



(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 202434562 A

(43)公開日：中華民國 113 (2024) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：112142486 (22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 11 月 03 日

(51)Int. Cl. : C07D401/14 (2006.01) C07D405/14 (2006.01)
C07D413/14 (2006.01) A61K31/4545(2006.01)
A61K31/454 (2006.01) A61K31/506 (2006.01)
A61P7/06 (2006.01)

(30)優先權：2022/11/04 美國 63/422,847

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

(72)發明人：庫明斯 湯瑪士 J CUMMINS, THOMAS J. (US)；卡許恩 丹尼爾 K
CASHION, DANIEL K. (US)；愛德華茲 賈可伯 T EDWARDS, JACOB T.
(US)；羅培茲 吉羅那 安東尼亞 LOPEZ-GIRONA, ANTONIA (ES)；韓森 約
書亞 HANSEN, JOSHUA (US)；強森 史考特 阿恩 JOHNSON, SCOTT ARNE
(US)；納吉 馬克 A NAGY, MARK A. (US)；奧貝格 凱文 M OBERG, KEVIN
M. (US)；包爾斯 漢娜 L POWERS, HANNAH L. (US)；塔摩 喬治歐 TAMO,
GIORGIO (CH)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：101 項 圖式數：0 共 269 頁

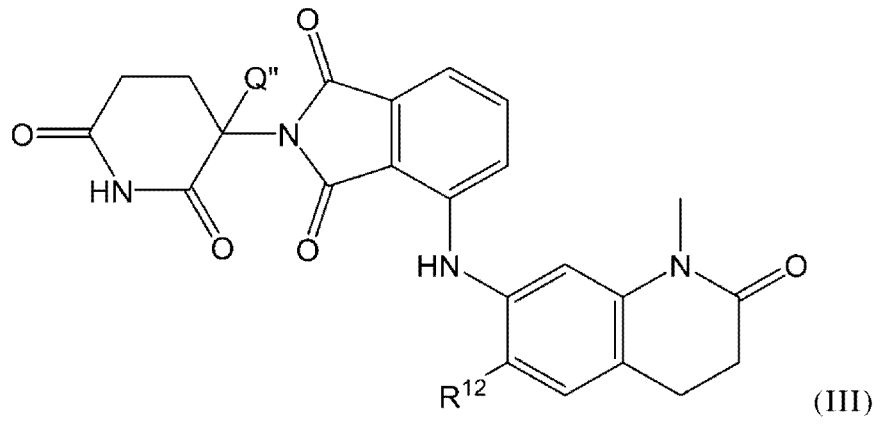
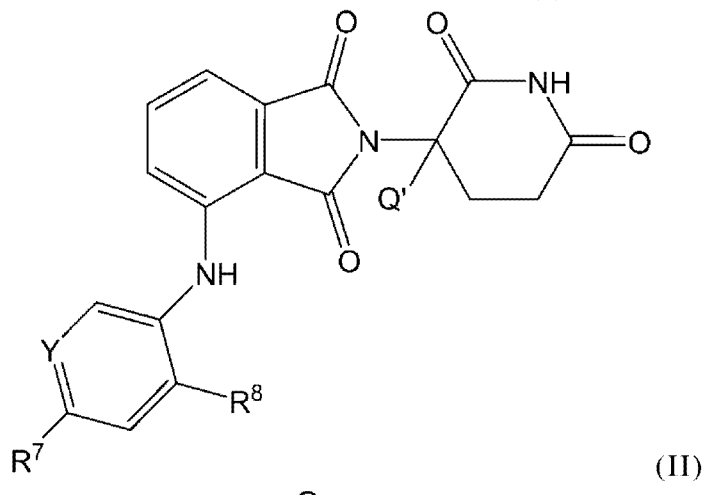
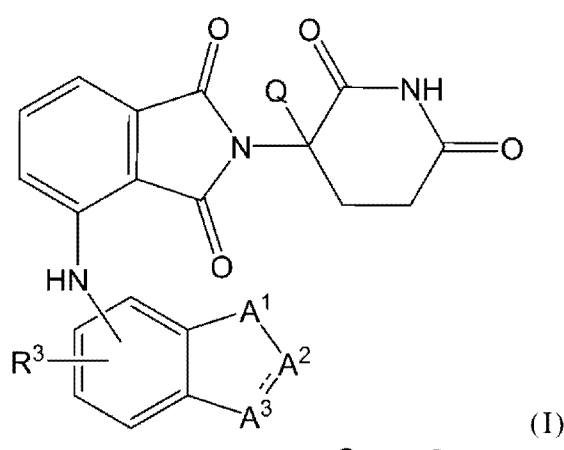
(54)名稱
化合物及其用於治療血紅素病變之用途

(57)摘要

本文揭示用於預防及/或治療血紅素病變之化合物及方法。本文亦提供此類化合物用於此類方法中。本文亦揭示包含此類化合物之醫藥組合物，用於預防或治療血紅素病變之此類方法中。

Disclosed herein are compounds and methods for the prevention and/or treatment of hemoglobinopathies. Also provided herein are such compounds for use in such methods. Also disclosed herein are pharmaceutical compositions comprising such compounds for use in such methods of preventing or treating hemoglobinopathies.

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

化合物及其用於治療血紅素病變之用途

【英文發明名稱】

COMPOUNDS AND THEIR USE FOR TREATMENT OF
HEMOGLOBINOPATHIES

【中文】

本文揭示用於預防及/或治療血紅素病變之化合物及方法。本文亦提供此類化合物用於此類方法中。本文亦揭示包含此類化合物之醫藥組合物，用於預防或治療血紅素病變之此類方法中。

【英文】

Disclosed herein are compounds and methods for the prevention and/or treatment of hemoglobinopathies. Also provided herein are such compounds for use in such methods. Also disclosed herein are pharmaceutical compositions comprising such compounds for use in such methods of preventing or treating hemoglobinopathies.

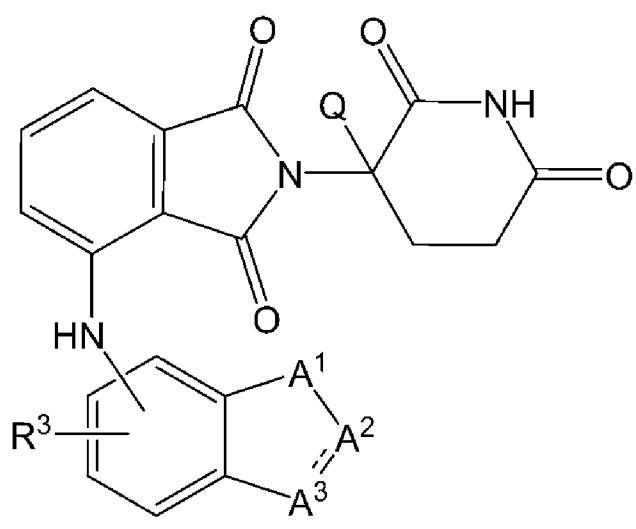
【指定代表圖】

無

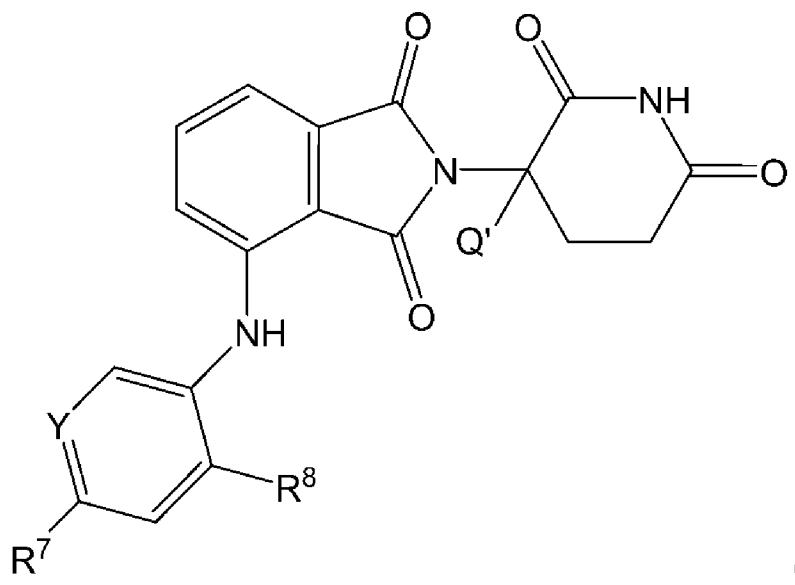
【代表圖之符號簡單說明】

無

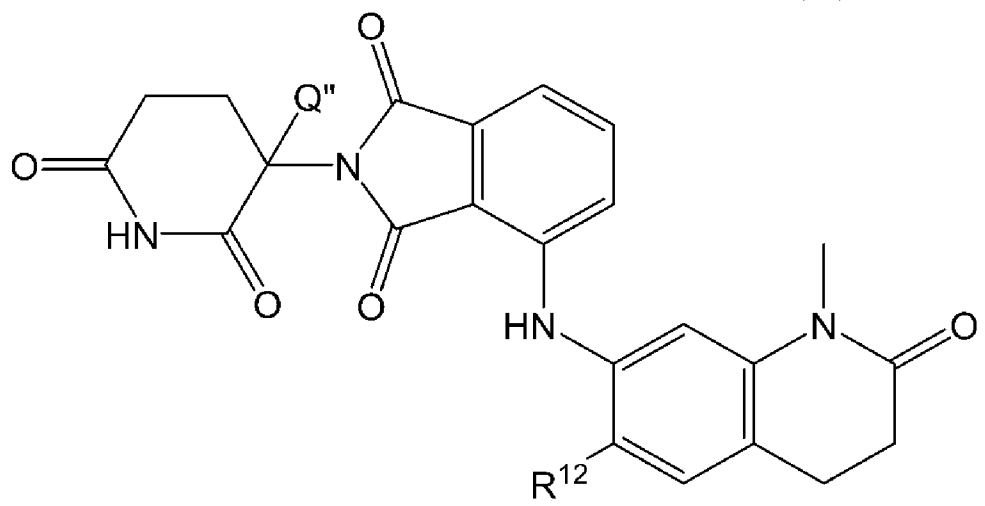
【特徵化學式】



(I)



(II)



(III)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

化合物及其用於治療血紅素病變之用途

【英文發明名稱】

COMPOUNDS AND THEIR USE FOR TREATMENT OF
HEMOGLOBINOPATHIES

【技術領域】

【0001】 本文揭示用於預防及/或治療血紅素病變之化合物及方法。本文亦提供用於此類方法中之此類化合物。本文亦揭示醫藥組合物，其包含用於預防或治療血紅素病變之此類方法中的此類化合物。

【先前技術】

【0002】 血紅素為紅血球中存在的一種含鐵金屬蛋白。血紅素將氧氣輸送至全身各個組織。胎兒血紅素(HbF)存在於胎兒紅血球中，且參與氧氣自母體至胎兒之運輸。出生後，發生「胎兒轉變」，此時紅血球前驅細胞自主要產生胎兒血紅素轉變為主要產生成人血紅素。成人血紅素及胎兒血紅素分別為含有兩個 α 球蛋白及兩個 β 球蛋白次單元($\alpha 2\beta 2$)或兩個 α 球蛋白及兩個 γ 球蛋白次單元($\alpha 2\gamma 2$)之四聚體。胎兒血紅素與氧之結合比成人血紅素更強。

【0003】 舉例而言，當成人血紅素表現異常或成人血紅素蛋白結構異常時，可能會出現血紅素病變。舉例而言，當一個人的 β -球蛋白基因發生點突變，導致形成血紅素S (HbS) (一種由兩條正常 α 球蛋白鏈及兩條 β 球蛋白型突變鏈構成之血紅素)時，就會出現鎌狀細胞疾病，包括鎌狀細胞貧血。HbS之存在會導致紅血球形狀異常，當暴露於減少量之氧氣時呈鎌

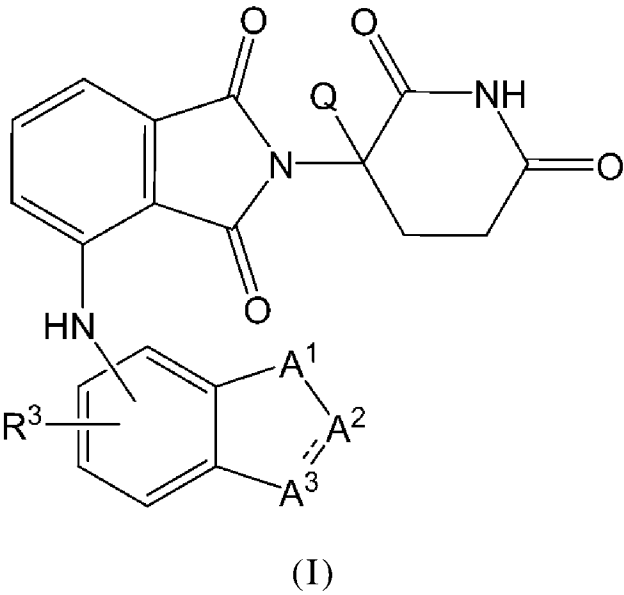
刀狀，此阻礙血液流動且可導致溶血。鐮狀細胞疾病患者會出現多種症狀，包括疼痛、貧血、細菌感染、中風風險增加及預期壽命縮短。

【0004】 血紅素病變之另一實例為β-地中海型貧血。當血紅素之β鏈減少或缺失時，出現β-地中海型貧血。若不進行治療，嚴重形式之β-地中海型貧血患者可出現許多健康併發症，諸如生長不佳、骨骼異常及心臟衰竭。儘管β-地中海型貧血患者可經由輸血進行治療，但輸血存在鐵過載之風險，且導致脾臟、肝臟及心臟出現併發症。

【0005】 成人造血細胞中功能性HbF表現之再活化在患有諸如鐮狀細胞疾病及β-地中海型貧血之血紅素病症的患者中具有極大臨床益處之潛力。經基脲為鐮狀細胞疾病之當前標準照護，其經由誘導胎兒血紅素來發揮作用，但其受到不同臨床反應、骨髓毒性及致癌風險之限制。因此，需要替代的且更有效的血紅素病變治療。

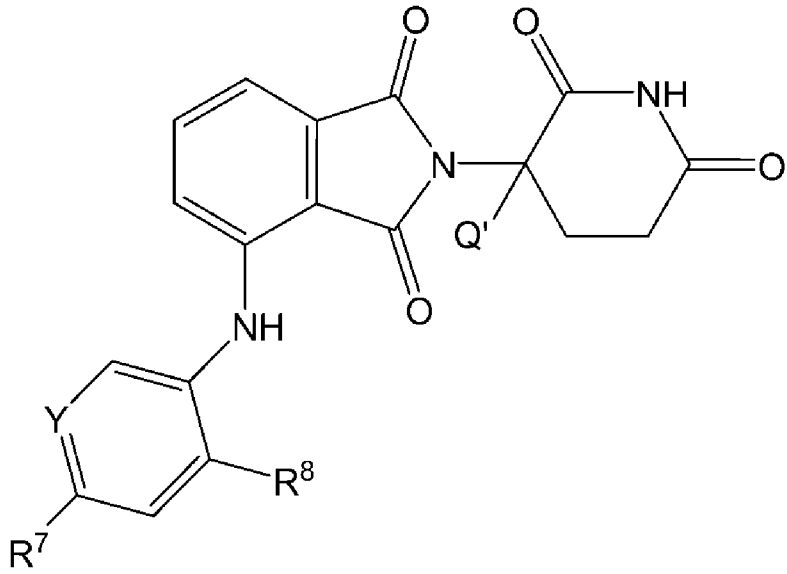
【發明內容】

【0006】 本文提供式(I)化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體(isotopologues)及立體異構物，其中A¹、A²、A³、Q及R³依本文所定義。

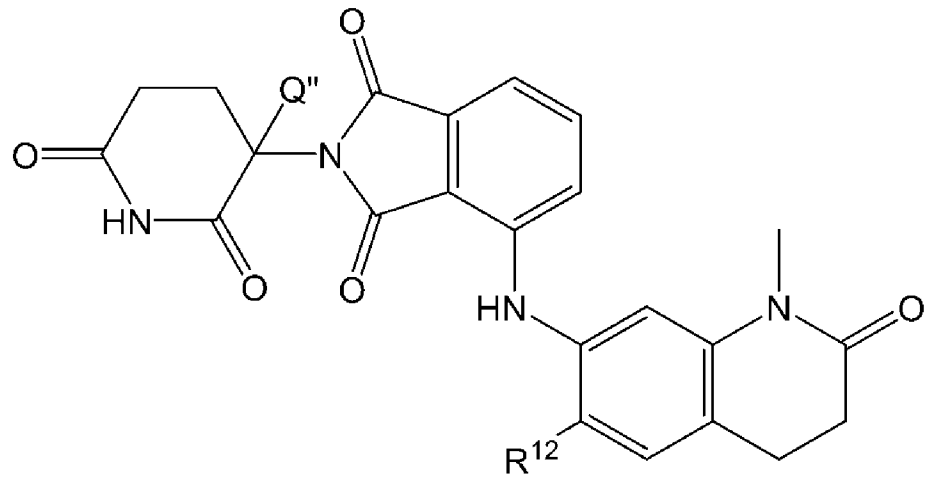
【0007】 本文亦提供式(II)化合物：



(II) ,

及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及立體異構物，其中Y、Q'、R⁷及R⁸依本文所定義。

【0008】 本文亦提供式(III)化合物：



(III) ,

及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及立體異構物，其中Q''及R¹²依本文所定義。

【0009】 在一個態樣中，本文提供本發明中所描述之化合物，諸如式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)之化合物或來自表1之化合物。

【0010】 在一個態樣中，本文提供醫藥組合物，其包含有效量的本文所描述之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)之化合物或來自表1之化合物以及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或媒劑。

【0011】 在一個態樣中，本文提供治療患有血紅素病變之個體的方法。在另一態樣中，本文提供式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)之化合物或來自表1之化合物用於治療或預防血紅素病變之用途，其包含向患有血紅素病變之個體投與有效量的本文所描述之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)之化合物或來自表1之化合物。

【0012】 在某些實施例中，本文所描述之方法包括向個體投與治療有效量的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)之化合物或來自表1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體或立體異構物。

【0013】 在一個態樣中，本文提供式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)之化合物或來自表1之化合物用於治療或預防血紅素病變之用途，其包含向患有血紅素病變之個體投與有效量的本文所描述之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)之化合物或來自表1之化合物。

【0014】 在一個態樣中，本文提供用作藥劑的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)之化合物或來自表1之化合物。在一特定實施例中，本文提供用於治療或預防血紅素病變之方法中的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)之化合物或來自表1之化合物，該方法包含向個體投與有效量的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)之化合物或來自表1之化合物。

【0015】 在另一態樣中，本文提供用於製備本文所描述之式(I)、式

(I)、式(II)、式(II')、式(III)之化合物或來自表1之化合物的方法。

【0016】 參考實施方式及實例可更全面理解本發明實施例，實施方式及實例意欲舉例說明非限制性實施例。

【實施方式】

相關申請案之交互參考

【0017】 本申請案主張2022年11月4日申請之美國臨時申請案第63/422,847號之優先權，該臨時申請案出於任何目的以全文引用的方式併入本文中。

定義

【0018】 如本文所使用，術語「包含」及「包括」可互換使用。術語「包含」及「包括」應解釋為指定所提及之所陳述的特徵或組分的存在，但不排除一或多個特徵或組分或其群組之存在或添加。另外，術語「包含」及「包括」意欲包括術語「由...組成」所涵蓋之實例。因此，術語「由...組成」可用於代替術語「包含」及「包括」，以提供本發明之更特定實施例。

【0019】 術語「由...組成」意謂主題具有至少90%、95%、97%、98%或99%組成其之所陳述特徵或組分。在另一實施例中，除對將實現的技術效果而言並非必不可少之特徵或組分之外，術語「由...組成」自任何隨後列舉之範疇中排除任何其他特徵或組分。

【0020】 如本文所使用，術語「或」應解釋為包括性的「或」，意指任一者或任何組合。因此，「A、B或C」意謂以下中之任一者：「A；B；C；A及B；A及C；B及C；A、B及C」。此定義之例外將僅在要素、功能、步驟或行動之組合以一些方式固有地相互排斥時出現。

【0021】如本文所使用且除非另外規定，否則「烷基」為具有1至10個碳原子，通常1至8個碳原子，或在一些實施例中1至6、1至4、或2至6個碳原子之飽和、部分飽和或不飽和直鏈或分支鏈非環狀烴。代表性烷基包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基及-正己基；而飽和分支鏈烷基包括-異丙基、-二級丁基、-異丁基、-三級丁基、-異戊基、-新戊基、第三戊基、-2-甲基戊基、-3-甲基戊基、-4-甲基戊基、-2,3-二甲基丁基及其類似基團。「烯基」為含有一或多個碳-碳雙鍵之烷基。「炔基」為含有一或多個碳-碳參鍵之烷基。不飽和烷基之實例尤其包括(但不限於)乙烯基、烯丙基、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 及 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 。烷基可經取代或未經取代。當本文所描述之烷基被稱為「經取代」時，其可經以下各者取代：本文所揭示之例示性化合物及實施例中發現之任何一或多個取代基，以及鹵素；羥基；烷氧基；環烷基氧基、芳基氧基、雜環基氧基、雜芳基氧基、雜環烷基氧基、環烷基烷氧基、芳烷氧基、雜環基烷氧基、雜芳基烷氧基、雜環烷基烷氧基；側氧基(=O)；胺基、烷胺基、環烷胺基、芳基胺基、雜環基胺基、雜芳基胺基、雜環烷基胺基；亞胺基；醯亞胺基；甲脒基；胍基；烯胺基；醯胺基；磺醯基胺基；脲、硝基脲；肟；羥胺基；烷氧基胺基；芳烷氧基胺基；肼基；醯肼基；亞肼基；疊氮基；硝基；巯基(-SH)、烷巯基；=S；亞磺醯基；磺醯基；胺基磺醯基；膦酸酯；氧膦基；醯基；甲醯基；羧基；酯；胺基甲酸酯；醯胺基；氰基；異氰酸基；異硫氰基；氰酸基；硫氰基；或 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 。在一些實施例中，烷基中之一或多個氫，諸如一個、兩個、三個、四個或五個氫可經鹵

素置換。

【0022】如本文所使用且除非另外規定，否則「環烷基」為可視情況經取代的具有3至10個碳原子之飽和或部分飽和環狀烷基，其具有單個環狀環或多個縮合或橋聯環。在一些實施例中，環烷基具有3至8個環成員，而在其他實施例中，環碳原子之數目在3至5、3至6、或3至7之範圍內。作為舉例，此類環烷基包括單環結構，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、1-甲基環丙基、2-甲基環戊基、2-甲基環辛基及其類似基團；或多環或橋聯環結構，諸如1-雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基、金剛烷基及其類似基團。不飽和環烷基之實例尤其包括環己烯基、環戊烯基、環己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基。環烷基可經取代或未經取代。此類經取代之環烷基包括例如環己醇及其類似基團。

【0023】如本文所使用且除非另外規定，否則「芳基」為具有6至14個碳原子之芳族碳環基，其具有單個環(例如苯基)或多個縮合環(例如萘基或蒽基)。在一些實施例中，芳基在基團之環部分中含有6至14個碳原子，且在其他實施例中含有6至12個或甚至6至10個碳原子。特定芳基包括苯基、聯苯、萘基及其類似基團。芳基可經取代或未經取代。片語「芳基」亦包括含有稠合環之基團，諸如稠合芳族-脂族環系統(例如二氫茛基、四氫萘基及其類似基團)。

【0024】如本文所使用且除非另外規定，否則「雜芳基」為在雜芳族環系統中具有一至四個雜原子作為環原子的芳族環系統，其中其餘原子為碳原子。在一些實施例中，雜芳基在基團之環部分中含有3至6個環原子，且在其他實施例中含有6至9個或甚至6至10個原子。適合之雜原子包

括氧、硫及氮。在某些實施例中，雜芳基環系統為單環或雙環的。非限制性實例包括(但不限於)諸如吡咯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋唑基、異呋唑基、苯并異呋唑基(例如，苯并[d]異呋唑基)、噻唑基、吡咯基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基(例如，吲哚-2-酮基)、異吲哚啉-1-酮基、氮雜吲哚基、吡咯并吡啶基(例如，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、吲唑基、苯并咪唑基(例如，1H-苯并[d]咪唑基)、氮雜苯并咪唑基、咪唑并吡啶基(例如，1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、吡啶并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基(例如，1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并呋唑基(例如，苯并[d]呋唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、異呋唑并吡啶基、噻蔡基、嘌呤基、黃嘌呤基、腺嘌呤基、鳥嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮基、四氫喹啉基、喹啉基及喹啉基之基團。雜芳基可經取代或未經取代。

【0025】 如本文所使用且除非另外規定，否則「雜環基」為其中一至四個環碳原子獨立地經雜原子置換之芳族環系統(亦稱為雜芳基)或非芳族環烷基(亦稱為雜環烷基)。適合之雜原子包括氧、硫及氮。在一些實施例中，雜環基包括3至10個環成員，而其他此類基團具有3至5、3至6、或3至8個環成員。雜環基亦可在任何環原子處(亦即在雜環之任何碳原子或雜原子處)鍵結至其他基團。雜環基可經取代或未經取代。雜環基涵蓋不飽和、部分飽和及飽和環系統，諸如咪唑基、咪唑啉基及咪唑啶基(例如咪唑啶-4-酮基或咪唑啶-2,4-二酮基)。片語雜環基包括稠合環種類，包括包含稠合芳族及非芳族基團之彼等雜環基，諸如1-胺基四氫蔡及2-胺基四氫蔡、苯并三唑基(例如，1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并咪唑基(例如，1H-苯并[d]咪唑基)、2,3-二氫苯并[1,4]二氧雜環己烯基及苯并[1,3]間二

氧雜環戊烯基。該片語亦包括含有雜原子之橋聯多環系統，諸如(但不限於)奎寧環基。雜環基之代表性實例包括(但不限於)氮丙啶基、氮雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、吡咯啶基、咪唑啶基(例如，咪唑啶-4-酮基或咪唑啶-2,4-二酮基)、吡唑啶基、噻唑啶基、四氫噻吩基、四氫呋喃基、間二氧雜環戊烯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、𪔐唑基、異𪔐唑基、苯并異𪔐唑基(例如，苯并[d]異𪔐唑基)、噻唑基、噻唑啉基、異噻唑基、噻二唑基、𪔐二唑基、哌啶基、哌啉基(例如，哌啉-2-酮基)、咪啉基、硫代咪啉基、四氫哌喃基(例如，四氫-2H-哌喃基)、四氫硫代哌喃基、氧硫雜環己烷基、二氧基、二噻烷基、哌喃基、吡啶基、嘧啶基、嗒吡基、吡吡基、三吡基、二氫吡啶基、二氫二噻吡基、二氫二亞硫醯基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸基、高哌吡基、奎寧環基、𪔐噪基(例如，𪔐噪-2-酮基)、異𪔐噪啉-1-酮基、𪔐噪啉基、異𪔐噪基、異𪔐噪啉基、氮雜𪔐噪基、吡咯并吡啶基(例如，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、𪔐唑基、𪔐𪔐基、苯并三唑基(例如，1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并咪唑基(例如，1H-苯并[d]咪唑基或1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮基)、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并𪔐二唑基、苯并𪔐吡基、苯并二噻吡基、苯并𪔐噻吡基、苯并噻吡基、苯并𪔐唑基(例如，苯并[d]𪔐唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、吡唑并吡啶基(例如，1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基)、氮雜苯并咪唑基、咪唑并吡啶基(例如，1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、三唑并吡啶基、異𪔐唑并吡啶基、嘌呤基、黃嘌呤基、腺嘌呤基、鳥嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮基、喹吡基、喹啉基、喹唑啉基、𪔐啉基、𪔐吡基

基、哌啶基、噻吩基、噻蔡基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并呋喃基、二氫吡啶基、二氫苯并二氧雜環己烯基、四氫吡啶基、四氫吡啶基、四氫苯并咪唑基、四氫苯并三唑基、四氫吡咯并吡啶基、四氫吡啶并吡啶基、四氫咪唑并吡啶基、四氫三唑并吡啶基、四氫嘧啶-2(1H)-酮及四氫喹啉基。

代表性非芳族雜環基不包括包含稠合芳族基之稠合環種類。非芳族雜環基之實例包括氮丙啶基、氮雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、吡咯啶基、咪唑啶基(例如，咪唑啶-4-酮基或咪唑啶-2,4-二酮基)、吡啶啶基、噻啶啶基、四氫噻吩基、四氫呋喃基、哌啶基、哌啶基(例如，哌啶-2-酮基)、咪啉基、硫代咪啉基、四氫哌喃基(例如，四氫-2H-哌喃基)、四氫硫代哌喃基、氧硫雜環己烷基、二噻烷基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸基、高哌啶基、奎寧環基或四氫嘧啶-2(1H)-酮。代表性經取代之雜環基可經單取代或經取代超過一次，諸如(但不限於)吡啶基或咪啉基，其經諸如列於以下之各取代基2-取代、3-取代、4-取代、5-取代或6-取代或二取代。

【0026】 如本文所使用且除非另外規定，否則「環烷基烷基」為具有式-烷基-環烷基之基團，其中烷基及環烷基在上文經定義。經取代之環烷基烷基可在基團之烷基、環烷基或烷基及環烷基部分經取代。代表性環烷基烷基包括(但不限於)環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、環丙基乙基、環丁基乙基、環戊基乙基、環己基乙基、環戊基丙基、環己基丙基及其類似基團。

【0027】 如本文所使用且除非另外規定，否則「芳烷基」為具有式-烷基-芳基之基團，其中烷基及芳基在上文經定義。經取代之芳烷基可在基團之烷基、芳基或烷基及芳基部分經取代。代表性芳烷基包括(但不限於)苯甲基及苯乙基以及其中芳基稠合至環烷基之芳烷基，諸如茛烷-4-基

乙基。

【0028】如本文所使用且除非另外規定，否則「雜環基烷基」為具有式-烷基-雜環基之基團，其中烷基及雜環基在上文經定義。「雜芳基烷基」為具有式-烷基-雜芳基之基團，其中烷基及雜芳基在上文經定義。

「雜環烷基烷基」為具有式-烷基-雜環烷基之基團，其中烷基及雜環烷基在上文經定義。經取代之雜環基烷基可在基團之烷基、雜環基或烷基及雜環基部分經取代。代表性雜環基烷基包括(但不限於)咪啉-4-基乙基、咪啉-4-基丙基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、四氫呋喃-2-基乙基及吡啶-2-基丙基。

【0029】如本文所使用且除非另外規定，否則「鹵素」為氟、氯、溴或碘。

【0030】如本文所使用且除非另外規定，否則「羥烷基」為經一或多個羥基取代的上文所描述之烷基。

【0031】如本文所使用且除非另外規定，否則「烷基氧基」為-O-(烷基)，其中烷基在上文經定義。「烷基硫基」為-S-(烷基)，其中烷基在上文經定義。

【0032】如本文所使用且除非另外規定，否則「烷基氧基烷基」為-(烷基)-O-(烷基)，其中烷基在上文經定義。

【0033】如本文所使用且除非另外規定，否則「環烷基氧基」為-O-(環烷基)，其中環烷基在上文經定義。

【0034】如本文所使用且除非另外規定，否則「芳基氧基」為-O-(芳基)，其中芳基在上文經定義。

【0035】如本文所使用且除非另外規定，否則「雜環基氧基」為-

O-(雜環基)，其中雜環基在上文經定義。「雜芳基氧基」為-O-(雜芳基)，其中雜芳基在上文經定義。「雜環烷基氧基」為-O-(雜環烷基)，其中雜環烷基在上文經定義。

【0036】如本文所使用且除非另外規定，否則「胺基」為具有下式之基團： $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\#)_2$ ，其中各 $\text{R}^\#$ 獨立地為上文所定義之烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基(例如，雜芳基或雜環烷基)或雜環基烷基(例如，雜芳基烷基或雜環烷基烷基)，其中之各者獨立地經取代或未經取代。

【0037】在一個實施例中，「胺基」為「烷基胺基」，其為具有下式之基團： $-\text{NH}$ -烷基或 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ ，其中各烷基獨立地在上文經定義。術語「環烷基胺基」、「芳基胺基」、「雜環基胺基」、「雜芳基胺基」、「雜環烷基胺基」或其類似基團仿照上文針對「烷基胺基」之描述，其中術語「烷基」分別替換為「環烷基」、「芳基」、「雜環基」、「雜芳基」、「雜環烷基」或其類似基團。

【0038】如本文所使用且除非另外規定，否則「羧基」為具有式- $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 之基團。

【0039】如本文所使用且除非另外指定，否則「醯基」為具有下式之基團： $-\text{C}(\text{O})(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ，其中 $\text{R}^\#$ 在上文經定義。「甲醯基」為具有式- $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 之基團。

【0040】如本文所使用且除非另外指定，否則「醯胺基」為具有下式之基團： $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\#)-\text{C}(\text{O})-(\text{R}^\#)$ ，其中各 $\text{R}^\#$ 獨立地在上文經定義。

【0041】 在一個實施例中，「醯胺基」為「胺基羰基」，其為具有下式之基團： $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^\#)_2$ ，其中各 $\text{R}^\#$ 獨立地在上文經定義。

【0042】 在一個實施例中，「醯胺基」為「醯基胺基」，其為具有下式之基團： $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\#)-\text{C}(\text{O})-(\text{R}^\#)$ ，其中各 $\text{R}^\#$ 獨立地在上文經定義。

【0043】 如本文所使用且除非另外規定，否則「磺醯基胺基」為具有下式之基團： $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{SO}_2(\text{R}^\#)$ ，其中各 $\text{R}^\#$ 在上文經定義。

【0044】 如本文所使用且除非另外規定，否則「酯基」為具有下式之基團： $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{R}^\#)$ ，其中 $\text{R}^\#$ 在上文經定義。

【0045】 在一個實施例中，「酯基」為「烷氧基羰基」，其為具有式 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{烷基})$ 之基團，其中烷基在上文經定義。術語「環烷基氧基羰基」、「芳基氧基羰基」、「雜環基氧基羰基」、「雜芳基氧基羰基」、「雜環烷基氧基羰基」或其類似基團仿照上文針對「烷氧基羰基」之描述，其中術語「烷氧基」分別替換為「環烷基氧基」、「芳基氧基」、「雜環基氧基」、「雜芳基氧基」、「雜環烷基氧基」或其類似基團。

【0046】 如本文所使用且除非另外規定，否則「胺基甲酸酯基」為具有下式之基團： $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\#)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{R}^\#)$ ，其中各 $\text{R}^\#$ 獨立地在上文經定義。

【0047】 如本文所使用且除非另外規定，否則「脲基」為具有下式之基團： $-\text{NH}(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ ，其中各 $\text{R}^\#$ 獨立

地在上文經定義。

【0048】如本文所使用且除非另外規定，否則「亞磺醯基」為具有式-S(O)R[#]之基團，其中R[#]在上文經定義。

【0049】如本文所使用且除非另外規定，否則「磺醯基」為具有式-S(O)₂R[#]之基團，其中R[#]在上文經定義。

【0050】如本文所使用且除非另外規定，否則「胺基磺醯基」為具有下式之基團：-SO₂NH₂、-SO₂NH(R[#])或-SO₂N(R[#])₂，其中各R[#]獨立地在上文經定義。

【0051】當除烷基外的本文所描述之基團被稱為「經取代」時，其可經任何一或多個適當取代基取代。取代基之說明性實例為：本文所揭示之例示性化合物及實施例中發現之彼等取代基，以及鹵素；視情況進一步經取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜環基、雜芳基、雜環烷基、環烷基烷基、芳烷基、雜環基烷基、雜芳基烷基、雜環烷基烷基；羥基；烷氧基；環烷基氧基、芳基氧基、雜環基氧基、雜芳基氧基、雜環烷基氧基、環烷基烷基氧基、芳烷基氧基、雜環基烷基氧基、雜芳基烷基氧基、雜環烷基烷基氧基；側氧基(=O)；氧化物(例如，經氧化物取代之氮原子被稱為N-氧化物)；胺基、烷胺基、環烷胺基、芳基胺基、雜環基胺基、雜芳基胺基、雜環烷基胺基；亞胺基；醯亞胺基；甲脒基；胍基；烯胺基；醯胺基；磺醯基胺基；脲、硝基脲；脛；羥胺基；烷氧基胺基；芳烷基氧基胺基；胍基；醯胍基；亞胍基；疊氮基；硝基；巯基(-SH)、烷巯基；=S；亞磺醯基；磺醯基；胺基磺醯基；膦酸酯；氧膦基；醯基；甲醯基；羧基；酯；胺基甲酸酯；醯胺基；氰基；異氰酸基；異硫氰基；氰酸基；硫氰基；或-B(OH)₂。在一些實施例中，取代基中之一或多個氫，諸如一

個、兩個、三個、四個或五個氫可經鹵素置換。在一些實施例中，取代用烷基、烷氧基、芳基氧基、鹵素或鹵烷基置換氫原子。

【0052】如本文所使用，術語「血紅素病變(hemoglobinopathy)」或「血紅素病變(hemoglobinopathies)」意謂任何影響紅血球之疾病或病症。血紅素病變包括(但不限於)鎌狀細胞疾病及貧血。

【0053】如本文所使用，術語「HbF」意謂胎兒血紅素。

【0054】如本文所使用，術語「基因療法」意謂藉由將遺傳物質轉移至細胞中或使遺傳物質與細胞接觸來治療疾病或病狀。

【0055】如本文所使用，術語「CRISPR」意謂成簇規律間隔短回文重複序列。

【0056】如本文所使用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指由醫藥學上可接受之無毒酸或鹼(包括無機酸及鹼以及有機酸及鹼)製備之鹽。式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)及表1之化合物之適合的醫藥學上可接受之鹼加成鹽包括(但不限於)：由鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅製備之金屬鹽；或由離胺酸、N,N'-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因(chlorprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基-葡糖胺)及普魯卡因製備之有機鹽。適合的無毒酸包括(但不限於)無機酸及有機酸，諸如乙酸、海藻酸、鄰氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、甲酸、反丁烯二酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、麩胺酸、乙醇酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙基磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、杏仁酸、甲磺酸、黏液酸、硝酸、雙羥萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、丁二酸、對氨基苯磺酸、硫酸、酒石酸及對甲苯磺酸。特定無毒性酸包括鹽酸、氫溴酸、順丁烯二酸、磷酸、硫酸及

甲磺酸。因此特定鹽之實例包括鹽酸鹽及甲磺酸鹽。其他為此項技術中熟知的，參見例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第18版, Mack Publishing, Easton PA (1990) 或 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第19版, Mack Publishing, Easton PA (1995)。

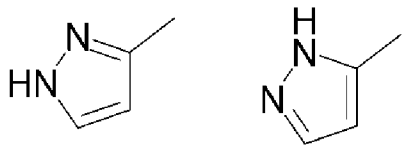
【0057】如本文所用且除非另外指示，否則術語「立體異構物」或「立體異構純」意謂式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物之一種立體異構物，其實質上不含該化合物之其他立體異構物。舉例而言，具有一個對掌性中心之立體異構純化合物實質上不含該化合物之相反鏡像異構物。具有兩個對掌性中心之立體異構純化合物將實質上不含該化合物之其他非鏡像異構物。典型立體異構純化合物包含多於約80重量%的化合物之一種立體異構物及少於約20重量%的化合物之其他立體異構物，多於約90重量%的化合物之一種立體異構物及少於約10重量%的化合物之其他立體異構物，多於約95重量%的化合物之一種立體異構物及少於約5重量%的化合物之其他立體異構物，或多於約97重量%的化合物之一種立體異構物及少於約3重量%的化合物之其他立體異構物。式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物可具有對掌性中心，且可以外消旋物、個別鏡像異構物或非鏡像異構物及其混合物之形式存在。所有此類異構形式均包括在本文所揭示之實施例內，包括其混合物。

【0058】本文所揭示之實施例涵蓋式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)及表1中所包括之此類化合物之立體異構純形式的使用以及彼等形式之混合物的使用。舉例而言，包含相等或不相等量的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1中之特定化合物之鏡像異構物的混合物可用於本文所揭示之方法及組合物中。此等異構物可經不對稱合成或使用諸如對

掌性管柱或對掌性解析劑之標準技術解析。參見例如Jacques, J.等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981) ; Wilen, S. H.等人, *Tetrahedron* 33:2725 (1977) ; Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962) ; 及 Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第268頁(E.L. Eliel編, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)。

【0059】亦應注意，式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1中之化合物可包括E及Z異構物或其混合物，以及順式及反式異構物或其混合物。在某些實施例中，式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1中之化合物以E或Z異構物之形式分離。在其他實施例中，式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1中之化合物為E及Z異構物之混合物。

【0060】「互變異構物」係指經由質子遷移而彼此平衡的化合物之異構形式。異構形式之濃度將視化合物所存在之環境而定，且可視例如化合物為固體抑或在有機或水溶液中而不同。舉例而言，在水性溶液中，吡啶可呈現以下異構形式，其被稱為彼此之互變異構物：



【0061】如熟習此項技術者容易理解，廣泛多種官能基及其他結構可展現互變異構現象，且式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1中之化合物之所有互變異構物均在本發明之範疇內。

【0062】亦應注意，式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1中之化合物可含有至少一個原子之非天然比例之原子同位素。舉例而言，化合物可經諸如氚(^3H)、碘-125 (^{125}I)、硫-35 (^{35}S)或碳-14 (^{14}C)之放射性同

位素放射性標記，或可經同位素增濃，諸如經碳-13 (^{13}C)或氮-15 (^{15}N)增濃。如本文所使用，「類同位素體」為經同位素增濃之化合物。術語「經同位素增濃」係指原子具有不同於該原子之天然同位素組成之同位素組成。「經同位素增濃」亦可指化合物含有至少一個具有不同於該原子之天然同位素組成之同位素組成的原子。術語「同位素組成」係指給定原子所存在之各同位素之量。經放射性標記及經同位素增濃之化合物適用作治療劑(例如癌症及炎症治療劑)、研究試劑(例如結合分析試劑)及診斷劑(例如活體內成像劑)。無論是否具有放射性，本文所描述之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1中之化合物之所有同位素變體均意欲涵蓋在本文提供之實施例的範疇內。在一些實施例中，提供式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1中之化合物之類同位素體，例如該等類同位素體為碳-13或氮-15增濃的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1中之化合物。如本文所使用，「氘化」意謂其中至少一個氫(H)已經氘(由D或 ^2H 表示)置換之化合物，亦即，該化合物在至少一個位置增濃氘。應注意，若所描繪之結構與該結構之名稱之間存在不一致，則更多考慮所描繪之結構。

【0063】 如本文所使用，「治療」意謂病症、疾病或病狀或與病症、疾病或病狀相關之一或多種症狀的完全或部分緩解，或減緩或阻止彼等症狀之進一步進展或惡化，或緩解或根除病症、疾病或病狀本身之一或多個病因。在一個實施例中，該病症、病症或病狀為血紅素病變。

【0064】 如本文所使用，「預防」意謂以下之方法：延緩及/或阻止病症、疾病或病狀之完全或部分發作、復發或傳播；防止個體罹患病症、疾病或病狀；或降低個體罹患病症、疾病或病狀之風險。在一個實施例

中，該病症、病症或病狀為血紅素病變。

【0065】 結合式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物之術語「有效量」意謂本文所揭示的能夠治療或預防病症、疾病或病狀或其症狀的量。在一個實施例中，該病症、病症或病狀為血紅素病變。

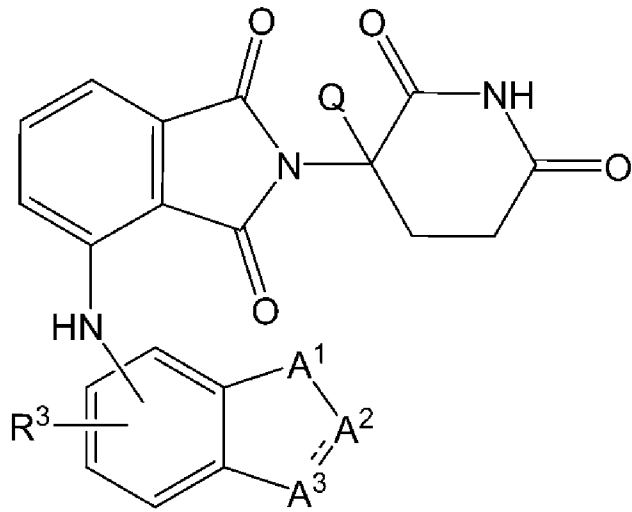
【0066】 術語「個體」或「患者」包括人類。

【0067】 術語「組合」或「以組合」投與包括以混合物形式投與、使用單獨調配物同時投與及按任何次序連續投與。

【0068】 除非另外定義，否則本文所使用之技術及科學術語具有與一般熟習本申請案所屬技術者通常所理解相同的含義。

化合物

【0069】 本文提供具有下式(I)之化合物：



其中：

-----為單鍵或雙鍵；

A¹為NR¹、O、CH(R²)或C(R²)₂；

A²為NR¹、C=O、CH(R²)或C(R²)₂；

A³為NR¹、O、CH(R²)或C(R²)₂；

各R¹獨立地為不存在、H、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經

取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環基、或經取代或未經取代之雜環基烷基；

各 R^2 獨立地為不存在、H、胺、或經取代或未經取代之烷基；

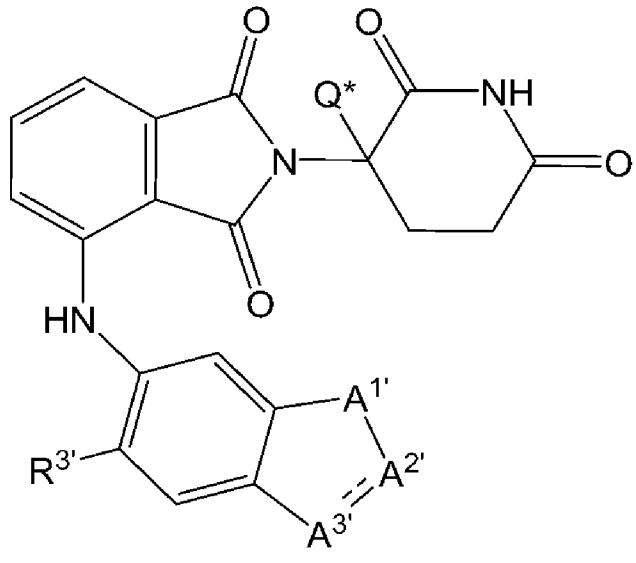
各 R^3 獨立地為H、經取代或未經取代之環烷基、 $-O-R^4$ 、 CH_2-R' 、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環基、或經取代之3,4-二氫-2(1H)-喹啉酮；

R^4 為經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基；

R' 為環烷基；且

Q為H或 CH_3 。

【0070】 本文提供具有下式(I')之式(I)化合物：



(I')

及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及立體異構物，

其中：

-----為單鍵或雙鍵；

A^{1'}為NR^{1'}、O或CH(R^{2'})；

$A^{2'}$ 為 $NR^{1'}$ 、 $C=O$ 、 $CR^{2'}$ 或 $CH(R^{2'})$ ；

$A^{3'}$ 為 $NR^{1'}$ 、 O 、 $CR^{2'}$ 或 $CH(R^{2'})$ ；

各 $R^{1'}$ 獨立地為不存在、 H 、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、或經取代或未經取代之雜環基烷基；

各 $R^{2'}$ 獨立地為 H 、胺、或經取代或未經取代之烷基；

各 $R^{3'}$ 獨立地為 H 、經取代或未經取代之環烷基、 $-O-R^{4'}$ 、 CH_2-R^* 、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、或經取代之 3,4-二氫-2(1H)-喹啉酮；

$R^{4'}$ 為經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基；

R^* 為環烷基；且

Q^* 為 H 或 CH_3 。

【0071】 在某些實施例中， $-----$ 為單鍵。

【0072】 在某些實施例中， $=====$ 為雙鍵。

【0073】 在某些實施例中， $A^{1'}$ 為 NR^1 。在某些實施例中， A^1 為 NR^1 。

【0074】 在某些實施例中， $A^{2'}$ 為 NR^1 。在某些實施例中， A^2 為 NR^1 。

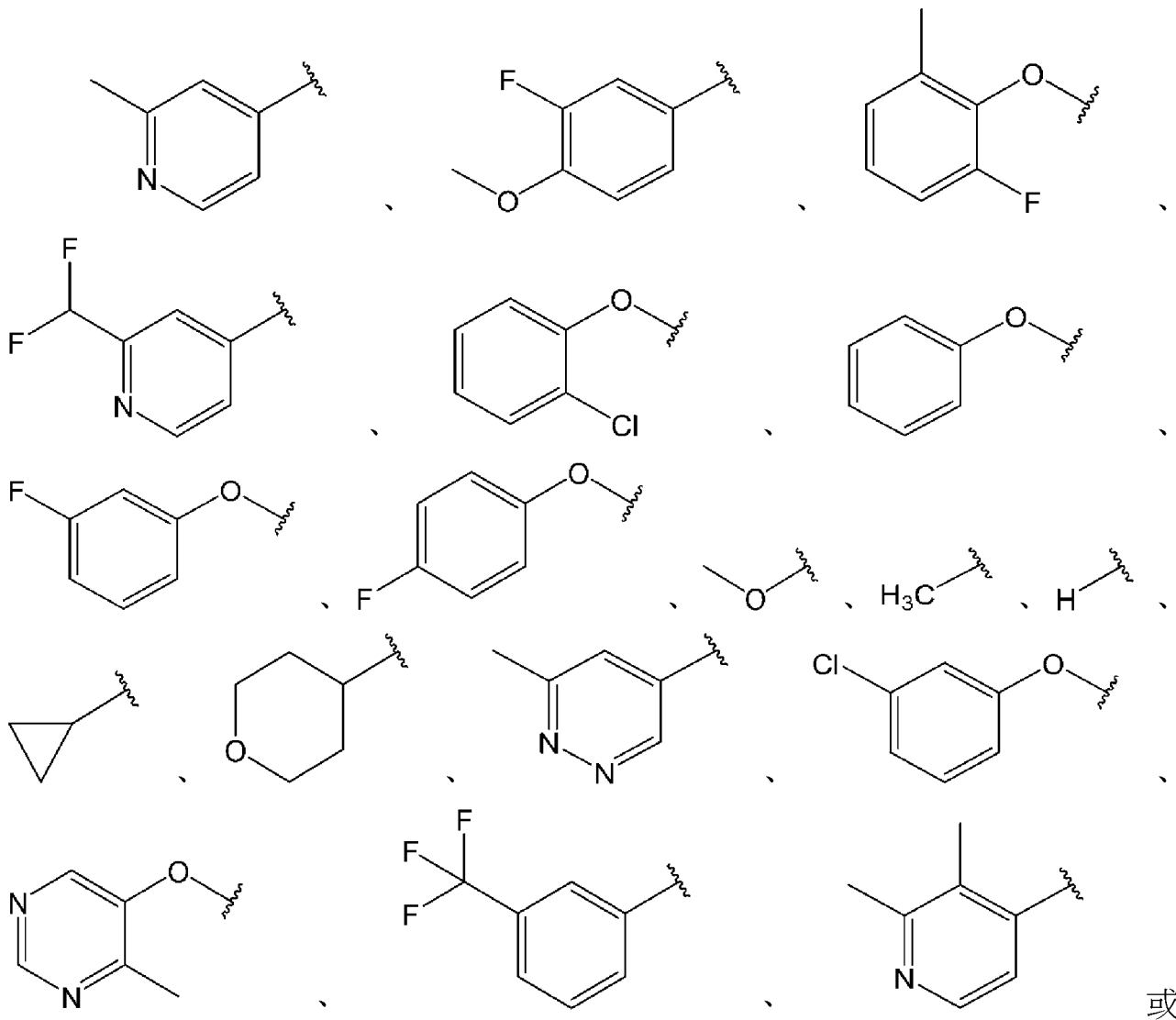
【0075】 在某些實施例中， $A^{3'}$ 為 NR^1 。在某些實施例中， A^3 為 NR^1 。

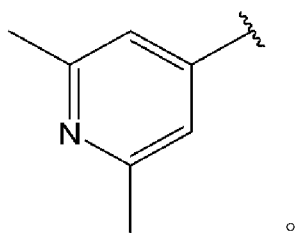
【0076】 在某些實施例中， $R^{1'}$ 為 CH_3 。在某些實施例中， R^1 為 CH_3 。

【0077】 在某些實施例中， $A^{2'}$ 為 $CR^{2'}$ 。在某些實施例中， A^2 為 $CR^{2'}$ 。

表單編號 A0202

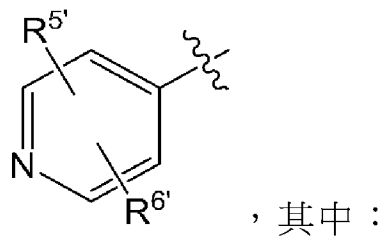
1133106045-0





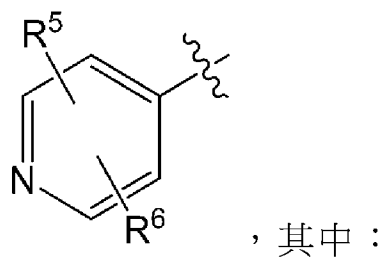
【0082】 在某些實施例中， R^* 為環丙基。在某些實施例中， R' 為環丙基。

【0083】 在某些實施例中， $R^{3'}$ 為：



$R^{5'}$ 為H、經取代或未經取代之烷基、或烷氧基；且
 $R^{6'}$ 為H、鹵素、或經取代或未經取代之烷基。

【0084】 在某些實施例中， R^3 為：

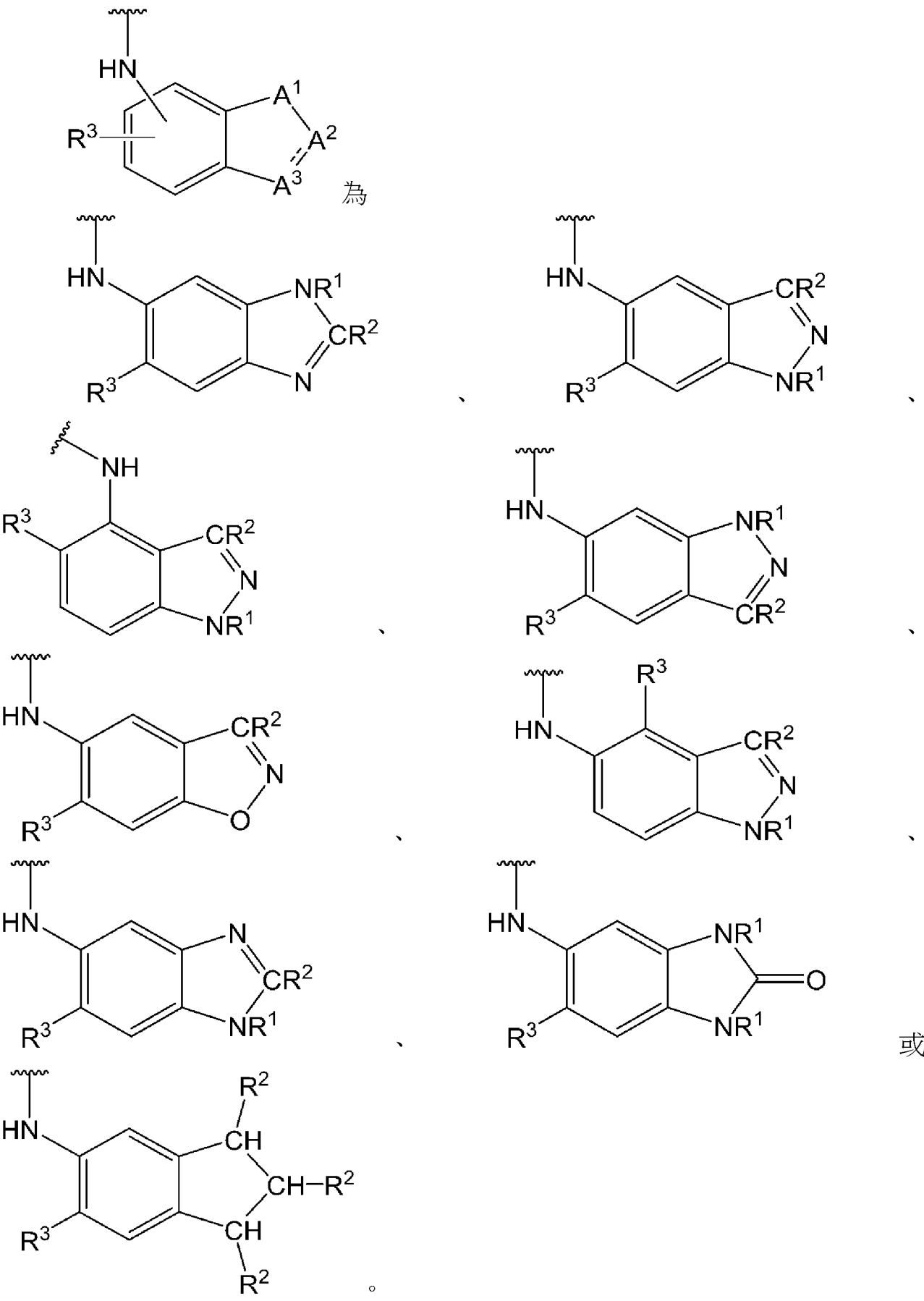


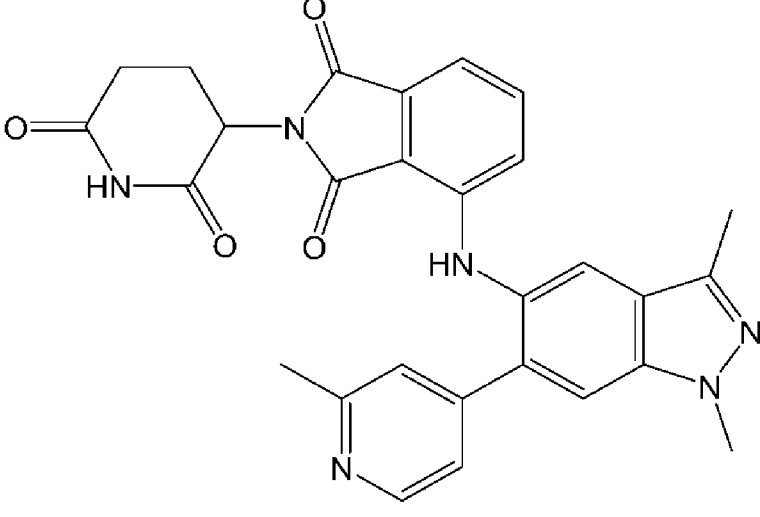
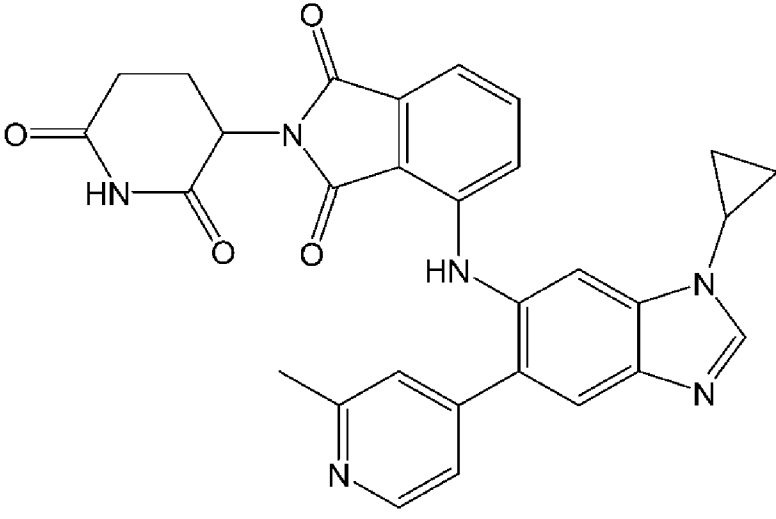
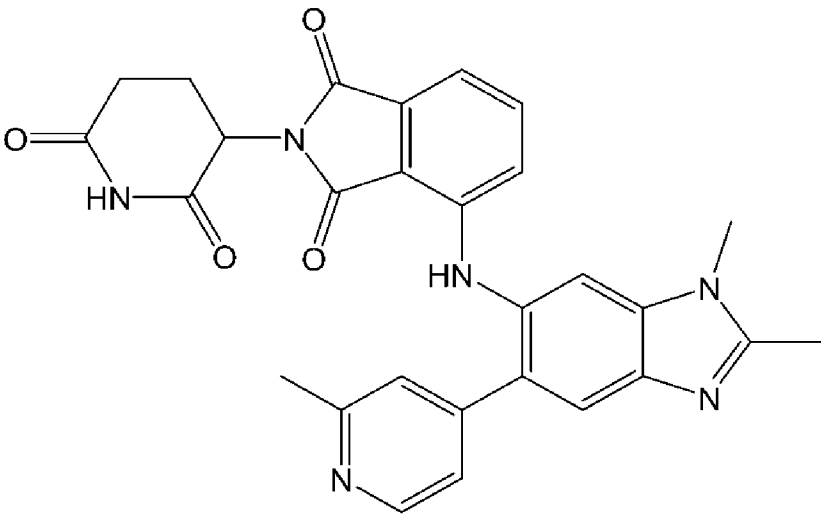
R^5 為H、經取代或未經取代之烷基、或烷氧基；且
 R^6 為H、鹵素、或經取代或未經取代之烷基。

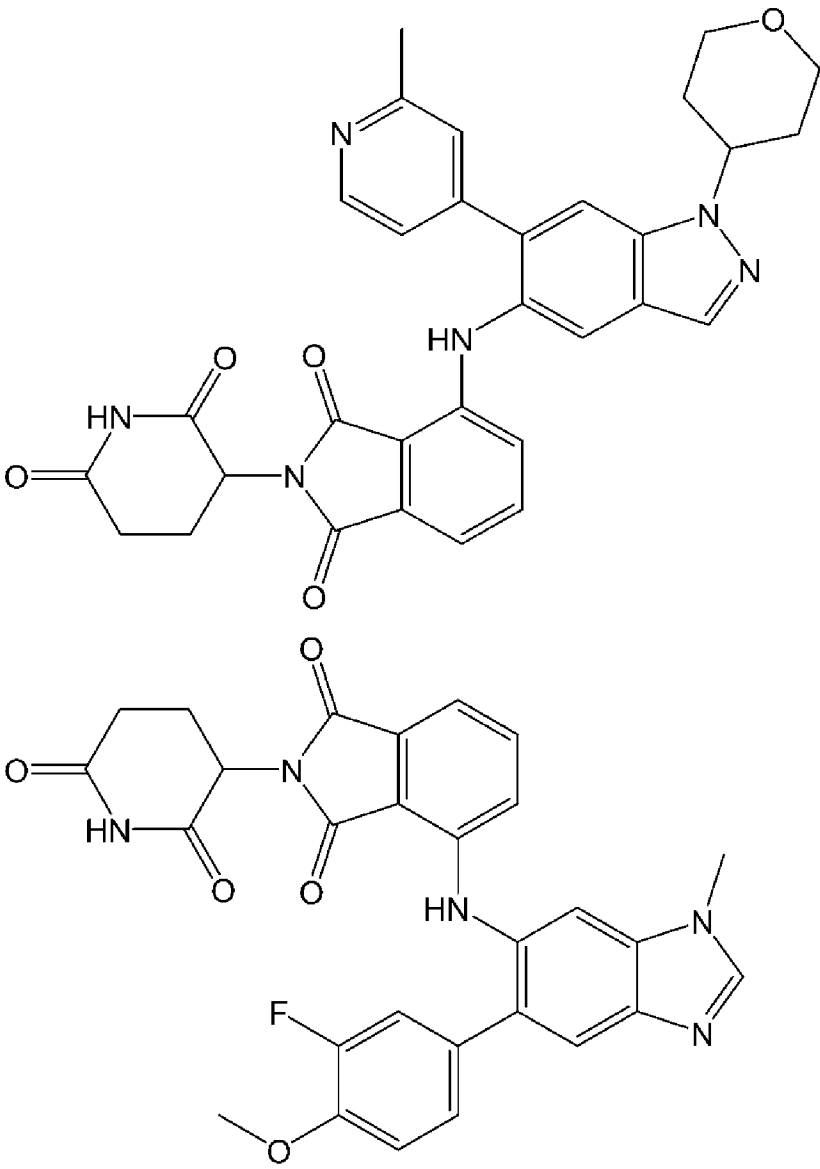
【0085】 在某些實施例中， $R^{5'}$ 為 CH_3 。在某些實施例中， R^5 為 CH_3 。

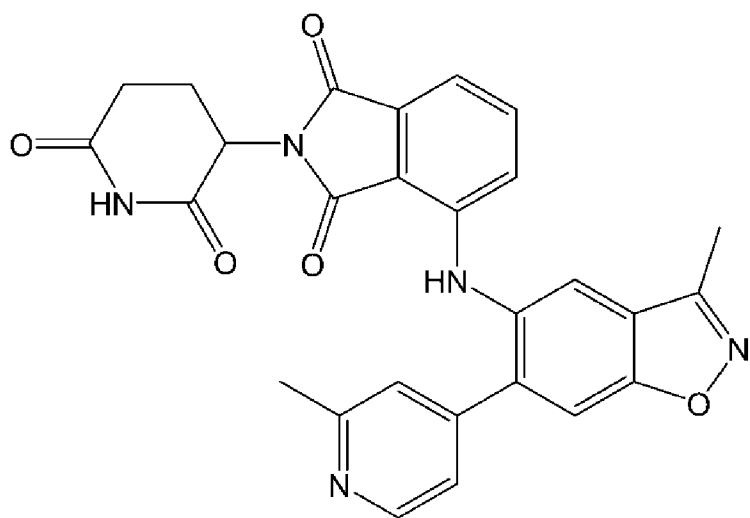
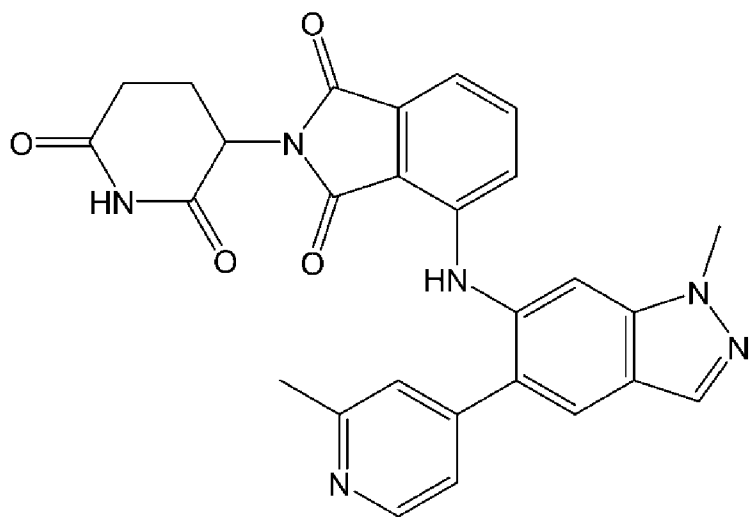
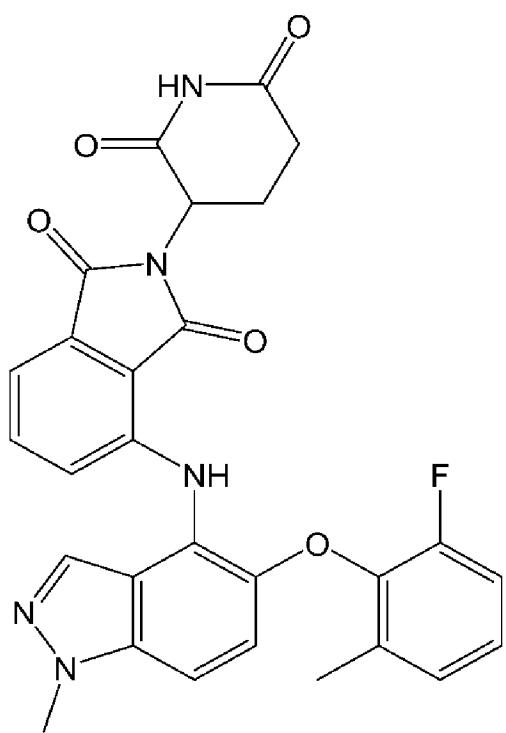
【0086】 在某些實施例中， $R^{6'}$ 為鹵烷基。在某些實施例中， R^6 為鹵烷基。

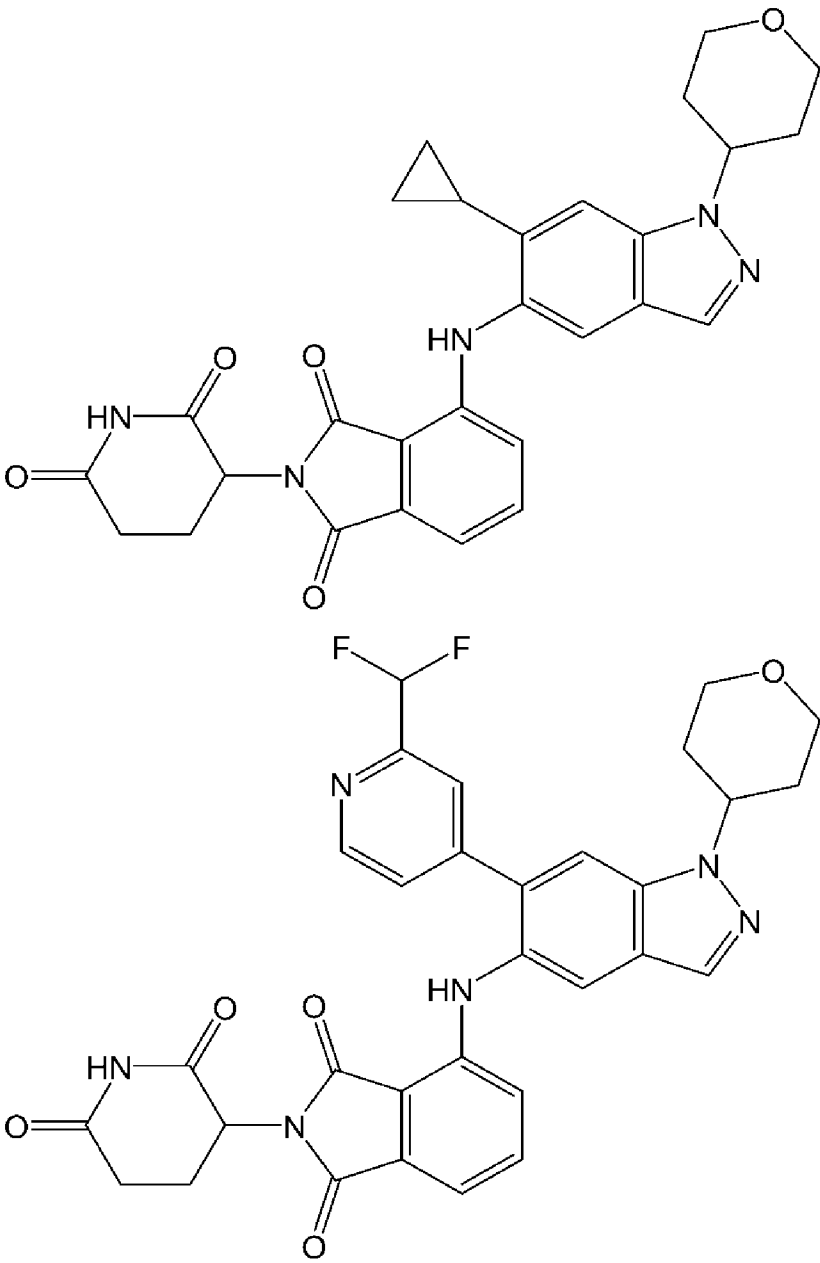
【0087】 在某些實施例中，

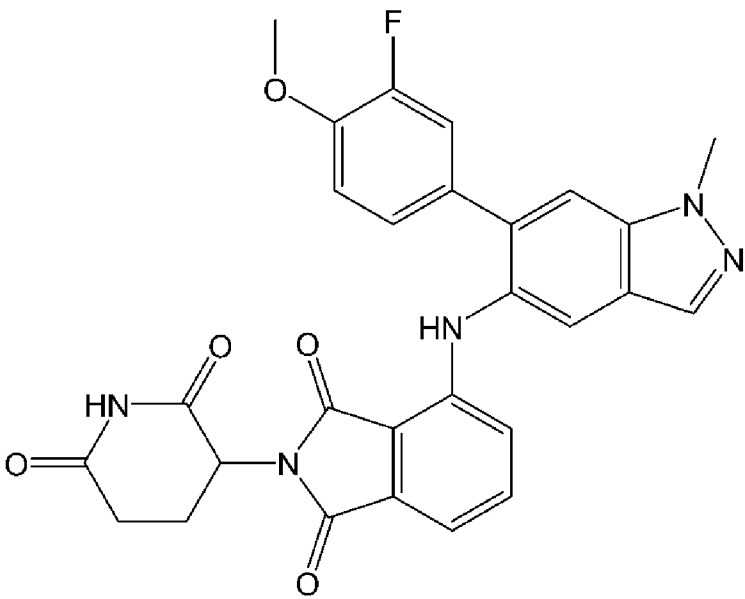
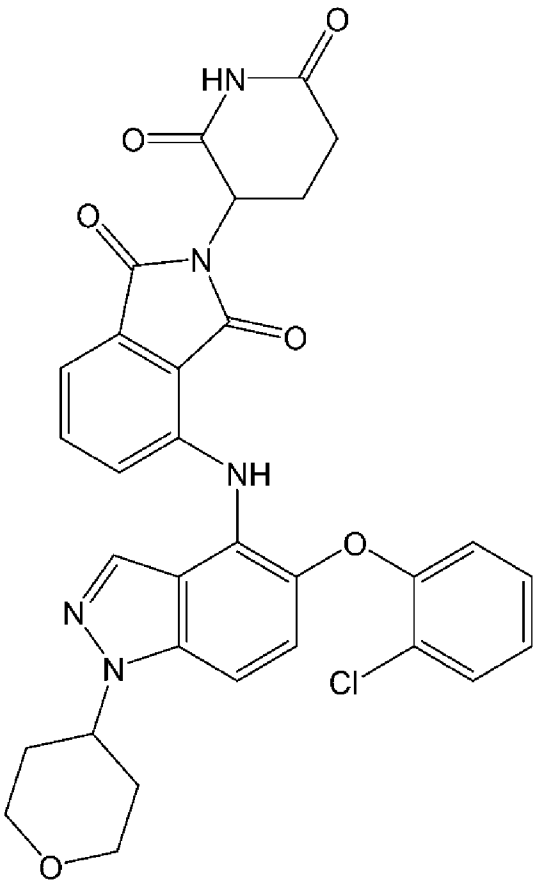


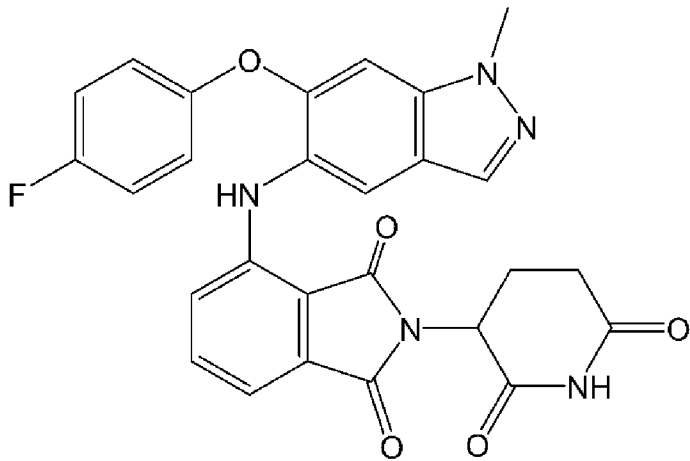
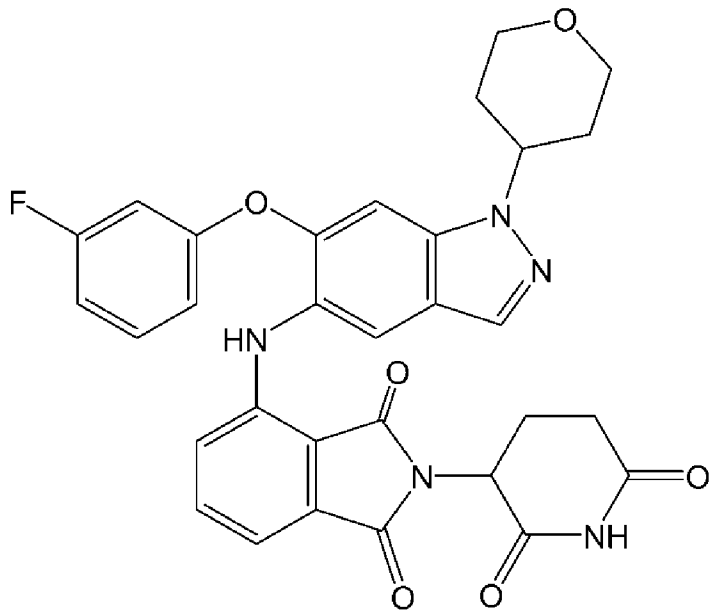
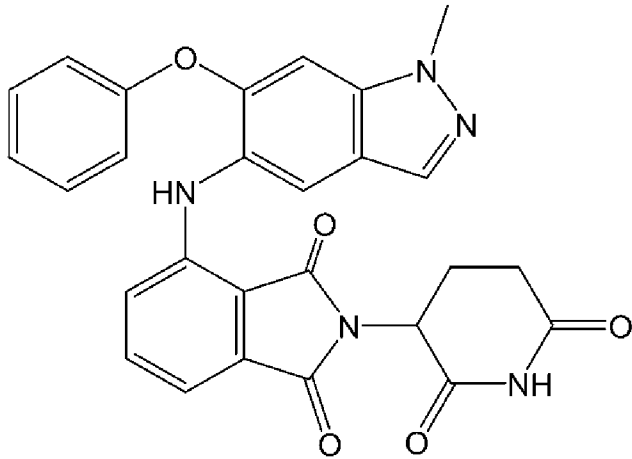


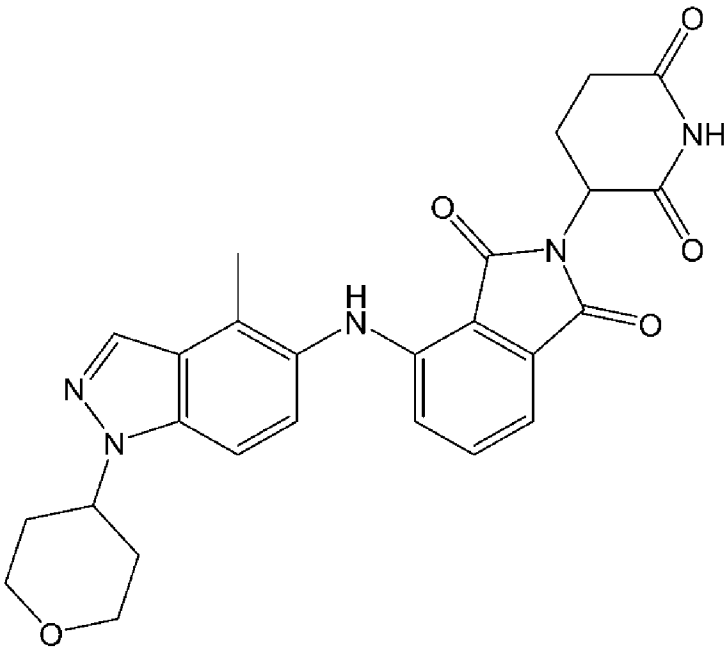
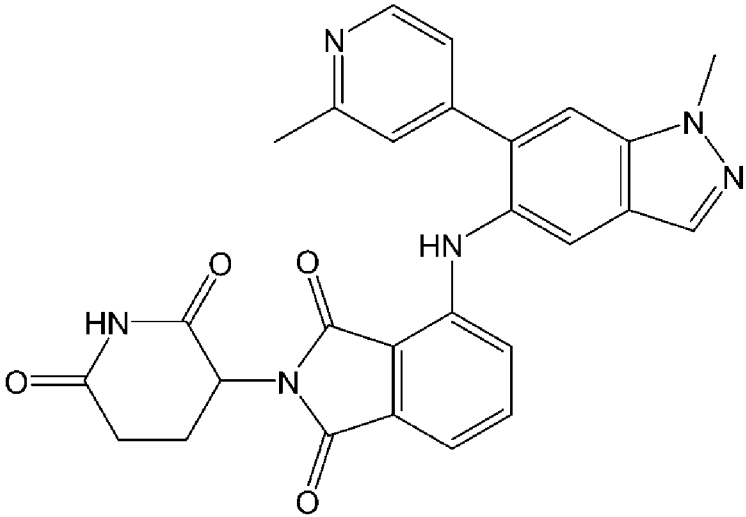
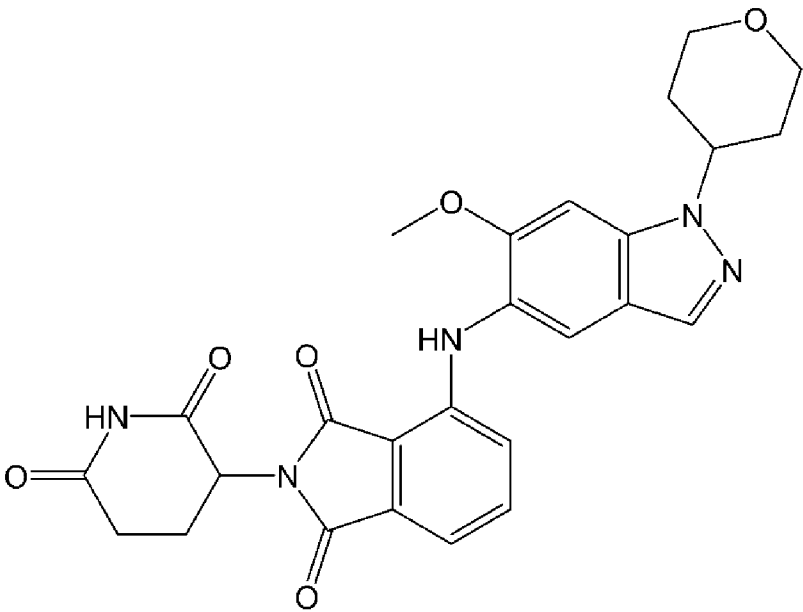


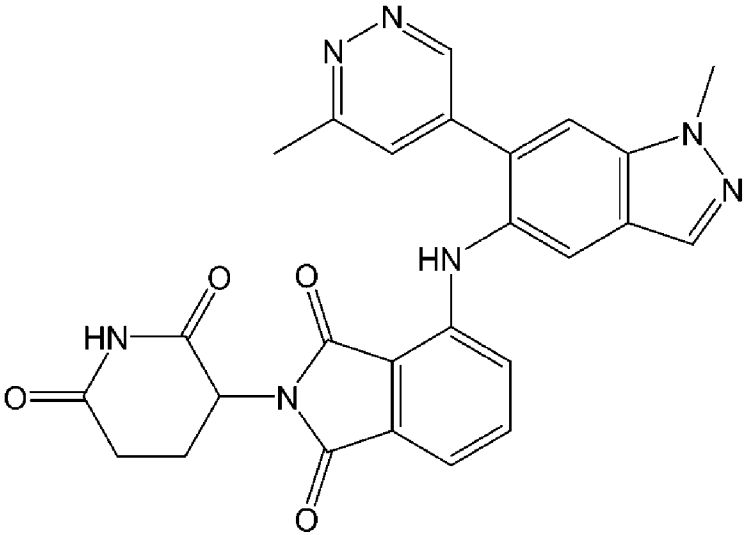
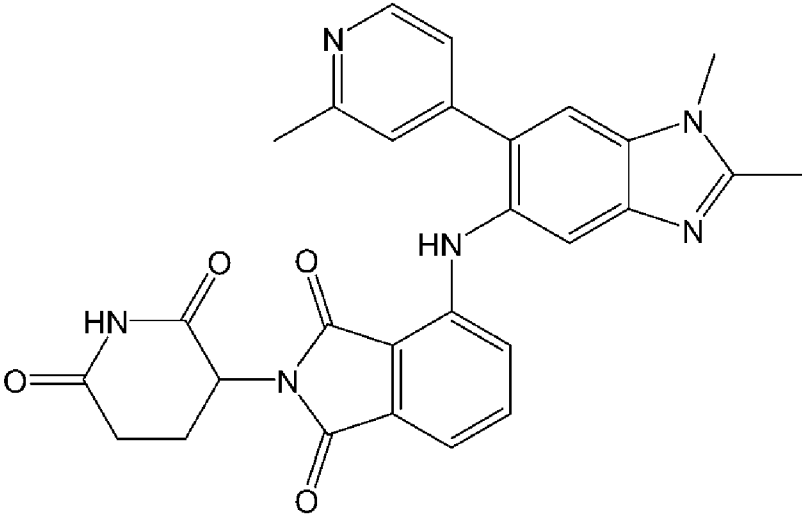
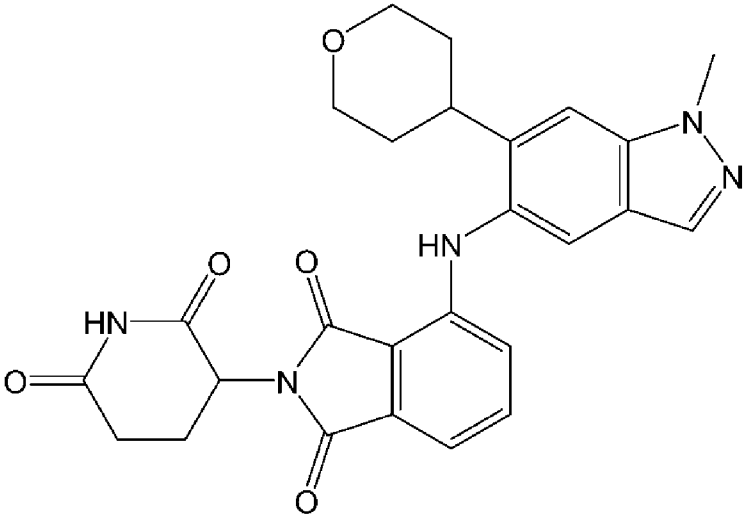


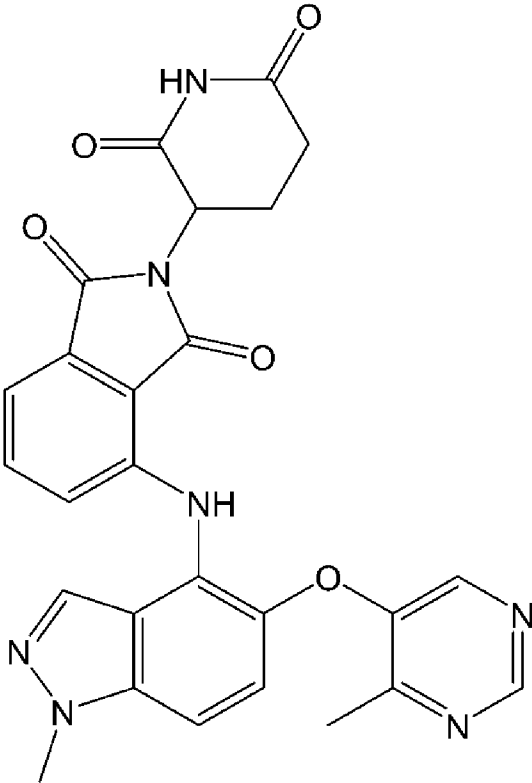
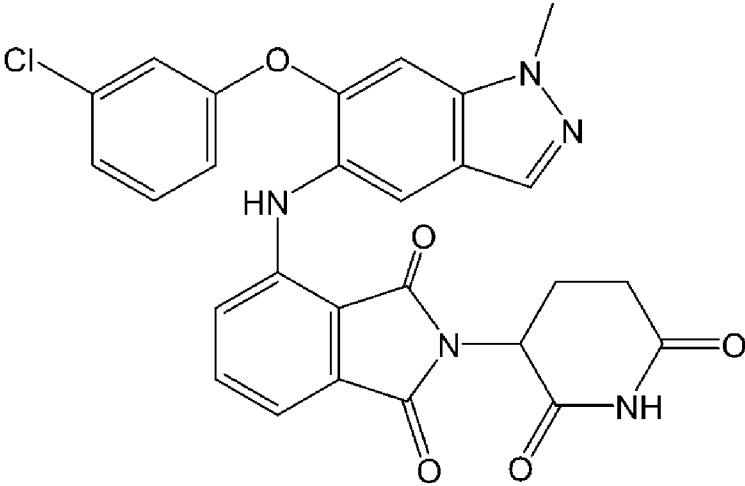


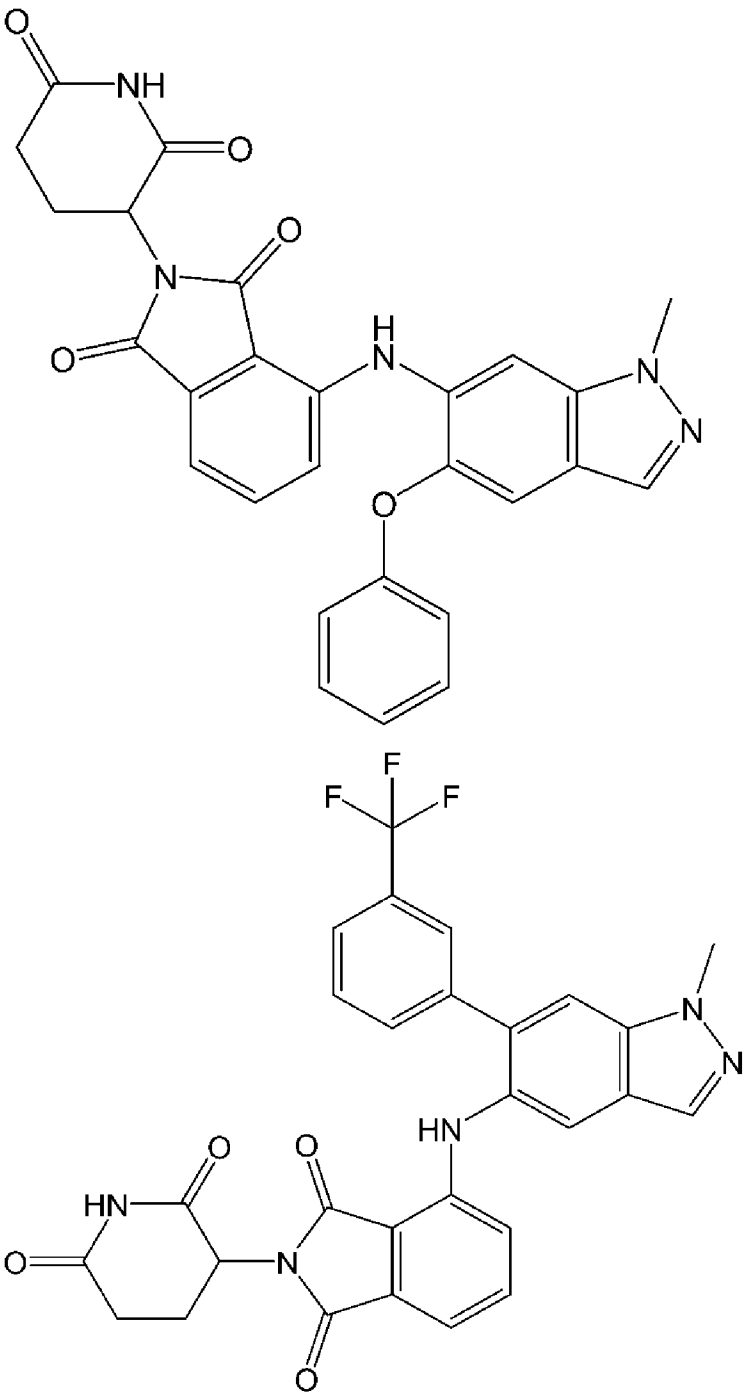


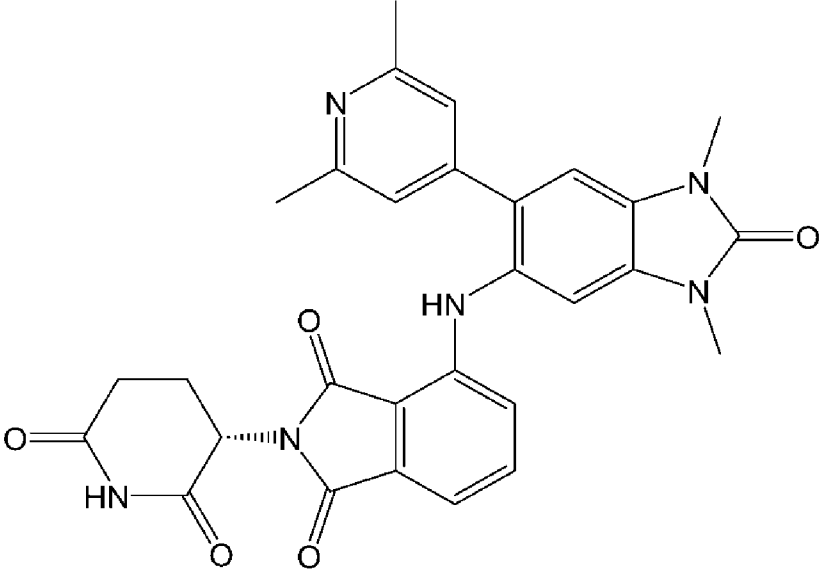
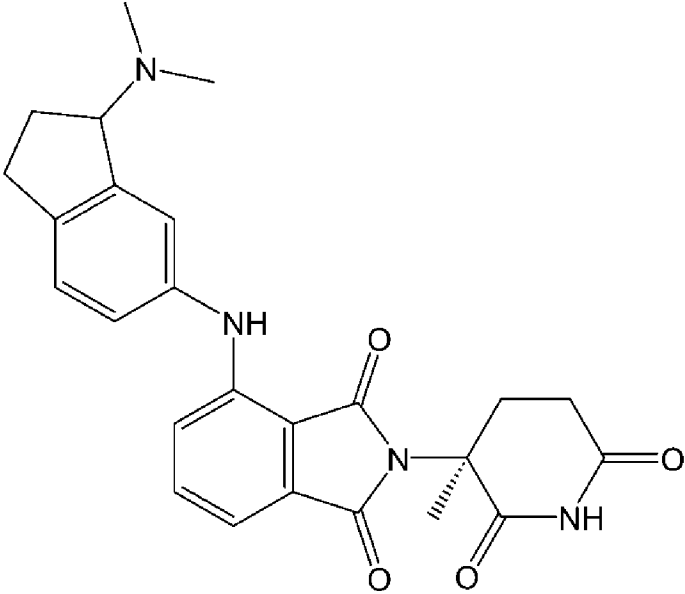
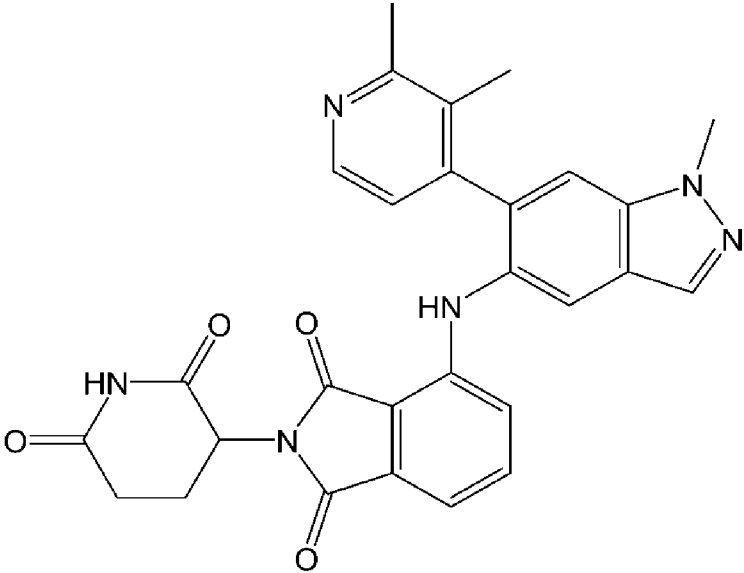


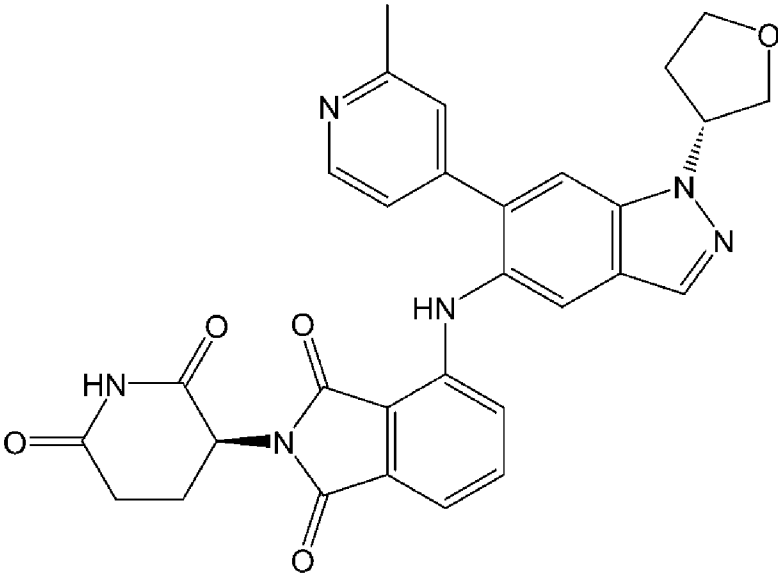
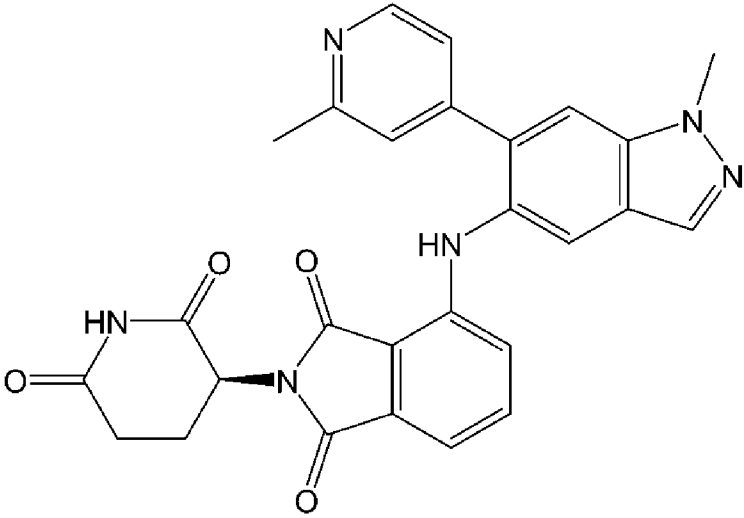
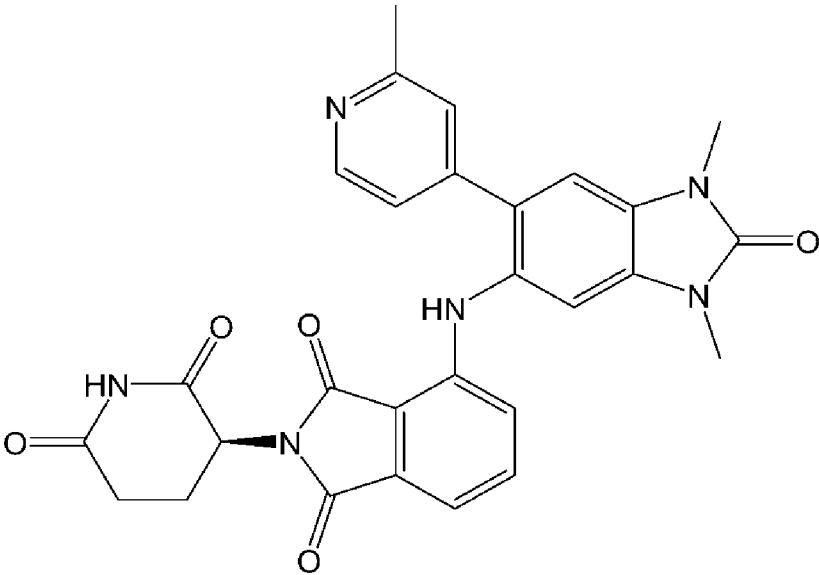


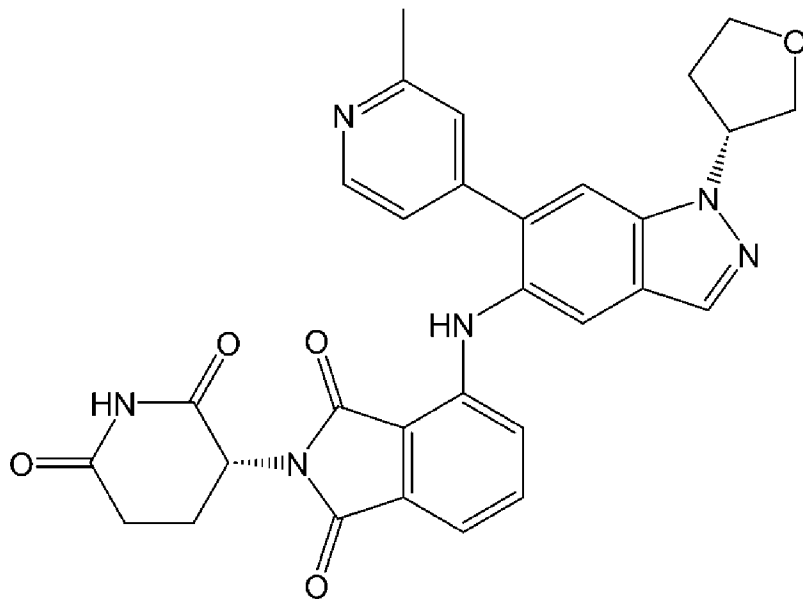






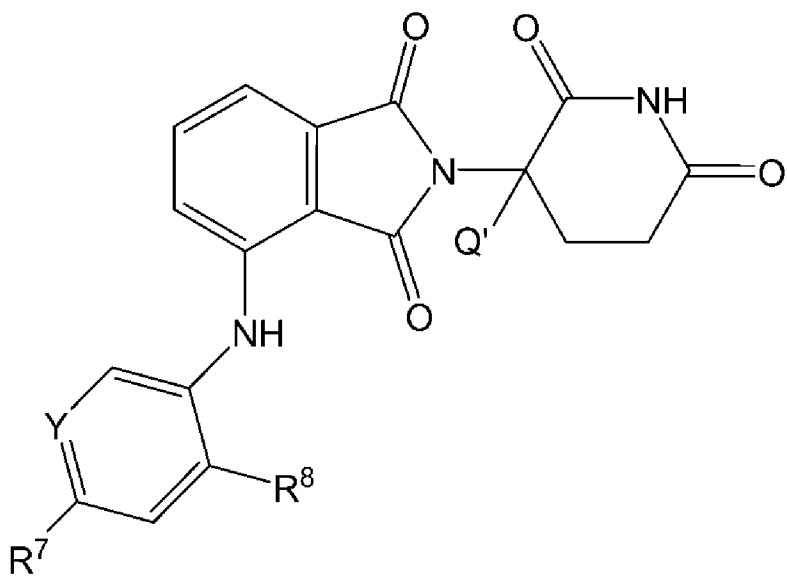






或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體或立體異構物。

【0089】 本文提供具有下式(II)之化合物：



(II)

及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及立體異構物，

其中：

Q'為H或CH₃；

Y為CR¹³、CH或N；

R^7 為 H、O- R^9 、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之烷基，

R^8 為 H、O- R^{10} 、或經取代或未經取代之芳基；

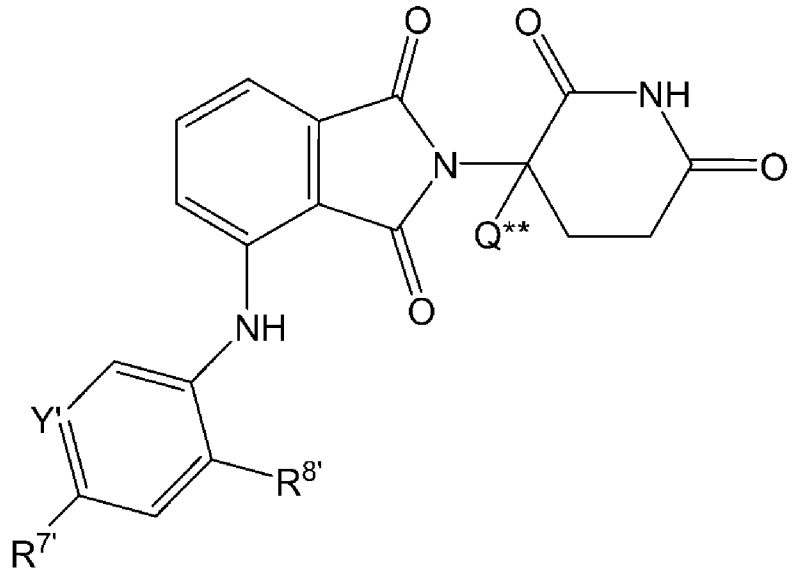
R^9 為經取代或未經取代之烷基、芳基、 $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 或 $CH_2CH_2-R^{11}$ ；

R^{10} 為經取代或未經取代之烷基、或經取代或未經取代之芳基；

R^{11} 為哌啶基；且

R^{13} 為經取代或未經取代之烷基。

【0090】 本文提供具有下式(II')之式(II)化合物：



(II')

及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及立體異構物，

其中：

Q^{**} 為 H 或 CH_3 ；

Y' 為 CH 或 N；

$R^{7'}$ 為 H、O- $R^{9'}$ 、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之

烷基，

$R^{8'}$ 為 H、O- $R^{10'}$ 、或經取代或未經取代之芳基；

$R^{9'}$ 為經取代或未經取代之烷基、芳基、 $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 或 $CH_2CH_2-R^{11'}$ ；

$R^{10'}$ 為經取代或未經取代之烷基、或經取代或未經取代之芳基；且

$R^{11'}$ 為哌啶基。

【0091】 在某些實施例中，Y 為 CH。在某些實施例中，Y' 為 CH。

【0092】 在某些實施例中，Y 為 N。在某些實施例中，Y' 為 N。

【0093】 在某些實施例中， R^7 為 CH_3 。在某些實施例中， $R^{7'}$ 為 CH_3 。

【0094】 在某些實施例中， R^{10} 為 CH_3 。在某些實施例中， $R^{10'}$ 為 CH_3 。

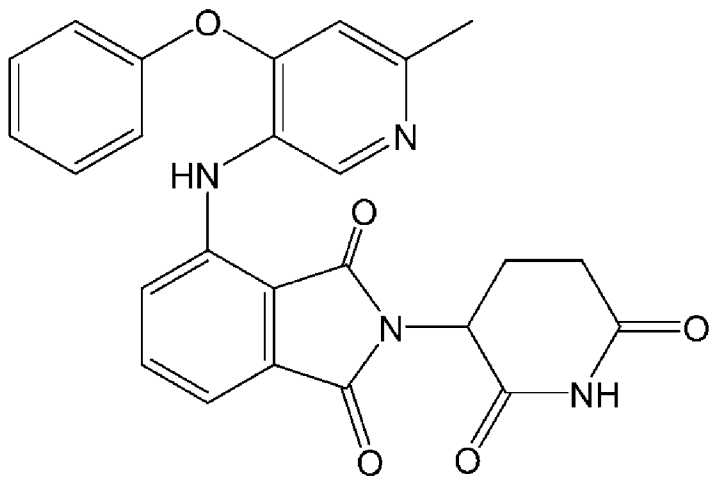
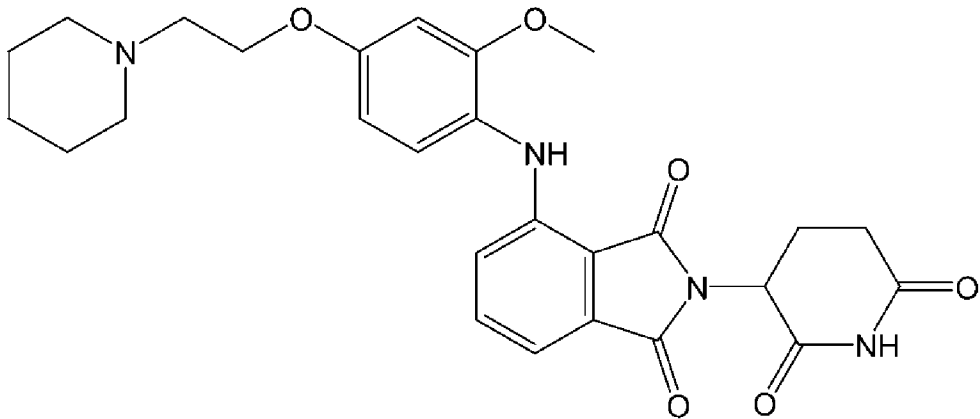
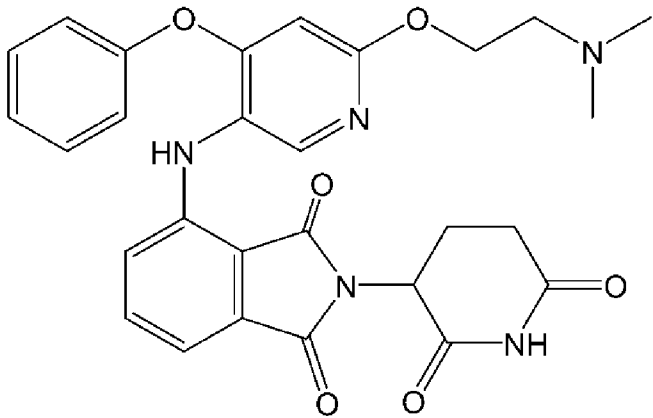
【0095】 在某些實施例中， R^{10} 為芳基。在某些實施例中， $R^{10'}$ 為芳基。

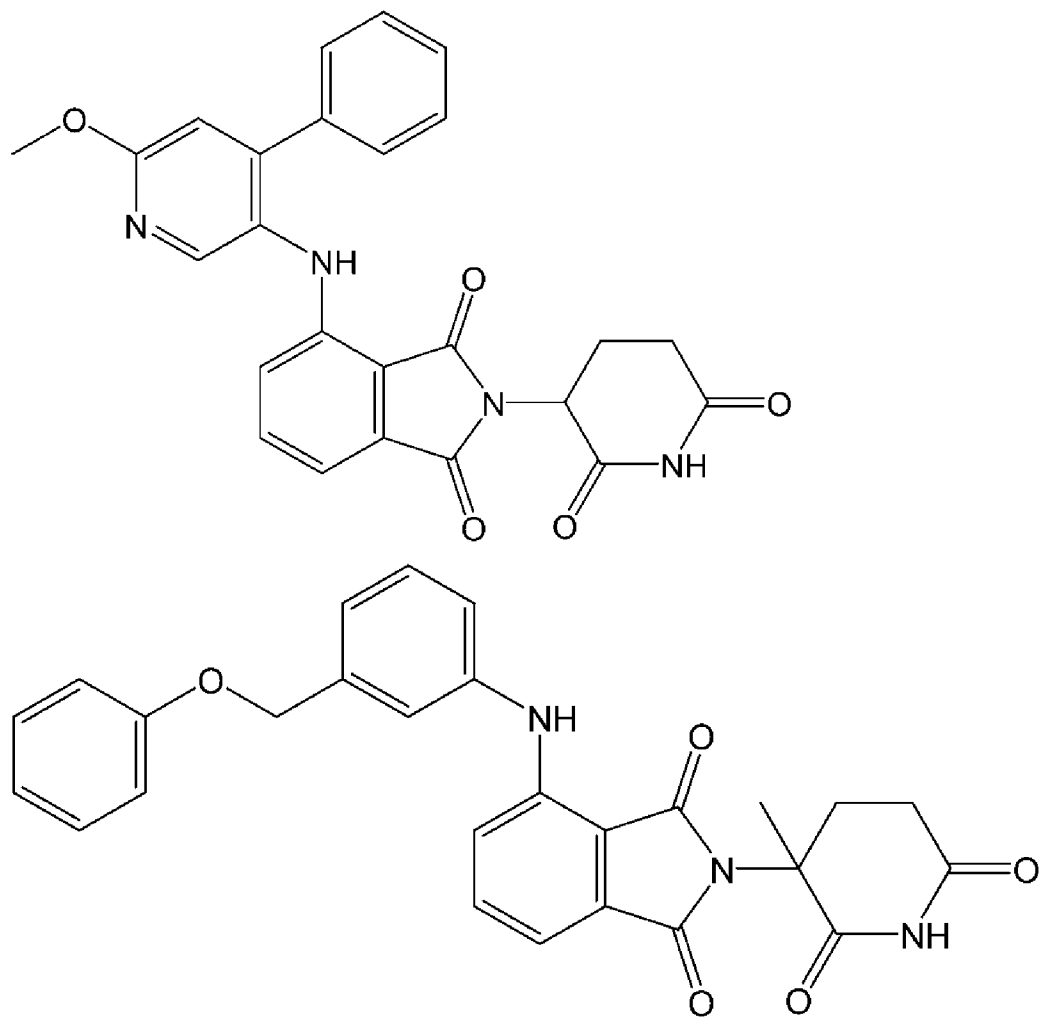
【0096】 在某些實施例中， R^{10} 為苯基。在某些實施例中， $R^{10'}$ 為苯基。

【0097】 在某些實施例中， R^{10} 為經取代之苯基。在某些實施例中， $R^{10'}$ 為經取代之苯基。

【0098】 在某些實施例中， R^{13} 為經芳氧基取代之 C_1-C_6 烷基。

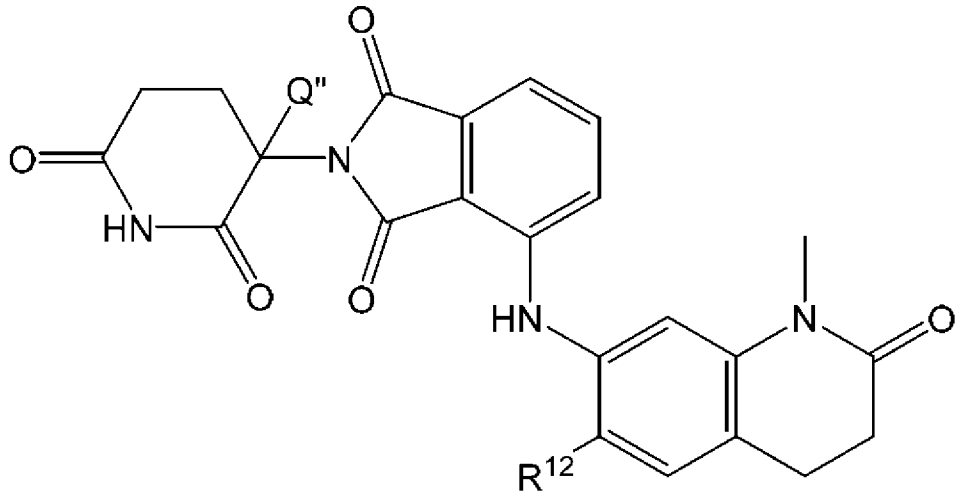
【0099】 本文提供選自以下之式(II)化合物：





或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體或立體異構物。

【0100】 本文提供具有下式(III)之化合物：



(III)

及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及立體異構物，

其中：

Q"為H或CH₃；

R¹²為經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜環基、或經取代或未經取代之C₃-C₆環烷基。

【0101】 在某些實施例中，Q"為H。

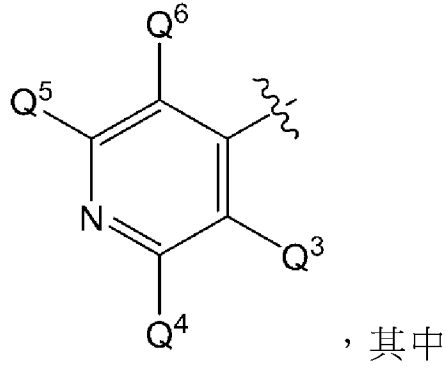
【0102】 在某些實施例中，Q"為CH₃。

【0103】 在某些實施例中，R¹²為CH₃。

【0104】 在某些實施例中，R¹²為環丙基。

【0105】 在某些實施例中，R¹²係選自經取代或未經取代之噻唑、或經取代或未經取代之吡唑。

【0106】 在某些實施例中，R¹²為：



Q³係選自H、Cl或F；

Q⁴係選自H、CH₃或CH(F)₂；

Q⁵係選自H、CH₃或OCH₃；且

Q⁶係選自H或F。

【0107】 在某些實施例中，Q³為F。

【0108】 在某些實施例中，Q⁵為OCH₃。

【0109】 在某些實施例中， Q^5 為 CH_3 。

【0110】 在某些實施例中， Q^3 為H， Q^4 為H， Q^5 為 CH_3 ，且 Q^6 為H。

【0111】 在某些實施例中， Q^3 為H， Q^4 為 $CH(F)_2$ ， Q^5 為H，且 Q^6 為H。

【0112】 在某些實施例中， Q^3 為F， Q^4 為 CH_3 ， Q^5 為H，且 Q^6 為H。

【0113】 在某些實施例中， Q^3 為F， Q^4 為H， Q^5 為 CH_3 ，且 Q^6 為H。

【0114】 在某些實施例中， Q^3 為Cl， Q^4 為 CH_3 ， Q^5 為H，且 Q^6 為H。

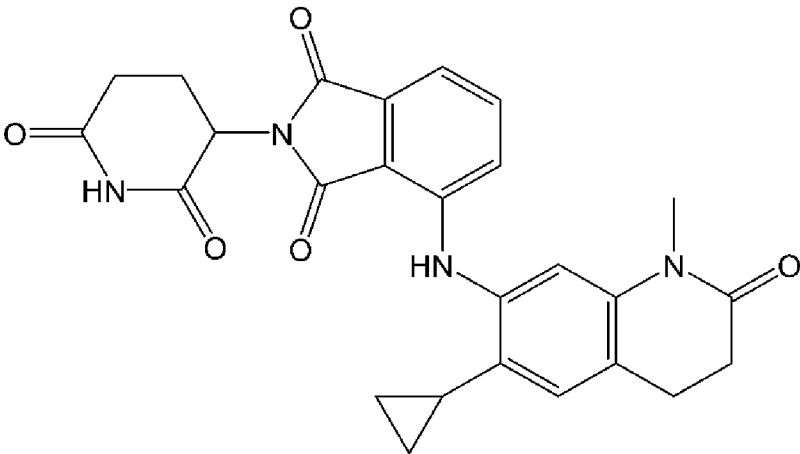
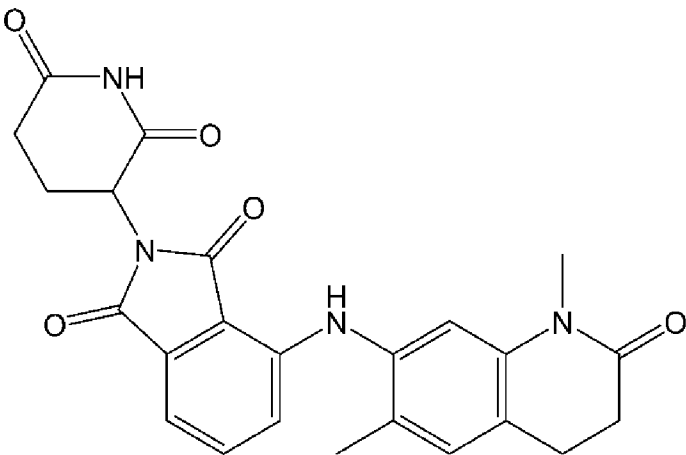
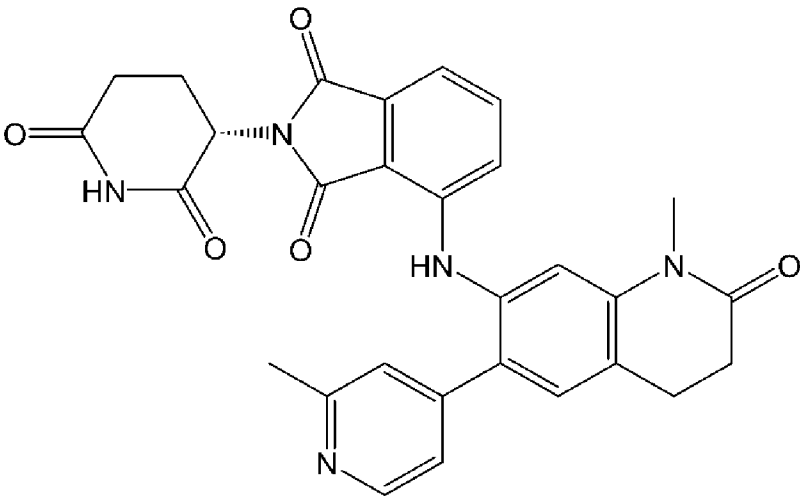
【0115】 在某些實施例中， Q^3 為H， Q^4 為 CH_3 ， Q^5 為 CH_3 ，且 Q^6 為H。

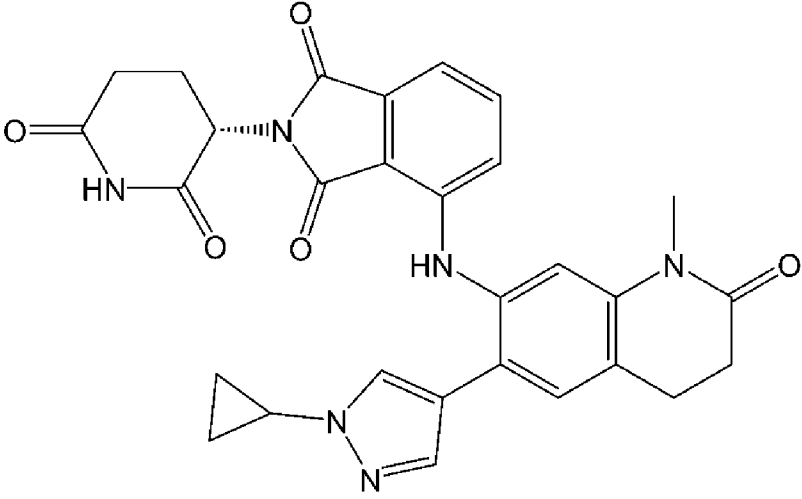
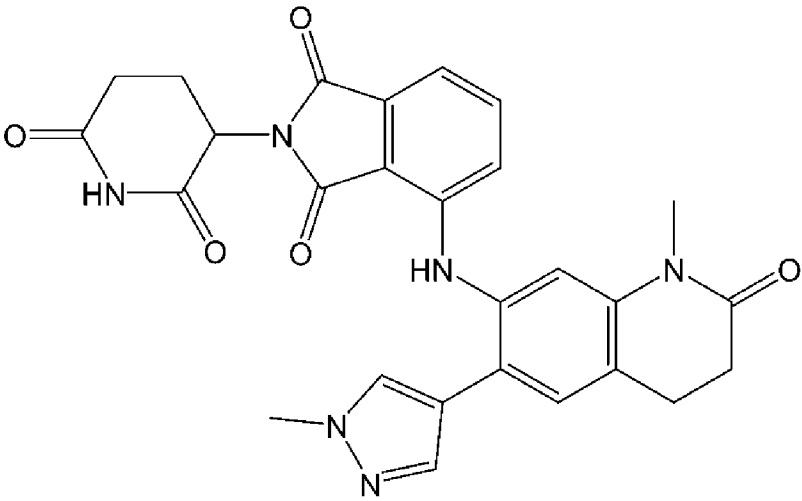
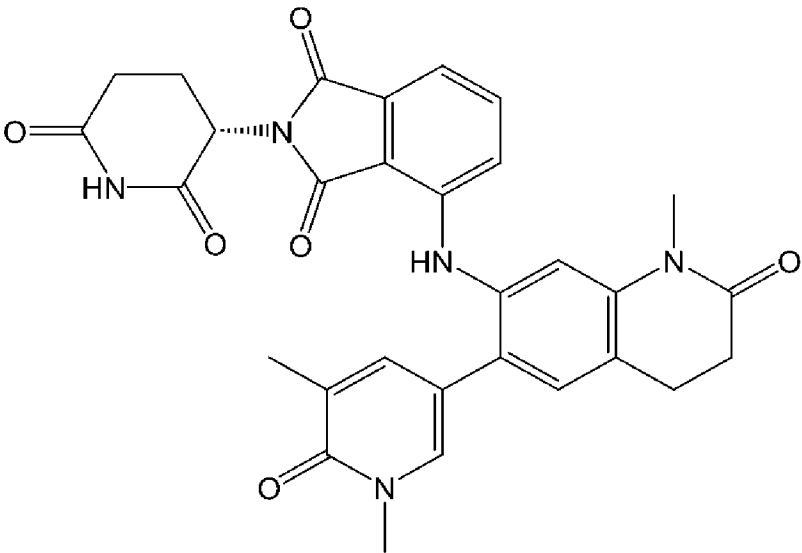
【0116】 在某些實施例中， Q^3 為H， Q^4 為 CH_3 ， Q^5 為 OCH_3 ，且 Q^6 為H。

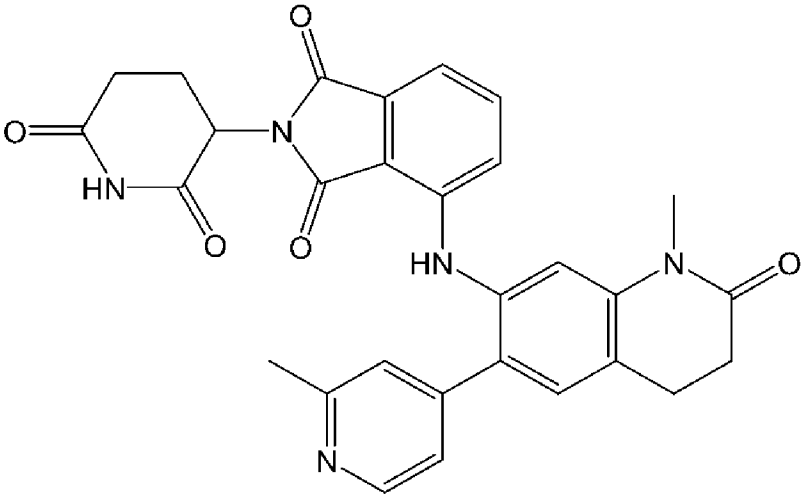
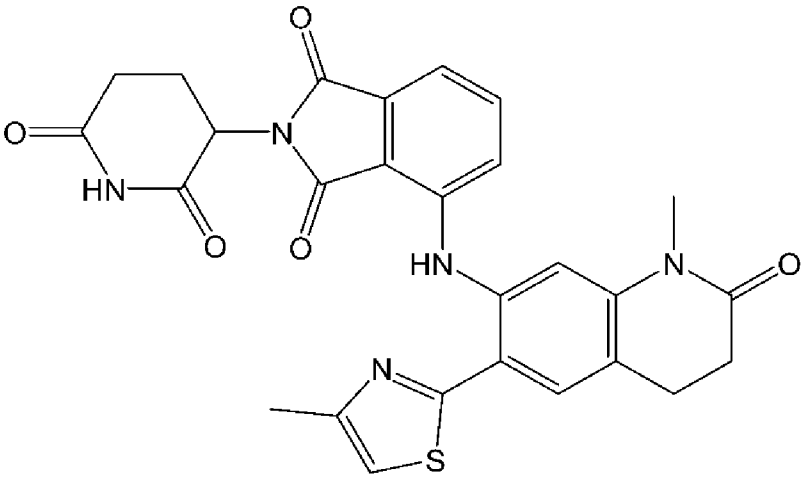
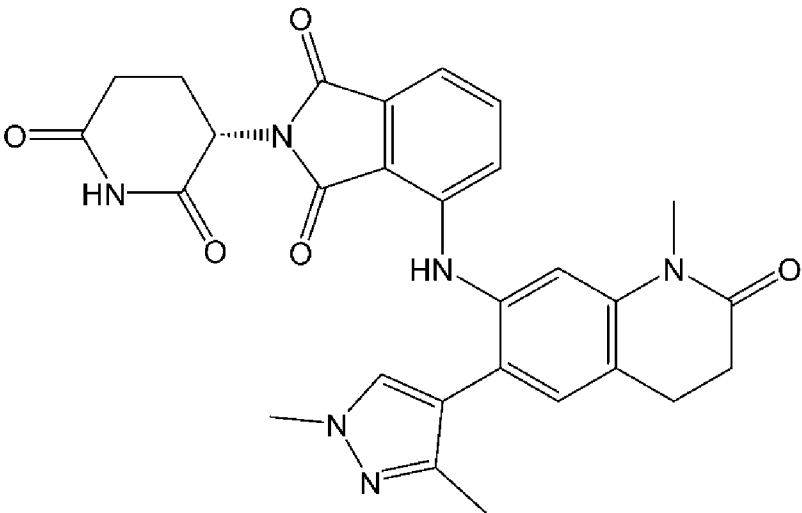
【0117】 在某些實施例中， Q^3 為F， Q^4 為H， Q^5 為 OCH_3 ，且 Q^6 為H。

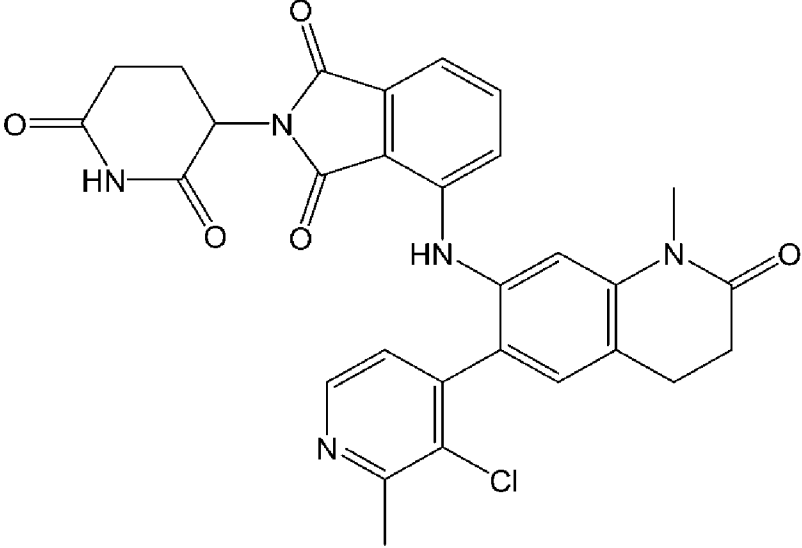
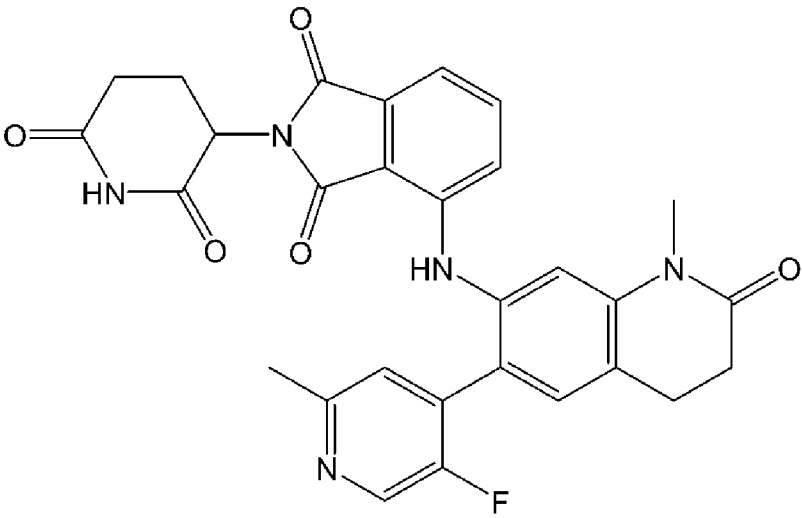
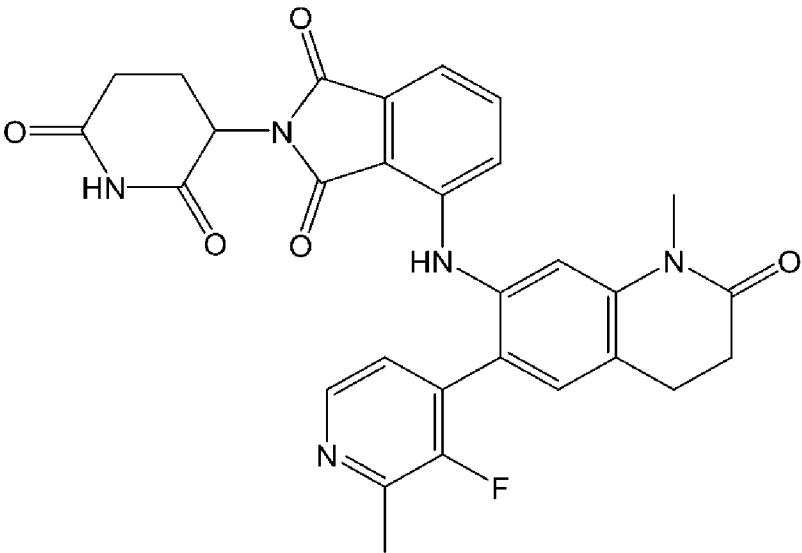
【0118】 在某些實施例中， Q^3 為F， Q^4 為 OCH_3 ， Q^5 為H，且 Q^6 為H。

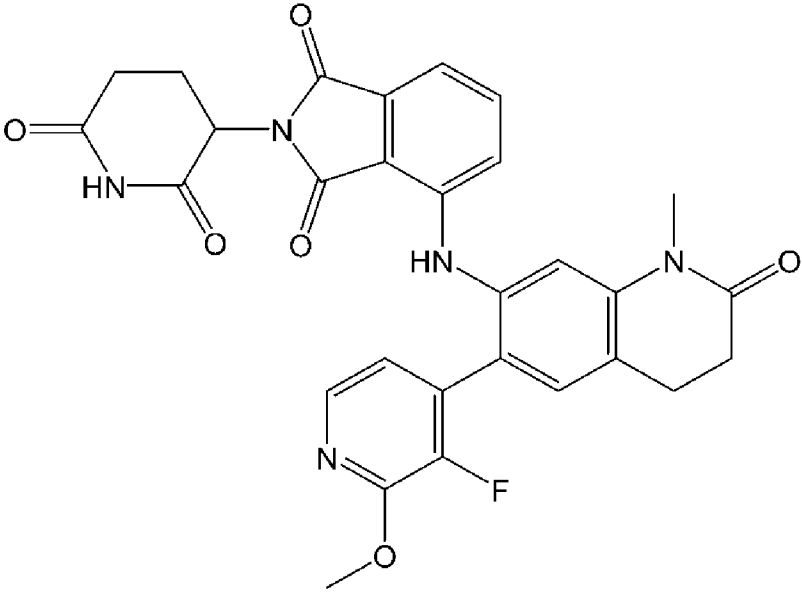
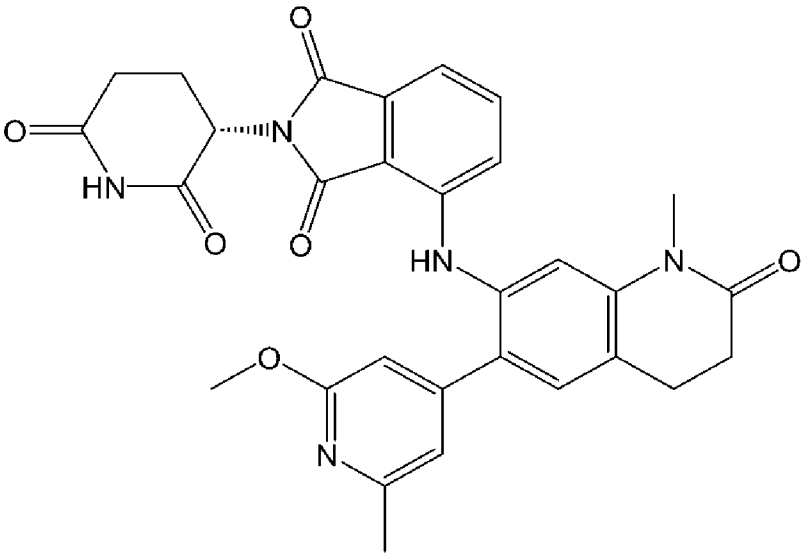
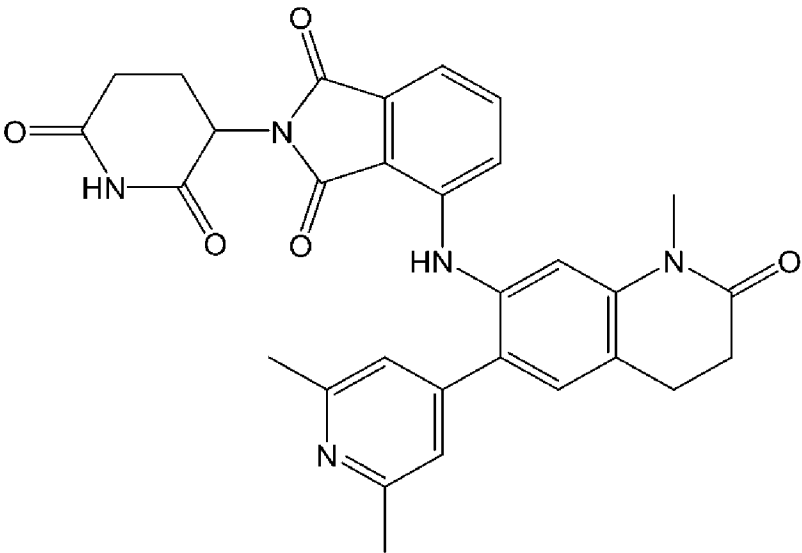
【0119】 本文提供選自以下之式(III)化合物：

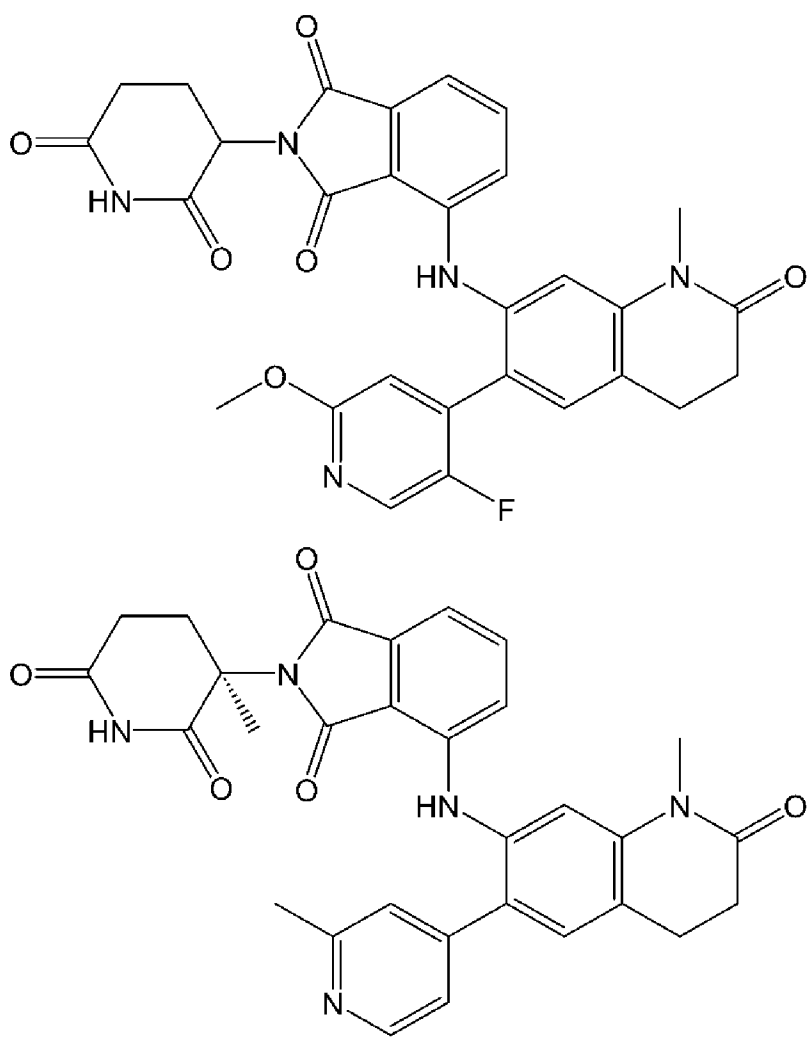












或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體或立體異構物。

在一些實施例中，該化合物係選自：4-((1,2-二甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

4-((1-環丙基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

4-((1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-(四氫-2H-哌

喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((5-(2-氟-6-甲基苯氧基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((3-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)苯并[d]異吡啶-5-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮；

4-((6-(2-(二甲胺基)乙氧基)-4-苯氧基吡啶-3-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶-1,3-二酮；

4-((6-環丙基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶-1,3-二酮；

4-((6-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((2-甲氧基-4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)胺基)異吡啶-1,3-二酮；

4-((5-(2-氯苯氧基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-4-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-苯氧基-1H-吡啶-5-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(3-氟苯氧基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(4-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-甲氧基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((4-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-甲基-4-苯氧基吡啶-3-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

4-((1,2-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(6-甲基噻吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

4-((6-(3-氯苯氧基)-1-甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-5-((4-甲基嘧啶-5-基)氧基)-1H-吡啶-4-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-5-苯氧基-1H-吡啶-6-基)胺

基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

4-((6-(2,3-二甲基吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-甲氧基-4-苯基吡啶-3-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

4-((3-(二甲胺基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)胺基)-2-((S)-3-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

(S)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

4-((1,6-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

4-((6-環丙基-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

(S)-4-((6-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

(S)-4-((6-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

(S)-4-((6-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫

喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(4-甲基噻唑-2-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

(S)-4-((6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

(S)-4-((1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

(S)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-((S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-((R)-四氫呋喃-3-基)-1H-吲唑-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(3-氟-2-甲基吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(5-氟-2-甲基吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

4-((6-(3-氯-2-甲基吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

4-((6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

(S)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(3-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-((R)-四氫呋喃-3-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

(R)-2-(3-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(3-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((3-(苯氧基甲基)苯基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【0120】 在某些實施例中，該化合物為4-((1,2-二甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【0121】 在某些實施例中，該化合物為4-((1-環丙基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【0122】 在某些實施例中，該化合物為4-((1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【0123】 在某些實施例中，該化合物為2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【0124】 在某些實施例中，該化合物為2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【0125】 在某些實施例中，該化合物為2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((5-(2-氟-6-甲基苯氧基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮。

【0126】 在某些實施例中，該化合物為2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【0127】 在某些實施例中，該化合物為2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((3-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)苯并[d]異噁唑-5-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮。

【0128】 在某些實施例中，該化合物為4-((6-(2-(二甲胺基)乙氧基)-4-苯氧基吡啶-3-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【0129】 在某些實施例中，該化合物為4-((6-環丙基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶-1,3-二

酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【0130】 在某些實施例中，該化合物為4-((6-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【0131】 在某些實施例中，該化合物為2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((2-甲氧基-4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)胺基)異吡啶-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【0132】 在某些實施例中，該化合物為4-((5-(2-氯苯氧基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-4-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【0133】 在某些實施例中，該化合物為4-((5-(2-氯苯氧基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-4-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【0134】 在某些實施例中，該化合物為(S)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮。

【0135】 在某些實施例中，該化合物為2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構

物。

【0136】 在某些實施例中，該化合物為2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮。

【0137】 在一些實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含有效量的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)、表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體或立體異構物以及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或媒劑。

【0138】 式(I)、式(I')、式(II)、式(II')及式(III)之代表性化合物闡述於表1中。

使用方法

【0139】 在一些實施例中，本發明提供誘導細胞中之HbF表現的方法，其包含使細胞與式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)、表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體或立體異構物接觸。

【0140】 在一些實施例中，本發明提供降低細胞中之WIZ表現的方法，其包含使細胞與式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)、表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體或立體異構物接觸。

【0141】 在一些實施例中，本發明提供降低細胞中之ZBTB7A表現的方法，其包含使細胞與式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)、表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體或立體異構物接觸。

【0142】 在一些實施例中，本發明提供誘導細胞中之HbF表現、及/或降低細胞中之ZBTB7A表現、及/或降低細胞中之WIZ表現的方法，其包含使細胞與式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)、表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體或立體異構物接觸。

【0143】 在一些實施例中，本發明提供治療血紅素病變之方法，其包含向有需要之個體投與式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)、表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體或立體異構物。

【0144】 在一些實施例中，本發明提供式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)、表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體或立體異構物的用途，其用於治療血紅素病變。

【0145】 在某些實施例中，該血紅素病變為貧血。在某些實施例中，該血紅素病變為鎌狀細胞疾病。在某些實施例中，該血紅素病變為地中海型貧血。在某些實施例中，該血紅素病變為 α -地中海型貧血。在某些實施例中，該血紅素病變為 β -地中海型貧血。

【0146】 在某些實施例中，本文提供醫藥組合物，其包含有效量的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體或立體異構物以及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或媒劑。

【0147】 在某些實施例中，本文提供誘導細胞中之HbF表現的方法，其包含使細胞與式(I)、式(I')、式(II)、式、式(III)或表1之化合物接觸。

【0148】 在某些實施例中，本文提供降低細胞中之WIZ表現(亦即

G9a/GLP組蛋白甲基轉移酶調節因子)的方法，其包含使細胞與式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物接觸。

【0149】 在某些實施例中，本文提供降低細胞中之ZBTB7A表現的方法，其包含使細胞與式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物接觸。

【0150】 在某些實施例中，本文提供治療血紅素病變之方法，其中該方法包含向有需要之個體投與式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物，或式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物之醫藥組合物。

【0151】 在某些實施例中，該血紅素病變為貧血。

【0152】 在某些實施例中，該血紅素病變為鎌狀細胞疾病。

【0153】 在某些實施例中，該血紅素病變為鎌狀細胞貧血。

【0154】 在某些實施例中，該血紅素病變為地中海型貧血。

【0155】 在某些實施例中，該血紅素病變為 α -地中海型貧血。

【0156】 在某些實施例中，該血紅素病變為 β -地中海型貧血。

【0157】 在某些實施例中，本文提供治療血紅素病變之方法，其包含向有需要之個體投與式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物或式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物之醫藥組合物與第二活性劑及/或療法的組合。在某些實施例中，該第二活性劑為羅特西普(luspatercept)。在某些實施例中，該第二活性劑為沃西洛特(voxelotor)。在某些實施例中，該第二活性劑為克立唑單抗-tmca(crizanlizumab-tmca)。在某些實施例中，該第二活性劑為羥基脲。在某些實施例中，該第二活性劑為L-麩醯胺酸。在某些實施例中，該第二活性

劑為依塔匹伐(etavopivat)。在某些實施例中，該第二活性劑為米他匹伐(mitapivat)。在某些實施例中，該第二活性劑為奧斯洛特(osivelotor)。在某些實施例中，該第二活性劑為因克拉單抗(inclacumab)。在某些實施例中，該第二療法為輸血。在某些實施例中，該第二療法為幹細胞移植。在某些實施例中，該第二療法為骨髓移植。在某些實施例中，該第二療法為基因療法。在某些實施例中，該基因療法為CRISPR療法。在某些實施例中，該血紅素病變為貧血。在某些實施例中，該血紅素病變為鐮狀細胞疾病。在某些實施例中，該血紅素病變為地中海型貧血。在某些實施例中，該血紅素病變為 α -地中海型貧血。在某些實施例中，該血紅素病變為 β -地中海型貧血。

【0158】 式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物具有作為治療、預防或改善血紅素病變之藥物的效用。本文所提供之化合物具有用於治療或預防本文所揭示之所有疾病、病症或病狀的效用。

【0159】 在一個態樣中，本文提供一種治療由血紅素病變引起之疾病的方法。在某些實施例中，本文所描述之化合物用於人類醫學療法，尤其用於治療血紅素病變。

【0160】 在一個態樣中，本文提供一種治療由血紅素病變引起之疾病的方法。在某些實施例中，本文所描述之化合物用於人類醫學療法，尤其用於治療血紅素病變。在某些實施例中，該方法包括向患有由血紅素病變引起之疾病的個體投與治療有效量的所描述化合物。

【0161】 在一個實施例中，本文提供一種治療或預防血紅素病變之方法，該方法包含向個體投與有效量的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體

或立體異構物。在某些實施例中，該血紅素病變為貧血。在某些實施例中，該血紅素病變為鐮狀細胞疾病。在某些實施例中，該血紅素病變為鐮狀細胞貧血。

【0162】 在另一態樣中，亦提供一種預防由血紅素病變引起之疾病的方法。在某些實施例中，式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體或立體異構物用於人類醫學療法，尤其用於預防血紅素病變。在某些實施例中，該方法包括向個體投與治療有效量的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體或立體異構物，以預防由血紅素病變引起之疾病。

第二活性劑及療法

【0163】 在一個實施例中，用於本文所提供之方法中的第二活性劑係選自由以下組成之群：羅特西普、沃西洛特、克立唑單抗-tmca、羥基脲、L-麩醯胺酸、依塔匹伐、米他匹伐、奧斯洛特及因克拉單抗。

【0164】 在一個實施例中，用於本文所提供之方法中的第二療法係選自由以下組成之群：輸血、幹細胞及/或骨髓移植、及/或基因療法。在某些實施例中，該基因療法為CRISPR療法。

治療及/或預防方法

【0165】 在一個實施例中，本文提供一種治療血紅素病變之方法，其包含向患者投與治療有效量的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物、或其鏡像異構物、鏡像異構物混合物、互變異構物、類同位素體或醫藥學上可接受之鹽與第二活性劑的組合，其中該第二活性劑係選自由以下組成之群：羅特西普、沃西洛特、克立唑單抗-tmca、羥基

脲、L-麩醯胺酸、依塔匹伐、米他匹伐、奧斯洛特及因克拉單抗。

【0166】 在一個實施例中，本文提供一種治療血紅素病變之方法，其包含向患者投與治療有效量的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物、或其鏡像異構物、鏡像異構物混合物、互變異構物、類同位素體或醫藥學上可接受之鹽與第二療法的組合，其中該第二療法係選自由以下組成之群：輸血、幹細胞及/或骨髓移植、及/或基因療法。在某些實施例中，該基因療法為CRISPR療法。

醫藥組合物及投與途徑

【0167】 本文提供醫藥組合物，其包含有效量的本文所描述之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物以及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或媒劑。式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物可以習知製劑形式經腸(例如經口、經直腸)、局部或非經腸(例如經靜脈內、經肌肉內、經皮下)向個體投與，該習知製劑形式諸如膠囊、微膠囊、錠劑、顆粒、散劑、糖衣錠、丸劑、栓劑、注射液、懸浮液、糖漿、貼片、乳膏、洗劑、軟膏、凝膠、噴霧劑、溶液及乳液。適合的調配物可藉由常用方法使用習知有機或無機添加劑進行製備，該等添加劑諸如賦形劑(例如蔗糖、澱粉、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖、葡萄糖、纖維素、滑石、磷酸鈣或碳酸鈣)、黏合劑(例如纖維素、甲基纖維素、羥甲基纖維素、聚丙基吡咯啉酮、聚乙烯吡咯啉酮、明膠、阿拉伯膠、聚乙二醇、蔗糖或澱粉)、崩解劑(例如澱粉、羧甲基纖維素、羥丙基澱粉、低取代羥丙基纖維素、碳酸氫鈉、磷酸鈣或檸檬酸鈣)、潤滑劑(例如硬脂酸鎂、輕質無水矽酸、滑石或月桂基硫酸鈉)、調味劑(例如檸檬酸、薄荷醇、甘胺酸或橙子粉)、防腐劑(例如苯甲酸鈉、亞硫酸氫鈉、對羥基苯甲

酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯)、穩定劑(例如檸檬酸、檸檬酸鈉或乙酸)、懸浮劑(例如甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮或硬脂酸鋁)、分散劑(例如羥丙基甲基纖維素)、稀釋劑(例如水)、共溶劑(例如丙二醇/四氫呋喃聚乙二醇醚)、緩衝液、共聚物(例如聚(乳酸-共-乙醇酸)，亦即PLGA)以及基質蠟(例如可可脂、白凡士林或聚乙二醇)。醫藥組合物中式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物的有效量可處於將實現所需效應之水準；例如用於經口及非經腸投與之單位劑量為每公斤個體體重約0.005 mg至每公斤個體體重約20 mg。

【0168】 將向個體投與的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物之劑量係相當廣泛變化的，且可經受健康照護從業者之判斷。一般而言，式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物可在個體中以每公斤個體體重約0.5 mg至每公斤個體體重約20 mg之劑量一天投與一至四次，但上述劑量可根據個體之年齡、體重及醫學病狀以及投與類型而適當改變。在一個實施例中，該劑量為每公斤個體體重約0.1 mg至每公斤個體體重約3 mg、每公斤個體體重約0.5 mg至每公斤個體體重約2 mg、每公斤個體體重約1 mg至每公斤個體體重約2 mg、或每公斤個體體重約1.5 mg至每公斤個體體重約2 mg。在一個實施例中，該劑量為每公斤個體體重約1 mg至每公斤個體體重約3 mg。在一個實施例中，該劑量為每公斤個體體重約0.5 mg至每公斤個體體重約1 mg。在一個實施例中，該劑量為每公斤個體體重約1 mg至每公斤個體體重約2 mg。在一個實施例中，該劑量為每公斤個體體重約1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0 mg。在一個實施例中，每天給與一次劑量。在任何給定情況下，所投與之式(I)、式(I')、式(II)、式

(II')、式(III)或表1之化合物的量將視諸如活性組分之溶解度、所用調配物及投與途徑之因素而定。在一個實施例中，局部濃度之施用提供約0.01至10 μM 之細胞內暴露或濃度。

【0169】 在另一實施例中，本文提供用於治療或預防疾病或病症之方法，其包含向患有血紅素病變之個體投與約1毫克/天至約1200毫克/天的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在另一實施例中，本文提供用於治療或預防疾病或病症之方法，其包含向患有血紅素病變之個體投與約0.375毫克/天至約750毫克/天、約0.75毫克/天至約375毫克/天、約3.75毫克/天至約75毫克/天、約7.5毫克/天至約55毫克/天、或約18毫克/天至約37毫克/天的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，用於治療疾病或病症之方法包含向患有血紅素病變之個體投與約0.375毫克/天至約750毫克/天的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，用於治療疾病或病症之方法包含向患有血紅素病變之個體投與約3.75毫克/天至約75毫克/天的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。

【0170】 在另一實施例中，本文提供單位劑量調配物，其包含約1 mg與200 mg之間、約35 mg與約1400 mg之間、約125 mg與約1000 mg之間、約250 mg與約1000 mg之間、或約500 mg與約1000 mg之間的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含約1 mg與200 mg之間的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含約35 mg與約1400 mg之間的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含約125 mg與約1000 mg之間的式(I)、

式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含約250 mg與約1000 mg之間的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含約500 mg與約1000 mg之間的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。

【0171】 在一特定實施例中，本文提供單位劑量調配物，其包含約100 mg或400 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。

【0172】 在另一實施例中，本文提供單位劑量調配物，其包含1 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、35 mg、40 mg、50 mg、70 mg、100 mg、125 mg、130 mg、140 mg、175 mg、200 mg、250 mg、280 mg、350 mg、500 mg、560 mg、700 mg、750 mg、1000 mg或1400 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含1 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含5 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含10 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含15 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含20 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含25 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含30 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施

例中，單位劑量調配物包含35 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含40 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含50 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含70 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含100 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含125 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含130 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含140 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含175 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含200 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含250 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含280 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含350 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含500 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含560 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含700 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施

例中，單位劑量調配物包含750 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含1000 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。在一個實施例中，單位劑量調配物包含1400 mg之式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物。

【0173】 式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物可每日投與一次、兩次、三次、四次或更多次。在一特定實施例中，600 mg或更少之劑量以一次日劑量形式投與，且超過600 mg之劑量以等於總日劑量之一半的量每日投與兩次。

【0174】 出於方便起見，式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物可經口投與。在一個實施例中，當經口投與時，式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物與膳食及水一起投與。在另一實施例中，式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物分散於水或果汁(例如蘋果汁或橙汁)中且以懸浮液形式經口投與。

【0175】 式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物亦可經皮內、經肌肉內、經腹膜內、經皮、經靜脈內、經皮下、經鼻內、經硬膜外、經舌下、經腦內、經陰道內、透皮、經直腸、經黏膜、藉由吸入、局部投與至耳、鼻、眼或皮膚，或藉由眼局部(亦即結膜下、玻璃體內、眼球後、前房內)投與。投與模式由健康照護從業者之判斷決定，且部分可視醫學病狀之部位而定。

【0176】 在一個實施例中，本文提供含有式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物且不含額外載劑、賦形劑或媒劑的膠囊。

【0177】 在另一實施例中，本文提供包含有效量的式(I)、式(I')、

式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物及醫藥學上可接受之載劑或媒劑的組合物，其中醫藥學上可接受之載劑或媒劑可包含賦形劑、稀釋劑或其混合物。在一個實施例中，該組合物為醫藥組合物。

【0178】 組合物可呈錠劑、咀嚼錠、膠囊、溶液、非經腸溶液、口含錠(troches)、栓劑、懸浮液、凝膠、瘤胃內裝置(例如用於延長預防或控制釋放)、植入物、局部澆潑劑、經皮遞送凝膠、點滴劑、植入物(包括裝置、凝膠、液體(例如PLGA))及其類似者之形式。組合物可經調配以在劑量單位中含有日劑量或適宜分數之日劑量，該劑量單位可為單一錠劑或膠囊或適宜體積之液體。在一個實施例中，溶液由水溶性鹽，諸如鹽酸鹽製備。一般而言，所有組合物均根據醫藥化學中之已知方法製備。膠囊可藉由以下方式製備：將式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物與適合的載劑或稀釋劑混合；且將適當量之混合物填充在膠囊中。常見載劑及稀釋劑包括(但不限於)惰性粉末狀物質，諸如許多不同種類之澱粉；粉末狀纖維素，尤其結晶及微晶纖維素；糖，諸如果糖、甘露糖醇及蔗糖；穀物粉及類似可食用粉末。

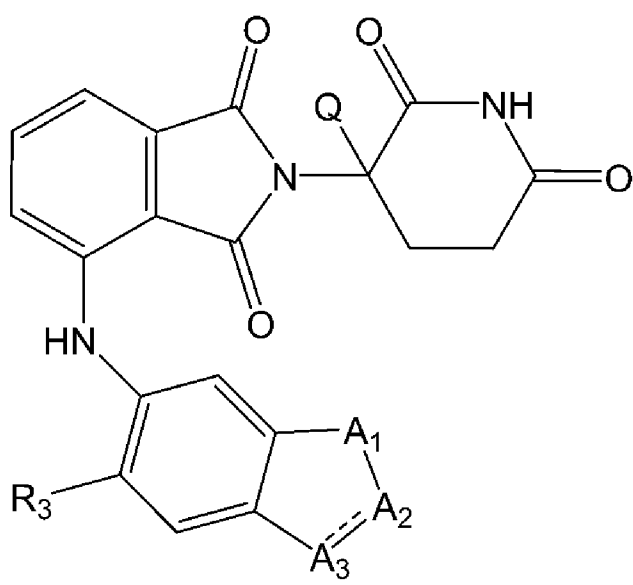
【0179】 可藉由直接壓製、濕式造粒或乾式造粒來製備錠劑。其調配物通常併有稀釋劑、黏合劑、潤滑劑及崩解劑以及化合物。典型稀釋劑包括例如各種類型之澱粉、乳糖、甘露糖醇、高嶺土、磷酸鈣或硫酸鈣、無機鹽(諸如氯化鈉)及粉末狀糖。粉末狀纖維素衍生物亦適用。典型錠劑黏合劑為諸如以下之物質：澱粉、明膠及糖，諸如乳糖、果糖、葡萄糖及其類似物。天然及合成膠亦適宜，包括阿拉伯膠、海藻酸鹽、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮及其類似者。聚乙二醇、乙基纖維素及蠟亦可充當黏合劑。

【0180】潤滑劑可能係錠劑調配物所必需的，以防止錠劑及衝頭黏在模具中。潤滑劑可選自光滑固體(諸如滑石、硬脂酸鎂及硬脂酸鈣)、硬脂酸及氫化植物油。錠劑崩解劑為當潤濕時膨脹以使錠劑破碎且釋放化合物之物質。其包括澱粉、黏土、纖維素、海藻素及膠。更特定言之，可使用例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、木纖維素、粉末狀天然海綿、陽離子交換樹脂、海藻酸、瓜爾膠、柑桔渣及羧甲基纖維素以及月桂基硫酸鈉。錠劑可塗佈有糖作為調味劑及密封劑或塗佈有成膜保護劑以改變錠劑之溶解特性。組合物亦可例如藉由在調配中使用諸如甘露糖醇之物質調配成咀嚼錠。

【0181】式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物之作用可藉由適當調配物延遲或延長。舉例而言，式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物之緩慢溶解丸粒可經製備且併入錠劑或膠囊中，或經製備為緩慢釋放可植入裝置。該技術亦包括製造具有若干不同溶解速率之丸粒且用丸粒之混合物填充膠囊。錠劑或膠囊可塗有在可預測時段內抗溶解之膜。藉由將式(I)、式(I')、式(II)、式(II')、式(III)或表1之化合物溶解或懸浮於油性或乳化媒劑中，或添加一定量的使該化合物在血清中緩慢分散的PLGA，甚至可將非經腸製劑製成長效製劑。

【0182】本發明之實施例包括：

1. 一種式(I)化合物：



(I)

及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及立體異構物，

其中：

-----為單鍵或雙鍵；

A₁為NR₁、O或CR₂；

A₂為NR₁、C=O或CR₂；

A₃為NR₁、O或CR₂；

各R₁獨立地為不存在、H、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、或經取代或未經取代之雜環基烷基；

各R₂獨立地為H、胺、或經取代或未經取代之烷基；

各R₃獨立地為H、經取代或未經取代之烷基、環烷基、-O-R₄、CH₂-R'、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、或經取代之3,4-二氫-2(1H)-喹啉酮；

R⁴為經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基；

R'為環烷基；且

Q為H或CH₃。

2. 如實施例1之化合物，其中-----為單鍵。

3. 如實施例1之化合物，其中-----為雙鍵。

4. 如實施例1至3中任一者之化合物，其中A₁為NR₁。

5. 如實施例1至4中任一者之化合物，其中A₂為NR₁。

6. 如實施例1至5中任一者之化合物，其中A₃為NR₁。

7. 如實施例1至6中任一者之化合物，其中R₁為CH₃。

8. 如實施例1至6中任一者之化合物，其中A₂為CR₂。

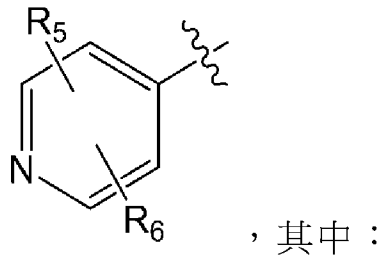
9. 如實施例1至8中任一者之化合物，R₂為H。

10. 如實施例1至8中任一者之化合物，R₂為CH₃。

11. 如實施例1至10中任一者之化合物，其中R₃為CH₂-R'，且R'為經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、或經取代或未經取代之C₃-C₆環烷基。

12. 如實施例11之化合物，其中R'為環丙基。

13. 如實施例1至12中任一者之化合物，其中R₃為：



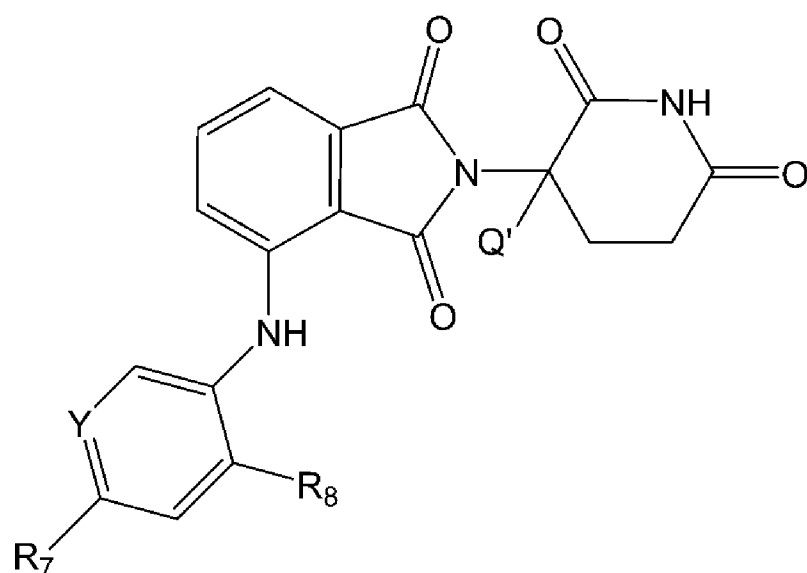
R⁵為H、經取代或未經取代之烷基、或烷氧基；且

R⁶為H、鹵素、或經取代或未經取代之烷基。

14. 如實施例13之化合物，其中R₅為CH₃。

15. 如實施例13至14中任一者之化合物，其中R₆為鹵烷基。

16. 一種式(II)化合物：



(II)

及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及立體異構物，

其中：

Q'為H或CH₃；

Y為CH或N；

R₇為H、O-R₉、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之烷基，

R₈為H、O-R₁₀、或經取代或未經取代之芳基；

R₉為經取代或未經取代之烷基、芳基、CH₂CH₂N(CH₃)₂或CH₂CH₂-R₁₁；

R₁₀為經取代或未經取代之烷基、或經取代或未經取代之芳基；且

R₁₁為哌啶基。

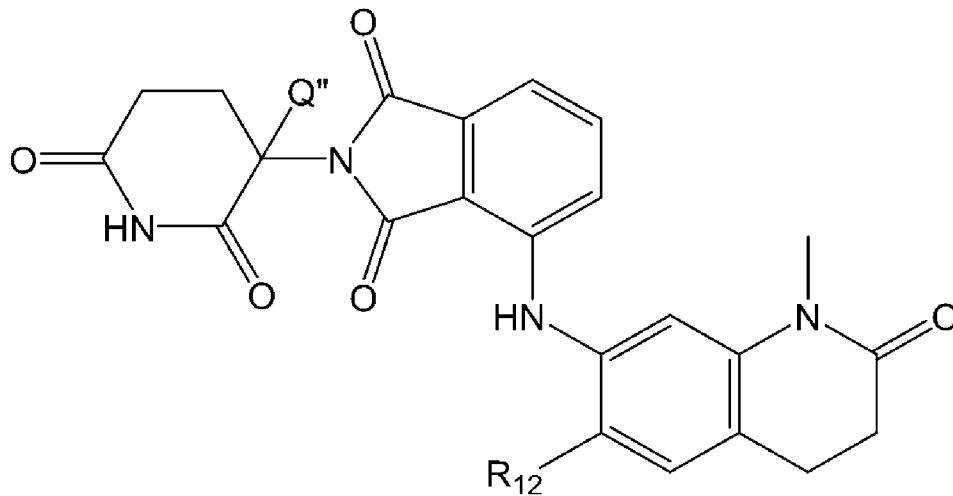
17. 如實施例16之化合物，其中Y為CH。

18. 如實施例16之化合物，其中Y為N。

19. 如實施例16至18中任一者之化合物，其中R₇為CH₃。

20. 如實施例16至18中任一者之化合物，其中 R_{10} 為 CH_3 。
21. 如實施例16至18中任一者之化合物，其中 R_{10} 為芳基。
22. 如實施例16至18中任一者之化合物，其中 R_{10} 為苯基。
23. 如實施例16至18中任一者之化合物，其中 R_{10} 為經取代之苯基。

24. 一種式(III)化合物：



(III)

及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及立體異構物，

其中：

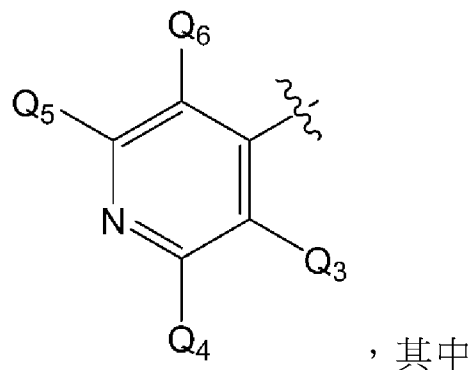
Q'' 為H或 CH_3 ；

R_{12} 為經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜環基、或經取代或未經取代之 C_3 - C_6 環烷基。

25. 如實施例24之化合物，其中 Q'' 為H。
26. 如實施例24之化合物，其中 Q'' 為 CH_3 。
27. 如實施例24至26中任一者之化合物，其中 R_{12} 為 CH_3 。
28. 如實施例24至26中任一者之化合物，其中 R_{12} 為環丙基。

29. 如實施例24至26中任一者之化合物，其中 R_{12} 係選自經取代或未經取代之噻唑、或經取代或未經取代之吡唑。

30. 如實施例24至26中任一者之化合物，其中 R_{12} 為：



Q_3 係選自H、Cl或F；

Q_4 係選自H、 CH_3 或 $CH(F)_2$ ；

Q_5 係選自H、 CH_3 或 OCH_3 ；且

Q_6 係選自H或F。

31. 如實施例30之化合物，其中 Q_3 為F。

32. 如實施例30至31中任一者之化合物，其中 Q_5 為 OCH_3 。

33. 如實施例30至31中任一者之化合物，其中 Q_5 為 CH_3 。

34. 如實施例30之化合物，其中 Q_3 為H， Q_4 為H， Q_5 為 CH_3 ，且 Q_6 為H。

35. 如實施例30之化合物，其中 Q_3 為H， Q_4 為 $CH(F)_2$ ， Q_5 為H，且 Q_6 為H。

36. 如實施例30之化合物，其中 Q_3 為F， Q_4 為 CH_3 ， Q_5 為H，且 Q_6 為H。

37. 如實施例30之化合物，其中 Q_3 為F， Q_4 為H， Q_5 為 CH_3 ，且 Q_6 為H。

38. 如實施例30之化合物，其中 Q_3 為Cl， Q_4 為 CH_3 ， Q_5 為H，且 Q_6

為H。

39. 如實施例30之化合物，其中Q₃為H，Q₄為CH₃，Q₅為CH₃，且Q₆為H。

40. 如實施例30之化合物，其中Q₃為H，Q₄為CH₃，Q₅為OCH₃，且Q₆為H。

41. 如實施例30之化合物，其中Q₃為F，Q₄為H，Q₅為OCH₃，且Q₆為H。

42. 如實施例30之化合物，其中Q₃為F，Q₄為OCH₃，Q₅為H，且Q₆為H。

43. 一種醫藥組合物，其包含有效量的如實施例1至42中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體或立體異構物以及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或媒劑。

44. 一種誘導細胞中之HbF表現的方法，其包含使細胞與如實施例1至43中任一者之化合物或醫藥組合物接觸。

45. 一種降低細胞中之WIZ表現的方法，其包含使細胞與如實施例1至43中任一者之化合物或醫藥組合物接觸。

46. 一種降低細胞中之ZBTB7A表現的方法，其包含使細胞與如實施例1至43中任一者之化合物或醫藥組合物接觸。

47. 一種誘導細胞中之HbF表現、及/或降低細胞中之ZBTB7A表現、及/或降低細胞中之WIZ表現的方法，其包含使細胞與如實施例1至43中任一者之化合物或醫藥組合物接觸。

48. 一種治療血紅素病變之方法，其包含向有需要之個體投與如實施例1至43中任一者之化合物或醫藥組合物。

49. 如實施例48之方法，其中該血紅素病變為貧血。
50. 如實施例48之方法，其中該血紅素病變為鎌狀細胞疾病。
51. 如實施例48之方法，其中該血紅素病變為地中海型貧血。
52. 如實施例48之方法，其中該血紅素病變為 α -地中海型貧血。
53. 如實施例48之方法，其中該血紅素病變為 β -地中海型貧血。
54. 一種如實施例1至43中任一者之化合物或醫藥組合物的用途，

其用於治療血紅素病變。

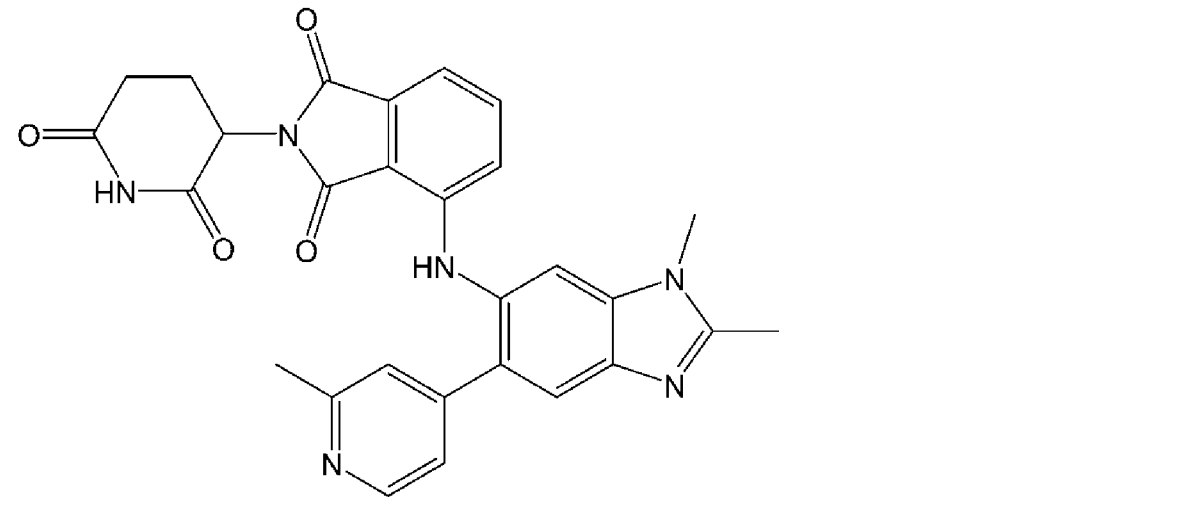
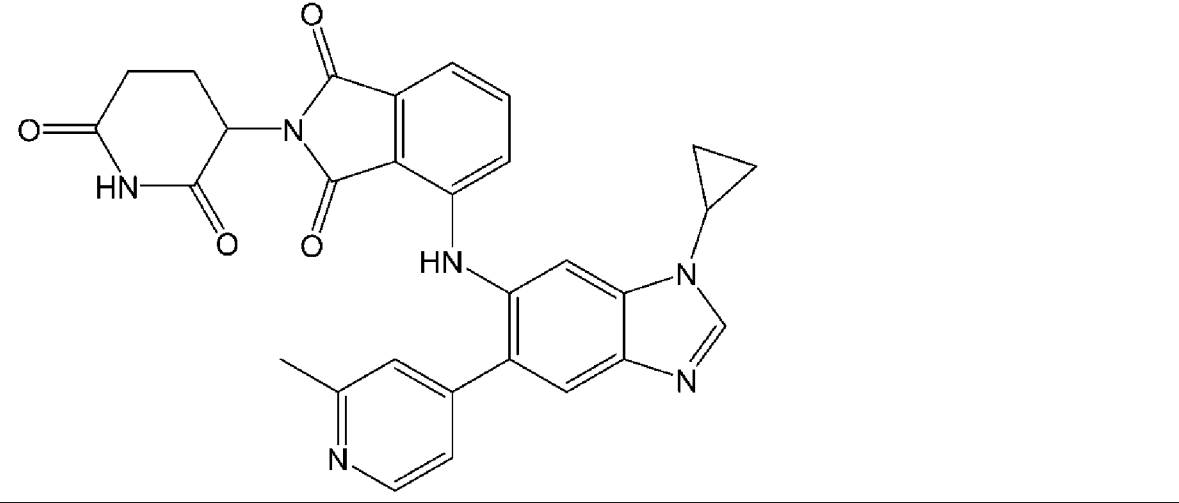
55. 如實施例54之用途，其中該血紅素病變為貧血。
56. 如實施例54之用途，其中該血紅素病變為鎌狀細胞疾病。
57. 如實施例54之用途，其中該血紅素病變為地中海型貧血。
58. 如實施例54之用途，其中該血紅素病變為 α -地中海型貧血。
59. 如實施例54之用途，其中該血紅素病變為 β -地中海型貧血。

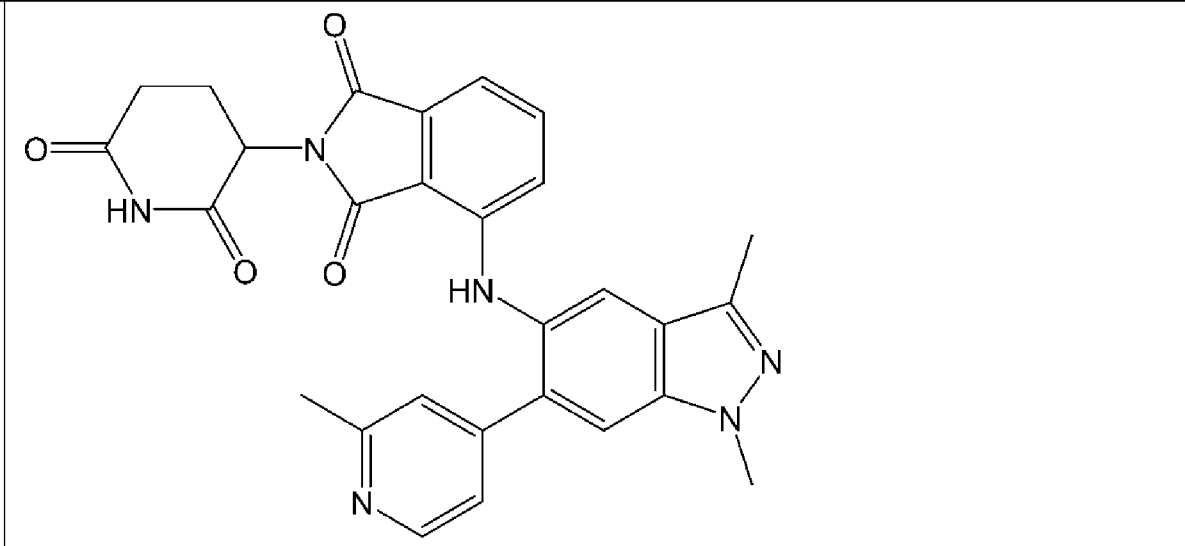
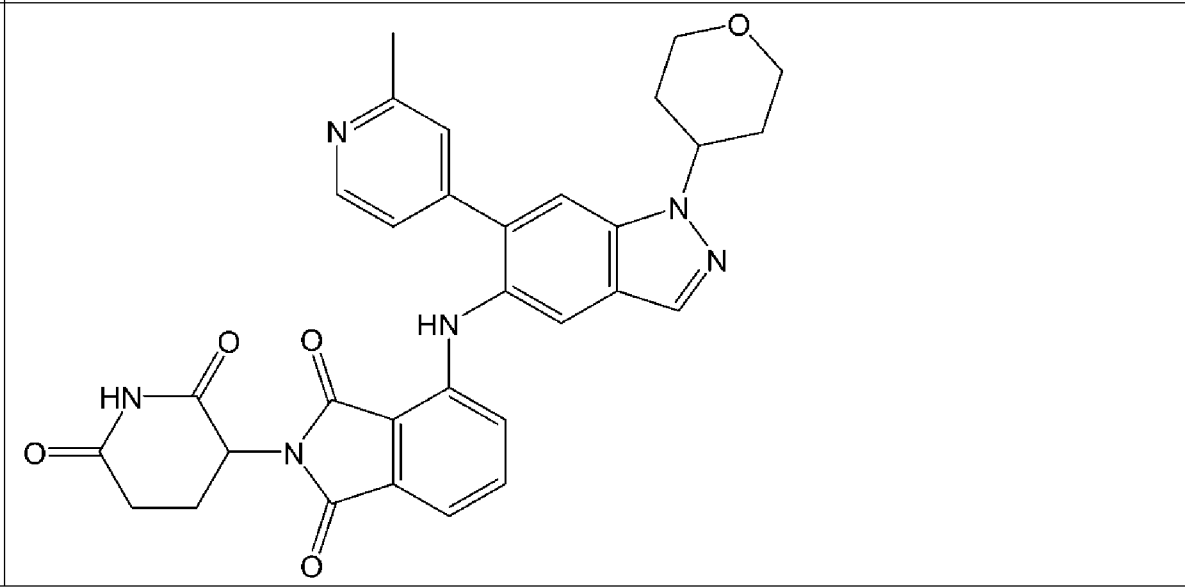
實例

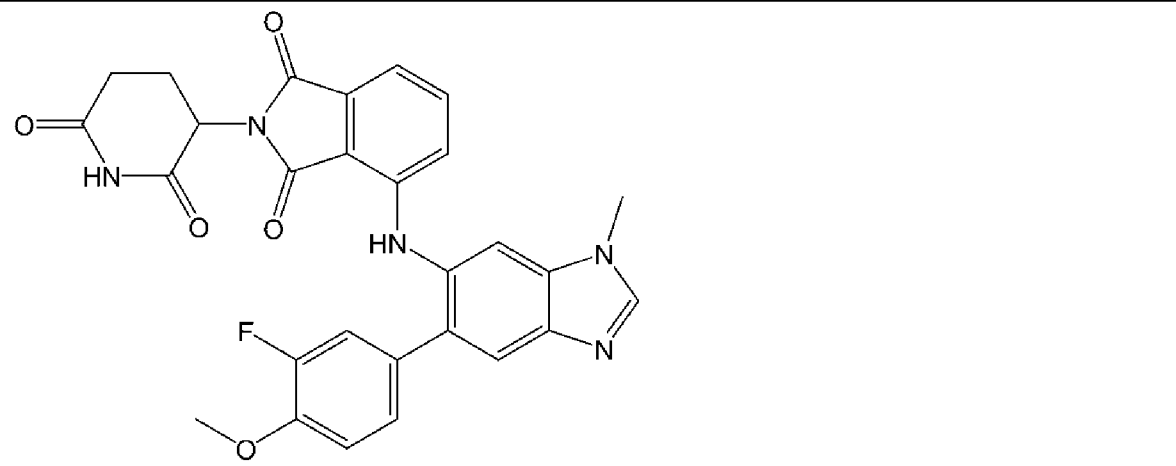
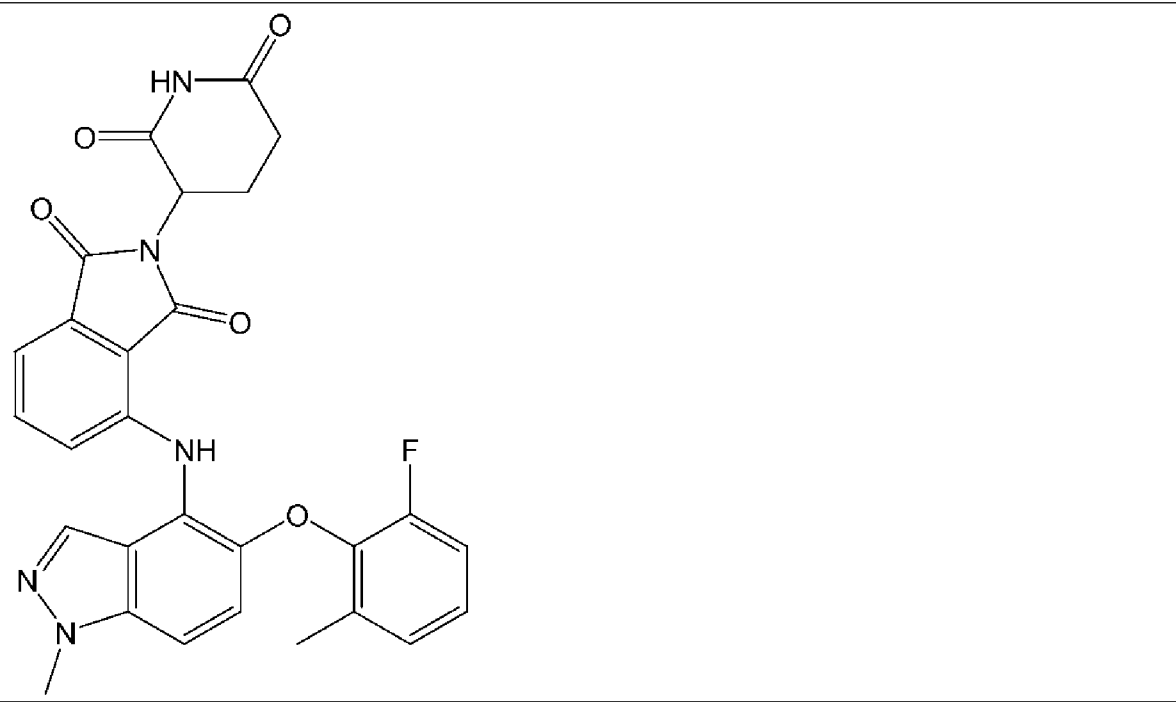
【0183】 以下實例係以說明而非限制之方式呈現。使用Chemdraw Ultra 20.1 (Cambridgesoft)提供之自動名稱產生工具命名化合物，該工具在用於立體化學之Cahn-Ingold-Prelog規則的支持下產生化學結構之系統名稱。熟習此項技術者可修改說明性實例中所闡述之程序以獲得所需產物。

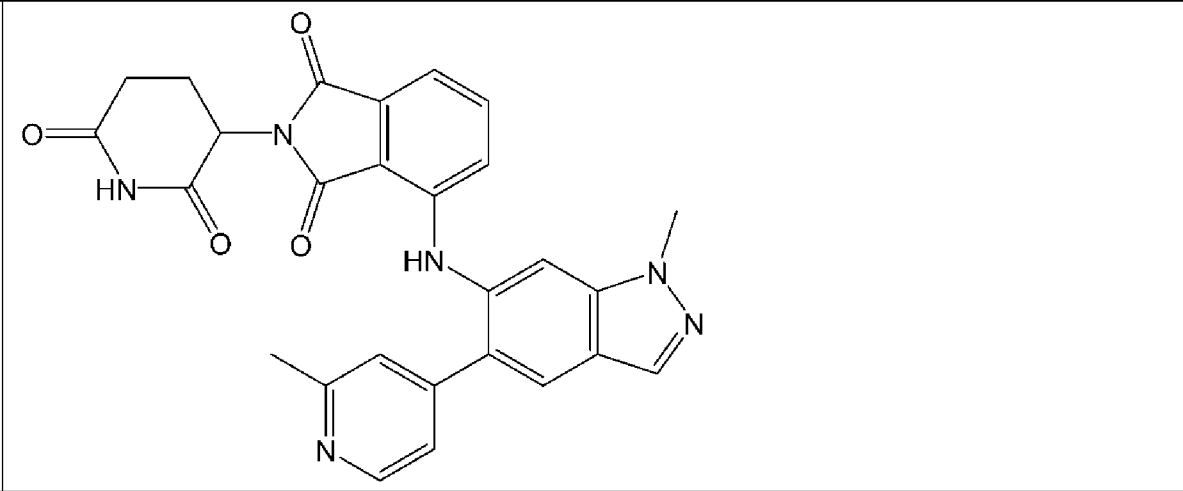
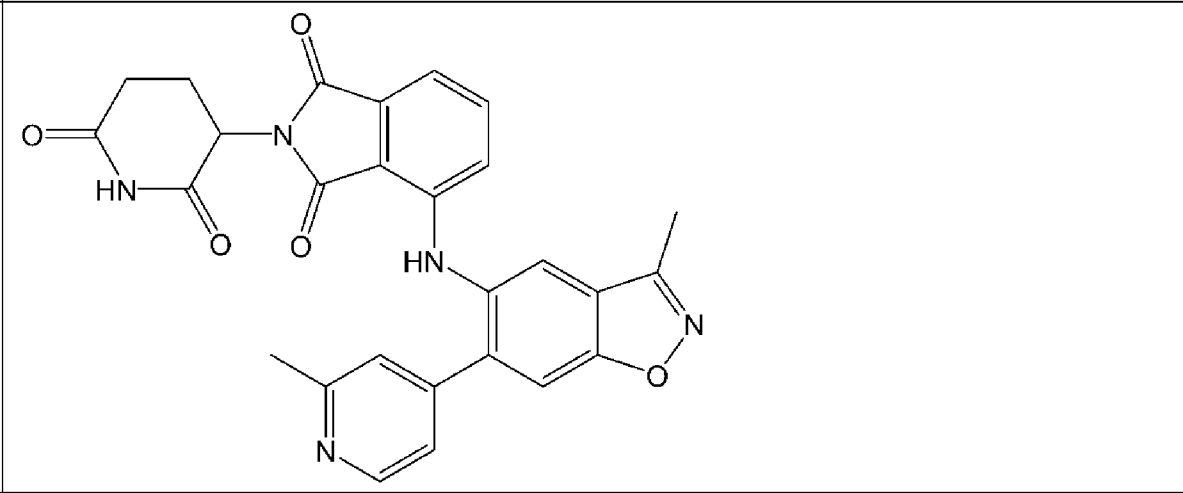
【0184】 本文提供下表中所描述之式(I)、式(II)及式(III)化合物：

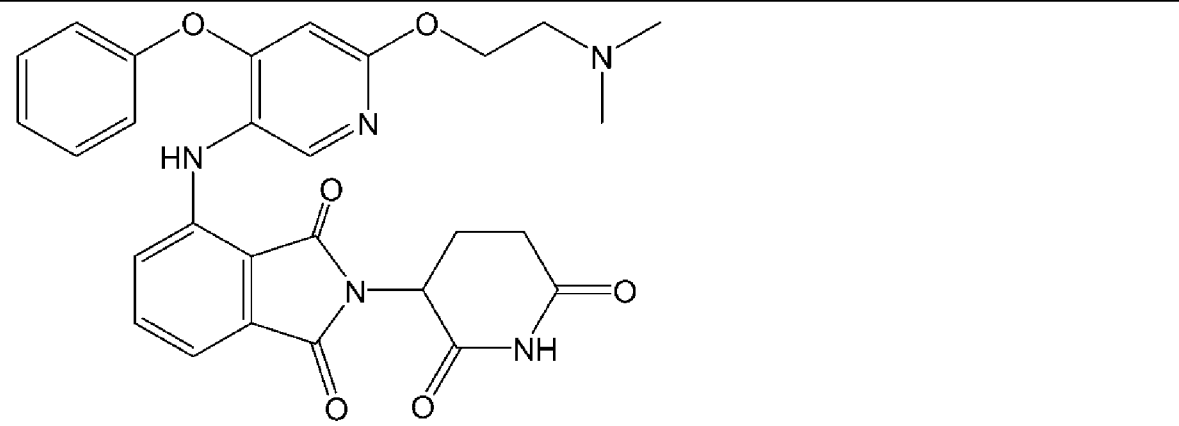
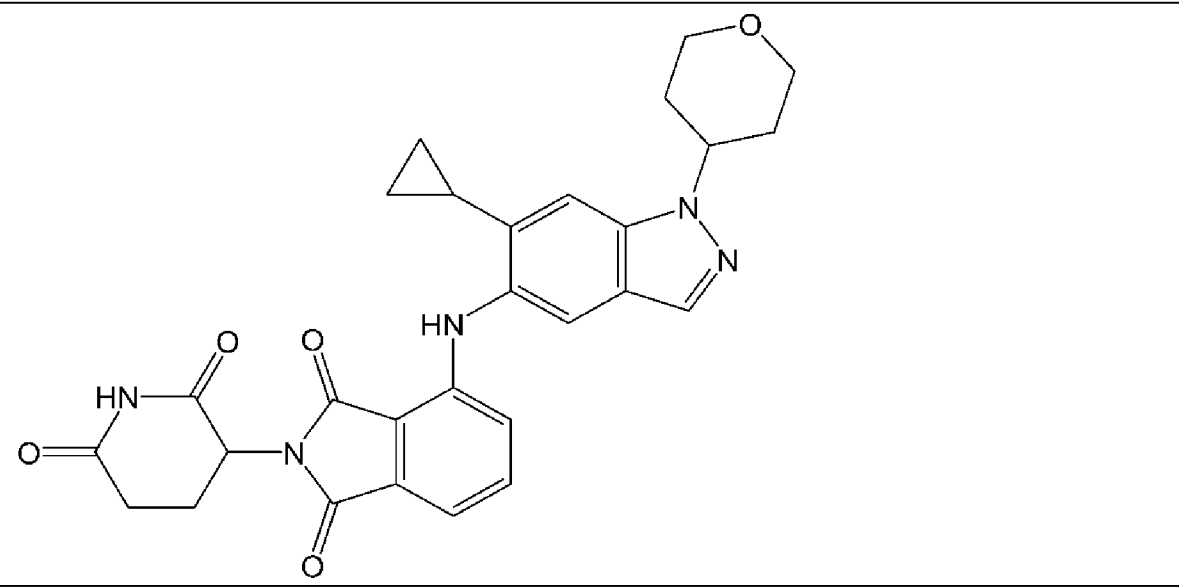
表1

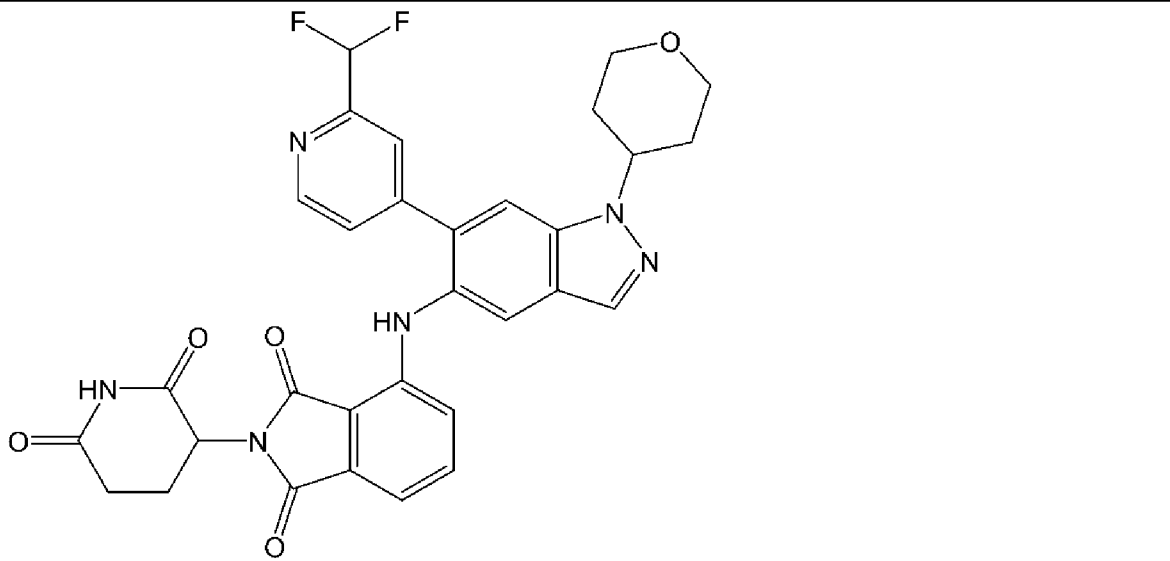
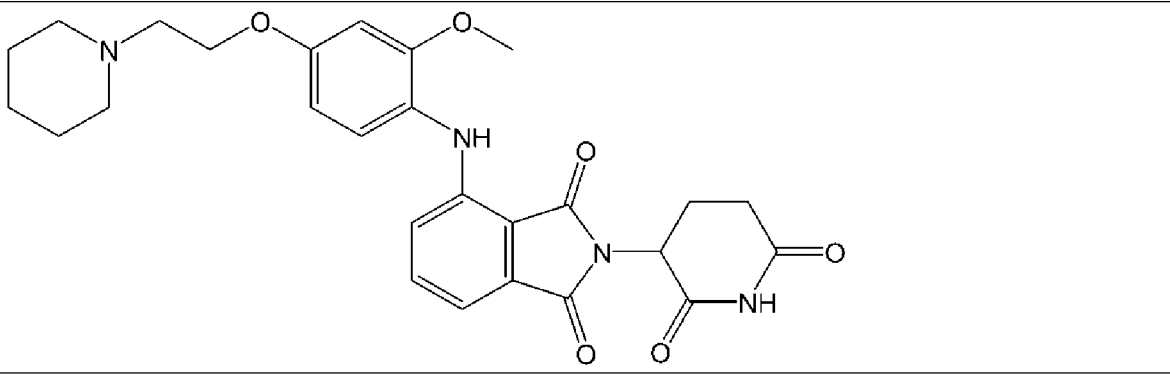
化合物編號	結構	名稱
1		4-((1,2-二甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮
2		4-((1-環丙基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮

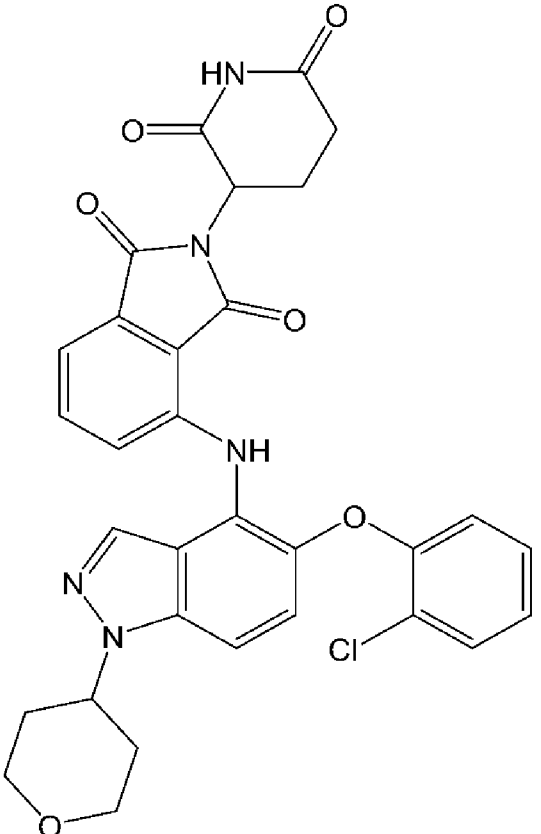
3		4-((1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮
4		2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮

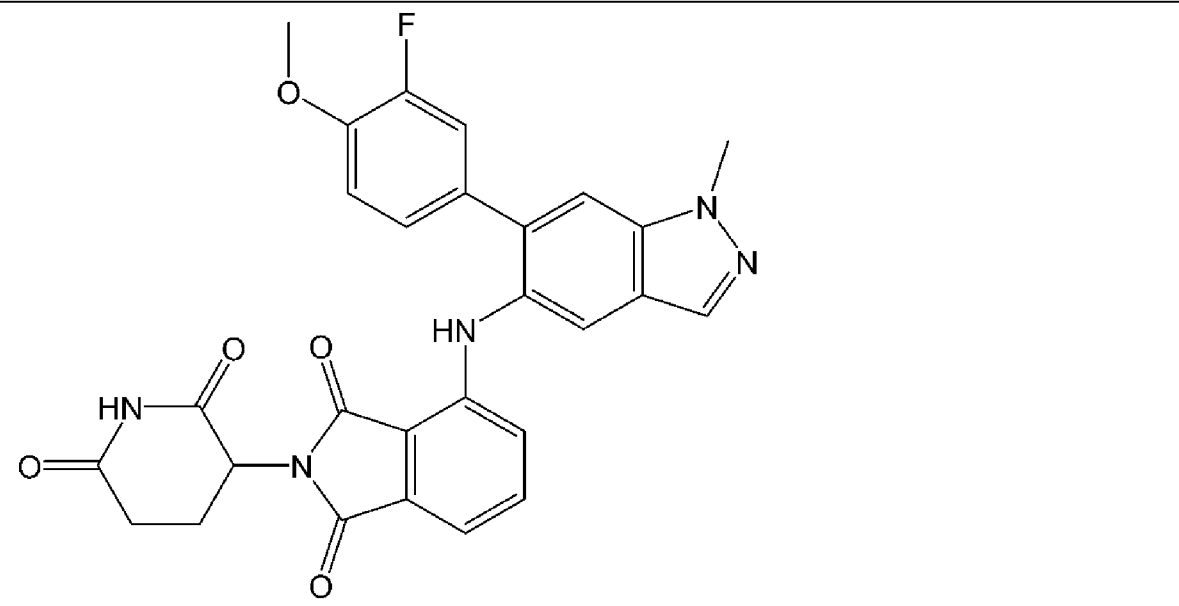
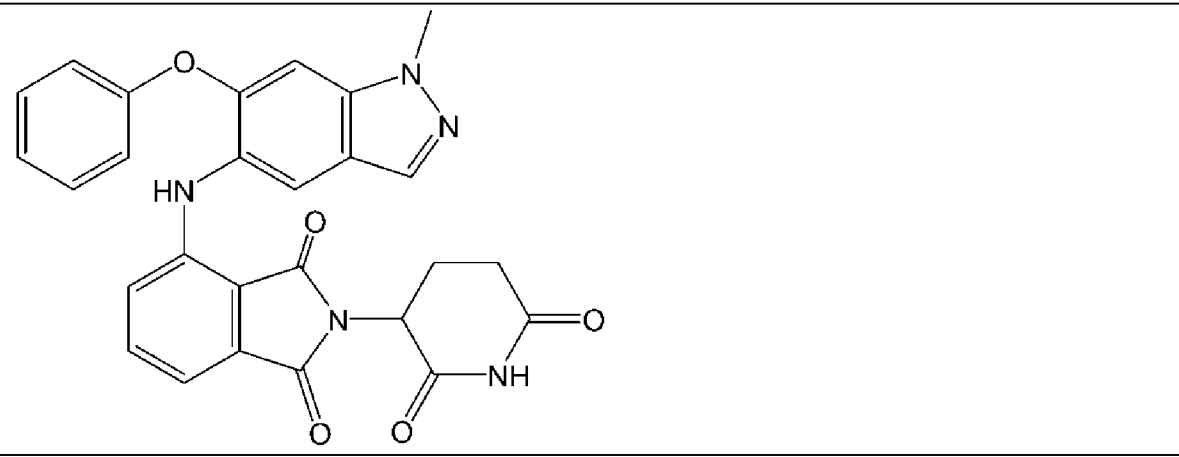
5		2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮
6		2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((5-(2-氟-6-甲基苯氧基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮

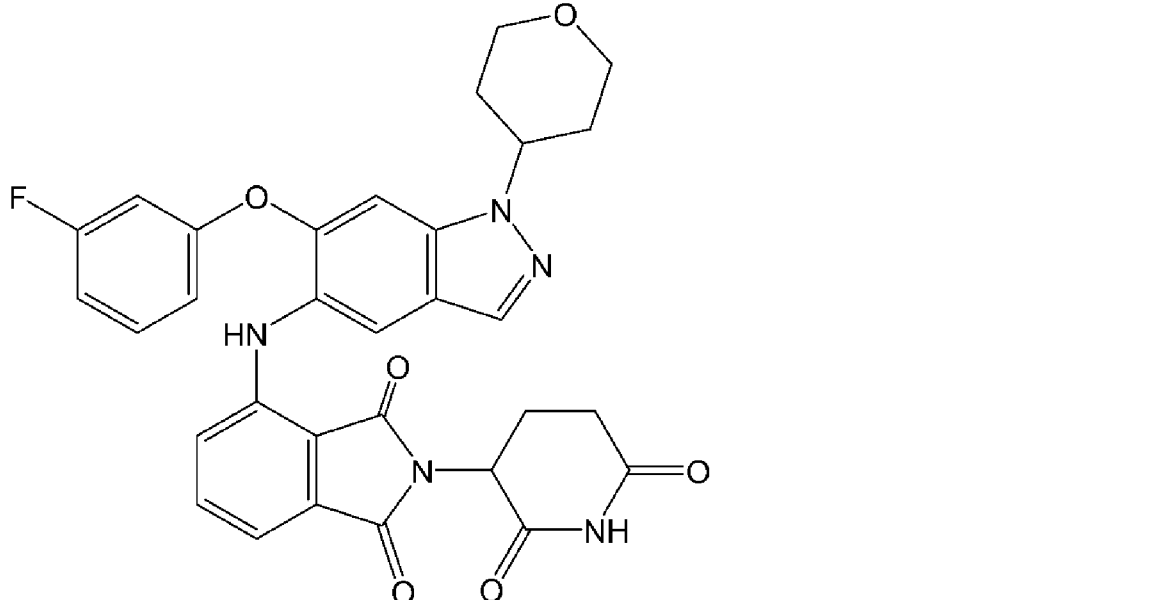
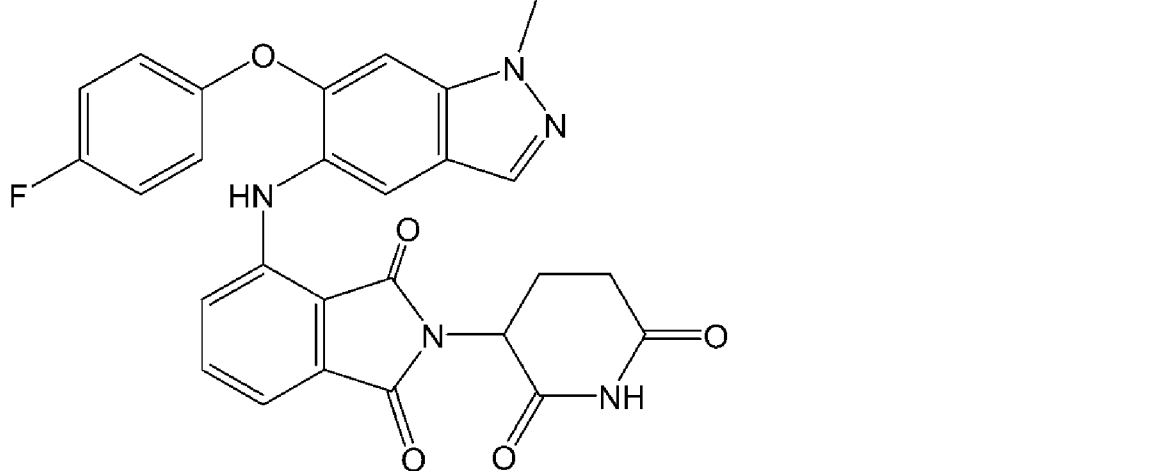
7		2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-6-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮
8		2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((3-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)苯并[d]異噁唑-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮

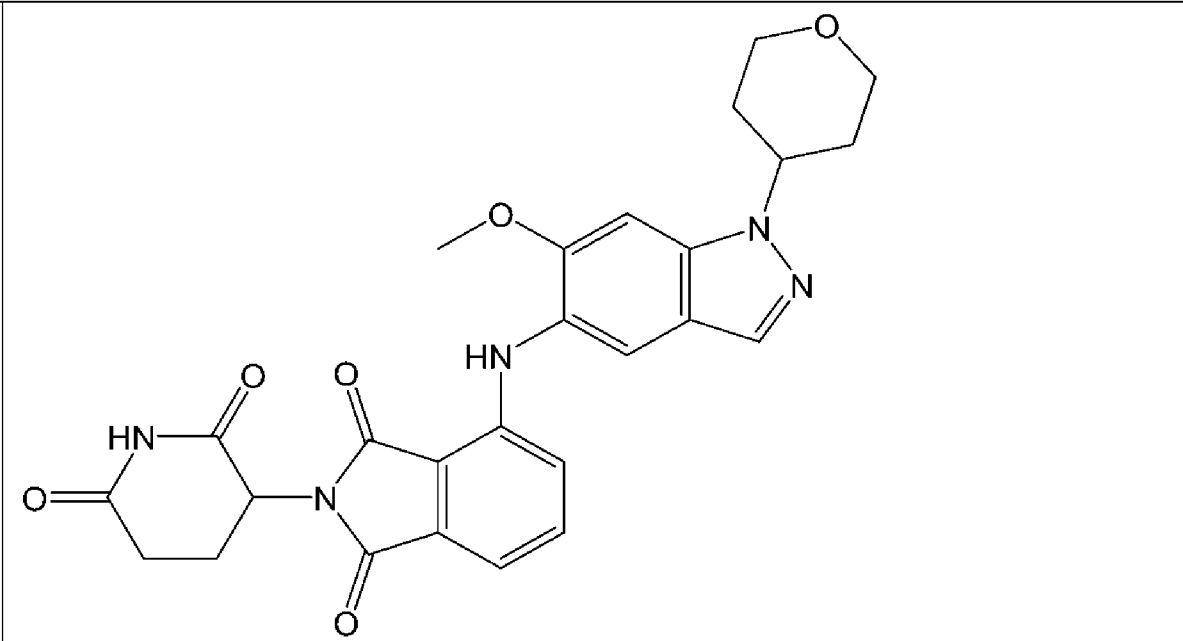
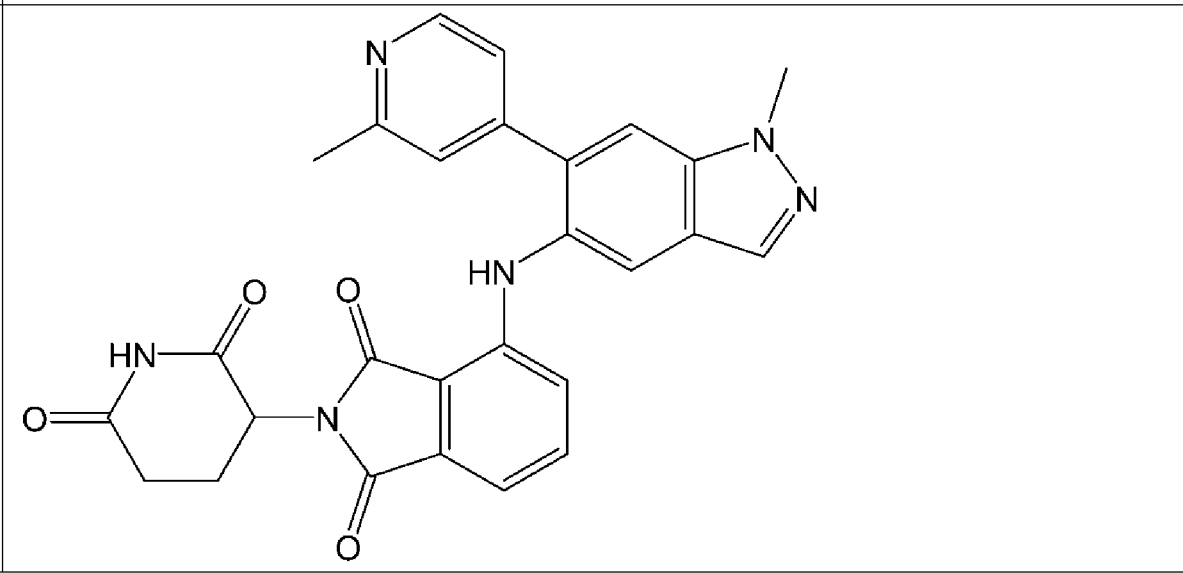
9	 <chem>CN(C)CCOC1=CC=C(NC2=CC=C3C(=O)N(C4CC(=O)NC(=O)C4)C3=CC=C2)C=C1Oc5ccccc5</chem>	4-((6-(2-(二甲氨基)乙氧基)-4-苯氧基吡啶-3-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮
10	 <chem>O=C1CC(=O)N(C2=CC3C(=O)N(C4CC(=O)NC(=O)C4)C3=CC=C2)C1c5ccc6c(c5)nnc7cc(ccc67)C8CC8</chem>	4-((6-環丙基-1-(四氫-2H-嘧喃-4-基)-1H-呔唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮

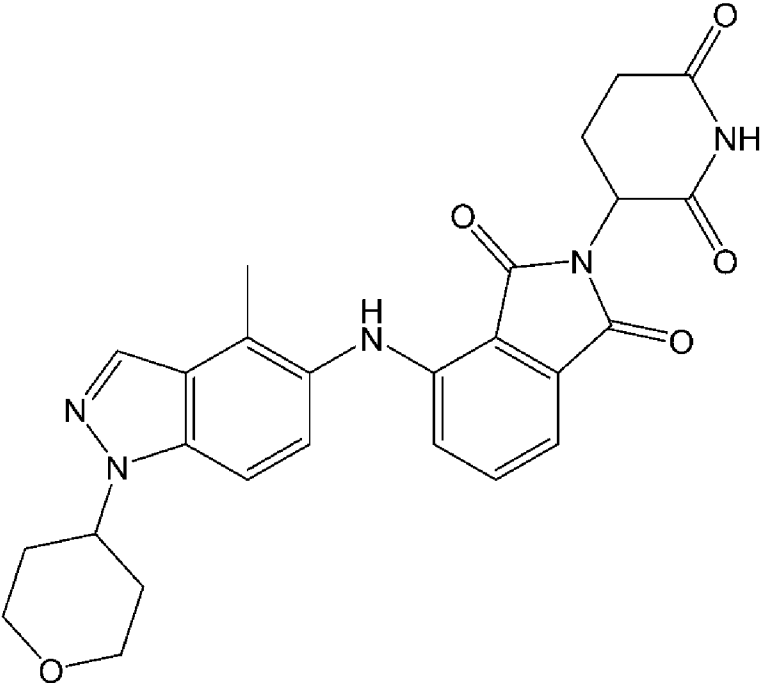
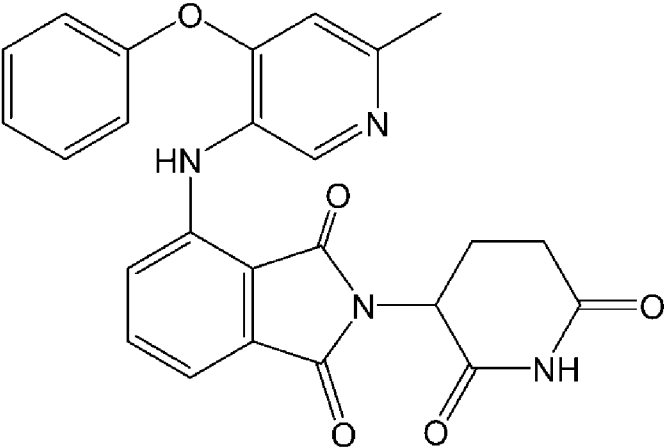
11		4-((6-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶啉-1,3-二酮
12		2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((2-甲氧基-4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)胺基)異吡啶啉-1,3-二酮

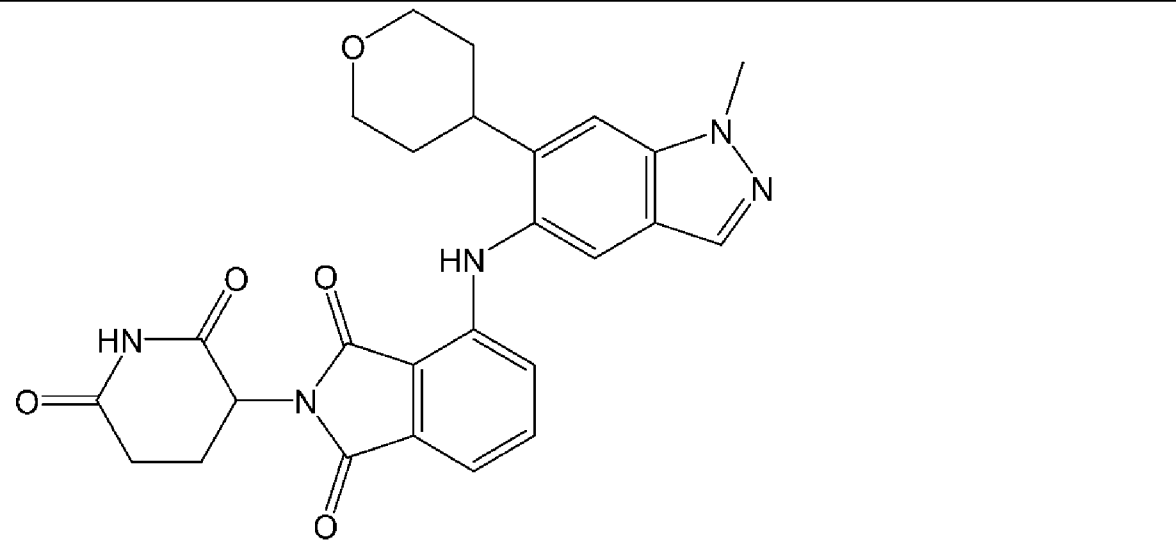
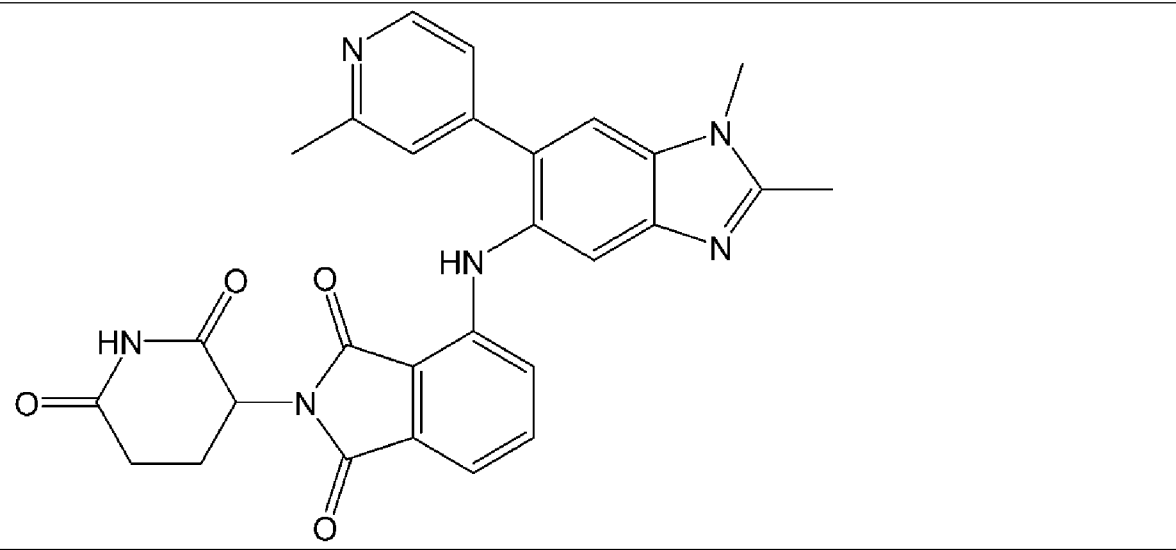
13	 The chemical structure is a complex molecule. It features a central benzimidazole core. At the 2-position of the benzimidazole, there is a 2,6-dioxymethyl group (a methylene group connected to a 1,3-dioxolane ring). At the 4-position of the benzimidazole, there is an amino group (-NH-) connected to a 1,3-dioxolane ring. This 1,3-dioxolane ring is further substituted with a 5-(2-chlorophenoxy) group and a 1-(4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl) group. The 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-yl group is a six-membered ring with two carbonyl groups and an NH group. The 1H-imidazol-4-yl group is a five-membered ring with two nitrogen atoms. The 2-chlorophenoxy group is a benzene ring with a chlorine atom at the 2-position and an oxygen atom at the 1-position. The 1,3-dioxolane ring is a five-membered ring with two oxygen atoms.	4-((5-(2-氯苯氧基)-1-(四氫-2H-嘧喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)異吡啶啉-1,3-二酮
----	--	---

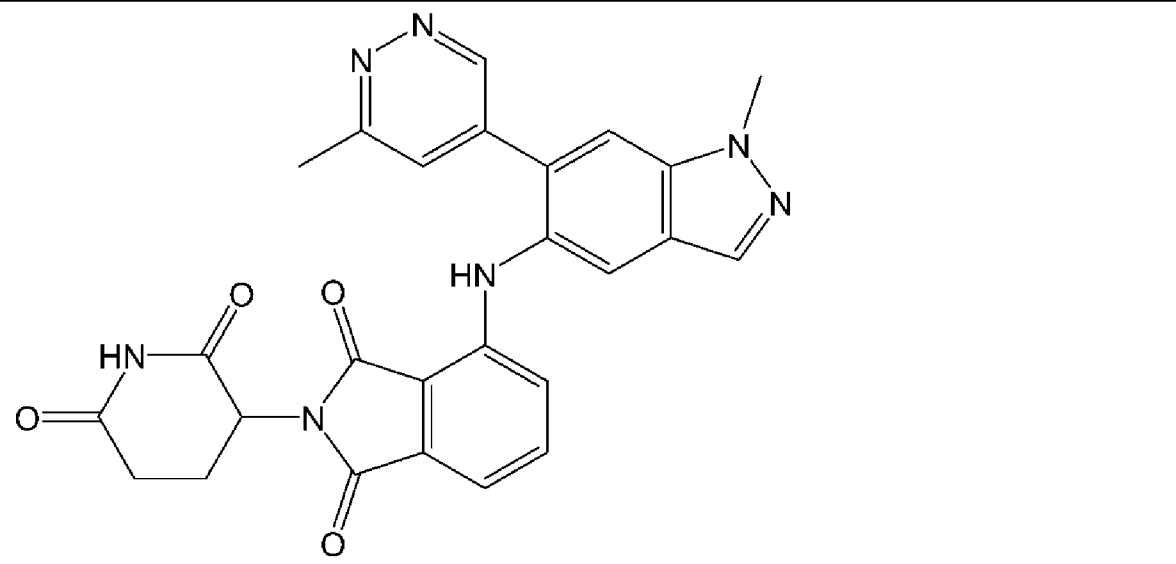
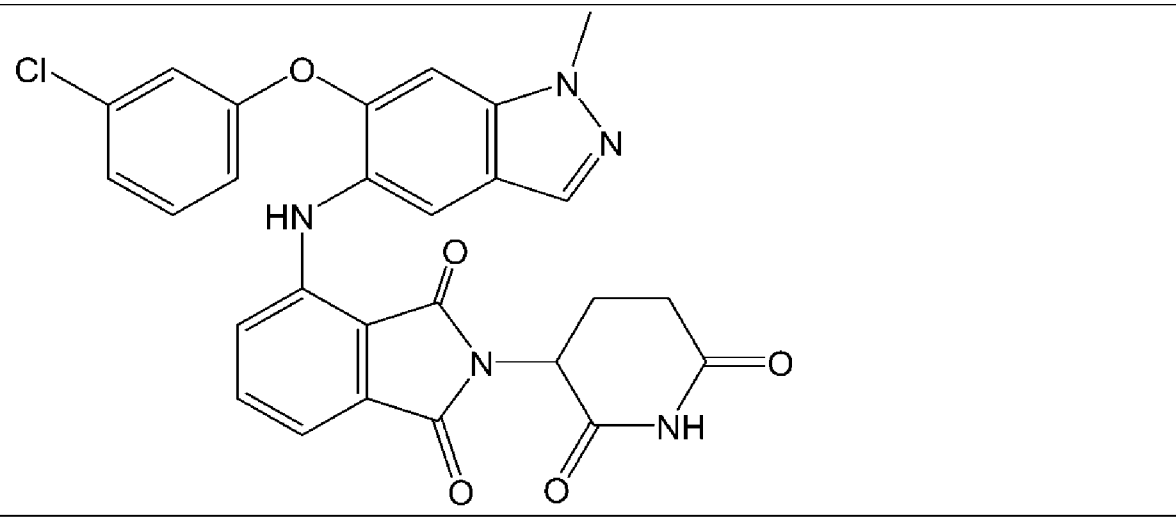
14	 <chem>CN1C=NC2=C(C=C1)C(=C(C=C2)NC3C(=O)N4C(=O)CCCC4=O)C5=CC=C(C=C5)C6=CC=C(C=C6)OC(F)=C</chem>	2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮
15	 <chem>CN1C=NC2=C(C=C1)C(=C(C=C2)NC3C(=O)N4C(=O)CCCC4=O)C5=CC=C(C=C5)C6=CC=C(C=C6)OC7=CC=CC=C7</chem>	2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-苯氧基-1H-咪唑-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮

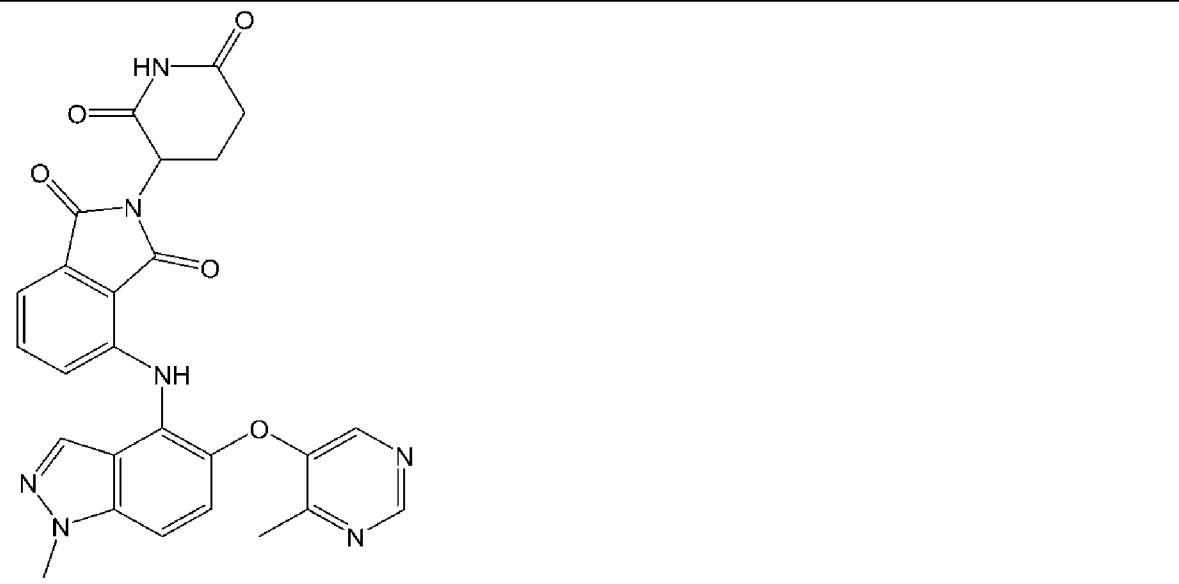
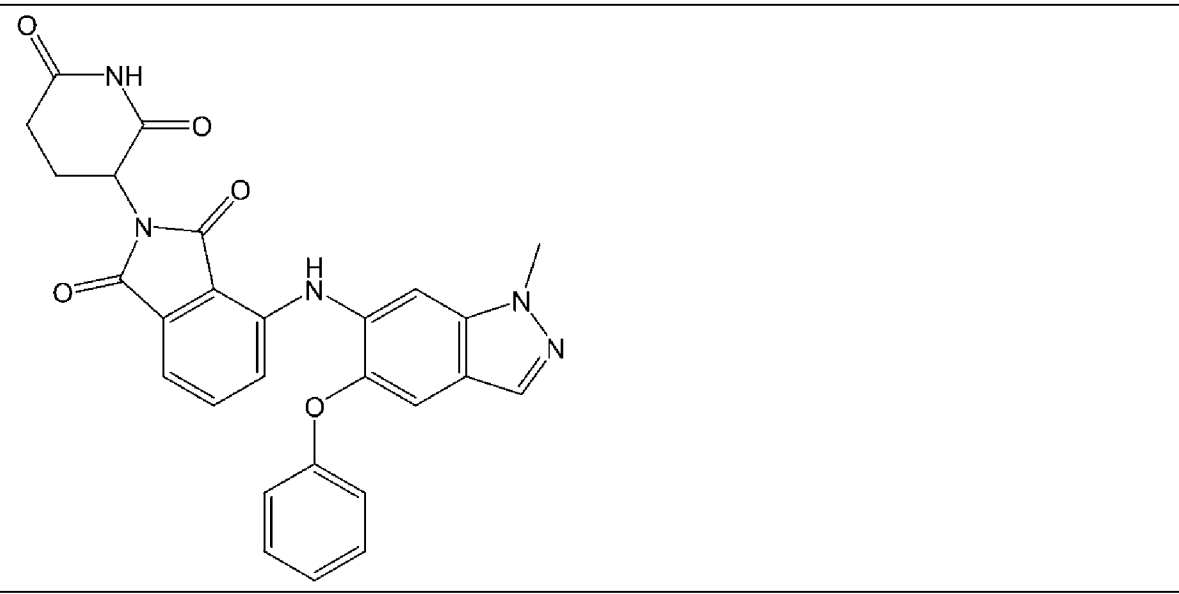
16		2-(2,6-二側氧基吡啶-3-基)-4-((6-(3-氟 苯氧基)-1-(四氫-2H-嘧喃-4-基)-1H-吡 唑-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮
17		2-(2,6-二側氧基吡啶-3-基)-4-((6-(4-氟 苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)異 吲哚啉-1,3-二酮

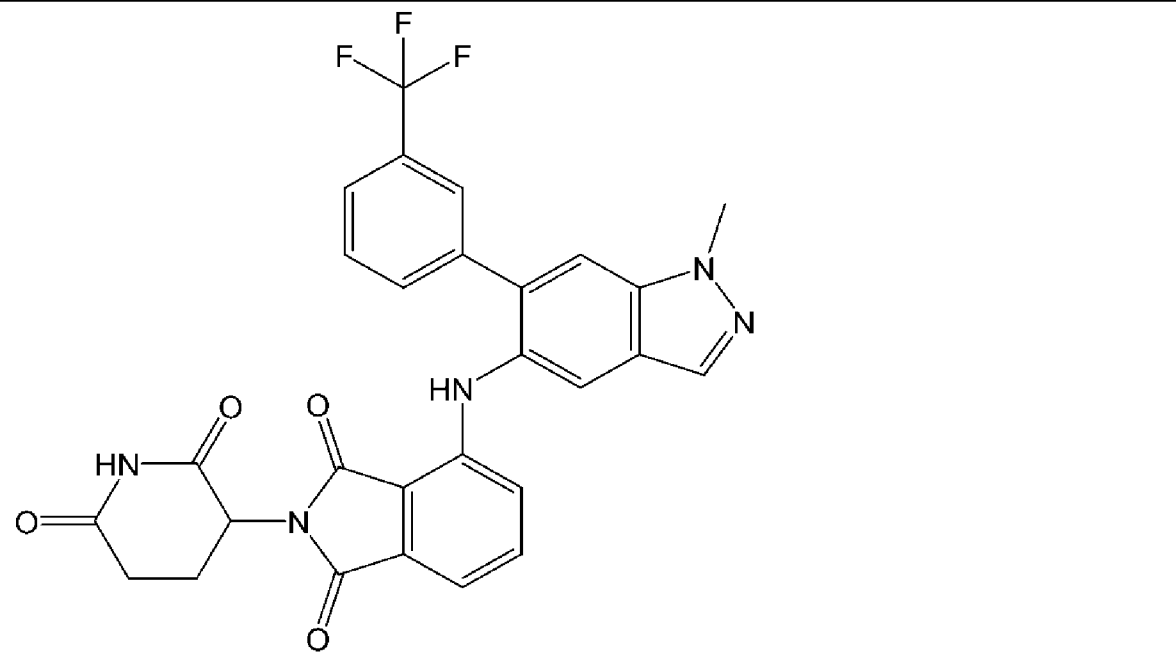
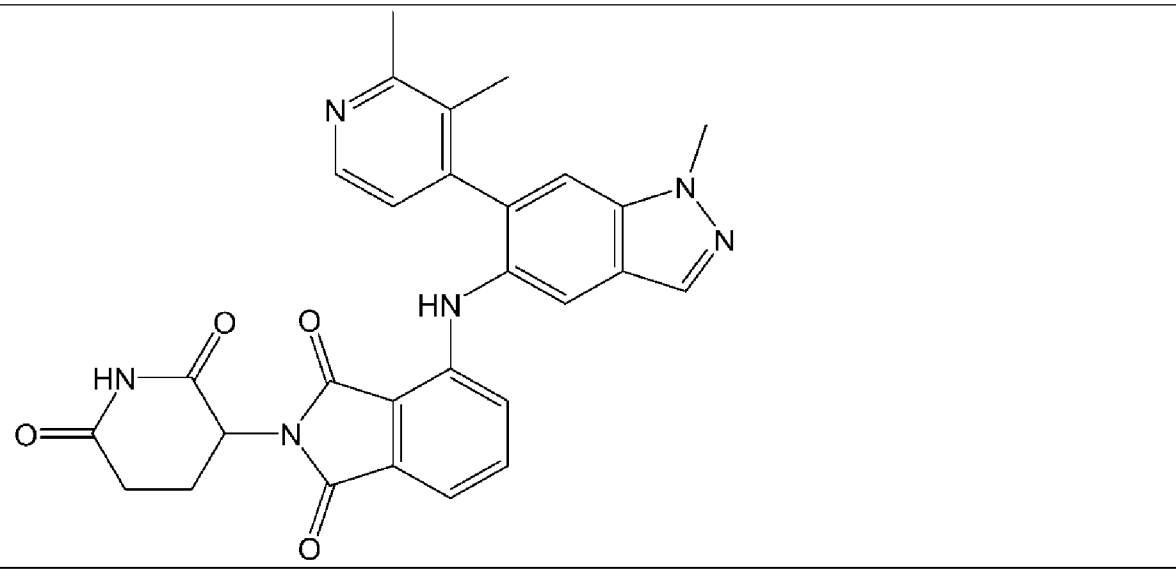
18		2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-甲氧基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮
19		2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮

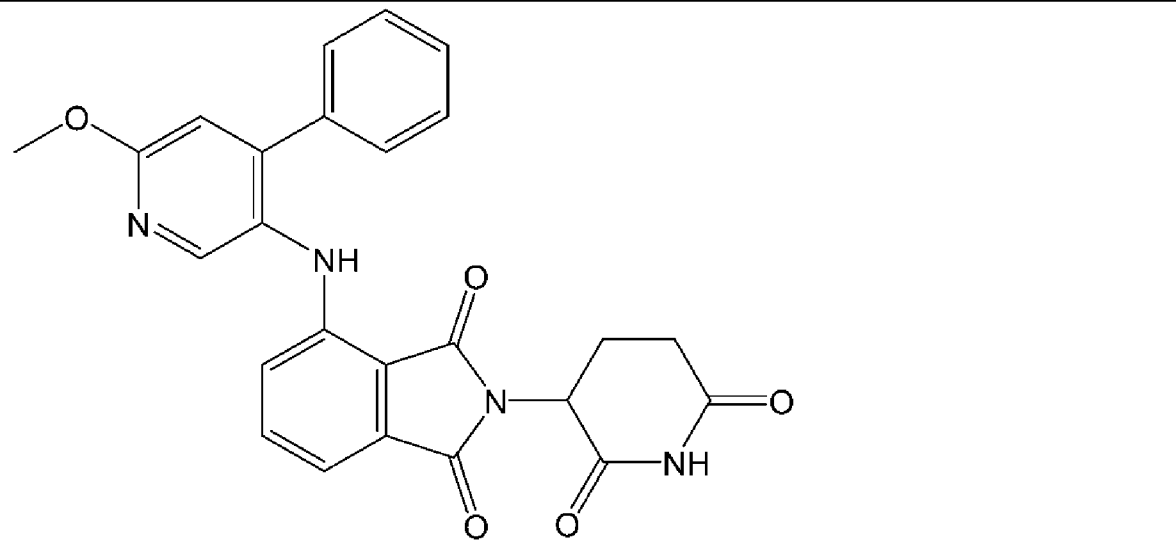
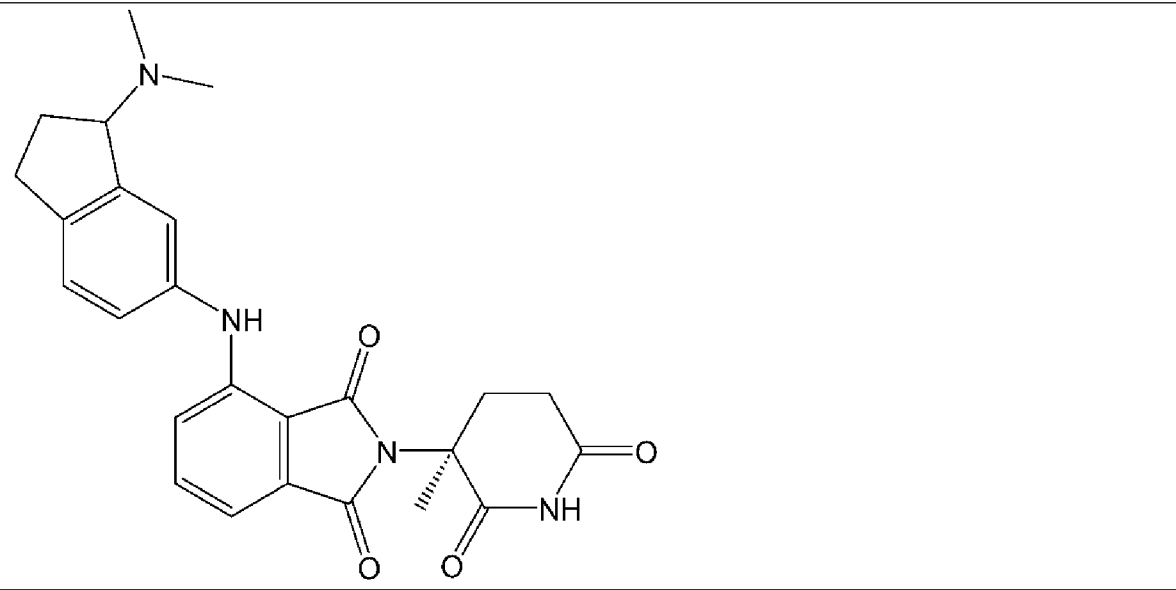
20		2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((4-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-5-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮
21		2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-甲基-4-苯氧基吡啶-3-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮

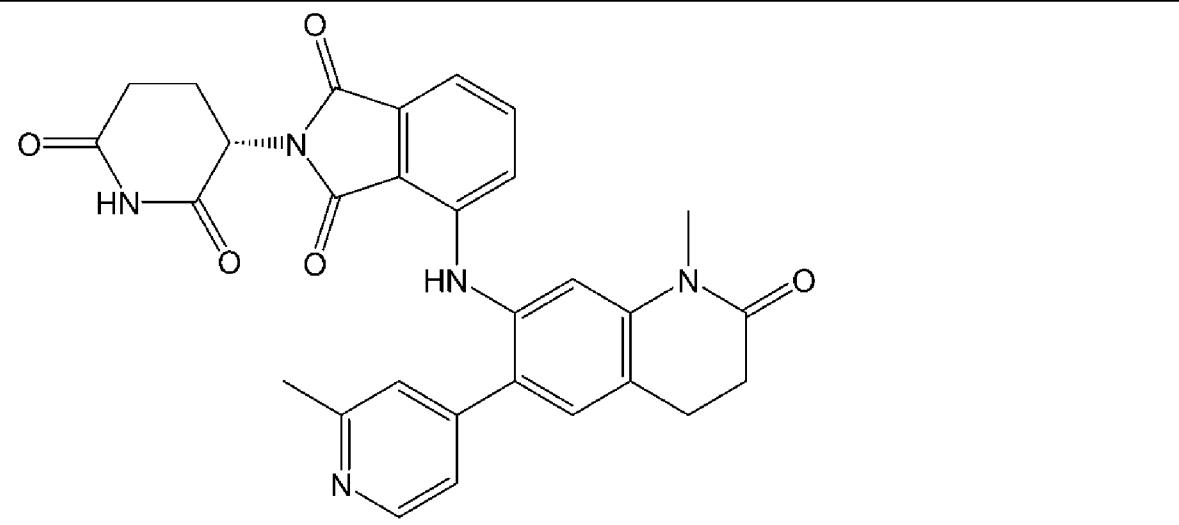
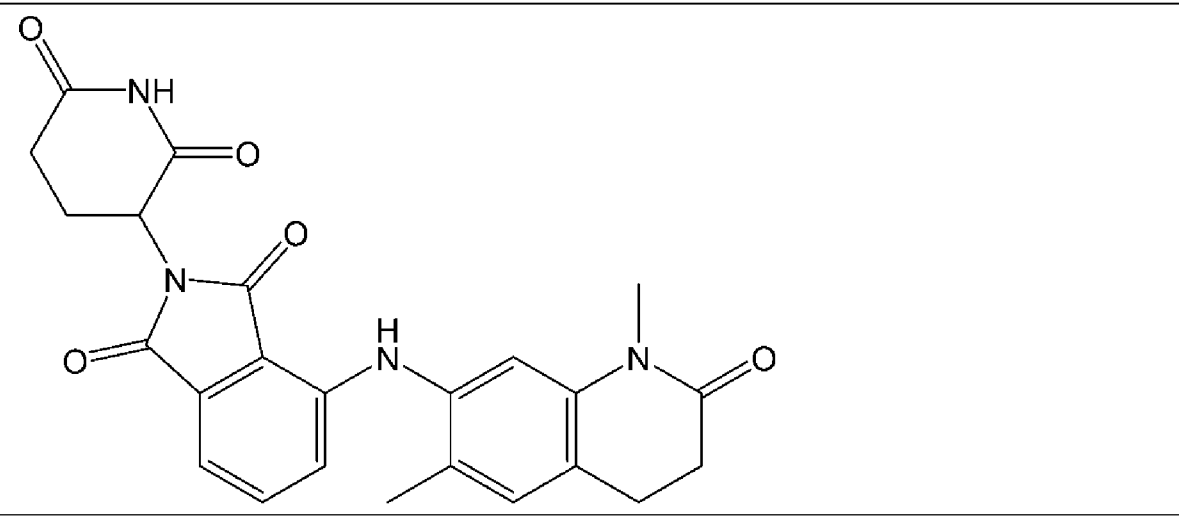
22		2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-5-基)胺基)異吡啶啉-1,3-二酮
23		4-((1,2-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶啉-1,3-二酮

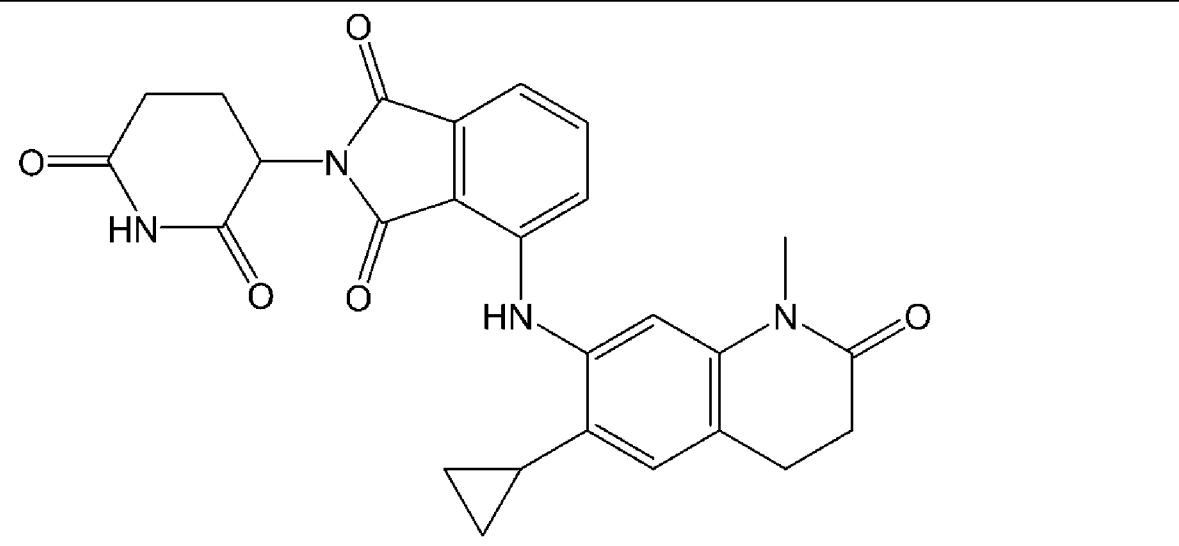
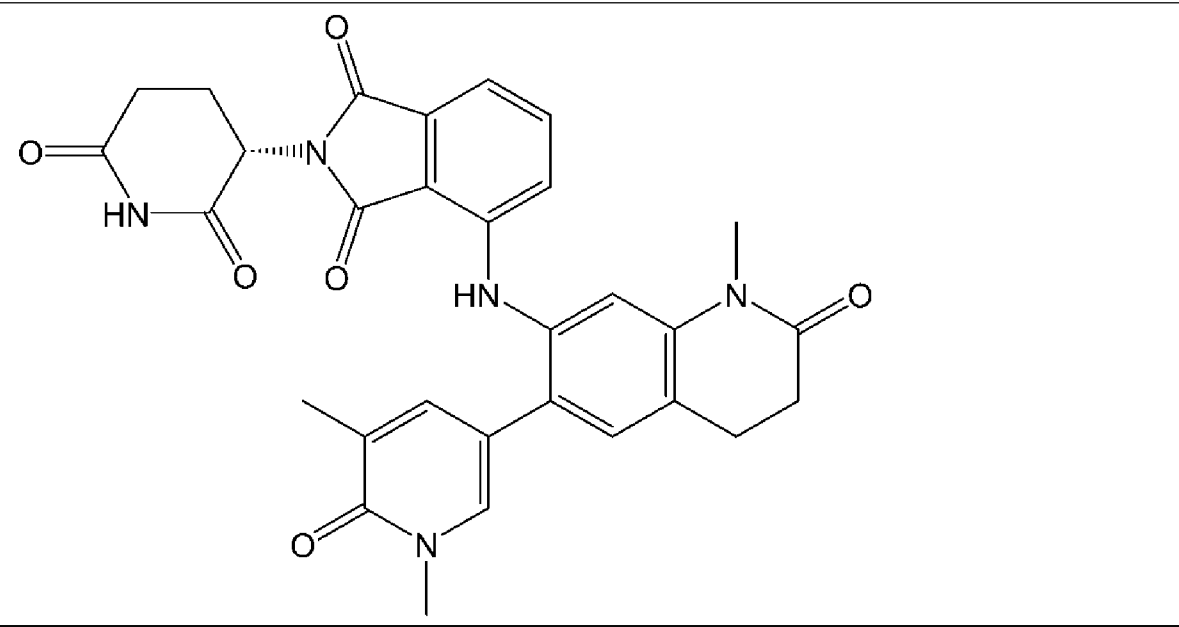
24	 <chem>Cc1cc(C2=CN=CN2)ccc3c(C4=CN(C)C=C4)ccc5c3c(=O)n(C5)C6=CC7C(=O)N(C7)CC(=O)N6</chem>	2-(2,6-二側氧基嘍啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(6-甲基嗒咩-4-基)-1H-吋唑-5-基)胺基)異吋咩唛-1,3-二酮
25	 <chem>Cc1cc2c(C3=CN(C)C=C3)ccc(Oc4ccc(Cl)cc4)c2cc5c1c(=O)n(C5)C6=CC7C(=O)N(C7)CC(=O)N6</chem>	4-((6-(3-氯苯氧基)-1-甲基-1H-吋唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基嘍啶-3-基)異吋咩唛-1,3-二酮

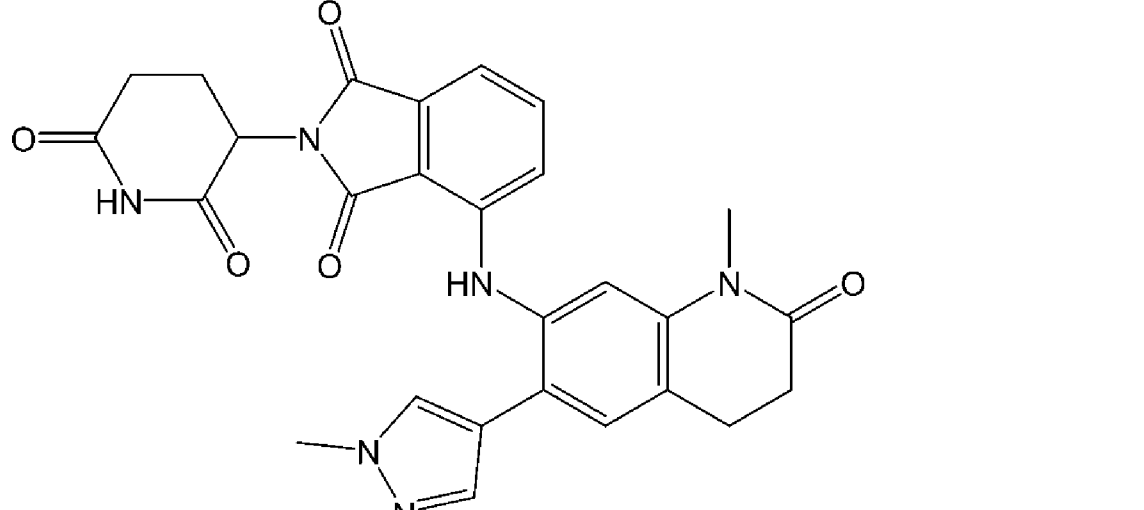
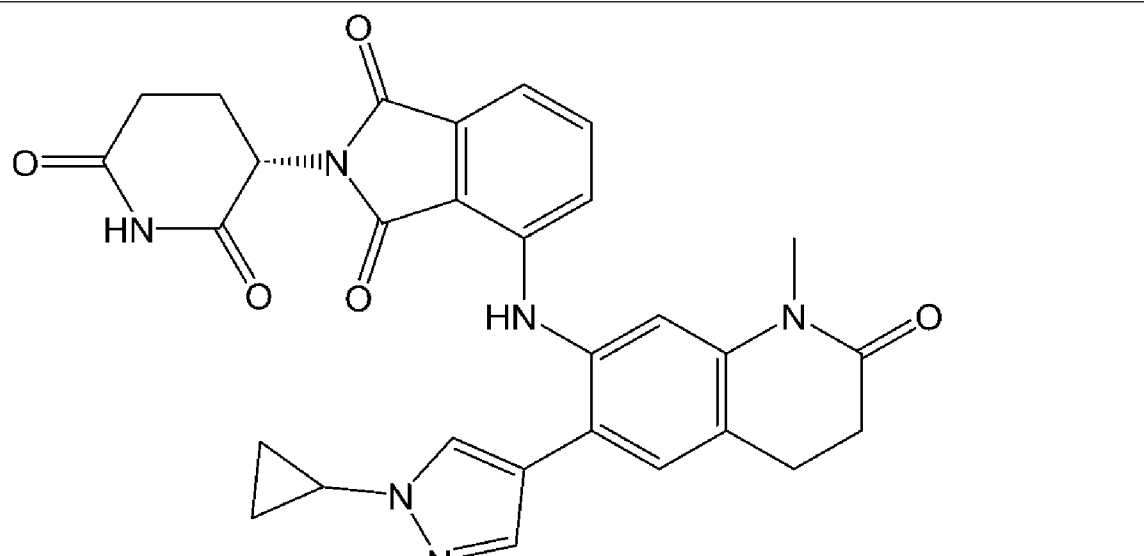
26		2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-5-((4-甲基嘧啶-5-基)氧基)-1H-吡唑-4-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮
27		2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-5-苯氧基-1H-吡唑-6-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮

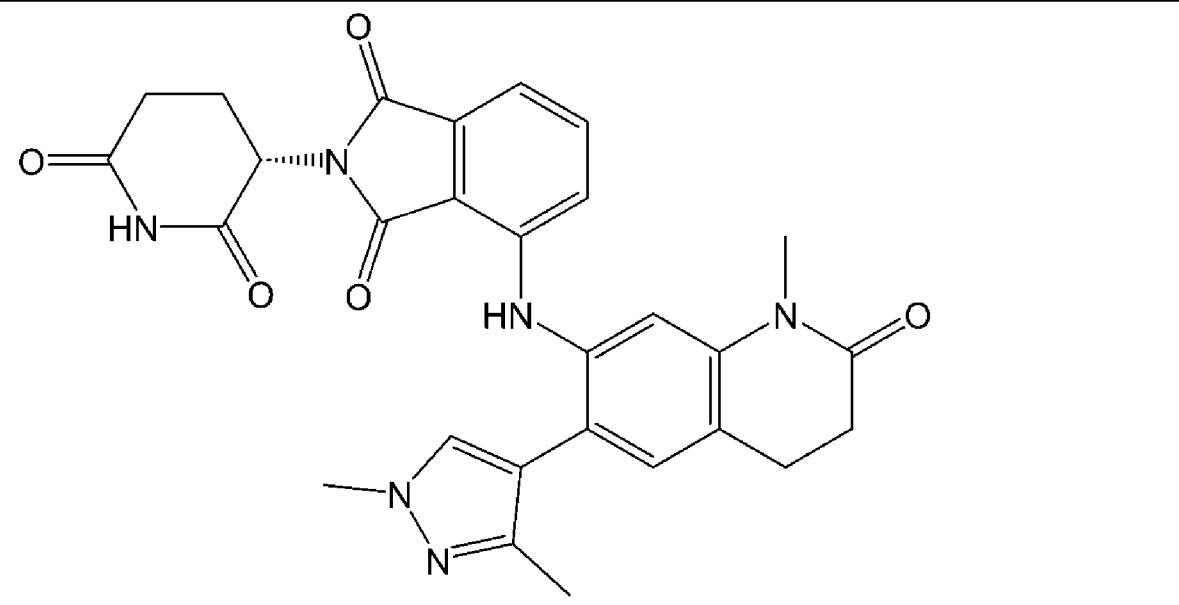
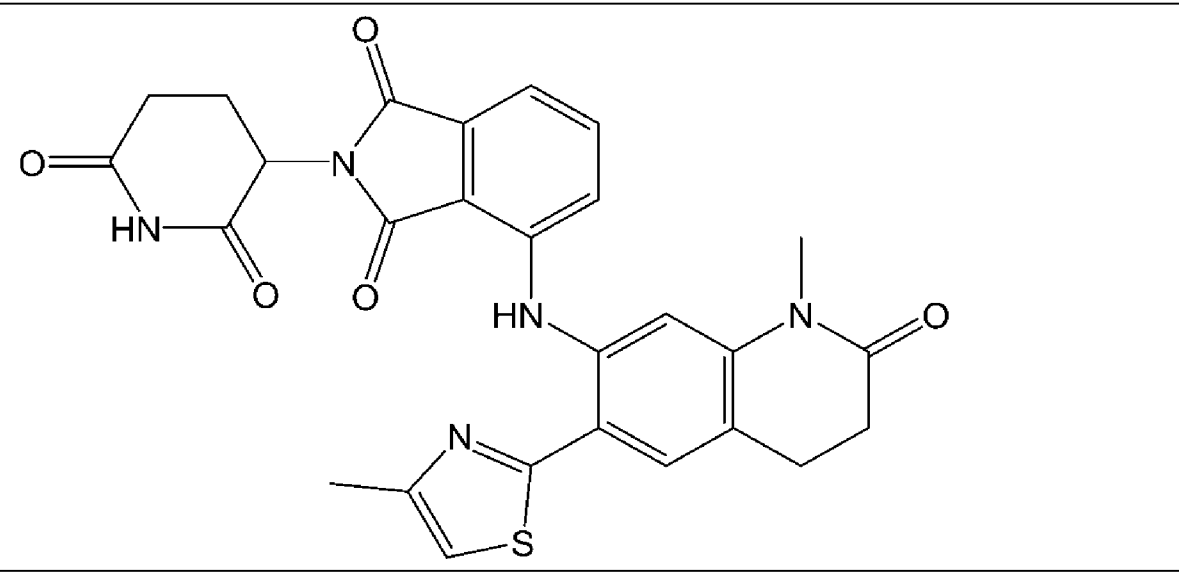
28	 <chem>CN1C=NC2=C(C=C1)C=C(NC3C(=O)N4C(=O)CCCC4=O)C3=CC=C(C=C2)C(F)(F)F</chem>	2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)胺基)異吡啶啉-1,3-二酮
29	 <chem>CN1C=NC2=C(C=C1)C=C(NC3C(=O)N4C(=O)CCCC4=O)C3=CC=C(C=C2)C5=CC=CC(=C5)C6=CN(C)CC6</chem>	4-((6-(2,3-二甲基吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶啉-1,3-二酮

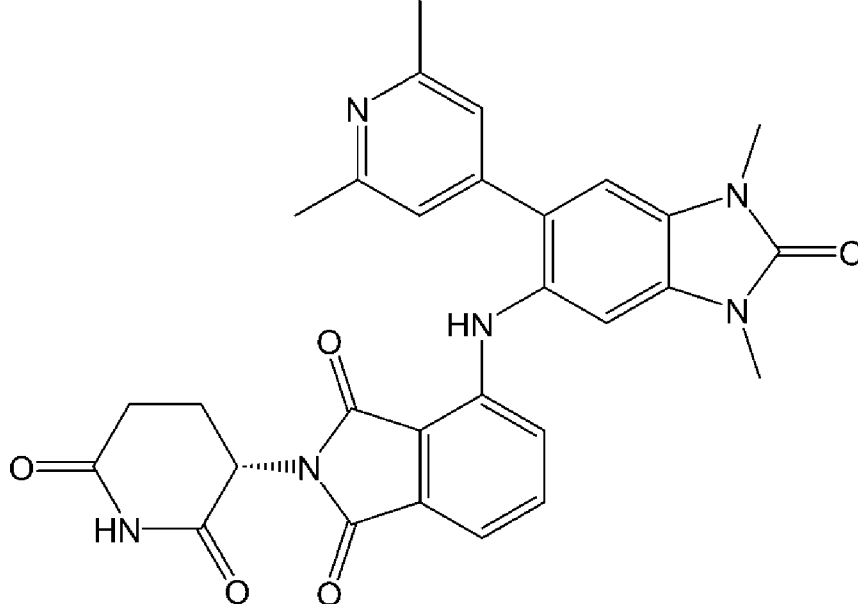
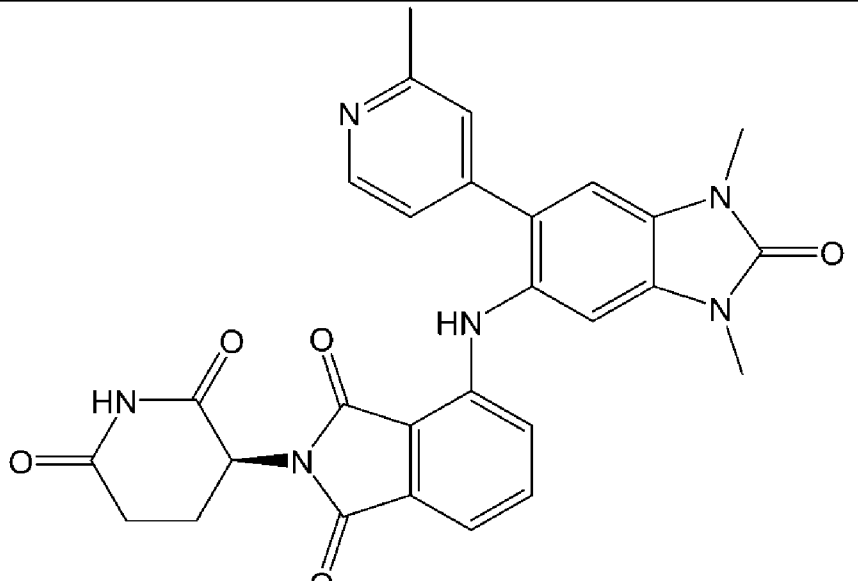
30		2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-甲氧基-4-苯基吡啶-3-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮
31		4-((3-(二甲胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基)胺基)-2-((S)-3-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮

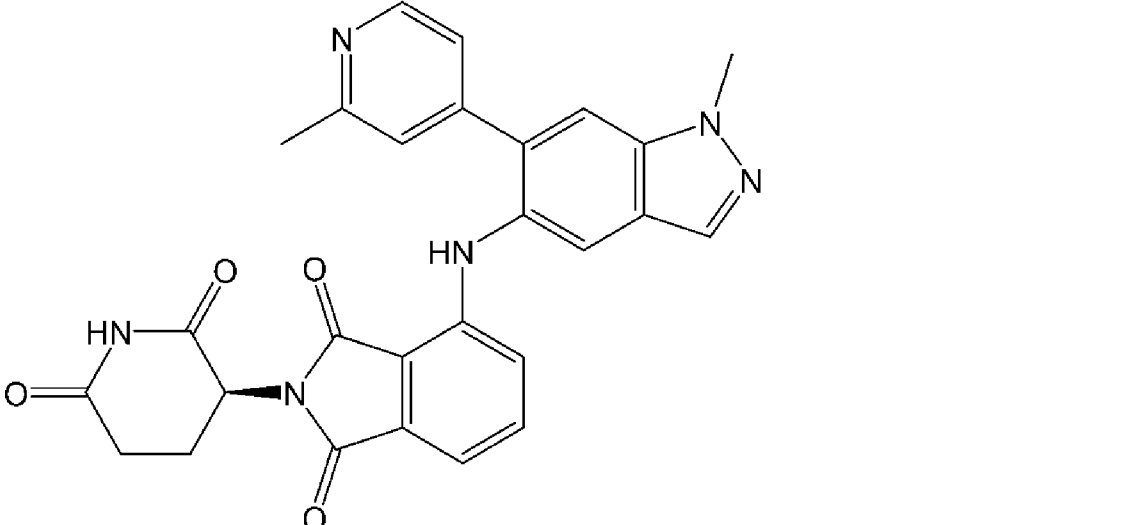
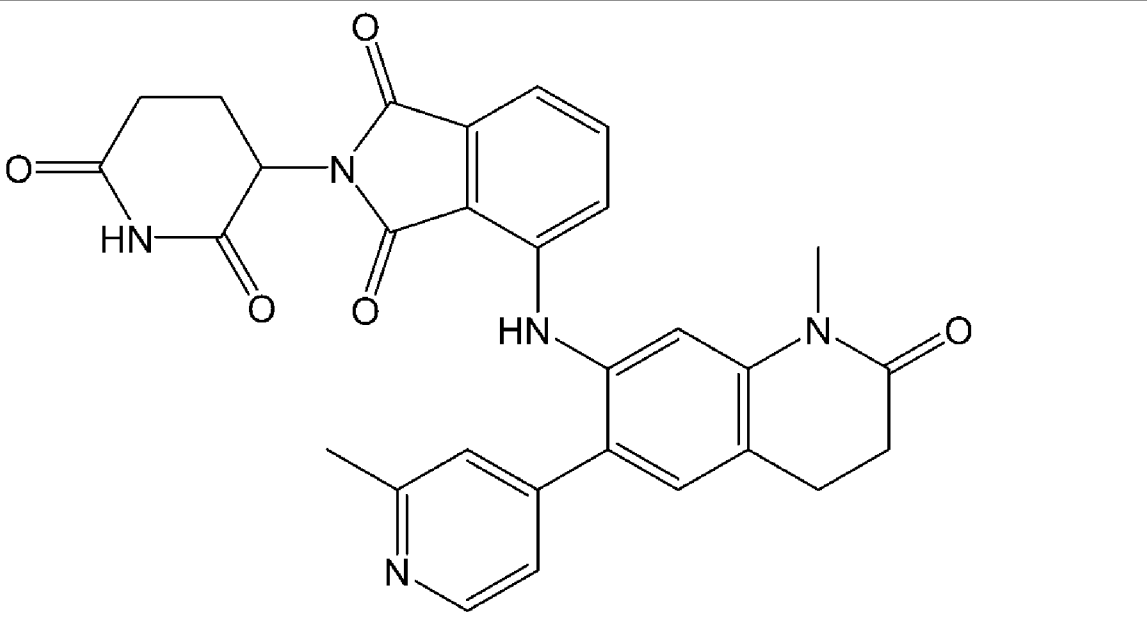
32		(S)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮
33		4-((1,6-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮

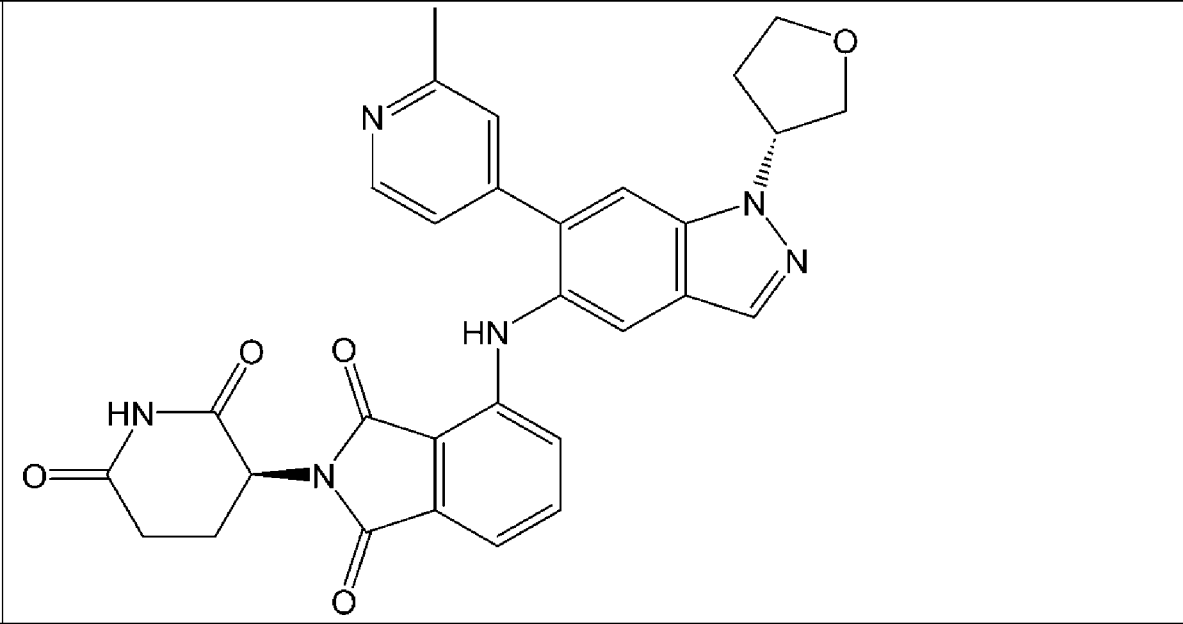
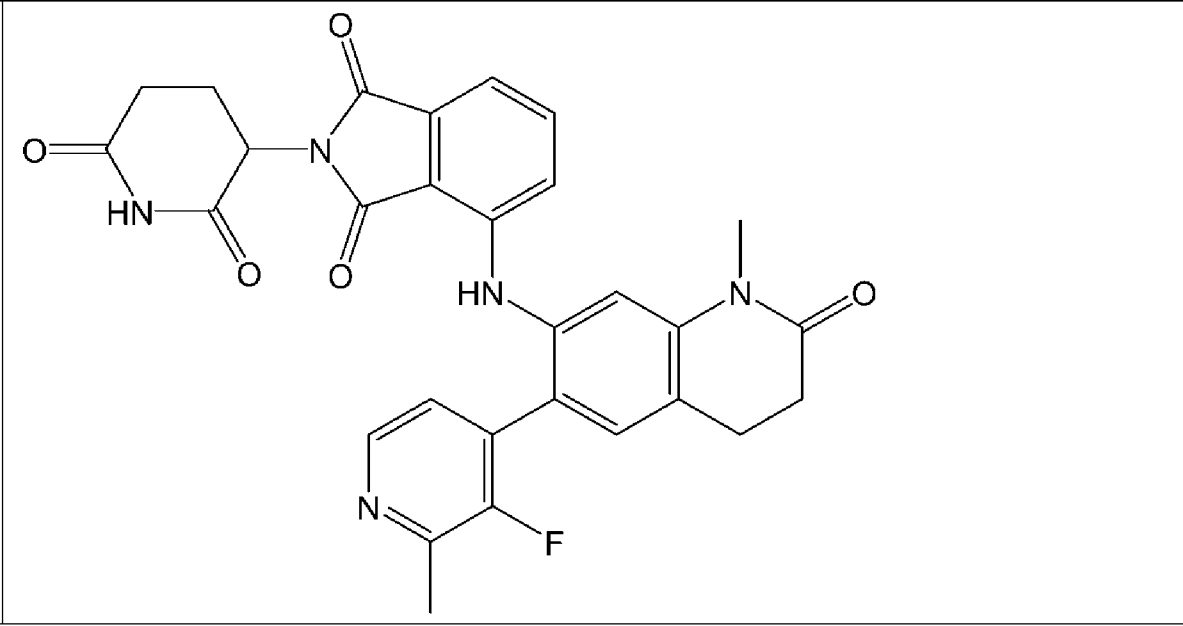
34		4-((6-環丙基-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基嘓啉-3-基)異吡啶啉-1,3-二酮
35		(S)-4-((6-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基嘓啉-3-基)異吡啶啉-1,3-二酮

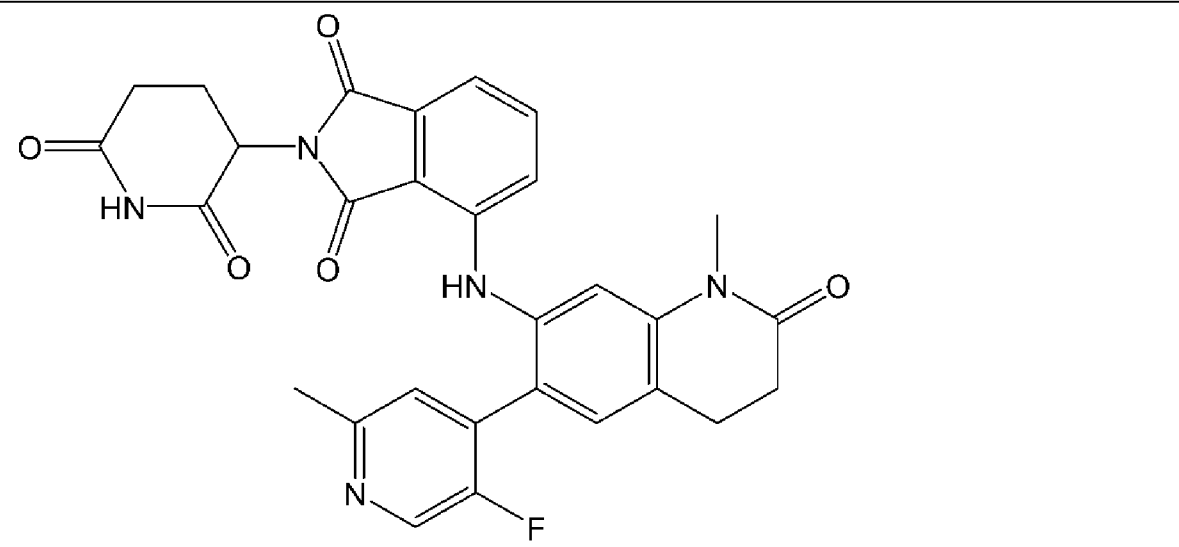
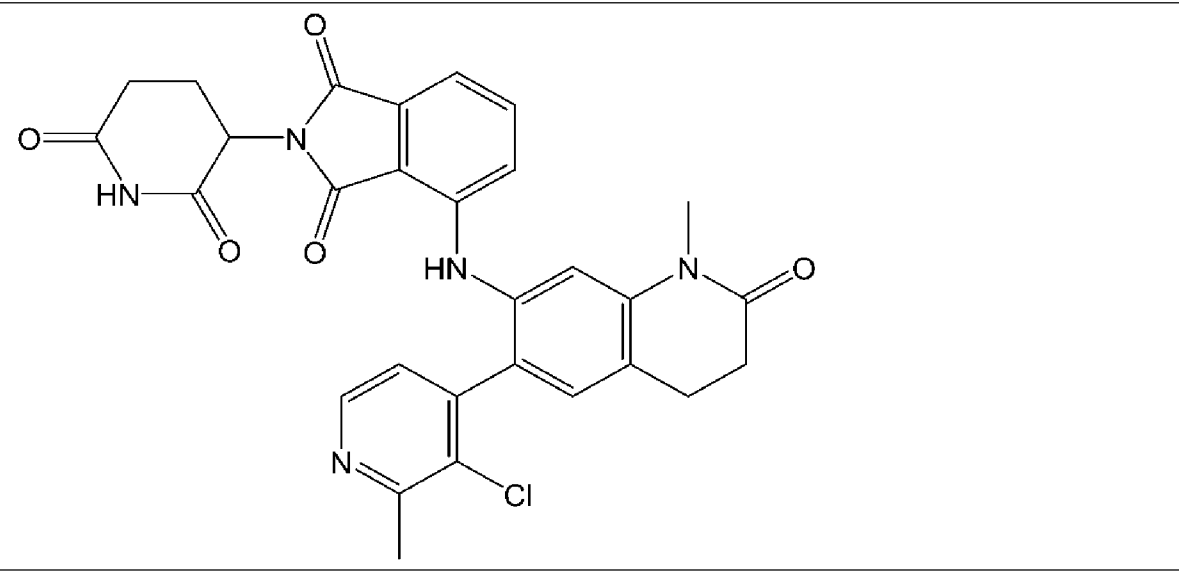
36		2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮
37		(S)-4-(((6-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮

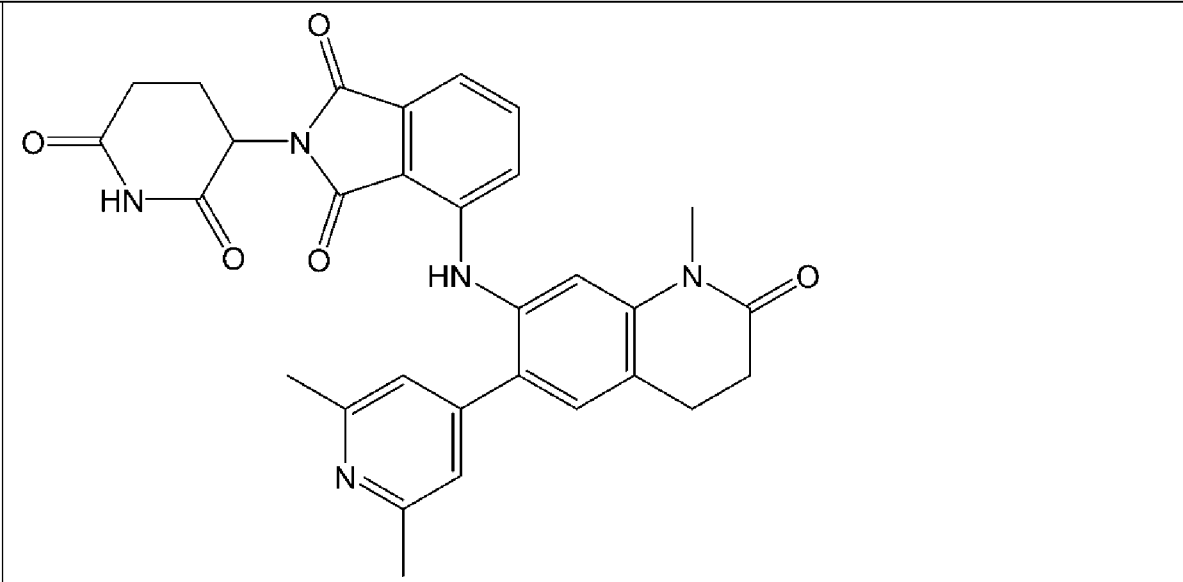
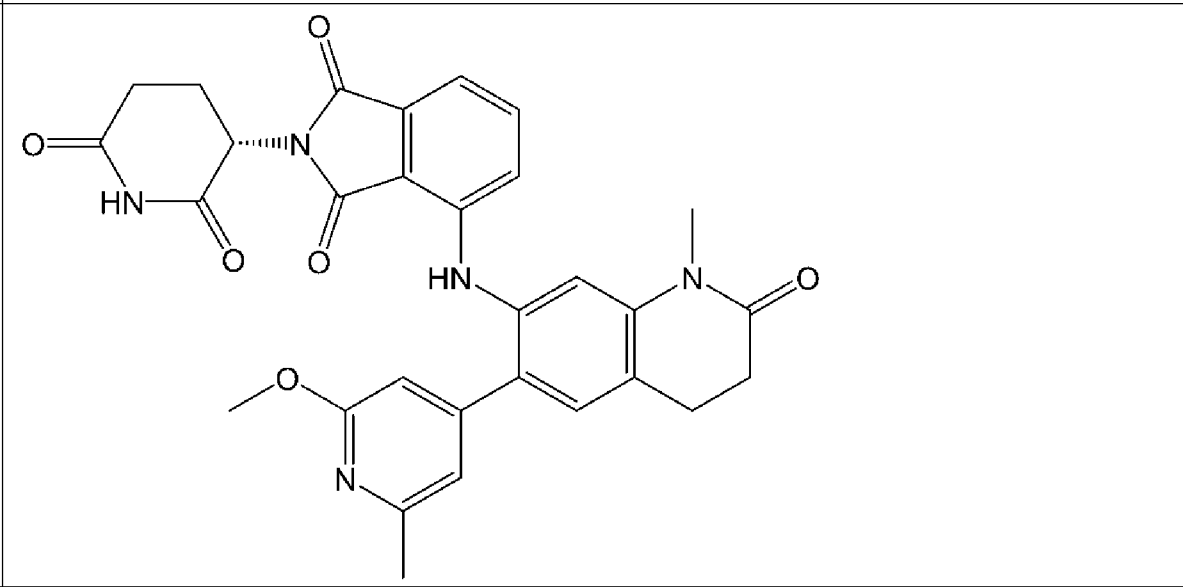
38		(S)-4-(((6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基嘓啉-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮
39		2-(2,6-二側氧基嘓啉-3-基)-4-((1-甲基-6-(4-甲基噻唑-2-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮

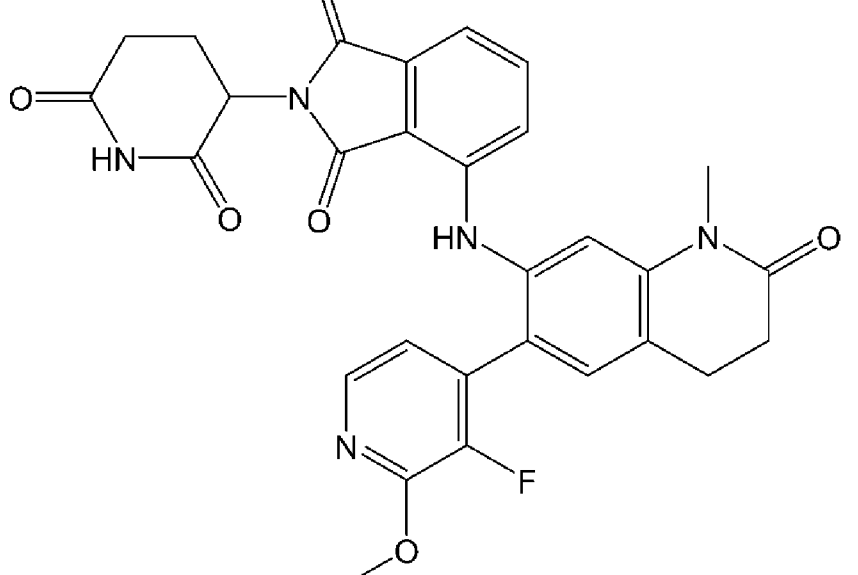
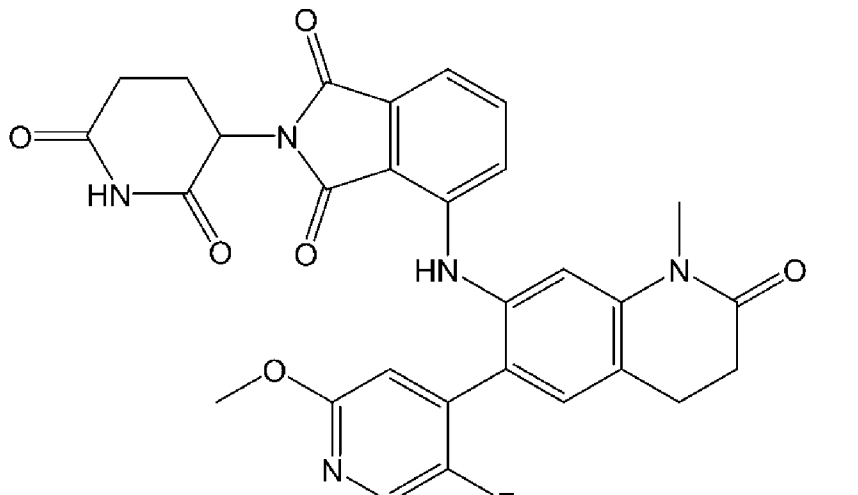
40		(S)-4-(((6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮
41		(S)-4-(((1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮

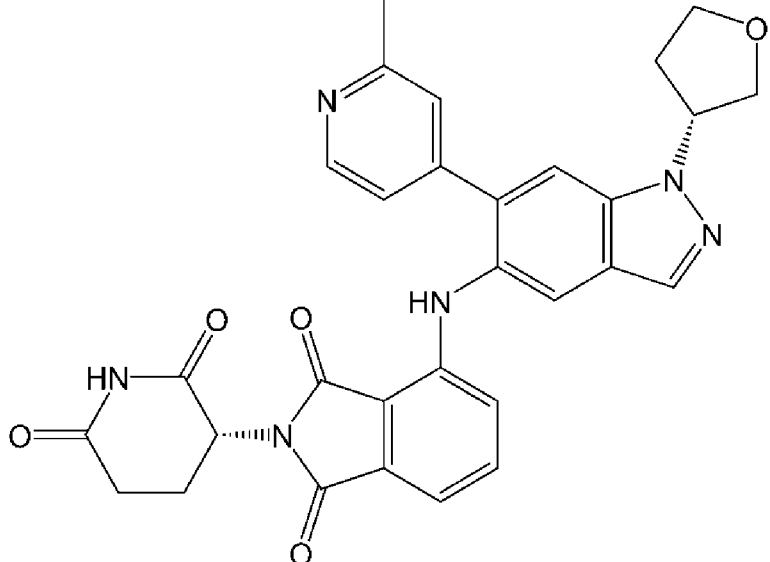
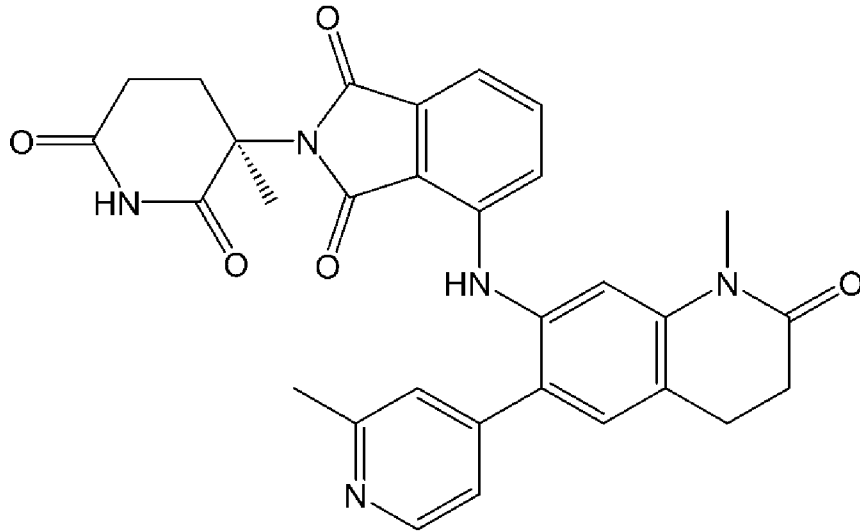
42	 <chem>Cc1ccncc1-c2ccc3c(c2)c4c(c3)nc(C)n4NC(=O)c5ccc6c5N(C(=O)NCC6=O)C7=CC=CC=C7</chem>	(S)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮
43	 <chem>Cc1ccncc1-c2ccc3c(c2)c4c(c3)nc(C)n4NC(=O)c5ccc6c5N(C(=O)NCC6=O)C7=CC=CC=C7</chem>	2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮

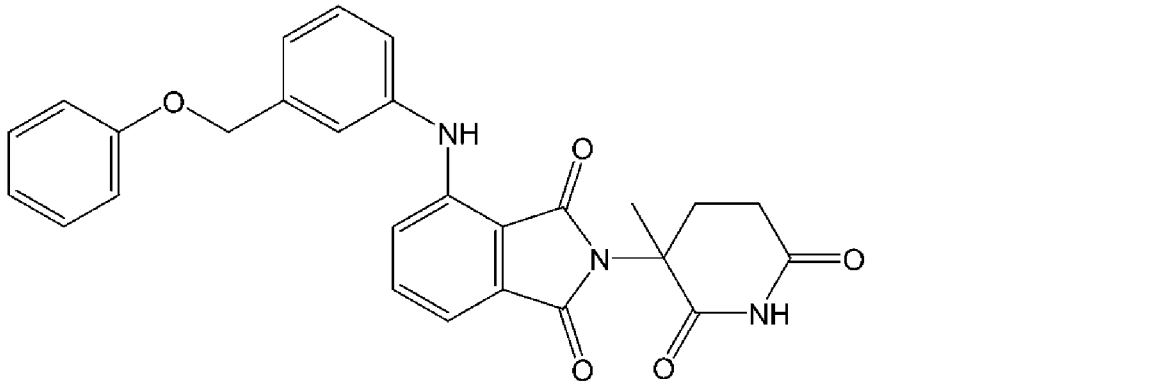
44		2-((S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-((R)-四氫呋喃-3-基)-1H-吡唑-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮
45		2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(3-氟-2-甲基吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮

46		2-((2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(5-氟-2-甲基吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮
47		4-((6-(3-氯-2-甲基吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-((2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮

48		4-((6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮
49		(S)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮

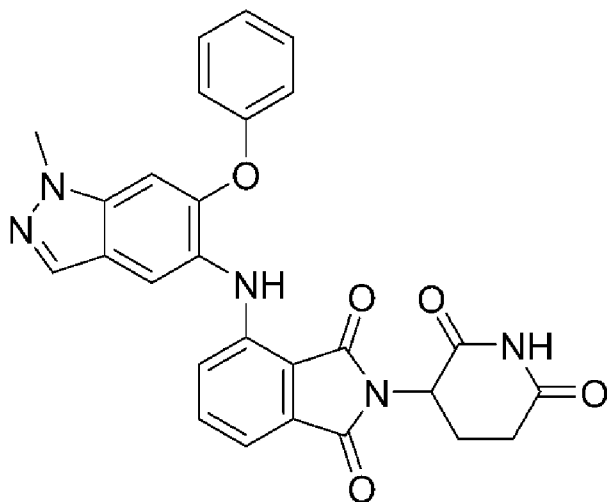
50		2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(3-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮
51		2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮

52		2-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-((R)-四氫呋喃-3-基)-1H-吡唑-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮
53		(R)-2-(3-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮

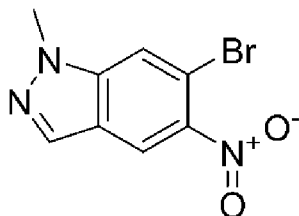
54	 <chem>CC1=CNC(=O)C(=O)N1C2=CC=C3C(=C2)NC(N3)COC4=CC=CC=C4</chem>	2-(3-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((3-(苯氧基甲基)苯基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮
----	--	--

【0185】 本文所揭示之化合物可使用習知有機合成及市售起始物質製備。某些式(I)、式(I')、式(II)、式(II')及式(III)之化合物依下文實例中所描述來製備：

【0186】 實例1：2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-苯氧基-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮

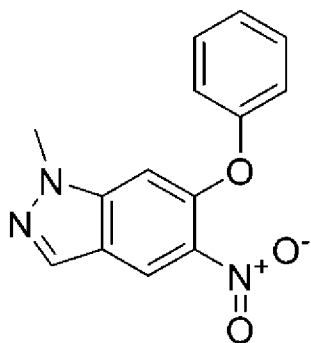


【0187】 6-溴-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶。



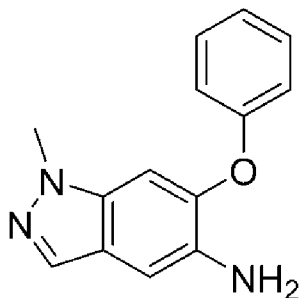
【0188】 向4-溴-2-氟-5-硝基苯甲醛(0.500 g，2.02 mmol)於丙-2-醇(2 mL)/水(1 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.420 g，3.04 mmol)。將混合物在41℃下攪拌1小時，且逐滴添加甲基胍(0.350 g，3.04 mmol) (40%純度)。將所得混合物加熱至77℃且攪拌6小時。將混合物冷卻至20℃且添加水(8 mL)。將混合物攪拌1小時且過濾。用水(2 mL)沖洗分離之固體且過濾。將分離之固體與水(20 mL)混合且凍乾，得到6-溴-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶(0.470 g，1.84 mmol，91.045%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H)。

【0189】 1-甲基-5-硝基-6-苯氧基-1H-吡啶。



【0190】 向6-溴-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶(0.470 g, 1.84 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加苯酚(0.180 g, 1.91 mmol)及碳酸鉀(1.492 g, 4.59 mmol)。將所得混合物在100℃下攪拌36小時。混合物用水(30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL × 3)洗滌，經硫酸鈉乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。所得粗殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯)純化，得到1-甲基-5-硝基-6-苯氧基-1H-吡啶(0.330 g, 1.22 mmol, 66%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.04 (dd, *J* = 0.8 Hz, 7.6 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H); MS (ESI) *m/z*: 270.0 [M+1]⁺。

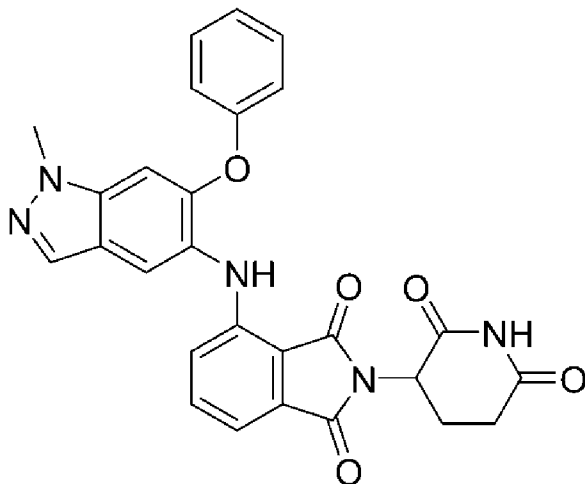
【0191】 1-甲基-6-苯氧基-1H-吡啶-5-胺。



【0192】 向1-甲基-5-硝基-6-苯氧基-1H-吡啶(0.260 g, 0.97 mmol)於甲醇(50 mL)中之溶液中添加無水鈀/碳(0.070 g, 0.66 mmol)。將所得混合物在15 psi氫氣下在20℃下攪拌3小時。用甲醇(50 mL)稀釋混合物且

過濾。藉由水泵減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚)純化，得到1-甲基-6-苯氧基-1H-吡啶-5-胺(0.200 g，0.84 mmol，86%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.75 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); MS (ESI) *m/z*: 240.1 [M+1]⁺。

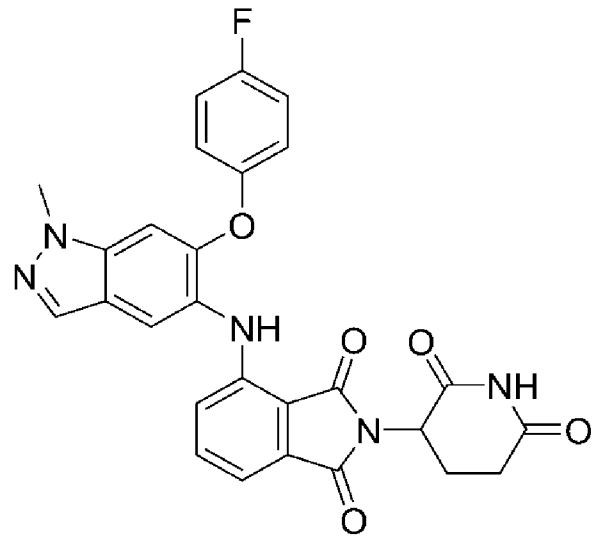
【0193】 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-苯氧基-1H-吡啶-5-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮。



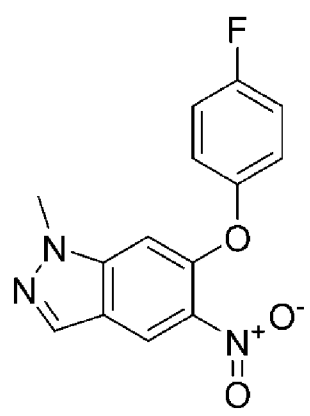
【0194】 向1-甲基-6-苯氧基-1H-吡啶-5-胺(0.120 g，0.50 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加4-溴-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶-1,3-二酮(0.205 g，0.61 mmol)、XPhos-Pd-G2 (0.040 g，0.05 mmol)及碳酸鉀(0.208 g，1.51 mmol)。將所得混合物在氮氣下在110℃下攪拌12小時。用二氯甲烷稀釋混合物且過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯)純化，得到粗產物(0.100 g)。將粗物質溶解於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中且過濾。混合物藉由製備型HPLC (ACN/水)純化，得到2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-苯氧基-1H-吡啶-5-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮(44.6 mg，0.090 mmol，17%產率)。¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.2$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 6.98 - 6.96 (m, 2H), 5.08 (dd, $J = 5.2$ Hz, 12.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.88 - 2.85 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.47 - 2.46 (m, 1H), 2.05 - 2.02 (m, 1H); MS (ESI) m/z : 496.2 $[M+1]^+$ 。

【0195】 實例2：2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(4-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮



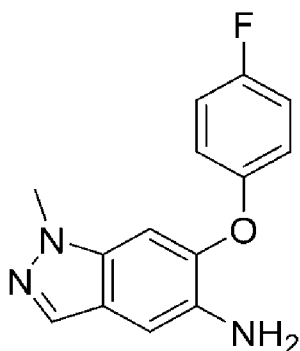
【0196】 6-(4-氟苯氧基)-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶。



【0197】 向4-氟苯酚(0.219 g，1.95 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.047 g，1.95 mmol)。將混合物在25℃下攪

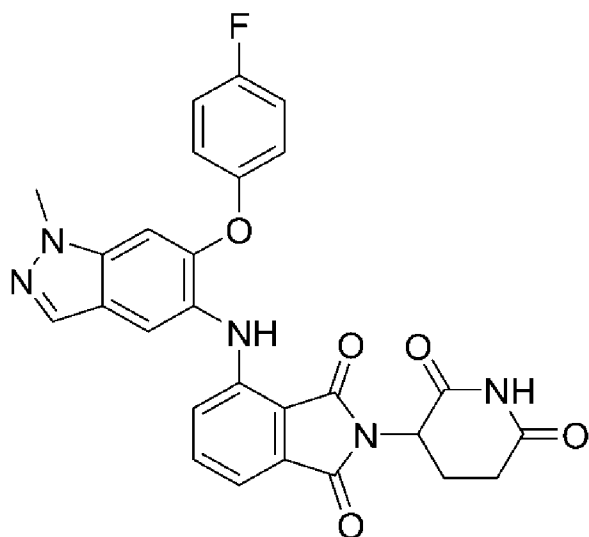
拌0.5小時。添加6-溴-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶(0.250 g, 0.98 mmol)、2-(二甲胺基)乙酸(0.010 g, 0.10 mmol)及碘化亞銅(0.0371 g, 0.20 mmol)，且將混合物用氮氣吹掃2分鐘且在密封管中在120°C下攪拌12小時。過濾混合物且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯)純化，得到6-(4-氟苯氧基)-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶(0.150 g, 0.52 mmol, 53%產率)。MS (ESI) m/z : 288.3 [M+1]⁺

【0198】 6-(4-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡啶-5-胺。



【0199】 向6-(4-氟苯氧基)-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶(0.150 g, 0.52 mmol)於乙酸(1 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加鐵(0.117 g, 2.09 mmol)。將混合物在40°C下攪拌12小時。過濾混合物且濃縮。殘餘物藉由矽膠製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯)純化，得到6-(4-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡啶-5-胺(0.080 g, 0.31 mmol, 59%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.06 (m, 7.08-7.05, 5H), 6.70 (s, 1H), 3.90 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 258.1 [M+1]⁺。

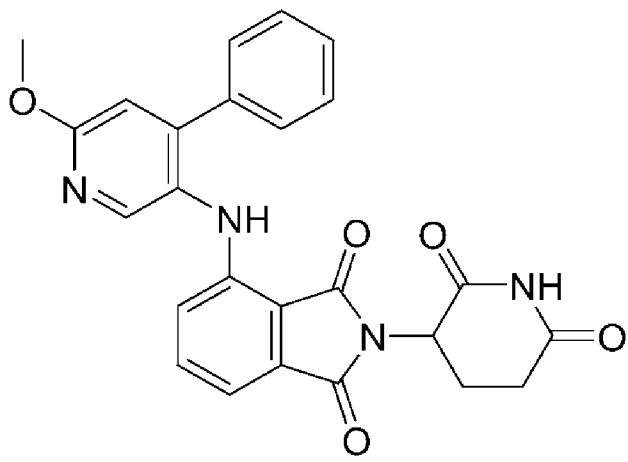
【0200】 2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-4-((6-(4-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮。



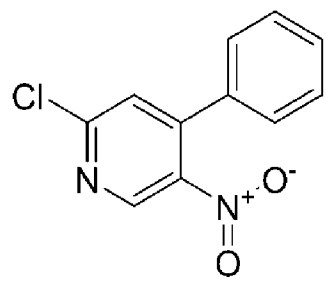
【0201】 向4-溴-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.060 g, 0.18 mmol)及6-(4-氟苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-胺(0.046 g, 0.18 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.074 g, 0.53 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2,4,6-三異丙基-1,1-聯苯)[2-(2-胺基-1,1-聯苯)]鈹(II) (0.014 g, 0.02 mmol)。將混合物在氮氣下在110℃下攪拌12小時。過濾混合物且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化。移除有機溶劑且將製備型液相凍乾，得到2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(4-氟苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.050 g, 0.10 mmol, 54%產率)。將粗殘餘物溶解於二氯甲烷(5 mL)中且藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯)純化。過濾混合物且濃縮。將固體溶解於乙腈(10 mL)及水(15 mL)中。將製備型液相凍乾，得到2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(4-氟苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮(28 mg, 0.054 mmol, 55%產率)及2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(4-氟苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮(2.4 mg, 0.004 mmol, 4%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.27

- 7.23 (m, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 3H), 7.03 - 7.00 (m, 2H), 5.11 - 5.06 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 1H); MS (ESI) m/z : 514.2 $[M+1]^+$ 。

【0202】 實例3：2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-甲氧基-4-苯基吡啶-3-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮



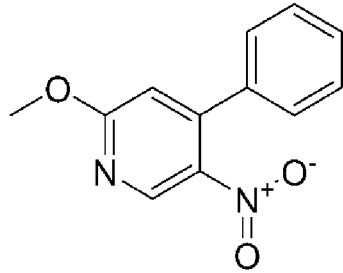
【0203】 2-氯-5-硝基-4-苯基-吡啶。



【0204】 向2,4-二氯-5-硝基-吡啶(0.40 g，2.07 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之經脫氧溶液中添加苯基硼酸(phenylboronic acid)(0.252 g，2.07 mmol)、碳酸鉀(0.858 g，6.22 mmol)及二氯化(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II)(0.169 g，0.2100 mmol)。將所得混合物在氮氣下在60℃加熱18小時。將混合物冷卻且分配於水(50 mL)與乙酸乙酯(30 mL × 3)之間。合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯)純化，得到2-氯-5-硝基-4-苯基-吡啶(350 mg，1.49 mmol，71%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H), 7.53 - 7.51

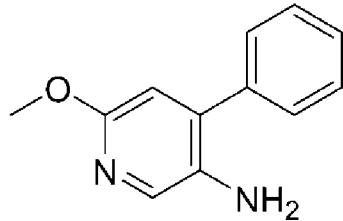
(m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 2H); MS (ESI) m/z : 235.4 $[M+1]^+$ 。

【0205】 2-甲氧基-5-硝基-4-苯基吡啶。



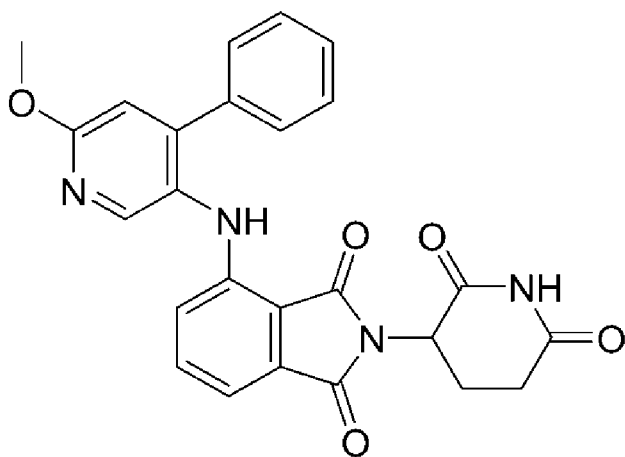
【0206】 向2-氯-5-硝基-4-苯基-吡啶(0.20 g, 0.8500 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加甲醇鈉(0.13 g, 2.56 mmol)。將溶液在25°C攪拌12小時。減壓濃縮反應液體，且所獲得殘餘物藉由矽膠管柱層析(8:1至4:1之石油醚:乙酸乙酯)純化，獲得2-甲氧基-5-硝基-4-苯基-吡啶(150 mg, 0.651 mmol, 76%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 7.80 - 7.45 (m, 3H), 7.32 - 7.31 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.06 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 231.0 $[M+1]^+$ 。

【0207】 6-甲氧基-4-苯基吡啶-3-胺。



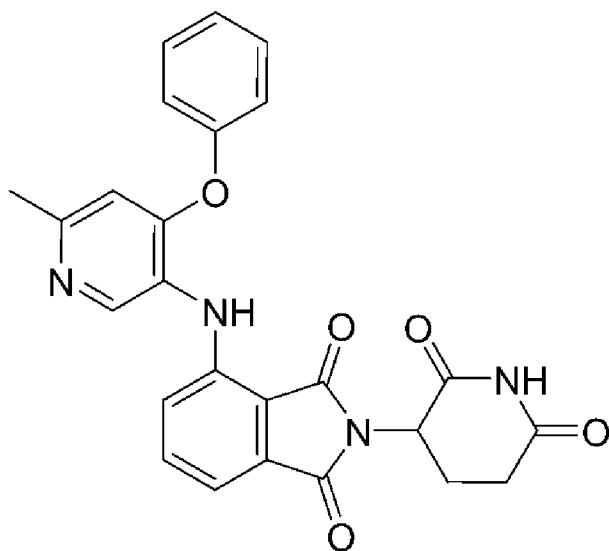
【0208】 向2-甲氧基-5-硝基-4-苯基-吡啶(0.150 g, 0.6500 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加濕鈹/活性碳酸鹽(0.03 g)。使懸浮液在氫氣下脫氣。將溶液在氫氣(15 psi)下在25°C攪拌12小時。過濾懸浮液且濃縮濾液，得到6-甲氧基-4-苯基-吡啶-3-胺(130 mg, 0.64 mmol, 99%產率)。MS (ESI) m/z : 269.5 $[M+1]^+$

【0209】 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-甲氧基-4-苯基吡啶-3-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮。

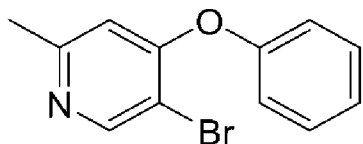


【0210】 在氮氣下向6-甲氧基-4-苯基-吡啶-3-胺(0.10 g，0.50 mmol)及4-溴-2-(2,6-二側氧基-3-吡啶基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.168 g，0.500 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加氯(2-二環己基膦基-2,4,6-三異丙基-1,1-聯苯)[2-(2-胺基-1,1-聯苯)]鈹(II) (0.019 g，0.020 mmol)及碳酸鉀(0.206 g，1.500 mmol)。使懸浮液真空脫氣且用氮氣吹掃若干次。將反應混合物在110℃攪拌12小時。過濾懸浮液且濃縮濾液，且殘餘物藉由製備型HPLC純化。隨後凍乾所得溶液，且粗產物藉由製備型TLC純化，得到2-(2,6-二側氧基-3-吡啶基)-4-[(6-甲氧基-4-苯基-3-吡啶基)胺基]異吲哚啉-1,3-二酮(150 mg，0.330 mmol，66%產率)。¹H NMR (400 MHz,DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.53 - 7.52 (m, 1 H), 7.51 - 7.34(m, 4 H), 7.04 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.67 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.08 - 5.04 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 2.91 - 2.90 (m, 1 H), 2.60 - 2.58 (m, 2 H), 2.08 - 2.04 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z*: 457.2 [M+1]⁺。

【0211】 實例4：2-(2,6-二側氧基吡啶-3-基)-4-((6-甲氧基-4-苯氧基吡啶-3-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮

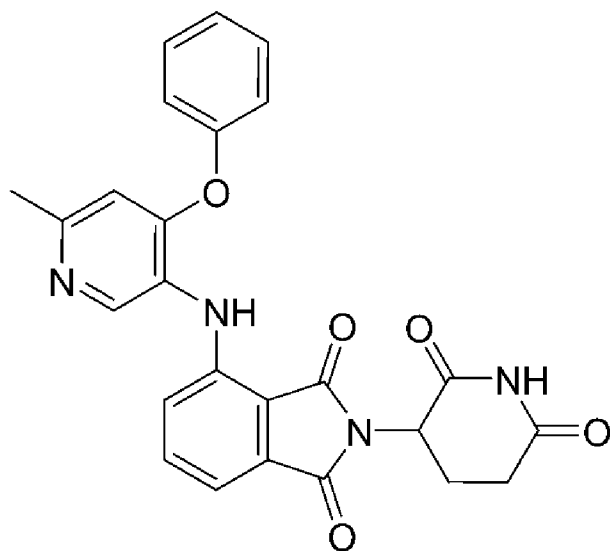


【0212】 5-溴-2-甲基-4-苯氧基-吡啶。



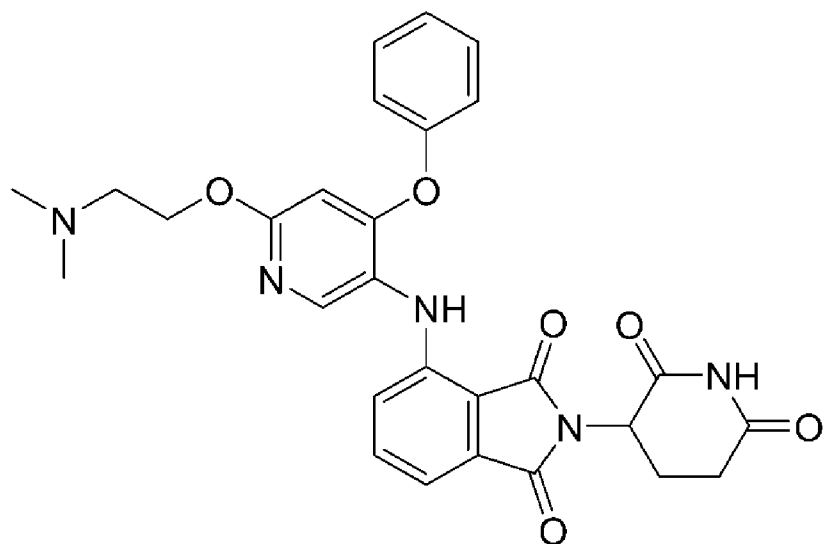
【0213】 向苯酚(0.040 g, 0.43 mmol)於*N*-甲基吡咯啉酮(1.5 mL)中之溶液中添加碳酸銨(0.345 g, 1.06 mmol)及5-溴-4-氯-2-甲基-吡啶(0.105 g, 0.51 mmol)。將混合物在90℃下攪拌4小時。反應混合物用水(10 mL)稀釋且用乙酸乙酯(12 mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL × 2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。真空濃縮濾液，且所得殘餘物藉由矽膠製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯)純化，得到5-溴-2-甲基-4-苯氧基-吡啶(0.080 g, 0.30 mmol, 71%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 2.53 (s, 3H); MS (ESI) *m/z*: 264.0 [M+1]⁺。

【0214】 2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-4-[(6-甲基-4-苯氧基-3-吡啶基)胺基]異吲哚啉-1,3-二酮。

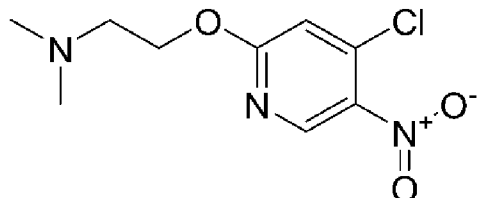


【0215】 向5-溴-2-甲基-4-苯氧基-吡啶(0.060 g, 0.23 mmol)及4-胺基-2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.062 g, 0.23 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液中添加氯(2-二環己基膦基-2,4,6-三異丙基-1,1-聯苯)[2-(2-胺基-1,1-聯苯)]鈹(II) (0.018 g, 0.02 mmol)及碳酸鉀(0.031 g, 0.23 mmol)。將混合物在氮氣下在110°C下攪拌12小時。過濾混合物且濃縮。殘餘物藉由矽膠製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯)純化, 得到2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-4-[(6-甲基-4-苯氧基-3-吡啶基)胺基]異吲哚啉-1,3-二酮(29 mg, 0.06 mmol, 27%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.13 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.71 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 3H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 5.12 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.07 - 2.03 (m, 1H); MS (ESI) *m/z*: 456.9 [M+1]⁺。

【0216】 實例5：4-((6-(2-(二甲胺基)乙氧基)-4-苯氧基吡啶-3-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮

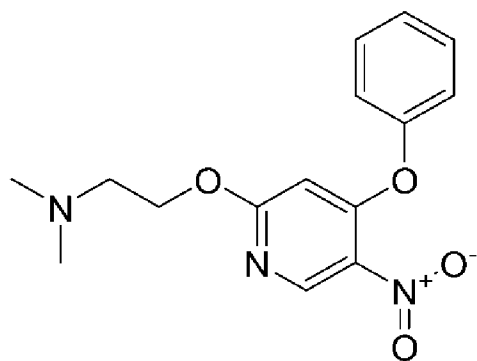


【0217】 2-((4-氯-5-硝基吡啶-2-基)氧基)-N,N-二甲基乙胺。



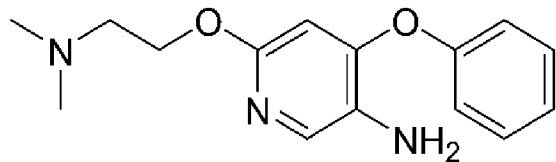
【0218】 向4-氯-5-硝基-吡啶-2-酚(1.50 g , 8.59 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加2-氯-N,N-二甲基-乙胺鹽酸鹽(1.857 g , 12.89 mmol)及碳酸銀(7.11 g , 25.78 mmol)。將混合物在15℃下攪拌12小時。減壓濃縮混合物。用水(20 mL)及二氯甲烷(50 mL)稀釋殘餘物且過濾混合物。濾液之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到2-((4-氯-5-硝基吡啶-2-基)氧基)-N,N-二甲基乙胺(0.10 g , 0.41 mmol , 5%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.29 (s, 6H); MS (ESI) m/z 246.1 [M+1]⁺。

【0219】 N,N-二甲基-2-((5-硝基-4-苯氧基吡啶-2-基)氧基)乙胺。



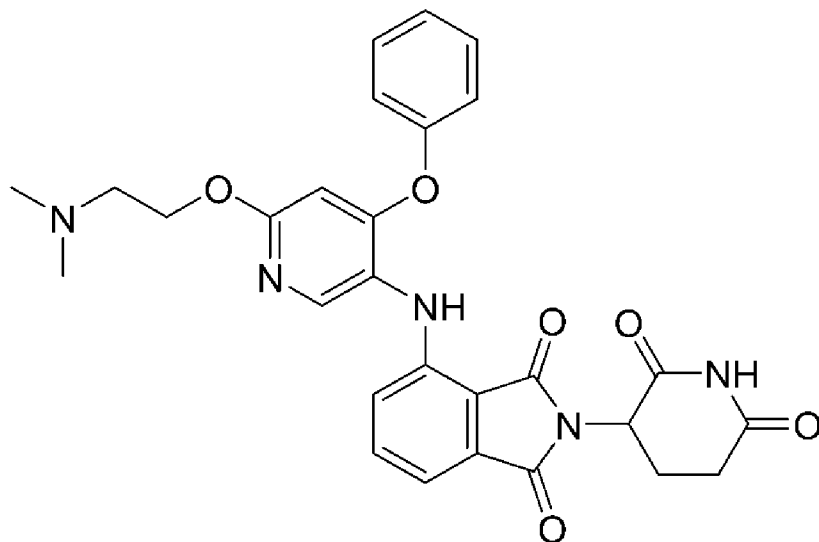
【0220】 在0℃下向2-((4-氯-5-硝基吡啶-2-基)氧基)-N,N-二甲基乙胺(0.090 g, 0.37 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中逐滴添加苯氧基鈉(0.064 g, 0.55 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液。將混合物在15℃下攪拌2小時。過濾混合物，且濾液藉由製備型HPLC純化。蒸發混合物以移除有機相且凍乾水相，得到N,N-二甲基-2-[(5-硝基-4-苯氧基-2-吡啶基)氧基]乙胺(0.013 g, 0.04 mmol, 12%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.72 - 4.34 (m, 2H), 3.10 - 2.59 (m, 2H), 2.57 - 2.18 (m, 6H); MS (ESI) m/z 304.1[M+1]⁺。

【0221】 6-(2-(二甲胺基)乙氧基)-4-苯氧基吡啶-3-胺。



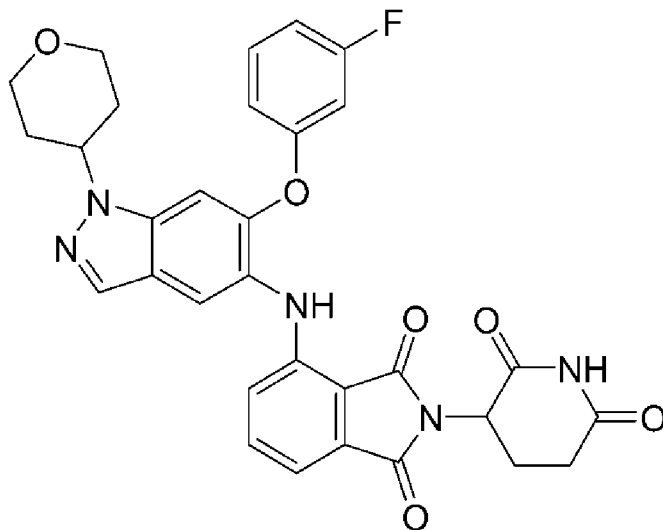
【0222】 在氬氣下向N,N-二甲基-2-[(5-硝基-4-苯氧基-2-吡啶基)氧基]乙胺(0.013 g, 0.04 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加鈀/活性碳催化劑(0.010 g, 0.05 mmol)。使懸浮液真空脫氣且用氬氣吹掃若干次。將混合物在氬氣(15 Psi)下在15℃下攪拌12小時。過濾混合物且減壓濃縮濾液。粗產物不經純化即直接用於下一步驟。6-[2-(二甲胺基)乙氧基]-4-苯氧基-吡啶-3-胺(0.01 g, 0.04 mmol, 85%產率)。MS (ESI) m/z 274.1 [M+1]⁺

【0223】 4-((6-(2-(二甲氨基)乙氧基)-4-苯氧基吡啶-3-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮。

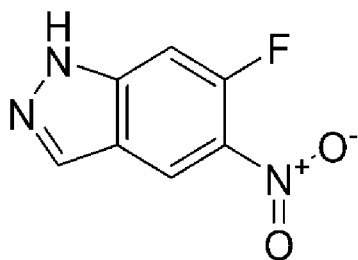


【0224】 向6-[2-(二甲氨基)乙氧基]-4-苯氧基-吡啶-3-胺(0.010 g, 0.04 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加4-溴-2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)異吲哚啉-1,3-二酮(15 mg, 0.04 mmol)、碳酸鉀(15 mg, 0.11 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈹(II) (3 mg)。使懸浮液真空脫氣且用氮氣吹掃若干次。將混合物在110℃下攪拌12小時。過濾混合物且減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到4-((6-(2-(二甲氨基)乙氧基)-4-苯氧基吡啶-3-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮(3.41 mg, 0.006 mmol, 17%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 10.08 - 9.87 (m, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.61 (dd, *J* = 7.4, 8.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.10 (dd, *J* = 5.4, 12.8 Hz, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 2H), 3.48 - 3.44 (m, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 530.3 [M+1]⁺。

【0225】 實例6：2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(3-氟苯氧基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮

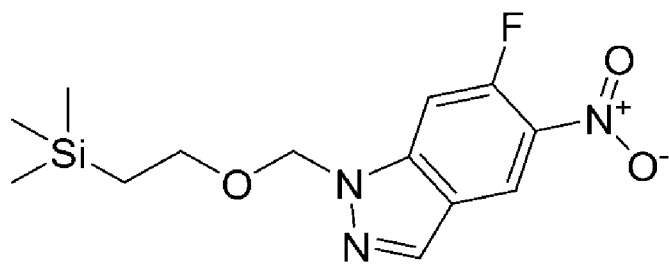


【0226】 6-氟-5-硝基-1H-吡啶。



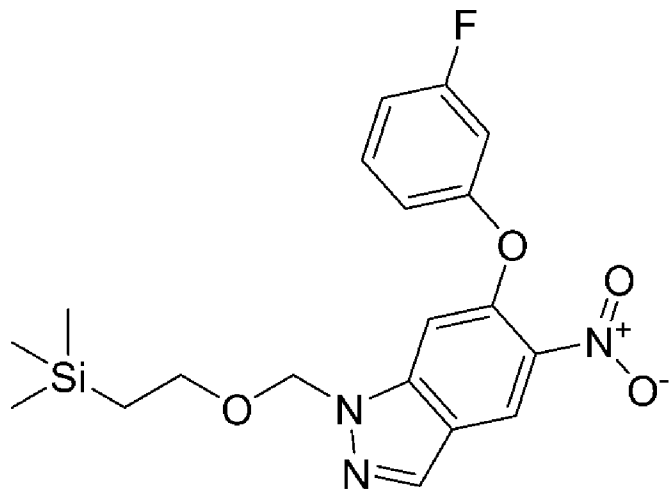
【0227】 在0℃下向6-氟-1H-吡啶(10.000 g，73.50 mmol)於濃硫酸(220 mL)中之溶液中添加硝酸鉀(7.4 g，7.35 mmol)。將所得混合物在25℃下攪拌12小時。將混合物逐滴添加至冰水(1000 mL)中且用乙酸乙酯(200 mL × 2)萃取。合併之有機相用鹽水(200 mL × 2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(40-50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到6-氟-5-硝基-1H-吡啶(3.0 g，16.56 mmol，22%產率)。NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H)。

【0228】 6-氟-5-硝基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶。



【0229】 在0℃下向6-氟-5-硝基-1H-吡唑(3.00 g，16.56 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液中添加氫化鈉(6.34 g，26.50 mmol)，將混合物攪拌0.5小時，且隨後向混合物中添加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷(4.3 mL，24.29 mmol)。用乙酸乙酯(200 mL × 2)萃取混合物。合併之有機相用鹽水(100 mL × 2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。所得粗物質藉由矽膠管柱層析(20-25%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到6-氟-5-硝基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(1.00 g，3.21 mmol，14%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 0.05 (s, 2H), 0.09 (s, 1H), 0.10 (s, 6H)。

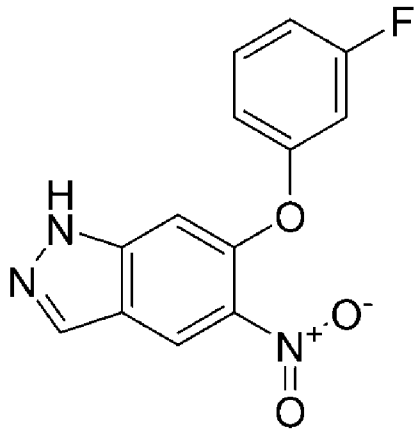
【0230】 6-(3-氟苯氧基)-5-硝基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑。



【0231】 向6-氟-5-硝基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(1.00 g，3.20 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加3-氟苯

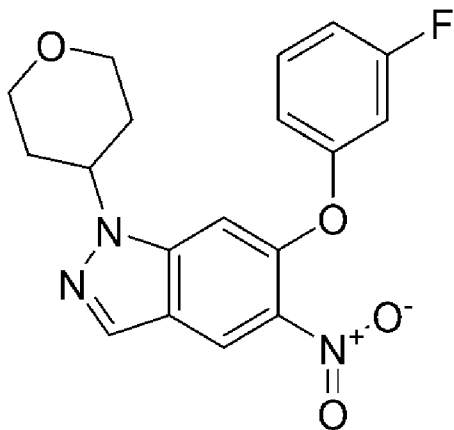
酚(0.432 g , 0.39 mmol)及碳酸鉀(0.668 g , 0.48 mmol)。將所得混合物在 110°C 下攪拌12小時。用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取混合物。合併之有機相用鹽水(50 mL × 2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。所得粗物質藉由矽膠管柱層析(20-25%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到6-(3-氟苯氧基)-5-硝基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(0.70 g , 1.73 mmol , 54%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.85 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.88 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.55 (m, 2H), 5.76 (s, 2H), 3.51 (t, *J* = 8.0, 2H), 0.14 (s, 9H)。

【0232】 6-(3-氟苯氧基)-5-硝基-1H-吡啶。



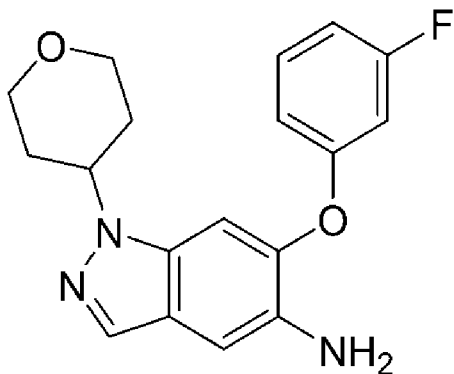
【0233】 向6-(3-氟苯氧基)-5-硝基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(0.700 g , 1.70 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.5 mL , 0.10 mmol)，將混合物在25°C 下攪拌12小時。用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取混合物。合併之有機相用鹽水(100 mL × 2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，且藉由矽膠管柱層析(10-20%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到6-(3-氟苯氧基)-5-硝基-1H-吡啶(0.50 g , 1.83 mmol , 61%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 2H), 6.98 - 6.88 (m, 2H)。

【0234】 6-(3-氟苯氧基)-5-硝基-1-(四氫-2H-呔喃-4-基)-1H-吡啶。



【0235】 向6-(3-氟苯氧基)-5-硝基-1H-吡啶(0.10 g, 0.37 mmol)於二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中添加4-碘四氫-2H-呔喃(0.093 g, 0.44 mmol)及碳酸鉀(0.151 g, 1.10 mmol)。將混合物在110℃下攪拌12小時。過濾混合物。濾液藉由製備型HPLC純化，得到6-(3-氟苯氧基)-5-硝基-1-(四氫-2H-呔喃-4-基)-1H-吡啶(0.02 g, 0.042 mmol, 11%產率)。MS (ESI) m/z: 538.2[M+1]⁺

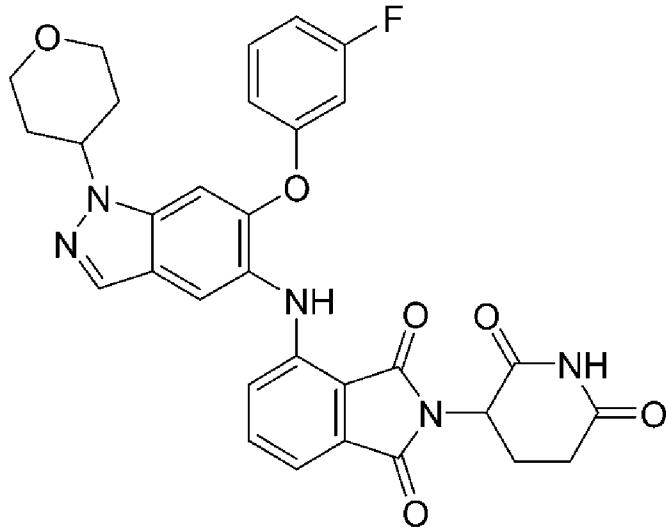
【0236】 6-(3-氟苯氧基)-1-(四氫-2H-呔喃-4-基)-1H-吡啶-5-胺。



【0237】 向6-(3-氟苯氧基)-5-硝基-1-(四氫-2H-呔喃-4-基)-1H-吡啶(0.015 g, 0.04 mmol)於乙醇(1.5 mL)及水(0.50 mL)中之溶液中添加鐵粉(0.007 g, 0.13 mmol)及氯化銨(0.022 g, 0.42 mmol)。將混合物在80℃下攪拌2小時。過濾反應混合物且濃縮濾液，得到6-(3-氟苯氧基)-1-(四氫-2H-呔喃-4-基)-1H-吡啶-5-胺(0.008 g, 0.024 mmol, 58%產率)。MS

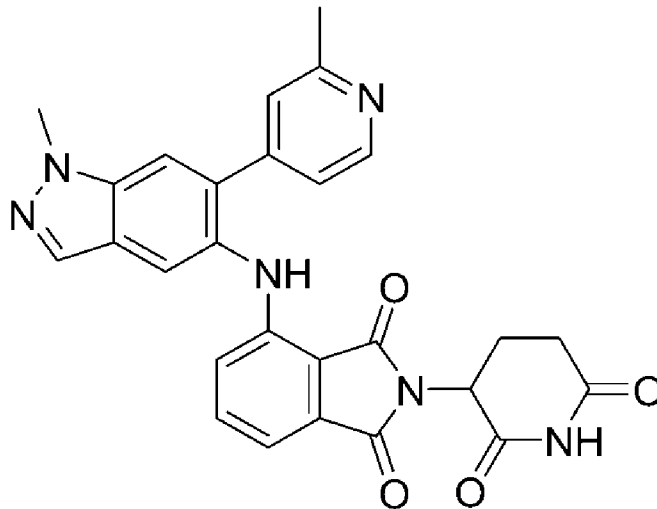
(ESI) m/z : 328.1 $[M+1]^+$

【0238】 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(3-氟苯氧基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮。

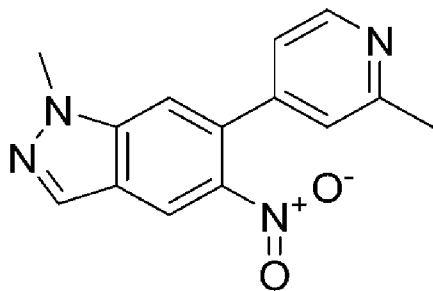


【0239】 向6-(3-氟苯氧基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-胺(0.008 g, 0.03 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加4-溴-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.018 g, 0.05 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2,4,6-三異丙基-1,1-聯苯)[2-(2-胺基-1,1-聯苯)]鈣(II) (0.036 g, 0.01 mmol)及碳酸鉀(0.006 g, 0.05 mmol)。將混合物在氮氣下在110℃下攪拌12小時。過濾溶液且濃縮，且藉由製備型HPLC純化，得到2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(3-氟苯氧基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮(7.82 mg, 0.013 mmol, 28%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.12-11.04 (m, 1H), 8.11 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56-7.32 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.19 - 7.17 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 4.8, 12.4, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.00 - 3.96 (m, 2H), 3.53 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.90 - 1.86 (m, 2H), 1.24 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 584.2 $[M+1]^+$ 。

【0240】 實例7：2-(2,6-二側氧基嘓啉-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吡啶啉-1,3-二酮

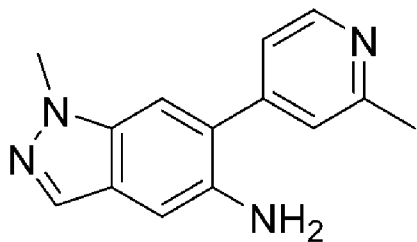


【0241】 1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-5-硝基-1H-吡啶。



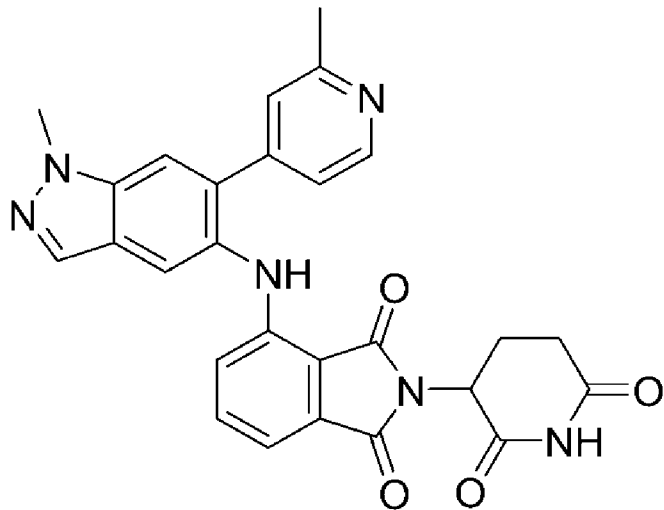
【0242】 向6-溴-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶(0.300 g，1.17 mmol)及2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(0.282 g，1.29 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加碳酸銨(1.14 g，3.51 mmol)及二氯(1,1'-雙(二苯基磷烷基)二茂鐵)鈹(II) (0.096 g，0.120 mmol)。將所得混合物在氮氣下在110℃下攪拌12小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-5-硝基-1H-吡啶(0.250 mg，0.931 mmol，79%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.83 (s, 3H); MS (ESI) *m/z*: 268.8[M-100]⁺。

【0243】 1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-胺。



【0244】 向1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-5-硝基-1H-吡啶(0.250 g, 0.930 mmol)於乙醇(3 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加氯化銨(0.503 g, 9.32 mmol)及鐵粉(0.520 g, 9.32 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌2小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯)純化, 得到1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-胺(0.145 g, 0.638 mmol, 96%產率)。MS (ESI) m/z: 239.1[M+1]⁺。

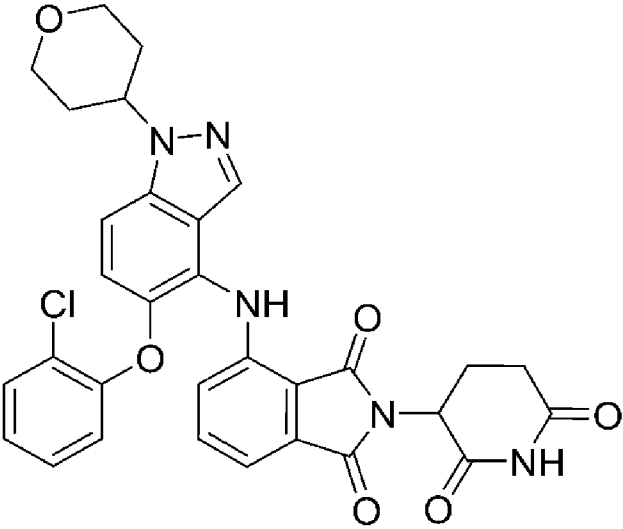
2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮。



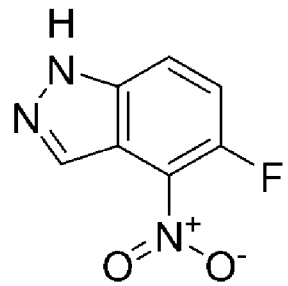
【0245】 向1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-胺(0.070 g, 0.290 mmol)及4-溴-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶-1,3-二酮(0.099 g, 0.290 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II) (0.024 g, 0.030 mmol)及碳酸鉀(0.122 g, 0.880 mmol)。將所得混合物在氮氣下在110℃

下攪拌12小時。過濾反應混合物且藉由水泵減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮(93 mg，0.188 mmol，64%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.73 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.91 - 2.88 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.58 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.08 - 2.05 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 495.1 [M+1]⁺。

【0246】 實例8：4-((5-(2-氯苯氧基)-1-(四氫-2H-嘧啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮



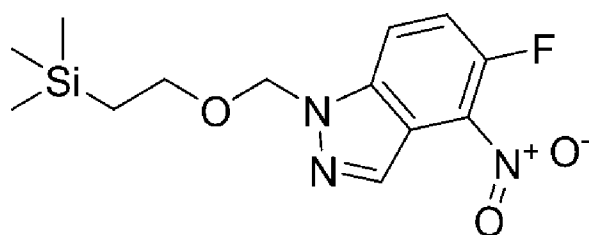
【0247】 5-氟-4-硝基-1H-吡啶。



【0248】 將5-氟-1H-吡啶(10 g，73.46 mmol)於濃硫酸(200 mL，

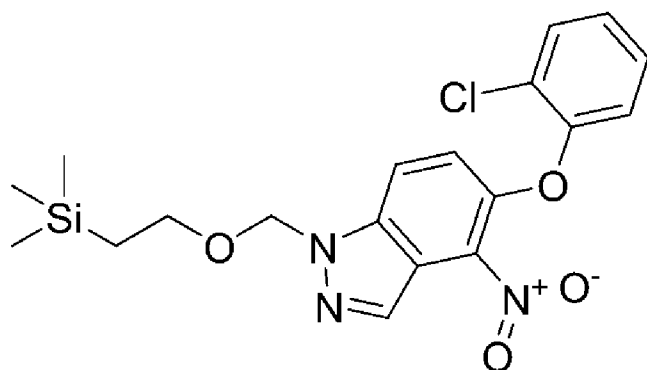
73.46 mmol)中之溶液冷卻至0°C。逐滴添加發煙硝酸(10.00 mL, 224.29 mmol), 且將反應物在0°C下攪拌1小時。將反應混合物倒至冰水(1000 mL)上, 且藉由過濾收集沉澱物, 用水(300 mL)洗滌且減壓乾燥, 得到粗物質5-氟-4-硝基-1H-吡啶(8 g, 產率: 60%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.29 - 11.20 (m, 1H), 8.33 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 0.8, 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H)。

【0249】 2-[(5-氟-4-硝基-吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷。



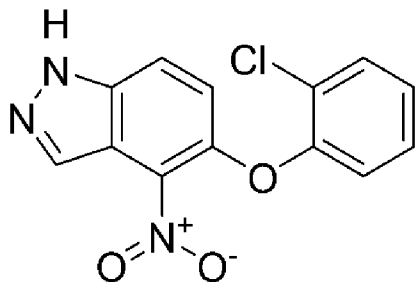
【0250】 在0°C下向5-氟-4-硝基-1H-吡啶(8.0 g, 44.1 mmol)於二甲基甲醯胺(80 mL)中之溶液中添加氫化鈉(1.9 g, 48.59 mmol), 且攪拌0.5小時。添加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷(8.8 g, 53.0 mmol)。將混合物在25°C下攪拌12小時。混合物用水(50 mL)淬滅且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。合併之有機層用氯化鋰溶液(30 mL × 2)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且減壓濃縮。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化, 得到產物2-[(5-氟-4-硝基-吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(3.0 g, 產率: 21%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.55 - 3.49 (m, 2H), 0.82 - 0.79 (m, 2H), -0.12 (s, 9H)。

【0251】 2-[[5-(2-氯苯氧基)-4-硝基-吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷。



【0252】 向2-氯苯酚(0.136 g，1.06 mmol)於二甲基甲醯胺(4 mL)中之溶液中添加碳酸鉍(0.626 g，1.93 mmol)及2-[(5-氟-4-硝基-吡唑-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(0.300 g，0.96 mmol)。將混合物在25℃下攪拌12小時。混合物用20 mL水稀釋且用20 mL乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取。合併之有機層用氯化鋰溶液(10 mL × 2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型TLC (乙酸乙酯)純化，得到產物2-[[5-(2-氯苯氧基)-4-硝基-吡唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(0.370 g，產率：91%)。MS (ESI) m/z : 421.2[M+1]⁺

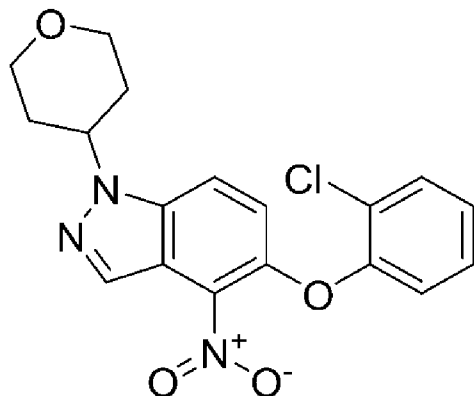
【0253】 5-(2-氯苯氧基)-4-硝基-1H-吡唑。



【0254】 向2-[[5-(2-氯苯氧基)-4-硝基-吡唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(0.370 g，0.88 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2 mL，26.12 mmol)。將混合物在25℃下攪拌3小時。蒸發混合物且所得殘餘物藉由製備型TLC (乙酸乙酯)純化，得到5-(2-氯苯氧基)-4-硝基-1H-吡唑(0.110 g，產率：43%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.29 (m, 1H), 7.19 -

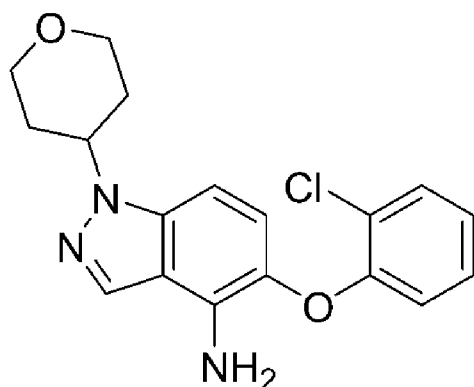
7.17 (m, 1H), 7.12 - 7.11 (m, 1H), 6.99 - 6.97 (m, 1H); MS (ESI) m/z : 290.2 $[M+1]^+$ 。

【0255】 5-(2-氯苯氧基)-4-硝基-1-四氫呔喃-4-基-吡啶。



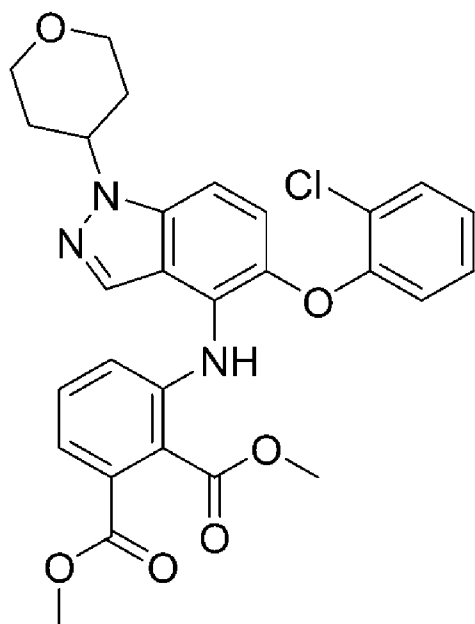
【0256】 向5-(2-氯苯氧基)-4-硝基-1H-吡啶(0.050 g, 0.17 mmol)及4-碘四氫呔喃(0.044 g, 0.21 mmol)於二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.048 g, 0.35 mmol)。將混合物在85°C下攪拌12小時。過濾反應混合物，且藉由水泵減壓濃縮濾液，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到產物5-(2-氯苯氧基)-4-硝基-1-四氫呔喃-4-基-吡啶(0.010 g, 產率：15%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 1.2, 8.0$ Hz, 1H), 4.71 - 4.63 (m, 1H), 4.23 - 4.19 (m, 2H), 3.67 - 3.61 (m, 2H), 2.50 - 2.39 (m, 2H), 2.04 - 2.00 (m, 2H); MS (ESI) m/z : 374.1 $[M+1]^+$ 。

【0257】 5-(2-氯苯氧基)-1-四氫呔喃-4-基-吡啶-4-胺。



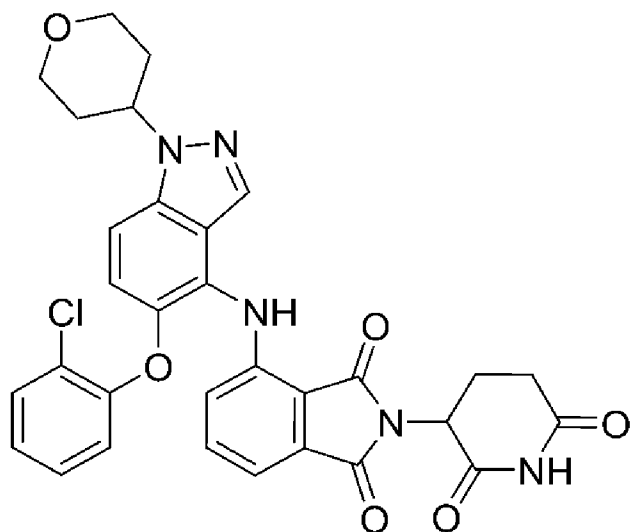
【0258】 向5-(2-氯苯氧基)-4-硝基-1-四氫呔喃-4-基-吡啶(0.023 g，0.06 mmol)於乙醇(1 mL)及水(0.30 mL)中之溶液中添加鹽酸氨(0.033 g，0.62 mmol)及鐵粉(0.017 g，0.31 mmol)。將混合物在80℃下攪拌2小時。過濾反應混合物，且減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型TLC (100%乙酸乙酯)純化，得到產物5-(2-氯苯氧基)-1-四氫呔喃-4-基-吡啶-4-胺(0.013 g，產率：61%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 6.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 4.20 - 4.16 (m, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 2H), 2.03 - 1.99 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 344.1 [M+1]⁺。

【0259】 3-[[5-(2-氯苯氧基)-1-四氫呔喃-4-基-吡啶-4-基]胺基]苯-1,2-二甲酸二甲酯。



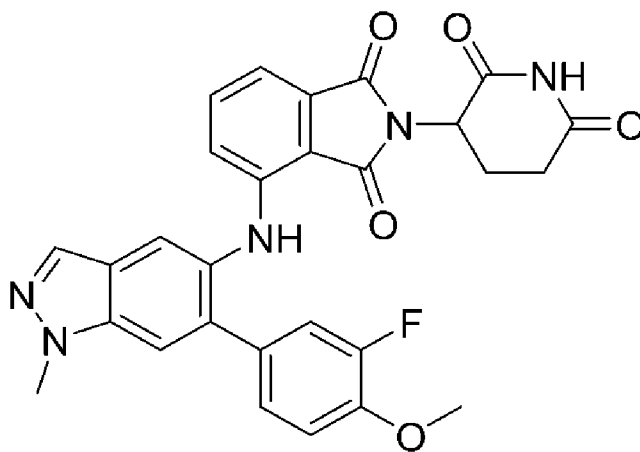
【0260】 在氮氣下向5-(2-氯苯氧基)-1-四氫吡喃-4-基-吡唑-4-胺(0.013 g , 0.04 mmol)及3-溴苯-1,2-二甲酸二甲酯(0.011 g , 0.04 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.016 g , 0.11 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2,4,6-三異丙基-1,1-聯苯)[2-(2-胺基-1,1-聯苯)]鈹(II) (0.003 g)。使懸浮液真空脫氣且用氮氣吹掃若干次。將反應混合物在90℃下攪拌12小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型TLC (乙酸乙酯)純化，得到產物3-[[5-(2-氯苯氧基)-1-四氫吡喃-4-基-吡唑-4-基]胺基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(0.020 g , 98%)。MS (ESI) m/z: 536.1 [M+1]⁺。

【0261】 4-[[5-(2-氯苯氧基)-1-四氫吡喃-4-基-吡唑-4-基]胺基]-2-(2,6-二側氧基-3-吡啶基)異吲哚啉-1,3-二酮。

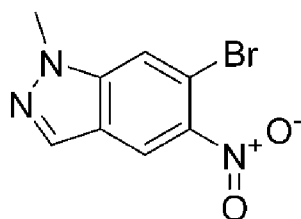


【0262】 向3-[[5-(2-氯苯氧基)-1-四氫吡喃-4-基-吡唑-4-基]胺基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(0.020 g, 0.04 mmol)及3-胺基吡啶-2,6-二酮鹽酸鹽(0.007 g, 0.04 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加碘化鋰(0.01 mL, 0.11 mmol)。使懸浮液真空脫氣且用氮氣吹掃若干次。將反應混合物在120℃下攪拌12小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到產物4-[[5-(2-氯苯氧基)-1-四氫吡喃-4-基-吡唑-4-基]胺基]-2-(2,6-二側氧基-3-吡啶基)異吡啶啉-1,3-二酮(10 mg, 40%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.44 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 2H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 6.83 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 5.10 - 5.06 (m, 1H), 4.99 - 4.91 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.18 - 2.12 (m, 2H), 2.04 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.92 (m, 2H); MS (ESI) *m/z*: 600.2 [M+1]⁺。

【0263】 實例9：2-(2,6-二側氧基吡啶-3-基)-4-((6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)異吡啶啉-1,3-二酮

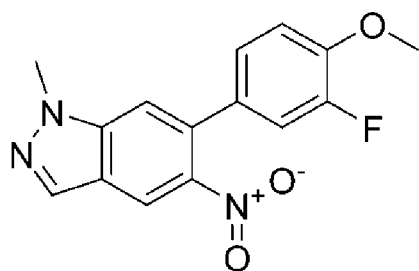


【0264】 6-溴-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶。



【0265】 向250 mL三頸燒瓶中添加4-溴-2-氟-5-硝基苯甲醛(15 g, 60.48 mmol)、碳酸鉀(12.6 g, 91.3 mmol)、異丙醇(120 mL)及水(60 mL)。將混合物在41℃下攪拌1小時。隨後逐滴添加甲基肼(10.5 g, 91.17 mmol)。將所得混合物在77℃下攪拌6小時。將混合物冷卻至20℃且添加水(240 mL)。將混合物攪拌1小時且過濾。用水(20 mL × 3)沖洗分離之固體且過濾。減壓乾燥固體，得到6-溴-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶(7.0 g, 27.3 mmol, 45%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.04 (s, 3H)。

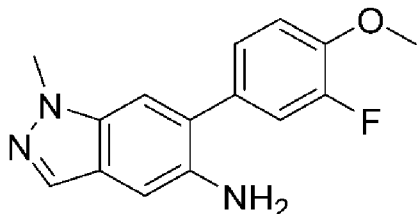
【0266】 6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶。



【0267】 向6-溴-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶(0.300 g, 1.17 mmol)及(3-

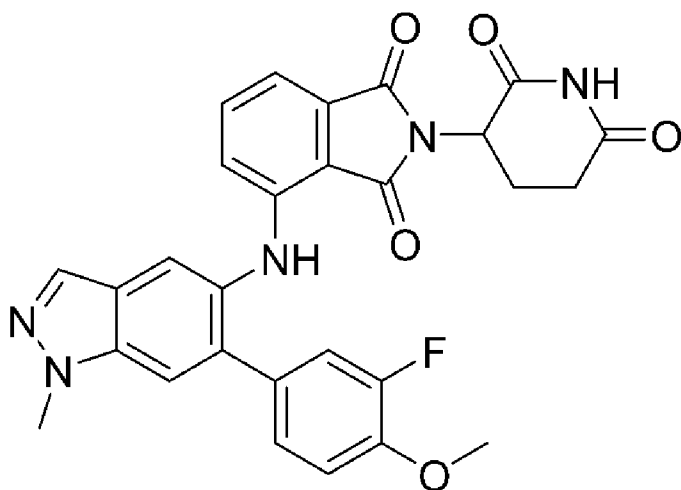
氟-4-甲氧基苯基)硼酸(0.209 g, 1.23 mmol)於二噁烷(3 mL)中之溶液中添加碳酸銨(1.146 g, 3.52 mmol)及二氯(1,1'-雙(二苯基磷烷基)二茂鐵)鈹(II)二氯甲烷加合物(0.096 g, 0.120 mmol)。將所得混合物在氮氣下在110°C下攪拌12小時。過濾反應物且藉由水泵減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC純化, 得到6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶(0.100 g, 0.332 mmol, 28%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 2.0, 11.6 Hz, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.88 (s, 3H); MS (ESI) *m/z*: 301.8[M+1]⁺。

【0268】 6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶-5-胺。



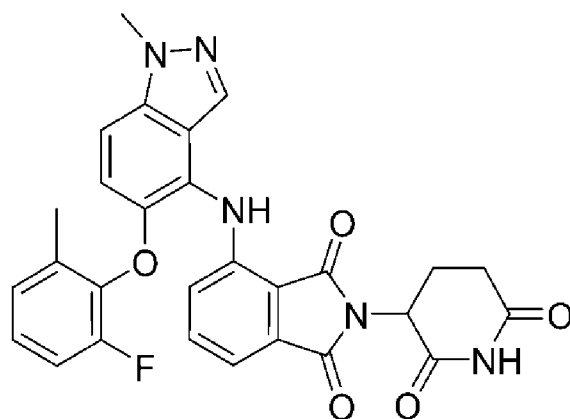
【0269】 向6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶(0.080 g, 0.270 mmol)於乙醇(0.6 mL)及水(0.2 mL)中之溶液中添加氯化銨(0.143 g, 2.66 mmol)及鐵粉(ferrous powder) (0.148 g, 2.66 mmol)。將所得混合物在70°C下攪拌12小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液, 得到6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶-5-胺(0.070 g, 0.258 mmol, 97%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H); MS (ESI) *m/z*: 272.4[M+1]⁺。

【0270】 2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-4-((6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮。

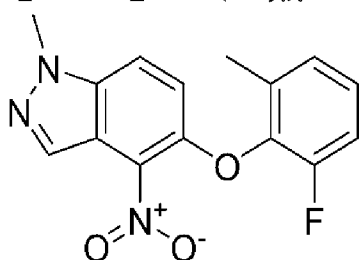


【0271】 向6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吲唑-5-胺(0.070 g, 0.260 mmol)及4-溴-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.091 g, 0.270 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.107 mg, 0.770 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II) (0.020 g, 0.030 mmol)。將所得混合物在氮氣下在110℃下攪拌12小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC及製備型TLC (1:1之石油醚:乙酸乙酯)純化，得到2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吲唑-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮(53 mg, 0.098 mmol, 38%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.17 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 2.4, 4.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.69 - 2.63 (m, 2H), 2.10 (dd, J = 5.2, 10.8 Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 528.1 [M+1]⁺。

【0272】 實例10：2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((5-(2-氟-6-甲基苯氧基)-1-甲基-1H-吲唑-4-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮

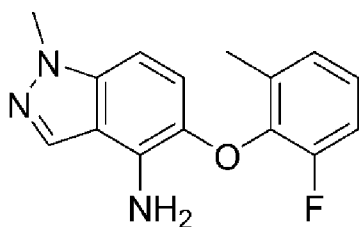


【0273】 5-(2-氟-6-甲基苯氧基)-1-甲基-4-硝基-1H-吡啶。



【0274】 向2-氟-6-甲基-苯酚(0.1 g, 0.79 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加5-氟-1-甲基-4-硝基-吡啶(0.154 g, 0.79 mmol)、碳酸鉍(0.515 g, 1.59 mmol)，將混合物在90℃下攪拌12小時。混合物用水稀釋，用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取，分離之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾有機層且濃縮濾液，得到粗物質5-(2-氟-6-甲基-苯氧基)-1-甲基-4-硝基-吡啶(190 mg, 0.630 mmol, 79%產率)。MS (ESI) m/z : 301.8 $[M+1]^+$

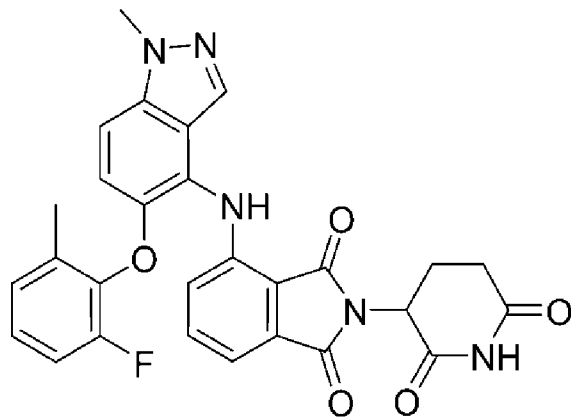
【0275】 5-(2-氟-6-甲基苯氧基)-1-甲基-1H-吡啶-4-胺。



【0276】 向5-(2-氟-6-甲基-苯氧基)-1-甲基-4-硝基-吡啶(0.19 g, 0.63 mmol)於乙醇(3 mL)、水(1 mL)中之溶液中添加鐵(0.176 g, 3.15 mmol)、氯化銨(0.34 g, 6.31 mmol)，將混合物在80℃下攪拌2小時。過

濾混合物且濃縮濾液。殘餘物藉由製備型TLC (40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到5-(2-氟-6-甲基-苯氧基)-1-甲基-吡啶-4-胺(50 mg，0.184 mmol，29%產率)。

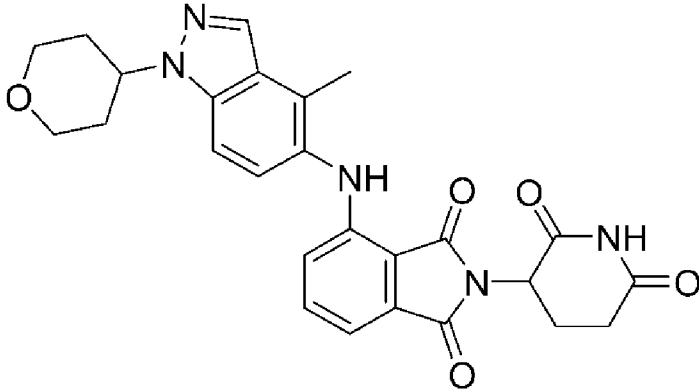
【0277】 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((5-(2-氟-6-甲基苯氧基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮。



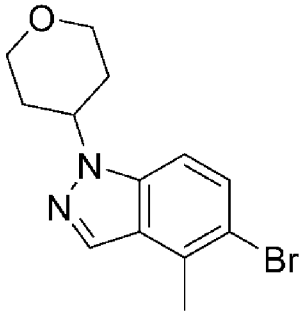
【0278】 向5-(2-氟-6-甲基-苯氧基)-1-甲基-吡啶-4-胺(0.05 g，0.18 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加4-溴-2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.062 g，0.18 mmol)、碳酸鉀(0.05 g，0.37 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2,4,6-三異丙基-1,1-聯苯)[2-(2-胺基-1,1-聯苯)]鈹(II) (0.014 g，0.02 mmol)，將混合物在氮氣下在110℃下攪拌12小時。過濾混合物且濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-4-[[5-(2-氟-6-甲基-苯氧基)-1-甲基-吡啶-4-基]胺基]異吲哚啉-1,3-二酮(13 mg，0.025 mmol，13%產率)及2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-4-[[5-(2-氟-6-甲基-苯氧基)-1-甲基-吡啶-4-基]胺基]異吲哚啉-1,3-二酮(3 mg，0.005 mmol，3%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 3H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.08

- 2.00 (m, 1H); MS (ESI) m/z : 528.2 $[M+1]^+$ 。

【0279】 實例11：2-(2,6-二側氧基嘓啉-3-基)-4-((4-甲基-1-(四氫-2H-嘓喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吡啶啉-1,3-二酮



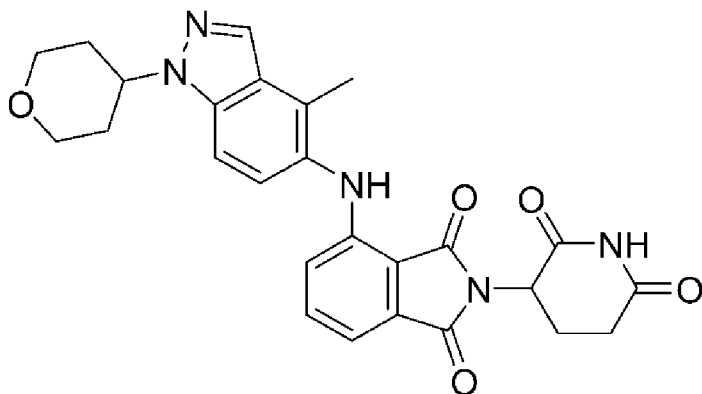
【0280】 5-溴-4-甲基-1-(四氫-2H-嘓喃-4-基)-1H-吡啶。



【0281】 向5-溴-4-甲基-1H-吡啶(0.2 g, 0.95 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.924 g, 2.84 mmol)、4-碘四氫嘓喃(0.6 g, 2.84 mmol)，將混合物在135℃下攪拌24小時。混合物用20 mL水稀釋且用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。合併之有機層用飽和鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。濃縮濾液，且殘餘物藉由矽膠製備型TLC (50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到5-溴-4-甲基-1-四氫嘓喃-4-基-吡啶(100 mg, 0.338 mmol, 35%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 4.68 - 4.64 (m, 1H), 4.19 - 4.16 (m, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.27 - 2.23 (m, 4H); MS (ESI) m/z : 295.1 $[M+1]^+$ 。

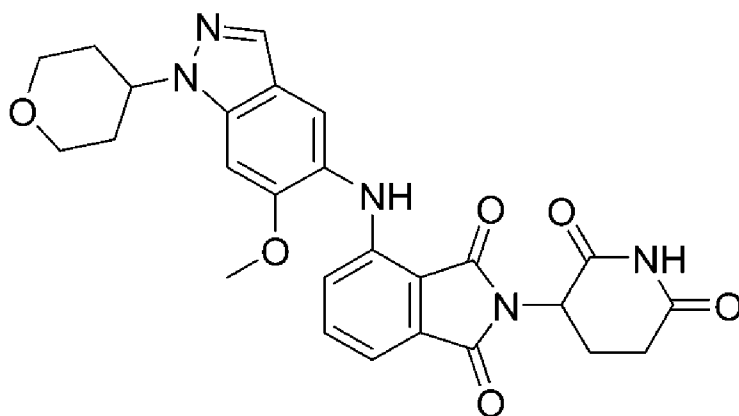
【0282】 2-(2,6-二側氧基嘓啉-3-基)-4-((4-甲基-1-(四氫-2H-嘓喃-

4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吡啶啉-1,3-二酮。

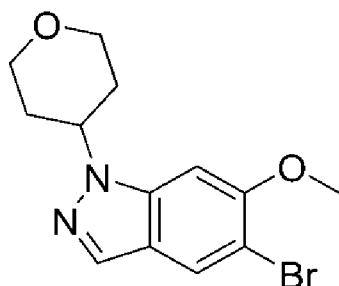


【0283】 向5-溴-4-甲基-1-四氫吡喃-4-基-吡啶(0.1 g, 0.34 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加4-胺基-2-(2,6-二側氧基-3-吡啶基)異吡啶啉-1,3-二酮(0.101 g, 0.37 mmol)、碳酸鉀(0.09 g, 0.68 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2,4,6-三異丙基-1,1-聯苯)[2-(2-胺基-1,1-聯苯)]鈣(II)(0.026 g, 0.03 mmol)。將混合物在氮氣下在110°C下攪拌12小時。過濾混合物且濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到2-(2,6-二側氧基-3-吡啶基)-4-[(4-甲基-1-四氫吡喃-4-基-吡啶-5-基)胺基]異吡啶啉-1,3-二酮(65 mg, 0.134 mmol, 39%產率)及2-(2,6-二側氧基-3-吡啶基)-4-[(4-甲基-1-四氫吡喃-4-基-吡啶-5-基)胺基]異吡啶啉-1,3-二酮(3 mg, 0.006 mmol, 2%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.13 (s, 1H), 8.20 - 8.19 (m, 2H), 7.66 - 7.64 (m, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 6.64 - 6.62 (m, 1H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.04 - 4.00 (m, 2H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 3H), 1.92 - 1.88 (m, 2H); MS (ESI) *m/z*: 488.3 [M+1]⁺。

【0284】 實例12：2-(2,6-二側氧基吡啶-3-基)-4-((6-甲氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吡啶啉-1,3-二酮

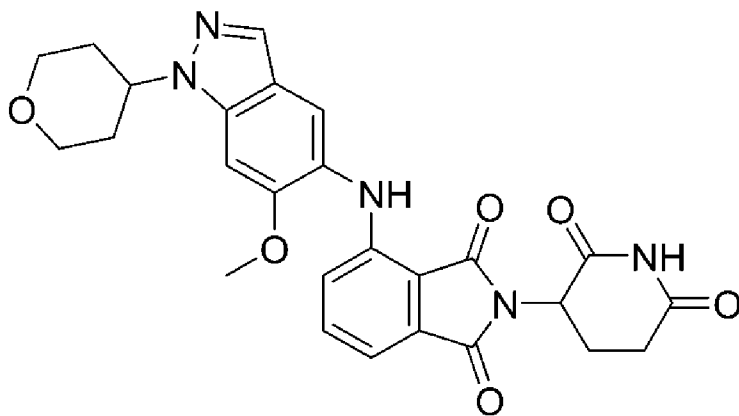


【0285】 5-溴-6-甲氧基-1-四氫吡喃-4-基-吡啶。



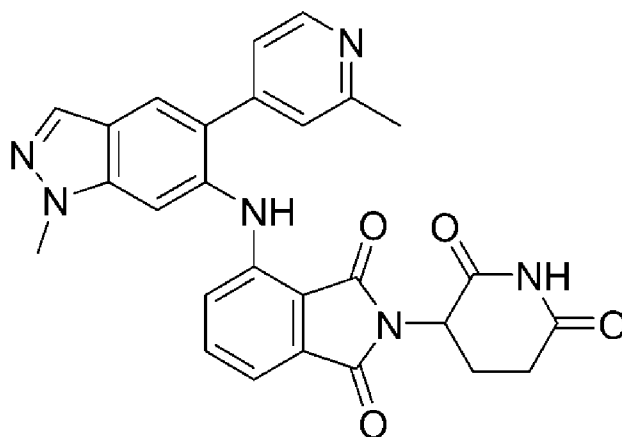
【0286】 向5-溴-6-甲氧基-1H-吡啶(0.3 g, 1.32 mmol)於二甲基甲醯胺(4 mL)中之溶液中添加4-碘四氫吡喃(0.56 g, 2.64 mmol)及碳酸鉀(1.2 g, 3.96 mmol)。將混合物在135℃下攪拌24小時。用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取混合物，合併之有機層用飽和鹽水(60 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。濃縮濾液。粗產物藉由製備型TLC (3:1之石油醚:乙酸乙酯)純化，得到5-溴-6-甲氧基-1-四氫吡喃-4-基-吡啶(60 mg, 0.192 mmol, 15%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.91 - 4.85 (m, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.88 - 1.84 (m, 2H); MS (ESI) *m/z*: 313.3 [M+1]⁺。

【0287】 2-(2,6-二側氧基-3-吡啶基)-4-[(6-甲氧基-1-四氫吡喃-4-基-吡啶-5-基)胺基]異吡啶-1,3-二酮。

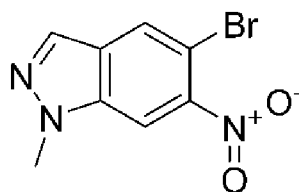


【0288】 向5-溴-6-甲氧基-1-四氫吡喃-4-基-吡啶(0.06 g, 0.19 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.09 g, 0.57 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈣(II) (0.02 g, 0.02 mmol)及4-胺基-2-(2,6-二側氧基-3-吡啶基)異吡啶啉-1,3-二酮(0.08 g, 0.29 mmol)。將混合物在110°C下攪拌12小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到2-(2,6-二側氧基-3-吡啶基)-4-[(6-甲氧基-1-四氫吡喃-4-基-吡啶-5-基)胺基]異吡啶啉-1,3-二酮(52 mg, 0.103 mmol, 53%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.13 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.3 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.2 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 4.92 - 4.87 (m, 1H), 4.04 - 4.01 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.18 - 2.05 (m, 3H), 1.90 - 1.87 (m, 2H); MS (ESI) *m/z*: 504.3 [M+1]⁺。

【0289】 實例13：2-(2,6-二側氧基-3-吡啶基)-4-[[1-甲基-5-(2-甲基-4-吡啶基)吡啶-6-基]胺基]異吡啶啉-1,3-二酮

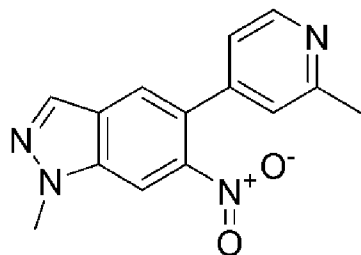


【0290】 5-溴-1-甲基-6-硝基-吡啶。



【0291】 在0℃下向5-溴-6-硝基-1*H*-吡啶(2.0 g, 8.26 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.363 g, 9.09 mmol)。將混合物在0℃下攪拌0.5小時。向混合物中添加碘甲烷(1.17 g, 8.26 mmol)。將混合物在25℃下攪拌12小時。向混合物中添加水(50 mL)且用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL×1)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。所得殘餘物藉由半製備型逆相HPLC純化，得到5-溴-1-甲基-6-硝基-吡啶(1.20 g, 4.69 mmol, 57%產率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.56 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H); MS (ESI) *m/z*: 256.1[M+1]⁺。

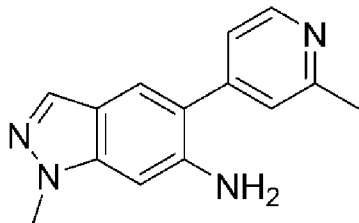
【0292】 1-甲基-5-(2-甲基-4-吡啶基)-6-硝基-吡啶。



【0293】 向5-溴-1-甲基-6-硝基-吡啶(0.300 g, 1.17 mmol)於1,4-二

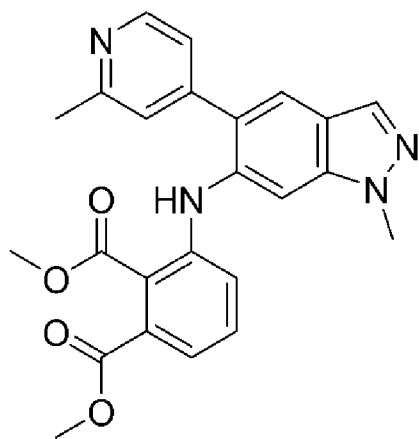
噁烷(3 mL)及水(0.6 mL)中之溶液中添加2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(0.385 g, 1.76 mmol)、碳酸鉀(0.485 g, 3.51 mmol)及二氯化(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II) (0.096 g, 0.12 mmol)。將混合物在氮氣下在100°C下攪拌12小時。過濾混合物且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (50%乙酸乙酯/石油醚)純化, 得到1-甲基-5-(2-甲基-4-吡啶基)-6-硝基-吡啶(0.290 g, 1.08 mmol, 92%產率)。MS (ESI) m/z : 269.1[M+1]⁺

【0294】 1-甲基-5-(2-甲基-4-吡啶基)吡啶-6-胺。



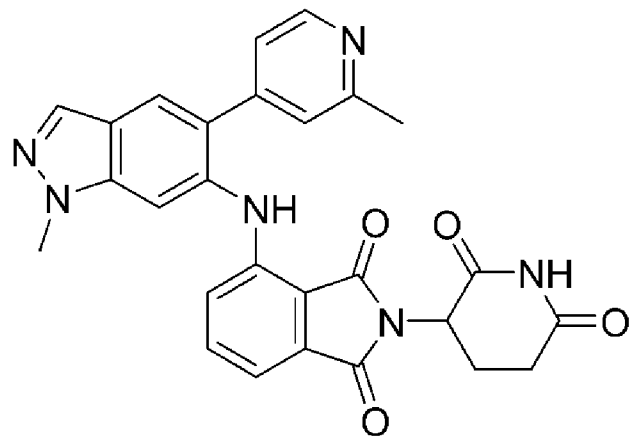
【0295】 向1-甲基-5-(2-甲基-4-吡啶基)-6-硝基-吡啶(0.290 g, 1.08 mmol)於乙醇(3 mL)及水(1.5 mL)中之溶液中添加鐵粉(0.182 g, 3.24 mmol)及氯化銨(0.286 g, 5.41 mmol)。將混合物在80°C下攪拌2小時。過濾混合物且真空濃縮。所得殘餘物藉由製備型TLC (100%乙酸乙酯)純化, 得到1-甲基-5-(2-甲基-4-吡啶基)吡啶-6-胺(0.130 g, 0.54 mmol, 50%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 239.2[M+1]⁺。

【0296】 3-[[1-甲基-5-(2-甲基-4-吡啶基)吡啶-6-基]胺基]苯-1,2-二甲酸二甲酯。



【0297】 向1-甲基-5-(2-甲基-4-吡啶基)吲唑-6-胺(0.120 g，0.50 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加3-溴苯-1,2-二甲酸二甲酯(0.165 g，0.60 mmol)、碳酸鉀(0.208 g，1.51 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (0.043 g，0.05 mmol)。將混合物在氮氣下在110℃下攪拌12小時。過濾混合物且濃縮。殘餘物藉由半製備型逆相HPLC純化，得到3-[[1-甲基-5-(2-甲基-4-吡啶基)吲唑-6-基]胺基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(0.200 g，0.46 mmol，92%產率)。MS (ESI) m/z : 431.2[M+1]⁺。

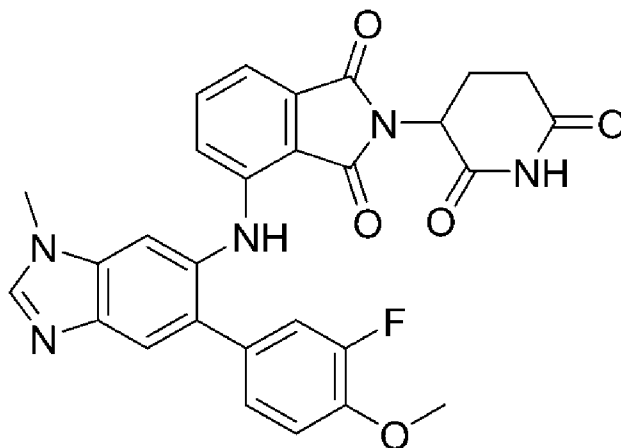
【0298】 2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-4-[[1-甲基-5-(2-甲基-4-吡啶基)吲唑-6-基]胺基]異吲哚啉-1,3-二酮。



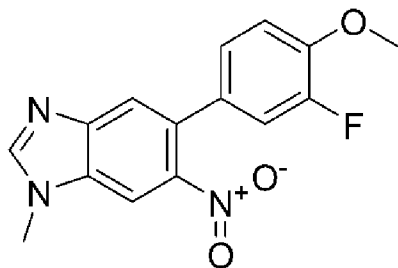
【0299】 向3-[[1-甲基-5-(2-甲基-4-吡啶基)吲唑-6-基]胺基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(0.100 g，0.23 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加3-胺基

哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(0.042 g, 0.26 mmol)及碘化鋰(0.091 g, 0.70 mmol)。將混合物在120℃下攪拌12小時。真空濃縮混合物。所得殘餘物藉由半製備型逆相HPLC純化，得到產物2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-4-[[1-甲基-5-(2-甲基-4-吡啶基)吡啶-6-基]胺基]異吲哚啉-1,3-二酮(52 mg, 0.104 mmol, 45%產率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.41 - 8.35 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 5.10 - 5.03 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.61 - 2.57 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H); MS (ESI) *m/z*: 495.1[M+1]⁺。

【0300】 實例14：2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮



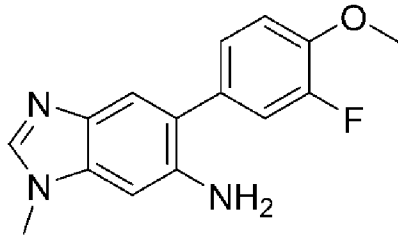
【0301】 5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑。



【0302】 向5-溴-1-甲基-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑(0.060 g, 0.23 mmol)及(3-氟-4-甲氧基苯基)硼酸(0.048 g, 0.28 mmol)於二噁烷(0.5000

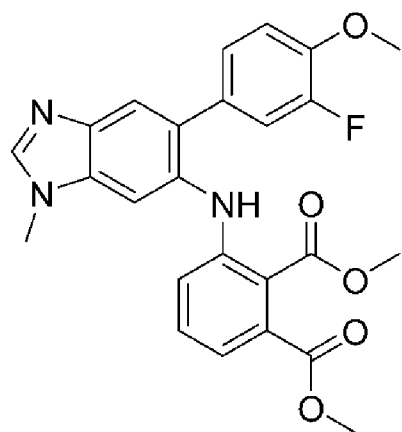
mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.096 g, 0.70 mmol)及二氯(1,1'-雙(二苯基磷烷基)二茂鐵)鈀(II) (0.018 g, 0.03 mmol)。將所得混合物在氮氣下在110°C下攪拌12小時。過濾混合物且真空濃縮濾液。殘餘物藉由製備型TLC (1:2之石油醚:乙酸乙酯)純化, 得到5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑(0.054 g, 0.18 mmol, 76%產率)。MS (ESI) m/z: 302.1[M+1]⁺

【0303】 5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-胺。



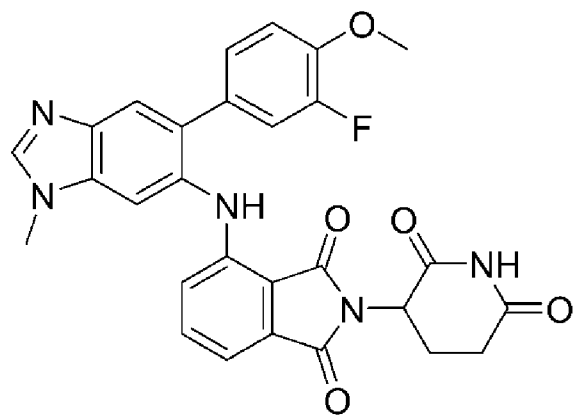
向5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑(0.050 g, 0.17 mmol)於乙醇(0.3 mL)及水(0.1 mL)中之溶液中添加鐵粉(0.050 g, 0.90 mmol)及氯化銨(0.090 g, 1.67 mmol)。將所得混合物在70°C下攪拌12小時。過濾混合物且真空濃縮濾液。粗產物藉由製備型HPLC純化, 得到5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-胺(0.051 g, 0.188 mmol, 100%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.14 - 7.01 (m, 3 H), 6.74 (s, 1 H), 5.00 - 5.52 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.89 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 272.1[M+1]⁺。

【0304】 3-((5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)鄰苯二甲酸二甲酯。



【0305】 向5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-胺(0.041 g, 0.15 mmol)及3-溴鄰苯二甲酸二甲酯(0.045 g, 0.16 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加甲磺酸根基(methanesulfonato)(2-二環己基磷基-2,6-二異丙氧基-1,1-聯苯)(2-胺基-1,1-聯苯-2-基)鈹(II) (0.012 g, 0.01 mmol)及碳酸銫(0.148 g, 0.46 mmol)。將所得混合物在氮氣下在110℃下攪拌12小時。過濾混合物且真空濃縮濾液。殘餘物藉由製備型TLC (1:1之石油醚:乙酸乙酯)純化，得到3-((5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)鄰苯二甲酸二甲酯(0.041 g, 0.088 mmol, 58%產率)。MS (ESI) m/z: 464.2[M+1]⁺

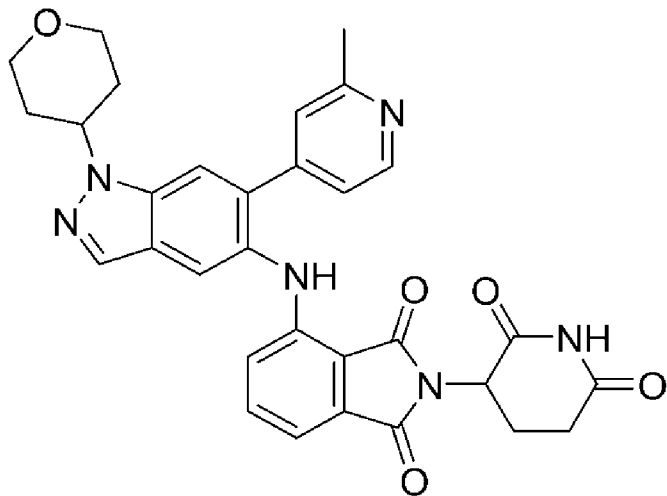
【0306】 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮。



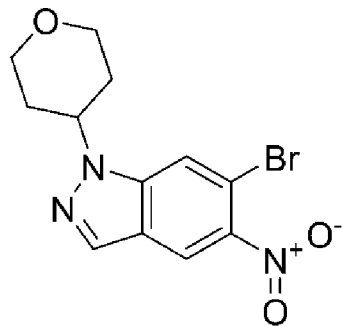
【0307】 向3-((5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)鄰苯二甲酸二甲酯(0.035 g, 0.08 mmol)及3-胺基哌啶-2,6-二酮

鹽酸鹽(0.035 g , 0.21 mmol)於吡啶(1.5 mL)中之溶液中添加碘化鋰(0.049 mg , 0.38 mmol)。將所得混合物在130℃下攪拌12小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。粗產物藉由製備型HPLC純化，得到2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮(33 mg , 0.063 mmol , 84%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.94 - 8.90 (m, 1H) , 8.32 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H) , 7.39 - 7.37 (m, 1H) , 7.28 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 2H) , 7.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 5.6, 13.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.92 - 2.89 (m, 1H) , 2.86 - 2.84 (m, 2H) , 2.10 - 2.01 (m, 1H); MS (ESI) *m/z*: 528.0 [M+1]⁺。

【0308】 實例15：2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吲唑-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮

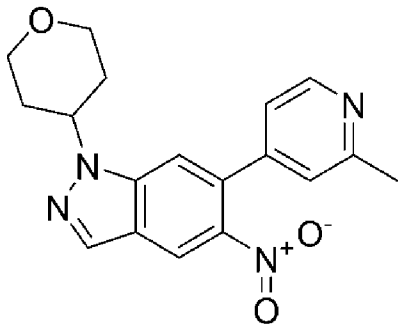


【0309】 6-溴-5-硝基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吲唑。



【0310】 向6-溴-5-硝基-1H-吡啶(1.0 g, 4.13 mmol)於N,N-二甲基乙醯胺(10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.7 g, 12.4 mmol)、4-碘四氫吡喃(1.05 g, 4.96 mmol)。將溶液在135°C下攪拌1小時。過濾懸浮液且濃縮濾液。殘餘物藉由製備型TLC (2:1之石油醚:乙酸乙酯)純化, 得到6-溴-5-硝基-1-四氫吡喃-4-基-吡啶(200 mg, 0.613 mmol, 14%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.56 - 4.53 (m, 1H), 4.14 - 4.10 (m, 2H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 2.36 - 2.32 (m, 2H), 1.94 - 1.90 (m, 2H); MS (ESI) m/z 326.2 [M+1]⁺。

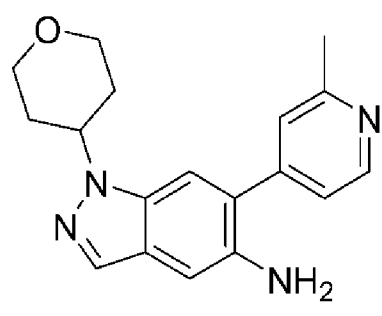
【0311】 6-(2-甲基吡啶-4-基)-5-硝基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶。



【0312】 向6-溴-5-硝基-1-四氫吡喃-4-基-吡啶(0.220 g, 0.670 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(0.177 g, 0.810 mmol)、碳酸鉀(0.279 g, 2.02 mmol)及氯化[1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈹(II)二氯甲烷錯合物(0.055 g, 0.070 mmol)。將混合物在氮氣下在110°C下攪拌12小時。真空濃縮混合物。殘餘物藉由製備型TLC (3:1之石油醚:乙酸乙酯)純化, 得到6-(2-甲基-4-吡啶基)-5-硝基-1-四氫吡喃-4-基-吡啶(160 mg, 0.472 mmol, 70%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (s,

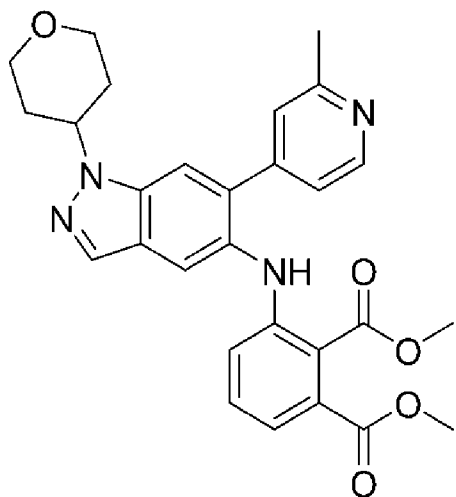
1H), 4.65 - 4.63 (m, 1H), 4.14 - 4.10 (m, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.40 - 2.36 (m, 2H), 1.95 - 1.92 (m, 2H); MS (ESI) m/z 339.2 [M+1]⁺。

【0313】 6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吲唑-5-胺。



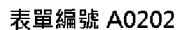
【0314】 向6-(2-甲基-4-吡啶基)-5-硝基-1-四氫哌喃-4-基-吲唑 (0.160 g, 0.4700 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加含鐵粉(0.265 g, 4.73 mmol)、氯化銨(0.255 g, 4.73 mmol)之水(2 mL)。將溶液在90℃攪拌2小時。過濾懸浮液且用二氯甲烷(100 ml × 2)萃取濾液。合併之有機相用鹽水(50 ml)洗滌，經硫酸鈉乾燥且過濾。濃縮濾液，得到6-(2-甲基-4-吡啶基)-1-四氫哌喃-4-基-吲唑-5-胺(100 mg, 0.324 mmol, 68%產率)。MS (ESI) m/z 309.4 [M+1]⁺

【0315】 二甲基-3-((6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吲唑-5-基)胺基)鄰苯二甲酸酯。



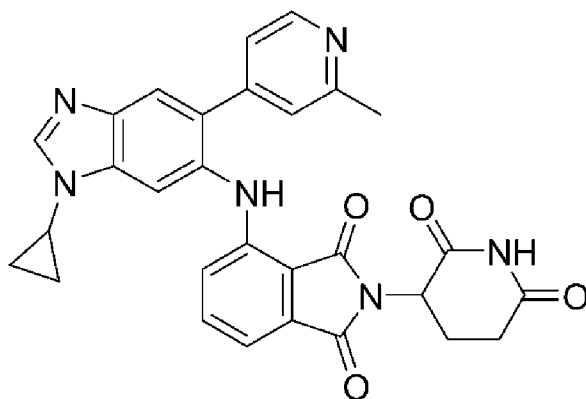
【0316】 向6-(2-甲基-4-吡啶基)-1-四氫哌喃-4-基-吡啶-5-胺(0.10 g, 0.320 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加3-溴苯-1,2-二甲酸二甲酯(0.106 g, 0.390 mmol)、碳酸鉀(0.134 g, 0.970 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈰(II)(0.027 g, 0.030 mmol)。將混合物在氮氣下在110℃下攪拌12小時。濃縮溶液，且殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到3-[[6-(2-甲基-4-吡啶基)-1-四氫哌喃-4-基-吡啶-5-基]胺基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(100 mg, 0.199 mmol, 61%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (brs, 2H), 7.58 (brs, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.01 - 6.99 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.75 - 4.72 (m, 2H), 4.22 - 4.20 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.49 - 2.47 (m, 2H), 2.07 - 2.04 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 501.3 [M+1]⁺。

【0317】 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮。

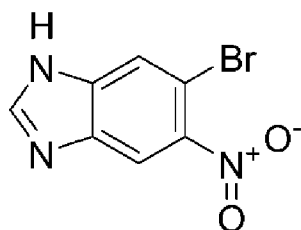


1133106045-0

第 152 頁(發明說明書)

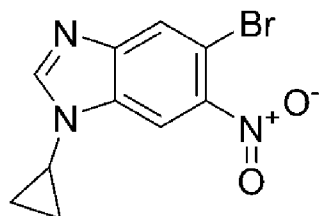


【0320】 6-溴-5-硝基-1H-苯并咪唑。



【0321】 在0℃下向5-溴-1H-苯并咪唑(10.0 g，50.75 mmol)於硫酸(50 mL，2967.60 mmol)中之溶液中分批添加硝酸鉀(5.18 g，60.90 mmol)。將混合物在25℃下攪拌1小時。將反應混合物倒入500 mL冰水中，且藉由添加6 N氫氧化鈉水溶液將合併之水層之pH調整至pH 7。藉由過濾收集所得沉澱固體，且藉由製備型HPLC純化，得到5-溴-6-硝基-1H-苯并咪唑(5.10 g，21.07 mmol，41%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H); MS (ESI) *m/z*: 244.0 [M]⁺。

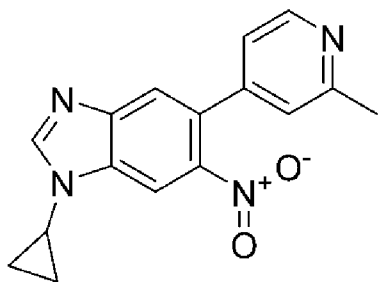
【0322】 5-溴-1-環丙基-6-硝基-1H-苯并咪唑。



【0323】 向6-溴-5-硝基-1H-苯并咪唑(0.600 g，2.48 mmol)於二氯乙烷(20 mL)中之溶液中添加環丙基硼酸(0.430 g，4.96 mmol)、2-(2-吡啶基)吡啶(0.388 g，2.48 mmol)、二乙酸銅(0.394 g，2.48 mmol)、碳酸

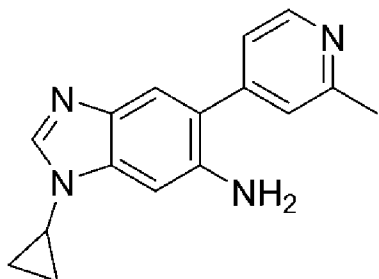
鈉(0.525 g, 4.96 mmol)。將混合物在空氣下在70℃下攪拌12小時。過濾混合物且濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠製備型TLC (50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到6-溴-1-環丙基-5-硝基-苯并咪唑(0.290 g, 1.02 mmol, 41%產率)。MS (ESI) m/z : 283.3 $[M+1]^+$

【0324】 1-環丙基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-6-硝基-1H-苯并咪唑。



【0325】 向6-溴-1-環丙基-5-硝基-苯并咪唑(0.280 g, 0.99 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(0.217 g, 0.99 mmol)、二氯化(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈹(II) (0.080 g, 0.10 mmol)、碳酸鉀(0.274 g, 1.99 mmol)。將混合物在氮氣下在100℃下攪拌12小時。過濾混合物且濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠製備型TLC (80%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到1-環丙基-6-(2-甲基-4-吡啶基)-5-硝基-苯并咪唑(0.200 g, 0.679 mmol, 68%產率)。MS (ESI) m/z : 295.1 $[M+1]^+$

【0326】 1-環丙基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-6-胺。

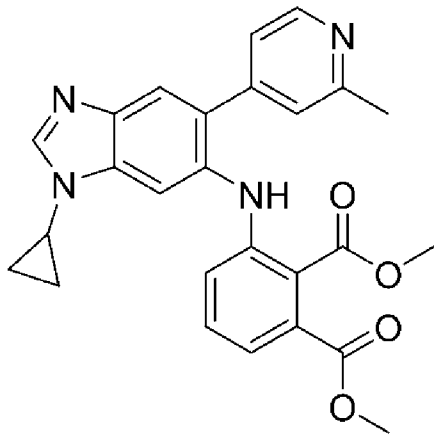


【0327】 向1-環丙基-5-(2-甲基-4-吡啶基)-6-硝基-苯并咪唑(0.200 g, 0.68 mmol)於乙醇(6 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加鐵(0.189 g, 3.40

mmol)及氯化銨(0.367 g, 6.80 mmol)。將混合物在80℃下攪拌1小時。過濾混合物且濃縮濾液。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到3-環丙基-6-(2-甲基-4-吡啶基)苯并咪唑-5-胺(0.070 g, 0.264 mmol, 38%產率)。

MS (ESI) m/z : 265.1 $[M+1]^+$

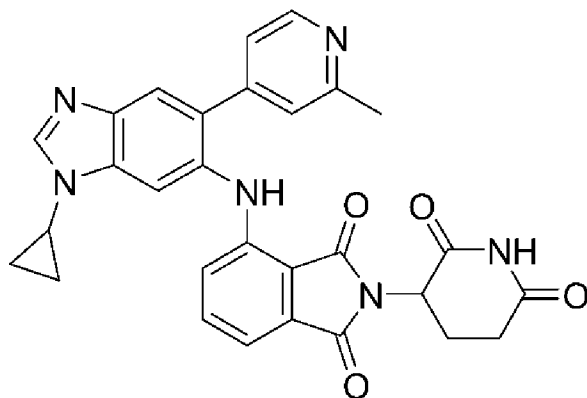
【0328】 3-((1-環丙基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)鄰苯二甲酸二甲酯。



【0329】 向3-環丙基-6-(2-甲基-4-吡啶基)苯并咪唑-5-胺(0.050 g, 0.19 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)中之溶液中添加3-溴苯-1,2-二甲酸二甲酯(0.057 g, 0.21 mmol)、碳酸鉀(0.078 g, 0.57 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2,4,6-三異丙基-1,1-聯苯)[2-(2-胺基-1,1-聯苯)]鈰(II) (0.015 g, 0.02 mmol)。將混合物在氮氣下在110℃下攪拌12小時。過濾混合物且濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到3-[[3-環丙基-6-(2-甲基-4-吡啶基)苯并咪唑-5-基]胺基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(0.030 g, 0.065 mmol, 34%產率)。¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 9.12 (brs, 1H), 8.59 - 8.58 (m, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 1H), 8.00 - 7.98 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 6.94 - 6.93 (m, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 6H), 3.70 (s, 1H), 3.32 - 3.30 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.31 - 1.23 (m, 4H)。MS (ESI) m/z : 457.2 $[M+1]^+$

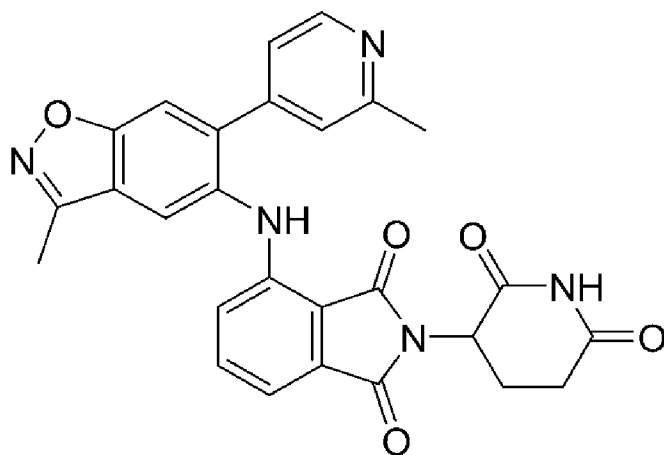
【0330】 4-((1-環丙基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)

胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮。

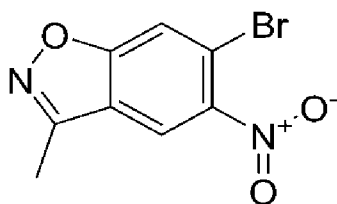


【0331】 向3-[[3-環丙基-6-(2-甲基-4-吡啶基)苯并咪唑-5-基]胺基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(0.030 g, 0.07 mmol)於吡啶(2 mL)中之溶液中添加3-胺基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(0.016 g, 0.10 mmol)及碘化鋰(0.044 g, 0.33 mmol)。將溶液在120°C下攪拌12小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到4-[[3-環丙基-6-(2-甲基-4-吡啶基)苯并咪唑-5-基]胺基]-2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)異吲哚啉-1,3-二酮(9.96 mg, 0.018 mmol, 28%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.37 - 8.33 (m, 4H), 7.75 - 7.72 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 - 7.25 (m, 1H), 7.09 - 7.08 (m, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 5.10 - 5.06 (m, 1H), 3.56 - 3.52 (m, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.04 - 2.02 (m, 1H), 1.11 - 1.06 (m, 4H); MS (ESI) *m/z*: 521.3 [M+1]⁺。

【0332】 實例17：2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-4-[[3-甲基-6-(2-甲基-4-吡啶基)-1,2-苯并噁唑-5-基]胺基]異吲哚啉-1,3-二酮

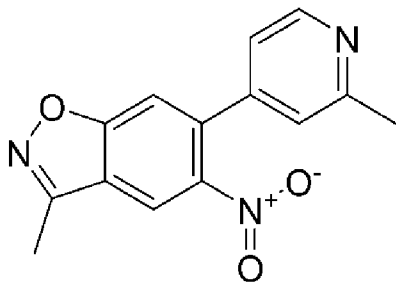


【0333】 6-溴-3-甲基-5-硝基-1,2-苯并呋唑。



【0334】 在0℃下向6-溴-3-甲基-1,2-苯并呋唑(2.00 g, 9.43 mmol)於濃硫酸(30 mL, 9.43 mmol)中之溶液中逐滴添加濃硝酸(1.26 mL, 28.30 mmol)。將混合物在25℃下攪拌2小時。將混合物緩慢倒入冰水(100 mL)中。用乙酸乙酯(60 mL × 2)萃取水相。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(20-25%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到6-溴-3-甲基-5-硝基-1,2-苯并呋唑(0.40 g, 1.56 mmol, 16%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 2.60 (s, 3H)。

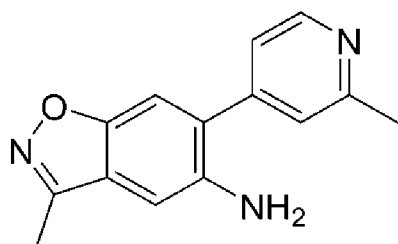
【0335】 3-甲基-6-(2-甲基-4-吡啶基)-5-硝基-1,2-苯并呋唑。



【0336】 向6-溴-3-甲基-5-硝基-1,2-苯并呋唑(0.360 g, 1.40 mmol)

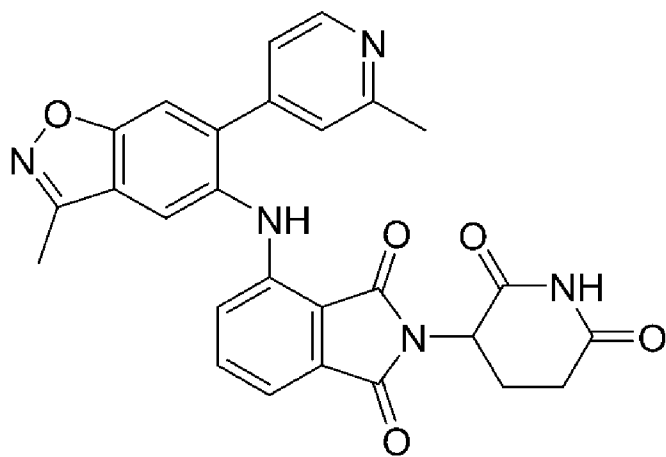
於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(0.368 g, 1.68 mmol)、碳酸鈉(1.4 mL, 2 M, 2.80 mmol)及二氯(1,1'-雙(二苯基磷烷基)二茂鐵)鈹(II)二氯甲烷加合物(0.098 g, 0.14 mmol)。使懸浮液真空脫氣且用氮氣吹掃若干次。將混合物在80℃下攪拌12小時。過濾混合物且減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC純化, 得到3-甲基-6-(2-甲基-4-吡啶基)-5-硝基-1,2-苯并噁唑(0.260 g, 0.97 mmol, 68%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.65 (s, 3H); MS (ESI) m/z 270.1 [M+1]⁺。

【0337】 3-甲基-6-(2-甲基-4-吡啶基)-1,2-苯并噁唑-5-胺。



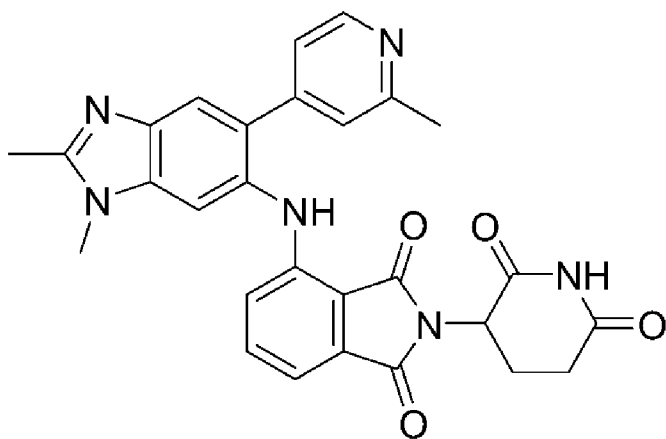
【0338】 向3-甲基-6-(2-甲基-4-吡啶基)-5-硝基-1,2-苯并噁唑(0.180 g, 0.67 mmol)於乙酸(5 mL)中之溶液中添加氯化亞錫(0.302 g, 1.34 mmol)於鹽酸(0.67 mL, 1 M, 0.67 mmol)中之溶液。將混合物在100℃下攪拌1小時。減壓濃縮混合物。用氫氧化銨將混合物鹼化至pH 7至8。殘餘物藉由製備型TLC (乙酸乙酯)純化, 得到3-甲基-6-(2-甲基-4-吡啶基)-1,2-苯并噁唑-5-胺(0.060 g, 0.25 mmol, 37%產率)。MS (ESI) m/z 240.0 [M+1]⁺

【0339】 2-(2,6-二側氧基-3-嘓啶基)-4-[[3-甲基-6-(2-甲基-4-吡啶基)-1,2-苯并噁唑-5-基]胺基]異吲哚啉-1,3-二酮。

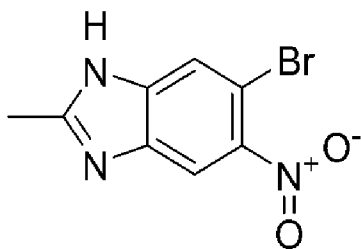


【0340】 向3-甲基-6-(2-甲基-4-吡啶基)-1,2-苯并噁唑-5-胺(0.060 g, 0.25 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加4-溴-2-(2,6-二側氧基-3-吡啶基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.101 g, 0.30 mmol)、碳酸鈉(0.080 g, 0.75 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈹(II) (0.020 g, 0.03 mmol)。使懸浮液真空脫氣且用氮氣吹掃若干次。將混合物在80℃下攪拌12小時。過濾混合物且減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC及製備型TLC (9%甲醇/二氯甲烷)純化，得到2-(2,6-二側氧基-3-吡啶基)-4-[[3-甲基-6-(2-甲基-4-吡啶基)-1,2-苯并噁唑-5-基]胺基]異吲哚啉-1,3-二酮(4.01 mg, 0.007 mmol, 3%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 2.90 - 2.86 (m, 1H), 2.62 - 2.60 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.58 - 2.56 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.06 - 2.01 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 496.1 [M+1]⁺。

【0341】 實例18：4-((1,2-二甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基吡啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮

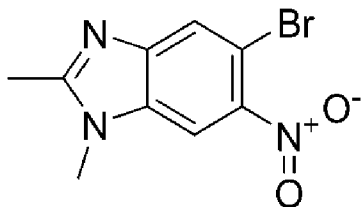


【0342】 6-溴-2-甲基-5-硝基-1H-苯并咪唑。



【0343】 在0℃下向6-溴-2-甲基-1H-苯并咪唑(2.0 g，9.48 mmol)於硫酸(20 mL，373.47 mmol)中之溶液中逐滴添加硝酸(1.27 mL，28.43 mmol)。將混合物在0℃下攪拌2小時。過濾混合物且真空濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到6-溴-2-甲基-5-硝基-1H-苯并咪唑及6-溴-2-甲基-7-硝基-1H-苯并[d]咪唑(1.40 g，5.47 mmol，58%產率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 2.49 (s, 3H); MS (ESI) *m/z*: 257.8 [M+1]⁺。

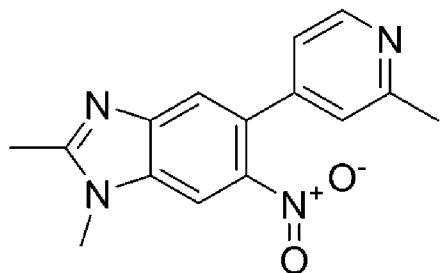
【0344】 6-溴-1,2-二甲基-5-硝基-苯并咪唑。



【0345】 在0℃下向6-溴-2-甲基-5-硝基-1H-苯并咪唑(0.500 g，1.95 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.117 g，2.93 mmol)。將混合物攪拌30分鐘。添加碘甲烷(0.25 mL，3.91 mmol)，且將

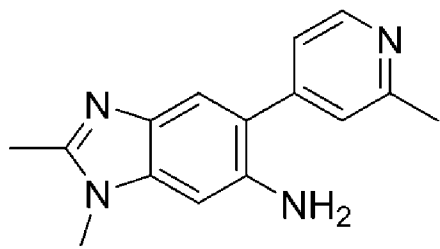
混合物在20℃下攪拌12小時。過濾混合物且真空濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析(1:1之石油醚/乙酸乙酯)純化，得到6-溴-1,2-二甲基-5-硝基-苯并咪唑及5-溴-1,2-二甲基-6-硝基-苯并咪唑之混合物(0.45 g，1.67 mmol，85%產率)。MS (ESI) m/z : 270.3 $[M+1]^+$

【0346】 1,2-二甲基-5-(2-甲基-4-吡啶基)-6-硝基-苯并咪唑。



【0347】 向6-溴-1,2-二甲基-5-硝基-苯并咪唑及5-溴-1,2-二甲基-6-硝基-苯并咪唑之混合物(0.40 g，1.30 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(0.50 mL)中之溶液中添加2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(0.48 g，2.22 mmol)、碳酸鉀(0.96 g，2.96 mmol)及二氯化(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II) (0.12 g，0.15 mmol)。使懸浮液脫氣且用氮氣吹掃若干次。將混合物在110℃下攪拌12小時。過濾混合物且減壓濃縮濾液。殘餘物藉由管柱層析(1:1之石油醚/乙酸乙酯)純化，得到1,2-二甲基-5-(2-甲基-4-吡啶基)-6-硝基-苯并咪唑及1,2-二甲基-6-(2-甲基-4-吡啶基)-5-硝基-苯并咪唑之混合物(0.40 g，1.42 mmol，96%產率)。MS (ESI) m/z : 283.1 $[M+1]^+$

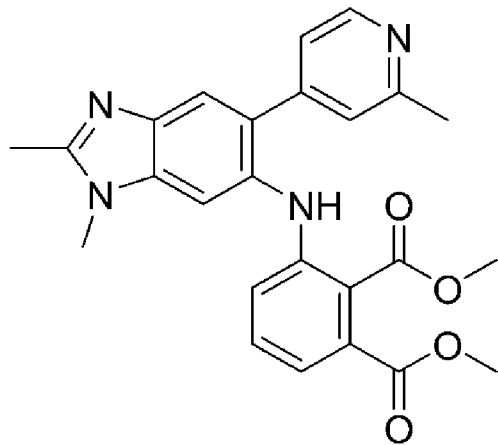
【0348】 2,3-二甲基-6-(2-甲基-4-吡啶基)苯并咪唑-5-胺。



【0349】 向1,2-二甲基-5-(2-甲基-4-吡啶基)-6-硝基-苯并咪唑及1,2-

二甲基-6-(2-甲基-4-吡啶基)-5-硝基-苯并咪唑之混合物(0.40 g , 1.42 mmol)於水(2 mL)及乙醇(5 mL)中之溶液中添加鐵粉(0.395 g , 7.08 mmol)及氯化銨(0.765 g , 14.17 mmol)。將混合物在80℃下攪拌2小時。過濾混合物且真空濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到2,3-二甲基-6-(2-甲基-4-吡啶基)苯并咪唑-5-胺及2,3-二甲基-5-(2-甲基-4-吡啶基)苯并咪唑-6-胺之混合物(0.20 g , 0.79 mmol , 56%產率)。MS (ESI) m/z : 253.2 [M+1]⁺

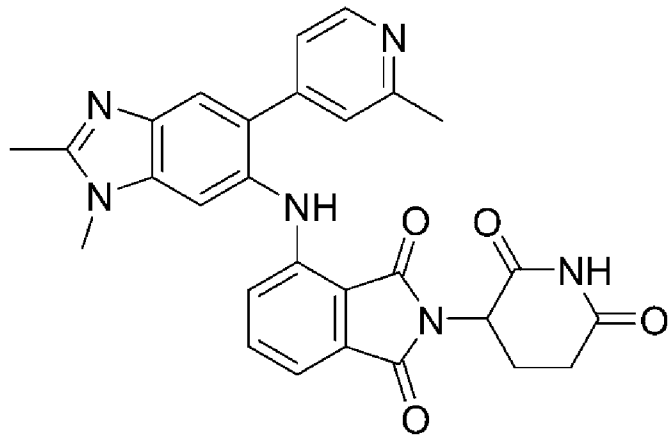
【0350】 3-((1,2-二甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)鄰苯二甲酸二甲酯。



【0351】 向2,3-二甲基-6-(2-甲基-4-吡啶基)苯并咪唑-5-胺及2,3-二甲基-5-(2-甲基-4-吡啶基)苯并咪唑-6-胺之混合物(0.200 g , 0.79 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.328 g , 2.38 mmol)及甲磺酸根基(2-二環己基膦基-2,6-二異丙氧基-1,1-聯苯)(2-胺基-1,1-聯苯-2-基)鈰(II) (0.066 g , 0.08 mmol)及3-溴苯-1,2-二甲酸二甲酯(0.303 g , 1.11 mmol)。將混合物在氮氣下在110℃攪拌12小時。過濾混合物且真空濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到3-[[2,3-二甲基-6-(2-甲基-4-吡啶基)苯并咪唑-5-基]胺基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(0.080 g , 0.18 mmol , 22%產率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.05

(s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.61 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 445.3 $[M+1]^+$ 。3-((1,2-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)鄰苯二甲酸二甲酯(0.060 g, 0.13 mmol, 16.4%產率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)。

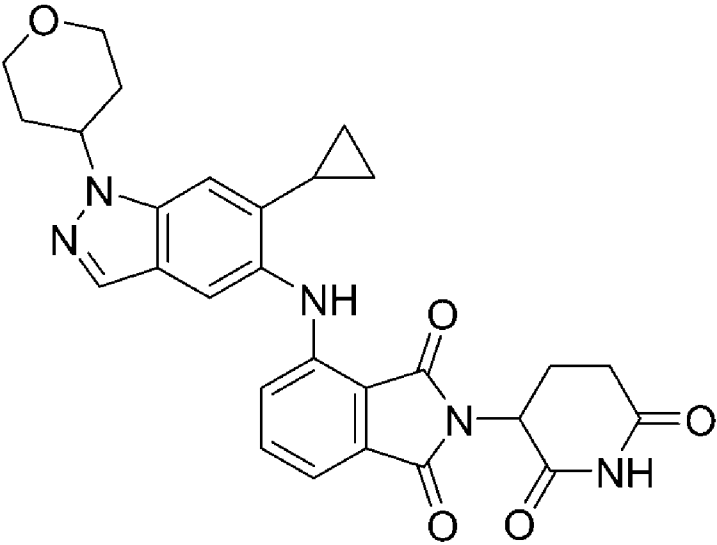
【0352】 4-((1,2-二甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮。



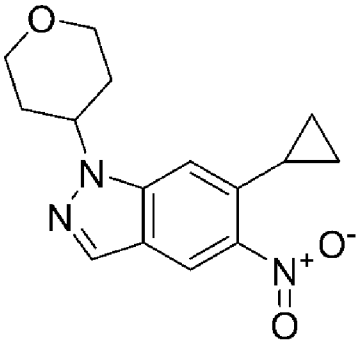
【0353】 向3-[[2,3-二甲基-6-(2-甲基-4-吡啶基)苯并咪唑-5-基]胺基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(0.100 g, 0.220 mmol)於吡啶(2 mL)中之溶液中添加3-胺基哌啶-2,6-二酮(0.057 g, 0.450 mmol)及碘化鋰(50 mg)。將懸浮液在135℃攪拌12小時。過濾溶液且濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到4-[[2,3-二甲基-6-(2-甲基-4-吡啶基)苯并咪唑-5-基]胺基]-2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)異吲哚啉-1,3-二酮(66 mg, 0.120 mmol, 53%產率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.59 (d, $J =$

6.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.12 - 5.07 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.90 - 2.89 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.54 - 2.53 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.49 - 2.48 (m, 1H), 2.05 - 2.04 (m, 1H); MS (ESI) m/z : 509.2 $[M+1]^+$ 。

【0354】 實例19：4-((6-環丙基-1-(四氫-2H-嘧喃-4-基)-1H-吡唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮



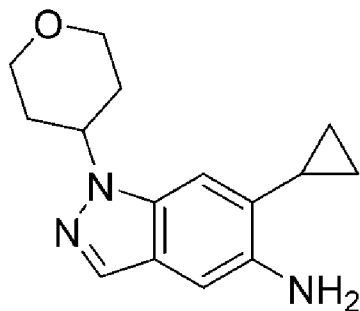
【0355】 6-環丙基-5-硝基-1-(四氫-2H-嘧喃-4-基)-1H-吡唑。



【0356】 向6-溴-5-硝基-1-(四氫-2H-嘧喃-4-基)-1H-吡唑(0.300 g，0.92 mmol)於三級戊醇(4 mL)中之溶液中添加環丙基硼酸(0.095 g，1.11 mmol)、碳酸銨(0.900 g，2.77 mmol)及甲磺酸根基(二金剛烷基-正丁基膦基)-2-胺基-1,1-聯苯-2-基)鈣(II)二氯甲烷加合物(0.034 g，0.05 mmol)。

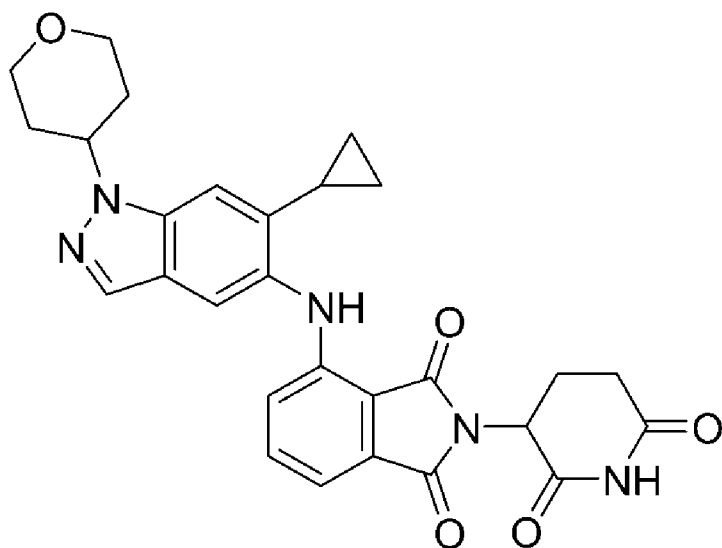
使懸浮液脫氣且用氮氣吹掃。將混合物在90℃下攪拌12小時。過濾混合物且減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型TLC (3:1之石油醚:乙酸乙酯)純化，得到6-環丙基-5-硝基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吲唑(0.070 g，0.24 mmol，26%產率)。MS (ESI) m/z: 287.8 [M+1]⁺

【0357】 6-環丙基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吲唑-5-胺。



【0358】 向6-環丙基-5-硝基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吲唑(0.070 g，0.24 mmol)於乙醇(3 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加鐵粉(0.136 g，2.44 mmol)及氯化銨(0.132 g，2.44 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌12小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型TLC (1:1之石油醚:乙酸乙酯)純化，得到6-環丙基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吲唑-5-胺(0.060 g，0.233 mmol，95%產率)。MS (ESI) m/z: 258.1 [M+1]⁺

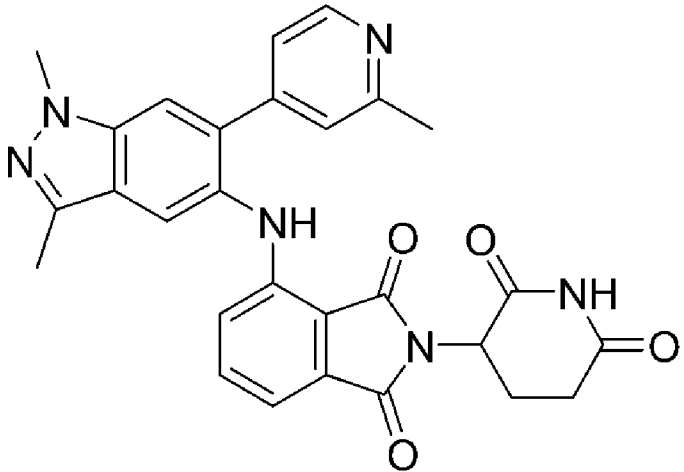
【0359】 4-((6-環丙基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吲唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮。



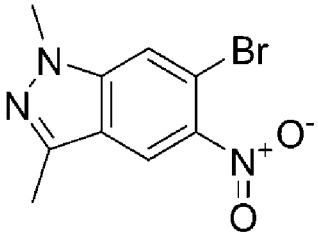
【0360】 向6-環丙基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-胺(0.060 g, 0.23 mmol)及4-溴-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶啉-1,3-二酮(0.083 g, 0.24 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (0.018 g, 0.02 mmol)及碳酸鉀(0.097 mg, 0.70 mmol)。將所得混合物在氮氣下在110℃下攪拌12小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到4-((6-環丙基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶啉-1,3-二酮(26 mg, 0.051 mmol, 22%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.13 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.98 - 4.91 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 3.6, 11.2 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 3H), 2.01 - 1.96 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 2.0, 12.8 Hz, 2H), 0.95 - 0.92 (m, 2H), 0.82 - 0.79 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 514.3 [M+1]⁺。

【0361】 實例20：4-((1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-

基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶-1,3-二酮

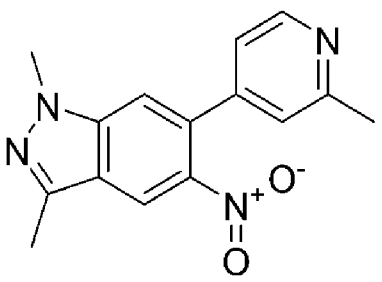


【0362】 6-溴-1,3-二甲基-5-硝基-1H-吡啶。



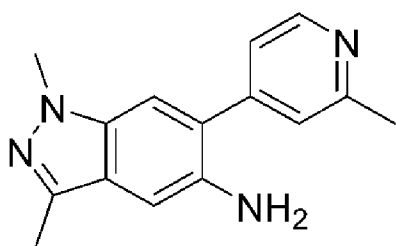
【0363】 在0℃下向6-溴-3-甲基-5-硝基-1H-吡啶(1.30 g，5.08 mmol)於四氫呋喃(15 mL)及N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.146 g，6.09 mmol)。將混合物在0℃下攪拌0.5小時。添加碘甲烷(1.08 g，7.62 mmol)，且將所得混合物在25℃下攪拌12小時。用60 mL飽和氯化銨水溶液淬滅反應混合物。用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取所得溶液。合併之有機相用鹽水(50 mL × 2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。所得殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到6-溴-1,3-二甲基-5-硝基-1H-吡啶(0.300 g，1.11 mmol，22%產率)。MS (ESI) m/z: 271.9[M+1]+

【0364】 1,3-二甲基-6-(2-甲基-4-吡啶基)-5-硝基-吡啶。



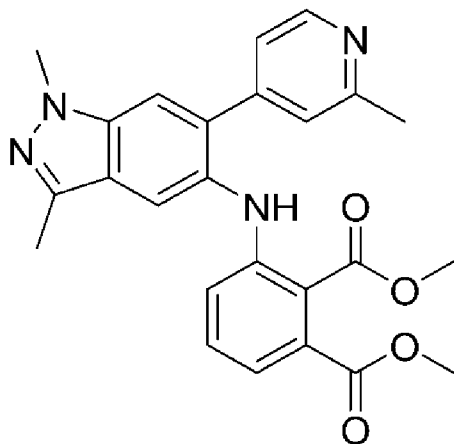
【0365】 向6-溴-1,3-二甲基-5-硝基-1H-吡啶(0.190 g, 0.80 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(0.295 g, 1.10 mmol)。將反應物在110°C下攪拌12小時。過濾反應物且真空濃縮。所得物質藉由矽膠管柱層析(5-15%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到1,3-二甲基-6-(2-甲基-4-吡啶基)-5-硝基-吡啶(0.080 g, 0.28 mmol, 32%產率)。MS (ESI) m/z: 283.1[M+1]⁺

【0366】 1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-胺。



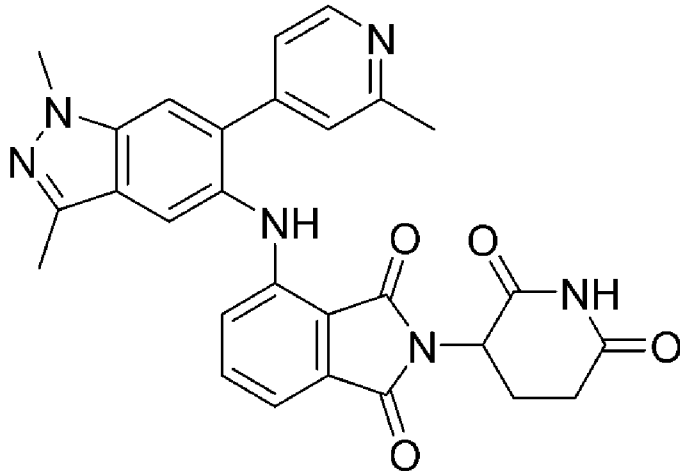
【0367】 向1,3-二甲基-6-(2-甲基-4-吡啶基)-5-硝基-吡啶(0.080 g, 0.28 mmol)於乙醇(0.6 mL)中之溶液中添加氯化銨(0.153 g, 2.83 mmol)及鐵粉(0.079 g, 1.42 mmol)。將反應物在80°C下攪拌12小時。過濾反應混合物且濃縮濾液，得到1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-胺(0.050 g, 0.20 mmol, 69%產率)。MS (ESI) m/z: 253.1[M+1]⁺

【0368】 3-((1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)鄰苯二甲酸二甲酯。



【0369】 向1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-胺(0.040 g, 0.16 mmol)於1,4-二噁烷(0.60 mL)中之溶液中添加3-溴鄰苯二甲酸二甲酯(0.043 g, 0.16 mmol)、碳酸鉀(0.061 g, 0.44 mmol)及甲磺酸根基(2-二環己基膦基-2,6-二異丙氧基-1,1-聯苯)(2-胺基-1,1-聯苯-2-基)鈣(II) (0.013 g, 0.02 mmol)。將反應物在110℃下攪拌12小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到3-((1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)鄰苯二甲酸二甲酯(0.05 g, 0.11 mmol, 70%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.52 - 2.51 (m, 3H); MS (ESI) *m/z*: 445.2[M+1]⁺。

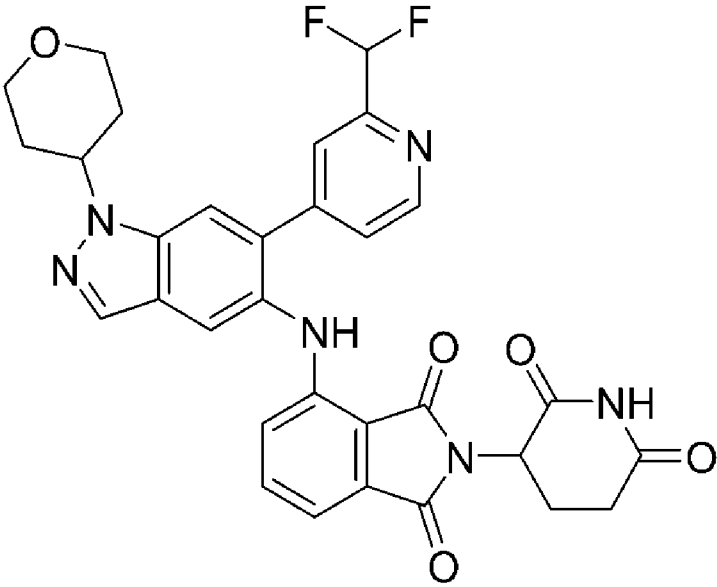
【0370】 4-((1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮。



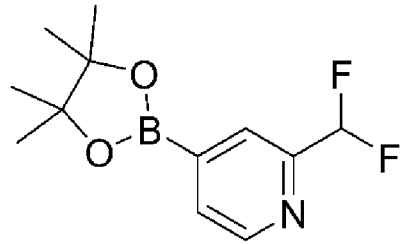
【0371】 向3-((1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)鄰苯二甲酸二甲酯(0.05 g, 0.11 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加3-胺基哌啶-2,6-二酮(0.021 g, 0.17 mmol)及碘化鋰(0.030 g, 0.22

mmol)。將反應物在130℃下攪拌12小時。過濾反應物且濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到4-((1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮(21 mg，0.04 mmol，37%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.13 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 7.76 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.47 - 2.44 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H); MS (ESI) *m/z*: 509.2[M+1]⁺。

【0372】 實例21：4-((6-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮

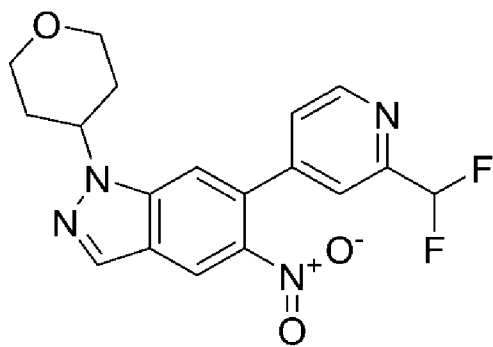


【0373】 2-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶。



【0374】 向4-溴-2-(二氟甲基)吡啶(0.530 g, 2.55 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (0.776 g, 3.06 mmol)、乙酸鉀(0.749 g, 7.64 mmol)及二氯化(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II) (0.208 g, 0.25 mmol)。使懸浮液真空脫氣且用氮氣吹掃若干次。將混合物在100℃下攪拌12小時。反應物用水(60 mL)稀釋且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。合併之有機相用鹽水(50 mL × 2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。所得粗物質藉由矽膠管柱層析(5-15%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到2-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(0.600 g, 2.3 mmol, 92%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 1.34 (s, 12H)。

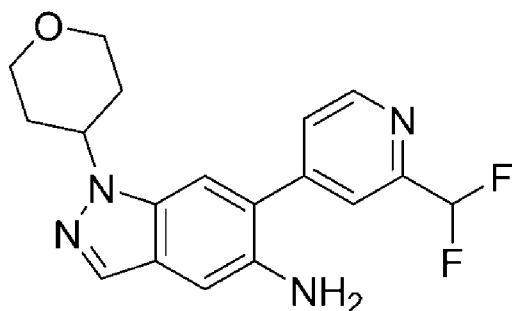
【0375】 6-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-5-硝基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶。



【0376】 向2-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(0.120 g, 0.47 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(0.50 mL)中之溶液中添加6-溴-5-硝基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶(0.122 g, 0.38 mmol)、碳酸鉀(0.129 g, 0.94 mmol)及二氯化(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II) (0.038 g, 0.05 mmol)。使懸浮液脫氣且用氮氣吹掃若干次。將混合物在110℃下攪拌12小時。過濾反應物且濃縮濾液，且藉由製備型

HPLC純化，得到6-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-5-硝基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吲唑(0.140 g，0.37 mmol，79%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.17 - 5.04 (m, 1H), 4.01 (dd, *J* = 3.2, 11.6 Hz, 2H), 3.58 - 3.54 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 1.92 (dd, *J* = 2.4, 12.0 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z*: 375.1[M]⁺。

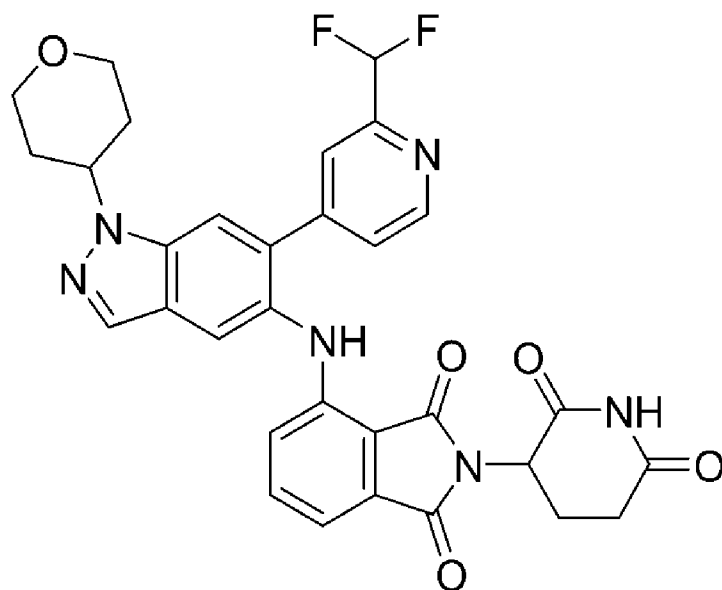
【0377】 6-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吲唑-5-胺。



【0378】 向6-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-5-硝基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吲唑(0.140 g，0.37 mmol)於乙醇(6 mL)中之溶液中添加氯化銨(0.202 g，3.74 mmol)及鐵粉(0.104 g，1.87 mmol)。將反應物在80℃攪拌12小時。過濾反應混合物且濃縮濾液，得到6-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吲唑-5-胺(0.110 g，0.32 mmol，85%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 1H), 3.98 (dd, *J* = 3.6, 11.2 Hz, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.86 (dd, *J* = 2.4, 12.4 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z*: 345.1[M+1]⁺。

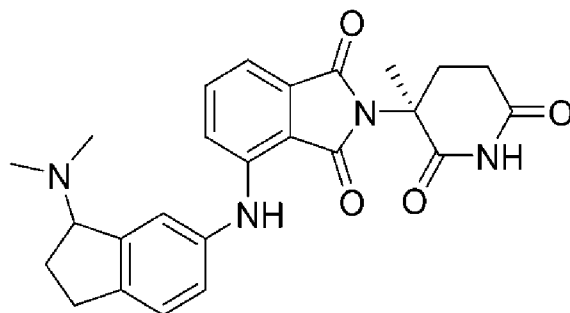
【0379】 4-((6-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-

1H-吡啶-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶啉-1,3-二酮。

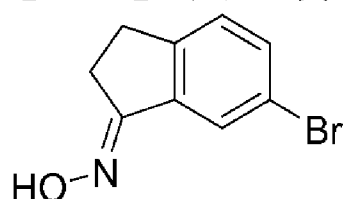


【0380】 向6-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-胺(0.080 g, 0.23 mmol)及4-溴-2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)異吡啶啉-1,3-二酮(0.082 g, 0.24 mmol)於1,4-二噁烷(3.5 mL)中之溶液中添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鉍(II) (0.018 g, 0.02 mmol)及碳酸鉀(0.096 g, 0.70 mmol)。將所得混合物在氮氣下在110℃下攪拌12小時。過濾反應物且濃縮濾液，且藉由製備型HPLC純化，得到4-((6-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶啉-1,3-二酮(46 mg, 0.07 mmol, 32%產率)。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.07 - 6.75 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.12 - 5.01 (m, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 2H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 2H); MS (ESI) *m/z*: 601.2[M+1]⁺。

【0381】 實例22：4-((3-(二甲胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基)胺基)-2-((S)-3-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶-1,3-二酮

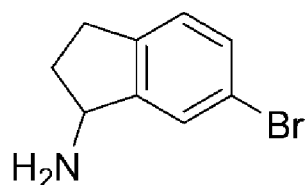


【0382】 (E)-6-溴-2,3-二氫-1H-茛-1-酮肟。



【0383】 向6-溴茛烷-1-酮(5.0 g，23.6 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液中添加脛胺鹽酸鹽(3.2 g，47.3 mmol)及吡啶(4.9 g，61.9 mmol，5 mL)。將反應物在80℃下攪拌12小時。用水(50 mL)淬滅反應混合物，且用二氯甲烷(3×50 mL)萃取水層。合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且過濾。減壓移除溶劑，得到6-溴茛烷-1-酮肟(4.5 g，19.9 mmol，84%產率)。¹H NMR (400MHz DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 7.63 (brs, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.95 - 2.80 (m, 2H), 2.79 - 2.77 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 224.0 [M+1]⁺

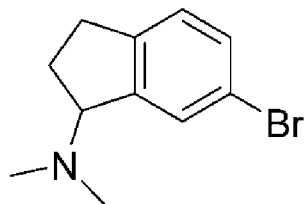
【0384】 6-溴-2,3-二氫-1H-茛-1-胺。



【0385】 向6-溴茛烷-1-酮肟(4.6 g，20.35 mmol)於甲醇(100 mL)中之溶液中添加三側氧基鉬(3.51 g，24.42 mmol)及硼氫化鈉(3.85 g，

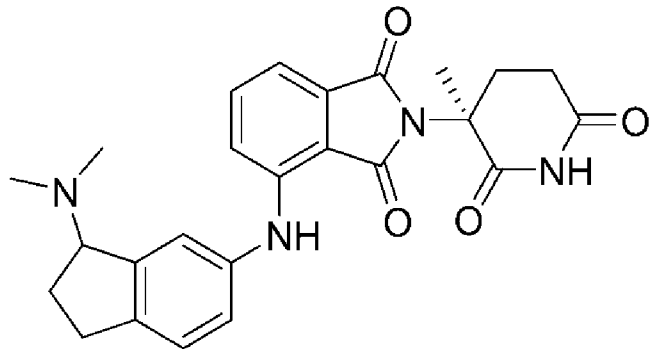
101.74 mmol)。將反應物在25℃下攪拌12小時。用1N鹽酸水溶液(200 ml)及乙酸乙酯(200 ml)淬滅反應混合物。使水溶液呈鹼性，且隨後用二氯甲烷(3×200 ML)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到6-溴茛烷-1-胺(2.3 g，10.8 mmol，53%)。MS (ESI) m/z 195.0 [M-16]⁺

【0386】 6-溴-N,N-二甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-胺。



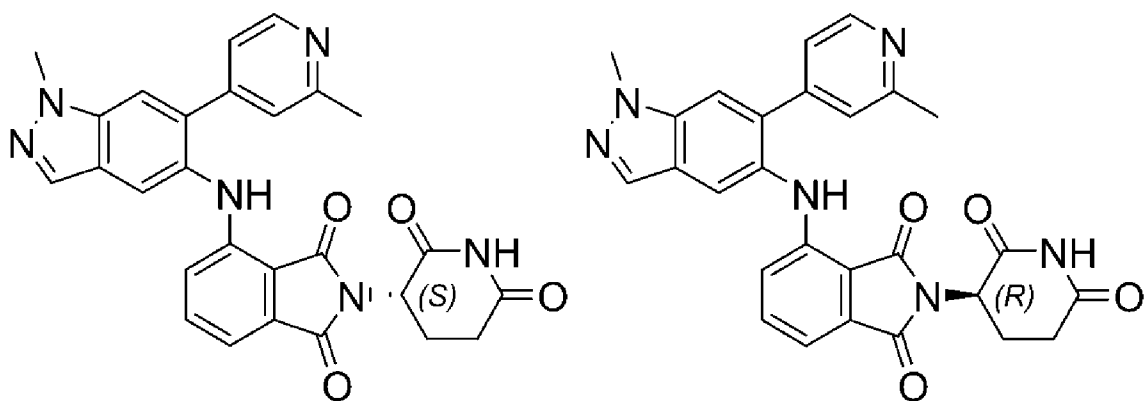
【0387】 向6-溴茛烷-1-胺(2.3 g，10.8 mmol)於甲酸(4 mL)中之溶液中添加含甲醛(45.5 g，500.9 mmol，41.8 mL)之水。將反應物在100℃下攪拌12小時。使水溶液呈鹼性，且隨後用二氯甲烷(3 × 100 mL)萃取，且經硫酸鈉乾燥。隨後過濾萃取物且減壓濃縮，得到6-溴-N,N-二甲基-茛烷-1-胺(1.1 g，4.58 mmol，42%)。¹H NMR (400MHz CDCl₃) δ 7.49 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.90 - 2.86 (m, 1H), 2.80 - 2.76 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.08 - 2.04 (m, 2H); MS (ESI) m/z 240.0, 242.0 [M+1]⁺

【0388】 4-((3-(二甲基氨基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基)胺基)-2-((S)-3-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶-1,3-二酮。

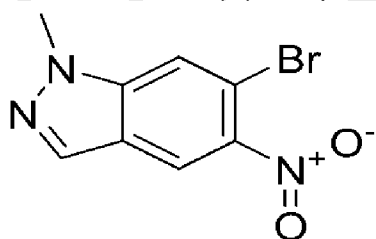


【0389】 向(S)-4-胺基-2-(3-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.100 g, 0.35 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.120 g, 0.87 mmol)、[2-(2-胺基苯基)苯基]-氯-鈹;二環己基-[3-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷(0.030 g, 0.04 mmol)及6-溴-N,N-二甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-胺(0.100 g, 0.42 mmol)。將所得混合物在氮氣下在100℃下攪拌12小時。用二氯甲烷(20 mL)及乙腈(20 mL)稀釋混合物且過濾。減壓濃縮濾液。將所得殘餘物溶解於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中且過濾。濾液藉由製備型HPLC純化, 得到4-((3-(二甲胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基)胺基)-2-((S)-3-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮(40 mg, 0.802 mmol, 23%產率)。¹H NMR (400MHz DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.95 - 4.94 (m, 1H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.73 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.69 - 2.56 (m, 3H), 2.54 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.91 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 447.1 [M+1]⁺。

【0390】 實例23：(S)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮及(R)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮

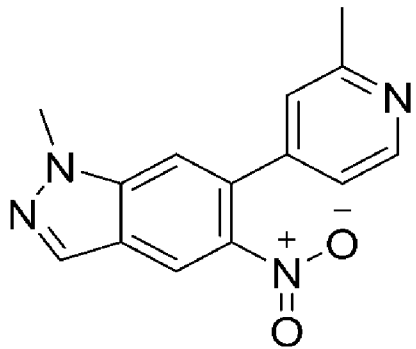


【0391】 6-溴-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶。



【0392】 向500 ml三頸燒瓶中添加4-溴-2-氟-5-硝基苯甲醛(10.00 g，40.32 mmol)、碳酸鉀(8.400 g，60.87 mmol)、異丙醇(80 mL)及水(40 mL)。將混合物在41℃下攪拌1小時，且逐滴添加甲基胍(11.730 g，101.85 mmol)。使所得混合物升溫至77℃且攪拌6小時。將混合物冷卻至20℃且添加水(150 mL)。將混合物攪拌1小時且過濾。分離之固體用水(20 mL × 3)沖洗且減壓乾燥，得到6-溴-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶(7.00 g，27.34 mmol，67.8%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.12 (s, 3H)。

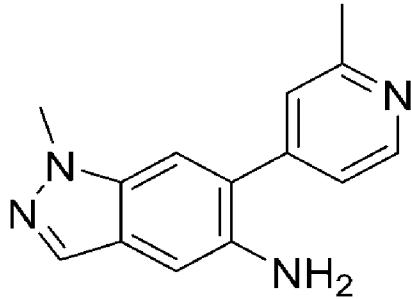
【0393】 1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-5-硝基-1H-吡啶。



【0394】 向6-溴-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶(2.0 g，7.81 mmol)及2-甲

基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(1.80 g, 8.22 mmol)於二噁烷(30 mL)中之溶液中添加碳酸銨(7.62 g, 23.43 mmol)及二氯(1,1'-雙(二苯基磷烷基)二茂鐵)鈀(II) (0.319 g, 0.39 mmol)。將所得混合物在氮氣下在110℃下攪拌12小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，得到1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-5-硝基-1H-吡啶(1.500 g, 5.59 mmol, 71.6%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.64 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 269.3[M+1]⁺。

【0395】 1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-胺。

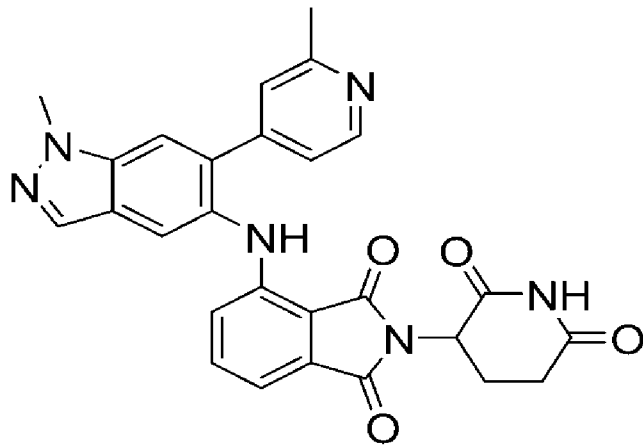


【0396】 向1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-5-硝基-1H-吡啶(1.50 g, 5.59 mmol)於乙醇(15 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加氯化銨(1.51 g, 27.96 mmol)及鐵粉(1.56 g, 27.96 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌12小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。用水(50 mL)及乙酸乙酯(3 × 60 mL)萃取所得殘餘物。合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-胺(1.3 g, 5.46 mmol, 97.6%產率)。MS (ESI) m/z: 239.1[M+1]⁺ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)。

【0397】 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-

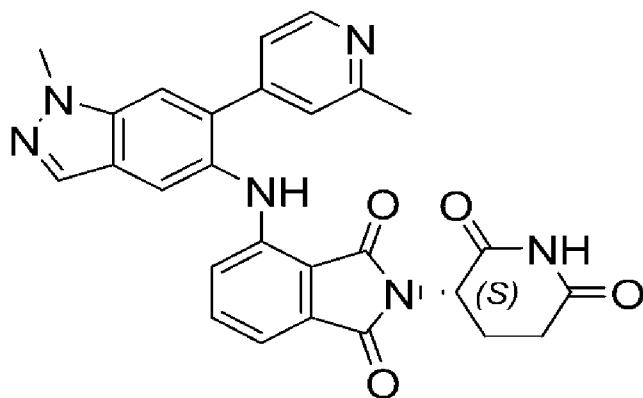
第 178 頁(發明說明書)

基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吡啶啉-1,3-二酮。



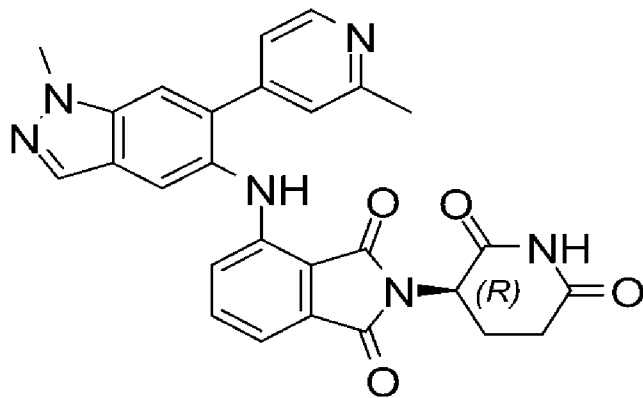
【0398】 向1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-胺(1.300 g, 5.46 mmol)及4-溴-2-(2,6-二側氧基吡啶-3-基)異吡啶啉-1,3-二酮(1.931 g, 5.73 mmol)於二噁烷(30 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(2.258 g, 16.36 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II) (0.215 g, 0.27 mmol)。將所得混合物在氮氣下在110℃下攪拌12小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。所得殘餘物藉由逆相製備型HPLC (5-35%乙腈/水, 0.1% 2,2,2-三氟乙酸改質劑)純化。將分離之物質凍乾, 得到粗物質2-(2,6-二側氧基吡啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吡啶啉-1,3-二酮(1.80 g, 3.64 mmol, 66.7% 產率)。MS (ESI) m/z: 495.2 [M+1]⁺

【0399】 (S)-2-(2,6-二側氧基吡啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吡啶啉-1,3-二酮。



【0400】 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.600 g, 1.21 mmol)藉由對掌性製備型SFC (70%乙醇/乙腈)純化。減壓濃縮分離之物質，得到(*S*)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮(210 mg, 0.421 mmol, 34.7%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.06 - 2.01 (m, 1H); MS (ESI) *m/z*: 495.3 [*M*+1]⁺

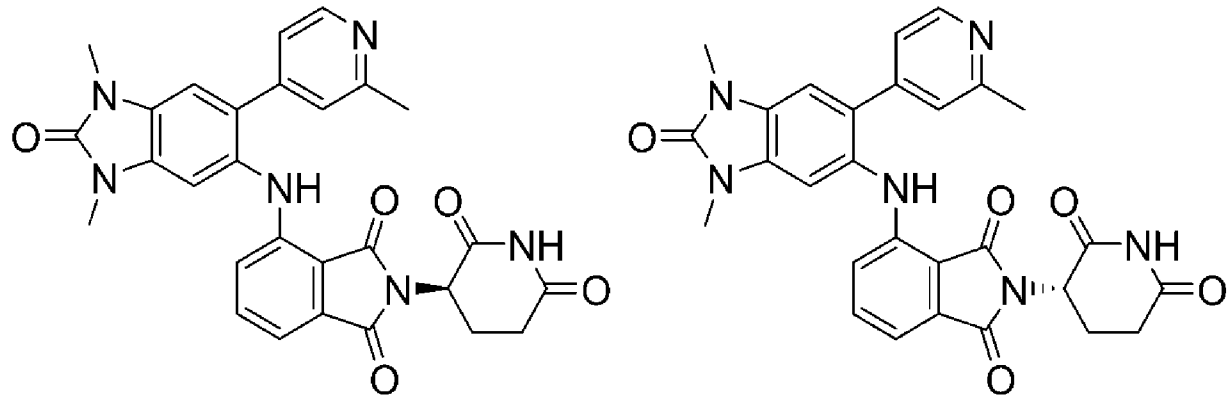
【0401】 (*R*)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮。



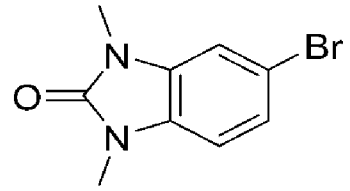
【0402】 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.600 g, 1.21 mmol)藉由對掌性製備型SFC (70%乙醇/乙腈)純化。減壓濃縮分離之物質，得到(*R*)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮(220 mg, 0.441 mmol, 36.3%產率)。¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.07 - 2.02 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 495.1 [M+1]⁺。

【0403】 實例24：*(R)*-4-((1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮及*(S)*-4-((1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮



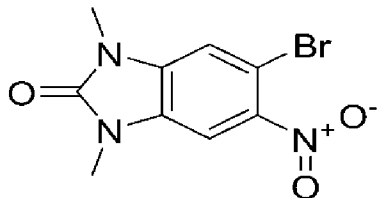
【0404】 5-溴-1,3-二甲基-苯并咪唑-2-酮。



【0405】 在0℃下向6-溴-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(5.00 g，22.02 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)中之溶液中添加氫化鈉(1.590 g，66.06 mmol)，且將混合物在0℃下攪拌0.5小時。添加碘甲烷(15.63 g，110.10 mmol)。將所得混合物在25℃下攪拌12小時。反應混合

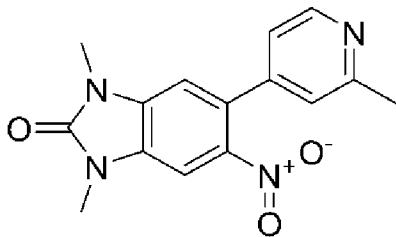
物用60 mL飽和氯化銨水溶液淬滅且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。合併之有機相用鹽水(150 mL × 2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到5-溴-1,3-二甲基-苯并咪唑-2-酮(5.00 g，20.74 mmol，94.2%產率)。MS (ESI) m/z: 241.1[M]

【0406】 5-溴-1,3-二甲基-6-硝基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



【0407】 在氮氣下在-30℃下向5-溴-1,3-二甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(5.00 g，20.74 mmol)於乙酸酐(83 mL)中之溶液中緩慢添加發煙硝酸(1.85 mL，41.48 mmol)，確保溫度保持低於-25℃。使混合物緩慢升溫至0℃且攪拌1小時。用水(300 mL)淬滅反應混合物。用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取所得溶液。合併之有機相用鹽水(300 mL × 2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到5-溴-1,3-二甲基-6-硝基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(4.50 g，15.73 mmol，75.8%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 3.37 (s, 6H); MS (ESI) m/z: 287.9[M+2]⁺。

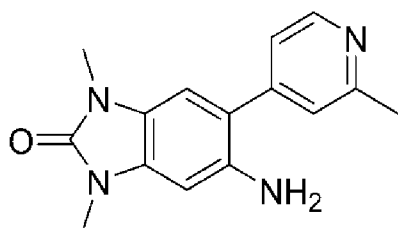
【0408】 1,3-二甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-6-硝基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮。



【0409】 向5-溴-1,3-二甲基-6-硝基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(4.00 g，13.98 mmol)於1,4-二噁烷(40 mL)中之溶液中添加2-甲基-4-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(4.60 g, 20.97 mmol)、碳酸銨(13.63 g, 41.95 mmol)及二氯化(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈹(II) (1.140 g, 1.39 mmol)。使懸浮液脫氣且用氮氣吹掃。將混合物在110°C下攪拌12小時。反應混合物用水(300 mL)淬滅且用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取。合併之有機相用鹽水(300 mL × 2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(5-15%甲醇/二氯甲烷)純化，得到1,3-二甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-6-硝基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(4.00 g, 13.41 mmol, 95.9%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.52 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 299.1[M+1]⁺。

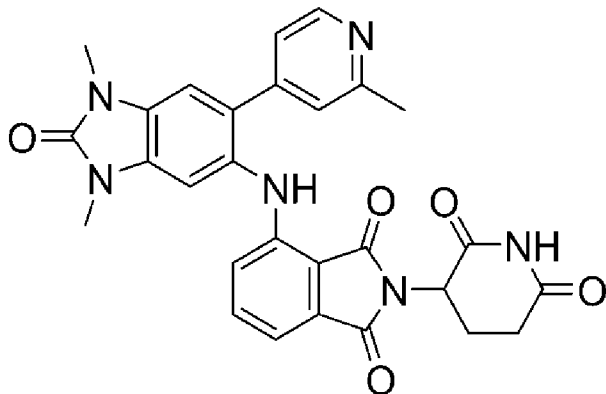
【0410】 5-胺基-1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮。



【0411】 向1,3-二甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-6-硝基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(4.00 g, 13 mmol)於乙醇(60 mL)及水(20 mL)中之溶液中添加氯化銨(7.24 g, 134 mmol)及鐵粉(3.74 g, 67 mmol)。將反應物在80°C下攪拌12小時。過濾反應混合物且真空濃縮濾液，得到5-胺基-1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(2.600 g, 9.69 mmol, 72.3%產率)。MS (ESI) m/z: 269.0[M+1]⁺。

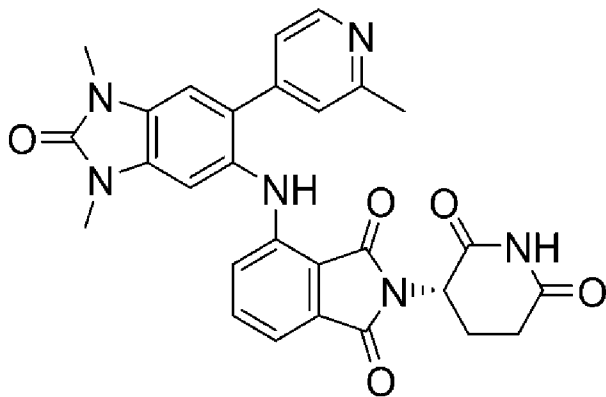
【0412】 4-((1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-

1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮。



【0413】 向5-胺基-1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(2.60 g , 9.69 mmol)於1,4-二噁烷(50 mL)中之溶液中添加4-溴-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮(3.43 g , 10.17 mmol)、碳酸鉀(4.01 g , 29.07 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II) (0.380 g , 0.48 mmol)。將所得懸浮液脫氣且用氮氣吹掃。將混合物在115℃下攪拌12小時。過濾反應物且減壓濃縮濾液。所得物質藉由半製備型逆相HPLC (15-45%乙腈/水，0.1%三氟乙酸改質劑)純化。將相關溶離份凍乾，得到4-((1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮(2.1 g , 3.82 mmol , 39%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.65 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 1H), 5.09 (dd, J = 5.4, 12.8 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.53 - 2.51 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 525.2[M+1]⁺。

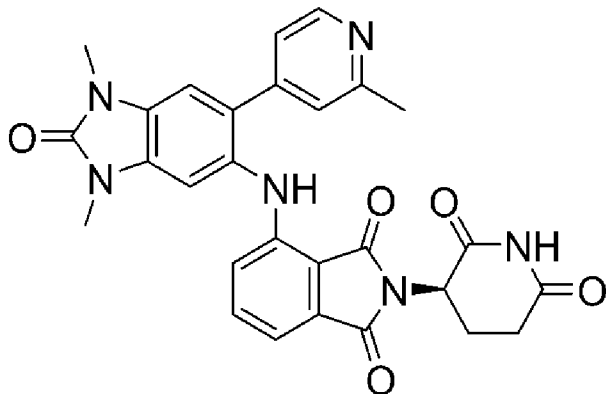
【0414】 (S)-4-((1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮。



【0415】 4-((1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮(1.00 g, 1.91 mmol)藉由對掌性製備型SFC (70-70%異丙醇/乙腈)分離。減壓濃縮峰1，且用碳酸氫鈉(50 mL × 2)及二氯甲烷(60 mL × 3)萃取。合併之有機層用水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。用乙腈(6 mL)及水(60 mL)處理所得殘餘物且凍乾，獲得(S)-4-((1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮(359 mg, 0.684 mmol, 35%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.52 - 2.50 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 525.3[M+1]⁺。

【0416】 (R)-4-((1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二

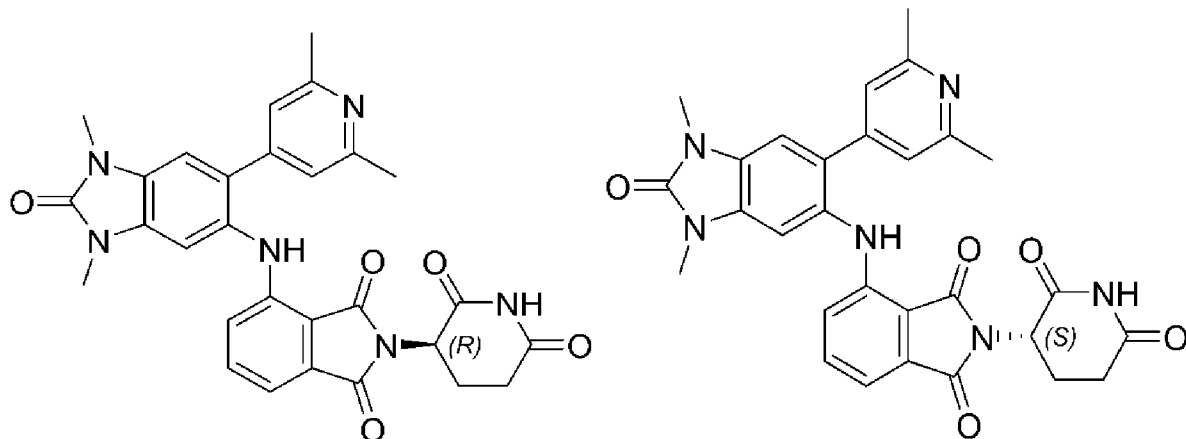
氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮。



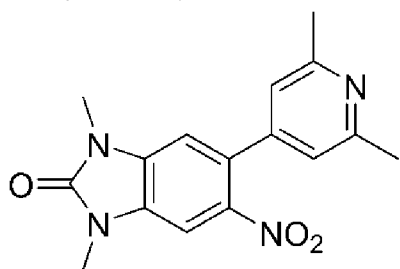
【0417】 4-((1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮(1.00 g, 1.91 mmol)藉由對掌性製備型SFC (70-70%異丙醇/乙腈)分離。減壓濃縮峰2，且用碳酸氫鈉(50 mL × 2)及二氯甲烷(60 mL × 3)萃取。合併之有機層用水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。用乙腈(6 mL)及水(60 mL)處理所得殘餘物且凍乾，獲得(R)-4-((1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮(359 mg, 0.684 mmol, 35%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.08 - 2.01 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 525.3[M+1]⁺。

【0418】 實例25：(R)-4-((6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)

異吲哚啉-1,3-二酮及(S)-4-((6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮



【0419】 5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1,3-二甲基-6-硝基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮。

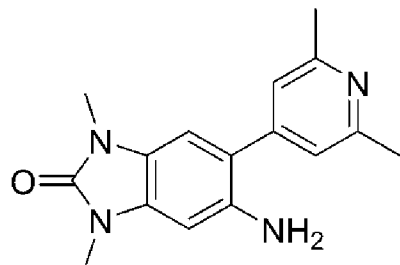


【0420】 向5-溴-1,3-二甲基-6-硝基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.230 g, 0.80 mmol)於1,4-二噁烷(0.5 mL)中之溶液中添加2,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(0.281 g, 1.21 mmol)、碳酸銨(0.784 g, 2.41 mmol)及二氯化(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈹(II) (0.066 g, 0.08 mmol)。使懸浮液脫氣且用氮氣吹掃。將混合物在110℃下攪拌12小時。真空濃縮反應物，且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(5-15%甲醇/二氯甲烷)純化，得到5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1,3-二甲基-6-硝基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.180 g, 0.58 mmol, 71%產率)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.02 (s, 2H),

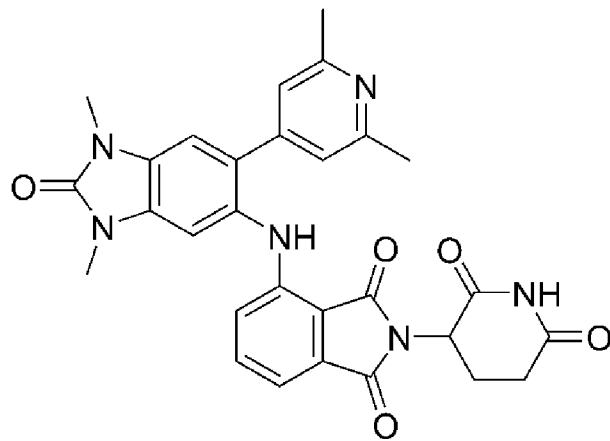
3.43 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.46 (s, 6H); MS (ESI) m/z: 313.2 [M] 。

【0421】 5-胺基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1,3-二甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮。



【0422】 向5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1,3-二甲基-6-硝基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.180 g , 0.58 mmol)於乙醇(3 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加氯化銨(0.156 g , 2.88 mmol)及鐵粉(0.322 g , 5.76 mmol)。將反應物在80℃下攪拌12小時。過濾反應混合物且濃縮濾液，得到5-胺基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1,3-二甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.130 g , 0.46 mmol , 79%產率)。MS (ESI) m/z: 283.1[M+1]⁺ 。

【0423】 4-((6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮。



【0424】 向5-胺基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1,3-二甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.130 g , 0.42 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液

中添加4-溴-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶啉-1,3-二酮(0.168 g, 0.500 mmol)、碳酸鉀(0.172 g, 1.25 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (0.033 g, 0.04 mmol)。使懸浮液脫氣且用氮氣吹掃。將混合物在110°C下攪拌12小時。過濾反應物且濃縮濾液。所得殘餘物藉由半製備型逆相HPLC (13-43%乙腈/水, 0.1%三氟乙酸改質劑)純化。將所收集之溶離份凍乾, 得到4-((6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶啉-1,3-二酮(153 mg, 0.284 mmol, 68%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.71 - 6.67 (m, 1H), 5.10 (dd, *J* = 5.4, 12.8 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.65 - 2.62 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.57 (s, 6H), 2.09 - 2.02 (m, 1H); MS (ESI) *m/z*: 539.2[M+1]⁺

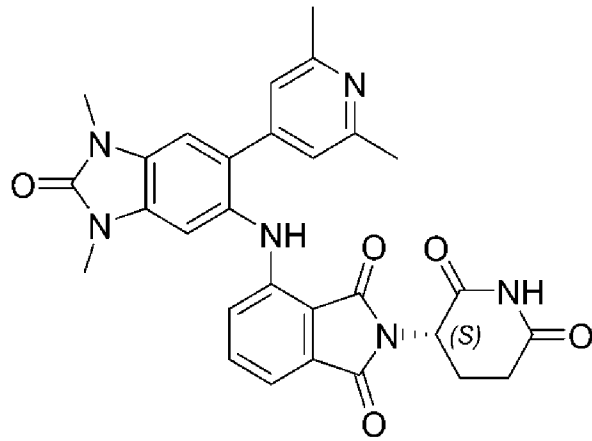
【0425】 (R)-4-((6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶啉-1,3-二酮。



4-((6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶啉-1,3-二酮

(0.120 g , 0.22 mmol)藉由對掌性製備型SFC (70-70%異丙醇/乙腈)分離。分離之後，減壓濃縮兩個分離峰中之一者，得到(R)-4-((6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮(42.74 mg , 0.079 mmol , 35.6%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.14 (s, 2H), 7.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 5.4, 12.8 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.07 - 1.99 (m, 1H); MS (ESI) *m/z*: 539.3[M+1]⁺。

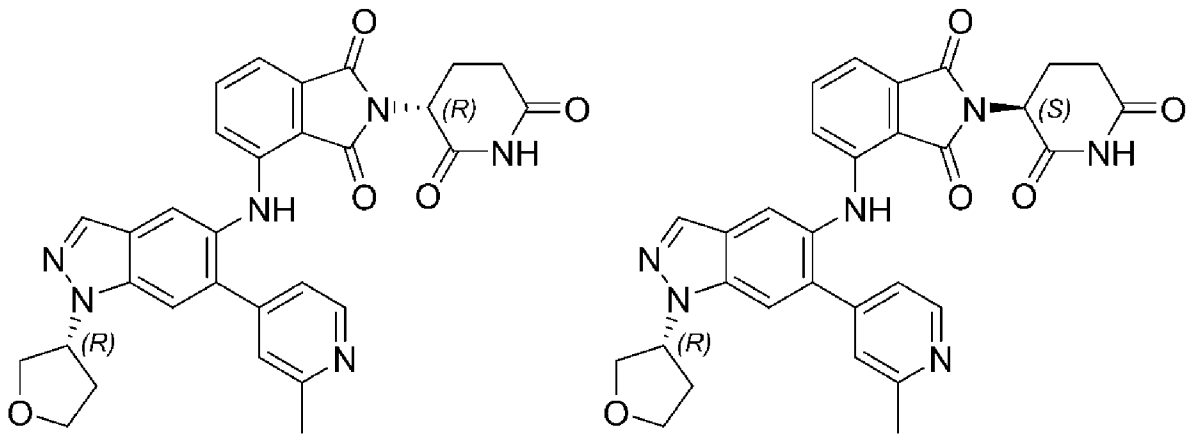
【0426】 (S)-4-((6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮。



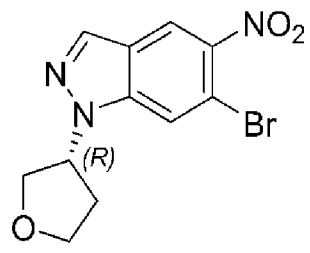
【0427】 4-((6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.120 g , 0.22 mmol)藉由對掌性製備型SFC (70-70%異丙醇/乙腈)分離。分離之後，減壓濃縮兩個分離峰中之一者，得到(S)-4-((6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮(58 mg , 0.108 mmol , 48% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.13 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.79 - 7.64 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.75 - 6.69 (m, 1H), 5.13 - 5.07 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.54 (s, 6H), 2.09 - 2.00 (m, 1H); MS (ESI) *m/z*: 539.3[M+1]⁺。

【0428】 實例26：2-((*R*)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-((*R*)-四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮及2-((*S*)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-((*R*)-四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮



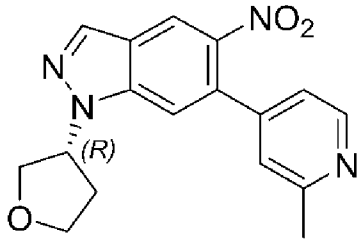
【0429】 (*R*)-6-溴-5-硝基-1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡啶。



【0430】 將6-溴-5-硝基-1*H*-吡啶(5.00 g , 20.66 mmol)、(*S*)-四氫呋喃-3-醇(2.18 g , 24.79 mmol)及三苯基膦(6.50 g , 24.78 mmol)之混合物真空乾燥30分鐘，接著添加四氫呋喃(30 mL)。添加(*E*)-二氮烯-1,2-二甲酸二-三級丁酯(5.70 g , 24.78 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液，且

將混合物在25℃下攪拌12小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。所得殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化。將分離之所需物質凍乾，得到(R)-6-溴-5-硝基-1-(四氫呋喃-3-基)-1H-吡啶(3.50 g，11.21 mmol，54%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 5.31 - 5.25 (m, 1H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 4.20 - 4.19 (m, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 313.9 [M+1]⁺。

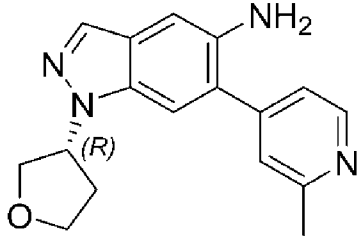
【0431】 (R)-6-(2-甲基吡啶-4-基)-5-硝基-1-(四氫呋喃-3-基)-1H-吡啶。



【0432】 向(R)-6-溴-5-硝基-1-(四氫呋喃-3-基)-1H-吡啶(3.00 g，9.61 mmol)及2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(2.53 g，11.53 mmol)於二噁烷(40 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(3.90 g，28.26 mmol)及二氯(1,1'-雙(二苯基磷烷基)二茂鐵)鈹(II)二氯甲烷加合物(0.393 g，0.48 mmol)。將所得混合物在氮氣下在110℃下攪拌12小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，得到(R)-6-(2-甲基吡啶-4-基)-5-硝基-1-(四氫呋喃-3-基)-1H-吡啶(3.00 g，9.25 mmol，96%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 5.35 - 5.30 (m, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 4.20 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.59 -

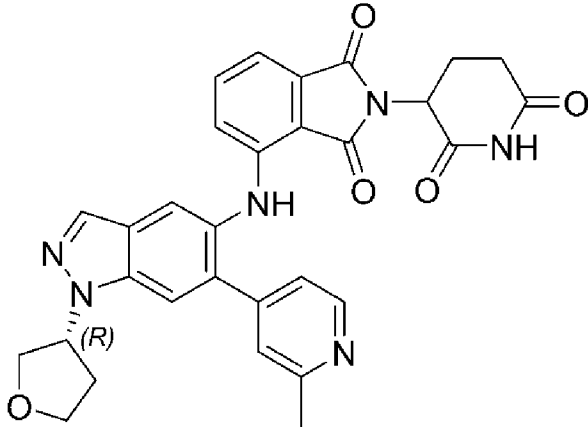
2.49 (m, 2H); MS (ESI) m/z : 325.1 $[M+1]^+$ 。

【0433】 (R)-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-(四氫呋喃-3-基)-1H-吡啶-5-胺。



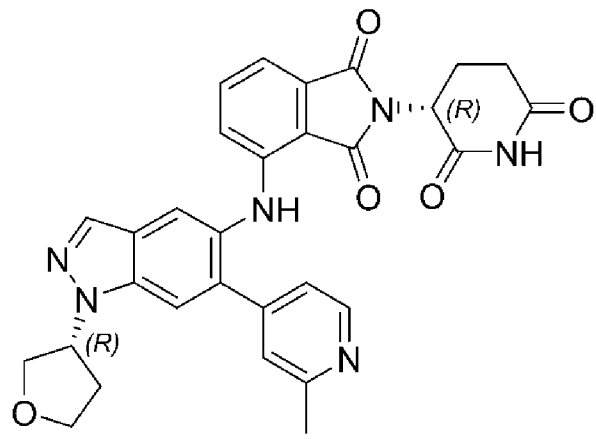
【0434】 向(R)-6-(2-甲基吡啶-4-基)-5-硝基-1-(四氫呋喃-3-基)-1H-吡啶(3.00 g, 9.25 mmol)於乙醇(30 mL)及水(10 mL)中之溶液中添加鐵粉(2.58 g, 46.25 mmol)及氯化銨(4.99 g, 92.5 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌2小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液，得到粗物質(R)-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-(四氫呋喃-3-基)-1H-吡啶-5-胺(2.73 g, 9.27 mmol, 100%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.25 - 5.19 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.19 - 4.16 (m, 2H), 4.01 - 3.96 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.52 - 2.45 (m, 2H); MS (ESI) m/z : 295.1 $[M+1]^+$ 。

【0435】 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-((R)-四氫呋喃-3-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮。



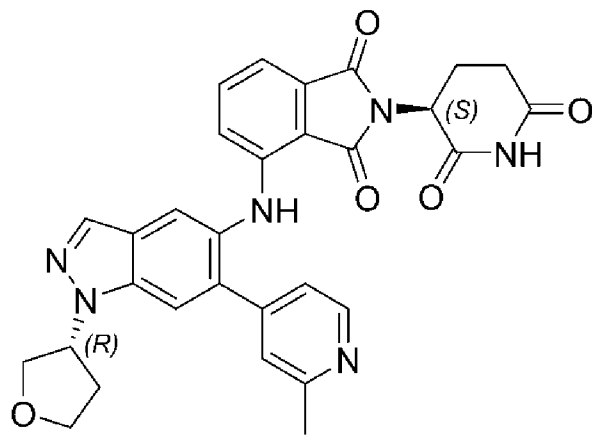
【0436】 向(R)-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-(四氫呋喃-3-基)-1H-吡啶-5-胺(2.730 g, 9.27 mmol)及4-溴-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶-1,3-二酮(3.130 g, 9.27 mmol)於二噁烷(40 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(3.840 g, 27.81 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (0.365 g, 0.46 mmol)。使混合物脫氣且用氮氣吹掃。將所得混合物在110°C下攪拌12小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。所得殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化。將分離之物質凍乾，得到2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-((R)-四氫呋喃-3-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮三氟乙酸鹽(1026 mg, 1.86 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.13 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.81 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.73 - 6.69 (m, 1H), 5.65 - 5.59 (m, 1H), 5.09 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.64 - 2.63 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.48 - 2.46 (m, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 2H), 2.08 - 2.03 (m, 1H); MS (ESI) *m/z*: 551.2 [M+1]⁺

【0437】 2-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-((R)-四氫呋喃-3-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮。



【0438】 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-((R)-四氫呋喃-3-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.75 g, 1.36 mmol)藉由對掌性製備型SFC (70-70%異丙醇/乙腈)分離。減壓濃縮兩個分離峰中之一者，得到2-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-((R)-四氫呋喃-3-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.33 g, 0.60 mmol, 44%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.43 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.64 - 5.58 (m, 1H), 5.08 (dd, *J* = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 2H), 3.95 - 3.90 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 2H), 2.47 - 2.46 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.40 - 2.36 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 1H); MS (ESI) *m/z*: 551.3 [M+1]⁺。

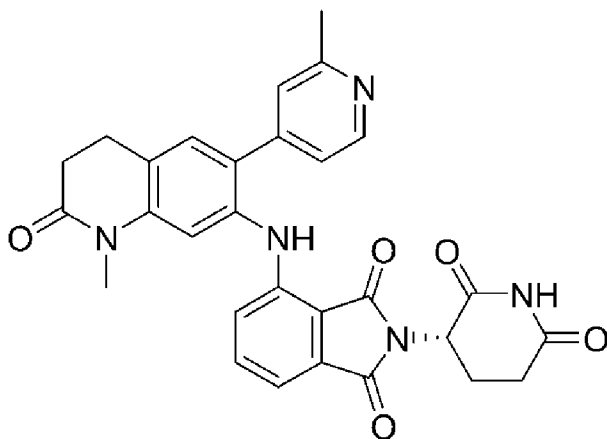
【0439】 2-((S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-((R)-四氫呋喃-3-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮。



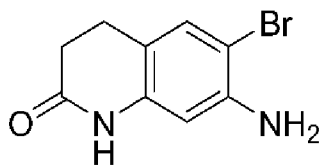
【0440】 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-((R)-四氫呋喃-3-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.75 g, 1.36 mmol)藉由對掌性製備型SFC (70-70%異丙醇/乙腈)分離。減壓濃縮兩個

分離峰中之一者，得到2-((S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-((R)-四氫呋喃-3-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.40 g, 0.73 mmol, 53%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.32 - 7.31 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.82 - 6.78 (m, 1H), 5.64 - 5.58 (m, 1H), 5.08 (dd, *J* = 12.8, 5.6 Hz, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.40 - 2.36 (m, 2H), 2.07 - 2.02 (m, 1H); MS (ESI) *m/z*: 551.3 [M+1]⁺。

【0441】 實例27：(S)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮



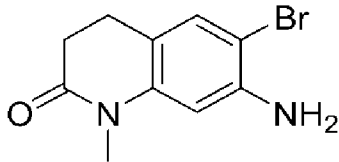
【0442】 7-胺基-6-溴-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮。



【0443】 向7-胺基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(5.00 g, 30.83 mmol)懸浮於二氯甲烷(100 mL)、甲醇(25 mL)中之混合物中添加三溴化四-正丁銨(6.00 g, 13.87 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌兩小時。將反應混合物分配於二氯甲烷與10%硫代硫酸鈉水溶液之間。有機層經硫酸鎂乾燥，過

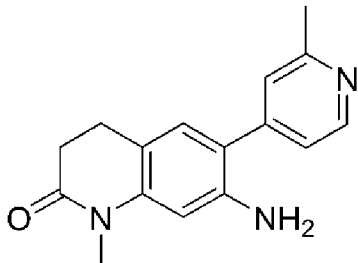
濾且減壓濃縮。所得粗殘餘物藉由管柱層析純化，得到7-胺基-6-溴-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(1.00 g，4.15 mmol，13%產率)。MS (ESI) m/z: 242.4[M+1]⁺

【0444】 7-胺基-6-溴-1-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮。



【0445】 將7-胺基-6-溴-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(1.00 g，4.15 mmol)溶解於四氫呋喃(15 mL)中且冷卻至0℃。隨後逐滴添加雙(三甲基矽基)醯胺鉀(1M) (4.6 mL，4.56 mmol)，接著逐滴添加碘甲烷(0.65 g，4.56 mmol)。將混合物在25℃下攪拌12小時。反應物用飽和氯化銨溶液(10 mL)淬滅，且隨後分配於乙酸乙酯與鹽水之間。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且減壓濃縮。所得粗殘餘物藉由管柱層析純化，得到呈黃色固體狀之7-胺基-6-溴-1-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(0.80 g，3.14 mmol，75%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.17 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.26 - 5.19 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.72 - 2.68 (m, 2H), 2.49 - 2.45 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 255.1[M]。

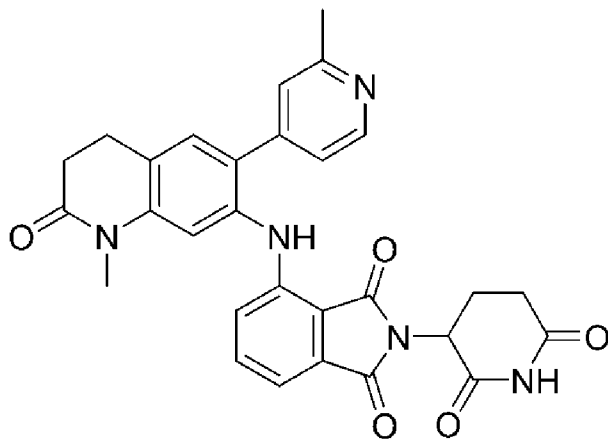
【0446】 7-胺基-1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮。



【0447】 向7-胺基-6-溴-1-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(0.80 g，3.14 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(1 mL)中之混合物溶液中添加2-甲基

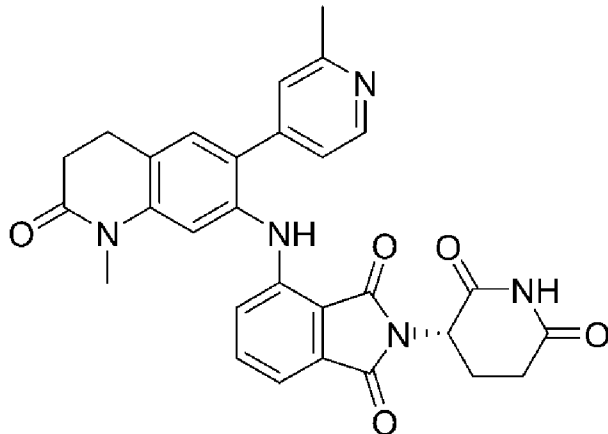
-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(0.81 g, 3.70 mmol)、二氯化(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈹(II) (0.25 g, 0.31 mmol)及碳酸鉀(1.29 g, 9.41 mmol)。使懸浮液脫氣且用氮氣吹掃。將混合物在110°C下攪拌12小時。真空濃縮反應物且藉由矽膠管柱層析純化，得到7-胺基-1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(0.60 g, 2.24 mmol, 71%產率)。MS (ESI) m/z: 268.0[M+1]⁺

【0448】 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮。



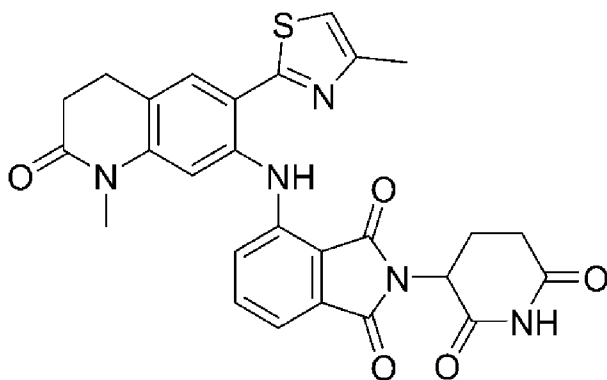
【0449】 向7-胺基-1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(0.60 g, 2.24 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加4-溴-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.83 g, 2.47 mmol)、碳酸鉀(0.92 g, 6.73 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II) (0.17 g, 0.22 mmol)。使懸浮液脫氣且用氮氣吹掃。將混合物在115°C下攪拌12小時。過濾反應物且濃縮濾液，且藉由半製備型逆相HPLC純化。將所收集之溶離份凍乾，得到2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.60 g, 1.15 mmol, 51%產率)。MS (ESI) m/z: 524.2[M+1]⁺

【0450】 (S)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮。

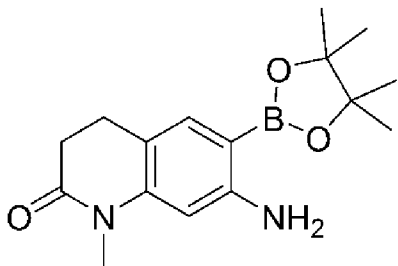


【0451】 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.60 g , 1.15 mmol)藉由對掌性製備型SFC (40-40%異丙醇/乙腈)分離。分離之後，獲得峰(S)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮(261 mg , 0.49 mmol , 43%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.99 - 2.93 (m, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.64(t, *J* = 7.2Hz, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H); MS (ESI) *m/z*: 524.3[M+1]⁺

【0452】 實例28：2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(4-甲基噻唑-2-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮

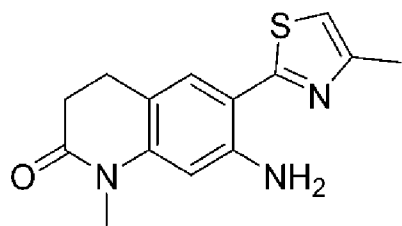


【0453】 7-胺基-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮。



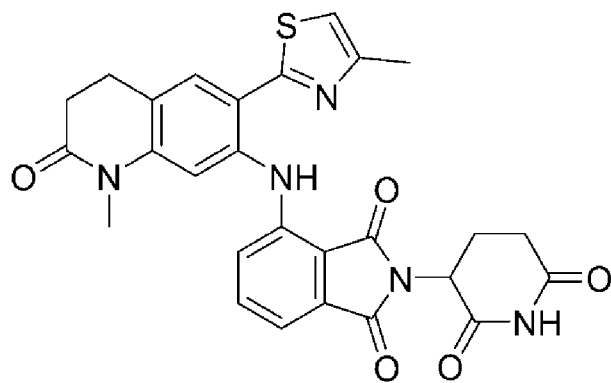
【0454】 向7-胺基-6-溴-1-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(0.50 g，1.96 mmol)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷)(0.59 g，2.35 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之溶液中添加乙酸鉀(0.57 g，5.88 mmol)。使混合物脫氣且用氮氣吹掃。向混合物中添加二氯化(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II) (0.16 g，0.20 mmol)，且將混合物在110°C下攪拌12小時。過濾反應混合物且濃縮濾液。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，得到7-胺基-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(0.28 g，0.93 mmol，47%產率)。MS (ESI) m/z: 303.4[M+1]⁺

【0455】 7-胺基-1-甲基-6-(4-甲基噻唑-2-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮。



【0456】 向7-胺基-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(0.20 g, 0.66 mmol)及2-溴-4-甲基噻唑(0.14 g, 0.79 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)及水(0.2 mL)中之溶液中添加碳酸鈉(0.21 mg, 1.99 mmol)。使混合物脫氣且用氮氣吹掃。向混合物中添加二氯化(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II) (0.06 mg, 0.07 mmol), 且將反應物在110°C下攪拌12小時。過濾反應混合物且濃縮濾液。所得粗殘餘物藉由製備型TLC純化, 得到7-胺基-1-甲基-6-(4-甲基噻唑-2-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(0.06 g, 0.22 mmol, 33%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.88 - 2.82 (m, 2H), 2.69 - 2.63 (m, 2H), 2.47 (s, 3H)。

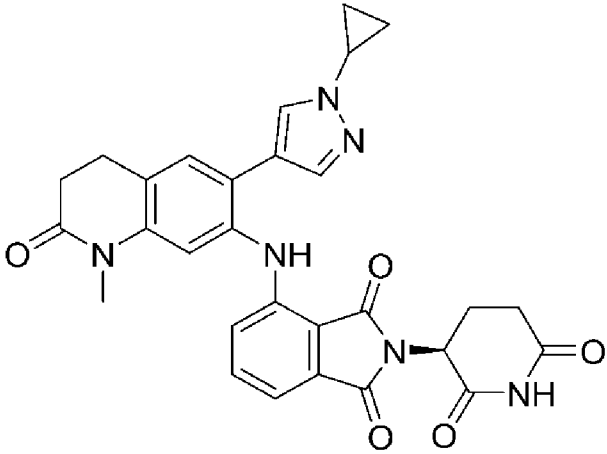
【0457】 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(4-甲基噻唑-2-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮。



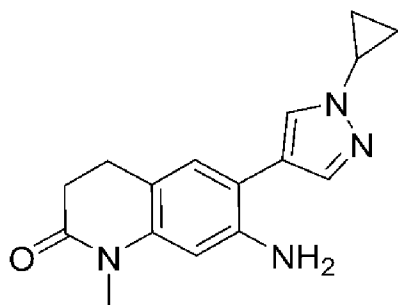
【0458】 向7-胺基-1-甲基-6-(4-甲基噻唑-2-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(0.05 g, 0.18 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加4-溴-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.068 g, 0.20 mmol)、碳酸鉀(0.076 g, 0.55 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯

苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II) (0.014 g, 0.02 mmol)。使懸浮液脫氣且用氮氣吹掃。將混合物在115°C下攪拌12小時。過濾反應混合物且濃縮濾液。所得粗殘餘物藉由半製備型逆相HPLC純化，且將所收集之溶離份凍乾，得到2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(4-甲基噻唑-2-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮(12 mg, 0.023 mmol, 12%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.14 (s, 1H), 11.11 - 11.06 (m, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.14 (dd, *J* = 5.4, 12.4 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 2H), 2.58 - 2.56 (m, 1H), 2.55 - 2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 1H); MS (ESI) *m/z*: 530.0[M+1]⁺

【0459】 實例29：(S)-4-((6-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮

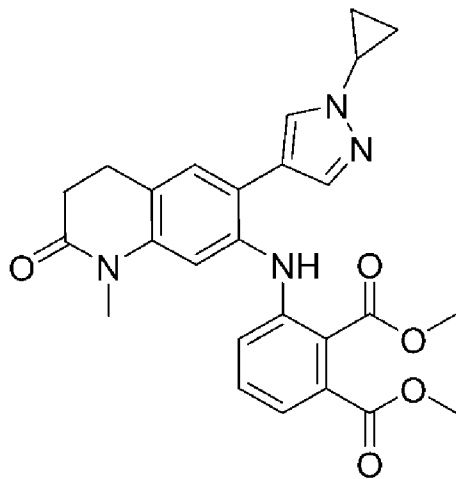


【0460】 7-胺基-6-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮。



【0461】 向7-胺基-6-溴-1-甲基-3,4-二氫喹啉-2-酮(0.20 g, 0.78 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)及水(1 mL)中之混合物溶液中添加1-環丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(0.20 g, 0.86 mmol)、二氯化(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II) (0.10 g, 0.12 mmol)及碳酸鉀(0.76 g, 2.35 mmol)。使懸浮液脫氣且用氮氣吹掃。將混合物在110°C下攪拌12小時。反應混合物經無水硫酸鈉乾燥，且隨後過濾。減壓濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析(5-15%甲醇/二氯甲烷)純化，得到7-胺基-6-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(0.25 g, 0.91 mmol, 100%產率)。MS (ESI) m/z : 283.0 $[M+1]^+$ 。

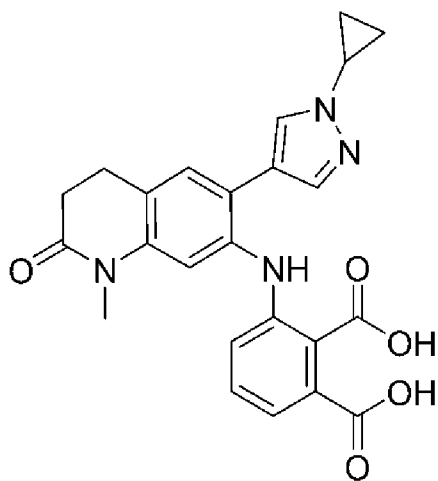
【0462】 3-((6-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)鄰苯二甲酸二甲酯。



【0463】 向7-胺基-6-(1-環丙基吡啶-4-基)-1-甲基-3,4-二氫喹啉-2-酮(0.197 g, 0.70 mmol)及3-溴苯-1,2-二甲酸二甲酯(0.226 g, 0.83 mmol)

於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加碳酸銨(0.680 g, 2.09 mmol)及甲磺酸根基(2-二環己基膦基-2,6-二異丙氧基-1,1-聯苯)(2-胺基-1,1-聯苯-2-基)鈣(II) (0.029 g, 0.04 mmol)。使混合物脫氣且用氮氣吹掃。將反應混合物在110°C下攪拌12小時。過濾反應混合物且減壓濃縮。所得粗產物藉由製備型TLC純化, 得到3-((6-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)鄰苯二甲酸二甲酯(0.127 g, 0.25 mmol, 38.4%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.90 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 475.2 [M+1]⁺

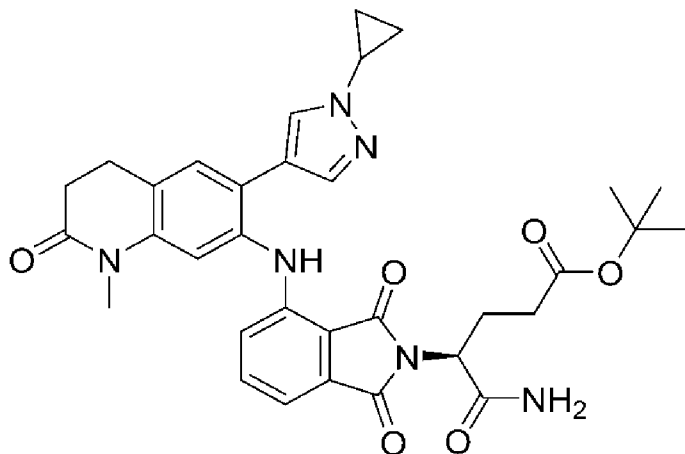
【0464】 3-((6-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)鄰苯二甲酸。



【0465】 向3-((6-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)鄰苯二甲酸二甲酯(0.170 g, 0.36 mmol)於水(1 mL)及甲醇(3 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(0.043 g, 1.07 mmol)。將混合物在80°C下攪拌12小時。用稀鹽酸將混合物調整至pH 3且過濾。減壓濃縮濾液, 得到粗物質3-((6-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)鄰苯二甲酸(0.088 g, 0.20 mmol, 55.0%)

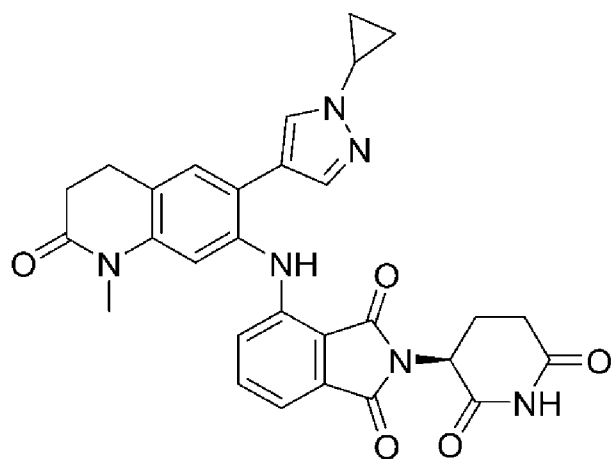
產率)。MS (ESI) m/z : 447.2 $[M+1]^+$

【0466】 外消旋-(4S)-5-胺基-4-[4-[[6-(1-環丙基吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-3,4-二氫喹啉-7-基]胺基]-1,3-二側氧基-異吲哚啉-2-基]-5-側氧基-戊酸三級丁酯。



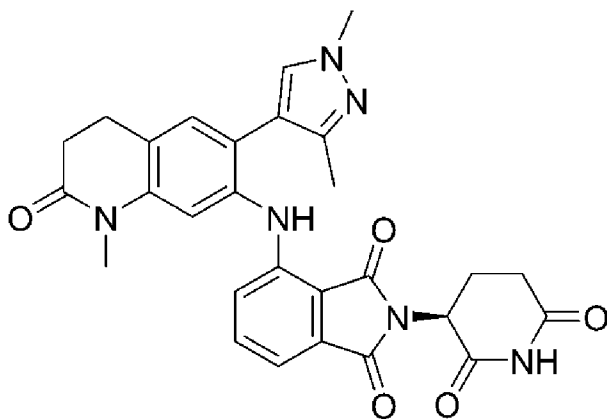
【0467】 向 3-((6-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)鄰苯二甲酸(0.088 g, 0.20 mmol)於甲苯(1.5 mL)及三乙胺(0.34 mL, 1.97 mmol)中之溶液中添加外消旋-(4S)-4,5-二胺基-5-側氧基-戊酸三級丁酯(0.040 g, 0.20 mmol)。將混合物在130℃下攪拌12小時。減壓濃縮反應混合物。所得殘餘物藉由製備型TLC純化，獲得外消旋-(4S)-5-胺基-4-[4-[[6-(1-環丙基吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-3,4-二氫喹啉-7-基]胺基]-1,3-二側氧基-異吲哚啉-2-基]-5-側氧基-戊酸三級丁酯(0.069 g, 0.11 mmol, 57.1%產率)。

【0468】 (S)-4-((6-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮。

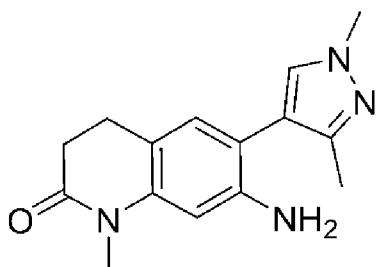


【0469】 向外消旋-(4S)-5-胺基-4-[4-[[6-(1-環丙基吡唑-4-基)-1-甲基-2-側氧基-3,4-二氫喹啉-7-基]胺基]-1,3-二側氧基-異吲哚啉-2-基]-5-側氧基-戊酸三級丁酯(0.069 g, 0.11 mmol)於乙腈(1 mL)中之溶液中添加苯磺酸(0.018 g, 0.11 mmol)。將混合物在60℃下攪拌12小時。用二氯甲烷(30 mL × 3)及飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)萃取反應物。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物藉由逆相製備型HPLC純化，得到(S)-4-((6-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮(12 mg, 0.023 mmol, 20%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.0 (m, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 3.71-3.62 (m, 2H), 3.24 (s, 1H), 2.95-2.88 (m, 3H), 2.65 (s, 1H), 2.62-2.60 (m, 2H), 2.10-2.08 (m, 1H), 1.24 (s, 3H); MS (ESI) *m/z*: 539.2 [M+1]⁺

【0470】 實例30：(S)-4-((6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮

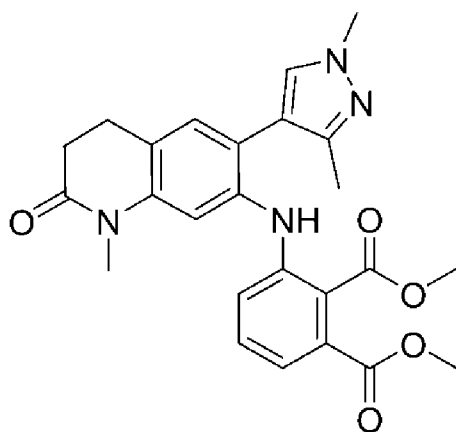


【0471】 7-胺基-6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)-1-甲基-3,4-二氫喹啉-2-酮。



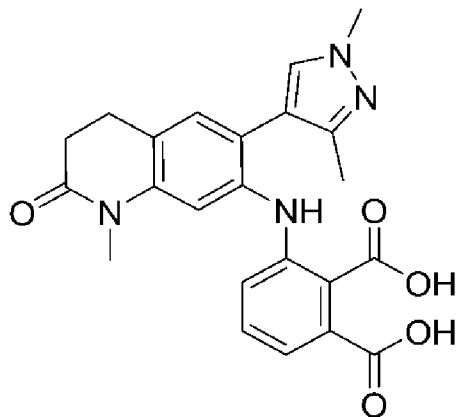
【0472】 向7-胺基-6-溴-1-甲基-3,4-二氫喹啉-2-酮(0.17 g , 0.67 mmol)及1,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑(0.16 g , 0.73 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.27 g , 2.00 mmol)。使混合物脫氣且用氮氣吹掃。添加二氯化(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈣(II) (0.05 g , 0.07 mmol)，且將混合物在110℃下攪拌12小時。過濾反應混合物且濃縮濾液。所得殘餘物藉由製備型TLC純化，得到7-胺基-6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)-1-甲基-3,4-二氫喹啉-2-酮(0.12 g , 0.44 mmol , 66%產率)。MS (ESI) m/z: 271.2 [M+1]

【0473】 3-((6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)鄰苯二甲酸二甲酯。



【0474】 向7-胺基-6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)-1-甲基-3,4-二氫喹啉-2-酮(0.12 g , 0.44 mmol)及3-溴苯-1,2-二甲酸二甲酯(0.13 g , 0.49 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.18 g , 1.33 mmol)及氯(2-二環己基磷基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鉀(II) (0.03 g , 0.04 mmol)。將混合物在110℃下攪拌12小時。過濾懸浮液且濃縮濾液。殘餘物藉由製備型TLC純化，得到3-((6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)鄰苯二甲酸二甲酯(0.15 g , 0.32 mmol , 73%產率)。MS (ESI) m/z: 463.1[M+1]

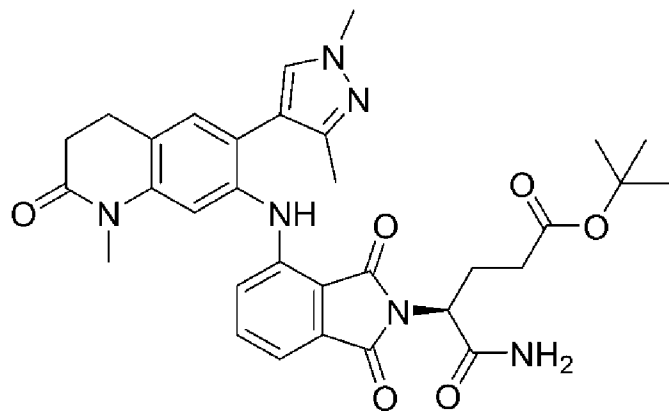
【0475】 3-((6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)鄰苯二甲酸。



【0476】 向3-((6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)鄰苯二甲酸二甲酯(0.15 g , 0.32 mmol)於甲醇(3 mL)中之溶液中添加含氫氧化鈉(0.06 g , 1.63 mmol)之水(1.5 mL)。

將混合物在80℃下攪拌12小時。藉由添加1 M HCl將混合物之pH調整至6。藉由過濾收集所得沉澱固體，用水(20 ml)洗滌且真空乾燥，得到3-(((6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)鄰苯二甲酸(0.11 g, 0.25 mmol, 78%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.60 - 12.78 (m, 2H), 7.93 - 7.83 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.10 - 7.07 (m, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 3.78 - 3.74 (m, 3H), 3.22 - 3.20 (m, 3H), 2.87 - 2.82 (m, 2H), 2.59 - 2.55 (m, 2H), 2.04 - 2.00 (m, 3H)

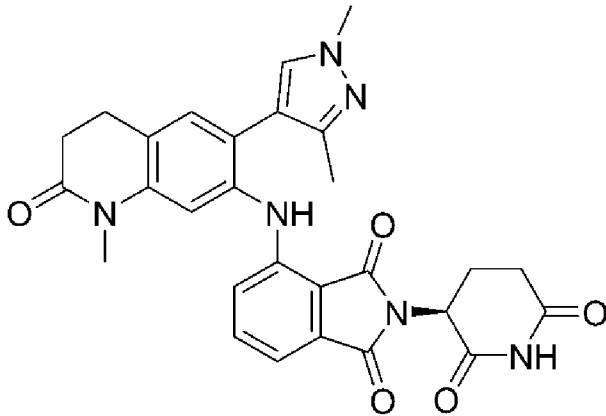
【0477】 (S)-5-胺基-4-(4-(((6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯。



【0478】 向外消旋-(4S)-4,5-二胺基-5-側氧基-戊酸三級丁酯(0.052 g, 0.26 mmol)及3-(((6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)鄰苯二甲酸(0.110 g, 0.25 mmol)於甲苯(2.5 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.44 mL, 2.53 mmol)。將所得混合物在130℃下攪拌12小時。減壓濃縮反應混合物。所得殘餘物藉由製備型TLC純化，得到(S)-5-胺基-4-(4-(((6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基

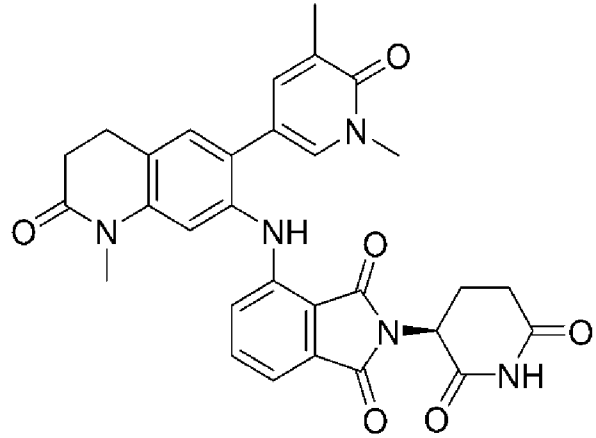
戊酸三級丁酯(0.090 g , 0.15 mmol , 59.2 產率) 。 MS (ESI) m/z: 601.3[M+1]

【0479】 (S)-4-((6-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮。

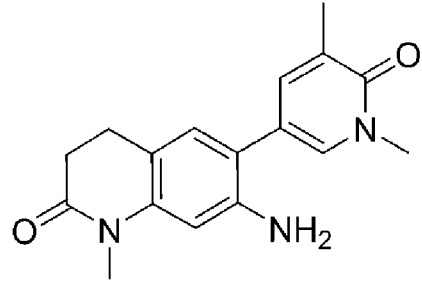


【0480】 向(S)-5-胺基-4-(4-((6-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(0.09 g , 0.15 mmol)於乙腈(1.5 mL)中之溶液中添加苯磺酸(0.047 g , 0.30 mmol) 。將混合物在60℃下攪拌12小時。反應混合物用二氯甲烷(20 mL)及碳酸氫鈉(飽和水溶液, 10 mL)淬滅, 且隨後用二氯甲烷(50 mL × 3)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且過濾。減壓濃縮濾液。將分離之產物凍乾, 得到(S)-4-((6-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.07 g , 0.13 mmol , 88%產率) 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.13 - 11.10 (m, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 3H), 5.12 - 5.06 (m, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.93 - 2.86 (m, 3H), 2.60 (br s, 4H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 2.04 (s, 3H) 。 MS (ESI) m/z: 527.2[M+1] 。

【0481】 實例31：(S)-4-((6-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮

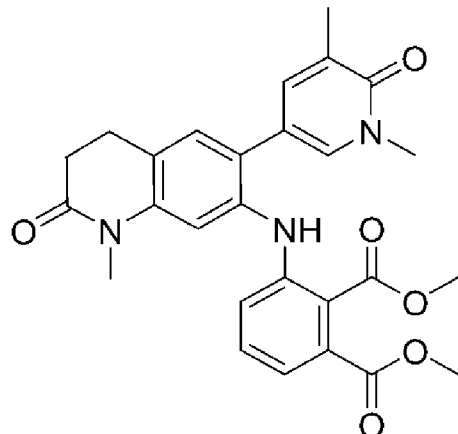


【0482】 7-胺基-6-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮。



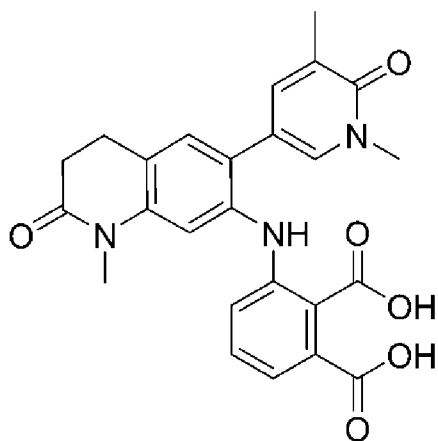
【0483】 向碳酸鉀(0.48 g，3.5 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)及水(0.3 mL)中之溶液中添加二氯化(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II) (0.048 g，0.06 mmol)、7-胺基-6-溴-1-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(0.300 g，1.18 mmol)及1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(0.293 g，1.18 mmol)。使懸浮液脫氣且用氮氣吹掃。將混合物在110℃下攪拌12小時。真空濃縮反應物且藉由矽膠管柱層析(5-15%甲醇/二氯甲烷)純化，得到7-胺基-6-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(0.15 g，0.50 mmol，42%產率)。MS (ESI) m/z: 298.1[M+1]⁺

【0484】 3-((6-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)鄰苯二甲酸二甲酯。



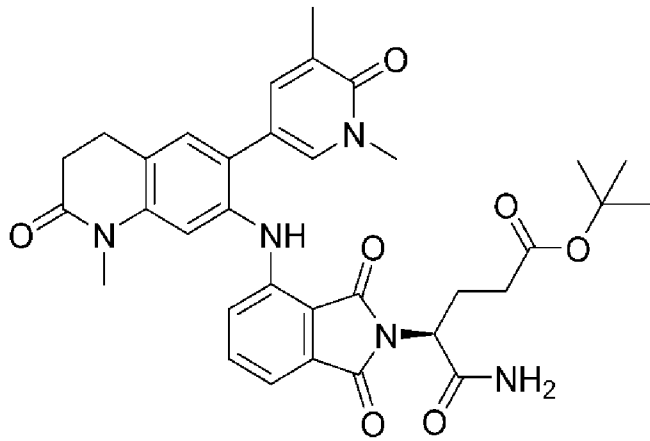
【0485】 向7-胺基-6-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(0.150 g, 0.50 mmol)及3-溴鄰苯二甲酸二甲酯(0.165 g, 0.61 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液中添加碳酸銨(0.492 g, 1.51 mmol)及甲磺酸根基(2-二環己基膦基-2,6-二異丙氧基-1,1-聯苯)(2-胺基-1,1-聯苯-2-基)鈹(II) (0.042 g, 0.05 mmol)。使混合物脫氣且用氮氣吹掃。將所得混合物在氮氣下在110℃下攪拌12小時。過濾反應物且濃縮濾液，且藉由半製備型逆相HPLC (45-65%乙腈/水，0.1%三氟乙酸改質劑)純化。將分離之溶離份凍乾，得到3-((6-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)鄰苯二甲酸二甲酯(0.05 g, 0.10 mmol, 20%產率)。MS (ESI) m/z: 490.2[M+1]⁺

【0486】 3-((6-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)鄰苯二甲酸。



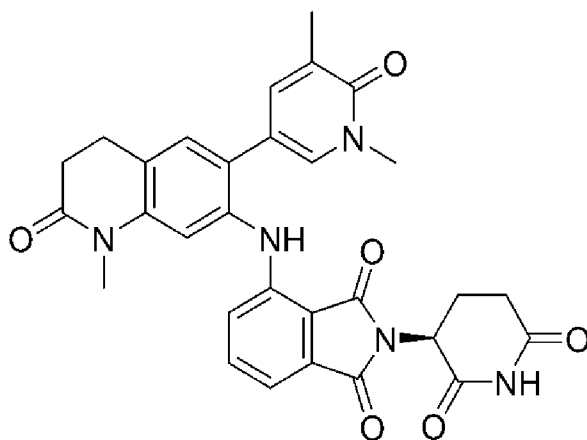
【0487】 向3-((6-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)鄰苯二甲酸二甲酯(0.050 g，0.10 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(0.041 g，1.02 mmol)於水(1 mL)中之溶液。將混合物在80℃下攪拌12小時。將反應混合物添加至水(10 mL)中且將pH調整至6。過濾所得懸浮液，且減壓乾燥由此獲得之固體。用二氯甲烷(20 mL × 3)及水(20 mL)萃取濾液，且合併之有機層經硫酸鈉乾燥且過濾，且減壓濃縮，獲得3-((6-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)鄰苯二甲酸(0.04 g，0.087 mmol，85%產率)。MS (ESI) m/z: 462.1[M+1]⁺。

【0488】 (S)-5-胺基-4-(4-((6-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯。



【0489】 向3-((6-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)鄰苯二甲酸(0.040 g, 0.09 mmol)及(S)-4,5-二胺基-5-側氧基戊酸三級丁酯(0.018 g, 0.09 mmol)於甲苯(0.5 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.15 mL, 0.87 mmol)。將所得混合物在130°C下攪拌12小時。減壓濃縮反應混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，得到(S)-5-胺基-4-(4-((6-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(0.040 g, 0.06 mmol, 73.5%產率)。MS (ESI) m/z : 628.3[M+1]⁺

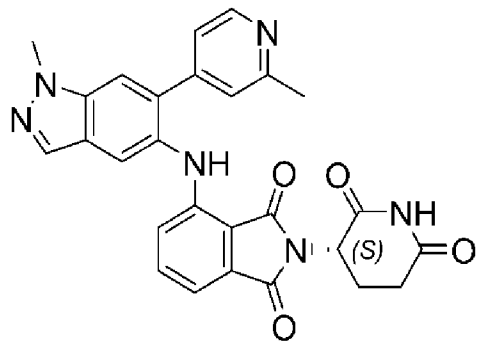
【0490】 (S)-4-((6-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮。



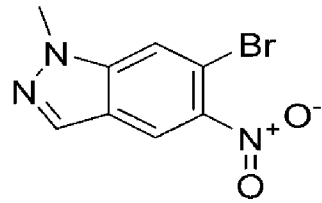
【0491】 向(S)-5-胺基-4-(4-((6-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(0.040 g, 0.06 mmol)於乙腈(2 mL)中之溶液中添加苯磺酸(0.023 g, 0.14 mmol)。將所得混合物在氮氣下在60°C下攪拌12小時。反應混合物用二氯甲烷(20 mL)及碳酸氫鈉(飽和水溶液, 10 mL)淬滅，且隨後用二氯甲烷(30 mL × 3)萃取。合併之有機層經

無水硫酸鈉乾燥，且隨後過濾，且減壓濃縮濾液。粗產物藉由對掌性製備型SFC (40-40%異丙醇/乙腈)再純化。分離之後，凍乾主要峰，得到(S)-4-((6-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮(28.59 mg，0.0516 mmol，72.0%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 7.02 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.95 - 2.90 (m, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 4H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.90 (s, 3H); MS (ESI) *m/z*: 554.2[M+1]⁺。

實例32：(S)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮



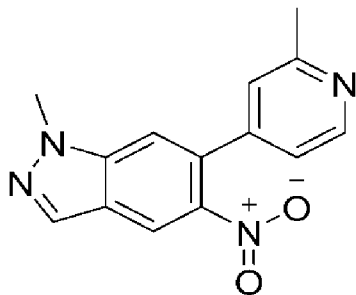
【0492】 6-溴-1-甲基-5-硝基-1H-吲唑。



【0493】 向500 ml三頸燒瓶中添加4-溴-2-氟-5-硝基苯甲醛(10.0 g，40.3 mmol)、碳酸鉀(8.4 g，60.8 mmol)、異丙醇(80 mL)及水(40 mL)。將混合物在41℃下攪拌1小時，且逐滴添加甲基胍(11.7 g，101.8

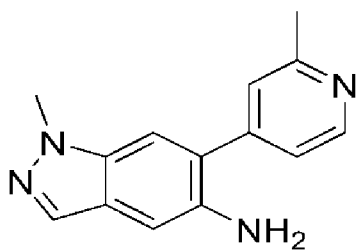
mmol)。使所得混合物升溫至77°C且攪拌6小時。將混合物冷卻至20°C且添加水(150 mL)。將混合物攪拌1小時且過濾。分離之固體用水(20 mL × 3)沖洗且減壓乾燥，得到6-溴-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶(6.7 g，26.2 mmol，64%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H)。

【0494】 1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-5-硝基-1H-吡啶。



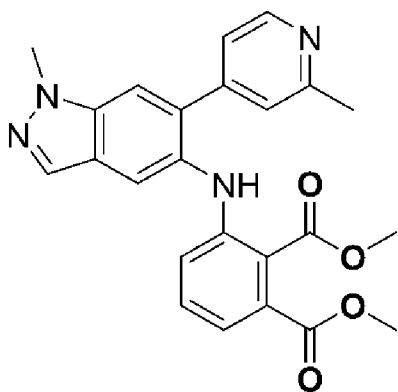
【0495】 向6-溴-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶(10.0 g，39.0 mmol)及2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(8.7 g，39.8 mmol)於二噁烷(100 mL)及水(10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(16.0 g，115.9 mmol)及二氯(1,1'-雙(二苯基磷烷基)二茂鐵)鈀(II)二氯甲烷加合物(0.16 g，0.20 mmol)。將所得混合物在氮氣下在110°C下攪拌12小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，得到1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-5-硝基-1H-吡啶(9 g，33.5 mmol，85%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.64 (s, 3H); MS (ESI) *m/z*: 269.3[M+1]⁺。

【0496】 1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-胺。



【0497】 向1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-5-硝基-1H-吡唑(9.0 g，33.5 mmol)於乙醇(90 mL)及水(30 mL)中之溶液中添加氯化銨(9.0 g，168.2 mmol)及鐵粉(6.0 g，107.1 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌12小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。用水(200 mL)及乙酸乙酯(3 × 200 mL)萃取所得殘餘物。合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，得到1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-胺(6.3 g，26.4 mmol，78%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.65 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 239.1[M+1]⁺。

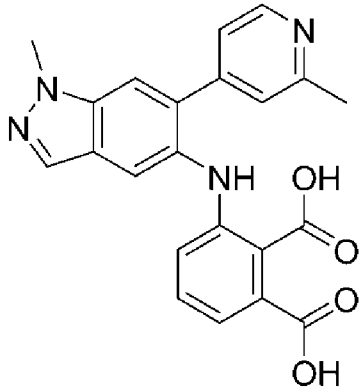
【0498】 3-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)胺基)鄰苯二甲酸二甲酯。



【0499】 向1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-胺(5.3 g，22.2 mmol)及3-溴鄰苯二甲酸二甲酯(6.2 g，22.7 mmol)於二噁烷(60 mL)中之溶液中添加碳酸銨(21.6 g，66.7 mmol)及甲磺酸根基(2-二環己基膦基-2,6-二異丙氧基-1,1-聯苯)(2-胺基-1,1-聯苯-2-基)鈣(II) (0.93 g，1.11

mmol)。將所得混合物在氮氣下在110°C下攪拌12小時。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，得到3-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)鄰苯二甲酸二甲酯(8.0 g，18.5 mmol，83%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.56 (s, 3H); MS (ESI) *m/z*: 431.2 [M+1]⁺。

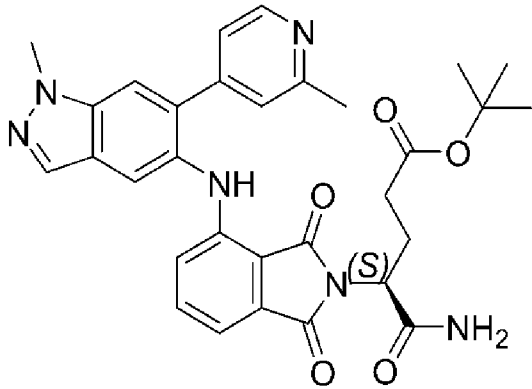
【0500】 3-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)鄰苯二甲酸。



【0501】 向3-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)鄰苯二甲酸二甲酯(8.0 g，18.58 mmol)於甲醇(90 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(7.43 g，185.85 mmol)於水(30 mL)中之溶液。將所得混合物在80°C下攪拌12小時。將反應混合物添加至水(300 mL)中且過濾所得懸浮液。將由此獲得之固體溶解於甲醇(800 mL)中，隨後藉由HCl水溶液(6 M)將其調整至pH = 4。減壓濃縮溶液。藉由HCl水溶液(6 M)將濾液調整至pH = 4。藉由抽吸過濾分離所得沉澱物且減壓乾燥。合併分離之物質，得到3-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)鄰苯二甲酸(4.0 g，

9.94 mmol，53%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.51 - 12.72 (m, 2H), 8.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); MS (ESI) *m/z*: 403.2 [M+1]⁺

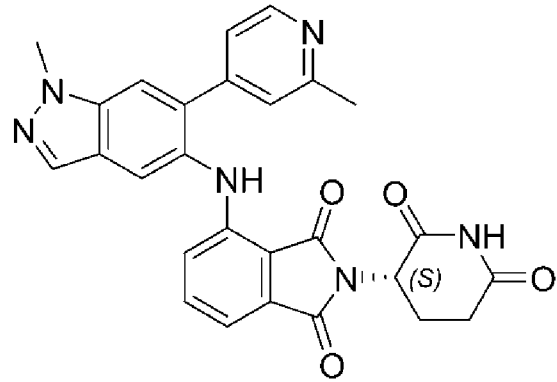
【0502】 (S)-5-胺基-4-(4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)-1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯。



【0503】 向3-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)鄰苯二甲酸(4.0 g，9.94 mmol)於甲苯(60 mL)中之溶液中添加(S)-4,5-二胺基-5-側氧基戊酸三級丁酯(2.01 g，9.94 mmol)及三乙胺(17 mL，99.4 mmol)。將所得混合物在130℃下攪拌12小時。減壓濃縮反應混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，得到(S)-5-胺基-4-(4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)-1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(2.83 g，4.97 mmol，50%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.37 - 6.12 (m, 1H), 5.54 - 5.33 (m, 1H), 4.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.52 - 2.44 (m, 2H), 2.36 - 2.26

(m, 2H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 569.3 [M+1]⁺

【0504】 (S)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮。



【0505】 向(S)-5-胺基-4-(4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸三級丁酯(2.83 g , 4.98 mmol)於乙腈(30 mL)中之溶液中添加苯磺酸(2.36 g , 14.93 mmol)。將所得混合物在60℃下攪拌12小時。減壓濃縮反應混合物。用二氯甲烷(200 mL × 3)及碳酸氫鈉(200 mL)萃取殘餘物。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，且隨後過濾，且減壓濃縮濾液。粗產物藉由製備型HPLC純化且凍乾，得到呈黃色固體狀之(S)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮(1.80 g , 3.64 mmol , 73%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.13 (s, 1H), 8.68 - 8.64 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.70 - 6.66 (m, 1H), 5.09 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.60 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.60 - 2.58 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 495.2 [M+1]⁺。

活體外分析

【0506】 HbF誘導分析

【0507】 使用兩階段液體培養模型進行GCSF動員之人類CD34⁺ (STEMCELL Technologies Inc.)細胞向紅血球譜系細胞之擴增、分化及成熟 (Moutouh-de Parseval LA 等人, Pomalidomide and lenalidomide regulate erythropoiesis and fetal hemoglobin production in human CD34⁺ cells. J Clin Invest. 2008年1月;118(1):248-58)。在第一階段中，使用補充有1X BIT 9500、青黴素-鏈黴素(50 U/mL)、100 ng/mL重組人類(rh) SCF、100 ng/mL rh Flt3-L、20 ng/mL rh IL-3及10 ng/mL rh EPO之StemSpan™-XF (STEMCELL Technologies Inc.)培養基來培養GCSF動員之人類CD34⁺細胞，且細胞在37℃、5% CO₂下保持指數生長期7天，以支持第二階段及化合物處理之前的擴增及前驅細胞分化。在第二階段中，將培養基改為補充有1X BIT 9500、青黴素-鏈黴素(50 U/mL)、50 ng/mL rh SCF及40 ng/mL rh EPO之StemSpan™-XF培養基，以促進紅血球進一步分化及成熟且開始化合物處理。化合物以1 μM之最終濃度、0.1%之最終DMSO量一式兩份地分配。重新施加新鮮的化合物，且每2天保持細胞密度恆定。7天後，使用流式細胞量測術評估細胞之存活率及胎兒血紅素表現。對於存活率分析，將eBioscience™可固定存活率染料(Fixable Viability Dye) eFluor™ 780 (1:1000，eBioscience；目錄號65-0865-14)添加至細胞中且在黑暗中保持10分鐘。對於胎兒血紅素(HbF)分析，遵循製造商說明，使用固定緩衝液(BioLegend；目錄號420801)及細胞內染色透化緩衝液(BioLegend，目錄號420201)對細胞進行固定及透化。在透化步驟期間，細胞用PE標記之小鼠抗人類胎兒血紅素(1:10，純系2D12；BD Biosciences，目錄號BDB560041)染色，在室溫下避光培育20分鐘。使用PE標記之小鼠抗IgG k (1:10純系MOPC-21；BD Biosciences，目錄

號BDB551436)作為同型對照。

【0508】 使用 Attune NXT 流式細胞儀(Thermofisher)來量測存活率、細胞計數及胎兒血紅素(HbF)含量，且使用FCS express軟體(De Novo Software)來分析資料。在下表1中，可查看到與DMSO對照相比，式(I)、式(I')、式(II)、式(II')及式(III)之化合物對活細胞%、活細胞計數、HbF陽性細胞%及HbF陽性細胞群體之中值螢光強度(MFI)的影響。所有門均使用同型陰性對照設置。DMSO處理之對照細胞之基線HbF陽性細胞%為15%。HbF誘導在66%與100%之間的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')及式(III)之化合物為水準A。HbF誘導在33%與66%之間的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')及式(III)之化合物為水準B。HbF誘導%小於33%的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')及式(III)之化合物為水準C。HbF誘導%值為0-33% (活性水準C)、在33%與66%之間(活性水準B)及67%與100%之間(活性水準A)的某些式(I)、式(I')、式(II)、式(II')及式(III)之化合物展示於下表2中。

【0509】 WIZ分析及ZBTB7A EC₅₀分析

【0510】 HUDEP-2細胞中WIZ及ZBTB7A之HiBiT降解分析依下文所描述進行。將經工程化以在WIZ (寬間隔鋅指(Widely interspaced zinc finger))或ZBTB7A (含鋅指及BTB域蛋白7A (Zinc Finger And BTB Domain Containing 7A))蛋白中表現HiBiT標籤的HUDEP-2細胞維持在低貼附燒瓶中補充有青黴素-鏈黴素(50 U/mL)、rhSCF (50 ng/mL)、rhEPO (3 IU/mL)、地塞米松(dexamethasone) (0.4 µg/mL)及多西環素(doxycycline) (1 µg/mL)之StemSpan SFEM II培養基中。在開始分析之前，使用Vi-cell XR細胞存活率分析儀藉由錐蟲藍(trypan blue)排除法來

量測細胞計數及存活率。對於HUDEP-2 WIZ HiBiT分析，將細胞轉移至50 mL錐形瓶中且以500 g離心五分鐘。將細胞以 1.0×10^6 個細胞/毫升之密度再懸浮於新鮮的補充有青黴素-鏈黴素(50 U/mL)、rhSCF (50 ng/mL)、rhEPO (3 IU/mL)、地塞米松(0.4 μ g/mL)及多西環素(1 μ g/mL)之StemSpan SFEM II培養基中。使用VIAFLO 384液體處置器將四十微升細胞懸浮液分配至384孔低凸緣白色平底聚苯乙烯TC處理之含有預分配化合物之微量盤中，且置於含有5% CO₂之37°C培育箱中。各化合物一式兩份地分配且具有0.1%之最終DMSO濃度。處理24小時之後，使用VIAFLO 384液體處置器將40 μ L Nano-Glo HiBiT溶解偵測系統試劑分配至各孔中。將盤在室溫下培育25分鐘，且使用EnVision盤讀取器將發光讀取為相對發光單位。在相對於分別為10、3.33、1.11、0.37、0.12、0.04、0.0137、0.0046、0.0015及0.0005 μ M之10種不同濃度之DMSO對照正規化之後，使用dotmatics軟體計算之曲線來計算EC₅₀及Y-min值。

【0511】對於HUDEP-2 ZBTB7A HiBiT分析，使用Vi-cell XR細胞存活率分析儀藉由錐蟲藍排除法來量測細胞計數及存活率，且將細胞轉移至50 mL錐形瓶中且以500 g離心五分鐘。將細胞再懸浮於低貼附燒瓶中補充有L-麩醯胺酸(1 $\times$)、青黴素-鏈黴素(50 U/mL)、全鐵運鐵蛋白(330 μ g/mL)、肝素(2 IU/mL)、重組人類胰島素(10 μ g/mL)、rhEPO (3 IU/mL)、rhSCF (100 ng/mL) + Dox (1 μ g/mL)及5%人類血漿之新鮮IMDM培養基中，將該等燒瓶置於含有5% CO₂之37°C培育箱中。48小時之後，使用Vi-cell XR細胞存活率分析儀藉由錐蟲藍排除法來量測細胞計數及存活率。將HUDEP-2 ZBTB7A細胞轉移至50 mL錐形瓶中，以500 g離心五分鐘，且以 1.0×10^6 個細胞/毫升之密度再懸浮於補充有L-麩醯胺

酸(1×)、青黴素-鏈黴素(50 U/mL)、全鐵運鐵蛋白(330 µg/mL)、肝素(2 IU/mL)、重組人類胰島素(10 µg/mL)、rhEPO (3 IU/mL)、rhSCF (100 ng/mL) + Dox (1 µg/mL)及5%人類血漿之IMDM培養基中。使用VIAFLO 384液體處置器將四十微升細胞懸浮液分配至384孔低凸緣白色平底聚苯乙烯TC處理之含有預分配化合物之微量盤中，且置於含有5% CO₂之37℃培育箱中。各化合物一式兩份地分配且具有0.1%之最終DMSO濃度。處理24小時之後，使用VIAFLO 384液體處置器將40 µL Nano-Glo HiBiT溶解偵測系統試劑分配至各孔中。將盤在室溫下培育25分鐘，且使用EnVision盤讀取器將發光讀取為相對發光單位。在相對於分別為10、3.33、1.11、0.37、0.12、0.04、0.0137、0.0046、0.0015及0.0005 µM之10種不同濃度之DMSO對照正規化之後，使用dotmatics軟體計算之曲線來計算EC₅₀及Y-min值。

【0512】 WIZ EC₅₀ < 0.01 µM的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')及式(III)之化合物為水準D。WIZ EC₅₀ > 0.01 µM至0.1 µM的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')及式(III)之化合物為水準E。WIZ EC₅₀ > 0.1 µM的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')及式(III)之化合物為水準F。WIZ EC₅₀值 < 0.01 µM (活性水準D)、WIZ EC₅₀ > 0.01 µM至0.1 (活性水準E)及 < 0.01 µM (活性水準F)的某些式(I)、式(I')、式(II)、式(II')及式(III)之化合物展示於下表2中。

【0513】 ZBTB7A EC₅₀ < 0.03 µM的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')及式(III)之化合物為水準G。ZBTB7A EC₅₀ > 0.03 µM至0.1 µM的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')及式(III)之化合物為水準H。ZBTB7A EC₅₀ > 0.1 µM的式(I)、式(I')、式(II)、式(II')及式(III)之化合物為水準I。ZBTB7A

EC₅₀值 < 0.01 μM (活性水準G)、ZBTB7A EC₅₀ > 0.01 μM至0.1 (活性水準H)及 < 0.01 μM (活性水準I)的某些式(I)、式(I')、式(II)、式(II')及式(III)之化合物展示於下表2中。

表2

化合物編號	HbF誘導(%)	WIZ EC ₅₀ (μM)	ZBTB7A EC ₅₀ (μM)
1	A	E	G
2	A	D	G
3	A	E	G
4	A	E	H
5	A	E	H
6	A	D	H
7	A	E	H
8	A	E	H
9	A	D	H
10	A	D	I
11	A	F	I
12	A	D	H
13	A	E	H
14	A	F	I
15	A	D	H
16	A	D	I
17	A	E	H
18	A	D	H
19	A	F	I
20	B	D	I
21	B	D	H
22	B	E	I
23	B	F	I
24	B	F	I
25	B	E	I
26	C	E	I
27	C	E	I
28	C	F	I
29	C	E	I
30	C	E	H
31	B	E	I
32	A	D	H
33		E	H
34		E	G
35		E	H
36		E	G
37		D	G
38		E	G
39	B	E	H
40	A	D	G

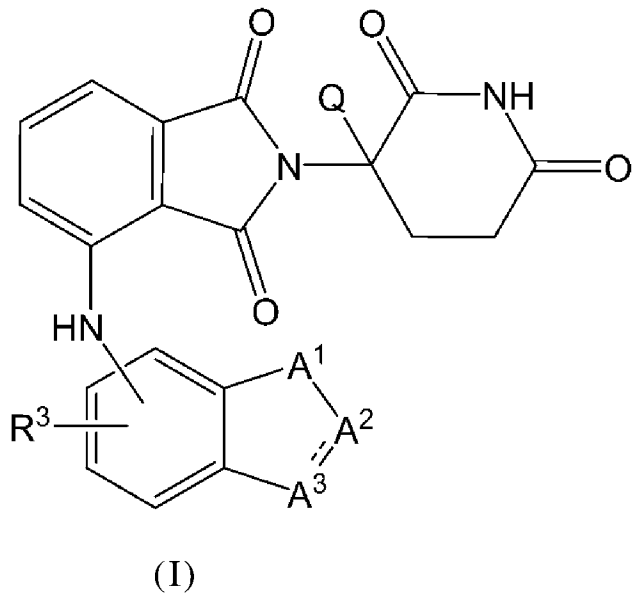
41	A	D	G
42	B	F	H
43	A	D	G
44	A	E	H
45	A	D	G
46	A	D	G
47	A	D	G
48	A	D	G
49		D	G
50		E	G
51		E	H
52	A	D	I
53		F	I
54		F	I

【0514】 已引用許多參考文獻，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物，



及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體(isotopologues)及立體異構物，

其中：

-----為單鍵或雙鍵；

A¹為NR¹、O、CH(R²)或C(R²)₂；

A²為NR¹、C=O、CH(R²)或C(R²)₂；

A³為NR¹、O、CH(R²)或C(R²)₂；

各R¹獨立地為不存在、H、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環基、或經取代或未經取代之雜環基烷基；

各R²獨立地為不存在、H、胺、或經取代或未經取代之烷基；

各R³獨立地為H、經取代或未經取代之環烷基、-O-R⁴、CH₂-R'、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代

之雜環基、或經取代之3,4-二氫-2(1H)-喹啉酮；

R^4 為經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基；

R' 為環烷基；及

Q 為H或 CH_3 。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中——為單鍵。

【請求項3】

如請求項1之化合物，其中——為雙鍵。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中 A^1 為 NR_1 。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 A^2 為 NR_1 。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之化合物，其中 A^3 為 NR_1 。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之化合物，其中 R^1 為 CH_3 。

【請求項8】

如請求項1至6中任一項之化合物，其中 A^2 為 $C(R^2)_2$ 。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之化合物， R^2 為H。

【請求項10】

如請求項1至8中任一項之化合物， R^2 為 CH_3 。

【請求項11】

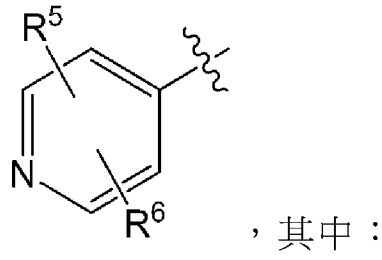
如請求項1至10中任一項之化合物，其中R³為CH₂-R'，且R'為經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、或經取代或未經取代之C₃-C₆環烷基。

【請求項12】

如請求項11之化合物，其中R'為環丙基。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之化合物，其中R³為：



R⁵為H、經取代或未經取代之烷基、或烷氧基；且
R⁶為H、鹵素、或經取代或未經取代之烷基。

【請求項14】

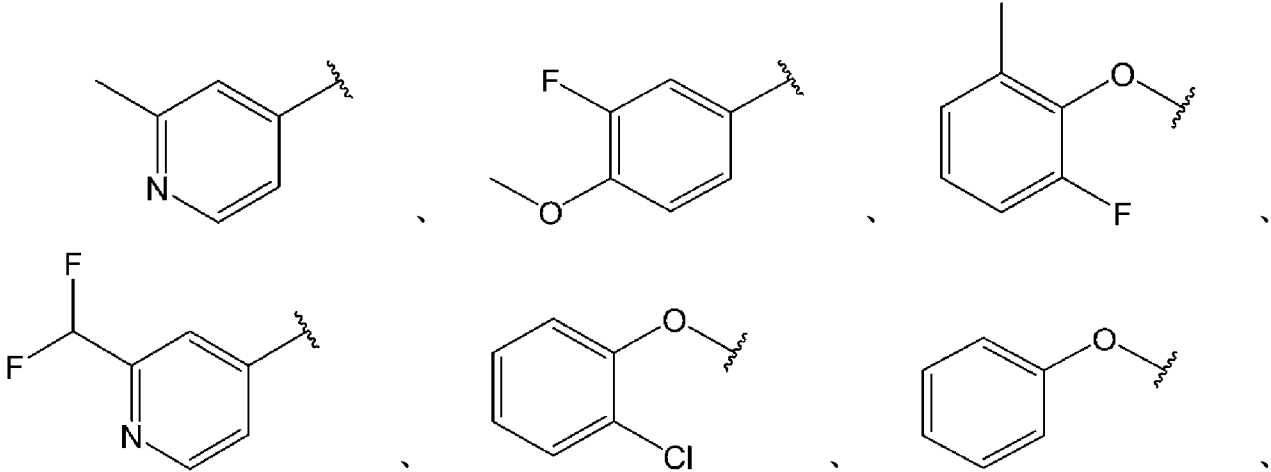
如請求項13之化合物，其中R⁵為CH₃。

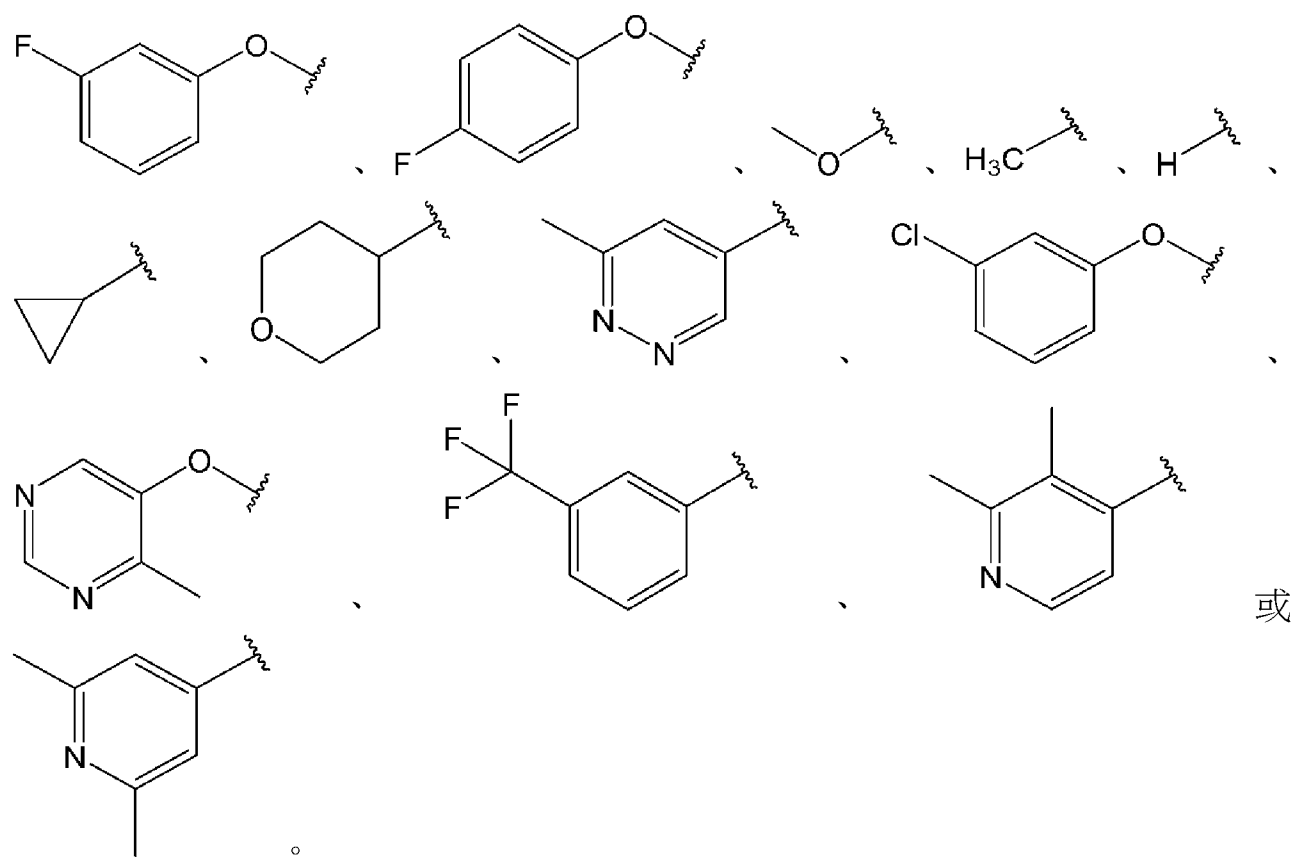
【請求項15】

如請求項13至14中任一項之化合物，其中R⁶為鹵烷基。

【請求項16】

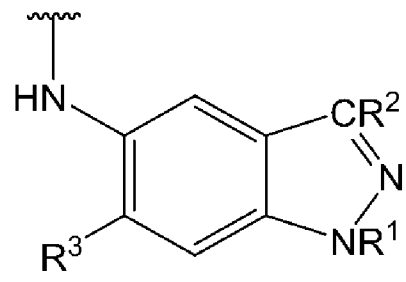
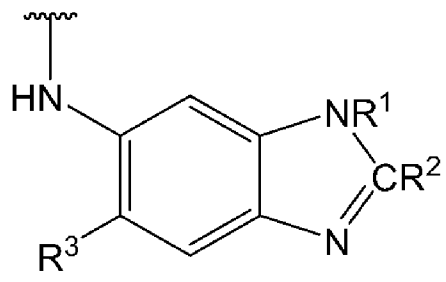
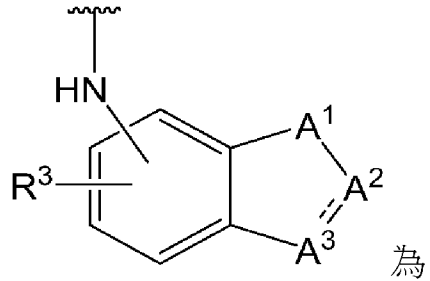
如請求項1至12中任一項之化合物，其中R³為

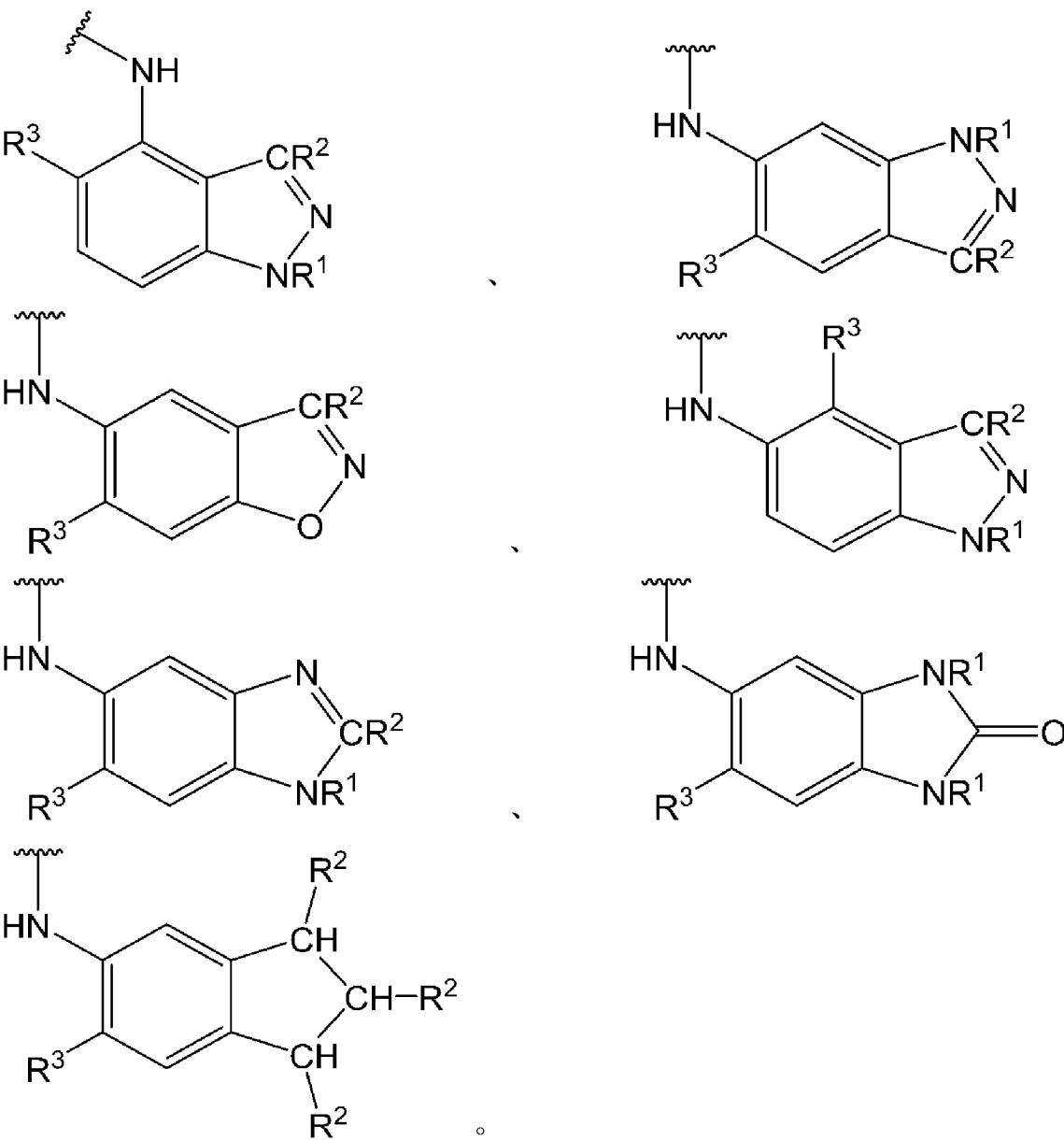




【請求項17】

如請求項1至16中任一項之化合物，其中

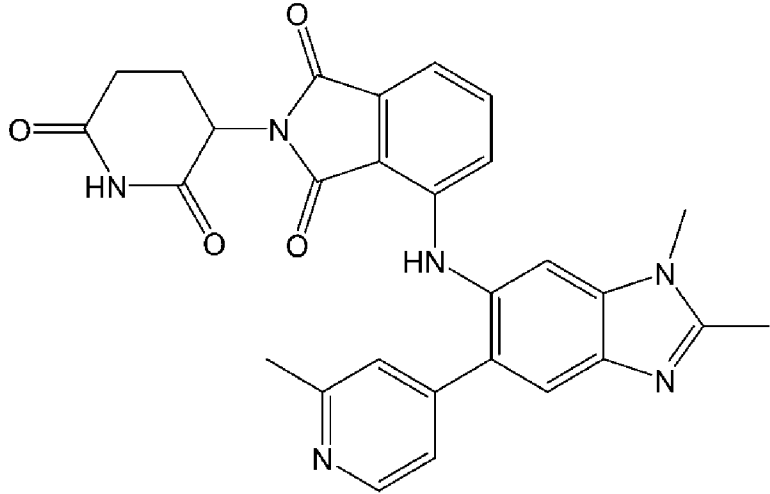


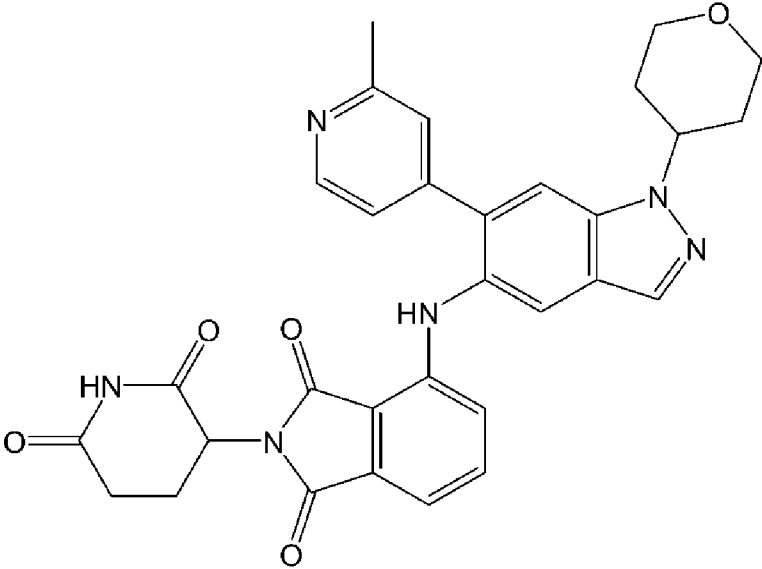
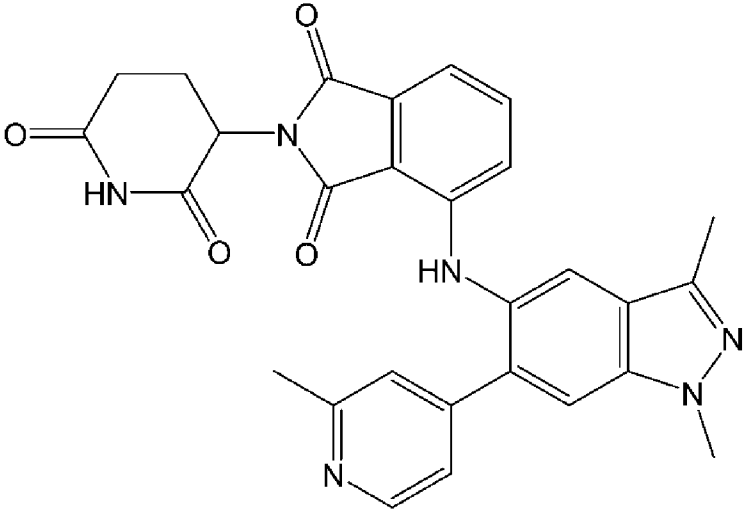
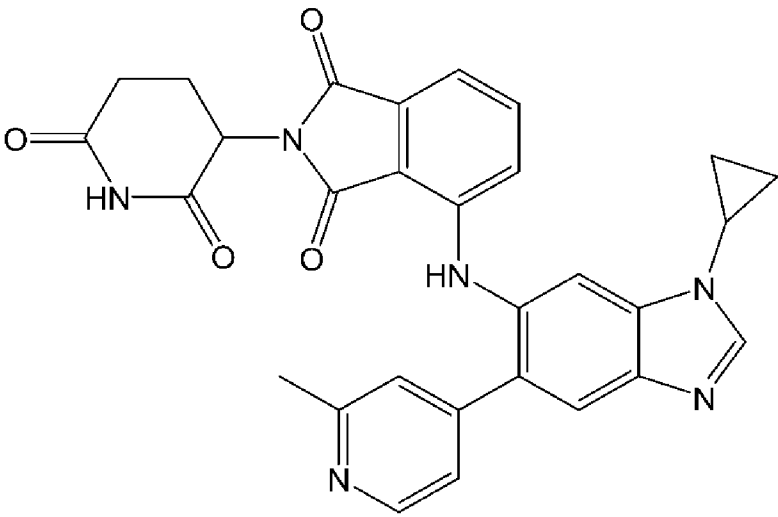


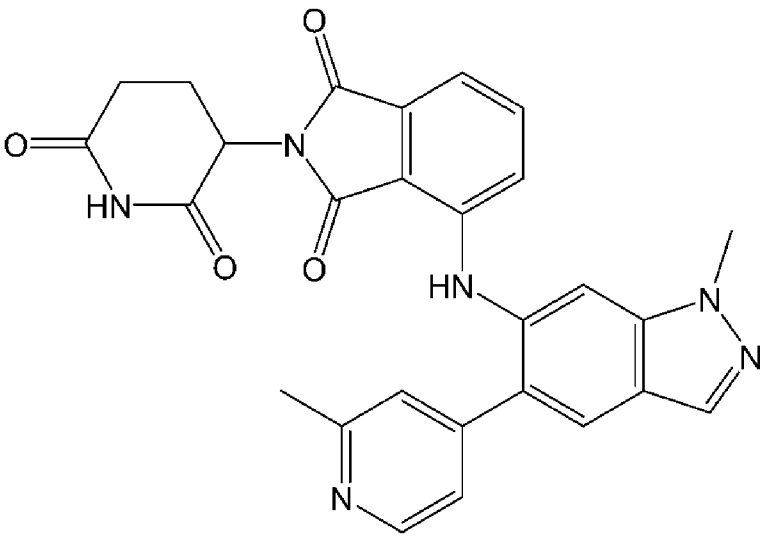
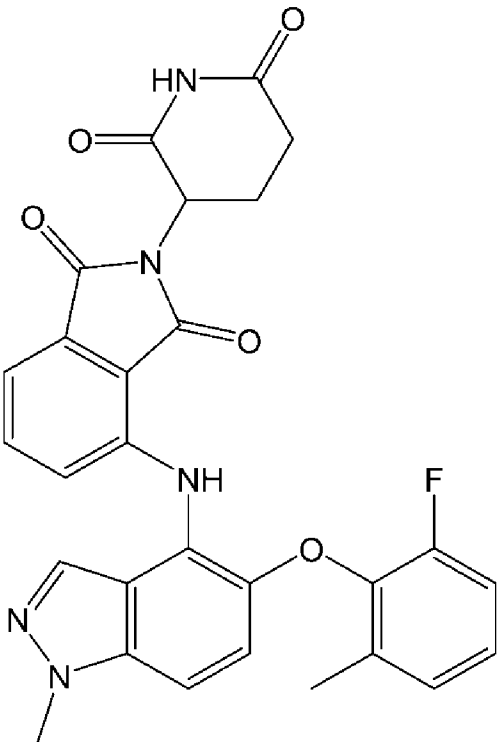
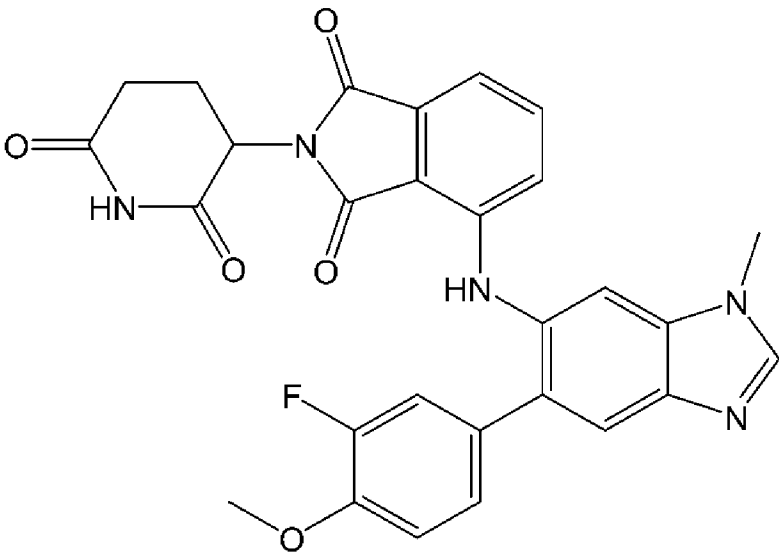
或

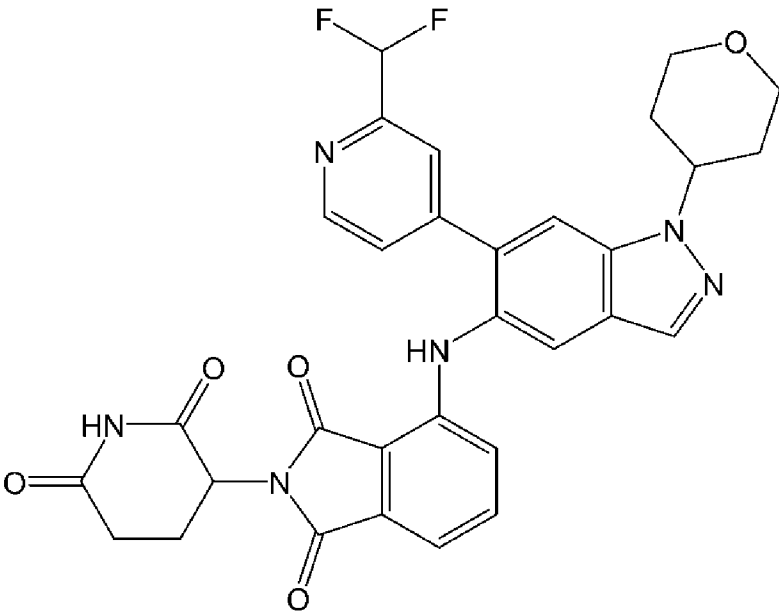
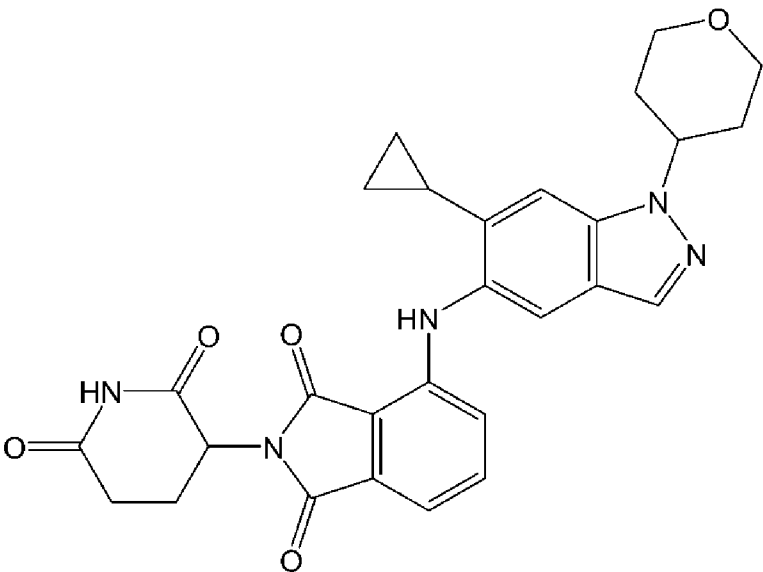
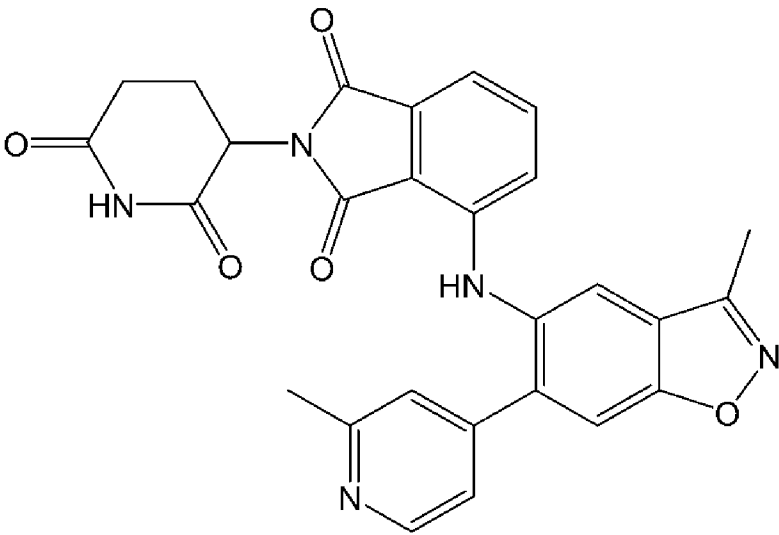
【請求項18】

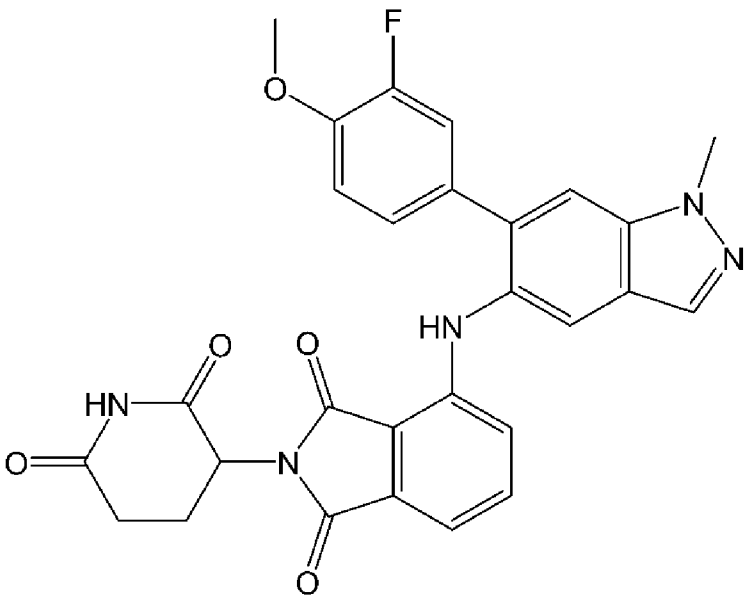
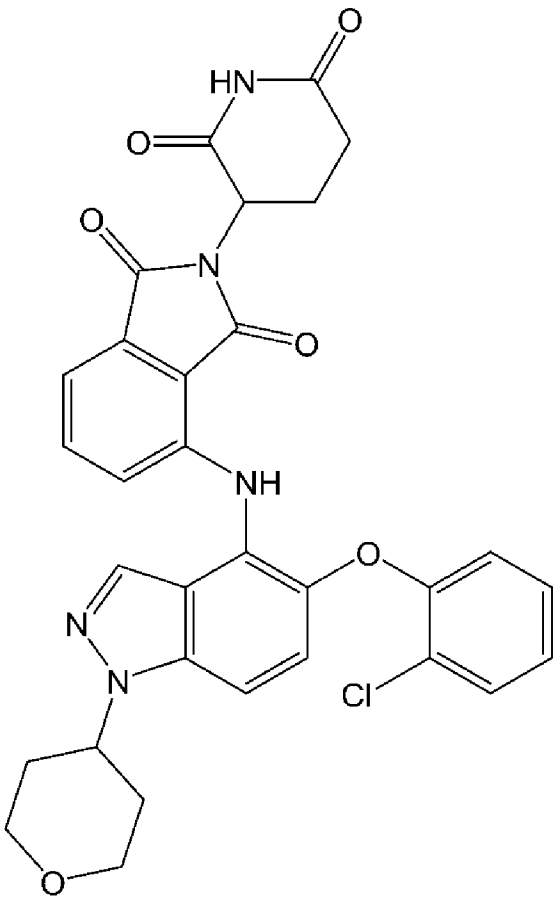
一種式(I)化合物，其選自：

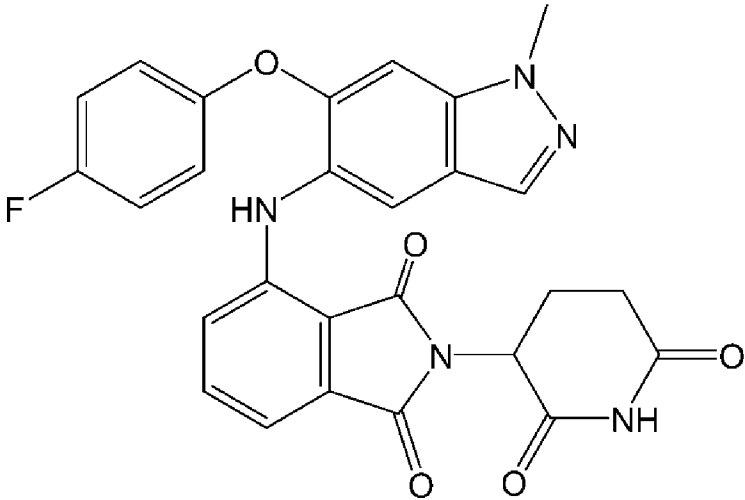
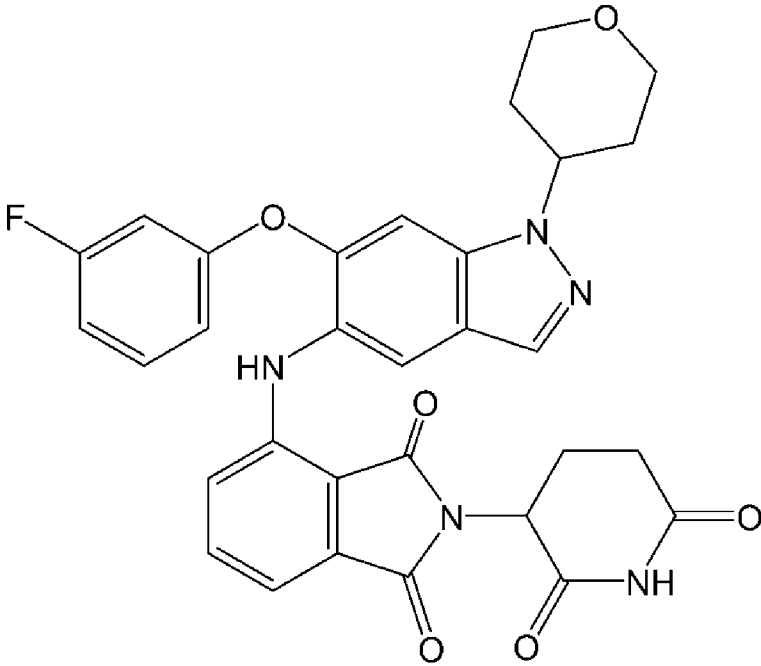
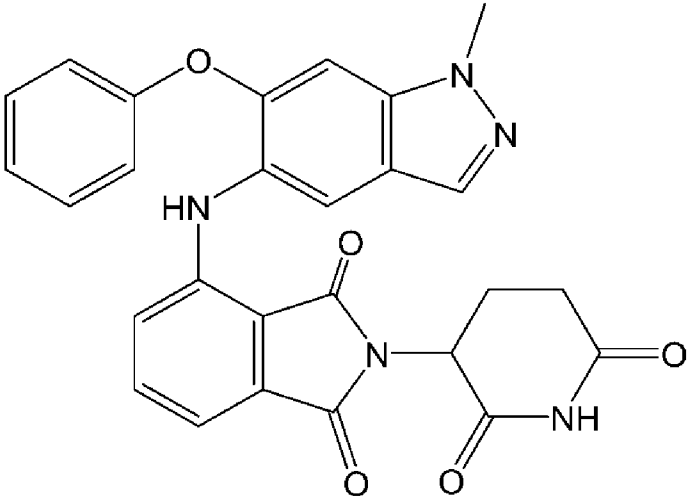


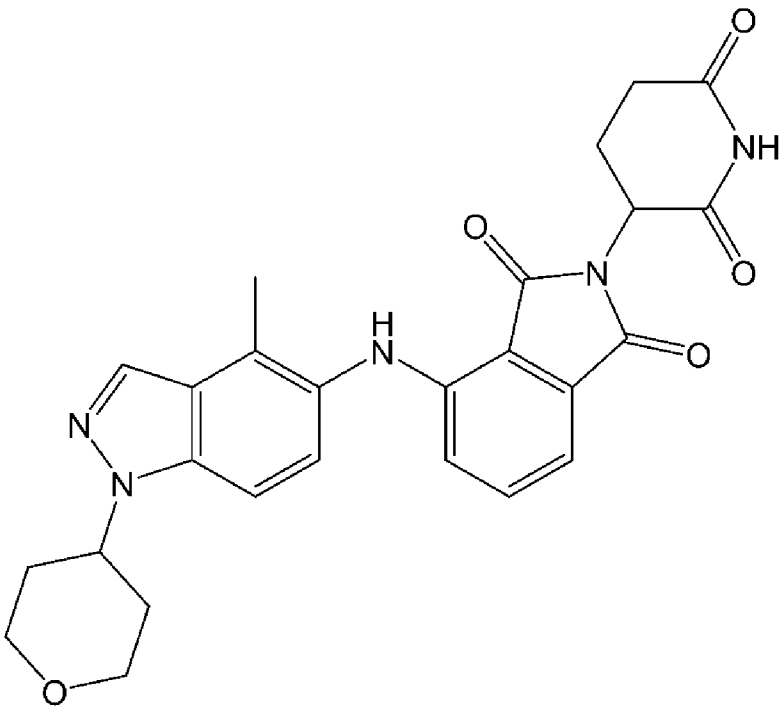
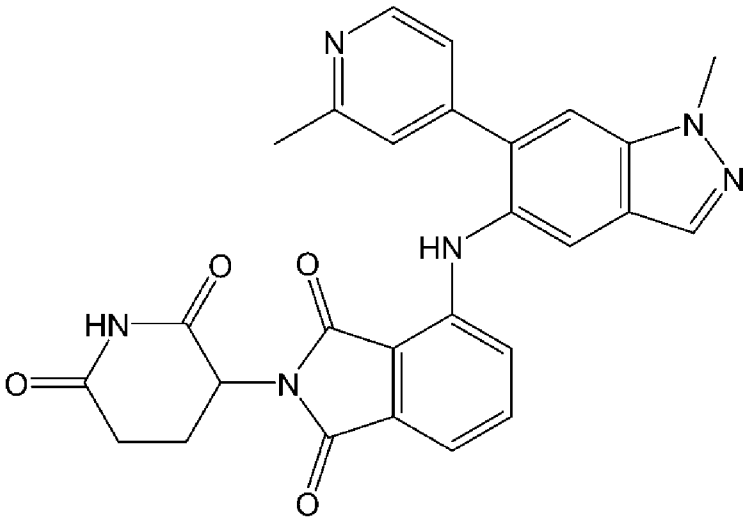
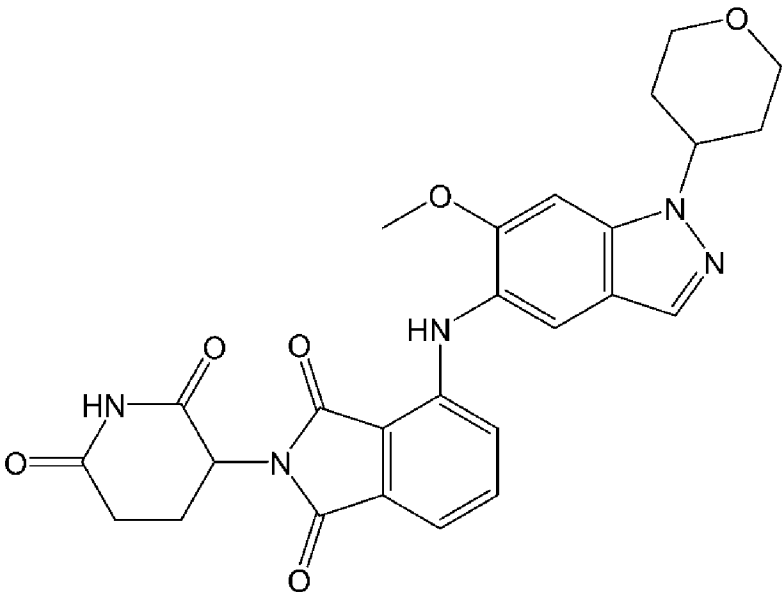


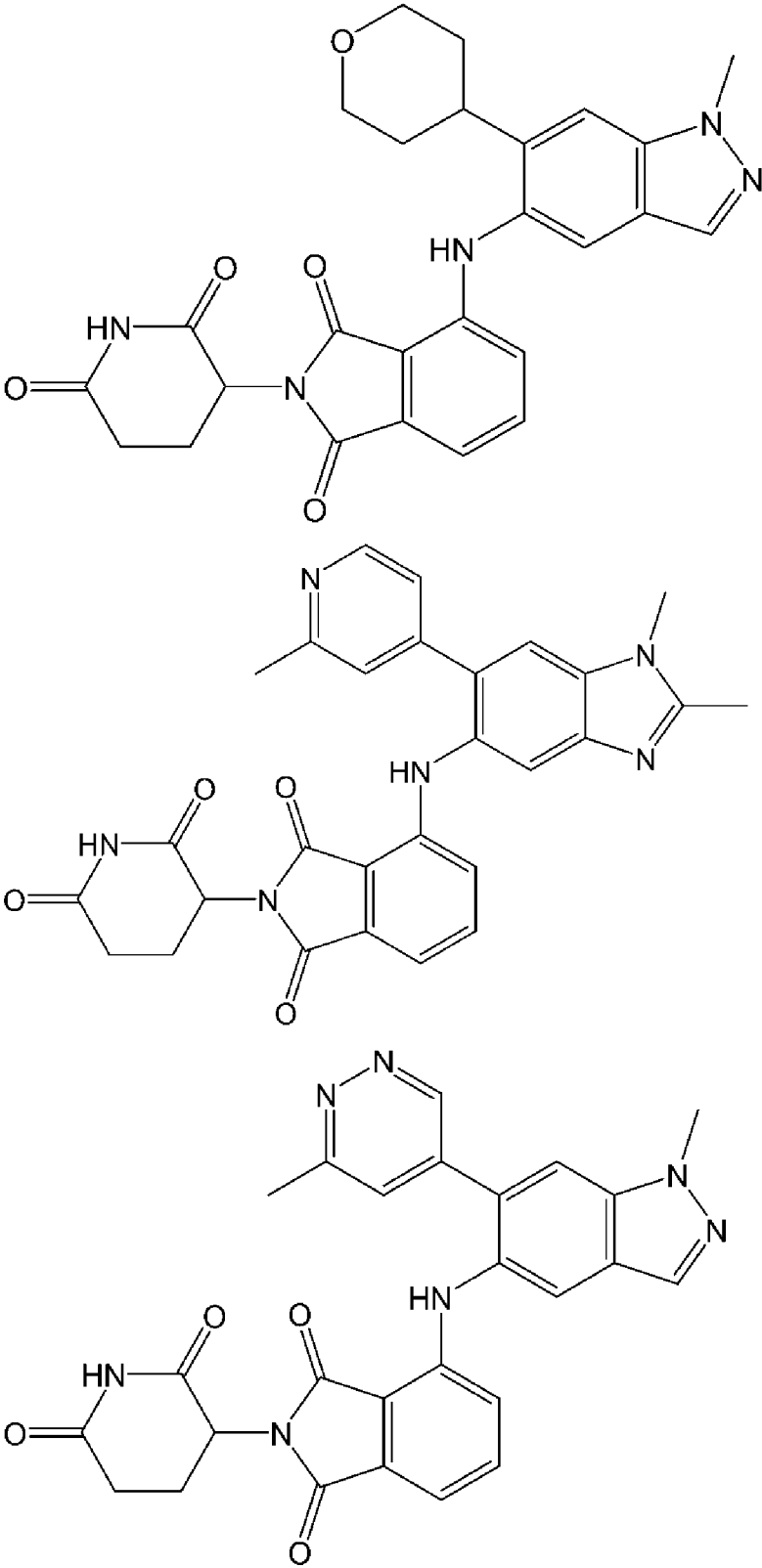


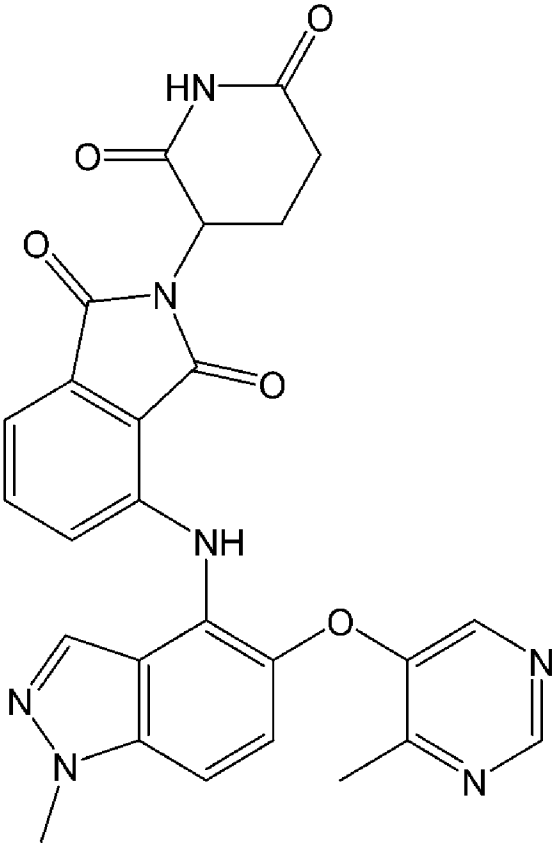
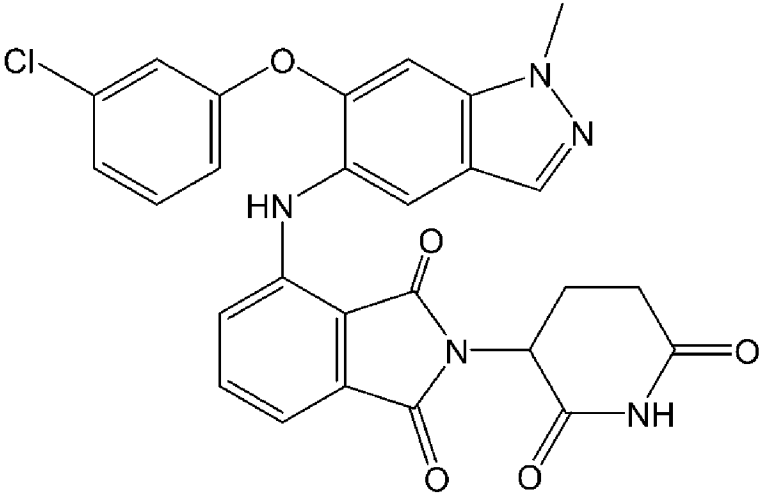


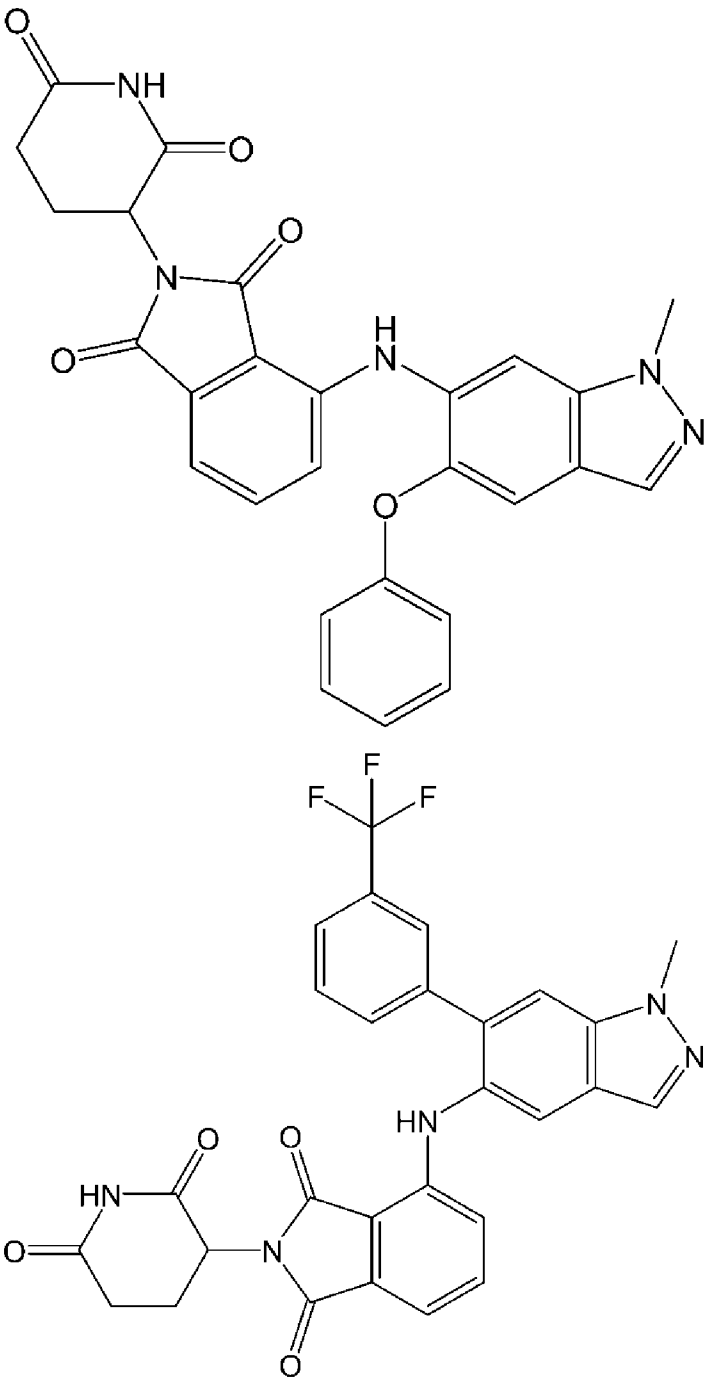


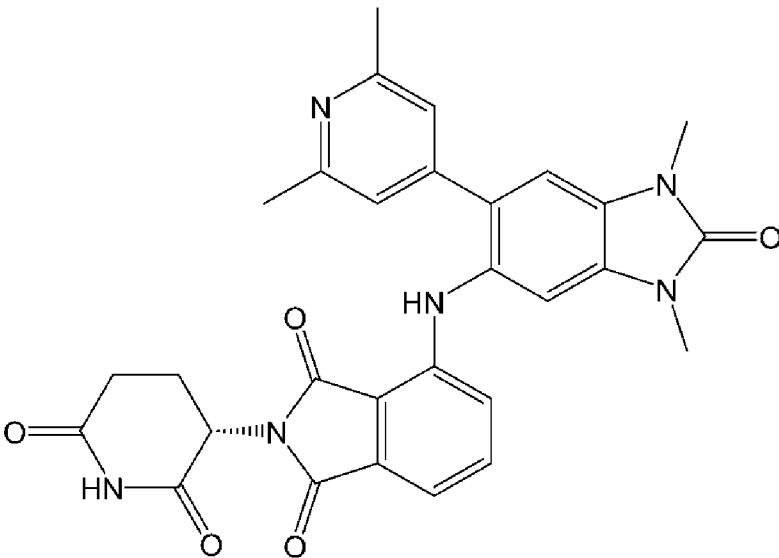
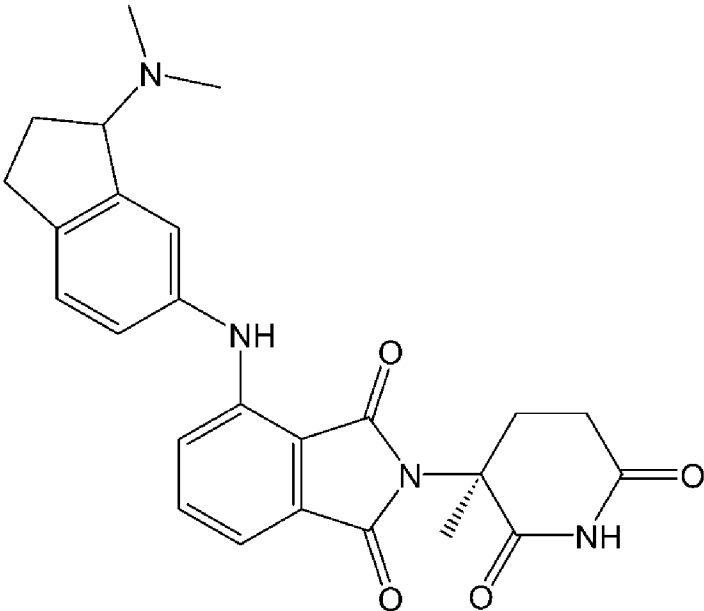
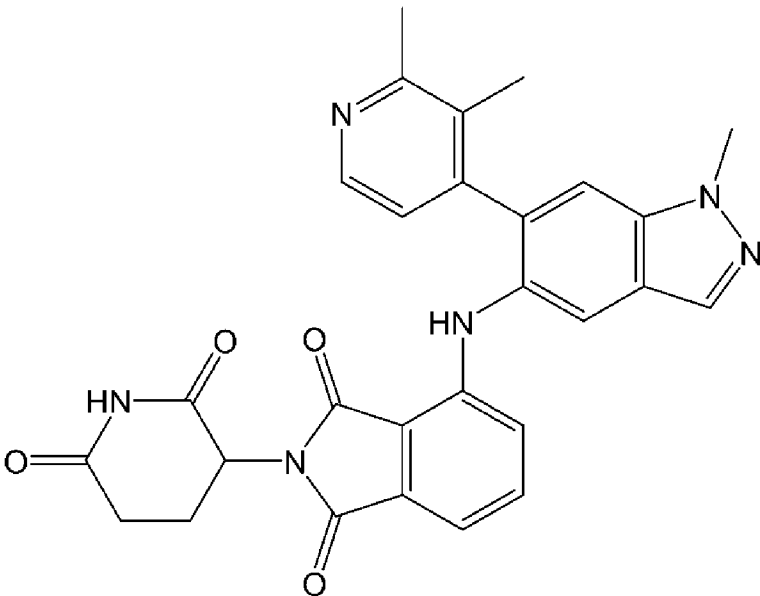


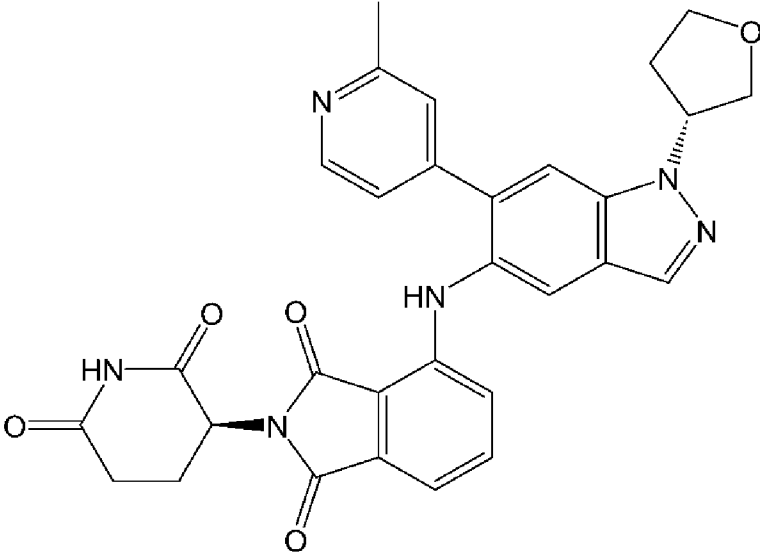
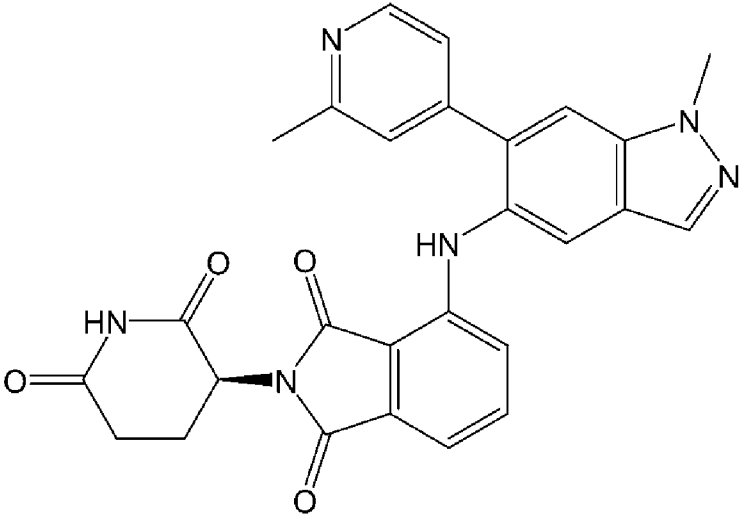
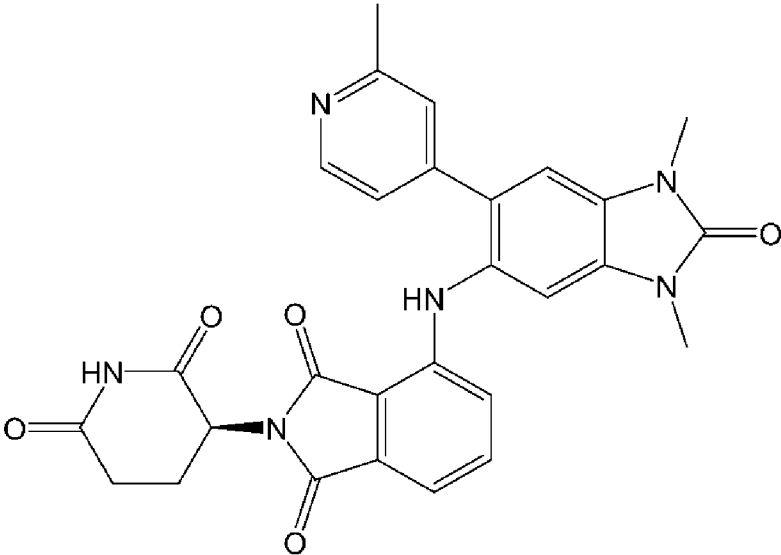


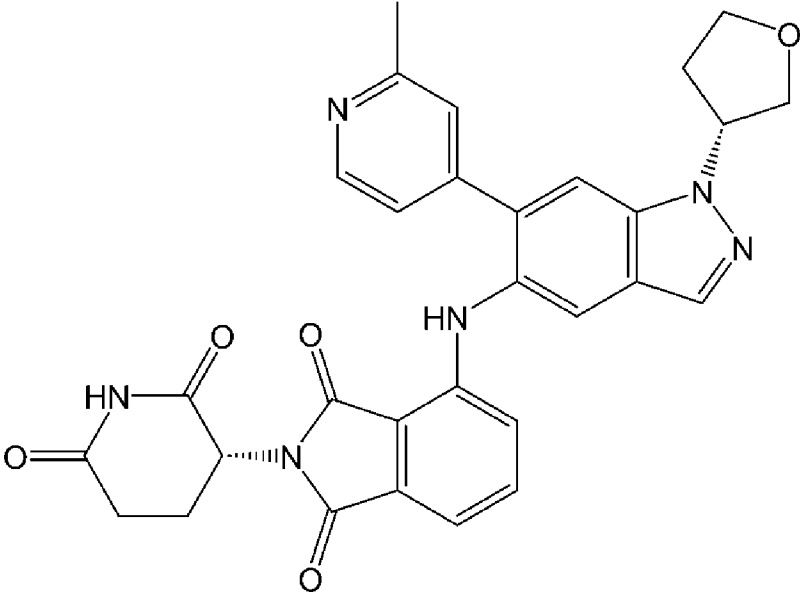








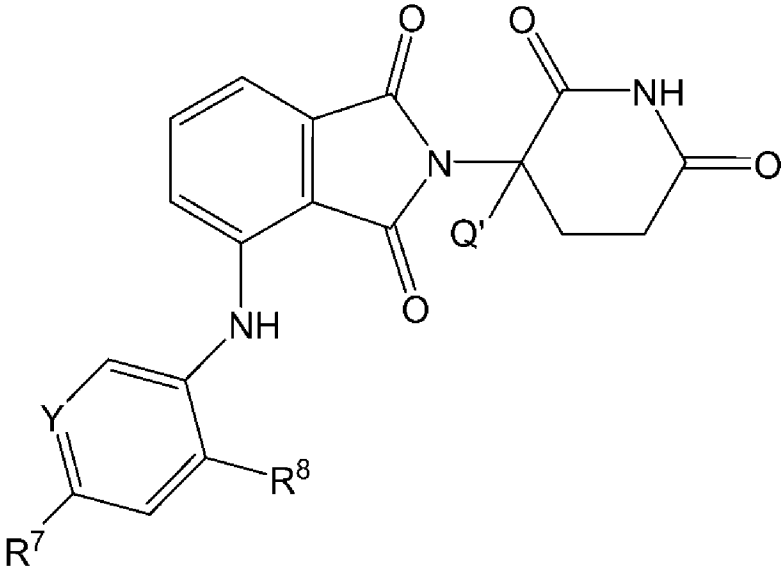




或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體或立體異構物。

【請求項19】

一種式(II)化合物，



(II)

及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及立體異構物，

其中：

Q'為H或CH₃；

Y為 CR^{13} 、CH或N；

R^7 為H、O- R^9 、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之烷基，

R^8 為H、O- R^{10} 、或經取代或未經取代之芳基；

R^9 為經取代或未經取代之烷基、芳基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-R}^{11}$ ；

R^{10} 為經取代或未經取代之烷基、或經取代或未經取代之芳基；

R^{11} 為哌啶基；及

R^{13} 為經取代或未經取代之烷基。

【請求項20】

如請求項19之化合物，其中Y為CH。

【請求項21】

如請求項19之化合物，其中Y為N。

【請求項22】

如請求項19至21中任一項之化合物，其中 R^7 為 CH_3 。

【請求項23】

如請求項19至22中任一項之化合物，其中 R^{10} 為 CH_3 。

【請求項24】

如請求項19至22中任一項之化合物，其中 R^{10} 為芳基。

【請求項25】

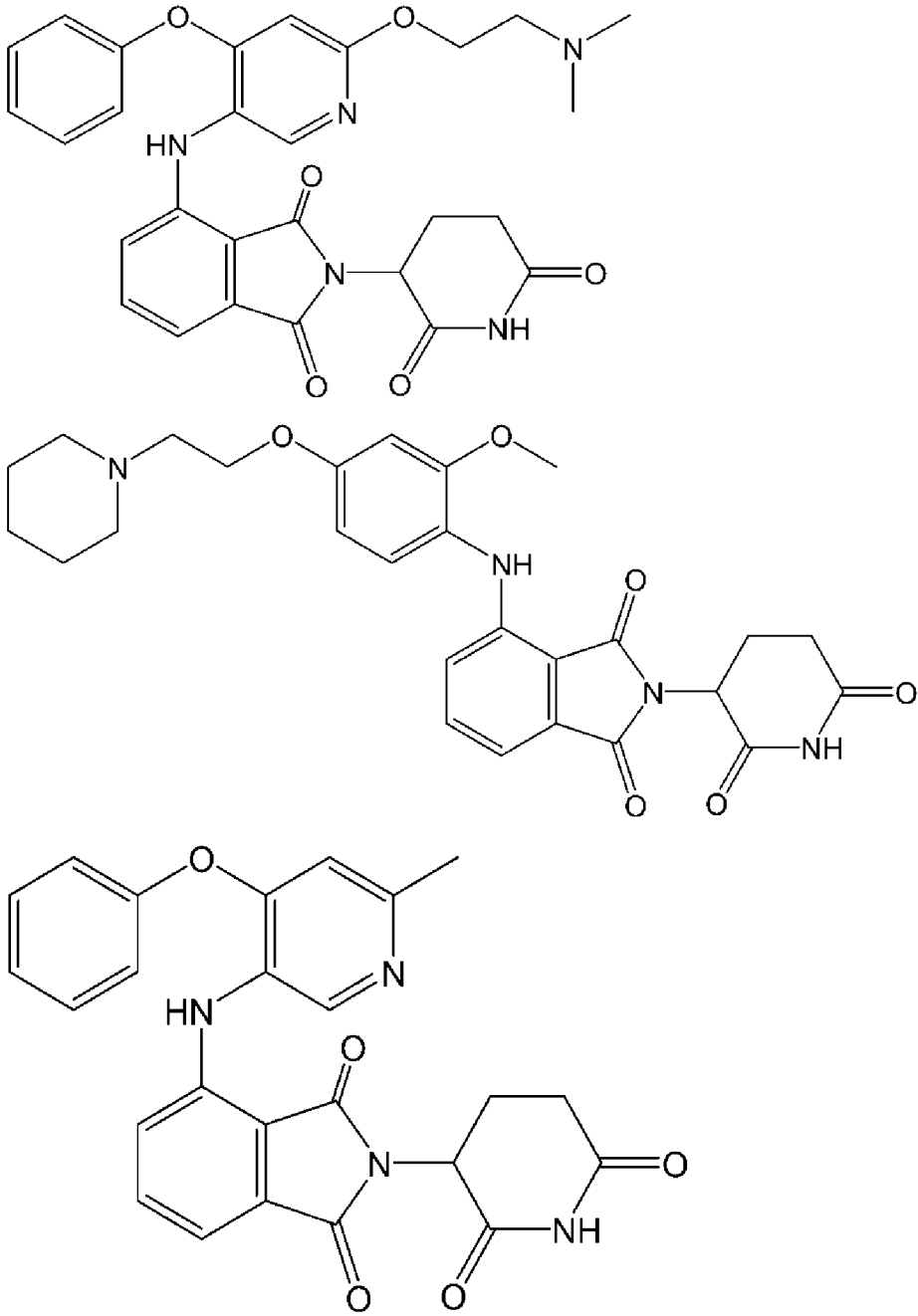
如請求項19至22中任一項之化合物，其中 R^{10} 為苯基。

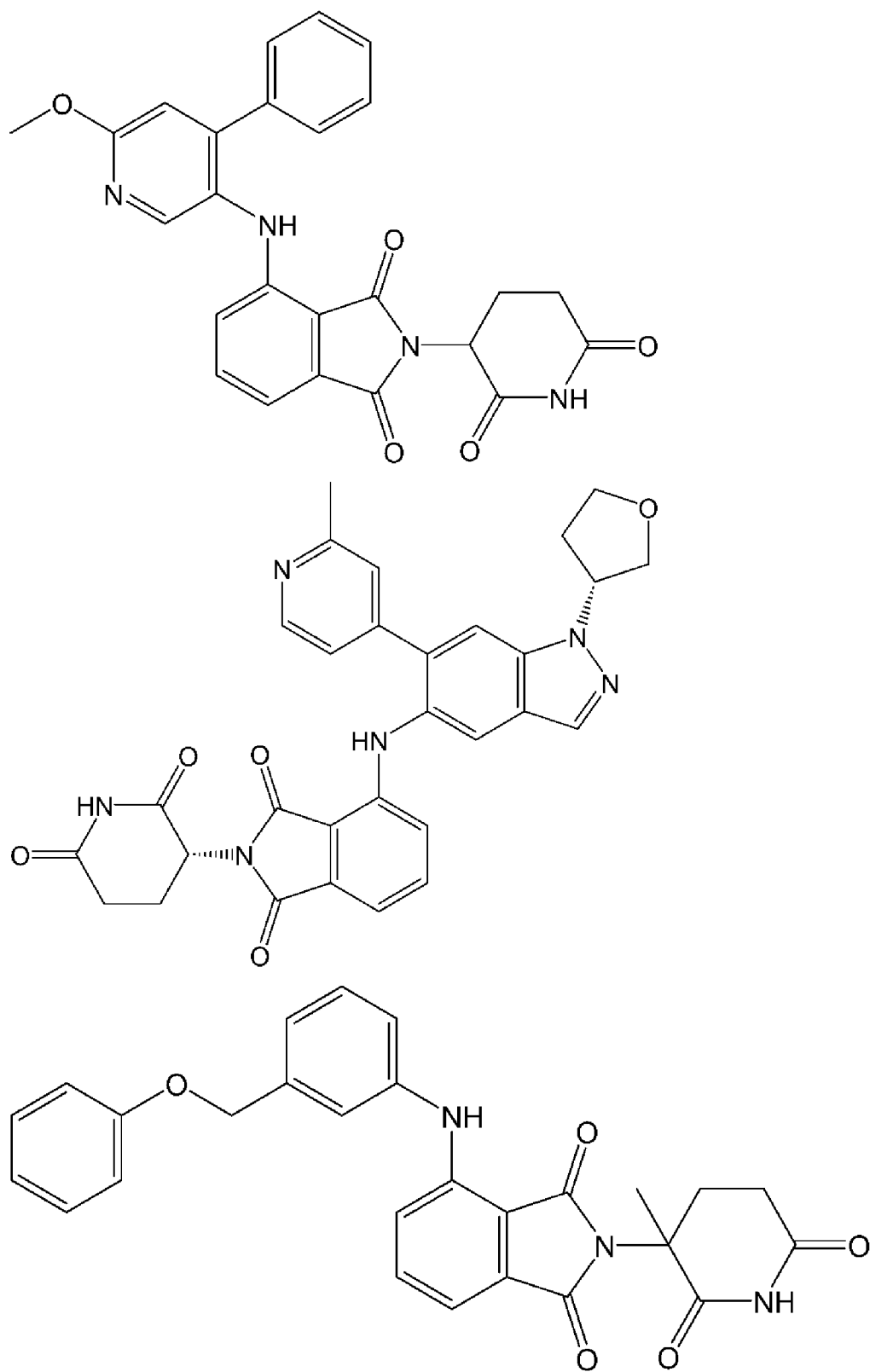
【請求項26】

如請求項19至22中任一項之化合物，其中 R^{10} 為經取代之苯基。

【請求項27】

一種式(II)化合物，其選自：

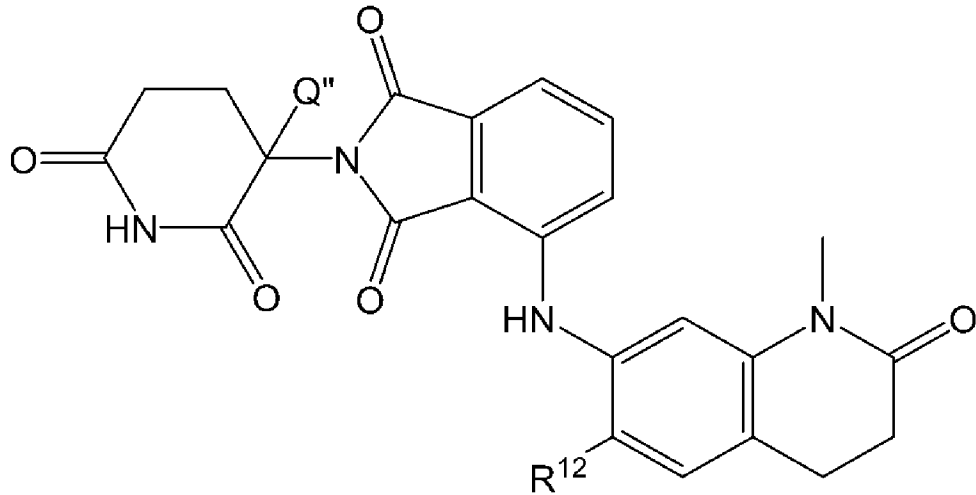




或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體或立體異構物。

【請求項28】

一種式(III)化合物，



(III)

及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及立體異構物，

其中：

Q''為H或CH₃；

R¹²為經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜環基、或經取代或未經取代之C₃-C₆環烷基。

【請求項29】

如請求項28之化合物，其中Q''為H。

【請求項30】

如請求項28之化合物，其中Q''為CH₃。

【請求項31】

如請求項28至30中任一項之化合物，其中R¹²為CH₃。

【請求項32】

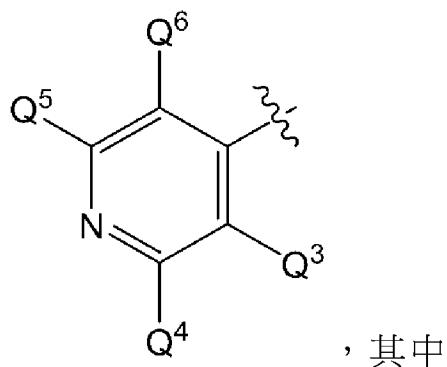
如請求項28至30中任一項之化合物，其中R¹²為環丙基。

【請求項33】

如請求項28至30中任一項之化合物，其中 R^{12} 係選自經取代或未經取代之噻唑、或經取代或未經取代之吡唑。

【請求項34】

如請求項28至30中任一項之化合物，其中 R^{12} 為：



Q^3 係選自H、Cl或F；

Q^4 係選自H、 CH_3 或 $CH(F)_2$ ；

Q^5 係選自H、 CH_3 或 OCH_3 ；及

Q^6 係選自H或F。

【請求項35】

如請求項34之化合物，其中 Q^3 為F。

【請求項36】

如請求項34至35中任一項之化合物，其中 Q^5 為 OCH_3 。

【請求項37】

如請求項34至35中任一項之化合物，其中 Q^5 為 CH_3 。

【請求項38】

如請求項34之化合物，其中 Q^3 為H， Q^4 為H， Q^5 為 CH_3 ，且 Q^6 為H。

【請求項39】

如請求項34之化合物，其中 Q^3 為H， Q^4 為 $CH(F)_2$ ， Q^5 為H，且 Q^6 為H。

【請求項40】

如請求項34之化合物，其中 Q^3 為F， Q^4 為 CH_3 ， Q^5 為H，且 Q^6 為H。

【請求項41】

如請求項34之化合物，其中 Q^3 為F， Q^4 為H， Q^5 為 CH_3 ，且 Q^6 為H。

【請求項42】

如請求項34之化合物，其中 Q^3 為Cl， Q^4 為 CH_3 ， Q^5 為H，且 Q^6 為H。

【請求項43】

如請求項34之化合物，其中 Q^3 為H， Q^4 為 CH_3 ， Q^5 為 CH_3 ，且 Q^6 為H。

【請求項44】

如請求項34之化合物，其中 Q^3 為H， Q^4 為 CH_3 ， Q^5 為 OCH_3 ，且 Q^6 為H。

【請求項45】

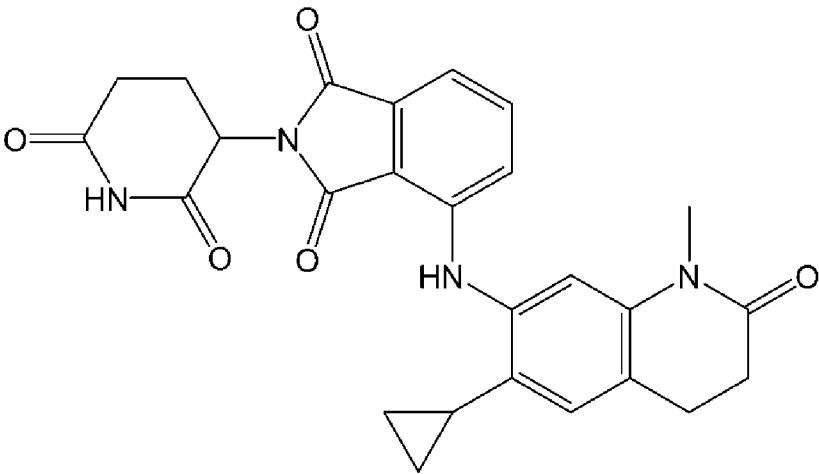
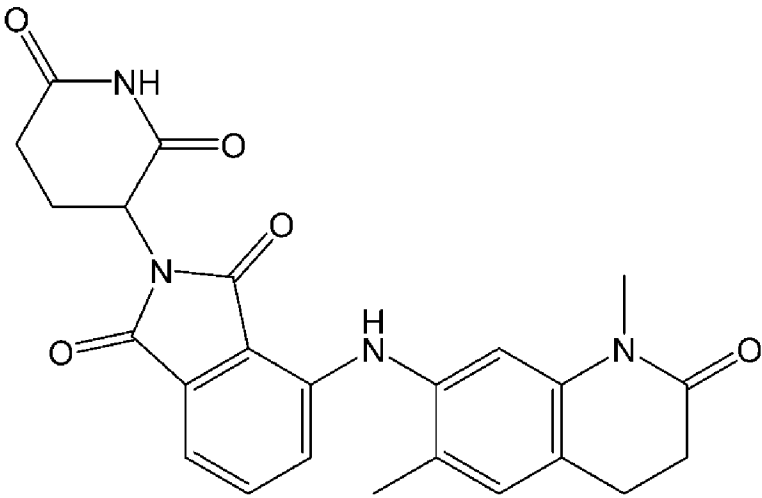
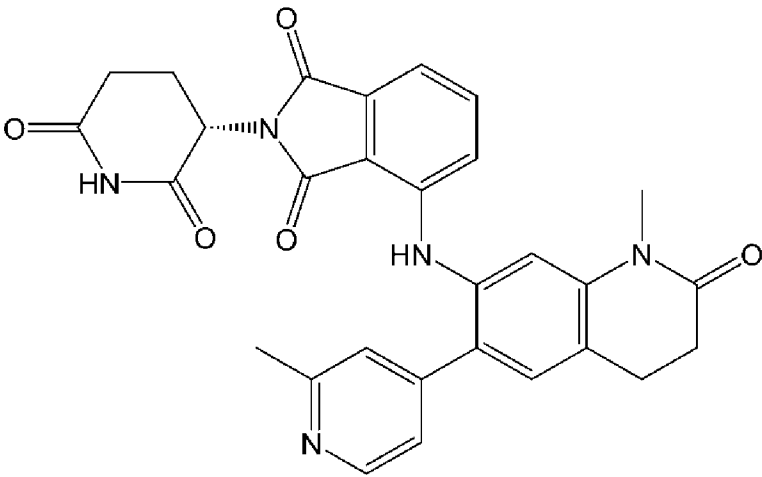
如請求項34之化合物，其中 Q^3 為F， Q^4 為H， Q^5 為 OCH_3 ，且 Q^6 為H。

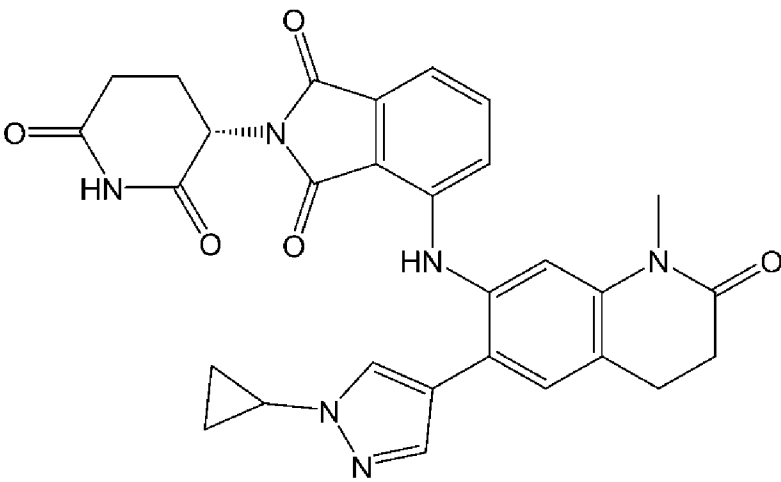
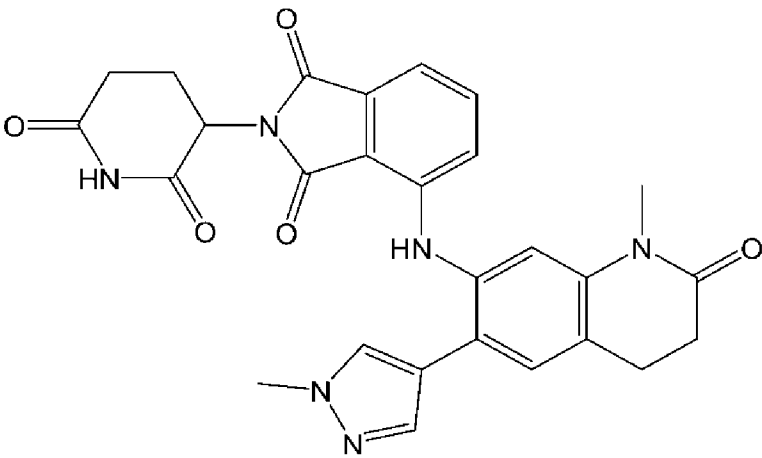
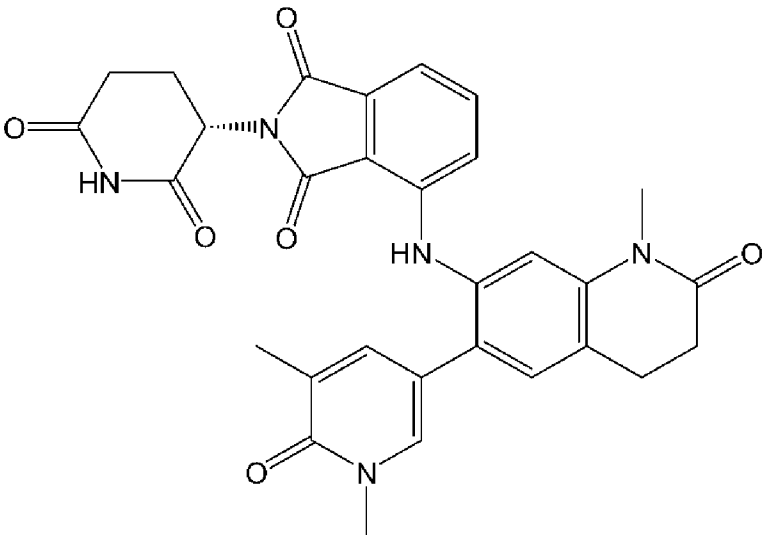
【請求項46】

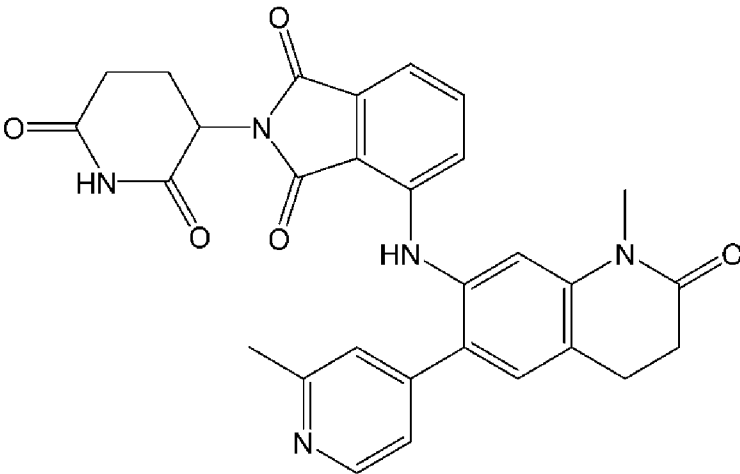
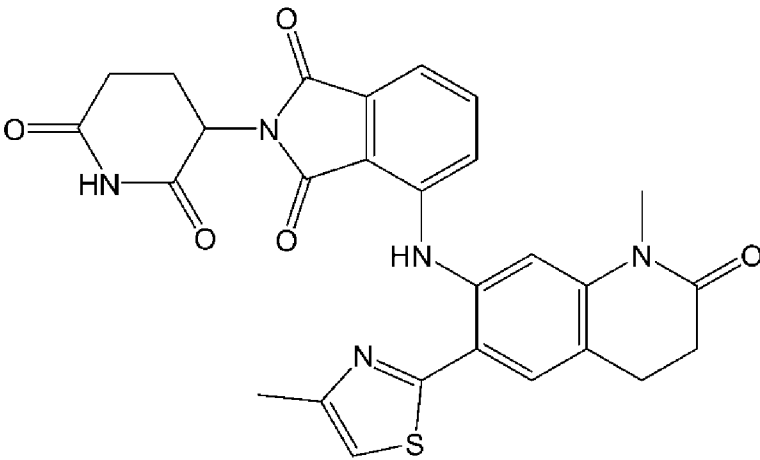
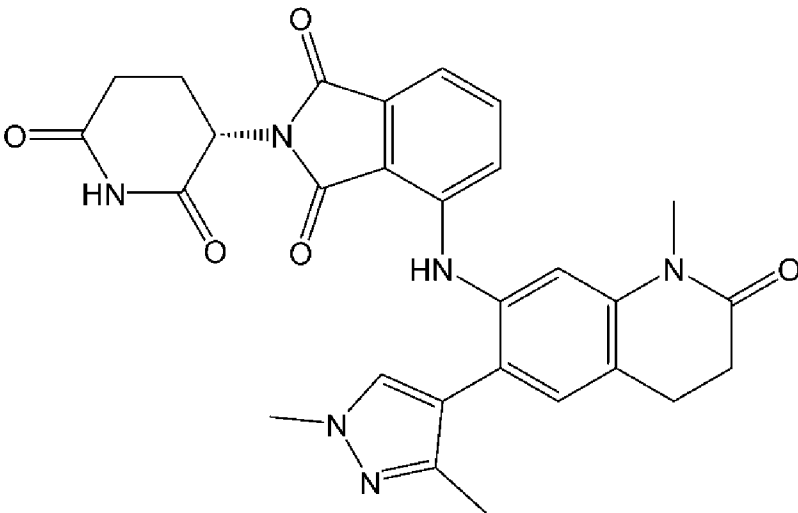
如請求項34之化合物，其中 Q^3 為F， Q^4 為 OCH_3 ， Q^5 為H，且 Q^6 為H。

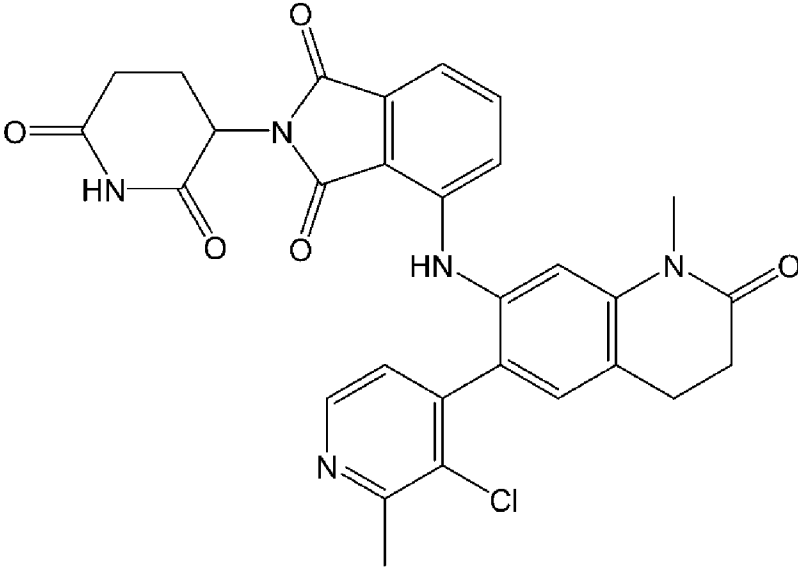
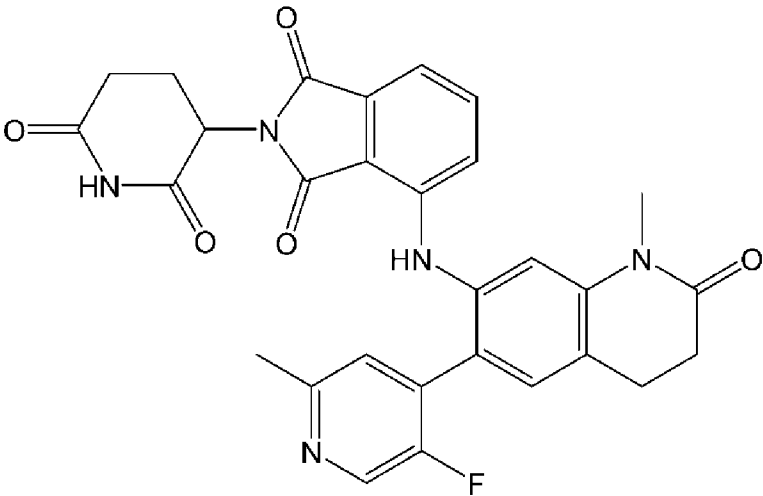
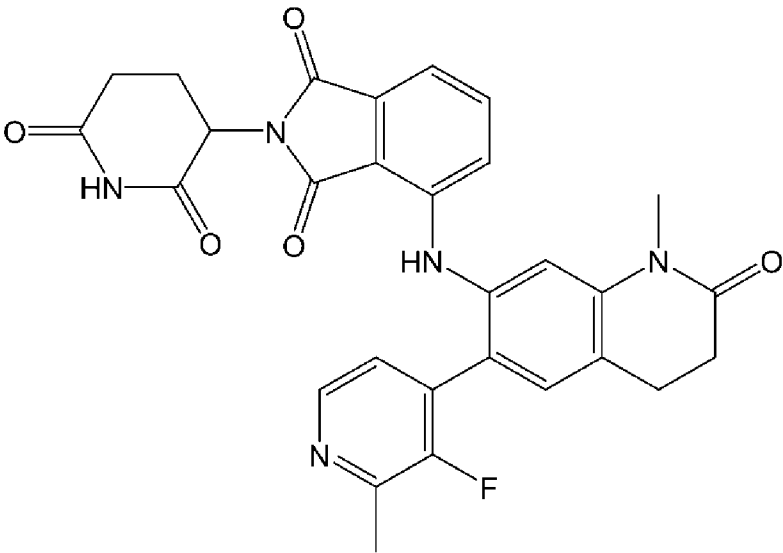
【請求項47】

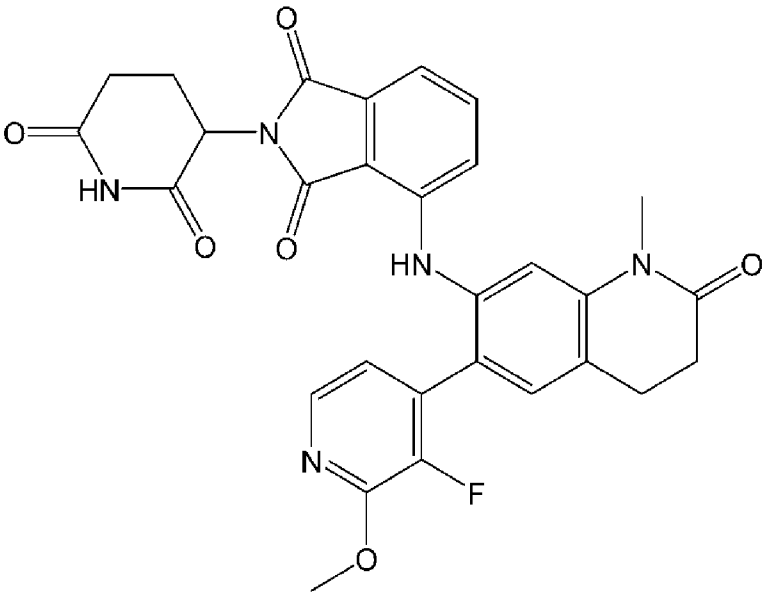
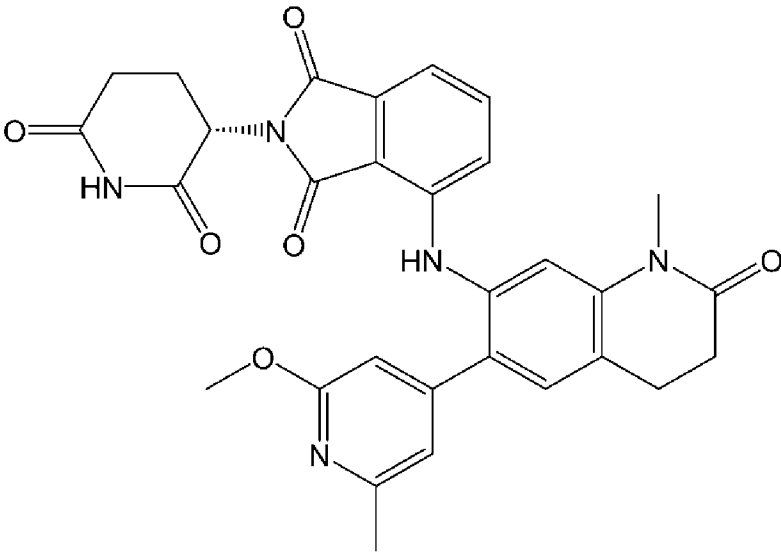
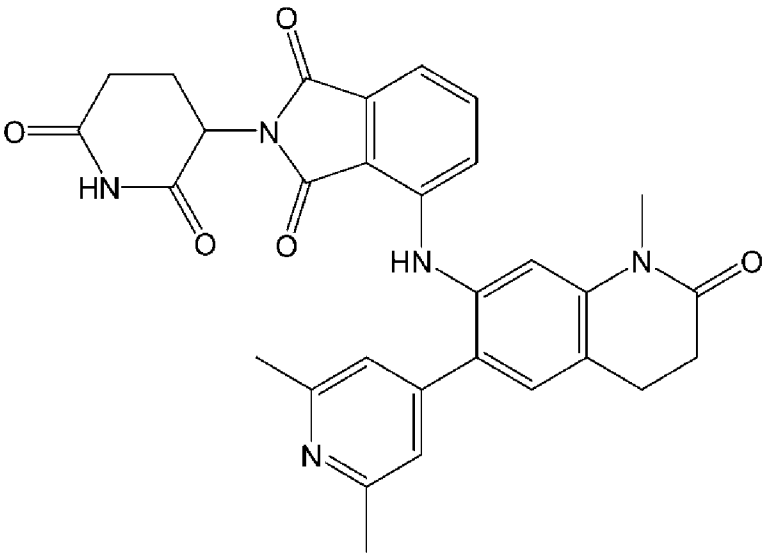
一種式(III)化合物，其選自：

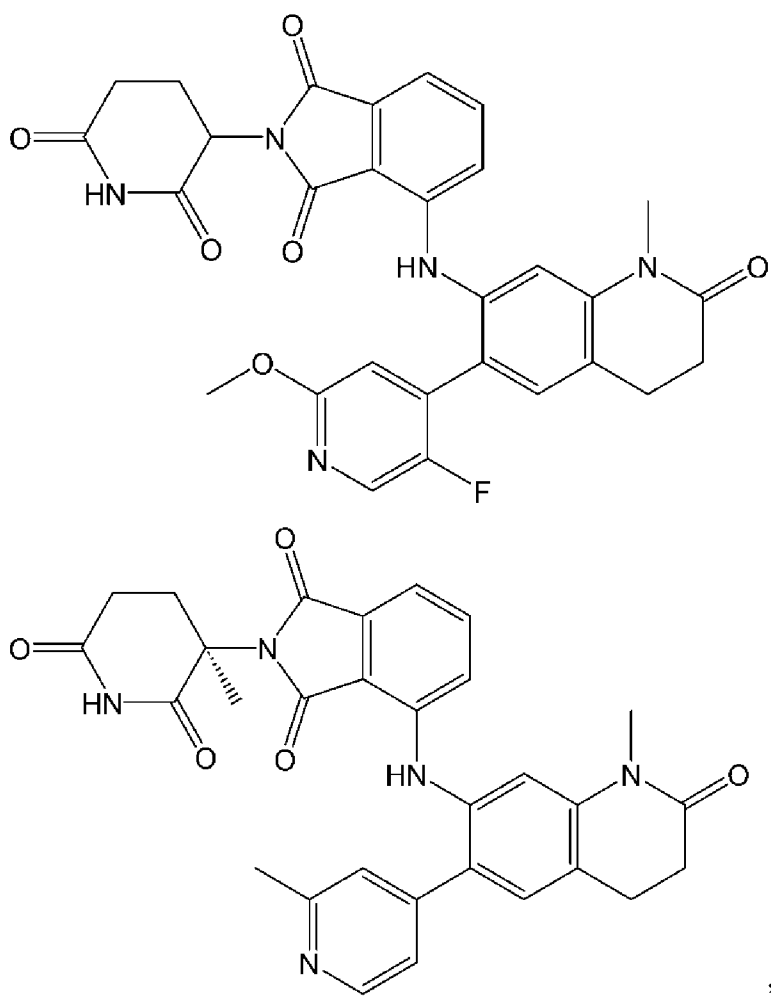












或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體或立體異構物。

【請求項48】

一種化合物，其選自：

4-((1,2-二甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基(dioxo)哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

4-((1-環丙基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

4-((1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-(四氫-2H-哌

喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((5-(2-氟-6-甲基苯氧基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((3-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)苯并[d]異噁唑-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

4-((6-(2-(二甲胺基)乙氧基)-4-苯氧基吡啶-3-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

4-((6-環丙基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

4-((6-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((2-甲氧基-4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

4-((5-(2-氯苯氧基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-4-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-苯氧基-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(3-氟苯氧基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(4-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-甲氧基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((4-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-甲基-4-苯氧基吡啶-3-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

4-((1,2-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(6-甲基噻吩-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

4-((6-(3-氯苯氧基)-1-甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-5-((4-甲基嘧啶-5-基)氧基)-1H-吡啶-4-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-5-苯氧基-1H-吡啶-6-基)胺

基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

4-((6-(2,3-二甲基吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-甲氧基-4-苯基吡啶-3-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

4-((3-(二甲胺基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)胺基)-2-((S)-3-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

(S)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

4-((1,6-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

4-((6-環丙基-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

(S)-4-((6-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

(S)-4-((6-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

(S)-4-((6-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫

喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(4-甲基噻唑-2-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

(S)-4-((6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

(S)-4-((1,3-二甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

(S)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-((S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-((R)-四氫呋喃-3-基)-1H-吲唑-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(3-氟-2-甲基吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(5-氟-2-甲基吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

4-((6-(3-氯-2-甲基吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

4-((6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮；

(S)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(3-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-((R)-四氫呋喃-3-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

(R)-2-(3-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；

2-(3-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((3-(苯氧基甲基)苯基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【請求項49】

如請求項48之化合物，其中該化合物為4-((1,2-二甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【請求項50】

如請求項48之化合物，其中該化合物為4-((1-環丙基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【請求項51】

如請求項48之化合物，其中該化合物為4-((1,3-二甲基-6-(2-甲基吡

啉-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吡啶-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【請求項52】

如請求項48之化合物，其中該化合物為2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【請求項53】

如請求項48之化合物，其中該化合物為2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【請求項54】

如請求項48之化合物，其中該化合物為2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((5-(2-氟-6-甲基苯氧基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【請求項55】

如請求項48之化合物，其中該化合物為2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((1-甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【請求項56】

如請求項48之化合物，其中該化合物為2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((3-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)苯并[d]異噁唑-5-基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【請求項57】

如請求項48之化合物，其中該化合物為4-((6-(2-(二甲胺基)乙氧基)-4-苯氧基吡啶-3-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【請求項58】

如請求項48之化合物，其中該化合物為4-((6-環丙基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吲唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【請求項59】

如請求項48之化合物，其中該化合物為4-((6-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吲唑-5-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【請求項60】

如請求項48之化合物，其中該化合物為2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((2-甲氧基-4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【請求項61】

如請求項48之化合物，其中該化合物為4-((5-(2-氯苯氧基)-1-(四氫-2H-嘧啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)胺基)-2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)異吡啶-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【請求項62】

如請求項48之化合物，其中該化合物為2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【請求項63】

如請求項48或請求項62之化合物，其中該化合物為(S)-2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-4-((1-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【請求項64】

如請求項48之化合物，其中該化合物為2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-4-((6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)異吡啶-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體及/或立體異構物。

【請求項65】

一種醫藥組合物，其包含有效量的如請求項1至64中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、類同位素體或立體異構物以及醫

藥學上可接受之載劑、賦形劑或媒劑。

【請求項66】

一種誘導細胞中之HbF表現的方法，其包含使細胞與如請求項1至65中任一項之化合物或醫藥組合物接觸。

【請求項67】

一種降低細胞中之WIZ表現的方法，其包含使細胞與如請求項1至65中任一項之化合物或醫藥組合物接觸。

【請求項68】

一種降低細胞中之ZBTB7A表現的方法，其包含使細胞與如請求項1至65中任一項之化合物或醫藥組合物接觸。

【請求項69】

一種誘導細胞中之HbF表現、及/或降低細胞中之ZBTB7A表現、及/或降低細胞中之WIZ表現的方法，其包含使細胞與如請求項1至65中任一項之化合物或醫藥組合物接觸。

【請求項70】

一種治療血紅素病變之方法，其包含向有需要之個體投與如請求項1至65中任一項之化合物或醫藥組合物。

【請求項71】

如請求項70之方法，其中該血紅素病變為貧血。

【請求項72】

如請求項70之方法，其中該血紅素病變為鎌狀細胞疾病。

【請求項73】

如請求項70之方法，其中該血紅素病變為地中海型貧血。

【請求項74】

如請求項70之方法，其中該血紅素病變為 α -地中海型貧血。

【請求項75】

如請求項70之方法，其中該血紅素病變為 β -地中海型貧血。

【請求項76】

一種如請求項1至65中任一項之化合物或醫藥組合物的用途，其用於治療血紅素病變。

【請求項77】

如請求項76之用途，其中該血紅素病變為貧血。

【請求項78】

如請求項76之用途，其中該血紅素病變為鐮狀細胞疾病。

【請求項79】

如請求項76之用途，其中該血紅素病變為地中海型貧血。

【請求項80】

如請求項76之用途，其中該血紅素病變為 α -地中海型貧血。

【請求項81】

如請求項76之用途，其中該血紅素病變為 β -地中海型貧血。

【請求項82】

一種治療血紅素病變之方法，其包含向有需要之個體投與如請求項1至65中任一項之化合物或醫藥組合物與第二活性劑及/或療法組合。

【請求項83】

如請求項82之方法，其中該第二活性劑為羅特西普(luspatercept)。

【請求項84】

如請求項82之方法，其中該第二活性劑為沃西洛特(voxelotor)。

【請求項85】

如請求項82之方法，其中該第二活性劑為克立唑單抗-tmca (crizanlizumab-tmca)。

【請求項86】

如請求項82之方法，其中該第二活性劑為羥基脲。

【請求項87】

如請求項82之方法，其中該第二活性劑為L-麩醯胺酸。

【請求項88】

如請求項82之方法，其中該第二活性劑為依塔匹伐(etavopivat)。

【請求項89】

如請求項82之方法，其中該第二活性劑為米他匹伐(mitapivat)。

【請求項90】

如請求項82之方法，其中該第二活性劑為奧斯洛特(osivelotor)。

【請求項91】

如請求項82之方法，其中該第二活性劑為因克拉單抗(inclacumab)。

【請求項92】

如請求項82之方法，其中該第二療法為輸血。

【請求項93】

如請求項82之方法，其中該第二療法為幹細胞移植。

【請求項94】

如請求項82之方法，其中該第二療法為骨髓移植。

【請求項95】

如請求項82之方法，其中該第二療法為基因療法。

【請求項96】

如請求項95之方法，其中該基因療法為CRISPR療法。

【請求項97】

如請求項82至96中任一項之方法，其中該血紅素病變為貧血。

【請求項98】

如請求項82至96中任一項之方法，其中該血紅素病變為鐮狀細胞疾病。

【請求項99】

如請求項82至96中任一項之方法，其中該血紅素病變為地中海型貧血。

【請求項100】

如請求項82至96中任一項之方法，其中該血紅素病變為 α -地中海型貧血。

【請求項101】

如請求項82至96中任一項之方法，其中該血紅素病變為 β -地中海型貧血。