珠單抗(natalizumab)、硼替佐米、卡非佐米、馬瑞佐米(marizomib)、坦螺旋黴素(tanespimycin)、甲磺酸沙喹那韋(saquinavir mesylate)、利托那韋(ritonavir)、甲磺酸奈非那韋(nelfinavir mesylate)、硫酸茚地那韋(indinavir sulfate)、貝林司他(belinostat)、帕比司他(panobinostat)、馬帕木單抗(mapatumumab)、來沙木單抗(lexatumumab)、杜拉樂明(dulanermin)、ABT-737、奧利默森、普替德新(plitidepsin)、他匹莫德(talmapimod)、P276-00、恩紮妥林(enzastaurin)、替吡法尼、哌立福新、伊馬替尼、達沙替尼、來那度胺、沙立度胺、辛伐他汀(simvastatin)、塞內昔布(celecoxib)、巴多昔芬、AZD4547、里樂木單抗(rilotumumab)、奧沙利鉑(樂沙定(Eloxatin))、PD0332991、瑞博昔布(ribociclib) (LEE011)、玻瑪西林(amebaciclib) (LY2835219)、HDM201、氟維司群(芙仕得(Faslodex))、依西美坦(阿諾新(Aromasin))、PIM447、盧利替尼(ruxolitinib) (INC424)、BGJ398、奈妥木單抗(necitumumab)、培美曲塞(力比泰(Alimta))及雷莫蘆單抗

(ramucirumab) (IMC-1121B)。

【0470】 在一個實施例中，另外療法為單株抗體(MAb)。一些MAb刺激毀壞癌細胞之免疫反應。類似於由B細胞天然產生之抗體，此等MAb可「包覆」癌症細胞表面，從而由免疫系統觸發其毀壞。舉例而言，貝伐珠單抗靶向促進腫瘤血管發展之血管內皮生長因子(VEGF)，該血管內皮生長因子為由腫瘤細胞及腫瘤微環境中之其他細胞分泌的蛋白質。當結合至貝伐珠單抗時，VEGF無法與其細胞受體相互作用，從而阻止引起新血管生長之信號傳導。類似地，西妥昔單抗(cetuximab)及帕尼單抗靶向表皮成長因子受體(EGFR)，且曲妥珠單抗靶向人類表皮生長因子受體2(HER-2)。結合至細胞表面生長因子受體之MAb防止靶向受體發送其促進正常生長之信號。其亦可觸發細胞凋亡及活化免疫系統以破壞腫瘤細胞。

【0471】 在本發明之一個態樣中，生物活性劑為免疫抑止劑。免疫抑止劑可為鈣調神經磷酸酶抑制劑，例如環孢素(cyclosporin)或子囊黴素(ascomycin)，例如環孢素A (NEORAL®)、FK506 (他克莫司(tacrolimus))、吡美莫司(pimecrolimus)；mTOR抑制劑，例如雷帕黴素或其衍生物(例如西羅莫司(RAPAMUNE®)、依維莫司(Certican®)、坦羅莫司、佐他莫司(zotarolimus)、百里莫司(biolimus)-7、百里莫司-9)、雷帕黴素類似物(rapalog) (例如地磷莫司、硫唑嘌呤、坎帕斯1H (campath 1H)；S1P受體調節劑，例如芬戈莫德(fingolimod)或其類似物、抗IL-8抗體、黴酚酸或其鹽(例如鈉鹽)或其前藥，例如黴酚酸嗎啉乙酯(Mycophenolate Mofetil) (CELLCEPT®)、OKT3 (ORTHOCLONE OKT3®)、普賴松、ATGAM®、THYMOGLOBULIN®、布喹那鈉(Brequinar Sodium)、OKT4、T10B9.A-3A、33B3.1、15-去氧斯匹胍素

(deoxyspergualin)、曲培莫司(tresperimus)、來氟米特(Leflunomide) ARAVA®、CTLAI-Ig、抗CD25、抗IL2R、巴利昔單抗(Basiliximab) (SIMULECT®)、達利珠單抗(Daclizumab) (ZENAPAX®)、咪唑立賓(mizorbine)、甲胺喋呤、地塞米松、ISAtx-247、SDZ ASM 981 (吡美莫司 ，Elidel®)、CTLA4lg (阿巴西普(Abatacept))、貝拉西普(belatacept)、LFA3lg、依那西普(etanercept) (藉由Immunex以Enbrel®出售)、阿達木單抗(adalimumab) (Humira®)、英利昔單抗(infliximab) (Remicade®)、抗LFA-1抗體、那他珠單抗(natalizumab) (Antegren®)、恩莫單抗(Enlimomab)、加維莫單抗(gavilimomab)、抗胸腺細胞免疫球蛋白、西利珠單抗(siplizumab)、阿來西普(Alefacept)、依法珠單抗(efalizumab)、潘他沙(pentasa)、美沙拉嗪(mesalazine)、亞沙可(asacol)、磷酸可待因(codeine phosphate)、撲炎痛(benorylate)、芬布芬(fenbufen)、萘普生(naprosyn)、雙氯芬酸(diclofenac)、依託度酸(etodolac)及吲哚美辛(indomethacin)、阿司匹靈(aspirin)及布洛芬(ibuprofen)。

【0472】在一些實施例中，生物活性劑為治療劑，一種生物製劑，諸如用於癌症治療中之細胞介素(例如干擾素或介白素(例如IL-2))。在一些實施例中，生物製劑為抗血管生成劑，諸如抗VEGF劑，例如貝伐珠單抗(AVASTIN®)。在一些實施例中，生物製劑為促效目標以刺激抗癌反應或拮抗對於癌症而言重要之抗原的基於免疫球蛋白之生物製劑，例如單株抗體(例如人類化抗體、完全人類抗體、Fc融合蛋白或其功能片段)。此類藥劑包括RITUXAN® (利妥昔單抗)；ZENAPAX® (達利珠單抗)；SIMULECT® (巴利昔單抗)；SYNAGIS® (帕利珠單抗)；REMICADE®

(英利昔單抗)；HERCEPTIN® (曲妥珠單抗)；MYLOTARG® (吉妥珠單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin))；CAMPATH® (阿侖單抗)；ZEVALIN® (替伊莫單抗)；HUMIRA® (阿達木單抗)；XOLAIR® (奧馬珠單抗(omalizumab))；BEXXAR® (托西莫單抗-I-131)；RAPTIVA® (依法珠單抗)；ERBITUX® (西妥昔單抗)；AVASTIN® (貝伐珠單抗)；TYSABRI® (那他珠單抗)；ACTEMRA® (托西利單抗)；VECTIBIX® (帕尼單抗)；LUCENTIS® (蘭比珠單抗(ranibizumab))；SOURIS® (依庫珠單抗(eculizumab))；CIMZIA® (聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol))；SIMPONI® (戈利木單抗(golimumab))；ILARIS® (卡那奴單抗(canakinumab))；STELARA® (烏司奴單抗(ustekinumab))；ARZERRA® (奧法木單抗(ofatumumab))；PROLIA® (地舒單抗(denosumab))；NUMAX® (莫維珠單抗(motavizumab))；ABTHRAX® (雷昔庫單抗(raxibacumab))；BENLYSTA® (貝利單抗(belimumab))；YERVOY® (伊匹單抗)；ADCETRIS® (維布妥昔單抗(brentuximab vedotin))；PERJETA® (珀妥珠單抗)；KADCYLA® (曲妥珠單抗-美坦新偶聯物)；及GAZYVA® (奧濱尤妥珠單抗)。亦包括抗體-藥物結合物。

【0473】 組合療法可包括作為非藥物治療之治療劑。舉例而言，除了放射療法、冷凍療法、高溫處理及/或腫瘤組織之外科切除術以外，亦可投與化合物。

【0474】 在某些實施例中，以任一次序同時或依序投與第一及第二治療劑。可緊接在第二治療劑之前或之後以下時間投與第一治療劑：至多1小時、至多2小時、至多3小時、至多4小時、至多5小時、至多6小時、至多7小時、至多8小時、至多9小時、至多10小時、至多11小時、至多12

小時、至多13小時、14小時、至多16小時、至多17小時、至多18小時、至多19小時、至多20小時、至多21小時、至多22小時、至多23小時、至多24小時，或至多1至7、1至14、1至21或1至30天。

【0475】 在某些實施例中，第二治療劑係按與本發明之合物不同之劑量方案投與。舉例而言，第二治療劑可具有每治療週期1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天或14天的治療假期。在另一實施例中，第一治療劑具有治療假期。舉例而言，第一治療劑可具有每治療週期1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天或14天之治療假期。在某些實施例中，第一及第二治療劑均具有治療假期。

VIII. 醫藥組合物

【0476】 如本文所描述之式I、式II、式III、式IV、式V或式VI之化合物可以純化學品之形式投與，但更通常以醫藥組合物之形式投與，該醫藥組合物包括對於需要此類治療之患者(通常為人類)對本文所描述之病症中之任一者的有效量。因此，本發明提供包含有效量之化合物或其醫藥學上可接受之鹽連同至少一種醫藥學上可接受之載劑一起的醫藥組合物以用於本文所描述之任何用途。醫藥組合物可含有作為唯一活性劑之化合物或鹽，或在一替代實施例中含有化合物及至少一種另外活性劑。

【0477】 一般而言，本發明之組合物將藉由所接受之投與模式中之任一者以治療有效量投與。適合劑量範圍取決於多個因素，諸如待治療疾病之嚴重程度、個體之年齡及相關健康狀況、所使用化合物之效能、投與途徑及形式、關於哪一投與為定向之指示及所涉及醫學從業者之偏好及經歷。治療此類疾病之一般熟習此項技術者將能夠不經過度實驗且依賴於個

人知識及本申請案之揭示內容，為給定疾病確定本發明之組合物的治療有效量。

【0478】 在某些實施例中，醫藥組合物的劑型在單位劑型中含有約0.1 mg至約2000 mg、約10 mg至約1000 mg、約100 mg至約800 mg或約200 mg至約600 mg活性化合物，及視情況存在之約0.1 mg至約2000 mg、約10 mg至約1000 mg、約100 mg至約800 mg或約200 mg至約600 mg的另外活性劑。實例為具有至少0.1、1、5、10、25、50、100、200、250、300、400、500、600、700或750 mg活性化合物或其鹽之劑型。

【0479】 在替代實施例中，患者可用低劑量療法治療。舉例而言，醫藥組合物的劑型可含有約0.1 μg至約2000 μg、約10 μg至約1000 μg、約100 μg至約800 μg、或約200 μg至約600 μg之活性化合物。實例為具有至少0.1、1、5、10、25、50、100、200、250、300、400、500、600、700或750 mg活性化合物或其鹽之劑型。

【0480】 在一些實施例中，一天一次(QD)、一天兩次(BID)或一天三次(TID)投與本文所揭示或如所描述來使用之化合物。在一些實施例中，一天至少一次投與本文所揭示或如所描述來使用之化合物持續至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天、至少14天、至少15天、至少16天、至少17天、至少18天、至少19天、至少20天、至少21天、至少22天、至少23天、至少24天、至少25天、至少26天、至少27天、至少28天、至少29天、至少30天、至少31天、至少35天、至少45天、至少60天、至少75天、至少90天、至少120天、至少150天、至少180天或更長。

【0481】在某些實施例中，一天一次、一天兩次、一天三次或一天四次投與本發明之化合物。

【0482】在某些實施例中，一天一次經口投與本發明之化合物。在某些實施例中，一天兩次經口投與本發明之化合物。在某些實施例中，一天三次經口投與本發明之化合物。在某些實施例中，一天四次經口投與本發明之化合物。

【0483】在某些實施例中，一天一次經靜脈內投與本發明之化合物。在某些實施例中，一天兩次經靜脈內投與本發明之化合物。在某些實施例中，一天三次經靜脈內投與本發明之化合物。在某些實施例中，一天四次經靜脈內投與本發明之化合物。

【0484】在一些實施例中，一天一次(QD)、一天兩次(BID)或一天三次(TID)投與本文所揭示或如所描述來使用之化合物。在一些實施例中，一天至少一次投與本文所揭示或如所描述來使用之化合物持續至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天、至少14天、至少15天、至少16天、至少17天、至少18天、至少19天、至少20天、至少21天、至少22天、至少23天、至少24天、至少25天、至少26天、至少27天、至少28天、至少29天、至少30天、至少31天、至少35天、至少45天、至少60天、至少75天、至少90天、至少120天、至少150天、至少180天或更長。

【0485】在某些實施例中，一天一次、一天兩次、一天三次或一天四次投與本發明之化合物。

【0486】在某些實施例中，一天一次經口投與本發明之化合物。在

某些實施例中，一天兩次經口投與本發明之化合物。在某些實施例中，一天三次經口投與本發明之化合物。在某些實施例中，一天四次經口投與本發明之化合物。

【0487】 在某些實施例中，一天一次經靜脈內投與本發明之化合物。在某些實施例中，一天兩次經靜脈內投與本發明之化合物。在某些實施例中，一天三次經靜脈內投與本發明之化合物。在某些實施例中，一天四次經靜脈內投與本發明之化合物。

【0488】 在一些實施例中，一週一次(QW)、一週兩次(BIW)或一週三次(TIW)投與本文所揭示或如所描述來使用之化合物。在一些實施例中，一週至少一次投與本文所揭示或如所描述來使用之化合物持續至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天、至少14天、至少15天、至少16天、至少17天、至少18天、至少19天、至少20天、至少21天、至少22天、至少23天、至少24天、至少25天、至少26天、至少27天、至少28天、至少29天、至少30天、至少31天、至少35天、至少45天、至少60天、至少75天、至少90天、至少120天、至少150天、至少180天或更長。

【0489】 在某些實施例中，一週一次、一週兩次、一週三次、一週四次、一週五次、一週六次或一週七次投與本發明化合物。

【0490】 在某些實施例中，一週一次經口投與本發明化合物。在某些實施例中，一週兩次經口投與本發明化合物。在某些實施例中，一週三次經口投與本發明化合物。在某些實施例中，一週四次經口投與本發明化合物。

【0491】 在某些實施例中，一週一次經靜脈內投與本發明化合物。在某些實施例中，一週兩次經靜脈內投與本發明化合物。在某些實施例中，一週三次經靜脈內投與本發明化合物。在某些實施例中，一週四次經靜脈內投與本發明化合物。

【0492】 在一些實施例中，在治療循環之間的治療假期之情況下投與本發明化合物。舉例而言，化合物可具有每治療週期1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天或14天之治療假期。

【0493】 醫藥組合物亦可包括一定莫耳比之活性化合物及另外活性劑。舉例而言，醫藥組合物可含有莫耳比為約0.5:1、約1:1、約2:1、約3:1或約1.5:1至約4:1之抗炎劑或免疫抑制劑。

【0494】 此等組合物可含有任何量之達成所需結果之活性化合物，例如0.1與99重量% (wt.%)之間的化合物及通常至少約5 wt%之化合物。一些實施例含有約25 wt.%至約50 wt.%或約5 wt.%至約75 wt.%之化合物。

【0495】 將向患者遞送醫藥學上或治療有效量之組合物。精確有效量將隨患者變化而變化且將取決於物種、年齡、個體之身材及健康狀況、所治療病狀之性質及程度、治療醫師之建議及選擇用於投與之療法或療法組合。用於給定情形之有效量可由常規實驗測定。出於本發明之目的，在至少一次劑量中，治療量可例如在約0.01 mg/kg至約250 mg/kg體重，更典型地約0.1 mg/kg至約10 mg/kg之範圍內。個體可經投與所需用於降低及/或緩解所述病症之跡象、症狀或病因或產生生物系統之任何其他所需更改之劑量。若需要，則可用適合於持續或控制釋放投與活性成分之腸溶

衣來製備調配物。

【0496】在某些實施例中，劑量在約0.01至100 mg/kg患者體重之範圍內，例如約0.01 mg/kg、約0.05 mg/kg、約0.1 mg/kg、約0.5 mg/kg、約1 mg/kg、約1.5 mg/kg、約2 mg/kg、約2.5 mg/kg、約3 mg/kg、約3.5 mg/kg、約4 mg/kg、約4.5 mg/kg、約5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約20 mg/kg、約25 mg/kg、約30 mg/kg、約35 mg/kg、約40 mg/kg、約45 mg/kg、約50 mg/kg、約55 mg/kg、約60 mg/kg、約65 mg/kg、約70 mg/kg、約75 mg/kg、約80 mg/kg、約85 mg/kg、約90 mg/kg、約95 mg/kg或約100 mg/kg。

【0497】醫藥製劑較佳地呈單位劑型。在此類形式中，將製劑細分成含有適量活性組分之單位劑量。單位劑型可為經封裝之製劑，該封裝含有離散數量之製劑，諸如經封裝之小瓶或安瓿中之錠劑、膠囊及散劑。單位劑型亦可為膠囊、錠劑、扁囊劑或口含劑本身，或其可為適當數目之呈封裝形式之此等單位劑型中之任一者。

【0498】在某些實施例中，化合物係作為醫藥學上可接受之鹽投與。醫藥學上可接受之鹽的非限制性實例包括：乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-

苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽及戊酸鹽。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉、鋰、鉀、鈣及鎂以及無毒性銨、四級銨及胺陽離子，包括(但不限於)銨、四甲銨、四乙銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺及乙胺。

【0499】 因此，本發明之組合物可作為醫藥調配物，包括適用於經口(包括經頰及舌下)、經直腸、經鼻、局部、經皮、經肺、經陰道或非經腸(包括肌肉內、動脈內、鞘內、皮下及靜脈內)、注射、吸入或噴霧、主動脈內、顱內、皮下、腹膜內、皮下之醫藥調配物，或藉由含有習知醫藥學上可接受之載劑的其他投與方式投與。典型投與方式為使用可根據病痛程度調整之適宜日劑量方案經口、局部或靜脈內投與。

【0500】 視預期投與模式而定，醫藥組合物可呈固體、半固體或液體劑型形式，諸如錠劑、栓劑、丸劑、膠囊、散劑、液體、糖漿、懸浮液、乳膏、軟膏、洗劑、糊劑、凝膠、噴霧、氣溶膠、發泡體或油、注射或輸注溶液、經皮貼片、皮下貼片、吸入調配物、醫療裝置中之栓劑、口頰或舌下調配物、非經腸調配物或眼用溶液或類似者，較佳呈適用於精確劑量之單次投與的單位劑型。

【0501】 一些劑型(諸如錠劑及膠囊)細分成含有適當數量之活性組分(例如達成所需目的之有效量)的適當尺寸化單位劑量。組合物將包括有效量之所選藥物與醫藥學上可接受之載劑之組合且另外可包括其他醫藥劑、佐劑、稀釋劑、緩衝劑及其類似者。

【0502】 載劑包括賦形劑及稀釋劑，且必須具有足夠高純度及足夠低毒性以使其適於向正在治療之患者投與。載劑可呈惰性或其本身可具有

醫藥效益。結合化合物採用之載劑之量足以根據單位劑量之化合物提供用於投與的實用量之物質。

【0503】 載劑之類別包括(但不限於)佐劑、黏合劑、緩衝劑、著色劑、稀釋劑、崩解劑、賦形劑、乳化劑、調味劑、凝膠、滑動劑、潤滑劑、防腐劑、穩定劑、界面活性劑、增溶劑、製錠劑、濕潤劑或凝固物質。

【0504】 一些載劑可列入超過一種類別中，例如植物油可在一些調配物中用作潤滑劑且可在其他調配物中用作稀釋劑。

【0505】 例示性醫藥學上可接受之載劑包括糖、澱粉、纖維素、粉末狀黃蓍、麥芽、明膠、滑石、石油膏、羊毛脂、聚乙二醇、醇、經皮增強劑及植物油。視情況選用之活性劑可包括在醫藥組合物中，該等活性劑並未實質上干擾本發明之化合物之活性。

【0506】 一些賦形劑包括(但不限於)液體，諸如水、鹽水、甘油、聚乙二醇、玻尿酸、乙醇及其類似者。可視需要根據療法之目標例如以固體、液體、噴霧乾燥物質、微粒、奈米粒子、控制釋放系統等形式提供化合物。用於非液體調配物之適合之賦形劑亦為熟習此項技術者已知的。醫藥學上可接受之賦形劑及鹽之徹底論述可在Remington's Pharmaceutical Sciences第18版(Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990)中獲得。

【0507】 另外，輔助物質，諸如濕潤劑或乳化劑、生物緩衝物質、界面活性劑及類似者可存在於此類媒劑中。生物緩衝液可為藥理學上可接受且提供具有所需pH，亦即生理學上可接受範圍中之pH之調配物的任何溶液。緩衝溶液之實例包括鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、Tris緩衝鹽水、漢克

氏緩衝鹽水(Hank's buffered saline)及類似者。

【0508】 對於固體組合物，習知無毒性固體載劑包括(例如)醫藥級之甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、滑石、纖維素、葡萄糖、蔗糖、碳酸鎂及類似者。液體醫藥學上可投與之組合物可(例如)藉由在諸如(例如)水、鹽水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇及類似者之賦形劑中溶解、分散如本文所描述之活性化合物及視情況選用之醫藥佐劑及進行類似操作以藉此形成溶液或懸浮液來製備。若需要，則待投與之醫藥組合物亦可含有少量無毒輔助物質，諸如濕潤劑或乳化劑、pH緩衝液及類似者，例如乙酸鈉、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺乙酸鈉、三乙醇胺油酸酯及類似者。製備此類劑型之實際方法為熟習此項技術者已知的或將為熟習此項技術者顯而易見的；例如參見上文參考之Remington's Pharmaceutical Sciences。

【0509】 在又一實施例中，提供使用包括聚合物之滲透增強賦形劑，該等聚合物諸如：聚陽離子(聚葡萄胺糖及其四級銨衍生物、聚-L-精胺酸、胺化明膠)；聚陰離子(*N*-羧甲基聚葡萄胺糖、聚丙烯酸)；及硫醇化聚合物(羧甲基纖維素半胱胺酸、聚卡波非半胱胺酸(polycarbophil-cysteine)、聚葡萄胺糖硫代丁基脒、聚葡萄胺糖硫代乙醇酸、聚葡萄胺糖麩胱甘肽結合物)。

【0510】 在某些實施例中，賦形劑係選自丁基化羥基甲苯(BHT)、碳酸鈣、磷酸鈣(二元)、硬脂酸鈣、交聯羧甲纖維素、交聯聚乙烯吡咯啶酮、檸檬酸、交聯聚維酮、半胱胺酸、乙基纖維素、明膠、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、乳糖、硬脂酸鎂、麥芽糖醇、甘露糖醇、甲硫胺酸、甲基纖維素、對羥基苯甲酸甲酯、微晶纖維素、聚乙二醇、聚乙烯吡

咯啶酮、聚維酮、預膠凝化澱粉、對羥基苯甲酸丙酯、棕櫚酸視黃酯、蟲膠(shellac)、二氧化矽、羧甲基纖維素鈉、檸檬酸鈉、羥基乙酸澱粉鈉、山梨糖醇、澱粉(玉米)、硬脂酸、蔗糖、滑石、二氧化鈦、維生素A、維生素E、維生素C及木糖醇。

【0511】 醫藥組合物/組合可經調配以用於經口投與。對於經口投與，組合物將通常呈錠劑、膠囊、軟凝膠膠囊之形式或可為水溶液或非水溶液、懸浮液或糖漿。錠劑及膠囊為典型之經口投與形式。用於經口使用之錠劑及膠囊可包括一或多種常用載劑，諸如乳糖及玉米澱粉。亦通常添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。通常，本發明之組合物可與經口、無毒、醫藥學上可接受之惰性載劑，諸如乳糖、澱粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、磷酸二鈣、硫酸鈣、甘露糖醇、山梨醇及其類似者組合。此外，當需要或必要時，亦可將適合黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑併入混合物中。適合之黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖(諸如葡萄糖或β-乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠、黃蓍膠或海藻酸鈉)、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟及其類似物。用於此等劑型中之潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及其類似者。崩解劑包括(但不限於)澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、三仙膠及其類似物。

【0512】 當使用液體懸浮液時，活性劑可與任何經口、無毒、醫藥學上可接受之惰性載劑，諸如乙醇、甘油、水及其類似者組合且與乳化劑及懸浮劑組合。若需要，則亦可添加調味劑、著色劑及/或甜味劑。用於併入於本文中之經口調配物中之其他視情況選用的組分包括(但不限於)防腐劑、懸浮劑、增稠劑及其類似物。

【0513】 對於經眼遞送，化合物可視需要投與，例如經由玻璃體內、基質內、前房內、球筋膜囊下、視網膜下、眼球後(retro-bulbar)、眼球周、脈絡膜周隙、結膜、結膜下、鞏膜上、眼周、經鞏膜、眼球後(retrobulbar)、後近鞏膜、角膜周或淚管注射投與，或經由黏液、黏蛋白或黏膜障壁、以立即或控制釋放方式或經由眼部裝置投與。

【0514】 非經腸調配物可以習知形式，以液體溶液或懸浮液形式，以適用於在注射之前在液體中形成溶液或懸浮液之固體形式或以乳液形式製備。通常，根據此項技術中已知之技術，使用適合載劑、分散劑或濕潤劑及懸浮劑調配無菌可注射懸浮液。無菌可注射調配物亦可為可接受地無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液。可採用之可接受之媒劑及溶劑為水、林格氏溶液及等張氯化鈉溶液。另外，無菌非揮發性油、脂肪酯或多元醇習知地用作溶劑或懸浮介質。另外，非經腸投與可涉及使用緩慢釋放或持續釋放系統，使得維持恆定劑量水準。

【0515】 非經腸投與包括關節內、靜脈內、肌肉內、皮內、腹膜內及皮下途徑且包括可含有抗氧化劑、緩衝液、抑菌劑及使調配物與既定接受者之血液等張之溶質的水性及非水性等張無菌注射溶液，及可包括懸浮劑、增溶劑、增稠劑、穩定劑及防腐劑之水性及非水性無菌懸浮液。經由某些非經腸途徑之投與可涉及經由藉由無菌注射器或諸如連續輸注系統之一些其他機械裝置推進的針頭或導管來將本發明之調配物引入至患者之身體中。由本發明提供之調配物可使用針筒、注射器、泵或此項技術中所認可之用於非經腸投與的任何其他裝置來投與。

【0516】 用於非經腸投與之根據本發明的製劑包括無菌水溶液或非水溶液、懸浮液或乳液。非水溶劑或媒劑之實例為丙二醇、聚乙二醇、植

物油(諸如橄欖油及玉米油)、明膠及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)。此類劑型亦可含有佐劑，諸如保持劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。其可藉由(例如)經由細菌保持過濾器之過濾、藉由將滅菌藥劑併入至組合物中，藉由輻射組合物或藉由加熱組合物來滅菌。其亦可在即將使用之前使用無菌水或一些其他無菌可注射介質來製造。

【0517】 無菌可注射溶液係藉由以所需量將本發明化合物中之一或多者與上文列舉之各種其他成分視需要併入於適當溶劑中，隨後過濾滅菌來製備。一般而言，藉由將各種滅菌活性成分併入含有鹼性分散介質及來自上文列舉之彼等成分之所需其他成分的無菌媒劑中來製備分散液。在無菌粉末用於製備無菌可注射溶液之情況下，典型製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥技術，其自先前無菌過濾溶液得到活性成分外加任何其他所需成分之粉末。因此，例如藉由在10體積%丙二醇及水中攪拌1.5重量%活性成分來製備適用於藉由注射投與之非經腸組合物。溶液用氯化鈉進行等張且滅菌。

【0518】 替代地，本發明之醫藥組合物可以供直腸投與之栓劑形式投藥。此等可藉由將藥劑與適合之非刺激性賦形劑混合來製備，該賦形劑在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體，且因此將在直腸中熔融以釋放藥物。此類材料包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

【0519】 本發明之醫藥組合物亦可藉由經鼻氣霧劑或吸入投與。此類組合物係根據醫藥調配技術中熟知的技術製備且可採用苯甲醇或其他合適防腐劑、增強生物可用性之吸收促進劑，諸如氟碳化物或氮氣之推進劑及/或其他習知溶解或分散劑來製備為鹽水溶液。

【0520】 用於口頰投與之調配物包括錠劑、口含錠、凝膠及其類似

物。可替代地，口錠投與可使用熟習此項技術者已知之經黏膜遞送系統來實現。本發明之化合物亦可使用習知經皮藥物遞送系統，亦即經皮「貼片」經由皮膚或黏膜組織遞送，其中該藥劑通常包含於用作貼附至身體表面之藥物遞送裝置之層狀結構內。在此結構中，藥物組合物通常包含於上背層下之層或「儲層」中。該層狀裝置可含有單個儲層，或可含有多個儲層。在一個實施例中，儲層包含醫藥學上可接受之接觸黏著材料之聚合基質，用以在藥物遞送期間將系統貼附至皮膚。適合皮膚接觸黏著材料之實例包括(但不限於)聚乙烯、聚矽氧烷、聚異丁烯、聚丙烯酸酯、聚胺脂及其類似物。

【0521】 替代地，含藥物儲層及皮膚接觸黏著劑係以分離且不同層存在，黏著劑在儲層下方，在此情形下，該儲層可為如上文所描述之聚合基質或可為液體或凝膠儲層或可呈一些其他形式。在此等層狀物中，用作裝置之上表面之背層用作層狀壓結構之初級結構元件且提供裝置許多可撓性。選定用於背層之材料應為活性劑及存在之任何其他材料實質上不可滲透的。

【0522】 本發明之組合物可經調配用於氣霧劑投與，尤其投與至呼吸道，且包括鼻內投與。化合物可例如通常具有較小粒度，例如約5微米或更小。此粒度可藉由此項技術中已知的方式，例如藉由微粉化獲得。活性成分提供於具有適合推進劑之加壓包中，該推進劑諸如氯氟碳化物(chlorofluorocarbon，CFC) (例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷)、二氧化碳或其他適合氣體。氣霧劑亦可適宜地含有界面活性劑，諸如卵磷脂。藥物之劑量可藉由計量閥控制。

【0523】 替代地，活性成分可以乾粉形式，例如化合物於適合粉末

基劑中之粉末混合物的形式提供，該基劑諸如乳糖、澱粉、澱粉衍生物(諸如羥丙基甲基纖維素)及聚乙烯吡咯啶酮(PVP)。粉末載劑將在鼻腔中形成凝膠。粉末組合物可以例如於例如明膠或泡殼包裝之膠囊或藥筒中的單位劑型呈遞，粉末可藉助於吸入器自其投與。

【0524】 適用於直腸投與之調配物通常以單位劑量栓劑呈遞。此等調配物可藉由使活性化合物與一或多種習知固體載劑(例如可可脂)摻合，且隨後使所得混合物成形來製備。

【0525】 在某些實施例中，醫藥組合物適用於使用投與模式局部施用至皮膚且如上文所定義。

【0526】 在某些實施例中，適用於經皮投藥之醫藥組合物可以離散貼片形式呈遞，該等貼片經調適以與接受者之表皮保持緊密接觸持續延長之時間段。適用於經皮投與之調配物亦可藉由離子導入療法遞送(參見例如*Pharmaceutical Research* **3 (6)**:318 (1986))及通常呈活性化合物之視情況選用之緩衝水溶液形式。

【0527】 在一個實施例中，提供微針貼片或裝置以將藥物遞送跨越或進入生物組織(尤其皮膚)。微針貼片或裝置允許藥物以臨床上相關的速率遞送跨越或進入皮膚或其他組織障壁，而對組織的損傷、疼痛或刺激最小或無。

【0528】 適用於投與肺的調配物可藉由廣泛範圍之被動式呼吸驅動及主動式電驅動單劑量/多劑量乾粉吸入器(DPI)來進行遞送。呼吸遞送最常用的裝置包括噴霧器、定劑量吸入器及乾粉吸入器。有若干類型的噴霧器可利用，包括噴射噴霧器、超音波噴霧器及振動式網狀噴霧器。選擇適合的肺遞送裝置視參數而定，該等參數諸如藥物及其調配物之性質、作用

位點及肺病理生理學。

【0529】許多用於藥物遞送之方法及裝置為此項技術中已知的。非限制性實例描述於以下專利及專利申請案中(全部以引用之方式併入本文中)。實例為標題為「Ocular trocar assembly」之US 8,192,408 (Psivida Us, Inc.)；標題為「Transcleral delivery」之US 7,585,517 (Macusight, Inc.)；標題為「Ophthalmic composition」之US 5,710,182及US 5,795,913 (Santen OY)；標題為「Formulations for treating ocular diseases and conditions」之US 8,663,639；標題為「Formulations and methods for vascular permeability-related diseases or conditions」之US 8,486,960；標題為「Liquid formulations for treatment of diseases or conditions」之US 8,367,097及US 8,927,005；標題為「Delivering substance and drug delivery system using the same」之US 7,455,855 (Santen Pharmaceutical Co.,Ltd.)；標題為「Conformable Therapeutic Shield For Vision and Pain」之WO/2011/050365及標題為「Therapeutic Device for Pain Management and Vision」之WO/2009/145842 (ForsightLabs,LLC)；標題為「Implantable therapeutic device」之US 9,066,779及US 8,623,395；標題為「Ophthalmic Implant for Delivering Therapeutic Substances」之WO/2014/160884；標題為「Posterior segment drug delivery」之US 8,399,006、US 8,277,830、US 8,795,712、US 8,808,727、US 8,298,578及WO/2010/088548；標題為「Systems for Sustained Intraocular Delivery ofLow Solubility Compounds from a Port Delivery System Implant」之WO/2014/152959及US20140276482；標題為「Injector apparatus and method for drug

delivery」之US 8,905,963及US 9,033,911；標題為「Formulations and Methods for Increasing or Reducing Mucus」之WO/2015/057554；標題為「Ocular insert apparatus and methods」之US 8,715,712及US 8,939,948；標題為「Insertion and Removal Methods and Apparatus for Therapeutic Devices」之WO/2013/116061；標題為「Ophthalmic System for Sustained Release of Drug to the Eye」之WO/2014/066775；標題為「Implantable Therapeutic Device」之WO/2015/085234及WO/2012/019176；標題為「Methods and Apparatus to determine Porous Structures for Drug Delivery」之WO/2012/065006；標題為「Anterior Segment Drug Delivery」之WO/2010/141729,；標題為「Corneal Denervation for Treatment of Ocular Pain」之WO/2011/050327；標題為「Small Molecule Delivery with Implantable Therapeutic Device」之WO/2013/022801；標題為「Subconjunctival Implant for Posterior Segment Drug Delivery」之WO/2012/019047；標題為「Therapeutic Agent Formulations for Implanted Devices」之WO/2012/068549；標題為「 Combined Delivery Methods and Apparatus」之WO/2012/019139；標題為「Ocular Insert Apparatus and Methods」之WO/2013/040426；標題為「Injector Apparatus and Method for Drug Delivery」之WO/2012/019136；標題為「Fluid Exchange Apparatus and Methods」之WO/2013/040247 (ForSight Vision4, Inc.)；標題為「Inhalation Device with Feedback System」之US/2014/0352690；標題為「Inhalation Device for Use in Aerosol Therapy」之US 8,910,625及US/2015/0165137 (Vectura GmbH)；標題為「Inhalers」之US 6,948,496；標題為

「Powders comprising anti-adherent materials for use in dry powder inhalers」之US/2005/0152849；標題為「Carrier particles for use in dry powder inhalers」之US 6,582,678、US 8,137,657、US/2003/0202944及US/2010/0330188；標題為「Method of producing particles for use in dry powder inhalers」之US 6,221,338；標題為「Powders」之US 6,989,155；標題為「Pharmaceutical compositions for treating premature ejaculation by pulmonary inhalation」之US/2007/0043030；標題為「Inhaler」之US 7,845,349；標題為「Formulations for Use in Inhaler Devices」之US/2012/0114709及US 8,101,160；標題為「Compositions and Uses」之US/2013/0287854；標題為「Particles for Use in a Pharmaceutical Composition」之US/2014/0037737及US 8,580,306；標題為「Mixing Channel for an Inhalation Device」之US/2015/0174343；標題為「Method of making particles for use in a pharmaceutical composition」之US 7,744,855及US/2010/0285142；標題為「Pharmaceutical formulations for dry powder inhalers」之US 7,541,022、US/2009/0269412及US/2015/0050350 (VecturaLimited)。

【0530】如何遞送活性化合物之另外非限制性實例提供於：標題為「Intracameral Implant for Treatment of an Ocular Condition」之WO/2015/085251 (Envisia Therapeutics, Inc.)；標題為「Engineered Aerosol Particles, and Associated Methods」之WO/2011/008737；標題為「Geometrically Engineered Particles and Methods for Modulating Macrophage or Immune Responses」之WO/2013/082111；標題為「Degradable compounds and methods of use thereof, particularly with

particle replication in non-wetting templates」之WO/2009/132265；標題為「Interventional drug delivery system and associated methods」之WO/2010/099321；標題為「Polymer particle composite having high fidelity order, size, and shape particles」之WO/2008/100304；標題為「Nanoparticle fabrication methods, systems, and materials」之WO/2007/024323 (Liquidia Technologies, Inc. and the University of North Carolina at Chapel Hill)；標題為「Iontophoretic Delivery of a Controlled-Release Formulation in the Eye」之WO/2010/009087 (Liquidia Technologies, Inc. and Eyegate Pharmaceuticals, Inc.)，及標題為「Compositions and Methods for Intracellular Delivery and Release of Cargo」之WO/2009/132206；標題為「Nano-particles for cosmetic applications」之WO/2007/133808；標題為「Medical device, materials, and methods」之WO/2007/056561；標題為「Method for producing patterned materials」之WO/2010/065748；標題為「Nanostructured surfaces for biomedical/biomaterial applications and processes thereof」之WO/2007/081876 (Liquidia Technologies, Inc.)。

【0531】藥物傳遞裝置及方法之另外非限制性實例包括例如：標題為「Pharmaceutical Dosage Form For Oral Administration Of Tyrosine Kinase Inhibitor」之US20090203709 (Abbott Laboratories)；標題為「Delivery of an active drug to the posterior part of the eye via subconjunctival or periocular delivery of a prodrug」之US20050009910；標題為「Biodegradable polymers forLowering intraocular pressure」之US 20130071349；標題為「Tyrosine kinase

microspheres」之US 8,481,069；標題為「Method of making tyrosine kinase microspheres」之US 8,465,778；標題為「Sustained release intraocular implants containing tyrosine kinase inhibitors and related methods」之US 8,409,607；標題為「Biodegradable intravitreal tyrosine kinase implants」之US 8,512,738及US 2014/0031408；標題為「Microsphere Drug Delivery System for Sustained Intraocular Release」之US 2014/0294986；標題為「Methods For Treating Retinopathy With Extended Therapeutic Effect」之US 8,911,768 (Allergan, Inc.)；標題為「Preparation of injectable suspensions having improved injectability」之US 6,495,164 (Alkermes Controlled Therapeutics, Inc.)；標題為「Biodegradable Microcapsules Containing Filling Material」之WO 2014/047439 (Akina, Inc.)；標題為「Compositions And Methods For Drug Delivery」之WO 2010/132664 (Baxter International Inc. Baxter Healthcare SA)；標題為「Polymeric nanoparticles with enhanced drugloading and methods of use thereof」之US20120052041 (The Brigham and Women's Hospital, Inc.)；標題為「Therapeutic Nanoparticles Comprising a Therapeutic Agent and Methods of Making and Using Same」之US20140178475、US20140248358及US20140249158 (BIND Therapeutics, Inc.)；標題為「Polymer microparticles for drug delivery」之US 5,869,103 (Danbiosyst UKLtd.)；標題為「Pegylated Nanoparticles」之US 8628801 (Universidad de Navarra)；標題為「Ocular drug delivery system」之US2014/0107025 (Jade Therapeutics,LLC)；標題為「Agent delivering system comprised

of microparticle and biodegradable gel with an improved releasing profile and methods of use thereof」之US 6,287,588；標題為「Bioactive agent delivering system comprised of microparticles within a biodegradable to improve Release profiles」之US 6,589,549 (Macromed, Inc.)；標題為「Nanoparticles and microparticles of non-linear hydrophilichydrophobic multiblock copolymers」之US 6,007,845及US 5,578,325 (Massachusetts Institute of Technology)；標題為「Ophthalmic depot formulations for periocular or subconjunctival administration之US20040234611、US20080305172、US20120269894及US20130122064 (Novartis Ag)；標題為「Block polymer」之US 6,413,539 (Poly-Med, Inc.)；標題為「Delivery of an agent to ameliorate inflammation」之US 20070071756 (Peyman)；標題為「Injectable Depot Formulations And Methods For Providing SustainedRelease Of Poorly Soluble Drugs Comprising Nanoparticles」之US 20080166411 (Pfizer, Inc.)；標題為「Methods and compositions for enhanced delivery of bioactive molecules」之US 6,706,289 (PR Pharmaceuticals, Inc.)；及標題為「Microparticle containing matrices for drug delivery」之US 8,663,674 (Surmodics)。

IX. 通用合成

【0532】本文所描述之化合物可藉由熟習此項技術者已知之方法來製備。在一個非限制性實例中，所揭示之化合物可使用以下流程製備。

【0533】為方便起見，具有立體異構中心之本發明化合物可不以立體化學繪製。熟習此項技術者將認識到，純對映異構體及非對映異構體可藉由此項技術中已知之方法製備。獲得光學活性材料之方法之實例至少包

括以下：

i) 結晶之物理分離-藉以將個別對映異構體之宏觀結晶人工分離之技術。若獨立對映異構體之晶體存在，亦即，物質為聚結物且晶體在視覺上明顯，則可使用此技術；

ii) 同時結晶-個別對映異構體分別自外消旋體之溶液結晶的技術，僅在對映異構體為固態聚結物時才可能；

iii) 酶促解析-藉助於對映異構體與酶之反應速率不同而部分或完全分離外消旋體的技術；

iv) 酶促不對稱合成-合成之至少一個步驟使用酶促反應以獲得所需對映異構體之對映異構純或富含合成前驅體的合成技術；

v) 化學不對稱合成-在於產物中產生不對稱性(亦即對掌性)之條件下自非對掌性前驅體合成所需對映異構體的合成技術，其可藉由對掌性催化劑或對掌性助劑達成；

vi) 非對映異構體分離-使外消旋化合物與將個別對映異構體轉化為非對映異構體之對映異構性純的試劑(對掌性助劑)反應的技術。隨後所得非對映異構體藉由層析或結晶藉助於其現在更明顯之結構差異分離且稍後移除對掌性助劑，獲得所需對映異構體；

vii) 第一及第二級不對稱轉化-如下技術，其中來自外消旋體之非對映異構體快速平衡以優先溶解來自所需對映異構體之非對映異構體，其中來自所需對映異構體之非對映異構體優先結晶會干擾平衡，使得最終大體上所有物質均轉化為來自所需對映異構體之結晶非對映異構體。接著自非對映異構體釋放所需對映異構體；

viii) 動力學解析-此技術指藉助於對映異構體與對掌性非外消旋試劑

或催化劑在動力學條件下不相等之反應速率達成外消旋體之部分或完全解析(或部分解析化合物之進一步解析)；

ix) 自非外消旋前驅體進行對映異構特異性合成-自非對掌性起始物質獲得所要對映異構體且其中立體化學完整性在合成過程中不會或僅最低限度地受損的合成技術；

x) 對掌性液相層析-外消旋體之對映異構體藉助於其與固定相之不同相互作用(包括經由對掌性HPLC)以液體行動相分離之技術。固定相可由對掌性物質製得或移動相可含有另一對掌性物質以引起不同相互作用；

xi) 對掌性氣相層析-外消旋體揮發且對映異構體藉助於其在氣體移動相中與含有固定非外消旋對掌性吸附劑相之管柱之不同相互作用分離的技術；

xii) 用對掌性溶劑萃取-藉助於一種對映異構體優先溶解於特定對掌性溶劑中來分離對映異構體的技術；

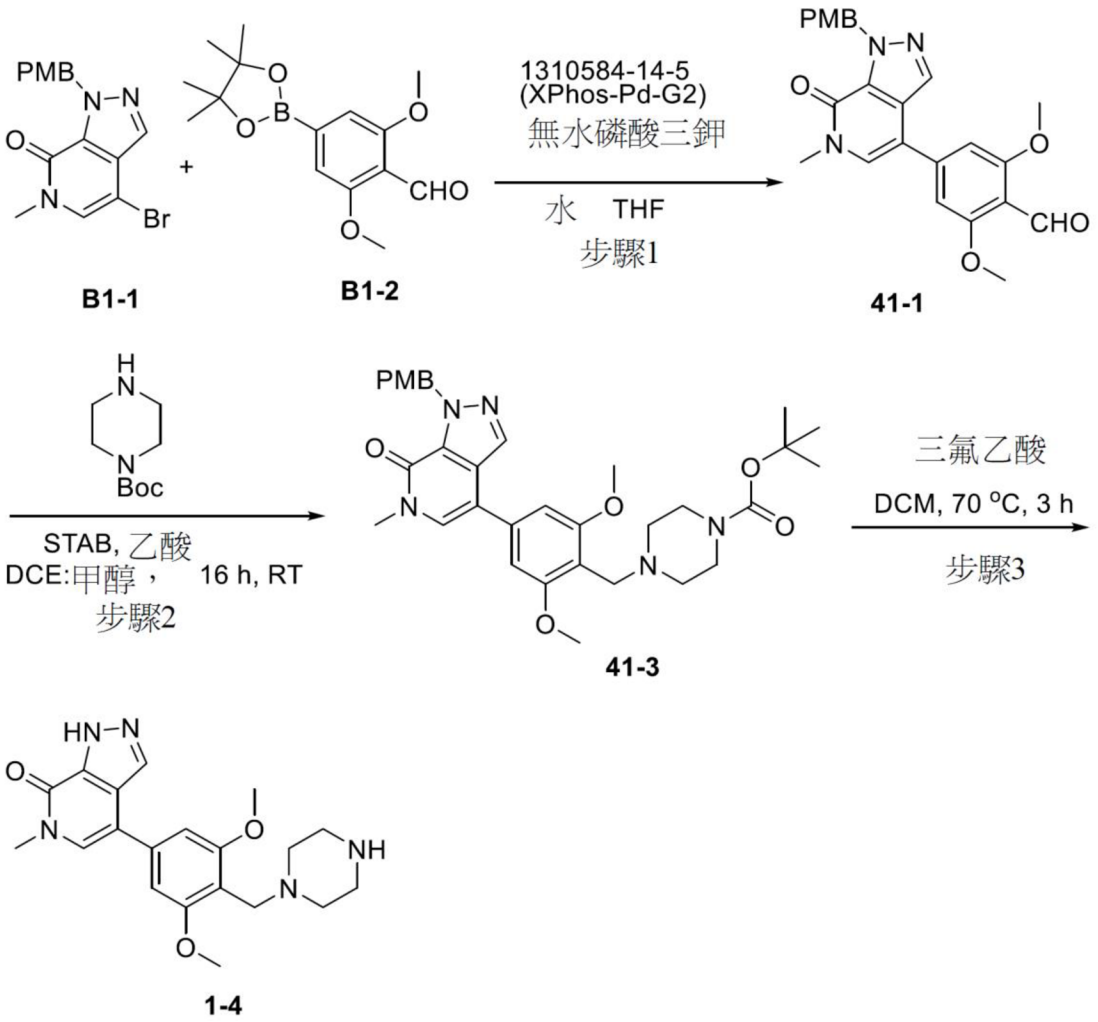
xiii) 跨越對掌性膜轉運-使外消旋體與薄膜障壁接觸的技術。障壁通常分離兩種可互溶流體，一種含有外消旋體，且驅動力(諸如濃度或壓力差)引起跨越膜障壁之優先轉運。分離藉由膜之非外消旋對掌性性質而進行，該性質僅允許外消旋體之一種對映異構體穿過。

xiv) 模擬移動床層析用於一個實施例中。多種對掌性固定相為市售的。

X. 用於本發明中之構築嵌段的合成

【0534】

合成4-(3,5-二甲氧基-4-(哌啉-1基甲基)苯基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮



步驟1：用氬氣吹掃無水磷酸三鉀(2.74 g，12.92 mmol)於THF (150 mL)及水(5 mL)中之經攪拌溶液15分鐘。隨後，向反應混合物中添加4-溴-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(3.0 g，8.62 mmol)及2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲醛(3.78 g，12.92 mmol)且用氬氣吹掃15分鐘。向反應混合物中添加1310584-14-5 (XPhos-Pd-G2) (338.60 mg)，用氬氣吹掃10分鐘，且使其在70℃下攪拌16小時。藉由LCMS及TLC監測反應進展。反應完成後，殘餘物經由矽藻土過濾且藉由管柱層析(逆相，0.1%甲酸於乙腈中)純化，得到2,6-二甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯甲醛(**41-1**) (2.1 g，4.24 mmol，49.26%產率)。LC-MS

(ES$^+$): m/z 434.25 [M+H]$^+$

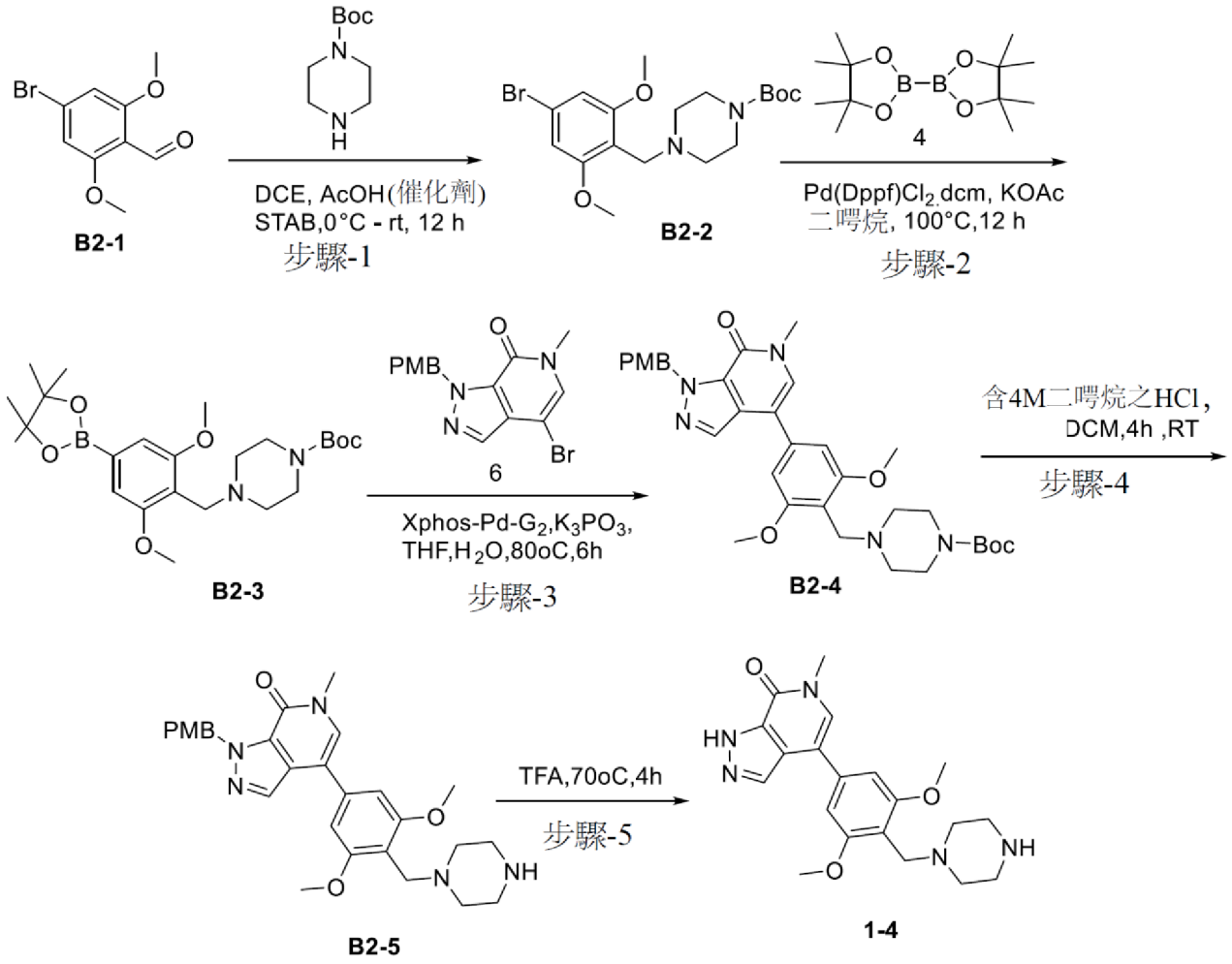
【0535】 **步驟2**：在0℃下向2,6-二甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯甲醛(**41-1**) (500 mg, 1.15 mmol)及哌啉-1-甲酸三級丁酯(257.81 mg，1.38 mmol)於DCE (3 ml)及MeOH (2 ml)中之經攪拌溶液中添加乙酸(32.99 μL，576.76 mmol)且在室溫下繼續攪拌4小時。在0℃下將三乙醯氧基硼氫化鈉(488.96 mg，2.31 mmol)添加至反應混合物中，且在室溫下繼續攪拌16小時。藉由TLC監測反應進展。反應完成後，在真空下濃縮反應混合物。將殘餘物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋且用水洗滌。將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由管柱層析(Davisil矽膠，0至50%乙酸乙酯於石油醚中)純化粗化合物，得到呈無色固體之4-(2,6-二甲氧基-4-(1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(**41-3**) (500 mg)。LC-MS (ES$^+$): m/z 604.44 [M+H]$^+$

【0536】 **步驟3**：向4-[[2,6-二甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(**41-3**) (0.88 g，1.46 mmol)於DCM (10 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(2.25 ml，29.15 mmol)且在70℃下攪拌反應物1小時。藉由TLC及LCMS監測反應進展。反應完成後，經由旋轉蒸發乾燥反應混合物且用乙腈及甲苯共蒸餾。用二乙醚濕磨粗化合物，得到4-[3,5-二甲氧基-4-(哌啉-1-基甲基)苯基]-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(**1-4**) (800 mg，68.21%產率，76%純度)。LC-MS (ES$^+$): m/z 384.35 [M+H]$^+$

【0537】

合成4-(3,5-二甲氧基-4-(哌啉-1-基甲基)苯基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡唑

并[3,4-c]吡啶-7-酮(替代途徑)



步驟-1：在0℃下向4-溴-2,6-二甲氧基-苯甲醛**B2-1** (15 g，61.21 mmol)及哌啉-1-甲酸三級丁酯(11.40 g，61.21 mmol)於無水二氯甲烷(350 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸(3.68 g，61.21 mmol，3.50 mL)。在0℃下攪拌反應混合物3h。在0℃下一次性將三乙醯氧基硼氫化鈉(25.95 g，122.42 mmol)添加至反應混合物中。反應混合物經1 h之時段緩慢升溫至室溫且在室溫下再攪拌9 h。反應完成後，將反應混合物用水(500 mL)淬滅且用DCM (2×500 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1×250 mL)進一步洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥，濃縮，得到粗產物，該粗產物藉由矽膠(100/200目)管柱層析及用30%至40% EtOAc/己烷溶離之產物來純化，得到呈淡黃色糊狀固體之4-[(4-溴-2,6-二甲氧基-苯基)甲基]哌啉-1-甲酸三級

丁 酯(20.5 g，48.38 mmol，79.03%產 率 ，98.01%純 度)。^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 6.72 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.73 (s, 2H), 3.55 (s, 4H), 2.62 (s, 4H), 1.44 (s, 9H)。LC-MS (ES^+): m/z 415$[M+H]^+$。

【0538】 **步驟2**：向4-[(4-溴-2,6-二甲氧基-苯基)甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(15 g，36.12 mmol)於1,4二噁烷(350 mL)中之經攪拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊烷(13.76 g，54.17 mmol)，接著在氬氣氛圍下於室溫添加乙酸鉀(10.63 g，108.35 mmol，6.77 mL)。將反應混合物反覆用氬氣脫氣且在氬氣氛圍下一次性添加環戊基(二苯基)磷烷二氯甲烷二氯鈀鐵(1.47 g，1.81 mmol)。將反應混合物再次反覆用氬氣脫氣，且隨後在100℃下加熱12 h。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土濾出，用乙酸乙酯(300 mL)洗滌。濃縮濾液，且用乙酸乙酯(500 mL)溶解所得物質，且用水(2×100 mL)、鹽水(1×100 mL)洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥，濃縮，得到粗產物。藉由矽膠(100/200目)管柱層析及用40%至50% EtOAc/己烷溶離之產物進一步純化粗物質，得到呈灰白色糊狀固體之4-[[2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(12 g，25.69 mmol，71.14%產率，99%純度)。^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.74 (s, 2H), 3.39 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.46 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.35 (s, 12 H)。LC MS: 二羥硼酸:RT: 1.26 min = 381.41$[M+H]^+$及二羥硼酸酯:RT: 1.75 min = 463.48 $[M+H]^+$ 注意：LCMS指示41%二羥硼酸質量及58%二羥硼酸酯質量。

【0539】 **步驟3**：向4-溴-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(1.0 g，2.87 mmol)於水(10 mL) THF (30 mL)中之經攪

拌溶液中添加4-[[2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]甲基]哌啡-1-甲酸三級丁酯**5** (1.33 g，2.87 mmol)及K_3PO_4 (1.52 g，7.18 mmol)。將所得溶液用氮氣脫氣15分鐘，隨後添加XPhos-Pd-G2 (112.98 mg，143.60 μmol)。添加催化劑之後，在80℃下加熱反應混合物6h，同時藉由LCMS及TLC監測。反應物經由矽藻土墊過濾，用EtOAc (50 mL)洗滌，蒸發濾液，獲得粗物質。藉由(矽膠，100至200目，60%至70% EtOAc於石油醚中)純化粗化合物，得到呈灰白色固體之4-[[2,6-二甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]哌啡-1-甲酸三級丁酯**7** (0.75 g，1.22 mmol，42.58%產率，98.44%純度)。

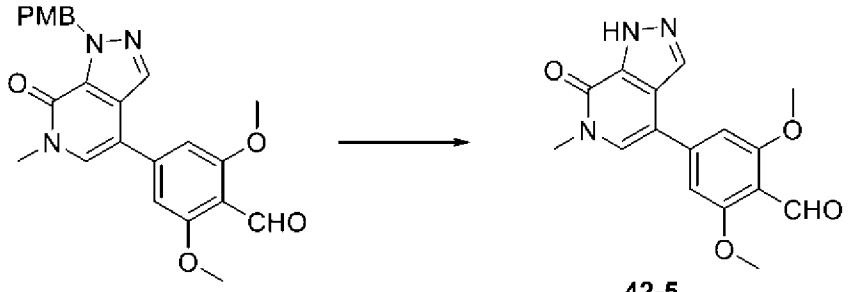
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 2 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 2 Hz, 2H), 6.61 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.15(s, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (m, 4H), 2.98 - 2.96 (m, 4H) 1.44 (s, 9H);LC-MS (ES^+): m/z 604.44 $[M+H]^+$。

【0540】 步驟4：在0℃下向4-[[2,6-二甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]哌啡-1-甲酸三級丁酯(0.75 g，1.24 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之經攪拌溶液中添加含4M二噁烷之HCl (0.4 ml，12.4 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物4 h，同時藉由TLC監測。濃縮反應混合物，獲得粗化合物。用二乙醚(50×2)及正戊烷(20×2)濕磨粗化合物，得到呈白色固體之4-[3,5-二甲氧基-4-(哌啡-1-基甲基)苯基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮HCl鹽(0.65 g，1.19 mmol，95.50%產率，98.57%純度)。其不經任何純化即用於下一步驟中。

【0541】 **步驟5**：攪拌4-[3,5-二甲氧基-4-(哌啉-1-基甲基)苯基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(1.63 g，3.24 mmol)於TFA (2.49 mL，32.37 mmol)中之經攪拌溶液，在70℃下加熱4 h，同時藉由TLC監測。完成後，濃縮反應混合物且用二乙醚(100×2)濕磨粗化合物，得到呈白色固體之4-[3,5-二甲氧基-4-(哌啉-1-基甲基)苯基]-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮TFA鹽(1.6 g，3.14 mmol，96.95%產率，97.57%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.77(s, 1H), 8.97 (bs, 2H) 8.22 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.98 (s, 2H) 4.25 (bs, 2H), 3.94 (s, 6H), 3.63 (s, 3H), 3.39 -3.40 (bs, 8H);LC-MS (ES$^+$): m/z 384.28 $[M+H]^+$。

【0542】

合成2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛



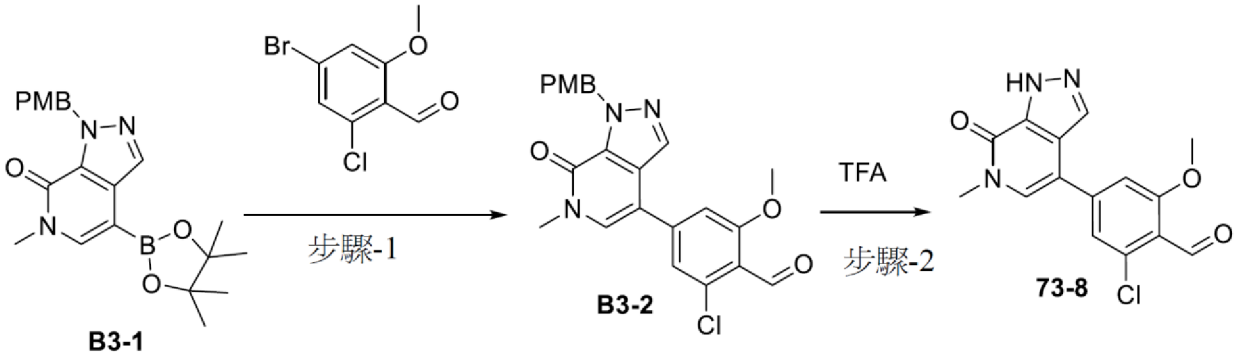
41-1　　42-5

在0℃下向化合物2,6-二甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯甲醛(1.0 g，2.31 mmol)之經攪拌溶液中添加TFA (2.63 g，23.07 mmol，1.78 mL)且在室溫下攪拌反應混合物16 h。藉由TLC監測反應進展，且完成後，濃縮反應混合物，得到粗化合物。藉由逆相，使用0.1% TFA及ACN純化粗化合物，得到呈棕色固體之2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛(0.9 g，1.90 mmol，82.16%產率，90%純度，061)。藉由LCMS確認所需化合

物。LC-MS (ES^+): m/z 314.2 $[M+H]^+$

【0543】

合成2-氯-6-甲氧基-4-(1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛



步驟-1：向1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(4 g，10.12 mmol)及4-溴-2-氯-6-甲氧基-苯甲醛(2.27 g，9.11 mmol)於THF (20.00 mmol)中之經攪拌溶液中添加乙酸鉀(2.98 g，30.36 mmol，1.90 mL)於水(7 mL)中之溶液。隨後，吹掃氬氣20 min，接著添加環戊基(二苯基)磷烷二氯甲烷二氯鈀鐵(413.22 mg，506.00 μmol)且脫氣。將混合物加熱至70℃且維持4小時。藉由TLC監測反應。隨後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取，且用鹽水溶液洗滌有機層，分離，經Na_2SO_4乾燥，濃縮。藉由Biotage，使用50% EA於PE中純化粗產物，得到2-氯-6-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯甲醛(1.1 g，2.51 mmol，24.82%產率，淡黃色固體)。LC-MS (ES^+): m/z 438.30 $[M+H]^+$

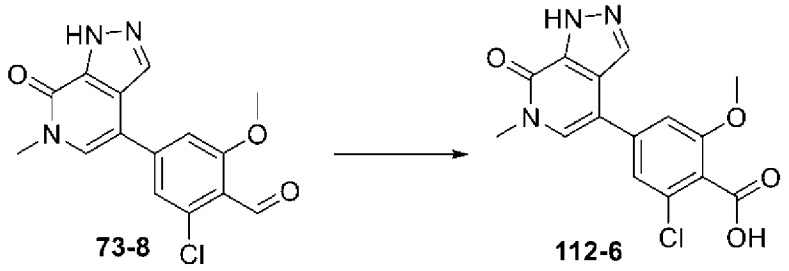
【0544】 **步驟-2**：向化合物2-氯-6-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯甲醛(0.25 g，570.94 μmol)中添加99%三氟乙酸(2.96 g，25.96 mmol，2 mL)。在70℃下加熱反應混合物1小時。藉由TLC及LCMS監測反應之完成。反應完成後，在

真空下移除過量TFA且用二乙醚(2×5 mL)洗滌粗產物，得到呈淺棕色固體之2-氯-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛(0.21 g，470.97 μmol，82.49%產率，96.83%純度，061)。

LC-MS (ES^+): m/z 318.27 $[M+H]^+$

【0545】

合成2-氯-6-甲氧基-4-(1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛

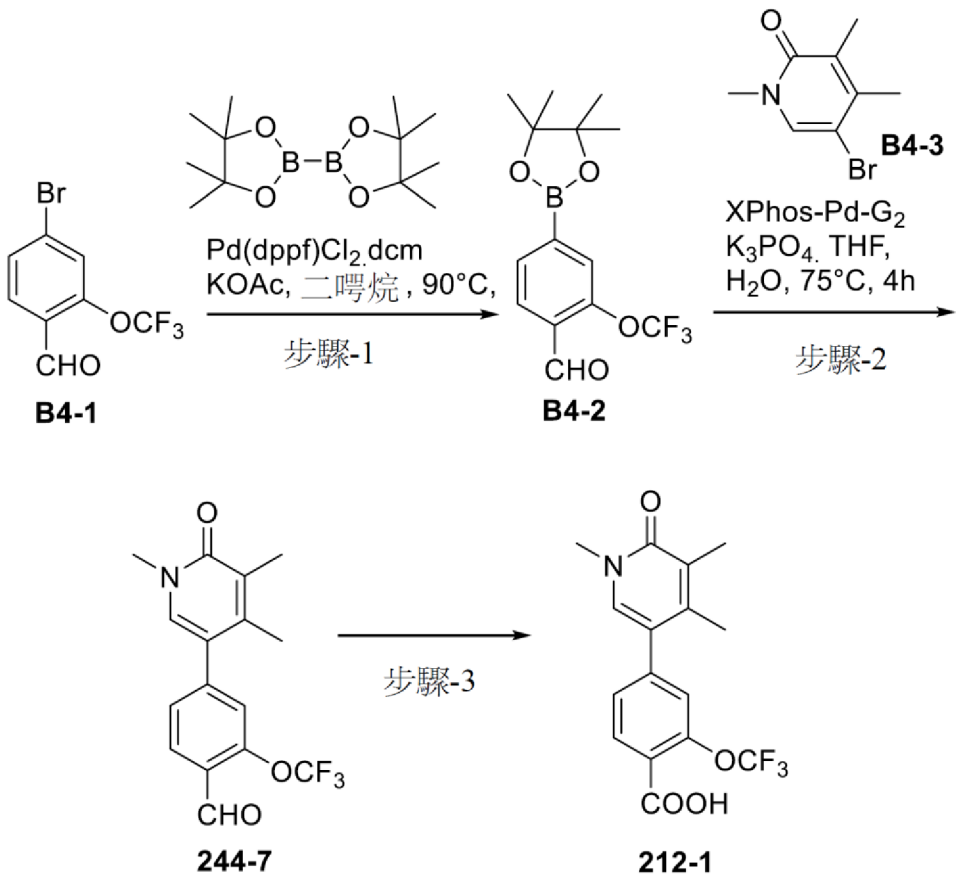


向2-氯-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛(0.3 g，694.85 μmol，061)於1,4-二噁烷(5 mL)中之經攪拌溶液中添加2-甲基丁-2-烯(389.85 mg，5.56 mmol)。隨後，將亞氯酸鈉(314.22 mg，3.47 mmol)與磷酸二氫鈉(1.67 g，13.90 mmol)之混合物緩慢添加至反應混合物且使其在室溫下攪拌1h。完成後，在減壓下直接蒸發反應物質。藉由使用逆相純化粗物質。用30% ACN/1% FA水溶液溶離所需產物，得到淺棕色固體2-氯-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲酸(100 mg，282.39 μmol，40.64%產率，94.24%純度)。

LC-MS (ES^+): m/z 334.32 $[M+H]^+$

【0546】

合成2-(三氟甲氧基)-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯甲酸



步驟1：向4-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲醛(5 g，18.59 mmol)於1,4-二噁烷(120 mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(7.08 g，27.88 mmol)及乙酸鉀(5.47 g，55.76 mmol)且用氬氣脫氣20 min。最後，添加$Pd(dppf)Cl_2$. DCM複合物(0.758 g，0.929 mmol)且再次用氬氣脫氣10 min且在90℃下攪拌16 h，同時藉由TLC及LCMS監測反應。完成後，經由矽藻土墊過濾反應物質。將粗物質用水(200 ml)淬滅且用EtOAc (2×200 ml)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈棕色固體之粗化合物4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯甲醛(5 g，51.07%產率，60%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 233.94 $[M-H]^-$ (二羥硼酸質量)

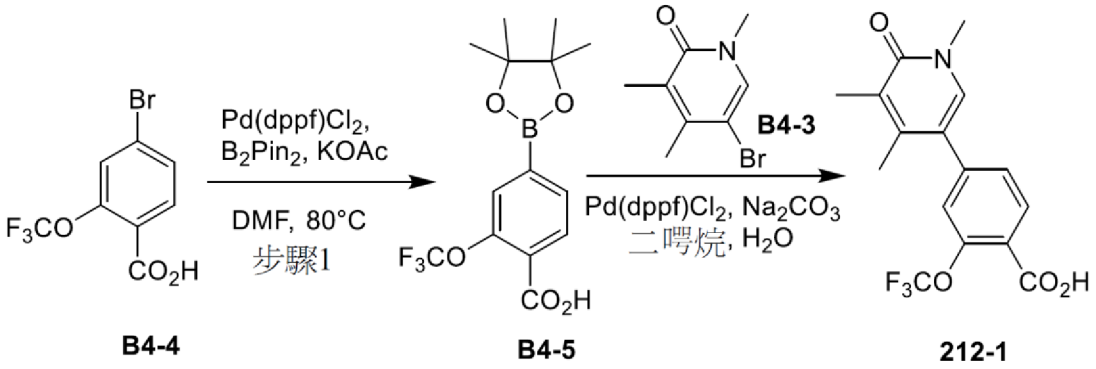
【0547】**步驟-2**：向5-溴-1,3,4-三甲基-吡啶-2-酮(3 g，13.88 mmol)於THF (80 mL)中之經攪拌溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二

氧雜硼戊環-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯甲醛(4.39 g，13.88 mmol)及溶於水(20 mL)中之K_3PO_4 (4.72 g，34.71 mmol，2.02 mL)。將所得溶液用氬氣脫氣20分鐘，隨後添加XPhos-Pd-G2 (0.544 g，0.694 mmol)且再次用氬氣脫氣10 min且在75℃下攪拌4h，同時藉由LCMS及TLC監測。反應混合物經由矽藻土墊過濾，用EtOAc (100 mL)洗滌，蒸發濾液，獲得粗物質。藉由(矽膠，100至200目，60%至70% EtOAc於石油醚中)純化粗化合物，得到呈淺黃色固體之2-(三氟甲氧基)-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-pyridyl)苯甲醛**5** (3.5 g，74.14%產率，95.67%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 326.30 $[M+H]^+$

【0548】 **步驟-3**：在25℃下向2-(三氟甲氧基)-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯甲醛(3.5 g，10.76 mmol)於THF (130 mL)中之經攪拌溶液中添加2-甲基-2-丁烯(6.04 g，86.08 mmol，9.12 mL)，接著添加亞氯酸鈉(4.87 g，53.80 mmol)及溶於水(70 mL)中之磷酸二氫鈉(25.82 g，215.20 mmol)，在室溫下攪拌3h。藉由TLC確認反應完成。將反應混合物濃縮至一半數量以獲得粗產物，該粗產物藉由用甲醇濕磨，接著用水洗滌來純化，得到2-(三氟甲氧基)-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯甲酸(2.3 g，6.44 mmol，59.87%產率，95.58%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 342.12 $[M+H]^+$

【0549】

合成2-(三氟甲氧基)-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯甲酸(替代路徑)



B4-4　　B4-5　　212-1

步驟-1：在氮氣氛圍下，於15℃向**B4-4** (10 g，35.1 mmol，1當量)及B_2Pin_2 (13.4 g，52.6 mmol，1.5當量)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(150 mL)中之混合物中添加乙酸鉀(17.2 g，175 mmol，5當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (2.57 g，3.5 mmol，0.1當量)。在80℃下攪拌混合物15小時；在藉由HPLC監測之反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫；真空濃縮混合物以移除部分溶劑；將殘餘物稀釋於水(200 mL)中，用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，真空濃縮，得到殘餘物；用石油醚(50 V)濕磨殘餘物，過濾懸浮液且真空乾燥濾餅，得到呈白色固體之產物(8.5 g，73%產率)。

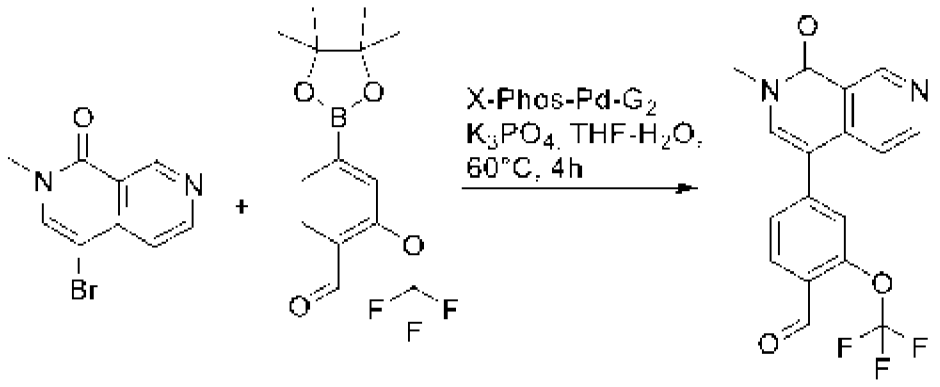
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 1.29 (s, 12H)。

【0550】**步驟-2**：在氮氣氛圍下，於10℃向**B4-5** (5 g，23.1 mmol，1當量)及化合物-**9** (8.45 g，25.5 mmol，1.1當量)於二噁烷(60 mL)、水(20 mL)中之混合物中添加碳酸鈉 (6.13 g，57.9 mmol，2.5當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (847 mg，1.16 mmol，0.05當量)。在80℃下攪拌混合物13小時。真空濃縮混合物以移除二噁烷；隨後用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取水相。藉由HCl (2N)將水相酸化至pH 5，沈澱出固體。過濾懸浮液，且真空乾燥固體；用乙酸乙酯(10 mL)濕磨固體，得到呈白色固體之產物(5.5 g，67%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

【0551】

合成4-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-2,7-啶啶-4-基)-2-(三氟甲氧基)苯甲醛

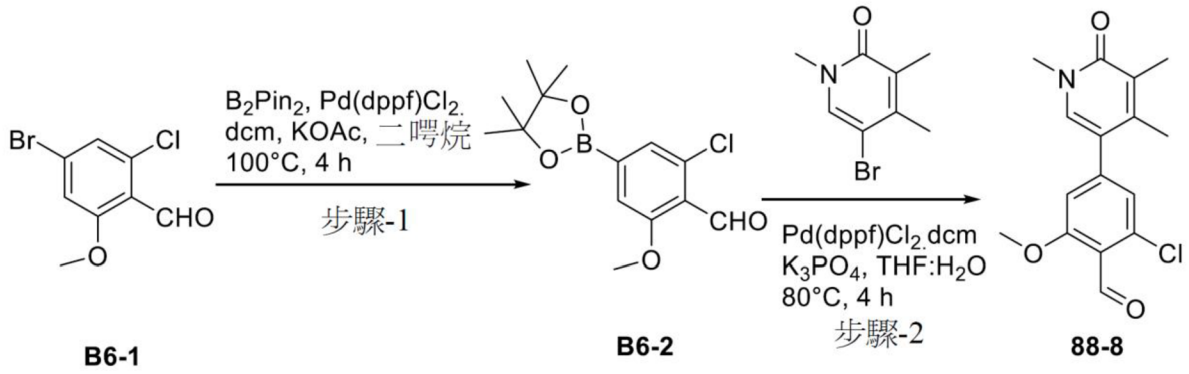


B5-1　　B5-2　　B5-3

在氬氣氛圍下，於室溫向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯甲醛(化合物-3) (3.98 g，12.60 mmol)於無水THF (80 mL)中之經攪拌溶液中添加4-溴-2-甲基-2,7-啶啶-1-酮(3 g，12.60 mmol)，接著添加溶於水(20 mL)中之磷酸鉀(K_3PO_4) (6.69 g，31.51 mmol)，且用氬氣吹掃所得混合物多達30分鐘。在此之後，添加1310584-14-5 (Xphoss Pd G2) (0.495 g，0.63 mmol)且在75℃下加熱所得混合物以回流多達4h。藉由TLC監測反應完成。完成後，使反應混合物達到室溫且用冰冷水(100 mL)稀釋，濾出所得固體且高真空乾燥，得到粗物質，該粗物質藉由正戊烷(100 mL)濕磨，得到固體混合物，該固體混合物在甲醇(80 mL)中再回流且過濾，得到呈棕色固體之4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-啶啶-4-基)-2-(三氟甲氧基)苯甲醛(2.5 g，6.54 mmol，51.36%產率，92%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 349.51 $[M+H]^+$

【0552】

合成2-氯-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯甲醛



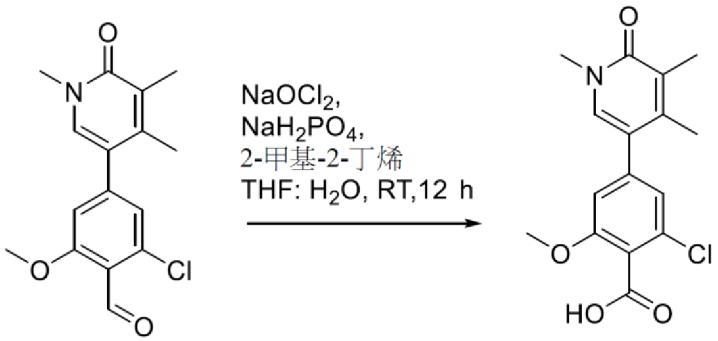
步驟-1：向4-溴-2-氟-6-甲氧基苯甲醛及4-溴-2-氯-6-甲氧基-苯甲醛(3.85 g，15.43 mmol)於1,4-二噁烷(40 mL)中之經攪拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊烷(4.70 g，18.52 mmol)，接著在氬氣氛圍下於室溫添加乙酸鉀(3.79 g，38.58 mmol)。將反應混合物反覆地用氬氣脫氣且在氬氣氛圍下一次性添加環戊基(二苯基)磷烷二氯甲烷二氯鈀鐵(0.63 g，0.77 mmol)。將反應混合物反覆地再次用氬氣脫氣，且隨後加熱以在90℃下回流4 h。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土濾出，用乙酸乙酯(200 mL)洗滌。濃縮濾液，得到殘餘物質。將殘餘物質溶於乙酸乙酯(200 mL)中且用水(2×50 mL)、鹽水(1×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析，使用矽膠(100/200目)及用30%至40% EtOAc/己烷溶離之產物來純化粗產物，得到呈淺黃色固體之2-氯-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲醛(4 g，83.04%產率，95%純度)。LC-MS (ES^+): m/z $[M+H]^+$ 215.13 (觀測到對應的二羥硼酸物質)

【0553】 **步驟-2**：在室溫下在密封管中向5-溴-1,3,4-三甲基-吡啶-

2-酮(1 g，4.63 mmol)及2-氯-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲醛**2** (2.06 g，6.94 mmol)於二噁烷(15 mL)及水(5 mL)中之經攪拌混合物中添加磷酸三鉀(2.46 g，11.57 mmol)且用氬氣吹掃所得混合物10分鐘。將環戊基(二苯基)磷烷二氯甲烷二氯鈀鐵(0.18 g，0.23 mmol)添加至反應混合物中且再次用氬氣使反應混合物脫氣5分鐘，且隨後在80℃下加熱4 h。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土濾出，用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。自濾液分配有機層且濃縮，得到粗物質，該粗物質藉由管柱層析，使用矽膠(100/200目)及用60% EtOAc/石油醚溶離之產物來純化，得到2-氯-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯甲醛(0.920 g，61.76%產率，95%純度)。LC-MS (ES$^+$): m/z 306.31 $[M+H]^+$

【0554】

合成2-氯-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯甲酸



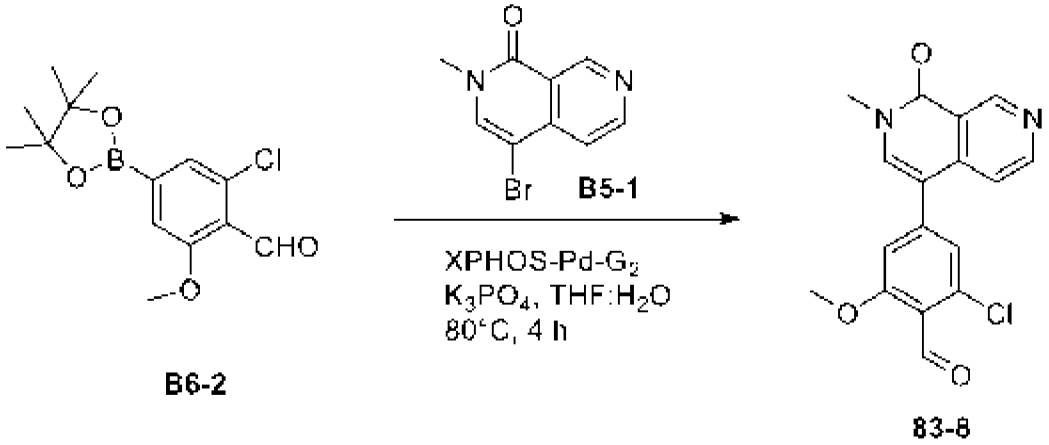
88-8　　208-1

在0℃下向2-氯-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯甲醛(500 mg，1.64 mmol)於THF (25 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加2-甲基-2-丁烯(917.50 mg，13.08 mmol)，接著一次性添加亞氯酸鈉(739.48 mg，8.18 mmol)且逐滴添加溶於水(20 mL)中之磷酸二氫鈉(3.92 g，32.71 mmol)。反應混合物經30分鐘之時段緩慢升溫至室溫且在室溫下

再攪拌6h。藉由TLC確認反應完成。如此濃縮反應混合物，獲得粗產物，該粗產物藉由用水/甲醇濕磨純化，且過濾沈澱出之固體，充分乾燥，得到呈灰白色固體之2-氯-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯甲酸(400 mg，70.90%產率，93.26%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 322.12 $[M+H]^+$

【0555】

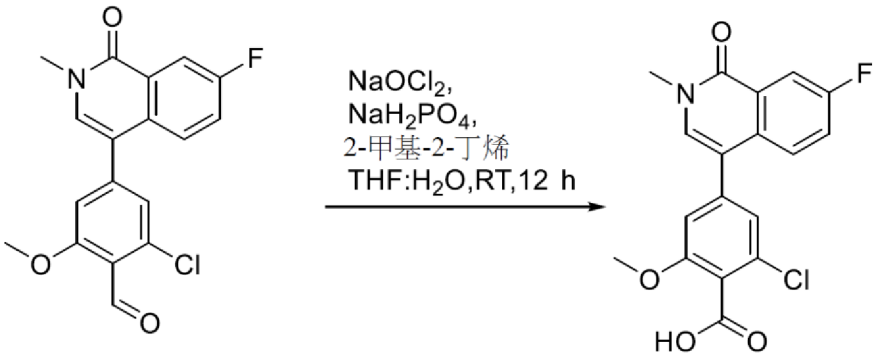
合成2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)苯甲醛



在室溫下在密封管中向4-溴-2-甲基-2,7-萘啶-1-酮(1 g，4.18 mmol)於無水THF (40 mL)中之經攪拌溶液中添加2-氯-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲醛(1.24 g，4.18 mmol)，接著在氬氣氛圍下添加溶於水(10 mL)中之磷酸三鉀(2.22 g，10.46 mmol)。將反應混合物反覆地用氬氣脫氣，且一次性向反應混合物中添加Pd-Xphos-G2催化劑(0.16 g，0.20 mmol)。將反應混合物再次用氬氣脫氣且隨後在80℃下加熱4 h。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土濾出，用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。自濾液分配有機層且濃縮，得到粗物質。藉由逆相管柱層析，使用0.1% FA水溶液及乙腈作為溶離劑梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體之2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-萘啶-4-基)苯甲醛(0.30 g，21.46%產率，85.97%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 329.17 $[M+H]^+$

【0556】

合成2-氯-4-(7-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)-6-甲氧基苯甲酸

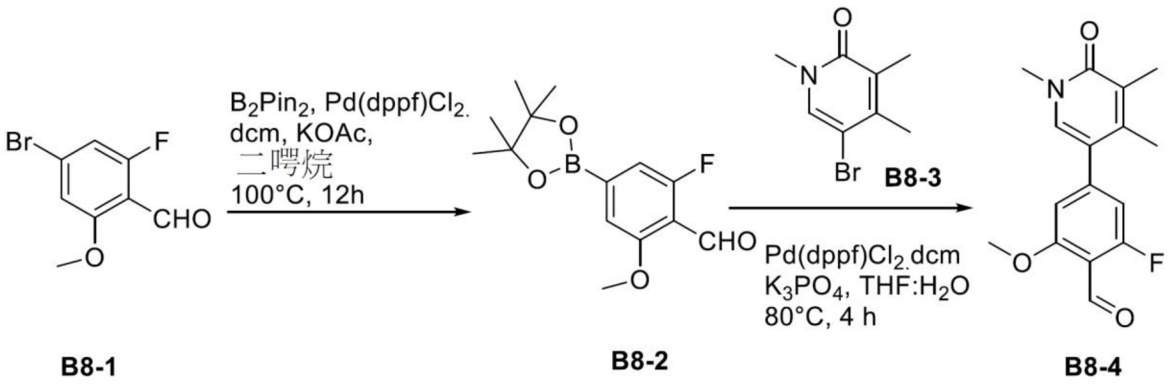


B7-1 **B7-2**

在0℃下向2-氯-4-(7-氟-2-甲基-1-側氧基-4-異喹啉基)-6-甲氧基-苯甲醛(0.17 g，0.49 mmol)於THF (25 mL)中之經攪拌溶液中添加2-甲基-2-丁烯(0.27 g，3.93 mmol)，接著逐滴添加亞氯酸鈉(0.22 g，2.46 mmol)及溶於水(10 mL)中之磷酸二氫鈉(1.18 g，9.83 mmol)。反應混合物經30分鐘之時段緩慢升溫至室溫且在室溫下攪拌12 h。藉由TLC確認反應完成。將反應混合物濃縮至一半數量以獲得粗產物，該粗產物藉由用甲醇/水濕磨來純化，得到呈白色固體之2-氯-4-(7-氟-2-甲基-1-側氧基-4-異喹啉基)-6-甲氧基-苯甲酸(0.12 g，64.09%產率，95%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 362.25 $[M+H]^+$

【0557】

合成2-氟-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯甲醛



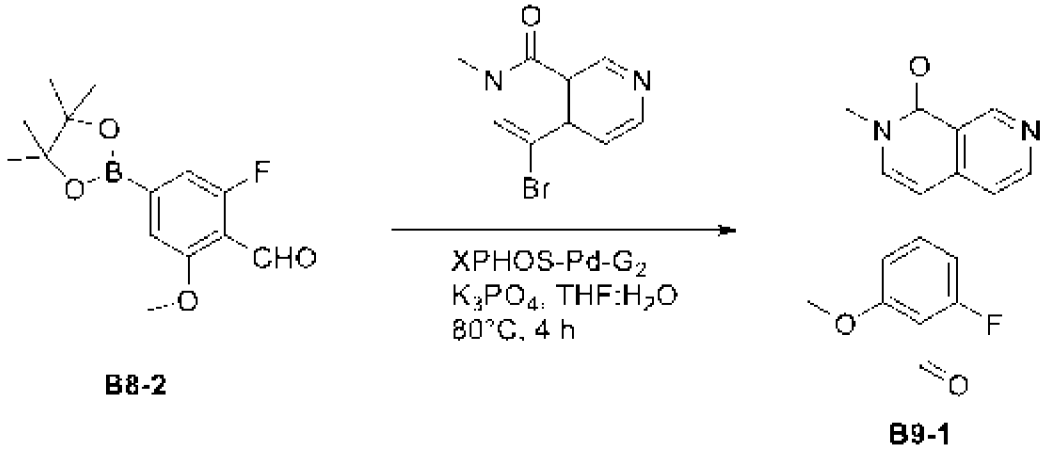
步驟-1：向4-溴-2-氟-6-甲氧基苯甲醛(7 g，30.04 mmol)於1,4-二噁烷(300 mL)中之經攪拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊烷(11.44 g，45.06 mmol)，接著在氬氣氛圍下於室溫添加乙酸鉀(8.84 g，5.63 mL)。將反應混合物反覆地用氬氣脫氣且在氬氣氛圍下一次性添加環戊基(二苯基)磷烷二氯甲烷二氯鈀鐵(1.23 g，1.50 mmol)。將反應混合物反覆地再次用氬氣脫氣，且隨後加熱以在90℃下回流12 h。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土濾出，用乙酸乙酯(200 mL)洗滌。濃縮濾液，得到殘餘物質。將殘餘物質溶於乙酸乙酯(300 mL)中且用水(2×100 mL)、鹽水(1×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。將粗產物用戊烷(500 mL)濕磨，充分攪拌且經由矽藻土過濾。濃縮濾液，得到固體，其用己烷(25 mL)製成漿料，濾出，用己烷(10 mL)洗滌，充分乾燥，得到呈淡棕色固體之產物2-氟-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲醛(4.1 g，46.29%產率，95%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 199.17 $[M+H]^+$ (觀測到對應的二羥硼酸物質)

【0558】**步驟-2**：在室溫下在密封管中向5-溴-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(1 g，4.63 mmol)於無水THF (50 mL)中之經攪拌溶液中添加2-氟-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲醛(1.30 g，

4.63 mmol)，接著在氬氣氛圍下添加溶於水(15 mL)中之磷酸三鉀(2.46 g，11.57 mmol)。將反應混合物反覆地用氬氣脫氣且向反應混合物中一次性添加環戊基(二苯基)磷烷二氯甲烷二氯鈀鐵(0.18 g，0.23 mmol)。將反應混合物再次用氬氣脫氣且隨後在80℃下加熱4 h。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土濾出，用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。自濾液分配有機層且濃縮，得到粗物質。藉由管柱層析，使用矽膠(100/200目)及用4%至5% MeOH/EtOAc溶離之產物來純化粗產物，得到呈灰白色固體之2-氟-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯甲醛(0.45 g，32.40%產率，96.40%純度)。LC-MS (ES$^+$): m/z 290.52 $[M+H]^+$

【0559】

合成2-氟-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)苯甲醛



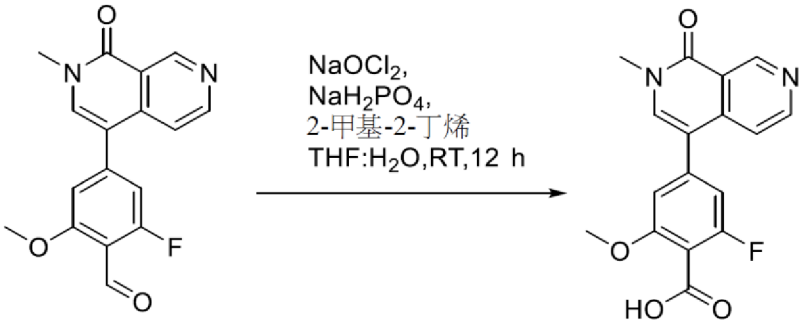
B8-2　　B9-1

在室溫下在密封管中向4-溴-2-甲基-2,7-萘啶-1-酮(2 g，8.37 mmol)於無水THF (50 mL)中之經攪拌溶液中添加2-氟-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲醛(2.34 g，8.37 mmol)，接著在氬氣氛圍下添加溶於水(15 mL)中之磷酸三鉀(4.44 g，20.91 mmol)。將反應混合物反覆地用氬氣脫氣，且一次性向反應混合物中添加Pd-Xphos-G2催化劑(0.32 g，0.41 mmol)。將反應混合物再次用氬氣脫氣且隨後在80℃下加熱

4 h。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土濾出，用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。自濾液分配有機層且濃縮，得到粗物質。藉由逆相管柱層析，使用0.1% FA水溶液及乙腈作為溶離劑梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體之2-氟-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-啶啶-4-基)苯甲醛**7** (1.90 g，72.15%產率，99.21%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 313.14 $[M+H]^+$

【0560】

合成2-氟-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-2,7-啶啶-4-基)苯甲酸

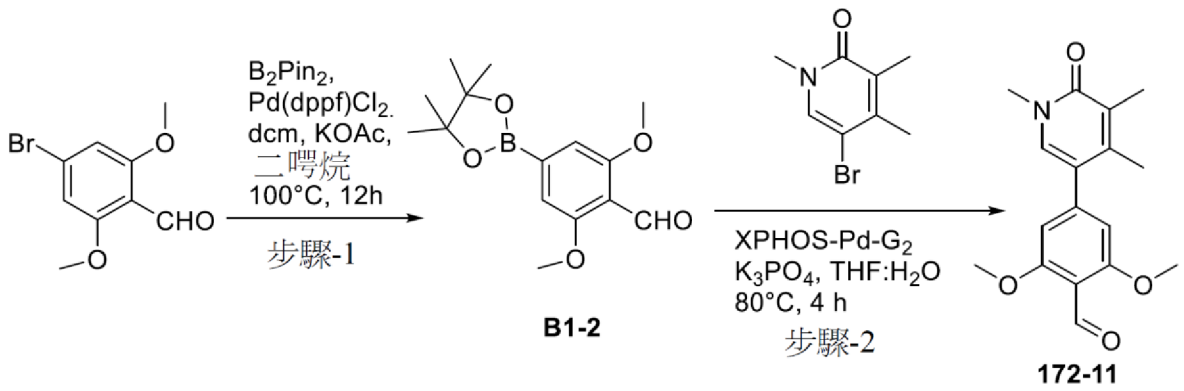


B9-1 **B10-1**

在0℃下向2-氟-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-啶啶-4-基)苯甲醛**7** (0.40 g，1.28 mmol)於THF (15 mL)中之經攪拌溶液中添加2-甲基-2-丁烯(0.71 g，10.25 mmol)，接著添加亞氯酸鈉(0.57 g，6.40 mmol)及溶於水(10 mL)中之磷酸二氫鈉(3.07 g，25.62 mmol)。反應混合物經30分鐘之時段緩慢升溫至室溫且在室溫下攪拌6 h。藉由TLC確認反應完成。將反應混合物濃縮至一半數量以獲得粗產物，該粗產物藉由用甲醇/水濕磨來純化，得到呈灰白色固體之2-氟-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-啶啶-4-基)苯甲酸(0.22 g，50.46%產率，96.44%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 329.22 $[M+H]^+$

【0561】

合成2,6-二甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯甲醛



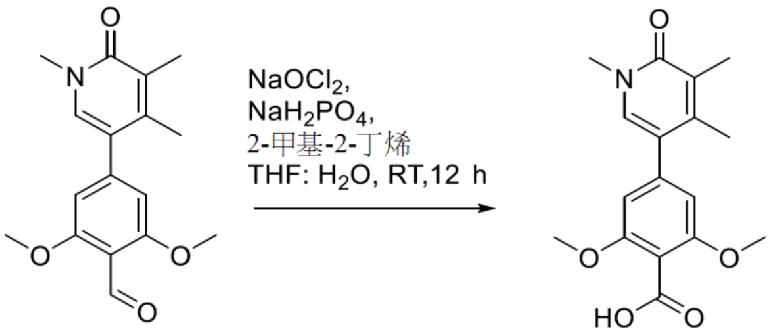
步驟-1：向4-溴-2,6-二甲氧基-苯甲醛(10 g，40.80 mmol)於1,4-二噁烷(300 mL)中之經攪拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊烷(15.54 g，61.21 mmol)，接著在氬氣氛圍下於室溫添加乙酸鉀(12.01 g，122.41 mmol)。將反應混合物反覆地用氬氣脫氣且在氬氣氛圍下一次性添加環戊基(二苯基)磷烷二氯甲烷二氯鈀鐵(1.67 g，2.04 mmol)。將反應混合物反覆地再次用氬氣脫氣，且隨後加熱以在95℃下回流12 h。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土濾出，用乙酸乙酯(200 mL)洗滌。濃縮濾液，得到殘餘物質。將殘餘物質溶於乙酸乙酯(500 mL)中且用水(2×100 mL)、鹽水(1×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由矽膠(100/200目)管柱層析及用30%至40% EtOAc/石油醚溶離之產物來純化粗產物，得到呈淡棕色固體之2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲醛**2** (7 g，55.79%產率，95%純度)。

【0562】 **步驟-2**：在室溫下在密封管中向5-溴-1,3,4-三甲基-吡啶-2-酮(2 g，9.26 mmol)於無水THF (50 mL)中之經攪拌溶液中添加2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲醛**2** (2.70 g，9.26 mmol)，接著在氬氣氛圍下添加溶於水(15 mL)中之磷酸三鉀(4.91 g，23.14 mmol)。將反應混合物反覆地用氬氣脫氣，且一次性向反應混合物

中添加XPhos-PdG$_2$催化劑(0.36 g，0.46 mmol)。將反應混合物再次用氬氣脫氣且隨後在80℃下回流4 h。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土濾出，用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。自濾液分配有機層且濃縮。藉由逆相管柱層析，使用0.1% FA水溶液及乙腈作為溶離劑梯度進一步純化所得粗產物，得到呈灰白色固體之2,6-二甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯甲醛(1.45 g，4.63 mmol，96.22%純度)。LC-MS (ES$^+$): m/z 302.27 [M+H]$^+$

【0563】

合成2,6-二甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯甲酸

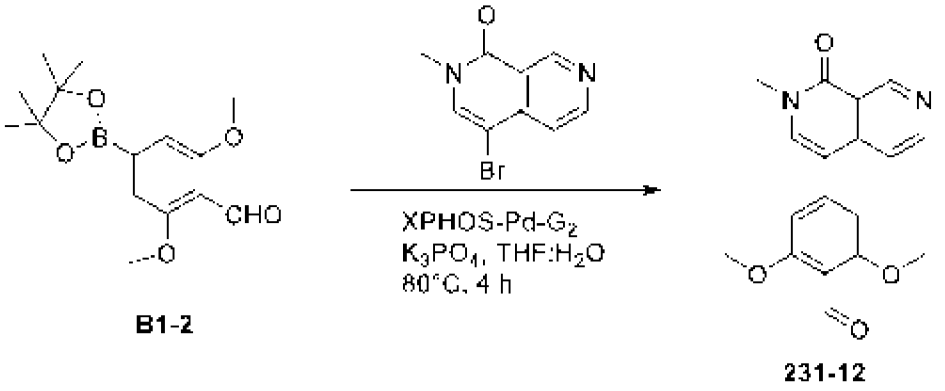


172-11 **B11-1**

在0℃下向2,6-二甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯甲醛(1 g，3.32 mmol)於THF (50 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加2-甲基-2-丁烯(1.86 g，26.55 mmol)，接著添加亞氯酸鈉(1.50 g，16.59 mmol)及含磷酸二氫鈉(7.96 g，66.37 mmol)之水(20 mL)。反應混合物經30分鐘之時段緩慢升溫至室溫且在室溫下攪拌12 h。反應完成後，將反應混合物濃縮至總體積之1/4，且過濾沈澱出之無色固體，用水(10 mL)洗滌，充分乾燥，得到呈白色固體之2,6-二甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯甲酸(0.65 g，59.90%產率，97.04%純度)。LC-MS (ES$^+$): m/z 318.32 [M+H]$^+$

【0564】

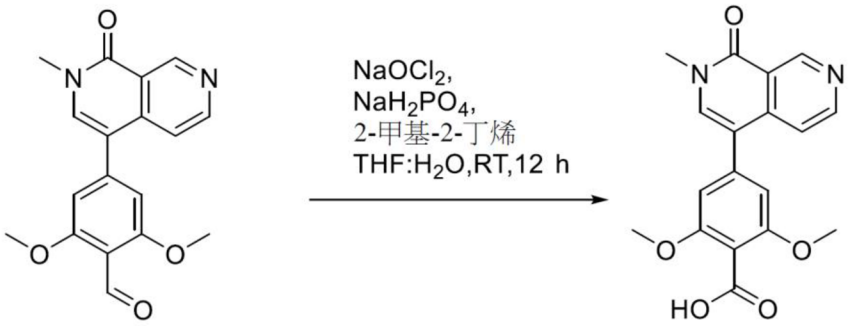
合成2,6-二甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-2,7-啶啶-4-基)苯甲醛



在室溫下在密封管中向4-溴-2-甲基-2,7-啶啶-1-酮(2 g，8.37 mmol)於無水THF (50 mL)中之經攪拌溶液中添加2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲醛(2.44 g，8.37 mmol)，接著在氬氣氛圍下添加溶於水(20 mL)中之磷酸鉀(4.44 g，20.91 mmol)。將反應混合物反覆地用氬氣脫氣，且一次性向反應混合物中添加Pd-Xphos-G2催化劑(0.32 g，0.41 mmol)。將反應混合物再次用氬氣脫氣且隨後在80℃下回流4 h。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土濾出，用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。自濾液分配有機層且濃縮，得到粗物質。藉由管柱層析，使用矽膠(100/200目)及用4%至5% MeOH/EtOAC溶離之產物來純化粗產物，得到呈淡黃色固體之2,6-二甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-啶啶-4-基)苯甲醛(1.8 g，64.42%產率，97.10%純度)。LC-MS (ES$^+$): m/z 325.29 $[M+H]^+$

【0565】

合成2,6-二甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-2,7-啶啶-4-基)苯甲酸



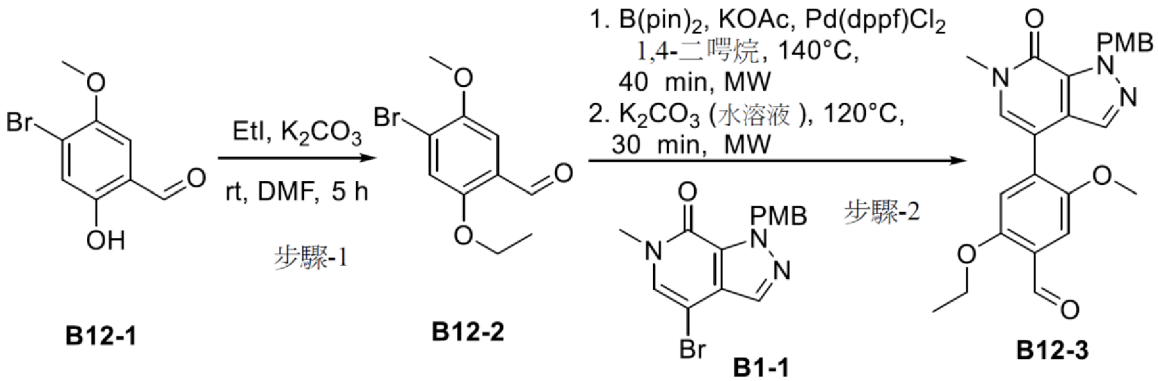
231-12　　234-2

在0℃下向2,6-二甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-啶啶-4-基)苯甲醛(0.35 g，1.08 mmol)於THF (25 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加2-甲基-2-丁烯(0.60 g，8.64 mmol)，接著添加亞氯酸鈉(0.48 g，5.40 mmol)及含磷酸二氫鈉(2.59 g，21.60 mmol)之水(20 mL)。反應混合物經30分鐘之時段緩慢升溫至室溫且在室溫下再攪拌12 h。反應完成後，將反應混合物濃縮至總體積之1/4，且過濾沈澱出之無色固體，用水(10 mL)洗滌且充分乾燥，得到呈灰白色固體之2,6-二甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-啶啶-4-基)苯甲酸**8** (0.28 g，62.95%產率，82.64%純度)。

LC-MS (ES^+): m/z 341.29 $[M+H]^+$

【0566】

合成2-乙氧基-5-甲氧基-4-(1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛



B12-1　　B12-2　　B1-1　　B12-3

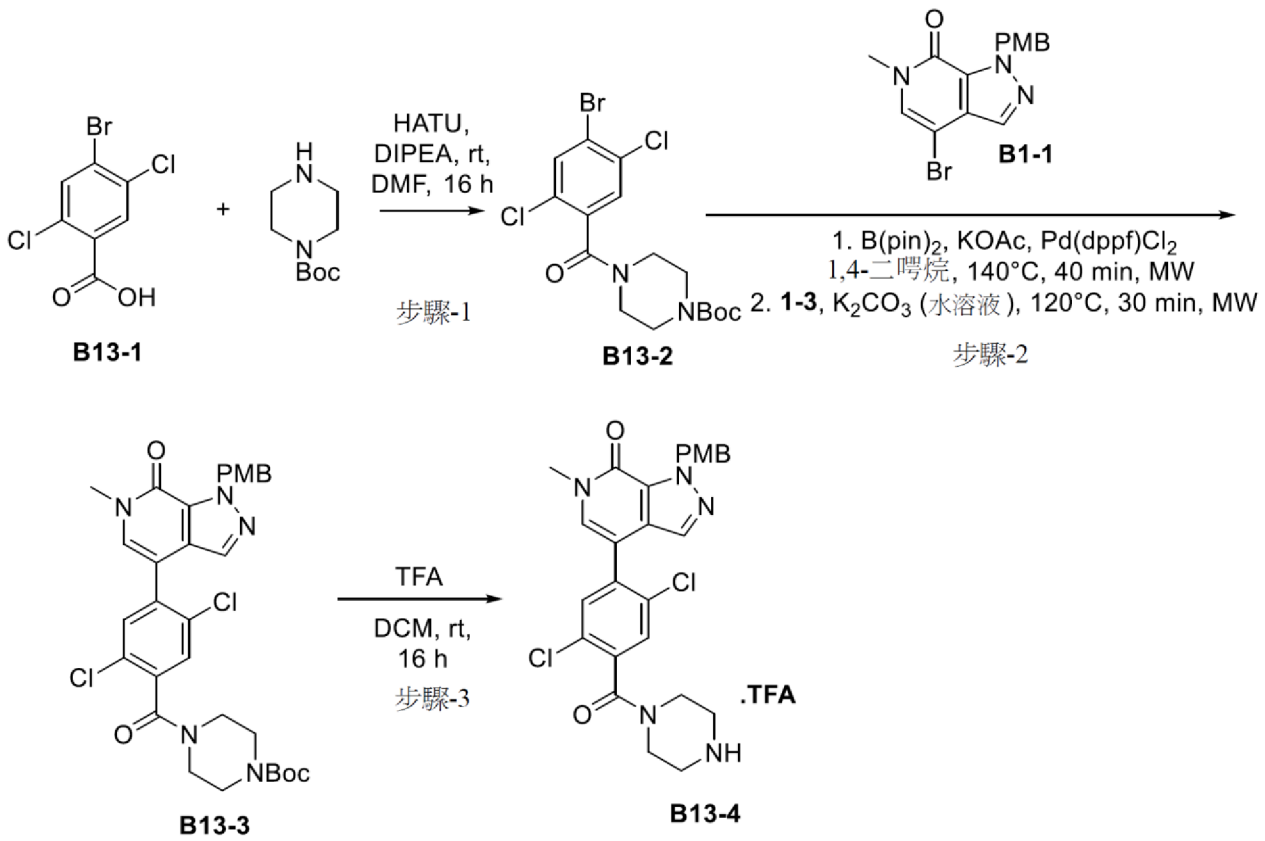
步驟-1：向4-溴-2-羥基-5-甲氧基-苯甲醛(505 mg，2.19 mmol)於

DMF (4.89 mL)中之溶液中添加碳酸鉀顆粒(906.24 mg，6.56 mmol，395.74 μL)，之後在室溫下添加碘乙烷(340.90 mg，2.19 mmol，175.72 μL)且在氬氣氛圍下攪拌5小時。反應完成後，藉由倒入水(50 mL)中來淬滅混合物，之後用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。將有機層用LiCl (5% w/v水溶液50 mL)洗滌，之後用鹽水(50 mL)、Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到殘餘物，該殘餘物經由急驟管柱層析(己烷:乙酸乙酯1:0至4:6)純化，得到呈白色固體之4-溴-2-乙氧基-5-甲氧基苯甲醛。產率- 504 mg, 89%;**LC-MS** (ES^+): m/z 260.0 $[M+H]^+$ 。

【0567】**步驟-2**：首先將環戊基(二苯基)磷烷二氯鈀鐵(112.96 mg，154.38 μmol)、**1-2** 4-溴-2-乙氧基-5-甲氧基-苯甲醛(400 mg，1.54 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(470.44 mg，1.85 mmol)、乙酸鉀(454.54 mg，4.63 mmol，289.52 μL)裝入MW小瓶(2至5 mL)中且在氬氣氛圍下懸浮於1,4-二噁烷(5.89 mL)中，並在140℃下於MW中加熱40分鐘。隨後在氬氣下向懸浮液中添加4-溴-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(134.62 mg，386.63 μmol)以及碳酸鉀(2 M，2當量)，且在120℃下再加熱30分鐘，之後藉由LCMS檢查。反應完成後，混合物經由矽藻土墊過濾且用DCM/乙酸乙酯洗滌。將濾液用水(10 mL)洗滌，之後用鹽水(50 mL)、Na_2SO_4洗滌，過濾且濃縮，得到殘餘物，該殘餘物經由急驟管柱層析(己烷:乙酸乙酯1:0至0:1)純化，得到呈區位異構體混合物形式之2-乙氧基-5-甲氧基-4-(1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛。產率- 599 mg, 82%;**LC-MS** (ES^+): m/z 448.5 $[M+H]^+$。

【0568】

合成4-(2,5-二氯-4-(哌啉-1-羰基)苯基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮



步驟-1：首先將4-溴-2,5-二氯-苯甲酸(609 mg，2.26 mmol)、哌啉-1-甲酸三級丁酯(462.27 mg，2.48 mmol，45.96 µL)、DIPEA (583.23 mg，4.51 mmol，786.02 µL)及HATU (943.71 mg，2.48 mmol)裝入小瓶中。隨後將反應物溶解於DMF (6.69 mL)中且使其在室溫下攪拌隔夜。反應完成後，用水淬滅混合物，之後用EA (3×10 mL)萃取。將有機層用LiCl (5% w/v水溶液50 mL)洗滌，之後用鹽水(50 mL)、Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到殘餘物，該殘餘物經由急驟管柱層析(己烷:乙酸乙酯1:0至0:1)純化，得到呈白色固體之4-(4-溴-2,5-二氯苯甲醯基)哌啉-1-甲酸三級丁酯 。產率- 535 mg, 54%;LC-MS (ES^+): m/z 339.0 $[M+H]^+$。

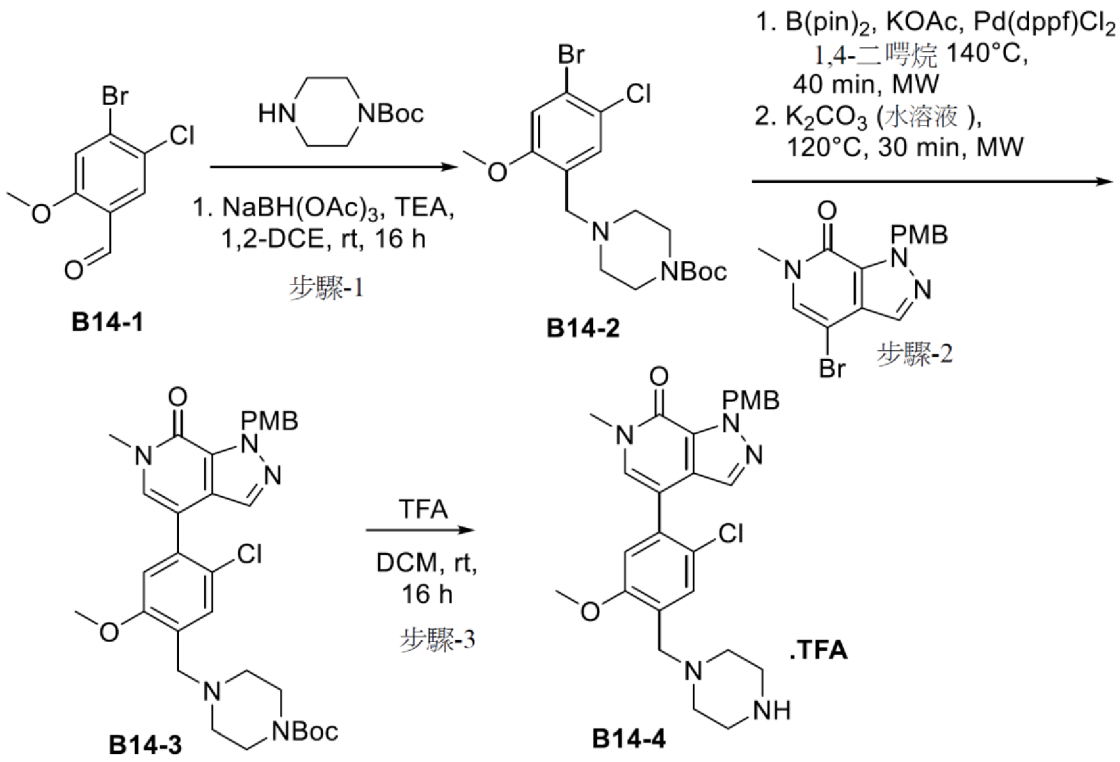
【0569】 **步驟-2**：首先將環戊基(二苯基)磷烷二氯鈀鐵(79.83 mg，109.1 µmol)、4-(4-溴-2,5-二氯-苯甲醯基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(478

mg，1.09 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(332.45 mg，1.31 mmol)、乙酸鉀(321.21 mg，3.27 mmol)裝入MW小瓶(2至5 mL)中且在氬氣氛圍下懸浮於1,4-二噁烷(5.89 mL)中，並在140℃下於MW中加熱40分鐘。隨後在氬氣下向懸浮液中添加4-溴-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(417.86 mg，1.20 mmol)以及碳酸鉀(2 M，2當量)，且在120℃下再加熱30分鐘，之後藉由LCMS檢查。反應完成後，混合物經由矽藻土墊過濾且用DCM/乙酸乙酯洗滌。將濾液用水(10 mL)洗滌，之後用鹽水(50 mL)、Na_2SO_4洗滌，過濾且濃縮，得到殘餘物，該殘餘物經由急驟管柱層析(己烷:乙酸乙酯1:0至0:1)純化，得到呈區位異構體混合物形式之4-[2,5-二氯-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯甲醯基]哌啡-1-甲酸三級丁酯。產率- 736 mg, 100%;LC-MS (ES+): m/z 626.5 $[M+H]^+$。

【0570】 **步驟-3**：首先將4-[2,5-二氯-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯甲醯基]哌啡-1-甲酸三級丁酯(736 mg，1.17 mmol)溶於DCM (5.69 mL)中，之後逐滴添加TFA (267.89 mg，2.35 mmol，181.01 μL)且使混合物在室溫下攪拌隔夜。反應完成後，將混合物濃縮至乾燥且與DCM (10 mL×2)共蒸發，之後以TFA鹽形式濃縮且不經進一步純化即用於以下步驟。產率- 752 mg, 100%;LC-MS (ES+): m/z 526.4 $[M+H]^+$。

【0571】

合成4-(2-氯-5-甲氧基-4-(哌啡-1-基甲基)苯基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮



步驟-1：首先將4-溴-5-氯-2-甲氧基-苯甲醛(782 mg，3.13 mmol)及**2**哌啉-1-甲酸三級丁酯(642.16 mg，3.45 mmol)裝入反應小瓶中且溶於1,2-DCE (10.45 mL)中，之後一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉95% (1.99 g，9.40 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌且藉由LCMS監測。反應完成後，將混合物濃縮至乾燥且經由急驟管柱層析(DCM:MeOH至多10%)純化，得到4-[(4-溴-5-氯-2-甲氧基-苯基)甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯。產率-1.01 g, 77%;**L**C-MS (ES^+): m/z 421.3 $[M+H]^+$。

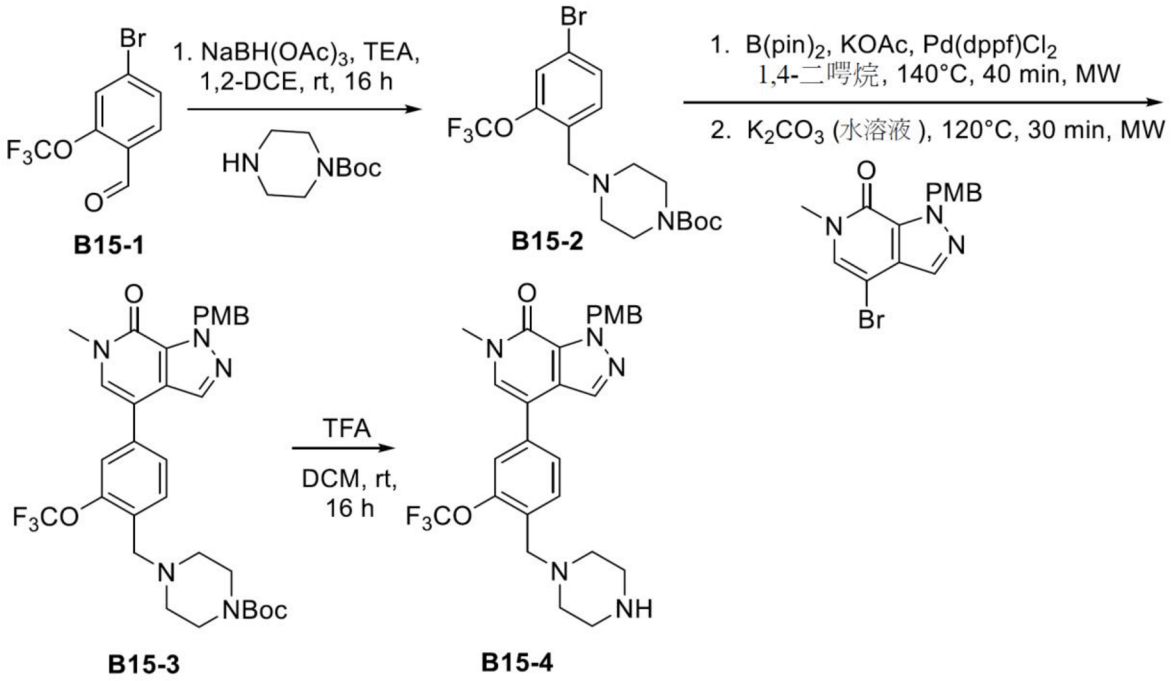
【0572】**步驟-2**：首先將環戊基(二苯基)磷烷二氯鈀鐵(127.78 mg，174.63 μmol)、4-[(4-溴-5-氯-2-甲氧基-苯基)甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(733 mg，1.75 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(532.15 mg，2.10 mmol)、乙酸鉀(514.16 mg，5.24 mmol，327.49 μL)裝入MW小瓶(2至5 mL)中且在氬氣氛圍下懸浮於1,4-二噁烷(2.58 mL)中，並在140℃下於MW中加熱40分鐘。隨後在氬氣下向懸浮液中添加4-溴-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(134.62 mg，386.63 μmol)以及

碳酸鉀(2 M，2當量)，且在120℃下再加熱30分鐘，之後藉由LCMS檢查。反應完成後，混合物經由矽藻土墊過濾且用DCM/乙酸乙酯洗滌。將濾液用水(10 mL)洗滌，之後用鹽水(50 mL)、Na_2SO_4洗滌，過濾且濃縮，得到殘餘物，該殘餘物經由急驟管柱層析(己烷:乙酸乙酯1:0至0:1)純化，得到呈區位異構體混合物形式之4-[[5-氯-2-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]哌啡-1-甲酸三級丁酯。產率- 751 mg, 71%;LC-MS (ES^+): m/z 608.5 $[M+H]^+$。

【0573】 **步驟-3**：首先將4-[[5-氯-2-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]哌啡-1-甲酸三級丁酯(751 mg，1.23 mmol)溶於DCM (5.69 mL)中，之後添加TFA (281.62 mg，2.47 mmol，190.28 μL)且使混合物攪拌隔夜。反應完成後，將混合物濃縮至乾燥且與DCM (10 mL×2)共蒸發，之後以TFA鹽形式濃縮且不經進一步純化即用於以下步驟。產率- 768 mg, 100%;LC-MS (ES^+): m/z 508.5 $[M+H]^+$.

【0574】

合成1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-4-(4-(哌啡-1-基甲基)-3-(三氟甲氧基)苯基)-1,6-二氫-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮



步驟-1：首先將哌啉-1-甲酸三級丁酯(761.58 mg，4.09 mmol，303.70 µL)及4-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲醛(1000 mg，3.72 mmol)裝入反應小瓶中且溶於1,2-DCE (6.88 mL)中，之後一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉95% (1.18 g，5.58 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌且藉由LCMS監測。反應完成後，將混合物濃縮至乾燥且經由急驟管柱層析(己烷/EA至多50%)純化，得到4-[[4-溴-2-(三氟甲氧基)苯基]甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯。產率- 1.60 g, 97%;**LC-MS** (ES^+): m/z 441.3 $[M+H]^+$。

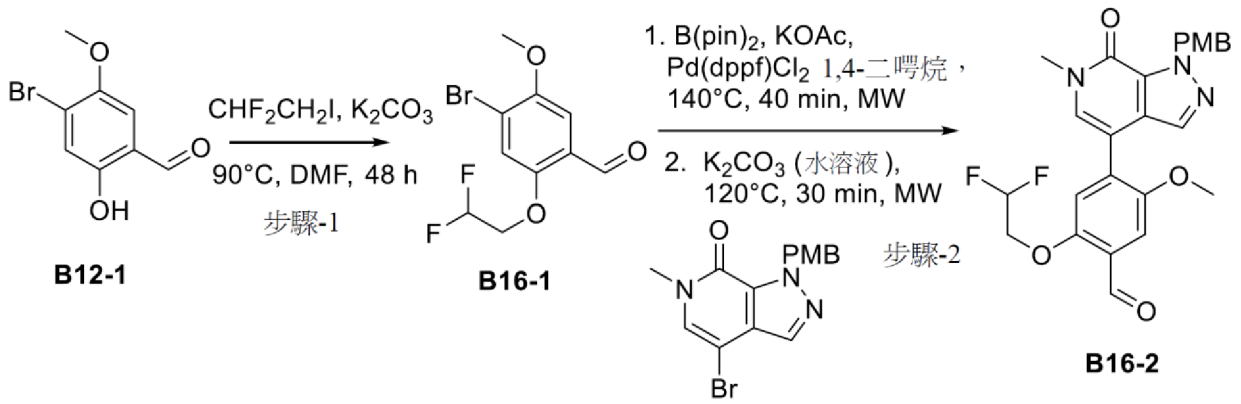
【0575】**步驟-2**：首先將環戊基(二苯基)磷烷二氯鈀鐵(131.93 mg，180.30 µmol)、4-[[4-溴-2-(三氟甲氧基)苯基]甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(792 mg，1.80 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(549.42 mg，2.16 mmol)、乙酸鉀(530.85 mg，5.41 mmol，338.12 µL)裝入MW小瓶(2至5 mL)中且在氬氣氛圍下懸浮於1,4-二噁烷(2.58 mL)中，並在140℃下於MW中加熱40分鐘。隨後在氬氣下向懸浮液中添加4-溴-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(134.62 mg，386.63 µmol)以及碳酸鉀(2 M，2當量)，且在120℃下再加熱30分鐘，之後藉由LCMS檢

查。反應完成後，混合物經由矽藻土墊過濾且用DCM/乙酸乙酯洗滌。將濾液用水(10 mL)洗滌，之後用鹽水(50 mL)、Na_2SO_4洗滌，過濾且濃縮，得到殘餘物，該殘餘物經由急驟管柱層析(己烷:乙酸乙酯1:0至0:1)純化，得到呈區位異構體混合物形式之4-[[4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]-2-(三氟甲氧基)苯基]甲基]哌啡-1-甲酸三級丁酯。產率- 798 mg, 71%;LC-MS (ES^+): m/z 628.6 $[M+H]^+$。

【0576】 **步驟-3**：首先將4-[[4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]-2-(三氟甲氧基)苯基]甲基]哌啡-1-甲酸三級丁酯(798 mg，1.27 mmol)溶於DCM (5.69 mL)中，之後添加TFA (2.90 g，25.43 mmol，1.96 mL)且使混合物攪拌隔夜。反應完成後，將混合物濃縮至乾燥且與DCM (10 mL×2)共蒸發，之後以TFA鹽形式濃縮且不經進一步純化即用於以下步驟。產率- 815 mg, 100%;LC-MS (ES^+): m/z 528.6 $[M+H]^+$。

【0577】

合成2-(2,2-二氟乙氧基)-5-甲氧基-4-(1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛



步驟-1：向4-溴-2-羥基-5-甲氧基-苯甲醛(622 mg，2.69 mmol)於DMF (6.01 mL)中之溶液中添加碳酸鉀顆粒(1.12 g，8.08 mmol，487.43

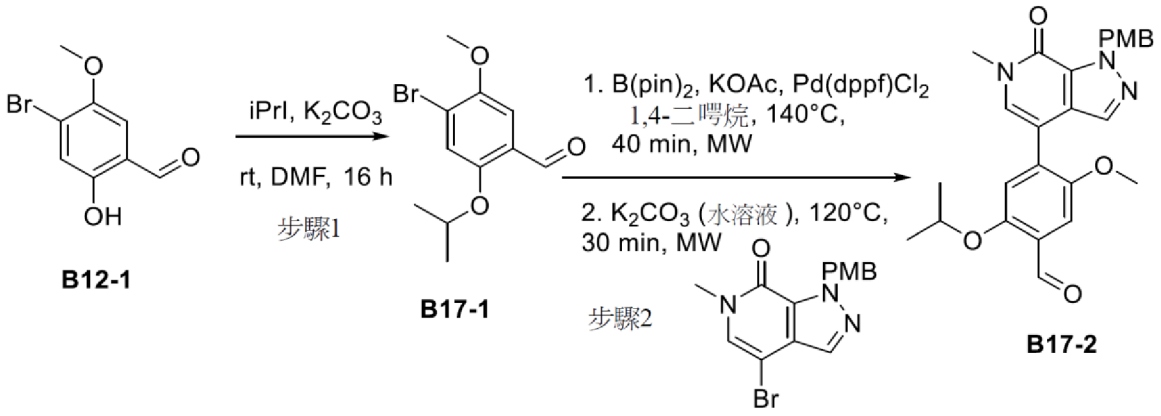
μL)，之後在室溫下添加1,1-二氟-2-碘-乙烷(516.75 mg，2.69 mmol，237.04 μL)且在氬氣氛圍下藉由加熱至90℃攪拌48小時。反應完成後，藉由倒入水(50 mL)中來淬滅混合物，之後用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。將有機層用LiCl (5% w/v水溶液50 mL)洗滌，之後用鹽水(50 mL)、Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到殘餘物，該殘餘物經由急驟管柱層析(己烷:乙酸乙酯1:0至4:6)純化，得到呈白色固體之4-溴-2-(2,2-二氟乙氧基)-5-甲氧基-苯甲醛。產率- 349 mg, 44%;LC-MS (ES^+): m/z 295.1 $[M+H]^+$。

【0578】 **步驟-2**：首先將環戊基(二苯基)磷烷二氯鈀鐵(69.43 mg，94.89 μmol)、4-溴-2-(2,2-二氟乙氧基)-5-甲氧基-苯甲醛(280 mg，948.90 μmol)、雙(頻哪醇根基)二硼 (289.16 mg，1.14 mmol)、乙酸鉀(279.38 mg，2.85 mmol，177.95 μL)裝入MW小瓶(2至5 mL)中且在氬氣氛圍下懸浮於1,4-二噁烷(2.58 mL)中，並在140℃下於MW中加熱40分鐘。隨後在氬氣下向懸浮液中添加4-溴-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(134.62 mg，386.63 μmol)以及碳酸鉀(2 M，2當量)，且在120℃下再加熱30分鐘，之後藉由LCMS檢查。反應完成後，混合物經由矽藻土墊過濾且用DCM/乙酸乙酯洗滌。將濾液用水(10 mL)洗滌，之後用鹽水(50 mL)、Na_2SO_4洗滌，過濾且濃縮，得到殘餘物，該殘餘物經由急驟管柱層析(己烷:乙酸乙酯1:0至0:1)純化，得到呈區位異構體混合物形式之2-(2,2-二氟乙氧基)-5-甲氧基-4-(1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛。產率- 462 mg, 100%;LC-MS (ES^+): m/z 484.5 $[M+H]^+$。

【0579】

合成2-異丙氧基-5-甲氧基-4-(1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-

二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛



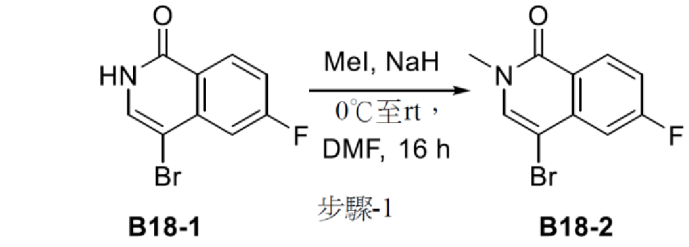
步驟-1：向4-溴-2-羥基-5-甲氧基-苯甲醛(556 mg，2.41 mmol)於DMF (5.34 mL)中之溶液中添加碳酸鉀顆粒(997.77 mg，7.22 mmol，435.71 µL)，之後在室溫下添加2-碘丙烷(409.08 mg，2.41 mmol，240.64 µL)且在氬氣氛圍下攪拌5小時。反應完成後，藉由倒入水(50 mL)中來淬滅混合物，之後用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。將有機層用LiCl (5% w/v水溶液50 mL)洗滌，之後用鹽水(50 mL)、Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到殘餘物，該殘餘物經由急驟管柱層析(己烷:乙酸乙酯1:0至4:6)純化，得到呈白色固體之4-溴-2-異丙氧基-5-甲氧基-苯甲醛。產率 573 mg, 87%;LC-MS (ES^+): m/z 273.0 $[M+H]^+$。

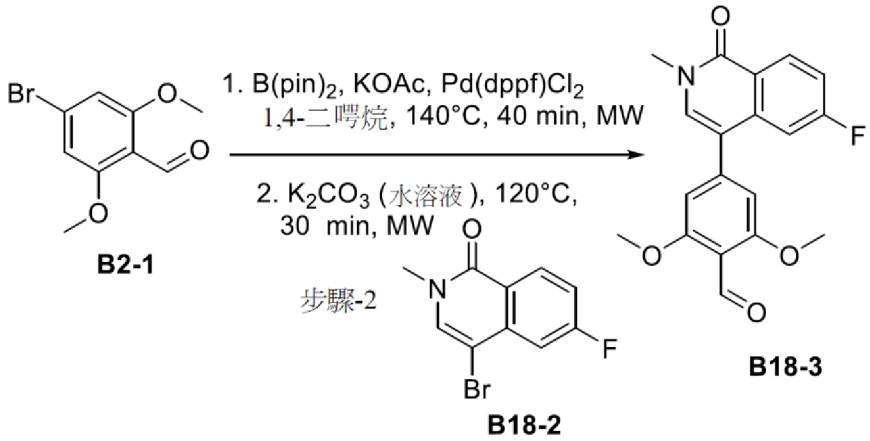
【0580】**步驟-2**：首先將環戊基(二苯基)磷烷二氯鈀鐵(127.52 mg，174.28 umol)、4-溴-2-異丙氧基-5-甲氧基-苯甲醛(476 mg，1.74 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(531.08 mg，2.09 mmol)、乙酸鉀(513.13 mg，5.23 mmol，326.83 µL)裝入MW小瓶(2至5 mL)中且在氬氣氛圍下懸浮於1,4-二噁烷(2.58 mL)中，並在140℃下於MW中加熱40分鐘。隨後在氬氣下向懸浮液中添加4-溴-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(134.62 mg，386.63 µmol)以及碳酸鉀(2 M，2當量)，且在120℃下再加熱30分鐘，之後藉由LCMS檢查。反應完成後，混合物經由

矽藻土墊過濾且用DCM/乙酸乙酯洗滌。將濾液用水(10 mL)洗滌，之後用鹽水(50 mL)、Na_2SO_4洗滌，過濾且濃縮，得到殘餘物，該殘餘物經由急驟管柱層析(己烷:乙酸乙酯1:0至0:1)純化，得到呈區位異構體混合物形式之2-異丙氧基-5-甲氧基-4-(1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛 。產率- 715 mg, 89%;LC-MS (ES$^+$): m/z 462.9 $[M+H]^+$。

【0581】

合成4-(6-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)-2,6-二甲氧基苯甲醛





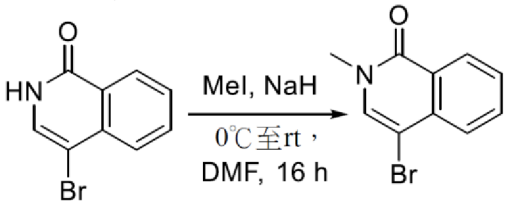
步驟-1：首先將4-溴-6-氟-2H-異喹啉-1-酮(1000 mg，4.13 mmol)溶於DMF (38.41 mL)中且冷卻至0℃，之後一次性添加氫化鈉(198.29 mg，8.26 mmol)且攪拌混合物30分鐘。隨後逐滴添加碘甲烷(2.35 g，16.53 mmol，1.03 mL)且使混合物在環境溫度下攪拌隔夜。隨後用冰水淬滅反應物且濾出所沈澱之產物，且用大量水，接著用己烷洗滌。乾燥固體，得到4-溴-2,6-二甲氧基-苯甲醛。產率- 759 mg, 72%;LC-MS (ES$^+$): m/z

256.0 $[M+H]^+$。

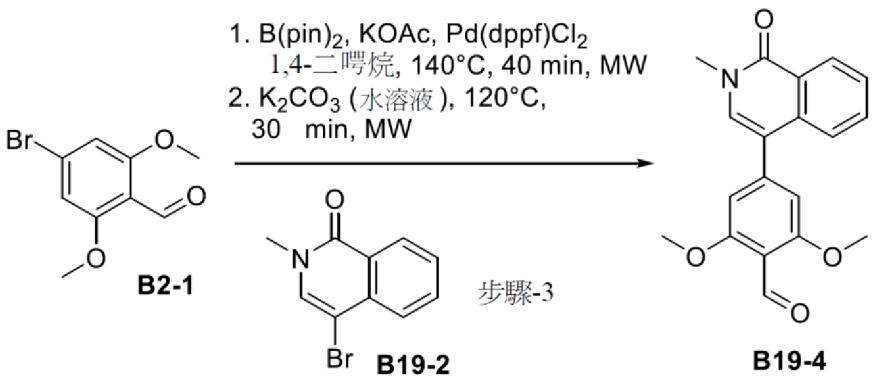
【0582】 **步驟-2**：首先將環戊基(二苯基)磷烷二氯鈀鐵(59.71 mg，81.61 μmol)、4-溴-2,6-二甲氧基-苯甲醛(200 mg，816.09 μmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(248.68 mg，979.31 μmol)、乙酸鉀(240.28 mg，2.45 mmol，153.04 μL)裝入MW小瓶(2至5 mL)中且在氬氣氛圍下懸浮於1,4-二噁烷(12.27 mL)中，並在140℃下於MW中加熱40分鐘。隨後在氬氣下向懸浮液中添加4-溴-6-氟-2-甲基-異喹啉-1-酮(208.98 mg，816.09 μmol)以及碳酸鉀(2 M，2當量)，且在120℃下再加熱30分鐘，之後藉由LCMS檢查。反應完成後，混合物經由矽藻土墊過濾且用DCM/乙酸乙酯洗滌。將濾液用水(10 mL)洗滌，之後用鹽水(50 mL)、Na_2SO_4洗滌，過濾並濃縮，得到殘餘物，該殘餘物經由急驟管柱層析(己烷:乙酸乙酯1:0至0:1)純化，得到4-(6-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)-2,6-二甲氧基苯甲醛。產率- 74 mg, 26%;LC-MS (ES^+): m/z 342.3 $[M+H]^+$。

【0583】

合成2,6-二甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)苯甲醛



B19-1　　B19-2



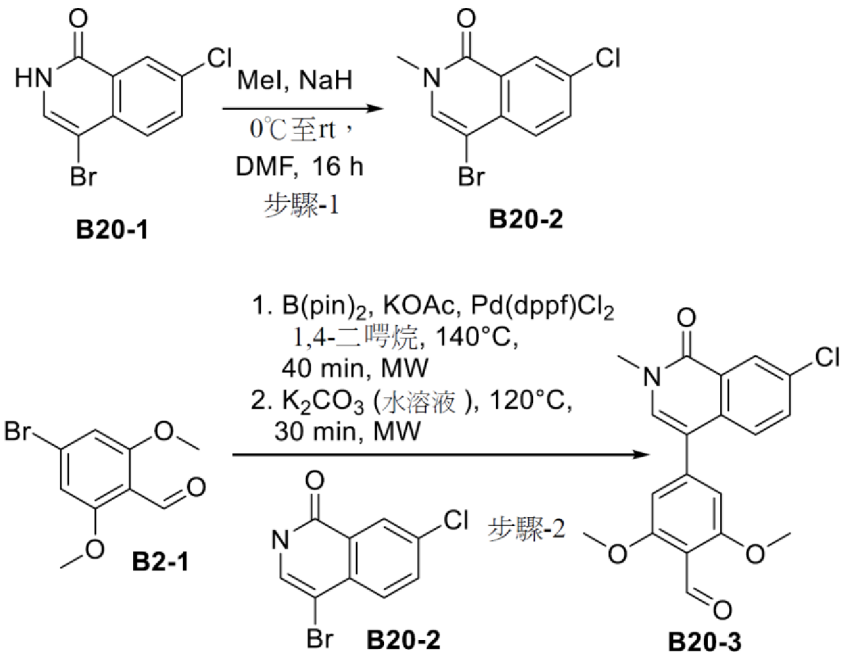
B2-1　　B19-2　　B19-4

步驟-1：首先將4-溴-2H-異喹啉-1-酮(1030 mg，4.13 mmol)溶於DMF (14.21 mL)中且冷卻至0℃，之後一次性添加氫化鈉(221.1 mg，9.21 mmol)且攪拌混合物30分鐘。隨後逐滴添加碘甲烷(2.62 g，18.42 mmol，1.15 mL)且使混合物在環境溫度下攪拌隔夜。隨後用冰水淬滅反應物且濾出所沈澱之產物，且用大量水，接著用己烷洗滌。乾燥固體，得到4-溴-2,6-二甲氧基-苯甲醛。產率- 784 mg, 72%; LC-MS (ES^+): m/z 238.0 $[M+H]^+$。

【0584】 **步驟-2**：首先將環戊基(二苯基)磷烷二氯鈀鐵(59.71 mg，81.61 μmol)、4-溴-2,6-二甲氧基-苯甲醛(200 mg，816.09 μmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(248.68 mg，979.31 μmol)、乙酸鉀(240.28 mg，2.45 mmol，153.04 μL)裝入MW小瓶(2至5 mL)中且在氬氣氛圍下懸浮於1,4-二噁烷(12.27 mL)中，並在140℃下於MW中加熱40分鐘。隨後在氬氣下向懸浮液中添加4-溴-2-甲基-異喹啉-1-酮(194.30 mg，816.09 μmol)以及碳酸鉀(2 M，2當量)，且在120℃下再加熱30分鐘，之後藉由LCMS檢查。反應完成後，混合物經由矽藻土墊過濾且用DCM/乙酸乙酯洗滌。將濾液用水(10 mL)洗滌，之後用鹽水(50 mL)、Na_2SO_4洗滌，過濾並濃縮，得到殘餘物，該殘餘物經由急驟管柱層析(己烷:乙酸乙酯1:0至0:1)純化，得到2,6-二甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)苯甲醛。產率- 63 mg, 24%;LC-MS (ES^+): m/z 324.3 $[M+H]^+$。

【0585】

合成4-(7-氯-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)-2,6-二甲氧基苯甲醛



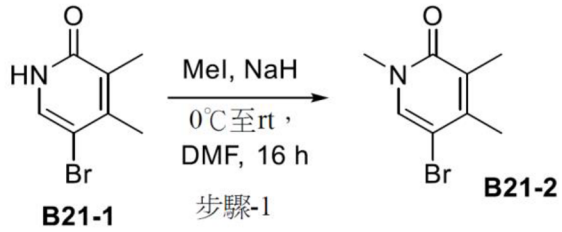
步驟-1：首先將4-溴-7-氯-2H-異喹啉-1-酮(916 mg，3.54 mmol)溶於DMF (38.41 mL)中且冷卻至0℃，之後一次性添加氫化鈉(170.07 mg，7.09 mmol)且攪拌混合物30分鐘。隨後逐滴添加碘甲烷(2.01 g，14.17 mmol，882.39 µL)且使混合物在環境溫度下攪拌隔夜。隨後用冰水淬滅反應物且濾出所沈澱之產物，且用大量水，接著用己烷洗滌。乾燥固體，得到4-溴-2,6-二甲氧基-苯甲醛。產率- 1.01 g, 100%;LC-MS (ES^+): m/z 274.0 $[M+H]^+$。

【0586】 **步驟-2**：首先將環戊基(二苯基)磷烷二氯鈀鐵(59.71 mg，81.61 µmol)、4-溴-2,6-二甲氧基-苯甲醛(200 mg，816.09 µmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(248.68 mg，979.31 µmol)、乙酸鉀(240.28 mg，2.45 mmol，153.04 µL)裝入MW小瓶(2至5 mL)中且在氬氣氛圍下懸浮於1,4-二噁烷(12.27 mL)中，並在140℃下於MW中加熱40分鐘。隨後在氬氣下向懸浮液中添加4-溴-7-氯-2-甲基-異喹啉-1-酮(222.41 mg，816.09 µmol)以及碳酸鉀(2 M，2當量)，且在120℃下再加熱30分鐘，之後藉由LCMS檢查。反應完成後，混合物經由矽藻土墊過濾且用DCM/乙酸乙酯洗滌。

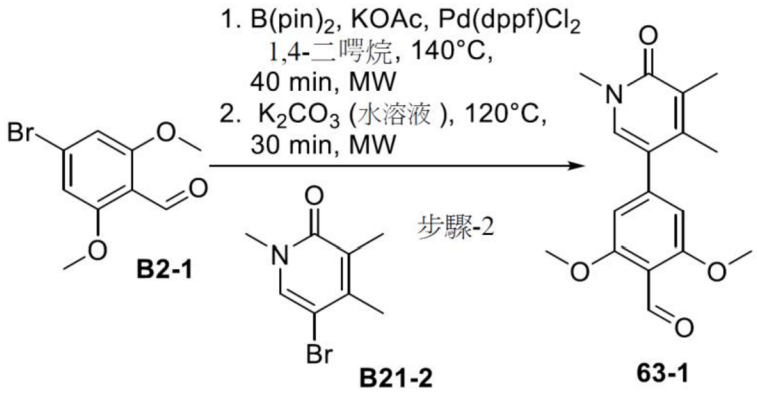
將濾液用水(10 mL)洗滌，之後用鹽水(50 mL)、Na_2SO_4洗滌，過濾並濃縮，得到殘餘物，該殘餘物經由急驟管柱層析(己烷:乙酸乙酯1:0至0:1)純化，得到4-(7-氯-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)-2,6-二甲氧基苯甲醛。產率- 75 mg, 26%;LC-MS (ES^+): m/z 358.3 $[M+H]^+$。

【0587】

合成2,6-二甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯甲醛



B21-1　　步驟-1　　B21-2



B2-1　　步驟-2　　B21-2　　63-1

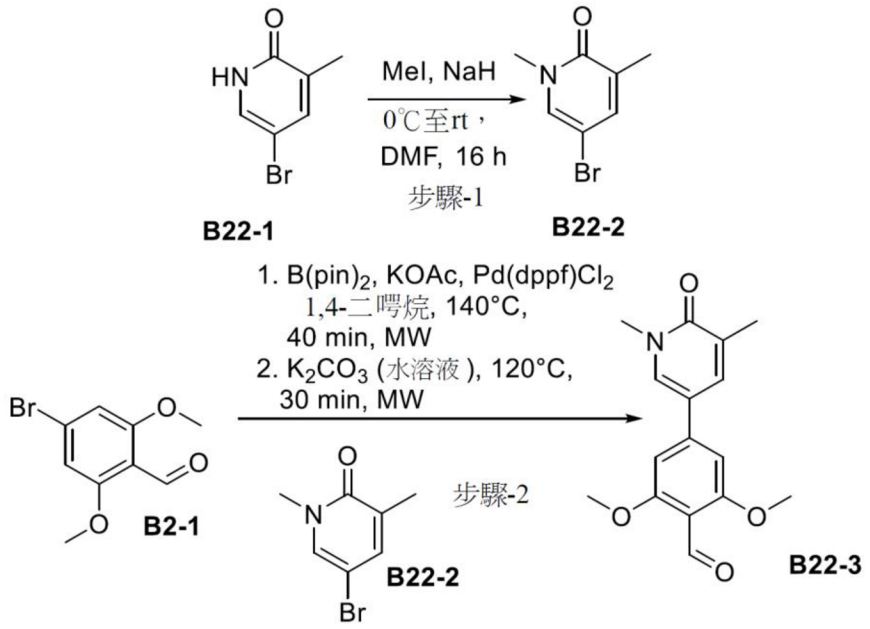
步驟-1：首先將5-溴-3,4-二甲基-1H-吡啶-2-酮(2 g，9.90 mmol)溶於DMF (40.57 mL)中且冷卻至0℃，之後一次性添加氫化鈉(475.09 mg，19.80 mmol)且攪拌混合物30分鐘。隨後逐滴添加碘甲烷(5.62 g，39.59 mmol，2.46 mL)且使混合物在環境溫度下攪拌隔夜。隨後用冰水淬滅反應物且接著用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取混合物，將合併之有機層用鹽水(1×100 mL)、Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物，該殘餘物經由急驟管柱層析(己烷:乙酸乙酯1:0至0:1)純化，得到4-溴-2,6-二甲氧基-苯甲醛。產率- 1.35 g, 63%;LC-MS (ES^+): m/z 215.9 $[M+H]^+$。

【0588】 **步驟-2**：首先將環戊基(二苯基)磷烷二氯鈀鐵(59.71 mg，

81.61 μmol)、4-溴-2,6-二甲氧基-苯甲醛(200 mg，816.09 μmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(248.68 mg，979.31 μmol)、乙酸鉀(240.28 mg，2.45 mmol，153.04 μL)裝入MW小瓶(2至5 mL)中且在氬氣氛圍下懸浮於1,4-二噁烷(12.27 mL)中，並在140℃下於MW中加熱40分鐘。隨後在氬氣下向懸浮液中添加5-溴-1,3,4-三甲基-吡啶-2-酮(176.34 mg，816.09 μmol)以及碳酸鉀(2 M，2當量)，且在120℃下再加熱30分鐘，之後藉由LCMS檢查。反應完成後，混合物經由矽藻土墊過濾且用DCM/乙酸乙酯洗滌。將濾液用水(10 mL)洗滌，之後用鹽水(50 mL)、Na_2SO_4洗滌，過濾並濃縮，得到殘餘物，該殘餘物經由急驟管柱層析(己烷:乙酸乙酯1:0至0:1)純化，得到2,6-二甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯甲醛。產率- 245 mg, 99%; LC-MS (ES^+): m/z 302.2 $[M+H]^+$。

【0589】

合成4-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2,6-二甲氧基苯甲醛



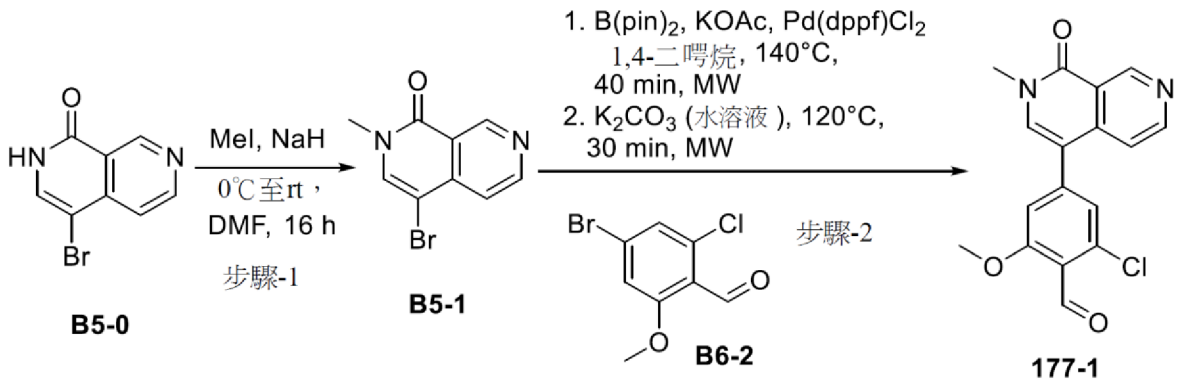
步驟-1：首先將5-溴-3-甲基-1H-吡啶-2-酮(1.050 g，5.58 mmol)溶於DMF (17.22 mL)中且冷卻至0℃，之後一次性添加氫化鈉(268.03 mg，

11.17 mmol)且攪拌混合物30分鐘。隨後逐滴添加碘甲烷(3.17 g，22.34 mmol，1.39 mL)且使混合物在環境溫度下攪拌隔夜。隨後用冰水淬滅反應物且接著用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取混合物，將合併之有機層用鹽水(1×100 mL)、Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物，該殘餘物經由急驟管柱層析(己烷:乙酸乙酯1 0至0:1)純化，得到4-溴-2,6-二甲氧基-苯甲醛。產率- 554 mg, 49%;LC-MS (ES^+): m/z 201.9 $[M+H]^+$。

【0590】 **步驟-2**：首先將環戊基(二苯基)磷烷二氯鈀鐵(91.36 mg，124.86 μmol)、4-溴-2,6-二甲氧基-苯甲醛(306 mg，1.25 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(380.49 mg，1.50 mmol)、乙酸鉀(367.63 mg，3.75 mmol，234.16 μL)裝入MW小瓶(2至5 mL)中且在氬氣氛圍下懸浮於1,4-二噁烷(12.27 mL)中，並在140℃下於MW中加熱40分鐘。隨後在氬氣下向懸浮液中添加5-溴-1,3-二甲基-吡啶-2-酮(252.28 mg，1.25 mmol)以及碳酸鉀(2 M，2當量)，且在120℃下再加熱30分鐘，之後藉由LCMS檢查。反應完成後，混合物經由矽藻土墊過濾且用DCM/乙酸乙酯洗滌。將濾液用水(10 mL)洗滌，之後用鹽水(50 mL)、Na_2SO_4洗滌，過濾並濃縮，得到殘餘物，該殘餘物經由急驟管柱層析(己烷:乙酸乙酯1:0至0:1)純化，得到4-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2,6-二甲氧基苯甲醛。產率- 62 mg, 17%;LC-MS (ES^+): m/z 288.2 $[M+H]^+$。

【0591】

合成2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-2,7-萘啶-4-基)苯甲醛



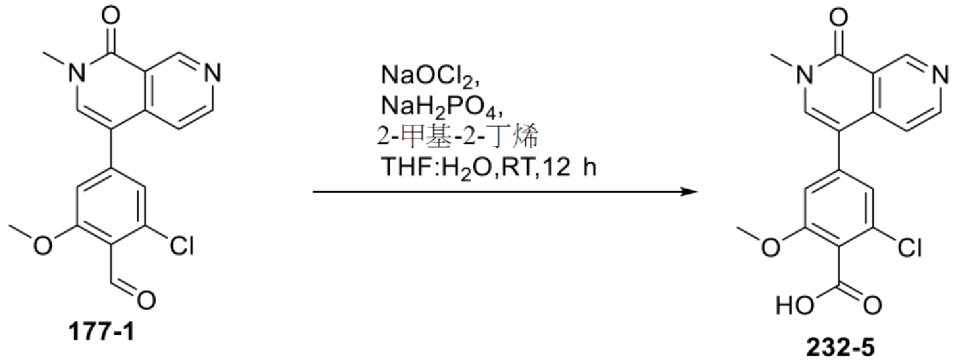
步驟-1：首先將4-溴-2H-2,7-萘啶-1-酮(1 g，4.44 mmol)溶於DMF(10.83 mL)中且冷卻至0℃，之後一次性添加氫化鈉(213.27 mg，8.89 mmol)且攪拌混合物30分鐘。隨後逐滴添加碘甲烷(2.52 g，17.77 mmol，1.11 mL)且使混合物在環境溫度下攪拌隔夜。隨後用冰水淬滅反應物且接著用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取混合物，將合併之有機層用鹽水(1×100 mL)、Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物，該殘餘物經由急驟管柱層析(己烷:乙酸乙酯1:0至0:1)純化，得到4-溴-2-甲基-2,7-萘啶-1-酮。產率-811 mg, 76%; LC-MS (ES^+): m/z 240.9 $[M+H]^+$。

【0592】 **步驟-2**：首先將環戊基(二苯基)磷烷二氯鈀鐵(58.66 mg，80.16 μmol)、4-溴-2-甲基-2,7-萘啶-1-酮(191.65 mg，801.64 μmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(244.28 mg，961.97 μmol)、乙酸鉀(236.02 mg，2.40 mmol，150.33 μL)裝入MW小瓶(2至5 mL)中且在氬氣氛圍下懸浮於1,4-二噁烷(12.27 mL)中，並在140℃下於MW中加熱40分鐘。隨後在氬氣下向懸浮液中添加4-溴-2-氯-6-甲氧基-苯甲醛(200 mg，801.64 μmol)以及碳酸鉀(2 M，2當量)，且在120℃下再加熱30分鐘，之後藉由LCMS檢查。反應完成後，混合物經由矽藻土墊過濾且用DCM/乙酸乙酯洗滌。將濾液用水(10 mL)洗滌，之後用鹽水(50 mL)、Na_2SO_4洗滌，過濾並濃縮，得到殘餘物，該殘餘物經由急驟管柱層析(己烷:乙酸乙酯1:0至0:1)純

化，得到2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-2,7-啶啶-4-基)苯甲醛。產率- 121 mg, 54%; LC-MS (ES^+): m/z 329.1 $[M+H]^+$。

【0593】

合成2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-2,7-啶啶-4-基)苯甲酸

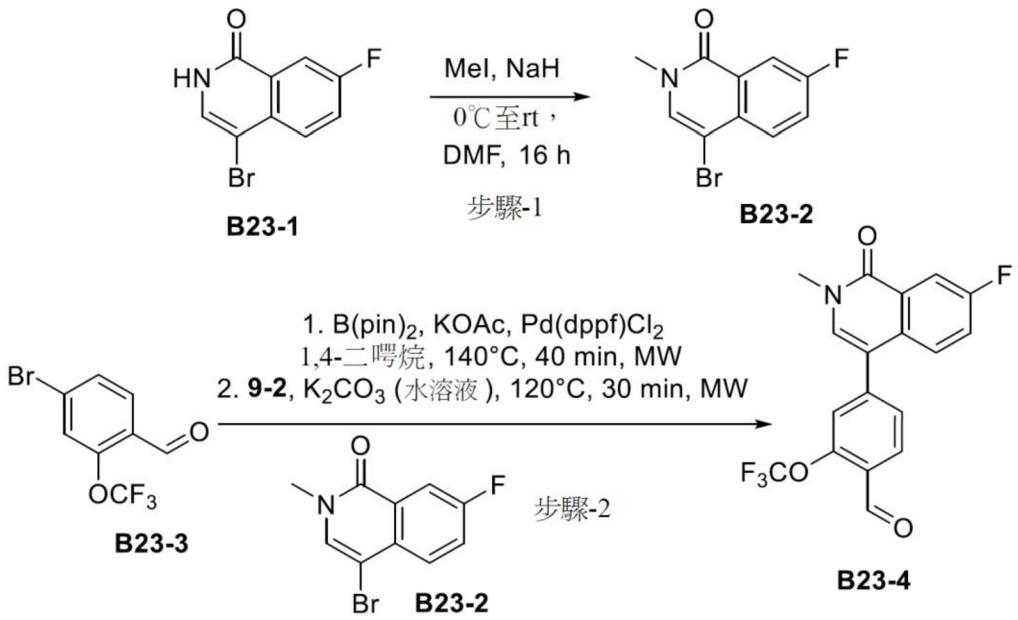


177-1　　232-5

在0℃下向2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-2,7-啶啶-4-基)苯甲醛(0.4 g，1.22 mmol)於THF (25 mL)中之經攪拌溶液中添加2-甲基-2-丁烯(0.68 g，9.73 mmol)，接著添加亞氯酸鈉(0.55 g，6.08 mmol)及溶於水(20 mL)中之磷酸二氫鈉(2.92 g，24.33 mmol)。反應混合物經30分鐘之時段緩慢升溫至室溫且在室溫下攪拌12 h。藉由TLC確認反應完成。將反應混合物濃縮至一半數量以獲得粗產物，該粗產物藉由用甲醇濕磨，接著用水洗滌來純化，得到呈白色固體之2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-2,7-啶啶-4-基)苯甲酸(0.35 g，71.16%產率，85.28%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 345.18 $[M+H]^+$

【0594】

合成4-(7-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)-2-(三氟甲氧基)苯甲醛



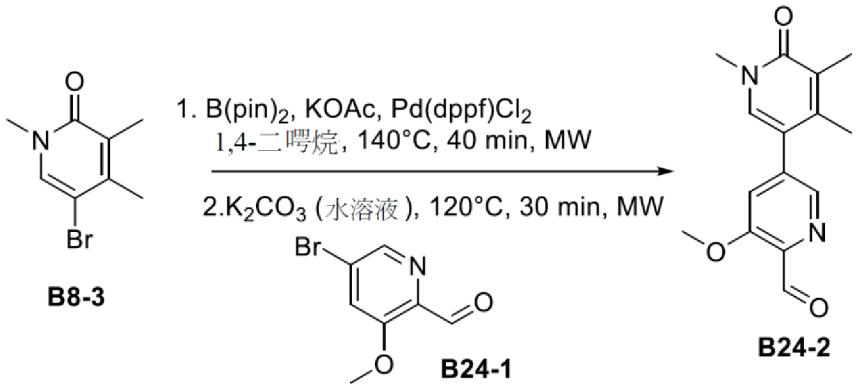
步驟-1：首先將4-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮(994 mg，4.11 mmol)溶於DMF (38.41 mL)中且冷卻至0℃，之後一次性添加氫化鈉(197.10 mg，8.21 mmol)且攪拌混合物30分鐘。隨後逐滴添加碘甲烷(2.33 g，16.43 mmol，1.02 mL)且使混合物在環境溫度下攪拌隔夜。隨後用冰水淬滅反應物且濾出所沈澱之產物，且用大量水，接著用己烷洗滌。乾燥固體，得到4-溴-7-氟-2-甲基-異喹啉-1-酮，產率- 902 mg, 86%;LC-MS (ES^+): m/z 256.0 $[M+H]^+$。

【0595】 **步驟-2**：首先將環戊基(二苯基)磷烷二氯鈀鐵(51.68 mg，70.63 μmol)、4-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲醛(190 mg，706.28 μmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(215.22 mg，847.54 μmol)、乙酸鉀(207.95 mg，2.12 mmol，132.45 μL)裝入MW小瓶(2至5 mL)中且在氬氣氛圍下懸浮於1,4-二噁烷(12.27 mL)中，並在140℃下於MW中加熱40分鐘。隨後在氬氣下向懸浮液中添加4-溴-7-氟-2-甲基-異喹啉-1-酮(180.86 mg，706.28 μmol)以及碳酸鉀(2 M，2當量)，且在120℃下再加熱30分鐘，之後藉由LCMS檢查。反應完成後，混合物經由矽藻土墊過濾且用DCM/乙酸乙酯洗滌。

將濾液用水(10 mL)洗滌，之後用鹽水(50 mL)、Na_2SO_4洗滌，過濾並濃縮，得到殘餘物，該殘餘物經由急驟管柱層析(己烷:乙酸乙酯1:0至0:1)純化，得到4-(7-氟-2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)-2-(三氟甲氧基)苯甲醛。產率- 241 mg, 93%;LC-MS (ES^+): m/z 366.2 $[M+H]^+$。

【0596】

合成5-甲氧基-1',4',5'-三甲基-6'-側氧基-1',6'-二氫-[3,3'-聯吡啶]-6-甲醛

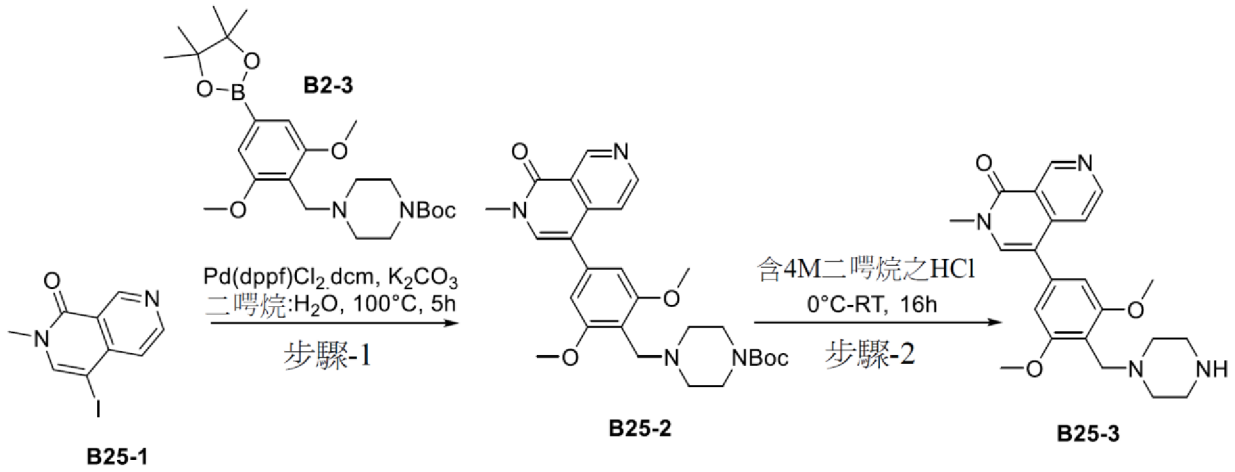


首先將環戊基(二苯基)磷烷二氯鈀鐵(135.45 mg，185.12 μmol)、5-溴-1,3,4-三甲基-吡啶-2-酮(400 mg，1.85 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(564.11 mg，2.22 mmol)、乙酸鉀(545.05 mg，5.55 mmol，347.16 μL)裝入MW小瓶(2至5 mL)中且在氬氣氛圍下懸浮於1,4-二噁烷(11.89 mL)中，並在140℃下於MW中加熱40分鐘。隨後在氬氣下向懸浮液中添加5-溴-3-甲氧基吡啶甲醛(134.62 mg，386.63 μmol)以及碳酸鉀(2 M，2當量)，且在120℃下再加熱30分鐘，之後藉由LCMS檢查。反應完成後，混合物經由矽藻土墊過濾且用EA/DCM洗滌。隨後將濾液用H_2O (10 mL)洗滌，接著用鹽水(25 mL)洗滌，接著經Na_2SO_4乾燥，之後過濾且濃縮，得到殘餘物，該殘餘物經由急驟管柱層析(己烷/EA至多100%)純化，得到呈固體之產物3-甲氧基-5-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)吡啶-2-甲醛(202 mg，741.83 μmol，40%產率)。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.33 (s, 1H),

8.26 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

【0597】

合成4-(3,5-二甲氧基-4-(哌啉-1-基甲基)苯基)-2-甲基-2,7-啶啶-1(2H)-酮



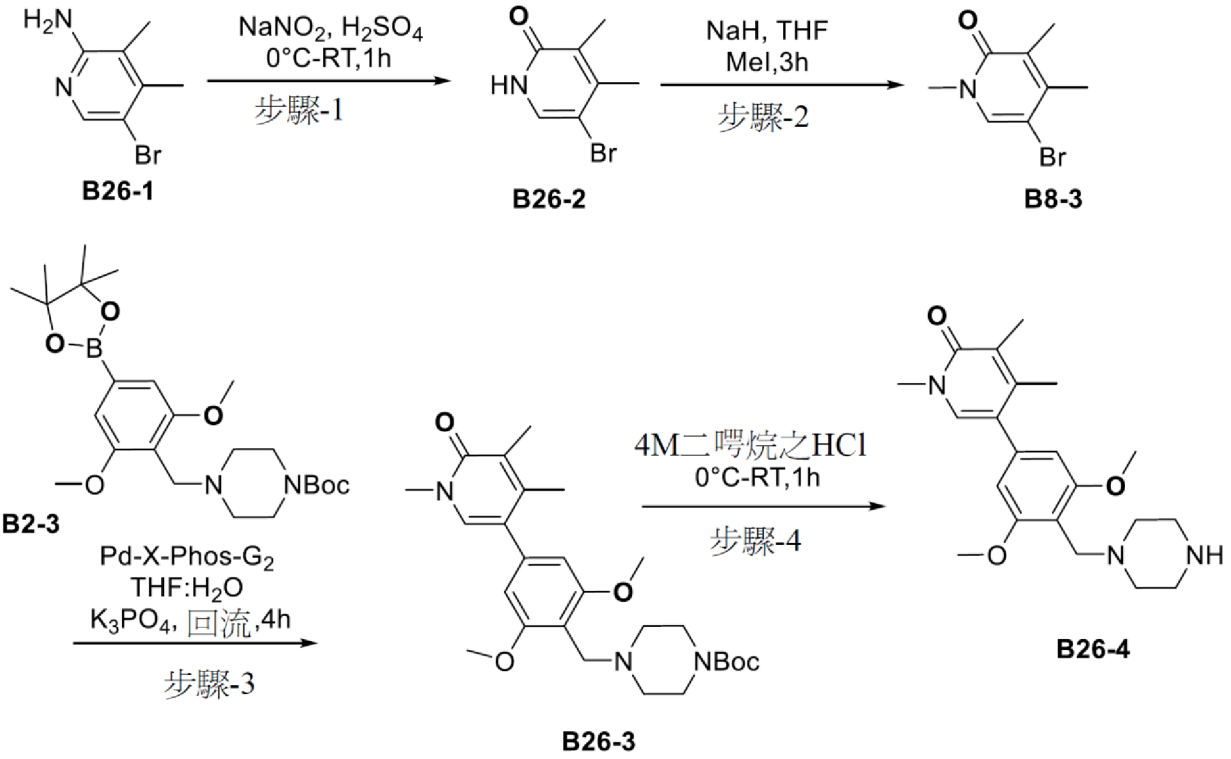
步驟-1：向4-碘-2-甲基-2,7-啶啶-1-酮(2.0 g，6.99 mmol)於DMF (15 mL)及水(2 mL)中之經攪拌溶液中添加2-[[2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]甲基-甲基-胺基]乙酸三級丁酯(3.53 g，8.39 mmol)及碳酸鈉(1.85 g，17.48 mmol)。將所得混合物用N_2 (g)脫氣15分鐘，添加Pd(dppf)Cl_2. CH_2Cl_2 (570.94 mg，6.99 mmol)且在100℃下加熱5 h，同時藉由LCMS及TLC監測。用乙酸乙酯稀釋反應混合物且經由矽藻土床過濾。將有機層用水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到4-[[2,6-二甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-啶啶-4-基)苯基]甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(1 g，1.86 mmol，53.21%產率，92.15%純度)棕色膠質固體。其不經任何進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ES^+): m/z 495.30 $[M+H]^+$

【0598】**步驟-2**：在0℃下向4-[[2,6-二甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-啶啶-4-基)苯基]甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(1.0 g，2.02 mmol)於二噁

烷中之經攪拌溶液中添加4M二噁烷HCl (0.18 ml，20.2 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16h。完成後，濃縮反應混合物且將粗化合物用二乙醚濕磨並乾燥，得到呈灰白色固體之4-[3,5-二甲氧基-4-(哌啉-1-基甲基)苯基]-2-甲基-2,7-喏啶-1-酮.HCl (0.8 g，1.62 mmol，80.02%產率，87.15%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (bs, 2H), 9.54 (s, 1H), 8.77. (d, *J* = 6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.62 (s, 3H), 3.59 - 3.58 (bs, 4H), 3.39 (bs, 4H); LC-MS (ES$^+$): m/z 395.35 $[M+H]^+$。

【0599】

合成5-(3,5-二甲氧基-4-(哌啉-1-基甲基)苯基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮



步驟-1：在0℃下向5-溴-3,4-二甲基吡啶-2-胺(0.6 g，2.98 mmol)於濃H_2SO_4 (20 mL)及水(60 mL)中之混合物中添加亞硝酸鈉(2.40 g，34.81 mmol)於水(20 mL)中之溶液。使混合物平衡至室溫且攪拌1 h。過濾沈澱物且用水洗滌並乾燥，得到呈灰白色固體之5-溴-3,4-二甲基-1H-吡啶-2-

酮(5 g，24.50 mmol，98.52%產率，99%純度)。^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 13.14 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

【0600】**步驟-2**：在0℃下向5-溴-3,4-二甲基-1H-吡啶-2-酮(5 g，24.75 mmol)於DMF (20 mL)中之經攪拌溶液中添加氫化鈉(60%於礦物油中之分散液) (0.680 g，29.70 mmol)且使其同樣攪拌15 min，隨後緩慢添加碘甲烷(4.62 mL，74.24 mmol)。添加之後，使反應混合物在室溫下升溫且攪拌3h。將反應物質用冰冷水(150 ml)稀釋，用CH_2Cl_2 (200 ml×3)萃取。將有機層再次用冰冷水(75 ml×2)洗滌且經Na_2SO_4乾燥，濃縮，得到呈灰白色固體之5-溴-1,3,4-三甲基-吡啶-2-酮(5.1 g，23.37 mmol，94.42%產率，99%純度)。^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。LC-MS (ES^+): m/z 214 $[M+H]^+$

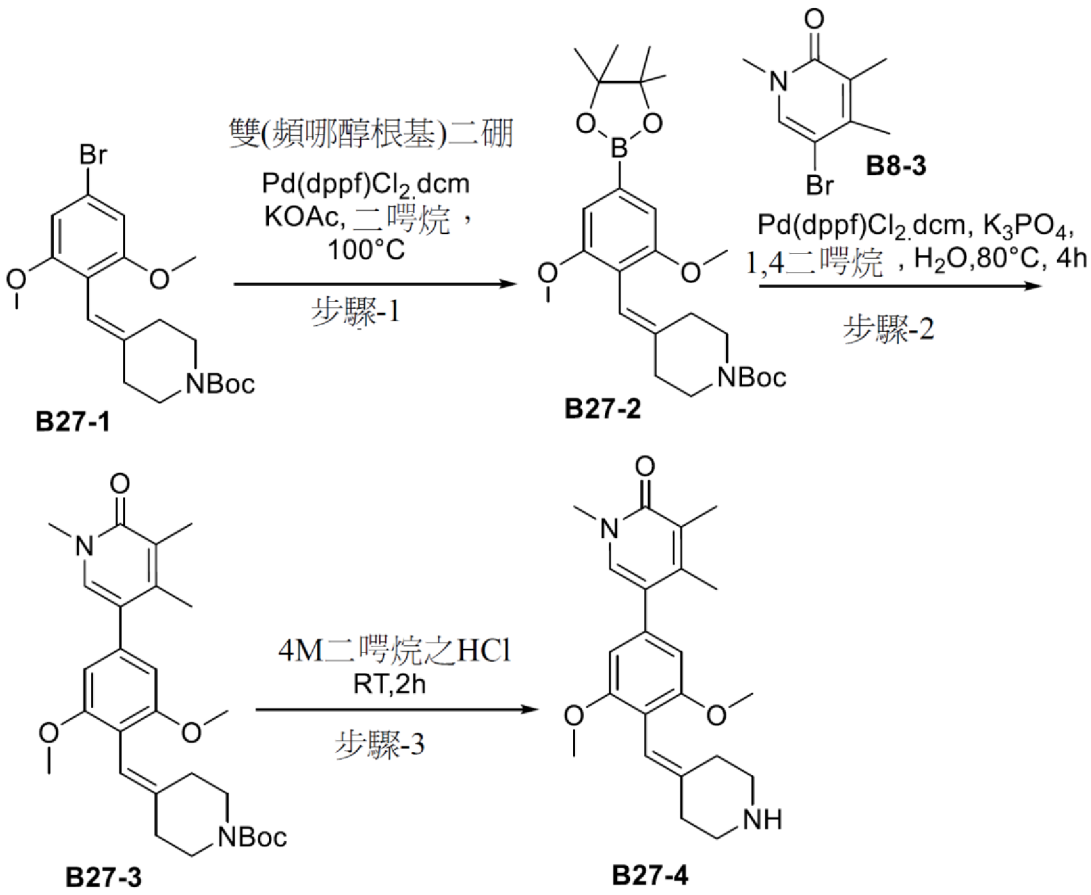
【0601】**步驟-3**：向5-溴-1,3,4-三甲基-吡啶-2-酮(1.5 g，6.94 mmol)於THF (80 mL)及水(20 mL)中之經攪拌溶液中添加4-[[2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(3.21 g，6.94 mmol)及磷酸三鉀(3.68 g，17.36 mmol)。將所得混合物用N_2 (g)脫氣15分鐘，添加Pd-Xphose-G2 (273.10 mg，0.034 mmol)且在100℃下加熱4 h，同時藉由LCMS及TLC監測。反應混合物經由矽藻土床過濾。用(2×100 ml)乙酸乙酯洗滌矽藻土床。在減壓下濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(矽膠230至400目及用4% EtOAc/MeOH溶離之產物)來純化粗物質，得到呈棕色膠質半固體之4-[[2,6-二甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯基]甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯)。^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.07 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.72 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.43 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.51 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.19 (s,

3H), 2.07 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。LC-MS (ES^+): m/z 472 $[M+H]^+$。

【0602】 **步驟-4**：在0℃下向4-[[2,6-二甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯基]甲基]哌啡-1-甲酸三級丁酯(1.35 g，2.86 mmol) 9於二噁烷中之經攪拌溶液中添加4M二噁烷HCl (2.09 g，57.25 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物1h，同時藉由TLC監測。濃縮反應混合物且將粗化合物用二乙醚濕磨並乾燥，得到呈白色固體之5-[3,5-二甲氧基-4-(哌啡-1-基甲基)苯基]-1,3,4-三甲基-吡啶-2-酮.HCl鹽 。^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 11.25 (bs, 1H), 9.72 (d, J = 47.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.68 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.47 (s, 8H), 3.39 (s, 3H), 2.08 (d, J = 8.8 Hz, 6H)。LC-MS (ES^+): m/z 372 $[M+H]^+$。

【0603】

合成5-(3,5-二甲氧基-4-(哌啶-4-亞基甲基)苯基)-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮鹽酸鹽



步驟-1：向4-[(4-溴-2,6-二甲氧基-苯基)亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.7 g，1.70 mmol)於1,4二噁烷(10 mL)中之經攪拌溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(0.647 g，2.55 mmol)，接著在氬氣氛圍下於室溫添加乙酸鉀(0.5 g，5.09 mmol)。將反應混合物反覆地用氬氣脫氣且在氬氣氛圍下一次性添加環戊基(二苯基)磷烷二氯甲烷二氯鈀鐵(0.167 g，0.204 mmol)。將反應混合物再次反覆地用氬氣脫氣，且隨後在80℃下加熱3 h，同時藉由LCMS及TLC監測。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土床過濾，用乙酸乙酯(20 mL)洗滌。濃縮濾液，且將所得粗物質用乙酸乙酯(50 mL)溶解且用水(2×20 mL)洗滌，接著用鹽水(1×20 mL)洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥，濃縮，得到呈半固體之4-[[2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**2** (0.7 g，1.52 mmol)。LC-MS (ES^+): m/z 360.2 $[M+H]^+$ (M-100物質為主

導De-Boc物質)

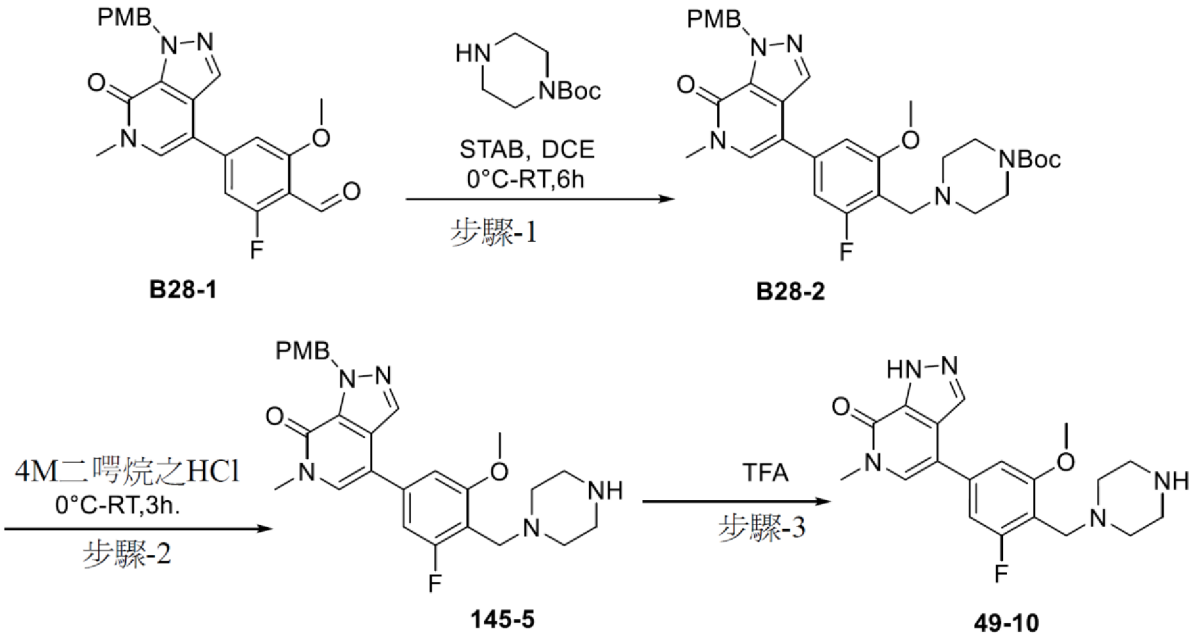
【0604】**步驟-2**：向5-溴-1,3,4-三甲基吡啶-2(1H)-酮(1 g，4.63 mmol)於1,4二噁烷(20 mL)及水(2 mL)中之經攪拌溶液中添加4-(2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲亞基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (3.19 g,6.94 mmol)，接著在氬氣氛圍下於室溫添加磷酸三鉀(2.46 g，11.57 mmol)。將反應混合物反覆地用氬氣脫氣且在氬氣氛圍下一次性添加環戊基(二苯基)磷烷二氯甲烷二氯鈀鐵(0.189 g，0.231 mmol)。將反應混合物再次反覆地用氬氣再脫氣，且隨後加熱以在80℃下回流4 h。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土濾出，用乙酸乙酯(200 mL)洗滌。濃縮濾液，得到殘餘物質。將殘餘物質溶於乙酸乙酯(100 mL)中且用水(1×50 mL)、鹽水(1×25 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由逆相(0.1% FA水溶液於ACN中)純化粗物質，得到呈棕色固體之4-(2,6-二甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯甲亞基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.5 g，0.896 mmol，19.37%產率，84%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 469.71 $[M+H]^+$。

【0605】**步驟-3**：在室溫下攪拌4-[[2,6-二甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯基]亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.5 g，1.07 mmol)於含4M HCl之二噁烷(3 mL)中之溶液2h，同時藉由TLC及LCMS監測。2h之後，將反應混合物濃縮至乾燥。用二乙醚(2×20 ml)濕磨粗化合物，得到呈灰白色固體之5-[3,5-二甲氧基-4-(4-亞哌啶基甲基)苯基]-1,3,4-三甲基-吡啶-2-酮.HCl鹽(0.450 g，1.03 mmol，96.17%產率，92.34%純度)。

LC-MS (ES^+): m/z 369.68 $[M+H]^+$

【0606】

合成4-(3-氟-5-甲氧基-4-(哌啡-1-基甲基)苯基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮



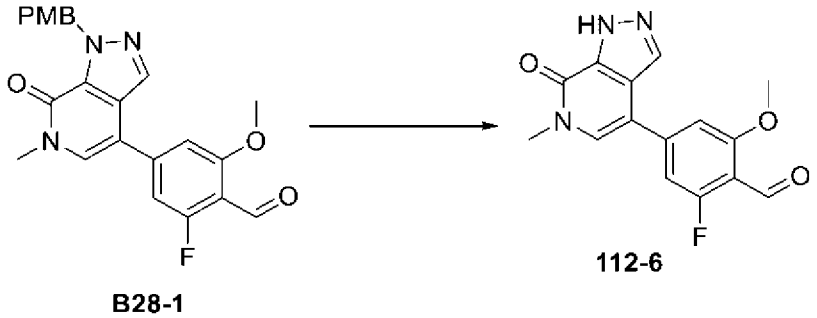
步驟-1：向2-氟-6-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯甲醛(0.5 g，1.19 mmol)於DCE (20 ml)中之經攪拌溶液中添加無水乙酸鈉(0.292 g，3.56 mmol)及乙酸(0.071 g，1.19 mmol)。攪拌所得溶液10 min，隨後添加哌啡-1-甲酸三級丁酯**2** (0.243 g，1.31 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物3h，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.26 g，5.93 mmol)。在室溫下繼續攪拌2h，同時藉由LCMS及TLC監測反應。2h之後，將反應混合物用水(30 ml)淬滅且用CH_2Cl_2 (3×20 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗化合物。用二乙醚(2×20 ml)濕磨粗化合物，得到呈黃色固體之4-[[2-氟-6-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]哌啡-1-甲酸三級丁酯**3** (0.6 g，78.63%產率，92%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 592.17 $[M+H]^+$

【0607】 **步驟-2**：在室溫下攪拌4-[[2-氟-6-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(0.6 g，1.01 mmol)於含4 M HCl之二噁烷(5 mL)中之溶液3 h，同時藉由TLC及LCMS監測。3h之後，將反應混合物濃縮至乾燥。用二乙醚(2×20 ml)濕磨粗化合物，得到呈棕色固體之4-[3-氟-5-甲氧基-4-(哌啉-1-基甲基)苯基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮.HCl (0.550 g，82.17%產率，80%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 492.17 $[M+H]^+$

【0608】 **步驟-3**：在70℃下加熱4-[3-氟-5-甲氧基-4-(哌啉-1-基甲基)苯基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(1.2 g，2.44 mmol)於TFA (5.57 g，48.82 mmol，3.76 mL)中之混合物2小時。.藉由TLC及LCMS監測反應。在起始物質耗盡後，在還原真空下移除溶劑且與無水DCM共蒸餾。用逆相管柱層析純化所得粗化合物，得到呈棕色固體之4-[3-氟-5-甲氧基-4-(哌啉-1-基甲基)苯基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮.HCl (0.550 g，82.17%產率，80%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 372.1 $[M+H]^+$

【0609】

合成合成3-((3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基)胺基)哌啶-2,6-二酮

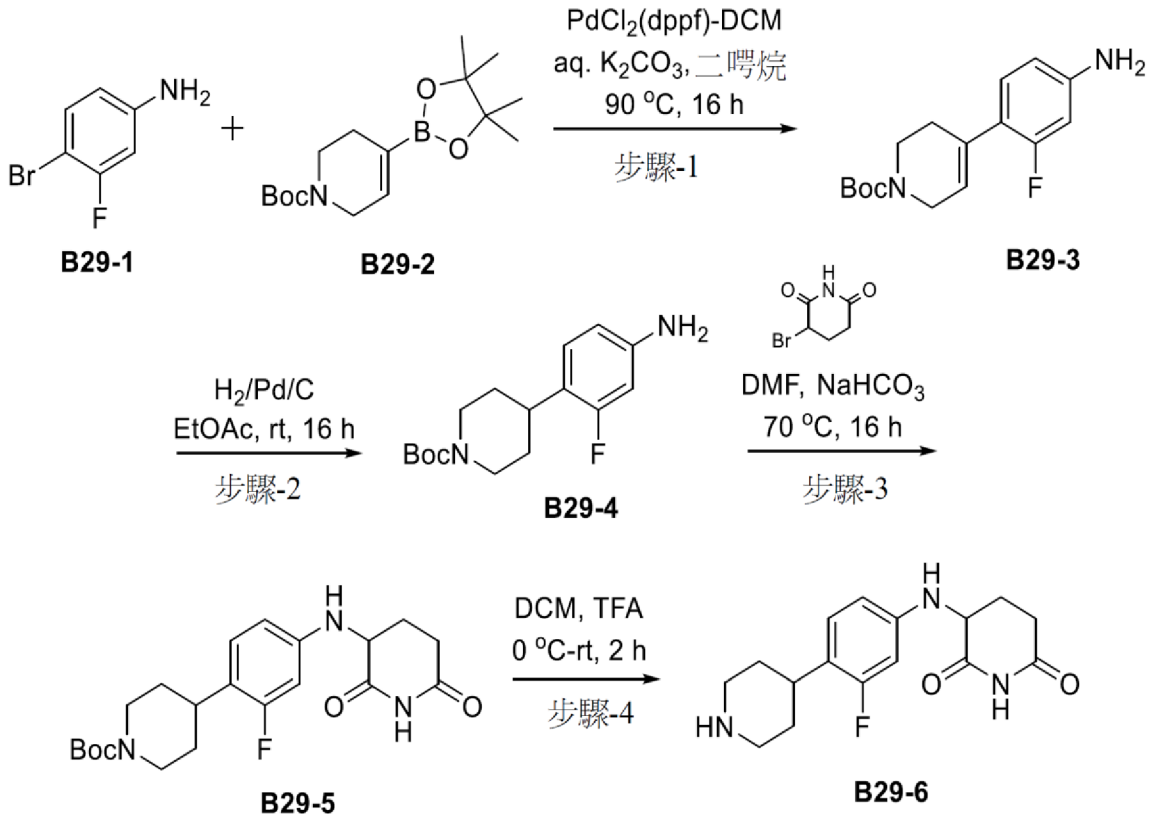


使2-氟-6-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑

并[3,4-c]吡啶-4-基]苯甲醛(673.69 mg，1.60 mmol)於TFA (14.80 g，129.80 mmol，10 mL)中之溶液在70℃下攪拌3 h。在起始物質耗盡後，在還原真空下移除溶劑且與無水DCM共蒸餾。用二乙醚洗滌獲得之粗化合物，得到呈棕色固體之2-氟-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛(0.5 g，1.11 mmol，69.16%產率，66.62%純度)。LC-MS (ES$^+$): m/z 302.27 $[M+H]^+$

【0610】

合成3-((3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基)胺基)哌啶-2,6-二酮



步驟-1：在室溫下向4-溴-3-氟苯胺(3.07 g，16.17 mmol)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(5.0. g，16.17 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之經攪拌溶液中添加含K_2CO_3 (3.71 g，26.84 mmol)之水(20 mL)。將反應混合物用Ar脫氣20 min，接著添加$PdCl_2$(dppf)DCM (1.06 g，1.29 mmol)。在90℃下攪拌所

得反應混合物16 h。反應完成後(藉由TLC及LCMS監測)，使反應混合物冷卻至環境溫度且用水(400 mL)稀釋且用EtOAc (2×250 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空蒸發。藉由使用急驟管柱層析(矽膠230至400目；梯度0至100% EtOAc於石油醚中)純化粗殘餘物，得到所需4-(4-胺基-2-氟苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(4.6 g，15.58 mmol，96.33%產率，99%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 293.32 $[M + H]^+$

【0611】 **步驟-2**：向溶於EtOAc (48 mL)中之4-(4-胺基-2-氟苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(4.6 g，15.73 mmol)添加Pd/C (2.40 g，22.51 mmol)。將反應燒瓶抽成真空且藉由使用氫氣囊回填氫氣，且在氫氣氛圍下於室溫攪拌反應物16h。藉由LCMS監測反應進展。反應混合物經由矽藻土床過濾且用乙酸乙酯(2×30 mL)洗滌。濃縮濾液，得到粗產物，該粗產物藉由管柱層析，使用矽膠(大小230至400目)及0至100% EtOAc/石油醚作為溶離劑來純化，得到呈黃色之4-(4-胺基-2-氟苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.5 g，14.22 mmol，90.36%產率，93%純度)LC-MS (ES^+): m/z 239.28 $[M + H]^+$

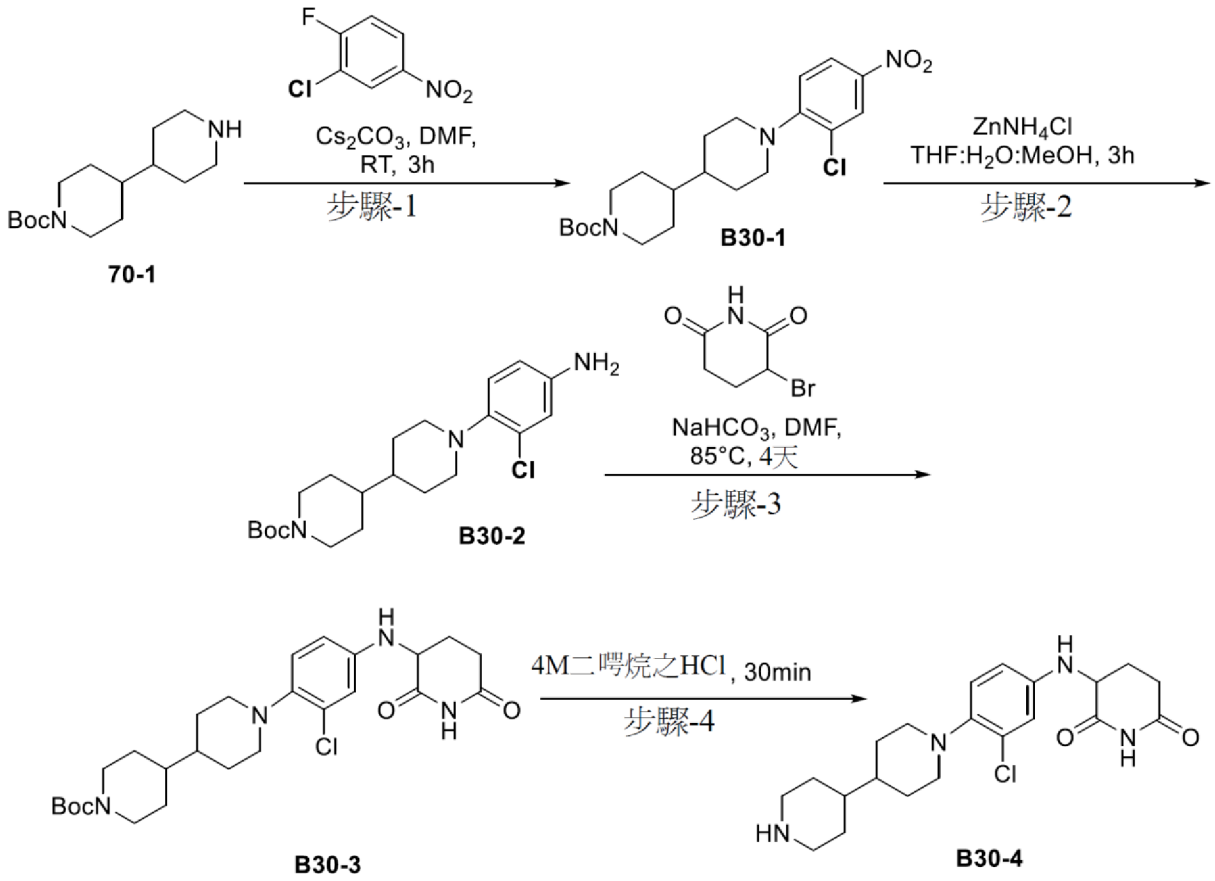
【0612】 **步驟-3**：在室溫下向溶於DMF (45 mL)中之4-(4-胺基-2-氟苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.5 g，15.29 mmol)添加$NaHCO_3$ (7.7 g，91.72 mmol)及3-溴哌啶-2,6-二酮(17.61 g，91.72 mmol)。在70℃下攪拌所得反應混合物16h。反應完成後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋且用乙酸乙酯(2×500 mL)萃取。合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空蒸發。藉由使用急驟管柱層析(矽膠230至400目；梯度0至100% EtOAc於石油醚中)純化粗殘餘物，得到所需4-(4-

((2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)-2-氟苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.3 g，9.54 mmol，62.44%產率，68%純度)。LC-MS (ES^-): m/z 404.23 $[M - H]^-$

【0613】 **步驟-4**：在0℃下向4-(4-((2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)-2-氟苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.3 g，10.61 mmol)於DCM (40 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (4.90 mL，63.63 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物2 h。反應完成後(藉由TLC及LCMS監測)，真空蒸發溶劑。向殘餘物中添加Et_2O (2×30 mL)以沈澱出呈固體之化合物**7** (4.1 g，8.80 mmol，82.97%產率，90%純度，061)。將粗化合物在真空下過濾，乾燥且不經進一步純化即直接用於下一步驟中。LC-MS (ES^+): m/z 306.21 $[M + H]^+$

【0614】

3-((4-([4,4'-聯哌啶]-1-基)-3-氯苯基)胺基)哌啶-2,6-二酮之合成



步驟-1：向化合物4-(4-哌啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，3.73

mmol)於DMF (20 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(1.21 g，3.73 mmol)且攪拌15 min，之後添加2-氯-1-氟-4-硝基-苯(0.654 g，3.73 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌3h，同時藉由TLC監測。完成後，用冰薄片淬滅反應物質且過濾所沈澱之固體，得到呈黃色固體且用於下一步驟之4-[1-(2-氯-4-硝基-苯基)-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.4 g，2.81 mmol，75.34%產率，85%純度)。^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$)**:** δ 1.10-1.40 (m, 4H), 1.46-1.53 (m, 11H), 1.72 (d, *J*=12.4Hz, 2H), 1.83 (d, *J*=12.8Hz, 2H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.63 (d, *J*=12Hz, 2H), 4.14 (bs, 2H), 7.01 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.07 (dd, J_1=2.8 Hz, J_2=8.8 Hz, 1H), 8.24 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), LC-MS (ES^+): m/z 424.49 $[M+H]^+$

【0615】 步驟-2：在0℃下向4-[1-(2-氯-4-硝基-苯基)-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，2.36 mmol)於甲醇(5 mL)、水(5 mL)及THF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加Zn灰塵(1.54 g，23.59 mmol)，之後在相同溫度下分批添加NH_4Cl (1.89 g，35.38 mmol)。添加後，使反應物升溫至室溫且攪拌3h，同時藉由TLC監測。反應混合物經由矽藻土過濾且用甲醇(50 mL)洗滌。濃縮濾液，用冰冷水(50 mL)溶解殘餘物質且用DCM (2×100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈黃色黏稠液體之4-[1-(4-胺基-2-氯-苯基)-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.8 g，1.83 mmol，77.48%產率，90%純度)。^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.1-1.2 (m, 3H), 1.2-1.35 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.48-1.50 (m, 1H), 1.73 (t, *J* = 12.4 Hz, 4H), 2.531 (t, *J* = 2 Hz, 2H), 2.65 (t, *J*= 12.4 Hz, 2H), 3.26 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 4.05-4.2(m, 2H), 6.54 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, *J*=2.8 Hz,

1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。

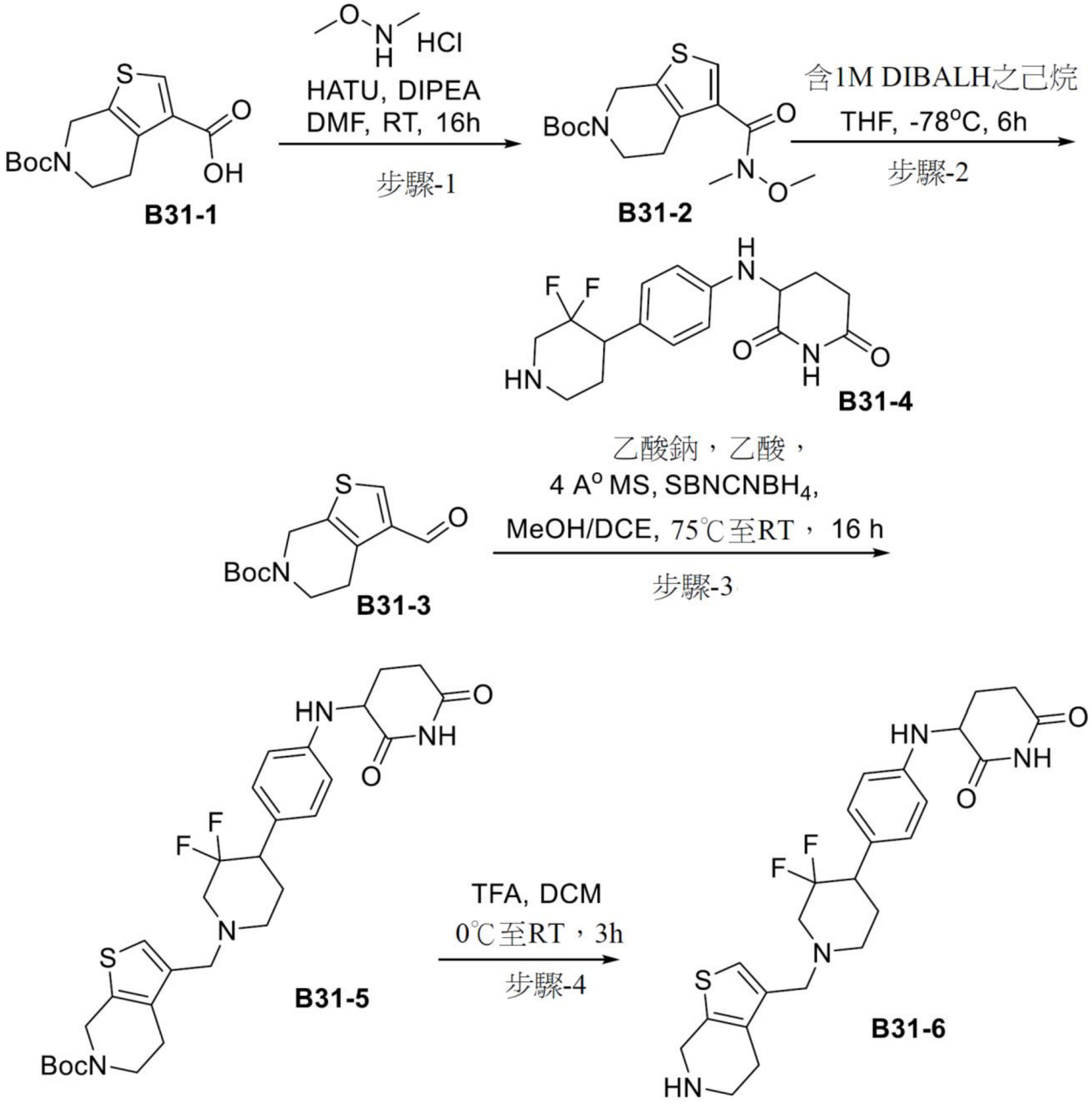
【0616】 **步驟-3**：向4-[1-(4-胺基-2-氯-苯基)-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.8 g，2.03 mmol)於DMF (20 mL)中之經攪拌溶液中添加3-溴哌啶-2,6-二酮(0.77 g，4.06 mmol)、$NaHCO_3$ (1.02 g，12.18 mmol)且在85℃下攪拌4天，同時藉由LCMS及TLC監測。24h之後，用冰冷水(100 mL)淬滅反應物且用EtOAc (3×150 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗化合物。藉由(矽膠100至200目，40%石油醚於乙酸乙酯中)管柱層析來純化粗化合物，得到苯甲基得到呈淺綠色固體之4-[1-[2-氯-4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.35g, 0.644 mmol，31.74%產率，93%純度)。^{1}HNMR (400MHz, DMSO): δ 0.9-1.5 (m, 18H), 1.70 (t, J = 12.8 Hz, 4H), 1.80-1.95 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 3H), 3.1 (d, J = 11.24 Hz, 2H), 3.9-4.1 (m, 2H), 4.25-4.35 (m, 1H), 6.6 (dd, J_1 = 2.8 Hz, J_2 = 8.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 10.87 (S, 1H)。LC-MS (ES^+): m/z 505.13 $[M+H]^+$

【0617】 **步驟-4**：在0℃下向4-[1-[2-氯-4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.15 g，0.297 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之經攪拌溶液中添加含4M HCl之二噁烷(0.108 g，2.97 mmol)且在室溫下攪拌30分鐘。濃縮反應混合物，用二乙醚(2×25 mL)濕磨殘餘物且乾燥沈澱出之固體，得到呈淺綠色固體之3-[3-氯-4-[4-(4-哌啶基)-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮HCl鹽(0.12 g，0.252 mmol，85.13%產率，93%純度)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.2-1.45 (m, 5H), 1.60 (s, 1H), 1.70-1.80 (m, 5 H), 2.0-2.1 (m, 1H), 2.5-2.9 (m, 6H), 3.2-3.35 (m,

2H), 3.5-3.65 (m, 3H), 4.25-4.35 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.05 (bs, 1H), 8.35 (bs, 1H), 8.61 (bs, 1H), 10.87 (s, 1H)。LC-MS (ES^+): m/z 405.32 $[M+H]^+$

【0618】

合成3-((4-(3,3-二氟-1-((4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)苯基)胺基)哌啶-2,6-二酮



步驟-1：在室溫下向化合物6-(三級丁氧基羰基)-4,5,6,7-四氫噻吩并

[2,3-c]吡啶-3-羧酸(500 mg，1.76 mmol)及HATU (805.17 mg，2.12 mmol)於DMF (7 mL)中之經攪拌溶液添加*N*-乙基二異丙胺(0.77 ml，4.41 mmol)且攪拌5 min。添加*N*-甲氧基甲胺(206.56 mg，2.12 mmol)且在室溫下繼續攪拌16 h，同時藉由LCMS及TLC監測反應進展。將反應混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，且用水(2×30 mL)、氯化銨飽和水溶液(2×30 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱(Davisil矽膠，0至50%乙酸乙酯於石油醚中)純化殘餘物，得到3-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-甲酸三級丁酯(520 mg，88.49%產率，98.02%純度)黃色半固體。LC-MS (ES^+): m/z 349.27 $[M+Na]^+$

【0619】 步驟-2：在氬氣氛圍下於-78℃向3-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-甲酸三級丁酯(0.520 g，1.59 mmol)於THF (10 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加DIBAL-H (1M於己烷中之溶液，0.45 mL，2.23 mmol)。藉由LCMS及TLC監測反應進展。在-78℃下5 h之後，粗LCMS顯示40%產物形成。再次逐滴添加DIBAL-H於THF中之溶液(1M於己烷中之溶液，0.45 mL 2.23 mmol)。在30 min之後，在-78℃下用飽和氯化銨(20 mL)淬滅反應物且使反應混合物升溫至室溫。用水(30 mL)及乙酸乙酯(75 mL)洗滌有機層，其形成凝膠狀懸浮液。經由矽藻土墊過濾有機層。將濾液用碳酸氫鈉飽和水溶液(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(Davisil矽膠，0至20%乙酸乙酯於石油醚中)純化殘餘物，得到3-甲醯基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-甲酸三級丁酯(0.366 g，84.76%產率，98.63%純度)黃色半固體。

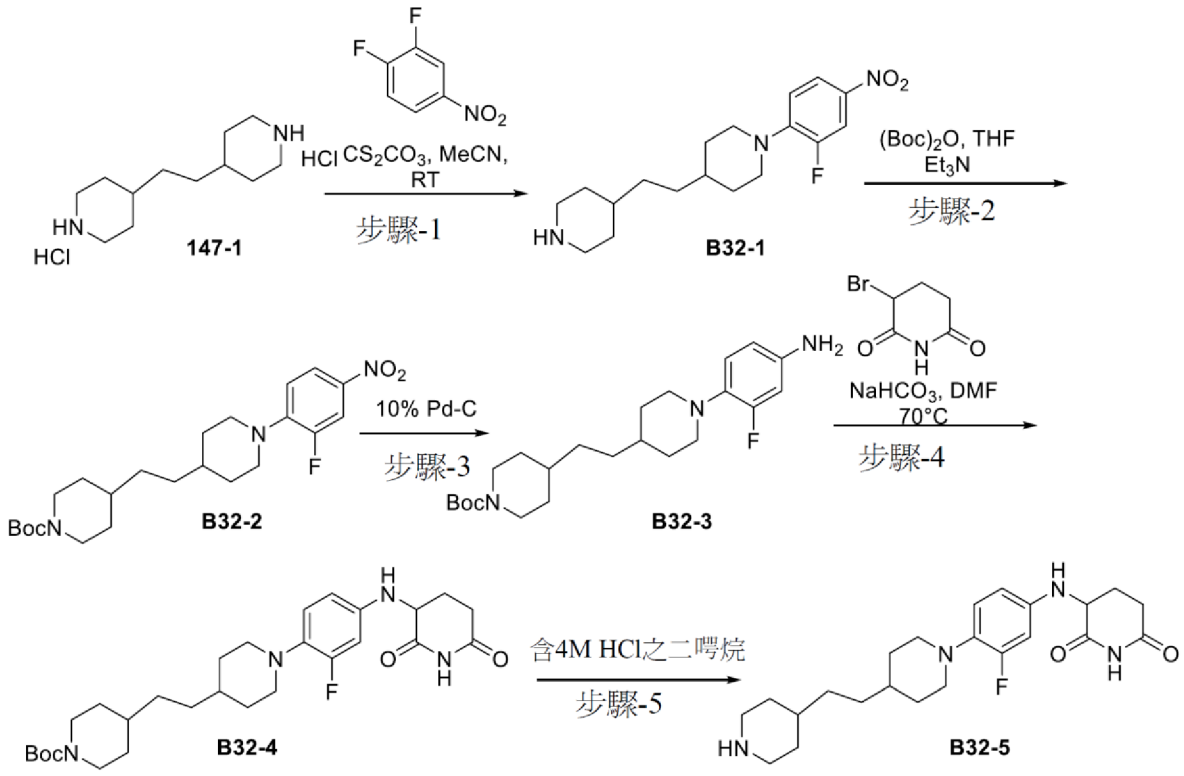
【0620】 **步驟-3**：向3-甲醯基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-甲酸三級丁酯(50 mg，0.187 mmol)及化合物3-((4-(3,3-二氟哌啶-4-基)苯基)胺基)哌啶-2,6-二酮(98.16 mg，0.224 mmol)於溶劑二氯乙烷(2 mL)及甲醇(2 mL)之混合物中的經攪拌溶液中添加無水乙酸鈉(30.68 mg，0.374 mmol)且在室溫下攪拌10分鐘。將乙酸(10.70 μL，0.187 mmol)及分子篩(50 mg)添加至反應混合物中且在70℃下攪拌4 h。使反應混合物冷卻至室溫且添加氰基硼氫化物(50 mg，0.187 mmol)且在室溫下攪拌16 g，同時藉由TLC及LCMS監測反應進展。反應完成後，真空濃縮反應混合物且藉由管柱(Davisil矽膠，0至40%乙酸乙酯於石油醚中)純化粗產物，獲得呈綠色固體之3-[[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-3,3-二氟-1-哌啶基]甲基]-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-甲酸三級丁酯(52 mg，31.87%產率，65.87%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 575.1 $[M+H]^+$

【0621】 **步驟-4**：在0℃下向3-[[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-3,3-二氟-1-哌啶基]甲基]-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-甲酸三級丁酯(50 mg，0.89 mmol)於DCM (3 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加三氟乙酸(82.44 μL，1.07 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物3 h，同時藉由LCMS監測反應進展。反應完成後，在減壓下濃縮反應混合物，且與乙腈(5 mL×2)、甲苯(5 mL×2)共蒸餾，且用二乙醚(5 ml)濕磨，獲得呈綠色固體之3-[4-[3,3-二氟-1-(4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶-3-基甲基)-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2-酮(60 mg，92.17%產率，94.46%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 474.46 $[M+H]^+$

【0622】

合成3-((3-氟-4-(4-(2-(哌啶-4-基)乙基)哌啶-1-基)苯基)胺基)哌啶-2,6-二

酮



步驟-1：向化合物4-[2-(4-哌啶基)乙基]哌啶**1** (0.5 g，2.55 mmol)於乙腈(500 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(0.829 g，2.55 mmol)且攪拌15 min，隨後添加1,2-二氟-4-硝基-苯(0.243 g，1.53 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌16 h，同時藉由TLC監測。完成後，將反應混合物用水(200 ml)稀釋，用乙酸乙酯(2×200 ml)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗化合物。藉由正相管柱層析(100至200目矽膠，含50%石油醚/乙酸乙酯作為溶離劑)純化粗化合物，得到呈黃色固體之1-(2-氟-4-硝基-苯基)-4-[2-(4-哌啶基)乙基]哌啶(0.250 g，0.739 mmol，29.06%產率，99.28%純度)。^{1}HNMR (400MHz, DMSO): δ 1.25-1.20 (m, 8H), 1.43 (bs, 2H), 1.79 -1.73 (m, 4H), 2.73 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.16 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.68 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 8.38 (s, 1H)。LC-MS (ES^+): m/z 336.80 $[M+H]^+$

【0623】 **步驟-2**：向1-(2-氟-4-硝基-苯基)-4-[2-(4-哌啶基)乙基]哌啶(0.25 g，0.745 mmol)於THF (20 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(0.226 g，2.24 mmol)，接著添加碳酸三級丁氧基羰基三級丁酯(0.325 g，1.49 mmol)且使其在室溫下攪拌2小時，同時藉由TLC監測。完成後，將反應混合物用水(50 ml)稀釋，用10% MeOH:DCM (2×100 ml)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗化合物。藉由正相管柱層析(100至200目矽膠，含40%石油醚/乙酸乙酯作為溶離劑)純化粗化合物，得到呈黃色固體之4-[2-[1-(2-氟-4-硝基-苯基)-4-哌啶基]乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.2 g，444.06 μmol，59.58%產率，96.70%純度)。^{1}HNMR (400MHz, DMSO): δ 1.29-1.11 (m, 2H), 1.40-1.38 (m, 8H), 1.45 (s, 9H), 1.70 -1.63 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 2H), 2.67 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 3.70 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.07 (bs, 2H), 6.89 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.90-7.96 (m, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H)。LC-MS (ES^+): m/z 358.80 $[M+Na]^+$

【0624】 **步驟-3**：向4-[2-[1-(2-氟-4-硝基-苯基)-4-哌啶基]乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.2 g，0.459 mmol)於EtOAc (10 mL)及甲醇(10 mL)中之經攪拌溶液中添加10%濕Pd-C (146.61 mg，1.38 mmol)且在H_2氣球壓力下攪拌反應混合物2h，同時藉由LCMS及TLC監測。經由矽藻土床過濾反應混合物且濃縮濾液。藉由(230至400目矽膠，溶離劑40%石油醚/乙酸乙酯)管柱層析來純化粗化合物，得到呈黃色固體之4-[2-[1-(4-胺基-2-氟-苯基)-4-哌啶基]乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.150 g，0.322 mmol，70.24%產率，87.20%純度)；LC-MS (ES^+): m/z 406.78 $[M+H]^+$

【0625】 **步驟-4**：向4-[2-[1-(4-胺基-2-氟-苯基)-4-哌啶基]乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.6 g，1.48 mmol)於DMF (50 mL)中之經攪拌溶液中添加3-溴哌啶-2,6-二酮(0.852 g，4.44 mmol、$NaHCO_3$ (1.24 g，14.79

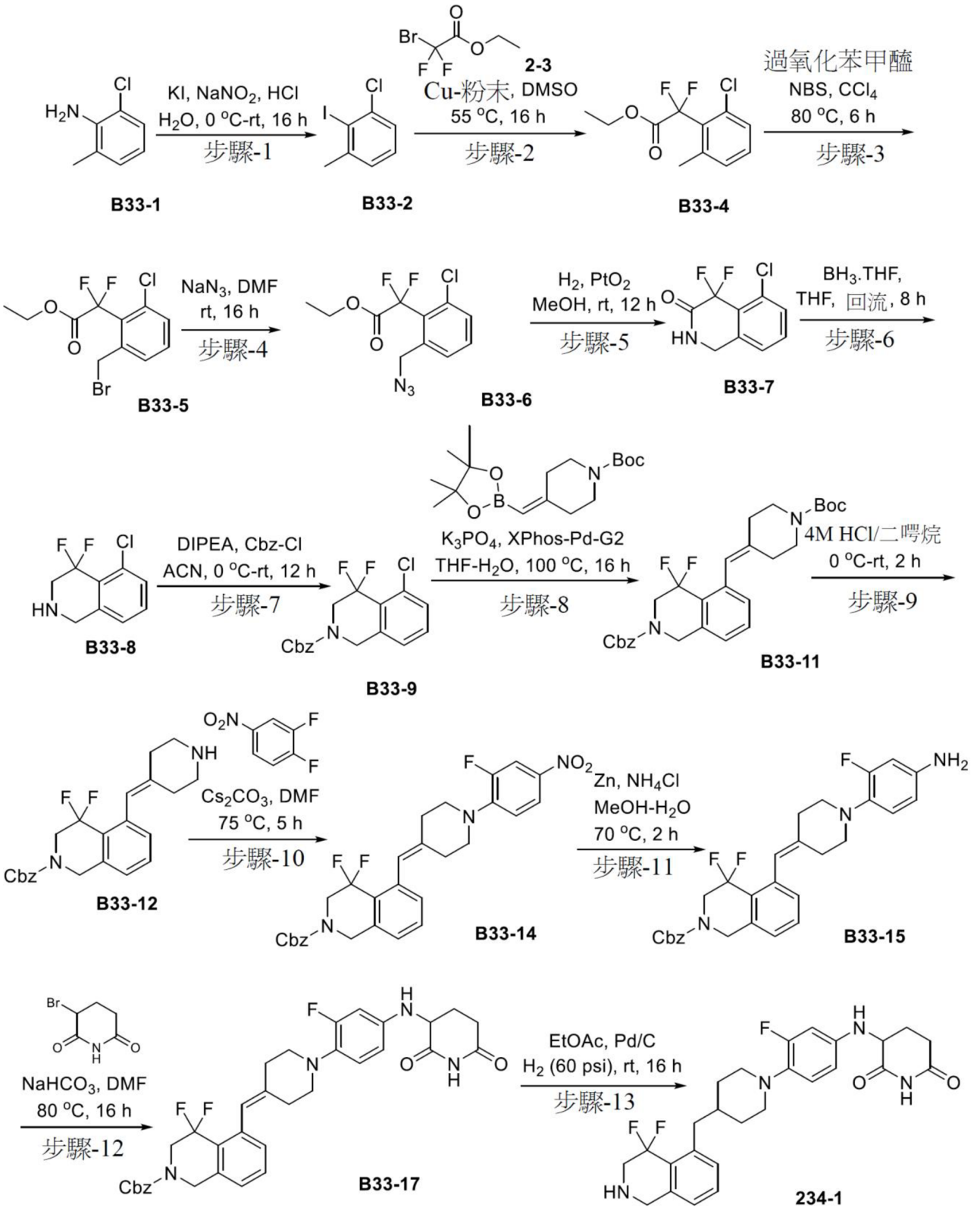
mmol)且在80℃下攪拌反應混合物46h，同時藉由TLC及LCMS監測。用冰冷水(100 mL)淬滅反應物且用EtOAc (3×150 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗化合物。藉由正相管柱層析(100至200目矽膠，含50%至60%石油醚/乙酸乙酯作為溶離劑)純化粗化合物，得到呈棕色固體之4-[2-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]-4-哌啶基]乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.2 g，23.57%產率，90.09%純度)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 0.98-0.92 (m, 2H), 1.34-1.24 (m, 7H), 1.38 (s, 11H), 1.69-1.61 (m, 4H), 1.86-1.82 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 2.74-2.51 (m, 5H), 3.09 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 4.23 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.31-4.21 (m, 1H), 5.76 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.41-6.38 (m, 1H), 6.51-6.46 (m, 1H), 6.81 (t, *J* = 18.8 Hz, 1H), 10.97 (s, 1H), LC-MS (ES$^+$): m/z 517.83 [M+H]$^+$

【0626】 **步驟-5**：在0℃下向化合物4-[2-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]-4-哌啶基]乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.2 g，387.11 mmol)於1,4-二噁烷(10 ml)中之經攪拌溶液中添加含4M HCL之二噁烷(0.141 g，3.87 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物5h，同時藉由TLC監測。完成後，在減壓下濃縮反應混合物，且用乙醚濕磨粗化合物，得到呈灰白色固體之3-[3-氟-4-[4-[2-(4-哌啶基) 乙基]-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮.HCl鹽(0.190 g，97.50%產率，89.99%純度)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.31-1.28 (m, 7H), 1.68-1.49 (m, 3H), 1.84-1.77 (m, 7H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.81-2.78 (m, 3H), 3.23-3.20 (m, 1H), 3.51-3.49 (m, 4H), 4.44-4.40 (m, 1H), 6.59-6.57 (m, 2H), 6.71-6.67 (m, 1H), 7.69 (bs, 1H), 8.71-8.69 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 10.84 (s, 1HLC-MS (ES$^+$): m/z 417.50 [M+H]$^+$

【0627】

合成3-((4-(4-((4,4-二氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)甲基)哌啶-1-基)-3-氟

苯基)胺基)哌啶-2,6-二酮234-1：



步驟-1：在0℃下將亞硝酸鈉(19.88 g，288.14 mmol，9.16 mL)於水(400 mL)中之水溶液中逐滴添加至**B33-1** (51 g，360.18 mmol，44.35

mL)於濃鹽酸(36-38%) (13.13 g，360.18 mmol，16.42 mL)及水(400 mL)中之經攪拌懸浮液。在0℃下逐滴添加碘化鉀(53.81 g，324.16 mmol)於水(400 mL)中之水溶液之前，在相同溫度下攪拌混合物15分鐘。在環境溫度下攪拌反應混合物16 h，同時藉由TLC監測反應進展。反應完成後，使用二氯甲烷(3×100 mL)進行萃取；用水(100 mL)、5%硫代硫酸鈉(2×50 mL)及水(50 mL)依序洗滌經合併之萃取物。其經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空蒸發，獲得粗殘餘物。藉由急驟管柱層析(230至400目矽膠；100%石油醚)純化殘餘物，得到呈棕色油狀物之所需化合物1-氯-2-碘-3-甲基-苯**B33-2** (51.10 g，184.18 mmol，51.14%產率，91%純度)。

【0628】 **步驟-2**：將銅粉末(8.39 g，131.97 mmol)添加至化合物**2-2** (11.9 g，47.13 mmol)及化合物**B33-3** (9.57 g，47.13 mmol，6.06 mL)於DMSO (25 mL)中之溶液中；且在55℃下攪拌所得反應混合物16 h。反應完成後(藉由TLC監測)，將其冷卻至室溫且向其中添加NH_4Cl飽和溶液(40 mL)。使用EtOAc (3×50 mL)進行萃取；將合併之有機層用1.0 N HCl溶液(30 mL)、水(50 mL×3)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟管柱層析(230至400目矽膠；梯度：0至10% EtOAc於石油醚中)純化所獲得之殘餘物，得到呈無色油狀物之所需化合物2-(2-氯-6-甲基-苯基)-2,2-二氟-乙酸乙酯**B33-4** (8.25 g，31.19 mmol，66.17%產率，94%純度)。

【0629】 **步驟-3**：向化合物**B33-4** (8.2 g，32.98 mmol)及NBS (6.16 g，34.63 mmol，2.93 mL)於四氯化碳(82 mL)中之經攪拌溶液中添加過氧化苯甲醯(0.798 g，3.30 mmol)，且在80℃下攪拌反應混合物6 h，同時藉由TLC監測反應進展。反應完成後(TLC及LCMS)，將其冷卻至室溫且濾

出觀測到的殘餘物。真空濃縮濾液，得到呈淡黃色油狀物之粗化合物2-[2-(溴甲基)-6-氯-苯基]-2,2-二氟-乙酸乙酯**B33-5** (11.08 g，13.87 mmol，42.06%產率，41%純度)，其不經任何純化即用於下一步驟。

【0630】 **步驟-4**：向化合物**B33-5** (11.0 g，33.58 mmol)於DMF (75 mL)中之經攪拌溶液中添加疊氮化鈉(4.37 g，67.17 mmol，2.36 mL)，且在室溫下攪拌所得反應混合物16 h。反應完成後(TLC)，將其用EtOAc (200 mL)稀釋且將有機層用飽和$NaHCO_3$溶液(50 ml)、水(3×75 mL)、鹽水(75 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟管柱層析(230至400目矽膠；梯度0至6% EtOAc於石油醚中)純化粗殘餘物，得到呈無色油狀物之所需化合物2-[2-(疊氮基甲基)-6-氯-苯基]-2,2-二氟-乙酸乙酯**B33-6** (4.03 g，11.39 mmol，33.93%產率，82%純度)。

【0631】 **步驟-5**：將PtO_2 (0.400 g，1.76 mmol)添加至化合物**B33-6** (4.0 g，13.81 mmol)於甲醇(40 mL)中之經攪拌溶液中，且在氫氣氛圍(1大氣壓)下攪拌反應混合物12 h。反應完成後(藉由TLC及LCMS監測)，經由矽藻土床濾出催化劑且用DCM (20 mL)及甲醇(20 mL)洗滌。真空濃縮濾液且使用急驟管柱層析(230至400目矽膠；梯度0至20% EtOAc於DCM中)純化粗殘餘物，得到呈灰白色固體之所需化合物5-氯-4,4-二氟-1,2-二氫異喹啉-3-酮**B33-7** (2.20 g，7.28 mmol，52.71%產率，72%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 218.20 $[M + H]^+$

【0632】 **步驟-6**：在0℃下將BH_3.THF複合物溶液(1.0 M於THF中，55.61 mL)添加至化合物**B33-7** (2.20 g，10.11 mmol)於THF (35 mL)中之經攪拌溶液中且使所得反應混合物回流4 h。使反應混合物冷卻至室溫且在0℃下藉由逐滴添加鹽酸(1.0 M，40.44 mL)淬滅。使所得反應混合物再

次回流4 h。隨後使其冷卻至室溫且真空濃縮。將水(25 mL)添加至殘餘物中且用Et_2O (2×80 mL)洗滌。隨後使用1N NaOH溶液(pH:10)鹼化水層且用EtOAc (3×50 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈灰白色固體之所需化合物5-氯-4,4-二氟-2,3-二氫-1H-異喹啉**B33-8** (1.94 g，8.47 mmol，83.79%產率，89%純度)。其不經任何純化即用於下一步驟。LC-MS (ES^+): m/z 204.17 $[M + H]^+$

【0633】 **步驟-7**：向化合物**B33-8** (1.9 g，9.33 mmol)於乙腈(25 mL)中之溶液中添加DIPEA (6.03 g，46.66 mmol，8.13 mL)且將其冷卻至0℃。隨後向其中逐滴添加Cbz-Cl (3.18 g，18.66 mmol，2.65 mL)，且使反應混合物經12 h升溫至室溫。反應完成後(藉由TLC監測)，在真空中移除ACN且用EtOAc (60 mL)稀釋殘餘物。將有機層用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。使用急驟管柱層析(230至400目矽膠；梯度0至15% EtOAc於石油醚中)純化粗殘餘物，得到呈淡黃色油狀物之所需化合物5-氯-4,4-二氟-1,3-二氫異喹啉-2-甲酸苯甲酯**B33-9** (2.48 g，6.38 mmol，68.32%產率，87%純度)。

【0634】 **步驟-8**：向化合物**B33-9** (2.4 g，7.11 mmol)及4-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)亞甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.53 g，7.82 mmol)於THF (16 mL)中之經攪拌溶液中添加K_3PO_4水溶液(3.32 g，15.63 mmol，於4 mL水中)，且使氬氣吹掃通過15 min。隨後向其中添加XPhos-Pd-G2 (0.671 g，0.852 mmol)且將所得反應混合物再次用氬氣吹掃15 min。隨後將其在100℃下於密封管中攪拌16 h。反應完成後(TLC及LCMS)，將其冷卻至室溫且向其中添加水(30 mL)。使用EtOAc (3×50 mL)進行萃取；將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾

燥，過濾且真空蒸發。使用急驟管柱層析(230至400目矽膠；梯度0至10% EtOAc於石油醚中)純化粗殘餘物，得到呈黃色油狀物之所需化合物5-[(1-三級丁氧基羰基-4-亞哌啶基)甲基]-4,4-二氟-1,3-二氫異喹啉-2-甲酸苯甲酯**B33-11** (1.7 g，3.34 mmol，47.03%產率，98%純度) 。LC-MS (ES^+): m/z 521.46 $[M + Na]^+$

【0635】 **步驟-9**：在0℃下向化合物**B33-11** (1.7 g，3.41 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之經攪拌溶液中添加含4M HCl之1,4-二噁烷(4 M，13.60 mL)。將所得反應混合物在0℃下攪拌15分鐘且隨後在室溫下再攪拌2 h。反應完成後(藉由TLC及LCMS監測)，真空蒸發揮發物且將Et_2O (20 mL)添加至殘餘物中。將其攪拌15 min，過濾且乾燥，得到所需化合物4,4-二氟-5-(4-亞哌啶基甲基)-1,3-二氫異喹啉-2-甲酸苯甲酯**B33-12** (HCl鹽) (1.25 g，2.82 mmol，82.61%產率，98%純度)；LC-MS (ES^+): m/z 399.46 $[M + H]^+$, 421.42 $[M + Na]^+$

【0636】 **步驟-10**：向化合物**B33-12** (1.25 g，2.87 mmol)及1,2-二氟-4-硝基苯(0.594 g，3.74 mmol，0.41 mL)於DMF (12 mL)中之經攪拌懸浮液中添加碳酸銫(2.81 g，8.62 mmol)且在75℃下攪拌反應混合物5 h。反應完成後(藉由TLC及LCMS監測)，將其冷卻至室溫且向其中添加NH_4Cl飽和溶液(30 mL)。使用Et_2O (3×25 mL)進行萃取；將合併之有機層用水(2×40 mL、鹽水(1×10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。使用急驟管柱層析(矽膠230至400；梯度0至15% EtOAc於石油醚中)純化粗殘餘物，得到呈黃色固體之所需化合物4,4-二氟-5-[[1-(2-氟-4-硝基-苯基)-4-亞哌啶基]甲基]-1,3-二氫異喹啉-2-甲酸苯甲酯**B33-14** (1.3 g，2.39 mmol，83.30%產率，99%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 538.23 [M

+ H]$^+$, 560.12 [M + Na]$^+$

【0637】 **步驟-11**：向化合物**B33-14** (1.3 g，2.42 mmol)於MeOH (14 mL)中之經攪拌溶液中添加NH_4Cl水溶液(1.29 g，24.18 mmol，於6 mL水中)及Zn (1.58 g，24.18 mmol)。隨後在70℃下攪拌反應混合物2 h。反應完成後(藉由TLC及LCMS監測)，經由矽藻土床過濾熱懸浮液且用甲醇(2×30 mL)洗滌。真空蒸發濾液且將水(25 mL)添加至殘餘物中。使用EtOAc (3×30 mL)進行萃取；將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。使用急驟管柱層析(矽膠230至400；梯度0至40% EtOAc於石油醚中)純化粗殘餘物，得到呈棕色油狀物之所需化合物5-[[1-(4-胺基-2-氟-苯基)-4-亞哌啶基]甲基]-4,4-二氟-1,3-二氫異喹啉-2-甲酸苯甲酯**B33-15** (0.8 g，1.53 mmol，63.22%產率，97%純度)。LC-MS (ES$^+$): m/z 508.30 [M + H]$^+$, 530.27 [M + Na]$^+$

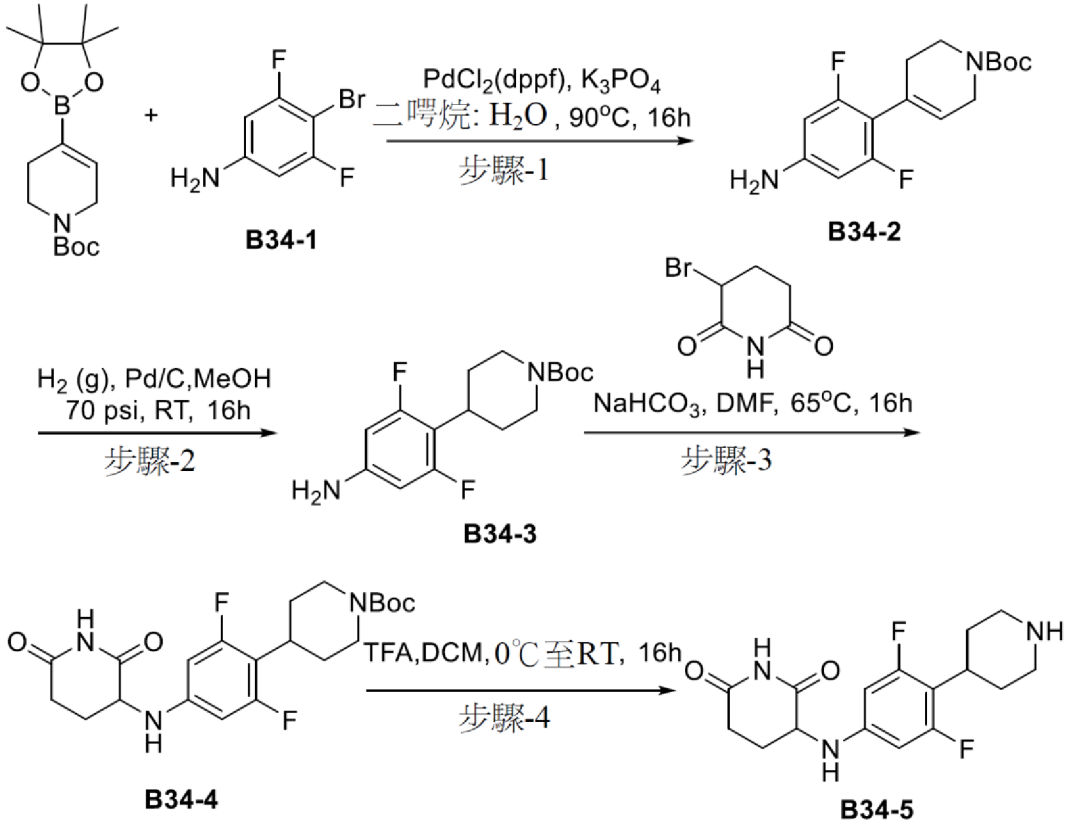
【0638】 **步驟-12**：向化合物**B33-15** (0.79 g，1.56 mmol)於DMF (8 mL)中之經攪拌溶液中添加$NaHCO_3$ (0.784 g，9.34 mmol)及化合物3-溴哌啶-2,6-二酮(1.34 g，7.00 mmol)。隨後在80℃下攪拌反應混合物16 h。反應完成後(藉由TLC及LCMS監測)，將其冷卻至室溫且向其中添加水(20 mL)。過濾所沈澱之固體，用水(5 mL×2)洗滌且在真空下乾燥。使用急驟管柱層析(230至400目矽膠；梯度0至50% EtOAc於石油醚中)純化粗固體，得到呈深藍色固體之所需產物5-[[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]-4-亞哌啶基]甲基]-4,4-二氟-1,3-二氫異喹啉-2-甲酸苯甲酯**B33-17** (0.665 g，1.01 mmol，64.92%產率，94%純度)。LC-MS (ES$^+$): m/z 619.36 [M + H]$^+$

【0639】 **步驟-13**：向化合物**B33-17** (0.650 g，1.05 mmol)於EtOAc

(10 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.650 g，6.11 mmol)且在氫氣氛圍(50 psi)下於鋼反應釜中攪拌所得反應混合物16 h。反應完成後(TLC及LCMS)，經由矽藻土濾出催化劑且用EtOAc (10 mL×3)洗滌。真空濃縮濾液，得到呈淺綠色固體之所需產物3-[4-[4-[(4,4-二氟-2,3-二氫-1H-異喹啉-5-基)甲基]-1-哌啶基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮**234-1** (0.455 g，0.888 mmol，84.56%產率，95%純度)，其不經任何純化即用於下一步驟中。LCMS (ES^+): *m/z*; 487.30 $[M + H]^+$

【0640】

合成3-((3,5-二氟-4-(哌啶-4-基)苯基)胺基)哌啶-2,6-二酮：



步驟-1：使4-溴-3-(三氟甲基)苯胺(1 g，4.17 mmol)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯(1.93 g，6.25 mmol)於二噁烷(40 mL)中之經攪拌溶液脫氣且用氮氣吹掃10分鐘。將溶於水(10 mL)中之磷酸鉀(2.65 g，12.50 mmol)添加至反應混合物

中。將反應混合物脫氣且用氮氣吹掃10分鐘。在氮氣氛圍下將$PdCl_2$(dppf) (0.3 g，0.41 mmol)添加至反應混合物中。在90℃下攪拌反應混合物16小時。藉由TLC及LCMS監測反應進展。反應完成後，在減壓下移除溶劑。用乙酸乙酯(200 ml)及水(100 ml)萃取粗物質。將有機層用鹽水溶液洗滌且經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(Davisil矽膠，0至15%乙酸乙酯於石油醚中)純化粗物質，得到呈黃色固體之4-[4-胺基-2-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，75.12%產率，93.42%純度)。LCMS (ES^+): *m/z*; 311.24 $[M+H]^+$

【0641】 **步驟-2**：在氮氣下使4-(4-胺基-2,6-二氟-苯基)-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，3.87 mmol)於甲醇(50 mL)中之經攪拌溶液脫氣。向反應混合物中添加10%鈀/碳(1.2 g，3.87 mmol)且再次使反應混合物脫氣，且在70 psi氫氣壓力下於室溫攪拌反應混合物16小時。藉由TLC及LCMS監測反應進展。反應完成後，經由矽藻土床過濾反應混合物且用過量甲醇及DCM洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈淡棕色固體之4-(4-胺基-2,6-二氟-苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.0 g，69.55%產率，84%純度)。LCMS (ES^+): *m/z*; 213.19 $[M\text{-}Boc]^+$ (在LCMS中，觀測到De-boc物質)

【0642】 **步驟-3**：向4-(4-胺基-2,6-二氟-苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，3.20 mmol)於DMF (20 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(0.403 g , 4.80 mmol)，接著添加3-溴哌啶-2,6-二酮(0.799 g，4.16 mmol)，且在65℃下攪拌反應混合物16 h。藉由TLC及LCMS監測反應進展。反應完成後，用冰冷水(100 ml)淬滅反應物且用乙酸乙酯(50 ml×2)萃取化合物。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(Davisil矽膠，0

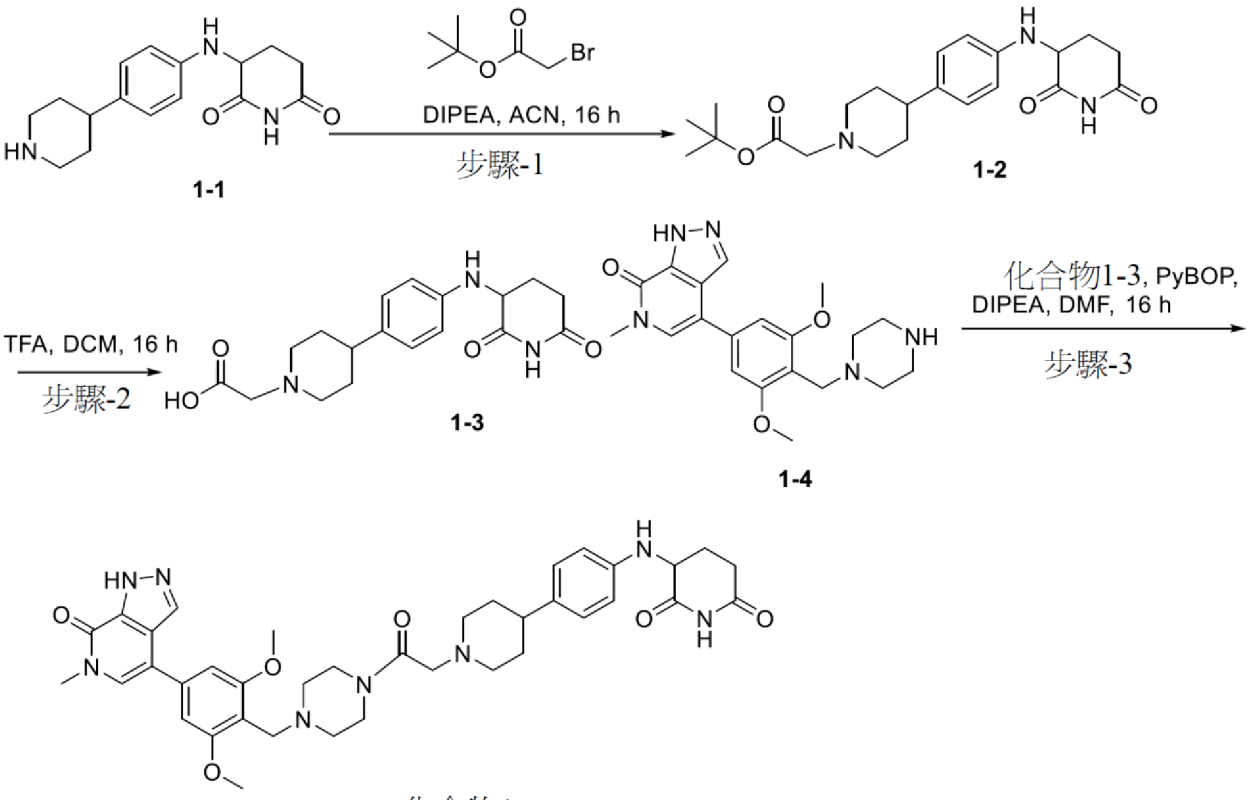
至40%乙酸乙酯於石油醚中)純化粗物質，得到呈淡綠色固體之4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2,6-二氟-苯基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.27 g，19.42%產率，97.5%純度)。LCMS (ES^-): *m/z*; 422.45 $[M-H]^-$

【0643】 **步驟-4**：在0℃下向4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2,6-二氟-苯基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.27 g，0.637 mmol)於DCM (5 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(0.49 ml，6.38 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16 h。藉由TLC及LCMS監測反應進展。反應完成後，在減壓下濃縮反應混合物。將粗產物與乙腈(25 ml)及甲苯(25 ml)共蒸餾且用二乙醚(2×25 mL)濕磨，得到呈膠質液體之3-[3,5-二氟-4-(4-哌啶基)苯胺基]哌啶-2,6-二酮(0.26 g，69.53%產率，94.02%純度)。LCMS (ES^+): *m/z*; 324.22 $[M+H]^+$

XI. 代表性化合物之合成

【0644】

化合物1之合成



化合物1

步驟-1：向3-[4-(4-哌啶基)苯胺基]哌啶-2,6-二酮**1-1** (2 g，3.88 mmol)及N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(3.51 g，4.73 mL，27.16 mmol)於乙腈(40 mL)中之經攪拌溶液中添加2-溴乙酸三級丁酯(756.90 mg，569.10 µL，3.88 mmol)且在密封管中於70℃加熱反應混合物16 h。藉由LCMS監測反應進展。反應完成後，在減壓下濃縮反應混合物，且將殘餘物用EtOAc (200 mL)稀釋且用$NaHCO_3$飽和水溶液(3×100 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗化合物，該粗化合物用二乙醚濕磨且乾燥，得到呈淺棕色固體之2-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-1-哌啶基]乙酸三級丁酯(0.95 g，2.27 mmol，58.54%產率，96%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (bs, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.65 (bs, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.16 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.95-1.60 (m, 5H),

1.50 (s. 9H);LC-MS (ES^+): m/z 402.67 $[M+H]^+$。

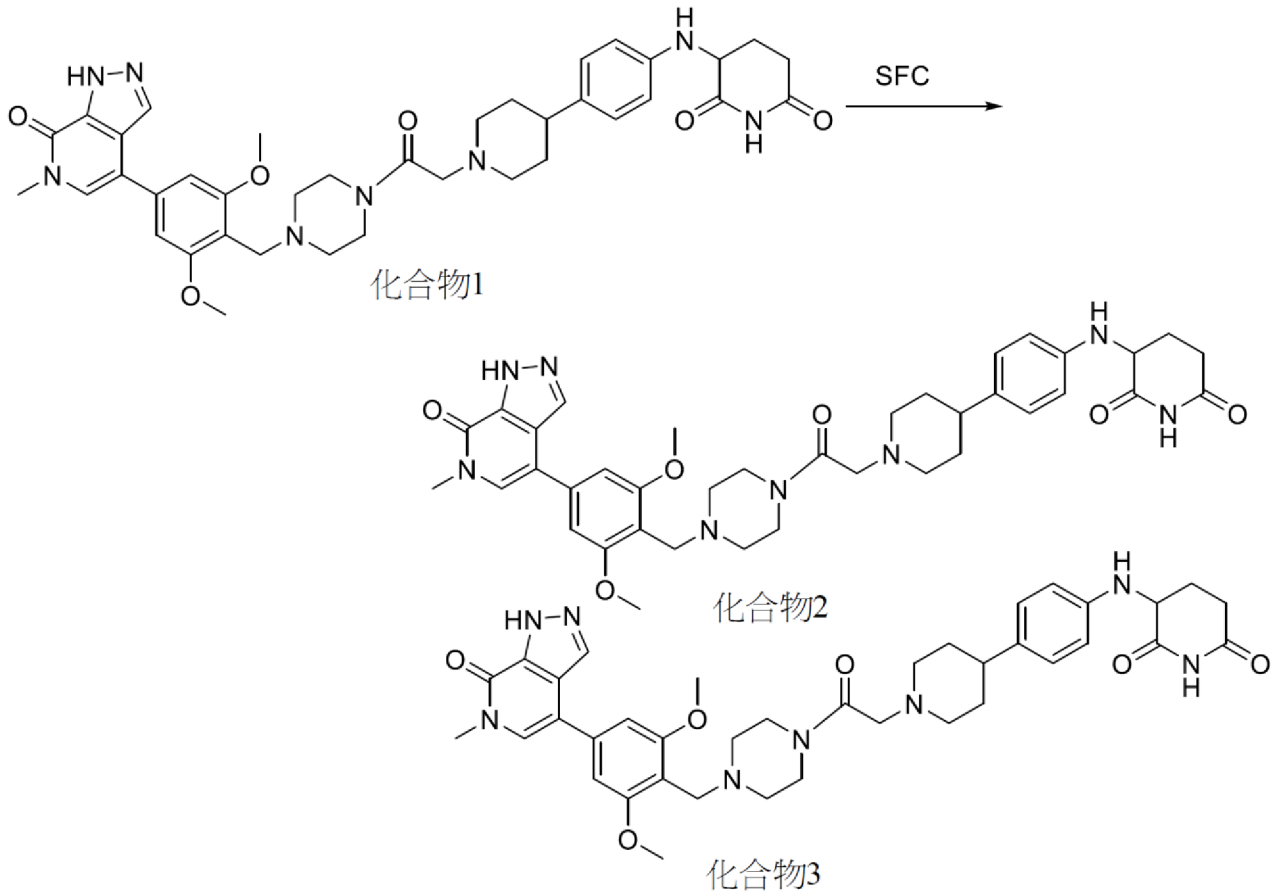
【0645】 **步驟-2**：在0℃下向2-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-1-哌啶基]乙酸三級丁酯**3** (0.95 g，2.37 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中逐滴添加2,2,2-三氟乙酸(2.70 g，1.82 mL，23.66 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物16 h。藉由LC-MS監測反應進展。反應完成後，在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物。用二乙醚濕磨粗化合物且在真空下乾燥，得到呈棕色膠質固體之呈TFA鹽形式之2-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-1-哌啶基]乙酸**1-3** (1.3 g，3.39 mmol，143.16%產率，90%純度)。LC-MS (ES^+): m/z $[M+H]^+$ 346.37。

【0646】 **步驟-3**：向4-[3,5-二甲氧基-4-(哌吡-1-基甲基)苯基]-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮**5** (0.5 g，817.67 μmol)及2-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-1-哌啶基]乙酸**1-3** (375.65 mg，817.67 μmol)於DMF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(845.43 mg，6.54 mmol，1.14 mL)且在室溫下攪拌反應混合物5 min。將PyBOP (510.61 mg，981.21 μmol)添加至反應混合物且繼續攪拌16 h。藉由LCMS監測反應進展。反應完成後，使用genevac蒸發DMF，得到粗化合物。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈淡綠色TFA鹽形式之3-[4-[1-[2-[4-[[2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]哌吡-1-基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(0.253 g，294.49 μmol，36.02%產率，96.01%純度)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 14.5 (bs, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.78 (bs, 1H), 9.58 (bs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.10-6.90 (m, 4H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.50-4.20 (m, 6H), 3.97 (s, 6H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.64 (s, 3H),

3.40-3.00 (m, 9H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 5H);LC-MS (ES^+): m/z 711.49 $[M+H]^+$。

【0647】

化合物2及化合物3之合成



程序：藉由依據SFC之對掌性分離來分離**化合物1**之兩種對映異構體。

製備型SFC條件管柱/尺寸：

Chiralpak AS-H (30*250)mm，

5u %CO2：60%共溶劑：40% (0.2%含7M甲醇氨溶液之甲醇:乙腈(1:1))

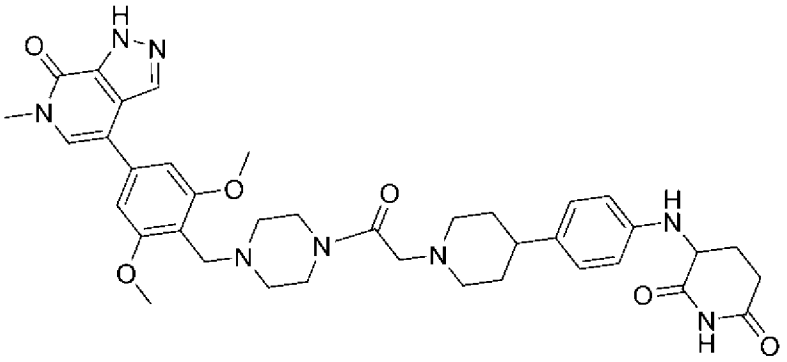
總流量：120.0 g/min

背壓：100巴，溫度：35℃，UV：220 nm

【0648】 使用鹼性條件用於SFC分離且用酸性(TFA)緩衝劑中和所收集之溶離份。蒸發溶離份且對殘餘物進行製備型純化以移除鹽。16.5 mg**化合物2** (第一溶離峰)及12.1 mg**化合物3** (第二溶離峰)。

【0649】

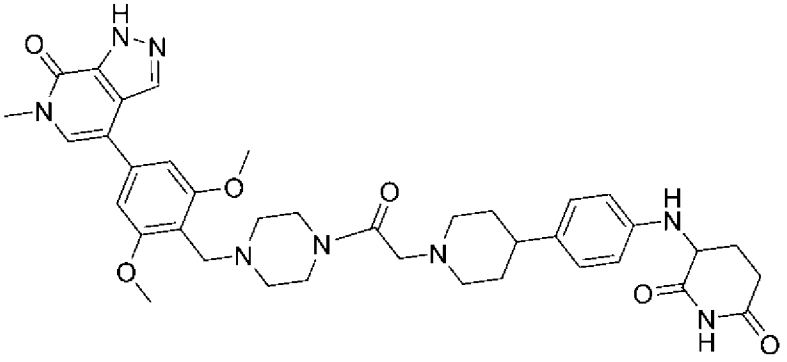
化合物2



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 14.31 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.79 (ds, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.22-6.95 (m, 4H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.77 (bs, 1H), 4.29 (m, 6H), 3.97 (s, 6H), 3.85 (m, 1H), 3.63 (m, 3H), 3.53-3.09 (m, 2H), 3.25 (m, 8H), 2.74 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.93 (m, 5H);LC-MS (ES$^+$): m/z 711.57 [M+H]$^+$

【0650】

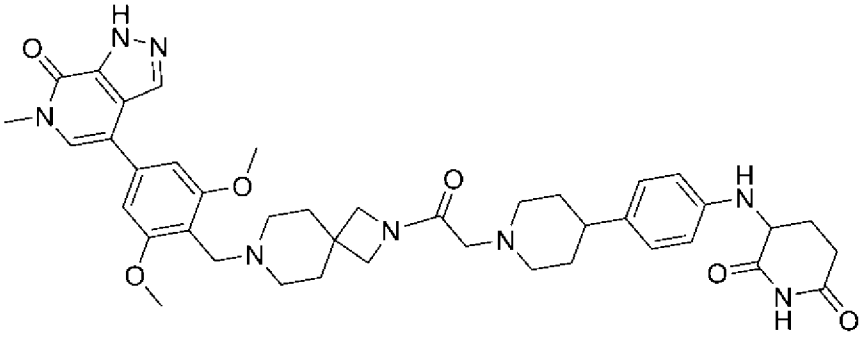
化合物3



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 14.33 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.61 (ds, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.21-6.95 (m, 4H), 6.64 (d, J = 8.4

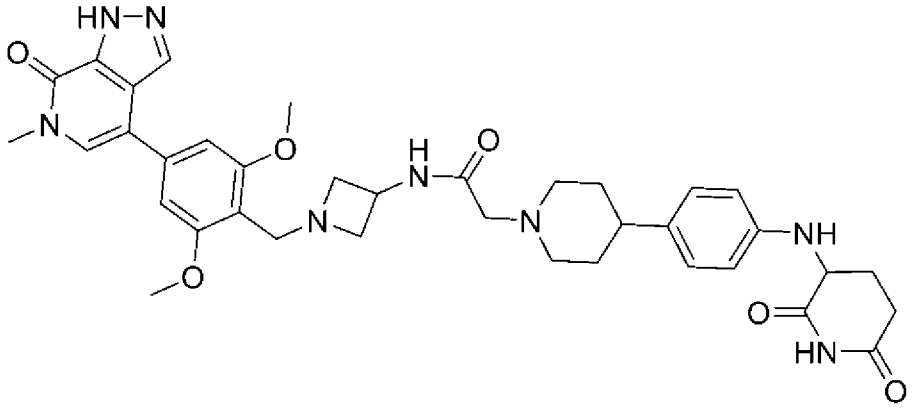
Hz, 1H), 5.76 (bs, 1H), 4.29 (m, 6H), 3.97 (s, 6H), 3.85 (m, 1H), 3.64 (m, 3H), 3.51-3.08 (m, 2H), 3.25 (m, 8H), 2.74 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.93 (m, 5H);LC-MS (ES^+): m/z 711.41 $[M+H]^+$

【0651】 **化合物4**係按照**化合物1**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 14.31 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.68 (bs, 1H), 8.97 (bd, J = 3.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.98 (m, 4H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.44-4.22 (m, 3H), 3.99 (m, 12H), 3.63 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.36 (m, 3H), 3.09 (m, 4H), 2.74-2.61 (m, 3H), 2.11-2.08 (m, 3H), 1.92-1.86 (m, 7H);LC-MS (ES^+): m/z 751.56 $[M+H]^+$

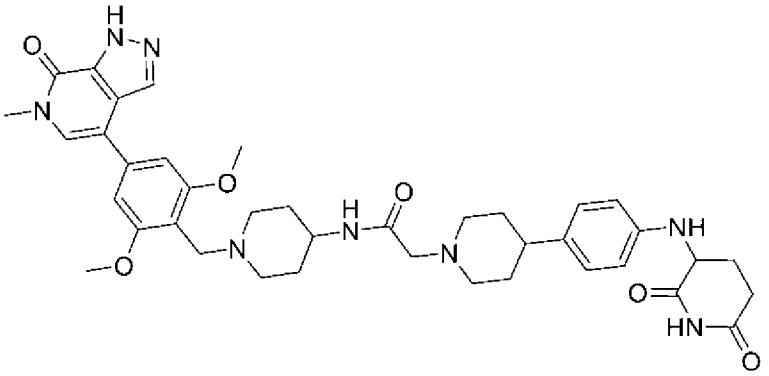
【0652】 **化合物5**係按照**化合物1**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.30 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.74 (bs, 1H), 9.37 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.49-4.08 (m, 8H), 3.96 (s, 7H), 3.63 (s, 3H),

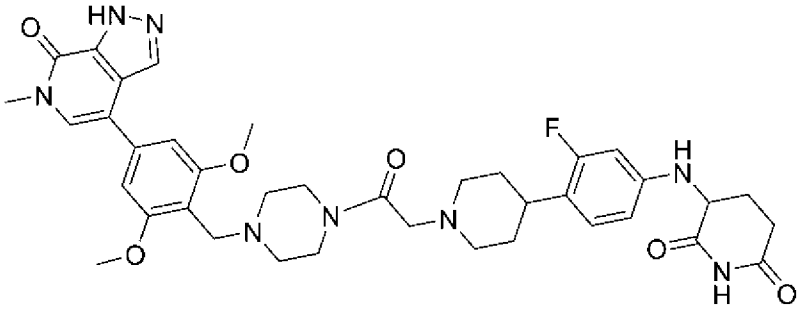
3.53-3.49 (m, 2H), 3.33-3.16 (m, 3H), 2.74-2.57 (m, 3H), 2.08-2.07 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 5H)。LC-MS (ES^+): m/z 697.46 $[M+H]^+$。

【0653】 **化合物6**係按照**化合物1**之合成來製備。



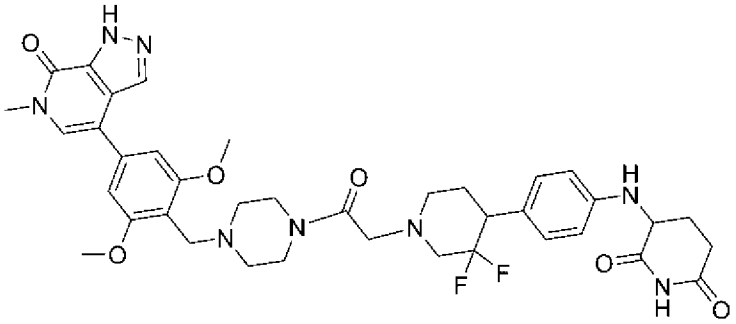
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.27 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.66 (bs, 1H), 9.13 (bs, 1H), 8.70 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.08-6.90 (m, 4H), 6.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 3H), 3.96 (s, 6H), 3.95-3.85 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.60-3.00 (m, 8H), 2.80-2.60 (m, 3H), 2.10-1.65 (m, 10H). ;LCMS:LC-MS (ES^+): m/z 725.56 $[M+H]^+$

【0654】 **化合物7**係按照**化合物1**之合成來製備。



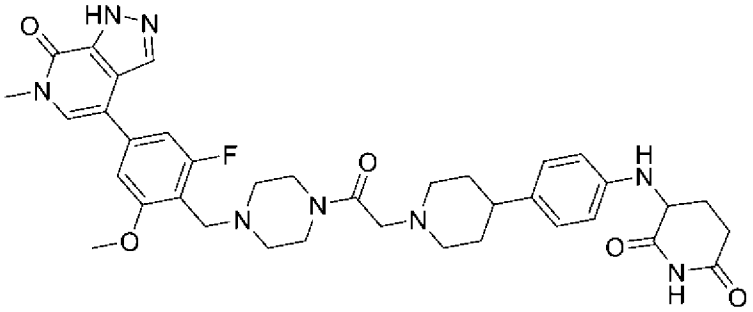
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.31 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.62 (bs, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.97 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.51-6.46 (m, 2H), 6.10 (bs, 1H), 4.51-4.31 (m, 6H), 3.96 (s, 6H), 3.64 (s, 3H), 3.49-2.91 (m, 11H), 2.77-2.56 (m, 2H), 2.08-1.84 (m, 6H)。**LCMS:** $[M+H]^+$729.51。

【0655】 **化合物8**係按照**化合物1**之合成來製備。



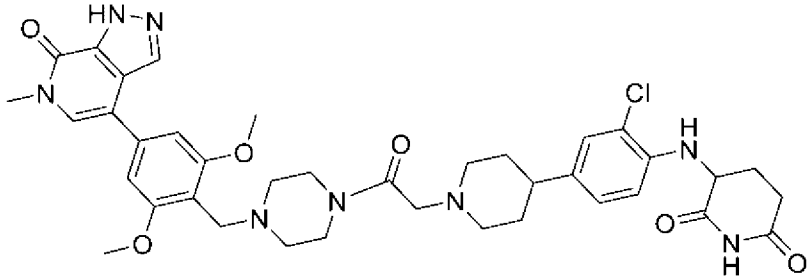
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.38 (bs, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.56 (bs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.02 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.37 (m, 3H), 4.10 (m, 2H), 3.97 (s, 6H), 3.62 (s, 3H), 3.46 (m, 6H), 3.16 (m, 6H), 2.74 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.89-1.83 (m, 2H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 747.49 [M+H]$^+$。

【0656】 **化合物9**係按照**化合物1**之合成來製備。



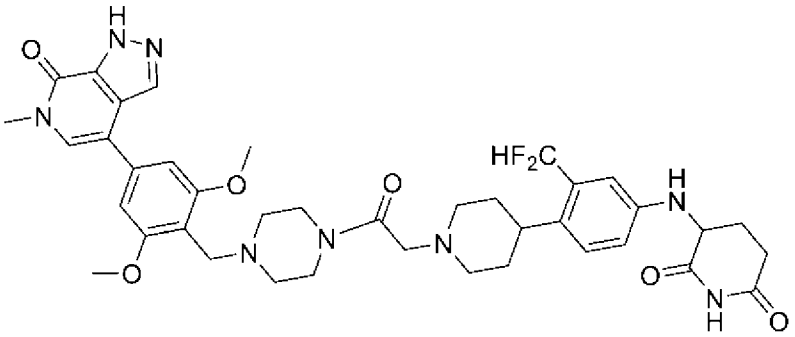
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34 - 7.16 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 33.5, 8.3 Hz, 2H), 6.65 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 2H), 4.63 - 4.18 (m, 5H), 4.01 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.56 - 2.98 (m, 6H), 2.89 - 2.56 (m, 3H), 2.54 (s, 7H), 2.22 - 1.74 (m, 6H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 699.1 [M+H]$^+$。

【0657】 **化合物10**係按照**化合物1**之合成來製備。



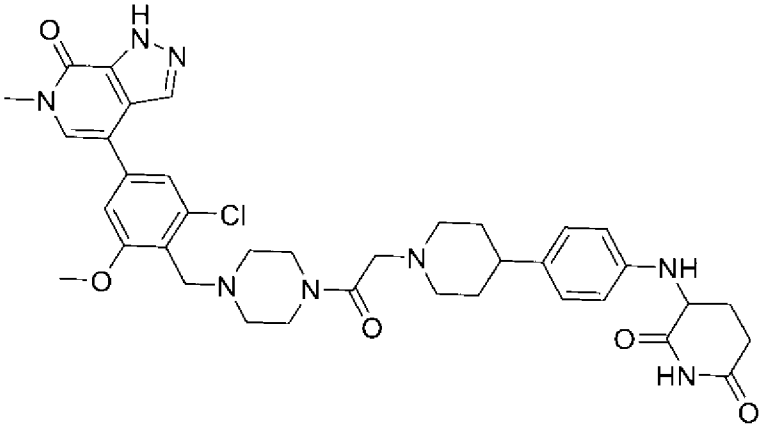
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.29 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 9.65 (ds, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.28-6.95 (m, 4H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.51 (bd, 1H), 4.41-4.24 (s, 5H), 3.96 (s, 6H), 3.63 (m, 5H), 3.37 (bs, 2H), 3.19 (m, 3H), 2.77 (m, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.07-1.79 (m, 6H), 1.56 (m, 2H);LC-MS (ES$^+$): m/z 745.52 [M+H]$^+$

【0658】 **化合物11**係按照**化合物1**之合成來製備。



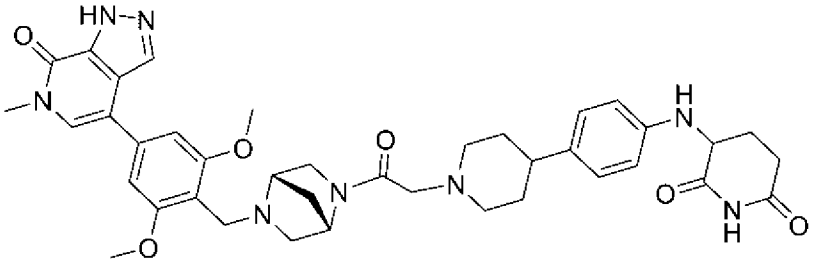
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.26 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.71 (bs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.26-6.97 (m, 6H), 6.12 (bs, 1H), 4.51-4.31 (m, 5H), 3.97 (s, 6H), 3.64 (s, 3H), 3.52-3.02 (m, 13H), 2.79-2.62 (m, 2H), 2.09-1.86 (m, 6H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 761.34 [M+H]$^+$

【0659】 **化合物12**係按照**化合物1**之合成來製備。



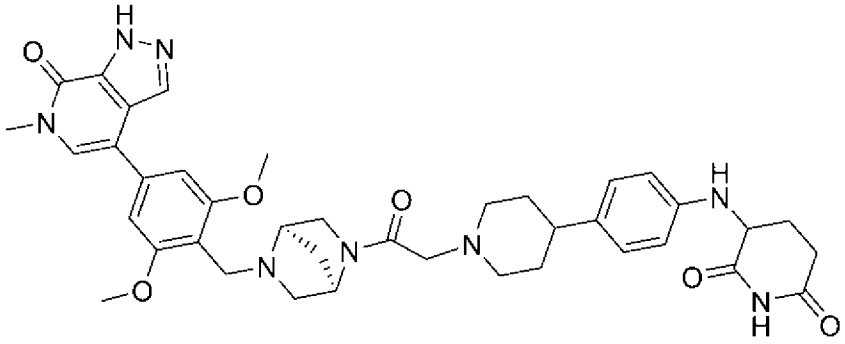
LC-MS (ES$^+$): m/z 715.7 [M+H]$^+$

【0660】 **化合物13**係按照**化合物1**之合成來製備。



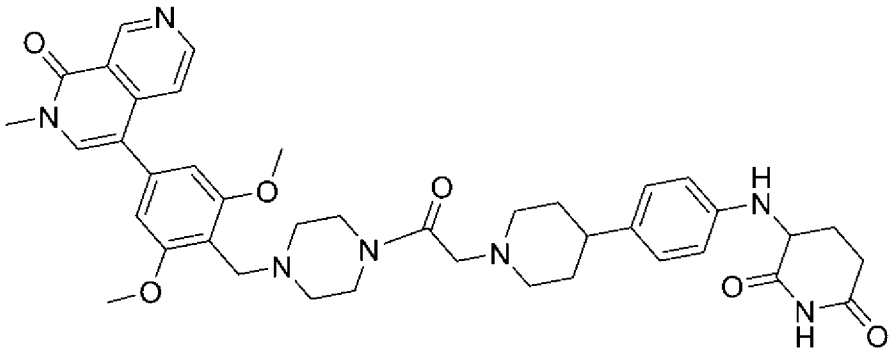
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.31 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.71 (ds, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.00 (m, 4H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.91-4.76 (m, 1H), 4.52-4.25 (m, 6H), 3.98 (s, 6H), 3.73 (m, 9H), 3.07 (m, 2H), 2.73-2.61 (m, 3H), 2.18-1.86 (m, 8H);LC-MS (ES$^+$): m/z 723.50 $[M+H]^+$

【0661】 **化合物14**係按照**化合物1**之合成來製備。



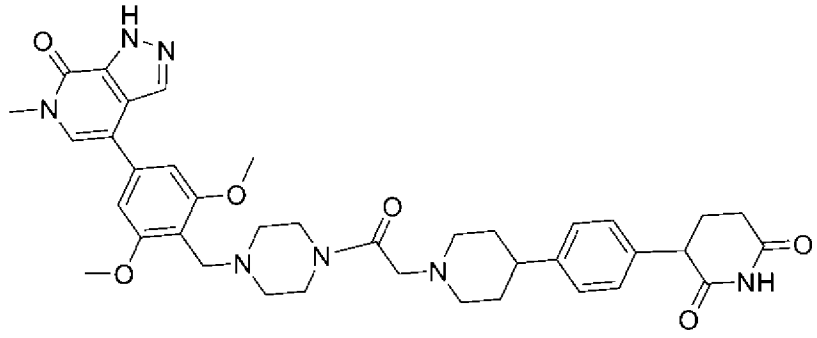
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.29 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.71 (ds, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.21-6.95 (m, 4H), 6.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.91-4.76 (m, 1H), 4.52-4.25 (m, 6H), 4.07 (s, 6H), 3.70 (m, 9H), 3.07 (m, 2H), 2.78-2.60 (m, 3H), 2.18-1.86 (m, 8H);LC-MS (ES$^+$): m/z 723.36 $[M+H]^+$

【0662】 **化合物15**係按照**化合物1**之合成來製備。



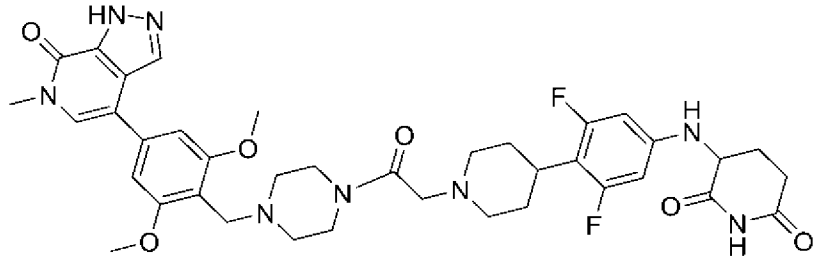
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.72 (s, 2H), 6.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.35-4.22 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.61 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.52 (bs, 4H), 3.12 (s, 2H), 2.86 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.49-2.30 (m, 5H), 2.09-2.02 (m, 3H), 1.89-1.71 (m, 1H), 1.69-1.66 (m, 2H), 1.53-1.49 (m, 2H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 722.2 [M+H]$^+$。

【0663】 **化合物16**係按照**化合物1**之合成來製備。



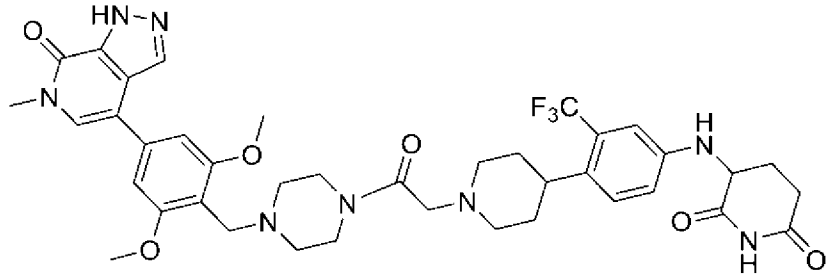
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.29 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 9.71 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.32-7.19 (m, 4H), 6.97 (s, 2H), 4.49-4.31 (m, 5H), 3.97 (s, 6H), 3.84-3.82 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.53-3.48 (m, 5H), 3.35-3.08 (m, 6H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.70-2.63 (m,1H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 4H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 696.54 [M+H]$^+$

【0664】 **化合物17**係按照**化合物1**之合成來製備。



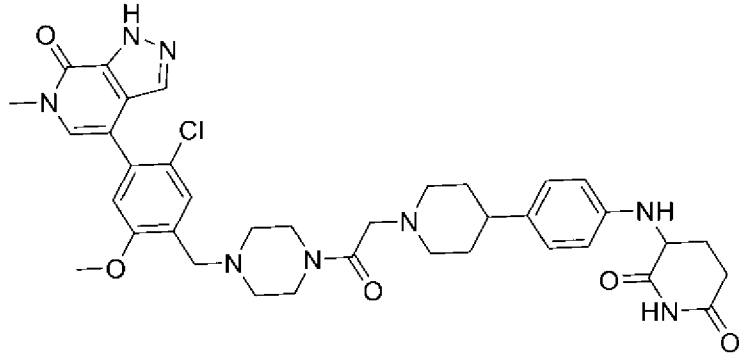
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.31 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.73 (bs, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.44 (m, 3H), 4.36-4.27 (m, 6H), 3.97 (s, 6H), 3.63 (s, 3H), 3.53-3.46 (m, 4H), 3.19-307 (m, 8H), 2.73 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 3H);LC-MS (ES$^+$): m/z 747.39 [M+H]$^+$

【0665】 **化合物18**係按照**化合物1**之合成來製備。



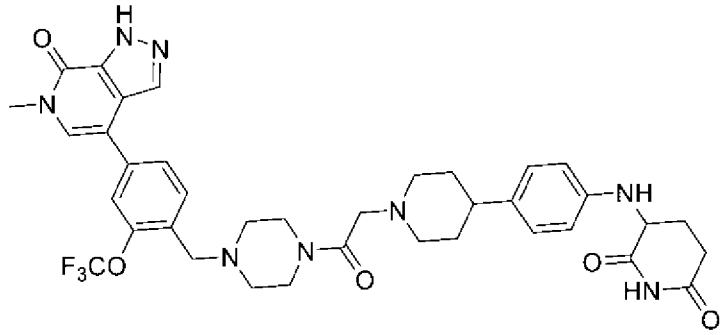
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.31 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.63 (bs, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.20-6.94 (m, 5H), 6.33 (bs, 1H), 4.44-4.31 (m, 6H), 3.98 (s, 6H), 3.81 (m, 2H), 3.634 (s, 3H), 3.17-3.95 (m, 10H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.10-2.08 (m, 3H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.85 (m, 2H);LC-MS (ES$^+$): m/z 779.40 [M+H]$^+$

【0666】 **化合物19**係按照**化合物1**之合成來製備。



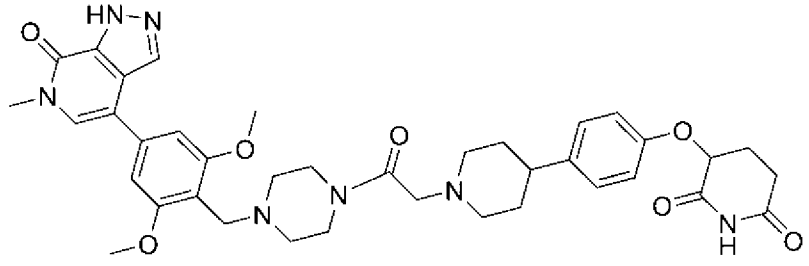
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 33.6, 8.1 Hz, 3H), 6.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.60 - 4.15 (m, 8H), 3.89 (s, 4H), 3.74 - 3.43 (m, 6H), 3.44 - 2.98 (m, 4H), 2.92 - 2.54 (m, 2H), 2.20 - 1.77 (m, 8H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 715.6 [M+H]$^+$

【0667】 **化合物20**係按照**化合物1**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.67 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 34.3, 8.2 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.55 - 4.03 (m, 4H), 3.62 (s, 8H), 3.41 - 2.81 (m, 7H), 2.82 - 2.51 (m, 3H), 2.09 (dt, J = 13.7, 4.7 Hz, 1H), 2.04 - 1.69 (m, 7H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 735.7 [M+H]$^+$。

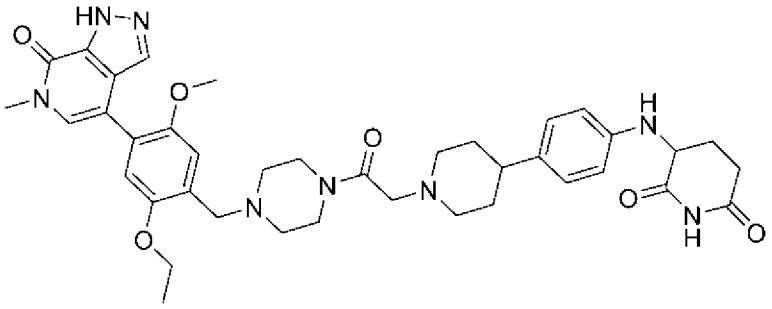
【0668】 **化合物21**係按照**化合物1**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.29 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.85 (bs, 1H), 9.61 (bs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 5.17 (m, 1H), 4.41 (m, 5H), 3.97 (s, 6H), 3.64 (s, 3H), 3.46-3.08 (m, 11H), 2.79-2.58 (m, 3H), 2.20-1.90 (m,

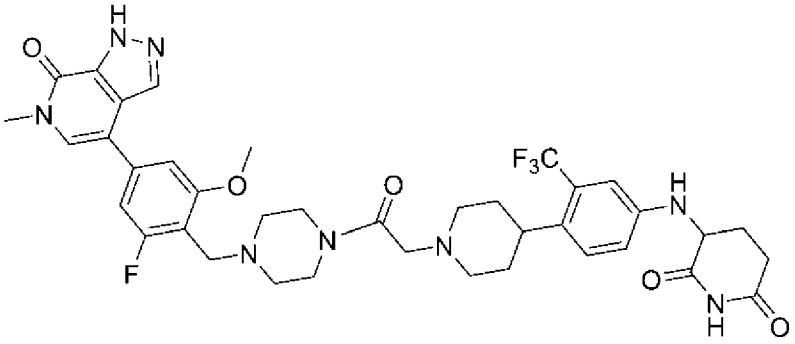
6H);LC-MS (ES^+): m/z 712.58 $[M+H]^+$。

【0669】 **化合物22**係按照**化合物1**之合成來製備。



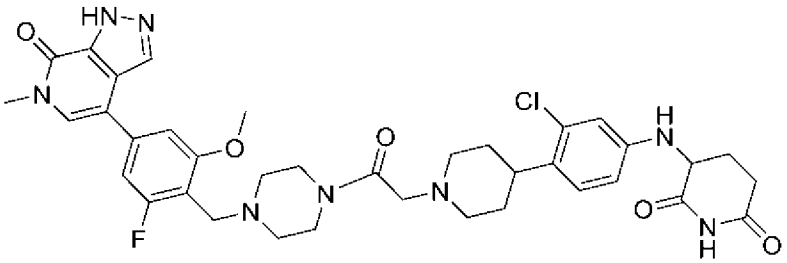
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.32 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.60 - 4.20 (m, 8H), 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.28 (s, 8H), 3.10 (s, 2H), 2.82 - 2.57 (m, 2H), 2.17 - 1.78 (m, 7H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。LC-MS (ES^+): m/z 725.8. $[M+H]^+$。

【0670】 **化合物23**係按照**化合物1**之合成來製備。



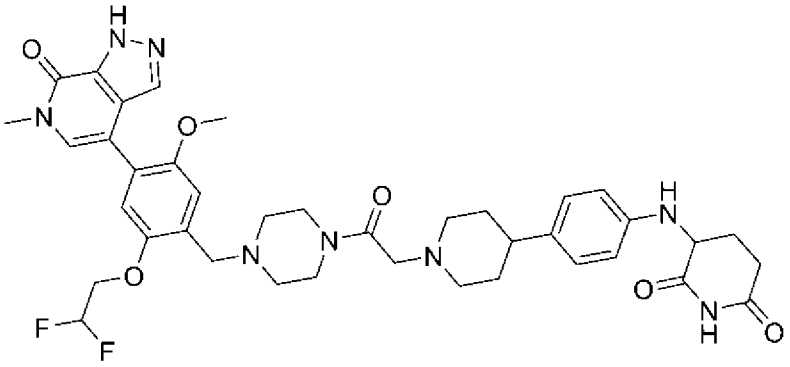
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.38 (bs, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.62 (bs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.27 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 6.34 (bs, 1H), 4.50-4.31 (m, 3H), 4.19 (s, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.54-3.15 (m, 13H), 2.94 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 3H), 1.95-1.81 (m, 3H)。LC-MS (ES^+): m/z 767.59 $[M+H]^+$。

【0671】 **化合物24**係按照**化合物1**之合成來製備。



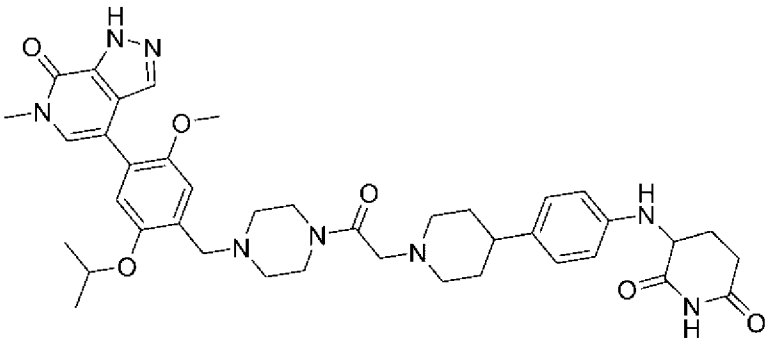
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.32 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.25-6.97 (m, 3H), 6.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.68-6.65 (m, 1H), 6.12 (bs, 1H), 4.37-4.32 (m, 5H), 4.15 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.55-3.07 (m, 12H), 2.74-2.56 (m, 2H), 2.07-1.91 (m 6H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 733.54 [M+H]$^+$

【0672】 **化合物25**係按照**化合物1**之合成來製備。



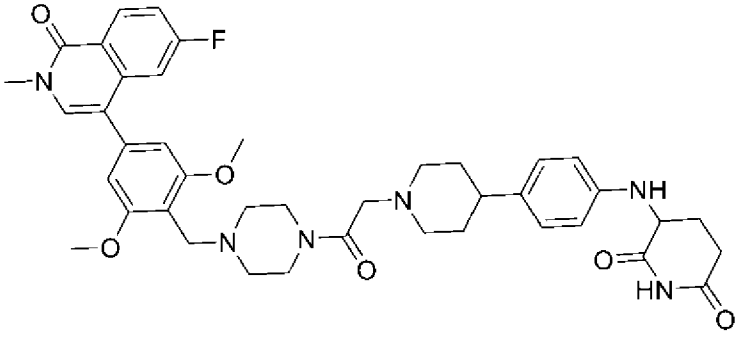
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.28 (d, J = 49.1 Hz, 3H), 7.01 (dd, J = 33.6, 8.2 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.44 (t, J = 54.9 Hz, 1H), 4.57 - 4.18 (m, 7H), 3.77 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.27 (s, 9H), 3.09 (s, 2H), 2.85 - 2.55 (m, 4H), 2.14 - 1.74 (m, 7H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 761.8 [M+H]$^+$。

【0673】 **化合物26**係按照**化合物1**之合成來製備。



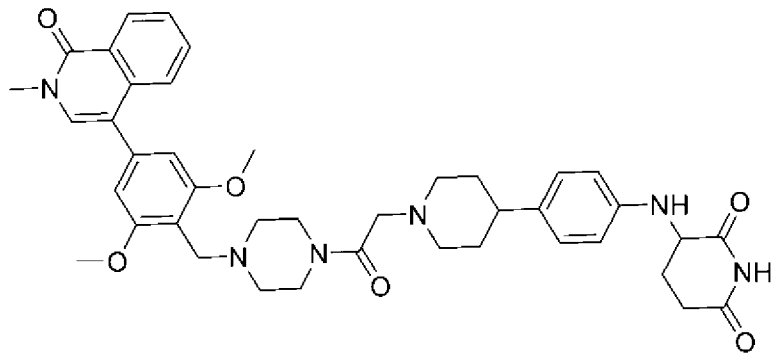
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 32.8, 8.2 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.69 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 4.50 - 4.15 (m, 6H), 3.75 (s, 4H), 3.55 (d, J = 35.9 Hz, 8H), 3.43 - 2.92 (m, 4H), 2.82 - 2.53 (m, 4H), 2.15 - 1.72 (m, 7H), 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 739.8 [M+H]$^+$。

【0674】 **化合物27**係按照**化合物1**之合成來製備。



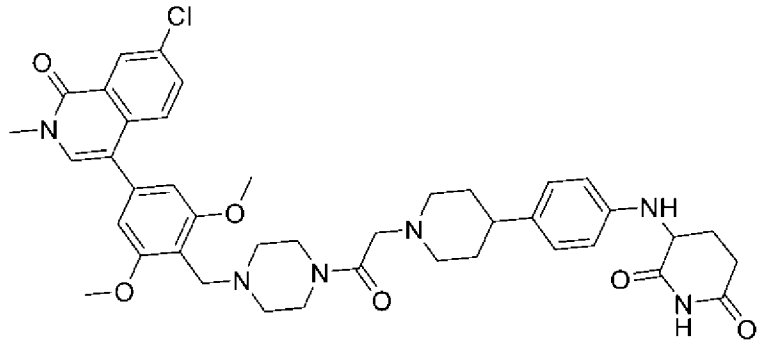
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (td, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 10.6, 2.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 33.6, 8.2 Hz, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.32 (q, J = 17.4, 11.3 Hz, 6H), 3.90 (s, 6H), 3.56 (d, J = 25.4 Hz, 8H), 3.38 - 2.96 (m, 5H), 2.88 - 2.52 (m, 2H), 2.17 - 1.71 (m, 7H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 739.8 [M+H]$^+$。

【0675】 **化合物28**係按照**化合物1**之合成來製備。



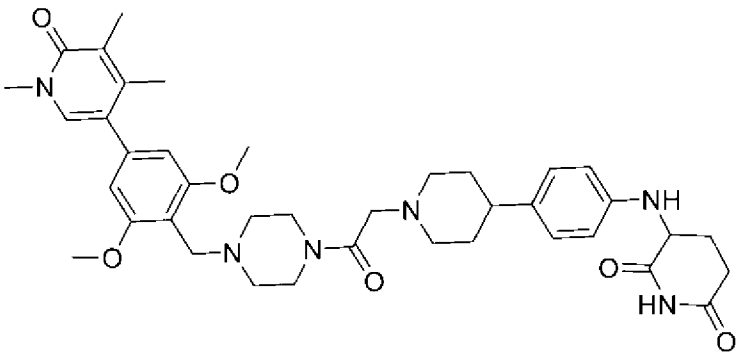
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.63 (m, 2H), 7.58 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.02 (dd, J = 33.8, 8.1 Hz, 2H), 6.86 (s, 2H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.68 - 4.10 (m, 6H), 3.89 (s, 6H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (d, J = 12.1 Hz, 4H), 3.37 - 2.93 (m, 5H), 2.83 - 2.52 (m, 3H), 2.17 - 1.71 (m, 7H)。LC-MS (ES$^+$): m/z: 721.8 [M+H]$^+$。

【0676】 **化合物29**係按照**化合物1**之合成來製備。



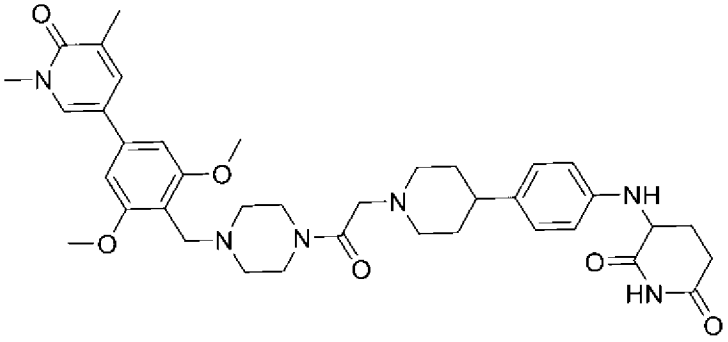
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO--d_6) δ 10.77 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 33.4, 8.2 Hz, 2H), 6.86 (s, 2H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.33 (q, J = 21.3, 11.1 Hz, 8H), 3.89 (s, 5H), 3.61 (s, 3H), 3.54 (d, J = 12.3 Hz, 5H), 3.38 - 2.91 (m, 4H), 2.82 - 2.52 (m, 2H), 2.19 - 1.66 (m, 7H)。LC-MS (ES$^+$): m/z: 755.8 [M+H]$^+$。

【0677】 **化合物30**係按照**化合物1**之合成來製備。



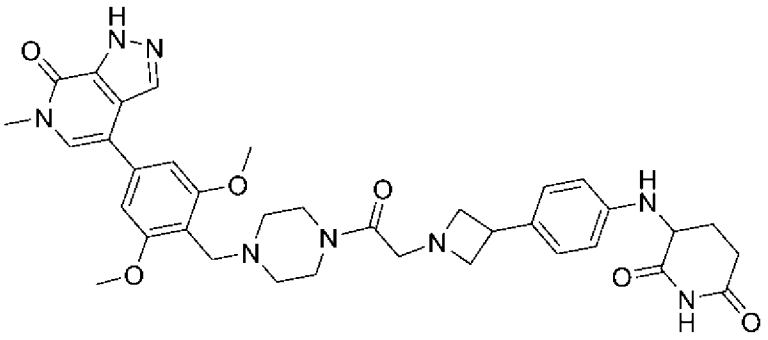
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 33.3, 8.2 Hz, 2H), 6.78 - 6.58 (m, 4H), 4.65 - 4.16 (m, 6H), 3.87 (s, 6H), 3.64 - 3.33 (m, 7H), 3.31 - 2.94 (m, 4H), 2.84 - 2.53 (m, 4H), 2.08 (d, J = 7.7 Hz, 7H), 2.03 - 1.77 (m, 6H)。**LC-MS (ES$^+$):** m/z 699.7 [M+H]$^+$。

【0678】 **化合物31**係按照**化合物1**之合成來製備。



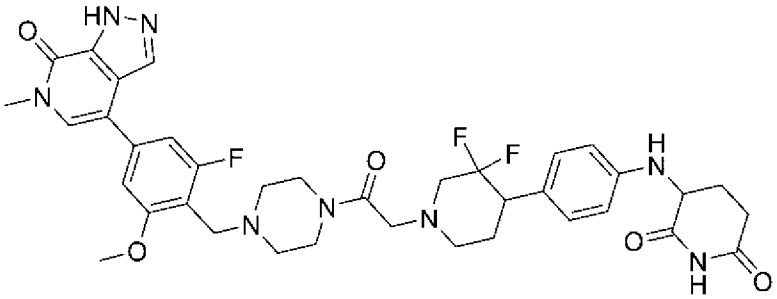
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.75 (m, 1H), 7.17 - 6.88 (m, 4H), 6.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.59 - 4.17 (m, 7H), 3.94 (s, 6H), 3.82 (d, J = 8.0 Hz, 0H), 3.55 (s, 3H), 3.49 (d, J = 21.2 Hz, 5H), 3.32 - 2.94 (m, 3H), 2.81 - 2.51 (m, 4H), 2.11 (s, 4H), 2.04 - 1.77 (m, 5H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 685.7 [M+H]$^+$。

【0679】 **化合物32**係按照**化合物1**之合成來製備。



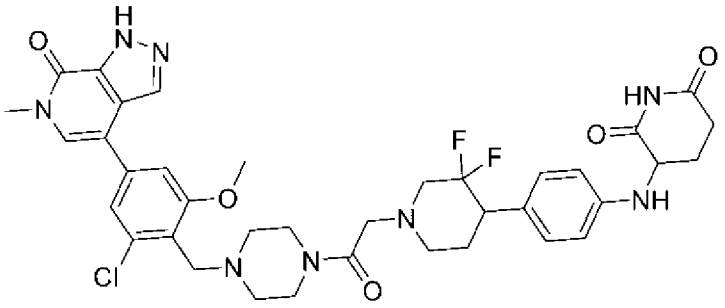
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.34 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 10.05 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.22 (m, 4H), 6.71 (m, 2H), 5.80 (bs, 0.6H), 4.52-4.22 (m, 8H), 3.97 (m, 8H), 3.64 (s, 3H), 3.48 (m, 4H), 3.20-3.05 (m, 4H), 2.78-699 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H);LC-MS (ES$^+$): m/z 683.31 [M+H]$^+$。

【0680】 **化合物33**係按照**化合物1**之合成來製備。



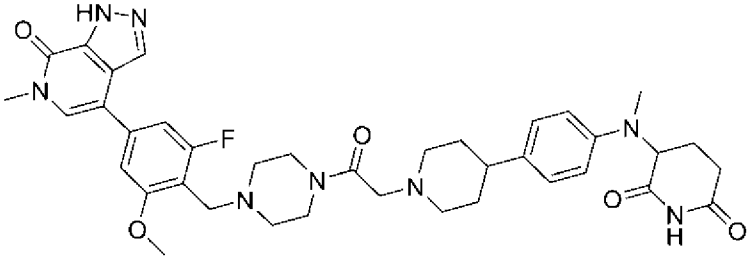
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.26 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.27-6.94 (m, 4H), 6.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 4.62-4.28 (m, 6H), 4.02 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.45-3.03 (m, 11H), 2.89-2.52 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 735.60 [M+H]$^+$。

【0681】 **化合物34**係按照**化合物1**之合成來製備。



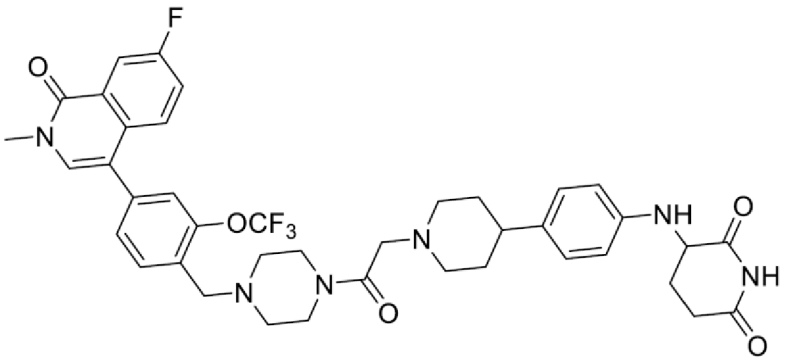
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.33 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.46-4.41 (m, 2H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.19-4.03 (m, 5H), 3.62 (s, 3H), 3.45-3.10 (m, 13H), 3.07-2.57 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 751.56 [M+H]$^+$。

【0682】 **化合物35**係按照**化合物1**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.34 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.55 (bs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.26 (m, 4H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.86-4.82 (m, 1H), 4.42 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.36-3.06 (m, 12H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.72 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 5H);LC-MS (ES$^+$): m/z 713.63 [M+H]$^+$。

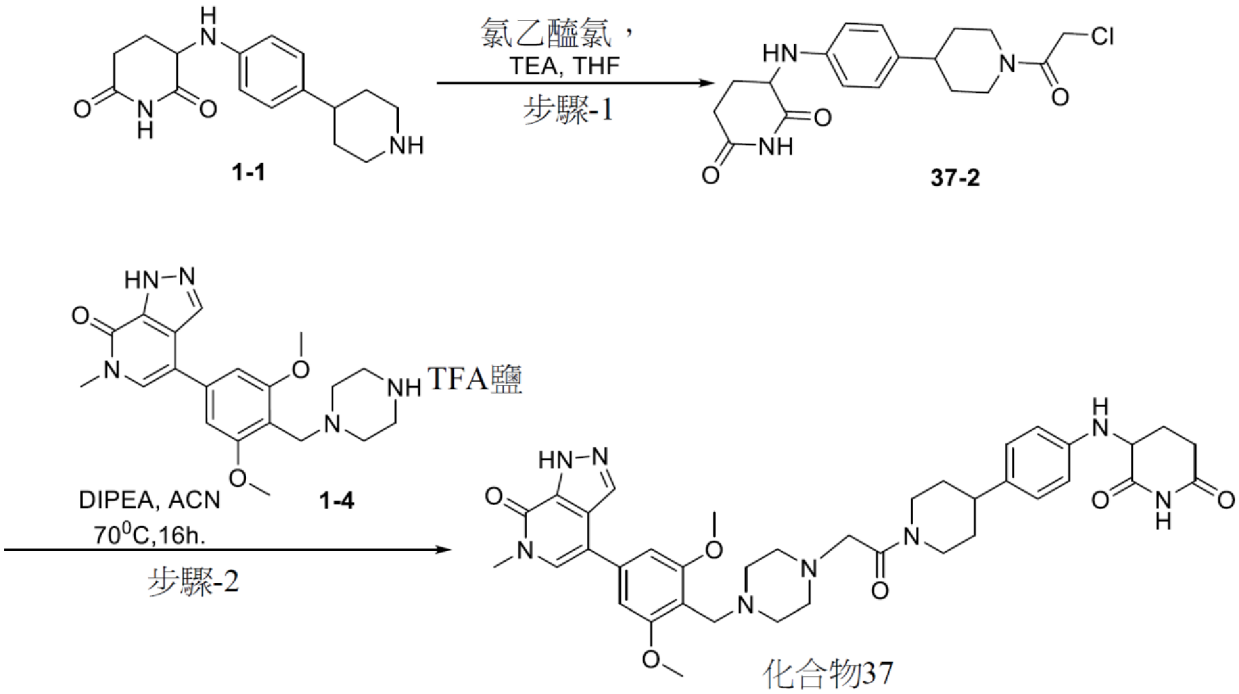
【0683】 **化合物36**係按照**化合物1**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.40 (m, 6H), 7.01 (dd, J = 35.4, 8.2 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.51 - 4.20 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.55 (d, J = 15.9 Hz, 6H), 3.38 - 3.23 (m, 1H), 3.08 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.80 - 2.53 (m, 5H), 2.18 - 1.68 (m, 7H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 763.8 $[M+H]^+$。

【0684】

化合物37之合成：

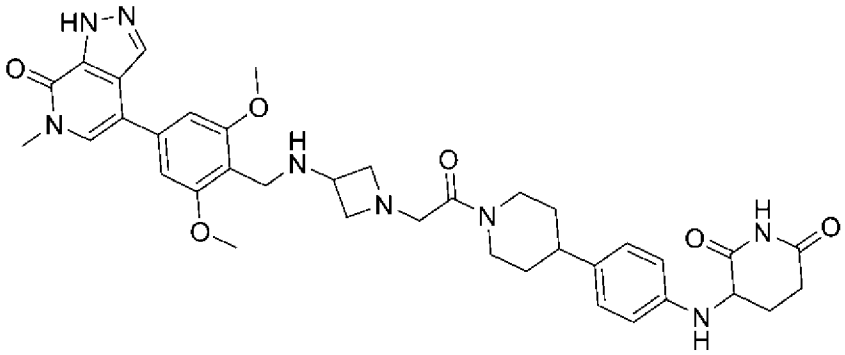


步驟-1：在0℃下向3-[4-(4-哌啶基)苯胺基]哌啶-2,6-二酮**1-1** (0.400 g，1.394 mmol)於THF (8 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(0.141 g，1.394 mmol)，接著添加氯乙醯氯(0.176 g，1.394 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物1h，同時藉由LCMS及TLC監測。 1h之後，用冰冷水(10 mL)淬滅反應物且用EtOAc (3×10 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到3-[4-[1-(2-氯乙醯基)-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(0.160 g，0.440 mmol，50.68%產率，89.44%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 364.23 $(M+H)^+$

【0685】 **步驟-2**：向4-(3,5-二甲氧基-4-(哌啉-1-基甲基)苯基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮.TFA鹽(0.120 g，0.196 mmol)於乙腈(6 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.20 g，1.564 mmol)及3-((4-(1-(2-氯乙醯基)哌啶-4-基)苯基)胺基)哌啶-2,6-二酮**37-2** (0.113 g，0.131 mmol)且在70℃下使反應混合物回流16h，同時藉由LCMS監測。16h之後，在減壓下蒸發溶劑，且藉由製備型HPLC純化粗化合物，得到呈灰白色固體之3-[4-[1-[2-[4-[[2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1*H*-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]哌啉-1-基]乙醯基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮.TFA鹽(0.017 g，0.020 mmol，10.31%產率，98.19%純度)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 14.3 (s, 1H), 12.0 (bs, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (s, 2H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.28 (m,1H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.60 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.22-3.19 (m, 1H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.70-2.69 (m, 1H), 2.50-2.48 (m, 8H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.89 (s, 4H), 1.75-1.73 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.33-1.13

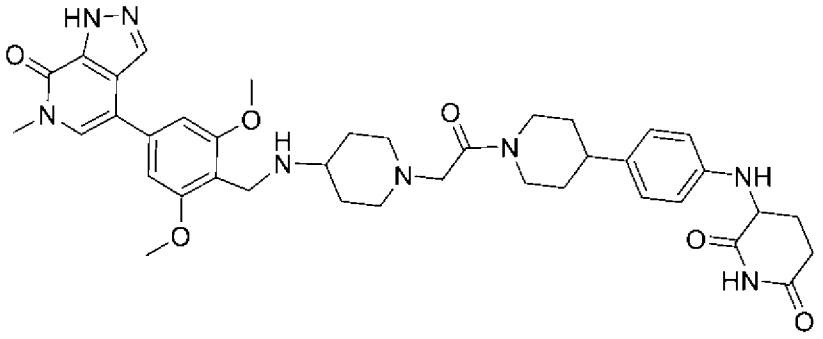
(m, 2H)。LC-MS (ES^+): m/z 711.2 $(M+H)^+$

【0686】 **化合物38**係按照**化合物37**之合成來製備。



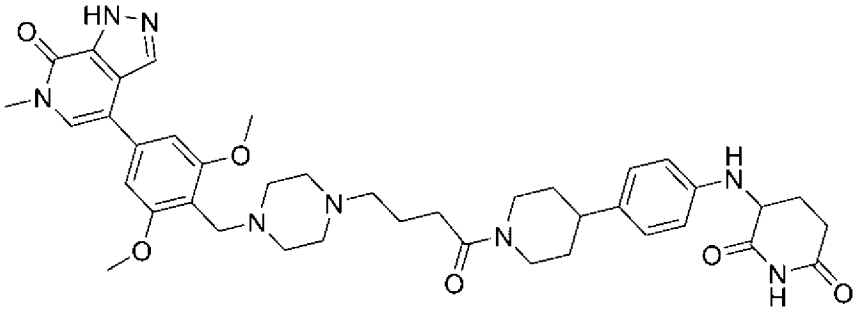
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.31 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.08 (m, 4H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (bs, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.44-4.00 (m, 10H), 3.95 (s, 6H), 3.63 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 5H), 1.52-1.36 (m, 2H), 1.24 (bm, 5H)。**LC-MS (ES^+):** m/z 697.2 $[M+H]^+$

【0687】 **化合物39**係按照**化合物37**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.29 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.73 (bs, 1H), 8.77 (bs, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.97(m, 4H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.44 (bd, J = 6.4 Hz, 1H), 4.44 (m, 6H), 3.97 (s, 6H), 3.86 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.29-3.08 (m, 10H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 6H);LC-MS (ES^+): m/z 725.56 $[M+H]^+$

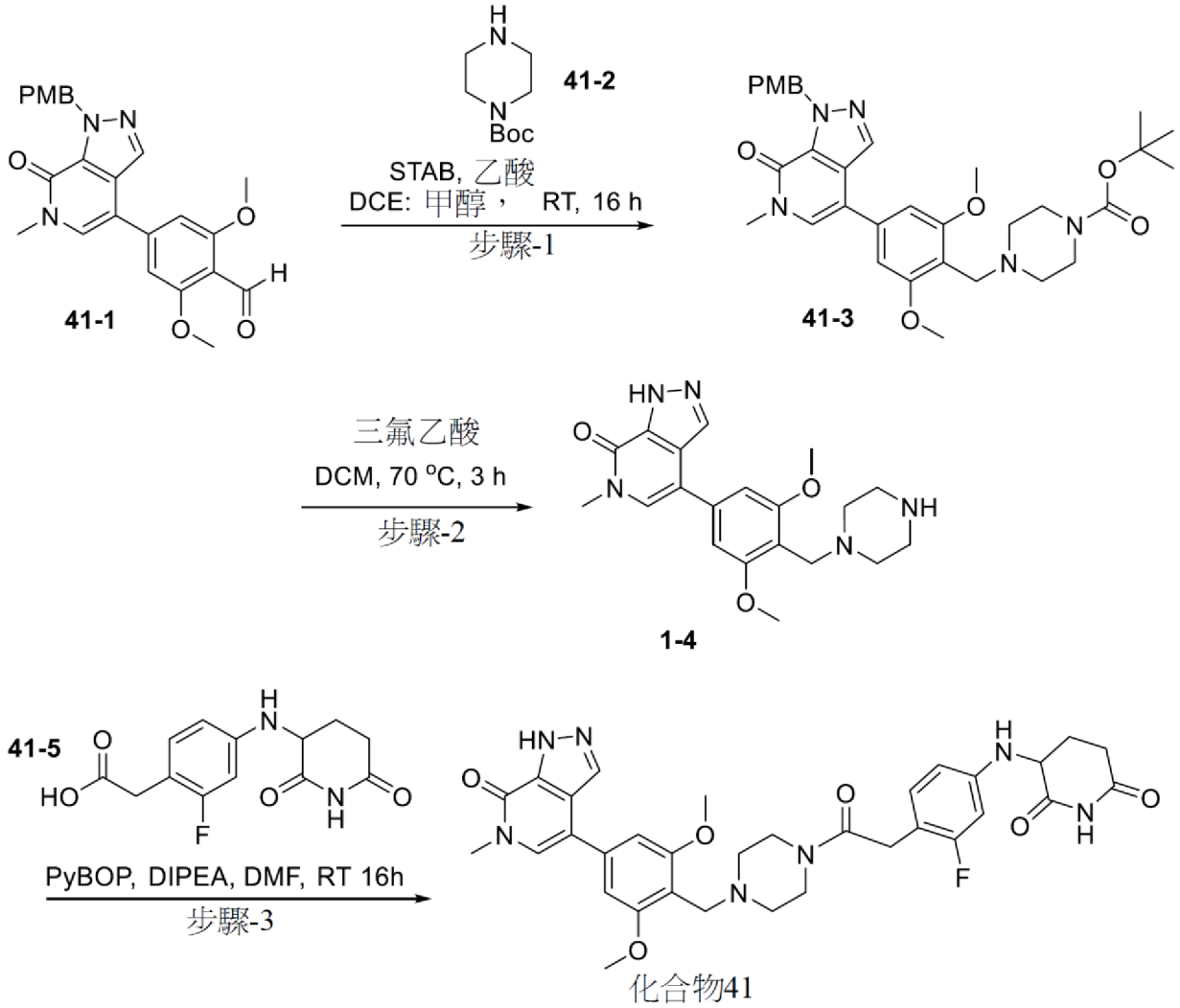
【0688】 **化合物40**係按照**化合物37**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.29 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 9.74 (bs, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.01-6.93 (m, 4H), 6.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.28-4.24 (m, 3H), 3.94 (s, 7H), 3.63 (s, 3H), 3.57-2.89 (m, 11H), 2.73-2.59 (m, 4H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.88-1.71 (m, 5H), 152-1.42 (m, 2H)。LC-MS(ES$^+$): m/z 739.55 $[M+H]^+$。

【0689】

化合物41之合成



步驟-1：在0℃下向2,6-二甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯甲醛(500 mg，1.15 mmol)及哌啉-1-甲酸三級丁酯(257.81 mg，1.38 mmol)於DCE (3 ml)及 MeOH (2 ml)中之經攪拌溶液中添加乙酸(32.99 µL，576.76 mmol)且在室溫下繼續攪拌4 h。在0℃下將三乙醯氧基硼氫化鈉(488.96 mg，2.31 mmol)添加至反應混合物中，且在室溫下繼續攪拌16小時。藉由LCMS監測反應進展。反應完成後，在真空下濃縮反應混合物。將殘餘物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋且用水洗滌。將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由管柱層析(Davisil矽膠，0至50%乙酸乙酯於石油醚中)純化粗化合物，得到呈無色固體之4-(2,6-二甲氧基-4-(1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫

-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(500 mg)。化合物與真實化合物之TLC在頁碼上匹配。

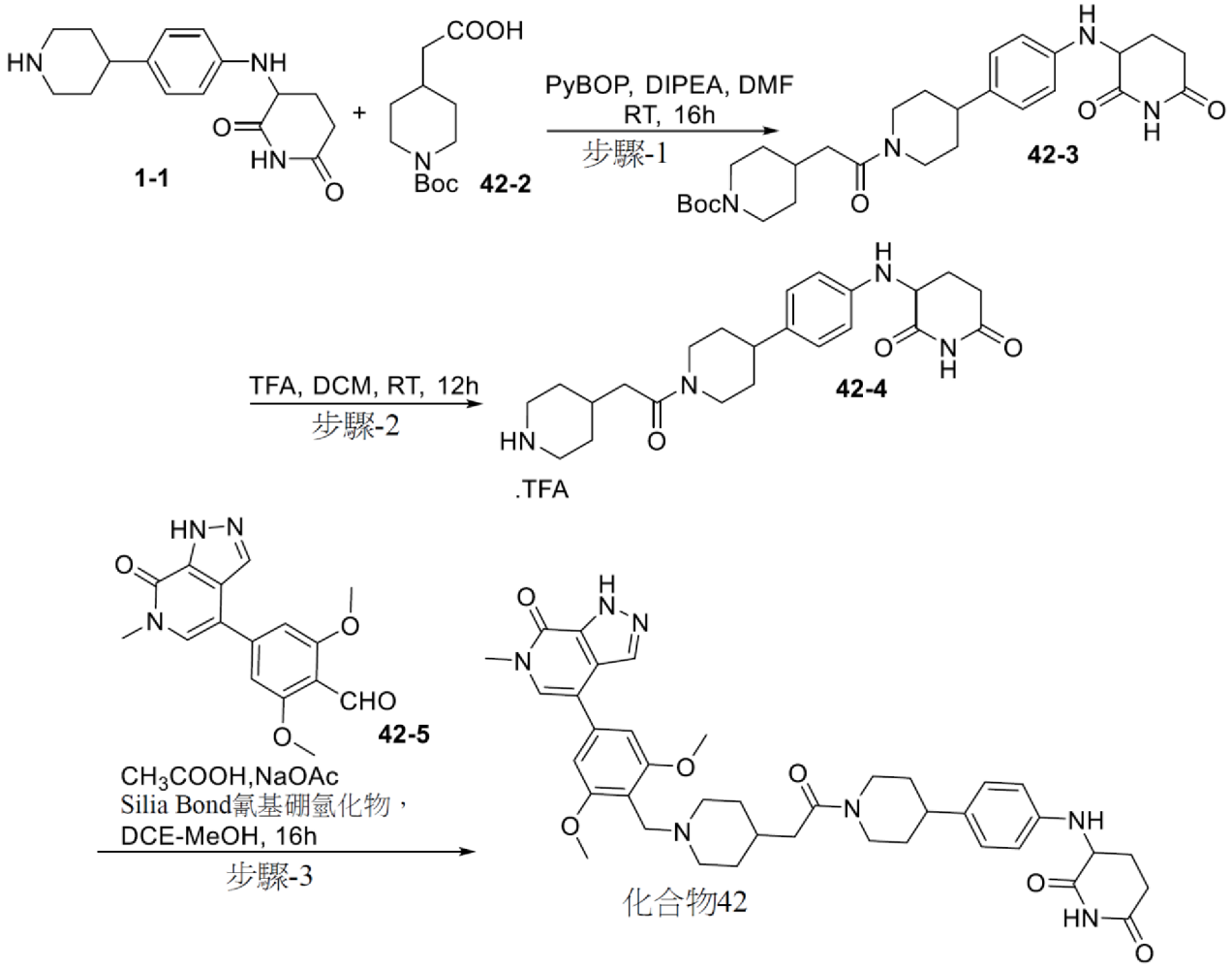
【0690】 **步驟-2**：向4-[[2,6-二甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(0.88 g，1.46 mmol)於DCM (10 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(2.25 ml，29.15 mmol)且在70℃下攪拌反應混合物1小時。藉由TLC及LCMS監測反應進展。反應完成後，將反應混合物在旋轉蒸發器上乾燥且與乙腈及甲苯共蒸餾。用二乙醚濕磨粗化合物，得到4-[3,5-二甲氧基-4-(哌啉-1-基甲基)苯基]-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(800 mg，68.21%產率，76%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 384.35 $[M+H]^+$

【0691】 **步驟-3**：向4-[3,5-二甲氧基-4-(哌啉-1-基甲基)苯基]-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(100 mg，0.179 mmol)及2-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]乙酸(50.41 mg，0.179 mmol)於DMF (2 mL)中之經攪拌溶液中添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.03 ml，0.179 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物5 min。將PyBOP (93.61 mg，0.179 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下攪拌16 h。藉由LCMS監測反應進展。反應完成後，使用genvac蒸發DMF且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈淡綠色固體之3-[4-[2-[4-[[2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]哌啉-1-基]-2-側氧基-乙基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮(53 mg，38.49%產率，99.24%純度)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 14.22 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.91 (m, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.48 (m, 2H), 6.08 (bs, 1H), 4.41-4.30 (m, 4H), 4.15 (bd, 1H), 3.97 (s, 6H), 3.63 (s, 3H),

3.46-3.05 (m, 4H), 3.17-3.048 (m, 4H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H);LC-MS (ES^+): m/z 646.42 $[M+H]^+$

【0692】

化合物**42**之合成



步驟-1：向3-[4-(4-哌啶基)苯胺基]哌啶-2,6-二酮(0.8 g，1.55 mmol)於DMF (8 mL)中之經攪拌溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(1.62 ml，9.31 mmol)，接著添加2-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)乙酸(377.64 mg，1.55 mmol)且攪拌5 min。向反應混合物中添加PyBOP (1.05 g，2.02 mmol)且在室溫下攪拌16 h。藉由LCMS監測反應進展。反應完成後，將反應混合物用水(50 ml)稀釋且用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。用二乙醚(30 mL×2)洗滌粗產物，得到呈TFA鹽形

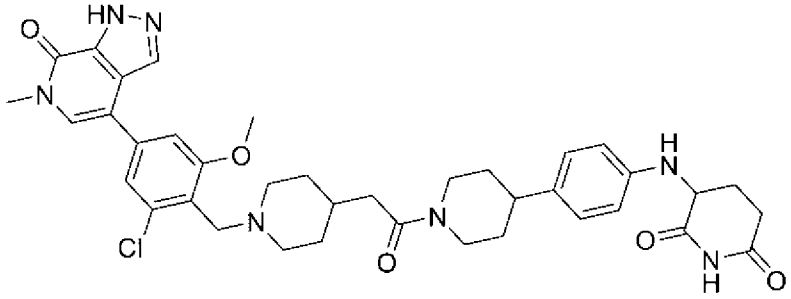
式之4-[2-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.92 g，78.50%產率，83%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 513.42 $[M+H]^+$

【0693】 **步驟-2**：向4-[2-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.25 g，0.487 mmol)於DCM(5 ml)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(0.37 ml，4.88 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物12小時。藉由TLC及LCMS檢查反應進展。反應完成後，在減壓下濃縮反應混合物。將粗物質與乙腈(20 ml)及甲苯(20 ml)共蒸餾且用二乙醚(25 ml×2)濕磨，得到呈TFA鹽形式之3-[4-[1-[2-(4-哌啶基)乙醯基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(0.18 g，52.38%產率，90.9%純度)。

【0694】 **步驟-3**：向3-[4-[1-[2-(4-哌啶基)乙醯基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮2 (0.5 g，1.21 mmol)於ACN (10 ml)中之經攪拌溶液中添加4Å分子篩(0.05 g)、乙酸(0.073 g，1.21 mmol)及無水乙酸鈉(0.1 g，2.63 mmol)。攪拌所得溶液10 min，隨後2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛1 (0.380 g，1.21 mmol)，且在70℃下加熱反應混合物3 h，隨後在室溫下使其冷卻且添加Silia Bond氰基硼氫化物(0.352 g，6.05 mmol)。在室溫下繼續攪拌6h，同時藉由LCMS及TLC監測反應。6h之後，過濾反應物質，濃縮且藉由製備型HPLC純化，得到呈黃色固體之3-[4-[1-[2-[1-[[2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]-4-哌啶基]乙醯基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮.TFA鹽(0.917 g，9.07%產率，98.73%純度)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.17 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.78 (bs, 1H), 8.22

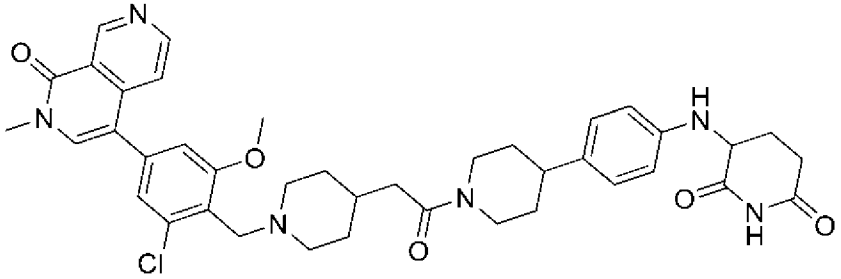
(bs, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.21 (m, 4H), 6.63 (d, *J* =8.4 Hz, 2H), 5.57 (bs, 0.3H), 4.55 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 3H), 3.93 (m, 7H), 3.63 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.11-3.06 (m, 4H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.33-2.29 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.95-1.73 (m, 7H), 1.46-1.35 (m, 4H),LC-MS (ES^+): m/z 710.4 $[M+H]^+$

【0695】化合物**43**係按照化合物**42**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.31 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.96-6.94 (m, 2H), 6.63-6.60 (m, 2H), 4.52-4.24 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.36-3.22 (m, 3H), 3.06-2.60 (m, 4H), 2.34-2.28 (m, 2H), 2.09-1.74 (m, 7H), 1.52-1.49 (m, 4H),LC-MS (ES^+): m/z 714.56 [$M+H]^+$。

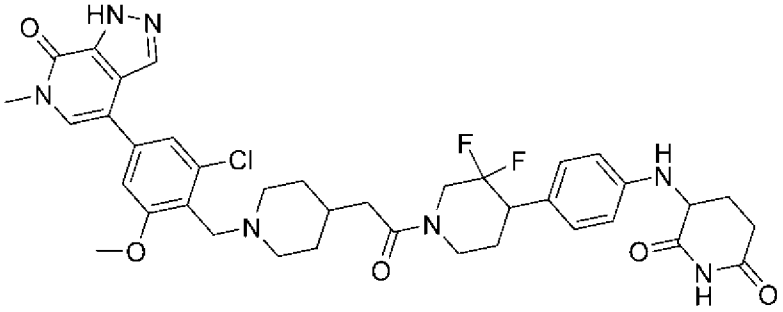
【0696】化合物**44**係按照化合物**42**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.8

Hz, 2H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.42 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.49 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.29-3.20 (m, 3H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.73-2.50 (m, 3H), 2.33-2.29 (m, 2H), 2.08-2.07 (m, 1H), 1.93-1.72 (m, 7H), 1.50-1.45 (m, 4H)。LC-MS (ES^+): m/z 725.56 $[M+H]^+$。

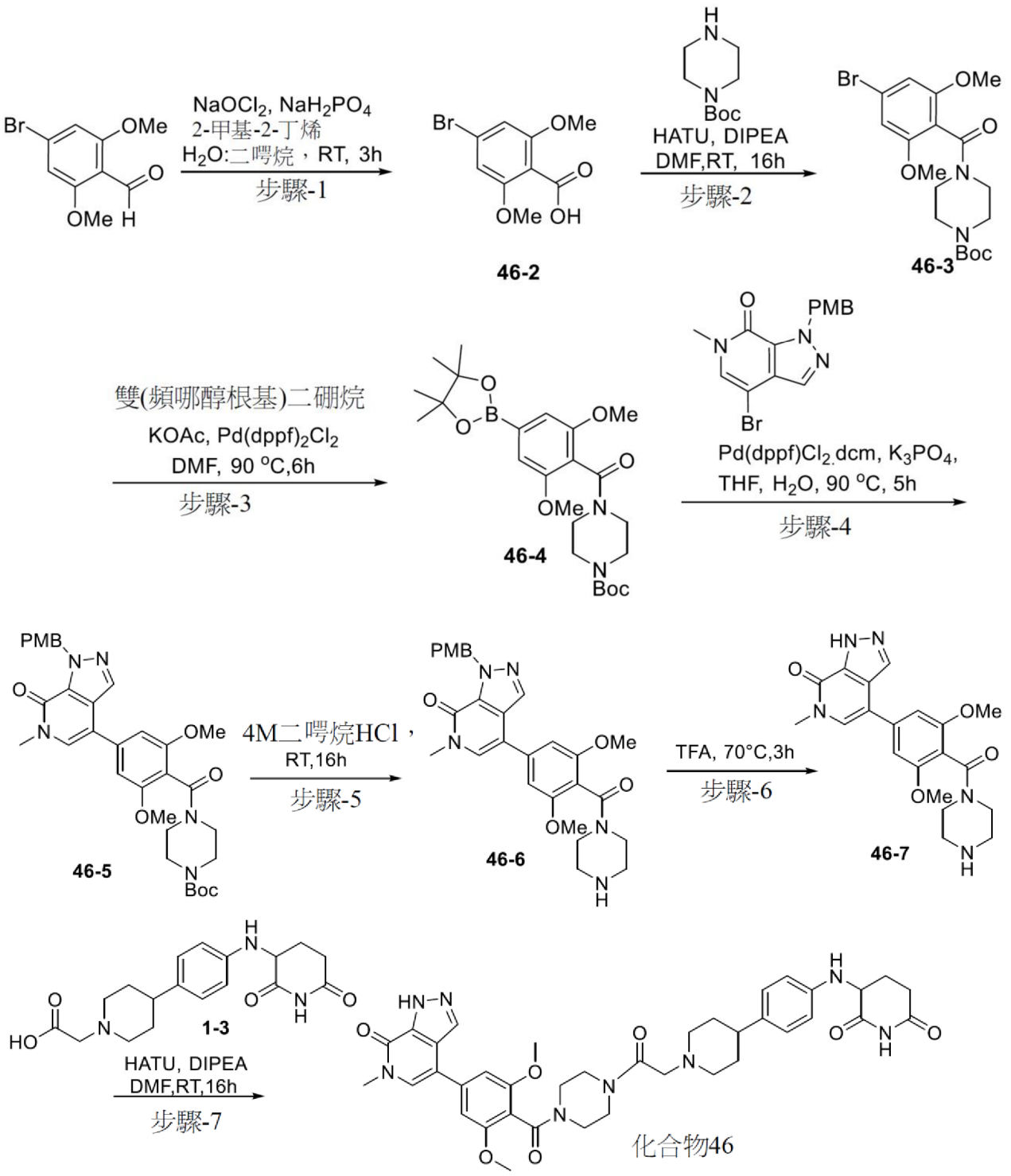
【0697】 **化合物45**係按照**化合物42**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.26 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.90 (bs, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.64-6.62 (m, 2H), 5.83 (bs, 1H), 4.62-4.27 (m, 5H), 4.02 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.45-3.16 (m, 6H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 2H) 2.35-2.32 (m, 1H), 2.10-1.47 (m, 9H)。LC-MS (ES^+): m/z 750.60 $[M+H]^+$。

【0698】

化合物46之合成：



步驟-1：經5 min之時段向4-溴-2,6-二甲氧基-苯甲醛(5.0 g，20.40 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之經攪拌溶液中依序添加2-甲基丁-2-烯(11.45 g，163.22 mmol)、亞氯酸鈉(9.23 g，102.01 mmol)及含磷酸二氫鈉(48.96 g，408.05 mmol)之水(10 ml)，且使其在室溫下攪拌3h，同時藉由TLC監測反應。在減壓下蒸發反應物質且藉由酸鹼處理來純化，得到呈

灰白色固體之4-溴-2,6-二甲氧基-苯甲酸**46-2** (4.5 g，16.75 mmol，82.09 %產率，97.17 %純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (bs, 1H), 6.91 (s, 2H), 3.77 (s, 6H)LC-MS (ES$^+$): m/z 261.12 [M+H]$^+$。

【0699】 **步驟-2**：向4-溴-2,6-二甲氧基-苯甲酸**46-2** (4.5 g，17.24 mmol)於DMF (14 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (6.68 g，51.71 mmol)及HATU (13.11 g，34.47 mmol)且攪拌15分鐘。在室溫下添加哌啉-1-甲酸三級丁酯(3.85 g，20.68 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液且攪拌16 h，同時藉由TLC監測反應。用冰冷水(100 ml)淬滅反應混合物，且過濾所沈澱之固體且藉由正相管柱層析[100至200目矽膠，10%至20%石油醚於乙酸乙酯中]進一步純化，得到呈白色固體之4-(4-溴-2, 6-二甲氧基-苯甲醯基)哌啉-1-甲酸三級丁酯**46-3** (5.0 g，9.92 mmol，57.58%產率，85.21%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.72 (s, 2H), 3.79 (s, 6H) 3.78-3.75 (m, 2H) 3.50-3.40 (m, 2H) 3.37-3.34 (m, 2H) 3.21-3.18 (m, 2H) 1.46 (s, 9H)LC-MS (ES$^+$): m/z 431.22 [M+H]$^+$。

【0700】 **步驟-3**：向4-(4-溴-2,6-二甲氧基-苯甲醯基)哌啉-1-甲酸三級丁酯**3** (5.0 g，11.65 mmol)於DMF (20 mL)中之經攪拌溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼烷(2.96 g，11.65 mmol)及乙酸鉀(3.43 g，34.94 mmol)。將所得溶液用N_2脫氣15分鐘且添加Pd(dppf)Cl_2.DCM (0.951 g，1.16 mmol)。在90℃下加熱反應混合物6 h，同時藉由TLC監測反應。反應混合物經由矽藻土床過濾且用乙酸乙酯(300 ml×2)洗滌且濃縮濾液。將反應混合物用水(400 mL)稀釋且用乙酸乙酯(4×250 mL)萃取。將合併之有機萃取物經無水Na_2SO_4乾燥，在減壓下蒸發，得到呈黑色膠質半固體之4-[2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲醯基]哌

咁-1-甲酸三級丁酯**46-4** (5.0 g，5.46 mmol，46.86%產率，52%純度)。其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: 二羥硼酸:RT: 1.51 min = 395.28 $[M+H]^+$及二羥硼酸酯:RT：2.15 min = 477.39 $[M+H]^+$

注意：粗LCMS指示16%二羥硼酸質量及22%二羥硼酸酯質量。

【0701】 **步驟-4**：向4-溴-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮 (2.0 g，5.74 mmol)於THF (30 mL)及水(5 mL)中之經攪拌溶液中添加4-[2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲醯基]哌咁-1-甲酸三級丁基三級丁酯**46-4** (4.10 g，8.62 mmol)及K_3PO_4 (3.66 g，17.23 mmol)。藉由吹掃N_2 (g)使所得反應混合物脫氣15分鐘且添加Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2 (0.526 g，0.68 mmol)。在90℃下攪拌反應混合物5 h，同時藉由TLC及LCMS監測反應。反應混合物經由矽藻土床過濾且用乙酸乙酯(150 ml×2)洗滌，且濃縮濾液並使用水(100 ml×1)及乙酸乙酯(150 ml×2)處理。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮，且藉由逆相C18管柱，使用含0.1% FA之H_2O:ACN純化，得到呈灰白色固體之4-(2,6-二甲氧基-4-(1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醯基)哌咁-1-甲酸三級丁酯**46-5** (1.8 g，2.23 mmol，38.89%產率，82.37%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 7.87 (s, 1H), 7.45 (d, *J*=8.8 Hz, 2H) 6.97 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.86 (d, *J*=8.8 Hz, 2H) 6.66 (s, 2H) 5.93 (s, 2H) 3.87 (s, 6H) 3.83-3.80 (m, 1H) 3.76 (s, 3H) 3.68 (s, 3H) 3.53-3.51 (m, 2H,) 3.42-3.39 (m, 2H) 3.30-3.27 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)LC-MS (ES^+): m/z 618.63 $[M+H]^+$。

【0702】 **步驟-5**：在0℃下向4-(2,6-二甲氧基-4-(1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4基)苯甲醯基)哌咁

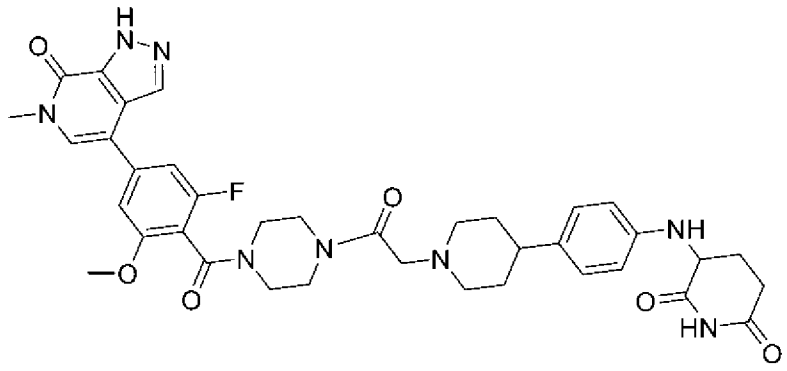
-1-甲酸三級丁酯**5** (1.0 g，1.62 mmol)於1,4-二噁烷(10 ml)中之經攪拌溶液中添加4M二噁烷HCl (0.1 ml，1.62 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物16h。反應完成後，濃縮反應混合物，獲得呈棕色固體之粗化合物4-[3,5-二甲氧基-4-(哌啉-1-羰基)苯基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮**46-6** HCl鹽(1.0 g，1.57 mmol，97.13%產率，87.12%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.31 (s, 2H) 8.17 (s, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.29 -7.20 (m, 2H) 6.98 - 6.87(m, 4H) 5.87 (s, 2H) 3.88 - 3.85 (m 8H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.40 - 3.35 (m, 4H), 3.12 (bs, 2H), 2.98 (bs, 2H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 518.38 [M+H]$^+$

【0703】 **步驟6**：在0℃下將4-[3,5-二甲氧基-4-(哌啉-1-羰基)苯基]-1-[(4甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮**6** (1.0 g，1.80 mmol，021)溶於TFA (1.39 ml, 18.05 mmol)中，且隨後在70℃下加熱3 h，同時藉由TLC監測反應。完成後，濃縮反應混合物，獲得粗化合物，該粗化合物用二乙醚(20 ml×2)洗滌且乾燥，得到呈灰白色固體之4-[3,5-二甲氧基-4-(哌啉-1-羰基)苯基]-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮**7** TFA鹽(1.0 g，1.69 mmol，93.68%產率，86.48%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H) 7.60 (s, 1H) 6.92 (s, 2H) 3.86-3.87 (m, 8H) 3.62(s, 3H) 3.40-3.42 (bs, 2H) 3.15-3.17 (bs, 2H) 3.029-3.053 bs, 2H)LC-MS (ES$^+$): m/z 398.41 [M+H]$^+$

【0704】 **步驟-7**：向2-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-1-哌啶基]乙酸**8** (0.5 g，1.09 mmol)於DMF (3 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.703 g，5.44 mmol)、HATU (0.827 g，2.18 mmol)且在添加4-[3,5-二甲氧基-4-(哌啉-1-羰基)苯基]-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮**7**

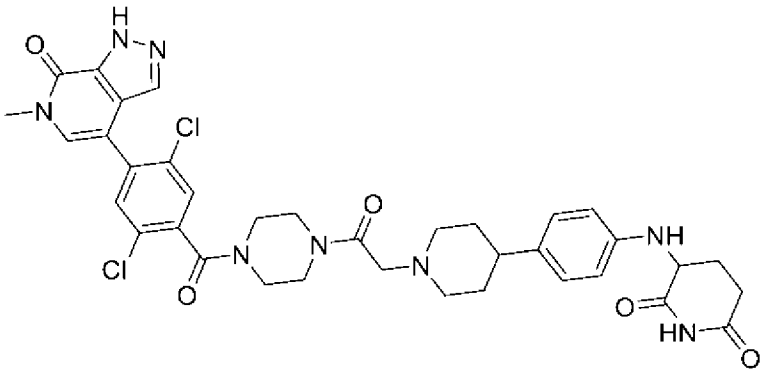
(0.432 g，0.845 mmol)於DMF (2.0 mL)中之溶液之前攪拌15分鐘。在室溫下攪拌反應混合物16 h，同時藉由TLC及LCMS監測。用冰冷水(100 ml)淬滅反應混合物，且過濾所沈澱之固體並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化，得到呈灰白色固體之3-[4-[1-[2-[4-[2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醯基]哌啡-1-基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮TFA鹽(236 mg，274.14 μmol，25.19%產率，97.44%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.28 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.09 - 6.95 (m, 4H), 6.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.24 - 4.20 (m, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.73 - 3.48 (m, 11H), 3.28 - 3.15 (m, 4H), 2.74 -2.65 (m, 3H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 5H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 725.56 [M+H]$^+$

【0705】**化合物47**係按照**化合物46**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.29 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.67 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.22-6.96 (m, 4H), 6.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.49-4.26 (m, 3H), 3.94 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 3.52-3.28 (m, 14H), 3.09 (bs, 2H), 2.74-2.60 (m, 2H), 2.08-1.85 (m, 6H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 713.47 [M+H]$^+$。

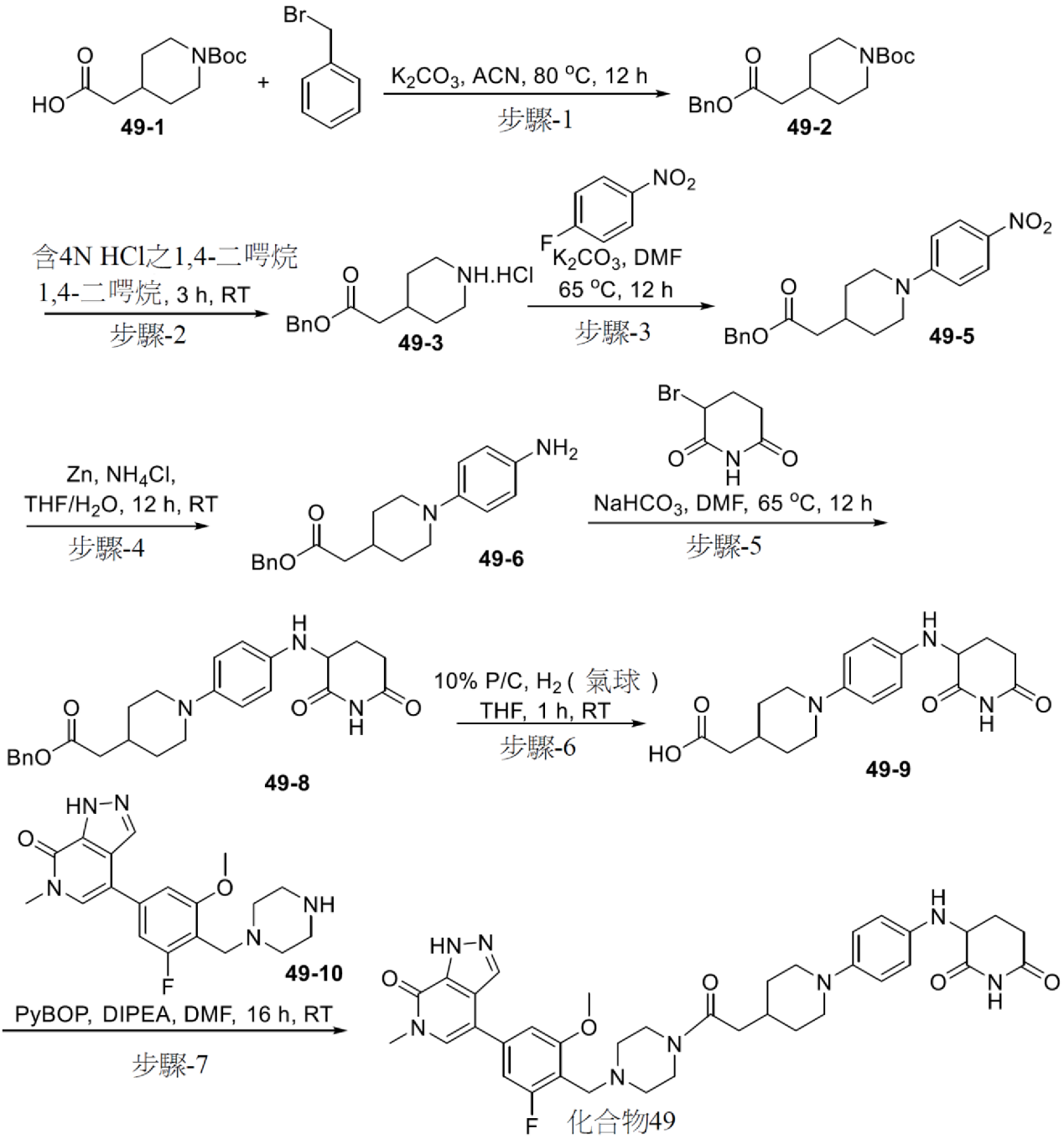
【0706】**化合物48**係按照**化合物46**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.52 - 4.20 (m, 3H), 4.00 (s, 1H), 3.56 (d, J = 21.5 Hz, 7H), 3.32 (d, J = 23.0 Hz, 1H), 3.23 - 3.03 (m, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.94 - 2.54 (m, 4H), 2.37 (d, J = 37.0 Hz, 2H), 2.20 - 1.60 (m, 8H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 733.6 [M+H]$^+$.

【0707】

化合物49之合成



步驟-1：向2-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)乙酸(2.12 g，8.72 mmol)於ACN (30 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀顆粒(1.81 g，13.08 mmol)且在室溫下攪拌15分鐘。將溴甲基苯(1.24 mL，10.47 mmol)添加至反應混合物中且在80℃下繼續攪拌12 h。反應完成後，在真空下蒸發揮發物且藉由管柱層析(Davisil矽膠，0至8%甲醇於DCM中)純化粗化合物，獲得4-(2-苯甲氧基-2-側氧基-乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.5 g，77.36%產率，

90%純度)。藉由HNMR確認化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.26 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.06 (bs, 2H); 2.70 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 2.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.69-1.65 (bd, *J* = 13.6 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.21-1.11 (m, 2H)。

【0708】 **步驟-2**：向4-(3-苯甲氧基-2-側氧基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.5 g，7.20 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之經攪拌溶液中添加含4M HCl之二噁烷(7.20 mmol，20 mL)且在室溫下攪拌反應混合物3 h。反應完成後，在減壓下蒸發揮發物且與甲苯(15 ml×2)共蒸餾且用二乙醚(15 mL)濕磨，獲得呈HCl鹽形式之1-苯甲氧基-3-(4-哌啶基)丙-2-酮(2 g，97.94%產率，0%純度)。藉由HNMR確認化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.94 (bs, 1H), 8.67 (bs, 1H), 7.40-7.31 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 3.22 (bd, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.89 (q, *J* = 12.0 Hz, 22.8 Hz, 2H), 2.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.79 (bd, 2H), 1.44-1.33 (m, 2H)。

【0709】 **步驟-3**：向1-氟-4-硝基-苯(645.08 mg，4.57 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(1.90 g，13.72 mmol)且在室溫下攪拌15分鐘。將2-(4-哌啶基)乙酸苯甲酯HCl鹽(1.4 g，4.57 mmol)添加至反應混合物中且在65℃下繼續攪拌12 h。反應完成後，在真空下蒸發揮發物且藉由管柱層析(Davisil矽膠，0至8%甲醇於DCM中)純化粗化合物，獲得2-[1-(4-硝基苯基)-4-哌啶基]乙酸苯甲酯(800 mg，48.82%產率，98.88%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 355.36 $[M + H]^+$

【0710】 **步驟-4**：向2-[1-(4-硝基苯基)-4-哌啶基]乙酸苯甲酯(1.4 g，3.95 mmol)於THF (42 mL):水(14 mL)中之經攪拌溶液分批添加鋅(2.07 g，31.60 mmol)且在室溫下持續攪拌12小時。藉由TLC監測反應進

展。反應完成後，經由矽藻土床過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液。藉由管柱層析(Davisil矽膠，70% EtOAc於石油醚中)純化殘餘物，獲得2-[1-(4-胺基苯基)-4-哌啶基]乙酸苯甲酯(1 g，76.86%產率，98.5%純度)。LC-MS (ES^-): m/z 323.27 $[M-H]^-$。

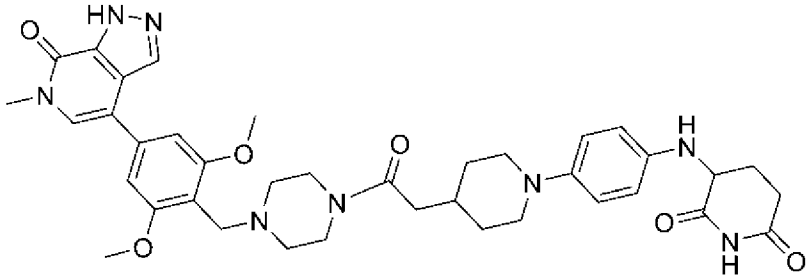
【0711】 **步驟-5**：向2-[1-(4-胺基苯基)-4-哌啶基]乙酸苯甲酯(1.2 g，3.70 mmol)於DMF (12 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(621.47 mg，7.40 mmol)且在室溫下攪拌15分鐘。將3-溴哌啶-2,6-二酮(852.29 mg，4.44 mmol)添加至反應混合物且在65℃下繼續攪拌12 h。藉由TLC/LCMS監測反應進展。反應完成後，在真空下蒸發揮發物且藉由管柱層析(Davisil矽膠，0至8%甲醇於DCM中)純化粗化合物，獲得2-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-4-哌啶基]乙酸苯甲酯(800 mg，49.16%產率，99%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 436.60 $[M+H]^+$

【0712】 **步驟-6**：在氮氣下將2-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-4-哌啶基]乙酸苯甲酯(150 mg，0.344 mmol)於THF (4 mL)中之經攪拌溶液脫氣10分鐘，接著添加10%鈀/碳(73.31 mg，0.688 mmol)。在氫氣下(在氣球壓力下)在室溫下攪拌反應混合物16小時。藉由TLC監測反應進展。反應完成後，經由矽藻土床過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液，得到2-(1-(4-((2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)苯基)哌啶-4-基)乙酸(100 mg，71.45%產率)。化合物不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0713】 **步驟-7**：向4-[3-氟-5-甲氧基-4-(哌呾-1-基甲基)苯基]-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(105.4 mg，0.217 mmol)及2-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-4-哌啶基]乙酸(75 mg，0.217 mmol)於DMF (3 mL)中之經攪拌溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.23 ml，1.30 mmol)且

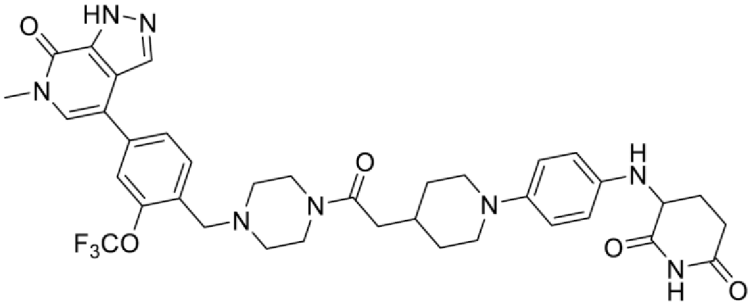
在室溫下攪拌反應混合物5 min。將PyBOP (146.90 mg，282.29 μmol)添加至反應混合物且繼續攪拌16 h。藉由LCMS監測反應進展。反應完成後，使用genvac蒸發DMF且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈淡黃固體TFA鹽之3-[4-[4-[2-[4-[[2-氟-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]哌啡-1-基]-2-側氧基-乙基]-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(38 mg，21.21%產率，98.53%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.37 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.23 (bs, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.39 (bs, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.39 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 3.17 (m, 8H), 2.74 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.40 (bs, 2H), 2.10-2.07 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 3H), 1.61 (m, 2H);LC-MS (ES$^+$): m/z 699.34 $[M+H]^+$

【0714】 **化合物50**係按照**化合物49**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.38 (bs, 1H), 10.83 (s, 2H), 9.59 (bs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (bd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.98 (s, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.34 (bs, 1H), 4.44-4.29 (m, 4H), 3.96 (s, 7H), 3.63-3.41 (m, 10H), 3.19-3.02 (m, 3H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.40-2.32 (bm, 2H), 2.11-2.19 (m, 5H), 1.62 (bs, 2H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 711.39 $[M+H]^+$。

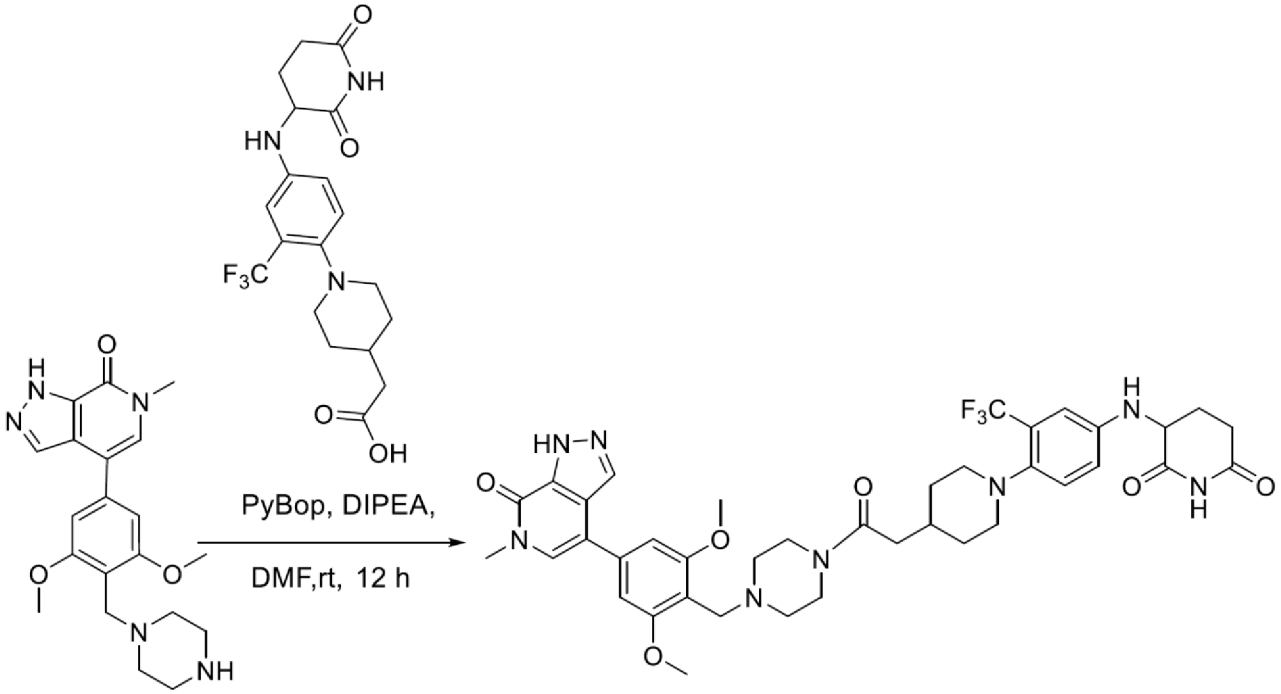
【0715】 **化合物51**係按照**化合物49**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.39 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.39 (s, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.37 (bs, 1H), 4.39-3.90 (m, 7H), 3.62 (s, 3H), 3.47-2.57 (m, 10H), 2.39 (bs, 2H), 2.10-1.90 (m, 5H), 1.61-1.50 (m, 2H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 735.48 $[M+H]^+$

【0716】

化合物52之合成

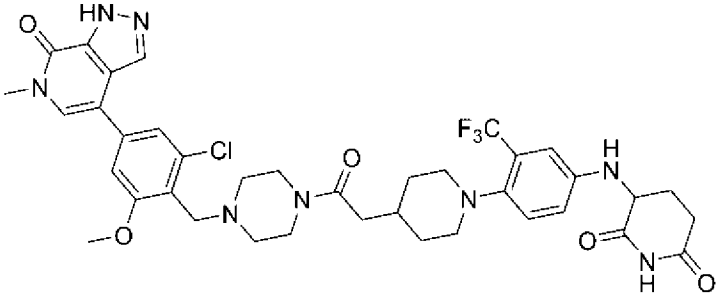


41-4　　化合物52

在0℃下向4-[3,5-二甲氧基-4-(哌啉-1-基甲基)苯基]-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(0.101 g，0.26 mmol)於DMF中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.187 g，1.45 mmol)，且攪拌反應物15 min。15 min之後，在相

同溫度下添加2-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-(三氟甲基)苯基]-4-哌啶基]乙酸(0.100 g，0.24mmol)，接著添加PyBOP (163 mg，0.52 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至室溫且攪拌12h，同時藉由TLC及LCMS監測。在Gen真空下濃縮反應混合物，獲得粗產物。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈淡棕色固體之3-[4-[4-[2-[4-[[2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]哌啡-1-基]-2-側氧基-乙基]-1-哌啶基]-3-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-2,6-二酮TFA鹽(0.100 g，0.11 mmol，42.77%產率，99.59%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.34 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.98 (s, 2H), 6.88 - 6.85 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.41 - 4.29 (m, J = 7.0 Hz, 5 H), 3.97 (s, 6H), 3.63 (s, 3H), 3.40 -3.38 (m, 3H), 3.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.77 -2.58 (m, 6H), 2.35 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.08 -2.05 (m, 1H), 1.92 -1.72 (m, 4H), 1.40 - 1.29 (m, 2H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 779.50 $[M+H]^+$

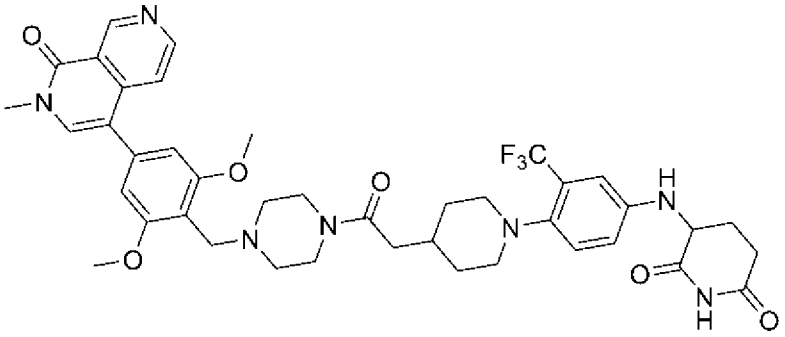
【0717】 **化合物53**係按照**化合物52**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.40 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 6.14 (bs, 1H), 4.51-4.02 (m, 5H), 3.89 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.44-3.15 (m, 6H), 2.80-2.56 (m, 6H), 2.36-2.32 (m,

2H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.92-1.71 (m, 4H), 1.31-1.28 (m, 2H)。LC-MS (ES^+): m/z 783.57 $[M+H]^+$

【0718】 **化合物54**係按照**化合物52**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 4H), 4.43 - 4.32 (m, 4H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 3.91 (s, 6H), 3.62 (s, 3H), 3.40 (bs, 2H), 3.18 - 3.03 (m, 5H), 2.79 -2.66 (m, 6H), 2.35 - 2.33 (m, 2H), 2.12- 1.27 (m, 7H)。m/z 790.25 $[M+H]^+$。

【0719】 藉由依據SFC之對掌性分離來分離**化合物54**之兩種對映異構體。

【0720】 在SFC分離期間，在TFA緩衝液中收集溶離份以避免戊二醯亞胺開環；因為SFC分離方法涉及使用鹼性添加劑。再次對所獲得之溶離份進行製備型HPLC純化以移除鹽。

【0721】

製備型SFC條件管柱/尺寸：

Chiralpak -AD-H (30*250) mm，

5u %CO2：50%共溶劑：50% (0.2% 含7M甲醇氨溶液之ACN:MeOH)

總流量：120.0 g/min

背壓：100巴，溫度：30℃，UV：220 nm，溶解度：MeOH

【0722】

製備型HPLC條件管柱/尺寸：

移動相(A)：0.05% TFA於H_2O中，移動相(B)：100%乙腈

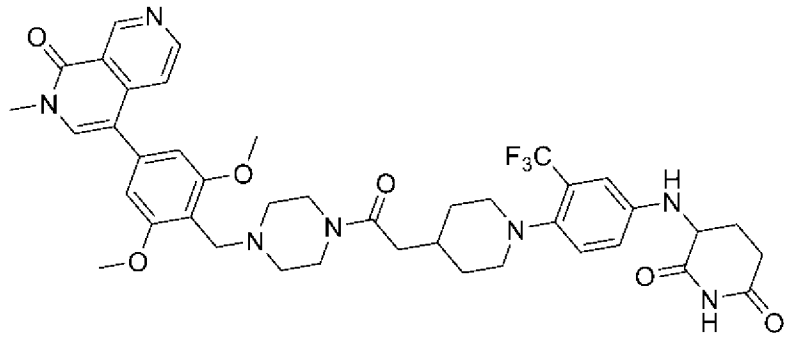
流動速率：18 ml/min

管柱：X-SELECT C18 5μm (19*250)

梯度時間：%B: 0/10、5/10、10/45、13/45

【0723】

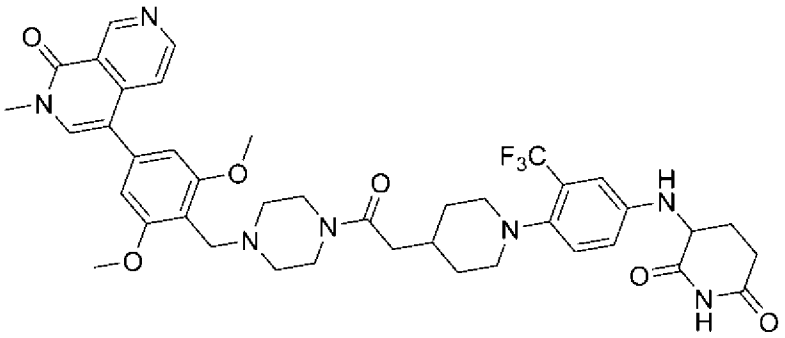
化合物55



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.89-6.86 (m, 4H), 6.14 (bs, 1H), 4.33-4.30 (m, 5H), 3.91 (s, 6H), 3.61 (s, 3H), 3.40 (bs, 3H), 3.33-3.03 (m, 3H), 2.78-2.61 (m, 6H), 2.34-2.33 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.92-1.70 (m, 4H), 1.31-1.28 (m, 2H)。LC-MS (ES^+): m/z 790.49 $[M+H]^+$, $[\alpha]^{25}_D$: +19.44。

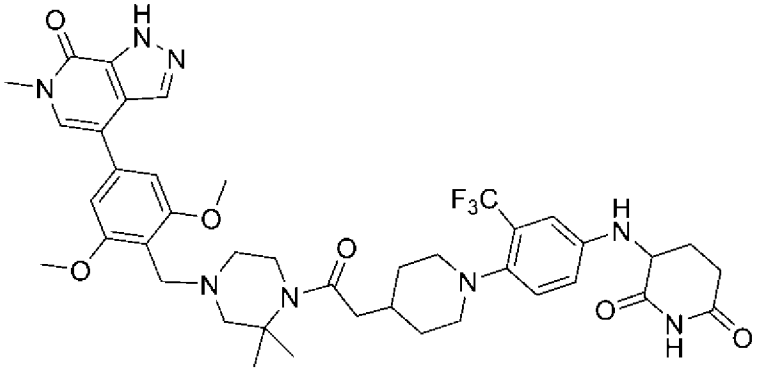
【0724】

化合物56



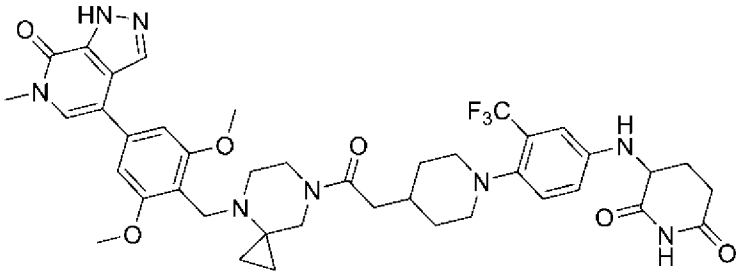
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.91-6.86 (m, 4H), 6.14 (bs, 1H), 4.33-4.30 (m, 5H), 3.91 (s, 6H), 3.61 (s, 3H), 3.40 (bs, 3H), 3.33-3.03 (m, 3H), 2.78-2.61 (m, 6H), 2.34-2.33 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.92-1.70 (m, 4H), 1.31-1.28 (m, 2H)。LC-MS (ES^+): m/z 790.52 $[M+H]^+$, $[\alpha]^{25}_D$: -32.26。

【0725】 **化合物57**係按照**化合物52**之合成來製備。



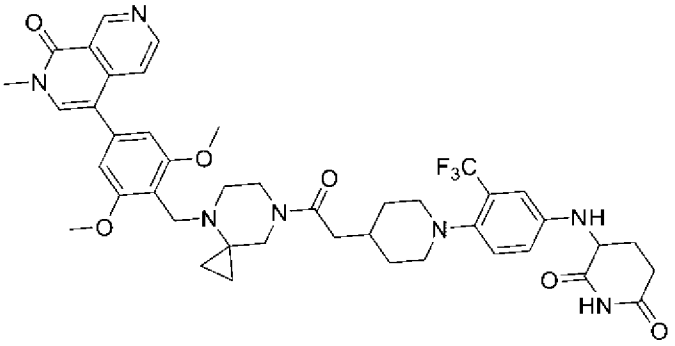
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.31 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.28 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.09 (m, 1H),6.84 (s, 1H), 6.88 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.38-4.32 (m, 3H), 3.97 (s, 6H), 3.63 (m, 3H), 3.30-3.07 (m, 5H), 2.78-2.69 (m, 7H), 2.32-2.30 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.90 (m,2H), 1.70-1.68 (m, 2H), 1.54 (m, 3H), 1.53 (m, 3H), 1.23 (m, 2H)。LC-MS (ES^+): m/z 807.55 $[M+H]^+$ 。

【0726】 **化合物58**係按照**化合物52**之合成來製備。



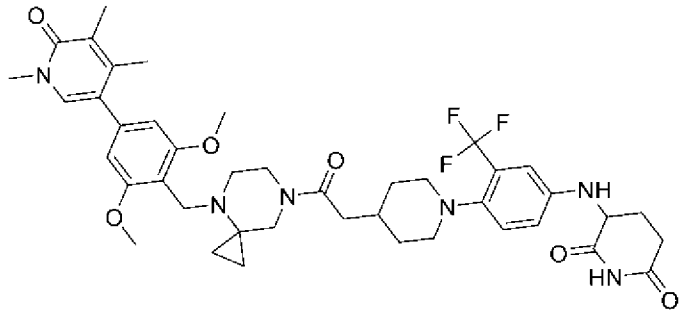
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 14.30 (bs, 1H); 10.79 (s, 1H); 8.84 (bs, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 6.87-6.98 (m, 3H); 6.15 (bs, 1H); 4.86-5.00 (m, 1H); 4.15-4.70 (m, 4H); 3.90-4.10 (m, 1H); 3.97及3.98 (s, total 6H); 3.64 (s, 3H); 3.60-3.80 (m, 1H); 3.10-3.24 (m, 2H); 2.60-2.90 (m, 6H); 2.3-2.40 (m, 2H); 2.04-2.14 (m, 1H); 1.68-1.98 (m, 4H); 0.7-1-1.40 (m, 6H)。LC-MS (ES^+): m/z 805.74 $[M+H]^+$

【0727】 **化合物59**係按照**化合物52**之合成來製備。



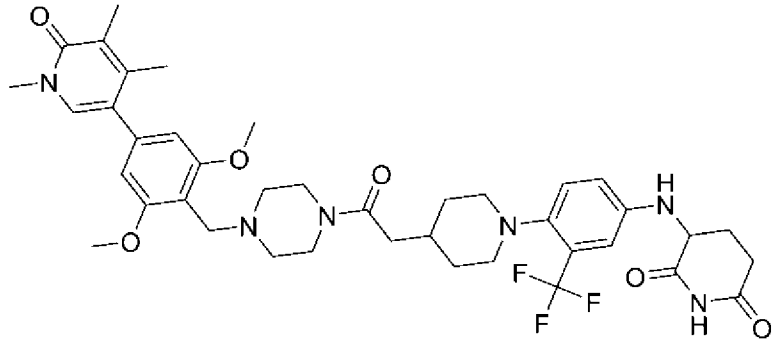
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.37-4.24 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H), 3.59 (bs, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 2.77-2.56 (m, 8H), 2.33-2.22 (m, 2H), 2.07-2.06 (m, 1H), 1.91-1.67 (m, 4H), 1.29-1.24 (m, 2H), 0.61-0.48 (m, 4H)。LC-MS (ES^+): m/z 816.50 $[M+H]^+$

【0728】 **化合物60**係按照**化合物52**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.44-0.70 (m, 4H); 1.20-1.38 (m, 2H); 1.64-1.74 (m, 2H); 1.76-1.94 (m, 2H); 2.05 (s, 3H); 2.07 (s, 3H); 2.07-2.08 (m, 1H); 2.19-2.36 (m, 2H); 2.52-2.75 (m, 8H); 3.41 (s, 2H); 3.45 (s, 3H); 3.58-3.66 (m, 2H); 3.76 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 3.88 (s, 2H); 3.34-3.42 (m, 1H); 6.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 6.50 (s, 1H); 6.51 (s, 1H); 6.84-6.91 (m, 2H); 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.49 (s, 1H); 10.78 (s, 1H), LC-MS (ES$^+$): m/z 793.52 $[M+H]^+$

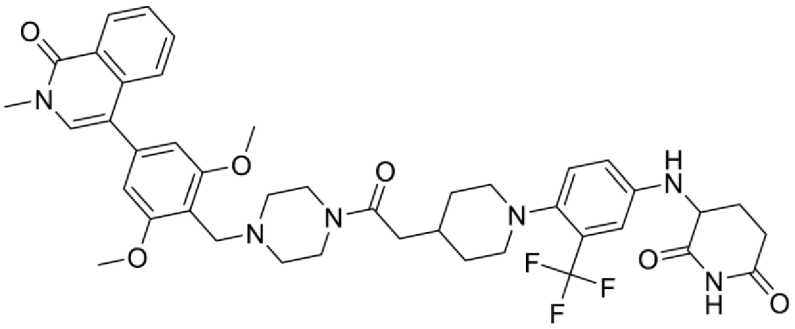
【0729】 **化合物61**係按照**化合物52**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.78 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 6.69 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 4.41 - 4.35 (m, 2H), 4.28 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.47 (s, 3H), 3.41 - 3.35 (m, 3H), 3.08 (t, J = 29.9 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.79 - 2.59 (m, 6H), 2.34 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 6.4 Hz, 7H), 1.94 -1.90 (m, 1H), 1.81 - 1.27 (m, 4H)。

LC-MS (ES^+): m/z 767.24 $[M + H]^+$

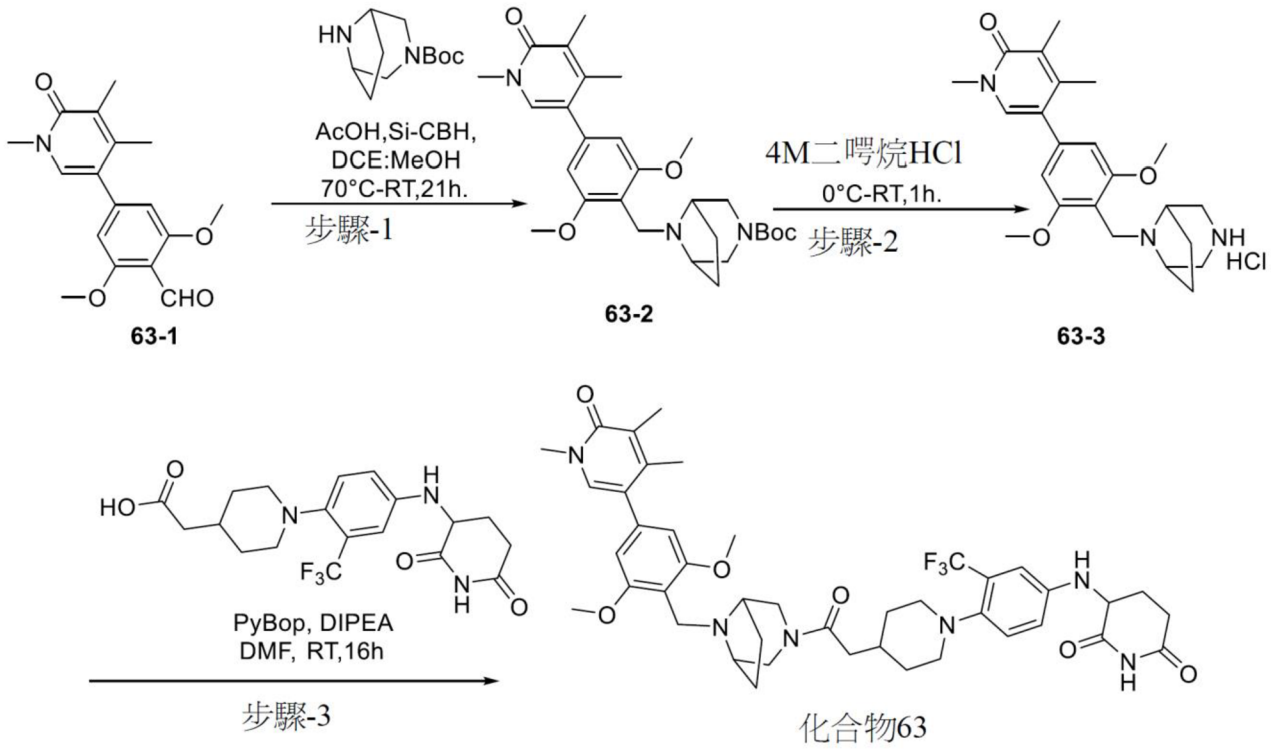
【0730】 **化合物62**係按照**化合物52**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.45 (bs, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (m, 4H), 6.16 (bs, 1H), 4.45-4.32 (m, 4H), 4.15 (bd, 1H), 3.90 (s, 6H), 3.59 (s, 3H), 3.17-3.03 (m, 6H), 2.77-2.59 (m, 6H), 2.36-2.33 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.94-1.70 (m, 4H), 1.31-1.22 (m, 2H)。LC-MS (ES^+): m/z 789.59 $[M+H]^+$。

【0731】

化合物63之合成



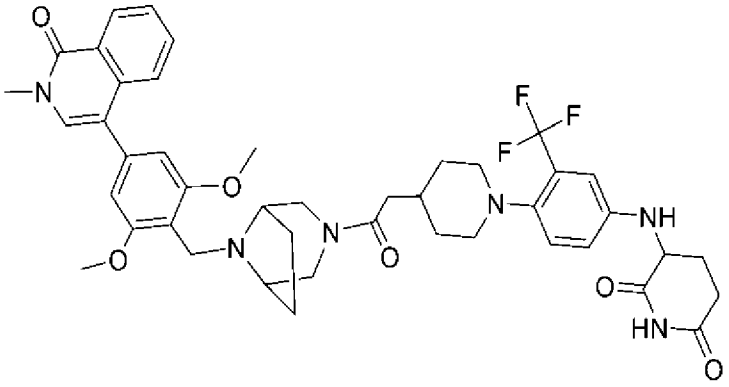
步驟-1：向3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(0.352 g，1.66 mmol)於DCE:MeOH (10:10 ml)中之經攪拌溶液中添加4Å分子篩(0.5 g)及乙酸(0.1 g，1.66 mmol)。攪拌所得溶液10 min，隨後2,6-二甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯甲醛(**63-1**，0.500 g，1.66 mmol) ，且在70℃下加熱反應混合物3 h，隨後在室溫使其冷卻且添加Silia Bond氰基硼氫化物(0.481 g，8.30 mmol)。在室溫下繼續攪拌16h，同時藉由LCMS及TLC監測反應。16h之後，將反應物質過濾，濃縮且藉由逆相管柱層析(使用C-18管柱，含0.1% FA水溶液:MeCN)純化，得到呈淡黃色半固體之8-[[2,6-二甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯基]甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯**3** (0.6 g，1.03 mmol，62.35%產率，85.8%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 398.36. $[M+H]^+$

【0732】 **步驟-2**：在室溫下攪拌8-[[2,6-二甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯基]甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯**63-2** (0.450 g，904.30 mmol)於含4M HCl之二噁烷(3 mL)中之溶液1 h，同時藉由TLC及LCMS監測。1h之後，將反應混合物濃縮至乾燥。用二乙醚(2×20 ml)濕磨粗化合物，得到呈棕色固體之5-[4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基甲基)-3,5-二甲氧基-苯基]-1,3,4-三甲基-吡啶-2-酮.HCl鹽**63-3** (0.400 g，0.832 mmol，91.95%產率，90.21%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 398.34 $[M+H]^+$。

【0733】 **步驟-3**：在0℃下向5-[4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基甲基)-3,5-二甲氧基-苯基]-1,3,4-三甲基-吡啶-2-酮.HCl鹽(0.1 g，0.230 mmol)於無水DMF (3 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.089 g，0.230 mmol)，接著添加PyBOP (0.144 g，0.276 mmol)及2-[1-[4-[(2,6-二側氧

基-3-哌啶基)胺基]-2-(三氟甲基)苯基]-4-哌啶基]乙酸(0.095 g，0.230 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物16 h，同時藉由LCMS監測反應。16 h之後，使用genvac蒸發大部分DMF且藉由製備型HPLC純化粗化合物，得到呈棕色固體之3-[4-[4-[2-[8-[[2,6-二甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯基]甲基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-2-側氧基-乙基]-1-哌啶基]-3-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-2,6-二酮TFA鹽**化合物63** (0.071 g，0.078 mmol，33.97%產率，99.6%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.71 (s, 2H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.13 (bs, 2H), 4.05 (bs, 2H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.90 (s, 6H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.14-3.10 (m, 1H), 2.78-2.64 (m, 6H), 2.33-2.27 (m, 4H), 2.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 7H), 1.94-1.69 (m, 6H), 1.31-1.29 (m, 2H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 793.44 $[M+H]^+$。

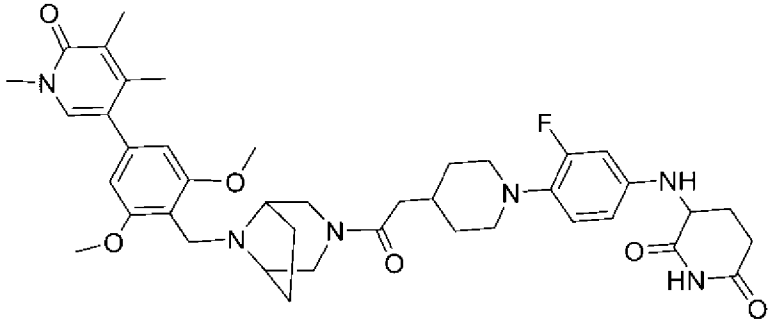
【0734】 **化合物64**係按照**化合物63**之合成來製備



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 4H), 4.42 - 4.27 (m, 2H), 4.20 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 4.10 (s,

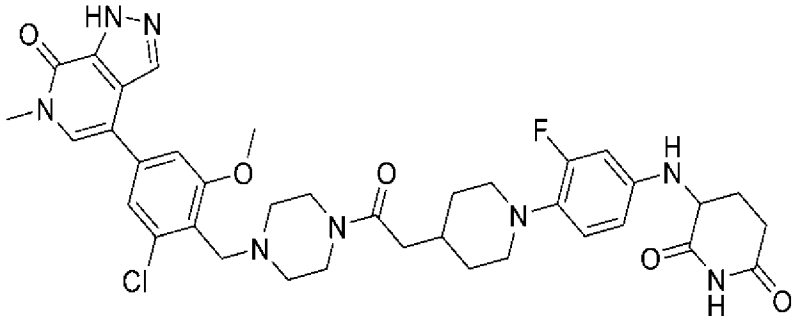
2H), 3.99 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 6H), 3.63 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.90 (s, 1H), 2.77 (dd, J = 13.2, 7.1 Hz, 3H), 2.74 (s, 1H), 2.73 - 2.67 (m, 1H), 2.63 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 2.07 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.72 (d, J = 12.1 Hz, 4H), 1.35 - 1.21 (m, 4H) ;LC-MS (ES^+): m/z 815 $[M+H]^+$

【0735】 化合物**65**係按照化合物**63**之合成來製備



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (bs, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.59-6.48 (m, 2H), 4.30-3.95 (m, 7H), 3.89 (s, 8H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.15-3.11 (m, 3H), 2.73-2.55 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.33-2.30 (m, 3H), 2.08 (d, J = 8.6 Hz, 7H), 1.94-1.71 (m, 6H), 1.49 (bs, 2H)。LC-MS (ES^+): m/z 743.58 $[M+H]^+$

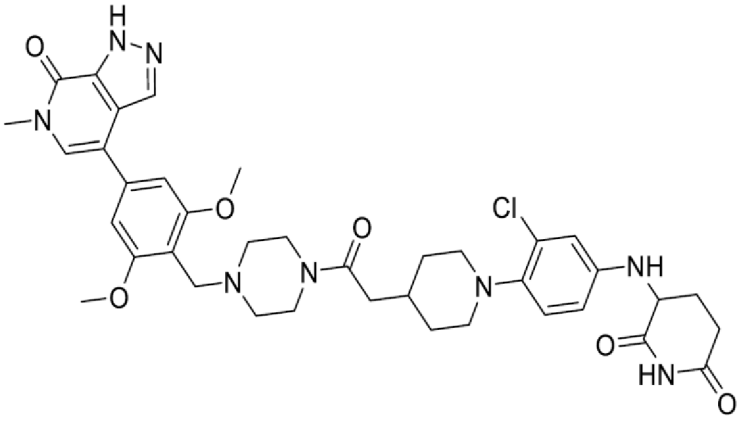
【0736】 化合物**66**係按照化合物**63**之合成來製備



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.29 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.58-6.47 (m, 2H), 4.46 (bs, 3H), 4.32-4.12 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.39-

3.01 (m, 8H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.37-2.33 (m, 3H), 2.08-2.06 (m, 1H), 1.91-185 (m, 4H), 1.51-147 (m, 2H)。LC-MS (ES^+): m/z 733.54 $[M+H]^+$

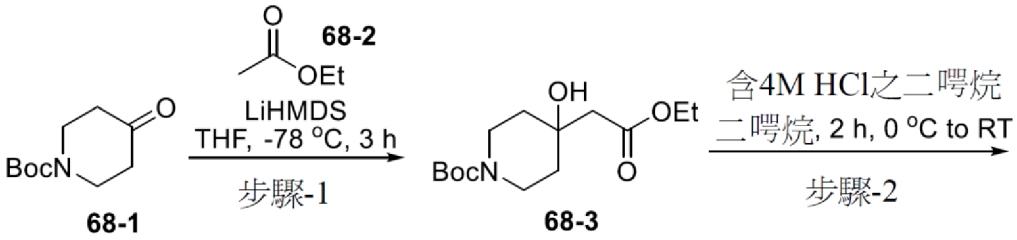
【0737】 **化合物67**係按照**化合物63**之合成來製備

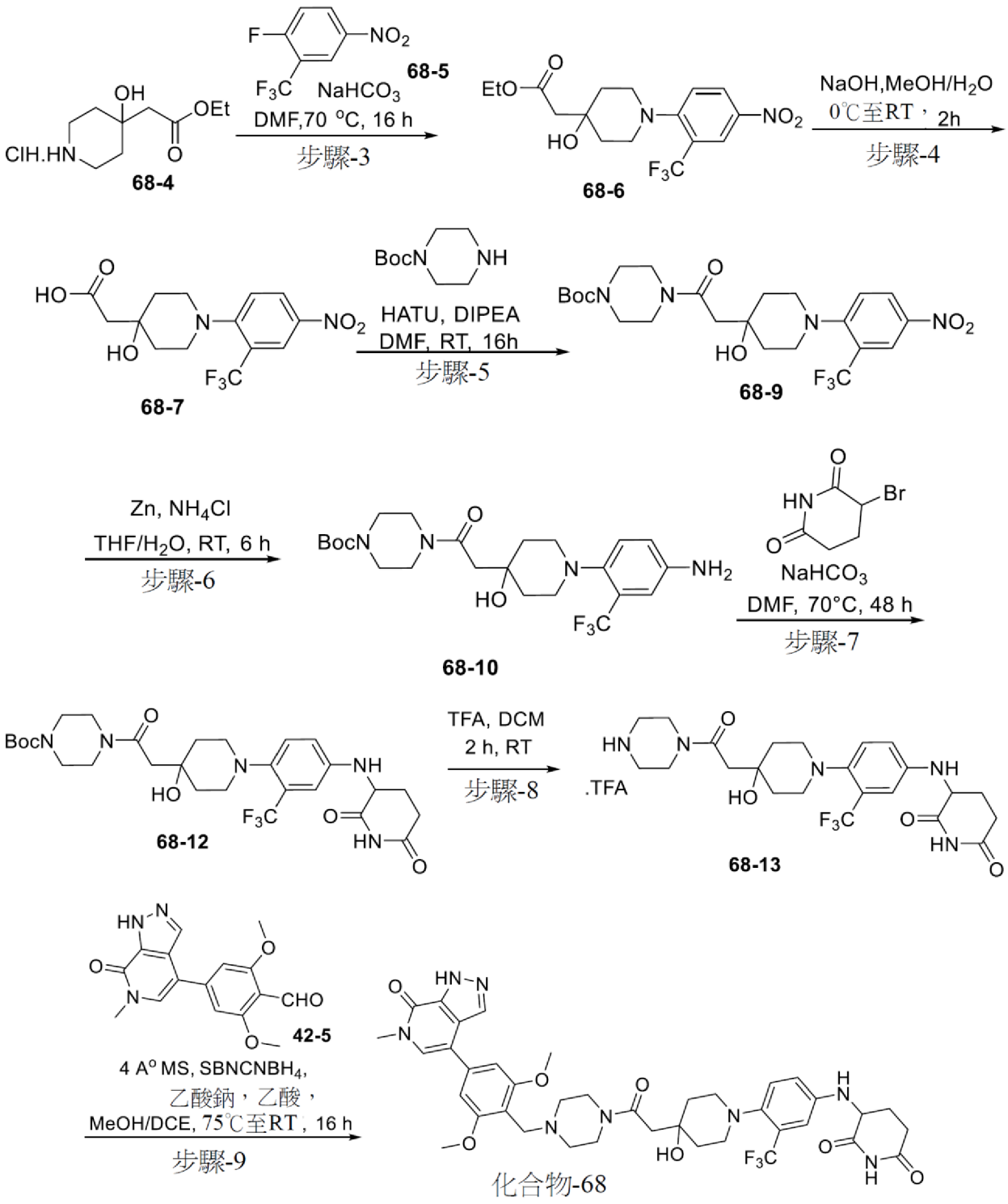


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.34-1.42 (m, 2H); 1.70-1.90 (m, 4H); 2.05-2.10 (m, 1H); 2.30-2.40 (m, 2H); 2.55-2.60 (m, 1H); 2.66-2.74 (m, 1H); 2.98-3.30 (m, 10H); 3.63 (s, 3H); 3.97 (s, 6H); 4.08-4.14 (m, 1H); 4.26-4.32 (m, 3H); 4.40-4.45 (m, 1H); 6.59 (dd, J1 = 2.4 Hz, J2 = 8.8 Hz, 1H); 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 6.94-7.09 (m, 1H); 6.98 (s, 2H); 7.65 (s, 1H); 8.23 (s, 1H); 9.42 (bs, 1H); 10.77 (s, 1H); 14.60 (bs, 1H)。LC-MS (ES^+): m/z; 745.56 $[M+H]^+$

【0738】

化合物68之合成：





步驟-1：在惰性氛圍下，在-78℃下，向雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(60 mL，60.23 mmol)於THF (10 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加乙酸乙酯(2.65 g，30.11 mmol，2.94 mL)。攪拌反應混合物30分鐘。將含4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(6 g，30.11 mmol)之THF (20 mL)添加至反應混合物。在-78℃下攪拌反應混合物2小時。藉由TLC監測反應進展。反應完成

後，將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用CH_2Cl_2 (2×20 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，獲得4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-羥基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.5 g，46.8%產率)。化合物TLC在頁面NBK0308-149與來自前一批次之真實化合物匹配。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 14.8 Hz, 2H), 3.82 (bs, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.20 (bt, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0739】 **步驟-2**：向4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-羥基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.5 g，15.66 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之經攪拌溶液中添加含4M HCl之二噁烷(15.66 mmol，25 mL)且在室溫下攪拌反應混合物3 h。反應完成後，在減壓下蒸發揮發物且與甲苯(30 ml×2)共蒸餾，且用二乙醚(30 mL)濕磨，獲得呈HCl鹽形式之3-[4-[4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基甲基)-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(140 mg，71.94%產率，90%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5.07 (s, 1H), 4.8 (q, *J* = 6.8 Hz, 14.0 Hz, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.51 (s, 1H), 1.89 (m, 4H), 1.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

【0740】 **步驟-3**：在室溫下向2-(4-羥基-4-哌啶基)乙酸乙酯(2.67 g，11.96 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中添加碳酸氫鈉(1.00 g，11.96 mmol)且在70℃下攪拌反應混合物16 h。藉由TLC監測反應進展 反應完成後，將反應混合物倒入冰冷水中，獲得固體。過濾固體且乾燥，其不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.09 (q, *J* = 6.8 Hz, 14.0 Hz, 2H), 3.32-3.19 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.49 (s, 1H), 1.83-1.71 (m, 4H), 1.21 (t,

J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS (ES^+): m/z 363.30 $[M+H]^+$

【0741】 **步驟-4**：在室溫下向2-[4-羥基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯基]-4-哌啶基]乙酸乙酯(2 g，5.31 mmol)於甲醇(10 mL)及水(4 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉集結粒(0.21 g，5.31 mmol)且在75℃下加熱混合物1 h。反應完成後，在真空下蒸發溶劑，且將殘餘物用水(2 mL)稀釋且用2N HCl酸化，獲得固體。過濾固體且乾燥，得到2-[4-羥基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯基]-4-哌啶基]乙酸(1.2 g，62.89%產率，97%純度)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (m, 2H), 7.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.14-3.11 (m, 2H), 2.25 (s, 2H), 1.67 (s, 4H);LC-MS (ES^+): m/z 349.27 $[M+H]^+$

【0742】 **步驟-5**：向哌啉-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，6.44 mmol)及2-[4-羥基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯基]-4-哌啶基]乙酸(2.24 g，6.44 mmol)於DMF (15 mL)中之經攪拌溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(4.49 mL, 25.77 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物5 min。將HATU (2.45 g，6.44 mmol)添加至反應混合物中且繼續攪拌16 h。藉由TLC監測反應進展。反應完成後，將反應混合物用水(50 mL)稀釋，用EtOAc (2×100 mL)萃取且用鹽水洗滌。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。首先藉由管柱層析(Davisil矽膠，10%至60% EtOAC於石油醚中)純化粗化合物，得到4-[2-[4-羥基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯基]-4-哌啶基]乙醯基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(1.3 g，38.28%產率，98%純度)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (m, 2H), 7.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.54-3.44 (m, 4H), 3.33-3.21 (m, 4H), 3.15-3.12 9m, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.80-1.72 (m, 4H), 1.41 (s, 9H);LC-MS (ES^+): m/z 517.24 $[M+H]^+$

【0743】 **步驟-6**：向4-[2-[4-羥基-1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯基]-4-哌啶基]乙醯基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，2.32 mmol)於甲醇(20 mL)中之經攪拌溶液中添加10%濕Pd/C (247.24 mg，2.32 mmol)，且在H_2氛圍(氣球壓力)下於室溫攪拌反應混合物16小時。藉由TLC/LCMS監測反應進展。反應完成後，經由矽藻土床過濾反應混合物且在真空下濃縮濾液。將殘餘物溶於乙酸乙酯(50 mL)中且用水(20 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。粗物質未經進一步純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.80-6.75 (m, 2H), 5.80 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.54-3.46 (m, 4H), 3.35-3.22 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H),2.92 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 4H), 1.63 (m, 4H), 1.41 (s, 9H);**L**CMS: 487.86 $[M+H]^+$

【0744】 **步驟-7**：在70℃下向4-[2-[1-[4-胺基-2-(三氟甲基)苯基]-4-羥基-4-哌啶基]乙醯基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(1 g，2.06 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(777.00 mg，9.25 mmol)持續64h。藉由LCMS及TLC監測反應進展，完成後，用冰水淬滅反應混合物且過濾固體。藉由管柱層析(Davisil矽膠，10%至60%乙酸乙酯於石油醚中)純化粗固體，得到4-[2-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-(三氟甲基)苯基]-4-羥基-4-哌啶基]乙醯基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(550 mg，40.30%產率，90%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 10.78 (s, 1H) 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 6.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)。

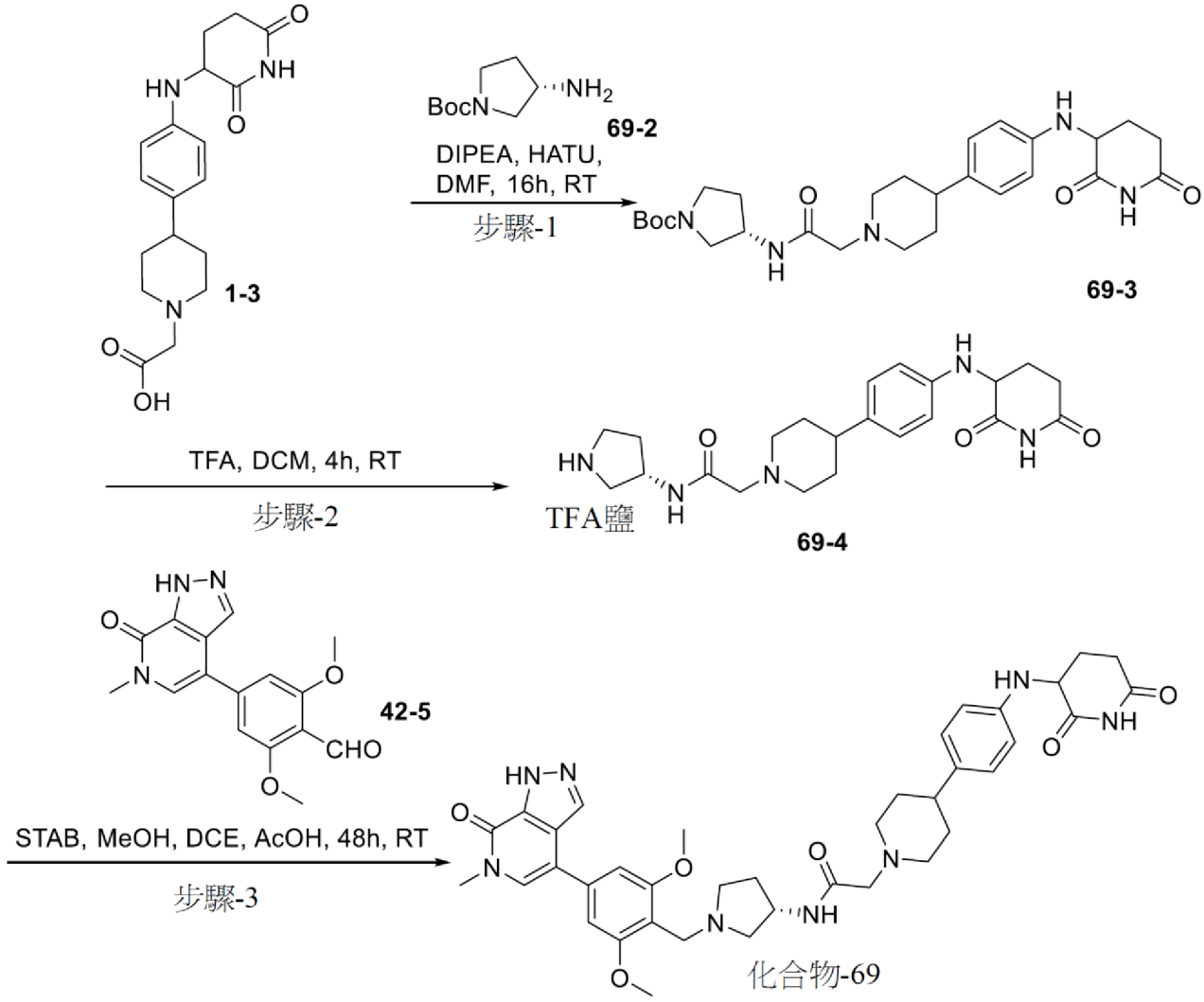
【0745】 **步驟-8**：向4-[2-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-(三氟甲基)苯基]-4-羥基-4-哌啶基]乙醯基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(150 mg，250.99 μmol)於DCM (5 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(193.37 μL，2.51 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物3 h。反應完成後，在減壓下蒸發揮發物且與甲苯(15 ml×2)共蒸餾，且用二乙醚(15 mL×2)濕磨，獲得呈TFA鹽形式之3-[4-[4-羥基-4-(2-側氧基-2-哌啉-1-基-乙基)-1-哌啶基]-3-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-2,6-二酮(150 mg，97.73%產率，99.30純度)。LC-MS (ES^+): m/z 498.30 $[M+H]^+$

【0746】 **步驟-9**：向2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛(75 mg，0.175 mmol)及3-[4-[4-羥基-4-(2-側氧基-2-哌啉-1-基-乙基)-1-哌啶基]-3-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-2,6-二酮(140.08 mg，0.229 mmol)於甲醇/DCE (4 ml: 4 ml)中之經攪拌溶液中添加4Å分子篩(0.1 g)、乙酸(10.54 mg，0.175 mmol)及乙酸鈉(43.19 mg，0.526 mmol)。在75℃下攪拌反應混合物4h。使反應混合物冷卻至0℃，且在0℃下將SiliaBond氰基硼氫化物(200 mg，0.175 mmol)添加至反應混合物中，且在室溫下繼續攪拌16 h。藉由LCMS監測反應進展。反應完成後，經由矽藻土床過濾反應混合物且在真空下濃縮濾液。藉由RP-製備型HPLC純化粗化合物，得到呈甲酸鹽形式且呈灰白色固體之3-[4-[4-[2-[4-[[2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]哌啉-1-基]-2-側氧基-乙基]-4-羥基-1-哌啶基]-3-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-2,6-二酮(24 mg，16.03%產率，98.59%純度)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.22 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (m, 4H), 6.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H),

4.96 (s, 1H) 4.36 (m, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.61 (s, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.51 (m, 6H), 2.93 (m, 2H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.60 (m, 3H), 2.43 (bs, 2H), 2.36 (bs, 2H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.67 (m, 4H)。LC-MS (ES^+): m/z 795.54 $[M+H]^+$

【0747】

化合物69之合成：



步驟-1：在室溫下向2-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-1-哌啶基]乙酸(0.2 g，0.348 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(0.48 mL，2.79 mmol)及3-胺基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(71.46 mg，0.383 mmol)。將HATU (265.23 mg，0.697 mmol)添加至反

應混合物中且在室溫下攪拌16h。藉由LCMS監測反應進展。反應完成後，將反應混合物用EtOAc (200 mL)稀釋且用冰冷水(3×100 mL)，接著用飽和鹽水溶液洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，獲得粗產物3-[[2-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-1-哌啶基]乙醯基]胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.125 g，65.59%產率，94%純度)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ES^+): m/z 514.53 $[M+H]^+$

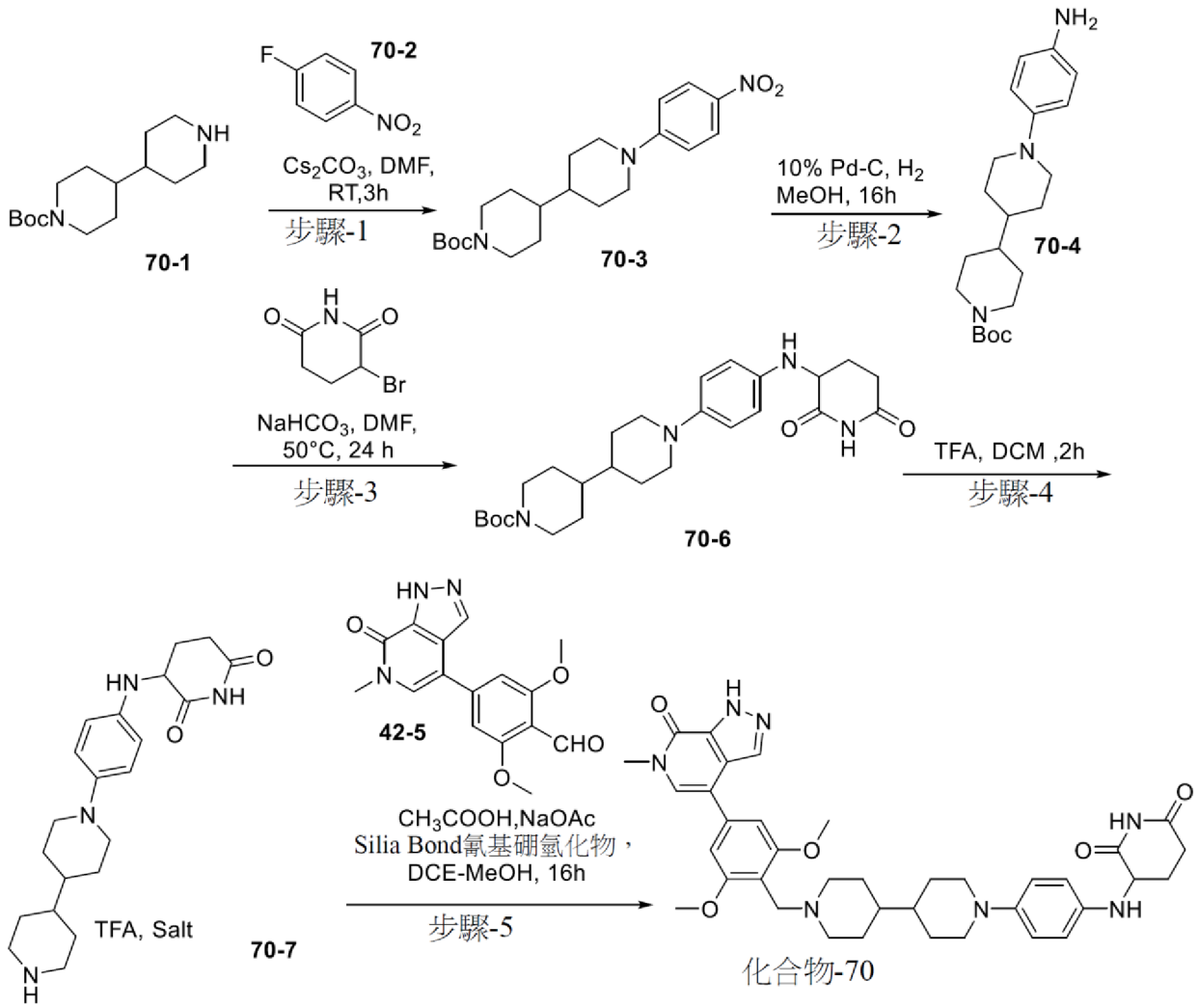
【0748】 **步驟-2**：在0℃下向3-[[2-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-1-哌啶基]乙醯基]胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.125 g，0.243 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加2,2,2-三氟乙酸(0.18 ml，2.43 mmol)且在室溫下攪拌4h。藉由LCMS監測反應進展。反應完成後，在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物。用二乙醚濕磨粗產物，得到呈棕色固體TFA鹽形式之2-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-1-哌啶基]-N-[吡咯啶-3-基]乙醯胺(0.110 g，83.1%產率，97.8%純度)。

【0749】 **步驟-3**：在0℃下向2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛(100.0 mg，0.184 mmol)及2-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-1-哌啶基]-*N*-[吡咯啶-3-基]乙醯胺(118.51 mg，0.184 mmol)於甲醇(1 mL)及DCE (1 mL)中之溶液中添加乙酸(0.2 mL)且在室溫下攪拌反應混合物16h。隨後在0℃下將三乙醯氧基硼氫化鈉(78.30 mg，0.369 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下攪拌48h。藉由LCMS監測反應進展。反應完成後，在減壓下蒸發反應混合物，得到粗化合物。藉由製備型HPLC純化所得粗產物，得到呈TFA鹽形式的棕色固體*N*-[1-[[2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]吡咯啶-3-基]-2-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-1-哌

啶基]乙醯胺(32 mg，20.78%產率，98.93%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.31 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.81 (m, 2H), 9.10 (dd, *J* = 6.0 Hz, 5.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.98 (m, 4H), 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.76 (s, 0.5H), 4.55-4.26 (m, 4H), 3.96 (m, 8H), 3.63 (s, 3H), 3.53 (m, 4H), 3.17 (bm, 4H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.30-1.85 (m, 8H);LC-MS (ES$^+$): m/z 711.53 $[M+H]^+$

【0750】

化合物70之合成



步驟-1：向化合物4-(4-哌啶基) 哌啶-1-甲酸三級丁酯**70-1** (0.5 g，1.86 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(0.6 g，1.86

mmol)且攪拌15 min，之後添加1-氟-4-硝基-苯**70-2** (0.263 g，1.86 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌3 h，同時藉由TLC監測。完成後，用冰薄片淬滅反應物質且過濾所沈澱之固體，得到呈黃色半固體且按原樣用於下一步驟之4-[1-(4-硝基苯基)-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**70-3** (0.55 g，71.97%產率，95%純度)。LC-MS (ES^+): m/z $[M+H]^+$ 390.23。

【0751】 **步驟-2**：向4-[1-(4-硝基苯基)-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**70-3** (0.55 g，1.41 mmol)於甲醇(10 mL)中之經攪拌溶液中添加10%濕Pd-C (0.525 g，4.94 mmol)，且在H_2氣球壓力下攪拌反應混合物16 h，同時藉由LCMS及TLC監測。經由矽藻土床過濾反應混合物且濃縮濾液，得到呈黃色固體之4-[1-(4-胺基苯基)-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**70-4** (0.5 g，91.60%產率，93%純度) 。其不經任何純化即用於下一步驟中。LC-MS (ES^+): m/z $[M+H]^+$360.13

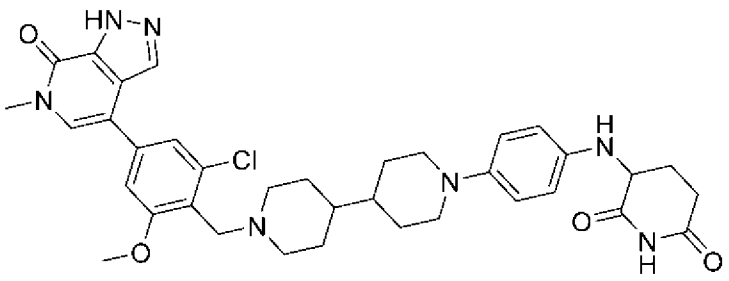
【0752】 **步驟-3**：向4-[1-(4-胺基苯基)-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**70-4** (0.5 g，1.39 mmol)於DMF (15 mL)中之經攪拌溶液中添加3-溴哌啶-2,6-二酮**70-5** (0.385 g，2.01 mmol)、$NaHCO_3$ (0.280 g，3.34 mmol)且在50℃下攪拌24 h，同時藉由LCMS及TLC監測反應。24 h之後，用冰冷水(100 mL)淬滅反應物。過濾所獲得之固體且與甲苯共蒸餾，得到呈紫色固體之4-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**70-6** (0.4 g，37.64%產率，74%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 471.42 $[M+H]^+$

【0753】 **步驟-4**：在0℃下向4-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**70-6** (0.4 g，0.849 mmol)於$CH2Cl_2$ (2 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(0.969 mg，8.50 mmol)，

且在室溫下攪拌反應混合物2h，同時藉由TLC監測。在起始物質耗盡後，在減壓下濃縮反應混合物，用二乙醚(2×50 mL)濕磨殘餘物，且乾燥沈澱出之固體，得到呈綠色固體之3-[4-[4-(4-哌啶基)-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮.TFA鹽**70-7** (0.27 g，51.79%產率，79%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 371.40 $[M+H]^+$

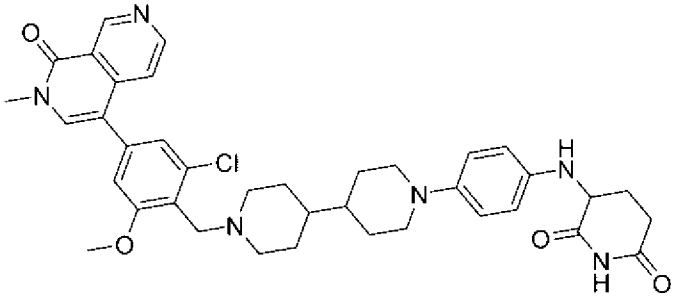
【0754】 **步驟-5**：向3-[4-[4-(4-哌啶基)-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮**70-7** (0.236 g，0.638 mmol)於二氯化乙烯(5 mL):甲醇(5 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸(0.019 g，0.319 mmol)及無水乙酸鈉(0.052 g，0.638 mmol)。攪拌所得溶液10 min，添加2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛**70-8** (0.1 g，0.319 mmol)且使其回流3h。3h之後，使反應物質冷卻至室溫且添加SiliaBond氰基硼氫化物(0.166 g，3.87 mmol)，且使其在室溫下攪拌16 h，同時藉由LCMS監測。完成後，在減壓下蒸發反應混合物且藉由製備型HPLC純化，獲得呈淺綠色固體之3-[4-[4-[1-[[2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮.TFA鹽**化合物70** (0.029g，11.66%產率，97.99%純度))。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.17 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.92 (bs, 1H), 8.22 (bs, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.37 (bs, 2H), 6.98 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.37 (bs, 1H), 4.36-4.21 (m, 3H), 3.96 (s, 6H), 3.63 (s, 3H), 3.49-3.35 (m, 6H), 3.03-3.01 (m, 2H), 2.74-2.60 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 5H), 1.50-1.44 (m, 6H)。LC-MS (ES^+): m/z 668.46 $[M+H]^+$

【0755】 **化合物71**係按照**化合物70**之合成來製備



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.36 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.13 (bs, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.41 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.35 (bs, 3H), 6.79-6.75 (m, 2H), 6.39 (bs, 1H), 4.40-4.38 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.53-3.51 (m, 6H), 3.31-3.16 (m, 2H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.08-2.06 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 5H), 1.56-1.49 (m, 6H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 672.48 $[M+H]^+$

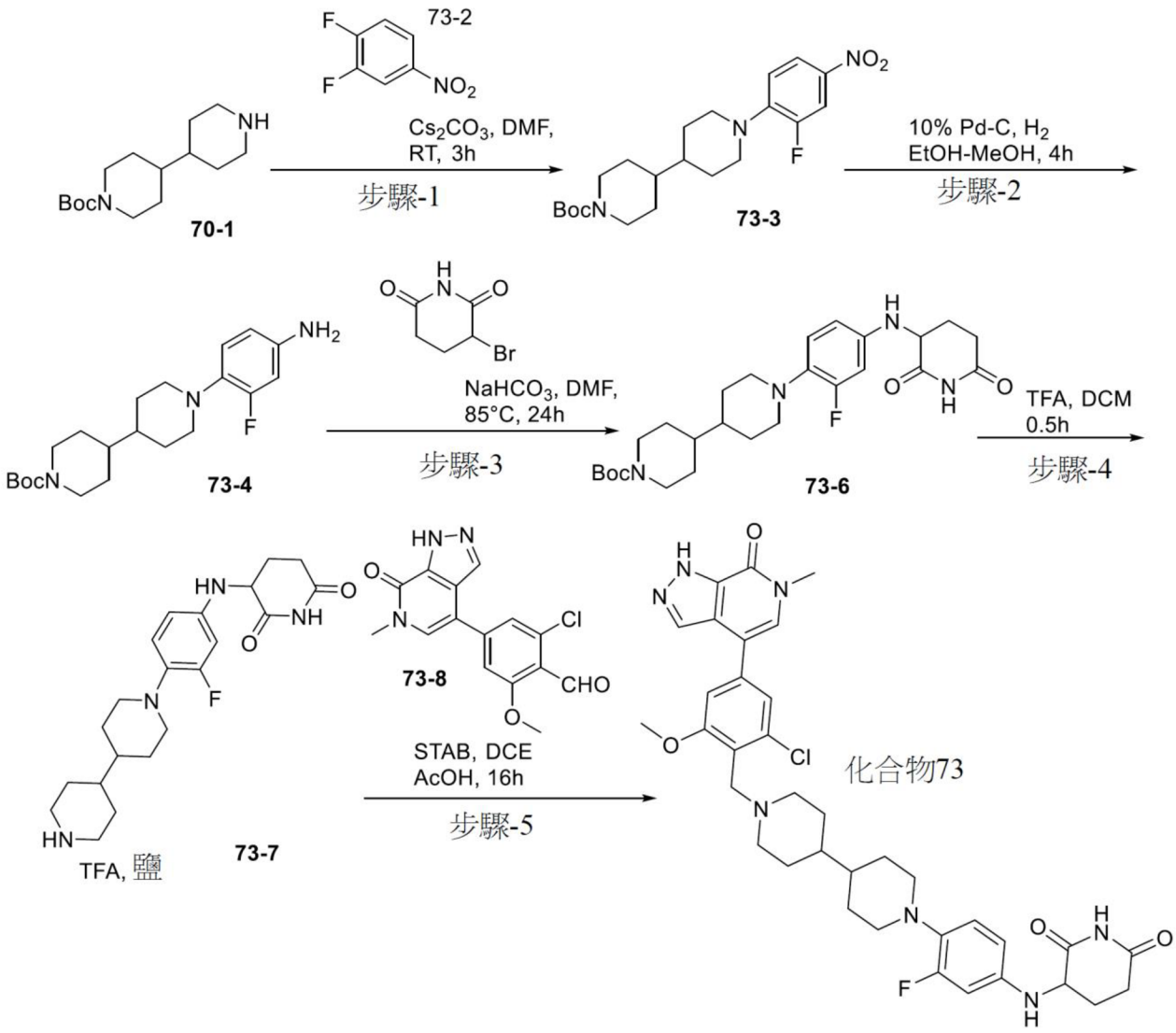
【0756】 **化合物72**係按照**化合物70**之合成來製備



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 5H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.32 (bs, 1H), 4.52-4.38 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.55-3.46 (m, 6H), 3.20-3.17 (m, 2H), 2.79-2.57 (m, 2H), 2.08-1.90 (m, 6H), 1.57-1.49 (m, 6H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 683.56 $[M+H]^+$

【0757】

73之合成：



步驟-1：向化合物4-(4-哌啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯**70-1** (1 g，3.73 mmol)於DMF (20 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(1.21 g，3.73 mmol)且攪拌15 min，之後添加1,2-二氟-4-硝基-苯**73-2** (0.592 g，3.73 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌3h，同時藉由TLC監測。完成後，用冰薄片淬滅反應物質且過濾所沈澱之固體，得到呈黃色固體之4-[1-(2-氟-4-硝基-苯基)-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**73-3** (1.4 g，2.78 mmol，74.69%產率，81%純度)。^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.1-1.25 (m, 2H), 1.25-1.35 (m, 2H), 1.35-1.50 (m, 11H), 1.70 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 3.74 (d, J =

12.4 Hz, 2H), 4.14 (bs, 2H), 6.89 (t, J = 8.8Hz, 1H), 7.89 (dd, J_1 = 2.8 Hz, J_2 = 13.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, J_1 = 2.8 Hz, J_2 = 9.0 Hz, 1H)。LC-MS (ES^+): m/z 408.22 $[M+H]^+$

【0758】 **步驟-2**：向4-[1-(2-氟-4-硝基-苯基)-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸苯甲基三級丁酯**73-3** (1.4 g，3.44 mmol)於甲醇(15 mL)及乙醇(15 mL)中之經攪拌溶液中添加10%濕Pd-C (1.46 g，13.74 mmol)，且在H_2氣球壓力下攪拌反應混合物4h，同時藉由LCMS及TLC監測。經由矽藻土床過濾反應混合物且濃縮濾液，得到呈淡粉色固體之4-[1-(4-胺基-2-氟-苯基)-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**73-4** (1.2 g，3.05 mmol，88.82%產率，96%純度)。其不經任何純化即用於下一步驟中。LC-MS (ES^+): m/z 378.60 $[M+H]^+$

【0759】 **步驟-3**：向4-[1-(4-胺基-2-氟-苯基)-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**73-4** (0.6g, 1.59 mmol)於DMF (20 mL)中之經攪拌溶液中添加3-溴哌啶-2,6-二酮(0.61 g，3.18 mmol)、$NaHCO_3$ (0.801 g，9.54 mmol)且在85℃下攪拌24 h，同時藉由LCMS及TLC監測反應。24h之後，用冰冷水(100 mL)淬滅反應物且用EtOAc (3×150 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗化合物。藉由(100至200目矽膠，溶離劑50%石油醚於乙酸乙酯中)管柱層析來純化粗化合物，得到苯甲基得到呈淡棕色固體之4-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**6** (0.25 g，486.09 mmol，30.58%產率，95%純度)。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.95-1.2 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.2-1.45 (m, 4H), 1.69 (t, J = 12 Hz, 4H), 1.8-1.9 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.45-2.51 (m, 1H), 2.51-2.53 (m, 5H), 3.14 (d, J = 11.6Hz, 2H), 3.97 (d,

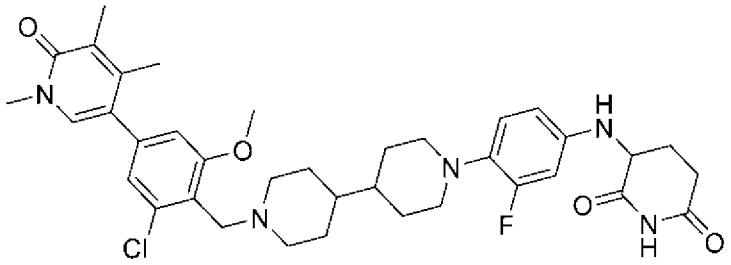
J = 12Hz, 2H), 4.2-4.3(m, 1H), 6.42 (dd, J_1=2.4Hz, J_2 = 8.4Hz 1H), 6.49 (dd, J_1 = 2.8 Hz, J_2 = 14.8 Hz 1H), 6.83 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 10.87 (s, 1H)。LC-MS (ES^+): m/z 489.73 $[M+H]^+$

【0760】 **步驟-4**：在0℃下向4-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**73-6** (0.25 g，0.51 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(1.2 ml，15.35 mmol)，且在室溫下攪拌30分鐘。濃縮反應混合物，用二乙醚(2×50 mL)濕磨殘餘物且乾燥沈澱出之固體，得到呈淡綠色固體之3-[3-氟-4-[4-(4-哌啶基)-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮.TFA **73-7** (0.1 g，199.00 mmol，38.89%產率，90%純度)。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.20-1.5 (m, 6H), 1.70-1.95 (m, 5H), 2.00-2.15 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.89 -2.68 (m, 5 H), 3.30 (d, *J*=11.6Hz, 4H), 4.25-4.35 (m, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 14.8Hz, 1H), 7.04 (bs, 1H), 8.20-8.35 (m, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 10.87 (s, 1H)。LC-MS (ES^+): m/z 389.38 $[M+H]^+$

【0761】 **步驟-5**：向3-[3-氟-4-[4-(4-哌啶基)-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮**7** (0.1 g，0.257 mmol)於DCE (5 mL)及甲醇(5 mL)中之經攪拌溶液中添加4Å分子篩(0.1g ，0.257 mmol)、乙酸(0.023 g，0.386 mmol)及無水乙酸鈉(0.042 g，0.514 mmol)。攪拌所得溶液10 min，添加2-氯-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛(0.081 g，0.257 mmol)且使其回流3h。3h之後，使反應物質(RM)冷卻至室溫且添加SiliaBond氰基硼氫化物(0.1 g，0.257 mmol)，且使其在室溫下攪拌17 h，同時藉由LCMS監測。完成後，在減壓下蒸發反應混合物且藉由製備型HPLC純化，獲得呈灰白色固體之3-[4-[4-[1-[[2-氯-6-甲氧基-4-(6-甲

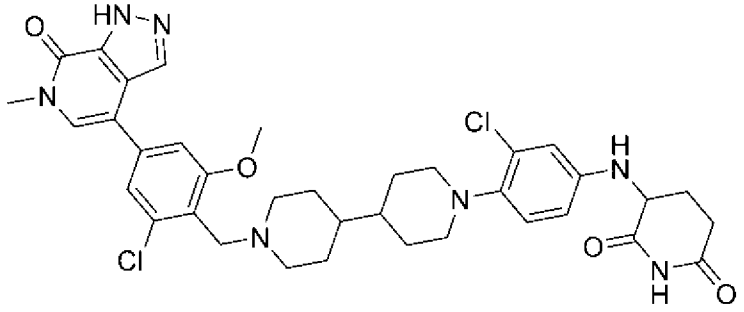
基-7-側氧基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-1-哌啶基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮.TFA (0.056 g，67.75 mol，26.32%產率，96.26%純度)。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.32 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.07 (bs, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.57 - 6.54 (m, 2H), 4.44 - 4.39 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.52 - 3.49 (m, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 6H), 2.75 -2.66 (m, 2H), 2.57 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.09 - 2.07 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 5H), 1.53 - 1.46 (m, 6H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 690.53 [M+H]$^+$。

【0762】 **化合物74**係按照**化合物73**之合成來製備



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.28 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), (7.15 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.65-6.55 (m, 2H), 4.47-4.28 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.28-3.15 (m, 8H), 2.77-2.58 (m, 2H), 2.07 (d, *J* = 5.3 Hz, 7H), 1.89-1.73 (m, 5H), 1.53-1.24 (m, 6H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 678.53 [M+H]$^+$

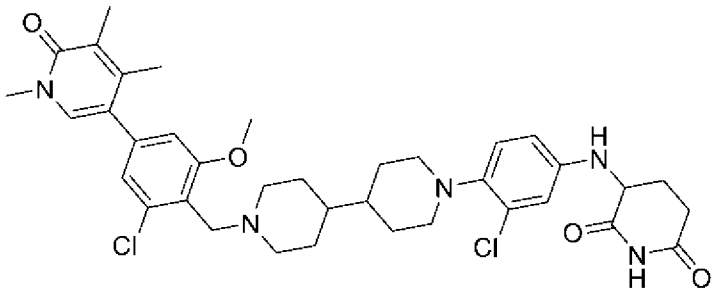
【0763】 **化合物75**係按照**化合物73**之合成來製備



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.26 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.93

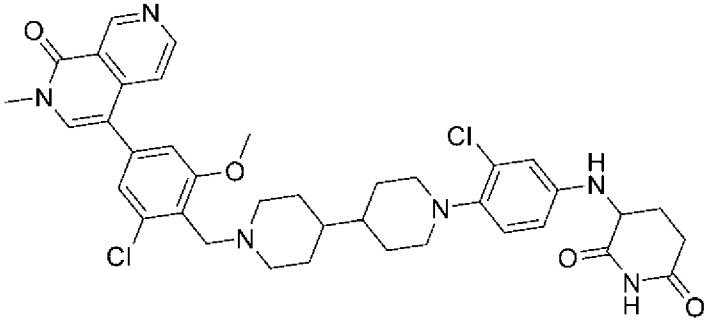
(s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.02 (t, *J* = 28.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.60 (q, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.31 - 4.29 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.50 - 2.98 (m, 8H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.10 - 2.06 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 5H), 1.54 - 1.50 (m, 5H), 1.34 (bs, 1H)。LC-MS (ES^-): m/z 704.42 $[M-H]^-$

【0764】 化合物**76**係按照化合物**73**之合成來製備



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.94 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2 Hz, 1H) 6.59 (dd, J = 2 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.46-4.36 (m, 2H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.47 (s, 5H), 3.27-3.15 (m, 6H), 2.78-2.63 (m, 2H), 2.07 (d, J = 5.2 Hz, 7H), 1.93-1.91 (m, 3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.48-1.26 (m, 6H)。LC-MS (ES^+): m/z 694.45 $[M+H]^+$

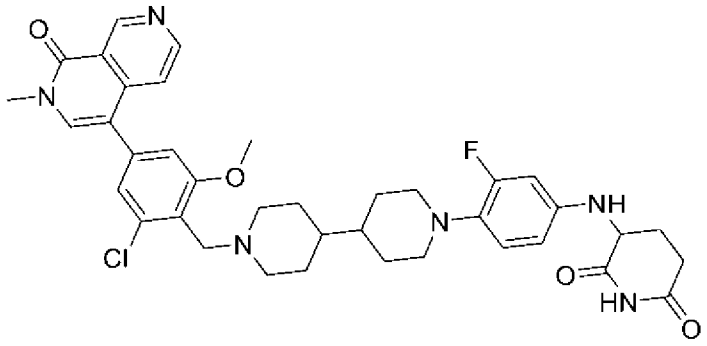
【0765】 化合物**77**係按照化合物**73**之合成來製備



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.73 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.3

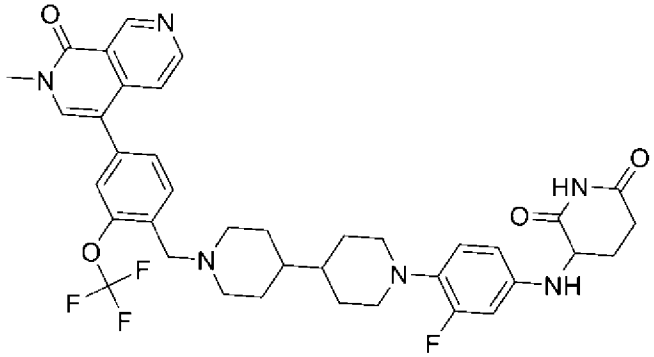
Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.60- 6.57 (m, 1H), 5.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.59 (s, 5H), 3.08 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.74-2.61 (m, 2H), 2.48-2.45 (m, 2H), 2.11-2.06 (m, 3H), 1.74-1.64 (m, 4H), 1.31-1.12 (m, 7H),LC-MS (ES^+): m/z 717.19 $[M+H]^+$

【0766】 化合物**78**係按照化合物**73**之合成來製備



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.51-4.30 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 6H), 2.77-2.55 (m, 4H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.91-1.74 (m, 5H), 1.55-1.22 (m, 6H)。LC-MS (ES^+): m/z 701.16 $[M+H]^+$

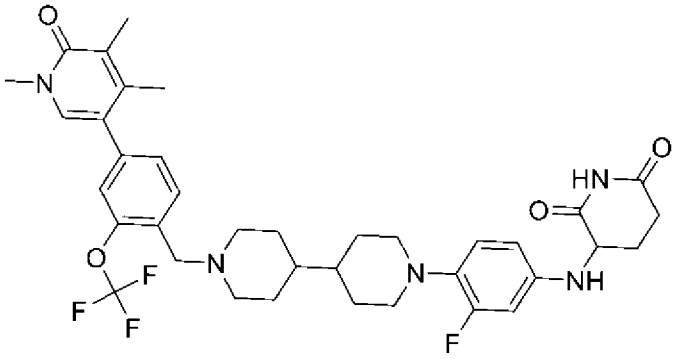
【0767】 化合物**79**係按照化合物**73**之合成來製備



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.76 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.03 - 7.85 (m, 2H), 7.75 - 7.55 (m, 2H),

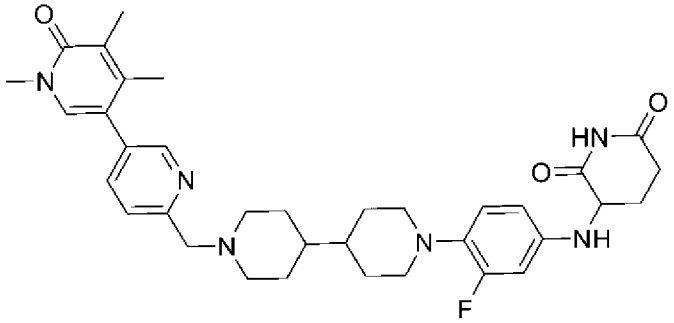
7.49 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.71 - 6.38 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.34 (dd, J = 11.7, 4.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.48 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.84 - 2.52 (m, 2H), 2.20 - 2.02 (m, 1H), 2.02 - 1.70 (m, 5H), 1.70 - 1.16 (m, 7H)。LC-MS (ES^+): m/z 721.6 $[M+H]^+$

【0768】 **化合物80**係按照**化合物73**之合成來製備



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (p, J = 1.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.62 (dd, J = 15.0, 2.5 Hz, 1H), 6.58 - 6.36 (m, 1H), 4.55 - 4.29 (m, 3H), 3.45 (d, J = 17.2 Hz, 7H), 3.07 (s, 4H), 2.85 - 2.52 (m, 2H), 2.05 (d, J = 5.1 Hz, 7H), 1.99 - 1.76 (m, 4H), 1.67 - 1.14 (m, 7H)。LC-MS (ES^+): m/z 698.6

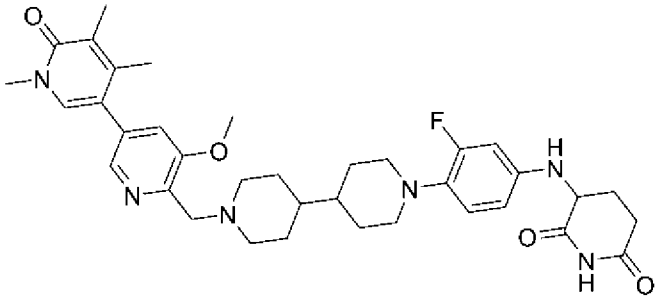
【0769】 **化合物81**係按照**化合物73**之合成來製備



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.62 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 4.1

Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.62 (dd, J = 14.9, 2.5 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.36 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 3.47 (s, 6H), 3.06 (s, 4H), 2.87 - 2.54 (m, 2H), 2.05 (d, J = 11.3 Hz, 7H), 1.88 (ddd, J = 20.0, 13.6, 8.5 Hz, 5H), 1.54 (s, 5H), 1.41 (s, 2H)。LC-MS (ES^+): m/z: 615.5 $[M+H]^+$。

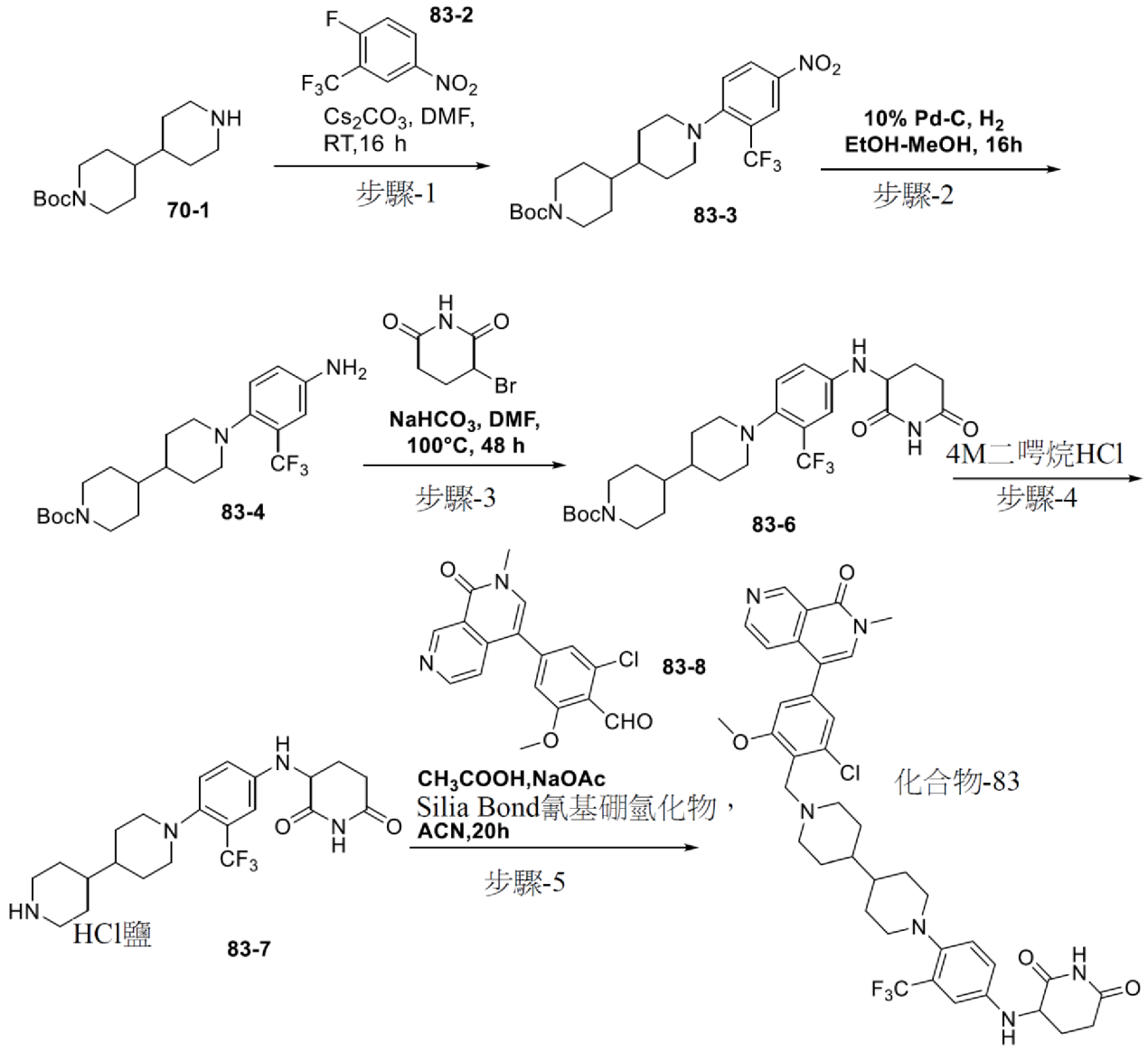
【0770】 **化合物82**係按照**化合物73**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.51 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.64 (dd, *J* = 15.0, 2.5 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.37 (dd, *J* = 11.8, 4.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 3.50 - 3.29 (m, 5H), 3.14 (d, *J* = 18.3 Hz, 3H), 2.88 - 2.54 (m, 2H), 2.07 (s, 7H), 1.89 (ddd, *J* = 16.8, 12.7, 6.3 Hz, 5H), 1.58 (s, 4H), 1.42 (s, 3H)。LC-MS (ES^+): 645.6 $[M+H]^+$。

【0771】

化合物83之合成：



步驟-1：向化合物4-(4-哌啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯**70-1** (2 g，7.45 mmol)於DMF (15 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(2.43 g，7.45 mmol)且攪拌15 min，之後添加1-氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯**83-2** (0.247 g，7.45 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌16 h，同時藉由TLC監測。完成後，用冰薄片淬滅反應物質且過濾所沈澱之固體，得到呈黃色半固體之4-[1-[4-硝基-2-(三氟甲基) 苯基]-4-哌啶基] 哌啶-1-甲酸三級丁酯**83-3** (2.8 g，4.28 mmol，82 %產率，98%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, J_1 = 2.8Hz, J_2 = 9.2Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.14 (bs, 2H), 3.43 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 11.6 Hz,

2H), 2.66 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.81 (d, *J* =12.4 Hz, 2H), 1.72 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 1.44 - 1.46 (m, 11H), 1.28 (m, 4H)LC-MS (ES^+): m/z 458.31 $[M+H]^+$

【0772】 **步驟-2**：向4-[1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯基]-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**83-3** (2.5 g，5.46 mmol)於甲醇(10 mL)及乙醇(10 mL)中之經攪拌溶液中添加10%濕Pd-C (2.33 g，21.86 mmol)，且在H_2氣球壓力下攪拌反應混合物16 h，同時藉由LCMS及TLC監測。經由矽藻土床過濾反應混合物且濃縮濾液，得到呈黃色固體之4-[1-[4-胺基-2-(三氟甲基)苯基]-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**83-4** (2 g，4.67 mmol，85.61%產率，99%純度)。其不經任何純化即用於下一步驟中。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1H), 5.29 (bs, 2H), 3.96 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.79 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.67 - 2.56 (m, 2H), 1.68 -1.65 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.29 (d, 4H), 1.29 - 1.19 (m, 4H),LC-MS (ES^+): m/z 428.37 $[M+H]^+$

【0773】 **步驟-3**：向1'-(4-胺基-2-(三氟甲基)苯基)-[4,4'-聯哌啶]-1-甲酸三級丁酯**83-4** (2 g，4.68 mmol)於DMF (40 mL)中之經攪拌溶液中添加3-溴哌啶-2,6-二酮(2.69 g，14.04 mmol)、$NaHCO_3$ (5.38 g，28.07 mmol)且在100℃下攪拌48 h，同時藉由LCMS及TLC監測反應。48h之後，用冰冷水(100 mL)淬滅反應物且用EtOAc (3×150 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗化合物。藉由(100至200目矽膠及以50%乙酸乙酯/石油醚-純乙酸乙酯溶離之產物)管柱層析來純化粗化合物，得到呈紫色固體之1'-(4-((2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)-2-(三氟甲基)

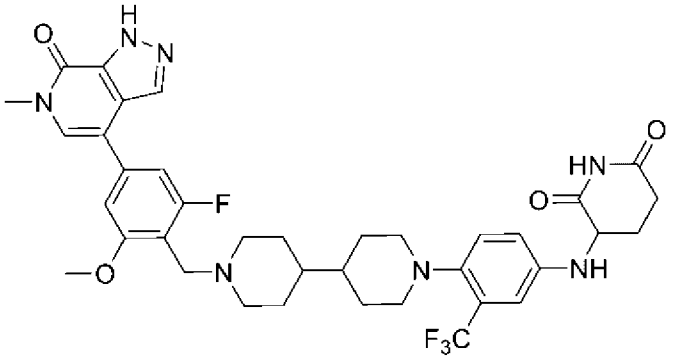
苯基)-[4,4'-聯哌啶]-1-甲酸三級丁酯**83-6** (0.65 g，1.17 mmol，25.02%產率，84.14%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.88 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.44 -4.37 (m, 1H), 3.95 - 4.1 (m, 3H), 3.31 - 254 (m, 11H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.90 - 1.6 (m, 7H), 1.26 - 1.14 (m, 7H), 1.08 - 1.00 (m, 3H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 539.98 $[M+H]^+$

【0774】 **步驟-4**：在0℃下向4-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-(三氟甲基)苯基]-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**83-6** (0.65 g，1.21 mmol)中添加含4M HCl之二噁烷(10 ml，24.14 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物2h，同時藉由TLC監測。在起始物質耗盡後，在減壓下濃縮反應混合物，用二乙醚(2×50 mL)濕磨殘餘物，且乾燥沈澱出之固體，得到呈棕色固體之3-[4-[4-(4-哌啶基)-1-哌啶基]-3-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-2,6-二酮.HCl鹽**7** (0.7 g) 。其不經任何純化即用於下一步驟中。LC-MS (ES$^+$): m/z 439.33 $[M+H]^+$

【0775】 **步驟-5**：向3-[4-[4-(4-哌啶基)-1-哌啶基]-3-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-2,6-二酮**83-7** (0.073 g，0.167 mmol)於二氯化乙烯(5 mL):甲醇(5 mL)中之經攪拌溶液中添加4Å分子篩(0.1 g)、乙酸(0.011 g，0.167 mmol)及無水乙酸鈉(0.027 g，0.334 mmol)。攪拌所得溶液10 min，添加2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-喏啶-4-基)苯甲醛**83-8** (0.063 g，0.193 mmol)且使其回流3h。3h之後，使反應物質冷卻至室溫且添加SiliaBond氰基硼氫化物(0.048 g，0.835 mmol)，且使其在室溫下攪拌16h，同時藉由LCMS監測。完成後，在減壓下蒸發反應混合物且藉由製備型HPLC純化，獲得呈白色固體之 3-[4-[4-[1-[[2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲

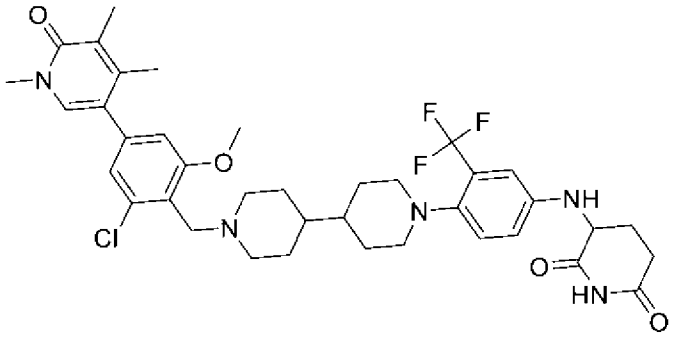
基-1-側氧基-2,7-萘啶-4-基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-1-哌啶基]-3-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-2,6-二酮.TFA鹽(21 mg，0.023 mmol，13.97%產率，96.33%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.09 (bs, 1H), 8.77 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 6.91 - 6.86 (m, 2H), 4.42 - 4.34 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.30 - 3.15 (m, 2H), 2.89 - 2.60 (m, 6H), 2.08 - 2.05 (m, 1H), 1.92 - 1.89 (m, 3H), 1.70 - 1.23 (m, 8H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 751.59 [M+H]$^+$。

【0776】 **化合物84**係按照**化合物83**之合成來製備。



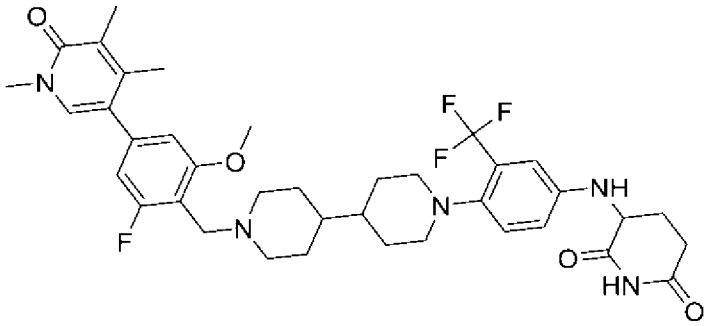
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.31 (s, 1H), 11.90 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 2H), 6.16 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.62-4.27 (m, 5H), 4.39-4.33 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.62-3.44 (m, 3H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.82-2.60 (m, 4H), 2.09-2.04 (m, 1H) 1.93-1.87 (m, 5H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.47-1.42 (bs, 2H), 1.26-1.15 (m, 2H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 724.64 [M+H]$^+$。

【0777】 **化合物85**係按照**化合物83**之合成來製備。



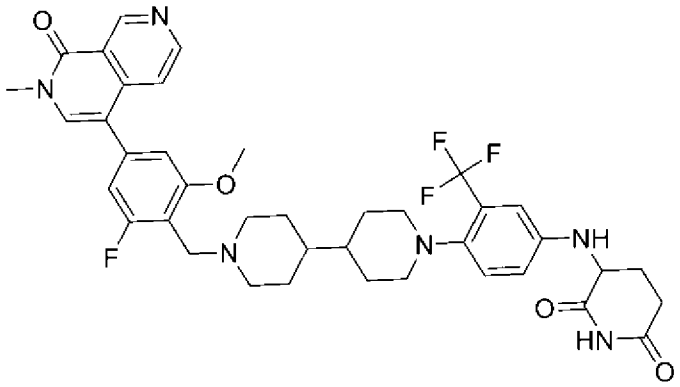
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.90-6.84 (m, 3H), 6.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.38-4.33 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.86-2.82 (m, 4H), 2.73-2.57 (m, 4H), 2.05 (s, 9H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 4H), 1.24-1.07 (m, 6H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 728.57 $[M+H]^+$

【0778】 **化合物86**係按照**化合物83**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90-6.84 (m, 2H), 6.75-6.713 (m, 2H), 6.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.86-2.54 (m, 8H), 2.07 (s, 7H), 1.96-1.85 (m, 3H), 1.65 (t, J = 14.6 Hz, 4H), 1.22-1.01 (m, 6H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 712.74 $[M+H]^+$。

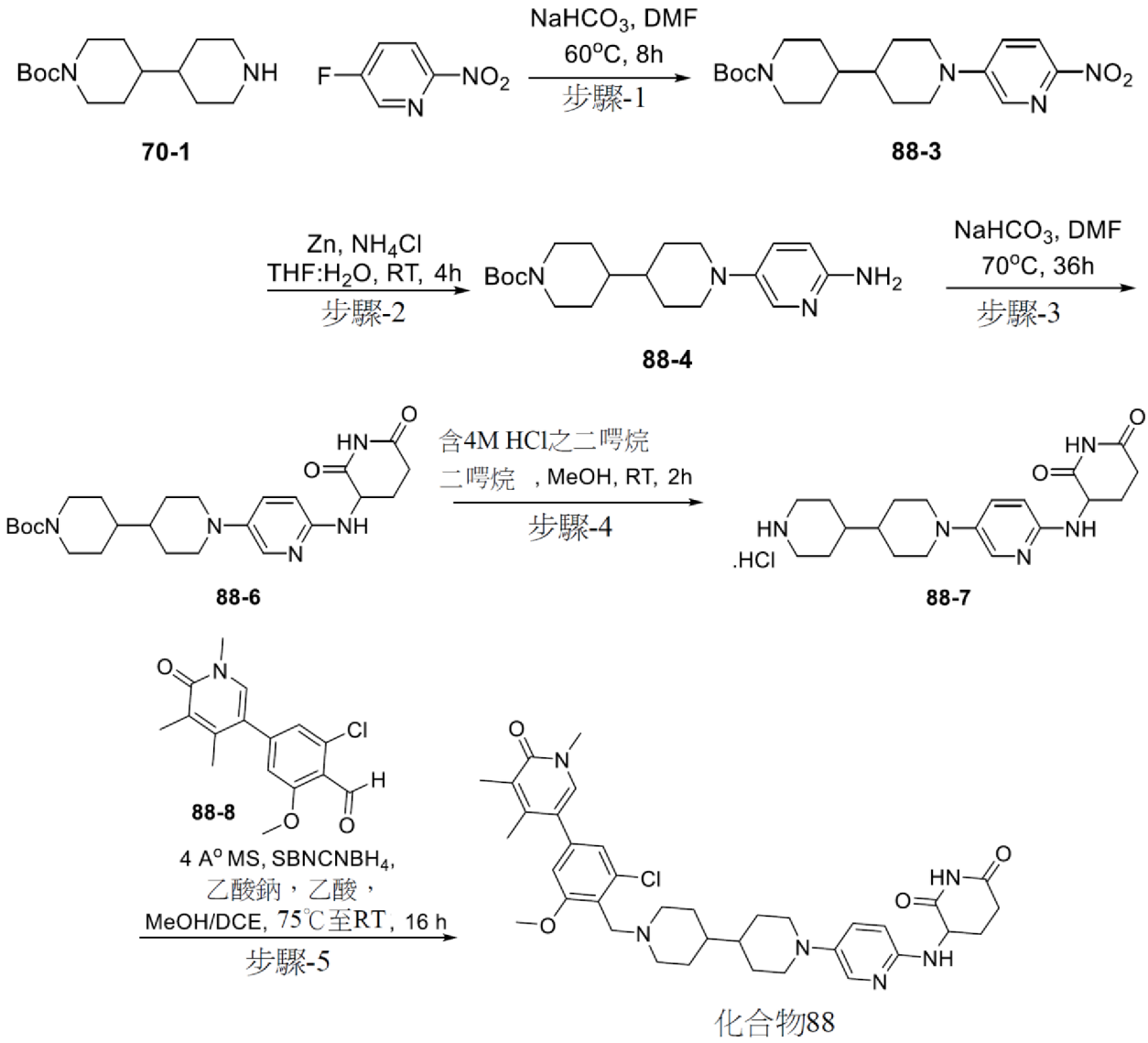
【0779】 **化合物87**係按照**化合物83**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.48 (s, 1H),9.25 (s, 1H), 8.76 (d, J=6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60 (d, J = 5.6 Hz,1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 2H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.19 (bs, 1H), 4.42-4.38 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.89-2.61 (m, 6H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.92-1.69 (m, 5H), 1.45-1.40 (m,3H), 1.32-1.11 (m, 3H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 735.29. [M+H]$^+$

【0780】

化合物88之合成



步驟-1：向4-(4-哌啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.7 g，2.61 mmol)及5-氟-2-硝基-吡啶(0.37 g，2.61 mmol)於DMF (7 mL)中之溶液中添加碳酸氫鈉(0.44 g，5.22 mmol)且在60℃下攪拌反應混合物8小時。藉由TLC監測反應進展。反應完成後，將反應混合物用冷水稀釋且用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由管柱層析(100至200目矽膠，20%至40%乙酸乙酯於石油醚中)純化粗產物，得到呈黃色固體之4-[1-(6-硝基-3-吡啶基)-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.63 g，1.61 mmol，61.79%產率，99.88%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 413.25 $[M+Na]^+$

【0781】 **步驟-2**：向4-[1-(6-硝基-3-吡啶基)-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.63 g，1.61 mmol)於水(2 mL)及THF (8 mL)中之溶液添加鋅(844.01 mg，12.91 mmol)及氯化銨(690.43 mg，12.91 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物4小時。藉由TLC監測反應進展。反應完成後，經由矽藻土床過濾反應混合物且在真空下濃縮濾液。將粗產物用水(100 mL)稀釋且用DCM (3×50 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈橙色固體之4-[1-(6-胺基-3-吡啶基)-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.53 g，90.85%產率，99.7%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 361.38 $[M+H]^+$

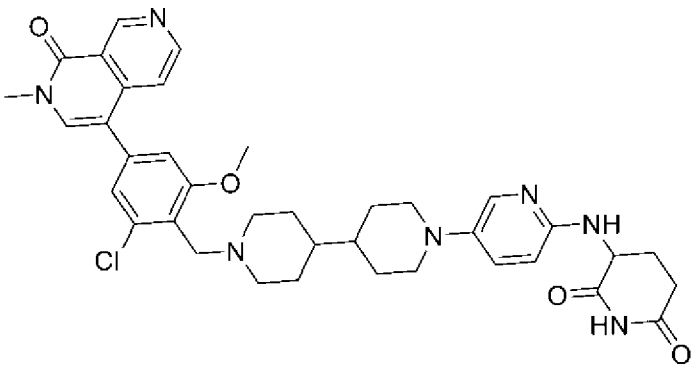
【0782】 **步驟-3**：向4-[1-(6-胺基-3-吡啶基)-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.52 g，1.44 mmol)於DMF (7 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(1.21 g，14.42 mmol)及3-溴哌啶-2,6-二酮(1.38 g，7.21 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物48小時。藉由TLC及LCMS監測反應進展。反應完成後，將反應混合物用冷水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由管柱層析(100至200目矽膠，20%至40%乙酸乙酯於石油醚中)純化粗產物，得到呈淡綠色固體之4-[1-[6-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-3-吡啶基]-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.25 g，31.75%產率，86.39%)。LC-MS (ES^+): m/z 472.32 $[M+H]^+$

【0783】 **步驟-4**：向4-[1-[6-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-3-吡啶基]-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.23 g，0.954 mmol)於二噁烷(4 mL)中之懸浮液添加4 M HCl於二噁烷(1 mL)中之溶液及甲醇(0.5 mL)(為了溶解度添加甲醇)，且在25℃下攪拌反應混合物2小時。藉由LCMS監測反應

進展。反應完成後，在真空下移除溶劑且用二乙醚(5 ml×2)濕磨產物，得到呈HCl鹽及灰白色固體之3-[[5-[4-(4-哌啶基)-1-哌啶基]-2-吡啶基]胺基]哌啶-2,6-二酮(0.20 g，99.48%產率，98.96%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 372.32 $[M+H]^+$

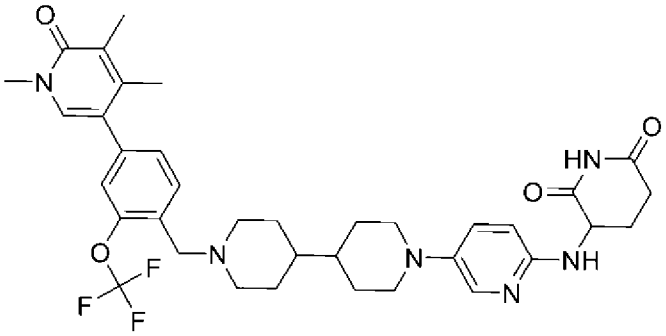
【0784】 **步驟-5**：向2-氯-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯甲醛(55 mg，0.180 mmol)及3-[[5-[4-(4-哌啶基)-1-哌啶基]-2-吡啶基]胺基]哌啶-2,6-二酮(73.38 mg，0.180 mmol)於DCE (4 mL)及甲醇(4 mL)中之經攪拌溶液中添加無水乙酸鈉(44.27 mg，0.540 mmol)、分子篩(300 mg，0.180 mmol)及乙酸(16.20 mg，0.270 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物5小時。使反應混合物冷卻至室溫且添加Si-CBH (60 mg))。在25℃下攪拌反應混合物16小時。藉由LCMS監測反應進展。反應完成後，過濾反應混合物，且用甲醇洗滌殘餘物。在真空下濃縮有機層且藉由RP-製備型HPLC純化粗產物，得到呈TFA鹽形式且呈淡黃色固體之3-[[5-[4-[1-[[2-氯-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-1-哌啶基]-2-吡啶基]胺基]哌啶-2,6-二酮(33.4 mg，30.34%產率，99.39%純度)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.99 (bs, 1H), 7.86 (bs, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.22 (m, 3H), 4.67 (bm, 1H), 4.37 (bs, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.19 (m, 6H), 2.73-2.59 (m, 4H), 2.11 (m, 8H), 1.89-1.75 (m, 4H), 1.52-1.24 (m, 6H)。LC-MS (ES^+): m/z 661.59 $[M+H]^+$。

【0785】 **化合物89**係按照**化合物88**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.04 (bs, 1H), 8.77 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (bs, 2H), 7.54 (bd, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.02 (bs, 1H), 4.68 (bs, 1H), 4.42 (bd, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.54-3.51 (m, 4H), 3.32-3.16 (m, 2H), 2.77-2.61 (m, 4H), 2.11 (m, 2H), 1.92-1.77 (bd, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.80 (bs, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.54-1.32 (m, 6H);LC-MS (ES$^+$): m/z 684.58 [M+H]$^+$

【0786】 **化合物90**係按照**化合物88**之合成來製備。

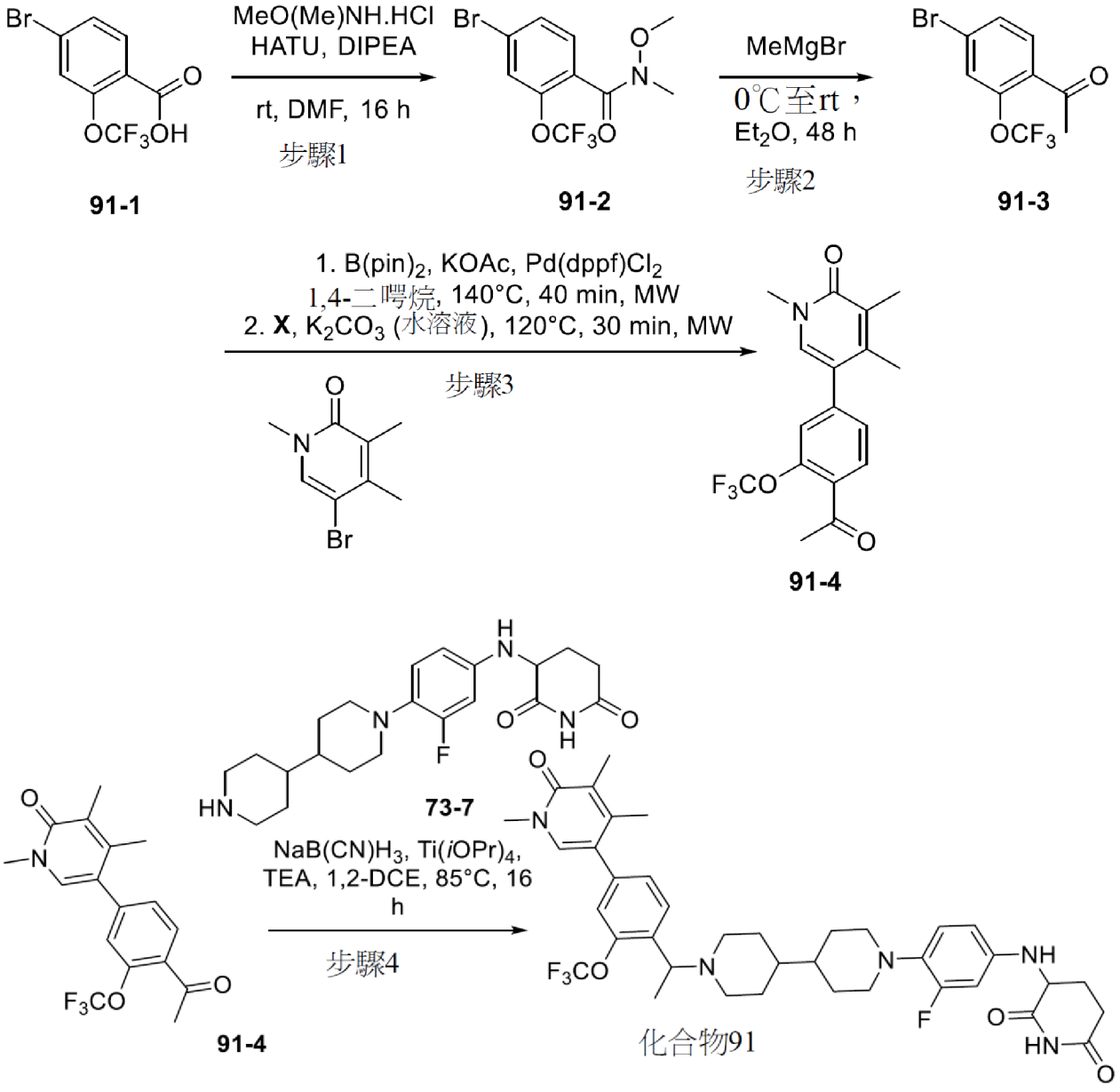


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ δ 11.00 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.25 (s, 1H),8.13 - 7.89 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.46 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (p, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 0H), 4.38 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 3.55 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.40 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.02 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.91 - 2.53 (m, 4H), 2.19 - 1.97 (m, 8H), 1.89 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.79 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.70

- 1.51 (m, 2H), 1.42 (s, 2H), 1.26 (d, J = 22.9 Hz, 2H)。LC-MS (ES^+): m/z 681.6 $[M+H]^+$。

【0787】

化合物91之合成



步驟-1：首先將4-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲酸(5 g，17.54 mmol)及N-甲氧基甲胺(1.71 g，17.54 mmol，021)懸浮於DMF (49.31 mL)中，之後在室溫下依序添加DIPEA (6.80 g，52.63 mmol，9.17 mL)及HATU (6.67 g，17.54 mmol)，且攪拌混合物48h。反應完成後，將混合物用H_2O (25

mL)稀釋且用EA (50 mL×3)萃取，之後用LiCl (5%水溶液，2×50 mL)、鹽水(1×25 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物，該殘餘物經由急驟管柱層析(己烷/EA高達50%)純化，得到呈固體之4-溴-N-甲氧基-N-甲基-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺。產率 5.14 g, 89%;**LC-MS** (ES^+): m/z 328.1$[M+H]^+$。

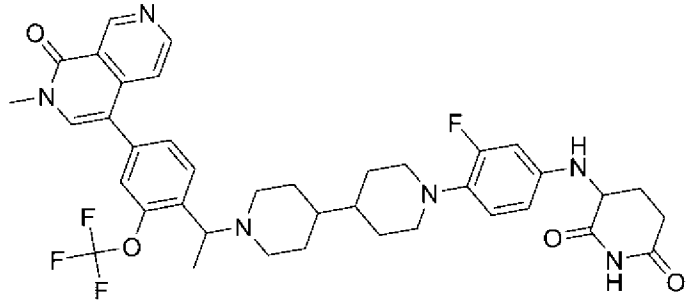
【0788】 **步驟2**：首先將4-溴-N-甲氧基-N-甲基-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺(2.65 g，8.07 mmol)溶於乙醚(7.14 mL)中且在氬氣氛圍下冷卻至0℃。隨後逐滴添加溴化甲基鎂(3 M於Et_2O中，4.03 mL)且使混合物升溫至室溫且攪拌48 h。反應完成後，添加飽和氯化銨(10 mL)且用EA萃取混合物，之後用鹽水及Na_2SO4乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物，該殘餘物經由急驟管柱層析(己烷/EA高達50%)純化，得到呈固體之1-[4-溴-2-(三氟甲氧基)苯基]乙酮。產率- 1.988 g, 87%;**LC-MS** (ES^+): m/z 284.0 $[M+H]^+$。

【0789】 **步驟-3**：首先將環戊基(二苯基)磷烷二氯鈀鐵(51.70 mg，70.66 μmol)、1-[4-溴-2-(三氟甲氧基)苯基]乙烯酮(200 mg，706.61 umol)、雙(頻哪醇根基)二硼(215.32 mg，847.93 μmol)、乙酸鉀(208.04 mg，2.12 mmol，132.51 μL)裝入MW小瓶(2至5 mL)中且在氬氣氛圍下懸浮於1,4-二噁烷(8.39 mL)中，並在140℃下於MW中加熱40分鐘。隨後在氬氣下向懸浮液中添加4-溴-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(134.62 mg，386.63 μmol)以及碳酸鉀(2 M，2當量)，且在120℃下再加熱30分鐘，之後藉由LCMS檢查。反應完成後，混合物經由矽藻土墊過濾且用EA/DCM洗滌。隨後濃縮濾液，得到殘餘物，其經由急驟管柱層析(己烷/EA，高達100%)純化，得到5-[4-乙醯基-3-(三氟甲氧

基)苯基]-1,3,4-三甲基-吡啶-2-酮(181 mg，533.44 μmol，75.49%產率)。LC-MS (ES^+): m/z 340.3 $[M+H]^+$。

【0790】 **步驟-4**：首先將5-[4-乙醯基-3-(三氟甲氧基)苯基]-1,3,4-三甲基-吡啶-2-酮(45 mg，132.62 μmol)、異丙醇鈦(IV) 97+% (113.08 mg，397.87 umol，118.41 μL)及3-[3-氟-4-[4-(4-哌啶基)-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(91.79 mg，198.93 μmol，022)裝入反應小瓶中且溶於1,2-DCE (2.99 mL)中，之後一次性添加TEA (46.97 mg，464.18 μmol，64.70 μL)且使混合物在85℃下攪拌過夜。反應完成後，濃縮混合物濃縮，得到殘餘物，且經由逆相急驟管柱層析(水/MeCN 1:0至1:1，0.1% TFA)純化，且凍乾，得到呈TFA鹽形式之產物**化合物91**。產率- 42 mg, 36%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 0H), 6.70 - 6.56 (m, 1H), 6.51 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.33 (dd, J = 11.8, 4.8 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.21 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.12 - 2.87 (m, 2H), 2.82 - 2.52 (m, 3H), 2.06 (s, 6H), 2.01 - 1.08 (m, 17H)。LC-MS (ES^+): m/z 712.7$[M+H]^+$。

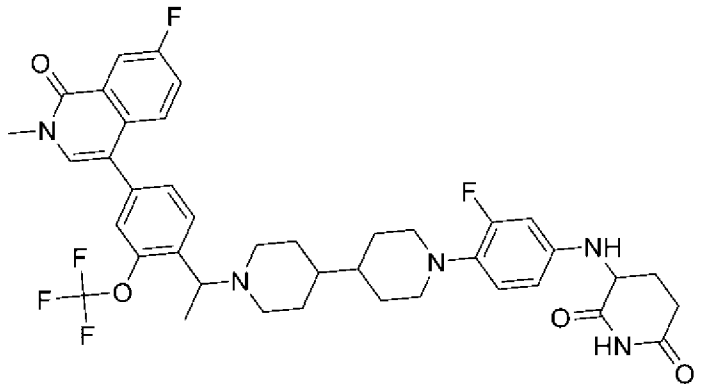
【0791】 **化合物92**係按照**化合物91**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.48 (s,

1H), 8.77 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 2H), 7.71 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.31 (dd, J = 11.3, 4.7 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.30 (t, J = 13.5 Hz, 4H), 3.03 (s, 1H), 2.90 - 2.54 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 2.02 - 0.98 (m, 16H)。LC-MS (ES^+): m/z 735.7$[M+H]^+$。

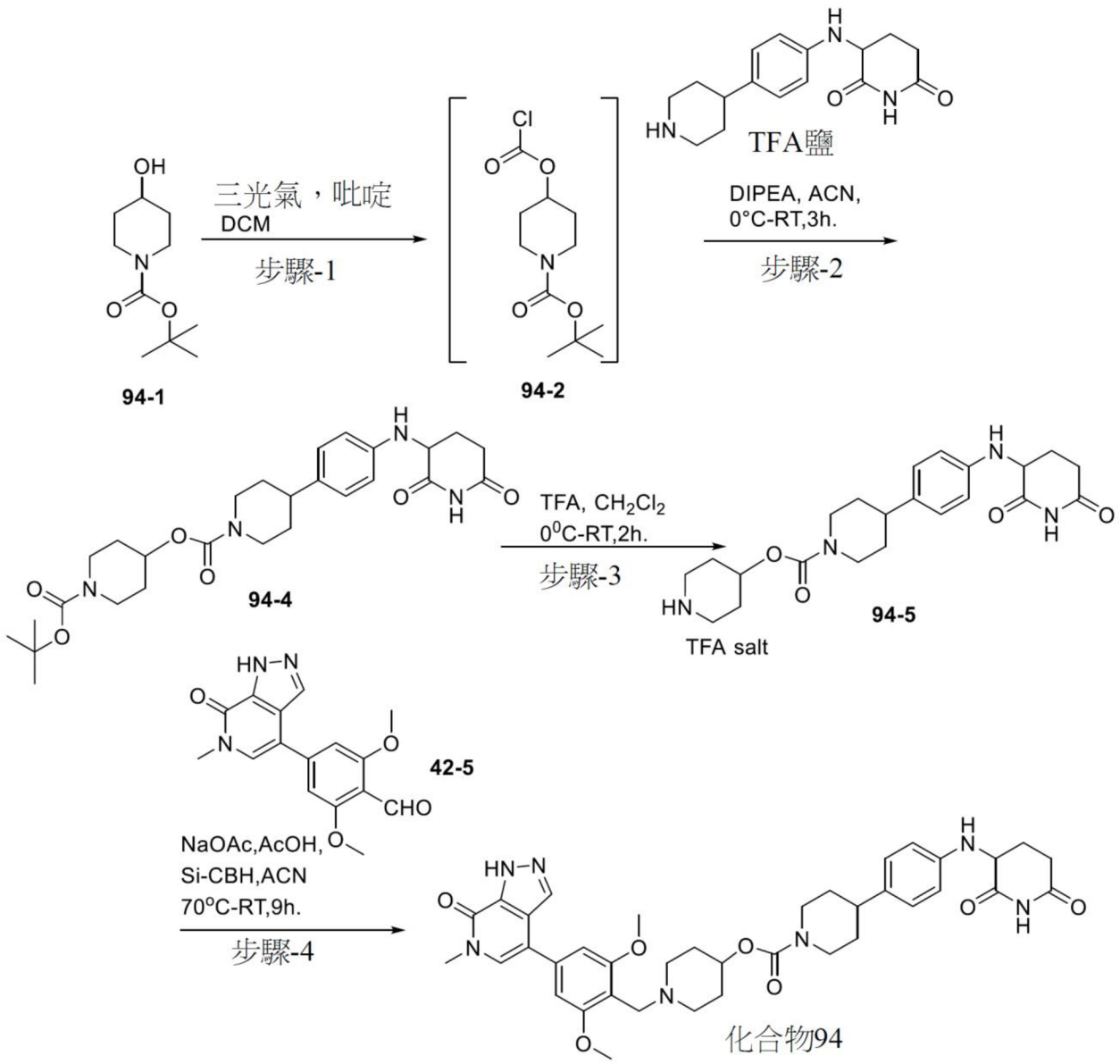
【0792】化合物**93**係按照化合物**91**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.14 - 7.87 (m, 2H), 7.82 - 7.49 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 35.1, 11.9 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 11.7, 4.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.29 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 3.04 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.96 - 2.52 (m, 5H), 2.16 - 1.61 (m, 9H), 1.61 - 1.16 (m, 6H)。LC-MS (ES^+): m/z 752.7 $[M+H]^+$。

【0793】

化合物94之合成：



步驟-1：在0℃下向4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯**94-1** (1 g，4.97 mmol於CH_2Cl_2 (30 mL)中之溶液中添加吡啶(0.629 g，7.95 mmol)，接著經10分鐘之時段緩慢添加三光氣(634.00 mg，2.14 mmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液。使反應物質在室溫下攪拌1 h，同時藉由TLC監測。蒸發反應混合物，得到呈黃色半固體之4-氯羰基氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯**94-2** (1.2 g，77.84%產率，以TLC計85%純度)。其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0794】 **步驟-2**：將3-[4-(4-哌啶基)苯胺基]哌啶-2,6-二酮(0.400

g，1.39 mmol)於無水ACN (40 mL)中之溶液冷卻至0℃且添加DIPEA (0.540 g，4.18 mmol)。10 min之後，在0℃下添加4-氯羰基氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯**94-2** (0.367 g，1.39 mmol)於無水ACN (10 ml)中之溶液且在添加反應物質之後，使其在室溫下攪拌3h，同時藉由TLC及LCMS監測。將反應物質用H_2O (50 ml)淬滅且用CH_2Cl_2 (2×70 ml)萃取。將有機層用鹽水(25 ml)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，用乙醚(20 ml)濕磨粗殘餘物，得到呈黃色固體之(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基) 4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]哌啶-1-甲酸酯**94-4** (500 mg，59.33%產率，85%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 514.40 $[M+H]^+$ 514.4

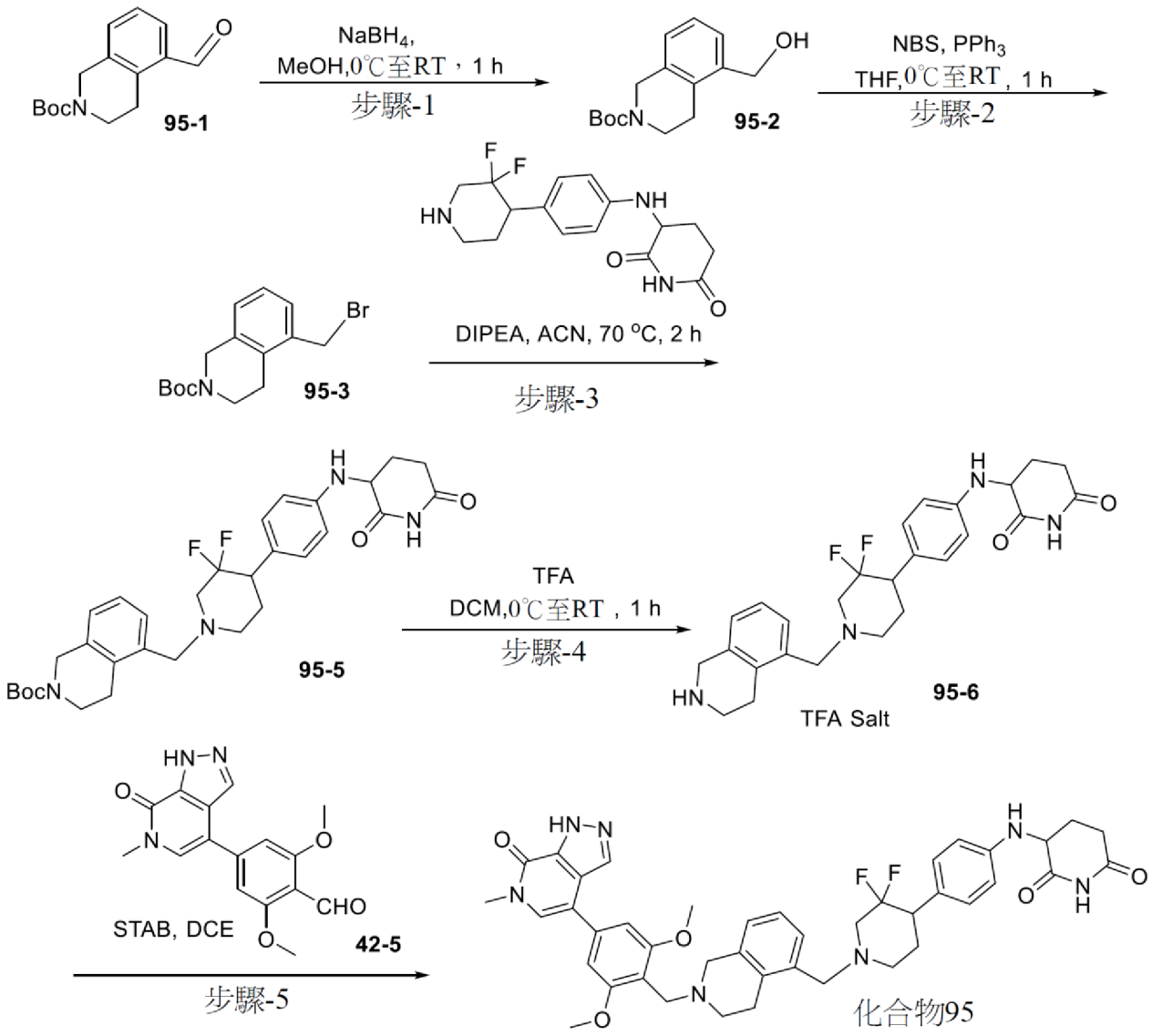
【0795】 **步驟-3**：在0℃下添加4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]哌啶-1-甲酸(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶酯) **94-4** (0.5 g，0.972 mmol於無水CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中添加TFA (1.1. g，8.53 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至室溫且使其攪拌2 h，同時藉由TLC監測反應。在減壓下移除大部分溶劑且藉由逆相管柱層析(C18/30 g管柱，使用0.1%甲酸/MeCN:H_2O)純化粗化合物，得到呈藍色固體之4-4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]哌啶-1-甲酸哌啶基酯TFA鹽94-5 (150 mg，27.75%產率，95%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 415.46 $[M+H]^+$

【0796】 **步驟-4**：向4-4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]哌啶-1-甲酸哌啶酯**94-5** (0.1 g，0.241 mmol)於ACN (20 ml)中之經攪拌溶液中添加4Å分子篩(0.05 g)、乙酸(0.022 g，0.362 mmol)及無水乙酸鈉(0.040 g，0.482 mmol)。攪拌所得溶液10 min，隨後添加2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛(0.076 g，0.241 mmol)，且在70℃下加熱反應混合物3h，隨後在室溫下使其冷卻且添加

Silia Bond氰基硼氫化物(0.070 g，1.21 mmol)。在室溫下繼續攪拌6h，同時藉由LCMS及TLC監測反應。6h之後，經由矽藻土床過濾反應物質且濃縮濾液，且藉由製備型HPLC純化粗殘餘物，得到呈灰白色固體之4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]哌啶-1-甲酸[1-[[2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]-4-哌啶酯].TFA鹽**化合物94** (0.010 g，5.00%產率，99.56%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.14 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 43.3 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 6.98-6.91 (m, 4H), 6.61-6.59 (m, 2H), 5.88 (bs, 1H), 4.97 (bs, 1H), 4.81-4.79 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 3H), 4.19-3.99 (m, 2H), 3.96 (d, *J* = 3.0 Hz, 6H), 3.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.23-3.20 (m, 2H), 2.99-2.55 (m, 4H), 2.07-1.98 (m, 4H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.49-1.41 (m, 2H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 712.40 [M+H]$^+$。

【0797】

化合物95之合成：



步驟-1：向5-甲醯基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸三級丁酯**95-1** (1 g，3.83 mmol)於甲醇(20 mL)中之經攪拌溶液中添加硼氫化鈉(144.77 mg，3.83 mmol)且在室溫下繼續攪拌2 h。藉由TLC反應完成後，在真空下蒸發揮發物，將殘餘物溶於乙酸乙酯(50 mL)中且用水(20 mL×3)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，獲得呈灰白色固體之5-(羥基甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸三級丁酯**95-2** (1 g，92%)。化合物**2**未經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24-7.18 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.68 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)。LC-

MS (ES^+): m/z 286.23 $[M+Na]^+$

【0798】 **步驟-2**：在0℃下向5-(羥基甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸三級丁酯**95-2** (1 g，3.80 mmol)於THF (20 mL)中之經攪拌溶液中添加三苯基膦(2.99 g，11.39 mmol)，接著逐滴添加含N-溴代丁二醯亞胺(2.70 g，15.19 mmol，1.29 mL)之THF (20 mL)。藉由TLC反應完成後，將反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(50 mL)淬滅且用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(100至200目矽膠，10%至20%石油醚於乙酸乙酯中)純化粗化合物，得到呈黃色固體之純5-(溴甲基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯**95-3** (800 mg，96%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22-7.15 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.72 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H)。LC-MS (ES^+): m/z 286.23 $[M+H-Boc]^+$

【0799】 **步驟-3**：向3-((4-(3,3-二氟哌啶-4-基)苯基)胺基)哌啶-2,6-二酮(175 mg，0.541 mmol)於ACN (10 ml)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (104.93 mg，0.841 mmol，0.14 mL)且在室溫下攪拌15分鐘。將5-(溴甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸三級丁酯(211.88 mg，0.649 mmol)添加至反應混合物且在80℃下繼續攪拌3 h，同時藉由LCMS監測反應。在真空下蒸發揮發物且藉由管柱層析(Davisil矽膠，0至8%甲醇於DCM中)純化粗化合物，獲得呈灰色固體之5-[[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-3,3-二氟-1-哌啶基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯**95-5** (170 mg，54.13%) 。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.80 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H),

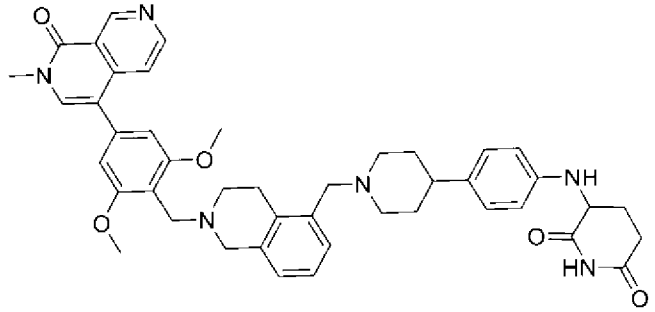
5.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.59 (m, 4H), 3.05 (m, 5H), 2.78 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.45(m, 1H), 2.19 (t, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.72(m, 1H), 1.43 (s, 9H)。LC-MS (ES^+): m/z 269.51 $[M+H]^+$

【0800】 **步驟-4**：向5-((4-(4-((2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)苯基)-3,3-二氟哌啶-1-基)甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸三級丁酯**95-5** (150 mg，0.263 mmol)於DCM (5 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(300.77 mg，2.64 mmol)且在室溫下攪拌且攪拌3h。藉由LCMS完成反應後，在真空下蒸發揮發物，且使殘餘物與甲苯(10 mL×2)共蒸餾，且用二乙醚濕磨，得到呈灰白色固體之3-[4-[3,3-二氟-1-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基甲基)-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮**95-6** (170 mg，78.37%)。LC-MS (ES^+): m/z 469.46 $[M+H]^+$

【0801】 **步驟-5**：向3-((4-(3,3-二氟-1-((1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)甲基)哌啶-4-基)苯基)胺基)哌啶-2,6-二酮**95-6** (100 mg，0.234 mmol)及2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛**95-7** (163.63 mg，0.281 mmol)於DCE: MeOH (3 mL，1:1)中之經攪拌溶液中添加無水乙酸鈉(38.39 mg，0.468 mmol)及乙酸(14.05 mg，0.234 mmol，13.38 μL)，且在75℃下攪拌反應混合物4 h。4 h之後，將反應混合物冷卻至0℃且添加Siliabond氰基硼氫化鈉(200 mg，234.01 μmol)且在室溫下繼續攪拌12小時。藉由LCMS完成反應後，在真空下蒸發揮發物。藉由製備型HPLC純化粗化合物，獲得呈灰白色固體之3-[4-[1-[[2-[[2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-5-基]甲基]-3,3-二氟-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-

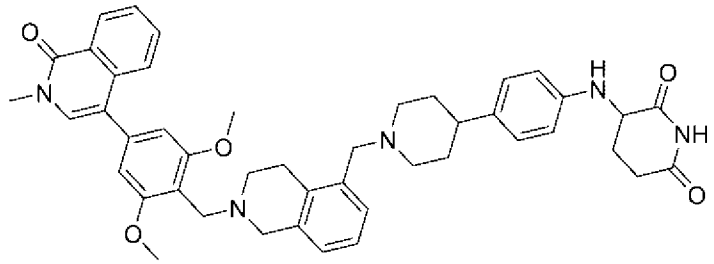
二酮化合物**95** (52 mg，23.89%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.30 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.21 (m, 6H), 6.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.46 (bs, 2H), 4.38 (bd, *J* = 4.2 Hz, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.63 (bs, 5H), 3.49 (s, 1H), 3.11-2.93 (m, 6H), 2.72 (m, 1H), 2.58 (t, 1H), 2.28 (bs, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.88 (m, 2H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 766.3 [M+H]$^+$

【0802】 **化合物**96係按照**化合物**95之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.50 (d, J = 16.1 Hz, 2H), 8.75 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 10.0, 6.6 Hz, 2H), 7.48 - 7.30 (m, 2H), 7.02 - 6.78 (m, 4H), 6.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.70 - 4.09 (m, 8H), 3.89 (s, 6H), 3.74 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.58 - 3.46 (m, 1H), 3.45 - 3.07 (m, 4H), 2.82 - 2.53 (m, 2H), 2.16 - 2.01 (m, 1H), 1.87 (d, J = 13.6 Hz, 6H);LC-MS (ES$^+$): m/z 741.8 [M+H]$^+$ 。

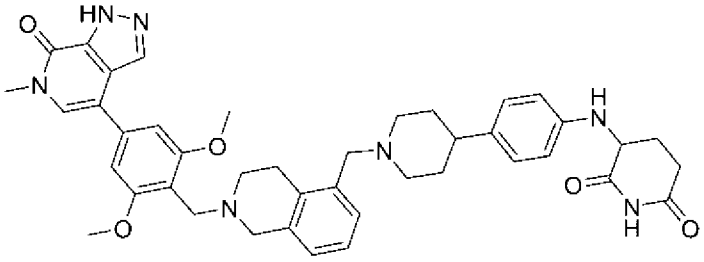
【0803】 **化合物97**係按照**化合物95**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (dq, J = 18.3, 8.9, 8.4 Hz, 3H), 7.61

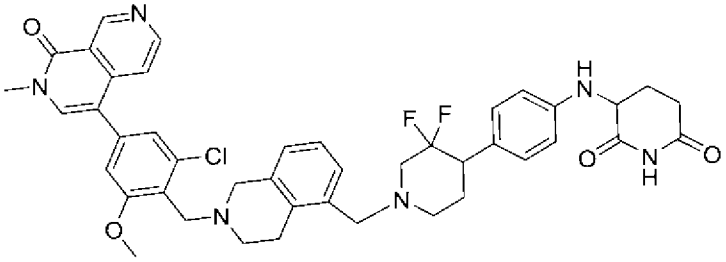
- 7.53 (m, 3H), 7.53 - 7.29 (m, 3H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.62 (dd, J = 11.3, 7.7 Hz, 2H), 4.65 - 4.30 (m, 6H), 4.27 (dd, J = 11.4, 4.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.79 - 3.68 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.39 (d, J = 11.1 Hz, 0H), 3.25 (dd, J = 22.5, 13.8 Hz, 1H), 2.63 (ddt, J = 46.4, 17.6, 4.9 Hz, 3H), 2.08 (dt, J = 13.7, 4.7 Hz, 1H), 2.01 - 1.70 (m, 6H)。LC-MS (ES^+): m/z 740.8 $[M+H]^+$ 。

【0804】 **化合物98**係按照**化合物**95之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.61 - 4.15 (m, 8H), 3.95 (s, 6H), 3.73 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.50 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 27.3 Hz, 4H), 2.83 - 2.53 (m, 2H), 2.18 - 2.02 (m, 1H), 1.99 - 1.65 (m, 5H)。LC-MS (ES^+): m/z 730.8 $[M+H]^+$ 。

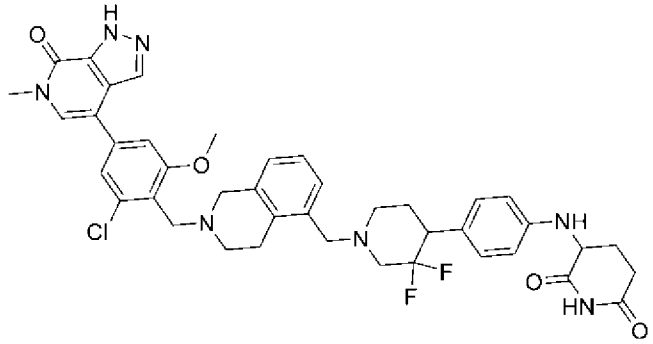
【0805】 **化合物99**係按照**化合物**95之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.34

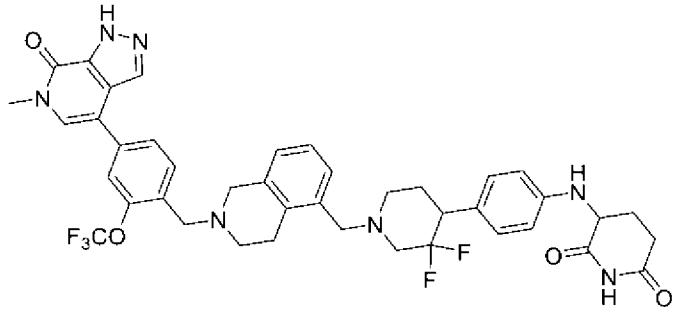
- 7.21 (m, 5H), 6.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.29 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.01 - 3.98 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.62 (s, 6H), 3.24 - 3.10 (m, 6H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.12 - 1.93 (m, 4H)。LC-MS (ES^+): m/z 781.51 $[M+H]^+$

【0806】 **化合物100**係按照**化合物**95之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.31 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.23-7.21 (m, 1H), 6.98 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.55 (bs, 1H), 4.55 (s, 4H), 4.35-4.26 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.63 (s, 6H), 3.33-2.70 (m, 6H), 2.69-2.54 (m, 2H), 2.39-1.75 (m, 5H)。LC-MS (ES^+): m/z 770.59 $[M+H]^+$。

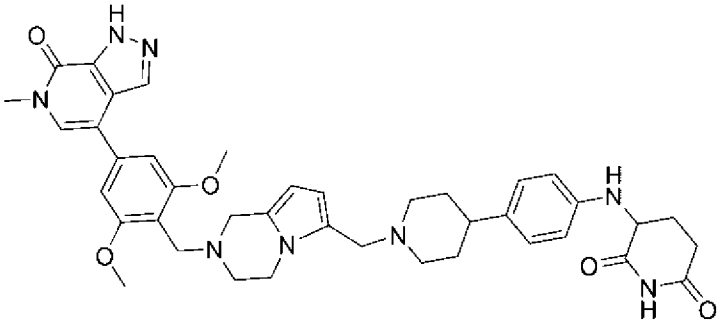
【0807】 **化合物101**係按照**化合物**95之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 - 7.84 (m, 2H), 7.72 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 7.27 (ddt, J = 31.1, 16.0, 7.6 Hz, 7H), 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.3

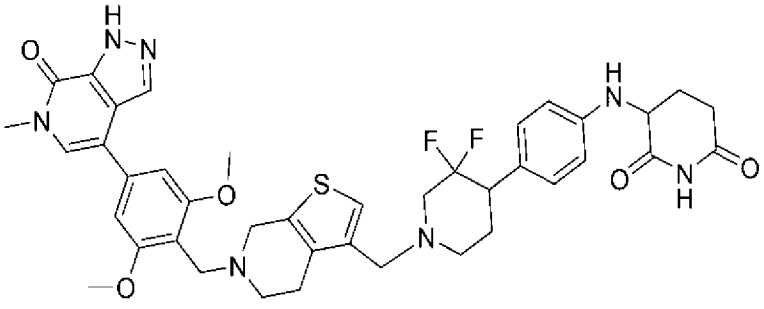
Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.49 (s, 3H), 4.29 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.41 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.23 (s, 1H), 2.94 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 2.85 - 2.53 (m, 2H), 2.14 - 1.62 (m, 3H)。LC-MS (ES^+): m/z 790.7 $[M+H]^+$。

【0808】 **化合物102**係按照**化合物**95之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.27 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 10.03 (bs, 1H), 9.35 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.22 (m, 4H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.67 (s, 0.33H), 4.43-414 (m, 10H), 3.97 (s, 6H), 3.64 (s, 3H), 3.44 (m, 4H), 3.04 (s, 2H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.97-1.75 (m, 5H);LC-MS (ES^-): m/z 717.58 $[M-H]^-$。

【0809】 **化合物103**係按照**化合物**95之合成來製備。

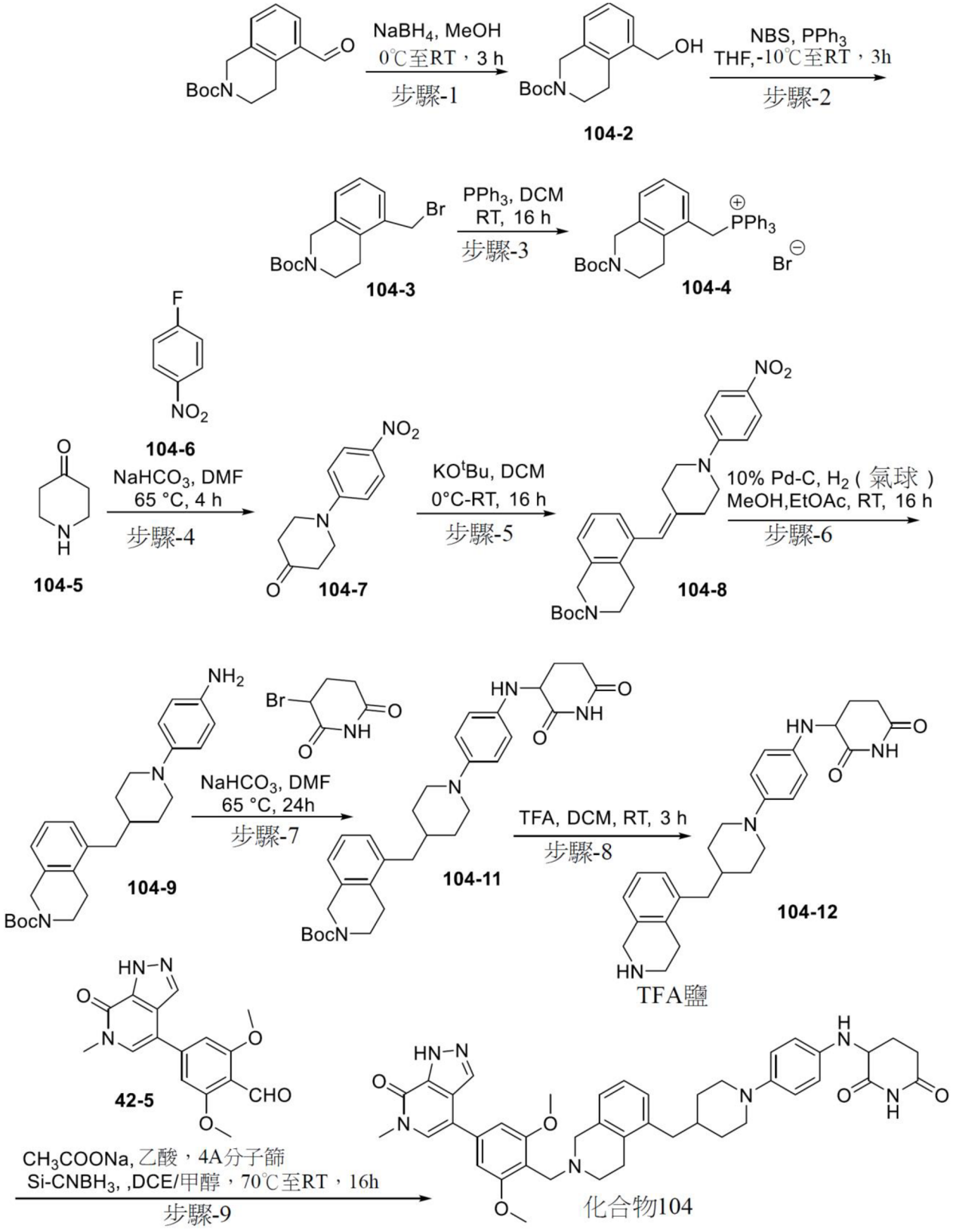


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.28 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (bs, 1H), 7.09 (m, 5H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.42 (m, 4H), 4.31 (m, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.70 (m, 5H), 3.51 (m, 2H), 3.01 (m, 6H), 2.73 (m, 1H), 2.60 (m, 1H),

2.11 (m, 2H), 1.89 (m, 2H)。LC-MS (ES^+): m/z 772.1 $[M+H]^+$

【0810】

化合物104之合成：



步驟-1：在0℃下向5-甲醯基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯(4 g，15.31 mmol)於甲醇(60 mL)中之經攪拌溶液中添加硼氫化鈉(868.66 mg，22.96 mmol)且在室溫下攪拌混合物3 h，同時藉由TLC監測反應。藉由TLC反應完成後，移除溶劑且用水(30 mL)濕磨殘餘物且乾燥，獲得呈無色固體之5-(羥基甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸三級丁酯**104-2**。化合物**104-2**不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0811】 **步驟-2**：在-10℃下向5-(羥基甲基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯**104-2** (3.7 g，14.05 mmol)於THF (60 mL)中之經攪拌溶液中添加三苯基膦(11.06 g，42.15 mmol)且攪拌10 min。向反應混合物中逐滴添加含NBS (10.00 g，56.20 mmol)之THF (30 mL)且在室溫下繼續攪拌3 h，同時藉由TLC監測反應。反應完成後，將反應混合物用碳酸氫鈉水溶液(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(100 ml×2)萃取。用水(100 mL)洗滌收集之有機層。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由管柱(100至200目矽膠，10%乙酸乙酯於石油醚中)純化粗產物，獲得呈無色固體之5-(溴甲基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯**104-3** (2.5 g，54.54%產率)。

【0812】 **步驟-3**：在0℃下向5-(溴甲基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯**104-3** (2.4 g，7.36 mmol)於DCM (100 mL)中之經攪拌溶液中添加三苯基膦(2.12 g，8.09 mmol)且在室溫下繼續攪拌16 h。反應完成後，在真空下蒸發溶劑。用二乙醚(50 mL)濕磨殘餘物，獲得固體。過濾固體且不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0813】 **步驟-4**：向哌啶-4-酮**104-5** (2.40 g，17.72 mmol，021)於DMF (25 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(3.13 g，37.21 mmol)，接

著添加1-氟-4-硝基-苯**104-6** (2.5 g，17.72 mmol)，且在80℃下攪拌反應混合物12 h，同時藉由TLC監測反應進展。反應完成後，將反應混合物用冷水(100 mL)淬滅且經30分鐘攪拌，獲得黃色固體。過濾固體且用水洗滌且乾燥，得到呈黃色固體之所需產物1-(4-硝基苯基)哌啶-4-酮**104-7** (2 g，41.15%產率，80.29%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 221.18 $(M+H)^+$

【0814】 **步驟-5**：在0℃下向1-(4-硝基苯基)哌啶-4-酮**104-7** (0.7 g，3.18 mmol)及溴化((2-(三級丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)甲基三苯基鏻**104-4** (1.87 g，3.18 mmol)於DCM (10 mL)中之經攪拌溶液中添加第三丁醇鉀(0.713 g，6.36 mmol)且在室溫下繼續攪拌16 h，同時藉由LCMS監測反應進展。反應完成後，在真空下蒸發溶劑，且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋殘餘物，且用水(50 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗物質。藉由管柱(Davisil矽膠，0至30%乙酸乙酯於石油醚中)純化粗產物，得到5-[[1-(4-硝基苯基)-4-亞哌啶基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯(0.6 g，41.74%產率，99.4%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 472.35 $(M+Na)^+$

【0815】 **步驟-6**：在氮氣氛圍下使5-[[1-(4-硝基苯基)-4-亞哌啶基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯**104-8** (650 mg，1.45 mmol)於甲醇(10 mL)及乙酸乙酯(10 mL)中之懸浮液脫氣5分鐘。向反應混合物中添加10%鈀/碳(153.87 mg，1.45 mmol)且在H_2氛圍(氣球)下攪拌16 h。藉由LCMS監測反應進展。反應完成後，經由矽藻土床過濾反應混合物且用MeOH洗滌。在減壓下蒸發濾液且藉由管柱(Davisil矽膠，0至40%乙酸乙酯於石油醚中)純化粗產物，得到5-[[1-(4-胺基苯基)-4-哌啶基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯**104-9** (500 mg，78.75%產率，96%純

度)。LC-MS (ES^+): m/z 422.51 $(M+H)^+$

【0816】 **步驟-7**：向5-[[1-(4-胺基苯基)-4-哌啶基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯**104-9** (400 mg，0.948 mmol)於DMF (6 mL)中之經攪拌溶液中添加$NaHCO_3$ (239.12 mg，2.85 mmol)且在60℃下繼續攪拌24小時。反應完成後，將反應混合物用乙酸乙酯(25 mL)稀釋且經由矽藻土床過濾且用乙酸乙酯(10 mL)洗滌。用鹽水(40 mL)洗滌濾液。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮，獲得粗物質。藉由管柱(davisil矽膠，40%乙酸乙酯於石油醚中)純化該粗物質，得到5-[[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-4-哌啶基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯(350 mg，68.56%產率，99%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 533.64 $(M+H)^+$

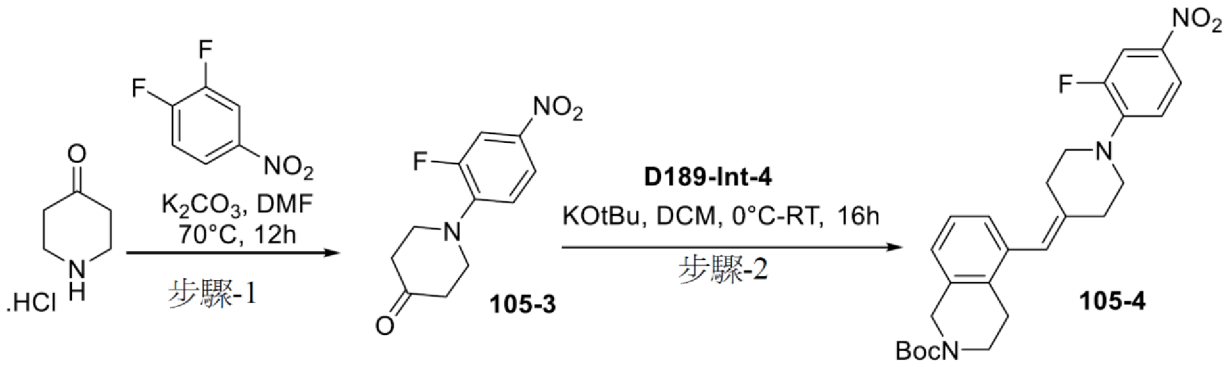
【0817】 **步驟-8**：在0℃下向5-[[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-4-哌啶基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯**104-11** (130 mg，0.244 mmol)於DCM (5 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(0.19 mL，2.44 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物3 h。反應完成後，在減壓下蒸發揮發物且與甲苯(15 ml×2)共蒸餾，且用二乙醚(15 mL)濕磨，獲得3-[4-[4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基甲基)-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮**104-12** (140 mg，85.10%產率，98%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 433.25 $(M+H)^+$

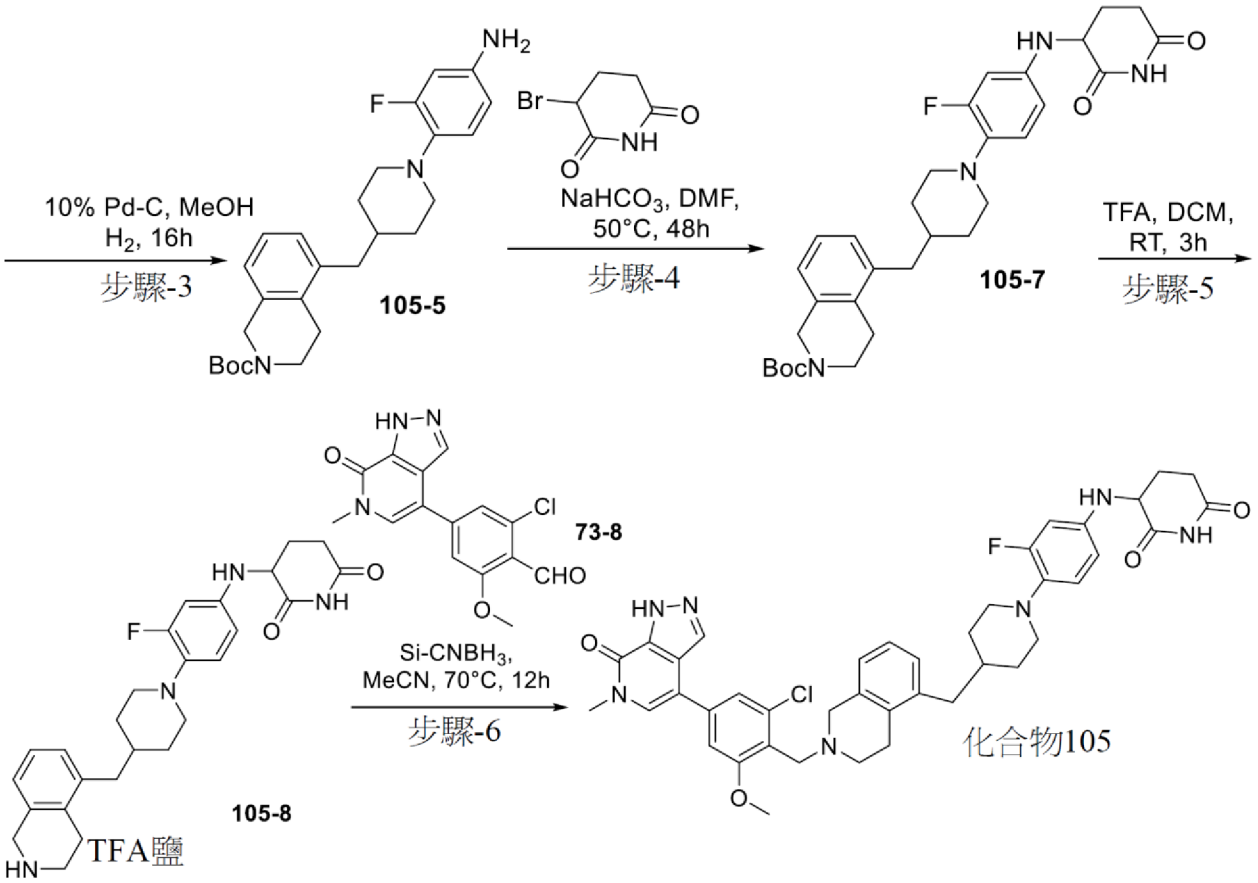
【0818】 **步驟-9**：向2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛(60 mg，0.191 mmol)、3-[4-[4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基甲基)-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(126.51 mg，0.191 mmol)、無水乙酸鈉(47.13 mg，0.574 mmol)之經攪拌溶液，在75℃下攪拌4 h。將SiliaBond氰基硼氫化物(CBH) (150 mg)添加至反應混合物中且

在室溫下繼續攪拌12小時。反應完成後，在真空下蒸發揮發物且藉由製備型HPLC純化粗化合物，獲得呈綠黃色固體之3-[4-[4-[[2-[[2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-5-基]甲基]-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮.TFA (85 mg，50.74%產率，96.47%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.31 (s, 1H), 10.82 (s, 2H), 9.64 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.34 (m, 8H), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.45 (m, 5H), 3.96 (s, 6H), 3.88 (s, 8H), 3.17 (m, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.59 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.94 (m, 4H), 1.67 (m, 2H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 730.69 $(M+H)^+$

【0819】

化合物105之合成





步驟-1：向哌啶-4-酮(HCl鹽) (1.87 g，13.79 mmol)於DMF (15 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(6.52 g，47.14 mmol)且攪拌10分鐘。向此溶液中添加1,2-二氟-4-硝基-苯(2.5 g，15.71 mmol)，且在80℃下攪拌反應混合物12小時。藉由TLC及LCMS監測反應進展。反應完成後，將反應混合物用冰冷水淬滅且用乙酸乙酯(100×2)萃取。用鹽水溶液(100 mL×2)洗滌收集之有機層。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由管柱層析(Devisil矽膠，5%至15% EtOAc於石油醚中)純化粗物質，得到1-(2-氟-4-硝基-苯基)哌啶-4-酮**105-3** (2 g，44.31%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03-8.00 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H)。LC-MS (ES^+): m/z 239.1 $[M+H]^+$

【0820】 **步驟-2**：向1-(2-氟-4-硝基-苯基)哌啶-4-酮**105-3** (0.5 g，

2.10 mmol)於DCM (10 mL)中之經攪拌溶液中添加溴化(2-(三級丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)甲基)三苯基鏻(1.24 g，2.10 mmol)，接著在0℃下添加第三丁醇鉀(0.47 g，4.20 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16h。藉由TLC及LCMS監測反應進展。反應完成後，在真空下移除溶劑。向殘餘物中添加水且用乙酸乙酯萃取粗產物。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由管柱層析(Devisil矽膠，5%至30% EtOAc於石油醚中)純化粗物質，得到呈黃色固體之5-[[1-(2-氟-4-硝基-苯基)-4-亞哌啶基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯**105-4** (0.53 g，52.07%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99-9.96 (m, 1H), 7.93 (dd, J = 2.8 Hz, 12.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.93 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.44 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H);LC-MS (ES^+): m/z 490.28 $[M+H]^+$

【0821】 **步驟-3**：使5-[[1-(2-氟-4-硝基-苯基)-4-亞哌啶基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯**105-4** (0.53 g，1.13 mmol)於甲醇(5 mL)及乙酸乙酯(5 ml)中之經攪拌混合物脫氣10分鐘，接著添加鈀/碳(10%) (0.53 g，1.13 mmol。使反應混合物再次脫氣且在室溫下(在氣球壓力下)在氫氣下進行填充攪拌16小時。藉由TLC及LCMS監測反應進展。反應完成後，經由矽藻土床過濾反應混合物且用甲醇及乙酸乙酯洗滌。在真空下移除濾液，得到呈無色膠質固體之5-[[1-(4-胺基-2-氟-苯基)-4-哌啶基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯**105-5** (0.29 g，49.10%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (m,

2H), 6.80 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.43-6.36 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.65 (bs, 2H), 3.51 (bs, 2H), 3.26 (bd, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.82 (bt, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.59-2.49 (m, 4H), 1.72 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H);LC-MS (ES^+): m/z 440.28 $[M+H]^+$

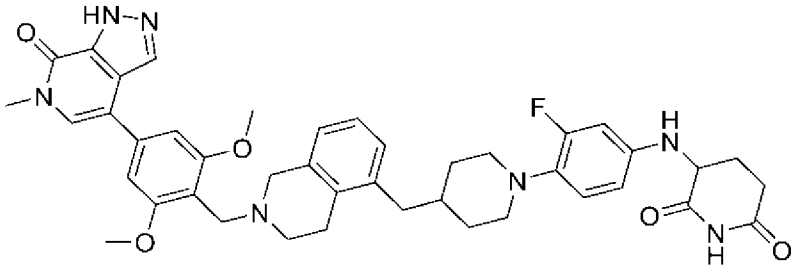
【0822】 **步驟-4**：向5-[[1-(4-胺基-2-氟-苯基)-4-哌啶基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯**105-5** (0.3 g，0.63 mmol)於DMF (4.5 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(0.23 g，2.73 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物10分鐘。將3-溴哌啶-2,6-二酮**7** (0.262 g，1.36 mmol)添加至反應混合物中且在65℃下在密封管中攪拌24小時。再將1當量3-溴哌啶-2,6-二酮**6** (0.128g，0.63 mmol)添加至反應混合物中且在65℃下在密封管中攪拌24小時。藉由TLC及LCMS監測反應進展。反應完成後，將反應混合物用冰水淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析純化粗物質，得到呈灰白色固體之5-[[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]-4-哌啶基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯**105-7** (0.28 g，73.02%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (bs, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.88 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.44-6.38 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.65 (bs, 2H), 3.27 (bd, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.88-2.78 (m, 3H), 2.69-2.50 (m, 5H), 1.73 (d, 2H), 1.49 (s, 9H);LC-MS (ES^+): m/z 551.82 $[M+H]^+$

【0823】 **步驟-5**：在室溫下向5-[[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]-4-哌啶基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯**105-7** (0.14 g，254.24 μmol)之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(144.95 mg，1.27

mmol，97.94 μL)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。藉由LCMS監測反應進展。反應完成後，在真空下移除溶劑。將粗物質與甲苯及乙腈共蒸餾且乾燥，得到呈TFA鹽形式且呈綠色固體之3-[3-氟-4-[4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基甲基)-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮**105-8** (0.115 g，63.98%產率)。LC-MS (ES^+): m/z 451.41 $[M+H]^+$

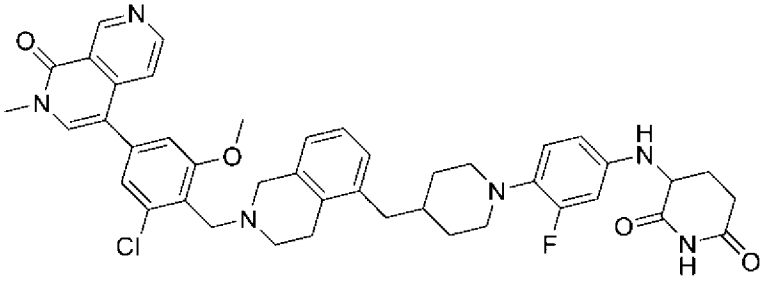
【0824】 **步驟-6**：向2-氯-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛**9** (60 mg，0.138 mmol)及3-[3-氟-4-[4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基甲基)-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮**105-8** (113 mg，0.166 mmol)於甲醇(3 mL)及DCE (3 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸(8.35 mg，0.138 mmol)及無水乙酸鈉(34.20 mg，0.417 mmol)且在75℃下攪拌反應混合物4 h。在0℃下將SiliaBond氰基硼氫化物(CBH) (200 mg)添加至反應混合物中且在室溫下繼續攪拌12小時。藉由TLC及LCMS監測反應進展。反應完成後，在真空下蒸發揮發物且藉由製備型HPLC純化粗化合物，獲得呈TFA鹽形式且呈灰白色固體之3-[4-[4-[[2-[[2-氯-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-5-基]甲基]-1-哌啶基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮(66.8 mg，54.91%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.26 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19-7.09 (m, 3H), 6.97 (bs, 1H), 6.56 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 10.4 Hz, 4H), 4.29 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.63 (s, 5H), 3.22-3.09 (m, 4H), 2.72-2.67 (m, 3H), 2.59 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.69 (m,5H);LC-MS (ES^+): m/z 752.61 $[M+H]^+$

【0825】 化合**106**係按照**化合物105**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.34 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.58 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.26-6.96 (m, 6H), 6.56 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.63 (s, 3H), 3.36-3.04 (m, 8H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.59 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.75-1.50 (m, 5H);LC-MS (ES$^+$): m/z 748.62 $[M+H]^+$

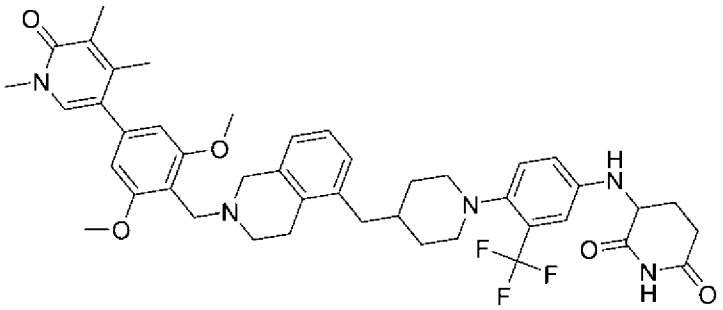
【0826】 化合物**107**係按照**化合物105**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 10.76 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.74 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 2.4 Hz, 14.8 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.8 Hz, 1H),5.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.09 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.79-2.67 (m, 5H), 2.80 (m, 1H), 2.47 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 3H), 1.38 (m, 2H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 763.40

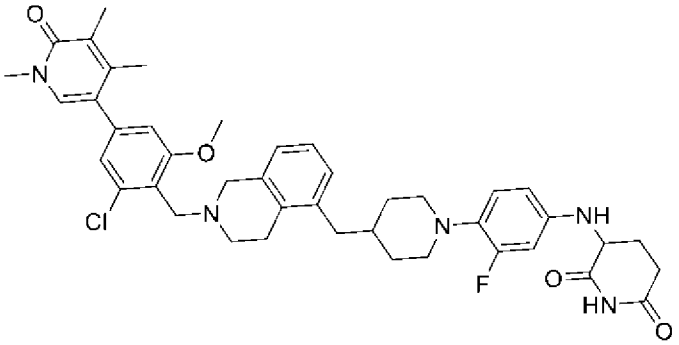
$[M+H]^+$

【0827】 **化合物108**係按照**化合物**105之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35 - 7.13 (m, 3H), 7.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 2H), 6.69 (s, 2H), 4.53 - 4.27 (m, 5H), 3.87 (s, 6H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 3.48 (s, 4H), 3.20 - 2.93 (m, 2H), 2.86 - 2.66 (m, 3H), 2.57 (d, J = 15.6 Hz, 4H), 2.08 (d, J = 9.3 Hz, 8H), 1.89 (qd, J = 12.3, 4.8 Hz, 1H), 1.61 (dd, J = 20.0, 12.3 Hz, 3H), 1.44 - 1.19 (m, 2H)。LC-MS (ES^+): m/z 786.8$[M+H]^+$。

【0828】 **化合物109**係按照**化合物105**之合成來製備。

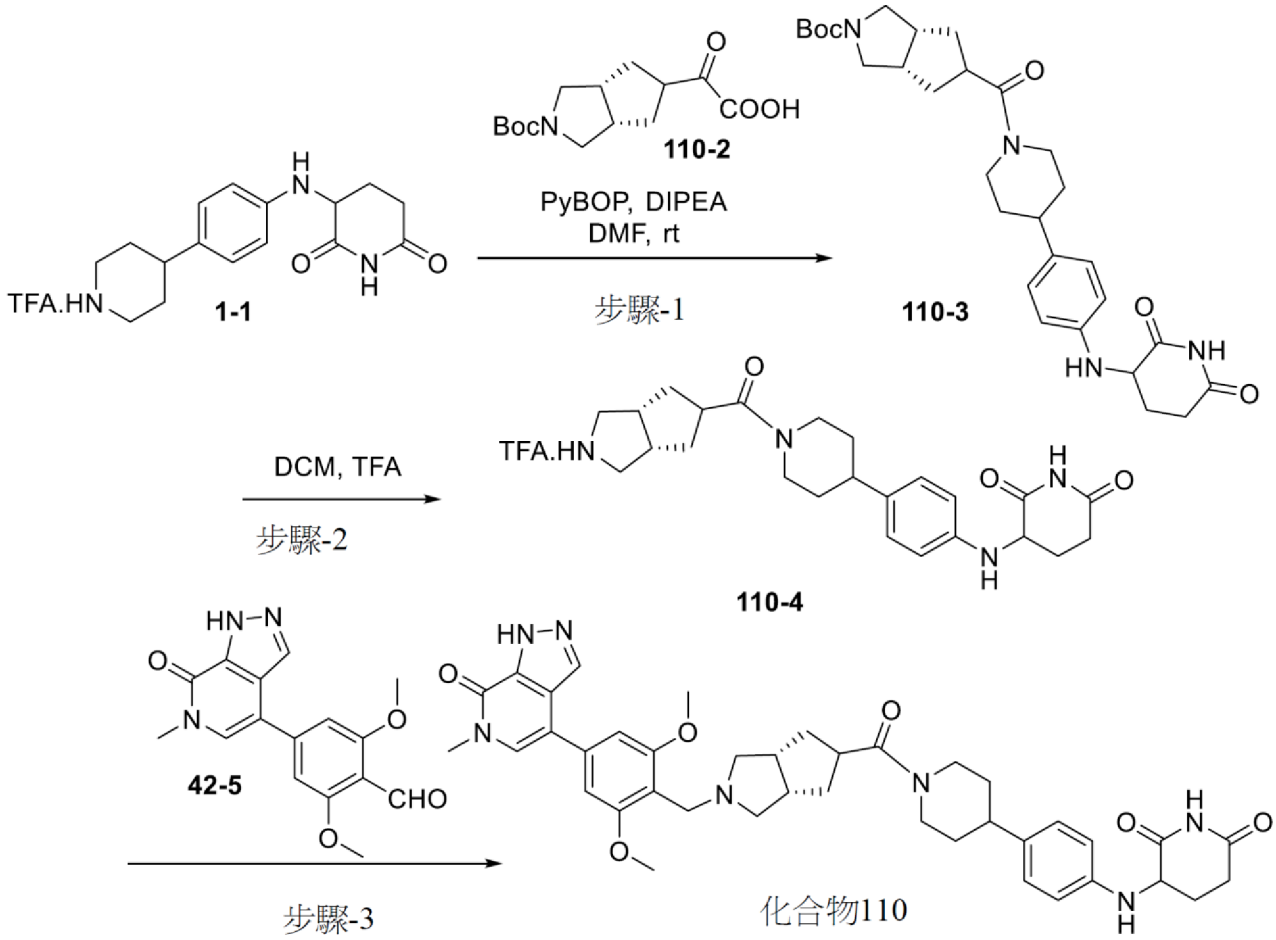


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 10.78 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.26-6.96 (m, 6H), 6.55 (bd, J = 14.8 Hz, 1H), 6.45 (bd, J = 7.6 Hz, 1H), 4.53 (m, 3H), 4.28 (bd, J = 6.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.47 (m, 7H), 3.47-3.06 (m, 4H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.59 (m, 3H), 2.08 (d, 6H), 2.08 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 3H), 1.49 (bs, 2H)。LC-MS

(ES$^+$): m/z 740.54 $[M+H]^+$

【0829】

化合物110之合成：



步驟-1：在惰性氛圍下向**110-2** (190.70 mg，0.747 mmol)及**1-1** (0.3 g，0.747 mmol)於DMF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.8 mL)且接著添加PyBOP (0.7785 g，1.50 mmol)。隨後，使反應混合物攪拌16 h，同時藉由TLC及LCMS分析監測。反應完成後，將其用H_2O (20 mL)淬滅且用EtOAc (2×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發。用二乙醚洗滌粗物質，得到呈淺綠色固體之化合物**110-3** (0.050 g，89.5%純度)。LC-MS (ES$^+$): m/z 525.39 $[M+H]^+$

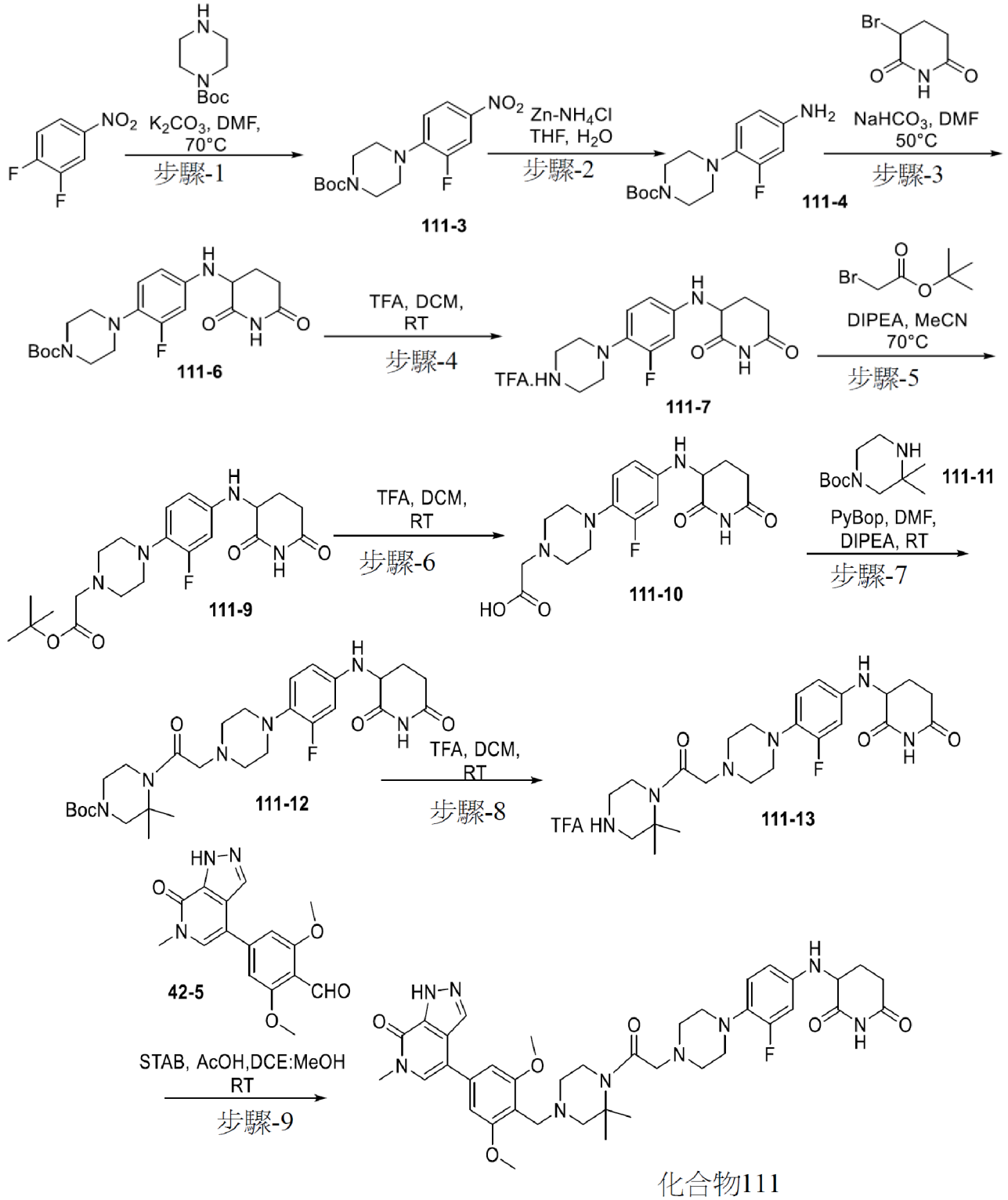
【0830】 **步驟-2**：在惰性氛圍下向**110-3** (50 mg，0.095 mmol)於

DCM (1 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (0.5 mL)。隨後，攪拌反應混合物2 h，同時藉由TLC監測。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑且將所得固體與甲苯共蒸餾，接著用二乙醚洗滌，得到呈棕色固體之化合物**110-4 TFA鹽**(0.043 g，66.19%產率，79%純度，061)，其按原樣用於下一步驟。LC-MS (ES^+): m/z 425.49 $[M+H]^+$

【0831】**步驟-3**：向**110-4** (43 mg，0.007 mmol，061)於DCE (5 mL)及甲醇(5 mL)中之經攪拌溶液中添加無水乙酸鈉(13.10 mg，0.159 mmol)、乙酸(0.01 mL)且攪拌5分鐘。隨後，添加分子篩(50 mg)，接著添加化合物-5 (37.5 mg，0.119.76 mmol)且使其在70℃下加熱4 h，且隨後冷卻至室溫且添加Si-CBH (86 mg)，且繼續攪拌16h，同時藉由LCMS監測。完成後，經由矽藻土墊過濾反應混合物且用DCM洗滌，且在減壓下濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化粗物質，得到呈棕色固體之3-[4-[1-[(3aR,6aS)-2-[[2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]-3,3a,4,5,6,6a-六氫-1H-環戊[c]吡咯-5-羰基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(10.6 mg，15.72%產率，99%純度，061)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 14.3 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 9.83 (s, 2H), 9.47 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.96-6.92 (m, 4H), 6.61-6.59 (m, 2H), 4.61-4.49 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 4.25-4.24 (m,1H), 3.96 (m, 6H), 3.62-3.61 (m, 3H), 3.37-3.25 (m, 2H), 3.16-3.13 (m, 2H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.67-2.60 (m,3H), 2.07-2.00 (m, 4H), 1.90-1.61 (m, 4H), 1.54-1.02 (m,2H)。LC-MS (ES^+): m/z 722.58 $[M+H]^+$。

【0832】

化合物111之合成



化合物111

步驟-1：向哌啉-1-甲酸三級丁酯(4.27 g，26.85 mmol)於DMF (50 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(25.95 g，40.27 mmol)且攪拌15 min，之後添加1,2-二氟-4-硝基-苯(5 g，26.85 mmol)。在室溫下攪拌反應混合

物16 h，同時藉由TLC監測。完成後，用冰薄片淬滅反應物質且過濾所沈澱之固體，在真空下乾燥，得到呈黃色固體之4-(2-氟-4-硝基-苯基)哌啉-1-甲酸三級丁酯**111-3** (8.2 g，92.01%產率，98%純度) 。LC-MS (ES^+): m/z 326.14 $[M+H]^+$

【0833】 **步驟-2**：向4-(2-氟-4-硝基-苯基)哌啉-1-甲酸三級丁酯**111-3** (5 g，15.37 mmol)於甲醇(120 mL)中之經攪拌溶液中添加10%濕Pd-C (1.847 g，15.37 mmol)，且在H_2氣球壓力下攪拌反應混合物5 h，同時藉由LCMS及TLC監測。經由矽藻土床過濾反應混合物且濃縮濾液，得到呈黃色固體之4-(4-胺基-2-氟-苯基)哌啉-1-甲酸三級丁酯**111-4** (3.9 g，80%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 296.17 $[M+H]^+$

【0834】 **步驟-3**：向4-(4-胺基-2-氟-苯基)哌啉-1-甲酸三級丁酯**111-4** (4.5 g，15.24 mmol)於DMF (30 mL)中之經攪拌溶液中添加3-溴哌啶-2,6-二酮**111-5** (8.78 g，45.71 mmol)、$NaHCO_3$ (12.80 g，152.36 mmol)且在85℃下攪拌48 h，同時藉由LCMS及TLC監測反應。48h之後，將反應物用冰冷水(250 mL)淬滅且用EtOAc (3×250 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由(100至200目矽膠，且以50%乙酸乙酯/石油醚-純乙酸乙酯溶離之產物)管柱層析來純化粗化合物，得到呈紫色固體之4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]哌啉-1-甲酸三級丁酯**111-6** (3.5 g，56.52%產率)。LC-MS (ES^+): m/z 407.20 $[M+H]^+$

【0835】 **步驟-4**：向化合物-6 (2 g，4.92 mmol)於DCM (10 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (1.5 mL)且在28℃下攪拌反應混合物2小時，同時藉由TLC及LCMS分析監測。反應完成後，在減壓下濃縮反應物質。將所得固體用甲苯共蒸餾且用二乙醚洗滌固體，乾燥，得到呈淺色固體之

(1.3 g，55%產率)。LC-MS (ES^+): m/z 307.54 $[M+H]^+$

【0836】 **步驟-5**：在惰性氛圍下向化合物-7 (1.3 g，4.24 mmol)於ACN (15 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (5.17 mL)且接著添加化合物-8 (0.823 g，4.24 mmol)。隨後使反應混合物在70℃下攪拌16 h，同時藉由TLC及LCMS分析監測。反應完成後，將其在減壓下濃縮且用H_2O (20 mL)淬滅且用EtOAc (2×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發。藉由管柱層析(davisil)，使用0至50% EA/PE純化粗物質，得到呈灰白色固體之化合物**111-9** (0.61，97%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 421.60 $[M+H]^+$

【0837】 **步驟-6**：在惰性氛圍下向**111-9** (0.6 g，1.43 mmol)於DCM (5 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (0.5 mL)。隨後，在40℃下攪拌反應混合物3 h，同時藉由TLC監測。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑且將所得固體與甲苯共蒸餾，接著用二乙醚洗滌，得到呈淺綠色固體之化合物**111-10** (0.45 g，52.74%產率，80 %純度，061)，其按原樣用於下一步驟。LC-MS (ES^+): m/z 365.35 $[M+H]^+$

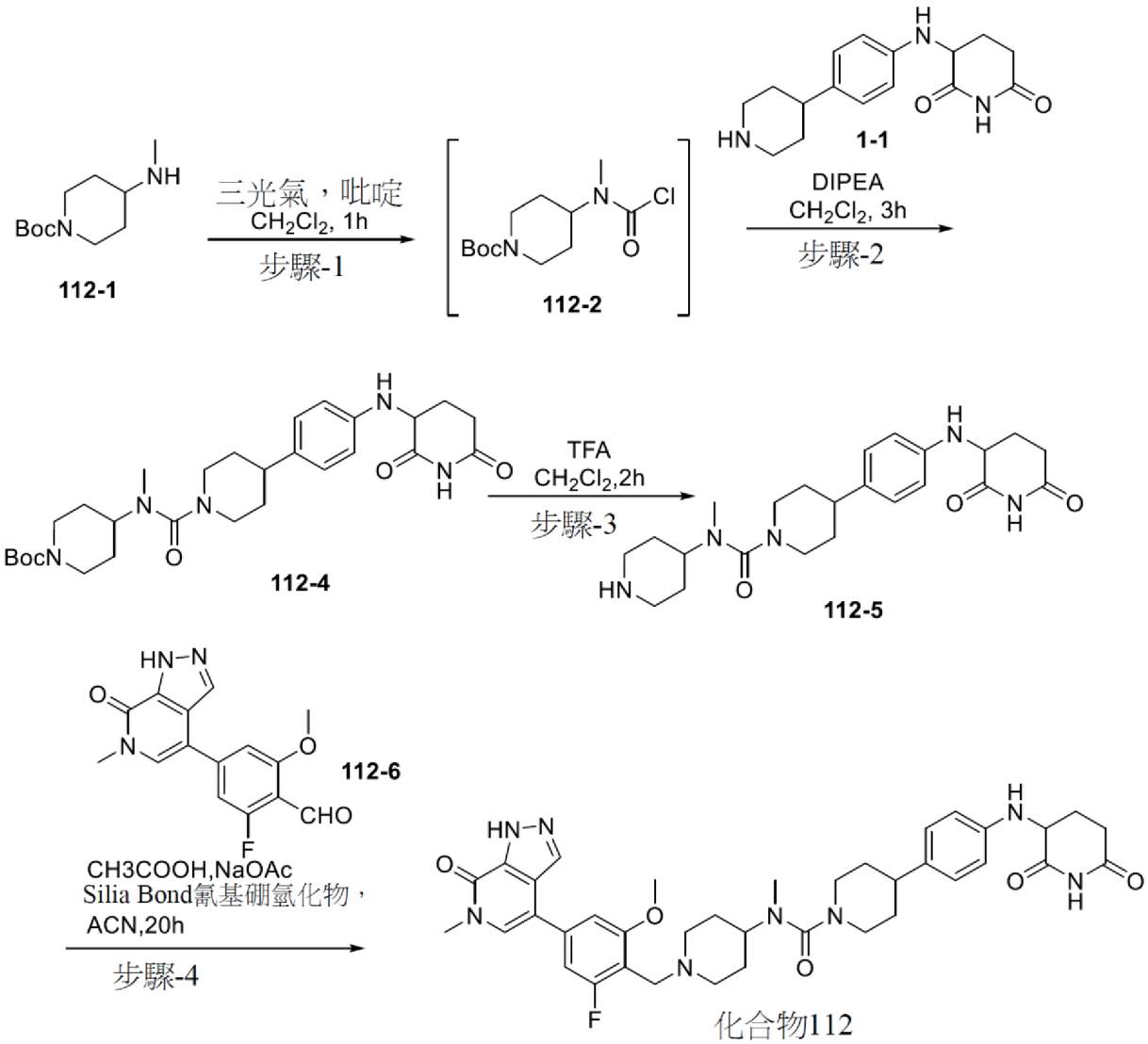
【0838】 **步驟-7**：在惰性氛圍下向**111-10** (0.45 g，1.24 mmol)及化合物-11於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (1.5 mL)。隨後，添加BOP (0.64 g 1.24 mmol)，在室溫下攪拌反應混合物16 h，同時藉由TLC監測。反應完成後，將反應混合物用冰水淬滅且用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。用鹽水溶液洗滌有機層，將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮，藉由管柱層析，用(100至200目矽膠)純化粗物質，得到呈淺黃色固體之**111-12** (0.6 g，77.99%產率，90%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 559.55 $[M-H]^+$

【0839】 **步驟-8**：向**111-12** (0.4 g，0.713 mmol)於DCM (5 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (0.27 mL)且在28℃下攪拌反應混合物3小時，同時藉由TLC及LCMS監測。完成後，將反應混合物濃縮至乾燥且與甲苯(2×20 mL)共蒸餾，最後用二乙醚洗滌，得到呈淺綠色固體之**111-13** (0.25 g，54.28%產率，89%純度，061)。LC-MS (ES^+): m/z 461.53 $[M-H]^+$

【0840】 **步驟-9**：向**111-13** (0.15 g，0.269 mmol)於DCE (5 mL)及甲醇(5 mL)中之經攪拌溶液中添加無水乙酸鈉(44 mg，0.539 mmol)、乙酸(0.01 mL)且攪拌5分鐘。隨後，添加2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛(84 mg，0.269 mmol)且使其在70℃下加熱4 h，且隨後冷卻至室溫，且添加SBCBH (0.15 mg)並繼續攪拌16小時。藉由LCMS反應完成後，經由矽藻土墊過濾反應混合物且用DCM洗滌且在減壓下濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化粗物質，得到3-[4-[4-[2-[4-[[2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]-2,2-二甲基-哌啉-1-基]-2-側氧基-乙基]哌啉-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮(20 mg，8.48%產率，99.63%純度，061)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 14.3 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 9.78 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.21-7.00 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.55 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.29-4.25 (m, 5H), 3.97 (s, 6H), 3.63 (s, 3H), 3.57-3.24 (m, 6H), 3.29-3.08 (m, 8H), 2.69-2.66 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.08-2.07 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 6H)。LC-MS (ES^+): m/z 758.58 $[M+H]^+$

【0841】

化合物112之合成：



步驟-1：在0℃下向4-(甲基胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯**112-1** (1 g，4.67 mmol)於CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液中逐滴添加吡啶(0.553 g，7.00 mmol)且攪拌10 min。在相同溫度下緩慢添加三光氣(0.692 g，2.33 mmol)於CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液且攪拌1 h，同時藉由TLC監測反應。蒸發反應混合物以獲得呈黃色半固體之4-[氯羰基(甲基)胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**112-2** (1 g，2.71 mmol，58.08 %產率，75%純度)。其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0842】 **步驟-2**：使3-[4-(4-哌啶基)苯胺基]哌啶-2,6-二酮**1-1** (0.5 g，1.74 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液冷卻至0℃且添加DIPEA (0.674

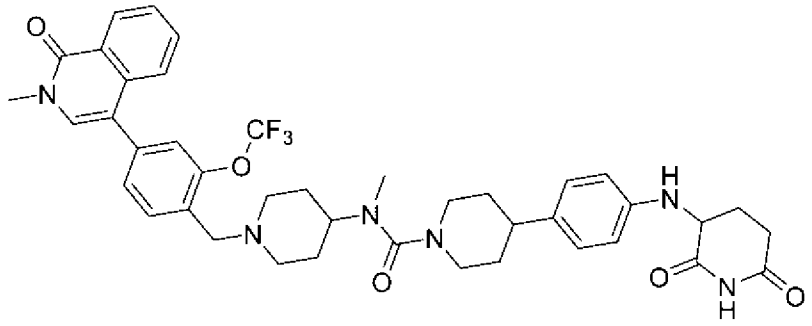
g，5.22 mmol)。10 min之後，在0℃下添加4-[氯羰基(甲基)胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**112-2** (0.481 g，1.74 mmol)於無水CH_2Cl_2中之溶液且在室溫下攪拌3 h，同時藉由TLC及LCMS監測反應。將反應物質用H_2O (10 ml)淬滅且用CH_2Cl_2 (2×50 ml)萃取。將有機層用鹽水(25 ml)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到呈黃色固體之4-[[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]哌啶-1-羰基]-甲基-胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**112-4** (0.6 g，0.796 mmol，65.5%產率，98.46%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.27- 4.23 (m, 1H), 4.03 - 4.00 (m, 2H), 3.59-3.57(m,3H), 3.39(dd,2H), 2.76 - 2.73 (m, 6H), 2.67 (s, 3H), 2.13-2.10 (m, 1H), 2.09-1.88 (m, 1H), 1.71-1.68 (d, 2H), 1.58-1.52 (m, 6H), 1.40 (s, 9H)。LC-MS (ES^+): m/z 528.39 [M+H]+

【0843】 **步驟-3**：在0℃下向4-[[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]哌啶-1-羰基]-甲基-胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**112-4** (0.45 g，0.852 mmol)於無水CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.972. g，8.53 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至室溫且使其攪拌2 h，同時藉由TLC及LCMS監測反應。在減壓下移除大部分溶劑且與無水CH_2Cl_2共蒸餾。藉由逆相管柱層析(MeCN/0.1%甲酸)純化粗化合物，得到呈棕色固體之4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-N-甲基-N-(4-哌啶基)哌啶-1-甲醯胺.TFA鹽**112-5** (0.15 g，0.268 mmol，31.52%產率，97.06%純度)。LC-MS (ES^+): m/z 428.39 $[M+H]^+$

【0844】 **步驟-4**：向4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-N-甲基-N-(4-哌啶基)哌啶-1-甲醯胺**112-5** (0.1 g，0.233 mmol)之經攪拌溶液

中添加4Å分子篩(0.05 g)、AcOH (0.014 g，0.233 mmol)及無水乙酸鈉(0.057 g，0.701 mmol)。攪拌所得溶液10 min，隨後添加2-氟-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛**6** (0.070 g，0.233mmol)，且在70℃下加熱反應混合物4h，隨後在室溫下使其冷卻且添加Silia Bond氰基硼氫化物(67.78 mg，1.17 mmol)。在室溫下繼續攪拌16h，同時藉由LCMS及TLC監測反應。16h之後，將反應物質過濾、濃縮且藉由製備型HPLC純化，得到呈灰白色固體、呈TFA鹽形式之4-[4[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-N-[1-[[2-氟-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-N-甲基-哌啶-1-甲醯胺化合物**112** (35.8 mg，0.42 mmol，18.11%產率，97.84%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.34 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.28 - 4.25 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.79 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.62 -3.59 (m, 5H), 3.26 - 3.23 (m, 5H), 2.82 -2.73 (m, 6H), 2.63 -2.61 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 3H), 1.88 -1.80 (m, 3H), 1.70 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.51 (q, *J* = 11.1 Hz, 2H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 713.51 $[M+H]^+$

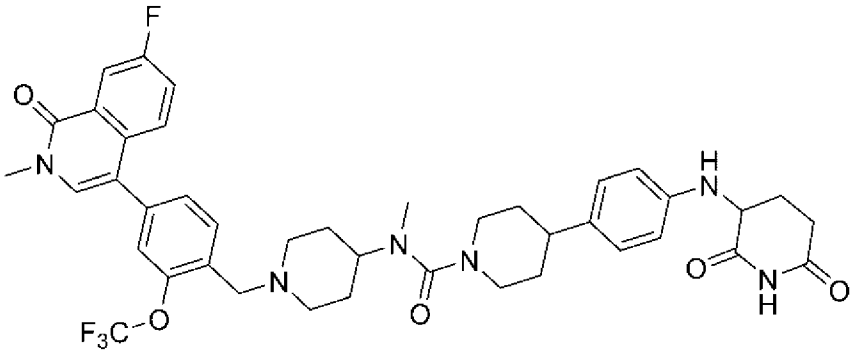
【0845】化合物**113**係按照化合物**112**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.36

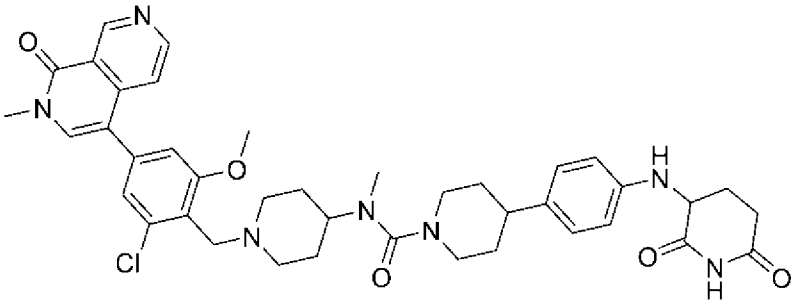
(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.68 (m, 1H), 7.68 - 7.45 (m, 5H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.26 (dd, J = 11.3, 4.8 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 5H), 3.49 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.74 (d, J = 25.1 Hz, 6H), 2.57 (dd, J = 17.8, 4.5 Hz, 2H), 2.28 - 1.95 (m, 3H), 1.86 (dd, J = 12.3, 4.3 Hz, 3H), 1.71 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.60 - 1.40 (m, 2H)。LC-MS (ES^+): m/z 759.7 $[M+H]^+$ 。

【0846】 **化合物114**係按照**化合物112**之合成來製備。



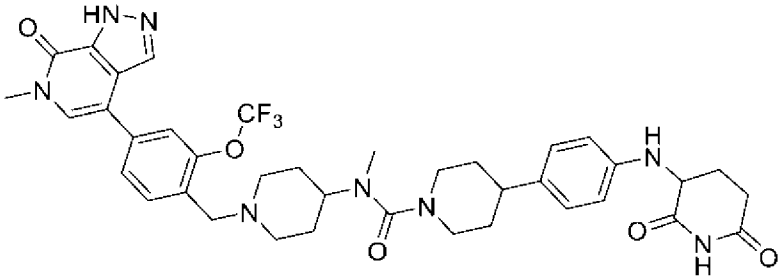
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.01 (dd, *J* = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.51 (m, 5H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.26 (dd, *J* = 11.3, 4.8 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 5H), 3.48 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.74 (d, *J* = 24.6 Hz, 6H), 2.57 (dd, *J* = 17.6, 4.3 Hz, 2H), 2.19 - 1.95 (m, 3H), 1.86 (dd, *J* = 12.7, 3.8 Hz, 3H), 1.71 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.51 (q, *J* = 12.4, 12.0 Hz, 2H)。LC-MS (ES^+): m/z 777.8. $[M+H]^+$。

【0847】 **化合物115**係按照**化合物112**之合成來製備。



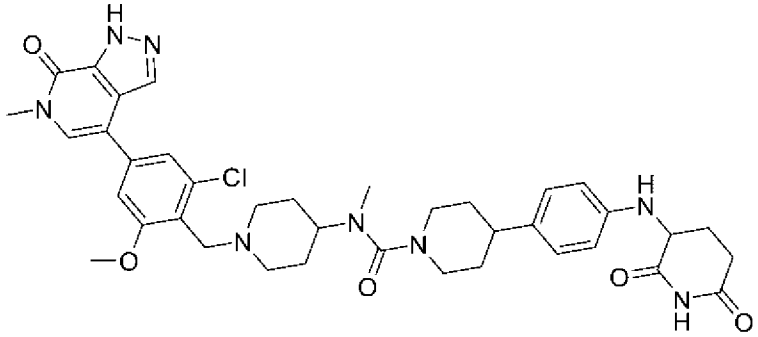
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.57 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 4.27 (dd, J = 11.3, 4.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.82 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.69 - 3.48 (m, 8H), 3.36 (p, J = 11.5 Hz, 2H), 2.86 - 2.55 (m, 8H), 2.09 (dd, J = 13.1, 4.1 Hz, 2H), 1.99 - 1.77 (m, 3H), 1.71 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.52 (q, J = 12.1 Hz, 2H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 740.8 [M+H]$^+$ 。

【0848】 **化合物116**係按照**化合物112**之合成來製備。



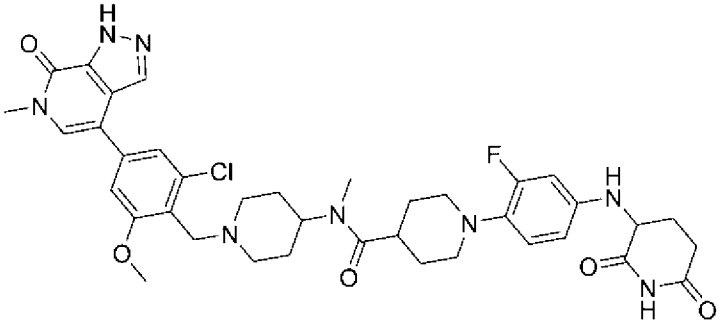
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.26 (dd, J = 11.3, 4.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.72 (m, 1H), 3.62 (s, 6H), 3.46 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.89 - 2.64 (m, 7H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.20 - 1.92 (m, 3H), 1.87 (tt, J = 13.1, 5.3 Hz, 3H), 1.70 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.51 (td, J = 13.8, 10.2 Hz, 2H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 749.8 [M+H]$^+$ 。

【0849】**化合物117**係按照**化合物112**之合成來製備。



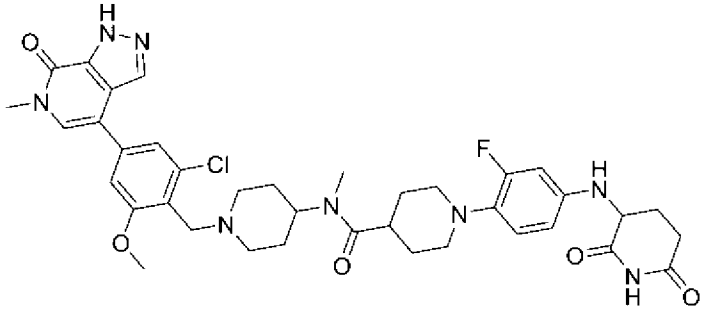
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.31 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.6Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.6Hz, 2H), 4.40-4.39 (m, 2H), 4.28-4.24 (m,1H), 3.97 (s, 6H), 3.49-3.33 (m, 9H), 2.77-2.70 (m, 6H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.88-1.87 (m, 3H), 1.72-1.69 (m,2H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.54 (m, 3H), 1.27-1.22 (m, 2H)。LC-MS (ES$^+$): m/z 729.59 [M+H]$^+$。

【0850】**化合物118**係按照**化合物112**之合成來製備。



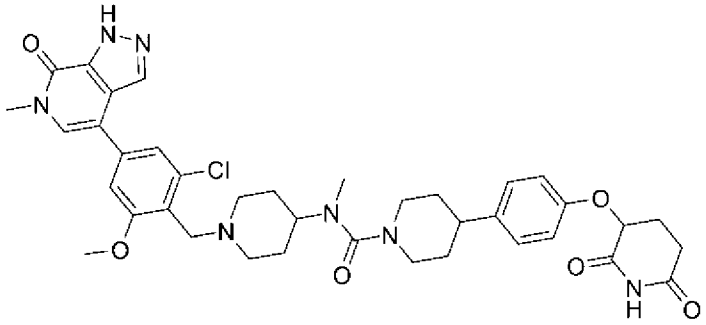
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.36 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.24 (bs, 1H), 6.55 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.40 (bs, 2H), 4.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.40-2.55 (m, 14H), 2.18-2.00 (m, 3H), 1.88-1.66 (m, 7H)。LCMS(ES$^+$): m/z; 747.31[M+H]$^+$。

【0851】 **化合物119**係按照**化合物112**之合成來製備。



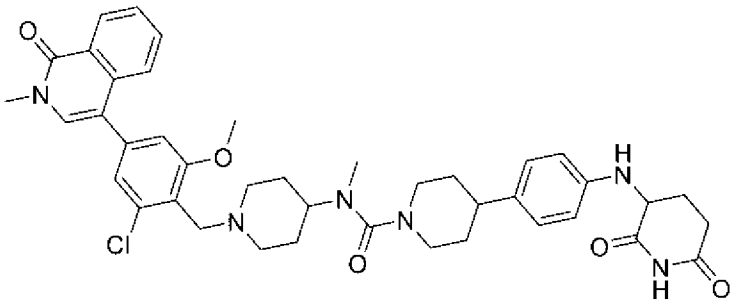
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.34 (bs, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.68 (bs, 1H), 4.50-4.24 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.63-3.49 (m, 5H), 3.52 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.83-2.69 (m, 6H), 2.60 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 3H), 1.88-1.82 (m, 3H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H)。LCMS (ES$^+$): m/z; 723.57 [M+H]$^+$。

【0852】 **化合物120**係按照**化合物112**之合成來製備。



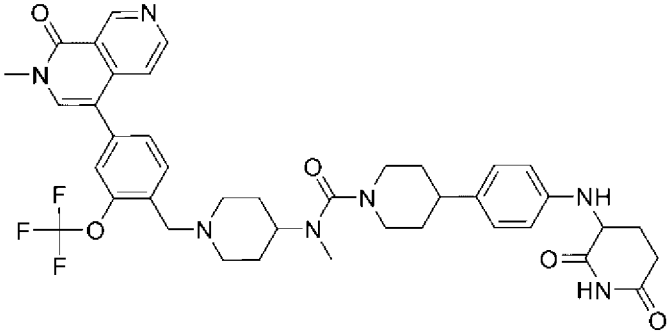
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.28 (bs, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.92 (bs, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.17 (q, J = 5.2 Hz, 10.8 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.82 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.42 (m, 4H), 2.85 (m, 8H), 2.18 (m, 4H), 1.83 (dd, J = 10.4 Hz, 4H), 1.56 (m, 2H)。LCMS (ES$^+$): m/z; 730.6 [M+H]$^+$

【0853】 **化合物121**係按照**化合物112**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.76 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.44 - 8.27 (m, 1H), 7.86 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 20.6, 1.5 Hz, 2H), 7.07 - 6.83 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.43 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.26 (dd, *J* = 11.3, 4.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.70 - 3.48 (m, 6H), 3.38 (q, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.93 - 2.65 (m, 6H), 2.60 (s, 1H), 2.54 (s, 4H), 2.08 (tt, *J* = 11.9, 5.8 Hz, 2H), 1.85 (td, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 3H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.52 (dd, *J* = 12.2, 3.7 Hz, 2H)。LCMS (ES$^+$): m/z; 739.1[M+H]$^+$ 。

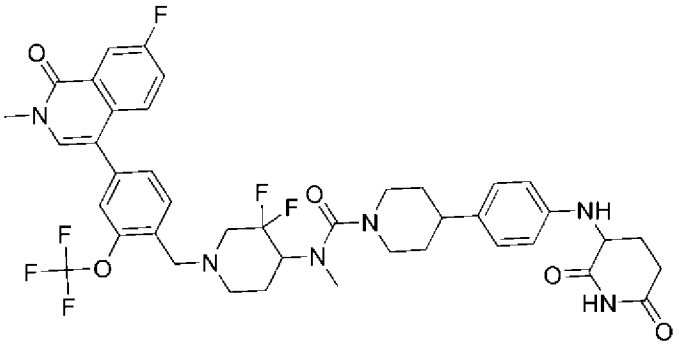
【0854】 **化合物122**係按照**化合物112**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.76 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.99 - 6.86 (m, 2H), 6.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.26 (dd, J = 11.3, 4.8 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 5H), 3.48 (d, J =

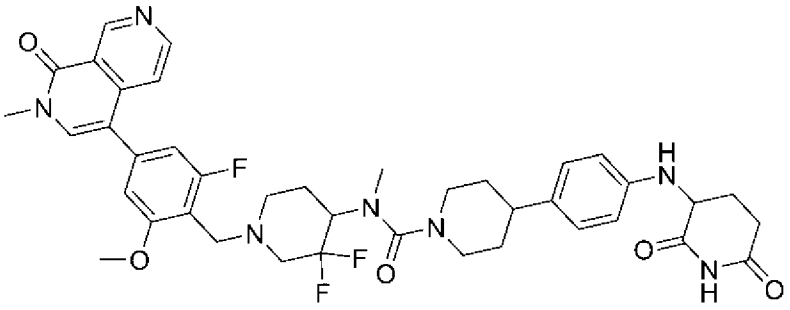
11.5 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.88 - 2.54 (m, 7H), 2.12 - 1.95 (m, 3H), 1.88 (td, J = 12.5, 4.5 Hz, 3H), 1.71 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.52 (q, J = 13.0, 11.4 Hz, 2H), 1.24 (s, 1H)。LCMS (ES^+): m/z; 760.7 $[M+H]^+$ 。

【0855】 **化合物123**係按照**化合物112**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.38-1.48 (m, 1H); 1.56-1.90 (m, 5H); 2.05-2.18 (m, 2H); 2.52-2.62 (m, 2H); 2.68-2.78 (m, 2H); 2.84-2.90 (m, 1H); 2.87 (s, 3H); 2.96-3.04 (m, 1H); 3.10-3.20 (m, 1H); 3.60-3.90 (m, 9H); 4.20-4.40 (m, 2H); 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.43 (s, 1H); 7.50-7.67 (m, 4H); 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 8.00 (dd, J_1 = 2.8 Hz, J_2 = 9.2 Hz, 1H); 10.78 (s, 1H)。LCMS (ES^+): m/z; 813.26 $[M+H]^+$

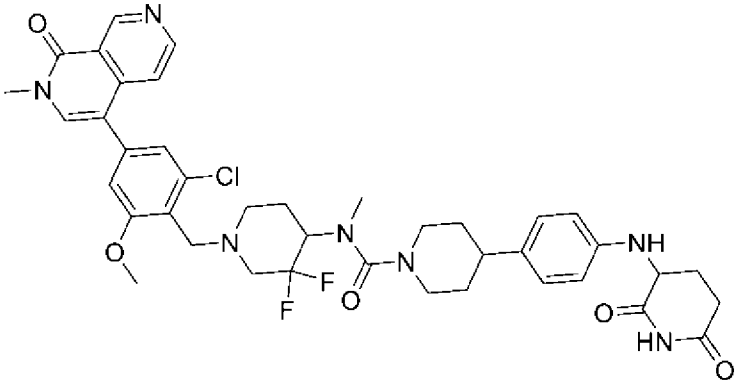
【0856】 **化合物124**係按照**化合物112**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.38-1.48 (m, 1H); 1.56-1.90 (m, 5H); 2.05-2.20 (m, 2H); 2.52-2.80 (m, 3H); 2.82-2.92 (m, 1H); 2.85 (s, 3H); 3.10-3.20 (m, 1H); 3.35-3.75 (m, 4H); 3.61 (s, 3H); 3.89 (s, 3H);

3.90-4.70 (m, 6H); 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.01-7.04 (m, 2H); 7.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H); 7.98 (s, 1H); 8.75 (d, J = 6.0 Hz, 1H); 9.48 (s, 1H); 10.77 (s, 1H)。LCMS (ES^+): m/z; 760.51 $(M+H)^+$

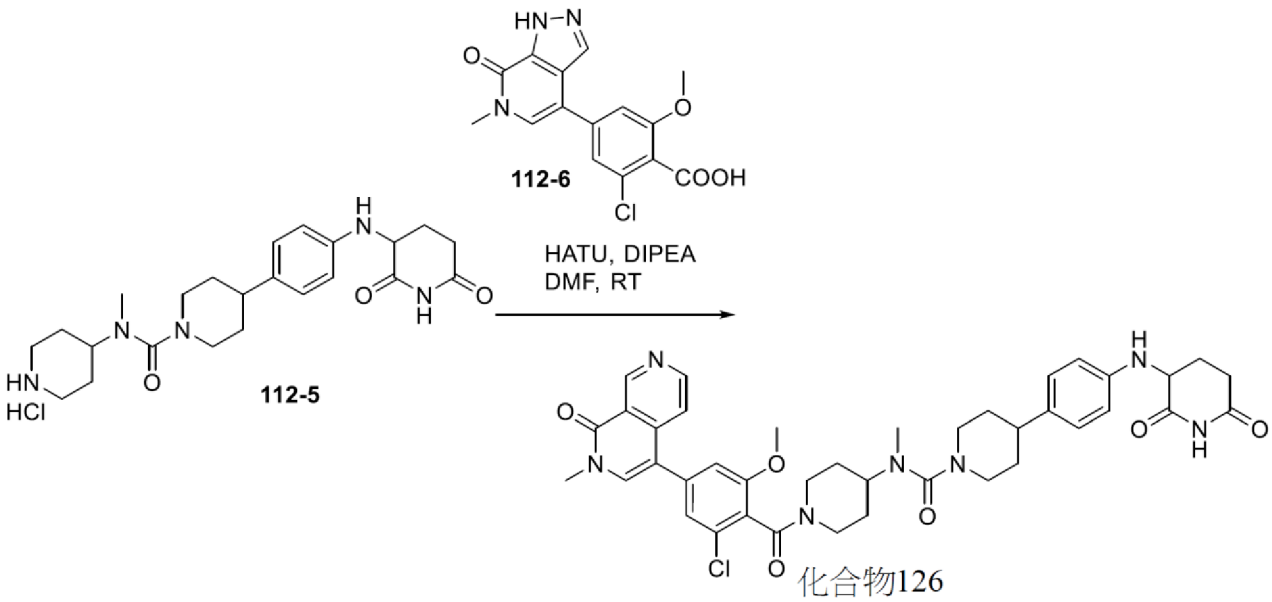
【0857】 **化合物125**係按照**化合物112**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.38-1.48 (m, 1H); 1.58-1.78 (m, 4H); 1.80-2.15 (m, 3H); 2.30-2.42 (m, 1H); 2.50-2.62 (m, 3H); 2.66-2.76 (m, 3H); 2.76 (s, 3H); 2.95-3.10 (m, 2H); 3.52-3.70 (m, 2H); 3.59 (s, 3H); 3.76 (s, 2H); 3.88 (s, 3H); 4.12-4.30 (m, 2H); 5.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.12 (d, J = 1.2 Hz, 1H); 7.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H); 7.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H); 7.94 (s, 1H); 8.74 (d, J = 5.6 Hz, 1H); 9.44 (s, 1H); 10.76 (s, 1H)。LCMS (ES^+): m/z 776.51$[M+H]^+$

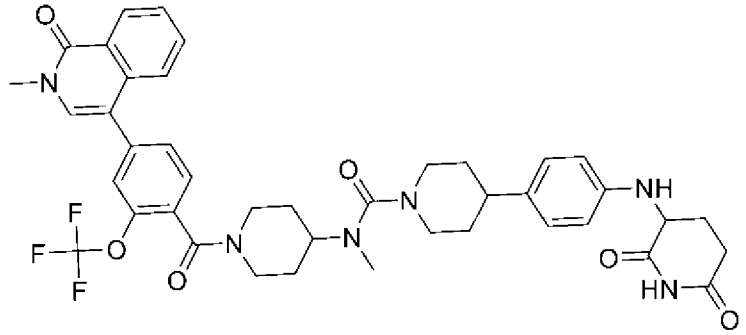
【0858】

化合物126之合成：



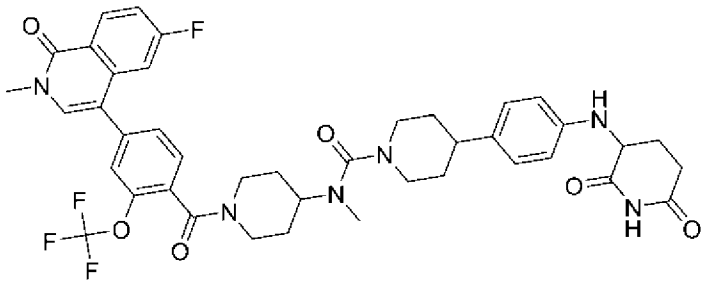
向化合物**112-5** (87.53 mg，0.18 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加N-乙基-N-異丙基-2-胺(178.29 μL，1.02 mmol)，且接著添加HATU (155.68 mg，0.41 mmol)。10 min之後，將含2-氯-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲酸(0.08 g，0.2 mmol)之DMF中添加至以上反應混合物中且將其在室溫下攪拌16 h，同時藉由TLC及LCMS監測。反應完成後，將反應混合物倒於冰冷水混合物上且過濾所得固體。藉由製備型HPLC純化粗混合物，獲得呈棕色固體之N-[1-[2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-萘啶-4-基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-N-甲基-哌啶-1-甲醯胺(20.6 mg，11.09%產率，95.69%純度，061)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 9.46 (bs, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 4.62-4.61 (m, 1H), 4.28-4.24 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (m,2H),3.60-3.56 (m, 5H), 3.45-3.16 (m, 2H), 2.73-2.67 (m, 7H), 2.66-2.51 (m, 1H), 2.10-2.08 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.68-1.50 (m, 8H)。LCMS (ES$^+$): m/z 754.59[M+H]$^+$。

【0859】 **化合物127**係按照**化合物126**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.62 (m, 2H), 7.56 (dt, J = 17.4, 6.4 Hz, 5H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.65 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 11.4, 4.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.58 (s, 5H), 3.48 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.93 - 2.63 (m, 8H), 2.57 (dt, J = 24.1, 5.1 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.08 (dq, J = 8.8, 5.4, 4.9 Hz, 1H), 1.97 - 1.40 (m, 7H)。LCMS (ES$^+$): m/z 773.8 [M+H]$^+$。

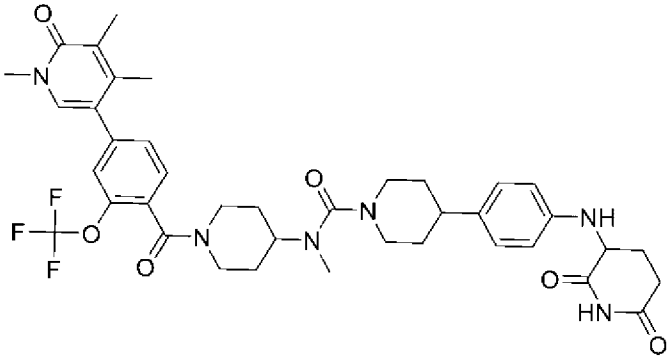
【0860】 **化合物128**係按照**化合物126**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 - 7.50 (m, 3H), 7.43 (td, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.65 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 11.4, 4.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.57 (s, 6H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.16 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.97 - 2.53 (m, 10H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.97 - 1.36 (m, 8H)。LCMS (ES$^+$):

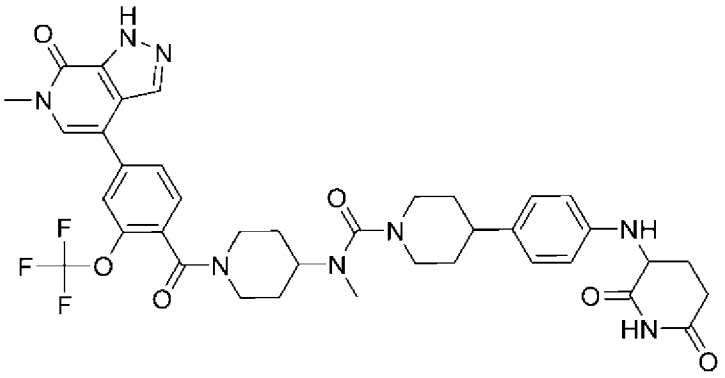
m/z 791.9 $[M+H]^+$。

【0861】 **化合物129**係按照**化合物126**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 7.69 - 7.28 (m, 4H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 11.3, 4.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.60 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.40 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.90 - 2.53 (m, 9H), 2.05 (d, J = 5.7 Hz, 7H), 1.94 - 1.40 (m, 10H)。LCMS (ES^+): m/z 751.7 $[M+H]^+$。

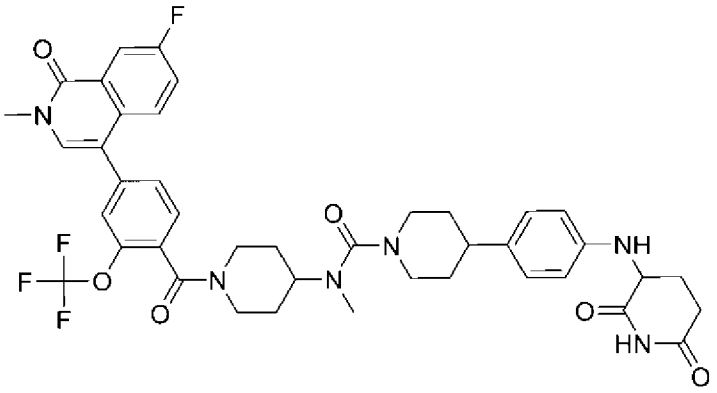
【0862】 **化合物130**係按照**化合物126**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (s, 2H), 4.64 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 11.4, 4.8 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 5H), 3.45 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.96 - 2.51 (m, 10H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.95 -

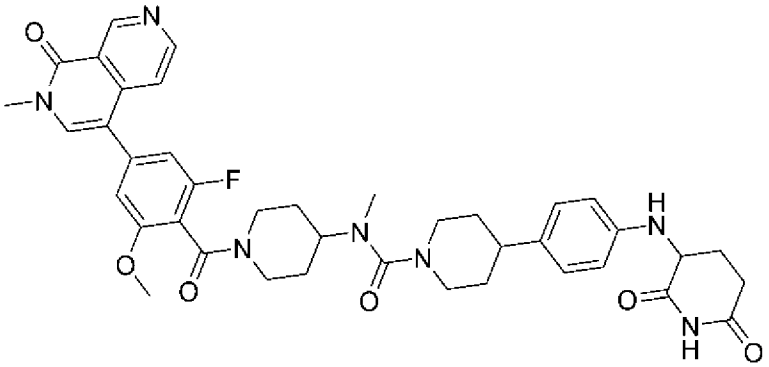
1.35 (m, 10H)。LCMS (ES^+): m/z 763.8 $[M+H]^+$。

【0863】 **化合物131**係按照**化合物126**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 3H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.65 - 6.60 (m, 2H), 4.65 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 11.4, 4.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 0H), 3.62 (s, 1H), 3.59 (s, 4H), 3.47 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.26 - 3.09 (m, 1H), 2.90 - 2.65 (m, 7H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.45 (m, 8H), 1.28 - 1.20 (m, 1H)。LCMS (ES^+): m/z 791.284 $[M+H]^+$

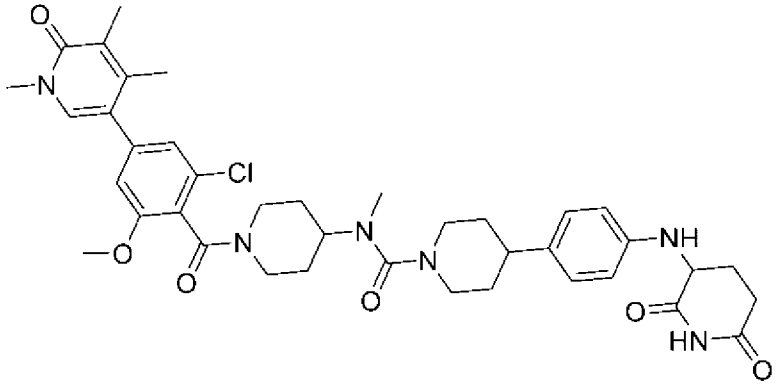
【0864】 **化合物132**係按照**化合物126**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.74 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.00 (s,1H), 7.64 (d, J=5.6 Hz 1H), 7.04 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.4 Hz 2H), 6.61 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.63(m, 2H), 4.28-4.24 (m,1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.60 (m, 6H), 3.15 (m, 1H), 2.82-

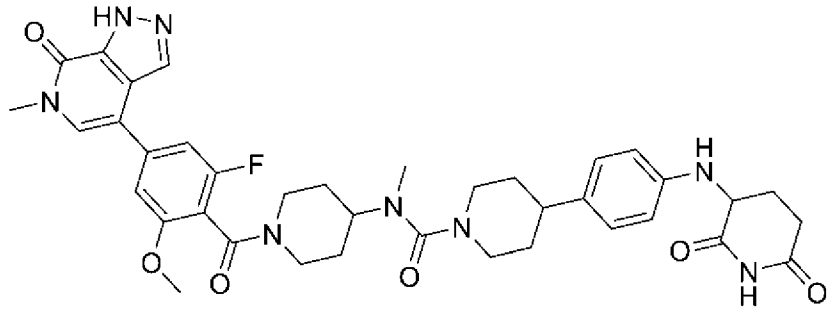
2.71(m, 4H), 2.58-2.55 (m, 1H), 2.11-2.07 (m,1H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.71-1.51 (m, 4H), 1.51-1.22 (m,6H)。LCMS (ES^+): m/z 738.64 $[M+H]^+$.

【0865】**化合物133**係按照**化合物126**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 24.7, 8.8 Hz, 4H), 6.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.62 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 11.4, 4.8 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 15.5 Hz, 5H), 3.60 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.33 (s, 1H), 3.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.86 - 2.59 (m, 9H), 2.06 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.99 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.38 (m, 8H), 1.33 - 1.16 (m, 1H)。LCMS (ES^+): m/z 731.1 $[M+H]^+$。

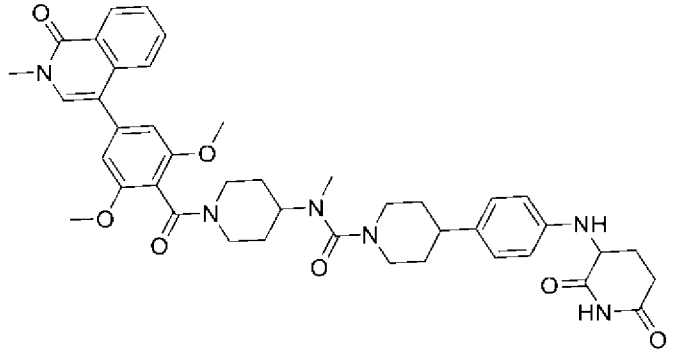
【0866】**化合物134**係按照**化合物126**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.30 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.17-6.94 (m, 4H), 6.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.94 (d, J = 15.5 Hz, 3H), 3.78-3.56 (m, 8H), 3.44-3.11 (m, 1H), 2.88-2.67 (m, 7H), 2.60-2.55 (m, 1H),

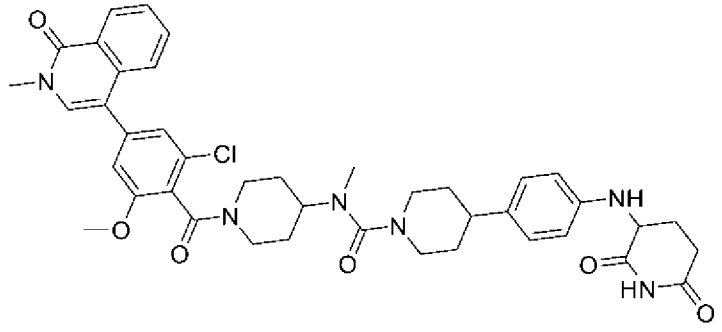
2.07-2.06 (m, 1H),LCMS (ES^+): m/z 727.67 $[M+H]^+$。

【0867】 **化合物135**係按照**化合物126**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.63 (m, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 2H), 6.77 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 7.2, 5.1 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 11.4, 4.8 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 17.9 Hz, 7H), 3.55 (d, J = 27.7 Hz, 13H), 2.95 - 2.54 (m, 9H), 2.09 (dt, J = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 1.86 (qd, J = 12.1, 4.6 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 9.4 Hz, 3H), 1.62 - 1.39 (m, 3H)。LCMS (ES^+): m/z 749.1 $[M+H]^+$。

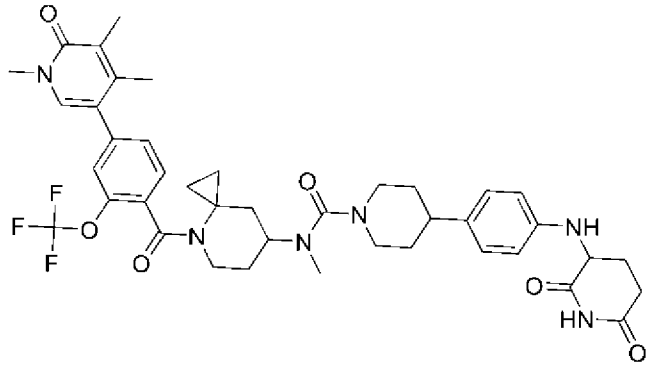
【0868】 **化合物136**係按照**化合物126**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 3H), 7.26 - 7.10 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 11.3, 4.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.74 (m, 4H), 3.58 (s, 5H), 3.39 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.14 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.98 - 2.55 (m, 11H), 2.19 -

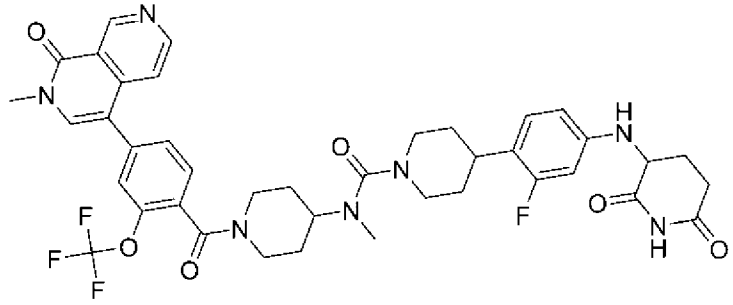
2.02 (m, 1H), 2.02 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.39 (m, 7H)。LCMS (ES^+): m/z 753.1 $[M+H]^+$。

【0869】 **化合物137**係按照**化合物126**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.00 - 7.14 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.27 (dd, *J*= 11.3, 4.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.58 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.46 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 3.42 - 3.08 (m, 1H), 2.98 - 2.52 (m, 9H), 2.45 - 2.17 (m, 1H), 2.18 - 1.98 (m, 7H), 1.98 - 1.71 (m, 2H), 1.71 - 1.40 (m, 5H), 1.42 - 0.91 (m, 3H), 0.52 (d, *J* = 45.0 Hz, 4H)。LCMS (ES^+): m/z 777.7 $[M+H]^+$。

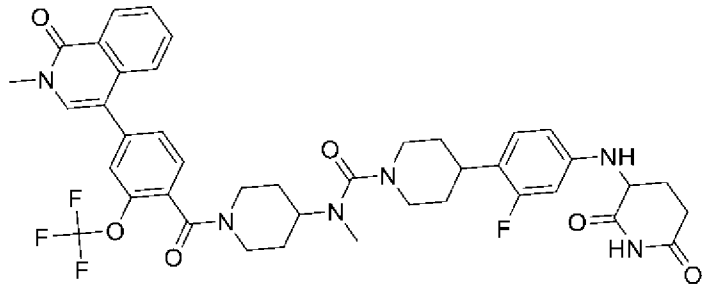
【0870】 **化合物138**係按照**化合物126**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 - 7.38 (m, 5H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 - 6.29 (m, 2H), 4.65 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 5H), 3.47 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.96 - 2.53 (m, 10H), 2.17 - 2.01 (m, 1H), 1.96

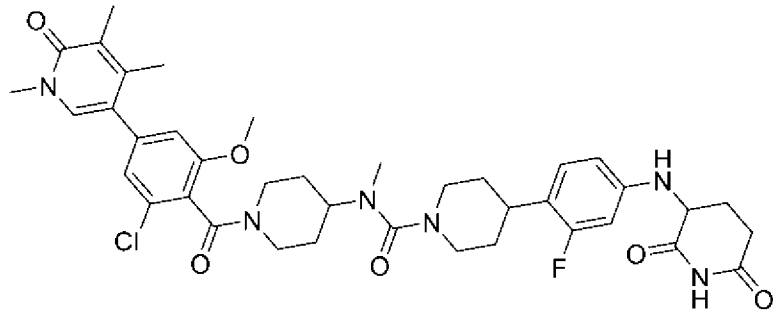
- 1.14 (m, 8H)。LCMS (ES^+): m/z 792.8 $[M+H]^+$。

【0871】 **化合物139**係按照**化合物126**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.68 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (dt, J = 17.0, 6.6 Hz, 4H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.52 - 6.37 (m, 2H), 4.65 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.58 (s, 8H), 3.48 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.91 - 2.65 (m, 6H), 2.57 (dt, J = 17.6, 4.4 Hz, 1H), 2.17 - 1.99 (m, 1H), 1.87 (dt, J = 12.2, 6.0 Hz, 2H), 1.83 - 1.49 (m, 8H)。LCMS (ES^+): m/z 791.8 $[M+H]^+$。

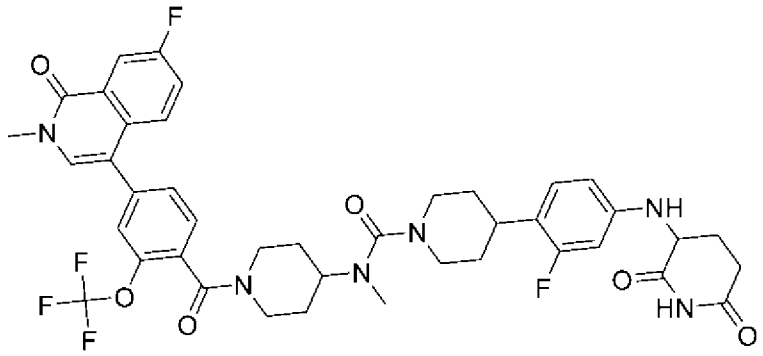
【0872】 **化合物140**係按照**化合物126**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.93 (dt, J = 11.4, 8.1 Hz, 3H), 6.51 - 6.33 (m, 2H), 4.55 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 15.6 Hz, 4H), 3.54 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.26 (s, 1H), 3.04 (dd, J = 13.7, 9.0 Hz, 1H), 2.85 - 2.56 (m, 8H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 1.99 (d, J = 6.0 Hz, 8H), 1.80 (dt, J = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 1.59 (dd, J = 32.3, 19.9 Hz, 8H)。LCMS (ES^+):

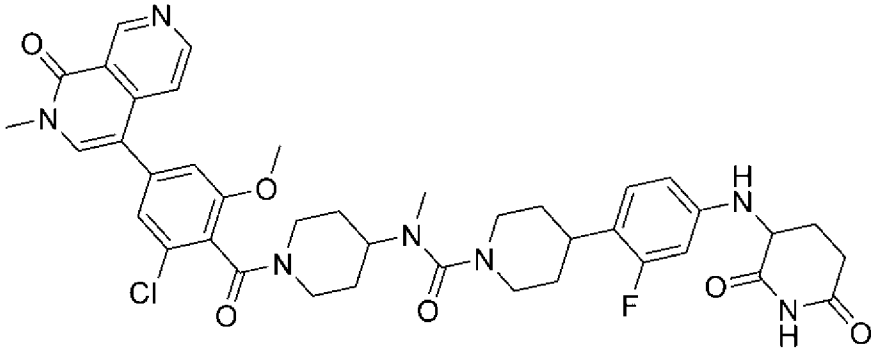
m/z 749.8 $[M+H]^+$。

【0873】化合物**141**係按照化合物**126**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.81 - 7.43 (m, 7H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.53 - 6.35 (m, 2H), 4.65 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.58 (s, 5H), 3.47 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.93 - 2.62 (m, 7H), 2.57 (dt, J = 17.4, 4.2 Hz, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.93 - 1.39 (m, 10H), 1.74-1.51 (m, 9H)。LCMS (ES^+): m/z 809.7 $[M+H]^+$

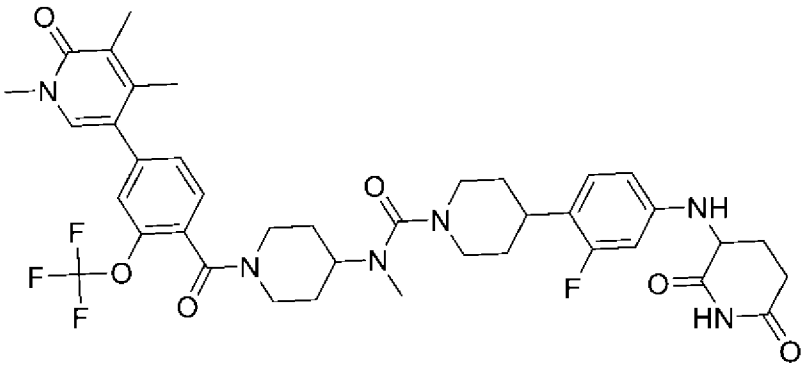
【0874】化合物**142**係按照化合物**126**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 5.9, 2.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 2H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.53 - 6.38 (m, 2H), 4.64 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 15.5 Hz, 4H), 3.61 (s, 4H), 3.40 (s, 1H), 3.14 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.92 -

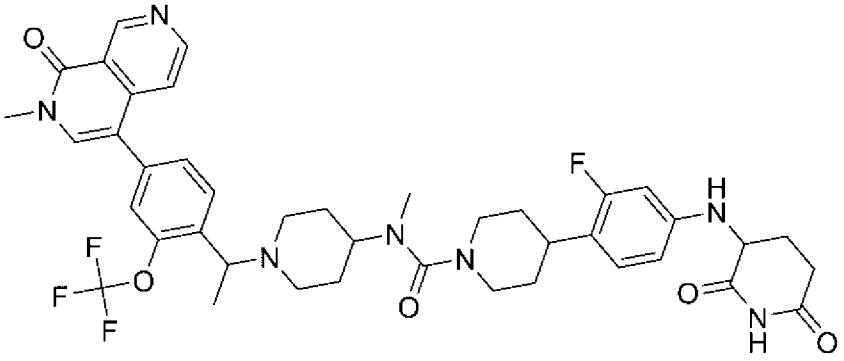
2.62 (m, 9H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.18 - 1.98 (m, 1H), 1.86 (qd, J = 12.3, 4.6 Hz, 1H), 1.80 - 1.45 (m, 9H)。LCMS (ES^+): m/z 772.7 $[M+H]^+$。

【0875】 **化合物143**係按照**化合物126**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.49 - 6.40 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.63 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.61 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.40 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 3H), 2.70 (ddd, J = 14.3, 9.3, 4.4 Hz, 4H), 2.57 (dt, J = 17.4, 4.2 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 5.6 Hz, 7H), 1.87 (tt, J = 12.2, 6.2 Hz, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.70 - 1.45 (m, 7H)。LCMS (ES^+): m/z 769.7 $[M+H]^+$。

【0876】 **化合物144**係按照**化合物91**之合成來製備

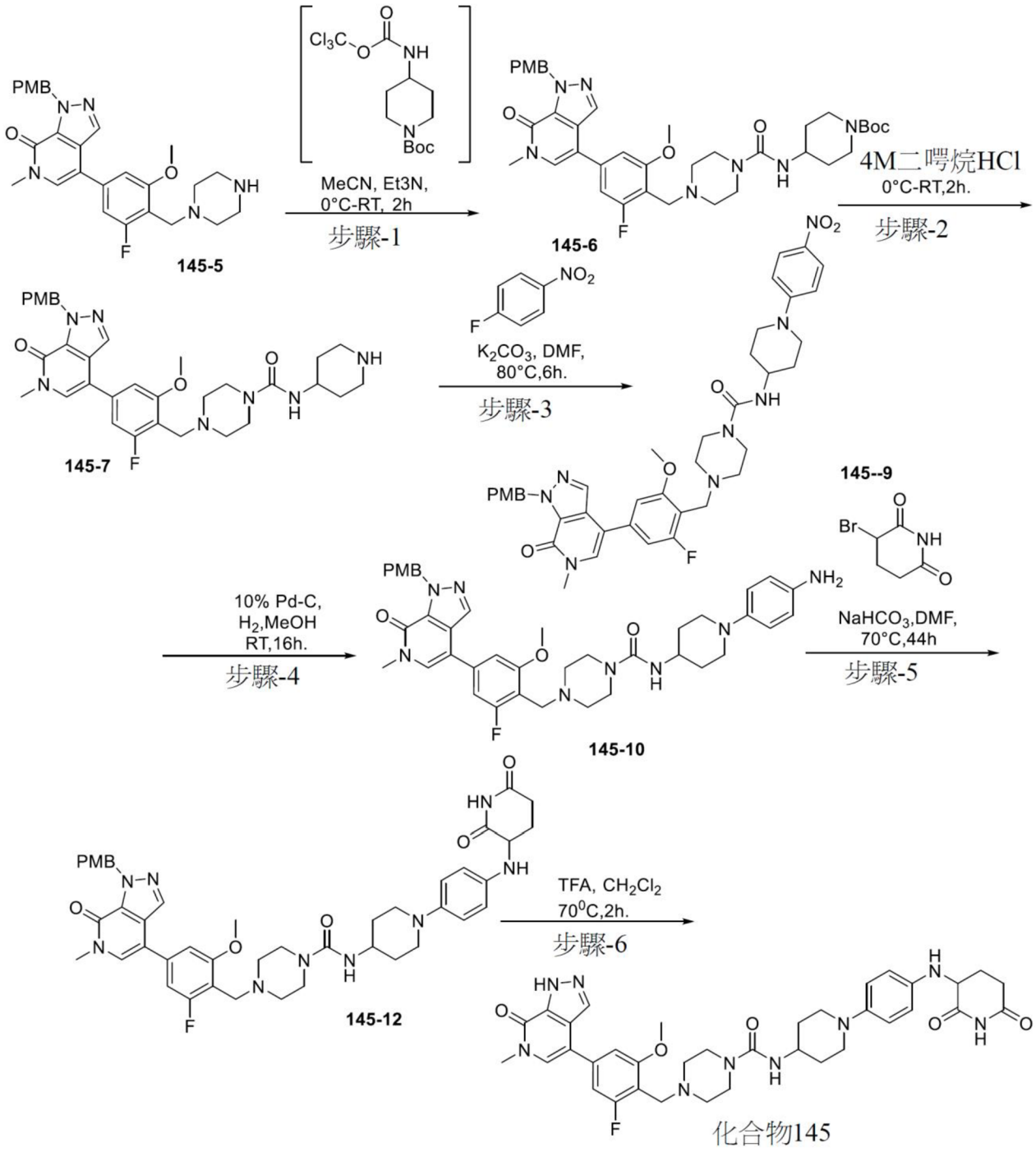


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.77 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz,

1H), 7.62 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 - 6.39 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.30 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 5H), 3.26 (s, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.88 - 2.53 (m, 10H), 2.20 - 1.76 (m, 4H), 1.76 - 1.37 (m, 7H)。LCMS (ES^+): m/z 792.7 $[M+H]^+$。

【0877】

化合物145之合成：



步驟-1：在0℃下向4-[3-氟-5-甲氧基-4-(4-哌啶基甲基)苯基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮.HCl (0.5 g，1.02 mmol)於ACN (30 mL)中之經攪拌溶液中添加TEA (0.309 g，3.06 mmol)，且攪拌反應混合物5 min。向反應混合物中添加4-(氯羰基胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯**5** (0.267 g，1.02 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物2h，同時藉由TLC及LCMS監測。2h之後，將反應混合物用水(30 ml)淬滅

且用CH_2Cl_2 (3×20 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗化合物。藉由逆相(0.1% FA (於水中)/ACN)純化粗化合物，得到呈棕色固體之4-[[4-[[2-氟-6-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]哌啶-1-羰基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**145-6** (0.340 g，37.45%產率，80.48%純度)。LCMS (ES^+): m/z 718.87 $[M+H]^+$

【0878】 **步驟-2**：在室溫下攪拌4-[[4-[[2-氟-6-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]哌啶-1-羰基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**145-6** (0.340 g，0.474 mmol)於含4M HCl之二噁烷(5 mL)中之溶液2 h，同時藉由TLC及LCMS監測。完成後，將反應混合物濃縮至乾燥。用二乙醚(2×20 ml)濕磨所得固體，得到呈白色固體之4-[[2-氟-6-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]-N-(4-哌啶基)哌啶-1-甲醯胺.HCl **145-7** (0.250 g，72.54%產率，89.89%純度) 。LCMS (ES^+): m/z 618.55 $[M+H]^+$

【0879】 **步驟5**：向4-[[2-氟-6-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]-N-(4-哌啶基)哌呾-1-甲醯胺**145-7** (0.400 g，0.648 mmol)於DMF (2 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.269 g，1.95 mmol)，且接著添加1-氟-4-硝基-苯(0.091 g，0.648 mol)並在80℃下攪拌6h，同時藉由LCMS及TLC監測。完成後，用冰冷水淬滅反應混合物且過濾所得固體，真空乾燥，得到呈黃色固體之4-[[2-氟-6-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]-N-[1-(4-硝基苯基)-4-哌啶基]哌呾-1-甲醯胺**145-**

9 (0.450 g，79.82%產率，85%純度)。LCMS (ES^+): m/z 739.66 $[M+H]^+$。

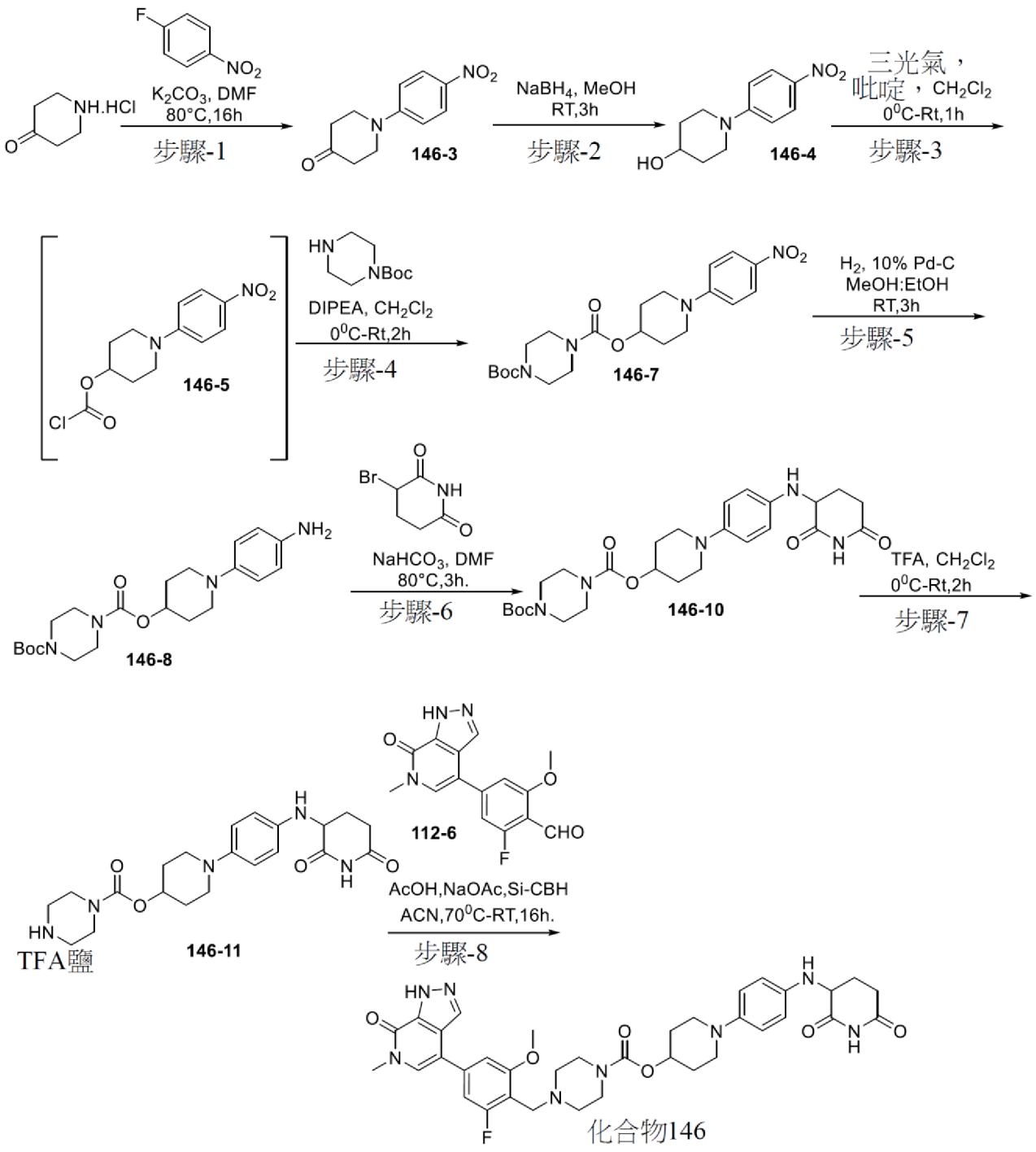
【0880】 **步驟6**：使4-[[2-氟-6-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]-N-[1-(4-硝基苯基)-4-哌啶基]哌咁-1-甲醯胺**145-9** (0.45 mg，0.609 mmol)於MeOH (5 mL)中之經攪拌溶液脫氣10分鐘，接著添加10% Pd/C (0.4 g)。使反應混合物再次脫氣且在室溫下在氫氣(氣球)壓力下攪拌16 h，同時藉由TLC及LCMS監測。反應完成後，經由矽藻土墊過濾反應混合物且用甲醇(20 ml)洗滌。在真空下移除濾液，得到呈黃色固體之N-[1-(4-胺基苯基)-4-哌啶基]-4-[[2-氟-6-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]哌咁-1-甲醯胺**145-10** (0.2 g，43.52%產率，93.93%純度)。LCMS (ES^+): m/z 709.31 $[M+H]^+$

【0881】 **步驟-7**：向N-[1-(4-胺基苯基)-4-哌啶基]-4-[[2-氟-6-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]哌咁-1-甲醯胺**145-10** (0.2 g，0.282 mmol)於DMF (3 mL)中之經攪拌溶液中添加$NaHCO_3$ (0.071 g，0.846 mmol)且接著添加3-溴哌啶-2,6-二酮**11** (0.270 g，1.41 mmol)，並在70℃下攪拌44h，同時藉由LCMS及TLC檢測。44h之後，將反應混合物倒於冰冷水(20 mL)上且用EtOAc (3×50 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，且濃縮，得到呈灰色固體之N-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-4-哌啶基]-4-[[2-氟-6-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]哌咁-1-甲醯胺**145-12** (0.2 g，74.10%產率，85.72%純度)。LCMS (ES^+): m/z 820.06 $[M+H]^+$。

【0882】 **步驟-8**：在70℃下加熱N-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-4-哌啶基]-4-[[2-氟-6-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]哌啡-1-甲醯胺**145-12** (0.15 g，0.183 mmol)於TFA (2 mL)中之溶液2小時，同時藉由TLC及LCMS監測。2h之後，將反應混合物濃縮至乾燥。藉由製備型HPLC純化粗化合物，得到呈灰白色固體之N-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-4-哌啶基]-4-[[2-氟-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]哌啡-1-甲醯胺.TFA**化合物-145** (0.019 g，12.41%產率，97.22%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.34 (s, 1H), 10.82 (m, 2H), 9.88 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70 (s, 1H),7.41- 6.97 (m, 4H), 6.87-6.35 (m, 2H), 4.40-4.35 (m, 3H), 4.10-3.79 (s, 8H), 3.62 (s, 3H), 3.18-3.09 (m, 8H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.61-2.60 (m, 1H), 2.10-1.88 (m, 6H)。LCMS (ES$^+$): m/z 700.61 $[M+H]^+$。

【0883】

化合物146之合成：



步驟-1：向哌啶-4-酮(1.5 g，15.13 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(4.18 g，30.26 mmol)及1-氟-4-硝基苯(2.14 g，15.13 mmol)且在80℃下攪拌16h，同時藉由LCMS及TLC監測。16h之後，用冰冷水淬滅反應物且過濾固體沈澱，真空乾燥，得到呈黃色固體之1-(4-硝基苯基)哌啶-4-酮**146-3** (0.85 g，22.96%產率，90%純度)。

【0884】 **步驟-2**：向1-(4-硝基苯基)哌啶-4-酮**146-3** (1.5 g，6.81

mmol)於甲醇(20 mL)中之經攪拌溶液中添加硼氫化鈉(0.644 g，17.03 mmol)且使其在室溫下攪拌3h，同時藉由TLC及LCMS監測。3 h之後，將反應物質用NH_4Cl飽和溶液(15 ml)淬滅且用CH_2Cl_2 (3×50 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，且濃縮，得到呈黃色固體之1-(4-硝基苯基)哌啶-4-醇**146-4** (1.5 g，77.88%產率，78.59%純度)。LCMS (ES^+): m/z 223.28 $[M+H]^+$。

【0885】 **步驟3**：在N_2氛圍下，於0℃向1-(4-硝基苯基)哌啶-4-醇**146-4** (1.5 g，6.75 mmol)於CH_2Cl_2 (6 mL)中之經攪拌溶液中添加吡啶(0.800 g，10.12 mmol)。10 min之後，將三光氣(1.00 g，3.37 mmol)於CH_2Cl_2 (4 mL)中之溶液添加至反應混合物中且在室溫下攪拌1 h，同時藉由TLC監測。1h之後，將反應物質濃縮至乾燥，得到呈淡黃色膠質粗化合物之[1-(4-硝基苯基)-4-哌啶基]氯甲酸酯**146-5** (1.5 g，3.95 mmol，58.55%產率，75%純度)。

【0886】 **步驟-4**：在N_2氛圍下，於0℃，向哌咁-1-甲酸三級丁酯**146-6** (1.47 g，7.90 mmol)於無水CH_2Cl_2 (15 ml)中之溶液中添加DIPEA (0.680 g，5.27 mmol)。10 min之後，在0℃下將[1-(4-硝基苯基)-4-哌啶基]氯甲酸酯**146-5** (1.5 g，5.27 mmol)於CH_2Cl_2 (5mL)中之溶液添加至反應混合物中且在室溫下攪拌1 h，同時藉由TLC監測。1小時之後，將反應混合物用冷水(20 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (3×50 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，且濃縮，得到呈黃色固體之哌咁-1,4-二甲酸1-(三級丁酯)4-(1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基酯) **146-7** (1.7 g，3.01 mmol，57.08%產率，76.87%純度)。LCMS (ES^+): m/z 435.21 $[M+H]^+$。

【0887】 **步驟5**：使哌咁-1,4-二甲酸1-(三級丁酯)4-(1-(4-硝基苯基)

哌啶-4-基酯) (1.7 g，3.91 mmol)於MeOH:乙醇(5 mL:5 mL)中之經攪拌混合物脫氣10分鐘，接著添加10% Pd/C (2 g)。使反應混合物再次脫氣且在室溫下在氫氣(氣球)壓力下攪拌3 h，同時藉由TLC及LCMS監測。反應完成後，經由矽藻土墊過濾反應混合物且用甲醇(20 ml)洗滌。在真空下移除濾液，得到呈黃色固體之哌咁-1,4-二甲酸1-(1-(4-胺基苯基)哌啶-4-基酯)4-(三級丁酯) **146-8** (1.5 g，3.34 mmol，85.30%產率，90%純度) 。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 6.73 (d, *J* = 6.8 MHz, 2H), 6.53 (d, *J* = 7.2 MHz, 2H), 4.98 (bs,2H), 3.32 (m, 6H), 3.13 -3.10 (m,4H), 2.86-2.84 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 2H)

【0888】 **步驟6**：向哌咁-1,4-二甲酸1-(1-(4-胺基苯基)哌啶-4-基酯)4-(三級丁酯) **146-8** (0.5 g，1.24 mmol)於DMF (3 mL)中之經攪拌溶液中添加3-溴哌啶-2,6-二酮**9** (0.712 g，3.71 mmol)、$NaHCO_3$ (0.519 g，6.18 mmol)且在80℃下攪拌3h，同時藉由LCMS及TLC監測。3h之後，將反應物用冰冷水(20 mL)淬滅且用EtOAc (3×50 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，且濃縮，得到呈灰白色固體之哌咁-1,4-二甲酸1-(三級丁酯)4-(1-(4-((2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)苯基)哌啶-4-基酯) **146-10** (0.450 g，0.702 mmol，56.80%產率，80.45%純度)。LCMS (ES$^+$): m/z 516.81 $[M+H]^+$。

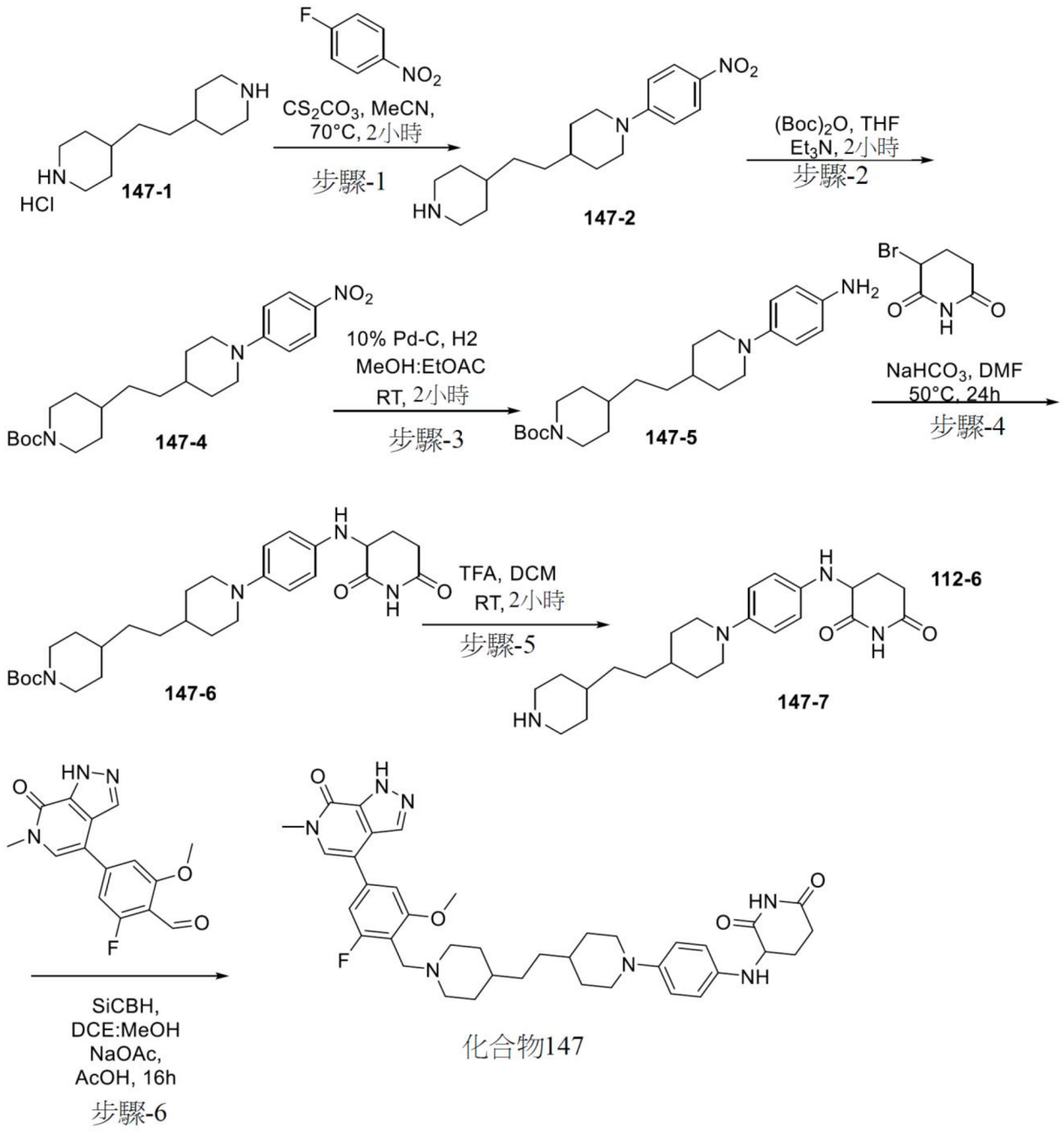
【0889】 **步驟-7**：在0℃下，向哌咁-1,4-二甲酸1-(三級丁酯)4-(1-(4-((2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)苯基)哌啶-4-基酯) **146-10** (0.5 g，0.969 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(1.11 g，9.70 mmol)且在室溫下攪拌2 h，同時藉由TLC及LCMS監測。2h之後，將反應混合物濃縮至乾燥。藉由逆相管柱層析純化粗化合物，得到呈綠色固

體之哌啉-1-甲酸[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-4-哌啶酯].TFA鹽**146-11** (0.15 g，26.29%產率，90%純度)。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.8 (s, 1H), 8.90 (m, 3H), 7.33 (1H), 6.75 (m, 2H), 4.95-4.85 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 3H), 4.10-3.90 (m, 1H), 3.50-3.34 (m, 8H), 3.16-3.13 (m,5H), 2.74- 2.60 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 2H)。

【0890】 **步驟-8**：向哌啉-1-甲酸[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-4-哌啶酯] **146-11** (0.100 g，0.240 mmol)於ACN (10 ml)中之經攪拌溶液中添加4Å分子篩(0.05 g)、乙酸(0.014 g，0.240 mmol)及無水乙酸鈉(0.059 g，0.722 mmol)。攪拌所得溶液10 min，隨後添加2-氟-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛**112-6** (0.072 g，0.240 mmol)，且在70℃下加熱反應混合物3h，隨後在室溫下使其冷卻且添加Silia Bond氰基硼氫化物(0.069 g，1.20 mmol)。在室溫下繼續攪拌12h，同時藉由LCMS及TLC監測反應。12h之後，將反應物質過濾、濃縮且藉由製備型HPLC純化，得到4-[[2-氟-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]哌啉-1-甲酸[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-4-哌啶酯].TFA鹽**化合物146** (0.036g, 18.10%產率，97.51%純度)。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 14.38 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.35-7.22 (m, 4H), 6.776 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.94-4.85 (m,1H), 4.30 (s,3H), 4.01 (s, 3H), 3.62 (s, 3H),3.52-3.16 (m, 12H), 2.75-2.70 (m,1H), 2.61- 2.60 (m,1H), 2.18-2.06 (m, 6H)。LCMS (ES$^+$): m/z 701.54 [M+H]$^+$。

【0891】

化合物147之合成：



步驟-1：向化合物4-[2-(4-哌啶基)乙基]哌啶**147-1** (0.5 g，2.55 mmol)於乙腈(500 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(0.829 g，2.55 mmol)且攪拌15min，之後添加1-氟-4-硝基-苯(0.179 g，1.27 mmol)。使反應混合物在70℃下回流2h，同時藉由TLC監測。完成後，將反應混合物用水(200 ml)稀釋，用乙酸乙酯(2×200 ml)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗化合物。藉由正相管柱層析(100至200目矽

膠，含50%石油醚/乙酸乙酯作為溶離劑)純化粗化合物，得到呈黃色固體之1-(4-硝基苯基)-4-[2-(4-哌啶基)乙基]哌啶**147-3** (0.32 g，0.957 mmol，37.61%產率，95%純度)。

【0892】 **步驟-2**：向含1-(4-硝基苯基)-4-[2-(4-哌啶基)乙基]哌啶**147-3** (0.32 g，1.01 mmol)之THF (10 mL)中添加三乙胺(0.306 g，3.02 mmol)，接著添加碳酸三級丁氧基羰基三級丁酯(0.330 g，1.51 mmol)且使其在室溫下攪拌2小時，同時藉由TLC監測。完成後，將反應混合物用水(50 ml)稀釋，用10% MeOH:DCM (2×100 ml)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗化合物。藉由正相管柱層析(100至200目矽膠，含40%石油醚/乙酸乙酯作為溶離劑)純化粗化合物，得到呈黃色固體之4-[2-[1-(4-硝基苯基)-4-哌啶基]乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**147-4** (0.240 g，0.563 mmol，55.88%產率，98%純度)。LCMS (ES^+): m/z 358.80 $[M+Na]^+$

【0893】 **步驟-3**：向4-[2-[1-(4-硝基苯基)-4-哌啶基]乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**147-4** (0.24g, 0.574 mmol)於EtOAc (10 mL)及甲醇(10 mL)中之經攪拌溶液中添加10%濕Pd-C (0.244 g，2.30 mmol)，且在H_2氣球壓力下攪拌反應混合物2h，同時藉由LCMS及TLC監測。經由矽藻土床過濾反應混合物且濃縮濾液。藉由(100至200目矽膠，溶離劑40%石油醚/乙酸乙酯)管柱層析純化粗化合物，得到呈無色固體之4-[2-[1-(4-胺基苯基)-4-哌啶基]乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**147-5** (0.23 g，0.540 mmol，93.96%產率，91%純度)。LCMS (ES^+): m/z 388.49 $[M+H]^+$。

【0894】 **步驟-4**：向4-(2-(1-(4-胺基苯基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯147-5 (0.230 g，0.593 mmol)於DMF (25 mL)中之經攪拌溶液

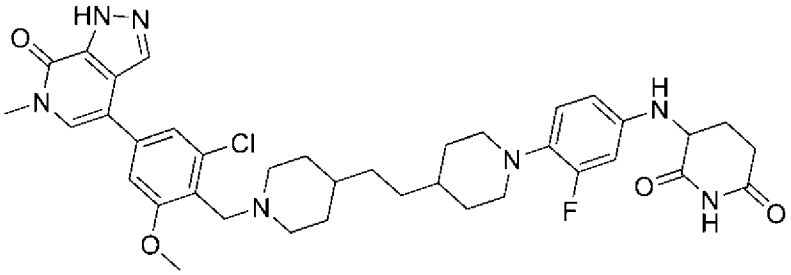
中添加3-溴哌啶-2,6-二酮(0.341 g，1.78 mmol)、$NaHCO_3$ (0.299 g，3.56 mmol)，且在50℃下攪拌反應混合物24h，同時藉由TLC及LCMS監測。用冰冷水(100 mL)淬滅反應物且用EtOAc (3×150 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗化合物。藉由正相管柱層析(100至200目矽膠，含50%至60%石油醚/乙酸乙酯作為溶離劑)純化粗化合物，得到呈棕色固體之4-(2-(1-(4-((2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)苯基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯**147-6** (0.25 g，0.451 mmol，76.03%產率，90%純度)。

【0895】 **步驟-5**：在0℃下向化合物4-[2-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-4-哌啶基]乙基]哌啶-1-甲酸三級丁基三級丁酯**147-6** (0.23 g，0.461mmol) 於CH_2Cl_2 (2 ml)中之經攪拌溶液添加三氟乙酸(1.05 g，9.22 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物2h，同時藉由TLC監測。完成後，在減壓下濃縮反應混合物，且用乙醚濕磨粗化合物，得到呈灰白色固體之3-[4-[4-[2-(4-哌啶基)乙基]-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮.TFA鹽**147-7** (0.2 g，0.347 mmol，50.93%產率，89%純度)。LCMS (ES^+): m/z 399.30 $[M+H]^+$。

【0896】 **步驟-6**：向3-[4-[4-[2-(4-哌啶基)乙基]-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮**147-7** (0.132 g，0.331 mmol)於甲醇(5 mL) DCE (5 mL)中之經攪拌溶液中添加4Å分子篩(0.1 g)、AcOH (0.019 g ，0.331mmol)及無水乙酸鈉 (0.054 g，0.663 mmol)。攪拌所得溶液10 min且添加2-氟-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛**147-8** (0.1 g，0.331 mmol)且在70℃下加熱反應混合物3h。使反應混合物冷卻至室溫，添加Siliabond氰基硼氫化物(0.1 g，1.659 mmol)且攪拌16 h，同時藉

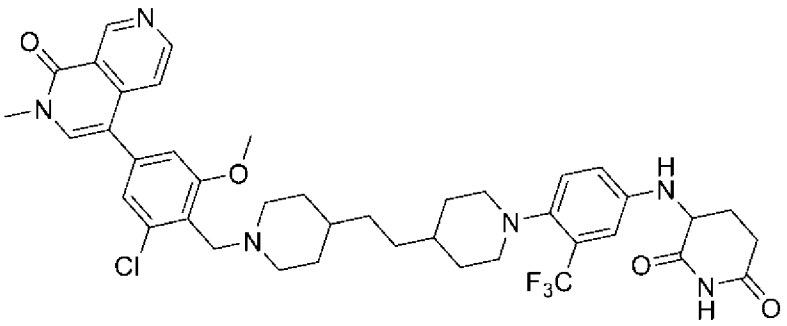
由LCMS監測。經由矽藻土床過濾反應物質，且在真空下濃縮濾液且藉由製備型HPLC純化，得到呈淺綠色固體之3-[4-[4-[2-[1-[[2-氟-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]-4-哌啶基]乙基]-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮.TFA鹽**化合物147** (0.04 g，14.48%產率，95.86%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.32 (s, 1H), 10.82 (s, 2H), 9.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.37-7.22 (m, 4H), 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.38 (bs, 1H), 4.38 (bs, 1H), 4.28 (bs, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.51-3.45 (m, 6H), 3.04-3.02 (m, 2H), 2.74-2.60 (m, 2H), 2.08-2.06 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 5H) 1.52-1.25 (m, 10H)。LCMS (ES$^+$): m/z 684.57 [M+H]$^+$。

【0897】 **化合物148**係按照**化合物147**之合成來製備



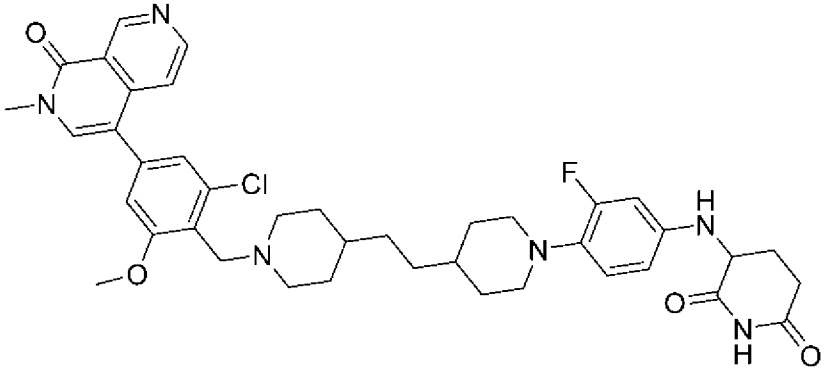
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) **δ** 14.45 (bs, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.92 (bs, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.58-6.45 (m, 2H), 4.49-4.37(m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.46-3.12 (m, 8H), 2.76-2.56 (m, 2H), 2.11-2.09 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 5H), 1.57-1.28 (m, 10H)。LCMS (ES$^+$): m/z 718.53 [M+H]$^+$。

【0898】 **化合物149**係按照**化合物147**之合成來製備



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.76 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.03 - 6.82 (m, 2H), 4.53 - 4.28 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.48 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.18 (q, J = 11.4, 10.9 Hz, 2H), 2.86 - 2.53 (m, 6H), 2.07 (dt, J = 8.8, 4.3 Hz, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 3H), 1.68 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.58 - 1.35 (m, 2H), 1.25 (s, 8H)。LCMS (ES$^+$): m/z 779.7 [M+H]$^+$。

【0899】 **化合物150**係按照**化合物147**之合成來製備

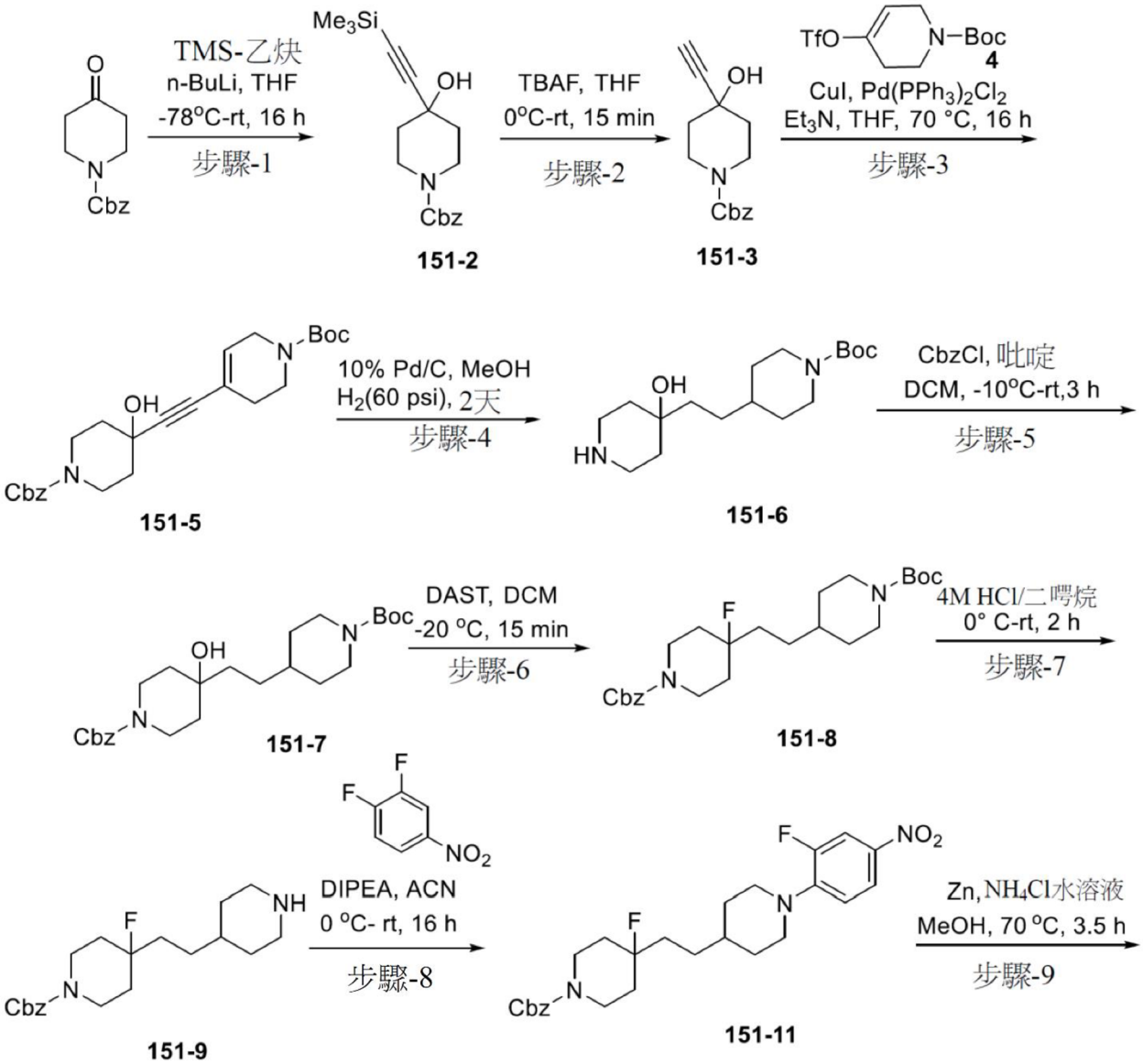


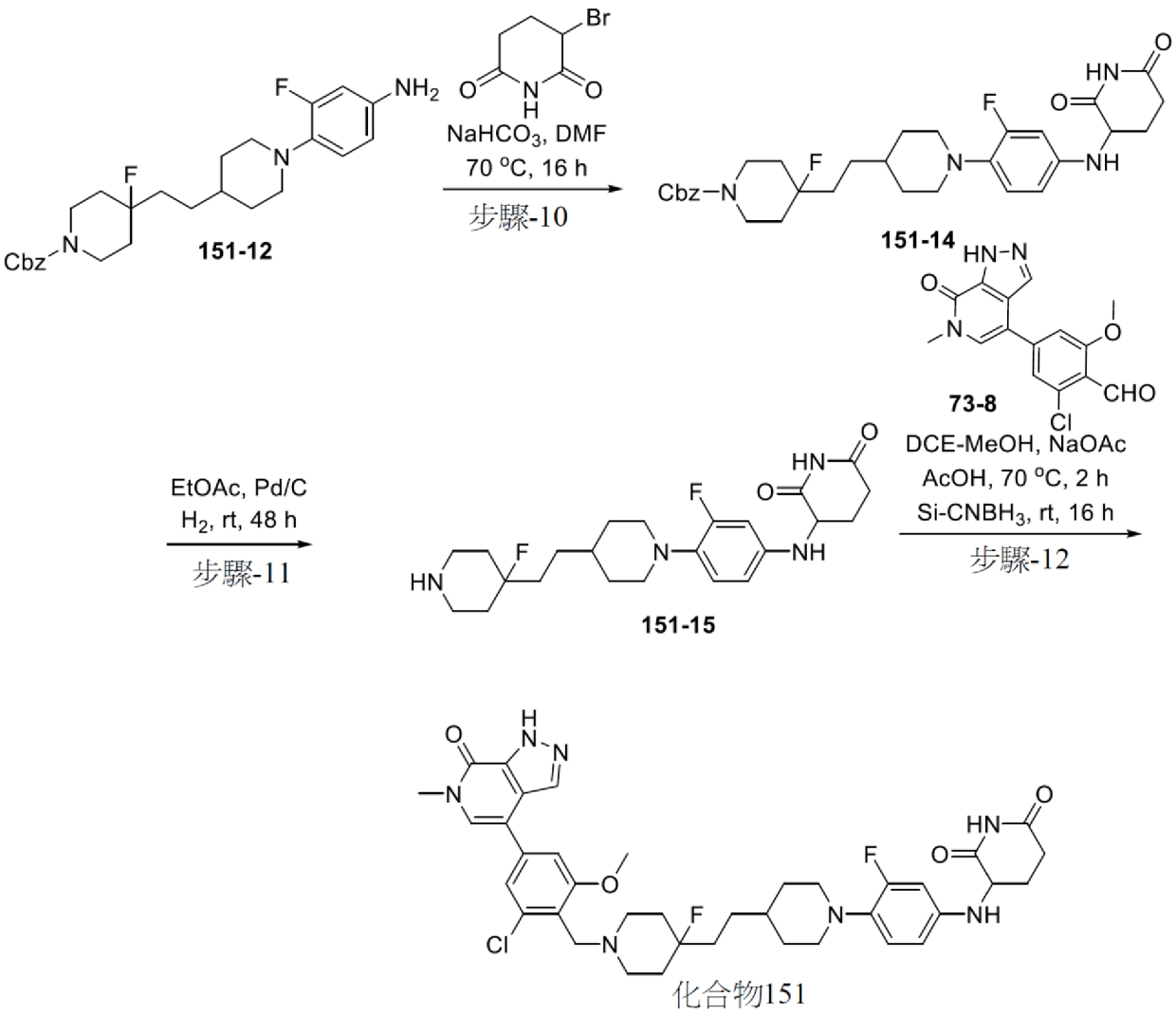
^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 10.77 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.73 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.81 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.51-6.47 (m, 1H), 6.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.26-4.24 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.59 (s, 5H), 3.09 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 2H), 2.07 (t, J = 11.1 Hz, 3H), 1.84-1.82

(m, 1H), 1.67-1.59 (m, 4H), 1.15-1.05 (m, 11H)。LCMS (ES^+): m/z 729.5 $[M+H]^+$。

【0900】

化合物151之合成：





步驟-1：在-78℃下向TMS-乙炔(12.63 g，128.6 mmol)於THF (250 mL)中之經攪拌溶液中添加正丁基鋰(2.5 M於己烷中) (51.4 mL，128.6 mmol)且在-78℃下攪拌30 min。隨後在-78℃下向其中逐滴添加4-側氧基哌啶-1-甲酸苯甲酯(25 g，107.2 mmol)於THF (50 mL)中之溶液且在相同溫度下攪拌1 h。隨後經16 h使反應混合物升溫至室溫，同時藉由TLC監測反應進展。反應完成後，將其藉由添加氯化銨飽和溶液(50 mL)淬滅且使用EtOAc (2×100 mL)進行萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發。

【0901】 **步驟-2**：在0℃下向4-羥基-4-(2-三甲基矽烷基乙炔基)哌啶-1-甲酸苯甲酯**151-2** (50.0 g，150.8 mmol)於THF (400 mL)中之經攪拌溶

液中添加TBAF (1M於THF中) (150.8 mL，150.8 mmol)，且經15 min使反應混合物升溫至室溫，同時藉由TLC監測反應進展。完成後，向其中添加氯化銨飽和溶液(100 mL)且使用乙酸乙酯(2×100 mL)進行萃取。隨後將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。

【0902】 **步驟-3**：在添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2.03 g，2.89 mmol)、三乙胺(105.3g, 1040 mmol)及CuI (1.10 g，5.78 mmol)之前，使氬氣吹掃通過4-乙炔基-4-羥基-哌啶-1-甲酸苯甲酯**151-3** (15.0 g，57.8 mmol)及4-(三氟甲基磺醯基氧基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯**151-4** (19.17 g，57.8 mmol)於THF (150 mL)中之溶液持續10分鐘。隨後在70℃下攪拌反應混合物16 h；同時藉由LCMS及TLC監測反應進展。完成後，將其冷卻至環境溫度且向其中添加水(100 mL)。使用乙酸乙酯(2×50 mL)進行萃取；將合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由矽膠管柱層析(使用230至400目矽膠，0至100%乙酸乙酯於石油醚中之梯度溶離)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之所需化合物4-[2-(1-苯甲氧基羰基-4-羥基-4-哌啶基)乙炔基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯**151-5** (38 g，86.3 mmol，89%產率，99%純度)。LCMS (ES^+): m/z 463.3 $[M+Na]^+$。

【0903】 **步驟-4**：向4-[2-(1-苯甲氧基羰基-4-羥基-4-哌啶基)乙炔基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯**151-5** (10 g，22.7 mmol)於MeOH (100 mL)中之經攪拌溶液中添加10% Pd/C (5 g)且在H_2氛圍(60 psi壓力)下攪拌反應混合物48 h，同時藉由LCMS監測反應進展。反應完成後，經由矽藻土濾出催化劑且用MeOH (50 mL×2)洗滌。在減壓下蒸發合併之有機層，得到呈黃色黏稠油狀物之粗化合物4-[2-(4-羥基-4-哌啶基)乙基]哌啶-

1-甲酸三級丁酯**151-6** (7.0 g，22.4 mmol，定量產率，82%純度)。

【0904】 **步驟-5**：在-10℃下向4-[2-(4-羥基-4-哌啶基)乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**151-6** (6.5 g，20.81 mmol)及吡啶(3.29 g，41.62 mmol)於DCM (65 mL)中之經攪拌溶液逐滴添加氯甲酸苯甲酯(50%於甲苯中) (5.32 g，31.21 mmol)，且經3 h使反應混合物升溫至室溫。在起始物質完全耗盡之後(如LCMS所指示)，在減壓下移除揮發物且將殘餘物溶於THF (25 mL)中。隨後向其中添加1N NaOH水溶液(60 mL)且在室溫下攪拌反應混合物1 h。隨後使用乙酸乙酯(2×50 mL)進行萃取，將合併之有機層用鹽水溶液(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(230至400目矽膠，使用0至100%乙酸乙酯於石油醚中之梯度溶離)純化殘餘物，得到呈黏稠油狀物之4-[2-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)乙基]-4-羥基-哌啶-1-甲酸苯甲酯(3.8 g，8.40 mmol，40.9%產率，98%純度)。

【0905】 **步驟-6**：在-20℃下向4-[2-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)乙基]-4-羥基-哌啶-1-甲酸苯甲酯**151-7** (4.7 g，10.52 mmol)於DCM (50 mL)中之經攪拌溶液中添加DAST (2.54 g，15.79 mmol)，且在相同溫度下攪拌反應混合物15 min，同時藉由TLC監測反應進展。反應完成後，將其藉由添加碳酸氫鈉飽和溶液(40 mL)淬滅且使用DCM (2×50 mL)進行萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由矽膠管柱層析(230至400目矽膠，使用0至100%乙酸乙酯於石油醚中之梯度溶離)純化所得粗物質，得到呈淺黃色液體之4-[2-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)乙基]-4-氟-哌啶-1-甲酸苯甲酯**151-8** (3.7 g，7.17 mmol，78%產率，86%純度)。

【0906】 **步驟-7**：在0℃下向4-[2-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)乙基]-4-氟-哌啶-1-甲酸苯甲酯**151-8** (3.7 g，8.25 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之經攪拌溶液中添加4M HCl於1,4-二噁烷(18.5 mL)中之溶液，且經2 h使使反應混合物升溫至室溫，同時藉由TLC監測反應進展。反應完成後，在減壓下蒸發揮發物，且向殘餘物中添加二乙醚(20 mL)。將其攪拌15 min，且過濾所獲得之固體，用二乙醚(5 mL×2)洗滌且乾燥，得到呈白色固體之所需化合物4-氟-4-[2-(4-哌啶基)乙基]哌啶-1-甲酸苯甲酯**151-9** (3.2 g HCl鹽，8.06 mmol，定量產率，97%純度)。LCMS (ES^+): m/z 349.44 $[M+H]^+$。

【0907】 **步驟-8**：向4-氟-4-[2-(4-哌啶基)乙基]哌啶-1-甲酸苯甲酯**151-9** (3.7 g，9.61 mmol)於乙腈(30 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (8.27 mL，48.0 mmol)且攪拌15 min，之後添加1,2-二氟-4-硝基-苯**151-10** (1.68 g，26.85 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16 h，同時藉由TLC監測反應進展。完成後，向其中添加碳酸氫鈉飽和溶液(50 mL)且使用乙酸乙酯(3×50 mL)進行萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由矽膠管柱層析(230至400目，使用0至100%乙酸乙酯於石油醚中之梯度溶離)純化所得粗物質，得到呈黃色固體之4-氟-4-[2-[1-(2-氟-4-硝基-苯基)-4-哌啶基]乙基]哌啶-1-甲酸苯甲酯**151-11** (3.4 g，6.76 mmol，73%產率，97%純度)。LCMS (ES^+): m/z 488.45 $[M+H]^+$。

【0908】 **步驟-9**：在室溫下向4-氟-4-[2-[1-(2-氟-4-硝基-苯基)-4-哌啶基]乙基]哌啶-1-甲酸酯**151-11** (3.4 g，6.97 mmol)於MeOH (22 mL)中之經攪拌溶液中添加鋅粉(5.93 g，90.65 mmol)及氯化銨水溶液(5.60 g，

104.55 mmol，於10 mL水中)。在70℃下攪拌反應混合物3.5 h，同時藉由LCMS及TLC監測反應進展。完成後，將其冷卻至室溫且經由矽藻土床濾出鋅粉。將其用MeOH (10 mL×2)洗滌，且在減壓下蒸發濾液。將水(30 mL)添加至殘餘物中且使用EtOAc (30 mL×2)進行萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(230至400目矽膠，使用0至100%乙酸乙酯於石油醚中之梯度溶離)純化所得粗物質，得到呈淺棕色固體之所需化合物4-[2-[1-(4-胺基-2-氟-苯基)-4-哌啶基]乙基]-4-氟-哌啶-1-甲酸苯甲酯**151-12** (2.8 g，5.94 mmol，85.12%產率，97%純度)。

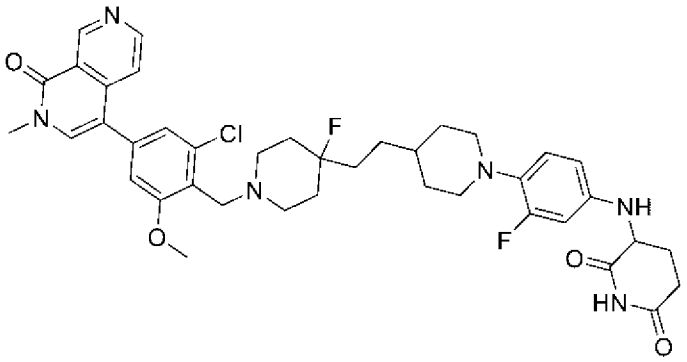
【0909】 **步驟-10**：向4-[2-[1-(4-胺基-2-氟-苯基)-4-哌啶基]乙基]-4-氟-哌啶-1-甲酸苯甲酯**151-12** (2.8 g，6.12 mmol)於DMF (28 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(3.08 g，36.72 mmol)及3-溴哌啶-2,6-二酮(7.05 g，36.72 mmol)。在密封管中於70℃攪拌反應混合物16 h，同時藉由TLC監測反應進展。反應完成後，將其冷卻至室溫且向其中添加碳酸氫鈉飽和溶液(25 mL)。使用乙酸乙酯(3×70 mL)進行萃取；將合併之有機層用水(50 mL×2)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(230至400目矽膠，使用0至100%乙酸乙酯於石油醚中之梯度溶離)純化粗化合物，得到呈紫色固體之所需化合物4-[2-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]-4-哌啶基]乙基]-4-氟-哌啶-1-甲酸苯甲酯**151-14** (2.46 g，4.15 mmol，67.86%產率，96%純度)。LCMS (ES^+): m/z 435.34 $[M+H]^+$。

【0910】 **步驟-11**：向4-[2-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]-4-哌啶基]乙基]-4-氟-哌啶-1-甲酸苯甲酯(0.58 g，1.02 mmol)於

EtOAc (4 mL)及THF (2 mL)中之經攪拌溶液中添加10% Pd/C (108 mg)；且在氫氣氛圍(氣球)下攪拌反應混合物48 h。反應完成後(如LCMS所指示)，經由矽藻土濾出催化劑且用EtOAc (10 mL×2)洗滌。在減壓下濃縮濾液且乾燥殘餘物，得到呈黏稠棕色油狀物之粗產物3-[3-氟-4-[4-[2-(4-氟-4-哌啶基)乙基]-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(435 mg，0.821 mmol，80.48%產率，82%純度)。LCMS (ES^+): m/z 435.34 $[M+H]^+$。

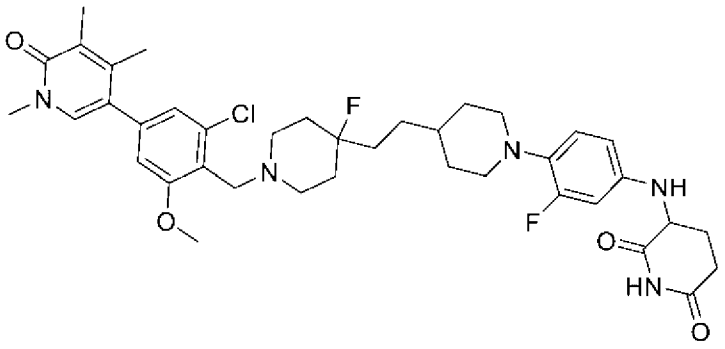
【0911】 步驟-12：向3-[3-氟-4-[4-[2-(4-氟-4-哌啶基)乙基]-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(0.479 g，1.1 mmol)於MeOH (12 mL)及DCE(12 mL)中之經攪拌溶液中添加NaOAc (0.272 g，3.31 mmol)、MS (0.35 g)及AcOH (0.132 g，2.2 mmol)。隨後向其中添加2-氯-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛(0.35 g，1.1 mmol)且在80℃下攪拌反應物質3 h。隨後將其冷卻至0℃且接著向其中添加Si-$CNBH_3$ (0.347 g，5.5 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16 h。其隨後經由矽藻土墊過濾且用DCE-MeOH (1:1；3×5 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化所獲得之粗物質，得到所需化合物3-[4-[4-[2-[1-[[2-氯-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基] 甲基]-4-氟-4-哌啶基]乙基]-1-哌啶基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮(TFA鹽) (63 mg，0.073 mmol，6.60%產率，98.34%純度)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.28-1.48 (m, 5H); 1.60-2.10 (m, 10H); 2.55-2.80 (m, 2H); 3.10-3.45 (m, 8H); 3.62 (s, 3H); 4.03 (s, 3H); 4.25-4.32 (m, 1H); 4.45-4.60 (m, 2H); 6.40-6.60 (m, 2H); 6.80-7.10 (m, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.72 (s, 1H); 8.21 (s, 1H); 9.12 & 9.32 (two bs, 1H); 10.80 (s, 1H); 14.35 (bs, 1H)。LCMS (ES^+): m/z 736.53 $(M + H)^+$。

【0912】 **化合物152**係按照**化合物151**之合成來製備



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.80-1.40 (m, 6H); 1.50-1.90 (m, 10H); 2.04-2.10 (m, 1H); 2.30-2.42 (m, 2H); 2.52-2.60 (m, 1H); 2.62-2.78 (m, 3H); 3.05-3.12 (m, 2H); 3.59 (s, 3H); 3.64 (s, 2H); 3.86 (s, 3H); 4.20-4.30 (m, 1H); 5.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 6.40 (dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 8.8 Hz, 1H); 6.49 (dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 15.2 Hz, 1H); 6.81 (t, J = 9.2 Hz, 1H); 7.09 (s, 1H); 7.14 (s, 1H); 7.52 (d, J = 5.6 Hz, 1H); 7.92 (s, 1H); 8.73 (d, J = 5.6 Hz, 1H); 9.44 (s, 1H); 10.78 (s, 1H)。LCMS (ES$^+$): m/z 747.35 [M+H]$^+$。

【0913】 **化合物153**係按照**化合物147**之合成來製備

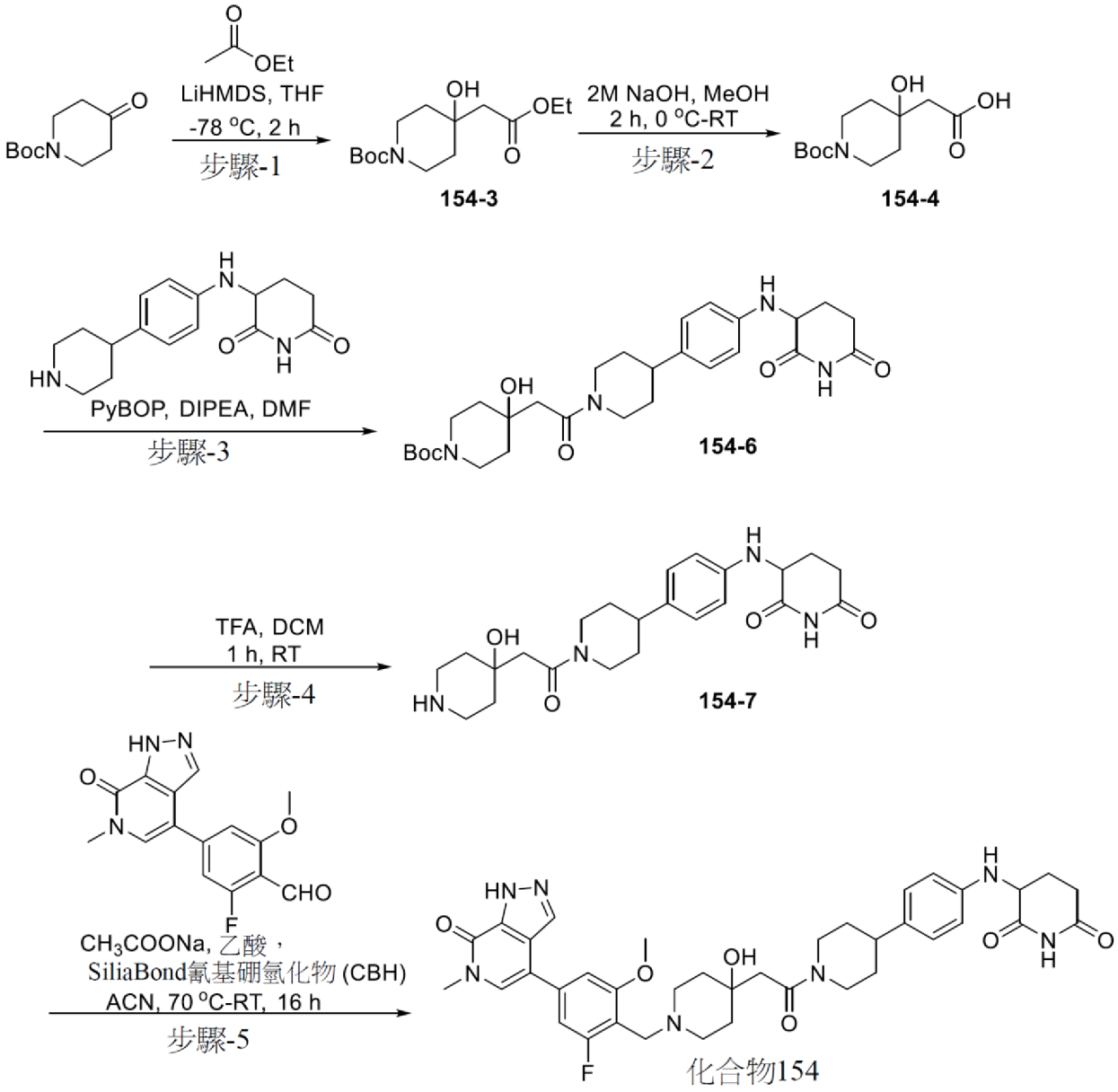


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.77 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.51-6.47 (m, 1H), 6.41-6.39 (m, 1H), 5.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.38-4.24 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.09 (d, J = 10.5 Hz,

2H), 2.72-2.57 (m, 6H), 2.37-2.32 (m, 2H), 2.08 (s, 7H), 1.90-1.89 (m, 1H), 1.84-1.54 (m, 8H), 1.31-1.16 (m, 5H)。LCMS (ES^+): m/z 724.20 $[M+H]^+$。

【0914】

化合物154之合成：



步驟-1：在惰性氛圍下，在-78℃下，向雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(1.68 g，10.04 mmol，11 mL)於THF (5 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加乙酸乙酯(1.33 g，15.06 mmol，1.47 mL)。攪拌反應混合物30分鐘。隨

後將含4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(2 g，10.04 mmol)之THF (5 mL)添加至反應混合物。在-78℃下攪拌反應混合物1 h。藉由TLC監測反應進展；反應完成後，用水(20 mL)稀釋反應混合物且用CH_2Cl_2 (2 × 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，獲得呈無色油狀物之4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-羥基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(2 g，6.96 mmol，69.34%產率)。

【0915】 **步驟-2**：在0℃下向4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-羥基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，3.48 mmol)於MeOH:H_2O (4:1，20 mL)中之經攪拌溶液中添加氫氧化鈉(139.19 mg，3.48 mmol，65.35 μL)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌1 h。藉由TLC監測反應進展；反應完成後，在減壓下移除溶劑。用水(50 mL)稀釋殘餘物且用二乙醚(2×50 mL)萃取。用濃HCl (pH約3至4)酸化水層且用DCM (50 mL×3)萃取。將合併之有機層經Na_2SO4乾燥，且在減壓下濃縮，獲得呈無色油狀物之2-(1-三級丁氧基羰基-4-羥基-4-哌啶基)乙酸(800 mg，2.78 mmol，79.79%產率，90%純度)。

【0916】 **步驟-3**：向2-(1-三級丁氧基羰基-4-羥基-4-哌啶基)乙酸(250 mg，964.14 umol)之經攪拌溶液中添加二異丙基乙胺(747.65 mg，5.78 mmol，1.01 mL)，且在室溫下攪拌反應混合物10 min。將HATU (476.57 mg，1.25 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下繼續攪拌16 h。反應完成後，將反應混合物倒入冰水中且用乙酸乙酯萃取，將有機層經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由管柱層析，使用2% MeOH/DCM純化粗物質，得到4-[2-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-4-羥基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(380 mg，718.83 μmol，74.56%

產率)。LCMS (ES^+): m/z 529.52 $[M+H]^+$。

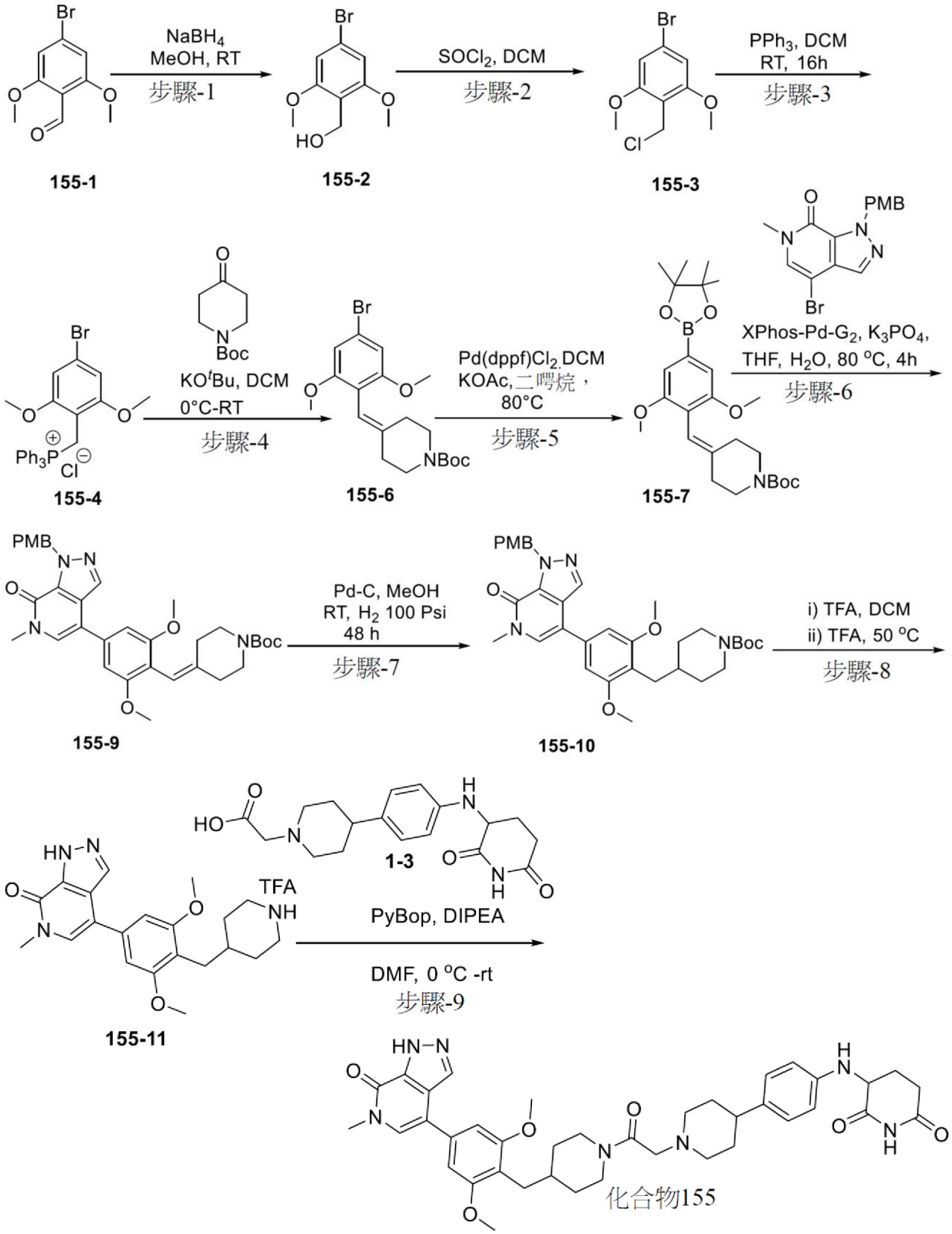
【0917】 **步驟-4**：向4-[2-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-4-羥基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(150 mg，283.75 μmol)於DCM (5 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(323.53 mg，2.84 mmol，218.60 μL)且在室溫下攪拌反應混合物1 h。反應完成後，在真空下蒸發揮發物，將粗物質與甲苯共蒸餾且用二乙醚濕磨，獲得3-[4-[1-[2-(4-羥基-4-哌啶基)乙醯基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(140 mg，174.85 μmol，61.62%產率，82%純度)。LCMS (ES^+): m/z 529.52 $[M+H]^+$。

【0918】 **步驟-5**：向2-氟-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛(59.56 mg，197.68 μmol)之經攪拌溶液中添加無水乙酸鈉(48.65 mg，593.05 μmol，31.80 μL)及乙酸(11.87 mg，197.68 μmol，11.31 μL)，且在75℃下攪拌反應混合物4 h。將SiliaBond氰基硼氫化物(CBH) (200 mg，197.68 μmol)添加至反應混合物中，且在室溫下繼續攪拌16 h。反應完成後，在真空下蒸發揮發物且藉由製備型HPLC純化粗化合物，獲得3-[4-[1-[2-[1-[[2-氟-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]-4-羥基-4-哌啶基]乙醯基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(20.4 mg，24.12 μmol，12.20%產率，97.89%純度)。LCMS (ES^+): m/z 714.56 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.40-1.60 (m, 3H), 1.70-2.00 (m, 7H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 4H), 2.65-2.80 (m, 2H), 3.00-3.40 (m, 5H), 3.62 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.20-4.35 (m, 3H), 4.40-4.60 (m, 2H), 6.55-6.65 (m, 2H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 10.85 (s,

1H), 14.25 (bs, 1H)。

【0919】

化合物155之合成：



步驟-1：在0℃下向4-溴-2,6-二甲氧基-苯甲醛(5 g，20.49 mmol)於甲醇(70 mL)中之經攪拌溶液中分批添加硼氫化鈉(1.16 g，38.03 mmol)且使反應混合物在室溫下攪拌1 h，同時藉由TLC監測反應。完成後，用H_2O (100 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (2×100 mL)萃取。用Na_2SO_4乾燥經合併之有機層且在減壓下蒸發溶劑。藉由管柱層析(100至200目矽膠，20% EtOAc/石油醚)純化粗化合物，得到呈白色固體之(4-溴-2,6-二甲氧基苯基)甲醇(4.95 g，88.37%產率，90 %純度)。

【0920】 **步驟-2**：在0℃下向(4-溴-2,6-二甲氧基-苯基)甲醇(4.95 g，20.03 mmol)於DCM (50 mL)中之經攪拌溶液中緩慢添加亞硫醯氯(4.76 g，40.06 mmol)，且隨後使反應混合物在室溫下攪拌3 h，同時藉由TLC監測。完成後，在減壓下移除溶劑且將粗物質與甲苯共蒸餾，得到呈白色固體之5-溴-2-(氯甲基)-1,3-二甲氧基苯(4.9 g，92.1%產率，95%純度)。

【0921】 **步驟-3**：在室溫下向5-溴-2-(氯甲基)-1,3-二甲氧基-苯(4.9 g，18.45 mmol)於DCM (50 mL)中之經攪拌溶液中添加三苯基膦(5.8 g，22.14 mmol)且在相同溫度下繼續攪拌16 h，同時藉由TLC監測反應。完成後，過濾所沈澱之固體且用20% EtOAc/石油醚濕磨，得到呈白色固體之氯化(4-溴-2,6-二甲氧基苯甲基)三苯基鏻(8.0 g，82.3%產率，90%純度)。

【0922】 **步驟-4**：向氯化(4-溴-2,6-二甲氧基-苯基)甲基-三苯基鏻(3.0 g，7.6 mmol)於IPA (30 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀顆粒(1.18 g，8.55 mmol)，接著添加4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.7 g，8.55 mmol)，且隨後使反應混合物在70℃下攪拌16 h，同時藉由TLC監測反

應。完成後，用H_2O (100 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (2×100 mL)萃取。經Na_2SO_4乾燥經合併之有機層且在減壓下蒸發溶劑。藉由管柱層析(100至200目矽膠，含10% EtOAc/石油醚作為溶離劑)純化粗化合物，得到呈膠質固體之4-[(4-溴-2,6-二甲氧基-苯基)亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.0 g，42.6%產率，90%純度)。

【0923】 步驟-5：向4-[(4-溴-2,6-二甲氧基-苯基)亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.0 g，2.43 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(0.9235 g，3.64 mmol)及乙酸鉀(0.714 g，7.27 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之經脫氣(用氬氣)溶液中添加Pd(dppf)Cl_2.DCM複合物(0.2368 g，0.29 mmol)且在80℃下攪拌4 h，同時藉由TLC及LCMS監測反應。4h之後，用水(100 ml)淬滅反應物質且用EtOAc (2×100 ml)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈棕色膠質固體之粗化合物4-[[2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.1 g，52.6 %產率，59%純度)。LCMS (ES^+): m/z 459.27 $[M+H]^+$。(二羥硼酸酯)LCMS (ES^+): m/z 360.31 $[M+H]^+$。

【0924】 步驟-6：使用氬氣使4-[[2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁基三級丁酯(1.1 g，2.39 mmol)、4-溴-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(0.832 g，2.39 mmol)及無水磷酸三鉀(1.01 g，4.78 mmol)於THF (18mL)、水(2 mL)中之混合物脫氣30 min，之後添加X-phos-Pd-G2 (0.094 g，0.1197 mmol)。在80℃下攪拌反應物質4 h，同時藉由TLC及LCMS監測反應。經由矽藻土床過濾反應物質且用EtOAc充分洗滌床。將合併之濾液用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析

(Devisil矽膠，80% EtOAc/石油醚)純化粗化合物，得到呈淺黃色固體之4-[[2,6-二甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.5 g，82%純度)。LCMS (ES^+): m/z 601.21 $[M+H]^+$。

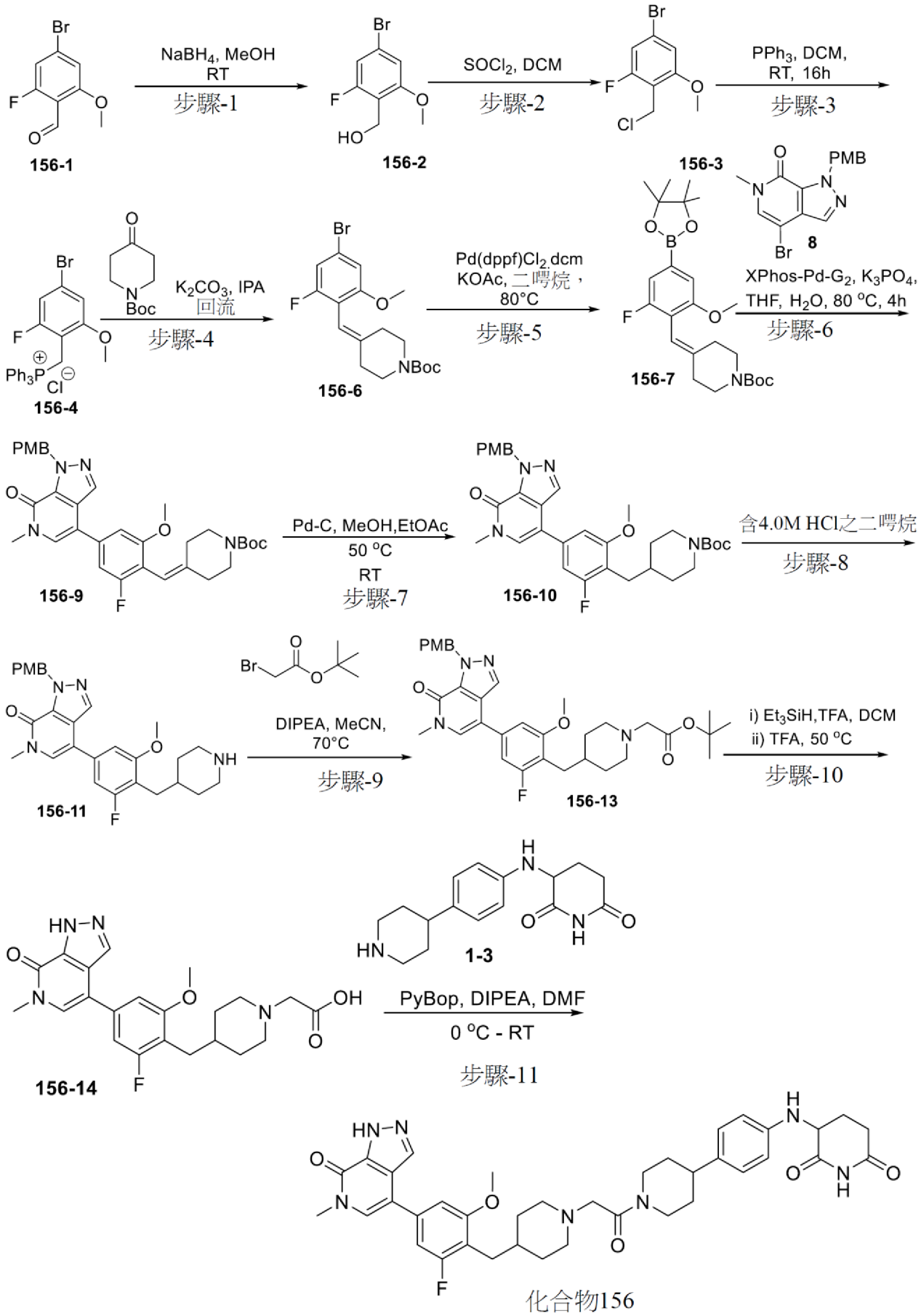
【0925】 **步驟-7**：在室溫下向鋼反應釜中4-[[2,6-二甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]亞甲基] 哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.2 g，0.33 mmol)於甲醇(5 mL)中之經攪拌溶液中添加10%濕Pd-C (0.2 g)且填充H_2氣體(100 PSI)，使反應混合物攪拌20 h，同時藉由TLC及LCMS監測反應。完成後，經矽藻土床過濾反應物質，且用EtOAc (10 mL)及MeOH (10 mL)充分洗滌該床。蒸發經合併之濾液且用二乙醚濕磨粗物質，得到呈白色固體之4-[[2,6-二甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.170 g，92.38%純度)。LCMS (ES^+): m/z 603.09 $[M+H]^+$。

【0926】 **步驟-8**：在室溫下向4-[[2,6-二甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.17 g，0.28 mmol)於DCM (0.5 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(1.27 g，11.2 mmol)持續2 h，同時藉由TLC及LCMS監測反應。完成後，蒸發溶劑且再將新鮮三氟乙酸(2.96 g，25.96 mmol，2 mL)添加至粗物質中且使反應混合物在50℃下攪拌3 h，同時藉由LCMS監測反應。完成後，蒸發溶劑且使粗物質與甲苯共蒸餾，得到呈棕色固體之4-[3,5-二甲氧基-4-(4-哌啶基甲基)苯基]-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮TFA鹽(0.150 g，68.01%純度，062)。LCMS (ES^+): m/z 383.41 $[M+H]^+$。

【0927】 **步驟-9**：向4-[3,5-二甲氧基-4-[[1-(2,2,2-三氟乙醯基)-4-哌啶基]甲基]苯基]-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(0.075 g，0.106 mmol)於DMF (3 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.1522 g，1.18 mmol)，接著在0℃下添加2-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-1-哌啶基]乙酸(0.0608 g，0.106 mmol)及PyBOP (0.153 g，0.294 mmol)，且隨後使反應混合物在室溫下攪拌16 h，同時藉由LCMS監測反應。完成後，經由GENVAC蒸發溶劑，且藉由製備型HPLC純化粗樣本，得到呈淺棕色固體之3-[4-[1-[2-[4-[[2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(0.0243 g，26.42%產率，95.09%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.23 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (s, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.58 (bs, 1H), 4.34-4.26 (m, 4H), 3.87 (s, 6H), 3.61 (s, 3H), 3.11-2.98 (m, 6H), 2.74-2.56 (m, 6H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 6H), 1.63 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H),1.31-1.19 (m, 2H)。LCMS (ES$^+$): m/z 710.36 [M+H]$^+$。

【0928】

化合物156之合成


NaBH4, MeOH
RT
步驟-1
SOCl2, DCM
步驟-2
PPh3, DCM,
RT, 16h
步驟-3
156-1
156-2
156-3
K2CO3, IPA
回流
步驟-4
156-4
156-6
Pd(dppf)Cl2.dcm
KOAc, 二噁烷，
80°C
步驟-5
XPhos-Pd-G2, K3PO4,
THF, H2O, 80 °C, 4h
步驟-6
156-7
8
Pd-C, MeOH,EtOAc
50 °C
RT
步驟-7
156-9
156-10
含4.0M HCl之二噁烷
步驟-8
DIPEA, MeCN,
70°C
步驟-9
156-11
156-13
i) Et3SiH,TFA, DCM
ii) TFA, 50 °C
步驟-10
1-3
PyBop, DIPEA, DMF
0 °C - RT
步驟-11
156-14
化合物156

步驟-1：在0℃下向4-溴-2-氟-6-甲氧基-苯甲醛(5 g，42.92 mmol)於甲醇(60 mL)中之經攪拌溶液中分批添加硼氫化鈉(2.46 g，32.51 mmol)且使反應混合物在室溫下攪拌1 h，同時藉由TLC監測反應。完成後，用H_2O (100 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (2×150 mL)萃取。用Na_2SO_4乾燥經合併之有機層且在減壓下蒸發溶劑。藉由管柱層析(100至200目矽膠，20% EtOAc/石油醚)純化粗化合物，得到呈白色固體之(4-溴-2-氟-6-甲氧基-苯基)甲醇(9.5 g，95%純度)。

【0929】**步驟-2**：在0℃下向(4-溴-2-氟-6-甲氧基-苯基)甲醇(9.5 g，40.42 mmol)於DCM (30 mL)中之經攪拌溶液中緩慢添加亞硫醯氯(15.69 g，131.88 mmol)，且隨後使反應混合物在室溫下攪拌3h，同時藉由TLC監測反應。完成後，在減壓下移除溶劑且將粗物質與甲苯共蒸餾，得到呈白色固體之5-溴-2-(氯甲基)-1-氟-3-甲氧基-苯(9.0 g，95%純度)。

【0930】**步驟-3**：在室溫下向5-溴-2-(氯甲基)-1-氟-3-甲氧基-苯(9.0 g，35.5 mmol)於DCM (50 mL)中之經攪拌溶液中添加三苯基膦(13.97 g，53.25 mmol)且在相同溫度下繼續攪拌16h，同時藉由TLC監測反應。完成後，過濾所沈澱之固體且用20% EtOAc/石油醚濕磨，得到呈白色固體之(4-溴-2-氟-6-甲氧基-苯基)甲基-三苯基鏻(15 g，81.9 %產率，95%純度)。

【0931】**步驟-4**：向(4-溴-2-氟-6-甲氧基-苯基)甲基-三苯基鏻(11 g，22.32 mmol)於IPA (30 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(4.42 g，31.98 mmol)，接著添加4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(6.37 g，31.98 mmol)，且隨後使反應混合物在70℃下攪拌16 h，同時藉由TLC監測。完成後，用H_2O (100 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (2×150 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發。藉由管柱層析(100至200目矽

膠，含10% EtOAc/石油醚作為溶離劑)純化粗化合物，得到呈白色固體之4-[(4-溴-2-氟-6-甲氧基-苯基) 亞甲基] 哌啶-1-甲酸三級丁酯(4 g，43.64%產率，90%純度)。LCMS (ES^+): m/z 400 $[M+H]^+$。

【0932】 **步驟-5**：向4-[(4-溴-2-氟-6-甲氧基-苯基)亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(4 g，9.99 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(3.82 g，15.03 mmol)及乙酸鉀(2.95 g，30.06 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之經脫氣(用氬氣)溶液中添加Pd(dppf)Cl_2. DCM複合物(0.98 g，1.20 mmol)且在80℃下攪拌4 h，同時藉由TLC及LCMS監測反應。4h之後，用水(200 ml)淬滅反應物質且用EtOAc (2×200 ml)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈棕色膠質固體之粗化合物4-[[2-氟-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(6 g，47%純度)。

【0933】 **步驟-6**：使用氬氣使4-[[2-氟-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，2.68 mmol)、4-溴-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(0.93 g，2.41 mmol)及無水磷酸三鉀(1.14 g，5.36 mmol)於THF (18 mL)、水(2 mL)中之混合物脫氣30 min，之後添加X-phos-Pd-G2 (0.0526 g，0.067 mmol)。在80℃下攪拌反應物質4 h，同時藉由TLC及LCMS監測反應。經由矽藻土床過濾反應物質且用EtOAc充分洗滌床。將合併之濾液用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析(Devisil矽膠，80% EtOAc/石油醚)純化粗化合物，得到呈灰白色固體之4-(2-氟-6-甲氧基-4-(1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲亞基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.6 g，38 %產率，64%純度)。LCMS (ES^+): m/z 589.32 $[M+H]^+$。

【0934】 **步驟-7**：向4-[[2-氟-6-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.6 g，1.02 mmol)於甲醇(5 mL)及EtOAc (5 mL)中之經攪拌溶液中添加10% Pd/C (0.6 g)且使用氫氣球氣囊保持氫氣，並使反應混合物在50℃下攪拌16 h，同時藉由TLC及LCMS監測反應。完成後，經矽藻土床過濾反應物質，且用EtOAc及MeOH充分洗滌該床。蒸發合併之濾液且藉由管柱層析(Devisil矽膠，50% EtOAc/石油醚)純化粗物質，得到呈白色固體之4-[[2-氟-6-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.3 g，92.7%純度)。LCMS (ES^+): m/z 591.29 $[M+H]^+$。

【0935】 **步驟-8**：在0℃下將含4.0 M HCl之1,4-二噁烷(2 mL)添加至4-[[2-氟-6-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.3 g，0.507 mmol)且使反應混合物在室溫下攪拌3 h，同時藉由TLC及LCMS監測反應。完成後，蒸發溶劑且將粗物質與甲苯共蒸餾，得到呈棕色固體之4-[3-氟-5-甲氧基-4-(4-哌啶基甲基)苯基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮鹽酸鹽(0.25 g，86.92%產率，99.5%純度，021)。LCMS (ES^+): m/z 491.77 $[M+H]^+$。

【0936】 **步驟-9**：向4-[3-氟-5-甲氧基-4-(4-哌啶基甲基)苯基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮鹽酸鹽(0.2 g，0.355 mmol，021)於CH_3CN (5 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.3165 g，2.45 mmol)，接著添加2-溴乙酸三級丁酯(79.80 mg，0.409 mmol)，且隨後使反應混合物回流4 h，同時藉由TLC監測反應。完成後，用水(50 ml)淬滅反應物質且用EtOAc (2×50 ml)萃取。合併之有機層經無水

Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析(devisil矽膠，70% EtOAc/石油醚)純化粗物質，得到呈膠質固體之2-[4-[[2-氟-6-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]-1-哌啶基]乙酸三級丁酯(0.2 g，48.4%純度)。LCMS (ES^+): m/z 605.95 $[M+H]^+$。

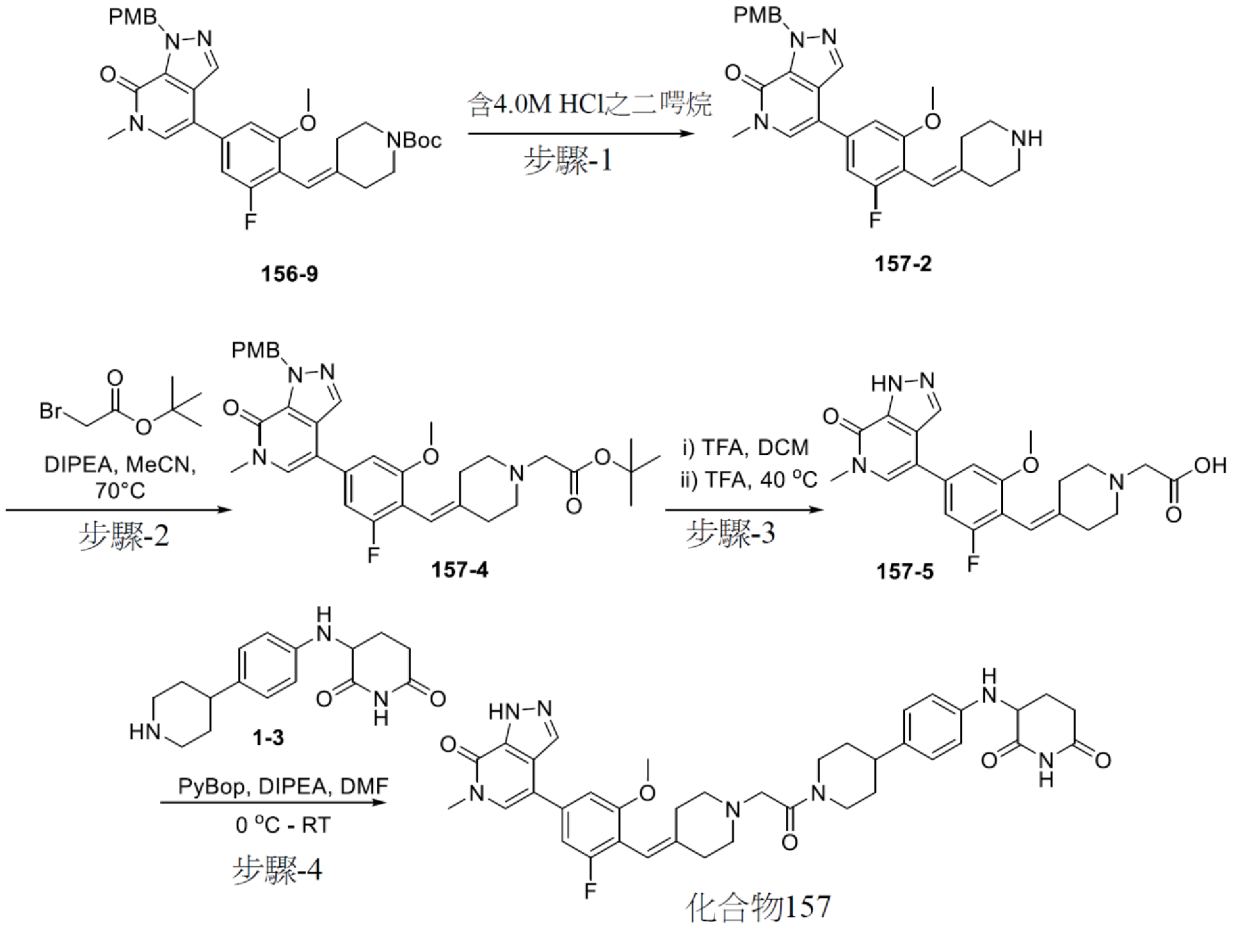
【0937】 **步驟-10**：向2-[4-[[2-氟-6-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]-1-哌啶基]乙酸三級丁酯(0.1 g，0.165 mmol)之懸浮液中添加三乙基矽烷(57.69 mg，0.496 mmol)，接著添加TFA (0.377 g，3.31 mmol)，且使反應混合物在室溫下攪拌3 h，同時藉由TLC監測。因為TLC指示三級丁基裂解，在真空下移除TFA，且再次添加新鮮TFA (0.377 g，3.31 mmol)，且使反應混合物在50℃下攪拌4 h，同時藉由LCMS監測反應。完成後，移除TFA且使粗物質與甲苯共蒸餾，得到呈棕色固體之2-[4-[[2-氟-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]-1-哌啶基]乙酸.TFA鹽(0.05 g，35.46%產率，77%純度)。LCMS (ES^+): m/z 429.33 $[M+H]^+$。

【0938】 **步驟-11**：在0℃下向2-[4-[[2-氟-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]-1-哌啶基]乙酸TFA鹽(0.05 g，0.076 mmol，062)於DMF (3 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.090 g，0.696 mmol)、3-[4-(4-哌啶基)苯胺基]哌啶-2,6-二酮TFA鹽(0.046.80 g，0.116 mmol，061)，接著添加PyBOP (91.17 g，0.1752 mol)，且使反應混合物在室溫下攪拌16 h，同時藉由LCMS監測反應。完成後，使用GENVAC移除溶劑且藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈棕色固體之3-[4-[1-[2-[4-[[2-氟-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]-1-哌啶基]乙醯基]-4-哌啶基]苯胺基] 哌啶-2,6-二酮TFA鹽(0.0395 g，98.09%純度)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.04 (s,

1H), 10.77 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.09-7.07 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.64-6.60 (m, 2H), 4.46-4.16 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.48 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.39-2.89 (m, 4H), 2.73-2.59 (m, 5H), 2.07-2.06 (m, 1H), 1.88-1.39 (m, 10H)。LCMS (ES^-): m/z 696.51 $[M-H]^-$。

【0939】

化合物157之合成：



步驟1：在0℃下將含4.0 M HCl之1,4-二噁烷(2 mL)添加至4-[[2-氟-6-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.350 g，0.594 mmol)且使反應混合物在室溫下攪拌3 h，同時藉由TLC監測反應。完成後，蒸發溶劑且使粗物質與甲苯共蒸餾，得到呈淺棕色固體之4-[3-氟-5-甲氧基-4-(4-亞哌

啶基甲基)苯基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮鹽酸鹽(0.35 g，99%純度)。LCMS (ES^+): m/z 489.69 $[M+H]^+$。

【0940】 **步驟-2**：向4-[3-氟-5-甲氧基-4-(4-亞哌啶基甲基)苯基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮鹽酸鹽(0.350 g，0.623 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.5560 g，4.30 mmol)，接著添加2-溴乙酸三級丁酯(0.154 g，0.788 mmol)，且使反應混合物回流4 h，同時藉由TLC監測反應。完成後，用水(50 ml)淬滅反應物質且用EtOAc (2×75 ml)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析(Devisil矽膠，70% EtOAc/石油醚)純化粗物質，得到呈白色固體之2-[4-[[2-氟-6-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]亞甲基]-1-哌啶基]乙酸三級丁酯(0.3 g，90%純度)。

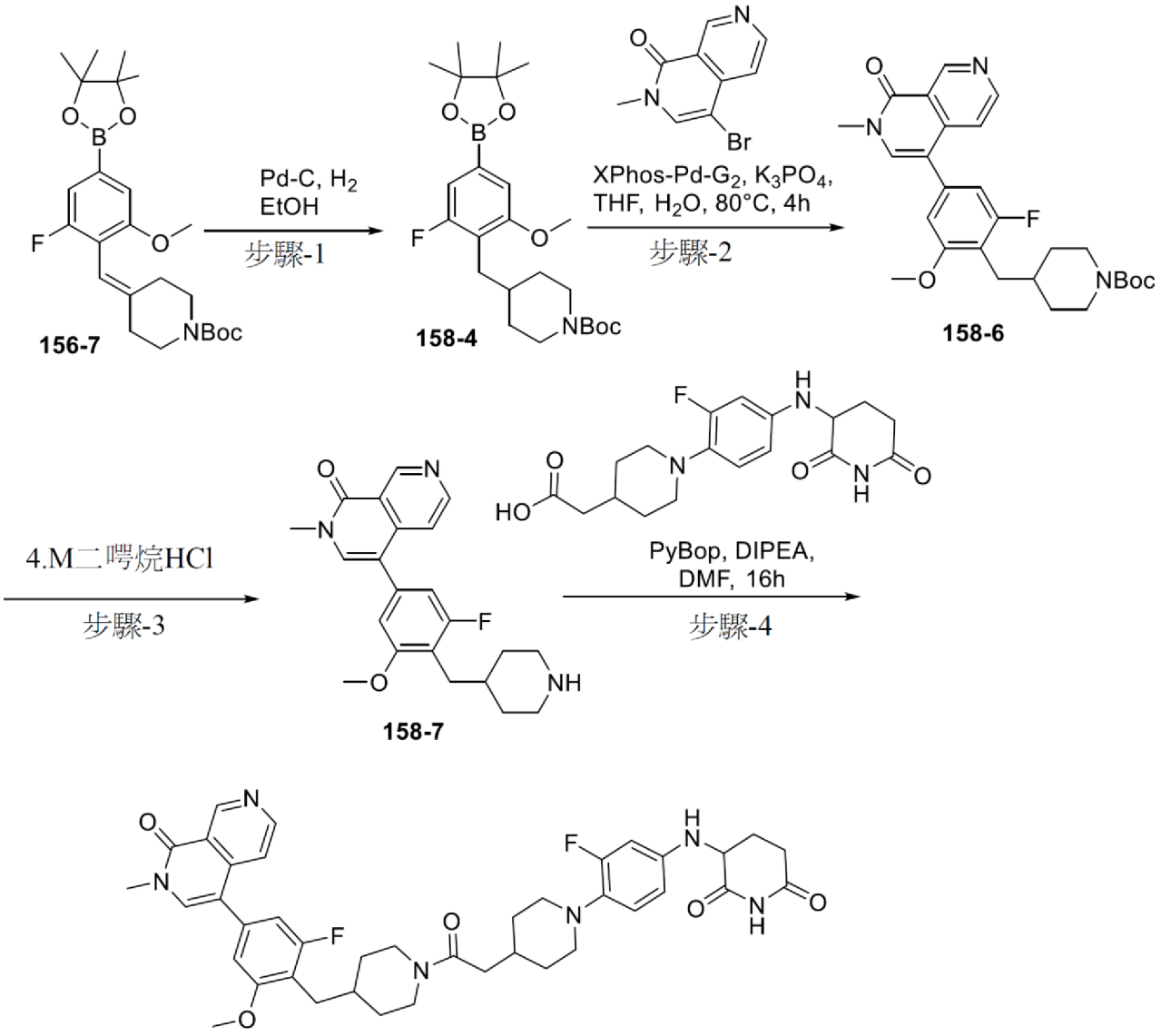
【0941】 **步驟-3**：向2-[4-[[2-氟-6-甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]亞甲基]-1-哌啶基]乙酸三級丁酯(0.2 g，0.332 mmol)於DCM (0.5 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (0.756 g，6.63 mmol)且繼續攪拌3 h，同時藉由TLC及LCMS監測反應。完成後，在真空下移除TFA且再次添加TFA (0.7559 g，6.63 mmol)，且使反應混合物在40℃下攪拌3 h，同時藉由TLC及LCMS監測反應。完成後，移除TFA且使粗物質與甲苯共蒸餾，得到呈棕色固體之2-[4-[[2-氟-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]-1-哌啶基]乙酸.TFA鹽(0.05 g，35.46%產率，77%純度)。LCMS (ES^+): m/z 427.28 $[M+H]^+$。

【0942】 **步驟-4**：在0℃下向2-[4-[[2-氟-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側

氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]亞甲基]-1-哌啶基]乙酸(0.120 g，0.183 mmol，062)於DMF (3 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.2171 g，1.68 mmol)、3-[4-(4-哌啶基)苯胺基]哌啶-2,6-二酮(0.1122 g，0.279 mmol，061)，接著添加PyBOP (0.2185 g，0.419 mmol)，且使反應混合物在室溫下攪拌16 h，同時藉由LCMS監測。在使用GENVAC移除溶劑後且藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈棕色固體之3-[4-[1-[2-[4-[[2-氟-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]亞甲基]-1-哌啶基]乙醯基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮TFA鹽(0.0317 g，98.17%純度, 061)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.24 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.10-6.94 (m, 4H), 6.64-6.61 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.53-4.26 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.43-3.01 (m, 5H), 2.78-2.54 (m, 5H), 2.50-2.33 (m, 2H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 3H), 1.58-1.45 (m, 2H)。LCMS (ES$^+$): m/z 696.58 $[M+H]^+$。

【0943】

化合物158之合成



化合物158

步驟-1：使4-[[2-氟-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，2.24 mmol)於乙醇(3 mL)中之經攪拌混合物脫氣10分鐘，接著添加濕10%鈀/碳(1 g)。在氫氣球壓力下在室溫下攪拌反應混合物16 h。藉由TLC及LCMS監測反應進展。反應完成後，經由矽藻土床過濾反應混合物且用乙醇洗滌。在真空下移除濾液，得到呈棕色半固體之4-[[2-氟-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**158-4** (0.6 g，56.74%產率，57%純度)。LCMS指示在室溫下之二羥硼酸酯質量：2.97 min LCMS

(ES$^+$): m/z 450 [M+H]$^+$。(M+Na質量主導)及在室溫下之二羥硼酸質量：1.66 min LCMS (ES$^+$): m/z 268 [M+H]$^+$。(M-100質量主導)。

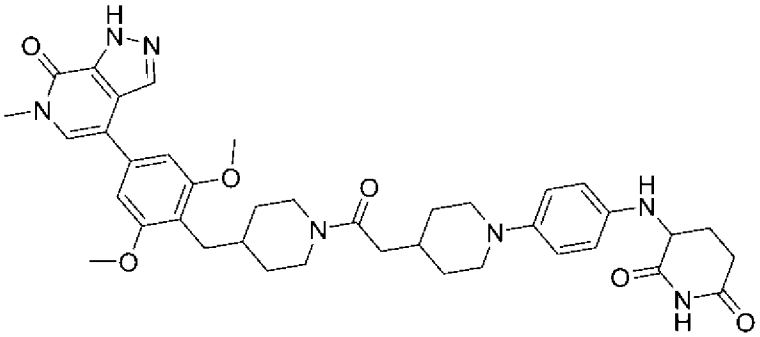
【0944】**步驟-2**：向4-溴-2-甲基-2,7-萘啶-1-酮**158-5** (0.5g, 2.09 mmol) 於THF (5 mL)及水(1 mL)中之經攪拌溶液中添加 4-[[2-氟-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**158-4** (0.1 g，2.09 mmol)及磷酸三鉀(1.1 g，5.23 mmol) 。將所得混合物用N_2脫氣15分鐘，添加Pd-Xphos-G2 (0.082 g，0.105 mmol)且在100℃下加熱4 h，同時藉由LCMS及TLC監測。經由矽藻土床過濾反應混合物。用(2×50 ml)乙酸乙酯洗滌矽藻土床。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈棕色固體之4-[[2-氟-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-萘啶-4-基)苯基]甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.100 mg，0.058 mmol，27.56%產率，27.76%純度)。LCMS (ES$^+$): m/z 482.52 [M+H]$^+$。

【0945】**步驟-3**：在室溫下將4-[[2-氟-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-萘啶-4-基)苯基]甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，1.04 mmol)於4M二噁烷HCl (1.5 ml)中之溶液攪拌1 h，同時藉由TLC及LCMS監測。1h之後，將反應混合物濃縮至乾燥。藉由逆相(使用C18管柱，含0.1%甲酸/MeCN:H_2O緩衝液)管柱層析來純化粗化合物，得到呈黃色固體之4-[3-氟-5-甲氧基-4-(4-哌啶基甲基)苯基]-2-甲基-2,7-萘啶-1-酮HCl (0.4g, 0.948 mmol，91.26%產率，99%純度)。LCMS (ES$^+$): m/z 382.28 [M+H]$^+$。

【0946】步驟-4：在N_2下，於0℃向4-[3-氟-5-甲氧基-4-(4-哌啶基甲基)苯基]-2-甲基-2,7-萘啶-1-酮鹽酸鹽**158-7** (0.1 g，0.262 mmol)於無水DMF (2 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.102 g，0.787 mmol)及2-

(1-(4-((2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)-2-氟苯基)哌啶-4-基)乙酸**158-8** (0.096 g，0.262 mmol)。使反應混合物在室溫下升溫且添加PyBop (0.164 g，0.315 mmol)，在添加PyBop之後，在室溫下攪拌反應混合物16h，同時藉由TLC及LCMS監測。在減壓下濃縮反應混合物以獲得粗產物。藉由製備型HPLC純化粗物質，得到呈黃色固體之3-[3-氟-4-[4-[2-[4-[[2-氟-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-喏啶-4-基)苯基]甲基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮.TFA鹽**化合物158** (0.114 g，0.134 mmol，51.10%產率，98.81%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.96-6.91 (m, 3H), 6.64-6.53 (m, *J* = 15.8 Hz, 2H), 4.37 (bs, 2H), 3.87 (s, 5H), 3.60 (s, 3H), 3.37 (s, 4H), 2.96 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.76-2.59 (m, 4H), 2.33 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 5H), 1.67-1.58 (m, 4H), 1.18-1.05 (m, 2H)。LCMS (ES$^+$): m/z 727.31 [M+H]$^+$。

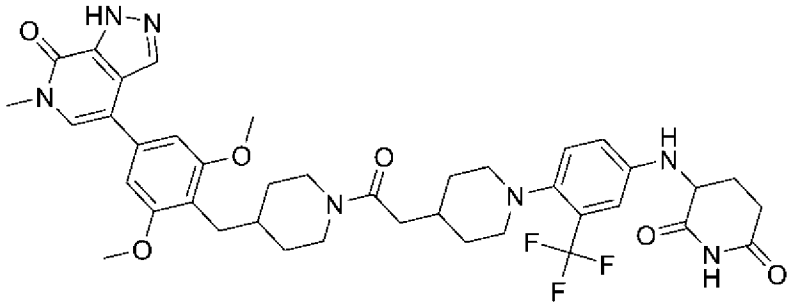
【0947】 **化合物159**係按照**化合物158**之合成來製備



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.31 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.76 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.35 (bs,1H), 4.41-4.33 (m, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.61 (m, 7H), 2.97-2.74 (m, 1H), 2.73-2.70 (m, 1H), 2.67-2.56 (m, 3H), 2.49

(m, 2H), 2.10-2.01 (m,2H), 1.93-1.87 (m, 3H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 4H), 1.19-1.03 (m, 3H)。LCMS (ES^+): m/z 710.65 $[M+H]^+$。

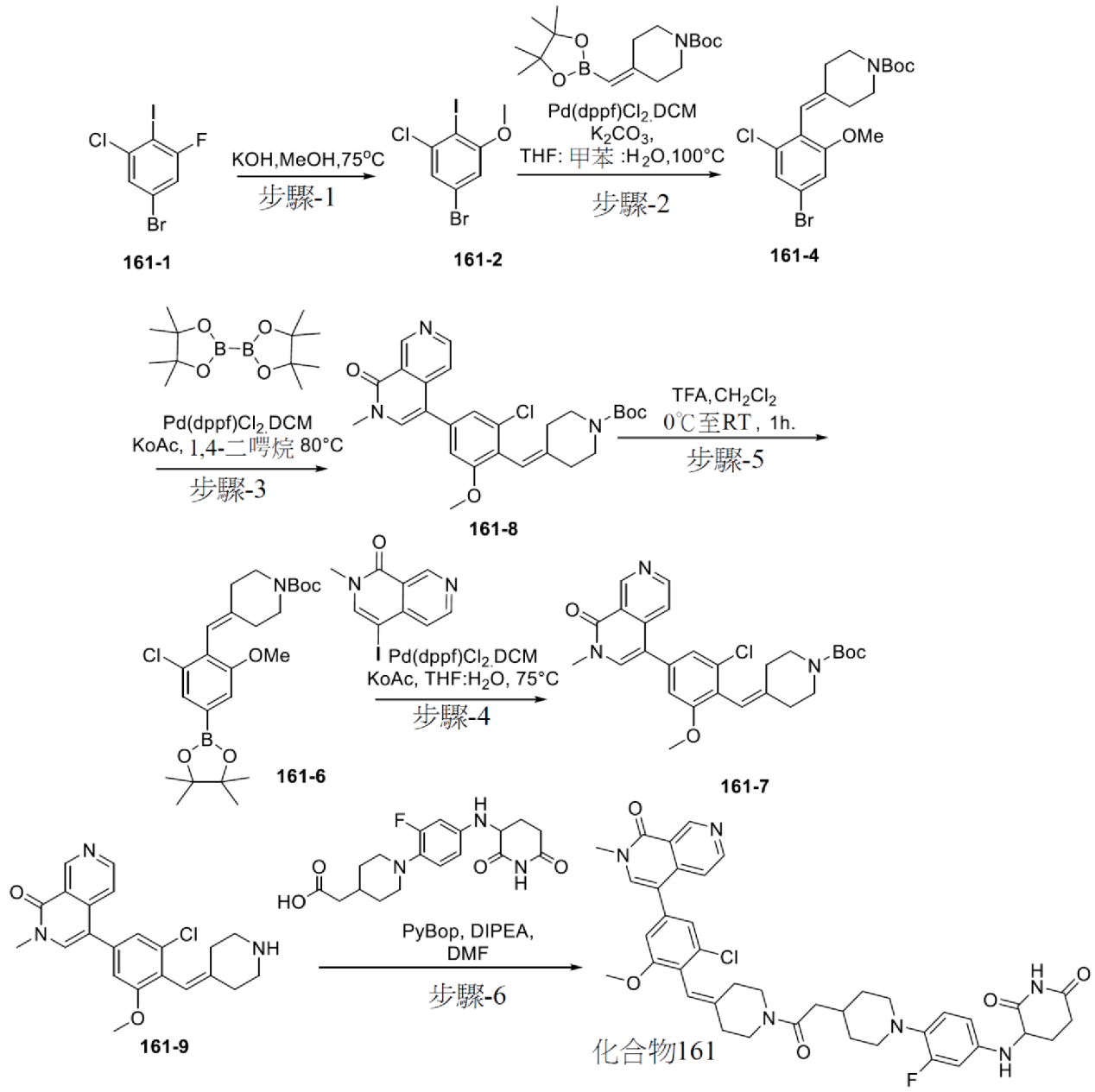
【0948】 **化合物160**係按照**化合物158**之合成來製備



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 14.26 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.91-6.84 (m, 4H), 6.15 (bs, 1H), 4.39-4.326 (m, 2H), 3.84 (s, 7H), 3.61 (s, 3H), 2.92-254 (m, 10H), 2.33-2.26 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.91-1.68 (m, 5H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.29-0.98 (m, 4H)。LCMS (ES^+): m/z 779.07 $[M+H]^+$。

【0949】

合成化合物161



步驟-1：使用加料漏斗向KOH (1.25 g，22.37 mmol)於甲醇(50 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加含5-溴-1-氯-3-氟-2-碘-苯**161-1** (5 g，14.91 mmol)之甲醇(15 ml)且回流36 h，同時藉由TLC監測反應。將反應物質濃縮至乾燥，且用水(100 ml)淬滅殘餘物並用乙酸乙酯(2×100 ml)萃取。將有機層用鹽水(50 ml)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。用正戊烷(2×50 mL)濕磨粗化合物，獲得呈無色固體之5-溴-1-氯-2-碘-3-甲氧基-苯(3.1 g，53.87%產率，95%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H)。

【0950】 **步驟-2**：在配備有氬氣氣囊及隔膜之潔淨250 mLRM燒瓶中，添加5-溴-1-氯-2-碘-3-甲氧基-苯 **161-2** (5 g，14.39 mmol)、4-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.65 g，14.39 mmol)且溶於甲苯:二噁烷(1:1) (各20 mL)。添加K_2CO_3 (5.97 g，43.18 mmol)於水(10 ml)中之水溶液且使用氬氣將反應物質脫氣30 min，之後添加Pd(dppf)Cl_2.DCM (587.72 mg，0.720 mmol)。隨後在90℃下攪拌反應物質4 h，同時藉由TLC監測反應。經由矽藻土床過濾反應混合物，且用EtOAc充分洗滌該床。將合併之濾液用鹽水(50 ml)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由(100至200目矽膠及以10%乙酸乙酯/石油醚-純乙酸乙酯溶離之產物)管柱層析來純化粗化合物，得到呈膠質液體之4-[(4-溴-2-氯-6-甲氧基-苯基)亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**161-4** (2.2 g，33.01%產率，90%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.52 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.36 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.98 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)LCMS (ES^+): m/z 416.74 $[M+H]^+$. (-100片段主導)。

【0951】 **步驟-3**：向4-[(4-溴-2-氯-6-甲氧基-苯基)亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**161-4** (1 g，2.40 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊烷(0.731g, 2.88 mmol)及乙酸鉀(0.518 g，5.28 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之經脫氣(用氬氣)溶液中添加Pd(dppf)Cl_2.DCM (0.050 g，0.060 mmol)且在80℃下攪拌3 h，同時藉由TLC及LCMS監測反應。3h之後，用水(5 ml)淬滅反應物質且用EtOAc (2×10 ml)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈

棕色半固體之粗4-[[2-氯-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**161-6** (0.8 g，50.32%產率，70%純度)。LCMS (ES^+): m/z 463.81 $[M+H]^+$。

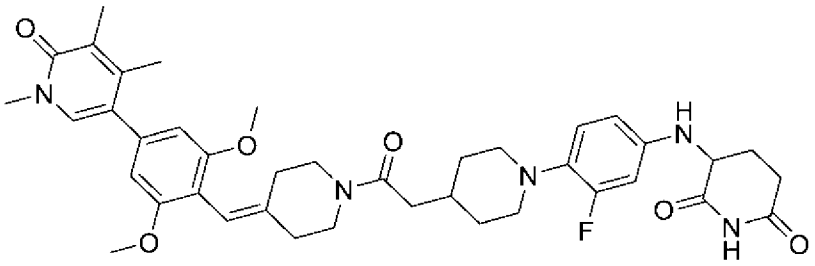
【0952】 **步驟-4**：使用氬氣將4-[[2-氯-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基]亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**161-6** (0.8 g，1.72 mmol)、4-碘-2-甲基-2,7-萘啶-1-酮(0.494 g，1.72 mmol)及乙酸鉀(0.423 g，4.31 mmol)於甲苯(10 mL):THF (10 mL):水(2 mL)中之混合物脫氣30 min，之後添加Pd(dppf)Cl_2.DCM (0.070 g，0.086 mmol)。在90℃下攪拌反應物質16h，同時藉由TLC及LCMS監測反應。經由矽藻土床過濾反應物質且用EtOAc充分洗滌該床。將合併之濾液用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由逆相管柱層析(0.1%甲酸水溶液/ACN)純化粗化合物，得到呈棕色固體之4-[[2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-萘啶-4-基)苯基]亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**161-8** (0.30 g，27.35%產率，90.00%純度)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.70 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 1.2 Hz 1H), 6.78 (d, *J* = 1.2 Hz 1H), 6.06 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.44 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.08 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H),1.47 (m, 9H))LCMS (ES^+): m/z 496.24 $[M+H]^+$。

【0953】 **步驟-5**：在0℃下向4-[[2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-萘啶-4-基)苯基]亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**161-8** (0.300 g，0.604 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (0.23 ml，3.02 mmol)，且在室溫下攪拌反應物1 h。在減壓下蒸發溶劑且與無水CH_2Cl_2 (3×20 ml)共蒸餾，得到粗化合物。用二乙醚濕磨粗化合物用，得到呈棕

色固體之4-[3-氯-5-甲氧基-4-(4-亞哌啶基甲基)苯基]-2-甲基-2,7-萘啶-1-酮.TFA鹽**9** (0.2 g，59.66%產率，92%純度)。LCMS (ES^+): m/z 396.32 $[M+H]^+$。

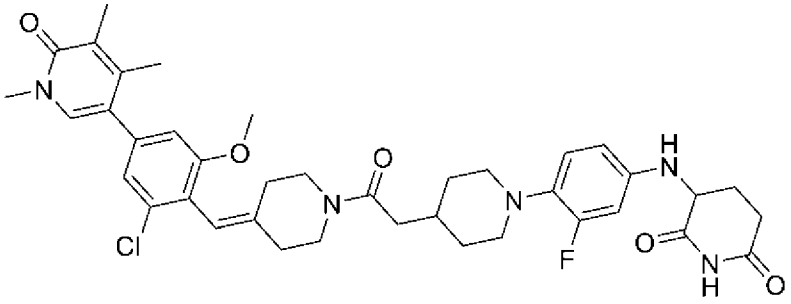
【0954】 **步驟6**：在0℃下向4-[3-氯-5-甲氧基-4-(4-亞哌啶基甲基)苯基]-2-甲基-2,7-萘啶-1-酮**161-9** (0.350 g，0.884 mmol)於無水DMF (3 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.343 g，2.65 mmol)，且攪拌反應混合物5 min。向反應混合物中添加2-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]-4-哌啶基]乙酸(0.321 g，0.884 mmol)，且再攪拌反應混合物15 min。添加PyBOP (0.552 g，1.06 mmol)且在室溫下繼續攪拌16 h。16h之後，使用genvac蒸發大部分DMF且藉由製備型HPLC純化粗化合物，得到呈淡黃色固體之3-[4-[4-[2-[4-[[2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-萘啶-4-基)苯基]亞甲基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-1-哌啶基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮 TFA鹽**化合物161** (0.528 g，69.35%產率，99.34%純度)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.31 (bs, 1H), 7.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 6.61-6.56 (m, 2H), 6.09-6.06 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.61-3.53 (m, 5H), 3.50-343 (m, 6H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 4H), 2.07-1.89 (m, 7H), 1.62-1.51 (m, 2H)。LCMS (ES^+): m/z 741.23 $[M+H]^+$。

【0955】 **化合物162**係按照**化合物161**之合成來製備



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.66-6.63 (m, 2H), 6.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 5.96 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 2.3 Hz, 6H), 3.56-3.45 (m, 11H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 3H), 2.07-1.92 (m, 14H), 1.60 (bs, 2H). LCMS (ES$^+$): m/z 714.43 [M+H]$^+$。

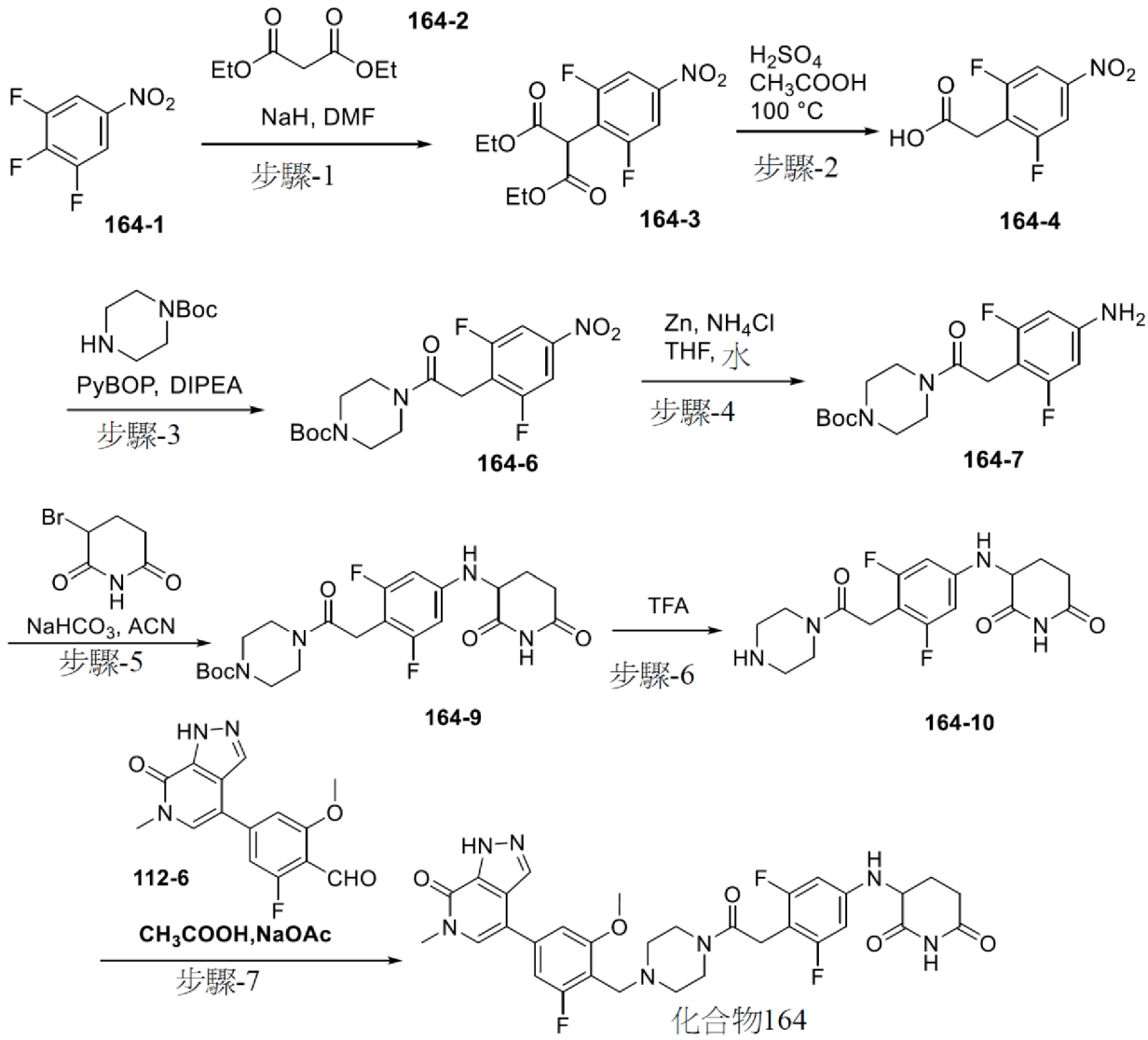
【0956】 **化合物163**係按照**化合物158**之合成來製備



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.34 (bs, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.68-6.56 (m, 2H), 6.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 3.80 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 3.58-3.45 (m, 11H), 2.73-2.56 (m, 2H), 2.41-2.32 (m, 3H), 2.07-1.93 (m, 14H), 1.63 (bs, 2H). **L**CMS (ES$^+$): m/z 718.09 [M+H]$^+$。

【0957】

164之合成：



步驟-1：在0℃下向氫化鈉(60%於礦物油中之分散液) (1.95 g，84.71 mmol)於DMF (60 mL)中之經攪拌溶液中添加丙烷二酸二乙酯(8.14 g，50.82 mmol，7.68 mL)且攪拌反應混合物1.5 h。在0℃下將所添加之1,2,3-三氟-5-硝基-苯(3 g，16.94 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液添加至反應混合物中且在室溫下攪拌反應混合物16 h。藉由TLC及LCMS監測反應進展。完成後，用冰淬滅反應混合物且藉由乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。將有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。真空濃縮有機層。藉由Davisil矽膠管柱層析，使用10%乙酸乙酯/石油醚來純化粗產物，得到所需產物2-(2,6-二氟-4-硝基苯基)丙二酸二乙酯(3.5 g，9.93

mmol，58.61%產率)。LCMS (ES^+): m/z 318.41 $[M+H]^+$。

【0958】 **步驟-2**：向2-(2,6-二氟-4-硝基-苯基)丙烷二酸二乙酯(1.7 g，5.36 mmol)於乙酸(17 mL)中之經攪拌溶液中添加硫酸(6.37 mL)，接著添加水(4.25 mL)，且在100℃下攪拌反應混合物12 h。藉由TLC及LCMS監測反應進展。反應完成後，真空濃縮反應混合物。將殘餘物溶於乙酸乙酯(150 mL)中且用水(20 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。將粗殘餘物溶於二乙醚中且用石油醚進行結晶。過濾所得固體且用正戊烷(2×10 mL)洗滌，得到2-(2,6-二氟-4-硝基苯基)乙酸(0.8 g，3.62 mmol，67.60%產率)。

【0959】 **步驟-3**：向2-(2,6-二氟-4-硝基-苯基)乙酸(0.8 g，3.68 mmol)及哌啶-1-甲酸三級丁酯(823.49 mg，4.42 mmol)於DMF (8 mL)中之經攪拌溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(2.86 g，22.11 mmol，3.85 mL)，且攪拌反應混合物5 min。將PyBOP (2.49 g，4.79 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下繼續攪拌16 h。藉由TLC及LCMS監測反應進展。完成後，用乙酸乙酯(2×75 mL)萃取反應混合物且用水(50 mL)洗滌。將有機層用鹽水溶液(50 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥並真空濃縮。使用管柱層析(Davisil矽膠)，使用5% MeOH/DCM作為溶離劑純化粗殘餘物，得到4-[2-(2,6-二氟-4-硝基-苯基)乙醯基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.8 g，1.76 mmol，47.89%產率，85%純度)。LCMS (ES^-): m/z 384.29 $[M - H]^-$

【0960】 **步驟-4**：向4-[2-(2,6-二氟-4-硝基-苯基)乙醯基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.8 g，2.08 mmol)於THF 12 mL)中之經攪拌溶液中添加鋅粉末(1.09 g，16.61 mmol)，接著添加氯化銨(888.37 mg，16.61 mmol)於水(6 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物4 h。藉由TLC監測反應進

展。反應完成後，經由矽藻土床過濾反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。將有機層用鹽水溶液(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮，得到4-[2-(4-胺基-2,6-二氟-苯基)乙醯基]哌啡-1-甲酸三級丁酯(0.7 g，866.68 μmol，41.75%產率，44%純度)。粗產物按原樣用於下一步驟，LCMS (ES$^+$): m/z 356.37 [M+H]$^+$。

【0961】 **步驟-5**：向4-[2-(4-胺基-2,6-二氟-苯基)乙醯基]哌啡-1-甲酸三級丁酯(0.8 g，2.25 mmol)於DMF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(283.67 mg，3.38 mmol)及3-溴哌啶-2,6-二酮(518.69 mg，2.70 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物16 h。藉由TLC及LCMS監測反應進展。完成後，將反應混合物倒入水(50 mL)中且用乙酸乙酯(2×75 mL)萃取。將有機層用鹽水溶液(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空濃縮。藉由管柱層析(Davisil矽膠，0至60%乙酸乙酯/石油醚)純化粗殘餘物，得到4-[2-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2,6-二氟-苯基]乙醯基]哌啡-1-甲酸三級丁酯(0.070 g，91.31 μmol，4.06%產率)。

LCMS (ES$^+$): m/z 467.09 [M+H]$^+$。

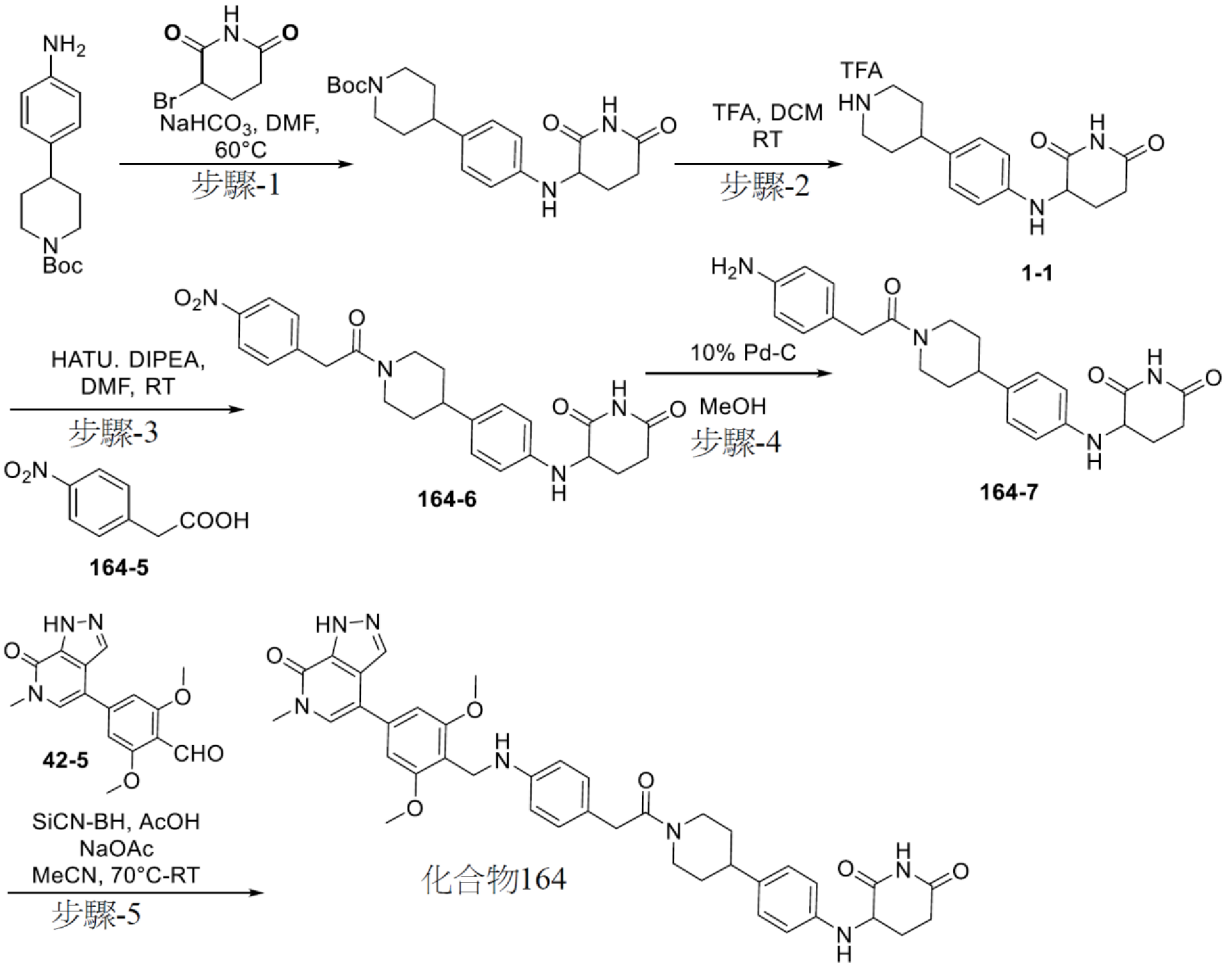
【0962】 **步驟-6**：向4-[2-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2,6-二氟-苯基]乙醯基]哌啡-1-甲酸三級丁酯(0.07 g，150.06 μmol)於DCM(3 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(171.10 mg，1.50 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16 h。藉由LCMS監測反應進展。反應完成後，真空濃縮反應混合物。將粗殘餘物與甲苯及乙腈共蒸餾且乾燥，得到呈TFA鹽形式之3-[3,5-二氟-4-(2-側氧基-2-哌啡-1-基-乙基)苯胺基]哌啶-2,6-二酮(0.08 g，91.52 μmol，60.99%產率)。LCMS (ES$^+$): m/z 367.20 [M + H]$^+$

【0963】 **步驟-7**：向2-氟-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并

[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛(0.05 g，120.40 μmol)及3-[3,5-二氟-4-(2-側氧基-2-哌啉-1-基-乙基)苯胺基]哌啶-2,6-二酮(71.56 mg，120.40 μmol)於乙腈中之經攪拌溶液中添加乙酸(7.23 mg，120.40 μmol，6.89 μL)及乙酸鈉(29.63 mg，361.19 μmol，19.37 μL)，且在75℃下攪拌反應混合物4 h。在0℃下將SiliaBond氰基硼氫化物(200 mg，120.40 μmol)添加至反應混合物中且在室溫下繼續攪拌2小時。藉由TLC及LCMS監測反應進展。完成後，真空蒸發揮發物且藉由製備型HPLC純化粗化合物，獲得呈TFA鹽形式之3-[3,5-二氟-4-[2-[4-[[2-氟-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]哌啉-1-基]-2-側氧基-乙基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(24 mg，31.21 μmol，25.92%產率，99.57%純度)。LCMS (ES$^-$): m/z 650.35 [M-H]$^-$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.85-1.95 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 3.00-3.40 (m, 8H), 3.63 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.20-4.60 (m, 5H), 6.35 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.87 (bs, 1H), 10.85 (s, 1H), 14.25 (bs, 1H)。

【0964】

化合物165之合成：



步驟-1：向4-(4-胺基苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(10 g，36.18 mmol)於DMF (50 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(18.24 g，217.10 mmol)，且接著添加4-溴哌啶-2,6-二酮(7.64 g，39.80 mmol)。使反應混合物在60℃下加熱16 h，同時藉由TLC監測反應。完成後，用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2×250 mL)萃取。經無水Na_2SO_4乾燥合併之有機層且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析(矽膠，230至400目，30% EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈灰色固體之4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(9 g，59.06%產率，92%純度)。LCMS (ES^+): m/z 388.34 $[M+H]^+$。

【0965】 **步驟-2**：向4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(5 g，12.90 mmol)於DCM (15 mL)中之經攪拌溶液中添加

TFA (14.71 g，129.04 mmol)且使反應混合物在室溫下攪拌反應2小時，同時藉由TLC監測反應。完成後，在減壓下蒸發溶劑。藉由逆相管柱層析，使用(C18/100 g管柱，使用0.1甲酸/MeCN:H_2O)純化所得粗物質，得到呈灰色固體之3-[4-(4-哌啶基)苯胺基]哌啶-2,6-二酮(3 g，47.50%產率，82%純度，061)。LCMS (ES^+): m/z 288.33 $[M+H]^+$。

【0966】 **步驟-3**：向4-((4-(哌啶-4-基)苯基)胺基)哌啶-2,6-二酮(0.6 g，2.09 mmol)於DMF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (1.62 g，12.53 mmol)且在室溫下攪拌5 min，之後添加**化合物164-5** (0.454 g，2.51 mmol)及HATU (1.59 g，4.18 mmol)。在添加之後，使反應混合物在室溫下攪拌4h，同時藉由TLC及LCMS監測反應。完成後，在減壓下蒸發溶劑。藉由管柱層析(230至300目矽膠及以50% EtOAc/石油醚溶離之產物)純化所得粗物質，得到呈白色固體之4-((4-(1-(2-(4-硝基苯基)乙醯基)哌啶-4-基)苯基)胺基)哌啶-2,6-二酮(0.350 g，33.49%產率，90%純度)。LCMS (ES^+): m/z 451.61 $[M+H]^+$。

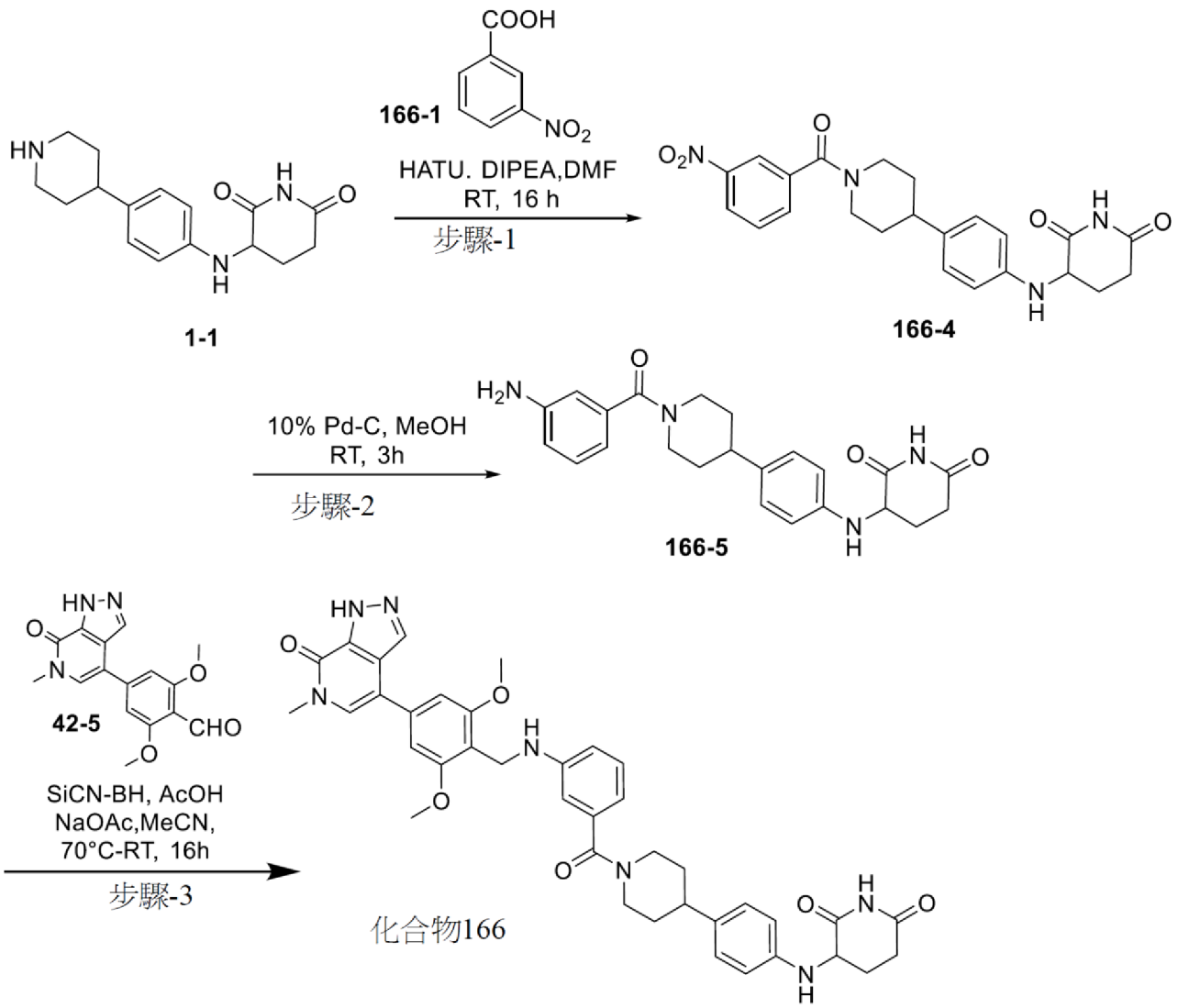
【0967】 **步驟-4**：向4-((4-(1-(2-(4-硝基苯基)乙醯基)哌啶-4-基)苯基)胺基)哌啶-2,6-二酮(0.350 g，0.077 mmol)於乙醇(10 mL)及甲醇(5 mL)混合物中之經攪拌溶液中添加濕10%鈀/碳(0.300 g，2.82 mmol)，且使其在氫氣(氣球壓力)下於室溫攪拌3h，同時藉由TLC監測反應。完成後，經由矽藻土床過濾反應混合物且用甲醇充分洗滌該床。在減壓下濃縮經合併之濾液，得到呈黑色黏性化合物之4-[4-[1-[2-(4-胺基苯基)乙醯基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(0.150 g，371.90%產率，81%純度)；LCMS (ES^+): m/z 421.19 $[M+H]^+$。

【0968】 **步驟-5**：向3-[4-[1-[2-(4-胺基苯基)乙醯基]-4-哌啶基]苯胺

基]哌啶-2,6-二酮(0.150 g，0.356 mmol)於乙腈(10 mL)中之經攪拌溶液中添加無水乙酸鈉(0.081 g，0.995 mmol)且接著添加添加乙酸(0.019 g，0.331 mmol)、分子篩(0.050 g)。攪拌所得溶液10 min，隨後添加 2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛(**42-5**，0.103 g，0.331 mmol)，且使反應混合物在70℃下攪拌3小時，接著使反應物質在室溫下冷卻且添加Si-CBH (0.096 g，1.66 mmol)，且繼續攪拌16 h，同時藉由LCMS及TLC監測反應。完成後，經由矽藻土床過濾反應物質，且用乙腈洗滌該床並濃縮溶劑。藉由製備型HPLC純化粗殘餘物，得到呈灰白色固體之3-[4-[1-[2-[4-[[2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基胺基]苯基]乙醯基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮.TFA鹽(0.046 g，16.58%產率，99.51%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.44 (bs, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.11-7.09 (m, 2H), 6.92-6.89 (m, 6H), 6.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.51 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.29-4.24 (m, 3H), 4.07-4.03 (m, 1H), 4.01 (s, 6H), 3.81-3.61 (m, 5H), 3.01 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 3H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.68 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.35-1.32 (m, 2H)。LCMS (ES$^+$): m/z 718.13 $[M+H]^+$

【0969】

化合物166之合成



步驟-1：向3-[4-(4-哌啶基)苯胺基]哌啶-2,6-二酮**1-1** (1 g，3.48 mmol)於DMF (20 mL)中之冷卻至0℃之溶液中添加DIPEA (1.35 g，10.44 mmol)、HATU (2.00 g，5.22 mmol)且攪拌10 min。將3-硝基苯甲酸**166-1** (639.73 mg，3.83 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下攪拌16h，同時藉由LCMS及TLC監測。反應完成後，向反應混合物中添加冰冷水。濾出固體且用二乙醚濕磨。傾析二乙醚且在真空下乾燥所得殘餘物，得到呈淡黃色固體之3-[4-[1-(3-硝基苯甲醯基)-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮**166-4** (0.4 g，23.17%產率，88%純度)。LCMS (ES^+): m/z 437.70 $[M+H]^+$。

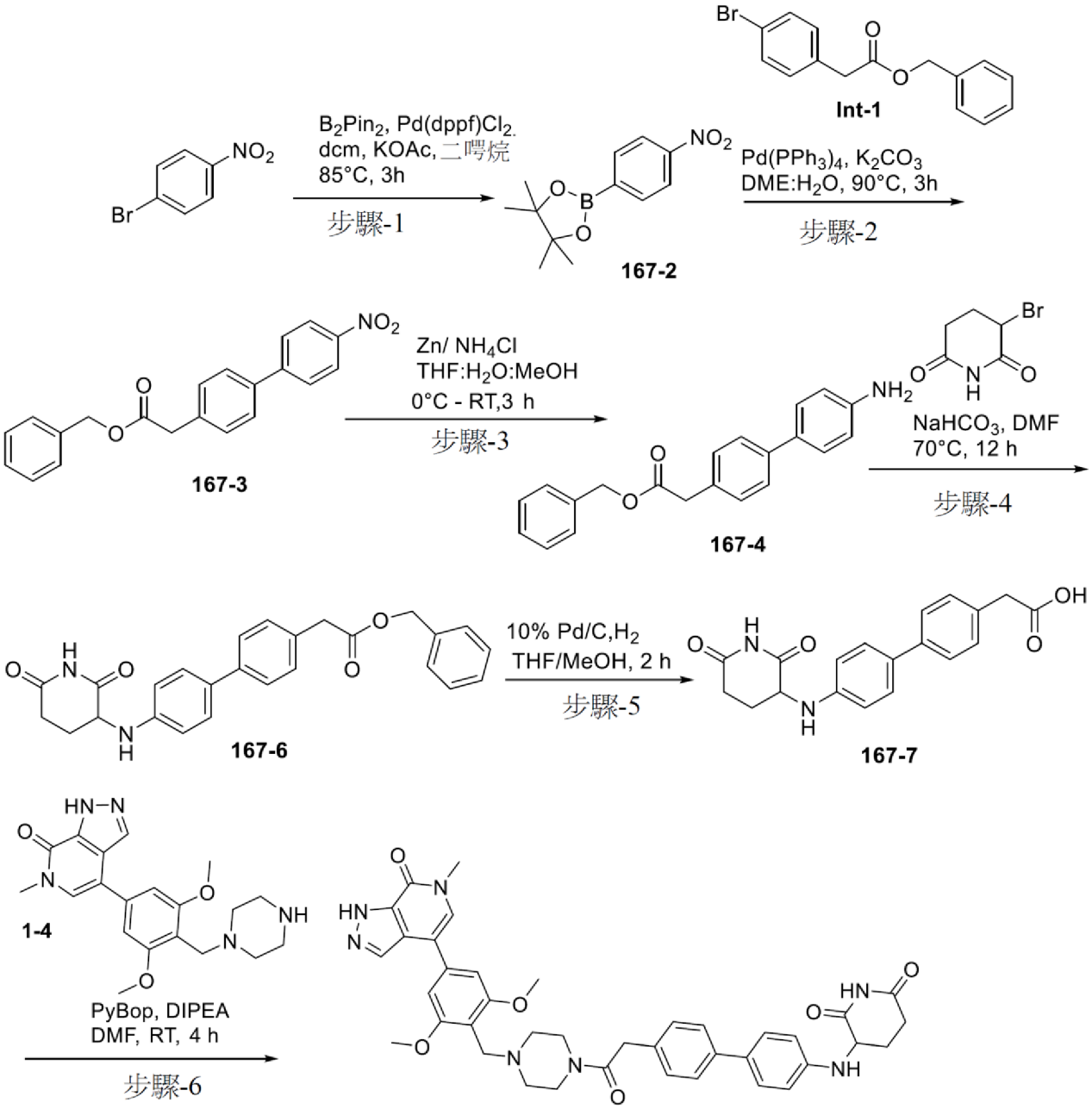
【0970】 **步驟-3**：向3-[4-[1-(3-硝基苯甲醯基)-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮**166-4** (0.4 g，0.916 mmol)於甲醇(10 mL)及乙醇(10 mL)中之經攪拌溶液添加濕10%鈀/碳(0.48 g，4.582 mmol)。將反應燒瓶抽成真空且藉由使用氫氣氣囊用氫氣回填，且在氫氣氛圍下在室溫下攪拌反應物3 h，同時藉由TLC監測。反應混合物經矽藻土床過濾，在真空下濃縮，與甲苯共蒸餾且乾燥，得到呈白色固體之3-[4-[1-(3-胺基苯甲醯基)-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮166-5 (0.35 g，93.95%產率，85%純度)。LCMS: $[M+H]^+$407.36。

【0971】 **步驟-4**：向3-[4-[1-(3-胺基苯甲醯基)-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮**5** (0.1 g，0.246 mmol)於乙腈(10 mL)中之經攪拌溶液中添加分子篩(50 mg)、乙酸(0.014 g，0.246 mmol)及無水乙酸鈉(0.060 g，0.738 mmol)。攪拌所得溶液10 min，隨後添加2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛**166-6** (0.077 g，0.246 mmol)且在80℃下攪拌5h。使反應混合物冷卻至室溫，添加Silia Bond氰基硼氫化物(0.071 g，1.23 mmol)且使其在室溫下攪拌16h，同時藉由TLC及LCMS監測。反應物質經由矽藻土床過濾，在減壓下濃縮且藉由製備型HPLC純化，得到呈灰白色固體之3-[4-[1-[3-[[2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基胺基]苯甲醯基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮化合物**166** (13.4 mg，16.14 μmol，6.56%產率，98.51%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ 10.77 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.06 (m, *J* = 19.3 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.76 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.59 (q, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.25 (m, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.12 (d, *J* = 40.4 Hz, 1H), 2.69 (m, *J* = 7.1

Hz, 1H), 2.09 (m, *J* = 3.4 Hz, 1H), 1.78 (m, *J* = 10.7 Hz, 1H), 1.49 (s, 1H)。LCMS (ES$^-$): m/z 702.46 [M-H]$^-$。

【0972】

化合物167之合成



化合物167

步驟-1：在氬氣氛圍下，在室溫下向1-溴-4-硝基苯(3 g，14.85 mmol)與1,4二噁烷(150 mL)中之經攪拌溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼

(5.66 g，22.28 mmol)，接著添加乙酸鉀(4.37 g，44.55 mmol)。將反應混合物反覆地用氬氣脫氣且在氬氣氛圍下一次性添加Pd(dppf)Cl_2.dcm (0.36 g，0.44 mmol)。將反應混合物反覆地用氬氣再脫氣，且隨後在85℃下加熱以回流3 h。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土濾出，用乙酸乙酯(200 mL)洗滌。濃縮濾液，得到殘餘物質。將殘餘物質溶於乙酸乙酯(250 mL)中且用水(1×100 mL)、鹽水(1×50 mL)洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，得到粗產物。用己烷(100 mL)濕磨粗物質，傾析有機層且濃縮有機層，得到呈黃色固體之4,4,5,5-四甲基-2-(4-硝基苯基)-1,3,2-二氧雜硼戊烷167-**2** (2.5 g，63.28%產率，93.63%純度)。LCMS (ES$^-$): m/z [M-H]$^-$ 166.12 (二羥硼酸物質)。

【0973】 **步驟-2**：在氬氣氛圍下，於室溫向4,4,5,5-四甲基-2-(4-硝基苯基)-1,3,2-二氧雜硼戊烷**167-2** (0.5 g，2.01 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(25 mL)中之經攪拌溶液中添加2-(4-溴苯基)乙酸苯甲酯(0.612 g，2.01 mmol)，接著添加溶於水(5 mL)中之碳酸鉀(0.83 g，6.02 mmol)。將反應混合物反覆地用氬氣脫氣且在氬氣氛圍下一次性添加Pd(PPh_3)$_4$ (0.11 g，0.1 mmol)。將反應混合物再次用氬氣脫氣且隨後在90℃下回流3 h。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土濾出，用乙酸乙酯(50 mL)洗滌。濃縮濾液，得到殘餘物質。將殘餘物質溶於乙酸乙酯(100 mL)中且用水(1×50 mL)、鹽水(1×25 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗化合物。藉由矽膠(230/400目)管柱層析及以6%至8% EtOAc/己烷溶離之產物來純化粗物質，得到呈白色固體之2-[4-(4-硝基苯基)苯基]乙酸苯甲酯**167-3** (0.15 g，20.44%產率，95%純度)。

【0974】 **步驟-3**：在0℃下向2-(4'-硝基-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酸苯甲

酯**167-3** (0.1 g，0.28 mmol)於無水THF (12 mL)中之經攪拌溶液中添加鋅(0.18 g，2.8 mmol)，接著在0℃下逐滴添加含氯化銨(0.30 g，5.6 mmol)之水(4 mL)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。將甲醇(6 mL)添加至反應混合物中且在室溫下繼續反應2 h，同時藉由TLC監測。反應完成後，經由矽藻土濾出反應混合物，且用THF (50 mL))洗滌。濃縮濾液且將殘餘物質溶於乙酸乙酯(100 mL)中且用水(2×50 mL)、鹽水(1×25 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈橙色固體之2-(4'-胺基-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酸苯甲酯**167-4** (0.09 g，86.42%產率，87.73%純度)。LCMS (ES^+): m/z 318.28 $[M+H]^+$

【0975】 **步驟-4**：在室溫下向2-[4-(4-胺基苯基)苯基]乙酸苯甲酯**167-4** (0.130 g，0.4 mmol)於無水DMF (3 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(0.201 g，2.4 mmol)，接著在密封管中添加3-溴哌啶-2,6-二酮(0.314 g，1.6 mmol)。在70℃下加熱反應混合物12 h。反應完成後，濃縮反應混合物，得到粗化合物。藉由矽膠(100/200目)管柱層析及以40%至50% EtOAc/己烷溶離之產物來純化粗物質，得到呈淡綠色固體之2-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]苯基]乙酸苯甲酯**6** (0.120 g，66.01%產率，96.55%純度)。LCMS (ES^+): m/z 429.30 $[M+H]^+$

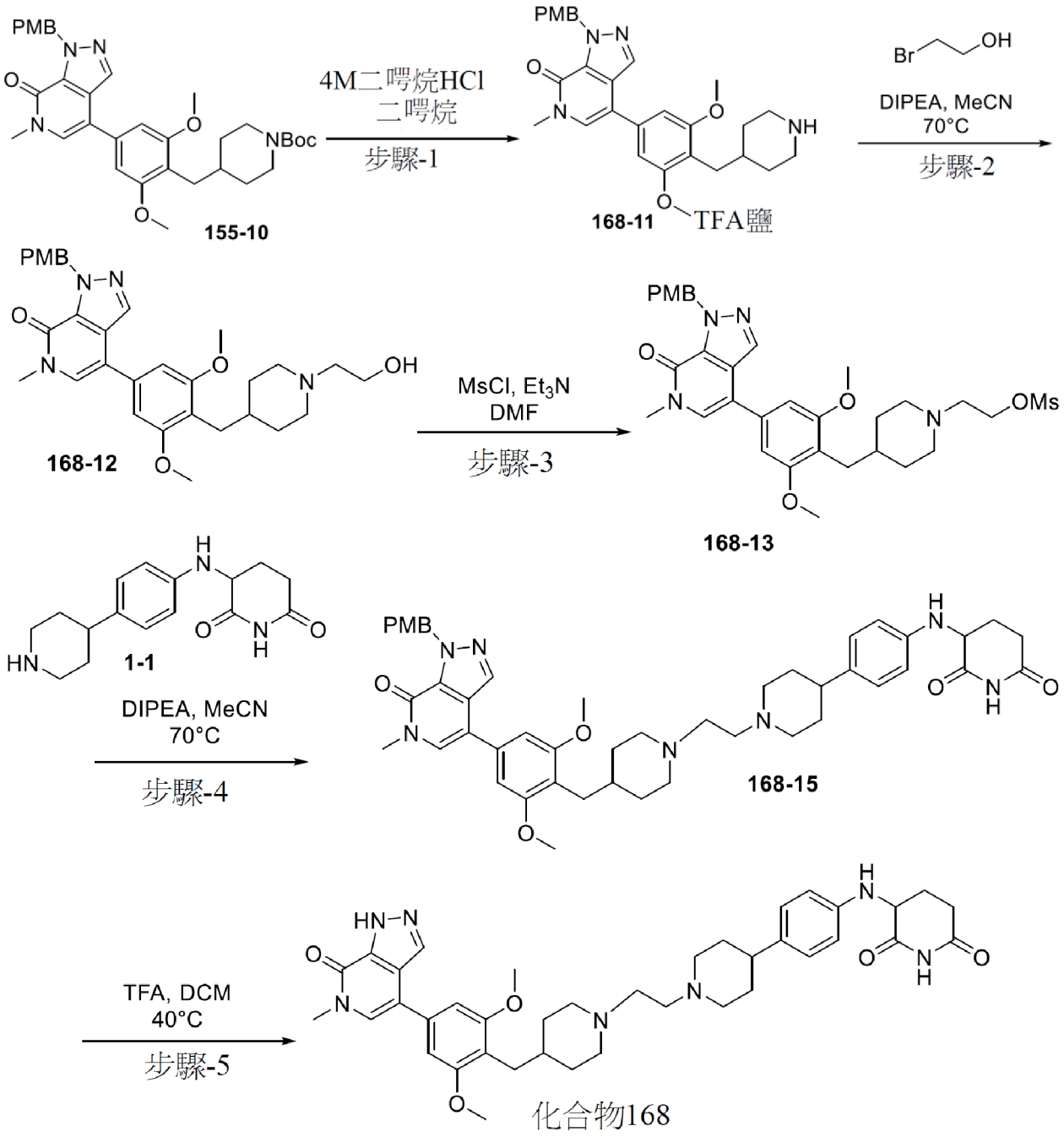
【0976】 **步驟-5**：在室溫下向2-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3哌啶基)胺基]苯基]苯基]乙酸苯甲酯**167-5** (0. 120 g，0.28 mmol)於THF (10 mL)及甲醇(5 mL)中之經攪拌溶液中添加10%濕鈀/碳(0.029 g，0.28 mmol)。將反應混合物脫氣且在H_2氣球壓力下在室溫下攪拌2 h，同時藉由TLC監測。反應完成後，經由矽藻土濾出反應混合物，且用甲醇(50 mL)洗滌。濃縮濾液，用戊烷(10 mL)濕磨由此獲得之殘餘物質且沈澱出固體。傾析

上清液有機層，充分乾燥固化產物，得到呈灰白色固體之2-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]苯基]乙酸**167-7** (0.09 g，91.15%產率，95.97%純度)。LCMS (ES^+): m/z 339.28 $[M+H]^+$

【0977】 **步驟-6**：在N_2氛圍下，在室溫下向4-[3,5-二甲氧基-4-(哌啉-1-基甲基)苯基]-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮0.10 g，0.2 mmol)於DMF (3 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.13 g，1.0 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。反應混合物之pH為鹼性。使反應混合物冷卻至0℃且向反應混合物中添加2-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]苯基]乙酸**167-7** (0.068 g，0.20 mmol)，接著添加PyBop (0.13 g，0.26 mmol)。經30 min之時段使反應混合物緩慢升溫至室溫且在室溫下攪拌12 h，同時藉由TLC及LC-MS監測反應。反應完成後，在Genevaccum下濃縮反應混合物，得到粗化合物。藉由製備型HPLC純化粗物質，得到呈淡綠色固體之3-[4-[4-[2-[4-[[2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]哌啉-1-基]-2-側氧基-乙基]苯基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮TFA**化合物167** (0.08 g，47.88%產率，98.40%純度)。^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.25 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.44-4.36 (m, 2H), 4.28 (bs, 2H), 4.16 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.83-3.72 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.49-3.33 (m, 3H), 3.07-3.05 (m, 3H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.67-2.57(m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H)。LCMS (ES^+): m/z 704.56 $[M+H]^+$

【0978】

化合物168之合成



步驟-1：在0℃下將含4.0 M HCl之1,4-二噁烷(2 mL)添加至**155-10**(0.4 g，0.663 mmol)中且隨後使反應混合物在室溫下攪拌3 h，同時藉由TLC及LCMS監測反應。完成後，在減壓下蒸發溶劑且使粗物質與甲苯共蒸餾，得到呈棕色固體之4-[3,5-二甲氧基-4-(4-哌啶基甲基)苯基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(0.35 g，89.61%產率，

91.6%純度)。LCMS (ES^+): m/z 503.95 $[M+H]^+$。

【0979】 **步驟-2**：向**155-11** (0.35 g，0.694 mmol，021)於CH_3CN (10 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.87 mL，4.85 mmol)，接著添加**155-12** (104 mg，0.833 mmol)，且隨後使反應混合物在70℃下攪拌3 h，同時藉由TLC監測反應。完成後，用水(50 ml)淬滅反應物質且用10% MeOH/DCM (2×50 ml)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析(devisil矽膠，5% MeOH/DCM)純化粗物質，得到呈白色固體之4-[4-[[1-(2-羥基乙基)-4-哌啶基]甲基]-3,5-二甲氧基-苯基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(0.25 g，68.32%產率)。LCMS (ES^+): m/z 547.96 $[M+H]^+$。

【0980】 **步驟-3**：向**155-13** (0.3 g，0.548mmol)之懸浮液中添加TEA (0.15 mL，1.097 mmol)，接著添加甲烷磺醯氯(0.063 g，0.548 mol)，且使反應混合物在室溫下攪拌4 h，同時藉由TLC監測。藉由TLC及LCMS反應完成後，蒸發溶劑且使粗物質與甲苯共蒸餾且用二乙醚洗滌，得到2-[4-[[2,6-二甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]-1-哌啶基]乙基甲烷磺酸鹽(0.2 g，54%純度)。LCMS (ES^+): m/z 625.15 $[M+H]^+$。

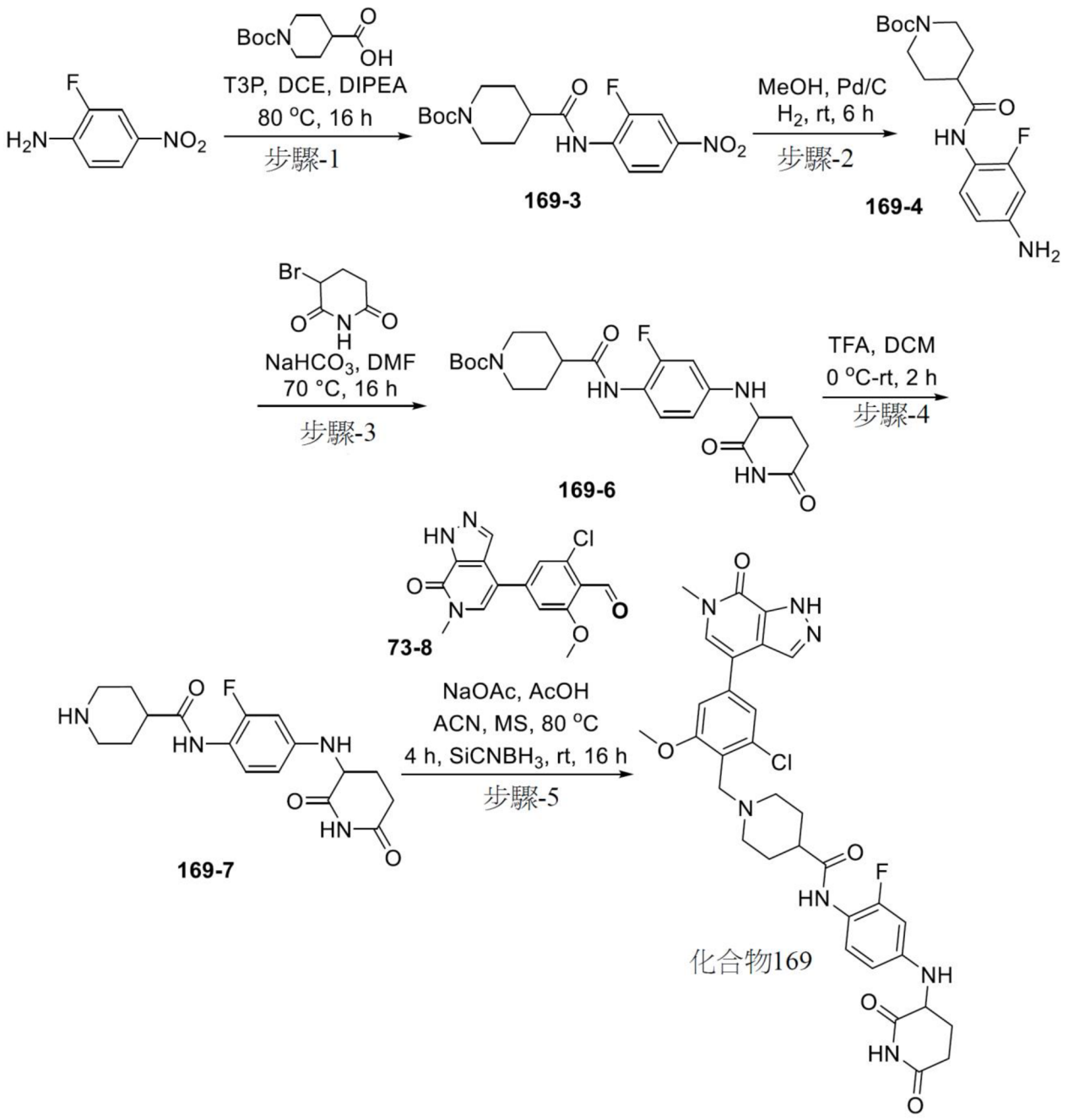
【0981】 **步驟-4**：在室溫下向**155-15** (0.13 g，0.319 mmol)於ACN (5 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.29 g，2.25 mmol)，且接著添加**1-1** (0.2 g，0.32 mmol)，且在密封管中使反應混合物攪拌16 h，同時藉由LCMS監測反應。完成後，在減壓下移除溶劑，且用水稀釋所得粗物質並用10% MeOH/DCM萃取。用鹽水溶液洗滌有機層。藉由Biotage，使用5% MeOH/DCM純化粗物質，得到呈棕色固體之**155-16** (0.15 g，純度

89%)。LCMS: $[M-H]^-$ 816.2。

【0982】 **步驟-5**：向3-[4-[1-[2-[4-[[2,6-二甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(0.120 g，0.147 mmol)於DCM (1 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (1 mL)且在50℃下加熱反應混合物6小時，同時藉由TLC及LCMS監測反應。完成後，在減壓下移除溶劑且藉由製備型HPLC純化粗物質，得到呈淺綠色固體之3-[4-[1-[2-[4-[[2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(50.3 mg，93.35%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 14.2 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.47-9.25 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.21-6.95 (m, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.64 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.61 (m, 3H), 3.51 (m, 8H), 3.06 (m, 4H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.62-2.60 (m,4H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 8H), 1.49-1.46 (m,2H)**LCMS**: $[M+H]^+$ 696.66。

【0983】

化合物169之合成：



步驟-1：在室溫下，向1-三級丁氧基羰基哌啶-4-羧酸(2.0 g，8.7 mmol)於DCE (20 mL)中之經攪拌溶液中添加T3P (50%於EtOAc中) (16.6 mL，26.1 mmol)及DIPEA (5.6 g，43.5 mmol，7.44 mL)。攪拌反應混合物15 min，之後添加2-氟-4-硝基-苯胺(1.6 g，10.4 mmol)。隨後在80℃下攪拌反應混合物16 h。隨後將其冷卻至室溫且在減壓下移除揮發物。將飽和$NaHCO_3$溶液(30 mL)添加至殘餘物中且使用EtOAc (30 mL×3)進行萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層

析(大小230至400目，0至100% EtOAc於石油醚中之梯度溶離)來純化殘餘物，得到呈灰白色固體之所需化合物4-[(2-氟-4-硝基-苯基)胺甲醯基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.8 g，7.62 mmol，88%產率)。

【0984】 **步驟-2**：向4-[(2-氟-4-硝基-苯基)胺甲醯基]哌啶-1-甲酸三級丁基酯(2.5 g，6.8 mol)於MeOH (70 mL)中之經攪拌溶液中添加Pd/C (0.5 g)且在氫氣氛圍(氫氣球)中在室溫下攪拌反應混合物6 h。反應完成後(如TLC所指示)，經由矽藻土濾出催化劑且用MeOH洗滌。在減壓下濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析(大小230至400目，0至100% EtOAc於石油醚中之梯度溶離)純化殘餘物，得到呈灰白色固體產物之4-[(2-氟-4-硝基-苯基)胺甲醯基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.8 g，7.62 mmol，88%產率)。LCMS (ES^-): m/z 336.45 $[M-H]^-$。

【0985】 **步驟-3**：向含**169-4** (0.5 g，1.5 mmol)之(7 mL)中添加碳酸氫鈉(0.74 g，9.0 mmol)及化合物3-溴哌啶-2,6-二酮(0.86 g，4.5 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物16 h。反應完成後(如TLC所指示)，將其冷卻至室溫且向其中添加水(20 mL)。使用EtOAc (20 mL×3)進行萃取；將合併之有機層用水(30 mL×3)、鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(230至400目，0至100% EtOAc於石油醚中之梯度溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體之所需化合物三級丁基-4-[[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]胺甲醯基]哌啶-1-甲酸酯(1.9 g，5.6 mmol，82.3%產率)。LCMS (ES^+): m/z 471.39 $[M+Na]^+$。

【0986】 步驟-4：在0℃下，向4-[[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]胺甲醯基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.170 g，0.4 mmol)於

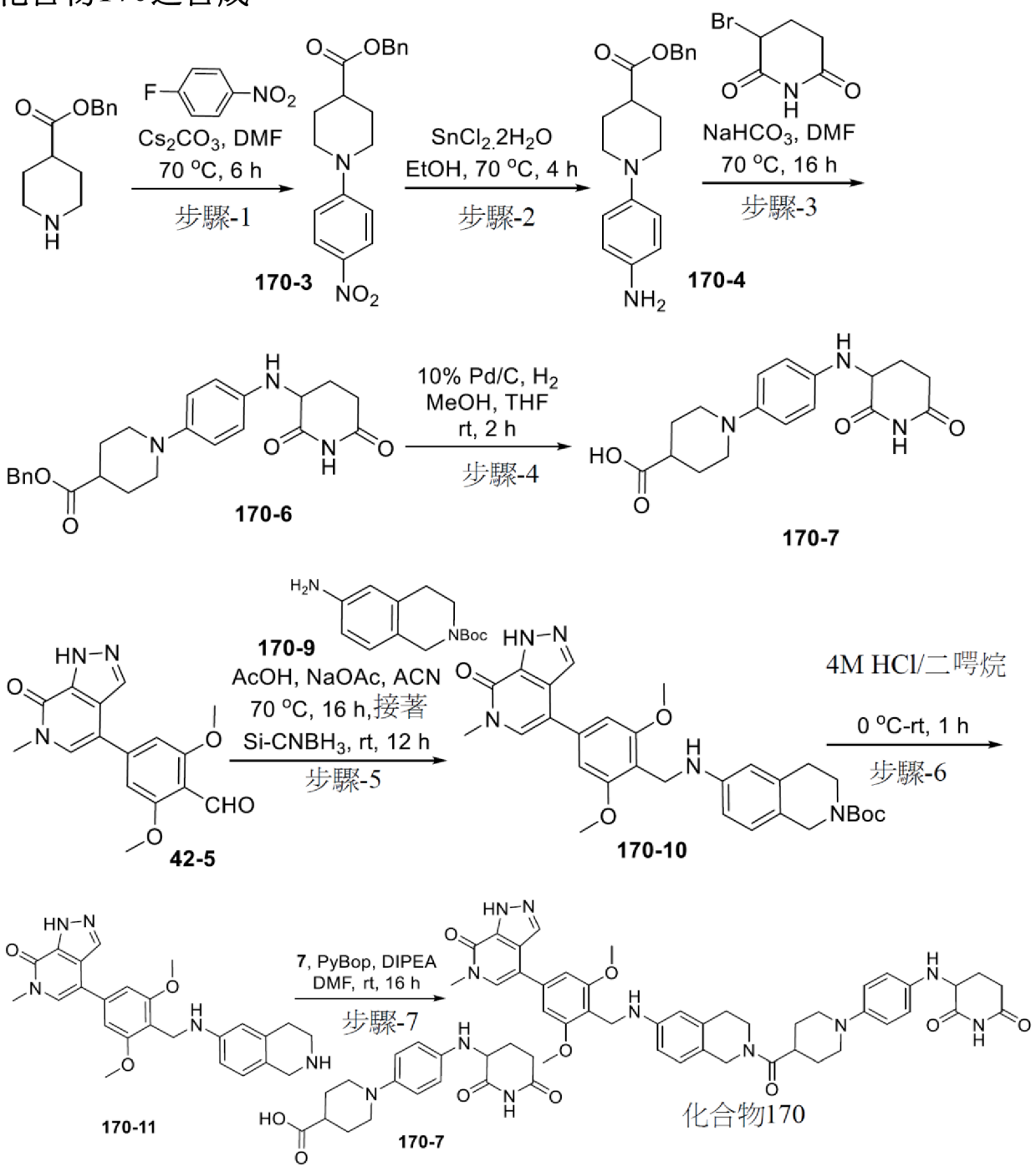
DCM (2 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (0.45 g，4.0 mmol)且經2 h使反應混合物升溫至室溫。反應完成後(如TLC所指示)，在減壓下移除揮發物且將Et_2O (5 mL)添加至殘餘物中。過濾觀測到之固體且乾燥，得到呈白色固體之所需化合物N-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]哌啶-4-甲醯胺(TFA鹽，0.11 g，0.23 mmol，60%產率)。LCMS (ES^+): m/z 349.32 $[M+H]^+$。

【0987】 **步驟-5**：向N-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]哌啶-4-甲醯胺(40 mg，0.086 mmol)於ACN (1.0 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸鈉(28 mg，0.34 mmol)、分子篩(50 mg)及AcOH (6.9 mg，0.115 mmol)。攪拌所得混合物10分鐘，且隨後向其中添加2-氯-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛(50 mg，0.115 mmol)。隨後在80℃下攪拌反應混合物4 h，之後將其冷卻至0℃。隨後向其中添加Si-$CNBH_3$ (50 mg)且在室溫下攪拌反應混合物16 h。藉由LCMS監測反應進展。其隨後經由矽藻土過濾且用THF (5 mL×2)洗滌。隨後在減壓下濃縮濾液且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈灰白色固體之所需化合物1-[[2-氯-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]-N-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]哌啶-4-甲醯胺(13.2 mg，0.017 mmol，15%產率，97.46%純度)。LCMS (ES^+): m/z 650.0 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.80-2.20 (m, 6H); 2.58-2.80 (m, 3H); 3.20-3.30 (m, 2H); 3.50-3.60 (m, 2H); 3.63 (s, 3H); 4.02 (s, 3H); 4.30-4.38 (m, 1H); 4.40-4.50 (m, 2H); 6.12 (bs, 1H); 6.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 6.53 (d, J = 13.6 Hz, 1H); 7.21-7.26 (m, 1H); 7.34 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.72 (s, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.98 (bs, 1H); 9.41 (s, 1H); 10.80 (s,

1H); 14.40 (bs, 1H)。

【0988】

化合物170之合成：



步驟-1：在室溫下向哌啶-4-甲酸苯甲酯(HCl鹽) (1.4 g，5.474 mmol)於DMF (15 ml)中之經攪拌溶液中添加1-氟-4-硝基-苯(1.16 g，8.221 mmol)及Cs_2CO_3 (5.35 g，16.420 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物

6 h。反應完成後(如TLC所指示)；將反應混合物冷卻至環境溫度且向其中添加水(30 mL)。使用EtOAc (2×50 mL)進行萃取；將合併之有機層用水(50 mL×2)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由矽膠管柱層析(0至100%乙酸乙酯於石油醚之梯度溶離)來純化所得粗物質，得到1-(4-硝基苯基)哌啶-4-甲酸苯甲酯(1.6 g，4.7 mmol，86.02%產率)。

【0989】 **步驟-2**：在室溫下向1-(4-硝基苯基)哌啶-4-甲酸苯甲酯(1.5 g，4.406 mmol)於EtOH (15 mL)中之經攪拌溶液中添加二水合氯化亞錫(2.09 g，11.022 mmol)且在70℃下攪拌反應物質4h。反應完成後，將其冷卻至環境溫度且在減壓下移除EtOH。將飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)添加至殘餘物中且使用EtOAc 3×30 mL)進行萃取。合併之有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由矽膠管柱層析(Davisil，0至100%乙酸乙酯於石油醚中之梯度溶離)純化所得粗物質，得到1-(4-胺基苯基)哌啶-4-甲酸苯甲酯(0.9 g，2.89 mmol，66.176%產率，70%純度)。LCMS (ES^+): m/z 311.26 $[M+H]^+$

【0990】 **步驟-3**：向1-(4-胺基苯基)哌啶-4-甲酸苯甲酯(900 mg，2.90 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加無水$NaHCO_3$ (1.46 g，17.378 mmol)及3-溴哌啶-2,6-二酮(3.34 g，17.394 mmol)。隨後在70℃下攪拌反應混合物16 h。反應完成後，將其冷卻至室溫且向其中添加冰冷水(30 mL)。過濾所獲得之固體，用水洗滌且乾燥。其藉由矽膠管柱層析(使用230至400目矽膠，0至100% EtOAc於石油醚中之梯度溶離)純化，得到呈灰白色固體之1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]哌啶-4-甲酸苯甲酯(0.35 g，0.830 mmol，28.68%產率，92%純度)。LCMS (ES^+):

m/z $[M+H]^+$422.51

【0991】 **步驟-4**：向1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基] 苯基]哌啶-4-甲酸苯甲酯(0.35 g，830.39 mmol)於MeOH (3 mL)及THF (3 mL)中之經攪拌溶液添加10%鈀碳(120 mg)且在氫氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物2 h。反應完成後(如TLC所指示)，經由矽藻土濾出催化劑且用THF (5 mL×2)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈黏稠棕色油狀物之所需化合物1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]哌啶-4-羧酸(0.25 g，0.754 mmol，91%產率，65.7%純度)。LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$332.28。

【0992】 **步驟-5**：向6-胺基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸三級丁酯(0.190 g，0.765 mmol)於ACN(9 mL)中之經攪拌溶液添加NaOAc (0.188 g，2.291 mmol)、4 Å MS (0.2 g)及AcOH (0.212 g，3.530 mmol)。隨後向其中添加2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑[3,4-c]吡啶-4基)苯甲醛(0.240 g，0.766 mmol)且在70℃下攪拌反應物質16 h。隨後將其冷卻至0℃且接著向其中添加Si-$CNBH_3$ (0.240 g，3.819 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物12 h。其隨後經由矽藻土墊過濾且用含10% MeOH之DCM (3×20 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液且向殘餘物中添加飽和$NaHCO_3$溶液(30 mL)。使用EtOAc (30 mL×3)進行萃取；將合併之有機層用水(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(230至400目矽膠，0至100% EtOAc於石油醚中之梯度溶離)純化所獲得之殘餘物，得到呈白色固體之6-[[2-羥基-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基胺基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯(0.35 g，0.659 mmol，83.95%產率)。LCMS (ES^-): m/z 544.43 $[M-H]^-$

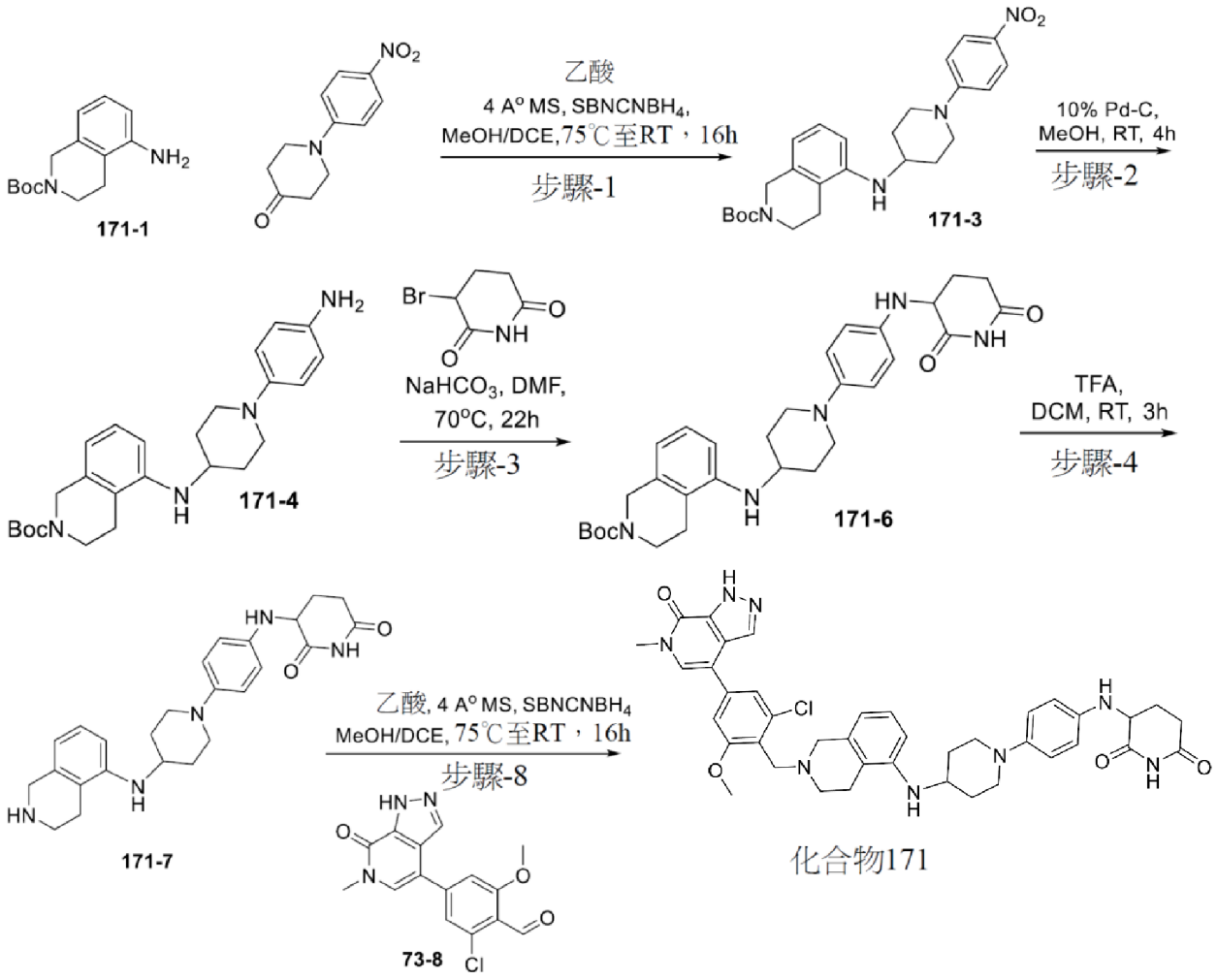
【0993】 **步驟-6**：在0℃下向6-[[2-羥基-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基胺基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯(0.35 g，0.641 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加含4M HCl之二噁烷(0.8 mL，3.21 mmol)。在室溫下攪拌反應物質3 h。反應完成後，在減壓下移除揮發物且用二乙醚(3 mL×2)洗滌殘餘物，得到呈白色固體產物之所需化合物4-[3-羥基-5-甲氧基-4-[(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基胺基)甲基]苯基]-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(0.15 g HCl鹽，337.64 mmol，48%產率，78.99%純度)。LCMS (ES$^+$): m/z 446.31 $[M+H]^+$

【0994】 **步驟-7**：向4-[3,5-二甲氧基-4-[(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基胺基)甲基]苯基]-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(80.0 mg，0.166 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加DIPEA (107 mg，0.827 mmol)及1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]哌啶-4-羧酸(95 mg，0.286 mmol)。將其攪拌15 min，之後添加PyBOP (0.172 g，0.330 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物16 h。反應完成後，將其冷卻至0℃且向其中添加飽和$NaHCO_3$溶液(10 mL)。過濾由此獲得之固體，用水(1 mL×2)洗滌且乾燥。其隨後藉由製備型HPLC純化，得到呈淺棕色固體之3-((4-(4-96-((2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1-吡唑并(3,4)吡啶-4基)苯甲基)胺基)1,2,3,4-四氫異喹啉-2-羰基)哌啶-1-基)苯基)胺基)哌啶-2,6-二酮(40.7 mg，0.0497 mmol，30.4%產率)。LCMS (ES$^+$): m/z 759.65 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.20 (bs, 1H); 10.78 (bs, 1H); 8.19 (bs, 1H); 7.55 (s, 1H); 6.92-6.80 (m, 3H); 6.78-6.70 (m, 2H); 6.64-6.48 (m, 4H); 5.40-5.34 (m, 1H); 5.30-5.20 (m, 1H); 4.55-4.42 (m, 2H);

4.22-4.12 (m, 3H); 3.91 (s, 6H); 3.72-3.58 (m, 2H); 3.61 (s, 3H); 3.46-3.36 (m, 2H); 2.70-2.50 (m, 7H); 2.14-2.06 (m, 1H); 1.90-1.78 (m, 1H); 1.74-1.60 (m, 4H)。

【0995】

化合物171之合成：



步驟-1：向5-胺基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯(0.5 g，2.01 mmol)及1-(4-硝基苯基)哌啶-4-酮(443.43 mg，2.01 mmol)於DCE(5 mL)及甲醇(5 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸(0.17 mL，3.02 mmol)及4Å分子篩(450 mg)。將反應混合物加熱至70℃持續5 h。使反應混合物冷卻至25℃且添加Si-CBH (0.45 g)。在25℃下攪拌反應混合物16 h。藉由LCMS

監測反應進展。反應完成後，過濾反應混合物，且用甲醇(2×50 mL)及乙酸乙酯(2×50 mL)充分洗滌固體。在真空下濃縮經合併之有機溶劑。藉由管柱層析(100至200目矽膠，10%至20%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈淡黃色固體之5-[[1-(4-硝基苯基)-4-哌啶基]胺基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯(0.58 g，51.10%產率，80.28%純度)。LCMS (ES^+): m/z 475.36 $[M+Na]^+$

【0996】 **步驟-2**：在氮氣下使5-[[1-(4-硝基苯基)-4-哌啶基]胺基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯(0.5 g，1.10 mmol)於甲醇(20 mL)中之經攪拌溶液脫氣10分鐘，接著添加鈀/碳(10%) (0.5 g，4.70 mmol)。在氫氣下(在氣球壓力下)在室溫下攪拌反應混合物4小時。藉由TLC監測反應進展。反應完成後，經由矽藻土床過濾反應混合物且用甲醇(2×25 mL)洗滌。在真空下濃縮合併之有機層，得到呈棕色固體之5-[[1-(4-胺基苯基)-4-哌啶基]胺基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯(0.437 g，91.21%產率，97.44%純度)。胺產物不經任何進一步純化即用於進一步反應。LCMS (ES^+): m/z 423.33 $[M+H]^+$

【0997】 **步驟-3**：在密封管中向5-[[1-(4-胺基苯基)-4-哌啶基]胺基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯(0.3 g，0.71 mmol)及3-溴哌啶-2,6-二酮(136.32 mg，1.06 mmol)於DMF (6 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(179 mg，2.13 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物22小時。藉由TLC監測反應進展。反應完成後，將反應混合物用冷水稀釋且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到呈深棕色固體之5-[[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-4-哌啶基]胺基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁

酯(0.379 g，97.76%產率，97.73%純度)。LCMS (ES^+): m/z 534.48 $[M+H]^+$

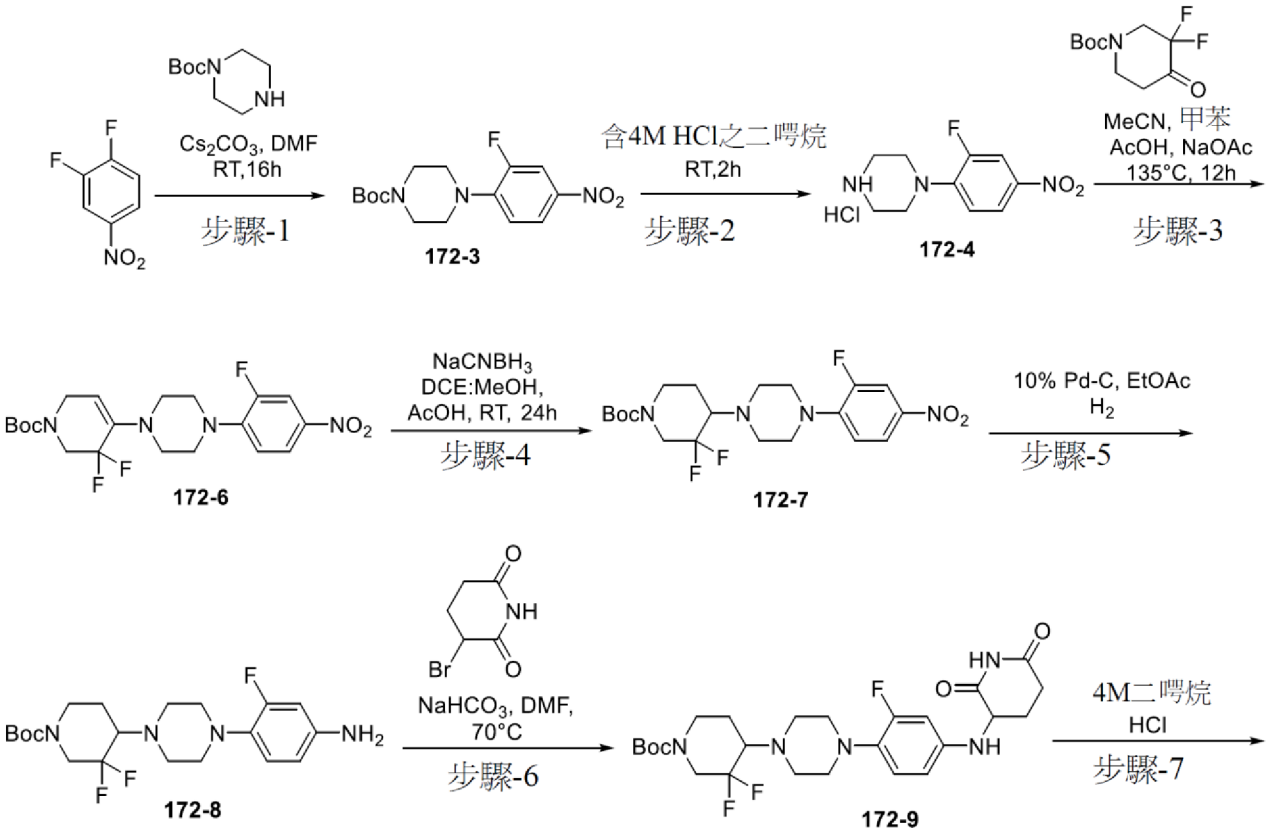
【0998】 **步驟-4**：向5-[[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-4-哌啶基]胺基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯(0.150 g，0.281 mmol)於DCM (2 mL)中之經攪拌溶液添加TFA (0.22 mL，2.81 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。藉由LCMS監測反應進展。反應完成後，將反應混合物在減壓下乾燥且與甲苯(10 ml)共蒸餾。用二乙醚(10 ml×2)濕磨粗化合物，得到呈深灰色固體之3-[4-[4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基胺基)-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(0.12 g，211.00 μmol，75.07%產率，96.28%純度)。LCMS (ES^+): m/z 434.40 $[M+H]^+$

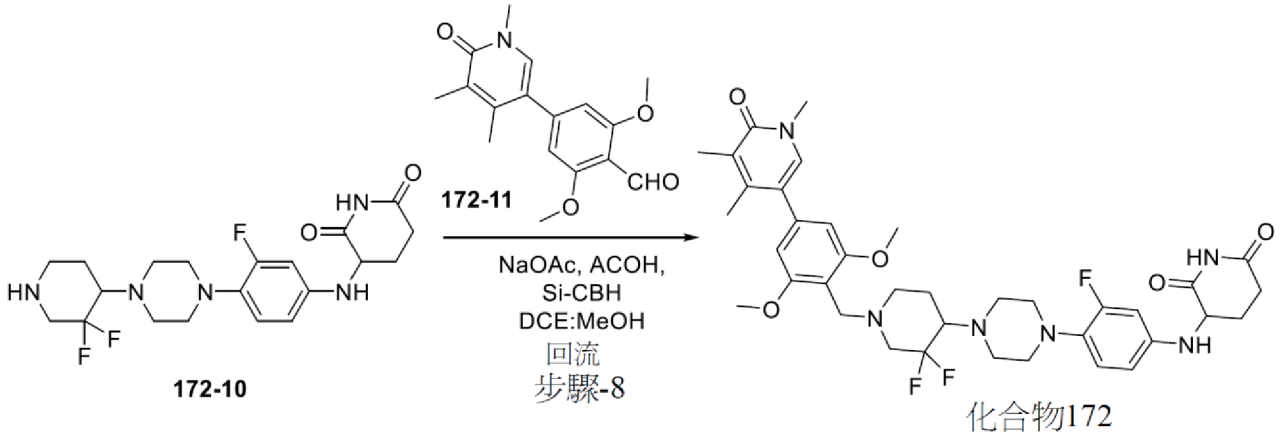
【0999】 **步驟-5**：向2-氯-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛(60 mg，138.97 μmol)及3-[4-[4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基胺基)-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(76.10 mg，138.97 μmol)於甲醇(2 mL)及1,2二氯乙烷(2 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸(11.92 μL，208.45 μmol)、無水乙酸鈉(34.20 mg，416.91 μmol，22.35 μL)及4Å 分子篩(2 g，138.97 μmol)且使反應混合物在70℃攪拌5小時。使反應混合物冷卻至25℃且添加Si-CBH (60 mg)。此外，在25℃下攪拌反應混合物16 h。藉由LCMS監測反應進展。反應完成後，過濾反應混合物，且用甲醇(2×5 mL)及乙酸乙酯(2×5 mL)充分洗滌固體。真空濃縮經合併之有機溶劑。藉由RP製備型HPLC純化粗產物，獲得呈淺灰色固體之產物3-[4-[4-[[2-[[2-氯-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-5-基]胺基]-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(43.8 mg，35.68%產率，96.14純度)。^1H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 14.28 (s, 1H), 11.12 (bs, 0.7H), 10.83 (s, 1H), 9.81 (bs, 1H), 8.23 (bs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.35 (bs, 1H), 4.95 (bs, 1H), 4.54 (bs, 2H), 4.40 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.77 (m, 10H), 2.17 (bm, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.17 (bm, 2H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 3H)。LCMS (ES$^+$): m/z 735.48 $[M+H]^+$

【1000】

化合物172之合成





步驟-1：向哌啉-1-甲酸三級丁酯(85.40 g，536.82mmol)於DMF (500 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(262.4 g，805.4mmol)且攪拌15 min，之後添加1,2-二氟-4-硝基-苯(100 g，536.82 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16 h，同時藉由TLC監測。完成後，用冰薄片淬滅反應物質且過濾所沈澱之固體，在真空下乾燥，得到呈黃色固體之4-(2-氟-4-硝基-苯基)哌啉-1-甲酸三級丁酯**172-3** (152 g，88.85%產率，97.94%純度)。

【1001】 **步驟-2**：向4-(2-氟-4-硝基苯基)哌啉-1-甲酸三級丁酯**172-3** (10 g，325.33 mmol)於20 ml二噁烷中之經攪拌溶液中添加4M二噁烷HCl (30 ml)且在室溫下攪拌反應混合物2h，同時藉由TLC監測。將溶劑在減壓下蒸發至乾燥且用二乙醚(75 ml)及正戊烷(100 ml)濕磨粗固體，得到1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啉**172-4**之HCl鹽(36.0 g，136.2 mmol，88.62%產率，99%純度)。LCMS (ES^+): m/z 226.10 $[M+H]^+$

【1002】 **步驟-3**：向1-(2-氟-4-硝基-苯基)哌啉**172-4** (8.0 g，35.52 mmol)於甲苯(200 ml)及ACN (100 ml)中之經攪拌溶液中添加NaOAc (7.28 g，88.80 mmol)，接著添加AcOH (8 ml)及分子篩4Å (10 g)且攪拌15 min。15 min之後，添加3,3-二氟-4-側氧基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(11.49 g，48.84 mmol，在使用之前與甲苯共蒸餾)且使反應混合物回流12 h，同時藉由LCMS及TLC監測。完成後，使反應混合物冷卻至室溫且經

由矽藻土床過濾。在真空下濃縮濾液至乾燥，得到粗殘餘物3,3-二氟-4-(4-(2-氟-4-硝基苯基)哌啡-1-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸酯**172-6** (12.2 g，98.89%純度)，其不經任何純化即用於下一步驟。LCMS (ES^+): m/z 443.75 $[M+H]^+$

【1003】 **步驟-4**：將化合物**172-6** (8 g，18.08 mmol)溶於甲醇(20 mL)、DCE (20 mL)及AcOH (2 ml)之混合物中，使其攪拌15 min，之後添加氰基硼氫化鈉(5.68 g，90.41 mmol)。添加之後，在室溫下攪拌反應混合物24 h，同時藉由LCMS及TLC監測。經由矽藻土床過濾反應混合物且在真空下濃縮濾液。藉由(100至200目矽膠及以30%乙酸乙酯/石油醚-純乙酸乙酯溶離之產物)管柱層析來純化粗化合物，得到三級丁基-3,3-二氟-4-[4-(2-氟-4-硝基-苯基)哌啡-1-基]哌啶-1-甲酸酯**172-7** (7.2 g，15.39 mmol，85.11%產率，98%純度)。LCMS (ES^+): m/z 445.35 $[M+H]^+$

【1004】 **步驟-5**：在室溫下向3,3-二氟-4-(4-(2-氟-4-硝基苯基)哌啡-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯**172-7** (5 g，11.25 mmol)於乙酸乙酯(100 mL)中之經攪拌溶液中添加10%濕鈀/碳(3.59 g，33.75 mmol)。在H_2氣球壓力下，於室溫攪拌反應混合物12 h，藉由TLC監測。. 反應完成後，經由矽藻土濾出反應混合物，且用乙酸乙酯(200 mL)洗滌。濃縮濾液，獲得粗產物，其用戊烷濕磨，傾析有機層且過濾固化產物，充分乾燥，得到呈淡粉色固體之4-[4-(4-胺基-2-氟-苯基)哌啡-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯**172-8** (3 g，61.48%產率，95.56%純度)。LCMS (ES^+): m/z 415.56 $[M+H]^+$

【1005】 **步驟-6**：在室溫下向放入密封管之4-[4-(4-胺基-2-氟-苯基)哌啡-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯**172-8** (5 g，12.06 mmol)於

DMF (20 mL)中之經攪拌溶液中添加3-溴哌啶-2,6-二酮(6.95 g，36.19 mmol)，之後添加碳酸氫鈉 (6.08 g，72.38 mmol)，且使反應混合物在90℃下攪拌12 h。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(200 mL)稀釋且經由矽藻土濾出。將濾液用水(2×100 mL)、鹽水(1×25 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析，使用矽膠(100/200目)及用2%至3% MeOH/DCM溶離之產物)來純化粗產物，得到呈紫色固體之4-(4-(4-((2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)-2-氟苯基)哌啉-1-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸(三級丁基酯**172-9** (4.2 g，56.31%產率，91.08%純度)。LCMS (ES^+): m/z 526.48 $[M+H]^+$

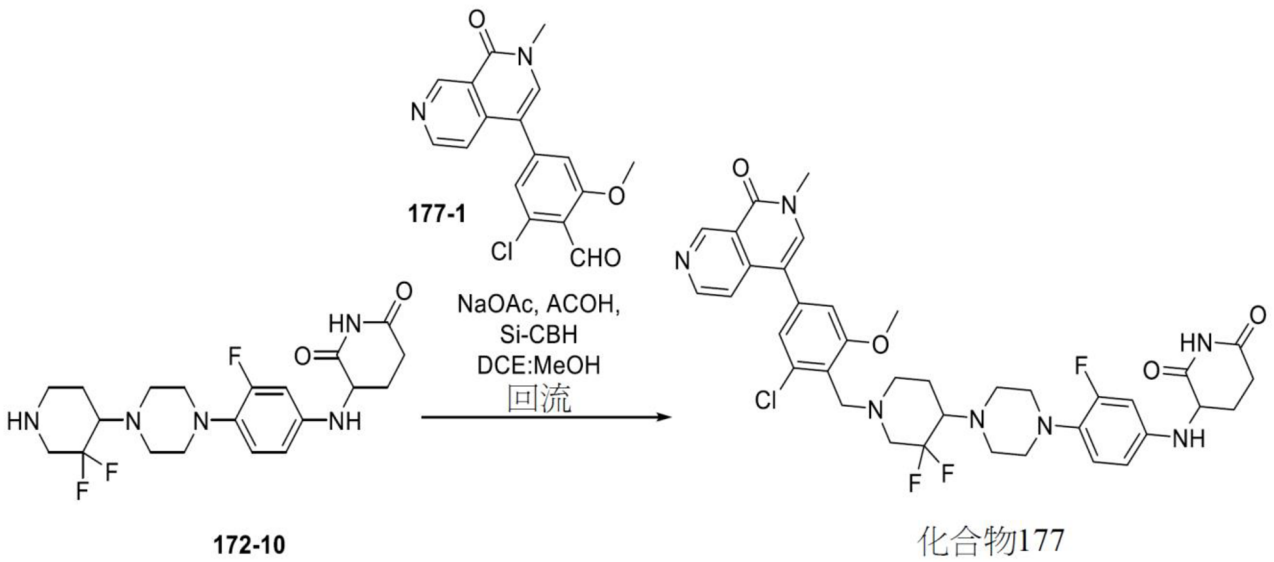
【1006】 **步驟-7**：在0℃下向4-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]哌啉-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯**172-9** (7 g，13.32 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之經攪拌溶液中添加含4M HCl之二噁烷(30.35 mL，665.95 mmol，30.35 mL)。將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘，緩慢升溫至室溫且在室溫下攪拌6 h。反應完成後，濃縮反應混合物且用二乙醚(3×100 mL)濕磨殘餘物質且充分乾燥沈澱出之固體，得到呈淡藍色固體之呈HCl鹽形式的3-[4-[4-(3,3-二氟-4-哌啶基)哌啉-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮**172-10** (5.54 g，90.05%產率，91.71%純度)。LCMS (ES^+): m/z 426.22 $[M+H]^+$

【1007】 **步驟-8**：向3-[4-[4-(3,3-二氟-4-哌啶基)哌啉-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮HCl **172-10** (5.65 g，12.23 mmol)於DCE:MeOH (60:60 ml)中之經攪拌溶液中添加4Å分子篩(3 g)、乙酸(0.797 g，13.27 mmol)及乙酸鈉(3.27 g，39.82 mmol)。攪拌所得溶液10 min，隨後添加2,6-二甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯甲醛**172-11** (4 g，

13.27 mmol)，且在70℃下加熱反應混合物5 h，隨後在室溫下使其冷卻且添加Silia Bond氰基硼氫化物(3.85 g，66.37 mmol)。在室溫下繼續攪拌16h，同時藉由LCMS及TLC監測反應。16h之後，反應物質經由矽藻土過濾，濃縮且藉由(Devisil矽膠及以1%至5% MeOH/CH_2Cl_2溶離之產物)管柱急驟層析純化，得到化合物，其溶於無水DCM (10 ml)中且在0℃下添加TFA (5 ml)，攪拌30 min。30 min之後，將反應粗產物濃縮至乾燥，且用二乙醚(3×20 ml)洗滌所獲得之粗產物，得到呈淺綠色固體之3-[4-[4-[1-[[2,6-二甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯基]甲基]-3,3-二氟-4-哌啶基]哌啡-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮TFA**化合物172** (3.21 g，3.83 mmol，28.85%產率，98.40%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.84 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 6.51 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.28-4.24 (m, 3H), 3.86 (s, 7H), 3.47 (s, 6H), 2.90 (bs, 9H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.53-2.54 (m, 1H), 2.08 (d, *J* = 10.7 Hz, 9H), 1.91-1.87 (m, 1H)。LCMS (ES^+): m/z 711.20 $[M+H]^+$

【1008】

化合物177之合成



向3-[4-[4-(3,3-二氟-4-哌啶基)哌啉-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮HCl鹽**172-10** (4.22g，9.13mmol)於DCE:MeOH (60:60 ml)中之經攪拌溶液中添加4Å分子篩(4 g)、乙酸(0.822 g，13.69 mmol)及乙酸鈉(1.50 g，18.25 mmol)。攪拌所得溶液10 min，隨後添加2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-萘啶-4-基)苯甲醛**177-1** (3 g，9.13 mmol)，且在70℃下加熱反應混合物5 h，隨後在室溫下使其冷卻且添加Silia Bond氰基硼氫化物(2.64 g，45.63 mmol)。在室溫下繼續攪拌16 h，同時藉由LCMS及TLC監測反應。16h之後，反應物質經由矽藻土過濾，濃縮且經製備型HPLC純化粗化合物，得到呈淺黃色固體之3-[4-[4-[1-[[2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-萘啶-4-基)苯基]甲基]-3,3-二氟-4-哌啶基]哌啉-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮TFA鹽(1.50 g，8.85%產率，97.72%純度)**化合物177**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (s,1H), 6.89 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.61 (s, 4H), 3.27-3.08 (m, 10H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.59-2.58 (m, 3H), 2.08-2.05 (m,

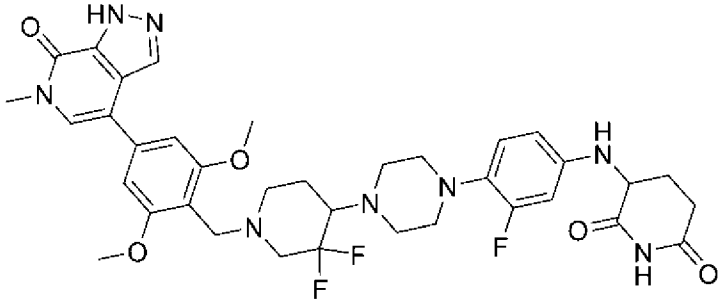
2H), 1.89-1.83 (m, 2H),LCMS (ES^+): m/z 738.33 $[M+H]^+$。

【1009】

製備型HPLC條件：

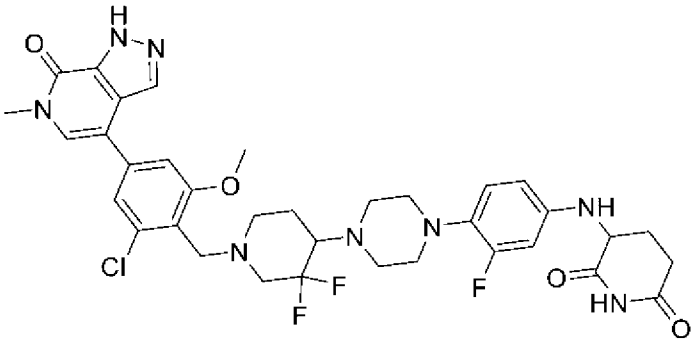
管柱/尺寸：XSELECT C18 (19*150*5μm))，移動相A 0.1% TFA水溶液，移動相B：乙腈(org)，梯度(時間/%B)：0/5,3/5,10/20,14.35/20,16.36/95,19/95,19.1/5,22/5，流動速率：18 ml/min

【1010】 **化合物182**係按照**化合物177**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.34 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.85 (t, J = 9.2 Hz, 1H) 6.53-6.49 (m, 1H), 6.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.28-4.24 (m, 3H), 3.95 (s, 6H), 3.63 (s, 3H), 3.31-2.90 (m, 13H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 3H), 1.90-1.81 (m, 1H)。LCMS (ES^+): m/z 723.1 $[M+H]^+$

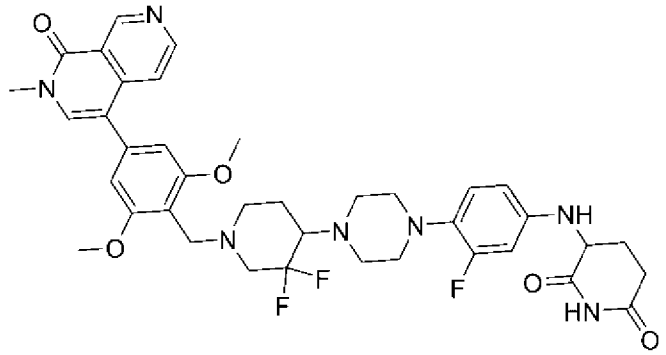
【1011】 **化合物183**係按照**化合物177**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.88 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H),

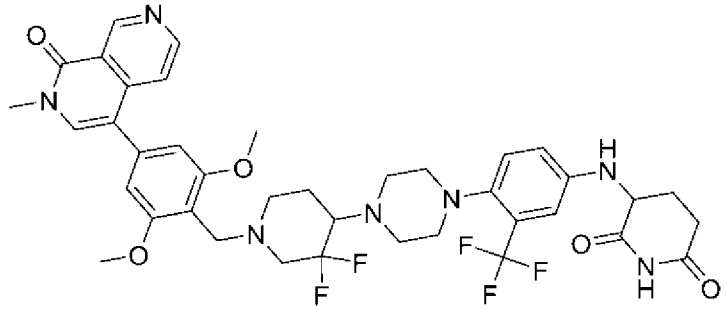
6.55-6.50 (m, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.28-4.26 (m, 1H), 3.96 (s, 7H), 3.61 (s, 3H), 3.26-3.07 (m, 11H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 2H)。LCMS (ES^+): m/z 727.07 $[M+H]^+$

【1012】 **化合物184**係按照**化合物177**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.76 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.65 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.89-6.83 (m, 3H), 6.54-6.42 (m, 2H), 4.30-4.26 (m, 3H), 3.89 (s, 7H), 3.78-3.62 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.55-3.37 (m, 3H), 2.94 (bs, 8H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.57 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.18-2.05 (m, 3H), 1.94-1.87 (m, 1H)。LCMS (ES^+): m/z 734.12 $[M+H]^+$

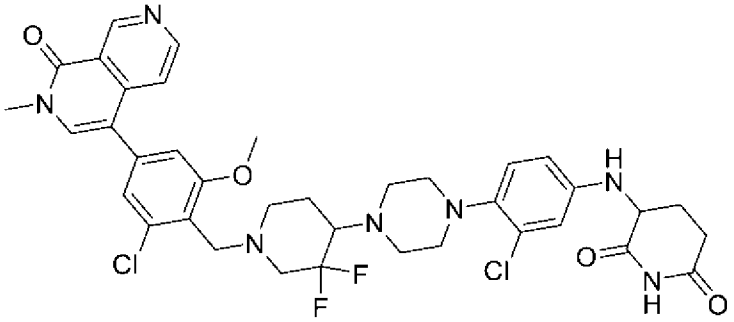
【1013】 **化合物185**係按照**化合物177**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.73 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.91-6.84 (m, J = 5.6 Hz, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.17 (d, J = 7.9 Hz,

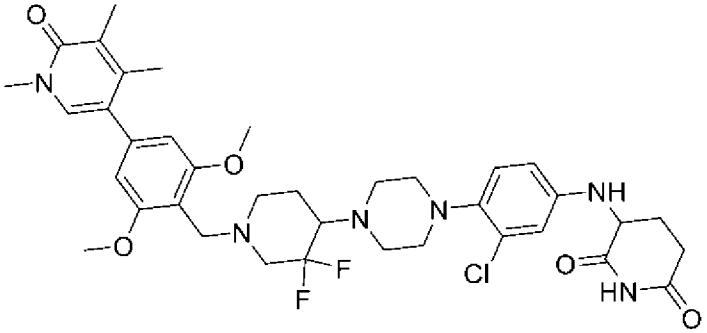
1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.67 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.78-2.54 (m, 11H), 2.34-2.33 (m, 1H), 2.17 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.91-1.70 (m, 3H)LCMS (ES^+): m/z 784.02 $[M+H]^+$

【1014】 **化合物186**係按照**化合物177**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.62-6.61 (m, 1H), 5.91 (bs, 1H), 4.31-4.29 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.54-2.51 (m, 17H), 2.33-2.03 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H)LCMS (ES^+): m/z 754.12 $[M+H]^+$

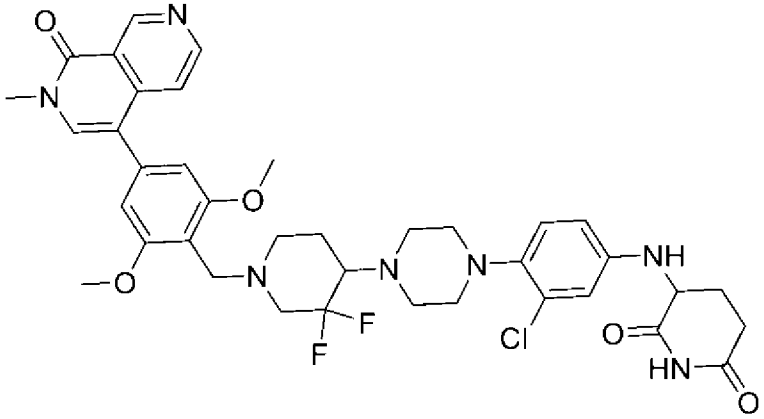
【1015】 **化合物187**係按照**化合物177**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.62-6.57 (m, 1H), 4.31-4.20 (m, 3H), 3.86 (s, 7H), 3.47 (s, 3H), 3.35 (bs, 3H), 2.87-2.67 (m, 11H), 2.08 (d, J = 11.2 Hz, 9H), 1.81-1.85 (m, 1H)。

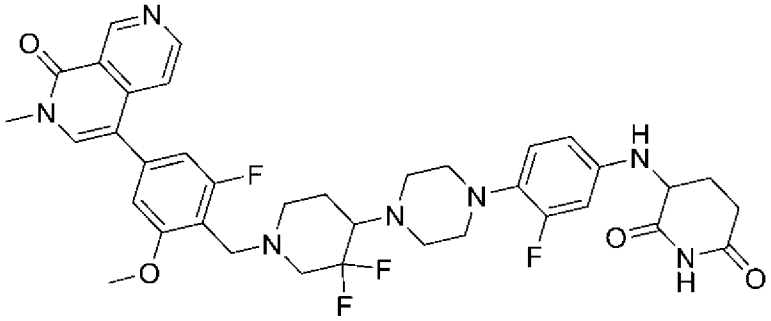
LCMS (ES$^+$): m/z 727.56 $[M+H]^+$

【1016】 化合物**188**係按照**化合物177**之合成來製備。



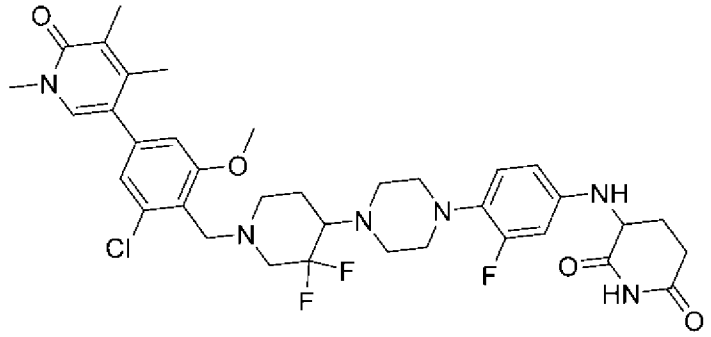
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.62-6.57 (m, 1H), 4.31-4.20 (m, 3H), 3.86 (s, 7H), 3.47 (s, 3H), 3.35 (bs, 3H), 2.87-2.67 (m, 11H), 2.08 (d, *J* = 11.2 Hz, 9H), 1.81-1.85 (m, 1H). LCMS (ES$^+$): m/z 750.05 $[M+H]^+$

【1017】 化合物**189**係按照**化合物177**之合成來製備。



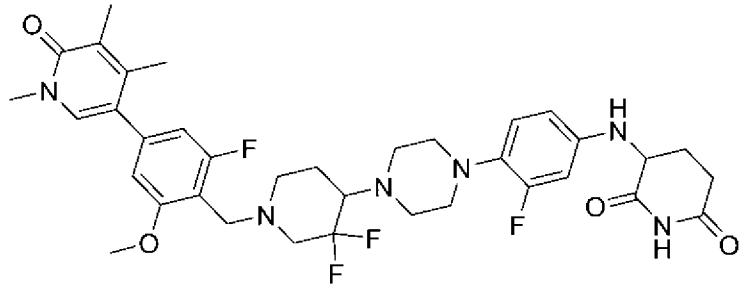
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.76 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 3H), 6.87 (t, J = 9.0 Hz 1H), 6.55-6.51 (m, 1H), 6.45-6.42 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.91 (s, 5H), 3.61 (s, 3H), 3.39-2.55 (m, 15H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H)。LCMS (ES$^+$): m/z 722.12 $[M+H]^+$

【1018】 化合物**190**係按照**化合物177**之合成來製備。



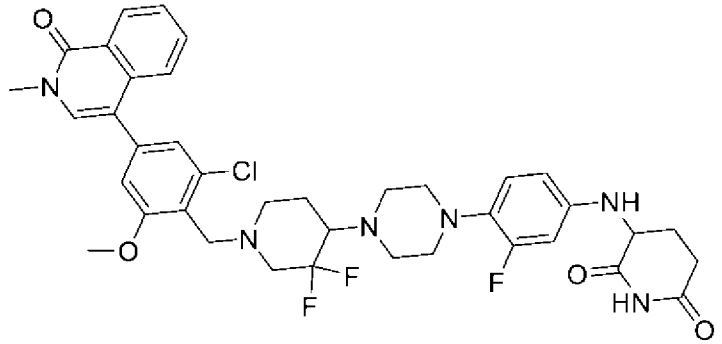
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.03-6.94 (m, 2H), 6.88 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.54-6.51 (m, 1H), 6.44-6.43 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 4.12-3.90 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.28-2.58 (m, 13H), 2.06 (d, J = 3.2 Hz, 8H), 1.88-1.84 (m, 2H)。LCMS (ES$^+$): m/z 715.31 [M+H]$^+$。

【1019】 **化合物191**係按照**化合物177**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.90-6.83 (m, 3H), 6.55-6.51 (m, 1H), 6.45-6.43 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.28-2.59 (m, 16H), 2.07 (d, J = 7.8 Hz, 8H), 1.90-1.82 (m, 2H)LCMS (ES$^+$): m/z 699.17 [M+H]$^+$

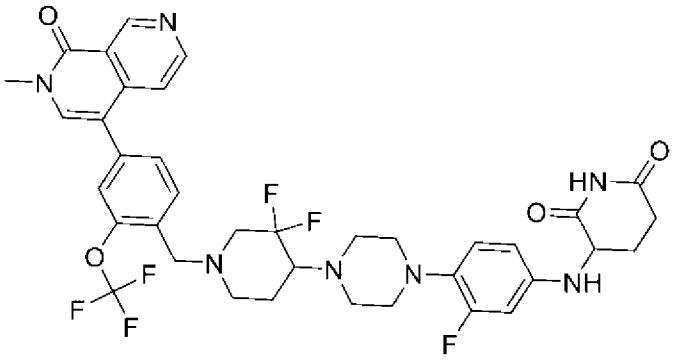
【1020】 **化合物192**係按照**化合物177**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 3H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.88 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.56-6.52 (m, 1H), 6.46-6.42 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.89 (s, 5H), 3.58 (s, 3H), 3.51-2.60 (m, 15H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H)。LCMS (ES$^+$): m/z 737.32 [M+H]$^+$

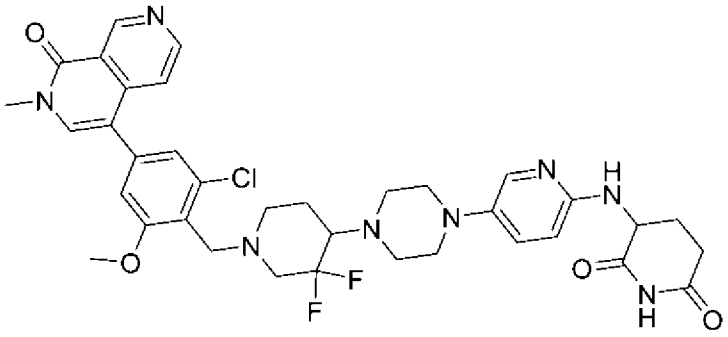
10.79 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 3H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.88 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.56-6.52 (m, 1H), 6.46-6.42 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.89 (s, 5H), 3.58 (s, 3H), 3.51-2.60 (m, 15H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H)。L**CMS**: [M+H]$^+$737.32

【1021】 **化合物193**係按照**化合物177**之合成來製備。



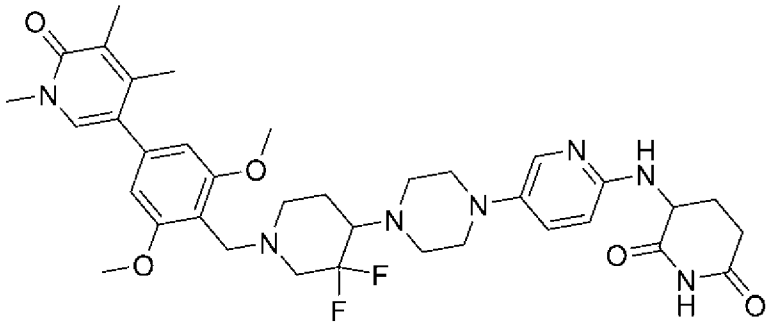
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.50 (p, J = 1.6 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 15.0, 2.5 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.34 (d, J = 50.7 Hz, 5H), 3.17 (s, 4H), 3.04 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.84 - 2.52 (m, 4H), 2.38 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.16 - 2.00 (m, 1H), 1.88 (td, J = 14.7, 12.1, 7.2 Hz, 2H)。LCMS (ES$^+$): m/z 758.32[M+H]$^+$。

【1022】化合物**194**係按照**化合物177**之合成來製備。



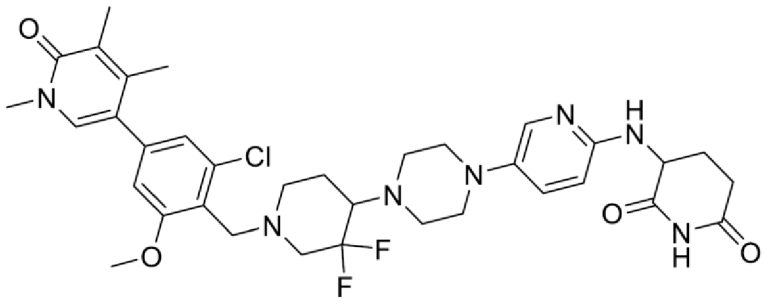
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.07 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 3.89 (s, 5H), 3.61 (s, 3H), 3.50-3.01 (m, 12H), 2.77-2.62 (m, 3H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 2H)。LCMS (ES$^+$): m/z 721.24 [M+H]$^+$

【1023】化合物**195**係按照**化合物177**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 4.68-4.64 (m, 1H), 4.21 (bs, 2H), 3.86 (s, 8H), 3.47 (s, 4H), 3.30 (bs, 3H), 3.05 (bs, 4H), 2.88 (bs, 4H), 2.70-2.67 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 10H)。LCMS (ES$^+$): m/z 694.36 [M+H]$^+$

【1024】化合物**196**係按照**化合物177**之合成來製備。

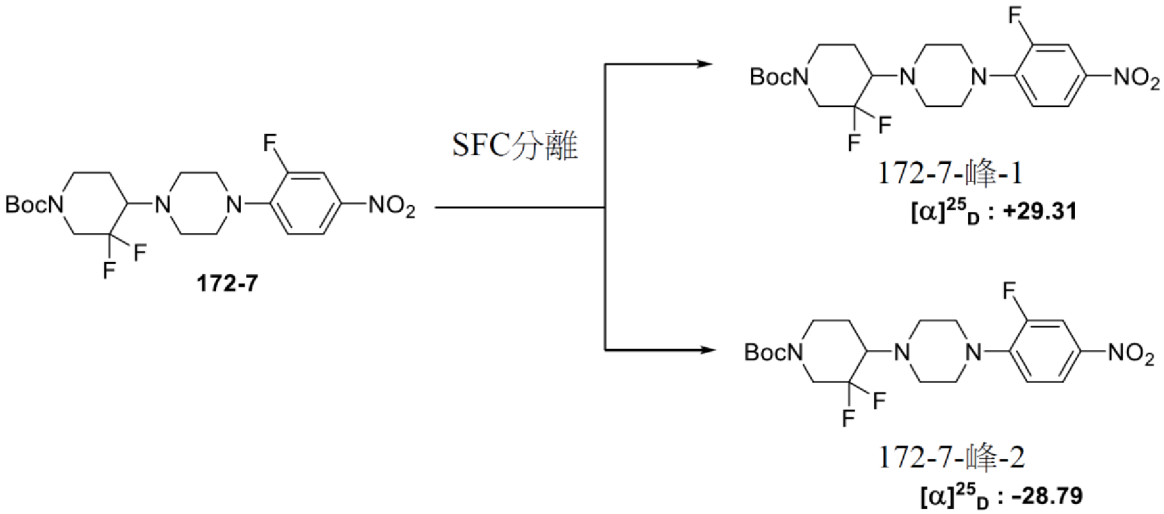


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.30 (bs, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.08-6.97 (m, 3H), 4.67-4.65 (m, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.47 (s, 3H), 3.28-2.98 (m, 12H), 2.72-2.67 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 2H), 2.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 6H), 1.94-1.87 (m, 2H)。LCMS (ES$^+$): m/z 698.22 [M+H]$^+$。

【1025】

化合物172之四種立體異構體之合成

172-7-峰-1及172-7-峰-2之合成：



藉由SFC分離20 g化合物-7，得到8.5 g **172-7-峰-1** (在SFC期間之第一溶離峰)及8.5 g **172-7-峰-2** (在SFC分離期間之第二溶離峰)。

【1026】

製備型SFC條件：

管柱/尺寸：Chiralpak- IC (30x250) mm, 5μ

% CO_2：70%

% 共溶劑：30% (MeOH)

總流量：100.0 g/min

背壓：100巴

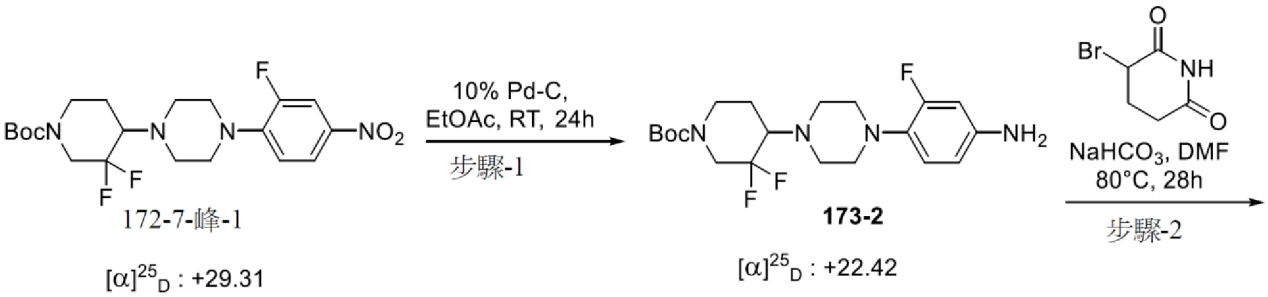
溫度：30℃

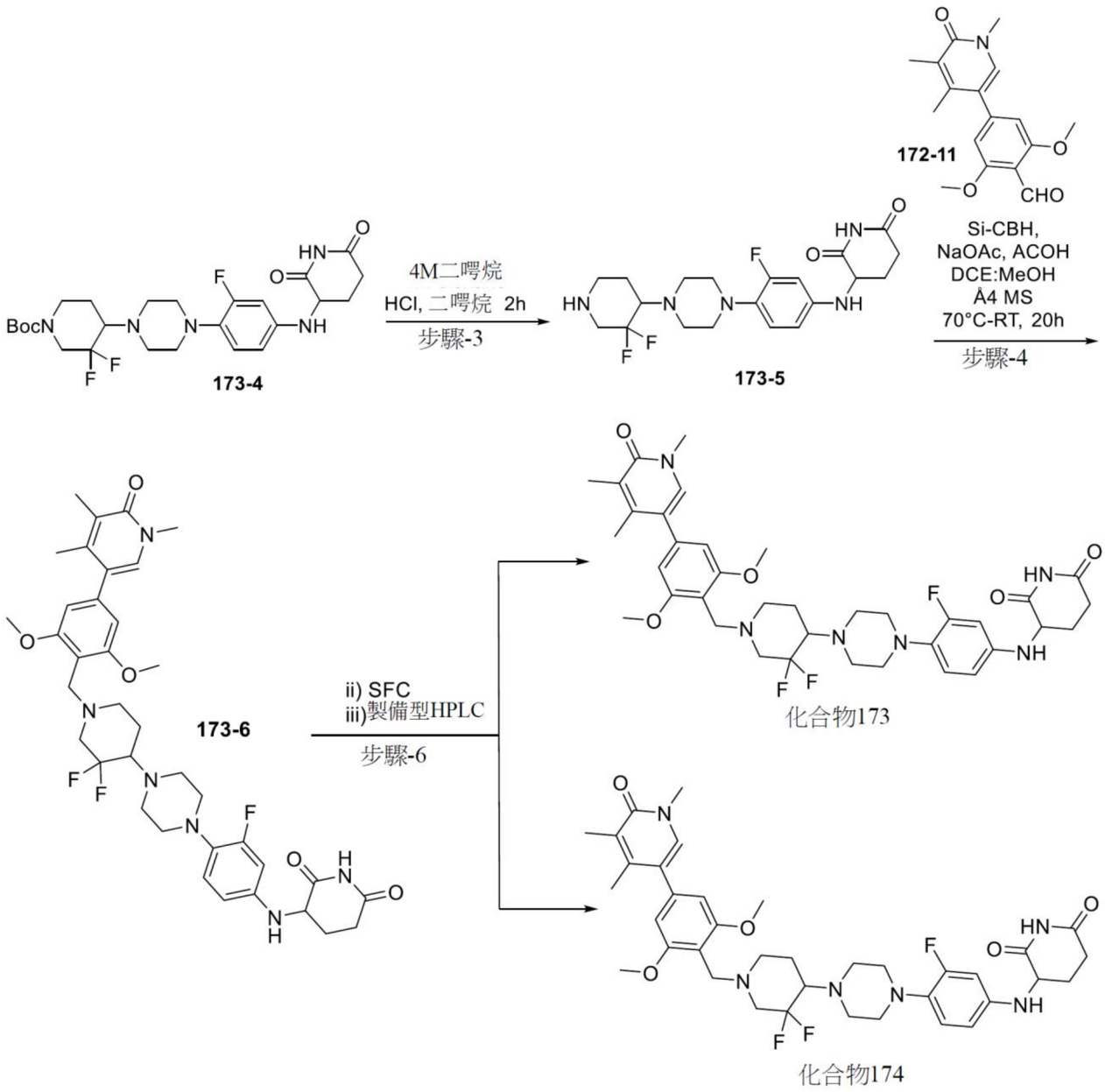
UV：220 nm

儀器詳情：製作/模型：SFC-200

【1027】

化合物173及化合物174之合成：





步驟-1：將3,3-二氟-4-[4-(2-氟-4-硝基-苯基)哌啡-1-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**172-7-峰-1** (4.5 g，10.12 mmol)於乙酸乙酯(40 mL)中之溶液使用氮氣脫氣10分鐘且添加濕10%鈀/碳(2.15 g)。將反應混合物再次使用氫氣脫氣且使其在室溫下在氫氣下(在氣球壓力下)攪拌24 h。藉由TLC及LCMS監測反應進展。反應完成後，經由矽藻土床過濾反應混合物且用乙酸乙酯(200 ml)洗滌。在真空下移除濾液，得到粗化合物，其藉由(使用100至200目矽膠及以45% EtOAc/石油醚溶離之產物化合物)管柱層析來純化，得到呈黃色固體之4-(4-(4-胺基-2-氟苯基)哌啡-1-基)-3,3-二氟哌啶-

1-甲酸三級丁酯**173-2** (3.5 g，8.44 mmol，83.40%產率，97%純度)。LCMS (ES^+): m/z 415.43 $[M+H]^+$

【1028】 **步驟-2**：向4-(4-(4-胺基-2-氟苯基)哌啉-1-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸三級丁酯**173-2** (5 g，12.06 mmol)於DMF (30 mL)中之經攪拌溶液中添加3-溴哌啶-2,6-二酮**3** (6.95 g，36.19 mmol)、$NaHCO_3$ (10.13 g，120.6 mmol)且在85℃下攪拌28h，同時藉由LCMS及TLC監測。16h後，用冰冷水(100 mL)淬滅反應物且用EtOAc (3×150 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗化合物。藉由(100至200目矽膠，40%乙酸乙酯/石油醚)管柱層析來純化粗化合物，得到呈紫色固體之4-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]哌啉-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁基三級丁酯(4.5 g，8.47 mmol，70.19%產率，98.89%純度)。LCMS (ES^+): m/z 526.72 $[M+H]^+$。

【1029】 **步驟-3**：將4-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]哌啉-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯**173-4** (2.0 g，3.81 mmol)於二噁烷(5 ml)中之溶液中添加含4M HCl之二噁烷(10 mL)，在室溫下攪拌2 h，同時藉由TLC及LCMS監測。2h之後，將反應混合物濃縮至乾燥。用二乙醚(2×40 ml)濕磨粗化合物，得到呈藍色固體之3-[4-[4-[3,3-二氟-4-哌啶基]哌啉-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮**173-5** (1.6 g，3.36 mmol，88.29%產率，97%純度)。LCMS (ES^+): m/z 426.26 $[M+H]^+$

【1030】 **步驟-4**：向3-((4-(4-(3,3-二氟哌啶-4-基)哌啉-1-基)-3-氟苯基)胺基)哌啶-2,6-二酮HCl **173-5** (1.6 g，3.76 mmol)於DCE:MeOH (20:20 ml)中之經攪拌溶液中添加4Å分子篩(1.6 g)、乙酸(2 ml)及無水乙酸鈉(0.616 g，7.52 mmol)。攪拌所得溶液10 min，隨後添加2,6-二甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯甲醛(1.13 g，3.76 mmol)，且

在80℃下加熱反應混合物5h，隨後在室溫下使其冷卻且添加Silia Bond氰基硼氫化物(1.12 g，19.50 mmol)。在室溫下繼續攪拌16 h，同時藉由LCMS及TLC監測反應。16 h之後，反應物質經由矽藻土過濾，濃縮且純化(使用Devisil矽膠及以5% MeOH/CH_2Cl_2溶離之產物)，得到呈灰白色固體之呈游離鹼形式的3-[4-[4-[-1-[[2,6-二甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯基]甲基]-3,3-二氟-4哌啶基]哌啉-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮(0.9 g，1.20 mmol，31.99%產率，95%純度)。LCMS (ES^+): m/z 711.50 $[M+H]^+$。在0℃下向3-[4-[4-[1-[[2,6-二甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯基]甲基]-3,3-二氟-4-哌啶基]哌啉-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮(1 g，1.41 mmol)游離鹼於無水DCM (6 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (0.160 g) 且使其在室溫下攪拌1h。1h之後，將反應物質濃縮至乾燥且用二乙醚(3×20 ml)濕磨，得到呈淺綠色固體之3-[4-[4-[1-[[2,6-二甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯基]甲基]-3,3-二氟-4-哌啶基]哌啉-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮TFA鹽**173-6** (1.0 g，1.15 mmol，81.87%產率，95%純度)。LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$ 711.50

【1031】 **SFC分離程序**：藉由SFC分離3.2 g **173-6**以獲得單一立體異構體。在SFC分離期間，在TFA緩衝液中收集**化合物173**及**化合物174**之溶離份以避免戊二醯亞胺開環，因SFC分離方法涉及使用鹼性添加劑。對**化合物173**及**化合物174**之所獲得溶離份進行製備型HPLC純化以移除鹽。

【1032】

製備型條件管柱/尺寸：

管柱/尺寸：Chiralpak-AS-H (30x250) mm, 5μ

% CO2：60%

% 共溶劑：40% (0.2% 7M甲醇氨溶液/乙腈:甲醇)(1:1)

總流量：110.0 g/min

背壓：100巴

溫度：30℃

UV：220 nm

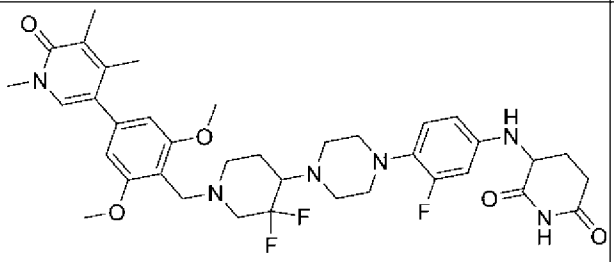
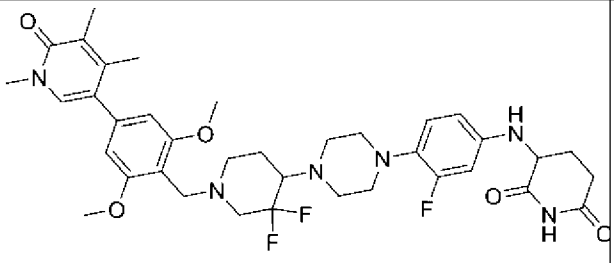
溶解度：甲醇

【1033】

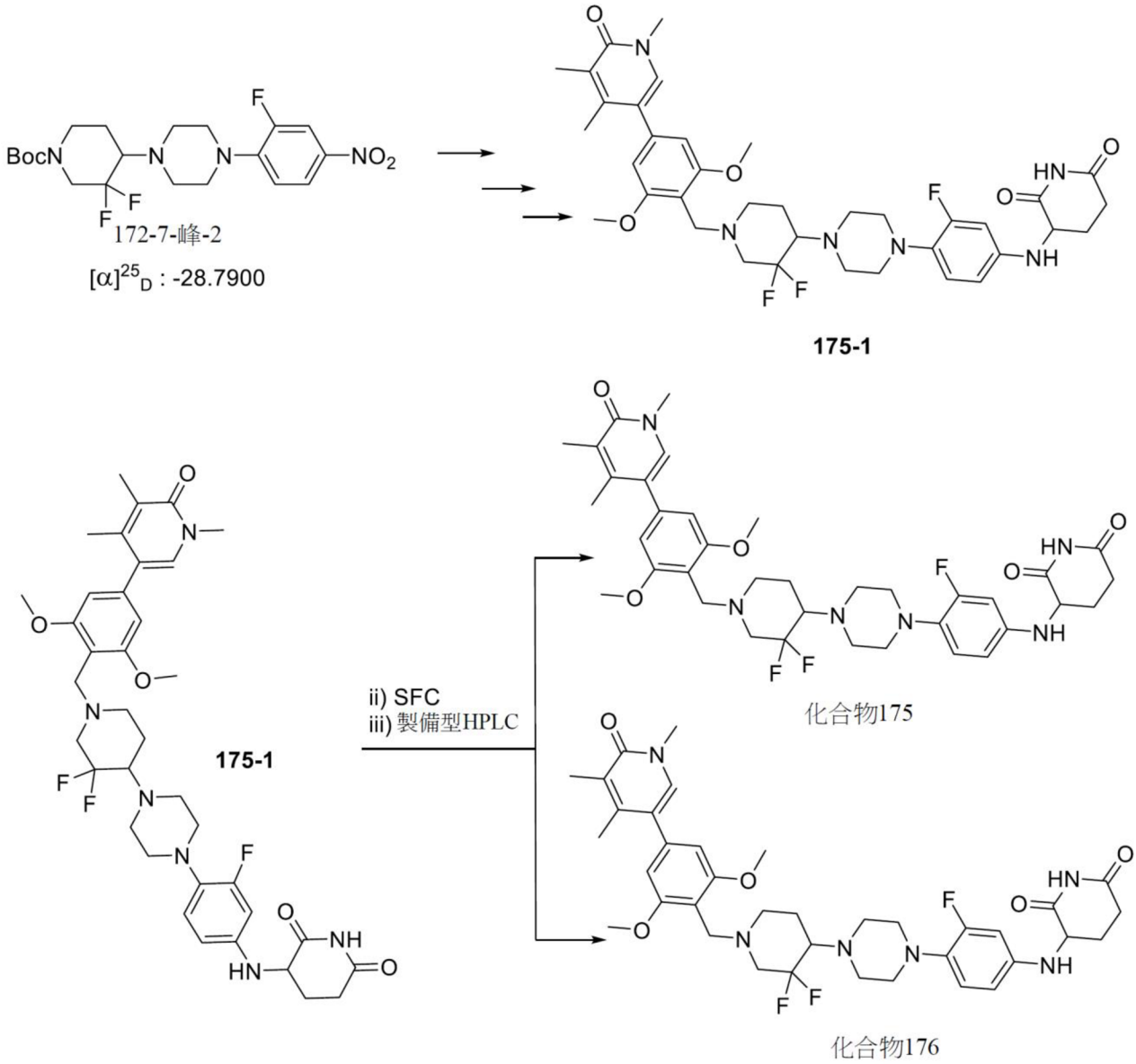
製備型HPLC方法：

管柱/尺寸:XTERRA C18 (19*150, 5um)，移動相A：0.05% TFA水溶液，移動相B：100%乙腈梯度(時間/%B)0/5,5/5,12/30,16/30,16.1/100,18/100,18.1/5,21/5，流動速率:：/min，溶解度：水+ACN

(**注意**：SFC分離期間之第一溶離峰指定為**化合物173**且第二溶離峰指定為**化合物174**)。

結構	**光譜資料**
 **化合物173**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.86 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.53-6.45 (m, 1H), 6.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 3.86 (s, 7H), 3.47 (s, 3H), 3.34 (bs, 4H), 2.92 (bs, 9H), 2.77-2.58 (m, 2H), 2.08 (d, *J* = 11.1 Hz, 9H), 1.90-1.83 (m, 1H)。LCMS (ES$^+$): m/z 711.69. $[M+H]^+$, $[\alpha]^{25}_D$: +34.14
 **化合物174**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.85 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.53-6.50 (m, 1H), 6.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.54-4.24 (m, 3H), 3.86 (s, 7H), 3.47 (s, 3H), 3.34 (bs, 3H), 2.91 (bs, 9H), 2.77-2.58 (m, 2H), 2.08 (d, *J* = 11.1 Hz, 9H), 1.87-1.83 (m, 1H)。LCMS (ES$^+$): m/z 711.24 $[M+H]^+$. $[\alpha]^{25}_D$: -15.12

【1034】 **化合物175及化合物176**之合成係按照**化合物173及化合物174**之合成，以**172-7-峰-2為**起始物質來製備。



【1035】 **SFC分離程序**：藉由SFC分離3.6 g **175-1 (**非對映異構體混合物)以獲得單一立體異構體。在SFC分離期間，在TFA緩衝液中收集**化合物175**及**化合物176**之溶離份以避免戊二醯亞胺開環，因為SFC分離方法涉及使用鹼性添加劑。因此，對**化合物175**及**化合物176**之所獲得溶離份進行製備型HPLC純化以移除鹽。

【1036】

製備型SFC條件：

管柱/尺寸：Chiralpak AS-H (30x250) mm, 5μ

% CO_2：60%

% 共溶劑：40% (0.2% 7M甲醇氨溶液/ACN: MEOH)

總流量：110.0 g/min

背壓：100巴

溫度：30℃

UV：220 nm

儀器詳情：製作/模型：SFC-150-I

【1037】

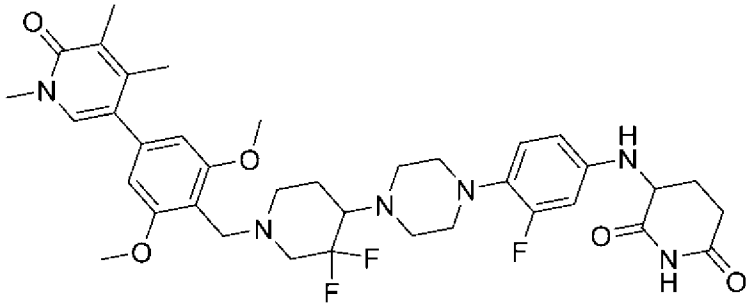
製備型HPLC條件：

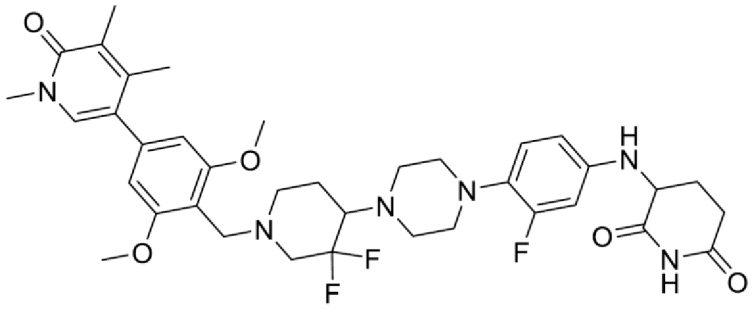
移動相(A)：0.1% TFA於H_2O中，移動相(B)：100%乙腈

流動速率：18 ml/min

管柱：SUNFIRE C18, 5μm (19×150mm)

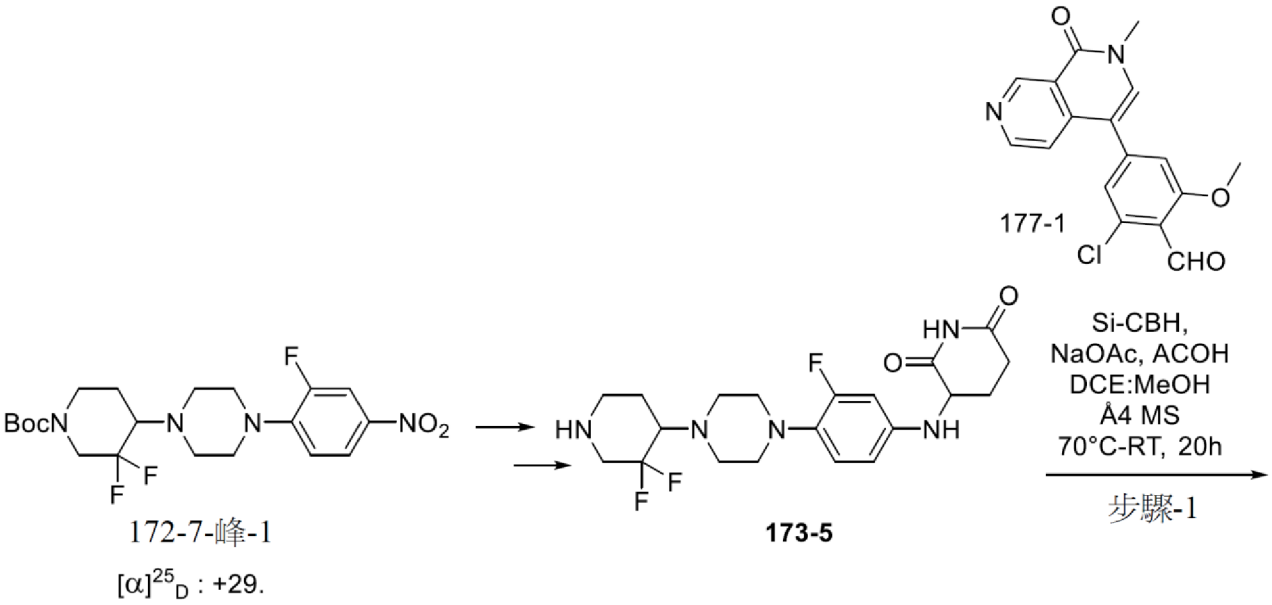
(**注意**：在SFC分離期間之第一溶離峰指定為**化合物175**且第二溶離峰指定為**化合物176**)

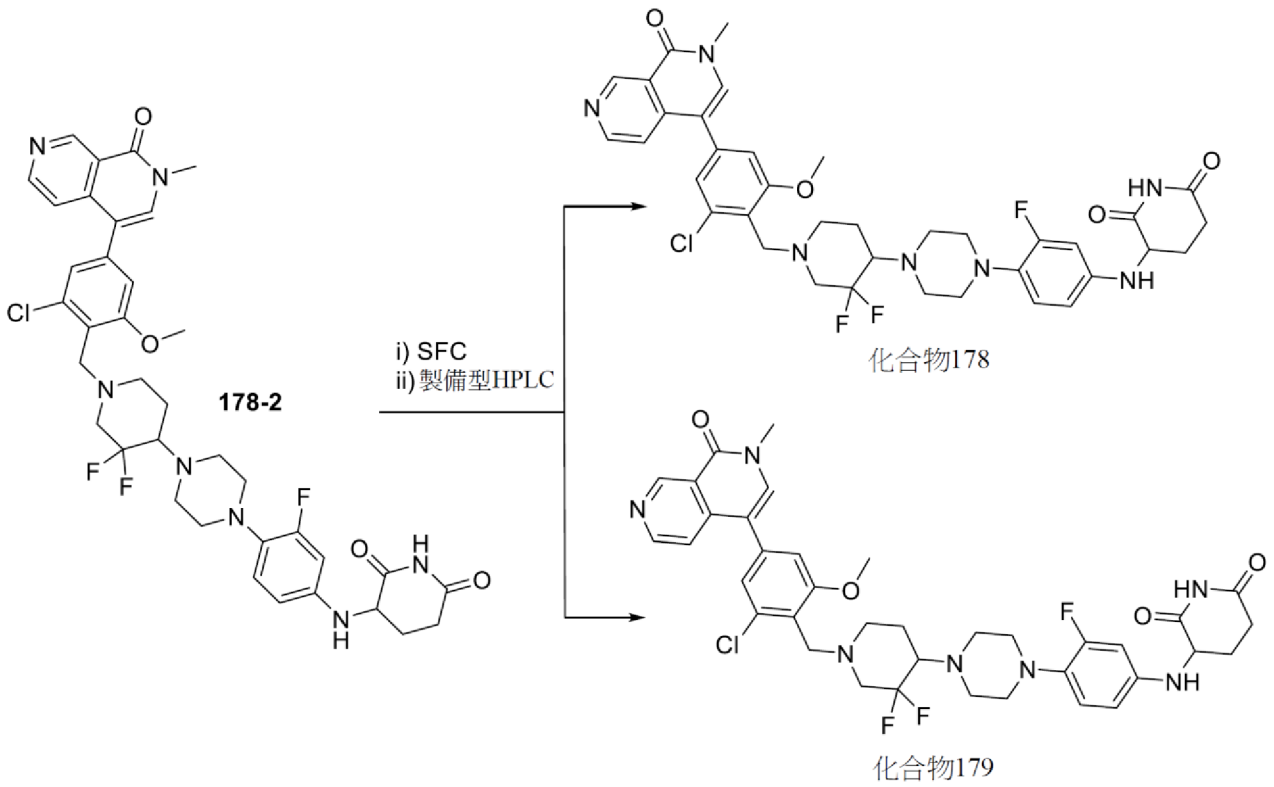
結構	光譜資料
 化合物175	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.85 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.53-6.50 (m, 1H), 6.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.28-4.19 (m, 2H), 3.86 (s, 8H), 3.47 (s, 3H), 3.35 (bs, 4H), 2.92 (bs, 8H), 2.77-2.55 (m, 2H), 2.08 (d, *J* = 11.1 Hz, 9H), 1.90-1.83 (m, 1H)。LCMS (ES$^+$): m/z 711.41 $[M+H]^+$, $[\alpha]^{25}_D$: = +19.44

 化合物 **176**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.85 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.54-6.50 (m, 1H), 6.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.35-4.24 (m, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.68 (bs, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.35 (s, 4H), 2.93 (bs, 8H), 2.78-2.55 (m, 2H), 2.08 (d, *J* = 11.1 Hz, 9H), 1.90-1.81 (m, 1H)。LCMS (ES$^+$): m/z 711.58 $[M+H]^+$, $[\alpha]^{25}_D$: = -32.26

【1038】

化合物**179**及化合物**180**之合成：





步驟-1：向3-[4-[4-(3,3-二氟-4-哌啶基)哌啉-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮.HCl **173-5** (1.41 g，3.04 mmol)於DCE:MeOH (30:30 ml)中之經攪拌溶液中添加4Å分子篩(1 g)、乙酸(0.273 g，4.56 mmol)及乙酸鈉(0.499 g，6.08 mmol)。攪拌所得溶液10 min，隨後添加2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-啶啶-4-基)苯甲醛(1 g，3.04 mmol)，且在70℃下加熱反應混合物5h，隨後在室溫下使其冷卻且添加Silia Bond氰基硼氫化物(0.881 g，15.21 mmol)。在室溫下繼續攪拌16h，同時藉由LCMS及TLC監測反應。16h之後，反應物質經由矽藻土過濾，濃縮且藉由(使用Devisil矽膠及以5% MeOH/CH_2Cl_2溶離之產物)純化，得到呈綠色固體之3-[4-[4-[1-[[2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-啶啶-4-基)苯基]甲基]-3,3-二氟-4-哌啶基]哌啉-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮游離鹼(0.9 g，0.978 mmol，32.18%產率，80.29%純度)。在0℃下向3-[4-[4-[1-[[2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-啶啶-4-基)苯基]甲基]-3,3-二氟-4-哌

啶基]哌啉-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮游離鹼(3 g，4.06 mmol)於無水CH_2Cl_2 (10 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (2 mL)且使其在室溫下攪拌1h。1h之後，將反應物質濃縮至乾燥且用二乙醚(2×100 ml)濕磨，得到呈淺綠色固體之3-[4-[4-[1-[[2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-萘啶-4-基)苯基]甲基]-3,3-二氟-4-哌啶基]哌啉-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮.TFA **178-2** (3.4 g，3.34 mmol，82.13%產率，83.66%純度)。LCMS (ES^+): m/z 738.45 $[M+H]^+$

【1039】

178-2之SFC分離

藉由SFC分離3.4 g **178-2**以獲得單一立體異構體。在SFC分離期間，在TFA緩衝液中收集**化合物178**及**化合物179**之溶離份以避免戊二醯亞胺開環，因為SFC分離方法涉及使用鹼性添加劑。因此，再次對**化合物178**及**化合物179**之所獲得溶離份進行製備型HPLC純化以移除鹽。

【1040】

製備型條件管柱/尺寸：

管柱/尺寸：Chiiralpak-AS-H (30x250)mm ,5μ

% CO2 ：55%

% 共溶劑：45% (0.2% 7M甲醇氨溶液/ACN: MEOH)(70:30)

總流量：100.0 g/min

背壓：100巴

溫度：30℃

UV：254 nm

溶解度：MeOH + ACN

【1041】

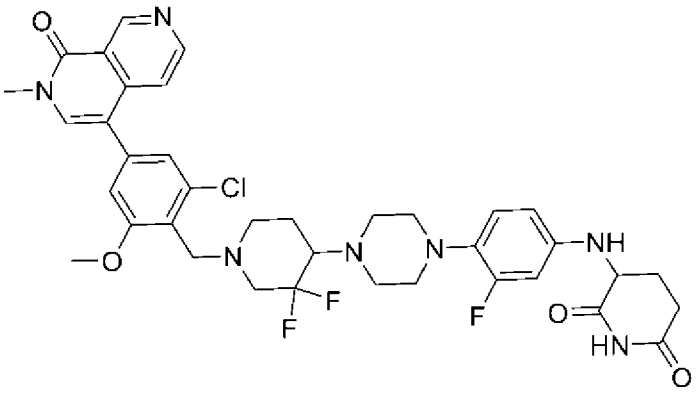
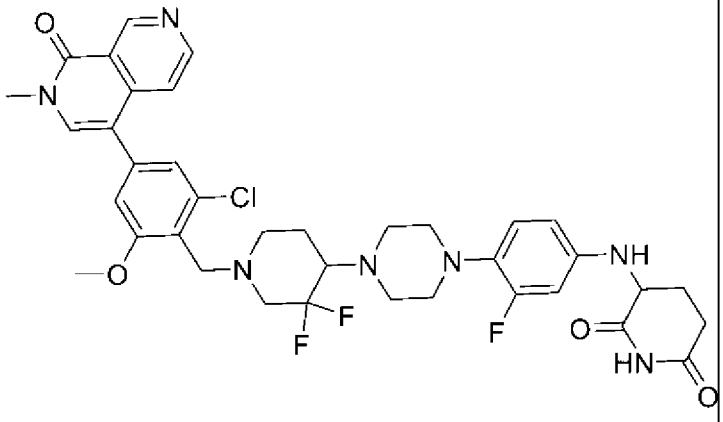
製備型HPLC方法：

管柱/尺寸：XSELECT-C18 (150*19*5 μ)

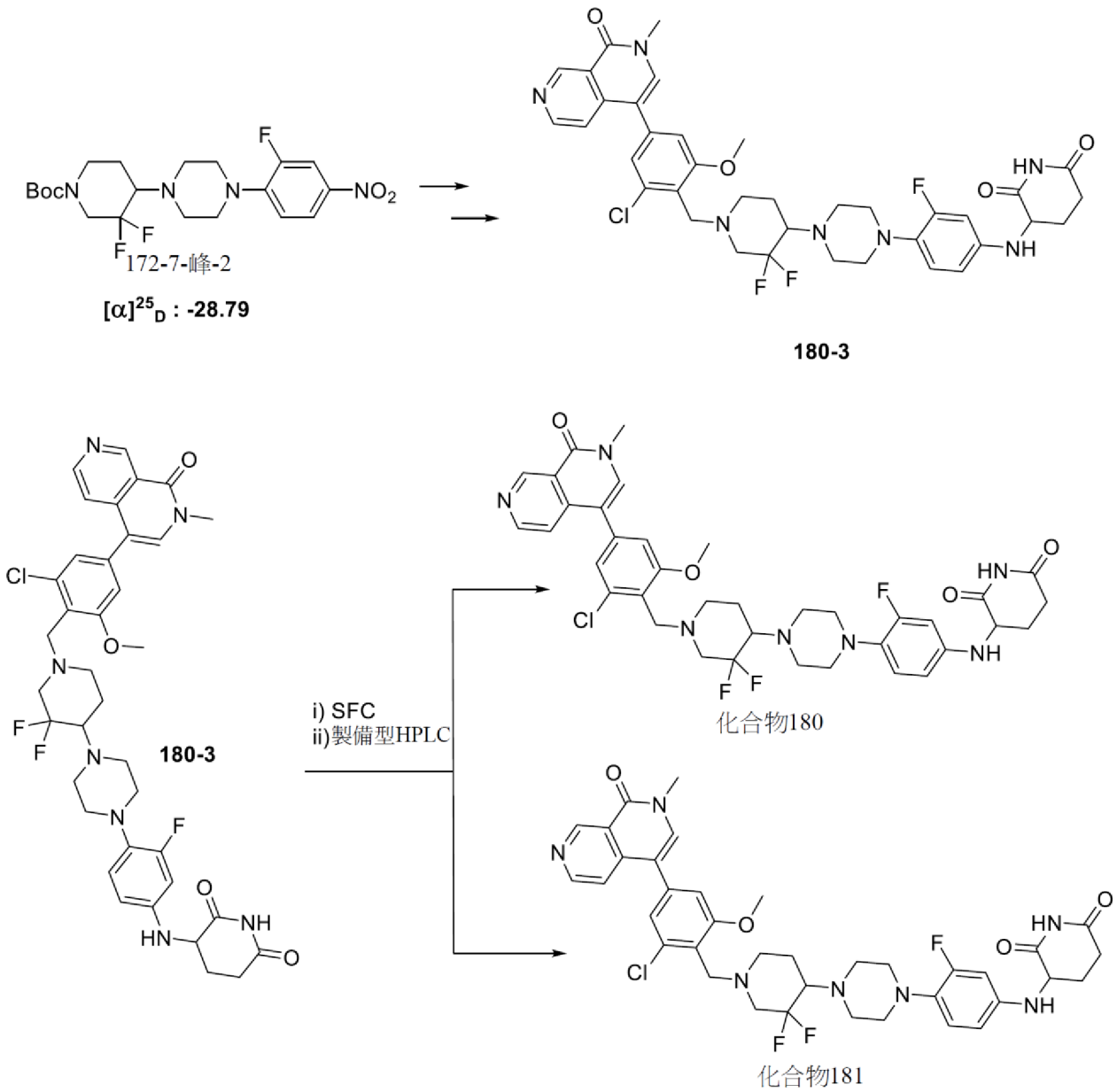
移動相A ：0.05% TFA水 (AQ)

移動相B：ACN(ORG)

(注意：SFC分離期間之第一溶離峰指定為**化合物178**且第二溶離峰指定為**化合物179**)。

結構	**光譜資料**
 **化合物178**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.79 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.89 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.53-6.52 (m, 1H), 6.46-6.44 (m, 1H), 4.28-4.26 (m, 1H), 3.90 (s, 6H), 3.61 (s, 3H), 3.28-3.17 (m, 10H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H)。LCMS (ES$^+$): m/z 738.33 [M+H]$^+$; [α]^{25}$_D$: = +27.22
 **化合物179**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.79 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.88 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.53-6.50 (m, 1H), 6.46-6.44 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.90 (s, 5H), 3.61 (s, 3H), 3.42-3.26 (m, 11H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 3H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.90-1.88 (m, 2H)。LCMS (ES$^+$): m/z 738.45 [M+H]$^+$; [α]^{25}$_D$: = -13.80

【1042】 **化合物180**及**化合物181**之合成係按照**化合物178**及**化合物179**之合成，以**172-7-峰-2**為起始物質來製備。



【1043】

180-3之SFC分離

藉由SFC分離2.9 g **180-3**以獲得單一立體異構體。在SFC分離期間，在TFA緩衝液中收集**化合物180**及**化合物181**之溶離份以避免戊二醯亞胺開環，因為SFC分離方法涉及使用鹼性添加劑。因此，再次對**化合物180**及**化合物181**之所獲得溶離份進行製備型HPLC純化以移除鹽。再次對**化合物180**及**化合物181**之所獲得溶離份進行製備型HPLC純化以移除鹽。

【1044】

製備型條件管柱/尺寸：

管柱/尺寸：Chiiralpak-AS-H (30x250)mm,5μ

% CO2：55%

% 共溶劑：45% (0.2% 7 M甲醇氨溶液/ACN:MEOH)(70:30)

總流量：100.0 g/min

背壓：100巴

溫度：30℃

UV：254 nm

【1045**】**

製備型HPLC方法：

移動相(A)：0.05% TFA水溶液

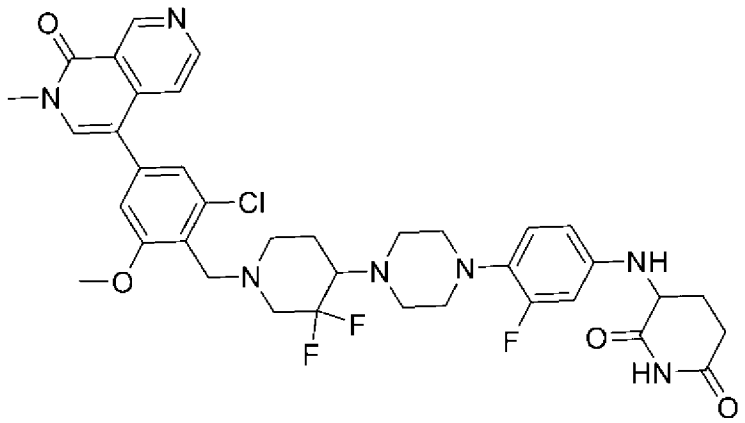
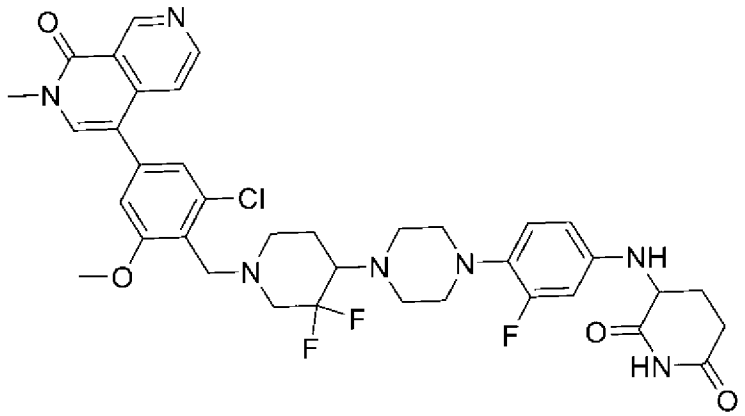
移動相(B)：100%乙腈

流動速率：17ml/min

管柱：X-SELECT C18 5μm (19x250mm)

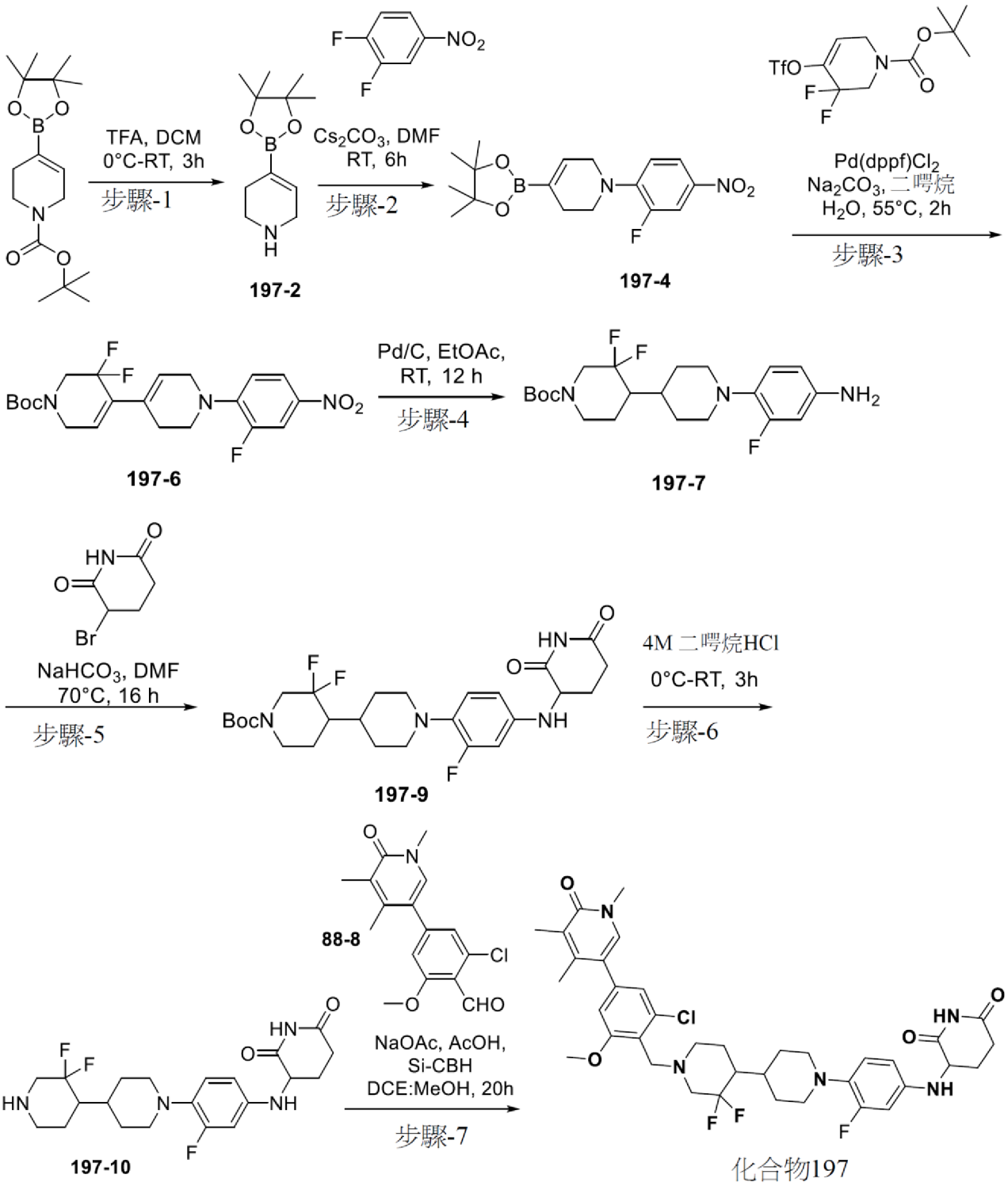
梯度時間%B：0/10、2/10、2.5/10、15.6/39、15.7/95、18.5/95、18.6/95,21/10

(在SFC分離期間之第一溶離峰指定為**化合物180**且第二溶離峰指定為**化合物181**)

結構	光譜資料
 化合物**180**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.88 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.56-6.52 (m, 1H), 6.46-6.44 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.90 (s, 5H), 3.61 (s, 3H), 3.30-3.09 (m, 10H), 2.77-2.54 (m, 4H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 2H)。LCMS (ES$^+$): m/z 738.41 [M+H]$^+$; [α]$^{25}_D$: = +16.60
 化合物**181**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.90 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.57-6.52 (m, 1H), 6.46-6.44 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.90 (s, 5H), 3.61 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 10H), 2.77-2.54 (m, 4H) 2.19 (bs, 1H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 2H)LCMS (ES$^+$): m/z 738.45 [M+H]$^+$; [α]$^{25}_D$: = -29.35

【1046】

化合物**197**之合成



步驟-1：在0℃下向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯(5 g，16.17 mmol)於DCM (10 mL)中之經攪拌溶液添加TFA (20 mL)，且隨後使反應混合物在室溫下攪拌2小時，同時藉由TLC監測。反應完成後，在減壓下將反應混合物蒸發至乾燥且將粗混合物與甲苯(50 mL)共蒸餾，得到呈無色液體之4-(4,4,5,5-四甲

基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶(5 g)。

【1047】 **步驟-2**：在氮氣氛圍下向**197-2** (2 g，6.19 mmol)於DMF (15 mL)中之經攪拌溶液中添加$CsCO_3$ (6.05 g，18.57 mmol)。隨後，經由注射器添加1,2-二氟-4-硝基苯(1.18 g，7.43 mmol，820.61 μL)且將其在室溫下攪拌6小時。藉由TLC反應完成後，用冰冷的水淬滅反應混合物，且過濾所得沈澱且完全乾燥，得到呈黃色固體之1-(2-氟-4-硝基-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶(2 g，5.17 mmol，83.52%產率，90%純度)。

【1048】 **步驟-3**：將3,3-二氟-4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(1 g，2.72 mmol)及**197-4** (947.96 mg，2.72 mmol)與1,4-二噁烷(15 mL)中之經攪拌溶液用氬氣吹掃20分鐘。隨後，將含碳酸鈉(721.43 mg，6.81 mmol)之水(5 mL)添加至上述混合物中且再次繼續再吹掃10分鐘。最後，添加$Pd(dppf)Cl_2$ (0.1 g，136.13 μmol)且脫氣。將混合物加熱至55℃且維持2小時。藉由TLC監測反應，且藉由TLC反應完成後，將其冷卻至室溫且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，且用水及鹽水溶液洗滌有機層。在減壓下濃縮。藉由Biotage，使用0至20%純化粗產物，得到呈黃色固體之3,3-二氟-4-[1-(2-氟-4-硝基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]-2,6-二氫吡啶-1-甲酸三級丁酯(0.74 g，52.57%產率，85%純度)。LCMS (ES^+): m/z 440.30 $[M+H]^+$

【1049】 **步驟-4**：將化合物**197-6** (0.7 g，1.59 mmol)溶解於乙酸乙酯(20 mL)中且添加10%鈀/碳(678.10 mg)。藉由氫氣(氣球壓力)攪拌反應混合物12 h，同時藉由TLC監測。反應完成後，經由矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。用鹽水溶液洗滌有機層，在減壓下濃縮。藉由Biotage，使

用0至40% EA/PE純化粗產物，得到呈灰白色固體之4-[1-(4-胺基-2-氟-苯基)-4-哌啶基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.5 g，60.73%產率，80%純度)。LCMS (ES^+): m/z 414.76 $[M+H]^+$。

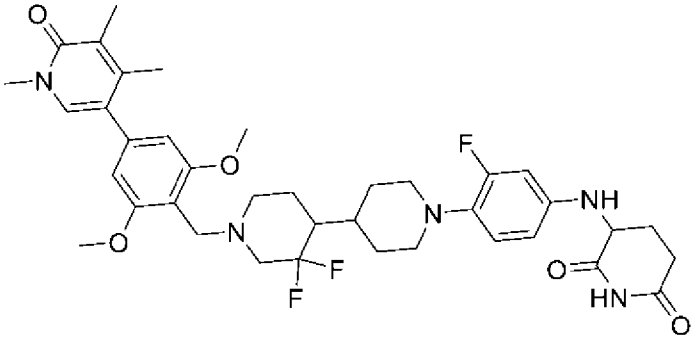
【1050】 **步驟-5**:將**197-7** (0.5 g，1.21 mmol)溶解於DMF (7 mL)中且添加碳酸氫鈉(609.5 mg，7.26 mmol)，接著在密封管中一次性添加**197-8** (696.57 mg，3.63 mmol)。將反應混合物在80℃下加熱且維持16小時，同時藉由TLC及LCMS監測。反應完成後，用冰水混合物淬滅反應混合物，且使其通過矽藻土墊並用水及乙酸乙酯(25 mL)洗滌。分離出有機層且用鹽水溶液洗滌，並經Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮。藉由biotage，使用0至50% EA/PE純化粗產物，得到呈淡綠色固體之4-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]-4-哌啶基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.41 g，52.35%產率，81%純度)。LCMS (ES^+): m/z 525.92 $[M+H]^+$。

【1051】 **步驟-6**：在氮氣氛圍下，在0℃下經由注射器向**197-9** (0.4 g，0.76 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之經攪拌溶液中添加4M二噁烷HCl (4 M，1.91 mL)。隨後，在室溫下攪拌反應混合物3 h。藉由TLC監測反應，且完成後，將其在減壓下濃縮至乾燥。用二乙醚洗滌所得固體，得到呈淡綠色固體之3-[4-[4-(3,3-二氟-4-哌啶基)-1-哌啶基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮(0.35 g，759.35 μmol，99.58%產率，021)。LCMS (ES^+): m/z 425.41 $[M+H]^+$

【1052】 **步驟-7**：將**197-10** (0.125 g，0.245 mmol)溶解於DCE (5 mL)及甲醇(5 mL)混合物中且添加無水乙酸鈉(0.06 g，0.738 mmol)，接著添加乙酸(0.045 g，0.738 mmol)及分子篩(0.1 g)，攪拌10分鐘。隨後，將化合物2-氯-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯

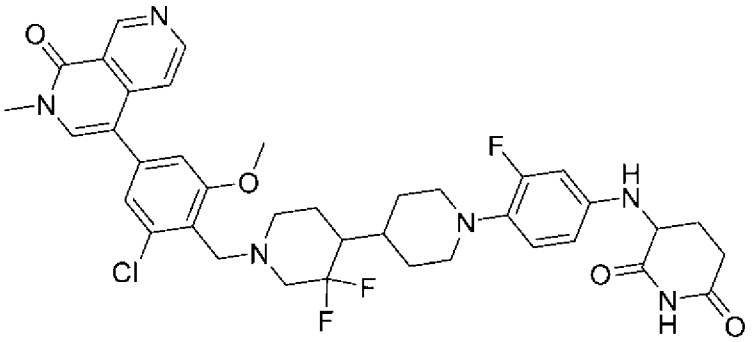
甲醛(0.075 g，245.29 mmol)添加至上文混合物且將混合物加熱至75℃後持續5小時。隨後，冷卻至室溫且添加Siliabond氰基硼氫化物(0.125 g)。將其在室溫下攪拌16 h，同時藉由TLC及LCMS分析監測。反應完成後，其經由矽藻土墊過濾且用甲醇洗滌，隨後在減壓下濃縮至乾燥。藉由製備型純化來純化粗混合物，得到呈灰白色固體之3-[4-[4-[1-[[2-氯-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯基]甲基]-3,3-二氟-4-哌啶基]-1-哌啶基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮TFA鹽(92.9 mg，44.26%產率，96.8純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.04-7.99 (m, 3H), 6.58-6.50 (m, 2H), 4.31 (bs, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.82-3.50 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.30-3.09 (m, 6H), 2.77-2.58 (m, 2H), 2.06 (d, J = 4.0 Hz, 7H), 1.89-1.75 (m, 9H)。LCMS (ES$^+$): m/z 714.08 [M+H]$^+$。

【1053】 **化合物198**係按照**化合物197**之合成來製備



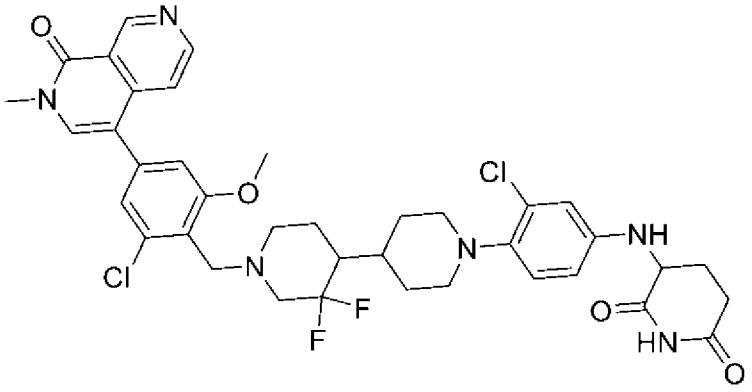
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.09 (bs, 1H), 6.56 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.31-4.29 (m, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.47-3.01 (m, 11H), 2.77-2.54 (m, 2H), 2.08 (d, J = 12.0 Hz, 9H), 1.88-1.53 (m, 7H)。LCMS (ES$^+$): m/z 710.13 [M+H]$^+$

【1054】 **化合物199**係按照**化合物197**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.74 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 23.9 Hz, 2H), 6.82 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.17-2.54 (m, 6H), 2.42-2.33 (m, 4H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.84-1.38 (m, 8H)。LCMS (ES$^+$): m/z 737.07 $[M+H]^+$

【1055】化合物**200**係按照化合物**197**之合成來製備。

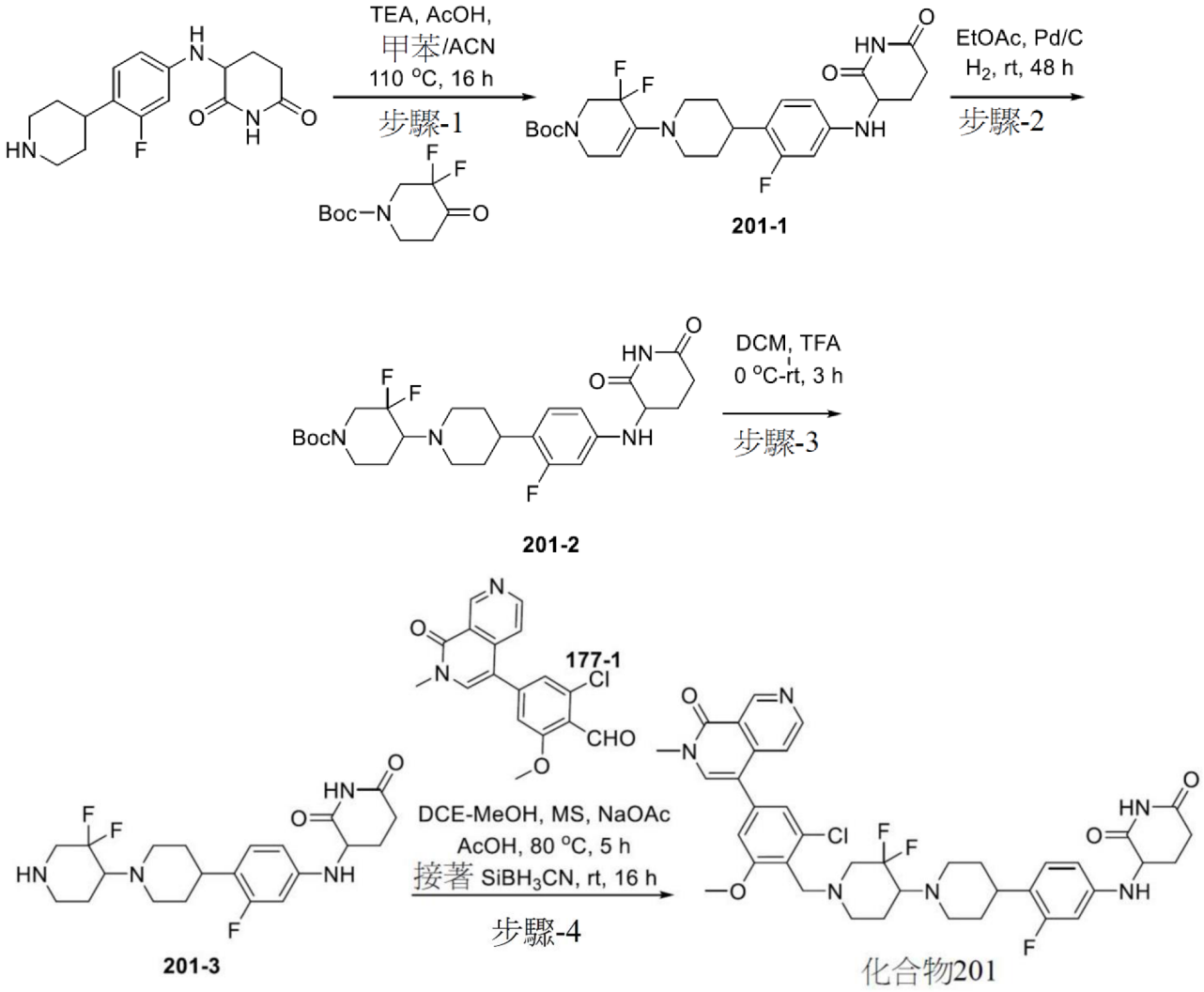


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.74 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.59 (q, J = 3.8 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.35-4.22 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.10-2.92 (m, 4H), 2.73-2.56 (m, 4H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.20 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.07-2.05

(m, 1H), 1.86-1.67 (m, 7H), 1.42-1.40 (m, 2H)。LCMS (ES^+): m/z 753.12 $[M+H]^+$

【1056】

化合物201之合成：



步驟-1：在氬氣下，於室溫下向懸浮於ACN (24 mL)及甲苯(24 mL)中之3-((3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基)胺基)哌啶-2,6-二酮(1.0 g，2.38 mmol，061)中添加TEA(0.361 g，3.568 mmol，0.5 mL)。攪拌所得反應混合物5分鐘以確認反應之pH變為鹼性(8至9)。此外，向反應混合物中添加3,3-二氟-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.12 g，4.761 mmol)及AcOH (0.429 g，7.144 mmol，0.4 mL)。攪拌所得反應混合物5分鐘至10分鐘以確認反

應之pH變為酸性(4至5)。接下來，向反應混合物中添加分子篩(1.0 g)且使反應混合物在110℃下回流16 h。

【1057】 反應完成後(藉由TLC及LCMS監測)，使反應混合物冷卻至室溫且真空蒸發溶劑。向殘餘物中添加$NaHCO_3$飽和溶液(水溶液)以將pH調節至8至9。在EtOAc (3×30 mL)中萃取產物。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到呈綠藍色油狀物之化合物**201-1** (1.8 g，2.07 mmol，86.67%產率，60%純度)。粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ES^+): m/z 523.32 $[M + H]^+$

【1058】 **步驟-2**：向具有溶於EtOAc (30 mL)中之化合物**201-1** (2.0 g，3.8273 mmol)之鋼反應釜壓力反應器中裝入Pd/C (0.407 g，3.8273 mmol)且在氫氣氛圍(100 psi)下攪拌所得反應混合物48小時。反應完成後(TLC及LCMS)，經由矽藻土床過濾反應混合物，用EtOAc (2×35 mL)洗滌且真空濃縮濾液。藉由使用急驟管柱層析(矽膠230至400目；梯度0至100% EtOAc/石油醚)純化粗殘餘物，得到呈固體之所需化合物**201-2** (0.750 g，1.39 mmol，36.24%產率，97%純度)。LCMS (ES^+): m/z 525.57 $[M + H]^+$

【1059】 **步驟-3**：在0℃下向含化合物**201-2** (1.03 g，1.963 mmol)之DCM (6 mL)中添加TFA (12.20 g，106.95 mmol，8.24 mL)。在0℃下攪拌所得反應混合物15分鐘且接著在室溫下攪拌2小時。反應完成後(藉由TLC及LCMS監測)，真空蒸發溶劑。向殘餘物中添加Et_2O (2×30 mL)以沈澱出呈灰白色固體之化合物**201-3** (1.10 g，1.86 mmol，94.67%產率，91%純度，061)。

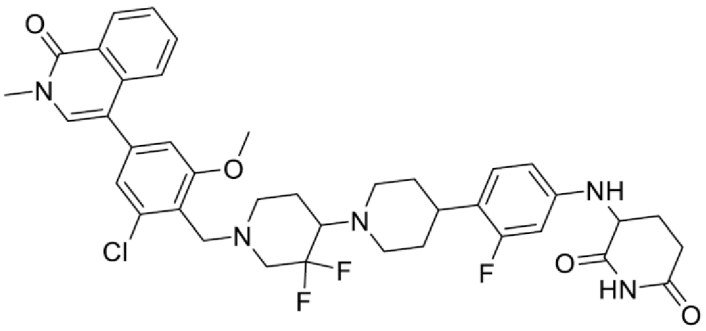
【1060】 將粗化合物在真空下過濾，乾燥且不經進一步純化即直接

用於下一步驟。LCMS (ES^+): m/z 425.48 $[M + H]^+$

【1061】 **步驟-4**：在氬氣氛圍下，於室溫下向化合物**201-3** (0.460 g，0.8542 mmol，061)於DCE (4 mL)及MeOH (4 mL)中之經攪拌溶液中添加NaOAc (0.210 g，2.56 mmol)、AcOH (0.128 g，2.131 mmol，0.122 mL)及分子篩(0.460 g)。在室溫下攪拌反應混合物15分鐘，接著添加2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-2,7-啶啶-4-基)苯甲醛(0.308 g，0.9368 mmol)。在80℃下加熱所得反應混合物4小時，接著冷卻至0℃且添加$SiCNBH_3$ (0.800 g，4.266 mmol)。將所得反應混合物在室溫下再攪拌12小時。反應完成後(藉由LCMS監測)，經由矽藻土床過濾反應混合物，用EtOAc (2×10 mL)及THF (2×10 mL)洗滌。真空蒸發濾液，得到粗殘餘物。藉由使用逆相層析純化粗殘餘物，得到呈TFA鹽形式之所需**化合物201** (黃色固體)。向固體中添加飽和$NaHCO_3$溶液(直至溶液之pH變為鹼性)且在DCM (3×20 mL)中萃取產物。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到呈淺綠色固體之所需產物**化合物201** (138 mg，186.57 μmol，99.67%純度)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.78 (s, 1H); 9.45 (s, 1H); 8.74 (d, J = 5.6 Hz, 1H); 7.94 (s, 1H); 7.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H); 7.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H); 7.11 (s, 1H); 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H); 6.48-6.40 (m, 2H); 5.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 4.34-4.26 (m, 1H); 3.87 (s, 3H); 3.72 (s, 2H); 3.59 (s, 3H); 3.16-2.90 (m, 4H); 2.90-2.50 (m, 6H); 2.48-2.24 (m, 2H); 2.12-2.02 (m, 1H); 1.90-1.70 (m, 3H); 1.66-1.50 (m, 4H)LCMS (ES^+): m/z 737.16 $[M + H]^+$。

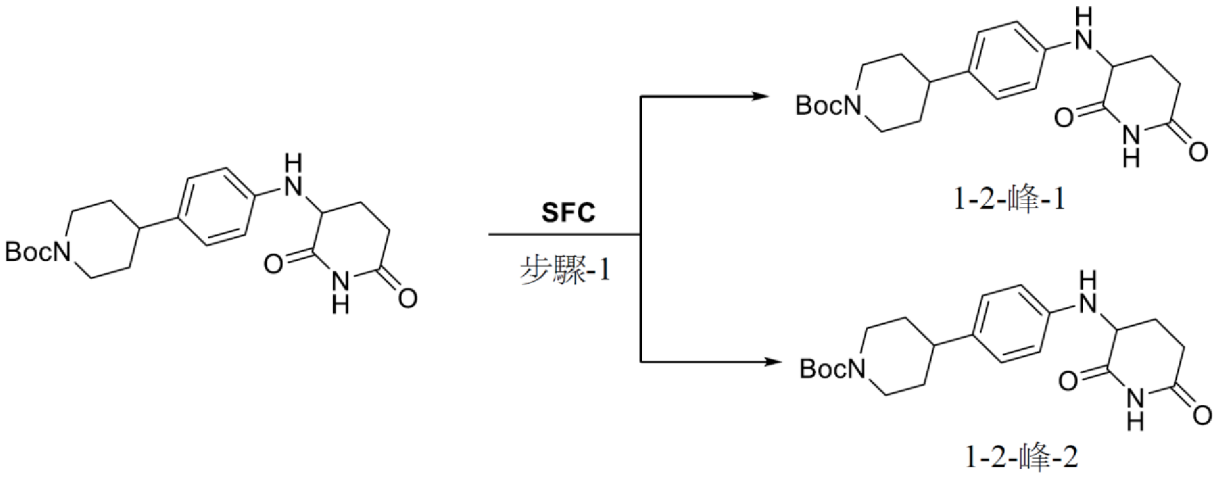
【1062】 **化合物202**係按照**化合物201**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.80-2.10 (m, 7H); 2.22-2.48 (m, 2H); 2.54-2.80 (m, 2H); 2.90-3.40 (m, 6H); 3.58 (s, 3H); 3.81 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 3.90-4.10 (m, 2H); 4.28-4.36 (m, 1H); 6.00-6.20 (m, 1H); 6.42-6.52 (m, 2H); 6.90-6.99 (m, 1H); 7.13 (s, 1H); 7.17 (s, 1H); 7.55-7.65 (m, 3H); 7.71-7.78 (m, 1H); 8.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 9.88 (bs, 1H); 10.80 (s, 1H)。LCMS (ES$^+$): m/z 734.47 [M-H]$^-$

【1063】

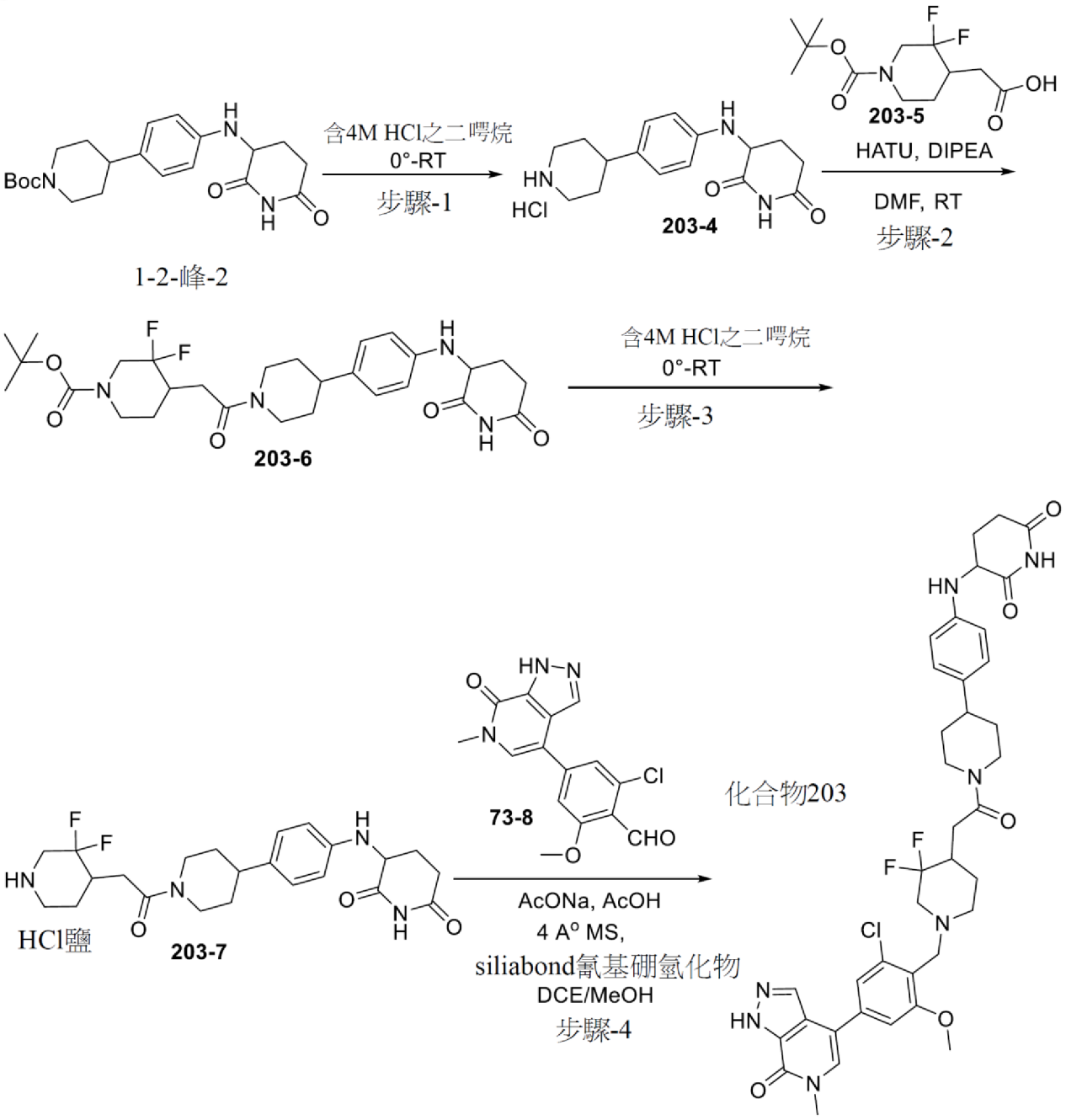
化合物203之合成：



藉由SFC分離4-(4-((2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯，得到**1-2-峰-1** (在SFC期間之第一溶離峰)及**1-2-峰-2** (在SFC分離期間之第二溶離峰)。

【1064】**SFC方法：**製備型條件管柱/尺寸Chiralpak AD-H (30x250mm)，5μ % CO_2：60% % 共溶劑：40% (IPA)，總流量：100.0

g/min，背壓：100巴，溫度：35℃，UV：240nm



步驟-1：在0℃下將含4.0 M HCl之1,4-二噁烷(3 mL)添加至**1-2-峰-2** 4-[4-[[2,6-二側氧基-3-哌啶基]胺基]苯基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.22 g，0.567 mmol)，且隨後使反應混合物在室溫下攪拌4 h，同時藉由LCMS監測反應。完成後，在減壓下蒸發溶劑且將粗物質與甲苯共蒸餾，得到呈棕色固體之 3-[4-(4-哌啶基)苯胺基]哌啶-2,6-二酮(0.25 g，99.77%純度)。LCMS (ES^+): m/z 288.41 $[M+H]^+$

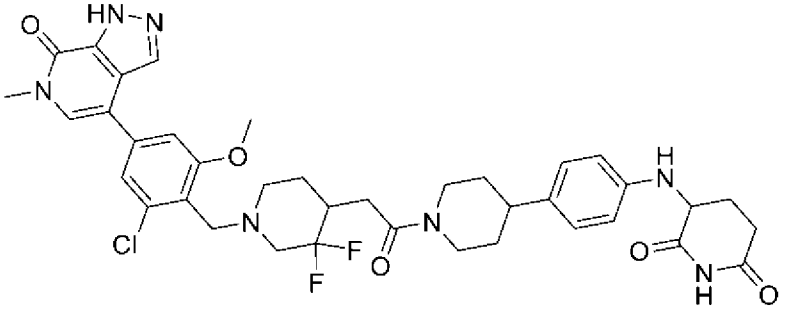
【1065】 **步驟-2**：在0℃下向3-[4-(4-哌啶基)苯胺基]哌啶-2,6-二酮(0.250 g，0.772 mmol)於DMF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.6754 g，5.23 mmol)、2-(1-三級丁氧基羰基-3,3-二氟-4-哌啶基)乙酸(0.218 g，0.783 mmol)，接著添加HATU (0.6623 g，1.74 mmol)，且隨後使反應混合物在室溫下攪拌6 h，同時藉由LCMS監測反應。完成後，在GENVAC下蒸發溶劑且藉由管柱層析(Devisil矽膠，含80% EtOAc:石油醚)純化粗物質，得到呈棕色黏稠固體之4-[2-[4-[4-[[2,6-二側氧基-3-哌啶基]胺基]苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.3 g，55.3%純度)。LCMS (ES^+): m/z 549.24 $[M+H]^+$

【1066】 **步驟-3**；在0℃下將含4.0 M HCl之1,4-二噁烷(4 mL)添加至4-[2-[4-[4-[[2,6-二側氧基-3-哌啶基]胺基]苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.3 g，0.546 mmol)且隨後使反應混合物在室溫下攪拌4 h，同時藉由LCMS監測反應。完成後，在真空下蒸發溶劑且將粗物質與甲苯共蒸餾，得到呈棕色膠質固體之3-[4-[1-[2-(3,3-二氟-4-哌啶基)乙醯基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(0.3 g，78.94 %純度)。LCMS (ES^+): m/z 449.32 $[M+H]^+$

【1067】 **步驟-4**：向3-[4-[1-[2-(3,3-二氟-4-哌啶基)乙醯基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(0.108 g，242.35 mmol)於DCE (5 mL):MeOH (5 mL)中之經攪拌溶液中添加無水乙酸鈉(0.0542 g，0.66 mmol)、4Å分子篩(0.100 g)，接著添加2-氯-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛(0.070 g，0.220 mmol)及乙酸(0.0132 g，0.220 mmol)且攪拌所得溶液10 min。使反應混合物在70℃下攪拌3h，且隨後使反應物質達到室溫，且添加Si-CBH (0.07 g)並繼續攪拌16h，同

時藉由LCMS監測反應。完成後，用MeOH稀釋反應物質且經矽藻土床過濾，並且用甲醇充分洗滌，濃縮，並藉由製備型HPLC純化粗物質，得到呈淺棕色固體之3-[4-[1-[2-[1-[[2-氯-6-甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]-3,3-二氟-4-哌啶基]乙醯基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮TFA鹽(0.0335 g，16.93%產率，96.24%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.44 (bs, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.53 (bs, 1H), 4.29-4.25 (m, 3H), 3.97 (s, 6H), 3.62 (s, 3H), 3.22-3.03 (m, 3H), 2.76-2.58 (m, 6H), 2.49-2.33 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.86-1.73 (m,1H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.35-1.24 (m, 3H),LCMS (ES$^+$): m/z [M+H]$^+$750.56。

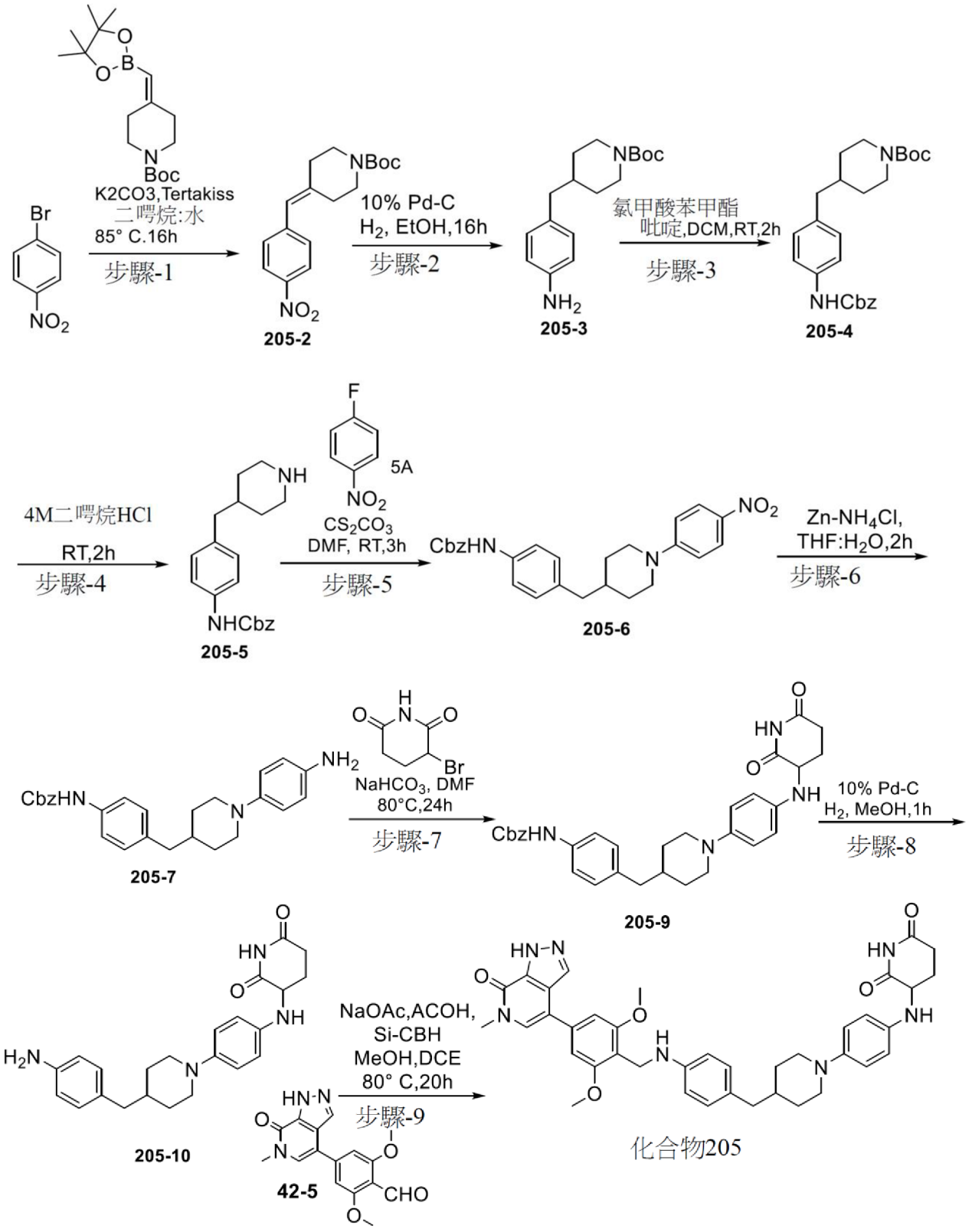
【1068】 **化合物204**係按照**化合物203**之合成，但以**1-2-峰-1**為起始物質來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.31 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (s,1H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.61(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.52-4.51 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 3H), 3.97 (s, 6H), 3.61 (m, 4H), 3.16-3.10 (m, 3H), 2.76-2.70 (m, 6H), 2.32 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.87-1.86 (m, 1H), 1.75-1.73 (m,2H), 1.52-1.49 (m, 2H)。LCMS (ES$^+$): m/z [M+H]$^+$ 750.60。

【1069】

化合物205之合成



步驟-1：在1-溴-4-硝基苯(3 g，14.85 mmol，1.54 mL)於1,4二噁烷

(25 mL)及水(25 ml)中之經攪拌溶液中添加4-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(6.24 g，19.31 mmol，之後添加碳酸鉀(5.13 g，37.13 mmol，2.24 mL)。將反應混合物反覆地用氬氣脫氣且在氬氣氛圍下一次性添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.7 g，0.594 mmol)。在85℃下加熱反應混合物16 h，同時藉由LCMS及TLC監測。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土過濾，用乙酸乙酯(300 mL)洗滌。濃縮濾液，且將所得粗物質用乙酸乙酯(500 mL)溶解，且用水(2×100 mL)洗滌，接著用鹽水(1×100 mL)洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥。濃縮有機層且藉由管柱層析(矽膠100/200目及以40%至50% EtoAc:石油醚溶離之產物)純化粗物質，得到4-[(4-硝基苯基)亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(4 g，81.22%產率，96%純度)。^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.19-8.17 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.54 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.46 (t, *J* = 6Hz, 2H), 2.38 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)LCMS (ES^+): m/z 319.17 $[M+H]^+$

【1070】 步驟-2：向4-[(4-硝基苯基)亞甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(4 g，12.56 mmol)於甲醇(10 mL)及乙醇(10 mL)中之經攪拌溶液中添加10%濕Pd-C (6 g)，且在H_2氣球壓力下攪拌反應混合物16 h，同時藉由TLC監測。經由矽藻土床過濾反應混合物且濃縮濾液，得到4-[(4-胺基苯基) 甲基] 哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.5 g，74%產率，80%純度)。其不經任何純化即用於下一步驟中。

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 6.789 (d, *J*=8 Hz, 2H), 6.48-6.45 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.90-3.88 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.30 (d, *J* = 6.8Hz, 2H), 1.59-1.52 (m, 5H), 1.48 (s, 9H)LCMS (ES^+): m/z 291.44 $[M+H]^+$

【1071】 **步驟3**：在氮氣氛圍下，在-10℃下經10 min之時段向4-[(4-胺基苯基)甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.5 g，12.05 mmol)於DCM (40 mL)及吡啶 (0.7g, 9.64 mmol)中之經攪拌溶液中逐滴添加含氯甲酸苯甲酯(0.7 g，8.44 mmol)之二氯甲烷(10 mL)。在添加之後，使反應混合物在環境溫度下升溫且攪拌2 h，同時藉由LCMS及TLC監測。用冰冷水(1×200 ml)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(2×250 ml)萃取。分離有機相，用鹽水(50 ml)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到4-(4 (苯甲氧基)羰基)胺基)苯甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。LCMS (ES^+): m/z 447.32 $[M+Na]^+$

【1072】 **步驟-4**：在0℃下向4-[[4-(苯甲氧基羰基胺基)苯基]甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(5 g，11.78 mmol)於DCM (10 mL)中之經攪拌溶液中添加4M二噁烷HCl (10 ml)且在室溫下攪拌反應混合物2 h，同時藉由LCMS及TLC監測。完成後，濃縮反應混合物且將粗化合物用二乙醚濕磨並乾燥，得到呈白色固體之N-[4-(4-哌啶基甲基)苯基]碳酸苯甲酯(4 g，90.35%產率，96%)。LCMS (ES^+): m/z 325.18 $[M+H]^+$

【1073】 **步驟-5**：向化合物N-[4-(4-哌啶基甲基)苯基胺基甲酸苯甲酯(2 g，6.16 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(4.02 g，12.33 mmol)且攪拌15 min，之後添加1-氟-4-硝基-苯(1.04 g，7.40 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌16 h，同時藉由TLC監測。完成後，用冰薄片淬滅反應物質且過濾所沈澱之固體，得到N-[4-[[1-(4-硝基苯基)-4-哌啶基]甲基]苯基]胺基甲酸苯甲酯(2.5 g，72.82%產率，80%純度)。LCMS (ES^+): m/z 446.30 $[M+H]^+$

【1074】 **步驟-6**：向N-[4-[[1-(4-硝基苯基)-4-哌啶基]甲基]苯基]胺基甲酸苯甲酯(2.5 g，5.61 mmol)於THF:水(40 mL)中之溶液中添加鋅粉末(3.67 g，56.12 mmol)及NH_4Cl (4.50 g，84.17 mmol)。在室溫下攪拌

反應混合物2 h。 TLC及LCMS展示反應完成。經由矽藻土床過濾反應混合物且用乙酸乙酯及THF混合物(1:1) (100 ml)洗滌該床。濃縮濾液，得到粗產物N-[4-[[1-(4-胺基苯基)-4-哌啶基]甲基]苯基]胺基甲酸苯甲酯(2.2 g，4.24 mmol，75.48%產率，80%純度)。LCMS (ES^+): m/z 416.23 $[M+H]^+$

【1075】 **步驟-7**：向3-溴哌啶-2,6-二酮(2 g，10.59 mmol)及N-[4-[[1-(4-胺基苯基)-4-哌啶基]甲基]苯基]胺基甲酸苯甲酯(2.8 g，14.457 mmol)於DMF(10 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(2.42 g，28.915 mmol)且在80℃下攪拌24 h。將反應混合物冷卻至環境溫度，且用水(100 mL)稀釋反應混合物並用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(100至200目矽膠，用50%至80%梯度之乙酸乙酯/石油醚溶離之所需產物)純化所得粗產物，得到N-[4-[[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-4-哌啶基]甲基]苯基]胺基甲酸苯甲酯(1.47 g，46.92%產率，89%純度)。^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 10.78 (S, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.54-7.31(m, 7H), 7.08 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H) (5.14 (s, 2H), 4.19-4.15 (m, 1H), 2.73-2.69 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 4H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 1H), 1.63-152 (m, 3H), 1.31-1.22 (m, 4H)。LCMS (ES^+): m/z 527.26 $[M+H]^+$

【1076】 **步驟-8**：在室溫下，向N-[4-[[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-4-哌啶基]甲基]苯基]胺基甲酸苯甲酯(0.5 g，0.950 mmol)於甲醇(10 mL)中之經攪拌溶液添加10%濕鈀/碳(0.5 g)。在添加之後，在H_2氛圍下攪拌反應物1 h，同時藉由TLC監測。在減壓下蒸發揮發物。將

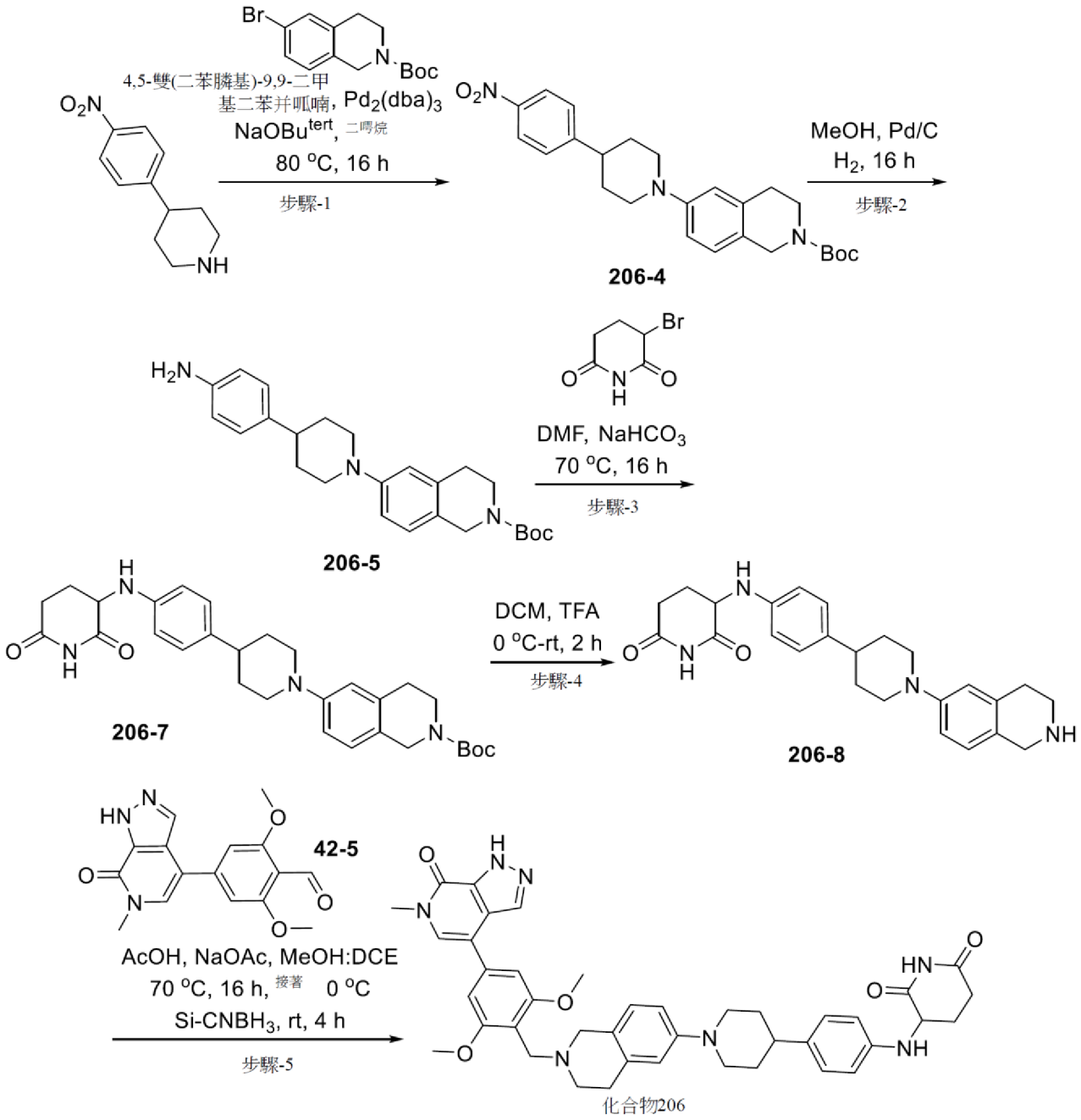
所得殘餘物與甲苯(5 mL)共蒸發，隨後用乙醚濕磨。傾析乙醚層且在真空下乾燥所得殘餘物，得到3-[4-[4-[(4-胺基苯基) 甲基]-1-哌啶基]苯胺基]哌 啶-2,6-二 酮(0.22 g，53.13%產 率 ，90%純 度)。^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 10.8 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.30-4.19 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 4H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 1H), 1.63-161 (m, 2H), 1.49-1.44 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 3H)。LCMS (ES^+): m/z 393.33 $[M+H]^+$

【1077】 步驟-9：向3-[4-[4-[(4-胺基苯基)甲基]-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮HCl鹽(0.1 g，0.233 Mmol)及2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛.TFA (0.1 g，0.233 mmol，061)於甲醇(5 mL)及DCE (5 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸鈉(0.06 g，0.702 mmol)及0.5 ml乙酸。在添加之後，使反應混合物在80℃下攪拌5 h。隨後在室溫下冷卻且添加Si-CBH (0.115 g，1.86 mmol)且使其在室溫下攪拌15 h，同時藉由LCMS監測。反應完成後，經由矽藻土床過濾反應物質且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗殘餘物，得到3-[4-[4-[[4-[[2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基胺基]苯基]甲基]-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮TFA鹽(71 mg，35.51%產率，94.09%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.43 (bs, 1H), 10.82 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.36 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 6.88 (s, 2H), 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 6.35 (s, 1H), 4.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.90 (s, 6), 3.61 (s, 3H), 2.79-2.67(m, 1H), 3.48-3.39 (m, 4H), 2.61-2.56 m, 1H), 2.53-2.49 (m, 2H),

2.09-2.05 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 4H), 1.69-1.49 (m, 2H),LCMS (ES^+): m/z 690.45 $[M+H]^+$

【1078】

化合物206之合成：



步驟-1：使得氬氣吹掃通過4-(4-硝基苯基)哌啶(1.7 g，7.0 mmol)、三級丁醇鈉(1.58 g，16.48 mmol)及6-溴-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸三級丁酯 (2.31 g，7.41 mmol)於1,4 二噁烷(15 mL)中之溶液持續10分鐘，之

後添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (0.905 g，0.98 mmol)及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(xanthphos)(0.238 g，0.412 mmol)。隨後在80℃下攪拌反應混合物16 h；同時藉由LCMS及TLC監測反應進展。完成後，將其冷卻至環境溫度且向其中添加水(50 mL)。使用乙酸乙酯(2×50 mL)進行萃取；將合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由矽膠管柱層析(使用230至400目矽膠，0至100%乙酸乙酯於石油醚中之梯度溶離)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之所需化合物6-[4-(4-硝基苯基)-1-哌啶基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯**206-4** (0.57 g，1.3 mmol，17.50%產率，94%純度)。LCMS (ES^+): m/z 438.1 $[M + H]^+$

【1079】 **步驟-2**：向6-[4-(4-硝基苯基)-1-哌啶基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯**206-4** (0.570 g，1.30 mmol)於甲醇(10 mL)中之經攪拌溶液中添加10% Pd/C 130 mg)；且在氫氣氛圍(氣囊)下攪拌反應混合物16 h。反應完成後(如LCMS所指示)，經由矽藻土濾出催化劑且用甲醇(20 mL×2)洗滌。在減壓下濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析(使用230至400目矽膠，0至100%乙酸乙酯於石油醚中之梯度溶離)純化殘餘物，得到呈黏稠棕色油狀物之所需化合物6-[4-(4-胺基苯基)-1-哌啶基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯**206-5** (0.420 g，1.031 mmol，79%產率，81%純度)。LCMS (ES^+): m/z 408.1 $[M + H]^+$

【1080】 **步驟-4**：向6-[4-(4-胺基苯基)-1-哌啶基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯**206-5** (0.420 g，1.03 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(0.520 g，6.18 mmol)及3-溴哌啶-2,6-二酮(0.520 g，6.18 mmol)。在密封管中於70℃攪拌反應混合物16 h，同時藉

由TLC監測反應進展。反應完成後，將其冷卻至室溫且向其中添加碳酸氫鈉飽和溶液(20 mL)。使用乙酸乙酯(3×25 mL)進行萃取；將合併之有機層用水(20 mL×2)、鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(230至400目矽膠，使用0至100%乙酸乙酯於石油醚中之梯度溶離)純化粗化合物，得到呈紫色固體之6-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-1-哌啶基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯**206-7** (0.300 g，0.58 mmol，45%產率，79.5%純度)。LCMS (ES^+): m/z 519.1 $[M + H]^+$

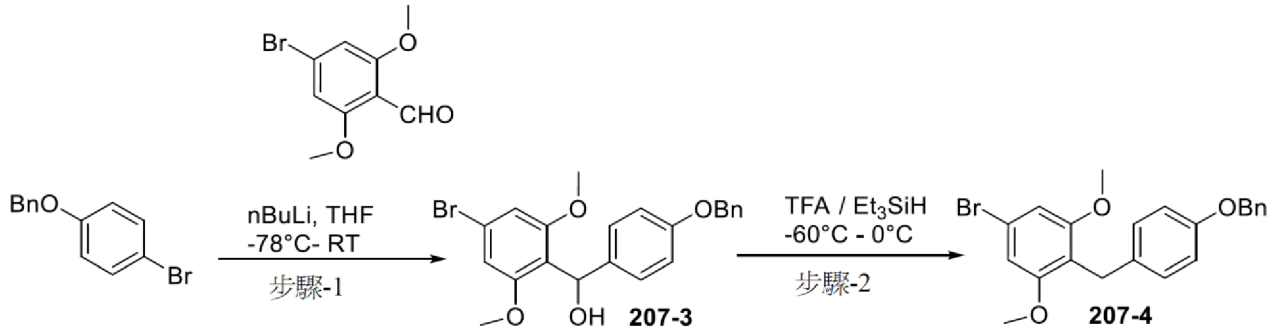
【1081】 **步驟-5**：在0℃下，向6-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-1-哌啶基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯**206-7** (0.3 g，0.578 mmol)於DCM (5 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (66 mg，0.578 mmol)，且經2 h使反應混合物升溫至室溫，同時藉由TLC監測反應進展。反應完成後，在減壓下蒸發揮發物，且向殘餘物中添加二乙醚(5 mL)。將其攪拌15分鐘，且過濾所獲得固體，用二乙醚(5 mL×2)洗滌且乾燥，得到呈灰白色固體之所需化合物3-[4-[1-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮**206-8** (TFA鹽) (0.280 g，0.526 mmol，90%產率，85.4%純度)。LCMS (ES^+): m/z 419.1 $[M + H]^+$

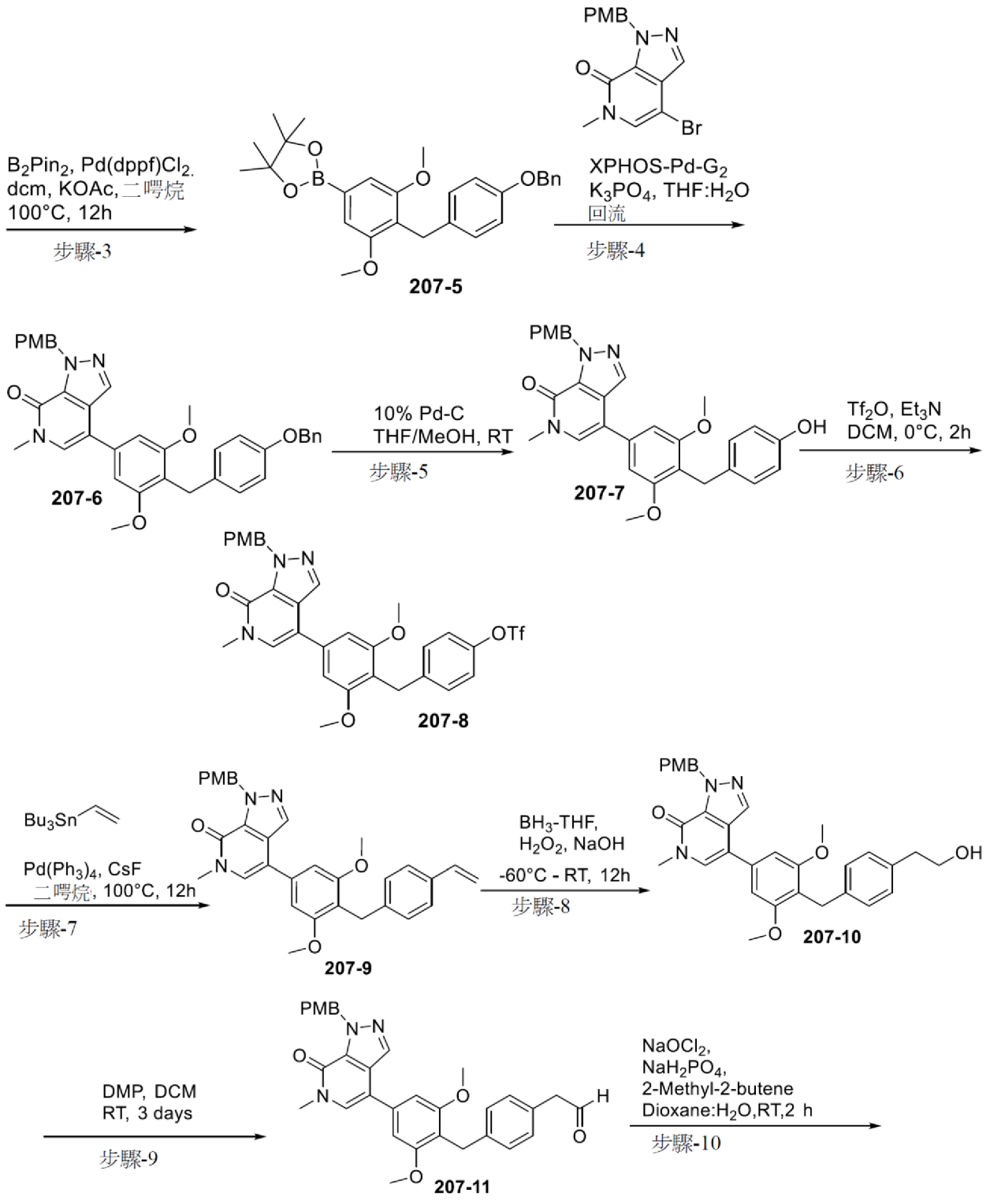
【1082】 **步驟-6**：向3-[4-[1-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮**206-8** (58.76 mg，210 mmol)於DCE (5 mL)及甲醇(5 mL)中之經攪拌溶液中添加NaOAc (23.04 mg，280.01 mmol)、MS (100 mg)及AcOH (8.43 mg，140.41 mmol)。隨後向其中添加3,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲醛(0.09 g，165 mmol)且在70℃下攪拌反應混合物16 h。隨後將其冷卻至0℃且向其中添

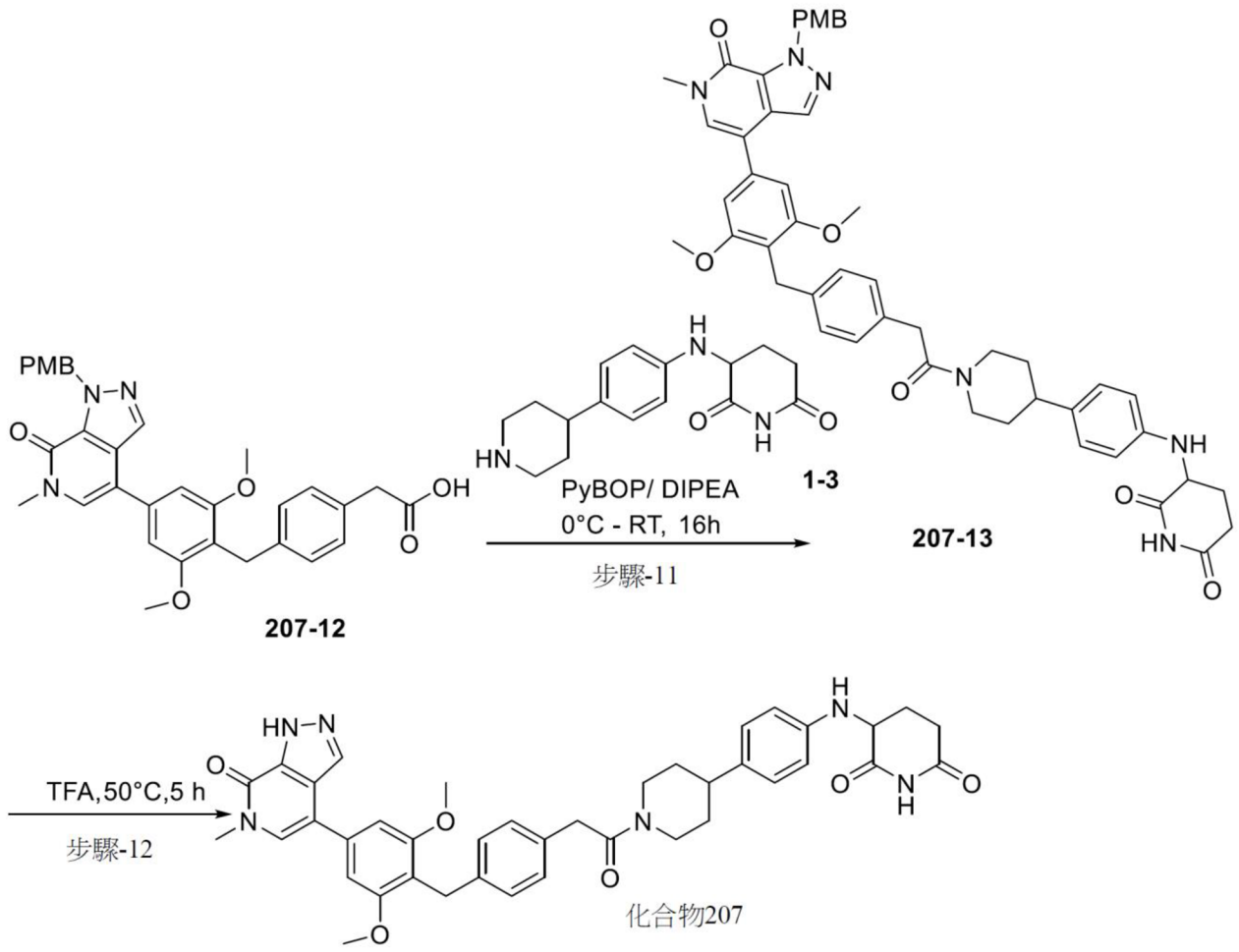
加Si-$CNBH_3$ (49.11 mg，702.03 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4 h。其隨後經由矽藻土墊過濾且用DCE-MeOH (1:1；3×5 mL)洗滌。.在減壓下濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化獲得之粗物質，得到呈淺黃色固體之3-[4-[1-[2-[[2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-6-基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(TFA鹽)化合物**204** (40 mg，0.05 mmol，42%產率，96.05%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.60-1.72 (m, 2H); 1.78-1.92 (m, 3H); 2.06-2.12 (m, 1H); 2.55-2.65 (m, 2H); 2.68-2.82 (m, 3H); 3.04-3.10 (m, 2H); 3.62 (s, 3H); 3.58-3.70 (m, 2H); 3.78-3.86 (m, 2H); 3.95 (s, 6H); 4.22-4.40 (m, 5H); 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 6.84 (s, 1H); 6.91-7.20 (m, 7H), 7.66 (s, 1H), 8.25 (s, 1H); 9.50 (bs, 1H), 10.80 (s, 1H); 14.30 (bs, 1H)。LCMS (ES$^+$): m/z 716.51 $[M + H]^+$

【1083】

化合物207之合成：




B2Pin2, Pd(dppf)Cl2.
dcm, KOAc, 二噁烷
100°C, 12h
步驟-3
207-5
XPHOS-Pd-G2
K3PO4, THF:H2O
回流
步驟-4
207-6
10% Pd-C
THF/MeOH, RT
步驟-5
207-7
Tf2O, Et3N
DCM, 0°C, 2h
步驟-6
207-8
Bu3Sn
Pd(Ph3)4, CsF
二噁烷, 100°C, 12h
步驟-7
207-9
BH3-THF,
H2O2, NaOH
-60°C - RT, 12h
步驟-8
207-10
DMP, DCM
RT, 3 days
步驟-9
207-11
NaOCl2,
NaH2PO4,
2-Methyl-2-butene
Dioxane:H2O,RT,2 h
步驟-10



步驟-1：在-78℃下向1-苯甲氧基-4-溴-苯(5 g，19.00 mmol)於無水THF (40 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加正丁基鋰(2.5 M於THF中之溶液)(8.36 mL)。在-78℃下攪拌反應混合物30分鐘。使反應混合物緩慢升溫至-30℃，持續1h之時段。將反應混合物再次冷卻至-78℃且逐滴添加含4-溴-2 6-二甲氧基苯甲醛(4.66 g，19.00 mmol)之無水THF (20 mL)。使反應混合物緩慢升溫至0℃，持續3 h之時段，同時藉由TLC監測反應。反應完成後，用冰冷的氯化銨飽和溶液(100 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。將合併之有機層用水(1×50 mL)及鹽水(1×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由矽膠(100/200目)管柱層析及用30% EtOAc/己烷溶離之產物來純化粗產物，得到呈淡棕色固體之(4-苯甲氧基苯基)-(4-溴-2,6-二甲氧基-苯基)甲醇207-3 (4 g，

46.58%產率，95%純度)。

【1084】 **步驟-2**：在N_2氛圍下，於-60℃向(4-苯甲氧基苯基)-(4-溴-2,6-二甲氧基-苯基)甲醇**207-3** (1.60 g，3.73 mmol)於無水DCM (80 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙基矽烷(2.17 g，18.63 mmol，2.98 mL)。在-60℃下將含TFA (2.12 g，18.63 mmol，1.44 mL)之無水DCM (10 mL)中逐滴添加至反應混合物中。使反應物緩慢升溫至0℃持續3 h，同時藉由TLC監測。完成後，將反應混合物用過量DCM (200 mL)稀釋且用冰冷飽和碳酸鈉(100 mL)淬滅，用DCM (2×100 mL)萃取。將合併之有機層用水(1×100 mL)洗滌，接著用鹽水(1×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。進一步用戊烷(2×50 mL)濕磨粗產物，且過濾沈澱出之固體，得到呈白色固體之2-[(4-苯甲氧基苯基)甲基]-5-溴-1, 3-二甲氧基-苯**207-4** (1.20 g，77.90%產率)。LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$ 413.08

【1085】 **步驟-3**：向2-[(4-苯甲氧基苯基)甲基]-5-溴-1,3-二甲氧基-苯207-4 (1.2 g，2.90 mmol)於1,4二噁烷(40 mL)中之經攪拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊烷(1.1 g，4.3 mmol)，接著在氬氣氛圍下於室溫添加乙酸鉀(0.85 g，8.71 mmol)。將反應混合物反覆地用氬氣脫氣且在氬氣氛圍下一次性添加Pd(dppf)Cl_2.dcm 0.12 g，0.14 mmol)。將反應混合物再次反覆用氬氣脫氣，且隨後在100℃下加熱以回流12 h。完成後，使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土濾出，用乙酸乙酯(200 mL)洗滌。濃縮濾液，且將殘餘物質溶於乙酸乙酯(100 mL)中且用水(1×50 mL)、鹽水(1×25 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由矽膠(100/200目)管柱層析純化及用5% EtOAc/石油醚溶離之產物來純化該粗產物，得到呈淡棕

色糊狀固體之2-[4-[(4-苯甲氧基苯基)甲基]-3,5-二甲氧基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷**207-5** (1.3 g，77.81%產率，80%純度)。LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$461.1

【1086】 **步驟-4**：在室溫下向4-溴-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(1.35 g，3.88 mmol)於無水THF (100 mL)中之經攪拌溶液中添加2-(4-(4-(苯甲氧基)苯甲基)-3,5-二甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷**207-5** (1.78 g，3.88 mmol)，接著添加溶於水(20 mL)中之無水磷酸三鉀(1.65 g，7.75 mmol)。將反應混合物反覆地用氬氣脫氣且在氬氣氛圍下一次性添加Xphos-Pd-G2催化劑(1310584-14-5) (0.15 g，0.19 mmol)。將反應混合物再次用氬氣脫氣且隨後在80℃下回流12 h。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土濾出，用乙酸乙酯(50 mL)洗滌。自濾液分配有機層且濃縮。藉由矽膠(230/400目)管柱層析及用50%至60% EtOAc/石油醚溶離之產物來純化所得粗產物，得到呈淡黃色固體之4-(4-(4-(苯甲氧基)苯甲基)-3,5-二甲氧基苯基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮**207-6** (1.25 g，50.90%產率，95%純度)。LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$ 602.21

【1087】 **步驟-5**：在室溫下向4-[4-[(4-苯甲氧基苯基)甲基]-3,5-二甲氧基-苯基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮**207-6** (1.60 g，2.66 mmol)於無水THF (80 mL)及甲醇(20 mL)中之經攪拌溶液中添加濕10%鈀/碳(0.28 g，2.66 mmol)。在H_2氛圍下在室溫下攪拌反應混合物12 h。在反應完成後，經由矽藻土濾出反應混合物，且用甲醇(100 mL)洗滌。濃縮濾液且用戊烷(2×50 mL)濕磨殘餘物質，傾析有機層且充分乾燥沈澱出之固體，得到呈灰白色固體之產物4-[4-[(4-羥基苯基)

甲基]-3,5-二甲氧基-苯基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮**207-7** (1.20 g，83.80%產率，95%純度)。LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$ 512.1

【1088】 步驟-6：在N_2氛圍下，在0℃下向4-(4-(4-羥基苯甲基)-3,5-二甲氧基苯基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮**207-7** (1.2 g，2.35 mmol)於DCM (100 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(0.71 g，7.04 mmol)，接著逐滴添加三氟甲磺酸酐(0.69 g，2.46 mmol)。在0℃下再攪拌反應混合物2 h。藉由TLC確認反應完成。用冰冷的$NaHCO_3$飽和溶液(100 mL)淬滅反應混合物且用DCM (2×100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由矽膠(100/200目)管柱層析及用50% EtOAc/石油醚溶離之產物來純化粗產物，得到呈白色固體之三氟甲烷磺酸4-(2,6-二甲氧基-4-(1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲基)苯酯**207-8** (1.30 g，83.19%產率，96.62%純度)。LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$ 644.59

【1089】 步驟-7：在密封管中向三氟甲烷磺酸4-(2,6-二甲氧基-4-(1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲基)苯酯**207-8** (0.65 g，1.01 mmol)於無水1,4-二噁烷(30 mL)中之經攪拌溶液中添加三丁基(乙烯基)錫烷(0.96 g，3.03 mmol)，接著在室溫下添加無水氯化鋰(0.42 g,10.10 mmol)。將反應混合物反覆地用氬氣脫氣且在氬氣氛圍下添加$Pd(Ph_3)_4$ (0.058 g，0.05 mmol)。將反應混合物再次用氬氣脫氣且接著在110℃下加熱12 h，同時藉由TLC監測。完成後，使反應混合物冷卻至室溫，且經由矽藻土濾出，用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。

濃縮有機層且藉由矽膠(100/200目)管柱層析及用70%至80% EtOAc/己烷溶離之產物來純化所得粗產物，得到呈白色固體之4-(3,5-二甲氧基-4-(4-乙烯基苯甲基)苯基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮**207-9** (0.35 g，64.20%產率，96.63%純度)。LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$ 522.47

【1090】 **步驟-8**：在N_2氛圍下，於-60℃向4-(3,5-二甲氧基-4-(4-乙烯基苯甲基)苯基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮**207-9** (0.25 g，0.47 mmol)於THF (20 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加硼烷-四氫呋喃複合物(1M於TFH中) (0.20 g，2.40 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至室溫且在室溫下攪拌16 h，同時藉由TLC監測反應。在起始物質耗盡後，將反應混合物冷卻至0℃。在此溫度下依次向反應混合物中添加溶於水(1 mL)中之過氧化氫35% (0.16 g，4.79 mmol)及氫氧化鈉(0.19 g，4.79 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘，升溫至室溫且再攪拌2 h。藉由TLC確認反應完成。用冰冷水(50 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc (2×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1×25 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由矽膠(230/400目)管柱層析及用60%至70% EtOAc/己烷溶離之產物來純化粗產物，得到呈白色固體之4-(4-(4-(2-羥基乙基)苯甲基)-3,5-二甲氧基苯基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮**207-10** (0.16 g，61.86%產率，98.59 %純度)。LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$540.21

【1091】 **步驟-9**：在N_2氛圍下，於0℃向4-[4-[[4-(2-羥基乙基)苯基]甲基]-3,5-二甲氧基-苯基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮**207-10** (0.12 g，0.22 mmol)於DCM (25 mL)中之經攪拌

溶液中一次性添加戴斯馬丁-DMP (0.94 g，2.22 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3天，同時藉由TLC及LC-MS監測反應。反應完成後，用碳酸氫鈉之冰冷飽和溶液(50 mL)淬滅反應混合物且用DCM (2×25 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1×25 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由矽膠(230/400目)管柱層析及用60%至70% EtOAc/己烷溶離之產物來純化粗產物，得到呈白色固體之2-[4-[[2,6-二甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]苯基]乙醛 **207-11** (0.065 g，48.93%產率，90%純度)。LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$538.21

【1092】 **步驟-10**：在0℃下向2-(4-(2,6-二甲氧基-4-(1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲基)苯基)乙醛**207-11** (0.06 g，0.12 mmol)於無水二噁烷(5 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加2-甲基-2-丁烯(0.067 g，0.96 mmol)，接著添加含亞氯酸鈉(0.054 g，0.60 mmol)及磷酸二氫鈉(0.29 g，2.42 mmol)之水(5 mL)。經30分鐘之時段使反應混合物緩慢升溫至室溫且在室溫下再攪拌2 h，同時藉由TLC監測反應。完成後，如此濃縮反應混合物，得到2-(4-(2,6-二甲氧基-4-(1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲基)苯基)乙酸**207-12** (0.25 g，74%純度))且繼續進行以不經進一步純化即按原樣用於下一步驟。LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$ 554.18

【1093】 **步驟-11**：在N_2氛圍下，於0℃向3-((4-(哌啶-4-基)苯基)胺基)哌啶-2,6-二酮**1-3** (0.035 g，0.10 mmol)於無水DMF (6 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加DIPEA (0.056 g，0.43 mmol)。經15 min之時段使反應混合物升溫至室溫。反應物之pH為鹼性的。在室溫下將2-(4-(2,6-二甲氧

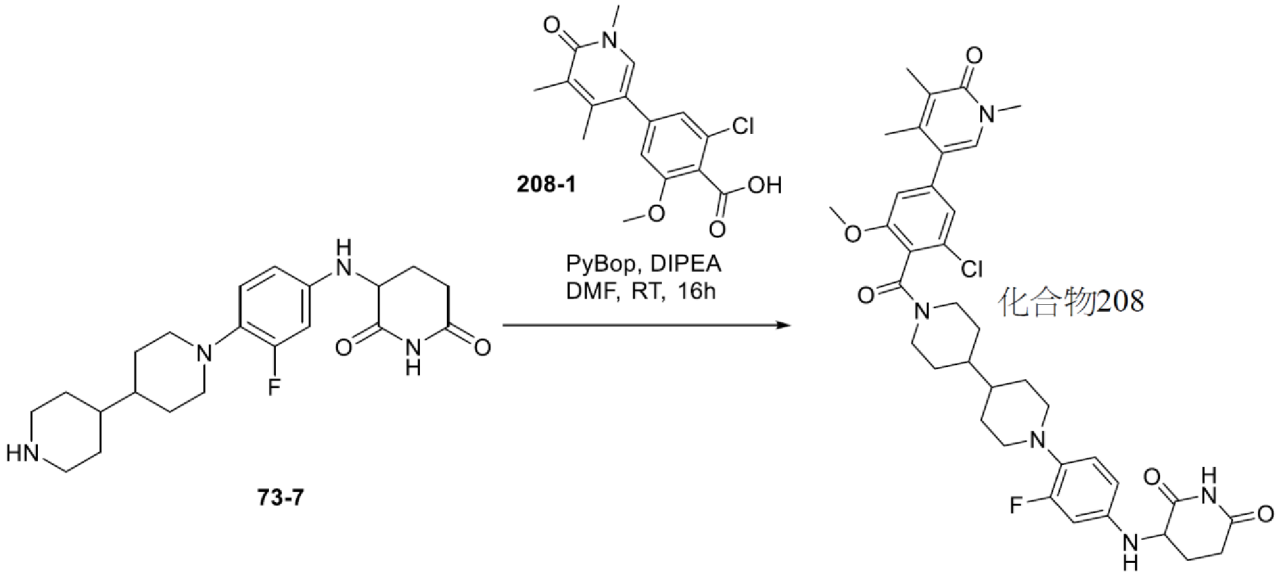
基-4-(1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲基)苯基)乙酸**207-12** (0.04 g，0.25 g粗產物，0.072 mmol)添加至反應混合物中，接著添加PyBop (0.048 g，0.093 mmol)，且使反應物在室溫下攪拌16 h，同時藉由TLC及LCMS監測。完成後，濃縮反應混合物，得到粗產物，且藉由逆相管柱層析(C18/30 g)，使用0.1%甲酸水溶液及乙腈作為移動相純化，得到呈淡黃色固體之3-((4-(1-(2-(4-(2,6-二甲氧基-4-(1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯甲基)苯基) 乙醯基)哌啶-4-基)苯基)胺基)哌啶-2,6-二酮**207-13** (0.043 g，57.23%產率，79.14%純度)。LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$ 823.43

【1094】 **步驟-12**：向3-[4-[1-[2-[4-[[2,6-二甲氧基-4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-7-側氧基-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基]苯基]甲基]苯基]乙醯基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮**207-13** (0.043 g，0.052 mmol)之懸浮液中添加TFA (0.59 g，5.23 mmol)，且在N_2氛圍下於50℃加熱反應混合物5 h，同時藉由TLC及LC-MS監測反應。完成後，濃縮反應混合物，得到粗物質，其藉由製備型HPLC純化，得到呈灰白色固體之3-[4-[1-[2-[4-[[2,6-二甲氧基-4-(6-甲基-7-側氧基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]甲基]苯基]乙醯基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮TFA化合物**207** (0.0102 g，23.85%產率，99.78%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.17 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.14-7.06 (m, 4H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (s, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 4.02 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.88-3.84 (m, 8H), 3.63 (s, 5H), 3.03-3.01 (m, 1H),

2.97-2.54 (m, 4H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.35-1.31 (m, 2H)。LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$ 703.30

【1095】

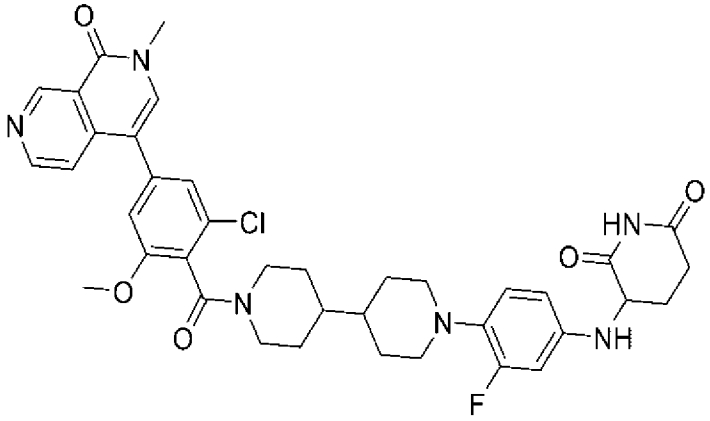
化合物208之合成：



向3-[3-氟-4-[4-(4-哌啶基)-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮HCl **73-7** (0.096 g，0.248 mmol)於DMF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA且攪拌15 min，之後添加2-氯-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯甲酸(0.080 g，0.248 mmol)及PyBOP (0.194 g，0.372 mmol)。使反應混合物攪拌16 h，同時藉由LCMS監測。反應完成後，在減壓下蒸發DMF且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到3-[4-[4-[1-[2-氯-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-1-哌啶基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮.TFA鹽**化合物208** (0.028 g，13.65%產率，97.74%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.20 (bs, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.62 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H) 3.82-3.81 (m, 4H), 3.78 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.30-3.03 (m, 1H), 3.03-

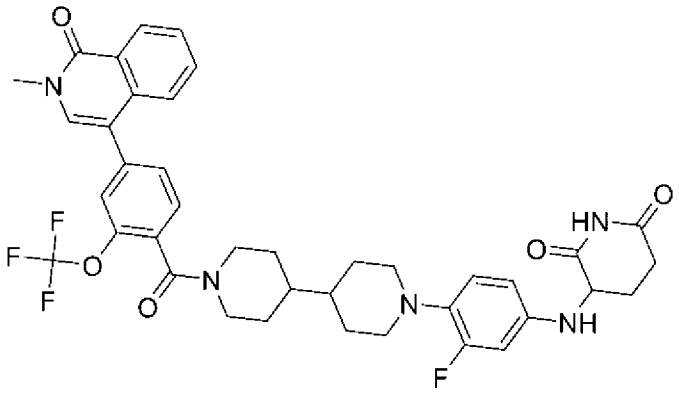
3.00 (m, 1H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.60-2.59 (m, 1H), 2.06 (d, J = 4.9 Hz, 7H), 1.90-1.83 (m, 4H), 1.68-1.42 (m, 5H), 1.15-1.12 (m, 2H)。LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$ 692.59

【1096】 化合物**209**係按照**化合物208**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.40-3.38 (m, 5H), 3.07-2.65 (m, 3H), 2.58-2.56 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 4H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.51-1.15 (m, 6H)LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$ 715.52

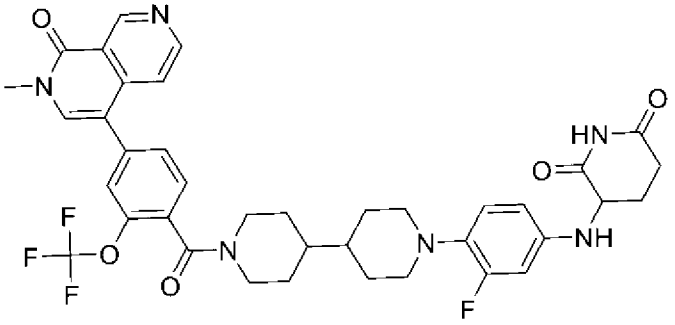
【1097】 化合物**210**係按照**化合物208**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.1, 1.4

Hz, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 1H), 7.71 - 7.48 (m, 7H), 6.76 - 6.41 (m, 2H), 4.62 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.46 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.85 - 2.53 (m, 4H), 2.18 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.76 (m, 6H), 1.71 (s, 1H), 1.42 (d, J = 40.7 Hz, 4H), 1.16 (d, J = 12.1 Hz, 2H)。LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$ 734.9。

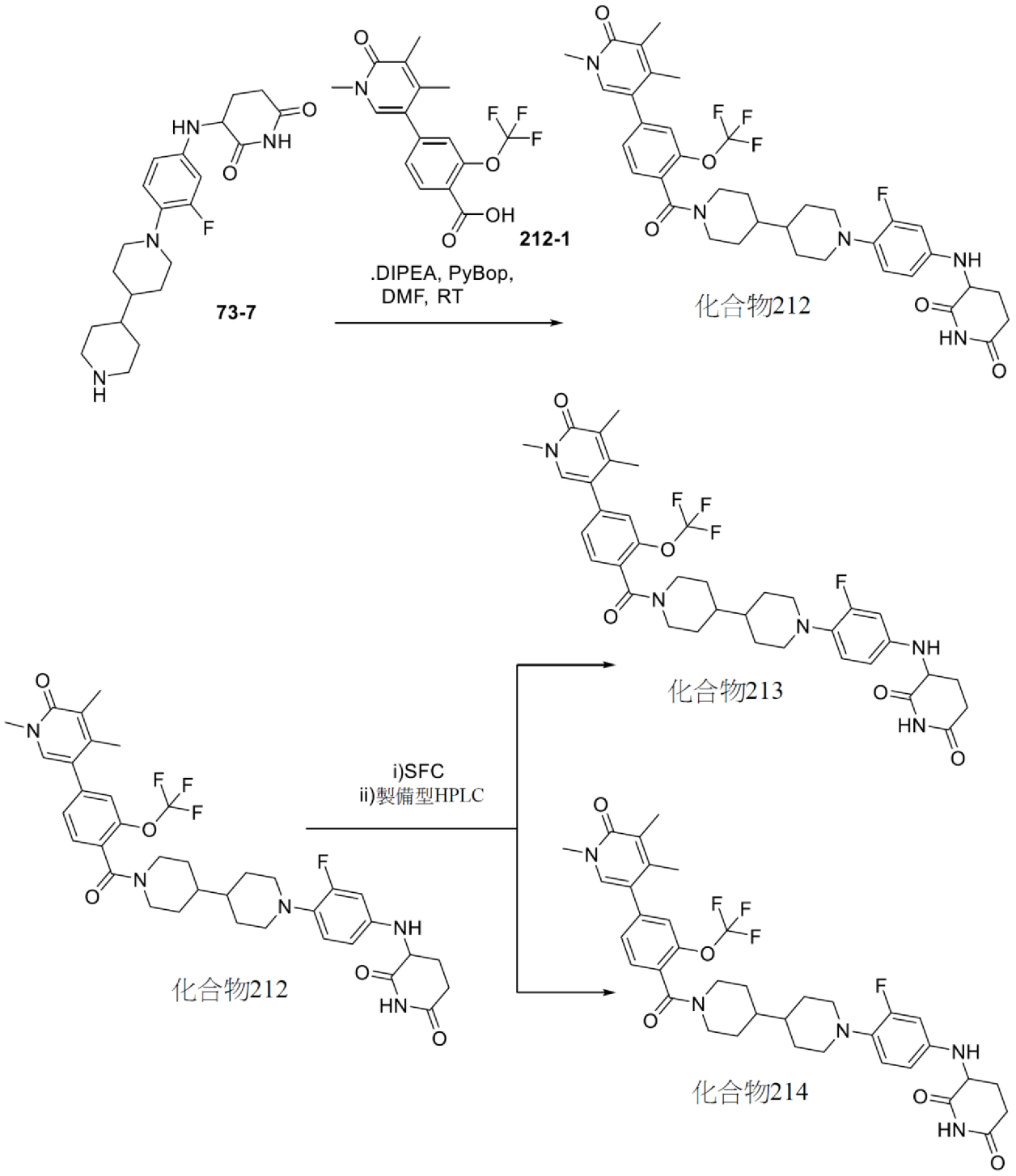
【1098】 **化合物211**係按照**化合物208**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.14 - 7.98 (m, 1H), 7.75 - 7.45 (m, 5H), 7.29 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 15.1, 2.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 11.8, 4.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.46 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.07 (q, J = 9.3, 6.5 Hz, 1H), 2.86 - 2.54 (m, 3H), 2.08 (td, J = 7.0, 5.7, 3.8 Hz, 1H), 1.89 (tt, J = 12.6, 5.7 Hz, 4H), 1.62 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.19 (d, J = 34.2 Hz, 3H)。LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$ 735.7。

【1099】

化合物212、化合物213及化合物214之合成



向3-[3-氟-4-[4-(4-哌啶基)-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮.**73-7** (0.921 g，2.17 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌混合物中添加添加DIPEA (1.51 mL)，接著添加2-(三氟甲氧基)-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯甲酸(0.740 g，2.17 mmol)且在室溫下攪拌5 min。將PyBOP (1.69 g，3.25 mmol)添加至以上反應混合物且攪拌16h，同時藉由TLC及

LCMS監測。完成後，將反應混合物倒於冰薄片上以獲得固體。過濾固體，得到粗物質。藉由(矽膠davisil，溶離劑6%甲醇/CH_2Cl_2)管柱層析純化粗物質，得到呈黃色固體之3-[3-氟-4-[4-[1-[2-(三氟甲氧基)-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮**化合物212**游離鹼(0.9 g，55.40%產率，95%純度)。在0℃下向3-[3-氟-4-[4-[1-[2-(三氟甲氧基)-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮**化合物212**游離鹼(0.9 g，1.26 mmol)於無水DCM (5 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (0.7 mL)且使其在室溫下攪拌1h。1h之後，將反應物質濃縮至乾燥且用二乙醚(2×30 ml)濕磨，得到呈淺綠色固體之3-[3-氟-4-[4-[1-[2-(三氟甲氧基)-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(1 g，90.49%產率，94.49%純度)**化合物212 TFA鹽**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.57 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 11.8, 4.9 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.33 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 2.51 (dt, J = 17.5, 4.2 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 6.9 Hz, 7H), 1.90 - 1.75 (m, 4H), 1.62 (s, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.17 (s, 1H), 1.10 - 1.03 (m, 2H)。LCMS (ES$^+$): m/z $[M+H]^+$ 712.7。

【1100】

化合物212 - TFA鹽之SFC分離：

程序：藉由SFC分離2.4 g**化合物212 TFA鹽**以獲得單一對映異構體。在SFC分離期間，在TFA緩衝液中收集**化合物213**及**化合物214**之溶離份以

避免戊二醯亞胺開環，因為SFC分離方法涉及使用鹼性添加劑。因此，再次對**化合物213**及**化合物214**之所獲得溶離份進行製備型HPLC純化以移除鹽。

【1101】

製備型條件管柱/尺寸：

管柱/尺寸：Chiralpak-AS-H (30x250)mm,5μ

% CO2：50%

% 共溶劑：50% (0.2% 7M甲醇氨溶液/MEOH)

總流量：120.0 g/min

背壓：100巴

溫度：30℃

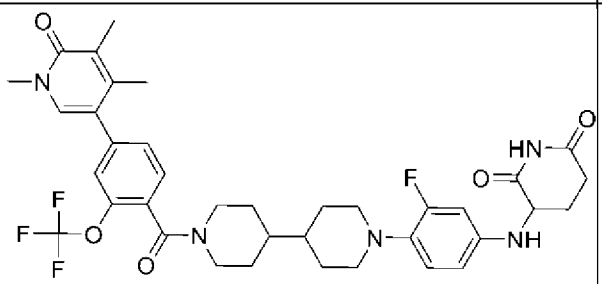
UV：220 nm

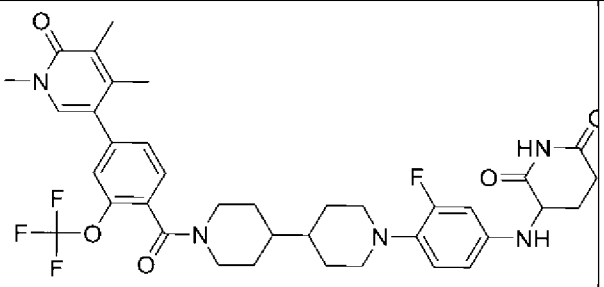
溶解度：MEOH

【1102】

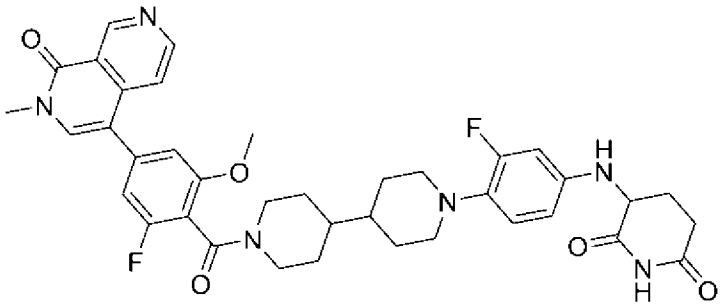
製備型HPLC方法：

移動相(A)：0.1 %TFA於H2O中，移動相(B)：100%乙腈，流動速率：18 ml/min，管柱；SUNFIRE -C18, 5μm (19x150mm)，梯度時間%B：0/10、1/10、10/30、12.5/30、13.5/80、16/80、16.1/100、18/100、18.1/10、20/10。

結構	光譜資料
	δ 10.81 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.41-6.96 (m, 3H), 6.62-6.58 (m, 1H), 6.52-6.50 (m, 1H) 4.60-4.58 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 3.46 (s, 8H), 3.16-3.02 (m, 1H), 2.77-2.67(m, 2H), 2.59-2.58 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 7H), 2.02-1.89 (m, 7H),1.93-1.64 (m, 4H)。LCMS (ES$^+$): m/z [M+H]$^+$

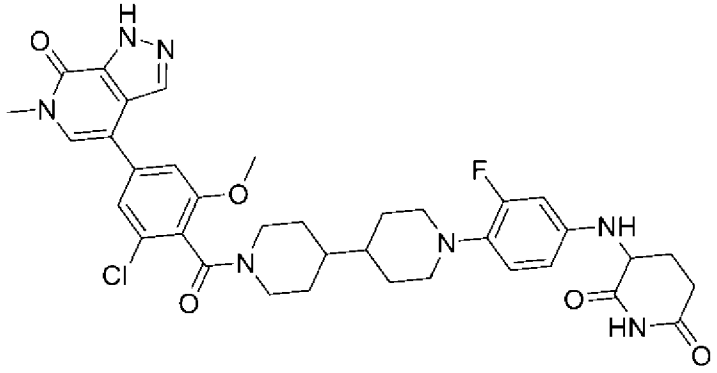
化合物213	712.43
 **化合物214**	δ 10.81 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.21-6.75(m, 1H), 6.62-6.52 (m, 2H), 4.60-4.58 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 3.63 (s, 8H), 3.16-3.02 (m, 1H), 2.77-2.67(m, 3H), 2.09-2.04 (m, 7H), 2.04-1.89 (m, 7H),1.89-1.45 (m, 4H)。LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$ 712.25

【1103】 **化合物215**係按照**化合物212**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.39-7.03 (m, 3H), 6.63-6.52 (m, 2H), 4.60 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 3.61 (s, 8H), 3.17-3.02 (m, 1H), 2.77-2.54 (m, 3H), 2.07-2.06 (m, 1H), 1.88-1.70 (m, 4H), 1.55-1.11 (m, 7H),LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$699.56

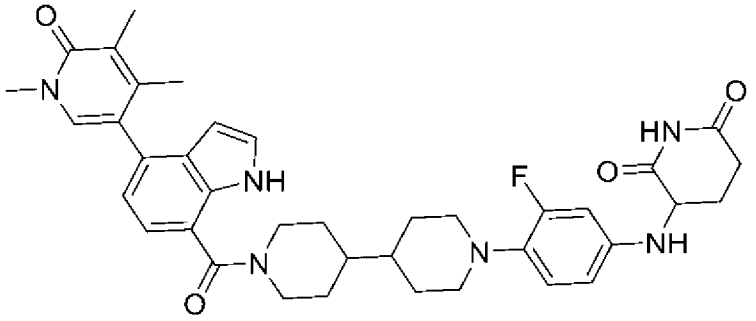
【1104】 **化合物216**係按照**化合物212**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.45 (bs, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.33-7.31(m, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.59 (d, J = 13.2 Hz,

1H), 6.51 (bs, 1H), 4.59 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 3.91 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.53 (bs, 1H), 3.42 (bs, 3H), 3.04 (t, J = 14.7 Hz, 1H), 3.80-3.60 (m, 3H) 12.3 Hz, 1H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.95-1.67 (m, 4H), 1.75-1.48 (m, 5H), 1.39-1.17 (m, 2H)。LCMS (ES^+): m/z 704.42 $[M+H]^+$。

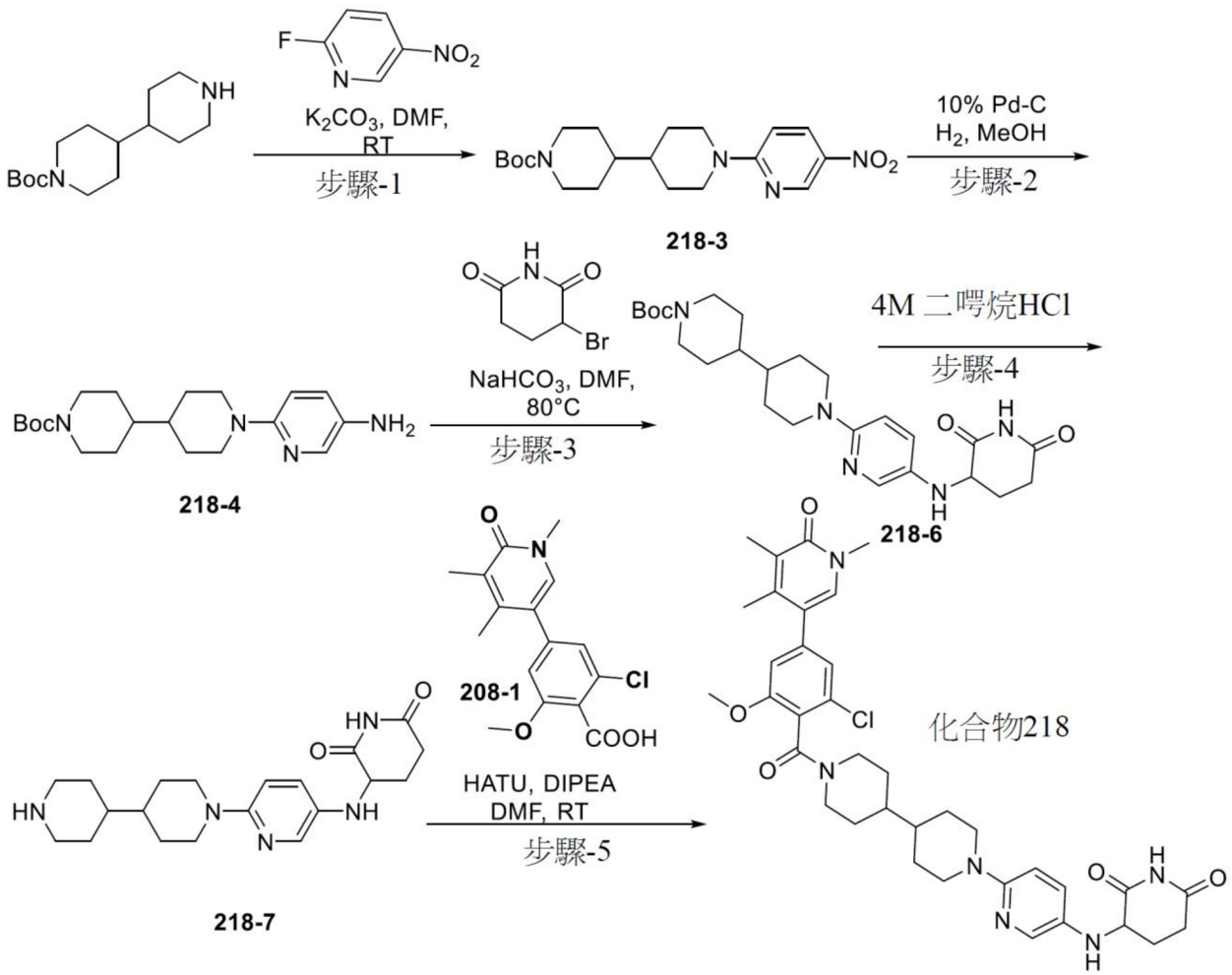
【1105】 **化合物217**係按照**化合物212**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (t, J = 2.9 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 11.1, 4.8 Hz, 1H), 3.46 (s, 5H), 3.24 - 2.82 (m, 3H), 2.80 - 2.53 (m, 2H), 2.07 (s, 4H), 1.94 - 1.80 (m, 6H), 1.75 (s, 2H), 1.59 (s, 2H), 1.42 (s, 4H), 1.23 (s, 4H)。LCMS (ES^+): m/z 667.5 $[M+H]^+$。

【1106】

化合物218之合成：



步驟-1：向化合物[4,4'-聯哌啶]-1-甲酸三級丁酯(1 g，3.73 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加無水碳酸鉀99% (1.03 g，7.45 mmol)且攪拌15 min，之後添加2-氟-5-硝基吡啶(529.40 mg，3.73 mmol)且使反應混合物在室溫下攪拌3h，同時藉由TLC監測。反應完成後，用水(150 ml)稀釋且用乙酸乙酯(75 ml×3)萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗化合物。藉由正相管柱層析(矽膠100至200目，含90%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑)純化粗化合物，得到呈白色固體之經分離1'-(5-硝基吡啶-2-基)-[4,4'-聯哌啶]-1-甲酸三級丁酯(1 g，68.05%產率，99%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, J_1 = 9.6 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.12 (bs, 2H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.64 (t, J = 12 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 12.8

Hz, 2H), 1.68 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.44 (s, 10H), 1.31-1.20 (m, 5H),LCMS (ES^+): m/z 335.27 $[M+H-56]^+$

【1107】 **步驟-2**：向1'-(5-硝基吡啶-2-基)-[4,4'-聯哌啶]-1-甲酸三級丁酯(1 g，2.56 mmol)於甲醇(20 mL)中之經攪拌溶液中添加10%濕Pd-C (1.09 g，10.24 mmol)，且在H_2氣球壓力下攪拌反應混合物4h，同時藉由LCMS及TLC監測。經由矽藻土床過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液，得到呈黑色固體之1'-(5-胺基吡啶-2-基)-[4,4'-聯哌啶]-1-甲酸三級丁酯(0.65 g，66.89%產率，95%純度)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.08 (bs, 2H), 3.27 (bs, 2H), 2.62 (t, J = 10.4 Hz, 4H), 1.79-1.64 (m, 5H), 1.47 (s, 9H), 1.35-1.25 (m, 7H),LCMS (ES^+): m/z 361.40 $[M+H]^+$

【1108】 **步驟-3**：向放入密封管中之1'-(5-胺基吡啶-2-基)-[4,4'-聯哌啶]-1-甲酸三級丁酯(0.65 g，1.80 mmol)於DMF (20 mL)中之經攪拌溶液中添加$NaHCO_3$ (908.83 mg，10.82 mmol)，接著添加3-溴哌啶-2,6-二酮(1.04 g，5.41 mmol)，且使其在80℃攪拌48 h，同時藉由LCMS及TLC監測。48h之後，用冰冷水(100 mL)淬滅反應物且用EtOAc (3×150 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗化合物。藉由正相管柱層析(矽膠100至200目及用50%乙酸乙酯/石油醚-純乙酸乙酯溶離之產物)來純化粗化合物，得到呈紫色固體之1'-(5-((2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)吡啶-2-基)-[4,4'-聯哌啶]-1-甲酸三級丁基三級丁酯(0.5 g，954.22 umol, 52.9%產率，90%純度)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 7.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1H),

6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 4.16-3.95 (m, 4H), 2.71-2.54 (m, 4H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.95-0.98 (m, 7H),LCMS (ES^+): m/z 472.39 $[M+H]^+$

【1109】 步驟-4：在0℃下，向化合物1'-(5-((2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)吡啶-2-基)-[4,4'-聯哌啶]-1-甲酸三級丁酯(0.5 g，1.06 mmol)於1,4二噁烷(5 mL)中之經攪拌溶液中添加4M二噁烷HCl (10 mL)，且使反應混合物在室溫下攪拌2 h，同時藉由TLC及LCMS監測。完成後，濃縮反應混合物，獲得粗化合物。用二乙醚洗滌粗化合物且在真空下乾燥，得到呈棕色固體之3-((6-([4,4'-聯哌啶]-1-基)吡啶-3-基)胺基)哌啶-2,6-二酮HCl鹽(0.49 g，87.23%產率，77%純度)，藉由LCMS確認所需化合物。LCMS (ES^+): m/z 371.48 $[M+H]^+$

【1110】 步驟-5：向3-[[6-[4-(4-哌啶基)-1-哌啶基]-3-吡啶基]胺基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(115 mg，0.31 mmol)於DMF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(240 mg，1.86 mmol)且攪拌10 min，之後添加2-氯-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯甲酸(0.1 g，0.31 mmol)及HATU (176 mg，0.46 mmol)。添加之後，攪拌反應混合物16 h，同時藉由LCMS監測。完成後，在真空下移除DMF且藉由製備型HPLC純化粗化合物，得到呈淺棕色固體之3-[[6-[4-[1-[2-氯-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-1-哌啶基]-3-吡啶基] 胺基]哌啶-2,6-二酮TFA鹽(25 mg，10%產率，98.72%純度)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H) 6.96 (s, 1H), 4.57 (d,

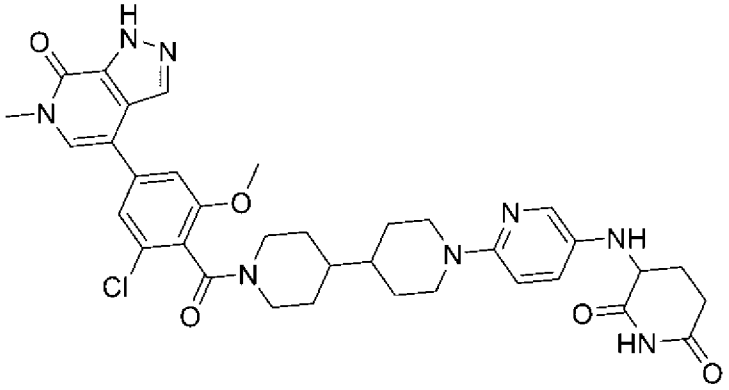
J = 7.7 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.81 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 3.45 (s, 4H), 3.11-2.88 (m, 3H), 2.74-2.62 (m, 3H), 2.06 (d, J = 3.7 Hz, 7H), 1.93-1.64 (m, 5H), 1.49-1.22 (m, 7H)。LCMS (ES^+): m/z 675.41 $[M+H]^+$

【1111】 化合物**219**係按照**化合物218**之合成來製備。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.07 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.6 Hz,

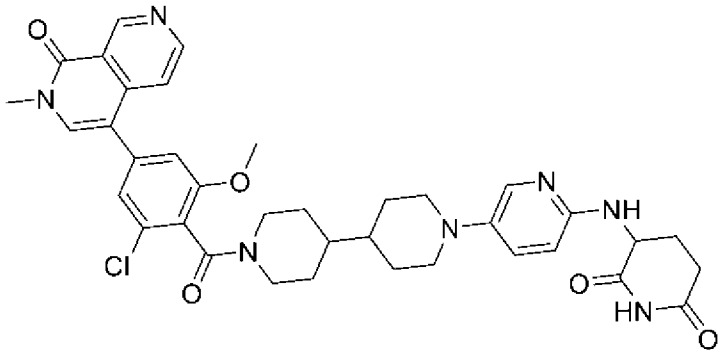
1H), 7.95 (s, 1H), 7.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.58 (bs, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 3.96 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 3.60 (s, 1H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 3H), 2.76-2.61 (m, 3H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.95-1.66 (5H), 1.51-1.48 (bs, 2H), 1.23-1.15 (m, 4H)。LCMS (ES^+): m/z 798.18 $[M+H]^+$

【1112】 化合物**220**係按照**化合物218**之合成來製備。



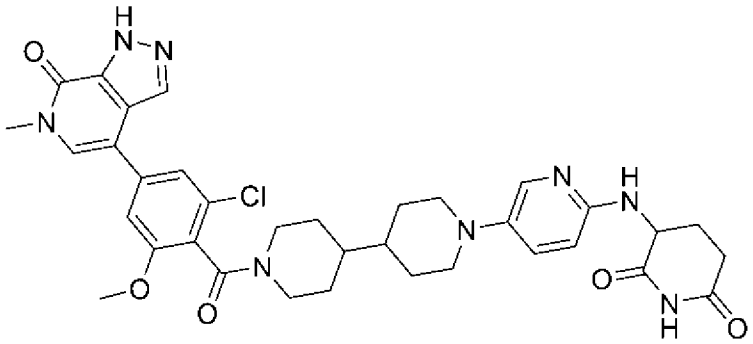
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.25 (bs, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33-7.22 (m, 4H), 6.20 (bs, 1H), 4.57 (bs, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.99 (bs, 2H), 3.91 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.17-2.89 (m, 3H), 2.75-2.63 (m, 3H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 4H), 1.67-164 (, 1H), 1.41-1.11 (m, 6H),LCMS (ES^+): m/z M+H]$^+$ 687.38

【1113】 化合物**221**係按照**化合物218**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 12.73 (bs, 1H), 10.74 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.24 (m, 3H), 6.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.43 (bs, 1H), 4.66 (m, 2H), 3.86 (d, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.39 (m, 3H), 3.05 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 4H), 1.43-1.12 (m, 6H)。LCMS (ES$^+$): m/z 698.45 $[M+H]^+$

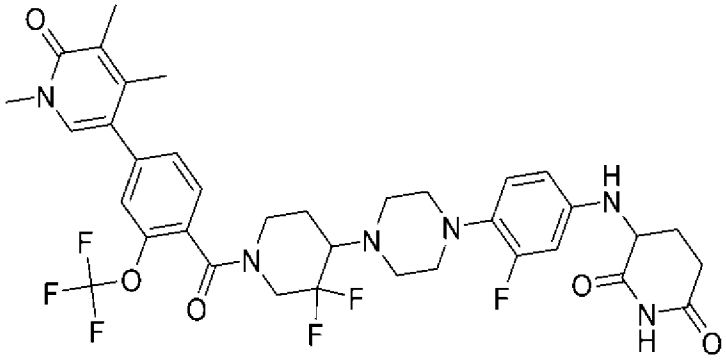
【1114】 化合物**222**係按照**化合物218**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.44 (bs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.33 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.64-4.56 (m, 2H), 3.92 (d, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.38 (m, 3H), 3.01 (t, 1H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 1H), 2.03-

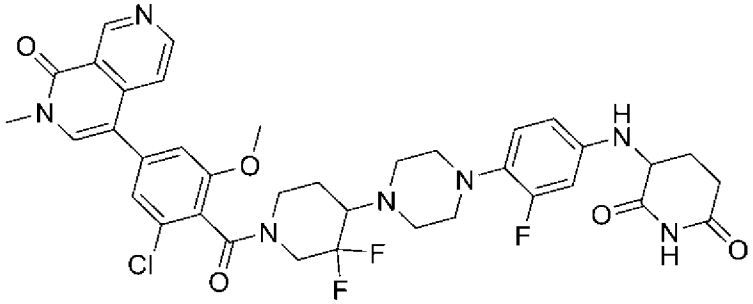
1.92 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 4H), 1.39-1.11 (m, 6H)。LCMS (ES^+): m/z 687.45 $[M+H]^+$。

【1115】 **化合物223**係按照**化合物218**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (td, J = 11.1, 10.2, 5.4 Hz, 3H), 6.93 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 15.0, 2.5 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.87 - 4.58 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 3.46 (s, 5H), 3.27 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 3.05 (s, 9H), 2.83 - 2.53 (m, 2H), 2.05 (d, J = 3.2 Hz, 8H), 1.93 - 1.66 (m, 2H)。LCMS (ES^+): m/z 749.6 $[M+H]^+$。

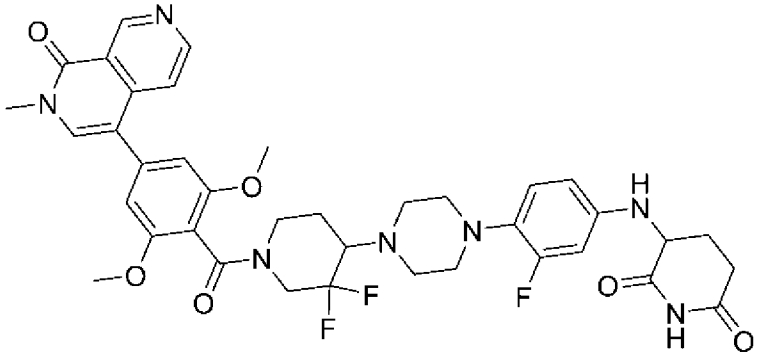
【1116】 **化合物224**係按照**化合物218**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.00-7.98 (m,1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.24-7.18 (m,2H), 6.88-6.84 (m,1H), 6.52 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.75-4.70 (m,1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.16-2.93 (m, 6H), 2.75-2.60 (m,

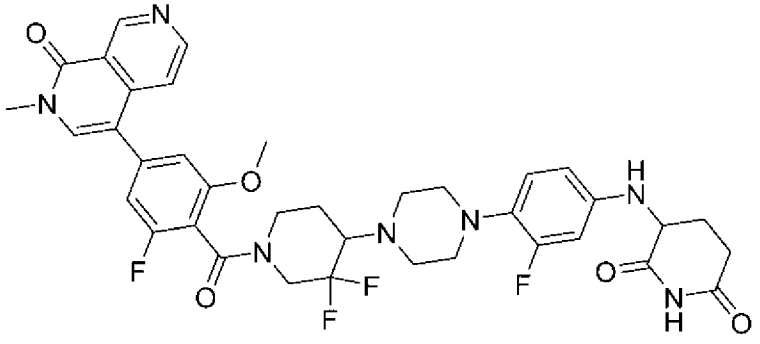
2H), 2.10-2.06 (m,2H), 1.90-1.75 (m, 4H)。LCMS (ES^+): m/z 752.45 $[M+H]^+$。

【1117】 **化合物225**係按照**化合物218**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.74 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 6 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 2H), 6.55 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.51-6.44 (m, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 6H), 3.62 (s, 3H), 3.58-3.49 (m, 2H), 3.25-2.92 (m, 10H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 3H)。LCMS (ES^+): m/z 748.48 $[M+H]^+$

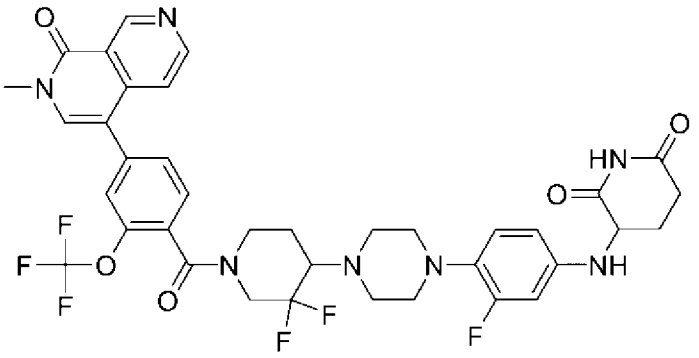
【1118】 **化合物226**係按照**化合物218**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 3H), 6.90 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 6.44 (d, J =

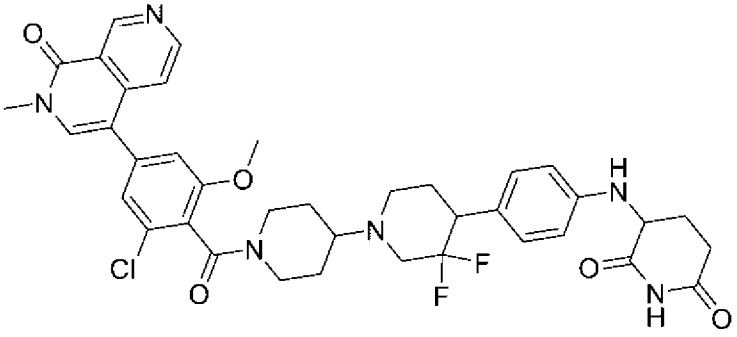
8.7 Hz, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.36-3.17 (m, 2H), 2.97 (bs, 10H), 2.77-2.55 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H)。LCMS (ES^+): m/z 736.46 $[M+H]^+$

【1119】 化合物**227**係按照**化合物218**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 - 7.49 (m, 4H), 7.28 - 6.84 (m, 1H), 6.65 - 6.40 (m, 2H), 4.90 - 4.58 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.31 (t, J = 13.4 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 19.5 Hz, 10H), 2.83 - 2.53 (m, 2H), 2.21 - 1.95 (m, 2H), 1.86 (qd, J = 12.3, 4.8 Hz, 2H), 1.44 - 1.06 (m, 1H)。LCMS (ES^+): m/z 772.5$[M+H]^+$。

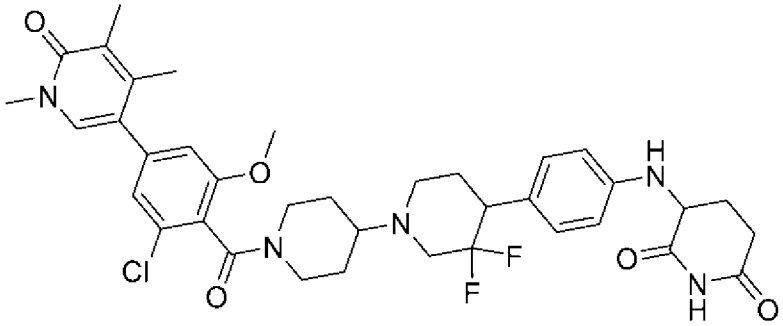
【1120】 化合物**228**係按照**化合物218**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.75 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.57 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.23-6.95 (m, 4H), 6.66 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.87 (d, J = 14.7 Hz, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.49-3.30 (m, 6H), 3.10-2.86 (m,

2H), 2.77-2.58 (m, 3H), 2.18-1.56 (m, 8H),LCMS (ES^+): m/z 733.57 $[M+H]^+$

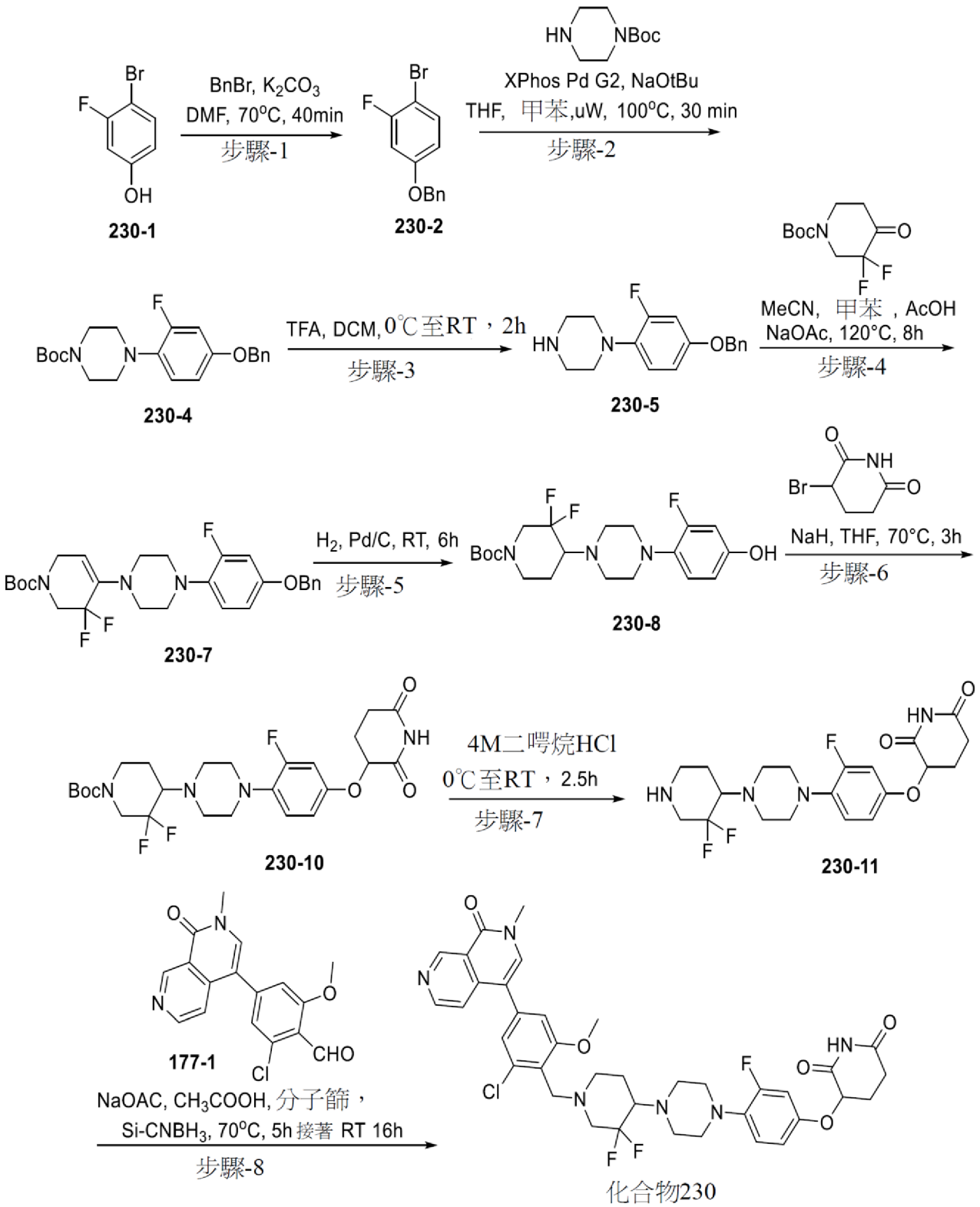
【1121】 **化合物229**係按照**化合物218**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.04-6.96 (m, 4H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.89 (s, 1H), 4.67 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.31-4.01 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 4H), 3.51-3.46 (m, 6 H), 3.09-3.06 (m, 4H), 2.84-2.55 (m, 3H), 2.07 (d, J = 6.3 Hz, 11H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.57 (bs, 2H)。LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$ 710.06

【1122】

化合物230之合成：



步驟-1：在室溫下向4-溴-3-氟苯酚**230-1** (10 g，52.36 mmol)於DMF (80 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(14.47 g，104.71 mmol)及苯甲基溴(9.85 g，57.59 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物20分鐘，且隨後在

70℃下攪拌40分鐘。藉由TLC/LCMS監測反應進展。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且將水(200 mL)添加至反應混合物中。用乙酸乙酯(200 mL×2)萃取粗化合物。將合併之有機層用水(200 mL)洗滌且隨後用鹽水(200 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈棕色液體之產物4-(苯甲氧基)-1-溴-2-氟苯**230-2** (14.5 g，88.20%產率，89.53%純度)。

【1123】 **步驟-2**：在微波小瓶中，將三級丁醇鈉(0.855 g，8.89 mmol)於溶劑THF (10 mL)及甲苯(10 mL)之混合物中之經攪拌溶液用氬氣吹掃5分鐘。向此溶液中添加4-(苯甲氧基)-1-溴-2-氟苯(1 g，3.56 mmol)及哌啉-1-甲酸三級丁酯(0.861 g，4.62 mmol)且用氬氣吹掃10分鐘。向反應混合物中添加XPhos Pd G2 (0.280 g，0.355 mmol)且在100℃下在微波條件下照射30分鐘。藉由LCMS及TLC監測反應進展。反應完成後，真空濃縮反應混合物且藉由管柱層析(Davisil矽膠，0至8%乙酸乙酯及石油醚作為溶離劑)純化粗化合物，得到呈黃色固體之4-(4-苯甲氧基-2-氟-苯基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(0.5 g，1.18 mmol，33.28%產率，91.51%純度)。在3批1 g中進行反應，獲得1.5 g純4-(4-苯甲氧基-2-氟-苯基)哌啉-1-甲酸三級丁酯。LCMS (ES^+): m/z 387.28 $[M+H]^+$

【1124】 **步驟-3**：在0℃下，向4-(4-苯甲氧基-2-氟-苯基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(2.8 g，7.25 mmol)於DCM (30 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (9.91 g，86.94 mmol，6.70 mL)且在室溫下攪拌反應混合物2小時。藉由LCMS監測反應進程。反應完成後，將反應混合物真空濃縮且與乙腈(5 mL×2)、甲苯(5 mL×2)共蒸餾，得到呈棕色固體之1-(4-苯甲氧基-2-氟-苯基)哌啉TFA (2.4 g，78.00%產率，94.27%純度)。LCMS (ES^+): m/z

287.43 $[M+H]^+$

【1125】 **步驟-4**：在連接有Dean stark設備之兩頸式100 mL圓底燒瓶中向1-(4-苯甲氧基-2-氟-苯基)哌啡TFA (2.5 g，6.24 mmol)於溶劑甲苯(25 mL)及乙腈(13 mL)之混合物中之經攪拌溶液中添加無水乙酸鈉(2.05 g，24.98 mmol)且在室溫下攪拌10分鐘。向反應混合物中添加3,3-二氟-4-側氧基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.76 g，7.49 mmol)、乙酸(1.87 mL，31.22 mmol)及分子篩(0.5 g)且在120℃下攪拌8小時。藉由TLC及LCMS監測反應進展。反應完成後，反應物經由矽藻土床過濾，用乙酸乙酯(25 mL×2)及乙腈(25 mL×2)洗滌。真空濃縮有機層且藉由管柱層析(Davisil矽膠，0至30%乙酸乙酯及石油醚作為溶離劑)純化粗物質，得到呈黃色固體之4-[4-(4-苯甲氧基-2-氟-苯基)哌啡-1-基]-3,3-二氟-2,6-二氫吡啶-1-甲酸三級丁基三級丁酯(2.5 g，58.84%產率，74.30%純度)。發現所形成之主要產物具有烯胺產物質量。LCMS (ES^+): m/z 526.26 $[M+Na]^+$

【1126】 **步驟-5**：將4-[4-(4-苯甲氧基-2-氟-苯基)哌啡-1-基]-3,3-二氟-2,6-二氫吡啶-1-甲酸三級丁酯(2.5 g，4.96 mmol)於乙醇(20 mL)及THF (20 mL)中之經攪拌溶液用氮氣吹掃10分鐘。向反應混合物中添加10 wt%鈀/碳(3 g，4.96 mmol)，且在氫氣氛圍下(在氣球壓力下)，於室溫攪拌反應混合物6小時。藉由TLC及LCMS監測反應進展。反應完成後，經由矽藻土床過濾反應混合物且用THF (25 mL×2)、乙酸乙酯(25 mL×2)洗滌。濃縮收集之有機層，得到呈棕色固體之粗3,3-二氟-4-[4-(2-氟-4-羥基-苯基)哌啡-1-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.77 g，71.19%產率，82.96%純度)。化合物不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS (ES^+): m/z 416.78 $[M+H]^+$

【1127】 **步驟-6**：向3,3-二氟-4-[4-(2-氟-4-羥基-苯基)哌啡-1-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.77 g，4.26 mmol)於THF (80 mL)中之經攪拌溶液中添加氫化鈉(60%於礦物油中之分散液) (0.098 g，4.26 mmol)且在70℃下攪拌30分鐘。在70℃下將3-溴哌啶-2,6-二酮(0.818 g，4.26 mmol)於THF (5 mL)中之溶液添加至反應混合物中且在70℃下繼續攪拌3小時。藉由LCMS及TLC監測反應進展。反應完成後，用冰冷水(100 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3×70 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由管柱層析(Davisili矽膠，0至60% EtOAc/石油醚)純化粗物質，得到呈灰白色固體之4-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)oxy]-2-氟-苯基]哌啡-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.890 g，38.64%產率，97.39%純度)。LCMS (ES^+): m/z 527.94 $[M+H]^+$

【1128】 **步驟-7**：在0℃下，向4-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)氧基]-2-氟-苯基]哌啡-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.890 g，1.69 mmol)於DCM (20 mL)中之經攪拌溶液中添加4M二噁烷HCl (1.23 g，33.81 mmol，1.54 mL)，且在室溫下攪拌反應混合物2.5小時。藉由LCMS監測反應進展。反應完成後，真空濃縮反應混合物且用二乙醚(25 mL×2)濕磨，得到呈棕色固體之1-(4-苯甲氧基-2-氟-苯基)哌啡HCl (0.860g, 94.74%產率，98.15%純度)。LCMS (ES^+): m/z 427.31 $[M+H]^+$

【1129】 **步驟-8**：向3-[4-[4-(3,3-二氟-4-哌啶基)哌啡-1-基]-3-氟苯氧基]哌啶-2,6-二酮(0.2 g，0.432 mmol)及2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-啶啶-4-基)苯甲醛(0.15 g，0.456 mmol)於溶劑甲醇(20 mL)及二氯乙烷(20 mL)之混合物中之經攪拌溶液中添加乙酸鈉(0.071 g，0.864 mmol)且在室溫下攪拌10分鐘。將乙酸(0.026 g，0.432 mmol，25 μL)及

分子篩(0.2 g)添加至反應混合物中且在70℃下攪拌5小時。將反應混合物冷卻至室溫，且在室溫下將SiliaBond氰基硼氫化物(0.25 g)添加至反應混合物中，且在室溫下攪拌反應混合物16小時。藉由LCMS監測反應進展。反應完成後，經由矽藻土床過濾反應混合物且用二氯化乙烯與甲醇之混合物(25 mL×2)洗滌矽藻土床。真空濃縮濾液且藉由製備型HPLC純化粗化合物，得到呈棕色固體之3-[4-[4-[1-[[2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-萘啶-4-基)苯基]甲基]-3,3-二氟-4-哌啶基]哌呄-1-基]-3-氟-苯氧基]哌啶-2,6-二酮(113.21 mg，29.19%產率，95.06%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02-6.92 (m, 2H), 6.81 (bd, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.16 (m, 1H), 3.89 (m, 5H), 3.621(s, 3H), 3.55-3.08 (m, 12H), 2.73-2.54 (m, 3H), 2.21-2.09 (m, 3H), 1.89 (m, 1H)。LCMS (ES$^+$): m/z 739.19 [M+H]$^+$。

【1130】

製備型HPLC方法：

管柱：X select C18 5μm (19×250mm)

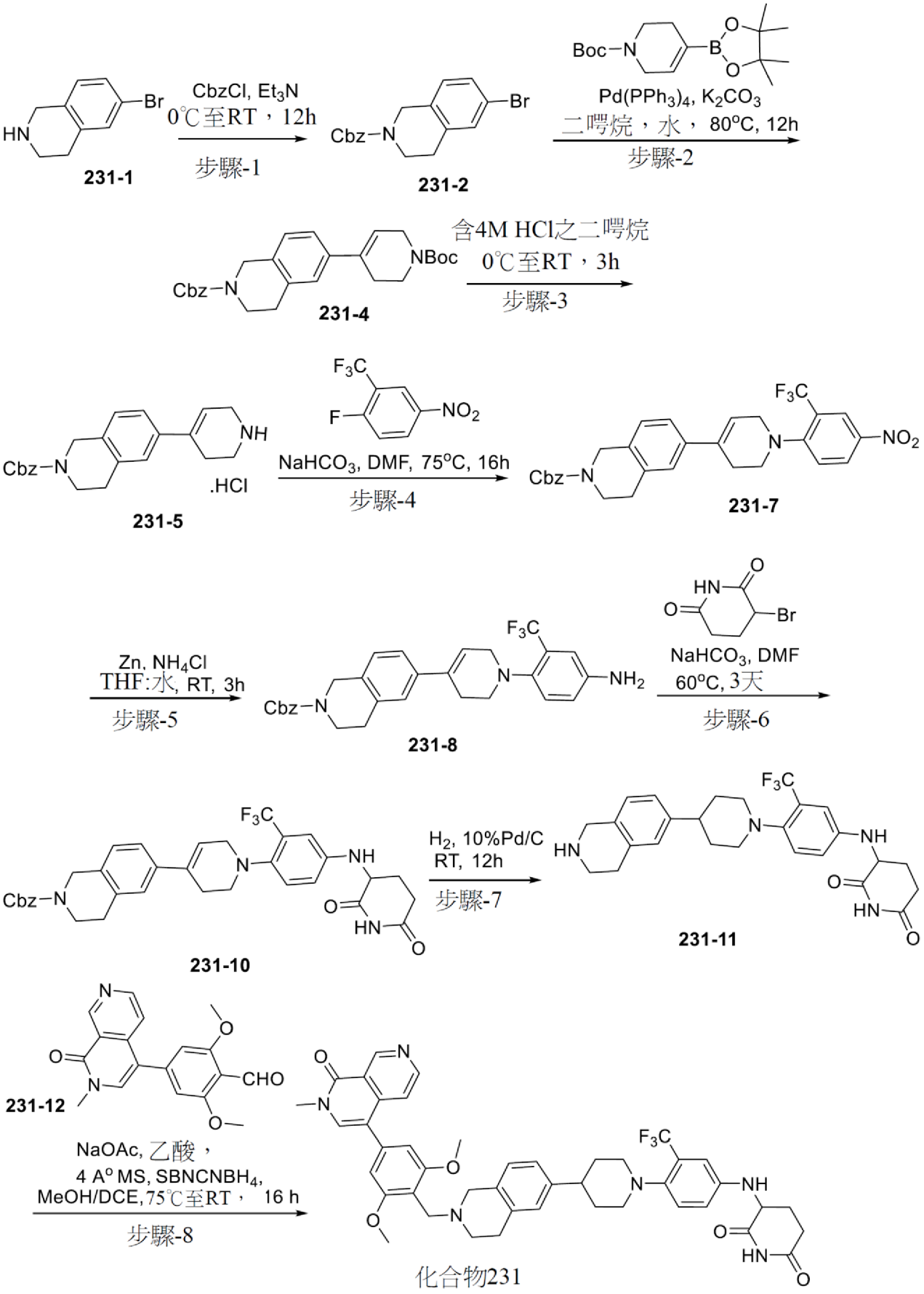
移動相(A)：0.05% TFA水溶液，移動相(B)：乙腈，

梯度時間%B：0/10、2.5/15、26/33.1、26.10/100、28.10/100、28.20/10、30.20/10

流動速率：17ml/min

【1131】

化合物231之合成：


231-1
CbzCl, Et3N
0℃至RT，12h
步驟-1
231-2
Pd(PPh3)4, K2CO3
二噁烷，水， 80°C, 12h
步驟-2
含4M HCl之二噁烷
0℃至RT，3h
步驟-3
231-4
231-5
.HCl
NaHCO3, DMF, 75°C, 16h
步驟-4
231-7
Zn, NH4Cl
THF:水, RT, 3h
步驟-5
231-8
NaHCO3, DMF
60°C, 3天
步驟-6
231-10
H2, 10%Pd/C
RT, 12h
步驟-7
231-11
231-12
NaOAc, 乙酸，
4 A° MS, SBNCNBH4,
MeOH/DCE, 75℃至RT， 16 h
步驟-8
化合物231

步驟-1：在0℃下向6-溴-1,2,3,4-四氫異喹啉(1.5 g，7.07 mmol)及三乙胺(2.15 g，21.22 mmol，2.96 mL)於DCM (20 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加氯甲酸苯甲酯(1.81 g，10.61 mmol)且在室溫下攪拌12 h。藉由LCMS/TLC監測反應進展。反應完成後，藉由添加冰冷的碳酸氫鈉飽和水溶液(50 ml)來淬滅反應物且用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(Davisil矽膠，20%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈無色固體之6-溴-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯(2 g，79.55%產率，97.4%純度)。LCMS (ES$^+$): m/z 347.18 $[M+H]^+$

【1132】 **步驟-2**：將6-溴-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯(1.5 g，4.33 mmol)及5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯(2.01 g，6.50 mmol)於水(15 mL)及1,4-二噁烷(60 mL)之混合物中之經攪拌溶液用氬氣吹掃5 min。向反應混合物中添加碳酸鉀(1.80 g，13.00 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0) (500.65 mg，0.433 mmol)且再次用氬氣吹掃10 min。在80℃下攪拌反應混合物12 h。藉由LCMS及TLC監測反應進展。反應完成後，用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(30 ml×2)萃取化合物。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(Davisil矽膠，30%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈無色固體之6-(1-三級丁氧基羰基-3,4-二氫-2H-吡啶-5-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯(1.5 g，75.56%產率，97.9%純度)。LCMS (ES$^+$): m/z 471.42 $[M+Na]^+$

【1133】 **步驟-3**：在0℃下，向6-(1-三級丁氧基羰基-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯(1.5 g，3.34 mmol)於1,4-

二噁烷(15 mL)中之經攪拌溶液中添加含4M HCl之二噁烷(0.91 mL，20.06 mmol)且在室溫下攪拌3 h。藉由TLC及LCMS監測反應進展。反應完成後，在減壓下移除揮發物。使殘餘物與甲苯(20 mL×2次)共蒸發且用二乙醚(20 mL×2)濕磨，得到呈白色固體之6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯.HCl (1.25 g，89.35%產率，92%純度)。LCMS (ES^+): m/z 349.30 $[M+H]^+$

【1134】 **步驟-4**：在密封管中向6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯HCl (1.3 g，3.38 mmol)及1-氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯(706.23 mg，3.38 mmol於DMF (20 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(851.20 mg，10.13 mmol)，且在75℃下攪拌16 h。藉由LCMS及TLC監測反應進展。反應完成後，使混合物冷卻至室溫且添加冰冷水。用乙酸乙酯萃取粗化合物且藉由管柱層析(矽膠100至200目，30%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑)純化，得到呈黃色固體之6-[1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯(1.0 g，53.65%產率，97.4%純度)。LCMS (ES^+): m/z 538.30 $[M+H]^+$

【1135】 **步驟-5**：向6-[1-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯(1.0 g，1.86 mmol)及鋅(973.19 mg，14.88 mmol)於水(3 mL)與THF(12 mL)之混合物中之經攪拌溶液中添加氯化銨(796.11 mg，14.88 mmol)且在25℃下攪拌3 h。藉由TLC及LCMS監測反應進展。反應完成後，經由矽藻土過濾反應混合物且藉由管柱層析(Davisil矽膠，使用20%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑)純化，得到呈淺黃色固體之6-[1-[4-胺基-2-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯(0.8 g，83.62%產率，98.7%

純度)。LCMS (ES^+): m/z 508.25 $[M+H]^+$

【1136】 **步驟-6**：向6-[1-[4-胺基-2-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯(0.8 g，1.58 mmol)及碳酸氫鈉(397.24 mg，4.73 mmol)於DMF (20 mL)中之經攪拌溶液中添加3-溴哌啶-2,6-二酮(453.97 mg，2.36 mmol)，且在密封管中在60℃下攪拌3天。藉由LCMS監測反應進展。將反應混合物倒入分液漏斗中之冰冷水(80 mL)中且用乙酸乙酯(25 mL×2)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(Davisil矽膠，30%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑)純化粗產物，得到呈固體之6-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯(0.3 g，25.01%產率，81.3%純度)。LCMS (ES^+): m/z 619.64 $[M+H]^+$

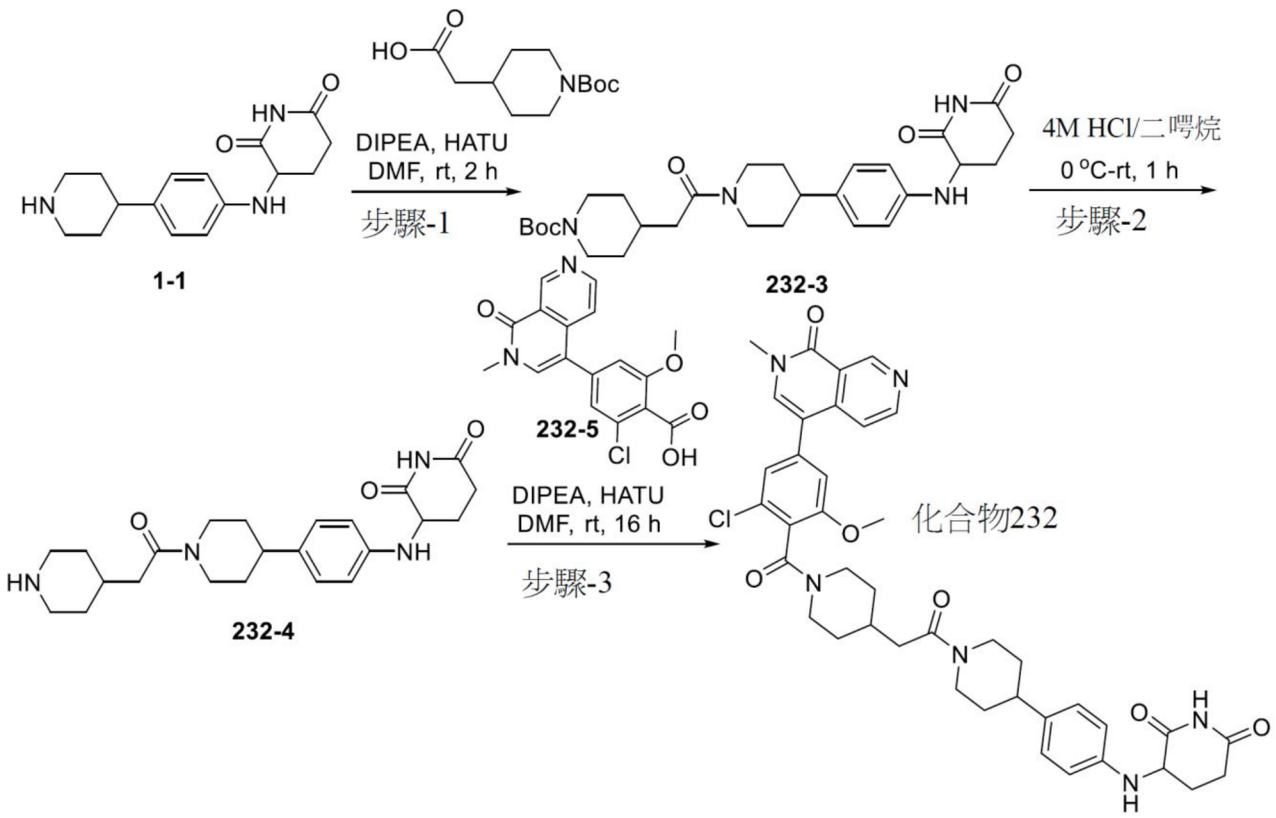
【1137】 **步驟-7**：在氮氣下將6-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯(0.3 g，0.484 mmol)於乙酸乙酯(3 mL)及THF (3 mL)之混合物中之經攪拌溶液脫氣10分鐘，接著添加10%鈀/碳(206.43 mg，1.94 mmol)。在氫氣下(在氣球壓力下)，在室溫下，於25℃攪拌反應混合物12 h。藉由LCMS及TLC監測反應進展。反應完成後，經由矽藻土過濾反應混合物且用甲醇(10 ml)及乙酸乙酯(20 ml)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈淺棕色半固體之3-[4-[4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-1-哌啶基]-3-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-2,6-二酮(0.180 g，66.99%產率，87.8%純度)。LCMS (ES^+): m/z 487.32 $[M+H]^+$

【1138】 **步驟-8**：向3-[4-[4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-1-哌啶基]-

3-(三氟甲基)苯胺基]吡啶-2,6-二酮(75.01 mg，0.154 mmol)及2,6-二甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-萘啶-4-基)苯甲醛(0.050 g，0.154 mmol)於1,2-二氯乙烷(3 mL)及甲醇(3 mL)之混合物中之經攪拌溶液中添加無水乙酸鈉(37.94 mg，0.462 mmol)、乙酸(27.77 mg，0.462 mmol)及分子篩(70 mg)，且在75℃下攪拌5 h。將反應混合物冷卻至0℃且將Si-CBH (89.36 mg，1.54 mmol)添加至反應混合物中且在25℃下攪拌12小時。藉由LCMS監測反應進展。經由矽藻土床過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈棕色半固體之3-[4-[4-[2-[[2,6-二甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-萘啶-4-基)苯基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-6-基]-1-吡啶基]-3-(三氟甲基)苯胺基]吡啶-2,6-二酮.TFA (18.7 mg，12.71%產率，95.26%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.55 (bd, 2H), 8.76 (bs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (m, 3H), 6.96 (m, 4H), 6.20 (bs, 1H), 4.41 (m, 5H), 3.89 (s, 6H), 3.62 (m, 4H), 3.17-3.14 (s, 2H), 2.92-2.80 (m, 4H), 3.74 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.79 (m, 4H)。LCMS (ES$^+$): m/z 795.67 $[M+H]^+$

【1139】

化合物232之合成：



步驟-1：在0℃下向3-[4-(4-哌啶基)苯胺基]哌啶-2,6-二酮(鹽酸鹽)(0.1 g，0.3088 mmol)於DMF (1.0 mL)中之經攪拌溶液中添加N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(199.56 mg，1.54 mmol，268.95 µL)，且隨後在相同溫度下將2-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)乙酸(75.13 mg，0.3088 mmol)添加至反應混合物中。隨後在0℃下向其中添加六氟磷酸N,N,N',N'-四甲基-1-(3-氧離子基-2,3-二氫三唑并[4,5-b]吡啶-3鎓-1-基)甲烷二胺(177.07 mg，0.463 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物2 h。向其中添加飽和$NaHCO_3$溶液(10 mL)且使用EtOAc (2×20 mL)進行萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(大小230至400目，0至 100% EtOAc於石油醚中之梯度溶離)純化殘餘物，得到所需產物4-[2-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-1-哌啶

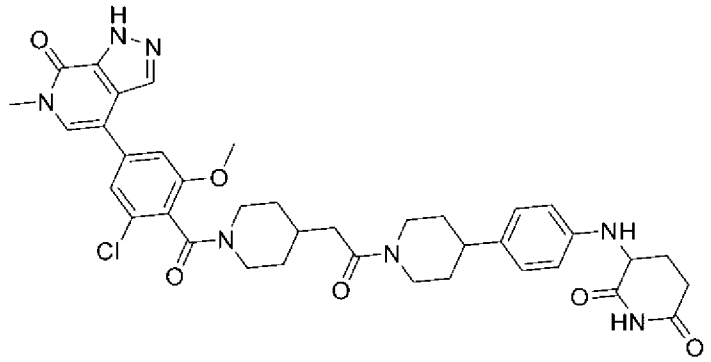
基]-2-側氧基-乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.093 g，0.1814 mmol，58.86%產率)。LCMS (ES^-): m/z 511.2 $[M - H]^-$

【1140】 **步驟-2**：在0℃下向4-[2-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]苯基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.0938 g，0.1814 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之經攪拌中添加4M HCl於二噁烷(6.46 mL)中之溶液，且攪拌反應混合物1 h。反應完成後，在減壓下移除揮發物且向殘餘物中添加Et2O (3 mL)。將其攪拌15 min且藉由過濾收集所觀測到之固體並乾燥，得到呈淺棕色固體之所需化合物3-[4-[1-[2-(4-哌啶基)乙醯基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(鹽酸鹽) (0.090 g，0.200 mmol，定量產率，97%純度)。LCMS (ES^+): m/z 413.1 $[M + H]^+$

【1141】 **步驟-3**：在0℃下向3-[4-[1-[2-(4-哌啶基)乙醯基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(80.43 mg，0.179 mmol，021)於DMF (1.2 mL)中之在室溫下的經攪拌溶液中添加 DIPEA (115.76 mg，0.8975 mmol，156.00 μL)。在0℃下攪拌5 min之後，向其中添加 2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-萘啶-4-基)苯甲酸(0.070 g，0.179 mmol)及HATU (102.17 mg，0.268 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物16 h。在減壓下直接蒸發反應物質且藉由逆相純化，使用乙腈及水(甲酸作為緩衝液)純化所得殘餘物。藉由製備型HPLC進一步純化所獲得之殘餘物(**108 mg**)，得到呈綠色固體之標題化合物3-[4-[1-[2-[1-[2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-萘啶-4-基)苯甲醯基]-4-哌啶基]乙醯基]-4-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮(28 mg，0.0379 mmol，94.42%純度)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.10-1.50 (m, 6H); 1.60-1.90 (m, 4H); 1.95-2.15 (m, 2H); 2.25-2.40 (m, 2H); 2.55-2.90 (m, 4H); 3.00-3.10 (m, 2H); 3.38-3.42 (m,

1H); 3.60 (s, 3H); 3,84 & 3.86 (two s, 3H); 3.95-4.05 (m, 1H); 4.22-4.30 (m, 1H); 4.48-4.60 (m, 2H); 5.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 6.61 (d, J = 6.4 Hz, 2H); 6.95 (d, J = 6.0 Hz, 2H); 7.16 (s, 1H); 7.20 (dd, J_1 = 1.2 Hz, J_2 = 6.0 Hz, 1H); 7.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H); 7.95 (s, 1H); 8.74 (d, J = 5.6 Hz, 1H); 9.45 (s, 1H); 10.78 (s, 1H)。LCMS (ES^+): m/z 739.59 $(M + H)^+$。

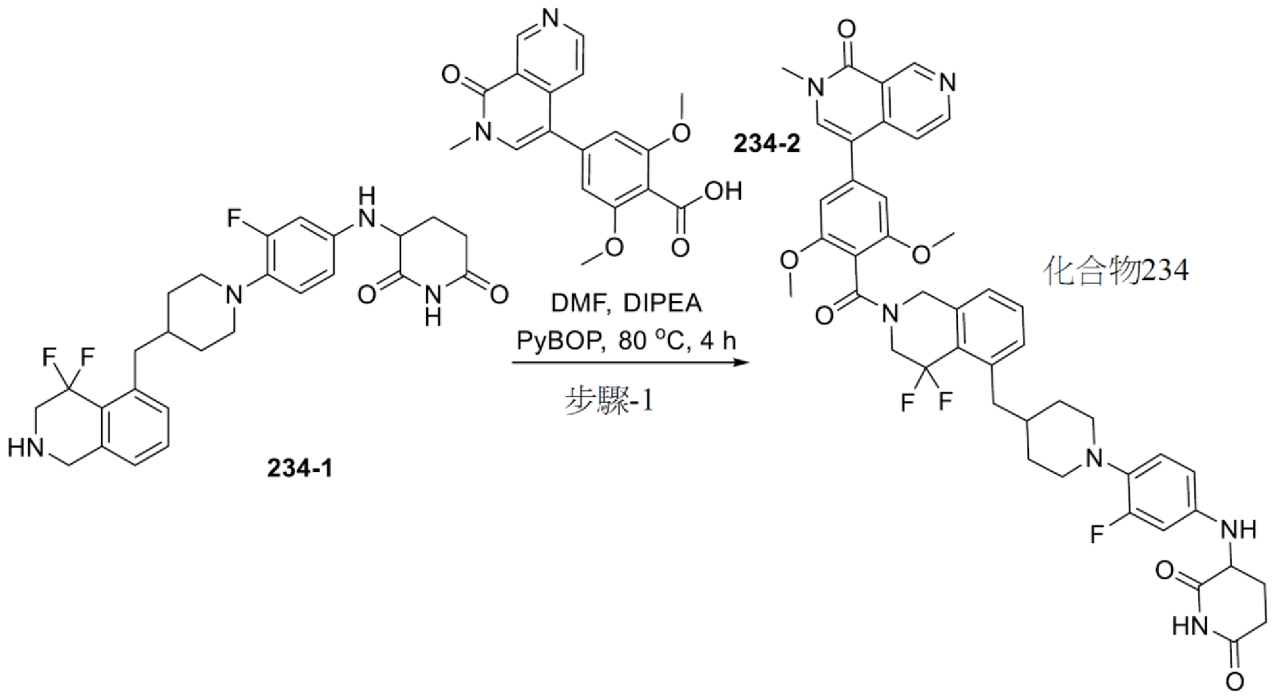
【1142】 **化合物233**係按照**化合物232**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.08-1.22 (m, 2H); 1.28-1.60 (m, 2H); 1.62-1.90 (m, 6H); 1.95-2.12 (m, 2H); 2.25-2.35 (m, 2H); 2.50-2.60 (m, 2H); 2.66-2.74 (m, 2H); 2.98-3.10 (m, 2H); 3.22-3.32 (m, 1H); 3.61 (s, 3H); 3.80-4.10 (m, 4H); 4.22-4.30 (m, 1H); 4.45-4.60 (m, 2H); 6.58-6.64 (m, 2H); 6.90-6.98 (m, 2H); 7.21 (s, 1H); 7.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H); 7.66 (s, 1H); 8.23 (s, 1H); 10.80 (s, 1H); 14.30 (bs, 1H)。LCMS (ES^+): m/z 728.59 $[M+H]^+$

【1143】

化合物234之合成：



向化合物**236-1** (0.3 g，0.62 mmol)及化合物2,6-二甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-2,7-啶啶-4-基)苯甲酸(0.211 g，0.62 mmol)於DMF (3 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.4 g，3.1 mmol)；且攪拌反應混合物15分鐘。隨後向其中添加PyBOP (0.745 g，1.24 mmol)且在80℃下攪拌反應混合物4 h。反應完成後(如LCMS所指示)，將其冷卻至室溫且向其中添加$NaHCO_3$飽和溶液(15 mL)。過濾所獲得之固體，用水(3 mL×2)洗滌且乾燥。其隨後藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之所需**化合物234** (TFA鹽) (0.160 g，172.68 μmol，24.13%產率，99.60%純度)。

【1144】

製備型HPLC條件：

管柱/尺寸：SUNFIRE-C18 (150*19*5 μ)

移動相A：0.1%TFA水溶液

移動相B：乙腈 (ORG)

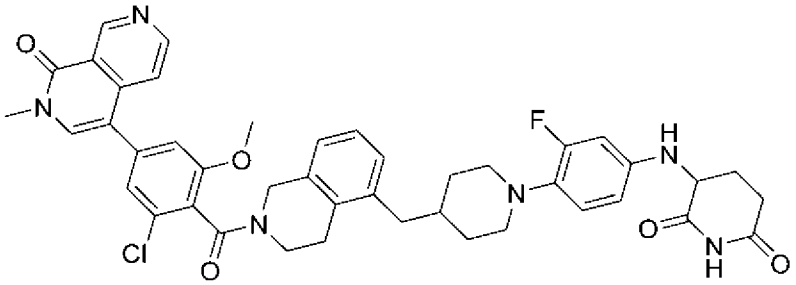
梯 度(時 間/%B)：0/10、3/10、10/25、18/25、18.1/100、24/100、24.1/10、26/10

流動速率: 16ml/min

LCMS (ES^+): m/z 809.48 $[M + H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.80 (s, 1H); 9.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H); 8.75 (t, J = 5.2 Hz, 1H); 7.97 (d, J = 22.0 Hz, 1H); 7.68 (t, J = 6.8 Hz, 1H); 7.46 (dt, J_1 = 7.6 Hz, J_2 = 33.6 Hz, 7.6 Hz, 1H); 7.35-7.05 (m, 3H); 6.84 (s, 1H); 6.78 (s, 1H); 6.68-6.45 (m, 2H); 4.94 (s, 1 H); 4.53 (s, 1H); 4.48-4.28 (m, 2H); 4.00-3.88 (m, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.50-3.20 (m, 10H); 2.90-2.50 (m, 4H); 2.12-2.00 (m, 1H); 1.95-1.40 (m, 6H)。

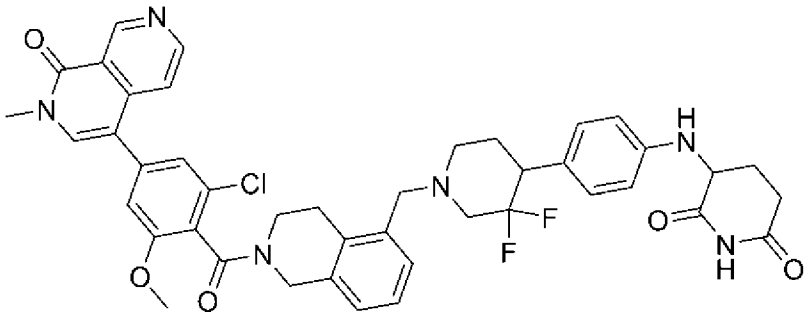
【1145】 **化合物235**係按照**化合物234**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.25-6.92 (m, 6H), 6.65-6.53 (m, 2H), 4.85-4.77 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71(s, 1H) 3.62 (s, 3H), 3.50-3.39 (m, 5H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.73-2.55 (m, 3H),

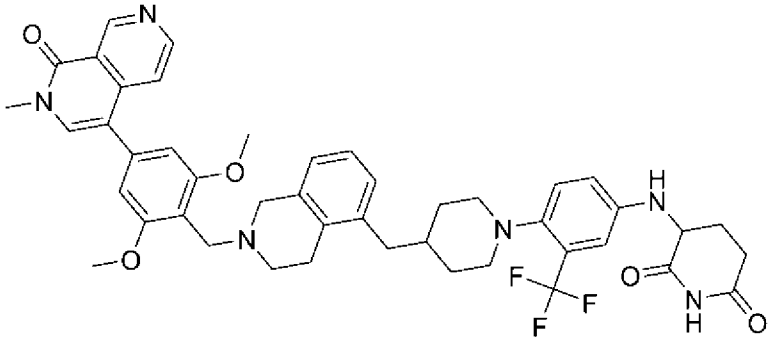
2.07-2.05 (m, 1H), 1.90-1.59 (m, 6H);LCMS (ES^+): m/z 777.47 $[M+H]^+$

【1146】 **化合物236**係按照**化合物234**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.70-2.15 (m, 4H); 2.50-2.60 (m, 1H); 2.66-2.78 (m, 1H); 2.90-3.30 (m, 8H); 3.62 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 3.87 (s, 3H); 4.34-4.42 (m, 1H); 4.42-4.48 (m, 1H); 4.84-4.94 (m, 1H); 6.60-6.65 (m, 2H); 6.96-7.30 (m, 7H); 7.62-7.65 (m, 1H); 8.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H); 8.72-8.80 (s, 1H); 9.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H); 10.78 (s, 1H)。LCMS (ES^+): m/z 795.20 $[M+H]^+$

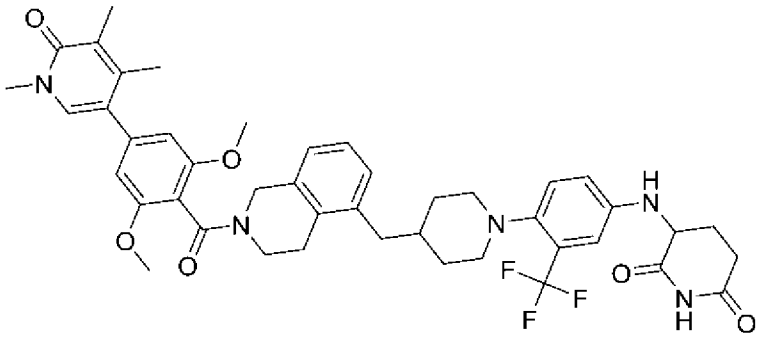
【1147】 **化合物237**係按照**化合物234**之合成來製備。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.64 (bs, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.91 (m, 4H), 6.15 (bs, 1H), 4.45-4.34 (m, 5H), 3.90 (s, 6H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.81-2.63 (m, 3H), 2.61-2.54 (m, 5H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 3H), 1.37 (m, 2H)。LCMS (ES^+): m/z 809.48

$[M+H]^+$。

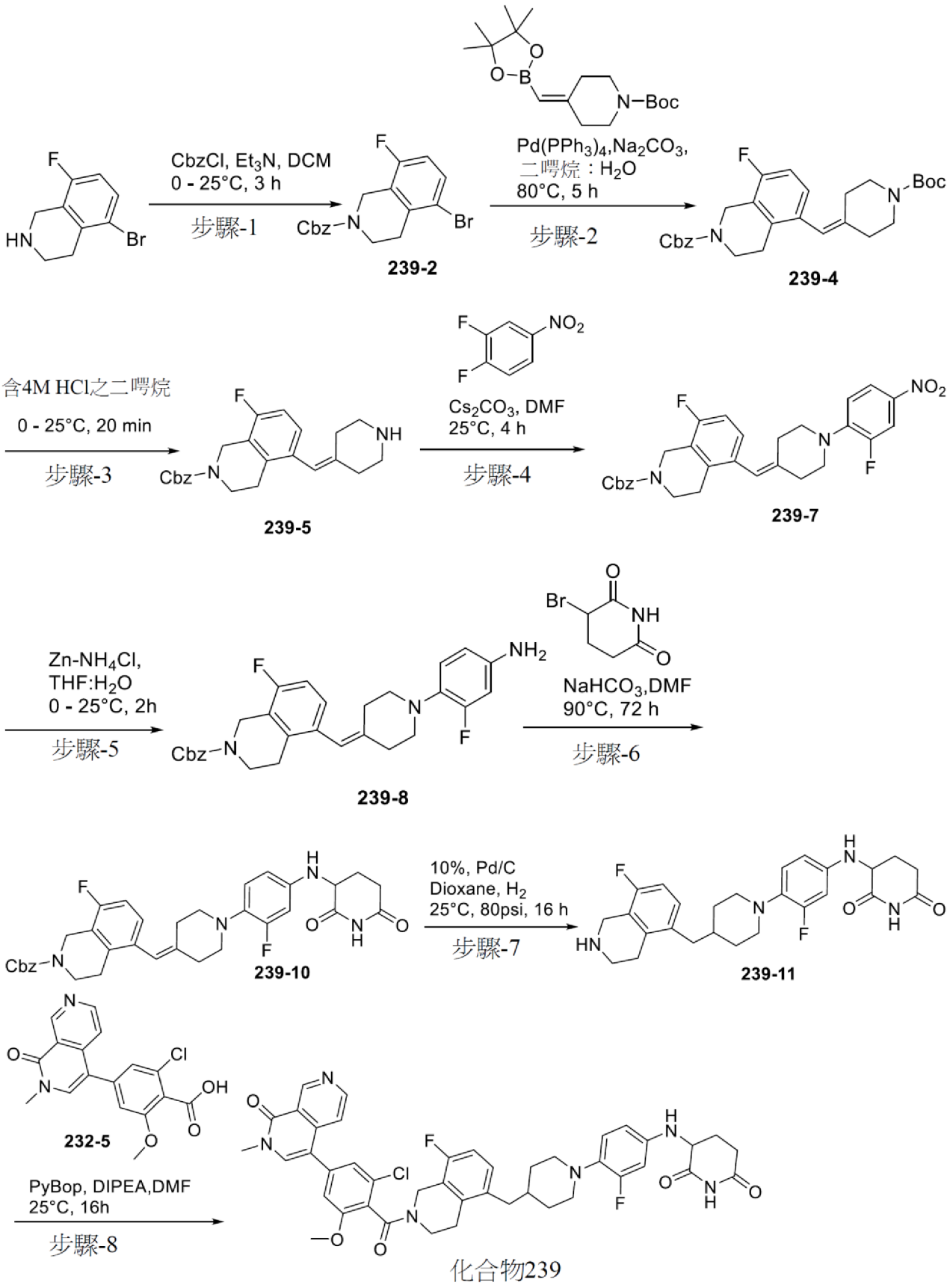
【1148】 **化合物238**係按照**化合物234**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.23 (m, 4H), 6.91-6.79 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 24.0 Hz, 2H), 6.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.36-4.31 (m, 2H), 3.85 (t, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.47 (m, 3H), 3.43 (m, 1H), 2.84-2.53 (m, 10H), 2.10-2.06 (m, 7H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.59 (m, 3H), 1.35 (m, 2H)。LCMS (ES^+): m/z 800.24 $[M+H]^+$。

【1149】

化合物239之合成：


CbzCl, Et3N, DCM
0 - 25°C, 3 h
步驟-1
239-2
Pd(PPh3)4,Na2CO3,
二噁烷：H2O
80°C, 5 h
步驟-2
239-4
含4M HCl之二噁烷
0 - 25°C, 20 min
步驟-3
239-5
Cs2CO3, DMF
25°C, 4 h
步驟-4
239-7
Zn-NH4Cl,
THF:H2O
0 - 25°C, 2h
步驟-5
239-8
NaHCO3,DMF
90°C, 72 h
步驟-6
239-10
10%, Pd/C
Dioxane, H2
25°C, 80psi, 16 h
步驟-7
239-11
232-5
PyBop, DIPEA,DMF
25°C, 16h
步驟-8
化合物239

步驟-1：在0℃下向5-溴-8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉(3 g，13.04 mmol)於DCM (10 mL)中之經攪拌溶液中依序添加吡啶(0.721 g，9.13 mmol)及氯甲酸苯甲酯(1.78 g，10.43 mmol)且使其在室溫下攪拌3 h，同時藉由TLC監測。反應完成後，將反應混合物倒於冷碳酸氫鈉溶液(50 mL)上且分離有機層。用DCM (100 mL×2)萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在旋轉式蒸發器上濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析(矽膠100至200目)，用0至7%石油醚:乙酸乙酯之梯度溶離進行溶離來純化所得粗物質，得到呈無色液體狀之5-溴-8-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯**2** (2.8 g，56.01%產率，94.96%純度)。LCMS (ES^+): m/z 364.15 $[M+H]^+$

【1150】 **步驟-2**：在氬氣氛圍下，於室溫向5-溴-8-氟-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸苯甲酯**2** (2.8 g，7.69 mmol)於1,4二噁烷(50 mL)及水(10 mL)中之經攪拌溶液中添加4-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)亞甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.48 g，7.69 mmol)，接著添加碳酸鉀(2.66 g，19.22 mmol)。將反應混合物反覆地用氬氣脫氣且在氬氣氛圍下一次性添加$Pd(PPh_3)_4$ (355.35 mg，0.307 mmol)。在80℃下加熱反應混合物5 h，同時藉由LCMS及TLC監測。完成後，使反應混合物冷卻至室溫，經由矽藻土床過濾且用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。濃縮濾液，且將所得粗物質用乙酸乙酯(100 mL)溶解且用水(2×50 mL)洗滌，接著用鹽水(1×50 mL)洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥，濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析(矽膠100至200目及用8%至10% EtOAc:石油醚溶離之產物)來純化粗物質，得到呈棕色膠質固體之5-((1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-亞基)甲基)-8-氟-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸苯甲酯**239-4** (2 g，48.72%產率，90%純度)。

LCMS (ES^+): m/z $[M+Na]^+$ 503 (M-100片段主導)。

【1151】 **步驟-3**：在0℃下向5-[(1-三級丁氧基羰基-4-亞哌啶基)甲基]-8-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯**239-4** (2 g，4.16 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之經攪拌溶液中添加含4M HCl之二噁烷(1.52 g，41.62 mmol)且使其在室溫下攪拌20 min，同時藉由TLC監測反應。反應完成後，在減壓下蒸發揮發物。將固體與甲苯(10 mL)共蒸發，隨後用二乙醚(20 mL×2)濕磨。傾析二乙醚且在真空下乾燥所得固體，得到呈灰白色固體之8-氟-5-(4-亞哌啶基甲基)-3, 4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯.HCl鹽**239-5** (1.7 g，88.18%產率，96.62%純度)。LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$ 381.62

【1152】 **步驟-4**：向化合物8-氟-5-(4-亞哌啶基甲基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯(1.8 g，4.73 mmol)於DMF (20 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(3.08 g，9.46 mmol)且使其攪拌15分鐘，之後添加1,2-二氟-4-硝基-苯(0.752 g，4.73 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌4 h，同時藉由TLC監測。在反應完成之後，向反應混合物中添加冰冷的水且用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由管柱層析(矽膠100至200目，0至7% EtOAc:石油醚梯度溶劑)純化粗物質，得到呈黃色膠質液體之8-氟-5-[[1-(2-氟-4-硝基-苯基)-4-亞哌啶基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯**239-7** (1.3 g，49.71%產率，94%純度)。LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$381.62

【1153】 **步驟-5**：向8-氟-5-[[1-(2-氟-4-硝基-苯基)-4-亞哌啶基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯**239-7** (1.3 g，2.50 mmol)於甲醇(5 mL)、THF (5 mL)及水(10 mL)中之經攪拌溶液中添加鋅粉末(1.64 g，

25.02 mmol)。在0℃下冷卻反應混合物且分批添加氯化銨(2.01 g，37.53 mmol)，且在室溫下攪拌2 h，同時藉由TLC及LCMS監測。完成後，經矽藻土床過濾反應混合物且濃縮濾液，且藉由管柱層析，使用(矽膠100至200目，0至20% EtOAc:石油醚梯度溶劑)純化粗化合物，得到呈黃色固體之5-[[1-(4-胺基-2-氟-苯基)-4-亞哌啶基]甲基]-8-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯(1 g，1.94 mmol，77.55%產率，95%純度)。LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$490.52。

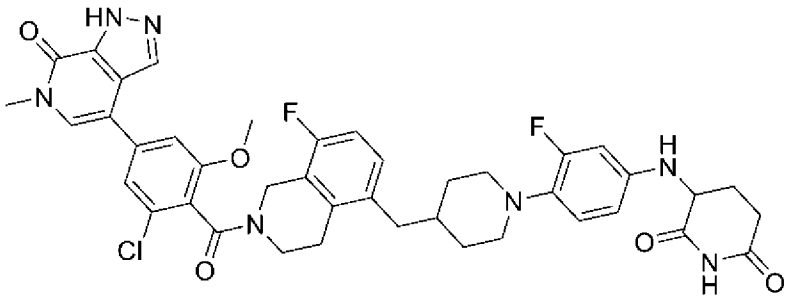
【1154】 **步驟-6**：向5-[[1-(4-胺基-2-氟-苯基)-4-亞哌啶基]甲基]-8-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯**239-8** (1 g，2.04 mmol))於DMF (30 mL)中之經攪拌溶液中添加3-溴哌啶-2,6-二酮(注意：在各24h之後在三批中將其各以4當量添加) (4.71 g，24.51 mmol)、$NaHCO_3$ (2.06 g，24.51 mmol)，且在90℃下攪拌72 h，同時藉由LCMS及TLC監測反應。72h之後，用冰冷水(100 mL)淬滅反應物且用EtOAc (3×150 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，且濃縮，得到粗化合物，且藉由(矽膠100至200目及用0至50%乙酸乙酯於石油醚中之梯度溶離進行溶離之產物)管柱層析來純化，得到呈藍色固體之5-[[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]-4-亞哌啶基]甲基]-8-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯**239-10** (0.85 g，63.04%產率，91%純度)。LCMS (ES^+): m/z 601.62 $[M+H]^+$。

【1155】 **步驟-7**：向5-[[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]-4-亞哌啶基]甲基]-8-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯**239-10** (0.1 g，0.166 mmol)於二噁烷(15 mL)中之經攪拌溶液中添加10%濕鈀/碳(88.59 mg，0.832 mmol)。在氫氣氛圍下在室溫下在具有80 psi壓力之鋼

反應釜中攪拌反應混合物16 h，同時藉由TLC及LCMS監測。反應完成後，經由矽藻土床過濾反應混合物且用乙酸乙酯及THF混合物(1:1) (20 mL)洗滌。濃縮濾液，得到粗產物，其用二乙醚(5 mL×2)濕磨。將二乙醚傾析且乾燥，得到呈灰白色固體之3-((3-氟-4-(4-((8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)胺基)哌啶-2,6-二酮**239-11** (0.07 g，0.109 mmol，62.51%產率，88.9%純度)。LCMS (ES^+): m/z 469.36 $[M+H]^+$

【1156】 **步驟-8**：在N_2下向3-[3-氟-4-[4-[(8-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)甲基]-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮**239-11** (0.08 g，0.170 mmol)於無水DMF (3 mL)中之經攪拌溶液中添加N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(66.20 mg，0.512 mmol)且使其升溫至室溫。添加2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-萘啶-4-基)苯甲酸(58.86 mg，0.170 mmol)及 PyBOP (106.62 mg，0.204 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16h，同時藉由TLC及LCMS監測。完成後，在減壓下濃縮反應混合物以獲得粗殘餘物，且其藉由製備型HPLC純化，得到呈棕色固體之3-[4-[4-[[2-[2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-萘啶-4-基)苯甲醯基]-8-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-5-基]甲基]-1-哌啶基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮.TFA鹽**化合物239** (43 mg，0.0460 mmol，26.95%產率，97.31%純度)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.76 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.60 (q, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 5.4 Hz, 1H), 7.26-6.96 (m, 6H), 6.58-6.49 (m, 2H), 4.84 (q, J = 19.5 Hz, 2H), 4.40-4.32 (m, 2H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.54-3.42 (m, 8H), 3.17-2.67 (m, 5H), 2.07-2.05 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 2H)LCMS (ES^+): m/z 795.54 $[M+H]^+$

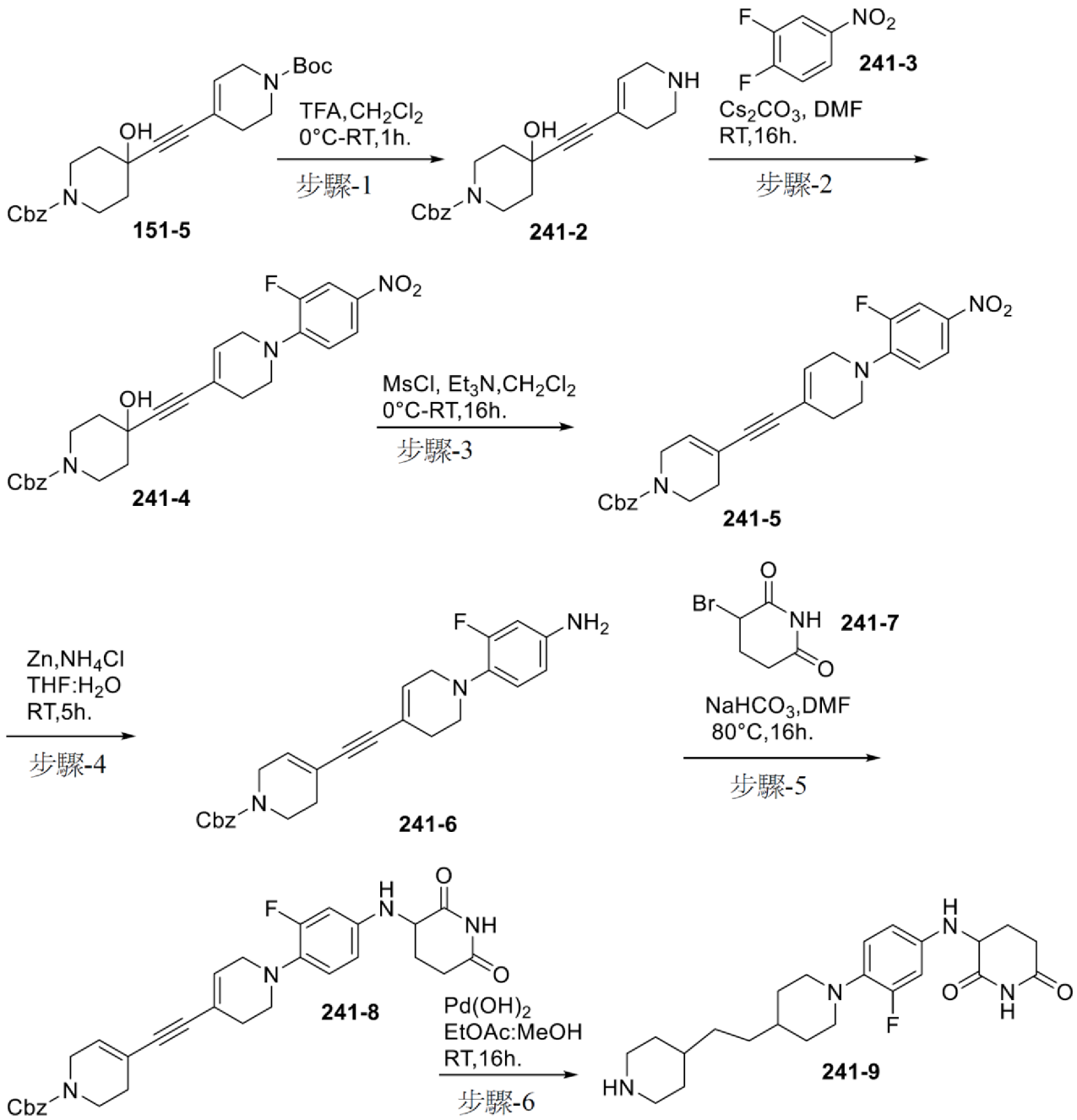
【1157】 **化合物240**係按照**化合物239**之合成來製備。

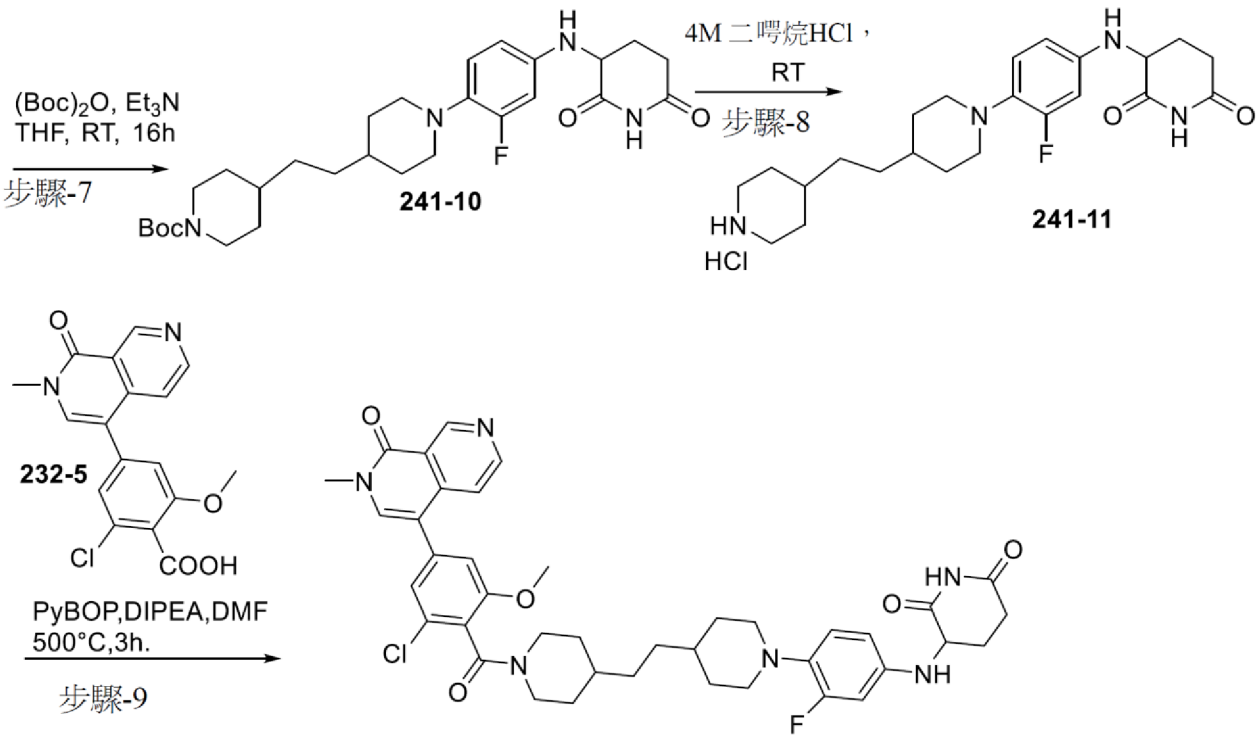


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.31 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38-6.95 (m, 5H), 6.67-6.40 (m, 2H), 7.04 (m, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 38.6 Hz, 1H), 4.82 (q, *J* = 20.7 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.28 (bs, 1H), 3.99-3.77 (m, 10H), 3.49-3.16 (m, 4H), 2.90-2.57 (m, 4H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.88-1.47 (m, 6H)。LCMS (ES$^+$): m/z 784.58 $[M+H]^+$

【1158】

化合物241之合成：


Boc
N
OH
N
Cbz
151-5
TFA,CH2Cl2
0°C-RT,1h.
步驟-1
NH
OH
N
Cbz
241-2
F
NO2
F
241-3
Cs2CO3, DMF
RT,16h.
步驟-2
F
NO2
N
OH
N
Cbz
241-4
MsCl, Et3N,CH2Cl2
0°C-RT,16h.
步驟-3
F
NO2
N
N
Cbz
241-5
Zn,NH4Cl
THF:H2O
RT,5h.
步驟-4
F
NH2
N
N
Cbz
241-6
O
Br
NH
O
241-7
NaHCO3,DMF
80°C,16h.
步驟-5
H
N
O
F
N
NH
O
N
Cbz
241-8
Pd(OH)2
EtOAc:MeOH
RT,16h.
步驟-6
H
N
N
F
O
N
O
HN
241-9



化合物241

步驟-1：在0℃下向4-[2-(1-苯甲氧基羰基-4-羥基-4-哌啶基)乙炔基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯**151-5** (5 g，11.35 mmol)於CH_2Cl_2 (30 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(25.88 g，227.00 mmol)且在室溫下攪拌1 h，同時藉由TLC及LCMS監測。1h之後，將反應混合物濃縮至乾燥。用二乙醚(2×40 ml)濕磨粗化合物，得到呈棕色固體之4-羥基-4-[2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)乙炔基]哌啶-1-甲酸苯甲酯.TFA鹽**241-2** (5 g，8.80 mol，77.55%產率，80%純度)。LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$ 341.32。

【1159】 **步驟-2**：向4-羥基-4-[2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)乙炔基]哌啶-1-甲酸苯甲酯**241-2** (8 g，23.50 mmol)於DMF (40 mL)中之經攪拌溶液中添加1,2-二氟-4-硝基-苯(3.36 g，21.15 mmol)、碳酸銫(30.63 g，94.00 mmol)且在室溫下攪拌16h，同時藉由LCMS及TLC監測。16h之後，用冰冷水(100 mL)淬滅反應物且用EtOAc (3×50 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗化合物。藉由(矽膠100至200目，

40%乙酸乙酯/石油醚)管柱層析來純化粗化合物，得到呈淡黃色半固體之4-[2-[1-(2-氟-4-硝基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]乙炔基]-4-羥基-哌啶-1-甲酸苯甲酯**241-4** (4 g，7.26 mmol，30.88%產率，87%純度)。LCMS (ES+): m/z $[M+H]^+$480.24。

【1160】 步驟-3：在0℃下向4-[2-[1-(2-氟-4-硝基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]乙炔基]-4-羥基-哌啶-1-甲酸苯甲酯**241-4** (4 g，8.34 mmol)於CH_2Cl_2 (40 mL)中之經攪拌溶液中添加Et_3N (2.53 g，25.03 mmol)、甲基磺醯氯(0.955 g，8.34 mmol)，且在室溫下攪拌16h，同時藉由TLC及LCMS監測。16h之後，用$NaHCO_3$飽和溶液(30 ml)淬滅反應混合物且用EtOAc (3×50 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗物質，其藉由(矽膠100至200目，20%乙酸乙酯/石油醚)管柱層析來純化，得到呈黃色固體之4-[2-[1-(2-氟-4-硝基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]乙炔基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯**241-5** (2.5 g，3.95 mmol，47.41%產率，73%純度)。LCMS (ES+): m/z $[M+H]^+$ 462.19。

【1161】 步驟-4：在室溫下一次性向4-[2-[1-(2-氟-4-硝基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]乙炔基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯**241-5** (2.5 g，5.42 mmol)於THF (20 mL)及水(10 mL)中之經攪拌溶液中添加鋅粉(2.83 g，43.34 mmol)，接著在室溫下分批添加氯化銨(2.32 g，43.34 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物5 h，同時藉由TLC監測。5h之後，經由矽藻土床濾出反應混合物，且用甲醇(20 mL)洗滌。濃縮濾液，且用冰冷水(50 mL)溶解殘餘物質並用EtOAc (2×100 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗化合物，其藉由(矽膠100至200目，20%乙酸乙酯/石油醚)管柱層析來純化，得到呈黃色半固體之4-[2-[1-(4-

胺基-2-氟-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]乙炔基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯**241-6** (1.2 g，2.36 mmol，43.64%產率，85%純度)。LCMS (ES^+): m/z 432.24 $[M+H]^+$。

【1162】 **步驟-5**：向4-[2-[1-(4-胺基-2-氟-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]乙炔基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯**241-6** (1.1 g，2.55 mmol)於DMF (8 mL)中之經攪拌溶液中添加3-溴哌啶-2,6-二酮**7** (1.47 g，7.65 mmol)、$NaHCO_3$ (0.856 g，10.2 mmol)且在80℃下攪拌16h，同時藉由LCMS及TLC監測。16h之後，將反應物用冰冷水(20 mL)淬滅且用EtOAc (3×50 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗化合物。藉由(矽膠100至200目，20%乙酸乙酯/石油醚)管柱層析來純化粗化合物，得到呈棕色半固體之4-[2-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]乙炔基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯**241-8** (1.1 g，1.68 mmol，66.01%產率，83%純度)。LCMS (ES^+): m/z 543.66 $[M+H]^+$。

【1163】 **步驟-6**：將4-[2-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]乙炔基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯**241-8** (0.5 g，0.921 mmol)於甲醇(7 mL)及乙酸乙酯(7 mL)中之經攪拌混合物脫氣10分鐘，接著添加20 wt.%氫氧化鈀/碳50%水 (0.129 g,0.921 mmol)及HCl (0.034g, 0.921 mmol)。將反應混合物再次脫氣且在室溫下在鋼反應釜中在氫氣壓力(在90Psi下)下攪拌16 h。藉由TLC及LCMS監測反應進展。反應完成後，經由矽藻土床過濾反應混合物且用甲醇(20 ml)洗滌。在真空下移除濾液，得到呈灰色固體之3-[3-氟-4-[4-[2-(4-哌啶基)乙基]-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮241-9 (0.3 g，0.518 mmol，

56.28%產率，72%純度)。LCMS (ES^+): m/z 417.82 $[M+H]^+$。

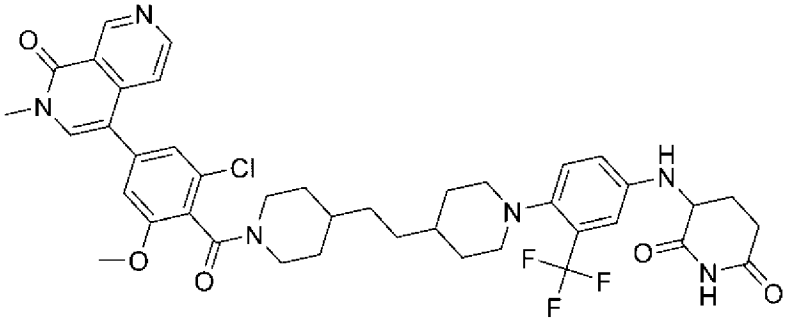
【1164】 **步驟-7**：在0℃下向3-[3-氟-4-[4-[2-(4-哌啶基)乙基]-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮**241-9** (0.7 g，1.68 mmol)於THF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.260 g，2.02 mmol)及DMAP (0.002 g，0.017 mmol)以及二碳酸二-三級丁酯(0.55g, 2.52 mmol)，使其在室溫下攪拌16h，同時藉由LCMS及TLC監測。16h之後，用水(20 ml)稀釋反應物質且用乙酸乙酯(3×30 ml)萃取，且將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗化合物，其藉由(矽膠230至400目，30%乙酸乙酯/石油醚)管柱層析來純化，得到呈灰色固體之4-[2-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]-4-哌啶基]乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**241-10** (0.200 g，0.340 mmol，20.27%產率，88%純度)。LCMS (ES^+): m/z 517.32 $[M+H]^+$。

【1165】 **步驟-8**：在0℃下向4-[2-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]-4-哌啶基]乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**241-10** (0.700 g，1.35 mmol)於1,4二噁烷(2 ml)中之經攪拌溶液中添加含4M HCl之1,4二噁烷(3 mL)，且在室溫下攪拌，同時藉由TLC及LCMS監測。2h之後，將反應混合物濃縮至乾燥。用二乙醚(2×20 ml)濕磨粗化合物，得到3-[3-氟-4-[4-[2-(4-哌啶基)乙基]-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮.HCl鹽**241-11** (0.200 g，0.393 mmol，29.00%產率，89%純度)灰色固體。LCMS (ES^+): m/z 417.44 $[M+H]^+$

【1166】 **步驟-9**：在0℃下向3-[3-氟-4-[4-[2-(4-哌啶基)乙基]-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮.HCl **241-11** (0.100 mg，0.240 mmol)於無水DMF (3 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.109 g，0.840 mmol)，且攪

拌反應混合物5 min。向反應混合物中添加2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-啶啶-4-基)苯甲酸(0.083 g，0.240 mmol)且再攪拌反應混合物5 min。添加PyBOP (0.125 g，0.240 mmol)且在500℃下攪拌反應混合物3 h，同時藉由LCMS監測反應。3h之後，使用genvac蒸發大部分DMF且藉由製備型HPLC純化粗化合物，得到呈淡粉色固體之3-[4-[4-[2-[1-[2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-啶啶-4-基)苯甲醯基]-4-哌啶基]乙基]-1-哌啶基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮TFA鹽**化合物241** (0.0658 g，0.082 mol, 92.9%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 6.82 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.10-2.98 (m, 3H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.55-2.54 (m, 3H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.80-1.64 (m, 5H), 1.49-0.90 (m, 11H)。LCMS (ES$^+$): m/z 743.48 [M+H]$^+$

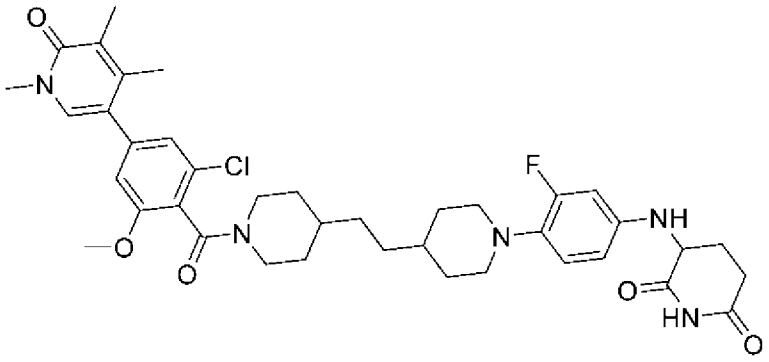
【1167】**化合物242**係按照**化合物241**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.37-4.35 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H),

3.60 (s, 3H), 3.02-2.56 (m, 7H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.91-1.50 (m, 6H), 1.27 (bs, 1H), 1.24-1.06 (m, 10H)。LCMS (ES+): m/z 793.39 $[M+H]^+$

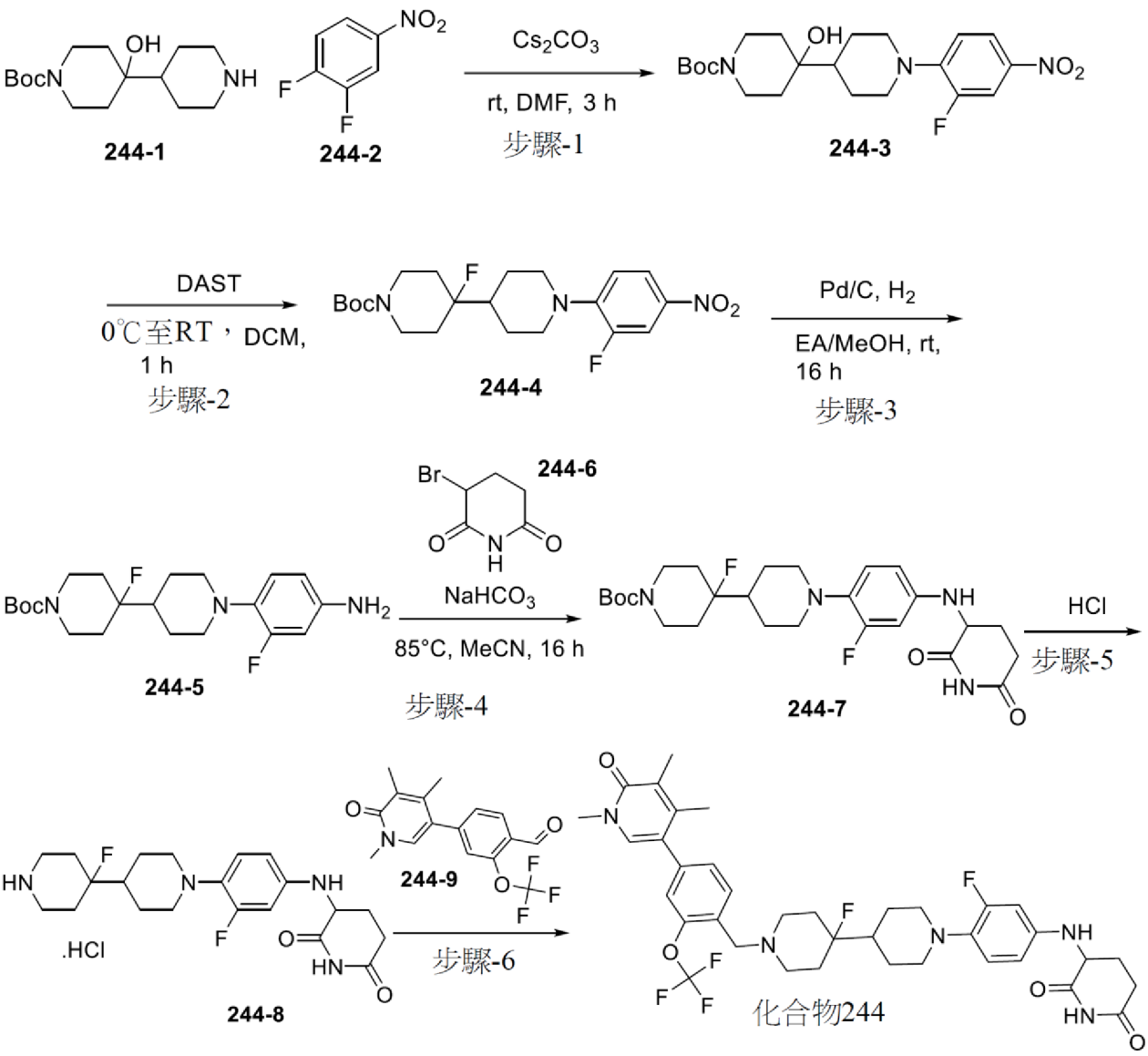
【1168】 **化合物243**係按照**化合物234**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.02-6.96 (m, 3H), 6.55-6.49 (m, 2H), 4.51 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.31 (bs, 1H), 3.81 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 3.45 (s, 8H), 2.98-2.67 (m, 4H), 2.06 (d, *J* = 4.2 Hz, 7H), 1.90-1.01 (m, 15H)。LCMS (ES^+): m/z 720.50 $[M+H]^+$

【1169】

化合物244之合成：



步驟1：首先將1,2-二氟-4-硝基-苯(2.24 g，14.07 mmol，1.55 mL)溶於DMF (68.77 mL)中，之後在室溫下添加碳酸銫(4.58 g，14.07 mmol)，接著添加4-羥基-4-(4-哌啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(4 g，14.07 mmol)，且攪拌混合物3h。反應完成後，將H_2O (100 mL)添加至混合物中，形成黃色沈澱。用冰水冷卻燒瓶20分鐘，之後濾出沈澱且用大量水洗滌，接著用己烷洗滌。將黃色粉末乾燥且不經進一步純化即用於下一步驟。產率- 5.03 g, 84%;**L**CMS (ES^+): m/z 424.3 $[M+H]^+$

【1170】 **步驟2**：首先將4-[1-(2-氟-4-硝基-苯基)-4-哌啶基]-4-羥基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(684 mg，1.62 mmol)溶於DCM (7.82 mL)中且冷卻

至0℃，之後逐滴添加DAST (312.42 mg，1.94 mmol，256.09 μL)且繼續攪拌15分鐘，之後使混合物升溫至室溫。在攪拌1小時之後，用碳酸氫鈉飽和溶液淬滅混合物，之後用EA (20 mL×2)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，之後過濾且濃縮，得到殘餘物，其經由急驟管柱層析(己烷/EA高達80%)純化，得到呈固體之產物。產率- 221 mg, 32%;**L**CMS (ES^+): m/z 426.4 $[M+H]^+$。

【1171】 **步驟3**：首先在將4-氟-4-[1-(2-氟-4-硝基-苯基)-4-哌啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(204 mg，479.47 μmol)溶於EA (1.82 mL)及甲醇(1.82 mL)中，之後添加無水10% 487型鈀/碳(51.03 mg，479.47 μmol)。用H_2氣球淨化氛圍且使混合物在室溫下攪拌16小時。反應完成後，經由矽藻土墊過濾混合物且用EA/MeOH洗滌。濃縮濾液，得到呈產物形式之灰白色固體，其不經進一步純化即用於下一步驟中。產率- 154 mg, 81%;**L**CMS (ES^+): m/z 396.4. $[M+H]^+$

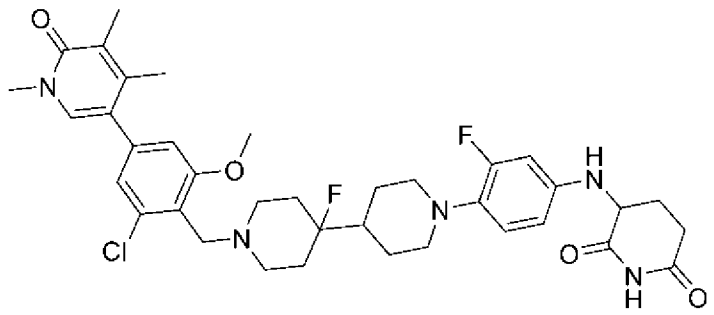
【1172】 **步驟4**：首先將3-溴哌啶-2,6-二酮(100.01 mg，520.88 μmol)及4-[1-(4-胺基-2-氟-苯基)-4-哌啶基]-4-氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(103 mg，260.44 μmol)溶於MeCN (5.18 mL)中，之後一次性添加碳酸氫鈉(65.64 mg，781.32 μmol，30.39 μL)且在攪拌下將混合物加熱至85℃持續16小時。反應完成後，濃縮混合物，得到殘餘物且經由急驟管柱層析(DCM/MeOH，高達15%)純化，得到呈灰白色固體之產物。產率- 104 mg, 78%;**L**CMS (ES^+): m/z 507.4 $[M+H]^+$。

【1173】 **步驟5**：首先在室溫下使4-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]-4-哌啶基]-4-氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(104 mg，205.30 μmol)懸浮於HCl (4 M，1.03 mL)中，且攪拌2小時，同時經由LCMS監

測。在反應完成後，將混合物濃縮至粗固體，使其再懸浮於甲苯中，濃縮至乾燥，接著再懸浮於已烷中且最終濃縮為HCl鹽，其不經進一步純化即用於後續步驟中。產率- 90 mg, 100%;LCMS (ES^+): m/z 407.3 $[M+H]^+$。

【1174】**步驟6**：在室溫下向2-(三氟甲氧基)-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯甲醛(31.58 mg，97.08 μmol)及**244-6** (43 mg，97.08 μmol)溶於1,2-DCE (0.1 M)中之混合物中添加三乙胺(19.65 mg，194.16 μmol，27.06 μL)，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(30.86 mg，145.62 μmol)，之後在室溫下或85下攪拌2至16 h。反應完成後，將混合物濃縮為殘餘物，且經由逆相急驟管柱層析(水/MeCN 1:0至1:1，0.1% TFA)純化，且凍乾，得到呈TFA鹽形式之**化合物244** (27 mg，31.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (q, J = 1.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 14.8, 2.5 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.30 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.40 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 13.9 Hz, 6H), 2.97 - 2.52 (m, 4H), 2.05 (d, J = 6.3 Hz, 10H), 2.00 - 1.41 (m, 5H)。LCMS (ES^+): m/z 716.6 $[M+H]^+$。

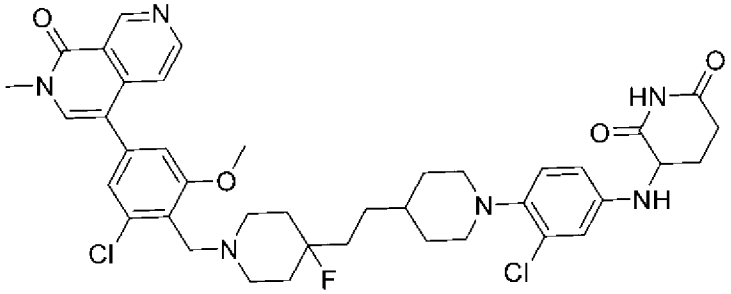
【1175】**化合物245**係按照**化合物244**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.38 (d, J = 74.0 Hz,

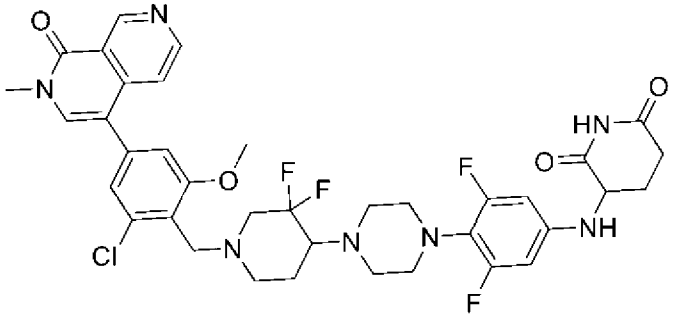
1H), 7.58 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 6.49 - 6.32 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.29 (dd, *J* = 11.6, 4.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.47 (s, 5H), 3.31 (d, *J* = 17.0 Hz, 5H), 2.95 - 2.52 (m, 3H), 2.07 (d, *J* = 5.8 Hz, 10H), 1.92 - 1.19 (m, 7H)。LCMS (ES^+): m/z 696.5 $[M+H]^+$。

【1176】 **化合物246**係按照**化合物151**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 24 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.61 (d, *J* = 18.4 Hz, 5H), 3.04 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 2.69-2.58 (m, 4H), 2.37-2.32 (m, 4H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.87-1.62 (m, 10H), 1.42-1.26 (m, 4H)。LCMS (ES^+): m/z 763.13$[M+H]^+$。

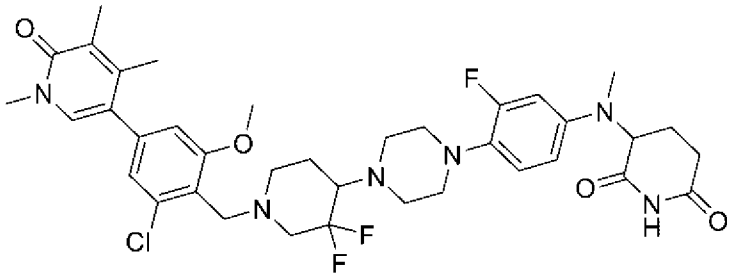
【1177】 **化合物247**係按照**化合物244**之合成來製備。



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.70-1.90 (m, 3H); 2.00-2.10 (m, 1H); 2.24-2.34 (m, 1H); 2.38-2.44 (m, 1H); 2.55-2.60 (m, 1H); 2.66-3.04

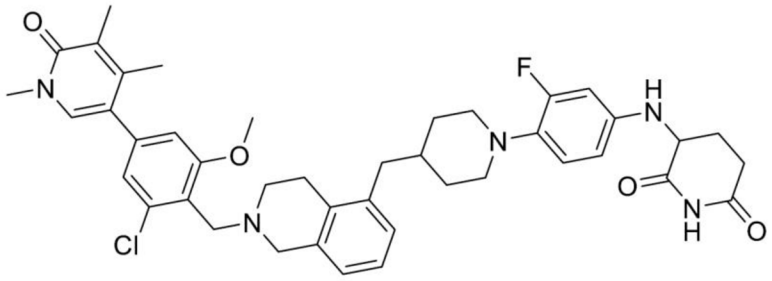
(m, 12H); 3.59 (s, 3H); 3.69 (s, 2H); 3.87 (s, 3H); 4.26-4.36 (m, 1H); 6.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 6.32 (d, J = 12 Hz, 1H); 7.11 (s, 1H); 7.17 (s, 1H); 7.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H); 7.94 (s, 1H); 8.74 (d, J = 5.6 Hz, 1H); 9.45 (s, 1H); 10.80 (s, 1H)。LCMS (ES^+): m/z 756.12 $[M+H]^+$。

【1178】 **化合物248**係按照**化合物244**之合成來製備。

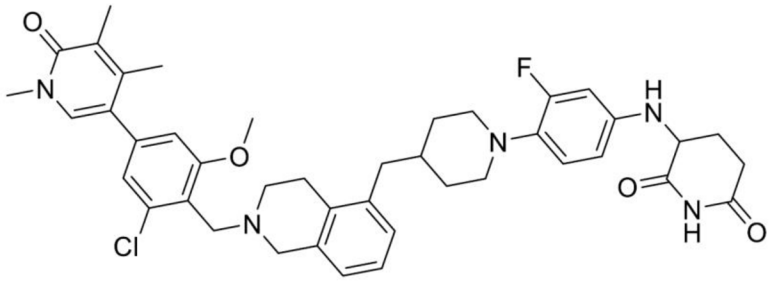


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.03-6.90 (m, 3H), 6.70 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.83-4.78 (m, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.45 (s, 3H), 3.27-3.05 (m, 11H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 7H), 1.86-1.83 (m, 2H)。LCMS (ES^+): m/z 729.38 $[M+H]^+$。

【1179】 **化合物249及化合物250**係按照**化合物105**之合成，接著進行SFC分離來製備。



異構體1



異構體2

【1180】

製備型條件管柱/尺寸：

管柱/尺寸: Chiralpak-ASH (30*250) mm

5u % CO_2: 60% % 共溶劑: 40% (0.2% 7M甲醇氨溶液/ACN:MeOH)

總流量: 100.0 g/min

背壓: 100巴，溫度: 30℃，UV：220 nm，溶解度：溶解度

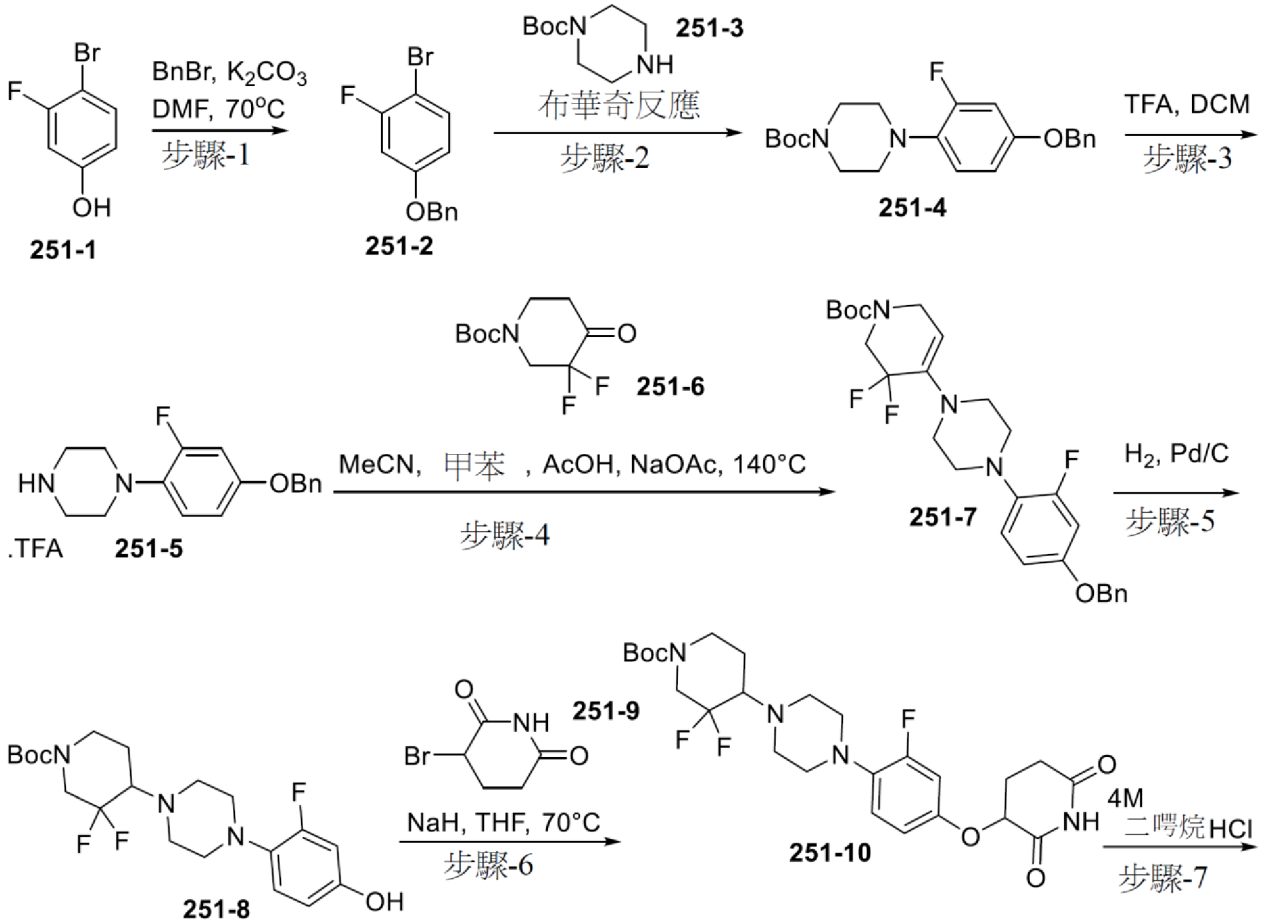
異構體1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.78 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.08-6.95 (m, 2H), 6.82 (bs, 1H), 6.53 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.53-4.47 (m, 4H), 4.26 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.16-3.08 (m, 6H), 2.71-2.58 (m, 4H), 2.08 (s, 3 H), 2.06 (s, 3H), 1.86 - 1.60 (m, 4H), 1.50-1.41 (m, 2H)。LCMS (ES^+): m/z 740.05 $[M+H]^+$。

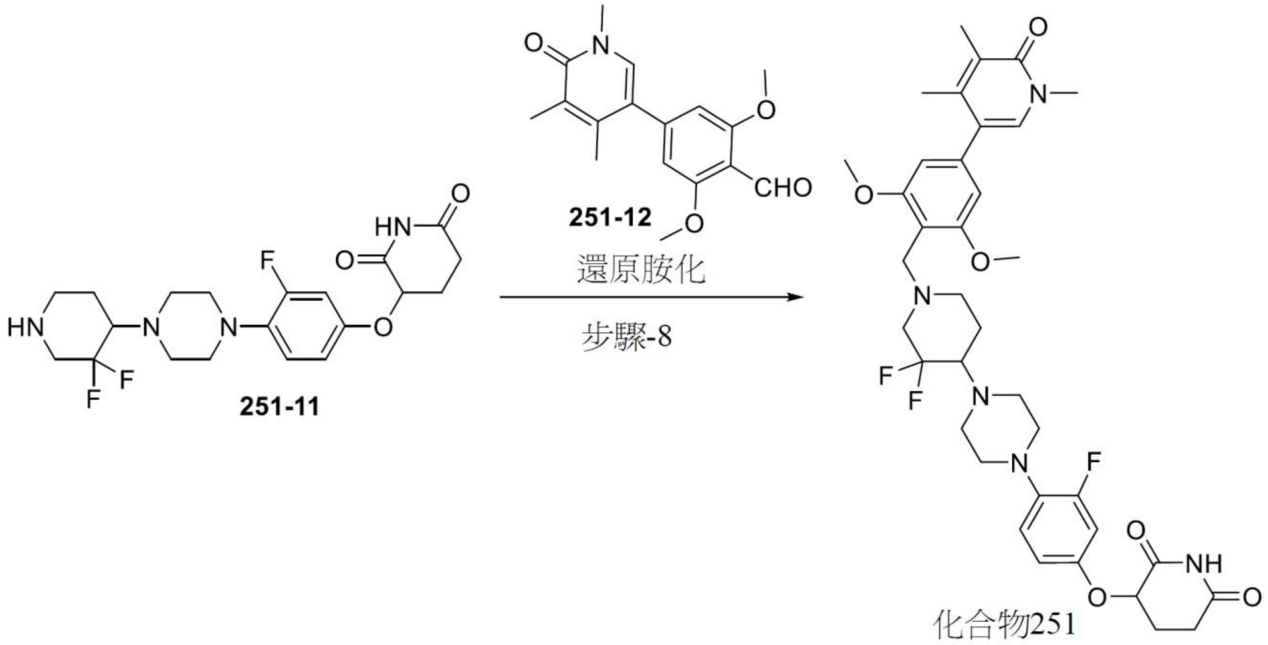
異構體2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.78 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.10-7.08 (m,

2H), 6.96 (bs, 1H), 6.52 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.53-4.51 (m, 4H), 4.27 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.29-3.06 (m, 6H), 2.76-2.58 (m, 4H), 2.08 (s, 3 H), 2.06 (s, 3H), 1.90 - 1.81 (m, 4H), 1.70-1.67 (m, 1H). LCMS (ES^+): m/z 740.35 $[M+H]^+$。

【1181】

化合物251之合成：





步驟-1：在室溫下向化合物4-溴-3-氟苯酚(10 g，52.36 mmol)於DMF (80 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀顆粒(14.47 g，104.71 mmol，6.32 mL)及苯甲基溴(9.85 g，57.59 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物20分鐘，且隨後在70℃下攪拌40分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，隨後將水添加至反應混合物，且用乙酸乙酯萃取所得溶液。用水洗滌有機層且隨後用飽和鹽水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮，得到棕色液體產物4-苯甲氧基-1-溴-2-氟-苯(14.5 g，88%產率)。

【1182】**步驟-2**：在微波小瓶中，將三級丁醇鈉(0.855 g，8.89 mmol)於溶劑THF (10 mL)及甲苯(10 mL)之混合物中之經攪拌溶液用氬氣吹掃5分鐘。向此溶液中添加4-(苯甲氧基)-1-溴-2-氟苯(1 g，3.56 mmol)及**化合物3** (0.861 g，4.62 mmol)且用氬氣吹掃10分鐘。向此反應混合物中添加XPhos Pd G2 (0.280 g，0.355 mmol)且在100℃下用微波照射30分鐘。藉由LCMS及TLC監測反應進展。反應完成後，真空濃縮反應混合物且藉由管柱層析(Davisil矽膠，0至8%乙酸乙酯及石油醚作為溶離劑)純化粗化合物，得到純黃色固體產物4-(4-苯甲氧基-2-氟-苯基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(0.5 g，1.18 mmol，33%產率)。在微波中重複規模為1 g之4-苯甲

氧基-1-溴-2-氟-苯之五個或多於五個相同反應，得到2.5 g之純產物。

【1183】 **步驟-3**：在0℃下向化合物4-苯甲氧基-1-溴-2-氟-苯(2.8 g，7.25 mmol)於DCM (30 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (9.91 g，86.94 mmol，6.70 mL)且在室溫下攪拌反應混合物2小時。藉由LCMS監測反應進展。反應完成後，將反應混合物真空濃縮且與乙腈(5 mL×2)、甲苯(5 mL×2)共蒸餾，得到棕色固體產物1-(4-苯甲氧基-2-氟-苯基)哌啡(2.4 g，5.65 mmol，78%產率)。

【1184】 **步驟-4**：在連接有Dean stark設備之兩頸式100 mL圓底燒瓶中，向化合物1-(4-苯甲氧基-2-氟-苯基)哌啡(2.5 g，6.24 mmol)於溶劑甲苯(25 mL)及乙腈(13 mL)之混合物中之經攪拌溶液中添加無水乙酸鈉(2.05 g，24.98 mmol，1.34 mL)且在室溫下攪拌10分鐘。向此溶液中添加化合物3,3-二氟-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.76 g，7.49 mmol)、乙酸(1.87 g，31.22 mmol，1.8 mL)及分子篩(500 mg)，隨後在120℃下加熱8小時。藉由TLC及LCMS監測反應進展。反應完成後，經由矽藻土床過濾反應物，用乙酸乙酯(25 mL×2)及乙腈(25 mL×2)洗滌。隨後真空濃縮有機層且藉由管柱層析(Davisil矽膠，0至30%乙酸乙酯及石油醚作為溶離劑)純化粗物質，得到黃色固體產物4-[4-(4-苯甲氧基-2-氟-苯基)哌啡-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.5 g，59 %產率)。

【1185】 **步驟-5**：將4-[4-(4-苯甲氧基-2-氟-苯基)哌啡-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.5 g，4.96 mmol)於乙醇(8 mL)及THF (4 mL)中之經攪拌溶液用氮氣吹掃10分鐘。在室溫下，向此溶液中添加鈀/碳、10 wt%負載(3 g，4.96 mmol)及在氫氣氛圍(填充有氫氣之橡膠氣囊)下攪拌反應混合物6小時。藉由TLC及LCMS監測反應進展。反應完成後，經由矽藻土床過濾反應混合物且用THF (25 mL×2)、乙酸乙酯(25 mL×2)洗

滌且濃縮有機層，得到棕色粗產物3,3-二氟-4-[4-(2-氟-4-羥基-苯基)哌啡-1-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.77 g，71%產率)。

【1186】 **步驟-6**：向化合物3,3-二氟-4-[4-(2-氟-4-羥基-苯基)哌啡-1-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯於THF (80 mL)中之經攪拌溶液中添加氫化鈉(於油分散液中)於礦物油中之60%分散液(0.098 g，4.26 mmol)且在70℃下攪拌30分鐘。在70℃下向此溶液逐滴添加溶於THF (5 mL)中之化合物3-溴哌啶-2,6-二酮(0.818 g，4.26 mmol)且在70℃下繼續攪拌3小時。藉由LCMS及TLC監測反應進展。反應完成後，於冰水(100 mL)中淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3×70 mL)萃取，且經硫酸鈉乾燥合併之有機層。真空濃縮有機層且藉由管柱層析(Davisili矽膠，0至60% EtOAc:石油醚)純化粗物質，得到灰白色固體產物4-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)氧基]-2-氟-苯基]哌啡-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.890 g，39%產率)。

【1187】 **步驟-7**：在0℃下，向4-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)氧基]-2-氟-苯基]哌啡-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.890 g，1.69 mmol)於DCM (20 mL)中之經攪拌溶液中添加4M二噁烷HCl (1.23 g，33.81 mmol，1.54 mL)，且在室溫下攪拌反應混合物2.5小時。藉由LCMS監測反應進展。反應完成後，將反應混合物真空濃縮且用二乙醚濕磨，得到棕色固體產物3-(4-(4-(3,3-二氟哌啶-4-基)哌啡-1-基)-3-氟苯氧基)哌啶-2,6-二酮(0.860g, 95%產率)。

【1188】 **步驟-8**：向化合物3-(4-(4-(3,3-二氟哌啶-4-基)哌啡-1-基)-3-氟苯氧基)哌啶-2,6-二酮 (0.430 g，0.929 mmol)及化合物**A** (307.92 mg，1.02 mmol)於溶劑甲醇(15 mL)與二氯化乙烯(15 mL)之混合物中的經攪拌溶液中添加無水乙酸鈉(152.41 mmol，1.86 mmol)且在室溫下攪拌10分鐘。向此溶液中添加乙酸(55.78 mg，0.929 mmol，53.13 μL)及分子

篩(0.430 g)且在70℃下攪拌5小時。此外，在室溫下將Si-CBN (0.430 g)添加至反應混合物中且在室溫下攪拌反應混合物16小時。藉由LCMS監測反應進展。反應完成後，經由矽藻土床過濾反應混合物且用二氯化乙烯與甲醇之混合物(25 mL×2)洗滌矽藻土床。真空濃縮濾液且藉由製備型HPLC純化粗化合物，得到灰白色固體**化合物251** 3-[4-[4-[1-[[2,6-二甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯基]甲基]-3,3-二氟-4-哌啶基]哌啉-1-基]-3-氟-苯氧基]哌啶-2,6-二酮(331.87 mg，43%產率)。

【1189】

製備型HPLC方法：

管柱/尺寸: SUNFIRE C18 (19*250mm),

移動相A: 0.1%TFA水溶液，移動相B: MeCN(100%)

梯　度(時　間/%B):　0/10、3/10、10/30、14/30、15/95、20/95、20.10/10、22/10，

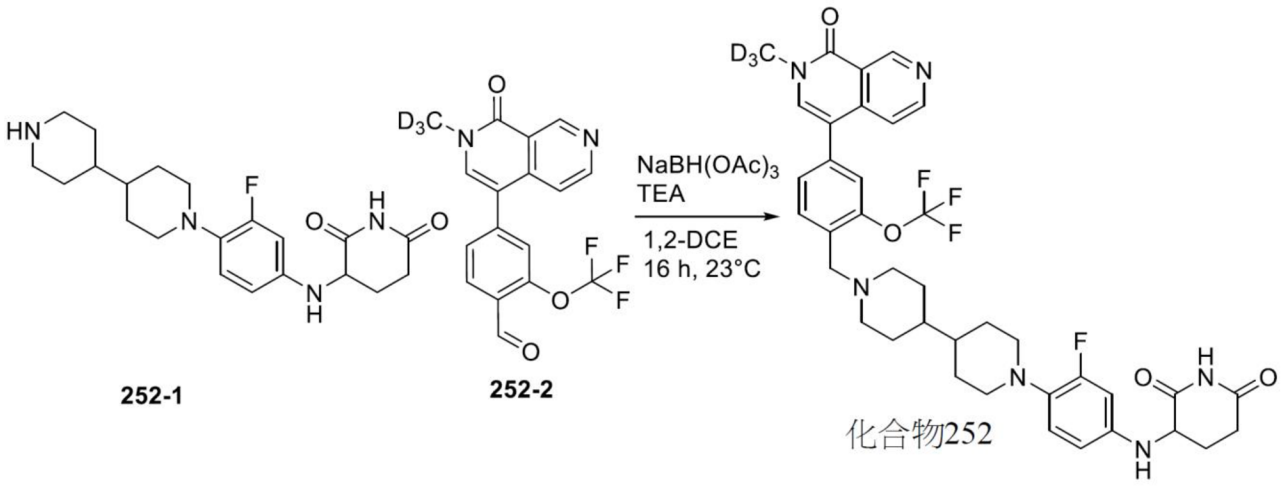
流動速率: 18ml/min.

溶解度: 水+THF+CAN

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.99-6.89 (m, 2H), 6.79-6.76 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.15-5.11 (m, 1H), 4.69 (bs, 2H), 3.86 (s, 7H), 3.47 (s, 6H), 2.95-2.57 (m, 11H), 2.19-2.09 (m, 10H)。LCMS (ES$^+$): m/z 712.49 $[M+H]^+$

【1190】

化合物252之合成

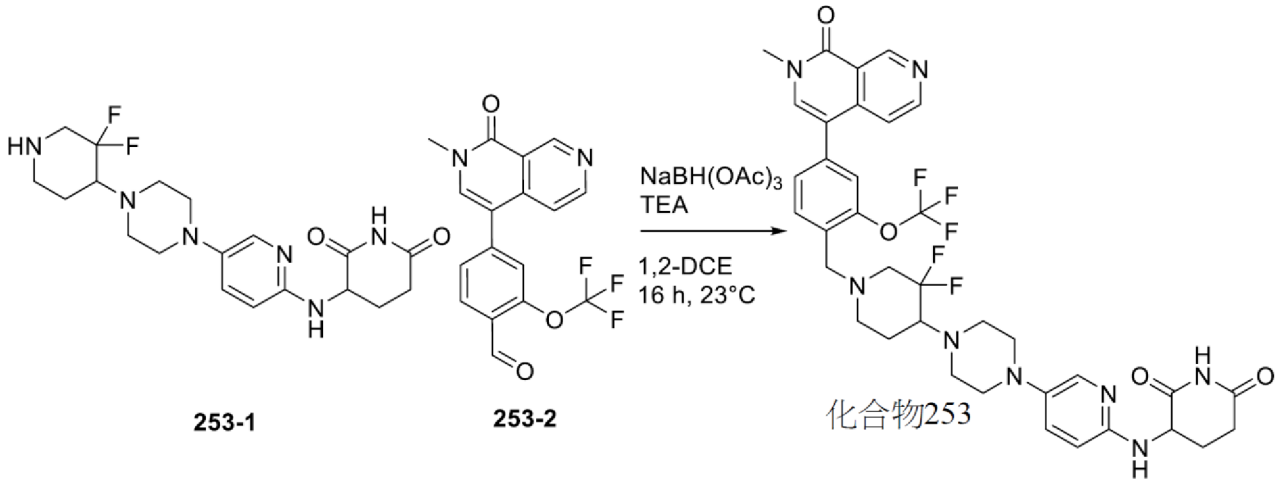


首先將3-[3-氟-4-[4-(4-哌啶基)-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(96.77 mg，227.73 μmol)、4-[1-側氧基-2-(三氘化甲基)-2,7-嗪啶-4-基]-2-(三氟甲氧基)苯甲醛(80 mg，227.73 μmol)及TEA (46.09 mg，455.46 μmol，63.48 μL)裝入反應小瓶中且溶於1,2-DCE (2.99 mL)中，之後一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉95% (72.40 mg，341.59 μmol)，且使混合物攪拌隔夜。反應完成後，將混合物濃縮至乾燥，之後經由IscoRP FCC (0.1% TFA水溶液/MeCN)純化，得到產物**化合物252** 3-[3-氟-4-[4-[1-[[4-[1-側氧基-2-(三氘化甲基)-2,7-嗪啶-4-基]-2-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-1-哌啶基]苯胺基]哌啶-2,6-二酮三氟乙酸鹽(32.3 mg，36.63 μmol，產率16%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (q, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.63 (dd, *J* = 15.0, 2.4 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.36 (dd, *J* = 11.8, 4.8 Hz, 1H), 3.57 - 3.36 (m, 4H), 3.10 (s, 4H), 2.73 (ddd, *J* = 17.5, 12.3, 5.4 Hz, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.19 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.74 (m, 6H), 1.52 (d, *J* = 40.0 Hz, 5H)。LCMS (ES$^+$): m/z 724.5 [M+H]$^+$。

【1191】

化合物253之合成

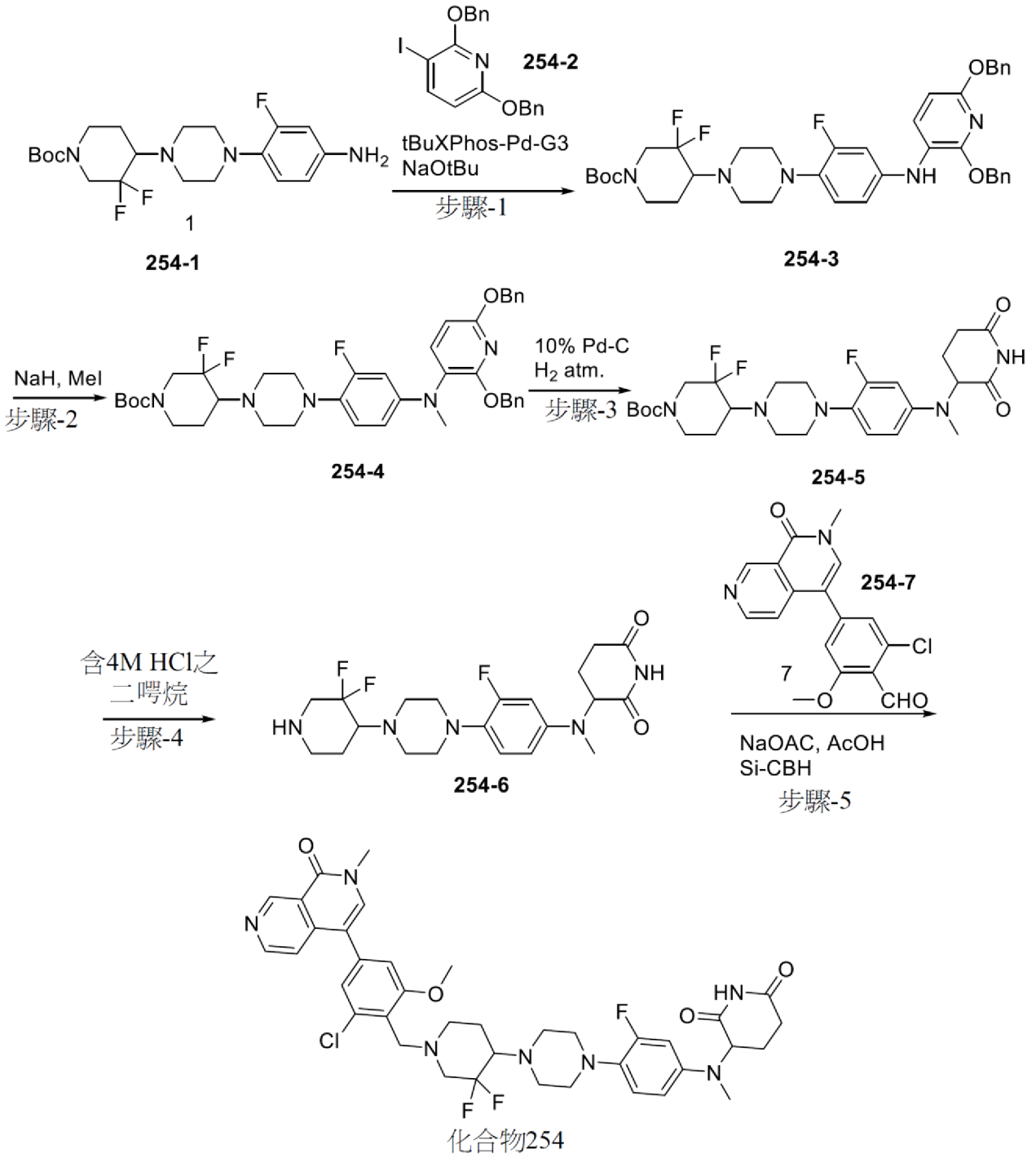


首先將3-[[5-[4-(3,3-二氟-4-哌啶基)哌啡-1-基]-2-吡啶基]胺基]哌啶-2,6-二酮三氟乙酸鹽(130 mg，248.82 μmol)、4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-喏啶-4-基)-2-(三氟甲氧基)苯甲醛(86.66 mg，248.82 μmol)及TEA (50.36 mg，497.64 μmol，69.36 μL)裝入反應小瓶中且溶於1,2-DCE (2.99 mL)中，之後一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉95% (79.10 mg，373.23 μmol)且使混合物攪拌隔夜。反應完成後，將混合物濃縮至乾燥且經由IscoRP FCC (0.1% TFA水溶液/MeCN)純化，得到產物**化合物253** 3-[[5-[4-[3,3-二氟-1-[[4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-喏啶-4-基)-2-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-4-哌啶基]哌啡-1-基]-2-吡啶基]胺基]哌啶-2,6-二酮三氟乙酸鹽(39 mg，43.35 μmol，產率-18%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.98 (d, J = 16.3 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.38 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.9, 5.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.38 (d, J = 36.2 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 20.7 Hz, 7H), 3.02 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.81 - 2.52 (m, 3H), 2.37 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.22 - 1.97 (m, 3H), 1.90 (q, J = 12.1, 10.9 Hz,

1H)。LCMS (ES+): m/z 741.5 $(M+H)^+$。

【1192】

化合物254之合成



步驟-1：在室溫下向4-[4-(4-胺基-2-氟-苯基)哌啡-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，2.41 mmol)於二噁烷(20 mL)中之經攪拌溶液中

添加2,6-二苯甲氧基-3-碘-吡啶(1.21 g，2.90 mmol)及三級丁醇鈉(347.81 mg，3.62 mmol) 。用氬氣吹掃反應混合物20分鐘且添加t-Bu-XPhos-Pd-G3 (191.57 mg，241.28 μmol)且加熱至90℃持續6h。藉由TLC監測反應。將反應混合物冷卻至環境溫度且用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合併之有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由矽膠管柱層析，用0至15%乙酸乙酯於己烷中之梯度溶離進行溶離來純化所得粗物質，得到呈淡棕色膠質固體之4-[4-[4-[(2,6-di苯甲氧基-3-吡啶基)胺基]-2-氟-苯基]哌啡-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，1.69 mmol，70%產率)。LCMS (ES^+): m/z 704.09 $[M+H]^+$

【1193】 **步驟-2**：向4-(4-(4-((2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)胺基)-2-氟苯基)哌啡-1-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.6 g，2.27 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加氫化鈉(於油分散液中) 60%於礦物油中之分散液(120.21 mg，5.23 mmol)，在室溫下攪拌10分鐘。使反應混合物冷卻至0℃且添加碘甲烷(742.17 mg，5.23 mmol)，且在室溫下攪拌1 h，同時藉由TLC監測。用飽和NH_4Cl淬滅反應混合物且用乙酸乙酯萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(100至200目矽膠，0至15% EtOAc:石油醚溶劑梯度)純化所獲得之粗物質，得到呈淡棕色膠質固體之4-(4-(4-((2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)(甲基)胺基)-2-氟苯基)哌啡-1-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.5 g，2.02 mmol，89%產率)。LCMS (ES^+): m/z 718.41 $[M+H]^+$

【1194】 **步驟-3**：在室溫下向4-(4-(4-((2,6-雙(苯甲氧基)哌啶-3-基)(甲基)胺基)-2-氟苯基)哌啡-1-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，1.66 mmol)於乙酸乙酯(25 mL)及乙醇(25 mL)中之經攪拌溶液中添加

10%濕鈀/碳(1.23 g，11.60 mmol)。在H_2氣球壓力下在室溫下攪拌反應混合物12 h。反應完成後，經由矽藻土濾出反應混合物，且用乙酸乙酯(50 mL)洗滌。濃縮濾液，得到粗產物。用戊烷/二乙醚濕磨粗產物，得到呈淡綠色固體之4-(4-(4-(4-((2,6-二側氧基哌啶-3-基)(甲基)胺基)-2-氟苯基)哌啉-1-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.58 g，999.65 μmol，60%產率)。LCMS (ES^+): m/z 540.75$[M+H]^+$

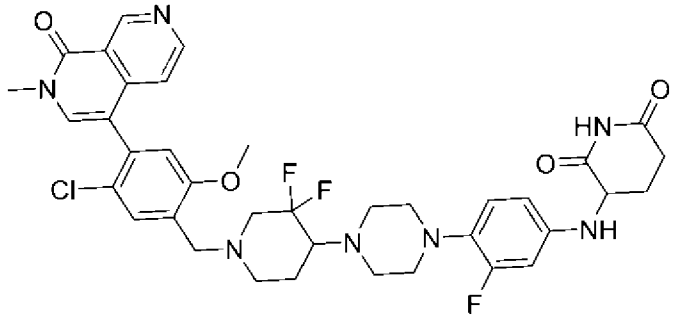
【1195】 步驟-4：在0℃下向4-[4-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-甲基-胺基]-2-氟-苯基]哌啉-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.58 g，1.07 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之經攪拌溶液中添加含4M HCl之二噁烷(1.96 g，53.74 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘，緩慢升溫至室溫且在室溫下攪拌3 h。反應完成後，濃縮反應混合物，且用二乙醚(3×30 mL)濕磨粗物質，得到固體沈澱。過濾固體沈澱且在真空下乾燥，獲得呈白色固體之3-[4-[4-(3,3-二氟-4-哌啶基)哌啉-1-基]-3-氟-N-甲基-苯胺基]哌啶-2,6-二酮(0.50 g，966.52 μmol，90%產率，92%純度)。LCMS (ES^+): m/z 440.35$[M+H]^+$

【1196】 步驟-5：在N_2氛圍下，於室溫向3-[4-[4-(3,3-二氟-4-哌啶基)哌啉-1-基]-3-氟-N-甲基-苯胺基]哌啶-2,6-二酮(250.45 mg，526.24 μmol)於甲醇(20 mL)及1,2-二氯乙烷(20 mL)中之經攪拌溶液中添加分子篩(250 mg，2.63 mmol)、乙酸鈉(86.34 mg，1.05 mmol，56.43 μL)，接著添加乙酸(158.01 mg，2.63 mmol，150.48 μL)。在室溫下攪拌反應混合物10分鐘且向其中添加2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-喏啶-4-基)苯甲醛(110.34 mg，335.65 μmol)。在90℃下攪拌反應混合物6 h。將反應混合物冷卻至室溫且向其中添加Si-CBH (184.97 mg，4.21 mmol)。

在室溫下攪拌反應混合物12h。反應完成後，經由矽藻土濾出反應混合物，用DCM (50 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到粗產物。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈灰白色固體之**化合物254** 3-[4-[4-[1-[[2-氯-6-甲氧基-4-(2-甲基-1-側氧基-2,7-啶啶-4-基)苯基]甲基]-3,3-二氟-4-哌啶基]哌 咁-1-基]-3-氟-N-甲 基-苯 胺 基]哌 啶-2,6-二 酮(76.6 mg，96.27 μmol，29%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 23.3 Hz, 2H), 6.88-6.85 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.68-6.51 (m, 2H), 4.81-4.62 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.01-2.79 (m, 11H), 2.67 (s, 3H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 3H)。LCMS (ES$^+$): m/z 752.43 [M+H]$^+$

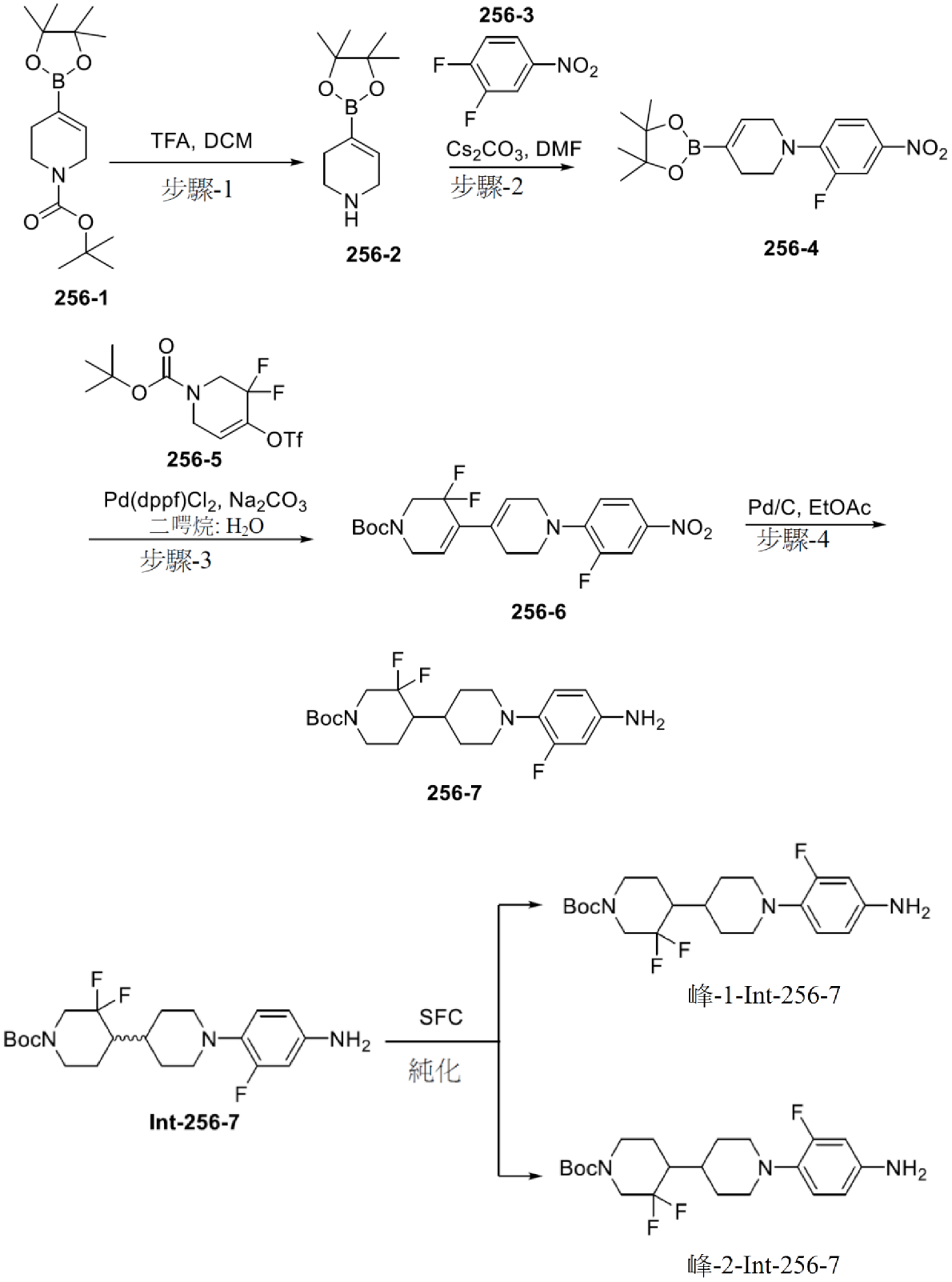
【1197】 **化合物255**係按照**化合物244**之合成來製備。



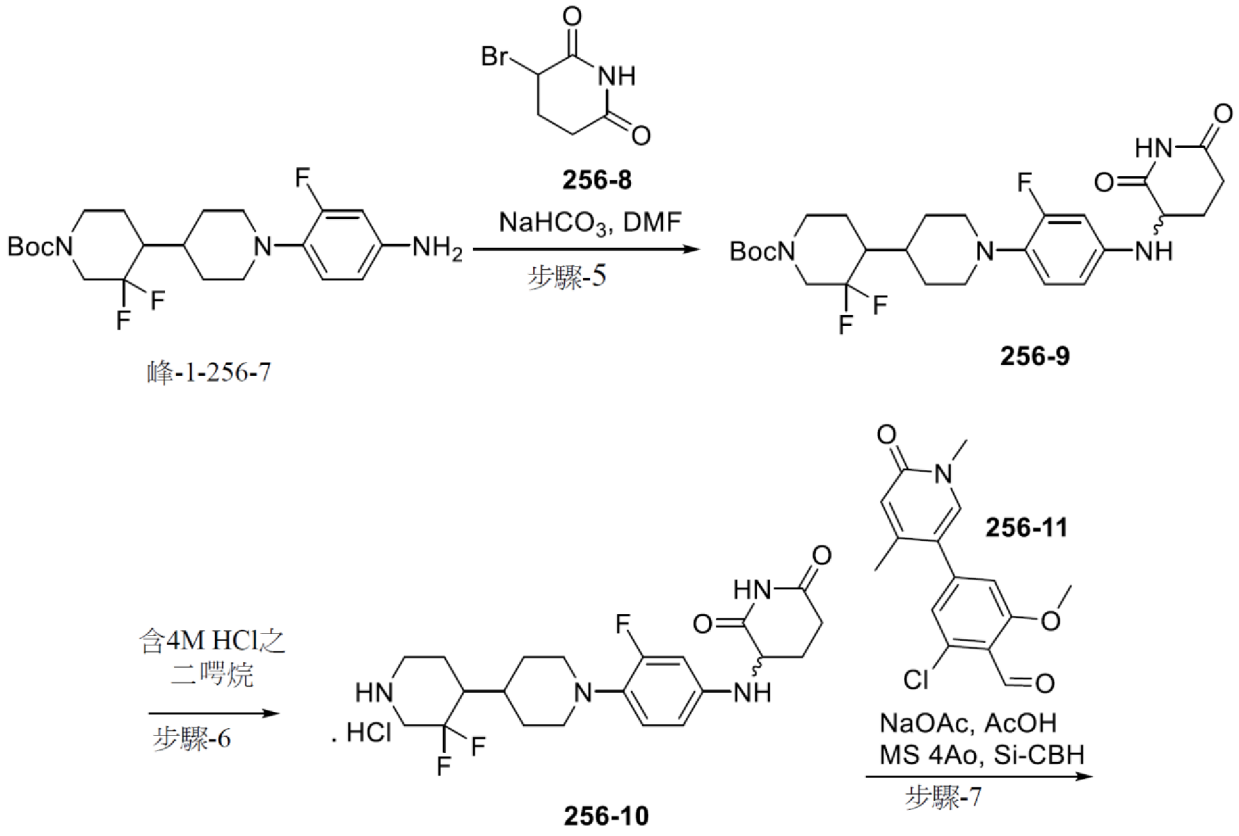
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.89 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.83 (s, 5H), 3.60 (s, 3H), 3.42-3.05 (m, 11H), 2.77-2.55 (m, 4H), 2.18-1.94 (m, 4H)。LCMS (ES$^+$): m/z 738.35 [M+H]$^+$。

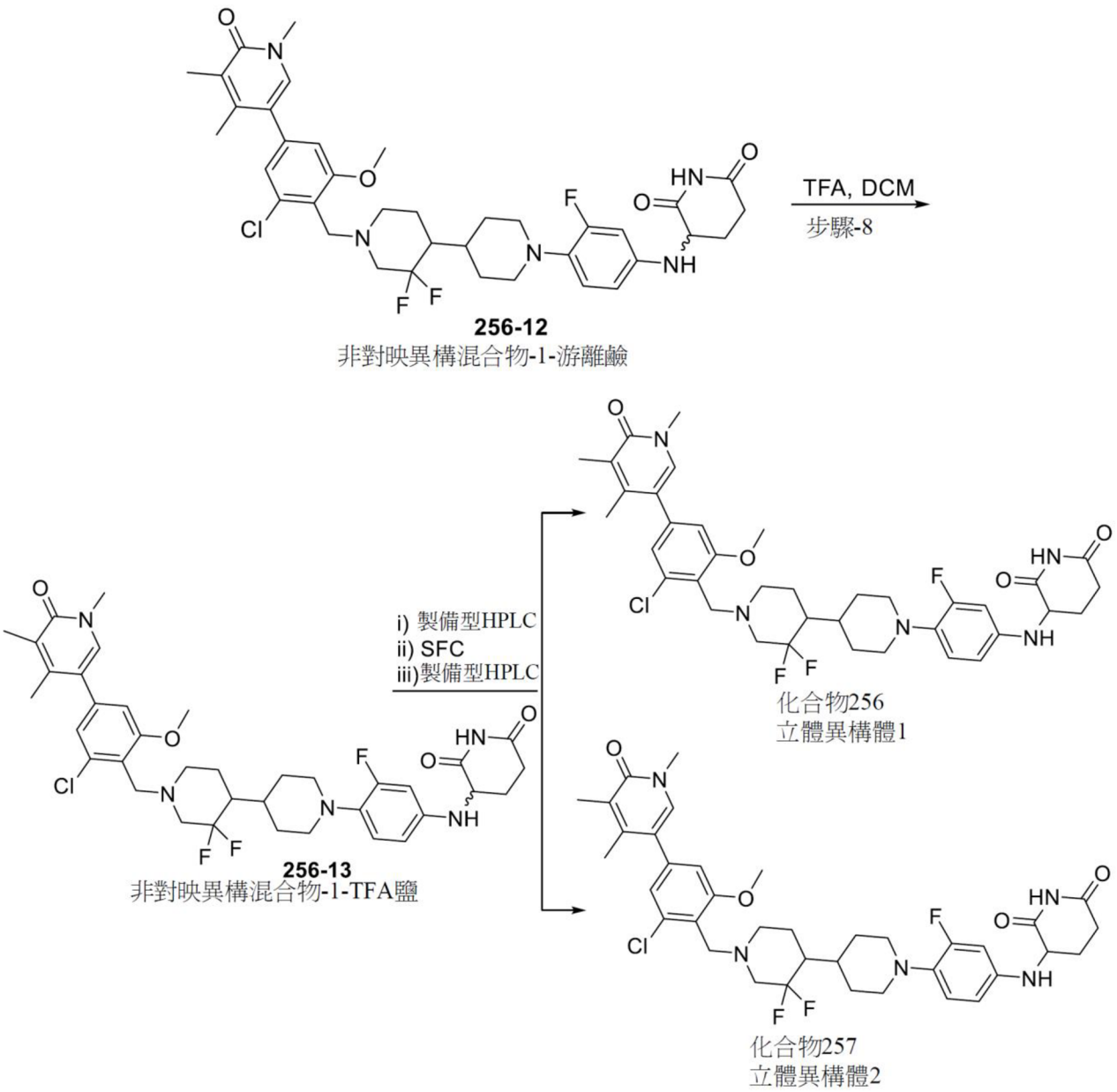
【1198】

峰-1-Int-256-7及峰-2-Int-256-7-D1-D4之合成：



化合物256及化合物267之合成





步驟-1：在0℃下向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯(5 g，16.17 mmol)於DCM (10 mL)中之經攪拌溶液添加TFA (20 mL)，且隨後使反應混合物在室溫下攪拌2小時，同時藉由TLC監測。反應完成後，在減壓下將反應混合物蒸發至乾燥且將粗混合物與甲苯(50 mL)共蒸餾，得到呈無色液體之4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶(5 g)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ =8.80 (s, 2H), 6.36 (t, *J*=1.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.15-3.10 (m, 2H), 2.28-2.25 (m, 2H), 1.21 (s, 12H)

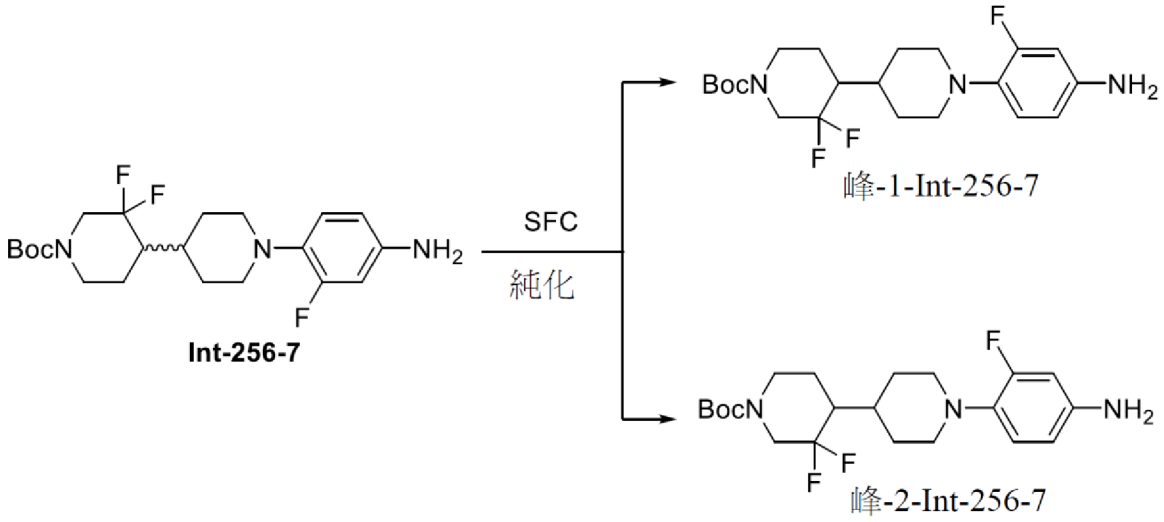
【1199】 **步驟-2**：在氮氣氛圍下向化合物-2 (2 g，6.19 mmol)於DMF (15 mL)中之經攪拌溶液中添加$CsCO_3$ (6.05 g，18.57 mmol)。經由注射器在反應混合物中添加化合物-3 (1.18 g，7.43 mmol，820.61 μL)。在室溫下攪拌反應混合物6小時。藉由TLC反應完成後，用冰冷的水淬滅反應混合物，且過濾所得沈澱且完全乾燥，得到呈黃色固體之1-(2-氟-4-硝基-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶(2 g，5.17 mmol，84%產率，90%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.98-7.94 (d, 1H), 7.91-7.87 (d, 1H), 6.89-6.84 (t, *J*- 8.8Hz, 1H), 6.56 (m, 1H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.48-3.45 (t, *J*- 5.6Hz, 2H), 2.44-2.41 (m, 2H), 1.28 (s, 12H)。

【1200】 **步驟-3**：向化合物-5 (1 g，2.72 mmol)及化合物-4 (947.96 mg，2.72 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之經攪拌溶液吹掃氬氣20分鐘。隨後，將含碳酸鈉(721.43 mg，6.81 mmol)之水(5 mL)中之添加至上述混合物中且再次繼續再吹掃10分鐘。最後，添加Pd(dppf)Cl_2 (0.1 g，136.13 μmol)且脫氣。將混合物加熱至55℃且維持2小時。藉由TLC監測反應。完成後，使反應混合物冷卻至室溫，且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，且用水及鹽水溶液洗滌有機層。將其在減壓下濃縮，得到粗物質。藉由Biotage，使用0至20%純化粗產物，得到呈黃色固體之3,3-二氟-4-[1-(2-氟-4-硝基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]-2,6-二氫吡啶-1-甲酸三級丁酯(0.74 g，53%產率，85%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.02-8.00 (m, 1H), 7.99-7.91 (m, 1H), 6.93-6.89 (t, *J*- 8.8Hz, 1H), 6.17 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.89-3.83 (t, *J*-11.6Hz, 2H), 3.60-3.57 (t, *J*-5.6Hz, 2H), 2.47 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

【1201】**步驟-4**：在氮氣氛圍下向3,3-二氟-4-[1-(2-氟-4-硝基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]-2,6-二氫吡啶-1-甲酸三級丁酯(4.5 g，10.24 mmol)於乙酸乙酯(50 mL)及甲醇(25.00 mL)混合物中之經攪拌溶液中添加10%鈀/碳2.18 g，20.48 mmol)。隨後，在28℃下保持氫氣(氣球壓力)16小時，同時藉由TLC監測。反應完成後，其經由矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。在減壓下將濾液濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱層析(100至200)，使用0至35% EA/PE純化粗混合物，得到呈淡棕色固體之4-[1-(4-胺基-2-氟-苯基)-4-哌啶基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.1 g，6.60 mmol，64%產率，88%純度)。LCMS [M+H$^+$] 414.76.

【1202】

對Int-256-7進行SFC分離，得到峰-1-Int-256-7及峰-2-Int-256-7：



藉由SFC分離0.1 g 4-[1-(4-胺基-2-氟-苯基)-4-哌啶基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯**Int-256-7**，以獲得呈淡棕色固體之(4S)-4-[1-(4-胺基-2-氟-苯基)-4-哌啶基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯**峰-1-Int-256-7** (0.042 g，101.37 μmol, 41.92%產率，99.8%純度，000)及(4R)-4-[1-(4-胺基-2-氟-苯基)-4-哌啶基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯**峰-2-Int-256-7** (0.043 g，103.68 μmol，42.87%產率，99.7%純度，000)。

【1203】

製備型SFC條件：

管柱/尺寸：Chromega Chiral CCO (30x250) mm, 5μ

% CO_2：60%

% 共溶劑：40% (ACN: IPA (1:1))

總流量：100.0 g/min

背壓：100巴

溫度：300℃

UV：254 nm

步驟-5：將4-[1-(4-胺基-2-氟-苯基)-4-哌啶基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯峰-1-Int-7 (0.8 g，1.93 mmol)溶於DMF (10 mL)中且添加碳酸氫鈉(975.22 mg，11.61 mmol)。用氮氣吹掃反應混合物10 min。隨後，添加3-溴哌啶-2,6-二酮(1.11 g，5.80 mmol)且將混合物加熱至80℃且維持16 h，同時藉由TLC及LCMS分析監測。反應完成後，將其用冰冷水淬滅且經由藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。分離有機層且用鹽水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥。將其在減壓下濃縮，獲得粗產物。

藉由biotage，使用0至40% EA/PE純化粗產物，得到呈淡綠色固體之4-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]-4-哌啶基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.65 g，1.21 mmol，62%產率)，LCMS (ES^+): m/z 525.84 $[M+H]^+$

【1204】**步驟-6**：在氮氣氛圍下，於0℃將4-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]-4-哌啶基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.65 g，1.24 mmol)溶解於1,4-二噁烷(2 mL)中，添加含4M HCl之二噁烷

(903.57 mg，24.78 mmol，1.13 mL)。在室溫下攪拌反應混合物3 h，同時藉由TLC監測。反應完成後，將其在減壓下濃縮至乾燥。用二乙醚洗滌所得固體且經真空乾燥，得到呈淡綠色固體之3-[4-[4-(3,3-二氟-4-哌啶基)-1-哌啶基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮(0.55 g，72%產率)。LCMS (ES^+): m/z 425.22 $[M+H]^+$。

【1205】 **步驟-7**：向3-[4-[4-(3,3-二氟-4-哌啶基)-1-哌啶基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮(542.69 mg，1.18 mmol，021)於DCE (5 mL)及甲醇(5 mL)中之經攪拌溶液中添加無水乙酸鈉(241.47 mg，2.94 mmol，157.82 µL)。向反應混合物中添加乙酸(68.35 µL，2.94 mmol，1)及分子篩(0.3 g，981.18 µmol)且使其攪拌10分鐘。隨後，添加2-氯-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯甲醛(0.3 g，981.18 µmol，000)且將混合物加熱至75℃持續5小時。隨後，使反應混合物冷卻至室溫且添加Si-CBH (586.35 mg，9.81 mmol)。將其在室溫下攪拌16小時。藉由TLC及LCMS分析監測反應。反應完成後，將其經由矽藻土墊過濾且用甲醇洗滌，接著濃縮至乾燥。

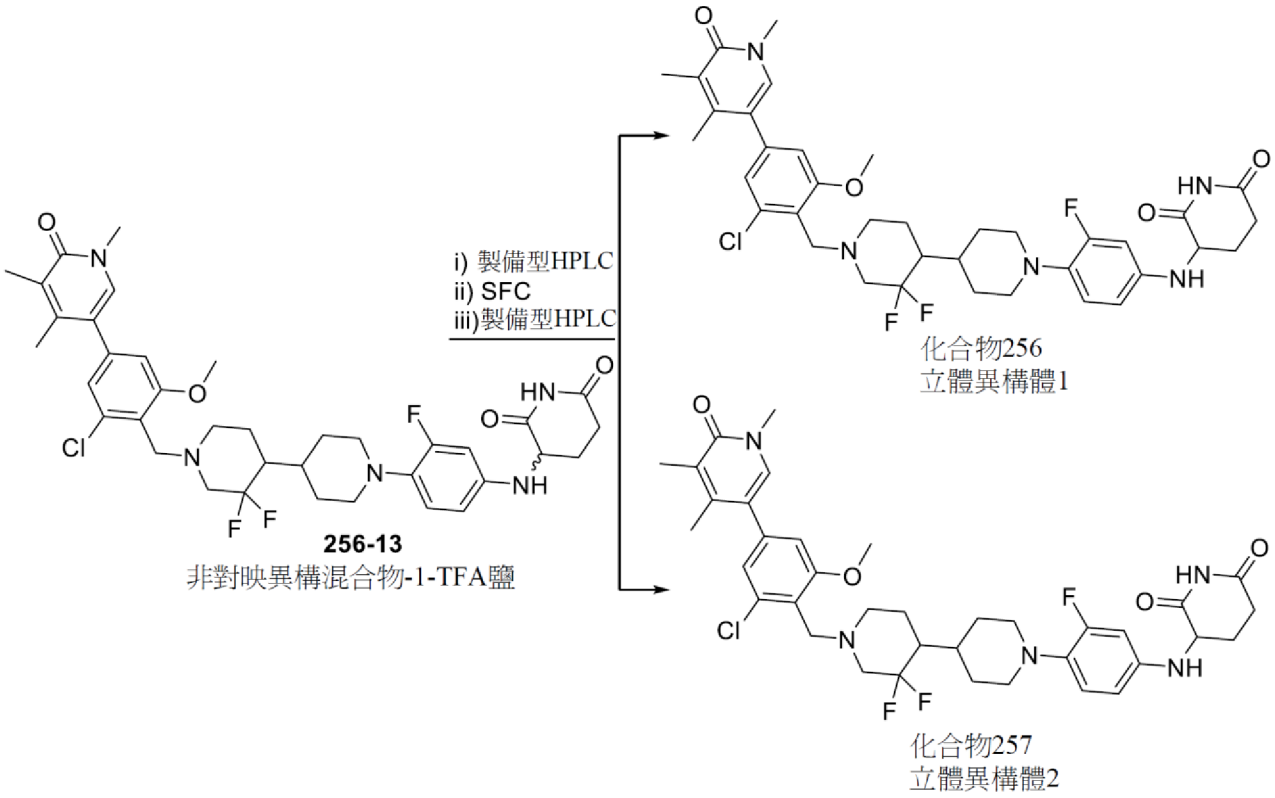
【1206】 藉由管柱層析，使用0至10% MeOH/DCM純化粗混合物，得到呈淡綠色固體之3-[4-[4-[1-[[2-氯-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯基]甲基]-3,3-二氟-4-哌啶基]-1-哌啶基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮化合物**256-12-非對映異構混合物-1-游離鹼**(0.35 g，33.46%產率，67%純度)。

【1207】 **步驟-8**：在0℃下向3-[4-[4-[1-[[2-氯-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯基]甲基]-3,3-二氟-4-哌啶基]-1-哌啶基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮(0.35 g，490.05 µmol，000)於DCM (2 mL)中之

經攪拌溶液中添加TFA (2.79 g，24.50 mmol，1.89 mL)。在室溫下攪拌反應混合物2h。隨後，將其在減壓下濃縮且用二乙醚洗滌所得殘餘物(2次)，得到呈淡綠色固體之N-[4-[4-[1-[[2-氯-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯基]甲基]-3,3-二氟-4-哌啶基]-1-哌啶基]-3-氟-苯基]-N-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-2,2,2-三氟-乙醯胺**化合物256-13-非對映異構混合物-1-TFA鹽**(0.36 g，268.76 μmol，54.84%產率，69%純度，061)。

【1208】

對256-13-非對映異構混合物-1-TFA鹽進行SFC分離，得到化合物256及化合物257：



程序：

藉由SFC分離0.350 g TFA鹽(**化合物256-13-非對映異構混合物-1**)，以獲得單一立體異構體。

【1209】 在SFC分離期間，在TFA緩衝液中收集溶離份以避免戊二

醯亞胺開環；因為SFC分離方法涉及使用鹼性添加劑。因此，再次對所獲得之溶離份進行製備型HPLC純化以移除鹽。

【1210】

製備型SFC條件：

管柱/尺寸：Chiralpak-AS-H (30x250)mm, 5μ

% CO_2：60%

% 共溶劑：40% (0.2% 7M甲醇氨溶液/ACN:MEOH (1:1))

總流量：100.0 g/min

背壓：100巴

溫度：30℃

UV：250 nm

溶解度：MeOH+MeCN

注射數目：12

總純化時間：2.5小時

儀器詳情：製作/模型：SFC-150-I

【1211】

化合物256-13-峰-1-D1及D2之製備型條件：

移動相A - 0.05 % TFA水溶液

移動相B – 乙腈

管柱 -X select-C18

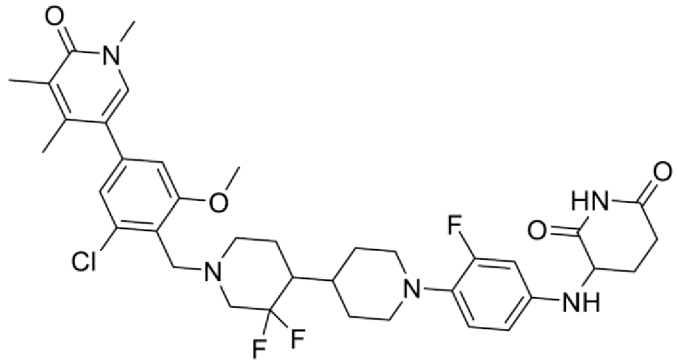
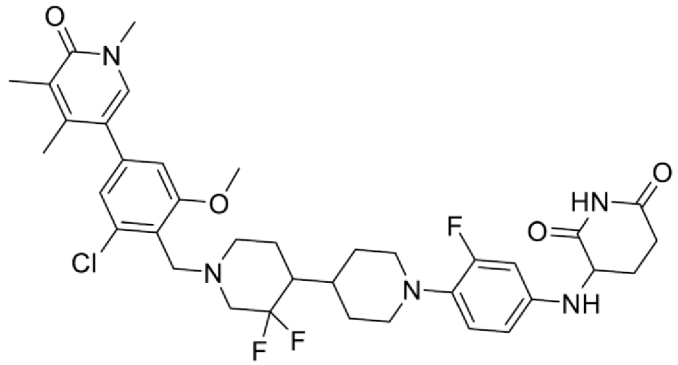
D286-峰-1-D1之 梯 度 - 0/10,2/10,10/35,13/35,13.1/100,15/100, 15.1/10,18/10.

D286-峰-1-D2之梯度 - 0/10,4/10,12/40,12.1/98,15/98,15.1/10,18/10

(**注意**：在SFC分離期間之第一溶離峰指定為**化合物256-13-峰-1-D1**且第二溶離峰指定為**化合物256-13-峰-1-D2**)

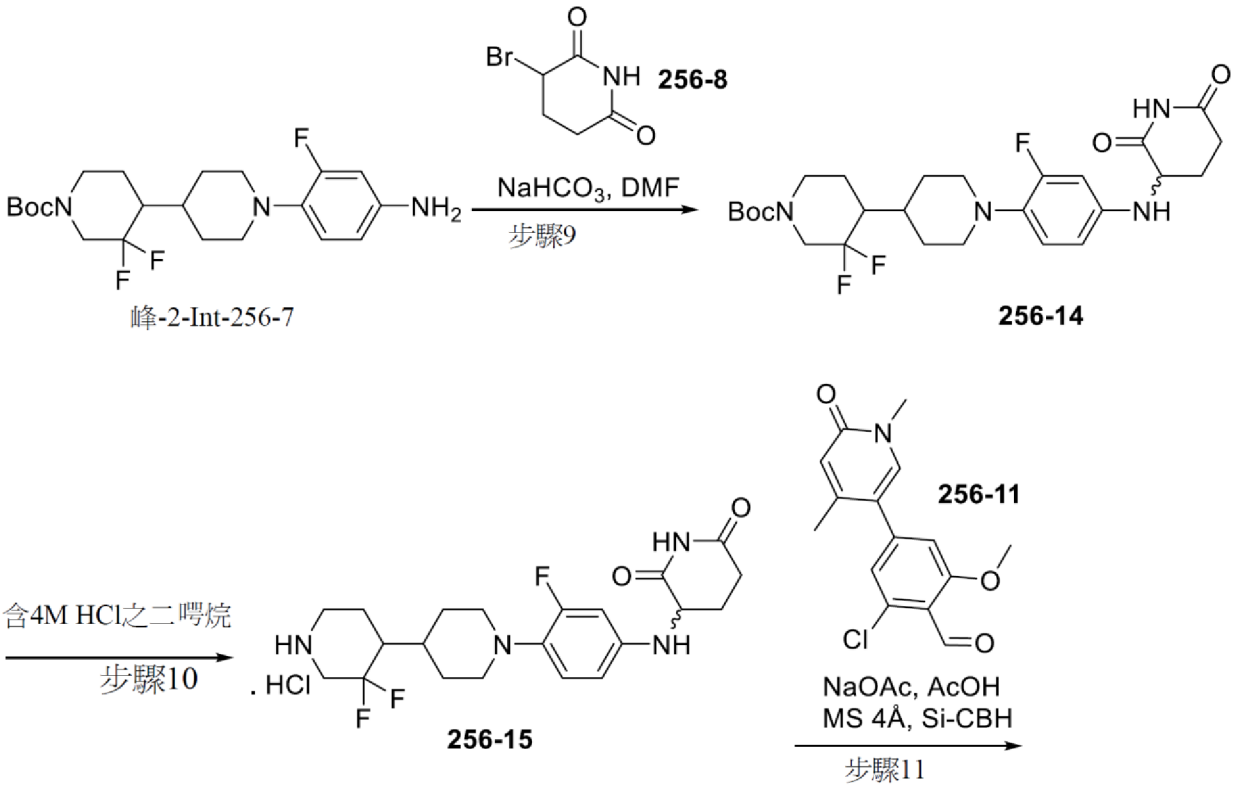
化合物256-13-峰-1-D1之對掌性HPLC：16.95

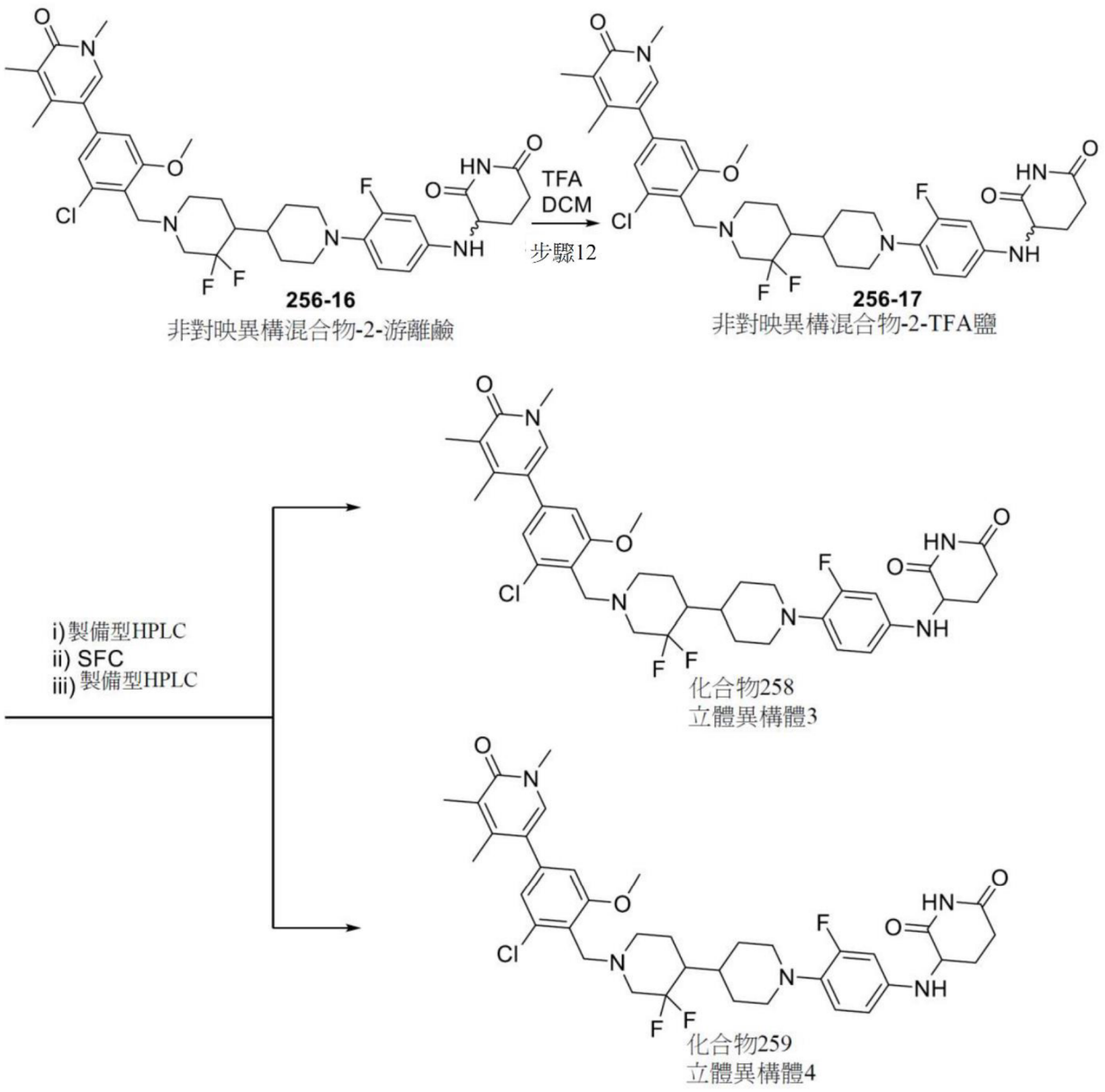
化合物256-13-峰-1-D2之對掌性HPLC：26.65

結構	光譜資料
 化合物256 立體異構體1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.81 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.08-6.96 (m, 3H), 6.60-6.49 (m, 2H), 4.34-4.32 (m, 3H), 3.93 (s, 4H), 3.46-3.12 (m, 10H), 2.77-2.67(m, 1H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.07-1.56 (m, 16H)。LCMS (ES$^+$): m/z 714.2 [M+H]$^+$. [α]$^{25}_D$: +32.90
 化合物257 立體異構體2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ =10.81 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.08-6.86 (m, 3H),6.60-6.49 (m, 2H), 4.34 (m, 3H), 3.87(s, 4H), 3.46-2.91 (m, 10H), 2.77-2.67(m, 1H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.07-1.57 (m, 16H).).LCMS (ES$^+$): m/z 714.0 [M+H]$^+$. [α]$^{25}_D$: -22.18

【1212】

化合物258及化合物259之合成





步驟-9：將4-[1-(4-胺基-2-氟-苯基)-4-哌啶基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯**峰-2-Int-256-7** (780.00 mg，1.89 mmol)溶解於DMF (10 mL)中且添加碳酸氫鈉(950.84 mg，11.32 mmol)，用氬氣吹掃10分鐘。隨後，添加3-溴哌啶-2,6-二酮(1.09 g，5.66 mmol)且將混合物加熱至80℃且維持16 h，同時藉由TLC及LCMS分析監測。反應完成後，將其用冰冷水淬滅且經由藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。分離有機層且用鹽水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥。在減壓下濃縮。藉由biotage，使用0至40% EA/PE純化粗產物，得到呈淡綠色固體之4-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-

2-氟-苯基]-4-哌啶基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.58 g，884.53 μmol，47 %產率)。LCMS (ES^+): m/z 525.5 $[M+H]^+$。

【1213】 **步驟-10**：在氮氣氛圍下，於0℃將4-[1-[4-[(2,6-二側氧基-3-哌啶基)胺基]-2-氟-苯基]-4-哌啶基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.58 g，1.11 mmol，000)溶解於1,4-二噁烷(2 mL)中，添加含4 M HCl之二噁烷(2 mL)。在室溫下攪拌反應混合物3 h，同時藉由TLC監測。反應完成後，將其在減壓下濃縮至乾燥。用二乙醚洗滌所得固體且經真空乾燥，得到呈淡綠色固體之3-[4-[4-(3,3-二氟-4-哌啶基)-1-哌啶基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(0.5 g，79 %產率)。LCMS (ES^+): m/z 425.41 $[M+H]^+$。

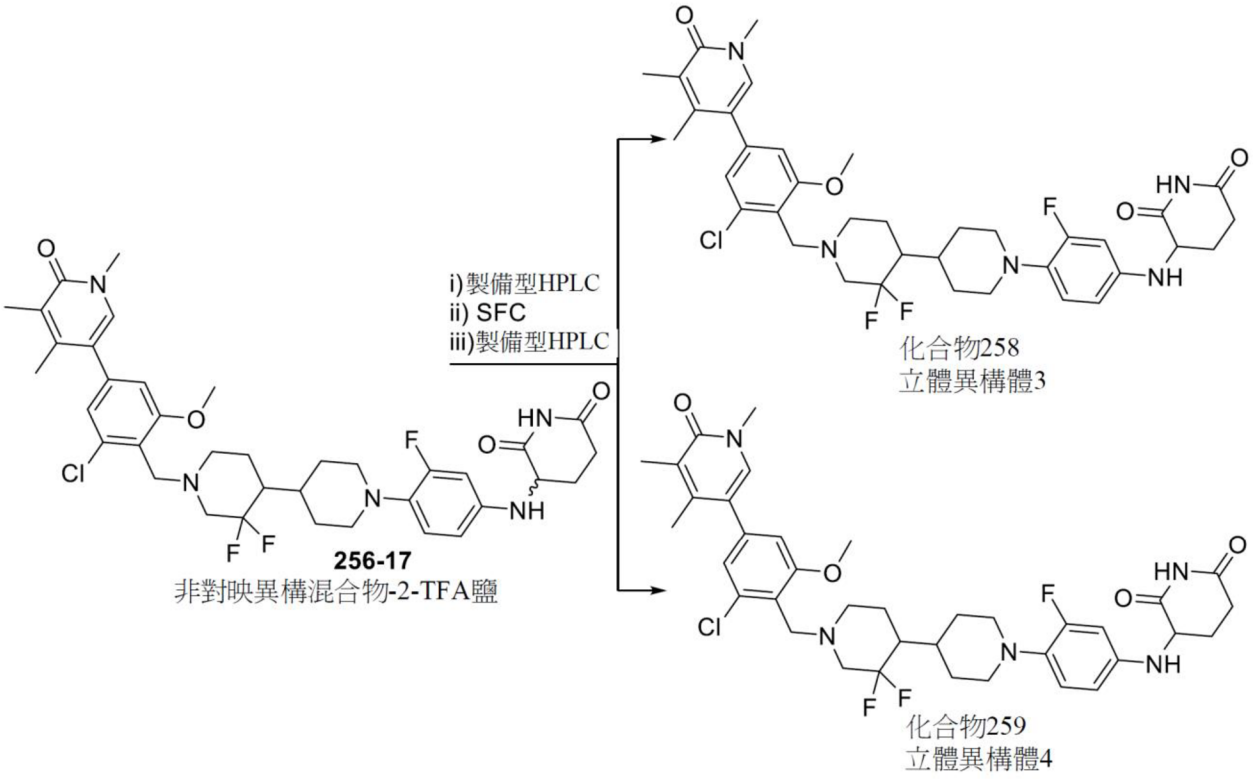
【1214】 **步驟-11**：向2-氯-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯甲醛(0.3 g，981.18 μmol，000)於DCE (5 mL)及甲醇(5 mL)中之經攪拌混合物中添加乙酸(176.76 mg，2.94 mmol，168.35 μL)、無水乙酸鈉(241.47 mg，2.94 mmol，157.82 μL)及分子篩(0.3 g，981.18 μmol)，且在室溫下攪拌所得溶液10 min。此後，添加3-[4-[4-(3,3-二氟-4-哌啶基)-1-哌啶基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮(542.69 mg，1.18 mmol，021)且加熱所得混合物以在70℃下回流4小時。此後，使反應物質冷卻至室溫且添加Si-CBH (568.71 mg，9.81 mmol)且使其在室溫下攪拌16小時。藉由TLC及LCMS分析監測反應。完成後，經由矽藻土床過濾所得物質且用甲醇(100 mL)洗滌，得到粗物質，該粗物質藉由管柱層析(使用2.5%甲醇/DCM)純化，得到呈棕色固體之3-[4-[4-[1-[[2-氯-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯基]甲基]-3,3-二氟-4-哌啶基]-1-哌啶基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮化合物**256-16-非對映異構混合物-2-游**

離餾(0.260 g，305.79 μmol，31%產率)。

【1215】 **步驟-12**：在0℃下向3-[4-[4-[1-[[2-氯-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯基]甲基]-3,3-二氟-4-哌啶基]-1-哌啶基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮(0.250 g，350.03 μmol，000)於DCM (5 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(296.00 mg，2.60 mmol，0.2 mL)。在室溫下攪拌反應混合物2h。藉由TLC監測反應。完成後，在高真空下濃縮所得混合物，得到粗物質，其藉由二乙醚濕磨，得到呈淺綠色固體之3-[4-[4-[1-[[2-氯-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯基]甲基]-3,3-二氟-4-哌啶基]-1-哌啶基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮非對映異構混合物-2-TFA鹽(0.290 g，329.13 μmol，94%產率)。

【1216】

對化合物256-17-非對映異構混合物-2-TFA鹽進行SFC分離，得到化合物258及化合物259



藉由SFC分離0.290 g TFA鹽(**化合物256-17-非對映異構混合物-2**)，以獲得單一立體異構體。

【1217】 在SFC分離期間，在TFA緩衝液中收集溶離份以避免戊二醯亞胺開環；因為SFC分離方法涉及使用鹼性添加劑。因此，再次對所獲得之溶離份進行製備型HPLC純化以移除鹽。

【1218】

製備型SFC條件

管柱/尺寸: Chiralpak-AS-H (30x250) mm, 5μ

% CO_2: 60%

% 共溶劑: 40% (0.2% 7M甲醇氨溶液/ACN: MEOH)

總流量: 100.0 g/min

背壓: 100巴

溫度: 30℃

UV: 250 nm

溶解度: MEOH+ACN

注射數目：12

總純化時間：2.5小時

儀器詳情：製作/模型：SFC-150-I

【1219】

化合物256-17-峰-2-D3及D4之製備型條件

移動相A: 0.05% TFA於水中(水溶液)

移動相B: 乙腈

管柱/尺寸: SUNFIRE- C18 (19*150*5μm)

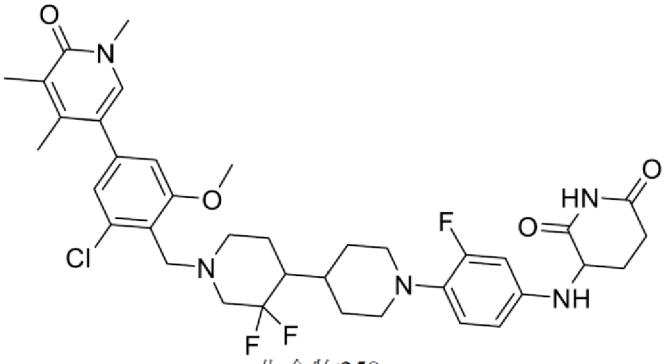
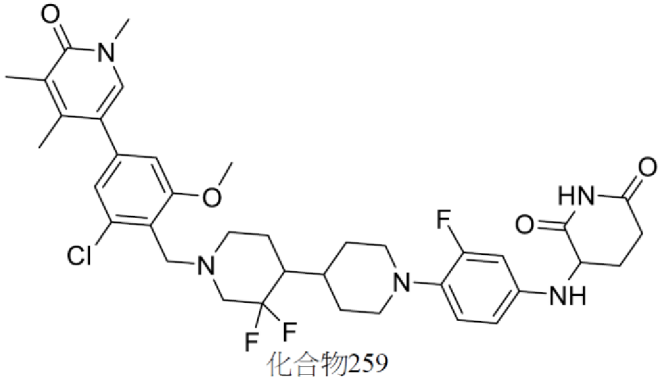
流動速率: 15ml/min

溶解度: MEOH+水

(注意：在SFC分離期間之第一溶離峰指定為**化合物256-17-峰-2-D3**且第二溶離峰指定為化合物**256-17-峰-2-D4**)

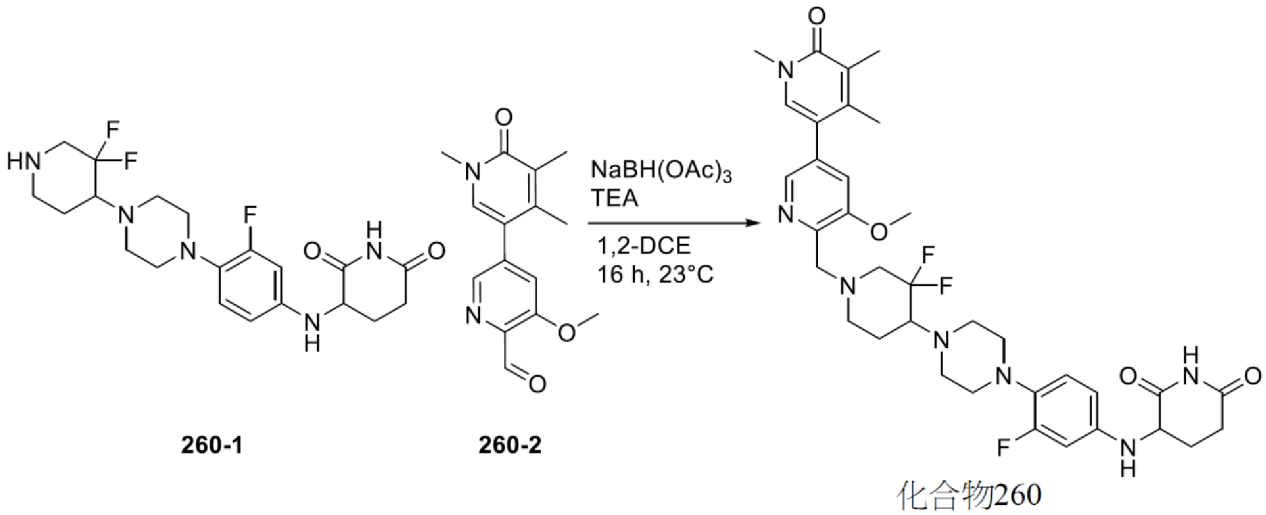
化合物256-17-峰-2-D3之對掌性HPLC：13.49

化合物256-17-峰-2-D4之對掌性HPLC：15.44

結構	光譜資料
 化合物258 立體異構體3	^{1}H NMR (400 MHz, dmso d6) δ = 10.80 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.05-6.99 (m, 3H), 6.60-6.50 (m, 2H), 4.47-4.27 (m, 3H), 3.87(m, 4H), 3.46-2.67 (m, 11H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.07 (d, *J*=5.2Hz, 7H), 1.89-1.23 (m, 10H),LCMS (ES$^+$): m/z 714.0 [M+H]$^+$ [α]$^{25}_D$: +16.15
 化合物259 立體異構體4	^{1}H NMR (400 MHz, dmso d6) δ = 10.80 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.22-6.97 (m, 4H), 6.59-6.48 (m, 2H), 4.33-4.31 (m, 3H), 3.87(m, 4H), 3.45-3.10 (m, 10H), 2.77-2.55 (m, 2H), 2.06(d, *J*=4.8Hz, 7H), 1.89-1.55 (m, 9H),**L**CMS (ES$^+$): m/z 714.0 [M+H]$^+$ [α]$^{25}_D$: **-**21.70

【1220】

化合物260之合成

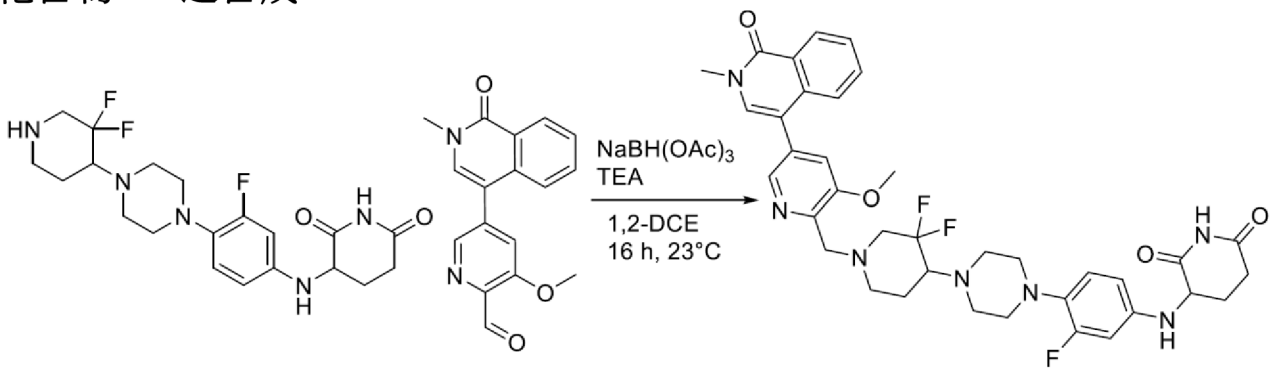


260-1　　260-2　　化合物260

首先將3-[4-[4-(3,3-二氟-4-哌啶基)哌啉-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(84.82 mg，183.62 μmol)、3-甲氧基-5-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)吡啶-2-甲醛(50 mg，183.62 μmol)及TEA (37.16 mg，367.24 μmol，51.19 μL)裝入反應小瓶中且溶於1,2-DCE (13.65 mL)中，之後一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉95% (58.38 mg，275.43 μmol)且使混合物攪拌隔夜。反應完成後，將混合物濃縮至乾燥且經由Isco RP FCC (0.1% TFA水溶液/MeCN)純化，得到產物**化合物260** 3-[4-[4-[3,3-二氟-1-[[3-甲氧基-5-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-2-吡啶基]甲基]-4-哌啶基]哌啉-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮三氟乙酸鹽(103 mg，122.96 μmol，產率= 66.97%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73 - 7.40 (m, 2H), 6.92 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 15.0, 2.5 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 4.50 - 4.18 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.48 (s, 4H), 3.08 - 2.89 (m, 7H), 2.81 - 2.66 (m, 1H), 2.57 (dt, J = 17.5, 4.3 Hz, 1H), 2.50 (p, J = 1.8 Hz, 5H), 2.07 (s, 9H), 1.97 - 1.76 (m, 1H)。LCMS (ES$^+$): m/z 682.5 (M+H)$^+$。

【1221】

化合物261之合成

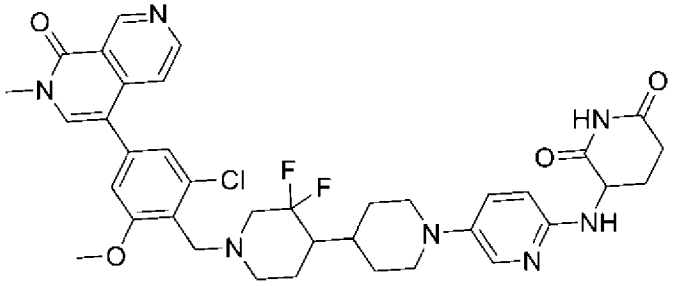


261-1　　261-2　　化合物261

首先將3-[4-[4-(3,3-二氟-4-哌啶基)哌啉-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-

2,6-二酮鹽酸鹽(83.18 mg，180.09 μmol)、3-甲氧基-5-(2-甲基-1-側氧基-4-異喹啉基)吡啶-2-甲醛(53 mg，180.09 μmol)及TEA (36.45 mg，360.17 μmol，50.20 μL)裝入反應小瓶中且溶於1,2-DCE (13.65 mL)中，之後一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉95% (57.25 mg，270.13 μmol)且使混合物攪拌隔夜。反應完成後，將混合物濃縮至乾燥，之後經由IscoRP FCC (0.1% TFA水溶液/MeCN)純化，得到產物3-[4-[4-[3,3-二氟-1-[[3-甲氧基-5-(2-甲基-1-側氧基-4-異喹啉基)-2-吡啶基]甲基]-4-哌啶基]哌啡-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮三氟乙酸鹽(76 mg，88.29 μmo，產率-49%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 6.89 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 15.0, 2.5 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 4.54 - 4.17 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.01 (s, 5H), 2.73 (ddd, J = 17.4, 12.1, 5.4 Hz, 1H), 2.57 (dt, J = 17.5, 4.3 Hz, 1H), 2.50 (p, J = 1.8 Hz, 7H), 2.25 - 2.02 (m, 3H), 1.87 (td, J = 12.2, 4.6 Hz, 1H)。LCMS (ES$^+$): m/z 704.5(M+H)$^+$。

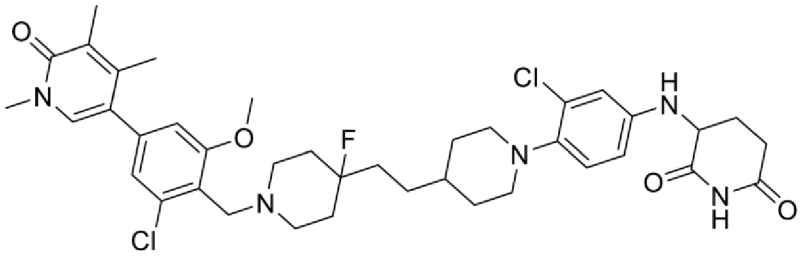
【1222】 **化合物262**係按照**化合物177**之合成來製備



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.32-1.48 (m, 2H); 1.50-1.60 (m, 1H); 1.62-1.82 (m, 5H); 1.90-2.24 (m, 3H); 2.30-2.50 (m, 3H); 2.56-2.58 (m, 1H);2.66-2.80 (m, 1H); 2.90-3.10 (m, 2H); 3.36-3.42 (m, 2H); 3.59

(s, 3H); 3.72 (s, 2H); 3.87 (s, 3H); 4.60-4.70 (m, 1H); 6.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 6.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H); 7.11 (s, 1H); 7.17 (s, 1H); 7.17-7.22 (m, 1H); 7.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H); 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.94 (s, 1H); 8.74 (d, J = 5.6 Hz, 1H); 9.44 (s, 1H); 10.73 (s, 1H)。LCMS:m/z: 720.37 $[M + H]^+$

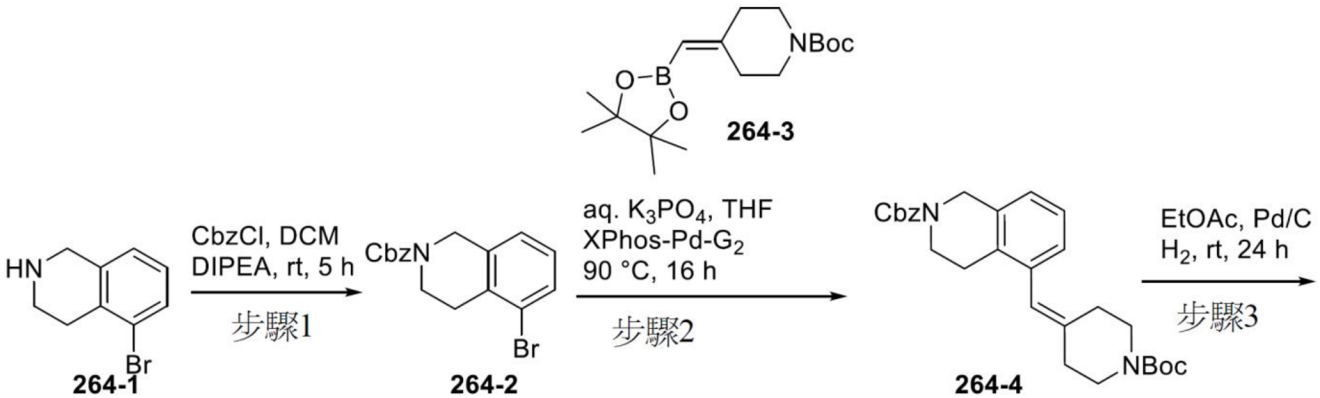
【1223】 化合物**263**係按照化合物**151**之合成來製備

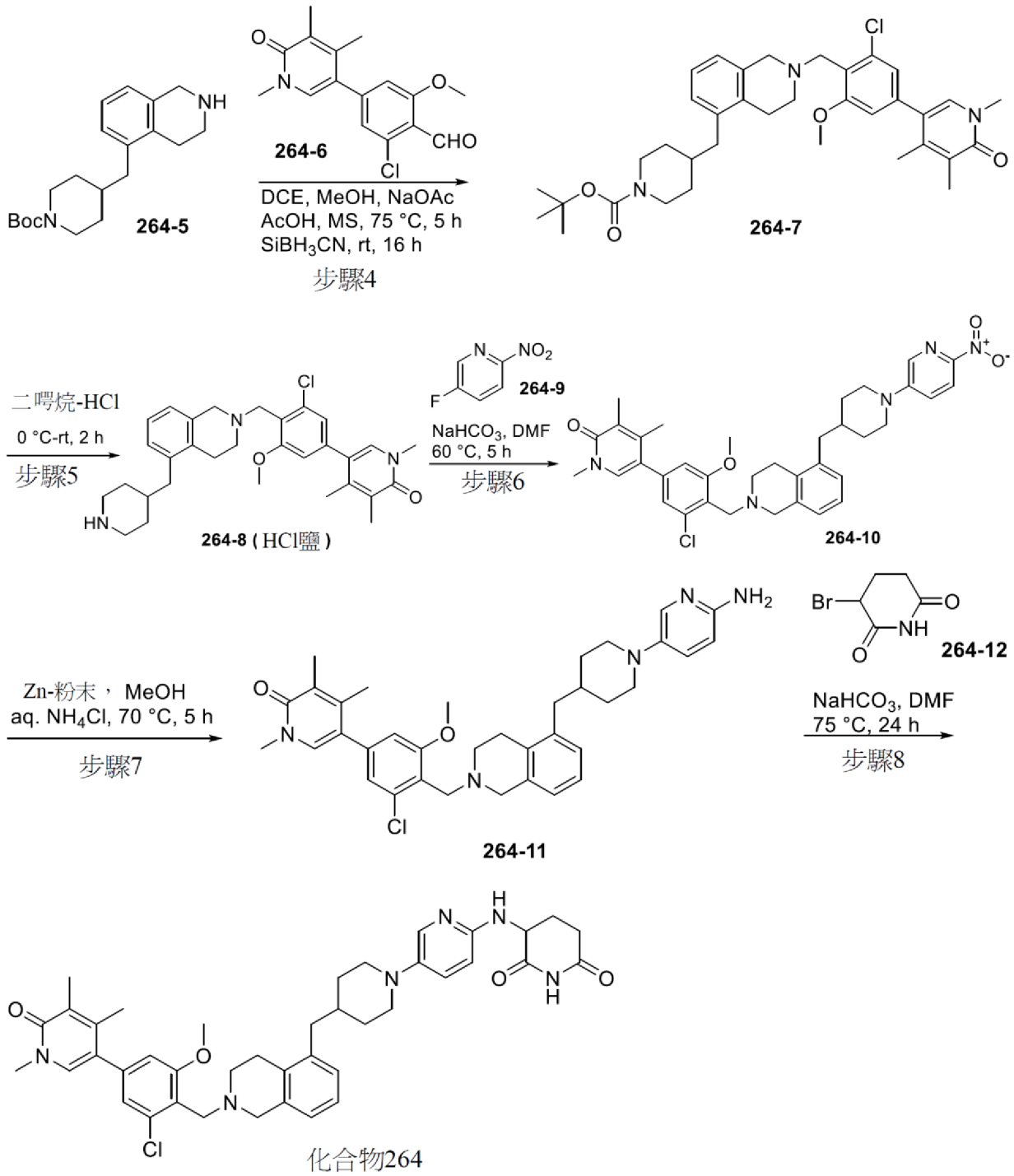


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.20-1.38 (m, 5H); 1.50-1.78 (m, 8H); 1.80-1.91 (m, 1H); 2.05 (s, 6H); 2.05-2.10 (m, 1H); 2.30-2.40 (m, 2H); 2.52-2.72 (m, 6H); 3.00-3.10 (m, 2H); 3.45 (s, 3H); 3.59 (s, 2H); 3.82 (s, 3H); 4.25-4.32 (m, 1H); 5.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 6.59 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 8.8 Hz, 1H); 6.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 6.89-6.96 (m, 3H); 7.56 (s, 1H); 10.76 (s, 1H)。LCMS:m/z: 740.37 $[M+H]^+$

【1224】

化合物**264**





步驟-1：在約10℃下向**264-1** (1.5 g，7.07 mmol)於ACN (15 mL)中之溶液中添加DIPEA (4.57 g，35.36 mmol)，接著添加氯甲酸苯甲酯(50%於甲苯中) (2.41 g，14.15 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌5小時。反應完成後，在減壓下移除揮發物且向殘餘物中添加水(50 mL)。使用EtOAc(3×50 mL)進行萃取；將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且

在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(230至400目矽膠，0至100%乙酸乙酯於石油醚中之梯度溶離)純化殘餘物，得到呈淺黃色液體之所需化合物5-溴-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯**264-2** (2.0 g，5.78 mmol，82%產率)。**L**CMS (ES^+): m/z 346.24 $[M+H]^+$

【1225】 **步驟-2**：使氬氣吹掃通過5-溴-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯**264-1** (0.7 g，2.02 mmol)、**264-3** (653.53 mg，2.02 mmol)及磷酸鉀(0.944 g，4.45 mmol)於THF (8 mL)及水(2 mL)中之溶液持續10 min，之後添加XPhos-Pd-G2 (0.159 g，0.202 mmol)。隨後在90℃下攪拌反應混合物16 h。藉由TLC監測反應進展。完成後，將其冷卻至環境溫度且向其中添加水(20 mL)。使用EtOAc (3×30 mL)進行萃取；將合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由矽膠管柱層析(使用230至400目矽膠及0至100%乙酸乙酯於石油醚中之梯度溶離)純化殘餘物，得到呈黃色固體之化合物5-[(1-三級丁氧基羰基-4-亞哌啶基)甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯甲酯**264-4** (0.650 g，1.26 mmol，63%產率)。LCMS (ES^+): m/z 363.42 (Deboc質量) $[M+H]^+$

【1226】 **步驟-3**：向5-[(1-三級丁氧基羰基-4-亞哌啶基)甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸酯**264-4** (0.650 g，1.41 mmol)於EtOAc (10 mL)中之經攪拌溶液中添加10% Pd/C (0.600 g，5.64 mmol)，且在氫氣氛圍下(100 psi，在鋼反應釜反應器中)在室溫下攪拌所得反應混合物24 h。藉由TLC監測反應進展。反應完成後，濾出催化劑且用20% MeOH/DCM (3×10 mL)洗滌。在減壓下蒸發濾液，得到呈棕色液體之4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯**264-5** (0.4 g，0.883 mmol，63%產率)。LCMS (ES^+): m/z 331.29 $[M+H]^+$

【1227】 **步驟-4**：向4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯**264-5** (0.4 g，1.21 mmol)及2-氯-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯甲醛**264-6** (0.370 g，1.21 mmol)於MeOH (3 mL)及DCE (3 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸鈉(0.297 g，3.63 mmol)、乙酸(181.72 mg，3.03 mmol)及MS (0.3 g)。將其在75℃下攪拌5 h。隨後將其冷卻至0℃且向其中添加$SiBH_3CN$ (0.432 g，6.05 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16 h。其隨後經由矽藻土墊過濾且用DCE-MeOH (1:1；3×15 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(使用230至400目矽膠及0至100%乙酸乙酯於石油醚中之梯度溶離)純化殘餘物，得到呈淺黃色固體之4-[[2-[[2-氯-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-5-基]甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**264-7** (0.6 g，0.628 mmol，52%產率)。LCMS (ES^+): m/z 620.95 $[M+H]^+$

【1228】 **步驟-5**：在0℃下向4-[[2-[[2-氯-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-5-基]甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**264-7** (0.6 g，967.40 μmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之經攪拌溶液中添加含4M HCl之二噁烷(6 mL)且經2 h使反應混合物升溫至室溫，同時藉由TLC監測反應進展。反應完成後，在減壓下移除揮發物，用二乙醚(5 mL×2)洗滌所獲得之固體且乾燥，得到呈黃色固體之5-[3-氯-5-甲氧基-4-[[5-(4-哌啶基甲基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]甲基]苯基]-1,3,4-三甲基-吡啶-2-酮**264-8** (0.6 g，HCl鹽，0.754 mmol，78%產率)。LCMS: $[M+H]^+$ 520.41

【1229】 **步驟-6**：在室溫下向5-[3-氯-5-甲氧基-4-[[5-(4-哌啶基甲基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]甲基]苯基]-1,3,4-三甲基-吡啶-2-酮**264-8**

(0.6 g，1.08 mmol)於DMF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.139 g，1.08 mmol)及5-氟-2-硝基-吡啶(0.168 g，1.19 mmol)。在60℃下攪拌反應混合物5 h。完成後，將其冷卻至室溫且向其中添加水(20 mL)。使用EtOAc (25 mL×2)進行萃取；將合併之有機層用鹽水溶液(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(230至400矽膠，0至100%乙酸乙酯於石油醚中之梯度溶離)純化殘餘物，得到化合物5-[3-氯-5-甲氧基-4-[[5-[[1-(6-硝基-3-吡啶基)-4-哌啶基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]甲基]苯基]-1,3,4-三甲基-吡啶-2-酮 **264-10** (0.4 g，0.541 mmol，50%產率)。LCMS (ES^+): m/z 642.92 $[M+H]^+$

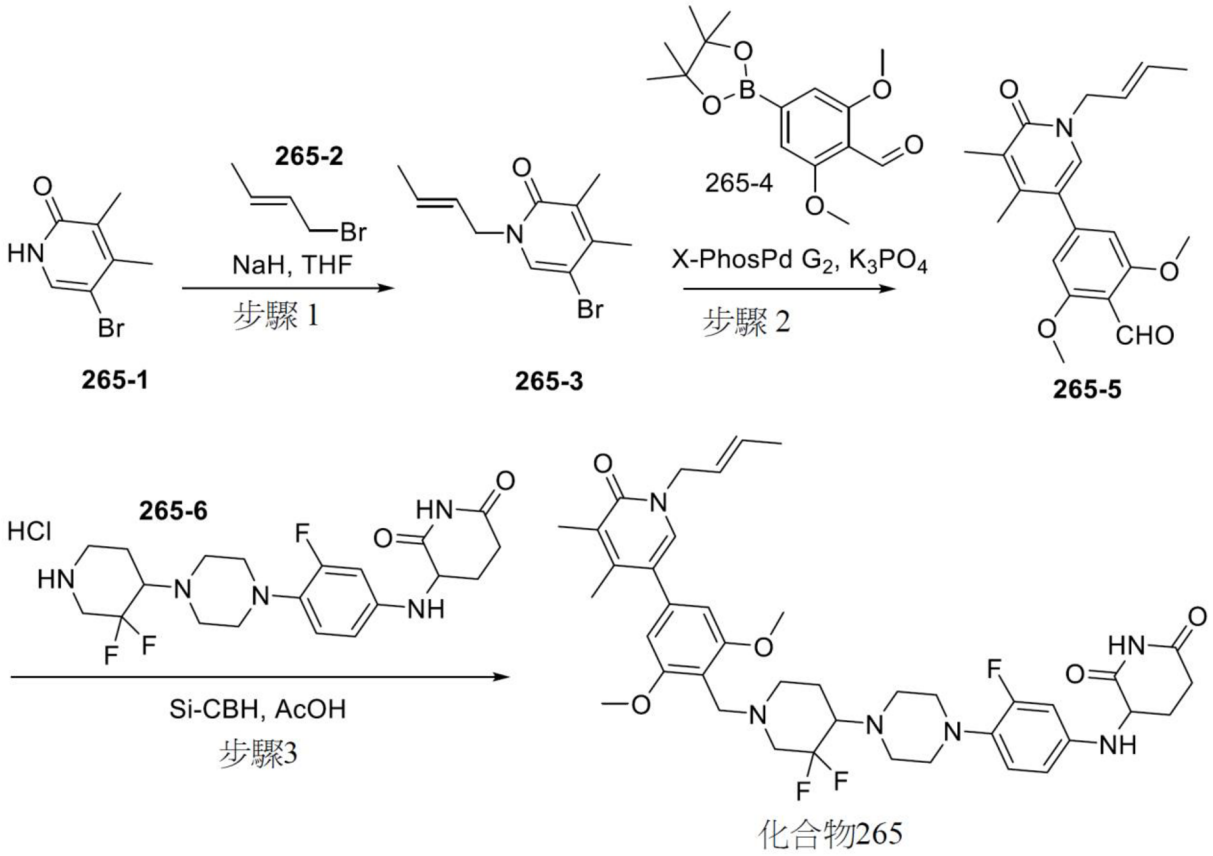
【1230】 **步驟-7**：向5-[3-氯-5-甲氧基-4-[[5-[[1-(6-硝基-3-吡啶基)-4-哌啶基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]甲基]苯基]-1,3,4-三甲基-吡啶-2-酮 **264-10** (0.4 g，0.622 mmol)於MeOH (8 mL) 中之經攪拌溶液中添加氯化銨水溶液(0.333 g，6.23 mmol，於2 mL水中)及鋅粉(0.407 g，6.23 mmol)。在75℃下攪拌反應混合物5 h，同時藉由TLC監測反應進展。完成後，將其冷卻至室溫，經由矽藻土床過濾且用MeOH (5 mL×2)洗滌。在減壓下濃縮濾液且將水(20 mL)添加至殘餘物中。使用EtOAc (25 mL×2)進行萃取；將合併之有機層用鹽水溶液(25 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(經由230至40矽膠，使用0至10%甲醇/DCM作為溶離劑)純化殘餘物，得到5-[4-[[5-[[1-(6-胺基-3-吡啶基)-4-哌啶基]甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]甲基]-3-氯-5-甲氧基-苯基]-1,3,4-三甲基-吡啶-2-酮**264-11** (0.350 g，0.491，79%產率)。LCMS (ES^+): m/z 612.43 $[M+H]^+$

【1231】 **步驟-8**：向5-[4-[[5-[[1-(6-胺基-3-吡啶基)-4-哌啶基]甲

基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]甲基]-3-氯-5-甲氧基-苯基]-1,3,4-三甲基-吡啶-2-酮**264-11** (0.350 g，0.571mmol)於DMF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(0.480 g，5.72 mmol)及**264-12** (1.10 g，5.72 mmol)。在75℃下攪拌反應混合物24 h，同時藉由TLC監測反應進展。反應完成後，將其冷卻至室溫且向其中添加碳酸氫鈉飽和溶液(15 mL)。使用EtOAc (3×300 mL)進行萃取；將合併之有機層用水(30 mL×2)、鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化殘餘物，得到3-[[5-[4-[[2-[[2-氯-6-甲氧基-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯基] 甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-5-基]甲基]-1-哌啶基]-2-吡啶基]胺基]哌啶-2,6-二酮化合物**264** (0.052 g，0.061mmol，11%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.32-1.50 (m, 2H); 1.60-1.80 (m, 3H); 2.06 (s, 3H); 2.08 (s, 3H); 2.00-2.15 (m, 2H); 2.50-2.74 (m, 6H); 3.00-3.20 (m, 2H); 3.47 (s, 3H); 3.30-3.50 (m, 4H); 3.92 (s, 3H); 4.48-4.72 (m, 5H); 6.96-7.30 (m, 6H); 7.45-7.60 (m, 2H); 7.80-7.90 (m, 1H); 9.82 (s, 1H); 10.99 (s, 1H)。LCMS: *m/z*; 723.40 $(M + H)^+$

【1232】

化合物265之合成



化合物265

步驟-1：用加料漏斗向5-溴-3,4-二甲基-1H-吡啶-2-酮(1 g，4.95 mmol)於DMF (15 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加(E)-1-溴丁-2-烯(668.17 mg，4.95 mmol，506.19 µL)且在0℃下攪拌反應混合物。隨後，將氫化鈉(於油分散液中)於礦物油中之60%分散液(227.57 mg，9.90 mmol)緩慢添加至反應混合物中且在室溫下攪拌12 h，同時藉由TLC及LCMS監測。反應完成後，將反應物質用水稀釋，用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮，得到粗化合物，其藉由矽膠管柱層析，使用60%乙酸乙酯/石油醚來純化，得到呈棕色固體之5-溴-1-[(E)-丁-2-烯基]-3,4-二甲基-吡啶-2-酮(0.7 g，2.46 mmol，50% 產率)。

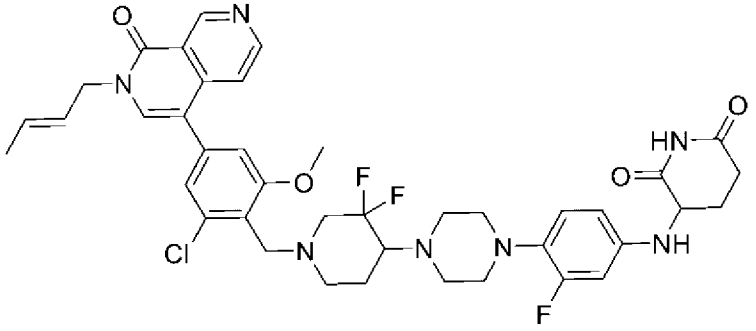
【1233】 **步驟-2**：在密封管中，將5-溴-1-[(E)-丁-2-烯基]-3,4-二甲基-吡啶-2-酮(0.5 g，1.95 mmol)溶於無水THF (25 mL)中。在室溫下將含2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲醛(570.27

mg，1.95 mmol)及磷酸三鉀(621.54 mg，2.93 mmol)之水(5 mL)添加至反應混合物中。用氬氣吹掃反應混合物10 min，之後向其中添加XPhos-Pd-G2 (76.79 mg，97.60 μmol)。將反應混合物再次用氬氣脫氣且在85℃下攪拌5h，同時藉由TLC及LCMS監測。完成後，使反應混合物冷卻至室溫，且經由矽藻土濾出，用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。在減壓下蒸餾合併之有機層。藉由逆相管柱層析，使用0.1% FA/水及乙腈作為溶離劑梯度純化所得粗產物，得到呈棕色固體之4-[1-[(E)-丁-2-烯基]-4,5-二甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2,6-二甲氧基-苯甲醛(0.35 g，973.93 μmol，50%產率)。LCMS (ES$^+$): m/z 342.34 [M+H]$^+$

【1234】步驟-3：向3-[4-[4-(3,3-二氟-4-哌啶基)哌啉-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮(124.62 mg，269.79 μmol，021)於DCE (10 mL)及甲醇(10 mL)中之經攪拌溶液中添加分子篩(100 mg)、無水乙酸鈉(48.06 mg，585.82 μmol，31.41 μL)及乙酸(52.77 mg，878.73 μmol，50.26 μL)。攪拌所得溶液10 min，隨後添加4-[1-[(E)-丁-2-烯基]-4,5-二甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2,6-二甲氧基-苯甲醛(0.1 g，292.91 μmol，000)且在70℃下加熱反應混合物5小時，隨後將反應混合物冷卻至室溫且添加Si-CBH (110.04 mg，585.82 μmol)，並在室溫下攪拌反應物8小時。藉由LCMS及TLC監測反應進展。完成後，經由矽藻土床過濾反應混合物，獲得粗物質。藉由製備型HPLC純化粗物質，得到呈灰色固體之3-[4-[4-[1-[[4-[1-[(E)-丁-2-烯基]-4,5-二甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2,6-二甲氧基-苯基]甲基]-3,3-二氟-4-哌啶基]哌啉-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮(23 mg，25.74 μmol，9%產率)。LCMS (ES$^+$): m/z 751.46 [M+H]$^+$ ^{1}H NMR (401 MHz, DMSO) δ 10.77 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.84-6.80 (t, *J* = 9.2 Hz,

1H), 6.61-6.40 (m, 4H), 5.83-5.50 (m, 3H), 4.59-4.46 (m, 2H), 4.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 8H), 2.85-2.57 (m, 14H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.07-1.80 (m, 10H), 1.79-1.64 (m, 3H)。

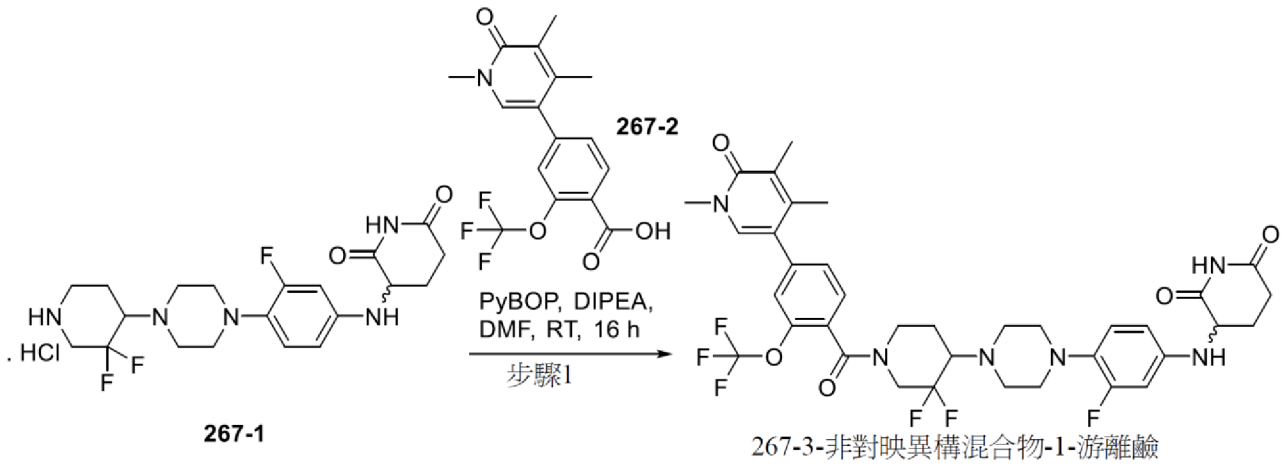
【1235】 化合物**266**係按照化合物**265**之合成來製備

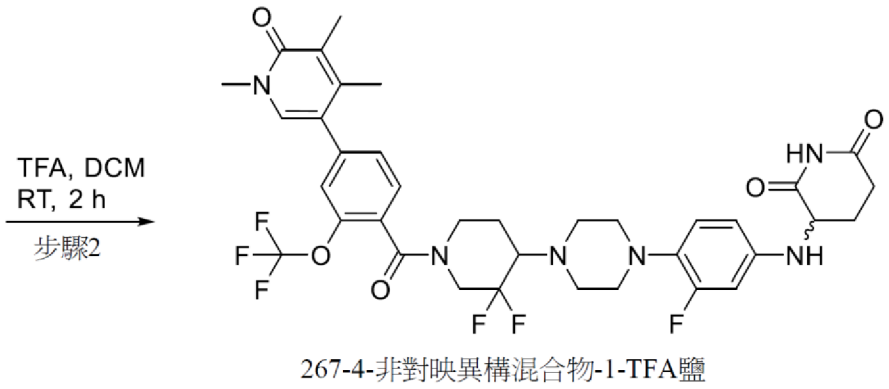


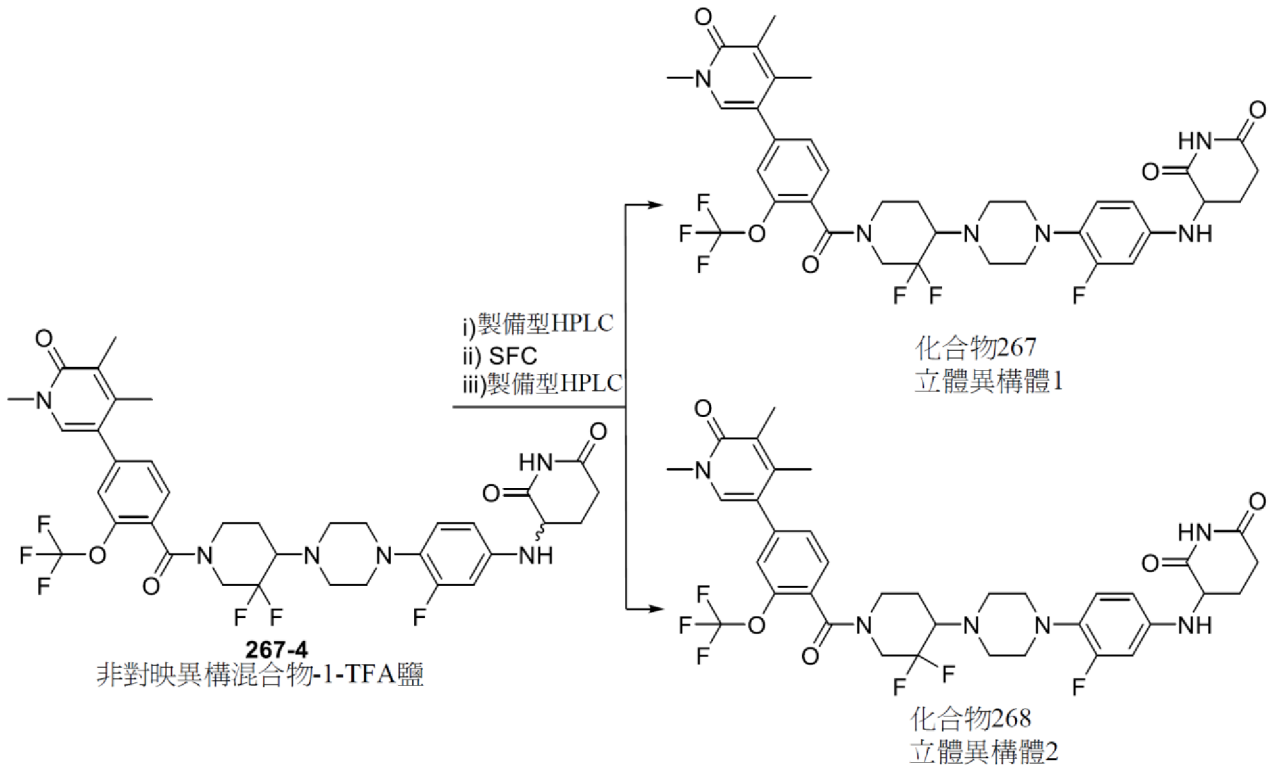
^{1}H NMR (401 MHz, DMSO) :δ 1H NMR (401 MHz, DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.21-6.96 (m, 3H), 6.90-6.858 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.55-6.43 (m, 2H), 5.81-5.65 (m, 3H), 4.71-4.59 (m, 2H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.27-2.88 (m, 15H), 2.77-2.59 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 3H)。LCMS (ES$^+$): m/z 778.35 [M+H]$^+$

【1236】

化合物267及化合物268之合成流程







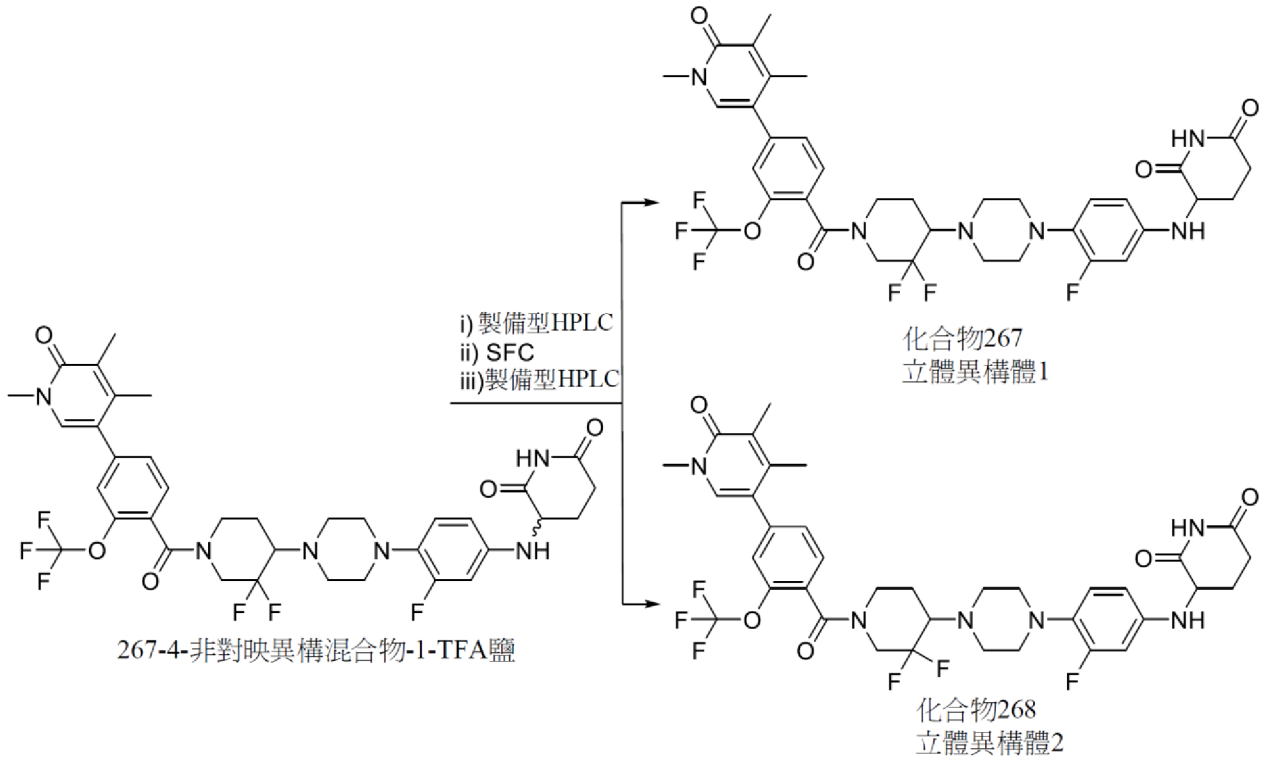
步驟-1：在N_2下，於0℃向3-[4-[4-[(4S)-3,3-二氟-4-哌啶基]哌啡-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮.HCl **267-2** (0.676 g，1.47 mmol)於無水

DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (1.14 g，8.79 mmol)及2-(三氟甲氧基)-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯甲酸**267-1** (0.5 g，1.47 mmol)。使反應混合物在室溫下升溫且添加PyBOP (1.14 g，2.20 mmol)，在添加PyBOP之後，在室溫下攪拌反應混合物16h，同時藉由TLC及LCMS監測。用冰薄片淬滅反應混合物，獲得固體。過濾固體，獲得粗產物。藉由(Devisil矽膠，用3%至5% MeOH/CH_2Cl_2溶離之產物)管柱急驟層析純化粗物質，得到呈棕色固體之3-[4-[4-[(4S)-3,3-二氟-1-[2-(三氟甲氧基)-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯甲醯基]-4-哌啶基]哌呄-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮**267-3-非對映異構混合物-1-游離鹼**(0.450 g，0.437 mmol，35%產率，84.92%純度)。LCMS (ES^+): m/z 749.74 $[M+H]^+$

【1237】 **步驟-2**：在0℃下向3-[4-[4-[(4R)-3,3-二氟-1-[2-(三氟甲氧基)-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯甲醯基]-4-哌啶基]哌呄-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮 **267-3-非對映異構混合物-1-游離鹼**(0.45 g，0.601 mmol)於無水CH_2Cl_2 (2 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (0.5 mL)且使得其在室溫下攪拌1h。1h之後，將反應物質濃縮至乾燥且用二乙醚(2×100 ml)濕磨，得到呈淺綠色固體之3-[4-[4-[(4R)-3,3-二氟-1-[2-(三氟甲氧基)-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯甲醯基]-4-哌啶基]哌呄-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮.**267-4-非對映異構混合物-1-TFA鹽**(0.5 g，84%產率，87.14%純度)。

【1238】

對267-4-非對映異構混合物-1-TFA鹽進行SFC分離得到化合物267及化合物268



藉由SFC分離0.5 g **267-4-非對應異構混合物-1**以獲得單一立體異構體。

【1239】 在SFC分離期間，在TFA緩衝液中收集溶離份以避免戊二醯亞胺開環；因為SFC分離方法涉及使用鹼性添加劑。因此，再次對所獲得之溶離份進行製備型HPLC純化以移除鹽。

【1240】

製備型SFC條件：

管柱/尺寸：Chiralpak AS-H (30x250)mm, 5μ

% CO_2：50%

% 共溶劑：50% (0.2% 7 MM甲醇氨溶液/甲醇)

總流量: 120.0 g/min

背壓: 100巴

溫度: 30℃

UV: 220 nm

溶解度: MeOH

【1241】

製備型HPLC條件：

管柱/尺寸：SUNFIRE C18 (19*150mm)

移動相A：0.05% TFA水溶液

移動相B：乙腈

梯度(時間/%B)：0/10, 3/10, 10/35, 15/35

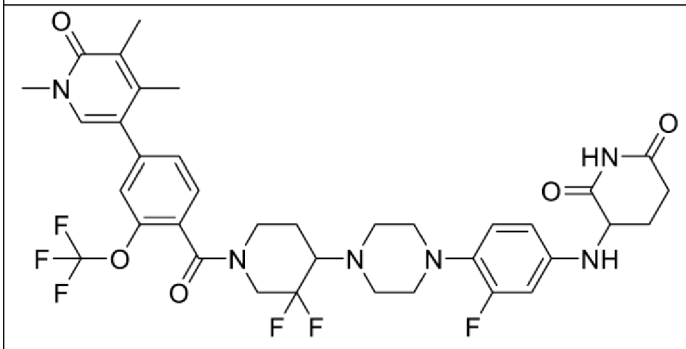
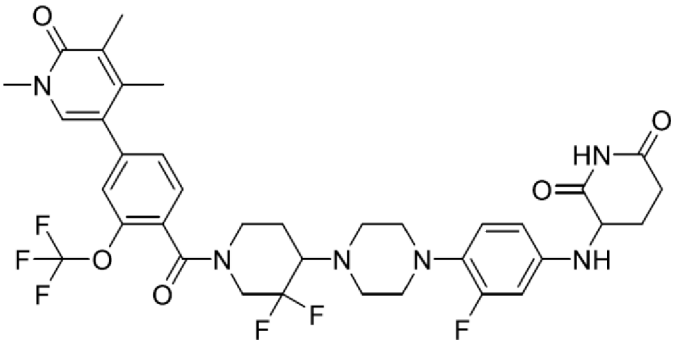
流動速率：17 ml/min

溶解度：THF + ACN

(注意：在SFC分離期間之第一溶離峰指定為**化合物267**且第二溶離峰指定為**化合物268**)

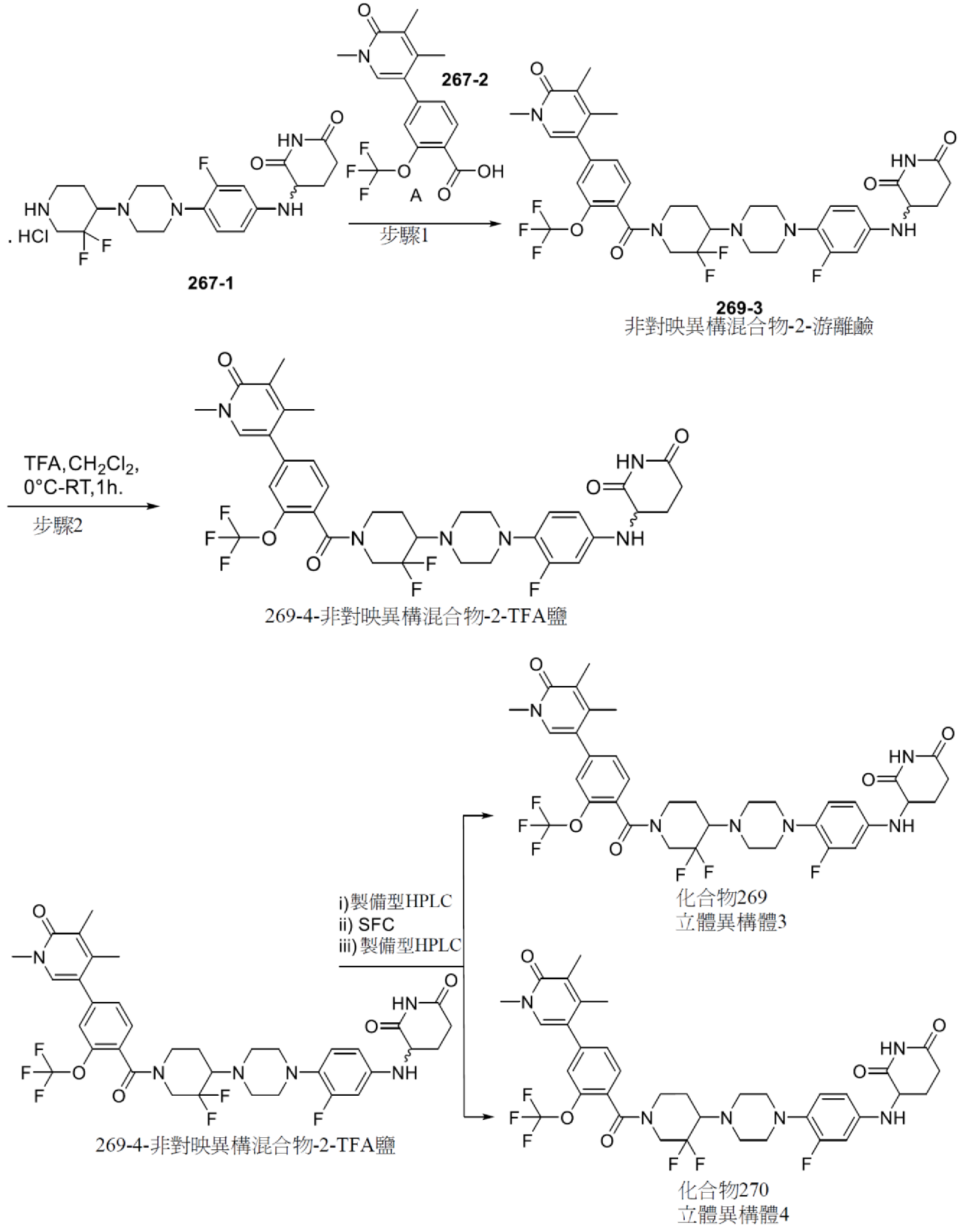
267-4-峰-1-D1-對掌性HPLCRT: 17.457 min

267-4-峰-1-D2-對掌性HPLCRT: 14.018 min

結構	光譜資料
 化合物267 立體異構體1	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.54-7.39 (m, 3H), 6.88-6.84 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.53-6.42 (m, 2H), 4.72-4.61 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.46-3.26 (m, 5H), 2.91-2.72 (m, 10H), 2.67-2.57 (m, 2H), 2.07-2.05 (m, 10H), 1.23-1.15 (m, 1H)。 $[\alpha]^{25}_D$: = +12.9520
 化合物268 立體異構體2	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 7.62-7.39 (m, 4H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.55-6.43 (m, 2H), 4.74-4.62 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 2H), 3.67-2.99 (m, 15H), 2.72-2.54 (m, 2H), 2.09-1.81 (m, 10H)。 $[\alpha]^{25}_D$: = -8.9920

【1242】

化合物269及化合物270之合成流程



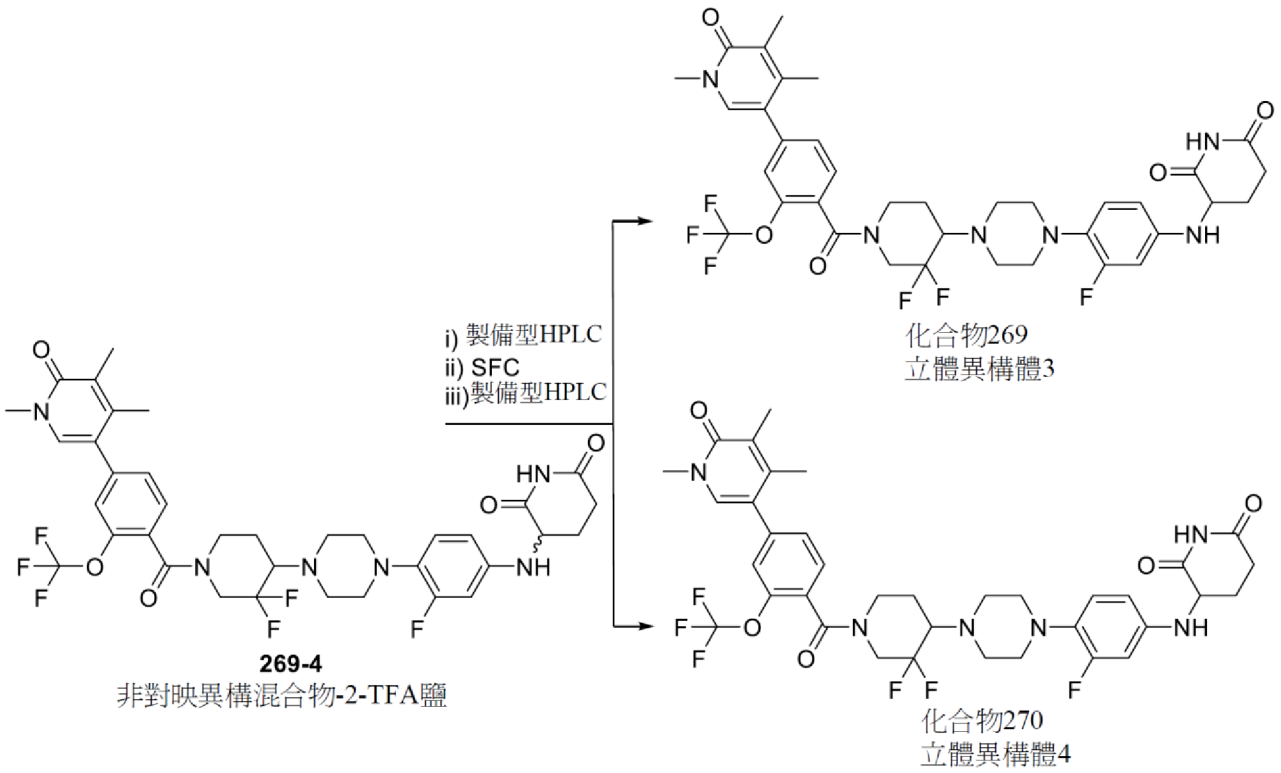
步驟-1：在N_2下，於0℃向3-[4-[4-[(4S)-3,3-二氟-4-哌啶基]哌啡-1-

基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮.HCl鹽(0.6 g，1.30 mmol)於無水DMF (3 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.504 g，3.90 mmol)及2-(三氟甲氧基)-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯甲酸(0.443 g，1.30 mmol)。使反應混合物在室溫下升溫且添加PyBOP (0.811 g，1.56 mmol)，在添加PyBOP之後，在室溫下攪拌反應混合物16h，同時藉由TLC及LCMS監測。在減壓下濃縮反應混合物以獲得粗產物。藉由(Devisil矽膠及用1%至5% MeOH/CH_2Cl_2溶離之產物)管柱急驟層析純化粗物質，得到呈棕色固體之3-[4-[4-[(4S)-3,3-二氟-1-[2-(三氟甲氧基)-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯甲醯基]-4-哌啶基]哌啡-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮**269-3-非對映異構混合物-2-游離鹼**(0.450 g，0.437 mmol，34%產率，72.70%純度)。LCMS (ES^+): m/z 749.70 $[M+H]^+$。

【1243】 **步驟-2**：在0℃下向3-[4-[4-[(4S)-3,3-二氟-1-[2-(三氟甲氧基)-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯甲醯基]-4-哌啶基]哌啡-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮**269-3-非對映異構混合物-2-游離鹼**(0.45 g，0.601 mmol)於無水CH_2Cl_2 (2 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (0.5mL)且使得其在室溫下攪拌1h。1h之後，將反應物質濃縮至乾燥且用二乙醚(2×100 ml)濕磨，得到呈淺綠色固體之3-[4-[4-[(4S)-3,3-二氟-1-[2-(三氟甲氧基)-4-(1,4,5-三甲基-6-側氧基-3-吡啶基)苯甲醯基]-4-哌啶基]哌啡-1-基]-3-氟-苯胺基]哌啶-2,6-二酮.TFA鹽**269-4-非對映異構混合物-2-TFA鹽**(0.5 g，0.438 mmol，73%產率，75.65%純度)。LCMS (ES^+): m/z 749.46 $[M+H]^+$

【1244】

對269-4-非對映異構混合物-2-TFA鹽進行SFC分離，獲得化合物269及化合物270



藉由SFC分離**269-4-非對映異構混合物2-TFA鹽**，以獲得單一立體異構體。

【1245】 在SFC分離期間，在TFA緩衝液中收集溶離份以避免戊二醯亞胺開環；因為SFC分離方法涉及使用鹼性添加劑。因此，再次對**化合物269**及**化合物270**之所獲得溶離份進行製備型HPLC純化以移除鹽。

(注意：在SFC分離期間之第一溶離峰經指定為**化合物269**且第二溶離峰經指定為**化合物270**。

【1246】

製備型SFC條件：

管柱/尺寸：Chiralpak AS-H (30x250) mm, 5μ

% CO_2：50%

% 共溶劑：50% (0.2% 7 M甲醇氨溶液/甲醇

總流量：120.0 g/min

背壓：100巴

溫度：30℃

UV：220 nm

溶解度：MeOH

【1247】

製備型HPLC條件：

管柱/尺寸：SUNFIRE C18 (19*150*5μ)

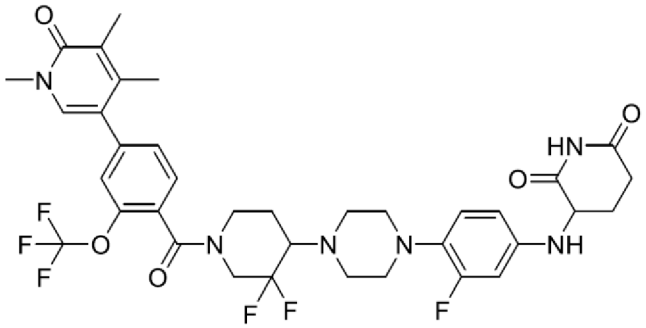
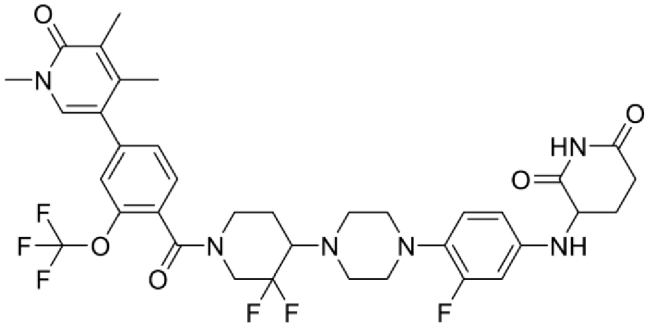
移動相A：0.05% TFA水溶液(PH)

移動相B：乙腈

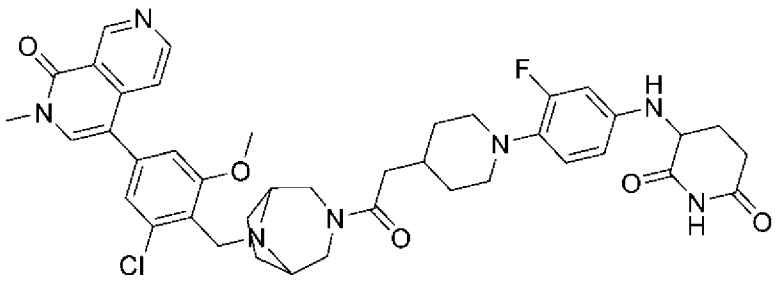
梯度(時間/%B): 0/10,5/10,10/50,13/50,13.1/98,17/98,17.1/10,20/10

流動速率：18 ml/min

溶解度：ACN ++水

結構	光譜資料
 化合物269 立體異構體3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.79 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.55-7.39 (m, 3H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.56-6.44 (m, 2H), 4.75-4.62 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.57-3.03 (m, 16H), 2.72-2.53 (m, 2H), 2.09-1.84 (m, 10H) $[\alpha]^{25}_D$: = +16.86
 化合物270 立體異構體4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.79 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.54-7.39 (m, 3H), 6.96-6.88 (m, 1H), 6.55-6.43 (m, 2H), 4.74-4.62 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.56-2.99 (m, 16H), 2.72-2.53 (m, 2H), 2.10-1.81 (m, 10H)。 $[\alpha]^{25}_D$: = -19.77

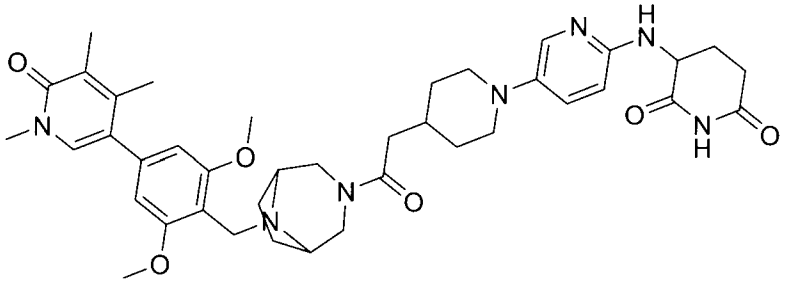
【1248】 **化合物271**係按照**化合物49**之合成來製備



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): 1H NMR (401 MHz, DMSO) δ 10.80 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.36 (s 1H), 7.29 (s, 1H), 6.58-6.49 (m, 3H), 4.37-3.98 (m, 10H), 3.62 (s, 4H), 3.40-3.15 (m, 5H), 2.84-2.60 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.07-1.85 (m, 9H), 1.78-1.47 (m, 2H)。

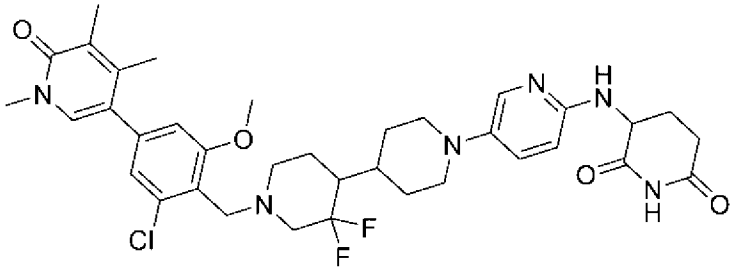
LCMS (ES$^+$): m/z 770.45 [M+H]$^+$

【1249】 化合物**272**係按照化合物**49**之合成來製備



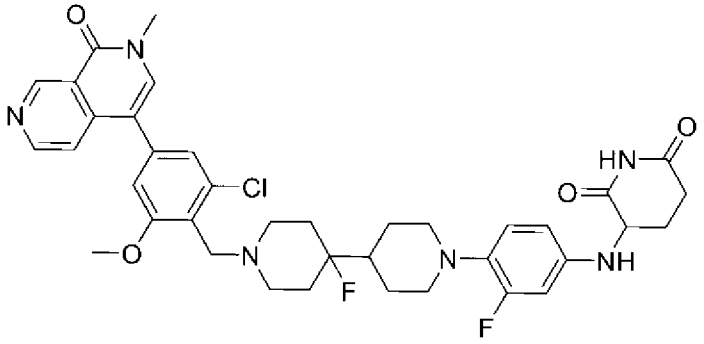
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 11.03 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.00 (s, 1H) 6.70-6.69 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.26-3.89 (m, 14H), 3.6-3.47 (m, 6H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.77-2.60 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 4H), 2.26-2.07 (m, 7H), 1.96-1.67 (m, 5H), 1.34-1.23 (m, 2H)。LCMS (ES$^+$): m/z 726.32 [M+H]$^+$

【1250】 化合物**273**係按照化合物**262**之合成來製備



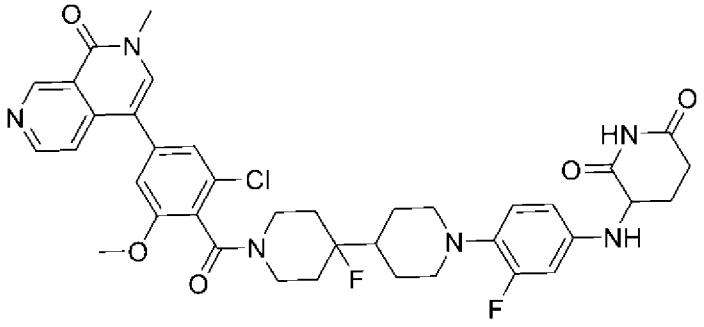
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30-1.42 (m, 2H); 1.50-1.80 (m, 6H); 1.90-2.20 (m, 3H); 2.05 (s, 6H); 2.30-2.60 (m, 4H); 2.64-3.05 (m, 3H); 3.36-3.42 (m, 2H); 3.45 (s, 3H); 3.65 (s, 2H); 3.84 (s, 3H); 4.60-4.70 (m, 1H); 6.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 6.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 6.92 (s, 1H); 6.98 (s, 1H); 7.20 (dd, J_1 = 2.8 Hz, J_2 = 8.8 Hz, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 10.73 (s, 1H)。LCMS (ES$^+$)m/z: 697.17 [M + H]$^+$

【1251】 **化合物274**係按照以下之合成來製備



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.50-1.90 (m, 6H); 2.00-2.18 (m, 5H); 2.52-2.62 (m, 1H); 2.66-2.90 (m, 3H); 3.22-3.42 (m, 4H); 2.46-3.56 (m, 2H); 3.62 (s, 3H); 3.97 (s, 3H); 4.24-4.32 (m, 1H); 4.49-4.55 (m, 2H); 6.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 6.54 (d, J = 14.8 Hz, 1H); 6.96 (bs, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H); 7.96 (s, 1H); 8.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H); 9.23 (bs, 1H); 9.48 (s, 1H); 10.79 (s, 1H)。LCMS (ES$^+$): m/z 719.11 [M+H]$^+$

【1252】 **化合物275**係按照**化合物244**之合成來製備



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.74 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.52-6.40 (m, 2H), 5.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.26-4.23 (m, 1H), 3.86-3.85 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.19-3.00 (m, 5H), 2.72-2.54 (m, 4H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.92-1.60 (m, 10H)。LCMS (ES$^+$): m/z 733.15 [M+H]$^+$

XII. 資料

【1253】

來自配位體位移分析之生物資料

在BRD9降解分析中使用HiBit方法測試所選化合物。各蛋白質下之DC_{50}值給出於表D中。

【1254】

材料

不含酚紅及胎牛血清(FBS)之達爾伯克氏改良伊格爾培養基(Dulbecco's modified Eagle medium，DMEM)購自GibcO (Grand Island, NY, USA)。Nano-Glo® HiBiT裂解分析系統購自普Promega (Medison, WI, USA)。經由CRISPR內源性表現具有HiBiT融合標記之BRD9且異位表現LgBiT標記之293T.166 (BRD9-HiBiT)細胞株購自Promega (Madison, WI, USA)。細胞培養燒瓶及384孔微量盤係自VWR (Radnor, PA, USA)獲得。

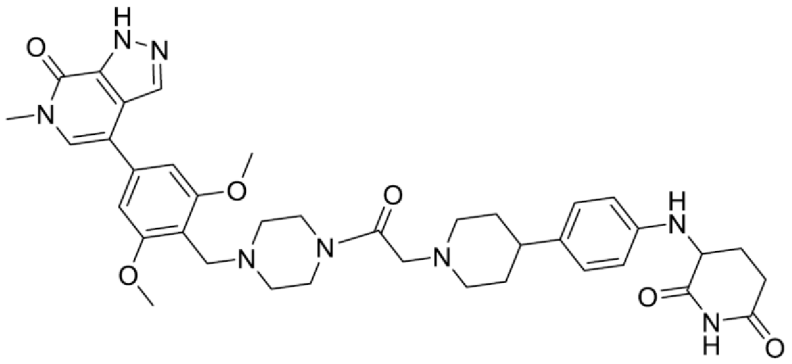
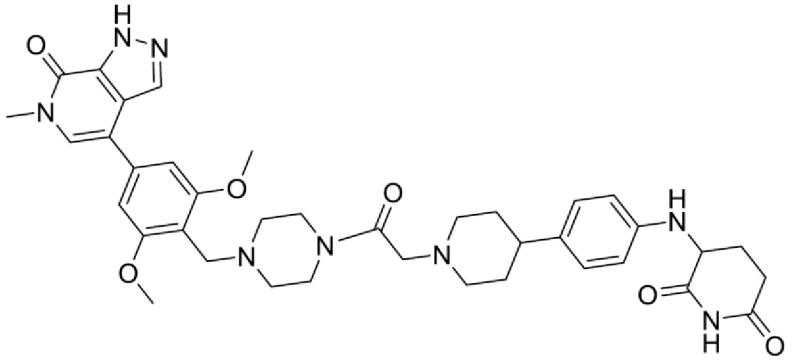
【1255】

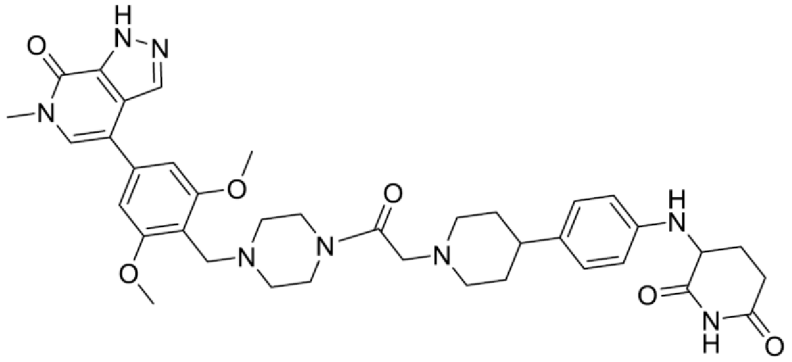
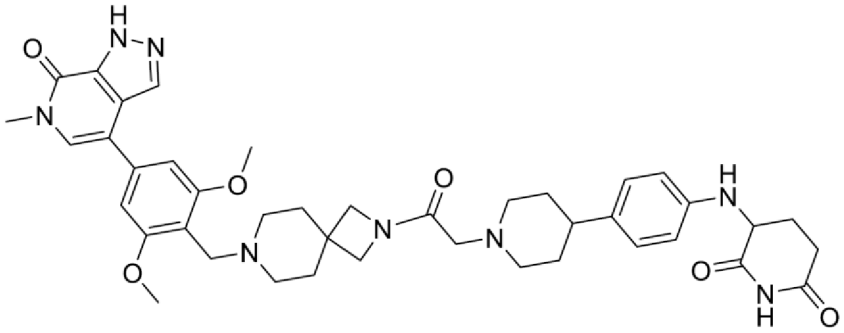
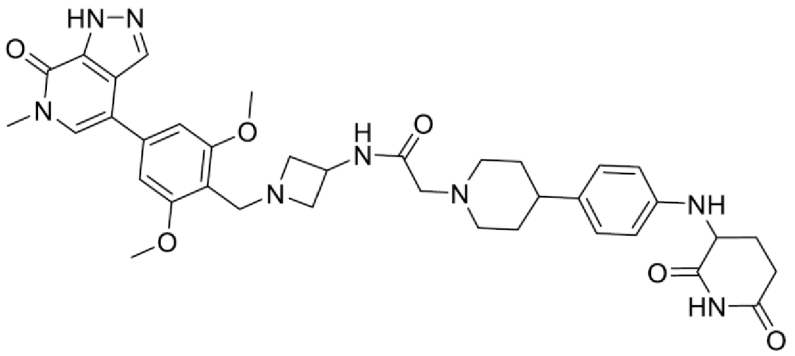
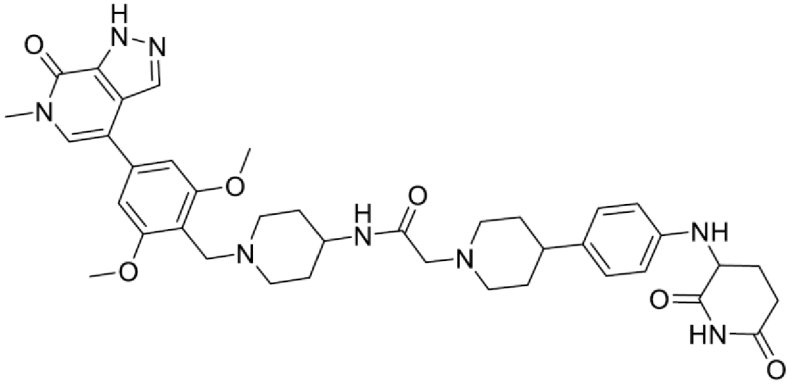
BRD9降解分析

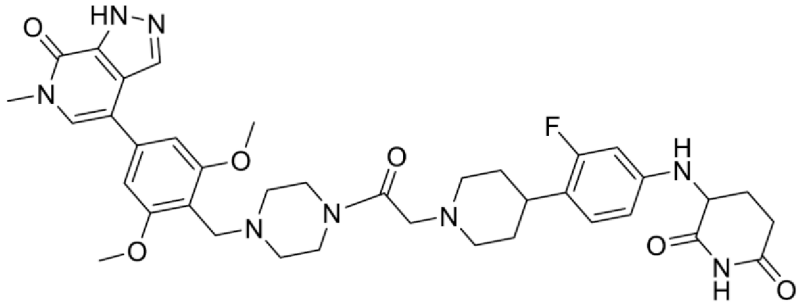
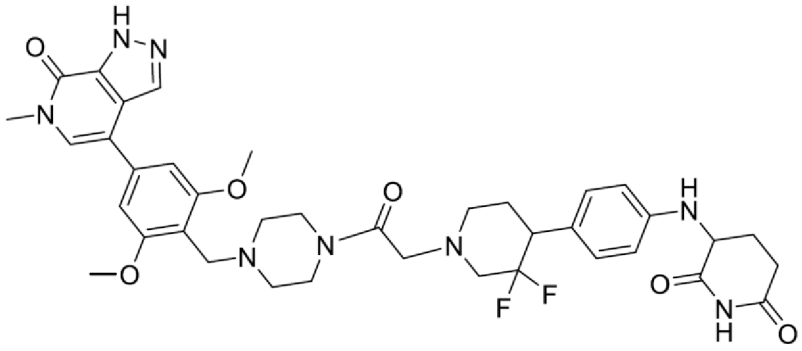
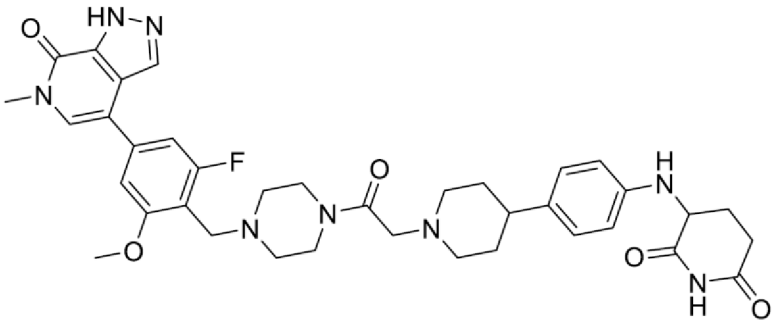
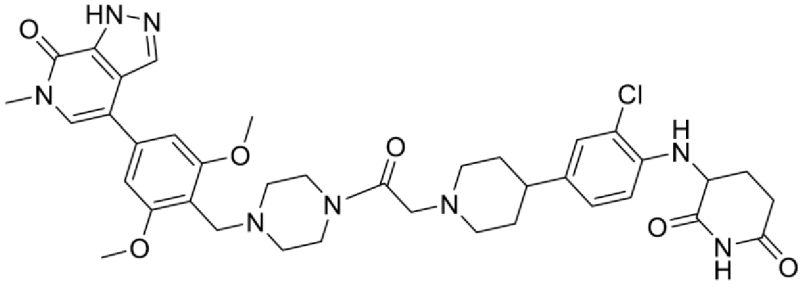
使用Nano-Glo® HiBiT裂解分析套組，基於定量發光信號來確定

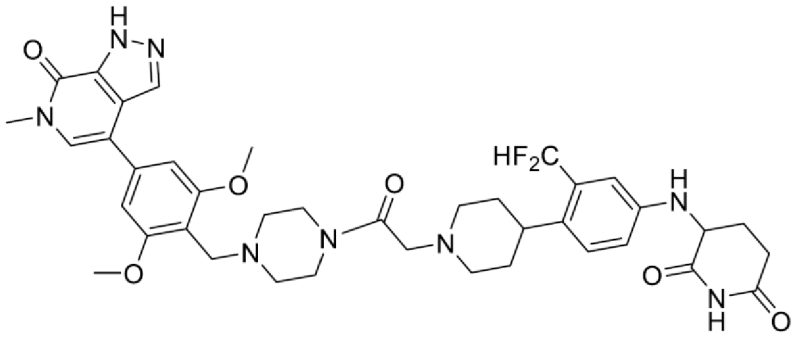
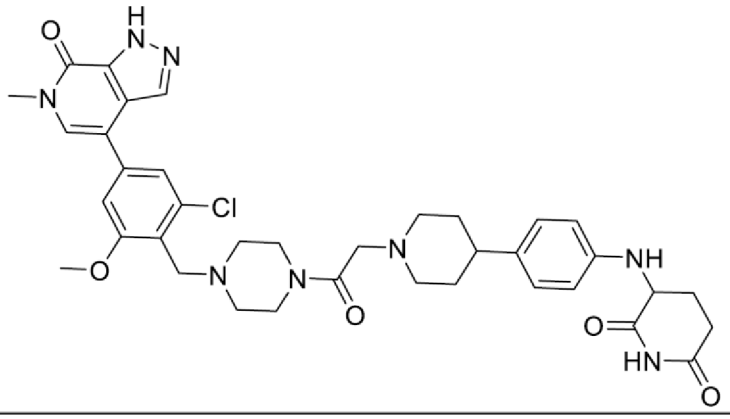
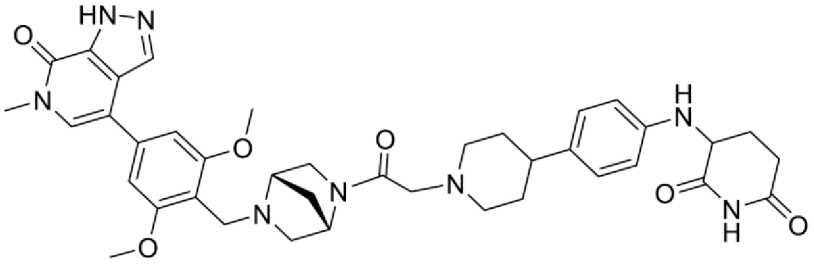
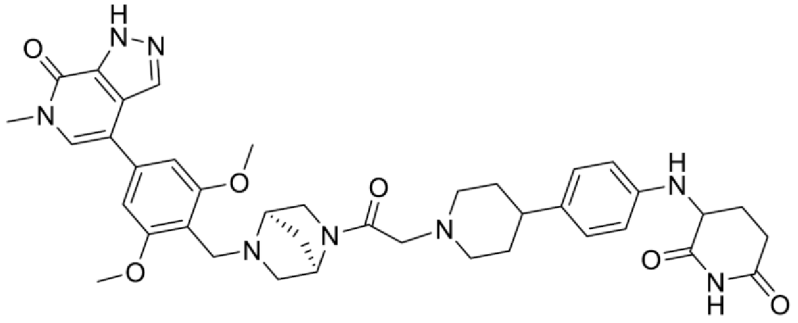
BRD9降解。將測試化合物自10 μM之最高濃度在11點半對數滴定下一式兩份地添加至384孔盤中。以每孔10,000個細胞之細胞密度將293T.166細胞添加至384孔盤中。在37℃下將盤保持在5% CO_2下2小時。在缺乏測試化合物的情況下處理之細胞為陰性對照且不使用Nano-Glo® HiBiT裂解試劑之細胞為陽性對照。在2小時培育之後，將Nano-Glo® HiBiT裂解分析試劑添加至細胞中。在EnVision™多標記讀取器(PerkinElmer, Santa Clara, CA, USA)上獲得發光。

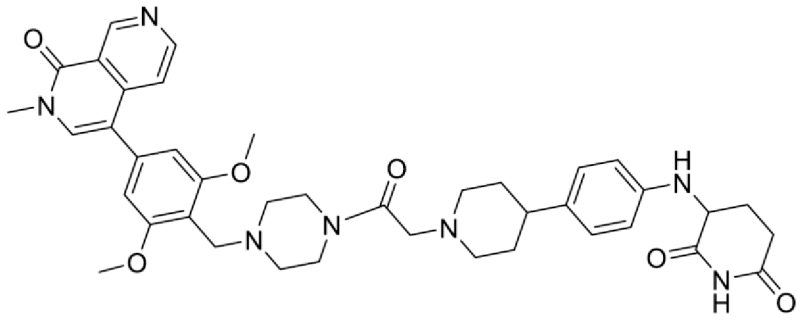
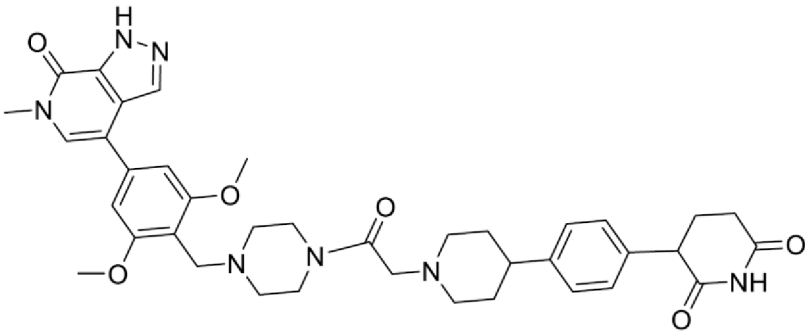
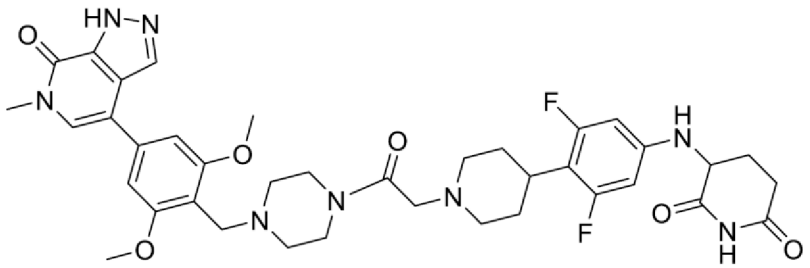
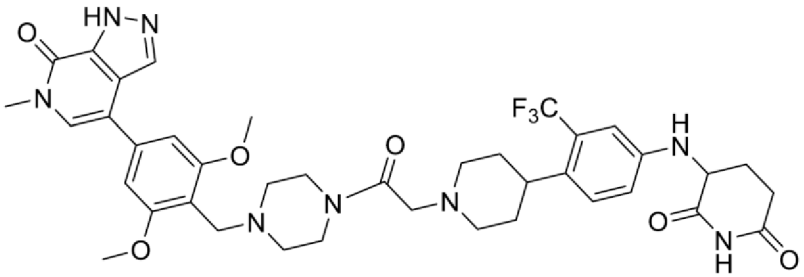
表1. BRD9降解資料。

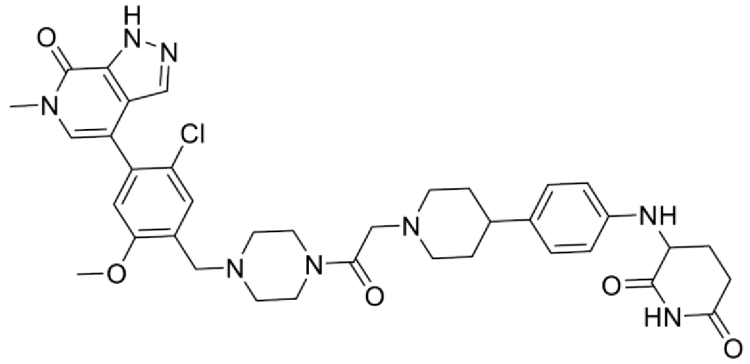
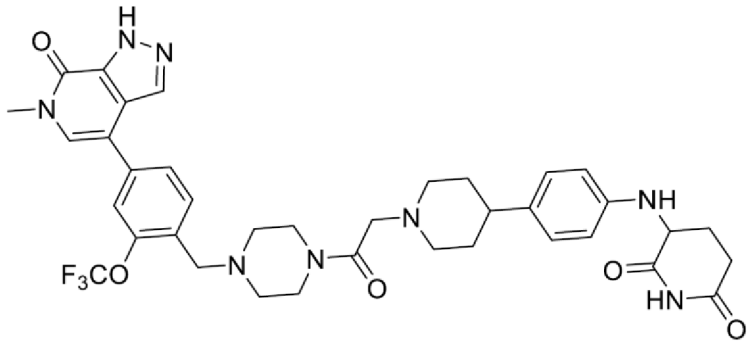
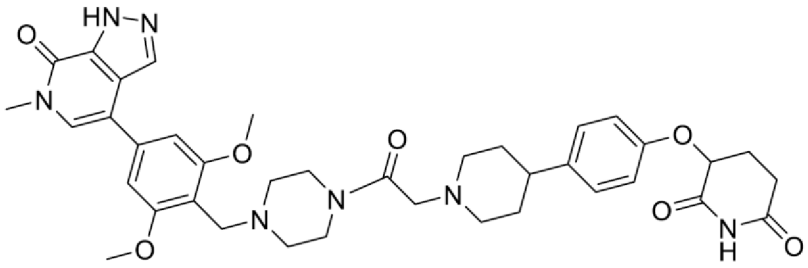
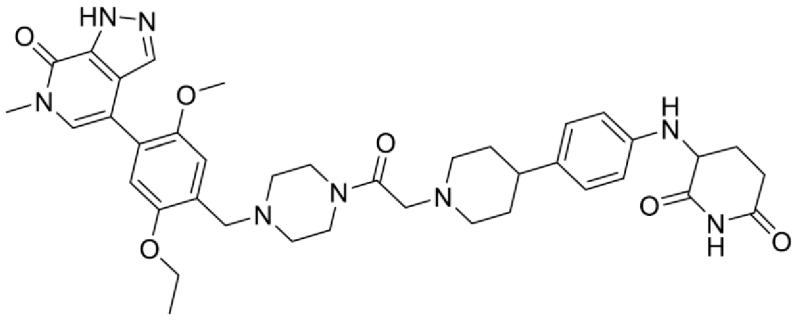
化合物編號	結構	**HiBiT-降解293T.166 BRD9 2.0小時(DC50) [nM]**
1		+++
2	 鏡像異構物1	+++

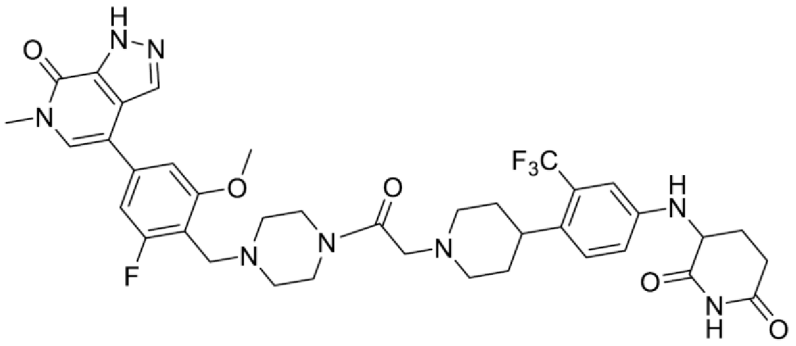
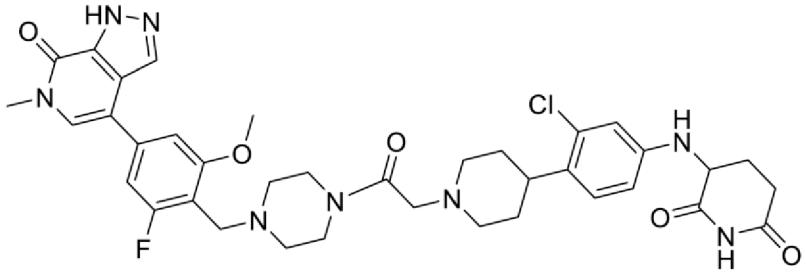
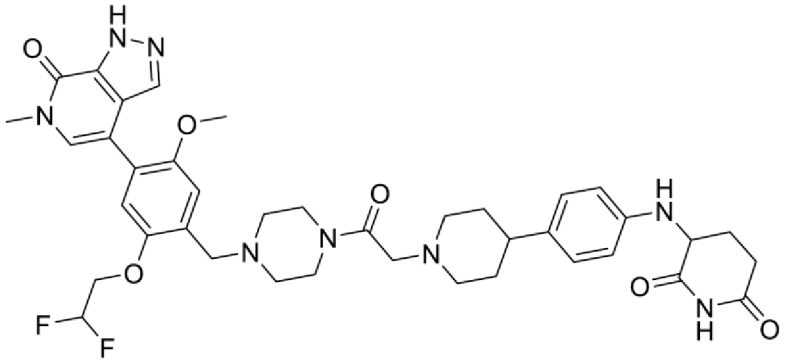
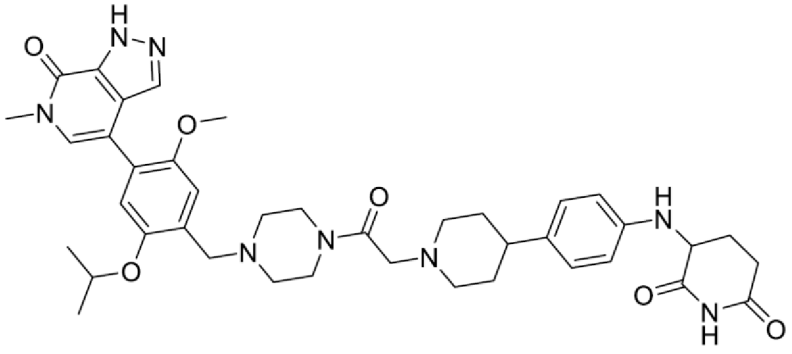
3	 鏡像異構物2	+++
4		+++
5		+++
6		+++

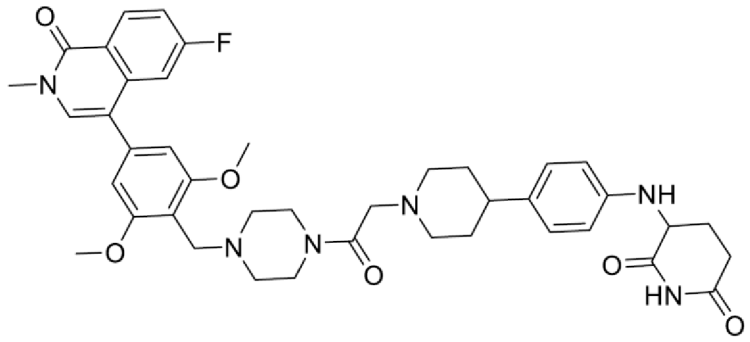
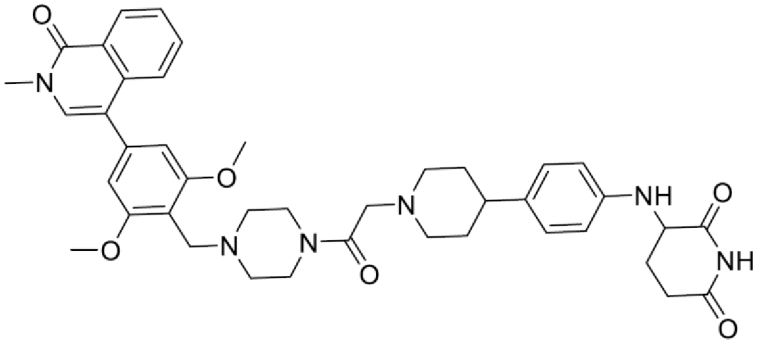
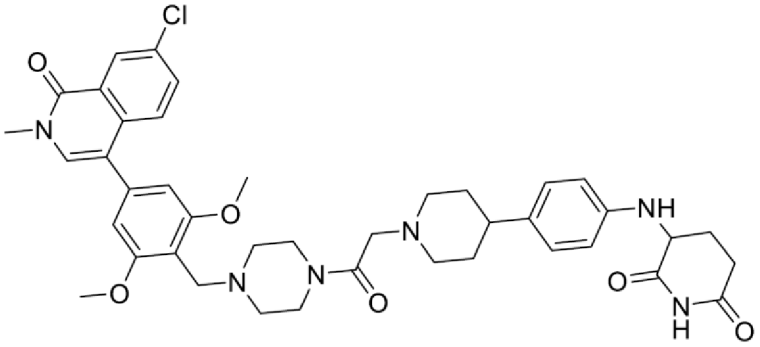
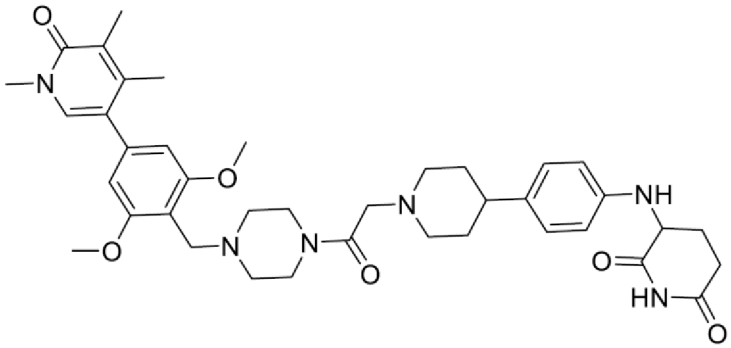
7		+++
8		+++
9		+++
10		+++

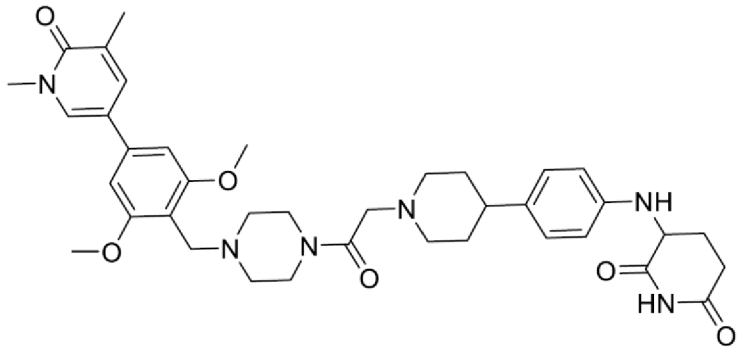
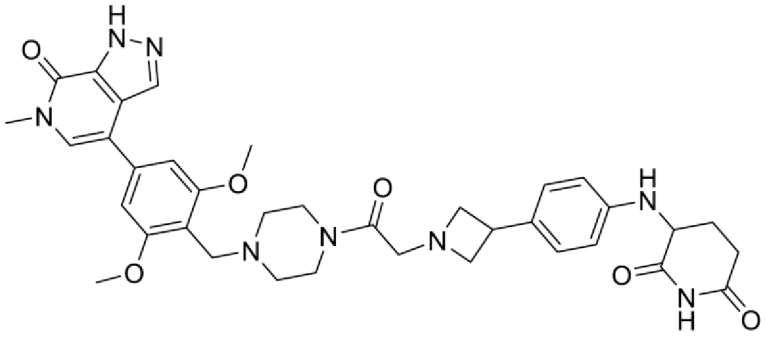
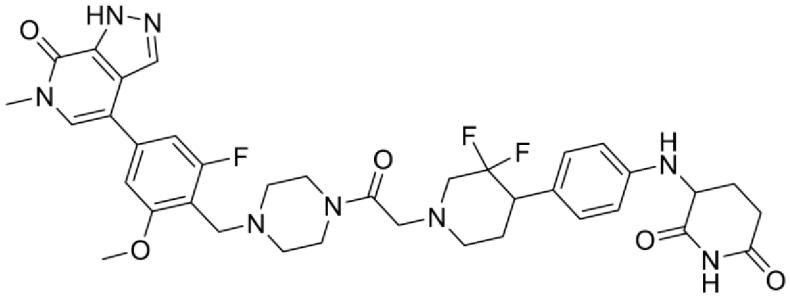
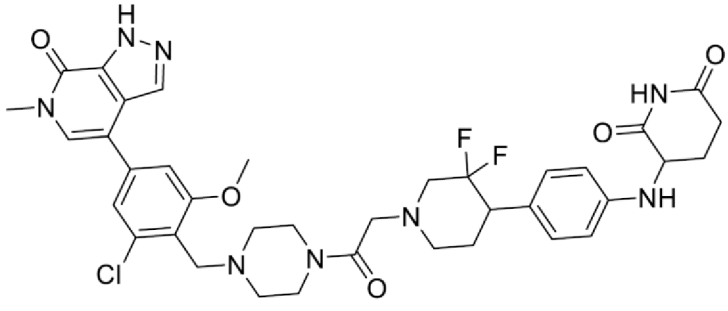
11		+++
12		+++
13		+++
14		+++

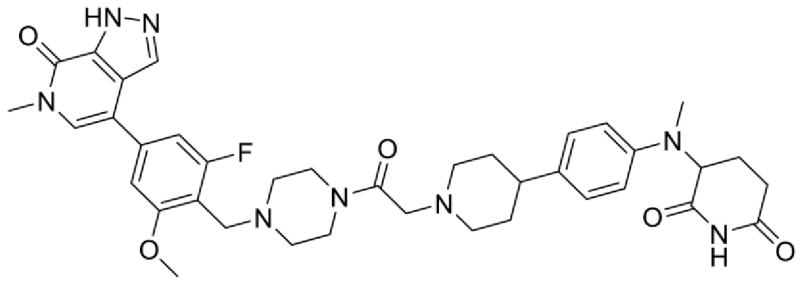
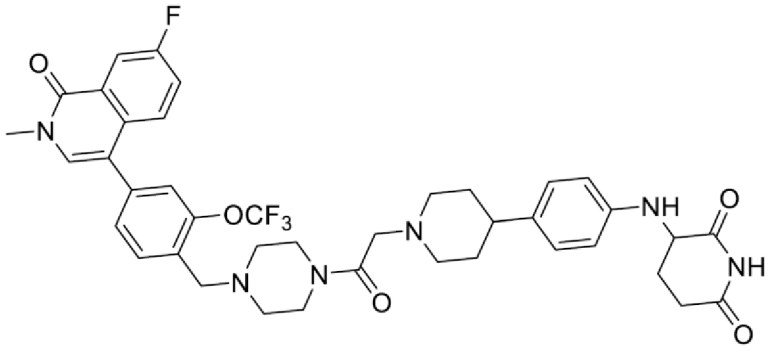
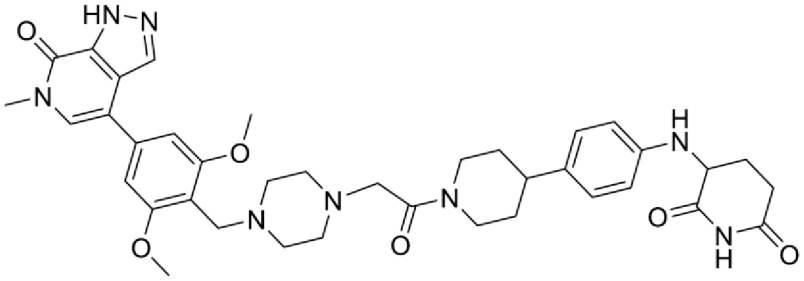
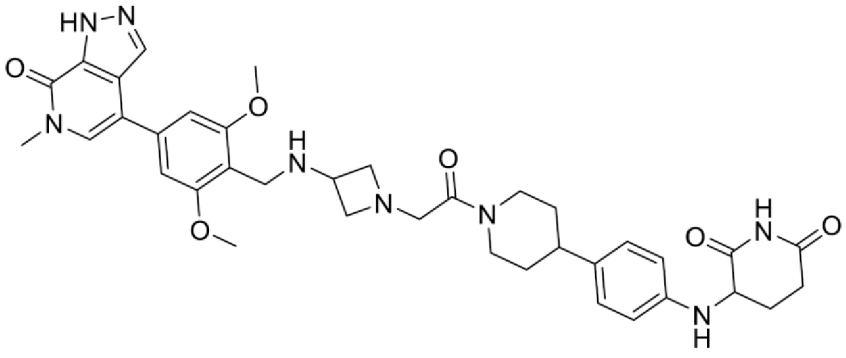
15		+++
16		+++
17		+++
18		+++

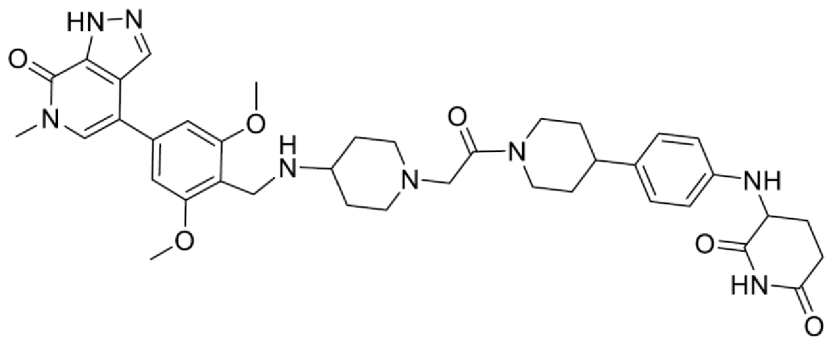
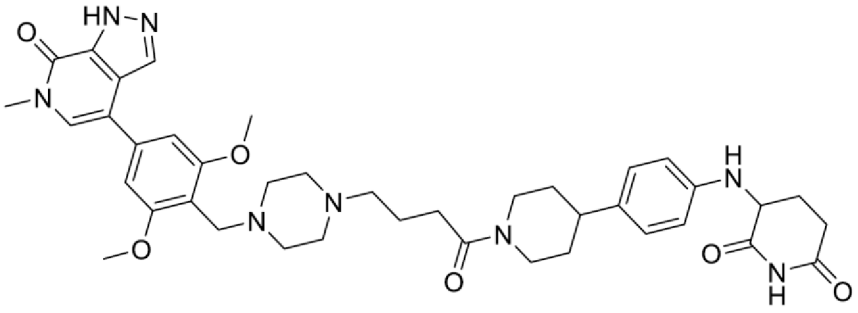
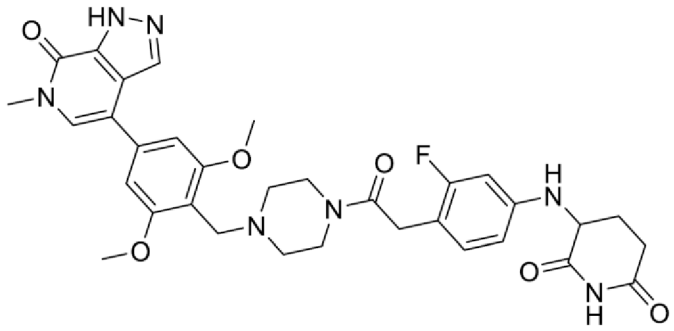
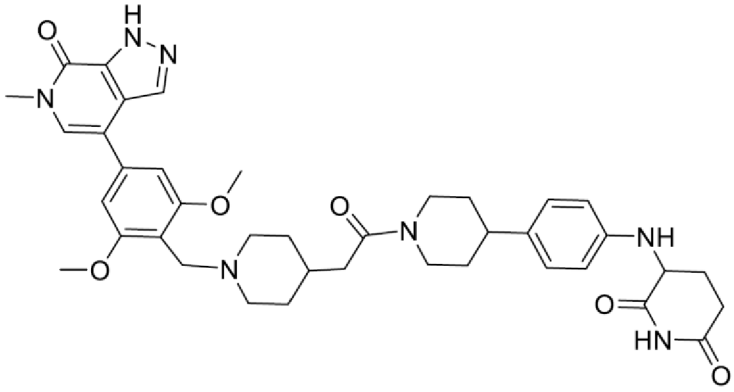
19		+++
20		+++
21		+++
22		+++

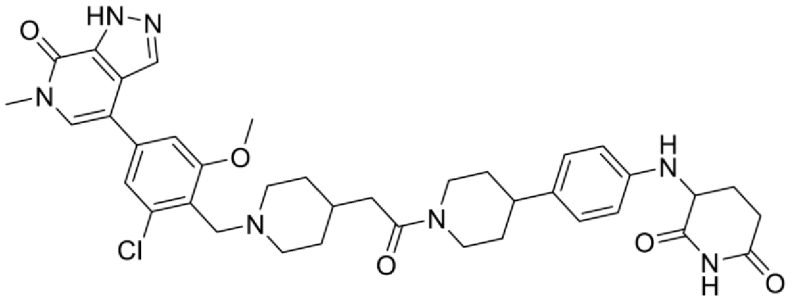
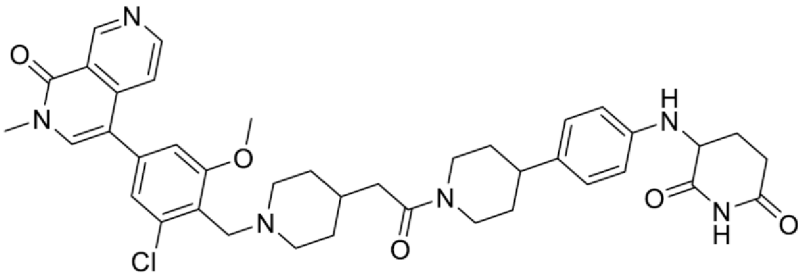
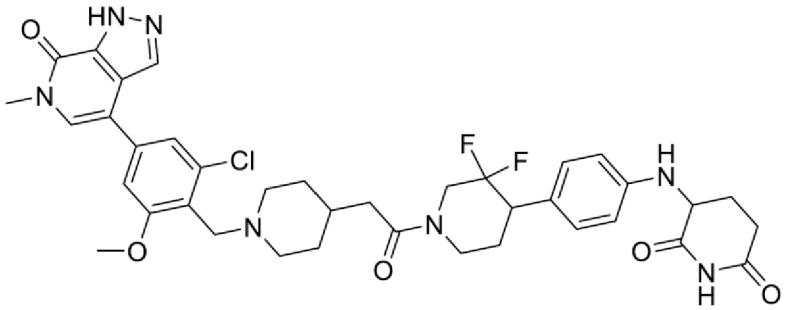
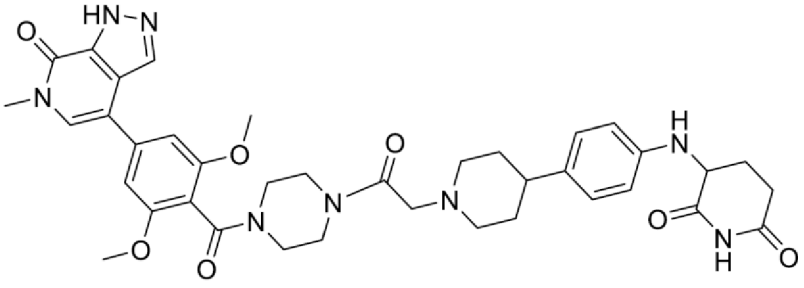
23		+++
24		+++
25		+++
26		+++

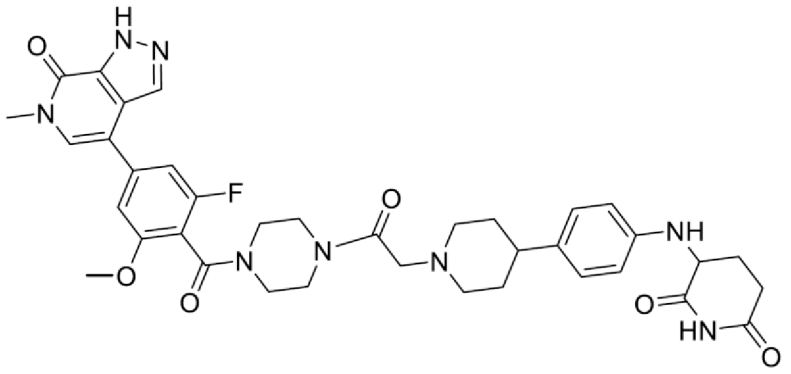
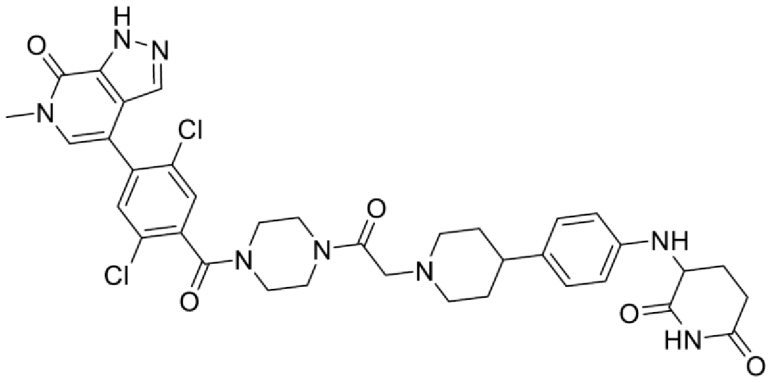
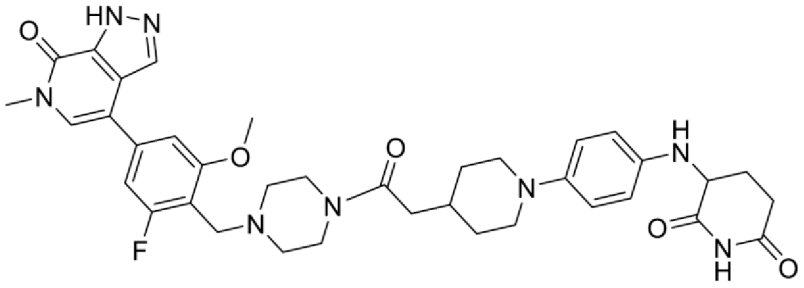
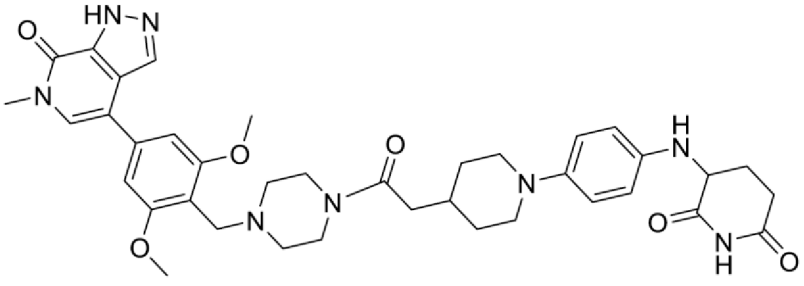
27		+++
28		+++
29		+++
30		+++

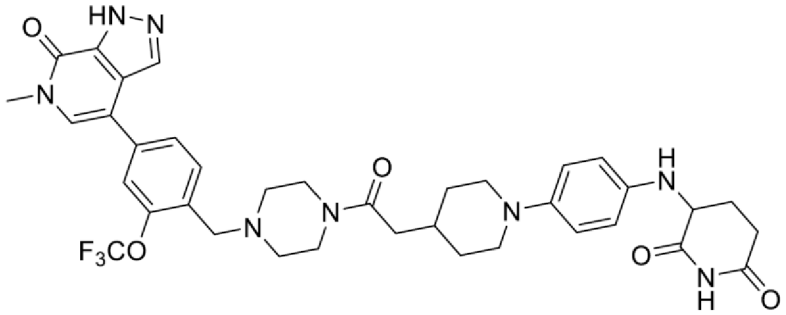
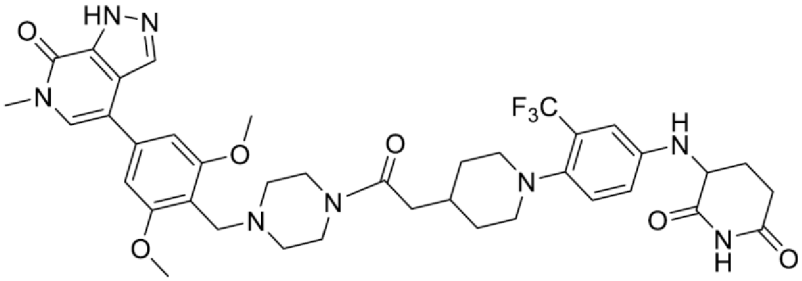
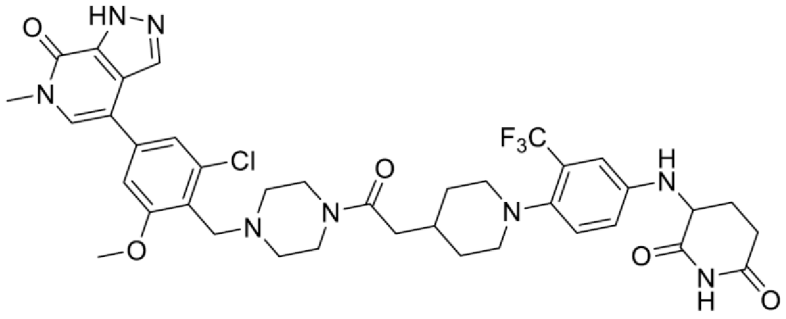
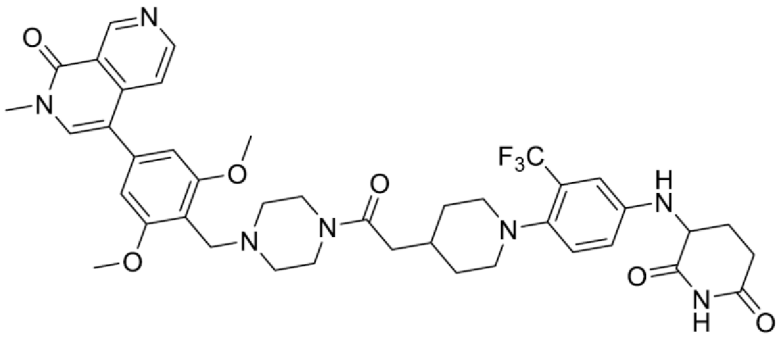
31		+++
32		+++
33		+++
34		+++

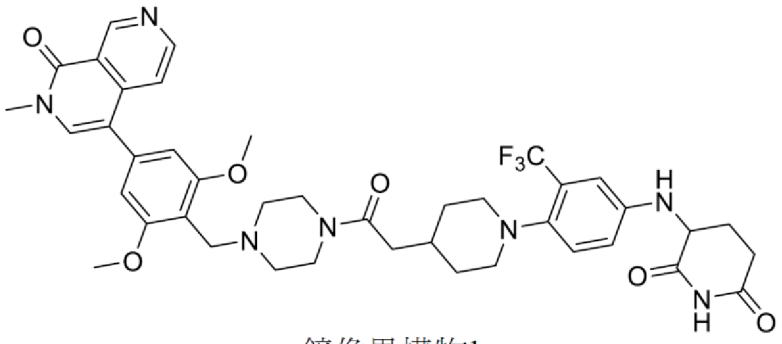
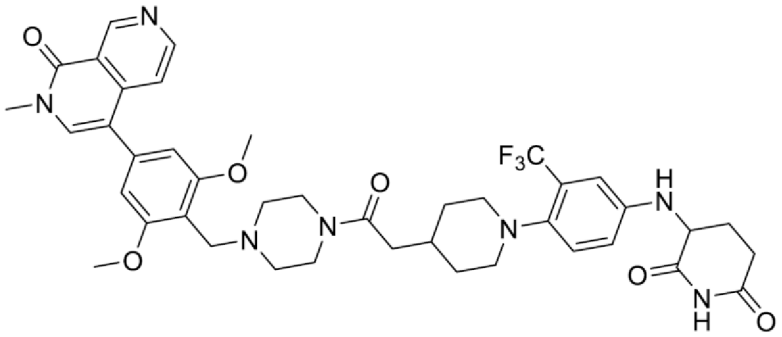
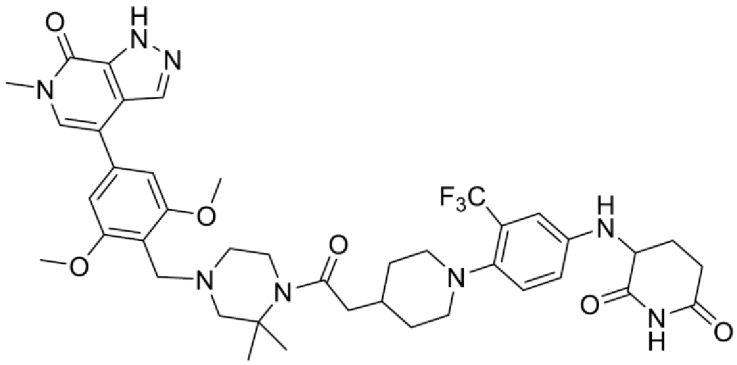
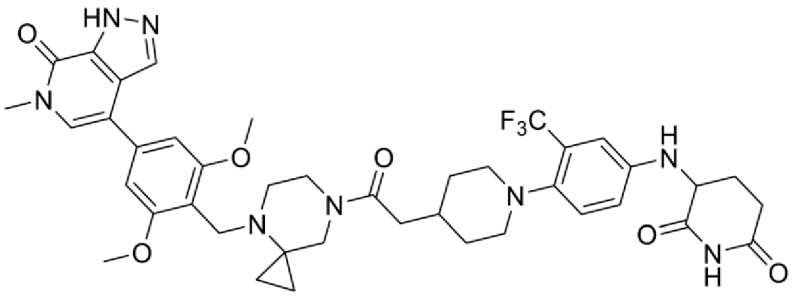
35		+++
36		+++
37		+++
38		++

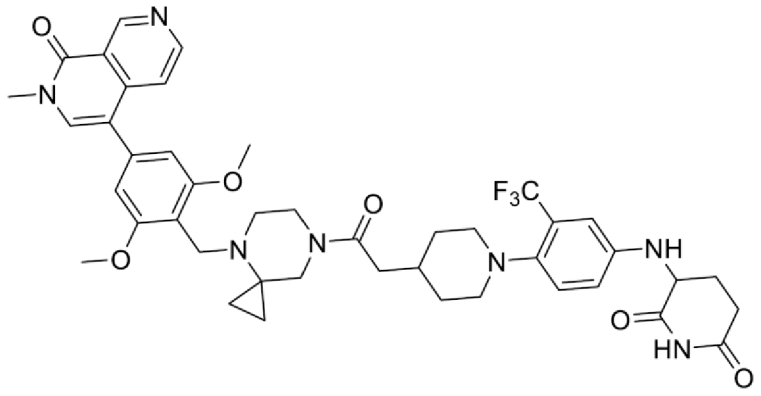
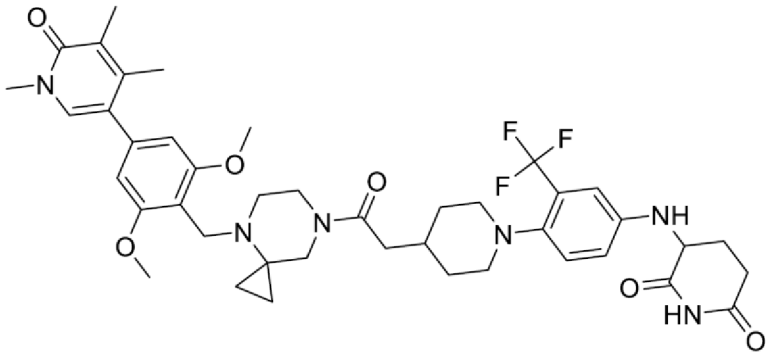
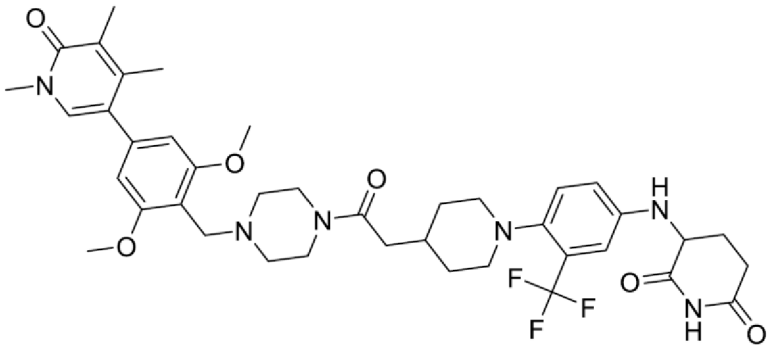
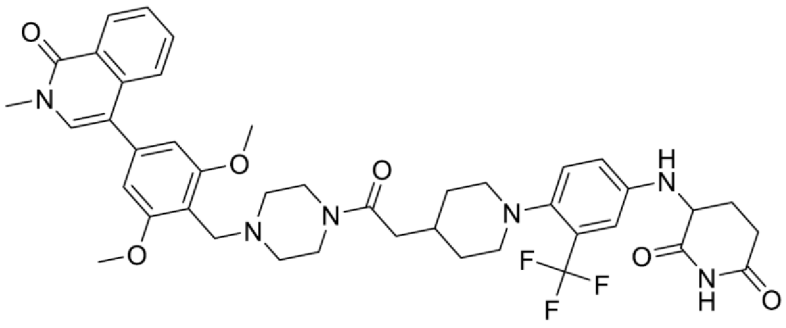
39		+++
40		+++
41		+++
42		+++

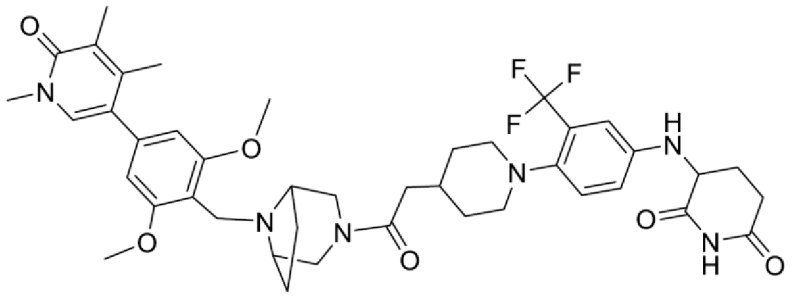
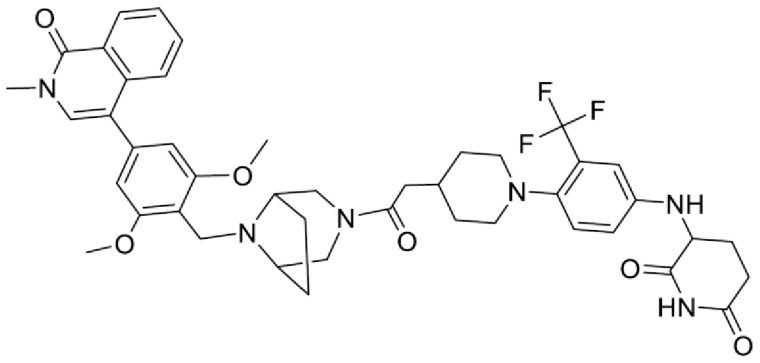
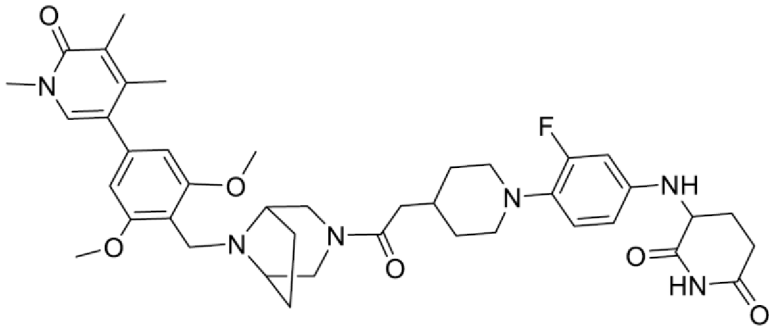
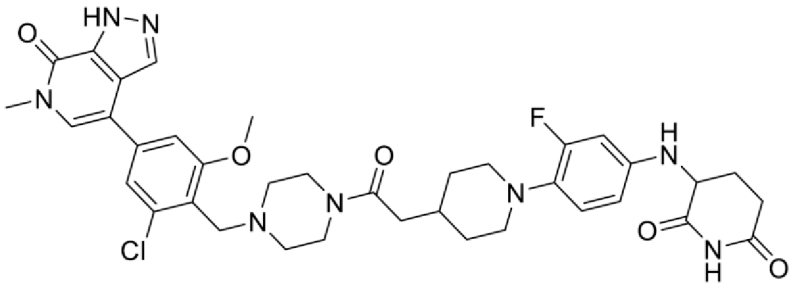
43		+++
44		+++
45		+++
46		+++

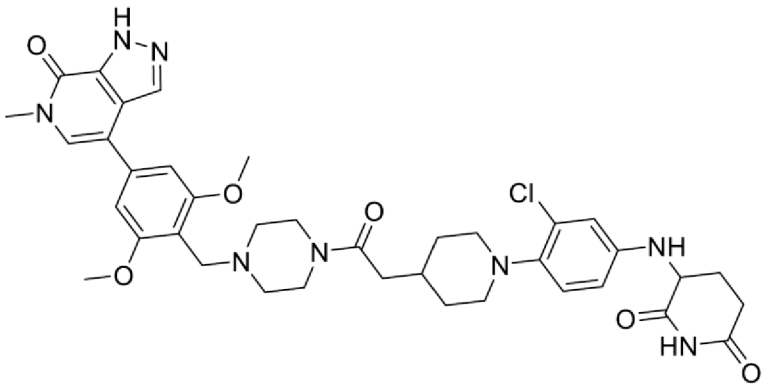
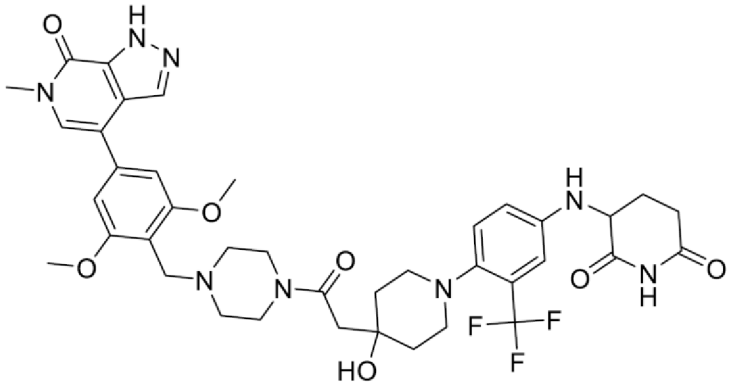
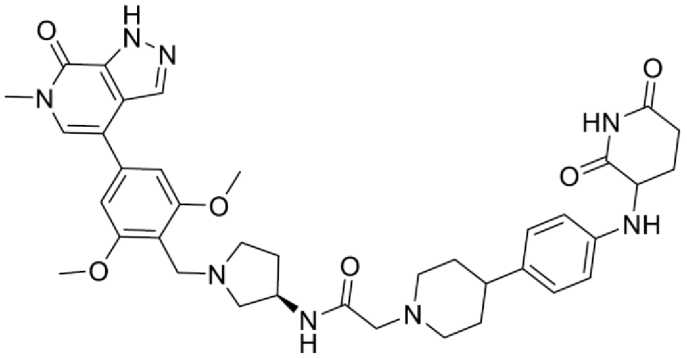
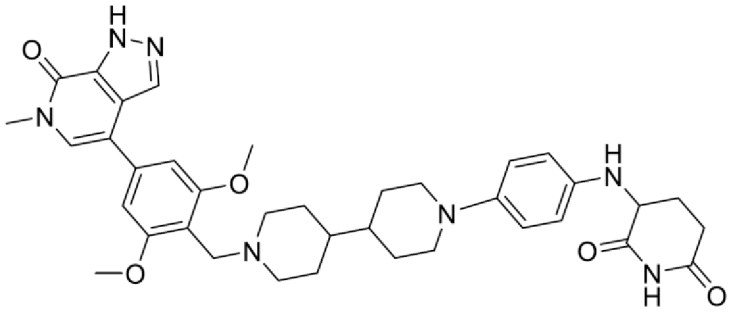
47		+++
48		++
49		+++
50		+++

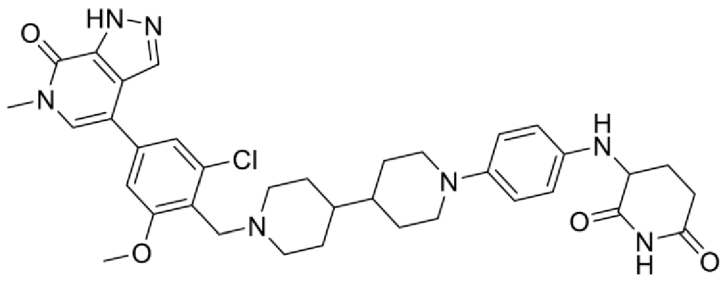
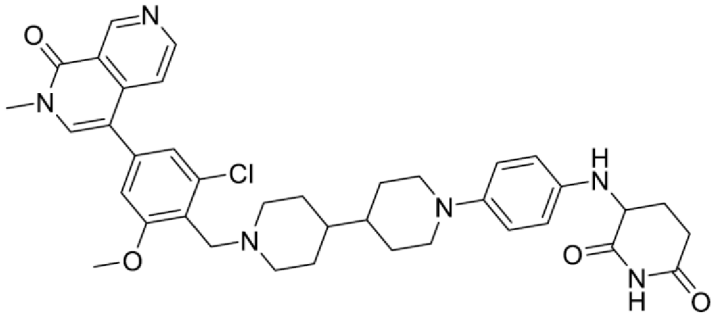
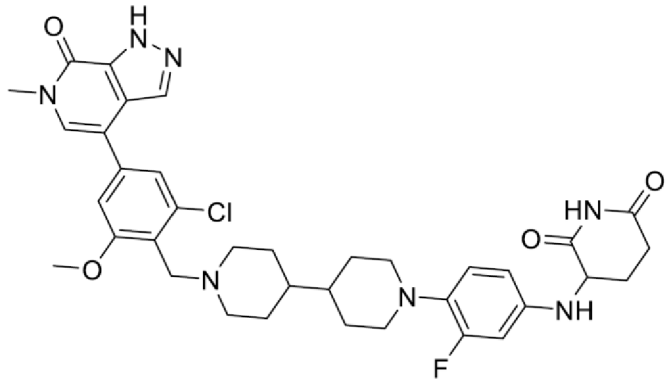
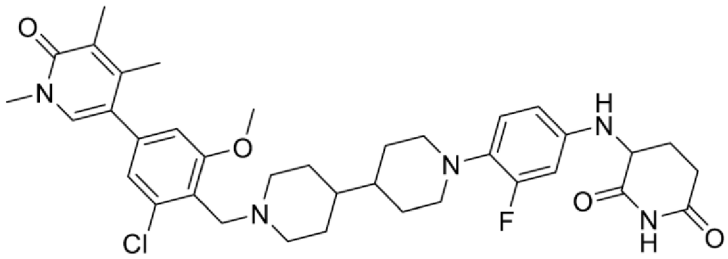
51		+++
52		+++
53		+++
54		+++

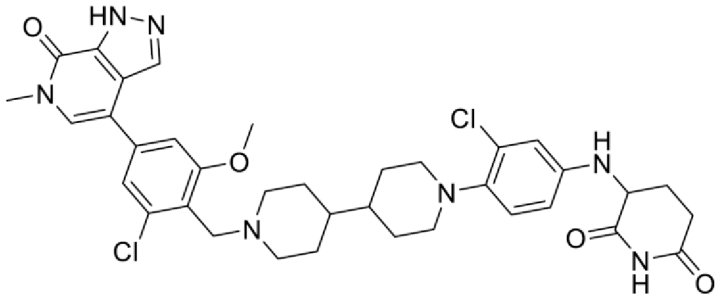
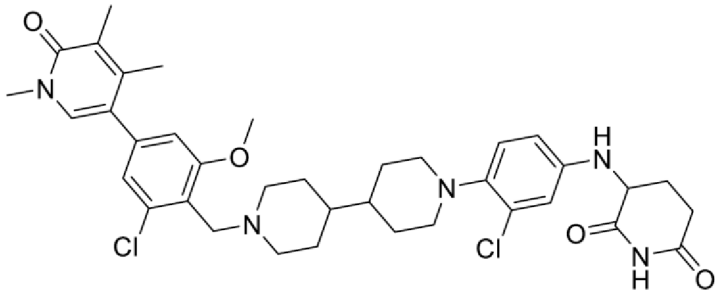
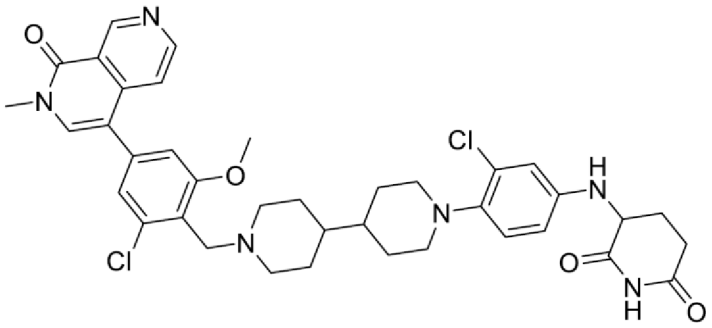
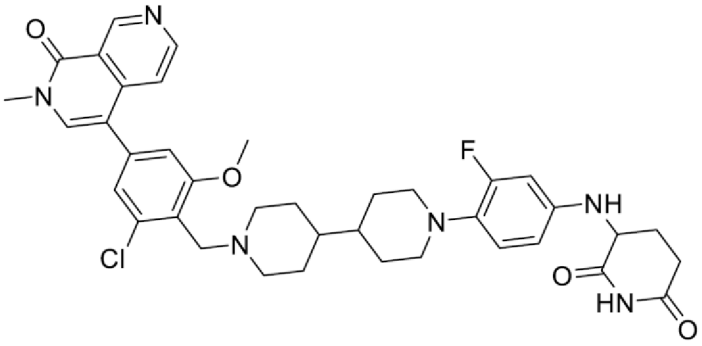
55	 鏡像異構物1	+++
56	 鏡像異構物2	+++
57		+++
58		+++

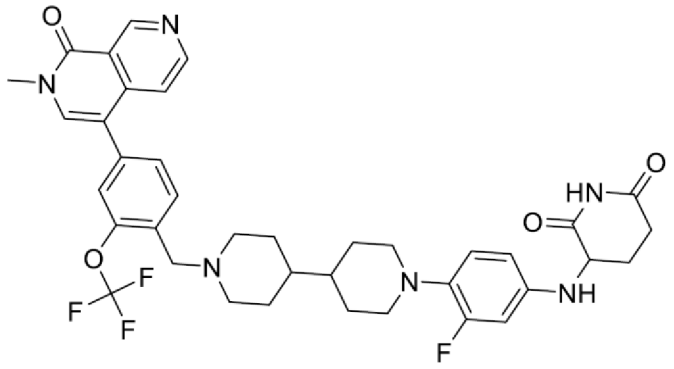
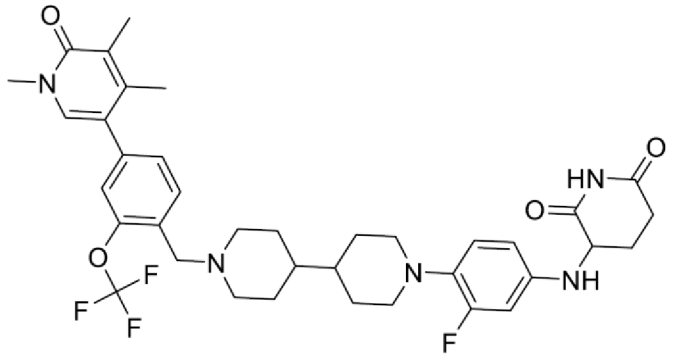
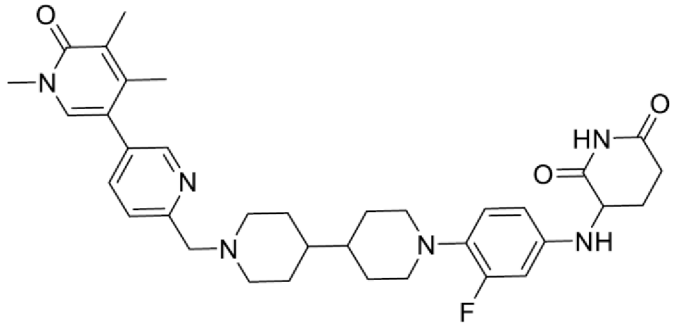
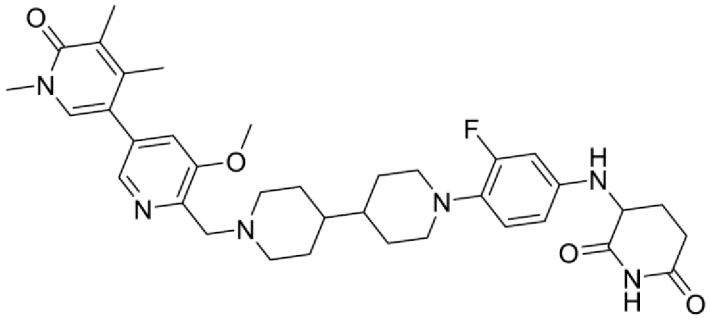
59		+++
60		+++
61		+++
62		+++

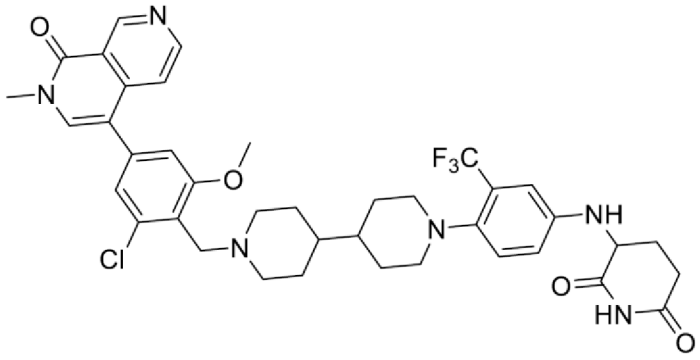
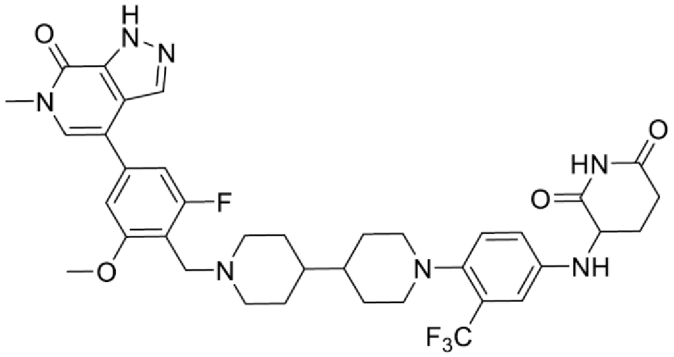
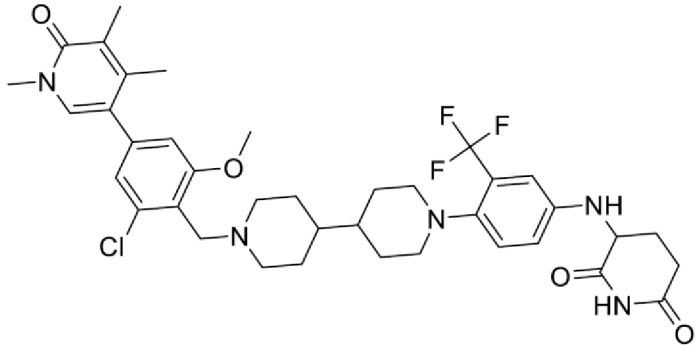
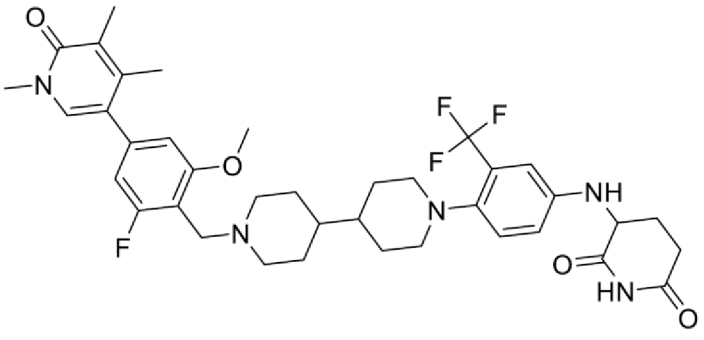
63		+++
64		+++
65		+++
66		+++

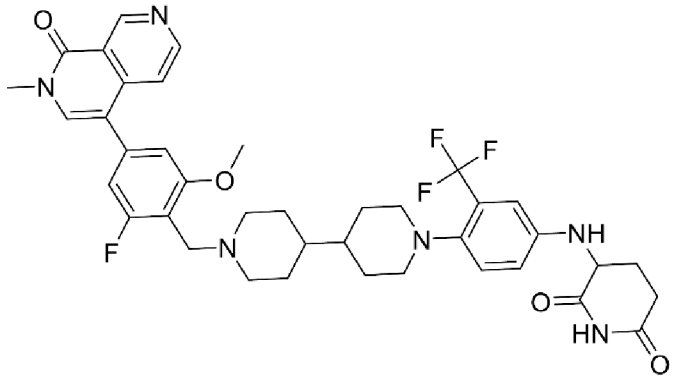
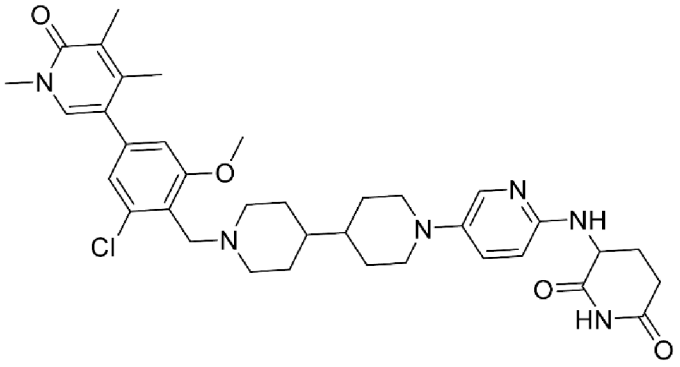
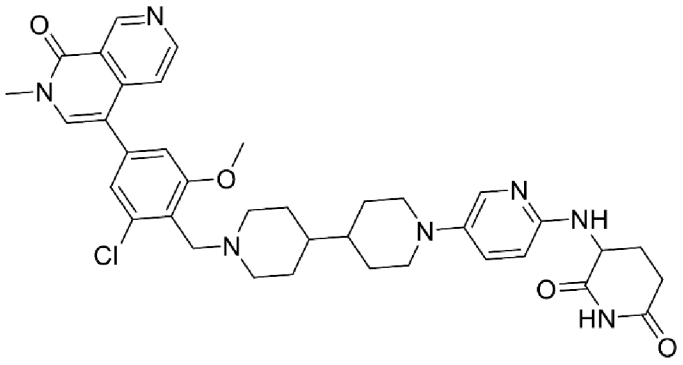
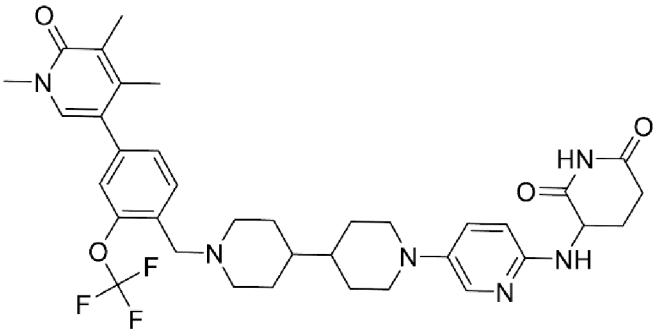
67		+++
68		+++
69		++
70		+++

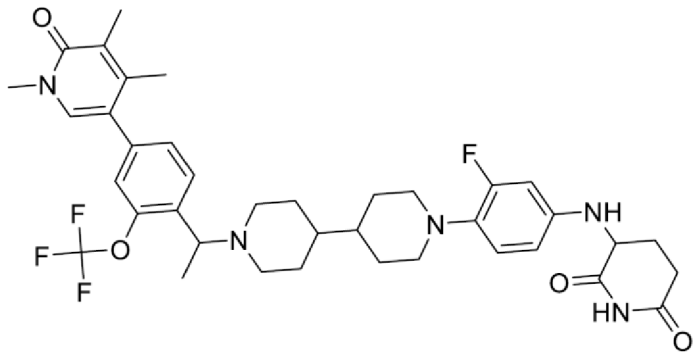
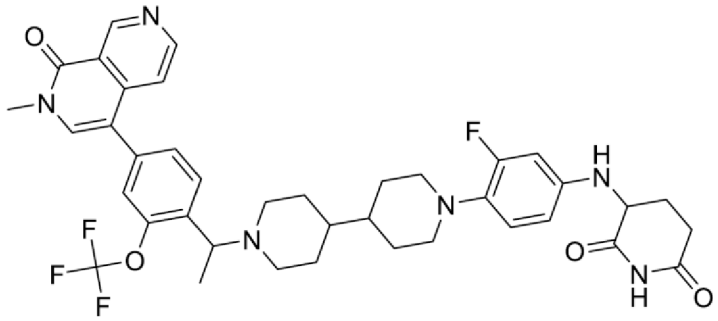
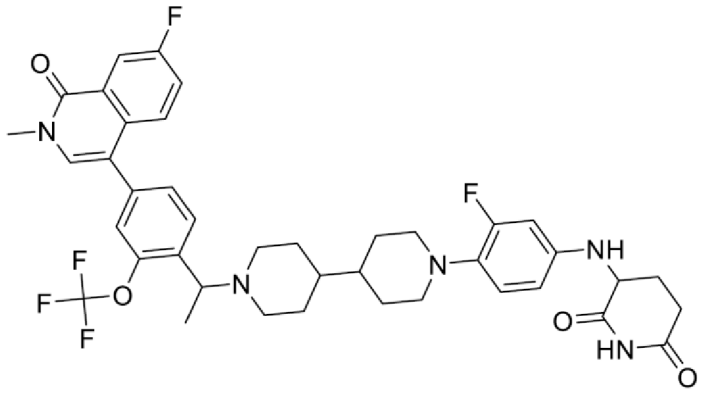
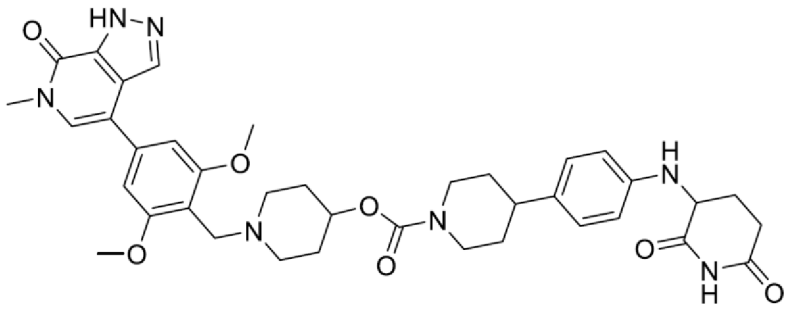
71		+++
72		+++
73		+++
74		+++

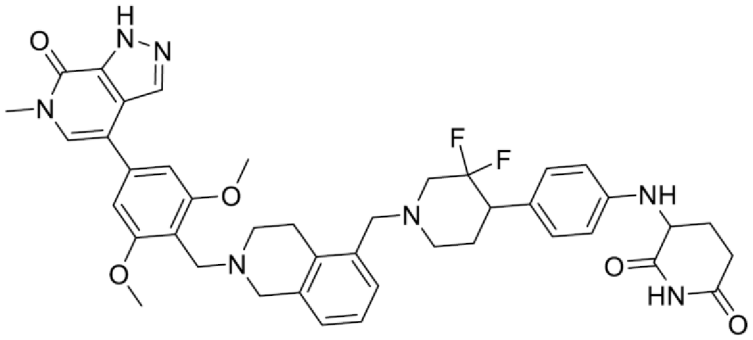
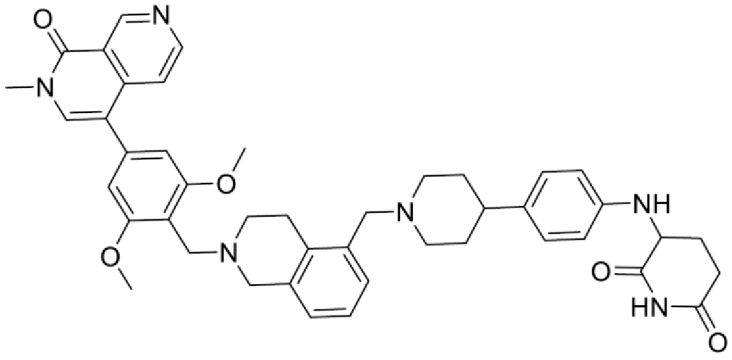
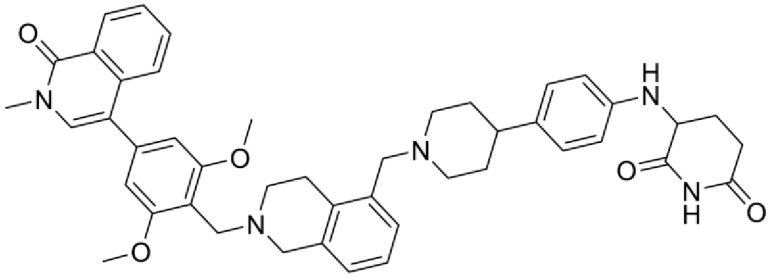
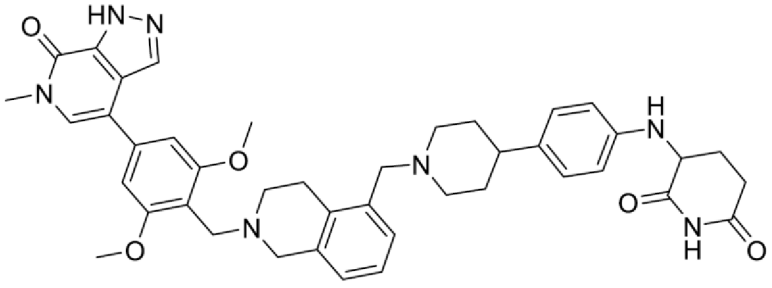
75		+++
76		+++
77		+++
78		+++

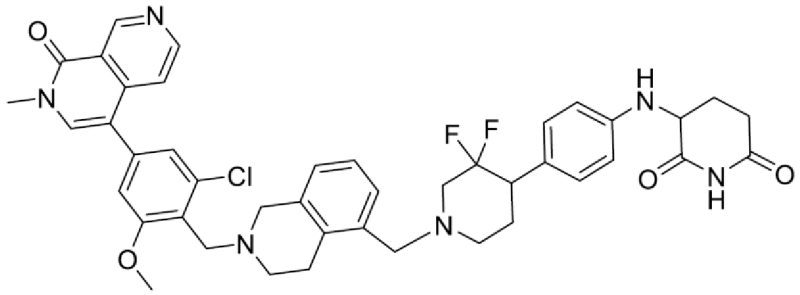
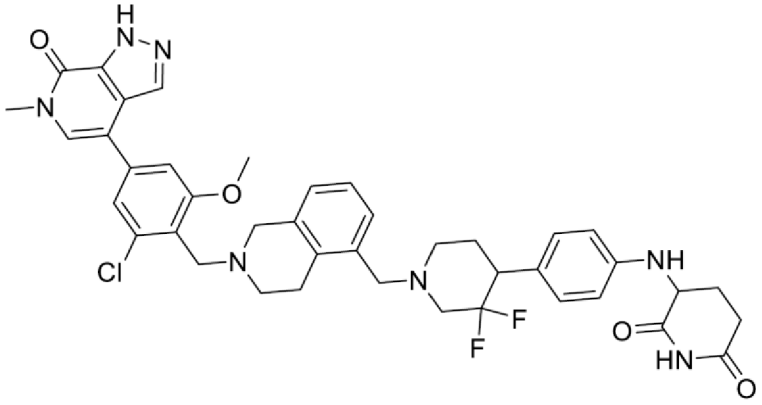
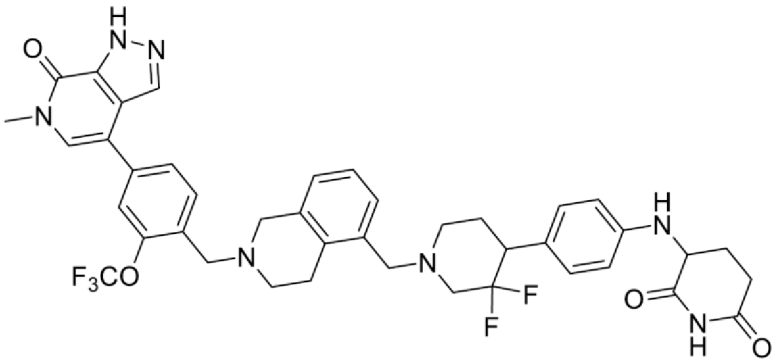
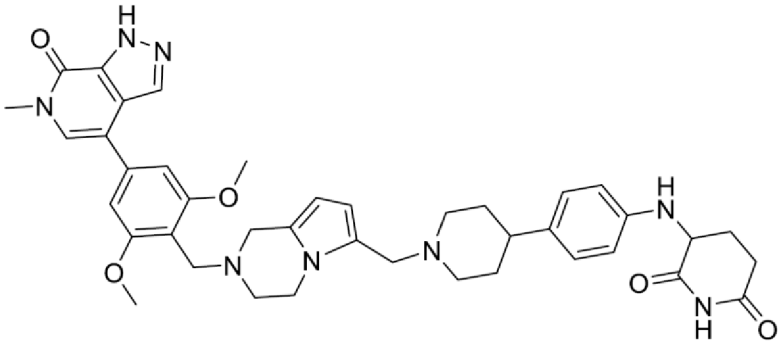
79		+++
80		+++
81		+++
82		+++

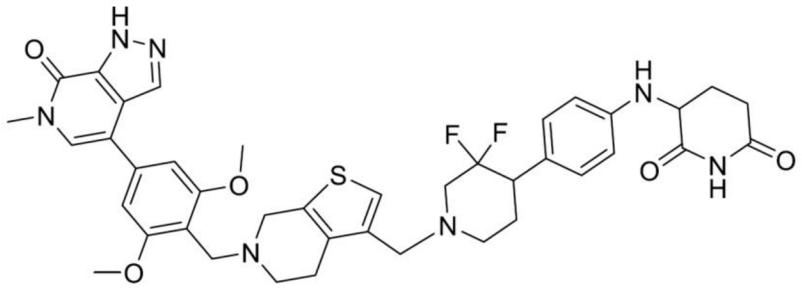
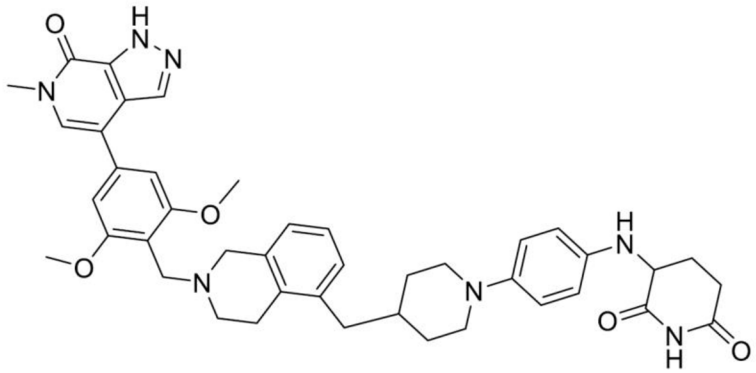
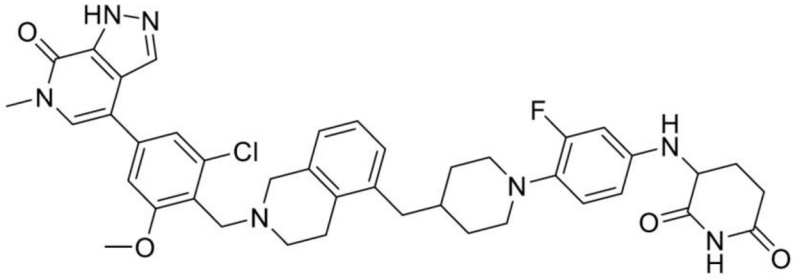
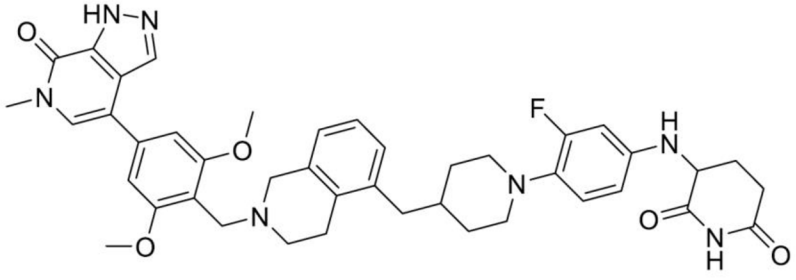
83		+++
84		+++
85		+++
86		+++

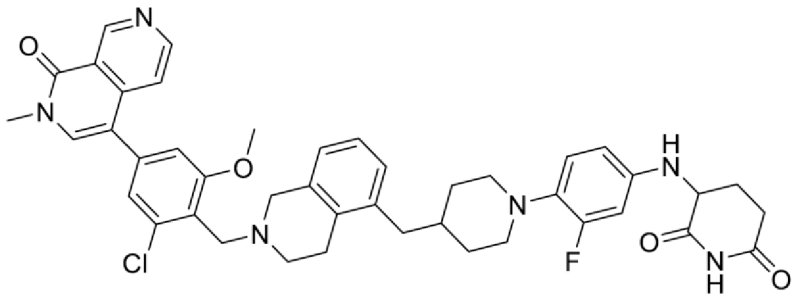
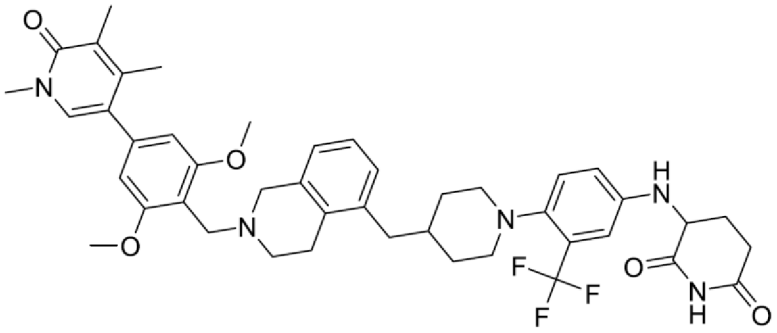
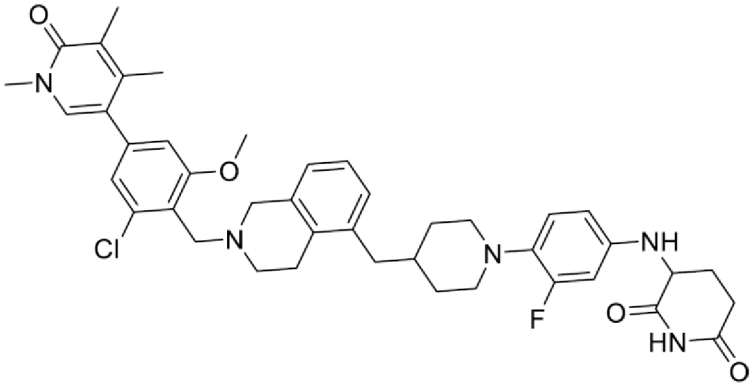
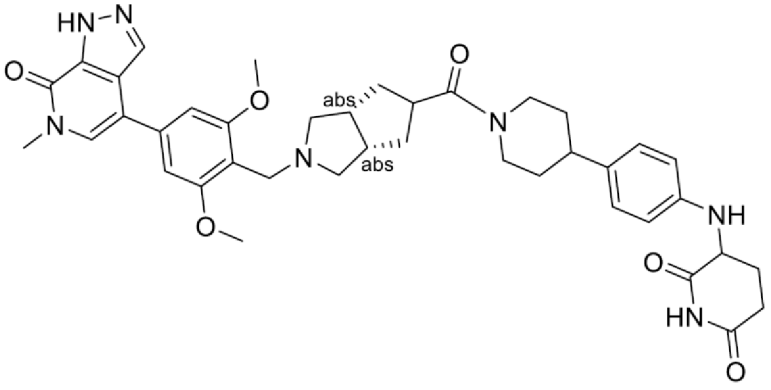
87		+++
88		+++
89		+++
90		+++

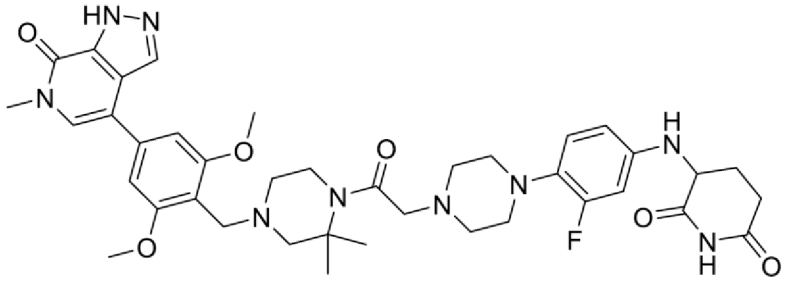
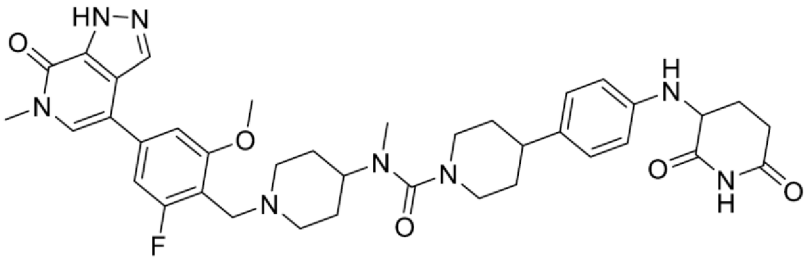
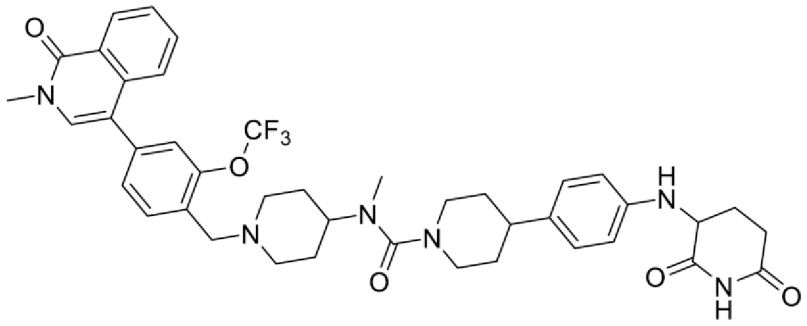
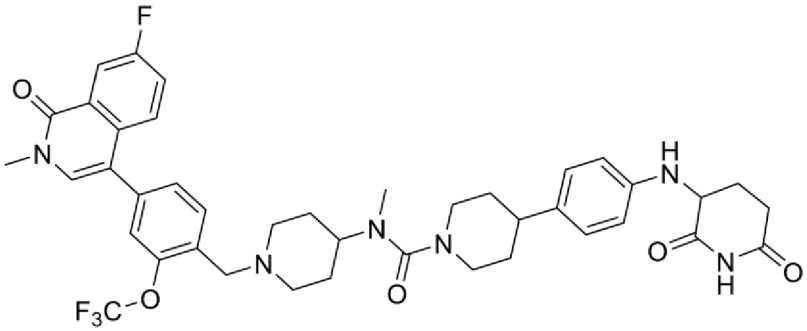
91		+++
92		+++
93		+++
94		+++

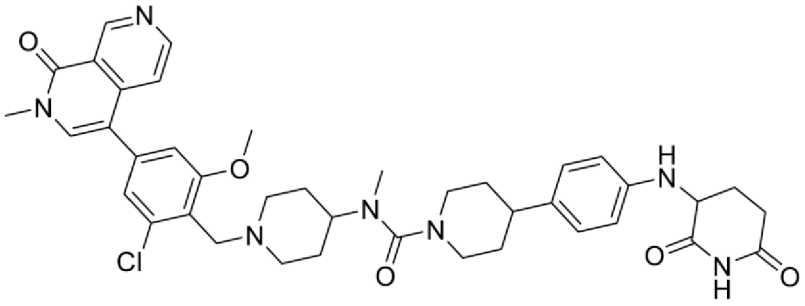
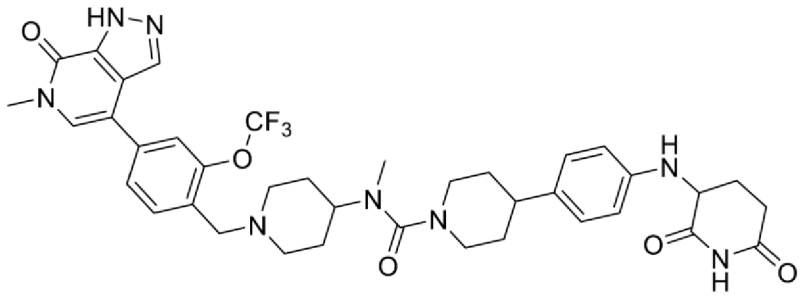
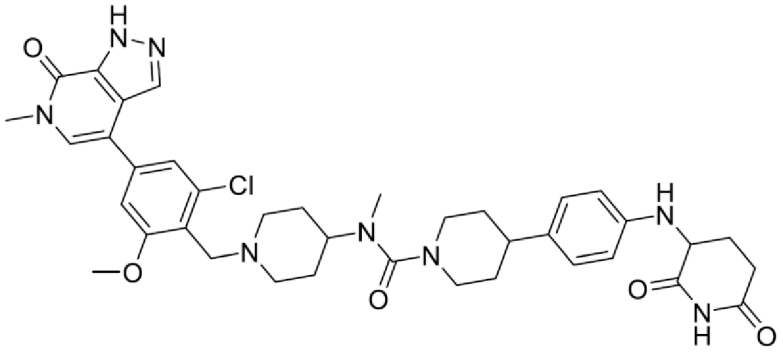
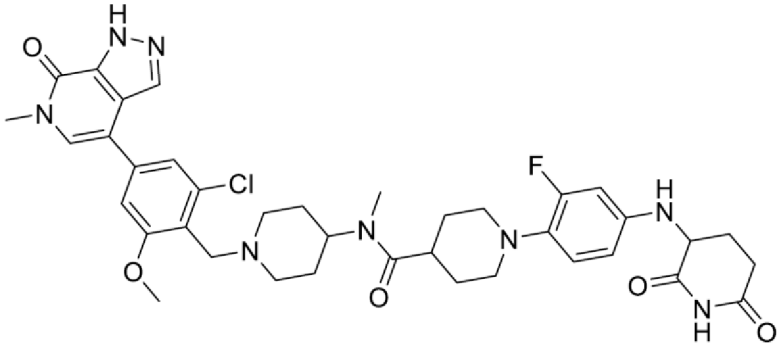
95		+++
96		+++
97		+++
98		+++

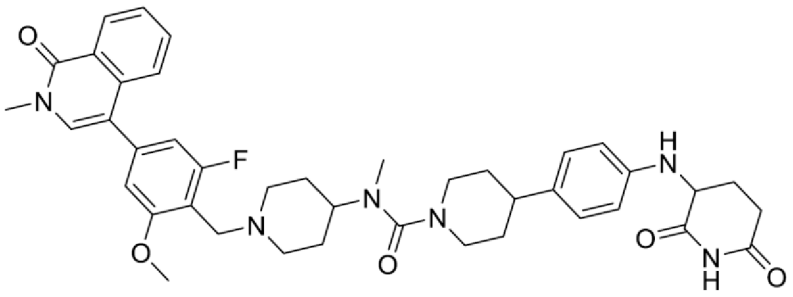
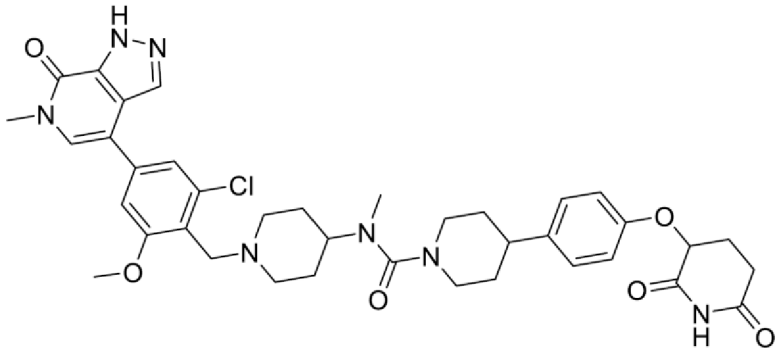
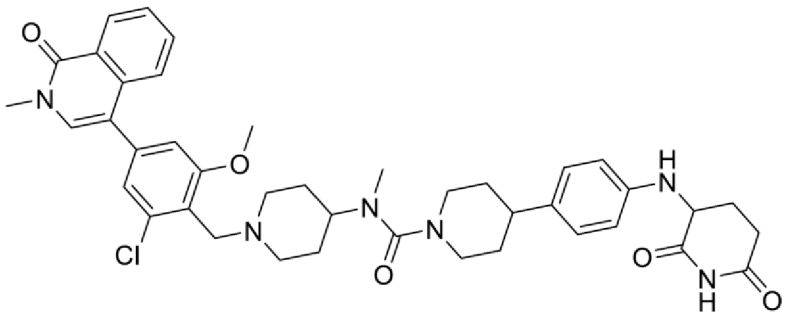
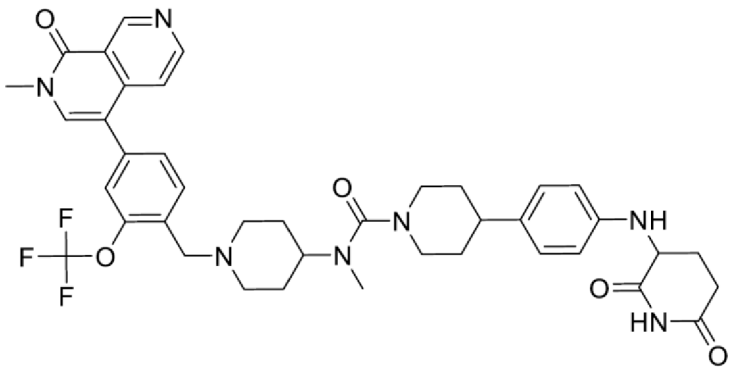
99		+++
100		+++
101		+++
102		+++

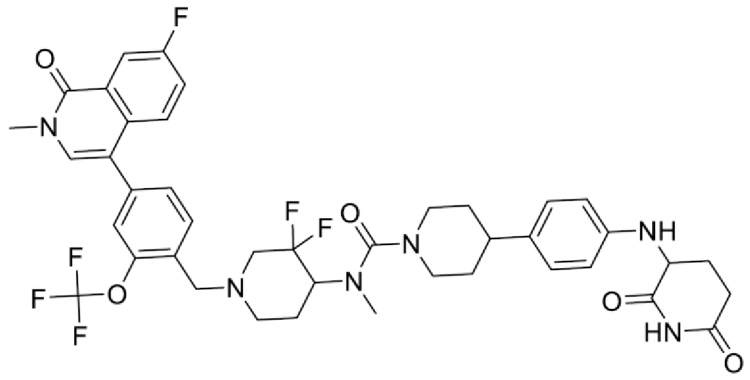
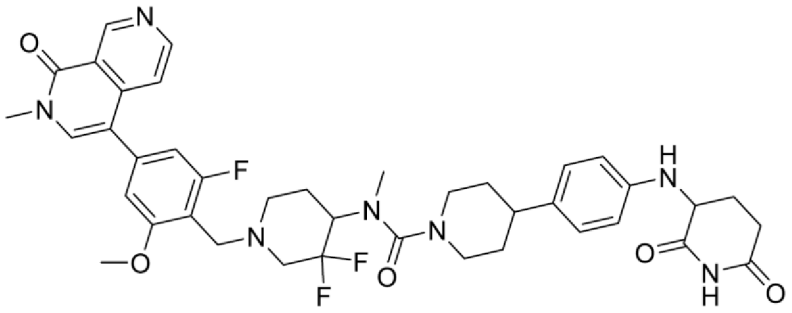
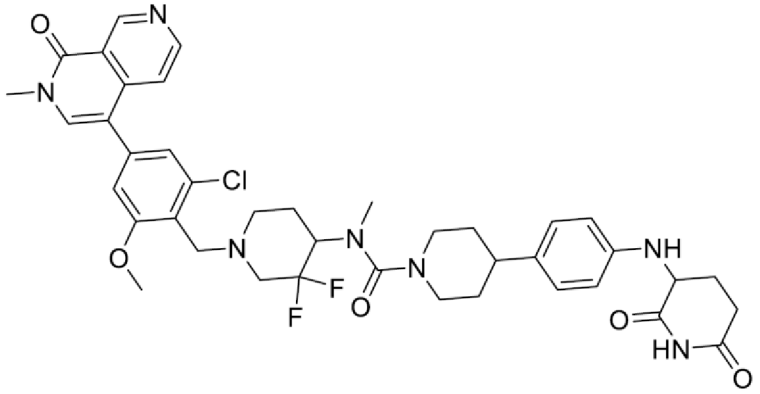
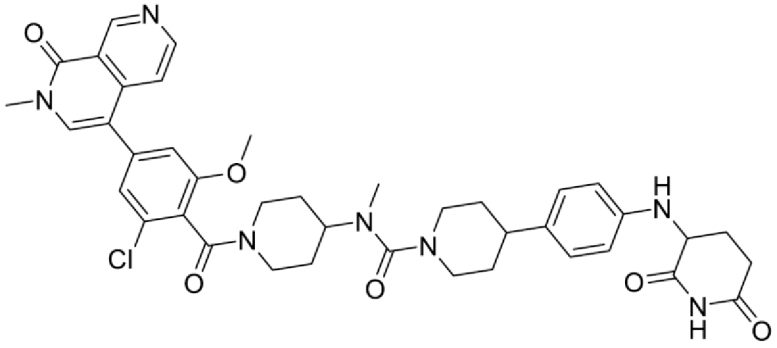
103		+++
104		+++
105		+++
106		+++

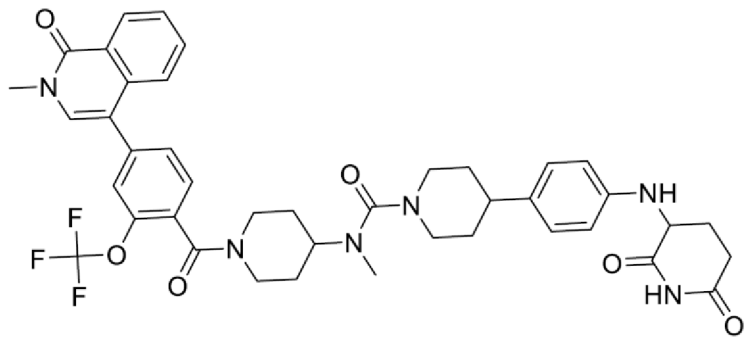
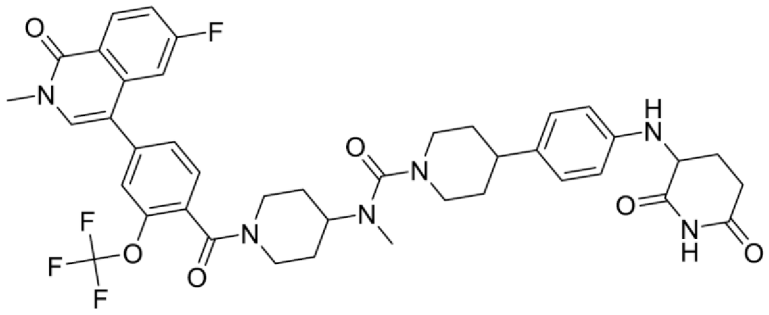
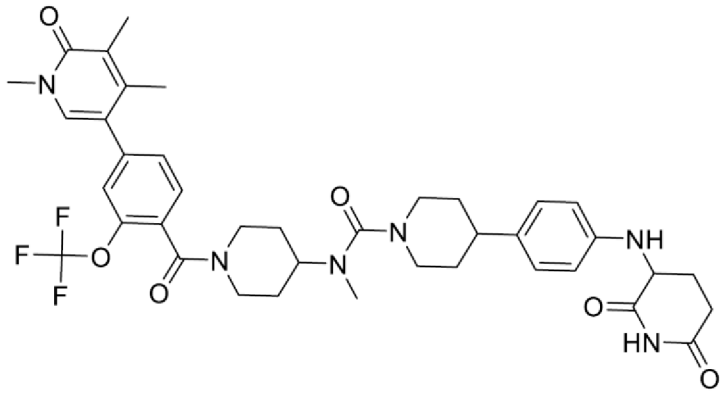
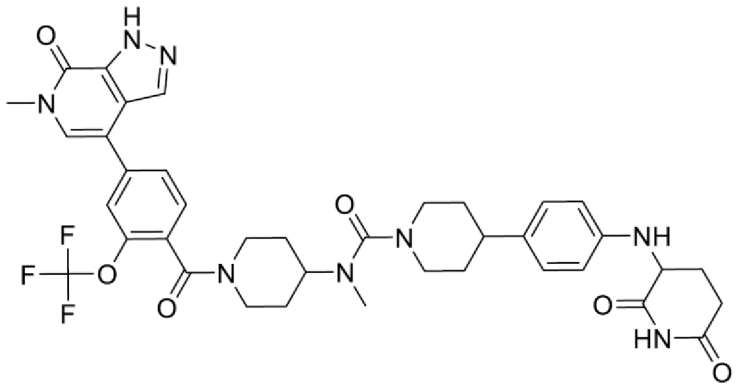
107		+++
108		+++
109		+++
110		+++

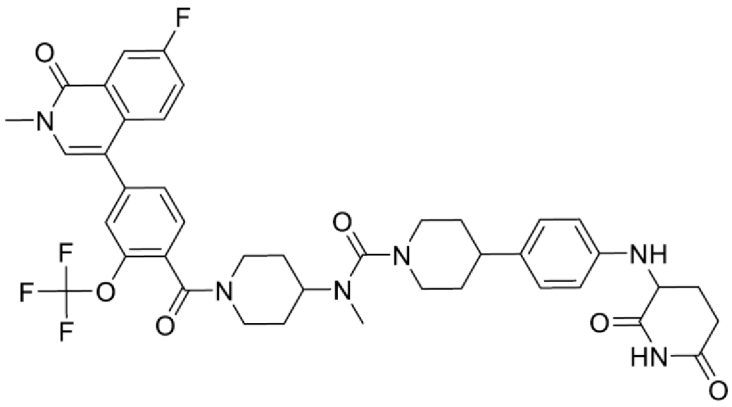
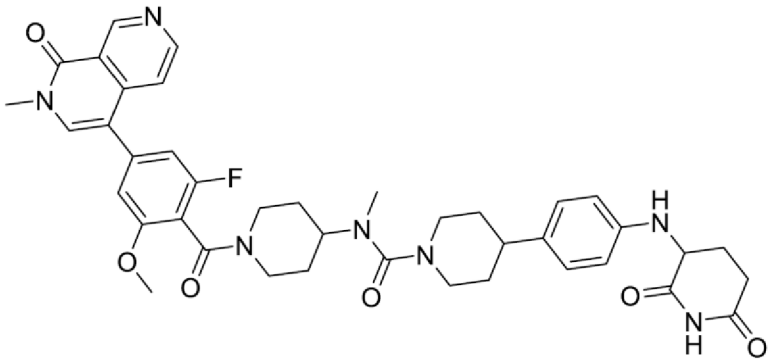
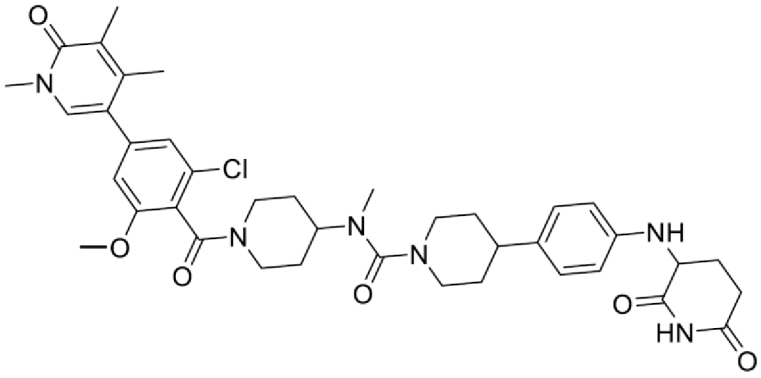
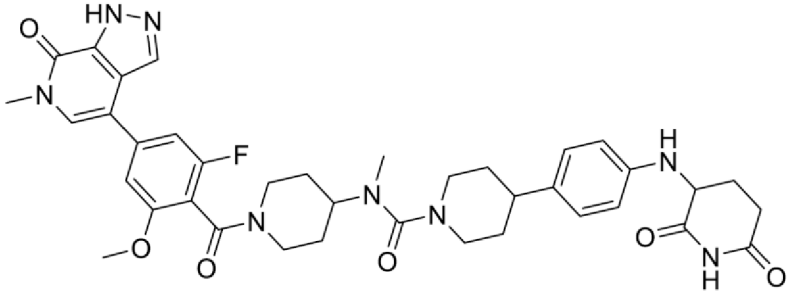
111		+++
112		+++
113		+++
114		+++

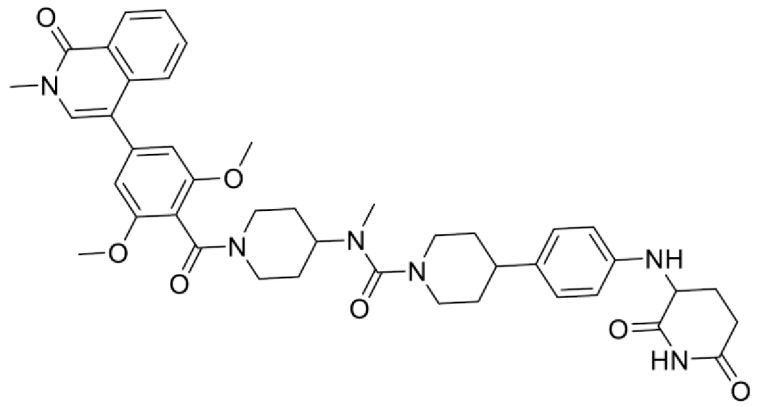
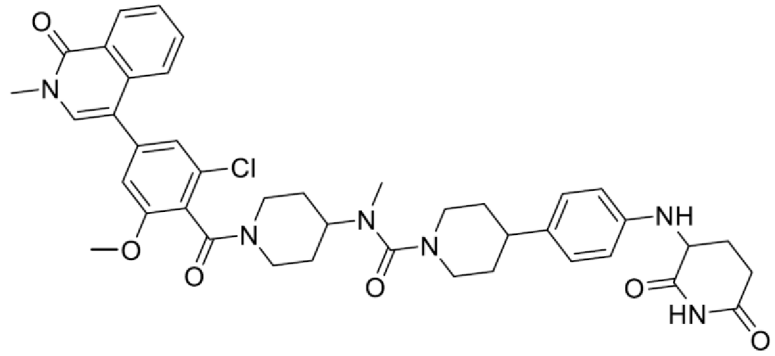
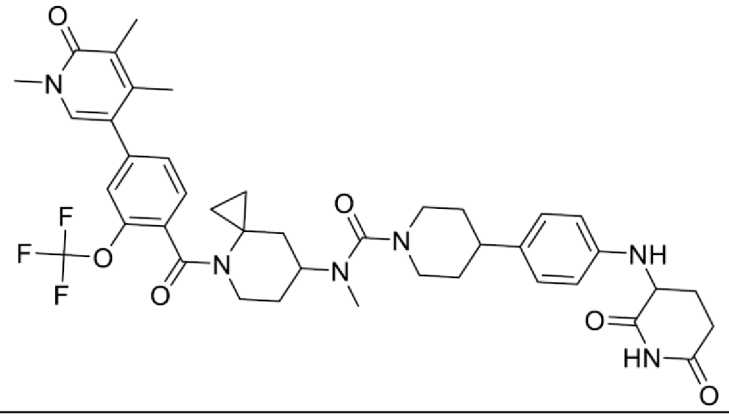
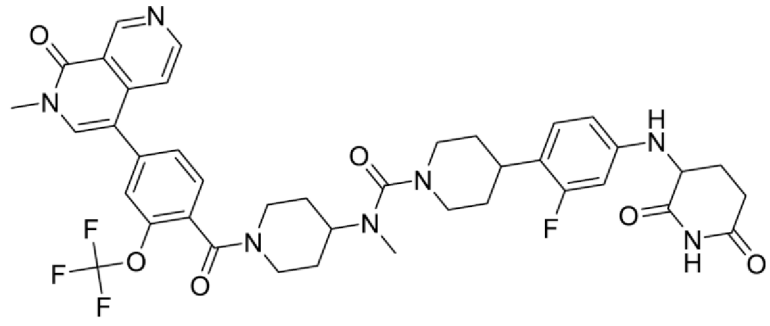
115		+++
116		+++
117		+++
118		+++

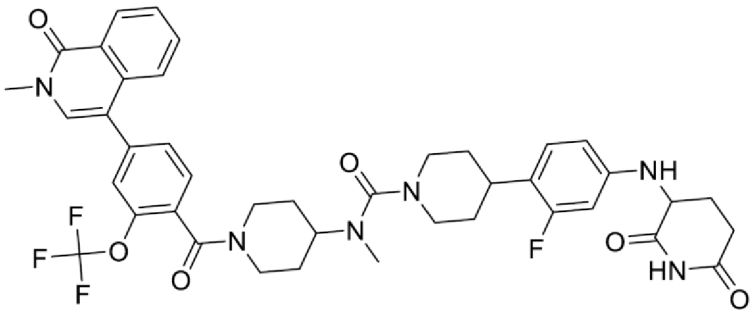
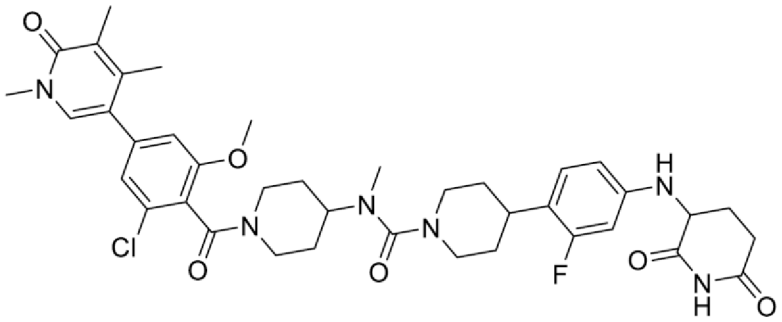
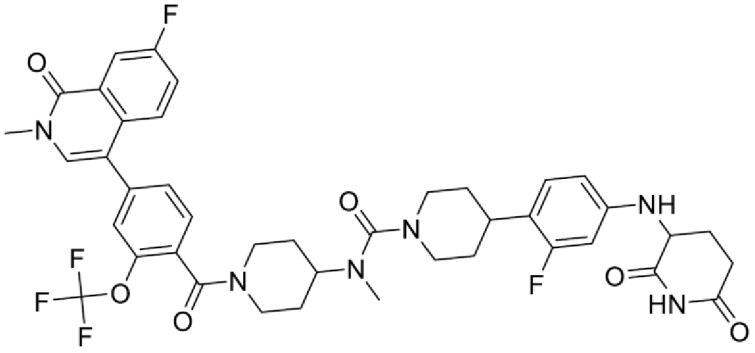
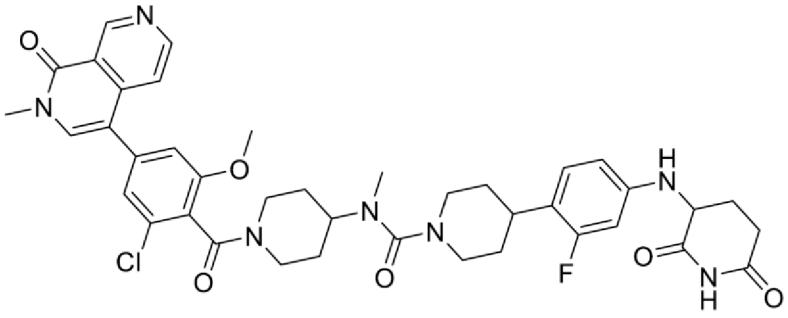
119		+++
120		+++
121		+++
122		+++

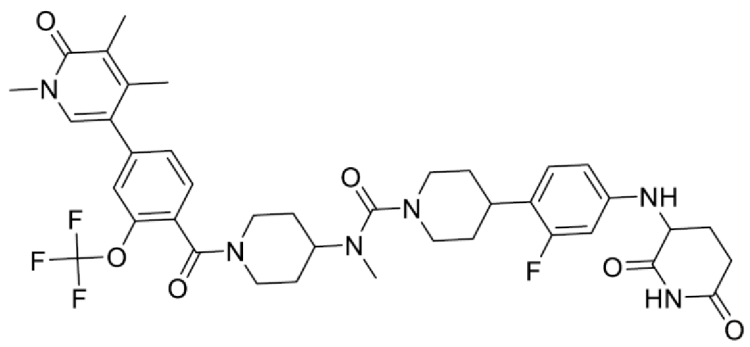
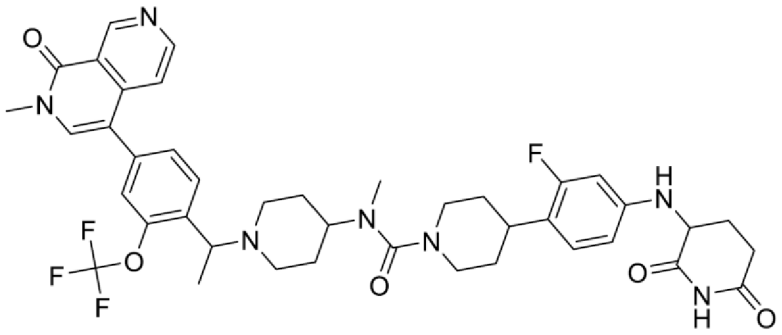
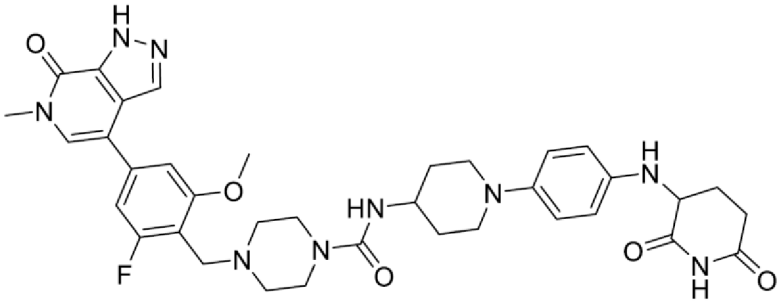
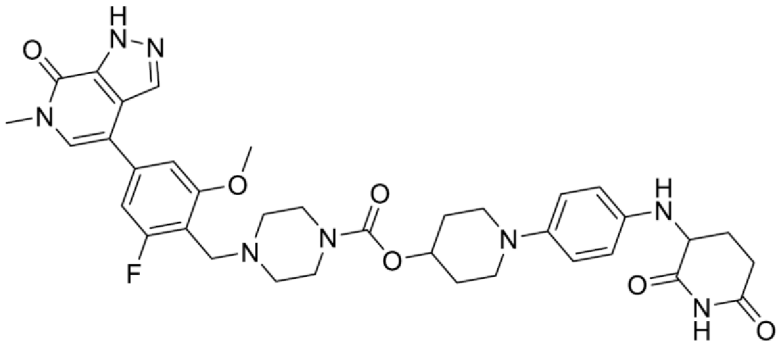
123		+++
124		+++
125		+++
126		+++

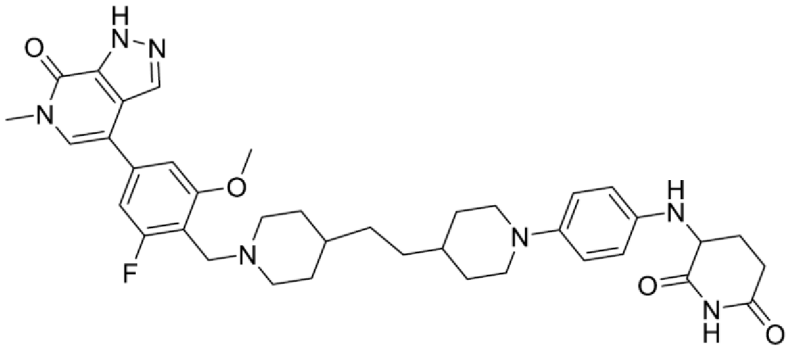
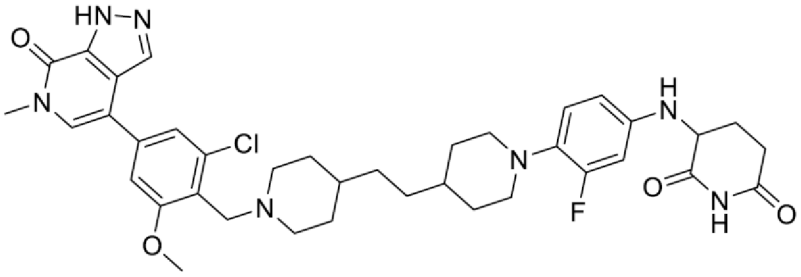
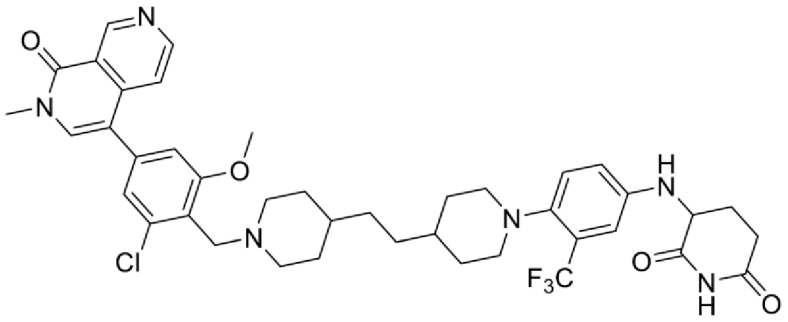
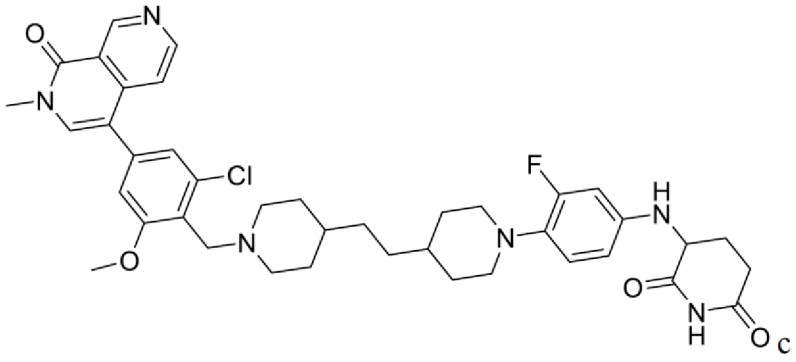
127		+++
128		+++
129		+++
130		+++

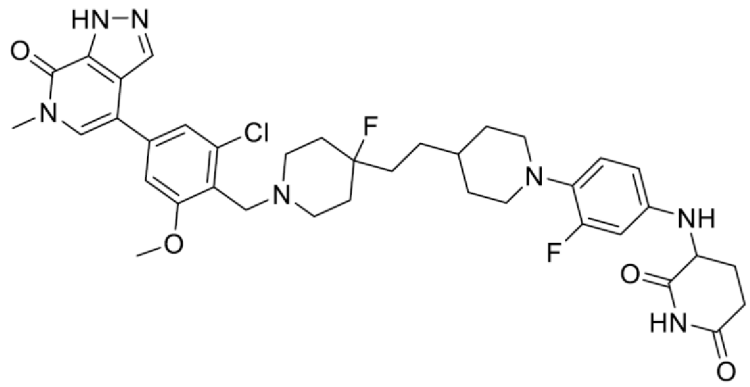
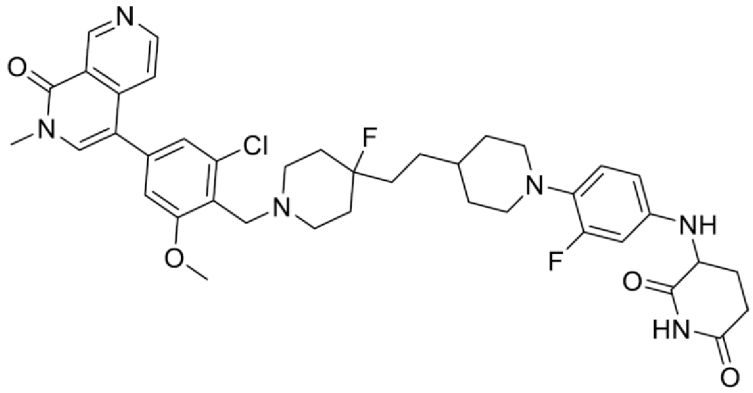
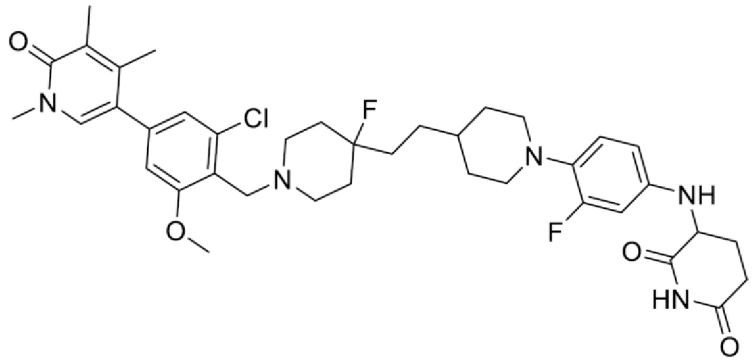
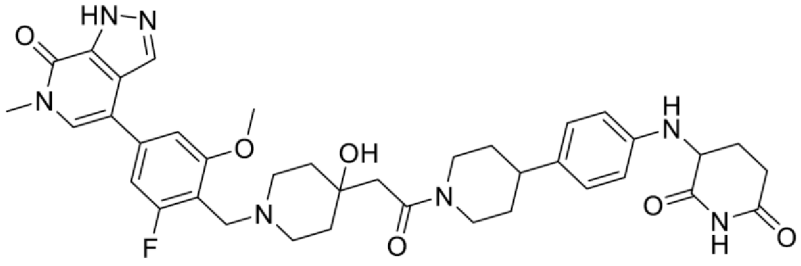
131		+++
132		+++
133		+++
134		+++

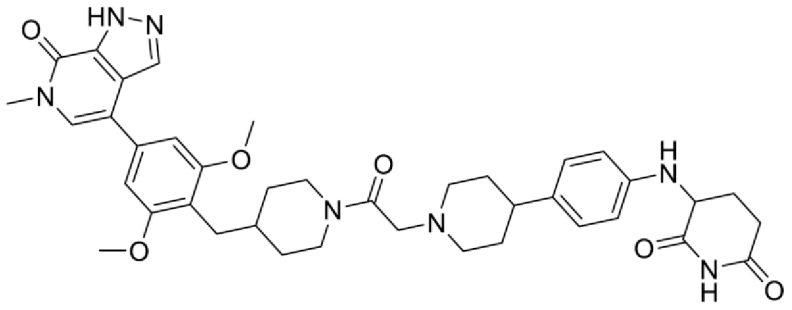
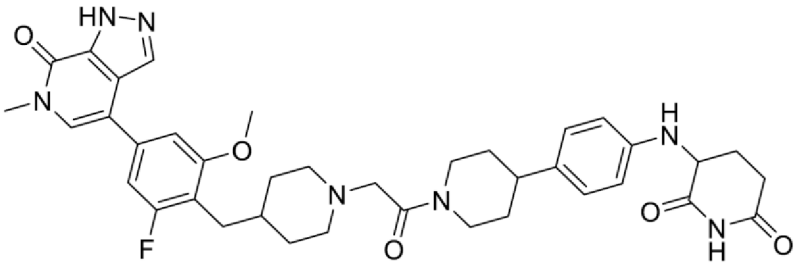
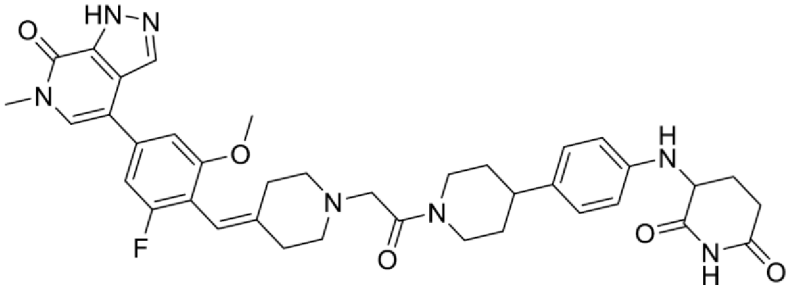
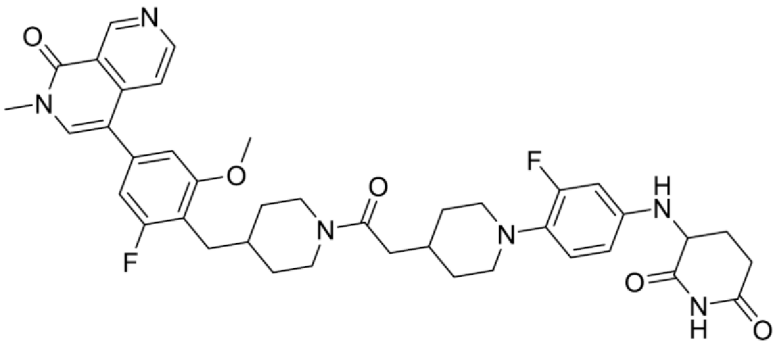
135		+++
136		+++
137		+++
138		+++

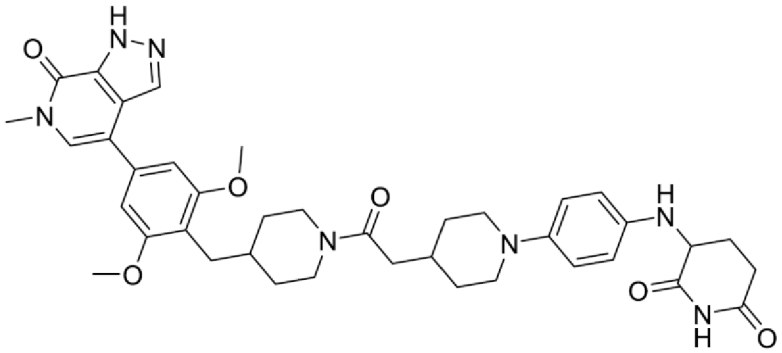
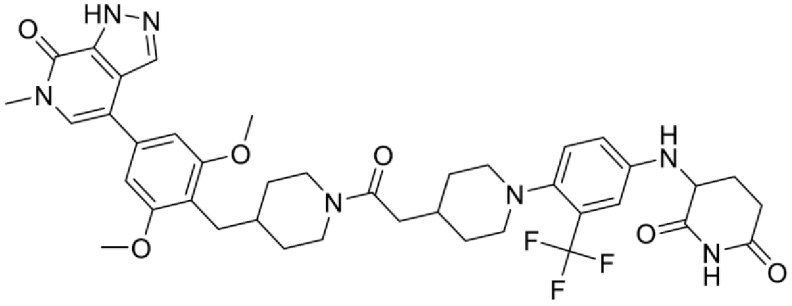
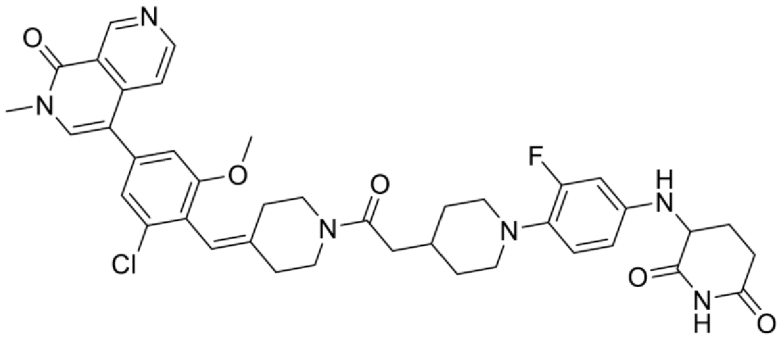
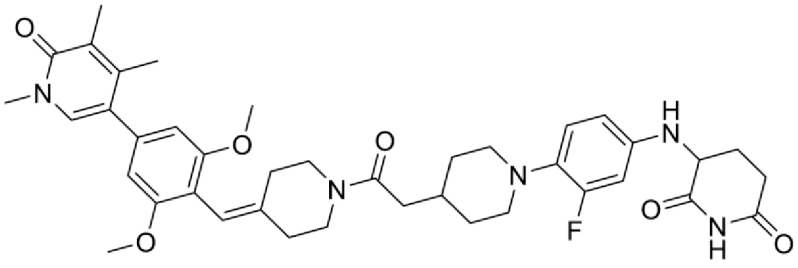
139		+++
140		+++
141		+++
142		+++

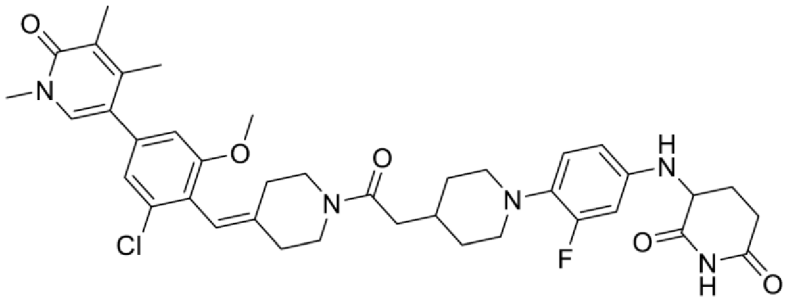
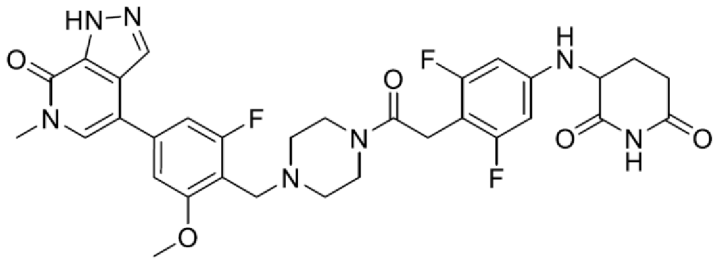
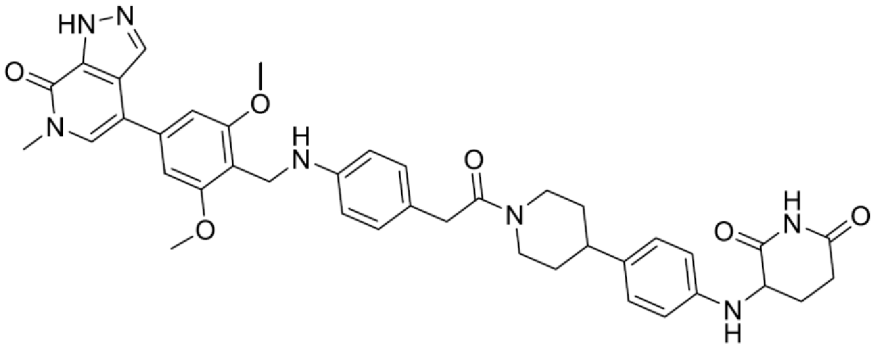
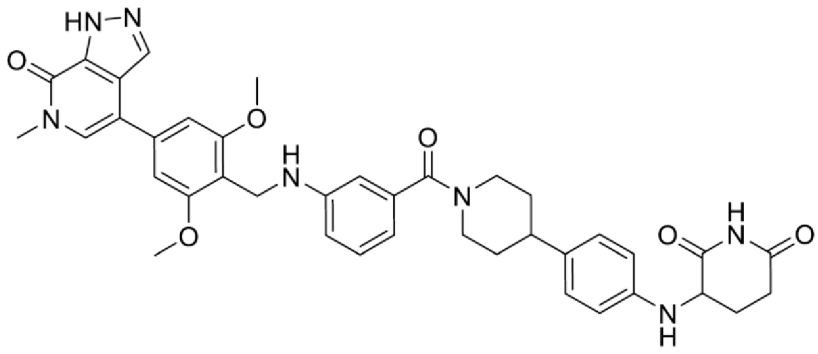
143		+++
144		+++
145		+++
146		+++

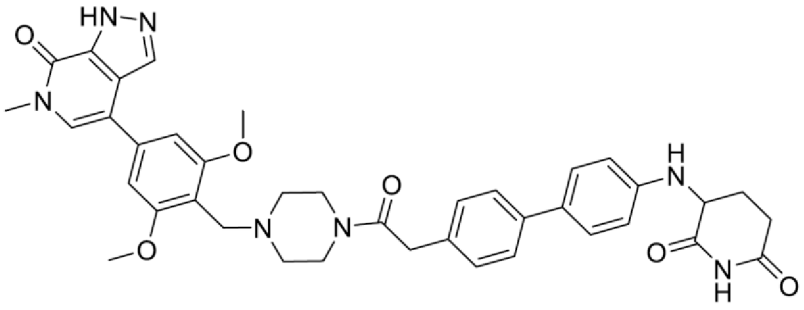
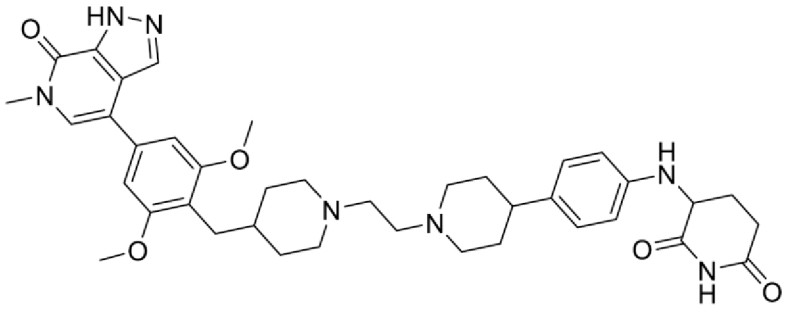
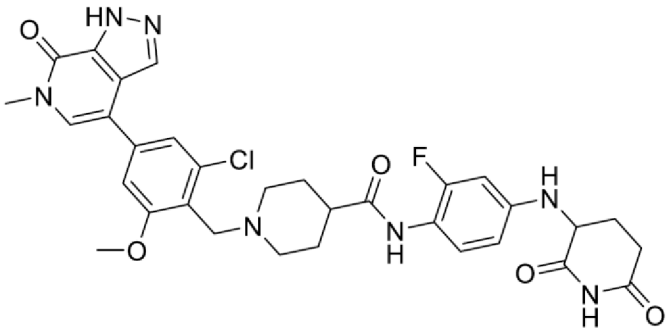
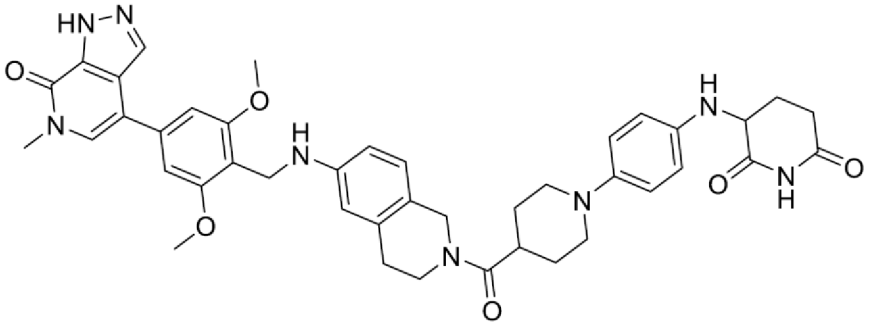
147		+++
148		+++
149		+++
150		+++

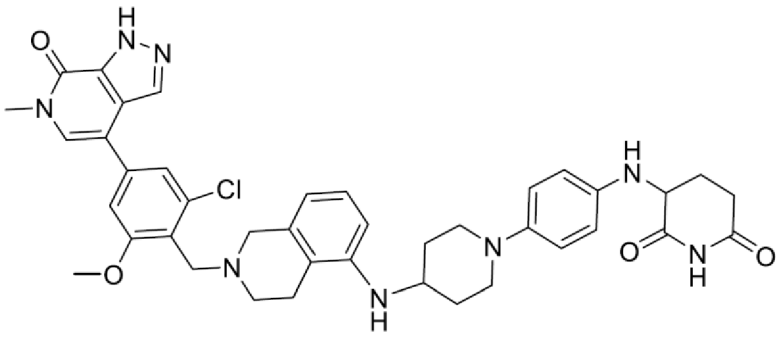
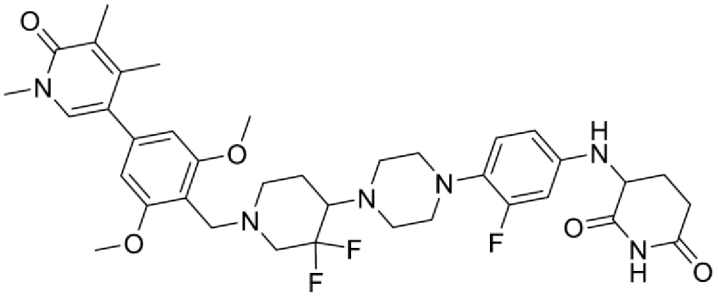
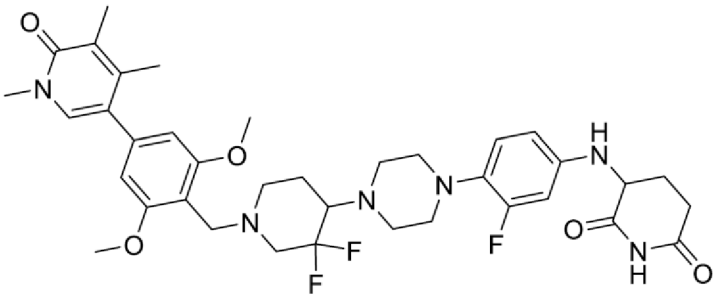
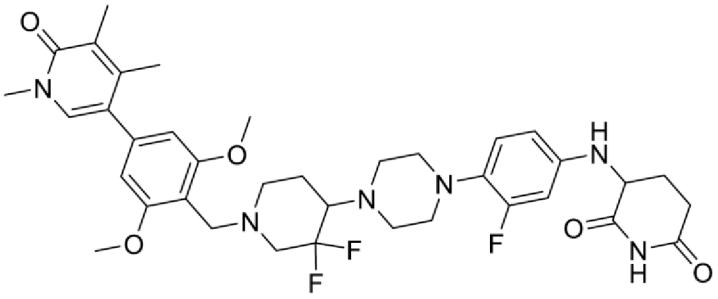
151		+++
152		+++
153		+++
154		+++

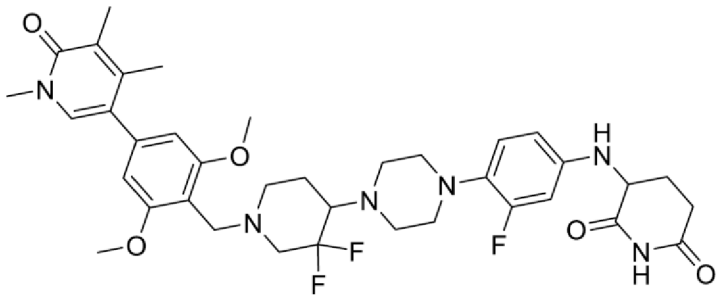
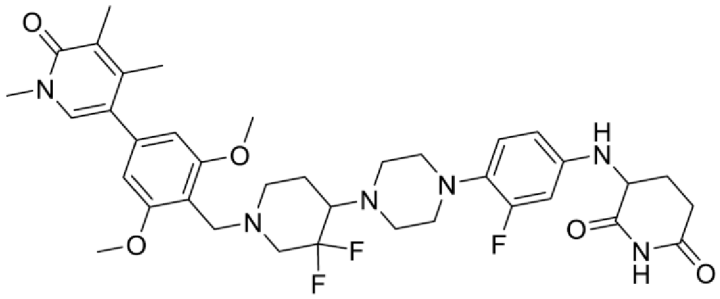
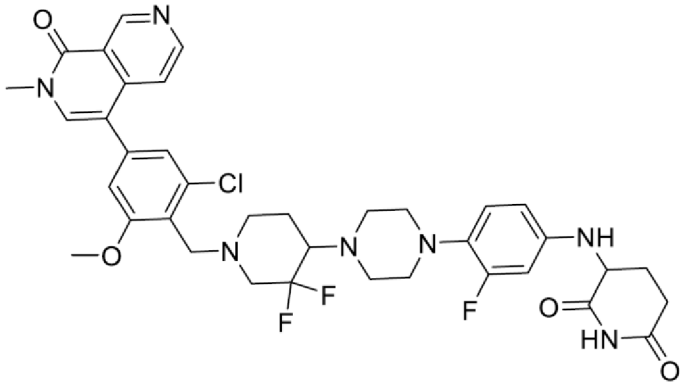
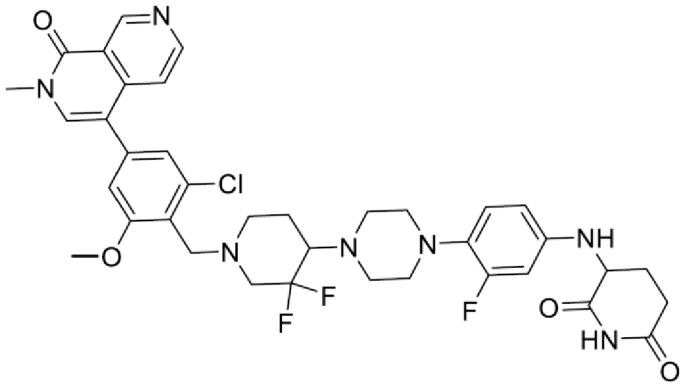
155		+++
156		+++
157		+++
158		+++

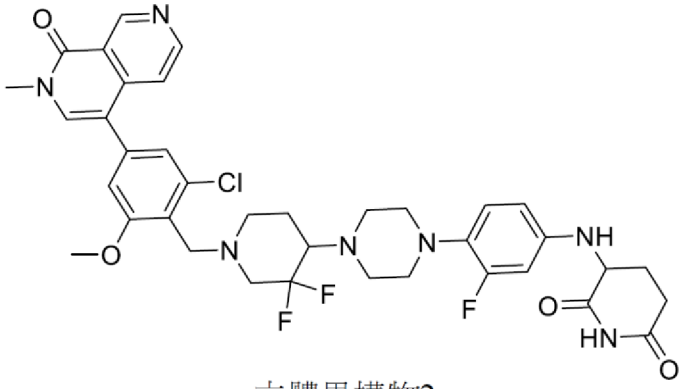
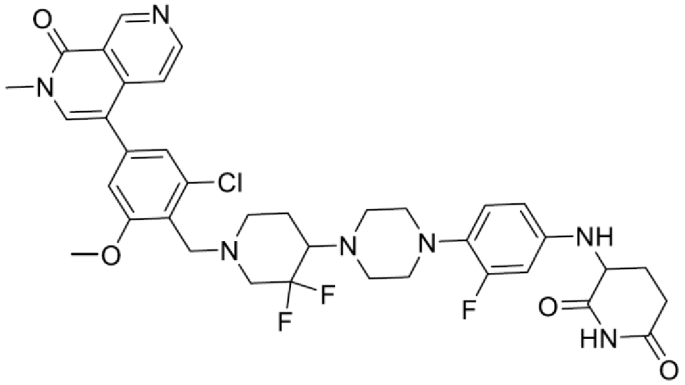
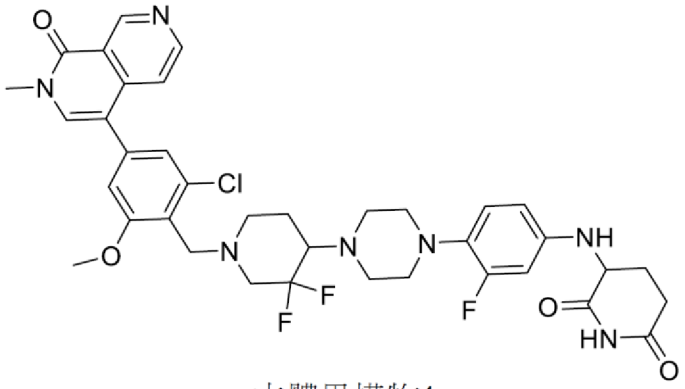
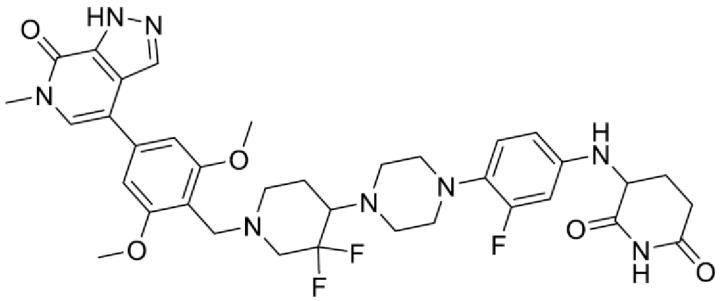
159		+++
160		+++
161		+++
162		+++

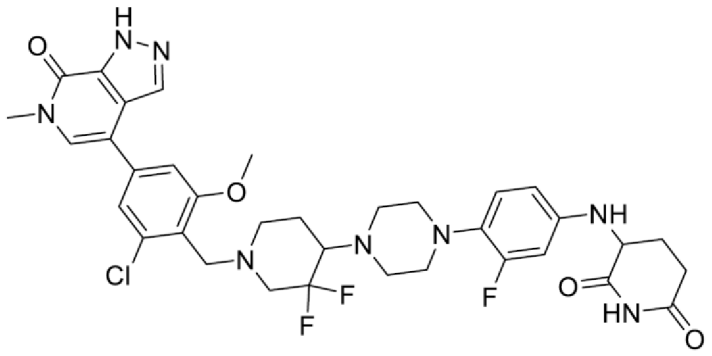
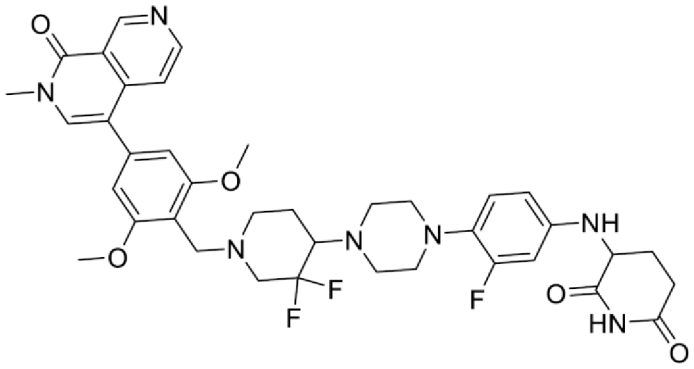
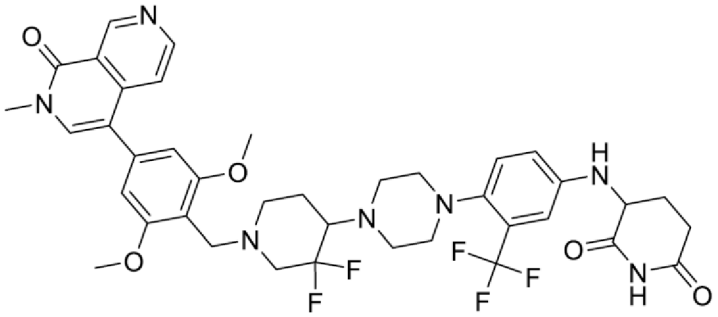
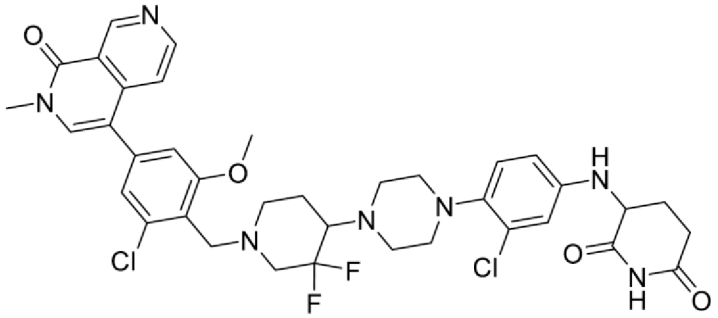
163		+++
164		++
165		+++
166		+++

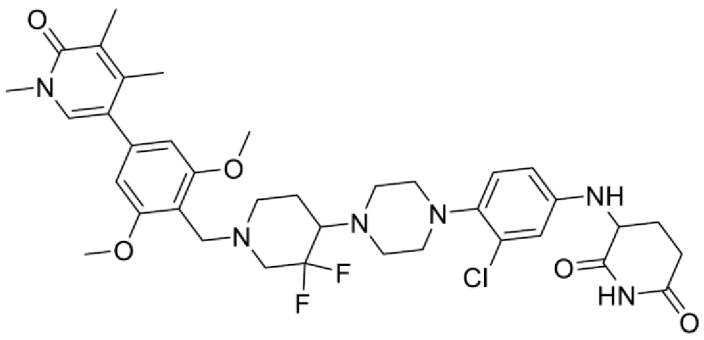
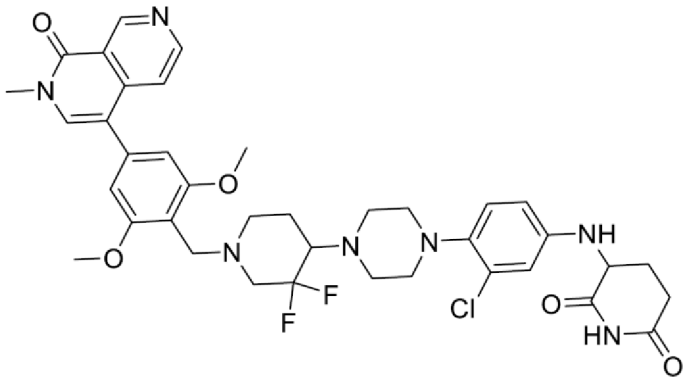
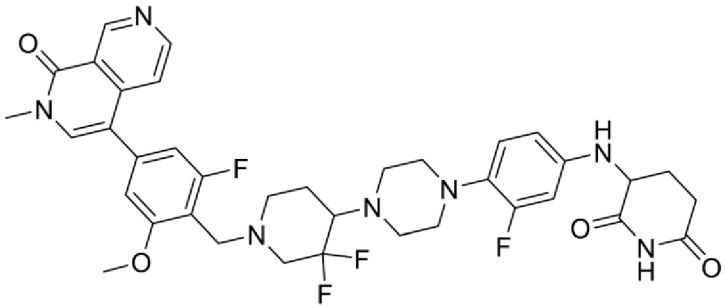
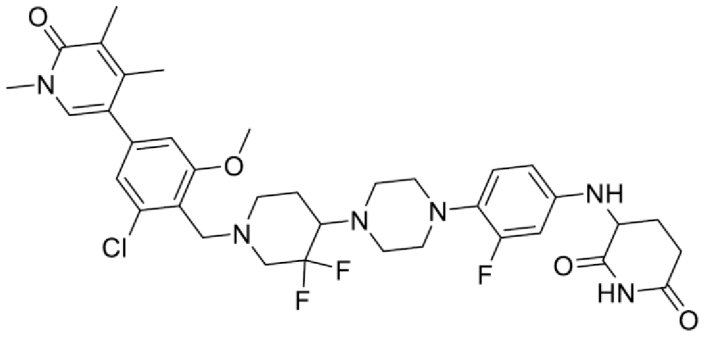
167		+++
168		+++
169		+++
170		+++

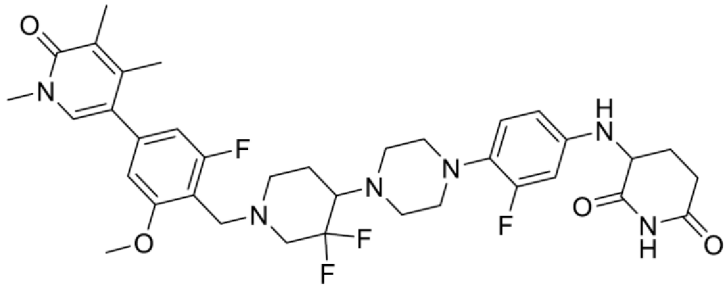
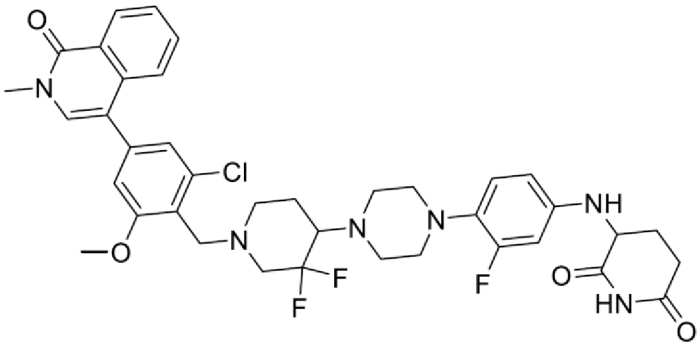
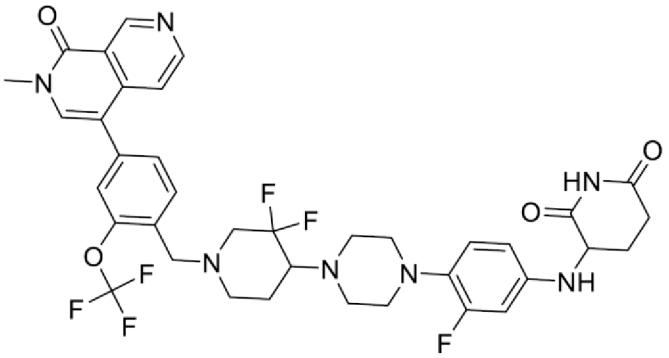
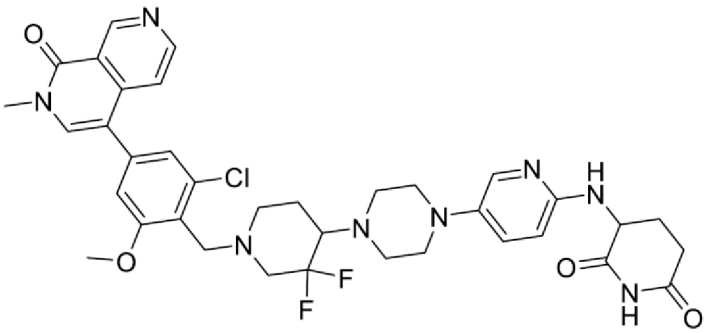
171		+++
172		+++
173	 立體異構物1	+++
174	 立體異構物2	+++

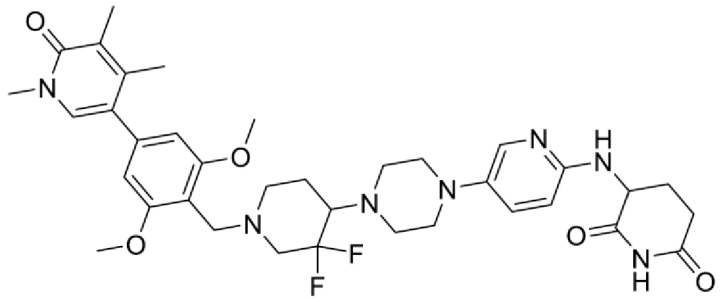
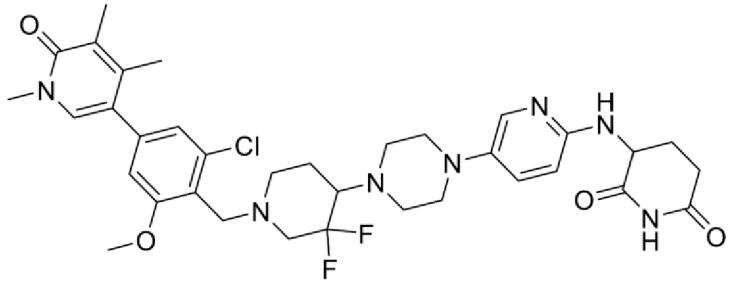
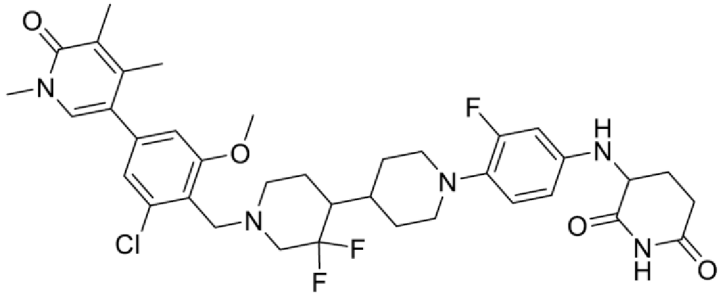
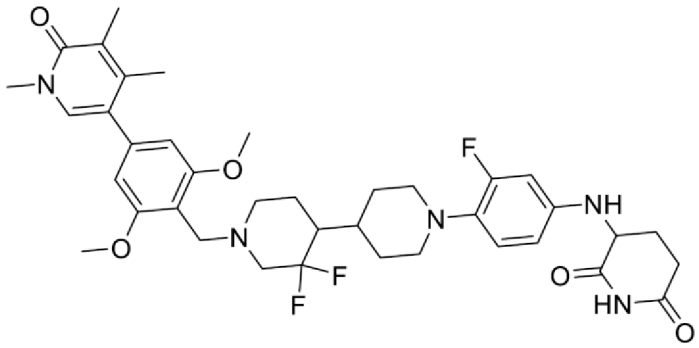
175	 立體異構物3	+++
176	 立體異構物4	+++
177		+++
178	 立體異構物1	+++

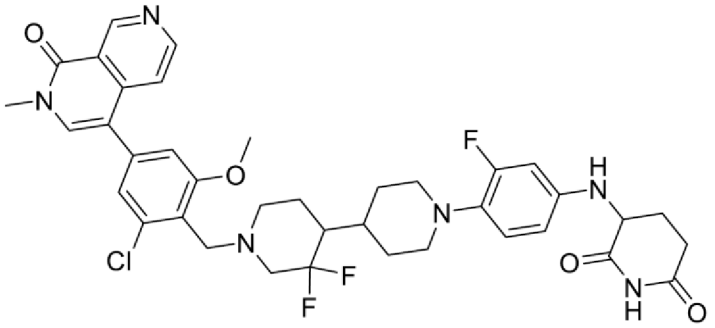
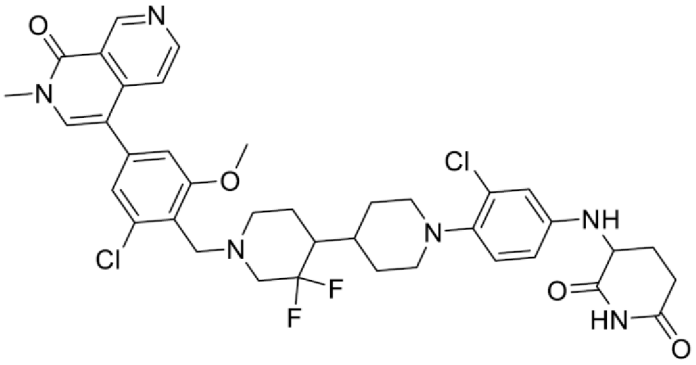
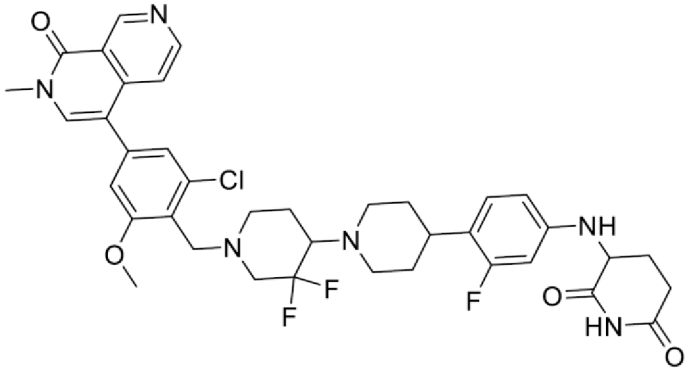
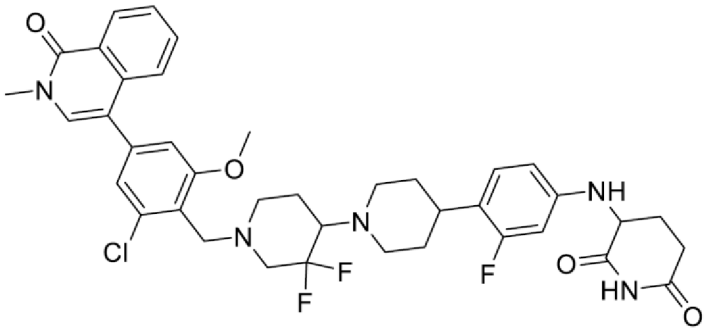
179	 立體異構物2	+++
180	 立體異構物3	+++
181	 立體異構物4	+++
182		+++

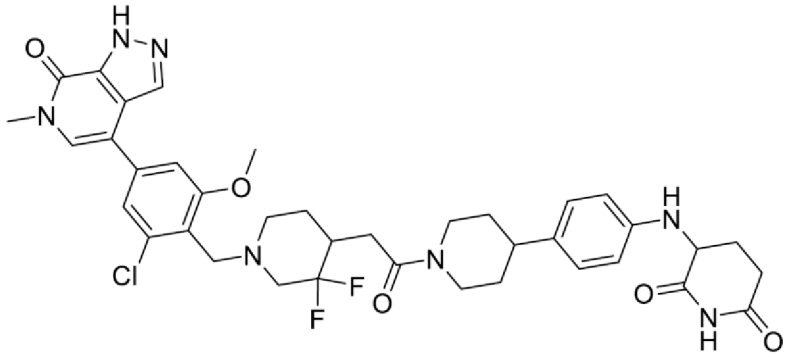
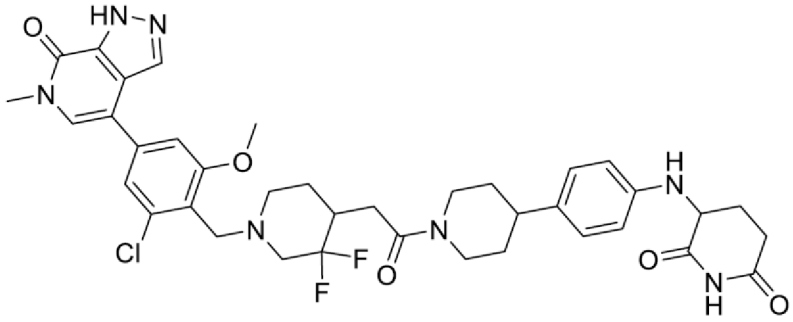
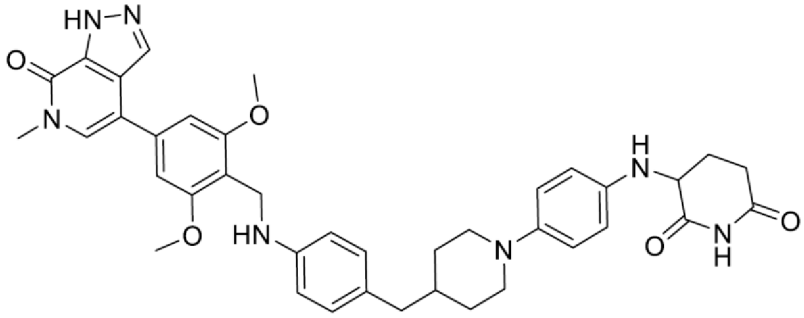
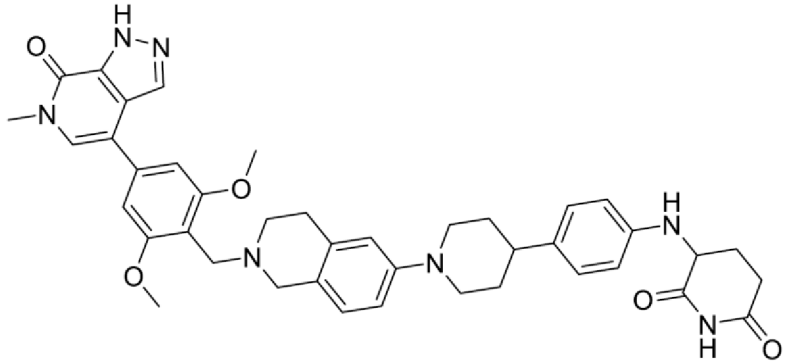
183		+++
184		+++
185		+++
186		+++

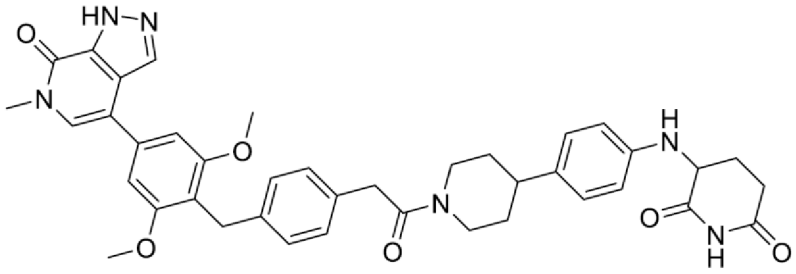
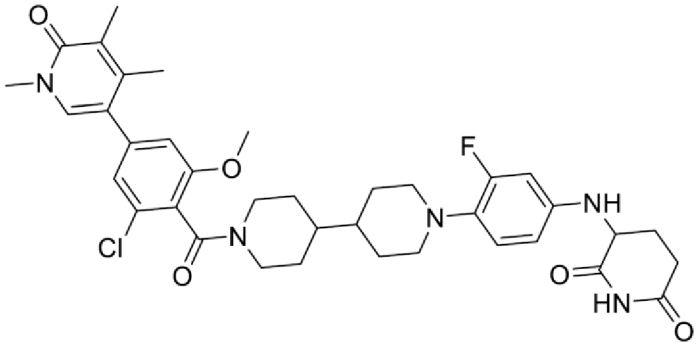
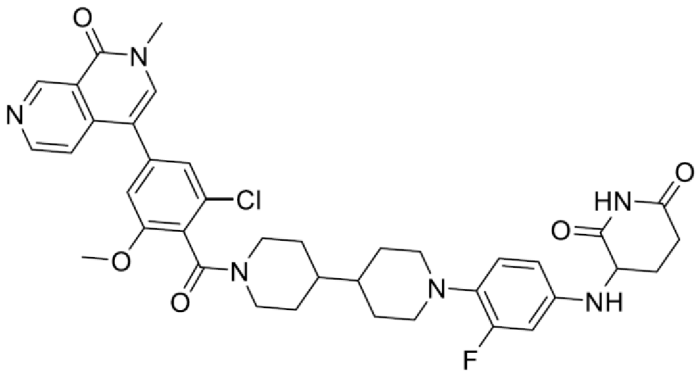
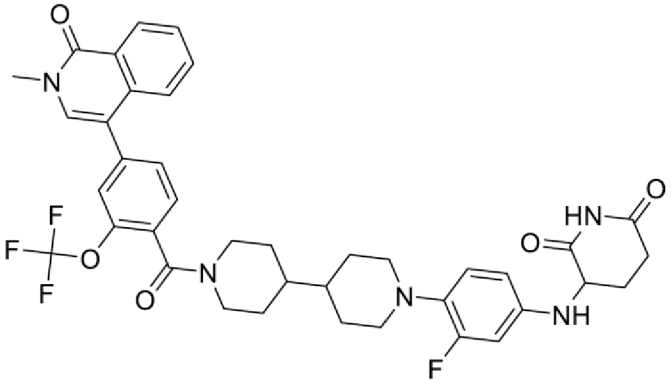
187		+++
188		+++
189		+++
190		+++

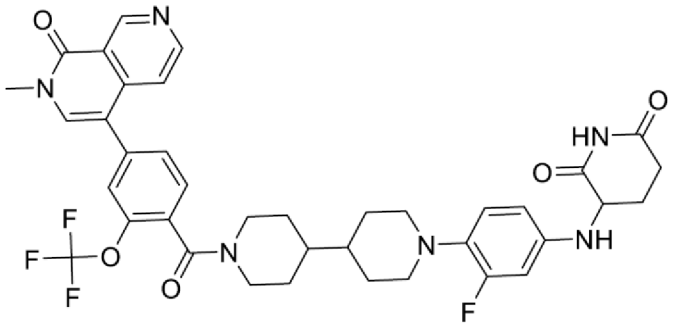
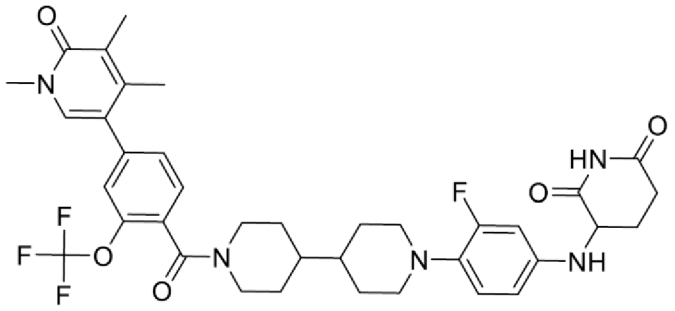
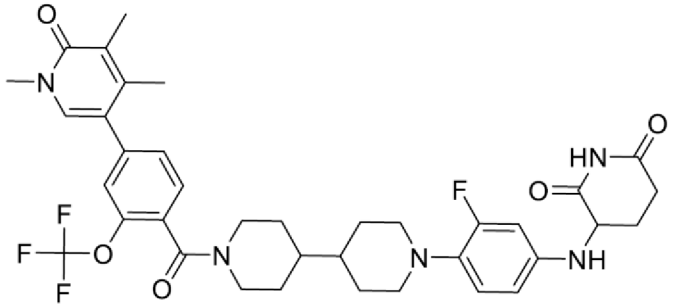
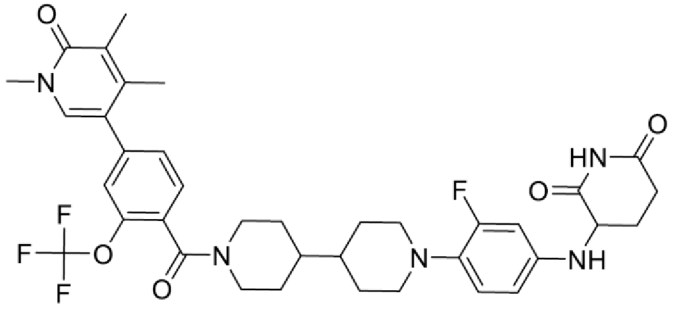
191		+++
192		+++
193		+++
194		+++

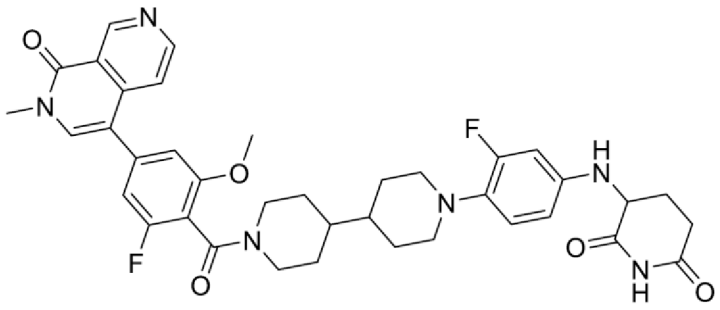
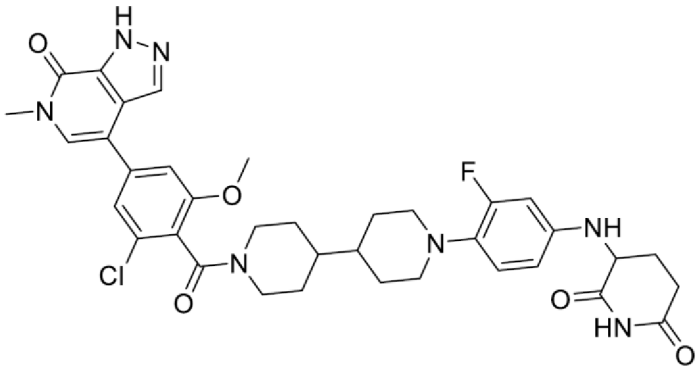
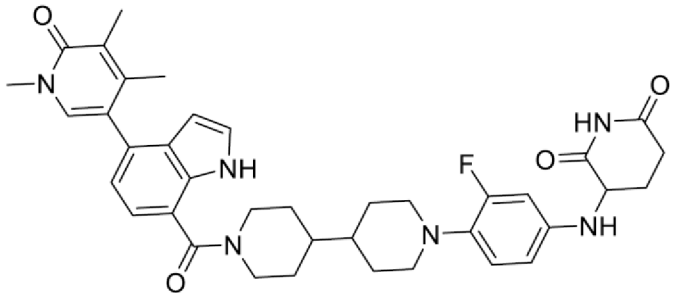
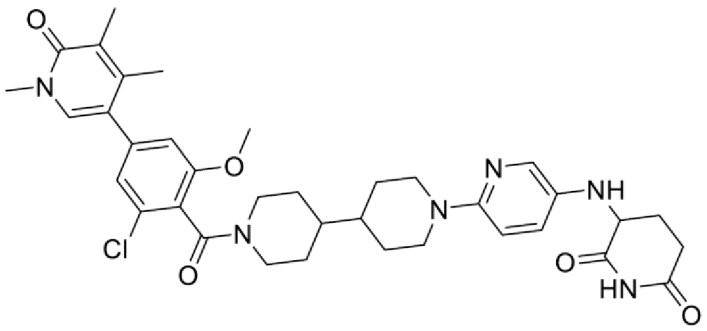
195		+++
196		+++
197		+++
198		+++

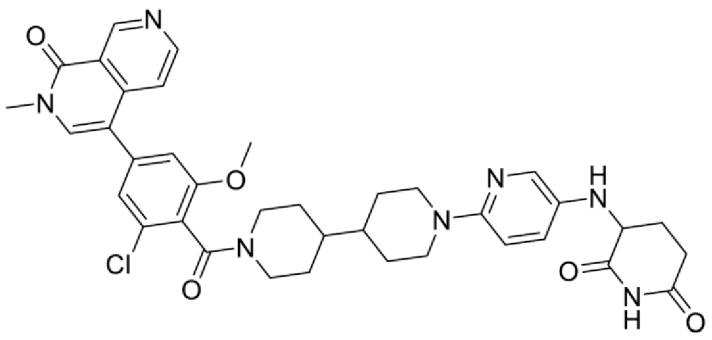
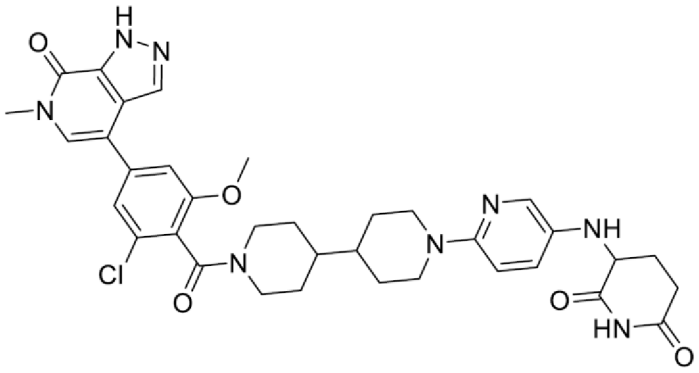
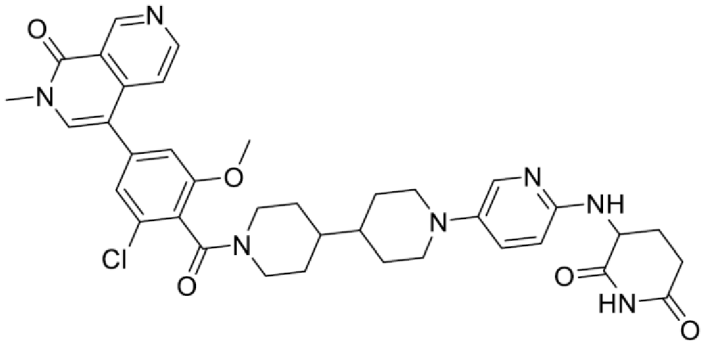
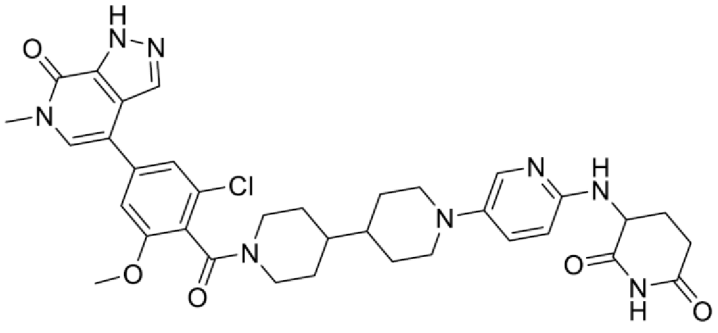
199		+++
200		+++
201		+++
202		+++

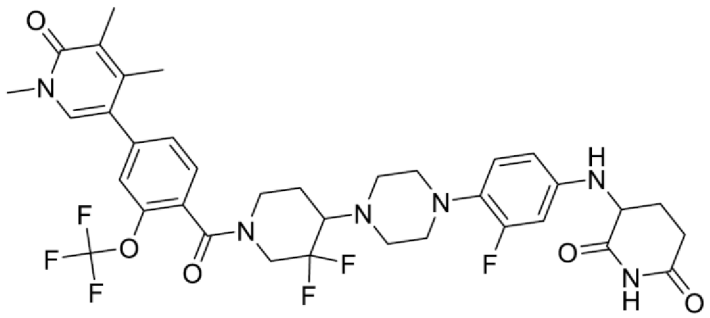
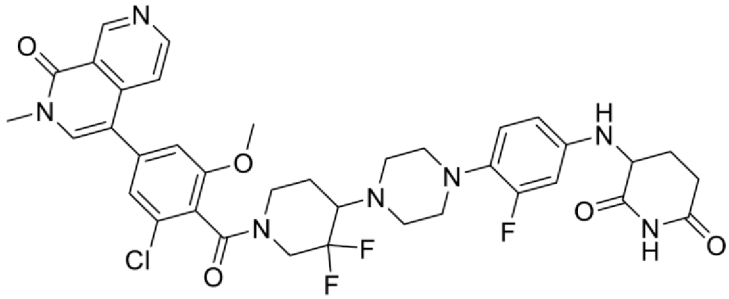
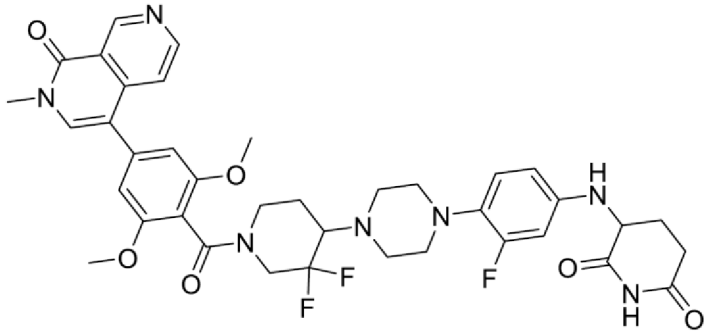
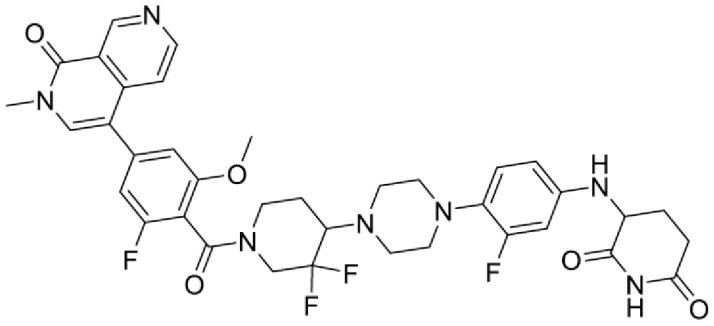
203	 非鏡像異構物1	+++
204	 非鏡像異構物2	+++
205		+++
206		+++

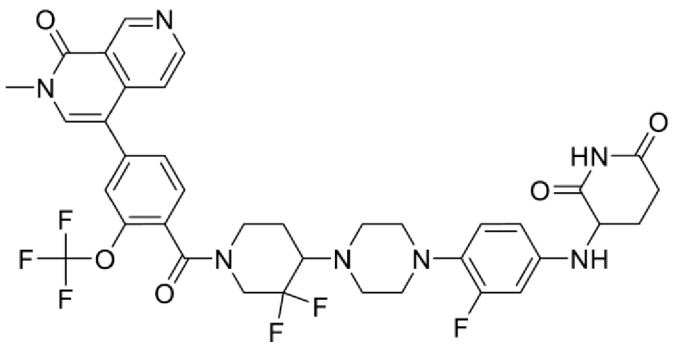
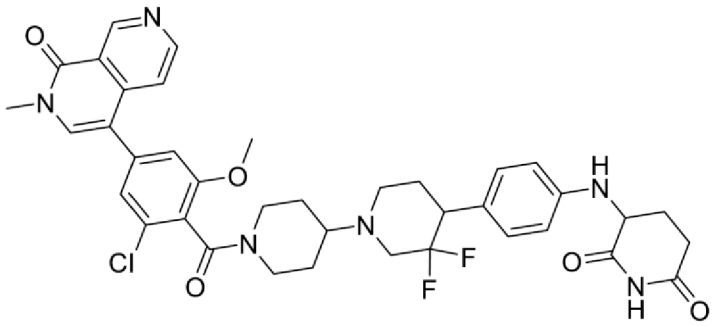
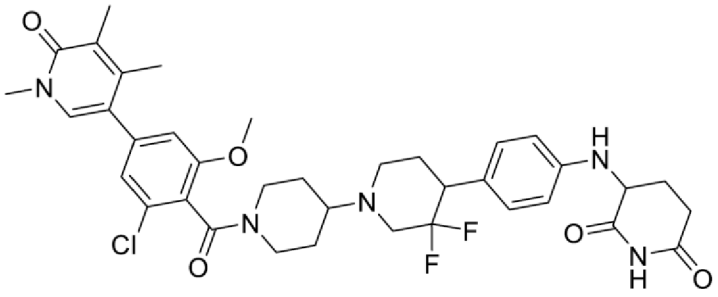
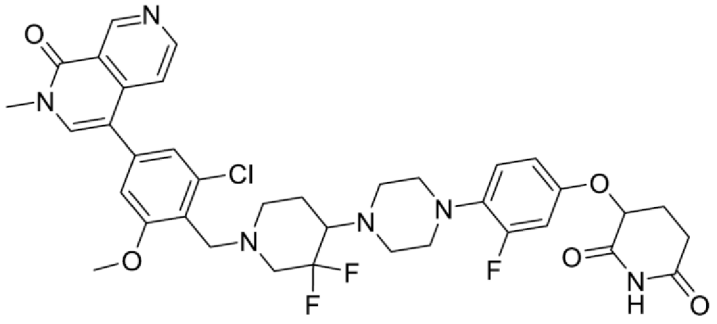
207		+++
208		+++
209		+++
210		+++

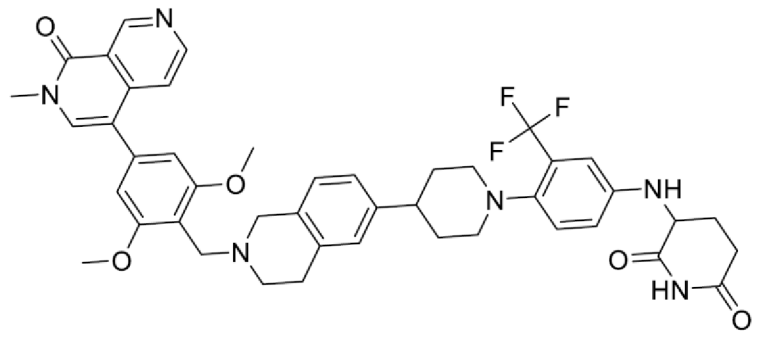
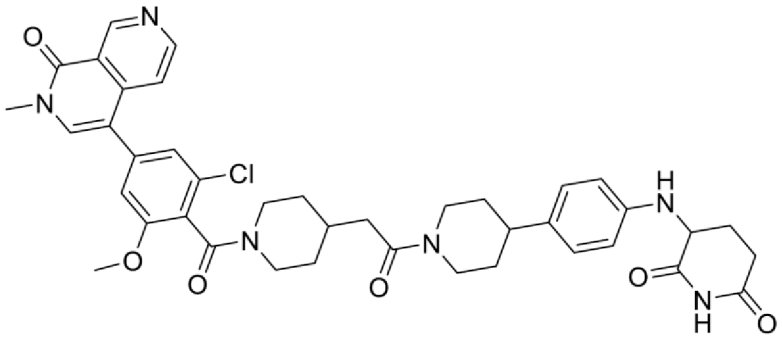
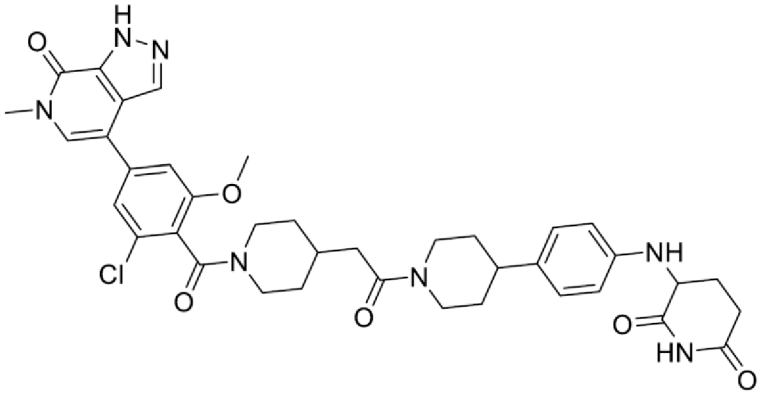
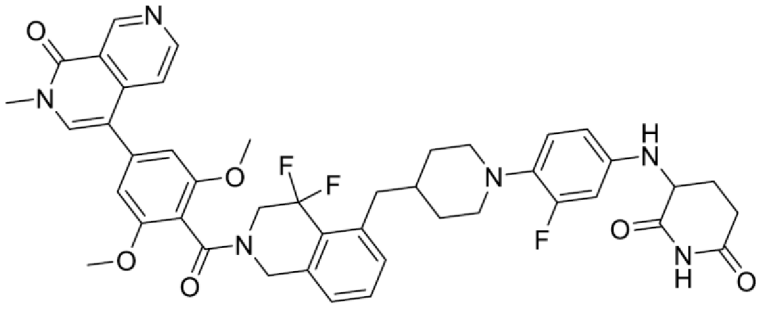
211		+++
212		+++
213	 鏡像異構物1	>800
214	 鏡像異構物2	+++

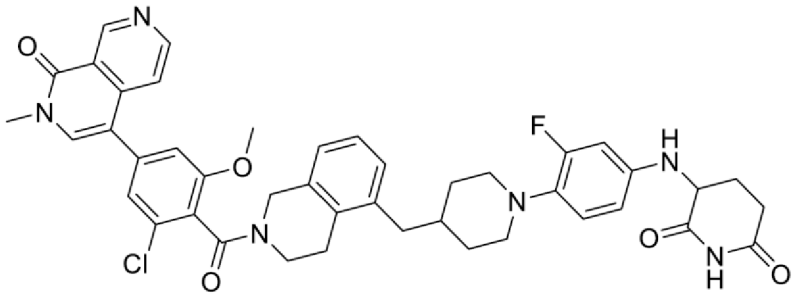
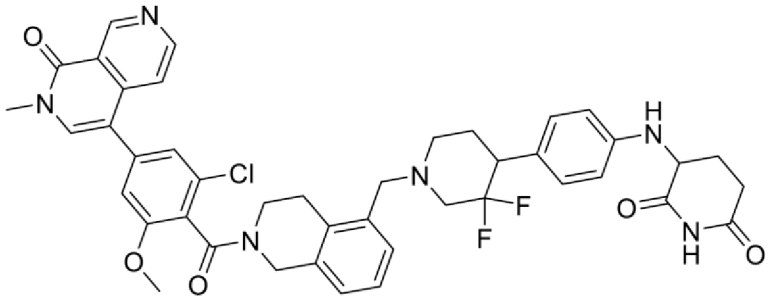
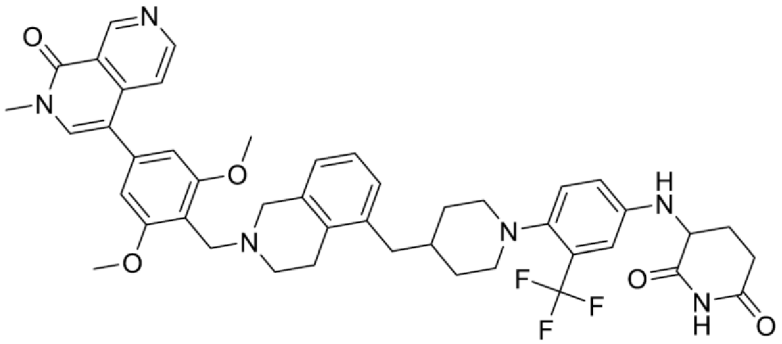
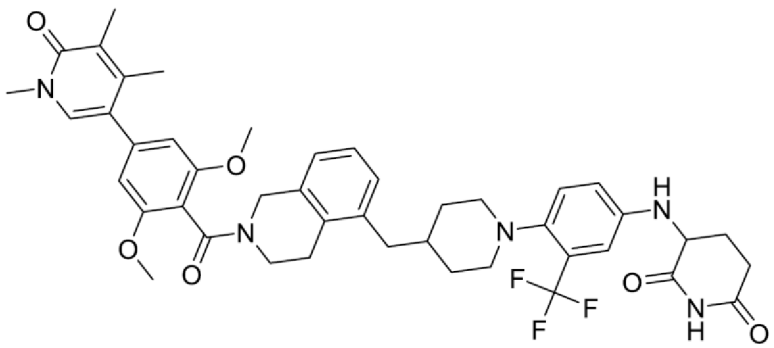
215		+++
216		+++
217		+++
218		+++

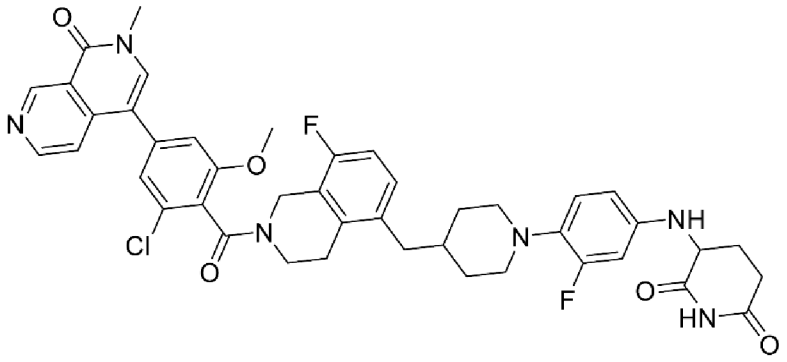
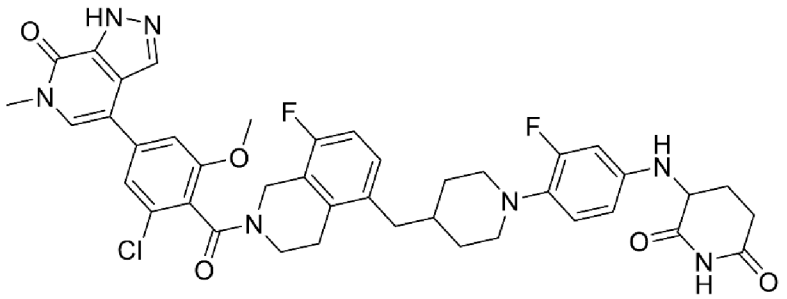
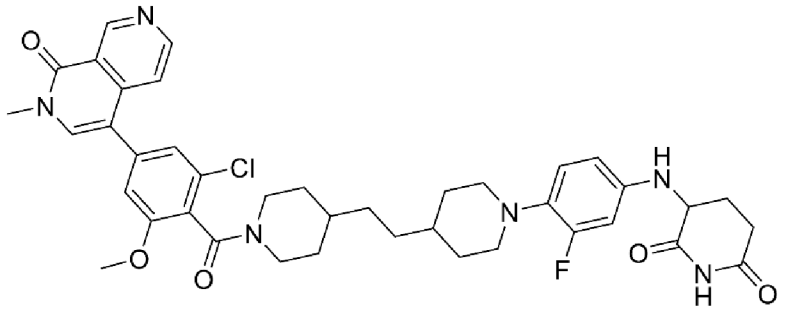
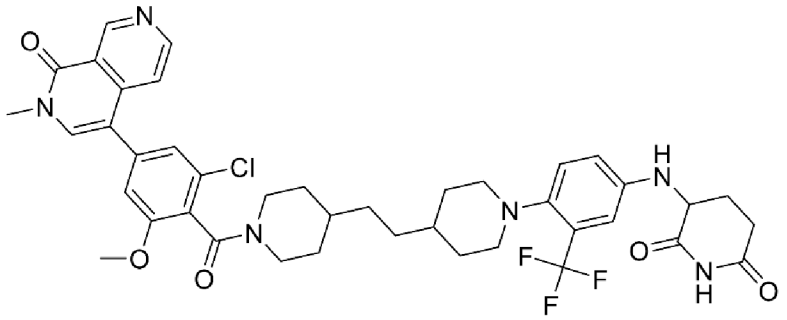
219		+++
220		+++
221		+++
222		+++

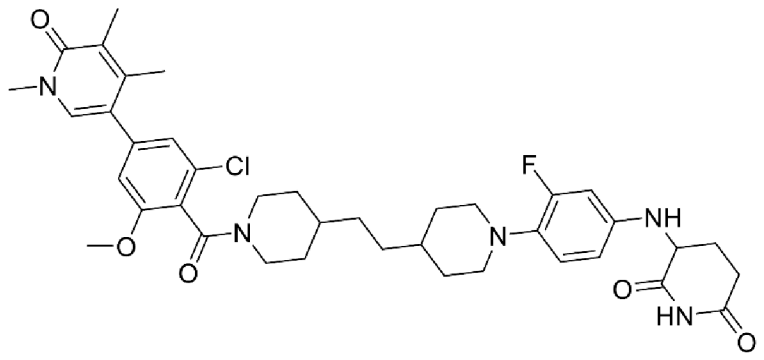
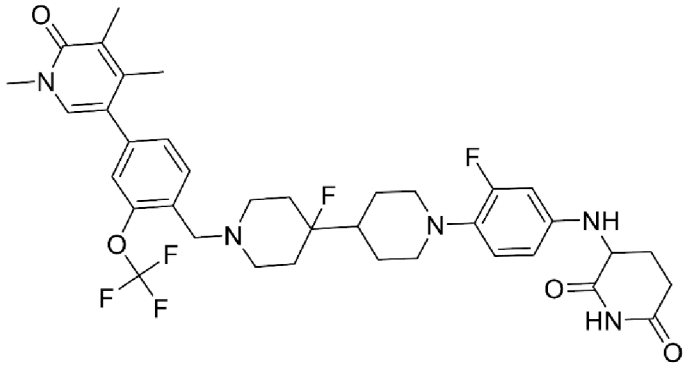
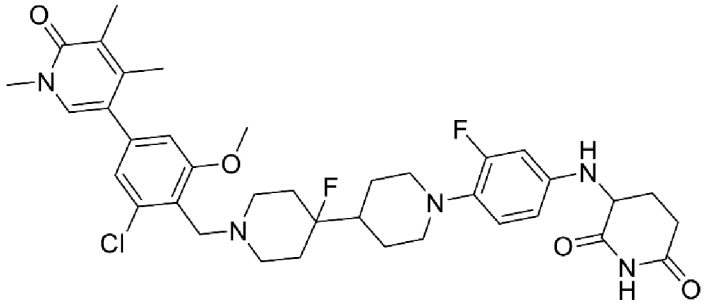
223		+++
224		+++
225		+++
226		+++

227		+++
228		+++
229		+++
230		+++

231		+++
232		+++
233		+++
234		+++

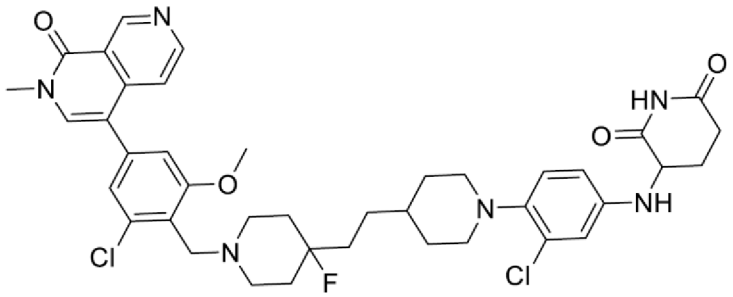
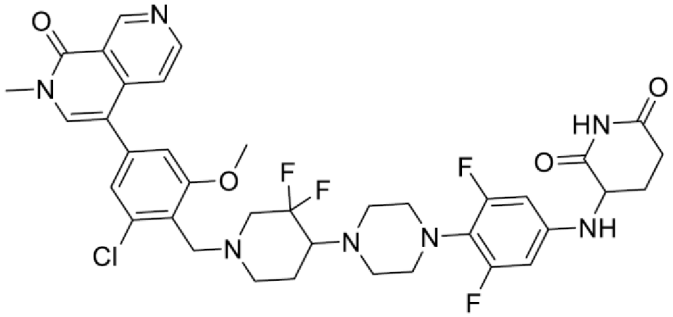
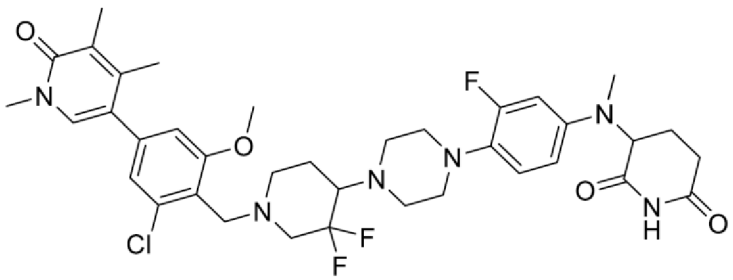
235		+++
236		+++
237		+++
238		+++

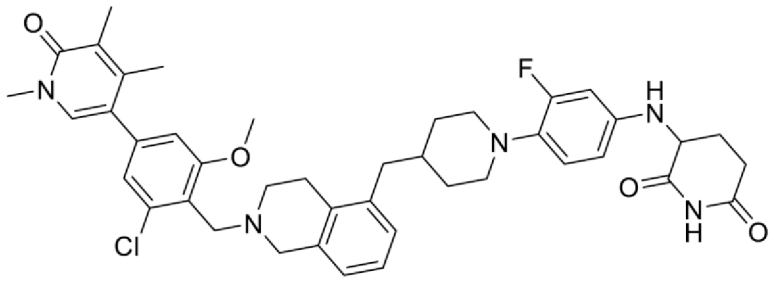
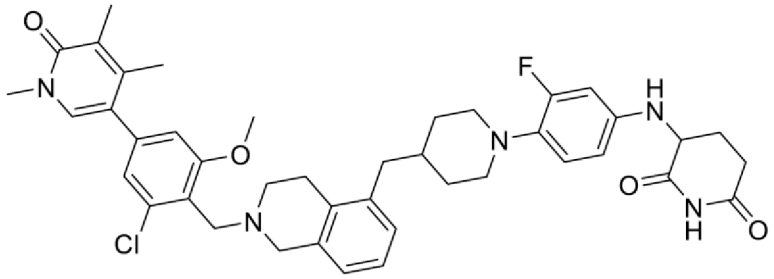
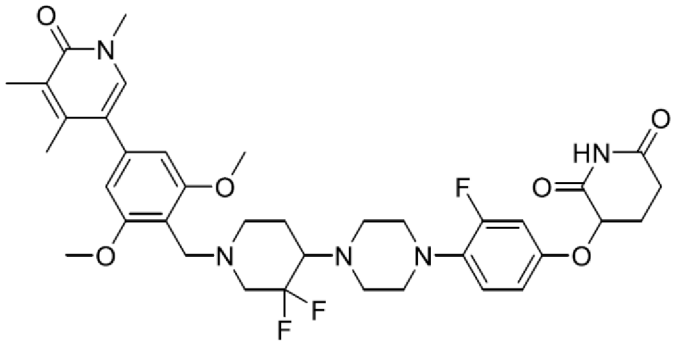
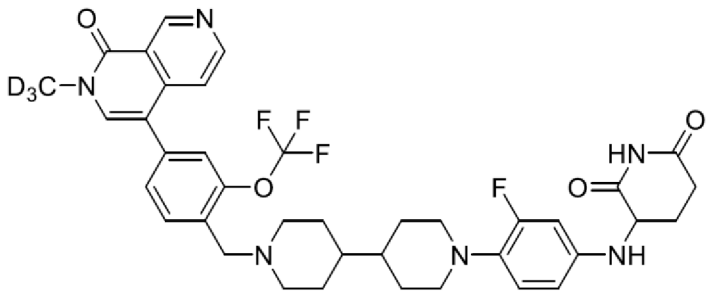
239		+++
240		+++
241		+++
242		+++

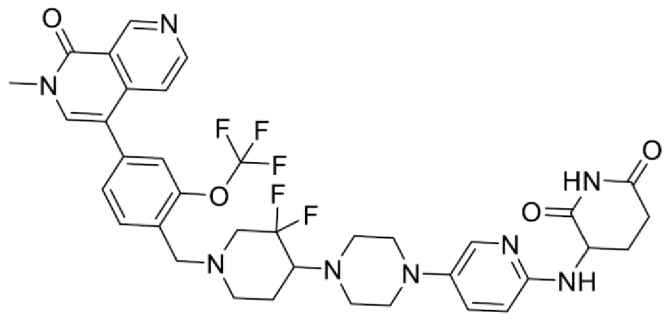
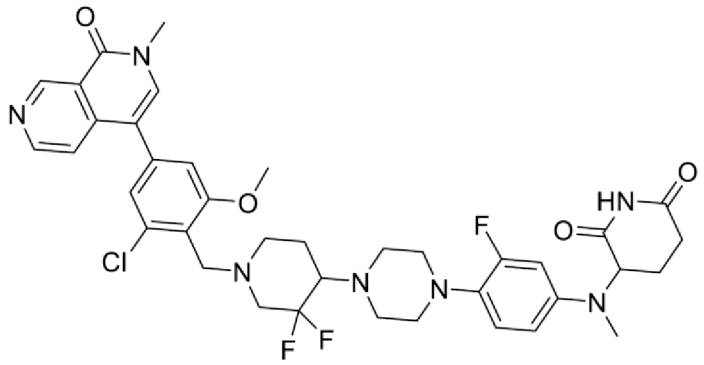
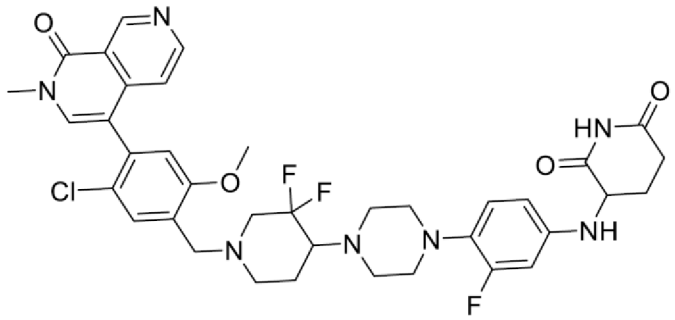
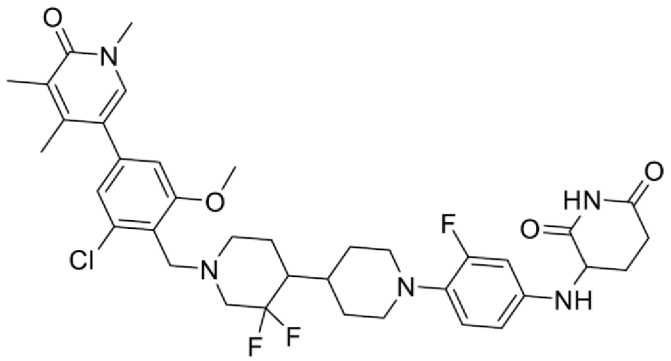
243		+++
244		+++
245		+++

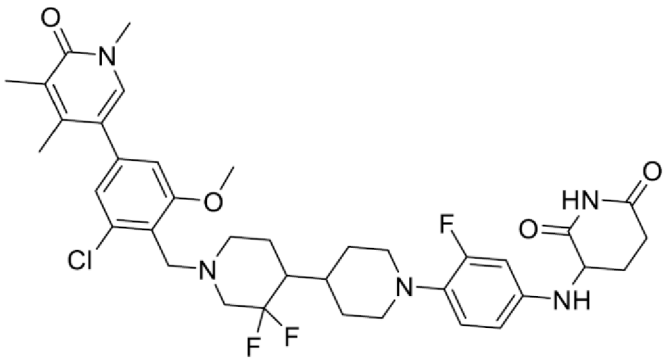
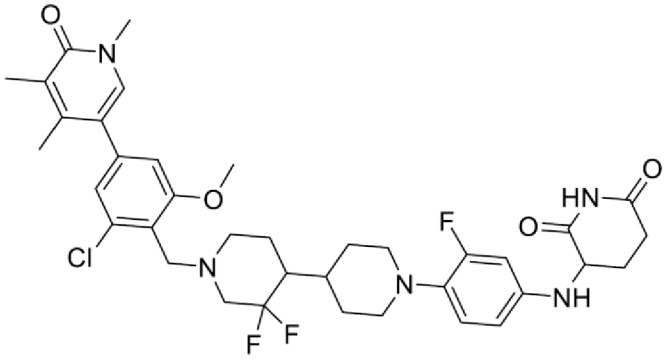
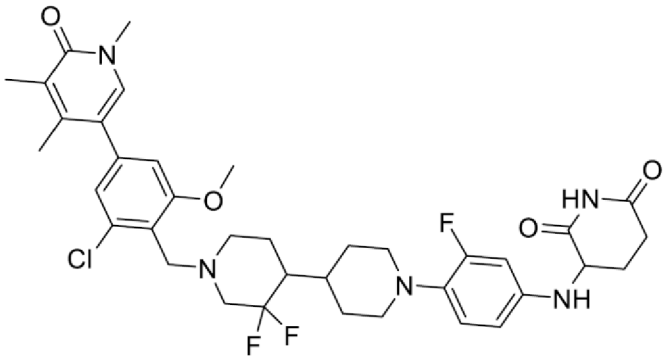
在表1中，<100 nM = +++，100-500 nM = ++，且500-800 nM = +

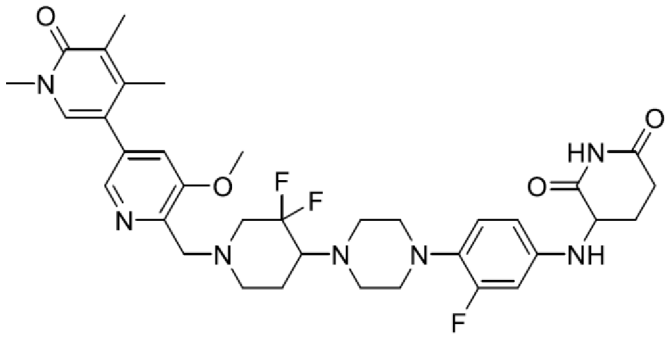
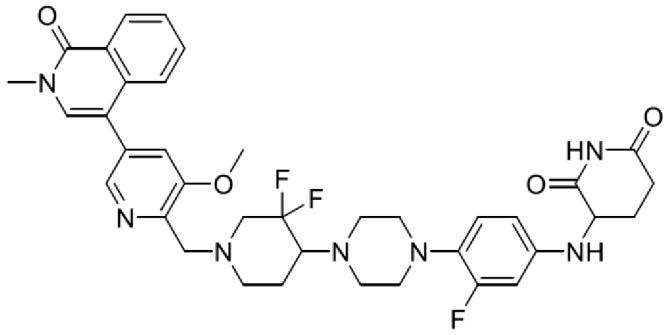
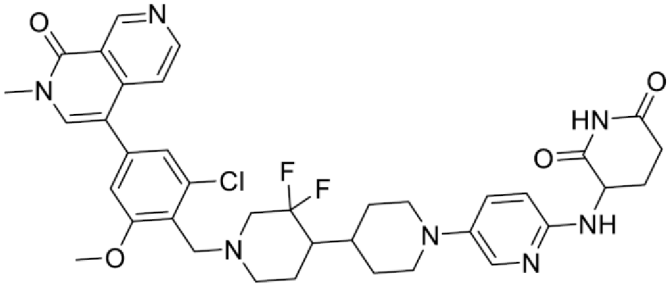
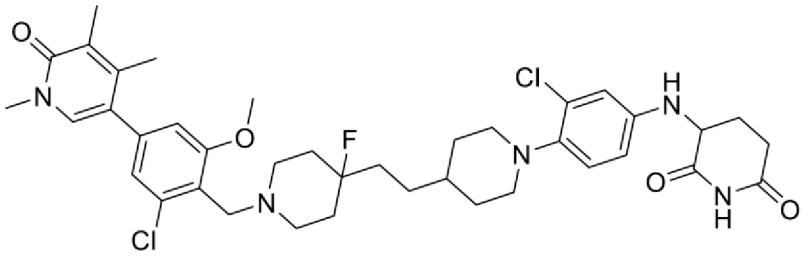
表2

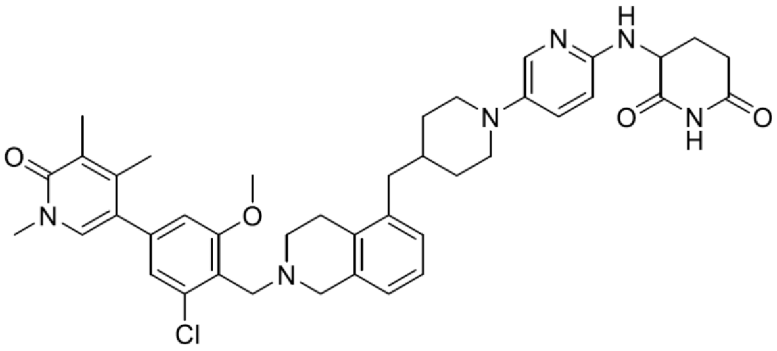
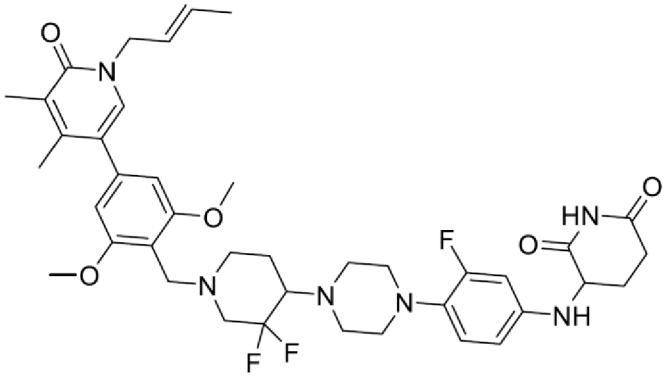
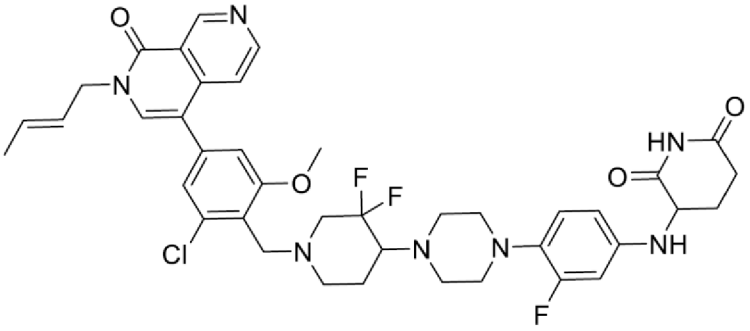
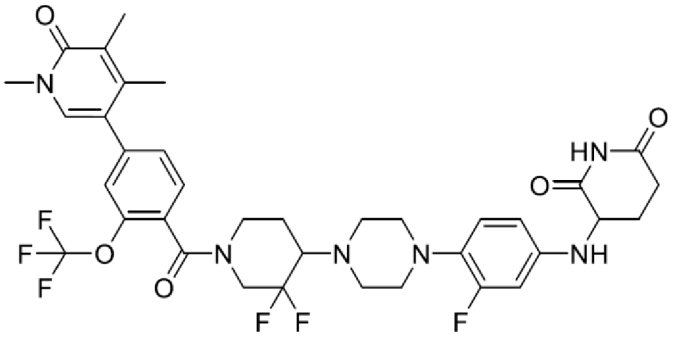
化合物編號	結構	**HiBiT-降解 293T.166 BRD9 2.0小時 (DC50) [nM]**
246		+++
247		+++
248		+++

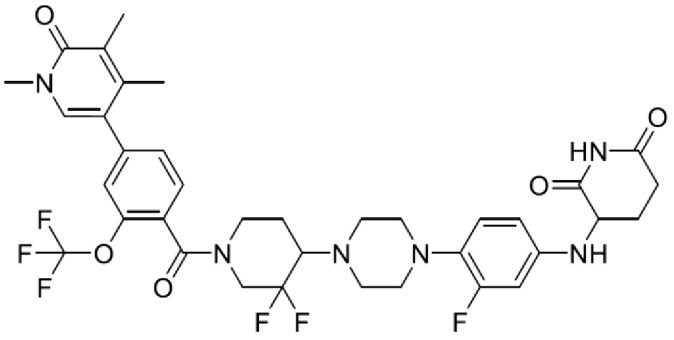
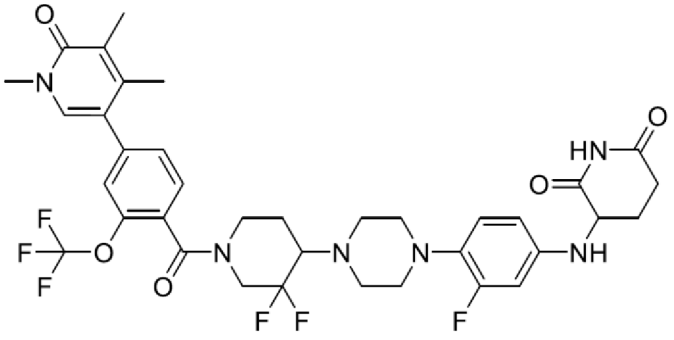
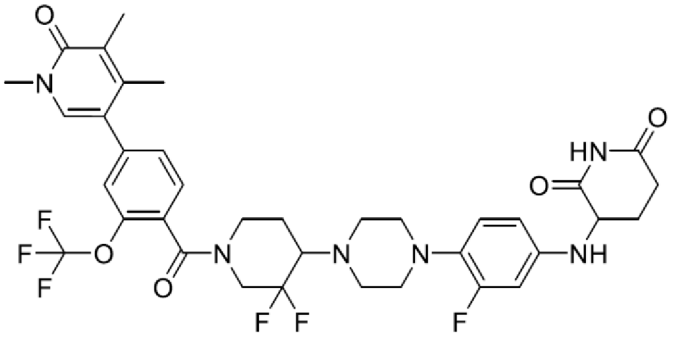
249	 鏡像異構物1	>800
250	 鏡像異構物2	+++
251		+++
252		+++

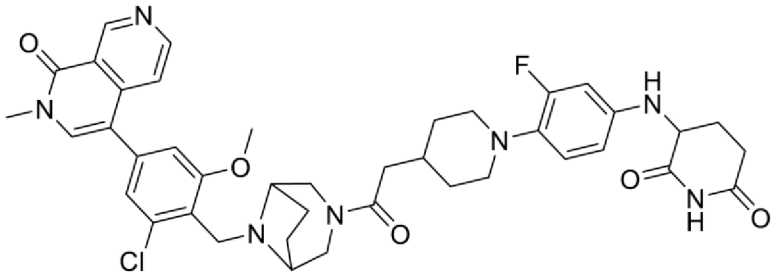
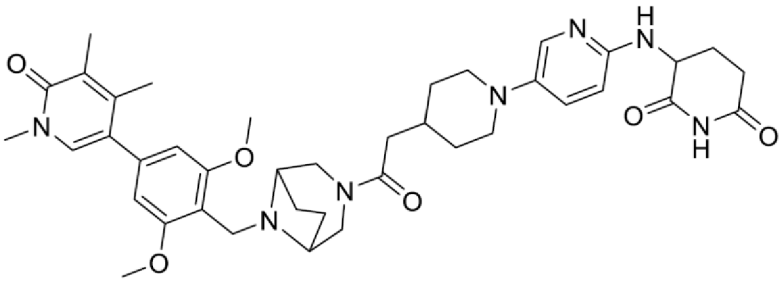
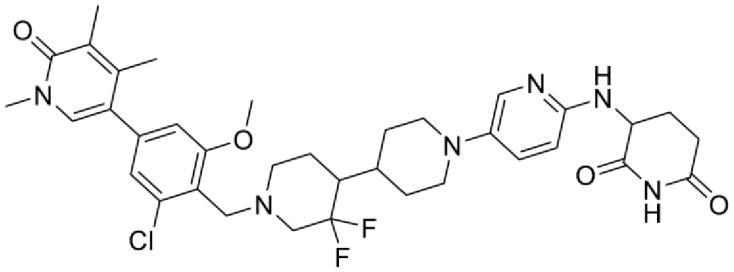
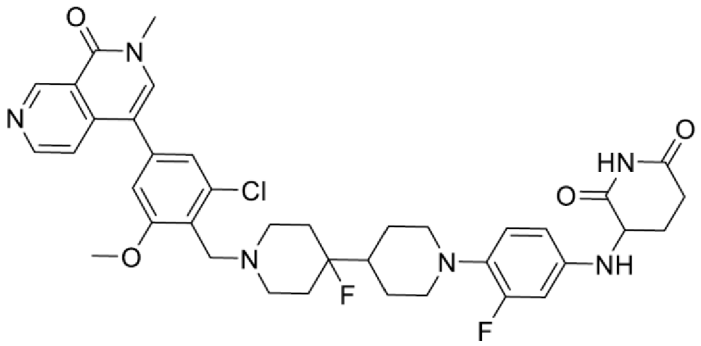
253		+++
254		+++
255		+++
256	 立體異構物1	+++

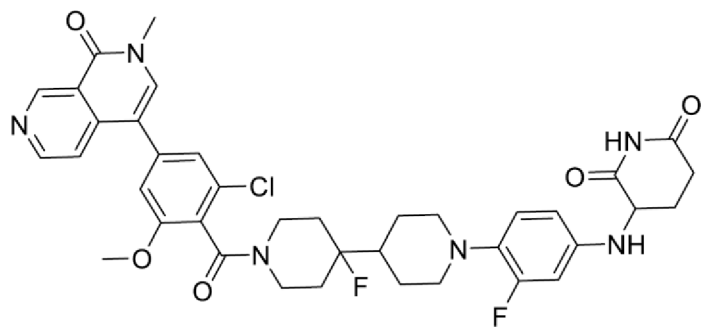
257	 立體異構物2	+++
258	 立體異構物3	++
259	 立體異構物4	+++

260		+++
261		+++
262		+++
263		+++

264		+++
265		+++
266		+++
267	 立體異構物1	>800

268	 立體異構物2	>800
269	 立體異構物3	+++
270	 立體異構物4	+++

271		+++
272		+++
273		+++
274		+++

275		+++

在表2中，<100 nM = +++，100-500 nM = ++，且500-800 nM = +

【1256】

實例1. 化合物172之藥理學及化學特性

生物化學及活體外藥理學

BRD9結合(Ki)	82 nM
FP-E3結合(Kd)	950 nM
BRD9-E3二聚	120/461 nM/13%
BRD9降解(2h), Kendo 17h	3.4 nM/5 %
BRD9降解動力學(Kpc/Kci/kact) 11 nM / >832 nM / 1.81 h-1	11 nM / >832 nM / $1.81h^{-1}$
BRD7降解(24h), IP/Emax	> 9990 nM/100%
BRD4降解(24h), IP/Emax	1997 nM/81%
SW982成活力(GI50)	>10000 nM
BRD9降解小鼠/大鼠/犬細胞(24h)	99nM/36%/1000nM/53%/ 99nM/36.4%
IKZF1/SALL4/GSPT1降解	> 9990 nM
HEPG2成活力	>9990 nM

活體外DMPK及安全藥理學

穩定性(血漿) m/r/d/h 在3小時的剩餘% 小鼠/大鼠/犬/人類	90.3/97.0/80.2/83.4
PPB 小鼠/大鼠/犬/人類	98.2/91.7/96.1/91.2
肝細胞穩定性m/r/d/h Clint scaled ws, mL/min/kg	38/15/2/9.4
CYP抑制(μM) 1A2/2C9/2C19/2D6/3A4/2B6/2C8/2E1	30/30/30/30/18.2/0.1 /30/30
CYP TDI (Y/N), 同功異型物	Y, 2C19*(>50/24μM)
hERG (μM)	>30
Caco-2 Papp (A-B)/(B-A) (10-6, cm/s)/流出比	7.1/18.7/2.64

活體內DMPK

IV PK 小鼠/大鼠/犬	Cmax [ng/mL]/(mg/kg)	1228/517/767
	CL (mL/min/kg)	3.4/16/6.2
	t1/2, [h]	3.6/9.5/8.8
	Vdss, [L/kg]	1.1/7.9/4.36
	AUC(0-last) (h*ng/mL) /(mg/kg)	4942/1230/2343
PO PK 小鼠/大鼠	Cmax (ng/mL)/(mg/kg)	844/92
	t1/2 [h]	3.3/4.3
	AUC(0-last) (h*ng/mL)/(mg/kg)	5947/520
	F %	122/49

【1257】

實例2.化合物176之藥理學及化學特性

活體外DMPK及安全藥理學

穩定性(血漿) m/r/d/h 在3小時的剩餘% 小鼠/大鼠/犬/人類	85/88/100/67
PPB 小鼠/大鼠/犬/人類	96.6/90.2/93.5/93.3
肝細胞穩定性 小鼠/大鼠/犬/人類 Clint scaled ws, mL/min/kg	30/14.2/8.6/9.4
hERG (μM)	>30

活體內DMPK

IV PK 小鼠/大鼠	Cmax [ng/mL]/(mg/kg)	720/439
	CL (mL/min/kg)	6.2/21.6
	t1/2, [h]	3.7/4.0
	Vdss, [L/kg]	2.0/6.7
	AUC(0-last) (h*ng/mL) /(mg/kg)	2724/771
PO PK 小鼠/大鼠	Cmax (ng/mL)/(mg/kg)	346/75
	$t_{1/2}$ [h]	3.5/5.1
	AUC(0-last) (h*ng/mL)/(mg/kg)	1999/656
	F %	74/83

【1258】本說明書中所引用之所有公開案及專利申請案以引用的方式併入本文中，就如同各個別公開案或專利申請案特定地且個別地指示以引用的方式併入一般。

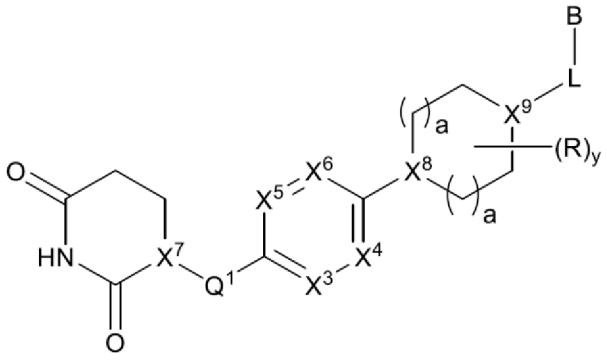
【1259】儘管已出於清楚理解之目的藉由說明及實例相當詳細地描述前述發明，但根據本發明之教示，一般熟習此項技術者將顯而易知，可

在不背離如隨附申請專利範圍中所定義之本發明的精神或範疇的情況下對其進行某些改變或修改。另外，熟習此項技術者將認識到或最多能夠使用常規實驗便能夠確定本文所述之特定實施例及方法的許多等效物。此類等效物意欲由本申請案之範疇涵蓋。

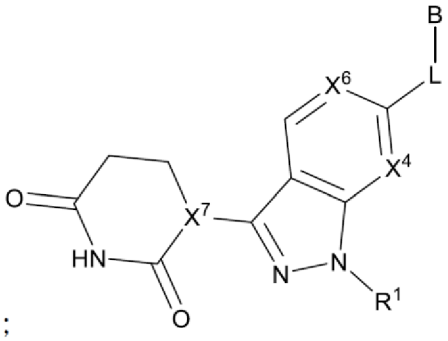
【發明申請專利範圍】

【請求項1】

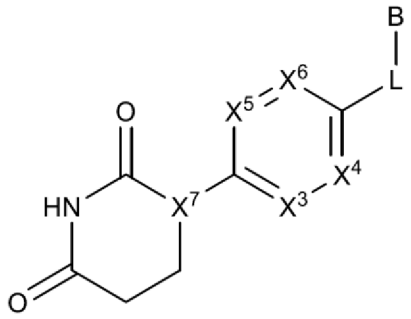
一種選自式I、式II、式III、式IV、式V及式VI之化合物：



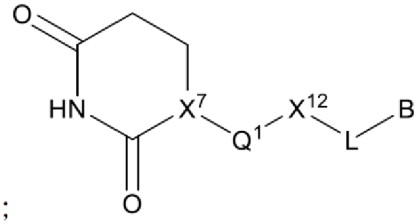
(I)；



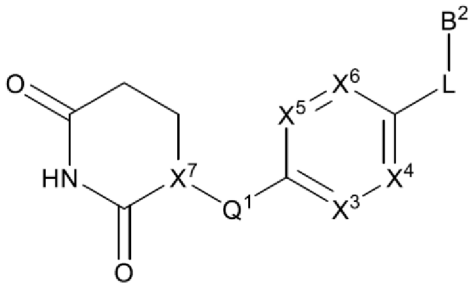
(II)；



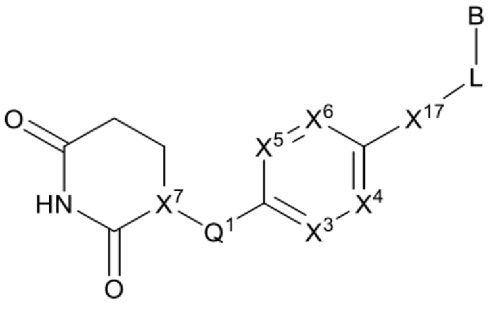
(III)；



(IV)；



(V) 或



(VI)

；

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中

各a獨立地為0、1或2；

各y獨立地為0、1或2；

X^3、X^4、X^5及X^6係選自由N、CH及CR^3組成之群，其中X^3、X^4、X^5及X^6中不超過3者為N；

X^7為N或CH；

X^8及X^9在每次出現時各自獨立地選自由N及CH組成之群；其中X^8或X^9中之至少一者為CH；

X^{12}為具有1、2或3個獨立地選自N、O及S之原子的5員雜芳基，其中X^{12}視情況經1、2或3個獨立地選自R^3之基團取代；

X^{17}為芳基、雜芳基、雙環或環烷基，其各者視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^3之取代基取代；

Q^1在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：NH、N(烷基)、N(鹵烷基)、CH_2、O及S；其中若X^7為N，則Q^1為CH_2；

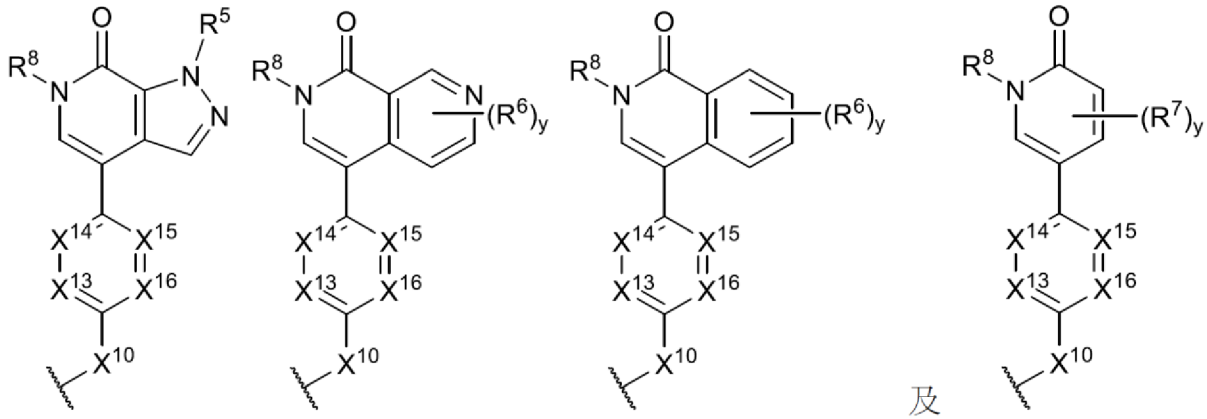
R在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷基、氟、氯、溴、碘、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2Cl、$CHCl_2$、CCl_3、CH_2Br、$CHBr_2$及CBr_3；

R^1為氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基或環烷基；

R^3在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、烷氧基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、環烷基、氟、氯、溴及碘；

B選自B^1及B^2；

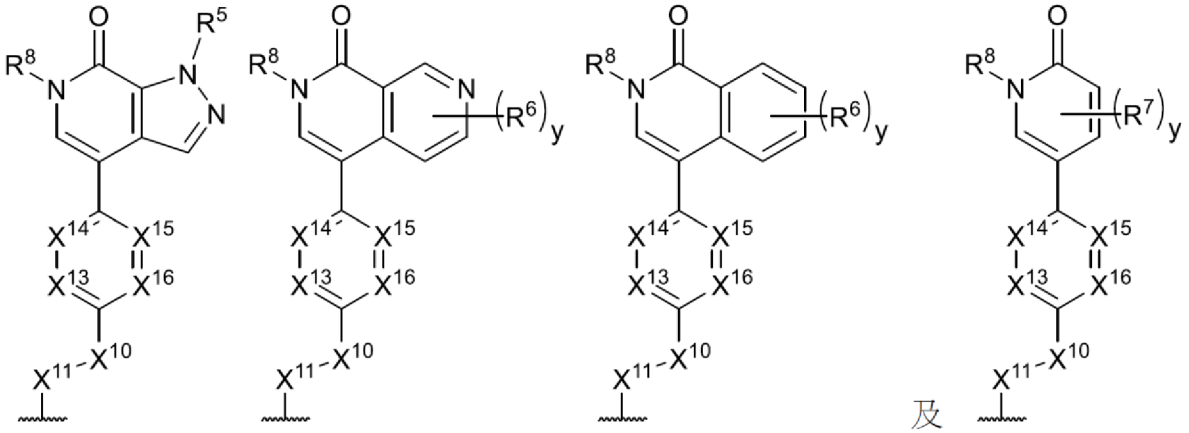
B^1選自由以下組成之群：



及

；

B^2選自由以下組成之群：

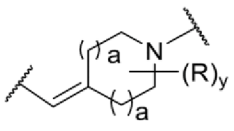
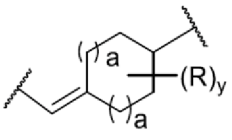


及

；

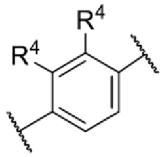
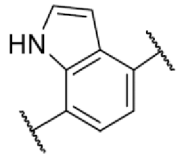
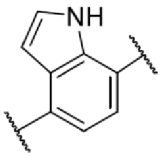
X^{10}為$C(R^7)_2$、 C(O)或O；

X^{11}為雜環、雜芳基、芳基、環烷基或雙環，其中X^{11}基團中之各者視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^3之基團取代；

或X^{10}與X^{11}結合在一起形成  或  ；

X^{13}、X^{14}、X^{15}及X^{16}獨立地選自由以下組成之群：N、CH及CR^4，其中X^{13}、X^{14}、X^{15}及X^{16}中不超過3者為N；

各R^4獨立地選自氫、芳基、雜芳基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、C_1-C_4烷基、氟、氯、溴及碘；

其中相鄰碳原子上之兩個R^4基團可視情況組合形成稠環，其中該稠環視情況經1、2或3個R取代基取代，因此，  之非限制性實例包括  及  ，其中兩個R^4基團組合形成吡咯；

R^5為氫、C_1-C_4烷基、烯丙基、巴豆基、烯基、炔基、鹵烷基或環烷基；

各R^6獨立地選自氫、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、氟、氯、溴及碘；

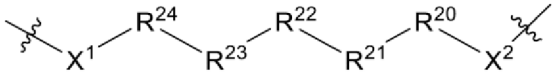
各R^7獨立地為氫或C_{1-4}烷基；

R^8為氫、C_1-C_4烷基、烯丙基、巴豆基、烯基、炔基、鹵烷基或環烷基；

L為雙價鍵聯基團。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中L為下式之連接子：



(LI)

其中，

X^1及X^2在每次出現時獨立地選自鍵、雜環、NR^2、$C(R^2)_2$、O、C(O)及S；

R^2在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、脂族基、雜脂族基、雜環、芳基、雜芳基、-C(O)H、-C(O)OH、-C(O)烷基、-C(O)O烷基、-C(O)(脂族基、芳基、雜脂族基或雜芳基)、-C(O)O(脂族基、芳基、雜脂族基或雜芳基)、烯烴及炔烴；

R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}及R^{24}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鍵、烷基、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-SO_2-、-S(O)-、-C(S)-、-C(O)NR^2-、-NR^2C(O)-、-O-、-S-、-NR^2-、-C($R^{40}R^{40}$)-、-P(O)(OR^{26})O-、-P(O)(OR^{26})-、雙環、烯烴、炔烴、鹵烷基、烷氧基、芳基、雜環、脂族基、雜脂族基、雜芳基、乳酸、乙醇酸及碳環；其各者視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{40}之取代基取代；

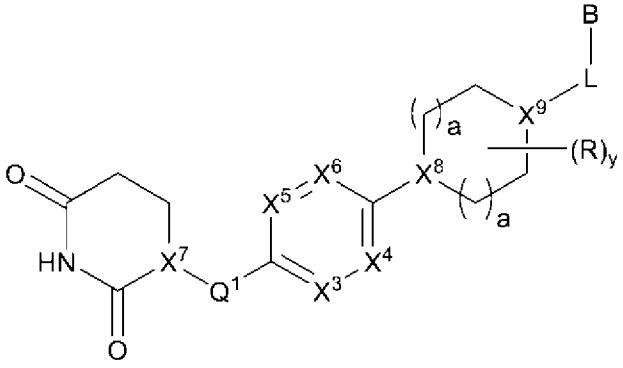
R^{26}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、芳基烷

基、雜芳基烷基、烯烴、炔烴、芳基、雜芳基、雜環、脂族基及雜脂族基；及

R^{40}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、烯烴、炔烴、氟、溴、氯、羥基、烷氧基、疊氮化物、胺基、氰基、-NH(脂族基，包括烷基)、-N(脂族基，包括烷基)$_2$、-NHSO$_2$(脂族基，包括烷基)、-N(脂族基，包括烷基)SO$_2$烷基、-NHSO$_2$(芳基、雜芳基或雜環)、-N(烷基)SO$_2$(芳基、雜芳基或雜環)、-NHSO$_2$烯基、-N(烷基)SO$_2$烯基、-NHSO$_2$炔基、-N(烷基)SO$_2$炔基、鹵烷基、脂族基、雜脂族基、芳基、雜芳基、雜環及環烷基。

【請求項3】

如請求項1之化合物，其具有下式：



。

【請求項4】

如請求項3之化合物，其中X^8為N且X^9為CH。

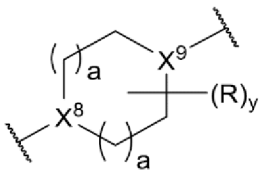
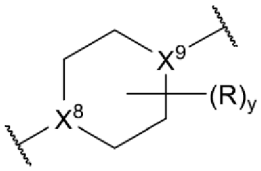
【請求項5】

如請求項3之化合物，其中X^8為CH且X^9為N。

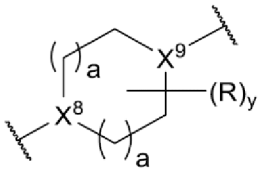
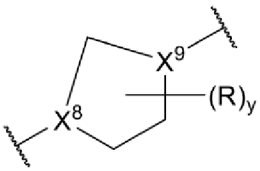
【請求項6】

如請求項3之化合物，其中X^8為CH且X^9為CH。

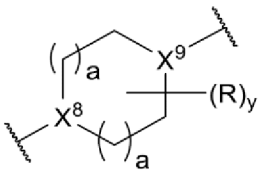
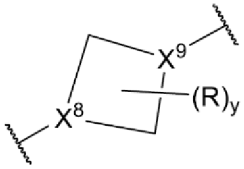
【請求項7】

如請求項3至6中任一項之化合物，其中  為  。

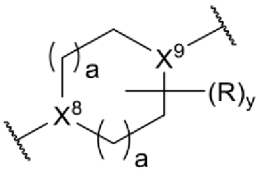
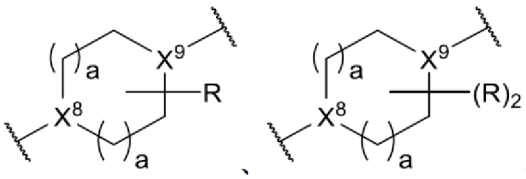
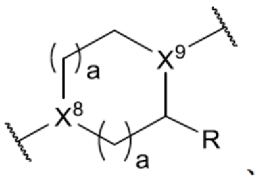
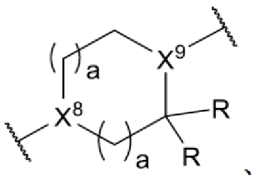
【請求項8】

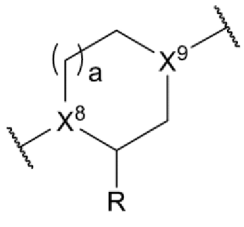
如請求項3至6中任一項之化合物，其中  為  。

【請求項9】

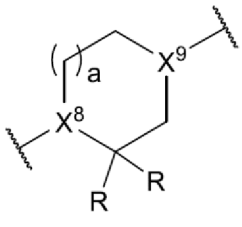
如請求項3至6中任一項之化合物，其中  為  。

【請求項10】

如請求項3至9中任一項之化合物，其中  為  、、  、  、



或



。

【請求項11】

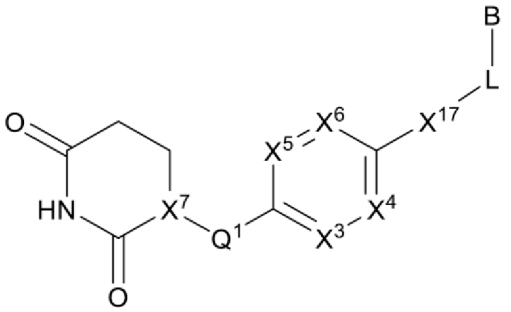
如請求項3至11中任一項之化合物，其中R為C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷基、氟、氯或溴。

【請求項12】

如請求項3至11中任一項之化合物，其中R為氟。

【請求項13】

如請求項1之化合物，其具有下式：



。

【請求項14】

如請求項13之化合物，其中X^{17}為視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^3之取代基取代之芳基。

【請求項15】

如請求項14之化合物，其中X^{17}為苯基。

【請求項16】

如請求項13之化合物，其中X^{17}為雜芳基或環烷基；其各者視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^3之取代基取代。

【請求項17】

如請求項3至16中任一項之化合物，其中Q^1為NH且X^7為CH。

【請求項18】

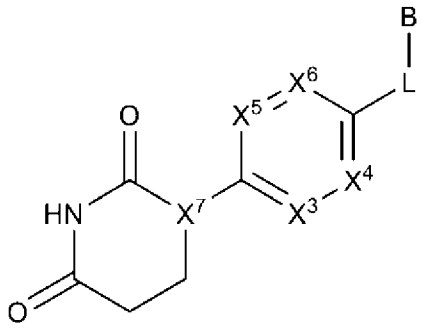
如請求項3至16中任一項之化合物，其中Q^1為O且X^7為CH。

【請求項19】

如請求項3至16中任一項之化合物，其中Q^1為$N(CH_3)$且X^7為CH。

【請求項20】

如請求項1之化合物，其具有下式：



。

【請求項21】

如請求項3至20中任一項之化合物，其中X^3為CR^3。

【請求項22】

如請求項3至20中任一項之化合物，其中X^3為N。

【請求項23】

如請求項3至20中任一項之化合物，其中X^3為CH。

【請求項24】

如請求項3至20中任一項之化合物，其中X^3為CF。

【請求項25】

如請求項3至20中任一項之化合物，其中X^3為$C(CF_3)$。

【請求項26】

如請求項3至20中任一項之化合物，其中X^3為C(Cl)。

【請求項27】

如請求項3至26中任一項之化合物，其中X^5為CR^3。

【請求項28】

如請求項3至26中任一項之化合物，其中X^5為N。

【請求項29】

如請求項3至26中任一項之化合物，其中X^5為CH。

【請求項30】

如請求項3至26中任一項之化合物，其中X^5為CF。

【請求項31】

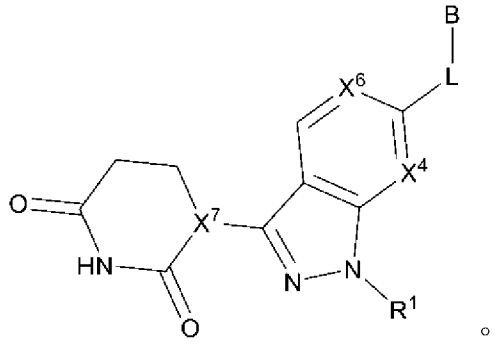
如請求項3至26中任一項之化合物，其中X^5為$C(CF_3)$。

【請求項32】

如請求項3至26中任一項之化合物，其中X^5為C(Cl)。

【請求項33】

如請求項1之化合物，其具有下式：



。

【請求項34】

如請求項33之化合物，其中R^1為氫。

【請求項35】

如請求項33之化合物，其中R^1為CH_3。

【請求項36】

如請求項3至35中任一項之化合物，其中X^4為CR^3。

【請求項37】

如請求項3至35中任一項之化合物，其中X^4為N。

【請求項38】

如請求項3至35中任一項之化合物，其中X^4為CH。

【請求項39】

如請求項3至35中任一項之化合物，其中X^4為CF。

【請求項40】

如請求項3至35中任一項之化合物，其中X^4為$C(CF_3)$。

【請求項41】

如請求項3至35中任一項之化合物，其中X^4為C(Cl)。

【請求項42】

如請求項3至41中任一項之化合物，其中X^6為CR^3。

【請求項43】

如請求項3至41中任一項之化合物，其中X^6為CH。

【請求項44】

如請求項3至41中任一項之化合物，其中X^6為CF。

【請求項45】

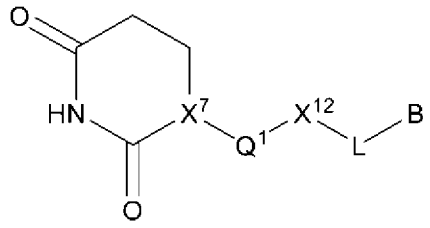
如請求項3至41中任一項之化合物，其中X^6為$C(CF_3)$。

【請求項46】

如請求項3至41中任一項之化合物，其中X^6為C(Cl)。

【請求項47】

如請求項1之化合物，其具有下式：



。

【請求項48】

如請求項47之化合物，其中Q^1為NH且X^7為CH。

【請求項49】

如請求項47之化合物，其中Q^1為O且X^7為CH。

【請求項50】

如請求項47之化合物，其中Q^1為$N(CH_3)$且X^7為CH。

【請求項51】

如請求項47至50中任一項之化合物，其中X^{12}為具有1、2或3個獨立地選自N之原子的5員雜芳基，其中X^{12}視情況經1、2或3個獨立地選自R^3之基團取代。

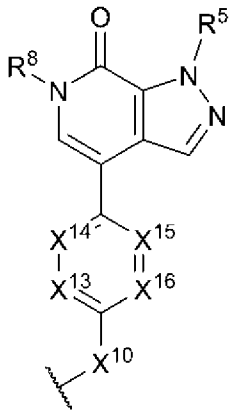
【請求項52】

如請求項47至50中任一項之化合物，其中X^{12}為呋喃，其中X^{12}視情況經1、2或3個獨立地選自R^3之基團取代。

【請求項53】

如請求項3至55中任一項之化合物，其中B為B^1。

【請求項54】

如請求項53之化合物，其中B^1為  。

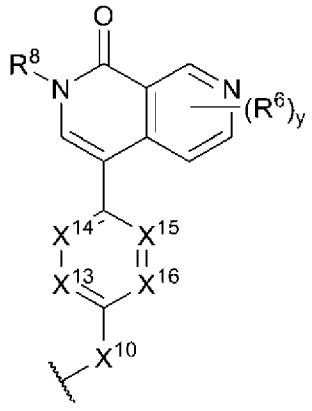
【請求項55】

如請求項54之化合物，其中R^5為氫。

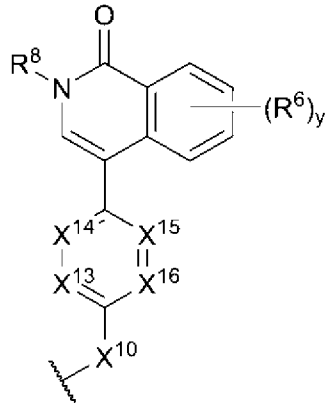
【請求項56】

如請求項54之化合物，其中R^5為甲基。

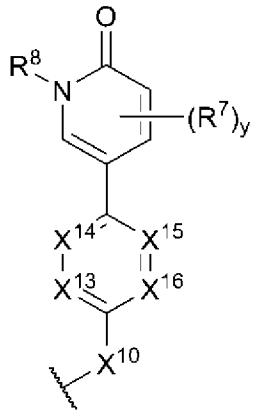
【請求項57】

如請求項53之化合物，其中B^1為  。

【請求項58】

如請求項53之化合物，其中B^1為  。

【請求項59】

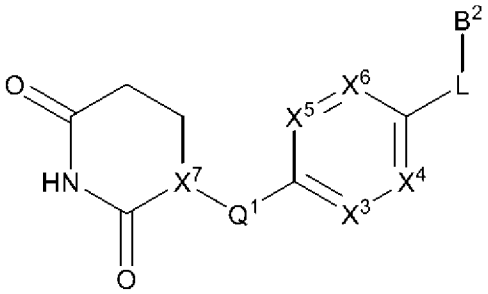
如請求項53之化合物，其中B^1為  。

【請求項60】

如請求項3至52中任一項之化合物，其中B為B^2。

【請求項61】

如請求項1之化合物，其具有下式：

 。

【請求項62】

如請求項61之化合物，其中Q^1為NH且X^7為CH。

【請求項63】

如請求項61之化合物，其中Q^1為O且X^7為CH。

【請求項64】

如請求項61之化合物，其中Q^1為$N(CH_3)$且X^7為CH。

【請求項65】

如請求項61至64中任一項之化合物，其中X^3為CR^3。

【請求項66】

如請求項61至64中任一項之化合物，其中X^3為N。

【請求項67】

如請求項61至64中任一項之化合物，其中X^3為CH。

【請求項68】

如請求項61至64中任一項之化合物，其中X^3為CF。

【請求項69】

如請求項61至64中任一項之化合物，其中X^3為$C(CF_3)$。

【請求項70】

如請求項61至64中任一項之化合物，其中X^3為C(Cl)。

【請求項71】

如請求項61至70中任一項之化合物，其中X^5為CR^3。

【請求項72】

如請求項61至70中任一項之化合物，其中X^5為N。

【請求項73】

如請求項61至70中任一項之化合物，其中X^5為CH。

【請求項74】

如請求項61至70中任一項之化合物，其中X^5為CF。

【請求項75】

如請求項61至70中任一項之化合物，其中X^5為$C(CF_3)$。

【請求項76】

如請求項61至70中任一項之化合物，其中X^5為C(Cl)。

【請求項77】

如請求項61至76中任一項之化合物，其中X^4為CR^3。

【請求項78】

如請求項61至76中任一項之化合物，其中X^4為N。

【請求項79】

如請求項61至76中任一項之化合物，其中X^4為CH。

【請求項80】

如請求項61至76中任一項之化合物，其中X^4為CF。

【請求項81】

如請求項61至76中任一項之化合物，其中X^4為$C(CF_3)$。

【請求項82】

如請求項61至76中任一項之化合物，其中X^4為C(Cl)。

【請求項83】

如請求項61至76中任一項之化合物，其中X^6為CR^3。

【請求項84】

如請求項61至76中任一項之化合物，其中X^6為CH。

【請求項85】

如請求項61至76中任一項之化合物，其中X^6為CF。

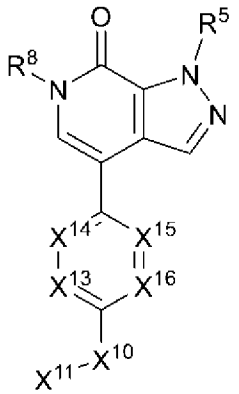
【請求項86】

如請求項61至76中任一項之化合物，其中X^6為$C(CF_3)$。

【請求項87】

如請求項61至76中任一項之化合物，其中X^6為C(Cl)。

【請求項88】



如請求項60至87中任一項之化合物，其中B^2為  。

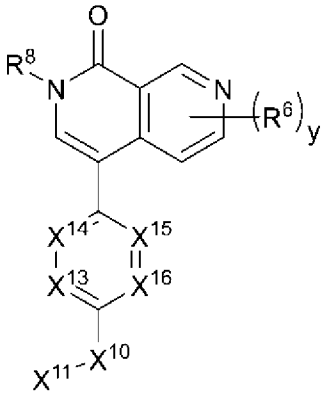
【請求項89】

如請求項88之化合物，其中R^5為氫。

【請求項90】

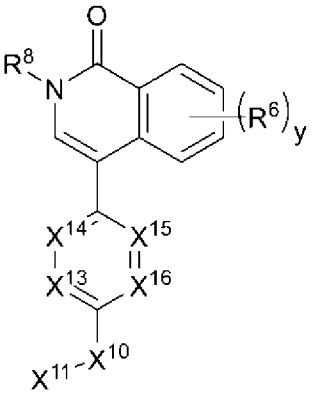
如請求項88之化合物，其中R^5為甲基。

【請求項91】



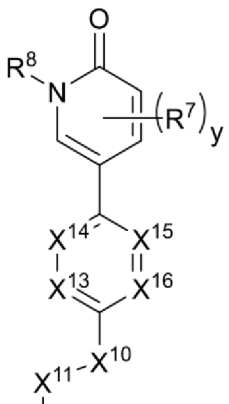
如請求項60至87中任一項之化合物，其中B^2為  。

【請求項92】



如請求項60至87中任一項之化合物，其中B^2為  。

【請求項93】



如請求項60至87中任一項之化合物，其中B^2為  。

【請求項94】

如請求項60至93中任一項之化合物，其中X^{11}為雜環，X^{11}基團中之各者視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^3之基團取代。

【請求項95】

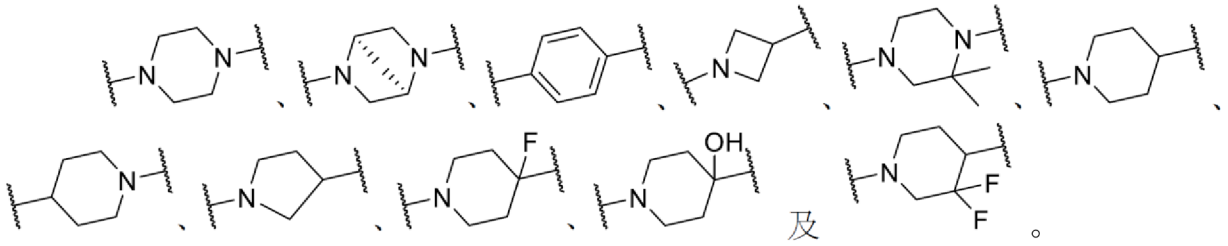
如請求項60至93中任一項之化合物，其中X^{11}為雙環，X^{11}基團中之各者視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^3之基團取代。

【請求項96】

如請求項60至93中任一項之化合物，其中X^{11}為雜芳基、芳基或環烷基，X^{11}基團中之各者視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^3之基團取代。

【請求項97】

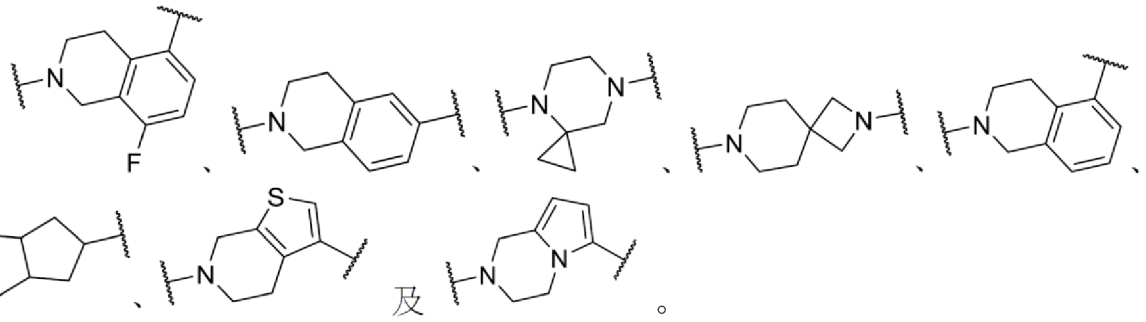
如請求項60至93中任一項之化合物，其中X^{11}選自：



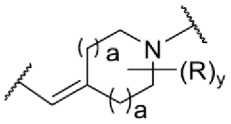
及 。

【請求項98】

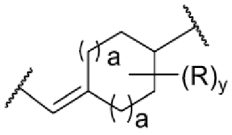
如請求項60至93中任一項之化合物，其中X^{11}選自：



【請求項99】

如請求項60至93中任一項之化合物，其中X^{10}與X^{11}結合在一起形成  。

【請求項100】

如請求項60至93中任一項之化合物，其中X^{10}與X^{11}結合在一起形成  。

【請求項101】

如請求項3至98中任一項之化合物，其中X^{10}為$C(R^7)_2$。

【請求項102】

如請求項3至98中任一項之化合物，其中X^{10}為CH_2。

【請求項103】

如請求項3至98中任一項之化合物，其中X^{10}為C(O)。

【請求項104】

如請求項3至98中任一項之化合物，其中X^{10}為O。

【請求項105】

如請求項3至104中任一項之化合物，其中X^{13}為CR^3。

【請求項106】

如請求項3至104中任一項之化合物，其中X^{13}為N。

【請求項107】

如請求項3至104中任一項之化合物，其中X^{13}為CH。

【請求項108】

如請求項3至104中任一項之化合物，其中X^{13}為CF。

【請求項109】

如請求項3至104中任一項之化合物，其中X^{13}為$C(CF_3)$。

【請求項110】

如請求項3至104中任一項之化合物，其中X^{13}為C(Cl)。

【請求項111】

如請求項3至110中任一項之化合物，其中X^{14}為CR^3。

【請求項112】

如請求項3至110中任一項之化合物，其中X^{14}為N。

【請求項113】

如請求項3至110中任一項之化合物，其中X^{14}為CH。

【請求項114】

如請求項3至110中任一項之化合物，其中X^{14}為CF。

【請求項115】

如請求項3至110中任一項之化合物，其中X^{14}為$C(CF_3)$。

【請求項116】

如請求項3至110中任一項之化合物，其中X^{14}為C(Cl)。

【請求項117】

如請求項3至116中任一項之化合物，其中X^{15}為CR^3。

【請求項118】

如請求項3至116中任一項之化合物，其中X^{15}為N。

【請求項119】

如請求項3至116中任一項之化合物，其中X^{15}為CH。

【請求項120】

如請求項3至116中任一項之化合物，其中X^{15}為CF。

【請求項121】

如請求項3至116中任一項之化合物，其中X^{15}為$C(CF_3)$。

【請求項122】

如請求項3至116中任一項之化合物，其中X^{15}為C(Cl)。

【請求項123】

如請求項3至122中任一項之化合物，其中X^{16}為CR^3。

【請求項124】

如請求項3至122中任一項之化合物，其中X^{16}為CH。

【請求項125】

如請求項3至122中任一項之化合物，其中X^{16}為CF。

【請求項126】

如請求項3至122中任一項之化合物，其中X^{16}為$C(CF_3)$。

【請求項127】

如請求項3至122中任一項之化合物，其中X^{16}為C(Cl)。

【請求項128】

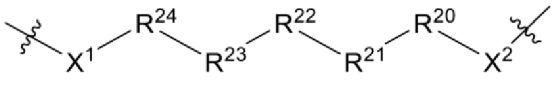
如請求項3至127中任一項之化合物，其中R^8為氫。

【請求項129】

如請求項3至127中任一項之化合物，其中R^8為甲基。

【請求項130】

如請求項3至129中任一項之化合物，其中L為下式之連接子：



(LI)

其中，

X^1及X^2在每次出現時獨立地選自鍵、雜環、NR^2、$C(R^2)_2$、O、C(O)及S；

R^2在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、脂族基、雜脂族基、雜環、芳基、雜芳基、-C(O)H、-C(O)OH、-C(O)烷基、-C(O)O烷基、-C(O)(脂族基、芳基、雜脂族基或雜芳基)、-C(O)O(脂族基、芳基、雜脂族基或雜芳基)、烯烴及炔烴；

R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}及R^{24}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鍵、烷基、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-SO_2-、-S(O)-、-C(S)-、-C(O)NR^2-、-NR^2C(O)-、-O-、-S-、-NR^2-、-$C(R^{40}R^{40})$-、-P(O)(OR^{26})O-、-P(O)(OR^{26})-、烯烴、炔烴、鹵烷基、烷氧基、芳基、雜環、脂族基、雜脂族基、雜芳基、乳酸、乙醇酸及碳環；其各者視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{40}之取代基取代；

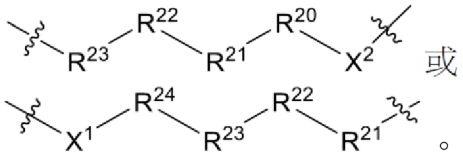
R^{26}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、烯烴、炔烴、芳基、雜芳基、雜環、脂族基及雜脂族基；及

R^{40}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、烯烴、炔烴、氟、溴、氯、羥基、烷氧基、疊氮化物、胺基、氰基、-NH(脂族基，包括烷基)、-N(脂族基，包括烷基)$_2$、-$NHSO_2$(脂族基，包括烷基)、-N(脂族基，包括烷基)SO_2烷基、-$NHSO_2$(芳基、

雜芳基或雜環)、-N(烷基)SO_2(芳基、雜芳基或雜環)、-$NHSO_2$烯基、-N(烷基)SO_2烯基、-$NHSO_2$炔基、-N(烷基)SO_2炔基、鹵烷基、脂族基、雜脂族基、芳基、雜芳基、雜環及環烷基。

【請求項131】

如請求項130之化合物，其中L為下式之連接子：



。

【請求項132】

如請求項130或131之化合物，其中X^1為鍵。

【請求項133】

如請求項130或131之化合物，其中X^1為雜環。

【請求項134】

如請求項130或131之化合物，其中X^1為NR^2。

【請求項135】

如請求項130或131之化合物，其中X^1為C(O)。

【請求項136】

如請求項130至135中任一項之化合物，其中X^2為鍵。

【請求項137】

如請求項130至135中任一項之化合物，其中X^2為雜環。

【請求項138】

如請求項130至135中任一項之化合物，其中X^2為NR^2。

【請求項139】

如請求項130至135中任一項之化合物，其中X^2為C(O)。

【請求項140】

如請求項130至139中任一項之化合物，其中R^{20}為鍵。

【請求項141】

如請求項130至139中任一項之化合物，其中R^{20}為CH_2。

【請求項142】

如請求項130至139中任一項之化合物，其中R^{20}為雜環。

【請求項143】

如請求項130至139中任一項之化合物，其中R^{20}為芳基。

【請求項144】

如請求項130至139中任一項之化合物，其中R^{20}為苯基。

【請求項145】

如請求項130至139中任一項之化合物，其中R^{20}為雙環。

【請求項146】

如請求項130至145中任一項之化合物，其中R^{21}為鍵。

【請求項147】

如請求項130至145中任一項之化合物，其中R^{21}為CH_2。

【請求項148】

如請求項130至145中任一項之化合物，其中R^{21}為雜環。

【請求項149】

如請求項130至145中任一項之化合物，其中R^{21}為芳基。

【請求項150】

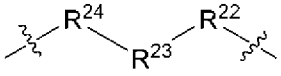
如請求項130至145中任一項之化合物，其中R^{21}為苯基。

【請求項151】

如請求項130至145中任一項之化合物，其中R^{21}為雙環。

【請求項152】

如請求項130之化合物，其中L為下式之連接子：



。

【請求項153】

如請求項130至152中任一項之化合物，其中R^{22}為鍵。

【請求項154】

如請求項130至152中任一項之化合物，其中R^{22}為CH_2。

【請求項155】

如請求項130至152中任一項之化合物，其中R^{22}為雜環。

【請求項156】

如請求項130至152中任一項之化合物，其中R^{22}為芳基。

【請求項157】

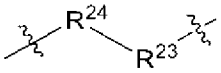
如請求項130至152中任一項之化合物，其中R^{22}為苯基。

【請求項158】

如請求項130至152中任一項之化合物，其中R^{22}為雙環。

【請求項159】

如請求項130之化合物，其中L為下式之連接子：



。

【請求項160】

如請求項130至159中任一項之化合物，其中R^{23}為鍵。

【請求項161】

如請求項130至159中任一項之化合物，其中R^{23}為CH_2。

【請求項162】

如請求項130至159中任一項之化合物，其中R^{23}為雜環。

【請求項163】

如請求項130至159中任一項之化合物，其中R^{23}為芳基。

【請求項164】

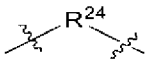
如請求項130至159中任一項之化合物，其中R^{23}為苯基。

【請求項165】

如請求項130至159中任一項之化合物，其中R^{23}為雙環。

【請求項166】

如請求項130之化合物，其中L為下式之連接子：



。

【請求項167】

如請求項130至166中任一項之化合物，其中R^{24}為鍵。

【請求項168】

如請求項130至166中任一項之化合物，其中R^{24}為CH_2。

【請求項169】

如請求項130至166中任一項之化合物，其中R^{24}為雜環。

【請求項170】

如請求項130至166中任一項之化合物，其中R^{24}為芳基。

【請求項171】

如請求項130至166中任一項之化合物，其中R^{24}為苯基。

【請求項172】

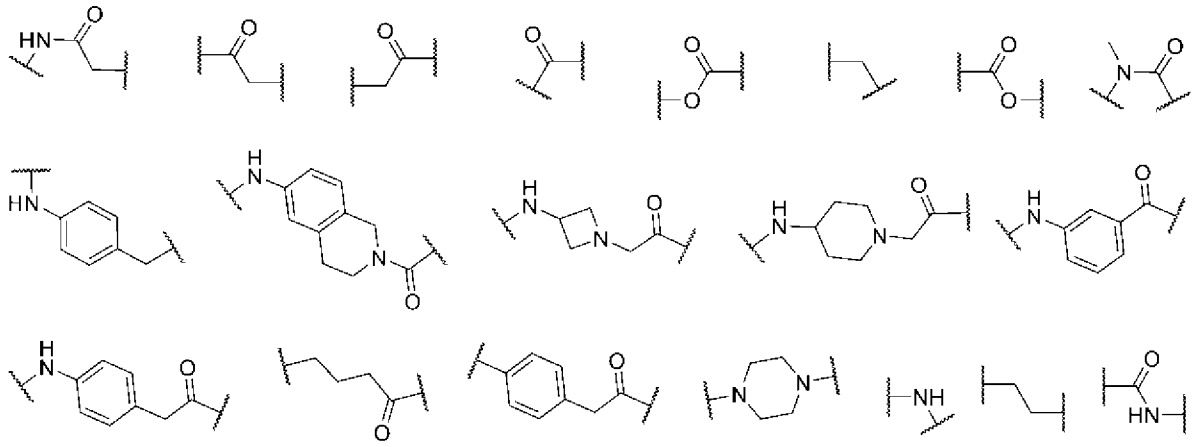
如請求項130至166中任一項之化合物，其中R^{24}為雙環。

【請求項173】

如請求項130至166中任一項之化合物，其中R^{24}為C(O)。

【請求項174】

如請求項3至173中任一項之化合物，其中L選自：



。

【請求項175】

一種選自表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項176】

一種選自表2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項177】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至176中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項178】

一種治療由BRD9介導之病症之方法，其包含向有此需要之患者投與有效量之如請求項1至176中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，視情況於醫藥組合物中。

【請求項179】

如請求項178之方法，其中該患者為人類。

【請求項180】

如請求項1至176中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其視情況於醫藥組合物中，用於治療BRD9介導之病症。

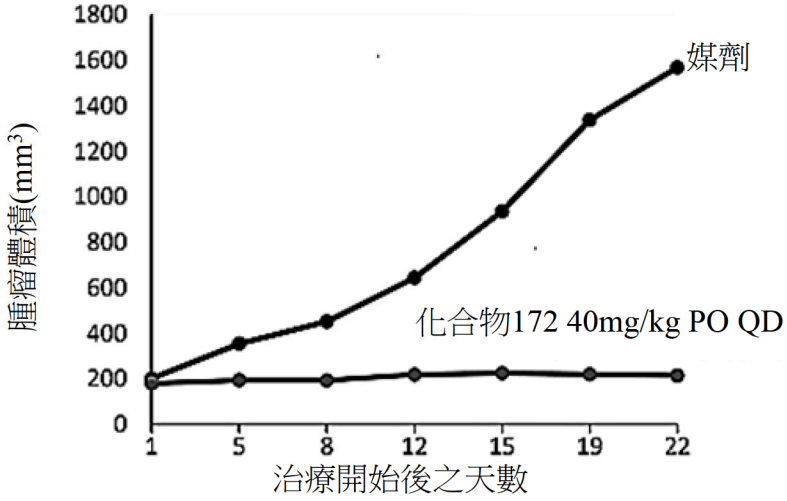
【請求項181】

一種如請求項1至176中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其視情況於醫藥組合物中，用於治療BRD9介導之病症。

【請求項182】

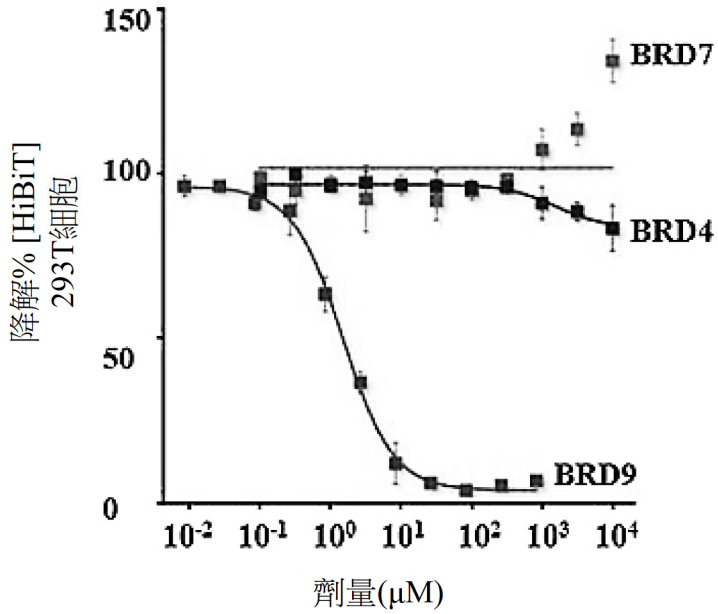
一種如請求項1至176中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其視情況於醫藥組合物中，用於製造用以治療BRD9介導之病症之藥劑。

【發明圖式】

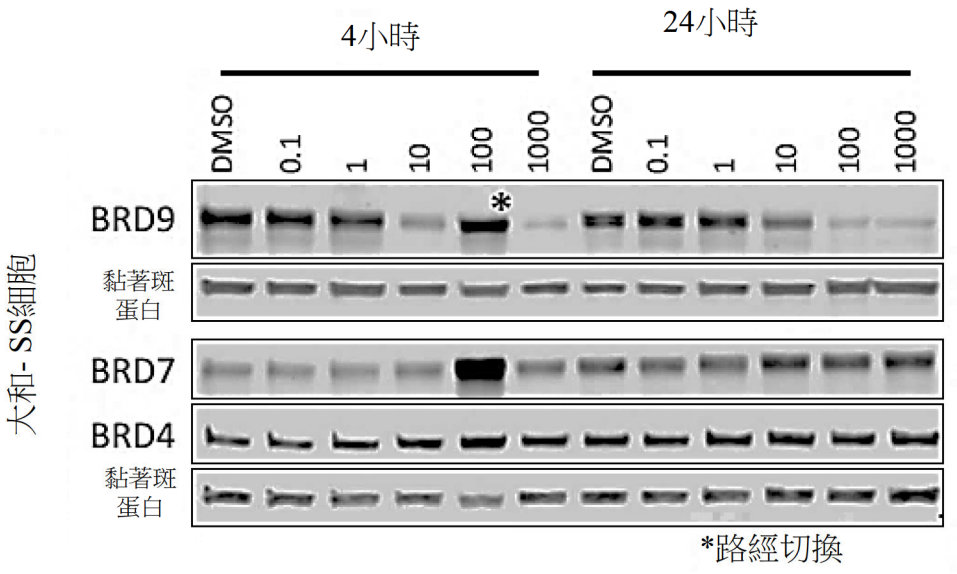


【圖1】

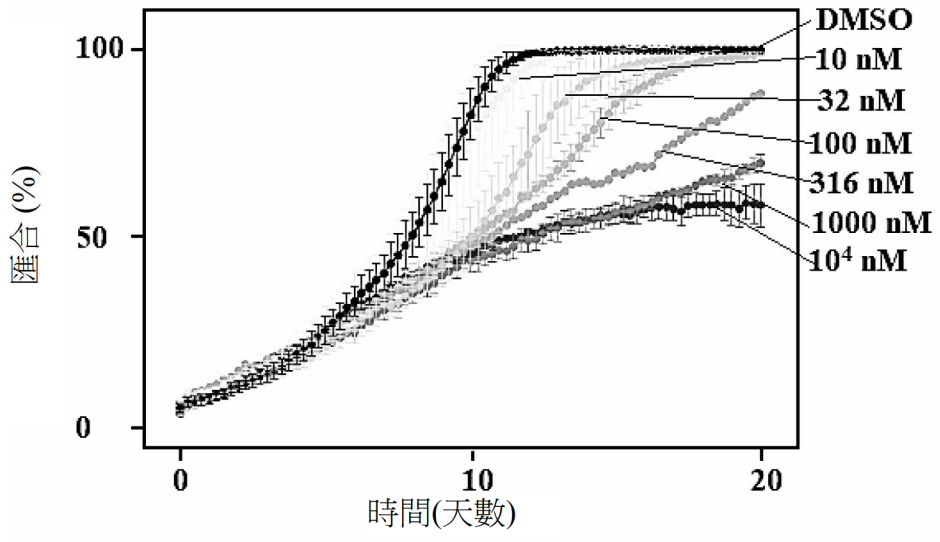
化合物172



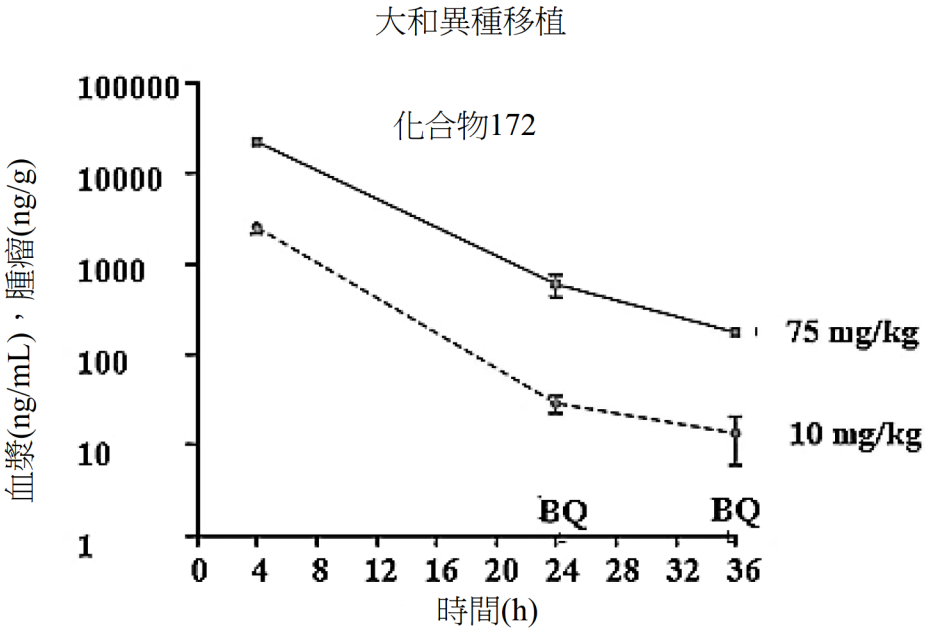
【圖2】


4小時
24小時
DMSO
0.1
1
10
100
1000
DMSO
0.1
1
10
100
1000
BRD9
*
黏著斑蛋白
BRD7
BRD4
黏著斑蛋白
大和- SS細胞
*路經切換

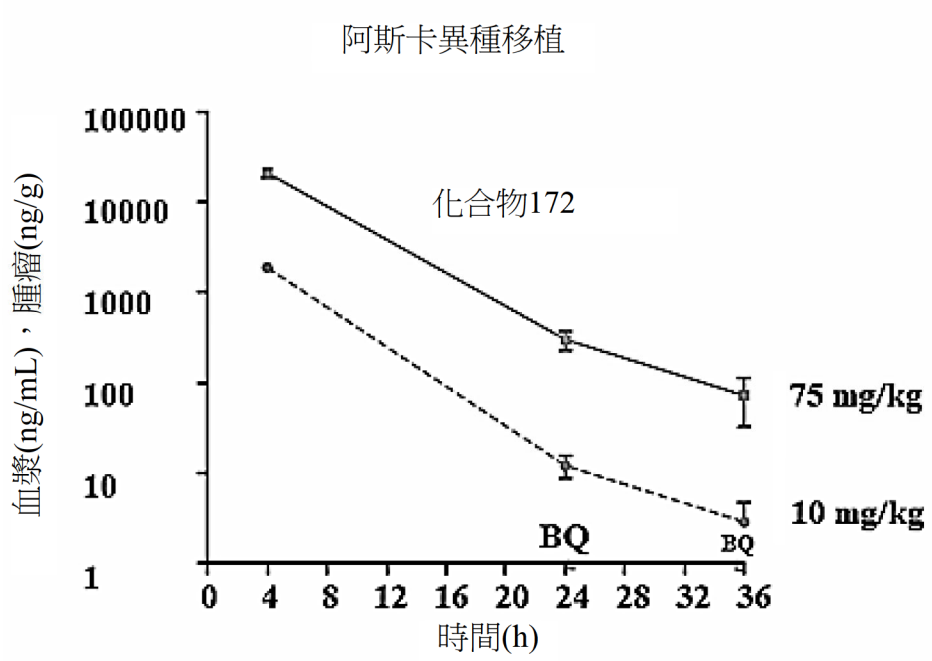
【圖3】


100
50
0
匯合 (%)
0
10
20
時間(天數)
DMSO
10 nM
32 nM
100 nM
316 nM
1000 nM
10⁴ nM

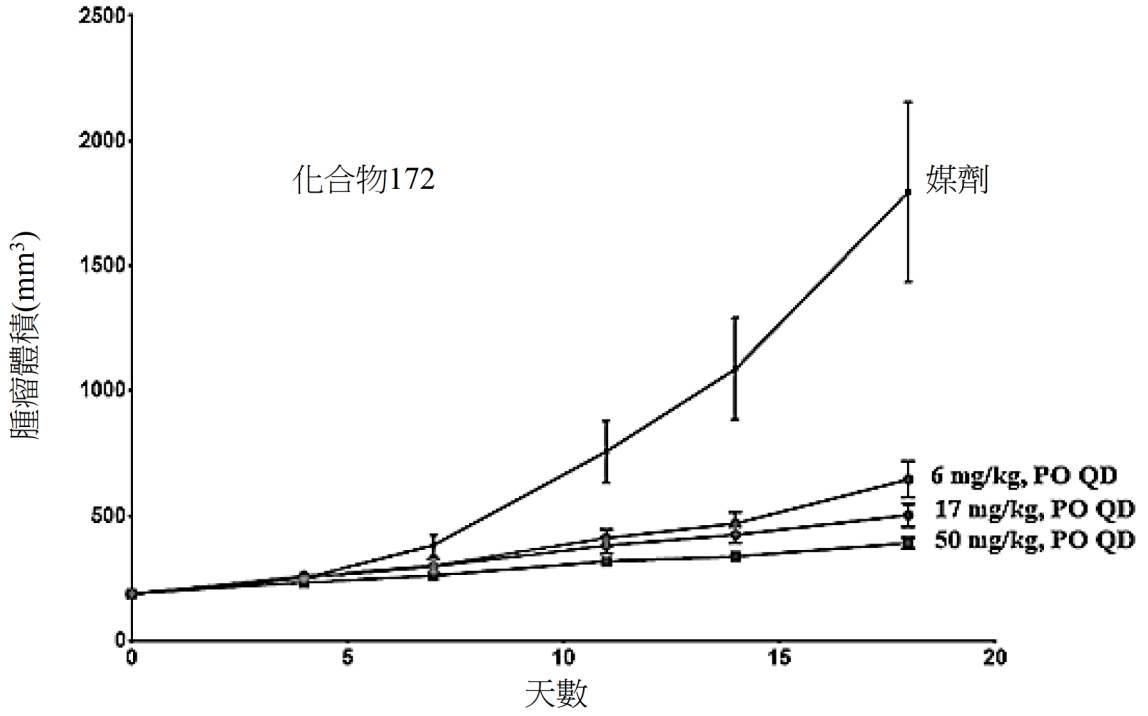
【圖4】


大和異種移植
化合物172
血漿(ng/mL)，腫瘤(ng/g)
100000
10000
1000
100
10
1
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36
時間(h)
75 mg/kg
10 mg/kg
BQ
BQ

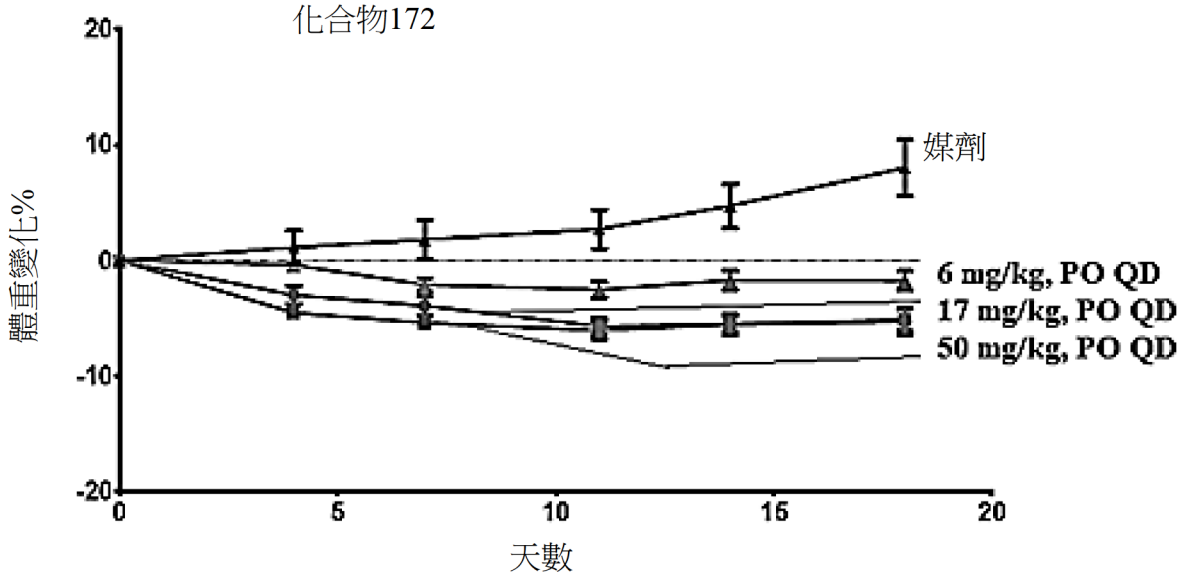
【圖5】


阿斯卡異種移植
化合物172
血漿(ng/mL)，腫瘤(ng/g)
100000
10000
1000
100
10
1
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36
時間(h)
75 mg/kg
10 mg/kg
BQ
BQ

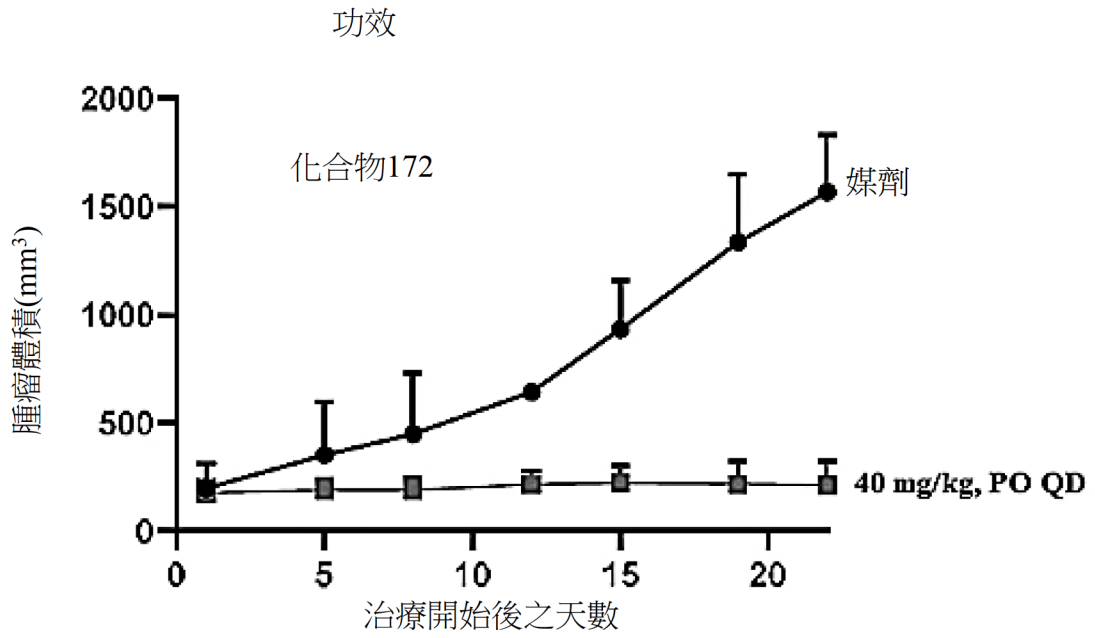
【圖6】


2500
2000
1500
1000
500
0
腫瘤體積(mm3)
化合物172
媒劑
6 mg/kg, PO QD
17 mg/kg, PO QD
50 mg/kg, PO QD
0
5
10
15
20
天數

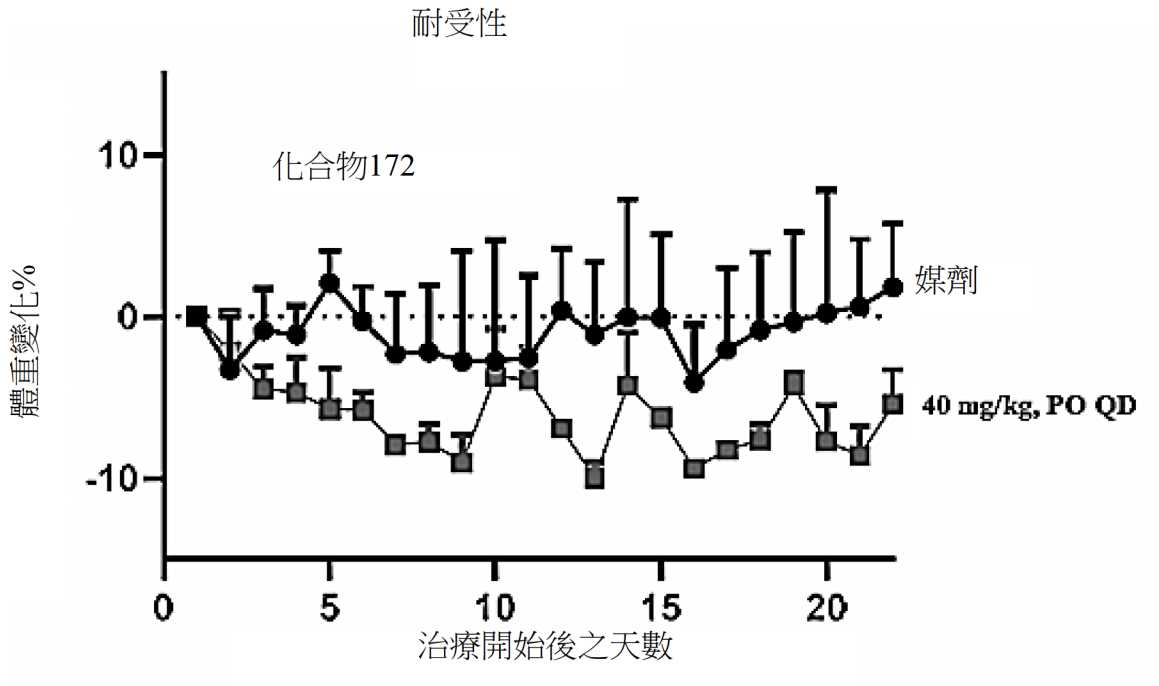
【圖7】


化合物172
20
10
0
-10
-20
體重變化%
媒劑
6 mg/kg, PO QD
17 mg/kg, PO QD
50 mg/kg, PO QD
0
5
10
15
20
天數

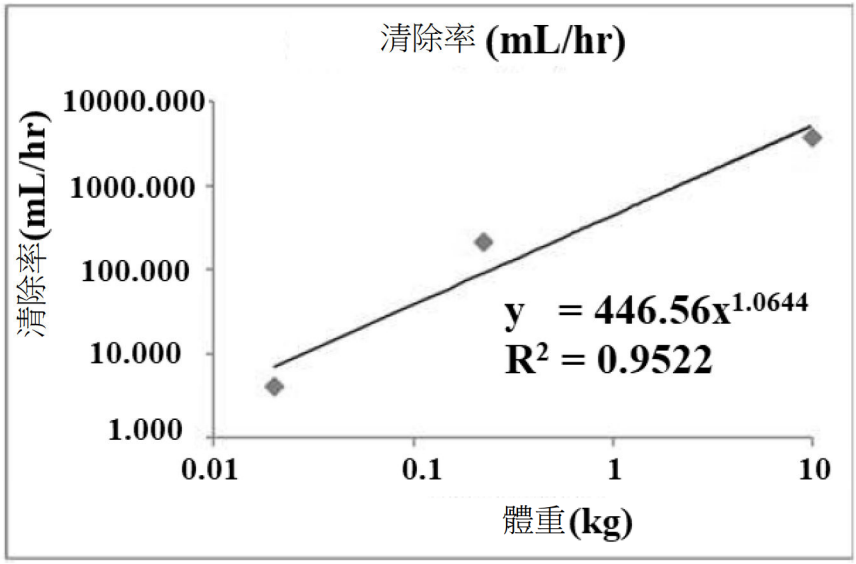
【圖8】

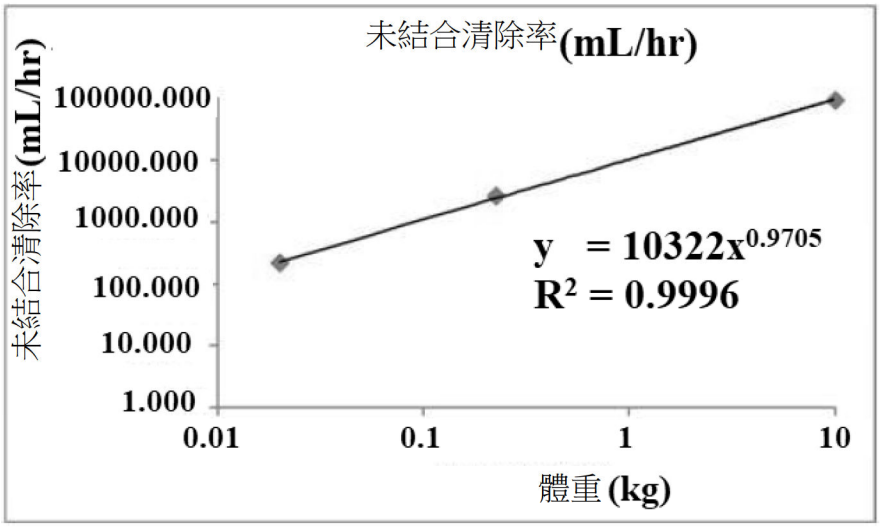

功效
2000
1500
1000
500
0
腫瘤體積(mm³)
化合物172
媒劑
40 mg/kg, PO QD
0
5
10
15
20
治療開始後之天數

【圖9】

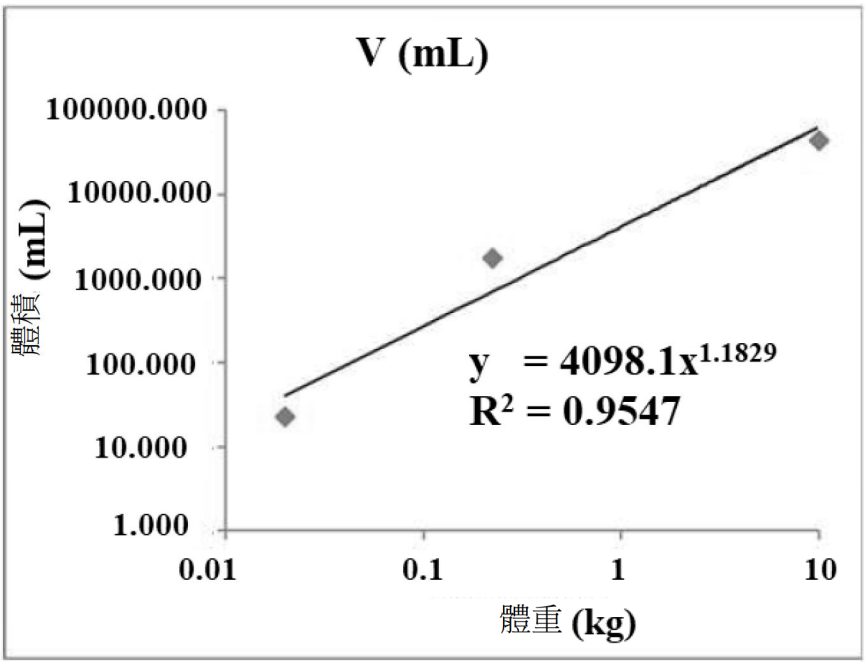

耐受性
10
0
-10
體重變化%
化合物172
媒劑
40 mg/kg, PO QD
0
5
10
15
20
治療開始後之天數

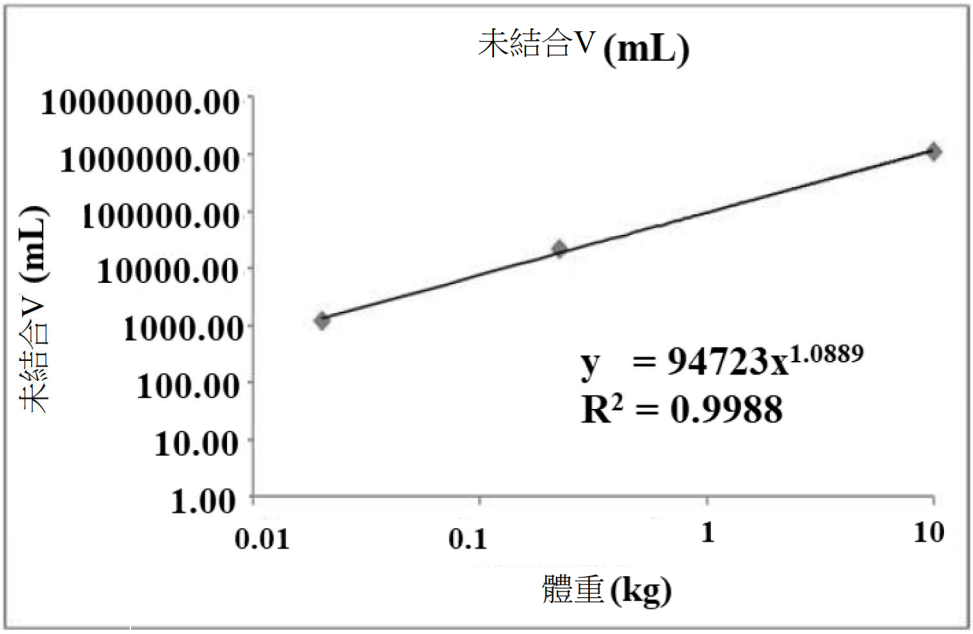
【圖10】


清除率 (mL/hr)
清除率(mL/hr)
10000.000
1000.000
100.000
10.000
1.000
0.01
0.1
1
10
體重(kg)
y = 446.56x^1.0644
R² = 0.9522


未結合清除率(mL/hr)
未結合清除率(mL/hr)
100000.000
10000.000
1000.000
100.000
10.000
1.000
0.01
0.1
1
10
體重 (kg)
y = 10322x^0.9705
R² = 0.9996

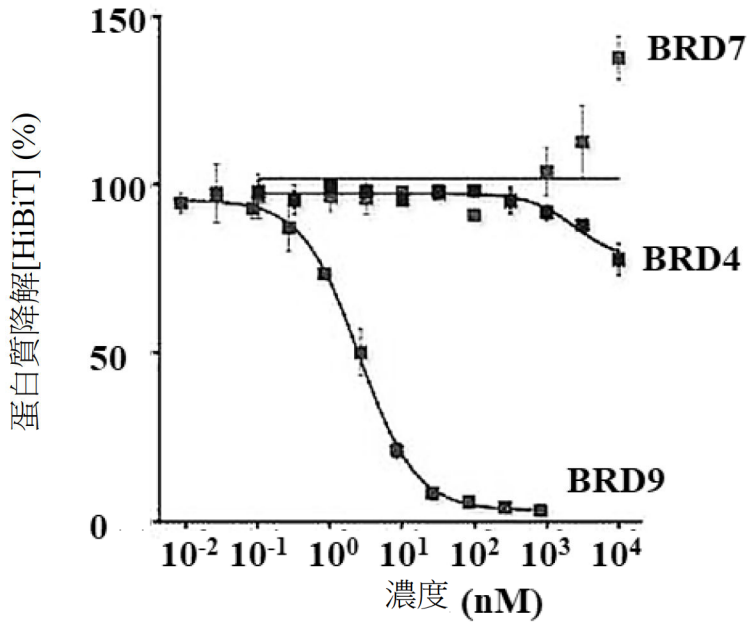
【圖11A】


V (mL)
100000.000
10000.000
1000.000
100.000
10.000
1.000
體積 (mL)
y = 4098.1x^1.1829
R² = 0.9547
0.01
0.1
1
10
體重 (kg)

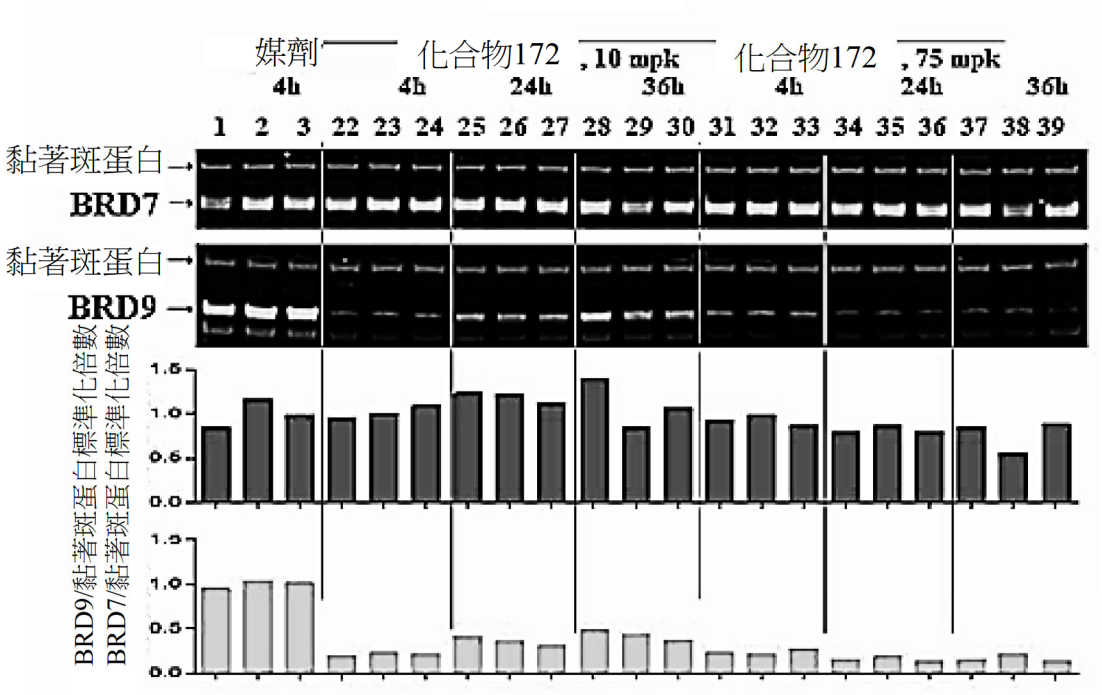

未結合V (mL)
10000000.00
1000000.00
100000.00
10000.00
1000.00
100.00
10.00
1.00
未結合V (mL)
y = 94723x^1.0889
R² = 0.9988
0.01
0.1
1
10
體重 (kg)

【圖11B】

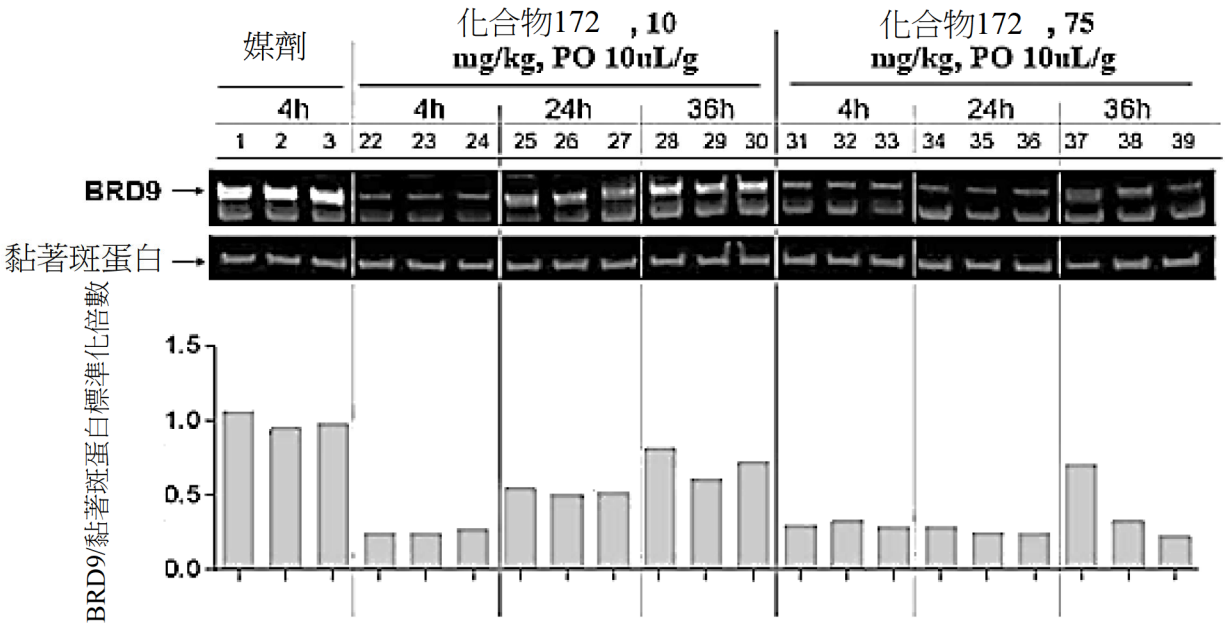
化合物176



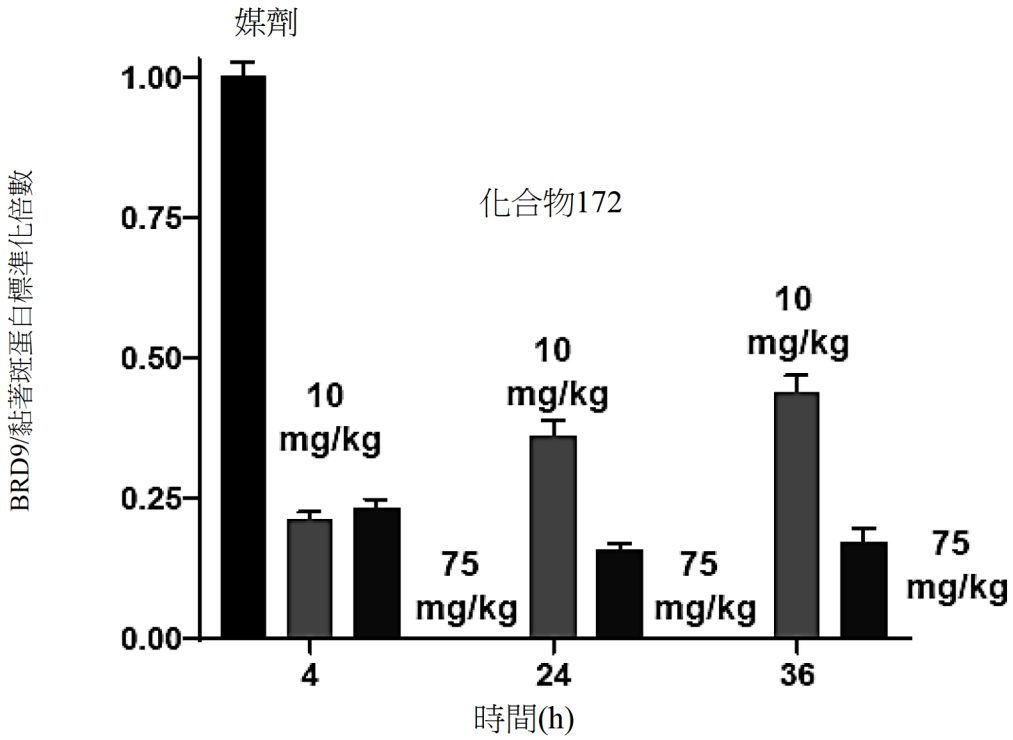
【圖12】



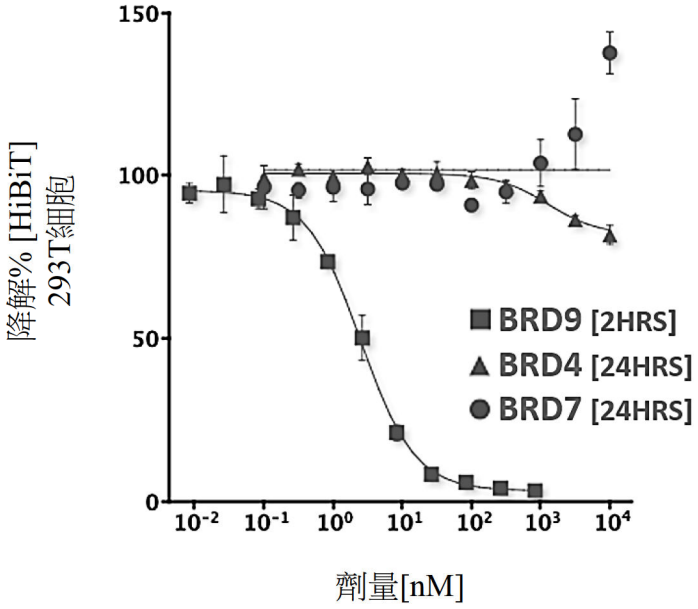
【圖13】


媒劑
化合物172 ，10 mg/kg, PO 10uL/g
化合物172 ，75 mg/kg, PO 10uL/g
4h
4h
24h
36h
4h
24h
36h
1 2 3 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39
BRD9
黏著斑蛋白
BRD9/黏著斑蛋白標準化倍數
1.5
1.0
0.5
0.0

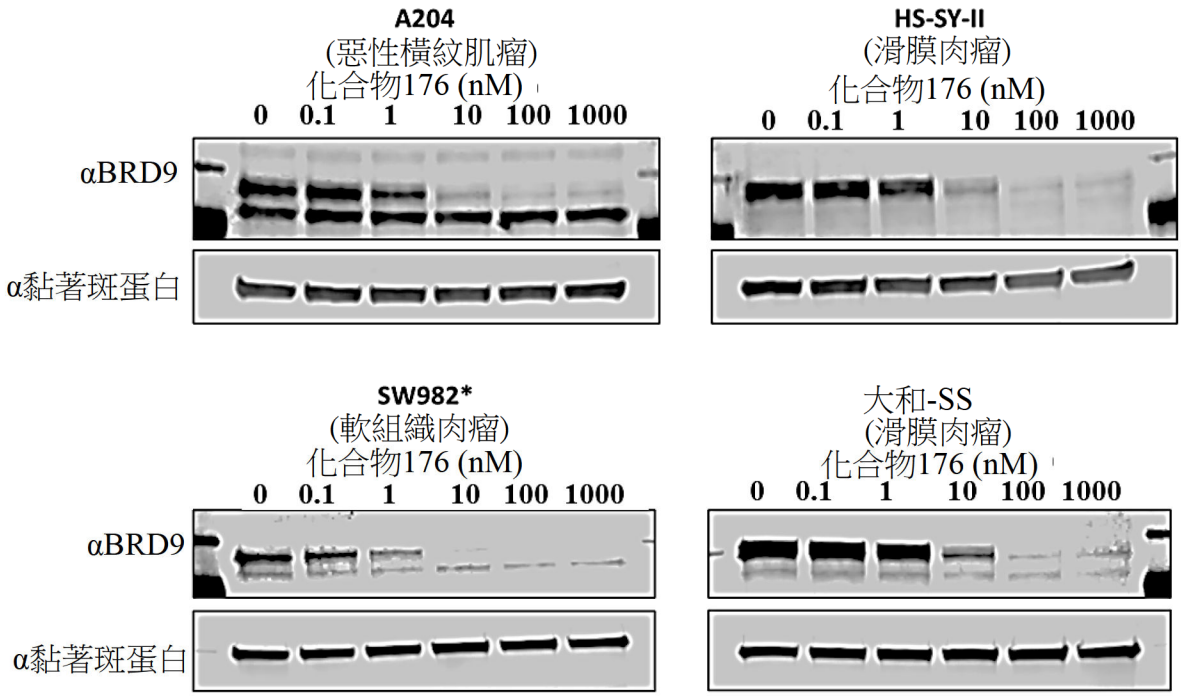
【圖14】


媒劑
化合物172
BRD9/黏著斑蛋白標準化倍數
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
10 mg/kg
10 mg/kg
10 mg/kg
75 mg/kg
75 mg/kg
75 mg/kg
4
24
36
時間(h)

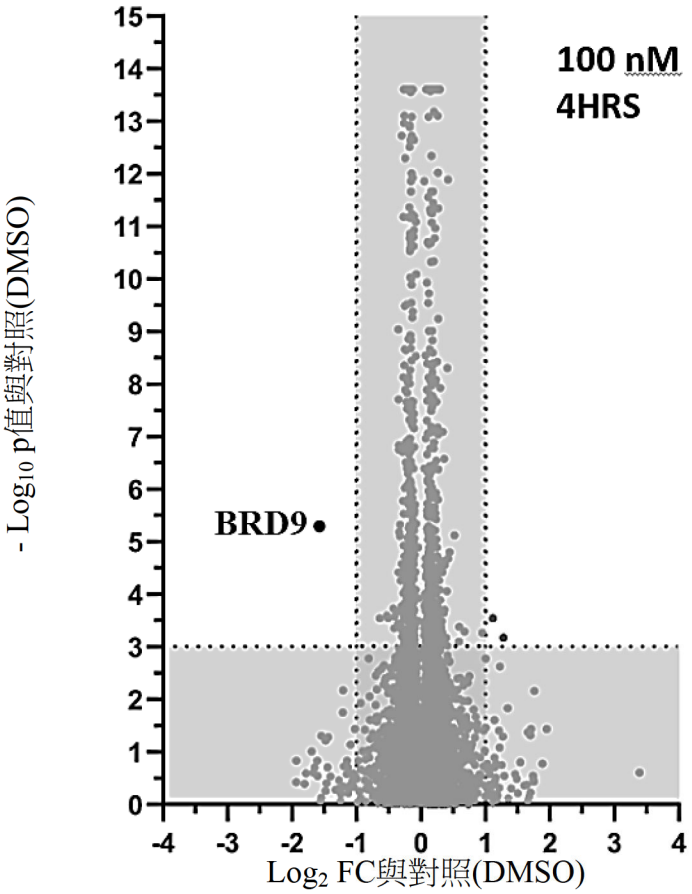
【圖15】


150
100
50
0
降解% [HiBiT]
293T細胞
BRD9 [2HRS]
BRD4 [24HRS]
BRD7 [24HRS]
10⁻² 10⁻¹ 10⁰ 10¹ 10² 10³ 10⁴
劑量[nM]

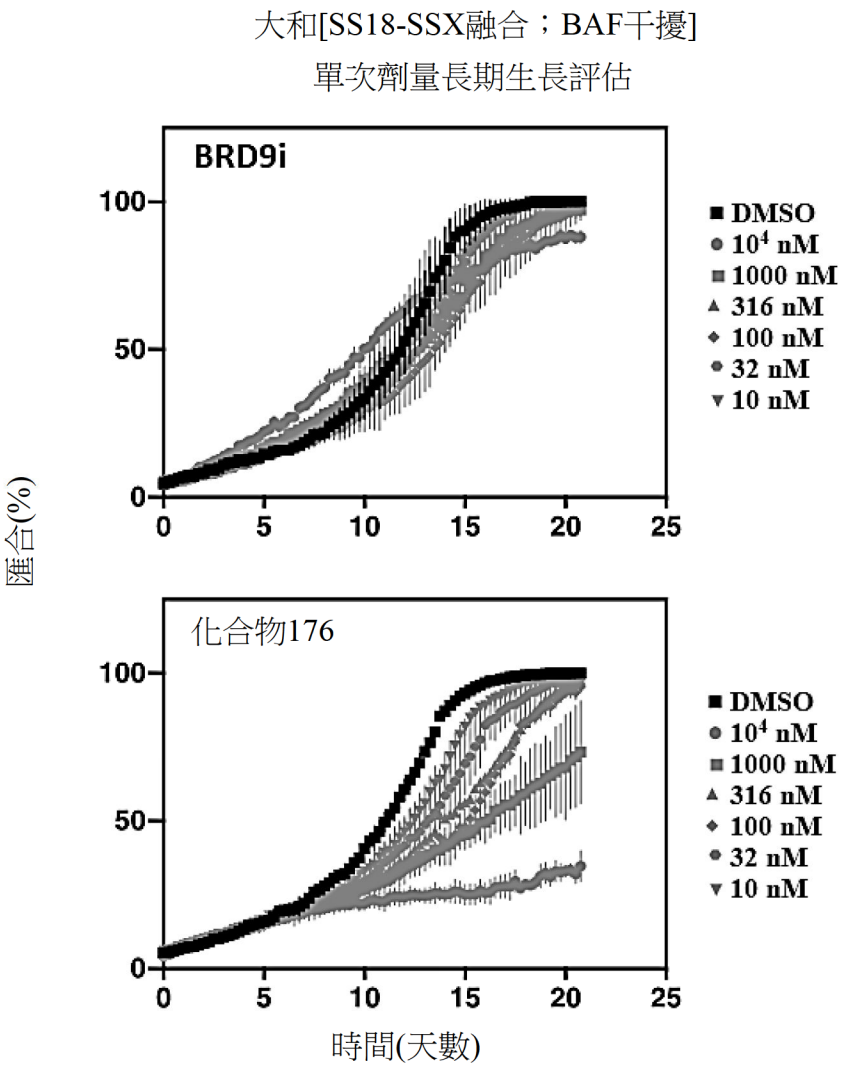
【圖16】


A204
(惡性橫紋肌瘤)
化合物176 (nM)
0 0.1 1 10 100 1000
αBRD9
α黏著斑蛋白
HS-SY-II
(滑膜肉瘤)
化合物176 (nM)
0 0.1 1 10 100 1000
SW982*
(軟組織肉瘤)
化合物176 (nM)
0 0.1 1 10 100 1000
αBRD9
α黏著斑蛋白
大和-SS
(滑膜肉瘤)
化合物176 (nM)
0 0.1 1 10 100 1000

【圖17】

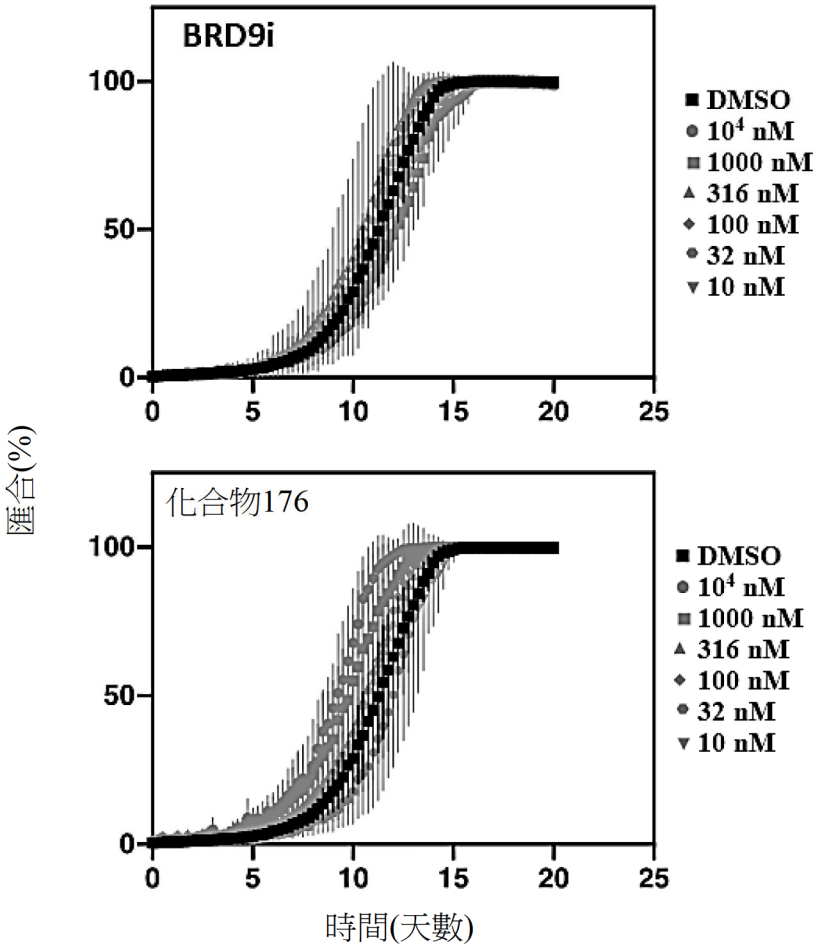

100 nM
4HRS
BRD9
- Log10 p值與對照(DMSO)
Log2 FC與對照(DMSO)
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
-4
-3
-2
-1
0
1
2
3
4

【圖18】


大和[SS18-SSX融合；BAF干擾]
單次劑量長期生長評估
BRD9i
化合物176
匯合(%)
時間(天數)
DMSO
10⁴ nM
1000 nM
316 nM
100 nM
32 nM
10 nM
0
50
100
0
5
10
15
20
25

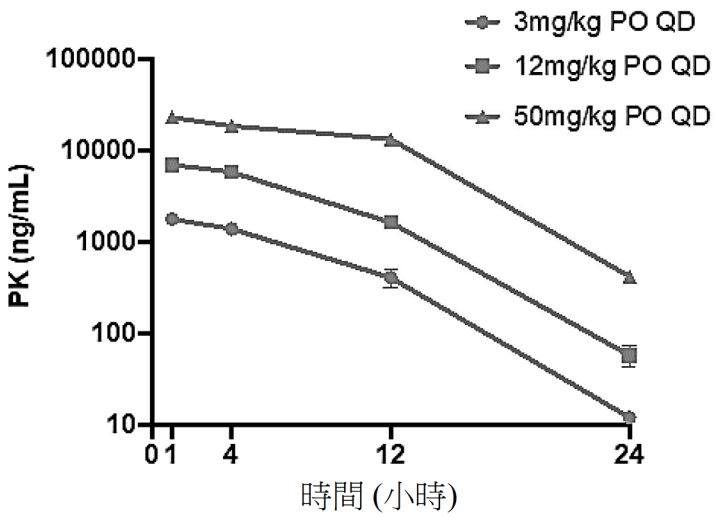
【圖19】

SW982 [BAF野生型]
單次劑量長期生長評估



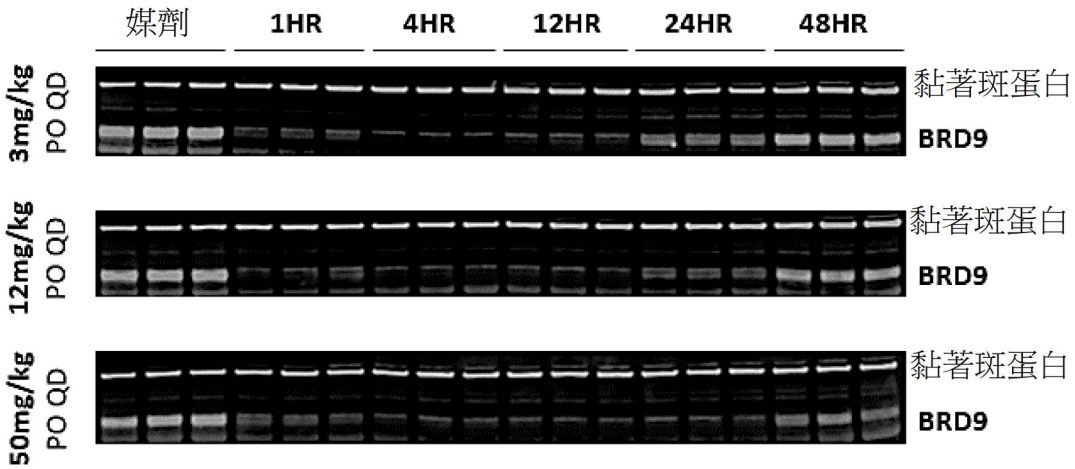
【圖20】

腫瘤PK
滑膜肉瘤CDX (大和-SS)

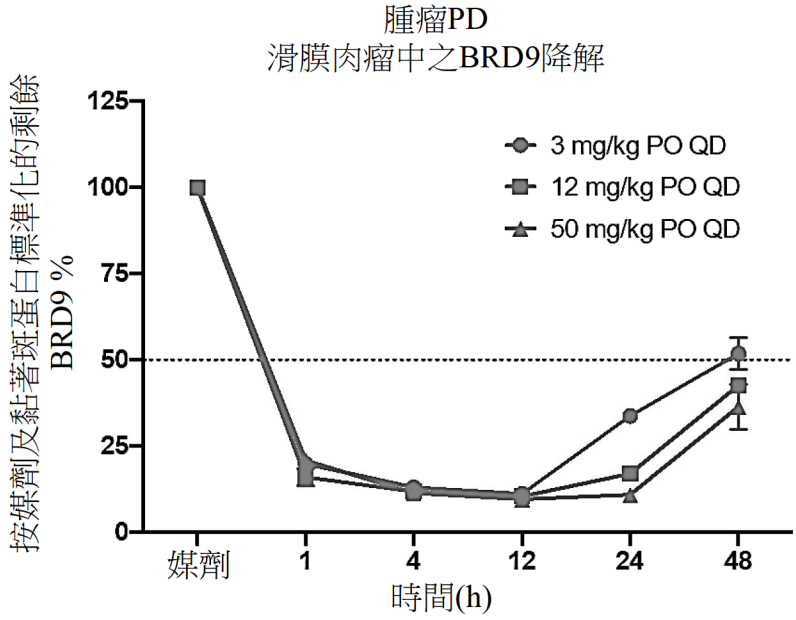


【圖21】

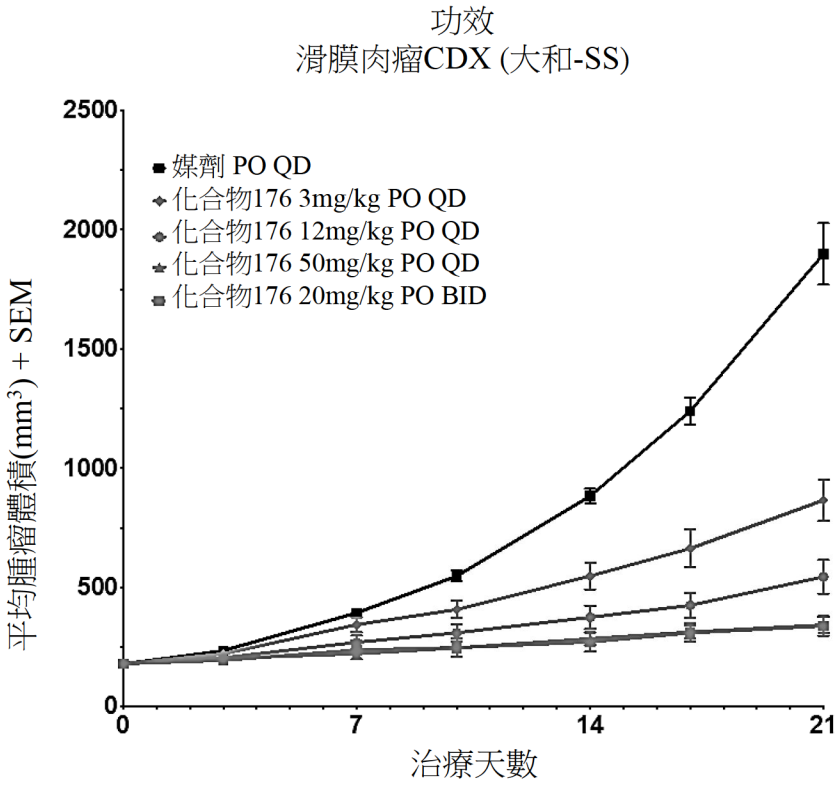
腫瘤PD
滑膜肉瘤中之BRD9降解



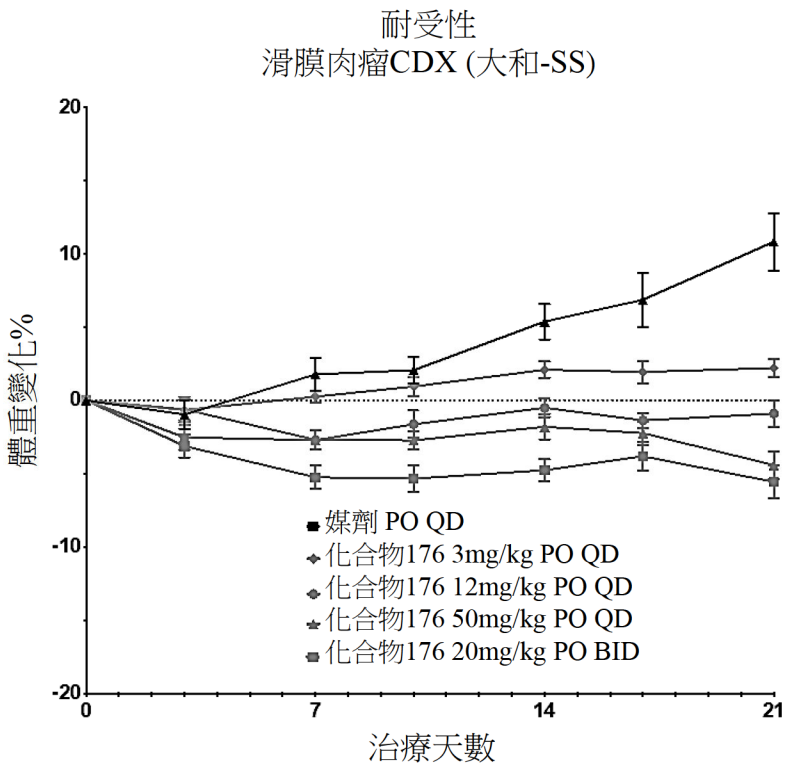
【圖22】


腫瘤PD
滑膜肉瘤中之BRD9降解
按媒劑及黏著斑蛋白標準化的剩餘
BRD9 %
125
100
75
50
25
0
3 mg/kg PO QD
12 mg/kg PO QD
50 mg/kg PO QD
媒劑
1
4
12
24
48
時間(h)

【圖23】

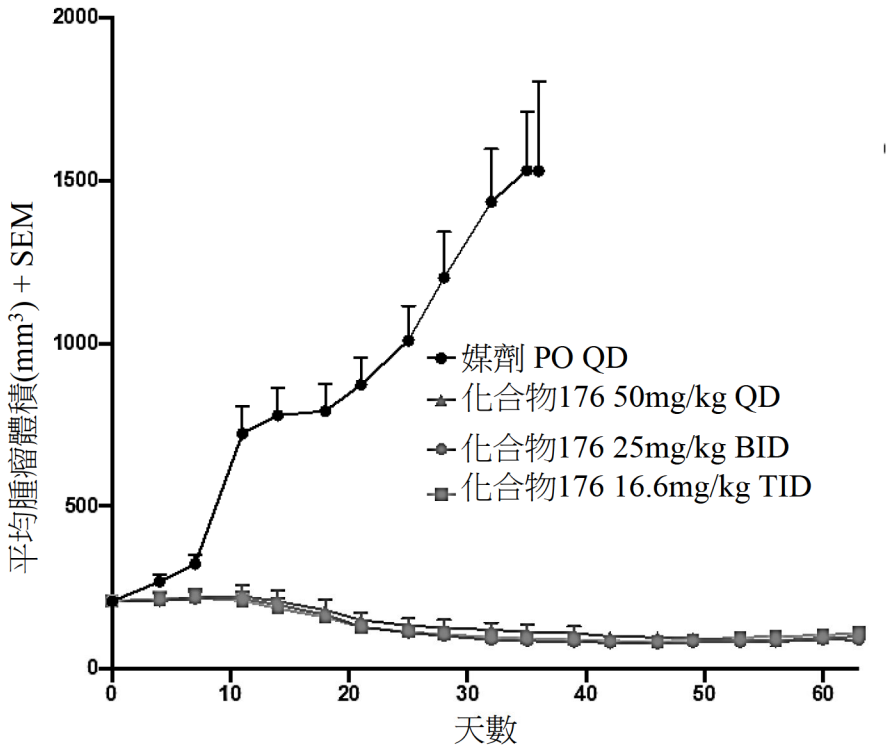

功效
滑膜肉瘤CDX (大和-SS)
平均腫瘤體積(mm3) + SEM
2500
2000
1500
1000
500
0
媒劑 PO QD
化合物176 3mg/kg PO QD
化合物176 12mg/kg PO QD
化合物176 50mg/kg PO QD
化合物176 20mg/kg PO BID
0
7
14
21
治療天數

【圖24】

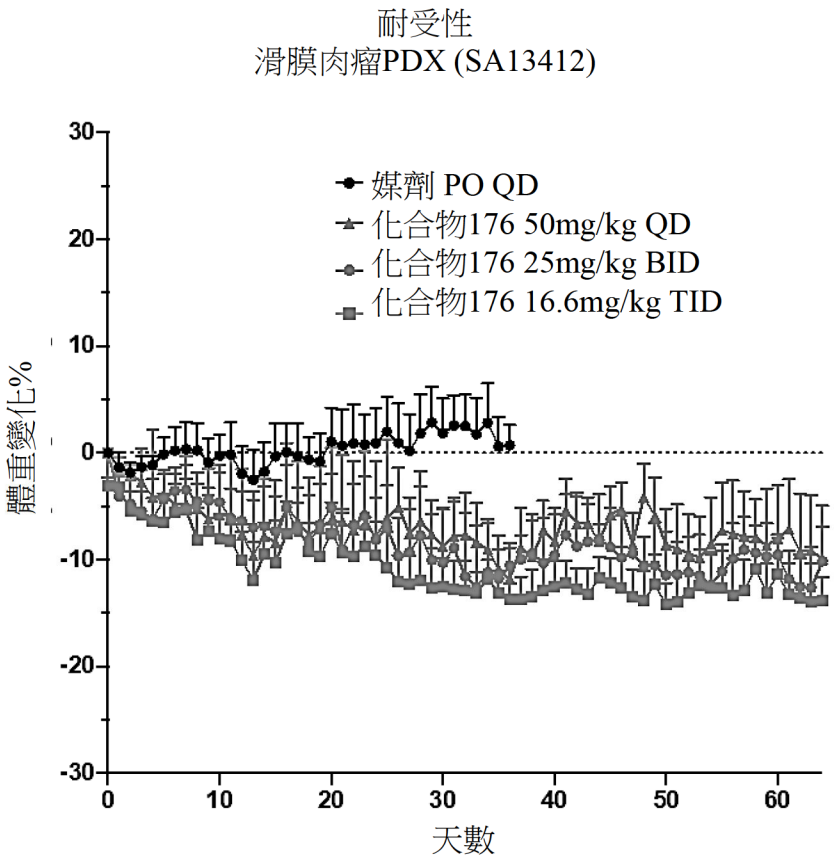

耐受性
滑膜肉瘤CDX (大和-SS)
體重變化%
20
10
0
-10
-20
0
7
14
21
治療天數
媒劑 PO QD
化合物176 3mg/kg PO QD
化合物176 12mg/kg PO QD
化合物176 50mg/kg PO QD
化合物176 20mg/kg PO BID

【圖25】

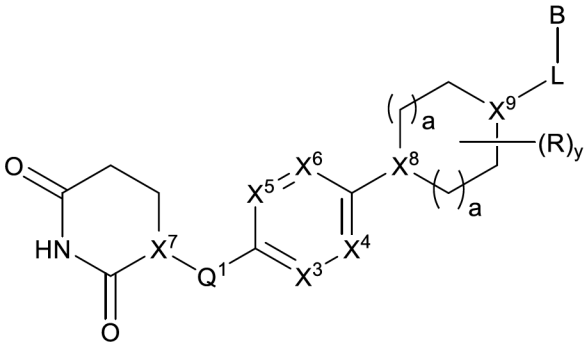
功效
滑膜肉瘤PDX (SA13412)



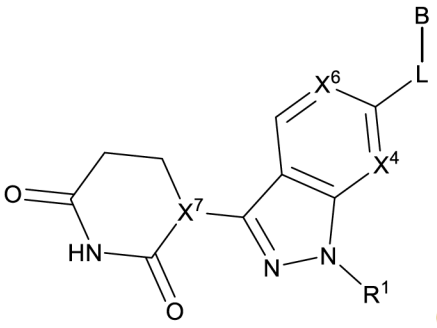
【圖26】


耐受性
滑膜肉瘤PDX (SA13412)
媒劑 PO QD
化合物176 50mg/kg QD
化合物176 25mg/kg BID
化合物176 16.6mg/kg TID
體重變化%
天數
30
20
10
0
-10
-20
-30
0
10
20
30
40
50
60

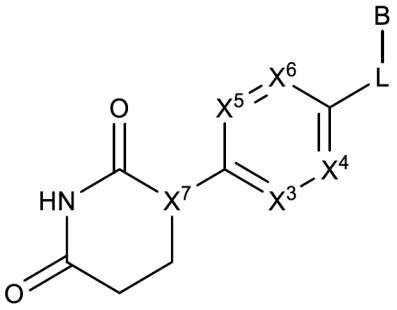
【圖27】



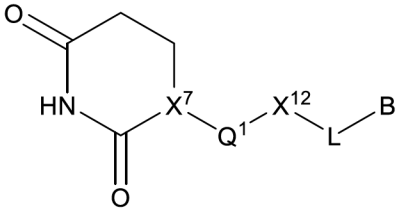
(I);



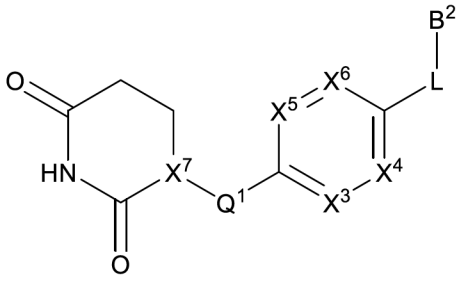
(II);



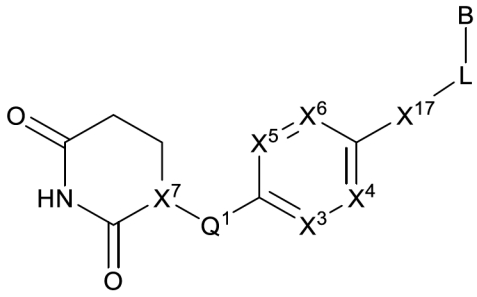
(III);



(IV);



(V); 或



(VI);

【圖28】