202413351

(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 202413351 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：112121366 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 06 月 08 日

(51)Int. Cl.： *C07D413/14 (2006.01)* *C07D401/14 (2006.01)*
C07D471/04 (2006.01) *C07D487/04 (2006.01)*
C07D491/048(2006.01) *C07D417/14 (2006.01)*
A61K47/54 (2017.01) *A61K31/496 (2006.01)*
A61K31/519 (2006.01) *A61K31/4545(2006.01)*
A61K31/506 (2006.01) *A61K31/5025(2006.01)*
A61P35/00 (2006.01) *A61P37/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/06/09 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/097833
2022/10/28 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/128219
2023/05/11 世界智慧財產權組織 PCT/CN2023/093639

(71)申請人：英屬開曼群島商百濟神州有限公司 (開曼群島) BEIGENE, LTD. (KY)
開曼群島

(72)發明人：劉 華慶 LIU, HUAQING (US) ；孫冬青 SUN, DONGQING (CN) ；王 志偉 WANG, ZHIWEI (US)

(74)代理人：葉璟宗；卓俊傑

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：50 項 圖式數：0 共 702 頁

(54)名稱

藉由 IRAK4 抑制劑與 E3 連接酶配體的軛合降解 IRAK4 及使用方法

(57)摘要

本文揭露了藉由使 IRAK4 抑制劑部分與 E3 連接酶配體部分軛合而形成的新型雙功能化合物及其製備方法和用途，該等雙功能化合物的功能係將靶蛋白募集到 E3 泛素連接酶以進行降解。

Disclosed herein are novel bifunctional compounds formed by conjugating IRAK4 inhibitor moieties with E3 ligase ligand moieties, which function to recruit targeted proteins to E3 ubiquitin ligase for degradation, and methods of preparation and uses thereof.

【發明摘要】

【中文發明名稱】藉由IRAK4抑制劑與E3連接酶配體的軛合降解IRAK4及使用方法

【英文發明名稱】DEGRADATION OF IRAK4 BY CONJUGATION OF IRAK4 INHIBITORS WITH E3 LIGASE LIGAND AND METHODS OF USE

【中文】本文揭露了藉由使 IRAK4 抑制劑部分與 E3 連接酶配體部分軛合而形成的新型雙功能化合物及其製備方法和用途，該等雙功能化合物的功能係將靶蛋白募集到 E3 泛素連接酶以進行降解。

【英文】Disclosed herein are novel bifunctional compounds formed by conjugating IRAK4 inhibitor moieties with E3 ligase ligand moieties, which function to recruit targeted proteins to E3 ubiquitin ligase for degradation, and methods of preparation and uses thereof.

【指定代表圖】無。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】藉由IRAK4抑制劑與E3連接酶配體的軛合降解IRAK4及使用方法

【英文發明名稱】DEGRADATION OF IRAK4 BY CONJUGATION OF IRAK4 INHIBITORS WITH E3 LIGASE LIGAND AND METHODS OF USE

【技術領域】

【0001】 本文揭露了藉由使 IRAK4 抑制劑部分與 E3 連接酶配體部分軛合而形成的新型雙功能化合物及其製備方法和用途，該等雙功能化合物的功能係將靶蛋白募集到 E3 泛素連接酶以進行降解。

【先前技術】

【0002】 蛋白水解靶向性嵌合體（PROTAC）由兩種共價連接的蛋白結合分子組成：一種能夠與 E3 泛素連接酶接合，另一種能夠與感興趣的蛋白質（POI）（降解的靶標）結合（Sakamoto KM 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. [美國科學院院報] 2001, 98: 8554-9.；Sakamoto K. M.等人, Methods Enzymol.[酶學方法] 2005; 399:833-847）。將 E3 連接酶募集到特定的不需要的蛋白，不是抑制靶蛋白的酶活性，而是導致泛素化並隨後由蛋白酶體降解靶蛋白。泛素化和蛋白酶體降解的整個過程被稱為泛素-蛋白酶體途徑（UPP）

（Ardley H.等人, Essays Biochem.[生物化學短評] 2005, 41, 15-30；Komander D.等人, Biochem.[生物化學] 2012, 81, 203-229；Grice G. L.等人, Cell Rep.[細胞報告] 2015, 12, 545-553；Swatek K. N.等人, Cell Res.[細胞研究] 2016, 26, 399-422；Lydia M.等人, ACS Infect. Dis.[ACS 傳染病] 2019, 5, 12, 2105-2117）。蛋白酶體係一種蛋白複合物，其將不需要的、錯誤折疊的或異常的蛋白降解成小肽和胺基酸，以維持細胞的健康和生產力。泛素連接酶，也稱為 E3 泛素連接酶，直接催化泛素從 E2 轉移到靶蛋白上以進行降解。儘管人類基因組編碼超過 600 種推定的 E3 連接酶，但只有有限數量的 E3 泛素連接酶被小分子 PROTAC 技術廣泛地應用：小腦蛋白（CRBN）、Von Hippel-Lindau（VHL）、小鼠雙微體 2 同源物（MDM2）和細胞凋亡抑制蛋白（cIAP）（Philipp O.等人, Chem. Biol.[化學與生物學] 2017, 12, 2570-2578）、重組人環指蛋白 114（RNF114）（Spradlin, J. N.等人 Nat. Chem. Biol.[自然化學生物學] 2019, 15, 747-755）以及 DDB1 和 CUL4 相關因子 16（DCAF16）（Zhang, X.等人 Nat. Chem. Biol.[自然化學生物學] 2019, 15, 737-746）。例如，小腦蛋白（CRBN）與受損的 DNA 結合蛋白 1（DDB1）和 Cullin-4A（CUL4A）形成 E3 泛素連接酶複合物，以使許多其他蛋白泛素化，隨後經由蛋白酶體而降解（Yi-An Chen 等人, Scientific Reports [科技報告] 2015, 5, 1-13）。免疫調節藥物（IMiD），包括沙利多邁、來那度胺和泊馬度胺，藉由與 CRL4ACRBN E3 連接酶複合物的小腦蛋白（CRBN）亞基結合並募集新底物蛋白，作為 PPI 的單價促進劑發

揮作用（Matyskiela, M. E.等人, Nat Chem Biol [自然化學生物學] 2018, 14, 981-987）。因此，沙利多邁及其衍生物募集 CRBN 的能力已被廣泛應用於蛋白水解靶向性嵌合體（PROTAC）相關的研究中（Christopher T.等人 ACS Chem. Biol.[美國化學學會化學生物學] 2019, 14, 342-347；Honorine L.等人, ACS Cent. Sci.[美國化學學會核心科學] 2016, 2, 927-934）。PROTAC 在消除傳統抑制劑「無法作用」的蛋白質靶標或作為非酶蛋白的蛋白質靶標方面具有巨大潛力（Chu TT.等人, Cell Chem Biol.[細胞化學生物學] 2016; 23:453-461.Qin C.等人, J Med Chem [藥物化學雜誌] 2018; 61: 6685-6704；Winter GE.等人, Science [科學] 2015; 348: 1376-1381）。近年來，PROTAC 作為促進多種靶蛋白的選擇性降解的有用調節劑已在抗腫瘤研究中報導（Lu J.等人, Chem Biol.[化學與生物學] 2015; 22(6): 755-763；Ottis P.等人, Chem Biol.[化學與生物學] 2017; 12(4):892-898.；Crews C. M.等人, J Med Chem.[藥物化學雜誌] 2018; 61(2):403-404；Neklesa T.K.等人, Pharmacol Ther.[藥理學與療法] 2017, 174:138 - 144.；Cermakova K.等人, Molecules [分子], 2018.23(8).；An S.等人, EBioMedicine [E 生物醫學], 2018.；Lebraud H.等人, Essays Biochem.[生物化學短評] 2017; 61(5): 517-527.；Sun Y.H.等人, Cell Res.[細胞研究] 2018; 28:779-81；Toure M.等人, Angew Chem Int Ed Engl. [應用化學-英文國際版] 2016; 55(6):1966-1973；Yonghui Sun 等人, Leukemia [白血病], 第 33 卷, 第 2105-2110 頁(2019)；Shaodong Liu 等人, Medicinal Chemistry Research

[藥物化學研究], 第 29 卷, 第 802-808 頁(2020))；並且已在專利出版物中揭露或討論，例如 US 20160045607、US 20170008904、US 20180050021、US 20180072711、WO 2002020740、WO 2014108452、WO 2016146985、WO 2016149668、WO 2016197032、WO 2016197114、WO 2017011590、WO 2017030814、WO 2017079267、WO 2017182418、WO 2017197036、WO 2017197046、WO 2017197051、WO 2017197056、WO 2017201449、和 WO 2018071606。

【0003】 介白素 1 受體相關激酶（IRAK1、IRAK2、IRAK3 和 IRAK4）係調節先天免疫和炎症反應的絲胺酸-蘇胺酸激酶。除了執行正常的激酶功能外，IRAK4 還具有蛋白質支架功能並通過 myddosome 蛋白複合物調節下游傳訊。TLR 或 IL-1R 的激活啟動受體二聚化並通過其細胞內結構域募集髓性分化原發響應 88（MyD88）銜接蛋白。MyD88 進一步募集 IRAK4 和 IRAK1/2 形成多蛋白複合物，即 myddosome。MyD88 和 IRAK4 的相互作用首先募集預先形成的 IRAK-1。然後 IRAK4 磷酸化並激活 IRAK-1。完全激活的 IRAK-1 募集 TRAF6-TAK1-TAB-1/2 複合物。激活的 TAK-1 磷酸化下游傳訊級聯反應，包括 IκB 激酶（IKK）-核因子-κB（NF-κB）和 MAPK，例如 c-Jun N 末端激酶（JNK）和 p38，導致促炎細胞介素（包括 IL-1β、IL-6、IL-8、IL-12、TNF）的產生。該等傳訊通路在先天免疫反應和適應性免疫中起著至關重要的作用（Elizabeth L.等人, *Eur.J. Immunol.* [歐洲免疫學雜誌] 2008,

38, 3, 870-876.)。

【0004】 IRAK4 的促炎作用已通過對 IRAK4 激酶死亡敲入小鼠的研究得到證實（W. Michael S.等人, A*CS Med. Chem. Lett.*[美國化學會藥物化學通訊] 2015, 6, 942-947）。擁有這種基因型的小鼠在幾種齧齒動物關節炎模型中對關節炎症有抵抗力（Koziczak-Holbro 等人, 2009, *Arthritis & rheumatism* [關節炎和風濕症]）。IRAK4 缺陷可改善多種 RA 動物模型中的疾病活動度。此外，還確定了一小部分 IRAK4 缺陷人群。觀察到來自巨噬細胞的促炎細胞介素表現減少，纖維母細胞樣滑膜細胞炎症和遷移減少。來自該等患者的細胞對 ILR/TLR 受體刺激的反應受損。在該等成年患者中沒有觀察到嚴重的病毒、真菌或寄生蟲感染（Gosu, V.等人, *Sci Rep* [科學報告] *4*, 2014, 5748；Shichijo K.等人, *Pediatrics International* [國際兒科學], 2015）。齧齒動物和人類的該等數據表明 IRAK4 抑制劑可以調節關鍵炎性細胞介素的產生和細胞介素誘導的病理。

【0005】 然而，有報導稱，儘管在 IL-1β 刺激的人真皮纖維母細胞中 IRAK4 磷酸化水平降低，但 IRAK4 的藥理學抑制並未導致 IL-6 和 TNF-α 抑制，這表明在某些細胞類型中激酶活性可能不是唯一因素（O'Neill, L. A. *Immunol. Rev.*[免疫評論] 2008, 226, 10-8；Nunes J.等人 *ACS Med. Chem. Lett.*[ACS 醫藥化學通訊] 2019, 10, 1081）。因此，除了抑制激酶活性外，去除 IRAK4 支架功能可能會提供更好的治療效果。在這方面，靶向 IRAK4 的 PROTAC 可

作為靶向 IRAK4 激酶活性和支架功能的潛在策略。IRAK4 PROTAC 最終可能會帶來治療自體免疫性疾病、炎症性疾病和腫瘤疾病的新治療機會。以下專利揭露或討論了 IRAK4 PROTAC：WO 2019133531、US 20190192668、WO 2019099926、WO 2020113233、WO 2020264499、WO 2021158634、WO 2020264490、WO 2021119159、WO 2021168197 和 WO 2021127278。

【0006】 最近發表了一些靶向 IRAK4 的 PROTAC（Nunes J. 等人 *ACS Med. Chem. Lett.*[ACS 醫藥化學通訊] 2019, 10, 1081；Zhang 等人, *Cell Chem. Bio.*[細胞化學生物學] 2020, 27, 1.；Robert B. K.等人 *ACS Med. Chem. Lett.*[ACS 醫藥化學通訊] 2019, 10, 1251）。該等分子中的大多數均為基於已發表的 IRAK4 抑制劑作為彈頭。然而，很少有數據表明 IRAK4 PROTAC 比 IRAK4 激酶抑制劑對細胞介素產生（如 IL-6 和 TNF-α）的抑制作用更強。在以下發明中，精心設計的 IRAK4 PROTAC 已證明在多種細胞系中比小分子抑制劑更能減少促炎細胞介素。

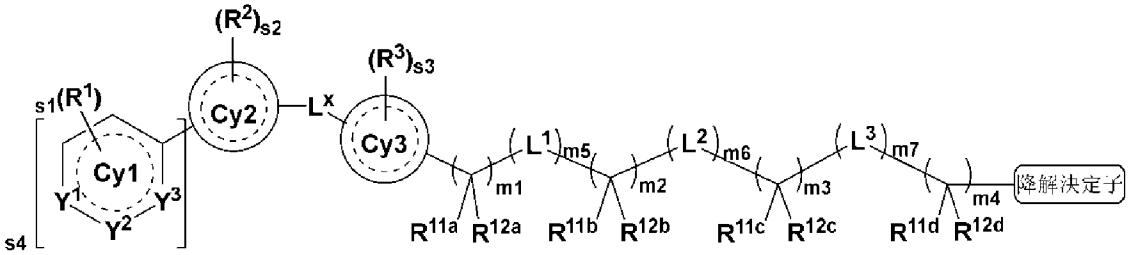
【0007】 本申請提供了用於治療自體免疫性疾病、炎症性疾病和腫瘤疾病的新型雙功能化合物和組成物。

【發明內容】

【0008】 在一個實施方式中，本文揭露了可以選擇性降解 IRAK4 的具有式 (I) 之雙功能化合物。本文所述之化合物或其鹽可用於治療可受 IRAK4 調節影響的疾病。本發明提供了本文所述

之化合物或其藥學上可接受的鹽在製造用於治療可受 IRAK4 調節影響的疾病的藥物中之用途。本發明進一步提供了本文所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於治療可受 IRAK4 調節影響的疾病。本申請進一步提供了治療增殖性障礙之方法，該方法包括向有需要的受試者投與治療有效量的本文所述之化合物或其藥學上可接受的鹽。該實施方式包含以下方面：

【0009】 **方面 1.** 一種具有式 (X) 之化合物



(X)

或其 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽，或其立體異構物，或其氘化類似物，或其前驅藥，

其中：

L^x 係 ^{*Lx}-CONH-^{**Lx} 或 ^{*Lx}-NHCO-^{**Lx}，其中 ^{*Lx} 係指附接到 Cy2 部分的位置，並且 ^{**Lx} 係指附接到 Cy3 部分的位置；

Cy1 係 6 員部分或完全不飽和環；所述環被至少一個取代基 R^1 取代；

Y^1、Y^2 和 Y^3 各自獨立地是 C 或 N；

s1 係 0、1、2、3、4 或 5；

Cy2 係 5、6、7、8、9 或 10 員部分或完全不飽和環（芳族環）；

所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的雜原子；所述環被至少一個取代基 R^2 取代；

s2 係 0、1 或 2；

s4 係 0 或 1；

Cy3 係 5、6、7、8、9 或 10 員芳族環；所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的雜原子；所述環被至少一個取代基 R^3 取代；

s3 係 0、1、2、3、4 或 5；

R^1、R^2 和 R^3 各自獨立地是氫、鹵素、-C_1-C_8 烷基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、5 至 12 員雜芳基、側氧基（=O）、-CN、-OR^{1a}、-$C(O)R^{1a}$、-CO_2R^{1a}、-$C(O)NR^{1a}R^{1b}$、-$NR^{1a}R^{1b}$、-$NR^{1a}COR^{1b}$ 或-$NR^{1a}CO_2R^{1b}$；-C_1-C_8 烷基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個取代基 R^{1c} 取代；或

當相鄰時，兩個 R^1、兩個 R^2 或兩個 R^3 與它們所附接的原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基 R^{1c} 取代；

R^{1a} 和 R^{1b} 各自獨立地選自氫、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 鹵代烷基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_1-C_8 烷氧基-C_1-C_8 烷基-、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 鹵代烷基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_1-C_8 烷氧基-C_1-C_8 烷基-、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12

員雜芳基中的每一個視需要被至少一個選自以下的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、側氧基（=O）、-C_1-C_8烷基、-C_1-C_8烷基-OH、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基；

R^{1c}，在每次出現時獨立地是鹵素、-OH、-CN、側氧基（=O）、-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基；

R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}和R^{12d}各自獨立地是不存在、側氧基、氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-C_{3-8}環烷基；所述-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-C_{3-8}環烷基中的每一個視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN的取代基取代；或

R^{11a}和R^{12a}與它們所附接的碳原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN的取代基取代；和/或

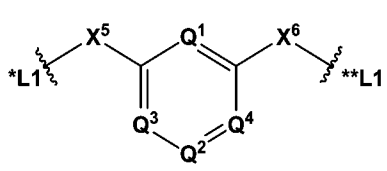
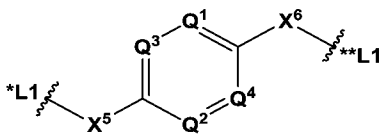
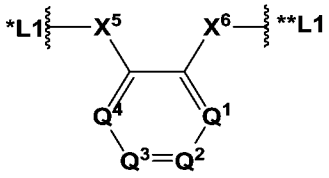
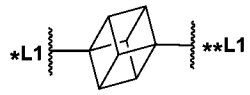
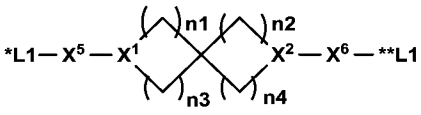
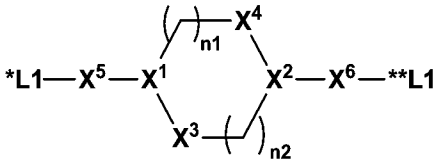
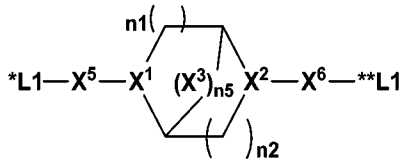
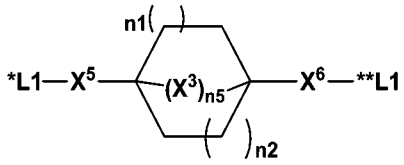
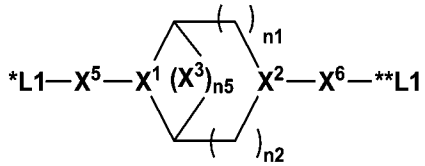
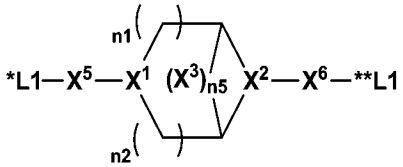
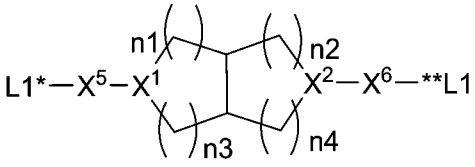
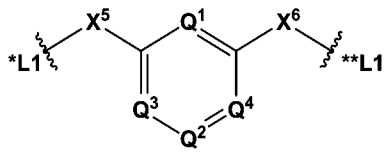
R^{11b}和R^{12b}與它們所附接的碳原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN的取代基取代；和/或

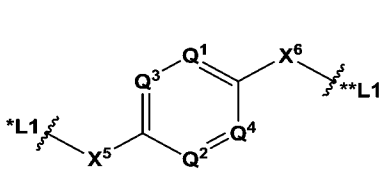
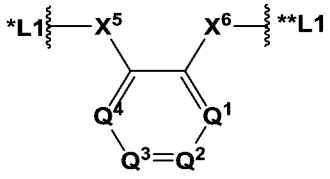
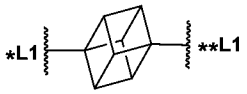
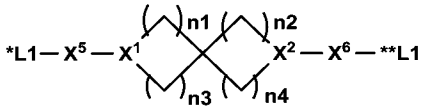
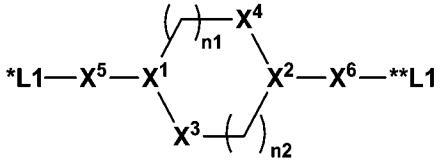
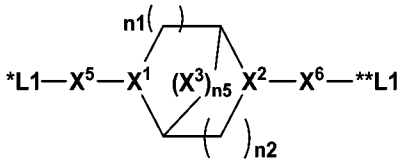
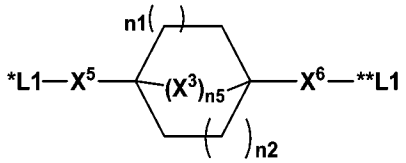
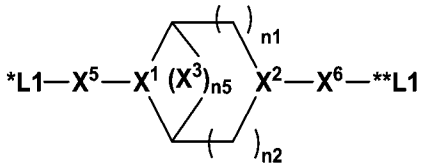
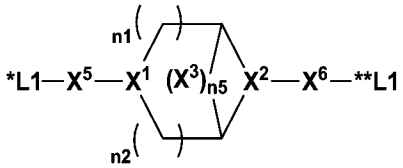
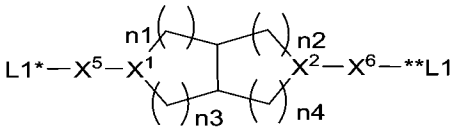
R^{11c}和R^{12c}與它們所附接的碳原子一起形成3至12員環，所

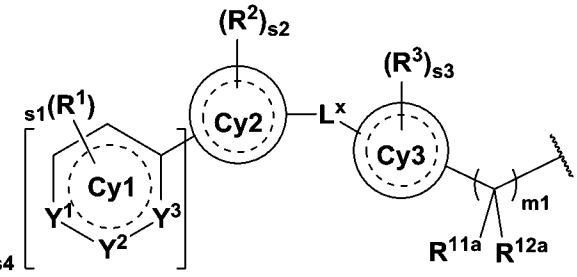
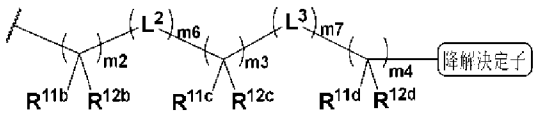
述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN 的取代基取代；和/或

R^{11d}和R^{12d}與它們所附接的碳原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN 的取代基取代；

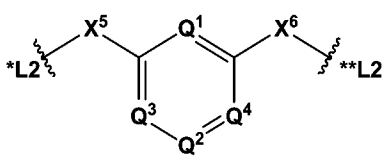
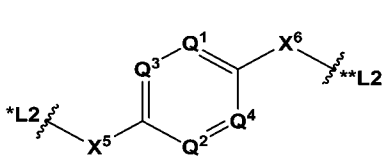
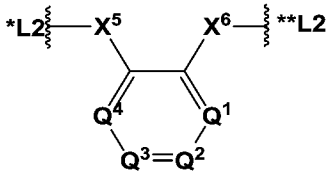
每次出現，L^1獨立地選自-O-、-NR^a-、-C(O)NR^a-、-C(O)O-、

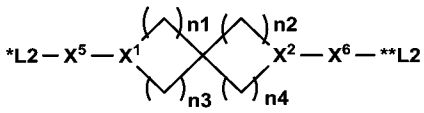
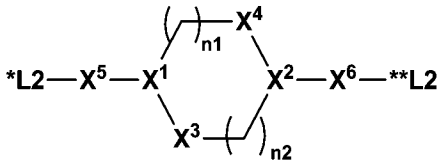
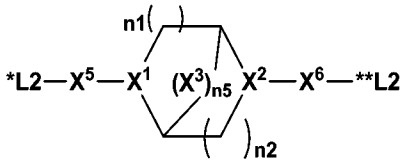
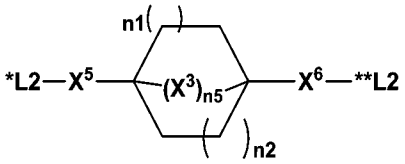
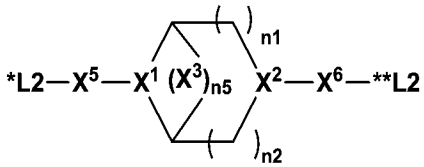
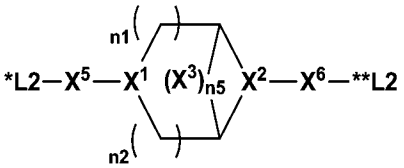
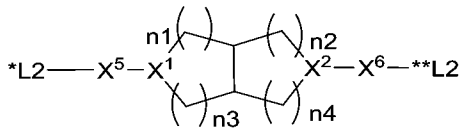
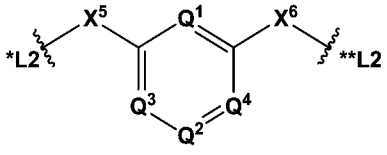
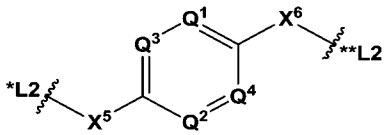
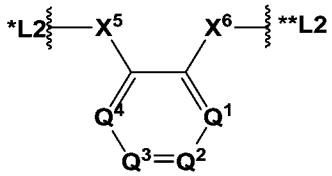
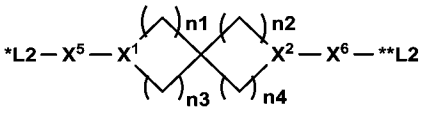
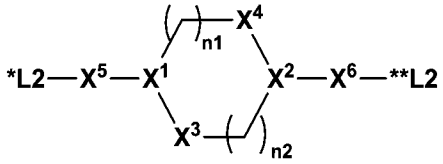
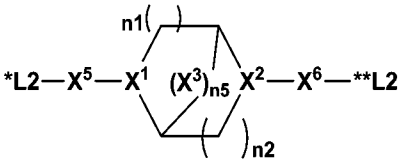
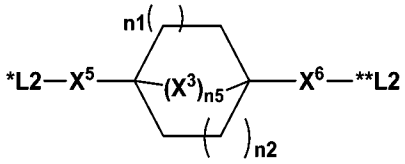
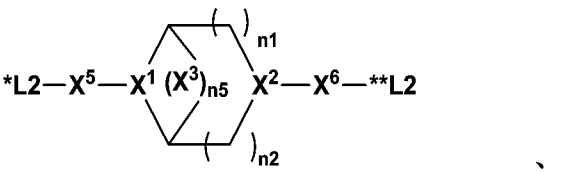
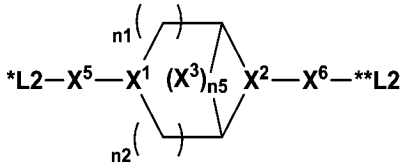
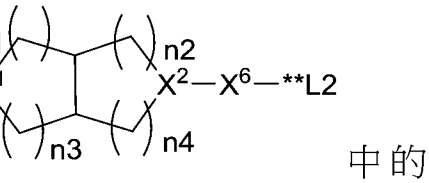
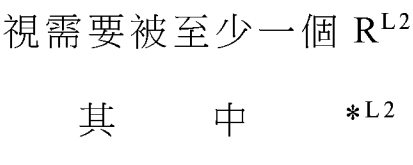
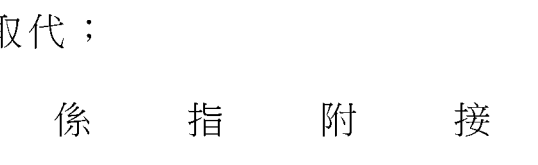

、

、

、

、

、

、

、

、

、

和

；其中所述

、


、

、

、

、

、

、

、

、

和

中的每一個視需要被至少一個 R^{L1c} 取代；

其中 $*^{L1}$ 係指附接到該 
部分的位置，並且 $**^{L1}$ 係指附接到該 
部分的位置；

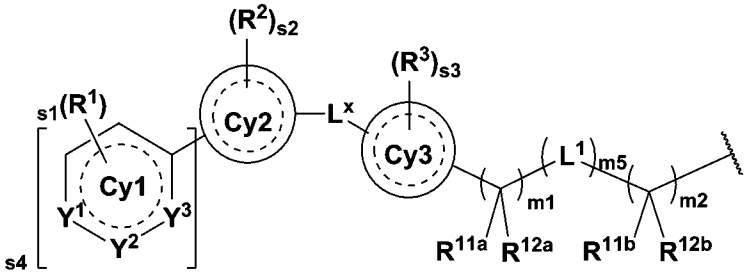
每次出現，L^2 獨立地選自-O-、$-NR^a-$、$-CONR^a-$、-C(O)O-、


、

、

、

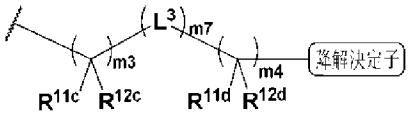

、

、

、

、

、

和

；其中所述

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

和

中的每一個

視需要被至少一個 R^{L2c} 取代；

其中 $*^{L2}$ 係指附接到該

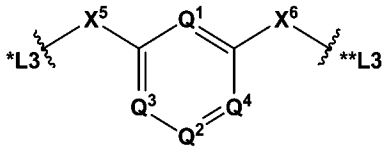
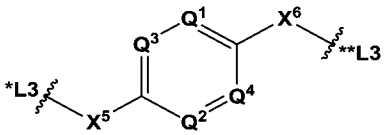
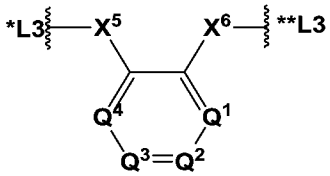


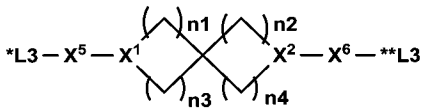
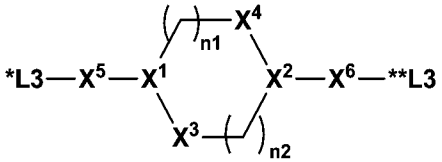
部分的位置，並且**L2係

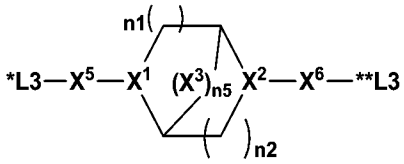
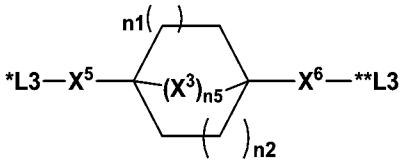


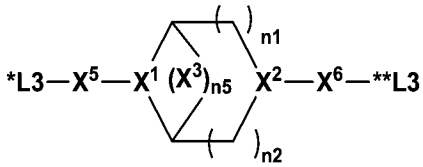
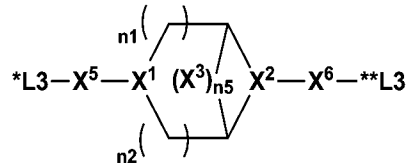
指附接到該 部分的位置；

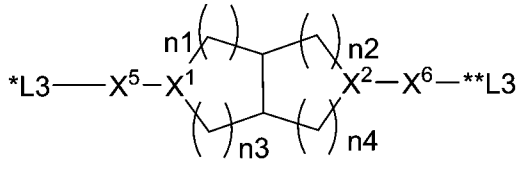
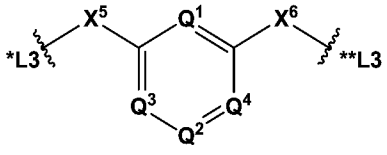
每次出現，L^3獨立地選自-O-、-NR[a]-、-CONR[a]-、-C(O)O-、

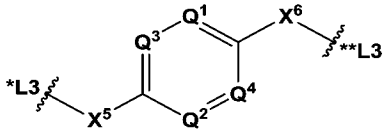
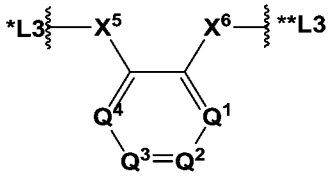
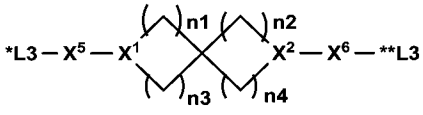

、

、

、

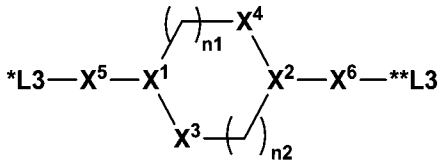
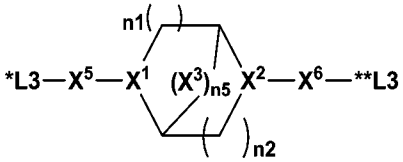
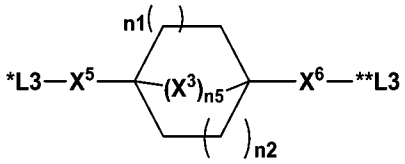
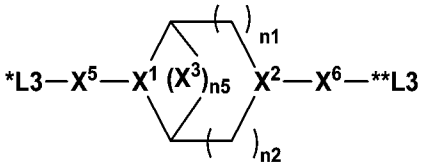
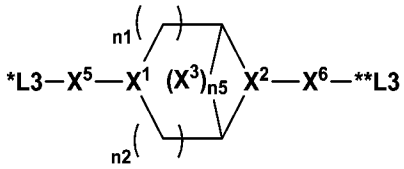
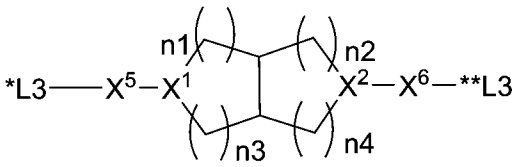

、

、


、

、

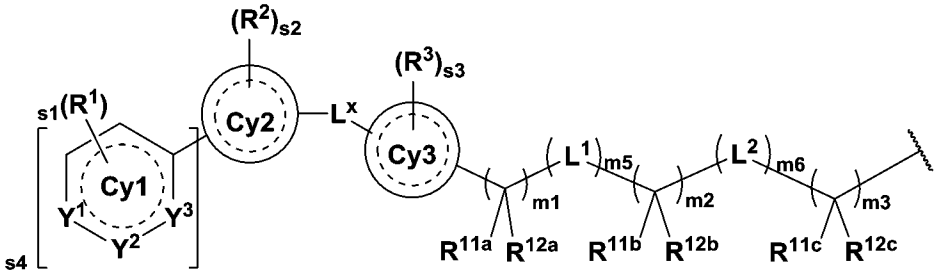

、

和


；其中所述

、

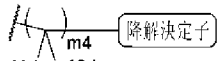

、

、

、


、

、

、

、

和

中的每一個視需要被至少一個 R^{L3c} 取代；

其中 $*^{L3}$ 係指附接到該



部分的位置，並且 $**^{L3}$ 係指附接到該



部分的位置；

所述 R^{L1c}、R^{L2c} 和 R^{L3c} 中的每一個獨立地是不存在、側氧基（=O）、鹵素、羥基、-CN、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；所述-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基和 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個 R^{Lca} 取代，

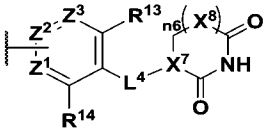
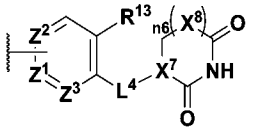
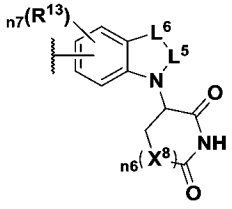
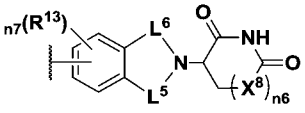
R^{Lca} 獨立地是不存在、側氧基（=O）、鹵素、羥基、-CN、-C_1-

C_8烷基、-C_1-C_8烷氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基；或

兩個R^{L1c}與它們所附接的原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8烷基取代；

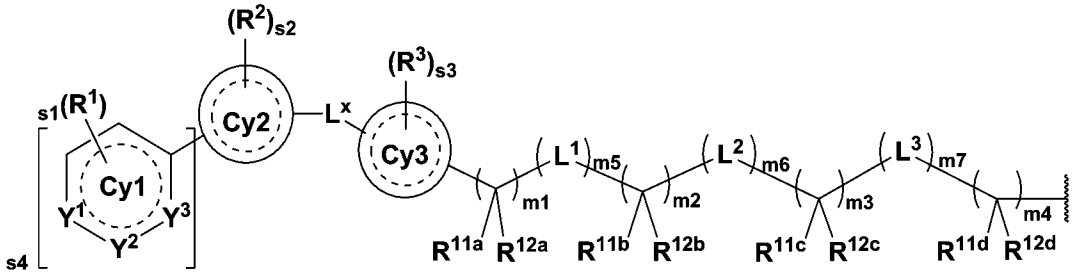
兩個R^{L2c}與它們所附接的原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8烷基取代；

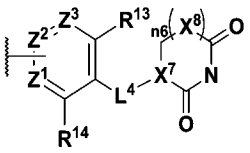
兩個R^{L3c}與它們所附接的原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8烷基取代；

降解決定子選自  、  、  和  ；

Z^1、Z^2和Z^3各自獨立地是N或CR^z，條件係Z^1、Z^2和Z^3不同時是N；

R^z，在每次出現時，獨立地選自不存在、氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-$NR^{Za}R^{Zb}$、-OR^{Za}、-SR^{Za}、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基或CN；-C_{1-8}烷基、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基中的每一個視需要被至少一個R^{Zc}取代；



部分經由 Z^1、Z^2 或 Z^3 中的任一個連接至  部分，其中用於連接之 Z^1、Z^2 或 Z^3 係 CR^z，且 R^z 不存在；

R^{Za} 和 R^{Zb} 各自獨立地選自不存在、氫、-C_1-C_8 烷基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、或 5 至 12 員雜芳基，所述-C_{1-8} 烷基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個 R^{Zd} 取代基取代；

R^{Zc} 和 R^{Zd} 各自獨立地是鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基、-C_{1-8} 烷氧基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、或 5 至 12 員雜芳基；

R^{13} 和 R^{14} 各自獨立地選自不存在、氫、鹵素、-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_{1-8} 烷氧基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基、5 至 12 員雜芳基、-CN、-SO_2R^{13a}、-$SO_2NR^{13a}R^{13b}$、-COR^{13a}、-CO_2R^{13a}、-$CONR^{13a}R^{13b}$、-$NR^{13a}R^{13b}$、-$NR^{13a}COR^{13b}$、-$NR^{13a}CO_2R^{13b}$、或-$NR^{13a}SO_2R^{13b}$；-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_{1-8} 烷氧基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被鹵素、-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、5 至 12 員

雜芳基、側氧基、-CN、-OR^{13c}、-SO_2R^{13c}、-$SO_2NR^{13c}R^{13d}$、-COR^{13c}、-CO_2R^{13c}、-$CONR^{13c}R^{13d}$、-$NR^{13c}R^{13d}$、-$NR^{13c}COR^{13d}$、-$NR^{13c}CO_2R^{13d}$、或-$NR^{13c}SO_2R^{13d}$取代；

在每次出現時，R^{13a}、R^{13b}、R^{13c}和R^{13d}各自獨立地是不存在、氫、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、C_6-C_{12}芳基、或5至12員雜芳基；

L^4、L^5和L^6各自獨立地選自不存在、單鍵、-O-、-NR^a-、-$(CR^aR^b)_{n8}$-、-$O(CR^aR^b)_{n8}$-、-$NR^a(CR^aR^b)_{n8}$-或-C(O)-；

在每次出現時，X^1、X^2和X^7各自獨立地選自-CR^a或N；

在每次出現時，X^3、X^4和X^8各自獨立地選自-NR^a-、-O-、-S-和-CR^aR^b-；

在每次出現時，X^5和X^6各自獨立地選自不存在、單鍵、-C(O)-、-NR^a-和-O-；

Q^1、Q^2、Q^3和Q^4各自獨立地選自CR^a或N；

在每次出現時，R^a和R^b各自獨立地選自氫、羥基、鹵素、CN、-C_1-C_8烷基、-C_1-C_8烷氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基，所述-C_1-C_8烷基、-C_1-C_8烷氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基中的每一個視需要被至少一個羥基、鹵素、-C_1-C_8烷基、-C_1-C_8烷氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基取代基取代；或

R^a 和 R^b 與它們所附接的碳原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基取代；

m1、m2、m3 和 m4 各自獨立地是 0、1 或 2；

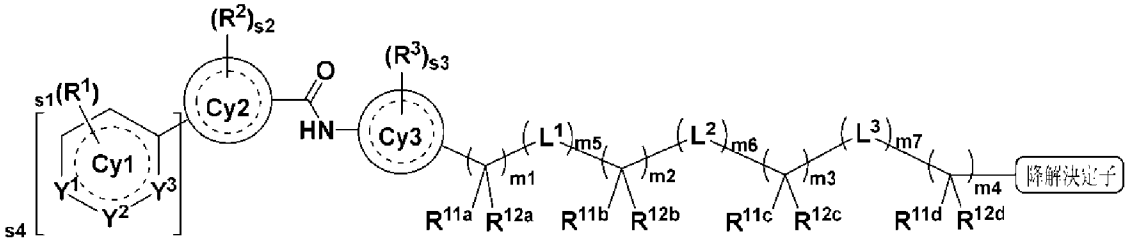
m5 和 m7 各自獨立地是 0 或 1；

m6 係 0、1 或 2；當 m6 係 2 時，兩個 L2 係相同的或不同的；

n1、n2、n3、n4 和 n5 各自獨立地是 0、1、2 或 3；

n6、n7 和 n8 各自獨立地是 0、1、2、3 或 4。

【0010】 **方面 2.** 一種具有式 (I) 之化合物



(I)

或其 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽，或其立體異構物，或其氘化類似物，或其前驅藥，

其中：

Cy1 係 6 員部分或完全不飽和環；所述環被至少一個取代基 R^1 取代；

Y^1、Y^2 和 Y^3 各自獨立地是 C 或 N；

s1 係 0、1、2、3、4 或 5；

Cy2 係 5、6、7、8、9 或 10 員部分或完全不飽和環（芳族環）；所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的雜原子；所述環被至少一個取代基 R^2 取代；

s2 係 0、1 或 2；

s4 係 0 或 1；

Cy3 係 5、6、7、8、9 或 10 員芳族環；所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的雜原子；所述環被至少一個取代基 R^3 取代；

s3 係 0、1、2、3、4 或 5；

R^1、R^2 和 R^3 各自獨立地是氫、鹵素、-C_1-C_8 烷基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、5 至 12 員雜芳基、側氧基（=O）、-CN、-OR^{1a}、-$C(O)R^{1a}$、-CO_2R^{1a}、-$C(O)NR^{1a}R^{1b}$、-$NR^{1a}R^{1b}$、-$NR^{1a}COR^{1b}$ 或-$NR^{1a}CO_2R^{1b}$；-C_1-C_8 烷基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個取代基 R^{1c} 取代；或

當相鄰時，兩個 R^1、兩個 R^2 或兩個 R^3 與它們所附接的原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基 R^{1c} 取代；

R^{1a} 和 R^{1b} 各自獨立地選自氫、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 鹵代烷基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_1-C_8 烷氧基-C_1-C_8 烷基-、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 鹵代烷基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_1-C_8 烷氧基-C_1-

C_8烷基-、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基中的每一個視需要被至少一個選自以下的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、側氧基（=O）、-C_1-C_8烷基、-C_1-C_8烷基-OH、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基；

R^{1c}，在每次出現時獨立地是鹵素、-OH、-CN、側氧基（=O）、-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基；

R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}和R^{12d}各自獨立地是不存在、側氧基、氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-C_{3-8}環烷基；所述-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-C_{3-8}環烷基中的每一個視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN的取代基取代；或

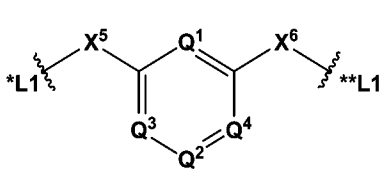
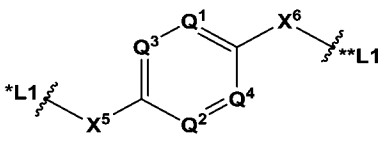
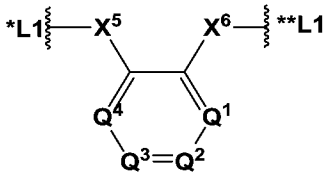
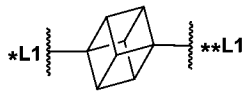
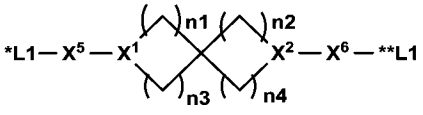
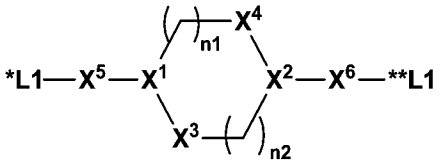
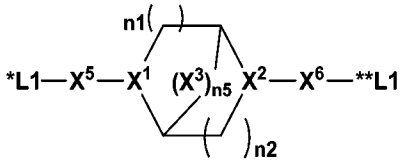
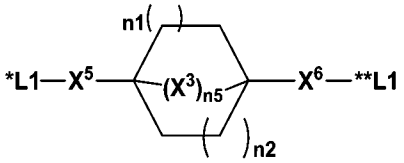
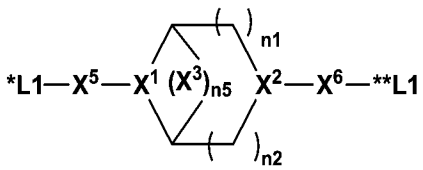
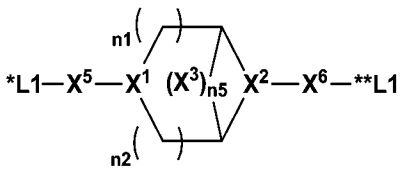
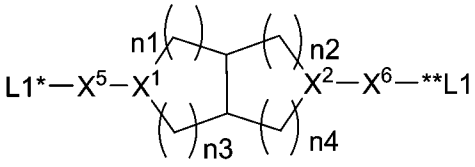
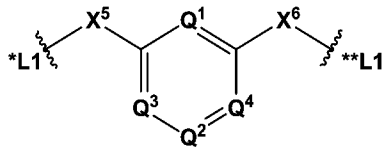
R^{11a}和R^{12a}與它們所附接的碳原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN的取代基取代；和/或

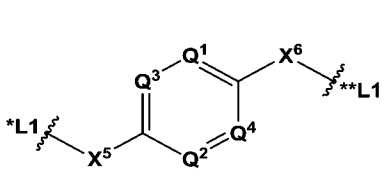
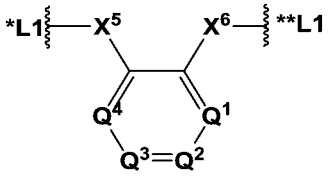
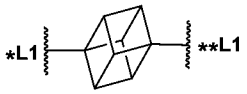
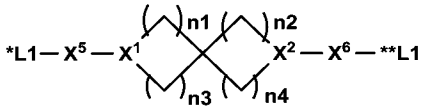
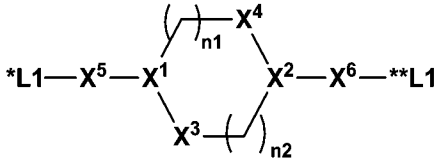
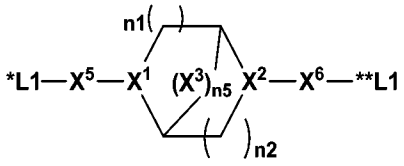
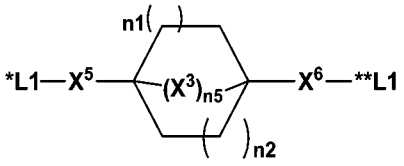
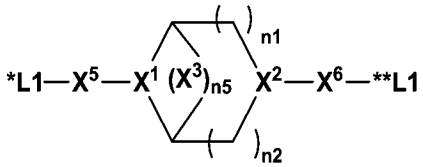
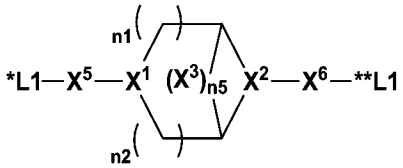
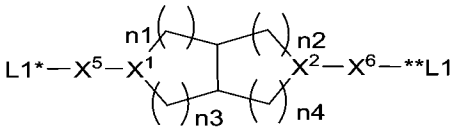
R^{11b}和R^{12b}與它們所附接的碳原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN的取代基取代；和/或

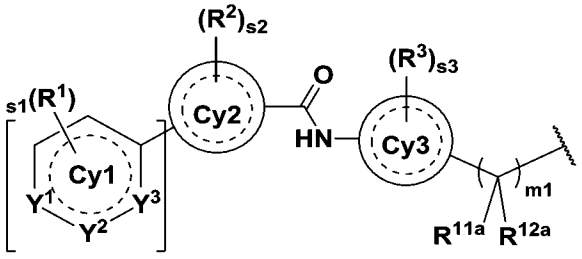
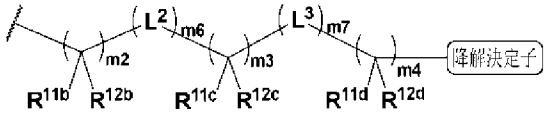
R^{11c}和R^{12c}與它們所附接的碳原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN 的取代基取代；和/或

R^{11d}和R^{12d}與它們所附接的碳原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN 的取代基取代；

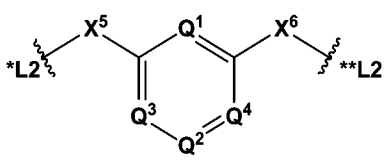
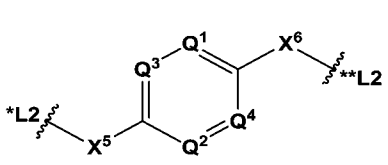
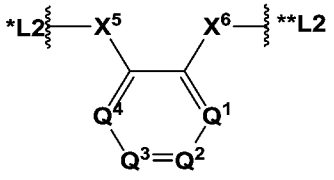
每次出現，L^1獨立地選自-O-、-NR^a-、-C(O)NR^a-、-C(O)O-、

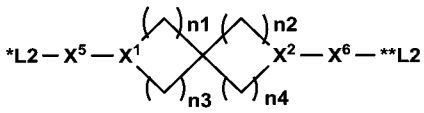
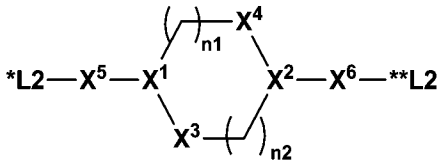
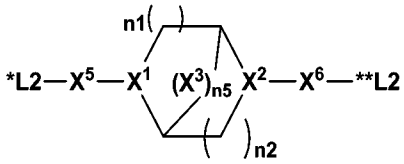
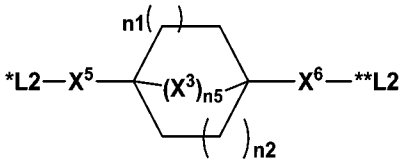
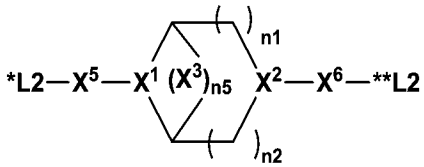
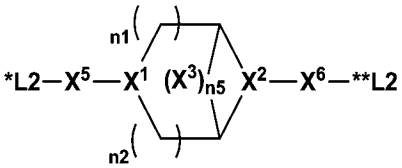
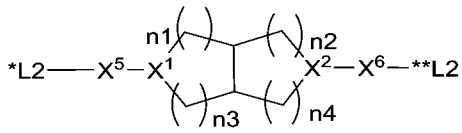
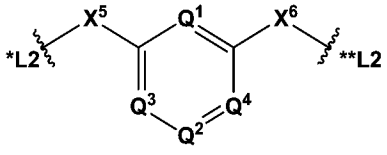
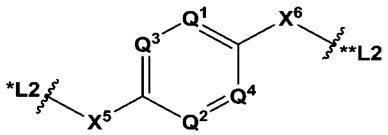
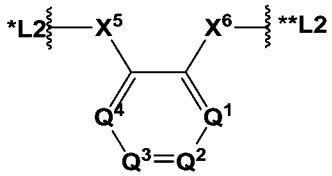
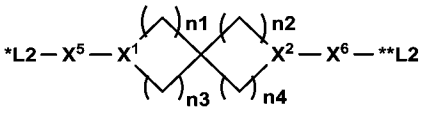
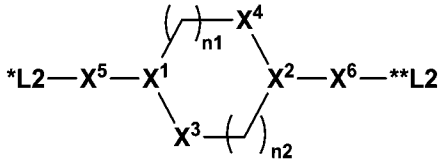
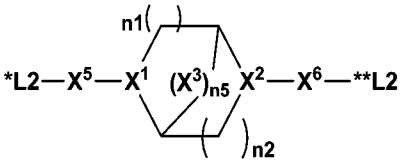
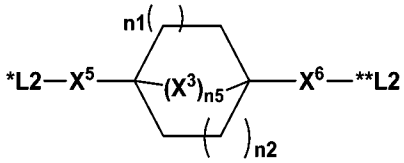
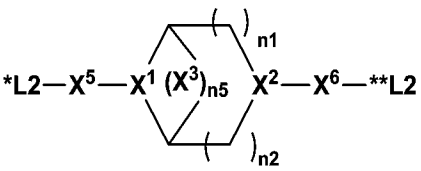
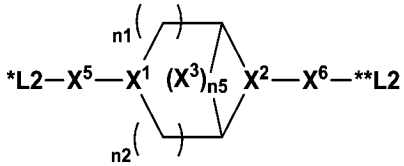
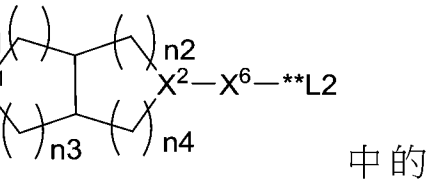
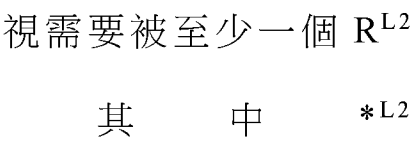

、

、

、

、

、

、

、

、

、

和

；其中所述

、


、

、

、

、

、

、

、

、

和

中的每一個視需要被至少一個 R^{L1c} 取代；

其中 $*^{L1}$ 係指附接到該

部分的位置，並且 $**^{L1}$ 係指附接到該

部分的位置；

每次出現，L^2 獨立地選自-O-、$-NR^a-$、$-CONR^a-$、-C(O)O-、

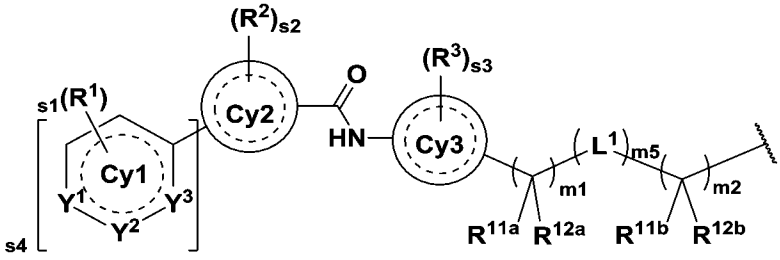

、

、

、


、

、

、

、

、

和

；其中所述

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

和

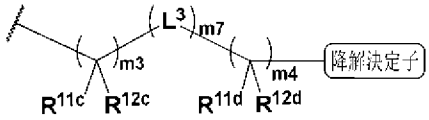
中的每一個

視需要被至少一個 R^{L2c} 取代；

其中 $*^{L2}$ 係指附接到該

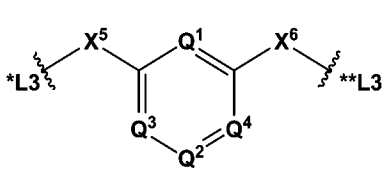
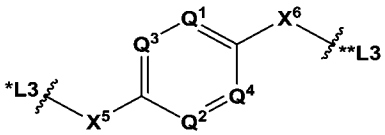
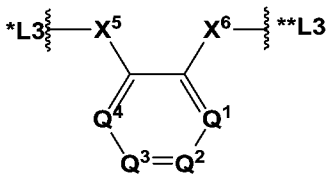
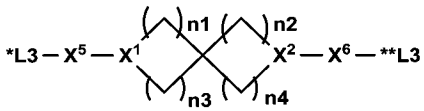
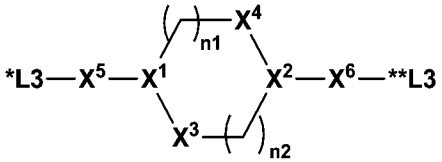
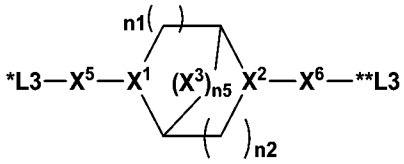
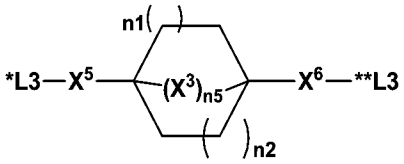
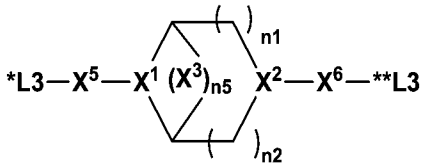
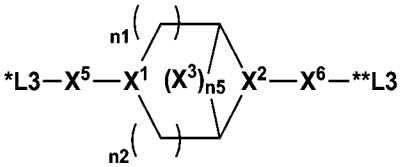
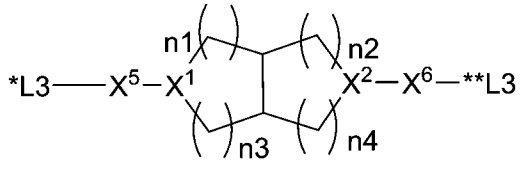
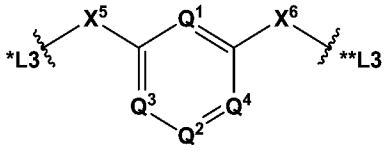
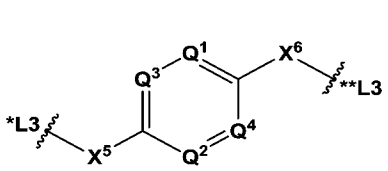
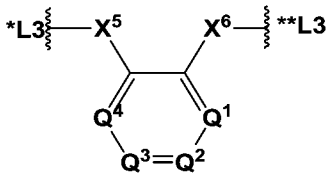
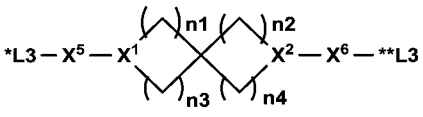


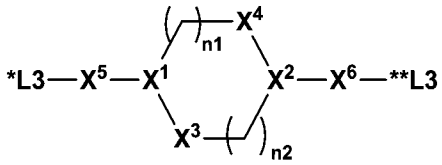
部分的位置，並且**L2

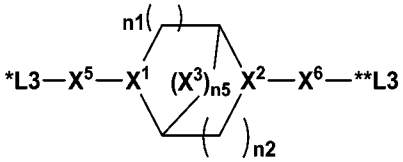


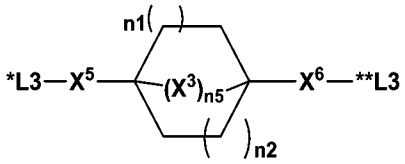
係指附接到該 部分的位置；

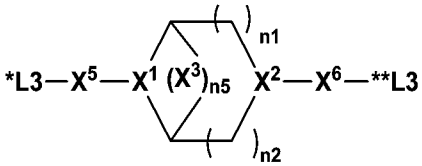
每次出現，L^3 獨立地選自-O-、-NR[a]-、-CONR[a]-、-C(O)O-、

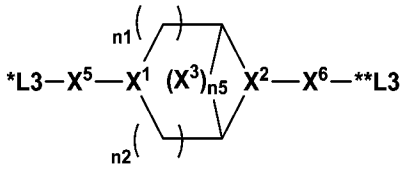

、

、

、

、

、

、

、

、

、

和

；其中所述

、

、

、

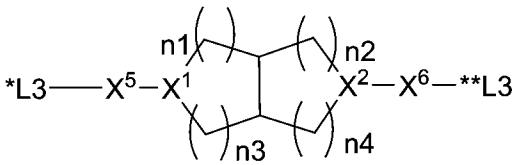


、


、


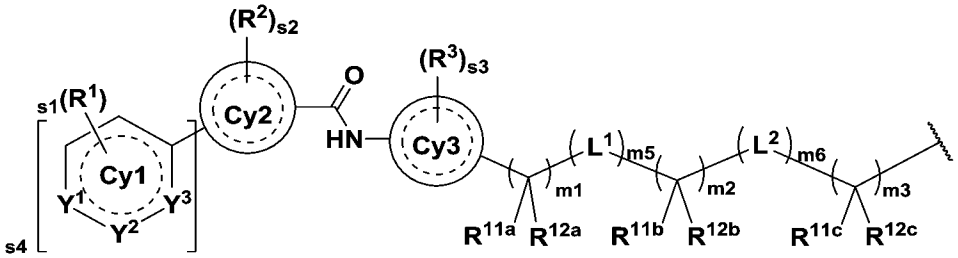
、


、


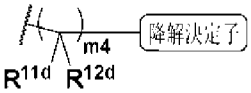
和


中的每一個視需要被至少一個 R^{L3c} 取代；

其中 $*^{L3}$ 係指附接到該



部分的位置，

並且 $**^{L3}$ 係指附接到該 

部分的位置；

所述 R^{L1c}、R^{L2c} 和 R^{L3c} 中的每一個獨立地是不存在、側氧基（=O）、鹵素、羥基、-CN、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；所述-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基和 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個 R^{Lca} 取代，

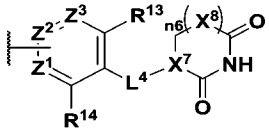
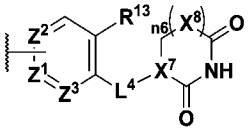
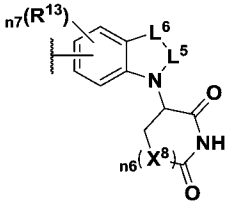
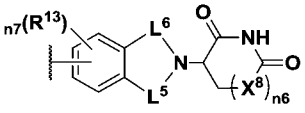
R^{Lca} 獨立地是不存在、側氧基（=O）、鹵素、羥基、-CN、-C_1-

C_8烷基、-C_1-C_8烷氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基；或

兩個 R^{L1c} 與它們所附接的原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8烷基取代；

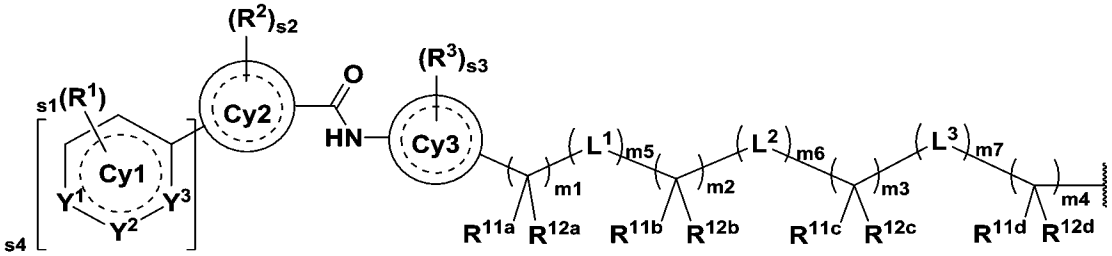
兩個 R^{L2c} 與它們所附接的原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8烷基取代；

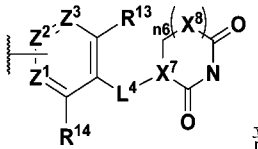
兩個 R^{L3c} 與它們所附接的原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8烷基取代；

降解決定了選自  、  、  和  ；

Z^1、Z^2和Z^3各自獨立地是N或CR^z，條件係Z^1、Z^2和Z^3不同時是N；

R^z，在每次出現時，獨立地選自不存在、氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-$NR^{Za}R^{Zb}$、-OR^{Za}、-SR^{Za}、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基或CN；-C_{1-8}烷基、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基中的每一個視需要被至少一個 R^{Zc} 取代；





部分經由 Z^1、Z^2 或 Z^3 中的任一個連接至 部分，其中用於連接之 Z^1、Z^2 或 Z^3 係 CR^z，且 R^z 不存在；

R^{Za} 和 R^{Zb} 各自獨立地選自不存在、氫、-C_1-C_8 烷基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、或 5 至 12 員雜芳基，所述-C_{1-8} 烷基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個 R^{Zd} 取代基取代；

R^{Zc} 和 R^{Zd} 各自獨立地是鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基、-C_{1-8} 烷氧基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、或 5 至 12 員雜芳基；

R^{13} 和 R^{14} 各自獨立地選自不存在、氫、鹵素、-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_{1-8} 烷氧基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基、5 至 12 員雜芳基、-CN、-SO_2R^{13a}、-$SO_2NR^{13a}R^{13b}$、-COR^{13a}、-CO_2R^{13a}、-$CONR^{13a}R^{13b}$、-$NR^{13a}R^{13b}$、-$NR^{13a}COR^{13b}$、-$NR^{13a}CO_2R^{13b}$、或-$NR^{13a}SO_2R^{13b}$；-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_{1-8} 烷氧基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被鹵素、-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、5 至 12 員

雜芳基、側氧基、-CN、-OR^{13c}、-SO_2R^{13c}、-$SO_2NR^{13c}R^{13d}$、-COR^{13c}、-CO_2R^{13c}、-$CONR^{13c}R^{13d}$、-$NR^{13c}R^{13d}$、-$NR^{13c}COR^{13d}$、-$NR^{13c}CO_2R^{13d}$、或-$NR^{13c}SO_2R^{13d}$取代；

在每次出現時，R^{13a}、R^{13b}、R^{13c}和R^{13d}各自獨立地是不存在、氫、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、C_6-C_{12}芳基、或5至12員雜芳基；

L^4、L^5和L^6各自獨立地選自不存在、單鍵、-O-、-NR^a-、-$(CR^aR^b)_{n8}$-、-$O(CR^aR^b)_{n8}$-、-$NR^a(CR^aR^b)_{n8}$-或-C(O)-；

在每次出現時，X^1、X^2和X^7各自獨立地選自-CR^a或N；

在每次出現時，X^3、X^4和X^8各自獨立地選自-NR^a-、-O-、-S-和-CR^aR^b-；

在每次出現時，X^5和X^6各自獨立地選自不存在、單鍵、-C(O)-、-NR^a-和-O-；

Q^1、Q^2、Q^3和Q^4各自獨立地選自CR^a或N；

在每次出現時，R^a和R^b各自獨立地選自氫、羥基、鹵素、CN、-C_1-C_8烷基、-C_1-C_8烷氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基，所述-C_1-C_8烷基、-C_1-C_8烷氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基中的每一個視需要被至少一個羥基、鹵素、-C_1-C_8烷基、-C_1-C_8烷氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基取代基取代；或

R^a 和 R^b 與它們所附接的碳原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基取代；

m1、m2、m3 和 m4 各自獨立地是 0、1 或 2；

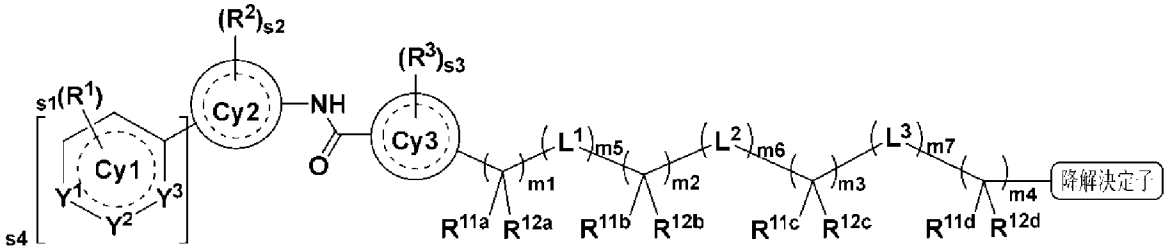
m5 和 m7 各自獨立地是 0 或 1；

m6 係 0、1 或 2；當 m6 係 2 時，兩個 L2 係相同的或不同的；

n1、n2、n3、n4 和 n5 各自獨立地是 0、1、2 或 3；

n6、n7 和 n8 各自獨立地是 0、1、2、3 或 4。

【0011】 方面 3. 一種具有式 (I') 之化合物



(I')

或其 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽，或其立體異構物，或其氘化類似物，或其前驅藥，

其中：

Cy1 係 6 員部分或完全不飽和環；所述環被至少一個取代基 R^1 取代；

Y^1、Y^2 和 Y^3 各自獨立地是 C 或 N；

s1 係 0、1、2、3、4 或 5；

Cy2 係 5、6、7、8、9 或 10 員部分或完全不飽和環（芳族環）；所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的雜原子；所述環被至少一個取代基 R^2 取代；

s2 係 0、1 或 2；

s4 係 0 或 1；

Cy3 係 5、6、7、8、9 或 10 員芳族環；所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的雜原子；所述環被至少一個取代基 R^3 取代；

s3 係 0、1、2、3、4 或 5；

R^1、R^2 和 R^3 各自獨立地是氫、鹵素、-C_1-C_8 烷基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、5 至 12 員雜芳基、側氧基（=O）、-CN、-OR^{1a}、-$C(O)R^{1a}$、-CO_2R^{1a}、-$C(O)NR^{1a}R^{1b}$、-$NR^{1a}R^{1b}$、-$NR^{1a}COR^{1b}$ 或-$NR^{1a}CO_2R^{1b}$；-C_1-C_8 烷基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個取代基 R^{1c} 取代；或

當相鄰時，兩個 R^1、兩個 R^2 或兩個 R^3 與它們所附接的原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基 R^{1c} 取代；

R^{1a} 和 R^{1b} 各自獨立地選自氫、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 鹵代烷基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_1-C_8 烷氧基-C_1-C_8 烷基-、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；-C_1-C_8 烷

基、-C_1-C_8鹵代烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、C_1-C_8烷氧基-C_1-C_8烷基-、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基中的每一個視需要被至少一個選自以下的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、側氧基（=O）、-C_1-C_8烷基、-C_1-C_8烷基-OH、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基；

R^{1c}，在每次出現時獨立地是鹵素、-OH、-CN、側氧基（=O）、-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基；

R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}和R^{12d}各自獨立地是不存在、側氧基、氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-C_{3-8}環烷基；所述-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-C_{3-8}環烷基中的每一個視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN的取代基取代；或

R^{11a}和R^{12a}與它們所附接的碳原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN的取代基取代；和/或

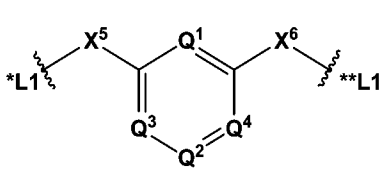
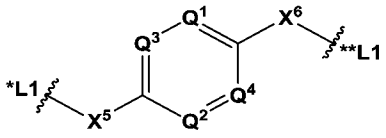
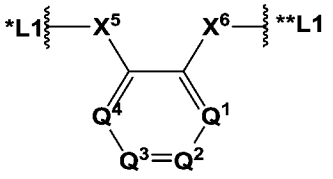
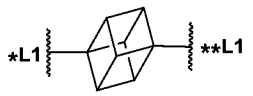
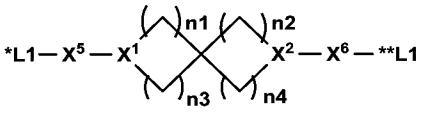
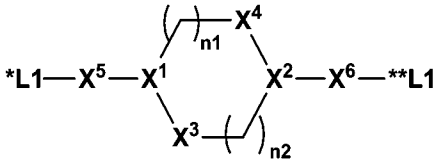
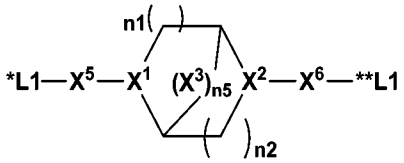
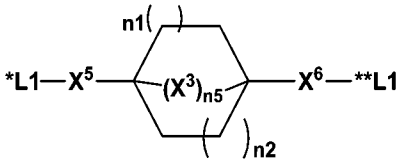
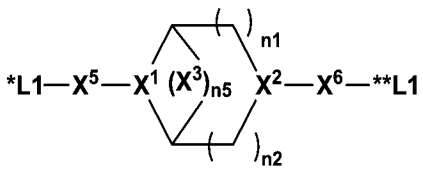
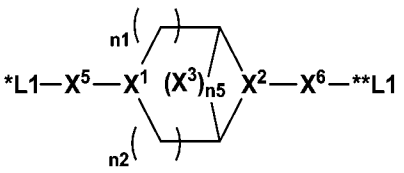
R^{11b}和R^{12b}與它們所附接的碳原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}

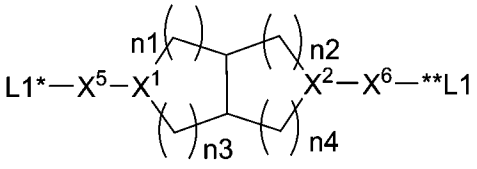
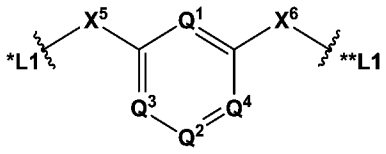
烷氧基或-CN 的取代基取代；和/或

R^{11c} 和 R^{12c} 與它們所附接的碳原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_{1-8} 烷氧基或-CN 的取代基取代；和/或

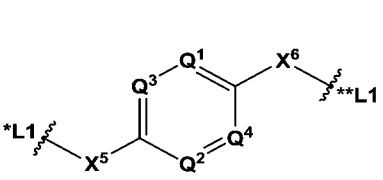
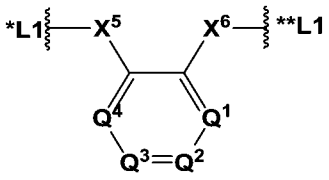
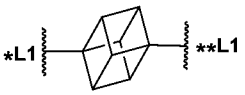
R^{11d} 和 R^{12d} 與它們所附接的碳原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_{1-8} 烷氧基或-CN 的取代基取代；

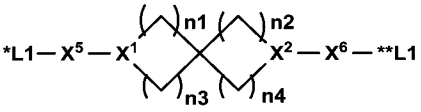
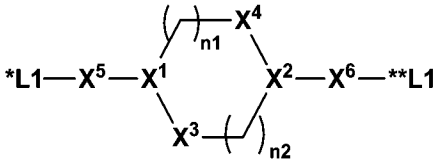
每次出現，L^1 獨立地選自-O-、-NR^a-、-C(O)NR^a-、-C(O)O-、

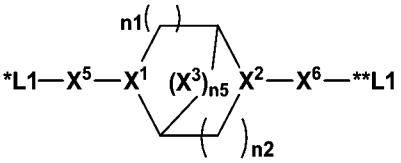
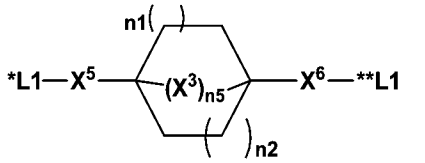

、

、

、

、

、

、

、

、

、

和

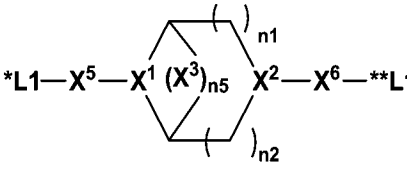
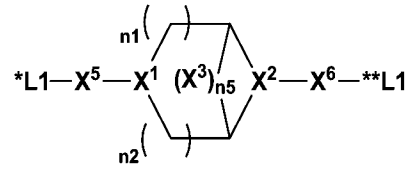



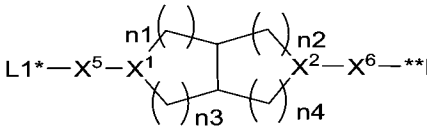
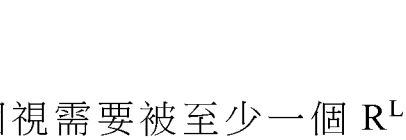
；其中所述

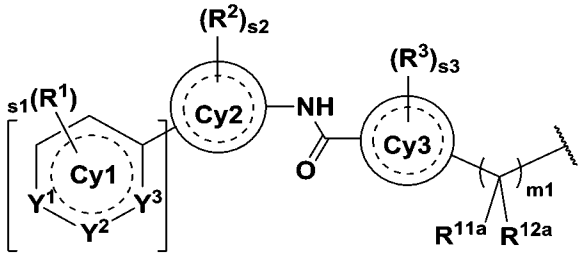



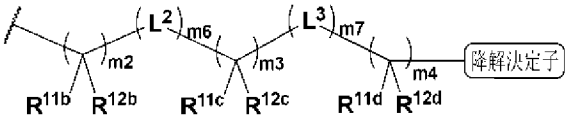
和

中的每一個視需要被至少一個 R^{L1c} 取代；

其中 $*^{L1}$ 係指附接到該

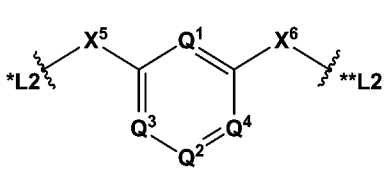
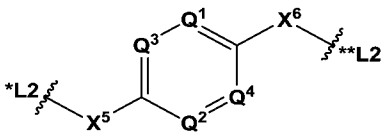
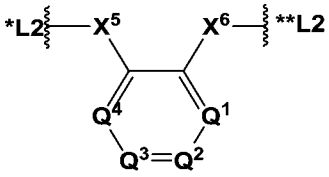
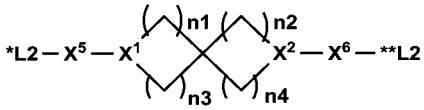
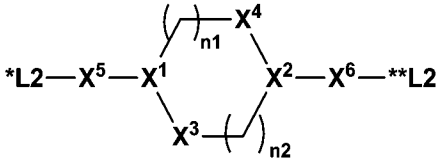
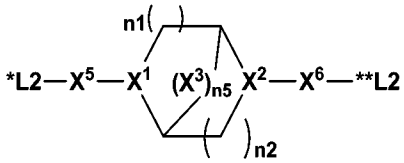
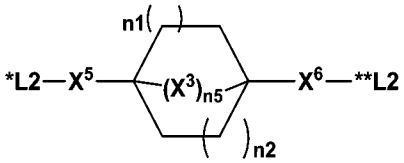
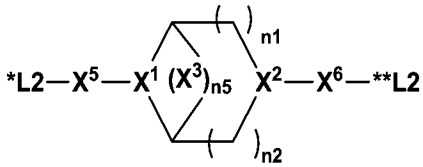
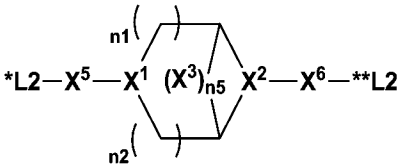
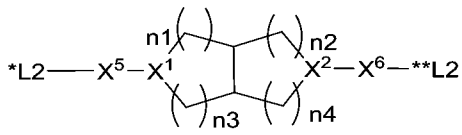
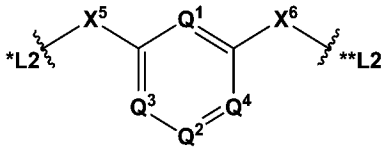
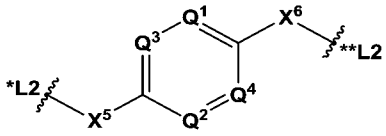
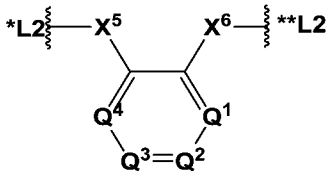
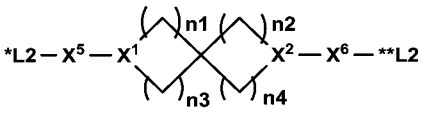
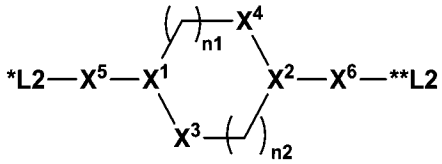
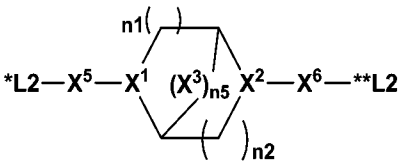
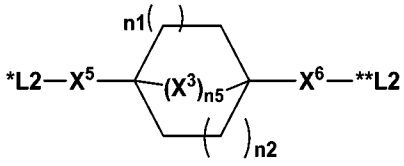
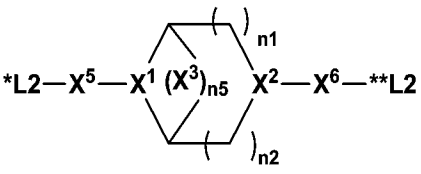
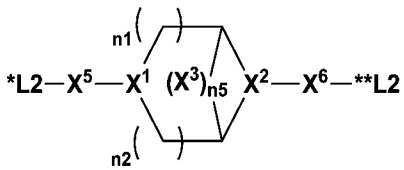
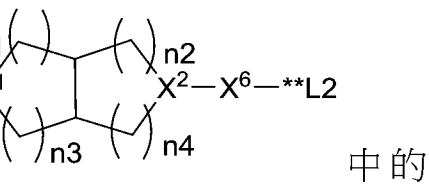


部分的位置，並且 $**^{L1}$ 係指附接到該



部分的位置；

每次出現，L^2 獨立地選自-O-、-NR^a-、-CONR^a-、-C(O)O-、

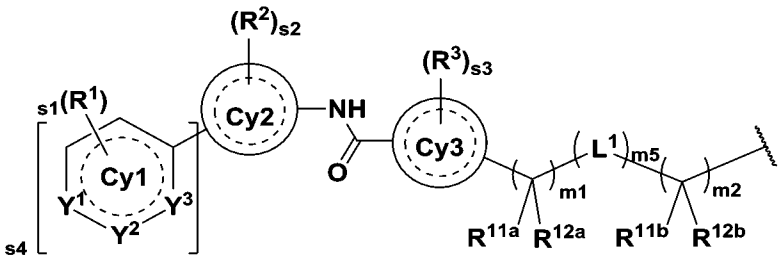

、

、

、

、

、

、

、

、

和

；其中所述

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

和

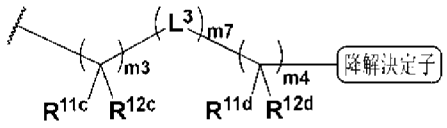
中的每一個

視需要被至少一個 R^{L2c} 取代；

其中 $*^{L2}$ 係指附接到該

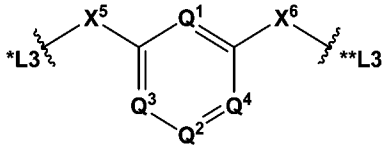
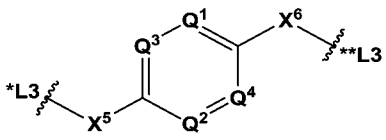
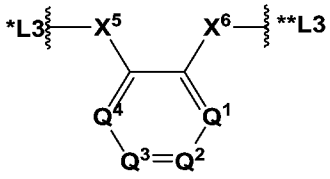


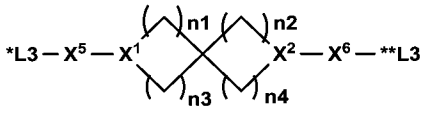
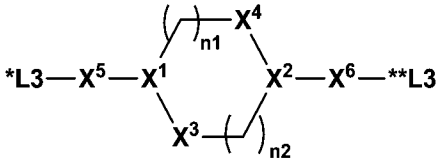
部分的位置，並且 $**^{L2}$ 係指附接到該

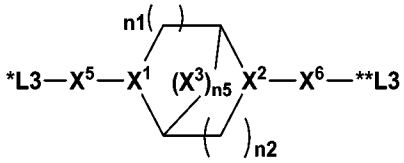
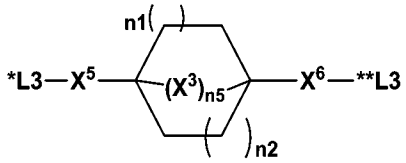


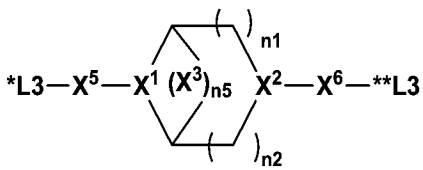
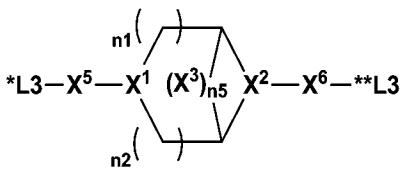
部分的位置；

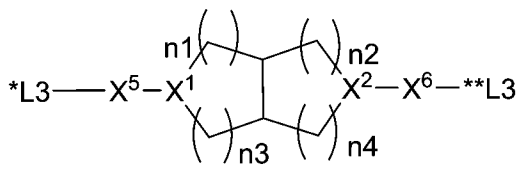
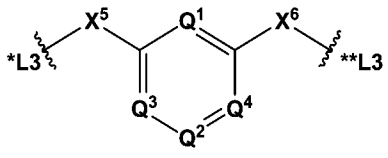
每次出現，L^3 獨立地選自-O-、-NR^a-、-CONR^a-、-C(O)O-、

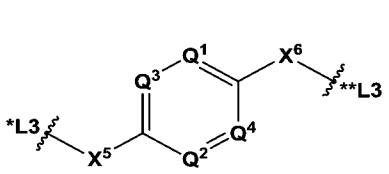
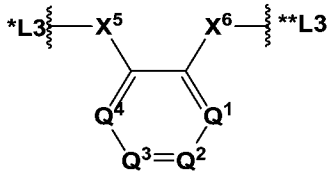
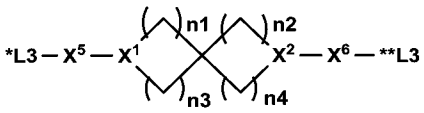
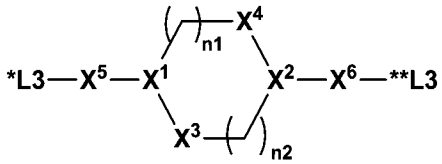
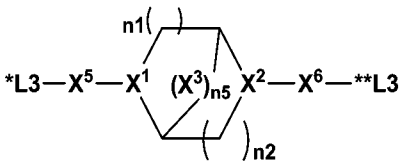
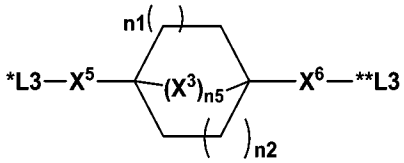
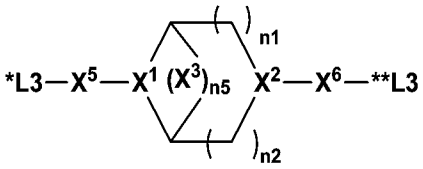
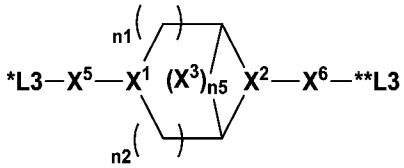
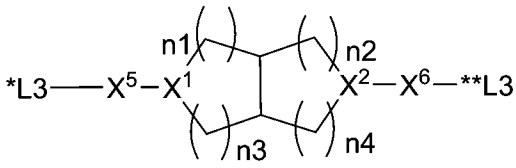

、

、

、


、

、

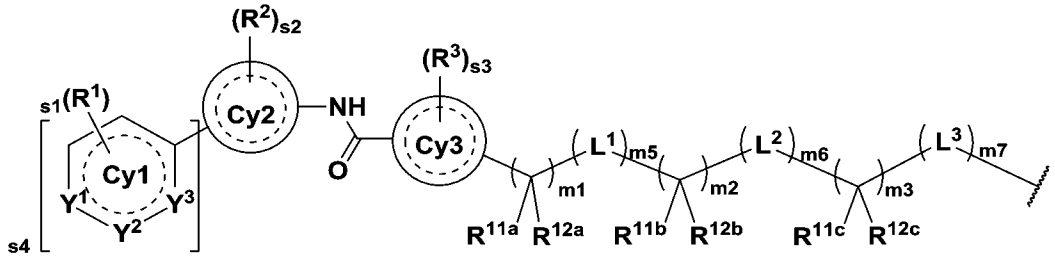

、

、


、

和

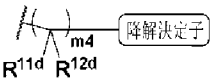

；其中所述

、


、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
和 
中的每一個視需要被至少一個 R^{L3c} 取代；

其中 $*^{L3}$ 係指附接到該



部分的位置，並且 $**^{L3}$ 係指附接到該



部分的位置；

所述 R^{L1c}、R^{L2c} 和 R^{L3c} 中的每一個獨立地是不存在、側氧基（=O）、鹵素、羥基、-CN、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；所述-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基和 5 至 12

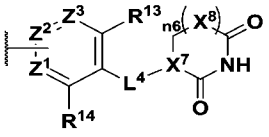
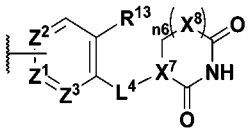
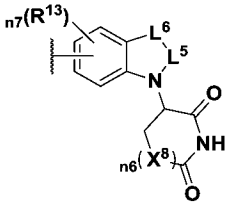
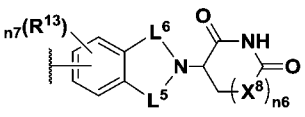
員雜芳基中的每一個視需要被至少一個 R^{Lca} 取代，

R^{Lca} 獨立地是不存在、側氧基（=O）、鹵素、羥基、-CN、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；或

兩個 R^{L1c} 與它們所附接的原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基取代；

兩個 R^{L2c} 與它們所附接的原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基取代；

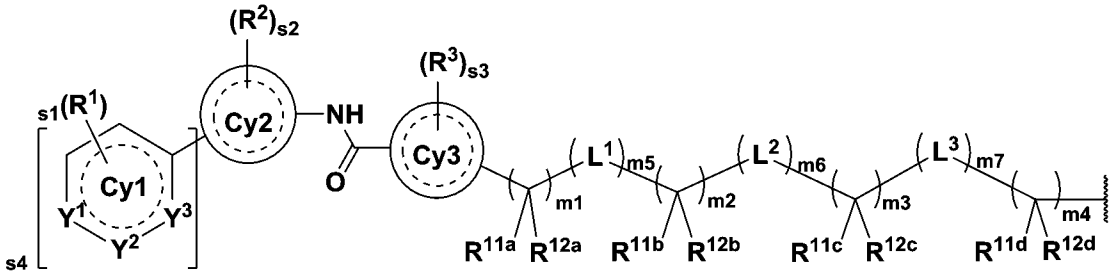
兩個 R^{L3c} 與它們所附接的原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基取代；

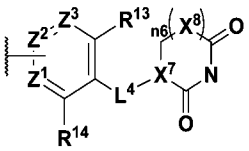
降解決定子 選自  、  、  和  ；

Z^1、Z^2 和 Z^3 各自獨立地是 N 或 CR^z，條件係 Z^1、Z^2 和 Z^3 不同時是 N；

R^z，在每次出現時，獨立地選自不存在、氫、鹵素、-C_{1-8} 烷基、-$NR^{Za}R^{Zb}$、-OR^{Za}、-SR^{Za}、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基或 CN；

-C_{1-8}烷基、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基中的每一個視需要被至少一個R^{Zc}取代；





部分經由Z^1、Z^2或Z^3中的任一個連接至 部分，其中用於連接之Z^1、Z^2或Z^3係CR^z，且R^z不存在；

R^{Za}和R^{Zb}各自獨立地選自不存在、氫、-C_1-C_8烷基、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、C_6-C_{12}芳基、或5至12員雜芳基，所述-C_{1-8}烷基、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、C_6-C_{12}芳基、或5至12員雜芳基中的每一個視需要被至少一個R^{Zd}取代基取代；

R^{Zc}和R^{Zd}各自獨立地是鹵素、羥基、-C_1-C_8烷基、-C_{1-8}烷氧基、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、C_6-C_{12}芳基、或5至12員雜芳基；

R^{13}和R^{14}各自獨立地選自不存在、氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基、5至12員雜芳基、-CN、-SO_2R^{13a}、-$SO_2NR^{13a}R^{13b}$、-COR^{13a}、-CO_2R^{13a}、-$CONR^{13a}R^{13b}$、-$NR^{13a}R^{13b}$、-$NR^{13a}COR^{13b}$、-$NR^{13a}CO_2R^{13b}$、或-$NR^{13a}SO_2R^{13b}$；-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或5至

12 員雜芳基中的每一個視需要被鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_3-C_8環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12}芳基、5 至 12 員雜芳基、側氧基、-CN、-OR^{13c}、-SO_2R^{13c}、-$SO_2NR^{13c}R^{13d}$、-COR^{13c}、-CO_2R^{13c}、-$CONR^{13c}R^{13d}$、-$NR^{13c}R^{13d}$、-$NR^{13c}COR^{13d}$、-$NR^{13c}CO_2R^{13d}$、或-$NR^{13c}SO_2R^{13d}$取代；

在每次出現時，R^{13a}、R^{13b}、R^{13c}和 R^{13d}各自獨立地是不存在、氫、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、C_3-C_8環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12}芳基、或 5 至 12 員雜芳基；

L^4、L^5 和 L^6 各自獨立地選自不存在、單鍵、-O-、-NR^a-、-$(CR^aR^b)_{n8}$-、-$O(CR^aR^b)_{n8}$-、-$NR^a(CR^aR^b)_{n8}$-或-C(O)-；

在每次出現時，X^1、X^2和 X^7各自獨立地選自-CR^a或 N；

在每次出現時，X^3、X^4和 X^8各自獨立地選自-NR^a-、-O-、-S-和-CR^aR^b-；

在每次出現時，X^5和 X^6各自獨立地選自不存在、單鍵、-C(O)-、-NR^a-和-O-；

Q^1、Q^2、Q^3和 Q^4各自獨立地選自 CR^a或 N；

在每次出現時，R^a和 R^b各自獨立地選自氫、羥基、鹵素、CN、-C_1-C_8烷基、-C_1-C_8烷氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_3-C_8環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或 5 至 12 員雜芳基，所述-C_1-C_8烷基、-C_1-C_8烷氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_3-C_8環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個鹵素、羥基、-C_1-C_8烷基、-C_1-C_8烷氧基、-C_2-

C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基取代基取代；或

R^a和R^b與它們所附接的碳原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_1-C_8烷氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基取代；

m1、m2、m3和m4各自獨立地是0、1或2；

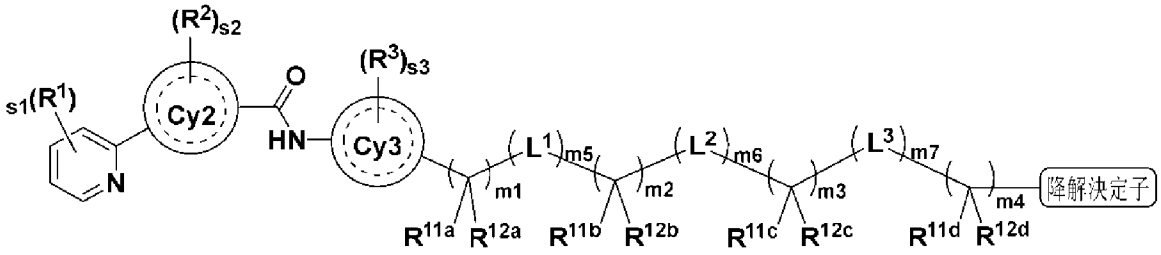
m5和m7各自獨立地是0或1；

m6係0、1或2；當m6係2時，兩個L2係相同的或不同的；

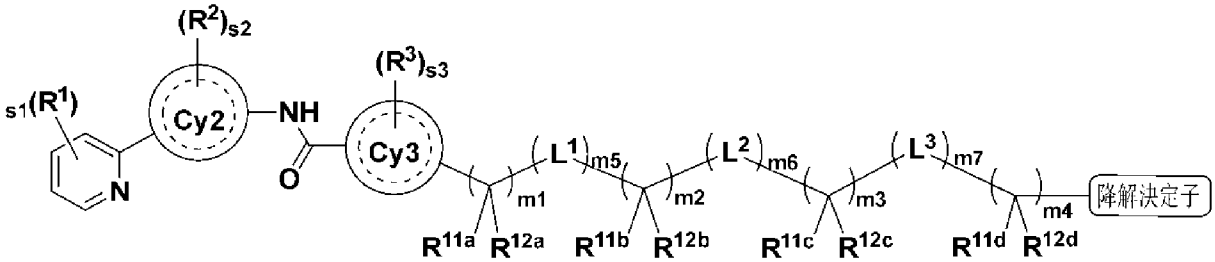
n1、n2、n3、n4和n5各自獨立地是0、1、2或3；

n6、n7和n8各自獨立地是0、1、2、3或4。

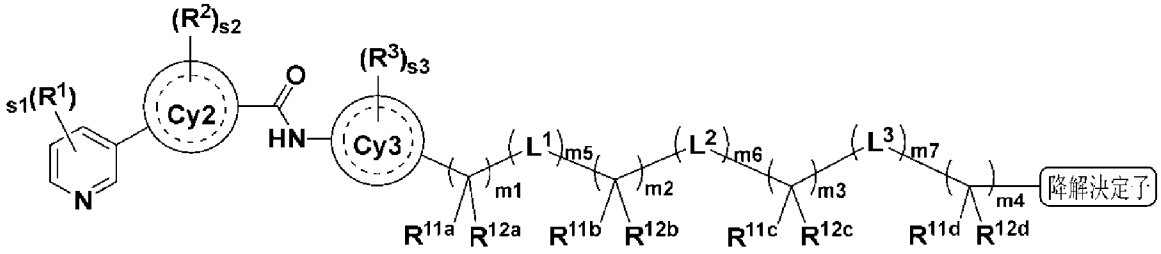
【0012】 **方面4.** 如方面1所述之化合物，其中該化合物選自式 (IIa)、(IIa')、(IIb)、(IIb')、(IIc)、(IIc')、(IId)、(IId')、(IIe)和 (IIe')，



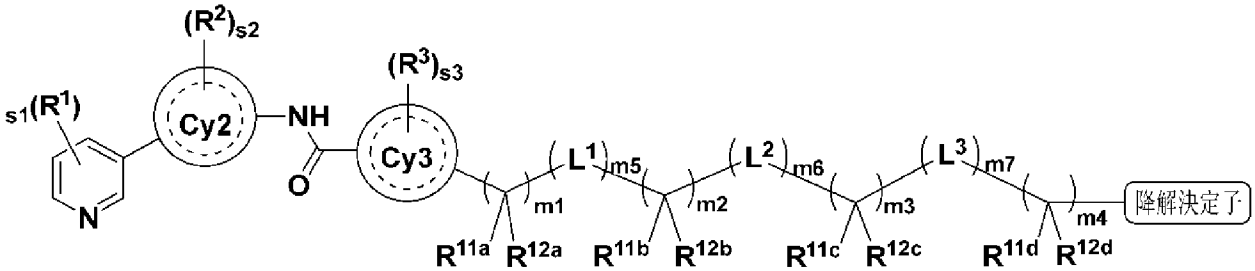
(IIa)



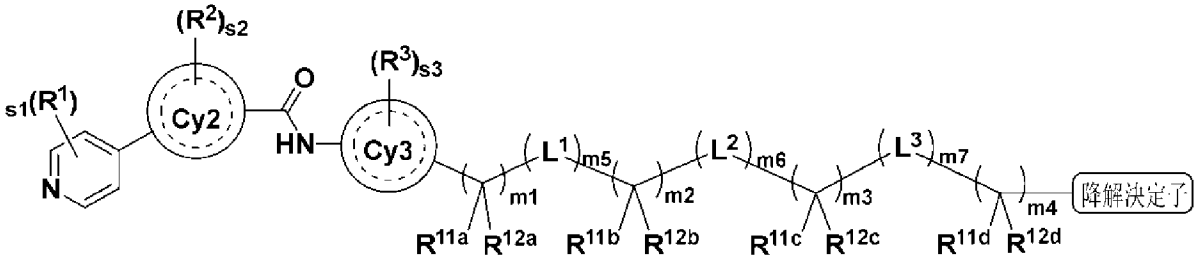
(IIa')



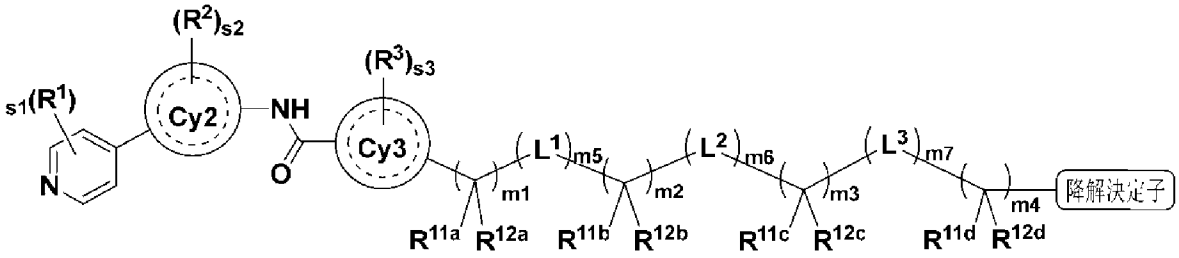
(IIb)



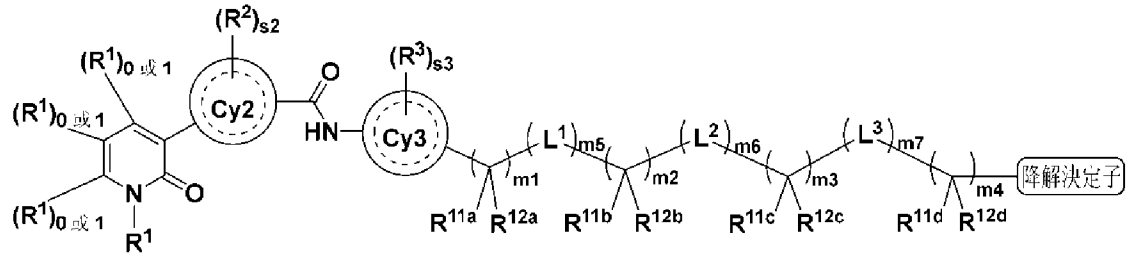
(IIb')



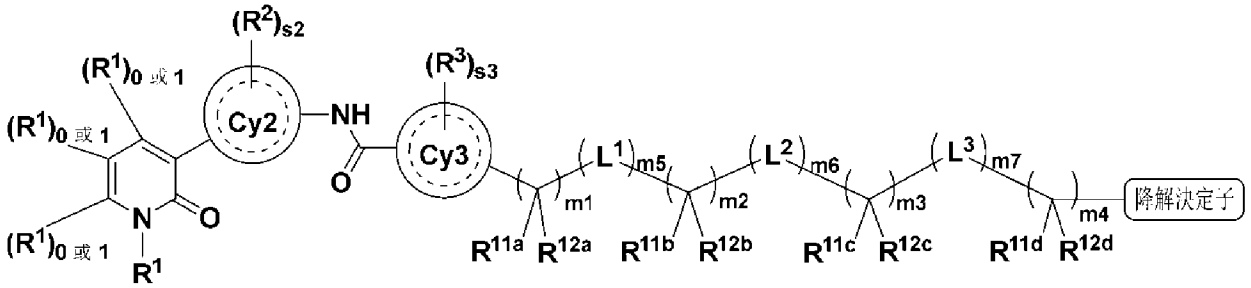
(IIc)



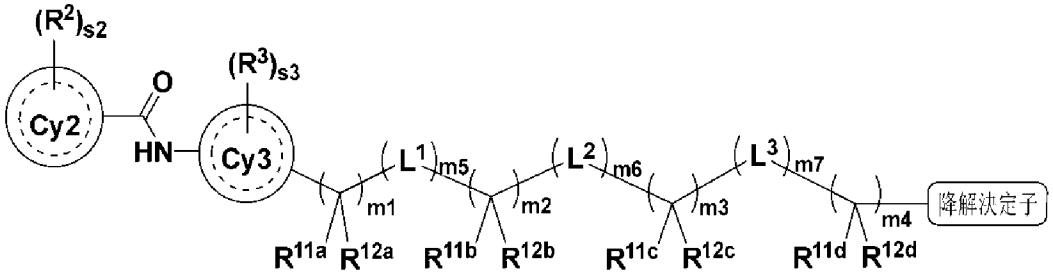
(IIc')



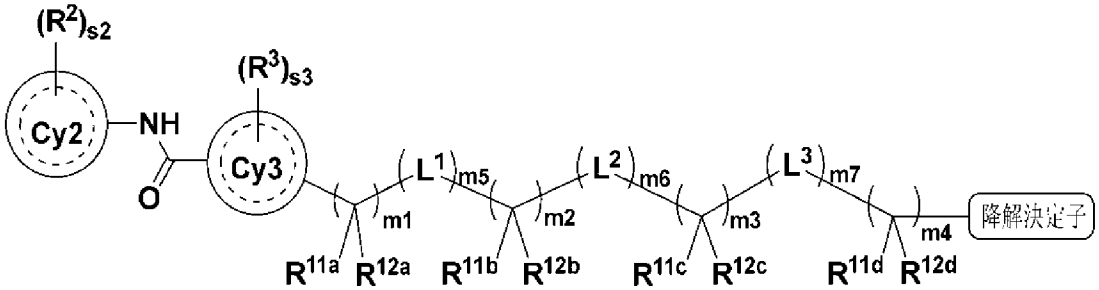
(IId);



(IId')



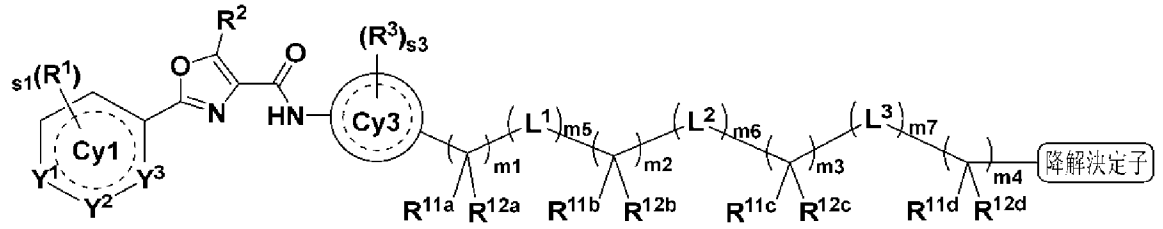
(IIe)



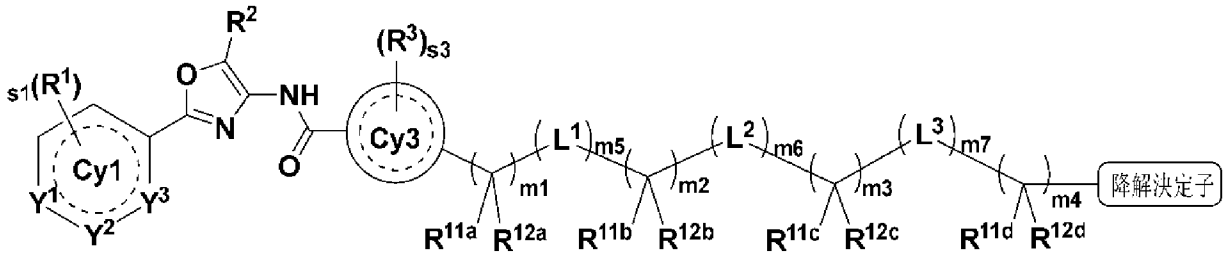
(IIe')

其中 R^1、R^2、R^3、R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}、R^{12d}、L^1、L^2、L^3、s1、s2、s3、m1、m2、m3、m4、m5、m6、m7、Cy2、Cy3、降解決定子如方面 1 所定義。

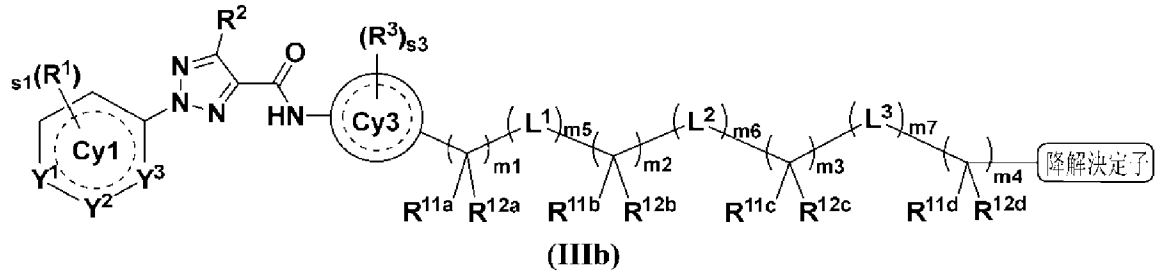
【0013】 **方面 5.** 如方面 1 所述之化合物，其中該化合物選自式 (IIIa)、(IIIa')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIc)、(IIIc')、(IIId)、(IIId')、(IIIe)、(IIIe')、(IIIf)、(IIIf')、(IIIg)、(IIIg')、(IIIh)、(IIIh')、(IIIi)、(IIIi')、(IIIj) (IIIj')、(IIIk)、(IIIk')、(IIIl) 或 (IIIl')：



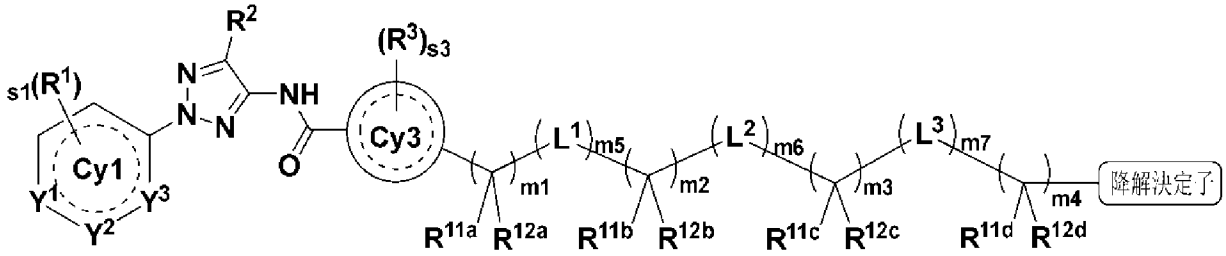
(IIIa)



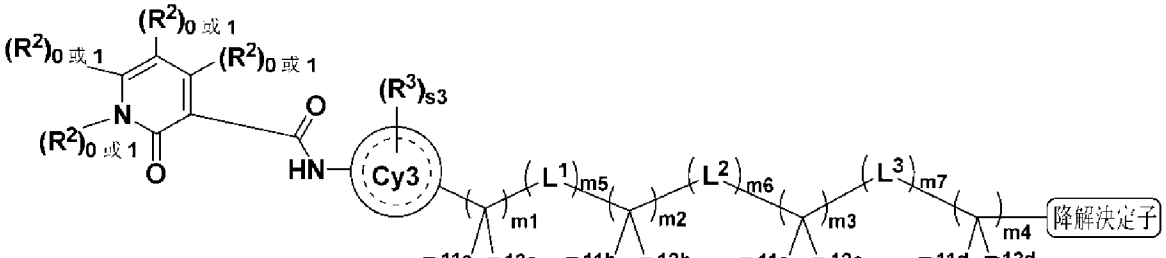
(IIIa')



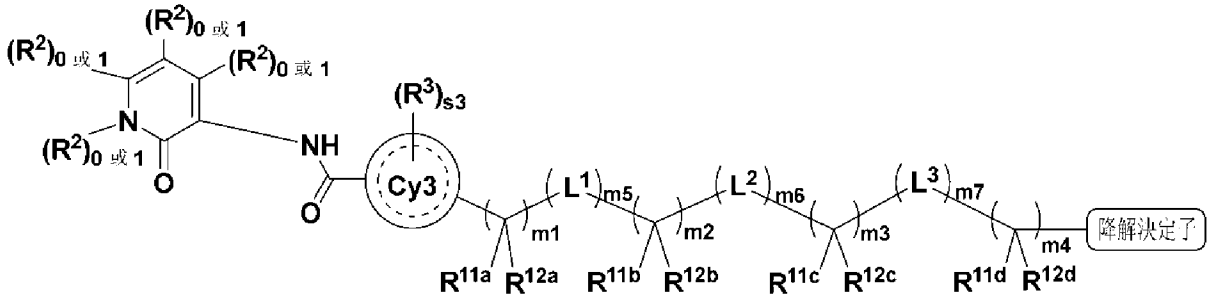
(IIIb)



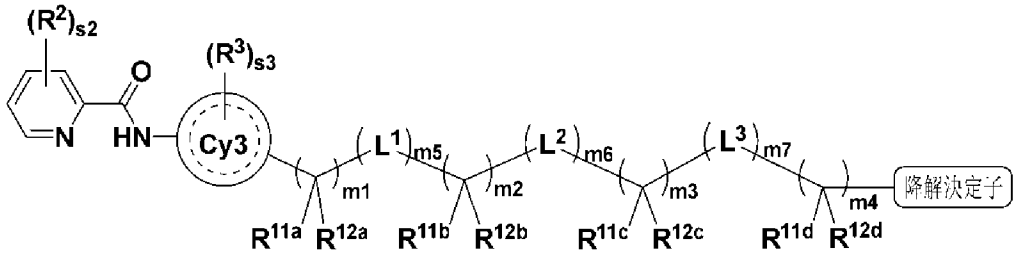
(IIIb')



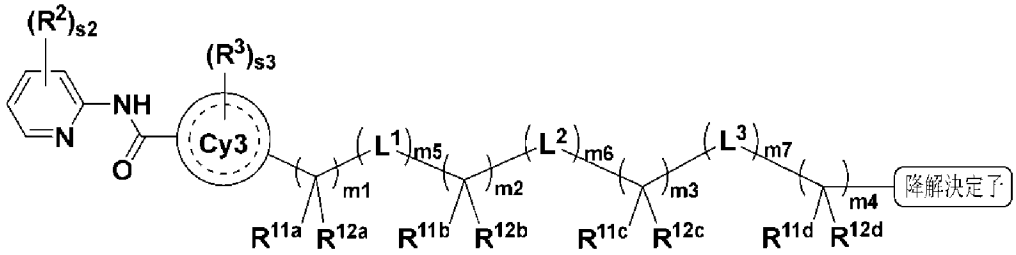
(IIIc)



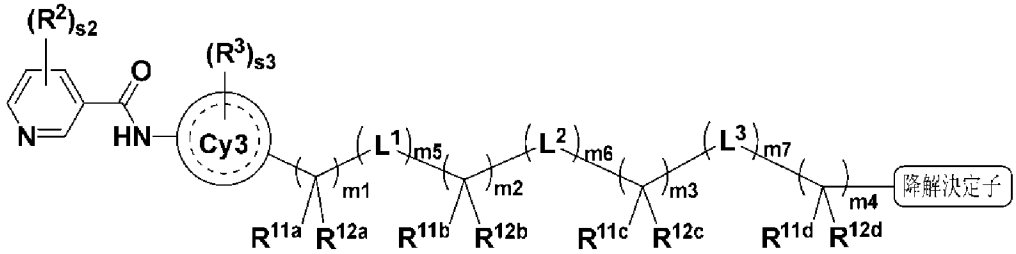
(IIIc')



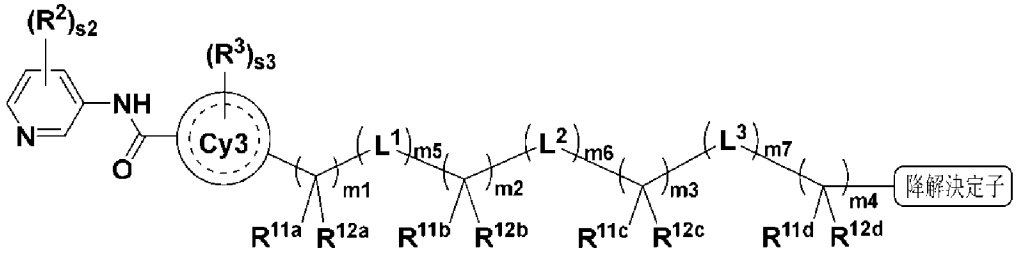
(IIId)



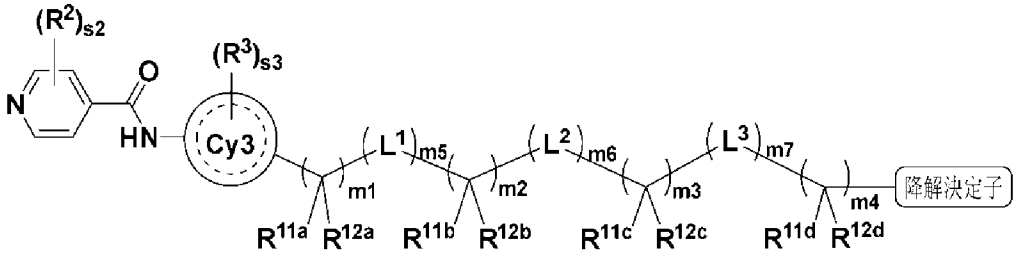
(IIId')



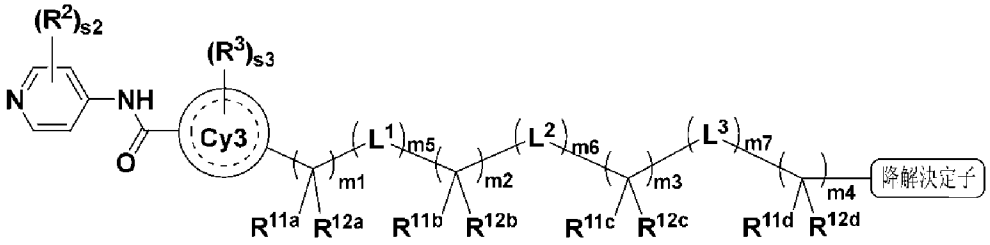
(IIIe)



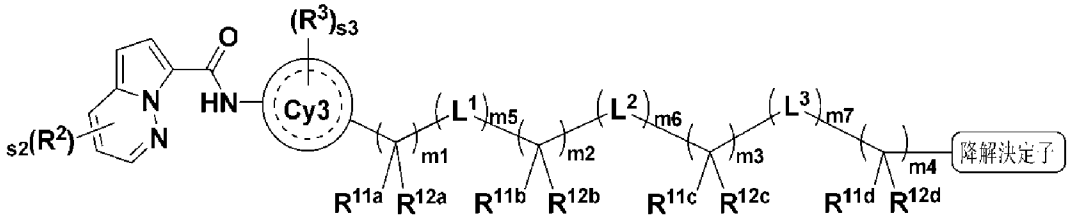
(IIIe')



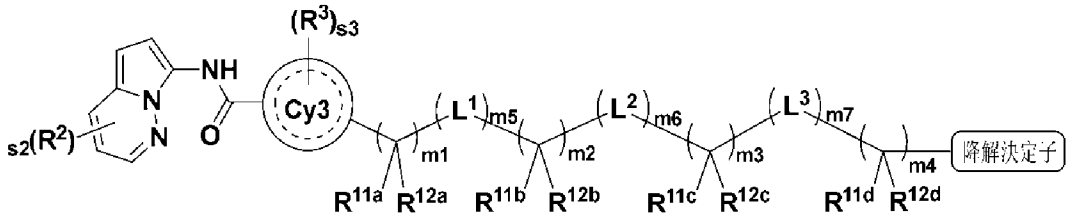
(IIIf)



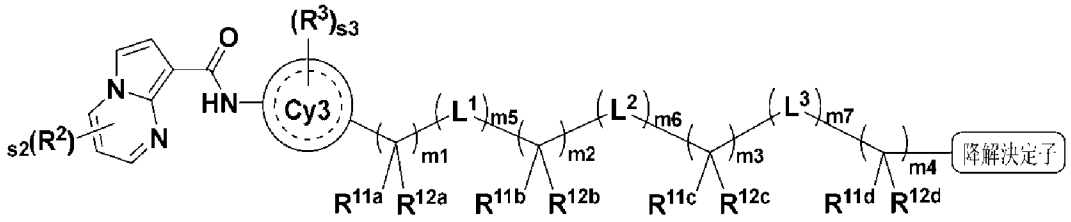
(IIIf')



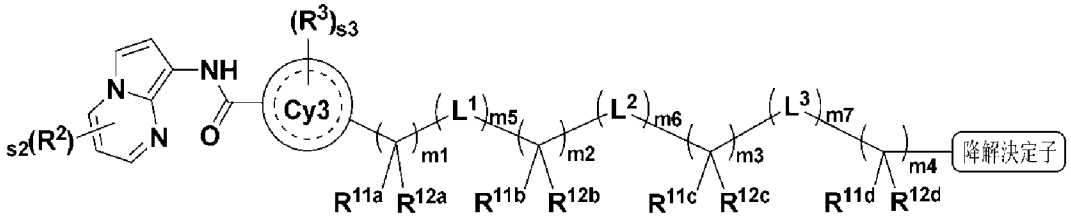
(IIIg)



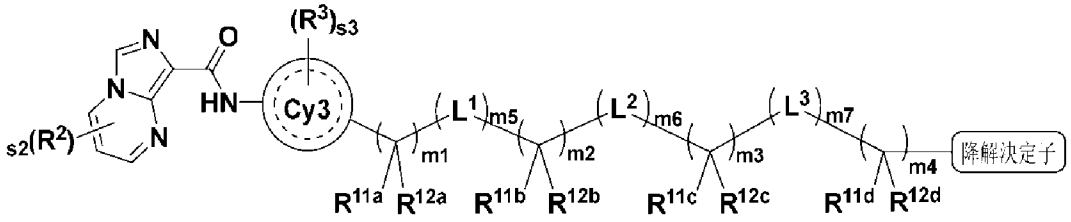
(IIIg')



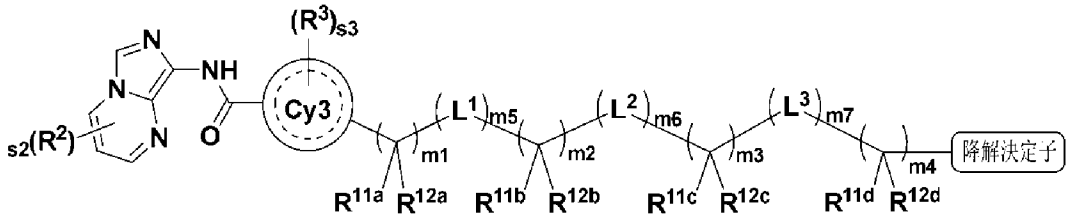
(IIIh)



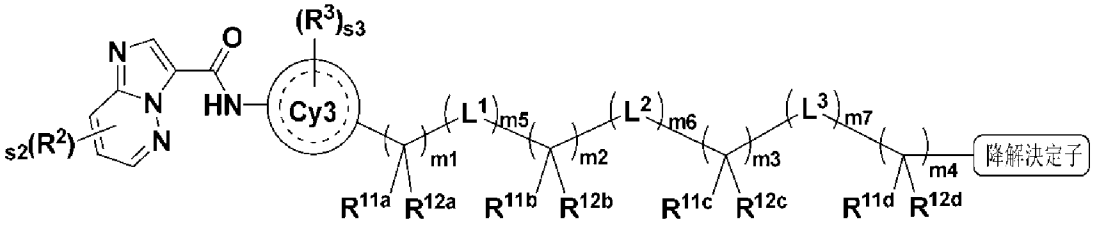
(IIIh')



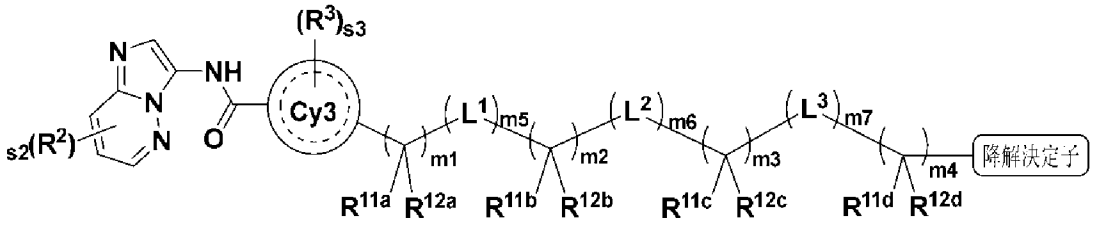
(IIIi)



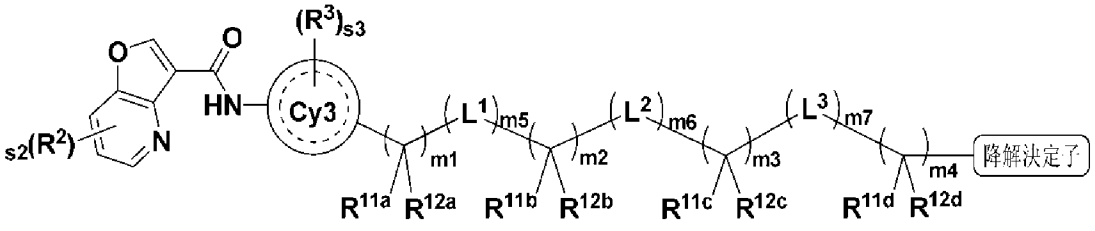
(IIIi')



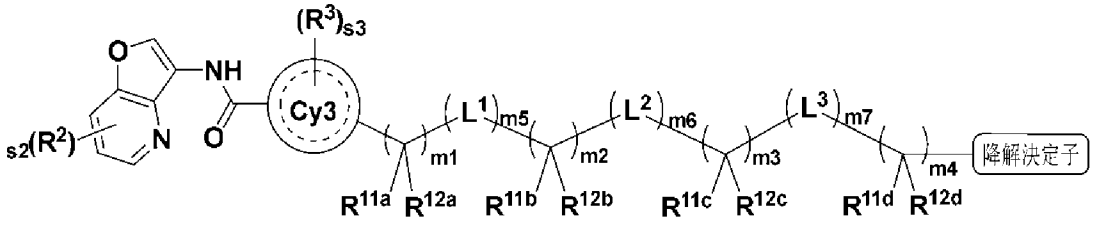
(IIIj)



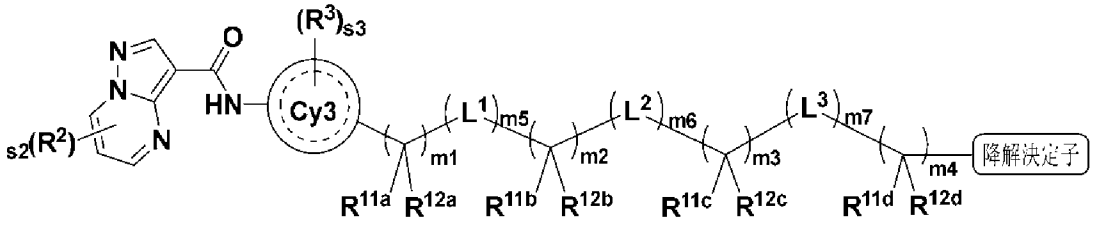
(IIIj')



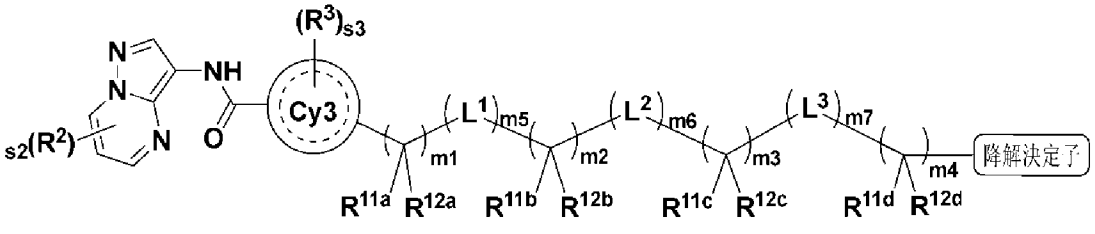
(IIIk)



(IIIk')



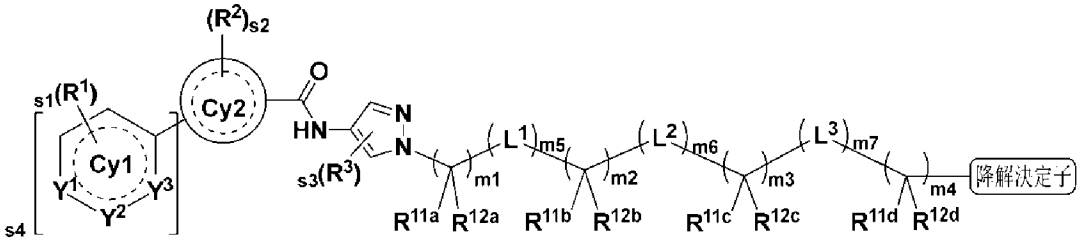
(IIIl)



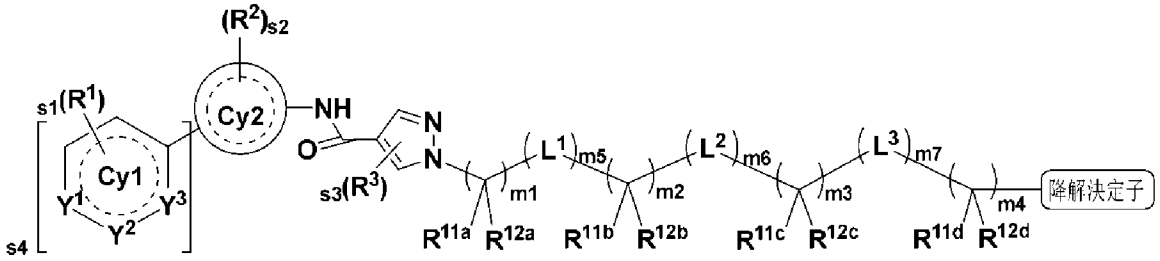
(IIIl')

其中 R^1、R^2、R^3、R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}、R^{12d}、Y^1、Y^2、Y^3、L^1、L^2、L^3、s1、s2、s3、m1、m2、m3、m4、m5、m6、m7、Cy1、Cy3、降解決定子如方面 1 所定義。

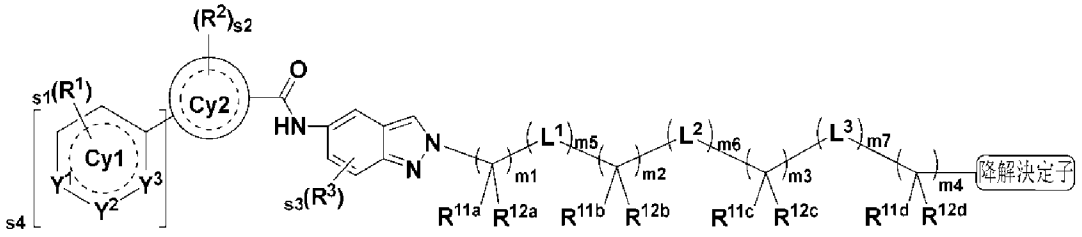
【0014】 4. 如方面 1 所述之化合物，其中該化合物選自式 (IVa)、(Iva')、(IVb)、(IVb')、(IVc) 和 (IVc')，



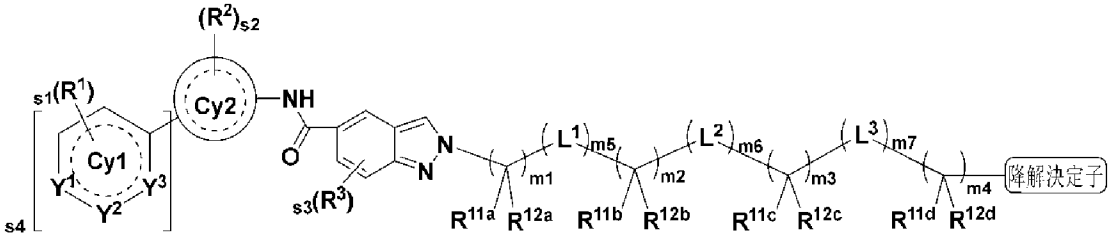
(IVa)



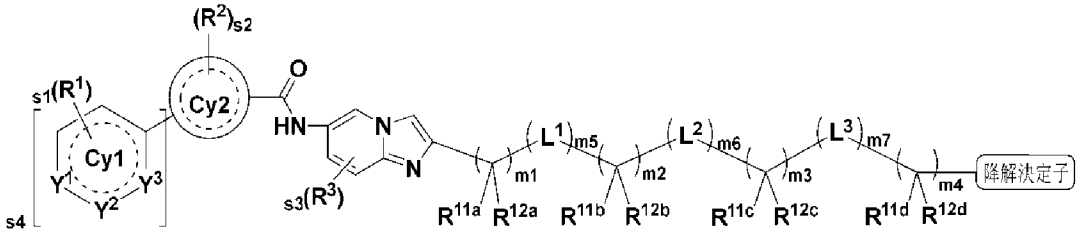
(Iva')



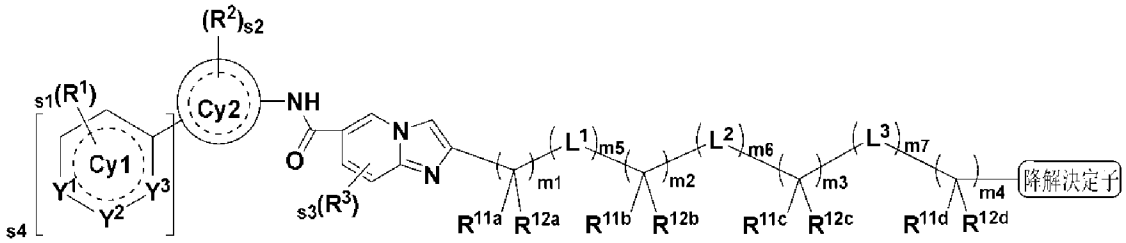
(IVb)



(IVb')



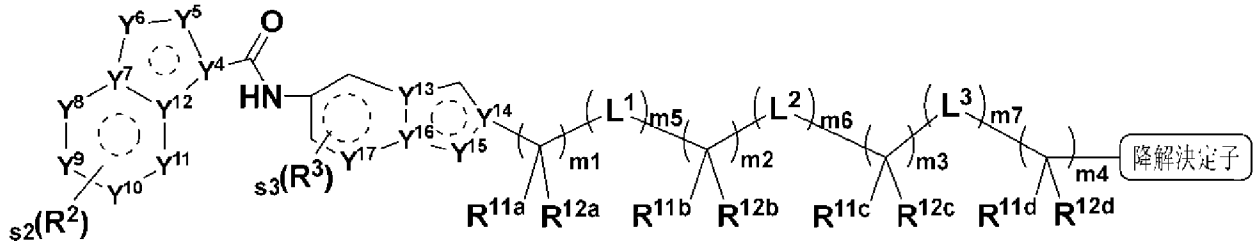
(IVc)



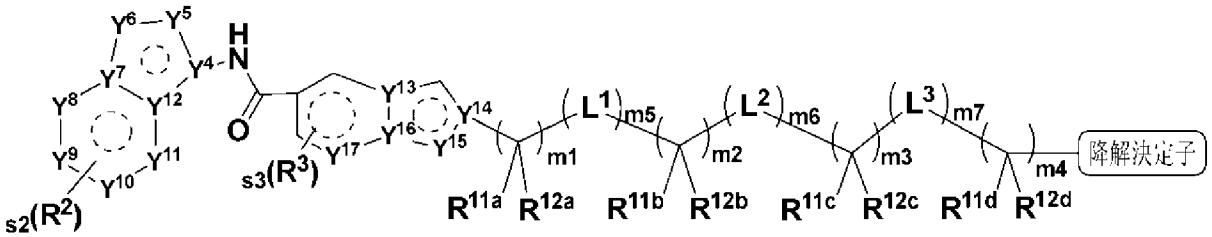
(IVc')

其中 R^1、R^2、R^3、R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}、R^{12d}、Y^1、Y^2、Y^3、Cy1、Cy2、L^1、L^2、L^3、s1、s2、s3、s4、m1、m2、m3、m4、m5、m6、m7 和降解決定子如方面 1 所定義。

【0015】 **5.** 如方面 1 所述之化合物，其中該化合物選自式 (Va) 或 (Va')

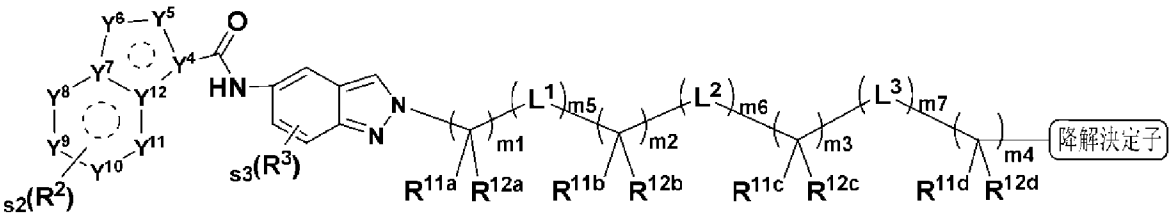


(Va)

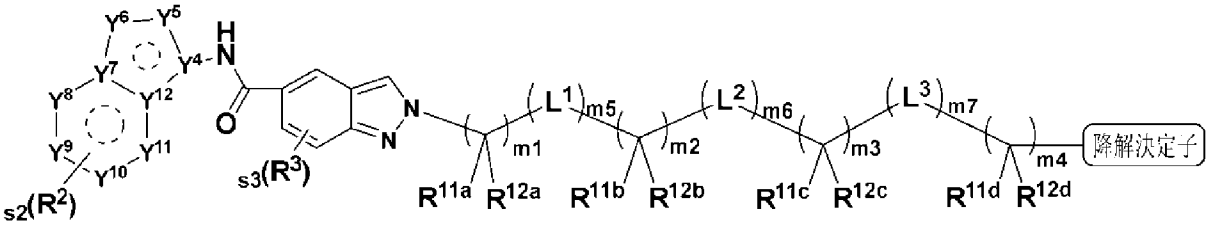


(Va')

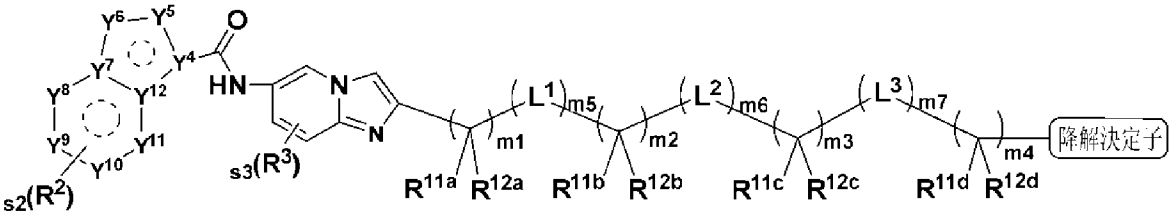
較佳的是，該化合物選自式 (Vb)、(Vb')、(Vc)、和、(Vc')，



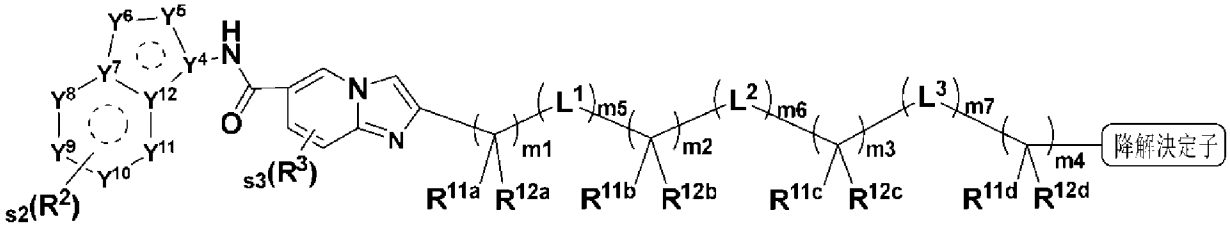
(Vb)



(Vb')

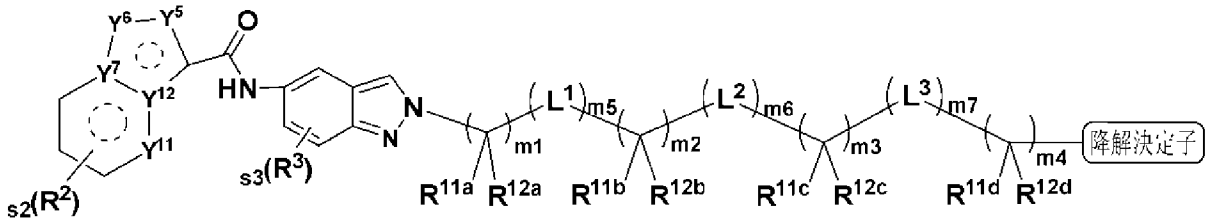


(Vc)

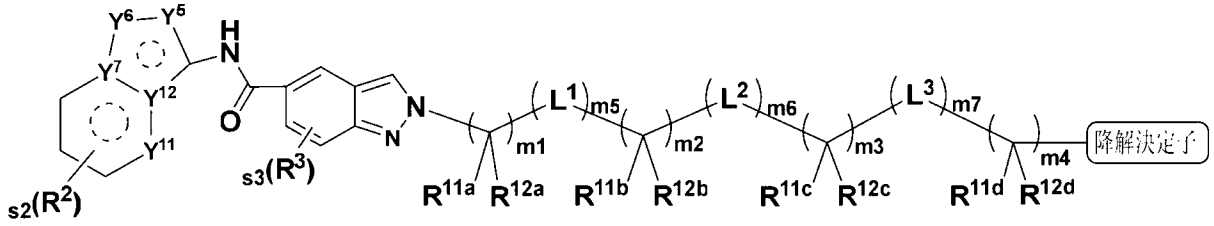


(Vc')

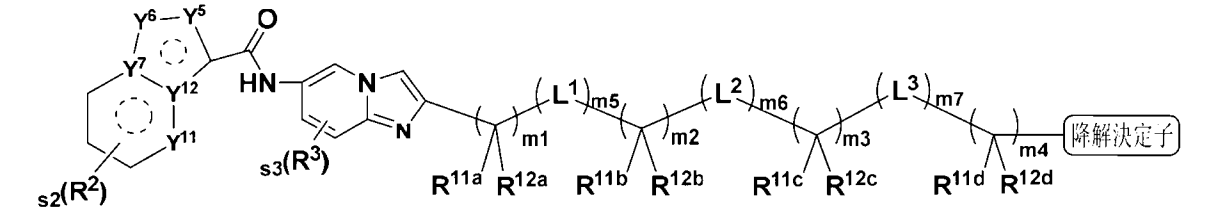
更較佳的是，該化合物選自式 (Vd)、(Vd')、(Ve) 和 (Ve')，



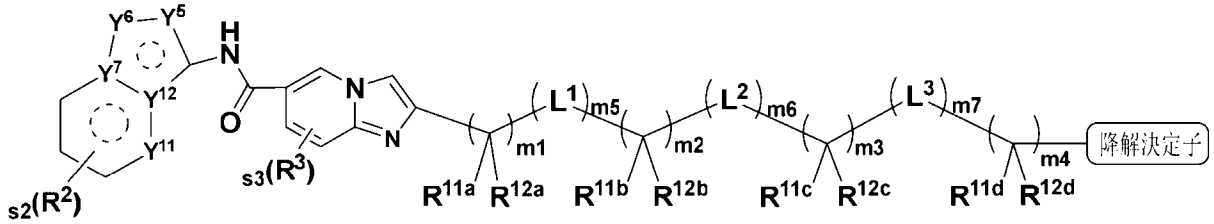
(Vd)



(Vd')

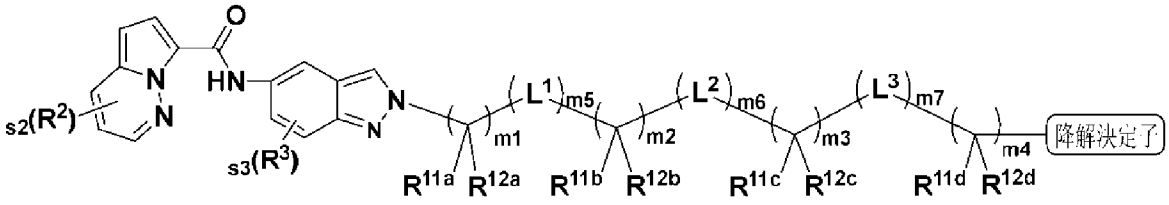


(Ve)

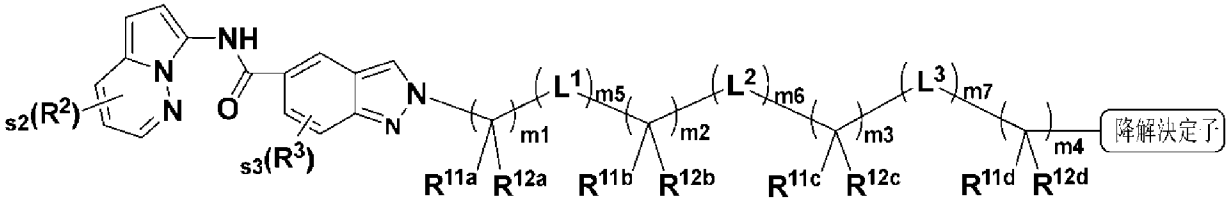


(Ve')

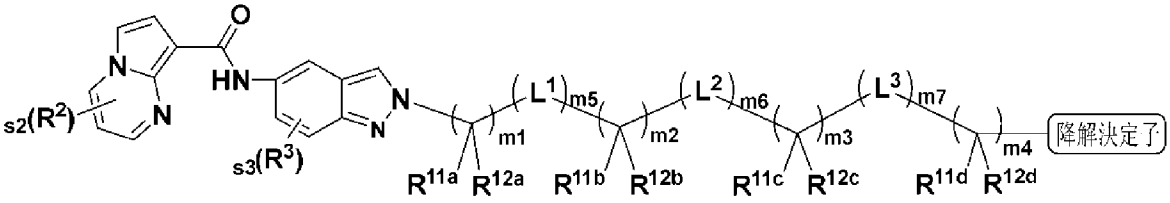
更較佳的是，該化合物選自式 (Vf)、(Vf')、(Vg)、(Vg')、(Vh)、(Vh')、(Vi)、(Vi')、(Vj)、(Vj')、(Vk)、(Vk')、(Vl)、(Vl')、(Vm)、(Vm')、(Vn)、(Vn')、(Vo)、(Vo')、(Vp)、(Vp')、(Vq) 或 (Vq')，



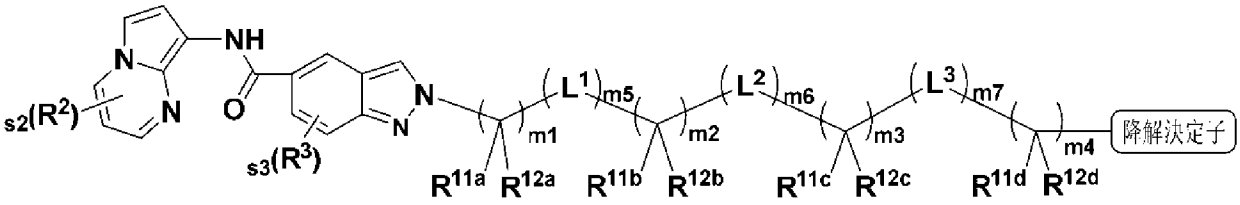
(Vf)



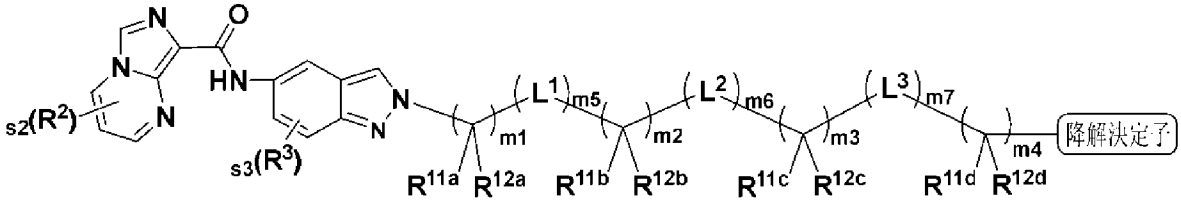
(Vf')



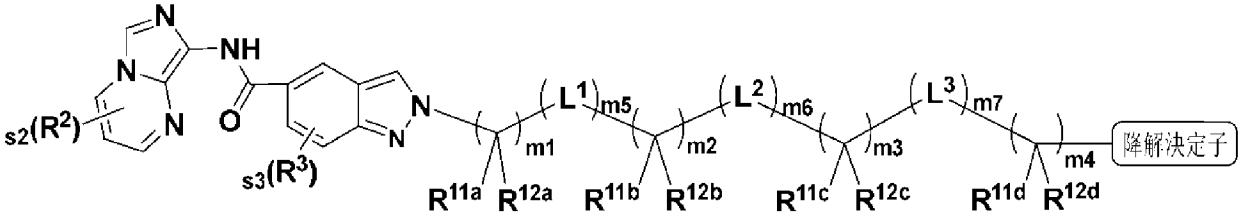
(Vg)



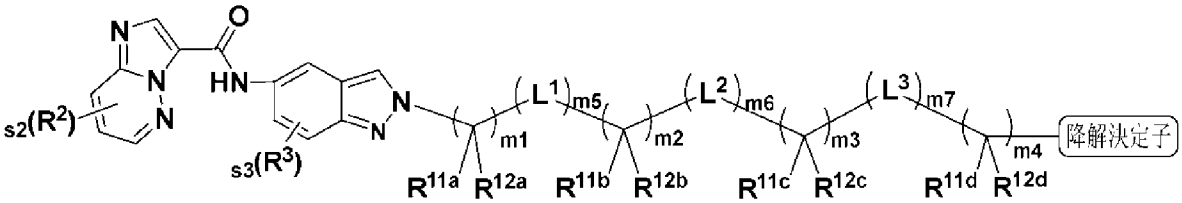
(Vg')



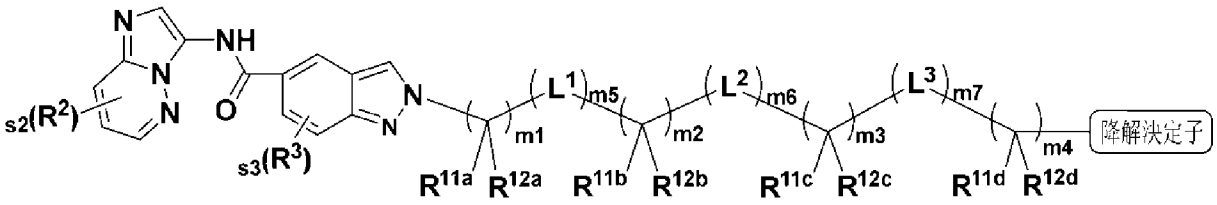
(Vh)



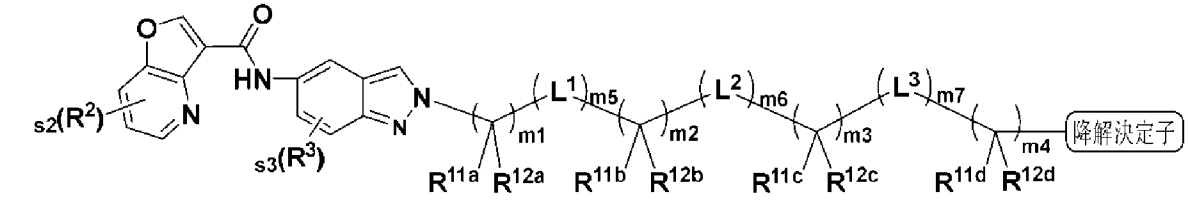
(Vh')



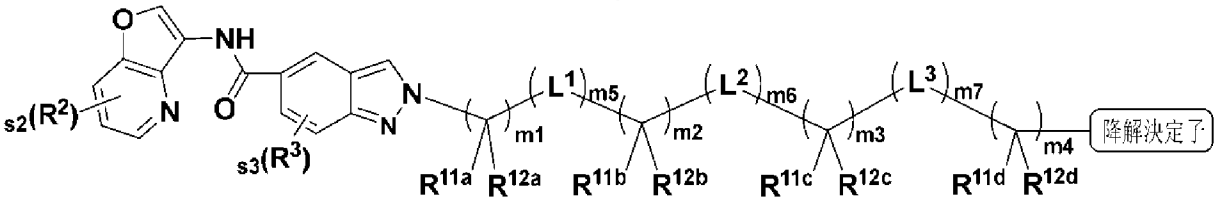
(Vi)



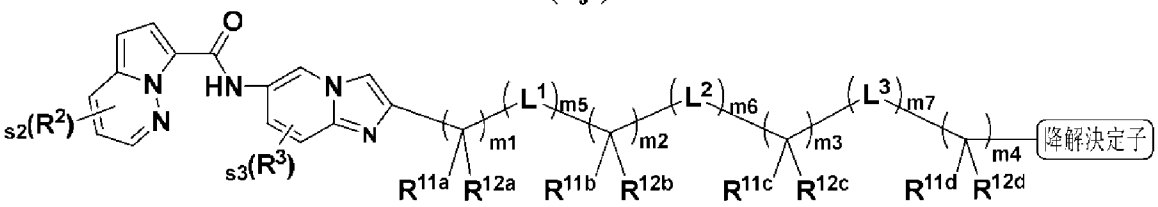
(Vi')



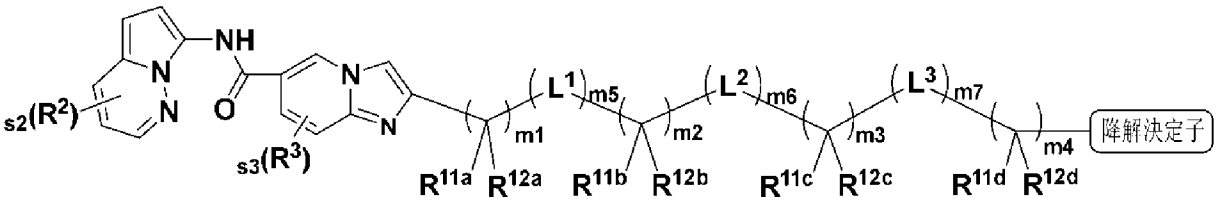
(Vj)



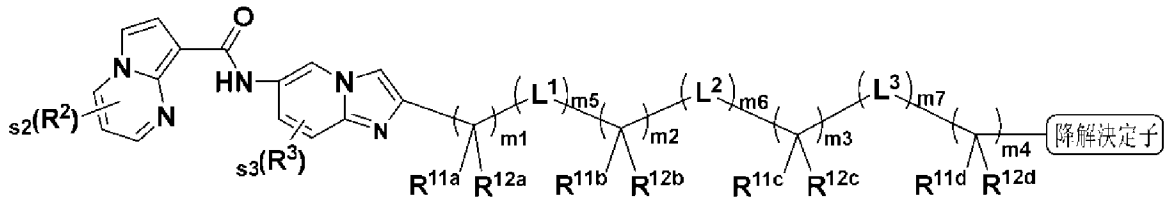
(Vj')



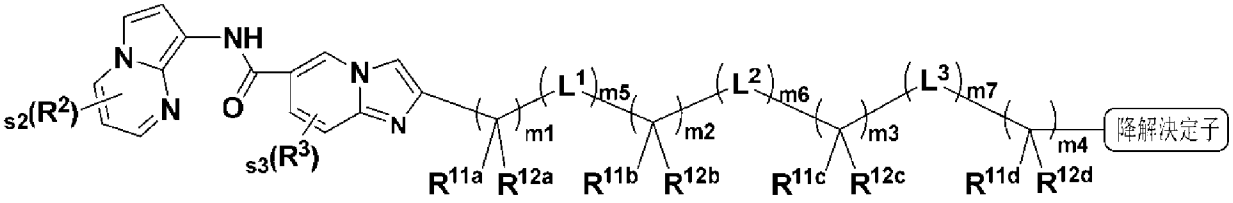
(Vk)



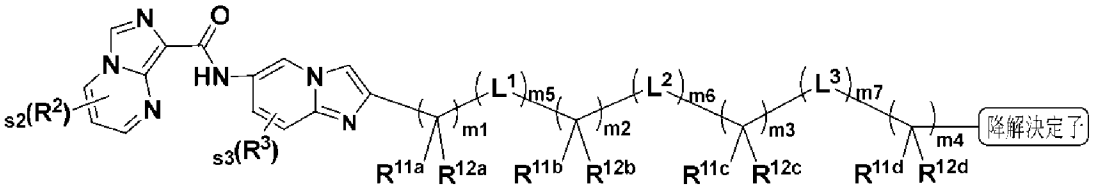
(Vk')



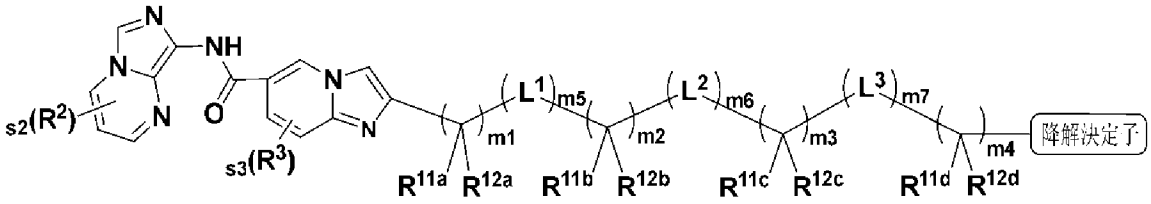
(Vl)



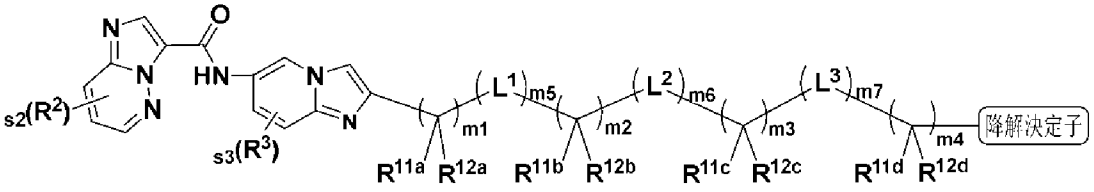
(Vl')



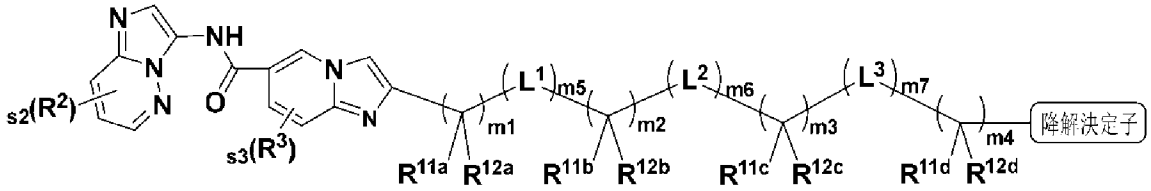
(Vm)



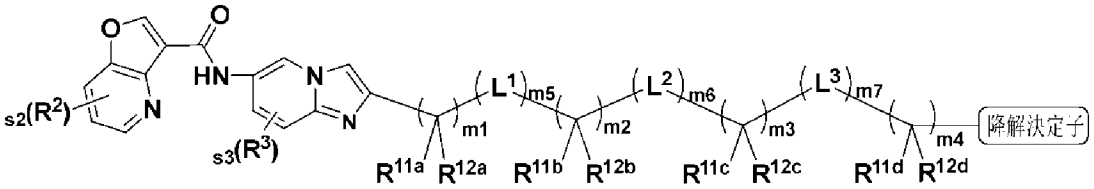
(Vm')



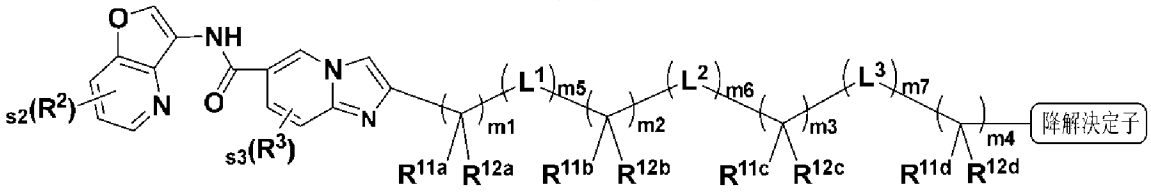
(Vn)



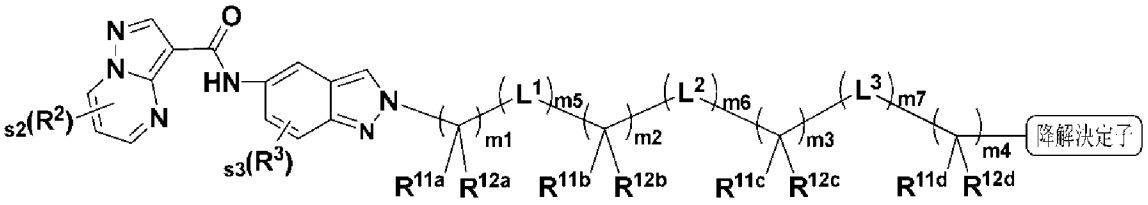
(Vn')



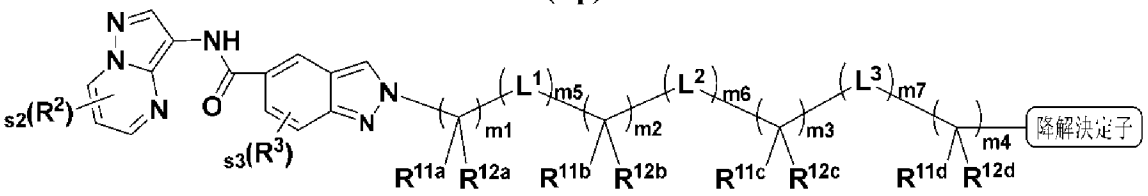
(Vo)



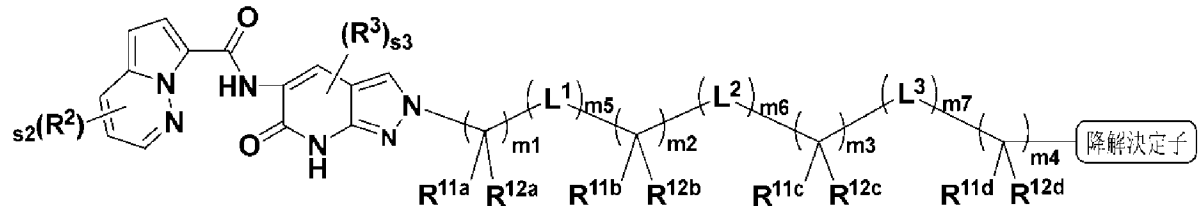
(Vo')



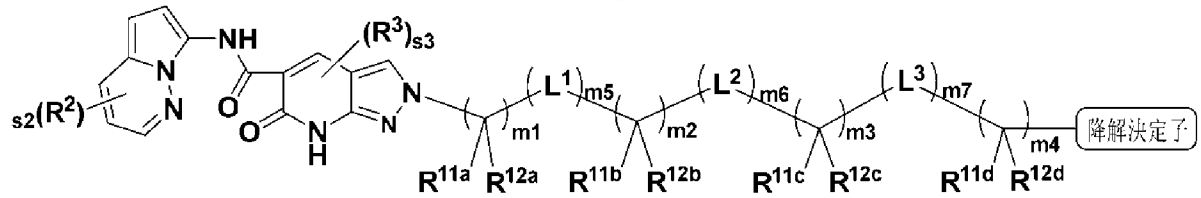
(Vp)



(Vp')

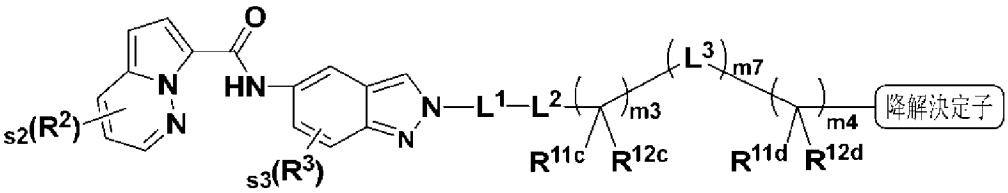


(Vq)

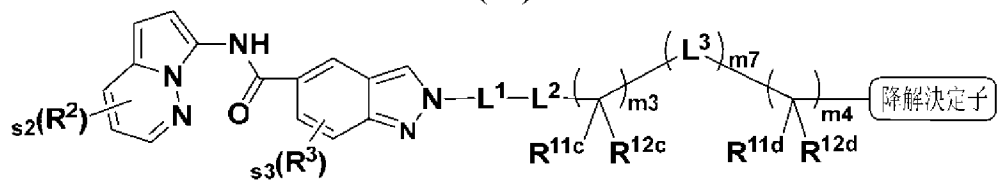


(Vq')

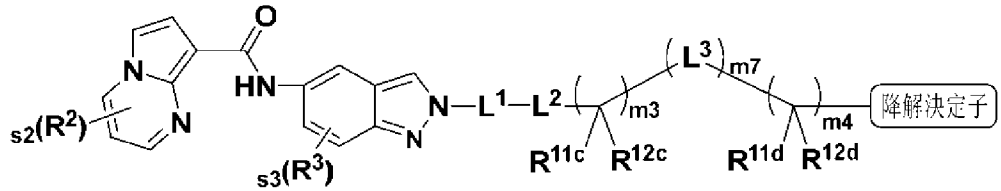
甚至更較佳的是，該化合物選自式 (Vr)、(Vr')、(Vs)、(Vs')、(Vt)、(Vt')、(Vu)、(Vu')、(Vv)、(Vv')、(Vw)、(Vw')、(Vx)、(Vx')、(Vy)、(Vy')、(Vz)、(Vz')、(Vaa)、(Vaa')、(Vab)、(Vab')、(Vac) 或 (Vac')，


O
HN
N
N
N
N
L1
L2
L3
m7
m3
m4
降解決定子
s2(R2)
s3(R3)
R11c
R12c
R11d
R12d

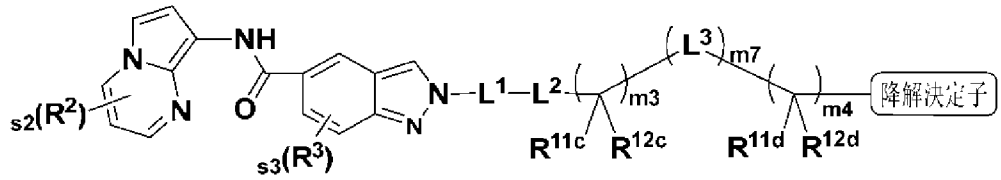
(Vr)


NH
O
N
N
N
N
L1
L2
L3
m7
m3
m4
降解決定子
s2(R2)
s3(R3)
R11c
R12c
R11d
R12d

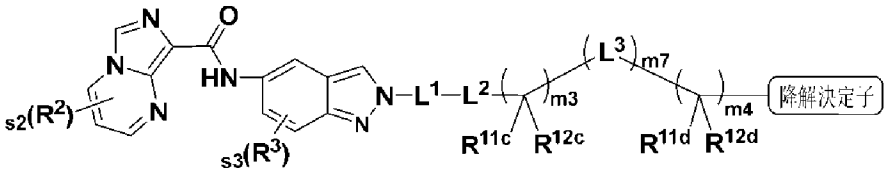
(Vr')


O
HN
N
N
N
N
L1
L2
L3
m7
m3
m4
降解決定子
s2(R2)
s3(R3)
R11c
R12c
R11d
R12d

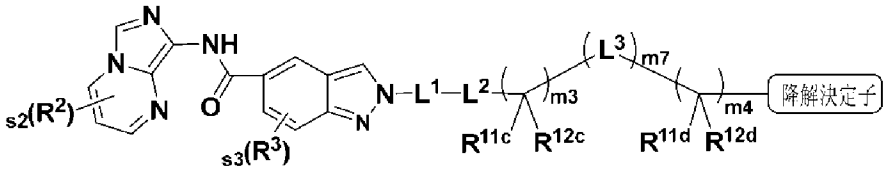
(Vs)


NH
O
N
N
N
N
L1
L2
L3
m7
m3
m4
降解決定子
s2(R2)
s3(R3)
R11c
R12c
R11d
R12d

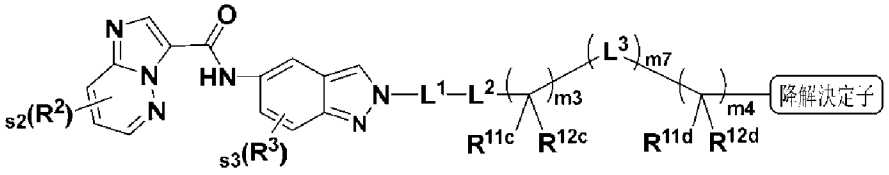
(Vs')



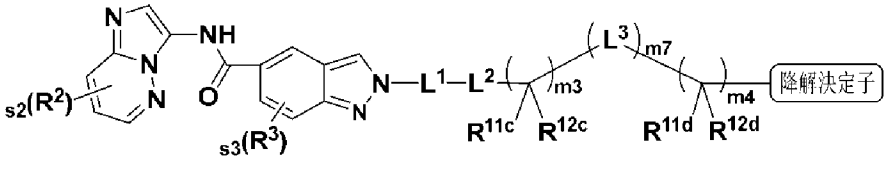
(Vt)



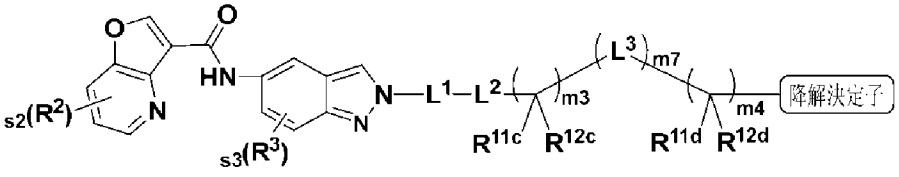
(Vt')



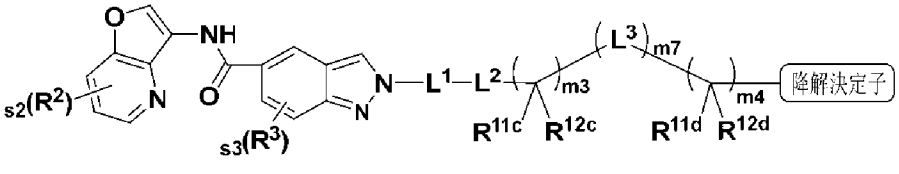
(Vu)



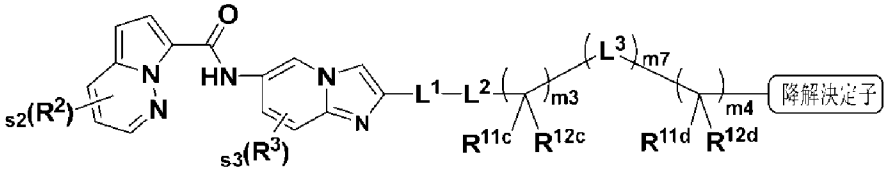
(Vu')



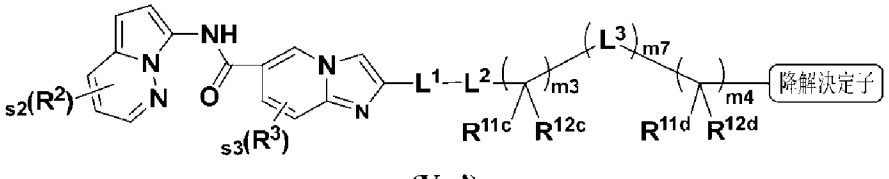
(Vv)



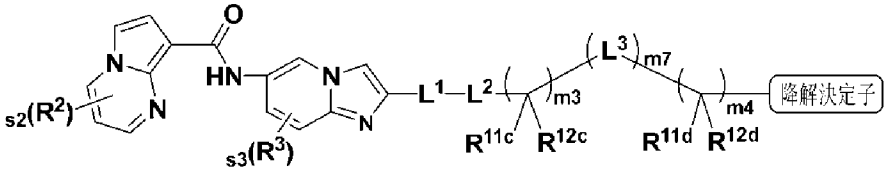
(Vv')



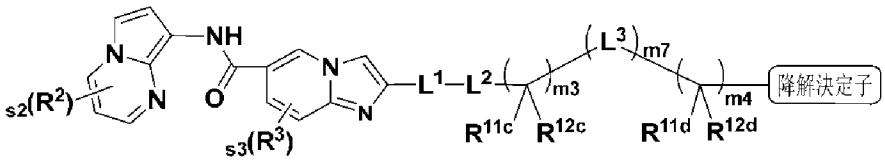
(Vw)



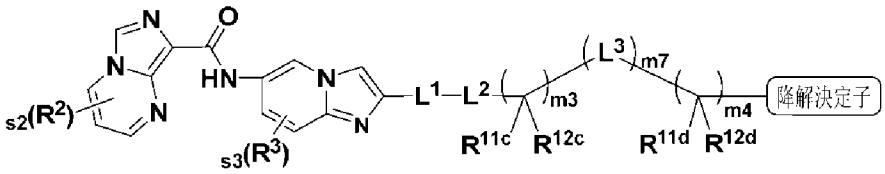
(Vw')



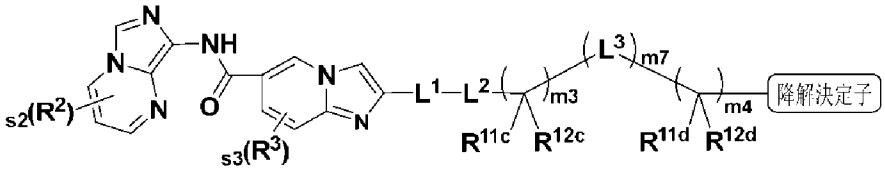
(Vx)



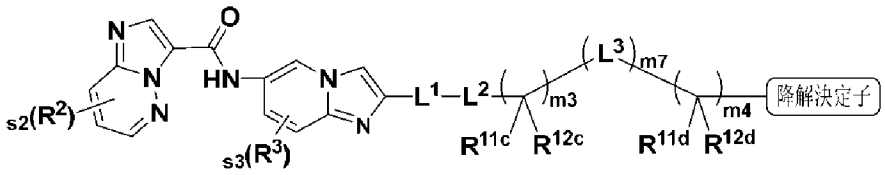
(Vx')



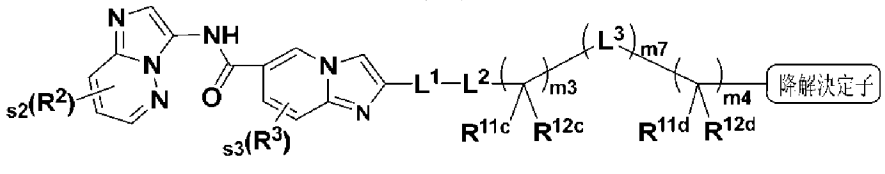
(Vy)



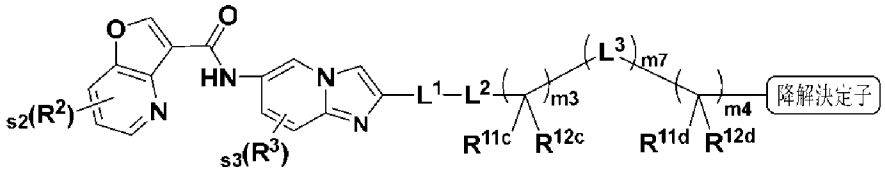
(Vy')



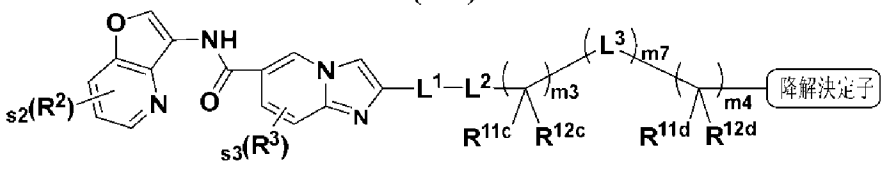
(Vz)



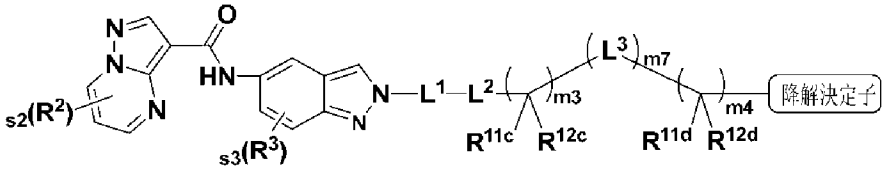
(Vz')



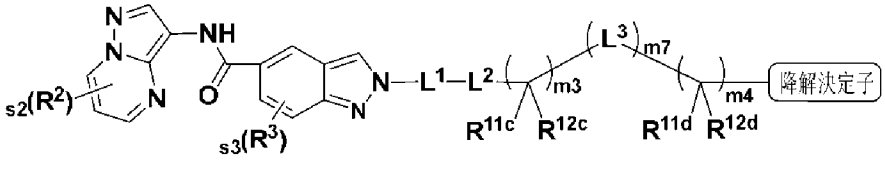
(Vaa)



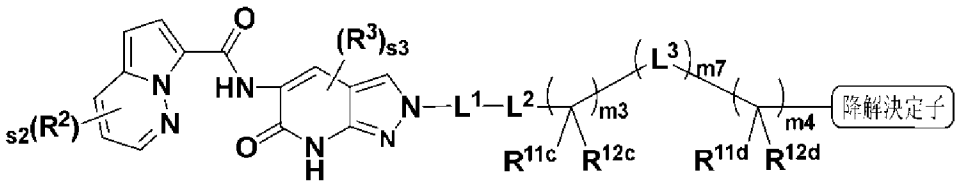
(Vaa')



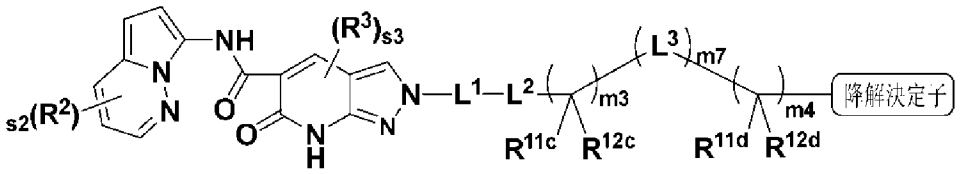
(Vab)



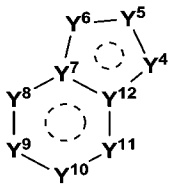
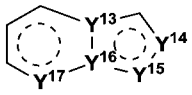
(Vab')



(Vac)

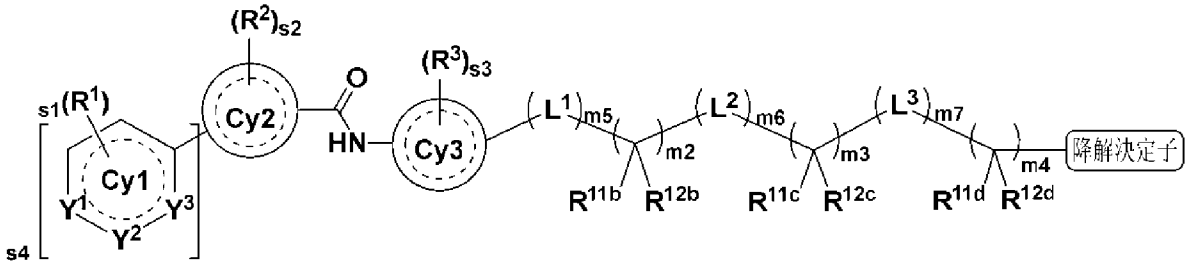


(Vac')

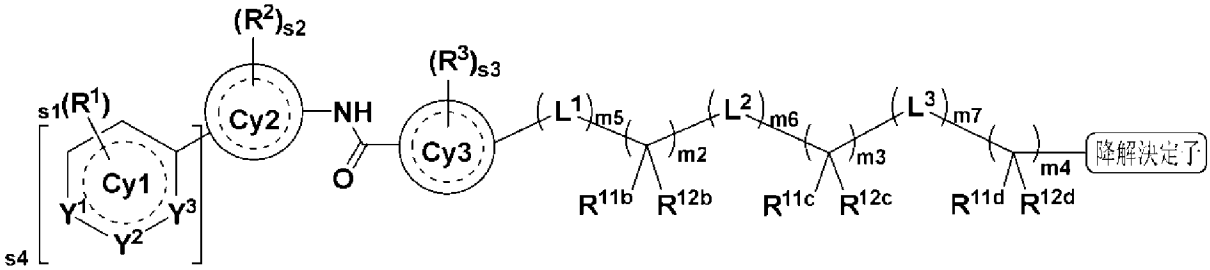
其中，Y^4、Y^7、Y^8、Y^9、Y^{10}、Y^{11}、Y^{12}、Y^{13}、Y^{14}、Y^{15}、Y^{16}和 Y^{17} 各自獨立地選自 C 或 N；Y^5 和 Y^6 各自獨立地選自 C、N、O 或 S；前提是  和  係芳族環；

其中，R^2、R^3、R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}、R^{12d}、L^1、L^2、L^3、s2、s3、m1、m2、m3、m4、m5、m6、m7 和降解決定子如方面 1 所定義。

【0016】 方面 6. 如方面 1 所述之化合物，其中該化合物選自式 (VIa) 或 (Via')

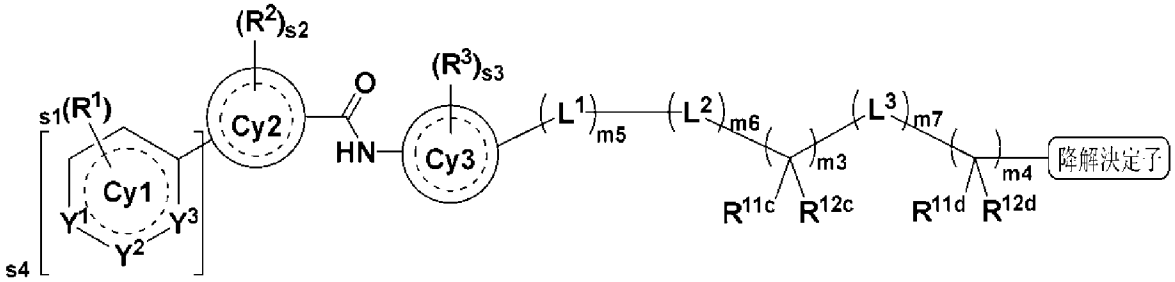


(VIa)

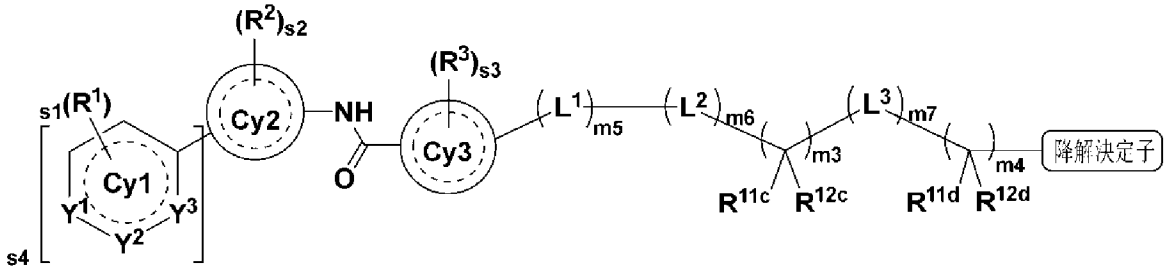


(Via')

較佳的是，該化合物選自 (VIb) 或 (VIb)，



(VIb)



(VIb')

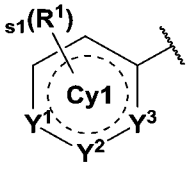
其中，Y^1、Y^2、Y^3、Cy1、Cy2、Cy3、R^1、R^2、R^3、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12b}、R^{12c}、R^{12d}、L^1、L^2、L^3、s1、s2、s3、s4、m2、m3、m4、m5、m6、m7 和降解決定子如方面 1 所定義。

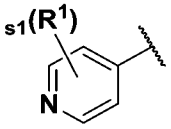
【0017】 **方面 7.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中

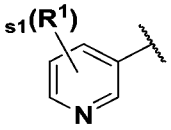
Y^1、Y^2 和 Y^3 中的至少一個係 N；較佳的是，Y^1 係 N，Y^2 和 Y^3 係 C；或 Y^2 係 N，Y^1 和 Y^3 係 C；或 Y^3 係 N，Y^1 和 Y^2 係 C。

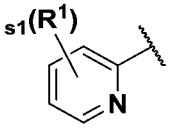
【0018】 **方面 8.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中 Cy1 係吡啶基或吡啶酮基。

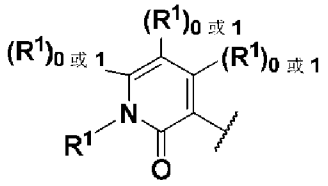
【0019】 **方面 9.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中

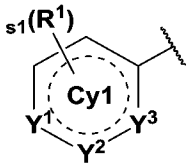


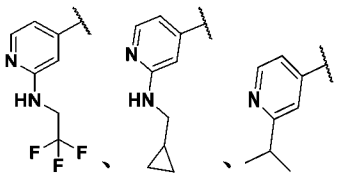
部分係


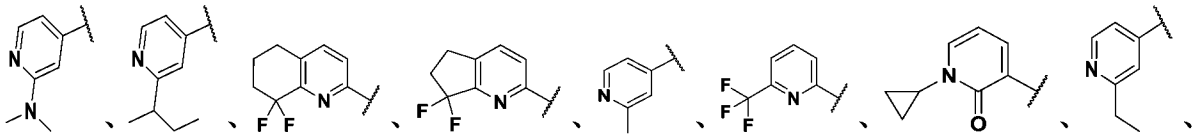
、


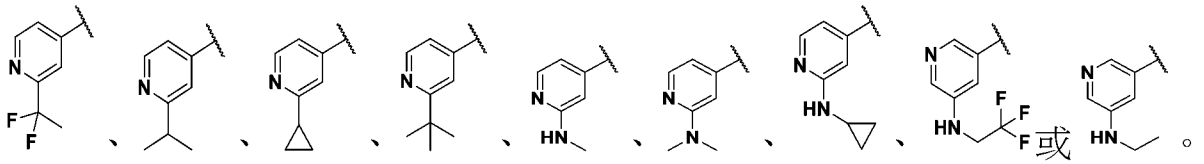
、


或


；較佳的是，部分係


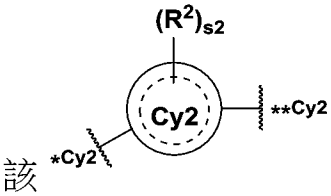


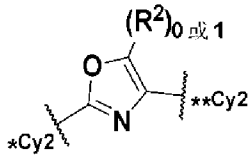
、


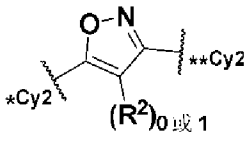
、


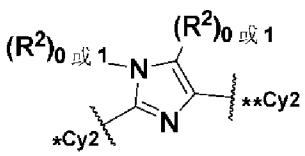
或
。

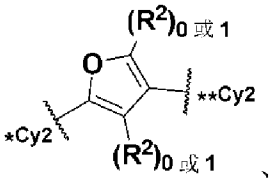
【0020】 **方面 10.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中

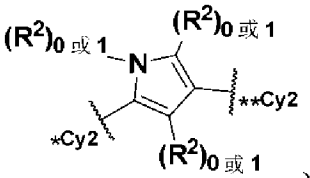


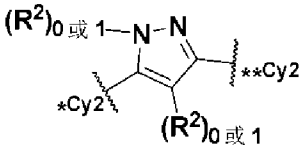
該部分係


、


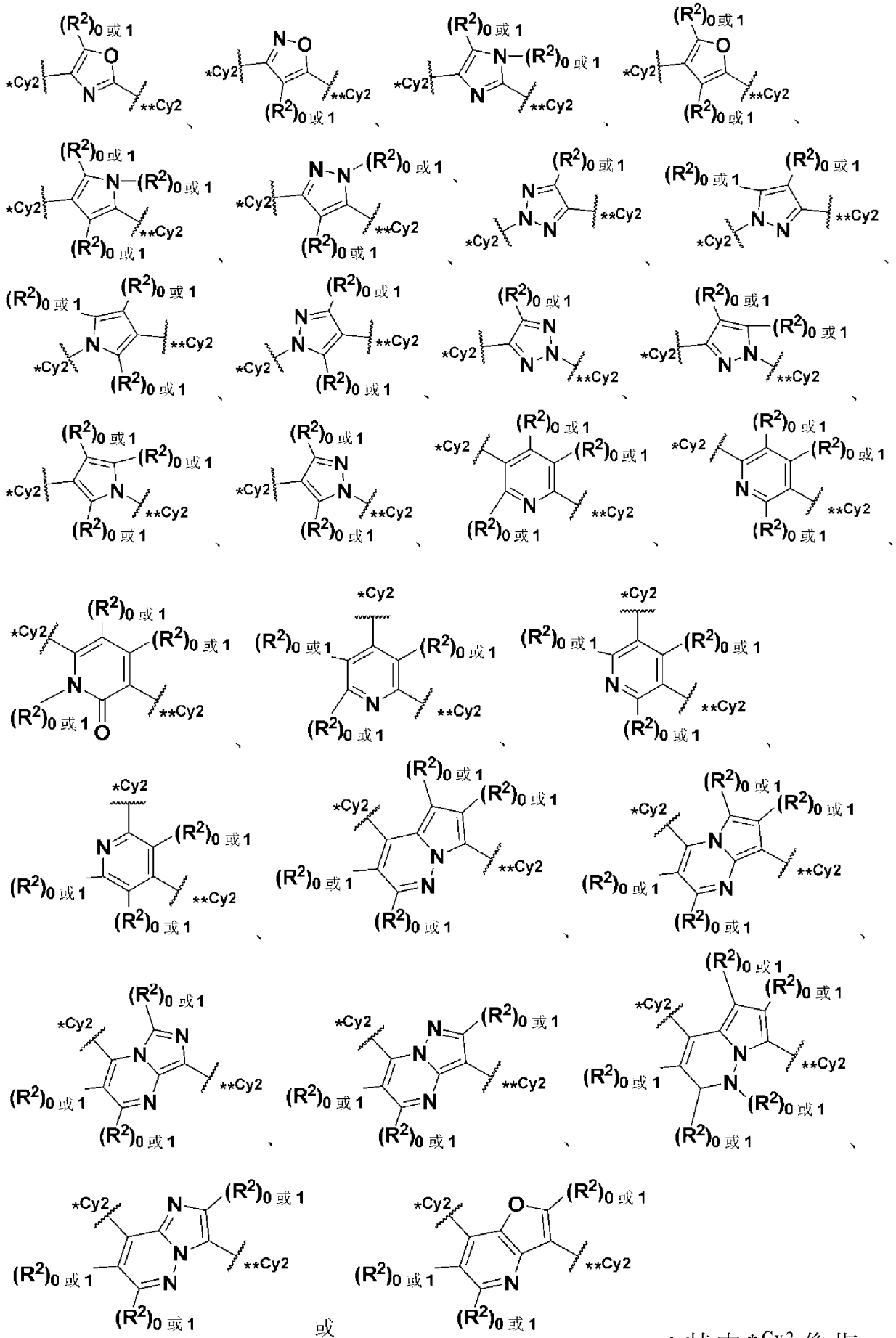
、


、


、


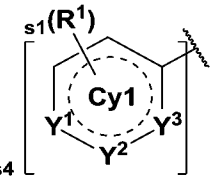
、


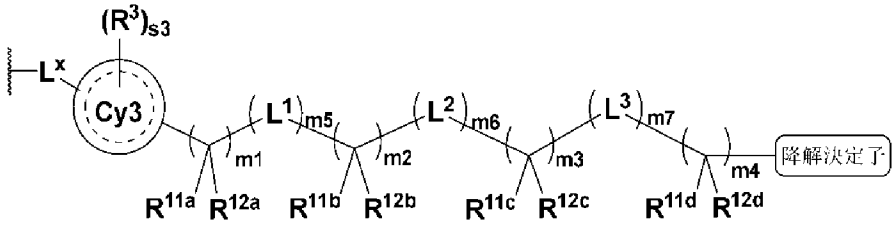
、



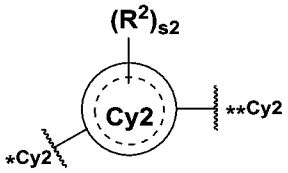
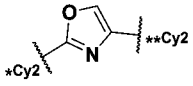
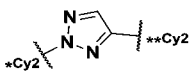
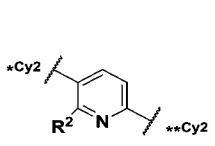
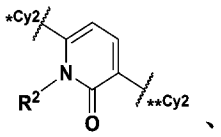
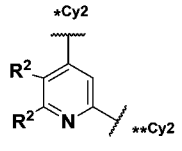
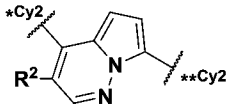
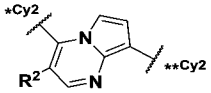
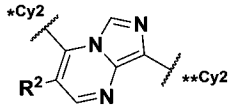
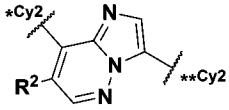
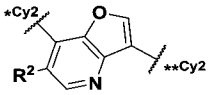
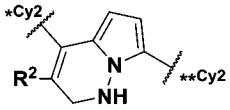
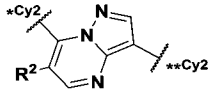
或

；其中 *Cy2 係指

附接到該  部分的位置，並且**Cy2係指附接到該



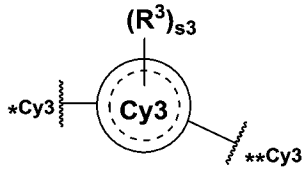
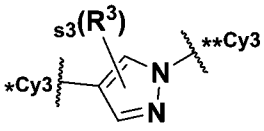
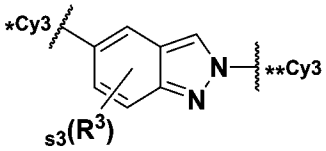
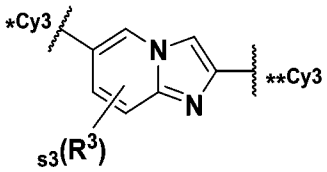
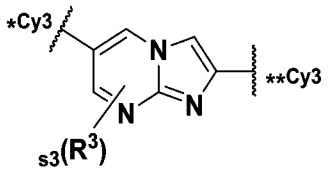
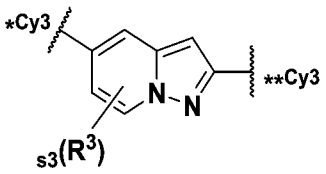
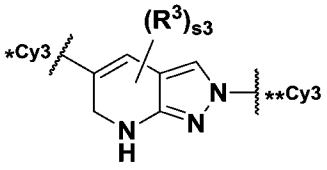
部分的位置；

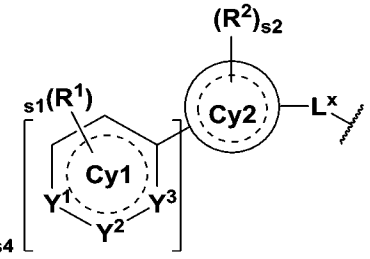
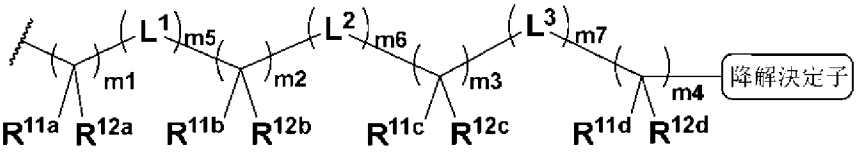
較佳的是，  部分係  、  、  、  、  、  、  、  、  或  、  或  。

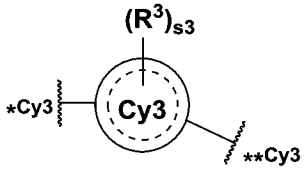
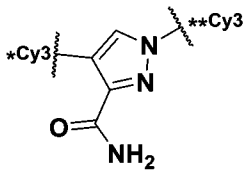
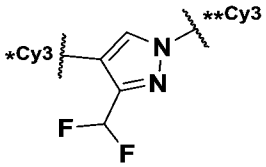
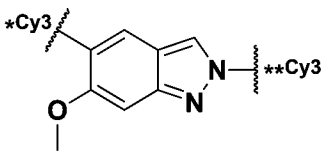
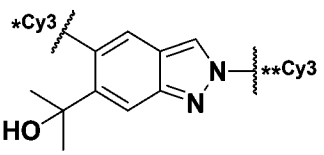
【0021】 方面 11. 如前述方面中任一項所述之化合物，其中Cy3係5、6、7、8、9或10員芳族環；所述環包含0、1、2或3個獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的雜原子；所述環被至少一個取代基 R^3 取代；

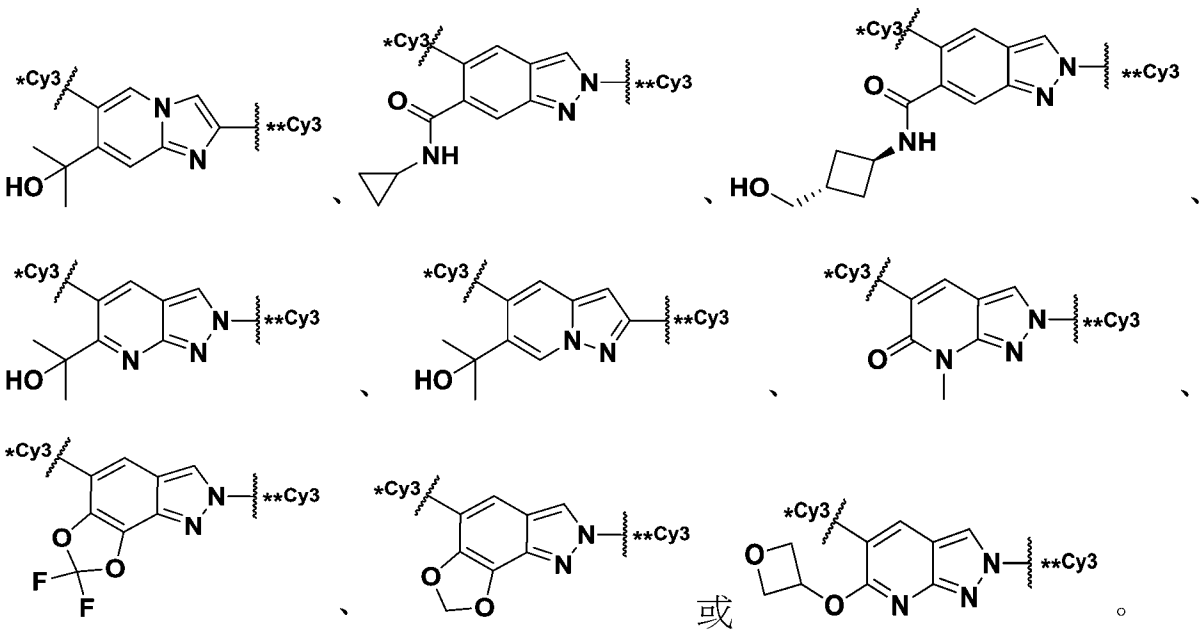
在一個實施方式中，Cy3係5、6、7、8、9或10員芳族環，其中5、6員芳族環中的每個係單環，8、9或10員芳族環中的每個係雙環，7員芳族環係單環或雙環。

較佳的是，Cy3係5或9員芳族環；所述環包含0、1、2或3個獨立地選自氮的雜原子；所述環被至少一個取代基 R^3 取代；

甚至更較佳的是，  係  、  或  、  、  、  或  ；

其中*Cy3係指附接到該  部分的位置，並且**Cy3係指附接到該  部分的位置；

甚至更較佳的是，  係  、  、  、  、



【0022】 方面 12. 如前述方面中任一項所述之化合物，其中 R^1、R^2 和 R^3 各自獨立地是氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基、5 至 12 員雜芳基、側氧基(=O)、-CN、$-OR^{1a}$、$-C(O)R^{1a}$、$-CO_2R^{1a}$、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NR^{1a}R^{1b}$、$-NR^{1a}COR^{1b}$ 或 $-NR^{1a}CO_2R^{1b}$；甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個取代基 R^{1c} 取代，

R^{1a} 和 R^{1b} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、$-C_1$-C_8 鹵代烷基（較佳的是 $-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$）、$-C_2$-C_8 烯基、$-C_2$-C_8 炔基、C_1-C_8 烷氧基-C_1-C_8 烷基-、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基；甲

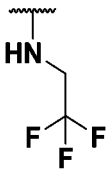
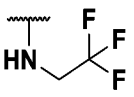
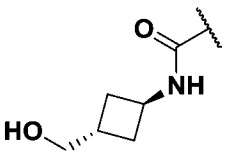
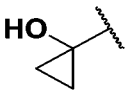
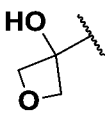
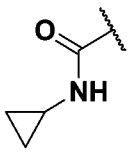
基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_1-C_8鹵代烷基(較佳的是-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3)、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、C_1-C_8烷氧基-C_1-C_8烷基-、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基中的每一個視需要被至少一種選自以下的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN、側氧基（=O）、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-CH_2OH、-C_2H_4OH、-C_3H_6OH、-C_4H_8OH、-$C_5H_{10}OH$、-$C_6H_{12}OH$、-$C_7H_{14}OH$、-$C_8H_{16}OH$、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基；

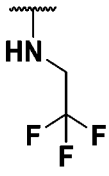
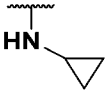
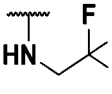
R^{1c}在每次出現時獨立地是-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN、側氧基（=O）、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基。

【0023】 **方面13.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中R^1、R^2和R^3各自獨立地是氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、側氧基（=O）、-CN、-OR^{1a}或-$C(O)NR^{1a}R^{1b}$、-$NR^{1a}R^{1b}$；甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基或3至8員雜環基中的每一個視需要被至少一個取代基R^{1c}取代，

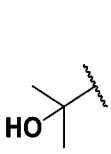
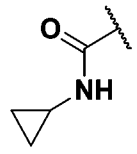
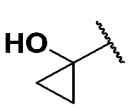
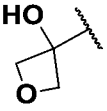
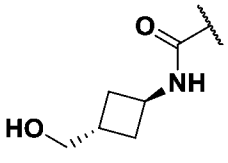
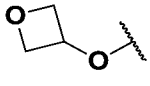
R^{1a}和 R^{1b}各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基；甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、$-CH_2OH$、$-C_2H_4OH$、$-C_3H_6OH$、$-C_4H_8OH$、$-C_5H_{10}OH$、$-C_6H_{12}OH$、$-C_7H_{14}OH$、$-C_8H_{16}OH$、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基中的每一個視需要被至少一個選自以下的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN、側氧基（=O）、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、$-C_2$-C_8烯基、$-C_2$-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基；

R^{1c}，在每次出現時獨立地是-F、-Cl、-Br、-I、-OH；

較佳的是，R^1、R^2和R^3各自獨立地是H、-F、-Cl、-Br、-I、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CF_3$、$-CF_2CH_3$、$-CH_2CF_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、$-NHCH_3$、$-NHCH_2CH_3$、$-N(CH_3)CH_2CH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-CHF_2$、側氧基（=O）、-CN、環丙基、$-CONH_2$、-OMe、-OEt、$-OCH_2CH_2CH_3$、$-OCH(CH_3)_2$、  、  、  、  、  、  、  、  或  ；

甚至更較佳的是，R^1 係 H、-CH_3、-CH_2CH_3、-CF_3、-CF_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_3$、-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)CH_2CH_3$、-$N(CH_3)_2$、側氧基（=O）、環丙基、  、  、  或  ；

R^2 係 H、-CF_3、環丙基、側氧基（=O）、-F、-Cl、-Br、-I 或-CN；

R^3 係 H、-CH_3、側氧基（=O）、-CHF_2、-$CONH_2$、-OMe、-OCD_3、-OEt、-$OCH_2CH_2CH_3$、-$OCH(CH_3)_2$、  、  、  、  、  或  。

【0024】 方面 14. 如前述方面中任一項所述之化合物，其中兩個 R^3 與它們所附接的原子一起形成 3、4、5、6、7 或 8 員環，所述環包含 0、1、2 或 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基 R^{1c} 取代；

R^{1c} 在每次出現時獨立地是-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN、側氧基（=O）、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基。

較佳的是，兩個 R^3 與它們所附接的原子一起形成 3、4、5 或 6 員環，所述環包含 0、1、2 或 3 個獨立地選自氧的雜原子；所述

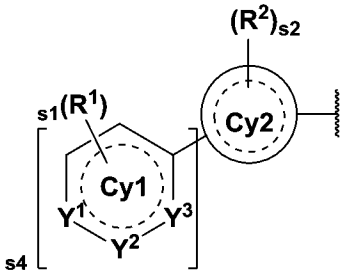
環視需要被至少一個取代基 R^{1c} 取代；

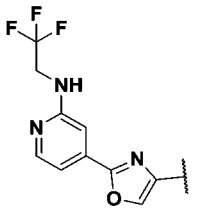
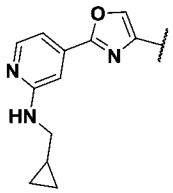
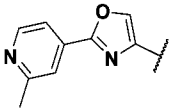
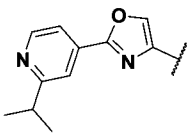
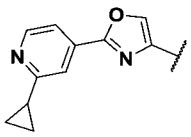
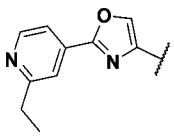
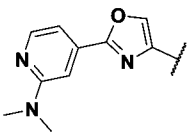
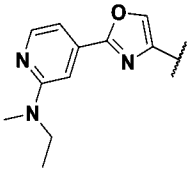
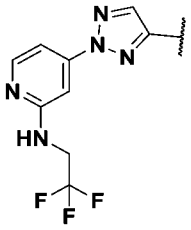
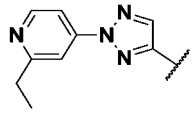
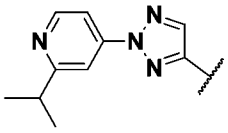
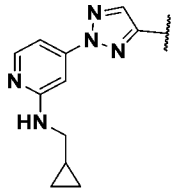
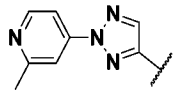
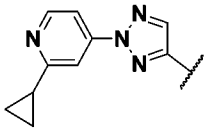
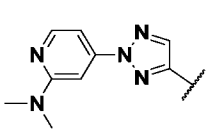
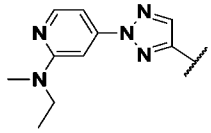
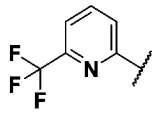
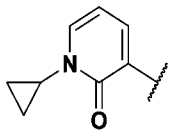
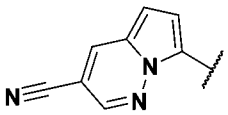
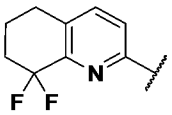
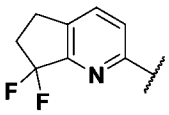
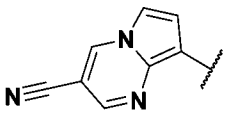
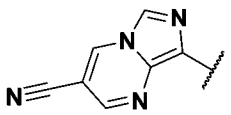
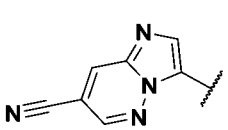
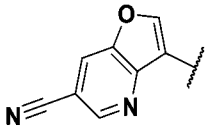
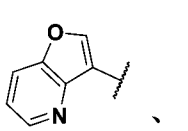
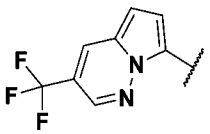
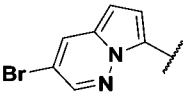
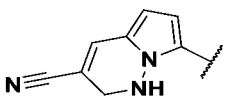
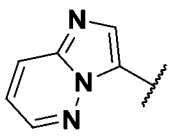
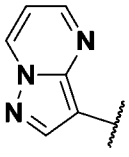
R^{1c}，在每次出現時獨立地是-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN、側氧基（=O）、甲基、乙基、丙基、環丙基、環丁基或環戊基。

【0025】 **方面 15.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中 R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c} 和 R^{12d} 各自獨立地是氫、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、$-C_{2-8}$ 烯基、$-C_{2-8}$ 炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基；所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、$-C_{2-8}$ 烯基、$-C_{2-8}$ 炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基中的每一個視需要被至少一個選自氫、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、$-C_{2-8}$ 烯基、$-C_{2-8}$ 炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基或-CN 的取代基取代；或

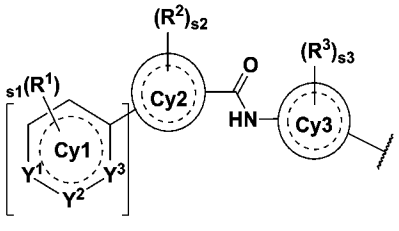
（R^{11a} 和 R^{12a}）、（R^{11b} 和 R^{12b}）、（R^{11c} 和 R^{12c}）或（R^{11d} 和 R^{12d}）與它們所附接的碳原子一起形成 3、4、5、6、7 或 8 員環，所述環包含 0、1、2、或 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、$-C_{2-8}$ 烯基、$-C_{2-8}$ 炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基或-CN 的取代基取代。

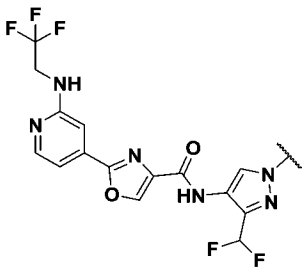
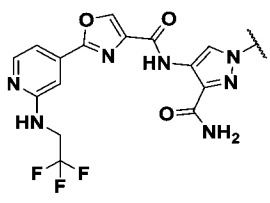
【0026】 **方面 16.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中

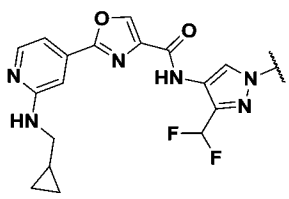
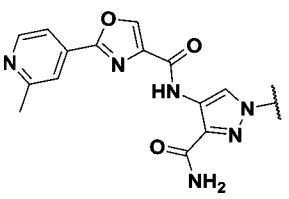
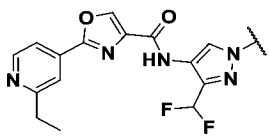
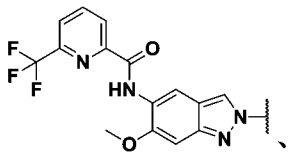
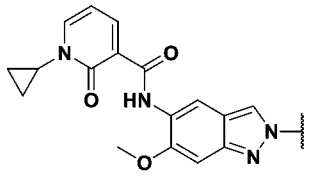
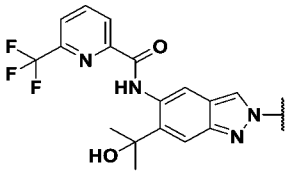
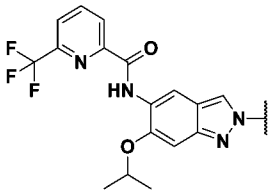
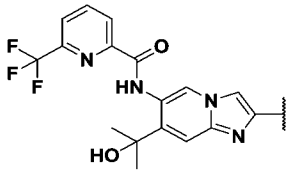
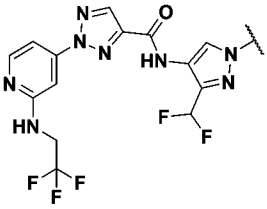
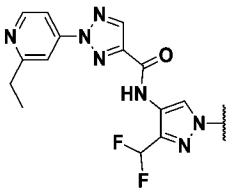
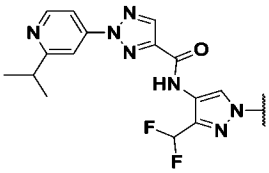
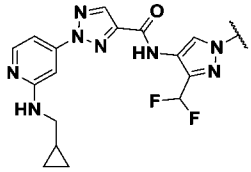
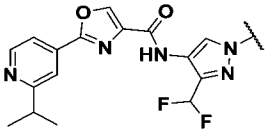
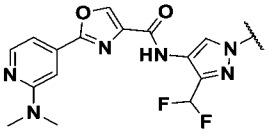
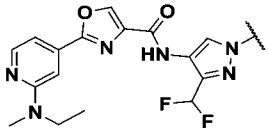
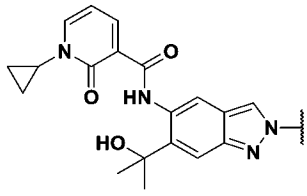
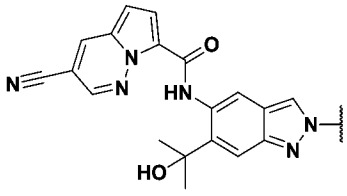
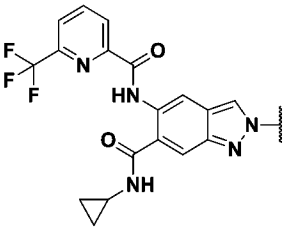
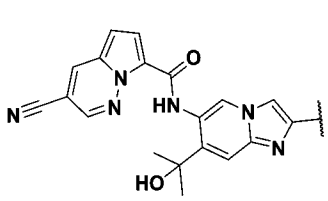
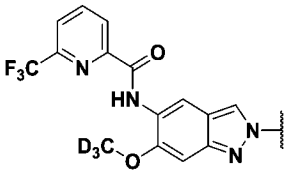
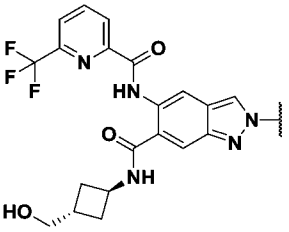
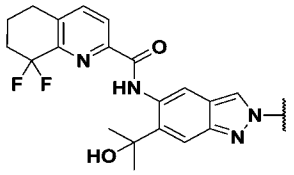
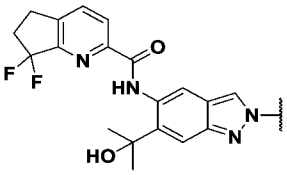
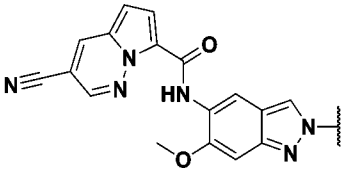
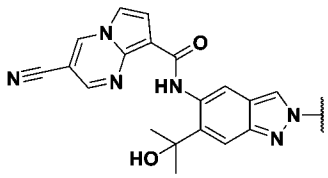
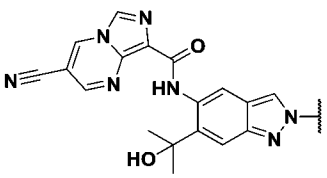
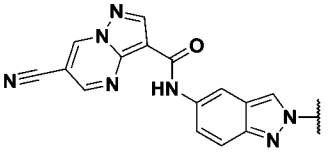


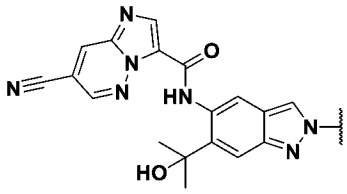
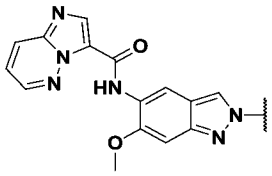
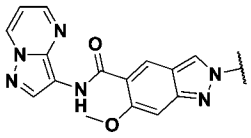
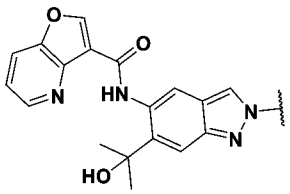
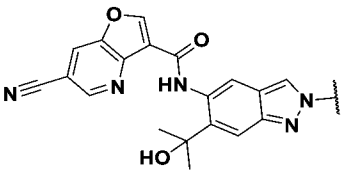
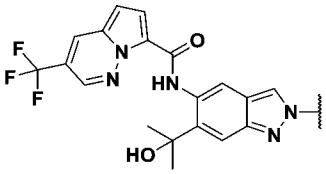
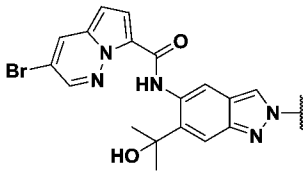
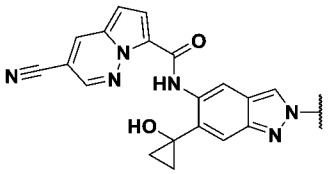
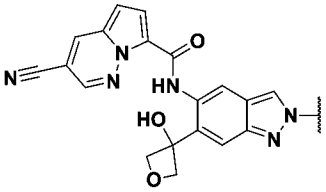
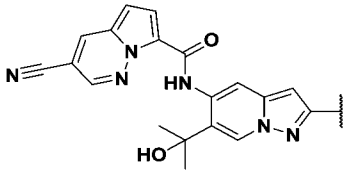
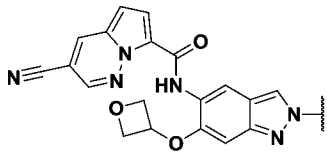
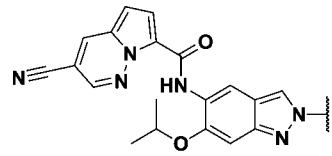
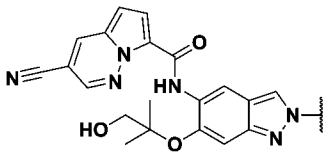
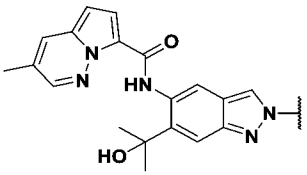
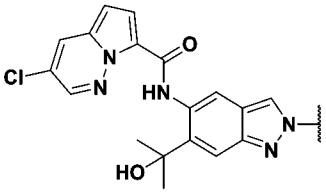
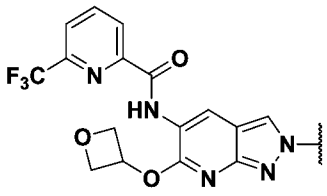
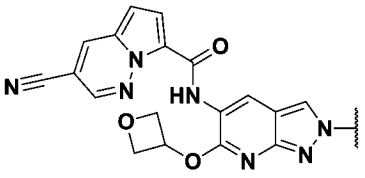
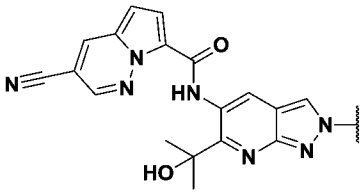
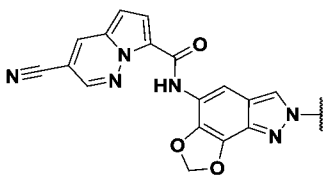
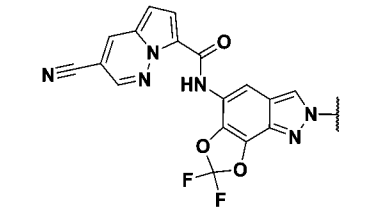
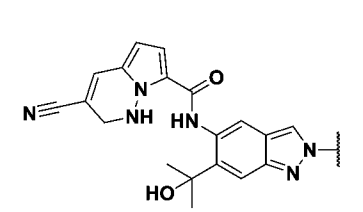
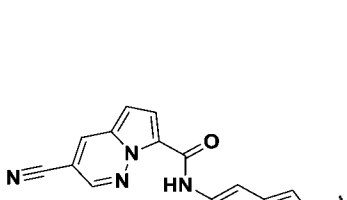
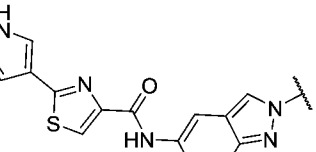
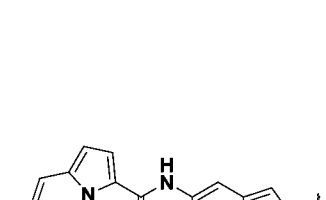
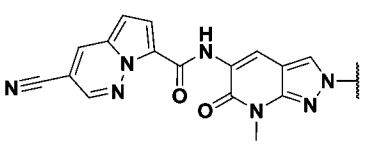
該 $_{s4}$ 部分係  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  。

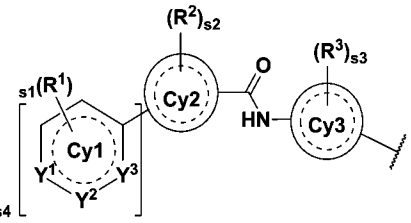
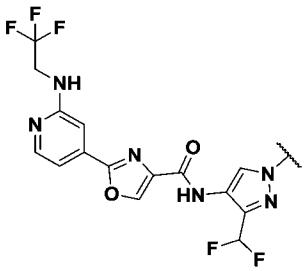
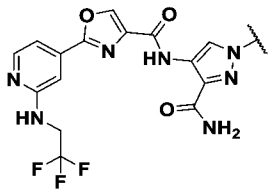
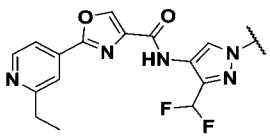
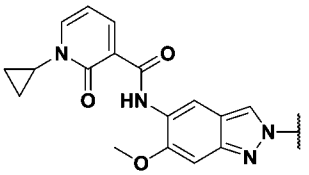
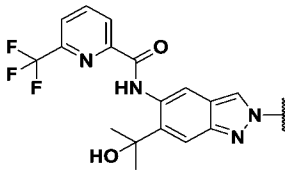
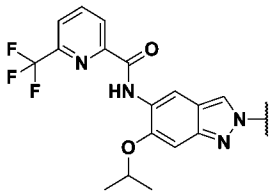
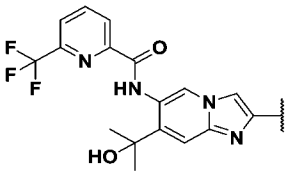
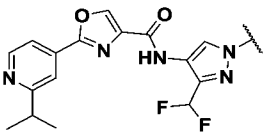
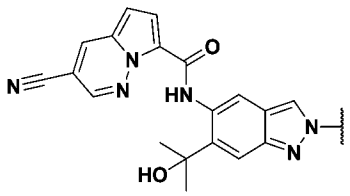
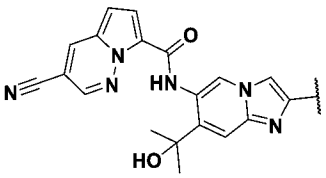
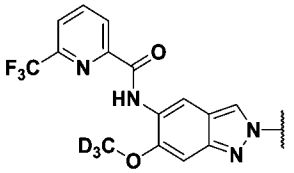
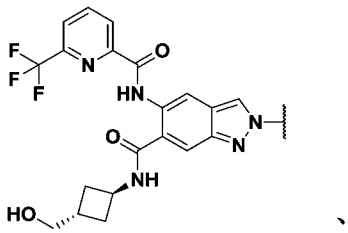
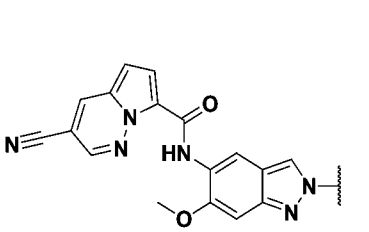
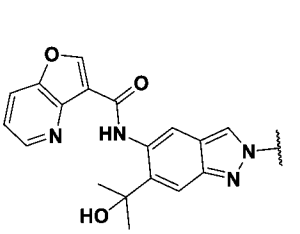
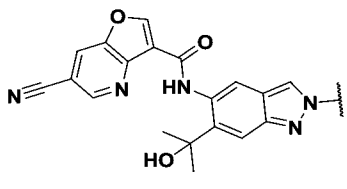
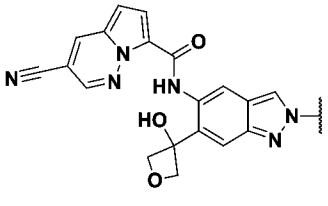
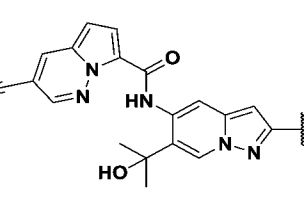
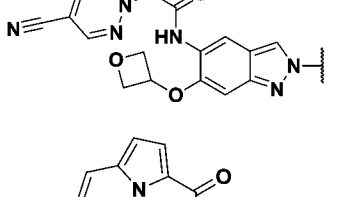
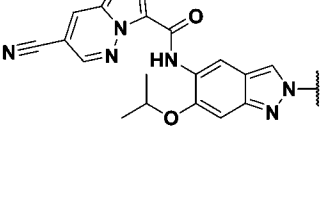
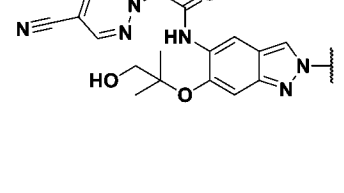
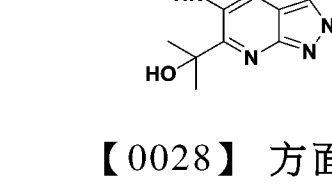
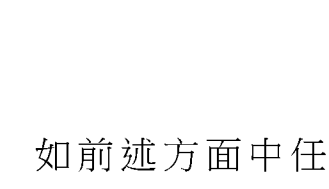
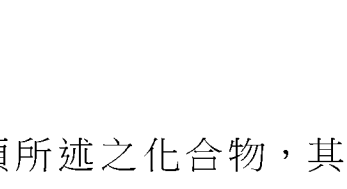
【0027】 **方面 17.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中



該 $_{s4}$ 部分係  、  、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

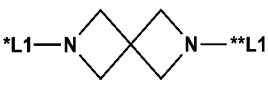
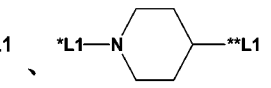
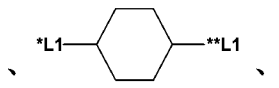
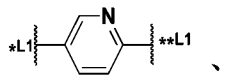
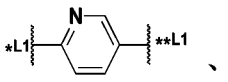
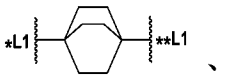
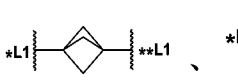
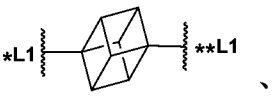
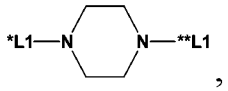
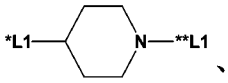
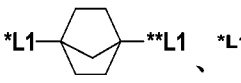
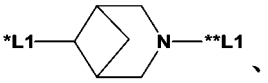
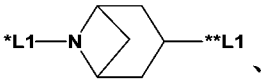
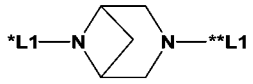
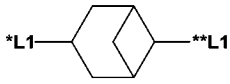
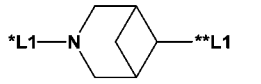
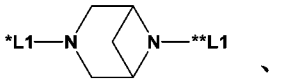
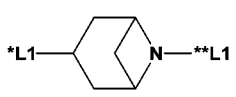
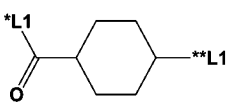
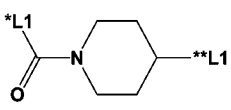
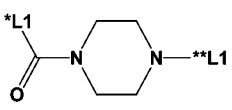

、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、
、
、
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、
、
或 
；

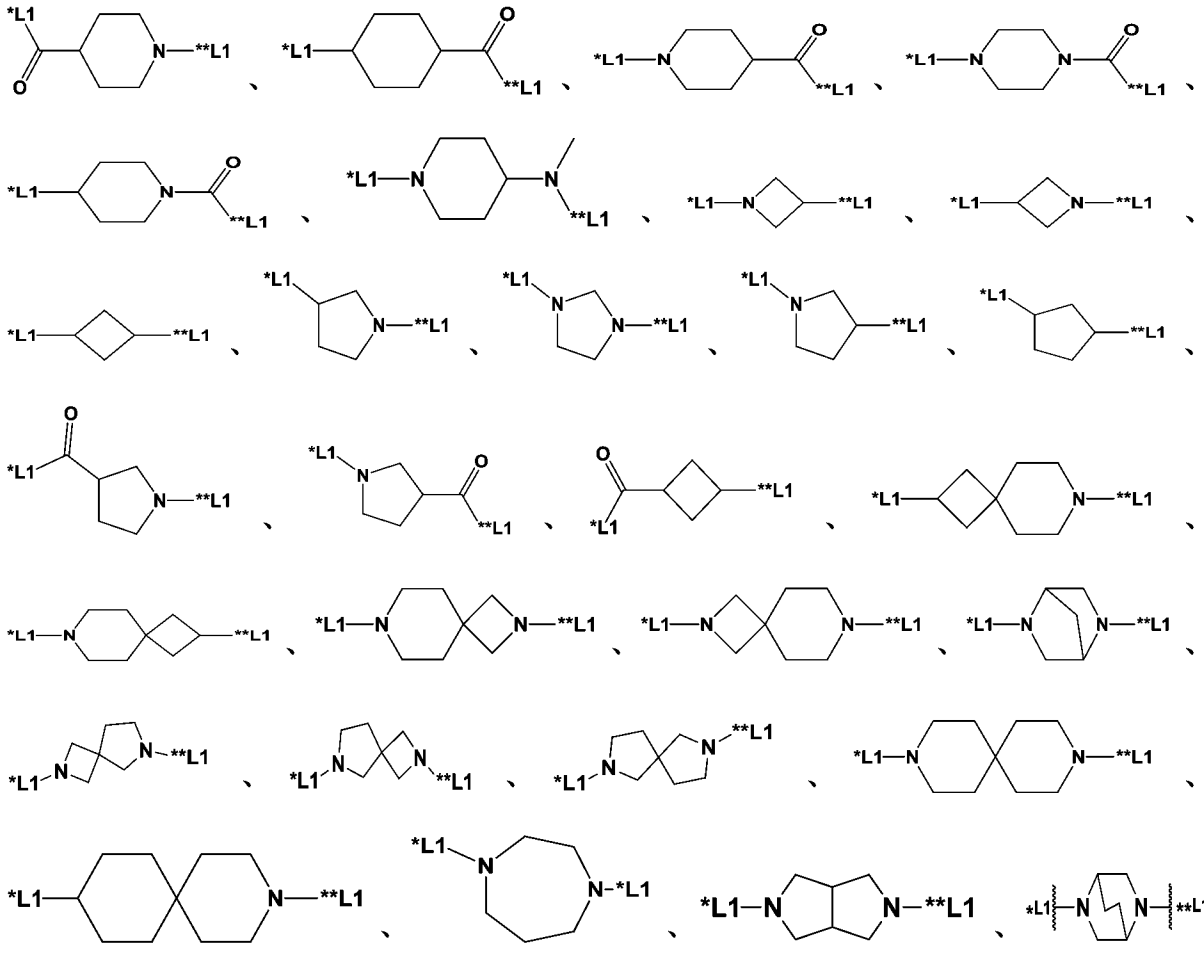
較佳的是，該  部分係  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、、、  、  、  、  、  、  、  、  、  或 。

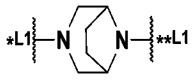
【0028】 **方面 18.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中

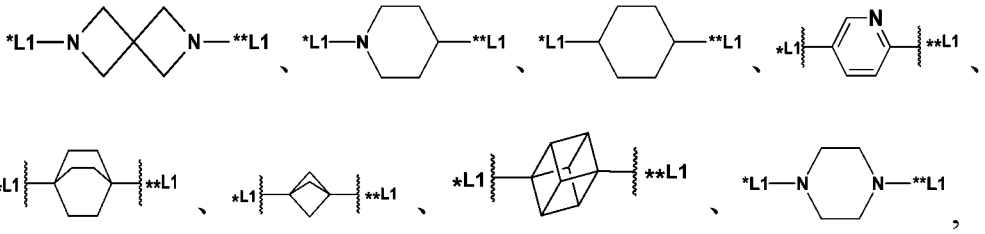
R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}和R^{12d}各自獨立地是氫、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基；較佳的是，R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}和R^{12d}各自獨立地是氫、F、Cl、Br、I、甲基、乙基或丙基；更較佳的是，R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}和R^{12d}各自獨立地是氫或甲基；或

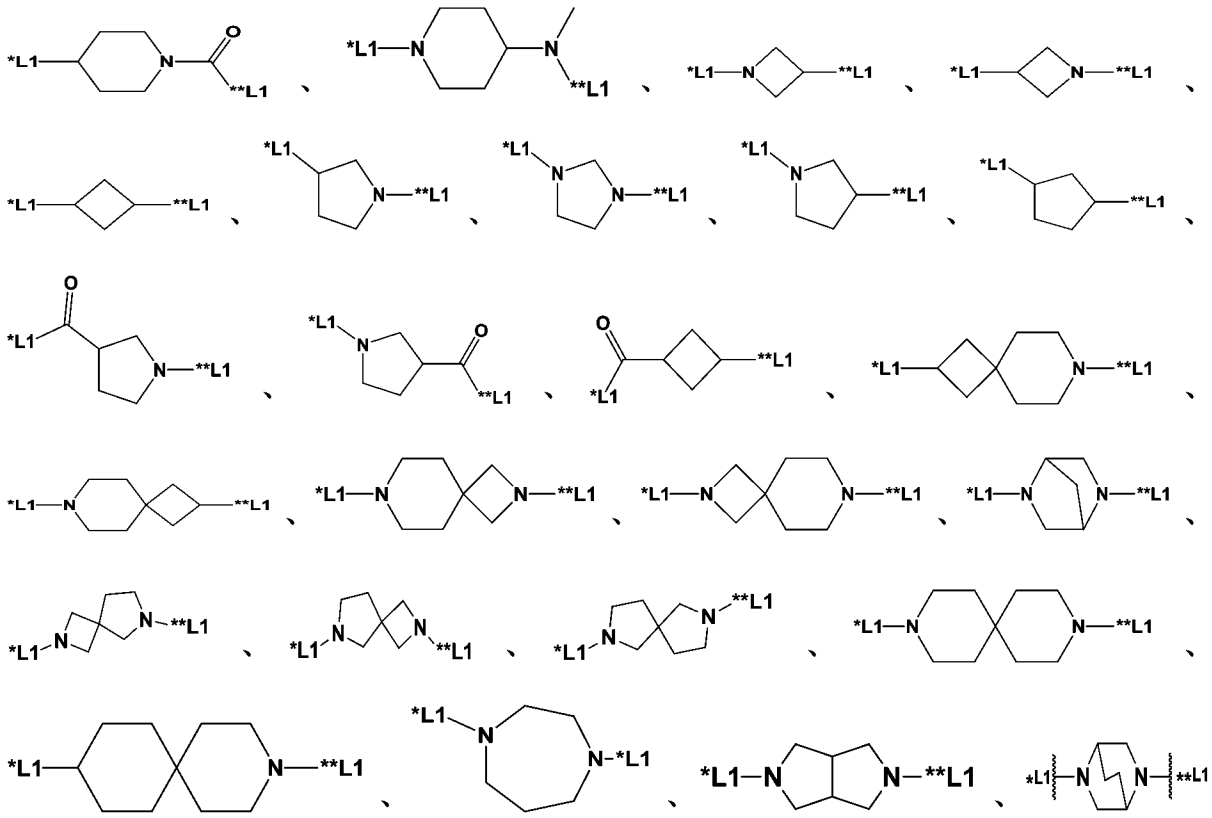
（R^{11a}和R^{12a}）、（R^{11b}和R^{12b}）、（R^{11c}和R^{12c}）或（R^{11d}和R^{12d}）與它們所附接的碳原子一起形成3、4、5、6、7或8員環，所述環包含0、1、2、或3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；較佳的是，（R^{11a}和R^{12a}）、（R^{11b}和R^{12b}）、（R^{11c}和R^{12c}）或（R^{11d}和R^{12d}）與它們所附接的碳原子一起形成3、4或5員環烷基環。

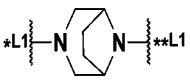
【0029】 方面19. 如前述方面中任一項所述之化合物，其中L^1選自-O-、-N(R^a)-、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、



或  ；

其中所述 



和  中的每一個視需要被至少一個 R^{L1c} 取代；

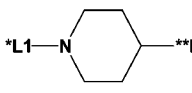
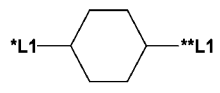
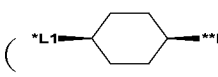
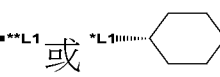
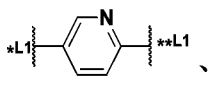
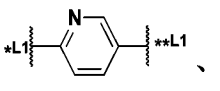
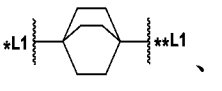
所述 R^{L1c} 中的每一個獨立地是側氧基（=O）、F、Cl、Br、I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基；所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基和 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個 R^{Lca} 取代，

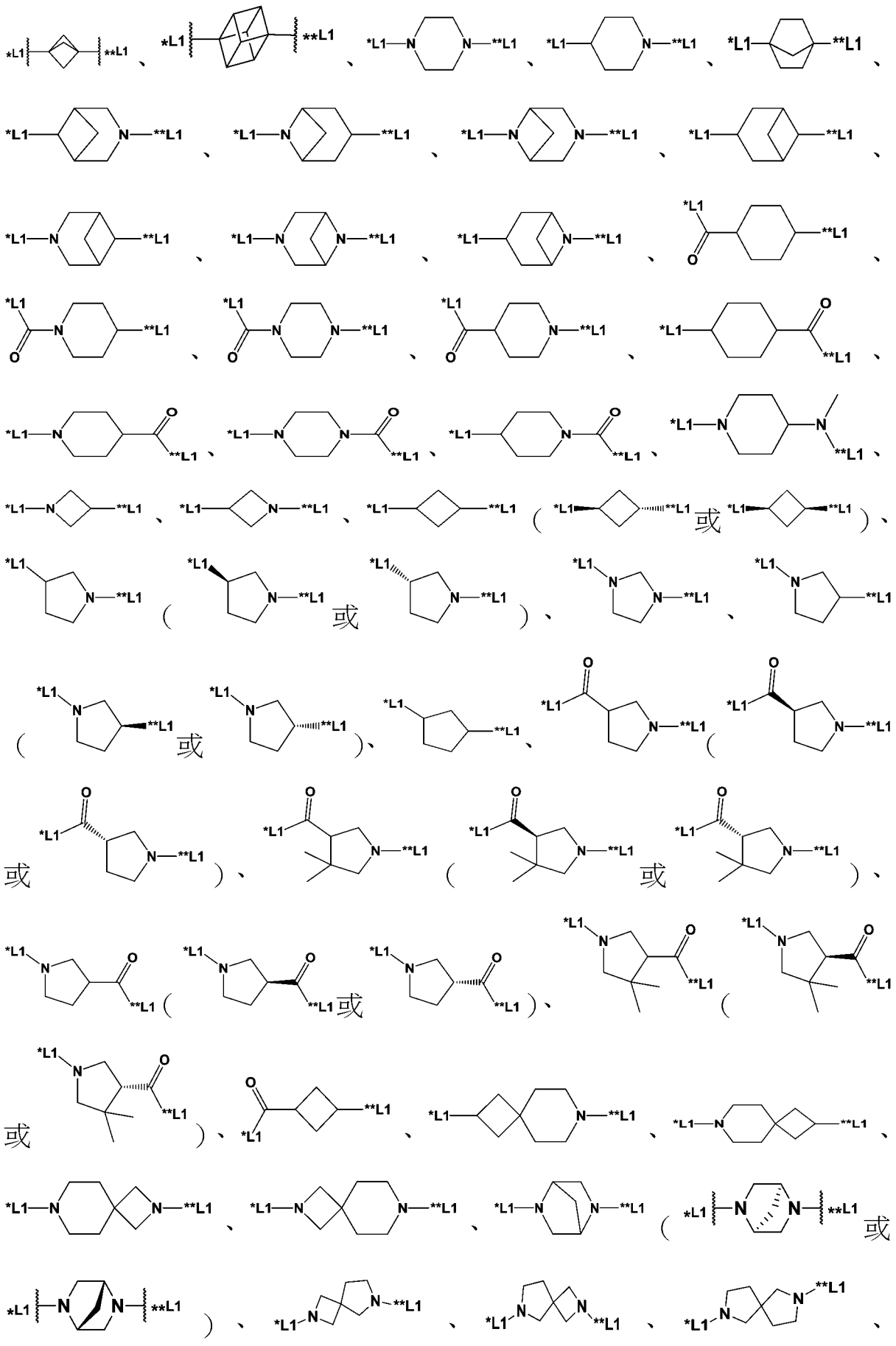
R^{Lca} 獨立地是側氧基（=O）、F、Cl、Br、I、羥基、甲基、乙

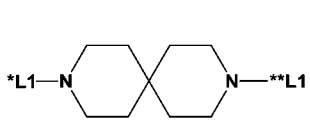
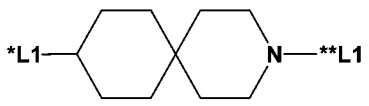
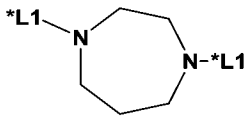
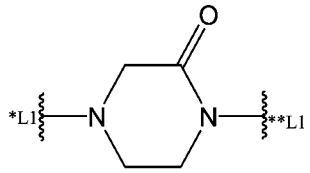
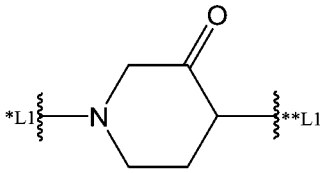
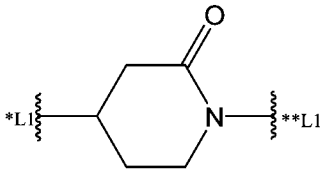
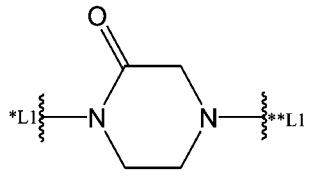
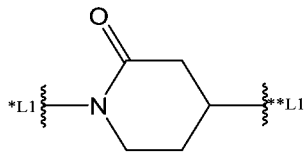
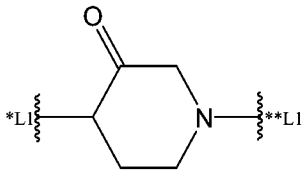
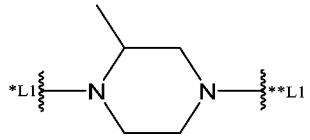
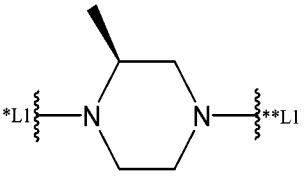
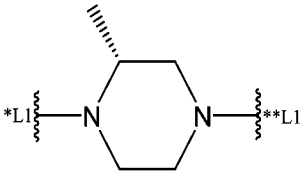
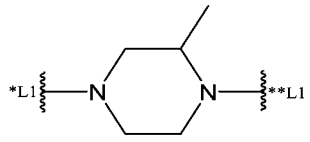
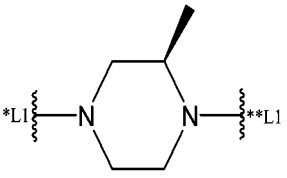
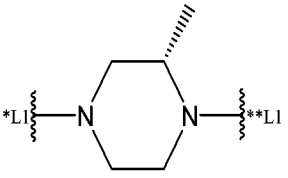
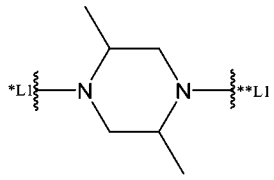
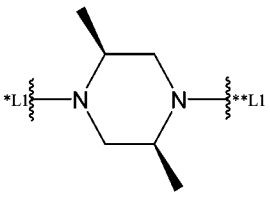
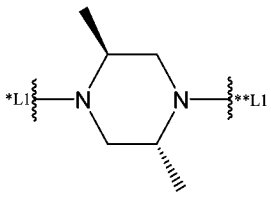
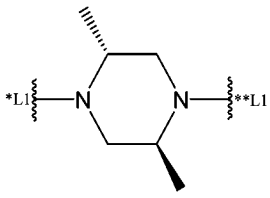
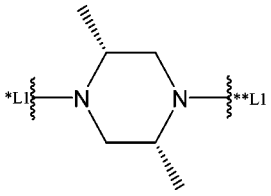
基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基；或

兩個R^{L1c}與它們所附接的碳原子一起形成3、4、5、6、7或8員環，所述環包含0、1、2或3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個F、Cl、Br、I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、或辛基取代基取代；

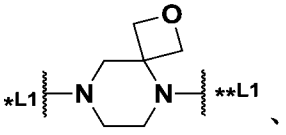
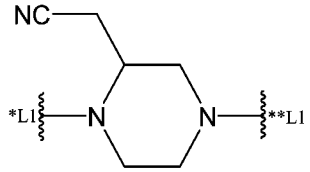
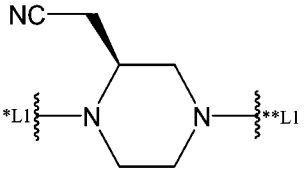
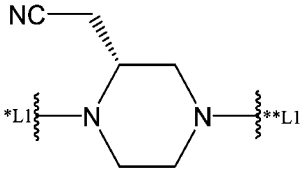
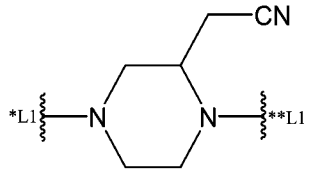
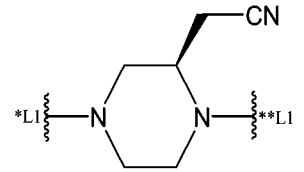
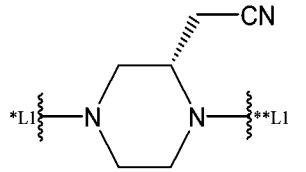
R^a選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基，所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基中的每一個視需要被至少一個羥基、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基取代基取代。

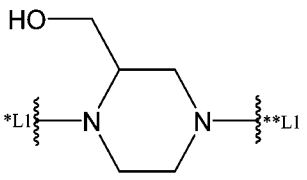
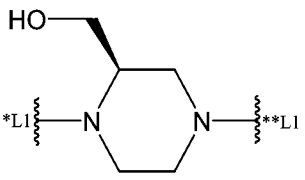
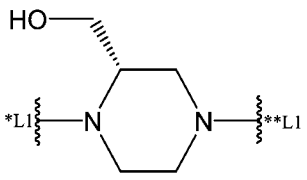
【0030】 方面20. 如前述方面中任一項所述之化合物，其中L^1選自-O-、-N(CH_3)-、  、  、  ( 或 )、  、  、  、

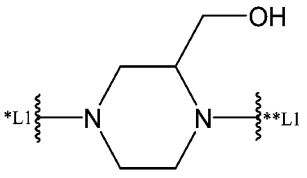
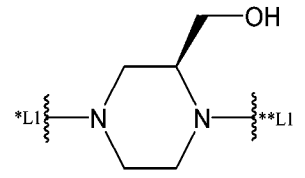
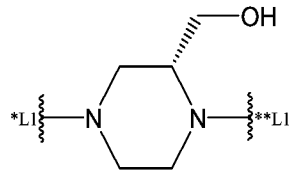


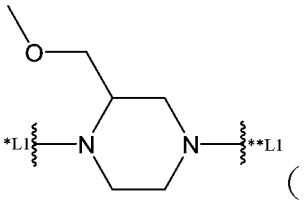
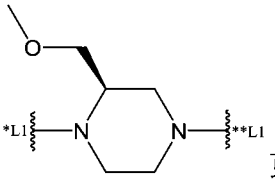
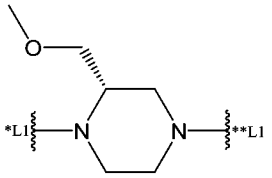
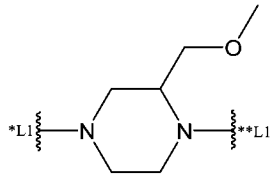

、

、

、

、

、

、

、

、

、

（

或

）、

（

或

）、

（

、

、


或
）、

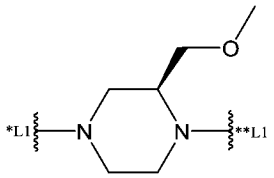
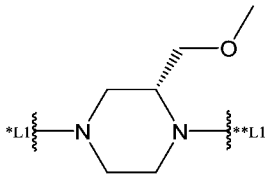
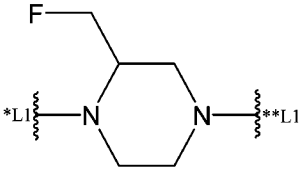
、

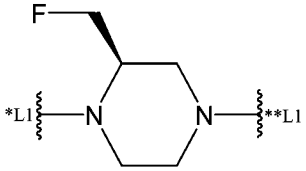
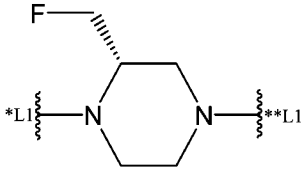
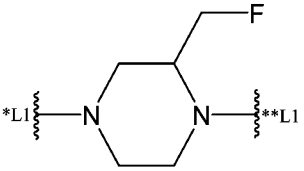
、

、

（

或

）、

（

或

）、

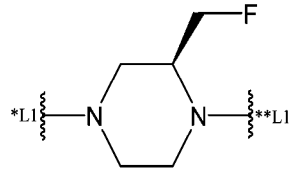
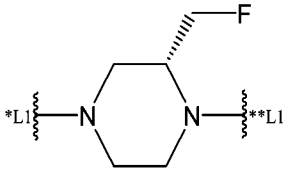
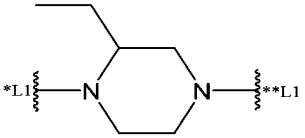

HO
*L1
N
N
**L1
（ 
HO
*L1
N
N
**L1
或 
HO
*L1
N
N
**L1
）、

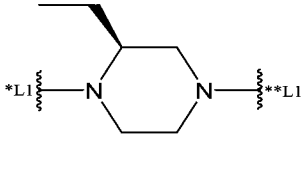
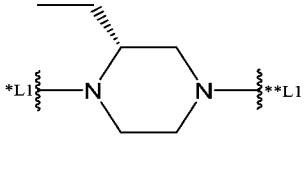
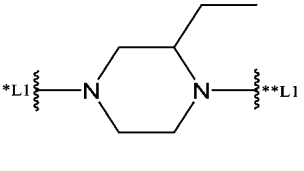

OH
*L1
N
N
**L1
（ 
OH
*L1
N
N
**L1
或 
OH
*L1
N
N
**L1
）、

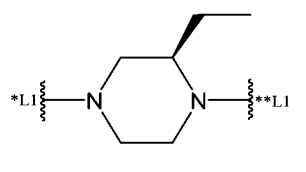
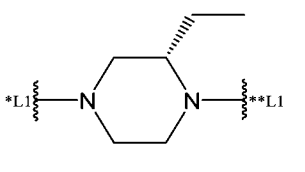
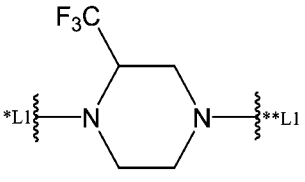

O
*L1
N
N
**L1
（ 
O
*L1
N
N
**L1
或 
O
*L1
N
N
**L1
）、 
O
*L1
N
N
**L1

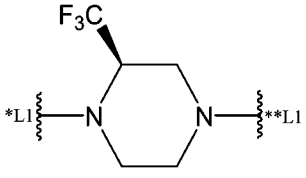
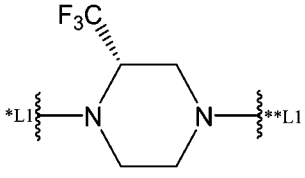
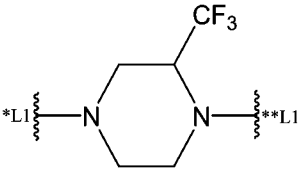
（ 
O
*L1
N
N
**L1
或 
O
*L1
N
N
**L1
）、 
F
*L1
N
N
**L1

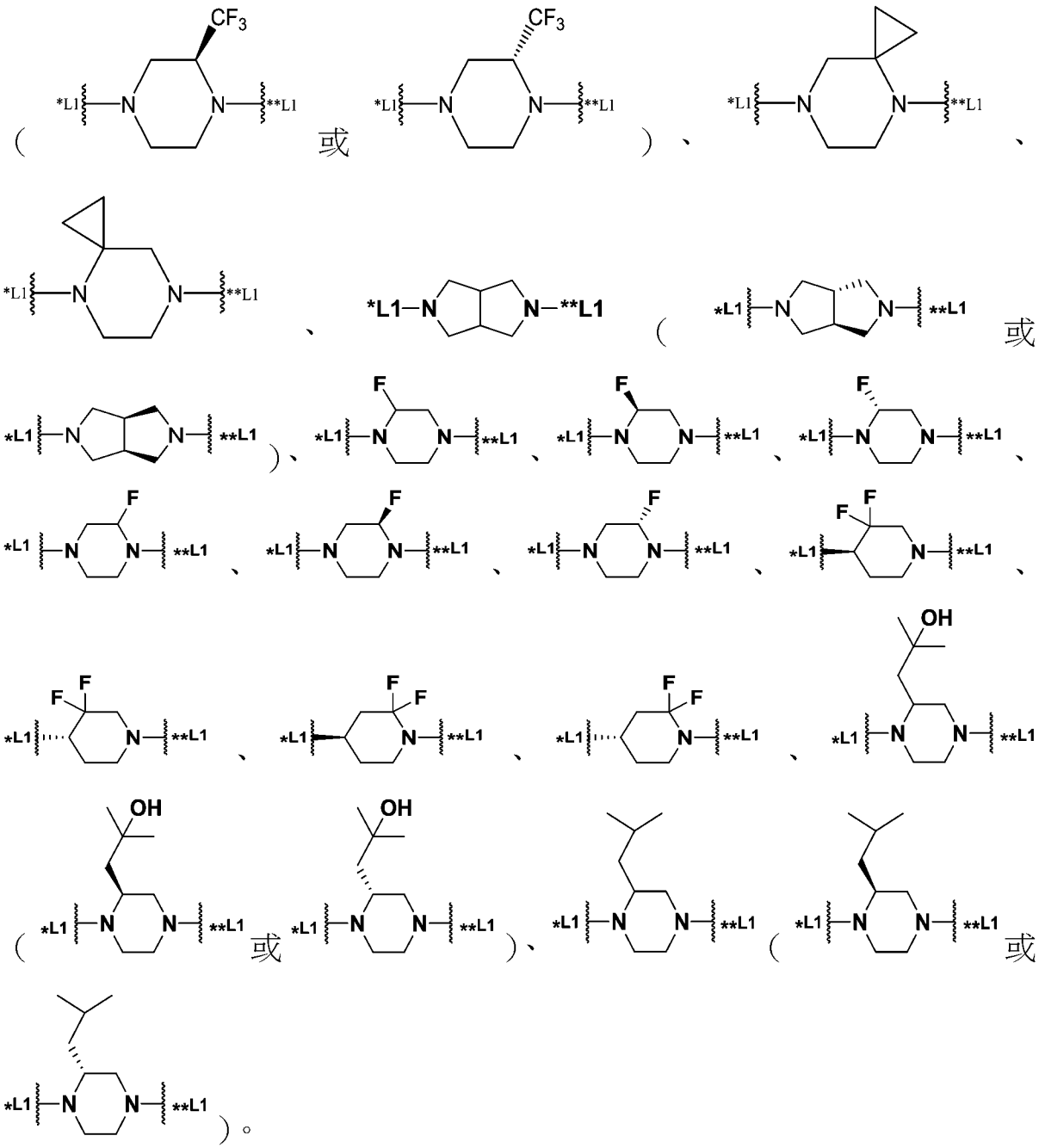
（ 
F
*L1
N
N
**L1
或 
F
*L1
N
N
**L1
）、 
F
*L1
N
N
**L1

（ 
F
*L1
N
N
**L1
或 
F
*L1
N
N
**L1
）、 
*L1
N
N
**L1

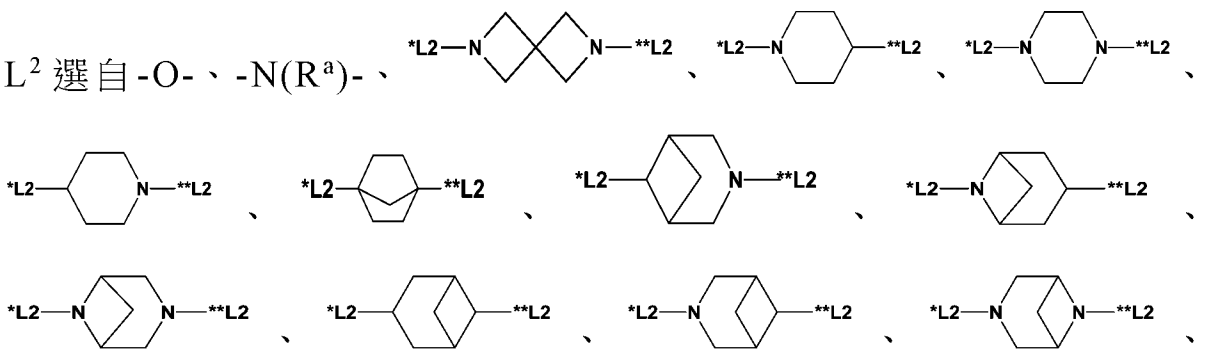
（ 
*L1
N
N
**L1
或 
*L1
N
N
**L1
）、 
*L1
N
N
**L1

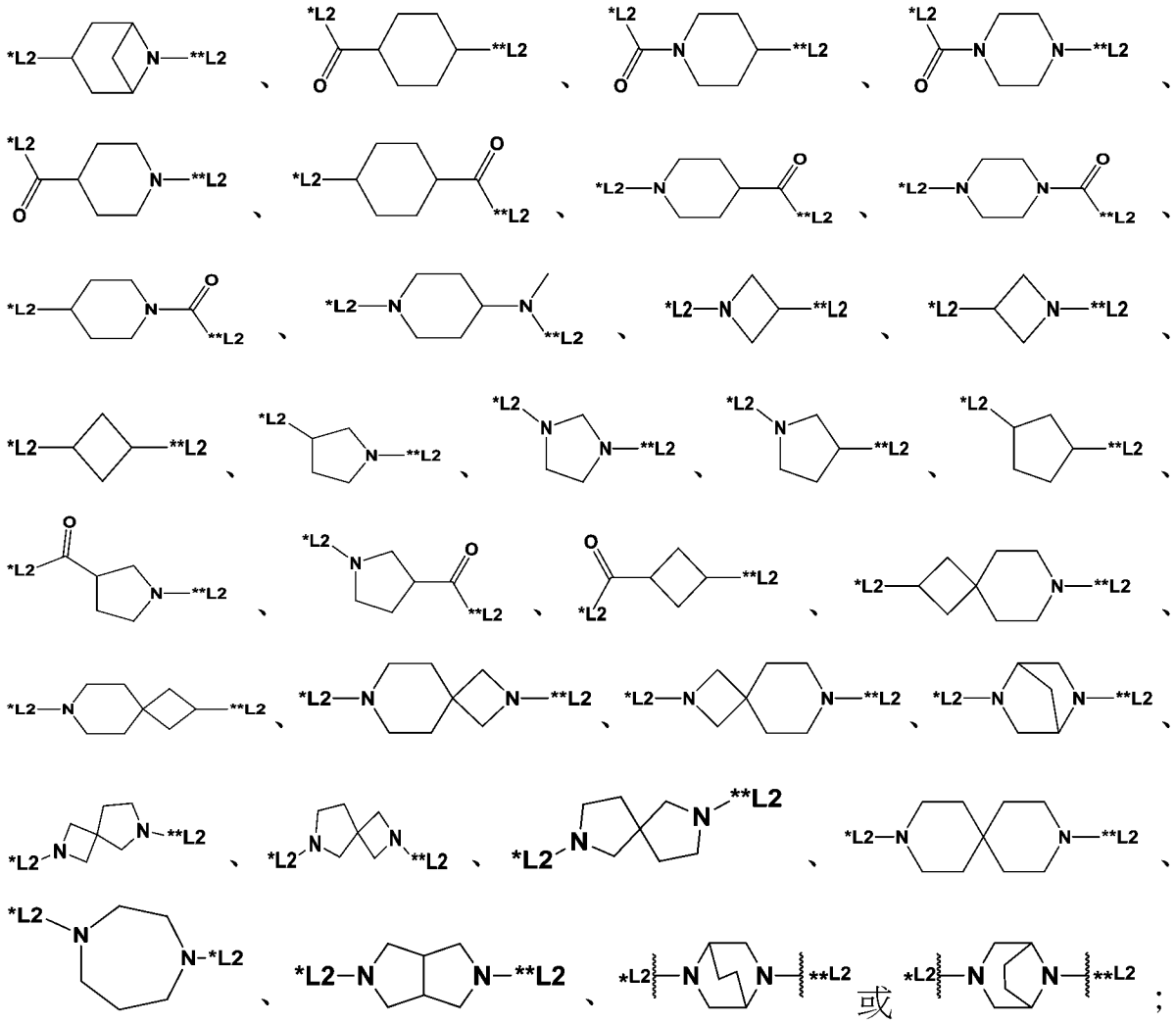
（ 
*L1
N
N
**L1
或 
*L1
N
N
**L1
）、 
F3C
*L1
N
N
**L1

（ 
F3C
*L1
N
N
**L1
或 
F3C
*L1
N
N
**L1
）、 
CF3
*L1
N
N
**L1

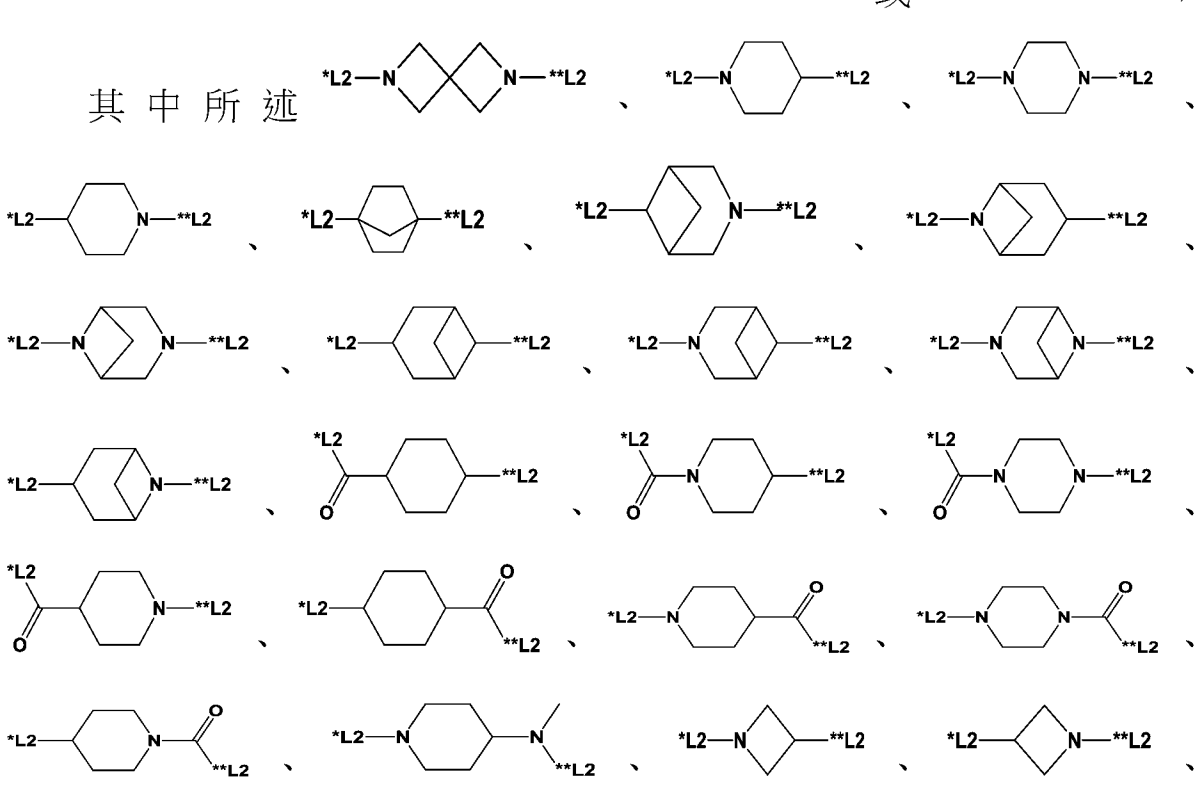


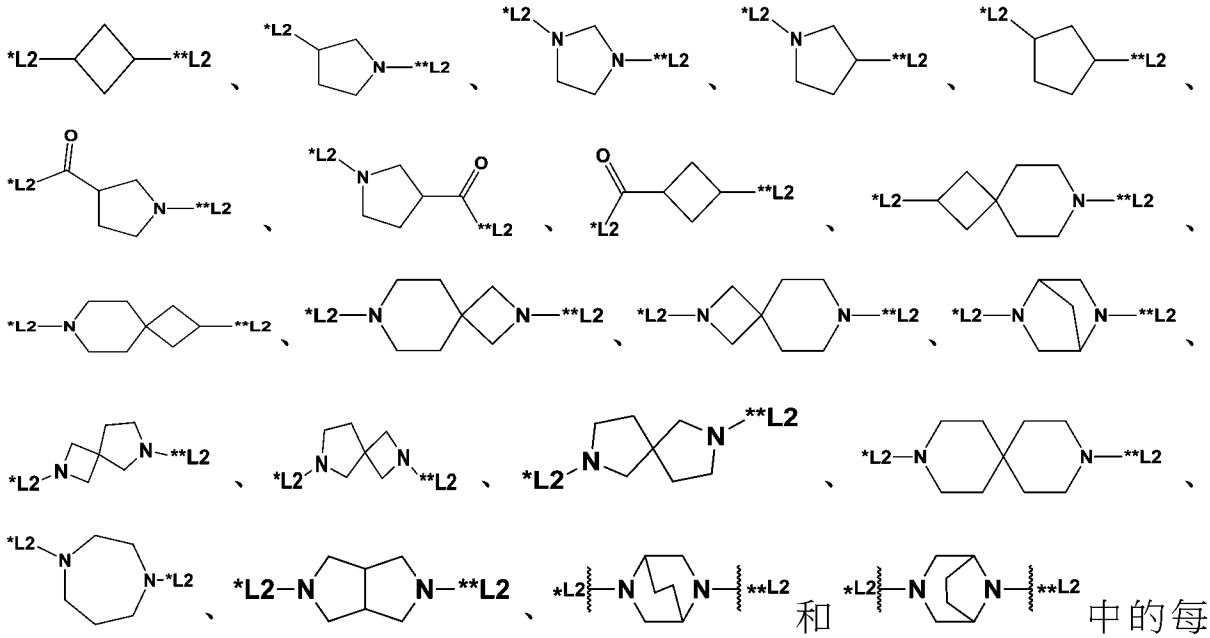
【0031】 **方面 21.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中





其中所述





一個視需要被至少一個 R^{L2c} 取代；

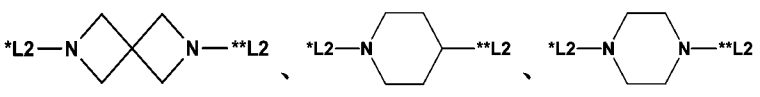
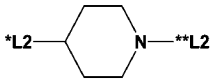
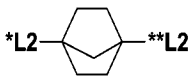
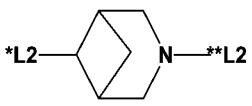
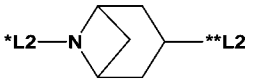
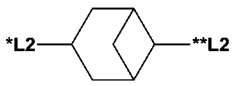
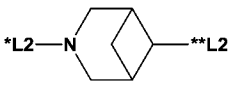
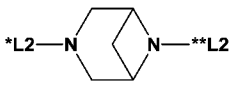
所述 R^{L2c} 中的每一個獨立地是側氧基（=O）、F、Cl、Br、I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基；所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基和 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個 R^{Lca} 取代，

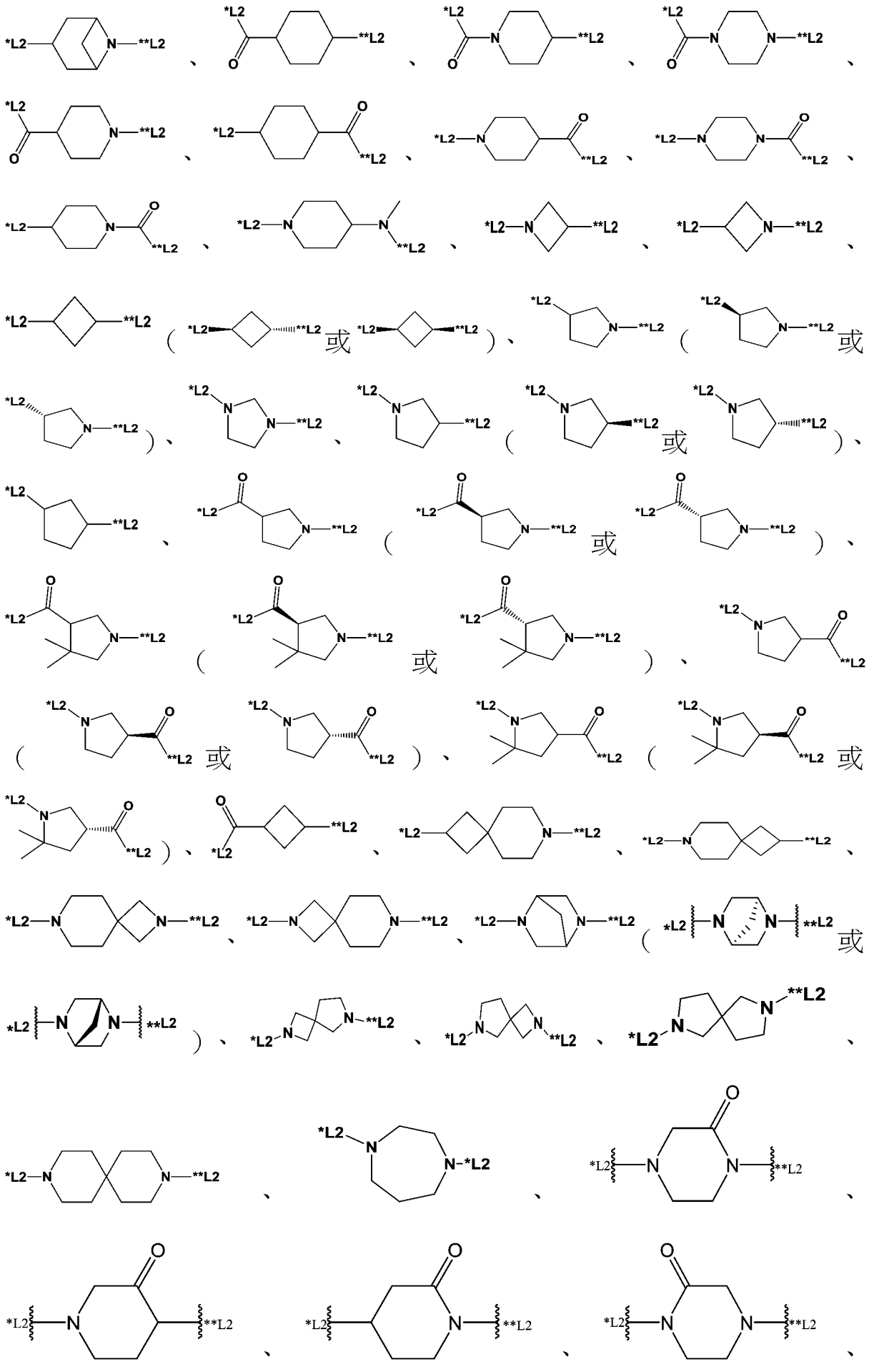
R^{Lca} 獨立地是側氧基（=O）、F、Cl、Br、I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、

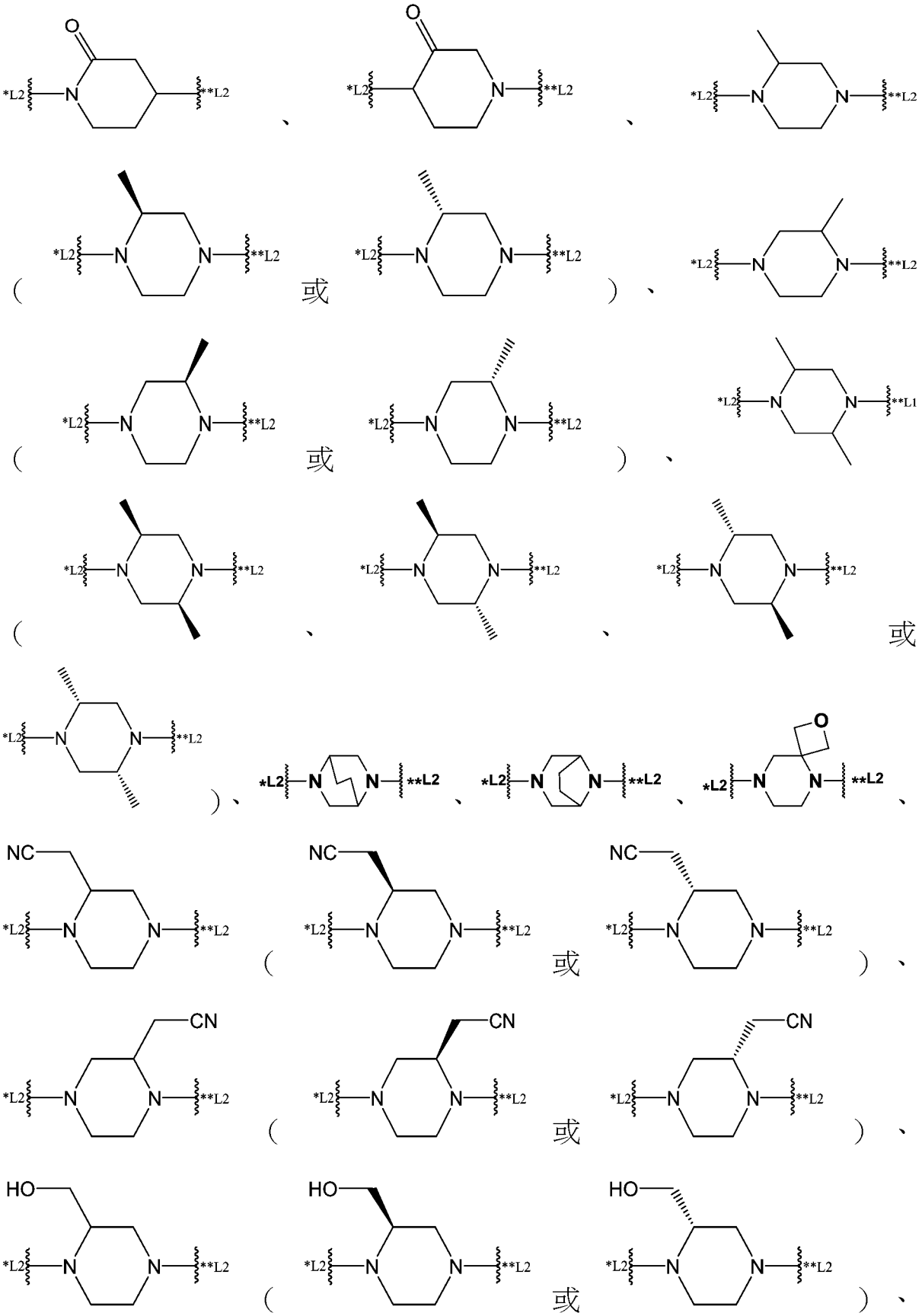
-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基；或

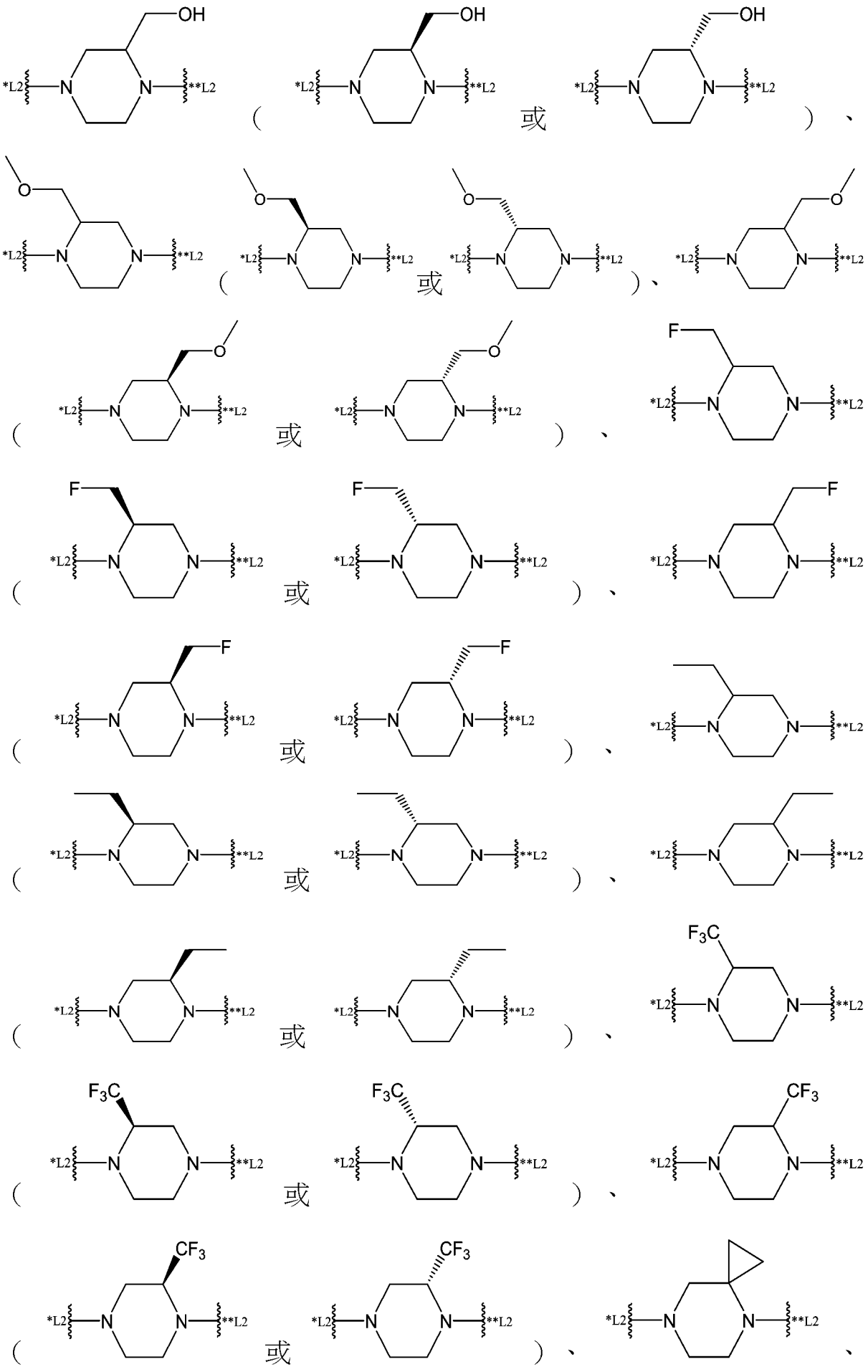
兩個R^{L2c}與它們所附接的碳原子一起形成3、4、5、6、7或8員環，所述環包含0、1、2或3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個F、Cl、Br、I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基取代基取代；

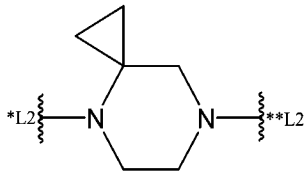
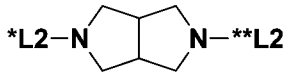
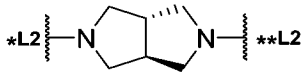
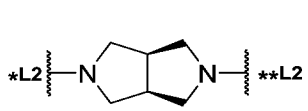
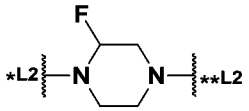
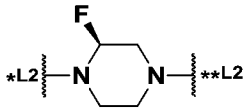
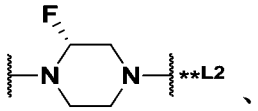
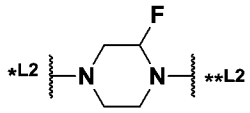
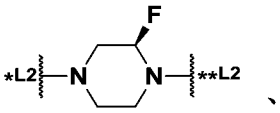
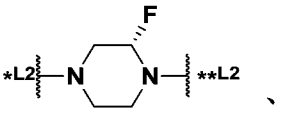
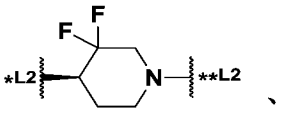
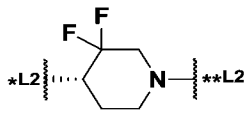
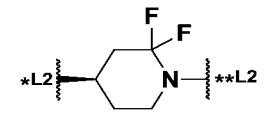
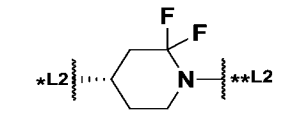
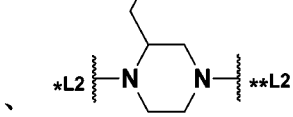
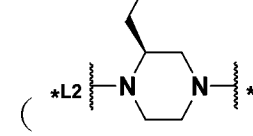
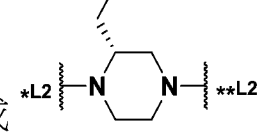
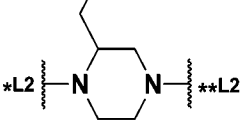
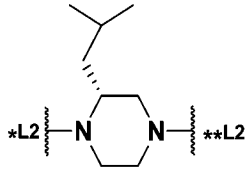
R^a選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基，所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基中的每一個視需要被至少一個羥基、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基取代基取代。

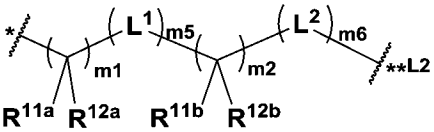
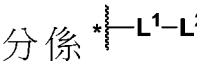
【0032】 **方面22.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中L^2選自-O-、-N(CH_3)-、  、、、  、  、  、  、  、  、  、  、

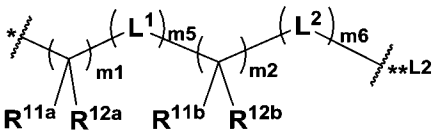
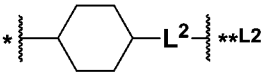
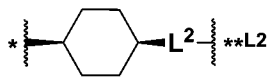
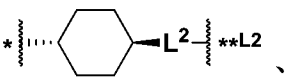
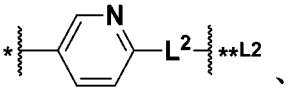
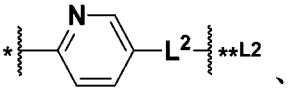
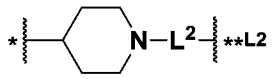
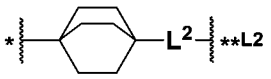
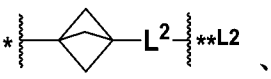
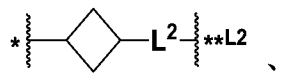


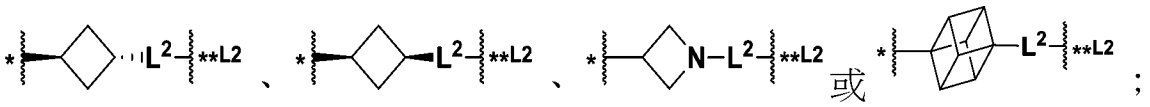


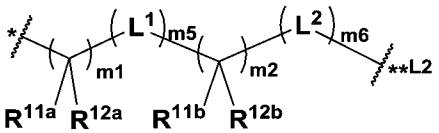



、  （  或  ）、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、（或）、（或  ）。

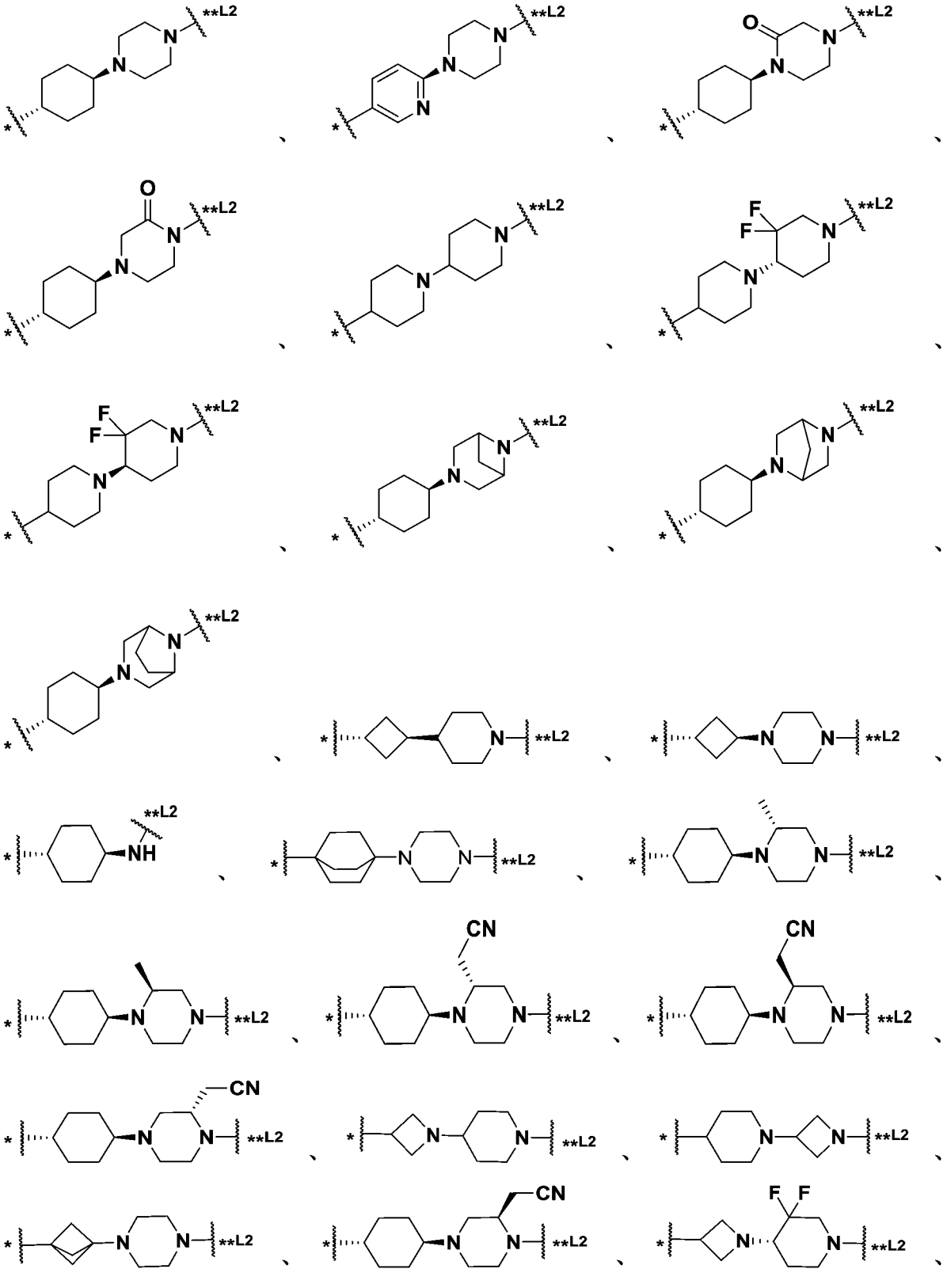
【0033】 **方面 23.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中該  部分係  或；

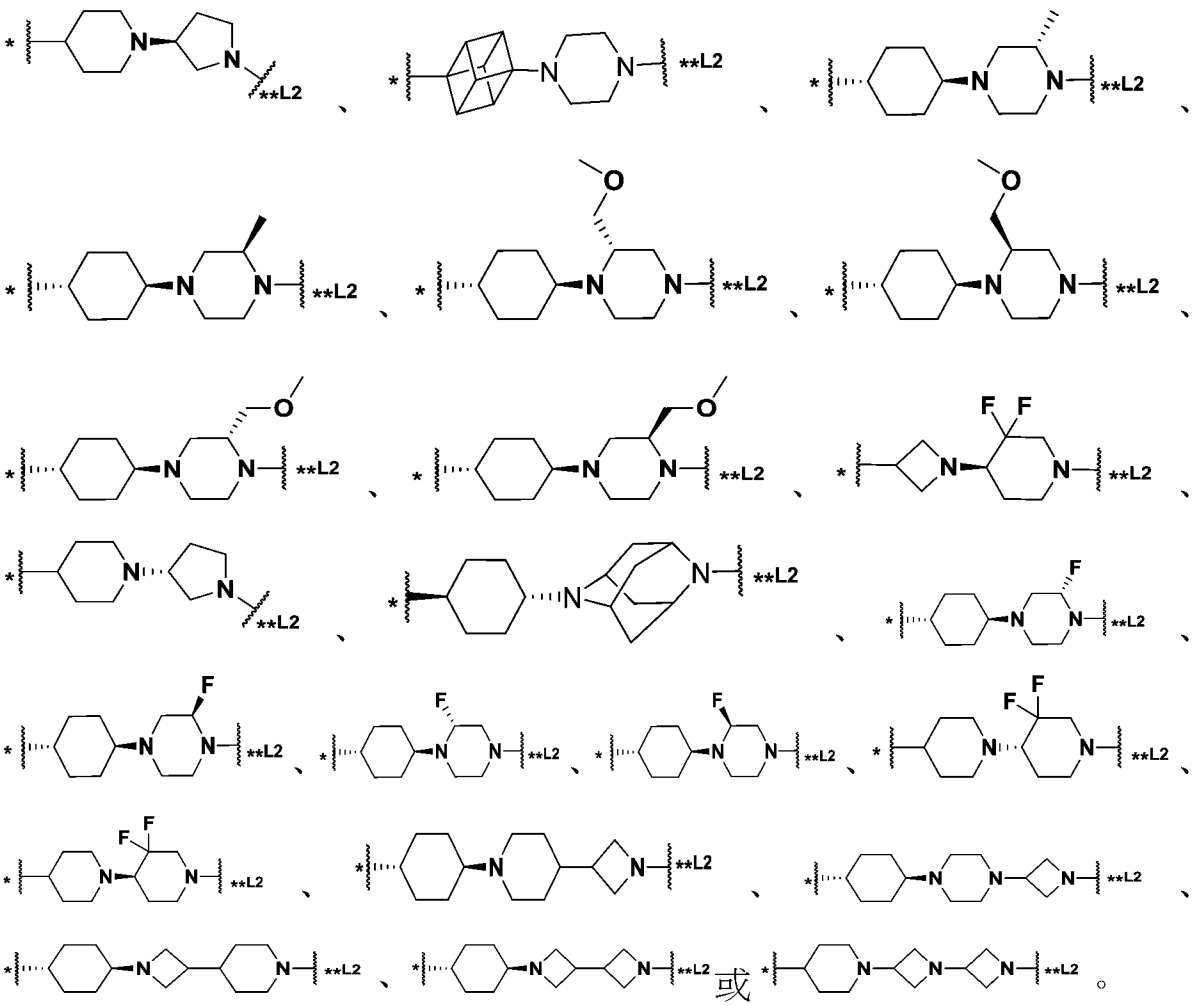
較佳的是，該  部分係  、  、  、  、  、  、  、  、  、





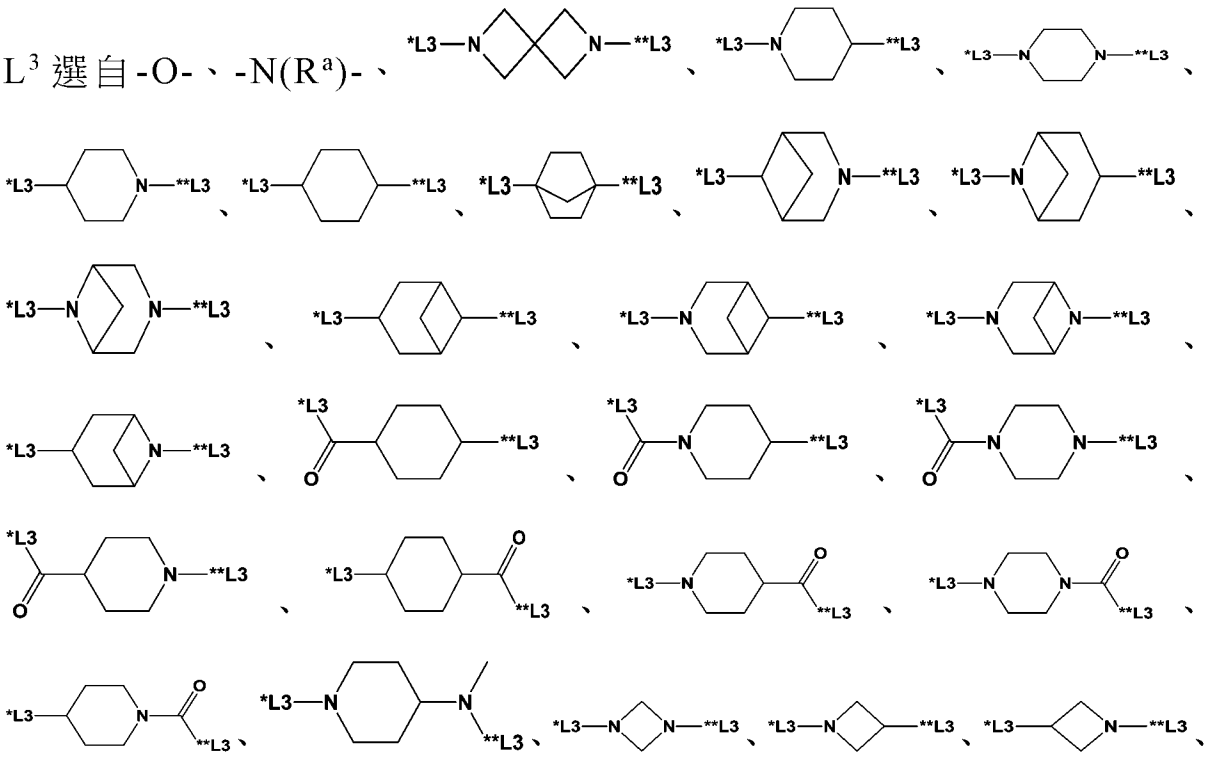
更較佳的是，該 部分係

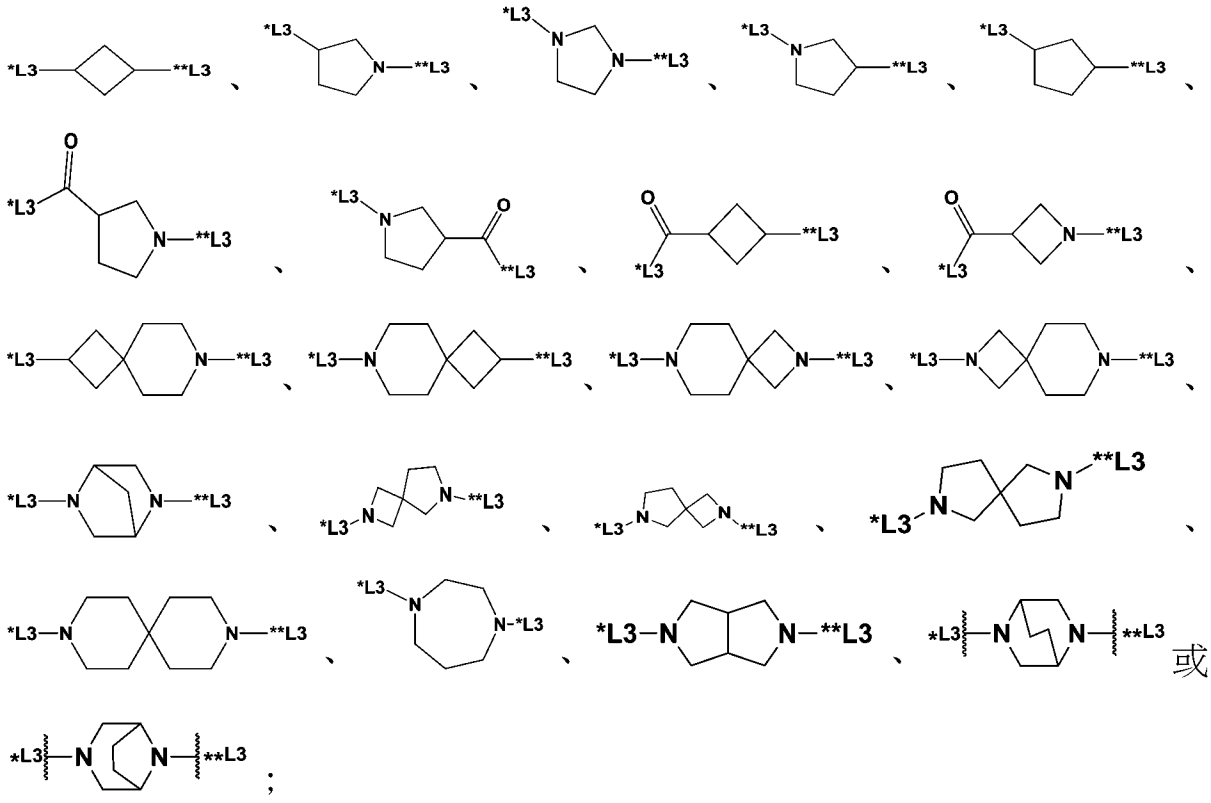




【0034】 **方面 24.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中

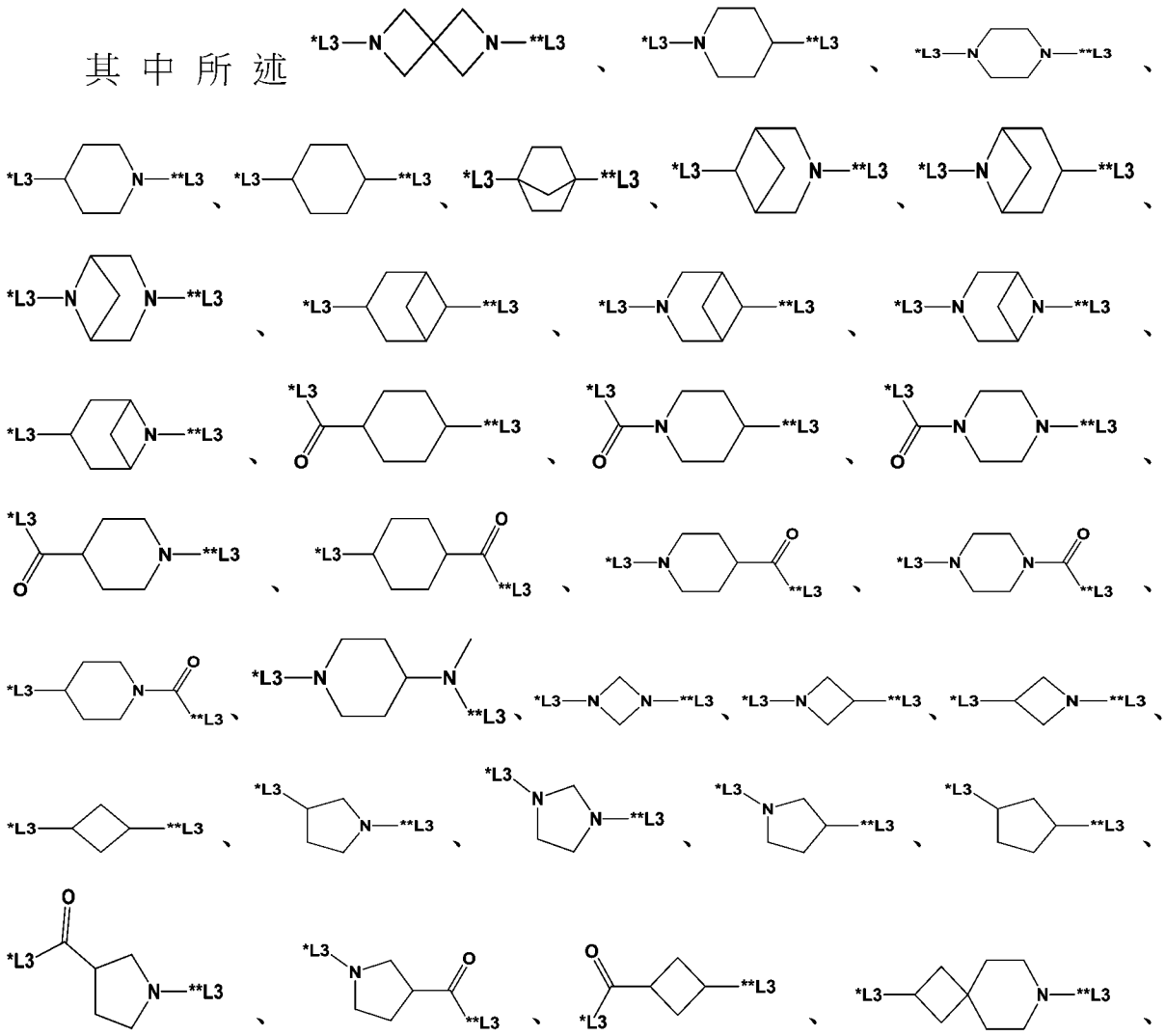
L^3 選自 -O-、-N(R^a)-、

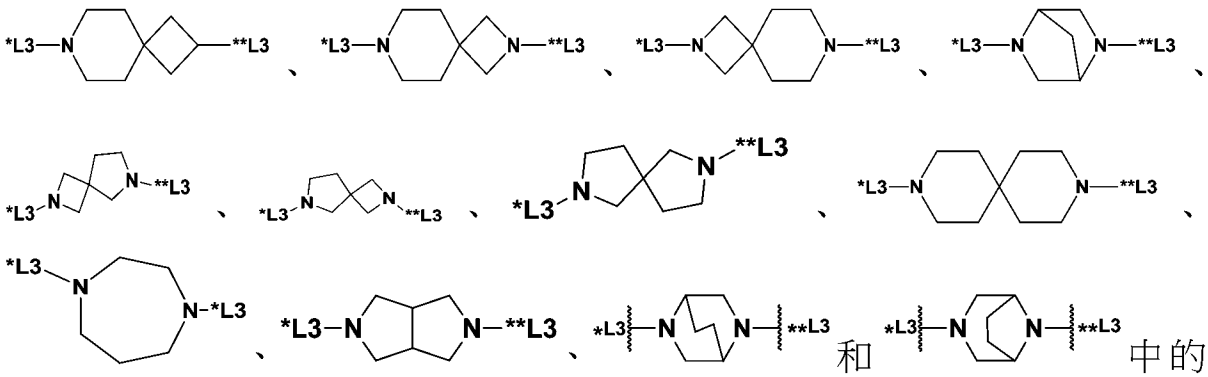




或

其中所述





每一個視需要被至少一個 R^{L3c} 取代；

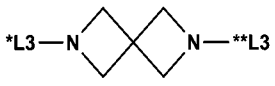
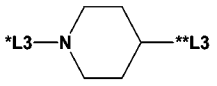
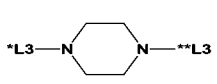
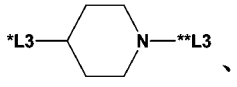
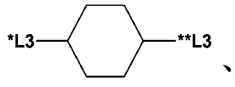
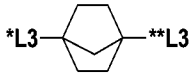
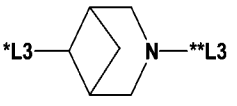
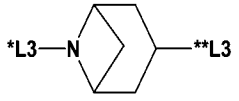
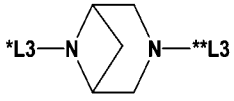
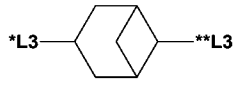
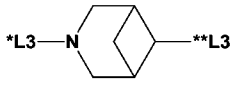
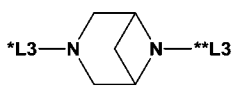
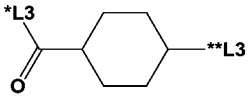
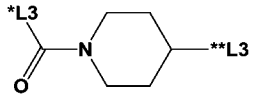
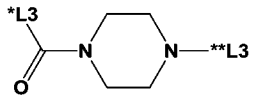
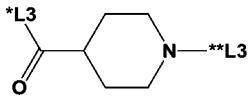
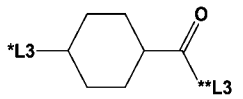
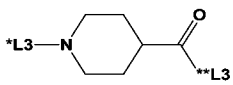
所述 R^{L3c} 中的每一個獨立地是側氧基（=O）、F、Cl、Br、I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基；所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基和 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個 R^{Lca} 取代，

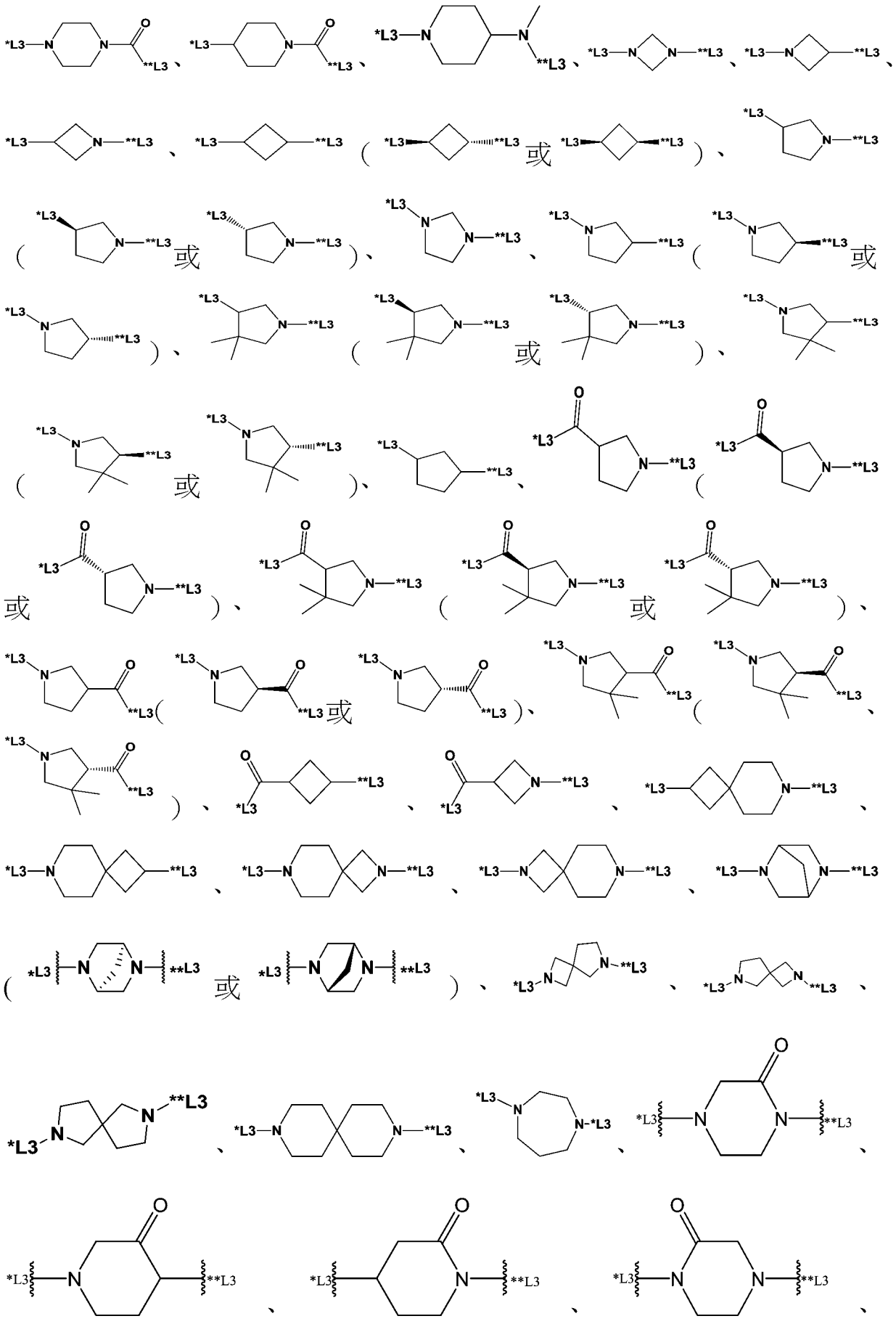
R^{Lca} 獨立地是側氧基（=O）、F、Cl、Br、I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基；或

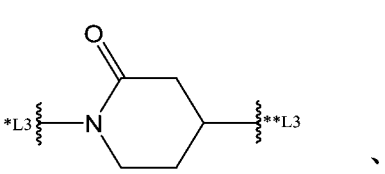
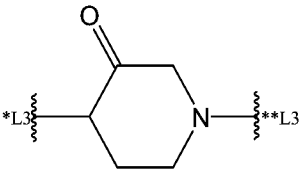
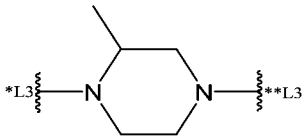
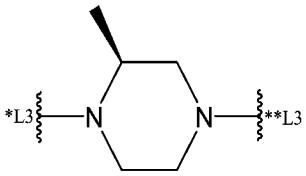
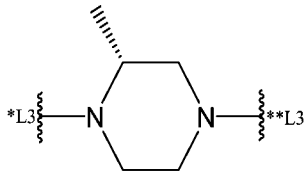
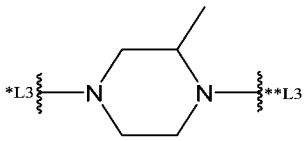
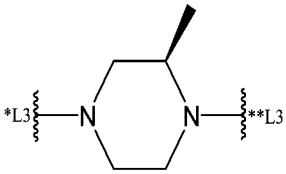
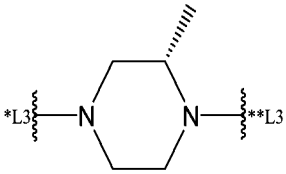
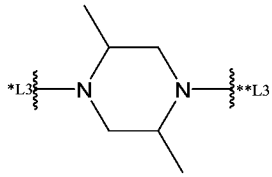
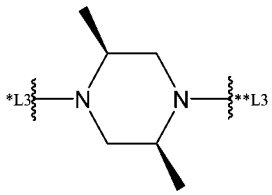
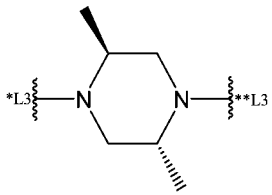
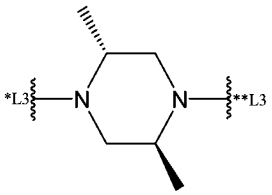
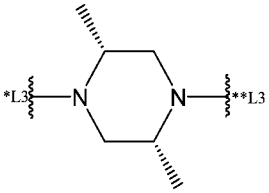
兩個 R^{L3c} 與它們所附接的碳原子一起形成 3、4、5、6、7 或 8

員環，所述環包含 0、1、2 或 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個 F、Cl、Br、I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基取代基取代；

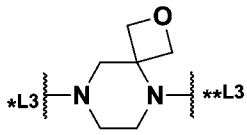
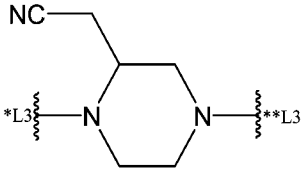
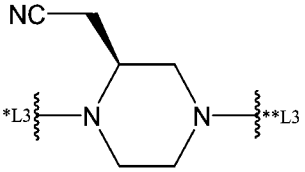
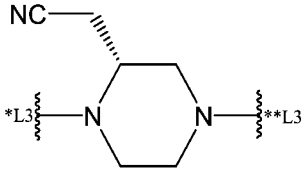
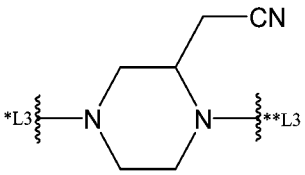
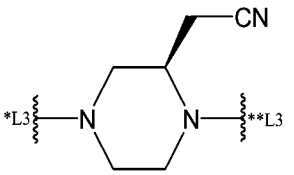
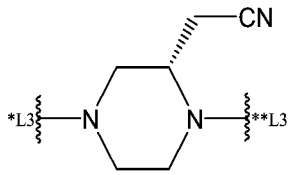
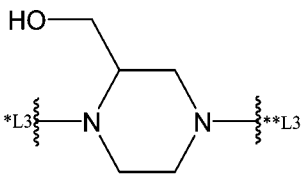
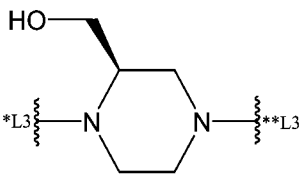
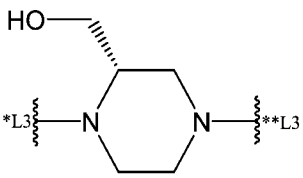
R^a 選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基，所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基中的每一個視需要被至少一個羥基、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基取代基取代。

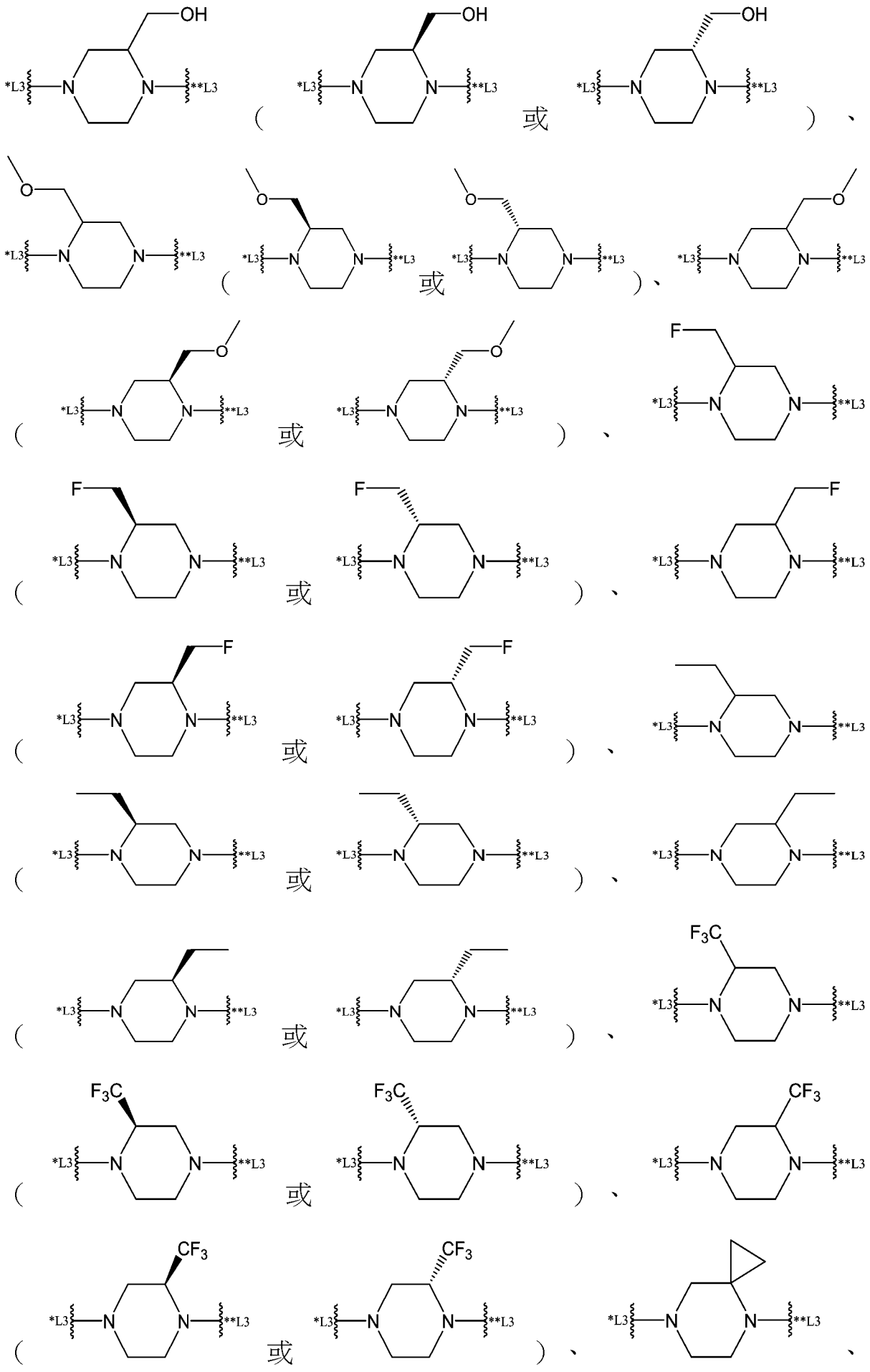
【0035】 **方面 25.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中 L^3 選自 -O-、-N(CH_3)-、-NH-、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、

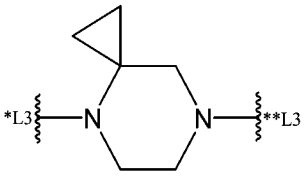
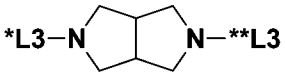
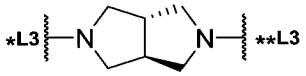
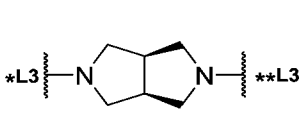
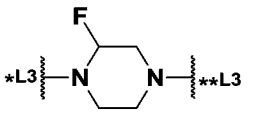
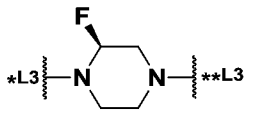
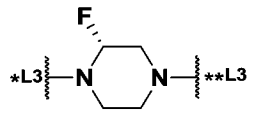
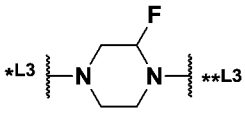
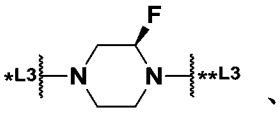
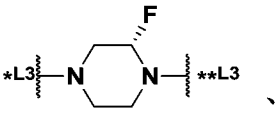
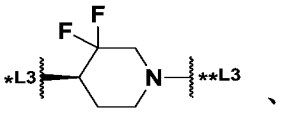
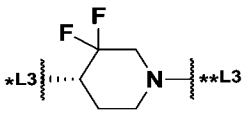
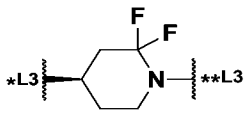
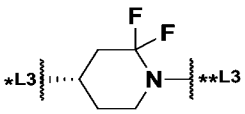
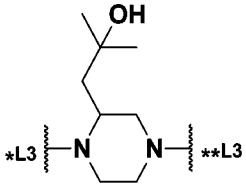
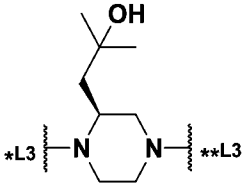
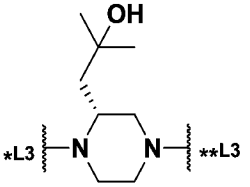
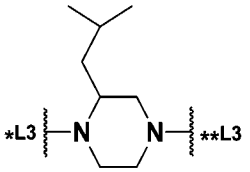
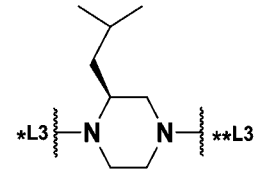
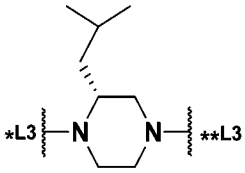


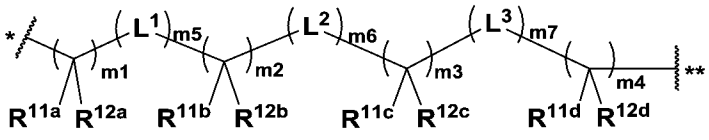
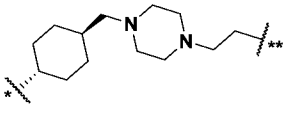
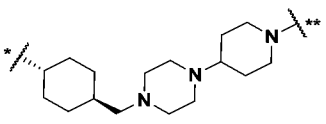
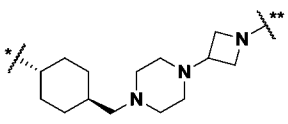
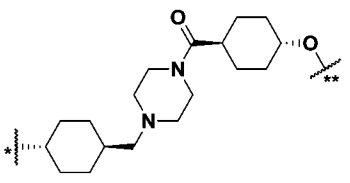
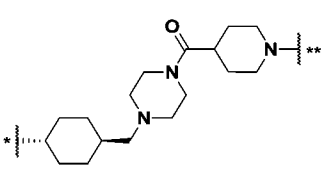
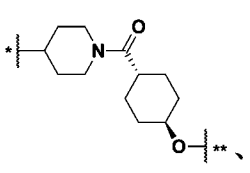
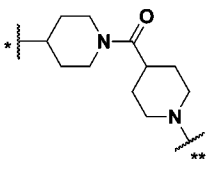
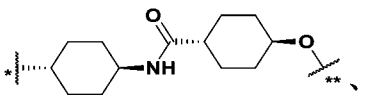

、

、

（

或

）、

（

或

）、

（

、

、

或

）、

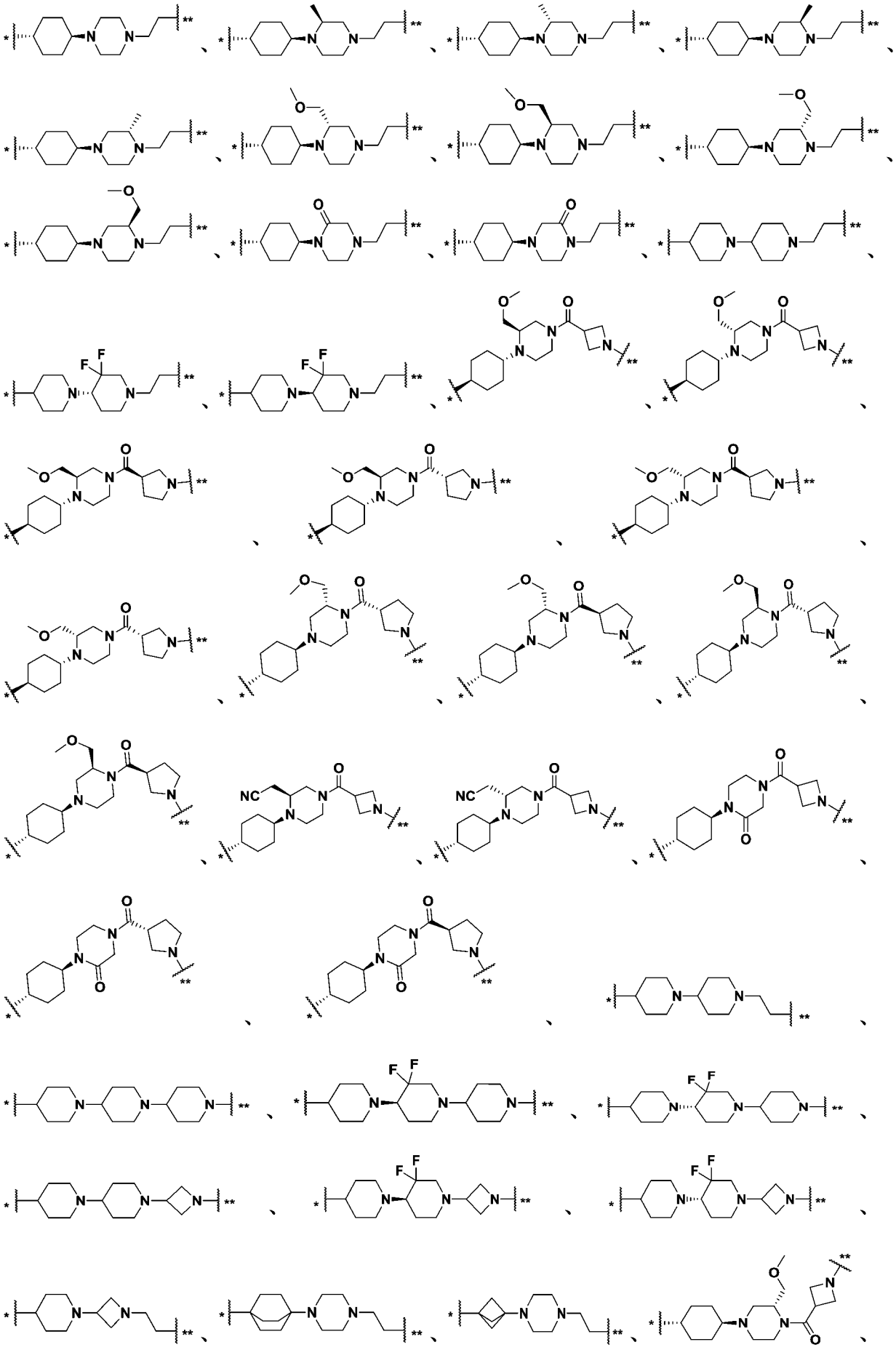
、

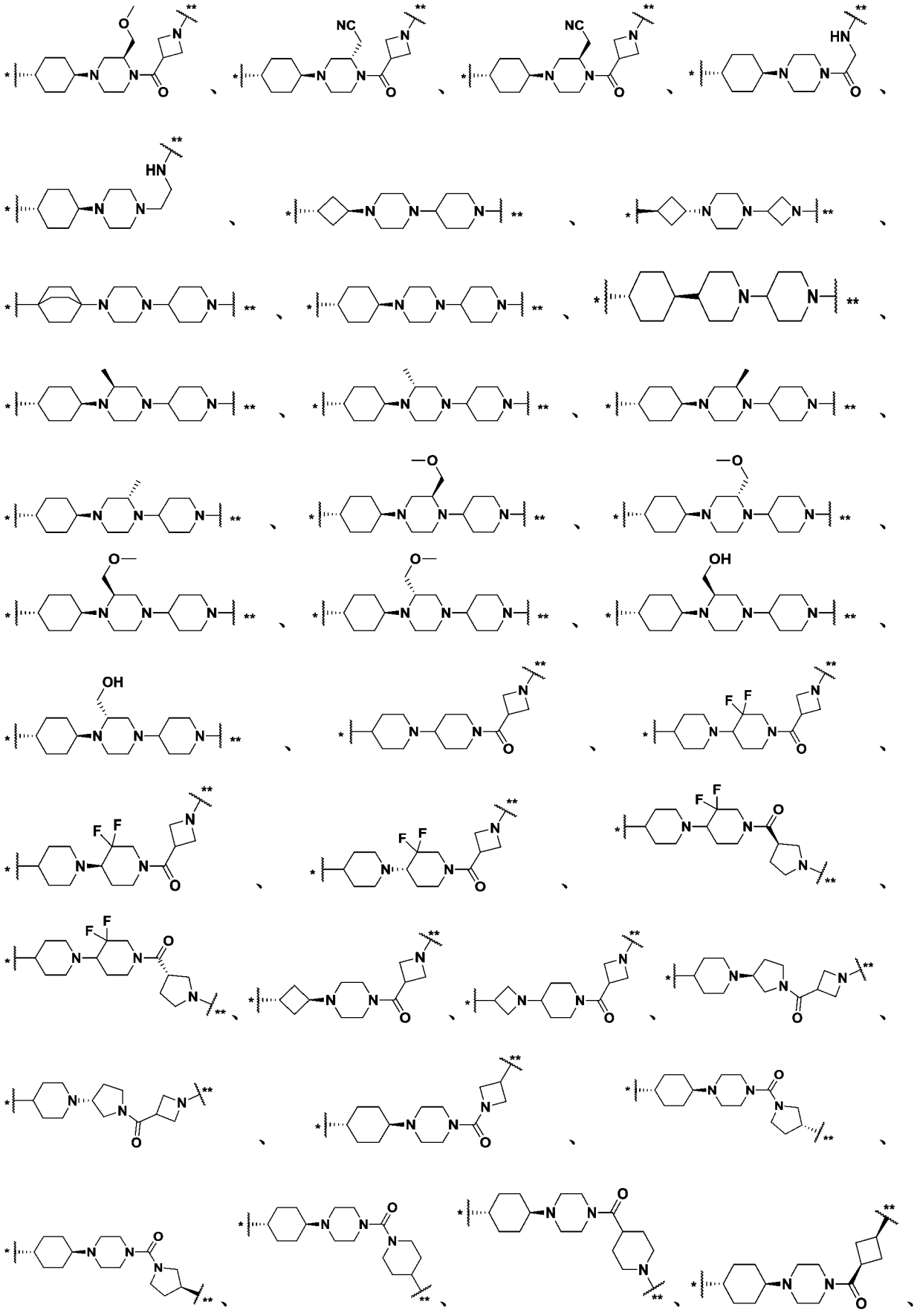
、

、

（

或

）、

（

或

）、

（

或

）、

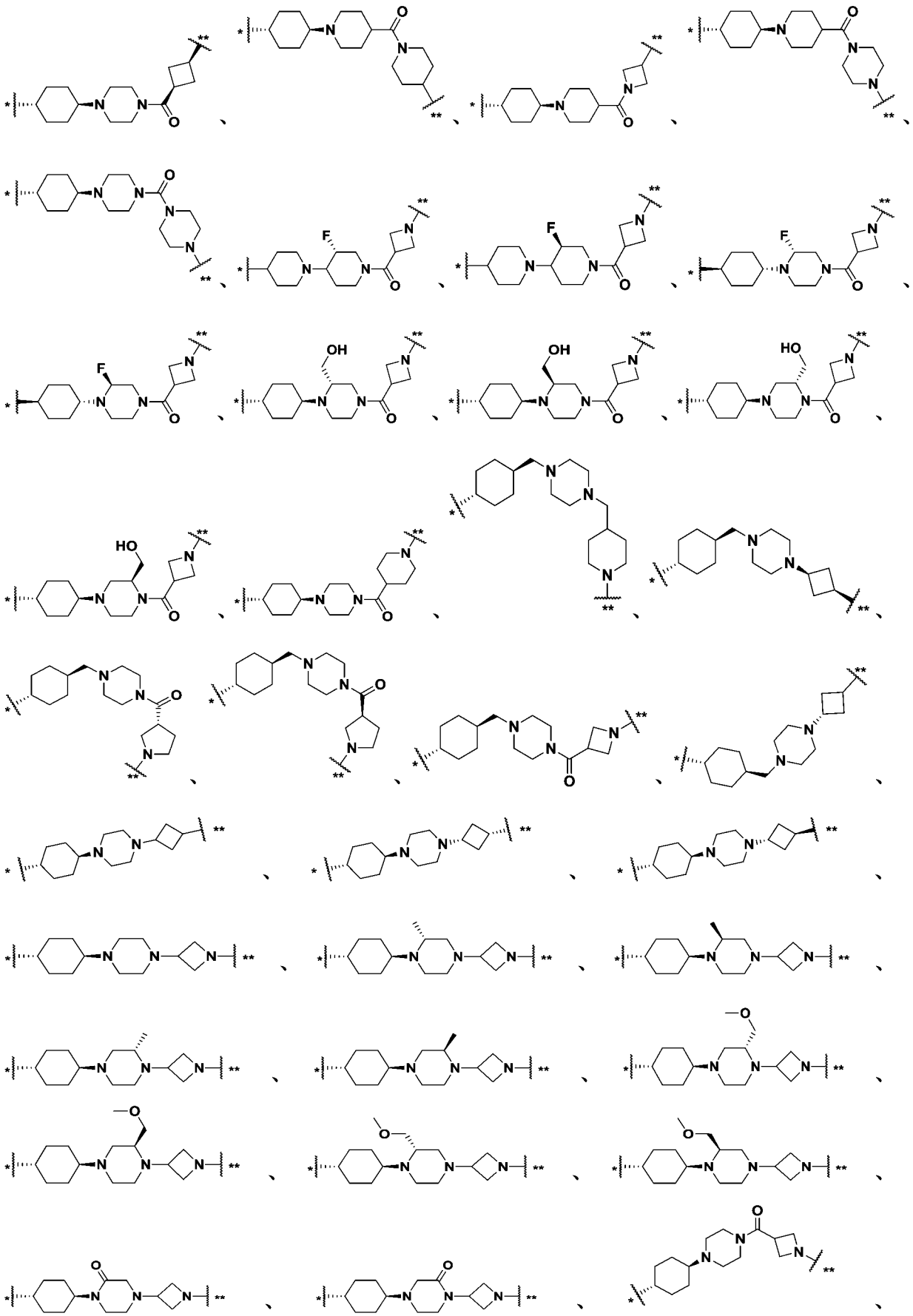

OH
O
F
F3C
CF3
*L3
**L3
N
或

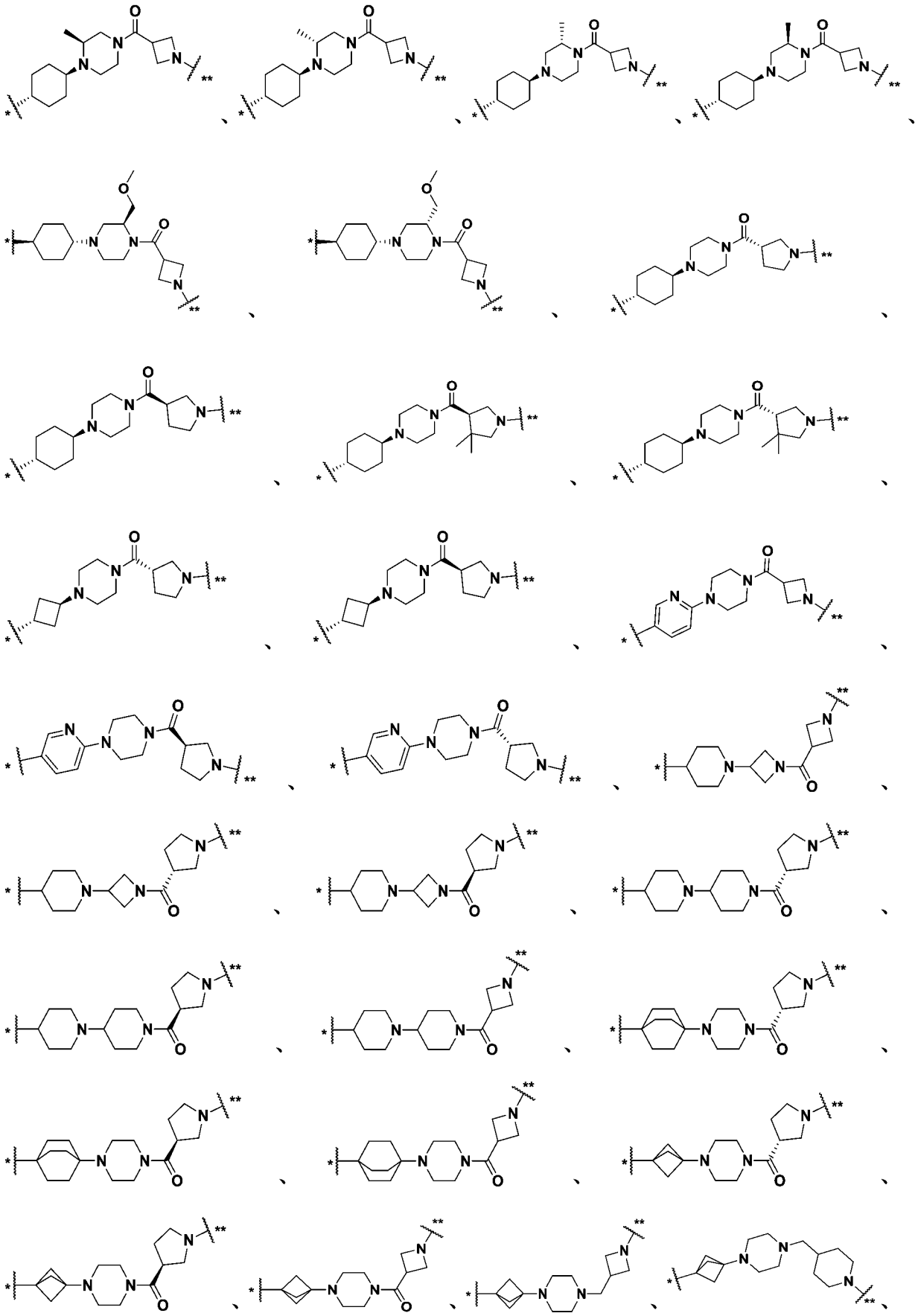

、 
（ 
或 
）、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
（ 
或 
）、 
（ 
或 
）。

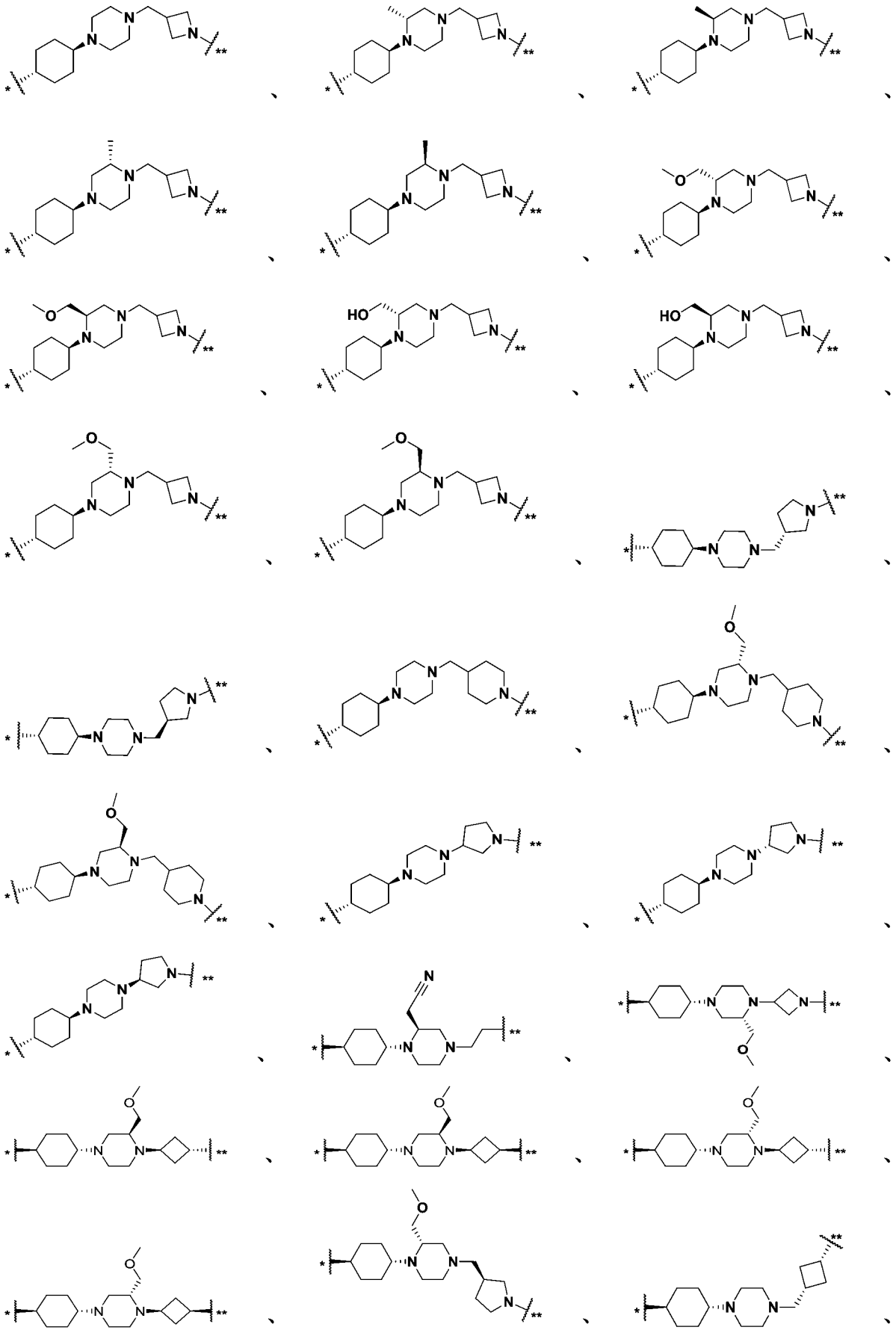
【0036】 **方面 26.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中 
部分選自 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、

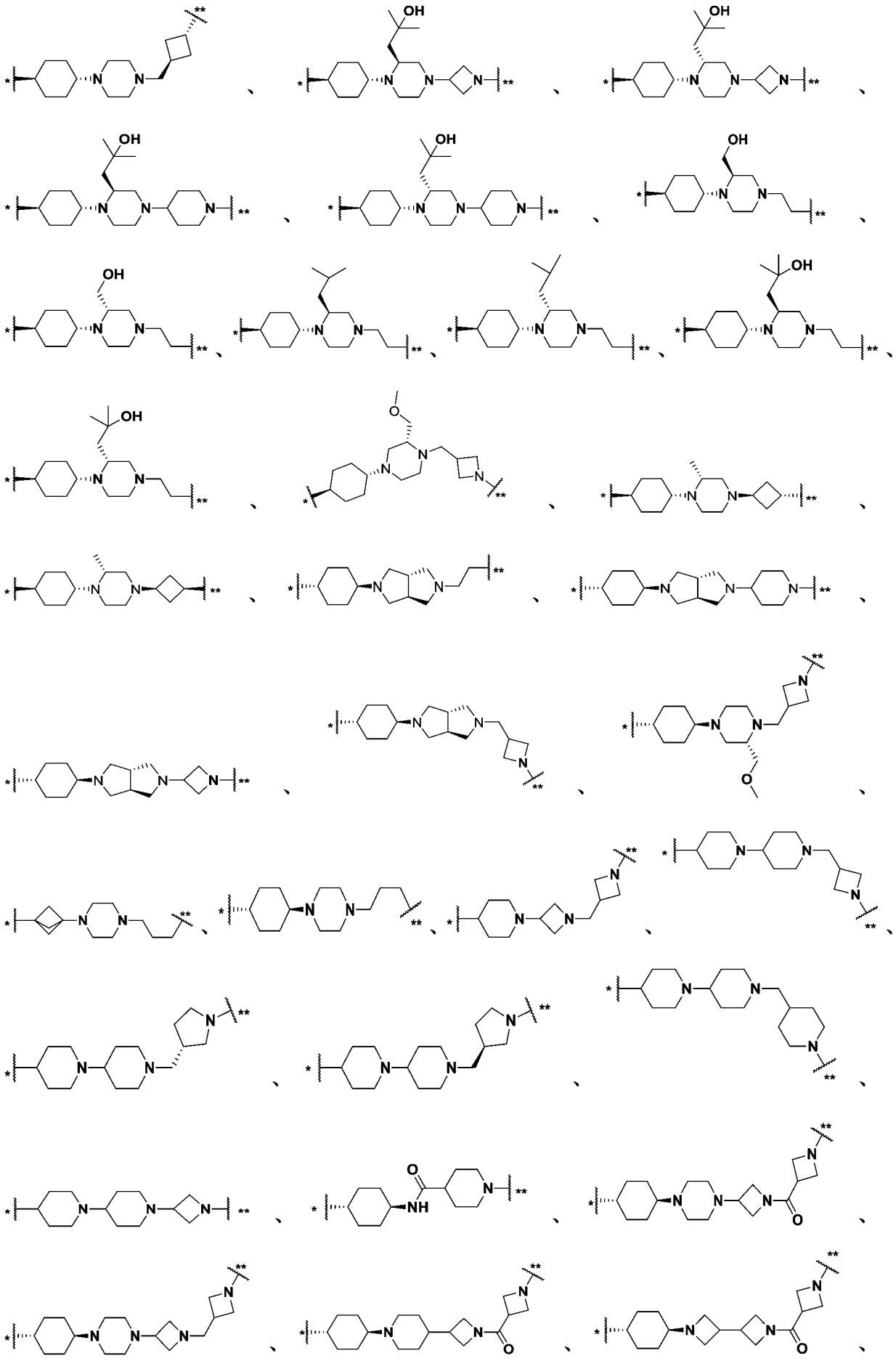


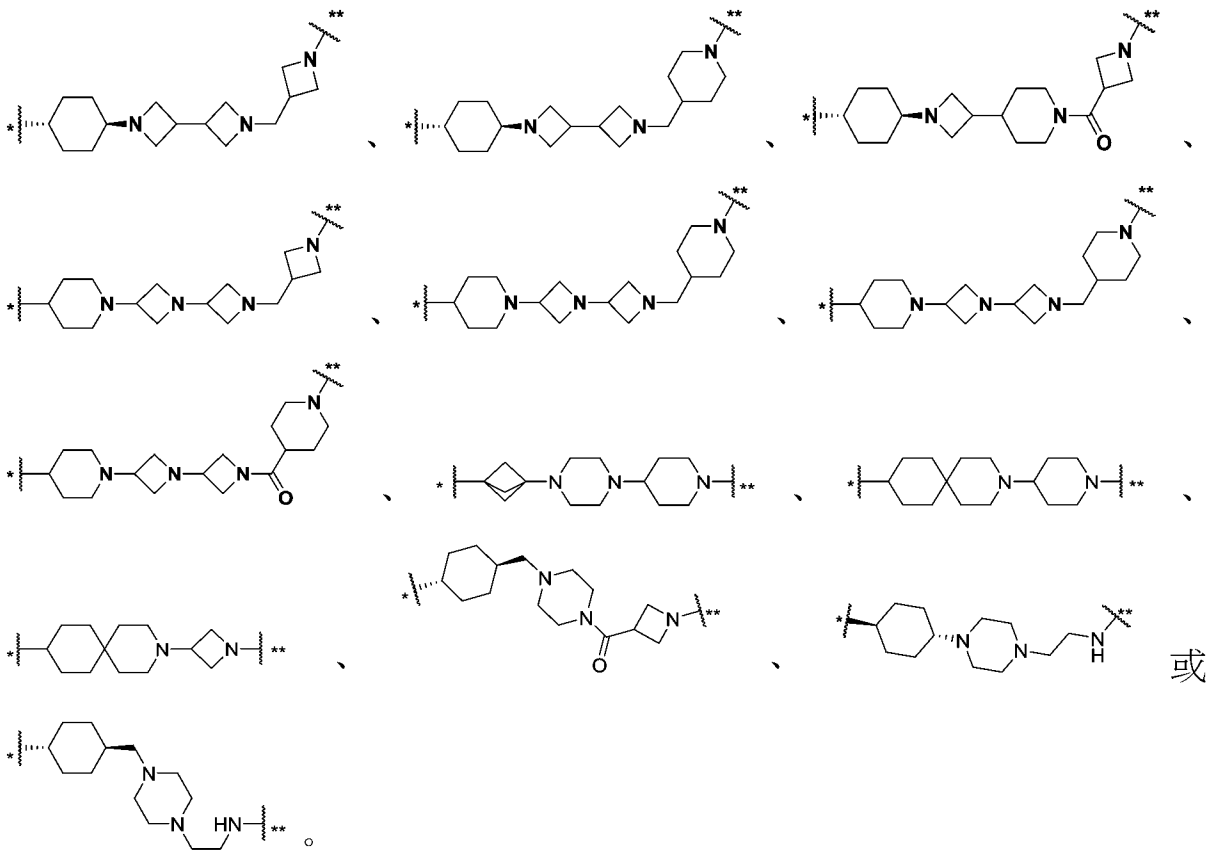






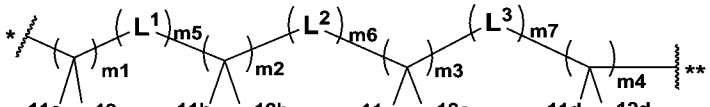




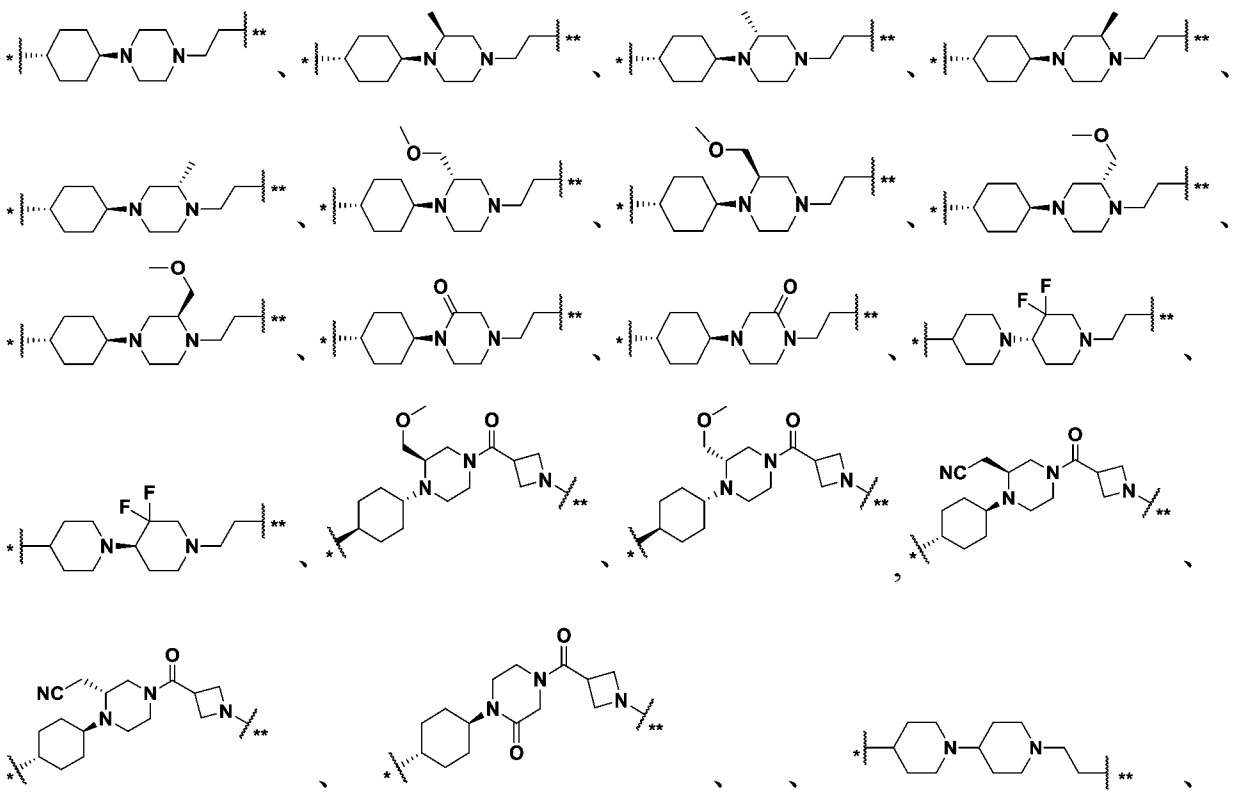


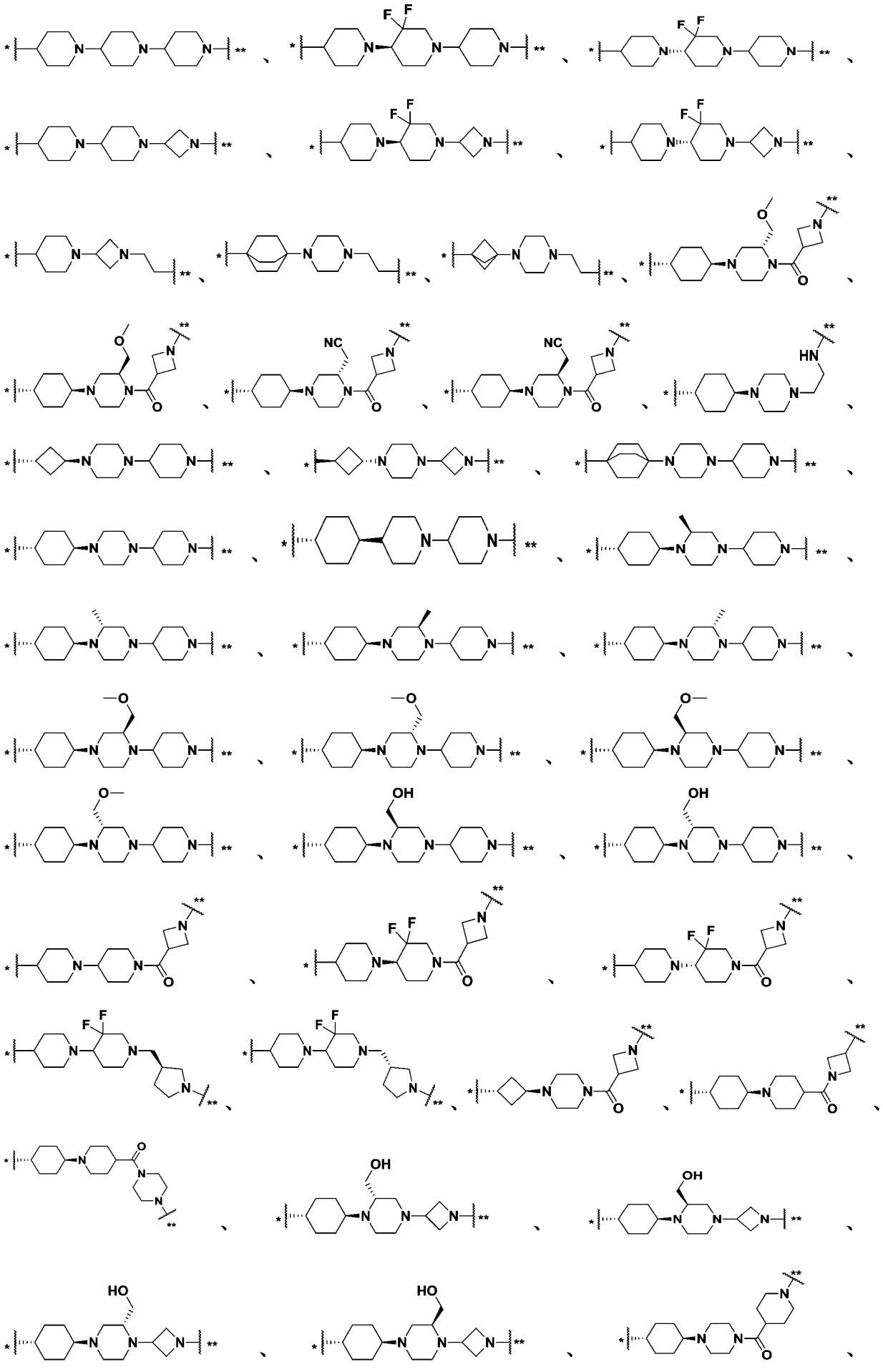
或

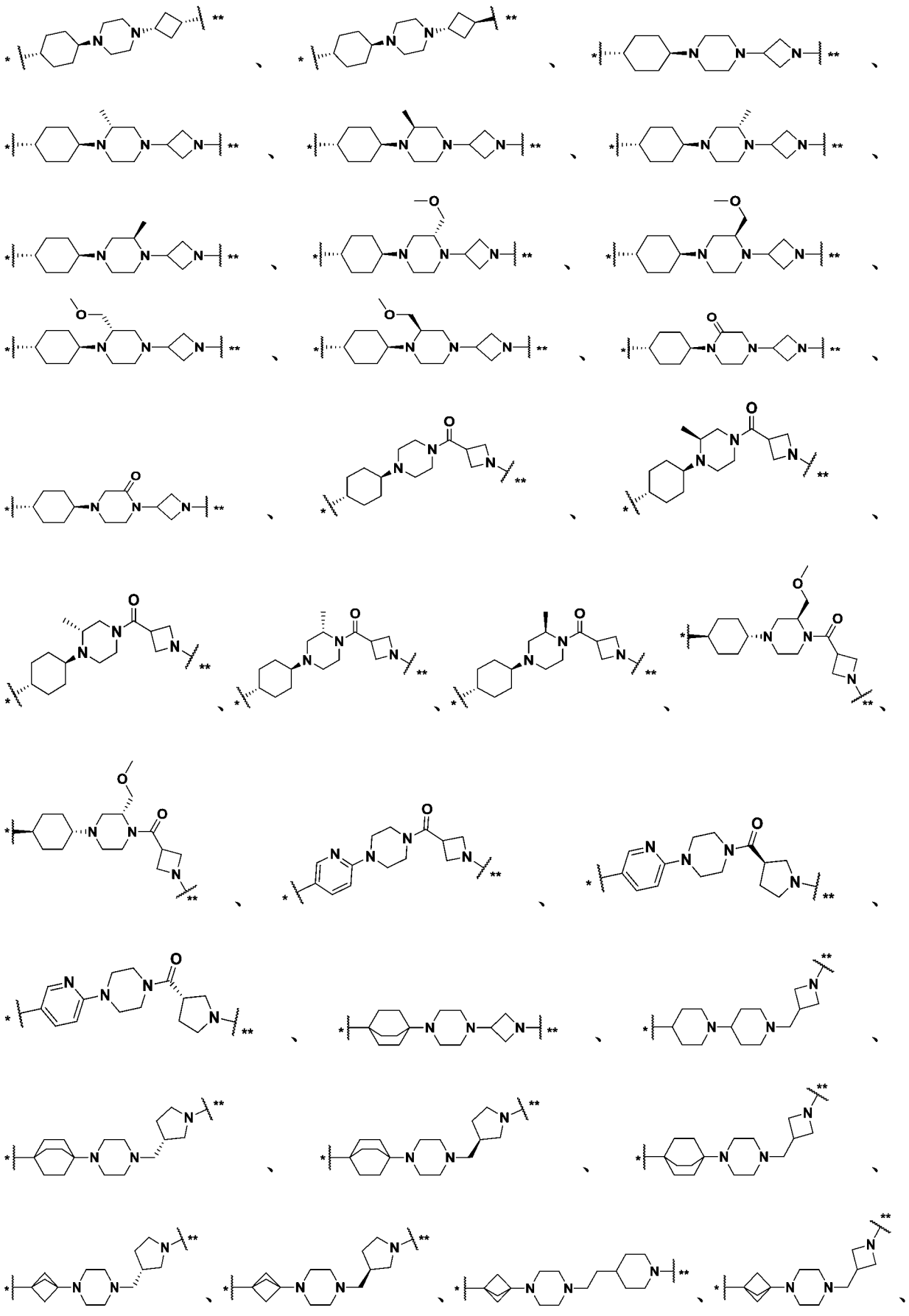
較佳的是，

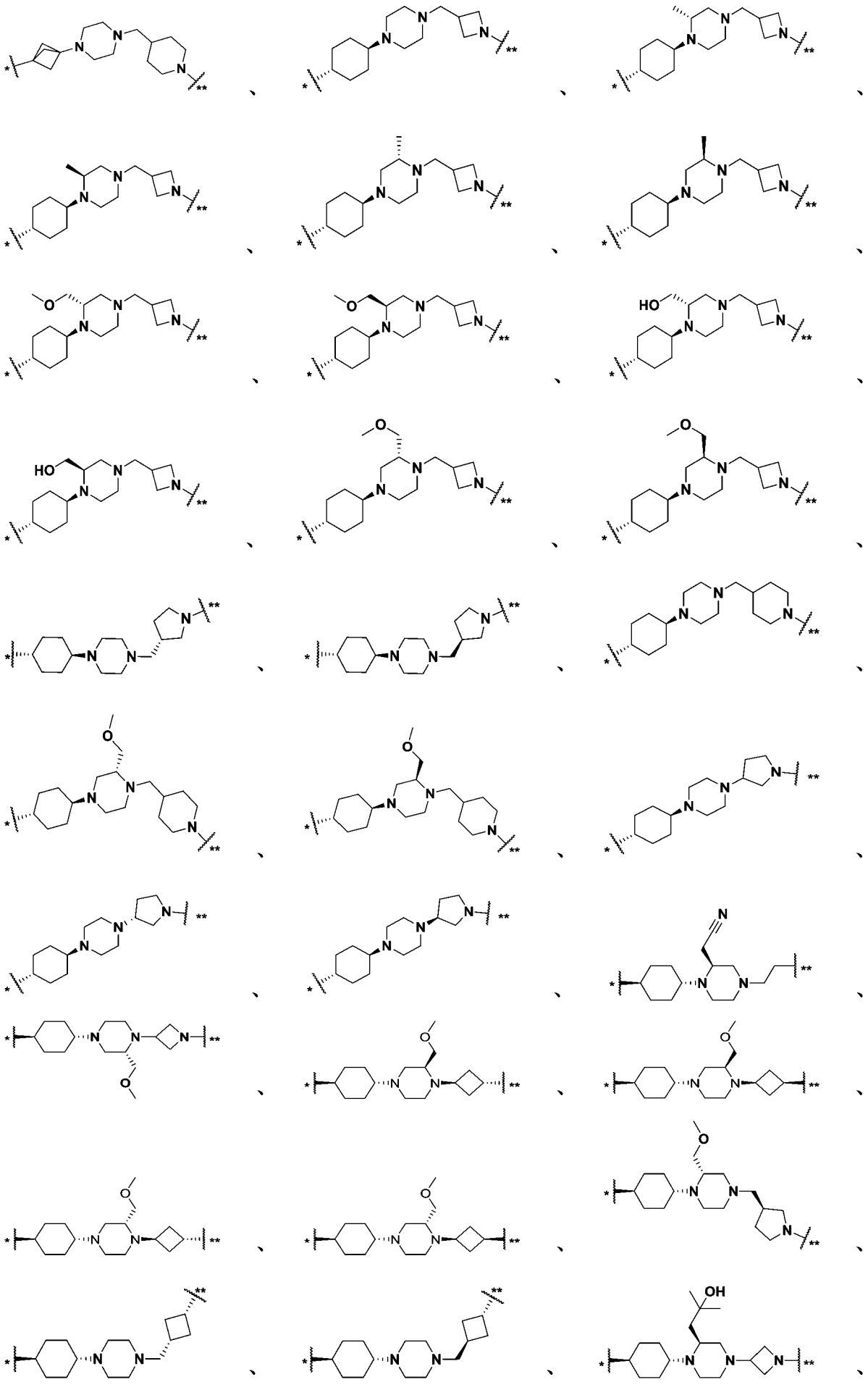


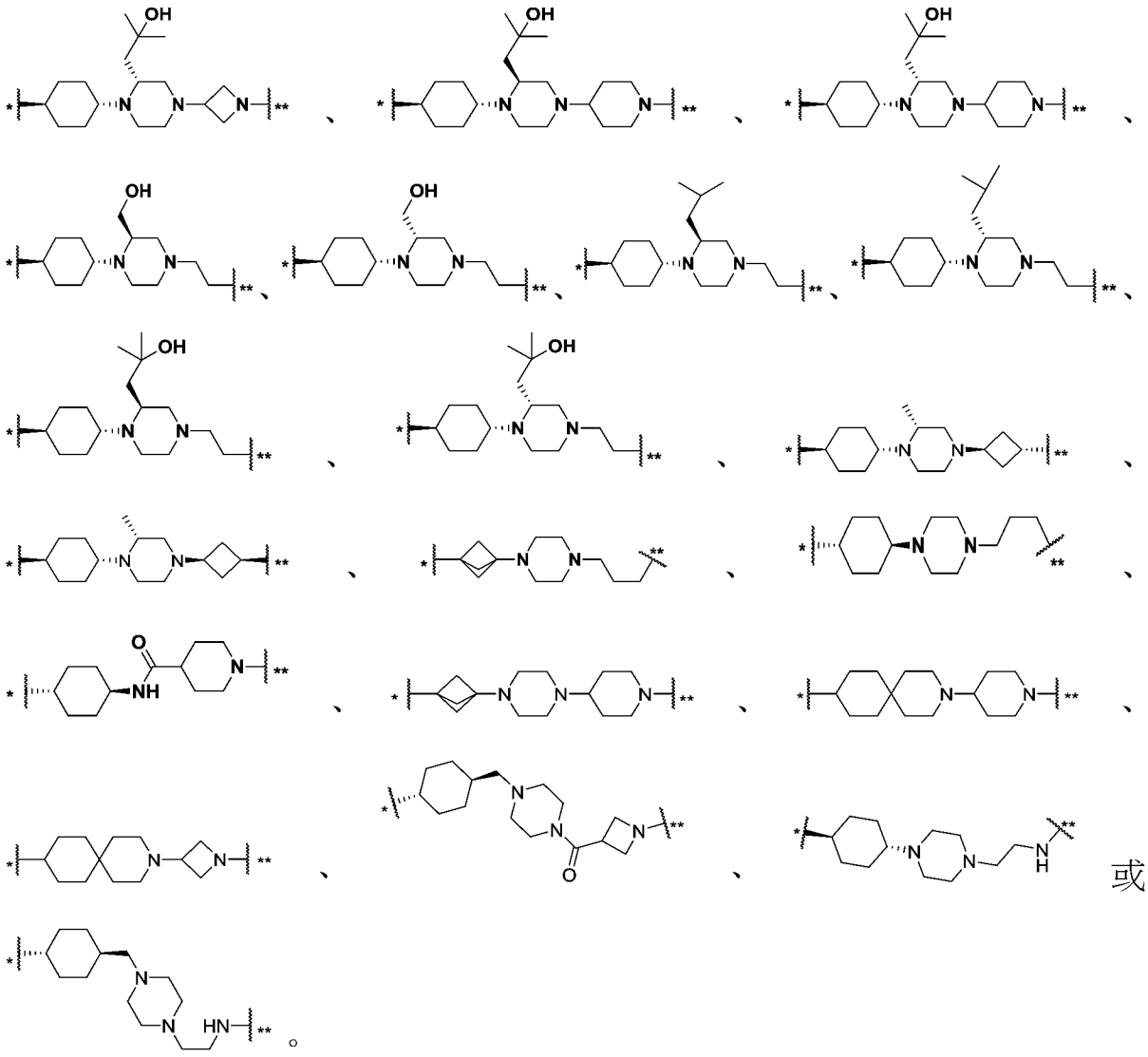
部分選自











【0037】 **方面 27.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中 L^4 獨立地選自單鍵、-O-、$-NR^a-$、$-(CR^aR^b)_{n8}-$、$-O(CR^aR^b)_{n8}-$、$-NR^a(CR^aR^b)_{n8}-$或-C(O)-；

在每次出現時，R^a 和 R^b 各自獨立地選自氫、羥基、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、$-C_2-C_8$ 烯基、$-C_2-C_8$ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基，所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲

氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基中的每一個視需要被至少一個羥基、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基取代基取代。

【0038】 **方面 28.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中L^4獨立地選自單鍵或-NH-。

【0039】 **方面 29.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中X^7獨立地選自-CR^a或N；

R^a獨立地選自氫、羥基、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基，所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基中的每一個視需要被至少一個羥基、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、

辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基取代基取代。

【0040】 **方面30.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中X^7獨立地選自-CH、-C(CH_3)、或N；較佳的是，X^7獨立地選自-CH。

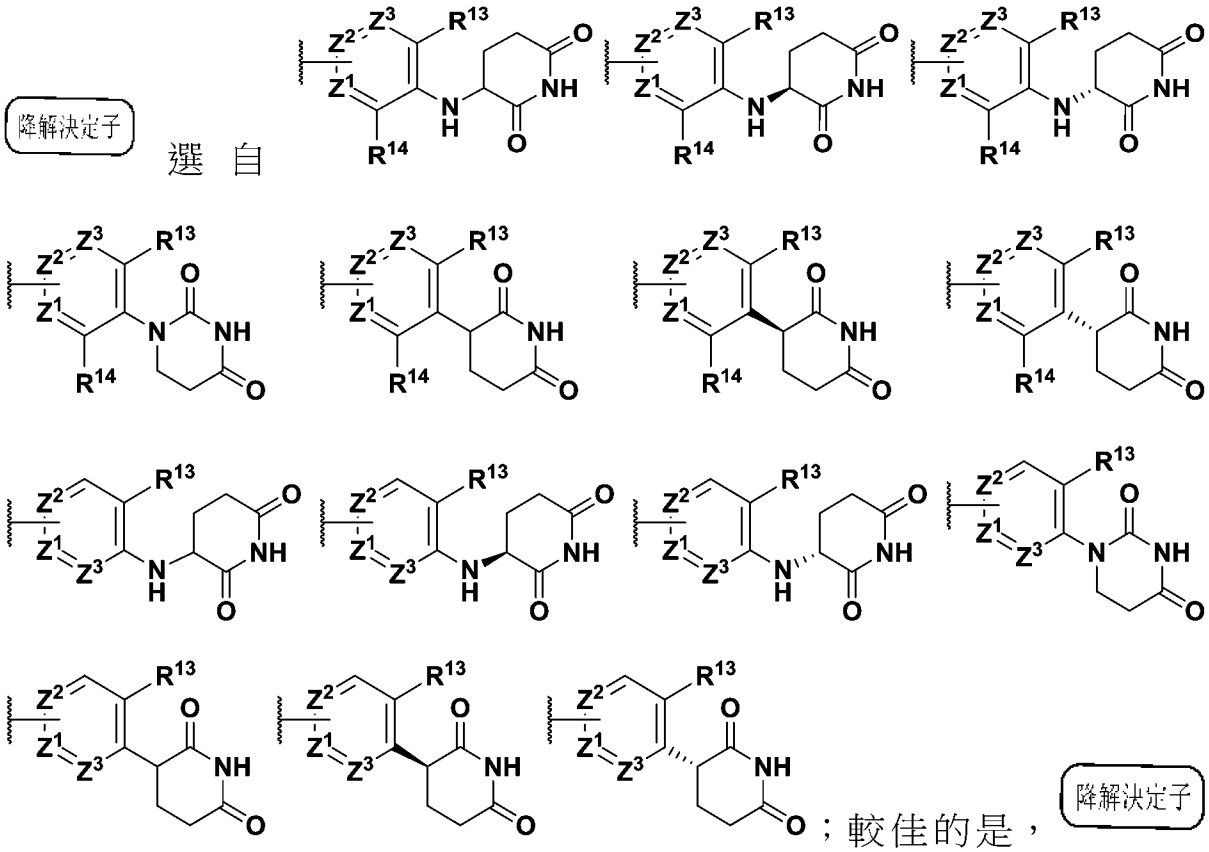
【0041】 **方面31.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中X^8獨立地選自-NR^a-、-O-、-S-和-CR^aR^b-；

在每次出現時，R^a和R^b各自獨立地選自氫、羥基、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基，所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基中的每一個視需要被至少一個羥基、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基取代基取代。

【0042】 **方面 32.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中 X^8 獨立地選自-NH-和-CH_2-；較佳的是，X^8 獨立地選自-CH_2-。

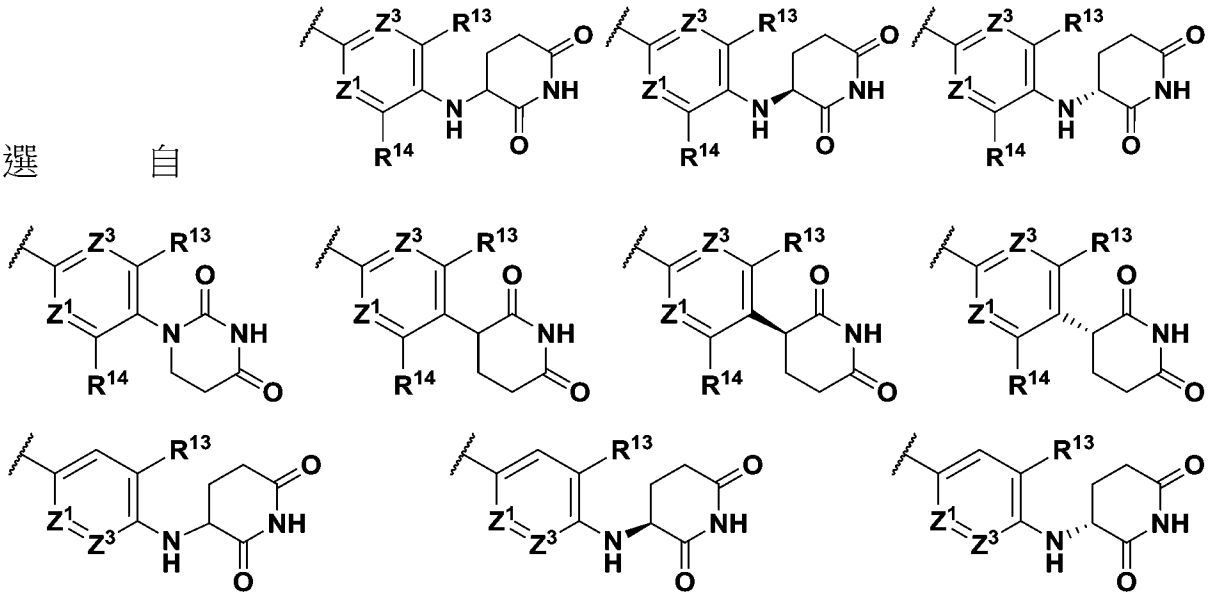
【0043】 **方面 33.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中

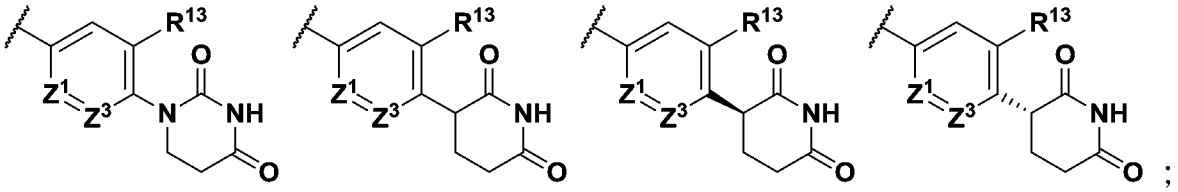
降解決定子 選自



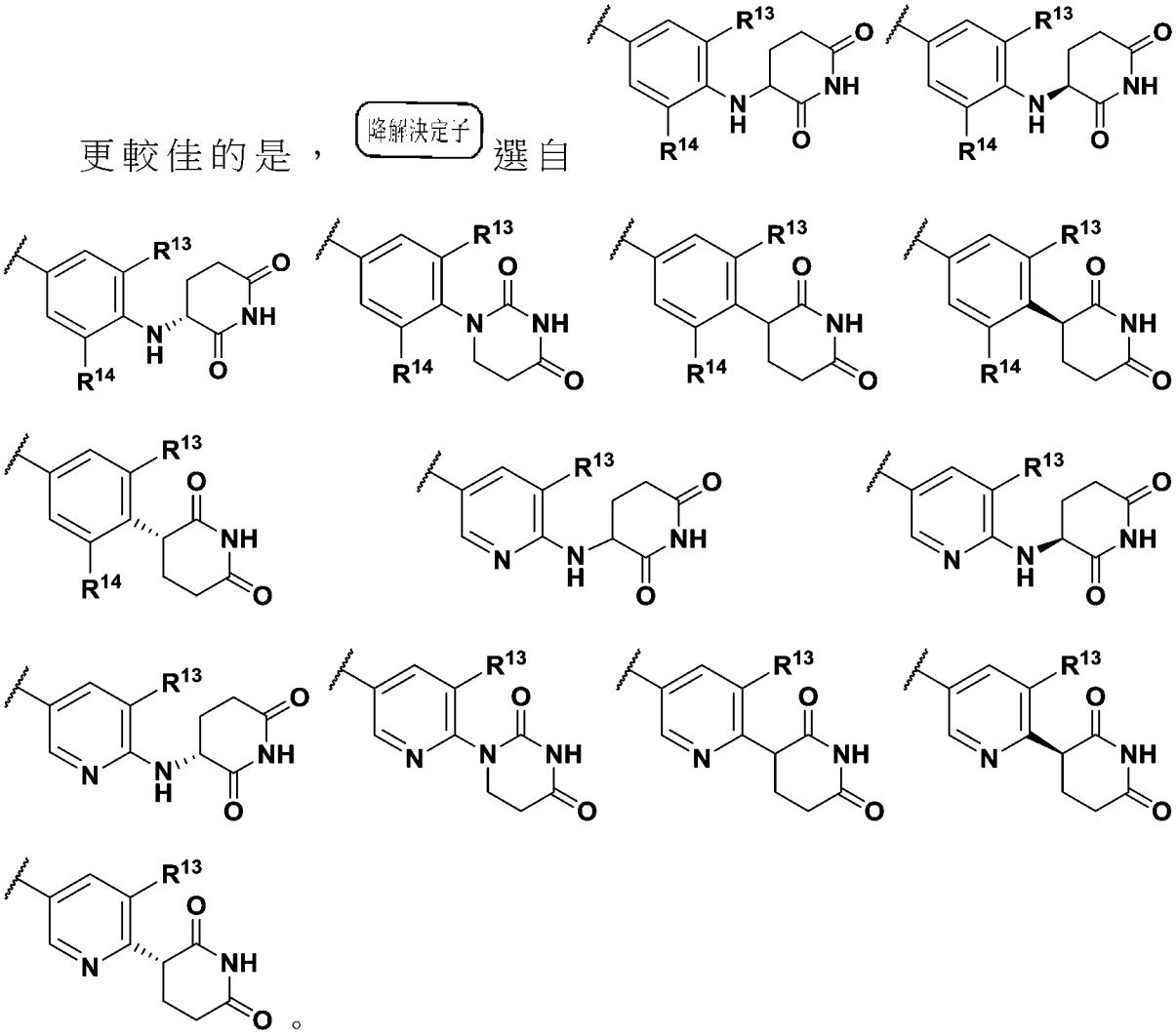
；較佳的是，

降解決定子 選自





更較佳的是，降解決定子選自



。

【0044】 **方面 34.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中 Z^1、Z^2 和 Z^3 中的至多一個係 N。

【0045】 **方面 35.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中 Z^1、Z^2 和 Z^3 各自獨立地是 CR^z。

【0046】 **方面 36.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中 R^Z，在每次出現時，獨立地選自氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、$-NR^{Za}R^{Zb}$、$-OR^{Za}$、-

SR^{Za}、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基或 CN；甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基或 3 至 8 員雜環基中的每一個視需要被至少一個 R^{Zc} 取代；

R^{Za} 和 R^{Zb} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基，所述氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個 R^{Zd} 取代基取代；

R^{Zc} 和 R^{Zd} 各自獨立地是-F、-Cl、-Br、-I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基、或 5 至 12 員雜芳基。

【0047】 **方面 37.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中 R^z 選自 H、$-CH_3$、$-C_2H_5$、F、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OCH_3$、$-OC_2H_5$、$-C_3H_7$、$-OCH_2F$、$-OCHF_2$、$-OCH_2CF_3$、$-OCF_3$、$-SCF_3$、$-CF_3$ 或 $-CH(OH)CH_3$。

【0048】 **方面 38.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中 R^{13} 和 R^{14} 各自獨立地選自氫、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧

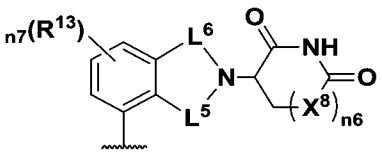
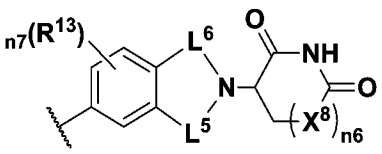
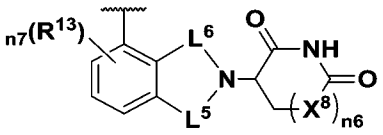
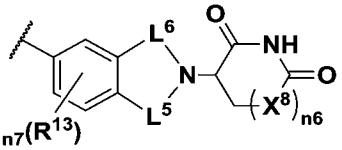
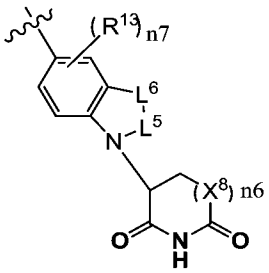
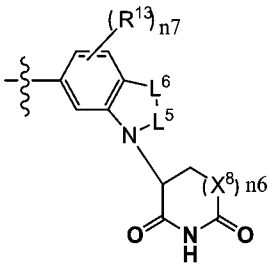
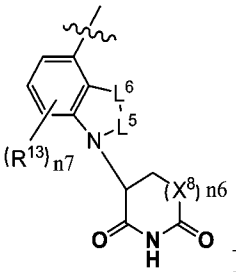
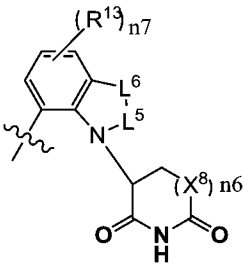
基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基、5至12員雜芳基、-CN、-SO_2R^{13a}、-$SO_2NR^{13a}R^{13b}$、-COR^{13a}、-CO_2R^{13a}、-$CONR^{13a}R^{13b}$、-$NR^{13a}R^{13b}$、-$NR^{13a}COR^{13b}$、-$NR^{13a}CO_2R^{13b}$、或-$NR^{13a}SO_2R^{13b}$；甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基、5至12員雜芳基中的每一個視需要被F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基、5至12員雜芳基、側氧基、-CN、-OR^{13c}、-SO_2R^{13c}、-$SO_2NR^{13c}R^{13d}$、-COR^{13c}、-CO_2R^{13c}、-$CONR^{13c}R^{13d}$、-$NR^{13c}R^{13d}$、-$NR^{13c}COR^{13d}$、-$NR^{13c}CO_2R^{13d}$、或-$NR^{13c}SO_2R^{13d}$取代；

R^{13a}、R^{13b}、R^{13c}和R^{13d}各自獨立地是氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基、或5至12員雜芳基。

【0049】 **方面39.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中R^{13}和R^{14}各自獨立地選自氫、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧

基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、-CN、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-OCH_2F、-$OCHF_2$、-OCH_2CF_3、-OCF_3、-SCF_3、或苯基。

【0050】 **方面 40.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中

降解決定子 係  、  、  、  、  、  、  或  。

【0051】 **方面 41.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中 L^5 和 L^6 各自獨立地選自單鍵、-O-、-NR^a-、-$(CR^aR^b)_{n8}$-、-$O(CR^aR^b)_{n8}$-、-$NR^a(CR^aR^b)_{n8}$-或-C(O)-；

X^8 係-CR^aR^b-；

在每次出現時，R^a 和 R^b 各自獨立地選自氫、羥基、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳

基，所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基中的每一個視需要被至少一個羥基、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基取代基取代。

【0052】 **方面42.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中L^5和L^6各自獨立地是單鍵、  、-O-、-NH-、-NMe-、-N(CH_2CH_3)-、-CH_2-、-CHF-、-CF_2-、-C(CH_3)$_2$-或-CO-（較佳的是，L^5係-CO-或-CH_2-，並且L^6係  、-O-、-NH-、-NMe-、-N(CH_2CH_3)-、-CH_2-、-CHF-、-CF_2-、-C(CH_3)$_2$-或-CO-）；

X^8係CH_2；以及

n6係0或1。

【0053】 **方面43.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中R^{13}獨立地選自氫、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、-$C_{2\text{-}8}$烯基、-$C_{2\text{-}8}$炔基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基、5至12員雜芳基、-CN、-SO_2R^{13a}、-$SO_2NR^{13a}R^{13b}$、-COR^{13a}、

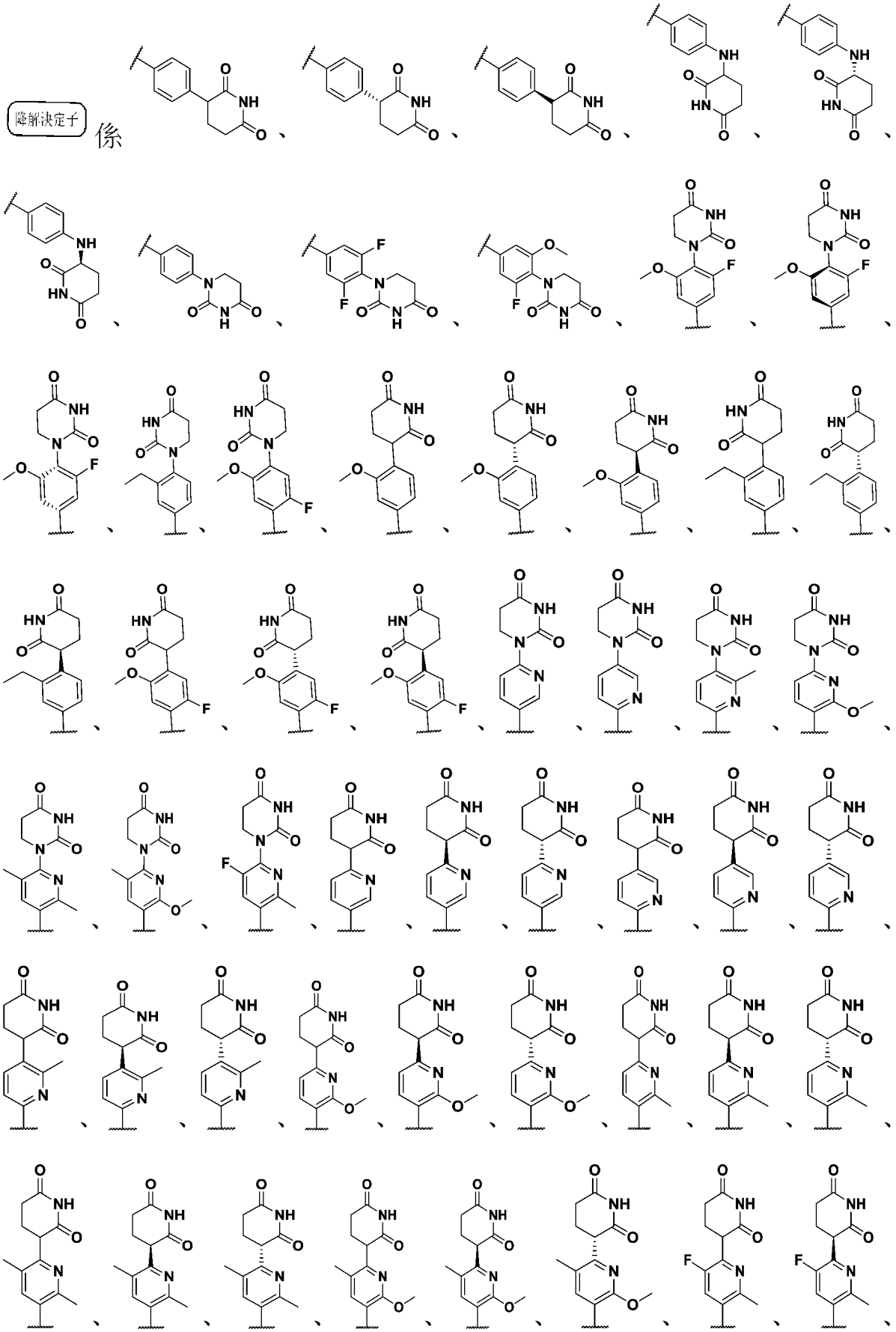
$-CO_2R^{13a}$、$-CONR^{13a}R^{13b}$、$-NR^{13a}R^{13b}$、$-NR^{13a}COR^{13b}$、$-NR^{13a}CO_2R^{13b}$、或$-NR^{13a}SO_2R^{13b}$；甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、$-C_{2-8}$烯基、$-C_{2-8}$炔基、3至8員雜環基、$-C_6$-C_{12}芳基、5至12員雜芳基中的每一個視需要被F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、$-C_{2-8}$烯基、$-C_{2-8}$炔基、3至8員雜環基、$-C_6$-C_{12}芳基、5至12員雜芳基、側氧基、-CN、$-OR^{13c}$、$-SO_2R^{13c}$、$-SO_2NR^{13c}R^{13d}$、$-COR^{13c}$、$-CO_2R^{13c}$、$-CONR^{13c}R^{13d}$、$-NR^{13c}R^{13d}$、$-NR^{13c}COR^{13d}$、$-NR^{13c}CO_2R^{13d}$、或$-NR^{13c}SO_2R^{13d}$取代；

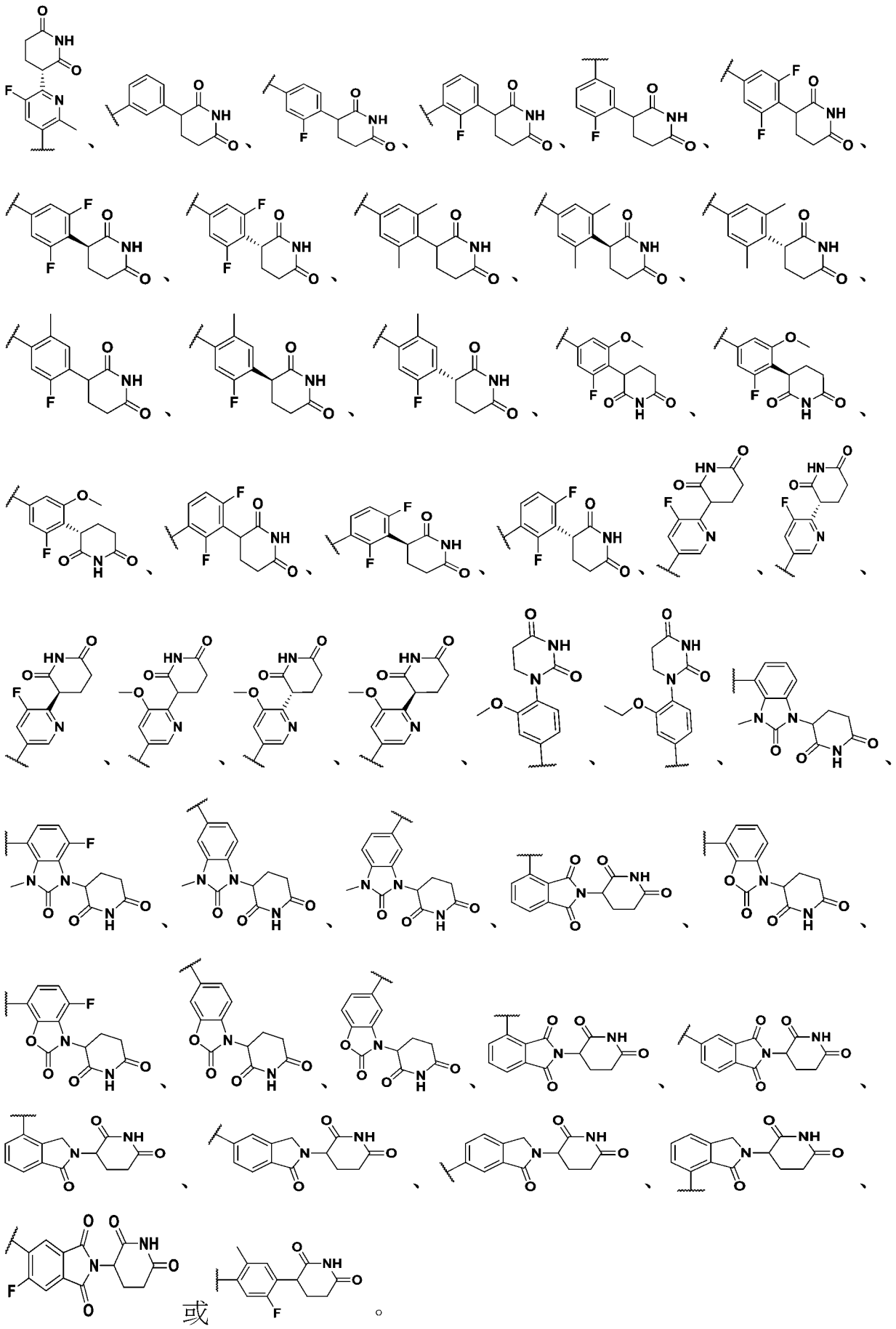
在每次出現時，R^{13a}、R^{13b}、R^{13c}和R^{13d}各自獨立地是氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、$-C_{2-8}$烯基、$-C_{2-8}$炔基、3至8員雜環基、$-C_6$-C_{12}芳基、或5至12員雜芳基。

【0054】 方面44. 如前述方面中任一項所述之化合物，其中R^{13}獨立地選自氫、F、Cl、Br、I、CN、$-C_1$-C_8烷基、或$-C_1$-C_8烷氧基；較佳的是，R^{13}獨立地選自氫、F、Cl、Br、I、CN、-Me、-Et、$-C_3H_7$、$-C_4H_9$、-OMe、-OEt、$-OC_3H_7$或$-OC_4H_9$；

n_7係0、1或2。

【0055】 方面45. 如前述方面中任一項所述之化合物，其中

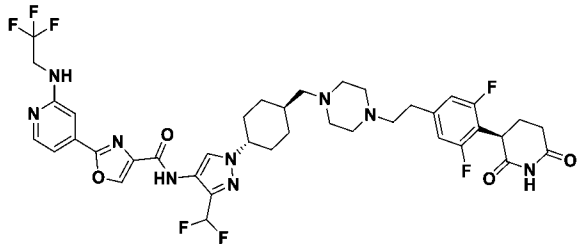
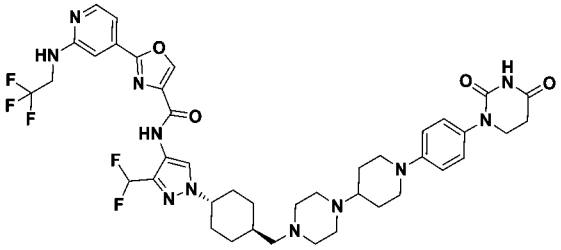
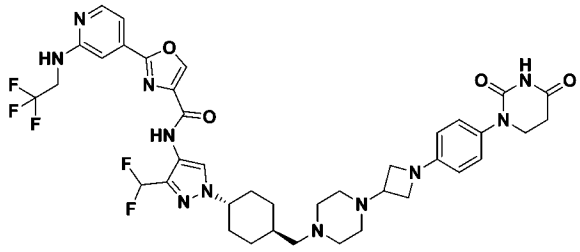
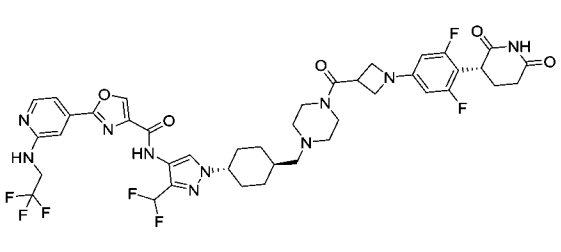
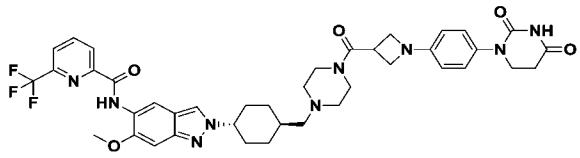
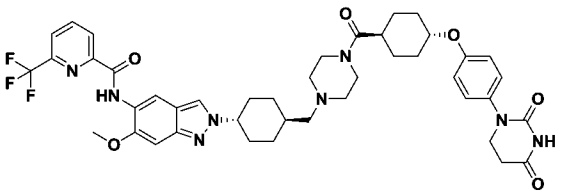
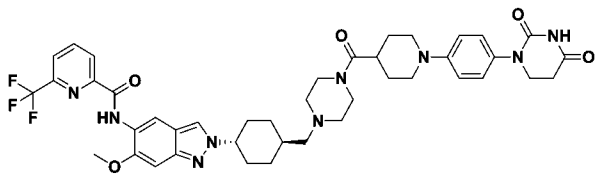
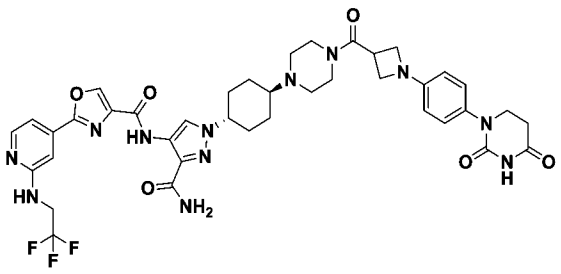
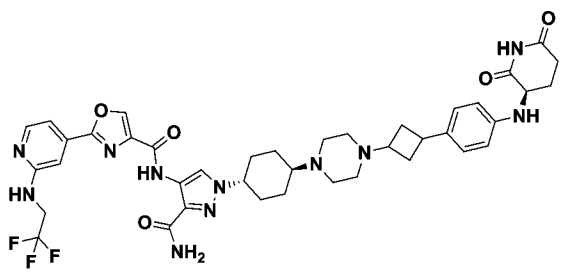
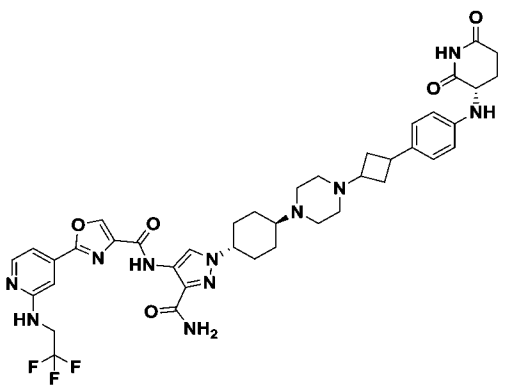
降解決定子係 

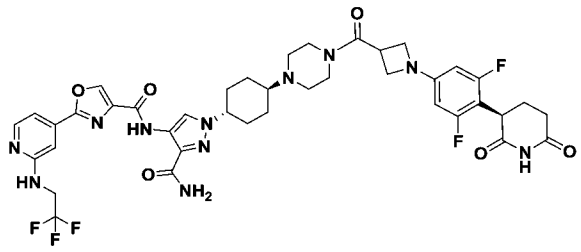
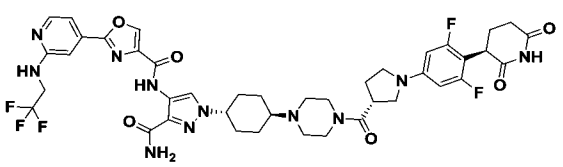
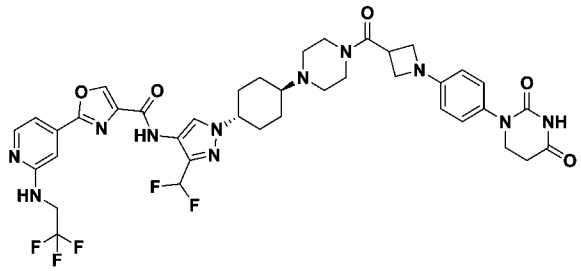
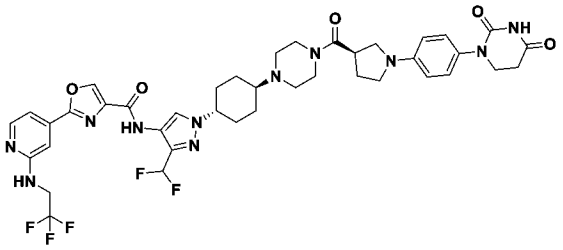
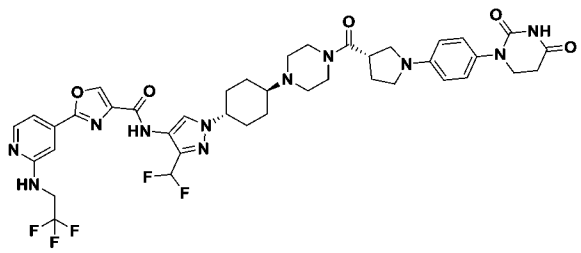
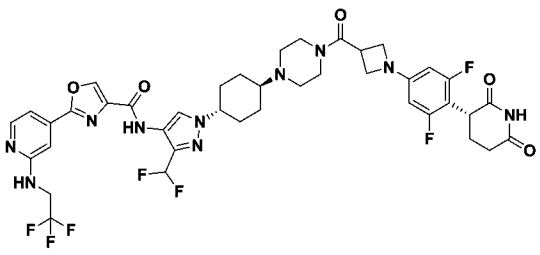
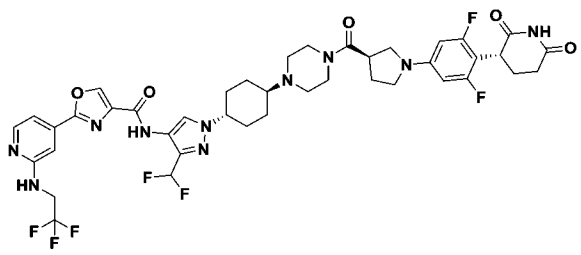
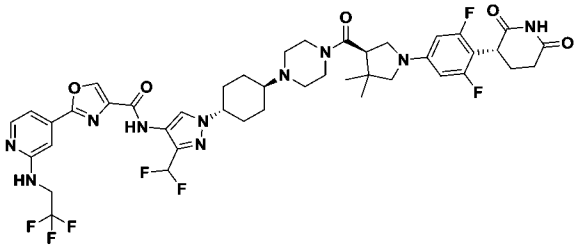
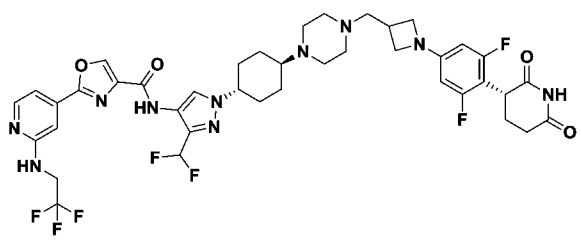
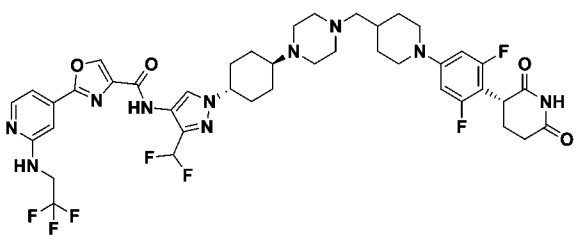


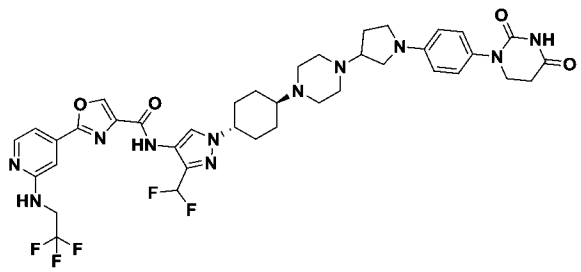
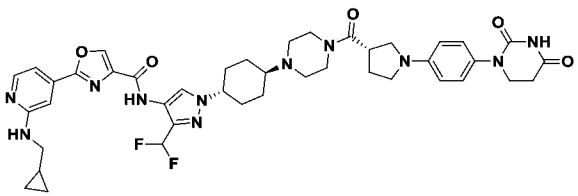
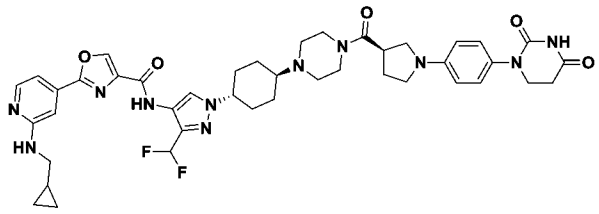
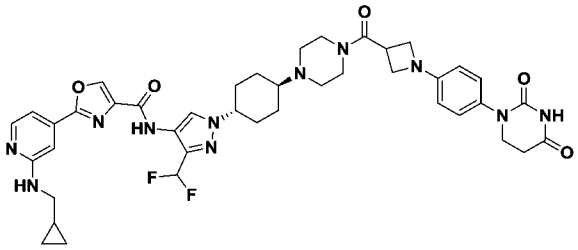
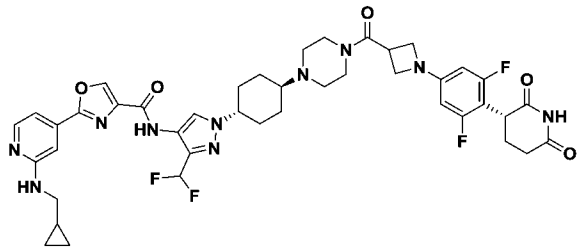
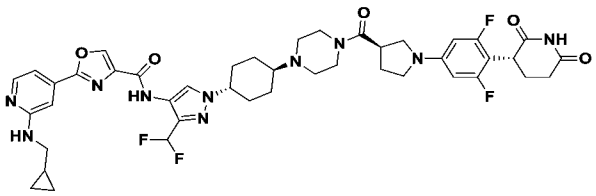
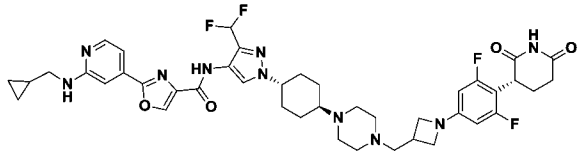
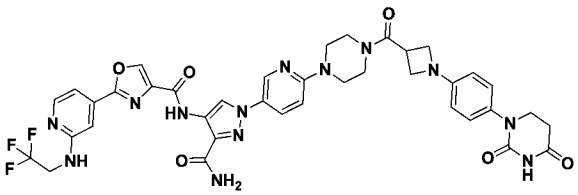
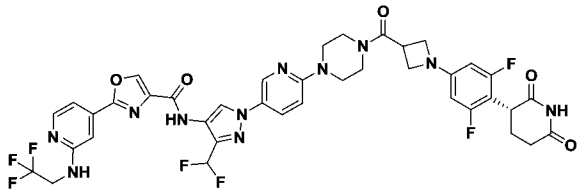
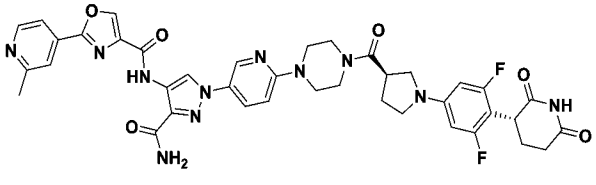
或 。

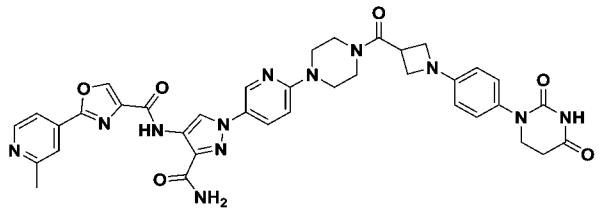
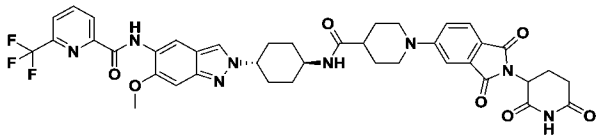
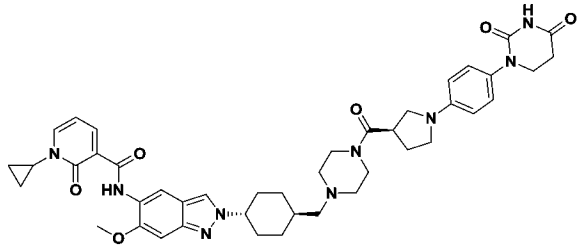
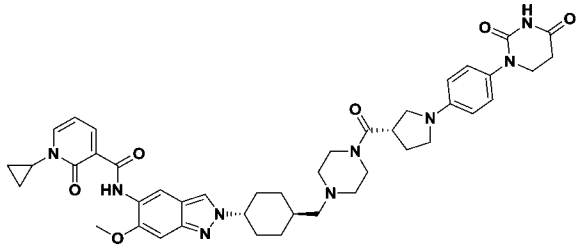
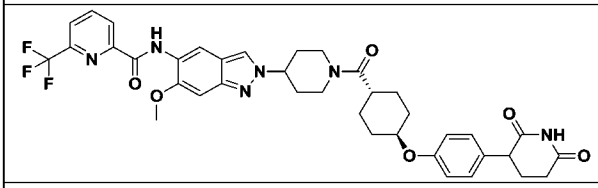
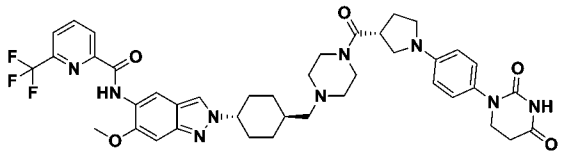
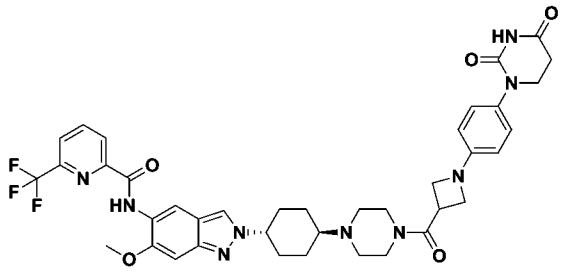
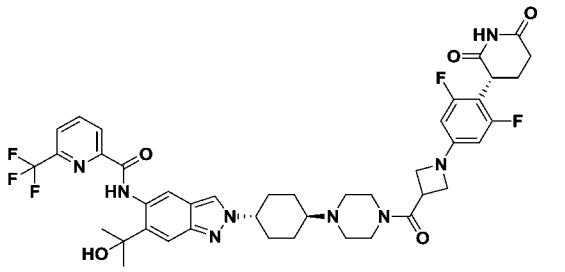
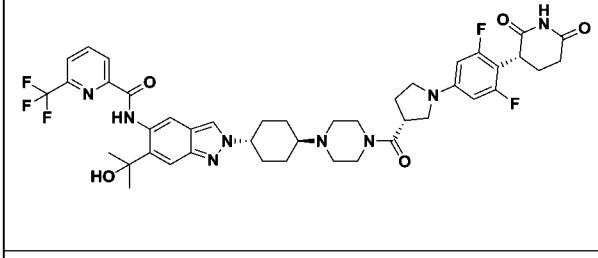
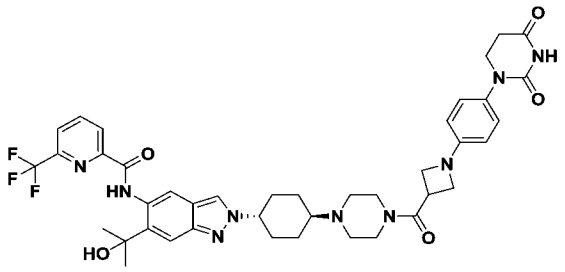
【0056】 **方面 46.** 如前述方面中任一項所述之化合物，其中

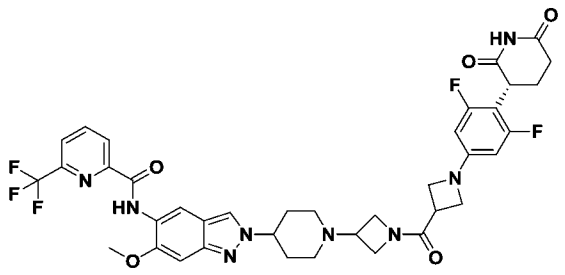
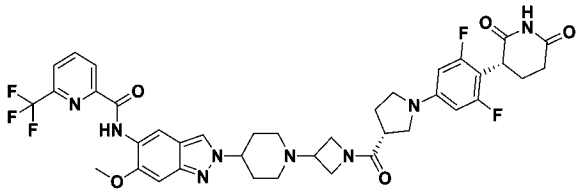
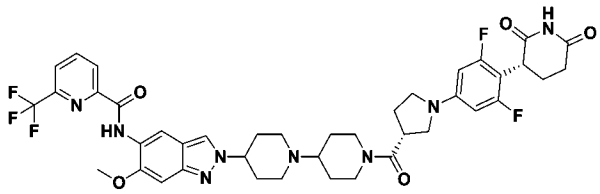
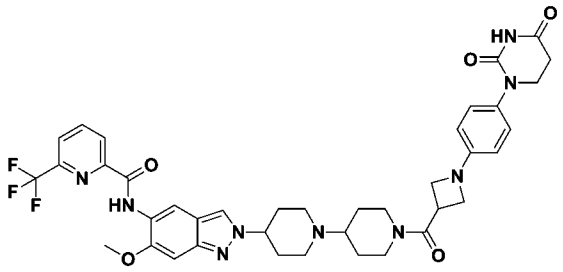
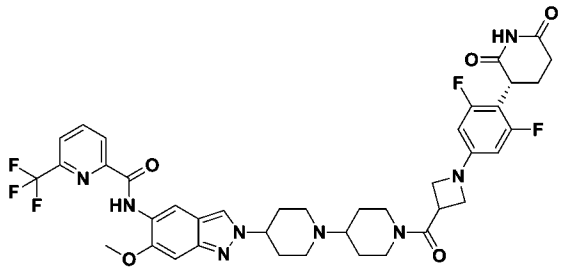
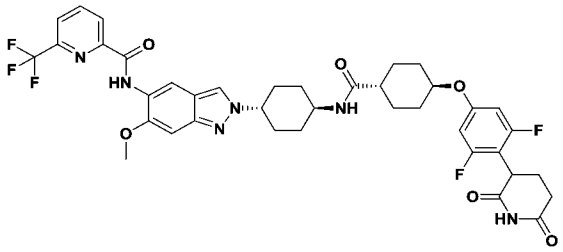
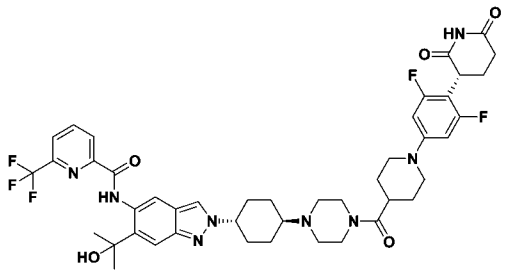
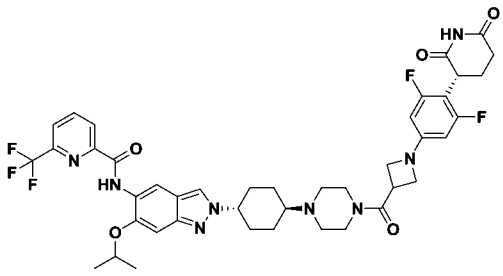
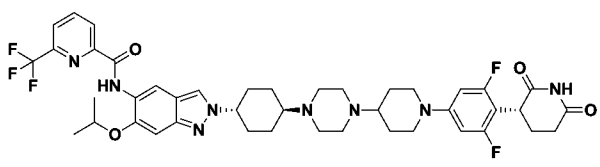
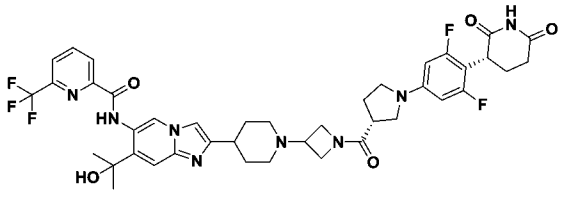
該化合物選自

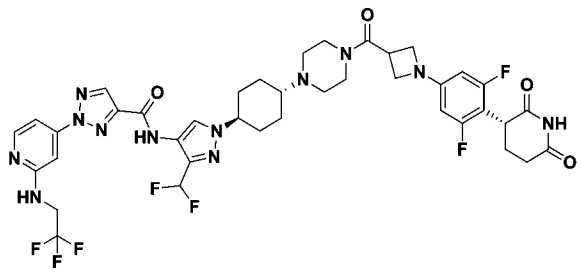
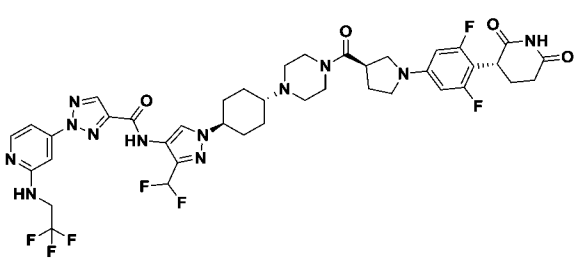
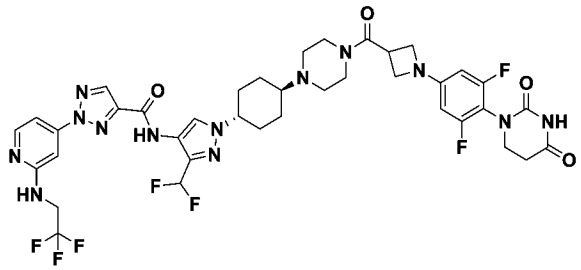
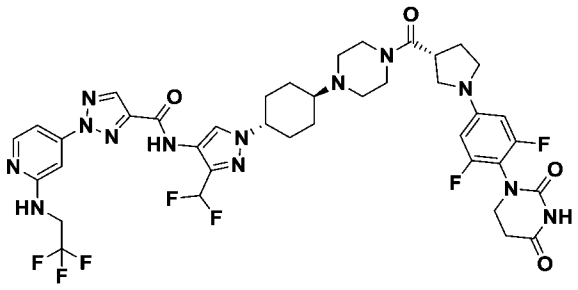
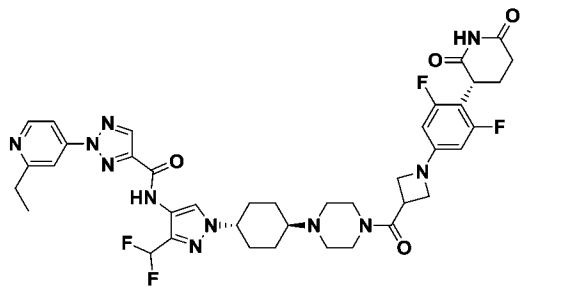
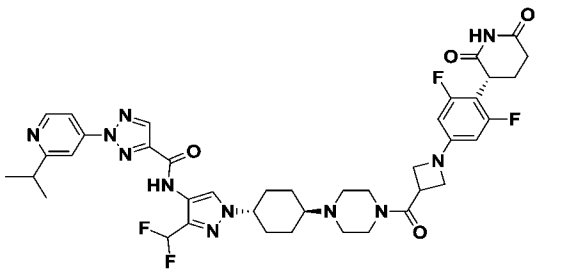
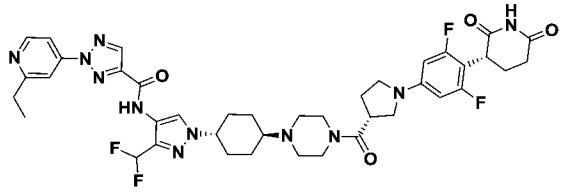
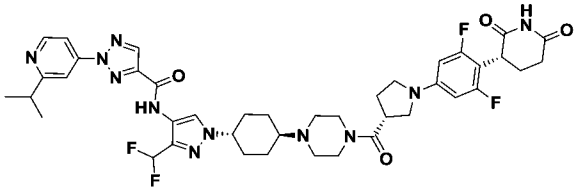
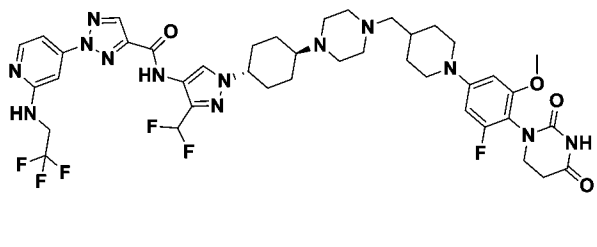
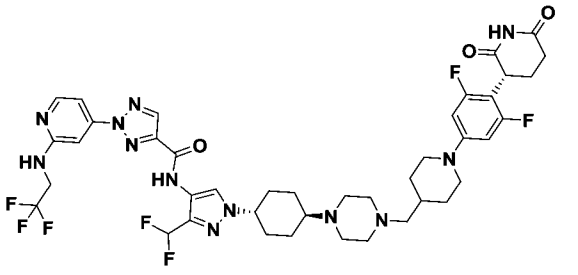
	
化合物 1	化合物 2
	
化合物 3	化合物 4
	
化合物 5	化合物 6
	
化合物 7	化合物 8
	

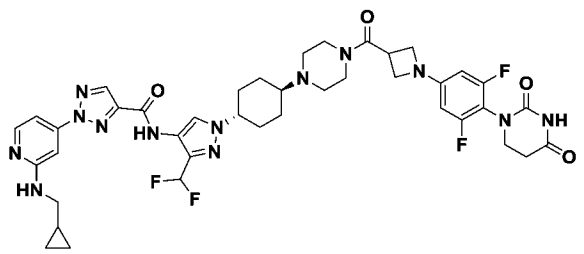
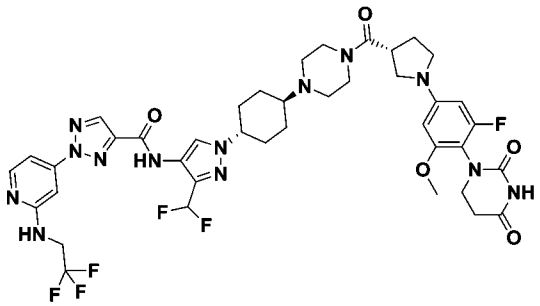
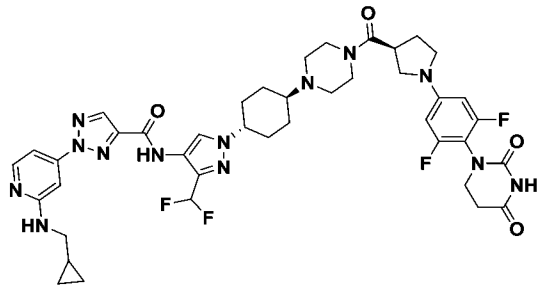
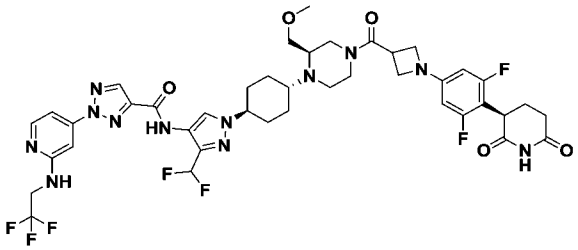
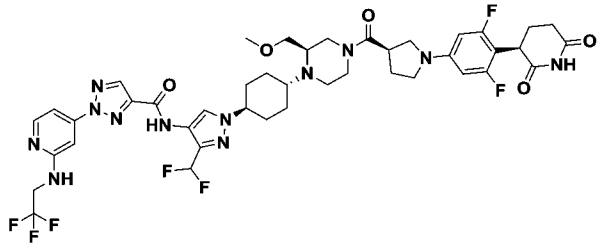
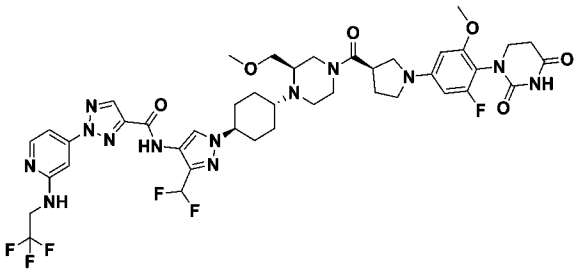
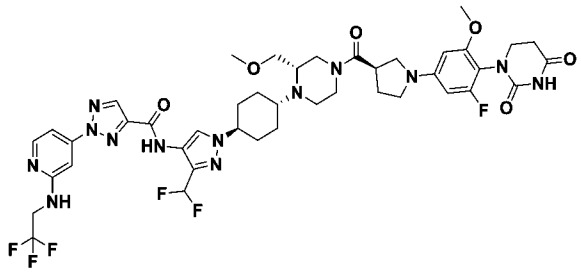
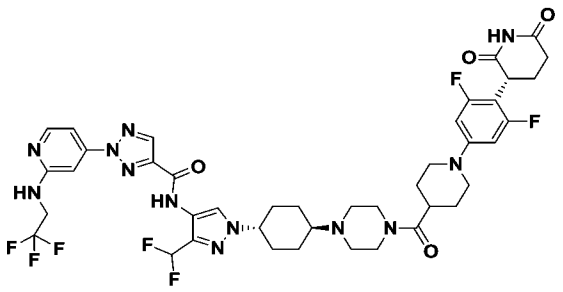
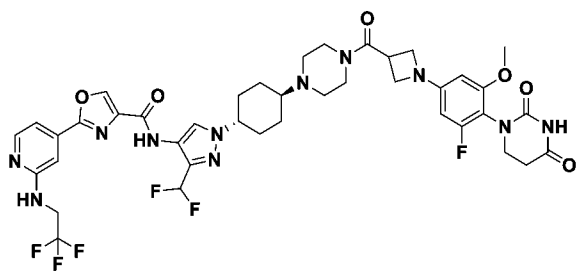
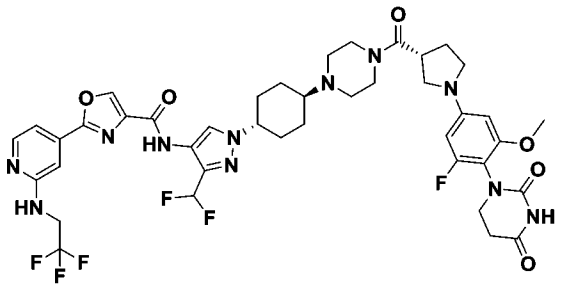
化合物 9	化合物 10
	
化合物 11	化合物 12
	
化合物 13	化合物 14
	
化合物 15	化合物 16
	
化合物 17	化合物 18
	
化合物 19	化合物 20

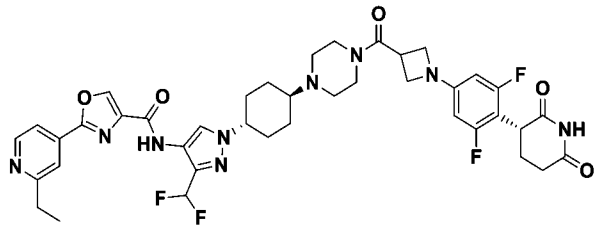
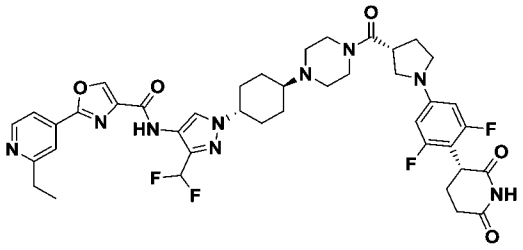
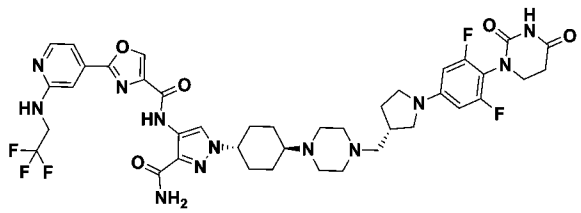
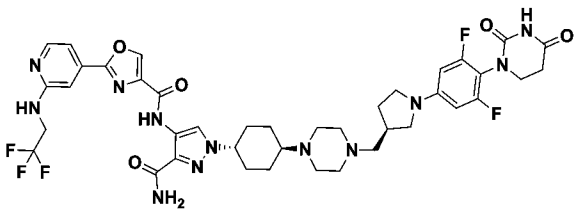
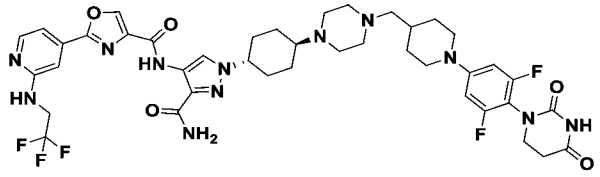
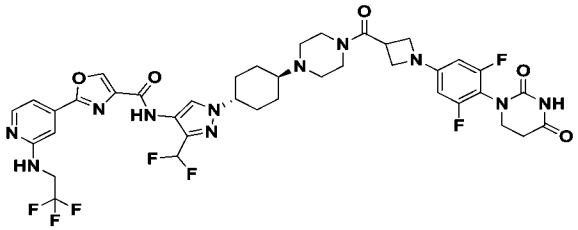
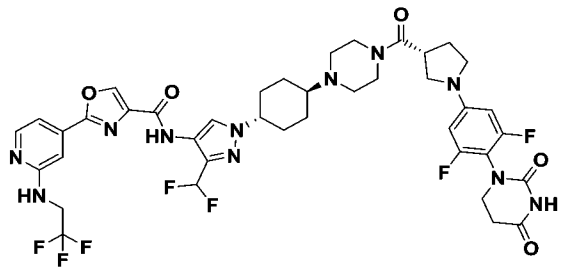
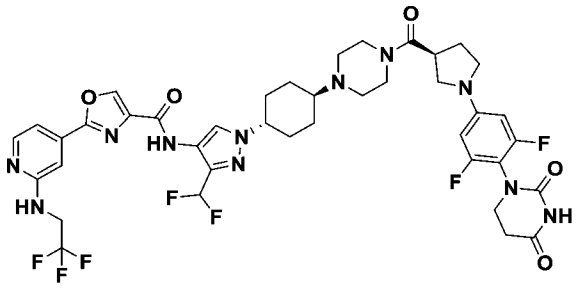
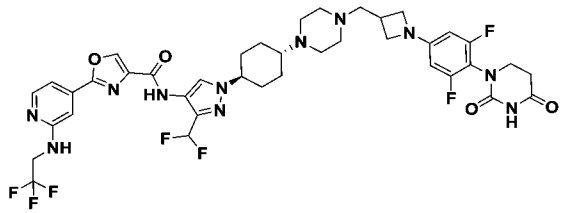
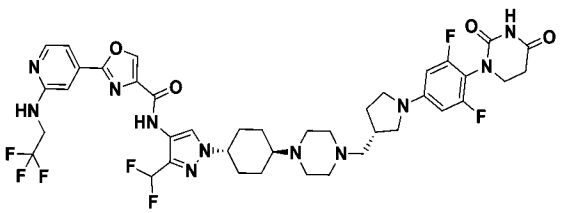
	
化合物 21	化合物 22
	
化合物 23	化合物 24
	
化合物 25	化合物 26
	
化合物 27	化合物 28
	
化合物 29	化合物 30

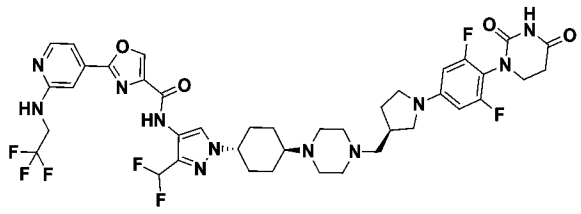
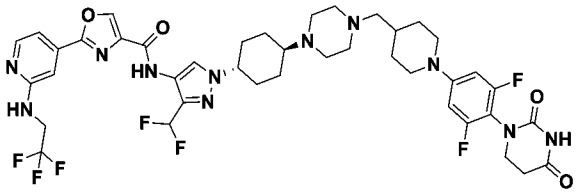
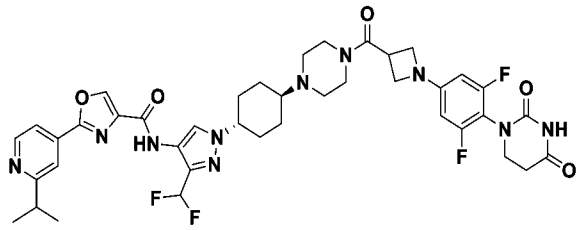
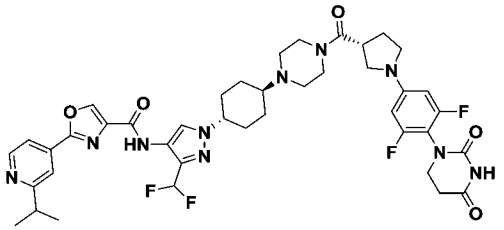
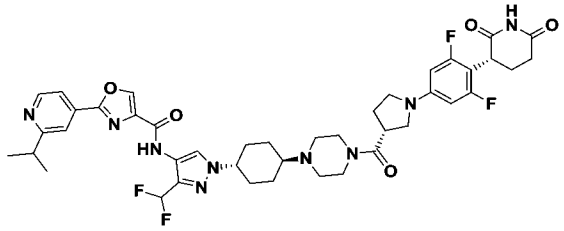
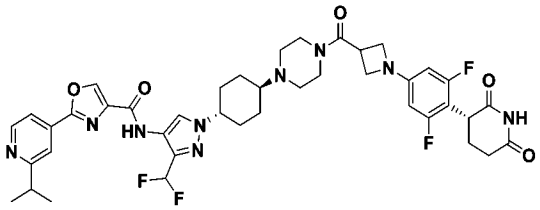
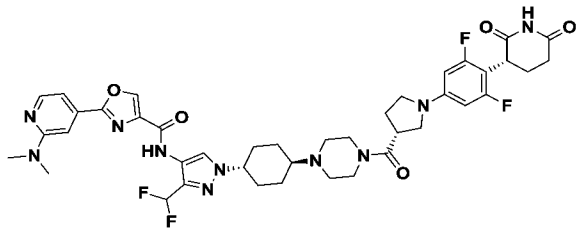
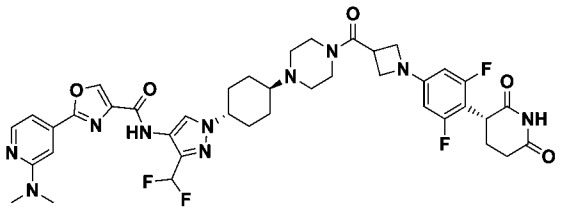
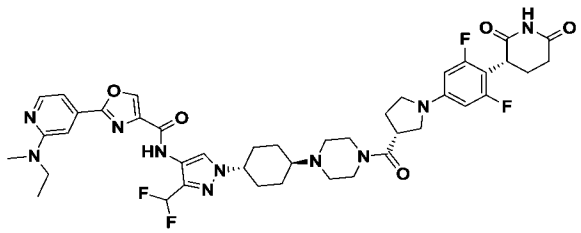
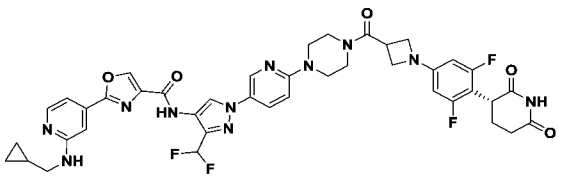
	
化合物 31	化合物 32
	
化合物 33	化合物 34
	
化合物 35	化合物 36
	
化合物 37	化合物 38
	
化合物 39	化合物 40

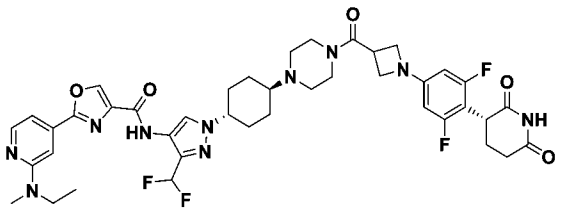
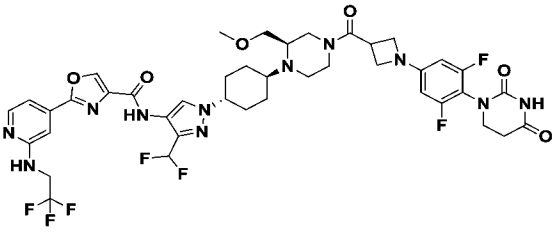
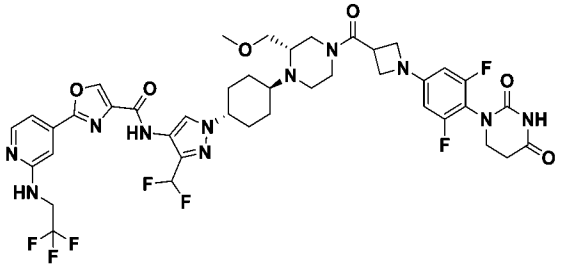
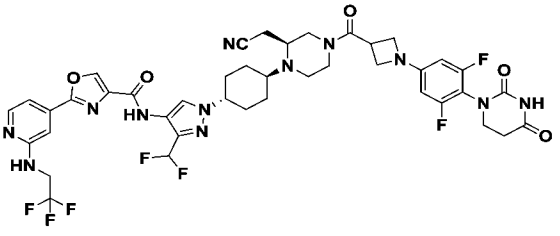
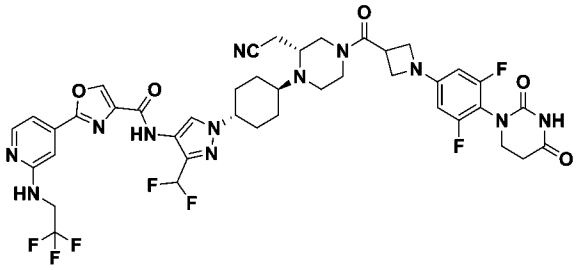
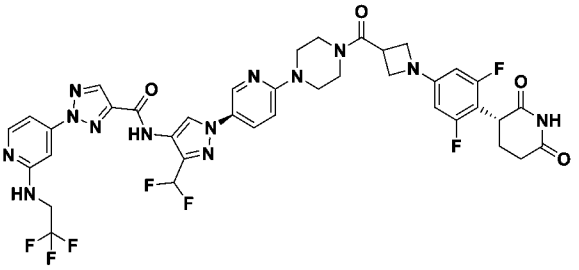
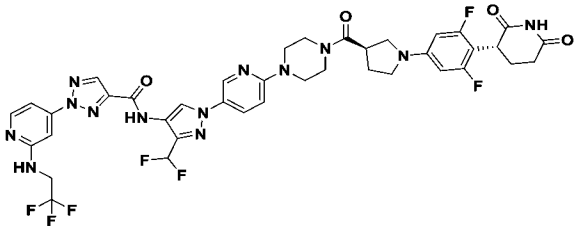
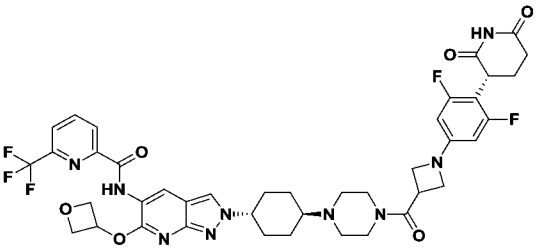
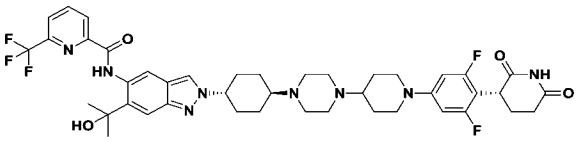
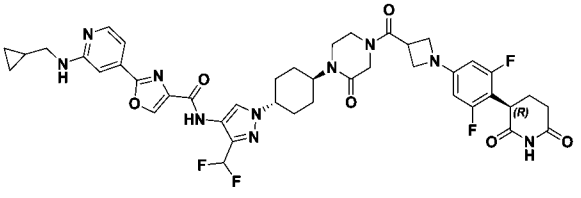
	
化合物 41	化合物 42
	
化合物 43	化合物 44
	
化合物 45	化合物 46
	
化合物 47	化合物 48
	
化合物 49	化合物 50

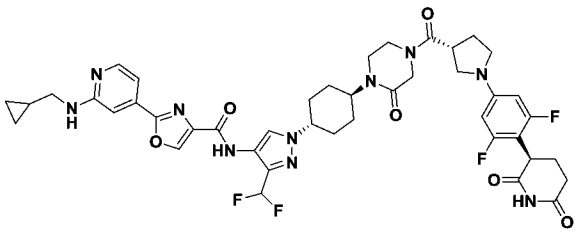
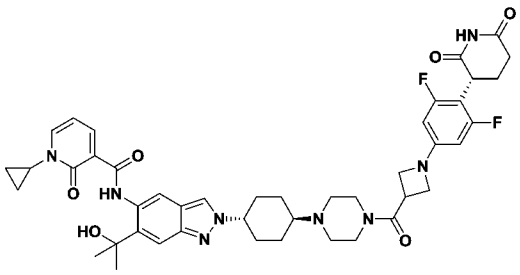
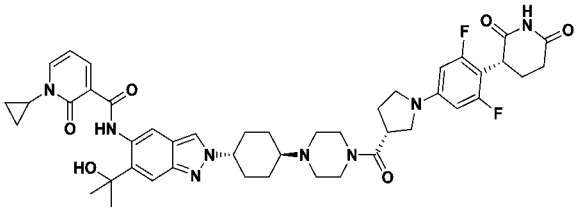
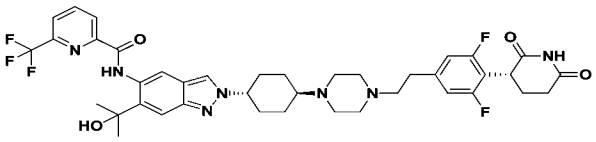
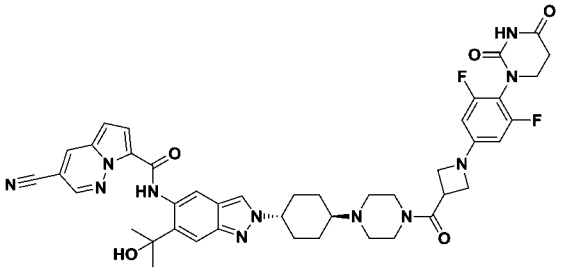
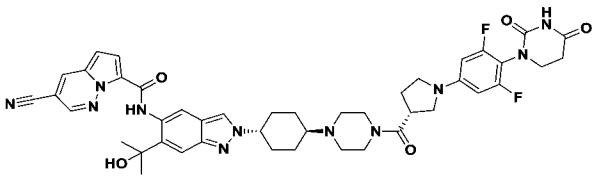
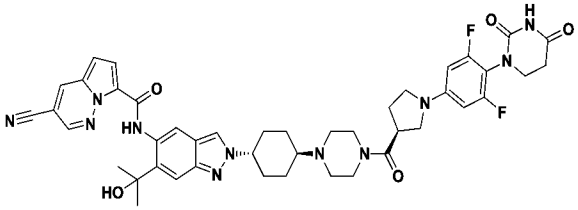
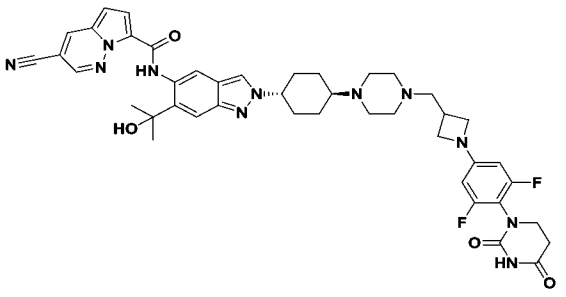
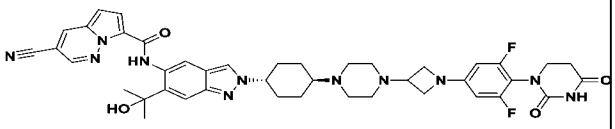
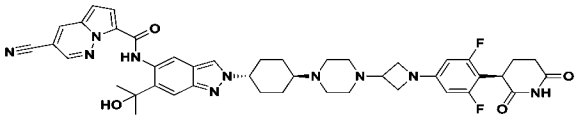
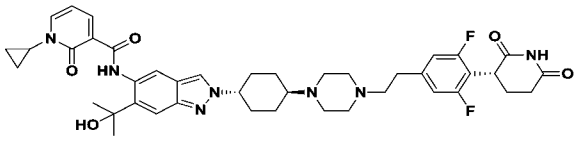
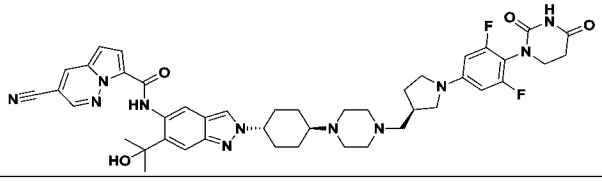
	
化合物 51	化合物 52
	
化合物 53	化合物 54
	
化合物 55	化合物 56
	
化合物 57	化合物 58
	
化合物 59	化合物 60

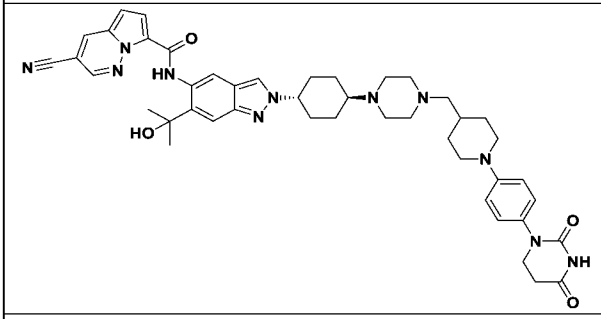
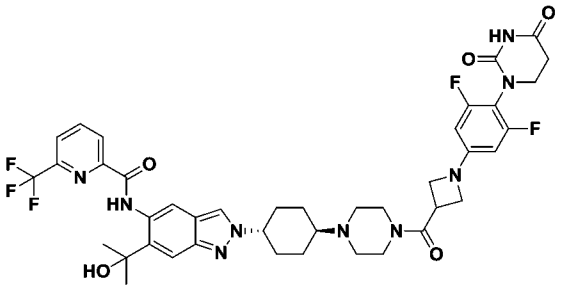
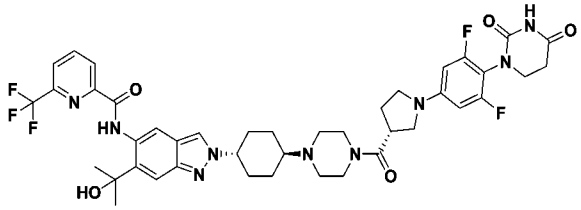
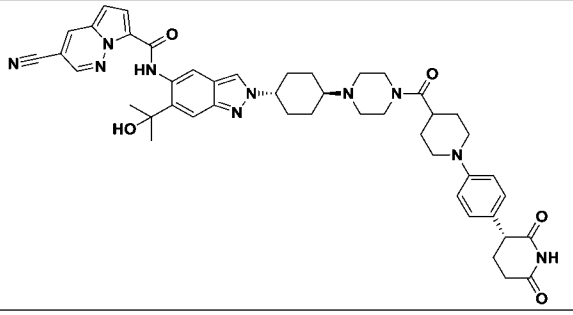
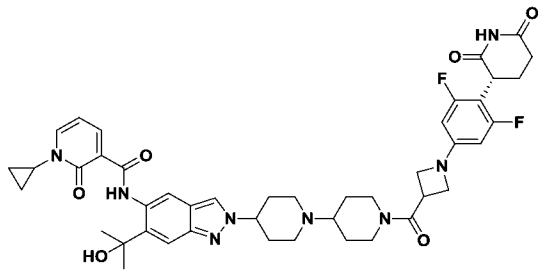
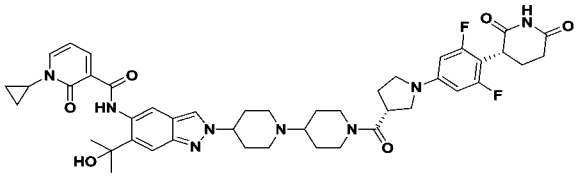
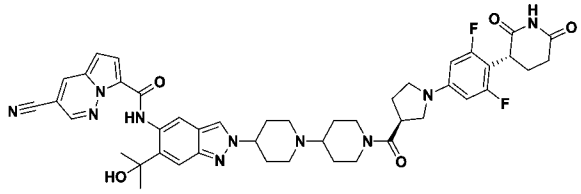
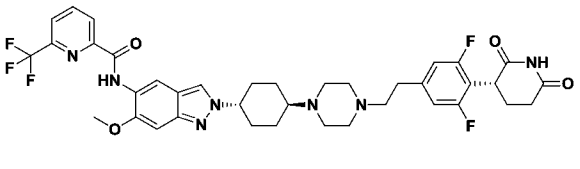
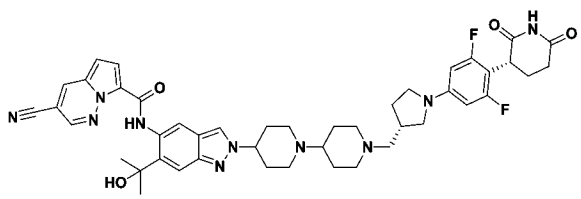
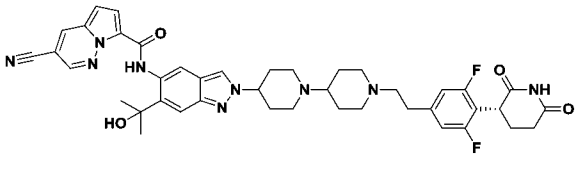
	
化合物 61	化合物 62
	
化合物 63	化合物 64
	
化合物 65	化合物 66
	
化合物 67	化合物 68
	

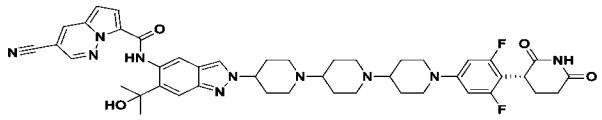
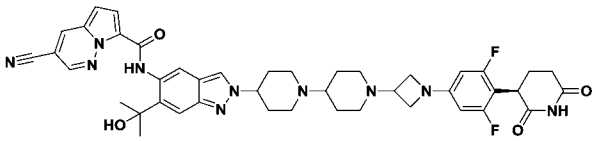
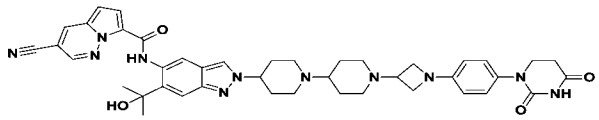
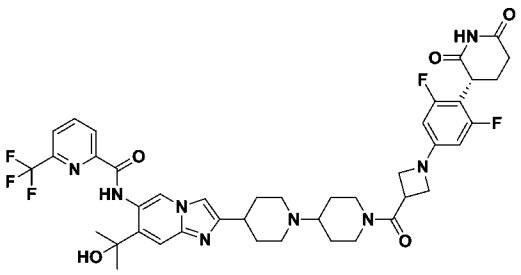
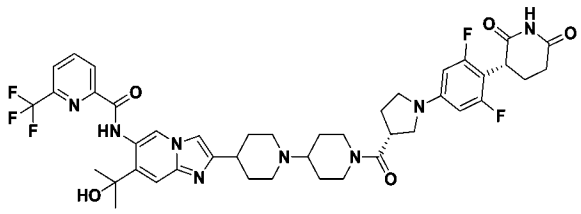
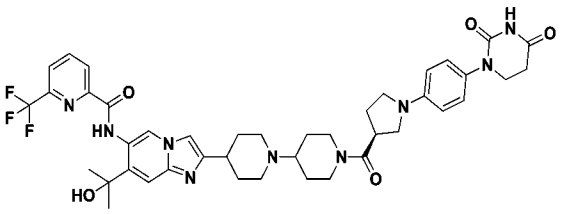
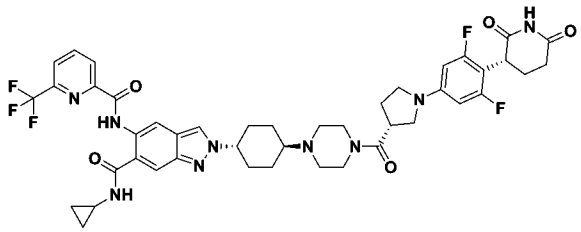
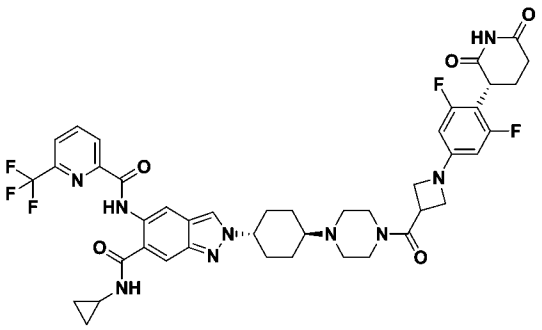
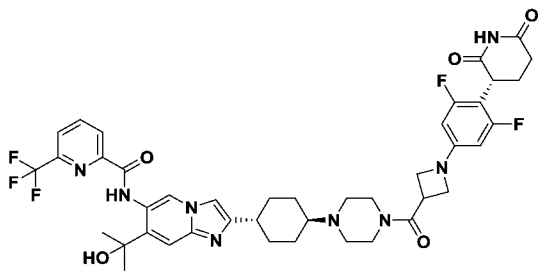
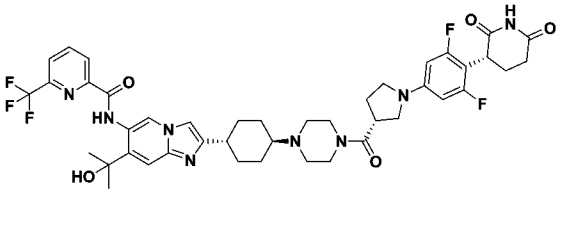
化合物 69	化合物 70
	
化合物 71	化合物 72
	
化合物 73	化合物 74
	
化合物 75	化合物 76
	
化合物 77	化合物 78
	
化合物 79	化合物 80

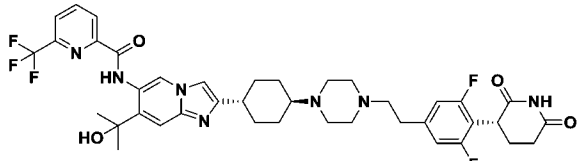
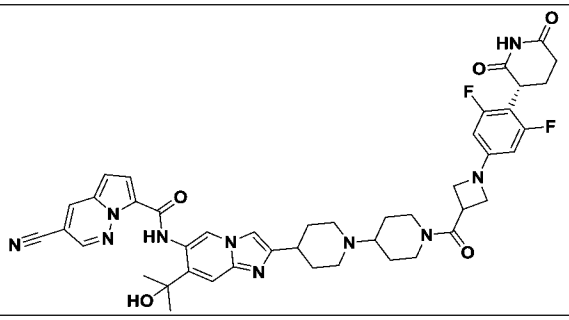
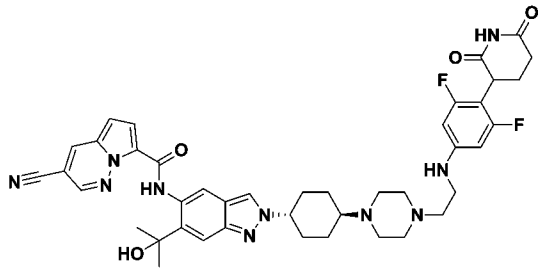
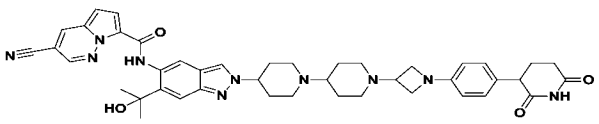
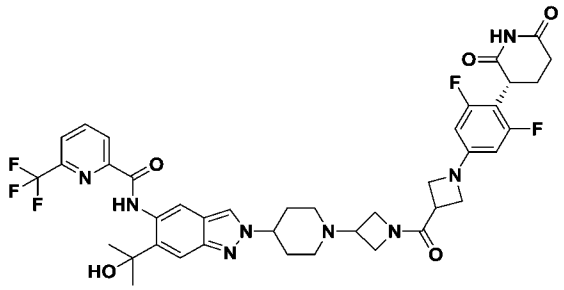
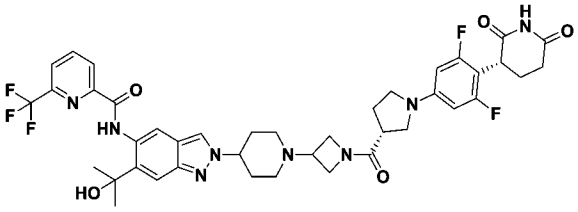
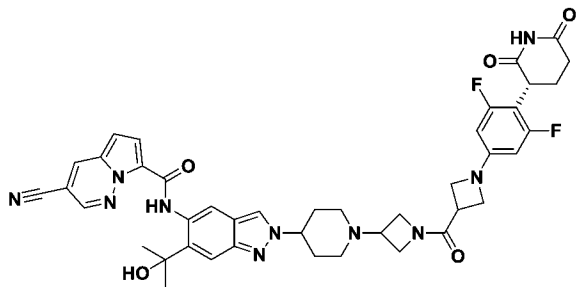
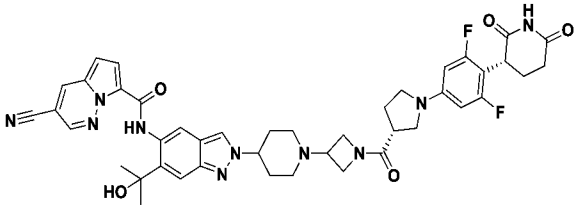
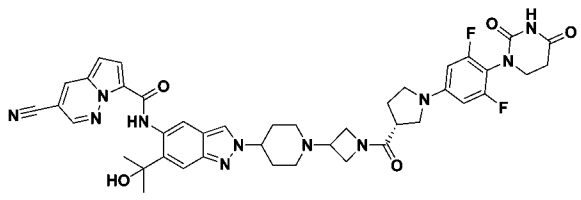
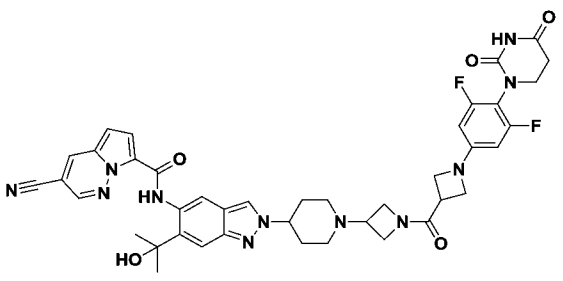
	
化合物 81	化合物 82
	
化合物 83	化合物 84
	
化合物 85	化合物 86
	
化合物 87	化合物 88
	
化合物 89	化合物 90

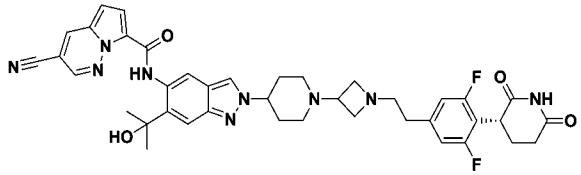
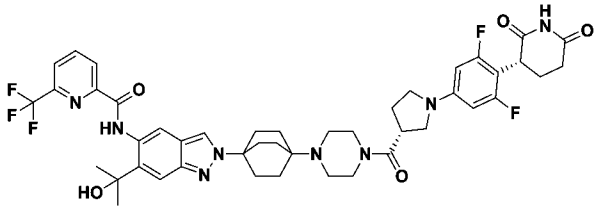
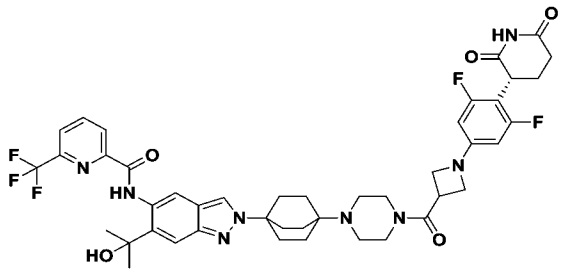
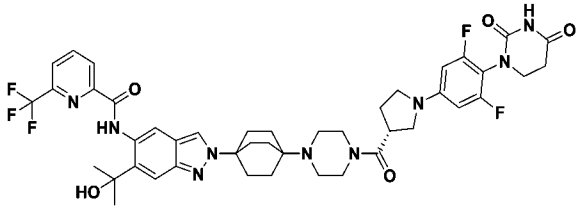
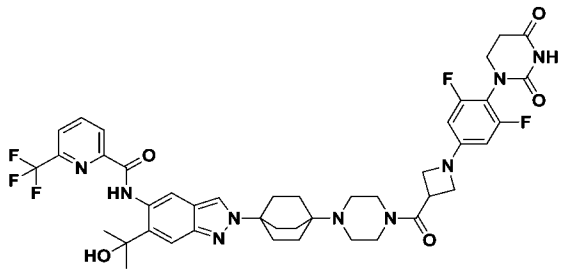
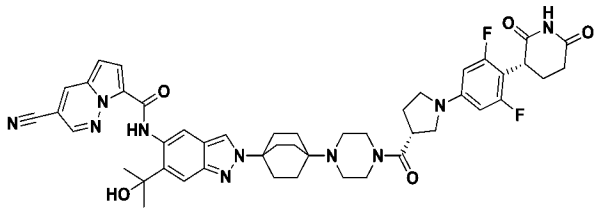
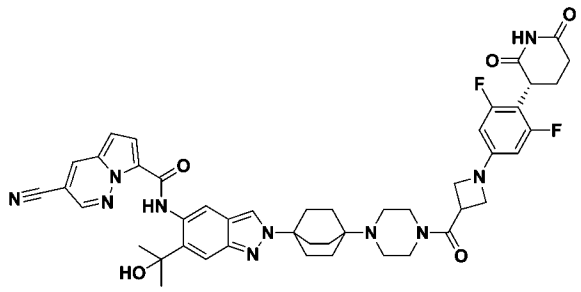
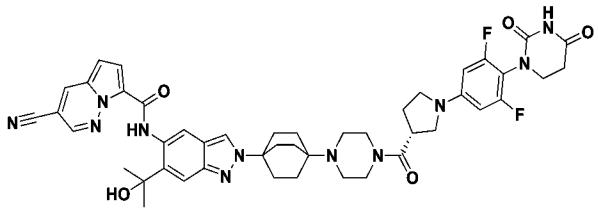
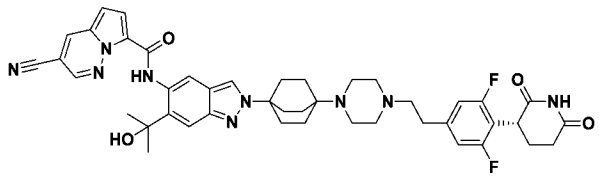
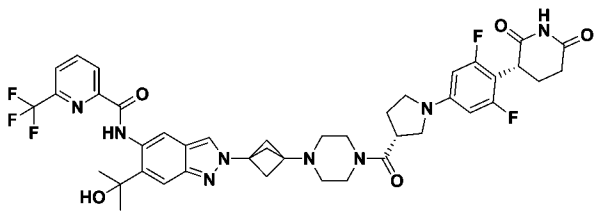
	
化合物 91	化合物 92
	
化合物 93	化合物 94
	
化合物 95	化合物 96
	
化合物 97	化合物 98
	
化合物 99	化合物 100

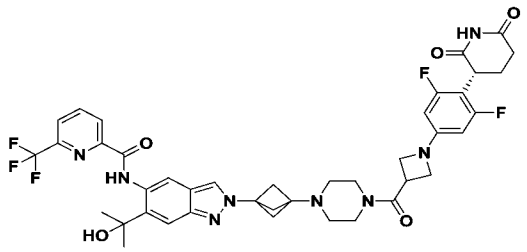
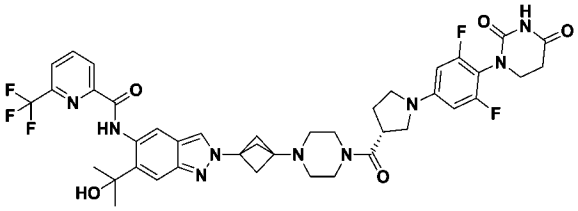
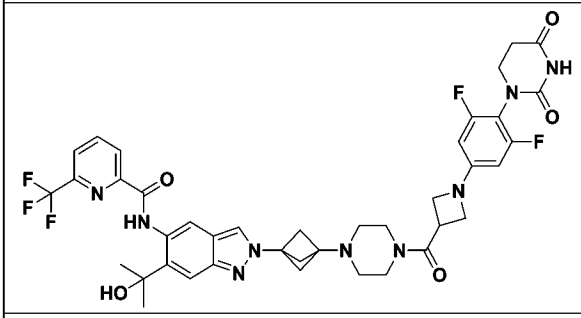
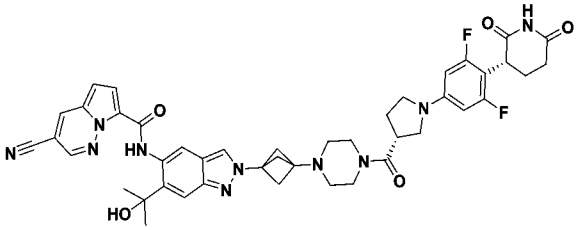
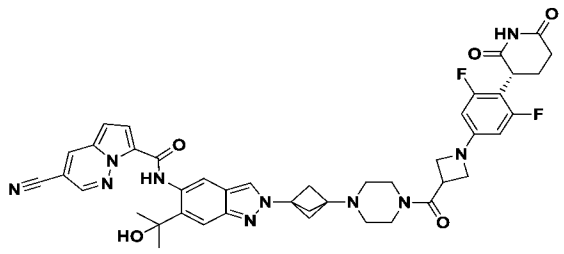
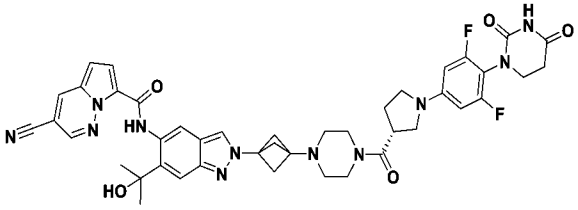
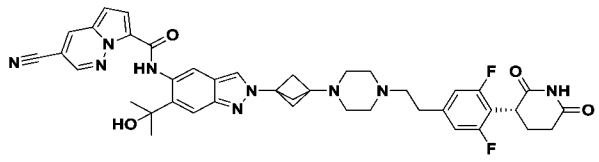
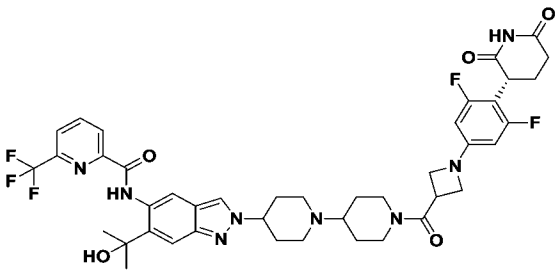
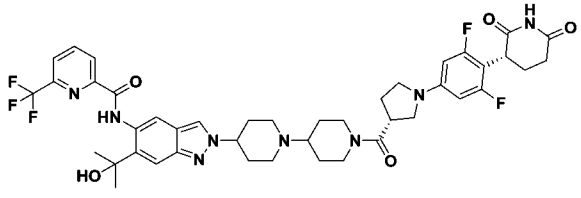
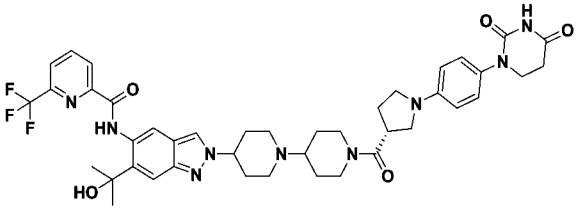
	
化合物 101	化合物 102
	
化合物 103	化合物 104
	
化合物 105	化合物 106
	
化合物 107	化合物 108
	
化合物 109	化合物 110
	

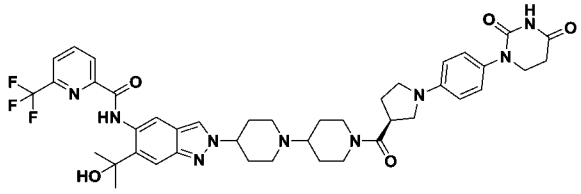
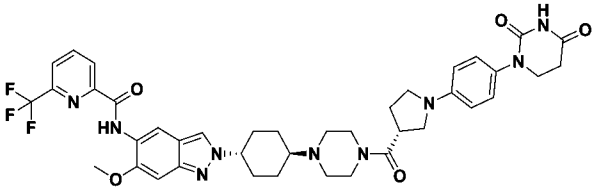
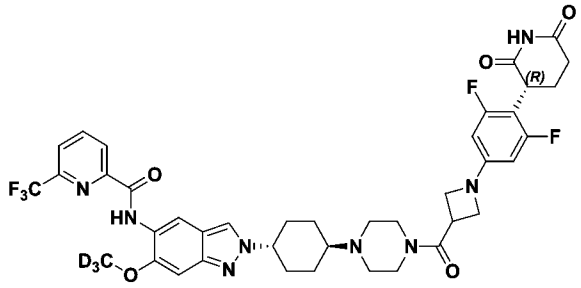
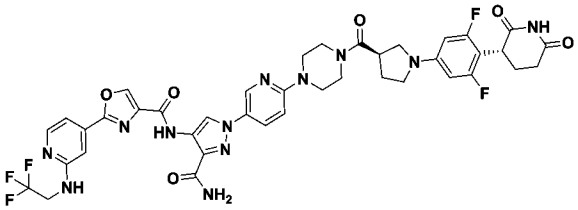
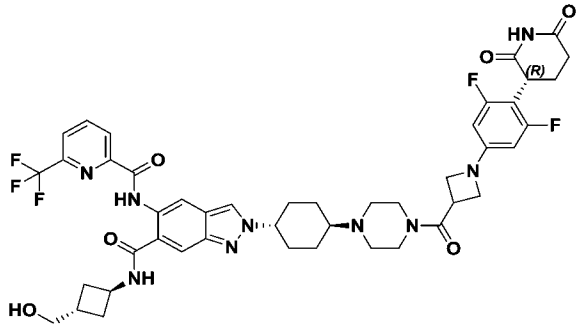
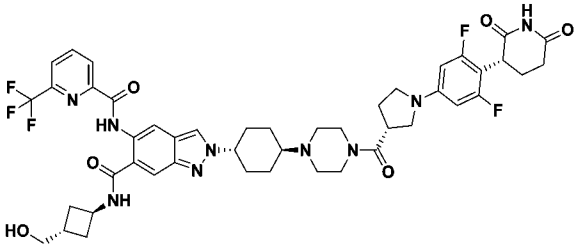
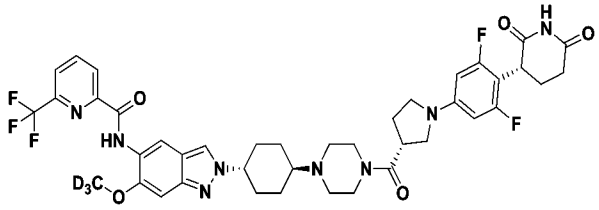
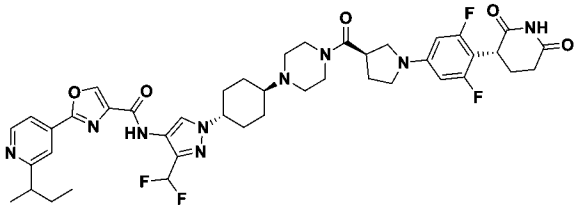
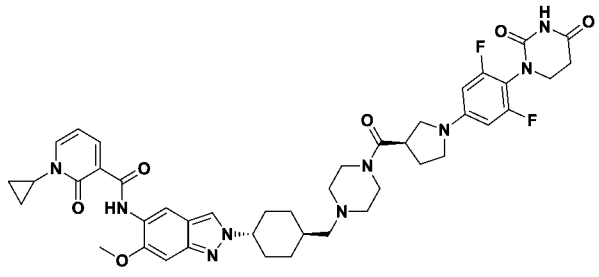
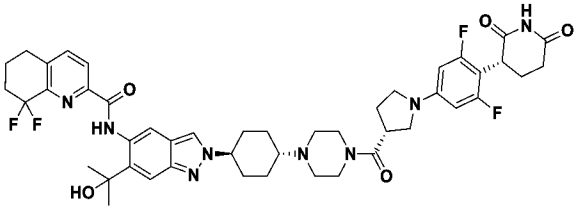
化合物 111	化合物 112
	
化合物 113	化合物 114
	
化合物 115	化合物 116
	
化合物 117	化合物 118
	
化合物 119	化合物 120
	
化合物 121	化合物 122

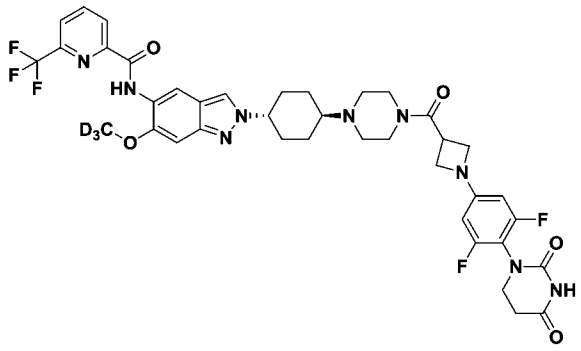
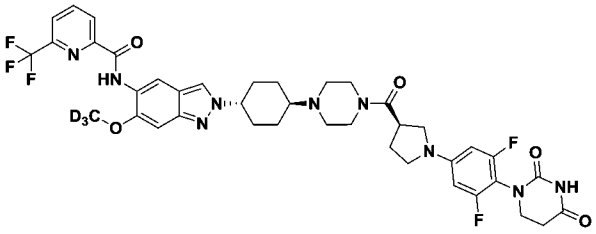
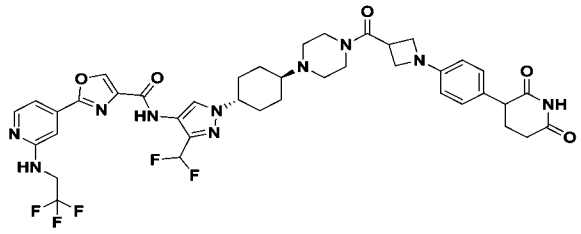
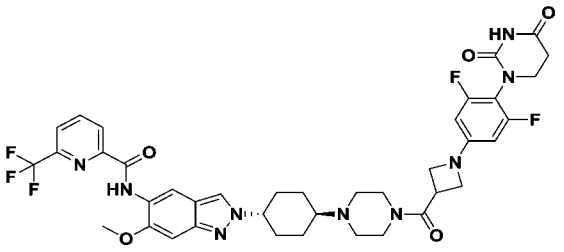
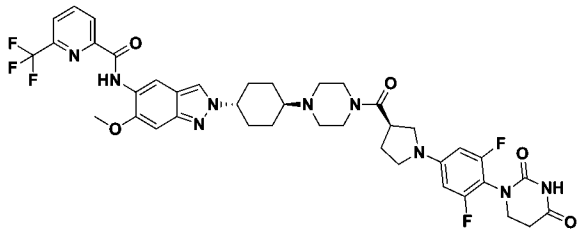
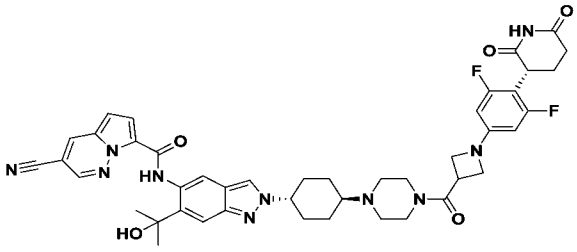
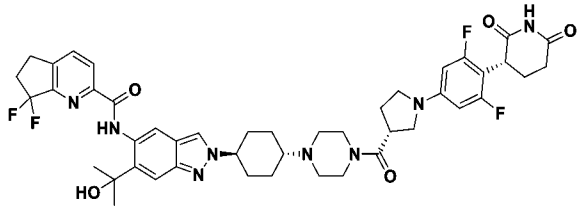
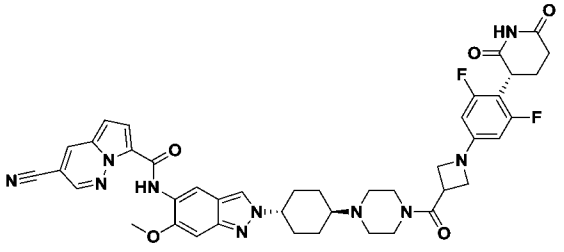
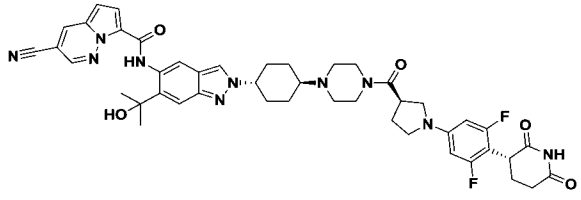
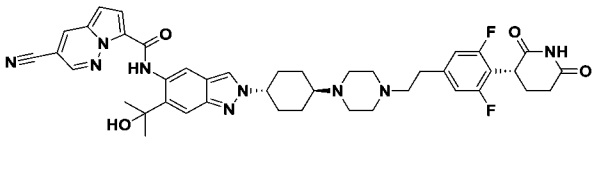
	
化合物 123	化合物 124
	
化合物 125	化合物 126
	
化合物 127	化合物 128
	
化合物 129	化合物 130
	
化合物 131	化合物 132

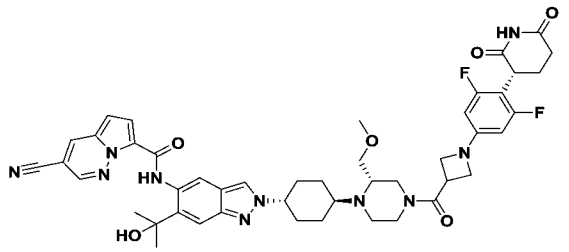
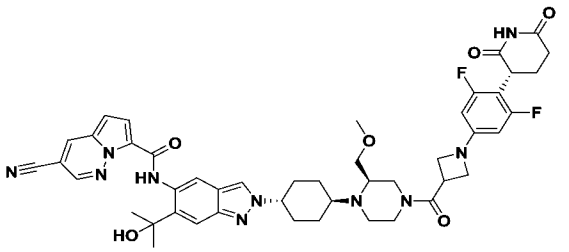
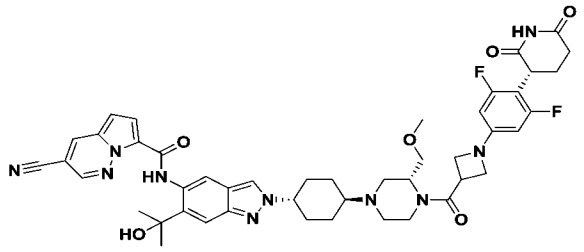
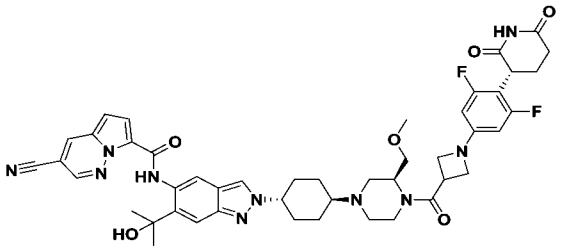
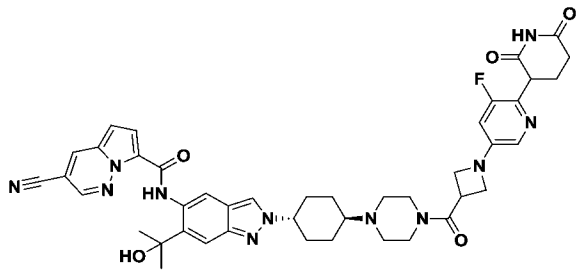
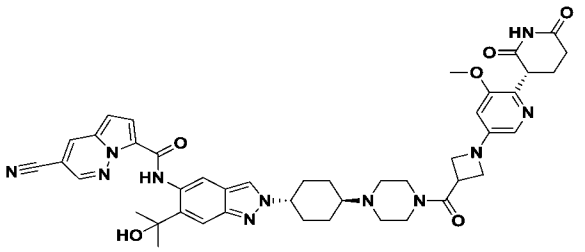
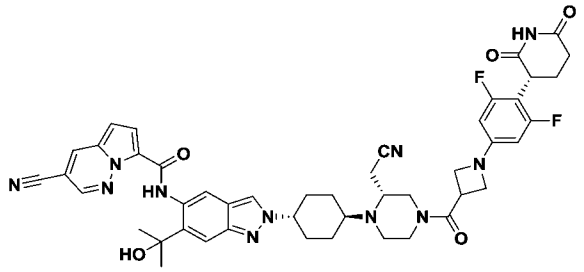
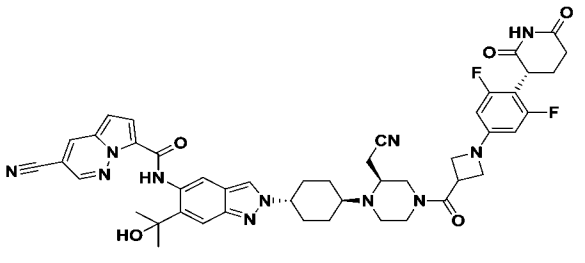
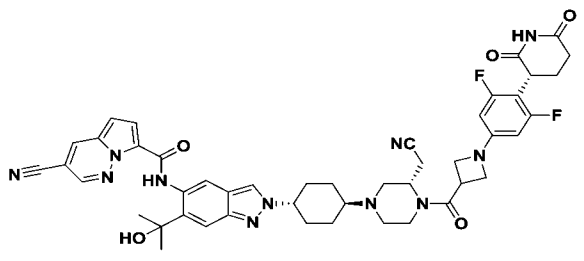
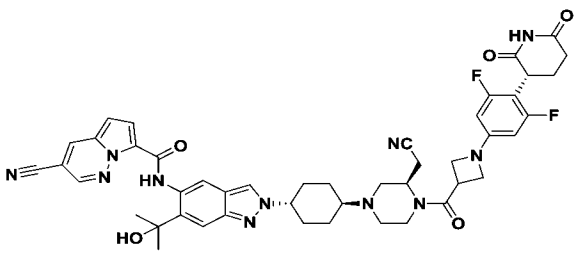
	
化合物 133	化合物 134
	
化合物 135	化合物 136
	
化合物 137	化合物 138
	
化合物 139	化合物 140
	

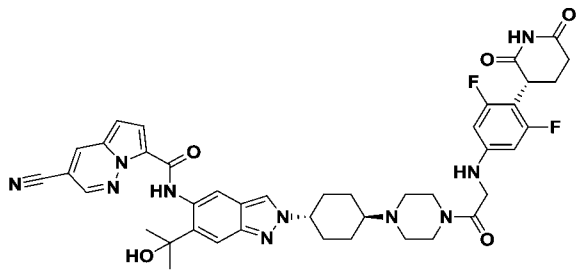
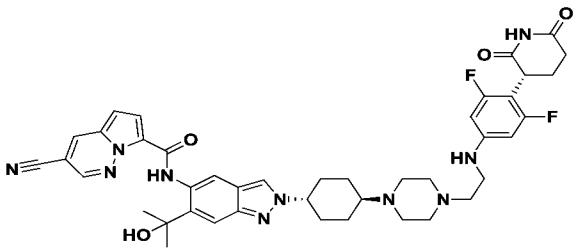
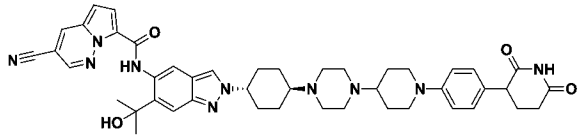
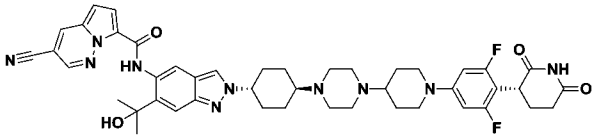
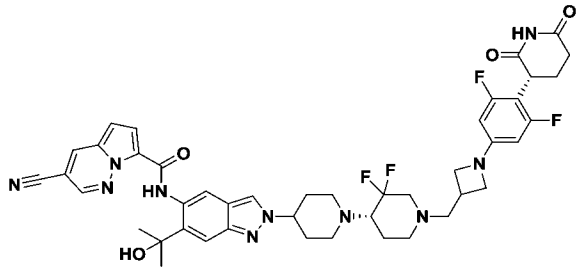
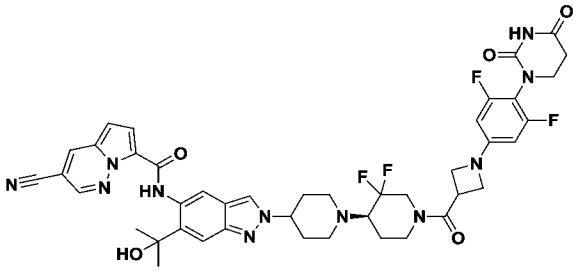
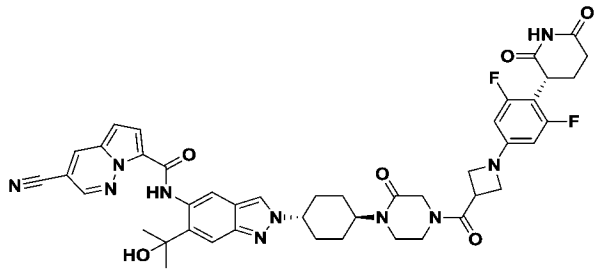
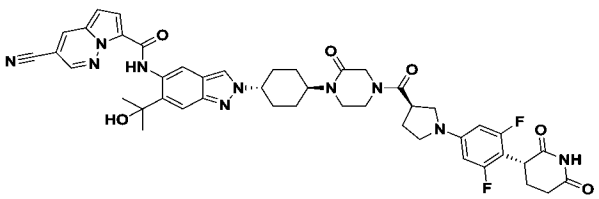
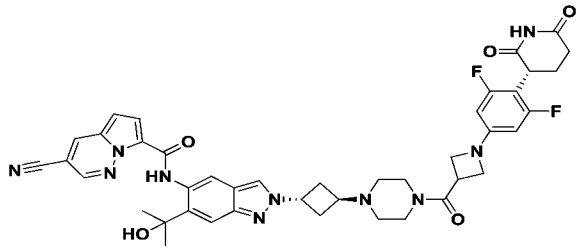
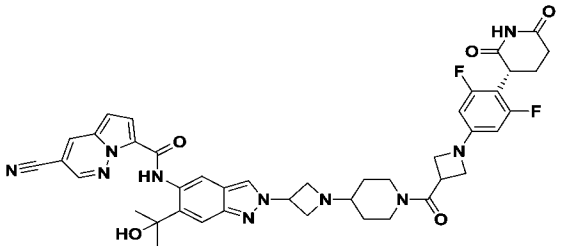
化合物 141	化合物 142
	
化合物 143	化合物 144
	
化合物 145	化合物 146
	
化合物 147	化合物 148
	
化合物 149	化合物 150
	
化合物 151	化合物 152

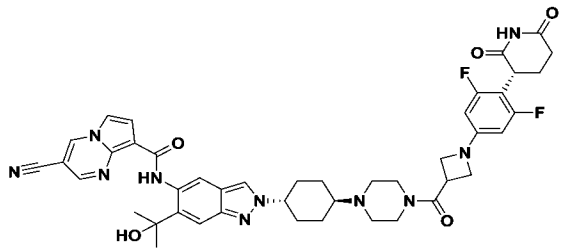
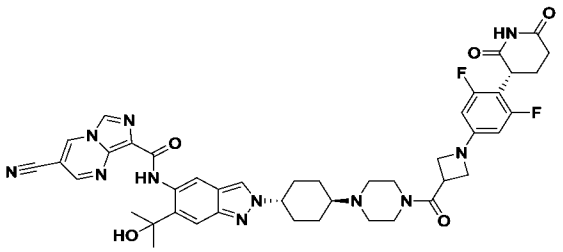
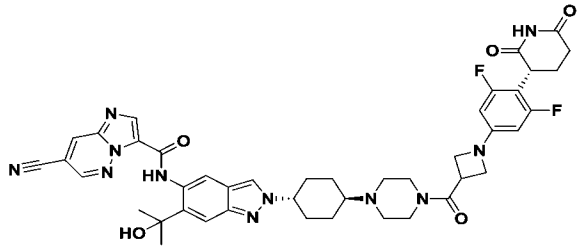
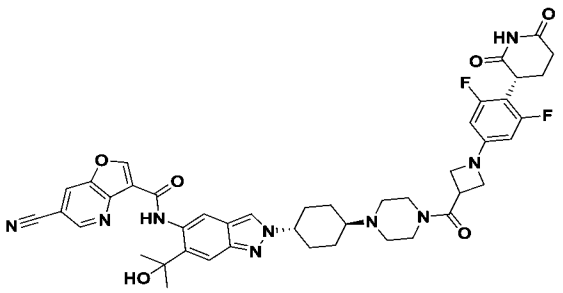
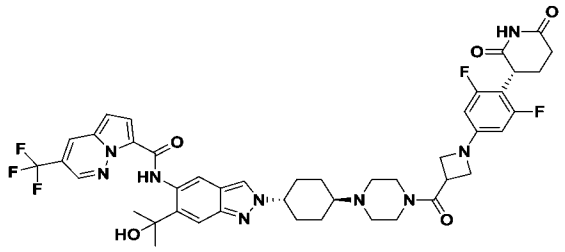
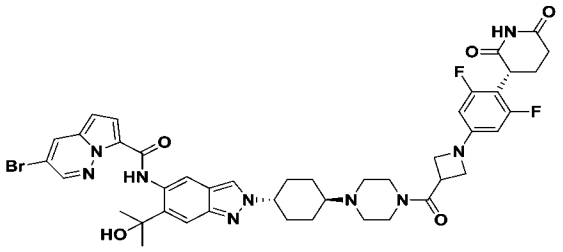
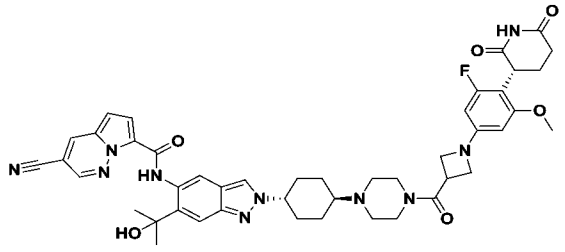
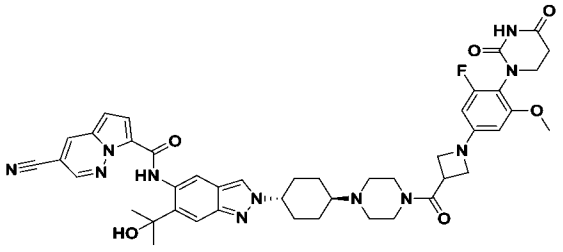
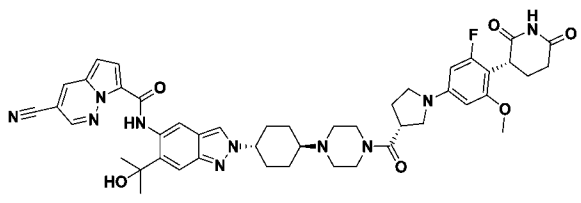
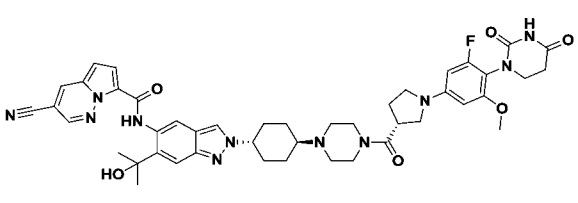
	
化合物 153	化合物 154
	
化合物 155	化合物 156
	
化合物 157	化合物 158
	
化合物 159	化合物 160
	
化合物 161	化合物 162

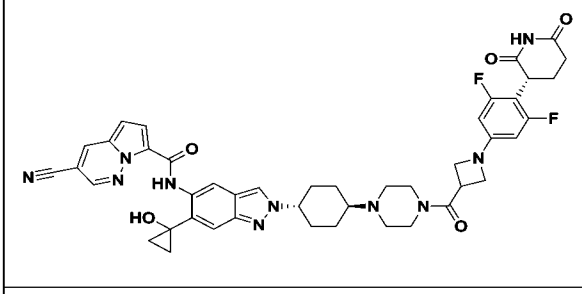
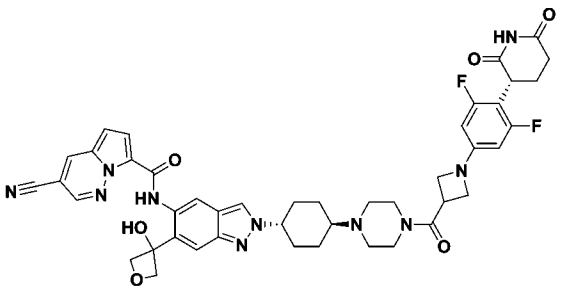
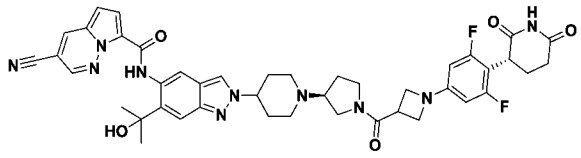
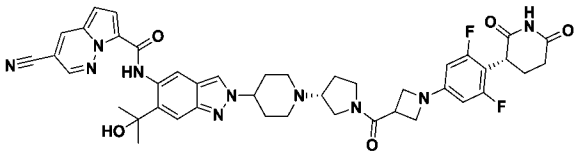
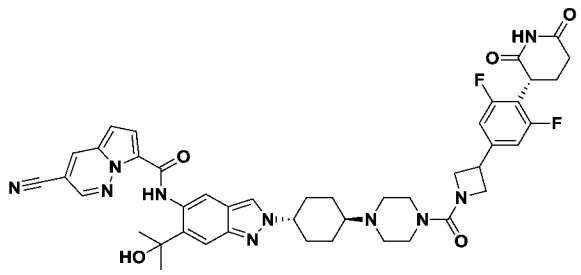
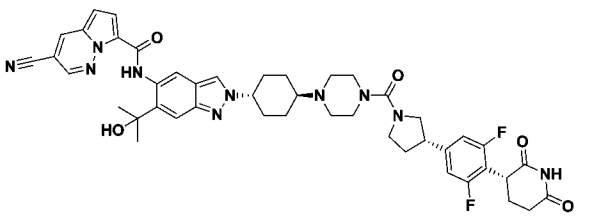
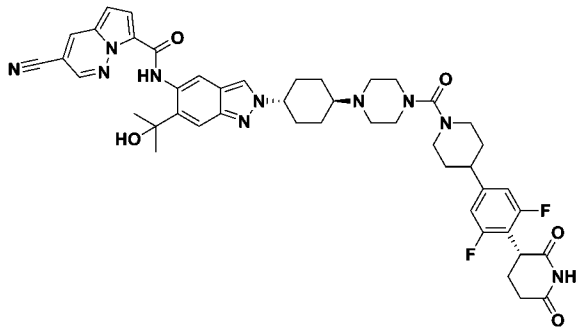
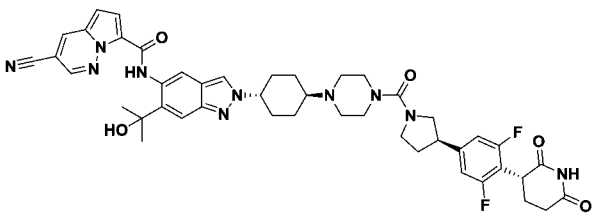
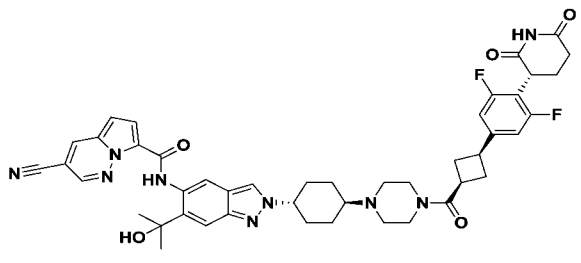
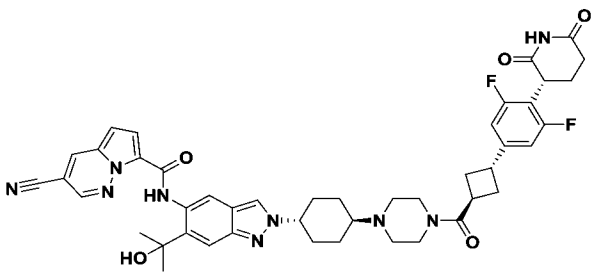
	
化合物 163	化合物 164
	
化合物 165	化合物 166
	
化合物 167	化合物 168
	
化合物 169	化合物 170
	
化合物 171	化合物 172

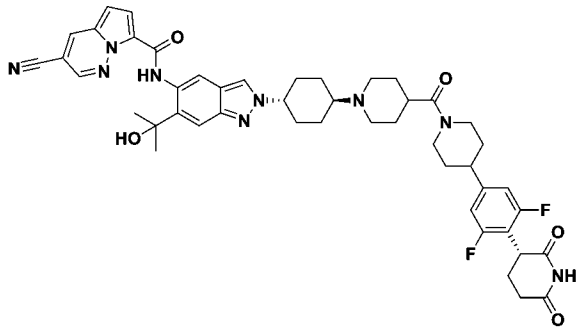
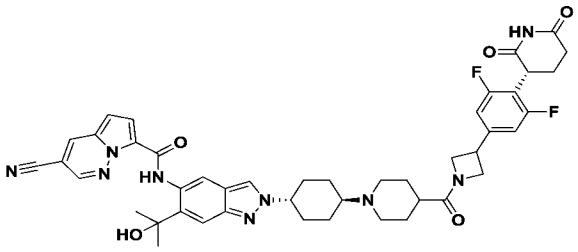
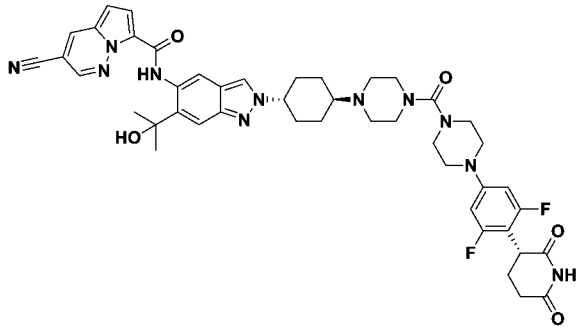
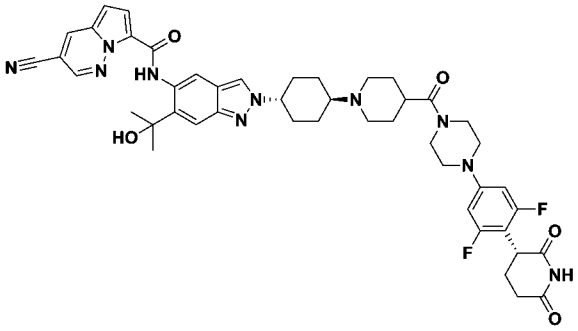
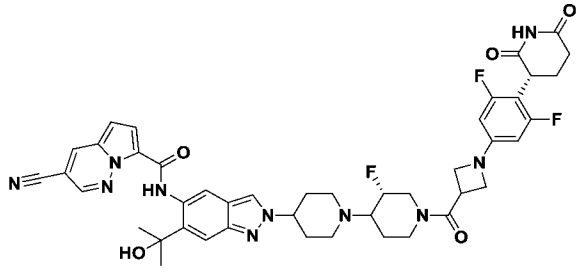
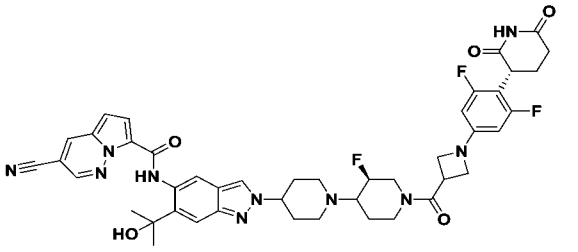
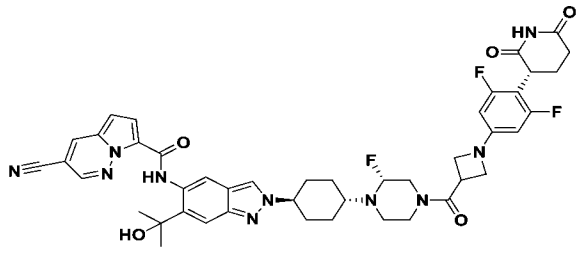
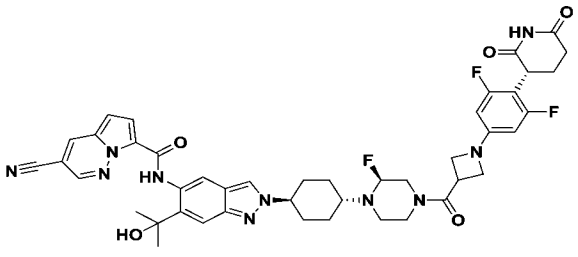
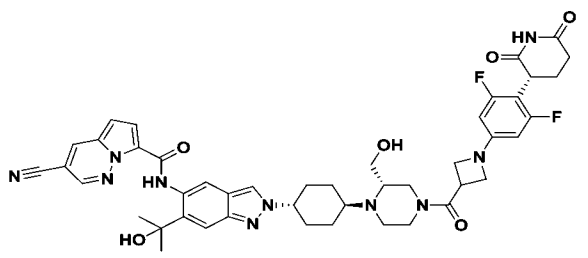
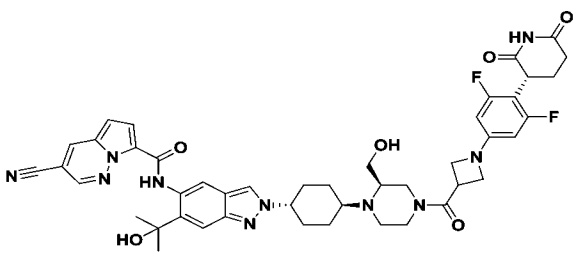
	
化合物 173	化合物 174
	
化合物 175	化合物 176
	
化合物 177	化合物 178
	
化合物 179	化合物 180
	
化合物 181	化合物 182

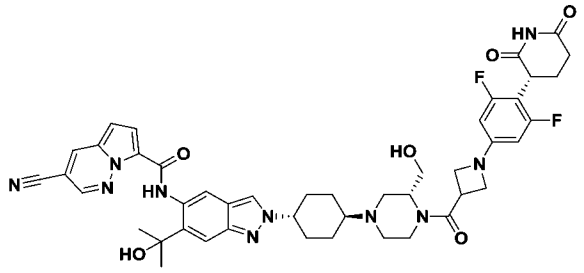
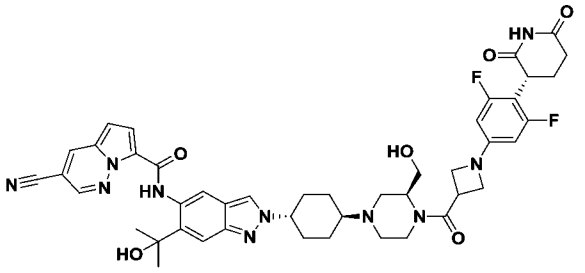
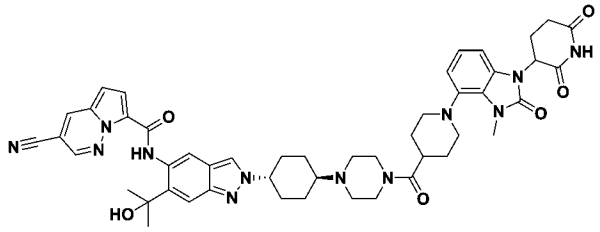
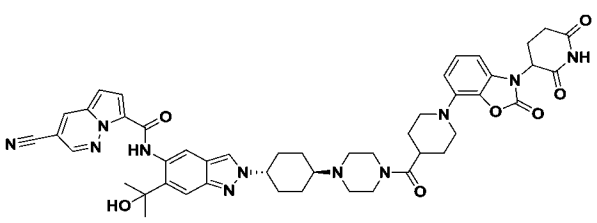
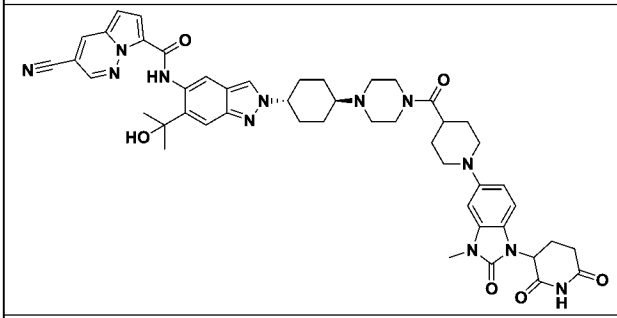
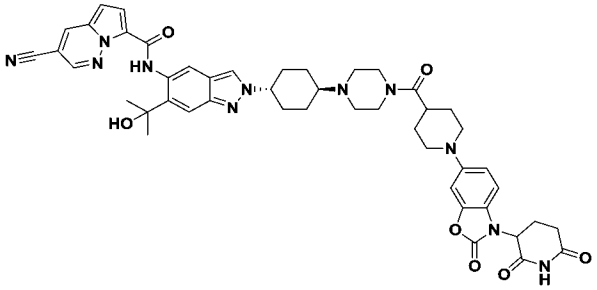
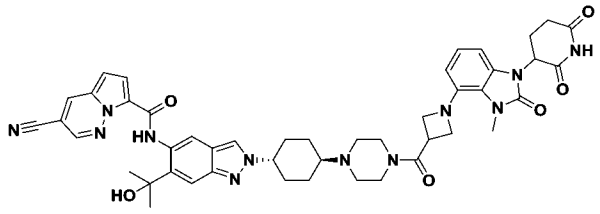
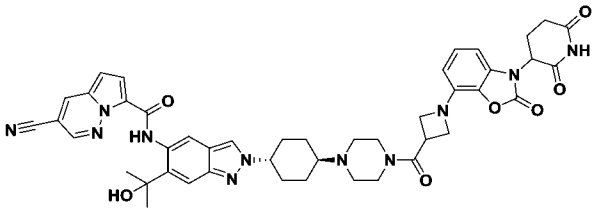
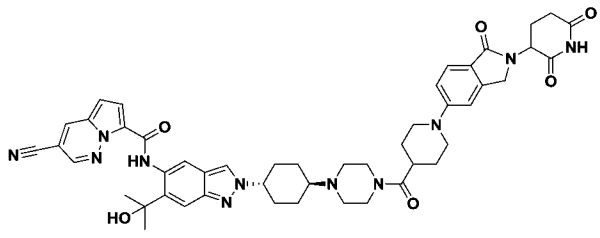
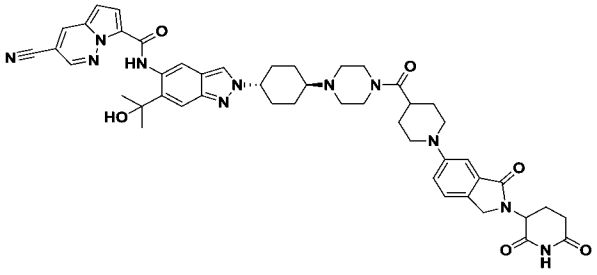
	
化合物 183	化合物 184
	
化合物 185	化合物 186
	
化合物 187	化合物 188
	
化合物 189	化合物 190
	
化合物 191	化合物 192

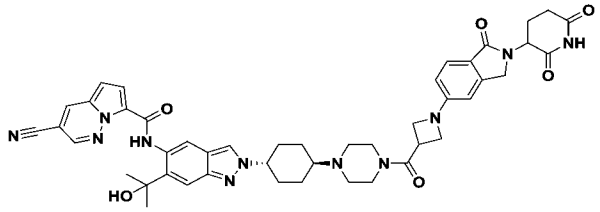
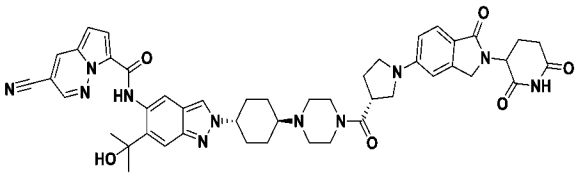
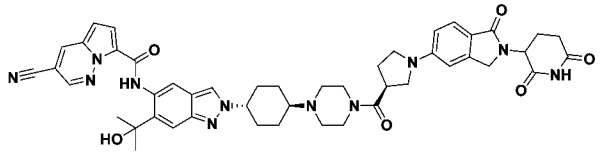
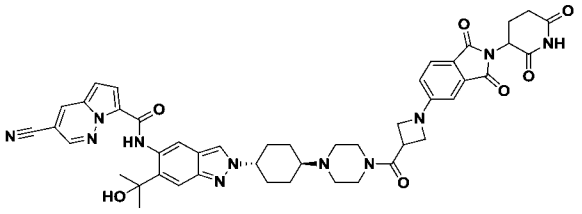
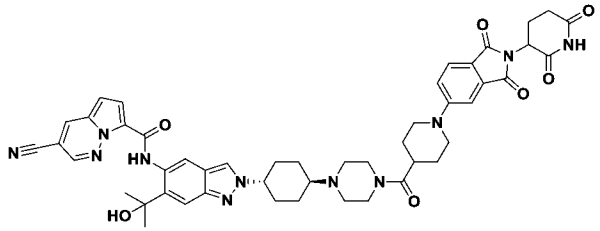
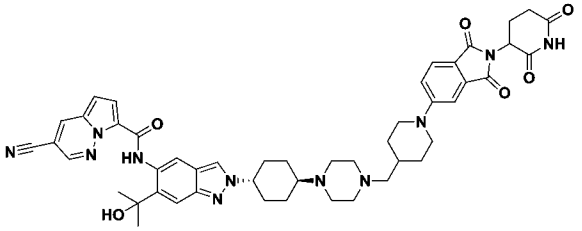
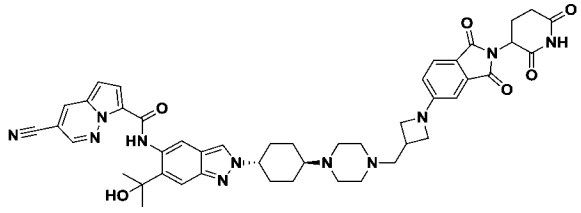
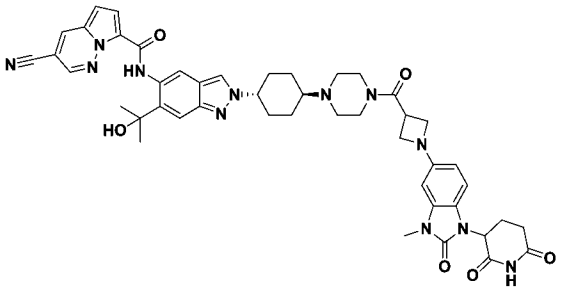
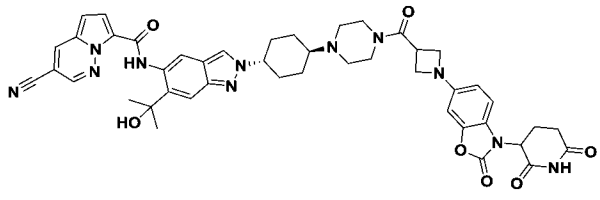
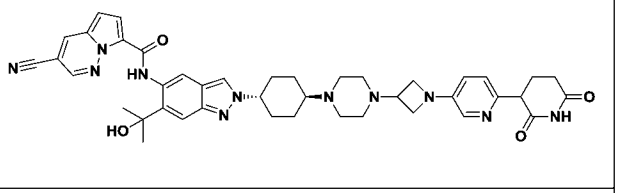
	
化合物 193	化合物 194
	
化合物 195	化合物 196
	
化合物 197	化合物 198
	
化合物 199	化合物 200
	
化合物 201	化合物 202

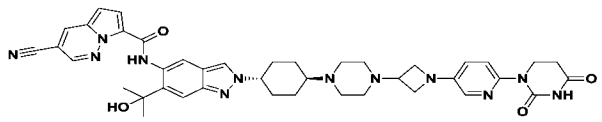
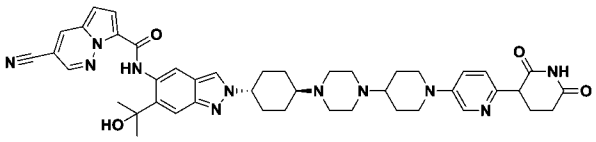
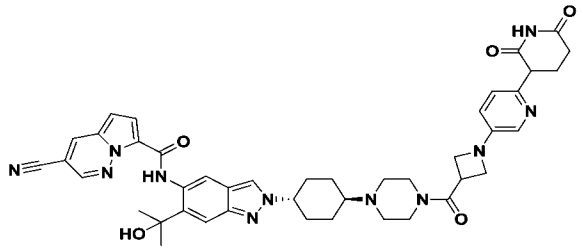
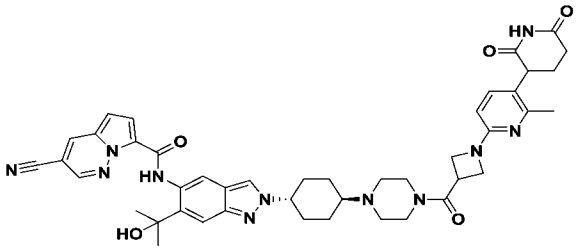
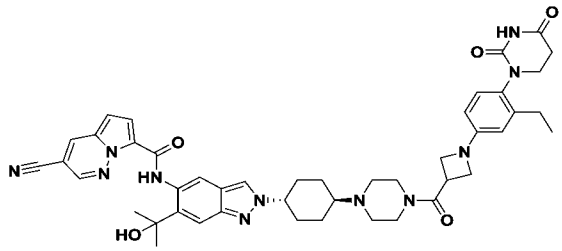
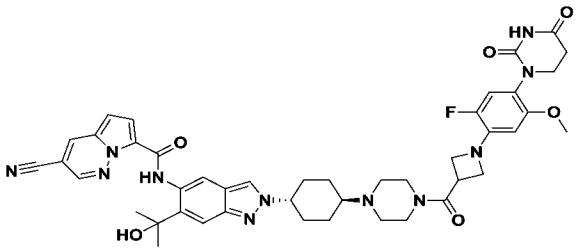
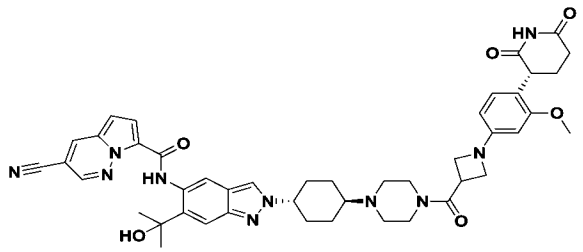
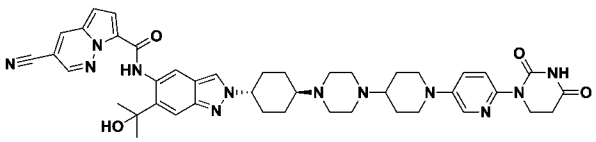
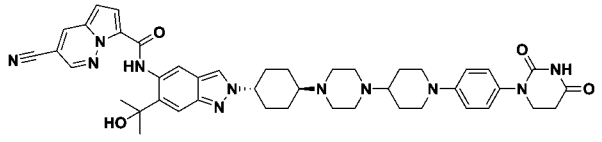
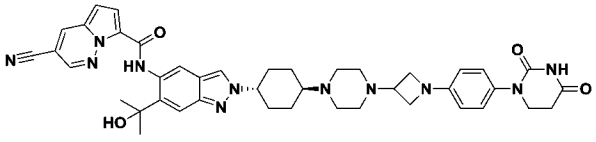
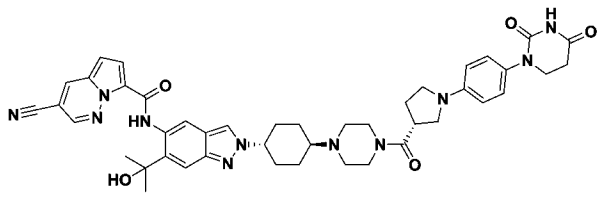
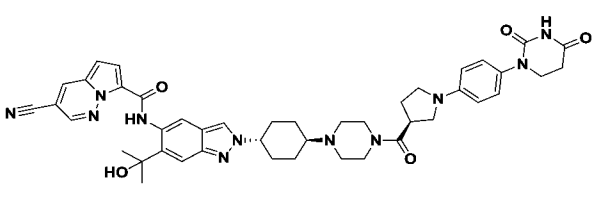
	
化合物 203	化合物 204
	
化合物 205	化合物 206
	
化合物 207	化合物 208
	
化合物 209	化合物 210
	
化合物 211	化合物 212

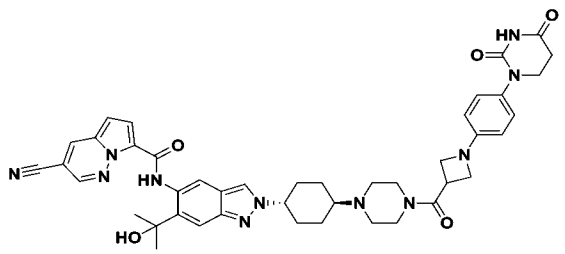
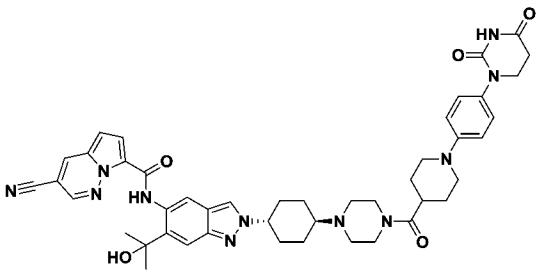
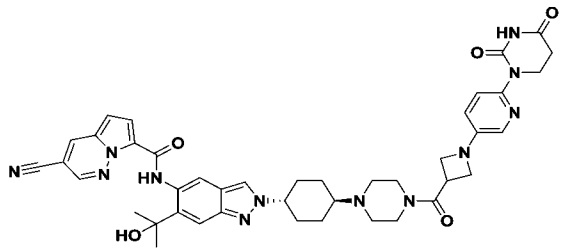
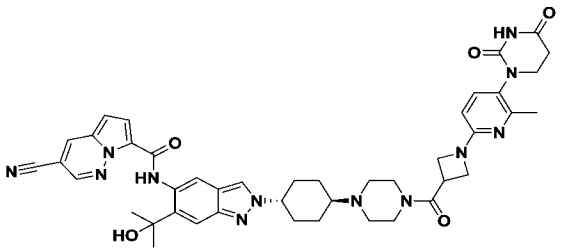
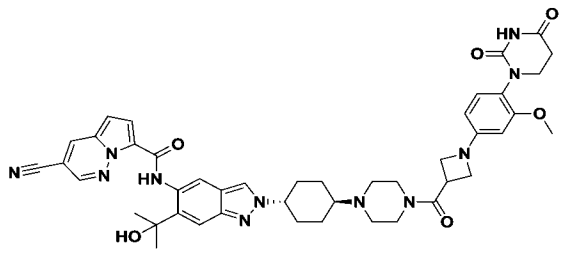
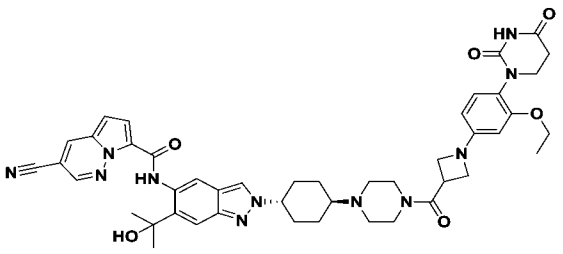
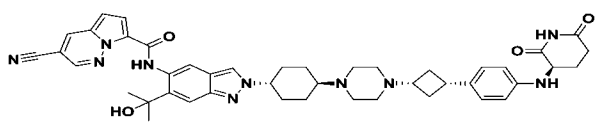
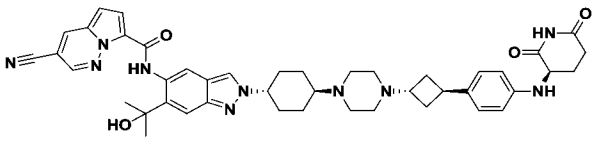
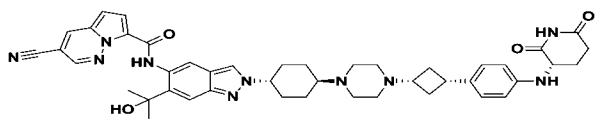
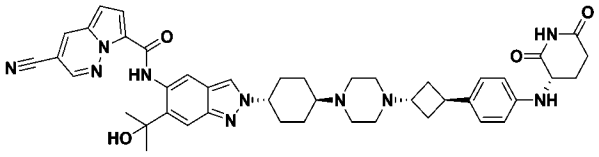
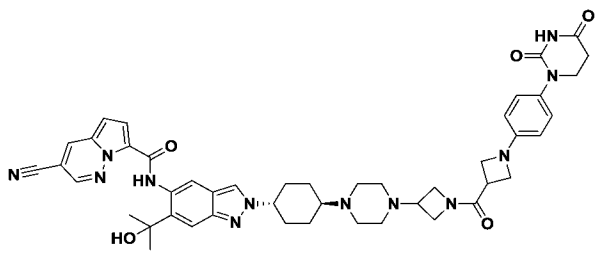
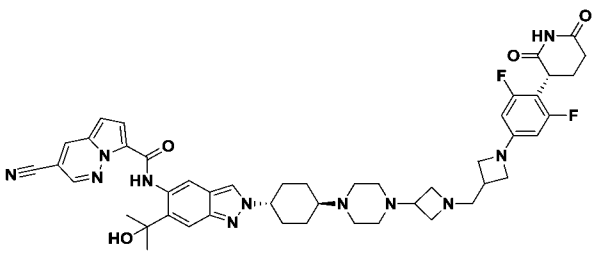
	
化合物 213	化合物 214
	
化合物 215	化合物 216
	
化合物 217	化合物 218
	
化合物 219	化合物 220
	
化合物 221	化合物 222

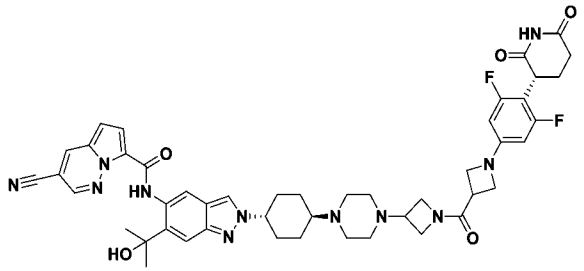
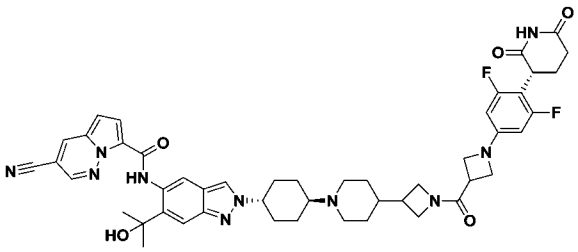
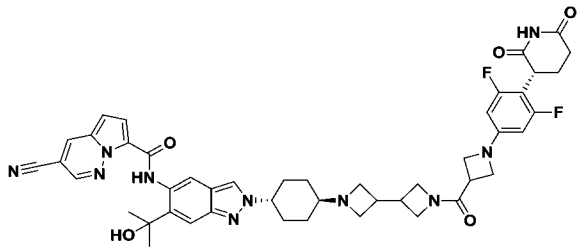
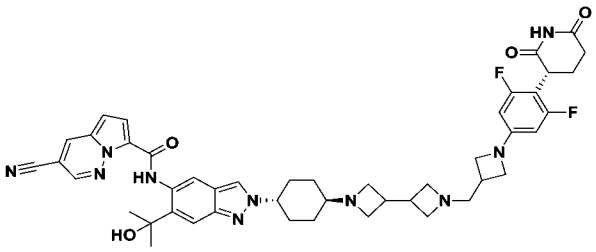
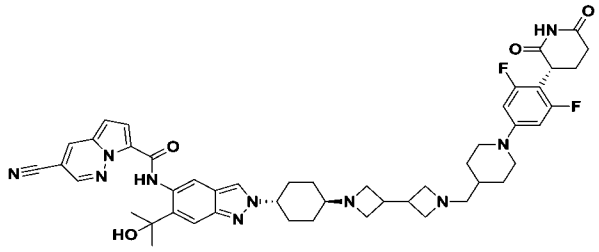
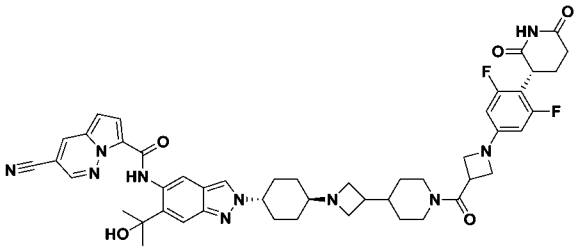
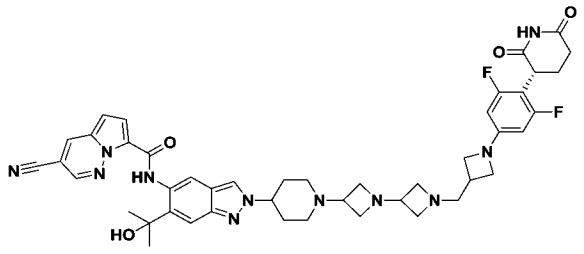
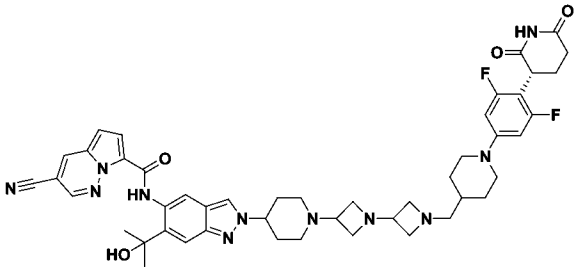
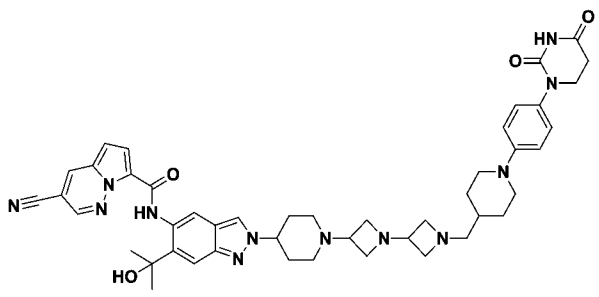
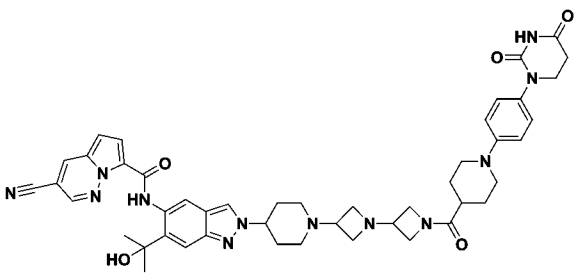
	
化合物 223	化合物 224
	
化合物 225	化合物 226
	
化合物 227	化合物 228
	
化合物 229	化合物 230
	

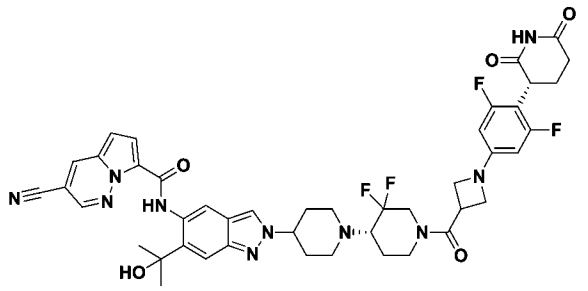
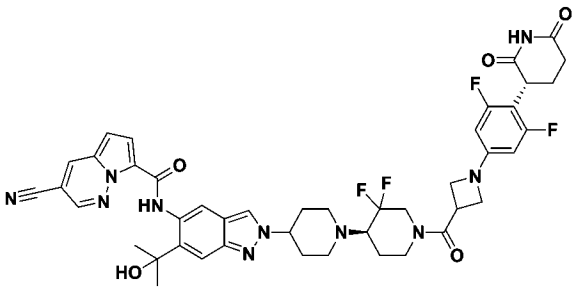
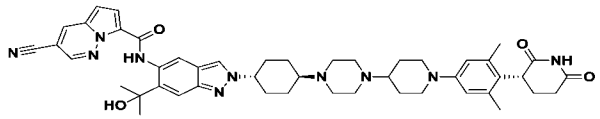
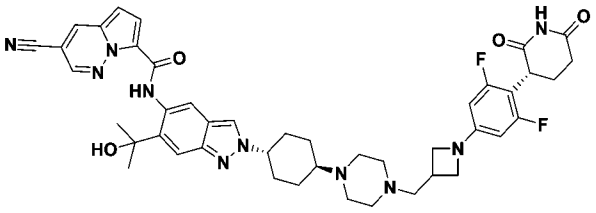
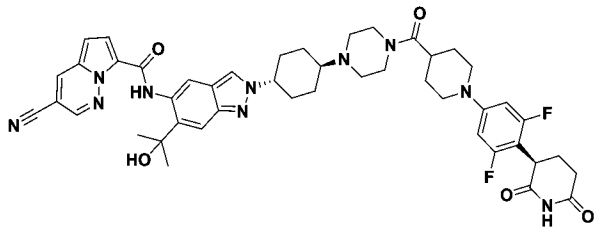
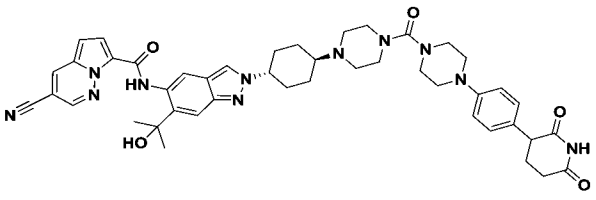
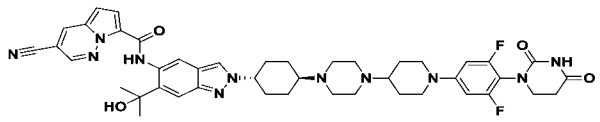
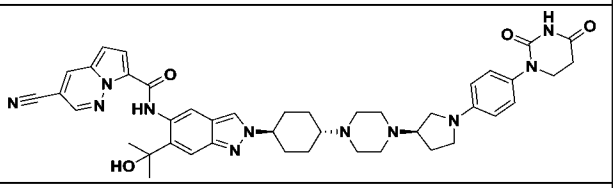
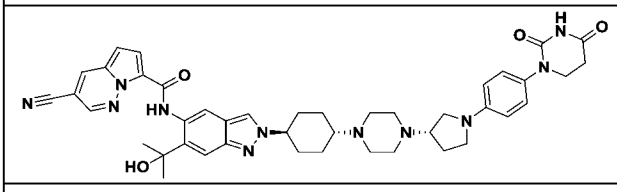
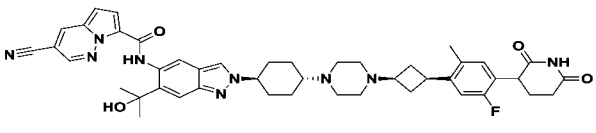
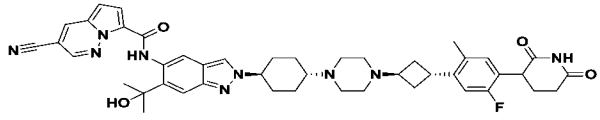
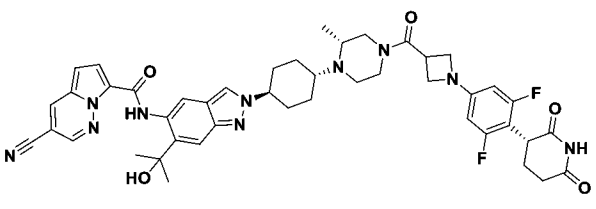
化合物 231	化合物 232
	
化合物 233	化合物 234
	
化合物 235	化合物 236
	
化合物 237	化合物 238
	
化合物 239	化合物 240
	

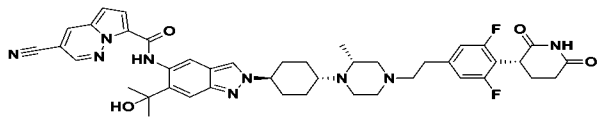
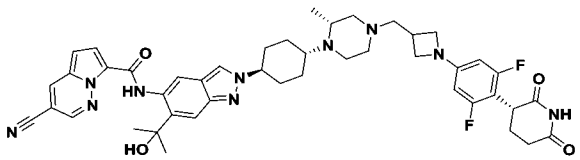
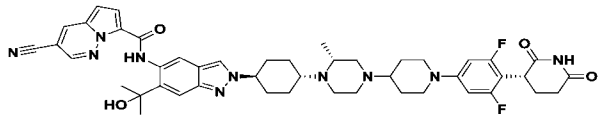
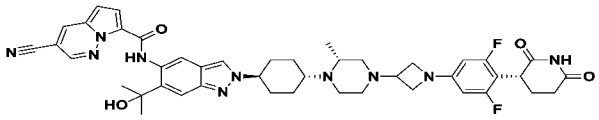
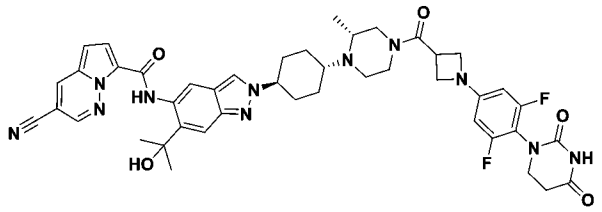
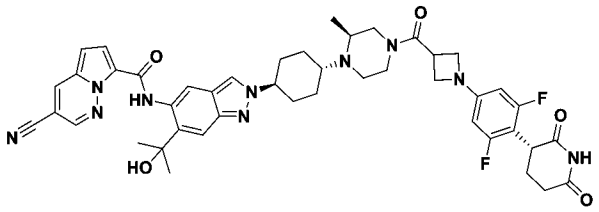
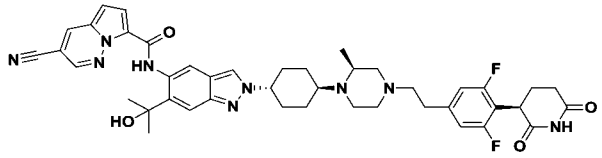
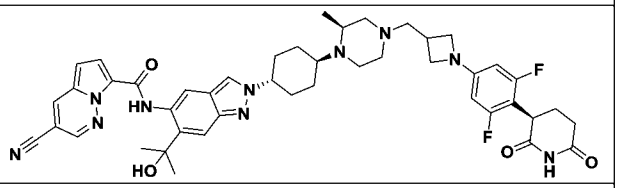
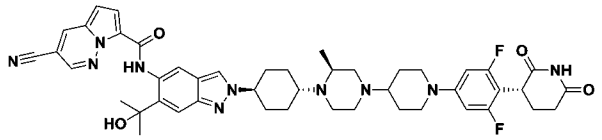
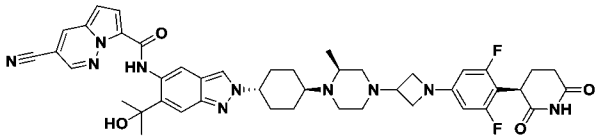
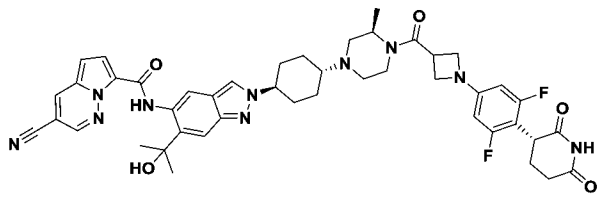
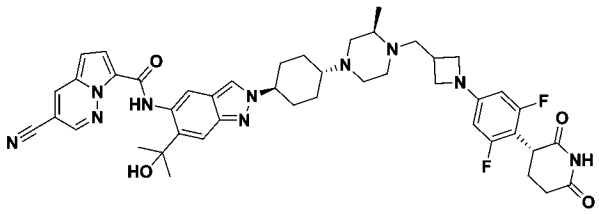
化合物 241	化合物 242
	
化合物 243	化合物 244
	
化合物 245	化合物 246
	
化合物 247	化合物 248
	
化合物 249	化合物 250
	
化合物 251	化合物 252

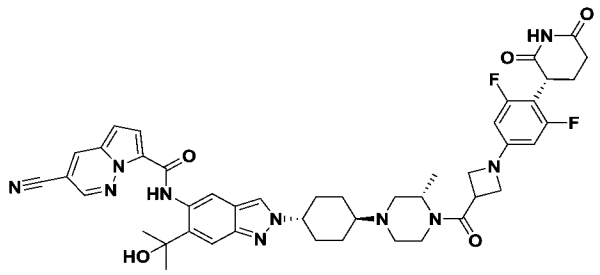
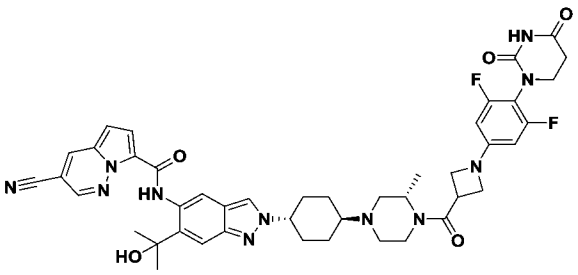
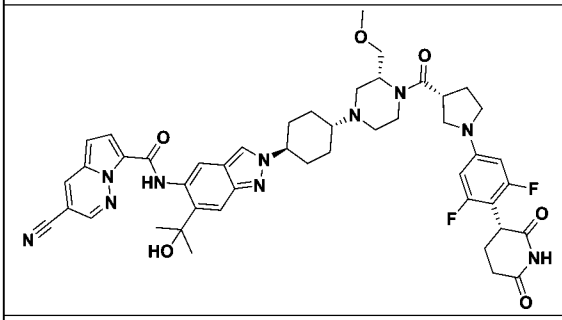
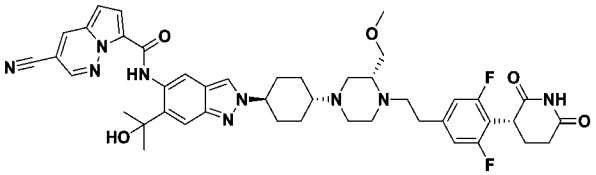
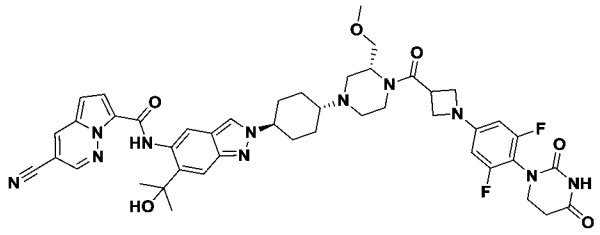
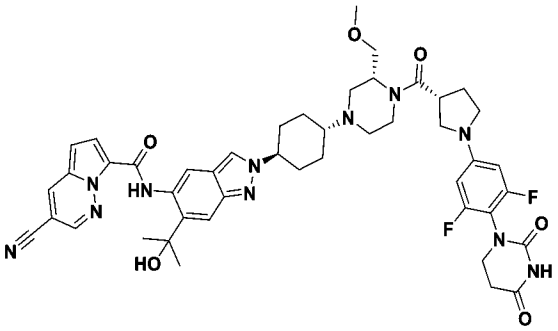
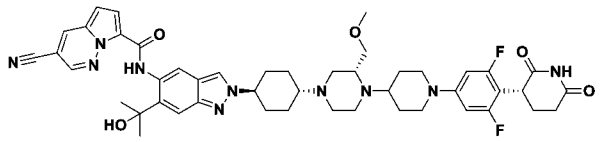
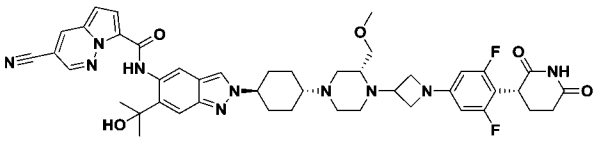
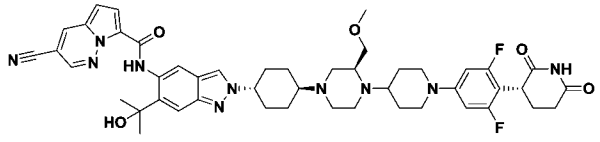
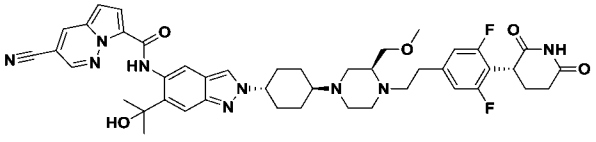
	
化合物 253	化合物 254
	
化合物 255	化合物 256
	
化合物 257	化合物 258
	
化合物 259	化合物 260
	
化合物 261	化合物 262
	
化合物 263	化合物 264

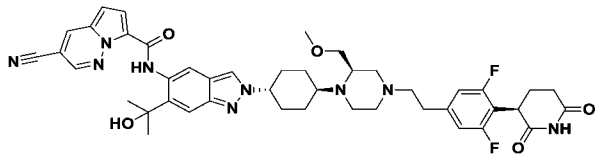
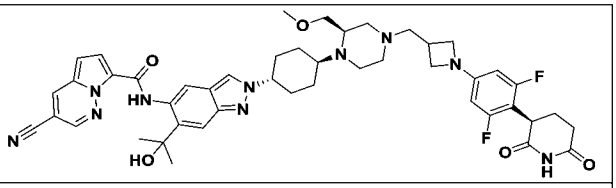
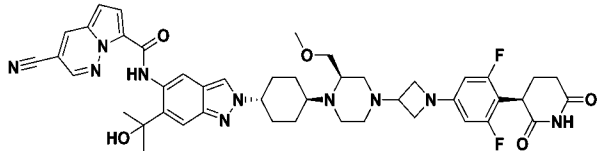
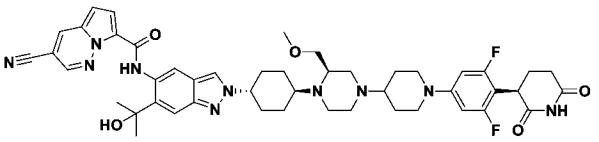
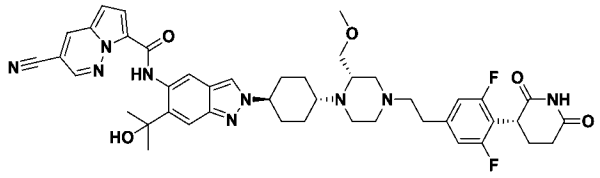
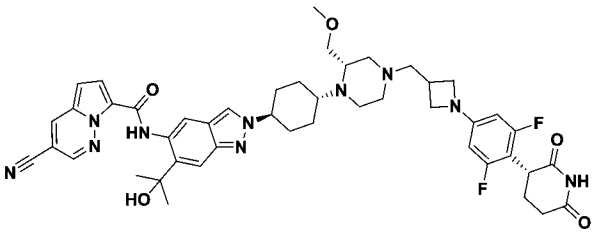
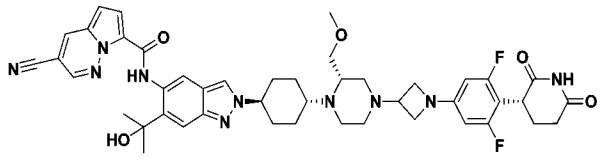
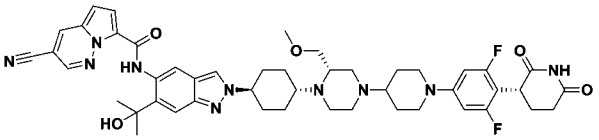
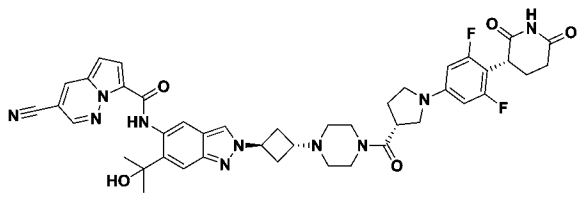
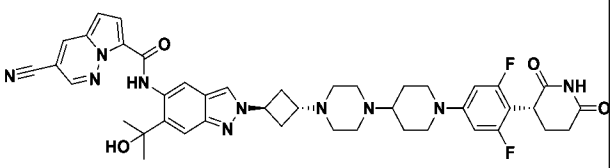
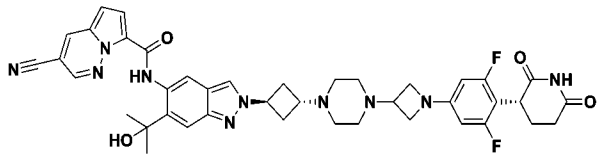
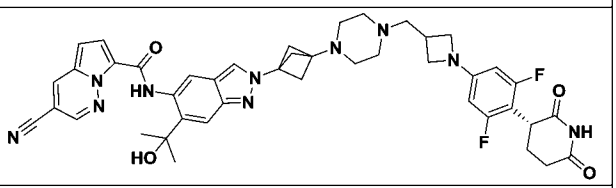
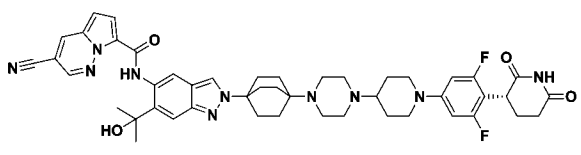
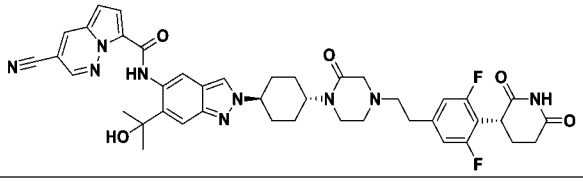
	
化合物 265	化合物 266
	
化合物 267	化合物 268
	
化合物 269	化合物 270
	
化合物 271	化合物 272
	
化合物 273	化合物 274
	

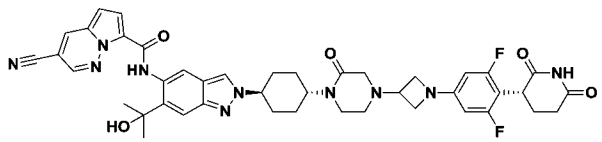
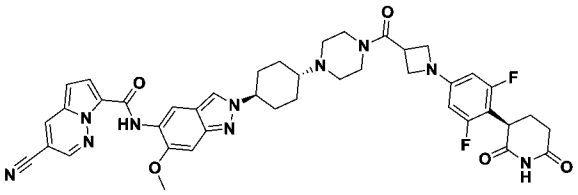
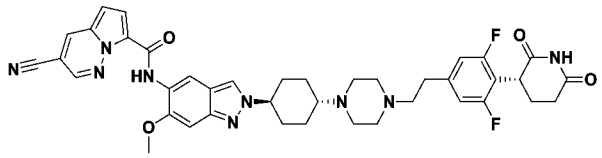
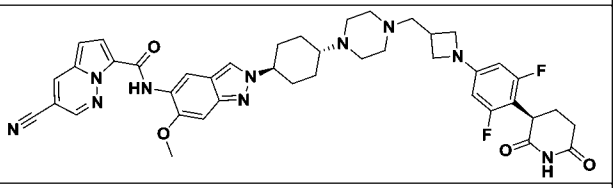
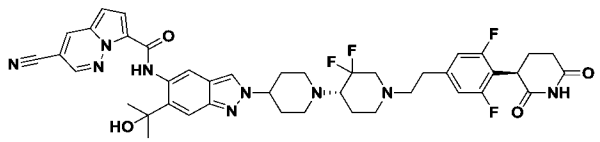
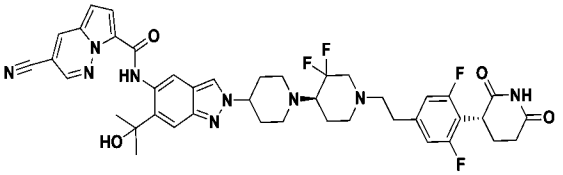
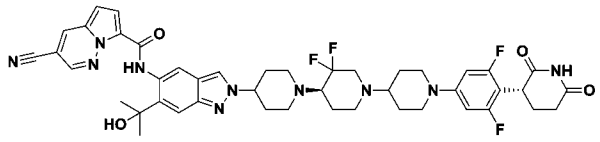
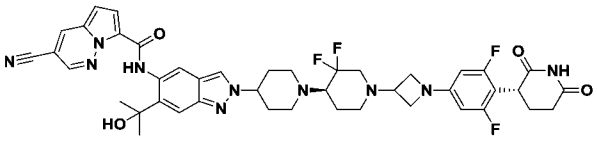
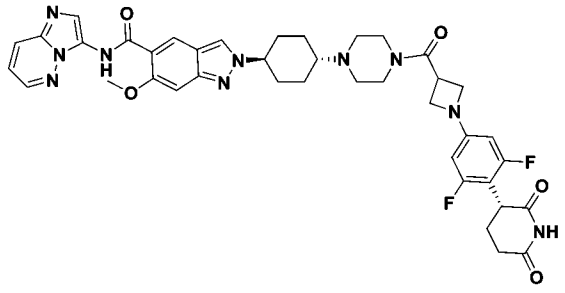
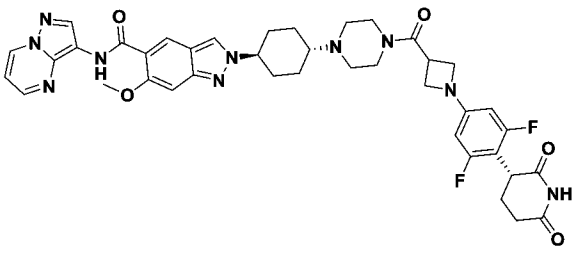
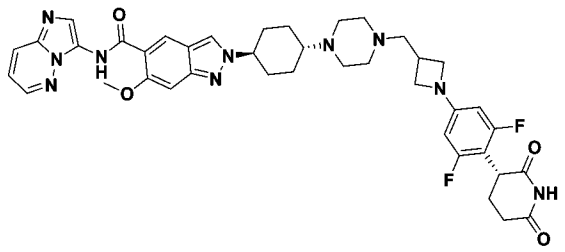
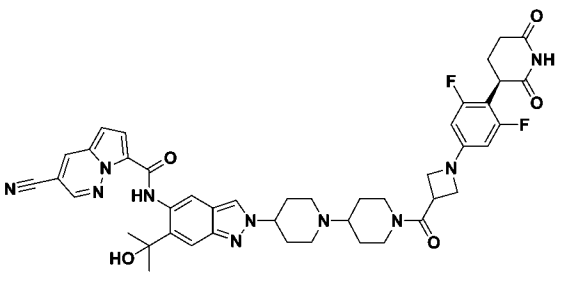
化合物 275	化合物 276
	
化合物 277	化合物 278
	
化合物 279	化合物 280
	
化合物 281	化合物 282
	
化合物 283	化合物 284
	

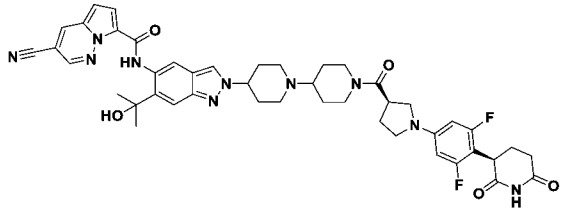
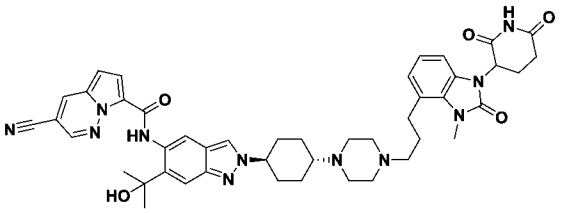
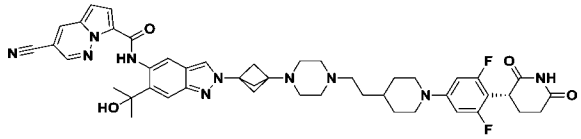
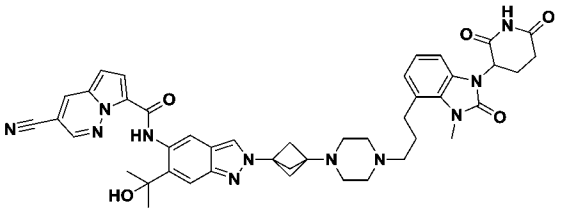
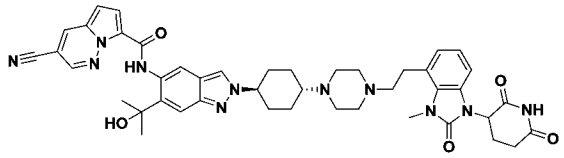
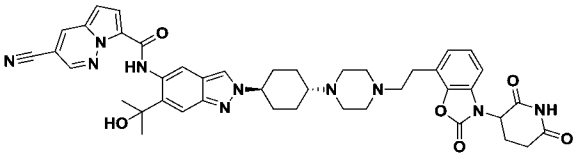
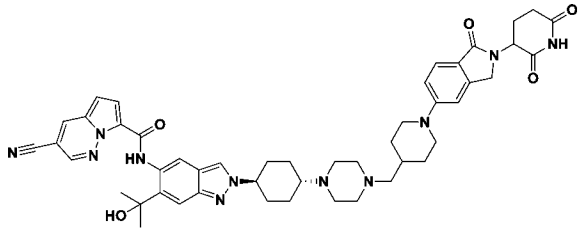
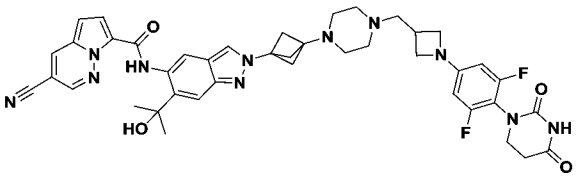
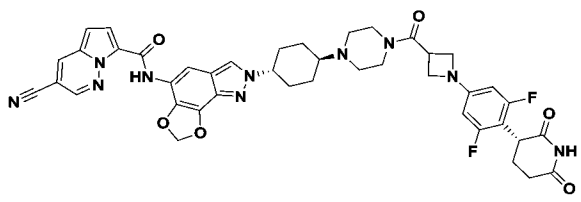
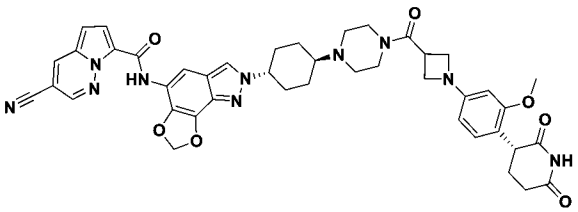
化合物 285	化合物 286
	
化合物 287	化合物 288
	
化合物 289	化合物 290
	
化合物 291	化合物 292
	
化合物 293	化合物 294
	
化合物 295	化合物 296
	

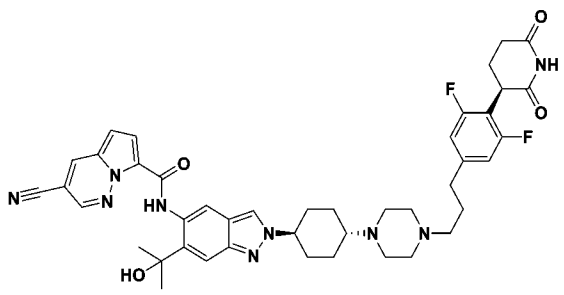
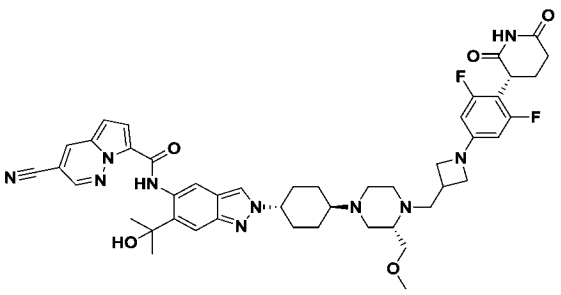
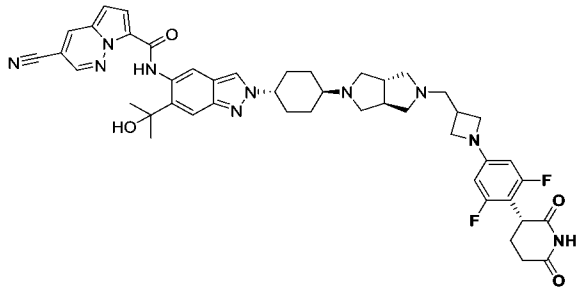
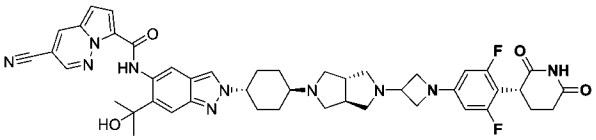
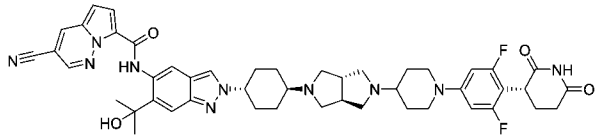
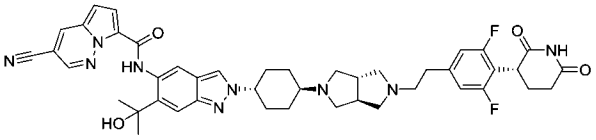
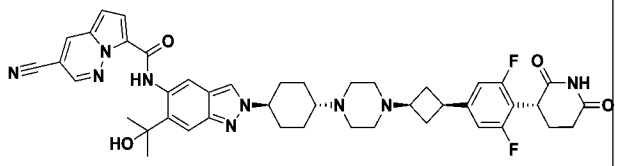
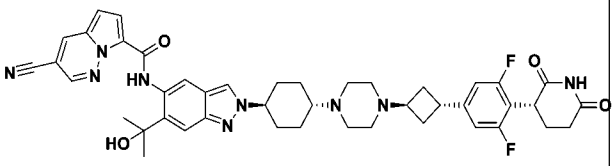
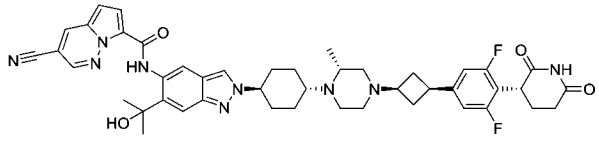
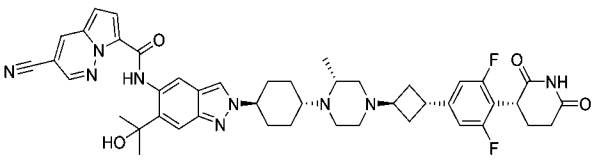
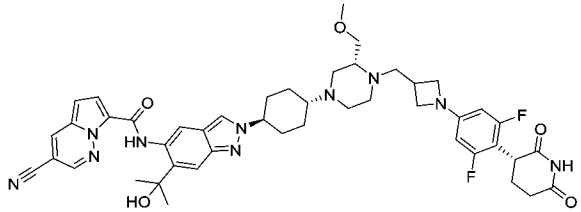
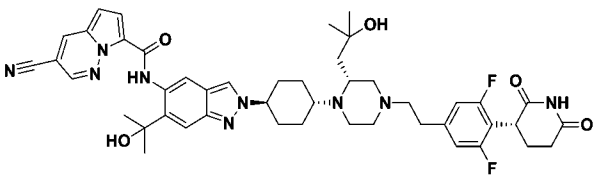
化合物 297	化合物 298
	
化合物 299	化合物 300
	
化合物 301	化合物 302
	
化合物 303	化合物 304
	
化合物 305	化合物 306
	
化合物 307	化合物 308
	
化合物 309	化合物 310

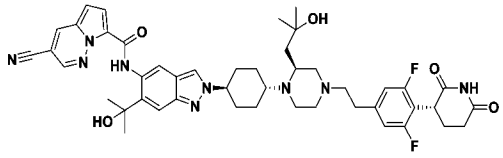
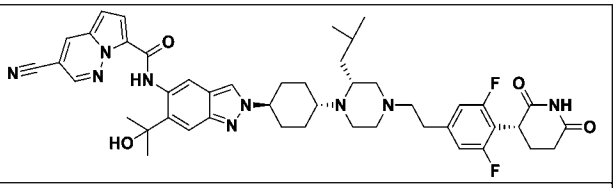
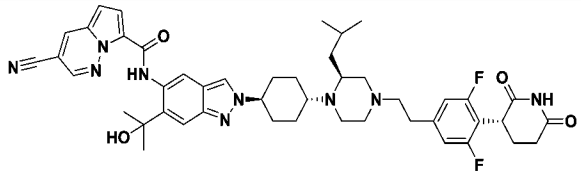
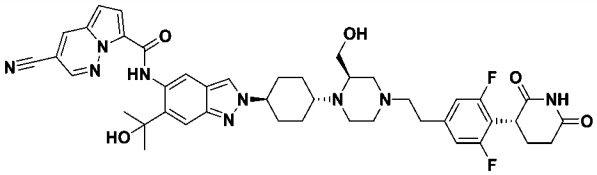
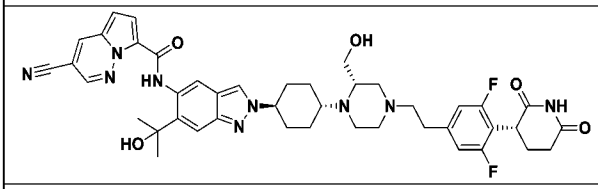
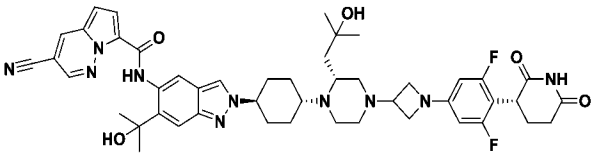
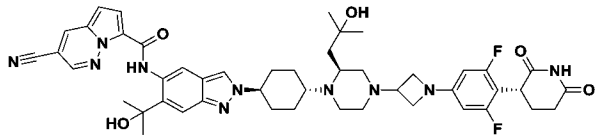
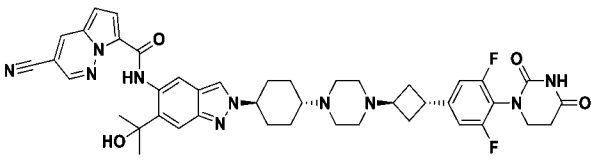
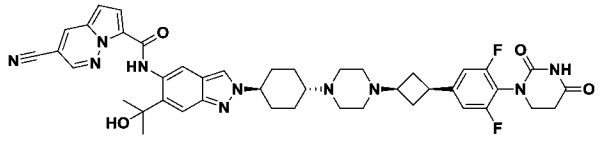
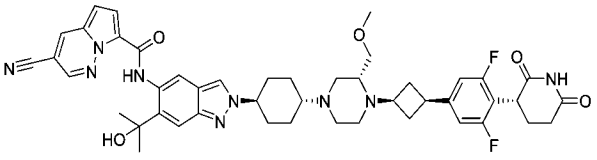
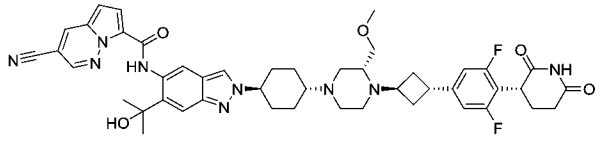
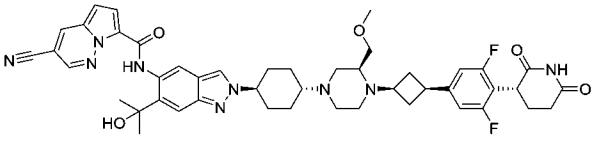
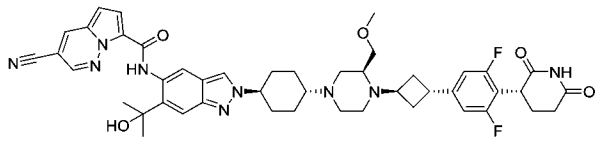
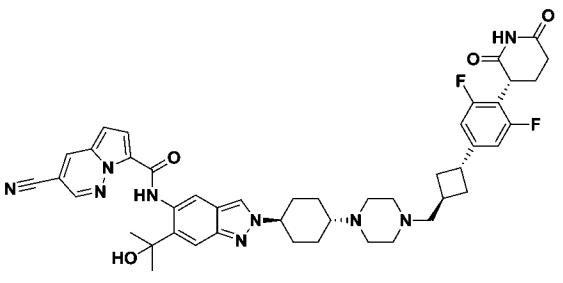
	
化合物 311	化合物 312
	
化合物 313	化合物 314
	
化合物 315	化合物 316
	
化合物 317	化合物 318
	
化合物 319	化合物 320

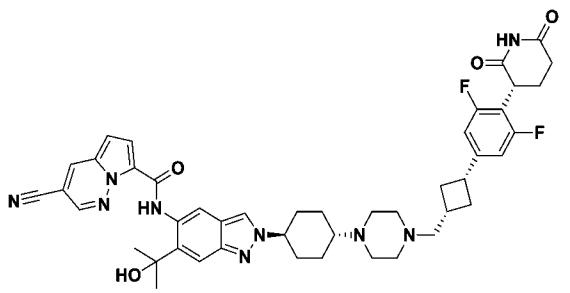
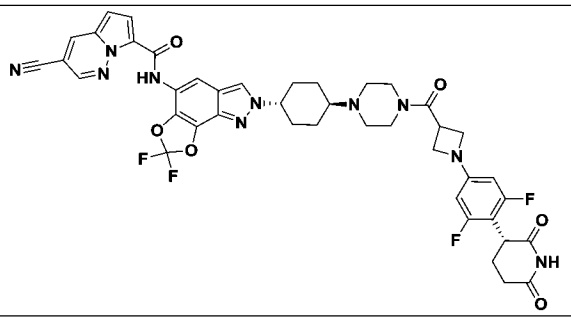
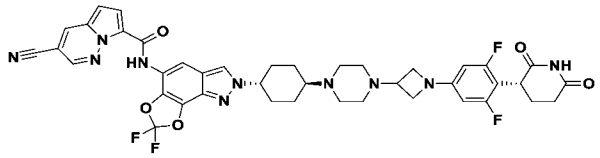
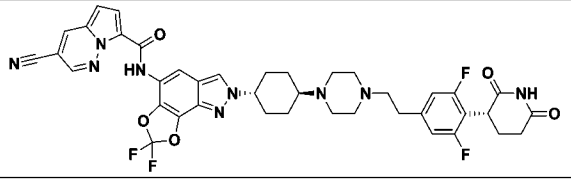
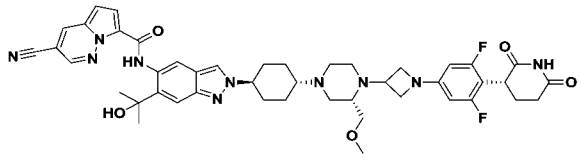
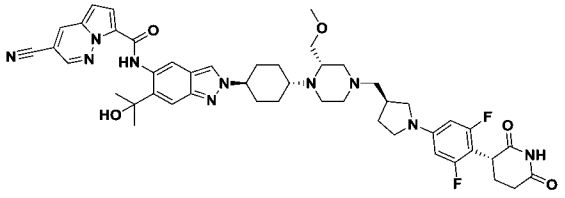
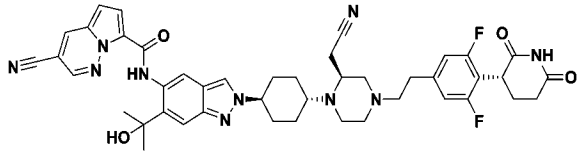
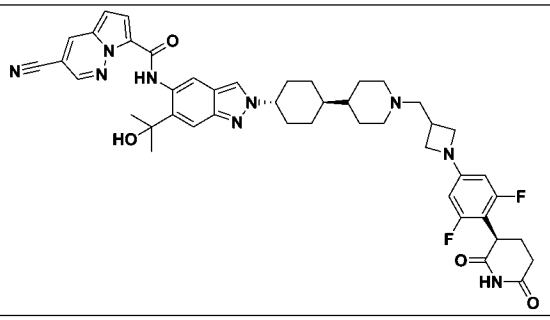
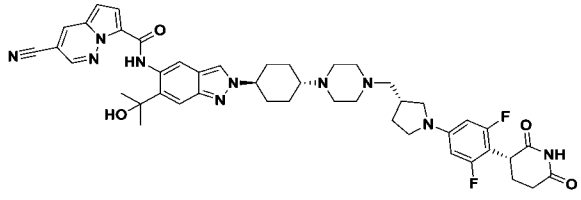
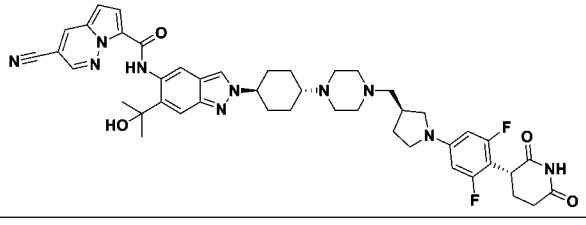
	
化合物 321	化合物 322
	
化合物 323	化合物 324
	
化合物 325	化合物 326
	
化合物 327	化合物 328
	
化合物 329	化合物 330
	
化合物 331	化合物 332
	

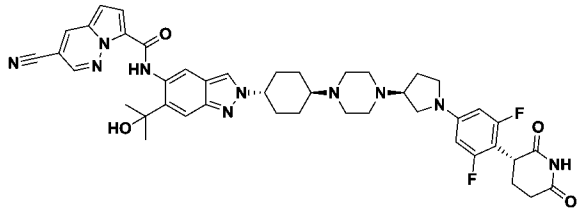
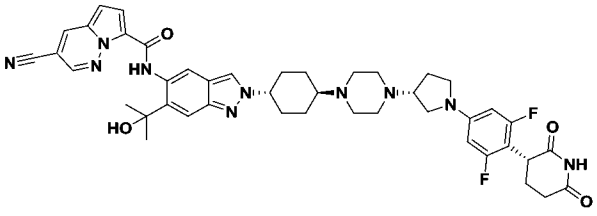
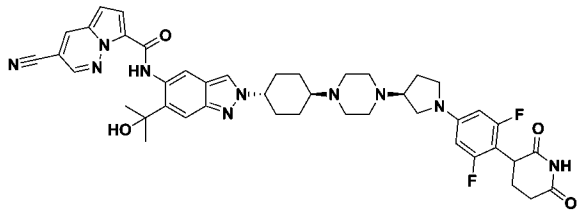
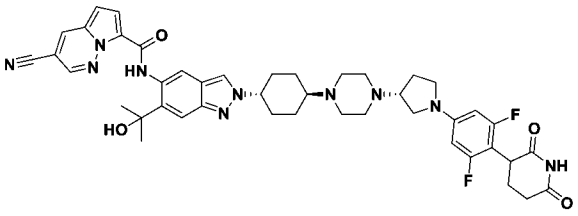
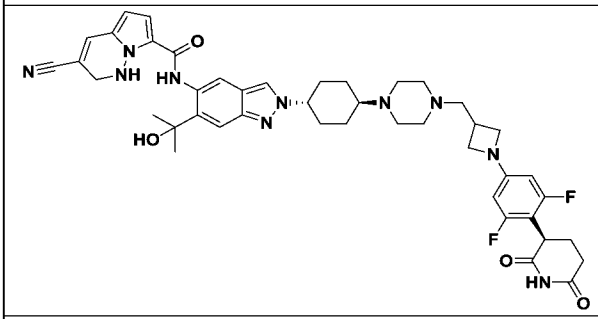
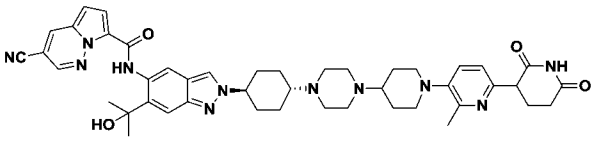
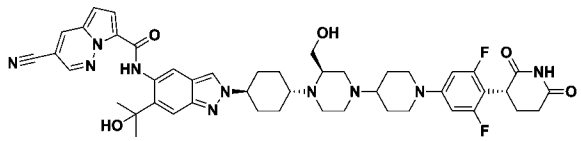
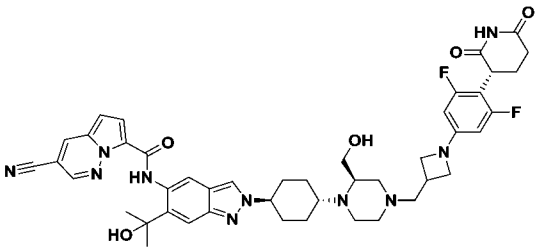
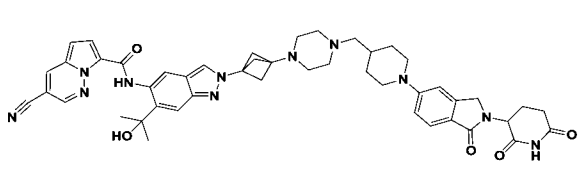
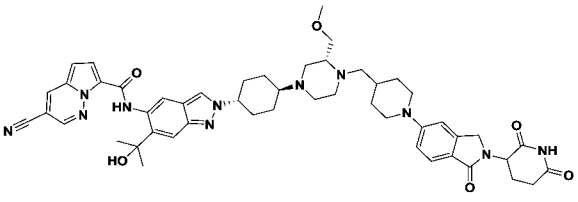
化合物 333	化合物 334
	
化合物 335	化合物 336
	
化合物 337	化合物 338
	
化合物 339	化合物 340
	
化合物 341	化合物 342
	
化合物 343	化合物 344
	

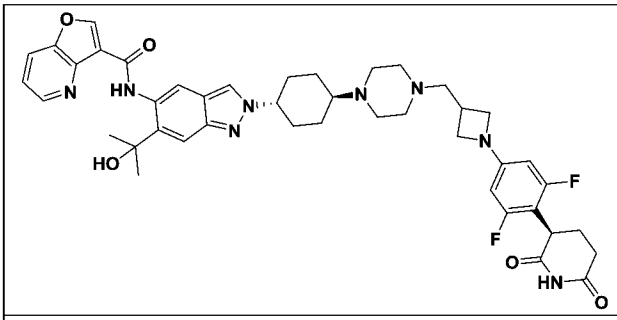
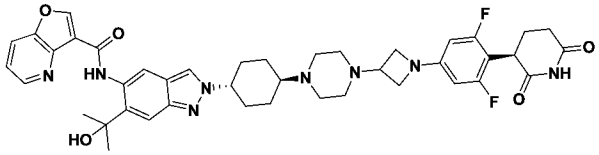
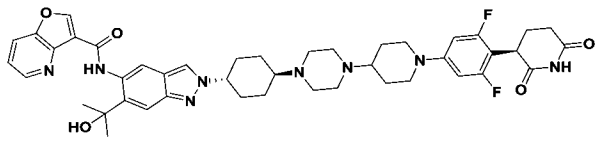
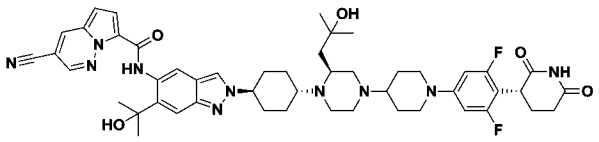
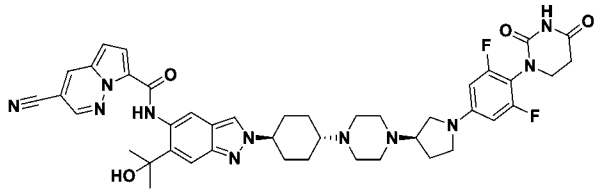
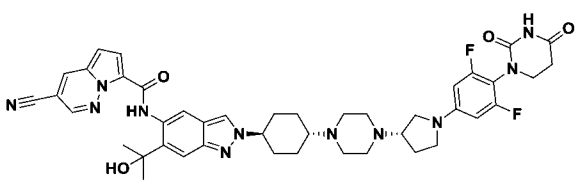
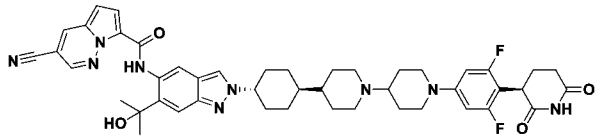
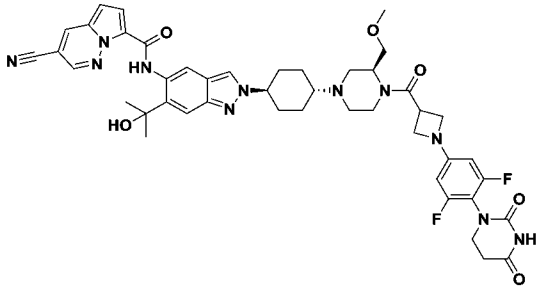
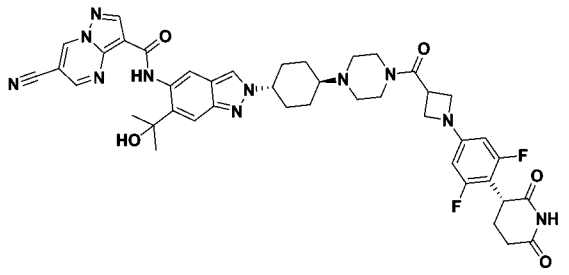
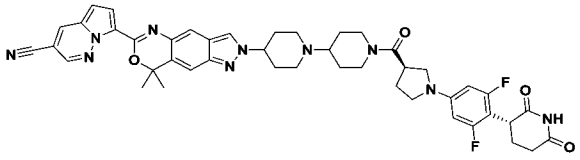
化合物 345	化合物 346
	
化合物 347	化合物 348
	
化合物 349	化合物 350
	
化合物 351	化合物 352
	
化合物 353	化合物 354
	
化合物 355	化合物 356

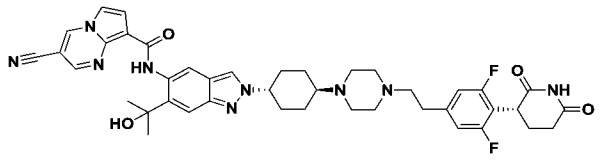
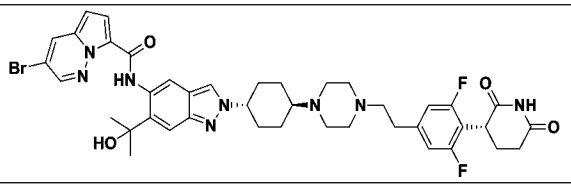
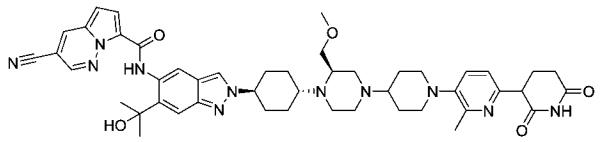
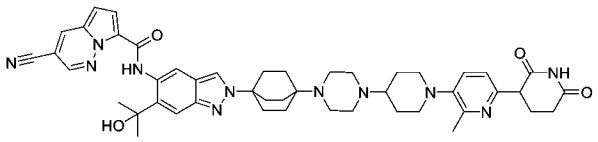
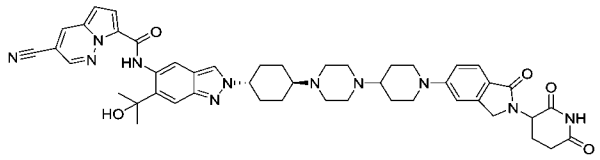
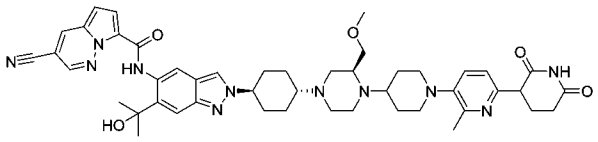
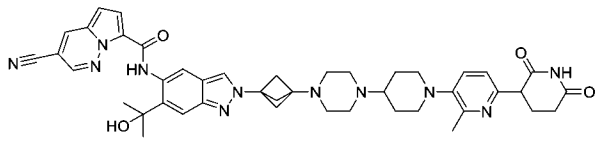
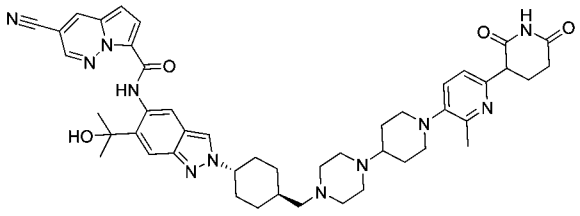
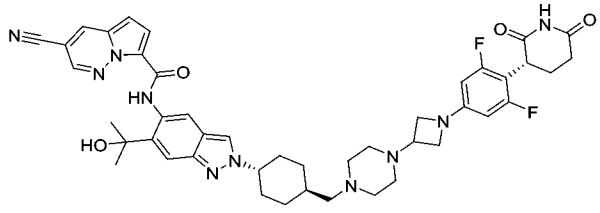
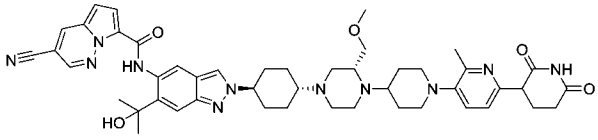
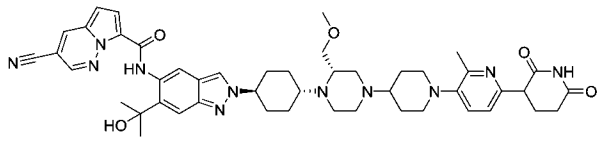
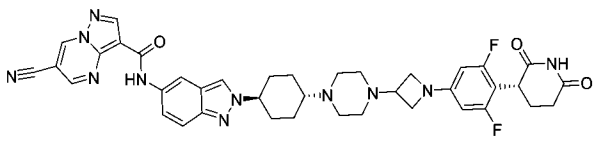
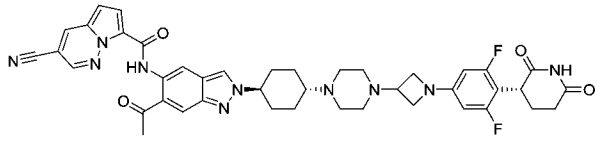
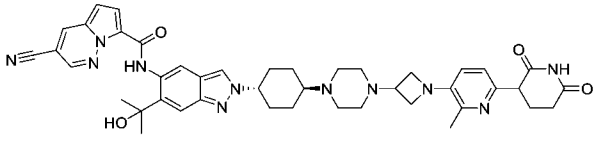
	
化合物 357	化合物 358
	
化合物 359	化合物 360
	
化合物 361	化合物 362
	
化合物 363	化合物 364
	
化合物 365	化合物 366
	
化合物 367	化合物 368

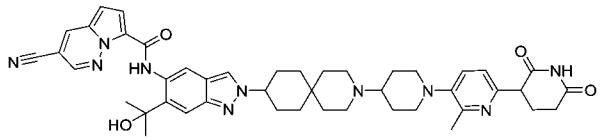
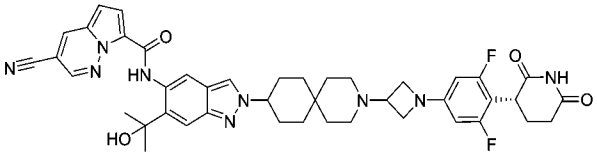
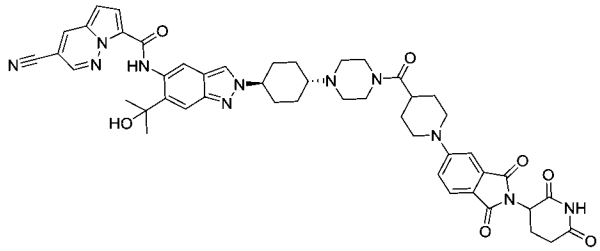
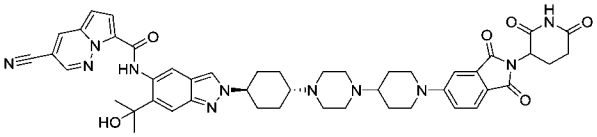
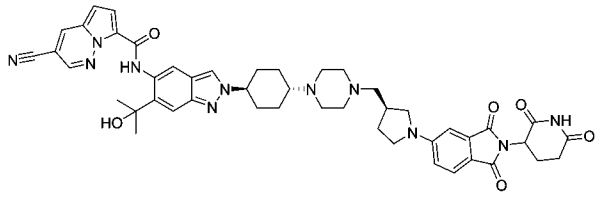
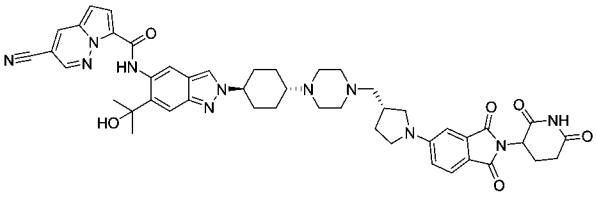
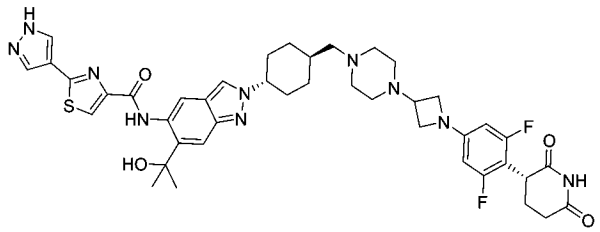
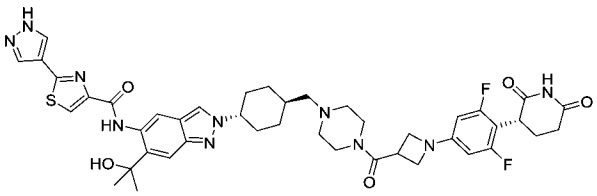
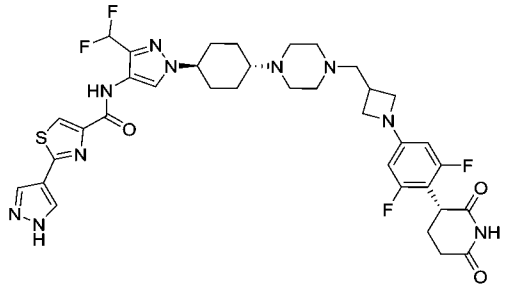
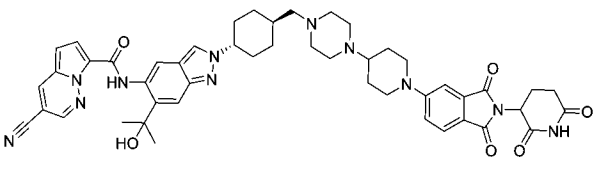
	
化合物 369	化合物 370
	
化合物 371	化合物 372
	
化合物 373	化合物 374
	
化合物 375	化合物 376
	
化合物 377	化合物 378
	
化合物 379	化合物 380
	

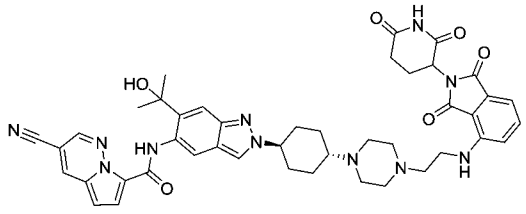
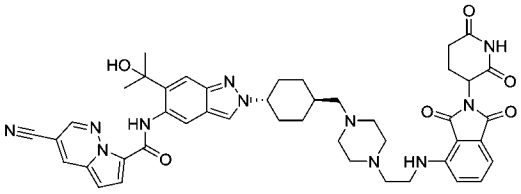
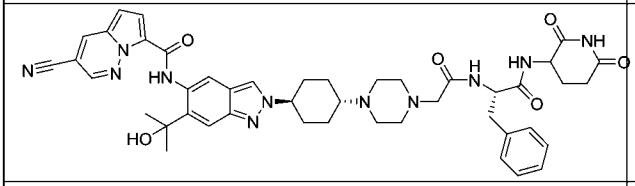
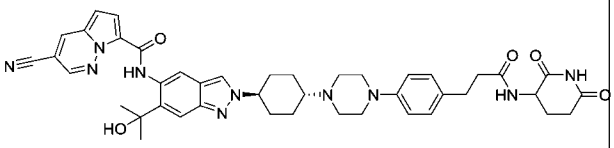
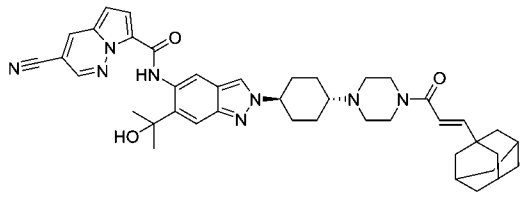
化合物 381	化合物 382
	
化合物 383	化合物 384
	
化合物 385	化合物 386
	
化合物 387	化合物 388
	
化合物 389	化合物 390
	
化合物 391	化合物 392

	
化合物 393	化合物 394
	
化合物 395	化合物 396
	
化合物 397	化合物 398
	
化合物 399	化合物 400
	
化合物 401	化合物 402

	
化合物 403	化合物 404
	
化合物 405	化合物 406
	
化合物 407	化合物 408
	
化合物 409	化合物 410
	
化合物 411	化合物 412

	
化合物 413	化合物 414
	
化合物 415	化合物 416
	
化合物 417	化合物 418
	
化合物 419	化合物 420
	
化合物 421	化合物 422
	
化合物 423	化合物 424
	

化合物 425	化合物 426
	
化合物 427	化合物 428
	
化合物 429	化合物 430
	
化合物 431	化合物 432
	
化合物 433	化合物 434
	
化合物 435	化合物 436

	
化合物 437	化合物 438
	
化合物 439	化合物 440
	
化合物 441。	

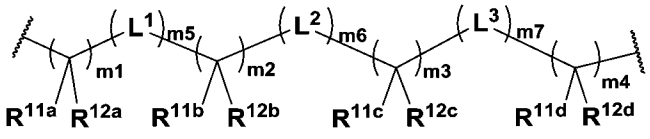
【0057】 **方面 47.** 一種藥物組成物，該藥物組成物包含如方面 1-45 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥，以及藥學上可接受的賦形劑。

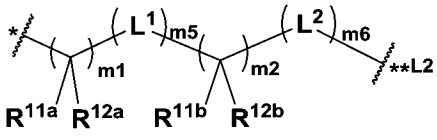
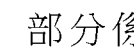
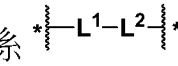
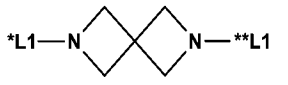
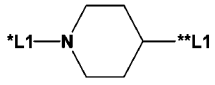
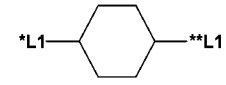
【0058】 **方面 48.** 一種治療可以受 IRAK4 調節影響的疾病之方法，該方法包括向有需要的受試者投與有效量的如方面 1-45 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥。

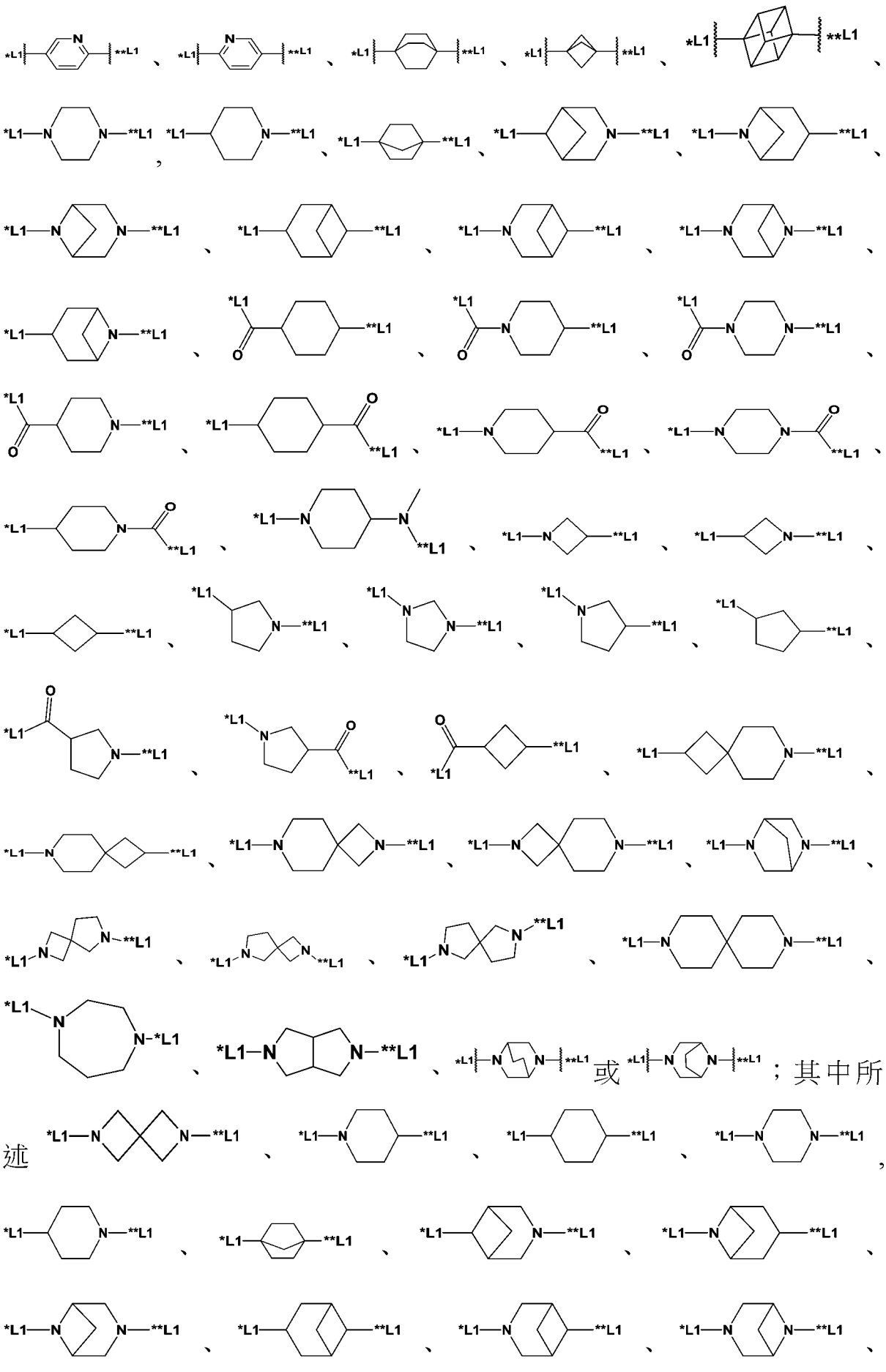
【0059】 **方面 49.** 如方面 47 所述之方法，其中該疾病選自自體免疫性疾病和炎症性病症，較佳的是全身性狼瘡、化膿性汗腺炎、類風濕性關節炎、關節炎、痛風、多發性硬化症、牛皮癬和癌症，較佳的是急性髓性白血病、癌症、淋巴瘤、B 細胞骨髓化生不良。

【0060】 **方面 50.** 如方面 1-45 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥在製備用於治療可以受 IRAK4 調節影響的疾病的藥物中之用途。

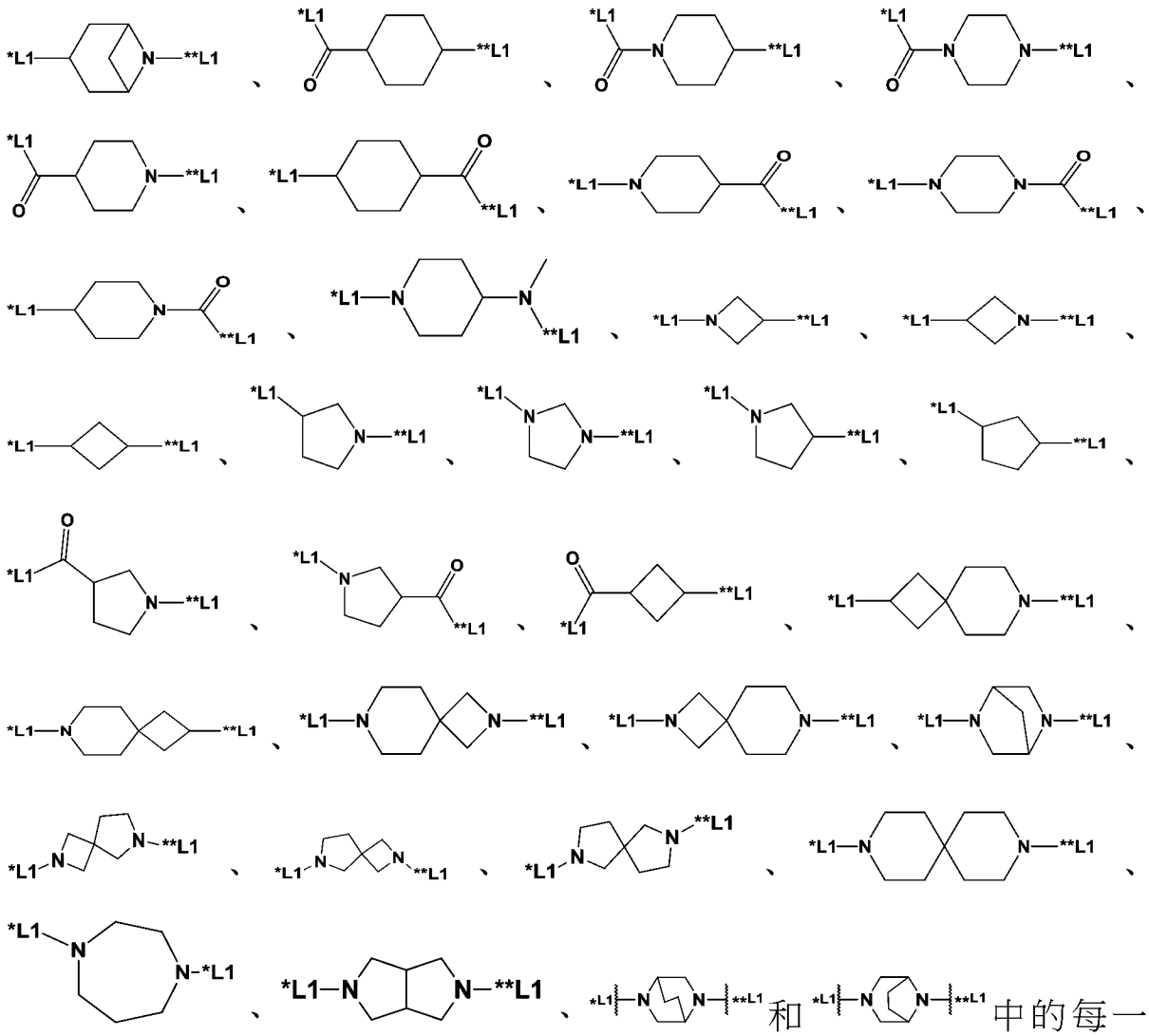
【0061】 **方面 51.** 如方面 49 所述之用途，其中該疾病係癌症，較佳的是胰臟癌、乳癌、多形性神經膠質母細胞瘤、頭頸癌、或非小細胞肺癌。

【0062】 本發明之諸位發明人驚奇地發現，連接子如 IRAK4 結合部分和 E3 連接酶配體部分之間的  部分賦予其他化合物增加的降解活性，表明該等化合物可以高效降解靶蛋白（在此指 IRAK4 蛋白）。具體來說，本文揭露的化合物的 DC_{50} 值低於 20 nm，較佳的是低於 10 nm，更較佳的是低於 5 nm、3 nm、2 nm 或 1 nm；D_{max} 值大於 60%，較佳的是大於 70%或 80%。

【0063】 在較佳的連接子中，m1、m2、m3 和 m4 各自獨立地是 0、1 或 2；m5 和 m7 各自獨立地是 0 或 1；並且 m6 係 0、1 或 2；較佳的是，m1 和 m2 係 0；m3 和 m4 各自獨立地是 0、1 或 2；m5 和 m7 各自獨立地是 1；並且 m6 係 1 或 2。更較佳的是，該  部分係  或  ；其中，L^1 選自 -O-、-N(R^a)-、  、  、  、



述



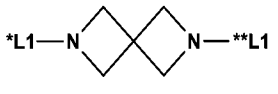
和中的每一個視需要被至少一個 R^{L1c} 取代；

所述 R^{L1c} 中的每一個獨立地是側氧基（=O）、F、Cl、Br、I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基；所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、

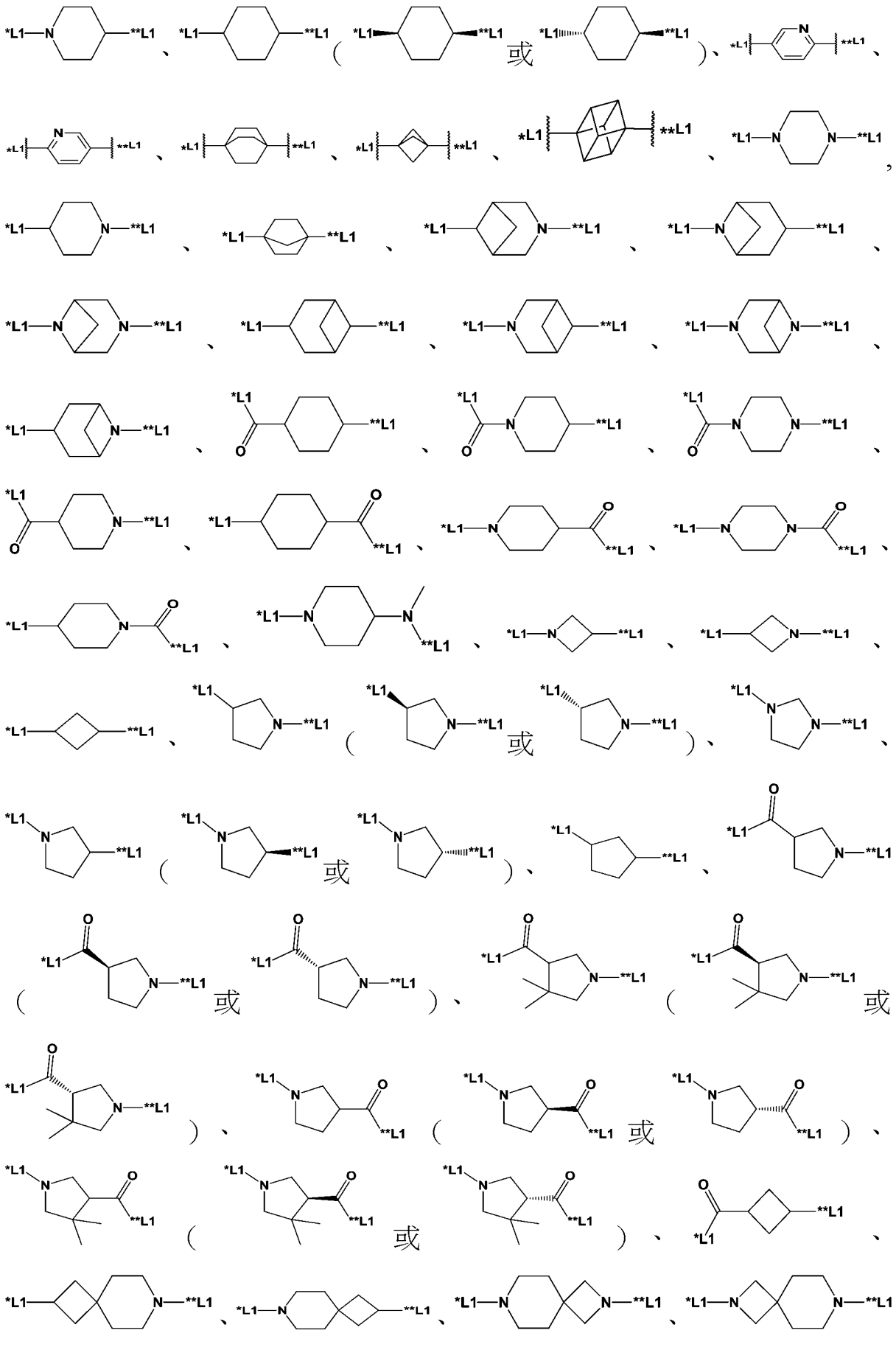
環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基和 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個 R^{Lca} 取代，

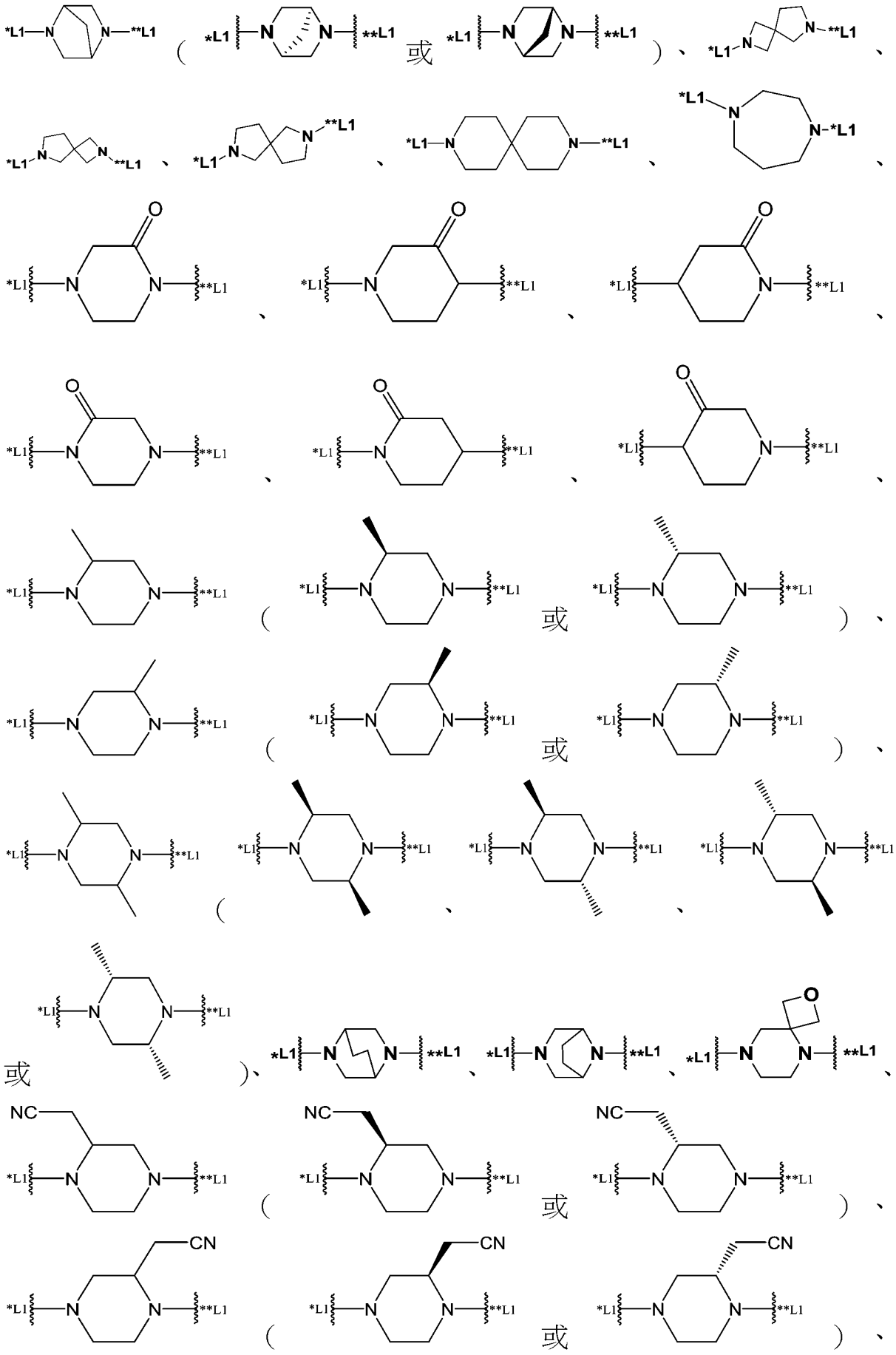
R^{Lca} 獨立地是側氧基（=O）、F、Cl、Br、I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基；或

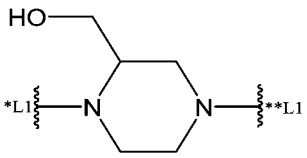
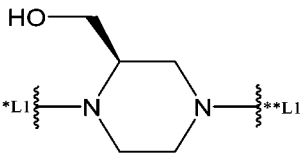
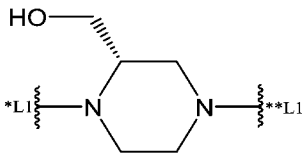
兩個 R^{L1c} 與它們所附接的碳原子一起形成 3、4、5、6、7 或 8 員環，所述環包含 0、1、2 或 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個 F、Cl、Br、I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、或辛基取代基取代；

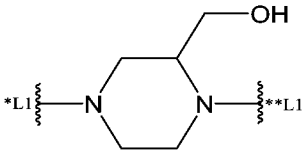
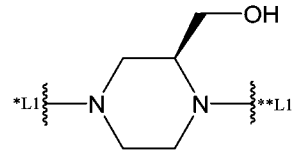
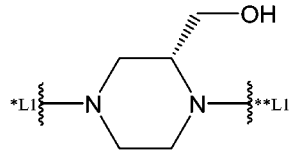
R^a 選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基，所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基中的每一個視需要被至少一個羥基、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基取代基取代；較佳的是，L^1 選自 -O-、-N(CH_3)-、 

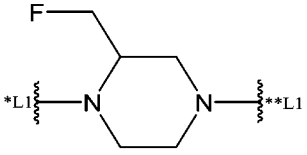
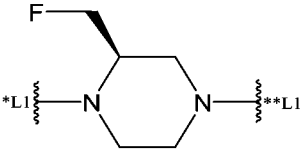
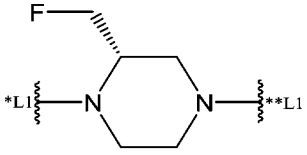
、

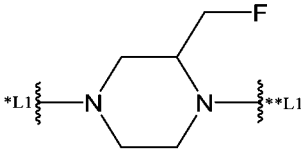
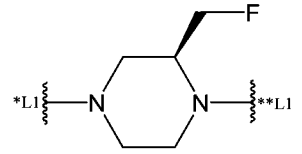
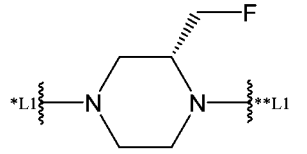

或

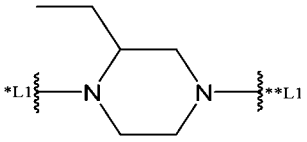
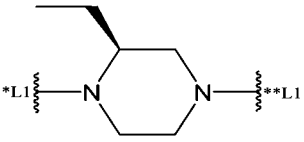
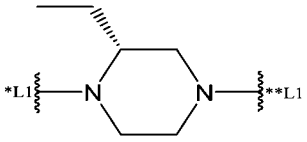


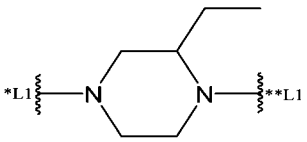
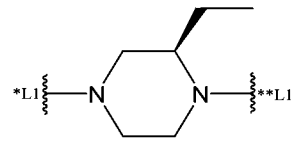
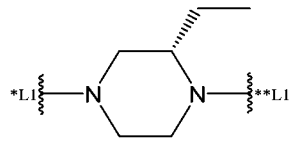


或

、

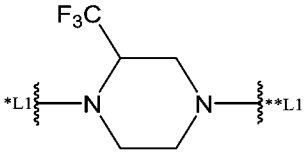
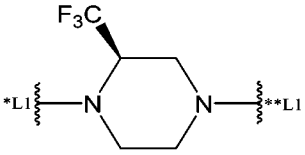
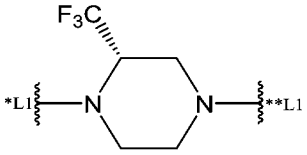


或

、

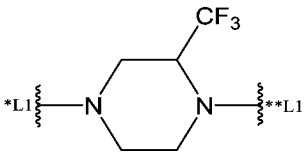
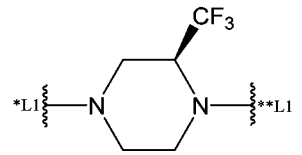
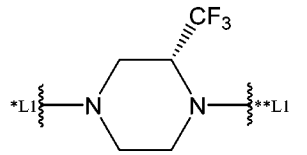


或

、

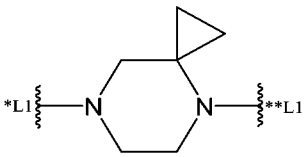
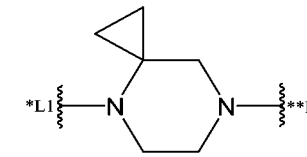
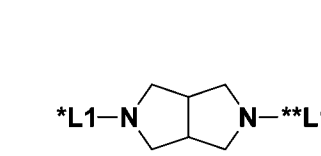


或

、

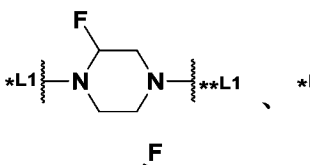
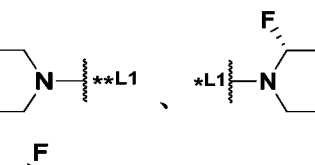
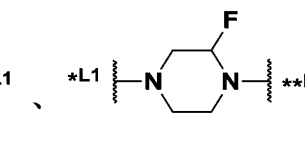


或

、

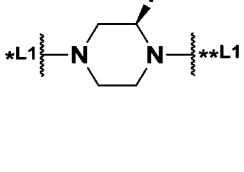
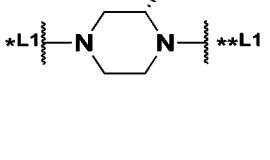


或

、



或

、



或

、

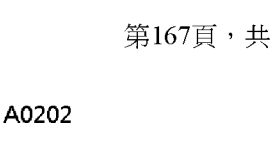


或

、

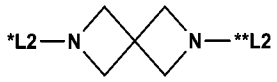
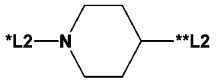
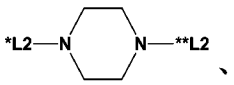
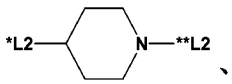
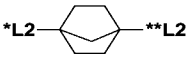
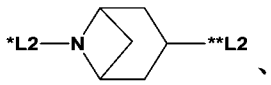
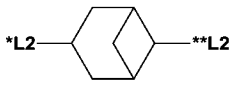
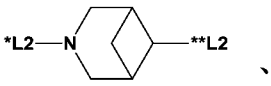
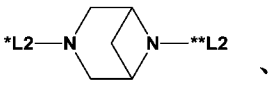
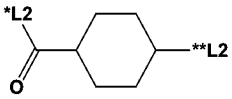
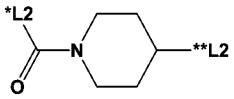
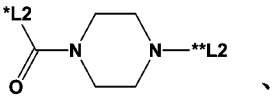
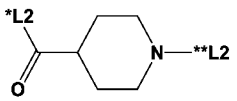
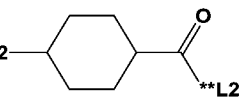
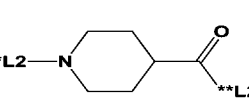
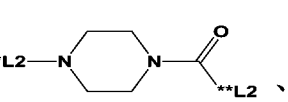
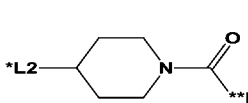
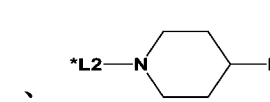
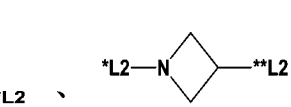
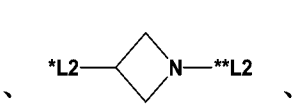
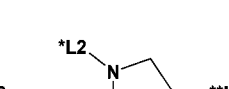
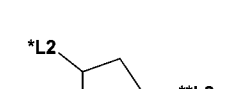
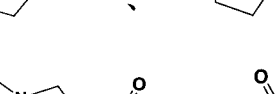
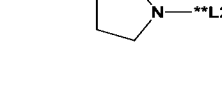
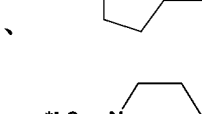
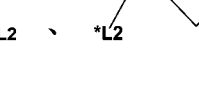
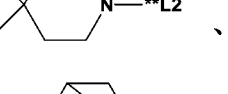
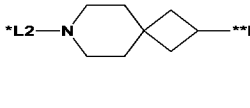
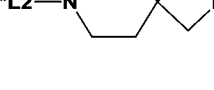
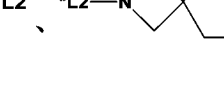
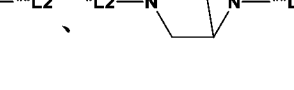
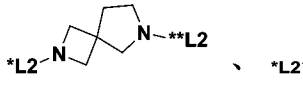
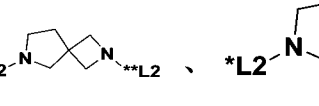
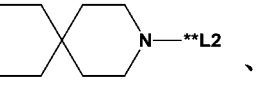
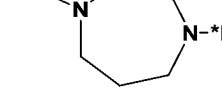
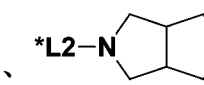
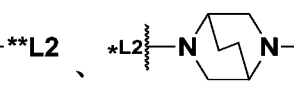
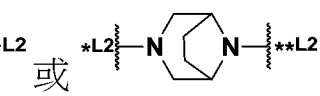

、

、

、

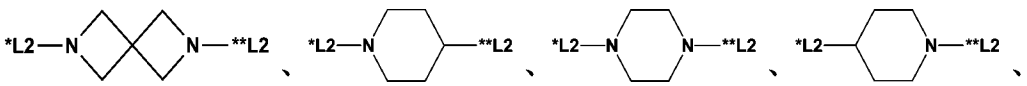
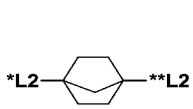
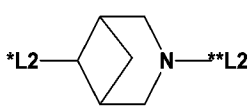
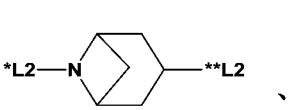
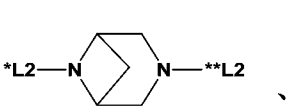
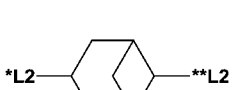
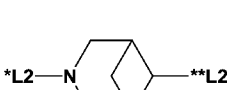
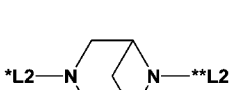
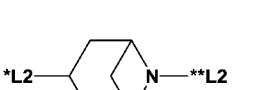

、

、

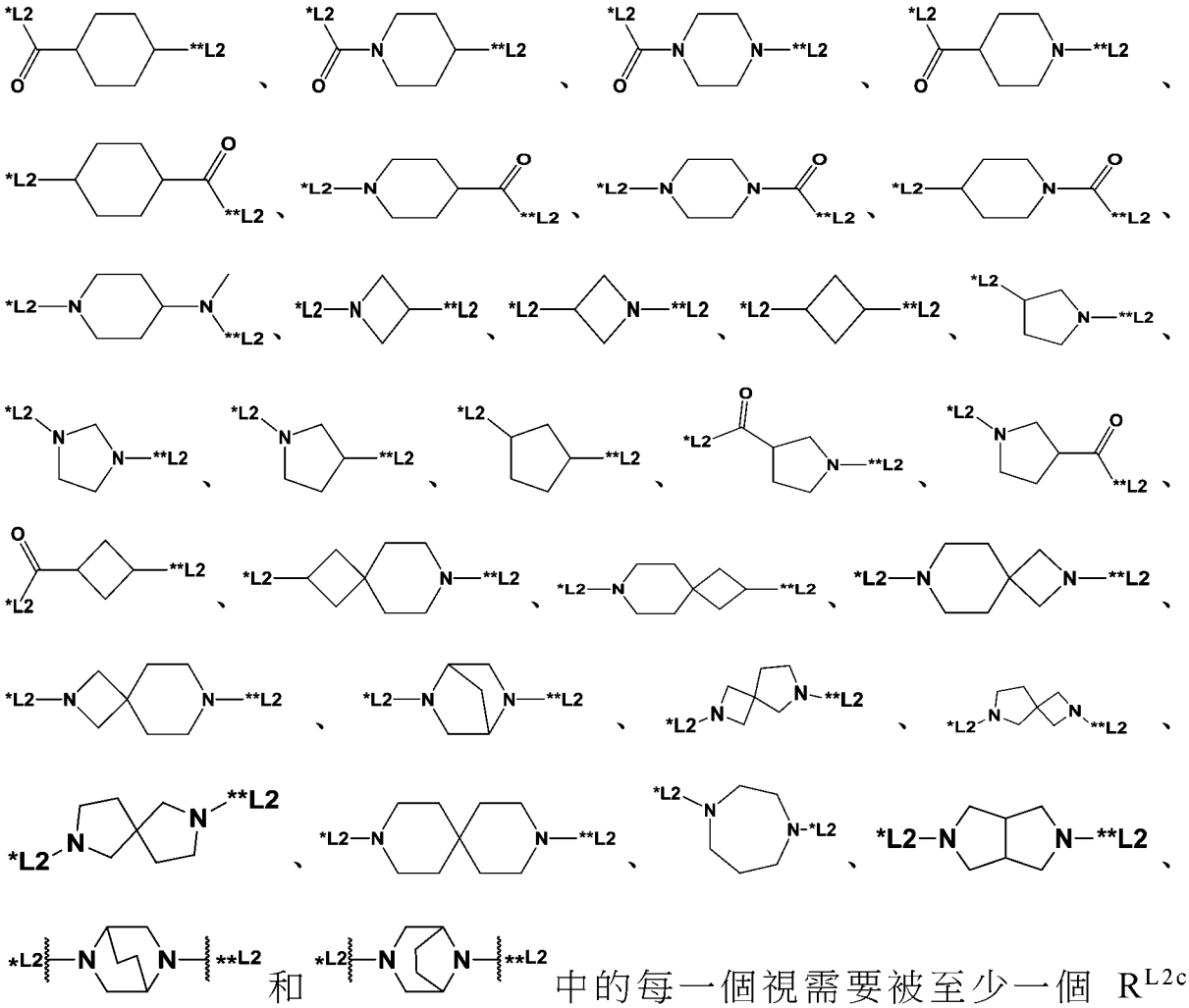
、

、


或

;

其中 L^2 選自 -O-、-N(R^a)-、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、或；

其中所述  、  、  、  、  、  、  、  、  、



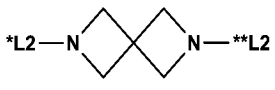
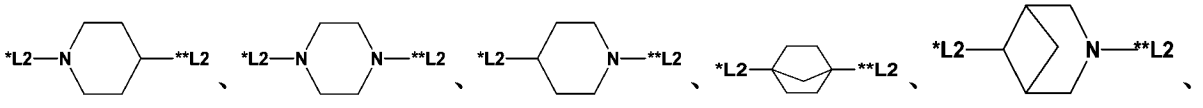
和中的每一個視需要被至少一個 R^{L2c} 取代；

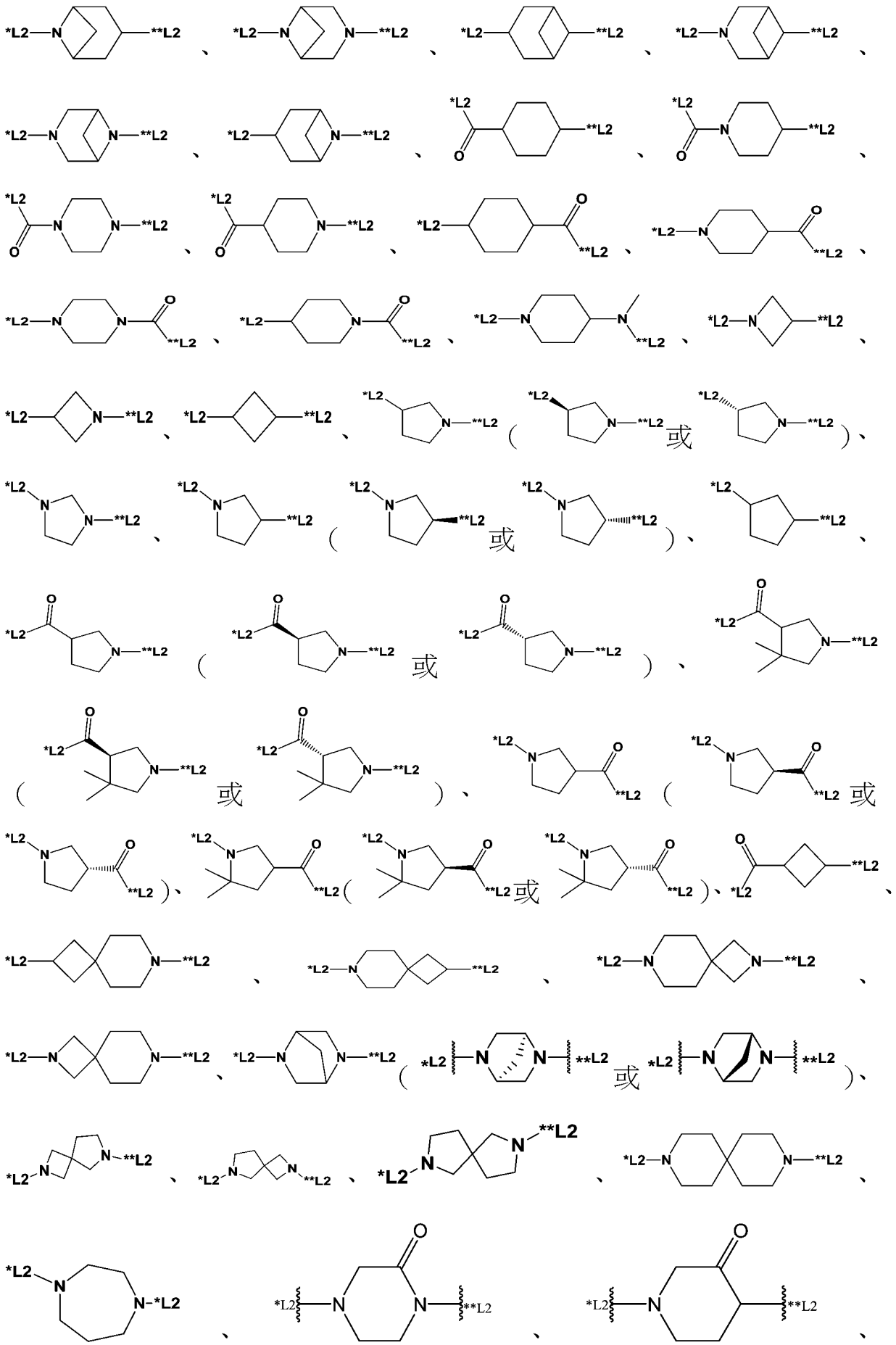
所述 R^{L2c} 中的每一個獨立地是側氧基（=O）、F、Cl、Br、I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基；所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基和5至12員雜芳基中的每一個視

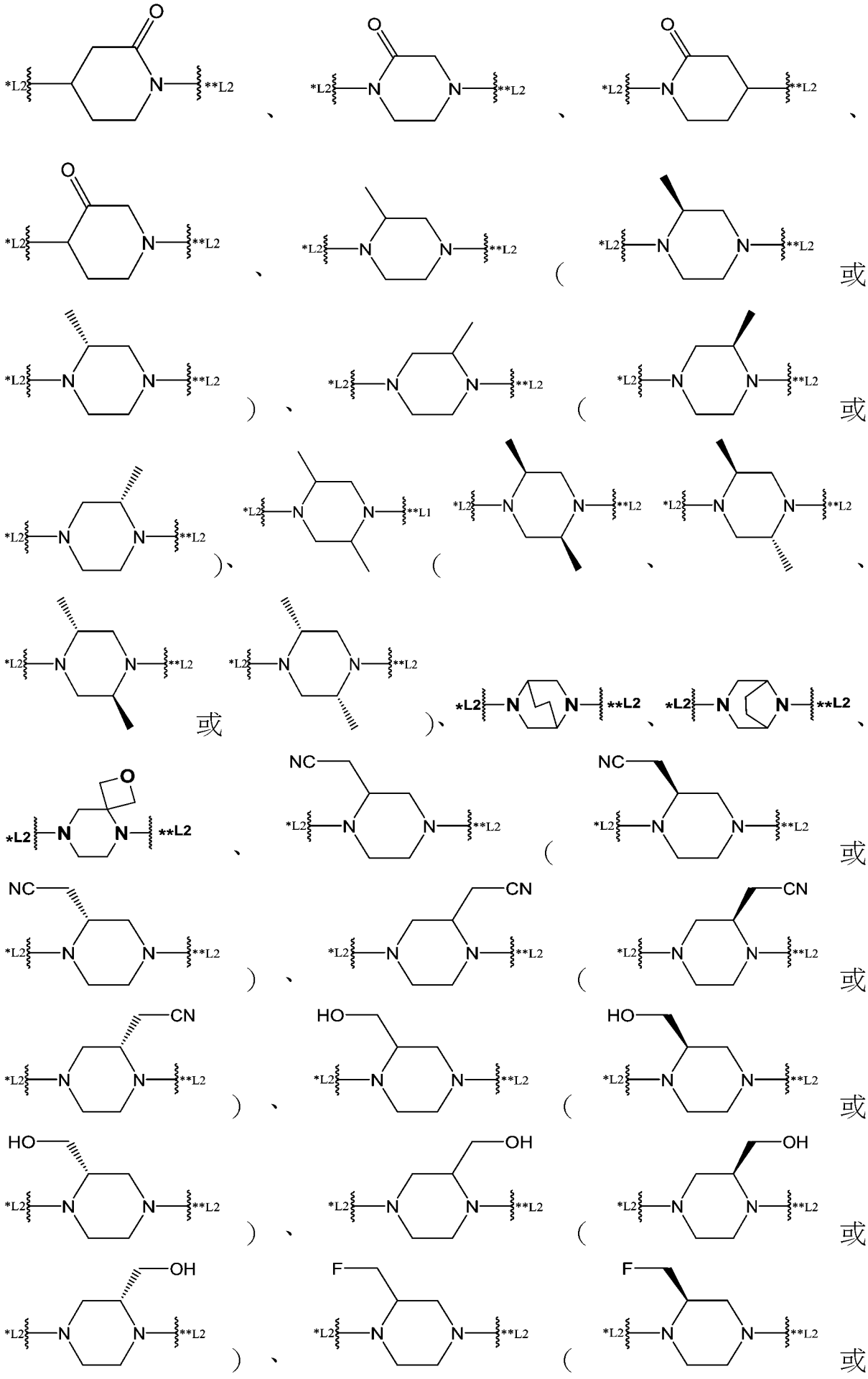
需要被至少一個 R^{Lca} 取代，

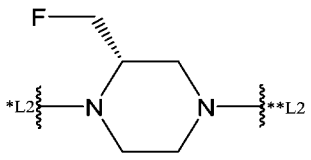
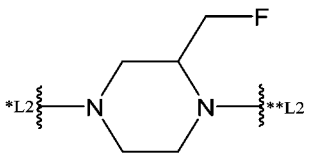
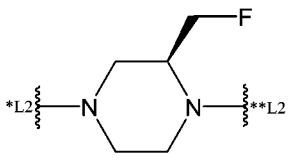
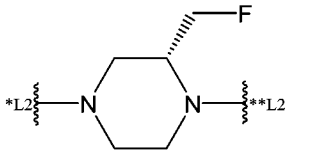
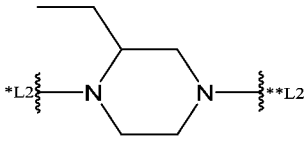
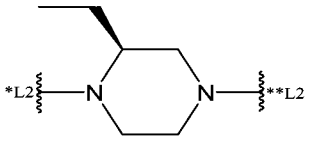
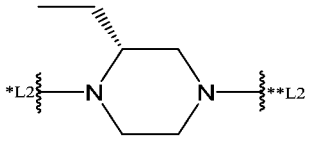
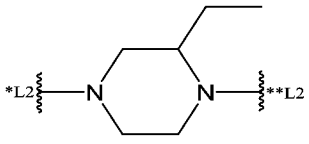
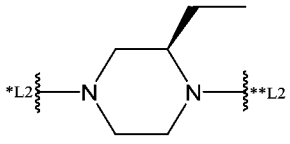
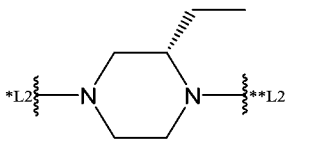
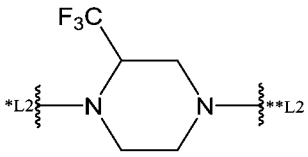
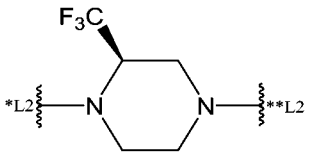
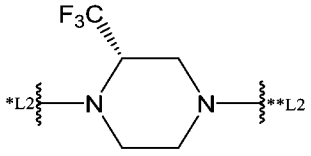
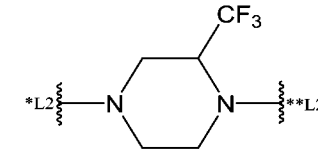
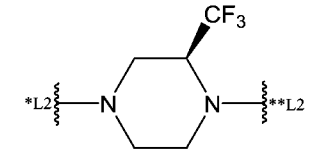
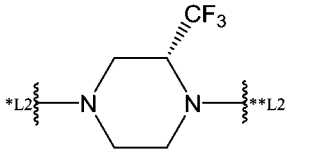
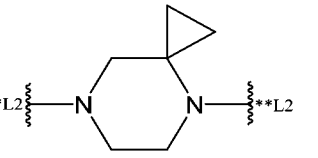
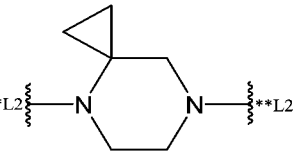
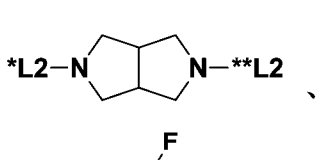
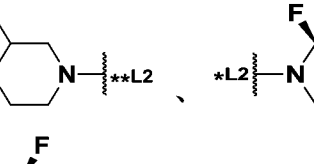
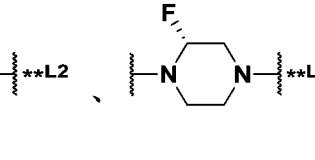
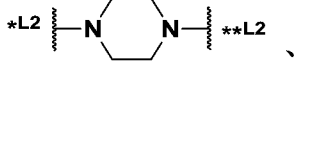
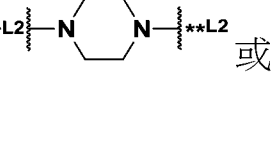
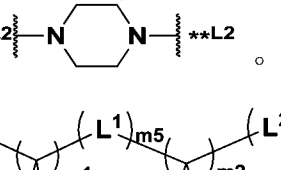
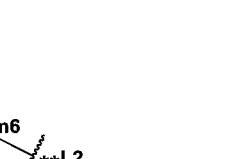
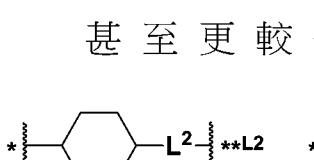
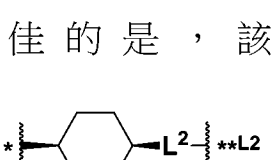
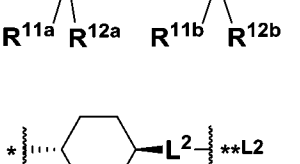
R^{Lca} 獨立地是側氧基（=O）、F、Cl、Br、I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基；或

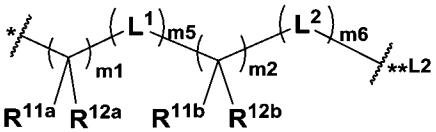
兩個 R^{L2c} 與它們所附接的碳原子一起形成 3、4、5、6、7 或 8 員環，所述環包含 0、1、2 或 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個 F、Cl、Br、I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基取代基取代；

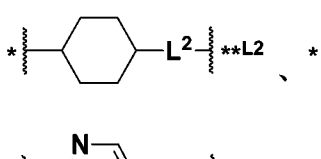
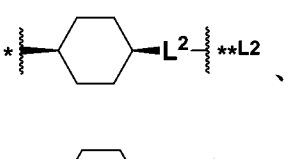
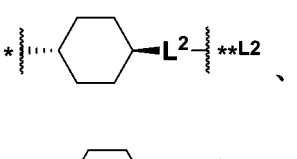
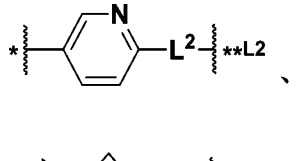
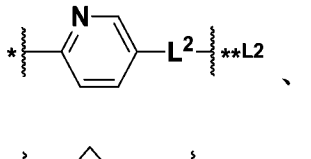
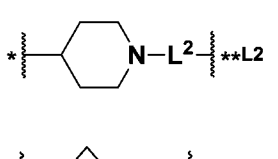
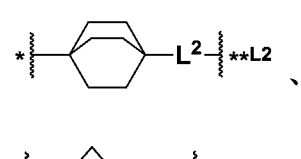
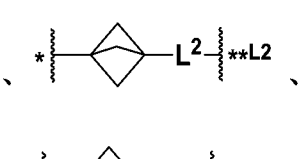
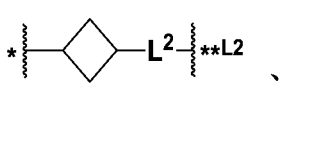
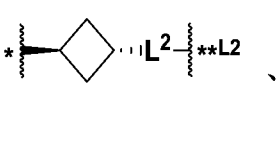
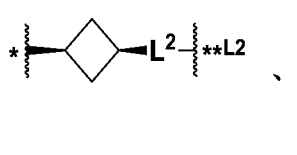
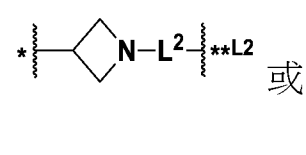
R^a 選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基，所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基中的每一個視需要被至少一個羥基、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基取代基取代；較佳的是，L^2 選自-O-、-N(CH_3)-、  、  、

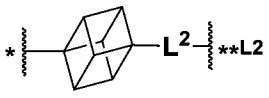




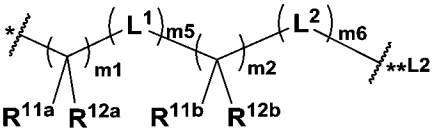
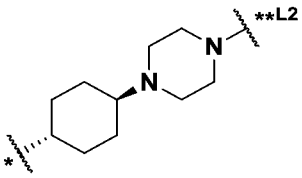



或



或



或



或



或



或









或

。

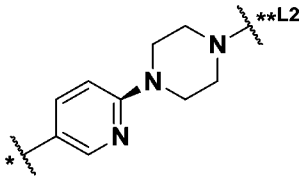
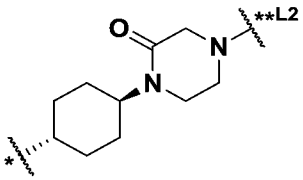
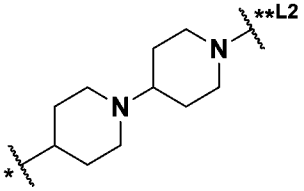
甚至更較佳的是，該

部分係

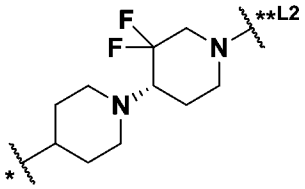
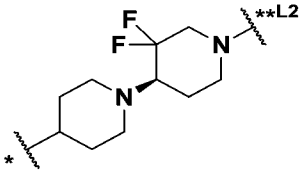
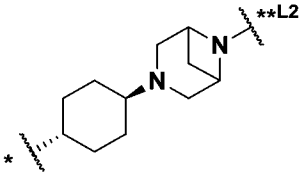












或

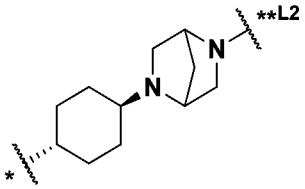
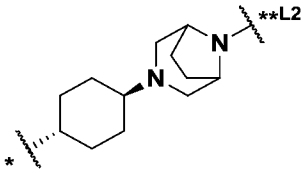
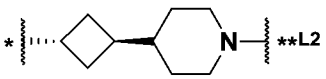


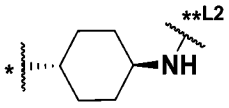
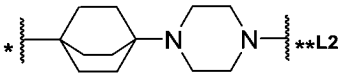
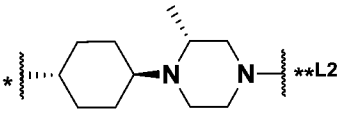
;

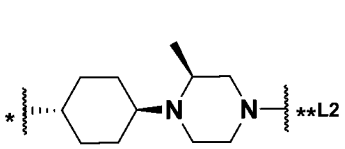
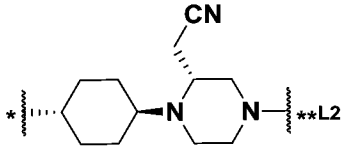
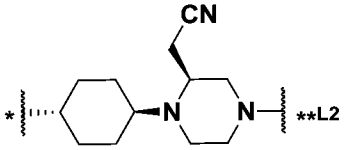
更較佳的是，  部分係  、

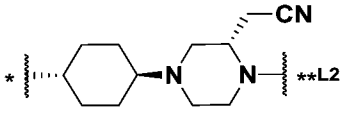
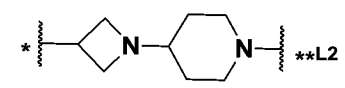
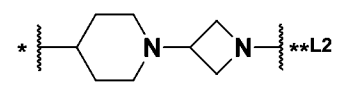
 、  、  、

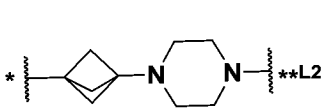
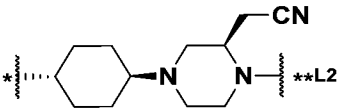
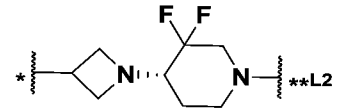
 、  、  、

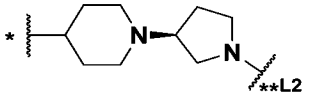
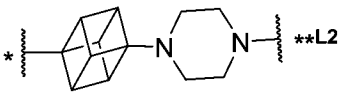
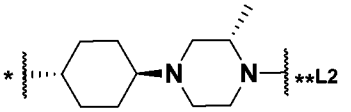
 、  、  、

 、  、  、

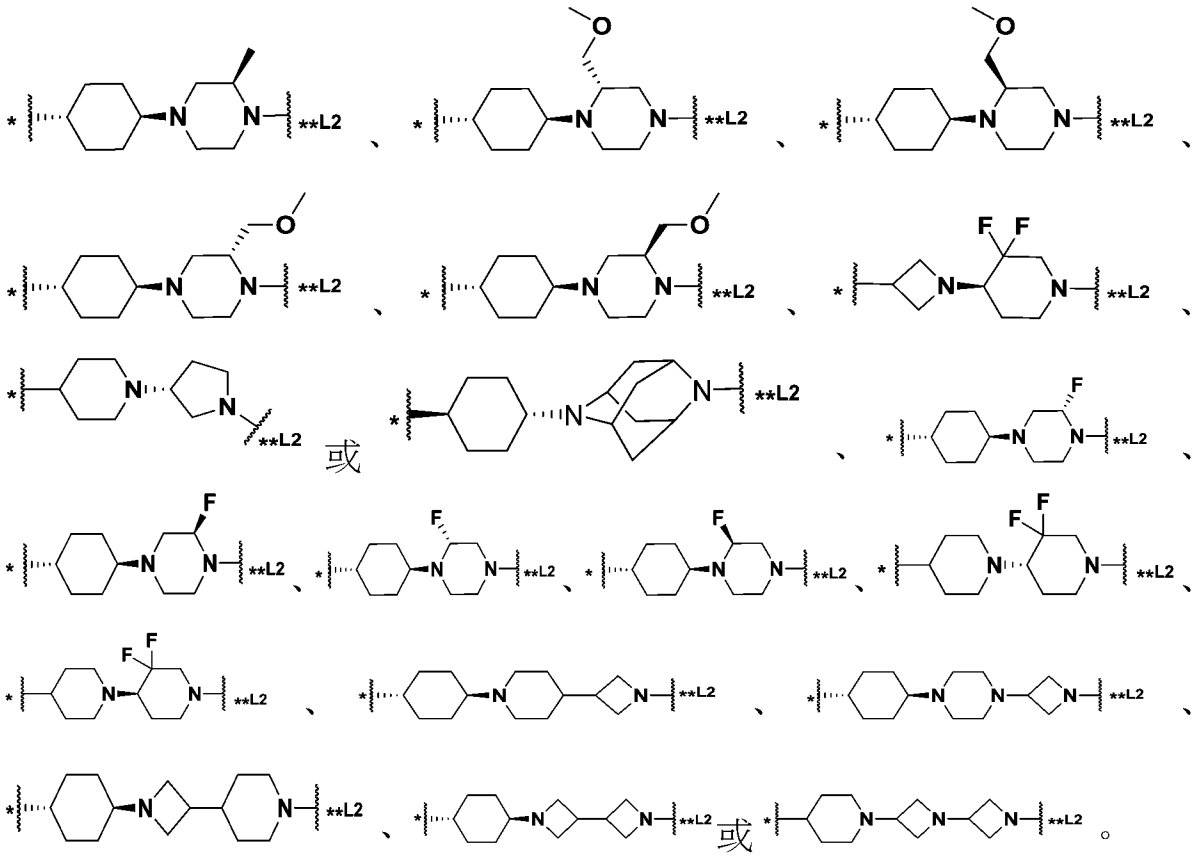
 、  、  、

 、  、  、

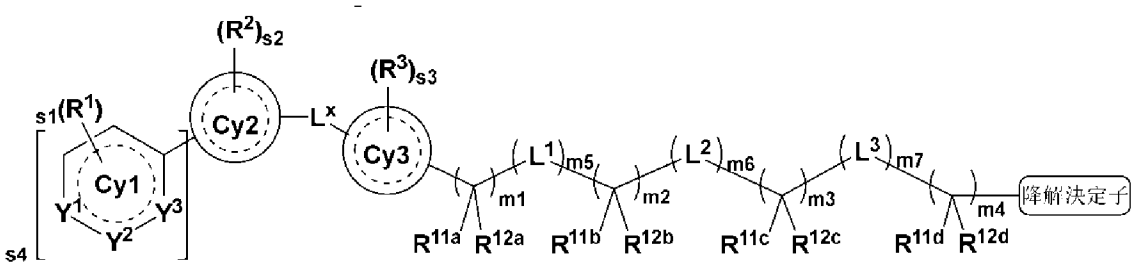
 、  、  、

 、  、  、

第174頁，共 587 頁(發明說明書)



【0064】**在一個實施方式中**，一種具有式 (X) 之化合物



(X)

或其 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽，或其立體異構物，或其氘化類似物，或其前驅藥，

其中：

L^x 係 ^{*Lx}-CONH-^{**Lx} 或 ^{*Lx}-NHCO-^{**Lx}，其中 ^{*Lx} 係指附接到 Cy2 部分的位置，並且 ^{**Lx} 係指附接到 Cy3 部分的位置；

Cy1 係 6 員部分或完全不飽和環；所述環被至少一個取代基

R^1取代；

Y^1、Y^2和Y^3各自獨立地是C或N；

s1係0、1、2、3、4或5；

Cy2係5、6、7、8、9或10員部分或完全不飽和環（芳族環）；所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的雜原子；所述環被至少一個取代基R^2取代；

s2係0、1或2；

s4係0或1；

Cy3係5、6、7、8、9或10員芳族環；所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的雜原子；所述環被至少一個取代基R^3取代；

s3係0、1、2、3、4或5；

R^1、R^2和R^3各自獨立地是氫、鹵素、-C_1-C_8烷基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、C_6-C_{12}芳基、5至12員雜芳基、側氧基（=O）、-CN、-OR^{1a}、-$C(O)R^{1a}$、-CO_2R^{1a}、-$C(O)NR^{1a}R^{1b}$、-$NR^{1a}R^{1b}$、-$NR^{1a}COR^{1b}$或-$NR^{1a}CO_2R^{1b}$；-C_1-C_8烷基、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基中的每一個視需要被至少一個取代基R^{1c}取代；或

當相鄰時，兩個R^1、兩個R^2或兩個R^3與它們所附接的原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基R^{1c}取代；

R^{1a}和R^{1b}各自獨立地選自氫、-C_1-C_8烷基、-C_1-C_8鹵代烷基、

-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_1-C_8 烷氧基-C_1-C_8 烷基-、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 鹵代烷基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_1-C_8 烷氧基-C_1-C_8 烷基-、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個選自以下的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、側氧基（=O）、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷基-OH、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；

R^{1c}，在每次出現時獨立地是鹵素、-OH、-CN、側氧基（=O）、-C_1-C_8 烷基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；

R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c} 和 R^{12d} 各自獨立地是不存在、側氧基、氫、鹵素、-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_{1-8} 烷氧基或-C_{3-8} 環烷基；所述-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_{1-8} 烷氧基或-C_{3-8} 環烷基中的每一個視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_{1-8} 烷氧基或-CN 的取代基取代；或

R^{11a} 和 R^{12a} 與它們所附接的碳原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_{1-8} 烷氧基或-CN 的取代基取代；和/或

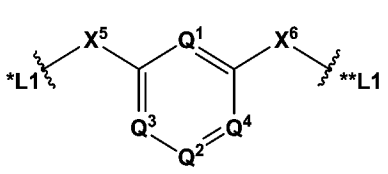
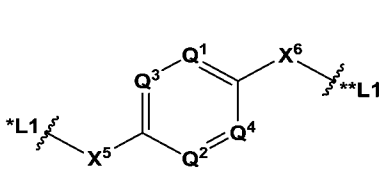
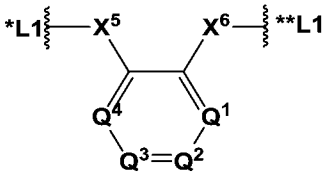
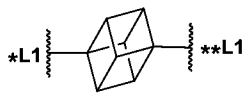
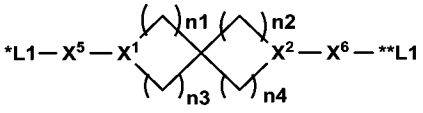
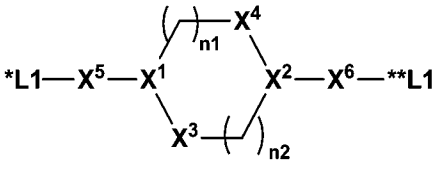
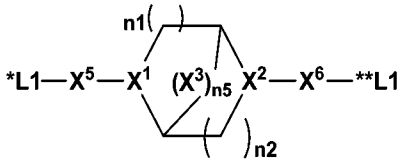
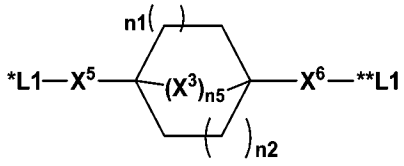
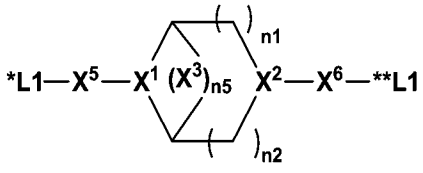
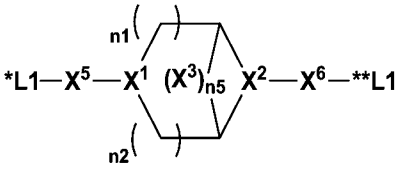
R^{11b} 和 R^{12b} 與它們所附接的碳原子一起形成 3 至 12 員環，所

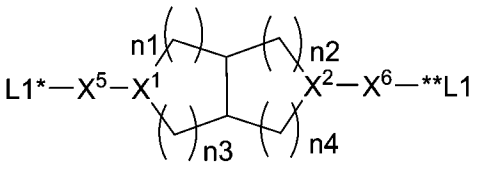
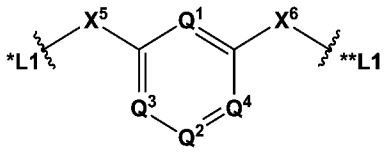
述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN 的取代基取代；和/或

R^{11c}和 R^{12c}與它們所附接的碳原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN 的取代基取代；和/或

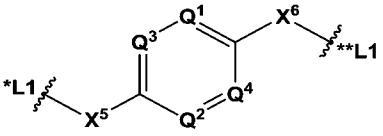
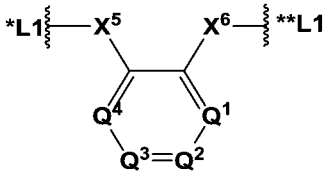
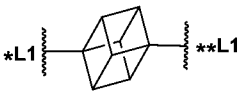
R^{11d}和 R^{12d}與它們所附接的碳原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN 的取代基取代；

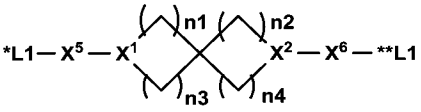
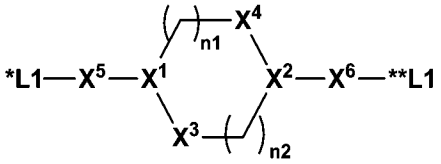
每次出現，L^1獨立地選自-O-、-NR^a-、-C(O)NR^a-、-C(O)O-、

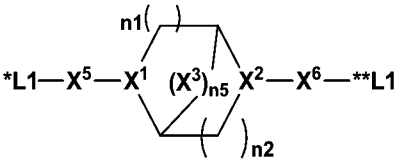
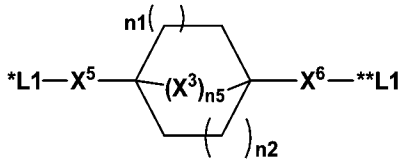

、

、

、

、

、

、

、

、

、

和

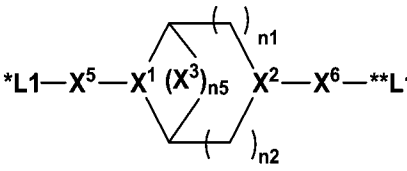
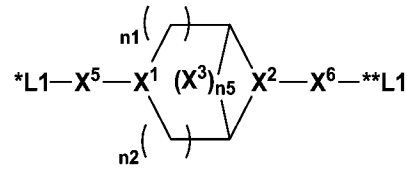



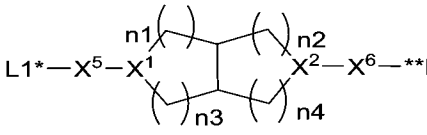
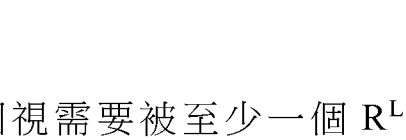
；其中所述

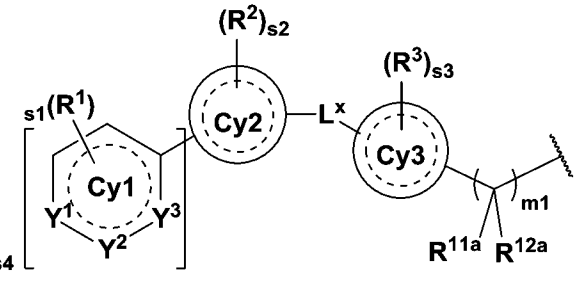



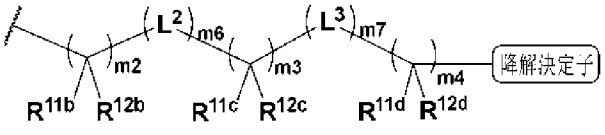
和

中的每一個視需要被至少一個 R^{L1c} 取代；

其中 $*^{L1}$ 係指附接到該

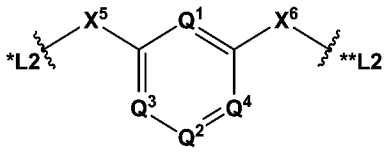
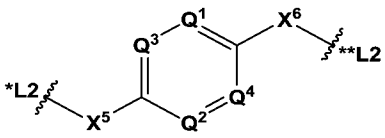
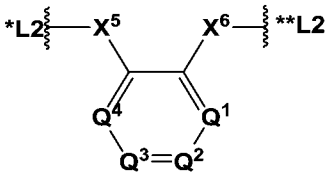
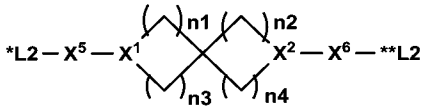
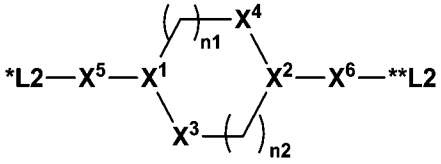
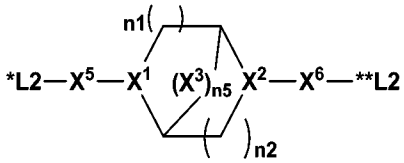
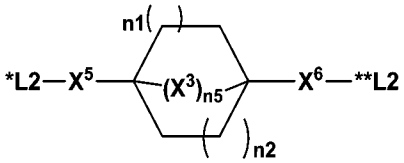
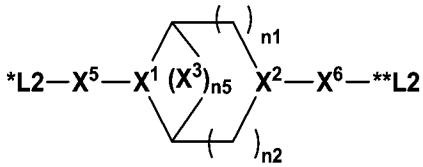
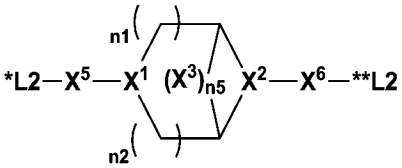
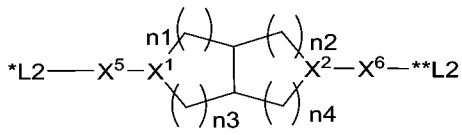
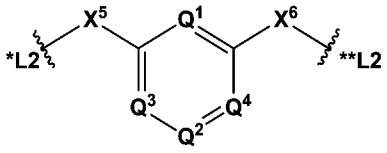
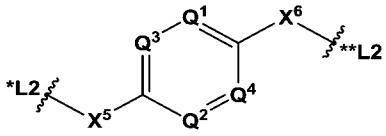
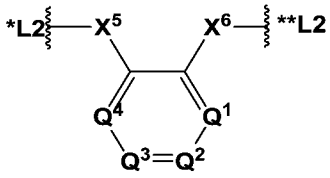
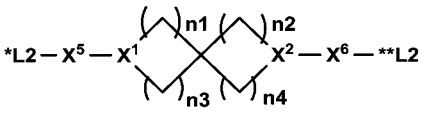
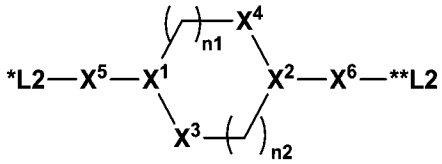
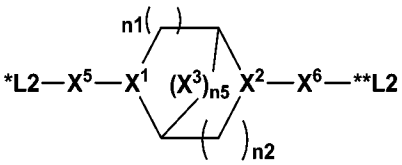
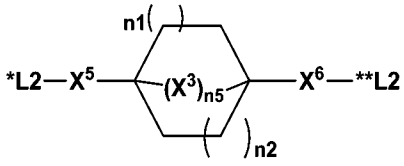
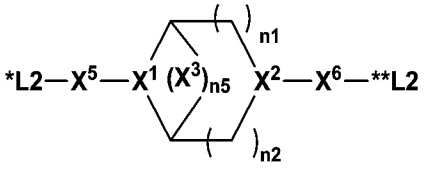
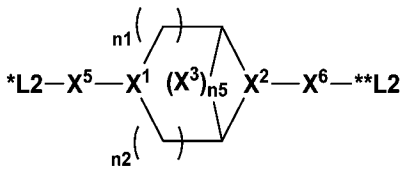
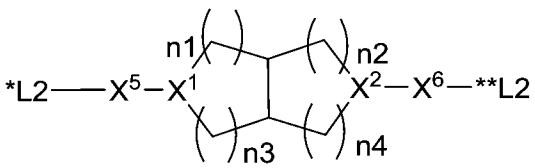


部分的位置，並且 $**^{L1}$ 係指附接到該



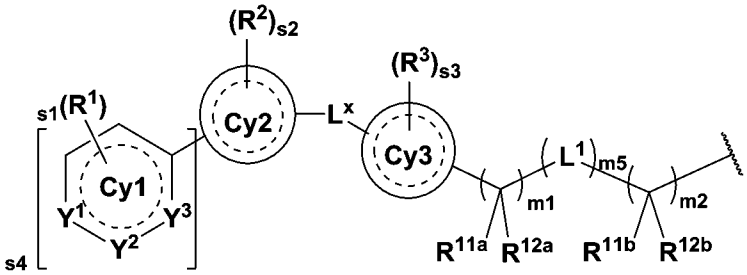
部分的位置；

每次出現，L^2 獨立地選自-O-、-NR^a-、-CONR^a-、-C(O)O-、

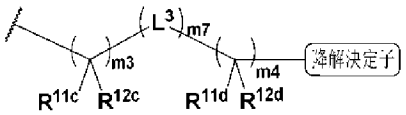

、

、

、

、

、

、

、

、

和

；其中所述

、

、

、

、

、

、

、

、

和

中的每一個

視需要被至少一個 R^{L2c} 取代；

其中 $*^{L2}$ 係指附接到該

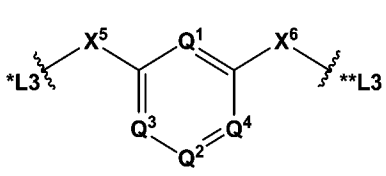


部分的位置，並且 $**^{L2}$ 係指附接到該

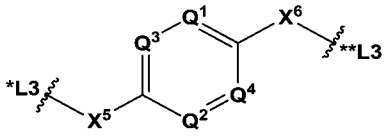


部分的位置；

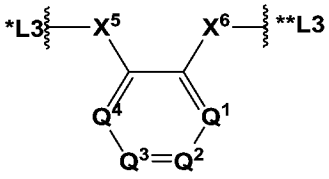
每次出現，L^3 獨立地選自-O-、$-NR^a-$、$-CONR^a-$、-C(O)O-、



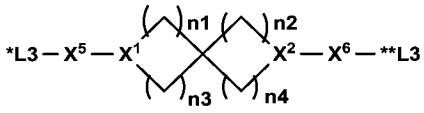
、



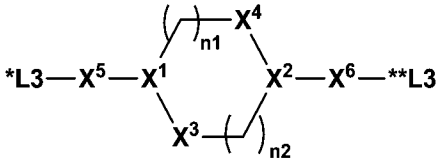
、



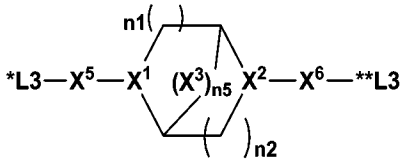
、



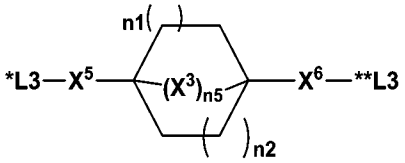
、



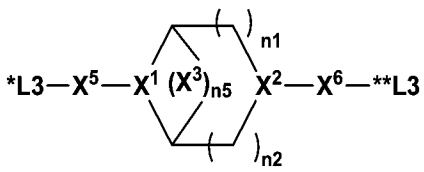
、



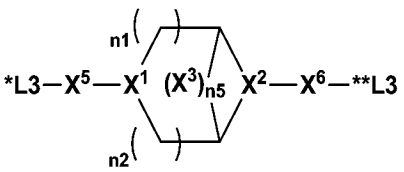
、



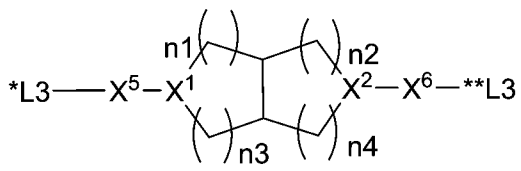
、



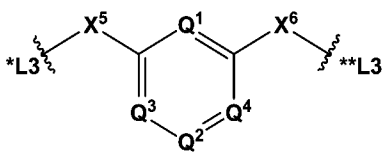
、



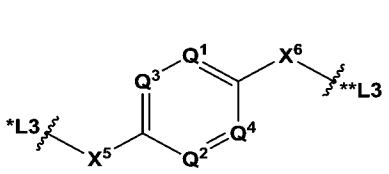
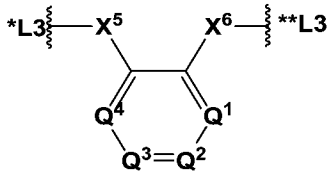
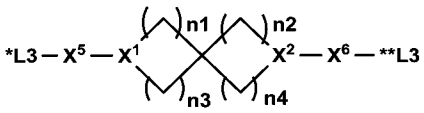
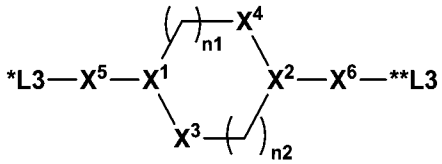
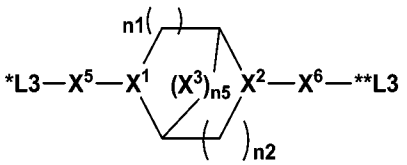
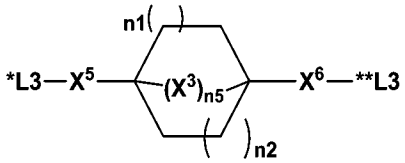
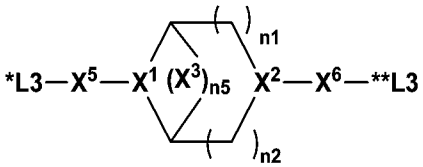
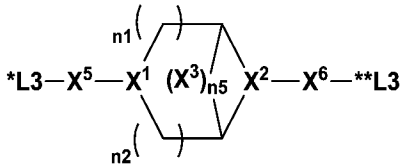
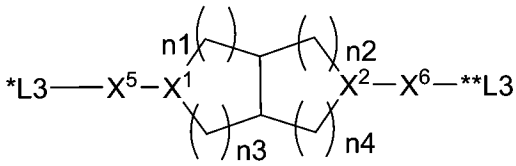
和

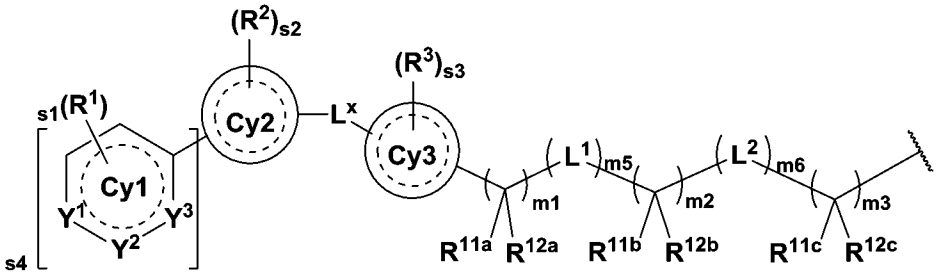
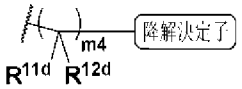


；其中所述



、


、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
和 
中的每一個視需要被至少一個 R^{L3c} 取代；

其中 $*^{L3}$ 係指附接到該 
部分的位置，並且 $**^{L3}$ 係指附接到該 

部分的位置；

所述 R^{L1c}、R^{L2c} 和 R^{L3c} 中的每一個獨立地是不存在、側氧基（=O）、鹵素、羥基、-CN、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；所述-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基和 5 至 12

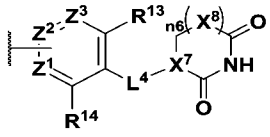
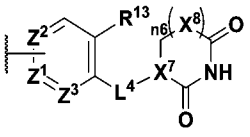
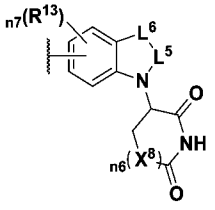
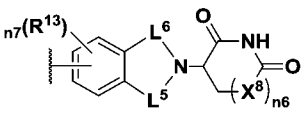
員雜芳基中的每一個視需要被至少一個 R^{Lca} 取代，

R^{Lca} 獨立地是不存在、側氧基（=O）、鹵素、羥基、-CN、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；或

兩個 R^{L1c} 與它們所附接的原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基取代；

兩個 R^{L2c} 與它們所附接的原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基取代；

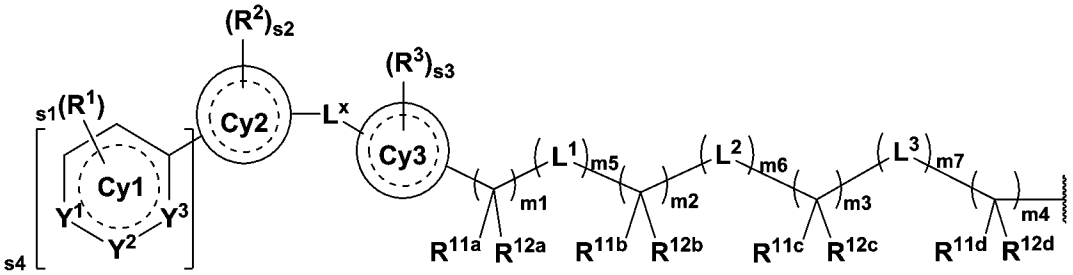
兩個 R^{L3c} 與它們所附接的原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基取代；

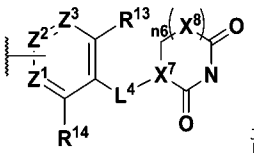
降解決定子 選自  、  、  和  ；

Z^1、Z^2 和 Z^3 各自獨立地是 N 或 CR^z，條件係 Z^1、Z^2 和 Z^3 不同時是 N；

R^z，在每次出現時，獨立地選自不存在、氫、鹵素、-C_{1-8} 烷基、-$NR^{Za}R^{Zb}$、-OR^{Za}、-SR^{Za}、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基或 CN；

-C_{1-8}烷基、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基中的每一個視需要被至少一個R^{Zc}取代；



部分經由Z^1、Z^2或Z^3中的任一個連接至


部分，其中用於連接之Z^1、Z^2或Z^3係CR^z，且R^z不存在；

R^{Za}和R^{Zb}各自獨立地選自不存在、氫、-C_1-C_8烷基、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、C_6-C_{12}芳基、或5至12員雜芳基，所述-C_{1-8}烷基、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、C_6-C_{12}芳基、或5至12員雜芳基中的每一個視需要被至少一個R^{Zd}取代基取代；

R^{Zc}和R^{Zd}各自獨立地是鹵素、羥基、-C_1-C_8烷基、-C_{1-8}烷氧基、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、C_6-C_{12}芳基、或5至12員雜芳基；

R^{13}和R^{14}各自獨立地選自不存在、氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基、5至12員雜芳基、-CN、-SO_2R^{13a}、-$SO_2NR^{13a}R^{13b}$、-COR^{13a}、-CO_2R^{13a}、-$CONR^{13a}R^{13b}$、-$NR^{13a}R^{13b}$、-$NR^{13a}COR^{13b}$、-$NR^{13a}CO_2R^{13b}$、或-$NR^{13a}SO_2R^{13b}$；-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或5至

12 員雜芳基中的每一個視需要被鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_3-C_8環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12}芳基、5 至 12 員雜芳基、側氧基、-CN、-OR^{13c}、-SO_2R^{13c}、-$SO_2NR^{13c}R^{13d}$、-COR^{13c}、-CO_2R^{13c}、-$CONR^{13c}R^{13d}$、-$NR^{13c}R^{13d}$、-$NR^{13c}COR^{13d}$、-$NR^{13c}CO_2R^{13d}$、或-$NR^{13c}SO_2R^{13d}$取代；

在每次出現時，R^{13a}、R^{13b}、R^{13c}和 R^{13d}各自獨立地是不存在、氫、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、C_3-C_8環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12}芳基、或 5 至 12 員雜芳基；

L^4、L^5 和 L^6 各自獨立地選自不存在、單鍵、-O-、-NR^a-、-$(CR^aR^b)_{n8}$-、-$O(CR^aR^b)_{n8}$-、-$NR^a(CR^aR^b)_{n8}$-或-C(O)-；

在每次出現時，X^1、X^2和 X^7各自獨立地選自-CR^a或 N；

在每次出現時，X^3、X^4和 X^8各自獨立地選自-NR^a-、-O-、-S-和-CR^aR^b-；

在每次出現時，X^5和 X^6各自獨立地選自不存在、單鍵、-C(O)-、-NR^a-和-O-；

Q^1、Q^2、Q^3和 Q^4各自獨立地選自 CR^a或 N；

在每次出現時，R^a和 R^b各自獨立地選自氫、羥基、鹵素、CN、-C_1-C_8烷基、-C_1-C_8烷氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_3-C_8環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或 5 至 12 員雜芳基，所述-C_1-C_8烷基、-C_1-C_8烷氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_3-C_8環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個羥基、鹵素、-C_1-C_8烷基、-C_1-C_8烷氧基、-C_2-

C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基取代基取代；或

R^a和R^b與它們所附接的碳原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_1-C_8烷氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基取代；

m1、m2、m3和m4各自獨立地是0、1或2；

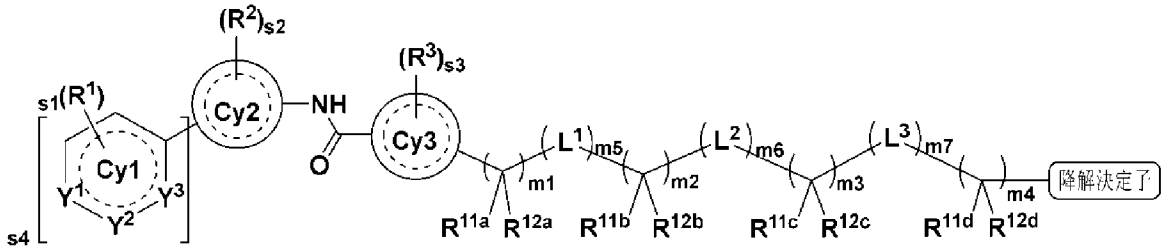
m5和m7各自獨立地是0或1；

m6係0、1或2；當m6係2時，兩個L2係相同的或不同的；

n1、n2、n3、n4和n5各自獨立地是0、1、2或3；

n6、n7和n8各自獨立地是0、1、2、3或4。

【0065】**在一個實施方式中，**一種具有式(I')之化合物



(I')

或其N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽，或其立體異構物，或其氘化類似物，或其前驅藥，

其中：

Cy1係6員部分或完全不飽和環；所述環被至少一個取代基R^1

取代；

Y^1、Y^2和Y^3各自獨立地是C或N；

s1係0、1、2、3、4或5；

Cy2係5、6、7、8、9或10員部分或完全不飽和環（芳族環）；所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的雜原子；所述環被至少一個取代基R^2取代；

s2係0、1或2；

s4係0或1；

Cy3係5、6、7、8、9或10員芳族環；所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的雜原子；所述環被至少一個取代基R^3取代；

s3係0、1、2、3、4或5；

R^1、R^2和R^3各自獨立地是氫、鹵素、-C_1-C_8烷基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、C_6-C_{12}芳基、5至12員雜芳基、側氧基（=O）、-CN、-OR^{1a}、-$C(O)R^{1a}$、-CO_2R^{1a}、-$C(O)NR^{1a}R^{1b}$、-$NR^{1a}R^{1b}$、-$NR^{1a}COR^{1b}$或-$NR^{1a}CO_2R^{1b}$；-C_1-C_8烷基、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基中的每一個視需要被至少一個取代基R^{1c}取代；或

當相鄰時，兩個R^1、兩個R^2或兩個R^3與它們所附接的原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基R^{1c}取代；

R^{1a}和R^{1b}各自獨立地選自氫、-C_1-C_8烷基、-C_1-C_8鹵代烷基、

-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_1-C_8 烷氧基-C_1-C_8 烷基-、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 鹵代烷基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_1-C_8 烷氧基-C_1-C_8 烷基-、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個選自以下的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、側氧基（=O）、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷基-OH、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；

R^{1c}，在每次出現時獨立地是鹵素、-OH、-CN、側氧基（=O）、-C_1-C_8 烷基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；

R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c} 和 R^{12d} 各自獨立地是不存在、側氧基、氫、鹵素、-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_{1-8} 烷氧基或-C_{3-8} 環烷基；所述-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_{1-8} 烷氧基或-C_{3-8} 環烷基中的每一個視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_{1-8} 烷氧基或-CN 的取代基取代；或

R^{11a} 和 R^{12a} 與它們所附接的碳原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_{1-8} 烷氧基或-CN 的取代基取代；和/或

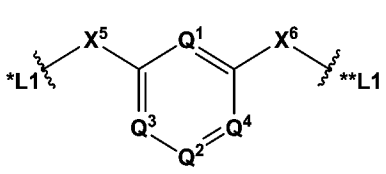
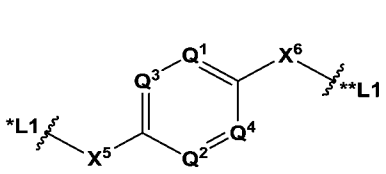
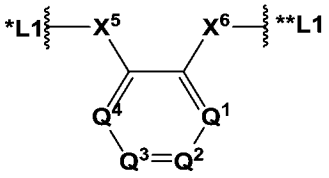
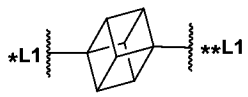
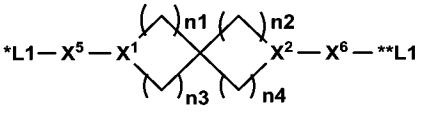
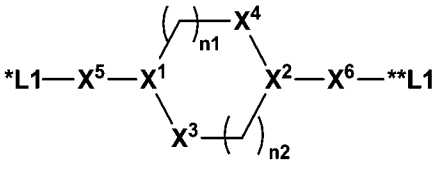
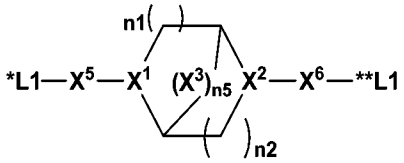
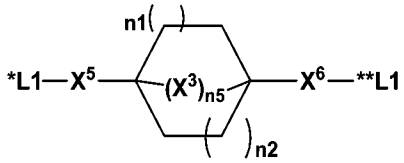
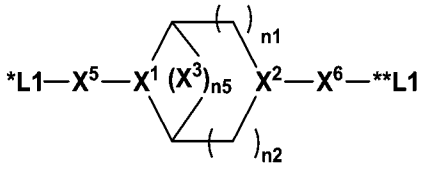
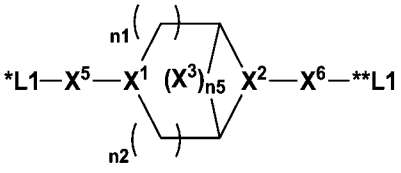
R^{11b} 和 R^{12b} 與它們所附接的碳原子一起形成 3 至 12 員環，所

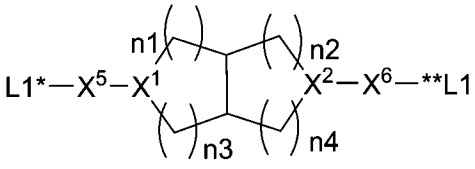
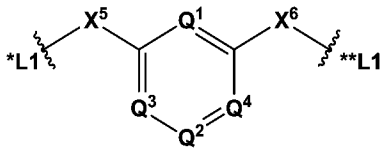
述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN 的取代基取代；和/或

R^{11c}和 R^{12c}與它們所附接的碳原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN 的取代基取代；和/或

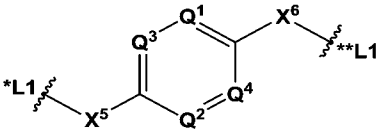
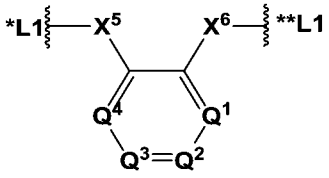
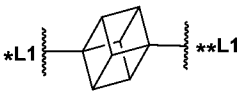
R^{11d}和 R^{12d}與它們所附接的碳原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN 的取代基取代；

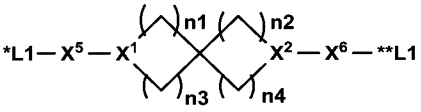
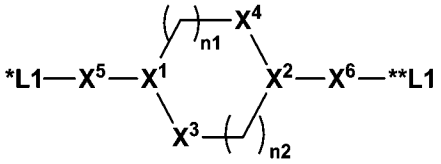
每次出現，L^1獨立地選自-O-、-NR^a-、-C(O)NR^a-、-C(O)O-、

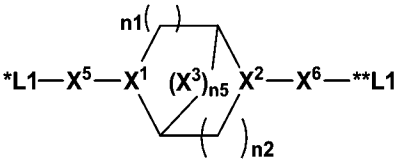
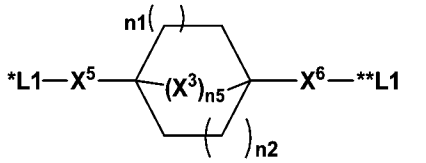

、

、

、

、

、

、

、

、

、

和

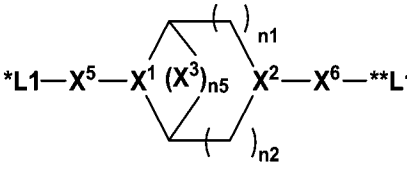
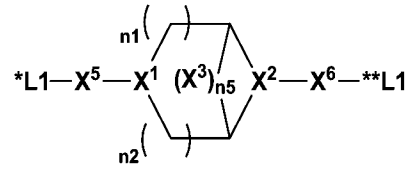



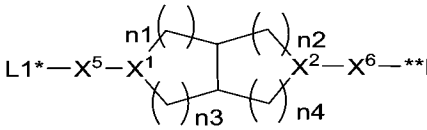
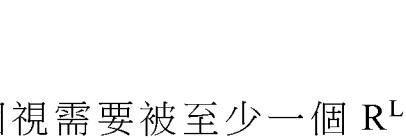
；其中所述

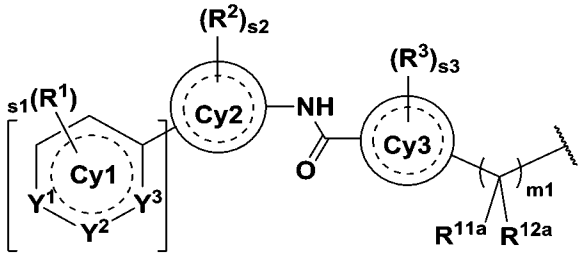



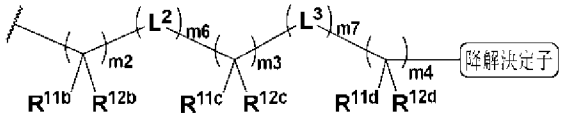
和

中的每一個視需要被至少一個 R^{L1c} 取代；

其中 $*^{L1}$ 係指附接到該

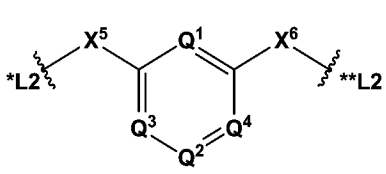
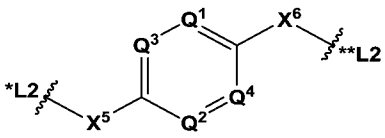
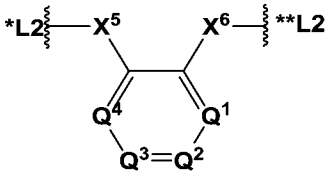
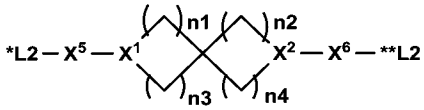
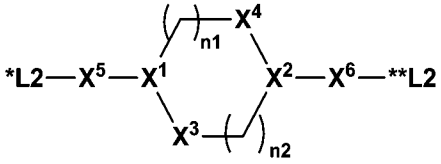
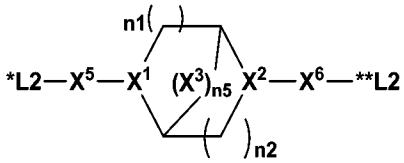
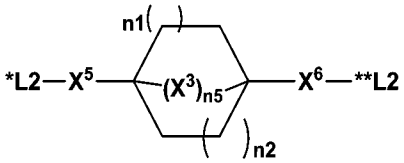
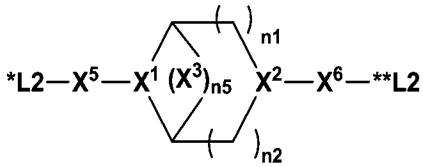
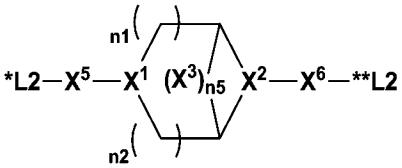
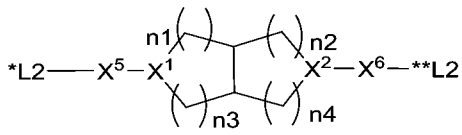
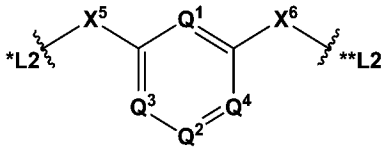
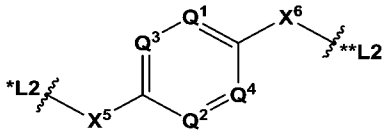
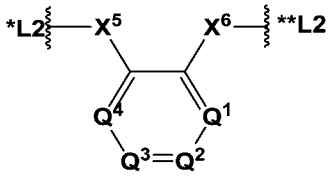
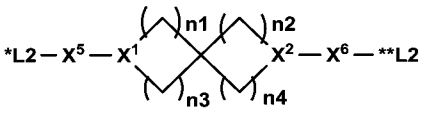
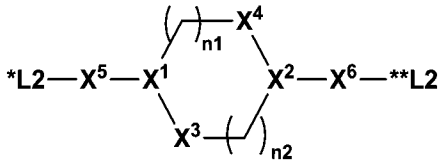
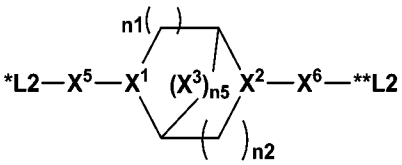
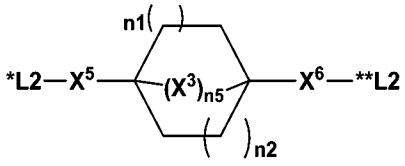
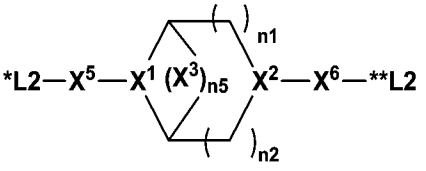
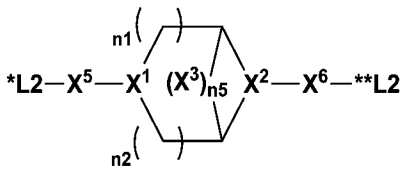
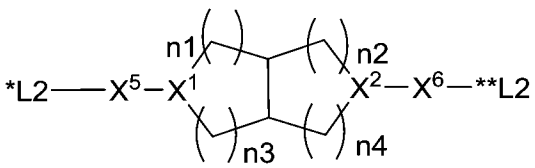


部分的位置，並且 $**^{L1}$ 係指附接到該



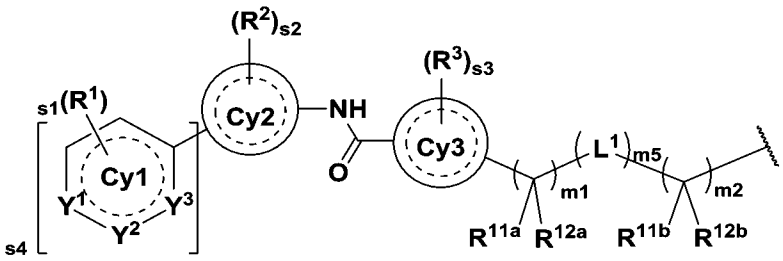
部分的位置；

每次出現，L^2 獨立地選自-O-、-NR^a-、-CONR^a-、-C(O)O-、

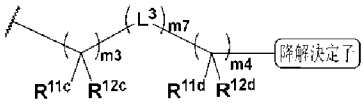

、

、

、

、

、

、

、

、

和

；其中所述

、

、

、

、

、

、

、

、

和

中的每一個

視需要被至少一個 R^{L2c} 取代；

其中 $*^{L2}$ 係指附接到該

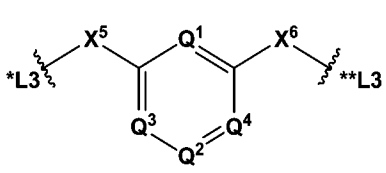
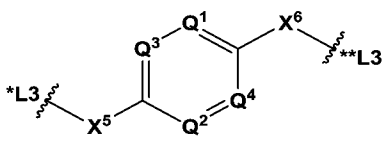
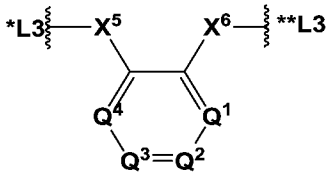


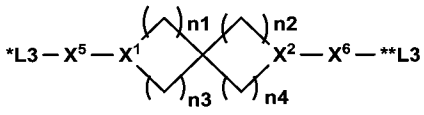
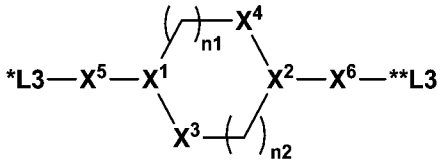
部分的位置，並且 $**^{L2}$ 係指附接到該

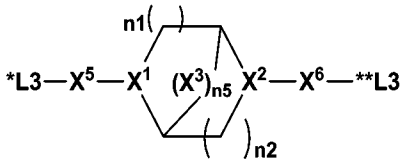
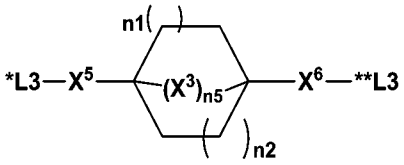


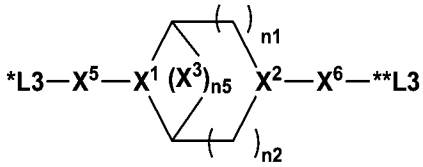
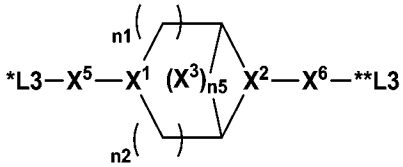
部分的位置；

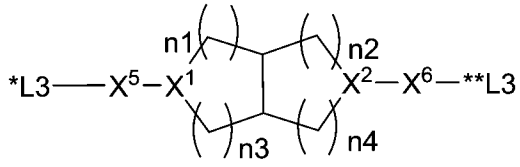
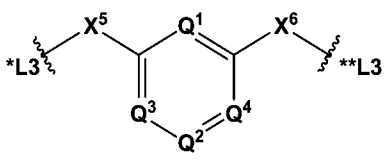
每次出現，L^3 獨立地選自-O-、-NR^a-、-CONR^a-、-C(O)O-、

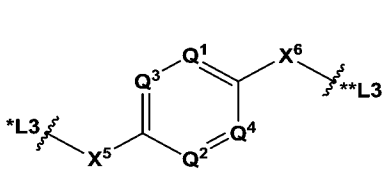
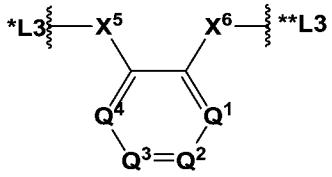
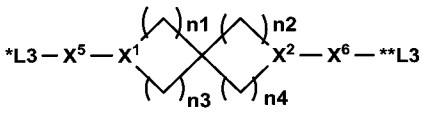
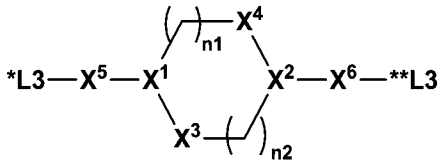
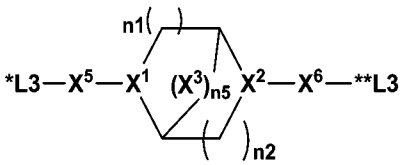
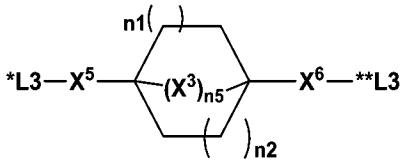
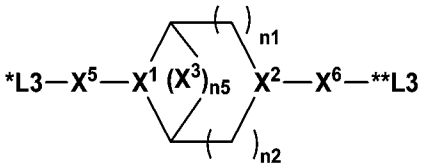
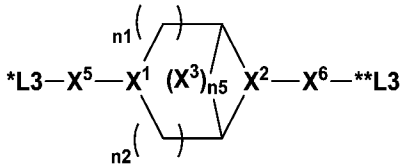
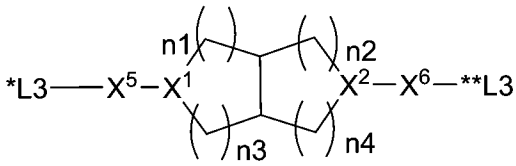

、

、

、


、

、

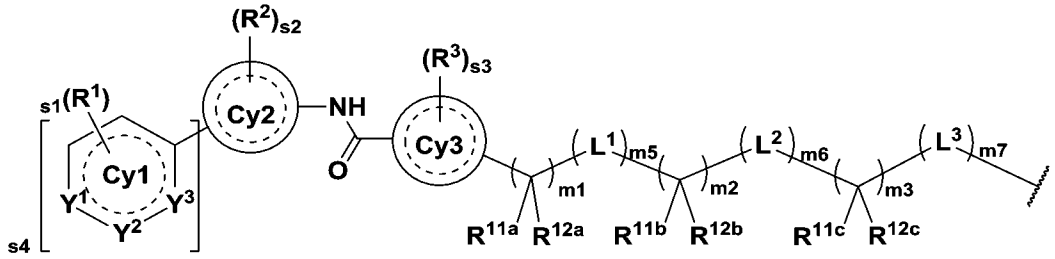

、

、


、

和

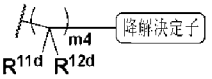

；其中所述

、


、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
和 
中的每一個視需要被至少一個 R^{L3c} 取代；

其中 $*^{L3}$ 係指附接到該



部分的位置，並且 $**^{L3}$ 係指附接到該



部分的位置；

所述 R^{L1c}、R^{L2c} 和 R^{L3c} 中的每一個獨立地是不存在、側氧基（=O）、鹵素、羥基、-CN、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；所述-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基和 5 至 12

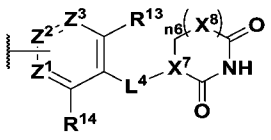
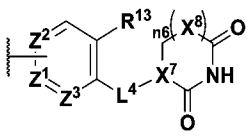
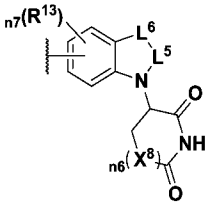
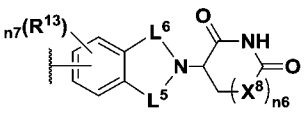
員雜芳基中的每一個視需要被至少一個 R^{Lca} 取代，

R^{Lca} 獨立地是不存在、側氧基（=O）、鹵素、羥基、-CN、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；或

兩個 R^{L1c} 與它們所附接的原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基取代；

兩個 R^{L2c} 與它們所附接的原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基取代；

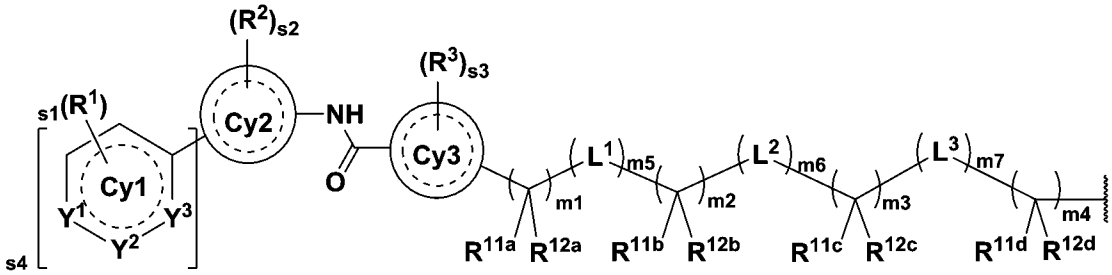
兩個 R^{L3c} 與它們所附接的原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基取代；

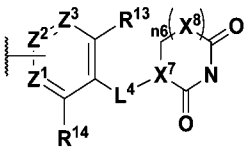
降解決定子 選自  、  、  和  ；

Z^1、Z^2 和 Z^3 各自獨立地是 N 或 CR^z，條件係 Z^1、Z^2 和 Z^3 不同時是 N；

R^z，在每次出現時，獨立地選自不存在、氫、鹵素、-C_{1-8} 烷基、-$NR^{Za}R^{Zb}$、-OR^{Za}、-SR^{Za}、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基或 CN；

-C_{1-8}烷基、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基中的每一個視需要被至少一個R^{Zc}取代；



部分經由Z^1、Z^2或Z^3中的任一個連接至  部分，其中用於連接之Z^1、Z^2或Z^3係CR^z，且R^z不存在；

R^{Za}和R^{Zb}各自獨立地選自不存在、氫、-C_1-C_8烷基、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、C_6-C_{12}芳基、或5至12員雜芳基，所述-C_{1-8}烷基、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、C_6-C_{12}芳基、或5至12員雜芳基中的每一個視需要被至少一個R^{Zd}取代基取代；

R^{Zc}和R^{Zd}各自獨立地是鹵素、羥基、-C_1-C_8烷基、-C_{1-8}烷氧基、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、C_6-C_{12}芳基、或5至12員雜芳基；

R^{13}和R^{14}各自獨立地選自不存在、氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基、5至12員雜芳基、-CN、-SO_2R^{13a}、-$SO_2NR^{13a}R^{13b}$、-COR^{13a}、-CO_2R^{13a}、-$CONR^{13a}R^{13b}$、-$NR^{13a}R^{13b}$、-$NR^{13a}COR^{13b}$、-$NR^{13a}CO_2R^{13b}$、或-$NR^{13a}SO_2R^{13b}$；-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或5至

12 員雜芳基中的每一個視需要被鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_3-C_8環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12}芳基、5 至 12 員雜芳基、側氧基、-CN、-OR^{13c}、-SO_2R^{13c}、-$SO_2NR^{13c}R^{13d}$、-COR^{13c}、-CO_2R^{13c}、-$CONR^{13c}R^{13d}$、-$NR^{13c}R^{13d}$、-$NR^{13c}COR^{13d}$、-$NR^{13c}CO_2R^{13d}$、或-$NR^{13c}SO_2R^{13d}$取代；

在每次出現時，R^{13a}、R^{13b}、R^{13c}和 R^{13d}各自獨立地是不存在、氫、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、C_3-C_8環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12}芳基、或 5 至 12 員雜芳基；

L^4、L^5 和 L^6 各自獨立地選自不存在、單鍵、-O-、-NR^a-、-$(CR^aR^b)_{n8}$-、-$O(CR^aR^b)_{n8}$-、-$NR^a(CR^aR^b)_{n8}$-或-C(O)-；

在每次出現時，X^1、X^2和 X^7各自獨立地選自-CR^a或 N；

在每次出現時，X^3、X^4和 X^8各自獨立地選自-NR^a-、-O-、-S-和-CR^aR^b-；

在每次出現時，X^5和 X^6各自獨立地選自不存在、單鍵、-C(O)-、-NR^a-和-O-；

Q^1、Q^2、Q^3和 Q^4各自獨立地選自 CR^a或 N；

在每次出現時，R^a和 R^b各自獨立地選自氫、羥基、鹵素、CN、-C_1-C_8烷基、-C_1-C_8烷氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_3-C_8環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或 5 至 12 員雜芳基，所述-C_1-C_8烷基、-C_1-C_8烷氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_3-C_8環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個羥基、鹵素、-C_1-C_8烷基、-C_1-C_8烷氧基、-C_2-

C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基取代基取代；或

R^a和R^b與它們所附接的碳原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_1-C_8烷氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基取代；

m1、m2、m3和m4各自獨立地是0、1或2；

m5和m7各自獨立地是0或1；

m6係0、1或2；當m6係2時，兩個L2係相同的或不同的；

n1、n2、n3、n4和n5各自獨立地是0、1、2或3；

n6、n7和n8各自獨立地是0、1、2、3或4。

【圖式簡單說明】

【0066】無

【實施方式】

【0067】以下術語在整個說明書中具有指示的含義：

如本文所用，包括所附各方面在內，詞語如「一個/種(a/an)」和「該」的單數形式包括它們相應的複數指代，除非上下文另外明確說明。

【0068】除非上下文另外明確說明，否則術語「或」意指術

語「和/或」並且可與術語「和/或」互換使用。

【0069】 術語「烷基」係指烴基團，其選自包含從 1 至 18（例如從 1 至 12，進一步例如從 1 至 10，更進一步例如從 1 至 8、或從 1 至 6、或從 1 至 4）個碳原子的直鏈和支鏈飽和烴基團。包含從 1 至 6 個碳原子的烷基基團（即 C_{1-6} 烷基）之實例包括但不限於甲基、乙基、1-丙基或正丙基（「n-Pr」）、2-丙基或異丙基（「i-Pr」）、1-丁基或正丁基(「n-Bu」)、2-甲基-1-丙基或異丁基(「i-Bu」)、1-甲基丙基或二級丁基(「s-Bu」)、1,1-二甲基乙基或三級丁基(「t-Bu」)、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基和 3,3-二甲基-2-丁基基團。

【0070】 術語「環烷基」係指選自包含單環和多環（例如雙環和三環）基團（包括稠合的、橋接的或螺的環烷基）的飽和環烴基團的烴基團。在一個實施方式中，所述「環烷基」係說明書或請求項中所述之「$-C_3-C_8$ 環烷基」、「$-C_3-C_{12}$ 環烷基」、「環丙基」、「環丁基」、「環戊基」、「環己基」、「環庚基」或「環辛基」中的任一個。

【0071】 單獨或與其他術語組合使用的術語「芳基」係指選自以下的基團：

5 員和 6 員碳環芳族環，例如苯基；

雙環系統（例如 7 至 12 員雙環系統），其中至少一個環係碳環和芳族的，例如萘基和二氫茚基；以及，

三環系統（例如 10 至 15 員三環系統），其中至少一個環係碳環和芳族的，例如芴基。

【0072】 在一個實施方式中，所述「芳基」係說明書或請求項中所述之「C_6-C_{12} 芳基」中的任一個。

【0073】 術語「芳族烴環」和「芳基」在本文的整個揭露中可互換使用。在一些實施方式中，單環或雙環芳族烴環具有 5 至 10 個成環碳原子（即 C_{5-10} 芳基）。單環或雙環芳族烴環之實例包括但不限於苯基、萘-1-基、萘-2-基、蒽基、菲基等。在一些實施方式中，芳族烴環係萘環（萘-1-基或萘-2-基）或苯基環。在一些實施方式中，芳族烴環係苯基環。

【0074】 術語「芳基-烷基-」係指如上文所定義的進一步被芳基基團取代的烷基基團。芳基-烷基基團之實例包括芳基-C_{1-8} 烷基，如苯基乙基、或苯基甲基(苄基)。

【0075】 術語「雜芳基」係指選自以下的基團：

5 員、6 員或 7 員芳族單環，其包含至少一個（例如從 1 至 4 個、或在一些實施方式中從 1 至 3 個、在一些實施方式中從 1 至 2 個雜原子）選自氮（N）、硫（S）和氧（O）的雜原子，其餘環原子係碳；

7 至 12 員雙環，其包含選自 N、O 和 S 的至少一個雜原子（例如從 1 至 4 個、或在一些實施方式中從 1 至 3 個、或在其他實施方式中 1 或 2 個雜原子），並且其餘環原子係碳，並且其中至少一個環係芳族的且至少一個雜原子存在於芳族環中；以及

11 至 14 員三環，其包含選自 N、O 和 S 的至少一個雜原子（例如從 1 至 4 個、或在一些實施方式中從 1 至 3 個、或在其他實施方式中 1 或 2 個雜原子），並且其餘環原子係碳，並且其中至少一個環係芳族的且至少一個雜原子存在於芳族環中。

【0076】 在一個實施方式中，所述「雜芳基」係說明書或請求項中所述之「5 至 12 員雜芳基」、「5 員雜芳基」、「6 員雜芳基」、「7 員雜芳基」、「8 員雜芳基」、「9 員雜芳基」、「10 員雜芳基」、「11 員雜芳基」或「12 員雜芳基」中的任一個。

【0077】 當雜芳基基團中的 S 和 O 原子的總數超過 1 時，那些雜原子彼此不相鄰。在一些實施方式中，雜芳基基團中的 S 和 O 原子的總數不超過 2。在一些實施方式中，芳族雜環中的 S 和 O 原子的總數不超過 1。當雜芳基基團含有多於一個雜原子環成員時，該等雜原子可為相同的或不同的。雜芳基基團的一或多個環中的氮原子可被氧化以形成 N-氧化物。如本文所用，術語「C-連接的雜芳基」意指該雜芳基基團藉由雜芳基環的 C 原子的鍵連接到核心分子上。

【0078】 術語「芳族雜環」和「雜芳基」在本文的整個揭露中可互換使用。在一些實施方式中，單環或雙環芳族雜環具有 5、6、7、8、9 或 10 個成環成員，其中 1、2、3、或 4 個雜原子環成員獨立地選自氮（N）、硫（S）、和氧（O），並且其餘環成員係碳。在一些實施方式中，單環或雙環芳族雜環係包含 1 或 2 個獨立地選自氮（N）、硫（S）和氧（O）的雜原子環成員的單環或雙環。

在一些實施方式中，單環或雙環芳族雜環係 5 至 6 員雜芳基環，其係單環並且具有 1 或 2 個獨立地選自氮（N）、硫（S）和氧（O）的雜原子環成員。在一些實施方式中，單環或雙環芳族雜環係 8 至 10 員雜芳基環，其係雙環並且具有獨立地選自氮、硫和氧的 1 或 2 個雜原子環成員。

【0079】「雜環基」、「雜環」或「雜環的」係可互換的，並且係指非芳族雜環基基團（其包含一或多個選自氮、氧或視需要氧化的硫的雜原子作為環成員，並且其餘環成員係碳），包括單環的、稠合的、橋接的、和螺的環，即含有單環雜環基、橋接雜環基、螺雜環基、和稠合雜環基團。本文所用的術語「視需要氧化的硫」係指 S、SO 或 SO_2。

【0080】本文揭露的化合物可以含有不對稱中心，並因此可以作為鏡像異構物存在。「鏡像異構物」係指化合物的兩種立體異構物，它們係彼此不可重疊的鏡像。當本文揭露的化合物具有兩個或更多個不對稱中心時，它們可以另外地作為非鏡像異構物存在。鏡像異構物和非鏡像異構物屬於更廣泛的立體異構物類別。旨在包括所有此類可能的立體異構物，例如基本上純的拆分的鏡像異構物、其外消旋混合物以及非鏡像異構物的混合物。旨在包括本文揭露的化合物和/或其藥學上可接受的鹽的所有立體異構物。除非另外特別地說明，否則提及一種異構物適用於任何可能的異構物。每當未指定異構物的組成時，均包括所有可能的異構物。

【0081】如本文所用，術語「基本上純的」意指目標立體異

構物含有按重量計不超過 35%，例如不超過 30%、進一步例如不超過 25%、甚至進一步例如不超過 20%的任何一或多種其他立體異構物。在一些實施方式中，術語「基本上純的」意指目標立體異構物含有按重量計不超過 10%，例如不超過 5%、例如不超過 1%的任何一或多種其他立體異構物。

【0082】 當本文揭露的化合物含有烯烴雙鍵時，除非另外說明，否則此類雙鍵意在同時包括 E 和 Z 幾何異構物。

【0083】 當本文揭露的化合物含有二取代的環己基或環丁基基團時，在環己基或環丁基環上發現的取代基可以採用順式和反式形成。順式形成意指兩個取代基均位於碳上 2 個取代基位置的上側，而反式意指它們位於相對側。

【0084】 將反應產物彼此分離和/或與起始材料分離可能是有利的。藉由本領域的普通技術，將每個步驟或一系列步驟的所需產物分離和/或純化（以下稱為分離）至所需均勻度。典型地，此類分離涉及多相萃取、從溶劑或溶劑混合物中結晶、蒸餾、昇華或層析法。層析法可以涉及任何數量的方法，包括例如：逆相和正相；粒徑排阻；離子交換；高、中和低壓液相層析方法和裝置；小規模分析；模擬移動床（「SMB」）和製備型薄層或厚層層析法，以及小規模薄層和快速層析法的技術。熟悉該項技術者將應用最有可能實現所需分離的技術。

【0085】 「非鏡像異構物」係指具有兩個或更多個手性中心但彼此不是鏡像的化合物的立體異構物。可以基於其物理化學差

異，藉由熟悉該項技術者熟知的方法（如藉由層析法和/或分級結晶）將非鏡像異構物混合物分離成其單獨的非鏡像異構物。鏡像異構物可以如下分離：藉由與適當的光學活性化合物（例如，手性助劑，如手性醇或莫舍酸氯化物（Mosher's acid chloride））反應將鏡像異構物混合物轉化成非鏡像異構物混合物，分離該等非鏡像異構物，並將單獨的非鏡像異構物轉化（例如，水解）成相應的純的鏡像異構物。還可以藉由使用手性 HPLC 柱分離鏡像異構物。

【0086】 術語「藥學上可接受的鹽」係指在合理的醫學判斷的範圍內適合用於與人類和低等動物的組織接觸，而沒有不適當的毒性、刺激、過敏反應等，並且與合理的益處/風險比相稱的那些鹽。藥學上可接受的鹽可以在本文揭露的化合物的最終分離和純化期間原位製備，或者藉由使游離鹼官能基與合適的有機酸反應而分別製備，或藉由使酸性基團與合適的鹼反應而分別製備。

【0087】 此外，如果以酸加成鹽獲得本文揭露的化合物，則可以藉由鹼化酸式鹽的溶液來獲得游離鹼。相反，如果產物係游離鹼，則可以按照由鹼化合物製備酸加成鹽的常規程序，藉由將游離鹼溶解在適合的有機溶劑和/或水中並用酸處理該溶液，來產生加成鹽（例如藥學上可接受的加成鹽）。熟悉該項技術者將識別可以用於製備無毒的藥學上可接受的加成鹽而無需過度實驗的各種合成方法。

【0088】 如本文所定義的，「其藥學上可接受的鹽」包括至少一種具有式 (I) 之化合物的鹽，和具有式 (I) 之化合物的立體異

構物的鹽，例如鏡像異構物的鹽和/或非鏡像異構物的鹽。

【0089】 本文中的術語「投與(administration，administering)」和「治療(treating，treatment)」，當應用於動物、人、實驗受試者、細胞、組織、器官或生物流體時，意指外源性藥劑、治療劑、診斷劑或組成物與動物、人、受試者、細胞、組織、器官或生物流體接觸。細胞的處理涵蓋試劑與細胞的接觸以及試劑與流體的接觸，其中該流體與細胞接觸。術語「投與」和「治療」還意指藉由試劑、診斷劑、結合化合物或另一種細胞進行的例如對細胞的體外和離體處理。本文中的術語「受試者」包括任何生物，較佳的是動物，更較佳的是哺乳動物（例如，大鼠、小鼠、狗、貓、和兔），最較佳的是人。

【0090】 術語「有效量」或「治療有效量」係指當投與於受試者以治療疾病、或疾病或障礙的至少一種臨床症狀時，足以影響這種疾病、障礙或症狀的治療的活性成分(例如化合物)的量。「治療有效量」可以隨化合物，疾病，障礙，和/或疾病或障礙的症狀，疾病、障礙、和/或疾病或障礙的症狀的嚴重程度，待治療的受試者的年齡，和/或待治療的受試者的體重而變化。在任何給定情況下的適當量對於熟悉該項技術者而言係顯而易見的，或者可以藉由常規實驗確定。在一些實施方式中，「治療有效量」係本文揭露的至少一種化合物和/或至少一種其立體異構物、和/或至少一種其藥學上可接受的鹽如上文所定義的有效治療受試者的疾病或障礙的量。在組合療法的情況下，「治療有效量」係指用於有效治療疾

病、障礙或病症的組合對象的總量。

【0091】 包含本文揭露的化合物的藥物組成物可以通過口服、吸入、直腸、腸胃外或局部投與至有需要的受試者。對於口服投與，藥物組成物可為常規固體配製物，例如片劑、粉劑、顆粒、膠囊等；液體配製物，例如水或油懸浮液；或其他液體配製物，例如糖漿、溶液、懸浮液等；對於腸胃外投與，藥物組成物可為溶液、水溶液、油懸浮液濃縮物、凍乾粉劑等。較佳的是，藥物組成物的配製物選自片劑、包衣片劑、膠囊、栓劑、鼻噴霧劑或注射劑，更較佳的是片劑或膠囊。藥物組成物可為具有精確劑量的單一單位投與。此外，藥物組成物可以進一步包含另外的活性成分。

【0092】 本文揭露的藥物組成物的所有配製物可以藉由藥物領域中的常規方法生產。例如，可以將活性成分與一或多種賦形劑混合，然後製成所需配製物。「藥學上可接受的賦形劑」係指適合所需藥物配製物的常規藥物載劑，例如：稀釋劑、媒介物（如水、各種有機溶劑等）、填充劑（如澱粉、蔗糖等）、黏合劑（如纖維素衍生物、藻酸鹽、明膠和聚乙烯吡咯啶酮（PVP））；潤濕劑，如甘油；崩散劑，如瓊脂、碳酸鈣和碳酸氫鈉；吸收增強劑，如四級銨化合物；界面活性劑，如十六烷醇；吸收載劑，如高嶺土和膨潤土；潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、聚乙二醇等。另外，藥物組成物還包含其他藥學上可接受的賦形劑，例如分散劑、穩定劑、增稠劑、錯合劑、緩衝劑、滲透增強劑、聚合物、芳族化合物、甜味劑和染料。

【0093】 術語「疾病」係指任何疾病、不適、疾患、症狀或適應症，並且可以與術語「障礙」或「病症」互換。

【0094】 在整個本說明書和隨附各方面中，除非上下文另外要求，否則術語「包含（comprise）」以及例如「包含（comprises 和 comprising）」等變型旨在指定其後特徵的存在，但不排除一或多個其他特徵的存在或添加。當在本文中使用時，術語「包含」可以用術語「含有（containing）」、「包括（including）」、或有時用「具有（having）」取代。

【0095】 在整個本說明書和隨附各方面中，術語「C_{n-m}」指示包括端點的範圍，其中 n 和 m 係整數，並且指示碳的數目。實例包括 C_{1-8}、C_{1-6} 等。

【0096】 除非在本文件的其他地方特別地定義，否則本文中使用的所有其他技術和科學術語具有本發明所屬領域的普通技術者通常理解的含義。

縮寫

$(Boc)_2O$	二碳酸二三級丁酯
Ac_2O	乙酸酐
AcOH	乙酸
DCM	二氯甲烷
DIEA	二異丙基乙胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶

DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞碸
EA	乙酸乙酯
EA，EtOAc	乙酸乙酯
EDC	1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽
EDCI	N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽
Eq.	當量
Et_3N，TEA	三乙胺
EtOH	乙醇
Fe	鐵
HATU	1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽
HCl	鹽酸
HOBT	1-羥基苯并三唑
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
$NaBH_4$	硼氫化鈉
NBS	N-溴代琥珀醯亞胺
Pd(dppf)Cl	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)

$_2$	
$Pd(OAc)_2$	乙酸鈀(Ⅱ)
PE	石油醚
製備型HPLC	製備型高效液相層析法
製備型TCL	製備型薄層層析法
rt	室溫
t-BuONO	亞硝酸三級丁酯
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法
TMSCN	三甲基氰矽烷
Tol	甲苯

實例

【0097】 以下實例旨在純示例性的，並且不應當視為以任何方式限制。儘管已經做出努力以確保關於所使用的數字(例如，量、溫度等)的準確性，但是應該考慮一些實驗誤差和偏差。除非另外指示，否則溫度以攝氏度表示。試劑購自商業供應商，如西格瑪奧德里奇公司（Sigma-Aldrich）、阿法埃莎公司（Alfa Aesar）、藥石科技股份有限公司（Pharmablock）、畢得醫藥（Bidepharm）或 TCI

公司，並且除非另有說明，否則無需進一步純化即可使用。除非另有說明，否則下文所述之反應在氮氣或氬氣的正壓力下或在無水溶劑中用乾燥管進行；反應燒瓶配有橡膠隔片，用於經由注射器引入底物和試劑；並將玻璃器皿進行烘箱乾燥和/或加熱乾燥。

【0098】 在 400 MHz 或 500 MHz 操作的 Agilent 儀器上記錄 ^{1}H NMR 光譜。^{1}HNMR

【0099】 使用 $CDCl_3$、CD_2Cl_2、CD_3OD、D_2O、d_6-DMSO、d_6-丙酮或$(CD_3)_2CO$ 作為溶劑以及四甲基矽烷（0.00 ppm）或殘餘溶劑（$CDCl_3$：7.25 ppm；CD_3OD：3.31 ppm；D_2O：4.79 ppm；d_6-DMSO：2.50 ppm；d_6-丙酮：2.05；$(CD_3)_3CO$：2.05）作為參考標準獲得波譜。當報告多重峰數時，使用以下縮寫：s（單峰）、d（二重峰）、t（三重峰）、q（四重峰）、qn（五重峰）、sx（六重峰）、m（多重峰）、br（寬峰）、dd（雙二重峰）、dt（雙三重峰）。如果給出偶合常數，則以赫茲（Hz）報告。

LCMS-1：LC-MS 光譜儀（Agilent 1260 Infinity）；檢測器：MWD（190-400 nm）；質量檢測器：6120 SQ；流動相：A：含有 0.1%甲酸的水，B：含有 0.1%甲酸的乙腈；柱：Poroshell 120 EC-C18，4.6 x 50 mm，2.7 pm；梯度方法：流速：1.8 mL/min；時間（min）A（%）B（%）

時間（min）	A（%）	B（%）
0.00	95	5
1.5	5	95

2.0	5	95
2.1	95	5
3.0	95	5

LCMS，LCMS-3：LC-MS 光譜儀（Agilent 1260 Infinity II）；檢測器：MWD（190-400 nm）；質量檢測器：G6125C SQ；流動相：A：含有 0.1%甲酸的水，B：含有 0.1%甲酸的乙腈；柱：Poroshell 120 EC-C18，4.6 x 50 mm，2.7 pm；梯度方法：流速：1.8 mL/min；時間（min）A（%）B（%）

時間（min）	A（%）	B（%）
0.00	95	5
1.5	5	95
2.0	5	95
2.1	95	5
3.0	95	5

LCMS-2：LC-MS 光譜儀（Agilent 1290 Infinity II）；檢測器：MWD（190-400 nm）；質量檢測器：G6125C SQ；流動相：A：含有 0.1%甲酸的水，B：含有 0.1%甲酸的乙腈；柱：Poroshell 120 EC-C18，4.6 x 50 mm，2.7 pm；梯度方法：流速：1.2 mL/min；時間（min）A（%）B（%）

時間（min）	A（%）	B（%）
0.00	90	10
1.5	5	95

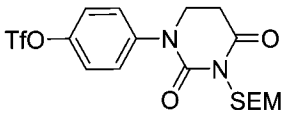
2.0	5	95
2.1	90	10
3.0	90	10

【0100】 製備型 HPLC 在柱（150 x 21.2 mm ID，5 pm，Gemini NXC 18）上以 20 ml/min 的流速、2 ml 的注射體積、在室溫進行並在 214 nm 和 254 nm 下 UV 檢測。

常見中間體 A：

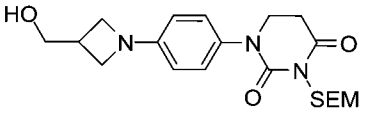
1-(4-(2,4-二側氧基-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)氮雜環丁烷-3-甲醛

步驟 1：4-(2,4-二側氧基-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基 三氟甲磺酸酯



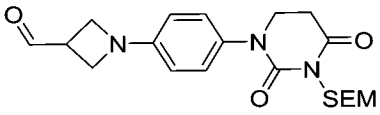
【0101】 向 1-(4-羥基苯基)-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮（通過 WO 2022012622 A1 中描述的類似方式獲得）（500 mg，1.49 mmol）在 DCM 中之溶液中添加吡啶（235 mg，2.98mmol）。然後在 0°C 和 5°C 之間添加 Tf_2O（630 mg，2.24 mmol）。使混合物從 0°C 緩慢升溫至室溫並在室溫下攪拌 3h。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物用矽膠柱層析法（用 PE/EtOAc（100%:0%至 50%:50%）洗脫）純化以得到 4-(2,4-二側氧基-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基 三氟甲磺酸酯（644 mg，92%）。$[M+H]^+ = 469.5$。

步驟 2：1-(4-(3-(羥基甲基)氮雜環丁烷-1-基)苯基)-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



【0102】 將 4-(2,4-二側氧基-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基 三氟甲磺酸酯（100 mg，0.213mol）、氮雜環丁烷-3-基甲醇 鹽酸鹽（39 mg，0.32 mmol）、$Pd_2(dba)_3$（20 mg，0.0213 mmol）、Ruphos（20 mg，0.0426 mmol）和 Cs_2CO_3（138 mg，0.426 mmol）在二噁烷（10 mL）中之混合物在 100°C 下在氮氣下攪拌過夜。用 LCMS 監測反應完成後，使混合物冷卻至室溫，並在真空下濃縮。將殘餘物用矽膠柱層析法（用 PE/EA（100%:0% 至 50%:50%）洗脫）純化以得到 1-(4-(3-(羥基甲基)氮雜環丁烷-1-基)苯基)-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮（67 mg，78%）。$[M+H]^+$ = 406.4。

步驟 3：1-(4-(2,4-二側氧基-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)氮雜環丁烷-3-甲醛



【0103】 向 1-(4-(3-(羥基甲基)氮雜環丁烷-1-基)苯基)-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮（132 mg，0.325mmol）在 DMSO（10 mL）中之溶液中添加 IBX（114 mg，0.406 mmol）。將混合物在室溫攪拌過夜。將所得混合物用 EA（50 mL*3）萃取，用鹽水（100 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，並在減壓

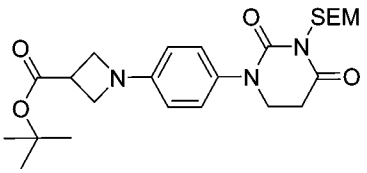
下濃縮以得到 1-(4-(2,4-二側氧基-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)氮雜環丁烷-3-甲醛（140 mg，粗制）。

$[M+H]^+$ =404.5

常見中間體 B：

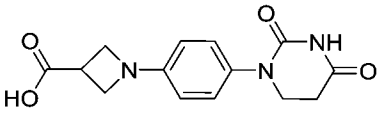
1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸

步驟 1：三級丁基 1-(4-(2,4-二側氧基-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸酯



【0104】 將 4-(2,4-二側氧基-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基 三氟甲磺酸酯（468 mg，1.0 mol）、三級丁基 氮雜環丁烷-3-甲酸酯 鹽酸鹽（188 mg，1.2 mmol）、$Pd_2(dba)_3$（92 mg，0.1 mmol）、Ruphos（93.4 mg，0.2 mmol）和 Cs_2CO_3（652 mg，2.0 mmol）在二噁烷（50 mL）中之混合物在 90°C 下在氮氣下攪拌過夜。用 LCMS 監測反應完成後，使混合物冷卻至室溫，並在真空下濃縮。將殘餘物用矽膠柱層析法（用 PE/EA（100%:0% 至 50%:50%）洗脫）純化以得到產物（460mg，97%）。$[M+H]^+$ = 476.2。

步驟 2：1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸

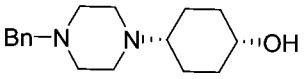


【0105】向三級丁基 1-(4-(2,4-二側氧基-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸酯（460 mg，0.97 mmol）在二氯甲烷（10 mL）中之溶液中添加 TFA（10 mL）。將混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物在真空下濃縮。將殘餘物用 MeOH（20 mL）稀釋並滴加 $NH_3.H_2O$（0.5 mL）。將混合物在室溫攪拌 0.5 h，然後在真空下濃縮以得到所需產物（260 mg，93%）。$[M+H]^+ = 290.1$

常見中間體 C：

三級丁基 4-((反式)-4-(4-胺基-3-胺甲醯基-1H-吡唑-1-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯

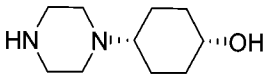
步驟 1：(順式)-4-(4-苄基哌啶-1-基)環己烷-1-醇



【0106】在 0 °C 下，向(順式)-4-胺基環己烷-1-醇 鹽酸鹽（100 g，660 mmol）和苄基 雙(2-氯乙基)胺 鹽酸鹽（212.6 g，791 mmol）在 EtOH（2 L）中之溶液中添加碳酸鈉（224.2 g，2.64 mol）。在 90°C 下攪拌 5 小時後，將混合物過濾並濃縮以產生粗產物，將其用矽膠柱層析法（二氯甲烷 : 甲醇 = 10 : 1）純化以得到化合物（82.6 g，43%）。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.33 - 7.21 (m, 5H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 7H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 4H), 1.40 - 1.33

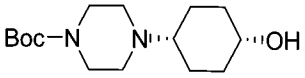
(m, 4H)。$[M+H]^+$ =275.2。

步驟 2：(順式)-4-(哌啉-1-基)環己烷-1-醇（中間體 3）



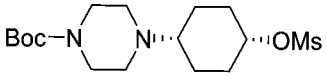
【0107】 在室溫下，向(順式)-4-(4-苄基哌啉-1-基)環己烷-1-醇（82.6 g，301 mmol）在 EtOH（2 L）中之溶液中添加鈀（10%負載於活性炭）（9.61 g）。在 40°C 下在 15 psi 氫氣氛下攪拌過夜後，將混合物過濾並濃縮以產生產物（53.4 g，92%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.97 - 3.95 (m, 1H), 2.91 - 2.88 (m, 4H), 2.56 - 2.54 (m, 4H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 1.85 - 1.50 (m, 8H)。$[M+H]^+$= 185.1

步驟 3：(順式)-三級丁基 4-(4-羥基環己基)哌啉-1-甲酸酯



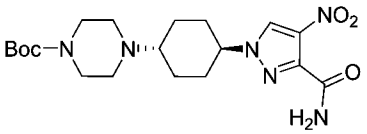
【0108】 在 0°C 下，向(順式)-4-(哌啉-1-基)環己烷-1-醇（53.4 g，290 mmol）在 THF（600 mL）中之溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液（300 mL）和二三級丁基脫碳酸酯（94.9 g，435 mmol）。在 0°C 下攪拌 2 小時後，將混合物用水（500 mL）稀釋並用乙酸乙酯（700 mL x 2）萃取。將合併的有機層用鹽水（600 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以產生油狀物，將其滴入石油醚中直至大量固體沈澱。將固體過濾並將濾餅用石油醚（100 mL）洗滌，過濾並在 40°C 下烘箱乾燥 0.5 小時以產生產物（66 g，76%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.44 - 3.41 (m, 4H), 2.52 - 2.50 (m, 4H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 1.85 - 1.59 (m, 8H), 1.46 (s, 9H)。$[M+H]^+$= 285.2。

步驟 4：(順式)-三級丁基 4-[4-(甲烷磺醯基氧基)環己基]哌啉-1-甲酸酯



【0109】 在 0°C 下，向(順式)-三級丁基 4-(4-羥基環己基)哌啉-1-甲酸酯（66.0 g，232 mmol）和三乙胺（47.0 g，464 mmol）在二氯甲烷（1 L）中之溶液中添加甲磺醯氯（31.9 g，279 mmol）。將混合物在 0°C 下攪拌 2 小時，並添加水（1 L）。將混合物用二氯甲烷（300 mL x3）萃取。將合併的有機層用水（500 mL）、鹽水（500 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到產物（73 g，78%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.97 (br s, 1H), 3.44 - 3.41 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.52 - 249 (m, 4H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 2.16 - 2.13 (m, 2H), 1.70 - 1.64 (m, 6H), 1.46 (s, 9H)。$[M+H]^+$= 363.2。

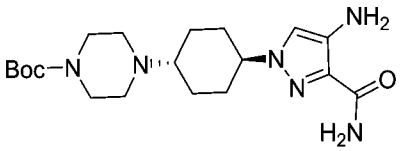
步驟 5：三級丁基 4-((反式)-4-(3-胺甲醯基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)環己基)哌啉-1-甲酸酯



【0110】 在室溫下，向 4-硝基-1H-吡唑-3-甲醯胺（7.0 g，44.8 mmol）和(順式)-三級丁基 4-[4-(甲烷磺醯基氧基)環己基]哌啉-1-甲酸酯（17.9 g，49.3 mmol）在 DMF（300 mL）中之溶液中添加碳酸銫（29.2 g，89.6 mmol）。在 130°C 下攪拌 16 小時後，將混合物用水（600 mL）稀釋並用乙酸乙酯（500 mL x 2）萃取。將合併的有機層用鹽水（500 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓

下濃縮以得到粗制化合物，將其用 C18 柱（乙腈 : 水 = 50%至75%）純化以產生產物（2 g，11%）。$[M+H]^+$= 423.2。

步驟 6：三級丁基 4-((反式)-4-(4-胺基-3-胺甲醯基-1H-吡唑-1-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯

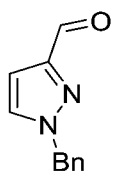


【0111】 在室溫下，向三級丁基 4-((反式)-4-(3-胺甲醯基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯（5.9 g，14 mmol）的 THF 溶液（200 mL）中添加鈀（10%負載於活性炭）（450 mg）。在 25°C 下在 15 psi 氫氣氛下攪拌 5 小時後，將混合物過濾並濃縮以產生標題化合物（5.1 g，88%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.95 (s, 1H), 6.56 (br s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.14 (br s, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.45 - 3.42 (m, 4H), 2.54 - 2.51 (m, 4H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.19 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 2.03 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.46 - 1.40 (m, 11H)。$[M+H]^+$= 393.2。

常見中間體 D：

三級丁基 4-((反式)-4-(4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯

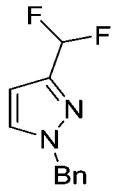
步驟 1：1-苄基-1H-吡唑-3-甲醛



【0112】 向 1H-吡唑-3-甲醛（50.0 g，0.52 mol）和苄基溴（93.5

g，0.546 mol）的 DMF 溶液（500 mL）中添加碳酸銫（423.9 g，1.30 mol）。在 25°C 下攪拌 1 小時後，將混合物添加至水（2.0 L）中，用乙酸乙酯（300 mL x 2）萃取。將合併的有機層用鹽水（2.0 L）洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到粗制化合物，將其用矽膠柱層析法（PE：EtOAc = 20：1）純化以產生產物（65 g，64%）。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.00 (s, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.41 (s, 2H)。$[M+H]^+$= 187.0。

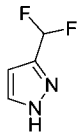
步驟 2：1-苄基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑



【0113】 在 0°C 下，向 1-苄基-1H-吡唑-3-甲醛（65 g，0.335 mol）的二氯甲烷溶液（500 mL）中添加三氟化二乙胺基硫（216.1 g，1.34 mol）。在 20°C 下攪拌 16 小時後，將混合物添加到冰水（1.0 L）中，用二氯甲烷（300 mL x 2）萃取。將合併的有機層用鹽水（1.0 L）洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到粗制化合物，將其用矽膠柱層析法（PE：EtOAc = 40：1）純化以產生產物（48.5 g，70%）。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 - 7.34 (m, 4H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 6.89 - 6.50 (m, 2H), 5.32 (s, 2H)。

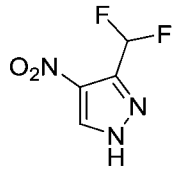
$[M+H]^+$= 209.1

步驟 3：3-(二氟甲基)-1H-吡唑



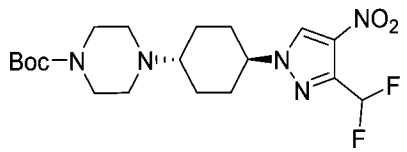
【0114】 向 1-苄基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑（25 g，0.120 mol）的 MeOH 溶液（500 mL）中添加 10% wt. $Pd(OH)_2$（負載於碳）（2.5 g）、10% wt. Pd（負載於碳）（2.5 g）、和 12 M 鹽酸（13 mL）。在 H_2（50 psi）下在 40°C 下攪拌 16 小時後，將混合物過濾並在減壓下濃縮以產生產物（14 g，99%）。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 7.02 (t, J = 54.9 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H)。$[M+H]^+$= 119.0

步驟 4：3-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑



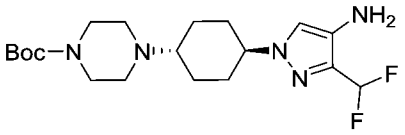
【0115】 在 0°C 下，向 3-(二氟甲基)-1H-吡唑（14 g，0.119 mol）的濃硫酸溶液（150 mL）中添加濃硝酸（28.7 g，0.297 mol）。將混合物在 115°C 下攪拌 4 小時，然後添加到冰水（500 g）中，用乙酸乙酯（250 mL x 2）萃取。將合併的有機層用鹽水（300 mL）洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到粗制化合物，將其用矽膠柱層析法（PE : EtOAc = 3 : 1）純化以產生產物（15 g，78%）。$[M-H]^+$= 161.9。

步驟 5：三級丁基 4-((反式)-4-(3-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-1-基)環己基)哌啡-1-甲酸酯



【0116】 向 3-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑（13.0 g，79.7 mmol）和(順式)-三級丁基 4-[4-(甲烷磺醯基氧基)環己基]哌啉-1-甲酸酯（28.9 g，79.7 mmol）的 N,N-二甲基甲醯胺溶液（600 mL）中添加碳酸銫（51.9 g，0.159 mol）。在 130°C 下攪拌 16 小時後，將混合物過濾並用水（600 mL）稀釋。將混合物用乙酸乙酯（100 mL x2）萃取。將合併的有機層用鹽水（500 mL x 2）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到粗制化合物，將其用矽膠柱層析法（CH_2Cl_2 : EtOAc = 4 : 1）純化以產生產物（6.0 g，17%）。$[M+H]^+$= 430.2。

步驟 6：三級丁基 4-((反式)-4-(4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)環己基)哌啉-1-甲酸酯

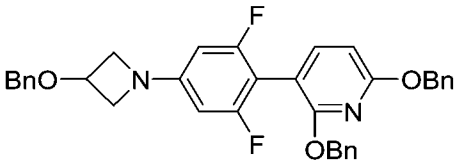


【0117】 在室溫下，向三級丁基 4-((反式)-4-(3-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-1-基)環己基)哌啉-1-甲酸酯（6.0 g，13.7 mmol）的 THF 溶液（120 mL）中添加鈀（10%負載於活性炭）（1.2 g）。在室溫下在 15 psi 氫氣氛下攪拌 16 小時後，將混合物過濾並濃縮以產生粗產物，將其在室溫下從 ACN（10 mL）重結晶以得到產物（4.99 g，88%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.00 (s, 1H), 6.67 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.44 - 3.42 (m, 4H), 3.19 (br s, 2H), 2.52 (br s, 4H), 2.42 - 2.36 (m, 1H), 2.18 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 2.03 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.43 -

1.36 (m, 2H)。$[M+H]^+$= 400.2。

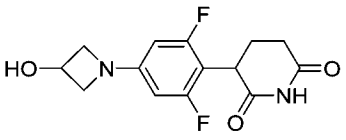
常見中間體 E：(R)-3-(2,6-二氟-4-(3-側氧基氮雜環丁烷-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮

步驟 1：2,6-雙(苄氧基)-3-(4-(3-(苄氧基)氮雜環丁烷-1-基)-2,6-二氟苯基)吡啶



【0118】 向 2,6-雙(苄氧基)-3-(4-溴-2,6-二氟苯基)吡啶(20 g，41.49 mmol)、3-(苄氧基)氮雜環丁烷 鹽酸鹽(9.96 g，49.79 mmol)、$Pd_2(dba)_3$(3.79 g，4.15 mmol)、RuPhos(3.88 g，8.3mmol)和 Cs_2CO_3（40.58 g，124.47 mmol）在二噁烷（400 mL）中之溶液。在氮氣氛下，將混合物在 100°C 攪拌 3 h。在冷卻至室溫後，將反應用水淬滅並用 EtOAc 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，用 PE/EA（10 : 1）洗脫，以得到 2,6-雙(苄氧基)-3-(4-(3-(苄氧基)氮雜環丁烷-1-基)-2,6-二氟苯基)吡啶（17 g，72.6%）。$[M+H]^+$=565.3。

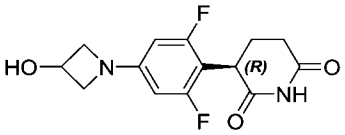
步驟 2：3-(2,6-二氟-4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮



【0119】 向 2,6-雙(苄氧基)-3-(4-(3-(苄氧基)氮雜環丁烷-1-

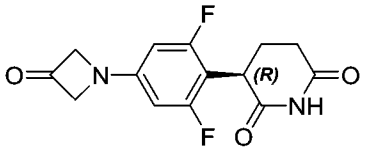
基)-2,6-二氟苯基)吡啶（17 g，30.09 mmol）在 DMF/i-PrOH =（200 mL/600 mL）中之溶液中添加 Pd/C（10%濕，17 g）。將混合物在 rt 下在氫氣氛下攪拌 2 天。將所得混合物過濾，將濾餅用 IPA 洗滌。將濾液在減壓下濃縮並藉由與 DCM/MeOH（10/1）一起研磨純化以得到粗制 3-(2,6-二氟-4-(3-羥基環丁基)苯基)哌啶-2,6-二酮(8 g，89.9%）。$[M+H]^+$ = 297.27。

步驟 3：(R)-3-(2,6-二氟-4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮



【0120】 將粗制 3-(2,6-二氟-4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮（76 g）藉由用以下條件手性分離（CHIRALPAK IF（10cm × 25 cm，10 um），MtBE (0.1% DEA) : (MeOH : DCM = 1 : 1) = 50 : 50，250 mL/min）純化以得到(R)-3-(2,6-二氟-4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮(35.83 g，47.14%，ee=99.54%)。$[M+H]^+$ = 297.27

步驟 4：(R)-3-(2,6-二氟-4-(3-側氧基氮雜環丁烷-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮

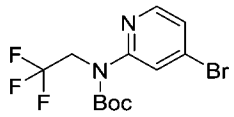


【0121】 在 0°C 下在氮氣下，向(R)-3-(2,6-二氟-4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮（106 g，357.78 mmol）在 DCM

（2 L）中之溶液中添加戴斯-馬丁試劑（455.24 g，1073.34 mmol）。將混合物在 0°C 攪拌 3 小時。然後將反應用 DCM（3 L）稀釋並過濾。將濾餅用 DCM（300 mL）洗滌並收集。將濾液用飽和碳酸氫鈉水溶液（2 L × 2）和鹽水（2 L × 2）洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。將溶液在真空中濃縮。將殘餘物與收集的濾餅合併，並在減壓下乾燥以得到(R)-3-(2,6-二氟-4-(3-側氧基氮雜環丁烷-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮（91 g，86.43%）。$[M+H]^+$ = 295.27。

實例 1：N-(3-(二氟甲基)-1-((1R,4r)-4-((4-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯乙基)哌啉-1-基)甲基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺

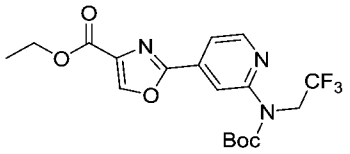
步驟 1：三級丁基 (4-溴吡啶-2-基)(2,2,2-三氟乙基)胺基甲酸酯



【0122】向三級丁基 (4-溴吡啶-2-基)胺基甲酸酯（9 g，33.3 mmol）的 DMF 溶液（100 mL）中添加 2,2,2-三氟乙基 三氟甲磺酸酯（9 g，39.96 mmol）和 Cs_2CO_3（22 g，66.6 mmol）。將混合物在室溫下攪拌過夜。在真空下除去溶劑，並將水（100 mL）添加到殘餘物中。將混合物用 EA（100 mL x 2）萃取。將有機層濃縮並用 combi flash 層析（用 EA：PE = 0：1-1：0 洗脫）純化以得到產物（9.6 g，81%）。$[M+H]^+$ = 355.2。

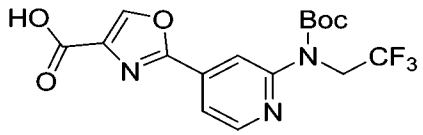
步驟 2：乙基 2-(2-((三級丁氧羰基)(2,2,2-三氟乙基)胺基)吡

啶-4-基)噁唑-4-甲酸酯



【0123】向三級丁基 (4-溴吡啶-2-基)(2,2,2-三氟乙基)胺基甲酸酯（960 mg，2.7 mmol）的 DMF 溶液（20 mL）中添加乙基噁唑-4-甲酸酯(457 mg，3.24 mmol)、$Pd(OAc)_2$(61 mg，0.27 mmol)、$P(o\text{-}tol)_3$（164 mg，0.54 mmol）和 Cs_2CO_3（1.8 g，5.4 mmol）。將混合物在 80°C 在 N_2 下攪拌 16 h。在真空下除去溶劑，然後添加水（30 mL），並用 EA（30 mL x 3）萃取。將有機層濃縮並藉由 combi flash 層析（用 EA：PE=0：1-1：0 洗脫）純化以得到產物（600 mg，54%）。$[M+H]^+$ = 416.4。

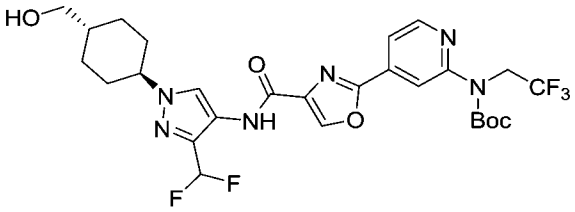
步驟 3：2-(2-((三級丁氧羰基)(2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸



【0124】將乙基 2-(2-((三級丁氧羰基)(2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸酯（600 mg，1.45 mmol）和 $LiOH.H_2O$（122 mg，2.90 mmol）添加到 THF（30 mL）和 H_2O（10 mL）中。將混合物在室溫下攪拌過夜。在真空下除去溶劑，然後添加水(10 mL)並用 HCl 水溶液酸化至 pH = 4。將固體過濾並乾燥以產生產物（410 mg，73%）。$[M+H]^+$ = 388.3。

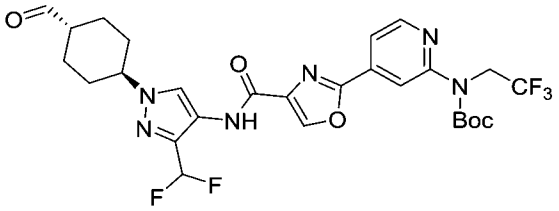
步驟 4：三級丁基 (4-(4-((3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(羥基甲基)

環己基)-1H-吡唑-4-基)胺甲醯基)噁唑-2-基)吡啶-2-基)(2,2,2-三氟乙基)胺基甲酸酯



【0125】 向((1r,4r)-4-(4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)環己基)甲醇（639 mg，2.61 mmol）的 DMF 溶液（20 mL）中添加 2-(2-((三級丁氧羰基)(2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸（1200 mg，3.13 mmol）、HATU（1.2 g，3.13 mmol）和 DIEA（708 mg，5.22 mmol）。將混合物在室溫下在 N_2 下攪拌過夜。在真空下除去溶劑，然後添加水（50 mL），並用 EA（50 mL x 3）萃取。將有機層濃縮並用 combi flash 層析（用 EA : PE = 0 : 1-1 : 0 洗脫）純化以給出產物（700 mg，44%）。$[M+H]^+$ = 615.4。

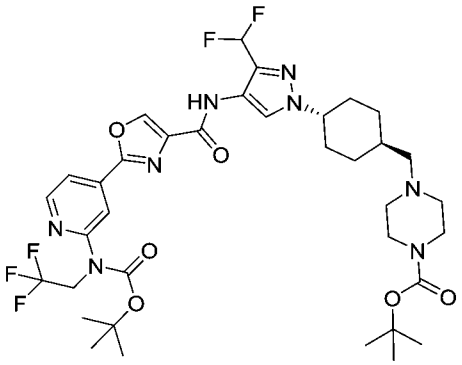
步驟 5：三級丁基 (4-(4-((3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-甲醯基環己基)-1H-吡唑-4-基)胺甲醯基)噁唑-2-基)吡啶-2-基)(2,2,2-三氟乙基)胺基甲酸酯



【0126】 向三級丁基 (4-(4-((3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(羥基甲基)環己基)-1H-吡唑-4-基)胺甲醯基)噁唑-2-基)吡啶-2-基)(2,2,2-三氟乙基)胺基甲酸酯（200 mg，0.4 mmol）的 DMSO 溶液（30 mL）中添加 IBX（224 mg，0.8 mmol）。將混合物在室溫下

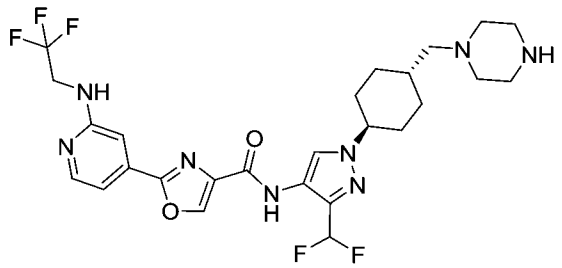
在 N_2 下攪拌過夜。添加水（100 mL）並用 EA（30 mL x 2）萃取。將有機層濃縮並用 combi flash 層析（用 EA : PE = 0 : 1-1 : 0 洗脫）純化以得到產物（140 mg，29%）。$[M+H]^+$ = 613.4。

步驟 6：三級丁基 4-(((1r,4r)-4-(4-(2-(2-((三級丁氧羰基)(2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)環己基)甲基)哌啶-1-甲酸酯



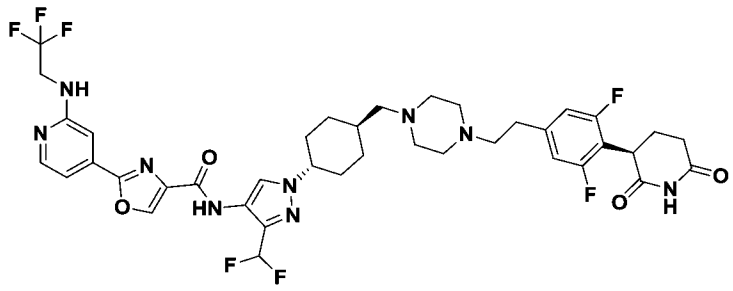
【0127】向三級丁基 (4-(4-((3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-甲醯基環己基)-1H-吡唑-4-基)胺甲醯基)噁唑-2-基)吡啶-2-基)(2,2,2-三氟乙基)胺基甲酸酯（140 mg，0.28 mmol）的 DCM 溶液（20 mL）中添加三級丁基 哌啶-1-甲酸酯（63 mg，0.336 mmol）。將混合物在室溫下在 N_2 下攪拌過夜。向混合物中添加 $NaBH(Ac)_3$（119 mg，0.56 mmol），然後在室溫下在 N_2 下攪拌 3h。將反應用 Na_2CO_3 水溶液（15 mL）淬滅並用 DCM（30 mL x 2）萃取。將有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以得到產物（200 mg，91%）。$[M+H]^+$ = 783.4。

步驟 7 :N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(哌啶-1-基甲基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺



【0128】向三級丁基 4-(((1r,4r)-4-(4-(2-(2-((三級丁氧羰基)(2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)環己基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(200 mg,0.26 mmol)的 DCM 溶液(10 mL)中添加在 1,4-二噁烷中之 HCl(4N,6 mL)。將混合物在室溫下在 N_2 下攪拌過夜。在真空下除去溶劑並將殘餘物用飽和 K_2CO_3 水溶液稀釋,用 DCM(3 X 20 mL)萃取,將有機層經 Na_2SO_4 乾燥,過濾並濃縮以產生產物(148 mg,100%)。$[M+H]^+$ = 583.4。

步驟 8:N-(3-(二氟甲基)-1-((1R,4r)-4-((4-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯乙基)哌啶-1-基)甲基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺

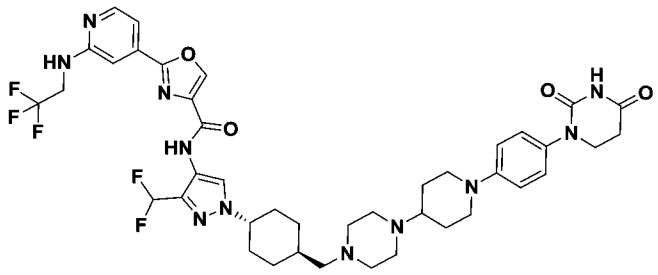


【0129】向 N-(3-胺甲醯基-1-((1r,4r)-4-(哌啶-1-基甲基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺(50 mg,0.086 mmol)和(R)-2-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)乙醛(27 mg,0.1029 mmol)的 DCE 溶液(10 mL)

中添加 $NaBH(OAc)_3$（37 mg，0.173mmol），將混合物在 70°C 下在 N_2 下攪拌 2h。將混合物用 combi flash 層析純化（用 DCM : MeOH = 1-0 至 1：10 洗脫）純化以產生粗產物，將其進一步用製備型 HPLC 純化以得到產物（14 mg，19.5%）。

【0130】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO)δ 10.94 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 -7.59 (m, 1H), 7.27 - 7.05 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.28 - 4.17 (m, 4H), 2.81 - 2.73 (m, 2H), 2.54 - 2.51 (m, 5H), 2.44 - 2.24 (m, 5H), 2.16 - 1.98 (m, 6H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.79 - 1.72 (m, 2H), 1.62 - 1.56 (m, 1H), 1.07 - 1.00 (m, 2H)。$[M+H]^+$= 834.6。

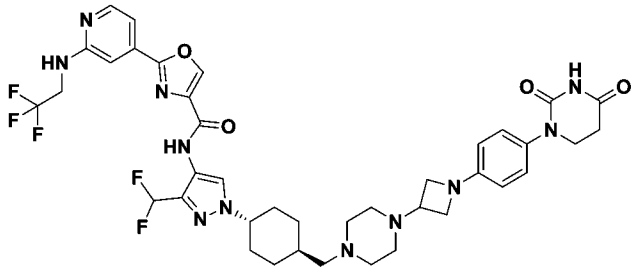
實例 2：N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-((4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌啶-4-基)哌啉-1-基)甲基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺



【0131】 以與實例 1 中所述類似的方式製備標題化合物（6.0 mg，27.3%產率）。^1H NMR (500 MHz, DMSO)δ 10.21 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.57 -7.54 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 3H), 6.86 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.19 - 4.14 (m, 3H), 3.65 - 3.61 (m, 5H), 2.62 - 2.56 (m, 5H), 2.54 - 2.51 (m, 2H), 2.30- 2.22 (m, 5H), 2.04 - 1.96 (m,

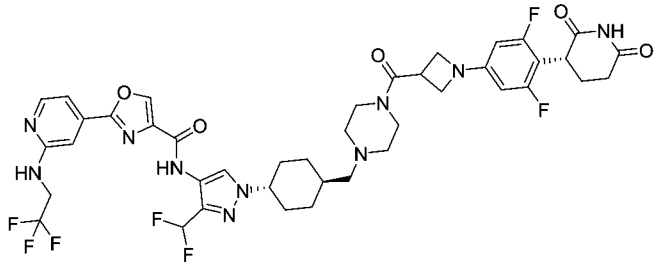
4H), 1.84 - 1.67 (m, 6H), 1.51 - 1.41 (m, 3H), 1.01- 0.95 (m, 2H)。$[M+H]^+$= 854.6。

實例 3：N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-((4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)氮雜環丁烷-3-基)哌啉-1-基)甲基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺



【0132】 以與實例 1 中所述類似的方式製備標題化合物（5.0 mg，32.1%產率）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 10.25 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.24 - 8.18 (m, 2H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 7.27 - 7.05 (m, 5H), 6.43 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.26 - 4.21 (m, 3H), 3.90 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.25 - 3.22 (m, 2H), 2.67 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.43 - 2.25 (m, 7H), 2.12 (d, *J* = 10.0Hz, 2H), 2.04 (d, *J* = 10.0Hz, 2H), 1.90 (d, *J* = 10.0Hz, 2H), 1.77 - 1.74 (m, 2H), 1.65- 1.55 (m, 1H), 1.05 - 1.03 (m, 2H)。$[M+H]^+$= 826.6。

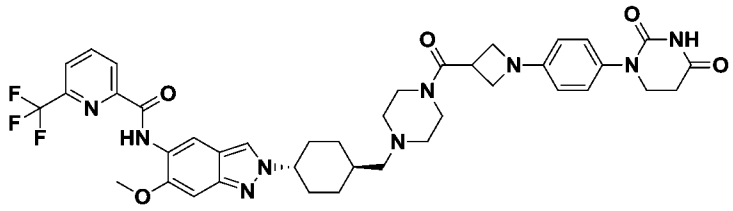
實例 4：N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-((4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)甲基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺



【0133】 以與實例 6 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0134】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 2H), 6.16 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 4.28 - 4.21 (m, 3H), 4.04 - 4.01 (m, 3H), 3.91 - 3.83 (m, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.54 - 2.52 (m, 3H), 2.35 - 2.32 (m, 4H), 2.15 - 2.04 (m, 5H), 1.95 - 1.90 (m, 3H), 1.80 - 1.73 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.10 - 1.13 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 889.7。

實例 5：N-(2-((1r,4r)-4-((4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)甲基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



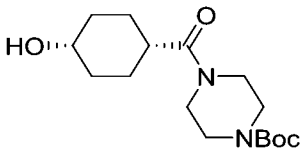
【0135】 以與實例 6 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0136】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.51 - 8.38 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 3H), 6.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.52 - 4.31 (m, 1H), 4.06 - 3.94 (m, 5H), 3.89 - 3.79 (m, 3H), 3.67 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.55 - 3.42 (m, 2H), 3.38- 3.33 (m, 2H), 2.67 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.40

- 2.29 (m, 4H), 2.23 - 2.09 (m, 4H), 2.00 - 1.84 (m, 4H), 1.72 - 1.54 (m, 2H), 1.16 - 1.09 (m, 1H)。$[M+H]^+$ =788.6。

實例 6：N-(2-((1R,4r)-4-((4-((1r,4R)-4-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)環己烷-1-羰基)哌啡-1-基)甲基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺

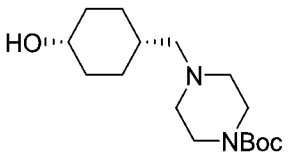
步驟 1：三級丁基 4-((1s,4s)-4-羥基環己烷-1-羰基)哌啡-1-甲酸酯



【0137】 在 0°C 下，分批向(1s,4s)-4-羥基環己烷-1-甲酸(20.0 g，138.73 mmol）在 THF（200 mL）中之攪拌溶液中添加 HATU（68.6 g，180.35mmol)。將所得溶液在 0°C 下在氮氣氛下攪拌 30 min。在 0°C 下在氮氣氛下，向上述溶液中添加 TEA（28.1 g，277.45mmol，38.62 mL）和三級丁基 哌啡-1-甲酸酯（28.4 g，152.60mmol)。將所得溶液在 20°C 下攪拌 12 小時。在 20°C 下，將反應混合物藉由添加 H_2O（20 mL）來淬滅，並然後用 DCM（10 mL X 3）萃取。將合併的有機層用鹽水(10 mL * 3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將粗產物與 EA 一起在 20°C 下研磨 30 min，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物化合物三級丁基 4-((1s,4s)-4-羥基環己烷-1-羰基)哌啡-1-甲酸酯(33.0 g，75%)。$[M+H]^+$= 313.3 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.02 (br d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.58 (br s, 3H), 3.51 - 3.36 (m, 6H), 2.58 - 2.45 (m,

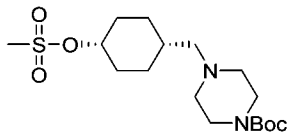
1H), 2.05 - 1.82 (m, 5H), 1.77 (s, 1H), 1.66 - 1.57 (m, 3H), 1.50 - 1.44 (m, 9H)。

步驟 2：三級丁基 4-(((1s,4s)-4-羥基環己基)甲基)哌啉-1-甲酸酯



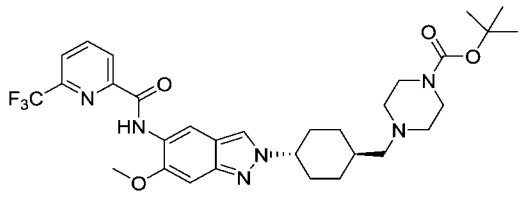
【0138】 在 0°C 下，向三級丁基 4-((1s,4s)-4-羥基環己烷-1-羰基)哌啉-1-甲酸酯（11.0 g，35.2 mmol）在 THF（120 mL）中之溶液中滴加 BH_3.THF（1 M，140.8 mL）。將溶液在 80°C 下攪拌 16 小時。將所得混合物冷卻至 0°C，隨後在 0°C 下緩慢添加 MeOH（2mL）。將混合物在 50°C 下攪拌 3 小時並減壓濃縮。在 20°C 下，將反應混合物用 H_2O（20 mL）淬滅，並然後用 DCM（10 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（10 mL * 3）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到殘餘物化合物 三級丁基 4-(((1s,4s)-4-羥基環己基)甲基)哌啉-1-甲酸酯（10.0 g，32%）。[M+H]+= 299.3 ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 3H), 3.20 - 3.05 (m, 3H), 2.84 - 2.74 (m, 5H), 2.62 (s, 3H), 2.50 - 2.41 (m, 2H), 2.38 - 2.32 (m, 3H), 2.28 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.23 - 2.17 (m, 2H), 2.05 (s, 2H), 1.71 (td, J = 4.1, 8.5 Hz, 7H), 1.49 - 1.43 (m, 9H), 1.43 - 1.33 (m, 5H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H)

步驟 3：三級丁基 4-(((1s,4s)-4-((甲基磺醯基)氧基)環己基)甲基)哌啉-1-甲酸酯



【0139】 在 0°C 下，向三級丁基 4-(((1s,4s)-4-羥基環己基)甲基)哌啉-1-甲酸酯（500 mg，1.68 mmol）在 DCM（5 mL）中之溶液中添加 TEA（339 mg，3.35 mmol，466 uL）和 MsCl（288 mg，2.51 mmol，195 uL）。將混合物在 20°C 下攪拌 2 小時。在 20°C 下，將反應混合物用 Na_2CO_3 水溶液（20 mL）淬滅，並然後用 DCM（10 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（10 mL * 3）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到殘餘物。將殘餘物用柱層析法（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 40/1 至 0/1）純化以產生三級丁基 4-(((1s,4s)-4-((甲基磺醯基)氧基)環己基)甲基)哌啉-1-甲酸酯（280.0 mg，44%產率）。$[M+H]^+$= 377.3 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 4.97 (br s, 1H), 3.47 - 3.33 (m, 4H), 3.07 - 2.96 (m, 3H), 2.39 - 2.26 (m, 4H), 2.18 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 3H), 1.73 - 1.63 (m, 3H), 1.63 - 1.56 (m, 2H), 1.49 - 1.41 (m, 9H), 1.40 - 1.29 (m, 2H)。

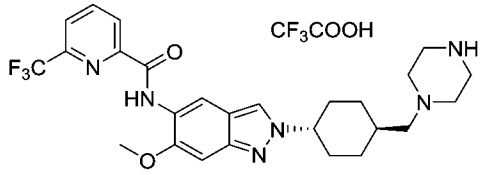
步驟 4：三級丁基 4-(((1r,4r)-4-(6-甲氧基-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)甲基)哌啉-1-甲酸酯



【0140】 向 N-(6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲

醯胺（2.0 g，5.95 mmol）（通過實例 41 中描述的相同方式獲得）和三級丁基 4-(((1s,4s)-4-((甲基磺醯基)氧基)環己基)甲基)哌啶-1-甲酸酯（6.7 g，17.84 mmol）在 DMF（180 mL）中之溶液中添加 Cs_2CO_3（7.8 g，23.79 mmol）。將混合物在 80°C 攪拌 12 小時。將反應混合物過濾並在減壓下濃縮，以產生殘餘物。將殘餘物用製備型 HPLC（水（NH_4HCO_3）-ACN]；B%：55%-85%，20 min）純化。獲得三級丁基 4-(((1r,4r)-4-(6-甲氧基-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)甲基)哌啶-1-甲酸酯（300.0 mg，7.85%產率）。[M+H]+= 617.3 ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 10.71 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.18 - 8.05 (m, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.43 - 4.24 (m, 1H), 4.08 - 3.96 (m, 3H), 3.56 - 3.33 (m, 4H), 2.43 - 2.29 (m, 6H), 2.22 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.06 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.94 (br dd, J = 2.6, 12.5 Hz, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.22 - 1.09 (m, 2H)

步驟 5：N-(6-甲氧基-2-((1r,4r)-4-(哌啶-1-基甲基)環己基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺, TFA 鹽

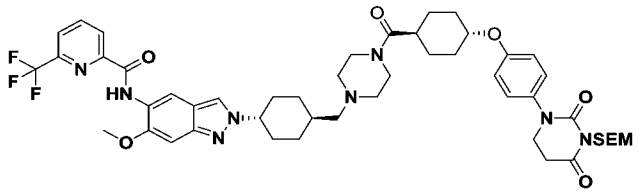


【0141】 將三級丁基 4-(((1r,4r)-4-(6-甲氧基-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)甲基)哌啶-1-甲酸酯（280.0 mg，454 umol）、TFA（8.6 g，75.6 mmol，5.60 mL）在 DCM（5 mL）中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃 3 次，並然後將混合物在 N_2 氣

氛下、在 20°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物在減壓下濃縮以得到殘餘物化合物 N-(6-甲氧基-2-((1r,4r)-4-(哌啡-1-基甲基)環己基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺（TFA 鹽，284 mg，94%）。

$[M+H]^+$= 517.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.55 - 10.47 (m, 1H), 9.52 - 9.33 (m, 1H), 8.72 - 8.66 (m, 1H), 8.47 - 8.36 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.20 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.43 (br s, 6H), 3.04 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.16 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.03 - 1.84 (m, 6H), 1.31 - 1.16 (m, 3H)。

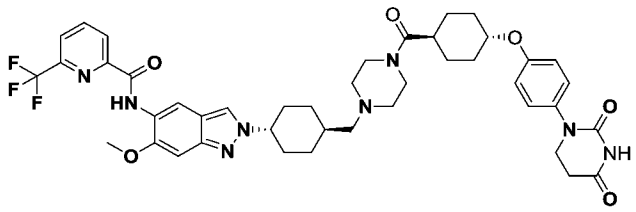
步驟 6：N-(2-((1R,4r)-4-((4-((1r,4R)-4-(4-(2,4-二側氧基-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)四氫嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)環己烷-1-羰基)哌啡-1-基)甲基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0142】 向(反式)-4-(4-(2,4-二側氧基-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)四氫嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)環己烷-1-甲酸（通過類似於常見中間體 B 的方法獲得）（31 mg，0.067mmol）在 DMF（3 mL）中之溶液中添加 HATU（28 mg，0.073 mmol）。將混合物在 rt 下攪拌 10 min。然後將在 DMF（3 mL）中的 N-(6-甲氧基-2-((1r,4r)-4-(哌啡-1-基甲基)環己基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺 TFA 鹽（42 mg，0.066 mmol）和 Et_3N（46 mg，0.45mmol）添加到反應中。將反應在 rt 下攪拌 4 h。減壓除去溶劑。將殘餘物用水

（15 mL）稀釋，用二氯甲烷（3 x 20 mL）萃取，並用鹽水（30 mL）洗滌。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 100：0 至 19：1）純化，以給出產物（55 mg，86%產率）。$[M+H]^+$= 961.7。

步驟 7：N-(2-((1R,4r)-4-((4-((1r,4R)-4-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)環己烷-1-羰基)哌啉-1-基)甲基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺

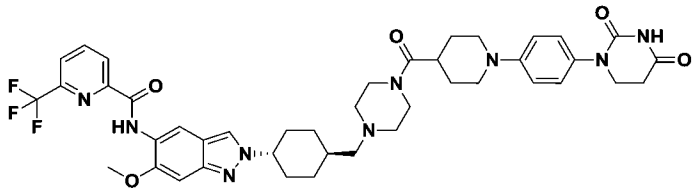


【0143】 將 N-(2-((1R,4r)-4-((4-((1r,4R)-4-(4-(2,4-二側氧基-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)四氫嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)環己烷-1-羰基)哌啉-1-基)甲基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺（50 mg，0.052 mmol）在 TFA（5 mL）中之溶液在 rt 下攪拌 6 h。減壓除去溶劑。將殘餘物溶解於 MeOH。用 $NH_3.H_2O$（1N）將混合物的 pH 值調節至 11。將混合物在 rt 攪拌 2h。將混合物在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 100：0 - 9：1 梯度洗脫）進行純化，以給出產物（13 mg，30%產率）。$[M+H]^+$= 831.7

【0144】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (dt, *J* = 7.7, 5.2 Hz,2H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 3H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.53 -

4.25(m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.71 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.56 - 3.41 (m, 4H), 2.73 - 2.61 (m, 3H), 2.40 - 2.23 (m,5H), 2.19 - 2.06 (m, 5H), 2.00 - 1.86 (m, 4H), 1.77 - 1.71 (m, 2H), 1.68 - 1.39 (m, 6H), 1.16 - 1.08(m, 2H)。

實例 7：N-(2-((1r,4r)-4-((4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌啶-4-羰基)哌啉-1-基)甲基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



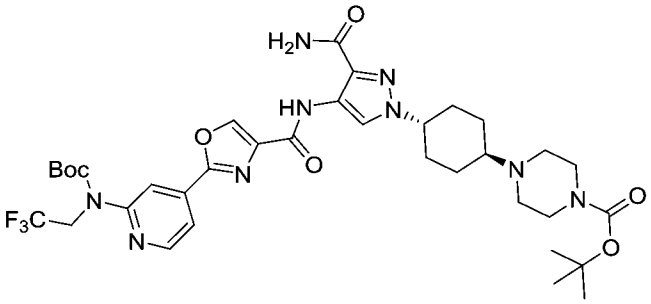
【0145】 以與實例 6 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0146】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H),8.41 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz,2H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.71-3.67 (m, 4H), 3.57 - 3.45 (m, 4H), 2.82 - 2.72 (m, 3H),2.70-2.62 (m, 3H), 2.40-2.34 (m, 5H), 2.20 - 2.10 (m, 4H), 1.97-1.87 (m, 4H), 1.72 - 1.63 (m, 5H)。$[M+H]^+$ = 816.7。

實例 12：N-(3-胺甲醯基-1-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺

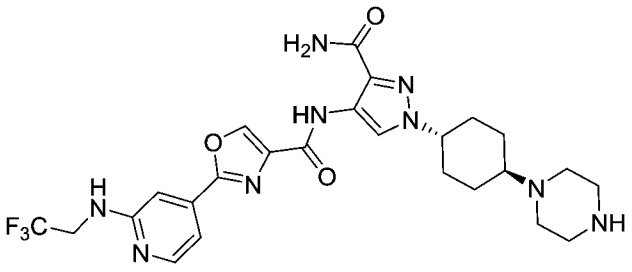
步驟 1：三級丁基 4-((1r,4r)-4-(4-(2-(2-((三級丁氧羰基)(2,2,2-

三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺基)-3-胺甲醯基-1H-吡唑-1-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯



【0147】向三級丁基 4-((反式)-4-(4-胺基-3-胺甲醯基-1H-吡唑-1-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯（1.0 g，2.54 mmol）的 DMF 溶液（5 mL）中添加 2-(2-((三級丁氧羰基)(2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸（1.2 g，3.048 mmol）、DIEA（518 mg，5.08 mmol）和 HATU（1.45 g，5.08 mmol）。將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用 combi flash 層析（用 DCM : MeOH = 1-0 至 1 : 10 洗脫）純化以得到產物（1.8 g，93%）。$[M+H]^+$ = 761.8。

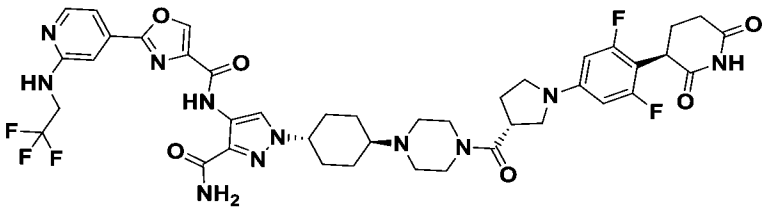
步驟 2：N-(3-胺甲醯基-1-((1r,4r)-4-(哌啶-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺



【0148】向三級丁基 4-((1r,4r)-4-(4-(2-(2-((三級丁氧羰基)(2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺基)-3-胺甲醯基-1H-吡唑-1-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯（1.8 g，2.36 mmol）的 DCM 溶液（10 mL）中添加 TFA（10 mL）。將混合物在室溫下攪拌過夜。

將溶劑在真空下去除。將殘餘物用 Na_2CO_3 水溶液鹼化至 pH > 7，用 DCM（50 mL x 3）萃取。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以得到粗產物（1.2 g，91%）。

步驟 3 :N-(3-胺甲醯基-1-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺

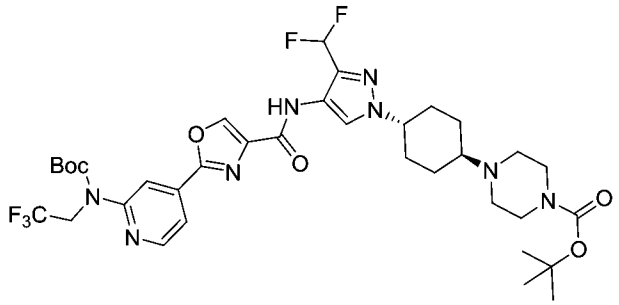


【0149】 向 N-(3-胺甲醯基-1-((1r,4r)-4-(哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺（100 mg，0.18 mmol）的 DMF 溶液（6 mL）中添加(R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-甲酸(73mg，0.216 mmol)（通過 WO 2022012623A1 中描述的相同方式獲得）、DIEA（1.0 mL）和 HATU（103 mg，0.27 mmol)。將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用 combi flash 層析（用 DCM : MeOH = 1-0 至 1 : 10 洗脫）純化以得到粗產物，將其進一步用製備型 HPLC 純化以產生產物（57 mg，36%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.94(s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 2H), 7.50 (s, 1H),7.25 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.25 - 4.22 (m, 3H), 4.04 -

4.00 (m, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 6H), 3.28 - 3.24 (m, 4H), 2.81 - 2.76 (m, 1H), 2.64 - 2.41 (m, 5H), 2.14 - 2.07 (m, 5H), 1.95 - 1.84 (m, 5H), 1.47 - 1.43 (m, 2H)。$[M+H]^+ = 882.3$。

實例 13：N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啶-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺

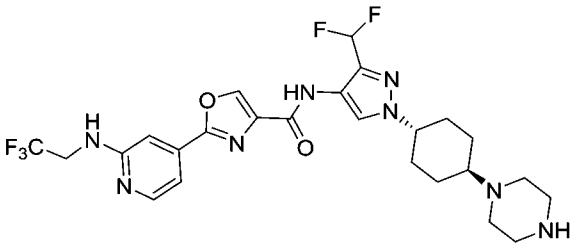
步驟 1：三級丁基 4-((1r,4r)-4-(4-(2-(2-((三級丁氧羰基)(2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯



【0150】 向三級丁基 4-((反式)-4-(4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯（1.0 g，2.54 mmol）的 DMF 溶液（10 mL）中添加 2-(2-((三級丁氧羰基)(2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸（1.2 g，3.05 mmol）、DIEA（518 mg，5.08 mmol）和 HATU（1.45 g，3.81 mmol）。將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用 combi flash 層析（用 DCM : MeOH = 1-0 至 1 : 10 洗脫）純化以得到產物（1.8 g，92%）。$[M+H]^+ = 769.4$。

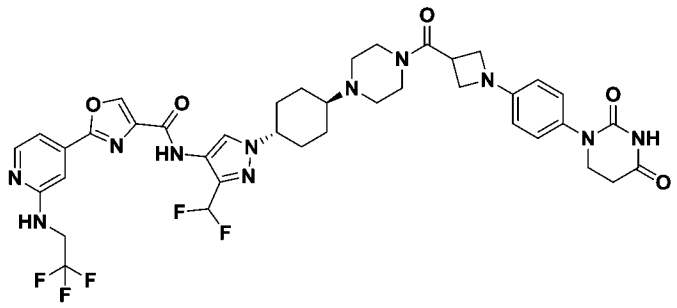
步驟 2：N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(哌啶-1-基)環己基)-1H-

吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺



【0151】向三級丁基 4-((1r,4r)-4-(4-(2-(2-((三級丁氧羰基)(2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)環己基)哌啉-1-甲酸酯（1.8 g，2.34 mmol）的 DCM 溶液（10 mL）中添加 TFA（5 mL）。將混合物在室溫下攪拌過夜。將溶劑在真空下去除。將殘餘物用 Na_2CO_3 水溶液鹼化至 pH 10，用 DCM（50 mL x 3）萃取。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以得到粗產物（1.2 g，90%）。

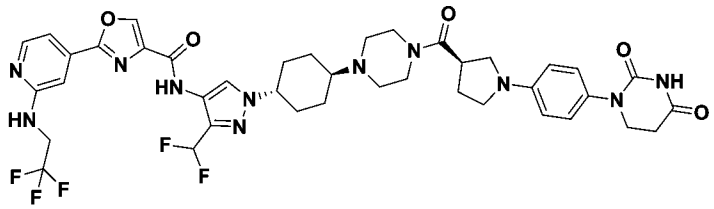
步驟 3：N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺



【0152】向 N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺（50 mg，0.088 mmol）的 DCM 溶液（5 mL）中添加 1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸（31mg，

0.1056 mmol）、DIEA（0.5 mL）和 HATU（50 mg，0.132mmol）。將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用 combi flash 層析（用 DCM：MeOH = 1-0 至 1：10 洗脫）純化以得到粗產物，將其進一步用製備型 HPLC 純化以產生產物（14 mg，19%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.23(s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.45 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 3H), 4.03 - 4.00 (m, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 3H), 3.67(t, *J* = 10.0 Hz, 2H),3.47 (s, 2H), 3.31 - 3.29 (m, 2H), 2.69 - 2.66 (m, 2H), 2.54 - 2.45(m, 5H), 2.10 - 2.08 (m, 2H), 1.92 - 1.90 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.47 - 1.42 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 840.6。

實例 14：N-(3-(二氟甲基)-1-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啡-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺

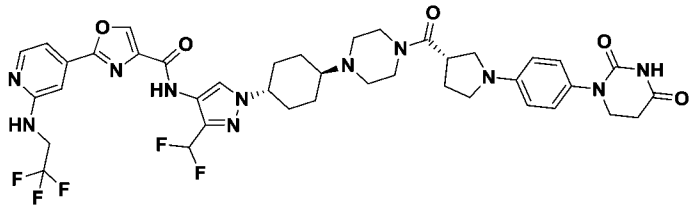


【0153】 以與實例 13 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0154】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.21(s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.28 - 4.20 (m, 3H), 3.68 - 3.65 (m, 2H), 3.55 - 3.44

(m, 7H), 3.29 - 3.26 (m, 3H), 2.69 - 2.67 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 4H), 1.93 - 1.91 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.47 - 1.43 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 854.7。

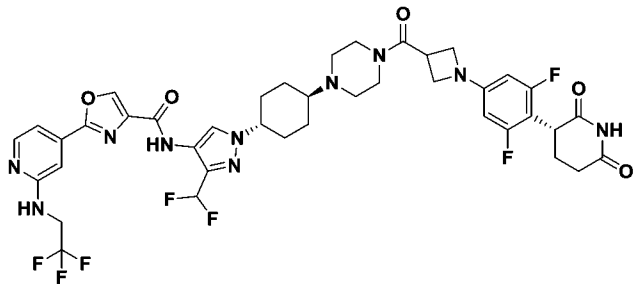
實例 15：N-(3-(二氟甲基)-1-((1S,4r)-4-(4-((S)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啡-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺



【0155】 以與實例 13 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0156】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.21(s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.26 - 4.22 (m, 3H), 3.68 - 3.65 (m, 2H), 3.48 - 3.44 (m, 6H), 3.35 - 3.26 (m, 4H), 2.69 - 2.66 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 4H), 1.93 - 1.91 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.47 - 1.43 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 854.7。

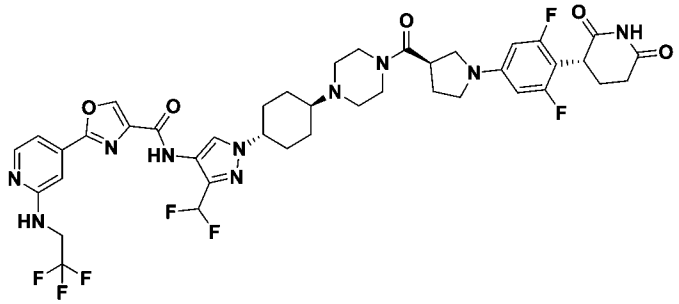
實例 16：N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啡-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺



【0157】 以與實例 13 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0158】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.84(s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 3H), 6.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.26 - 4.22 (m, 3H), 4.04 - 4.00 (m, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 6H), 3.35 - 3.22(m, 4H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 5H), 1.93 - 1.91 (m, 3H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.47 - 1.40 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 875.8。

實例 17 :N-(3-(二氟甲基)-1-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啡-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺

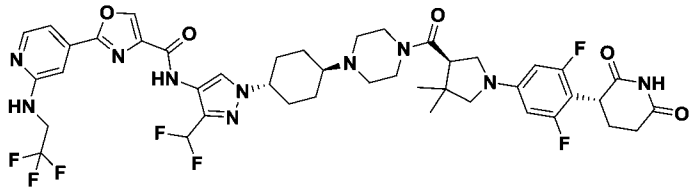


【0159】 以與實例 13 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0160】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.87(s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 - 7.60

(m, 1H), 7.24 - 7.06 (m, 3H), 6.18 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.26 - 4.03 (m, 4H), 3.58 - 3.43 (m, 11H), 2.84 - 2.71(m, 2H), 2.09 - 1.82 (m, 13H), 1.45- 1.41 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 889.7。

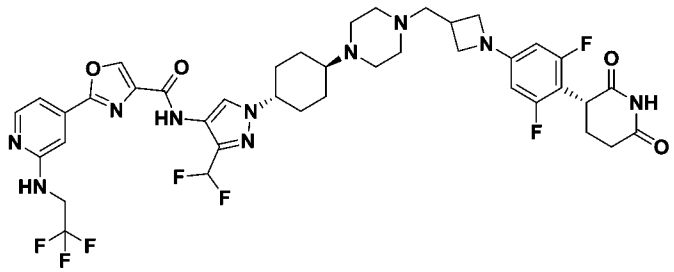
實例 18：N-(3-(二氟甲基)-1-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)-4,4-二甲基吡咯啶-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺



【0161】 以與實例 13 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0162】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.84(s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.24 - 7.06 (m, 3H), 6.15 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.26 - 4.22 (m, 3H), 4.04 - 4.00 (m, 1H), 3.58 - 3.43 (m, 9H), 3.09 - 3.06(m, 2H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.55 - 2.40 (m, 4H), 2.10 - 2.07 (m, 3H), 1.95 - 1.91 (m, 3H), 1.82 - 1.77 (m, 2H), 1.45- 1.41 (m, 2H), 1.47(s, 3H), 1.40 (s, 2H)。$[M+H]^+$ = 917.8。

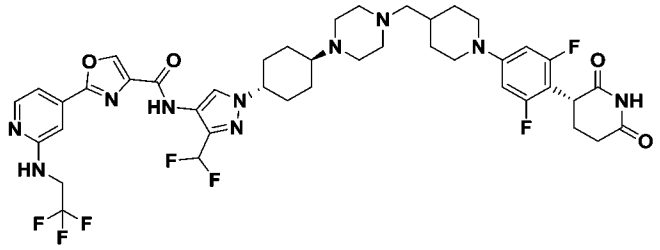
實例 19：N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(4-((1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺



【0163】 以與實例 13 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0164】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.85(s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 1H), 7.26 - 7.05 (m, 3H), 6.10 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.26 - 4.18 (m, 3H), 4.03 - 4.00 (m, 1H), 3.94 - 3.91 (m, 3H), 3.48 - 3.45 (m, 2H), 2.92 - 2.89 (m, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.55 - 2.39 (m, 12H), 2.09 - 2.06 (m, 3H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.45- 1.37 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 861.5。

實例 20：N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(4-((1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啡-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺

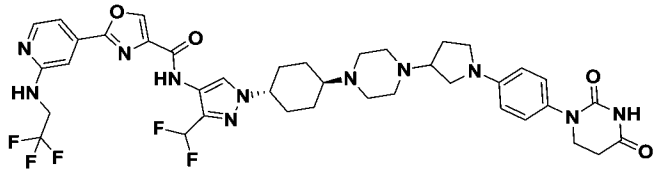


【0165】 以與實例 13 中所述類似的方式製備標題化合物。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.85(s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 7.27 - 7.05 (m, 3H), 6.61 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.28 - 4.21 (m, 3H), 4.06 -

4.02 (m, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 2H), 2.64- 2.36 (m, 9H), 2.10 - 2.05 (m, 5H), 1.96 - 1.91 (m, 3H), 1.83 - 1.73 (m, 5H), 1.50- 1.37 (m, 2H), 1.16 - 1.09 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 889.6

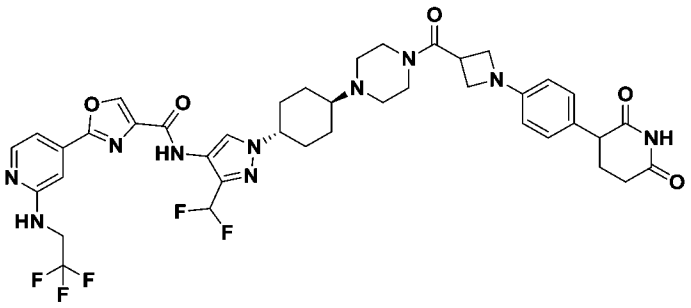
實例 21：N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-基)哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺



【0166】以與實例 13 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0167】^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 7.27 - 7.05 (m, 5H), 6.52 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 3H), 3.67 - 3.65 (m, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 4H), 3.23 - 3.21 (m, 1H), 3.05- 3.02 (m, 1H), 2.90 - 2.87 (m, 1H), 2.67 - 2.64 (m, 2H), 2.54 (s, 4H), 2.36 - 2.33 (m, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 3H), 1.94 - 1.92 (m, 2H), 1.83- 1.75 (m, 3H), 1.44 - 1.37 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 826.6。

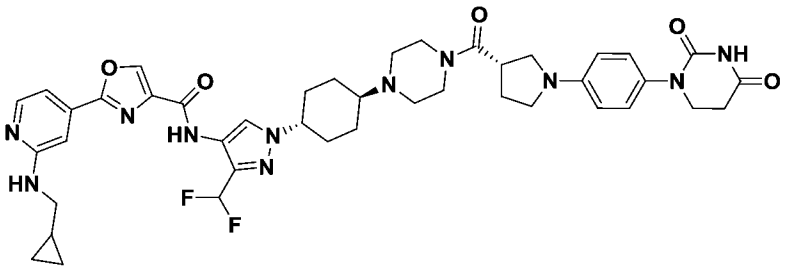
實例 175：N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺



【0168】 以與實例 13 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0169】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.75(s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.42 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 3H), 4.01 - 3.99 (m, 2H), 3.84 - 3.79 (m, 3H), 3.72 - 3.69(m, 1H), 3.59 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.47 (s,2H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.54 - 2.44 (m, 8H), 2.12 - 2.07 (m, 3H), 2.01 - 1.98 (m, 1H), 1.91 - 1.89 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.46 - 1.39 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 839.6。

實例 22: 2-(2-((環丙基甲基)胺基)吡啶-4-基)-N-(3-(二氟甲基)-1-((1S,4r)-4-(4-((S)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)噁唑-4-甲醯胺

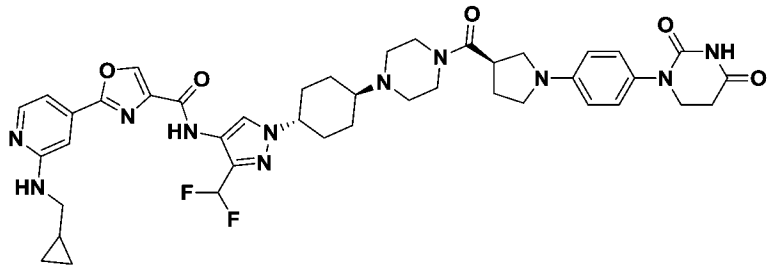


【0170】 以與實例 13 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0171】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.01

(m, 6H), 6.53 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.22 - 4.19 (m, 1H), 3.68 - 3.65 (m, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 6H), 3.35 - 3.24 (m, 4H), 3.18 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H),2.57- 2.55 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 4H), 1.93 - 1.91 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.47 - 1.43 (m, 2H), 1.08- 1.05 (m, 1H), 0.47 - 0.43 (m, 2H), 0.24 - 0.21 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 826.9。

實例 23: 2-(2-((環丙基甲基)胺基)吡啶-4-基)-N-(3-(二氟甲基)-1-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啡-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)噁唑-4-甲醯胺

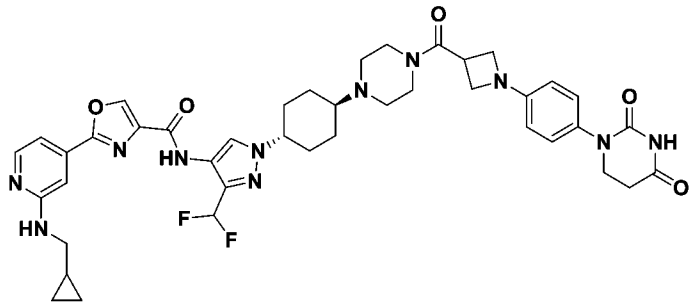


【0172】 以與實例 13 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0173】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.01 (m, 6H), 6.53 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.24 - 4.19 (m, 1H), 3.68 - 3.65 (m, 2H), 3.56 - 3.44 (m, 6H), 3.35 - 3.24 (m, 4H), 3.18 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H),2.57- 2.55 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 4H), 1.93 - 1.91 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.47 - 1.40 (m, 2H), 1.08- 1.05 (m, 1H), 0.47 - 0.43 (m, 2H), 0.24 - 0.21 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 826.9。

實例 24: 2-(2-((環丙基甲基)胺基)吡啶-4-基)-N-(3-(二氟甲基)-

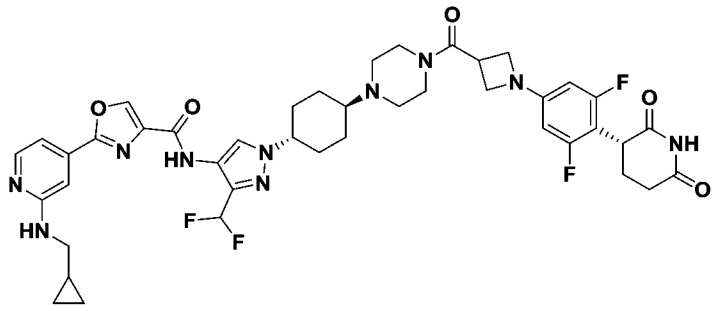
1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啶-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)喔唑-4-甲醯胺



【0174】 以與實例 13 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0175】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.23 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.01 (m, 6H), 6.45 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.24 - 4.19 (m, 1H), 4.03 -4.00 (m, 2H), 3.87 - 3.81 (m, 3H), 3.67 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.18 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.57 - 2.42 (m, 7H), 2.10 - 2.08 (m, 2H), 1.92 - 1.90 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.45 - 1.42 (m, 2H), 1.08- 1.05 (m, 1H), 0.47 - 0.44 (m, 2H), 0.23 - 0.21 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 812.6。

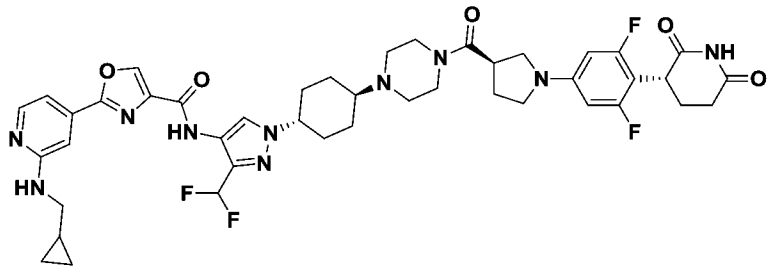
實例 25: 2-(2-((環丙基甲基)胺基)吡啶-4-基)-N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啶-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)喔唑-4-甲醯胺



【0176】 以與實例 13 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0177】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 9.92 - 9.81 (m, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.07 (m, 3H), 6.17 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.54 - 4.52 (m, 1H), 4.33 - 4.30 (m, 1H), 4.06 - 3.83 (m, 7H), 3.49 - 3.40 (m, 4H), 3.24 - 3.02 (m, 5H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.21 - 2.04 (m, 5H), 1.96 - 1.85 (m, 3H), 1.71 - 1.64 (m, 2H), 1.12- 1.08 (m, 1H), 0.52 - 0.51 (m, 2H), 0.28 - 0.27 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 848.0。

實例 26：2-(2-((環丙基甲基)胺基)吡啶-4-基)-N-(3-(二氟甲基)-1-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)噁唑-4-甲醯胺

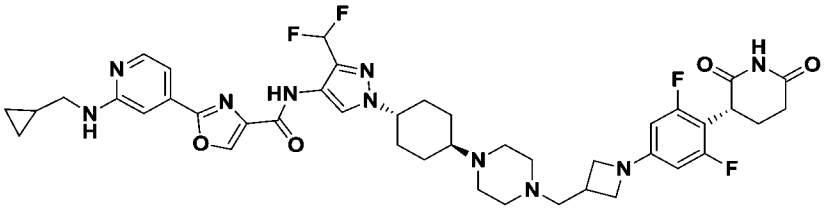


【0178】 以與實例 13 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0179】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.01 (m, 4H), 6.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.24 - 4.19 (m, 1H), 4.04 - 4.00 (m, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 6H), 3.35 - 3.22 (m, 5H), 3.19 - 3.17 (m, 2H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 2H), 2.18 - 2.05 (m, 5H), 1.95 - 1.91 (m, 3H), 1.83- 1.76 (m, 2H), 1.47 - 1.40 (m, 2H), 1.09 - 1.04 (m, 1H), 0.47 - 0.43 (m, 2H), 0.24 - 0.21 (m, 2H)。$[M+H]^+$

= 861.7。

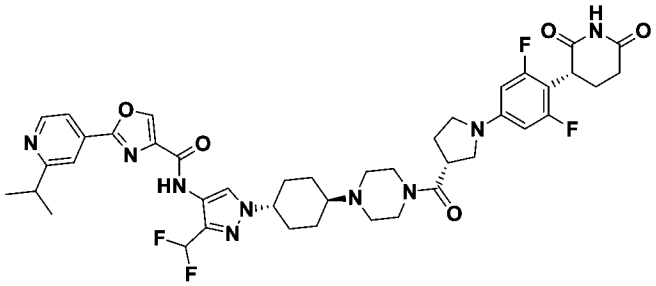
實例 27：2-(2-((環丙基甲基)胺基)吡啶-4-基)-N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(4-((1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)噁唑-4-甲醯胺



【0180】 以與實例 13 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0181】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.01 (m, 4H), 6.10 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.24 - 4.19 (m, 1H), 4.04 - 4.00 (m, 1H), 3.94 - 3.91 (m, 2H), 3.48 - 3.46 (m, 2H), 3.19 - 3.17 (m, 2H), 2.92 - 2.91 (m, 1H), 2.77 - 2.74 (m, 1H), 2.63 - 2.36 (m, 12H), 2.18 - 2.05 (m, 3H), 1.95 - 1.93 (m, 3H), 1.82- 1.75 (m, 2H), 1.45 - 1.40 (m, 2H), 1.08 - 1.05 (m, 1H), 0.46 - 0.43 (m, 2H), 0.23 - 0.21 (m, 2H)。 $[M+H]^+$ = 833.7。

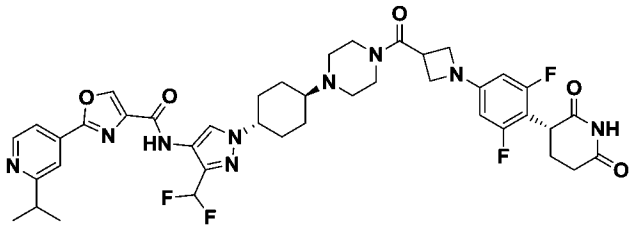
實例 85 :N-(3-(二氟甲基)-1-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-異丙基吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺



【0182】 以與實例 13 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0183】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.99 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 54.6 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 4.26-4.20 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.67 - 3.39 (m, 8H), 3.30 - 2.99 (m, 4H), 2.84 - 2.61 (m, 2H), 2.58 - 2.49 (m, 3H), 2.24-2.01 (m, 5H), 1.97-1.86 (brs, 3H), 1.82-1.73 (m, *2*H), 1.48-1.31 (m,2H), 1.28 (d *J* = 15.1 Hz, 6H)。$[M+H]^+$ = 834.6

實例 86: N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-異丙基吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺

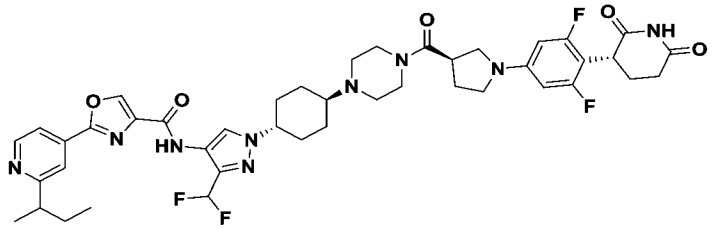


【0184】 以與實例 13 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0185】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.91 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.38-3.24 (m, 3H), 3.23-3.10

(m, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 3H), 2.19-2.04 (m, 3H), 1.96-1.81 (m, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)。$[M+H]^+$ = 820.7

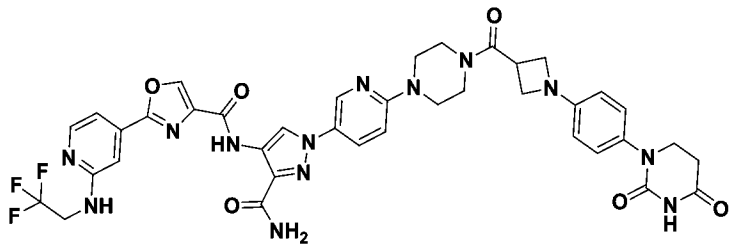
實例 170：2-(2-(二級丁基)吡啶-4-基)-N-(3-(二氟甲基)-1-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啡-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)噁唑-4-甲醯胺



【0186】以與實例 13 中所述類似的方式製備標題化合物。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.86 - 7.73 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 4.22 (brs, 1H), 4.02 (dd, *J* = 12.5, 4.8 Hz, 1H), 3.66 - 3.35 (m, 6H), 3.28-3.15 (m, 5H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.22 - 2.00 (m, 6H), 1.93 (brs, 3H), 1.85 - 1.70 (m, 3H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.52-1.39 (m, 2H), 1.32 - 1.20 (m, 4H), 0.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。$[M+H]^+$ =848.6

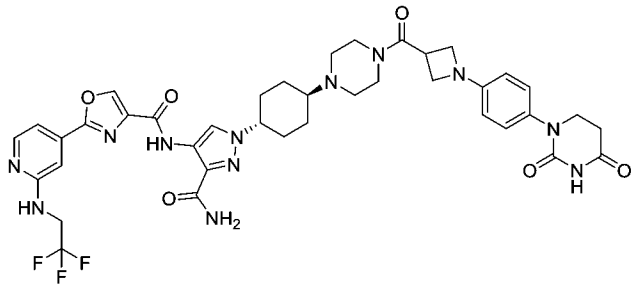
實例 28：N-(3-胺甲醯基-1-(6-(4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺



【0187】 以與實例 166 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0188】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.95 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.64(s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.20 - 4.16 (m, 2H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.87 - 3.85 (m, 3H), 3.62 - 3.59 (m, 2H), 3.56 - 3.53 (m, 6H), 3.44 - 3.40 (m, 2H), 2.62 - 2.59 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 828.6。

實例 8：N-(3-胺甲醯基-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啶-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺

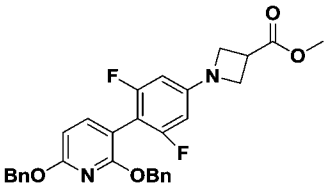


【0189】 在室溫下，向 N-(3-胺甲醯基-1-((1r,4r)-4-(哌啶-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺（56 mg，0.1 mmol）、1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸（30 mg，0.1 mmol）和 DIEA（65 mg，0.5 mmol）在 DMF（5 mL）中之溶液中添加 HATU（38 mg，

0.1 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌 18 小時。將反應在真空下蒸發以得到粗制殘餘物，將其用製備型 TLC（DCM：MeOH = 7：1）純化以得到產物（41 mg，49%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.94 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 3H), 4.04 - 3.98 (m, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 3H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 3.35 - 3.32 (m, 2H), 2.71 - 2.64 (m, 2H), 2.55 - 2.51 (m, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 4H), 1.51 - 1.37 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 833.70。

實例 11：N-(3-胺甲醯基-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺

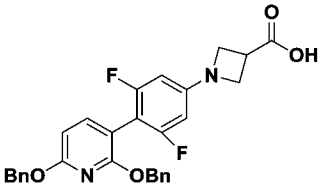
步驟 1：甲基 1-(4-(2,6-雙(苄氧基)吡啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸酯



【0190】 將 2,6-雙(苄氧基)-3-(4-溴-2,6-二氟苯基)吡啶（3.00 g，6.22 mmol）、氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯鹽酸鹽（1.41 g，9.33 mmol）、Cs_2CO_3（6.06 g，18.66 mmol）和 RuPhos Pd G3（520.7 mg，0.622 mmol）在甲苯（50 mL）中之混合物在 100°C 在氮氣氛下攪拌過

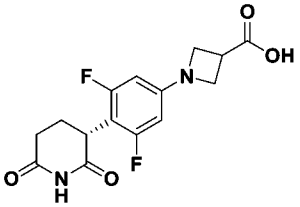
夜。將所得混合物用 EtOAc 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，用 PE/EtOAc（2：1）洗脫，以提供產物（1.7 g，53%）。$[M+1]^+ = 517.1$。

步驟 2：1-(4-(2,6-雙(苄氧基)吡啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸



【0191】 在室溫，向甲基 1-(4-(2,6-雙(苄氧基)吡啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸酯（1.7 g，3.29 mmol）在 THF（20 mL）中的攪拌混合物中逐滴添加 $LiOH·H_2O$（168 mg，4 mmol，在 10 mL 水中）。然後將混合物攪拌 2 小時。將所得混合物在真空中濃縮。將水層用 1 N HCl 調節 pH < 5 然後用 EtOAc（3 x 50 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，以提供產物（1.4 g，85%）$[M+1]^+ = 503.2$。

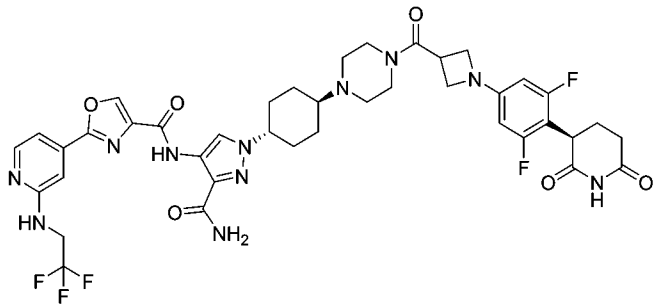
步驟 3：(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸



【0192】 向 1-(4-(2,6-雙(苄氧基)吡啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸（1.40 g，2.79 mmol）在 iPrOH（20 mL）和 DCM

（20 mL）中之溶液中添加 Pd/C（1.0 g，10% wt），在室溫在氫氣氛下攪拌 48 小時。將所得混合物過濾，將濾餅用 MeOH（20 mL）洗滌。將濾液在減壓下濃縮，以提供粗產物。將殘餘物藉由 SFC（IH（3*25 cm，5 um），13% EtOH/87% CO_2，100 巴，20 ml/min）純化，並且標題化合物對應於峰 A @ 1.853 min/254 nm（190 mg，21%）。[M+1] $^+$=325.3。

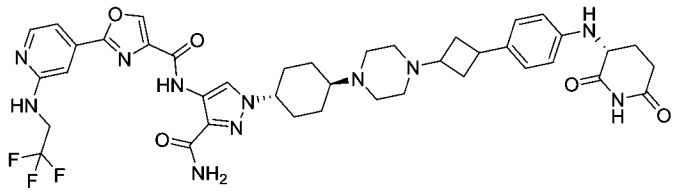
步驟 4：N-(3-胺甲醯基-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺



【0193】 在室溫下，向 N-(3-胺甲醯基-1-((1r,4r)-4-(哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺（56 mg，0.1 mmol）、(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸（32 mg，0.1 mmol）和 DIEA（65 mg，0.5 mmol）在 DMF（5 mL）中之溶液中添加 HATU（38 mg，0.1 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌 18 小時。將反應在真空下蒸發以得到粗制殘餘物，將其用製備型 TLC（DCM : MeOH = 8 : 1）純化以給出產物（36 mg，42%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)

δ 10.94 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 4.29 - 4.18 (m, 3H), 4.07 - 3.98 (m, 3H), 3.93 - 3.89 (m, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 1H), 3.50 - 3.44 (m, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 2H), 2.49 - 2.36 (m, 4H), 2.16 - 2.04 (m, 3H), 1.98 - 1.78 (m, 5H), 1.43 (dd, *J* = 23.0, 11.5 Hz, 2H)。$[M+H]^+$ = 868.80。

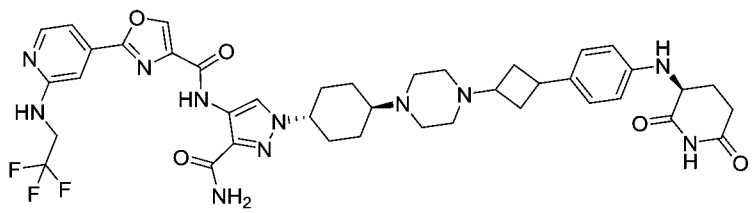
實例 9：N-(3-胺甲醯基-1-((1r,4r)-4-(4-(3-(4-(((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)苯基)環丁基)哌啡-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺



【0194】 將 N-(3-胺甲醯基-1-((1r,4r)-4-(哌啡-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺（56 mg，0.1 mmol）和(R)-3-((4-(3-側氧基環丁基)苯基)胺基)哌啶-2,6-二酮（通過 WO 2021219070 A1 中描述的類似方式獲得）（30 mg，0.11 mmol）在 DCM/MeOH（5 mL/1 mL）中之溶液在室溫下攪拌 2 小時。向所得混合物中添加 $NaBH(OAc)_3$（106 mg，0.5 mmol）並在室溫攪拌 18 小時。將反應在真空下蒸發以得到粗制殘餘物，將其用製備型 HPLC 純化以給出產物 P1（42 mg，51.4%產率，反式: 順式 = 86: 12）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.94 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.5 Hz,

1H), 8.19 (s, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 4H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 4H), 2.42 - 2.25 (m, 6H), 2.15 - 2.07 (m, 3H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 3H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.42 (dd, *J* = 23.0, 11.5 Hz, 2H)。$[M+H]^+$ = 818.70。和 P2（8 mg，9.8%產率，反式 ： 順式 = 30 : 57）。^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.94 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.62 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 4H), 3.01 - 2.69 (m, 2H), 2.67 - 2.52 (m, 6H), 2.43 - 2.30 (m, 4H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 3H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 3H), 1.78 - 1.63 (m, 1H), 1.49 - 1.33 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 818.70。

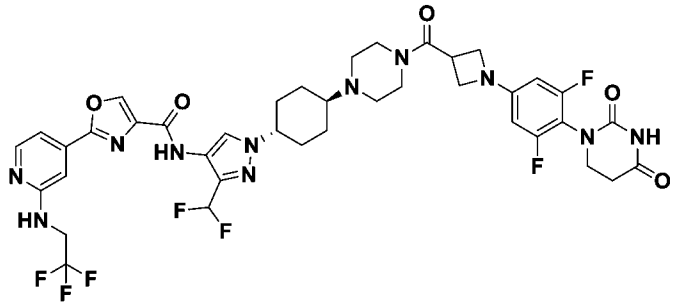
實例 10：N-(3-胺甲醯基-1-((1r,4r)-4-(4-(3-(4-(((S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)苯基)環丁基)哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺



【0195】 將 N-(3-胺甲醯基-1-((1r,4r)-4-(哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯

胺（56 mg，0.1 mmol）和(S)-3-((4-(3-側氧基環丁基)苯基)胺基)哌啶-2,6-二酮（通過 WO 2021219070 A1 中描述的類似方式獲得）（30 mg，0.11 mmol）在 DCM/MeOH（5 mL/1 mL）中之溶液在室溫下攪拌 2 小時。向所得混合物中添加 $NaBH(OAc)_3$（106 mg，0.5 mmol）並在室溫攪拌 18 小時。將反應在真空下蒸發以得到粗制殘餘物，將其用製備型 HPLC 純化以得到產物（16 mg，20%產率，反式 : 順式 = 72 : 18）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.95 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 2H), 6.69 - 6.59 (m, 2H), 4.36 - 4.18 (m, 4H), 3.66 - 3.22 (m, 5H), 3.06 - 3.01 (m, 1H), 2.83 - 2.67 (m, 2H), 2.65 - 2.51 (m, 5H), 2.49 - 2.43 (m, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 4H), 1.96 - 1.83 (m, 3H), 1.69 - 1.51 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 818.60。

實例 76：N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺

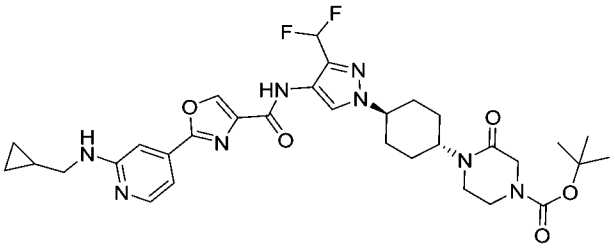


【0196】 以與實例 13 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0197】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.50(s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.24 - 7.05 (m, 3H), 6.25 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 3H), 4.07 - 4.04 (m, 2H), 3.96 - 3.93 (m, 2H), 3.85 - 3.82(m, 1H), 3.59 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.68 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 5H), 2.10 - 2.08 (m, 2H), 1.92 - 1.89 (m, 2H), 1.81 - 1.76 (m, 2H), 1.47 - 1.42 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 876.7。

實例 100：2-(2-((環丙基甲基)胺基)吡啶-4-基)-N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-2-側氧基哌啡-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)噁唑-4-甲醯胺

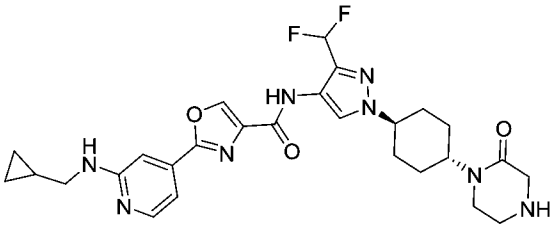
步驟 1：三級丁基 4-((1r,4r)-4-(4-(2-(2-((環丙基甲基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)環己基)-3-側氧基哌啡-1-甲酸酯



【0198】 向三級丁基 4-((1r,4r)-4-(4-(2-(2-((環丙基甲基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)環己基)哌啡-1-甲酸酯（其以實例 13 的方式方法合成）（200 mg，0.312 mmol）在 THF（10 mL）和 H_2O（4 mL）中之溶液中添加 I_2（594 mg，2.34 mmol）和 $NaHCO_3$（262 mg，3.12 mmol）。將混合物在

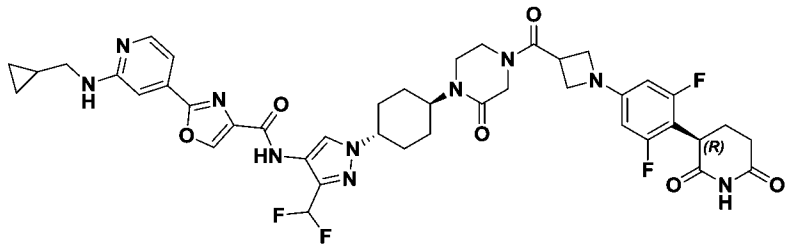
室溫下在 N_2 下攪拌過夜。將反應用 $Na_2S_2O_3$ 水溶液（20 mL）淬滅並用 EA（30 mL x 3）萃取。將有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以得到產物（150 mg，73%）。$[M+H]^+ = 655.3$。

步驟 2：2-(2-((環丙基甲基)胺基)吡啶-4-基)-N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(2-側氧基哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)噁唑-4-甲醯胺



【0199】向三級丁基 4-((1r,4r)-4-(4-(2-(2-((環丙基甲基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)環己基)-3-側氧基哌啉-1-甲酸酯（20 mg，0.23 mmol）的 DCM 溶液（10 mL）中添加 TFA（5 mL）。將混合物在室溫下攪拌過夜。將溶劑在真空下去除。將殘餘物用 Na_2CO_3 水溶液鹼化至 pH > 7，用 DCM（50 mL x 3）萃取。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以得到粗產物（100 mg，78%）。$[M+H]^+ = 555.3$

步驟 3：2-(2-((環丙基甲基)胺基)吡啶-4-基)-N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-2-側氧基哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)噁唑-4-甲醯胺

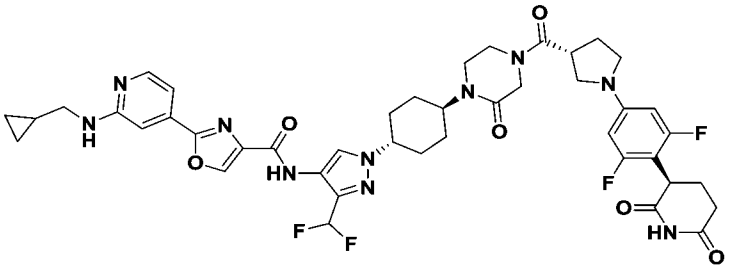


【0200】 向 2-(2-((環丙基甲基)胺基)吡啶-4-基)-N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(2-側氧基哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)噁唑-4-甲醯胺（50 mg，0.09 mmol）的 DMF 溶液（5 mL）中添加(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸（35 mg，0.108 mmol）、DIEA（0.5 mL）和 HATU（51 mg，0.135 mmol）。將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用 combi flash 層析（用 DCM : MeOH = 1-0 至 1 : 10 洗脫）純化以產生粗產物，將其進一步用製備型 HPLC 純化以得到產物（13 mg，17%）。

【0201】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.01 (m, 4H), 6.17 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.54 - 4.52 (m, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 2H), 4.04 - 4.02 (m, 5H), 3.94 - 3.90 (m, 3H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 3.18 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.54 - 2.51 (m, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 3H), 1.94 - 1.89 (m, 3H), 1.79 - 1.72 (m, 4H), 1.12-1.08 (m, 1H), 0.46 - 0.45 (m, 2H), 0.23 - 0.22 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 861.6。

實例 101：2-(2-((環丙基甲基)胺基)吡啶-4-基)-N-(3-(二氟甲基)-1-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)-2-側氧基哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)

噁唑-4-甲醯胺

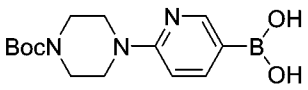


【0202】 以與實例 100 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0203】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.01 (m, 4H), 6.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.37 - 4.26 (m, 3H), 4.04 - 4.00 (m, 2H), 3.81 - 3.80 (m, 1H), 3.68 - 3.67 (m, 1H), 3.56 - 3.53 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 3H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 3.18 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.19 - 2.05 (m, 5H), 1.94 - 1.88 (m, 3H), 1.78 - 1.73 (m, 4H), 1.47 - 1.40 (m, 2H), 1.09 - 1.04 (m, 1H), 0.46 - 0.45 (m, 2H), 0.23 - 0.22 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 875.8。

實例 166：N-(3-胺甲醯基-1-(6-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺

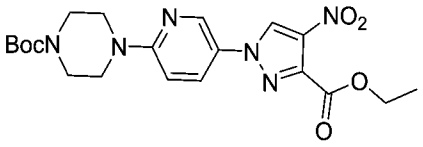
步驟 1：(6-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)硼酸



【0204】 將三級丁基 4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶-2-基)哌啡-1-甲酸酯（1 g，2.57 mmol）、$NaIO_4$（2.75

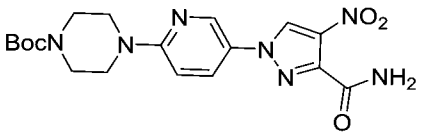
g，12.85 mmol）和 NH_4OAc（989 mg，12.85 mmol）在四氫呋喃（10 mL）和水（10 mL）中之混合物在圓底燒瓶中在室溫攪拌過夜。將所得混合物用 DCM（3 x 10 mL）和水（20 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生標題產物（780 mg，99%）。$[M+H]^+ = 308$。

步驟 2：三級丁基 4-(5-(3-(乙氧基羰基)-4-硝基-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)哌啉-1-甲酸酯



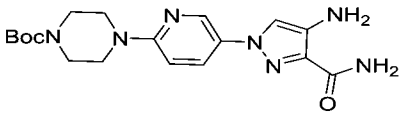
【0205】 將(6-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)吡啶-3-基)硼酸（780 mg，2.54 mmol）、乙基 4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸酯（235 mg，1.27 mmol）、吡啶（200 mg，2.54 mmol）和乙酸銅（346.7 mg，1.9 mmol）在 DCM（20.0 mL）中之混合物在室溫下在氧氣下攪拌 16 h。將所得混合物用 DCM（3 x 20 mL）萃取，並用水（20 mL）洗滌。將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（PE : EA = 5 : 1 - 1 : 2 梯度洗脫）純化以得到產物（250 mg，44%）。$[M+H]^+ = 447.2$。

步驟 3：三級丁基 4-(5-(3-胺甲醯基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)哌啉-1-甲酸酯



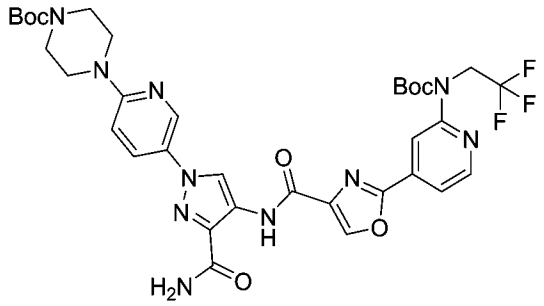
【0206】 將三級丁基 4-(5-(3-(乙氧基羰基)-4-硝基-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)哌啡-1-甲酸酯（250 mg，0.56 mmol）和氫氧化銨（10 mL）在 THF（10.0 mL）中之混合物在 80°C 下在密封管中攪拌 15 h。將所得溶液用 DCM（2 x 20.0 mL）萃取，並用水（20 mL）洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮以產生產物（194 mg）。$[M-55]^+ = 362.2$。

步驟 4：三級丁基 4-(5-(4-胺基-3-胺甲醯基-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)哌啡-1-甲酸酯



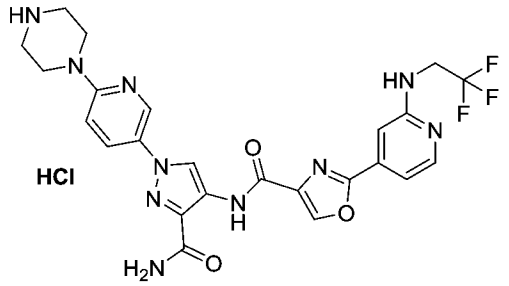
【0207】 在 25°C 下，向三級丁基 4-(5-(3-胺甲醯基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)哌啡-1-甲酸酯（194 mg，0.465 mmol）在 THF（15.0 mL）中之溶液中添加 10% wt Pd/C（20.0 mg）。然後將燒瓶抽真空並用 H_2 回填兩次並在 H_2 氣氛下在 25°C 下攪拌 15 h。藉由 LCMS 監測反應。將混合物通過矽藻土墊過濾，並將濾餅用 MeOH（20.0 mL）洗滌。將濾液在真空下濃縮，以獲得產物（188.0 mg）。$[M+H]^+ = 388.2$。

步驟 5：三級丁基 4-(5-(4-(2-(2-((三級丁氧羰基)(2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺基)-3-胺甲醯基-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)哌啡-1-甲酸酯



【0208】 將 2-(2-((三級丁氧羰基)(2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸（188.0 mg，0.486 mmol）、HATU（277.0 mg，0.728 mmol）和 DIEA（188.0 mg，1.457 mmol）在 DMF（20 mL）中之混合物在室溫下攪拌 40 分鐘，並添加三級丁基 4-(5-(4-胺基-3-胺甲醯基-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)哌啉-1-甲酸酯（188.0 mg，0.486 mmol）。將混合物在室溫下攪拌 16 h。用 LCMS 監測反應。添加水（80 mL）並藉由過濾收集固體，用水（50.0 mL）洗滌，並乾燥以獲得產物（360 mg，98%）。$[M-99]^+ = 657.6$。

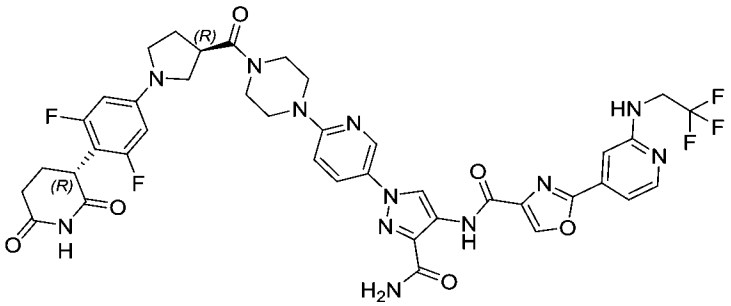
步驟 6：N-(3-胺甲醯基-1-(6-(哌啉-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺鹽酸鹽



【0209】 在 25°C 下，向在 DCM（10 mL）中的三級丁基 4-(5-(4-(2-(2-((三級丁氧羰基)(2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺基)-3-胺甲醯基-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)哌啉-1-甲酸酯（360 mg，0.476 mmol）中添加 4N HCl/二噁烷（15 mL）。將混合物在 25°C 攪拌 1 h。用 LCMS 監測反應。藉由過濾收集固體，用

DCM（20.0 mL）洗滌，並乾燥以獲得產物（260 mg，93%）。$[M+H]^+$ = 557.3。

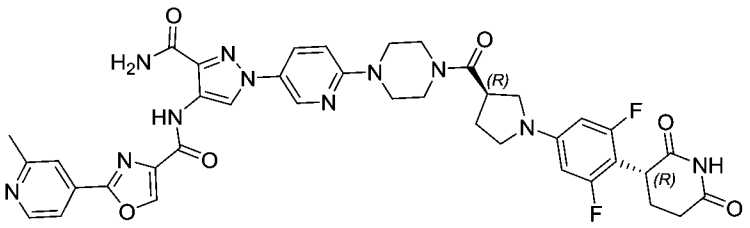
步驟 7：N-(3-胺甲醯基-1-(6-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啉-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺



【0210】 將 N-(3-胺甲醯基-1-(6-(哌啉-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺鹽酸鹽（30.0 mg，0.051 mmol）、(R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-甲酸（19.0 mg，0.056 mmol）、T_3P（1 mL）和 DIEA（20 mg，0.152 mmol）在 DCM（8 mL）中之混合物在室溫下攪拌 16 h。用 LCMS 監測反應。將所得溶液用 DCM（2 x 15.0 mL）萃取，並用水（20 mL）洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮以得到粗產物。將粗產物用製備型 HPLC 純化以得到產物（4 mg，9%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 4.30 - 4.18 (m, 2H), 4.02 (dd,

J = 12.4, 4.9 Hz, 1H), 3.79 - 3.53 (m, 10H), 3.49 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.37 - 3.42 (m, 1H), 3.25 - 3.28(m, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.26 - 2.05 (m, 3H), 1.99 - 1.91 (m, 1H); $[M+H]^+$ = 877.6。

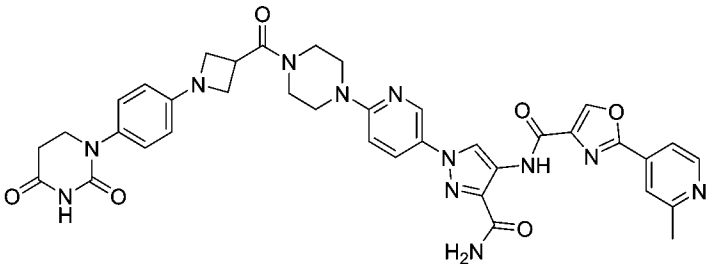
實例 30：N-(3-胺甲醯基-1-(6-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啉-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺



【0211】 以與實例 166 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0212】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 8.07 (dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.95 (dd, *J* = 12.6, 5.1 Hz, 1H), 3.58 (dt, *J* = 15.0, 12.3 Hz, 9H), 3.45 - 3.30 (m, 3H), 3.24 - 3.08 (m, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.18 - 1.96 (m, 3H), 1.92 - 1.84 (m, 1H)。$[M+H]^+$ = 794.6。

實例 31：N-(3-胺甲醯基-1-(6-(4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲醯胺

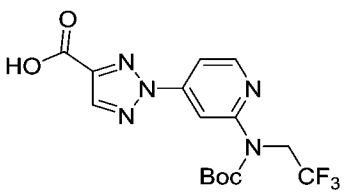


【0213】 以與實例 166 中所述類似的方式製備標題化合物。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.10 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.72 (dd, *J* = 9.3, 3.8 Hz, 2H), 8.15 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 3.95-3.87 (s, 3H), 3.67 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 6H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 2.68 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H)。$[M+H]^+$ = 745.6。

實例 51：N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺

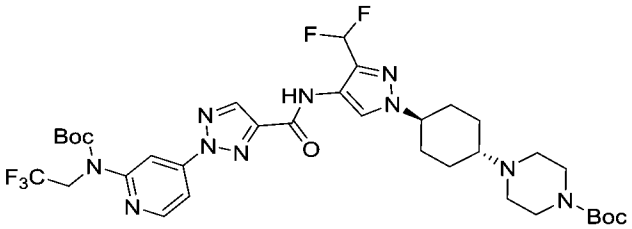
步驟 1：2-(2-((三級丁氧羰基)(2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸



【0214】 向三級丁基 (4-溴吡啶-2-基)(2,2,2-三氟乙基)胺基甲酸酯（3.1 g，8.69 mmol）的 DMF 溶液（30 mL）中添加甲基 2H-

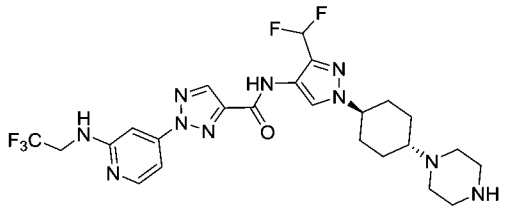
1,2,3-三唑-4-甲酸酯（1.0 g，7.9 mmol）、$Fe(acac)_3$（837 mg，2.37 mmol）、CuO（63 mg，0.79 mmol）和 Cs_2CO_3（5.2 g，15.8 mmol）。將混合物在 100°C 在 N_2 下攪拌 16 h。將固體過濾並將濾液用製備型 HPLC 純化以得到產物（2.5 g，74%）。$[M+H]^+$ = 388.1。

步驟 2：三級丁基 4-((1r,4r)-4-(4-(2-(2-((三級丁氧羰基)(2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯



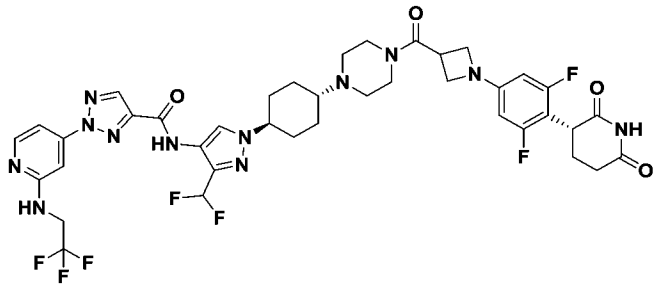
【0215】向三級丁基 4-((反式)-4-(4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯（300 mg，0.752 mmol）的 DMF 溶液（5 mL）中添加 2-(2-((三級丁氧羰基)(2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸（291mg，0.752 mmol）、DIEA（1.0 mL）和 HATU（429 mg，1.128 mmol）。將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用 combi flash 層析（用 DCM:MeOH = 1-0 至 1:10 洗脫）純化以得到產物（300 mg，52%）。$[M+H]^+$ = 769.4。

步驟 3：N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(哌啶-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【0216】向三級丁基 4-((1r,4r)-4-(4-(2-(2-((三級丁氧羰基)(2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)環己基)哌啉-1-甲酸酯（800 mg，1.04 mmol）的 DCM 溶液（10 mL）中添加 TFA（10 mL）。將混合物在室溫下攪拌過夜。將溶劑在真空下去除。將殘餘物用 Na_2CO_3 水溶液鹼化至 pH > 7，用 DCM（50 mL x 3）萃取。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以得到粗產物（580 mg，98%）。$[M+H]^+$ = 569.2。

步驟 4：N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺

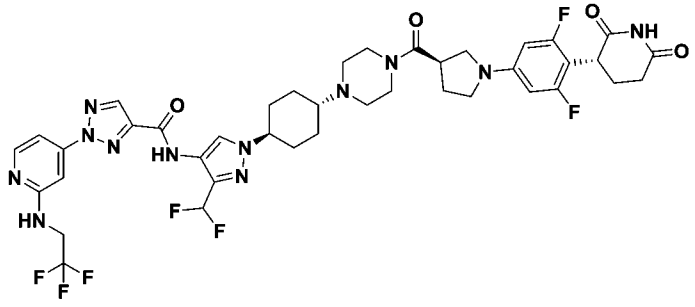


【0217】向 N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺（10 mg，0.018 mmol）的 DCM 溶液（3 mL）中添加(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸（7.0 mg，0.0216 mmol）、DIEA（0.5 mL）和 HATU（14

mg，0.036 mmol）。將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用 combi flash 層析（用 DCM：MeOH = 1-0 至 1：10 洗脫）純化以得到粗產物，將其進一步用製備型 HPLC 純化以產生產物（12 mg，76%）。

【0218】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 1H), 7.33 - 7.32 (m, 2H), 7.24 - 7.03 (m, 1H), 6.17 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.28 - 4.20 (m, 3H), 4.04 - 4.01 (m, 3H), 3.92 -3.90 (m, 2H), 3.84 - 3.81(m, 1H), 3.47(s, 2H), 2.78 - 2.74 (m, 1H), 2.54 - 2.41 (m, 8H), 2.11 - 2.07 (m, 3H), 1.94 - 1.90(m, 3H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.47 - 1.42 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 875.8。

實例 52：N-(3-(二氟甲基)-1-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺

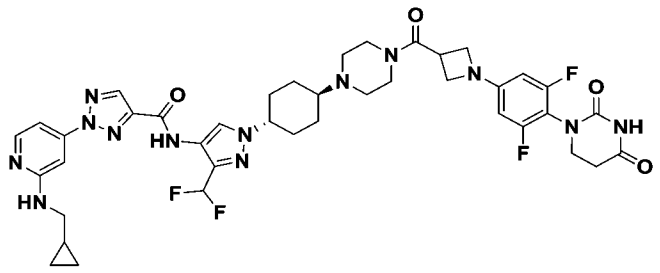


【0219】 以與實例 51 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0220】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.77 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.18 - 8.06 (m, 2H), 7.62 - 7.61 (m, 1H), 7.27 - 6.96 (m, 3H), 6.16 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.19 - 4.17 (m, 3H), 3.97 - 3.94 (m, 1H), 3.47 -3.37 (m, 7H), 2.71 - 2.68 (m, 1H), 2.54 - 2.41 (m,

8H), 2.06 - 2.02 (m, 5H), 1.86 - 1.73 (m, 5H), 1.38 - 1.37 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 889.8。

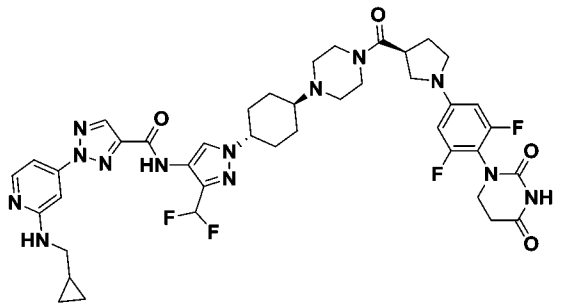
實例 61：2-(2-((環丙基甲基)胺基)吡啶-4-基)-N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啶-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【0221】 以與實例 51 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0222】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 2H), 7.24 - 7.03 (m, 4H), 6.25 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.24 - 4.20 (m, 1H), 4.07 - 4.04 (m, 2H), 3.96 -3.93 (m, 2H), 3.87 - 3.82 (m, 1H), 3.59 (t, *J* = 5.0Hz, 2H), 3.51 - 3.45 (m, 3H), 3.20 (t, *J* = 5.0Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 5.0Hz, 2H), 2.54 - 2.41 (m, 6H), 2.11 - 2.09 (m, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 4H), 1.48 - 1.41 (m, 2H), 1.07 - 1.06 (m, 1H), 0.46 - 0.45 (m, 2H), 0.23 - 0.22 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 848.6。

實例 63：2-(2-((環丙基甲基)胺基)吡啶-4-基)-N-(3-(二氟甲基)-1-((1S,4r)-4-(4-((S)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啶-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺

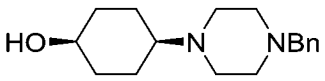


【0223】 以與實例 51 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0224】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.47 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 2H), 7.25 - 7.03 (m, 4H), 6.31 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 3.60 - 3.44 (m, 10H), 3.37 -3.35 (m, 2H), 3.28 - 3.26 (m, 1H), 3.20 (t, *J* = 5.0Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 5.0Hz, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 3H), 2.18- 2.06 (m, 4H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.48 - 1.41 (m, 2H), 1.07 - 1.06 (m, 1H), 0.46 - 0.45 (m, 2H), 0.23 - 0.22 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 863.2。

實例 130：N-環丙基-2-(反式)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-6-甲醯胺

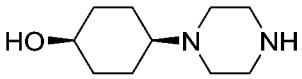
步驟 1：(順式)-4-(4-苄基哌啉-1-基)環己烷-1-醇



【0225】 將 N-苄基-2-氯-N-(2-氯乙基)乙烷-1-胺 鹽酸鹽（8.04 g，29.9 mmol）和(順式)-4-胺基環己烷-1-醇（3.44 g，29.9 mmol）在 EtOH（180 mL）中之混合物添加至 Na_2CO_3（11.09 g，104.6 mmol）。將混合物在氮氣氛下在 90°C 下攪拌 16 小時。然後將溶劑藉由減壓去除。將殘餘物用水洗滌並用二氯甲烷（3 x 150 mL）萃取。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，

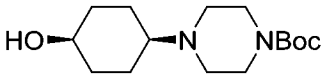
以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 100 : 0 - 20 : 1 梯度洗脫）純化，以產生產物（7.6 g，93%）。$[M+H]^+$= 275.6。

步驟 2：(順式)-4-(哌啡-1-基)環己烷-1-醇



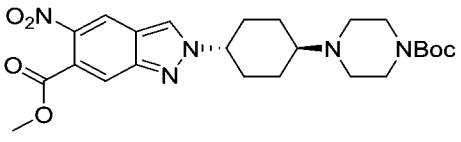
【0226】 將(順式)-4-(4-苄基哌啡-1-基)環己烷-1-醇（7.6 g，27.7 mmol）在 MeOH（100 mL）和 AcOH（5 mL）中之混合物添加至 Pd/C（760 mg，10% w）。將反應在 45°C 下在氫氣氛下攪拌 16 小時。然後冷卻混合物。將混合物藉由矽藻土過濾並在減壓下濃縮，以得到產物（4.9 g，96%）。$[M+H]^+$ = 185.2。

步驟 3：三級丁基 4-((順式)-4-羥基環己基)哌啡-1-甲酸酯



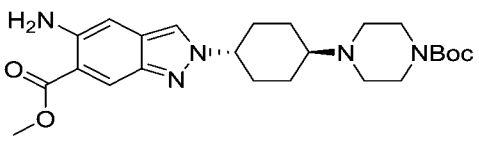
【0227】 在 0°C 下，將(順式)-4-(哌啡-1-基)環己烷-1-醇（4.9 g，26.6 mmol）和$(Boc)_2O$（6.96 g，31.9 mmol）在 DCM（80 mL）中之混合物添加到 Et_3N（8.06 g，79.8 mmol）。將混合物在 rt 下攪拌 4 小時。將混合物用水（150 mL）洗滌並用二氯甲烷（3 x 100 mL）萃取。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 100 : 0 - 20 : 1 梯度洗脫）純化，以給出產物（4.57 g，60%）。$[M+H]^+$= 285.6。

步驟 4：甲基 2-((反式)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0228】 在 0°C 下在氮氣氛下，將三級丁基 4-((順式)-4-羥基環己基)哌啉-1-甲酸酯（1.12g，3.93 mmol）、甲基 5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯（0.87 g，3.93 mmol）（通過 WO 2020035019 A1 中描述的相同方式獲得）和 PPh_3（1.55 g，5.92 mmol）的混合物滴加至 THF（50 mL）。將混合物在 0°C 下攪拌 15 min，並然後添加 DIAD（1.19 g，5.92 mmol）。將反應在 0°C 下攪拌 1 小時。使混合物緩慢升溫至室溫並攪拌 16 h。將混合物用水（50 mL）稀釋，用二氯甲烷（3 x 50 mL）萃取，並用鹽水（100 mL）洗滌。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM: MeOH = 100: 0 - 20: 1 梯度洗脫）純化，以給出產物（220 mg，56%）。$[M+H]^+$= 488.6。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.63 - 3.36 (m, 4H), 2.65 - 2.46 (m, 4H), 2.44 - 2.34 (m, 2H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 2.09 - 1.96 (m, 3H), 1.66 - 1.51 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

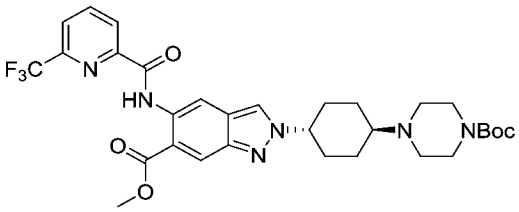
步驟 5：甲基 5-胺基-2-((反式)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0229】 向甲基 2-((反式)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯（220 mg，0.45 mmol）在 EtOH（10 mL）和 Fe 粉（126 mg，2.26 mmol）中之溶液中添加 NH_4Cl

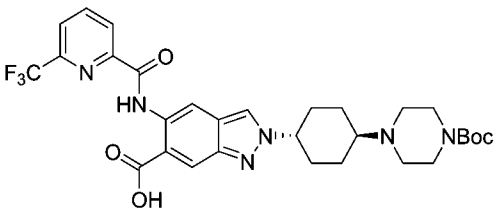
（121 mg，2.26 mmol）（在水中 3 mL）。將反應在 80°C 下攪拌 4h。然後冷卻混合物。將混合物藉由矽藻土過濾並在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 100：0 - 20：1 梯度洗脫）進行純化，以得到產物（145 mg，70%）。$[M+H]^+$= 458.6。

步驟 6：甲基 2-(反式)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)環己基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0230】 向 6-(三氟甲基)吡啶甲酸（61 mg, 0.32mmol）在 DMF（10 mL）中之溶液中添加 HATU（133 mg，0.35 mmol）。將混合物在 rt 下攪拌 10 min。然後將在 Et_3N（96 mg，0.95 mmol）中的甲基 5-胺基-2-((反式)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（145 mg，0.32 mmol）添加到反應中。將反應在 rt 攪拌 4h。將溶劑減壓去除。將殘餘物用水（50 mL）洗滌，用二氯甲烷（3 x 50 mL）萃取，並用鹽水（100 mL）洗滌。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 100：0 - 20：1 梯度洗脫）純化，以得到產物（120 mg，60%）。$[M+H]^+$= 631.2

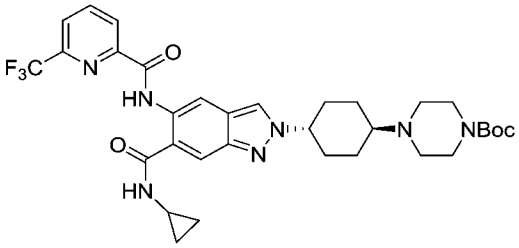
步驟 7：2-(反式)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)環己基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸



【0231】 向甲基 2-(反式)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)環己基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（120 mg，0.19 mmol）在 THF（2 mL）/MeOH（2 mL）/ H_2O（2 mL）中之溶液中添加 LiOH.H_2O（32 mg，0.76 mmol）。將混合物在 rt 下攪拌 5 h。減壓除去溶劑。用 1N HCl 將殘餘物 pH 值調節至 4-5。將混合物過濾。將濾餅在減壓下濃縮，以得到產物（115 mg，98%）。

$[M+H]^+ = 617.2$

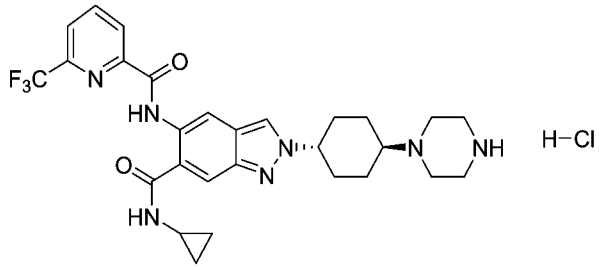
步驟 8：三級丁基 4-((反式)-4-(6-(環丙基胺甲醯基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啉-1-甲酸酯



【0232】 向 2-(反式)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)環己基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸（90 mg，0.15mmol）在 DMF（3 mL）中之溶液中添加 HATU（61 mg，0.16 mmol）。將混合物在 rt 下攪拌 10 min。然後將環丙胺（8 mg，0.15 mmol）和 Et_3N（46 mg，0.45 mmol）添加到反應中。將反應在 rt 攪拌 4h。將溶劑藉由減壓去除。將殘餘物用水（15 mL）洗滌，用二氯甲烷（3 x 20 mL）萃取，並用鹽水（30 mL）洗滌。將有機相經無水硫

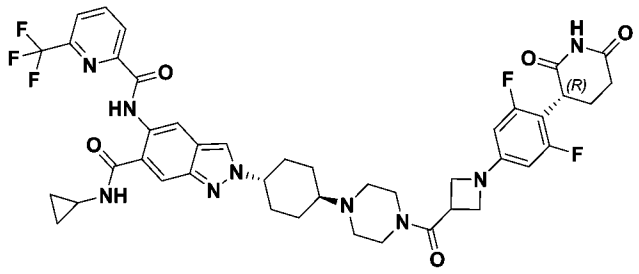
酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 100：0 - 20：1 梯度洗脫）純化，以給出產物（70 mg，73%）。$[M+H]^+$= 656.6

步驟 9：N-環丙基-2-(反式)-4-(哌啡-1-基)環己基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-6-甲醯胺鹽酸鹽



【0233】 向三級丁基 4-((反式)-4-(6-(環丙基胺甲醯基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啡-1-甲酸酯（70 mg，0.11 mmol）在 DCM（5 mL）中之溶液中滴加 HCl/二噁烷（1 mL，4N，4mmol）。將反應在 rt 下攪拌 4 h。將混合物在減壓下濃縮以得到產物（55 mg，92%）。$[M+H]^+$ = 556.3。

步驟 10：N-環丙基-2-(反式)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啡-1-基)環己基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-6-甲醯胺

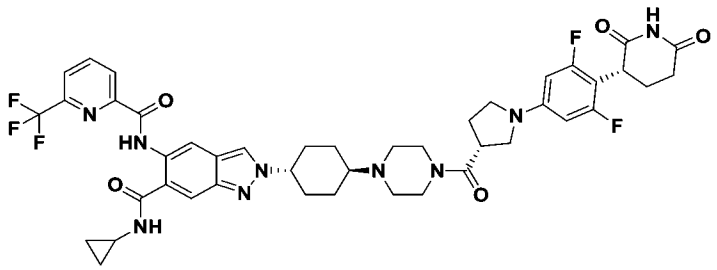


【0234】 向(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸（14 mg，0.042mmol）在 DMF（3 mL）中之溶

液中添加 HATU（18 mg，0.046mmol）。將混合物在 rt 下攪拌 10 min。然後將在 DMF（2 mL）中的 N-環丙基-2-(反式)-4-(哌啡-1-基)環已基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-6-甲醯胺鹽酸鹽（25 mg，0.042mmol）和 Et_3N（46 mg，0.45 mmol）添加到反應中。將反應在 rt 攪拌 4h。將溶劑藉由減壓去除。將殘餘物用水（15 mL）洗滌，用二氯甲烷（3 x 20 mL）萃取，並用鹽水（30 mL）洗滌。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 100：0 - 10：1 梯度洗脫）純化，以得到產物（5 mg，14%）。$[M+H]^+$= 862.6

【0235】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.39 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 8.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.37 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.17 (d,*J* = 11.1 Hz, 2H), 4.58 - 4.41 (m, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 3H), 3.96 - 3.77 (m, 3H), 3.54 - 3.44 (m, 2H),3.30 - 3.26 (m, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.86 - 2.71 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 2H), 2.26 - 1.86 (m,10H), 1.56 - 1.46 (m, 3H), 1.31 - 1.18 (m, 2H), 0.83 (dt, *J* = 24.3, 8.6 Hz, 1H), 0.75 - 0.70 (m, 2H),0.65 - 0.58 (m, 2H)。

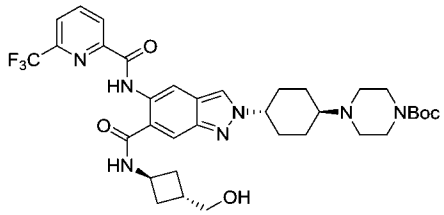
實例 129：N-環丙基-2-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啡-1-基)環已基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-6-甲醯胺



【0236】 以與實例 130 中所述類似的方式從 N-環丙基-2-(反式)-4-(哌啉-1-基)環己基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-6-甲醯胺鹽酸鹽製備標題化合物（5.24 mg，20%產率）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.39 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.00 (s,1H), 6.23 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.60 - 3.41 (m, 6H), 3.37 -3.33 (m, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 2H),2.25 - 1.91 (m, 11H), 1.58 - 1.44 (m, 2H), 1.30 - 1.21 (m, 2H), 0.90 - 0.78 (m, 1H), 0.75-0.70 (m, 2H), 0.65 - 0.57 (m, 2H)。$[M+H]^+$= 876.6

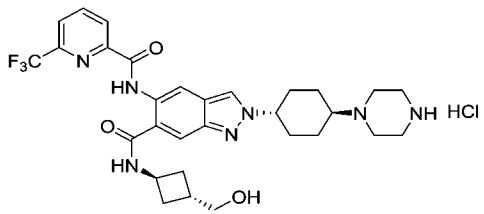
實例 168：2-((1R,4R)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-N-((1r,3R)-3-(羥基甲基)環丁基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-6-甲醯胺

步驟 1：三級丁基 4-((1R,4r)-4-(6-(((1r,3R)-3-(羥基甲基)環丁基)胺甲醯基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啉-1-甲酸酯



【0237】 向 2-(反式)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)環己基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸（62 mg，0.10mmol）在 DMF（3 mL）中之溶液中添加 HATU（42 mg，0.11 mmol）。將混合物在 rt 下攪拌 10 min。然後將在 DMF（3 mL）中的((1r,3r)-3-胺基環丁基)甲醇 2,2,2-三氟乙酸酯（22 mg，0.10 mmol）和 Et_3N（46 mg，0.45mmol）添加到反應中。將反應在 rt 攪拌 4h。將溶劑藉由減壓去除。將殘餘物用水（15 mL）洗滌，用二氯甲烷（3 x 20 mL）萃取，並用鹽水（30 mL）洗滌。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 100 : 0 - 10 : 1 梯度洗脫）純化，以給出產物（50 mg，72%）。$[M+H]^+$= 700.2

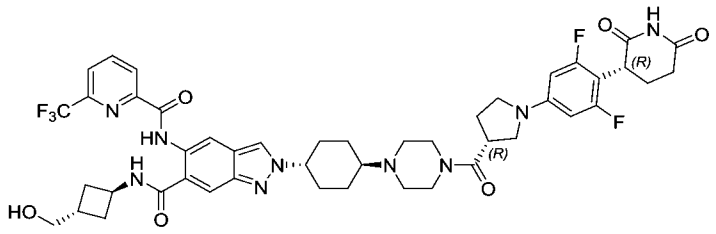
步驟 2：N-((1r,3R)-3-(羥基甲基)環丁基)-2-((1r,4R)-4-(哌啉-1-基)環己基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-6-甲醯胺鹽酸鹽



【0238】 向三級丁基 4-((1R,4r)-4-(6-(((1r,3R)-3-(羥基甲基)環丁基)胺甲醯基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啉-1-甲酸酯（50 mg，0.07 mmol）在 DCM（3 mL）中之

溶液中滴加 HCl/二噁烷（1 mL，4N，4mmol）。將反應在 rt 下攪拌 4 h。然後將混合物冷卻。將混合物在減壓下濃縮，以得到產物（40 mg，90%）。$[M+H]^+$ = 600.3。

步驟 3：2-((1R,4R)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啶-1-基)環己基)-N-((1r,3R)-3-(羥基甲基)環丁基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-6-甲醯胺

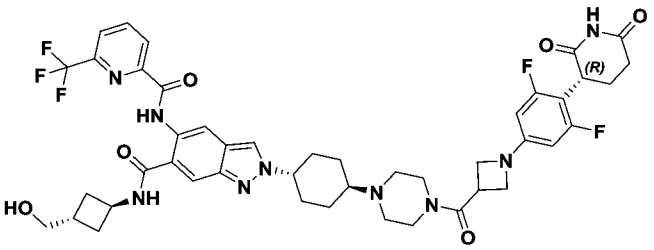


【0239】 向(R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-甲酸（9 mg，0.017mmol）在 DMF（1 mL）中之溶液中添加 HATU（11 mg，0.03mmol）。將混合物在 rt 下攪拌 10 min。然後將在 DMF（2 mL）中的 N-((1r,3R)-3-(羥基甲基)環丁基)-2-((1r,4R)-4-(哌啶-1-基)環己基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-6-甲醯胺鹽酸鹽（17 mg，0.027mmol）和 Et_3N（46 mg，0.45 mmol）添加到反應中。將反應在 rt 攪拌 4h。將溶劑藉由減壓去除。將殘餘物用水（15 mL）稀釋，用二氯甲烷（3 x 20 mL）萃取，並用鹽水（30 mL）洗滌。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 100 : 0 - 10 : 1 梯度洗脫）純化，以得到產物（10 mg，42%）。

$[M+H]^+$= 920.8

【0240】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.40 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H),8.50 (s, 1H), 8.45 - 8.34 (m, 2H), 8.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.23 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 4.60(t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.41 (m, 2H), 4.06 - 4.00(m, 1H), 3.60 - 3.42 (m, 8H), 3.37 - 3.33 (m, 1H),3.30 - 3.24 (m, 2H), 3.15 - 2.95 (m, 3H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.24 - 2.06 (m, 9H), 2.01 - 1.91 (m, 5H),1.86 - 1.78(m, 2H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.58 - 1.47 (m, 2H)。

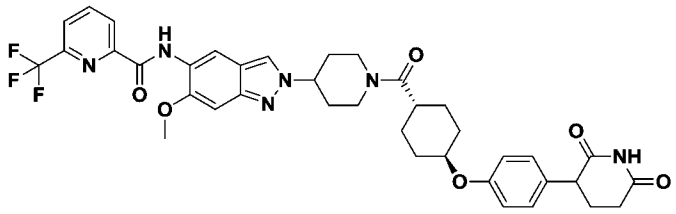
實例 167：2-((1r,4R)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-N-((1r,3R)-3-(羥基甲基)環丁基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-6-甲醯胺



【0241】 以與實例 168 中所述類似的方式從 N-((1r,3R)-3-(羥基甲基)環丁基)-2-((1r,4R)-4-(哌啉-1-基)環己基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-6-甲醯胺鹽酸鹽製備標題化合物（7.24 mg，30%產率）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.39 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H),8.50 (s, 1H), 8.44 - 8.33 (m, 2H), 8.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.17 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H),4.67 - 4.43 (m, 3H), 4.09 - 3.99 (m, 3H), 3.95 - 3.80 (m, 3H), 3.53 - 3.42 (m, 4H), 3.30 - 3.26 (m,1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.32 - 2.04 (m, 9H), 2.02 - 1.89 (m, 5H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.29 - 1.10(m,

4H), 0.89 - 0.72 (m, 2H).$[M+H]^+$= 906.7

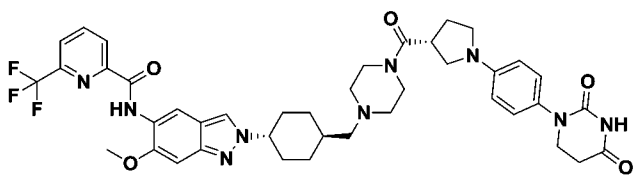
實例 35：N-(2-(1-((1r,4r)-4-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)苯氧基)環己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0242】 以與實例 41 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0243】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.79 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.43 - 8.38 (m, 2H), 8.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.75 - 4.67 (m, 1H), 4.57 - 4.53 (m, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 4.17 - 4.13 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.79 - 3.75 (m, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.22 - 2.06 (m, 5H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.67 - 1.51 (m, 2H), 1.50 - 1.41 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 733.6。

實例 36：N-(2-((1R,4r)-4-((4-((R)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啡-1-基)甲基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



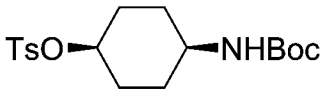
【0244】 以與實例 6 中所述類似的方式製備標題化合物。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.69

(s, 1H), 8.50 - 8.37 (m, 2H), 8.33(s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 35.1, 10.4 Hz, 3H), 6.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.54 -4.29 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.67 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.59 - 3.41 (m, 5H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.31 -3.22 (m, 2H), 2.68 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.43 - 2.28 (m, 4H), 2.23 - 2.09 (m, 5H), 1.95 -1.80 (m, 4H), 1.71 - 1.57 (m, 2H), 1.29 - 1.08 (m, 3H)。$[M+H]^+$= 802.6

實例 32：N-(2-((1r,4r)-4-(1-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲醯胺基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺

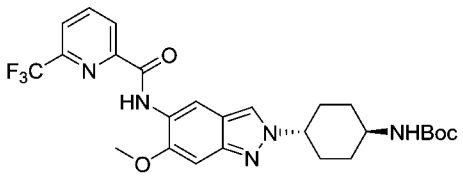
步驟 1：(1s,4s)-4-((三級丁氧羰基)胺基)環己基 4-甲基苯磺酸酯



【0245】 在 0°C 下，向三級丁基 ((1s,4s)-4-羥基環己基)胺基甲酸酯（5.0 g，23.22 mmol）和 DMAP（284 mg，2.32 mmol）在吡啶（50.0 mL）中之混合物中添加 TsCl（5.31 g，27.87 mmol），並在 20°C 下在 N_2 下攪拌 12 小時。將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物用水（40.0 mL）稀釋並用 EtOAc（50.0 mL）萃取。將有機層用 0.1M HCl（50.0 mL）、Na_2CO_3（50.0 mL）和鹽水（20.0 mL）洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮。將粗產物與 MTBE（50 ml）一起在 20°C 下研磨 20 min 並過濾以得到(1s,4s)-4-((三級丁氧羰基)胺基)環己基 4-甲基苯磺酸酯（4.2 g，10.57 mmol，45.52%產率）。^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$-d) δ ppm 7.79 (d, *J* = 8.3

Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.66 (br s, 1H), 4.44 (br s, 1H), 3.46 (br s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.87 (br d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 2H), 1.54 - 1.49 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); $[M+Na]^+$ = 392.1。

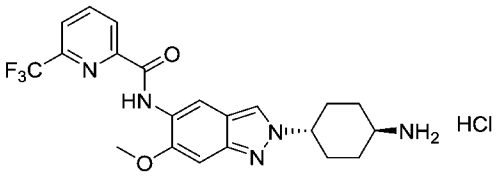
步驟 2：三級丁基 ((1r,4r)-4-(6-甲氧基-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)胺基甲酸酯



【0246】 向(1s,4s)-4-((三級丁氧羰基)胺基)環己基 4-甲基苯磺酸酯（4.0 g，10.83 mmol）和 N-(6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺（728 mg，2.17 mmol）在 DMF（50.0 mL）中之溶液中添加 Cs_2CO_3（3.5 g，10.83 mmol）。將混合物在 80°C 攪拌 12 小時。在 20°C 下，將反應混合物用 H_2O（5.0 mL）淬滅，並然後用 EtOAc（5.0 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（5 mL * 3）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到殘餘物，將其用製備型 HPLC（[水 (NH_4HCO_3)-ACN]；B%：55%-75%，20min）純化以得到三級丁基 ((1r,4r)-4-(6-甲氧基-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)胺基甲酸酯（300.0 mg，0.545 mmol，25%產率）。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ ppm 10.74 - 10.67 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (t, *J* = 3.8 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.46 (br d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.68 - 3.54 (m, 1H), 2.37 - 2.23 (m,

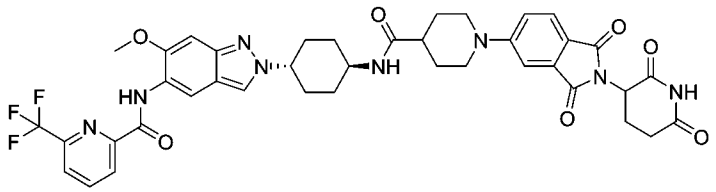
4H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.38 (br dd, *J* = 2.9, 12.1 Hz, 2H); $[M+H]^+$ = 534.4。

步驟 3：N-(2-((1r,4r)-4-胺基環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺，鹽酸鹽



【0247】向三級丁基 ((1r,4r)-4-(6-甲氧基-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)胺基甲酸酯(280.0 mg，0.525 mmol）在 DCM（4.0 mL）中之溶液中添加 HCl/EtOAc（4 M，1.3 mL）。將混合物在 20°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物過濾並在減壓下濃縮，以給出產物。獲得 N-(2-((1r,4r)-4-胺基環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺，鹽酸鹽（235.0 mg，0.475 mmol，91%產率）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ pmm 10.50 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.48 - 8.44 (m, 1H), 8.43 - 8.38 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 3H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 2.22 - 2.07 (m, 4H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.64 - 1.49 (m, 2H); $[M+H]^+$ = 434.2。

步驟 4：N-(2-((1r,4r)-4-(1-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲醯胺基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺

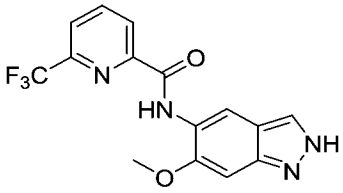


【0248】 向 1-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲酸（38.5 mg，0.10mmol）在 DMF（3 mL）中之溶液中添加 HATU（42 mg，0.11 mmol）。將混合物在 rt 下攪拌 10 min。然後將在 DMF（3 mL）中的 N-(2-((1r,4r)-4-胺基環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺, 鹽酸鹽（47 mg，0.10 mmol）和 Et_3N（46 mg，0.45mmol）添加到反應中。將反應在 rt 攪拌 4h。將溶劑藉由減壓去除。將殘餘物用水（15 mL）稀釋，用二氯甲烷（3 x 20 mL）萃取，並用鹽水（30 mL）洗滌。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 100：0 - 10：1 梯度洗脫）純化，以產生產物（12 mg，14%）。$[M+H]^+$= 801.5; ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.49 - 8.38 (m, 2H), 8.35 (s,1H), 8.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (d,*J* = 10 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 2H),3.98 (s, 3H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 2H), 2.89- 2.84 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.43 -2.38 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 5H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.50- 1.36 (m, 2H)。

實例 41：(R)-N-(2-(1-(1-(1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二

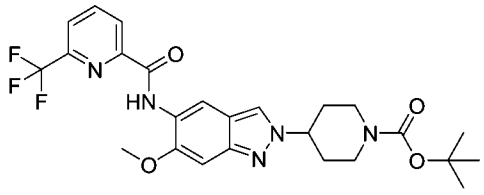
氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)氮雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺

步驟 1：N-(6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0249】 將 6-甲氧基-2H-吲唑-5-胺（2 g，12.27 mmol）、6-(三氟甲基)吡啶甲酸（2.34 g，12.27 mmol）、T_3P（12 mL）和 DIEA（2.37 g，18.4 mmol）在 THF（60 mL）中之混合物室溫下攪拌 16 h。用 LCMS 監測反應。將所得溶液用 DCM（2 x 50.0 mL）萃取，並用水（60 mL）洗滌。將合併的有機層用鹽水（50 mL）洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗產物，將其進一步用矽膠柱層析法（PE：EA = 5：1 - 1：2 梯度洗脫）純化以產生產物（2 g，48.5%）。$[M+H]^+$ = 337.1。

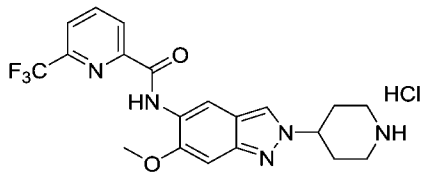
步驟 2：三級丁基 4-(6-甲氧基-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯



【0250】 將 N-(6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺（2 g, 6 mmol）、三級丁基 4-羥基哌啶-1-甲酸酯（3.6 g, 18 mmol）和氰基亞甲基三正丁基膦（4.3 g，18 mmol）在 PhMe（80 mL）中之混合物在圓底燒瓶中在 100°C 下攪拌過夜。將混合物在

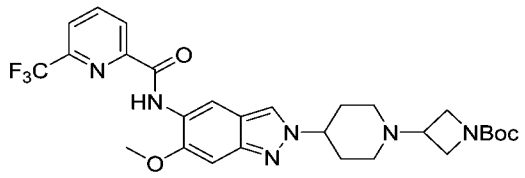
真空下蒸發，以得到粗產物，將其進一步用矽膠柱層析法（PE : EA = 3 : 1 - 1 : 5 梯度洗脫）純化，以產生產物（1.7 g，54.6%）。$[M+H]^+$ = 520.5。

步驟 3：N-(6-甲氧基-2-(哌啶-4-基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺 鹽酸鹽



【0251】在 25°C 下，向在 DCM（15 mL）中的三級丁基 4-(6-甲氧基-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯（1.7 g，3.27 mmol）中添加 4N HCl/二噁烷（30 mL）。將混合物在 25°C 攪拌 1 h。用 LCMS 監測反應。過濾固體，用 DCM（20.0 mL）洗滌，並乾燥以獲得產物（1.3 g，94.9%）。$[M+H]^+$ = 420.2。

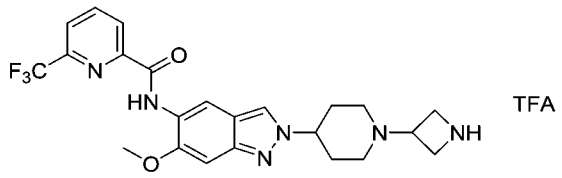
步驟 4：三級丁基 3-(4-(6-甲氧基-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-2-基)哌啶-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸酯



【0252】在室溫下，將 N-(6-甲氧基-2-(哌啶-4-基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺 鹽酸鹽（300 mg，0.66 mmol）和三級丁基 3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸酯（169 mg，0.99 mmol）在 DCM（30 mL）中之混合物在圓底燒瓶中攪拌 16 h。然後添加 $NaBH(AcO)_3$（419 mg，1.98 mmol），並在室溫下攪拌 3 小時。用

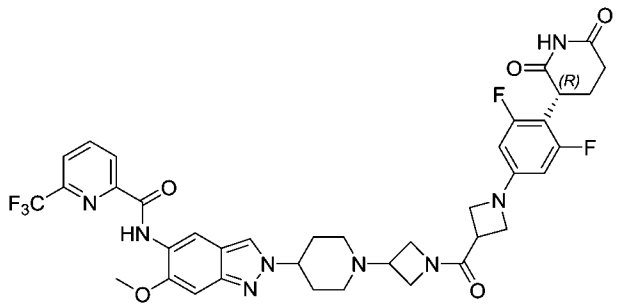
水淬滅反應，並將混合物用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌一次，然後用 DCM 萃取。將有機層用無水 Na_2SO_4 乾燥並真空蒸發，以得到產物（300 mg，79.1%）。$[M+H]^+$ = 575.3。

步驟 5：N-(2-(1-(氮雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺 三氟乙酸酯



【0253】 在 25°C 下，向在 DCM（8 mL）中的三級丁基 3-(4-(6-甲氧基-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-2-基)哌啶-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸酯（300 mg，0.52 mmol）中添加 TFA（20 mL）。將混合物在 25°C 攪拌 2 h。用 LCMS 監測反應。過濾固體，用 DCM（20.0 mL）洗滌，並乾燥以獲得產物（300 mg，98%）。$[M+H]^+$ = 475.3。

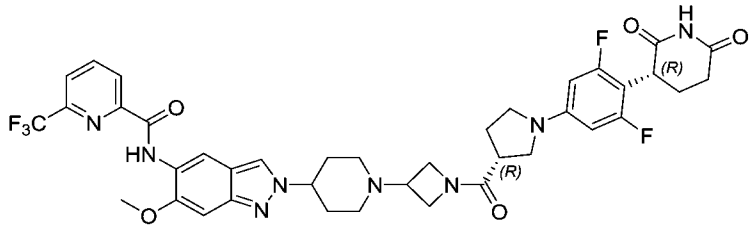
步驟 6：(R)-N-(2-(1-(1-(1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)氮雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0254】 將(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸（30 mg，0.093 mmol）、HATU（43 mg，0.112

mmol）和 DIEA（36 mg，0.279 mmol）在 DMF（8 mL）中之混合物在室溫下攪拌 15 分鐘，並添加 N-(2-(1-(氮雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺 三氟乙酸酯（55 mg，0.093 mmol）。將混合物在室溫下攪拌 16 h。用 LCMS 監測反應。將所得溶液用 DCM（2 x 15.0 mL）和水（20 mL）萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮以給出粗產物。將粗產物用製備型 HPLC 純化以得到產物（6 mg，8%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.44 - 8.37 (m, 2H), 8.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.17 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 4.53 - 4.29 (m, 1H), 4.26 - 4.09 (m, 2H), 4.10 - 3.92 (m, 7H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.66 - 3.54 (m, 2H), 3.21 - 3.10 (m, 2H), 3.02 - 2.85 (m, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.48 - 2.22 (m, 4H), 2.20 - 2.01 (m, 4H), 1.99 - 1.89 (m, 1H)。$[M+H]^+$ = 781.5。

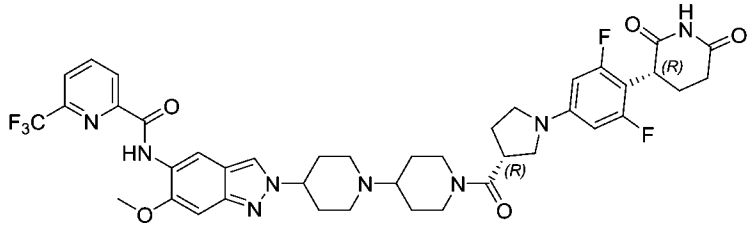
實例 42：N-(2-(1-(1-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)氮雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0255】 以與實例 41 中所述類似的方式製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.77 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.63 (s, 1H),

8.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.37 - 8.30 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.17 (dd, *J* = 12.0, 8.5 Hz, 2H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 4H), 3.86 (dt, *J* = 14.9, 4.2 Hz, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 3.23 - 3.06 (m, 6H), 2.95 - 2.82 (m, 2H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.16 - 1.94 (m, 9H), 1.93 - 1.82 (m, 1H)。$[M+H]^+$ = 795.6。

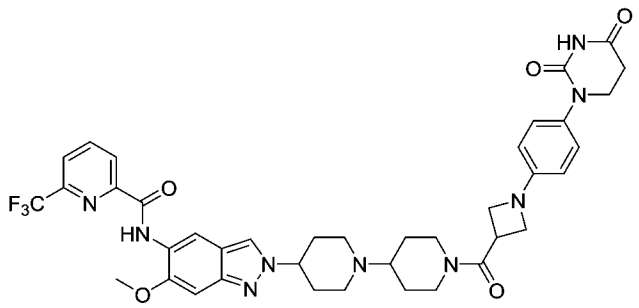
實例 43：N-(2-(1'-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0256】 以與實例 41 中所述類似的方式製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 15.8, 7.9 Hz, 2H), 8.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.23 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.87 - 4.69 (m, 1H), 4.65 - 4.47 (m, 1H), 4.30 - 4.12 (m, 1H), 4.08 - 3.93 (m, 4H), 3.75 - 3.51 (m, 3H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 3.17 - 3.05 (m, 2H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.68 - 2.52 (m, 2H), 2.47 - 2.29 (m, 5H), 2.22 - 2.01 (m, 6H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.76 - 1.40 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 823.7。

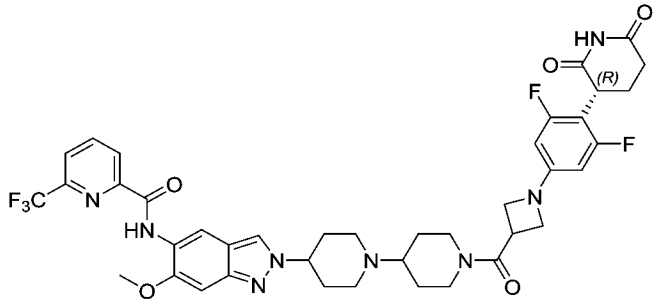
實例 44：N-(2-(1'-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-

6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0257】 以與實例 41 中所述類似的方式製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.48 - 4.29 (m, 2H), 4.10 - 3.95 (m, 5H), 3.93 - 3.78 (m, 3H), 3.74 - 3.58 (m, 3H), 3.07 - 2.94 (m, 3H), 2.76 - 2.64 (m, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.16 - 1.98 (m, 4H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.47 - 1.37 (m, 1H), 1.36 - 1.28 (m, 1H)。$[M+H]^+$ = 774.8。

實例 45：(R)-N-(2-(1'-(1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺

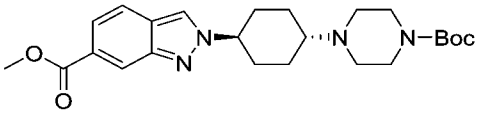


【0258】 以與實例 41 中所述類似的方式製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.79 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.62 (s, 1H),

8.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.10 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 4.45 - 4.28 (m, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.89 - 3.82 (m, 3H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 1H), 3.06 - 2.88 (m, 4H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 3H), 2.14 - 1.93 (m, 5H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 2H), 1.44 - 1.21 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 809.5。

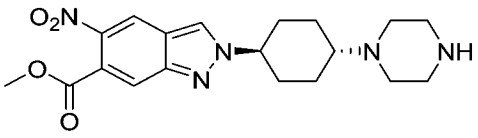
實例 102：1-環丙基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺

步驟 1：甲基 2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



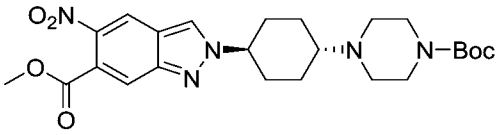
【0259】 向甲基 4-甲醯基-3-硝基苯甲酸酯（4.2 g，20 mmol）在丙-2-醇（100 mL）中之溶液中添加三級丁基 4-((1r,4r)-4-胺基環己基)哌啉-1-甲酸酯（5.66 g，20 mmol）。將混合物在 80°C 下在 N_2 下攪拌 3 h。向上述溶液中添加三丁基膦（12.12 g，60 mmol）。將混合物在 80°C 下在 N_2 下攪拌過夜。將混合物冷卻至 rt 並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 30：1）純化以產生產物（7 g，79%）。$[M+H]^+$ = 443.3

步驟 2：甲基 5-硝基-2-((1r,4r)-4-(哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



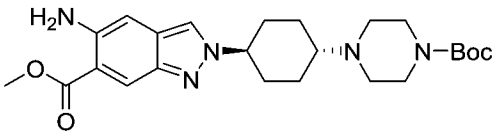
【0260】 在 0°C 下，向甲基 2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯(7 g，15.84 mmol)在濃 H_2SO_4（80 mL）中之溶液中添加 $NaNO_3$（1.615 g，19 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌 2h。將混合物用冰水淬滅，然後用飽和 Na_2CO_3 溶液調節至 pH 9 並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以得到產物（4.8 g，78%)，將其不經進一步純化使用。$[M+H]^+ = 388.2$

步驟 3：甲基 2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯



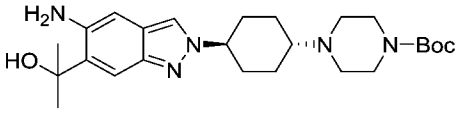
【0261】 向甲基 5-硝基-2-((1r,4r)-4-(哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（4.8 g，12.4 mmol）在 DCM（60 mL）中之溶液中添加 Et_3N（3.76 g，37.2 mmol）和 Boc_2O（4.06 g，18.6 mmol)。將反應混合物在室溫攪拌過夜。將混合物在真空下濃縮。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 30 : 1）純化以產生產物（4.9 g，81%)。$[M+H]^+ = 488.2$

步驟 4：甲基 5-胺基-2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0262】 在室溫下，向甲基 2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯（4.9 g，10.06 mmol）在 MeOH（50 mL）和水（10 mL）中之溶液中添加 NH_4Cl（2.69 g，50.3 mmol）和 Fe 粉（2.82 g，50.3 mmol）。將所得混合物在 70°C 攪拌 2 小時。將混合物冷卻至 rt 並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 15：1）純化以得到產物（3.2 g，70%）。$[M+H]^+$ = 458.3

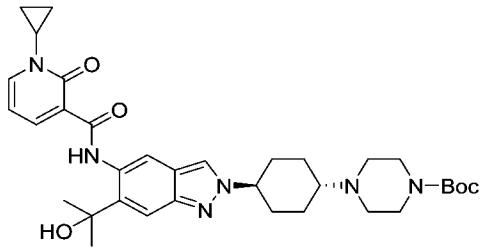
步驟 5：三級丁基 4-((1r,4r)-4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啡-1-甲酸酯



【0263】 在 0°C 下，向甲基 5-胺基-2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（1.2 g，2.62 mmol）和 LiCl（0.557 g，13.1 mmol）在 THF（20 mL）中之溶液中滴加在 THF 中的 MeMgBr（1 M，26.2 mL，26.2 mmol）。將所得混合物在 0°C 攪拌 2 小時。將混合物用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物通過矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 10：1）純化以得到產物（0.48 g，40%）。$[M+H]^+$ = 458.3

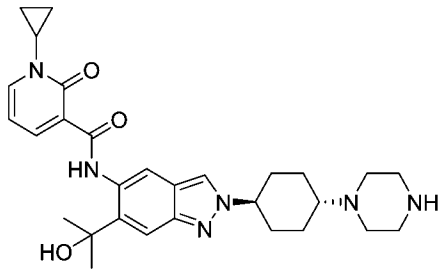
步驟 6：三級丁基 4-((1r,4r)-4-(5-(1-環丙基-2-側氧基-1,2-二

氫吡啶-3-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啉-1-甲酸酯



【0264】 在 rt 下，向三級丁基 4-((1r,4r)-4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啉-1-甲酸酯（0.48 g，1.05 mmol）和 1-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸（0.189 g，1.05 mmol）在 DMF（10 mL）中之溶液中添加 DIPEA（0.406 g，3.15 mmol）和 HATU（0.4 g，1.05 mmol）。將所得混合物在 rt 攪拌 2 小時。將混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 20 : 1）純化以得到產物（0.4 g，62%）。$[M+H]^+$ = 619.4

步驟 7：1-環丙基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,4r)-4-(哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺

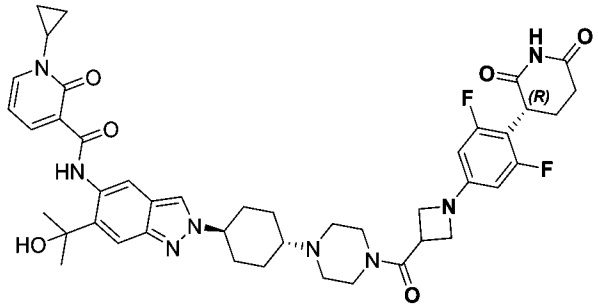


【0265】 在 rt 下，向三級丁基 4-((1r,4r)-4-(5-(1-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啉-1-甲酸酯（0.4 g，0.647 mmol）在 DCM（10 mL）中

之溶液中添加 TFA（2 mL）。將所得混合物在 rt 攪拌 1h。將混合物用飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬滅並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以得到產物（0.275 g，82%）。

$[M+H]^+ = 519.3$

步驟 8：1-環丙基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺

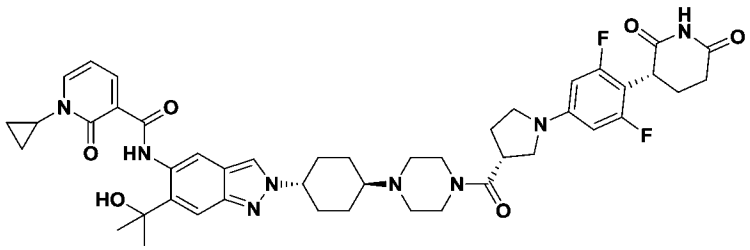


【0266】在 rt 下，向 1-環丙基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,4r)-4-(哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺（41.44 mg，0.08 mmol）和(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸（25.92 mg，0.08 mmol）在 DCM（5 mL）中之溶液中添加 DIPEA（31 mg，0.24 mmol）和在 EtOAc 中的 T_3P（50%，102 mg，0.16 mmol）。將所得混合物在 rt 攪拌 2 小時。將混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物用製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA：乙腈 = 90：10 - 60：40 梯度洗脫）純化以得到所需產物（20 mg，30%）。$[M+H]^+ = 825.4$

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.04 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.38 (d, *J*

= 5.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.46 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 3H), 3.94-3.89 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 3H), 3.29-3.27 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.49-2.41 (m, 4H), 2.20-2.01 (m, 3H), 2.00-1.89 (m, 5H), 1.59-1.41 (m, 8H), 1.10-1.03 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 2H)。

實例 103：1-環丙基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺

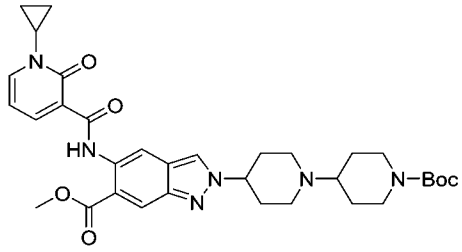


【0267】在 rt 下，向 1-環丙基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,4r)-4-(哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺（20.72 mg，0.04 mmol）和(R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-甲酸（13.52 mg，0.04 mmol）在 DCM（5 mL）中之溶液中添加 DIPEA（15.48 mg，0.12 mmol）和在 EtOAc 中的 T_3P（50%，50.78 mg，0.08 mmol）。將所得混合物在 rt 攪拌 2 小時。將混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物用製備

型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA： 乙腈 = 90：10 - 60：40 梯度洗脫）純化以產生所需產物（9.75 mg，30.4%）。$[M+H]^+$ = 839.4 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.47 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.58-4.50 (m, 2H), 4.31-4.24 (m, 1H), 4.02 (dd, *J* = 10.0 Hz, 5.0 Hz, 1H), 3.61-3.40 (m, 8H), 3.29-3.18 (m, 4H), 3.15-2.97 (m, 2H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.33-1.90 (m, 10H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.10-1.05 (m, 2H), 0.97-0.93 (m, 2H)。

實例 117：(R)-1-環丙基-N-(2-(1'-(1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺

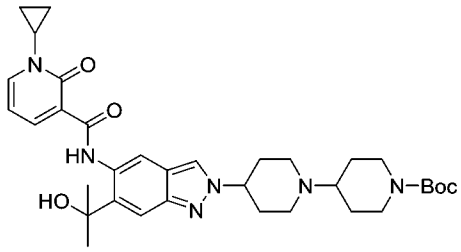
步驟 1：甲基 2-(1'-(三級丁氧羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-5-(1-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0268】 在 rt 下，向甲基 5-胺基-2-(1'-(三級丁氧羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（0.4 g，0.875 mmol）和 1-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸（0.157 g，0.875 mmol）在 DMF（10 mL）中之溶液中添加 DIPEA（0.339 g，2.625 mmol）和 HATU（0.332 g，0.875 mmol）。將所得混合物在 rt 攪拌 2 小時。將混合

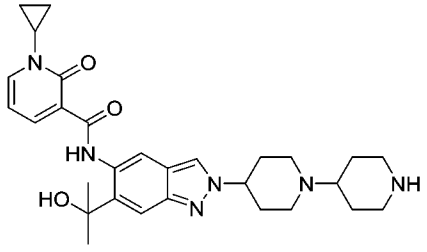
物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 20：1）純化以得到產物（0.41 g，75.8%）。$[M+H]^+$ = 619.3

步驟 2：三級丁基 4-(5-(1-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)-[1,4'-聯哌啶]-1'-甲酸酯



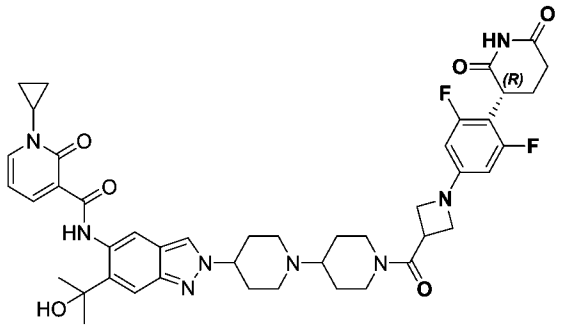
【0269】 在 0°C 下，向甲基 2-(1'-(三級丁氧羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-5-(1-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（0.41 g，0.663 mmol）和 LiCl（0.141 g，3.315 mmol）在 THF（10 mL）中之溶液中滴加在 THF 中的 MeMgBr（1 M，6.63 mL，6.63 mmol）。將所得混合物在 0°C 攪拌 2 小時。將混合物用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 20：1）純化以得到產物（0.18 g，43.9%）。$[M+H]^+$ = 619.4

步驟 3：N-(2-([1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-1-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺



【0270】在 rt 下，向三級丁基 4-(5-(1-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)-[1,4'-聯哌啶]-1'-甲酸酯（0.18 g，0.291 mmol）在 DCM（10 mL）中之溶液中添加 TFA（2 mL）。將所得混合物在 rt 攪拌 1h。將混合物用飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬滅並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以得到產物（0.11 g，73.3%）。$[M+H]^+$ = 519.3

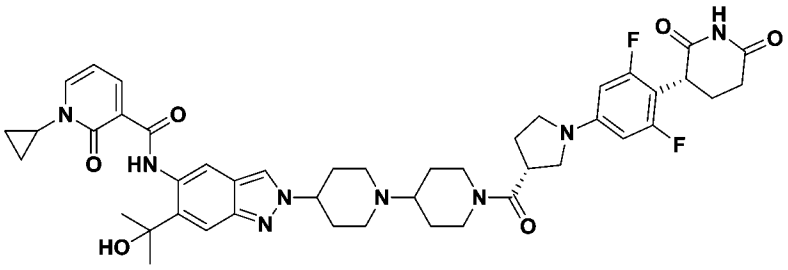
步驟 4：(R)-1-環丙基-N-(2-(1'-(1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺



【0271】在 rt 下，向 N-(2-([1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-1-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺（41 mg，0.08 mmol）和(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸（26 mg，0.08 mmol）在 DCM（5 mL）中之溶液中添加 DIPEA（31 mg，0.24 mmol）和在 EtOAc 中的 T_3P（50%，102 mg，0.16 mmol）。將所得混合物在 rt 攪拌 2 小時。將混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物用製備型 HPLC（C-18 柱層析

法）（在水中的 0.1% FA： 乙腈 =90 : 10 - 60 : 40 梯度洗脫）純化以得到所需產物（32.08 mg，48.7%）。$[M+H]^+ = 825.4$ ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.46 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.45-4.38 (m, 2H), 4.07-4.00 (m, 3H), 3.95-3.89 (m, 2H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.14-2.95 (m, 3H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 5H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.45-1.25 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 2H)。

實例 118：1-環丙基-N-(2-(1'-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺

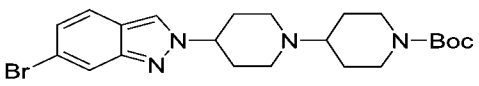


【0272】 在 rt 下，向 N-(2-([1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-1-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺（41 mg，0.08 mmol）和(R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-甲酸（27 mg，0.08 mmol）在 DCM（5 mL）中之溶液中添加 DIPEA（31 mg，0.24 mmol）和在 EtOAc 中的 T_3P（50%，102 mg，0.16 mmol）。將所得混合物在 rt 攪拌 2 小時。將

混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物用製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA：乙腈 =90：10 - 60：40 梯度洗脫）純化以得到所需產物（20.81 mg，31%）。$[M+H]^+$ = 839.4 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.04 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.46 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.44-4.38 (m, 2H), 4.10-3.98 (m, 2H), 3.95-3.89 (m, 2H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.14-2.95 (m, 3H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.48-2.33 (m, 4H), 2.20-2.01 (m, 7H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.53-1.40 (m, 1H), 1.33-1.21 (m, 1H), 1.10-1.02 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 2H)。

實例 160：(R)-N-(2-(1'-(1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺

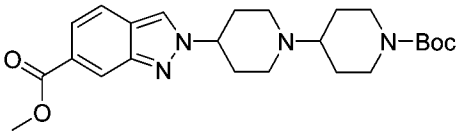
步驟 1：三級丁基 4-(6-溴-2H-吲唑-2-基)-[1,4'-聯哌啶]-1'-甲酸酯



【0273】向 4-溴-2-硝基苯甲醛（2.3 g，10 mmol）在丙-2-醇（50 mL）中之溶液中添加三級丁基 4-胺基-[1,4'-聯哌啶]-1'-甲酸酯（2.83 g，10 mmol）。將混合物在 80°C 下在 N_2 下攪拌 3 h。向

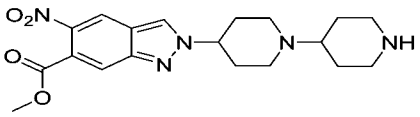
上述溶液中添加三丁基膦（6.06 g，30 mmol）。將混合物在 80°C 下在 N_2 下攪拌過夜。將混合物冷卻至 rt 並真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 30：1）純化以給出產物（3.5 g，76%）。$[M+H]^+$ = 463.2

步驟 2：甲基 2-(1'-(三級丁氧羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0274】 在 rt 下，向三級丁基 4-(6-溴-2H-吲唑-2-基)-[1,4'-聯哌啶]-1'-甲酸酯（3.5 g，7.58 mmol）和 Et_3N（2.3 g，22.74 mmol）在 MeOH（40 mL）中之溶液中添加 $Pd(dppf)Cl_2$（0.555 g，0.758 mmol）。將混合物在 80°C 下、在 CO（g）下攪拌過夜。將混合物在真空下濃縮。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 30：1）純化以得到產物（2.5 g，75%）。$[M+H]^+$ = 443.3

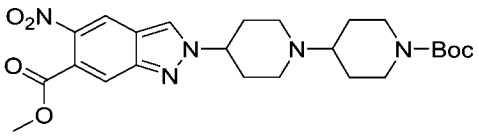
步驟 3：甲基 2-([1,4'-聯哌啶]-4-基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0275】 在 0°C 下，向甲基 2-(1'-(三級丁氧羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（2.5 g，5.66 mmol）在濃 H_2SO_4（30 mL）中之溶液中添加 $NaNO_3$（0.577 g，6.792 mmol）。將混合物在 0°C 下攪拌 2h。將混合物用冰水淬滅，然後用飽和 Na_2CO_3 溶液調

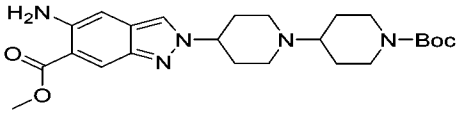
節至 pH 9 並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以得到產物（1.5 g，68.5%），將其不經進一步純化使用。$[M+H]^+ = 388.2$

步驟 4：甲基 2-(1'-(三級丁氧羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0276】向甲基 2-([1,4'-聯哌啶]-4-基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯（1.5 g，3.88 mmol）在 DCM（20 mL）中之攪拌溶液中添加 Et_3N（1.176 g，11.64 mmol）和 Boc_2O（1.269 g，5.82 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌過夜。將混合物在真空下濃縮。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 30 : 1）純化以得到產物（1.6 g，84.5%）。$[M+H]^+ = 488.2$

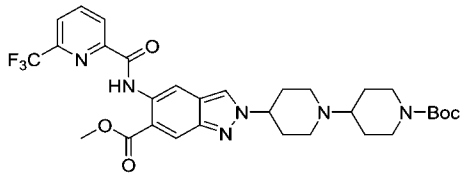
步驟 5：甲基 5-胺基-2-(1'-(三級丁氧羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0277】在室溫下，向甲基 2-(1'-(三級丁氧羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯（1.6 g，3.29 mmol）在 MeOH（20 mL）和水（4 mL）中之溶液中添加 NH_4Cl（0.88 g，16.45 mmol）和 Fe 粉（0.92 g，16.45 mmol）。將所得混合物在 70°C 攪拌 2 h。將混合物冷卻至 rt 並在真空下濃縮。將殘餘物用矽膠柱層析法

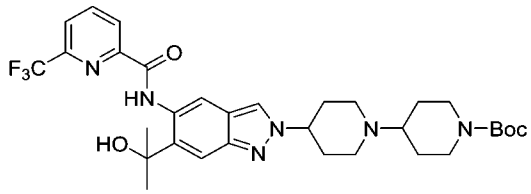
（DCM：MeOH = 15：1）純化以得到產物（0.9 g，60%）。$[M+H]^+$ = 458.3

步驟 6：甲基 2-(1'-(三級丁氧羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0278】 在 rt 下，向甲基 5-胺基-2-(1'-(三級丁氧羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（0.4 g，0.875 mmol）和 6-(三氟甲基)吡啶甲酸（0.167 g，0.875 mmol）在 DMF（10 mL）中之溶液中添加 DIPEA（0.339 g，2.625 mmol）和 HATU（0.332 g，0.875 mmol）。將所得混合物在 rt 攪拌 2 小時。將混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 20：1）純化以得到產物（0.4 g，72.6%）。$[M+H]^+$ = 631.3

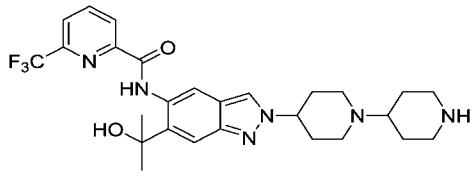
步驟 7：三級丁基 4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-2-基)-[1,4'-聯哌啶]-1'-甲酸酯



【0279】 在 0°C 下，向甲基 2-(1'-(三級丁氧羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（0.4 g，0.635 mmol）和 LiCl（0.135 g，3.175 mmol）在 THF（10 mL）中

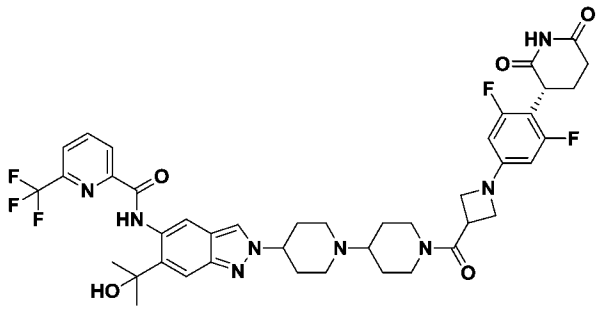
之溶液中滴加在 THF 中的 MeMgBr（1 M，6.4 mL，6.4 mmol）。將所得混合物在 0°C 攪拌 2 h。將混合物用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 20：1）純化以得到產物（0.24 g，60%）。$[M+H]^+$ = 631.3

步驟 8：N-(2-([1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



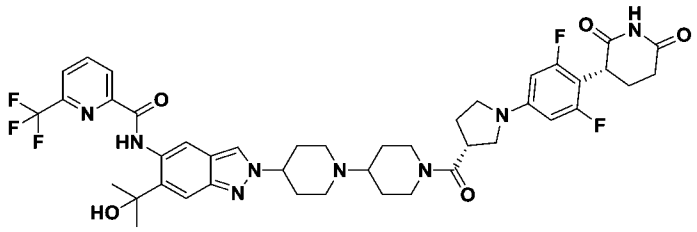
【0280】 在 rt 下，向三級丁基 4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-2-基)-[1,4'-聯哌啶]-1'-甲酸酯（0.24 g，0.381 mmol）在 DCM（10 mL）中之溶液中添加 TFA（2 mL）。將所得混合物在 rt 攪拌 1h。將混合物用飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬滅並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以得到產物（0.17 g，85%）。$[M+H]^+$ = 531.3

步驟 9：(R)-N-(2-(1'-(1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0281】 在 rt 下，向 N-(2-([1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺(21 mg，0.04 mmol)和(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸(13 mg，0.04 mmol)在 DCM(5 mL)中之溶液中添加 DIPEA(15 mg，0.12 mmol)和在 EtOAc 中的 T_3P(50%，51 mg，0.08 mmol)。將所得混合物在 rt 攪拌 2 小時。將混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物用製備型 HPLC(C-18 柱層析法)(在水中的 0.1% FA: 乙腈 =90 : 10 - 60 : 40 梯度洗脫)純化以得到所需產物(7.27 mg，22%)。$[M+H]^+$ = 837.3 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.37 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.44-4.38 (m, 2H), 4.10-3.98 (m, 3H), 3.95-3.89 (m, 2H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 3H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 3H), 2.45-2.32 (m, 2H), 2.23-2.01 (m, 5H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.44-1.24 (m, 2H)。

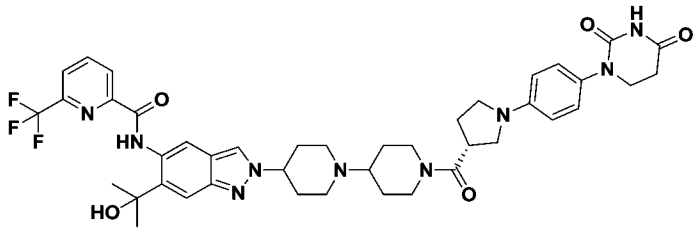
實例 161：N-(2-(1'-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0282】 在 rt 下，向 N-(2-([1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺(42 mg，0.08 mmol)和(R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-甲酸(27 mg，0.08 mmol)在 DCM(5 mL)中之溶液中添加 DIPEA(31 mg，0.24 mmol)和在 EtOAc 中的 T_3P(50%，102 mg，0.16 mmol)。將所得混合物在 rt 攪拌 2 小時。將混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物用製備型 HPLC(C-18 柱層析法)(在水中的 0.1% FA: 乙腈 =90 : 10 - 60 : 40 梯度洗脫)純化以得到所需產物(27 mg，39%)。$[M+H]^+$ = 851.4 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.37 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.23 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.44-4.38 (m, 2H), 4.10-3.98 (m, 2H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 3.10-2.98 (m, 3H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.20-2.01 (m, 7H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.52-1.38 (m, 1H), 1.35-1.22 (m, 1H)。

實例 162：(R)-N-(2-(1'-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)

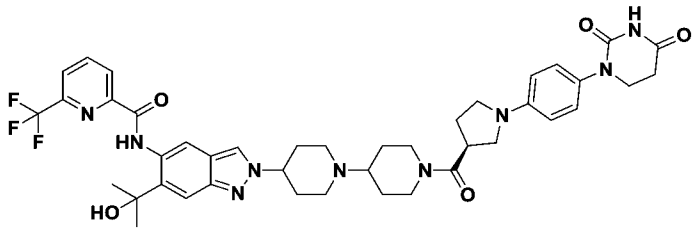
苯基)吡咯啶-3-羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0283】 在 rt 下，向 N-(2-([1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺(42 mg，0.08 mmol)和(R)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-甲酸（以與常見中間體 B 類似的方式獲得）(24 mg，0.08 mmol）在 DCM（5 mL）中之溶液中添加 DIPEA（31 mg，0.24 mmol）和在 EtOAc 中的 T_3P（50%，102 mg，0.16 mmol)。將所得混合物在 rt 攪拌 2 小時。將混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物用製備型 HPLC（C-18 柱層析法）(在水中的 0.1% FA： 乙腈 = 90：10 - 60：40 梯度洗脫）純化以得到所需產物(25.18 mg，39%)。$[M+H]^+$ = 816.4

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.37 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.54 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.44-4.38 (m, 2H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.67 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.58-3.42 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.11-2.98 (m, 3H), 2.69-2.55 (m, 4H), 2.44-2.35 (m, 3H), 2.21-2.01 (m, 6H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.52-1.26 (m, 2H)。

實例 163：(S)-N-(2-(1'-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



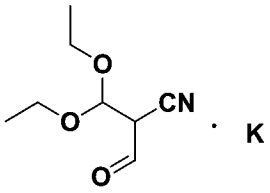
【0284】 在 rt 下，向 N-(2-([1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺（42 mg，0.08 mmol）和(S)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-甲酸（以與常見中間體 B 類似的方式獲得）（24 mg，0.08 mmol）在 DCM（5 mL）中之溶液中添加 DIPEA（31 mg，0.24 mmol）和在 EtOAc 中的 T_3P（50%，102 mg，0.16 mmol）。將所得混合物在 rt 攪拌 2 小時。將混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物用製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA：乙腈 = 90：10 - 60：40 梯度洗脫）純化以得到所需產物（32.95 mg，51%）。$[M+H]^+$ = 816.4

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.37 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.54 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.44-4.38 (m, 2H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.67 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.58-3.42 (m, 2H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.11-2.98 (m, 3H), 2.69-2.55 (m, 4H), 2.44-

2.35 (m, 2H), 2.21-2.01 (m, 6H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.50-1.25 (m, 2H)。

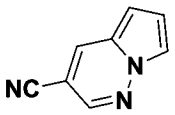
實例 178：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺

步驟 1：3,3-二乙氧基-2-甲醯基丙腈 鉀鹽



【0285】 在 10°C 下，向 3,3-二乙氧基丙腈（14.3 g，100 mmol）和甲酸甲酯（7.5 g，125 mmol）在無水 THF（100 mL）中之攪拌溶液中添加在 THF 中的 1.0 M 三級丁醇鉀（110 ml，110 mmol）。在 45 分鐘添加期間，溫度保持在 10°C 至 15°C。隨後將所得漿料在環境溫度下攪拌 2 小時。然後添加己烷（400 mL）並將混合物再攪拌 20 min。將漿料過濾並將濾餅用 1：1 己烷/THF 洗滌並在真空下乾燥以提供產物（16 g，76 mmol，76%）。

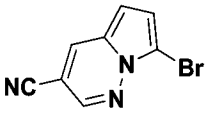
步驟 2：吡咯并[1,2-b]嗒啉-3-甲腈



【0286】 將 3,3-二乙氧基-2-甲醯基丙腈 鉀鹽（9 g，42.85 mmol）在 MeOH（80 ml）中之攪拌懸浮液冷卻至 0°C，並滴加濃 HCl（13.73 mL，178.5 mmol）。添加完成後，將反應在室溫下攪拌 20 分鐘。向該反應混合物中添加 1-胺基吡咯（1.95 g，23.80 mmol）

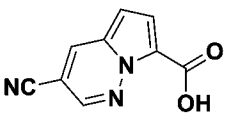
在甲醇（10 mL）中之溶液。添加後，將反應混合物回流並在 90°C 下攪拌 2 小時，冷卻至室溫並濃縮至原體積的一半左右。將飽和碳酸氫鈉水溶液小心添加到所得殘餘物中直至停止起泡。將溶液用兩份乙酸乙酯萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，在真空下濃縮。將所得殘餘物用矽膠層析法（PE：EA = 3：1）純化以提供產物（2.1 g，14.6 mmol，61.7%）。[M+H]+ = 144.6。

步驟 3：7-溴吡咯并[1,2-b]嗒咿-3-甲腈



【0287】 在室溫下，向吡咯并[1,2-b]嗒咿-3-甲腈（2.8g，19.6 mmol）在 MeCN（50 mL）中之溶液中一次性添加 N-溴代琥珀醯亞胺（3.48 g，19.6 mmol）。將反應在室溫下攪拌 30 分鐘，然後傾倒入飽和碳酸氫鈉溶液中。將溶液在真空下濃縮以除去乙腈。將所得水層用三份 EtOAc 萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，在真空下濃縮，並用矽膠層析法（PE：DCM = 7：3）純化以提供產物（1.5 g，6.75 mmol，34%）。$[M+H]^+$ = 222.6。

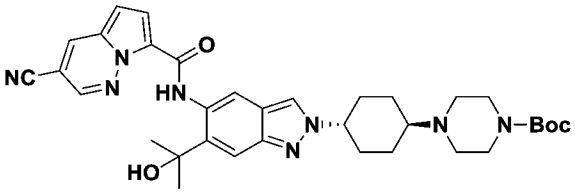
步驟 4：3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲酸



【0288】 向高壓反應器中添加 7-溴吡咯并[1,2-b]嗒咿-3-甲腈（500 mg，2.25 mmol）、$Pd(dppf)Cl_2$（79.86 mg，0.11 mmol）、$Pd(OAc)_2$（25.28 mg，0.11mmol）、Xantphos（130 mg，0.23 mmol）和 TEA（682 mg，6.75mmol）在 THF/H_2O（30 mL/10 mL）中之懸

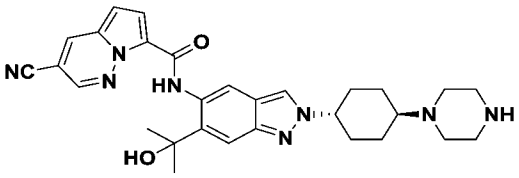
浮液。將反應器在 100°C 下在 CO 氣氛（40 atm）下攪拌 15 h。然後將懸浮液在真空下濃縮。將殘餘物用水（30 mL）稀釋並用 HCl（2N 在水中）酸化至 pH= 3。然後將混合物用 DCM/i-PrOH = 3/1（50 mL x 3）萃取。合併有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並真空濃縮。將殘餘物用 Combi-Flash 層析（矽膠柱，12 g，DCM：MeOH = 10：1）純化以產生產物（250 mg，1.33 mmol，59%）。$[M+H]^+$ = 188.6。

步驟 5：三級丁基 4-((1r,4r)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯



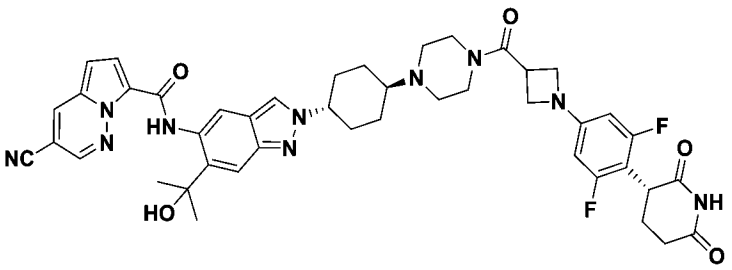
【0289】 向 3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲酸（30 mg，0.16 mmol）和三級丁基 4-((1r,4r)-4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯（66 mg，0.15 mmol）在 DMF（3 mL）中之攪拌溶液中添加 HATU（66 mg，0.17 mmol）和 DIEA（29 mg，0.45 mmol）。將溶液在 rt 下攪拌 4 h。然後將溶液用 EA（20 mL）稀釋，用水和鹽水洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，並在真空下濃縮。將殘餘物用 Combi-Flash 層析（矽膠柱，4 g，DCM：MeOH = 20：1）純化以產生產物（55 mg，0.09 mmol，58%）。$[M+H]^+$ = 627.6。

步驟 6：3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,4r)-4-(哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0290】 向三級丁基 4-((1r,4r)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啡-1-甲酸酯（55 mg，0.09mmol）在 DCM（3 mL）中之攪拌溶液中添加 TFA（1 mL）。將反應混合物在 rt 下攪拌 2 h 並在真空下濃縮以得到粗產物（60 mg）。$[M+H]^+$ = 527.6。

步驟 7：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺

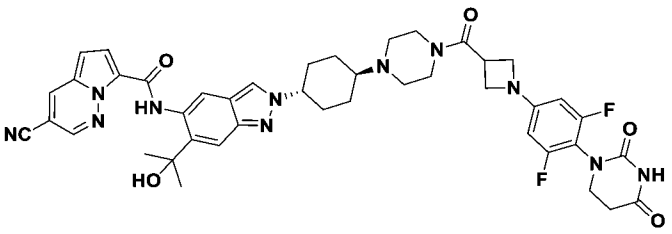


【0291】 在室溫下，向粗制 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,4r)-4-(哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺（60 mg，0.09 mmol）、(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸（32.4 mg，0.10 mmol）和 DIEA（35 mg，0.272 mmol）在 DCM（3 mL）中之溶液中滴加 T_3P（72 mg，0.227 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌 3 小時。將反應用水

（20 mL）淬滅並用 DCM（2 x 10 mL）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中蒸發，以得到粗殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 100 : 0-10 : 1 梯度洗脫）進行純化，以得到產物，將其進一步用製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA : 乙腈 = 90: 10 - 60: 40 梯度洗脫）純化以產生所需產物（23.5 mg，31%）。

【0292】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.43 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 3H), 3.92 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.58 - 2.44 (m, 8H), 2.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.94 (m, 5H), 1.63 (s, 6H), 1.50 (q, *J* = 11.8 Hz, 2H).$[M+H]^+$ = 833.5。

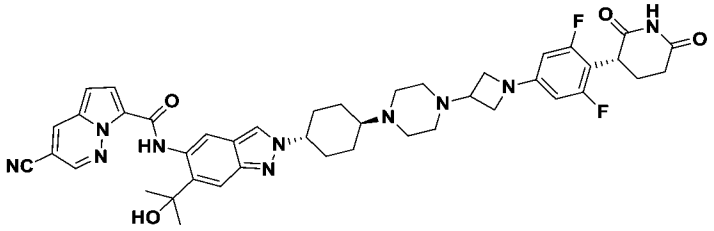
實例 105：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啶-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0293】 以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（15 mg，23.7%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.50

(s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 1H), 4.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.59 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.51-3.46 (m, 2H), 2.68 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 5H), 2.41 - 2.34 (m, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.53 - 1.47 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 834.5。

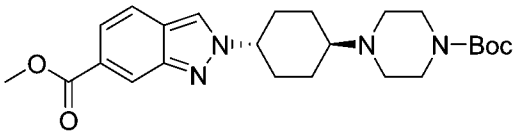
實例 110：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0294】以與實例 9 中所述類似的方式製備標題化合物（3 mg，3.2%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.12 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.45 - 4.38 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.05 -4.01(m, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 2H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 3.25 - 3.23 (m, 2H), 2.80 - 2.75 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (s, 4H), 2.36 (s, 4H), 2.25 (s, 1H), 2.19 - 2.14 (s, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.97 - 1.91 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.53 - 1.45 (m, 3H)。$[M+H]^+$ = 805.7。

【0295】該化合物也可以用另一種方式合成。

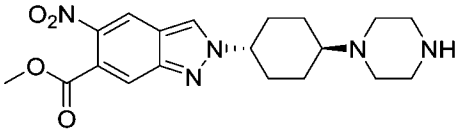
步驟 1：甲基 2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0296】向甲基 4-甲醯基-3-硝基苯甲酸酯（104.5 g，500 mmol）在丙-2-醇（1000 mL）中之溶液中添加三級丁基 4-((1r,4r)-4-胺基環己基)哌啡-1-甲酸酯（141.5 g，500 mmol）。將混合物在 80°C 下在 N_2 下攪拌 3 h。向上述溶液中添加三正丁基膦（303 g，1500 mmol）。將混合物在 80°C 下在 N_2 下攪拌過夜。將混合物冷卻至室溫並真空濃縮。將殘餘物用石油醚（3000 mL）製成漿液並過濾。將固體過濾並在真空下乾燥以產生產物（160 g，72.4%）。

$[M+H]^+ = 443.1$

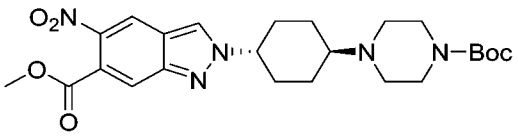
步驟 2：甲基 5-硝基-2-((1r,4r)-4-(哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0297】在 0°C 下，向甲基 2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（160 g，362 mmol）在濃 H_2SO_4（98%，1000 mL）中之溶液中添加 $NaNO_3$（46.155 g，543 mmol）。將混合物在 0°C 下攪拌 2h。將混合物用冰水淬滅，然後用飽和 Na_2CO_3 溶液調節至 pH 9 並用 DCM（3x2000 mL）萃取。

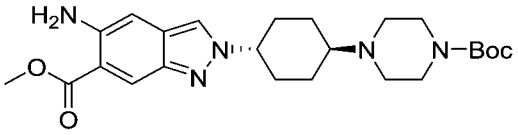
將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以產生產物（140 g，粗制），將其不經進一步純化使用。$[M+H]^+ = 388.1$。

步驟 3：甲基 2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0298】 向甲基 5-硝基-2-((1r,4r)-4-(哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（140 g 粗制，362 mmol）在 DCM（1200 mL）中之攪拌溶液中添加 Et_3N（109.686 g，1086 mmol）和 Boc_2O（94.7 g，434.4 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌過夜。將混合物真空濃縮。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 30：1）純化以產生產物（150 g，84.9%）。$[M+H]^+ = 488.1$

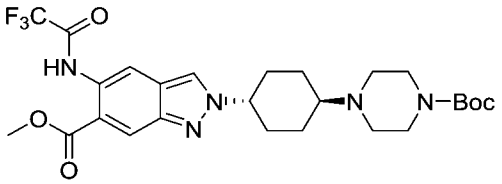
步驟 4：甲基 5-胺基-2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0299】 在室溫下，向甲基 2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯（150 g，308 mmol）在 THF（1500 mL）中之溶液中添加 Pd/C（5%，30 g）。將所得混合物在室溫下在 H_2 下攪拌過夜。將固體過濾並用 MeOH（800 mL）洗滌。將濾液真空蒸發以產生產物（120 g，85.2%）。$[M+H]^+ = 458.2$

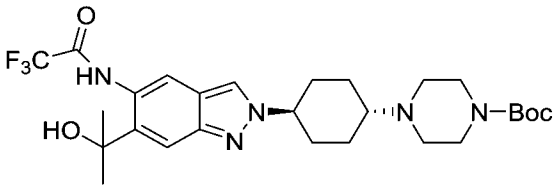
步驟 5：甲基 2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)環己

基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0300】 在 0°C 下，向甲基 5-胺基-2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（120 g，262.58 mmol）在 DCM（1000 mL）中之溶液中滴加三氟乙酸酐（66.15 g，315 mmol）。將混合物在 0°C 下攪拌 2h。將混合物用冰水淬滅，然後用飽和 $NaHCO_3$ 溶液調節至 pH 8，並用 DCM（3x1000 mL）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 30 : 1）純化以產生產物（132 g，90.9%）。$[M+H]^+ = 554.2$

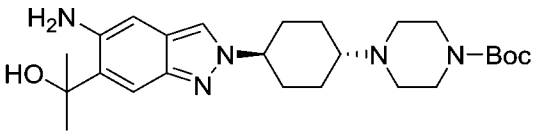
步驟 6：三級丁基 4-((1r,4r)-4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啉-1-甲酸酯



【0301】 在 0°C 下，向甲基 2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)環己基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（132 g，238.698 mmol）和 LiCl（50.723 g，1193.49 mmol）在 THF（1500 mL）中之溶液中滴加在 THF 中的 MeMgBr（3 M，795.66 mL，2386.98 mmol）。將所得混合物在 0°C 攪拌過夜。將混合物用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅並用 EtOAc（3x1000 mL）萃取。將合併的有

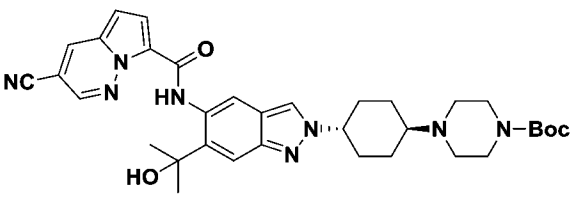
機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 20 : 1）純化以產生產物（105 g，79.55%）。$[M+H]^+$ = 554.2

步驟 7：三級丁基 4-((1r,4r)-4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯



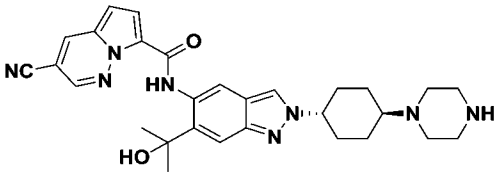
【0302】 在室溫下，向三級丁基 4-((1r,4r)-4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯（105 g，189.87 mmol）在 MeOH（1000 mL）中之溶液中添加 NaOH 溶液（2 M，950 mL，1898.7 mmol）。將混合物在 70°C 攪拌 2 h。將混合物冷卻至室溫，用水（600 mL）稀釋並用 DCM/MeOH（V/V = 10/1，5x1000 mL）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物用石油醚（1000 mL）製成漿液並過濾。將固體過濾並在真空下乾燥以產生產物（80 g，92.2%）。$[M+H]^+$ = 458.2。

步驟 8：三級丁基 4-((1r,4r)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯



【0303】向 3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒呯-7-甲酸（36 g，192.56 mmol）和三級丁基 4-((1r,4r)-4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌呯-1-甲酸酯（80 g，175.05 mmol）在 DMF（1000 mL）中之攪拌溶液中添加 HATU（79.822 g，210.06 mmol）和 DIEA（67.744 g，525.15 mmol）。將混合物在室溫攪拌 3 小時。將混合物用水（3000 mL）稀釋。藉由過濾收集固體並用水（3x100 mL）洗滌。將固體在真空下乾燥以產生產物（90 g，82.13%）。$[M+H]^+$ = 627.5

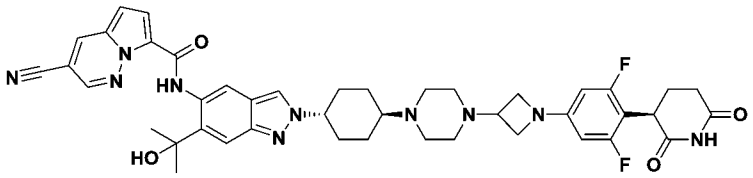
步驟 9：3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,4r)-4-(哌呯-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒呯-7-甲醯胺



【0304】在 0°C 下，向三級丁基 4-((1r,4r)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒呯-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌呯-1-甲酸酯（90 g，143.77 mmol）在 MeOH（600 mL）中之攪拌溶液中滴加濃 HCl（36%，300 mL）。將所得混合物在室溫攪拌過夜。將固體藉由過濾收集。將固體用水（500 mL）溶解，然後用飽和 $NaHCO_3$ 溶液調節至 pH 8，並用 DCM/MeOH（V/V = 10/1，5x2000 mL）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物用石油醚（1000 mL）製成漿液並過濾。將固體過濾並在真空下乾燥以產生產物（64 g，84.63%）。$[M+H]^+$ = 527.4。

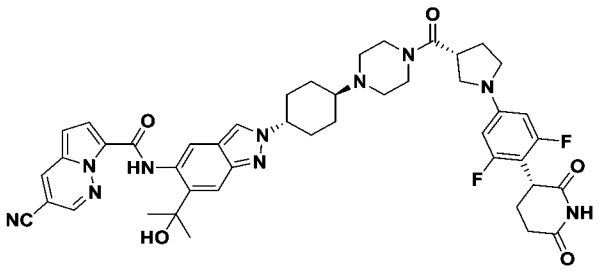
步驟 10：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌

啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0305】 向 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,4r)-4-(哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺（60 g，114.07 mmol）和(R)-3-(2,6-二氟-4-(3-側氧基氮雜環丁烷-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮（50.3 g，171.1 mmol）在 DCE（1000 mL）中之攪拌溶液中添加 AcOH（6.844g，114.07mmol）和 $NaBH(OAc)_3$（48.366 g，228.14 mmol）。將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用 MeOH（500 mL）稀釋並真空濃縮。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 15 : 1）純化。之後，添加乙腈（1600 mL）、水（800 mL）和乙酸（200 mL）凍乾，以產生產物（66 g，62.62%）。

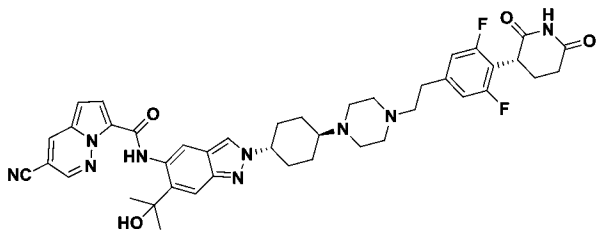
實例 181 :3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0306】 以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（45 mg，46.6%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.84

(s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.47 - 4.44 (m, 1H), 4.02 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 3.60 - 3.42 (m, 7H), 3.30 - 3.20 (m, 4H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 2.20 - 2.15 (m, 3H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.57 - 1.44 (m, 3H)。$[M+H]^+$ = 847.5。

實例 182：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯乙基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺

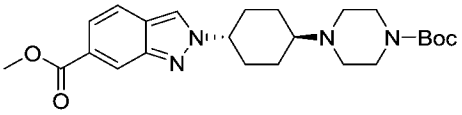


【0307】 以與實例 9 中所述類似的方式製備標題化合物（18 mg，32.9%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.23 - 4.17 (m, 1H), 2.81 - 2.75 (m, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 7H), 2.36 - 2.33 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 4H), 2.01 - 1.90 (m, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.54 - 1.45 (m, 3H)。$[M+H]^+$ = 778.7。

【0308】 該化合物也可以用另一種方式合成。

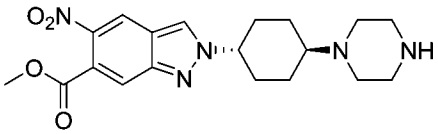
步驟 1：甲基 2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)環己

基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0309】向甲基 4-甲醯基-3-硝基苯甲酸酯（104.5 g，500 mmol）在丙-2-醇（1000 mL）中之溶液中添加三級丁基 4-((1r,4r)-4-胺基環己基)哌啉-1-甲酸酯（141.5 g，500 mmol）。將混合物在 80°C 下在 N_2 下攪拌 3 h。然後將混合物冷卻至 rt 並緩慢添加三正丁基膦（303 g，1500 mmol）。將混合物在 80°C 下在 N_2 下攪拌過夜。將混合物冷卻至室溫並真空濃縮。將殘餘物用石油醚（3000 mL）製成漿液並過濾。將固體過濾並在真空下乾燥以產生產物（130 g，58.7%）。$[M+H]^+ = 443.1$

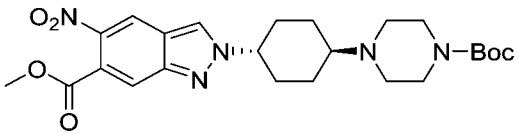
步驟 2：甲基 5-硝基-2-((1r,4r)-4-(哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0310】在 0°C 下，向甲基 2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（130 g，293.7 mmol）在濃 H_2SO_4（98%，1000 mL）中之溶液中分批添加 $NaNO_3$（49.9 g，587.4 mmol）。將混合物在 0°C 下攪拌 2 h。然後將混合物倒入冰水中，將混合物用飽和 Na_2CO_3 水溶液鹼化至 pH 9，並用 DCM（3 × 2000 mL）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮以產生產物（130 g，粗制），將其不經任何進一步純化直接用於下

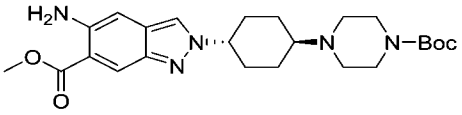
一步。$[M+H]^+ = 388.1$

步驟 3：甲基 2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯



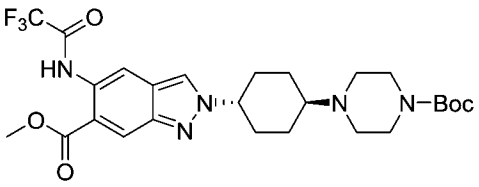
【0311】向甲基 5-硝基-2-((1r,4r)-4-(哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（140 g 粗制）在 DCM（1000 mL）中之攪拌溶液中添加 Et_3N（44.50 g，440.55 mmol）和 Boc_2O（64.1 g，293.7 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌過夜。將混合物用 DCM（2000 mL）稀釋並用水（1 L × 2）和飽和鹽溶液（1 L × 2）洗滌。然後將有機層經無水 Na2SO4 乾燥並過濾。將濾液真空濃縮。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 30 : 1）純化以產生產物（130 g，90.8%，經 2 步）。$[M+H]^+ = 488.1$。

步驟 4：甲基 5-胺基-2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



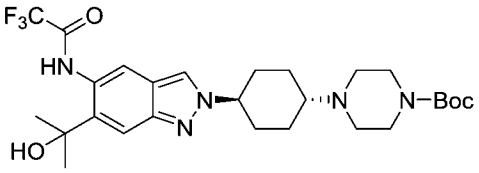
【0312】在室溫下，向甲基 2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯（130 g，266.6 mmol）在 THF（1300 mL）中之溶液中添加 Pd/C（5%，30 g）。將所得混合物在室溫下在 H_2 下攪拌過夜。將固體過濾並用 MeOH（800 mL）洗滌。將濾液真空蒸發以產生產物（110 g，90.3%）。$[M+H]^+ = 458.2$

步驟 5：甲基 2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)環己基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0313】 在 0°C 下，向甲基 5-胺基-2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（105 g，229.4 mmol）在 DCM（1000 mL）中之溶液中滴加三氟乙酸酐（50.6 g，240.9 mmol）。將混合物在 0°C 下攪拌 2h。將混合物用冰水淬滅，然後用飽和 $NaHCO_3$ 溶液調節至 pH 8，並用 DCM（3x1000 mL）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 30 : 1）純化以產生產物（120 g，94.5%）。$[M+H]^+$ = 554.2

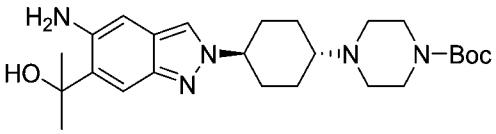
步驟 6：三級丁基 4-((1r,4r)-4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啡-1-甲酸酯



【0314】 在 N_2 下、在 0°C 下，向甲基 2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)環己基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（115 g，207.7 mmol）和 LiCl（44.03 g，1038.7 mmol）在 THF（1500 mL）中之溶液中滴加在 THF 中的 MeMgBr（3 M，692.4 mL，2077.2 mmol）。將所得混合物在 0°C 攪拌過夜。將混合物用

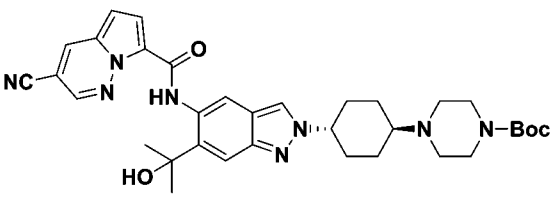
飽和 NH_4Cl 溶液（1500 mL）緩慢淬滅並用 HCl（1 mol/L）酸化至 PH 5。然後將混合物用 EtOAc（3 × 1000 mL）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 20：1）純化以產生產物（100 g，86.9%）。$[M+H]^+$ = 554.2

步驟 7：三級丁基 4-((1r,4r)-4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯



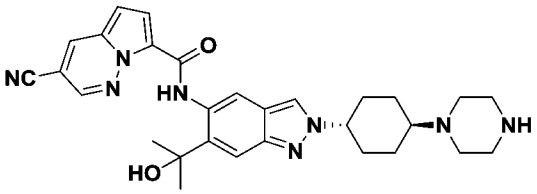
【0315】 在室溫下，向三級丁基 4-((1r,4r)-4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯（100 g，180.62 mmol）在 MeOH（1000 mL）中之溶液中添加 NaOH 溶液（2 N，903 mL，1806.2 mmol）。將混合物在 70°C 攪拌 2 h。將混合物冷卻至室溫並將固體沈澱。將混合物過濾並將濾餅用水洗滌。然後收集濾餅並減壓乾燥以給出產物（75 g，90.7%）。$[M+H]^+$ = 458.2。

步驟 8：三級丁基 4-((1r,4r)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯



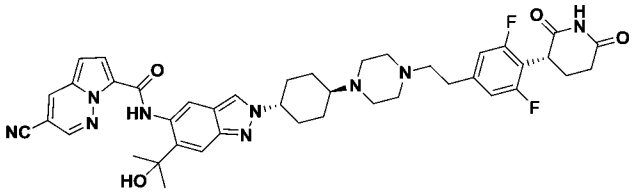
【0316】 向 3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲酸（36.81 g，196.67 mmol）和三級丁基 4-((1r,4r)-4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌咿-1-甲酸酯（75 g，163.89 mmol）在 DMF（1000 mL）中之攪拌溶液中添加 HATU（74.73 g，196.67 mmol）和 DIEA（42.28 g，327.78 mmol）。將混合物在室溫攪拌 5 小時。將混合物用水（3000 mL）稀釋。藉由過濾收集固體並用水（3x100 mL）洗滌。將固體在真空下乾燥以產生產物（90 g，87.62%）。$[M+H]^+$ = 627.5

步驟 9：3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,4r)-4-(哌咿-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲醯胺



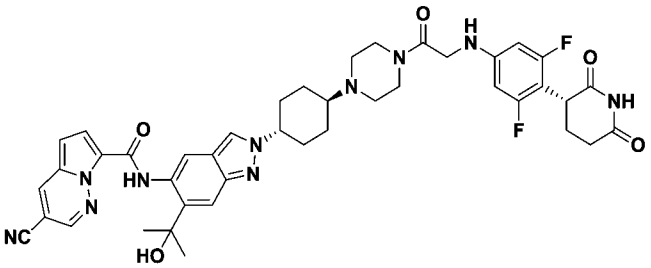
【0317】 在 0°C 下，向三級丁基 4-((1r,4r)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌咿-1-甲酸酯（90 g，143.77 mmol）在 MeOH（600 mL）中之攪拌溶液中滴加濃 HCl（36%，300 mL）。將所得混合物在室溫攪拌過夜。將固體藉由過濾收集。將固體用水（500 mL）溶解，然後用飽和 $NaHCO_3$ 溶液調節至 pH 8，並用 DCM/MeOH（V/V = 10/1，5x2000 mL）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物用石油醚（1000 mL）製成漿液並過濾。將固體過濾並在真空下乾燥以產生產物（70 g，92.45%）。$[M+H]^+$ = 527.4。

步驟 10：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯乙基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



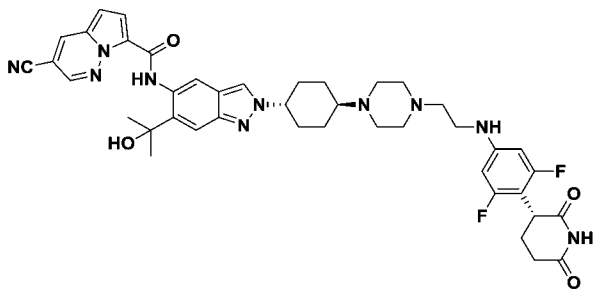
【0318】 向 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,4r)-4-(哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺（4.9 g，9.30 mmol）和(R)-2-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)乙醛（3.23 g，12.09 mmol）（CAS：2758533-79-6，其通過 WO 2022012622 A1 中描述的相同方式獲得）在 DCE（100 mL）中之攪拌溶液中添加 AcOH（0.542 g，9.30 mmol）和 $NaBH(OAc)_3$（2.96 g，13.95 mmol）。將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用 MeOH（30 mL）稀釋並真空濃縮。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 15：1）純化以給出不純產物。然後將不純產物用 MeOH（30 mL）製成漿液並過濾。收集濾餅並減壓乾燥以給出產物（3.8 g，52.53%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 4.20 (dd, *J* = 12.6, 5.0 Hz, 1H), 2.85 - 2.73 (m, 3H), 2.62 - 2.52 (m, 7H), 2.48 - 2.36 (m, 5H), 2.21 - 2.08 (m, 3H), 2.02 - 1.90 (m, 5H), 1.63 (s, 6H), 1.52 - 1.43 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 778.6

實例 193：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-((4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)胺基乙醯基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



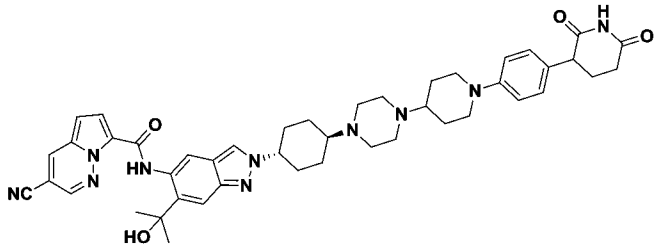
【0319】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（18 mg，28.9%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.55 - 3.40 (m, 5H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 2.62 -2.54(m, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.56 - 1.40 (m, 3H)。$[M+H]^+$ = 807.6。

實例 194：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-(2-((4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)胺基)乙基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0320】 以與實例 9 中所述類似的方式製備標題化合物（52 mg，57.9%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 3.98 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 3.14 - 3.11 (m, 3H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 2.70 -2.55(m, 6H), 2.40 - 2.27 (m, 3H), 2.21 - 2.16 (m, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 7H), 1.63 (s, 6H), 1.56 - 1.48 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H)。$[M+H]^+$ = 793.5。

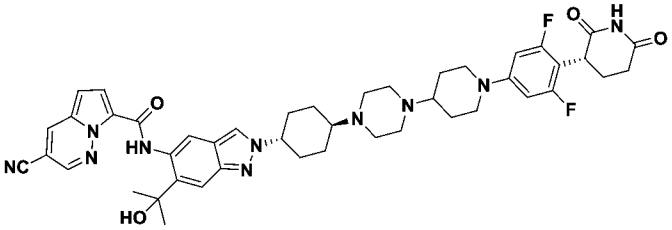
實例 195：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)苯基)哌啶-4-基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0321】 以與實例 9 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0322】 $[M+H]^+$ = 797.5。

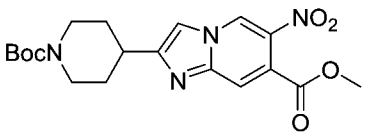
實例 196：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0323】以與實例 9 中所述類似的方式製備標題化合物（6 mg，9.4%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.45 - 4.38 (m, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 1H), 3.78 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 4H), 2.58 - 2.52 (m, 5H), 2.40 - 2.30 (m, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 5H), 1.82 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.49 - 1.39 (m, 4H)。$[M+H]^+$ = 833.6。

實例 128：(S)-N-(2-(1'-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-7-(2-羥基丙-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺

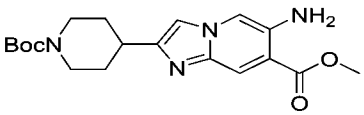
步驟 1：甲基 2-(1-(三級丁氧羰基)哌啶-4-基)-6-硝基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸酯



【0324】將甲基 2-胺基-5-硝基異菸鹼酸酯（3.5 g，17.77 mmol）、三級丁基 4-(2-溴乙醯基)哌啶-1-甲酸酯（10.8 g，35.54 mmol）和 MgO（1.42 g，35.54 mmol）在四氫呋喃（120 mL）中之

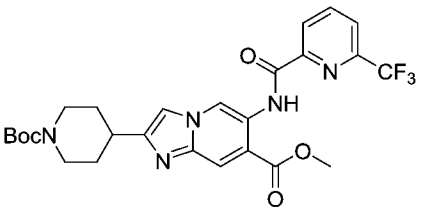
混合物在密封管中在 100°C 下攪拌 16 h。將混合物在真空下蒸發以得到粗產物，將其進一步用矽膠柱層析法（PE：EA = 3：1 - 1：2 梯度洗脫）純化以得到產物（3.9 g，54.3%）。$[M+H]^+$ = 405.5。

步驟 2：甲基 6-胺基-2-(1-(三級丁氧羰基)哌啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸酯



【0325】將甲基 2-(1-(三級丁氧羰基)哌啶-4-基)-6-硝基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸酯（3.9 g，11.6 mmol）、Fe（6.5 g，116 mmol）和 NH_4Cl（1.86 g，34.8 mmol）在 EtOH（80.0 mL）和水（20.0 mL）中之溶液在 90°C 下攪拌 16 h。用 LCMS 監測反應。將混合物通過矽藻土墊過濾並用 EtOH（60.0 mL）洗滌。將濾液在真空下濃縮並用 EA（3 x 15.0 mL）萃取並用 $NaHCO_3$ 水溶液（20 mL）萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮以得到產物（2.5 g，58%）。$[M+H]^+$ = 375.3。

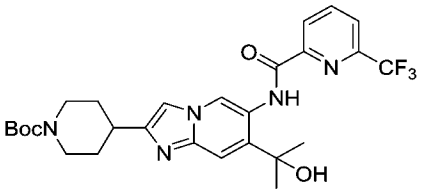
步驟 3：甲基 2-(1-(三級丁氧羰基)哌啶-4-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸酯



【0326】將 6-(三氟甲基)吡啶甲酸（1.28 g，6.68 mmol）、HATU（3.81 g，10.03 mmol）和 DIEA（2.6 g，20.06 mmol）在 DMF（100 mL）中之混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，並添加甲基 6-胺基-2-(1-

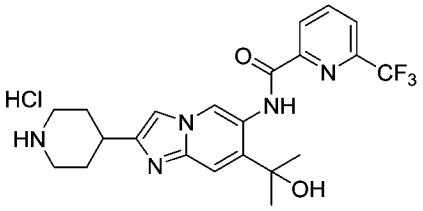
(三級丁氧羰基)哌啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸酯（2.5 g，6.68 mmol）。將混合物在室溫下攪拌 16 h。用 LCMS 監測反應。添加水（80 mL）並將固體過濾，用水（50.0 mL）洗滌，並乾燥以獲得粗產物，將其進一步用矽膠柱層析法（PE：EA = 3：1 - 1：2 梯度洗脫）純化以得到產物（2.5 g，68.5%）。$[M+H]^+$ = 548.4。

步驟 4：三級丁基 4-(7-(2-羥基丙-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸酯



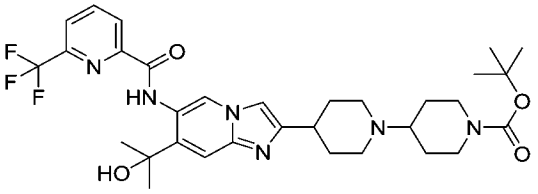
【0327】 將 MeMgCl（13.7 mL，41.13 mmol，3.0M）和 LiCl（575.8 mg，13.7 mmol）在 THF（60 mL）中之混合物在室溫下攪拌 1 h。添加在 THF（20mL）中的甲基 2-(1-(三級丁氧羰基)哌啶-4-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸酯（2.5 g，4.57 mmol）。將混合物在室溫下攪拌 3 h。用 LCMS 監測反應。將反應用 NH_4Cl 水溶液淬滅並用 DCM（2 x 50.0 mL）和水（20 mL）萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮以產生粗產物，將其進一步用矽膠柱層析法（PE：EA = 3：1 - 1：2 梯度洗脫）純化以得到產物（2.5 g，100%）。$[M+H]^+$ = 548.4。

步驟 5：N-(7-(2-羥基丙-2-基)-2-(哌啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺 鹽酸鹽



【0328】 在 25°C 下，向在 DCM（15 mL）中的三級丁基 4-(7-(2-羥基丙-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸酯（2 g，3.65 mmol）中添加 4N HCl/二噁烷（40 mL）。將混合物在 25°C 攪拌 2 h。用 LCMS 監測反應。過濾固體，用 DCM（20.0 mL）洗滌，並乾燥以獲得產物（1.5 g，92%）。$[M+H]^+ = 448.3$。

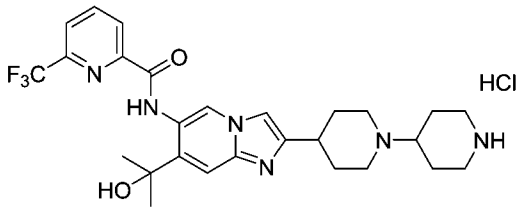
步驟 6：三級丁基 4-(7-(2-羥基丙-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-[1,4'-聯哌啶]-1'-甲酸酯



【0329】 將 N-(7-(2-羥基丙-2-基)-2-(哌啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺 鹽酸鹽（400 mg，0.83 mmol）和三級丁基 4-側氧基哌啶-1-甲酸酯（495 mg，2.49 mmol）在 DCM（30 mL）中之混合物在圓底燒瓶中在室溫下攪拌 16 h。然後添加 $NaBH(AcO)_3$（880 mg，4.15 mmol），並在室溫下攪拌 16 小時。用水淬滅反應，並將混合物用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌一次，然後用 DCM 萃取。將有機層用無水 Na_2SO_4 乾燥並真空蒸發，以得到粗產物（400 mg）。$[M+H]^+ = 631.5$。

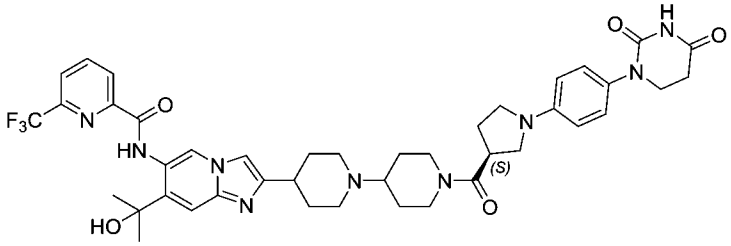
步驟 7：N-(2-([1,4'-聯哌啶]-4-基)-7-(2-羥基丙-2-基)咪唑并

[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺 鹽酸鹽



【0330】 在 25°C 下，向在 DCM（25 mL）中的三級丁基 4-(7-(2-羥基丙-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-[1,4'-聯哌啶]-1'-甲酸酯（400 mg，0.635 mmol）中添加 4N HCl/二噁烷（20 mL）。將混合物在 25°C 攪拌 2 h。用 LCMS 監測反應。過濾固體，用 DCM（20.0 mL）洗滌，並乾燥以獲得產物（300 mg）。$[M+H]^+$ = 531.4。

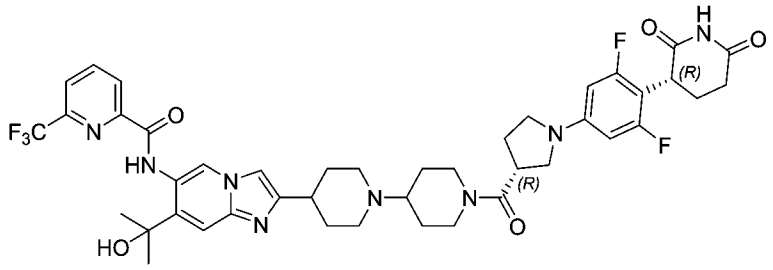
步驟 8：(S)-N-(2-(1'-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-7-(2-羥基丙-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0331】 將(S)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-甲酸（19 mg，0.064 mmol）、HATU（30 mg，0.08 mmol）和 DIEA（21 mg，0.16 mmol）在 DMF（8 mL）中之混合物在室溫下攪拌 20 分鐘，並添加 N-(2-([1,4'-聯哌啶]-4-基)-7-(2-羥基丙-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺 鹽酸鹽（30 mg，0.053 mmol）。將混合物在室溫下攪拌 16 h。用 LCMS 監測反

應。將所得溶液用 DCM（2 x 15.0 mL）萃取，並用水（20 mL）洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮以產生粗產物。將粗產物用製備型 HPLC 純化以得到產物（6.5 mg，15%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.47 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 4.60 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.73 - 3.52 (m, 7H), 3.32 - 3.07 (m, 5H), 2.68 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.38 - 2.28 (m, 2H), 2.25 - 2.04 (m, 5H), 1.98 - 1.85 (m, 2H), 1.66 (s, 7H), 1.60 - 1.49 (m, 1H)。$[M+H]^+$ = 816.5。

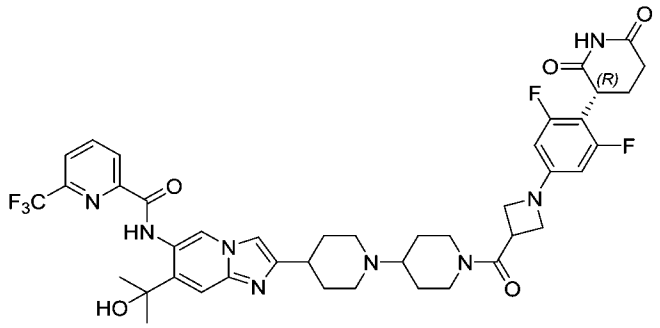
實例 127：N-(2-(1'-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-7-(2-羥基丙-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0332】 以與實例 128 中所述類似的方式製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.41 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 17.2, 9.2 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.22 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 4.59 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 5H), 3.25 - 3.02 (m, 7H),

2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 2.25 - 2.02 (m, 6H), 1.99 - 1.85 (m, 3H), 1.75 - 1.59 (m, 7H), 1.58 - 1.48 (m, 1H)。$[M+H]^+$ = 851.5

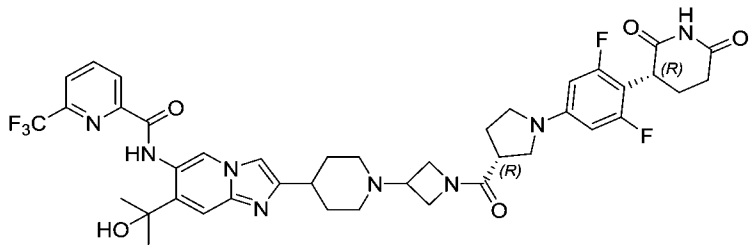
實例 126：(R)-N-(2-(1'-(1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-7-(2-羥基丙-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0333】 以與實例 128 中所述類似的方式製備標題化合物。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.38 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.10 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 4.50 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 3H), 3.93 - 3.76 (m, 3H), 3.71 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.19 - 3.07 (m, 3H), 3.06 - 2.95 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.56 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.09 - 1.94 (m, 4H), 1.94 - 1.81 (m, 3H), 1.64 - 1.53 (m, 7H), 1.53 - 1.43 (m, 1H)。$[M+H]^+$ = 837.5。

實例 50：N-(2-(1-(1-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)氮雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-7-(2-羥基丙-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺

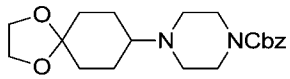


【0334】 以與實例 128 中所述類似的方式製備標題化合物。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.43 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.23 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 4.59 - 4.41 (m, 2H), 4.20 - 4.07 (m, 3H), 4.02 (dd, *J* = 12.3, 4.7 Hz, 2H), 3.92 - 2.89 (m, 7H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 3H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.65 (s, 6H)。$[M+H]^+$ = 823.5。

實例 164：N-(2-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啶-1-基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺

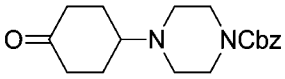
步驟 1：苄基 4-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-基)哌啶-1-甲酸酯



【0335】 在 0°C 下，向 1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-酮（50.0 g，320 mmol）在 DCM（1000 mL）中之溶液中添加苄基 哌啶-1-甲酸酯（70.5 g，320 mmol），然後添加 $NaBH(OAc)_3$（101.8 g，480 mmol）和 AcOH（19.2 g，320 mmol）。將混合物在 20°C 攪拌 12 小時。將混合物用 H_2O（500 mL）稀釋並且用 DCM（500 mL × 3）萃取。將合併的有機層用 10 mL H_2O、20 mL 鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，

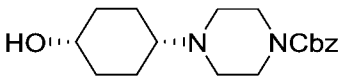
過濾並濃縮以產生粗產物（51.0 g，38%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.45 - 7.29 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 5H), 3.66 - 3.59 (m, 4H), 2.81 - 2.65 (m, 5H), 1.90 - 1.77 (m, 5H), 1.69 - 1.52 (m, 5H)。

步驟 2：苄基 4-(4-側氧基環己基)哌啉-1-甲酸酯



【0336】將苄基 4-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-基)哌啉-1-甲酸酯（50.0 g，139 mmol）、HCl（6 N，1430 mL）在二噁烷（1000 mL）中之混合物抽真空並用 N_2 回填 3 次，並然後將混合物在 N_2 氣氛下、在 20°C 下攪拌 12 小時。將水相用固體 $NaHCO_3$ 調節至 pH 9，在 20°C 下將反應混合物用 H_2O（500 mL）淬滅，並然後用 EA（500 mL × 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（500 mL × 3）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生產物（48.0 g，97%）。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.39 - 7.29 (m, 5H), 5.17 - 5.09 (m, 2H), 3.56 - 3.46 (m, 4H), 2.63-2.75 (m, 1H), 2.60 - 2.44 (m, 6H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.73 (m, 2H)。

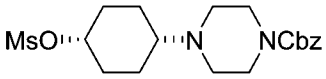
步驟 3：苄基 4-((1s,4s)-4-羥基環己基)哌啉-1-甲酸酯



【0337】在 0°C 下，向苄基 4-(4-側氧基環己基)哌啉-1-甲酸酯（30.0 g，95 mmol）在 THF（300 mL）中之溶液中添加三二級丁基硼酸鋰 THF 溶液（1 M，190 mL）。將混合物在 N_2 氣氛下、在 0°C 下攪拌 1 小時。在 20°C 下，將反應混合物用 H_2O（200 mL）

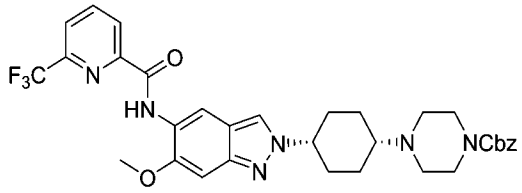
淬滅，並然後用 EA（200 mL × 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（100 mL × 3）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生產物（30.0 g，99%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.42 - 7.30 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.00 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 4H), 2.75 - 2.56 (m, 4H), 2.54 - 2.41 (m, 1H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 4H), 1.61 - 1.49 (m, 2H)。

步驟 4：苄基 4-((1s,4s)-4-((甲基磺醯基)氧基)環己基)哌啉-1-甲酸酯



【0338】 在 0°C 下，向苄基 4-((1s,4s)-4-羥基環己基)哌啉-1-甲酸酯（16 g，50 mmol）在 DCM（120 mL）中之溶液中添加 TEA（20.34 g，200.00 mmol）和 MsCl（17.27 g，150 mmol）。將混合物在 20°C 下攪拌 6 小時。在 20°C 下，將反應混合物用 $NaHCO_3$ 水溶液（20 mL）淬滅，並用 DCM（100 mL × 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（100 mL × 3）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到產物（6.3 g，28%）。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.41 - 7.31 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 3.93 (dd, *J* = 4.0, 7.2 Hz, 4H), 3.15 - 3.13 (m, 1H), 3.14 - 2.93 (m, 6H), 2.23-2.35 (m, 2H), 2.08-2.24 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.00 - 0.74 (m, 1H)。

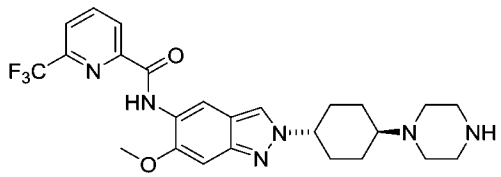
步驟 5：苄基 4-((1r,4r)-4-(6-甲氧基-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啉-1-甲酸酯



【0339】 在 20°C 下，向苄基 4-((1s,4s)-4-((甲基磺醯基)氧基)環己基)哌啶-1-甲酸酯（4.0 g，10.0 mmol）和 N-(6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺（754 mg，2.2 mmol）在 DMF（80 mL）中之溶液中添加 Cs_2CO_3（3.7 g，11.2 mmol）。將混合物在 80°C 下攪拌 12 小時。在 20°C 下，將反應混合物用 H_2O（20 mL）淬滅，並用 EA（10 mL × 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（10 mL × 3）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到殘餘物。將殘餘物用製備型 HPLC 純化以得到產物（70 mg，5%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 10.71 (s, 1H), 8.87 - 8.79 (m, 1H), 8.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.07 - 4.05 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.56 (br s, 4H), 2.61 (br s, 4H), 2.37 (br d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.10 (br s, 2H), 2.02 (br d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.59 - 1.51 (m, 2H), 0.93 - 0.82 (m, 1H)。

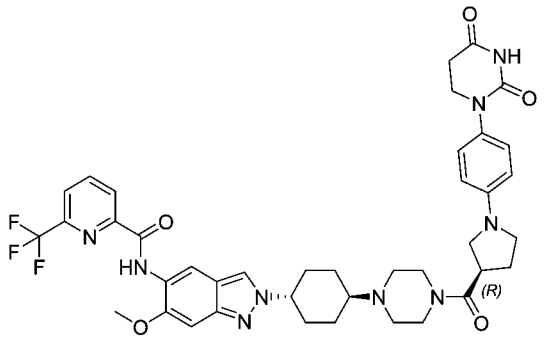
步驟 6：N-(6-甲氧基-2-((1r,4r)-4-(哌啶-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0340】 向苄基 4-((1r,4r)-4-(6-甲氧基-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯（70.0 mg，0.11

mmol）在 EtOH（5 mL）和甲胺（1 mL）中之溶液中添加 $Pd(OH)_2$（15 mg，0.11 mmol）並用 H_2 吹掃。在 H_2 下，將混合物在 20°C 下攪拌 12 小時。將懸浮液過濾並將濾餅用 EtOH（10 mL × 3）洗滌。將合併的濾液濃縮至乾燥以得到產物（20 mg，33%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.50 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 19.6 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.35 (br s, 2H), 3.99 - 3.95 (m, 3H), 2.71-2.65 (m, 4H), 2.46 - 2.40 (m, 4H), 2.25-2.09 (m, 2H), 1.92 (br t, *J* = 11.2 Hz, 4H), 1.53 - 1.41 (m, 4H)。

步驟 7：N-(2-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啡-1-基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺

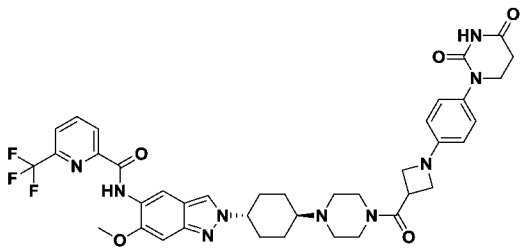


【0341】 在室溫下，向 N-(6-甲氧基-2-((1r,4r)-4-(哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺（100 mg，0.2 mmol）、(R)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-甲酸（60 mg，0.2 mmol）和 DIEA（129 mg，1.0 mmol）在 DCM（10 mL）中之溶液中添加在 EA 中的 50% T3P（159 mg，0.2 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌 18 小時。將反應在真空下蒸發以得到

粗制殘餘物，將其用製備型 HPLC 純化以得到產物(55 mg，35%)。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.52 - 8.44 (m, 1H), 8.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.67 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.61 - 3.42 (m, 6H), 3.37 - 3.33 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 4H), 2.72 - 2.65 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 3H), 2.23 - 2.15 (m, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 4H), 1.57 - 1.45 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 788.70。

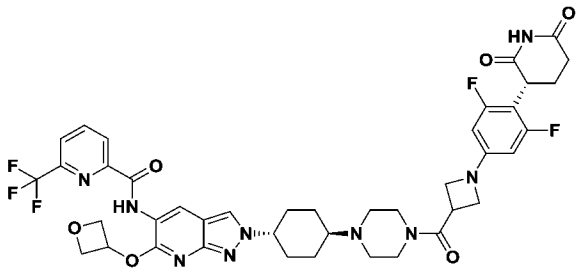
實例 37：N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啶-1-基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0342】 在室溫下，向 N-(6-甲氧基-2-((1r,4r)-4-(哌啶-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺（100 mg，0.2 mmol）、1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸（58 mg，0.2 mmol）和 DIEA（258 mg，2.0 mmol）在 DCM（10 mL)中之溶液中添加在 EA 中的 50% T3P(318 mg，0.5 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 18 小時，剩餘約 40%的起始材料。向反應混合物中添加 HATU（40 mg，0.1 mmol）並在室溫下再攪拌

18 小時。在真空下蒸發後得到粗制殘餘物，將其用製備型 HPLC 純化以得到產物（48 mg，31%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 4.03 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 3H), 3.67 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.57 - 3.22 (m, 4H), 2.67 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 3H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.28 - 2.12 (m, 2H), 2.06 - 1.83 (m, 4H), 1.66 - 1.39 (m, 3H), 0.98 - 0.88 (m, 1H)。$[M+H]^+$ = 774.50。

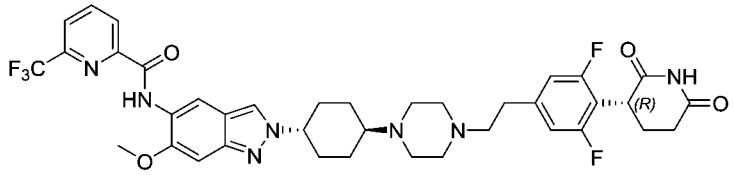
實例 98: N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-6-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0343】 以與實例 164 中所述類似的方式製備標題化合物（10 mg，31.7%產率）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 10.86 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.48 -8.43 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.76 - 5.74 (m, 1H), 5.05 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.67 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 4.05 - 4.02 (m, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.81 - 2.75 (m,

2H), 2.57 - 2.48 (m, 6H), 2.16 - 2.07 (m, 5H), 1.95 - 1.88 (m, 5H), 1.49- 1.47 (m, 2H)。$[M+H]^+$ =852.6。

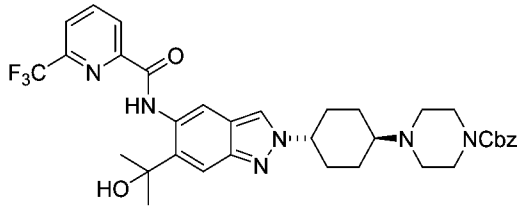
實例 120：N-(2-((1R,4r)-4-(4-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯乙基)哌啡-1-基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0344】以與實例 9 中所述類似的方式用 N-(6-甲氧基-2-((1r,4r)-4-(哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.95 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.56 - 8.35 (m, 2H),8.32 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 4.41 - 4.35 (m,1H), 4.20 (dd, J = 15, 5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.89 - 2.71 (m, 3H), 2.65 - 2.52 (m, 6H), 2.49 -2.30 (m, 5H), 2.21 - 2.07 (m, 3H), 2.05 - 1.85 (m, 5H), 1.54 - 1.39 (m, 2H)。[M+H]+ =753.5

實例 38：N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺

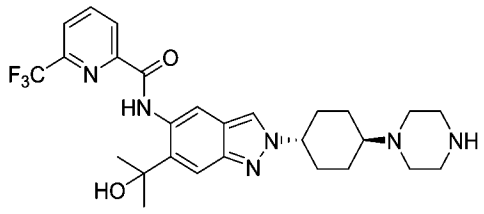
步驟 1：苄基 4-((1r,4r)-4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啡-1-甲酸酯



【0345】向 N-[6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2H-吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺（通過 WO 2017186693 A1 中描述的相同方式獲得）（1.0 g，2.7 mmol）和苄基 4-(4-甲基磺醯基氧基環己基)哌啶-1-甲酸酯（5.4 g，13.7 mmol）在 DMF（10 mL）中之溶液中添加 Cs_2CO_3（4.5 g，13.7 mmol）。將混合物在 80°C 攪拌 12 小時。將混合物冷卻至 rt，用 H_2O（30 mL）稀釋並用 EA（50 mL × 3）萃取。將合併的有機層用 20 mL H_2O、20 mL 鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並用製備型 HPLC 純化以得到產物（300 mg，16%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 12.28 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.12 (t, *J* = 7.50 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.85 (d, *J* = 7.50 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 5 H), 5.15 (s, 2 H), 4.36 (br t, *J* = 11.60 Hz, 1 H), 3.55 (s, 4 H), 2.59 (s, 4 H), 2.36 (d, *J* = 13.20 Hz, 2 H), 1.96 - 2.14 (m, 5 H), 1.81 (s, 6 H), 1.46 - 1.54 (m, 2 H)。$[M+H]^+$ = 665.4。

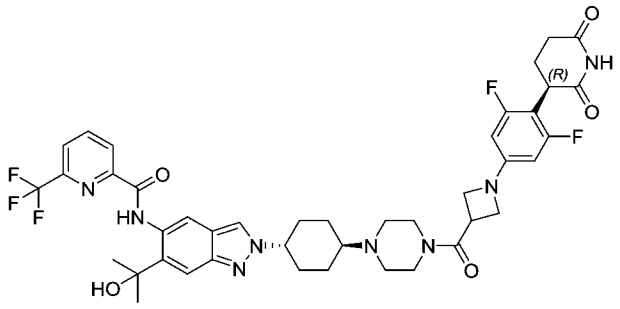
步驟 2：N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,4r)-4-(哌啶-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0346】在 N_2 氣氛下，向苄基 4-((1r,4r)-4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯（150 mg，0.2 mmol）在 MeOH（10 mL）中之溶液中添加 Pd/C（15 mg，0.2 mmol，10% wt）。將懸浮液抽真空並用 H_2 回填

3 次。將混合物在 H_2（15 Psi）下、在 20°C 攪拌 1 小時。將反應混合物過濾並濃縮以產生產物（109 mg，84%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 12.29 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.50 (d, *J* = 7.60 Hz, 1 H), 8.11 (t, *J* = 7.60 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.84 (d, *J* = 7.70 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 4.34 (d, *J* = 8.80 Hz, 1 H), 2.94 (d, *J* = 10.80 Hz, 2 H), 2.53 - 2.68 (m, 6 H), 2.31 (br d, *J* = 10.88 Hz, 3 H), 1.94 - 2.19 (m, 4 H), 1.80 (s, 6 H), 1.46 - 1.58 (m, 2 H)。$[M+H]^+$ = 531.2。

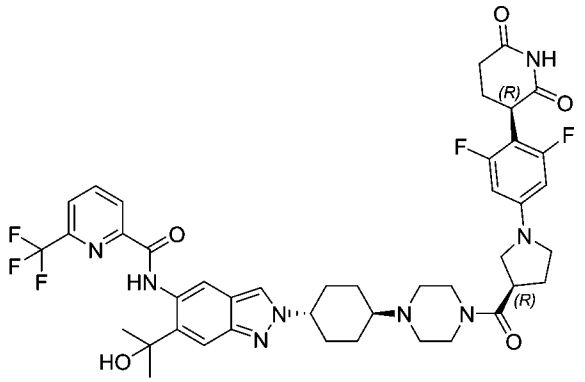
步驟 3：N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0347】 在室溫下，向 N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,4r)-4-(哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺（50 mg，0.09 mmol）、(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸（32 mg，0.1 mmol）和 DIPEA（65 mg，0.5 mmol）在 DMF（2.5 mL）中之溶液中添加 HATU（38 mg，0.1 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌 18 小時。將反應在真空下蒸發以得到粗制殘餘物，將其用製備型 HPLC 純化以得到產物（37 mg，44%產率）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.36 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.71

(s, 1H), 8.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.39 - 8.32 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.17 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.50 - 4.37 (m, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 3H), 3.95 - 3.88 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 4H), 2.49 - 2.39 (m, 4H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 5H), 1.62 (s, 6H), 1.55 - 1.42 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 837.50。

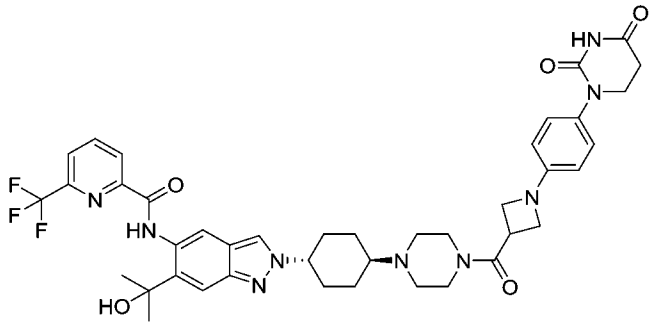
實例 39：N-(2-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0348】 在室溫下，向 N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,4r)-4-(哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺（50 mg，0.09 mmol）、(R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-甲酸（34 mg，0.1 mmol）和 DIPEA（65 mg，0.5 mmol）在 DMF（2.5 mL）中之溶液中添加 HATU（38 mg，0.1 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌 18 小時。將反應在真空下蒸發以得到粗制殘餘物，將其用製備型 HPLC 純化以得到產物（37 mg，44%產率）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.36 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.40 - 8.27 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 8.0

Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.23 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.51 - 4.36 (m, 1H), 4.02 (dd, *J* = 12.0, 4.5 Hz, 1H), 3.66 - 3.40 (m, 6H), 3.38 - 3.19 (m, 6H), 2.83 - 2.70 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 3H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 5H), 1.62 (s, 6H), 1.56 - 1.46 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 851.60。

實例 40： N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啶-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺

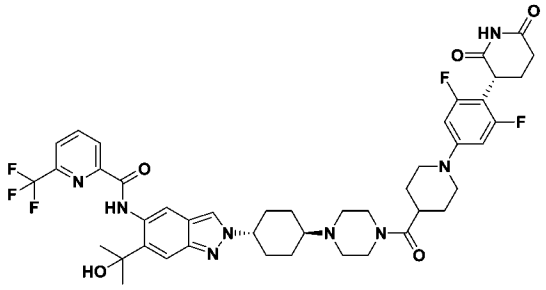


【0349】 在室溫下，向 N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,4r)-4-(哌啶-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺（50 mg，0.09 mmol）、1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸（29 mg，0.1 mmol）和 DIPEA（65 mg，0.5 mmol）在 DMF（2.5 mL）中之溶液中添加 HATU（38 mg，0.1 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌 18 小時。將反應在真空下蒸發以得到粗制殘餘物，將其用製備型 HPLC 純化以產生產物（37 mg，44%產率）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.36 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.39 - 8.32 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.45 (d, *J* = 8.5 Hz,

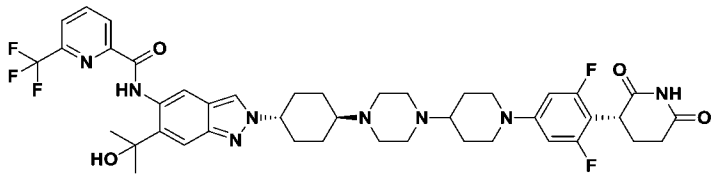
2H), 5.94 (s, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 1H), 4.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.90 - 3.76 (m, 3H), 3.67 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.54 - 3.43 (m, 2H), 2.67 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 4H), 2.48 - 2.43 (m, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 2.01 - 1.86 (m, 4H), 1.62 (s, 6H), 1.56 - 1.42 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 802.50。

實例 47：N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)哌啶-4-羰基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



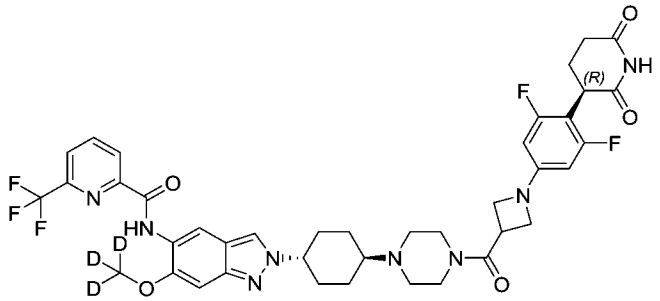
【0350】 以與實例 38 中所述類似的方式製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.36 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.46 -8.36 (m, 3H), 8.16 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.63 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.44 - 4.42 (m, 1H), 4.06 - 4.04 (m, 1H), 3.80 - 3.77 (m, 2H), 3.54 -3.46 (m, 4H), 2.85 - 2.76 (m, 5H), 2.63 - 2.53 (m, 5H), 2.19 - 2.05 (m, 3H), 1.96 - 1.94 (m, 5H), 1.65- 1.49 (m, 12H)。$[M+H]^+$ =865.7。

實例 99：N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0351】 以與實例 9 中所述類似的方式用 N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,4r)-4-(哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺製備標題化合物（7.92 mg，10.1%產率）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.36 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.46 -8.35 (m, 3H), 8.16 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.42 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.05 - 4.03 (m, 1H), 3.79 - 3.77 (m, 2H), 2.82 - 2.71 (m, 5H), 2.39 - 2.34 (m, 4H), 2.17 - 2.48 (m, 6H), 2.16 - 2.05 (m, 6H), 1.97 - 1.90 (m, 6H), 1.83 - 1.81 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.47 - 1.42 (m, 5H)。$[M+H]^+$ =837.6。

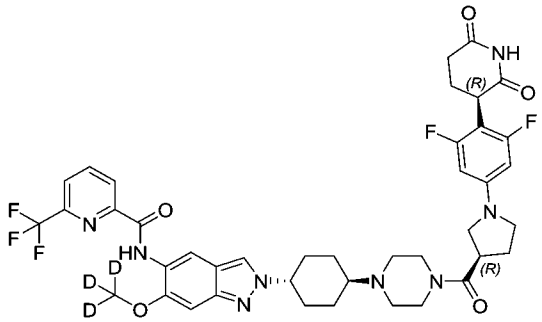
實例 165：N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-6-(甲氧基-d3)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0352】 在室溫下，向 N-(6-(甲氧基-d3)-2-((1r,4r)-4-(哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺（以與實例 164 類似的方式獲得）（50 mg，0.1 mmol）、(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸（32 mg，0.1 mmol）和 DIPEA（65 mg，0.5 mmol）在 DMF（2.5 mL）中之溶液中添加 HATU

（38 mg，0.1 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌 18 小時。將反應在真空下蒸發以得到粗制殘餘物，將其用製備型 HPLC 純化以產生產物（31 mg，38%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.17 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 4.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 3.92 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.55 - 3.43 (m, 2H), 3.30 - 3.28 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 4H), 2.48 - 2.43 (m, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 5H), 1.56 - 1.41 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 812.50。

實例 169：N-(2-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-6-(甲氧基-d3)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺

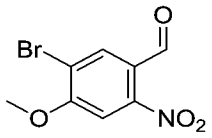


【0353】 在室溫下，向 N-(6-(甲氧基-d3)-2-((1r,4r)-4-(哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺（50 mg，0.09 mmol）、(R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-甲酸（34 mg，0.1 mmol）和 DIPEA（65 mg，0.5 mmol）在 DMF（2.5 mL）中之溶液中添加 HATU（38 mg，0.1 mmol）。將所

得混合物在室溫下攪拌 18 小時。將反應在真空下蒸發以得到粗制殘餘物，將其用製備型 HPLC 純化以產生產物（45 mg，55%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.23 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.02 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 3.64 - 3.50 (m, 3H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 3.37 - 3.33 (m, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 3H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.54 - 2.51 (m, 3H), 2.50 - 2.47 (m, 2H), 2.27 - 2.15 (m, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 3H), 2.00 - 1.86 (m, 4H), 1.73 - 1.38 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 826.60。

實例 33：1-環丙基-N-(2-((1R,4r)-4-((4-((R)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啡-1-基)甲基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺

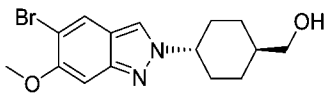
步驟 1：5-溴-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛



【0354】 在 0°C 下，向 5-溴-4-氟-2-硝基-苯甲醛（20.0 g，80.64 mmol）的 MeOH 溶液（200 mL）中添加甲醇鈉（6.5 g，120.96 mmol）。將混合物在 20°C 下、在 N_2 下攪拌 16 小時。將反應混合物傾倒入冰水中，並將沈澱物過濾。將濾餅用 H_2O（100 mL）洗滌，乾燥以產生產物（18.0 g，80%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 10.04 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 4.06 (s, 3 H);

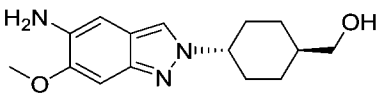
$[M+H]^+ = 247.0$。

步驟 2：((1r,4r)-4-(5-溴-6-甲氧基-2H-吲唑-2-基)環己基)甲醇



【0355】 將 5-溴-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛（18.0 g，69.22 mmol）和((1r,4r)-4-胺基環己基)甲醇（9.8 g，76.14 mmol）在 IPA（180 mL）中之混合物抽真空並用 N_2 回填 3 次，並將混合物在 80°C 下、在 N_2 下攪拌 3 小時。然後將混合物冷卻至 20°C，添加三丁基膦（42.0 g，207.66 mmol，51 mL）並將反應混合物在 80°C 下、在 N_2 下攪拌 16 小時。將混合物用 H_2O（100 mL）稀釋，用 EA（100 mL × 3）萃取。將合併的有機層用 50 mL H_2O、50 mL 鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以得到粗產物。將粗產物用柱層析法（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 1/1）進行純化，以得到產物（22.0 g，93%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 8.26 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 4.36 (ddt, *J*=11.51, 7.66, 3.86, 3.86 Hz, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.28 (t, *J*=5.69 Hz, 2 H) 2.07 - 2.14 (m, 2 H) 1.86 - 1.92 (m, 3 H) 1.56 - 1.61 (m, 2 H) 1.07 - 1.21 (m, 2 H); $[M+H]^+ = 339.1$。

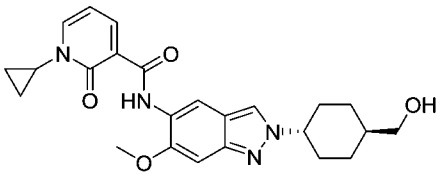
步驟 3：((1r,4r)-4-(5-胺基-6-甲氧基-2H-吲唑-2-基)環己基)甲醇



【0356】 將((1r,4r)-4-(5-溴-6-甲氧基-2H-吲唑-2-基)環己基)甲醇（4.0 g，11.79 mmol）、CuI（2.3 g，11.79 mmol）、L-脯胺酸

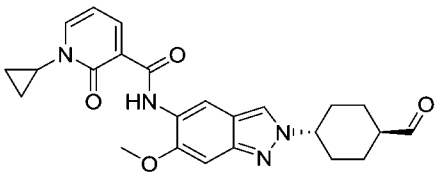
（1.6 g，14.15 mmol）和 $NH_3.H_2O$（21.8 g，155.80 mmol，24 mL，25%純度）在 DMSO（24 mL）中之混合物抽真空並用 N_2 回填 3 次，然後將混合物在 80°C 下、在 N_2 下攪拌 12 小時。然後將懸浮液過濾並將濾餅用 EtOAc（500 mL x 3）洗滌。將合併的濾液濃縮至乾，以產生粗產物。將粗產物用柱層析法（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 0/1）進行純化，以產生產物（10.0 g，30%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 7.85 (s, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 4.56 (s, 2 H) 4.47 (t, *J*=5.30 Hz, 1 H) 4.17 - 4.27 (m, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 3.27 (t, *J*=5.78 Hz, 2 H) 2.04 - 2.11 (m, 2 H) 1.77 - 1.92 (m, 4 H) 1.44 (dtt, *J*=14.72, 5.89, 5.89, 3.08, 3.08 Hz, 1 H) 1.05 - 1.17 (m, 2 H); $[M+H]^+$ = 276.2。

步驟 4：1-環丙基-N-(2-((1r,4r)-4-(羥基甲基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺



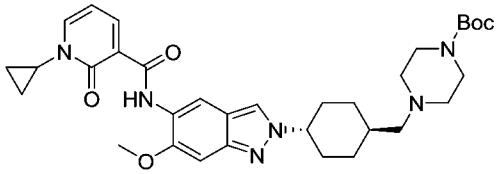
【0357】 向((1r,4r)-4-(5-胺基-6-甲氧基-2H-吲唑-2-基)環己基)甲醇（576 mg，2.095 mmol）的 DMF 溶液（6 mL）中添加 1-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸（450 mg，2.514 mmol）、HATU（1.2 g，3.143 mmol）和 DIEA（2 mL）。將混合物在室溫下在 N_2 下攪拌過夜。在真空下除去溶劑，添加水（50 mL），並用 EA（50 mL x 3）萃取。將有機層用 combi flash 層析（用 EA：PE = 0：1-1：0 洗脫）純化以得到產物（860 mg，94%）。$[M+H]^+$ = 437.2。

步驟 5：1-環丙基-N-(2-((1r,4r)-4-甲醯基環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺



【0358】向 1-環丙基-N-(2-((1r,4r)-4-(羥基甲基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺（860 mg，1.9 mmol）的 DMSO 溶液（20 mL）中添加 IBX（1.06 g，3.8 mmol）。將混合物在室溫下在 N_2 下攪拌過夜。向混合物中添加 Na_2CO_3 水溶液（50 mL）並用 DCM（50 mL x 3）萃取。將有機層用 combi flash 層析（用 EA：PE = 0：1-1：0 洗脫）純化以得到產物（700 mg，85%）。$[M+H]^+$ = 435.2。

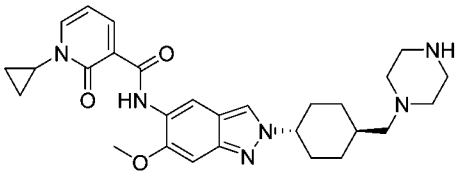
步驟 6：三級丁基 4-(((1r,4r)-4-(5-(1-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺基)-6-甲氧基-2H-吲唑-2-基)環己基)甲基)哌啡-1-甲酸酯



【0359】向 1-環丙基-N-(2-((1r,4r)-4-甲醯基環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺（700 mg，1.61 mmol）的 DCM:MeOH（10 mL: 2 mL）溶液中添加三級丁基 哌啡-1-甲酸酯（360 mg，1.93 mmol）和 AcOH（5 滴）。將混合物在室溫下在 N_2 下攪拌。向混合物中添加 $NaBH(Ac)_3$（119 mg，0.56 mmol），然後在室溫下在 N_2 下攪拌 0.5h。將反應用 Na_2CO_3 水溶液（50 mL）

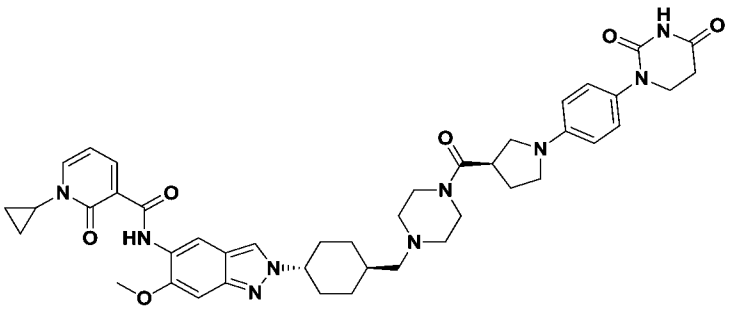
淬滅並用 DCM（50 mL x 3）萃取。將有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以得到產物（650 mg，67%）。$[M+H]^+ = 605.3$。

步驟 7：1-環丙基-N-(6-甲氧基-2-((1r,4r)-4-(哌啡-1-基甲基)環己基)-2H-吲唑-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺



【0360】向三級丁基 4-(((1r,4r)-4-(5-(1-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺基)-6-甲氧基-2H-吲唑-2-基)環己基)甲基)哌啡-1-甲酸酯（650 mg，1.07 mmol）的 DCM 溶液（10 mL）中添加 TFA（5 mL）。將混合物在室溫下在 N_2 下攪拌過夜。將溶劑在真空下去除。將 Na_2CO_3 水溶液（50 mL）添加至殘餘物中並用 DCM（50 mL x 3）萃取。將有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以得到產物（500 mg，93%）。$[M+H]^+ = 505.3$。

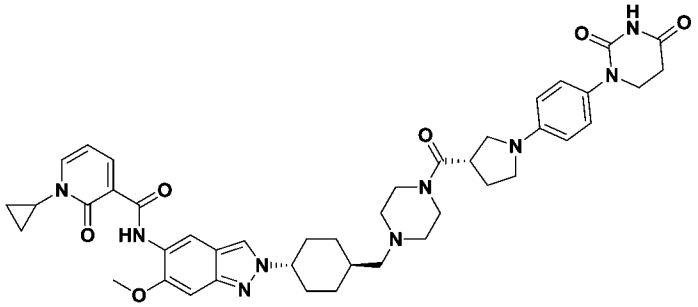
步驟 8：1-環丙基-N-(2-((1R,4r)-4-((4-((R)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啡-1-基)甲基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺



【0361】向 1-環丙基-N-(6-甲氧基-2-((1r,4r)-4-(哌啡-1-基甲基)環己基)-2H-吲唑-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺（50

mg，0.099 mmol）的 DCM 溶液（5 mL）中添加(R)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-甲酸（36 mg，0.1188 mmol）、T_3P（6 滴）和 DIEA（0.5 mL）。將混合物在室溫下在 N_2 下攪拌過夜。將所得混合物用 combi flash 層析（用 DCM : MeOH = 1 : 0-1 : 10 洗脫）純化以產生粗產物，將其進一步用製備型 HPLC 純化以得到產物（15 mg，19%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.64 - 6.61 (m, 1H), 6.53 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.07 - 6.01 (m, 1H), 5.24 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.35 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.68 - 3.65 (m, 2H), 3.57 - 3.44 (m, 7H), 3.27 - 3.26 (m, 2H), 2.68 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 4H), 2.19 - 2.08 (m, 6H), 1.97 - 1.86 (m, 4H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.15 - 1.08 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 790.6。

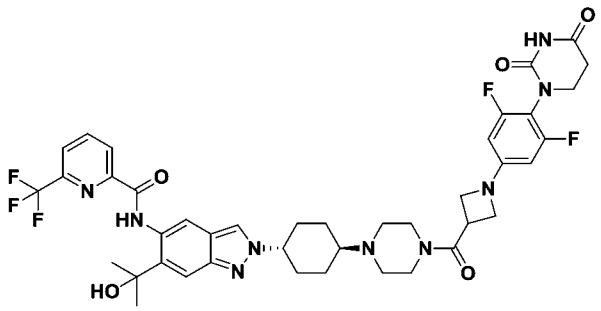
實例 34：1-環丙基-N-(2-((1S,4r)-4-((4-((S)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啉-1-基)甲基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺



【0362】 以與實例 33 中所述類似的方式製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.64 - 6.61 (m, 1H), 6.53 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.07 - 6.01 (m, 1H), 5.24 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.35 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.68 - 3.65 (m, 2H), 3.57 - 3.44 (m, 7H), 3.27 - 3.26 (m, 2H), 2.68 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 4H), 2.19 - 2.07 (m,

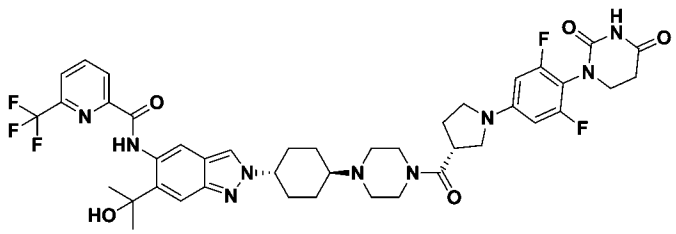
6H), 1.96 - 1.85 (m, 4H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.15 - 1.08 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 790.6。

實例 114：N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啶-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0363】 以與實例 102 中所述類似的方式製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.36 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.38 - 8.36 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.25 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.45 - 4.42 (m, 1H), 4.07 - 4.04 (m, 2H), 3.96 - 3.93 (m, 2H), 3.86 - 3.84 (m, 1H), 3.59 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.51 - 3.47 (m, 2H), 2.68 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.58- 2.52 (m, 5H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 2.19 - 2.17 (m, 2H), 1.98 - 1.93 (m, 4H), 1.62 (s, 6H), 1.53 - 1.48 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 838.6。

實例 115：N-(2-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啶-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



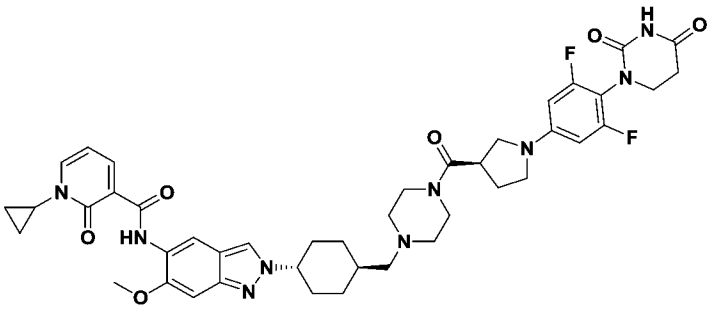
【0364】 以與實例 102 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0365】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.36 (s, 1H), 10.48 (s,

1H), 8.72 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.38 - 8.36 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.31 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.46 - 4.41 (m, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 8H), 3.37 - 3.25 (m, 4H), 2.68 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.58- 2.54 (m, 4H), 2.19 - 2.17 (m, 3H), 2.09 - 2.07 (m, 1H), 1.96 - 1.92 (m, 4H), 1.62 (s, 6H), 1.52 - 1.47 (m, 2H)。

$[M+H]^+$ = 852.6。

實例 171：1-環丙基-N-(2-((1R,4r)-4-((4-((R)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啉-1-基)甲基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺

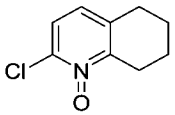


【0366】 以與實例 102 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0367】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.05(d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.64 - 6.61 (m, 1H), 6.31 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.05 - 6.04 (m, 1H), 5.25 - 5.10 (m, 2H), 4.73(s, 2H), 4.36 - 4.34(m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.40 - 2.32 (m, 4H), 2.19- 2.05 (m, 7H), 1.96- 1.85 (m, 4H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.15 - 1.10 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 827.3。

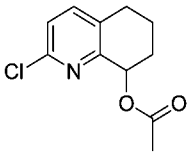
實例 172：N-(2-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-8,8-二氟-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺

步驟 1：2-氯-5,6,7,8-四氫喹啉 1-氧化物



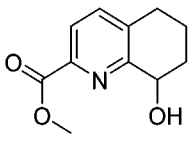
【0368】 向 2-氯-5,6,7,8-四氫喹啉（2 g，11.94 mmol）的 DCM 溶液（30 mL）中添加 mCPBA（2.9g，14.33 mmol）。將混合物在室溫下攪拌過夜。將固體過濾並將濾液用 combi flash 層析（用 EA : PE = 0 : 1-1 : 0 洗脫）純化以給出產物（2.1 g，95.8%）。$[M+H]^+$ = 184.3。

步驟 2：2-氯-5,6,7,8-四氫喹啉-8-基 乙酸酯



【0369】 將 2-氯-5,6,7,8-四氫喹啉 1-氧化物（2.1 g，11.44 mmol）在 Ac_2O（50 mL）中之溶液在 120°C 下、在 N_2 下攪拌 1 h。在真空下除去溶劑，並添加 Na_2CO_3 水溶液（30 mL），然後用 DCM（50 mL x 2）萃取。將有機層用 combi flash 層析（用 EA : PE = 0 : 1-1 : 0 洗脫）純化以得到產物（1.7 g，66%）。$[M+H]^+$ = 226.3。

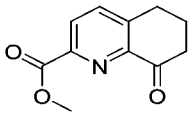
步驟 3：甲基 8-羥基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲酸酯



【0370】 向 2-氯-5,6,7,8-四氫喹啉-8-基 乙酸酯（1.7 g，7.56 mmol）的 MeOH 溶液（20 mL）中添加 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ 加合物（830 mg，1.134 mmol）和 Et_3N（2 mL）。將混合物在 90°C 下、在 CO（4atm）下攪拌過夜。將混合物濃縮並用 combi flash 層析

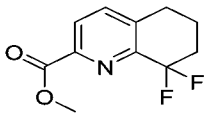
（用 DCM：MeOH = 1：0-1：5 洗脫）純化以得到產物（800 mg，51%）。$[M+H]^+$ = 208.1。

步驟 4：甲基 8-側氧基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲酸酯



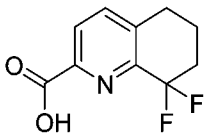
【0371】 向甲基 8-羥基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲酸酯（800 mg，3.86 mmol）的 DMSO 溶液（10 mL）中添加 IBX（2.2 g，7.72 mmol）。將混合物在室溫下攪拌過夜，然後添加 H_2O（50 mL），並用 DCM（50 mL x 3）萃取。將有機層用 combi flash 層析（用 DCM：MeOH = 1：0-1：5 洗脫）純化以得到產物（700 mg，88%）。$[M+H]^+$ = 206.1。

步驟 5：甲基 8,8-二氟-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲酸酯



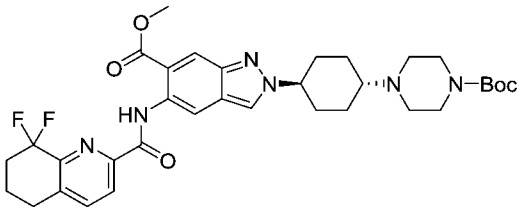
【0372】 在 0°C 下，向甲基 8-側氧基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲酸酯（700 mg，3.41 mmol）的 DCM 溶液（20 mL）中添加雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫（BAST）（3 mL）。將混合物在室溫下在 N_2 下攪拌 3 天。將反應用 Na_2CO_3 水溶液（50 mL）淬滅並用 DCM（50 mL x 2）萃取。將有機層濃縮並用 combi flash 層析（用 DCM：MeOH = 1：0-1：5 洗脫）純化以得到產物（700 mg，90%）。$[M+H]^+$ = 228.1。

步驟 6：8,8-二氟-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲酸



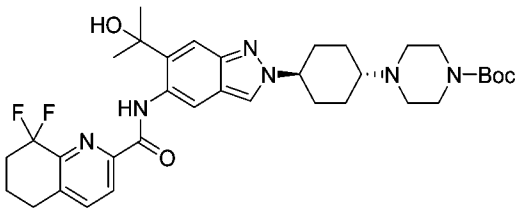
【0373】向甲基 8,8-二氟-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲酸酯（700 mg，3.07 mmol）在 MeOH（20 mL）和 H_2O（5 mL）中之溶液中添加 NaOH（246 mg，6.14 mmol）。將混合物在室溫攪拌 3h。將溶劑在真空下去除。將殘餘物用 HCl 水溶液酸化至 pH < 7，將固體過濾並乾燥以產生產物（600 mg，91%）。$[M+H]^+$ = 214.1。

步驟 7：甲基 2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)環己基)-5-(8,8-二氟-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



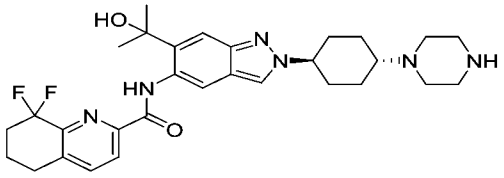
【0374】向 8,8-二氟-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲酸（20 mg，0.093 mmol）的 DMF 溶液（3 mL）中添加甲基 5-胺基-2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（50 mg，0.11 mmol）、DIEA（0.5 mL）和 HATU（53 mg，0.14 mmol）。將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用 combi flash 層析（用 DCM：MeOH = 1-0 至 1：10 洗脫）純化以得到產物（50 mg，82%）。$[M+H]^+$ = 653.3。

步驟 8：三級丁基 4-((1r,4r)-4-(5-(8,8-二氟-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啡-1-甲酸酯



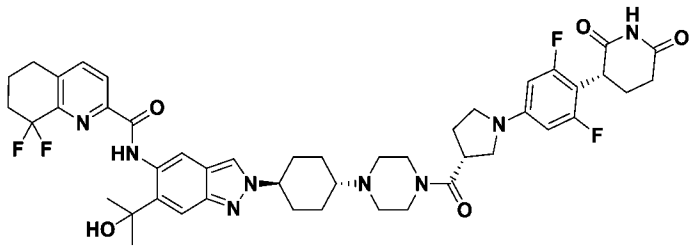
【0375】在 N_2 下、在 0°C 下，向甲基 2-((1r,4r)-4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)環己基)-5-(8,8-二氟-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（50 mg，0.077 mmol）在 THF（10 mL）中之溶液中添加 CH_3MgBr（3.2 N，0.24 mL）。將混合物在室溫攪拌 2h。將反應用 NH_4Cl 水溶液（50 mL）淬滅並用 DCM（50 mL x 3）萃取。將有機層用 combi flash 層析（用在 DCM 中的 MeOH（0%至 10%）洗脫）純化以得到產物（20 mg，40%）。$[M+H]^+$ = 653.3。

步驟 9：8,8-二氟-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,4r)-4-(哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺



【0376】向三級丁基 4-((1r,4r)-4-(5-(8,8-二氟-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啉-1-甲酸酯（20 mg，0.31 mmol）的 DCM 溶液（10 mL）中添加 TFA（3 mL）。將混合物在室溫下攪拌過夜。將溶劑在真空下去除。將殘餘物用 Na_2CO_3 水溶液鹼化至 pH > 7，用 DCM（50 mL x 3）萃取。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以得到粗產物（13 mg，77%）。$[M+H]^+$ = 553.3。

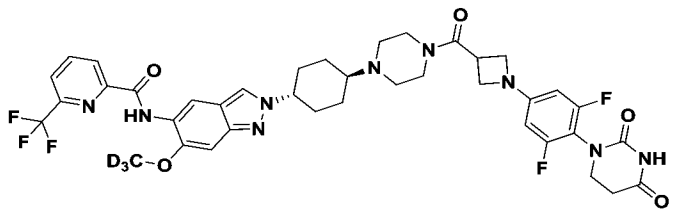
步驟 10：N-(2-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-8,8-二氟-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺



【0377】 向 8,8-二氟-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,4r)-4-(哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺（13 mg，0.024 mmol）的 DMF 溶液（5 mL）中添加(R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-甲酸（10 mg，0.0288 mmol）、DIEA（0.5 mL）和 HATU（14 mg，0.036 mmol）。將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用 combi flash 層析（用 DCM：MeOH = 1-0 至 1：10 洗脫）純化以產生粗產物，將其進一步用製備型 HPLC 純化以得到產物（11 mg，54%）。

【0378】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.17 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19(d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.97(d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.79(s, 1H), 4.43(t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.04 - 4.00 (m, 1H), 3.55 - 3.42(m, 9H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.78 - 2.74 (m, 2H), 2.58(s, 3H), 2.44 - 2.40(m, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 6H), 1.96 - 1.91 (m, 7H), 1.60 (s, 6H), 1.52 - 1.49 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 873.4。

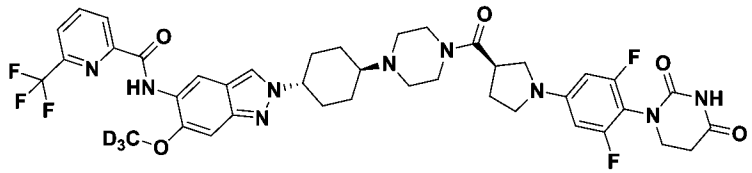
實例 173：N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啡-1-基)環己基)-6-(甲氧基-d3)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0379】 以與實例 164 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0380】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.50(s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.42 - 8.39 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.15(s, 1H), 6.25 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.39 - 4.37 (m, 1H), 4.07 - 4.04 (m, 2H), 3.96 - 3.93 (m, 2H), 3.86 - 3.83 (m, 1H), 3.59 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.51 - 3.47 (m, 2H), 2.68 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.58- 2.42 (m, 7H), 2.19 - 2.17 (m, 2H), 1.94 - 1.89 (m, 4H), 1.53 - 1.48 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 813.3。

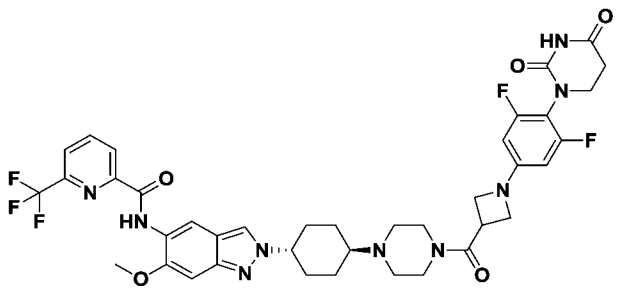
實例 174：N-(2-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-6-(甲氧基-d3)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0381】 以與實例 164 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0382】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.54 - 10.48(m, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.42 - 8.39 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.39 - 4.37 (m, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 7H), 3.38 - 3.27 (m, 4H), 2.69 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.58- 2.42 (m, 6H), 2.19 - 2.07 (m, 4H), 1.95 - 1.89 (m, 3H), 1.53 - 1.48 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 827.6。

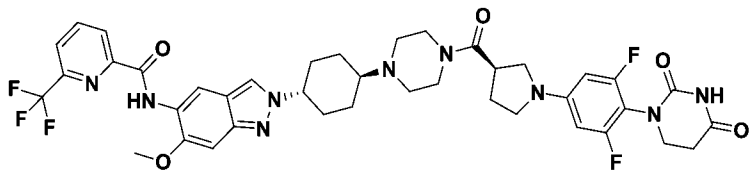
實例 176：N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0383】 以與實例 164 中所述類似的方式製備標題化合物。

【0384】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.42 - 8.39 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.25 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.38 - 4.35 (m, 1H), 4.07 - 4.04 (m, 2H), 3.96 - 3.93 (m, 5H), 3.85 - 3.83 (m, 1H), 3.59 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.49 (m, 2H), 2.68 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.58- 2.45 (m, 7H), 2.19 - 2.17 (m, 2H), 1.95 - 1.89 (m, 4H), 1.53 - 1.48 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 810.6。

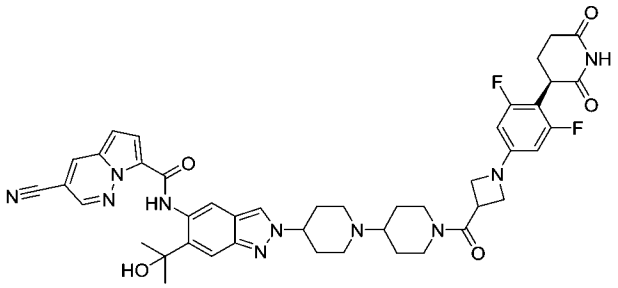
實例 177：N-(2-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啶-1-基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



【0385】 以與實例 164 中所述類似的方式製備標題化合物。

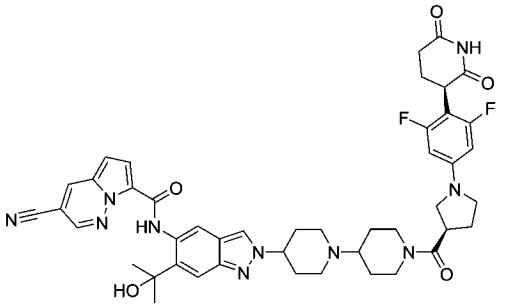
【0386】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.50 - 10.48 (s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.42 - 8.39 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 3.98(s, 3H), 3.60 - 3.47 (m, 7H), 3.38 - 3.27 (m, 4H), 2.69 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.58- 2.45 (m, 6H), 2.19 - 2.10 (m, 4H), 1.98- 1.89 (m, 3H), 1.53 - 1.48 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 824.7。

實例 346：(R)-3-氰基-N-(2-(1'-(1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒哌-7-甲醯胺



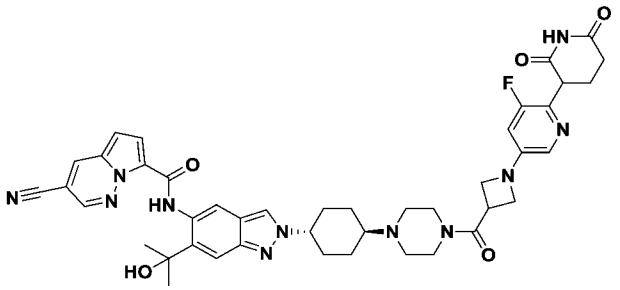
【0387】 以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.94 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.72 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.09 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 10 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 3H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.85 - 3.81 (m, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 3H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.48 - 2.33 (m, 4H), 2.14 - 2.02 (m, 4H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.45 - 1.37 (m, 1H), 1.35 - 1.27 (m, 1H)。$[M+H]^+$ = 833.6。

實例 347：3-氰基-N-(2-(1'-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺



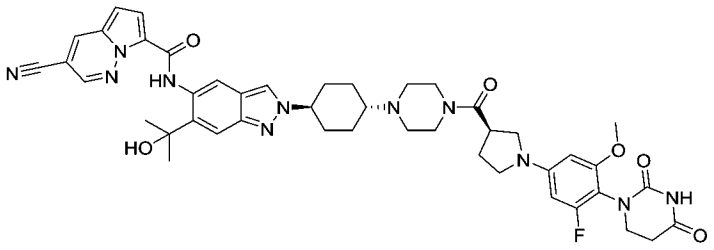
【0388】 以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（14.67 mg，34.7%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.23 (t, *J* = 10 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 2H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 2H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 3.10 - 2.98 (m, 4H), 2.83 - 2.74 (m, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 2H), 2.20 - 2.02 (m, 5H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.52 - 1.37 (m, 1H), 1.35 - 1.23 (m, 1H)。$[M+H]^+$ = 847.8。

實例 187：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(6-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-氟吡啶-3-基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0389】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（96.33 mg，62.2%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 3H), 3.99 (t, *J* = 5 Hz, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 2H), 3.36 - 3.33 (m, 4H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 4H), 2.25 - 2.15 (m, 3H), 2.07 - 1.90 (m, 5H), 1.63 (s, 6H), 1.56 - 1.45 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 816.6。

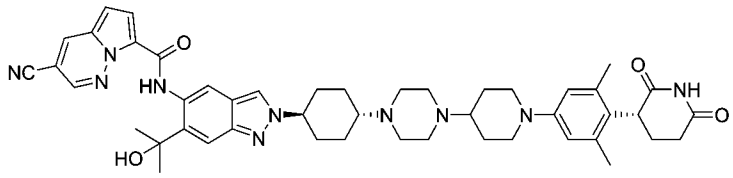
實例 212：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3-氟-5-甲氧基苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0390】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（86.48 mg，53%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s,

1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.03 - 5.98 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 - 3.43 (m, 8H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 2.66 - 2.55 (m, 4H), 2.54 - 2.51 (m, 2H), 2.55 - 2.02 (m, 4H), 2.01 - 1.90 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.56 - 1.46 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 860.7。

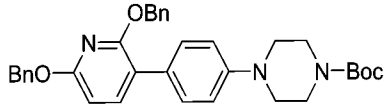
實例 289：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二甲基苯基)哌啶-4-基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0391】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（17.63 mg，21.4%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.02 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 1H), 3.71 - 3.65 (m, 2H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 10H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 4H), 2.20 - 2.14 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 4H), 2.00 - 1.89 (m, 4H), 1.87 - 1.80 (m, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.52 - 1.42 (m, 4H)。$[M+H]^+$ = 825.6

實例 292：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(4-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)苯基)哌啉-1-羰基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺

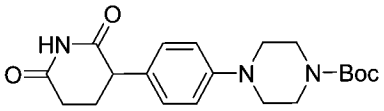
步驟 1：三級丁基 4-(4-(2,6-雙(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)哌啉-1-甲酸酯



【0392】向 2,6-雙(苄氧基)-3-溴吡啶（3.69 g，10 mmol）和

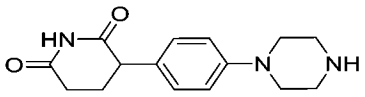
三級丁基 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)哌啉-1-甲酸酯（4.656 g，12 mmol）在 1,4-二噁烷（40 mL）和水（10 mL）中之溶液中添加 K_2CO_3（2.76 g，20 mmol）和 Pd(dppf)Cl_2（0.732 g，1 mmol）。將混合物在 100°C 下在 N_2 下攪拌 2 h。將混合物冷卻至 rt 並真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（PE：EA = 3：1）純化以給出產物（4.8 g，87.1%）。$[M+H]^+$ = 552.3。

步驟 2：三級丁基 4-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)苯基)哌啉-1-甲酸酯



【0393】 在 rt 下，向三級丁基 4-(4-(2,6-雙(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)哌啉-1-甲酸酯（4.8 g，8.71 mmol）在 DMF（40 mL）和 IPA（40 mL）中之溶液中添加 Pd/C（1 g）。向上述溶液中引入 H_2（g）。將混合物在 45°C 下攪拌過夜。將混合物過濾。將濾液在真空中蒸發，以提供產物（2.4 g，73.8%），將其不經進一步純化而使用。$[M+H]^+$ = 374.2

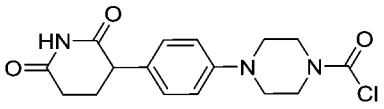
步驟 3：3-(4-(哌啉-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮



【0394】 向三級丁基 4-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)苯基)哌啉-1-甲酸酯（2.4 g，6.43 mmol）在 DCM（30 mL）中之攪拌溶液中添加 TFA（5 mL）。將反應混合物在 rt 下攪拌 1h。將混合物用水稀釋，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液調節至 PH 8，並用 DCM 萃取。將合

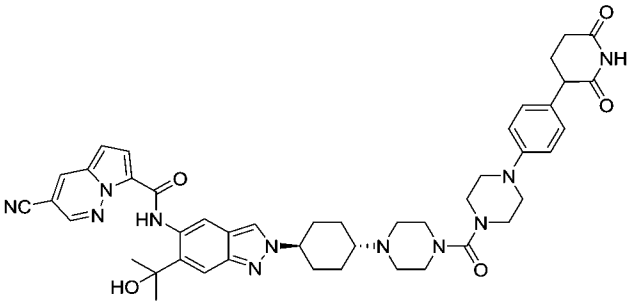
併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以給出產物（1.5 g，85.3%）。$[M+H]^+ = 274.1$。

步驟 4：4-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)苯基)哌啡-1-羰基氯



【0395】 在 0°C 下，向三光氣（89.1 mg，0.3 mmol）和 Et_3N（151.5 mg，1.5 mmol）在 DCM（10 mL）中之溶液中添加 3-(4-(哌啡-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮（246.6 mg，0.9 mmol）。將所得混合物在 rt 攪拌過夜。將混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以給出產物（145 mg，48%）。$[M+H]^+ = 336.1$。

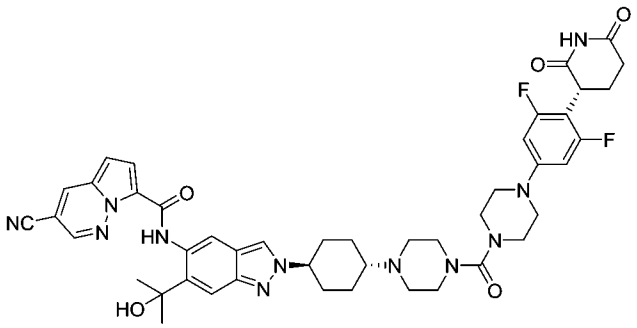
步驟 5：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(4-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)苯基)哌啡-1-羰基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0396】 在 0°C 下，向 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,4r)-4-(哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺（52.6 mg，0.1 mmol）和 Et_3N（30.3 mg，0.3 mmol）在 DCM（10 mL）中之溶液中添加 4-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)苯基)哌啡-1-羰基氯（50.4 mg，0.15 mmol）。將所得混合物在 0°C 攪拌 1

h。將混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物藉由製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA： 乙腈 = 90：10 - 60：40 梯度洗脫）純化，以給出所需產物（37.93 mg，45.9%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 3.74 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 1H), 3.22 - 3.17 (m, 4H), 3.14 - 3.08 (m, 4H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.57 - 2.53 (m, 4H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 3H), 2.04 - 1.90 (m, 5H), 1.63 (s, 6H), 1.55 - 1.44 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 826.4。

實例 225：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(4-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)哌啉-1-羰基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺

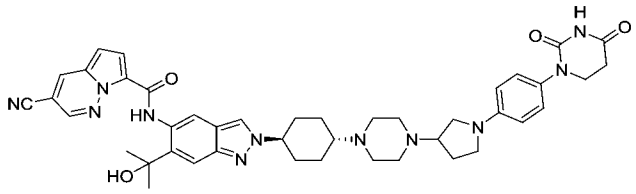


【0397】 以與實例 292 中所述類似的方式製備標題化合物（57.64 mg，66.9%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 15 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.06 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 12H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 5H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.22 - 2.04 (m, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 5H), 1.63 (s, 6H), 1.55 - 1.44 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 862.4。

實例 294 和實例 295：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-(2,4-

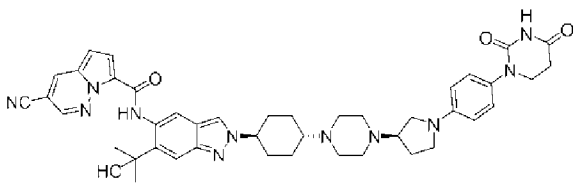
二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺和 3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-(4-((S)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺

步驟 1：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺

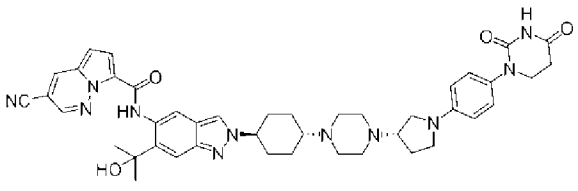


【0398】 以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（80 mg，25.5%）。$[M+H]^+ = 784.4$。

步驟 2：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺和 3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-(4-((S)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



峰 A



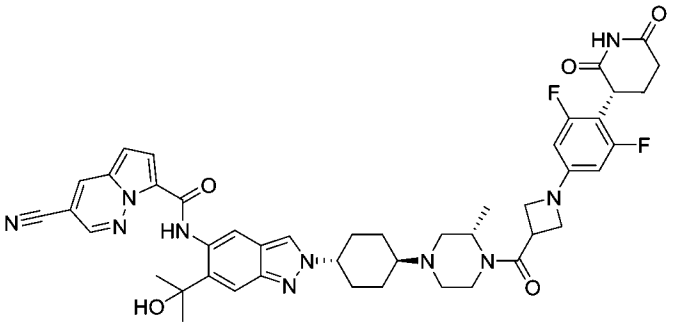
峰 B

【0399】 將 3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺（80 mg，0.102 mmol）以 20 mL/min 的流速藉由 CHIRALPAK IA 上的手性 HPLC（己烷 ：EtOH = 70 ：30 作為洗脫液）分離。在中性條件下藉由 HPLC 手性分離後，分別得到峰 A（27.76 mg，34.7%）和峰 B（26.63 mg，33.3%）。

【0400】 峰 A：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 3H), 6.53 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 3.66 (t, *J* = 5 Hz, 2H), 3.46 - 3.44 (m, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 3.07 - 3.03 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.68 (t, *J* = 5 Hz, 2H), 2.65 - 2.52 (m, 5H), 2.48 - 2.35 (m, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 3H), 2.02 - 1.90 (m, 4H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.54 - 1.43 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 784.7

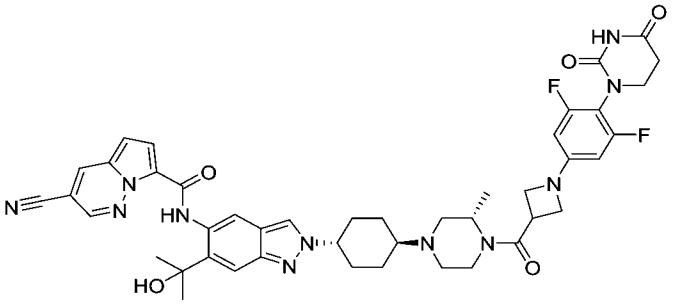
【0401】 峰 B：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 3H), 6.53 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 3.66 (t, *J* = 5 Hz, 2H), 3.46 - 3.44 (m, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.07 - 3.03 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.68 (t, *J* = 5 Hz, 2H), 2.65 - 2.52 (m, 5H), 2.48 - 2.35 (m, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 3H), 2.02 - 1.90 (m, 4H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.54 - 1.43 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 784.7

實例 311：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-3-甲基哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0402】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（45.86 mg，54.1%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.57 - 4.51 (m, 0.5H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 0.5H), 4.10 - 3.96 (m, 3H), 3.96 - 3.76 (m, 3.5H), 3.42 - 3.36 (m, 0.5H), 3.22 - 3.15 (m, 0.5H), 2.88 - 2.70 (m, 3.5H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 3H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 5H), 1.63 (s, 6H), 1.55 - 1.40 (m, 2H), 1.28 - 1.25 (m, 1.5H), 1.17 - 1.14 (m, 1.5H)。$[M+H]^+$ = 847.4

實例 312：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-3-甲基哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺

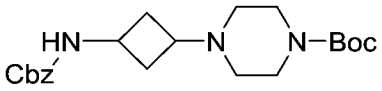


【0403】以與實例 311 中所述類似的方式製備標題化合物（39.48 mg，46.6%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.57 - 4.51 (m,

0.5H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 0.5H), 4.13 - 3.78 (m, 5.5H), 3.59 (t, *J* = 5 Hz, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 0.5H), 3.22 - 3.15 (m, 0.5H), 2.88 - 2.81 (m, 1.5H), 2.75 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.65 (m, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 3H), 2.00 - 1.87 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.55 - 1.41 (m, 2H), 1.28 - 1.25 (m, 1.5H), 1.17 - 1.14 (m, 1.5H)。$[M+H]^+$ = 848.4。

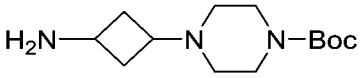
實例 201：3-氰基-N-(2-((1R,3r)-3-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環丁基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺

步驟 1：三級丁基 4-(3-(((苄氧基)羰基)胺基)環丁基)哌啉-1-甲酸酯



【0404】向甲基 苄基 (3-側氧基環丁基)胺基甲酸酯（10 g，45.6 mmol）在 DCE（200 mL）中之溶液中添加三級丁基 哌啉-1-甲酸酯（8.5 g，45.6 mmol）和 $NaBH(OAc)_3$（14.5 g，68.4 mmol）。將混合物在 50°C 下在 N_2 下攪拌 16 h。將混合物冷卻至 rt 並真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（PE：EA = 3：1）純化以給出產物（14.38 g，81%）。$[M+H]^+$ = 390.2。

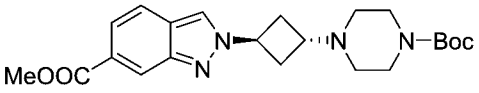
步驟 2：三級丁基 4-(3-胺基環丁基)哌啉-1-甲酸酯



【0405】向三級丁基 4-(3-(((苄氧基)羰基)胺基)環丁基)哌啉-1-甲酸酯（14.38 g，36.94 mmol）在 MeOH（200 mL）中之溶液中添加 Pd/C（10%，濕，50%水）。將混合物在 rt 下在 H_2 氣氛下攪拌 14 h。將懸浮液過濾並將濾液濃縮以給出產物（9 g，95%）。

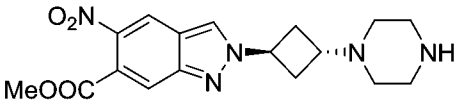
$[M+H]^+ = 256.2$。

步驟 3：甲基 2-((1r,3r)-3-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)環丁基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



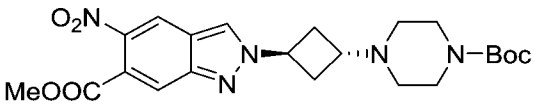
【0406】向甲基 4-甲醯基-3-硝基苯甲酸酯（7.37 g，35.23 mmol）在丙-2-醇（100 mL）中之溶液中添加三級丁基 4-(3-胺基環丁基)哌啡-1-甲酸酯（9 g，35.23 mmol）。將混合物在 80°C 下在 N_2 下攪拌 3 h。向上述溶液中添加三丁基膦（21.35 g，105.69 mmol）。將混合物在 80°C 下在 N_2 下攪拌過夜。將混合物冷卻至 rt 並真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（PE：EA = 3：1 至 1：1）純化以給出產物（5.82 g，40%）。$[M+H]^+ = 415.2$。

步驟 4：甲基 5-硝基-2-((1r,3r)-3-(哌啡-1-基)環丁基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



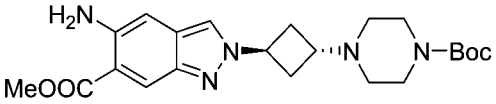
【0407】在 0°C 下，向甲基 2-((1r,3r)-3-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)環丁基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（5.8 g，14 mmol）在濃 H_2SO_4（30 mL）中之溶液中添加 $NaNO_3$（1.43 g，16.8 mmol）。將混合物在 0°C 下攪拌 2h。將混合物用冰水淬滅，然後用飽和 Na_2CO_3 溶液調節至 pH 9 並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以得到產物（4.0 g，80%），將其不經進一步純化使用。$[M+H]^+ =$ 360.2。

步驟 5：甲基 2-((1r,3r)-3-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)環丁基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯



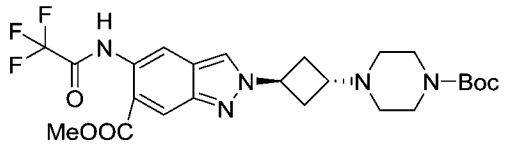
【0408】向甲基 5-硝基-2-((1r,3r)-3-(哌啡-1-基)環丁基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（4.0 g，11.14 mmol）在 DCM（60 mL）中之攪拌溶液中添加 Et_3N（2.25 g，22.28 mmol）和 Boc_2O（2.91 g，13.37 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌過夜。將混合物真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（PE：EA = 3：1 至 1：1）純化以給出產物（4.35 g，85%）。$[M+H]^+$ = 460.2。

步驟 6：甲基 5-胺基-2-((1r,3r)-3-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)環丁基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



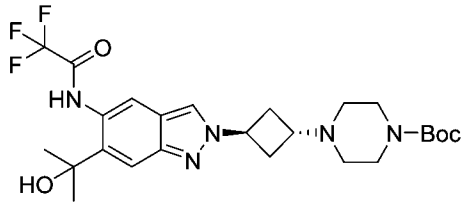
【0409】在室溫下，向甲基 2-((1r,3r)-3-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)環丁基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯（4.35 g，9.47 mmol）在 MeOH（50 mL）和水（10 mL）中之溶液中添加 NH_4Cl（5.07 g，94.7 mmol）和 Fe 粉（2.65 g，47.4 mmol）。將所得混合物在 70°C 攪拌 2 h。將混合物冷卻至 rt 並真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 15：1）純化以給出產物（3.25 g，80%）。$[M+H]^+$ =430.2。

步驟 7：甲基 2-((1r,3r)-3-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)環丁基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0410】 在 0°C 下，向甲基 5-胺基-2-((1r,3r)-3-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)環丁基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（3.25 g，7.58 mmol）在 DCM（30 mL）中之溶液中添加 TFAA（1.91 g，9.10 mmol）。將所得混合物在 0°C 攪拌 2 h。將混合物用水（20 mL）淬滅並真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（EA）純化以給出產物（3.60 g，90.7%）。$[M+H]^+$ =526.2。

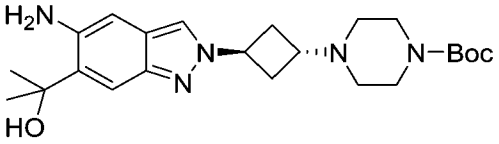
步驟 8：三級丁基 4-((1r,3r)-3-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環丁基)哌啉-1-甲酸酯



【0411】 在 0°C 下，向甲基 2-((1r,3r)-3-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)環丁基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（3.60 g，6.84 mmol）在 THF（30 mL）中之溶液中添加 MeMgBr（3M 在 THF 中）（22.8 mL，68.4 mmol）。將所得混合物在 rt 下攪拌 6 小時。將混合物冷卻至 0°C 並用飽和 NH4Cl 溶液淬滅。將混合物用 DCM（50 mL X 3）萃取並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 15 : 1）純化以給出產物（3.06 g，85%）。$[M+H]^+$ =526.2。

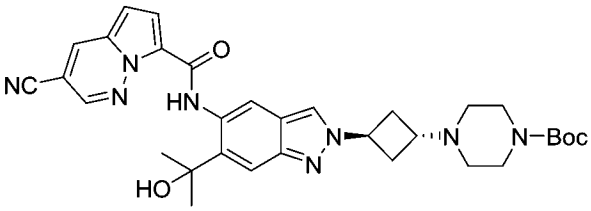
步驟 9：三級丁基 4-((1r,3r)-3-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-

吲唑-2-基)環丁基)哌啶-1-甲酸酯



【0412】在 rt 下，向甲基 三級丁基 4-((1r,3r)-3-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環丁基)哌啶-1-甲酸酯（3.06 g，5.81 mmol）在 MeOH（30 mL）中之溶液中添加在水（20 mL）中的 NaOH（2.32 g，58.1 mmol）。將所得混合物在 70°C 攪拌 2 h。將混合物用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 10：1）純化以給出產物（2.04 g，82%）。$[M+H]^+$ = 430.3。

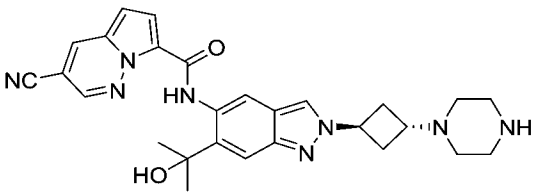
步驟 10：三級丁基 4-((1r,3r)-3-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環丁基)哌啶-1-甲酸酯



【0413】在 rt 下，向三級丁基 4-((1r,3r)-3-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環丁基)哌啶-1-甲酸酯（2.04 g，4.76 mmol）和 3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲酸（0.89 g，4.76 mmol）在 DMF（10 mL）中之溶液中添加 TEA（0.96 g，9.53 mmol）和 HATU（2.17 g，5.71 mmol）。將所得混合物在 rt 攪拌 2 小時。將混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並

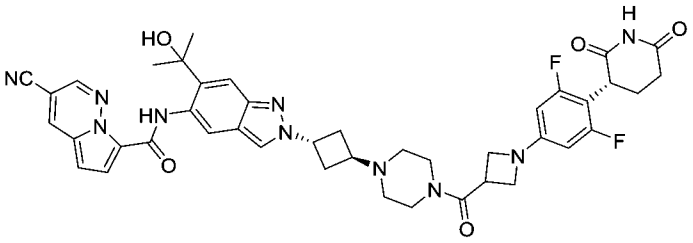
真空蒸發。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 20：1）純化以給出產物（2.42 g，85%）。$[M+H]^+$ = 599.3。

步驟 11：3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,3r)-3-(哌啶-1-基)環丁基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0414】向三級丁基 4-((1r,3r)-3-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環丁基)哌啶-1-甲酸酯（2.42 g，4.11 mmol）在 MeOH（10 mL）中之溶液中添加 DCM（10mL）和濃 HCl（10 mL）。將所得混合物在 rt 攪拌 2 小時。將混合物用飽和 Na_2CO_3 溶液淬滅並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以給出產物（2.01 g，84%）。$[M+H]^+$ = 499.3。

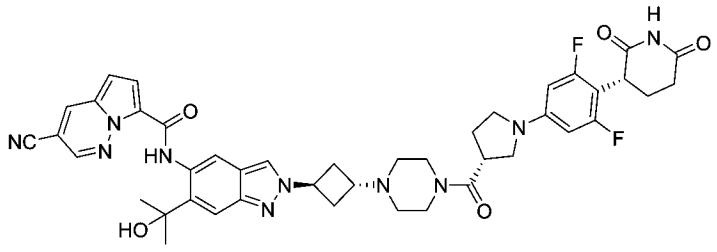
步驟 12：3-氰基-N-(2-((1R,3r)-3-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啶-1-基)環丁基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0415】在 rt 下，向 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,3r)-3-(哌啶-1-基)環丁基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺

（40 mg，0.08 mmol）和(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸（26 mg，0.08 mmol）在 DCM（5 mL）中之溶液中添加 DIPEA（30.96 mg，0.24 mmol）和在 EtOAc 中的 T_3P（50%，101.76 mg，0.16 mmol）。將所得混合物在 rt 攪拌 2 小時。將混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物藉由製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA： 乙腈 = 90：10 - 60：40 梯度洗脫）純化以給出所需產物（30 mg，46.8%）。$[M+H]^+$ = 805.3。^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.04 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 4.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 3.93 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (dt, *J* = 16.2, 8.0 Hz, 1H), 3.54 (brs, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 3H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 4H), 2.41 - 2.28 (m, 4H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.95 (dd, *J* = 9.3, 3.8 Hz, 1H), 1.64 (s, 6H)。

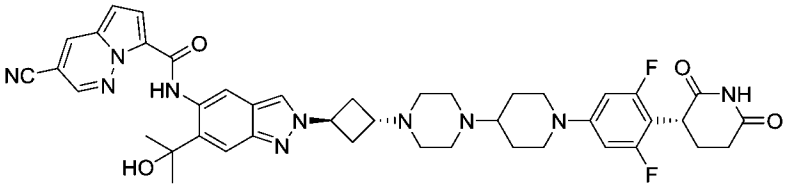
實例 329：3-氰基-N-(2-((1R,3r)-3-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啡-1-基)環丁基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0416】 以與實例 201 中所述類似的方式製備標題化合物（30 mg，49%）。^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.20 - 5.13 (m,

1H), 4.02 (dd, *J* = 12.5, 4.9 Hz, 1H), 3.67 - 3.50 (m, 5H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 3.32 - 3.21 (m, 4H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 4H), 2.46 - 2.27 (m, 4H), 2.23 - 2.04 (m, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.64 (s, 6H).$[M+H]^+$ = 819.4。

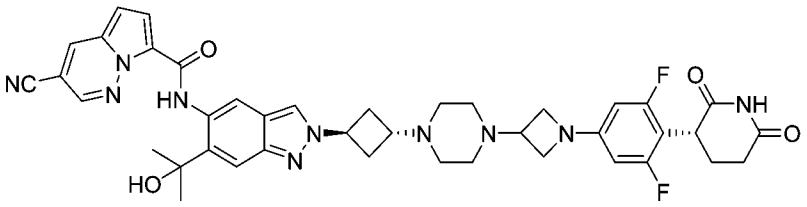
實例 330：3-氰基-N-(2-((1R,3r)-3-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)哌啡-1-基)環丁基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0417】 在 rt 下，向 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,3r)-3-(哌啡-1-基)環丁基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺（40 mg，0.08 mmol）和(R)-3-(2,6-二氟-4-(4-側氧基哌啶-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮（25.86 mg，0.08 mmol）在 DCE（5 mL）中之溶液中添加 NaBH(OAc)3（34 mg，0.16 mmol）。將所得混合物在 55°C 攪拌 2 h。將混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物藉由製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA：乙腈 = 90：10 - 60：40 梯度洗脫）純化，以給出所需產物（20 mg，31.0%）。$[M+H]^+$ = 805.4

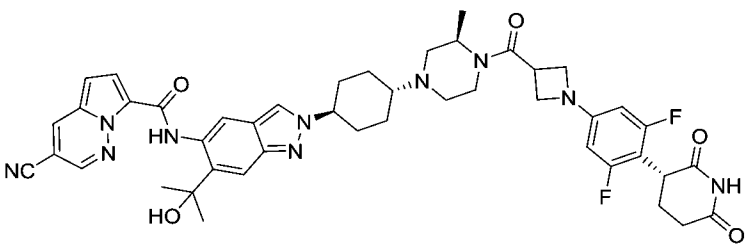
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.04 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.18 - 5.10 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 12.6, 5.0 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.29 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 3H), 2.67 - 2.50 (m, 9H), 2.42 - 2.25 (m, 3H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.83 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.51 - 1.39 (m, 2H)。

實例 331：3-氰基-N-(2-((1R,3r)-3-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)哌啉-1-基)環丁基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0418】以與實例 330 中所述類似的方式製備標題化合物（21 mg，34%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.04 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.13 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 12.6, 4.9 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 3H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 6H), 2.46 - 2.25 (m, 5H), 2.08 (dt, *J* = 16.4, 11.4 Hz, 1H), 1.94 (dd, *J* = 14.1, 8.9 Hz, 1H), 1.64 (s, 6H)。$[M+H]^+$ = 777.30。

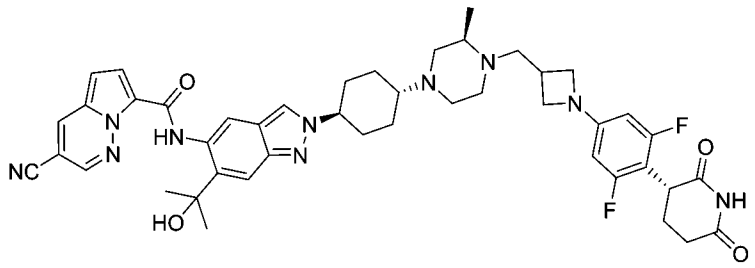
實例 309：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-3-甲基哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0419】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 12.03 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09

(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 11.0, 7.2 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.43 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 12.9 Hz, 0.5H), 4.05 (m, 3H), 3.97 - 3.74 (m, 3.5H), 3.43 - 3.36 (m, 1.5H), 3.24 - 3.13 (m, 0.5H), 2.90 - 2.77 (m, 2H), 2.76 - 2.63 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.34 (dd, *J* = 31.5, 8.0 Hz, 1H), 2.28 - 2.02 (m, 4H), 2.03-1.87 (m, 5H), 1.61 (s, 6H), 1.56 - 1.39 (m, 2H), 1.24 (d, 12.1 Hz, 1.2H), 1.11 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H)。$[M+H]^+$ = 847.4

實例 310：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-((1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)-3-甲基哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺

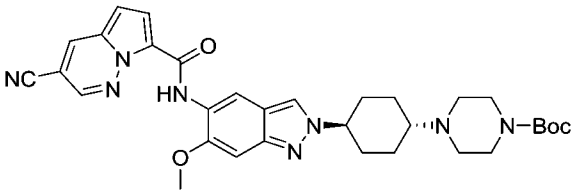


【0420】 在 rt 下，向 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1R,4r)-4-((R)-3-甲基哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺（40 mg，0.074 mmol）和(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醛（22.81 mg，0.074 mmol）在 DCE（5 mL）中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$（32 mg，0.148 mmol）。將所得混合物在 rt 攪拌 12 小時。將混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物藉由製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA：乙腈 = 90：10 - 60：40 梯度洗脫）純化以給出所需產物（32 mg，52.0%）。^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33

(s, 1H), 8.15 (s, 0.53H, FA), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.42 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 12.5, 4.9 Hz, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 2H), 3.54 - 3.49 (m, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 3H), 2.84 - 2.69 (m, 4H), 2.44 -2.31 (m, 4H), 2.21-2.15 (m, 3H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.99-1.87 (m, 5H), 1.63 (s, 6H), 1.47 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。$[M+H]^+$ = 833.407。

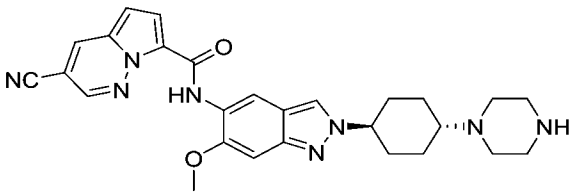
實例 336：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啶-1-基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺

步驟 1：三級丁基 4-((1r,4r)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺基)-6-甲氧基-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯



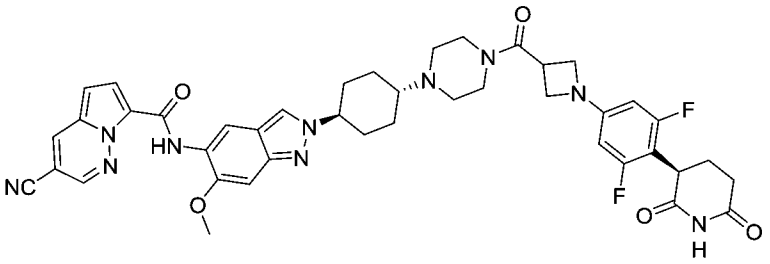
【0421】 在 rt 下，向三級丁基 4-((1r,4r)-4-(5-胺基-6-甲氧基-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯（500 mg，1.164 mmol）和 3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲酸（218 mg，1.164 mmol）在 DMF（5 mL）中之溶液中添加 TEA（235 mg，2.33 mmol）和 HATU（530 mg，1.39 mmol）。將所得混合物在 rt 攪拌 2 小時。將混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 20 : 1）純化以給出產物（592 mg，85%）。$[M+H]^+$ = 599.3。

步驟 2：3-氰基-N-(6-甲氧基-2-((1r,4r)-4-(哌啶-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0422】向三級丁基 4-((1r,4r)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒哄-7-甲醯胺基)-6-甲氧基-2H-吲唑-2-基)環己基)哌哄-1-甲酸酯（590 mg，0.986 mmol）在 MeOH（10 mL）中之溶液中添加 DCM（10 mL）和濃 HCl（10 mL）。將所得混合物在 rt 攪拌 2 小時。將混合物用飽和 Na_2CO_3 溶液淬滅並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以給出產物（420 mg，86%）。$[M+H]^+$ = 499.3。

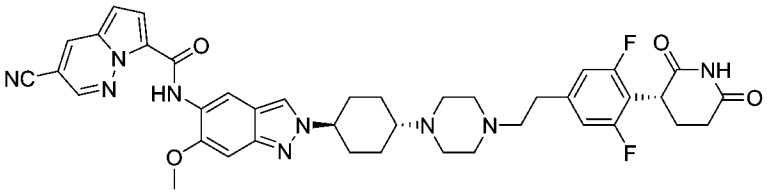
步驟 3：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌哄-1-基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒哄-7-甲醯胺



【0423】在 rt 下，向 3-氰基-N-(6-甲氧基-2-((1r,4r)-4-(哌哄-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒哄-7-甲醯胺（40mg，0.08 mmol）在 DCM（5 mL）中之溶液中添加 DIPEA（30.96 mg，0.24 mmol）和在 EtOAc 中的 T3P（50%，101.76 mg，0.16 mmol）。將所得混合物在 rt 攪拌 2 小時。將混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘

餘物藉由製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA： 乙腈 = 90：10 - 60：40 梯度洗脫）純化以給出所需產物（30 mg，46.8%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.52 (s, 1H), 11.52 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 9.07 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 9.07 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 6.17 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 6.17 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 4.41 -4.32 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.03 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 3.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.87 -3.79 (m, 1H), 3.53 -3.45 (m, 3H), 3.43 -3.40 (m, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 3H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.18 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 2.13- 2.02 (m, 1H), 1.98-1.86(m, 5H), 1.56-1.42 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 805.3。

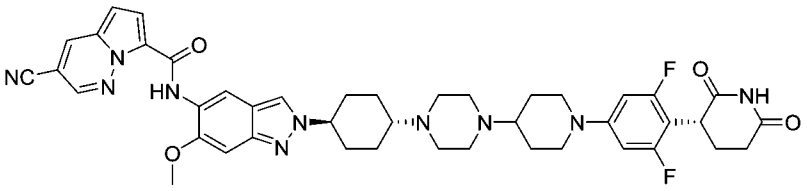
實例 337：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯乙基)哌啡-1-基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0424】 在 rt 下，向 3-氰基-N-(6-甲氧基-2-((1r,4r)-4-(哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺（40 mg，0.08 mmol）和(R)-2-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)乙醛（21.5 mg，0.08 mmol）在 DCE（5 mL）中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$（34 mg，0.16 mmol）。將所得混合物在 rt 攪拌 12 小時。將混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物藉由製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA： 乙腈 = 90：10 - 60：40 梯度洗

脫）純化以給出所需產物（33 mg，55.0%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.52 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.08 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 4.35 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 12.6, 4.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.88 - 2.73 (m, 4H), 2.63 - 2.52 (m, 6H), 2.47 - 2.34 (m, 4H), 2.22 - 2.06 (m, 4H), 2.06 - 1.86 (m, 6H), 1.52 - 1.41 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 750.30。

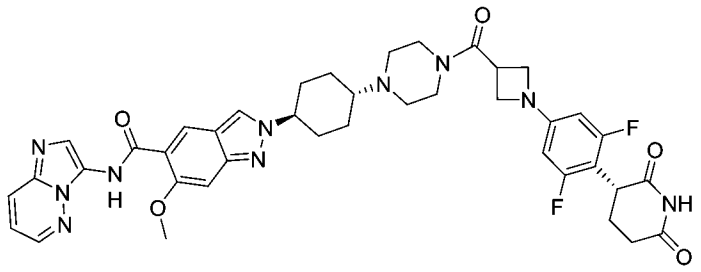
實例 338：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)哌啉-1-基)環己基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0425】 在 rt 下，向 3-氰基-N-(6-甲氧基-2-((1r,4r)-4-(哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺（40 mg，0.08 mmol）和(R)-3-(2,6-二氟-4-(4-側氧基哌啶-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮（25.9 mg，0.08 mmol）在 DCE（5 mL）中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$（34 mg，0.16 mmol）。將所得混合物在 55°C 攪拌 12 h。將混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物藉由製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA：乙腈 = 90：10 - 60：40 梯度洗脫）純化以給出所需產物（22 mg，34.4%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.52 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 6.10 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.02 (dd, *J* = 12.4, 4.9 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.52 - 3.43 (m, 4H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 5H), 2.45 - 2.31 (s, 5H), 2.16 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.07 (dd, *J* = 24.1, 11.1

Hz, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 5H), 1.51 -1.40 (dd, *J* = 23.4, 11.3 Hz, 2H)。$[M+H]^+$ = 805.40。

實例 343：2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-N-(咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-甲醯胺

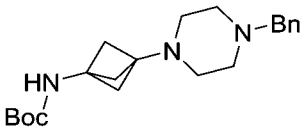


【0426】 在 rt 下，向 N-(咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基)-6-甲氧基-2-((1r,4r)-4-(哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-甲醯胺（40 mg，0.084 mmol）（通過 WO 2022122876A1 中描述的類似方式獲得）和(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸（27.34 mg，0.084 mmol）在 DCM（5 mL）中之溶液中添加 DIPEA（32.51 mg，0.252 mmol）和在 EtOAc 中的 T_3P（50%，106.91 mg，0.168 mmol）。將所得混合物在 rt 攪拌 2 小時。將混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物藉由製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA： 乙腈 = 90：10 - 60：40 梯度洗脫）純化以給出所需產物（40 mg，30.4%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.05 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.67 - 8.63 (m, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 4.46 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.07 - 4.00 (m, 3H), 3.92 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 3H), 3.32 - 3.16 (m, 3H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.63- 2.52 (m, 4H), 2.21 (d,

J = 9.4 Hz, 2H), 2.14- 2.03 (m, 1H), 1.94 (t, *J* = 11.0 Hz, 5H), 1.60 - 1.42 (m, 2H).$[M+H]^+$ = 781.3。

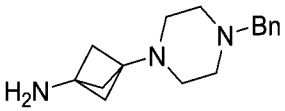
實例 157：(R)-3-氰基-N-(2-(3-(4-(1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺

步驟 1：三級丁基 (3-(4-苄基哌啉-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸酯



【0427】向三級丁基(3-胺基雙環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸酯（20 g，101 mmol）在 EtOH（300 mL）中之溶液中添加 N-苄基-2-氯-N-(2-氯乙基)乙烷-1-胺氯化氫(40.2 g，150 mmol)和 $NaHCO_3$（29.4 g，350mmol)。將混合物在 80°C 在 N_2 下攪拌 16 小時。將混合物在 80 °C 下在 N_2 下攪拌過夜。將混合物冷卻至 rt，過濾並將濾液在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（PE：EA = 5：1 至 1：1）純化以給出產物（22 g，61%)。$[M+H]^+$ = 358.2。

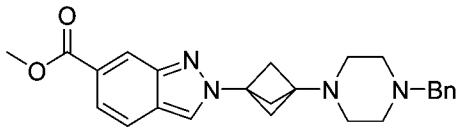
步驟 2：3-(4-苄基哌啉-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-胺



【0428】在 rt 下，向三級丁基 (3-(4-苄基哌啉-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸酯（22 g，61.59 mmol）在 DCM（150 mL）中之溶液中添加 TFA（40 mL)。將混合物在 rt 在 N_2 下攪拌

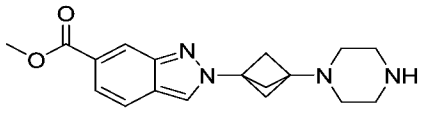
3 小時。將混合物真空濃縮，然後用飽和 Na_2CO_3 溶液調節至 pH 9，並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以得到粗產物（13 g，82%）。$[M+H]^+$ = 258.2。

步驟 3：甲基 2-(3-(4-苄基哌啡-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0429】向甲基 4-甲醯基-3-硝基苯甲酸酯（10.56 g，50 mmol）在丙-2-醇（150 mL）中之溶液中添加 3-(4-苄基哌啡-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-胺（13 g，50 mmol）。將混合物在 80°C 下在 N_2 下攪拌 3 h。向上述溶液中添加三丁基膦（20.36 g，100.8 mmol）。將混合物在 80°C 下在 N_2 下攪拌過夜。將混合物冷卻至 rt 並真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（PE：EA = 5：1 至 1：1）純化以給出產物（7.5 g，35.7%）。$[M+H]^+$ = 417.2。

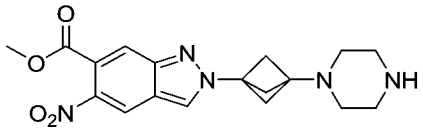
步驟 4：甲基 2-(3-(哌啡-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0430】向甲基 2-(3-(4-苄基哌啡-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（7.5 g，18 mmol）在 DCM（50 mL）中之溶液中添加 1-氯乙基 氯甲酸酯（3.86 g，27 mmol）。將混合物在 rt 在 N_2 下攪拌 3 小時。將混合物真空濃縮。將殘餘物溶解於 MeOH

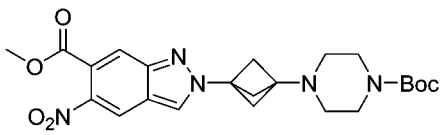
（50 mL）中。將混合物加熱至 70°C 並攪拌 2 h。將混合物冷卻至 rt 並真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（PE : EA = 5 : 1 至 1 : 1）純化以給出產物（4.7 g，80%）。$[M+H]^+$ = 327.2。

步驟 5：甲基 5-硝基-2-(3-(哌啡-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0431】 在 0°C 下，向甲基 2-(3-(哌啡-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（4.5 g，13.80 mmol）在濃 H_2SO_4（25 mL）中之溶液中緩慢添加 $NaNO_3$（1.41 g，16.56 mmol）。將混合物在 0°C 下攪拌 2h。將混合物用冰水淬滅，然後用飽和 Na_2CO_3 溶液調節至 pH 9 並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以得到產物（4.3 g，84%），將其不經進一步純化使用。$[M+H]^+$ = 372.2。

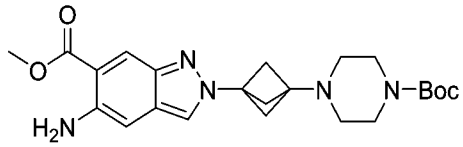
步驟 6：甲基 2-(3-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0432】 向甲基 5-硝基-2-(3-(哌啡-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（4.3 g，11.6 mmol）在 DCM（60 mL）中之攪拌溶液中添加 Et_3N（2.34 g，23.2 mmol）和 Boc_2O（3.04 g，13.92 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌過夜。將混合物真空濃縮。將殘

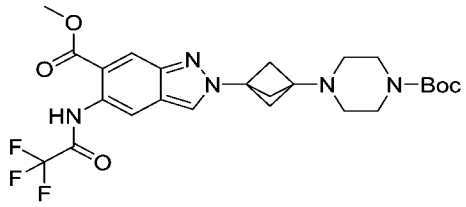
餘物藉由矽膠柱層析法（PE：EA = 3：1 至 1：1）純化以給出產物（4.75 g，87%）。$[M+H]^+$ = 472.2。

步驟 7：甲基 5-胺基-2-(3-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0433】 在室溫下，向甲基 2-(3-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯（4.5 g，9.5 mmol）在 MeOH（50 mL）和水（10 mL）中之溶液中添加 NH_4Cl（5.08 g，95 mmol）和 Fe 粉（2.66 g，47.5 mmol）。將所得混合物在 70°C 攪拌 3 h。將混合物冷卻至 rt 並真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 15：1）純化以給出產物（3.03 g，72%）。$[M+H]^+$ = 442.3。

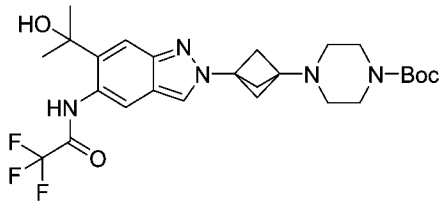
步驟 8：甲基 2-(3-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0434】 在 0°C 下，向甲基 5-胺基-2-(3-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（3 g，6.8 mmol）在 DCM（30 mL）中之溶液中滴加 TFAA（1.71 g，8.16 mmol）。將所得混合物在 0°C 攪拌 2 h。將混合物用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅

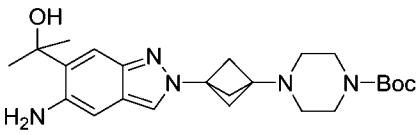
並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 10：1）純化以給出產物（3.1 g，85%）。$[M+H]^+$ = 538.2。

步驟 9：三級丁基 4-(3-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)哌啉-1-甲酸酯



【0435】 在 0°C 下，向甲基 2-(3-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（3.1 g，5.8 mmol）在 THF（30 mL）中之溶液中添加 MeMgBr（3M 在 THF 中）（19.3 mL，58 mmol）。將所得混合物在 rt 攪拌 5 小時。將混合物用飽和 NH4Cl 淬滅並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 20：1）純化以給出產物（2.54 g，82%）。$[M+H]^+$ = 538.2。

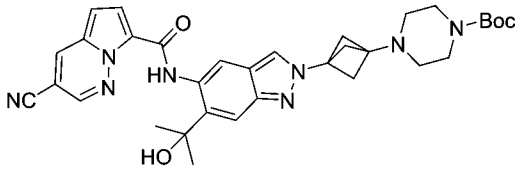
步驟 10：三級丁基 4-(3-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)哌啉-1-甲酸酯



【0436】 在 rt 下，向三級丁基 4-(3-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)哌啉-1-

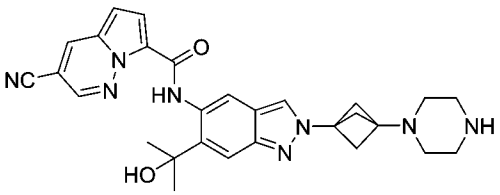
甲酸酯（2.5 g，5.66 mmol）在 MeOH（20 mL）中之溶液中添加在水（15 mL）中的 NaOH（2.26 g，56.6 mmol）。將所得混合物在 70°C 攪拌 2 h。將混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 20：1）純化以給出產物（1.52 g，74%）。$[M+H]^+$ = 442.3。

步驟 11：三級丁基 4-(3-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒呯-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)哌呯-1-甲酸酯



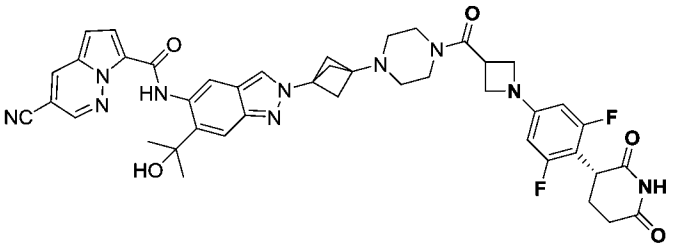
【0437】在 rt 下，向三級丁基 4-(3-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)哌呯-1-甲酸酯（1.5 g，3.40 mmol）在 DMF（20 mL）中之溶液中添加 3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒呯-7-甲酸（635 mg，3.40 mmol）、TEA（687 mg，6.80 mmol）、HATU（1.55 mg，4.08 mmol）。將所得混合物在 rt 攪拌 14 小時。將混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 20：1）純化以給出產物（1.55 g，75%）。$[M+H]^+$ =611.4。

步驟 12：3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-(3-(哌呯-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒呯-7-甲醯胺



【0438】 在 0°C 下，向三級丁基 4-(3-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吩-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)哌啶-1-甲酸酯（1.5 g，2.45 mmol）在 DCM（10 mL）中之溶液中添加 MeOH（10 mL）和濃 HCl（10 mL）。將所得混合物在 rt 攪拌 2h。將混合物用飽和 $Na2CO_3$ 溶液淬滅並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以給出產物（1.1 g，88%）。$[M+H]^+$ = 511.3。

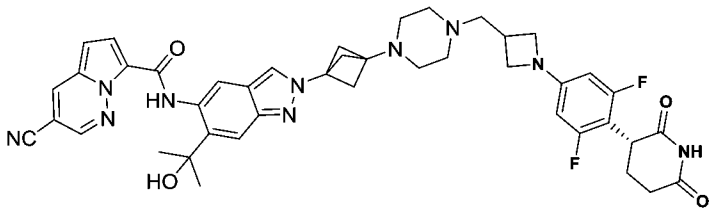
步驟 13：(R)-3-氰基-N-(2-(3-(4-(1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啶-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吩-7-甲醯胺



【0439】 在 rt 下，向 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-(3-(哌啶-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吩-7-甲醯胺（40 mg，0.078 mmol）和(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸（25.4 mg，0.078 mmol）在 DCM（5 mL）中之溶液中添加 DIPEA（28.6 mg，0.22 mmol）和在 EtOAc

中的 T_3P（50%，100 mg，0.156 mmol）。將所得混合物在 rt 攪拌 2 小時。將混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物藉由製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA： 乙腈 = 90：10 - 60：40 梯度洗脫）純化以給出所需產物（30 mg，46.8%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.06 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 3H), 3.93 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.85 (dt, *J* = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 3.59 -3.51 (m, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 4H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 2.48 -2.43 (m, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.63 (s, 6H)。$[M+H]^+$ = 817.3。

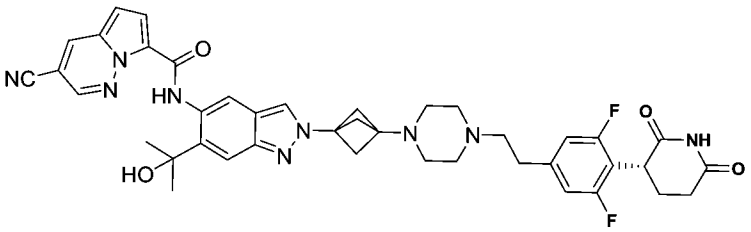
實例 332：(R)-3-氰基-N-(2-(3-(4-((1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)哌啡-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0440】 在 rt 下，向 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-(3-(哌啡-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺（40 mg，0.078 mmol）和(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醛（24.2 mg，0.078 mmol）在 DCE（5 mL）中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$（33.2 mg，0.157 mmol）。將所得混合物在 rt 攪拌 12 小時。將混合物用水稀釋並用 DCM 萃

取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物藉由製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA：乙腈 =90：10 - 60：40 梯度洗脫）純化以給出所需產物（29.6 mg，47.0%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.16 - 6.07 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.02 (dd, *J* = 12.5, 4.8 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.48 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.48 - 2.37 (m, 6H), 2.33 (s, 6H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.63 (s, 6H).$[M+H]^+$ = 803.4。

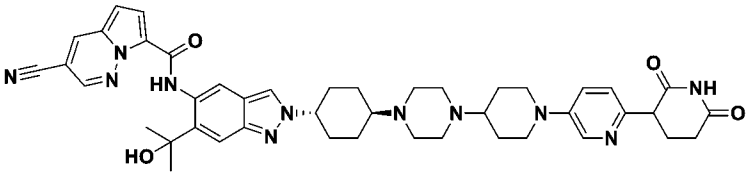
實例 159：(R)-3-氰基-N-(2-(3-(4-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯乙基)哌啡-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0441】以與實例 332 中所述類似的方式製備標題化合物（24 mg，40.2%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.20 (dd, *J* = 12.7, 5.0 Hz, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 2.86 - 2.74 (m, 3H), 2.63 - 2.51 (m, 6H), 2.47 - 2.38 (m, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.63 (s, 6H)。$[M+H]^+$ = 762.3。

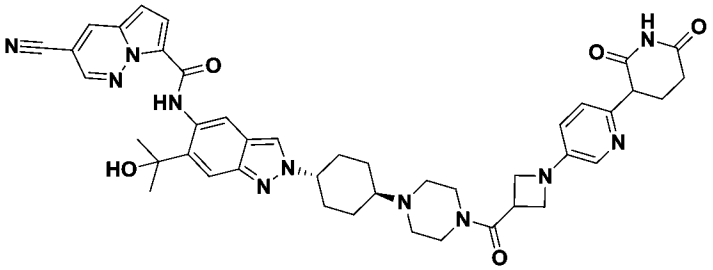
實例 254：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(6-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-

2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺



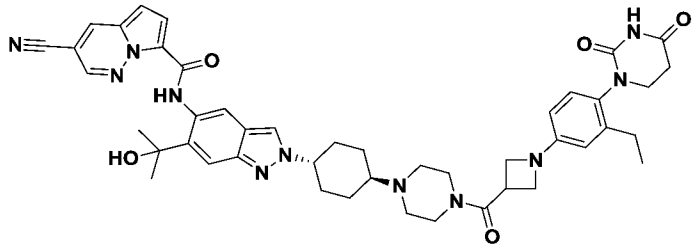
【0442】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（18 mg，29.7%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.44 (t, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.90 - 3.86 (m, 1H), 3.79 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 2.83 - 2.68 (m, 9H), 2.65 - 2.54 (m, 5H), 2.24 - 2.15 (m, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 3H), 1.98-1.88 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.59 - 1.49 (m, 4H)。$[M+H]^+$ = 798.6。

實例 255：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(6-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-3-基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺



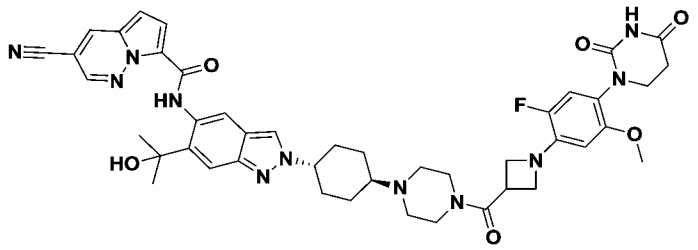
【0443】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（18 mg，29%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.43 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.94 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 6H), 2.48 - 2.35 (m, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 3H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.55 - 1.45 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 798.6。

實例 257：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3-乙基苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啶-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0444】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（23 mg，29.26%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.35 - 6.29 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.43 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.88 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 371 - 3.65 (m, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.77 - 2.61 (m, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 6H), 2.49 - 2.41 (m, 3H), 2.22 - 2.15 (m, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.50 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。$[M+H]^+$ = 826.6。

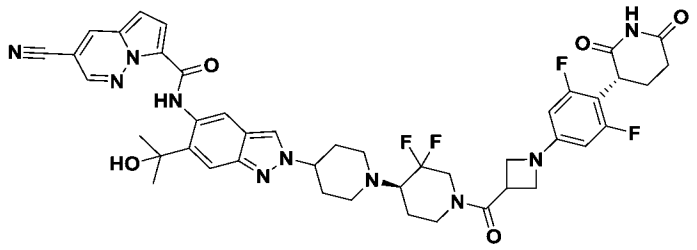
實例 258：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-氟-5-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啶-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0445】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物

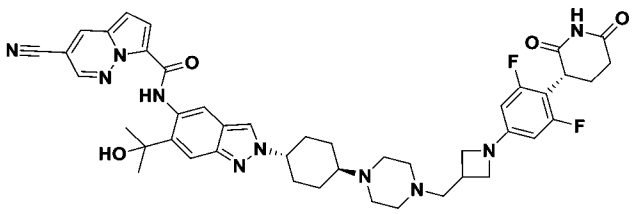
（12 mg，14.93%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.43 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.55 - 3.46 (m, 4H), 2.64 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 7H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.56 - 1.44 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 846.6。

實例 288：3-氰基-N-(2-((R)-1'-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-3',3'-二氟-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺



【0446】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（30 mg，38.20%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.18 (t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.63 - 4.42 (m, 2H), 4.11 - 4.01 (m, 3H), 3.94 - 3.87 (m, 3H), 3.85 - 3.71 (m, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 1H), 3.26 - 2.96 (m, 5H), 2.88 - 2.61 (m, 4H), 2.15 - 2.01 (m, 5H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.63 (s, 6H)。$[M+H]^+$ = 869.6。

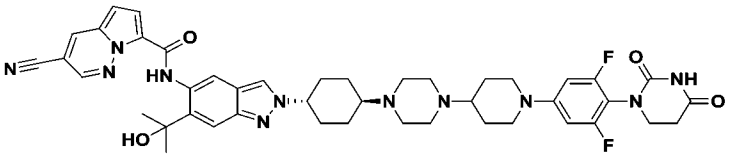
實例 290：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺



【0447】 在 rt 下，向 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,4r)-4-(哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺（50 mg，0.095 mmol）和(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醛（43.9 mg，0.142 mmol）在 DCE（2 mL）中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉（40.24 mg，0.190 mmol）。將混合物在 rt 下攪拌 3 h。然後將混合物用 DCM（15 mL）稀釋，用飽和水性碳酸氫鈉（10 mL）和鹽水（10 mL）洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱（DCM : MeOH = 10 : 1）和製備型 HPLC（C-18 柱層析法（在水中的 0.1% FA： 乙腈 = 90 : 10 - 60 : 40 梯度洗脫））純化以給出 3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺（20 mg，25.71%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.42 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.47 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 6H), 2.49 - 2.29 (m, 6H), 2.20 - 2.15 (m, 2H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 5H), 1.63 (s, 6H), 1.52 - 1.41 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 819.6。

實例 293：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-

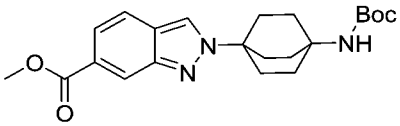
羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吩-7-甲醯胺



【0448】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（16 mg，20.21%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.42 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.60 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.60 - 2.51 (m, 8H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 4H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.46 (dd, *J* = 26.6, 12.6 Hz, 4H)。$[M+H]^+$ = 834.6。

實例 333：(R)-3-氰基-N-(2-(4-(4-(1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)哌吩-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吩-7-甲醯胺

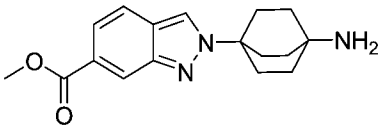
步驟 1：甲基 2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0449】向甲基 4-甲醯基-3-硝基苯甲酸酯（7.87 g，37.50 mmol）在丙-2-醇（100 mL）中之溶液中添加三級丁基 (4-胺基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)胺基甲酸酯(9 g，37.50mmol)。將混合物在 80°C 下在 N2 下攪拌 3h。向上述溶液中添加三丁基膦（22.72 g，112.50 mmol）。將混合物在 80°C 下在 N_2 下攪拌過夜。將混合物冷卻至 rt

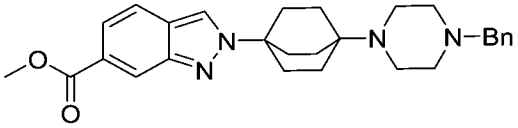
並真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（PE：EA = 3：1 至 1：1）純化以給出產物（12.0 g，80%）。[M+H]+ = 400.2

步驟 2：甲基 2-(4-胺基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0450】 在 0°C 下，向甲基 2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（12.0 g，30.0 mmol）在 DCM（100 mL）中之溶液中緩慢添加 TFA（25mL）。將混合物在 RT 下攪拌 2h。將混合物濃縮。將殘餘物溶於 DCM（100 mL），然後用飽和 Na_2CO_3 溶液調節至 pH 9，並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以得到產物（8.0 g，89.9%），將其不經進一步純化使用。$[M+H]^+$ = 300.2

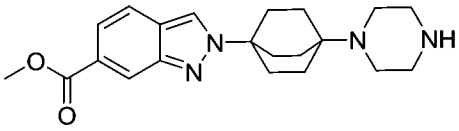
步驟 3：甲基 2-(4-(4-苄基哌啡-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0451】 向甲基 2-(4-胺基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（8.0 g，26.75 mmol）在 ACN（200 mL）中之攪拌溶液中添加 K2CO3（14.76 g，107 mmol）和 N-苄基-2-氯-N-(2-氯乙基)乙烷-1-胺氯化氫鹽（10.78 g，40.12 mmol）、KI（1.76 g，10.7 mmol）。將反應混合物在 80°C 下攪拌過夜。將混合物真空濃縮。將殘餘物

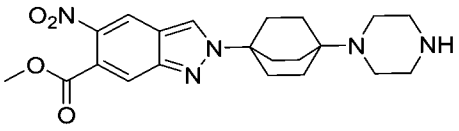
藉由矽膠柱層析法（PE : EA = 3 : 1 至 1 : 1）純化以給出產物（4.0 g，32.6%）。$[M+H]^+$ = 459.3

步驟 4：甲基 2-(4-(哌啡-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0452】 在 0°C 下，向甲基 2-(4-(4-苄基哌啡-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（4.0 g，8.73 mmol）在 DCM（40 mL）中之溶液中添加 DIEA（1.35 g，10.48 mmol）和 1-氯乙基 氯甲酸酯（1.50 g，10.48 mmol）。將混合物在 RT 下攪拌 12h。將混合物濃縮。將殘餘物溶於 MeOH（50 mL），然後在 80°C 下攪拌 2 h。將反應混合物直接濃縮。將殘餘物重新溶解於水中。將溶液用飽和 Na_2CO_3 溶液調節至 pH 9 並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以得到產物（3.0 g，93.7%），將其不經進一步純化使用。$[M+H]^+$ = 369.2。

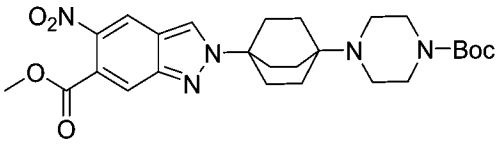
步驟 5：甲基 5-硝基-2-(4-(哌啡-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0453】 在 0°C 下，向甲基 2-(4-(哌啡-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（3.0 g，8.15 mmol）在 H_2SO_4（20 mL）中之溶液中緩慢添加 NaNO3（0.83 g，9.78 mmol）。將混合物在 RT

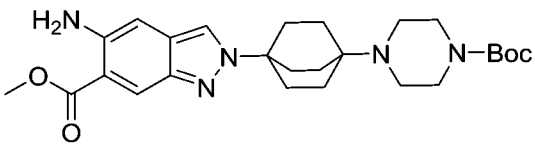
下攪拌 2h。將混合物傾倒入冰水中。將溶液用 Na_2CO_3 調節至 pH 9 並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以得到粗產物（3.0 g，89.0%），將其不經進一步純化使用。$[M+H]^+ = 414.2$。

步驟 6：甲基 2-(4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0454】在 RT 下，向甲基 5-硝基-2-(4-(哌啉-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（3.0 g，7.26 mmol）在 DCM（20 mL）中之溶液中緩慢添加$(Boc)_2O$（1.9 g，8.72 mmol）和 TEA（1.47 g，14.52 mmol）。將混合物在 RT 下攪拌 2h。將混合物用水洗滌並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（PE：EA = 3：1 至 1：1）純化以給出產物（2.0 g，53.7%）。$[M+H]^+ = 514.3$

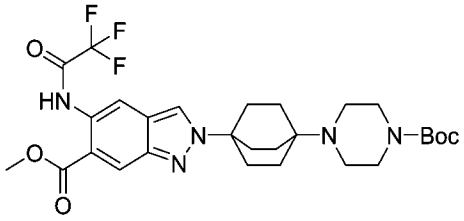
步驟 7：甲基 5-胺基-2-(4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0455】在 RT 下，向甲基 2-(4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯（4.5 g，8.77 mmol）在 MeOH（100 mL）中之溶液中緩慢添加 NH4Cl（4.69 g，87.7 mmol）

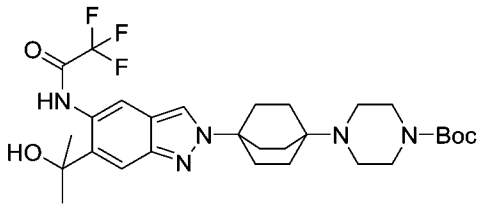
和 Fe 粉（2.46 g，43.85 mmol）。將混合物加熱至 70°C 並且攪拌 2 h。將混合物置於真空中。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（PE : EA = 3 : 1 至 0 : 1）純化以給出粗產物（3.3 g，77.8%）。$[M+H]^+ = 484.3$。

步驟 8：甲基 2-(4-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0456】 在 RT 下，向甲基 5-胺基-2-(4-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（3.3 g，6.83 mmol）在 DCM（50 mL）中之溶液中緩慢添加 TFAA（2.15 g，10.24 mmol）。將混合物在 rt 攪拌 2h。將混合物置於真空中。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（PE：EA = 3：1 至 0：1）純化以給出粗產物（3.6 g，91%）。$[M+H]^+ = 580.3$。

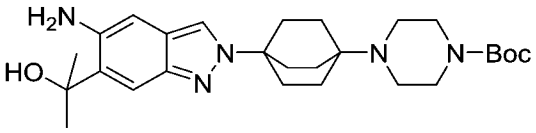
步驟 9：三級丁基 4-(4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)哌啡-1-甲酸酯



【0457】 在 RT 下，向甲基 2-(4-(4-(三級丁氧羰基)哌啡-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（3.6 g，6.21 mmol）在無水 THF（50 mL）中之溶液中緩慢添加

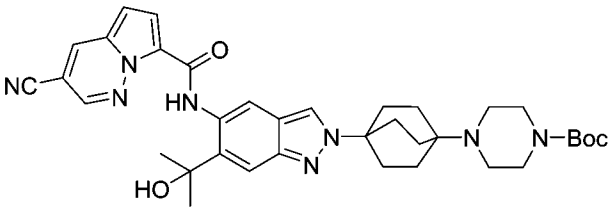
MeMgBr（10.4mL，31.07mmol）。將混合物在 rt 攪拌 2h。將混合物用飽和 NH4Cl 淬滅並用 DCM 萃取。將合併的有機層真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（PE：EA = 3：1 至 0：1）純化以給出粗產物（3.0 g，83.3%）。$[M+H]^+$ = 580.3。

步驟 10：三級丁基 4-(4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)哌啉-1-甲酸酯



【0458】向三級丁基 4-(4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)哌啉-1-甲酸酯（3.0 g，5.18 mmol）在 MeOH（15 mL）中之溶液中添加在 15 mL 水中的水性 NaOH（2.07 g，51.8 mmol）。將混合物在 70°C 攪拌 3h。將懸浮液過濾並收集固體，給出產物（2.0 g，80.0%）。$[M+H]^+$ = 484.3。

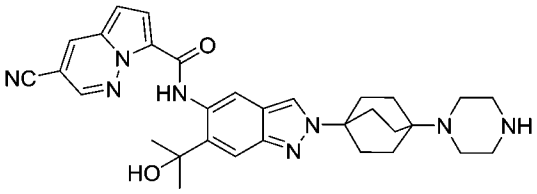
步驟 11：三級丁基 4-(4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)哌啉-1-甲酸酯



【0459】向三級丁基 4-(4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)哌啉-1-甲酸酯（2.0 g，4.13 mmol）

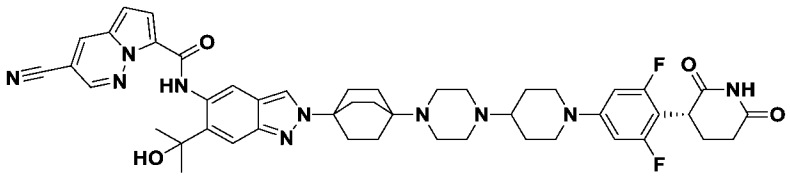
在 DMF（20 mL）中之溶液中添加 3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲酸（772 mg，4313 mmol）、TEA（834 mg，8.26 mmol）和 HATU（1.73 g，4.54mmol）。將混合物在 rt 下攪拌 13 h。將懸浮液傾倒入水（80mL）中並攪拌 10 min。收集固體並真空乾燥，給出產物（2.3 g，85.0%）。$[M+H]^+ = 653.3$。

步驟 12：3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-(4-(哌咿-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲醯胺



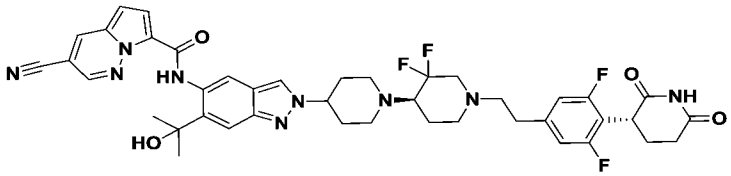
【0460】向三級丁基 4-(4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)哌咿-1-甲酸酯（2.3 g，3.53 mmol）在 DCM（10 mL）中之溶液中添加 MeOH（10 mL）和濃 HCl（10 mL）。將反應混合物在 rt 下攪拌 2 h。將溶液用水（30 mL）稀釋。將溶液用 Na_2CO_3 調節至 pH 9 並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物進一步用逆相快速層析純化。給出產物（1.3 g，67.0%）。$[M+H]^+ = 553.3$。

步驟 13：(R)-3-氰基-N-(2-(4-(4-(1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)哌咿-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲醯胺



【0461】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（18.5 mg，23.33%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.04 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 3H), 2.60 - 2.52 (m, 9H), 2.40 - 2.38 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 6H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.98 - 1.93 (m, 1H), 1.86 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.71 (m, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.42 (dd, *J* = 20.9, 11.3 Hz, 2H)。$[M+H]^+$ = 859.6。

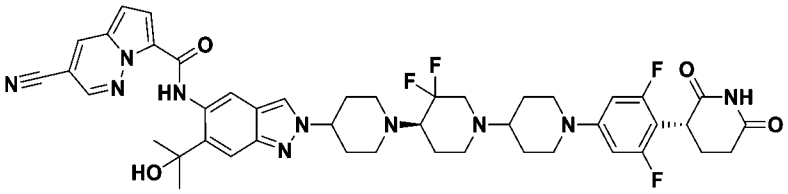
實例 340：3-氰基-N-(2-((R)-1'-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯乙基)-3',3'-二氟-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺



【0462】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（32 mg，44.18%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.20 (dd, *J* = 12.6, 4.9 Hz, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 3H), 3.03 - 2.86 (m, 2H), 2.85 - 2.70 (m, 5H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.56 - 2.53 (m, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.18 - 1.97 (m, 7H), 1.89 - 1.72 (m, 2H), 1.63 (s, 6H)。$[M+H]^+$ = 814.6。

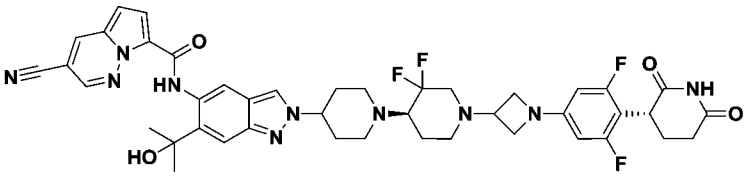
實例 341：3-氰基-N-(2-((R)-1''-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)-3',3'-二氟-[1,4':1',4''-三聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基

丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺



【0463】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（35 mg，45.26%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.44 (tt, *J* = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 12.4, 5.0 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.15 - 2.99 (m, 4H), 2.90 - 2.68 (m, 6H), 2.59 - 2.52 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 5H), 1.99 - 1.93 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.51 - 1.40 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 869.6。

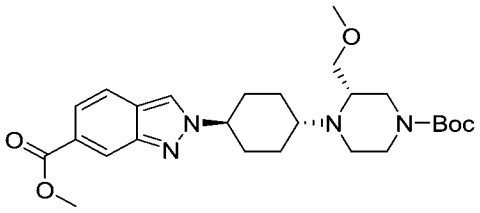
實例 342：3-氰基-N-(2-((R)-1'-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)-3',3'-二氟-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺



【0464】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（36 mg，23.28%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 12.6, 4.9 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 16.5, 7.8 Hz, 2H), 3.70 - 3.60 (m, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 2H), 3.02 - 2.88 (m, 3H), 2.82 - 2.71 (m, 3H), 2.28 (dd, *J* = 29.4, 11.3 Hz, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 6H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.63 (s, 6H)。$[M+H]^+$ = 841.6。

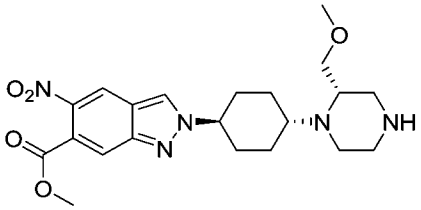
實例 183：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺

步驟 1：甲基 2-((1S,4r)-4-((S)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0465】 向甲基 4-甲醯基-3-硝基苯甲酸酯（6.4 g，30.5 mmol）在丙-2-醇（100 mL）中之溶液中添加三級丁基 (S)-4-((1r,4S)-4-胺基環己基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-甲酸酯（10.0 g，30.5 mmol）。將混合物在 80°C 下在 N_2 下攪拌 3 h。向上述溶液中添加三丁基膦（18.5 g，91.5 mmol）。將混合物在 80°C 下在 N_2 下攪拌過夜。將混合物冷卻至 rt 並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 30 : 1）純化以產生產物（10.5 g，70%）。$[M+H]^+$ = 487.3。

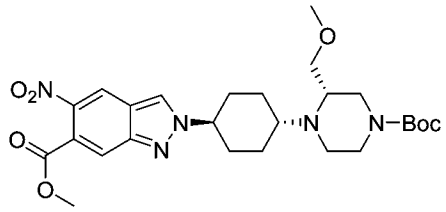
步驟 2：甲基 2-((1S,4r)-4-((S)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0466】 在 0°C 下，向甲基 2-((1S,4r)-4-((S)-4-(三級丁氧羰

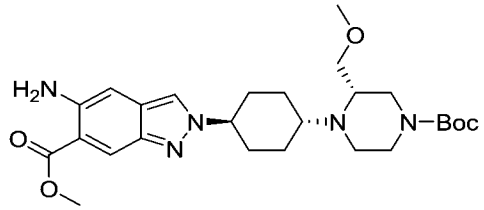
基)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（10.5 g，21.5 mmol）在濃 H_2SO_4（40 mL）中之溶液中添加 $NaNO_3$（2.1 g，32.3 mmol）。將混合物在 0°C 下攪拌 2h。將混合物用冰水淬滅，然後用飽和 Na_2CO_3 溶液調節至 pH 9 並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以得到產物（9 g，97%），將其不經進一步純化使用。$[M+H]^+ = 432.2$

步驟 3：甲基 2-((1S,4r)-4-((S)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0467】 向甲基 2-((1S,4r)-4-((S)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯（9 g，20.8 mmol）在 DCM（100 mL）中之溶液中添加 DIEA（5.4 g，41.6 mmol）和 Boc_2O（5.4 g，24.96 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌過夜。將混合物在真空下濃縮。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 30：1）純化以產生產物（7.7 g，70%）。$[M+H]^+ = 532.2$。

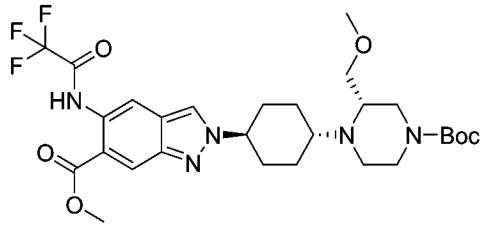
步驟 4：甲基 5-胺基-2-((1S,4r)-4-((S)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0468】 在室溫下，向甲基 2-((1S,4r)-4-((S)-4-(三級丁氧羰

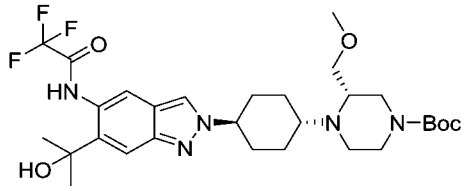
基)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯（7.7 g，14.5 mmol）在 MeOH（100 mL）和水（20 mL）中之溶液中添加 NH_4Cl（3.9 g，72.5 mmol）和 Fe 粉（4.1 g，72.5 mmol）。將所得混合物在 70°C 攪拌 2 小時。將混合物冷卻至 rt 並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 15：1）純化以得到產物（6.0 g，82%）。$[M+H]^+$ = 502.3。

步驟 5：甲基 2-((1S,4r)-4-((S)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



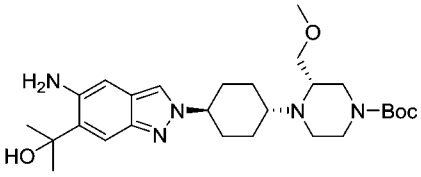
【0469】 向甲基 5-胺基-2-((1S,4r)-4-((S)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（6.0 g，11.95 mmol）在 DCM（100 mL）中之溶液中添加$(CF_3CO)_2O$（3.0 g，14.34 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌過夜。將混合物在真空下濃縮。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 30：1）純化以產生產物（6.5 g，91%）。$[M+H]^+$ = 598.3。

步驟 6：三級丁基 (S)-4-((1r,4S)-4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-甲酸酯



【0470】 在 0°C 下，向甲基 2-((1S,4r)-4-((S)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（6.5 g，10.87 mmol）和 LiCl（1.8 g，43.48 mmol）在 THF（100 mL）中之溶液中滴加在 THF 中的 MeMgBr（3.2 M，27 mL，86.96 mmol）。將所得混合物在 0°C 攪拌 2 小時。將混合物用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物通過矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 10 : 1）純化以得到產物（6 g，92%）。$[M+H]^+$ = 598.3。

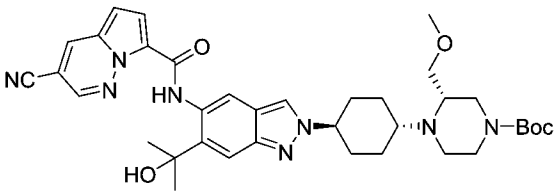
步驟 7：三級丁基 (S)-4-((1r,4S)-4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-甲酸酯



【0471】 在 0°C 下，向三級丁基 (S)-4-((1r,4S)-4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-甲酸酯（6.0 g，10.0 mmol）在 MeOH（50 mL）中之溶液中滴加在 H_2O 中的 NaOH（2.0 M，50 mL，100 mmol）。將所得混合物在 70°C 攪拌 5 小時。將混合物用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物通過矽膠

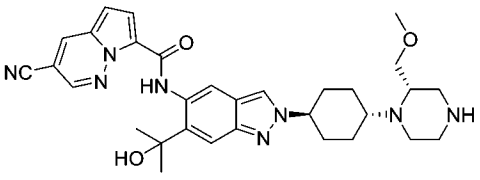
柱層析法（DCM : MeOH = 10 : 1）純化以得到產物（5.0 g，99%）。$[M+H]^+$ = 502.3

步驟 8：三級丁基 (S)-4-((1r,4S)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒呯-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-(甲氧基甲基)哌呯-1-甲酸酯



【0472】 向 3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒呯-7-甲酸（744 mg，3.98 mmol）和三級丁基 (S)-4-((1r,4S)-4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-(甲氧基甲基)哌呯-1-甲酸酯（2.0 g，3.98 mmol）在 DMF（210 mL）中之攪拌溶液中添加 HATU（2.3 g，5.97 mmol）和 DIEA（1.0 g，7.96 mmol）。將溶液在 rt 下攪拌 4 h。然後將溶液用 EA（200 mL）稀釋，用水和鹽水洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，並在真空下濃縮。將殘餘物用 Combi-Flash 層析（矽膠柱，4 g，DCM : MeOH = 20 : 1）純化以產生產物（2.1 g，78%）。$[M+H]^+$ = 671.4。

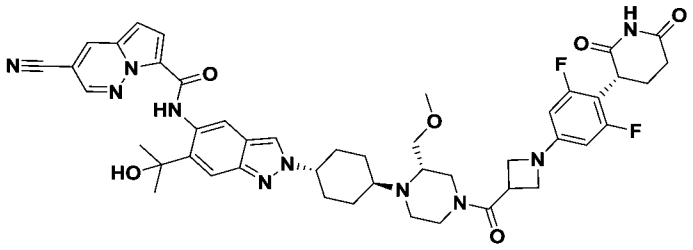
步驟 9：3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1S,4r)-4-((S)-2-(甲氧基甲基)哌呯-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒呯-7-甲醯胺



【0473】 在 0°C 下，向三級丁基 (S)-4-((1r,4S)-4-(5-(3-氰基

吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-(甲氧基甲基)哌咿-1-甲酸酯（2.1g，3.13 mmol）在 DCM（20 mL）和 MeOH（20 mL）中之攪拌溶液中緩慢滴加濃 HCl（20 mL）。將反應混合物在 rt 下攪拌 2 h，並向混合物中添加 H_2O（50 ml），然後用 $NaHCO_3$ 固體調節至 pH > 8。將混合物用 DCM（100 ml x 6）萃取，將有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以得到粗產物（1.5 g，84%）。$[M+H]^+$ = 571.3。

步驟 10：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-2-(甲氧基甲基)哌咿-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲醯胺



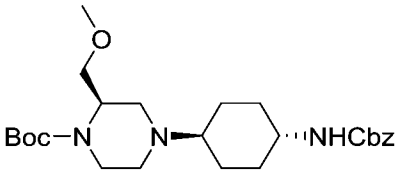
【0474】在室溫下，向 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1S,4r)-4-((S)-2-(甲氧基甲基)哌咿-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲醯胺（100 mg，0.175 mmol）、(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸（68 mg，0.21 mmol）和 DIEA（0.5 ml）在 DCM（5 mL）中之溶液中添加 T_3P（10 滴）。將所得混合物在室溫攪拌 3 小時。將反應用水（50 mL）淬滅並用 DCM（2 x 50 mL）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中蒸發，以得到粗殘餘物，將其藉由

矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 100：0-10：1 梯度洗脫）進行純化，以得到產物，將其進一步用製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA： 乙腈 = 90：10 - 60：40 梯度洗脫）純化以產生所需產物（58 mg，37.9%）。

【0475】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.02 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H),5.72 (s, 1H), 4.45 - 4.41 (m, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 3H), 3.93 - 3.90 (m, 2H), 3.86 -3.69 (m, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.37 - 3.35 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.22 - 3.05 (m, 2H), 2.83 - 2.74 (m, 4H), 2.48 - 2.46 (m ,1H), 2.20 - 2.15 (m, 2H), 2.09 - 1.94 (m, 5H), 1.85 - 1.80 (m, 1H), 1.70 - 1.63 (m, 7H), 1.44 - 1.40 (m, 1H)。$[M+H]^+$ =877.7。

實例 185：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺

步驟 1：三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-(((苄氧基)羰基)胺基)環己基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-甲酸酯



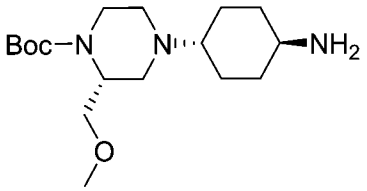
【0476】 向 1L 反應器中添加三級丁基 (R)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-甲酸酯（37.00 g，160.658 mmol）、THF（400 mL）、HOAc（2 mL）和 4-N-Cbz-環己酮（39.73 g，160.658 mmol）。在室溫下，將 STAB（68.10 g，321.316 mmol）滴加至將所得混合物中。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。將水（200mL）添加至混合物中並用

飽和水性 Na_2CO_3 調節至 pH 7。將混合物用 EtOAc（200 mL x 2）萃取並將有機層用鹽水（200 mL）洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮，以給出呈淡黃色油狀物的粗產物。

【0477】 將粗產物藉由製備型 HPLC 純化以給出三級丁基(R)-4-((1r,4R)-4-(((苄氧基)羰基)胺基)環己基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-甲酸酯（30.00 g，40.45%）。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm: 7.38-7.28(m, 5H), 5.10(s, 2H), 4.62-4.56(m, 1H), 4.20-4.14(m, 1H), 3.88-3.84(m, 1H), 3.72-3.67(m, 1H), 3.44-3.32(m, 5H), 2.94-2.89(m, 2H), 2.73-2.67(m, 1H), 2.28-2.23(m, 3H), 2.11-2.07(m, 2H), 1.87-1.80(m, 2H), 1.50-1.10(m, 13H)。

【0478】 **儀器：**Shimadzu LC-20AP（QC-R-LC-09）；**柱：**YMC Triart C18 50*250 mm 10 um，**流動相：**A，H2O（0.1% $NH_3·H_2O$），以及 B，MEOH，**梯度：**B 75% 27 min，**流速：**70 mL/min，**柱溫：**40°C，**波長：**220 nm &210 nm，運行時間：27min，**樣本製備：**將化合物溶解於約 800ml MEOH/H_2O，**注射：**24.0ml/注射。

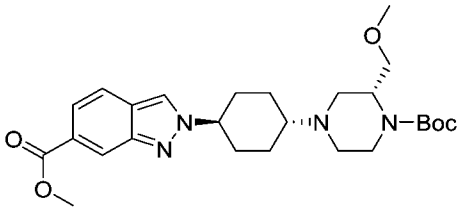
步驟 2：三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-胺基環己基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-甲酸酯



【0479】 向三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-(((苄氧基)羰基)胺基)環己基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-甲酸酯（30.00 g，64.992 mmol）在 MeOH（300 mL）中之溶液中添加 10% Pd/C（6.0g）。在 1 atm 氫氣氛下，將混合物在室溫下攪拌 16 h。將混合物過濾並濃縮以給

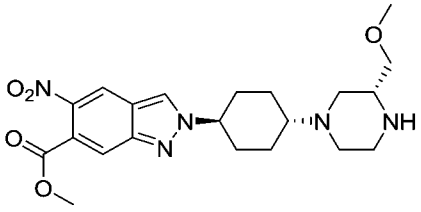
出粗產物。添加 DCM（200 mL）。將溶液在減壓下濃縮以給出三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-胺基環己基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-甲酸酯（16.34 g，76.78%）。^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 4.15(s, 1H), 3.84-3.80(m, 1H), 3.70-3.65(m, 1H), 3.33-3.31(m, 4H), 2.91-2.87(m, 2H), 2.70-2.57(m, 2H), 2.28-2.23(m, 3H), 1.90-1.78(m, 4H), 1.45(s, 9H), 1.32-1.12(m, 6H)。

步驟 3：甲基 2-((1R,4r)-4-((R)-4-(三級丁氧羰基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



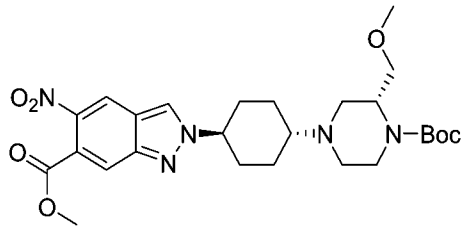
【0480】 向甲基 4-甲醯基-3-硝基苯甲酸酯（5.2 g，24.4 mmol）在丙-2-醇（100 mL）中之溶液中添加三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-胺基環己基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-甲酸酯（8.0 g，24.4 mmol）。將混合物在 80°C 下在 N_2 下攪拌 3 h。向上述溶液中添加三丁基膦（15.0 g，73.2 mmol）。將混合物在 80 °C 下在 N_2 下攪拌過夜。將混合物冷卻至 rt 並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（DCM: MeOH = 30: 1）純化以產生產物（8.7 g，74%）。$[M+H]^+$ = 487.3。

步驟 4：甲基 2-((1R,4r)-4-((R)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯



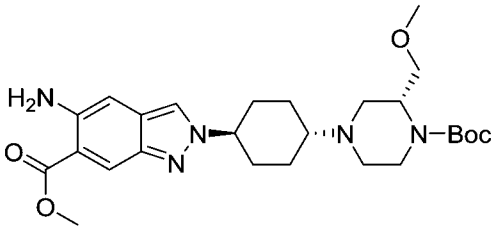
【0481】 在 0°C 下，向甲基 2-((1R,4r)-4-((R)-4-(三級丁氧羰基)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（8.7 g，17.9 mmol）在濃 H_2SO_4（30 mL）中之溶液中添加 $NaNO_3$（2.3 g，35.8 mmol）。將混合物在 0°C 下攪拌 2h。將混合物用冰水淬滅，然後用飽和 Na_2CO_3 溶液調節至 pH 9 並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以得到產物（7.5 g，97%），將其不經進一步純化使用。$[M+H]^+ = 432.2$。

步驟 5：甲基 2-((1R,4r)-4-((R)-4-(三級丁氧羰基)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯



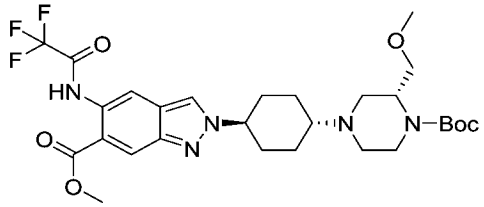
【0482】 向甲基 2-((1R,4r)-4-((R)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯（7.5 g，17.4 mmol）在 DCM（100 mL）中之溶液中添加 DIEA（4.5 g，34.8 mmol）和 Boc_2O（4.8 g，20.9 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌過夜。將混合物在真空下濃縮。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM: MeOH = 30: 1）純化以產生產物（8.5 g，92%）。$[M+H]^+ = 532.2$。

步驟 6：甲基 5-胺基-2-((1R,4r)-4-((R)-4-(三級丁氧羰基)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0483】在室溫下，向甲基 2-((1R,4r)-4-((R)-4-(三級丁氧羰基)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯（8.5 g，16.0 mmol）在 MeOH（100 mL）和水（20 mL）中之溶液中添加 NH_4Cl（4.3 g，80.0 mmol）和 Fe 粉（4.5 g，80.0 mmol）。將所得混合物在 70°C 攪拌 2 小時。將混合物冷卻至 rt 並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（DCM: MeOH = 15: 1）純化以得到產物（5.7 g，71%）。$[M+H]^+$ = 502.3。

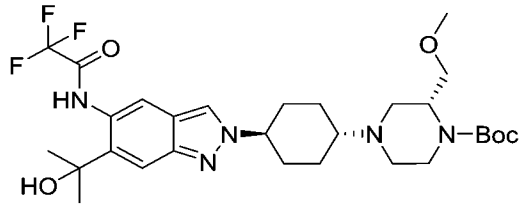
步驟 7:甲基 2-((1R,4r)-4-((R)-4-(三級丁氧羰基)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0484】向甲基 5-胺基-2-((1R,4r)-4-((R)-4-(三級丁氧羰基)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（5.7 g，11.4 mmol）在 DCM（100 mL）中之溶液中添加$(CF_3CO)_2O$（2.9 g，13.6 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌過夜。將混合物在真空下濃縮。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM: MeOH = 30: 1）純化以產生產物（5.8 g，85%）。$[M+H]^+$ = 598.3。

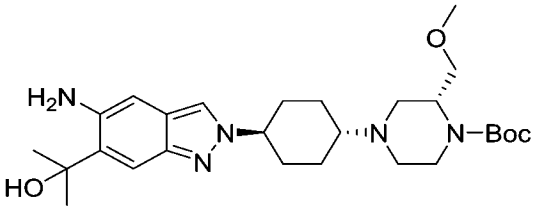
步驟 8：三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-

(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-2-(甲氧基甲基)哌啶-1-甲酸酯



【0485】 在 0ºC 下，向甲基 2-((1R,4r)-4-((R)-4-(三級丁氧羰基)-3-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)環己基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（5.8 g，9.7 mmol）和 LiCl（1.63 g，38.8 mmol）在 THF（100 mL）中之溶液中滴加在 THF 中的 MeMgBr（3.2 M，24 mL，77.6 mmol）。將所得混合物在 0°C 攪拌 2 小時。將混合物用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物通過矽膠柱層析法(DCM: MeOH = 10: 1）純化以得到產物（5.5 g，95%）。$[M+H]^+ = 598.3$。

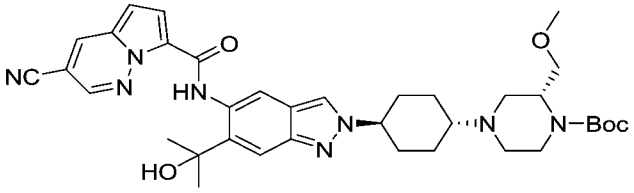
步驟 9:三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-2-(甲氧基甲基)哌啶-1-甲酸酯



【0486】 在 0ºC 下，向三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-2-(甲氧基甲基)哌啶-1-甲酸酯（5.5 g，9.2 mmol）在 MeOH（50 mL）中之溶液中滴加在 H_2O 中的 NaOH（2.0 M，46 mL，92 mmol）。將所得混合物在 70°C 攪拌 5 小時。將混合物用 DCM 萃取。將合併的有

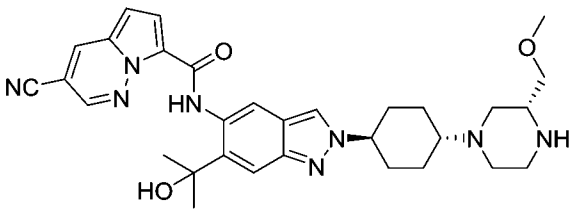
機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物通過矽膠柱層析法（DCM: MeOH = 10: 1）純化以得到產物（4.5 g，98%）。$[M+H]^+$ = 502.3。

步驟 10：三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-2-(甲氧基甲基)哌咿-1-甲酸酯



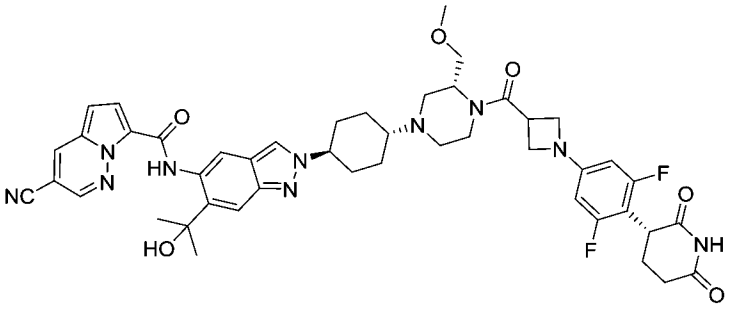
【0487】 向 3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲酸（744 mg，3.98 mmol）和三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-2-(甲氧基甲基)哌咿-1-甲酸酯（2.0 g，3.98 mmol）在 DMF（210 mL）中之攪拌溶液中添加 HATU（2.3 g，5.97 mmol）和 DIEA（1.0 g，7.96 mmol）。將溶液在 rt 下攪拌 4 h。然後將溶液用 EA（200 mL）稀釋，用水和鹽水洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，並在真空下濃縮。將殘餘物用 Combi-Flash 層析（矽膠柱，4 g，DCM: MeOH=20:1）純化以產生產物（2.0 g，78%）。$[M+H]^+$ = 671.4。

步驟 11：3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1R,4r)-4-((R)-3-(甲氧基甲基)哌咿-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲醯胺



【0488】 在 0 °C 下，向三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-2-(甲氧基甲基)哌咿-1-甲酸酯（2g，2.98 mmol）在 DCM（20 mL）和 MeOH（20 mL）中之攪拌溶液中緩慢滴加濃 HCl（20 mL）。將反應混合物在 rt 下攪拌 2 h，並向混合物中添加 H_2O（50 ml），然後用 $NaHCO_3$ 固體調節至 pH > 8。將混合物用 DCM（100 ml x 6）萃取，將有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以得到粗產物（1.5 g，88%）。$[M+H]^+$ = 571.3。

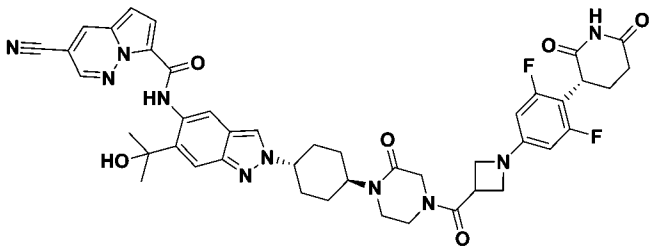
步驟 12：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-3-(甲氧基甲基)哌咿-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲醯胺



【0489】 在室溫下，向 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1R,4r)-4-((R)-3-(甲氧基甲基)哌咿-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲醯胺（50 mg，0.0876 mmol）、(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸（34 mg，

0.1051 mmol）和 DIEA（0.5 ml）在 DCM（5 mL）中之溶液中添加 T_3P（7 滴）。將所得混合物在室溫下攪拌 3 小時。將反應用水（20 mL）淬滅並用 DCM（2 x 10 mL）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中蒸發，以得到粗殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法（DCM:MeOH = 100:0-10:1 梯度洗脫）進行純化，以得到產物，將其進一步用製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA： 乙腈 =90: 10 - 60: 40 梯度洗脫）純化以產生所需產物（36 mg，47%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.03 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.56 - 4.22 (m, 2H), 4.06 - 4.03 (m, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 4H), 3.70 -3.59 (m, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.12 - 2.74 (m, 4H), 2.09 - 2.06 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m , 5H), 1.63 (s, 6H), 1.50 - 1.43 (m, 2H)。$[M+H]^+$ =877.7。

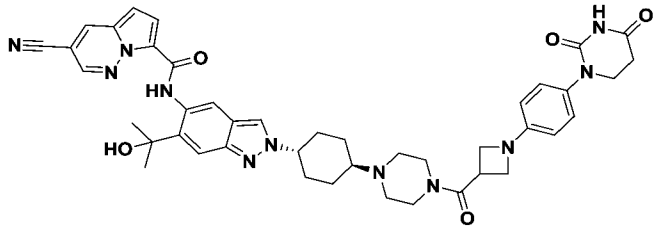
實例 199：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-2-側氧基哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0490】 以與實例 185 中所述類似的方式製備標題化合物（30 mg，35%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.03 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s,

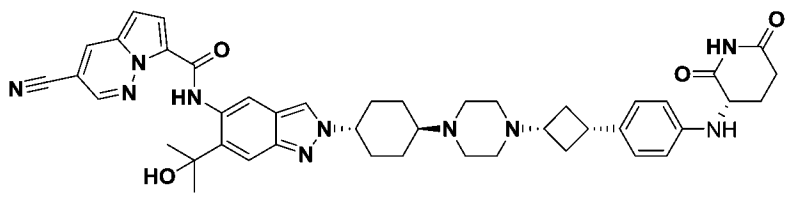
1H), 8.38 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 2H), 4.05 - 4.03 (m, 5H), 3.95 - 3.88 (m, 3H), 3.69 -3.68 (m, 2H), 3.59 - 3.58 (m, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.22 - 2.20 (m, 2H), 2.07 - 2.02 (m , 3H), 1.96 - 1.93 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 4H), 1.64 (s, 6H)。$[M+H]^+$ =847.5。

實例 265：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啶-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



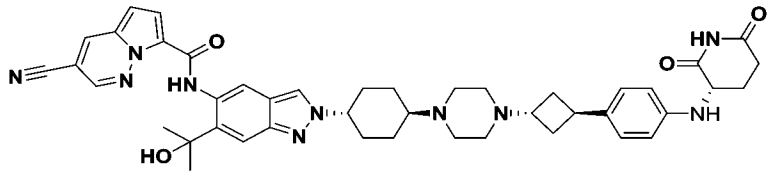
【0491】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（18 mg，24%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.03 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.12 - 7.09 (m, 3H), 6.45 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.56 - 4.41 (m, 1H), 4.03 - 4.01 (m, 2H), 3.87 - 3.82 (m, 4H), 3.68 -3.66 (m, 3H), 3.49 - 3.47 (m, 2H), 2.67 - 2.63 (m, 3H), 2.55 - 2.54 (m, 3H), 2.19 - 2.17 (m , 3H), 1.96 - 1.94 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.51 - 1.49 (m, 2H)。$[M+H]^+$ =798.6。

實例 273：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-((1R,3S)-3-(4-(((S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)苯基)環丁基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



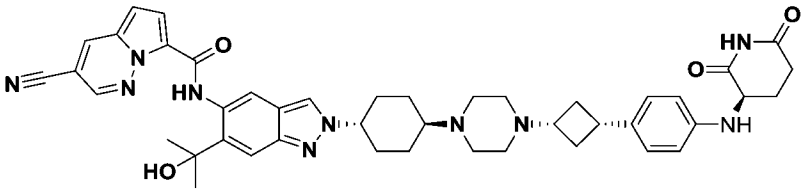
【0492】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（52 mg，17%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.02 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.61(d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.67 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.40 (m, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 2.96 - 2.93 (m, 1H), 2.78 -2.71 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 7H), 2.43- 2.25 (m, 6H), 2.18 - 2.08 (m, 3H), 1.97 - 1.84 (m , 5H), 1.76 - 1.73 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.51 - 1.47 (m, 2H)。$[M+H]^+$ =783.6。

實例 274：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-((1S,3R)-3-(4-(((S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)苯基)環丁基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



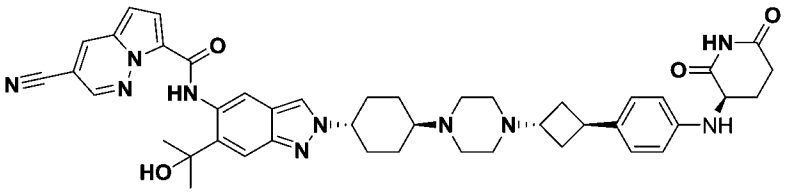
【0493】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（13 mg，4.4%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.02 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.63(d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.67 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.40 (m, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 3.29 - 3.27 (m, 1H), 2.82 -2.71 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 5H), 2.43- 2.23 (m, 6H), 2.18 - 2.02 (m, 6H), 1.96 - 1.84 (m , 5H), 1.63 (s, 6H), 1.51 - 1.47 (m, 2H)。$[M+H]^+$ =783.6。

實例 271：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-((1S,3S)-3-(4-(((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)苯基)環丁基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0494】 以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（17 mg，5.7%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.02 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.61(d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.67 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.40 (m, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 2.96 - 2.93 (m, 1H), 2.78 -2.71 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 7H), 2.43- 2.25 (m, 6H), 2.18 - 2.08 (m, 3H), 1.97 - 1.84 (m , 5H), 1.76 - 1.73 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.51 - 1.47 (m, 2H)。$[M+H]^+$ =783.6。

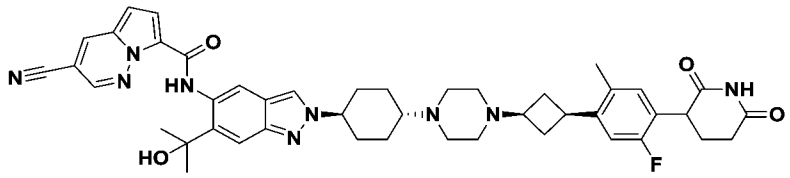
實例 272：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-((1R,3R)-3-(4-(((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)苯基)環丁基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0495】 以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（4 mg，1.3%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.02 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.63(d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.43 - 4.40 (m, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 3.29 - 3.27 (m, 1H), 2.82 -2.71 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 5H), 2.43- 2.23 (m, 6H), 2.18 - 2.02 (m, 6H), 1.96 - 1.84 (m , 5H), 1.63 (s, 6H), 1.51 - 1.47 (m, 2H)。$[M+H]^+$ =783.6。

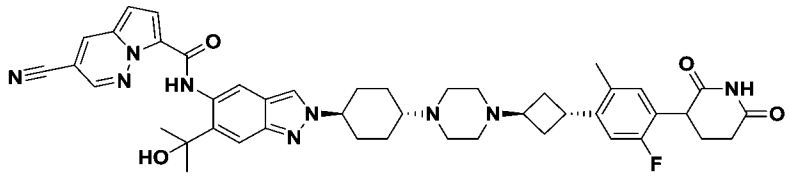
實例 296：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-((1s,3S)-3-(4-(2,6-二側氧

基哌啶-3-基)-5-氟-2-甲基苯基)環丁基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



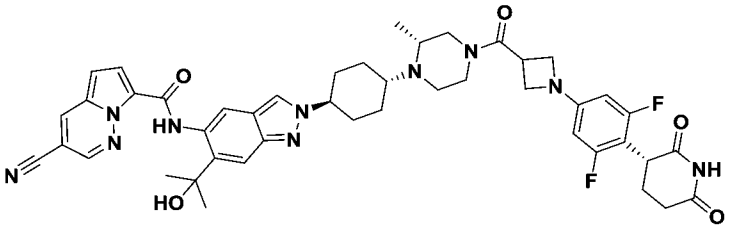
【0496】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（34 mg，76%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.02 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.43 - 4.40 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.20 - 3.17 (m, 3H), 2.77 -2.71 (m, 3H), 2.54 - 2.33 (m, 9H), 2.20- 2.12 (m, 6H), 1.97 - 1.90 (m, 5H), 1.83 - 1.79 (m , 2H), 1.63 (s, 6H), 1.51 - 1.47 (m, 2H)。$[M+H]^+$ =800.7。

實例 297：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-((1r,3R)-3-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-氟-2-甲基苯基)環丁基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



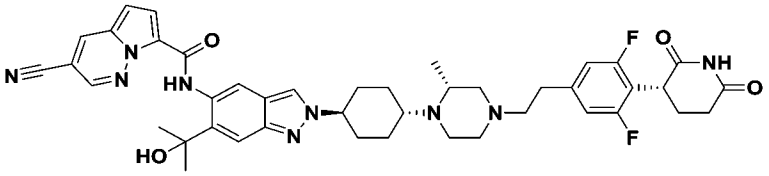
【0497】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（6 mg，8%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.03 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* =5.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 3.97 - 3.94 (m, 1H), 3.50 - 3.48(m, 3H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 2.58 - 2.55 (m, 4H), 2.41 - 2.31 (m, 6H), 2.22- 2.12 (m, 8H), 1.99 - 1.91 (m, 5H), 1.63 (s, 6H), 1.52 - 1.45 (m, 2H)。$[M+H]^+$ =800.7。

實例 298：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-2-甲基哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0498】 以與實例 185 中所述類似的方式製備標題化合物（174 mg，21%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.02 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 4.03- 3.83 (m, 7H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 3.15 - 2.69 (m, 5H), 2.65 -2.63 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 2.16 (m, 2H), 2.09 - 1.87 (m, 5H), 1.76 - 1.72 (m , 2H), 1.63 (s, 6H), 1.43 - 1.35 (m, 2H), 1.07 - 1.03 (m, 3H)。$[M+H]^+$ =847.7。

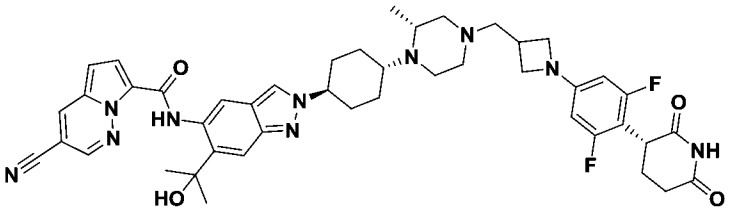
實例 299：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯乙基)-2-甲基哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0499】 以與實例 314 中所述類似的方式製備標題化合物（31 mg，39%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.03 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 1H), 4.22- 4.18 (m, 1H), 2.91 - 2.72 (m, 8H), 2.55 - 2.54 (m, 2H),

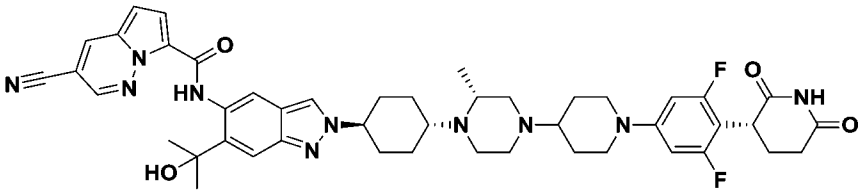
2.46 -2.42 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 4H), 1.99 - 1.89 (m, 5H), 1.74 - 1.70 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.44 - 1.38 (m, 2H), 1.04 (d, *J* = 5.0Hz, 3H)。$[M+H]^+$ =792.8。

實例 300：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-((1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)-2-甲基哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0500】 以與實例 314 中所述類似的方式製備標題化合物（41 mg，49%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.02 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 1H), 4.05- 4.01 (m, 1H), 3.94 - 3.91 (m, 2H), 3.48 - 3.45 (m, 2H), 2.93 -2.89 (m, 2H), 2.80 - 2.62 (m, 5H), 2.54 - 2.49 (m, 2H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.18 - 2.16 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 3H), 1.98 - 1.84 (m, 4H), 1.76 - 1.71 (m , 2H), 1.63 (s, 6H), 1.43 - 1.35 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H)。$[M+H]^+$ =833.7。

實例 301：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)-2-甲基哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺

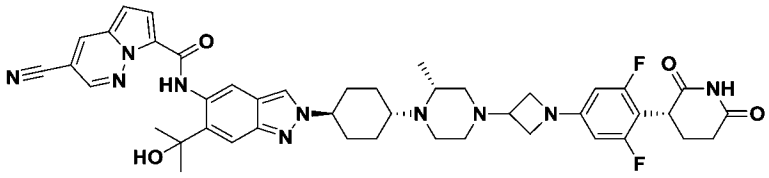


【0501】 以與實例 314 中所述類似的方式製備標題化合物（9

mg，11%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.02 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 1H), 4.05- 4.02 (m, 1H), 3.81 - 3.79 (m, 2H), 2.89 - 2.75 (m, 8H), 2.54 - 2.53 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.25 -1.87 (m, 9H), 1.82 - 1.72 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.43 - 1.35 (m, 3H), 1.02 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H)。

$[M+H]^+$ =847.8。

實例 302：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)-2-甲基哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺

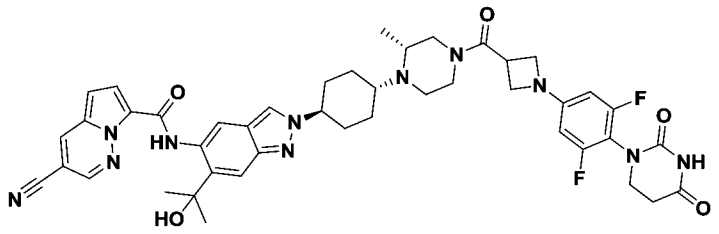


【0502】 以與實例 314 中所述類似的方式製備標題化合物（12 mg，15%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.02 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 1H), 4.05- 4.02 (m, 1H), 3.92 - 3.89 (m, 2H), 3.66 - 3.64 (m, 2H), 3.24 -3.23 (m, 1H), 2.90 - 2.59 (m, 6H), 2.45 - 2.39 (m, 1H), 2.20 - 2.15(m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 3H), 1.95 - 1.90 (m, 3H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.43 - 1.35 (m, 3H), 1.02 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H)。

$[M+H]^+$ =819.7。

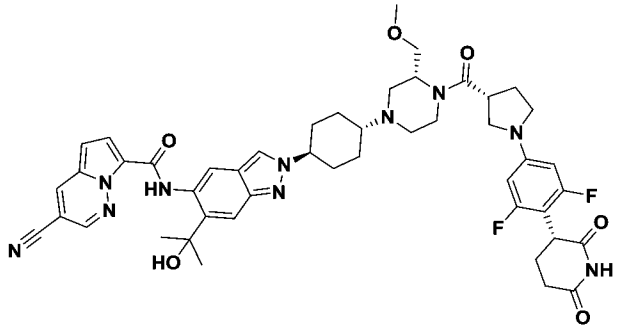
實例 303：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-2-甲基哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒

吡-7-甲醯胺



【0503】以與實例 185 中所述類似的方式製備標題化合物（35 mg，41%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.03 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.44 - 4.40 (m, 1H), 4.09 - 3.82 (m, 6H), 3.61 - 3.58 (m, 2H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 2.96 -2.84 (m, 3H), 2.74 - 2.2.64 (m, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.19 - 2.15(m, 2H), 2.07 - 1.87(m, 3H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.41- 1.35 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H)。$[M+H]^+$ =848.7。

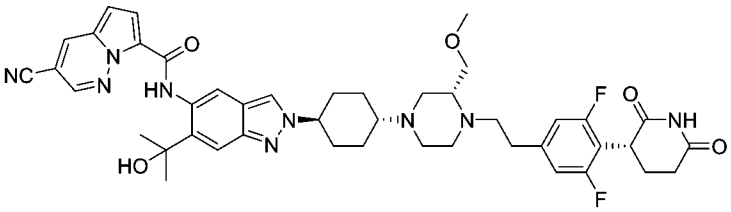
實例 313：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)-3-(甲氧基甲基)哌吡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺



【0504】以與實例 185 中所述類似的方式製備標題化合物（31 mg，40%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.02 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.58 - 3.84 (m, 1H), 4.43 (t, *J* = 10.0Hz, 1H), 4.27- 4.22 (m, 1H), 4.04 - 4.00 (m,

1H), 3.72 - 3.51 (m, 3H), 3.45 -3.42 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 8H), 2.98 - 2.74 (m, 3H), 2.45 - 2.39 (m, 1H), 2.29 - 2.05 (m , 7H), 1.95 - 1.90 (m, 5H), 1.63 (s, 6H), 1.52 - 1.45 (m, 2H)。$[M+H]^+$ =891.5。

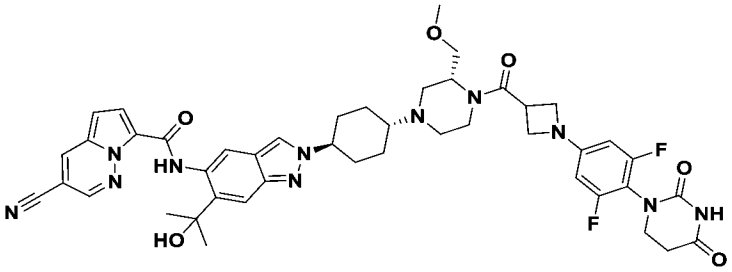
實例 314：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯乙基)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0505】 在 rt 下，向 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1R,4r)-4-((R)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺（100 mg，0.175 mmol）和(R)-2-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)乙醛（100 mg，0.375mmol）在 DCE（30 mL）中之溶液中添加 $NaBH(Ac)_3$（111 mg，0.525 mmol）。將所得混合物在 rt 攪拌過夜。將混合物用 $NaHCO_3$（飽和溶劑）稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物用製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA： 乙腈 = 90: 10 - 60: 40 梯度洗脫）純化以得到所需產物（69 mg，48%）。

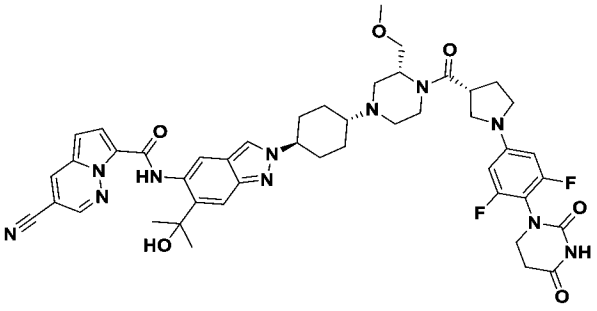
【0506】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.02 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.48 - 4.43(m, 1H), 4.22 - 4.18 (m, 1H), 3.51 - 3.52 (m, 1H), 3.33 - 3.25 (m, 5H), 2.85 - 2.60 (m, 10H), 2.43 -2.36 (m, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 4H), 2.01 - 1.93 (m, 5H), 1.63 (s, 6H), 1.52 - 1.45 (m, 2H)。$[M+H]^+$ =822.6。

實例 315：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0507】以與實例 185 中所述類似的方式製備標題化合物（34 mg，44%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.02 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.58 -4.22 (m, 1H), 4.43 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.07- 3.94 (m, 3H), 3.88 - 3.85 (m, 2H), 3.70 - 3.49 (m, 4H), 3.45 -3.38 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.14 - 2.80 (m, 3H), 2.69- 2.67 (m, 2H), 2.47 - 2.17 (m , 5H), 1.97 - 1.88 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.51 - 1.43 (m, 2H)。$[M+H]^+$ =878.5。

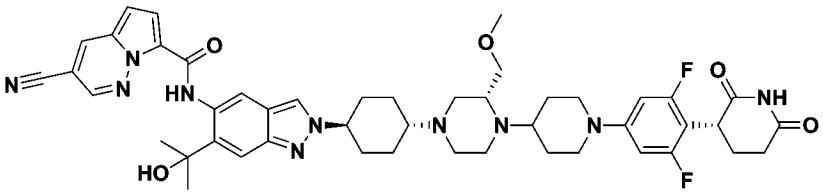
實例 316：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-((R)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0508】以與實例 185 中所述類似的方式製備標題化合物

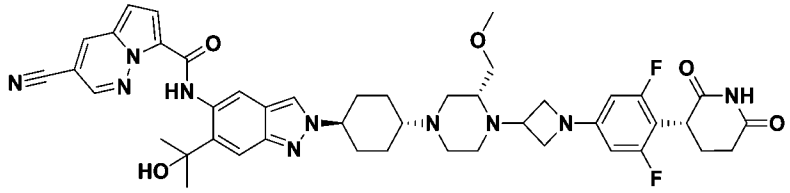
（26 mg，33%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.03 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.58 -4.23 (m, 1H), 4.43 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.87- 3.51 (m, 6H), 3.47 - 3.19 (m, 7H), 2.98 - 2.80 (m, 2H), 2.70 -2.67(m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.29- 2.07 (m, 5H), 1.95 - 1.90 (m , 4H), 1.63 (s, 6H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)。$[M+H]^+$ =892.5。

實例 317：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



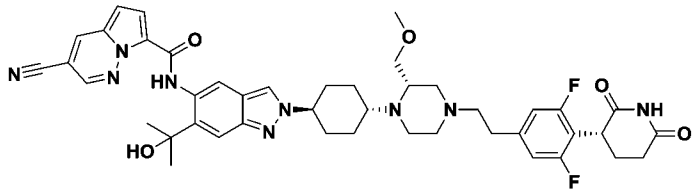
【0509】 以與實例 314 中所述類似的方式製備標題化合物（7 mg，9%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.02 (s, 1H), 10.87(s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 1H), 4.06 - 4.02 (m, 1H), 3.80 - 3.78 (m, 2H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 3.40 - 3.38 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.82 - 2.58 (m, 8H), 2.44 - 2.35 (m, 4H), 2.17 - 2.05 (m, 3H), 1.95 - 1.92 (m , 5H), 1.83 - 1.81 (m, 1H), 1.63 - 1.50 (m, 8H), 1.48 - 1.36 (m, 3H)。$[M+H]^+$ =877.4。

實例 318：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0510】以與實例 314 中所述類似的方式製備標題化合物（11 mg，15%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.02 (s, 1H), 10.86(s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 1H), 4.05 - 4.01 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 2H), 3.71 - 3.64 (m, 2H), 3.60 - 3.58 (m, 1H), 3.51 - 3.48 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 2.68 - 2.67 (m, 2H), 2.59 - 2.48 (m, 5H), 2.41 - 2.33 (m , 2H), 2.18 - 2.06 (m, 3H), 1.95 - 1.92 (m, 5H), 1.63 (s, 6H), 1.48 - 1.43 (m, 2H)。$[M+H]^+$ =849.3。

實例 325：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯乙基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺

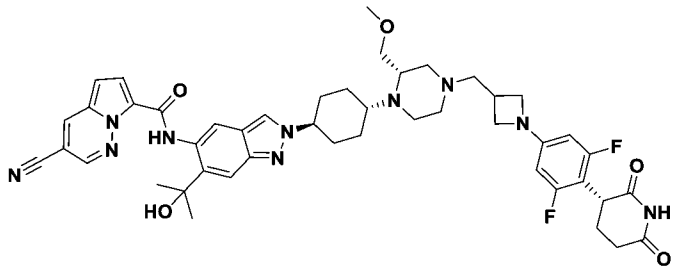


【0511】在 rt 下，向 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1S,4r)-4-((S)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺（100 mg，0.175 mmol）和(R)-2-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)乙醛（100 mg，0.375mmol）在 DCE（30 mL）中之溶液中添加 $NaBH(Ac)_3$（111 mg，0.525 mmol）。將所得混合物在 rt 攪拌過夜。將混合物用 $NaHCO_3$（飽和溶劑）稀釋並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真

空蒸發。將殘餘物用製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA： 乙腈 = 90: 10 - 60: 40 梯度洗脫）純化以得到所需產物（46 mg，31.9%）。

【0512】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.02 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.03(d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 1H), 3.52 - 3.49 (m, 1H), 3.36 -3.35 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.83 - 2.71 (m, 6H), 2.63 - 2.54 (m, 4H), 2.48 - 2.45 (m ,1H), 2.25 - 2.09 (m, 5H), 2.01 - 1.90 (m, 4H), 1.80 - 1.78 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 7H), 1.41 - 1.39 (m, 1H)。$[M+H]^+$ =822.7。

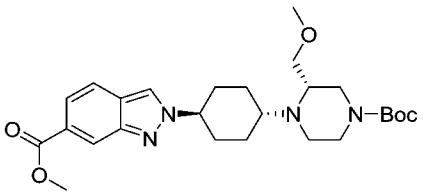
實例 326：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-((1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0513】 以與實例 325 中所述類似的方式製備標題化合物（74 mg，49%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.02 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 1H), 4.04 - 4.01 (m, 1H), 3.94 - 3.91 (m, 2H), 3.51 -3.46 (m, 3H), 3.35 - 3.32 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.83 - 2.71 (m, 5H), 2.62 - 2.54 (m, 4H), 2.48 - 2.43 (m ,1H), 2.17 - 2.16 (m, 3H), 2.08 - 1.87 (m, 6H), 1.78 - 1.76 (m, 1H), 1.70- 1.63 (m, 7H), 1.43 - 1.36 (m, 1H)。$[M+H]^+$ =863.6。

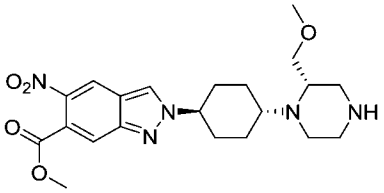
【0514】 該化合物也可以用另一種方式合成。

步驟 1：甲基 2-((1S,4r)-4-((S)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0515】 向甲基 4-甲醯基-3-硝基苯甲酸酯（6.4 g，30.5 mmol）在丙-2-醇（100 mL）中之溶液中添加三級丁基 (S)-4-((1r,4S)-4-胺基環己基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-甲酸酯（10.0 g，30.5 mmol）。將混合物在 80°C 在 N_2 下攪拌 3 小時。向上述溶液中添加三正丁基膦（18.5 g，91.5 mmol）。將混合物在 80°C 在 N_2 下攪拌 12 小時。將混合物冷卻至 rt 並在真空下濃縮。將殘餘物用石油醚（200 mL）製成漿液並過濾。將固體過濾並在真空下乾燥以產生產物（10.5 g，70.5%）。$[M+H]^+ = 487.3$。

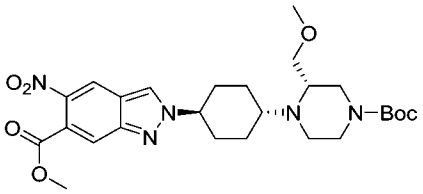
步驟 2：甲基 2-((1S,4r)-4-((S)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0516】 在 0°C 下，向甲基 2-((1S,4r)-4-((S)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（10.5 g，21.5 mmol）在濃 H_2SO_4（40 mL）中之溶液中分批添加 $NaNO_3$（2.1 g，32.3 mmol）。將混合物在 0°C 下攪拌 2h。將混合物用冰水淬滅，

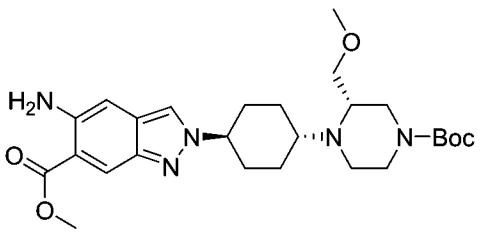
然後用飽和 Na_2CO_3 溶液調節至 pH 9 並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以得到產物（9 g，97.0%），將其不經進一步純化使用。$[M+H]^+$ = 432.2。

步驟 3：甲基 2-((1S,4r)-4-((S)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0517】 向甲基 2-((1S,4r)-4-((S)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯（9 g，20.8 mmol）在 DCM（100 mL）中之溶液中添加 DIEA（5.4 g，41.6 mmol）和$(Boc)_2O$（5.4 g，24.96 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌過夜。將混合物用 DCM（3 X 300 mL）萃取，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM: MeOH = 30: 1）純化以產生產物（7.7 g，70%）。$[M+H]^+$ = 532.2

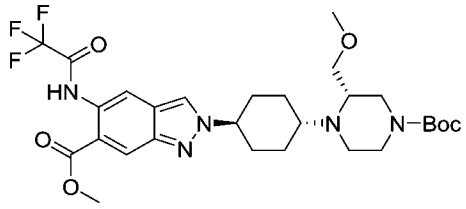
步驟 4：甲基 5-胺基-2-((1S,4r)-4-((S)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0518】 在室溫下，向甲基 2-((1S,4r)-4-((S)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯（7.7 g，14.5 mmol）在 MeOH（100 mL）和水（20 mL）中之溶液

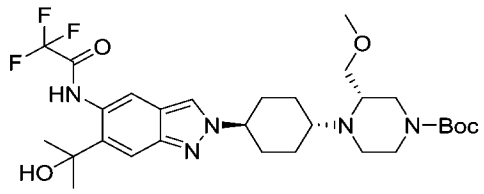
中添加 NH_4Cl（3.9 g，72.5 mmol）和 Fe 粉（4.1 g，72.5 mmol）。將所得混合物在 70°C 攪拌 2 h。將混合物冷卻至 rt 並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（DCM: MeOH = 15: 1）純化以得到產物（6.0 g，82%）。[M+H]+ = 502.3。

步驟 5：甲基 2-((1S,4r)-4-((S)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0519】 向甲基 5-胺基-2-((1S,4r)-4-((S)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（6.0 g，11.95 mmol）在 DCM（100 mL）中之溶液中添加$(CF_3CO)_2O$（3.0 g，14.34 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌過夜。將混合物在真空下濃縮。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM: MeOH = 30: 1）純化以產生產物（6.5 g，91%）。[M+H]+ = 598.3

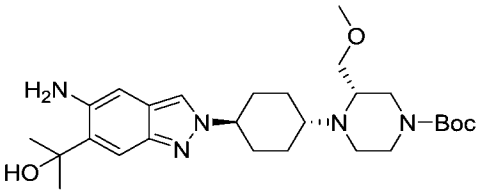
步驟 6：三級丁基 (S)-4-((1r,4S)-4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-甲酸酯



【0520】 在 0°C 下，向甲基 2-((1S,4r)-4-((S)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-

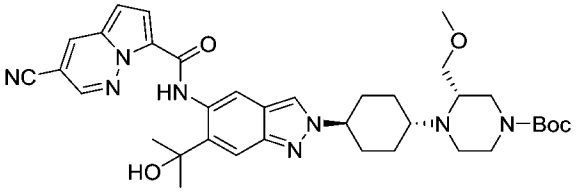
2H-吲唑-6-甲酸酯（6.5 g，10.87 mmol）和 LiCl（1.8 g，43.48 mmol）在 THF（100 mL）中之溶液中滴加在 THF 中的 MeMgBr（3.2 M，27 mL，86.96 mmol）。將所得混合物在 0°C 攪拌 2 h。將混合物用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物通過矽膠柱層析法（DCM: MeOH = 10: 1）純化以得到產物（6 g，92%）。[M+H]+ = 598.3

步驟 7：三級丁基 (S)-4-((1r,4S)-4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-(甲氧基甲基)哌啶-1-甲酸酯



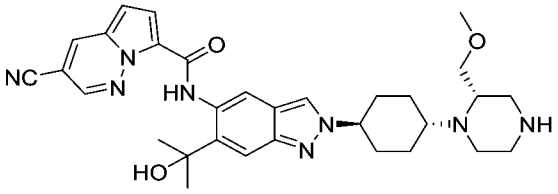
【0521】 在 0°C 下，向三級丁基 (S)-4-((1r,4S)-4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-(甲氧基甲基)哌啶-1-甲酸酯（6.0 g，10.0 mmol）在 MeOH（50 mL）中之溶液中滴加在 H_2O 中的 NaOH（2.0 M，50 mL，100 mmol）。將所得混合物在 70°C 攪拌 5 h。將混合物用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物通過矽膠柱層析法（DCM: MeOH = 10：1）純化以得到產物（5.0 g，99.5%）。[M+H]+ = 502.3

步驟 8：三級丁基 (S)-4-((1r,4S)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒哌-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-(甲氧基甲基)哌啶-1-甲酸酯



【0522】向 3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲酸（744 mg，3.98 mmol）和三級丁基 (S)-4-((1r,4S)-4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-(甲氧基甲基)哌咿-1-甲酸酯（2.5 g，4.98 mmol）在 DMF（210 mL）中之攪拌溶液中添加 HATU（2.84 g，7.47 mmol）和 DIEA（1.3 g，9.96 mmol）。將溶液在 rt 下攪拌 4 h。然後將溶液用 EA（200 mL）稀釋，用水和鹽水洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，並在真空下濃縮。將殘餘物用 Combi-Flash 層析（矽膠柱，20 g，DCM : MeOH = 20 : 1）純化以產生產物（3.0 g，89.8%）。[M+H]+ = 671.4。

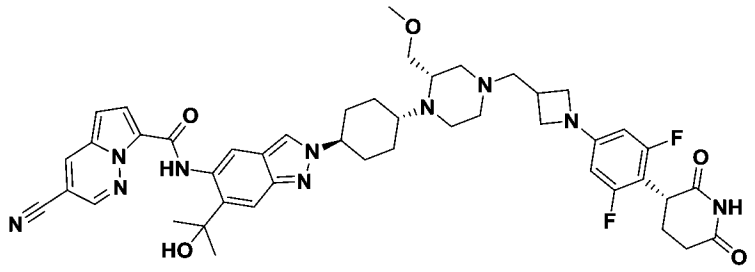
步驟 9：3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1S,4r)-4-((S)-2-(甲氧基甲基)哌咿-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲醯胺



【0523】在 0°C 下，向三級丁基 (S)-4-((1r,4S)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-(甲氧基甲基)哌咿-1-甲酸酯（3.0g，4.47 mmol）在 DCM（40 mL）和 MeOH（40 mL）中之攪拌溶液中緩慢滴加濃 HCl（40 mL）。將反應混合物在 rt 下攪拌 2 h，並向混合物中添加 H_2O（100

ml），然後用 $NaHCO_3$ 固體調節至 pH > 8。將混合物用 DCM（200 ml x 6）萃取，將有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以得到粗產物（2.3 g，90.2%）。[M+H]+ = 571.3。

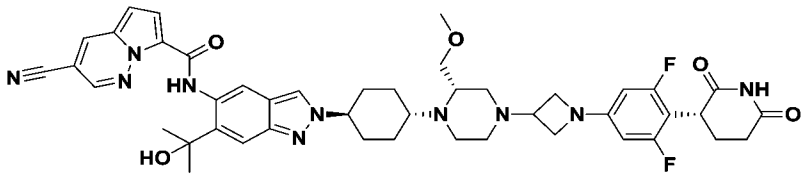
步驟 10：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-((1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0524】 將 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1S,4r)-4-((S)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺（1.5 g，2.63mmol）和(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醛（CAS：2873368-99-9，其通過 WO 2022012622 A1 中描述的相同方式獲得）（972 mg，3.156 mmol）在 DCE（50 mL）中之溶液在室溫攪拌 0.5 小時，然後分批添加 $NaBH(OAc)_3$（836 mg，3.945 mmol）。將溶液在室溫下再攪拌 2 小時。然後將混合物用 Combi-Flash 層析（矽膠柱，80 g，DCM : MeOH = 10 : 1）純化以產生產物（1.6 g，70.5%）。[M+H]+ = 863.6。

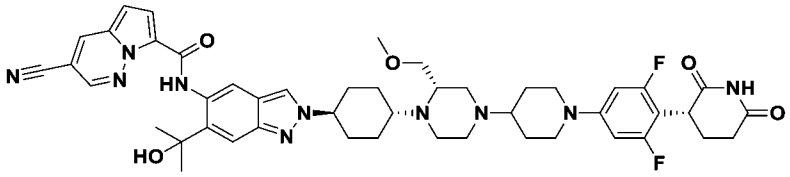
實例 327：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)-2-(甲氧基甲基)哌

咁-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒咁-7-甲醯胺



【0525】以與實例 325 中所述類似的方式製備標題化合物（47 mg，32%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.02 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.42 - 4.39 (m, 1H), 4.05 - 4.01 (m, 1H), 3.92 - 3.90 (m, 2H), 3.64 -3.61 (m, 2H), 3.54 - 3.52 (m, 1H), 3.36 - 3.21 (m, 6H), 2.84 - 2.74 (m, 4H), 2.57 - 2.51 (m, 3H), 2.15 - 1.90 (m , 9H), 1.79 - 1.75 (m, 1H), 1.68 - 1.63 (m, 7H), 1.43 - 1.40 (m, 1H)。$[M+H]^+$ =849.6。

實例 328：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)哌咁-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒咁-7-甲醯胺

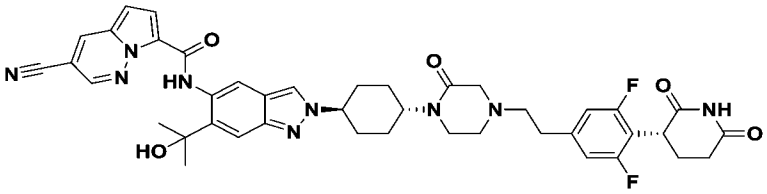


【0526】以與實例 325 中所述類似的方式製備標題化合物（4 mg，3%）。

【0527】^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.02 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.43 - 4.39 (m, 1H), 4.05 - 4.03 (m, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 2H), 3.52 -3.50 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.79 - 2.64 (m, 8H), 2.52 - 2.51 (m, 1H), 2.44 - 2.42 (m ,1H), 2.34 - 2.28 (m, 2H), 2.19 - 2.15 (m, 3H), 2.08 - 1.89 (m, 5H), 1.82

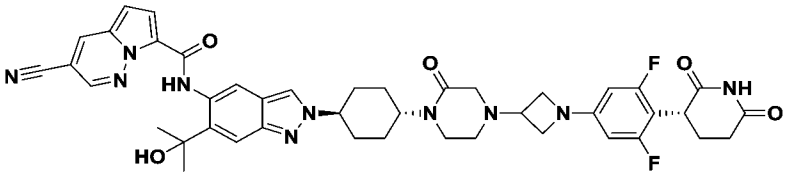
- 1.76 (m, 3H), 1.69 - 1.63 (m, 7H), 1.42 - 1.39 (m, 3H)。$[M+H]^+$ =877.8。

實例 334：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯乙基)-2-側氧基哌啉-1-基)環已基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0528】 以與實例 314 中所述類似的方式製備標題化合物（11 mg，14%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.03 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.50 - 4.36 (m, 2H), 4.22 - 4.18 (m, 1H), 3.27 - 3.25 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.81 - 2.78 (m, 3H), 2.72- 2.70 (m, 2H), 2.64 - 2.61 (m, 2H), 2.55 - 2.53 (m, 1H), 2.21 - 1.99 (m , 6H), 1.85 - 1.81 (m, 2H), 1.72- 1.70 (m, 2H), 1.64 (s, 6H)。$[M+H]^+$ =792.6。

實例 335：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)-2-側氧基哌啉-1-基)環已基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺

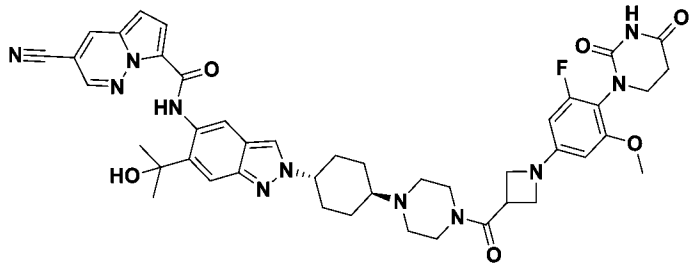


【0529】 以與實例 314 中所述類似的方式製備標題化合物（19 mg，23%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 12.03 (s, 1H), 10.86(s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H),

8.37 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.50 - 4.37 (m, 2H), 4.05 - 4.02 (m, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 1H), 3.30 - 3.28 (m, 3H), 3.06 (s, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.66- 2.64 (m, 2H), 2.21 - 2.19 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 3H), 1.95 - 1.93 (m , 1H), 1.87 - 1.80 (m, 2H), 1.73- 1.73 (m, 2H), 1.63 (s, 6H)。

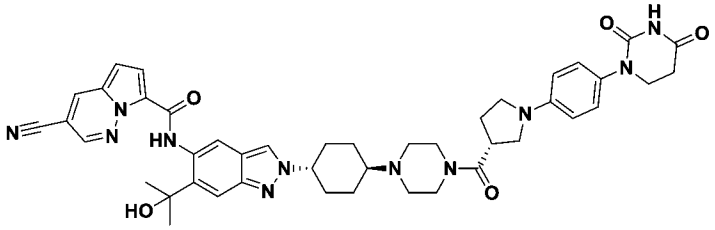
$[M+H]^+$ =819.6。

實例 210：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3-氟-5-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



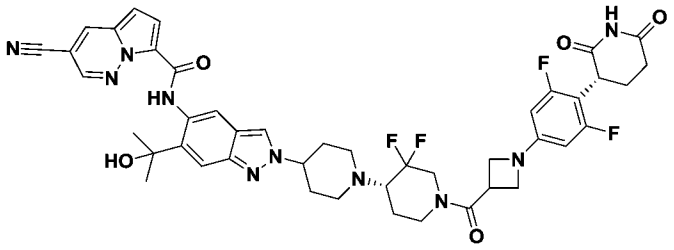
【0530】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（20 mg，31%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 2H), 3.97 - 3.91 (m, 2H), 3.90 - 3.67 (m, 5H), 3.59 - 3.39 (m, 5H), 2.66 - 2.61 (m, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 3H), 2.39 - 2.29 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.53 - 1.45 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 846.2。

實例 263：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0531】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（30 mg，37%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 3H), 6.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.50 - 4.37 (m, 1H), 3.67 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.59 - 3.54 (m, 2H), 3.54 - 3.42 (m, 4H), 3.36 - 3.33 (m, 3H), 3.30 - 3.24 (m, 3H), 2.68 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 3H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.56 - 1.43 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 812.7。

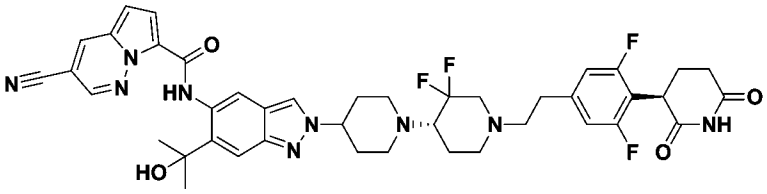
實例 287：3-氰基-N-(2-((S)-1'-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-3',3'-二氟-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺



【0532】在室溫下，向(S)-3-氰基-N-(2-(3',3'-二氟-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺（56 mg，0.1 mmol）和(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸（32 mg，0.1 mmol）在 DCM（5 mL）中之溶液中添加 DIPEA（129 mg，1 mmol）和在 EA 中的 T_3P（50%，128 mg，0.2 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌 2 小時。向混合物中添加水（5 mL），用 DCM（5 mL × 3）萃取。將合併的

有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物用製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA：乙腈 =90：10 - 60：40 梯度洗脫）純化以得到所需產物（55 mg，63%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.18 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 4.64 - 4.41 (m, 2H), 4.12 - 4.01 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.84 - 3.70 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 3.29 - 2.95 (m, 6H), 2.83 - 2.71 (m, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 4H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.57 - 1.43 (m, 1H)。$[M-17]^+$ = 851.6。

實例 339：3-氰基-N-(2-((S)-1'-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯乙基)-3',3'-二氟-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺

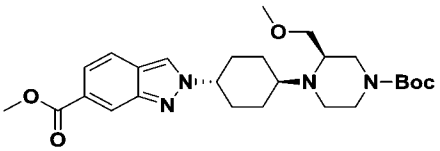


【0533】 在室溫下，向(S)-3-氰基-N-(2-(3',3'-二氟-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺（56 mg，0.1 mmol）和(R)-2-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)乙醛（30 mg，0.11 mmol）在 DCM（5 mL）中之溶液中添加 STAB（106 mg，0.5 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌 2 小時。將混合物用製備型 TLC（DCM：MeOH = 8：1）純化以得到所需產物（21 mg，26%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 1H), 4.20 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 3H), 3.04 - 2.98 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 4H), 2.67 -

2.60 (m, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.21 - 2.03 (m, 6H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.63 (s, 6H)。$[M+H]^+$ = 814.6。

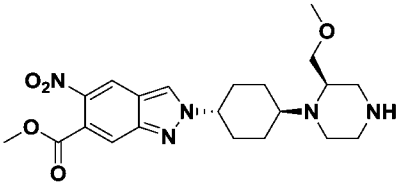
實例 184：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺

步驟 1：甲基 2-((1R,4r)-4-((R)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



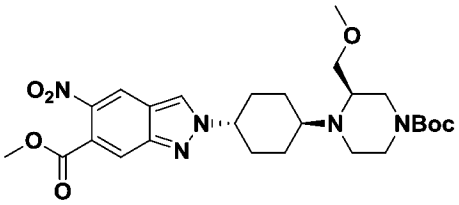
【0534】 向甲基 4-甲醯基-3-硝基苯甲酸酯（3.2 g，15.3 mmol）在丙-2-醇（100 mL）中之溶液中添加三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-胺基環己基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-甲酸酯（5.0 g，15.3 mmol）。將混合物在 80°C 在 N_2 下攪拌 3 小時。向上述溶液中添加三丁基膦（9.3 g，46 mmol）。將混合物在 80°C 下在 N_2 下攪拌過夜。將混合物在真空下濃縮至乾燥並添加 PE（100 mL），在室溫下攪拌 2 小時，過濾並真空蒸發以得到產物（5.9 g，80%）。$[M+H]^+$ = 487.6。

步驟 2：甲基 2-((1R,4r)-4-((R)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯



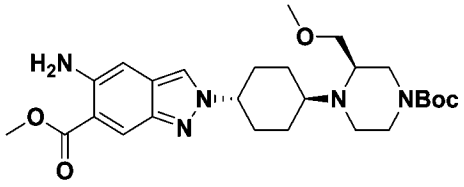
【0535】 在 0°C 下，向甲基 2-((1R,4r)-4-((R)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（5.9 g，12.3 mmol）在濃 H_2SO_4（60 mL）中之溶液中添加 $NaNO_3$（2.12 g，24.6 mmol）。將混合物在 0°C 下攪拌 2 小時。將混合物用冰水淬滅，然後用飽和 Na_2CO_3 溶液調節至 pH 9，並用 DCM（50 mL × 3）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以得到產物（5.8 g，粗制），將其不經進一步純化用於下一步。$[M+H]^+$ = 432.5。

步驟 3：甲基 2-((1R,4r)-4-((R)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯



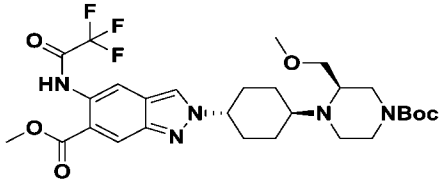
【0536】 向甲基 2-((1R,4r)-4-((R)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯（5.8 g，粗制）在 DCM（50 mL）中之溶液中添加 DIPEA（3.5 g，27 mmol）和 Boc_2O（3.43 g，16 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌 18 小時。真空濃縮混合物，得到產物（9 g，粗制），其無需進一步純化即可用於下一步。$[M+H]^+$ = 532.5。

步驟 4：甲基 5-胺基-2-((1R,4r)-4-((R)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0537】 在室溫下，向甲基 2-((1R,4r)-4-((R)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯（9 g，粗制）在 MeOH（50 mL）和水（10 mL）中之溶液中添加 NH_4Cl（7.2 g，135 mmol）和 Fe 粉（3.8 g，68 mmol）。將所得混合物在 70°C 下攪拌 2 小時。將混合物冷卻至室溫並在真空下濃縮以得到產物（11 g，粗制），其無需進一步純化即可用於下一步。$[M+H]^+$ =502.5。

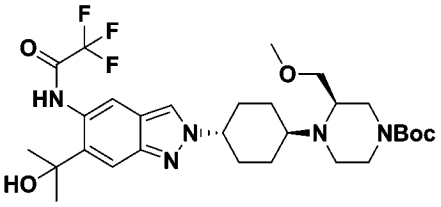
步驟 5:甲基 2-((1R,4r)-4-((R)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0538】 在室溫下，向甲基 5-胺基-2-((1R,4r)-4-((R)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（11 g，粗制）在 DCM（50 mL）中之溶液中添加$(CF_3CO)_2O$（4.25 g，20 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌 2 小時。將混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 30：1）純化以產生產物（4.36 g，66%）。$[M+H]^+$ = 598.4。

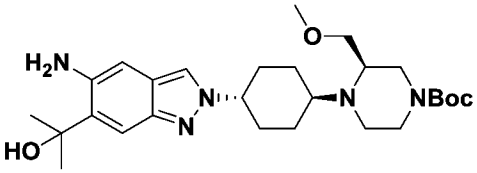
步驟 6：三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-

1-甲酸酯



【0539】 在 0°C 下，向甲基 2-((1R,4r)-4-((R)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（4.36 g，7.3 mmol）和 LiCl（1.57 g，36.5 mmol）在 THF（40 mL）中之溶液中滴加在 THF 中的 MeMgBr（1 M，75 mL，75 mmol）。在 0°C 下，將所得混合物攪拌 2 小時。將混合物用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅並用 DCM 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物通過矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 10：1）純化以得到產物（5.1 g，粗制）。$[M+H]^+$ = 598.4。

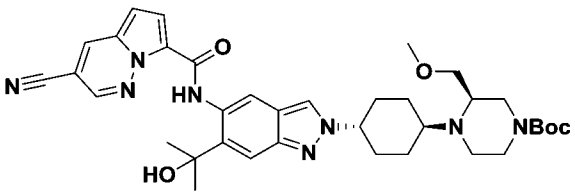
步驟 7：三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-甲酸酯



【0540】 將三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-甲酸酯（5.1 g，8.5 mmol）和 NaOH（50 mL，2N，100 mmol）在 EtOH（100 mL）中之溶液在 80°C 下攪拌 2 小時。將混合物用 DCM（100 mL × 3）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 10：

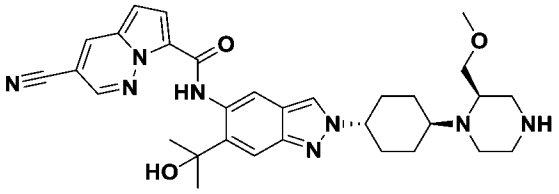
1）純化以得到產物（1.87 g，44%）。$[M+H]^+$ = 502.5。

步驟 8：三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒呯-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-(甲氧基甲基)哌呯-1-甲酸酯



【0541】 在室溫下，向三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-(甲氧基甲基)哌呯-1-甲酸酯（1.87 g，3.7 mmol）和 3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒呯-7-甲酸（0.7 g，3.7 mmol）在 DCM（25 mL）中之溶液中添加 DIPEA（0.96 g，7.4 mmol）和 HATU（1.4 g，3.7 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌 2 小時。將混合物在真空下蒸發。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 100：1 至 90：10）純化以得到產物（2.45 g，98%）。$[M+H]^+$ = 691.7。

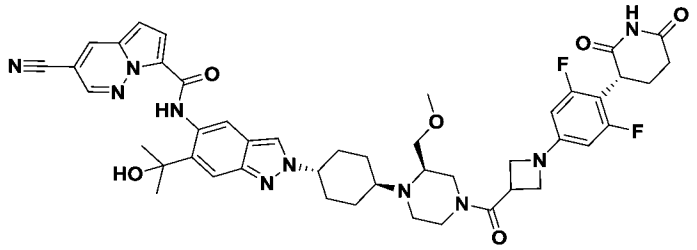
步驟 9：3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1R,4r)-4-((R)-2-(甲氧基甲基)哌呯-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒呯-7-甲醯胺



【0542】 在 0°C 下，向三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒呯-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)

環己基)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-甲酸酯(2.45 g，3.65 mmol)在 DCM（20 mL）和 MeOH（20 mL）中之溶液中添加濃 HCl（20 mL）。將所得混合物在 0°C 下攪拌 1 小時。將混合物用飽和 Na_2CO_3 溶液淬滅並用 DCM（20 mL × 3）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以得到產物(1.78 g，85%)。$[M+H]^+$ = 571.4。

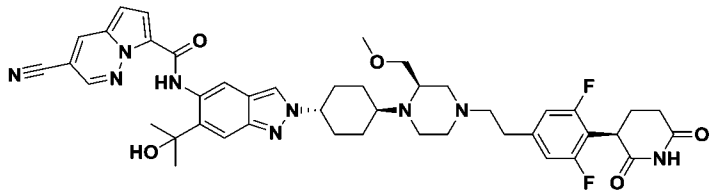
步驟 10：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0543】在室溫下，向 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1R,4r)-4-((R)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺（57 mg，0.1 mmol）和(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸(32 mg，0.1 mmol)在 DCM(5 mL)中之溶液中添加 DIPEA(129 mg，1 mmol)和在 EA 中的 T_3P（50%，128 mg，0.2 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 小時。向混合物中添加水（5 mL)，用 DCM（5 mL × 3）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物用製備型 HPLC（C-18 柱層析法)(在水中的 0.1% FA：乙腈 = 90 : 10 - 60 : 40 梯度洗脫）純化以得到所需產物（30 mg，

34%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 11.5, 4.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 3H), 3.96 - 3.88 (m, 2H), 3.86 - 3.66 (m, 2H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.30 - 3.28 (m, 2H), 3.23 - 3.00 (m, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 4H), 2.55 - 2.52 (m, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 2.12 - 1.90 (m, 5H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 7H), 1.46 - 1.36 (m, 1H)。$[M+H]^+$ = 877.6。

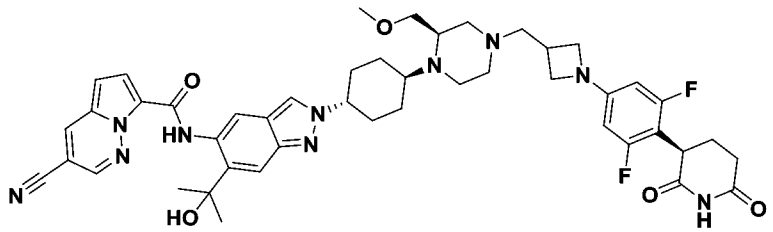
實例 321：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯乙基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0544】在室溫下，向 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1R,4r)-4-((R)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺（57 mg，0.1 mmol）和(R)-2-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)乙醛（27 mg，0.1 mmol）在 DCM（5 mL）中之溶液中添加 STAB（106 mg，0.5 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌 2 小時。向混合物中添加水（5 mL），用 DCM（5 mL × 3）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物用製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA： 乙腈 = 90：10 - 60：40 梯度洗脫）純化以得到所需產物（34 mg，41%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* =

5.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.47 - 4.34 (m, 1H), 4.20 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 9.5, 4.5 Hz, 1H), 3.37 - 3.35 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.86 - 2.80 (m, 2H), 2.79 - 2.70 (m, 3H), 2.62 - 2.52 (m, 4H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.28 - 2.08 (m, 5H), 2.05 - 1.94 (m, 3H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 7H), 1.45 - 1.36 (m, 1H)。$[M+H]^+$ = 822.7。

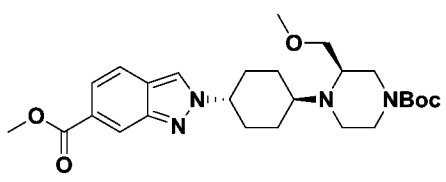
實例 322：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-((1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0545】以與實例 321 中所述類似的方式製備標題化合物（55 mg，64%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.15 - 6.09 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 4.02 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 13.5, 7.5 Hz, 2H), 3.57 - 3.44 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.84 - 2.77 (m, 2H), 2.75 - 2.71 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 5H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 3H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 4H), 1.80 - 1.74 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 7H), 1.46 - 1.34 (m, 1H)。$[M+H]^+$ = 863.7。

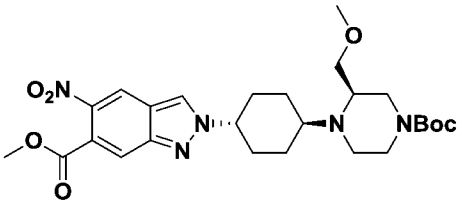
【0546】該化合物也可以用另一種方式合成。

步驟 1：甲基 2-((1R,4r)-4-((R)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



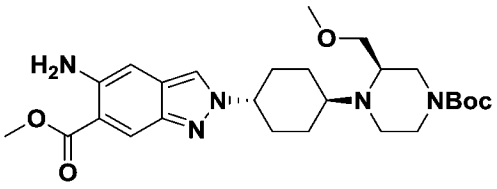
【0547】向甲基 4-甲醯基-3-硝基苯甲酸酯（33.2 g，158 mmol）在丙-2-醇（500 mL）中之溶液中添加三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-胺基環己基)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-甲酸酯（50 g，158 mmol）。將混合物在 80°C 在 N_2 下攪拌 4 小時。向上述溶液中添加三正丁基膦（95.3 g，472 mmol）。將混合物在 80°C 在 N_2 下攪拌 18 小時。將混合物冷卻至室溫並在真空下濃縮。將殘餘物用石油醚（800 mL）製成漿液並過濾。將固體過濾並在真空下乾燥以得到產物（55 g，71.4%）。$[M+H]^+ = 487.4$。

步驟 2:甲基 2-((1R,4r)-4-((R)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯



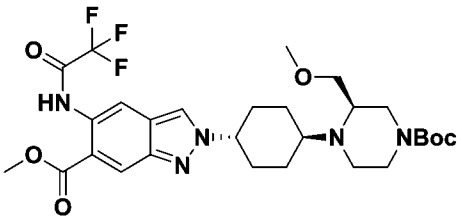
【0548】在 0°C 下，向甲基 2-((1R,4r)-4-((R)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（55 g，113 mmol）在濃 H_2SO_4（200 mL）中之溶液中分批添加 $NaNO_3$（15 g，174 mmol）。將混合物在 0°C 下攪拌 3 小時。將混合物用冰水淬滅，然後用飽和 Na_2CO_3 溶液調節至 pH 8，然後添加 DCM（500 mL）、DIPEA（29.2 g，226 mmol）和 Boc_2O（24.6 g，113 mmol）。將混合物在室溫下攪拌 18 小時並用 DCM（500 mL × 3）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以得到產物（58 g，96.4%），將其不經進一步純化用於下一步。$[M+H]^+ = 532.5$。

步驟 3：甲基 5-胺基-2-((1R,4r)-4-((R)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0549】在 H_2 下，向甲基 2-((1R,4r)-4-((R)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯（58 g，109 mmol）在 MeOH（100 mL）和 THF（100 mL）中之溶液中添加 Pd/C（5.8 g，10%重量）。將溶液在室溫下攪拌 24 小時，過濾並真空蒸發以得到產物（55 g，99.9%），將其不經進一步純化用於下一步。$[M+H]^+ = 502.5$。

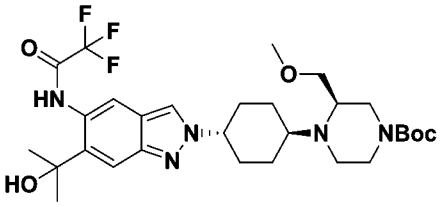
步驟 4：甲基 2-((1R,4r)-4-((R)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0550】向甲基 5-胺基-2-((1R,4r)-4-((R)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（55 g，109 mmol）在 DCM（500 mL）中之溶液中緩慢添加 DIPEA（16.9 g，130 mmol）和$(CF_3CO)_2O$（25.2 g，120 mmol）。將混合物在室溫下攪拌 2 小時並用飽和 $NaHCO_3$（500 mL）和鹽水（500 mL）洗滌。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以得到產物

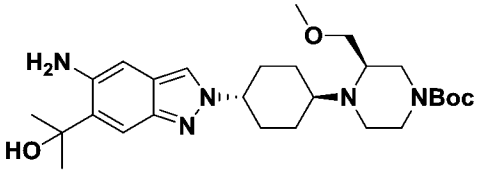
（70 g，粗制），將其不經進一步純化使用。$[M+H]^+ = 598.5$。

步驟 5：三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-(甲氧基甲基)哌啶-1-甲酸酯



【0551】在 0°C 下，向甲基 2-((1R,4r)-4-((R)-4-(三級丁氧羰基)-2-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)環己基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（70 g，109 mmol）和 LiCl（23 g，547 mmol）在 THF（800 mL）中之溶液中滴加在 MeTHF 中的 MeMgBr（3M，184 mL，552 mmol）。將所得混合物在 0°C 攪拌 2 小時。將混合物用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅並用 DCM（3 × 500 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（500 mL）洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮。將殘餘物用矽膠柱層析法（PE : EA = 100 : 1 至 1 : 100）純化以得到產物（45 g，75.4%兩步）。$[M+H]^+ = 598.5$。

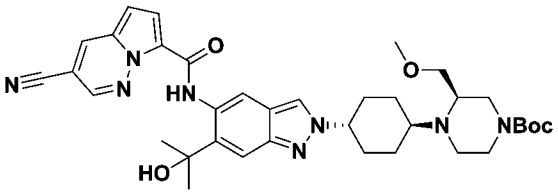
步驟 6:三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-(甲氧基甲基)哌啶-1-甲酸酯



【0552】向三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-(甲氧基甲基)哌啶-

1-甲酸酯（45 g，75 mmol）在 MeOH（360 mL）中之溶液中添加 NaOH 水溶液（2 M，360 mL，720 mmol）。將混合物在室溫攪拌 2 小時。然後用 HCl 6 M 將混合物調節至 pH 7，然後用 DCM（500 mL × 3）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮以得到產物（34.5 g，91.6%），將其不經進一步純化用於下一步。$[M+H]^+$ = 502.4。

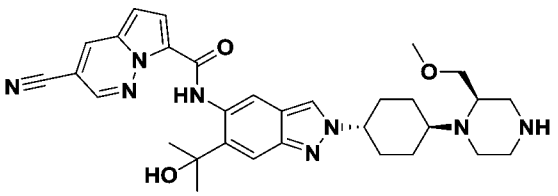
步驟 7：三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒呻-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-(甲氧基甲基)哌呻-1-甲酸酯



【0553】 向 3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒呻-7-甲酸（12.6 g，67 mmol）和三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-(甲氧基甲基)哌呻-1-甲酸酯（33.6 g，67 mmol）在 DCM（325 mL）中之攪拌溶液中添加 HATU（25.5 g，67 mmol）和 DIPEA（17.3 g，134 mmol）。將溶液在室溫下攪拌 3 小時。向溶液中添加水（500 mL），用 DCM（500 mL × 3）萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥，並在真空下濃縮。將合併的有機層在真空下濃縮，並通過矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 90 : 10）純化以得到產物（45 g，100%）。$[M+H]^+$ = 671.7。

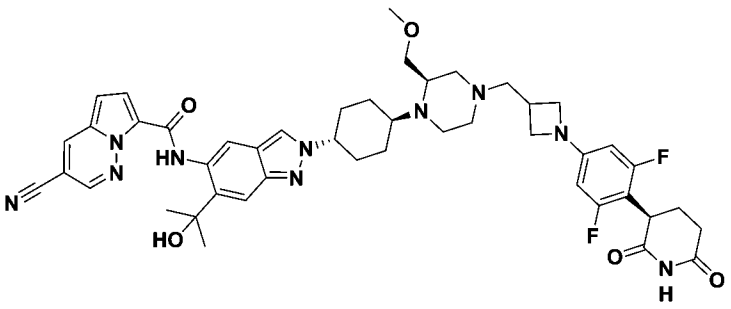
步驟 8：3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1R,4r)-4-((R)-2-(甲

氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0554】向三級丁基 (R)-4-((1r,4R)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-甲酸酯（45 g，67 mmol）在 MeOH（400 mL）和 DCM（400 mL）中之攪拌溶液中添加 12 M HCl（400 mL）。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時，用飽和 $NaHCO_3$ 調節至 pH 7 並用 DCM（500 mL × 3）萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥，並在真空下濃縮。將合併的有機層濃縮至乾燥以得到產物（34 g，88.8%）。$[M+H]^+ = 571.7$。

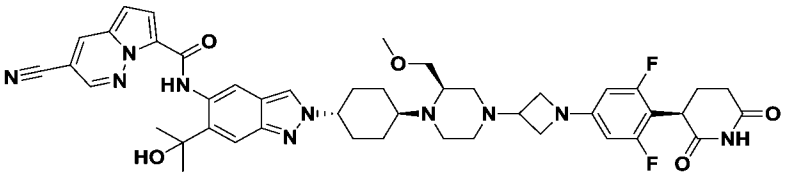
步驟 9：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-((1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0555】將 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1R,4r)-4-((R)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-

7-甲醯胺（4 g，7mmol）和(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醛（CAS：2873368-99-9，其通過 WO 2022012622 A1 中描述的相同方式獲得）（2.2 g，7 mmol）在 DCM（80 mL）中之溶液在室溫攪拌 1 小時，然後分批添加 $NaBH(OAc)_3$（3.0 g，14 mmol）。將溶液在室溫下攪拌 4 小時。將混合物在真空下濃縮，並通過矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 90 : 10）純化以得到產物（4.0 g，66.3%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 - 8.46 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.73 - 5.57 (m, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 3.96 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 12.5, 7.5 Hz, 2H), 3.47 - 3.39 (m, 3H), 3.24 - 3.20 (m, 4H), 2.92 - 2.79 (m, 3H), 2.76 - 2.67 (m, 2H), 2.64 - 2.45 (m, 6H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 4H), 2.02 - 1.85 (m, 5H), 1.76 - 1.70 (m, 1H), 1.61 - 1.54 (m, 7H), 1.42 - 1.32 (m, 1H)。$[M+H]^+$ = 863.6。

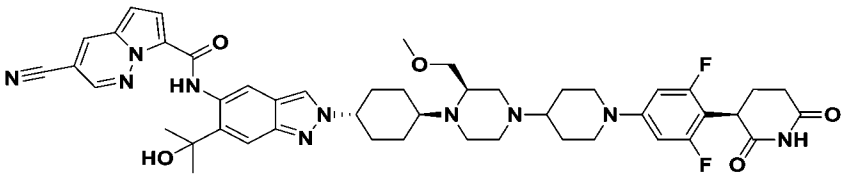
實例 323：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0556】 以與實例 321 中所述類似的方式製備標題化合物（8 mg，9%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.16 - 6.08 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.91 (t, *J* = 7.5

Hz, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 3.55 - 3.51 (m, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.25 - 3.21 (m, 1H), 2.88 - 2.74 (m, 4H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 4H), 2.04 - 1.91 (m, 5H), 1.80 - 1.75 (m, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 7H), 1.43 - 1.38 (m, 1H), 1.24 - 1.23 (m, 1H)。$[M+H]^+$ = 849.7。

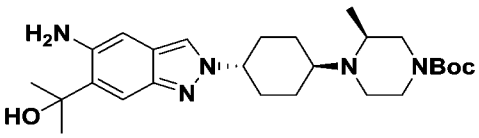
實例 324：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0557】 以與實例 321 中所述類似的方式製備標題化合物（12 mg，14%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.67 - 6.57 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.04 (dd, *J* = 12.0, 4.5 Hz, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 1H), 3.36 - 3.33 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.84 - 2.72 (m, 6H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 3H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 3H), 1.92 - 1.87 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 3H), 1.69 - 1.61 (m, 7H), 1.48 - 1.37 (m, 3H), 1.28 - 1.21 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 877.8。

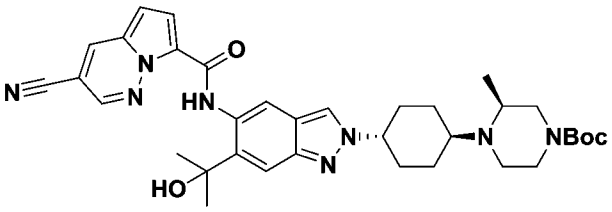
實例 304：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-2-甲基哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺

步驟 1：三級丁基 (S)-4-((1r,4S)-4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-甲基哌啡-1-甲酸酯



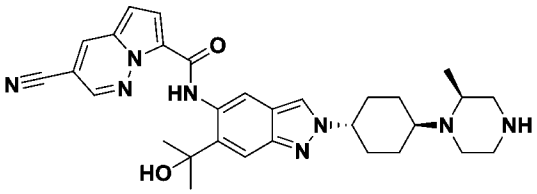
【0558】將三級丁基 (S)-4-((1r,4S)-4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-甲基哌啶-1-甲酸酯（0.56 g，1.0 mmol）和 NaOH（20 mL，2N，40 mmol）在 EtOH（40 mL）中之溶液在 80°C 下攪拌 2 小時。將混合物用 DCM（40 mL × 3）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以給出產物（0.47 g，98%）。$[M+H]^+$ = 472.4。

步驟 2：三級丁基 (S)-4-((1r,4S)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啩-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-甲基哌啩-1-甲酸酯



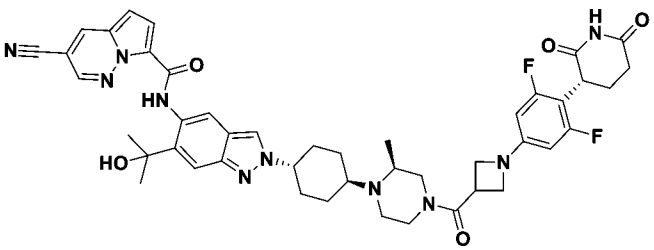
【0559】在室溫下，向三級丁基 (S)-4-((1r,4S)-4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-甲基哌啩-1-甲酸酯(0.46 g，0.97 mmol）和 3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啩-7-甲酸（0.19 g，1.0 mmol）在 DCM（15 mL）和 DMF（10 mL）中之溶液中添加 DIPEA（0.26 g，2.0 mmol）和 HATU（0.38 g，1.0 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌 18 小時。將混合物在真空下蒸發。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 100：1 至 90：10）純化以得到產物（0.63 g，98%）。$[M+H]^+$ = 641.7。

步驟 3：3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1S,4r)-4-((S)-2-甲基哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0560】在 0°C 下，向三級丁基 (S)-4-((1r,4S)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-3-甲基哌啡-1-甲酸酯(0.63 g，1.0 mmol)在 DCM(10 mL)和 MeOH（10 mL）中之溶液中添加濃 HCl（10 mL)。將所得混合物在 0°C 下攪拌 1 小時。向混合物中添加飽和 Na_2CO_3 溶液以使 pH 為 6-7 並用 DCM（20 mL × 3）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發以得到產物(0.56 g，粗制)。$[M+H]^+$ = 541.7。

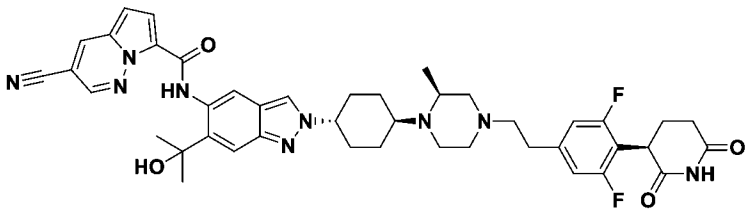
步驟 4：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-2-甲基哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0561】在室溫下，向 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1S,4r)-4-((S)-2-甲基哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并

[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺（54 mg，0.1 mmol）和(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸（32 mg，0.1 mmol）在 DCM（5 mL）中之溶液中添加 DIPEA（129 mg，1 mmol）和在 EA 中的 T_3P（50%，128 mg，0.2 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌 2 小時。向混合物中添加水（5 mL），用 DCM（5 mL × 3）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物用製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA：乙腈 = 90 : 10 至 60 : 40 梯度洗脫）純化以得到所需產物（30 mg，35%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 3H), 3.95 - 3.88 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 1H), 3.30 - 3.08 (m, 1H), 2.93 - 2.72 (m, 4H), 2.67 - 2.62 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.97 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.42 - 1.39 (m, 1H), 1.25 - 1.22 (m, 2H), 1.07 - 1.03 (m, 3H)。$[M+H]^+$ = 847.7。

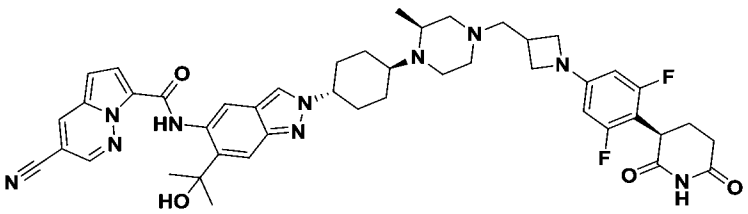
實例 305：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯乙基)-2-甲基哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺



【0562】在室溫下，向 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1S,4r)-4-((S)-2-甲基哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并

[1,2-b]嗒咿-7-甲醯胺（54 mg，0.1 mmol）和(R)-2-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)乙醛（27 mg，0.1 mmol）在 DCM（5 mL）中之溶液中添加 STAB（106 mg，0.5 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌 2 小時。向混合物中添加水（5 mL），用 DCM（5 mL × 3）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物使用製備型 TLC（DCM : MeOH = 9 : 1）純化以得到所需產物（21 mg，26%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 4.20 (dd, *J* = 13.0, 5.0 Hz, 1H), 3.31 - 3.28 (m, 2H), 2.88 - 2.68 (m, 7H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 4H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.25 - 1.22 (m, 1H), 1.07 - 0.97 (m, 3H)。$[M+H]^+$ = 792.7。

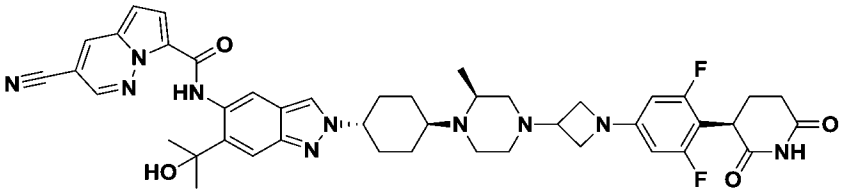
實例 306：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-((1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)-2-甲基哌咿-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲醯胺



【0563】 以與實例 305 中所述類似的方式製備標題化合物（25 mg，31%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.02 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.50 -

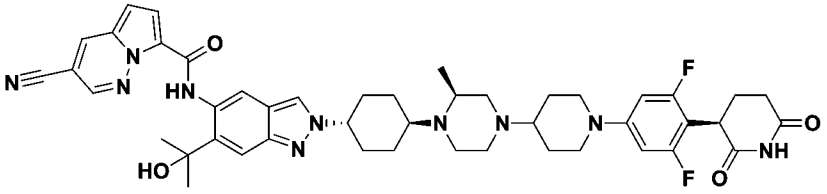
3.44 (m, 2H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 2.81 - 2.73 (m, 2H), 2.71 - 2.58 (m, 3H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 3H), 1.97 - 1.83 (m, 4H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.27 - 1.21 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。$[M+H]^+$ = 833.7。

實例 308：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)-2-甲基哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0564】以與實例 305 中所述類似的方式製備標題化合物（23 mg，28%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 3.31 - 3.28 (m, 2H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 3H), 1.84 - 1.69 (m, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.47 - 1.35 (m, 1H), 1.29 - 1.19 (m, 1H), 1.16 - 0.94 (m, 3H)。$[M+H]^+$ = 819.6。

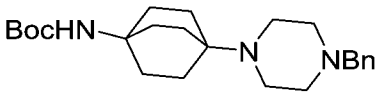
實例 307：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)-2-甲基哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0565】 以與實例 305 中所述類似的方式製備標題化合物（6 mg，7%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (s, 0H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.81 - 2.63 (m, 7H), 2.55 - 2.52 (m, 1H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 2H), 2.10 - 1.85 (m, 6H), 1.83 - 1.77 (m, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.48 - 1.34 (m, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。$[M+H]^+$ = 847.6。

實例 149：(R)-3-氰基-N-(2-(4-(4-(1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺

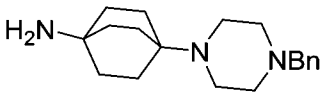
步驟 1：三級丁基 (4-(4-苄基哌啉-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)胺基甲酸酯



【0566】 向三級丁基 (4-胺基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)胺基甲酸酯（2.4 g，10 mmol）和 N-苄基-2-氯-N-(2-氯乙基)乙烷-1-胺 鹽酸鹽（3.2 g，12 mmol）在 EtOH（80 mL）中之溶液中添加 Na_2CO_3（3.7g，35 mmol）。將混合物在 80°C 下攪拌 16 h。減壓除去溶劑。將殘餘物用水（100 mL）洗滌，用二氯甲烷（3 x 150 mL）萃取。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM: MeOH = 100：0 - 30：1 梯度洗

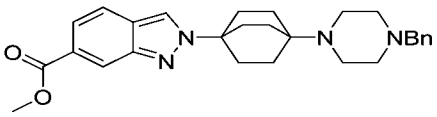
脫）純化，以給出產物（1.5 g，38%）。$[M+H]^+$= 400.6。

步驟 2：4-(4-苄基哌啡-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-胺



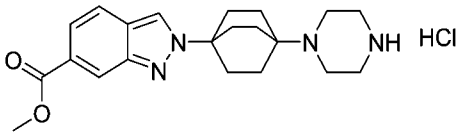
【0567】向三級丁基 (4-(4-苄基哌啡-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)胺基甲酸酯（1.5 g，3.76 mmol）在 DCM（20 mL）中之溶液中滴加 HCl/二噁烊（9.4 mL，4N，37.6 mmol）。將反應在 rt 下攪拌 4 h。然後將混合物冷卻。將混合物在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於水中。用飽和 Na_2CO_3 將混合物 pH 值調節至 10-11。將混合物用 DCM（3 x 60 mL）萃取。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到粗產物（1.1 g，98%）。$[M+H]^+$= 300.4。

步驟 3：甲基 2-(4-(4-苄基哌啡-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



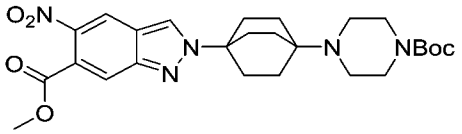
【0568】將 4-(4-苄基哌啡-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-胺(1.1 g，3.68mmol)和甲基 4-甲醯基-3-硝基苯甲酸酯(769 mg，3.68mmol）在 IPA（15 mL）中之溶液在 85°C 下攪拌 4h。然後將反應冷卻至室溫。將 Bu_3P(2.23 g，11.04 mmol)添加至反應中。將反應在 85°C 攪拌 12 h。將溶劑藉由減壓去除。將殘餘物用 PE（3 x 10 mL）製成漿料並過濾以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 100 : 0 - 19 : 1 梯度洗脫）純化以給出產物（1.17 g，69%）。$[M+H]^+$= 459.4

步驟 4：甲基 2-(4-(哌啉-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯 鹽酸鹽



【0569】 向甲基 2-(4-(4-苄基哌啉-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（1.17 g，2.55 mmol）在 ACN（25 mL）中之溶液中添加 1-氯乙基 氯甲酸酯（1.81 g，12.76 mmol）。將混合物在 80°C 下攪拌 16 h。減壓除去溶劑。將殘餘物溶解於 MeOH（30 mL）中。將混合物在 50°C 下攪拌 3 h。將混合物在真空中濃縮以得到產物（950 mg，92%）。$[M+H]^+$= 369.3。

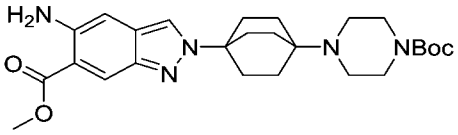
步驟 5：甲基 2-(4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0570】 在 0°C 下，向甲基 2-(4-(哌啉-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯 鹽酸鹽（950 mg，2.35 mmol）在 H_2SO_4（8 mL）中之溶液中滴加 HNO_3（342 mg，65%，3.53 mmol）。將混合物在室溫攪拌 16 h。用飽和 Na_2CO_3 將混合物 pH 值調節至 10-11。將在水中的 Na_2CO_3（374 mg，3.53 mmol）以及 THF（60 mL）滴加至混合物中。然後將 $(Boc)_2O$（615 mg，2.82 mmol）添加至反應中。將混合物在室溫下攪拌 4h。將混合物用水（100 mL）洗滌，用二氯甲烷（3 x 100 mL）萃取。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，過

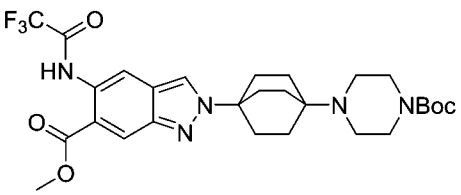
濾，並在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 100：0 - 19：1 梯度洗脫）純化，以給出產物（1.05 g，87%）。$[M+H]^+$=514.6。

步驟 6：甲基 5-胺基-2-(4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0571】向甲基 2-(4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯（1.05 g，2.05 mmol）和 Fe（574 mg，10.25 mmol）在 EtOH（20 mL）中之溶液中滴加在水中的 NH_4Cl（548 mg，10.25 mmol）。將混合物在 85°C 攪拌 4 h。用飽和 Na_2CO_3 將混合物 pH 值調節至 10-11。將混合物藉由矽藻土過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 100：0 - 19：1 梯度洗脫）進行純化，以給出產物（460 mg，46%）。$[M+H]^+$=484.5。

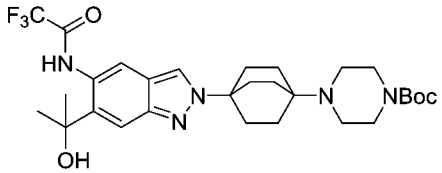
步驟 7：甲基 2-(4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0572】向甲基 5-胺基-2-(4-(4-(三級丁氧羰基)哌啉-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（460 mg，0.95 mmol）在

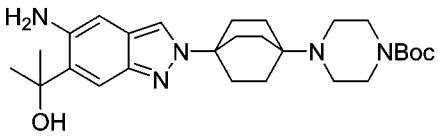
DCM（6 mL）中之溶液中滴加 TFAA（240 mg，1.14 mmol）。將混合物在室溫攪拌 1 h。用飽和 Na_2CO_3 將混合物 pH 值調節至 10-11。將混合物用水（20 mL）洗滌並用 DCM（3 x 20 mL）萃取。將混合物經 Na_2SO_4 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以提供粗產物。將粗產物用 PE（3 x 6 mL）製成漿料以給出產物（380 mg，69%）。$[M+H]^+$=580.6。

步驟 8：三級丁基 4-(4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)哌啶-1-甲酸酯



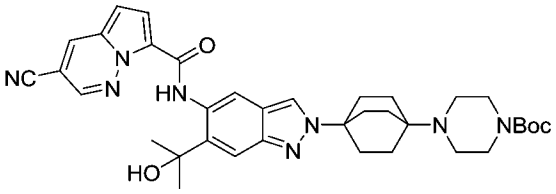
【0573】 在 0°C 下，向甲基 2-(4-(4-(三級丁氧羰基)哌啶-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（380 mg，0.66 mmol）和 LiCl（139 mg，3.28 mmol）在 THF（10 mL）中之溶液中滴加 MeMgBr（6.6 mL，1M,6.6 mmol）。將混合物在室溫下攪拌 6 h。在 0°C 下，將混合物用飽和 NH_4Cl 淬滅。將混合物用水（20 mL）洗滌並用 EtOAc（3 x 30 mL）萃取。將混合物經 Na_2SO_4 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 100 : 0 - 19 : 1 梯度洗脫）進行純化，以給出產物（250 mg，66%）。$[M+H]^+$=580.6。

步驟 9：三級丁基 4-(4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)哌啶-1-甲酸酯



【0574】向三級丁基 4-(4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)哌啶-1-甲酸酯（250 mg，0.43 mmol）在 MeOH（6 mL）中之溶液中添加 NaOH（2.15 mL，2N，4.3 mmol）。將混合物在 70°C 下攪拌 2 h。將混合物過濾以給出產物（185 mg，89%）。$[M+H]^+$=484.6。

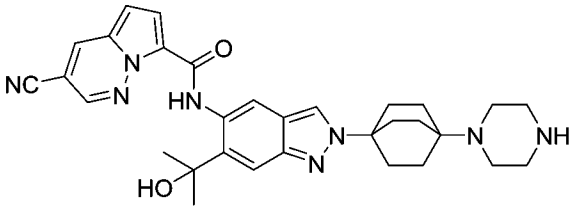
步驟 10：三級丁基 4-(4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)哌啶-1-甲酸酯



【0575】向三級丁基 4-(4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)哌啶-1-甲酸酯（185 mg，0.38mmol）、DIEA（147 mg，1.14 mmol）和 3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲酸（71.6 mg，0.38 mmol）在 DMF（3 mL）中之溶液中添加 HATU（159 mg，0.42 mmol）。將反應在 rt 攪拌 4h。將溶劑藉由減壓去除。將殘餘物用水（15 mL）洗滌，用二氯甲烷（3 x 20 mL）萃取。合併有機層並將其用鹽水（3 x 30 mL）洗滌。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 100：0 - 18：1 梯度洗脫）純化，以給出

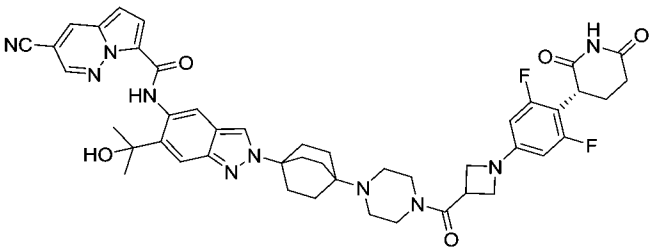
產物（215 mg，87%產率）。$[M+H]^+$=653.3。

步驟 11：3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-(4-(哌啡-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0576】向三級丁基 4-(4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)哌啡-1-甲酸酯（215 mg，0.33mmol）在 DCM（5 mL）中之溶液中滴加 TFA（1 mL）。將反應在 rt 攪拌 3h。用飽和 Na_2CO_3 將混合物 pH 值調節至 10-11。將混合物用水（15 mL）洗滌，用二氯甲烷（3 x 20 mL）萃取。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到產物（175 mg，96%產率）。$[M+H]^+$=553.6。

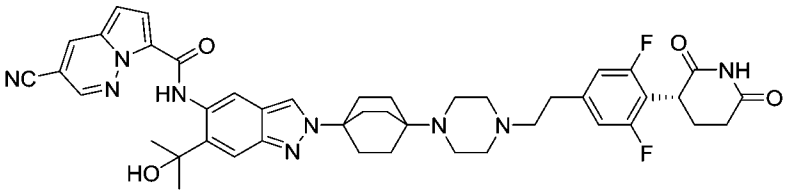
步驟 12：(R)-3-氰基-N-(2-(4-(4-(1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啡-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0577】向 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-(4-(哌啡-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺

（55.2 mg，0.1mmol）、DIEA（40 mg，0.3 mmol）和(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸（32.4 mg，0.1mmol）在 DMF（5 mL）中之溶液中添加 T_3P（125.2 mg，50%，0.2 mmol）。將反應在 rt 攪拌 4h。將混合物用水（15 mL）洗滌，用二氯甲烷（3 x 20 mL）萃取。合併有機層並將其用鹽水（3 x 30 mL）洗滌。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 100 : 0 - 18 : 1 梯度洗脫）純化，以給出產物（15 mg，17%產率）。$[M+H]^+$=859.7。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 3H), 3.96 - 3.76 (m, 3H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 3.28 (dd, *J* = 6.1, 4.0 Hz, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 5H), 2.27 - 2.16 (m, 6H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.84 - 1.75(m, 6H), 1.63 (s, 6H)。

實例 151：(R)-3-氰基-N-(2-(4-(4-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯乙基)哌啡-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺

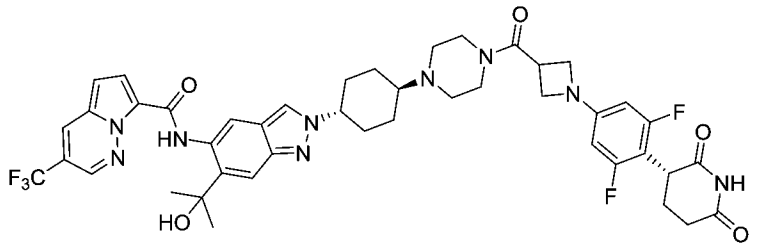


【0578】 向 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-(4-(哌啡-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺（55.2 mg，0.1 mmol）和(R)-2-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)乙醛（26.7 mg，0.1 mmol）在 DCE（8 mL）中之溶液中添

加 $NaBH(OAc)_3$（53 mg，0.25 mmol）。將混合物在 50°C 下攪拌 4 h。減壓除去溶劑。將殘餘物用水（20 mL）洗滌，用二氯甲烷（3 x 30 mL）萃取。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 100 : 0 - 9 : 1 梯度洗脫）純化，以給出產物（18 mg，22%）。$[M+H]^+$= 804.7。

【0579】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.19 (dt, *J* = 11.4, 5.8 Hz, 1H), 2.85 - 2.71 (m, 3H), 2.61 - 2.51 (m, 7H), 2.47 - 2.38 (m, 3H), 2.28 - 2.06 (m, 8H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 6H), 1.63 (s, 6H)。

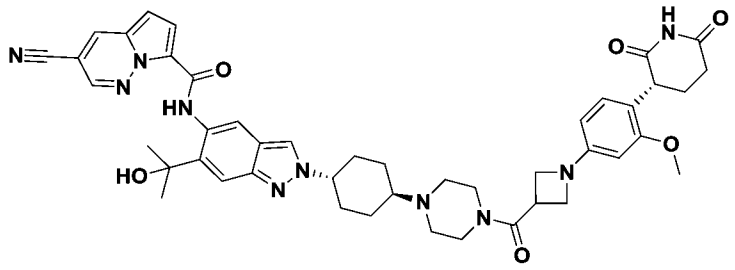
實例 207：N-(2-(反式)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-3-(三氟甲基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0580】 以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（10 mg，14%產率）。^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.08 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.86 - 8.76 (m, 2H), 8.58 (s,1H), 8.34 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* =11.0 Hz, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.52 - 4.39 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 3H), 3.95 - 3.79 (m, 3H), 3.55- 3.43 (m, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 0H), 2.78 (tt, *J* = 13.6, 4.9 Hz, 1H), 2.66 - 2.51 (m, 3H), 2.46(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 2.13 - 1.90 (m, 6H), 1.65 (s, 6H), 1.57 - 1.42

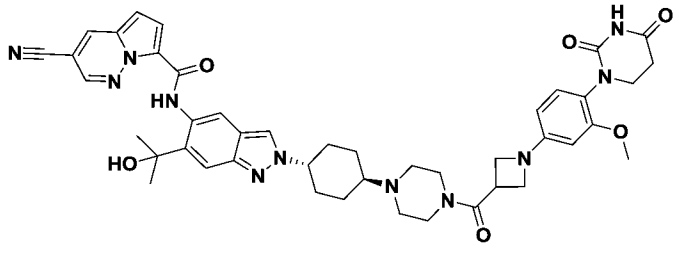
(m,2H)。$[M+H]^+$=876.7。

實例 259：3-氰基-N-(2-(反式)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0581】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（16 mg，19%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.74 (d,*J* = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* =4.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.99 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H),5.72 (s, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 3.84 - 3.74 (m,2H), 3.71 (s, 3H), 3.52 - 3.45 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.63 (ddd, *J* = 17.3, 12.3, 5.2 Hz, 1H),2.56 (dd, *J* = 14.7, 1.7 Hz, 4H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 4H),1.87 - 1.82 (m, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.57 - 1.44 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 827.9。

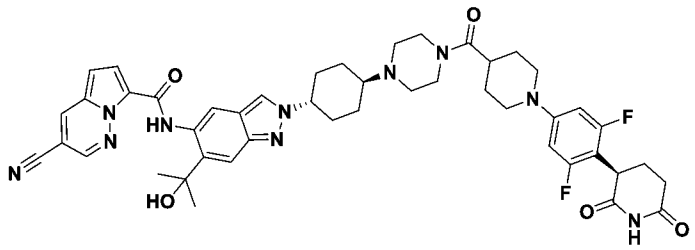
實例 269：3-氰基-N-(2-(反式)-4-(4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0582】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物

（13 mg，15%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.74(d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz,1H), 5.76 (d, *J* = 40.1 Hz, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 14.4, 6.6 Hz, 2H), 3.93 (dd, *J* = 19.8, 7.5 Hz, 2H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.58 - 3.46 (m, 4H), 3.36(dd, *J* = 7.4, 3.6 Hz, 2H), 2.69 - 2.52 (m, 5H), 2.23 - 2.17 (m, 2H), 2.07 - 1.86 (m, 4H), 1.63(s, 6H), 1.55 - 1.46 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 829.0。

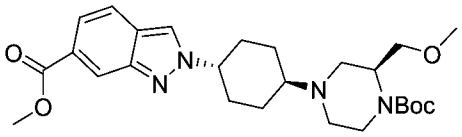
實例 291：3-氰基-N-(2-(反式)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)哌啶-4-羰基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0583】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（25 mg，21%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.61 - 3.41 (m, 4H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 2.93 - 2.73 (m, 4H), 2.59 - 2.52 (m, 3H), 2.24 - 2.02 (m, 4H), 2.01 - 1.89 (m, 5H), 1.71 - 1.41 (m, 13H)。$[M+H]^+$ = 861.8。

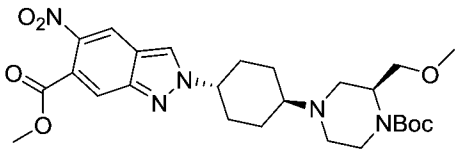
實例 319：3-氰基-N-(2-(反式)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺

步驟 1：甲基 2-(反式)-4-((S)-4-(三級丁氧羰基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0584】將三級丁基 (S)-4-(反式)-4-胺基環己基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-甲酸酯（7.5 g，22.9 mmol）和甲基 4-甲醯基-3-硝基苯甲酸酯（4.8 g，22.9 mmol）在 IPA（130 mL）中之溶液在 85°C 下攪拌 4h。然後將反應冷卻至室溫。將 Bu_3P（13.88 g，68.7 mmol）滴加至反應中。將反應在 85°C 攪拌 12 h。將溶劑藉由減壓去除。將殘餘物用 PE（3 x 50 mL）製成漿料並過濾以得到產物（4.87 g，44%）。$[M+H]^+$= 487.5。

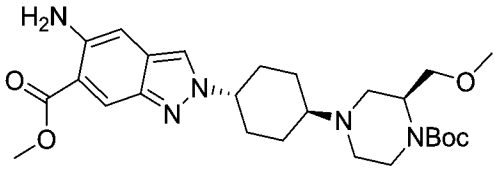
步驟 2：甲基 2-(反式)-4-((S)-4-(三級丁氧羰基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0585】在 0°C 下，向甲基 2-(反式)-4-((S)-4-(三級丁氧羰基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（4.87 g，10 mmol）在 H_2SO_4（50 mL）中之溶液中滴加 HNO_3（1.45 g，65%，15 mmol）。將混合物在室溫攪拌 16 h。用飽和 Na_2CO_3 將混合物 pH 值調節至 10-11。將在水中的 Na_2CO_3（1.59 g，15 mmol）以及 THF（160 mL）滴加至混合物中。然後將$(Boc)_2O$（2.62 g，12 mmol）添加至反應中。將混合物在室溫下攪拌 4h。將混合物用水（200 mL）

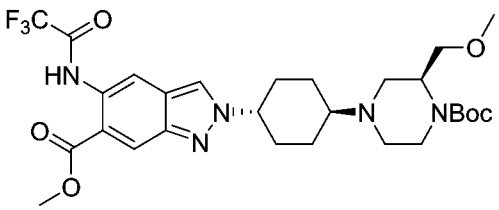
洗滌，用二氯甲烷（3 x 200 mL）萃取。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 100 : 0 - 19 : 1 梯度洗脫）純化，以給出產物（3.5 g，66%）。$[M+H]^+$=532.6。

步驟 3：甲基 5-胺基-2-(反式)-4-((S)-4-(三級丁氧羰基)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0586】向甲基 2-(反式)-4-((S)-4-(三級丁氧羰基)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸酯（3.5 g，6.58 mmol）和 Fe（1.84g，32.9mmol）在 EtOH（50 mL）中之溶液中滴加在水中的 NH_4Cl（1.76 g，32.9 mmol）。將混合物在 85°C 攪拌 4 h。用飽和 Na_2CO_3 將混合物 pH 值調節至 10-11。將混合物藉由矽藻土過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 100 : 0 - 19 : 1 梯度洗脫）進行純化，以給出產物（1.5 g，45%）。$[M+H]^+$=502.5。

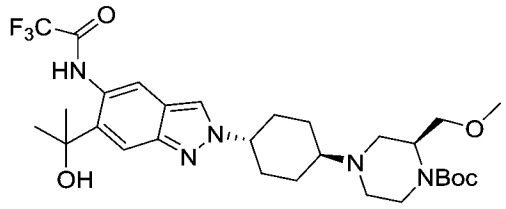
步驟 4：甲基 2-(反式)-4-((S)-4-(三級丁氧羰基)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯



【0587】向甲基 5-胺基-2-(反式)-4-((S)-4-(三級丁氧羰基)-

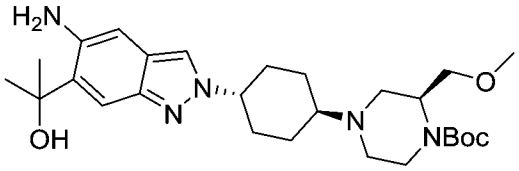
3-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)環己基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（1.5 g，2.99 mmol）在 DCM（20 mL）中之溶液中滴加 2,2,2-三氟乙酸酐（240 mg，4.49 mmol）。將混合物在室溫攪拌 1 h。用飽和 Na_2CO_3 將混合物 pH 值調節至 10-11。將混合物用水（20 mL）洗滌並用 DCM（3 x 30 mL）萃取。將混合物經 Na_2SO_4 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以提供粗產物。將粗產物用 PE（3 x 6 mL）製成漿料以給出產物（1.25 g，70%）。$[M+H]^+$=598.6。

步驟 5：三級丁基 (S)-4-(反式)-4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-2-(甲氧基甲基)哌啶-1-甲酸酯



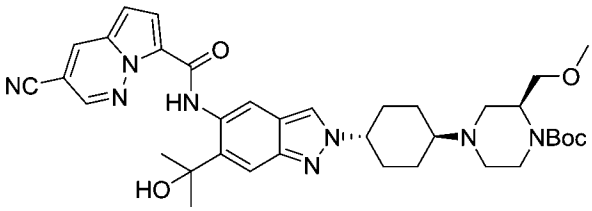
【0588】在 0°C 下，向甲基 2-(反式)-4-((S)-4-(三級丁氧羰基)-3-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)環己基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-6-甲酸酯（1.25 g，2.09 mmol）和 LiCl（444 mg，10.45 mmol）在 THF（10 mL）中之溶液中滴加 CH_3MgBr（20.9 mL，1M，20.9 mmol）。將混合物在室溫下攪拌 6 h。在 0°C 下，將混合物用飽和 NH_4Cl 淬滅。將混合物用水（30 mL）洗滌並用 EtOAc（3 x 50 mL）萃取。將混合物經 Na_2SO_4 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 100 : 0 - 19 : 1 梯度洗脫）進行純化，以給出產物（750 mg，60%）。$[M+H]^+$=598.6

步驟 9：三級丁基 (S)-4-(反式)-4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-2-(甲氧基甲基)哌啶-1-甲酸酯



【0589】向三級丁基 (S)-4-(反式)-4-(6-(2-羥基丙-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-2-(甲氧基甲基)哌啶-1-甲酸酯（750 mg，1.26 mmol）在 MeOH（16 mL）中之溶液中添加 NaOH（6.3 mL，2N，12.6 mmol）。將混合物在 70°C 下攪拌 2 h。將混合物過濾以給出產物（450 mg，73%）。$[M+H]^+$=502.6

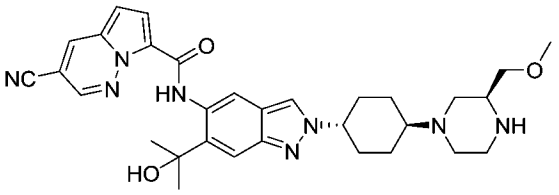
步驟 6：三級丁基 (S)-4-(反式)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-2-(甲氧基甲基)哌啶-1-甲酸酯



【0590】向三級丁基 (S)-4-(反式)-4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-2-(甲氧基甲基)哌啶-1-甲酸酯(450 mg，0.9mmol)、DIEA（348.3 mg，2.7 mmol）和 3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲酸（168 mg，0.9mmol）在 DMF（13 mL）中之溶液中添加 HATU（376 mg，0.99 mmol）。將反應在 rt 攪拌 4h。將溶劑藉由減壓去除。將殘餘物用水（45 mL）洗滌，用二氯甲烷（3 x 50 mL）萃取，並用鹽水（3 x 100mL）洗滌。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，

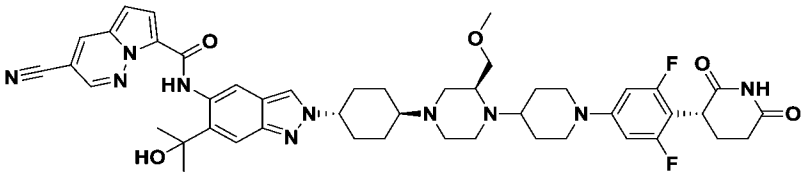
過濾，並在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 100 : 0 - 18 :1 梯度洗脫）純化，以給出產物（500 mg，83%產率）。$[M+H]^+$=671.3

步驟 7：3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-(反式)-4-((S)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0591】向三級丁基 (S)-4-(反式)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-甲酸酯（500 mg，0.75 mmol）在 DCM（10 mL）中之溶液中滴加 TFA（3 mL）。將反應在 rt 攪拌 3h。用飽和 Na_2CO_3 將混合物 pH 值調節至 10-11。將混合物用水（15 mL）洗滌，用二氯甲烷（3 x 20 mL）萃取。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到產物（418 mg，98%產率）。$[M+H]^+$=571.5

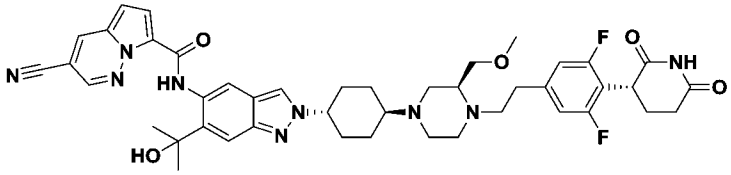
步驟 8：3-氰基-N-(2-(反式)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0592】 向 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-(反式)-4-((S)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺（57 mg，0.1 mmol）和(R)-3-(2,6-二氟-4-(4-側氧基哌啶-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮（32.2 mg，0.1 mmol）在 DCE（8 mL）中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$（53 mg，0.25 mmol）。將混合物在 50°C 下攪拌 4 h。減壓除去溶劑。將殘餘物用水（20 mL）洗滌，用二氯甲烷（3 x 30 mL）萃取。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 100 : 0 - 9 : 1 梯度洗脫）純化，以給出產物（6 mg，7%）。$[M+H]^+$= 877.8。

【0593】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* =2.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz,1H), 6.62 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m,2H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 3.40 (dt, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.87 - 2.55 (m, 9H), 2.47 - 2.34(m, 4H), 2.21 - 2.03 (m, 3H), 2.00 - 1.87 (m, 5H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 7H), 1.49 -1.35 (m, 3H)。

實例 320：3-氰基-N-(2-(反式)-4-((S)-4-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯乙基)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺

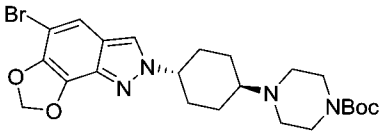


【0594】 以與實例 319 中所述類似的方式製備標題化合物（8 mg，10%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, *J*= 2.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H),

8.33 (s, 1H), 8.21 (s, 0H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H),7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 4.19 (dt, *J*= 11.3, 5.7 Hz, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.95 - 2.52 (m, 11H), 2.45 - 2.35 (m, 3H),2.26 - 2.07 (m, 4H), 2.03 - 1.88 (m, 5H), 1.63 (s, 6H), 1.54 - 1.40 (m, 2H)。$[M+H]^+$=822.7。

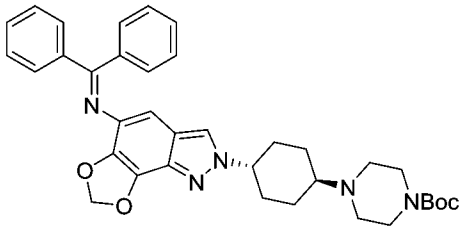
實例 355：3-氰基-N-(2-(反式)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啡-1-基)環己基)-2H-[1,3]間二氧雜環戊烯并[4,5-g]吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺

步驟 1：三級丁基 4-(反式)-4-(5-溴-2H-[1,3]間二氧雜環戊烯并[4,5-g]吲唑-2-基)環己基)哌啡-1-甲酸酯



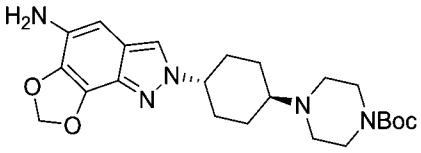
【0595】 將 7-溴-4-硝基苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-甲醛（CAS：1001433-41-5）（273 mg，1.0 mmol）和三級丁基 4-(反式)-4-胺基環己基)哌啡-1-甲酸酯（283 mg，1.0 mmol）在 IPA（10 mL）中之溶液在 85°C 下攪拌 4h。然後將反應冷卻至室溫。將 Bu_3P（606 mg，3.0 mmol）添加至反應中。將反應在 85°C 攪拌 12 h。將溶劑藉由減壓去除。將殘餘物用 PE（3 x 15 mL）製成漿料並過濾以得到產物（360 mg，71%）。$[M+H]^+$= 507.4, 509.4。

步驟 2：三級丁基 4-(反式)-4-(5-((二苯基亞甲基)胺基)-2H-[1,3]間二氧雜環戊烯并[4,5-g]吲唑-2-基)環己基)哌啡-1-甲酸酯



【0596】向三級丁基 4-(反式)-4-(5-溴-2H-[1,3]間二氧雜環戊烯并[4,5-g]吲唑-2-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯（360 mg，0.71 mmol）、二苯甲酮亞胺（129 mg，0.71 mmol）、Pd_2dba_3（32.6 mg，0.036 mmol）、Xantphos（41.1 mg，0.071 mmol）在二噁烷（10 mL）中之溶液中添加 tBuONa（136.6 mg，1.42 mmol）。將反應在 100°C 下攪拌 16 h。然後將混合物冷卻。將混合物在減壓下濃縮。將殘餘物用水（20 mL）洗滌並用 DCM（3 x 30 mL）萃取。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到粗產物（240 mg，56%）。$[M+H]^+$ = 608.6。

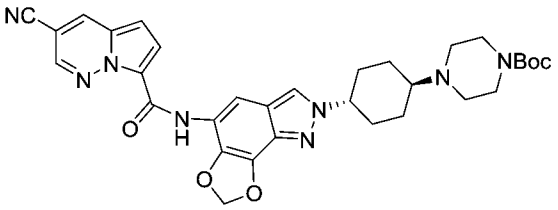
步驟 3：三級丁基 4-(反式)-4-(5-胺基-2H-[1,3]間二氧雜環戊烯并[4,5-g]吲唑-2-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯



【0597】向三級丁基 4-(反式)-4-(5-((二苯基亞甲基)胺基)-2H-[1,3]間二氧雜環戊烯并[4,5-g]吲唑-2-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯（240 mg，0.4 mmol）在水（5 mL）中之溶液中滴加 HCl（2 mL，1M，2mmol）。將混合物在 rt 攪拌 15min。將混合物用水（20 mL）洗滌並用 EtOAc（2 x 30 mL）萃取。用飽和 Na_2CO_3 將水相 pH 值調節至 10-11。將混合物用二氯甲烷（3 x 30 mL）萃取。將有機相

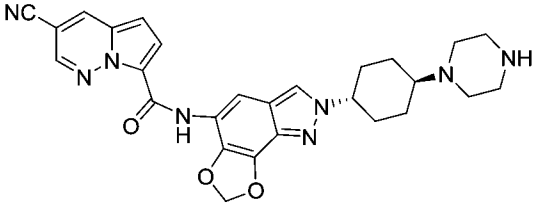
經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到產物（120 mg，68%）。$[M+H]^+$= 444.6。

步驟 4：三級丁基 4-(反式)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲醯胺基)-2H-[1,3]間二氧雜環戊烯并[4,5-g]吲唑-2-基)環己基)哌咿-1-甲酸酯



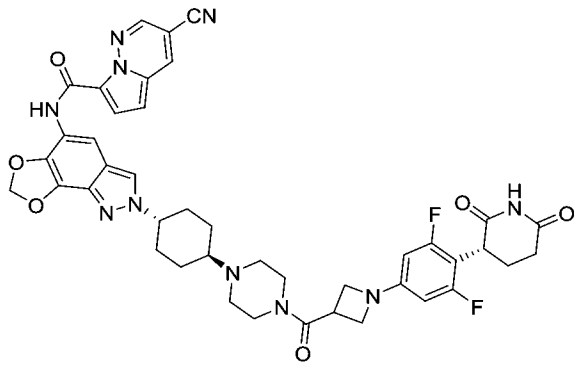
【0598】 向三級丁基 4-(反式)-4-(5-胺基-2H-[1,3]間二氧雜環戊烯并[4,5-g]吲唑-2-基)環己基)哌咿-1-甲酸酯（120 mg，0.27mmol）、DIEA（104.5 mg，0.81 mmol）和 3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲酸（50.5 mg，0.27 mmol）在 DMF（6 mL）中之溶液中添加 HATU（113 mg，0.3 mmol）。將反應在 rt 攪拌 4h。將溶劑藉由減壓去除。將殘餘物用水（15 mL）洗滌，用二氯甲烷（3 x 20 mL）萃取，並用鹽水（30 mL）洗滌。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 100：0 - 18：1 梯度洗脫）純化，以給出產物（150 mg，91%產率）。$[M+H]^+$=613.5。

步驟 5：3-氰基-N-(2-(反式)-4-(哌咿-1-基)環己基)-2H-[1,3]間二氧雜環戊烯并[4,5-g]吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲醯胺



【0599】 向三級丁基 4-(反式)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒呻-7-甲醯胺基)-2H-[1,3]間二氧雜環戊烯并[4,5-g]吲唑-2-基)環己基)哌呻-1-甲酸酯（150 mg，0.24 mmol）在 DCM（5 mL）中之溶液中滴加 TFA（1 mL）。將反應在 rt 攪拌 3h。用飽和 Na_2CO_3 將混合物 pH 值調節至 10-11。將混合物用水（15 mL）洗滌，用二氯甲烷（3 x 20 mL）萃取。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到產物（101 mg，81%產率）。$[M+H]^+$=513.6

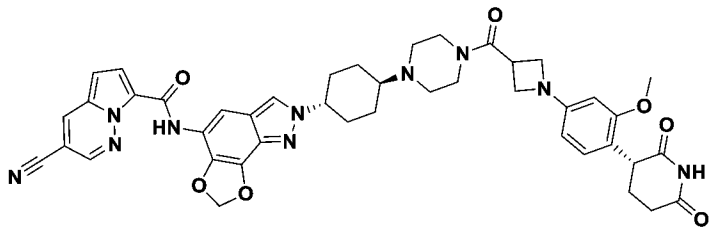
步驟 6：3-氰基-N-(2-(反式)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌呻-1-基)環己基)-2H-[1,3]間二氧雜環戊烯并[4,5-g]吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒呻-7-甲醯胺



【0600】 向 3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(哌呻-1-基)環己基)-2H-[1,3]間二氧雜環戊烯并[4,5-g]吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒呻-7-甲醯胺（25.6 mg，0.05mmol）、DIEA（19 mg，0.15 mmol）和(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸（16.2 mg，0.05 mmol）在 DMF（5 mL）中之溶液中添加 T_3P（63.6 mg，50%，0.1 mmol）。將反應在 rt 攪拌 4h。將混合物用水（15

mL）洗滌，用二氯甲烷（3 x 20 mL）萃取。合併有機層並將其用鹽水（3 x 30 mL）洗滌。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其用矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 100 : 0 - 9 : 1 梯度洗脫）純化，以給出產物（7 mg，17%產率）。$[M+H]^+$=819.4.^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 2H), 8.96 (d, *J* = 41.7 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.78(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 6.17 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.47 - 4.38 (m,1H), 4.08 - 3.99 (m, 3H), 3.95 - 3.89 (m, 2H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 2H), 2.83 - 2.72 (m,2H), 2.25 - 2.02 (m, 9H), 2.00 - 1.91 (m, 6H), 1.54 - 1.45 (m, 2H)。

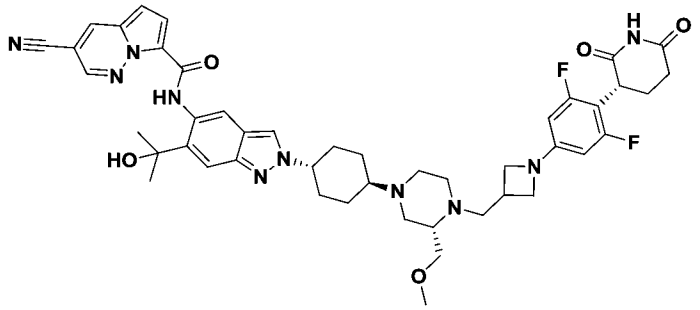
實例 356：3-氰基-N-(2-(反式)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-2H-[1,3]間二氧雜環戊烯并[4,5-g]吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0601】以與實例 355 中所述類似的方式製備標題化合物（10 mg，15%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H),8.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.78 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 6.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 1H),4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 3.85 - 3.73 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.51 - 3.46 (m, 2H),2.22 - 2.10 (m, 8H), 2.22 - 2.11 (m, 5H), 1.88 - 1.82 (m, 2H), 1.57 - 1.45 (m, 3H)。$[M+H]^+$ = 813.6。

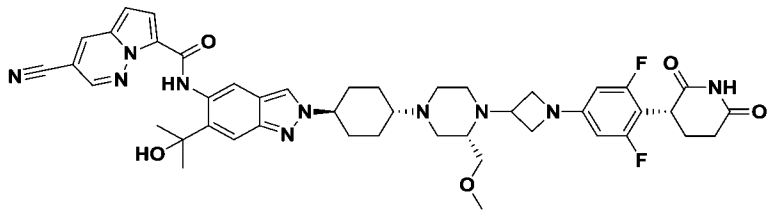
實例 358：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-((1-(4-((R)-2,6-二側氧

基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0602】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（56.35 mg，62%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.93 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 10 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 5 Hz, 10 Hz, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.55 - 3.51 (m, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.00 - 2.86 (m, 2H), 2.82 - 2.73 (m, 3H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.48 - 2.45 (m, 4H), 2.42 - 2.34 (m, 2H), 2.28 - 2.12 (m, 4H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 5H), 1.63 (s, 6H), 1.52 - 1.40 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 863.7。

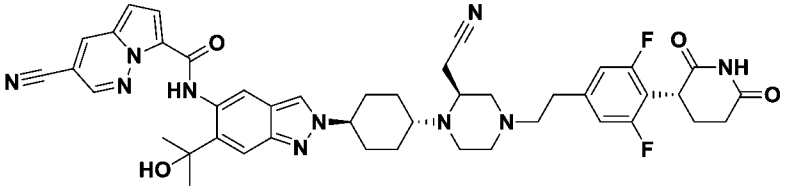
實例 387：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0603】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（120.06 mg，57.64%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.93 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.55 (s,

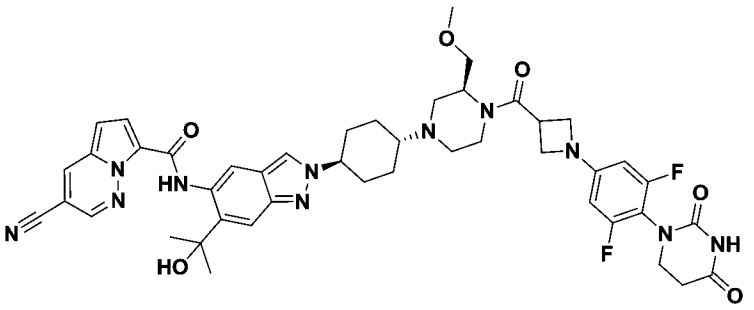
1H), 8.32 (s, 1H), 7.72 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 10 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 5 Hz, 10 Hz, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.73 - 3.57 (m, 3H), 3.52 - 3.48 (m, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 5H), 2.42 - 2.31 (m, 2H), 2.20 - 2.02 (m, 3H), 1.98 - 1.88 (m, 5H), 1.63 (s, 6H), 1.52 - 1.40 (m, 2H)。[M+H]+ = 849.8。

實例 389：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-2-(氰基甲基)-4-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯乙基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



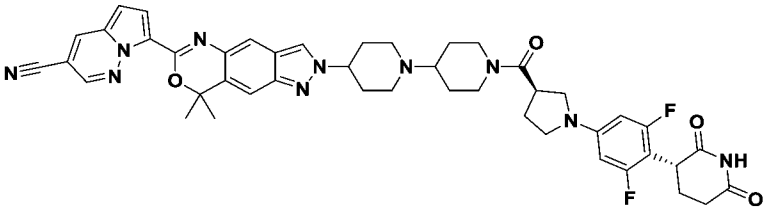
【0604】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（19.92 mg，23%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.94 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.72 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 10 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.20 (dd, J = 5 Hz, 10 Hz, 1H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.94 - 2.88 (m, 1H), 2.85 - 2.62 (m, 7H), 2.60 - 2.52 (m, 5H), 2.37 - 2.30 (m, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 3H), 2.07 - 1.82 (m, 5H), 1.69 - 1.58 (m, 7H), 1.46 - 1.38 (m, 1H)。$[M+H]^+$ = 817.7。

實例 410：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0605】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（104.24 mg，67.75%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.93 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 10 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.58 - 4.54 (m, 0.5H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 0.5H), 4.12 - 4.03 (m, 1.5H), 3.99 - 3.82 (m, 4H), 3.71 - 3.57 (m, 3H), 3.54 - 3.48 (m, 0.5H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 3.30 (s, 1.5H), 3.26 (s, 1.5H), 3.15 - 3.07 (m, 0.5H), 2.97 - 2.77 (m, 2.5H), 2.68 (t, J = 5 Hz, 2H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.38 - 2.14 (m, 4H), 2.00 - 1.85 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.55 - 1.40 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 878.7。

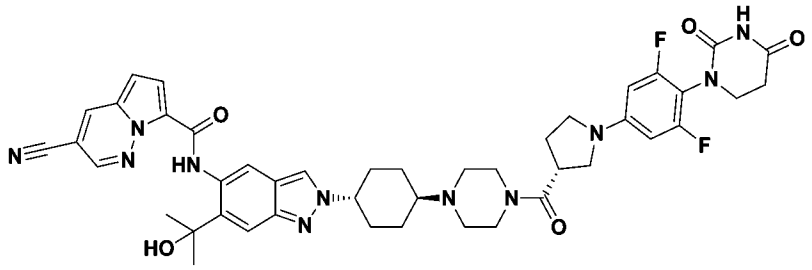
實例 412：7-(2-(1'-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-8,8-二甲基-2,8-二氫-[1,3]噁呯并[4,5-f]吲唑-6-基)吡咯并[1,2-b]嗒呯-3-甲腈



【0606】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（4.13 mg，6.56%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.04 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 10 Hz, 2H), 4.46 - 4.40 (m, 2H), 4.10 - 4.39 (m, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 3.11 - 2.97 (m, 3H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.45 - 2.25 (m, 5H), 2.20 - 2.00 (m, 6H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.74 (s, 6H),

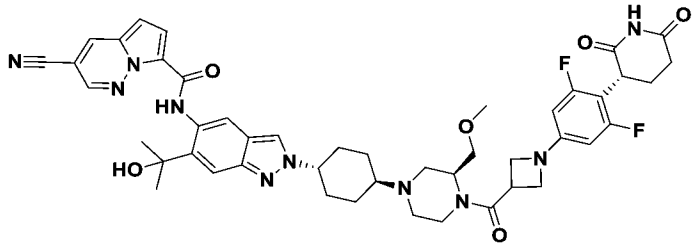
1.51 - 1.38 (m, 1H), 1.35 - 1.20 (m, 1H)。$[M+H]^+$ = 829.8。

實例 106：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-((R)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0607】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（30 mg，35.35%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.35 - 6.28 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 5H), 3.51 - 3.43 (m, 3H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 3H), 2.68 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.62 - 2.55 (m, 2H), 2.53 - 2.52 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.56 - 1.44 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 848.60。

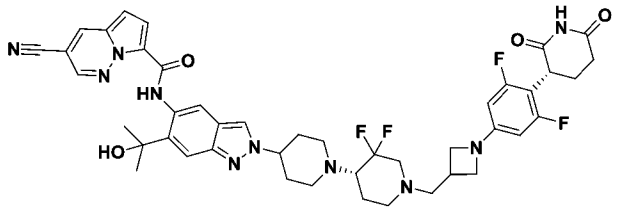
實例 186：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0608】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物

（40 mg，45.61%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 11.0, 4.0 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 2H), 3.96 - 3.83 (m, 4H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 3.55 - 3.38 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.26 (s, 1H), 3.12 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.00 - 2.74 (m, 4H), 2.38 - 2.22 (m, 2H), 2.21 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 5H), 1.63 (s, 6H), 1.55 - 1.41 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 877.7。

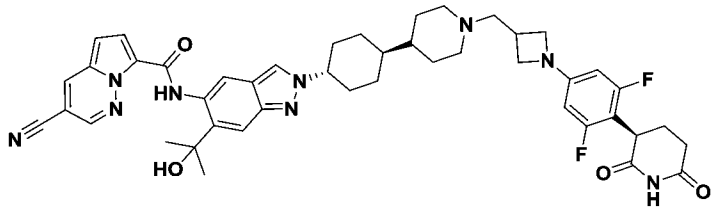
實例 197：3-氰基-N-(2-((S)-1'-((1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)-3',3'-二氟-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺



【0609】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（20 mg，23.37%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.16 - 3.06 (m, 2H), 3.04 - 2.98 (m, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 3H), 2.81 - 2.71 (m, 3H), 2.67 - 2.63 (m, 2H), 2.49 - 2.46 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 5H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 2H), 1.63 (s, 6H)。[M+H]+ = 855.7。

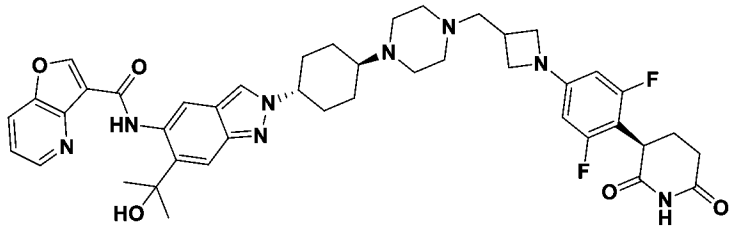
實例 390：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(1-((1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)環己

基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒呯-7-甲醯胺



【0610】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（46 mg，56.23%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.40 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 2.98 - 2.73 (m, 4H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.49 - 2.46 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.98 - 1.81 (m, 7H), 1.69 - 1.59 (m, 8H), 1.26 - 1.17 (m, 5H), 1.09 (s, 1H)。[M+H]+ = 818.6。

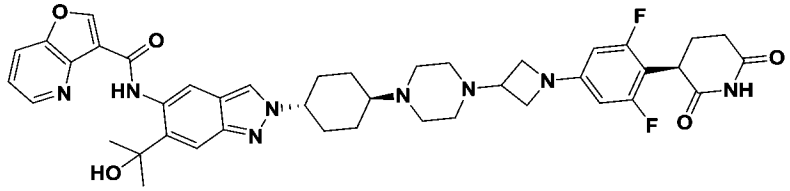
實例 403：N-(2-((1r,4r)-4-(4-((1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)哌呯-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-3-甲醯胺



【0611】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（26 mg，32.71%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.11 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 4.43 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.47 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 5H), 2.49 - 2.32 (m, 7H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 5H), 1.67 (s, 6H), 1.54 - 1.43 (m, 2H)。

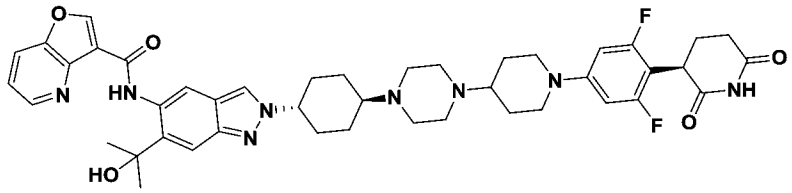
[M+H]+ = 795.4。

實例 404：N-(2-((1R,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-3-甲醯胺



【0612】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（19 mg，20.21%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24 (s, 0H), 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.12 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 3.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 3H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 3H), 2.46 - 2.25 (m, 5H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 5H), 1.67 (s, 6H), 1.52 - 1.42 (m, 2H)。[M+H]+ = 781.4。

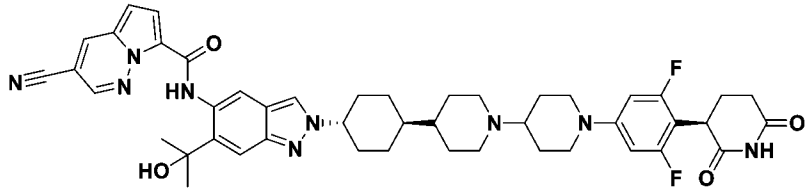
實例 405：N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-3-甲醯胺



【0613】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（23 mg，28.43%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.98 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47

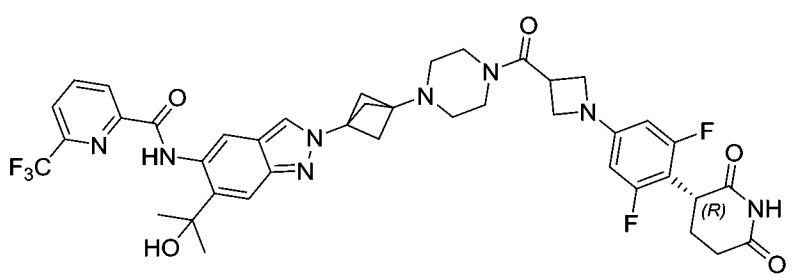
(dd, *J* = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 6.61 - 6.51 (m, 2H), 4.34 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.78 - 2.61 (m, 3H), 2.51 - 2.44 (m, 8H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 5H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.45 - 1.27 (m, 4H)。[M+H]+ = 809.3。

實例 409：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(1'-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺



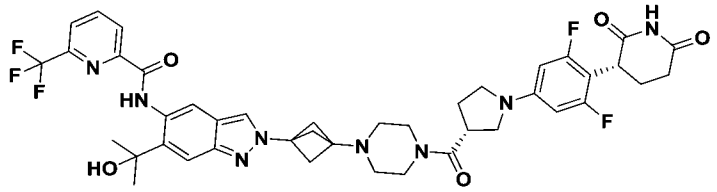
【0614】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物(4 mg，4.81%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.70 - 6.57 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.04 (dd, *J* = 13.0, 5.0 Hz, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 2.82 - 2.69 (m, 5H), 2.19 - 2.06 (m, 5H), 1.99 - 1.83 (m, 6H), 1.82 - 1.76 (m, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.51 - 1.44 (m, 2H), 1.14 - 1.02 (m, 2H), 0.87 - 0.79 (m, 2H)。[M+H]+ = 832.6。

實例 153：(R)-N-(2-(3-(4-(1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



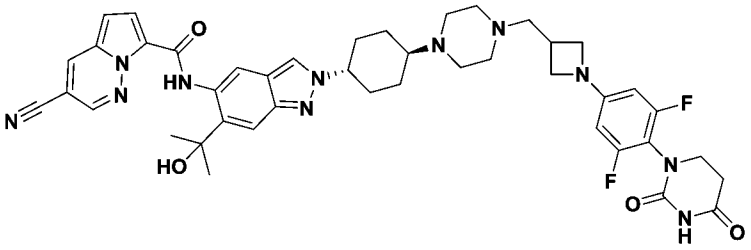
【0615】 以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物(4 mg，4.81%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.40 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.40 - 8.33 (m, 2H), 8.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.18 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 4H), 3.98 - 3.90 (m, 3H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.58 - 3.53 (m, 3H), 3.41 - 3.37 (m, 4H), 2.35 (s, 6H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.92 (m, 1H), 1.62 (s, 6H)。$[M+H]^+$=821.8。

實例 152：N-(2-(3-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-羰基)哌啡-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



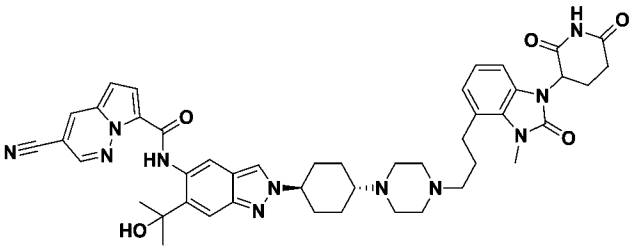
【0616】 以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.40 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 7.9 Hz,1H), 8.39 - 8.34 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.23 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 5.98(d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 3.56 (t, *J* = 9.3 Hz, 3H), 3.50 -3.43 (m, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 4H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.36 (s, 4H), 2.21 -2.04 (m, 5H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.62 (s, 6H)。$[M+H]^+$ = 835.7。

實例 108：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



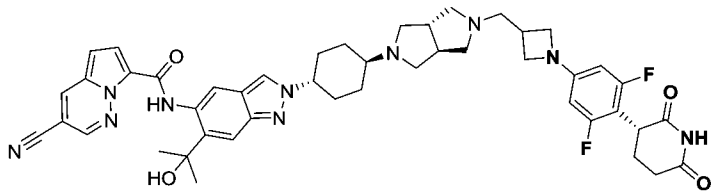
【0617】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（48 mg，32%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 3.97 - 3.94 (m, 2H), 3.60 - 3.57 (m, 2H), 3.51 - 3.49 (m, 2H), 2.94 - 2.91 (m, 1H), 2.70 - 2.67 (m, 2H), 2.56 - 2.55 (m, 6H), 2.45 - 2.37 (m, 5H), 2.18 - 2.17(m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 4H), 1.64 (s, 6H), 1.51 - 1.47 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 820.9。

實例 348：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(3-(1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



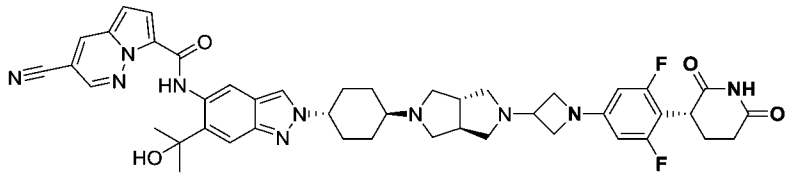
【0618】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（60 mg，55%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 3H), 5.72 (s, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 3.58 - 3.56 (m, 4H), 2.93 - 2.90 (m, 3H), 2.70 - 2.60 (m, 4H), 2.45 - 2.36 (m, 7H), 2.18 - 2.16 (m, 2H), 2.01 - 1.85 (m, 6H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.53 - 1.40 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 826.6。

實例 359：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((3aS,6aS)-5-((1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺



【0619】 以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（128 mg，42%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.10(d, *J* = 10.0Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.48 - 4.43 (m, 1H), 4.04 - 4.01(m, 1H), 3.91 - 3.88 (m, 2H), 3.49 -3.48 (m, 3H), 3.01 - 2.96 (m, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 5H), 2.67 - 2.63 (m, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 3H), 2.20 - 1.91 (m, 9H), 1.63 (s, 6H), 1.53 - 1.42 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 845.7。

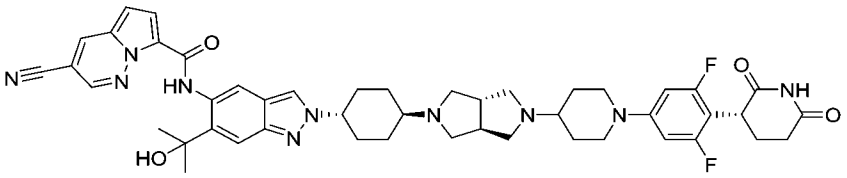
實例 360：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((3aR,6aR)-5-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺



【0620】 以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（134 mg，45%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.11(d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.48 - 4.43 (m, 1H), 4.04

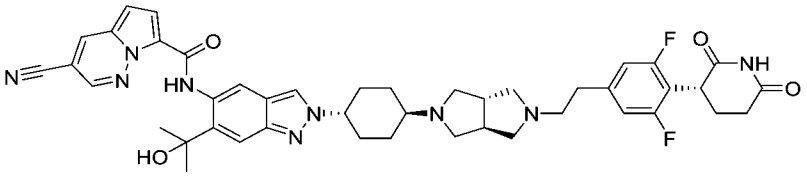
- 4.01(m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 3H), 3.68 -3.66 (m, 2H), 2.93 - 2.74 (m, 5H), 2.67 - 2.54 (m, 5H), 2.14 - 1.93 (m, 11H), 1.63 (s, 6H), 1.47 - 1.42 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 831.7。

實例 361：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((3aR,6aR)-5-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲醯胺



【0621】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（108 mg，35%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.63(d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.48 - 4.43 (m, 1H), 4.06 - 4.03 (m, 1H), 3.73 - 3.71 (m, 2H), 2.95 - 2.90 (m, 4H), 2.81 - 2.71 (m, 6H), 2.64 - 2.54 (m, 4H), 2.15 - 1.82 (m, 12H), 1.63 (s, 6H), 1.49 - 1.41 (m, 4H)。$[M+H]^+$ = 859.7。

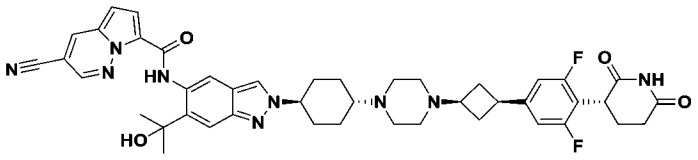
實例 362：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((3aS,6aS)-5-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯乙基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲醯胺



【0622】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（35 mg，12%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H),

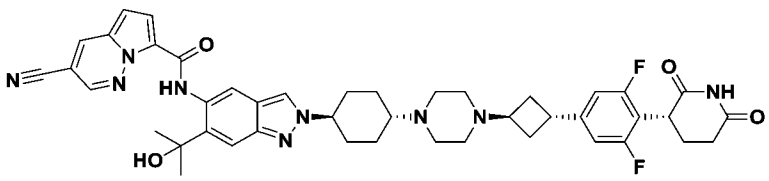
8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.02(d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.48 - 4.43 (m, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 1H), 2.91 - 2.77 (m, 7H), 2.74 - 2.52 (m, 8H), 2.16 - 1.91 (m, 10H), 1.63 (s, 6H), 1.48 - 1.42 (m, 2H)。$[M+H]^+$= 804.7。

實例 363：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-(4-((1S,3S)-3-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)環丁基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0623】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（128 mg，53%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.44 - 4.41 (m, 1H), 4.22 - 4.18 (m, 1H), 3.17 - 3.14 (m, 1H), 2.81- 2.77 (m, 1H), 2.68 - 2.66 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 4H), 2.43 - 2.37 (m, 7H), 2.17 - 2.11 (m, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 6H), 1.86 - 1.80 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.50 - 1.46 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 804.7。

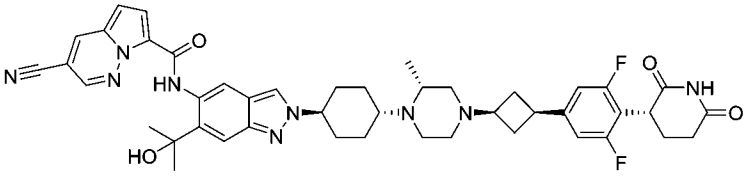
實例 364：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-((1R,3R)-3-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)環丁基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0624】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（25 mg，10%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.44 - 4.41 (m, 1H), 4.22

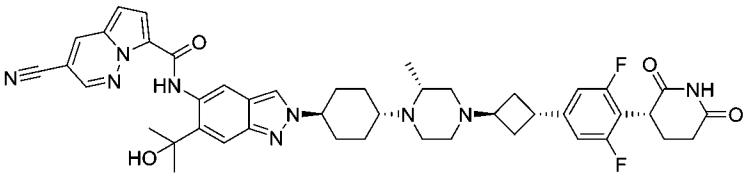
- 4.19 (m, 1H), 3.48 - 3.46 (m, 1H), 2.85- 2.78 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 4H), 2.43 - 2.31 (m, 7H), 2.19 - 2.12 (m, 6H), 2.01 - 1.91 (m, 5H), 1.63 (s, 6H), 1.52 - 1.48 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 804.7。

實例 365：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-((1S,3S)-3-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)環丁基)-2-甲基哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0625】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（10 mg，11%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.43 - 4.41 (m, 1H), 4.22 - 4.18 (m, 1H), 3.18 - 3.14 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 3H), 2.64 - 2.63 (m, 3H), 2.55 - 2.54 (m, 2H), 2.43 - 2.36 (m, 3H), 2.20 - 2.09 (m, 3H), 2.01 - 1.84 (m, 7H), 1.75 - 1.70 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.45 - 1.39 (m, 2H)。$[M+H]^+$= 818.6。

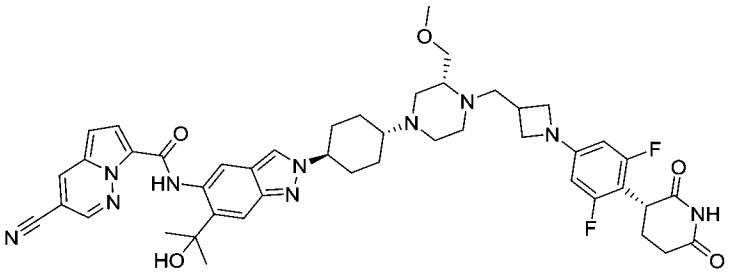
實例 366：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-((1R,3R)-3-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)環丁基)-2-甲基哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0626】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（1.53 mg，1.7%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H),

10.95 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.44 - 4.41 (m, 1H), 4.22 - 4.19 (m, 1H), 3.48 - 3.46 (m, 1H), 2.90- 2.78 (m, 3H), 2.75 - 2.63 (m, 2H), 2.56 - 2.52(m, 3H), 2.37 - 2.31 (m, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 5H), 2.01 - 1.91 (m, 5H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.45 - 1.39 (m, 2H)。$[M+H]^+$= 818.6。

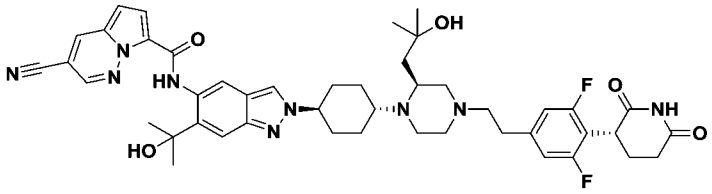
實例 367：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-((1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0627】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（169 mg，56%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.43 - 4.40 (m, 1H), 4.04 - 4.01 (m, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 3.52 - 3.43 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.98 - 2.89 (m, 2H), 2.81 - 2.74 (m, 3H), 2.66 - 2.64 (m, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 4H), 2.40 - 2.36 (m, 2H), 2.28 - 2.16 (m, 4H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 5H), 1.63 (s, 6H), 1.49 - 1.44 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 863.7。

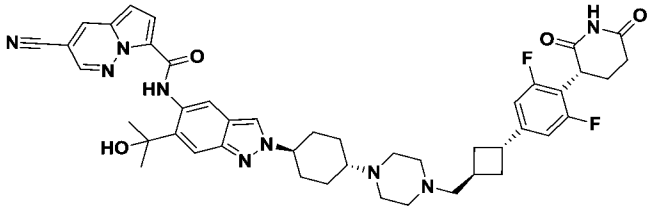
實例 369：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯乙基)-2-(2-羥基-2-甲基丙基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯

胺



【0628】 以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（12 mg，28%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.43 - 4.40 (m, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 1H), 3.01 - 2.98 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 5H), 2.64 - 2.54 (m, 4H), 2.47 - 2.29 (m, 4H), 2.18 - 2.12 (m, 4H), 2.02 - 1.90 (m, 4H), 1.80 - 1.78 (m, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.58 - 1.51 (m, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 2H), 1.14(s, 6H)。$[M+H]^+$ = 850.7。

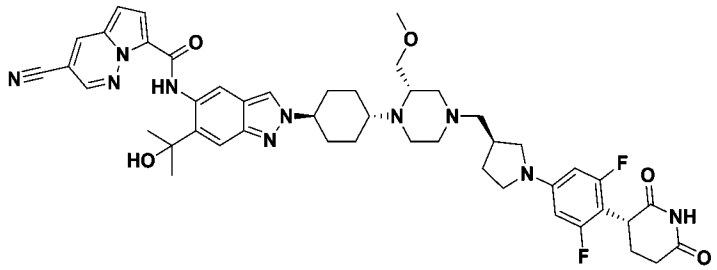
實例 382：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-(((1R,3R)-3-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)環丁基)甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0629】 以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（43 mg，51%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 4.22 - 4.19 (m, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 9H), 2.47 - 2.37 (m, 4H), 2.23 - 2.09 (m, 7H), 2.01 - 1.91 (m, 5H), 1.63 (s, 6H), 1.52 - 1.45 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 818.4。

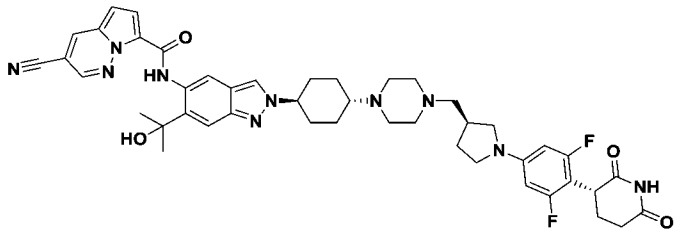
實例 388：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(((S)-1-(4-((R)-2,6-二

側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-基)甲基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0630】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（76 mg，49%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.43 - 4.39 (m, 1H), 4.03 - 3.99 (m, 1H), 3.53 - 3.51 (m, 1H), 3.38 - 3.35 (m, 3H), 3.28 - 3.19 (m, 5H), 2.96 - 2.93 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 4H), 2.65 - 2.63 (m, 1H), 2.55 - 2.48 (m, 3H), 2.28 -2.27(m, 2H), 2.18 - 2.16 (m, 3H), 2.07 - 1.90 (m, 7H), 1.80 - 1.66 (m, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.43 - 1.40 (m, 1H)。$[M+H]^+$ = 877.6。

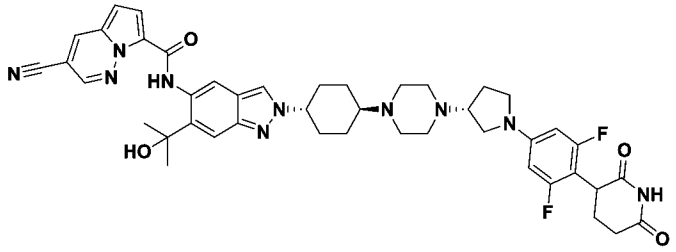
實例 392：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-(4-(((S)-1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0631】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（103 mg，65%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H),

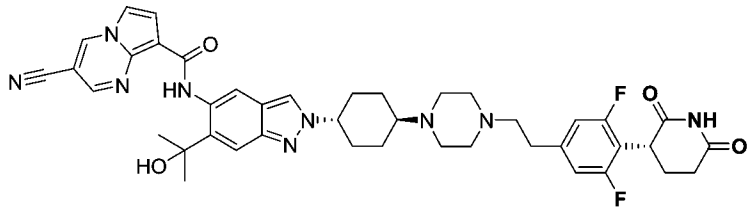
8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 4.03 - 3.99 (m, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 4H), 2.96 - 2.93 (m, 1H), 2.78 - 2.74 (m, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 5H), 2.44 - 2.36 (m, 5H), 2.31 -2.30(m, 2H), 2.18 - 2.16 (m, 2H), 2.10 - 2.05 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 5H), 1.72 - 1.66 (m, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.51 - 1.45 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 833.8。

實例 396：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-((3R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



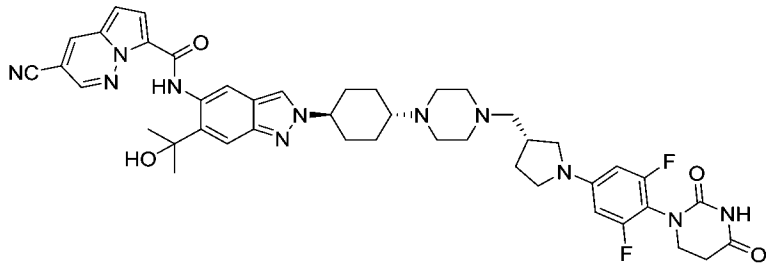
【0632】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（14 mg，18%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 4.03 - 4.00 (m, 1H), 3.47 - 3.45 (m, 1H), 3.37 -3.35 (m, 3H), 3.23 - 3.19 (m, 1H), 3.04 -3.01 (m, 1H), 2.89 - 2.74 (m, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 4H), 2.46 -2.36 (m, 3H), 2.18 - 2.16 (m, 3H), 2.10 - 2.05 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 5H), 1.82 - 1.78(m, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.51 - 1.45 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 819.8。

實例 413：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯乙基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-a]嘧啶-8-甲醯胺



【0633】 以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物(3 mg，10%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.37 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.38 (s 1H), 8.30 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.64 (s, 1H), 4.43 - 4.40 (m, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 3H), 2.83 - 2.74 (m, 3H), 2.54 - 2.51 (m, 6H), 2.49 -2.36 (m, 3H), 2.18 - 2.11 (m, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 5H), 1.63 (s, 6H), 1.50 - 1.45 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 778.6。

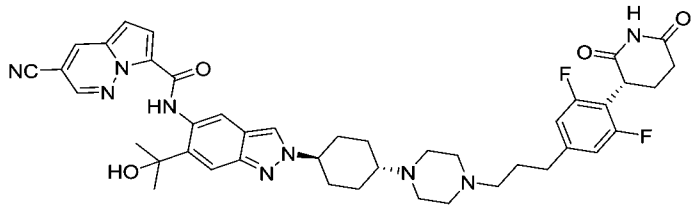
實例 112：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-(((R)-1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-基)甲基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0634】 以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物。1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.02 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 5.66 (s, 1H), 4.36 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 18.3, 11.6 Hz, 2H), 3.22-3.09 (m, 4H), 2.89 (dd, J = 9.5, 6.7 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.55 - 2.47 (m, 5H), 2.32 (dd, J = 28.0, 6.4 Hz, 4H), 2.24 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.10 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.00 (dd, J = 11.7, 5.0 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 23.5, 12.0 Hz, 4H), 1.64 (dt, J = 18.4, 6.9 Hz, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.47 - 1.33 (m, 2H)。[M+H]+ = 834.4。

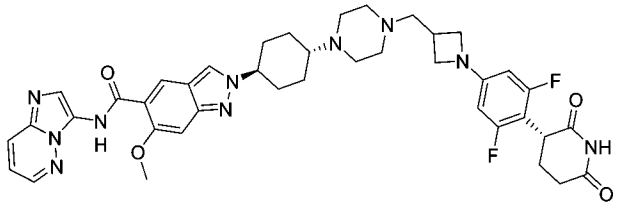
實例 357：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-(3-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)丙基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-

基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒呯-7-甲醯胺



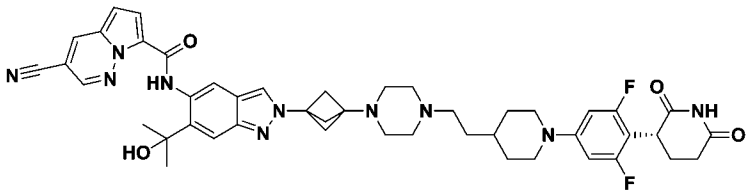
【0635】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（20 mg，24.6%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.42 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 12.6, 5.1 Hz, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 7H), 2.45-2.31 (m, 5H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.21 - 2.06 (m, 3H), 2.04 - 1.88 (m, 5H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.54 -1.39 (m, 2H)。[M+H]+ = 792.6。

實例 345：2-((1r,4r)-4-(4-((1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)哌呯-1-基)環己基)-N-(咪唑并[1,2-b]嗒呯-3-基)-6-甲氧基-2H-吲唑-5-甲醯胺



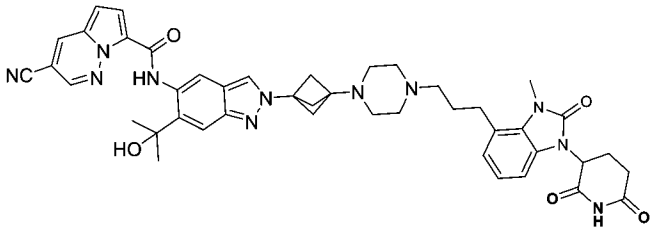
【0636】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（16 mg，18.7%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.05 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.64 (dd, *J* = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.15 (dd, *J* = 9.2, 1.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 5.76 (s, 0H), 4.45 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.02 (dd, *J* = 12.6, 5.0 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.47 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.91 (dt, *J* = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 7H), 2.37 (dd, *J* = 10.8, 8.9 Hz, 5H), 2.19 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 2.07 (dt, *J* = 13.2, 9.3 Hz, 1H), 1.94 (dd, *J* = 22.6, 11.6 Hz, 5H), 1.49 (q, *J* = 11.6 Hz, 2H)。[M+H]+ = 767.6。

實例 349：(R)-3-氰基-N-(2-(3-(4-(2-(1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)乙基)哌啉-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0637】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（29 mg，35.6%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.04 (dd, *J* = 12.3, 4.8 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 12.3 Hz, 3H), 2.87 - 2.61 (m, 6H), 2.45-2.23 (m, 12H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.72 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.49 (brs, 1H), 1.42-1.34 (m, 2H), 1.23-1.12 (m, 2H)。[M+H]+ = 845.8。

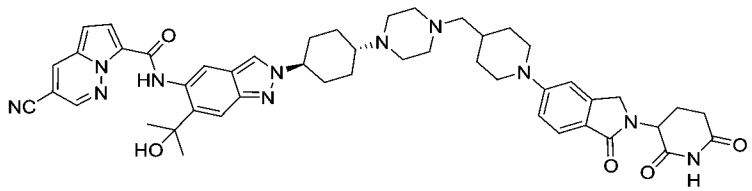
實例 350：3-氰基-N-(2-(3-(4-(3-(1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙基)哌啉-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0638】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（25 mg，31.5%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 6.92 - 6.83 (m, 1H), 5.77 (d, *J*

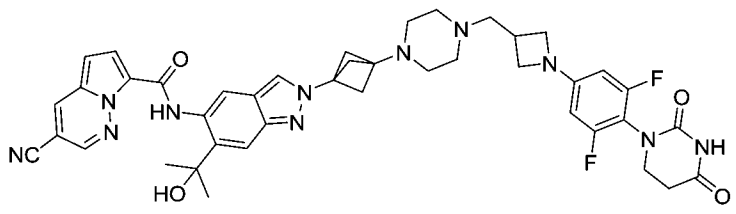
= 15.3 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 12.4, 5.1 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.02 - 2.83 (m, 4H), 2.76-2.55 (m, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 9H), 2.33 (s, 6H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.63 (s, 6H)。[M+H]+ = 810.7。

實例 353：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((1-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



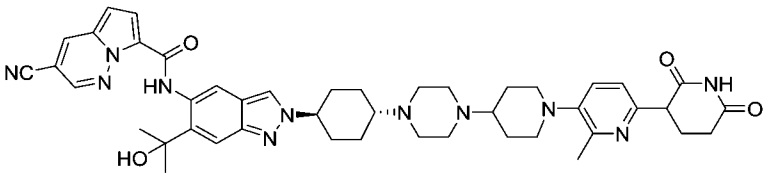
【0639】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（30 mg，45.6%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.04 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.98 - 2.76 (m, 3H), 2.68 - 2.52 (m, 6H), 2.46 - 2.27 (m, 5H), 2.22 - 2.09 (m, 4H), 2.04 - 1.87 (m, 5H), 1.78 (d, *J* = 11.5 Hz, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.54 - 1.40 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 18.6 Hz, 2H)。[M+H]+ = 866.8。

實例 354：3-氰基-N-(2-(3-(4-((1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)哌啡-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



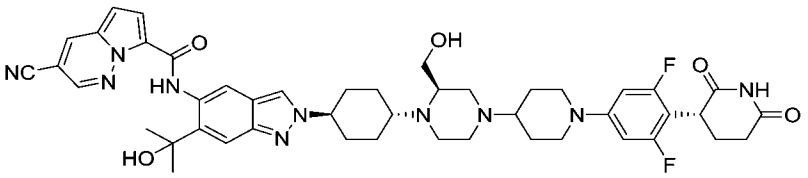
【0640】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（35 mg，52.3%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.06 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 3.95 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.52 (dd, *J* = 14.2, 8.2 Hz, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 2.94 (dd, *J* = 13.4, 6.9 Hz, 1H), 2.68 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 6H), 2.33 (s, 6H), 1.64 (s, 6H)。[M+H]+ = 804.3。

實例 398：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(6-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-4-基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



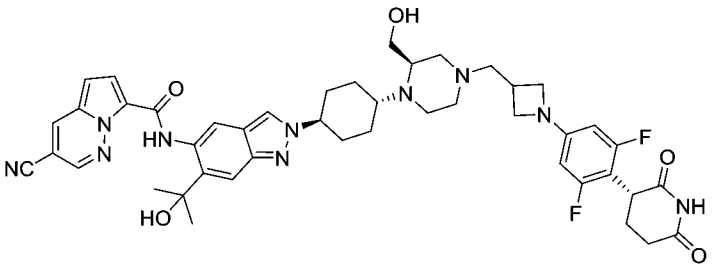
【0641】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（68 mg，67.8%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.11 - 6.93 (m, 2H), 5.67 (brs, 1H), 4.35 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 9.4, 5.3 Hz, 1H), 3.04 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 2.54 - 2.49 (m, 6H), 2.47 (s, 7H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 3H), 2.05-1.97(m, 1H), 1.94 - 1.77 (m, 6H), 1.57 (s, 6H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), 1.45 - 1.35 (m, 2H)。[M+H]+ = 812.5。

實例 399：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)-2-(羥基甲基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0642】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（1.39 mg，7.8%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 0H), 7.65 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 5.66 (s, 1H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 7H), 2.57 (s, 4H), 1.95-1.75 (m, 13H), 1.56 (s, 7H), 1.46-1.29 (m, 4H)。[M+H]+ = 863.3。

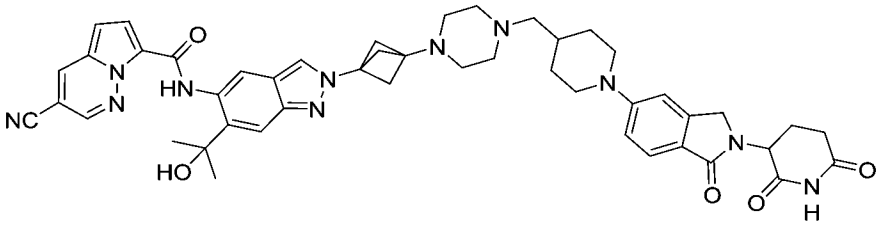
實例 400：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((R)-4-((1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)-2-(羥基甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0643】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（18 mg，32.6%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 12.4, 4.5 Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 5H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.86 - 2.68 (m, 8H), 2.18 (d, *J* = 9.8 Hz, 3H), 2.12-2.02 (m, 3H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.81 (brs, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.50-1.40 (m, 1H)。[M+H]+ = 849.2。

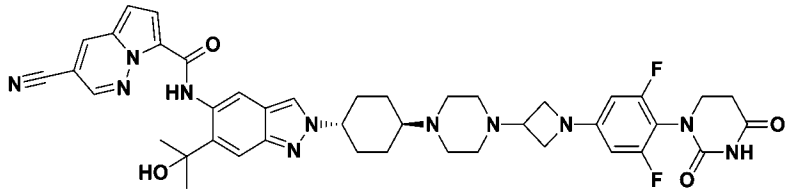
實例 401：3-氰基-N-(2-(3-(4-((1-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-

1-側氧基異吲哚-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌啡-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0644】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（19 mg，33.7%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.99 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.97 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.89 - 2.71 (m, 4H), 2.59-2.46 (m, 9H), 2.33 - 2.19 (m, 10H), 1.96 - 1.82 (m, 1H), 1.72 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 1.56 (s, 6H), 1.17-1.06 (m, 2H)。[M+H]+ = 850.9

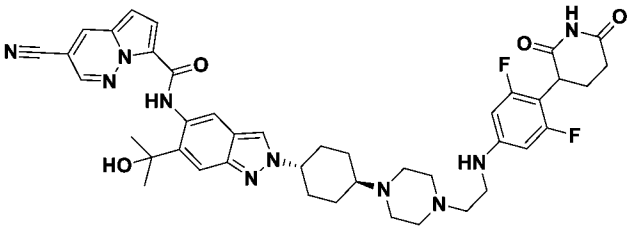
實例 109：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0645】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（16 mg，29.7%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.63 - 4.38 (m, 1H), 4.05 - 3.87 (m, 2H), 3.72 - 3.51 (m, 5H), 3.47 - 3.35 (m, 2H),

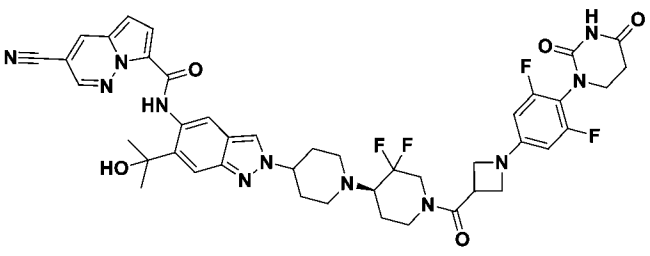
3.19 - 2.96 (m, 2H), 2.67 (dd, *J* = 18.7, 12.0 Hz, 4H), 2.45 - 2.11 (m, 6H), 2.07 - 1.88 (m, 3H), 1.77 - 1.61 (m, 7H), 1.56 - 1.40 (m, 1H)。$[M+H]^+$ = 806.6。

實例 135：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(2-((4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)胺基)乙基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



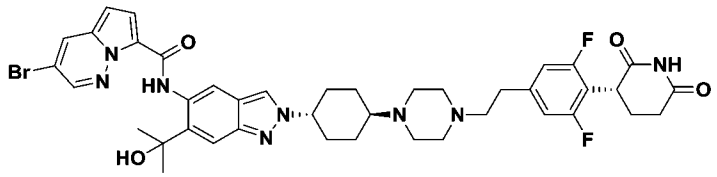
【0646】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（52 mg，46%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.43 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 12.4, 5.0 Hz, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 3H), 2.79 - 2.74 (m, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 6H), 2.40 - 2.25 (m, 3H), 2.22 - 2.16 (m, 2H), 2.10 - 1.91 (m, 7H), 1.63 (s, 6H), 1.55 - 1.47 (m, 2H), 1.25 - 1.20 (m, 1H)。$[M+H]^+$ = 793.6。

實例 198：(R)-3-氰基-N-(2-(1'-(1-(4-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)-3',3'-二氟-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



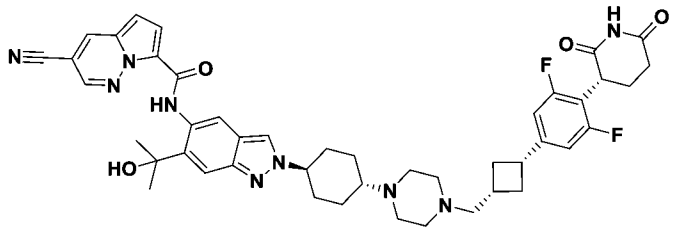
【0647】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（50 mg，76.26%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.27 (t, *J* = 10.2 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.63 - 4.41 (m, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 2H), 3.95 - 3.70 (m, 3H), 3.88 - 3.72 (m, 1H), 3.59 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.50 - 3.35 (m, 1H), 3.26 - 3.03 (m, 4H), 3.01 - 2.72 (m, 3H), 2.68 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.17 - 2.00 (m, 4H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.63 (s, 6H)。$[M+H]^+$ = 870.6。

實例 414：3-溴-N-(2-((1R,4r)-4-(4-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯乙基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



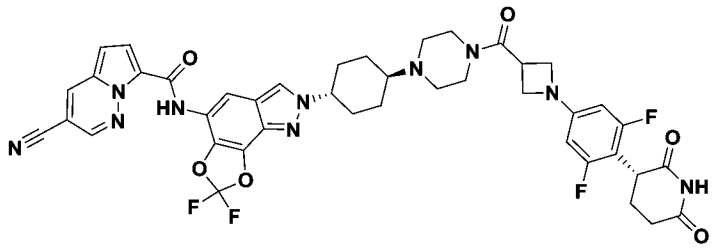
【0648】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（19.2 mg，33.93%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.91 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.58 (dd, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.42 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 2.85 - 2.72 (m, 3H), 2.60 - 2.53 (m, 7H), 2.45 - 2.35 (m, 5H), 2.18 - 2.11 (m, 3H), 2.02 - 1.90 (m, 5H), 1.63 (s, 6H), 1.52 - 1.45 (m, 2H).$[M+H]^+$ = 831.6。

實例 383：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-(((1S,3S)-3-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)環丁基)甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



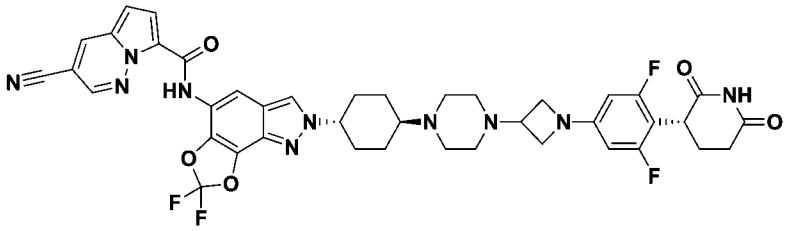
【0649】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（39 mg，27.20%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 15.3, 8.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 18.4, 6.9 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.42 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 12.6, 5.0 Hz, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 5H), 2.47 - 2.35 (m, 9H), 2.20 - 2.08 (m, 3H), 2.03 - 1.89 (m, 5H), 1.78 - 1.73 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.52 - 1.41 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 818.6。

實例 384：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)環己基)-7,7-二氟-2H-[1,3]間二氧雜環戊烯并[4,5-g]吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



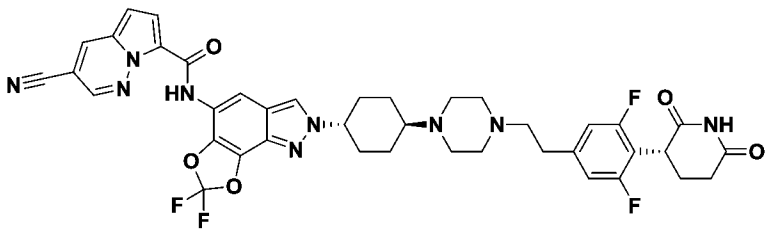
【0650】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（33.5 mg，47.33%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 9.01 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 4.51 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 3H), 3.92 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.57 - 2.50 (m, 6H), 2.25 - 2.18 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.02 - 1.90 (m, 5H), 1.55 - 1.45 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 855.6。

實例 385：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)哌啉-1-基)環己基)-7,7-二氟-2H-[1,3]間二氧雜環戊烯并[4,5-g]吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0651】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（14 mg，20.21%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.85 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 9.01 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 4.50 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 12.6, 5.0 Hz, 1H), 3.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.67 - 3.60 (m, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 2H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 4H), 2.47 - 2.28 (m, 5H), 2.23 - 2.17 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 5H), 1.54 - 1.44 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 827.6。

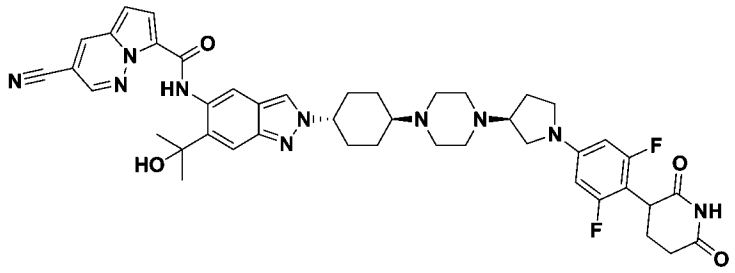
實例 386：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯乙基)哌啉-1-基)環己基)-7,7-二氟-2H-[1,3]間二氧雜環戊烯并[4,5-g]吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0652】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（31 mg，35.33%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.95 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 9.01 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 4.8 Hz,

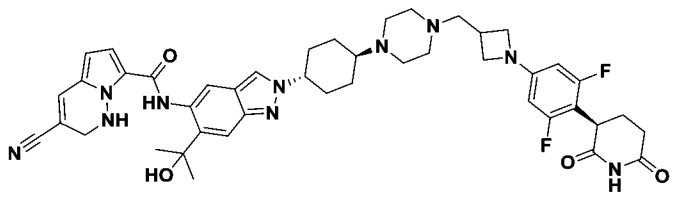
1H), 7.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.20 (dd, *J* = 12.6, 4.9 Hz, 1H), 2.85 - 2.72 (m, 4H), 2.60 - 2.53 (m, 7H), 2.48 - 2.36 (m, 4H), 2.23 -2.07(m, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 5H), 1.54 - 1.42 (m, 2H).$[M+H]^+$ = 800.6。

實例 395：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-(4-((3S)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)吡咯啶-3-基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



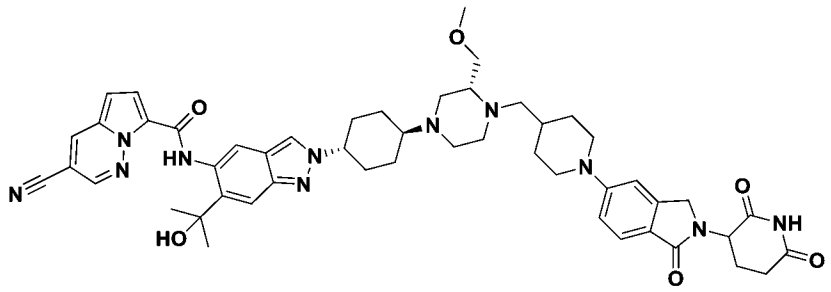
【0653】 以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物(9 mg，11.18%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 6.24 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.02 (dd, *J* = 12.7, 4.8 Hz, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.42 -3.35(m, 4H), 3.24 - 3.19 (m, 1H), 3.10 - 2.63 (m, 10H), 2.29 (s, 1H), 2.25 - 2.18 (m, 3H), 2.11 - 1.93 (m, 6H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.61 - 1.50(m, 2H)。$[M+H]^+$ = 819.6。

實例 397：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-1,2-二氫吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0654】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（140 mg，5.26%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.59 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 2H), 6.43 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 5.64 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.02 (dd, *J* = 12.6, 4.8 Hz, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 4H), 3.47 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.94 - 2.89 (m, 1H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 8H), 2.45 - 2.35 (m, 4H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 5H), 1.60 (s, 6H), 1.51 - 1.42 (m, 2H).$[M+H]^+$ = 821.6。

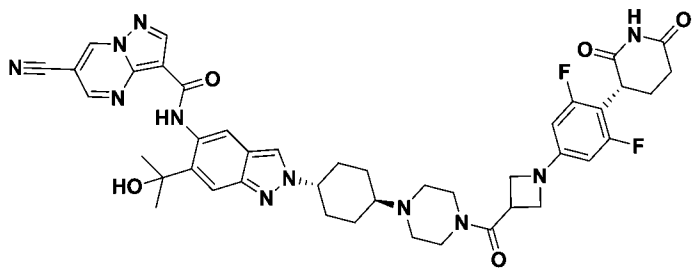
實例 402：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((3R)-4-((1-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚-5-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0655】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（77 mg，58.28%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 0H), 7.65 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.65 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.36 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.42 (dd, *J* = 9.5, 3.8 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.90 - 2.50 (m, 10H), 2.35 - 2.09 (m, 7H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 5H), 1.76 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 8H), 1.47 - 1.35 (m, 2H), 1.16 - 1.02 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 910.6。

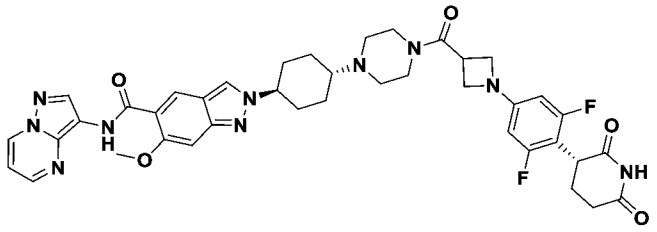
實例 411：6-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌

啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



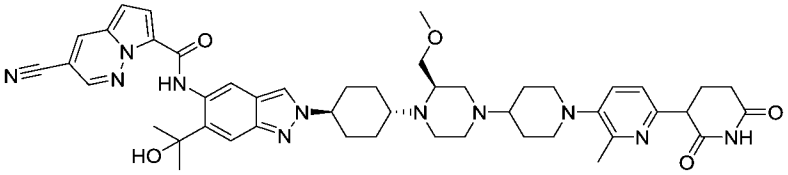
【0656】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（2.03 mg，9%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.79 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 31.5 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.10 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 3H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 3.80 -3.73(m, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 6H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.52 - 2.45 (m, 4H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 5H), 1.65 (s, 6H), 1.48 -1.38(m, 2H)。$[M+H]^+$ = 834.6。

實例 344：2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啡-1-基)環己基)-6-甲氧基-N-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2H-吲唑-5-甲醯胺



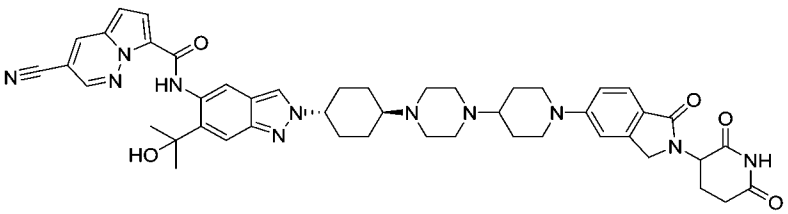
【0657】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物。1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.07 (dd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 8.73 (s,1H), 8.52 (dd, *J* = 21.1, 16.4 Hz, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.05 (dd, *J* = 7.0, 4.0 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 11.1 Hz,2H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 6H), 3.95 - 3.77 (m, 3H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 2.83 - 2.72 (m,1H), 2.58 - 2.51 (m, 5H), 2.49 - 2.42 (m, 3H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 2.00 - 1.87 (m,5H), 1.59 - 1.43 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 781.6。

實例 415：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((2R)-4-(1-(6-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0658】 以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（50 mg，29.2%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 5.77 - 5.68 (m, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 1H), 3.56 - 3.51 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 3.30 - 3.29 (m, 3H), 3.29 - 3.28 (m, 3H), 3.11 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 2H), 2.66 - 2.61 (m, 3H), 2.59 - 2.56 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 2.19 - 2.15 (m, 2H), 2.10 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.89 - 1.83 (m, 2H), 1.80 - 1.75 (m, 1H), 1.64 (s, 6H), 1.61 - 1.56 (m, 2H), 1.45 - 1.38 (m, 1H)。$[M+H]^+$ = 856.8

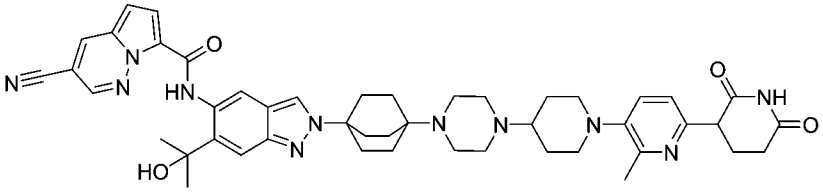
實例 417：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚-5-基)哌啶-4-基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0659】 以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（36 mg，21.1%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (d, *J* =

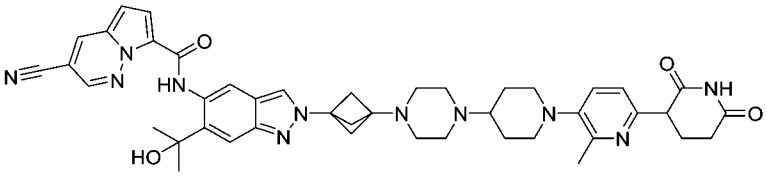
8.5 Hz, 1H), 7.14 - 6.92 (m, 3H), 5.71 (s, 1H), 5.04 (dd, *J* = 13.0, 5.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 4.23 - 4.17 (m, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 2.93 - 2.79 (m, 3H), 2.65 - 2.51 (m, 8H), 2.41 - 2.32 (m, 4H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 5H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.54 - 1.41 (m, 4H)。$[M+H]^+$ = 852.6。

實例 416：3-氰基-N-(2-(4-(4-(1-(6-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-4-基)哌啉-1-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0660】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（83 mg，32.24%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.04 (dd, *J* = 12.6, 4.9 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 3H), 2.50 - 2.46 (m, 11H), 2.32 - 2.28 (m, 1H), 2.21 - 2.15 (m, 6H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.93 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 9H), 1.63 (s, 6H), 1.40 (dd, *J* = 20.9, 10.3 Hz, 2H).$[M+H]^+$ = 838.6。

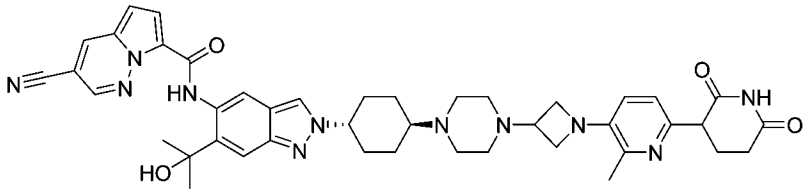
實例 419：3-氰基-N-(2-(3-(4-(1-(6-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-4-基)哌啉-1-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



【0661】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（278 mg，62.21%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.06 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.60

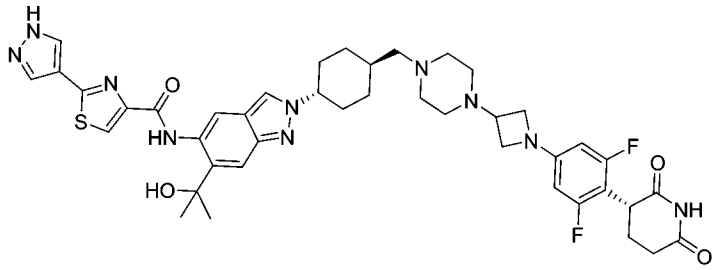
(s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 3.89 (dd, *J* = 9.3, 5.3 Hz, 1H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 8H), 2.50 - 2.46 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.36 - 2.30 (m, 7H), 2.23 - 2.17 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.90 - 1.83 (m, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 9H)。[M+H]+ = 796.6。

實例 426：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(6-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)氮雜環丁烷-3-基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺



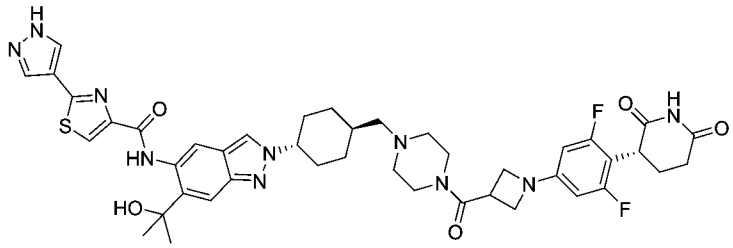
【0662】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（23 mg，20.63%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.42 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 2H), 3.82 (dd, *J* = 9.0, 5.3 Hz, 1H), 3.64 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.17 (dt, *J* = 12.6, 6.4 Hz, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 7H), 2.46 - 2.34 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 3H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.53 - 1.43 (m, 2H).[M+H]+ = 784.6。

實例 433：N-(2-((1r,4r)-4-((4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)哌啉-1-基)甲基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-2-(1H-吡唑-4-基)噻唑-4-甲醯胺



【0663】 以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（22 mg，23.21%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.37 (s, 1H), 12.08 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57 - 8.15 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 6.25 - 5.94 (m, 3H), 4.40 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 12.4, 4.9 Hz, 1H), 3.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.66 - 3.60(m, 2H), 3.27 - 3.23 (m, 2H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.48 - 2.30 (m, 9H), 2.16 - 2.04 (m, 5H), 1.96 -1.86(m, 5H), 1.67 (s, 6H), 1.15 - 1.04 (m, 2H)。[M+H]+ = 827.6。

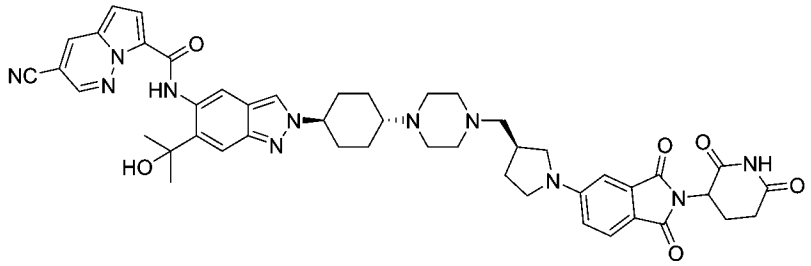
實例 434：N-(2-((1r,4r)-4-((4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-羰基)哌啉-1-基)甲基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-2-(1H-吡唑-4-基)噻唑-4-甲醯胺



【0664】 以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（23 mg，20.28%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.38 (s, 1H), 12.08 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.17 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 3H), 3.94 - 3.89 (m, 2H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 4H), 2.40 - 2.30 (m, 4H), 2.22 - 2.04 (m, 5H), 1.98 - 1.86 (m, 5H), 1.67 (s, 6H), 1.17 - 1.08 (m, 2H)。[M+H]+ = 855.6。

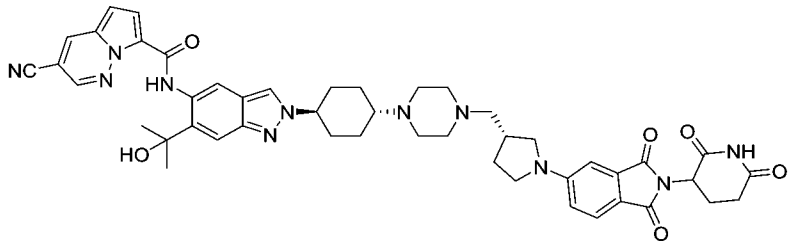
實例 431：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-(4-(((3S)-1-(2-(2,6-二側氧基

哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-5-基)吡咯啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0665】 以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（40 mg，48.60%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.72 (brs, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.58 - 3.46 (m, 3H), 3.39 -3.33 (m, 2H), 3.15 - 3.10 (m, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 6H), 2.48 - 2.28(m, 6H), 2.22 - 2.07 (m, 3H), 2.06 - 1.87 (m, 5H), 1.75 (td, *J* = 15.5, 7.6 Hz, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.56 - 1.41 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 866.4。

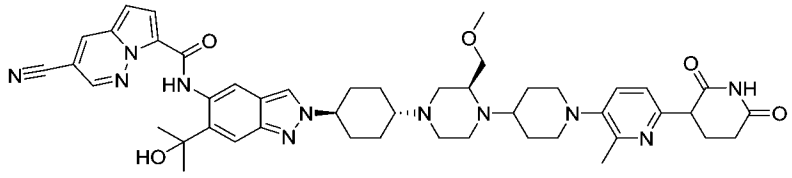
實例 432：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-(((3R)-1-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-5-基)吡咯啶-3-基)甲基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0666】 以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物

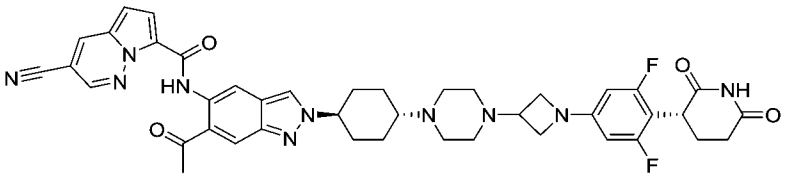
（35 mg，42.52%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 21.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.74 (brs, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 21.0, 12.9 Hz, 2H), 3.38 (dd, *J* = 17.3, 7.7 Hz, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.70 - 2.53 (m, 8H), 2.48 - 2.26 (m, 6H), 2.24 - 2.07 (m, 3H), 2.05 - 1.86 (m, 5H), 1.74 (td, *J* = 15.6, 7.6 Hz, 1H), 1.64 (s, 6H), 1.55 - 1.41 (m, 2H)。[M+H]+ = 866.4。

實例 418：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((3S)-4-(1-(6-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-4-基)-3-(甲氧基甲基)哌咁-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒咁-7-甲醯胺



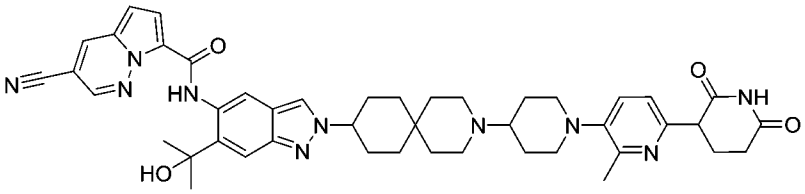
【0667】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（13.7 mg，49.3%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 3.88 (dd, *J* = 5 Hz, 10 Hz, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 2.87 - 2.83 (m, 1H), 2.81 - 2.53 (m, 9H), 2.44 - 2.33 (m, 6H), 2.25 - 2.14 (m, 3H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 5H), 1.76 - 1.67 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.58 - 1.41 (m, 3H)。$[M+H]^+$ = 856.6

實例 425：N-(6-乙醯基-2-((1R,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)哌咁-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)-3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咁-7-甲醯胺



【0668】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（131.08 mg，57.64%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.95 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 4.55 - 4.47 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 5 Hz, 10 Hz, 1H), 3.90 (t, *J* = 10 Hz, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 4H), 2.65 - 2.53 (m, 5H), 2.48 - 2.27 (m, 5H), 2.24 - 2.17 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 5H), 1.54 - 1.44 (m, 2H)。[M+H]+ = 789.6

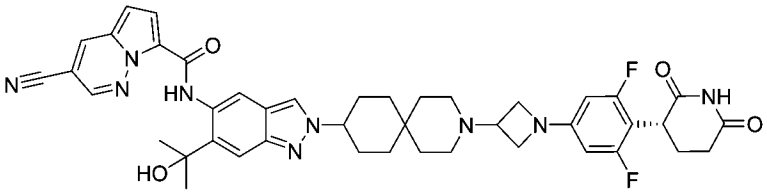
實例 427：3-氰基-N-(2-(3-(1-(6-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-4-基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺



【0669】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（21.03 mg，23%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 3.88 (dd, *J* = 5 Hz, 10 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 2.65 - 2.52 (m, 8H), 2.45 - 2.35 (m, 4H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 3H), 1.96 - 1.77 (m, 6H), 1.70 - 1.57 (m, 10H), 1.45 - 1.38 (m, 2H), 1.35 - 1.26 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 797.7

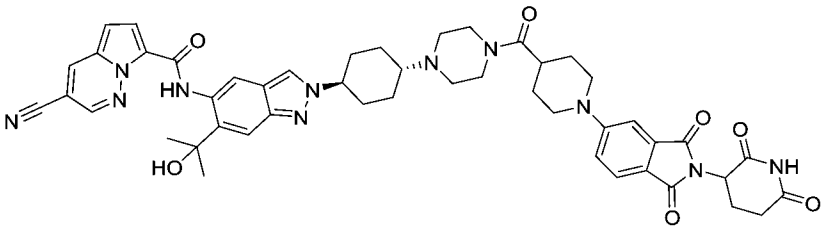
實例 428：(R)-3-氰基-N-(2-(3-(1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)-6-(2-

羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺



【0670】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（55.51 mg，35.9%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 5 Hz, 10 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 10 Hz, 2H), 3.64 - 3.59 (m, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 4H), 2.12 - 2.01 (m, 3H), 1.98 - 1.89 (m, 3H), 1.84 - 1.76 (m, 2H), 1.43 - 1.37 (m, 2H), 1.35 - 1.26 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 790.7

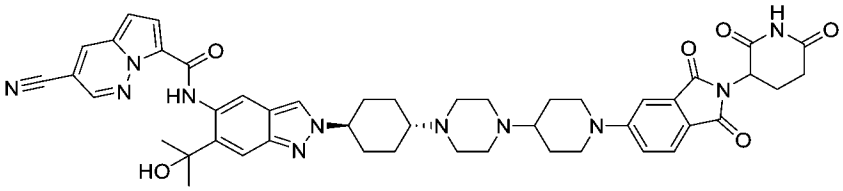
實例 429：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-4-羰基)哌吡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺



【0671】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（239.18 mg，70.4%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.07 (dd, *J* = 5 Hz, 10 Hz, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.07 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 3.08 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.01 - 2.83 (m, 2H), 2.65 - 2.52 (m, 5H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 2.45 - 2.25 (m, 5H), 2.22 - 2.15 (m, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 5H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 8H), 1.55 - 1.45

(m, 2H)。$[M+H]^+$ = 894.7

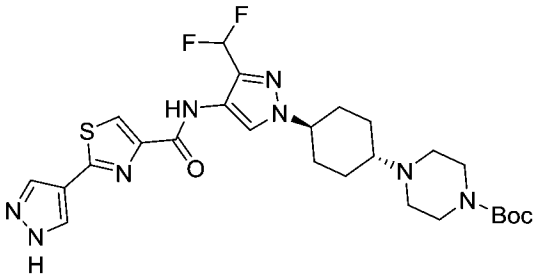
實例 430：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0672】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（15.9 mg，29%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.07 (dd, *J* = 5 Hz, 10 Hz, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 4.06 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 3.01 - 2.83 (m, 3H), 2.65 - 2.52 (m, 6H), 2.48 - 2.33 (m, 6H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 2.04 - 1.81 (m, 7H), 1.63 (s, 6H), 1.51 - 1.36 (m, 4H)。$[M+H]^+$ = 866.8

實例 435：N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(4-((1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)哌啡-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(1H-吡唑-4-基)噻唑-4-甲醯胺

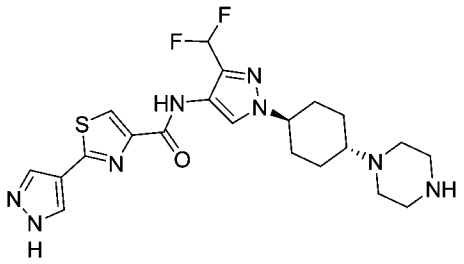
步驟 1：三級丁基 4-((1r,4r)-4-(4-(2-(1H-吡唑-4-基)噻唑-4-甲醯胺基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)環己基)哌啡-1-甲酸酯



【0673】向三級丁基 4-((1r,4r)-4-(4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-

吡唑-1-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯（600 mg，1.5 mmol）和 2-(1H-吡唑-4-基)噻唑-4-甲酸（292.5 mg，1.5 mmol）在 DMF（10 mL）中之溶液中添加 HATU（570 mg，1.5 mmol）和 DIEA（580.5 mg，4.5 mmol）。將混合物在 rt 下攪拌 2 h。將混合物用水（30 mL）稀釋並用 DCM（3 x 50 mL）萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 15：1）純化以得到產物（740 g，85.65%）。$[M+H]^+$ = 577.2

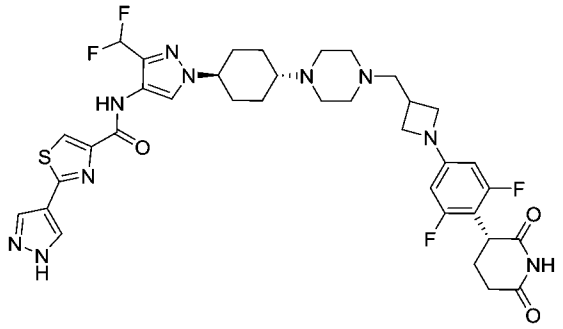
步驟 2：N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(哌啶-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(1H-吡唑-4-基)噻唑-4-甲醯胺



【0674】 向三級丁基 4-((1r,4r)-4-(4-(2-(1H-吡唑-4-基)噻唑-4-甲醯胺基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)環己基)哌啶-1-甲酸酯（740 mg，1.285 mmol）在 DCM（10 mL）中之攪拌溶液中添加 TFA（2 mL）。將混合物在 rt 下攪拌 2 h。將混合物用水（10 mL）稀釋，然後用飽和 $NaHCO_3$ 溶液調節至 PH 8，並用 DCM（3 x 20 mL）萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮以得到產物（520 mg，85%）。$[M+H]^+$ = 477.2

步驟 3：N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(4-((1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)環

己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(1H-吡唑-4-基)噻唑-4-甲醯胺



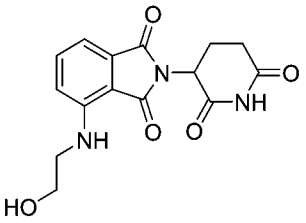
【0675】向 N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4r)-4-(哌啉-1-基)環己基)-1H-吡唑-4-基)-2-(1H-吡唑-4-基)噻唑-4-甲醯胺（40 mg，0.084 mmol）和(R)-1-(4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醛（CAS：2873368-99-9，其通過 WO 2022012622 A1 中描述的相同方式獲得）（51.75 mg，0.168 mmol）在 DCM（10 mL）中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$（35.62 mg，0.168 mmol）。將混合物在 rt 下攪拌 2 h。將混合物用水（20 mL）稀釋並用 DCM（3 x 30 mL）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物藉由製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA：乙腈 = 90：10 - 60：40 梯度洗脫）純化，以給出所需產物（25.66 mg，39.78%）。

【0676】^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.38 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.16 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 10 Hz, 2H), 4.25 -4.17 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 5 Hz, 10 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 10 Hz, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 6H), 2.48 - 2.30 (m, 6H), 2.13 - 2.02 (m, 3H), 1.96 - 1.87 (m, 3H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.46 - 1.35 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 769.8

實例 437：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(2-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-4-基)胺基)乙基)哌啉-1-基)環己基)-

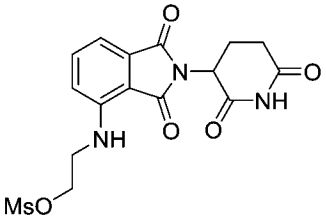
6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺

步驟 1：2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((2-羥基乙基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮



【0677】 向 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-氟異吲哚啉-1,3-二酮（2.76 g，10 mmol）在 DMSO（50 mL）中之溶液中添加 2-胺基乙烷-1-醇（1.22 g，20 mmol）和 DIEA（3.87 g，30 mmol）。將混合物在 90°C 下在 N_2 下攪拌過夜。將混合物用水（100 mL）稀釋並用 DCM（3 x 200 mL）萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析法（DCM：MeOH = 15：1）純化以得到產物（1.28 g，40.38%）。$[M+H]^+$ = 318.1

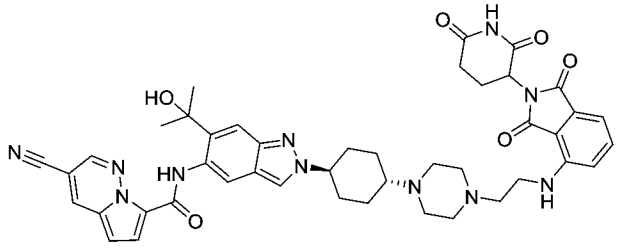
步驟 2：2-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-4-基)胺基)乙基 甲磺酸酯



【0678】 在 0°C 下，向 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((2-羥基乙基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮（1.28 g，4.025 mmol）和 Et_3N（1.22 g，12.075 mmol）在 DCM（30 mL）中之溶液中添加甲磺醯氯（0.55

g，4.83 mmol）。將混合物在 0°C 下攪拌 2 h。將混合物用水（30 mL）稀釋並用 DCM（3 x 50 mL）萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮以得到產物（1.3 g，81.56%）。$[M+H]^+$ = 396.1

步驟 3：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(2-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-4-基)胺基)乙基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



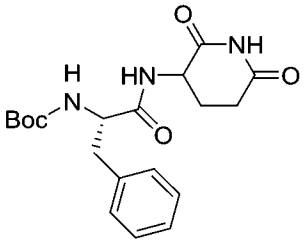
【0679】 向 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,4r)-4-(哌啡-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺（263 mg，0.5 mmol）和 2-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-4-基)胺基)乙基 甲磺酸酯（297 mg，0.75 mmol）在乙腈（10 mL）和 DMSO（5 mL）中之溶液中添加 DIEA（193.5 mg，1.5 mmol）和 KI（166 mg，1 mmol）。將所得混合物在 80°C 下在 N_2 下攪拌過夜。將混合物用水（30 mL）稀釋並用 DCM（3 x 50 mL）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物藉由製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA：乙腈 = 90：10 - 60：40 梯度洗脫）純化，以給出所需產物（187.02 mg，45.28%）。

【0680】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H),

8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.10 (t, *J* = 10 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.08 (dd, *J* = 5 Hz, 10 Hz, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 11H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.21 - 2.15 (m, 2H), 2.06 - 1.90 (m, 5H), 1.63 (s, 6H), 1.54 - 1.43 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 826.63

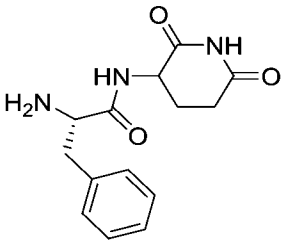
實例 439：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-(4-(2-(((2S)-1-((2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺

步驟 1：三級丁基 ((2S)-1-((2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸酯



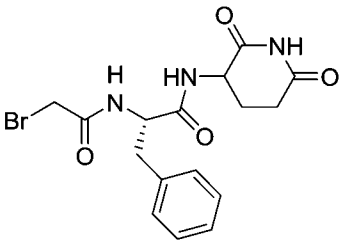
【0681】向(三級丁氧羰基)-L-苯丙胺酸（2.65 g，10 mmol）和 3-胺基哌啶-2,6-二酮（1.536 g，12 mmol）在 DCM（50 mL）中之溶液中添加 EDCI（2.872 g，15 mmol）和 HOBT（2.04 g，15 mmol）。將混合物在 rt 攪拌過夜。將混合物用水（50 mL）稀釋並用 DCM（3 x 50 mL）萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮以得到產物（2.2 g，58.67%）。$[M+H]^+$ = 376.2

步驟 2：(2S)-2-胺基-N-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-苯基丙醯胺



【0682】向三級丁基 ((2S)-1-((2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸酯（2.2 g，5.87 mmol）在DCM（40 mL）中之攪拌溶液中添加 HCl/1,4-二噁烷（4 N，10 mL）。將混合物在 rt 下攪拌 2 h。將混合物在真空下濃縮以得到產物（1.8 g 粗制）。$[M+H]^+$ = 276.1

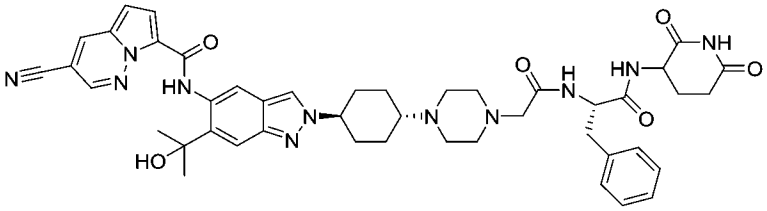
步驟 3：(2S)-2-(2-溴乙醯胺基)-N-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-苯基丙醯胺



【0683】在 0°C 下，向(2S)-2-胺基-N-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-苯基丙醯胺 鹽酸鹽（1.8 g 粗制，5.87 mmol）在 DCM（50 mL）中之溶液中添加 Et_3N（1.778 g，17.61 mmol）和 2-溴乙醯基溴（1.409 g，7.044 mmol）。將混合物在 rt 攪拌過夜。將混合物用水（50 mL）稀釋並用 DCM（3 x 100 mL）萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮以得到產物（1.58 g，68%）。$[M+H]^+$ = 396.2

步驟 4：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-(4-(2-(((2S)-1-((2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌

咁-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒咁-7-甲醯胺



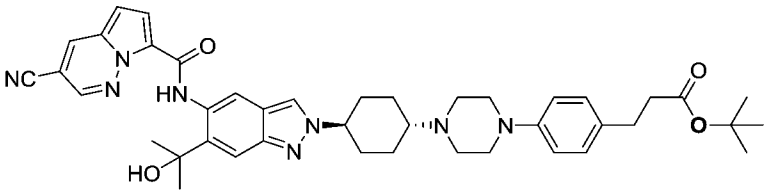
【0684】 向 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,4r)-4-(哌咁-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒咁-7-甲醯胺（105.2 mg，0.2 mmol）在 DMF（10 mL）中之溶液中添加 DIEA（193.5 mg，0.6 mmol）和(2S)-2-(2-溴乙醯胺基)-N-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-苯基丙醯胺（79 mg，0.2 mmol）。將混合物在 rt 攪拌過夜。將混合物用水（30 mL）稀釋並用 DCM（3 x 50 mL）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物藉由製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA：乙腈 = 90：10 - 60：40 梯度洗脫）純化，以給出所需產物（48.62 mg，28.87%）。

【0685】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.52 - 8.47 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.30 - 719 (m, 5H), 7.09 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.71 - 4.53 (m, 2H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 3.14 - 3.01 (m, 1H), 2.99 - 2.88 (m, 2H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 2H), 2.48 - 2.15 (m, 10H), 2.02 - 1.85 (m, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.54 - 1.42 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 842.53

實例 440：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(4-(3-((2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)-3-側氧基丙基)苯基)哌咁-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒咁-7-甲醯胺

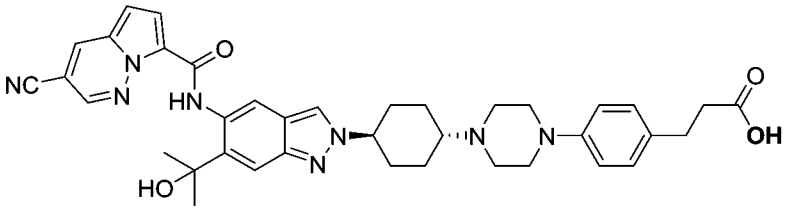
步驟 1：三級丁基 3-(4-(4-((1r,4r)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]

嗒咿-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌咿-1-基)苯基)丙酸酯



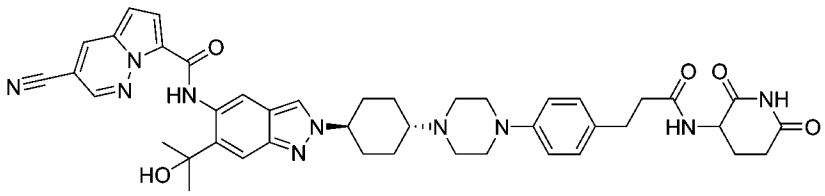
【0686】向 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,4r)-4-(哌咿-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲醯胺(263 mg，0.5 mmol)和三級丁基 3-(4-溴苯基)丙酸酯(170.4 mg，0.6 mmol)在 1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中添加 Cs_2CO_3(489 mg，1.5 mmol)和 Ruphos Pd G3（42 mg，0.05 mmol)。將混合物在 100°C 下攪拌過夜。將混合物在真空下濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析法(DCM : MeOH = 15 : 1)純化以得到產物(204.4 mg，56%)。$[M+H]^+$ = 731.4

步驟 2：3-(4-(4-((1r,4r)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌咿-1-基)苯基)丙酸



【0687】向三級丁基 3-(4-(4-((1r,4r)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咿-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌咿-1-基)苯基)丙酸酯(204.4 mg，0.28 mmol)在 DCM(10 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA(2 mL)。將混合物在 rt 下攪拌 2 h。將混合物在真空下濃縮以得到產物(200 mg 粗制)。$[M+H]^+$ = 675.3

步驟 3：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(4-(3-((2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基)-3-側氧基丙基)苯基)哌啡-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺

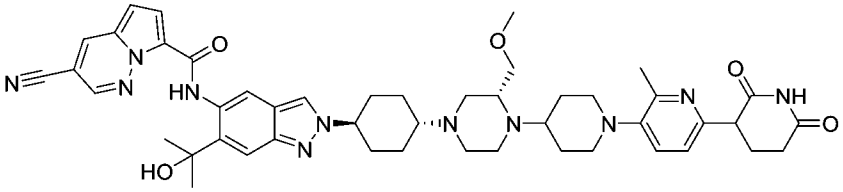


【0688】 向 3-(4-(4-((1r,4r)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)哌啡-1-基)苯基)丙酸（200 mg 粗制，0.28 mmol）和 3-胺基哌啶-2,6-二酮（53.76 mg，0.42 mmol）在 DCM（10 mL）中之溶液中添加 DIEA（108.36 mg，0.84 mmol）和 HATU（106.4 mg，0.28 mmol）。將混合物在 rt 下攪拌 2 h。將混合物用水（10 mL）稀釋並用 DCM（3 x 20 mL）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空蒸發。將殘餘物藉由製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA：乙腈 =90：10 - 60：40 梯度洗脫）純化，以給出所需產物（29.12 mg，28.87%）。

【0689】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.55 (dd, *J* = 5 Hz, 10 Hz, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 3.12 - 3.04 (m, 4H), 2.77 - 2.66 (m, 7H), 2.48 - 2.44 (m, 2H), 2.41 - 2.35 (m, 2H), 2.23 - 2.16 (m, 2H), 2.04 - 1.84 (m, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.57 - 1.47 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 785.59

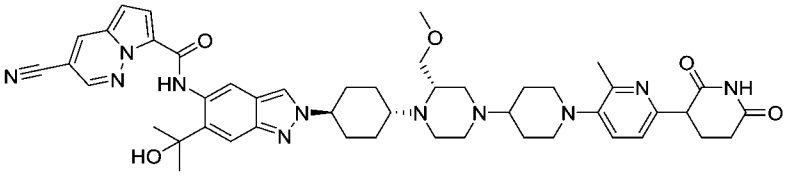
實例 422：3-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-((3R)-4-(1-(6-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-4-基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)

環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吩-7-甲醯胺



【0690】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（45 mg，15.14%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.09 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.43 - 4.40 (m, 1H), 3.90 - 3.87 (m, 1H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.12 - 3.10 (m, 2H), 2.89 - 2.85 (m, 1H), 2.80 - 2.54 (m, 9H), 2.43 - 2.34 (m, 6H), 2.24 - 2.16 (m, 3H), 2.09 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 5H), 1.75 - 1.71 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.57 - 1.44 (m ,3H)。[M+H]+ = 856.7。

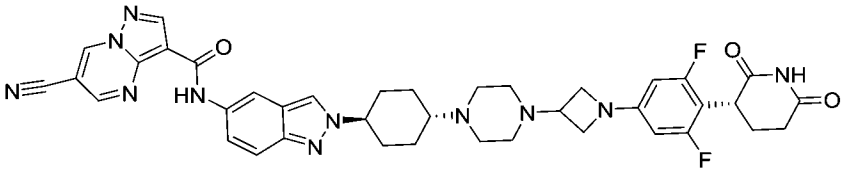
實例 423：3-氰基-N-(2-((1S,4r)-4-((2S)-4-(1-(6-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)哌吩-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吩-7-甲醯胺



【0691】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（96 mg，32.04%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.11- 7.09 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.43 - 4.40 (m, 1H), 3.90 - 3.87 (m, 1H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.12 - 3.10 (m, 2H), 2.89 - 2.72(m, 5H), 2.63 - 2.54 (m,

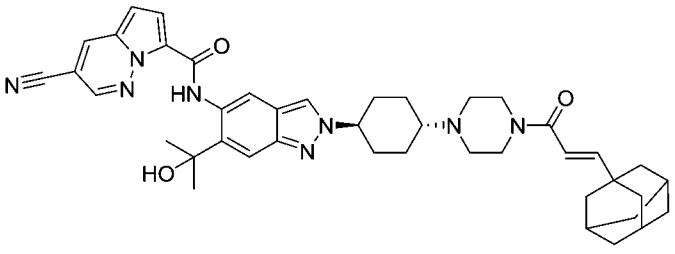
5H), 2.39 - 2.17 (m, 9H), 2.09 - 1.86 (m, 6H), 1.81 - 1.77 (m, 1H), 1.71 - 1.55 (m,9H), 1.46 - 1.41 (m ,1H)。[M+H]+ = 856.7。

實例 424：6-氰基-N-(2-((1R,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)哌啉-1-基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0692】以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物（0.31 mg，0.41%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ10.86 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 10.0Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 10.0Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 10.0Hz, 2H), 4.43 - 4.40 (m, 1H), 4.05 - 4.01 (m, 1H), 3.92 - 3.90 (m, 2H), 3.65 - 3.64 (m, 2H), 3.29 - 3.27 (m, 2H), 2.79 - 2.75 (m, 1H), 2.57 - 2.56 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 6H), 2.21 - 2.17 (m, 2H), 2.09 - 2.06 (m, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 5H), 1.50 - 1.46 (m , 2H)。[M+H]+ = 748.5。

實例 441：N-(2-((1r,4r)-4-(4-((E)-3-(金剛烷-1-基)丙烯醯基)哌啉-1-基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)-3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啉-7-甲醯胺

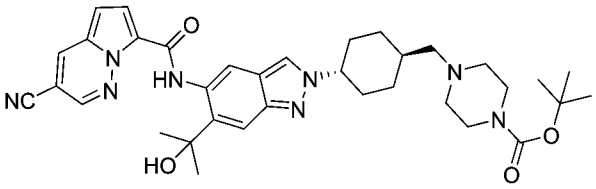


【0693】以與實例 178 中所述類似的方式製備標題化合物（79 mg，58%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.44 -

4.42 (m, 1H), 3.54 - 3.50 (m, 4H), 2.54 - 2.44 (m, 4H), 2.18 - 2.17 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 7H), 1.72 - 1.61 (m, 19H), 1.53 - 1.47 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 715.66

實例 438 3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-((4-(2-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-4-基)胺基)乙基)哌啡-1-基)甲基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺

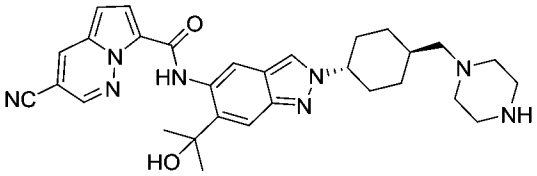
步驟 1：三級丁基 4-(((1r,4r)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)甲基)哌啡-1-甲酸酯



【0694】 向 3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲酸（226 mg，1.21 mmol）和三級丁基 4-(((1r,4r)-4-(5-胺基-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)甲基)哌啡-1-甲酸酯（以與實例 157 中所述類似的方式合成）（570 mg，1.21 mmol）在 DMF（15 mL）中之攪拌溶液中添加 HATU（552 mg，1.45 mmol）和 DIEA（468 mg，3.63 mmol）。將溶液在 rt 下攪拌 4 h。然後將溶液用 EA（30 mL）稀釋，用水和鹽水洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，並在真空下濃縮。將殘餘物用矽膠柱層析法（DCM : MeOH = 7 : 1）純化以產生產物（700 mg，90.4%）。$[M+H]^+$ = 641.4。

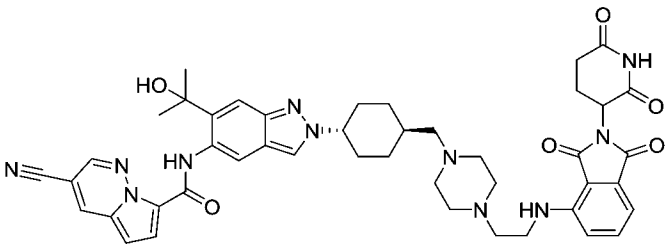
步驟 2：3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,4r)-4-(哌啡-1-基

甲基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺



【0695】向三級丁基 4-(((1r,4r)-4-(5-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-2-基)環己基)甲基)哌吡-1-甲酸酯（700 mg，1.09 mmol）在 MeOH（10 mL）中之攪拌溶液中添加 12N HCl（5 mL）。將反應混合物在 rt 下攪拌 1 小時以得到產物（390 mg，66%）。$[M+H]^+$ = 541.3。

步驟 3：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-((4-(2-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-4-基)胺基)乙基)哌吡-1-基)甲基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺

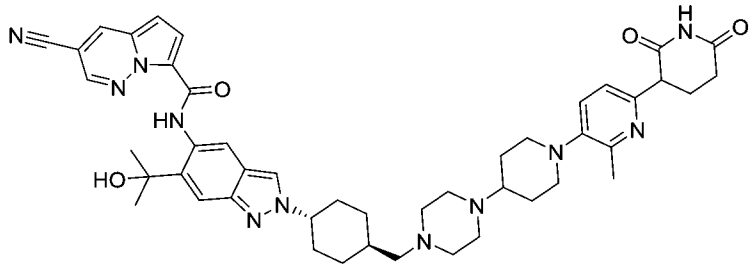


【0696】將 3-氰基-N-(6-(2-羥基丙-2-基)-2-((1r,4r)-4-(哌吡-1-基甲基)環己基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-甲醯胺（30 mg，0.056 mmol）、2-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-4-基)胺基)乙基 甲磺酸酯（29 mg，0.072 mmol）、KI（18 mg，0.111 mmol）、DIEA（22 mg，0.167 mmol）和 DMSO（0.3 mL）在乙腈（1 mL）中之溶液在 80°C 下攪拌 16 小時，然後將溶液用 EA（30 mL）稀釋，用水和鹽水洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，

並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC（C-18 柱層析法）（在水中的 0.1% FA： 乙腈 = 85：15 - 65：35 梯度洗脫）純化，以給出所需產物（9.99 mg，22%）。

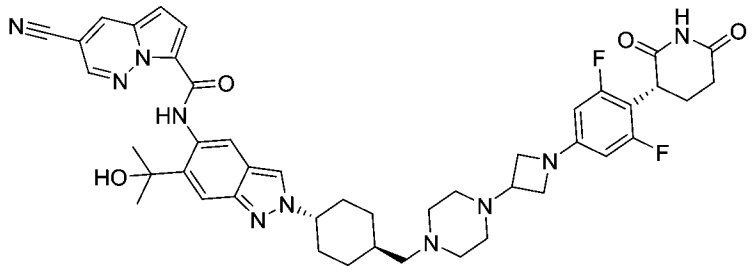
【0697】 ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 12.14 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 -7.58 (m, 1H), 7.11 -7.07 (m, 3H), 5.09 - 5.05 (m, 1H), 4.52 - 4.48 (m, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 4H), 3.22 - 2.99 (m, 6H), 2.90 - 2.83 (m, 3H), 2.78 - 2.60 (m, 4H), 2.34 - 2.27 (m, 2H), 2.15 - 1.97 (m, 6H), 1.71 (s, 6H), 1.42 - 1.34 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 840.4。

實例 420：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-((4-(1-(6-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-4-基)哌啡-1-基)甲基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0698】 以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.94 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.10 - 7.09 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.44 - 4.40 (m, 1H), 3.90 - 3.87 (m, 1H), 3.11 (d, J = 10 Hz, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 9H), 2.38 - 2.30 (m, 7H), 2.25 - 2.13 (m, 5H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 6H), 1.63 - 1.51 (m, 9H), 1.15 - 1.08 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 826.4。

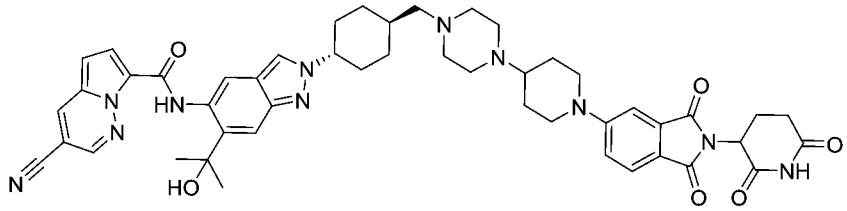
實例 421：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-((4-(1-(4-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3,5-二氟苯基)氮雜環丁烷-3-基)哌啡-1-基)甲基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0699】 以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.94 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 10 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 4.05 - 4.01 (m, 1H), 3.92 - 3.89 (m, 2H), 3.65 - 3.62 (m, 2H), 3.26 - 3.23 (m, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.49 - 2.28 (m, 9H), 2.17 - 2.04 (m, 5H), 1.95 - 1.88 (m, 5H), 1.63 (s, 7H), 1.15 - 1.10 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 819.4。

實例 436：3-氰基-N-(2-((1r,4r)-4-((4-(1-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)哌啡-1-基)甲基)環己基)-6-(2-羥基丙-2-基)-2H-吲唑-5-基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-7-甲醯胺



【0700】 以與實例 290 中所述類似的方式製備標題化合物。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.94 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.08 - 5.05 (m, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 1H), 4.07 - 4.05 (m, 2H), 2.99 - 2.86 (m, 3H), 2.64 - 2.51 (m, 5H), 2.42 - 2.32 (m, 4H), 2.14 - 2.10 (m, 4H), 2.03 - 1.99 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 7H), 1.63 (s, 8H), 1.49 - 1.42 (m, 2H), 1.14 - 1.06 (m, 2H)。$[M+H]^+$ = 880.4。

生物學測定

IRAK4 降解測定

【0701】使用基於 TR-FRET 的方法測量 IRAK4 降解（Degorce, François 等人 Current chemical genomics. [當代化學基因組學] 2009, 3: 22）。將維持在補充有 20%胎牛血清（FBS，賽默科技公司(Thermo Scientific)）、100 個單位/mL 青黴素和 0.1 mg/mL 鏈黴素（賽默科技公司）的 RPMI 1640 培養基（賽默科技公司）中的 Karpas299 以 20 萬個細胞/孔的密度接種在 96 孔板中，並然後用一系列稀釋的化合物處理。處理 24 小時或 5 小時後，通過離心沈澱細胞，並在去除上清液後向每個孔中添加 40 μL 裂解緩衝液（Cisbio 公司）。然後將板在室溫下振盪孵育 30 分鐘。將來自 96 孔板的每個孔的總共 16 μL 細胞裂解物轉移到 384 孔白色測定板中。如製造商手冊（Cisbio 公司）所述，使用 HTRF 套組（kit）對 IRAK4 水平進行定量。使用 PHERAstar FSX 讀數器（BMG 實驗室技術公司）測量 FRET 信號。

THP-1 細胞中的 TNF-α 生產測定

【0702】將維持在補充有 10% FBS（賽默科技公司）、100 個單位/mL 青黴素和 0.1 mg/mL 鏈黴素（賽默科技公司）的 RPMI 1640 培養基（賽默科技公司）中的 THP-1 細胞以 20 萬個細胞/孔的密度接種在 96 孔板中，並然後用化合物處理 24 h。隨後以 1 μg/mL 的終濃度添加脂多糖持續 24 h。如製造商手冊（Cisbio 公司）所述，收集培養物上清液用於藉由基於 TR-FRET 的方法測量 TNF-α 濃度（Degorce, François 等人 Current chemical genomics.

[當代化學基因組學] 2009, 3: 22）。使用 PHERAstar FSX 讀數器（BMG 實驗室技術公司）測量 FRET 信號。

人 PBMC 中的 IL-6 產生測定

【0703】 將冷凍人 PBMC（AllCells 公司）在補充有 10%熱滅活 FBS（賽默科技公司）的 RPMI 1640 培養基（賽默科技公司）中解凍，並在 37°C 下回收過夜。第二天，將 PBMC 以 20 萬個細胞/孔的密度接種在 96 孔板中，並用化合物處理 24 h。然後以 10 ng/mL 的終濃度添加脂多糖持續 5 h。收集培養物上清液用於隨後藉由基於 TR-FRET 的方法測量 IL-6 濃度（Degorce, François 等人 Current chemical genomics. [當代化學基因組學] 2009, 3: 22）。用 PHERAstar FSX 讀數器（BMG 實驗室技術公司（BMG Labtech））測量 FRET 信號。

用人血清進行 IRAK4 降解測定

【0704】 使用基於 TR-FRET 的方法測量 IRAK4 降解（Degorce, François 等人 Current chemical genomics. [當代化學基因組學] 2009, 3: 22）。將重新懸浮在人血清 AB（GEMINI，100-512）中的 Karpas299 以 20 萬個細胞/孔的密度接種到 96 孔板中，然後用一系列稀釋的化合物進行處理。處理 24 小時後，通過離心沈澱細胞並用 PBS 洗滌，在去除上清液後向每個孔中添加 40 μL 裂解緩衝液（Cisbio 公司）。然後將板在室溫下振盪孵育 30 分鐘。將來自 96 孔板的每個孔的總共 16 μL 細胞裂解物轉移到 384 孔白色測定板中。如製造商手冊（Cisbio 公司）所述，使用 HTRF 套組

對 IRAK4 水平進行定量。使用 PHERAstar FSX 讀數器（BMG 實驗室技術公司）測量 FRET 信號。

HTRF 測定

【0705】 處理後，向每個孔中添加 HTRF 裂解緩衝液；將平板密封並在平板振盪器上在室溫孵育 1 小時；細胞裂解後，將 16 μL 細胞裂解液轉移至 PE 384 孔 HTRF 檢測板；向每個孔中添加 4 μL 預混合的 HTRF 抗體；用平板密封器覆蓋平板，以 1000 rpm 旋轉 1 min，在室溫孵育過夜；在具有 HTRF 方案的 BMG PheraStar 上讀數（337 nm-665 nm-620 nm）。

【0706】 藉由以下公式計算化合物的抑制（降解）百分比：化合物的抑制百分比 = 100-100 × (低信號對照)/(高對照-低對照)，其中信號 = 每個測試化合物組

低對照 = 僅裂解緩衝液（不含細胞），表明 IRAK4 已完全降解；

高對照 = 添加 DMSO 且不含化合物的細胞組，表明無 IRAK4 降解的微板讀數；

Dmax 係抑制（降解）的最大百分比。

【0707】 化合物的 IC_{50}（DC_{50}）值可藉由擬合以下公式獲得

Y = 下部 + (上部-下部)/(1 + ((IC_{50}/X) ^ 坡面))

其中，X 和 Y 為已知值，且 IC_{50}、坡面、上部和下部為藉由軟體擬合獲得的參數。Y 係抑制百分數（由公式計算），X 係化合物的濃度；IC_{50} 係達到 50%抑制時化合物的濃度。IC_{50} 值越小，化

合物的抑制能力越強。反之亦然，IC_{50} 值越高，化合物的抑制能力越弱；坡面表示擬合曲線的斜率，通常約為 1 *；下部表示藉由數據擬合獲得的曲線的最小值，通常為 0% ± 20%；上部表示藉由數據擬合獲得的曲線的最大值，通常為 100% ± 20%。藉由使用 Dotmatics 數據分析軟體進行計算和分析來擬合實驗數據。

[表 1].實例 1 至實例 441 的 IRAK4 降解（Karpas-299）結果

	Karpas-299 中的 IRAK4（24h）		Karpas-299 中的 IRAK4（5h）	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
1	>10000	46	NA	NA
2	>10000	6.5	NA	NA
3	>10000	9.0	NA	NA
4	6.2	95	NA	NA
5	14	92	NA	NA
6	>10000	11	NA	NA
7	137	66	NA	NA
8	2.1	97	NA	NA
9	2.5	95	NA	NA
10	5.4	92	NA	NA
11	1.6	97	2.4	94
12	1.8	98	5.4	97
13	2.7	94	7.5	84

	Karpas-299 中的 IRAK4（24h）		Karpas-299 中的 IRAK4（5h）	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
14	3.4	70	NA	NA
15	>10000	30	NA	NA
16	0.67	98	5.7	96
17	2.2	97	8.8	96
18	9.7	97	100	95
19	1.0	95	NA	NA
20	4.8	97	NA	NA
21	4.4	98	NA	NA
22	6.8	90	NA	NA
23	6.0	95	NA	NA
24	2.8	98	NA	NA
25	2.5	99	NA	NA
26	2.2	99	NA	NA
27	2.8	99	NA	NA
28	2.5	96	NA	NA
29	6.9	96	162	76
30	3.2	95	5.3	76
31	5.8	96	8.2	89
32	2.7	95	15	91

	Karpas-299 中的 IRAK4（24h）		Karpas-299 中的 IRAK4（5h）	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
33	3.1	99	33	81
34	3.6	95	18	81
35	>10000	10	NA	NA
36	15	89	NA	NA
37	0.7	96	9.1	93
38	0.4	99	2.3	95
39	0.8	99	4.6	96
40	0.9	99	23	89
41	1.1	95	NA	NA
42	2.2	95	4.9	83
43	7.7	95	NA	NA
44	9.3	99	NA	NA
45	6.3	98	16	88
46	17	97	NA	NA
47	0.6	98	NA	NA
50	1.5	94	2.2	78
51	1.2	96	4.8	93
52	2.0	96	NA	NA
61	5.0	96	24	86

	Karpas-299 中的 IRAK4（24h）		Karpas-299 中的 IRAK4（5h）	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
63	15	95	NA	NA
76	3.2	97	NA	NA
85	5.2	95	NA	NA
86	8.9	94	NA	NA
90	3.1	96	NA	NA
98	0.6	99	NA	NA
99	0.4	99	NA	NA
100	2.2	97	NA	NA
101	1.2	97	NA	NA
102	2.0	94	12	61
103	4.4	90	NA	NA
105	0.7	98	3.1	97
106	2.4	97	NA	NA
108	3.9	97	NA	NA
110	0.8	98	1.1	94
112	8.6	96	NA	NA
114	1.3	96	NA	NA
115	3.8	96	NA	NA
117	4.2	78	NA	NA

	Karpas-299 中的 IRAK4（24h）		Karpas-299 中的 IRAK4（5h）	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
118	2.8	85	NA	NA
120	4.2	99	NA	NA
126	1.1	99	8.4	92
127	1.3	102	12	94
128	7.2	100	41	90
129	1.9	99	NA	NA
130	0.5	98	NA	NA
135	1.1	98	1.6	93
149	0.3	97	NA	NA
151	0.9	99	NA	NA
152	2.1	96	3.8	96
153	1.6	97	NA	NA
157	0.4	98	NA	NA
159	1.5	95	NA	NA
160	0.4	99	4.0	90
161	0.3	97	5.0	91
162	5.7	96	NA	NA
163	3.8	95	NA	NA
164	2.0	97	NA	NA

	Karpas-299 中的 IRAK4（24h）		Karpas-299 中的 IRAK4（5h）	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
165	0.7	98	13	97
166	2.6	96	NA	NA
167	0.8	99	5.3	94
168	1.3	100	5.2	87
169	4.3	99	17	95
170	6.8	96	NA	NA
171	10	95	NA	NA
172	1.6	94	NA	NA
173	1.8	98	17	99
174	7.7	97	NA	NA
175	1.7	100	12	88
176	1.6	97	12	96
177	7.8	97	44	94
178	0.4	98	0.6	97
181	0.4	97	2.0	97
182	0.3	98	2.3	96
183	0.3	98	NA	NA
184	0.7	96	NA	NA
185	0.7	96	NA	NA

	Karpas-299 中的 IRAK4（24h）		Karpas-299 中的 IRAK4（5h）	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
186	0.9	99	NA	NA
187	0.6	96	NA	NA
193	0.4	97	NA	NA
194	1.1	98	1.6	93
195	2.8	98	13	97
196	0.6	99	5.3	99
197	4.8	96	NA	NA
198	9.0	93	NA	NA
199	0.4	99	NA	NA
201	0.8	96	NA	NA
207	1.9	97	NA	NA
210	3.3	97	6.8	97
212	3.6	94	NA	NA
225	1.0	97	NA	NA
254	4.4	96	6.7	97
255	1.2	97	2.7	96
257	1.7	97	NA	NA
258	2.6	96	NA	NA
259	0.8	98	NA	NA

	Karpas-299 中的 IRAK4（24h）		Karpas-299 中的 IRAK4（5h）	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
263	2.6	96	NA	NA
265	2.6	97	NA	NA
269	1.8	97	NA	NA
271	4.0	94	NA	NA
272	6.7	96	NA	NA
273	5.0	95	NA	NA
274	1.6	97	9.8	97
287	1.9	94	NA	NA
288	2.3	96	NA	NA
289	1.3	98	NA	NA
290	0.6	98	NA	NA
291	0.6	97	NA	NA
292	1.8	94	NA	NA
293	9.4	96	NA	NA
294	3.4	97	NA	NA
295	16	87	NA	NA
296	1.8	97	5.4	91
297	1.4	97	3.4	96
298	0.3	99	NA	NA

	Karpas-299 中的 IRAK4（24h）		Karpas-299 中的 IRAK4（5h）	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
299	0.8	98	NA	NA
300	0.9	96	NA	NA
301	0.7	100	NA	NA
302	0.8	98	NA	NA
303	0.4	101	NA	NA
304	0.5	96	NA	NA
305	1.7	96	NA	NA
306	1.3	98	NA	NA
307	0.5	100	NA	NA
308	1.5	97	NA	NA
309	0.4	97	NA	NA
310	0.6	98	NA	NA
311	0.8	98	NA	NA
312	2.4	97	NA	NA
313	0.3	98	NA	NA
314	0.6	98	NA	NA
315	0.6	95	0.9	97
316	1.6	97	NA	NA
317	0.8	96	1.9	95

	Karpas-299 中的 IRAK4（24h）		Karpas-299 中的 IRAK4（5h）	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
318	1.1	91	NA	NA
319	2.0	98	1.2	95
320	1.0	99	NA	NA
321	1.4	96	NA	NA
322	0.7	97	12	98
323	2.1	94	NA	NA
324	1.0	95	NA	NA
325	0.9	96	NA	NA
326	0.7	100	1.9	97
327	0.9	90	NA	NA
328	0.8	98	NA	NA
329	0.8	96	NA	NA
330	0.6	96	NA	NA
331	3.7	92	NA	NA
332	0.6	97	1.5	97
333	2.4	97	3.9	98
334	0.6	95	NA	NA
335	0.6	93	NA	NA
336	0.2	100	NA	NA

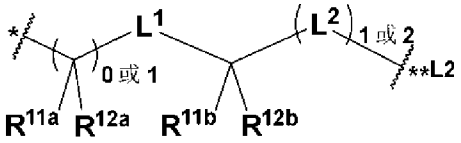
	Karpas-299 中的 IRAK4（24h）		Karpas-299 中的 IRAK4（5h）	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
337	2.1	96	NA	NA
338	1.1	95	NA	NA
339	2.5	95	NA	NA
340	3.4	98	NA	NA
341	1.5	97	NA	NA
342	1.5	102	NA	NA
343	0.1	97	NA	NA
344	0.24	98	NA	NA
345	0.2	98	NA	NA
346	1.4	97	1.6	93
347	1.3	96	2.2	93
348	0.4	94	NA	NA
349	2.4	97	3.9	94
350	2.1	89	NA	NA
353	0.8	95	NA	NA
354	2.4	98	NA	NA
355	0.4	95	NA	NA
356	1.3	98	NA	NA
357	1.1	97	NA	NA

	Karpas-299 中的 IRAK4（24h）		Karpas-299 中的 IRAK4（5h）	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
358	0.5	99	1.9	95
359	2.4	97	NA	NA
360	0.6	97	NA	NA
361	4.3	97	NA	NA
362	2.5	98	NA	NA
363	0.8	96	1.2	95
364	1.3	96	0.8	96
365	1.1	93	NA	NA
366	1.4	98	NA	NA
367	0.7	99	3.1	97
369	0.6	96	NA	NA
382	0.4	98	NA	NA
383	1.6	94	NA	NA
384	2.2	97	NA	NA
385	4.8	91	NA	NA
386	3.2	94	NA	NA
387	0.8	98	1.3	90
388	1.1	97	NA	NA
389	1.0	94	NA	NA

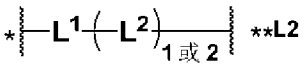
	Karpas-299 中的 IRAK4（24h）		Karpas-299 中的 IRAK4（5h）	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
390	2.0	99	NA	NA
392	0.9	97	NA	NA
395	0.8	97	NA	NA
396	0.8	98	NA	NA
397	1.7	95	NA	NA
398	2.3	97	1.9	97
399	0.5	96	NA	NA
400	0.5	97	NA	NA
401	1.2	94	NA	NA
402	0.9	95	NA	NA
403	0.7	96	NA	NA
404	0.8	93	NA	NA
405	0.9	96	NA	NA
409	3.5	97	NA	NA
410	1.8	98	NA	NA
411	>10000	9	NA	NA
412	>10000	5	NA	NA
413	>1000	25	NA	NA
414	1.5	96	NA	NA

	Karpas-299 中的 IRAK4（24h）		Karpas-299 中的 IRAK4（5h）	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
415	1.4	97	NA	NA
416	1.9	98	NA	NA
417	0.9	95	NA	NA
418	1.8	94	NA	NA
419	1.6	97	NA	NA
420	2.8	97	NA	NA
421	0.8	95	NA	NA
422	2.1	97	NA	NA
423	1.1	98	NA	NA
424	>1000	42	NA	NA
425	0.6	98	NA	NA
426	5.5	95	NA	NA
427	2.9	96	NA	NA
428	2.9	93	NA	NA
429	1.0	97	NA	NA
430	1.4	97	NA	NA
431	1.6	94	NA	NA
432	1.9	95	NA	NA
433	0.2	99	NA	NA

	Karpas-299 中的 IRAK4（24h）		Karpas-299 中的 IRAK4（5h）	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
434	0.2	97	NA	NA
435	0.4	100	NA	NA
436	10.8	96	NA	NA
437	4.7	99	NA	NA
438	2.5	96	NA	NA
439	251.7	58	NA	NA
440	183.1	80	NA	NA
441	>1000	4	NA	NA



連接子類型 A



連接子類型 B

[表 2].連接子類型 A 和連接子類型 B 的所選化合物的降解（Karpas-299）比較。

	化合物（連接子類型 A）		化合物（連接子類型 B）	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
1	>10000	46		
2	>10000	6.5		

	化合物（連接子類型A）		化合物（連接子類型B）	
3	>10000	9.0		
6	>10000	11		
7	137	66		
35	>10000	10		
4	6.2	95		
16			0.67	98
5	14	92		
37			0.7	96
36	15	89		
164			2.0	97

[表 3]. IRAK4 降解（Karpas-299）以及所選實例的人血清測定結果

	用人血清測定進行的 IRAK4 降解	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
105	21	98
106	57	97
108	28	94
110	8.3	100
135	7.1	100
151	3.9	101
152	55	98

	用人血清測定進行的 IRAK4 降解	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
153	50	94
157	21	99
159	5.2	94
178	17	100
181	11	101
182	3.7	99
183	35	95
184	126	97
185	14	100
186	9.2	101
187	11	98
193	5.8	102
194	6.2	96
195	10	98
196	8.8	93
199	22	95
201	11	99
207	191	97
210	7.0	98
212	40	95
254	25	98

	用人血清測定進行的 IRAK4 降解	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
255	7.8	96
257	28	97
258	21	97
259	6.3	101
263	15	99
265	21	99
269	11	94
271	11	101
272	19	94
273	9.3	98
274	3.7	99
289	19	98
290	4.4	99
291	48	97
292	37	95
293	9.4	96
294	14	98
296	18	100
297	6.0	99
298	9.8	103
299	4.8	99

	用人血清測定進行的 IRAK4 降解	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
300	2.4	102
301	3.2	102
302	8.8	96
303	16	101
304	65	97
305	5.1	99
306	8.3	100
307	3.6	99
308	8.9	99
309	14	100
310	3.2	102
311	15	99
312	34	99
313	24	96
314	3.4	98
315	18	99
316	35	95
317	25	100
318	39	95
319	6.7	98
320	4.1	98

	用人血清測定進行的 IRAK4 降解	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
321	5.5	98
322	19	101
323	14	98
324	23	99
325	15	91
326	2.9	95
327	4.2	95
328	19	101
329	19	98
330	10	98
332	10	101
333	23	93
334	6.3	94
335	64	99
336	13	92
337	10	89
338	13	92
339	20	99
340	16	97
341	15	96
342	14	98

	用人血清測定進行的 IRAK4 降解	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
343	2.3	102
344	2.7	100
345	0.7	96
346	5.5	99
347	25	103
348	6.6	95
349	7.7	98
350	16	97
353	3.5	88
354	10	93
355	75	73
356	14	102
357	12	97
358	5.4	96
359	4.2	103
360	1.8	98
361	5.0	93
362	5.1	97
363	5.9	97
364	4.6	99
365	7.7	93

	用人血清測定進行的 IRAK4 降解	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
366	14	97
367	12	96
369	3.0	97
382	11	96
383	5.8	93
387	6.9	95
388	12	98
389	13	100
390	24	99
392	11	98
395	21	99
396	34	95
397	12	96
398	2.6	98
399	11	99
400	3.8	97
401	7.4	94
402	5.5	87
403	3.5	99
404	5.4	94
409	10	96

	用人血清測定進行的 IRAK4 降解	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
410	18	91
414	439	97
415	8.6	98
416	9.2	99
417	4.5	95
418	6.1	100
419	4.0	97
420	17	96
421	15	97
422	5.2	97
423	3.0	96
425	19	94
426	12	95
427	8.4	94
428	33	94
429	32	94
430	15	98
431	8.7	95
432	14	92
436	14	85
437	9.4	101

	用人血清測定進行的 IRAK4 降解	
實例	DC_{50}（nM）	Dmax（%）
438	17	96

[表 4].對於所選實例，用 LPS 刺激細胞介素（IL-6/TNF-α）的產生。

	IL-6（PBMC）5h		TNF-α（THP-1）24h	
實例	IC_{50}（nM）	IMax（%）	IC_{50}（nM）	IMax(%)
12	4.6	91	25	90
17	6.7	93	34	87
33			101	53
34	18	85	77	72
37	11	90	34	82
38	2.1	91	19	87
105			36	78
110	1.5	63	27	83
114			53	78
126	23	90	43	88
151	7.4	53	27	84
161	4.9	90	38	85
165	7.9	91	73	82
173			69	79
176			120	78
178	1.2	61	6.4	92

	IL-6（PBMC）5h		TNF-α（THP-1）24h	
實例	IC_{50}（nM）	IMax（%）	IC_{50}（nM）	IMax（%）
181			30	69
182	2.5	64	33	71
185			12	91
186			29	89
193			20	58
194			30	53
195			118	72
196	11	72	20	86
201			6.7	80
259			19	90
269			24	89
274	2.0	64		
290	0.8	71	9.0	96
298			13	93
299	4.0	74	43	94
301			42	96
302			38	84
304			31	88
309			31	90
311			29	91
314	2.3	51	26	88

	IL-6（PBMC）5h		TNF-α（THP-1）24h	
實例	IC_{50}（nM）	IMax（%）	IC_{50}（nM）	IMax（%）
315			22	93
317	1.0	71	41	87
319			39	90
320	9.2	65	43	85
321	0.4	58	55	77
322	9.7	81	42	94
325	4.2	72		
326	1.9	65	13	99
330			19	89
332	1.4	70	7.6	93
333	4.7	62	10	96
339			122	67
345	3.5	60		
354			44	96
356			12	90
358			17	96
360	0.6	67		
362	6.0	71		
363	2.2	67		
364	0.6	74	14	98
367			11	96

	IL-6（PBMC）5h		TNF-α（THP-1）24h	
實例	IC_{50}（nM）	IMax（%）	IC_{50}（nM）	IMax（%）
387	1.7	53		
398	2.4	70	21	97
PF-06650833		< 50	19	67
I-417（WO 2020113233）		< 50		33

【0708】 應理解，如果本文引用任何先前技術出版物；這樣的引用並不構成承認出版物形成任何國家的本領域公知常識的一部分。

【0709】 在此藉由確認引用而引用的所有出版物、專利、專利申請和公開的專利申請的揭露內容均藉由引用以其全文併入本文。

【0710】 雖然出於清楚理解之目的，已經藉由說明以及實例的方式相當詳細地描述了前述發明，熟悉該項技術者將清楚的是，可以實施某些微小修改或修飾。因此，說明和實例不應當被解釋為限制本發明之範圍。

【符號說明】

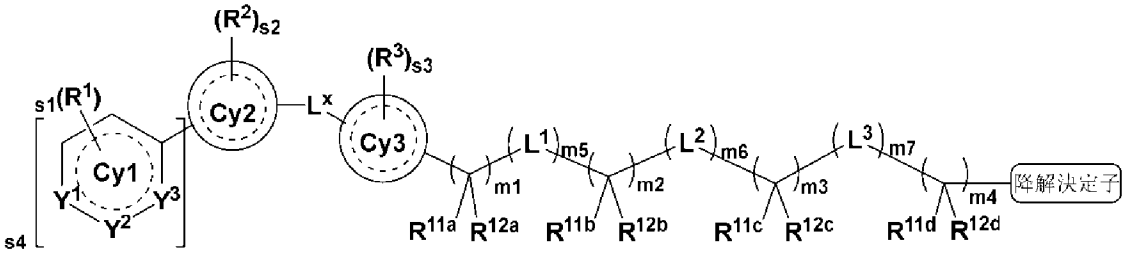
【0711】 無

【生物材料寄存】

【0712】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種具有式 (X) 之化合物



(X)

或其 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽，或其立體異構物，或其氘化類似物，或其前驅藥，

其中：

L^x 係 ^{*Lx}-CONH-^{**Lx} 或 ^{*Lx}-NHCO-^{**Lx}，其中 ^{*Lx} 係指附接到 Cy2 部分的位置，並且 ^{**Lx} 係指附接到 Cy3 部分的位置；

Cy1 係 6 員部分或完全不飽和環；所述環被至少一個取代基 R^1 取代；

Y^1、Y^2 和 Y^3 各自獨立地是 C 或 N；

s1 係 0、1、2、3、4 或 5；

Cy2 係 5、6、7、8、9 或 10 員部分或完全不飽和環（芳族環）；所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的雜原子；所述環被至少一個取代基 R^2 取代；

s2 係 0、1 或 2；

s4 係 0 或 1；

Cy3 係 5、6、7、8、9 或 10 員芳族環；所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的雜原子；所述環被至少一個取

代基 R^3 取代；

s3 係 0、1、2、3、4 或 5；

R^1、R^2 和 R^3 各自獨立地是氫、鹵素、-C_1-C_8 烷基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、5 至 12 員雜芳基、側氧基（=O）、-CN、-OR^{1a}、-$C(O)R^{1a}$、-CO_2R^{1a}、-$C(O)NR^{1a}R^{1b}$、-$NR^{1a}R^{1b}$、-$NR^{1a}COR^{1b}$ 或-$NR^{1a}CO_2R^{1b}$；-C_1-C_8 烷基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個取代基 R^{1c} 取代；或

當相鄰時，兩個 R^1、兩個 R^2 或兩個 R^3 與它們所附接的原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基 R^{1c} 取代；

R^{1a} 和 R^{1b} 各自獨立地選自氫、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 鹵代烷基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_1-C_8 烷氧基-C_1-C_8 烷基-、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 鹵代烷基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_1-C_8 烷氧基-C_1-C_8 烷基-、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個選自以下的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、側氧基（=O）、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷基-OH、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；

R^{1c}，在每次出現時獨立地是鹵素、-OH、-CN、側氧基（=O）、-C_1-C_8 烷基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員

雜環基、-C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基；

R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}和R^{12d}各自獨立地是不存在、側氧基、氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-C_{3-8}環烷基；所述-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-C_{3-8}環烷基中的每一個視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN的取代基取代；或

R^{11a}和R^{12a}與它們所附接的碳原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN的取代基取代；和/或

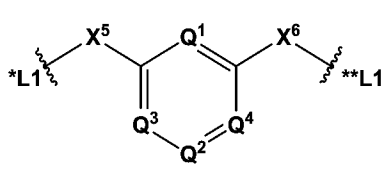
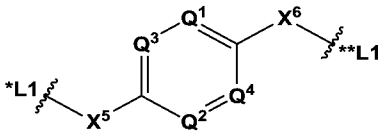
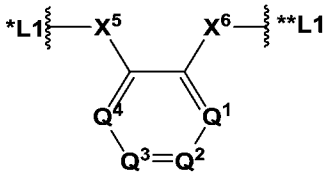
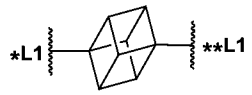
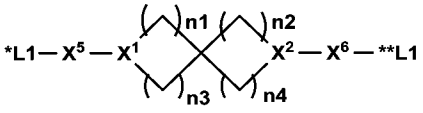
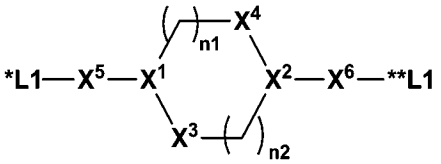
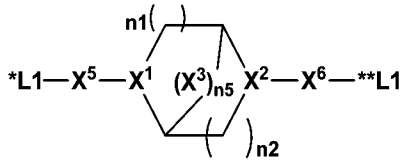
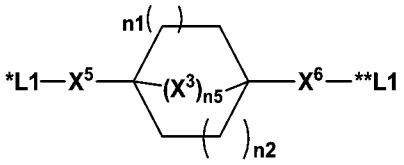
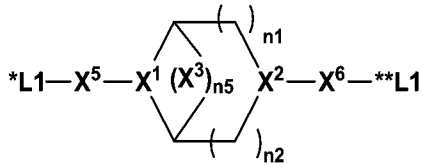
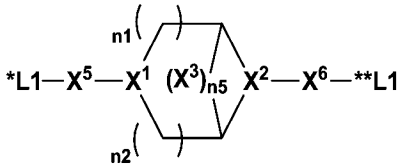
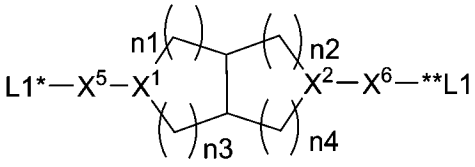
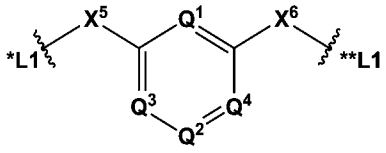
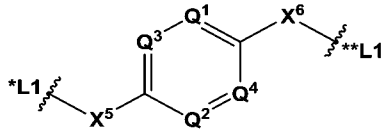
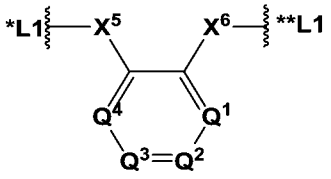
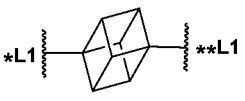
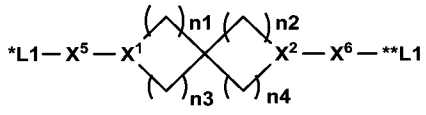
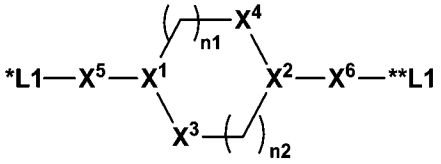
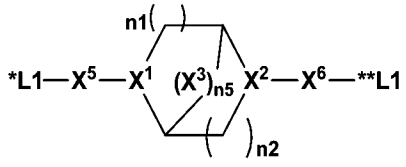
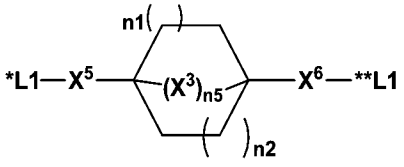
R^{11b}和R^{12b}與它們所附接的碳原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN的取代基取代；和/或

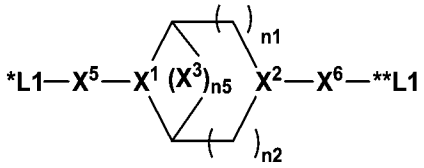
R^{11c}和R^{12c}與它們所附接的碳原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN的取代基取代；和/或

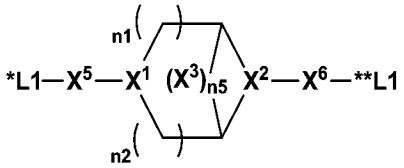
R^{11d}和R^{12d}與它們所附接的碳原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}

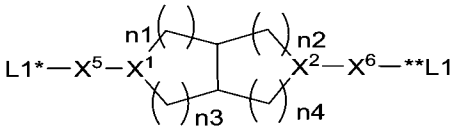
烷氧基或-CN的取代基取代；

每次出現，L^1獨立地選自-O-、-NR^a-、-C(O)NR^a-、-C(O)O-、

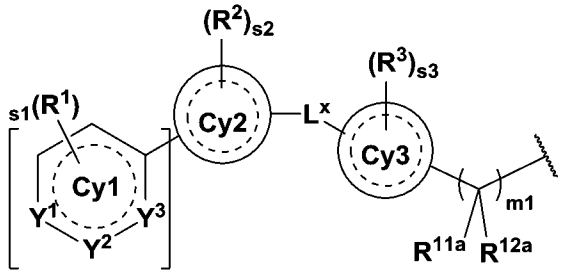

、

、

、

、

、

、

、

、

、

和


、
；其中所述

、

、

、

、

、

、

、

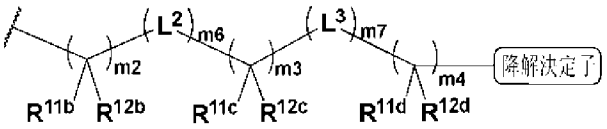


、


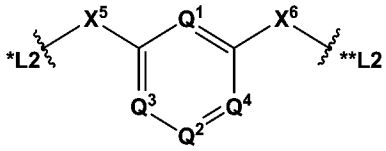
和


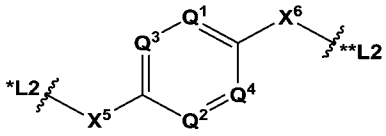
中的每一個視需要被至少一個 R^{L1c} 取代；

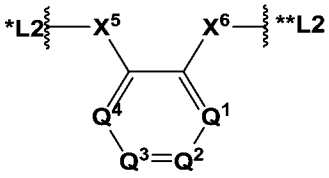
其中 $*^{L1}$ 係指附接到該


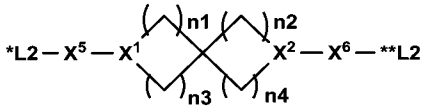
部分


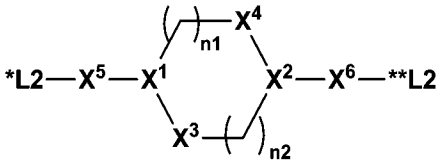
的位置，並且 $**^{L1}$ 係指附接到該部分的位置；

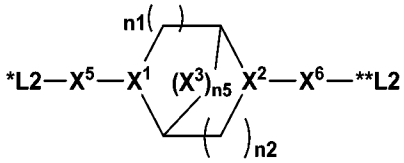
每次出現，L^2 獨立地選自-O-、-NR^a-、-CONR^a-、-C(O)O-、


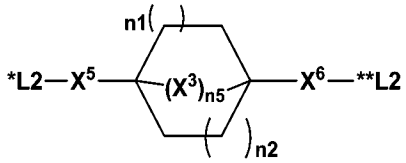
、


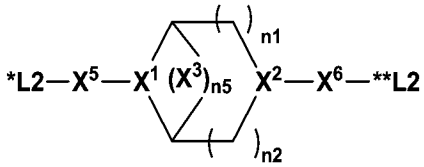
、


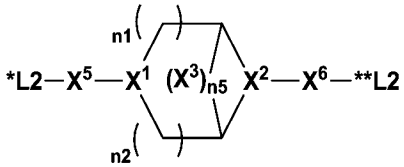
、


、


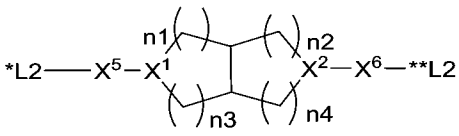
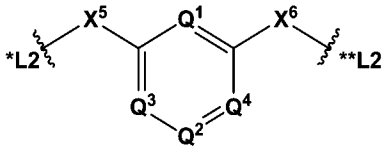
、


、


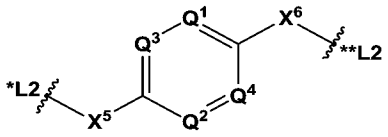
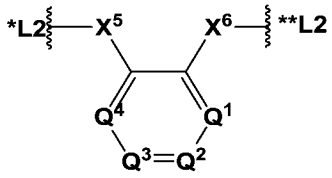
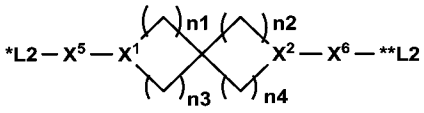
、


、


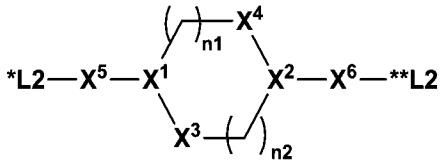
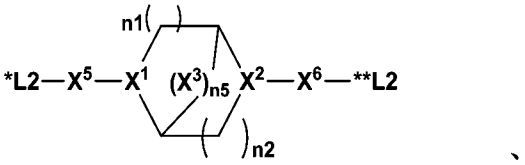
和

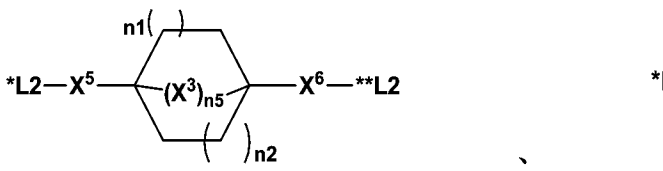
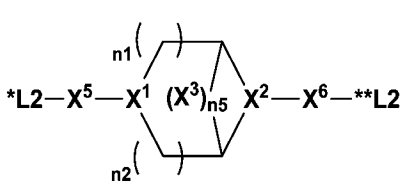
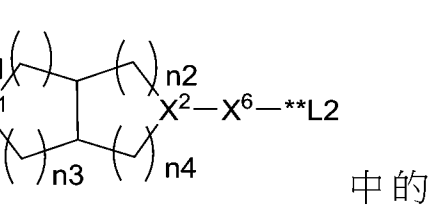
；其中所述

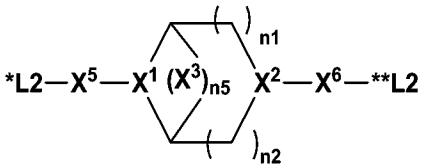
、

、

、

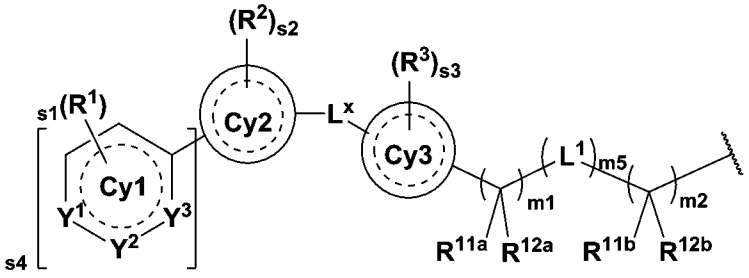


、

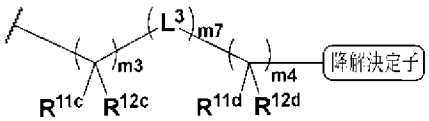
和

中的每一個視需要被至少一個 R^{L2c} 取代；

其中 $*^{L2}$ 係指附接到該

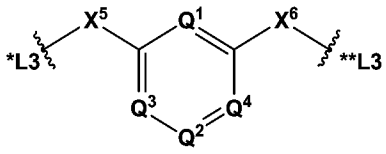
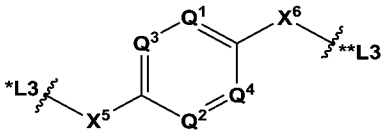
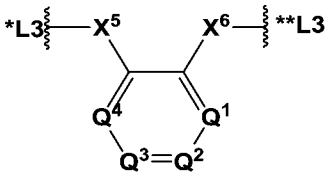
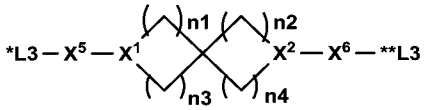
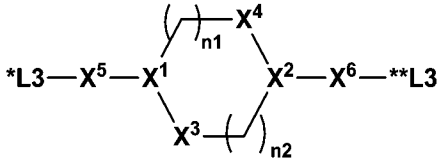
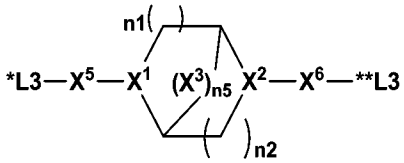
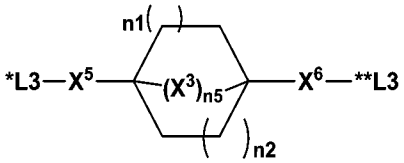
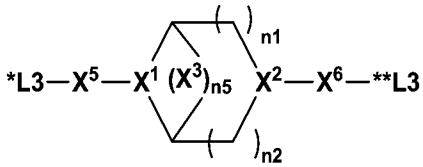
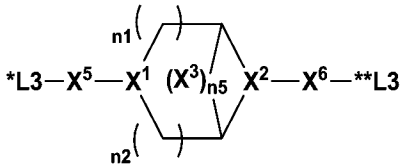
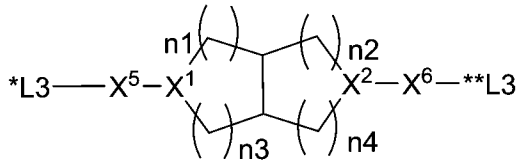
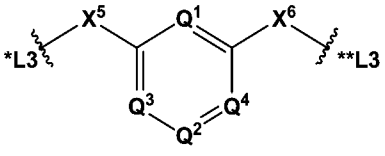
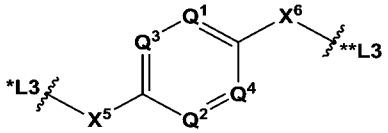
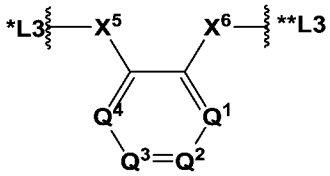
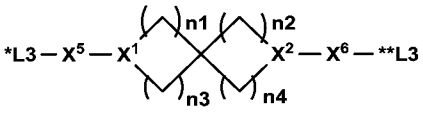
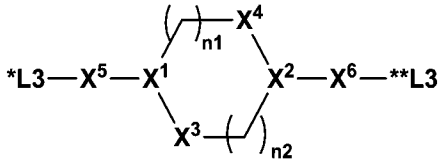
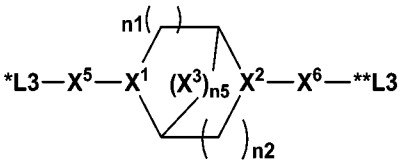
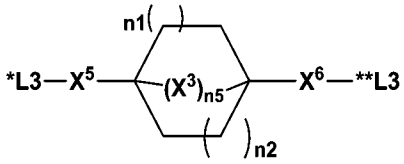
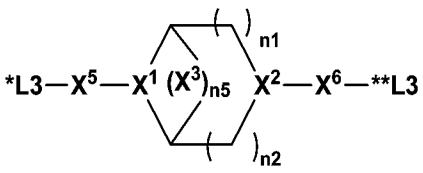


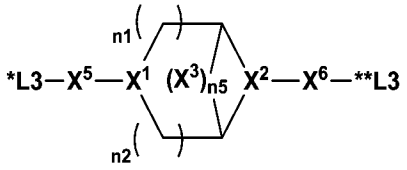
部分的位置，並且 $**^{L2}$ 係指附接到該



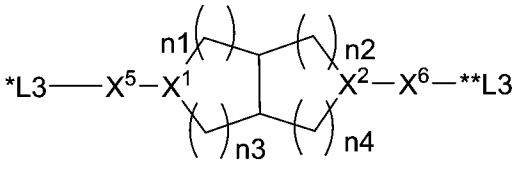
部分的位置；

每次出現，L^3 獨立地選自-O-、$-NR^a-$、$-CONR^a-$、-C(O)O-、


、

、

、

、

、

、

、

、

和

；其中所述

、

、

、

、

、

、

、

、

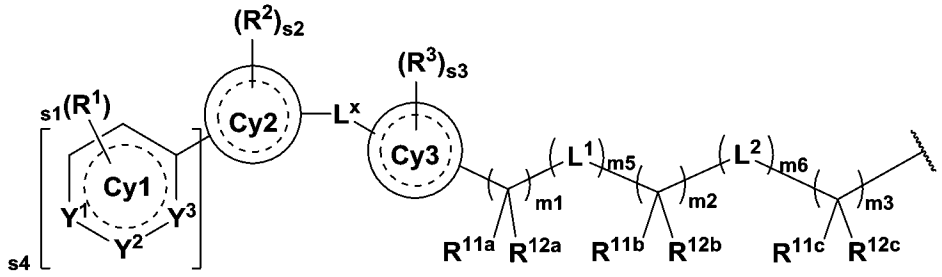


和

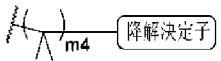


中的每一個視需要被至少一個 R^{L3c} 取代；

其中 $*^{L3}$ 係指附接到該



部分的位置，並且 $**^{L3}$ 係指附接到該



部分的位置；

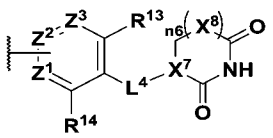
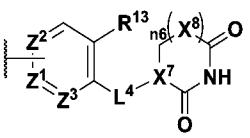
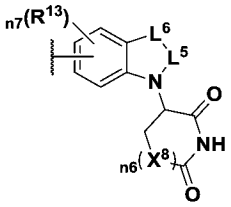
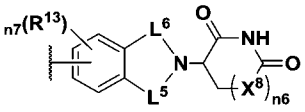
所述 R^{L1c}、R^{L2c} 和 R^{L3c} 中的每一個獨立地是不存在、側氧基（=O）、鹵素、羥基、-CN、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；所述-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基和 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個 R^{Lca} 取代，

R^{Lca} 獨立地是不存在、側氧基（=O）、鹵素、羥基、-CN、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；或

兩個 R^{L1c} 與它們所附接的原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基取代；

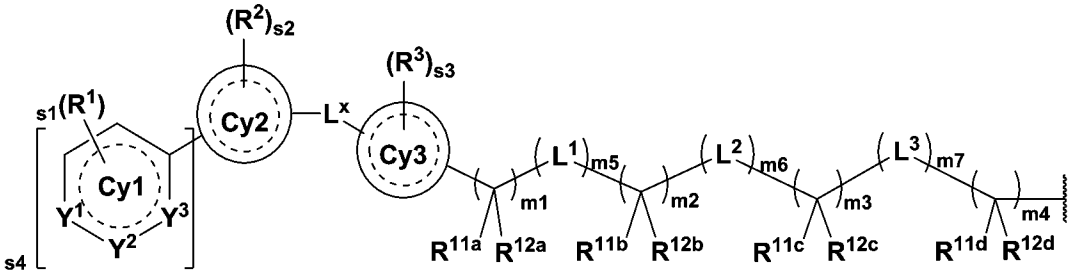
兩個 R^{L2c} 與它們所附接的原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基取代；

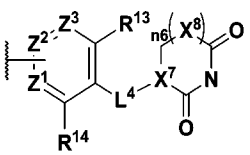
兩個 R^{L3c} 與它們所附接的原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基取代；

降解決定子 選自  、  、  和  ；

Z^1、Z^2 和 Z^3 各自獨立地是 N 或 CR^z，條件係 Z^1、Z^2 和 Z^3 不同時是 N；

R^z，在每次出現時，獨立地選自不存在、氫、鹵素、-C_{1-8} 烷基、-$NR^{Za}R^{Zb}$、-OR^{Za}、-SR^{Za}、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基或 CN；-C_{1-8} 烷基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基中的每一個視需要被至少一個 R^{Zc} 取代；



部分經由 Z^1、Z^2 或 Z^3 中的任一個連接至  部分，其中用

於連接之 Z^1、Z^2 或 Z^3 係 CR^z，且 R^z 不存在；

R^{Za} 和 R^{Zb} 各自獨立地選自不存在、氫、-C_1-C_8 烷基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、或 5 至 12 員雜芳基，所述-C_{1-8} 烷基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個 R^{Zd} 取代基取代；

R^{Zc} 和 R^{Zd} 各自獨立地是鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基、-C_{1-8} 烷氧基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、或 5 至 12 員雜芳基；

R^{13} 和 R^{14} 各自獨立地選自不存在、氫、鹵素、-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_{1-8} 烷氧基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基、5 至 12 員雜芳基、-CN、-SO_2R^{13a}、-$SO_2NR^{13a}R^{13b}$、-COR^{13a}、-CO_2R^{13a}、-$CONR^{13a}R^{13b}$、-$NR^{13a}R^{13b}$、-$NR^{13a}COR^{13b}$、-$NR^{13a}CO_2R^{13b}$、或-$NR^{13a}SO_2R^{13b}$；-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_{1-8} 烷氧基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被鹵素、-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、5 至 12 員雜芳基、側氧基、-CN、-OR^{13c}、-SO_2R^{13c}、-$SO_2NR^{13c}R^{13d}$、-COR^{13c}、-CO_2R^{13c}、-$CONR^{13c}R^{13d}$、-$NR^{13c}R^{13d}$、-$NR^{13c}COR^{13d}$、-$NR^{13c}CO_2R^{13d}$、或-$NR^{13c}SO_2R^{13d}$ 取代；

在每次出現時，R^{13a}、R^{13b}、R^{13c} 和 R^{13d} 各自獨立地是不存在、氫、-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、或 5 至 12 員雜芳基；

L^4、L^5 和 L^6 各自獨立地選自不存在、單鍵、-O-、-NR^a-、-$(CR^aR^b)_{n8}$-、-O$(CR^aR^b)_{n8}$-、-$NR^a(CR^aR^b)_{n8}$-或-C(O)-；

在每次出現時，X^1、X^2 和 X^7 各自獨立地選自-CR^a 或 N；

在每次出現時，X^3、X^4 和 X^8 各自獨立地選自-NR^a-、-O-、-S-和-CR^aR^b-；

在每次出現時，X^5 和 X^6 各自獨立地選自不存在、單鍵、-C(O)-、-NR^a-和-O-；

Q^1、Q^2、Q^3 和 Q^4 各自獨立地選自 CR^a 或 N；

在每次出現時，R^a 和 R^b 各自獨立地選自氫、羥基、鹵素、CN、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基，所述-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個羥基、鹵素、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基取代基取代；或

R^a 和 R^b 與它們所附接的碳原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基取代；

m1、m2、m3 和 m4 各自獨立地是 0、1 或 2；

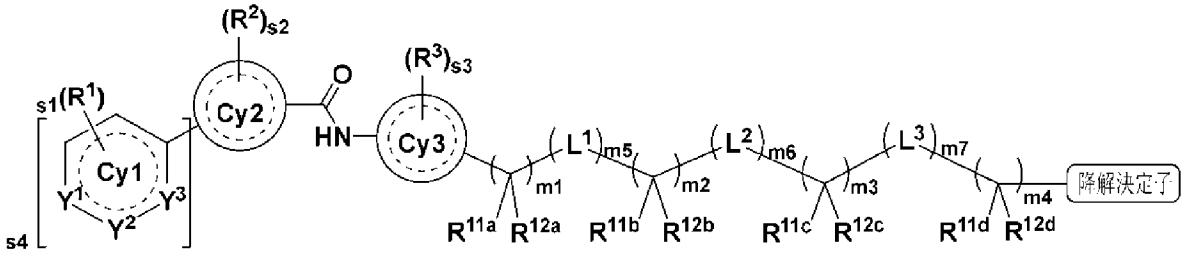
m5 和 m7 各自獨立地是 0 或 1；

m6 係 0、1 或 2；當 m6 係 2 時，兩個 L2 係相同的或不同的；

n1、n2、n3、n4 和 n5 各自獨立地是 0、1、2 或 3；

n6、n7 和 n8 各自獨立地是 0、1、2、3 或 4。

【請求項2】 一種具有式 (I) 之化合物



(I)

或其 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽，或其立體異構物，或其氘化類似物，或其前驅藥，

其中：

Cy1 係 6 員部分或完全不飽和環；所述環被至少一個取代基 R^1 取代；

Y^1、Y^2 和 Y^3 各自獨立地是 C 或 N；

s1 係 0、1、2、3、4 或 5；

Cy2 係 5、6、7、8、9 或 10 員部分或完全不飽和環（芳族環）；所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的雜原子；所述環被至少一個取代基 R^2 取代；

s2 係 0、1 或 2；

s4 係 0 或 1；

Cy3 係 5、6、7、8、9 或 10 員芳族環；所述環包含 0-3 個獨

立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的雜原子；所述環被至少一個取代基 R^3 取代；

s3 係 0、1、2、3、4 或 5；

R^1、R^2 和 R^3 各自獨立地是氫、鹵素、-C_1-C_8 烷基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、5 至 12 員雜芳基、側氧基（=O）、-CN、-OR^{1a}、-$C(O)R^{1a}$、-CO_2R^{1a}、-$C(O)NR^{1a}R^{1b}$、-$NR^{1a}R^{1b}$、-$NR^{1a}COR^{1b}$ 或-$NR^{1a}CO_2R^{1b}$；-C_1-C_8 烷基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個取代基 R^{1c} 取代；或

當相鄰時，兩個 R^1、兩個 R^2 或兩個 R^3 與它們所附接的原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基 R^{1c} 取代；

R^{1a} 和 R^{1b} 各自獨立地選自氫、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 鹵代烷基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_1-C_8 烷氧基-C_1-C_8 烷基-、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 鹵代烷基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_1-C_8 烷氧基-C_1-C_8 烷基-、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個選自以下的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、側氧基（=O）、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷基-OH、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；

R^{1c}，在每次出現時獨立地是鹵素、-OH、-CN、側氧基（=O）、

-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基；

R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}和R^{12d}各自獨立地是不存在、側氧基、氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-C_{3-8}環烷基；所述-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-C_{3-8}環烷基中的每一個視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN的取代基取代；或

R^{11a}和R^{12a}與它們所附接的碳原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN的取代基取代；和/或

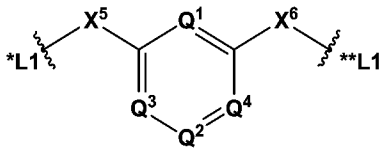
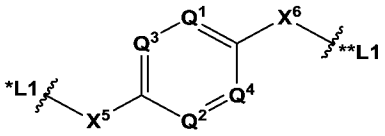
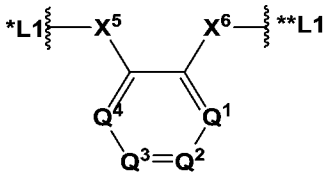
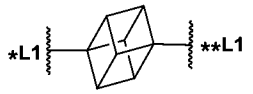
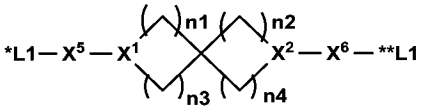
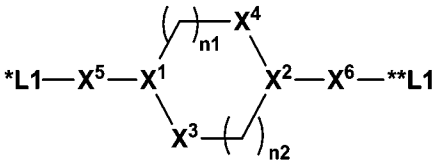
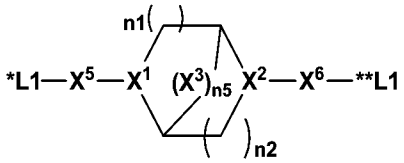
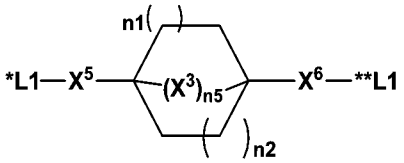
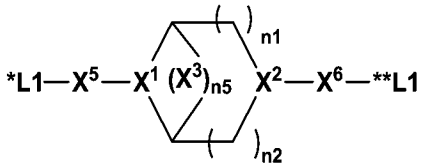
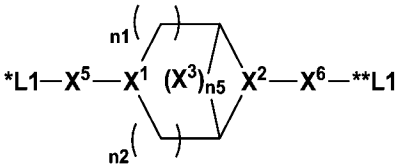
R^{11b}和R^{12b}與它們所附接的碳原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN的取代基取代；和/或

R^{11c}和R^{12c}與它們所附接的碳原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN的取代基取代；和/或

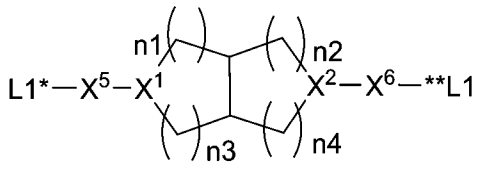
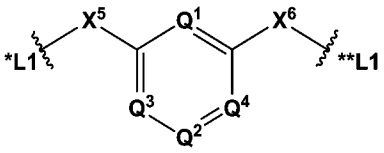
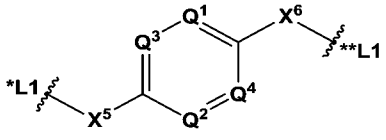
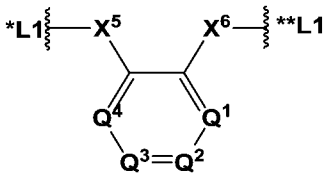
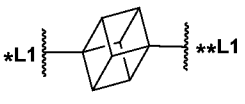
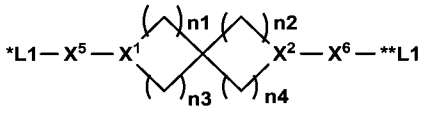
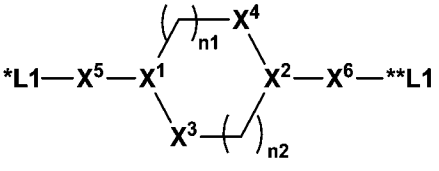
R^{11d}和R^{12d}與它們所附接的碳原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被

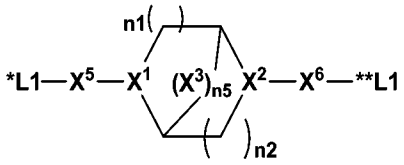
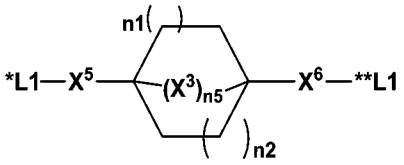
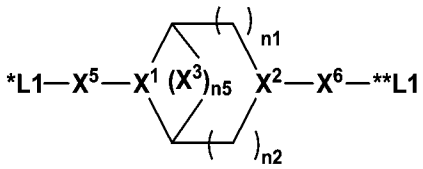
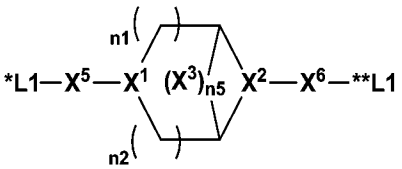
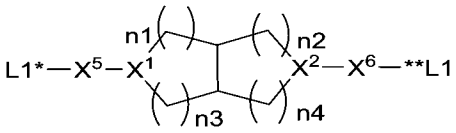
至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN的取代基取代；

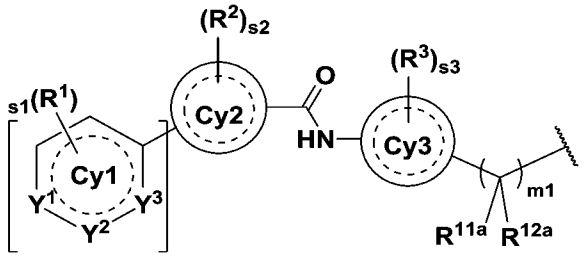
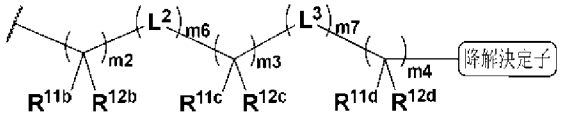
每次出現，L^1獨立地選自-O-、-NR^a-、-C(O)NR^a-、-C(O)O-、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

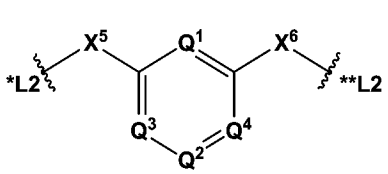
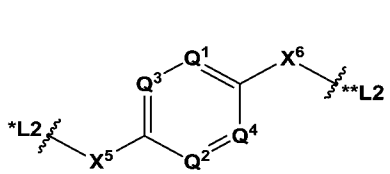
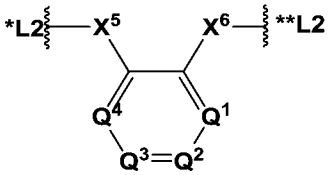
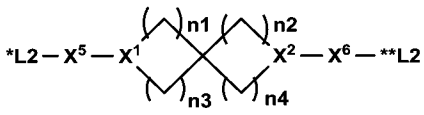
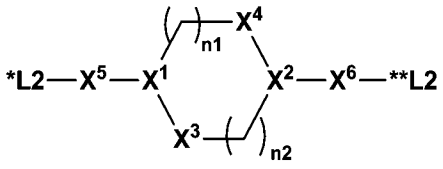
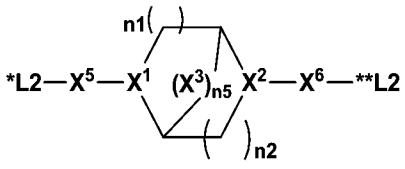
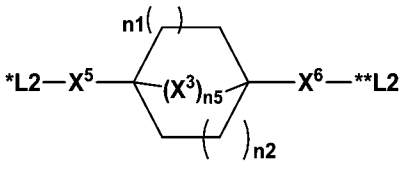
、

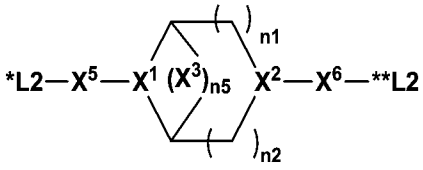
和

；其中所述

、

、

、

、

、

、


、

、

、

和

中的每一個視需要被至少一個 R^{L1c} 取代；

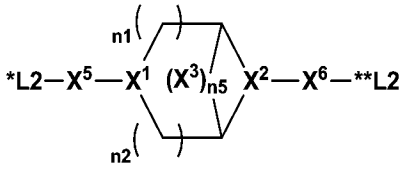
其中 $*^{L1}$ 係指附接到該

部分的位置，並且 $**^{L1}$ 係指附接到該

部分的位置；

每次出現，L^2 獨立地選自-O-、$-NR^a-$、$-CONR^a-$、-C(O)O-、

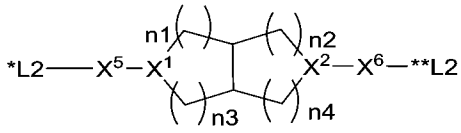

、

、

、

、

、

、

、



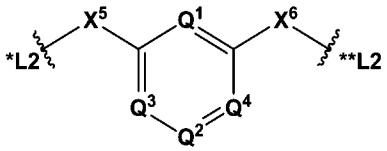
、



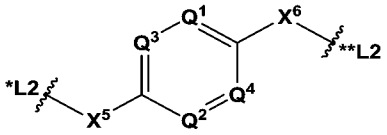
和



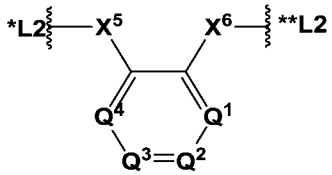
；其中所述



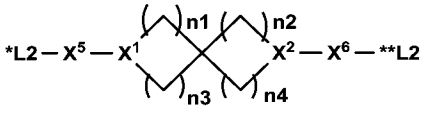
、



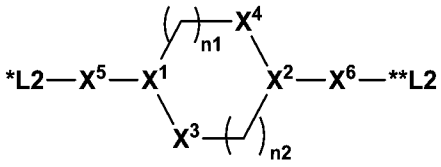
、



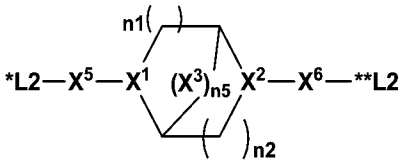
、



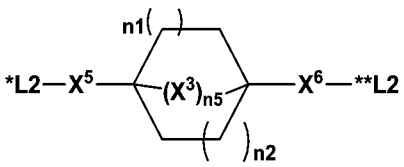
、



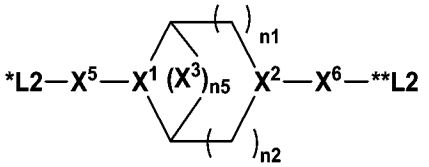
、



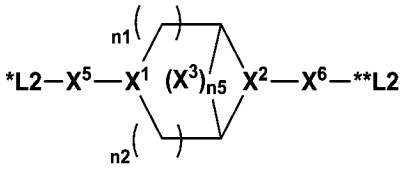
、



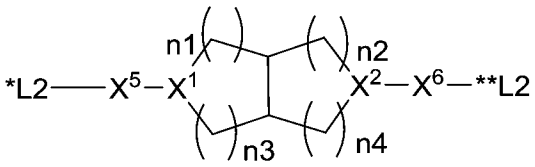
、



、

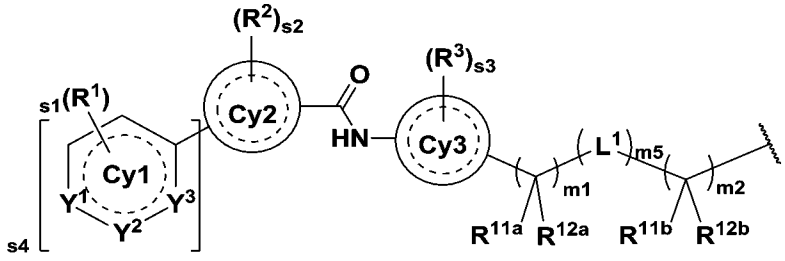


和

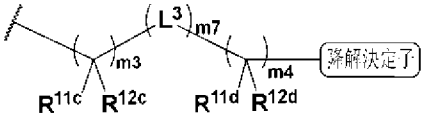


中的每一個視需要被至少一個 R^{L2c} 取代；

其中 $*^{L2}$ 係指附接到該

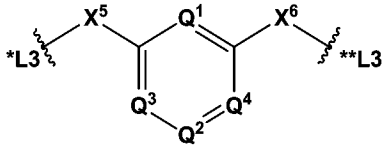
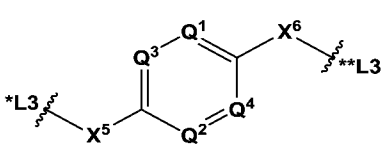
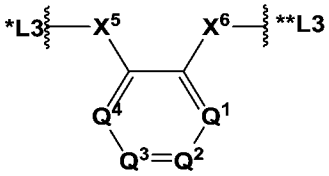


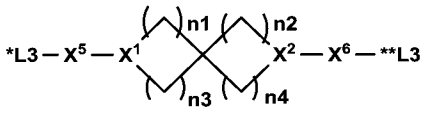
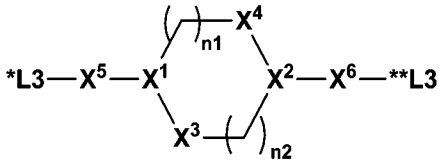
部分的位置，並且 $**^{L2}$ 係指附接到該

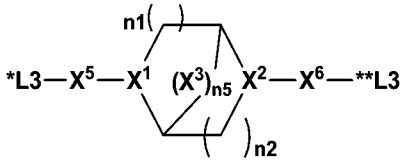
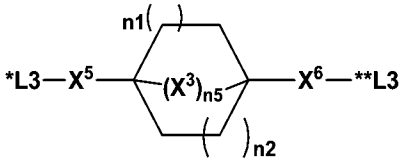


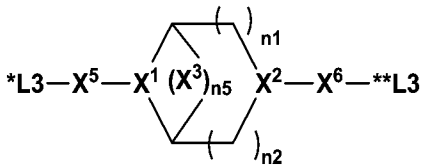
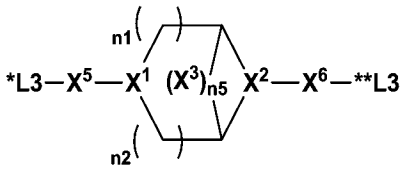
部分的位置；

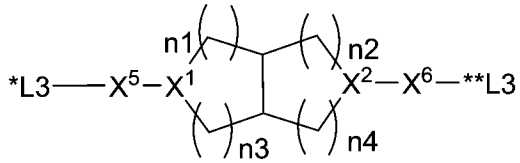
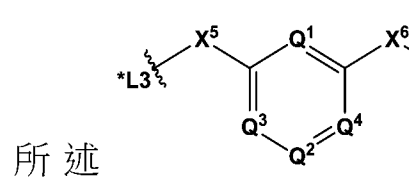
每次出現，L^3 獨立地選自-O-、-NR^a-、-$CONR^a$-、-C(O)O-、

 、  、  、

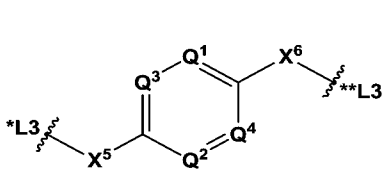
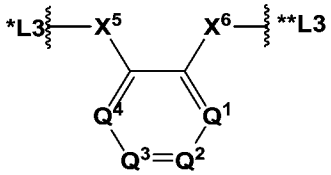
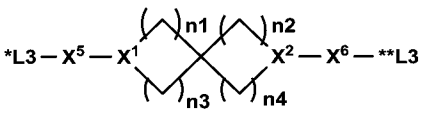
 、  、

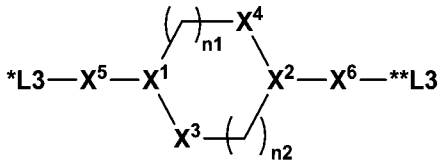
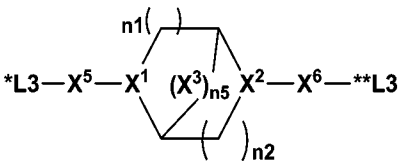
 、  、

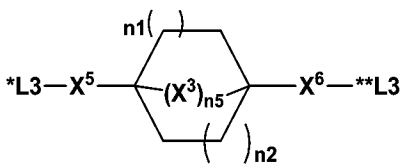
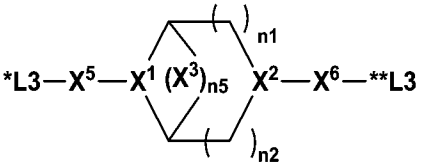
 、  、

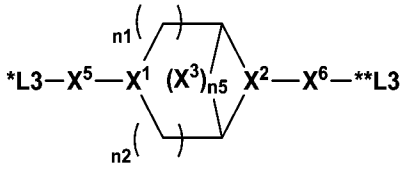
 、  和

；其中所述、

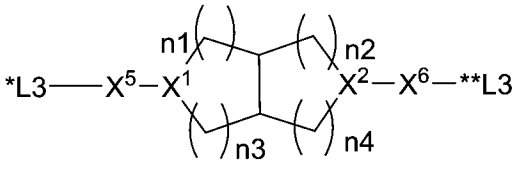
 、  、  、

 、  、

 、  、

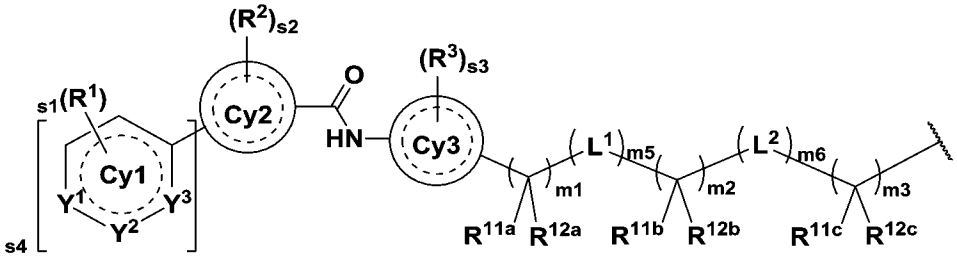


和

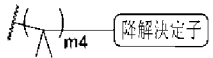


中的每一個視需要被至少一個 R^{L3c} 取代；

其中 $*^{L3}$ 係指附接到該



部分的位置，並且 $**^{L3}$ 係指附接到該



部分的位置；

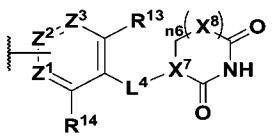
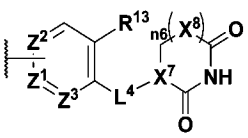
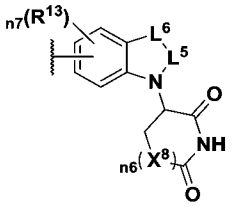
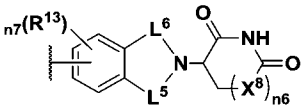
所述 R^{L1c}、R^{L2c} 和 R^{L3c} 中的每一個獨立地是不存在、側氧基（=O）、鹵素、羥基、-CN、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；所述-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基和 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個 R^{Lca} 取代，

R^{Lca} 獨立地是不存在、側氧基（=O）、鹵素、羥基、-CN、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；或

兩個 R^{L1c} 與它們所附接的原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基取代；

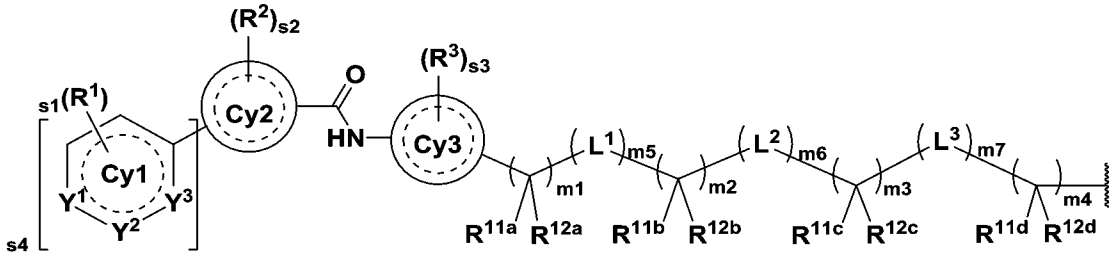
兩個 R^{L2c} 與它們所附接的原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基取代；

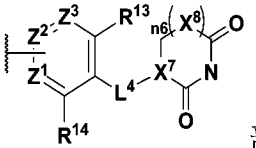
兩個 R^{L3c} 與它們所附接的原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基取代；

降解決定子選自  、  、  和  ；

Z^1、Z^2 和 Z^3 各自獨立地是 N 或 CR^z，條件係 Z^1、Z^2 和 Z^3 不同時是 N；

R^z，在每次出現時，獨立地選自不存在、氫、鹵素、-C_{1-8} 烷基、-$NR^{Za}R^{Zb}$、-OR^{Za}、-SR^{Za}、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基或 CN；-C_{1-8} 烷基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基中的每一個視需要被至少一個 R^{Zc} 取代；



部分經由 Z^1、Z^2 或 Z^3 中的任一個連接至  部分，其中

用於連接之 Z^1、Z^2 或 Z^3 係 CR^z，且 R^z 不存在；

R^{Za} 和 R^{Zb} 各自獨立地選自不存在、氫、-C_1-C_8 烷基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、或 5 至 12 員雜芳基，所述-C_{1-8} 烷基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個 R^{Zd} 取代基取代；

R^{Zc} 和 R^{Zd} 各自獨立地是鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基、-C_{1-8} 烷氧基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、或 5 至 12 員雜芳基；

R^{13} 和 R^{14} 各自獨立地選自不存在、氫、鹵素、-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_{1-8} 烷氧基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基、5 至 12 員雜芳基、-CN、-SO_2R^{13a}、-$SO_2NR^{13a}R^{13b}$、-COR^{13a}、-CO_2R^{13a}、-$CONR^{13a}R^{13b}$、-$NR^{13a}R^{13b}$、-$NR^{13a}COR^{13b}$、-$NR^{13a}CO_2R^{13b}$、或-$NR^{13a}SO_2R^{13b}$；-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_{1-8} 烷氧基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被鹵素、-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、5 至 12 員雜芳基、側氧基、-CN、-OR^{13c}、-SO_2R^{13c}、-$SO_2NR^{13c}R^{13d}$、-COR^{13c}、-CO_2R^{13c}、-$CONR^{13c}R^{13d}$、-$NR^{13c}R^{13d}$、-$NR^{13c}COR^{13d}$、-$NR^{13c}CO_2R^{13d}$、或-$NR^{13c}SO_2R^{13d}$ 取代；

在每次出現時，R^{13a}、R^{13b}、R^{13c} 和 R^{13d} 各自獨立地是不存在、氫、-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、或 5 至 12 員雜芳基；

L^4、L^5 和 L^6 各自獨立地選自不存在、單鍵、-O-、-NR^a-、-$(CR^aR^b)_{n8}$-、-O$(CR^aR^b)_{n8}$-、-$NR^a(CR^aR^b)_{n8}$-或-C(O)-；

在每次出現時，X^1、X^2 和 X^7 各自獨立地選自-CR^a 或 N；

在每次出現時，X^3、X^4 和 X^8 各自獨立地選自-NR^a-、-O-、-S-和-CR^aR^b-；

在每次出現時，X^5 和 X^6 各自獨立地選自不存在、單鍵、-C(O)-、-NR^a-和-O-；

Q^1、Q^2、Q^3 和 Q^4 各自獨立地選自 CR^a 或 N；

在每次出現時，R^a 和 R^b 各自獨立地選自氫、羥基、鹵素、CN、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基，所述-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個羥基、鹵素、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基取代基取代；或

R^a 和 R^b 與它們所附接的碳原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基取代；

m1、m2、m3 和 m4 各自獨立地是 0、1 或 2；

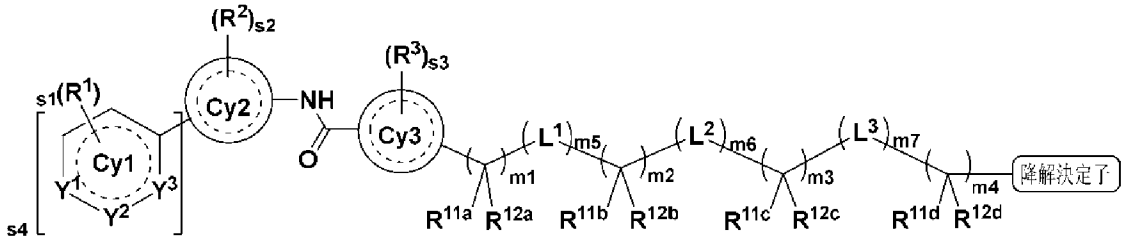
m5 和 m7 各自獨立地是 0 或 1；

m6 係 0、1 或 2；當 m6 係 2 時，兩個 L2 係相同的或不同的；

n1、n2、n3、n4 和 n5 各自獨立地是 0、1、2 或 3；

n6、n7 和 n8 各自獨立地是 0、1、2、3 或 4。

【請求項3】 一種具有式 (I') 之化合物



(I')

或其 N-氧化物，或其藥學上可接受的鹽，或其立體異構物，或其氘化類似物，或其前驅藥，

其中：

Cy1 係 6 員部分或完全不飽和環；所述環被至少一個取代基 R^1 取代；

Y^1、Y^2 和 Y^3 各自獨立地是 C 或 N；

s1 係 0、1、2、3、4 或 5；

Cy2 係 5、6、7、8、9 或 10 員部分或完全不飽和環（芳族環）；所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的雜原子；所述環被至少一個取代基 R^2 取代；

s2 係 0、1 或 2；

s4 係 0 或 1；

Cy3 係 5、6、7、8、9 或 10 員芳族環；所述環包含 0-3 個獨

立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的雜原子；所述環被至少一個取代基 R^3 取代；

s3 係 0、1、2、3、4 或 5；

R^1、R^2 和 R^3 各自獨立地是氫、鹵素、-C_1-C_8 烷基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、5 至 12 員雜芳基、側氧基（=O）、-CN、-OR^{1a}、-$C(O)R^{1a}$、-CO_2R^{1a}、-$C(O)NR^{1a}R^{1b}$、-$NR^{1a}R^{1b}$、-$NR^{1a}COR^{1b}$ 或-$NR^{1a}CO_2R^{1b}$；-C_1-C_8 烷基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個取代基 R^{1c} 取代；或

當相鄰時，兩個 R^1、兩個 R^2 或兩個 R^3 與它們所附接的原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基 R^{1c} 取代；

R^{1a} 和 R^{1b} 各自獨立地選自氫、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 鹵代烷基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_1-C_8 烷氧基-C_1-C_8 烷基-、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 鹵代烷基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_1-C_8 烷氧基-C_1-C_8 烷基-、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個選自以下的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、側氧基（=O）、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷基-OH、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；

R^{1c}，在每次出現時獨立地是鹵素、-OH、-CN、側氧基（=O）、

-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-C_3-C_8環烷基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基或5至12員雜芳基；

R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}和R^{12d}各自獨立地是不存在、側氧基、氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-C_{3-8}環烷基；所述-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-C_{3-8}環烷基中的每一個視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN的取代基取代；或

R^{11a}和R^{12a}與它們所附接的碳原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN的取代基取代；和/或

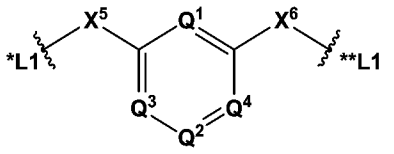
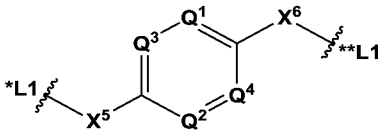
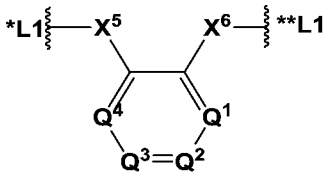
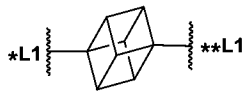
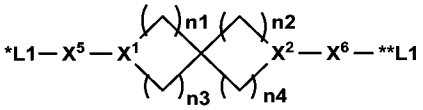
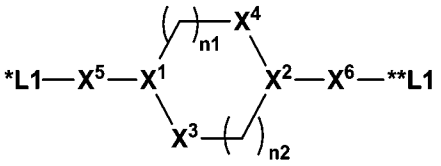
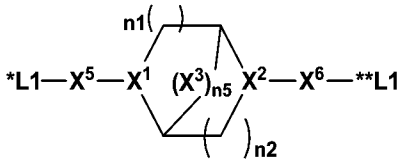
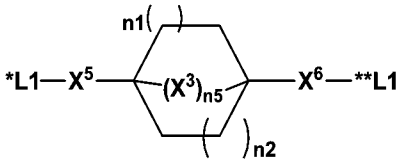
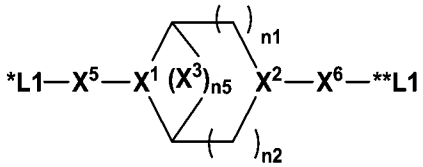
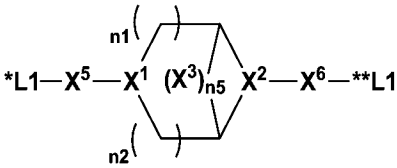
R^{11b}和R^{12b}與它們所附接的碳原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN的取代基取代；和/或

R^{11c}和R^{12c}與它們所附接的碳原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN的取代基取代；和/或

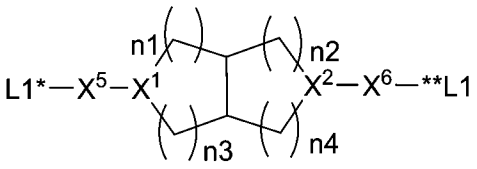
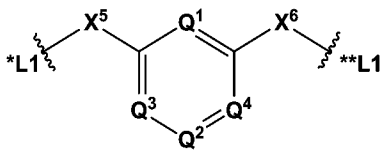
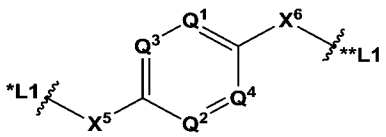
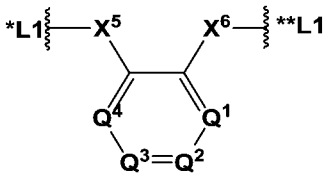
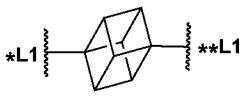
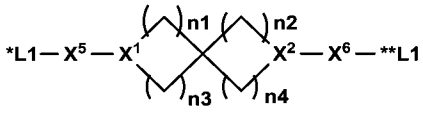
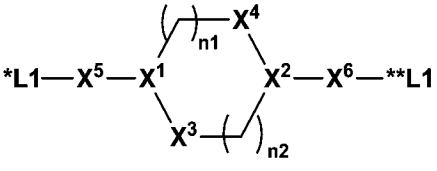
R^{11d}和R^{12d}與它們所附接的碳原子一起形成3至12員環，所述環包含0-3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被

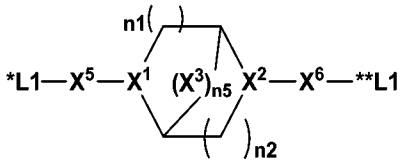
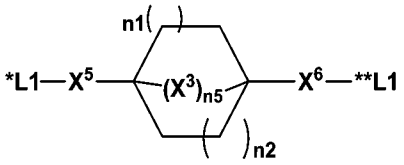
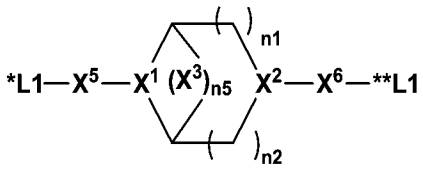
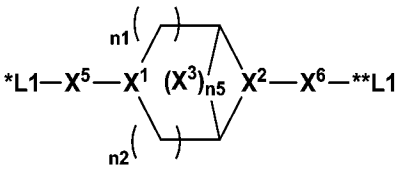
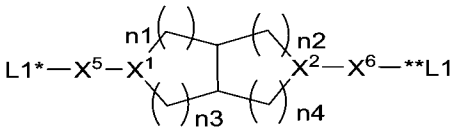
至少一個選自氫、鹵素、-C_{1-8}烷基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、-C_{1-8}烷氧基或-CN的取代基取代；

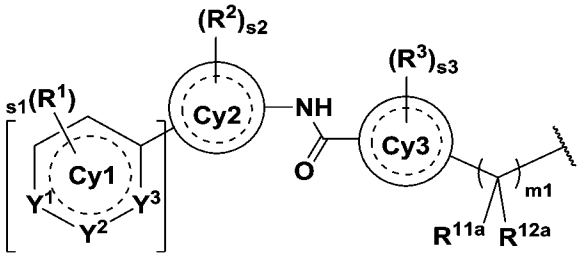
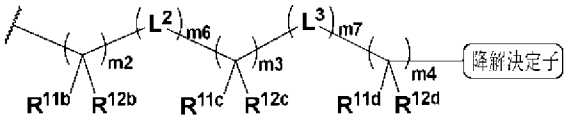
每次出現，L^1獨立地選自-O-、-NR^a-、-C(O)NR^a-、-C(O)O-、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

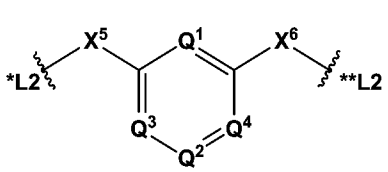
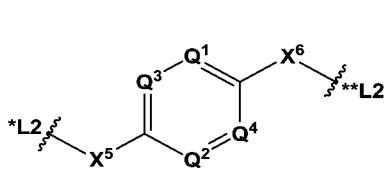
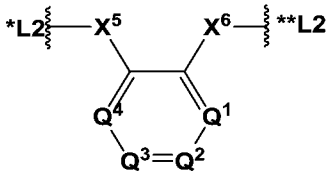
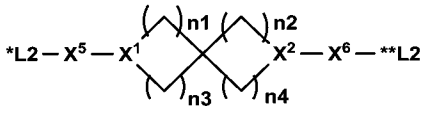
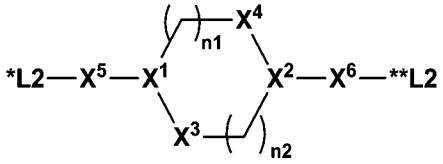
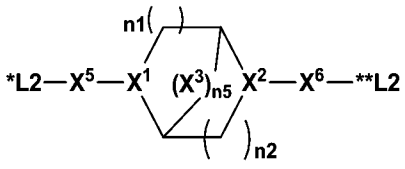
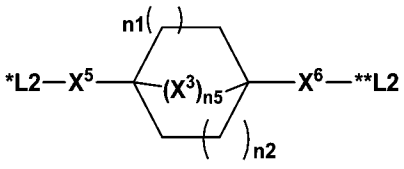
、

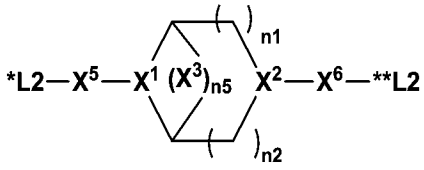
和


、；其中所述

、

、

、

、

、

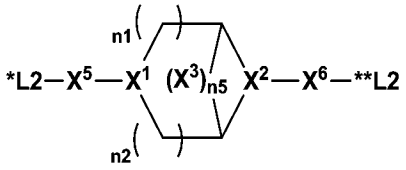

、

、

、

和

中的每一個視需要被至少一個 R^{L1c} 取代；

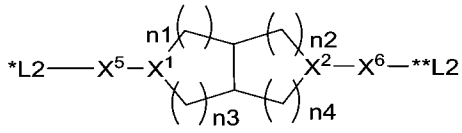
其中 $*^{L1}$ 係指附接到該

部分的位置，並且 $**^{L1}$ 係指附接到該

部分的位置；

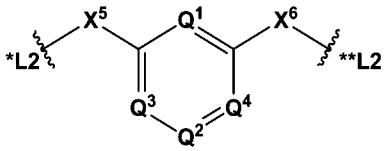
每次出現，L^2 獨立地選自-O-、$-NR^a-$、$-CONR^a-$、-C(O)O-、

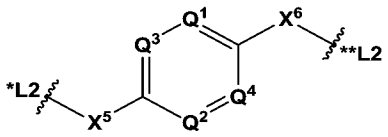

、

、

、

、

、

、

、

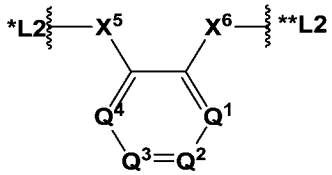


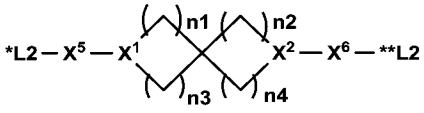
、


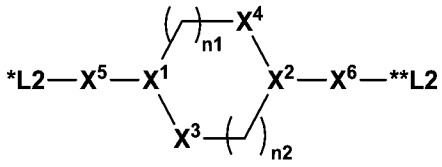
和


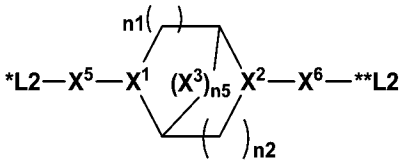
；其中所述


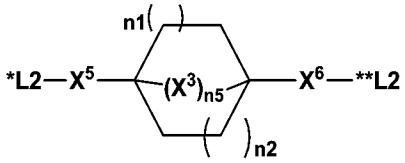
、


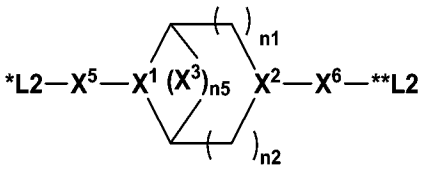
、


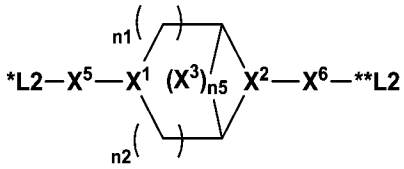
、


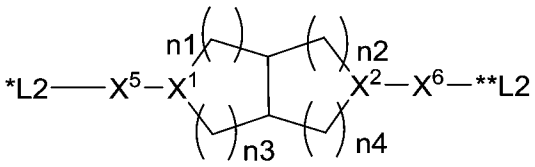
、


、


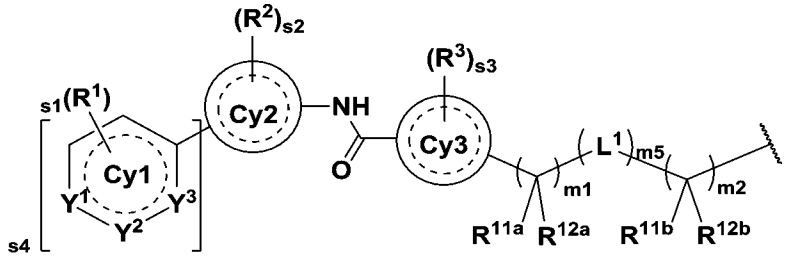
、


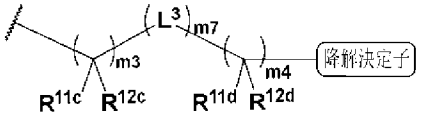
、


、


和


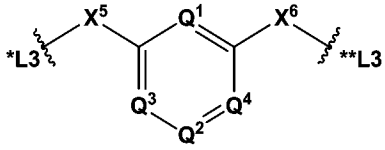
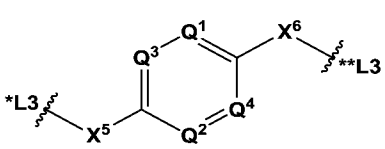
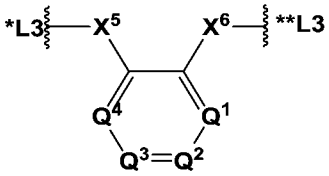
中的每一個視需要被至少一個 R^{L2c} 取代；

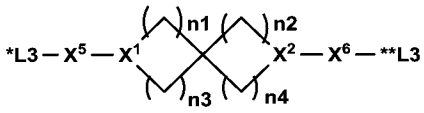
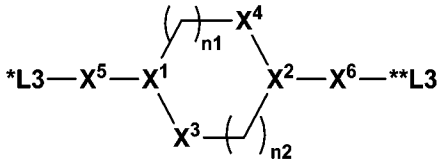
其中 $*^{L2}$ 係指附接到該


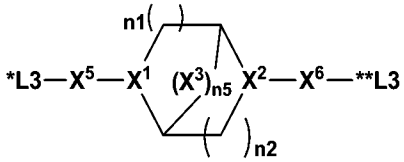
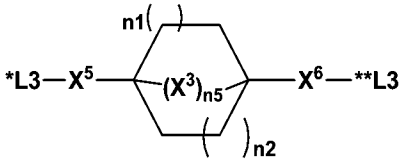
部分的位置，並且 $**^{L2}$ 係指附接到該


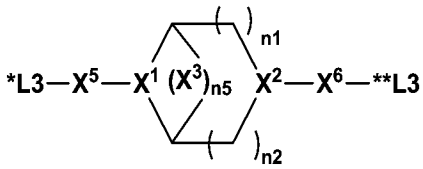
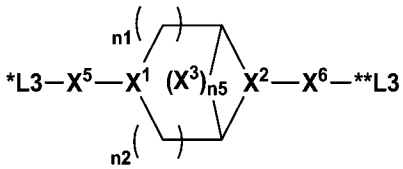
部分的位置；

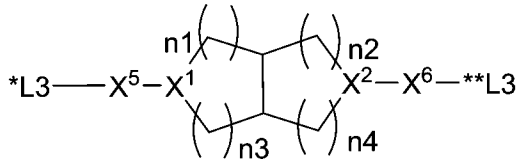
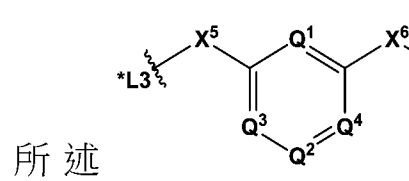
每次出現，L^3 獨立地選自-O-、-NR^a-、-$CONR^a$-、-C(O)O-、

 、  、  、

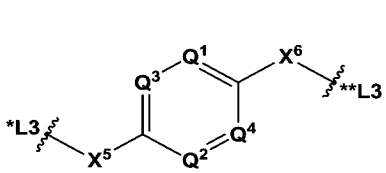
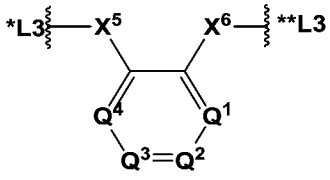
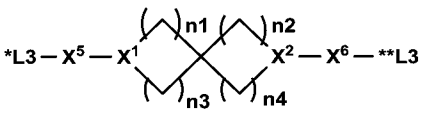
 、  、

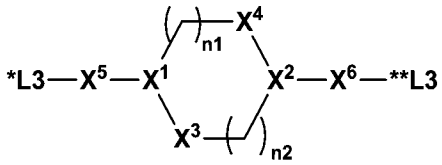
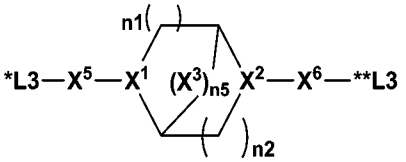
 、  、

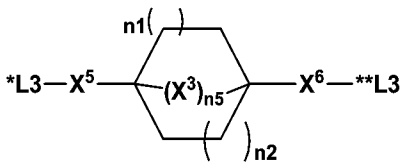
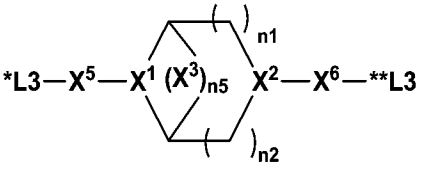
 、  、

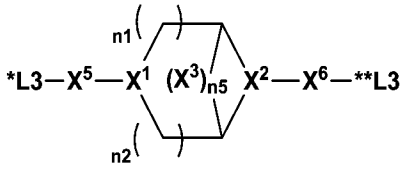
 、  和

；其中所述、

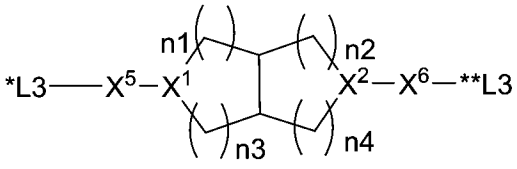
 、  、  、

 、  、

 、  、

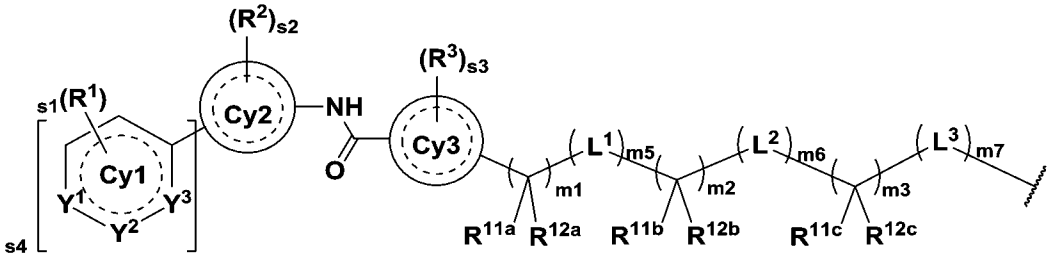


和

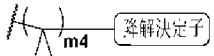


中的每一個視需要被至少一個 R^{L3c} 取代；

其中 $*^{L3}$ 係指附接到該



部分的位置，並且 $**^{L3}$ 係指附接到該



部分的位置；

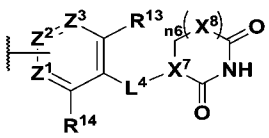
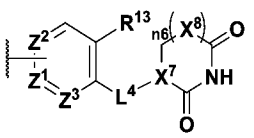
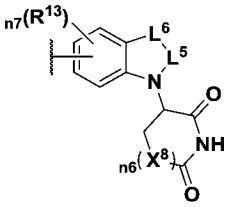
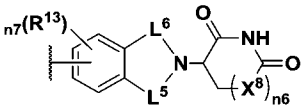
所述 R^{L1c}、R^{L2c} 和 R^{L3c} 中的每一個獨立地是不存在、側氧基（=O）、鹵素、羥基、-CN、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；所述-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基和 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個 R^{Lca} 取代，

R^{Lca} 獨立地是不存在、側氧基（=O）、鹵素、羥基、-CN、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基；或

兩個 R^{L1c} 與它們所附接的原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基取代；

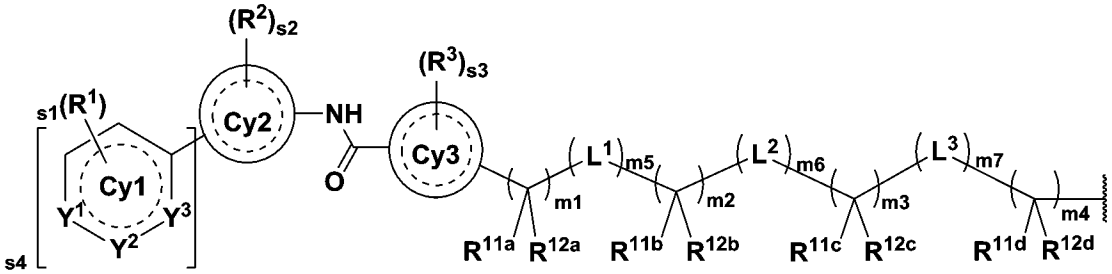
兩個 R^{L2c} 與它們所附接的原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基取代；

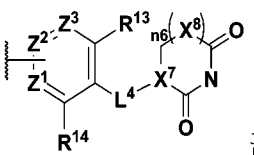
兩個 R^{L3c} 與它們所附接的原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基取代；

降解決定子 選自  、  、  和  ；

Z^1、Z^2 和 Z^3 各自獨立地是 N 或 CR^z，條件係 Z^1、Z^2 和 Z^3 不同時是 N；

R^z，在每次出現時，獨立地選自不存在、氫、鹵素、-C_{1-8} 烷基、-$NR^{Za}R^{Zb}$、-OR^{Za}、-SR^{Za}、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基或 CN；-C_{1-8} 烷基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基中的每一個視需要被至少一個 R^{Zc} 取代；



部分經由 Z^1、Z^2 或 Z^3 中的任一個連接至  部分，其中

用於連接之 Z^1、Z^2 或 Z^3 係 CR^z，且 R^z 不存在；

R^{Za} 和 R^{Zb} 各自獨立地選自不存在、氫、-C_1-C_8 烷基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、或 5 至 12 員雜芳基，所述-C_{1-8} 烷基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個 R^{Zd} 取代基取代；

R^{Zc} 和 R^{Zd} 各自獨立地是鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基、-C_{1-8} 烷氧基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、或 5 至 12 員雜芳基；

R^{13} 和 R^{14} 各自獨立地選自不存在、氫、鹵素、-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_{1-8} 烷氧基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基、5 至 12 員雜芳基、-CN、-SO_2R^{13a}、-$SO_2NR^{13a}R^{13b}$、-COR^{13a}、-CO_2R^{13a}、-$CONR^{13a}R^{13b}$、-$NR^{13a}R^{13b}$、-$NR^{13a}COR^{13b}$、-$NR^{13a}CO_2R^{13b}$、或-$NR^{13a}SO_2R^{13b}$；-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_{1-8} 烷氧基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被鹵素、-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、5 至 12 員雜芳基、側氧基、-CN、-OR^{13c}、-SO_2R^{13c}、-$SO_2NR^{13c}R^{13d}$、-COR^{13c}、-CO_2R^{13c}、-$CONR^{13c}R^{13d}$、-$NR^{13c}R^{13d}$、-$NR^{13c}COR^{13d}$、-$NR^{13c}CO_2R^{13d}$、或-$NR^{13c}SO_2R^{13d}$ 取代；

在每次出現時，R^{13a}、R^{13b}、R^{13c} 和 R^{13d} 各自獨立地是不存在、氫、-C_{1-8} 烷基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基、或 5 至 12 員雜芳基；

L^4、L^5 和 L^6 各自獨立地選自不存在、單鍵、-O-、-NR^a-、-$(CR^aR^b)_{n8}$-、-O$(CR^aR^b)_{n8}$-、-$NR^a(CR^aR^b)_{n8}$-或-C(O)-；

在每次出現時，X^1、X^2 和 X^7 各自獨立地選自-CR^a 或 N；

在每次出現時，X^3、X^4 和 X^8 各自獨立地選自-NR^a-、-O-、-S-和-CR^aR^b-；

在每次出現時，X^5 和 X^6 各自獨立地選自不存在、單鍵、-C(O)-、-NR^a-和-O-；

Q^1、Q^2、Q^3 和 Q^4 各自獨立地選自 CR^a 或 N；

在每次出現時，R^a 和 R^b 各自獨立地選自氫、羥基、鹵素、CN、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基，所述-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個羥基、鹵素、-C_1-C_8 烷基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、-C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基取代基取代；或

R^a 和 R^b 與它們所附接的碳原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基鹵素、羥基、-C_1-C_8 烷基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、-C_1-C_8 烷氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 至 8 員雜環基、C_6-C_{12} 芳基或 5 至 12 員雜芳基取代；

m1、m2、m3 和 m4 各自獨立地是 0、1 或 2；

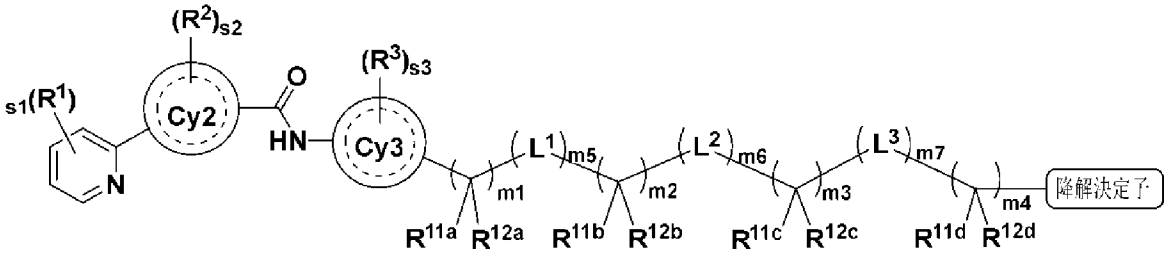
m5 和 m7 各自獨立地是 0 或 1；

m6 係 0、1 或 2；當 m6 係 2 時，兩個 L2 係相同的或不同的；

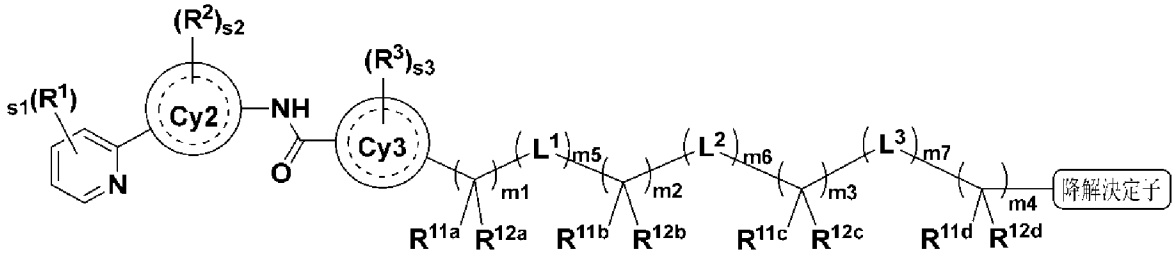
n1、n2、n3、n4 和 n5 各自獨立地是 0、1、2 或 3；

n6、n7 和 n8 各自獨立地是 0、1、2、3 或 4。

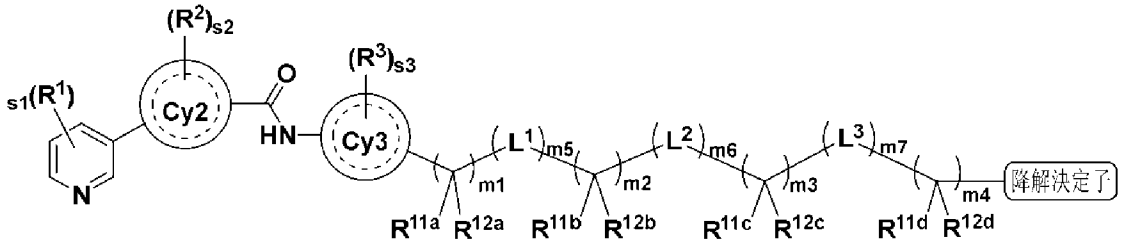
【請求項4】 如請求項 1 所述之化合物，其中該化合物選自式 (IIa)、(IIa')、(IIb)、(IIb')、(IIc)、(IIc')、(IId)、(IId')、(IIe) 和 (IIe')，



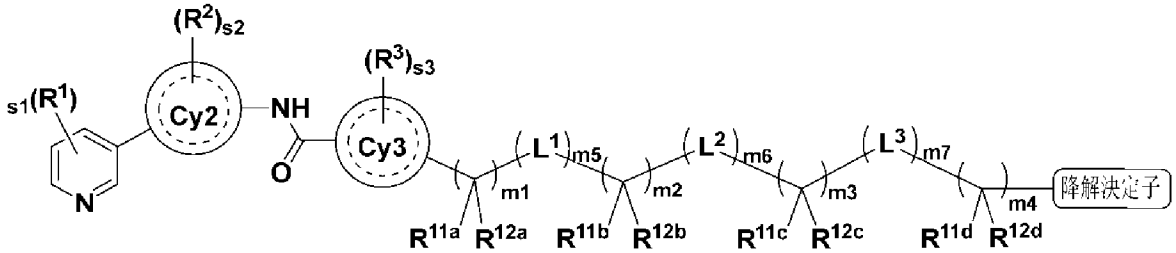
(IIa)



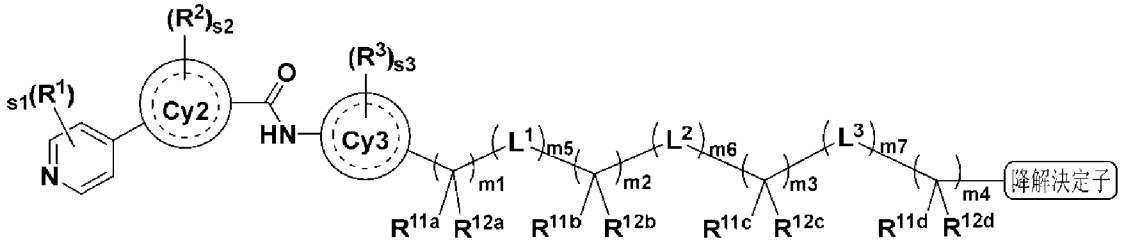
(IIa')



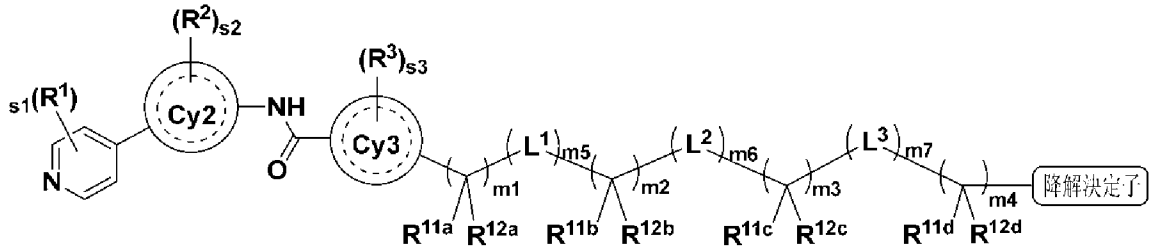
(IIb)



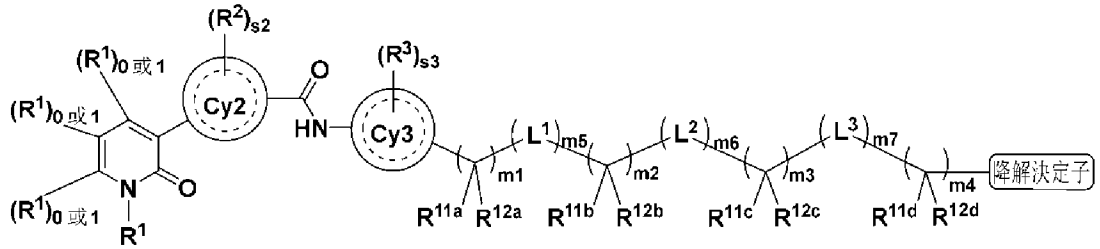
(IIb')



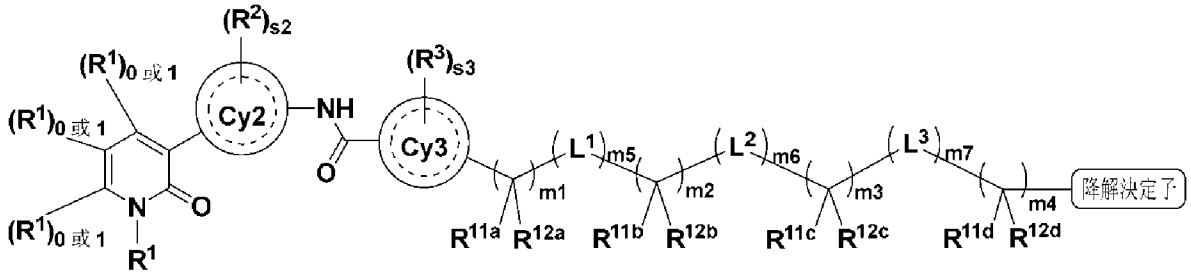
(IIc)



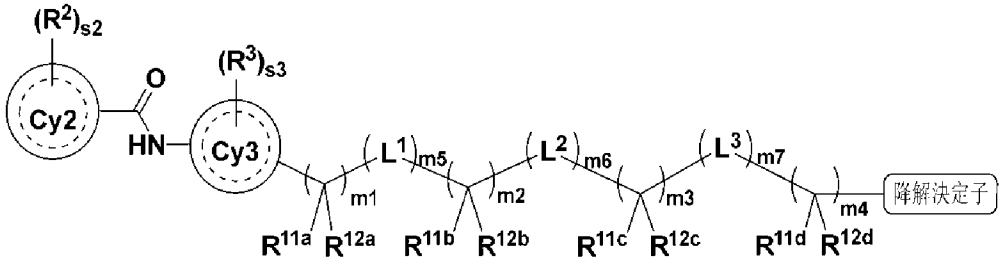
(IIc')



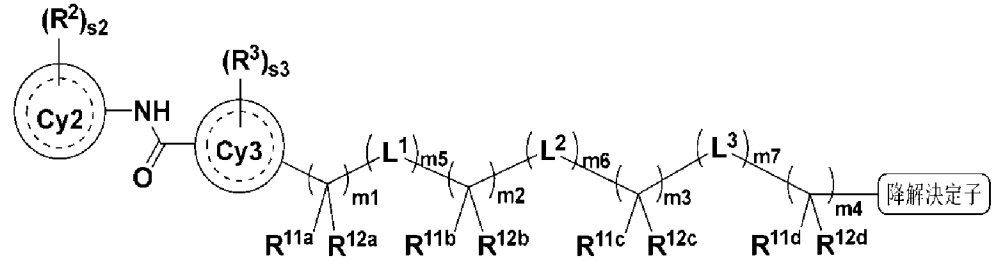
(IId);



(IId')



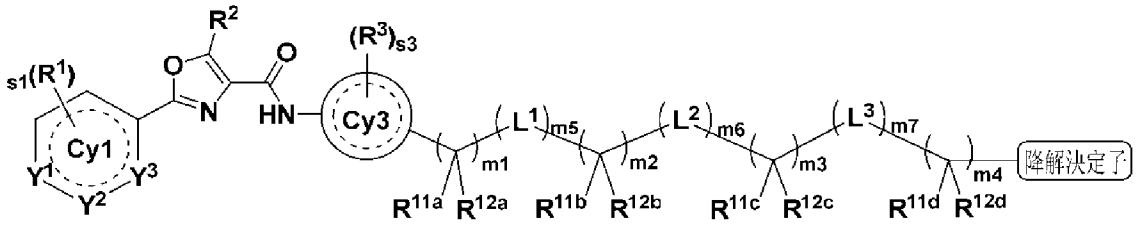
(IIe)



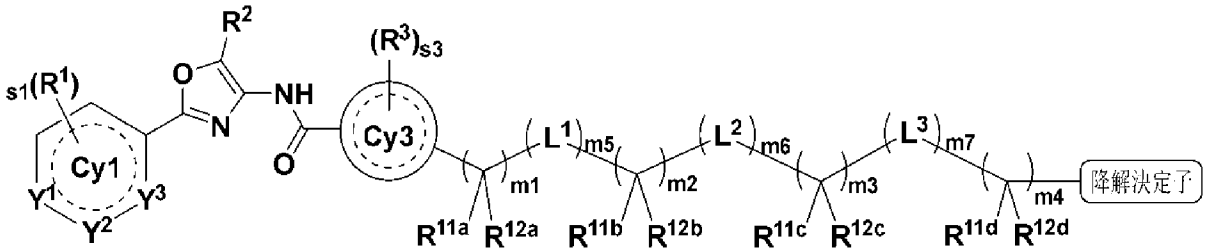
(IIe')

其中 R^1、R^2、R^3、R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}、R^{12d}、L^1、L^2、L^3、s1、s2、s3、m1、m2、m3、m4、m5、m6、m7、Cy2、Cy3、降解決定子如請求項 1 所定義。

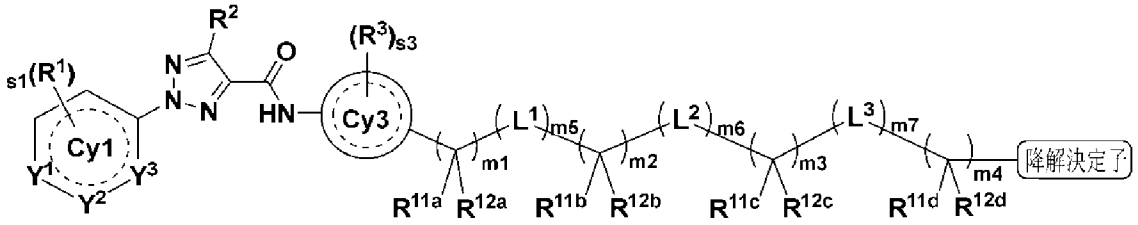
【請求項5】 如請求項 1 所述之化合物，其中該化合物選自式(IIIa)、(IIIa')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIc)、(IIIc')、(IIId)、(IIId')、(IIIe)、(IIIe')、(IIIf)、(IIIf')、(IIIg)、(IIIg')、(IIIh)、(IIIh')、(IIIi)、(IIIi')、(IIIj) (IIIj')、(IIIk)、(IIIk')、(IIIl) 或 (IIIl')：



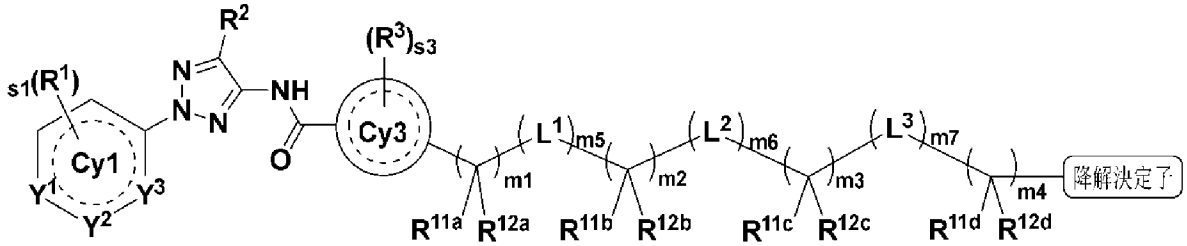
(IIIa)



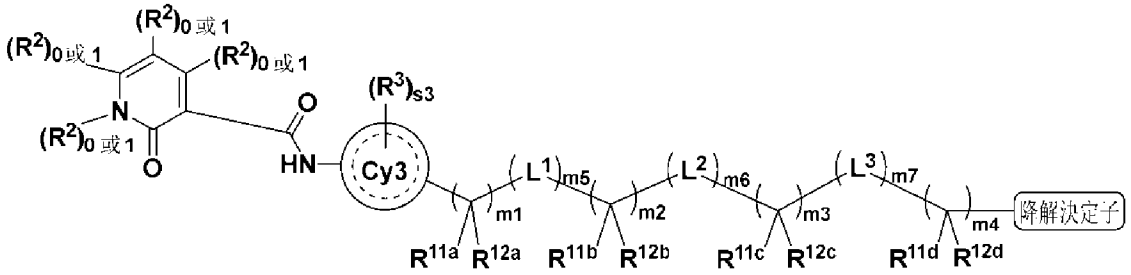
(IIIa')



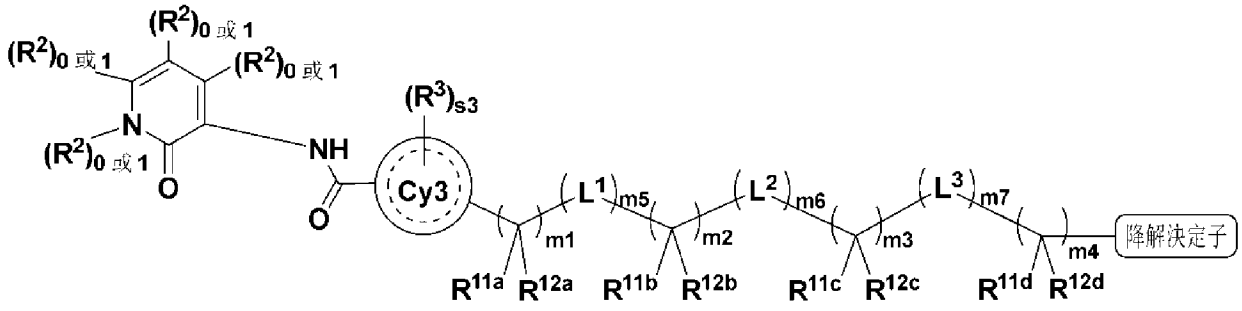
(IIIb)



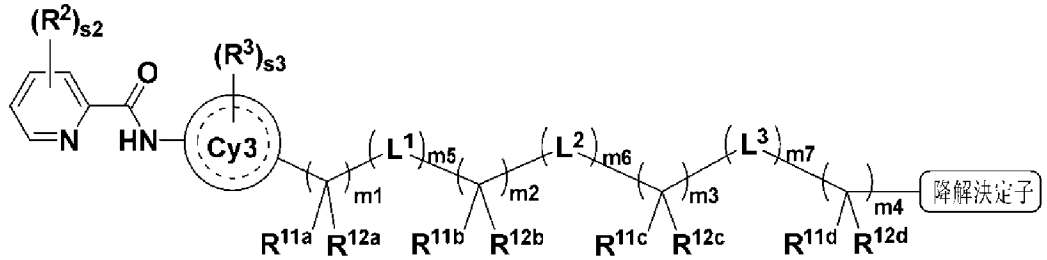
(IIIb')



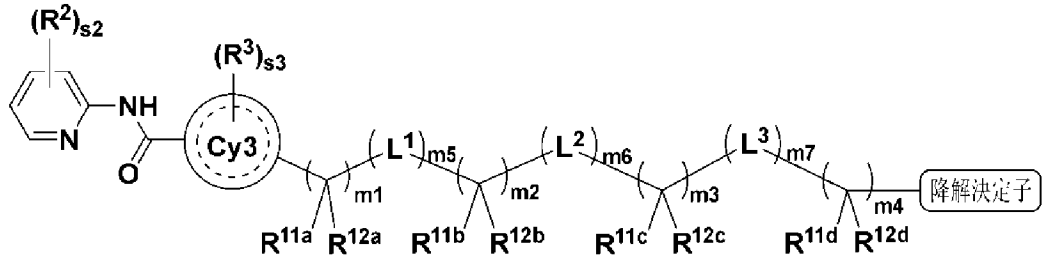
(IIIc)



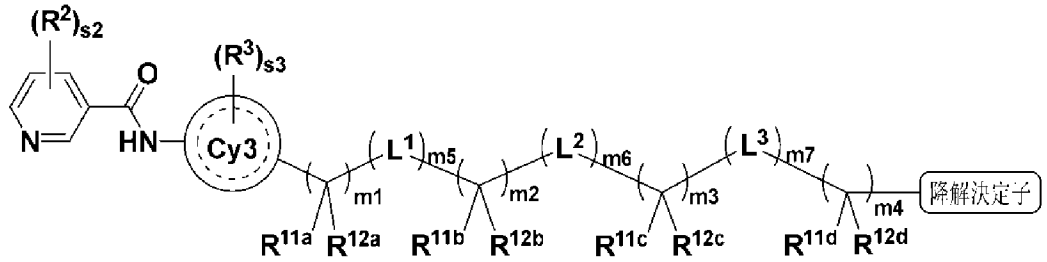
(IIIc')



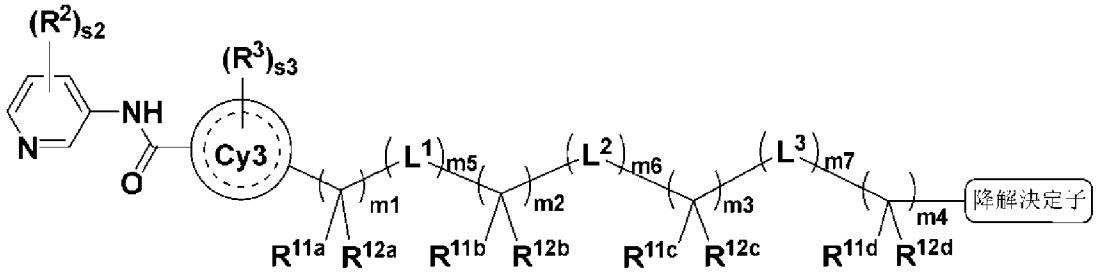
(IIId)



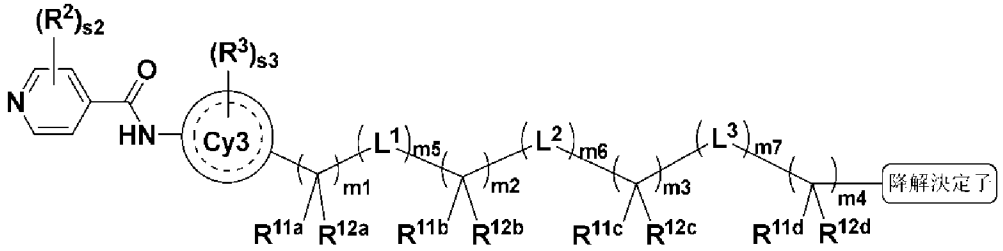
(IIId')



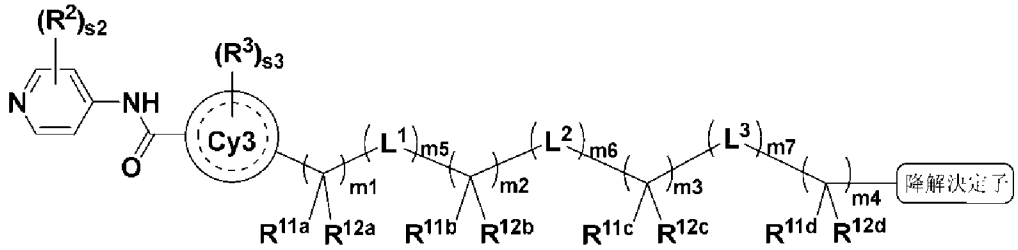
(IIIe)



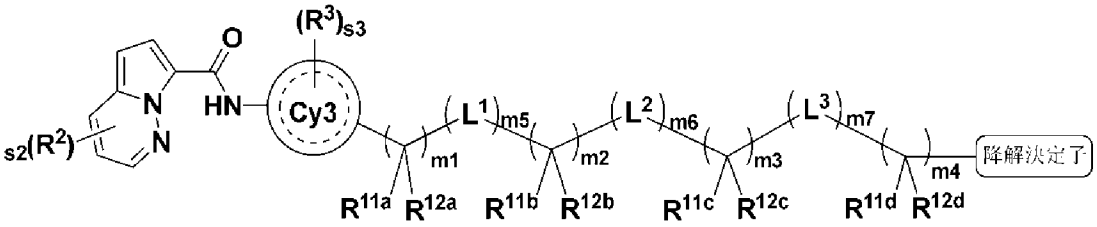
(IIIe')



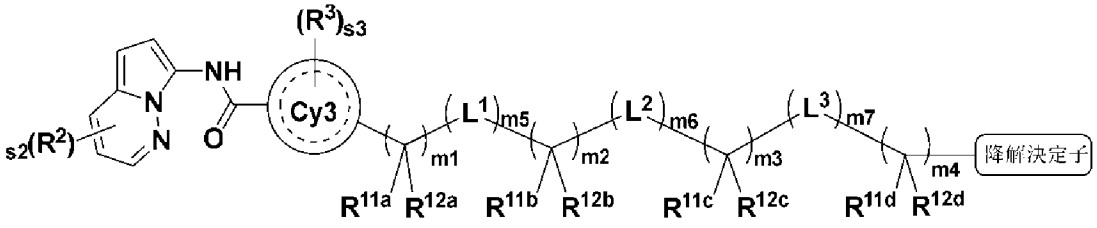
(IIIf)



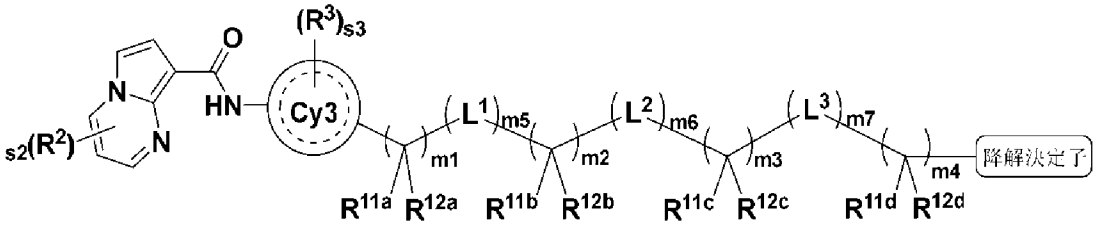
(IIIf')



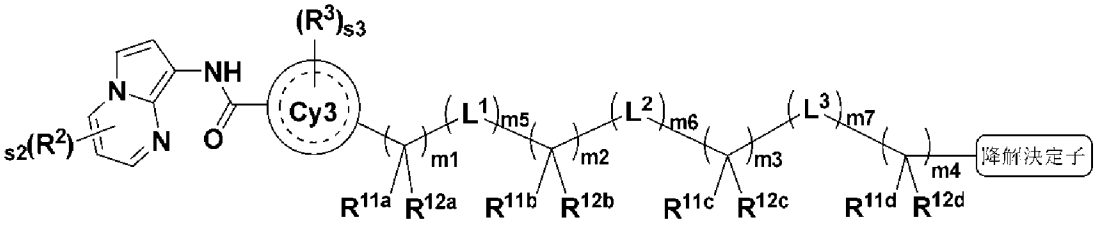
(IIIg)



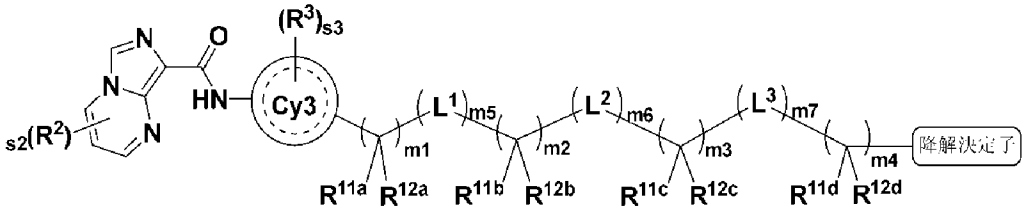
(IIIg')



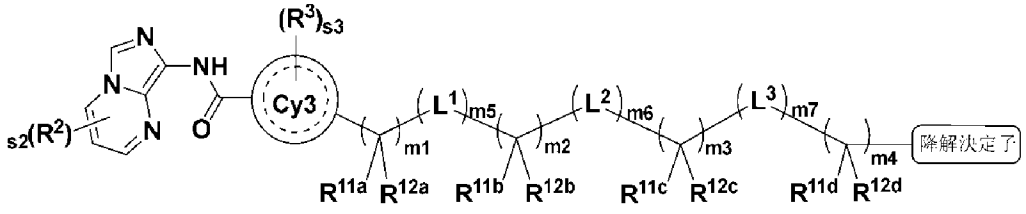
(IIIh)



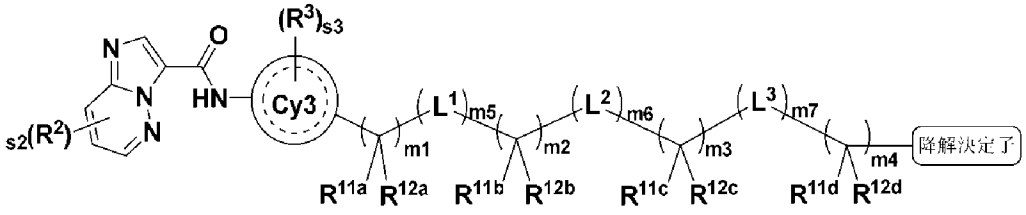
(IIIh')



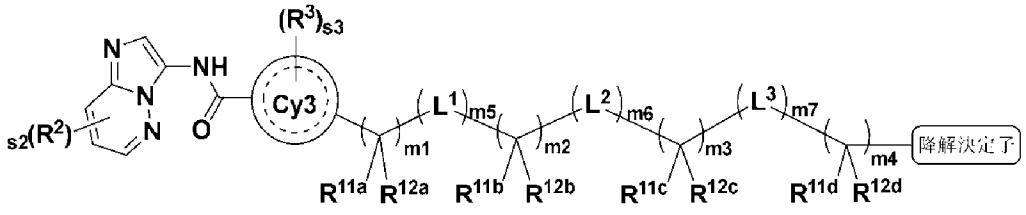
(IIIi)



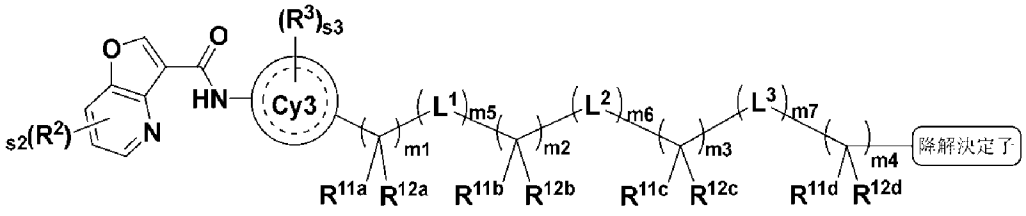
(IIIi')



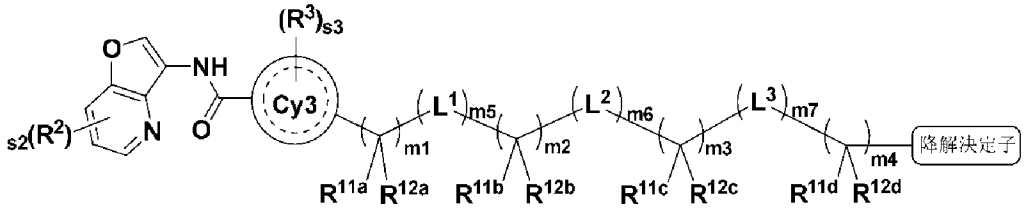
(IIIj)



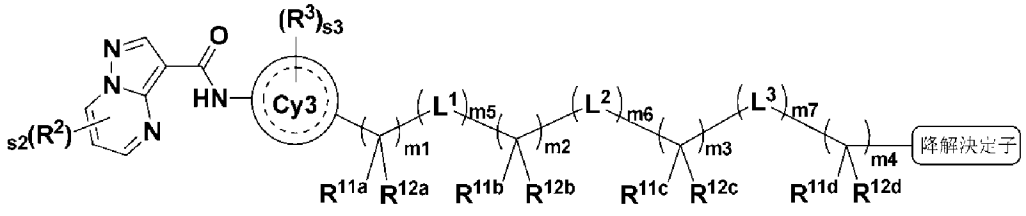
(IIIj')



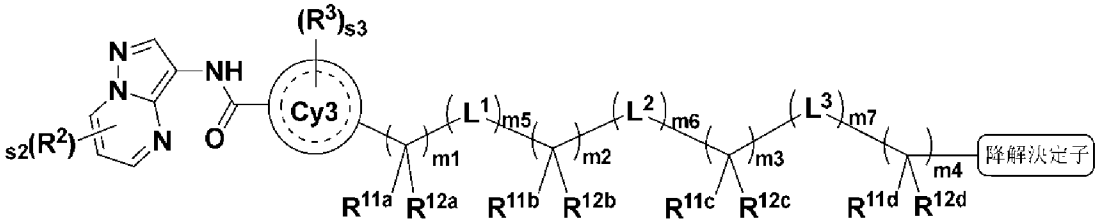
(IIIk)



(IIIk')



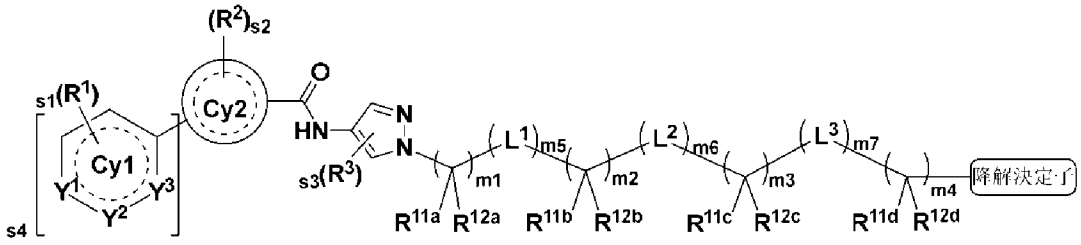
(IIIl)



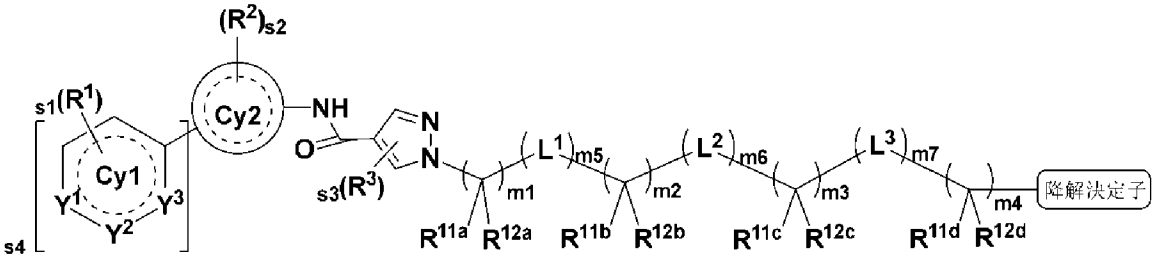
(IIII')

其中 R^1、R^2、R^3、R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}、R^{12d}、Y^1、Y^2、Y^3、L^1、L^2、L^3、s1、s2、s3、m1、m2、m3、m4、m5、m6、m7、Cy1、Cy3、降解決定子如請求項 1 所定義。

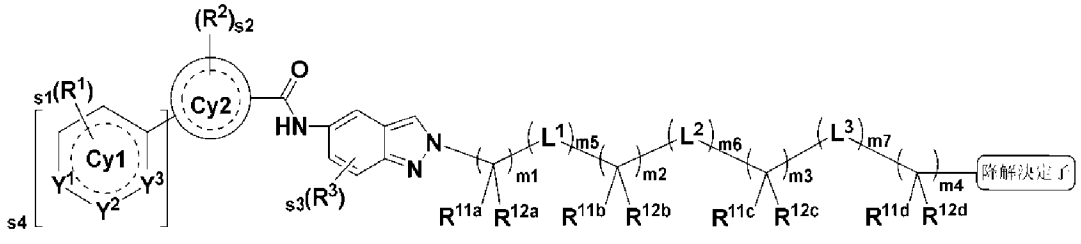
[請求項 4] 如請求項 1 所述之化合物，其中該化合物選自式 (IVa)、(Iva')、(IVb)、(IVb')、(IVc) 和 (IVc')，



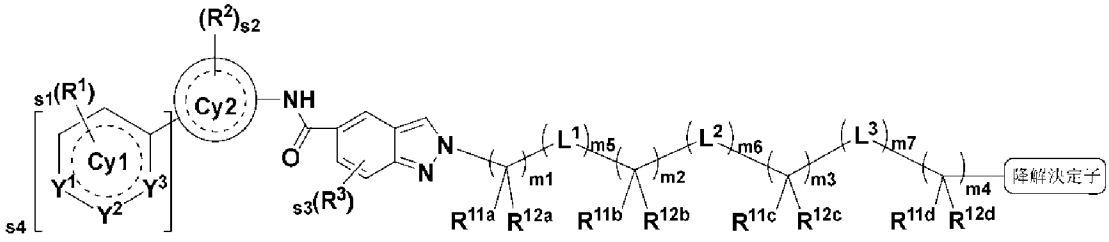
(IVa)



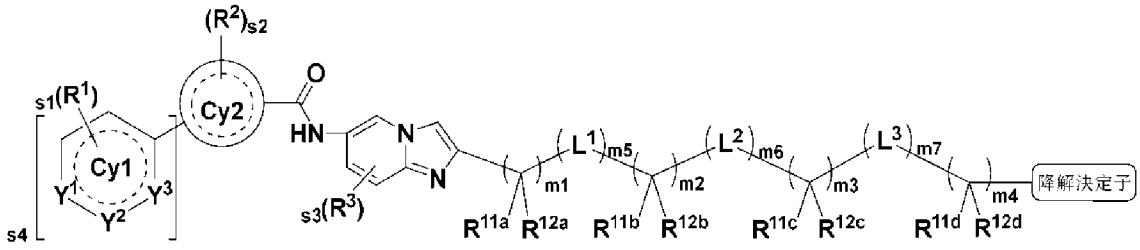
(Iva')



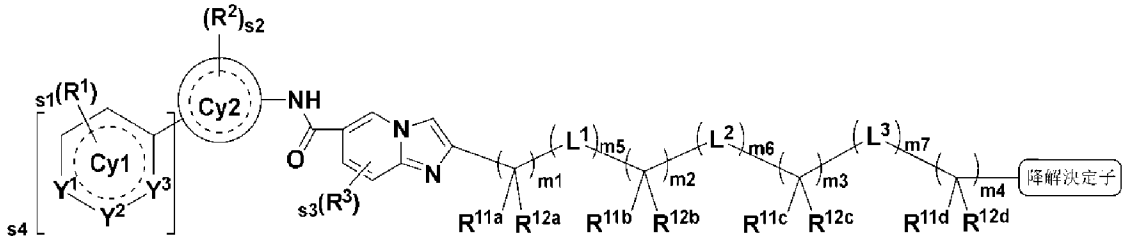
(IVb)



(IVb')



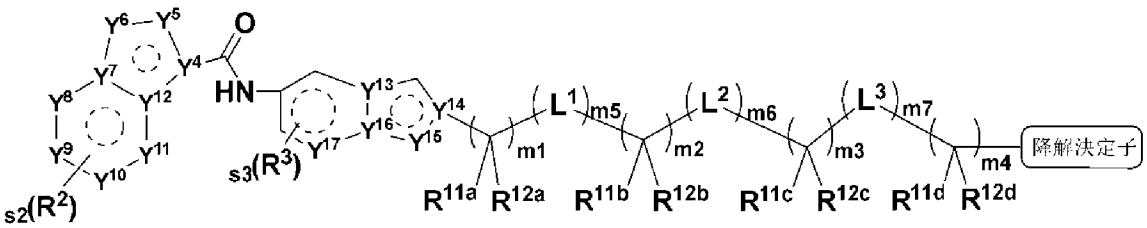
(IVc)



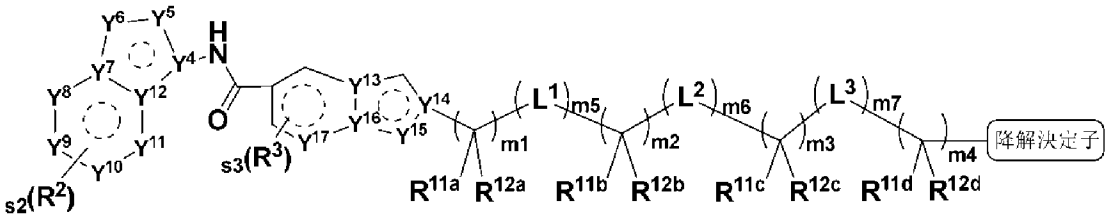
(IVc')

其中 R^1、R^2、R^3、R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}、R^{12d}、Y^1、Y^2、Y^3、Cy1、Cy2、L^1、L^2、L^3、s1、s2、s3、s4、m1、m2、m3、m4、m5、m6、m7 和降解決定子如請求項 1 所定義。

[請求項 5] 如請求項 1 所述之化合物，其中該化合物選自式 (Va) 或 (Va')

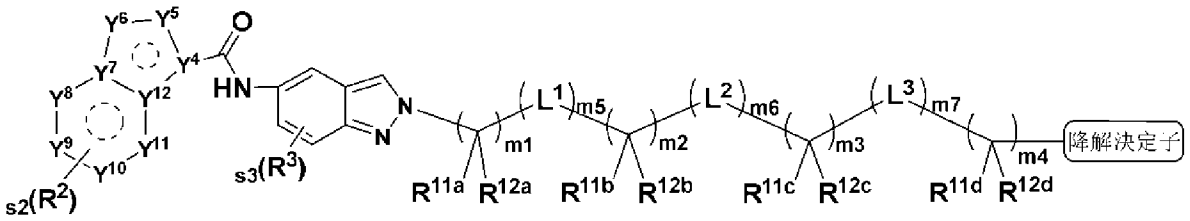


(Va)

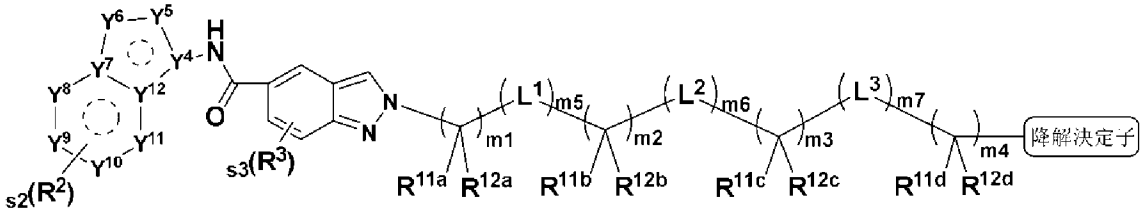


(Va')

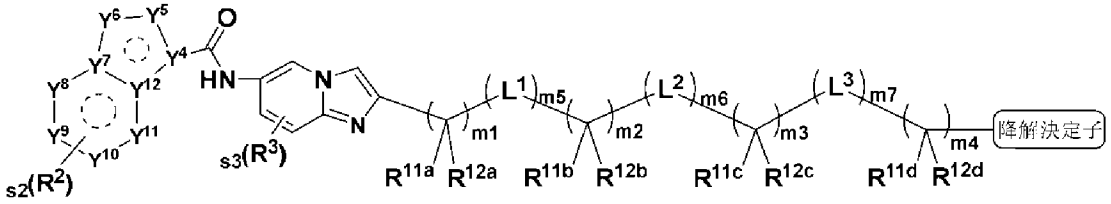
較佳的是，該化合物選自式 (Vb)、(Vb')、(Vc)、和、(Vc')，



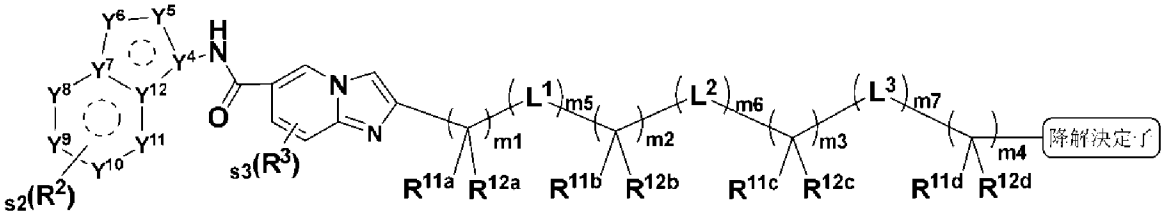
(Vb)



(Vb')

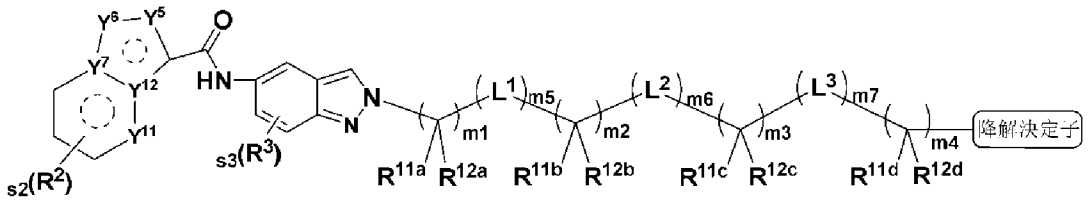


(Vc)

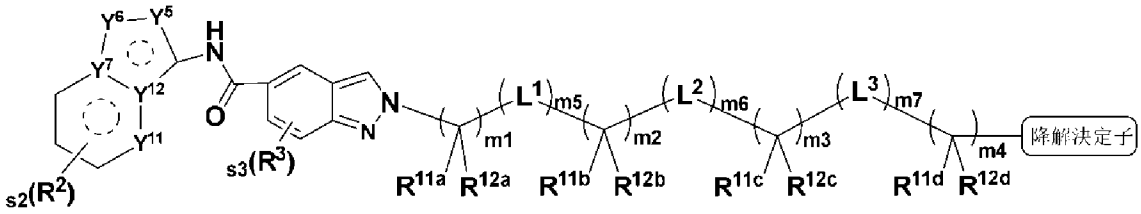


(Vc')

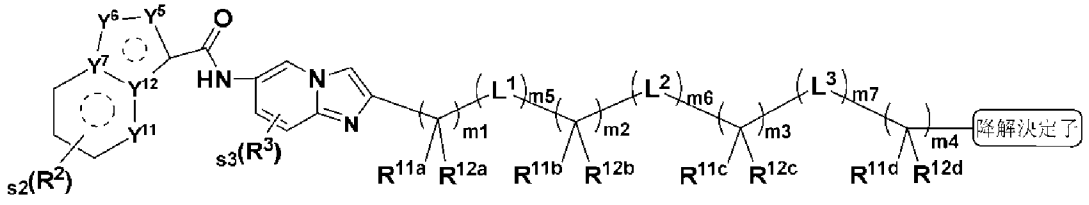
更較佳的是，該化合物選自式 (Vd)、(Vd')、(Ve) 和 (Ve')，



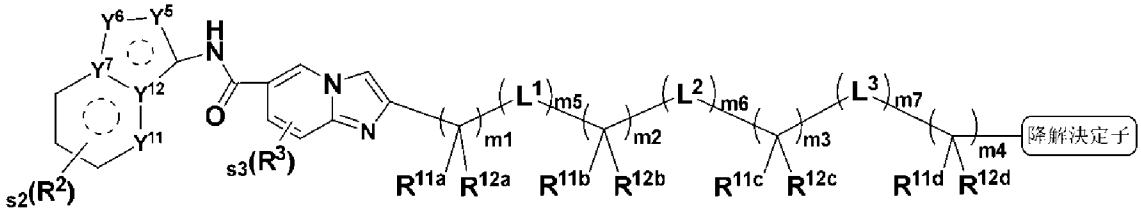
(Vd)



(Vd')

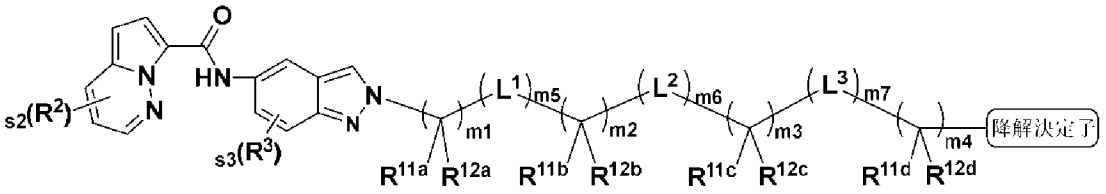


(Ve)

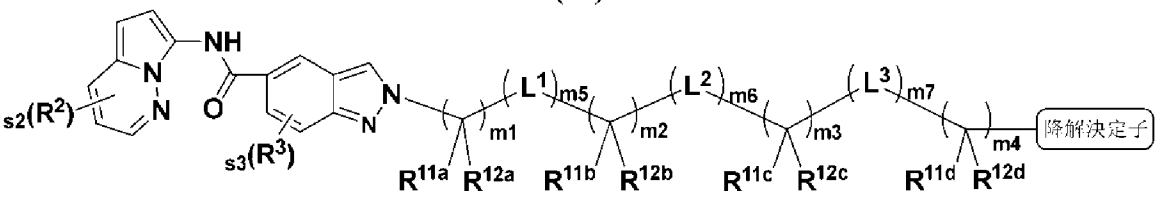


(Ve')

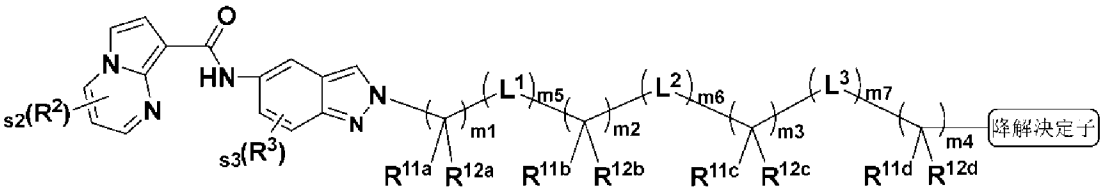
更較佳的是，該化合物選自式 (Vf)、(Vf')、(Vg)、(Vg')、(Vh)、(Vh')、(Vi)、(Vi')、(Vj)、(Vj')、(Vk)、(Vk')、(Vl)、(Vl')、(Vm)、(Vm')、(Vn)、(Vn')、(Vo)、(Vo')、(Vp)、(Vp')、(Vq) 或 (Vq')，



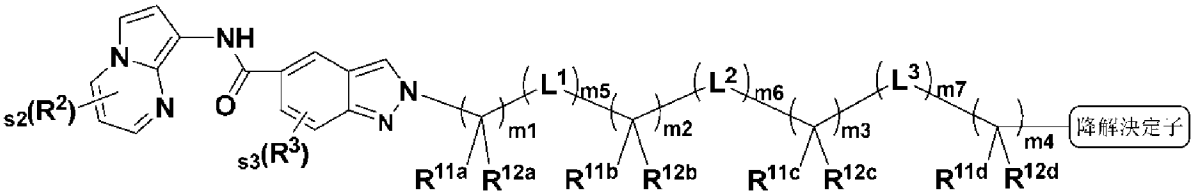
(Vf)



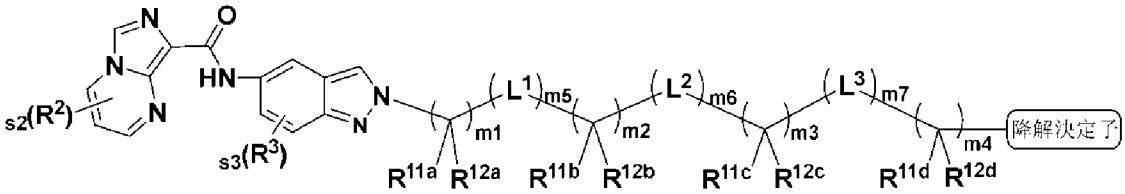
(Vf')



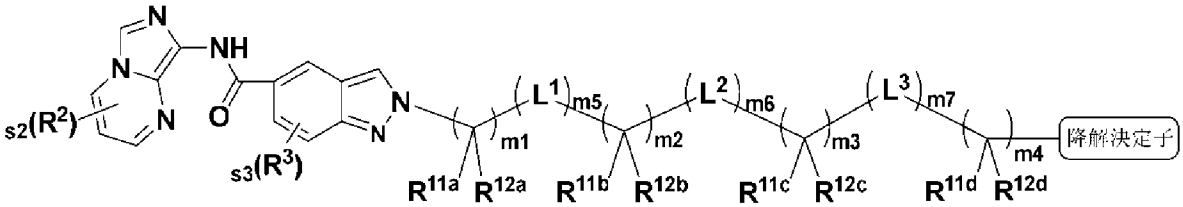
(Vg)



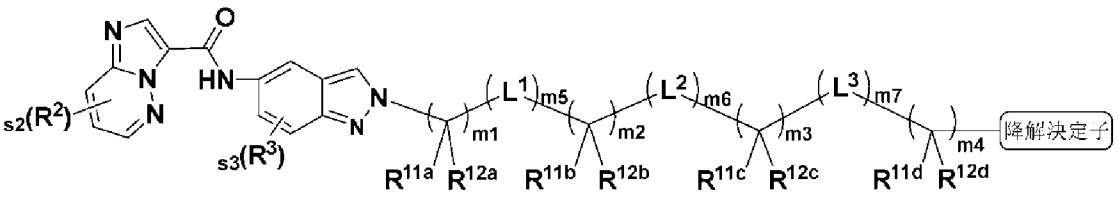
(Vg')



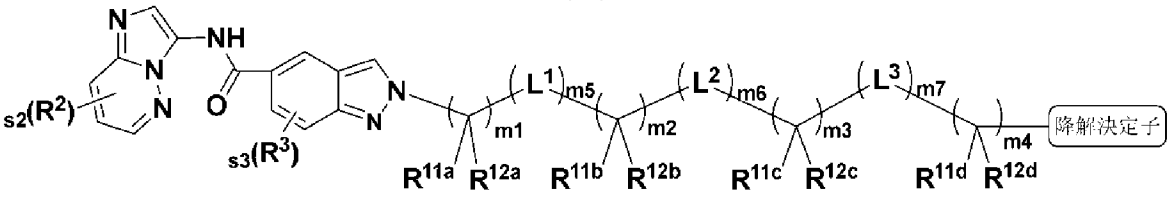
(Vh)



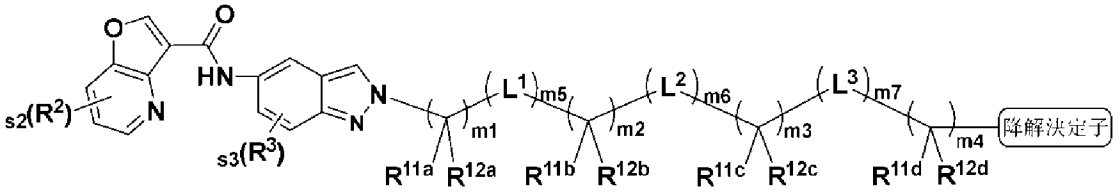
(Vh')



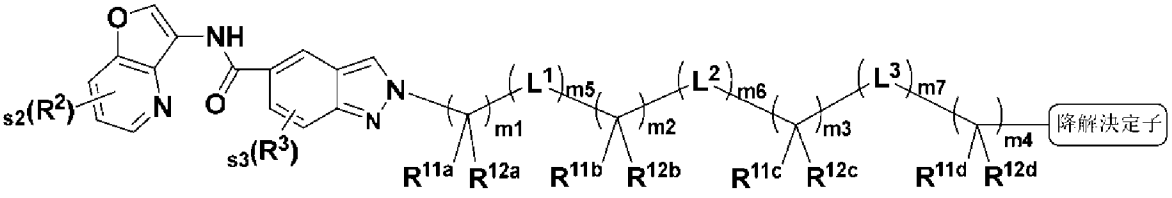
(Vi)



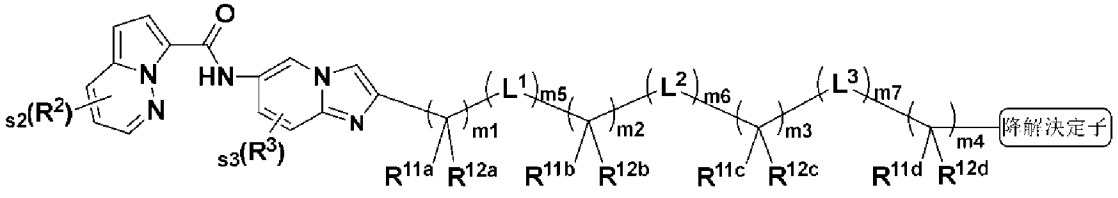
(Vi')



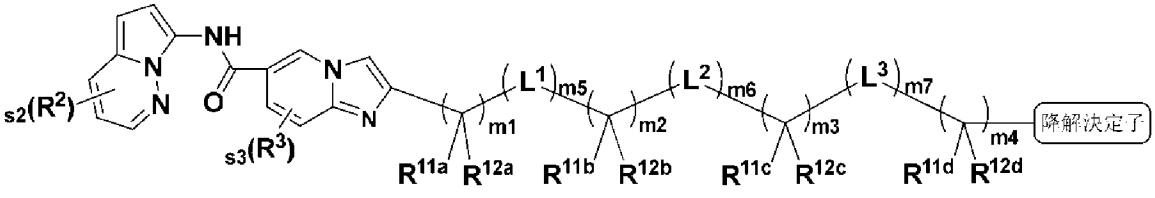
(Vj)



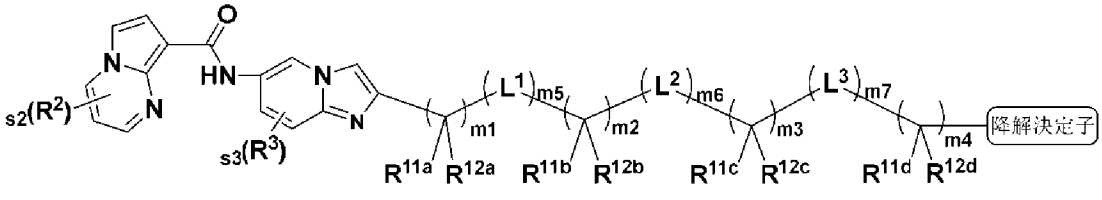
(Vj')



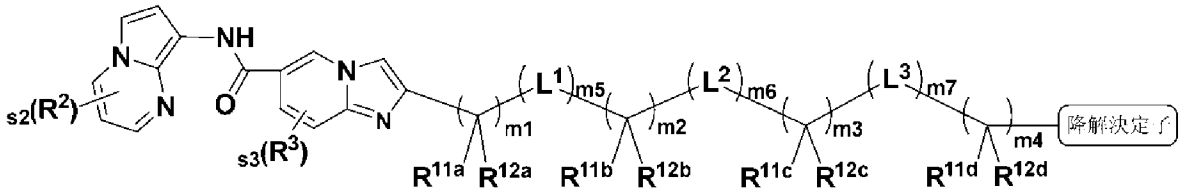
(Vk)



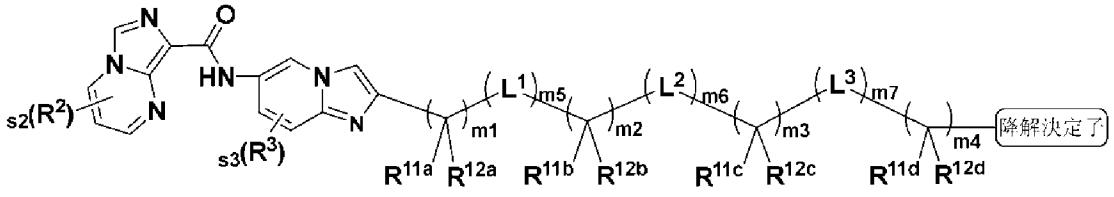
(Vk')



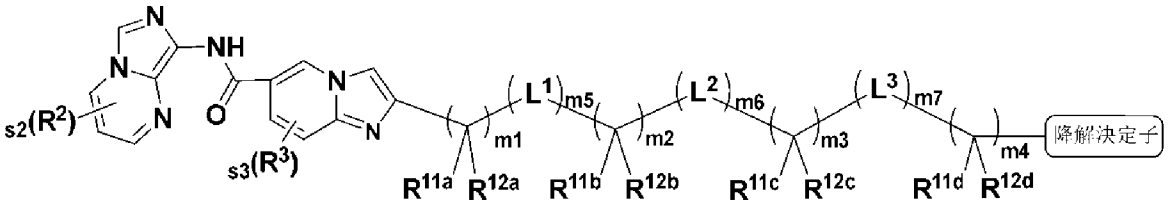
(Vl)



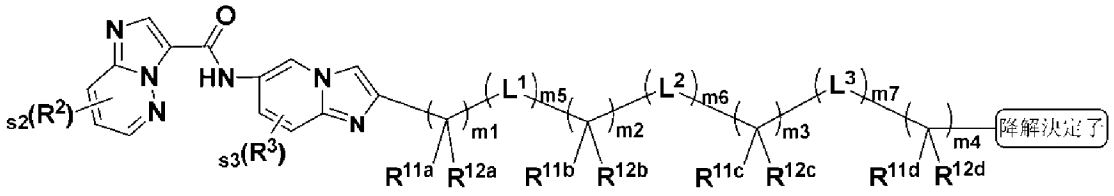
(VI')



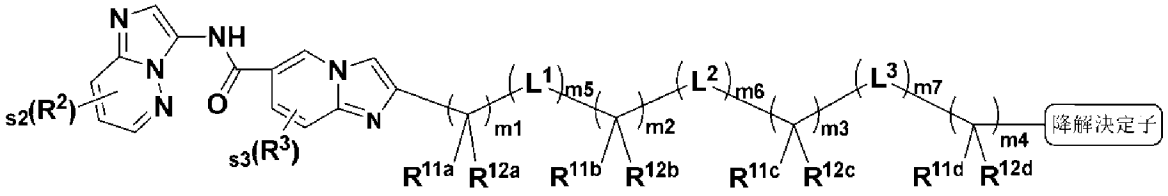
(Vm)



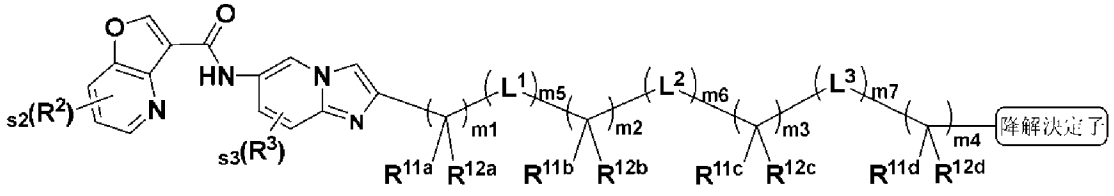
(Vm')



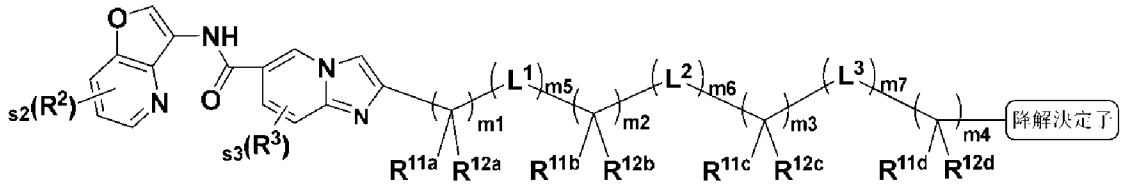
(Vn)



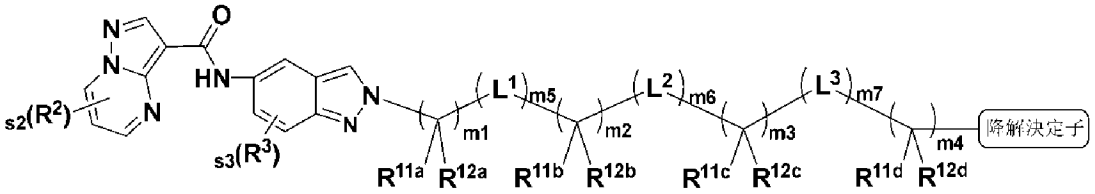
(Vn')



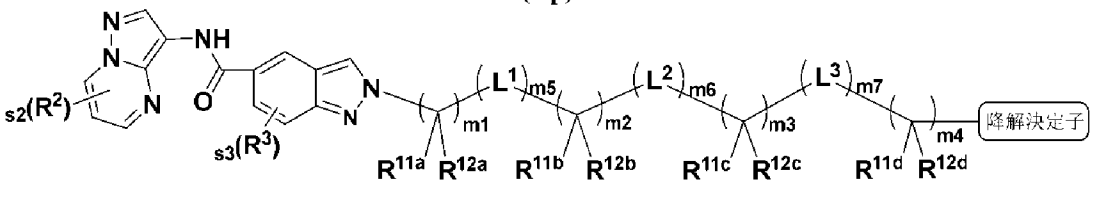
(Vo)



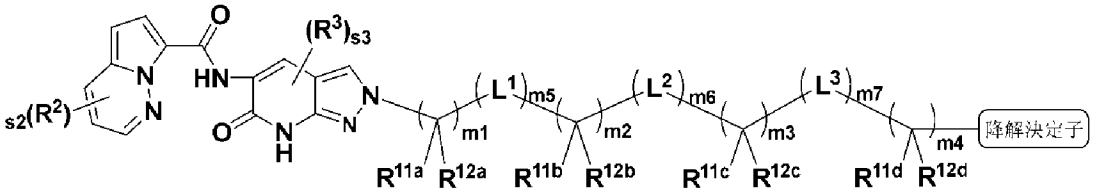
(Vo')



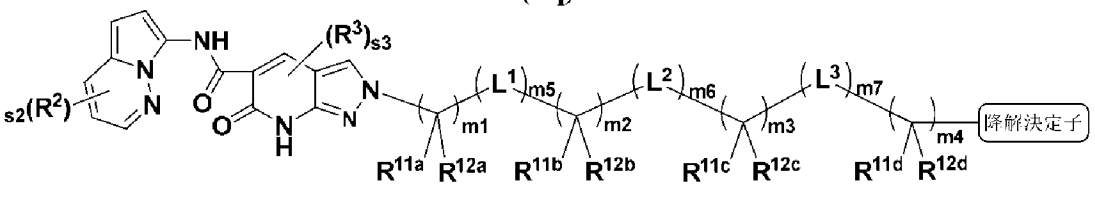
(Vp)



(Vp')

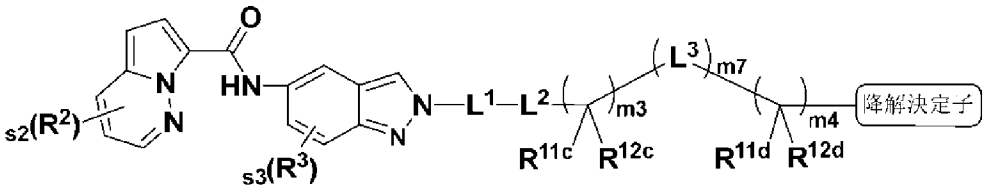


(Vq)

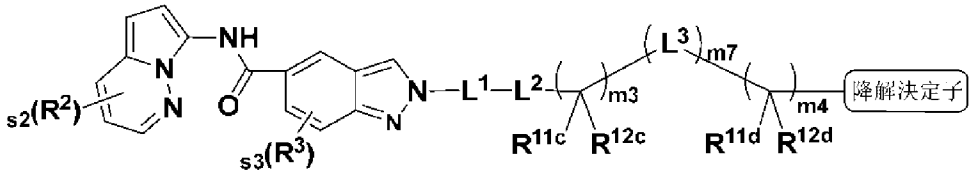


(Vq')

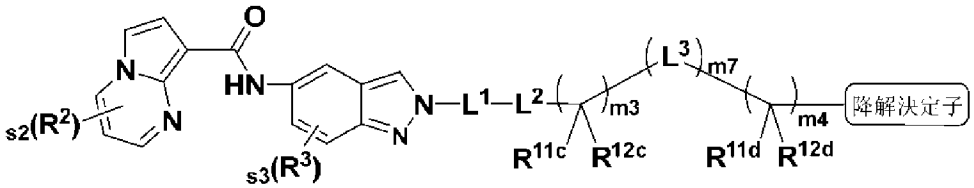
甚至更較佳的是，該化合物選自式 (Vr)、(Vr')、(Vs)、(Vs')、(Vt)、(Vt')、(Vu)、(Vu')、(Vv)、(Vv')、(Vw)、(Vw')、(Vx)、(Vx')、(Vy)、(Vy')、(Vz)、(Vz')、(Vaa)、(Vaa')、(Vab)、(Vab')、(Vac) 或 (Vac')，


O
HN
N
N
N
L1
L2
L3
m3
m7
m4
降解決定子
s2(R2)
s3(R3)
R11c
R12c
R11d
R12d

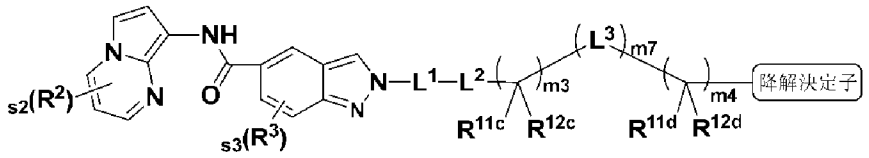
(Vr)


NH
O
N
N
N
L1
L2
L3
m3
m7
m4
降解決定子
s2(R2)
s3(R3)
R11c
R12c
R11d
R12d

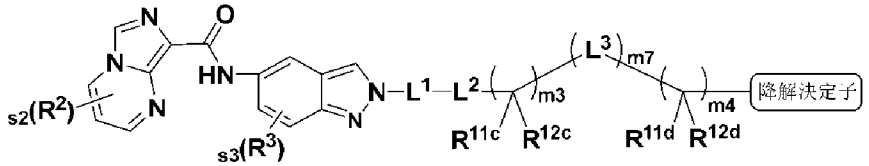
(Vr')


O
HN
N
N
N
L1
L2
L3
m3
m7
m4
降解決定子
s2(R2)
s3(R3)
R11c
R12c
R11d
R12d

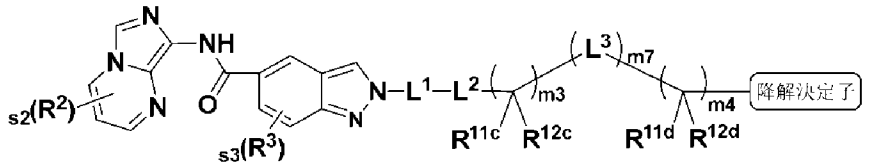
(Vs)



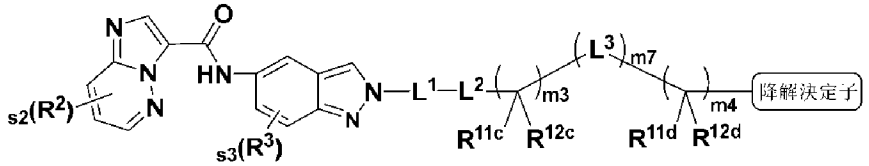
(Vs')



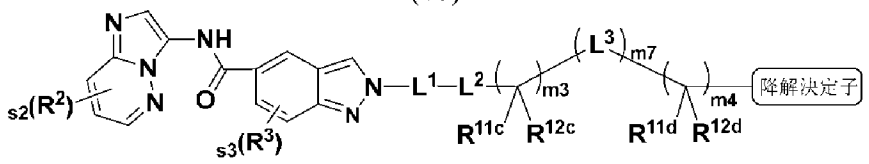
(Vt)



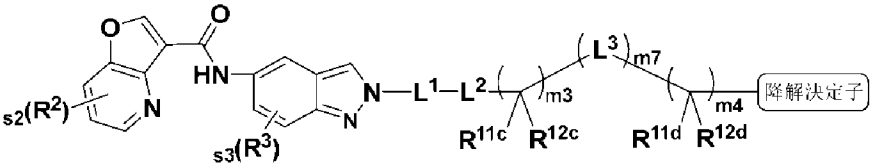
(Vt')



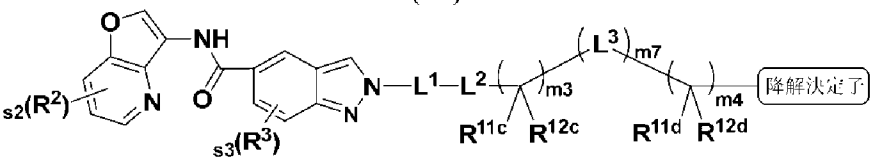
(Vu)



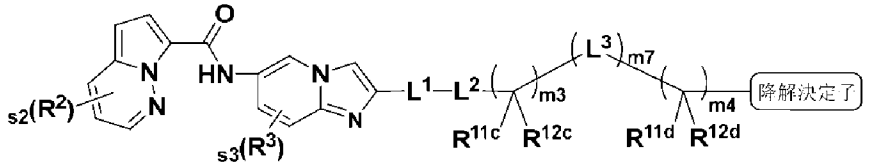
(Vu')



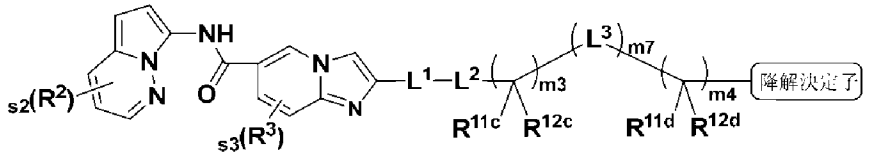
(Vv)



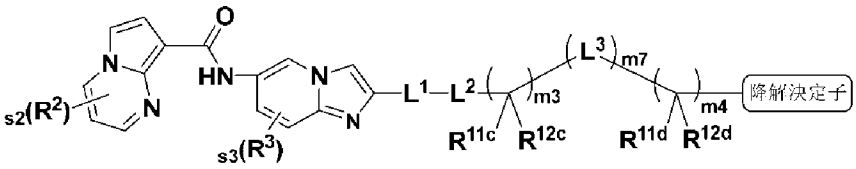
(Vv')



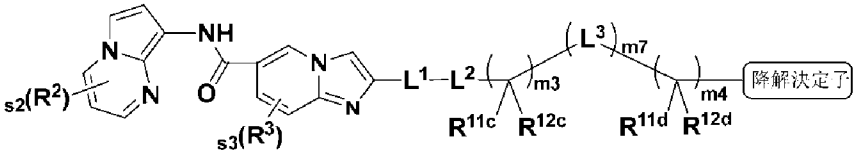
(Vw)



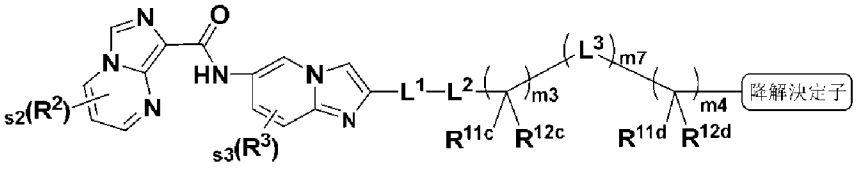
(Vw')



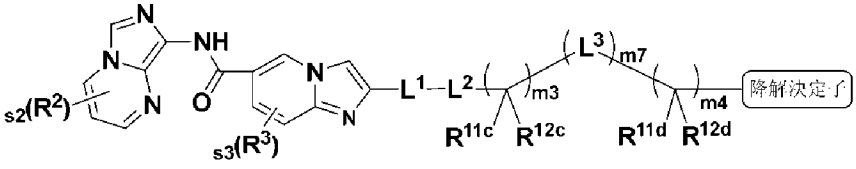
(Vx)



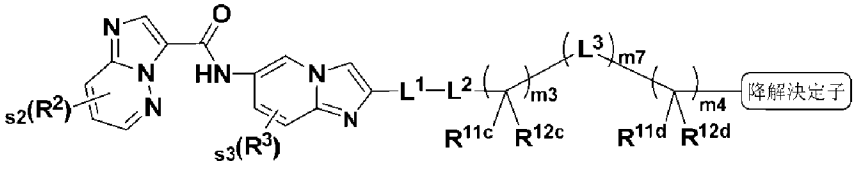
(Vx')



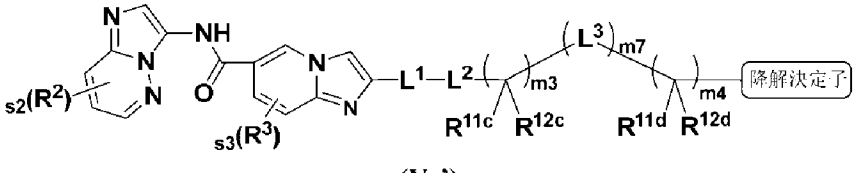
(Vy)



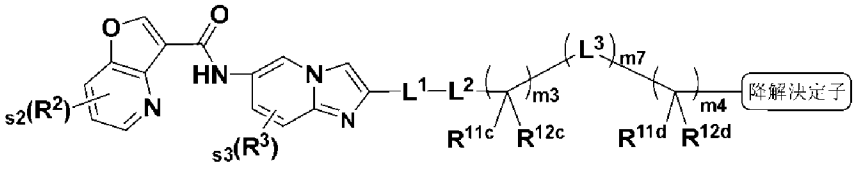
(Vy')



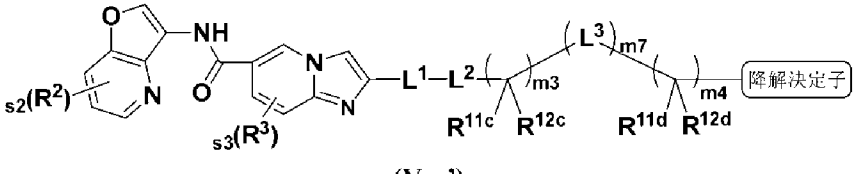
(Vz)



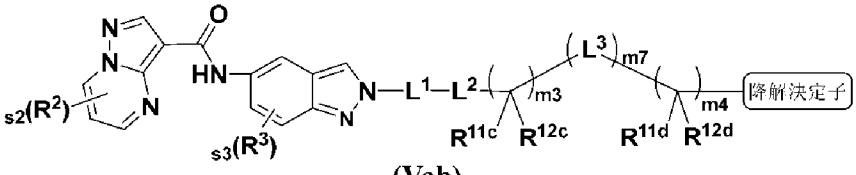
(Vz')



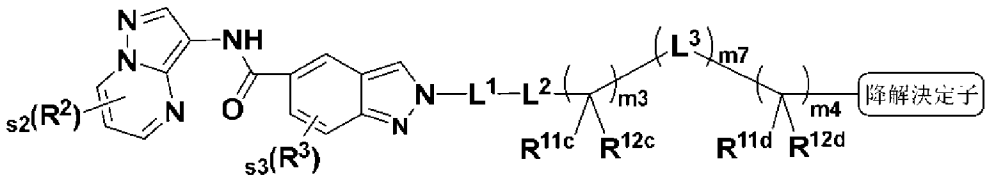
(Vaa)



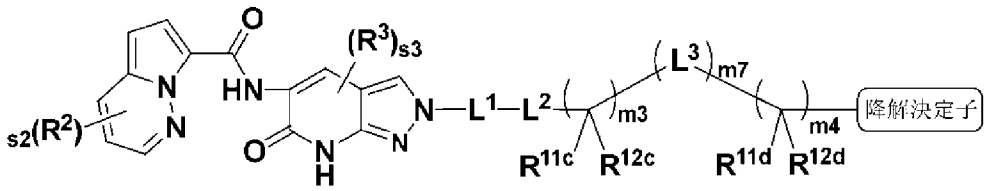
(Vaa')



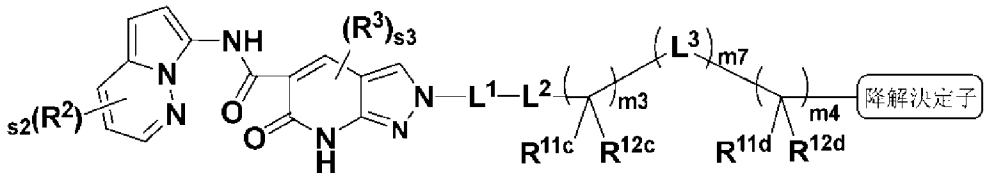
(Vab)



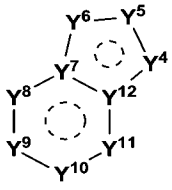
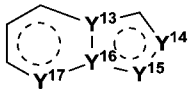
(Vab')



(Vac)

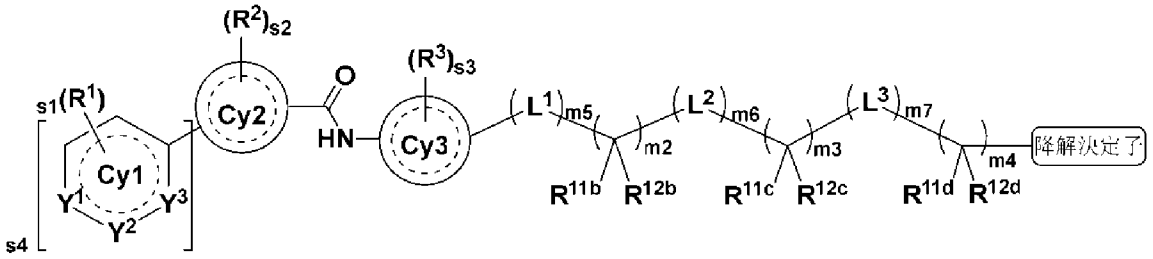


(Vac')

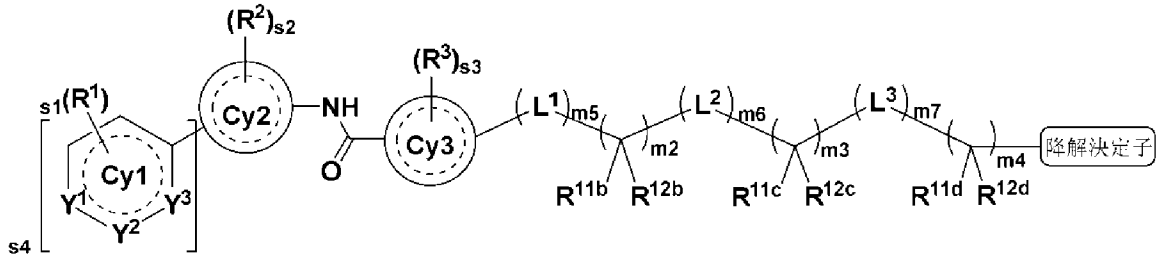
其中，Y^4、Y^7、Y^8、Y^9、Y^{10}、Y^{11}、Y^{12}、Y^{13}、Y^{14}、Y^{15}、Y^{16}和 Y^{17} 各自獨立地選自 C 或 N；Y^5 和 Y^6 各自獨立地選自 C、N、O 或 S；前提是  和  係芳族環；

其中，R^2、R^3、R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}、R^{12d}、L^1、L^2、L^3、s2、s3、m1、m2、m3、m4、m5、m6、m7 和降解決定子如請求項 1 所定義。

【請求項6】 如請求項 1 所述之化合物，其中該化合物選自式 (VIa) 或 (Via')

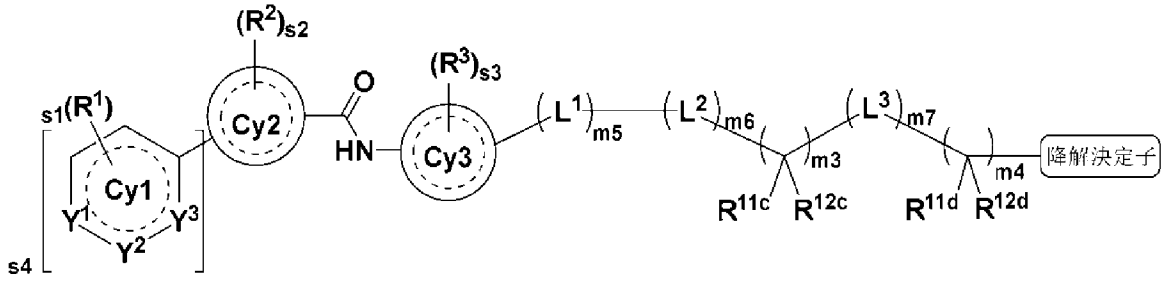


(VIa)

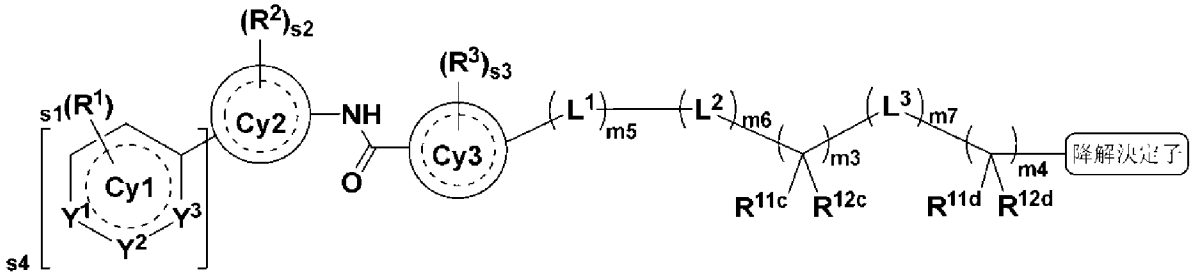


(Via')

較佳的是，該化合物選自 (VIb) 或 (VIb)，



(VIb)



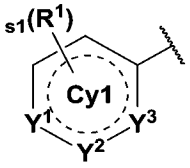
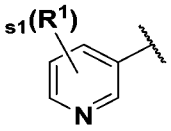
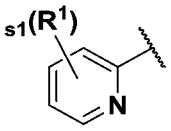
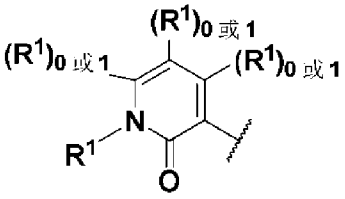
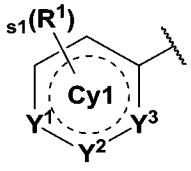
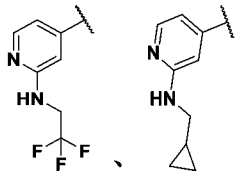
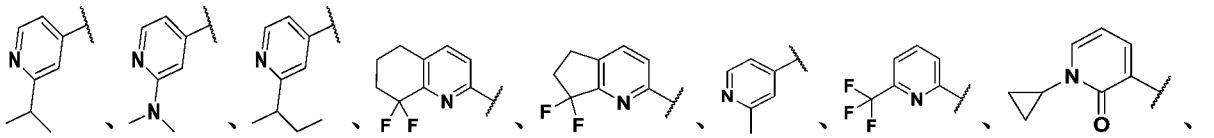
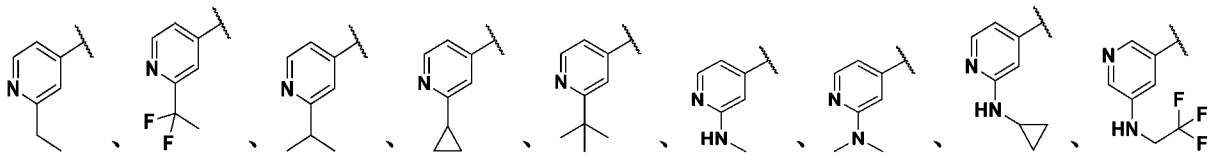
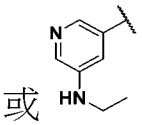
(VIb')

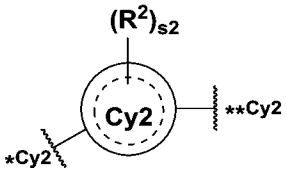
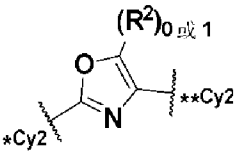
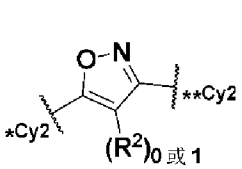
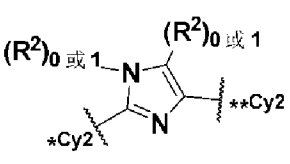
其中，Y^1、Y^2、Y^3、Cy1、Cy2、Cy3、R^1、R^2、R^3、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12b}、R^{12c}、R^{12d}、L^1、L^2、L^3、s1、s2、s3、s4、m2、m3、m4、m5、m6、m7 和降解決定子如請求項 1 所定義。

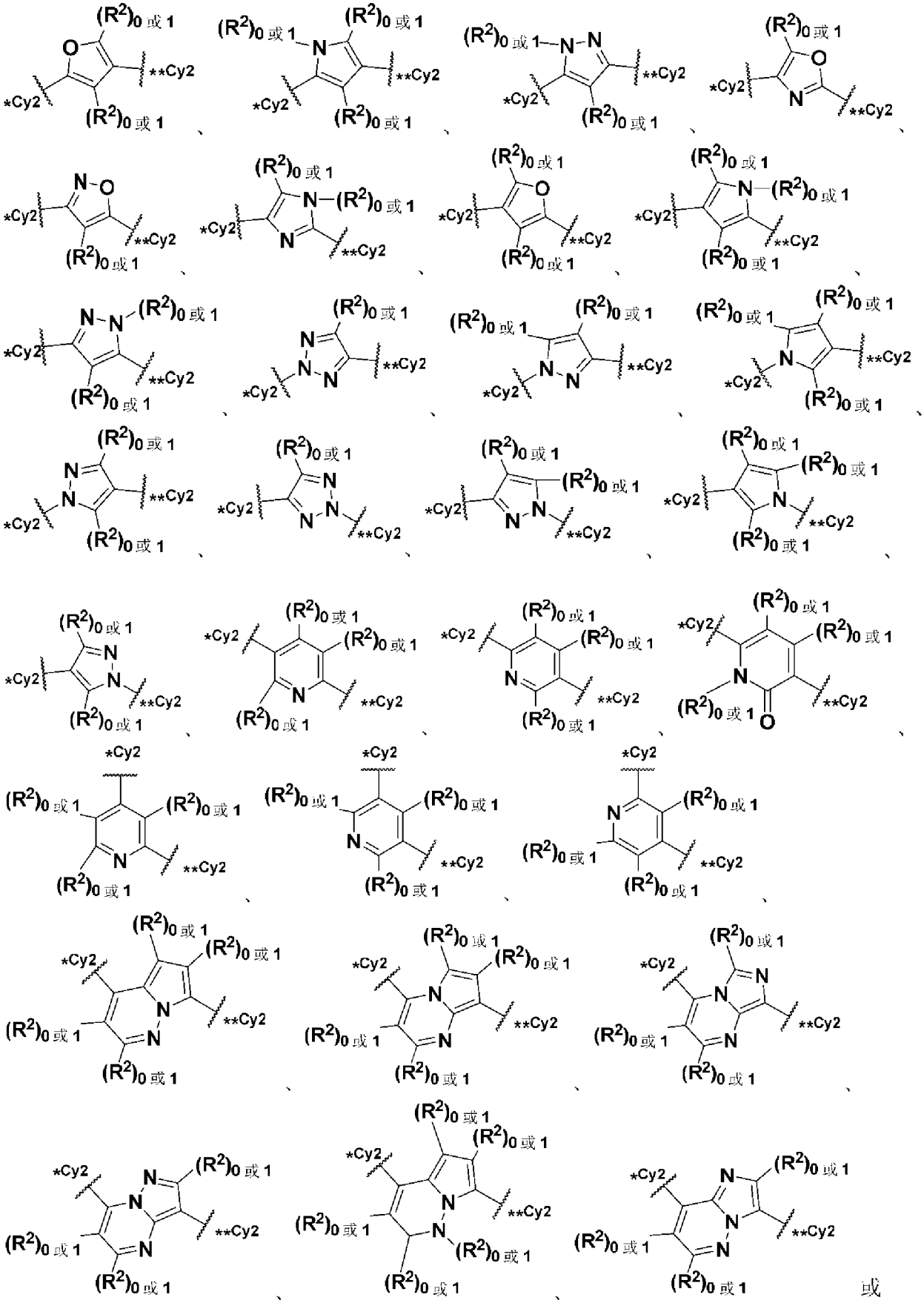
【請求項7】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 Y^1、Y^2 和 Y^3 中的至少一個係 N；較佳的是，Y^1 係 N，Y^2 和 Y^3 係 C；或

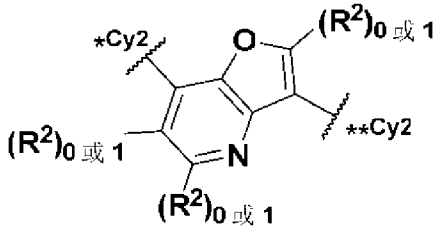
Y^2係N，Y^1和Y^3係C；或Y^3係N，Y^1和Y^2係C。

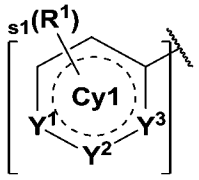
【請求項8】　如前述請求項中任一項所述之化合物，其中Cy1係吡啶基或吡啶酮基。

【請求項9】　如前述請求項中任一項所述之化合物，其中  部分係  、  、  或  ；較佳的是，  部分係  、  、  、  或。

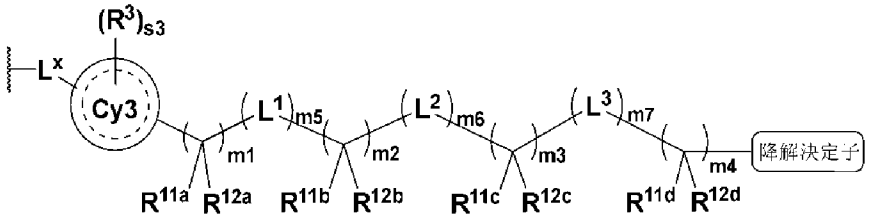
【請求項10】　如前述請求項中任一項所述之化合物，其中該  部分係  、  、  、



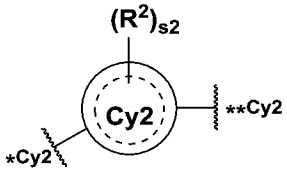


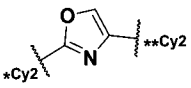
；其中 *Cy2 係指附接到該 

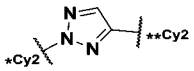
部分的位置，並且 **Cy2 係指附接到該

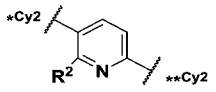


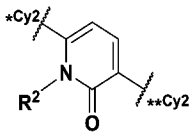
部分的位置；

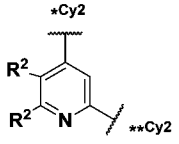
較佳的是， 

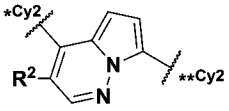
部分係 

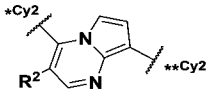
、 

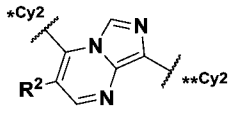
、 

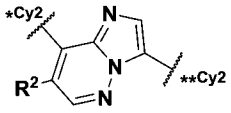
、 

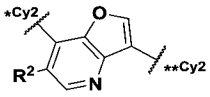
、 

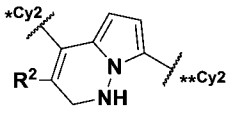
、 

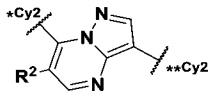
、 

、 

、 

或 

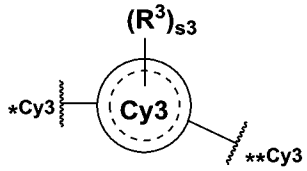
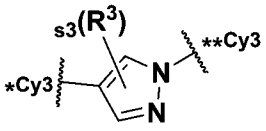
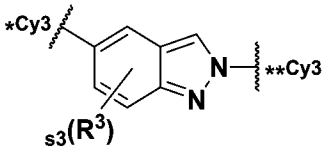
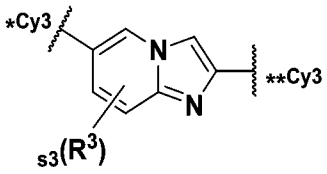
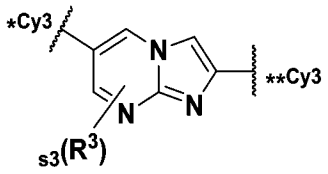
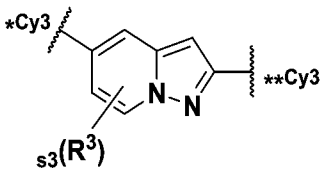
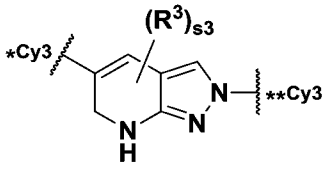
、 

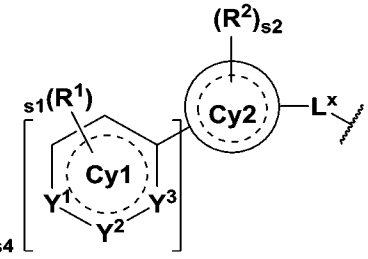
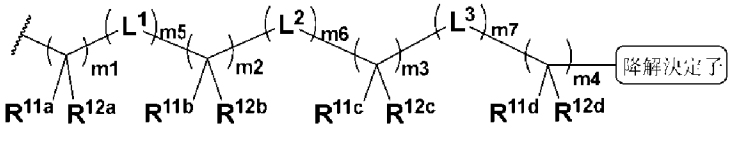
或 

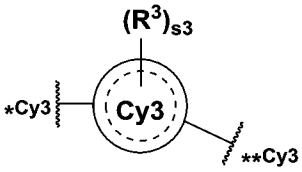
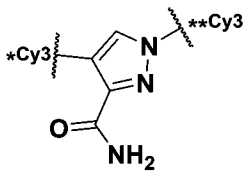
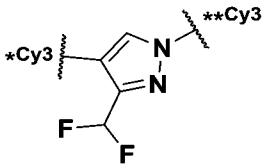
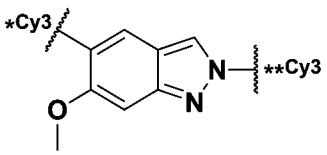
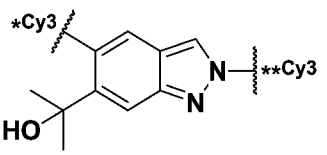
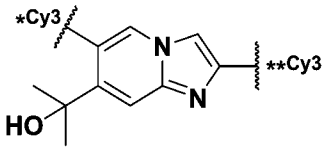
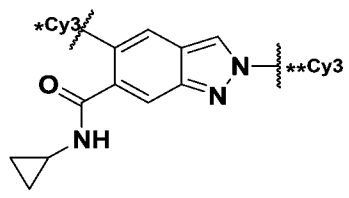
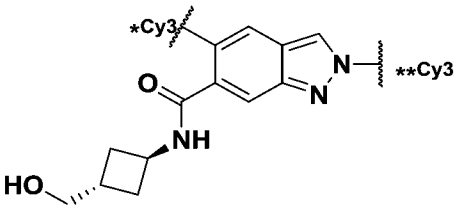
。

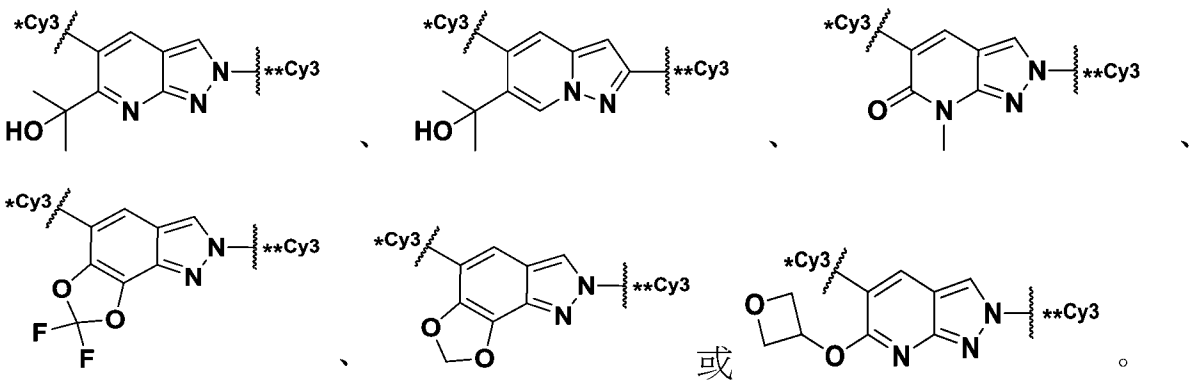
【請求項11】　如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 Cy3 係 5、6、7、8、9 或 10 員芳族環；所述環包含 0、1、2 或 3 個獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的雜原子；所述環被至少一個取代基 R^3 取代；

較佳的是，Cy3 係 5 或 9 員芳族環；所述環包含 0、1、2 或 3 個獨立地選自氮的雜原子；所述環被至少一個取代基 R^3 取代；

甚至更較佳的是，  係  、  或  、  、  、  或  ；

 其中*Cy3係指附接到該部分的位置，並且**Cy3係指附接到該  部分的位置；

甚至更較佳的是，  係  、  、  、  、  、  、  、



【請求項12】　如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 R^1、R^2 和 R^3 各自獨立地是氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基、5 至 12 員雜芳基、側氧基（=O）、-CN、$-OR^{1a}$、$-C(O)R^{1a}$、$-CO_2R^{1a}$、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NR^{1a}R^{1b}$、$-NR^{1a}COR^{1b}$ 或 $-NR^{1a}CO_2R^{1b}$；甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個取代基 R^{1c} 取代，

R^{1a} 和 R^{1b} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、$-C_1$-C_8 鹵代烷基（較佳的是 $-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$）、$-C_2$-C_8 烯基、$-C_2$-C_8 炔基、C_1-C_8 烷氧基-C_1-C_8 烷基-、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基；甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、$-C_1$-C_8 鹵代烷基（較佳的是 $-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$）、$-C_2$-C_8 烯基、$-C_2$-C_8 炔基、C_1-C_8 烷氧基-C_1-C_8 烷基-、環丙基、環

丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一種選自以下的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN、側氧基（=O）、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、$-CH_2OH$、$-C_2H_4OH$、$-C_3H_6OH$、$-C_4H_8OH$、$-C_5H_{10}OH$、$-C_6H_{12}OH$、$-C_7H_{14}OH$、$-C_8H_{16}OH$、$-C_2$-C_8 烯基、$-C_2$-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基；

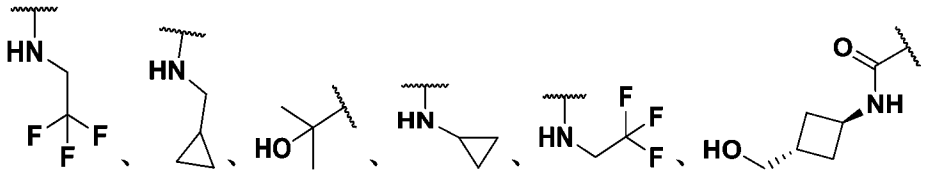
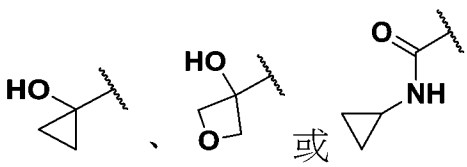
R^{1c} 在每次出現時獨立地是-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN、側氧基（=O）、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、$-C_2$-C_8 烯基、$-C_2$-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基。

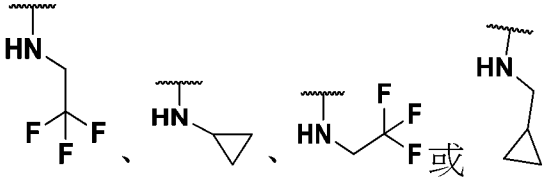
【請求項13】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 R^1、R^2 和 R^3 各自獨立地是氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、側氧基（=O）、-CN、$-OR^{1a}$ 或 $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NR^{1a}R^{1b}$；甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基或 3 至 8 員雜環基中的每一個視需要被至少一個取代基 R^{1c} 取代，

R^{1a} 和 R^{1b} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基；甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、$-CH_2OH$、

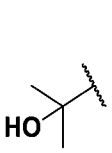
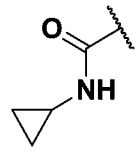
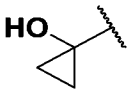
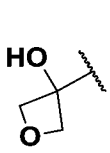
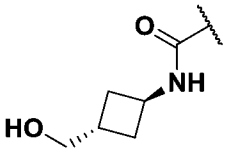
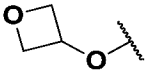
-C_2H_4OH、-C_3H_6OH、-C_4H_8OH、-$C_5H_{10}OH$、-$C_6H_{12}OH$、-$C_7H_{14}OH$、-$C_8H_{16}OH$、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基中的每一個視需要被至少一個選自以下的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN、側氧基（=O）、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基；

R^{1c}，在每次出現時獨立地是-F、-Cl、-Br、-I、-OH；

較佳的是，R^1、R^2和R^3各自獨立地是H、-F、-Cl、-Br、-I、-CH_3、-CH_2CH_3、-CF_3、-CF_2CH_3、-CH_2CF_3、-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_3$、-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)CH_2CH_3$、-$N(CH_3)_2$、-CHF_2、側氧基（=O）、-CN、環丙基、-$CONH_2$、-OMe、-OEt、-$OCH_2CH_2CH_3$、-$OCH(CH_3)_2$、 

或；

甚至更較佳的是，R^1係H、-CH_3、-CH_2CH_3、-CF_3、-CF_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_3$、-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)CH_2CH_3$、-$N(CH_3)_2$、側氧基（=O）、環丙基、  或；

R^2係 H、-CF_3、環丙基、側氧基（=O）、-F、-Cl、-Br、-I 或-CN；

R^3係 H、-CH_3、側氧基（=O）、-CHF_2、-$CONH_2$、-OMe、-OCD_3、-OEt、-$OCH_2CH_2CH_3$、-$OCH(CH_3)_2$、  、  、  、  、  或  。

【請求項14】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中兩個 R^3與它們所附接的原子一起形成 3、4、5、6、7 或 8 員環，所述環包含 0、1、2 或 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基 R^{1c}取代；

R^{1c}在每次出現時獨立地是-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN、側氧基（=O）、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基；

較佳的是，兩個 R^3與它們所附接的原子一起形成 3、4、5 或 6 員環，所述環包含 0、1、2 或 3 個獨立地選自氧的雜原子；所述環視需要被至少一個取代基 R^{1c}取代；

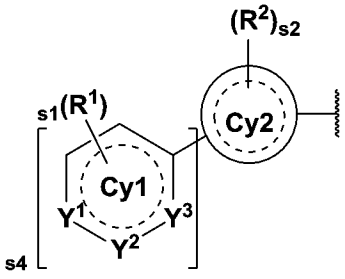
R^{1c}，在每次出現時獨立地是-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN、側氧基（=O）、甲基、乙基、丙基、環丙基、環丁基或環戊基。

[請求項 14] 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}和 R^{12d}各自獨立地是氫、F、Cl、

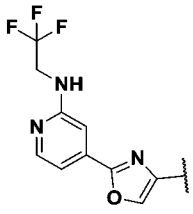
Br、I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基；所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基中的每一個視需要被至少一個選自氫、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基或-CN的取代基取代；或

（R^{11a}和R^{12a}）、（R^{11b}和R^{12b}）、（R^{11c}和R^{12c}）或（R^{11d}和R^{12d}）與它們所附接的碳原子一起形成3、4、5、6、7或8員環，所述環包含0、1、2、或3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個選自氫、鹵素、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基或-CN的取代基取代。

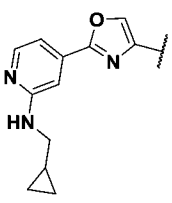
【請求項15】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中



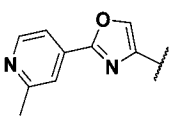
部分係



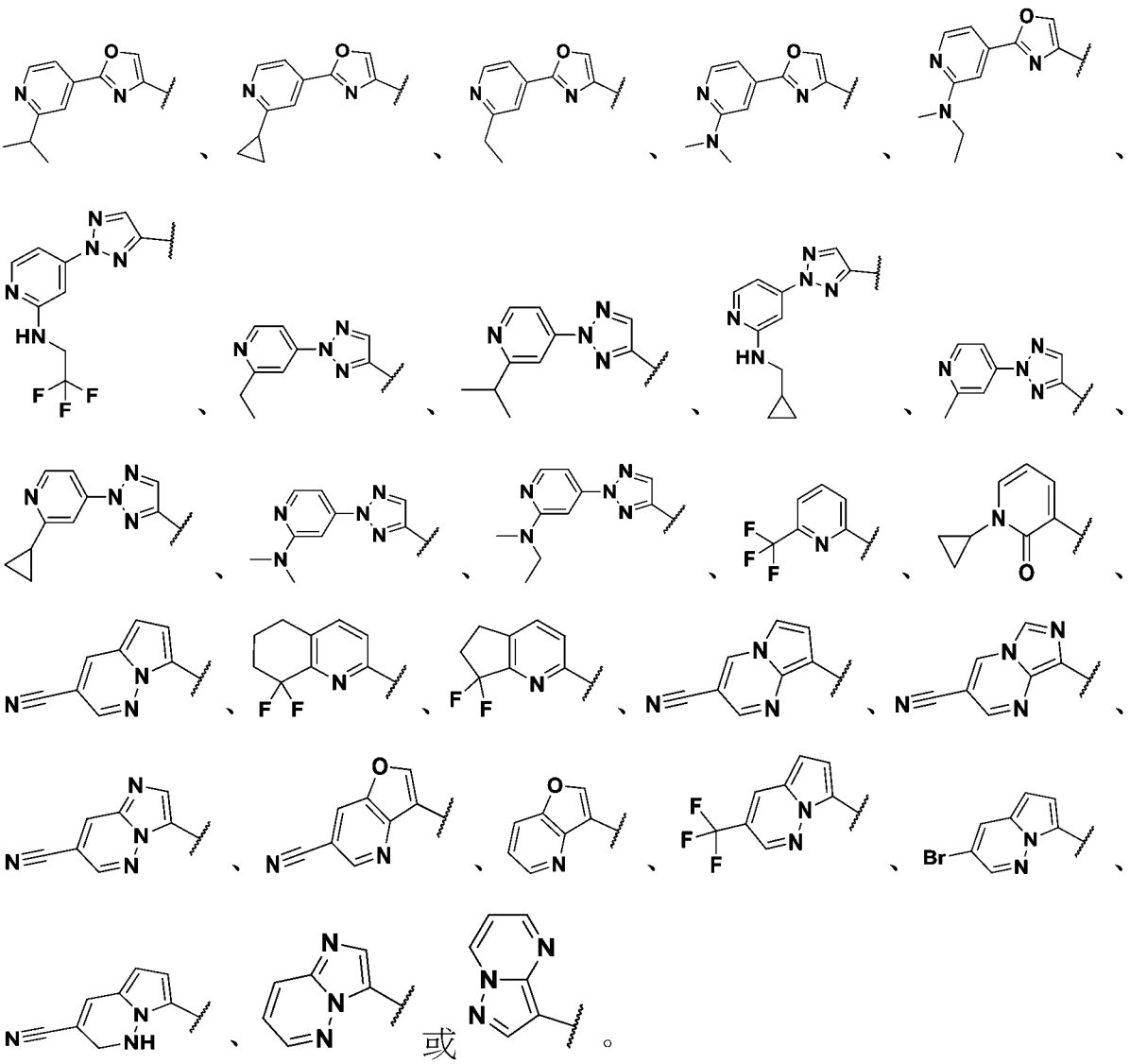
、



、

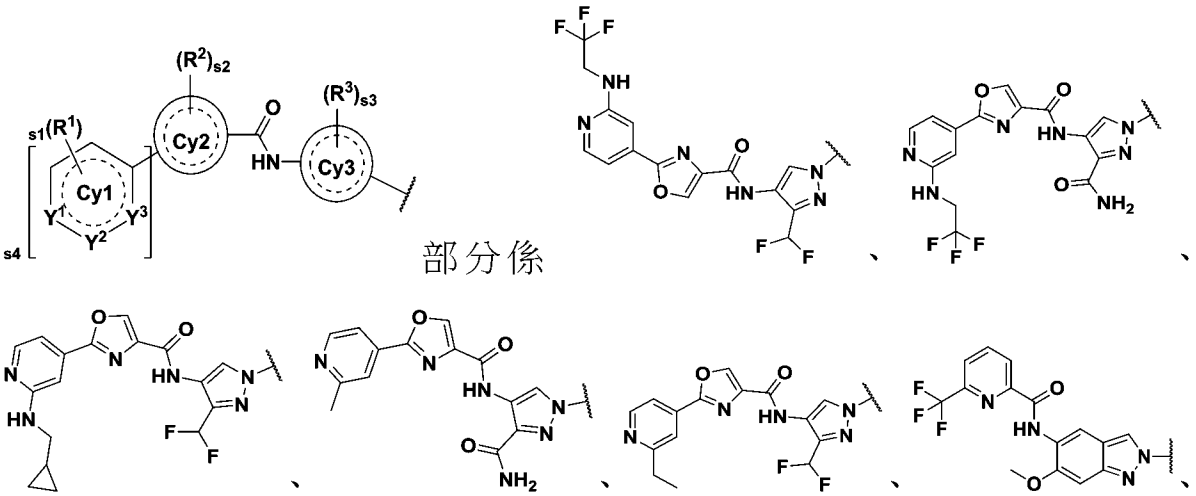


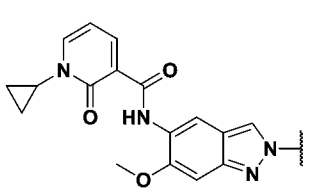
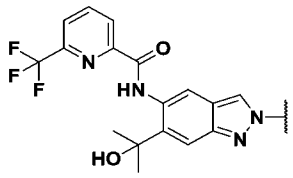
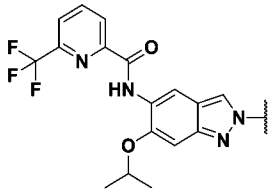
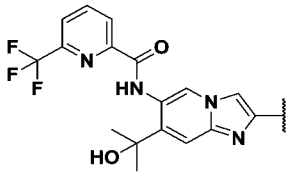
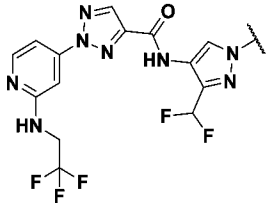
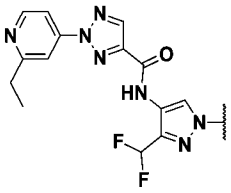
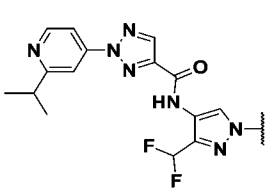
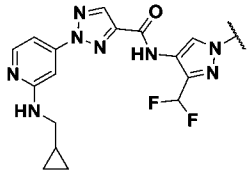
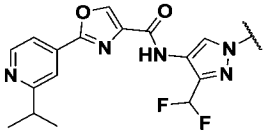
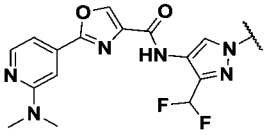
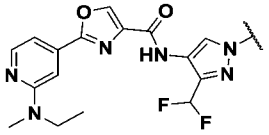
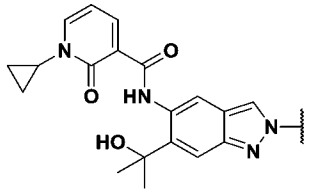
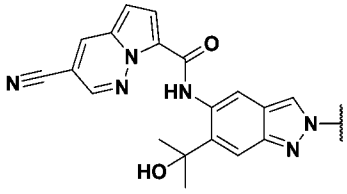
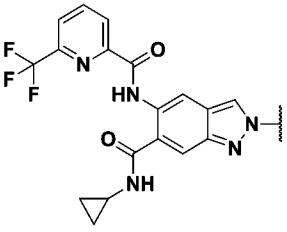
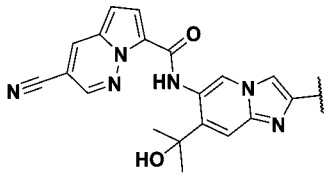
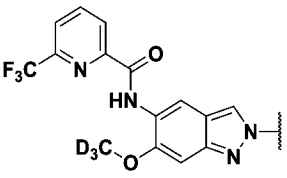
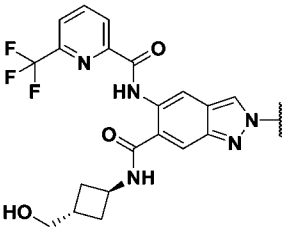
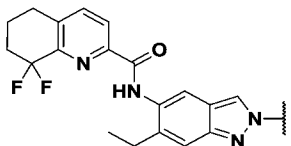
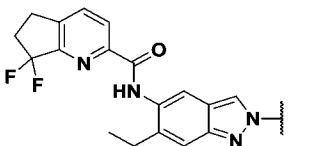
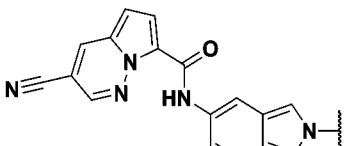
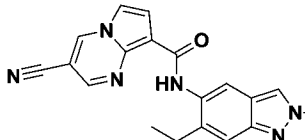
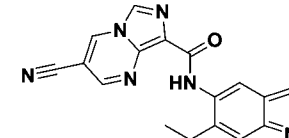
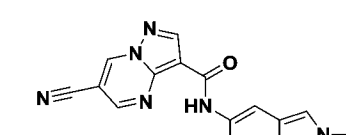
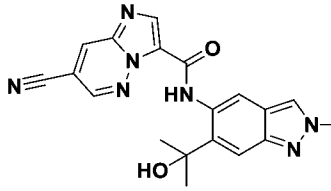
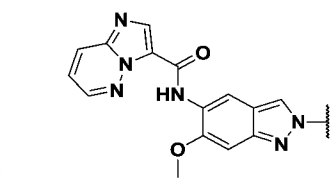
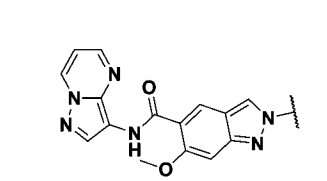
、

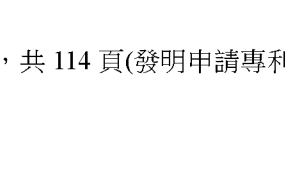


【請求項16】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中該

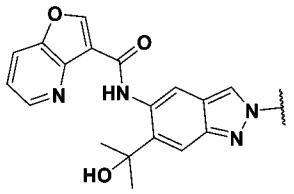
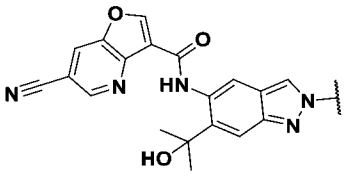
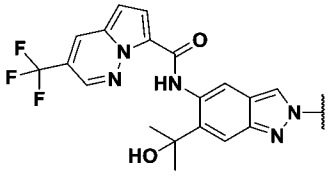
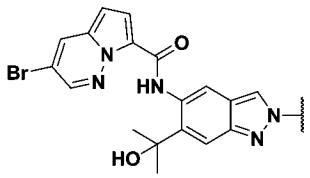
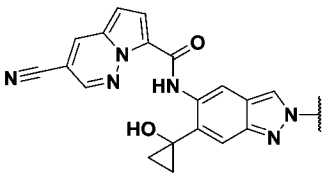
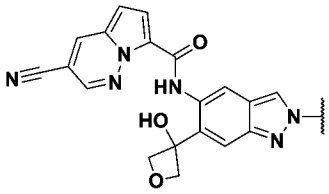
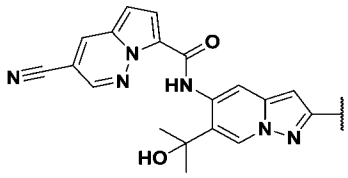
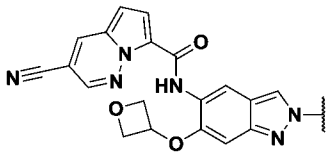
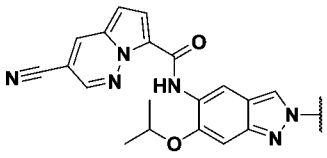
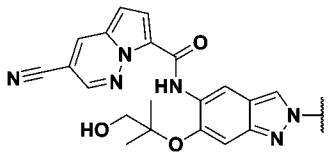
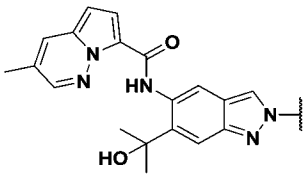
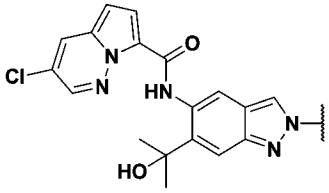
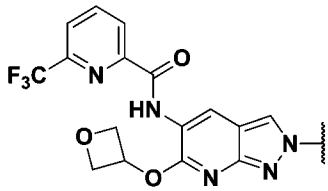
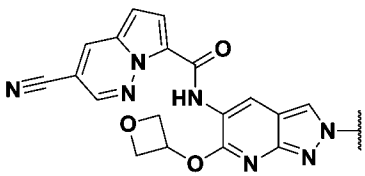
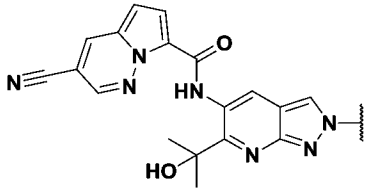
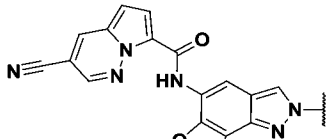
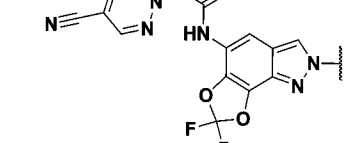
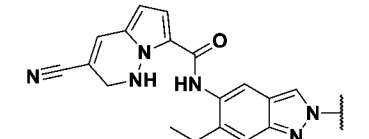
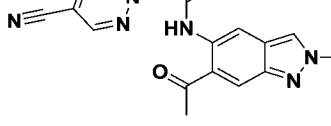
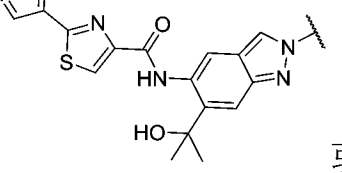
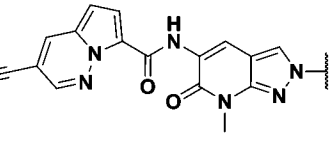
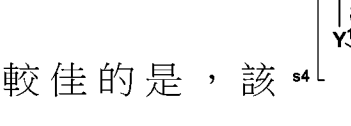
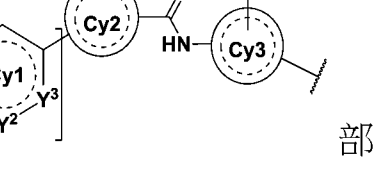
部分係



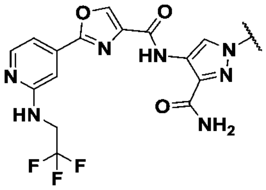
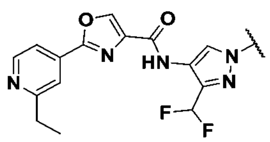
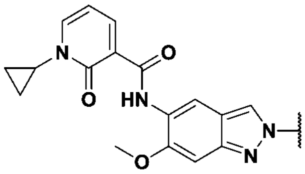
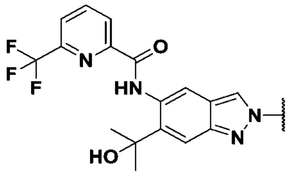

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

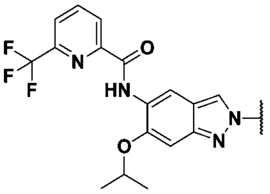
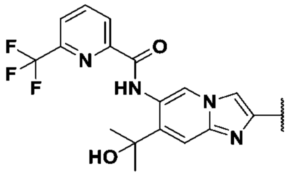
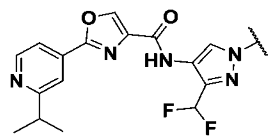
、

、

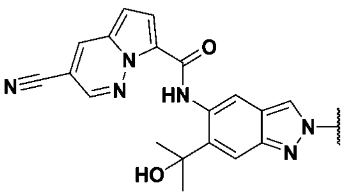
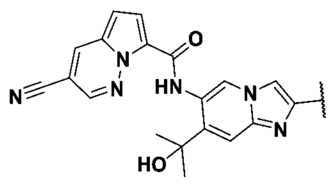
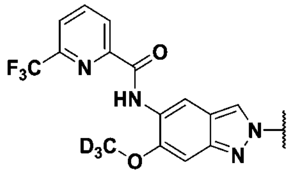
、

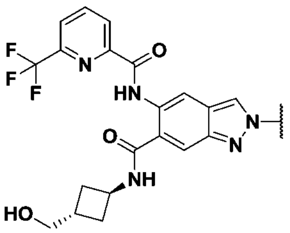
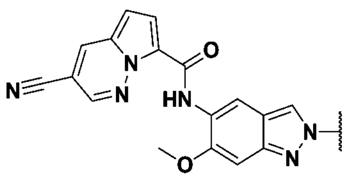
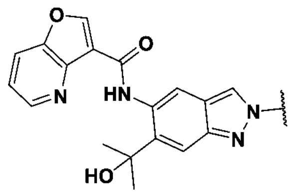

、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
或 
；

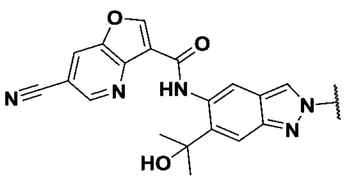
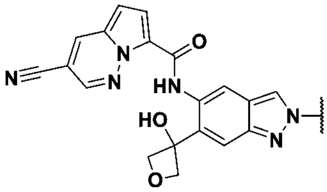
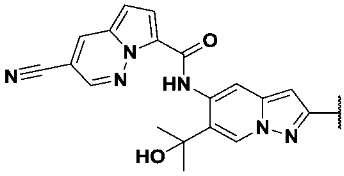
較佳的是，該 
部分係
、

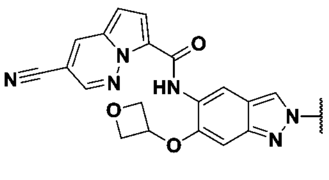
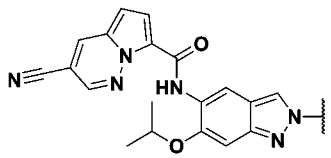
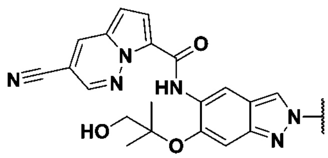
 、  、  、  、

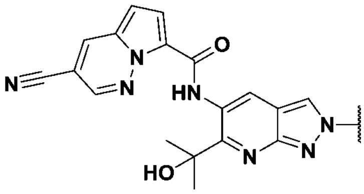
 、  、  、

 、  、  、

 、  、  、

 、  、  、

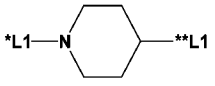
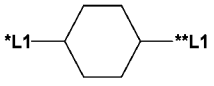
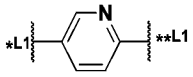
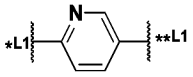
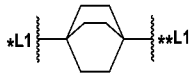
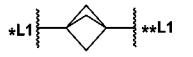
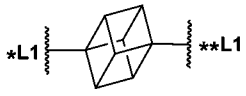
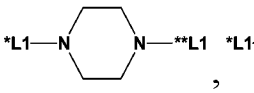
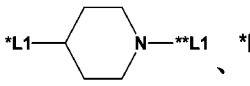
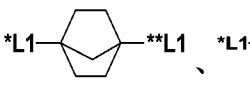
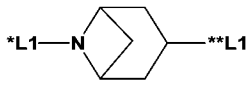
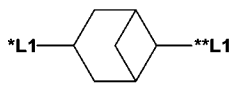
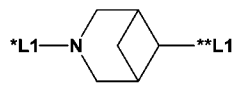
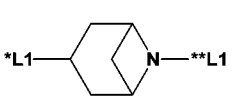
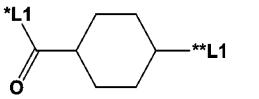
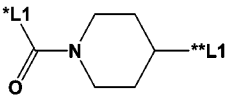
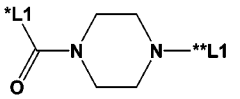
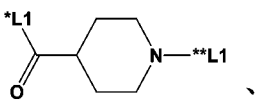
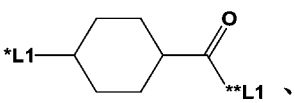
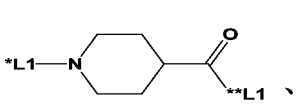
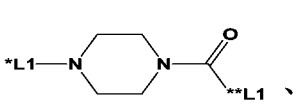
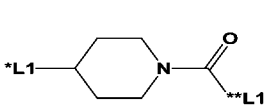
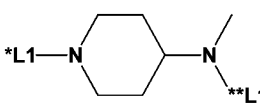
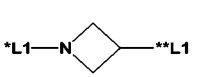
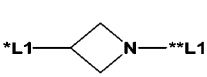
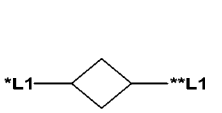
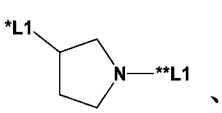
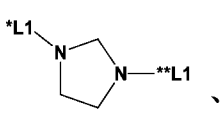
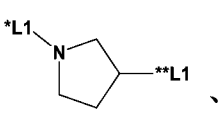
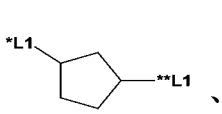
 、  、  或

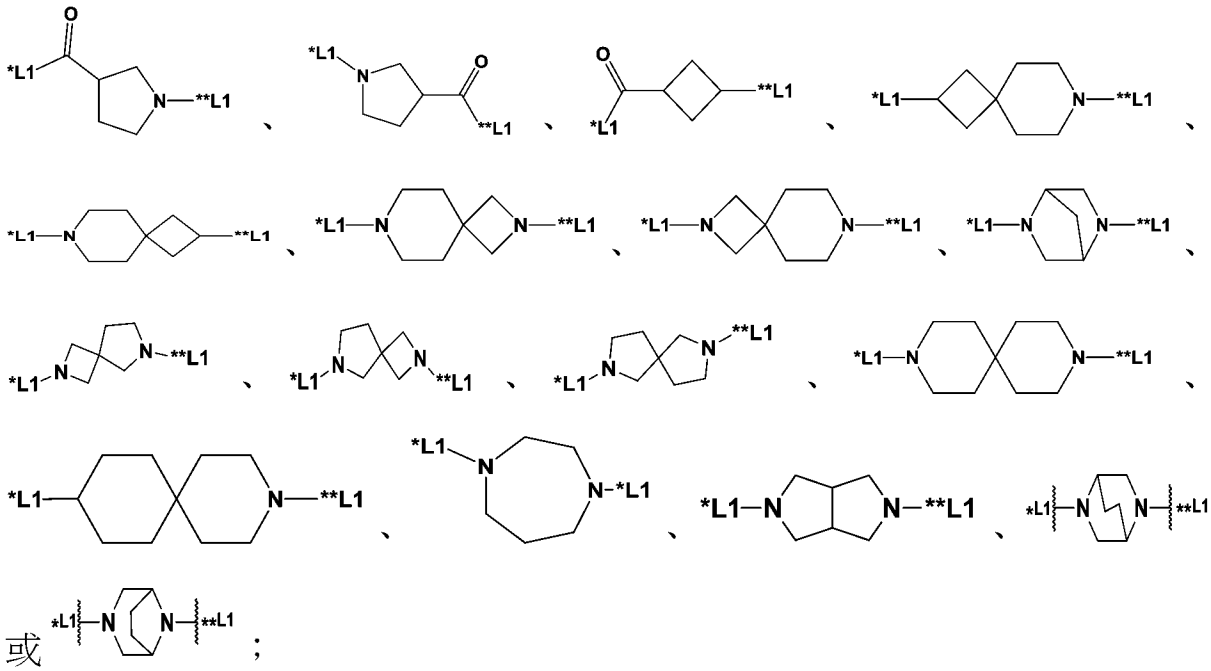
 。

【請求項17】　如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}和 R^{12d} 各自獨立地是氫、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧

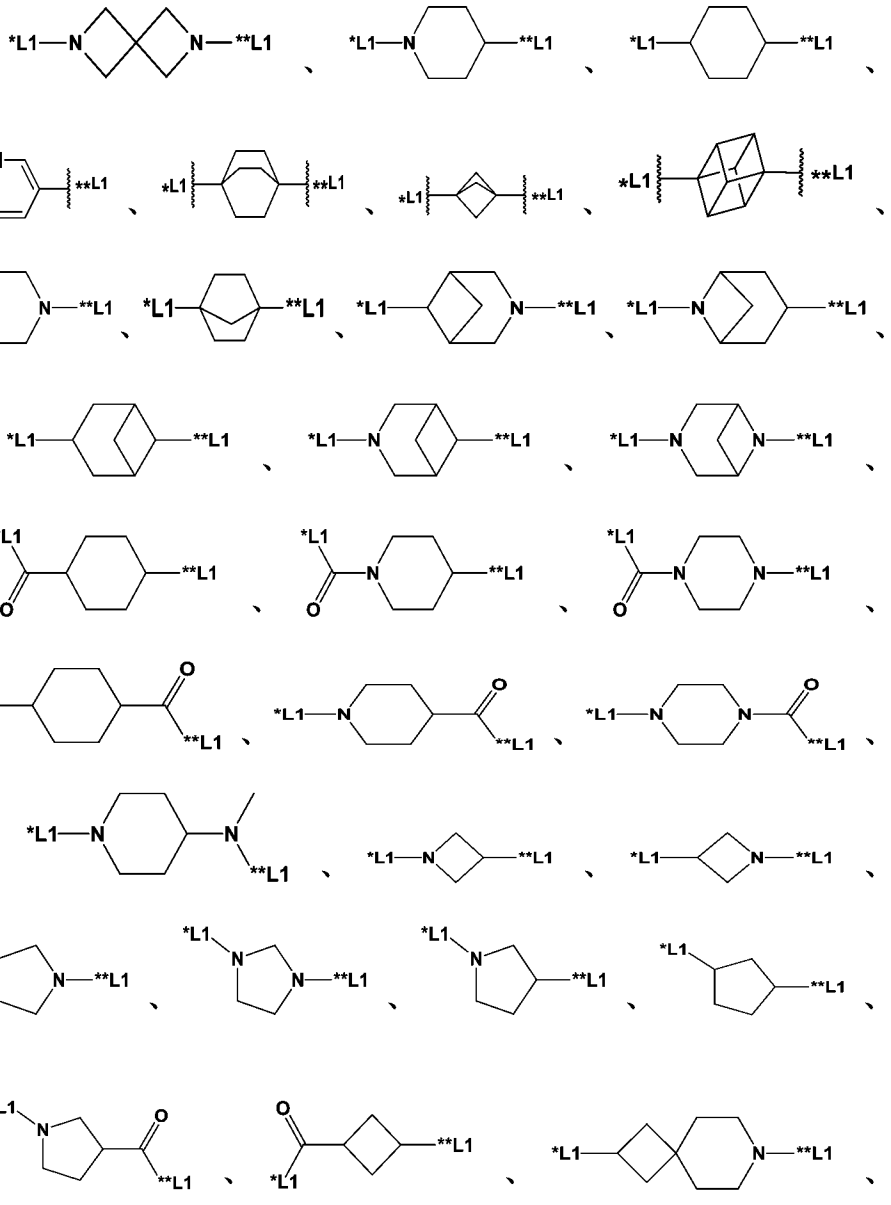
基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基；較佳的是，R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}和R^{12d}各自獨立地是氫、F、Cl、Br、I、甲基、乙基或丙基；更較佳的是，R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}和R^{12d}各自獨立地是氫或甲基；或

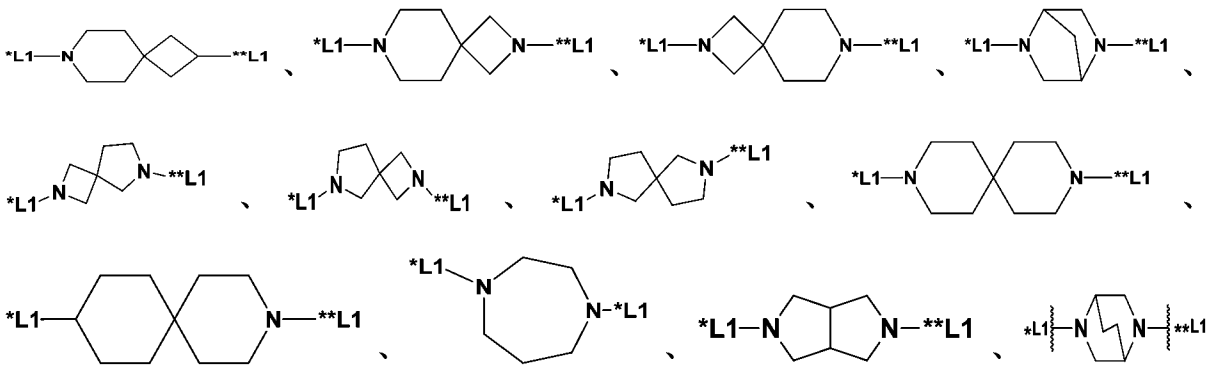
（R^{11a}和R^{12a}）、（R^{11b}和R^{12b}）、（R^{11c}和R^{12c}）或（R^{11d}和R^{12d}）與它們所附接的碳原子一起形成 3、4、5、6、7 或 8 員環，所述環包含 0、1、2、或 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；較佳的是，（R^{11a}和R^{12a}）、（R^{11b}和R^{12b}）、（R^{11c}和R^{12c}）或（R^{11d}和R^{12d}）與它們所附接的碳原子一起形成 3、4 或 5 員環烷基環。

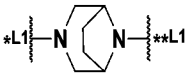
【請求項18】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 L^1 選自 -O- 、 -N(R^a)- 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、



或 ；

其中所述 



和  中的每一個視需要被至少一個 R^{L1c} 取代；

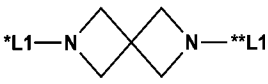
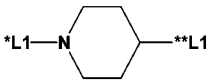
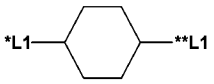
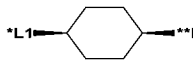
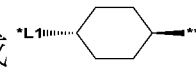
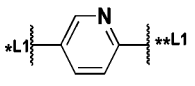
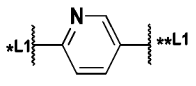
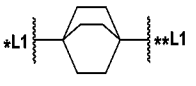
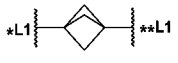
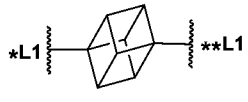
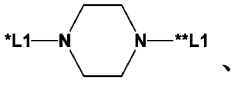
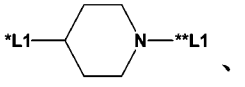
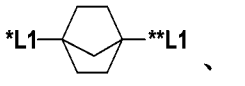
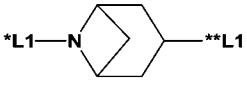
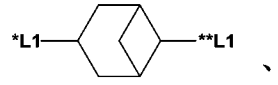
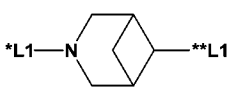
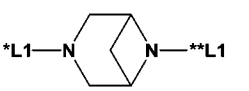
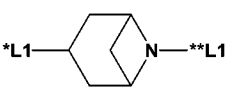
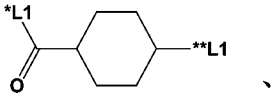
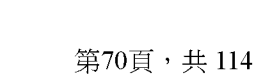
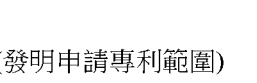
所述 R^{L1c} 中的每一個獨立地是側氧基（=O）、F、Cl、Br、I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基；所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基和 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個 R^{Lca} 取代，

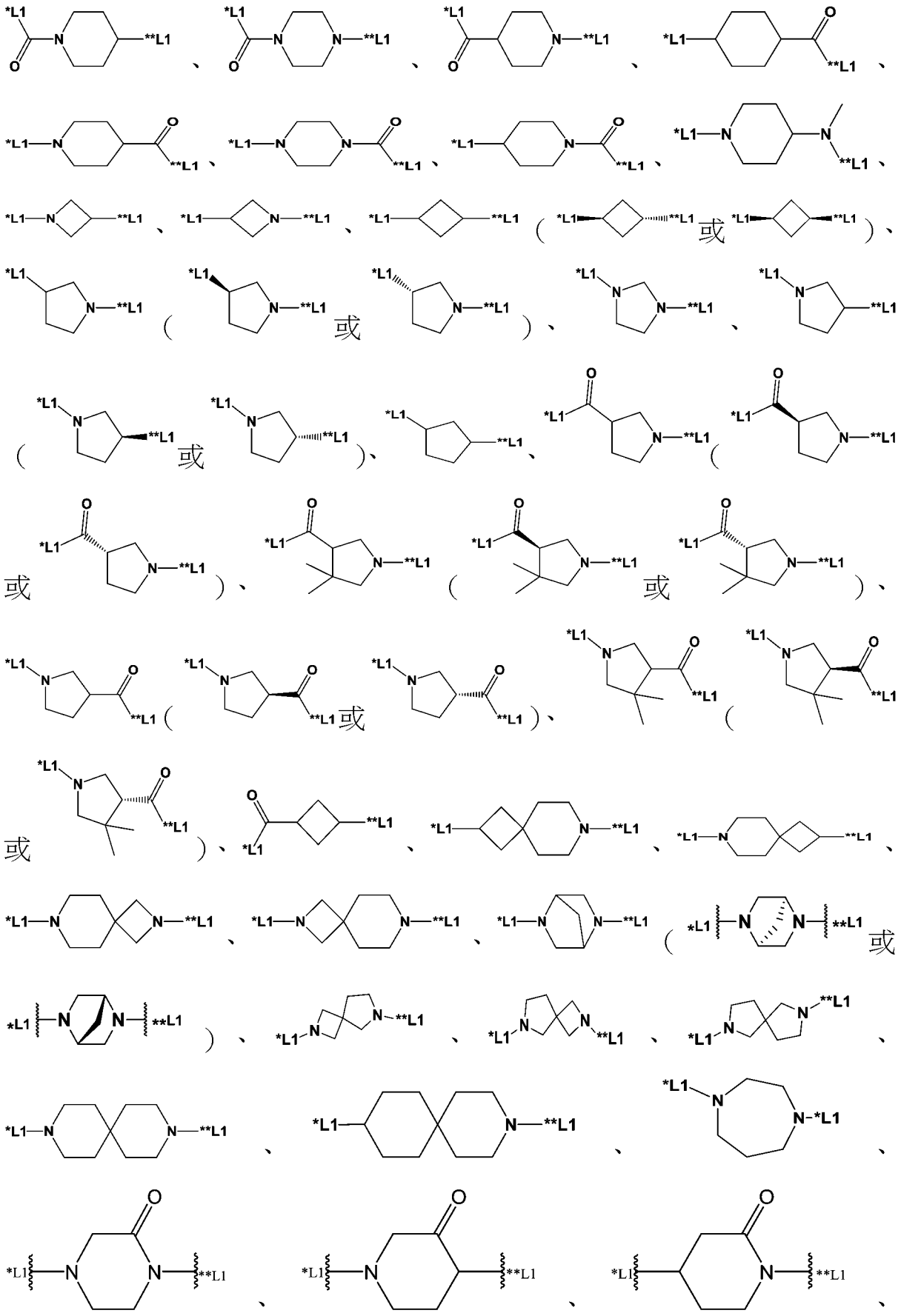
R^{Lca} 獨立地是側氧基（=O）、F、Cl、Br、I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基；或

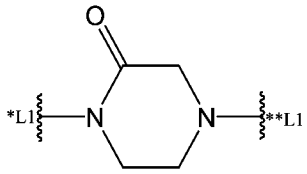
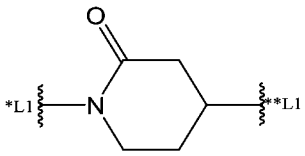
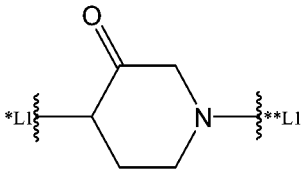
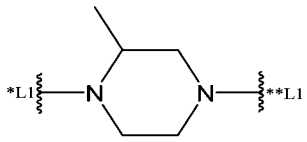
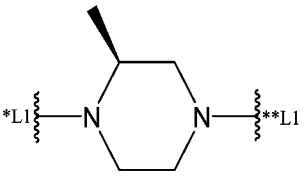
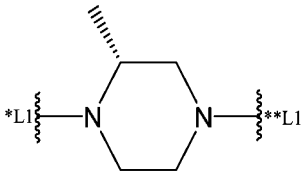
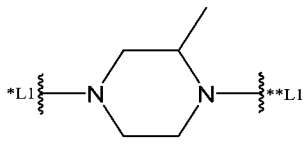
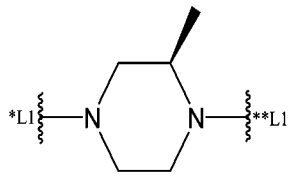
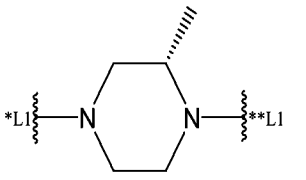
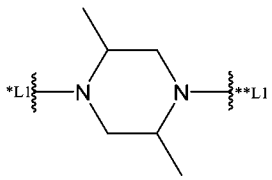
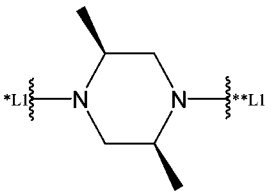
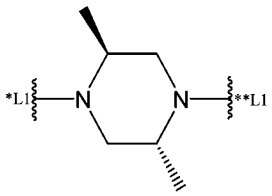
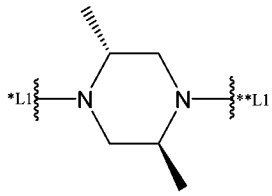
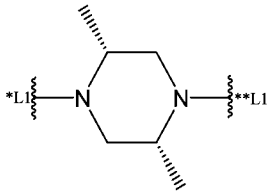
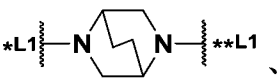
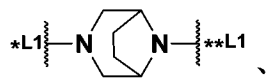
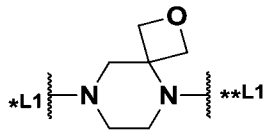
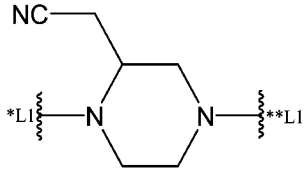
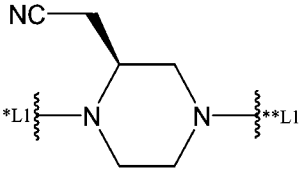
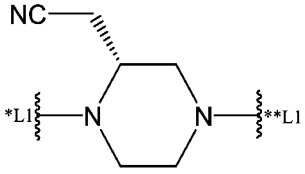
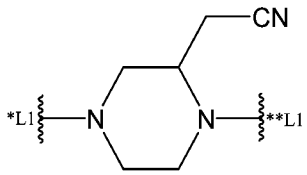
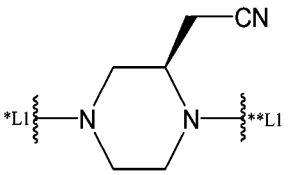
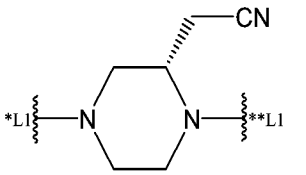
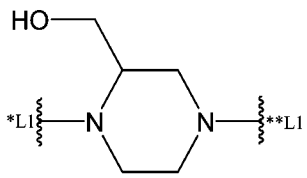
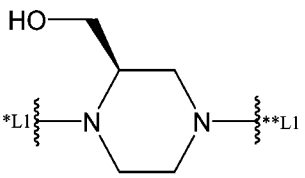
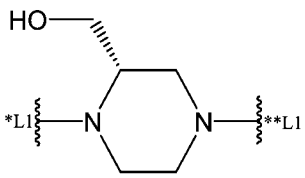
兩個 R^{L1c} 與它們所附接的碳原子一起形成 3、4、5、6、7 或

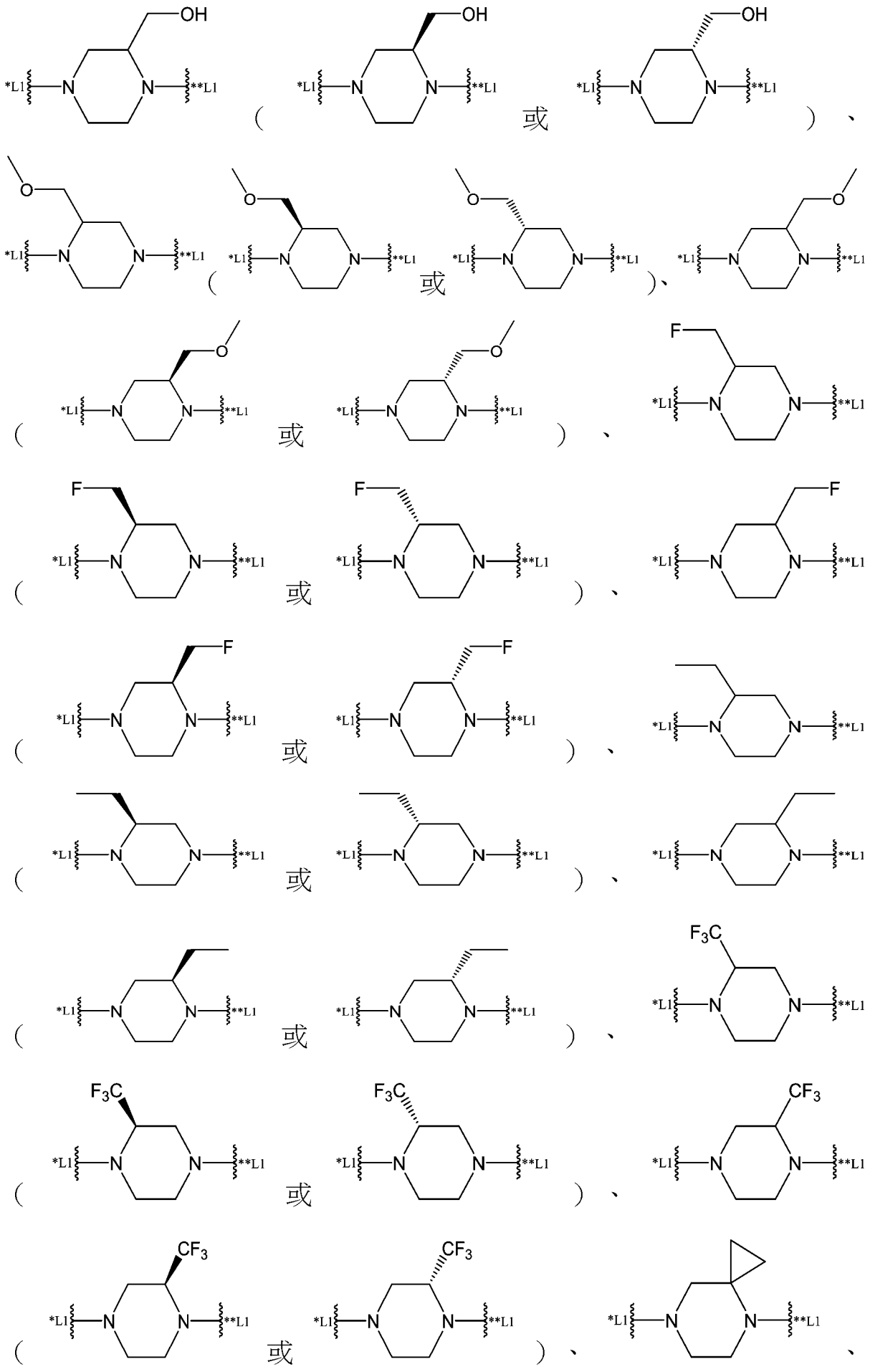
8 員環，所述環包含 0、1、2 或 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個 F、Cl、Br、I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、或辛基取代基取代；

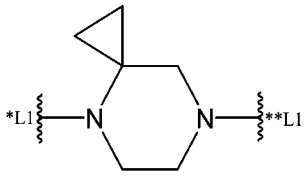
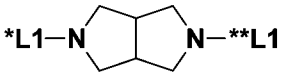
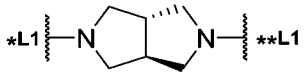
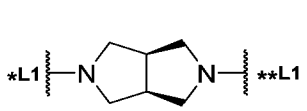
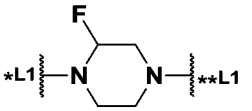
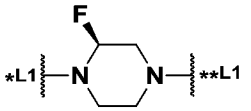
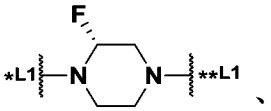
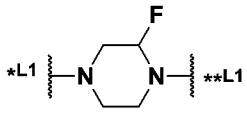
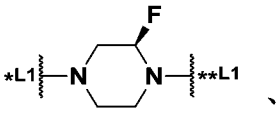
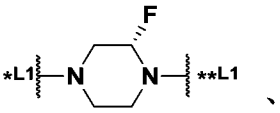
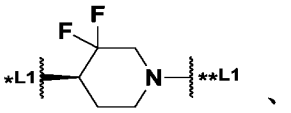
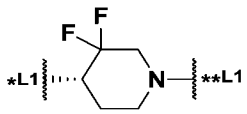
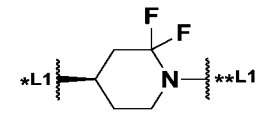
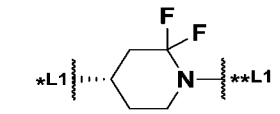
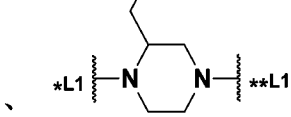
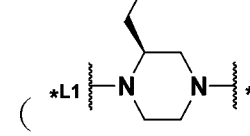
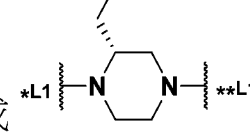
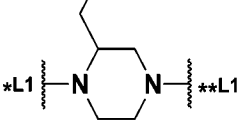
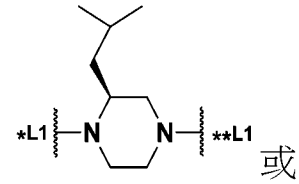
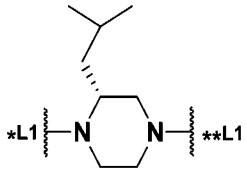
R^a 選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基，所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基中的每一個視需要被至少一個羥基、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基取代基取代。

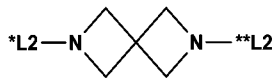
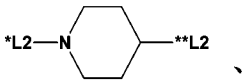
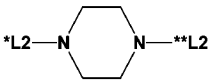
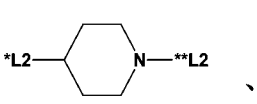
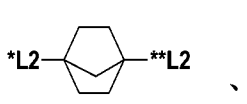
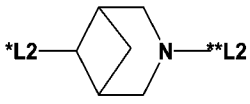
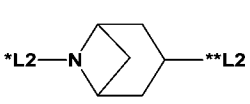
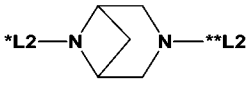
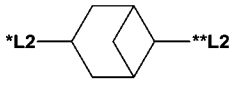
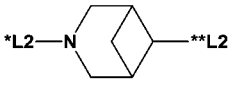
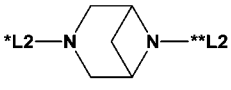
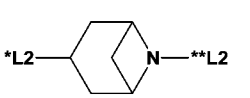
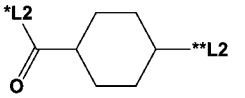
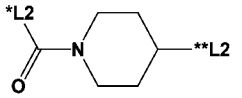
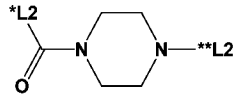
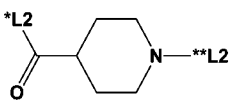
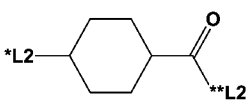
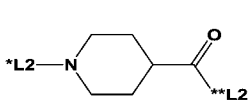
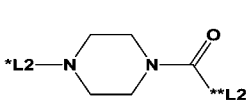
【請求項19】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 L^1 選自 -O-、-N(CH_3)-、  、  、  、( 或 )、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、  、  、、

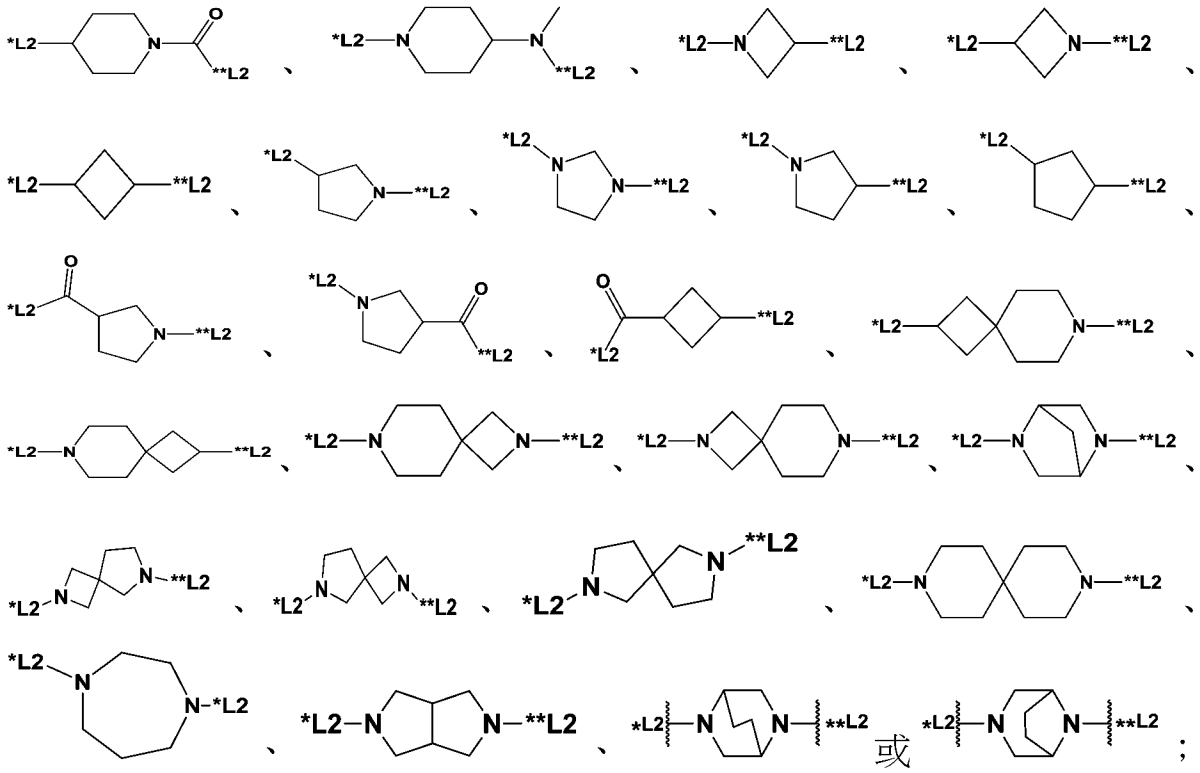



、 
、 
、 
（ 
或 
）、 
（ 
或 
）、 
（ 
、 
、 

或）、 
、 
、 
、 
（ 
或 
）、 
（ 
或 
）、 
（ 
或 
）、

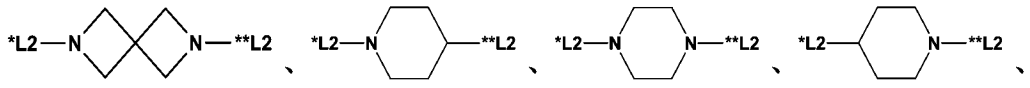



、  （  或  ）、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、（或）、（  或  ）。

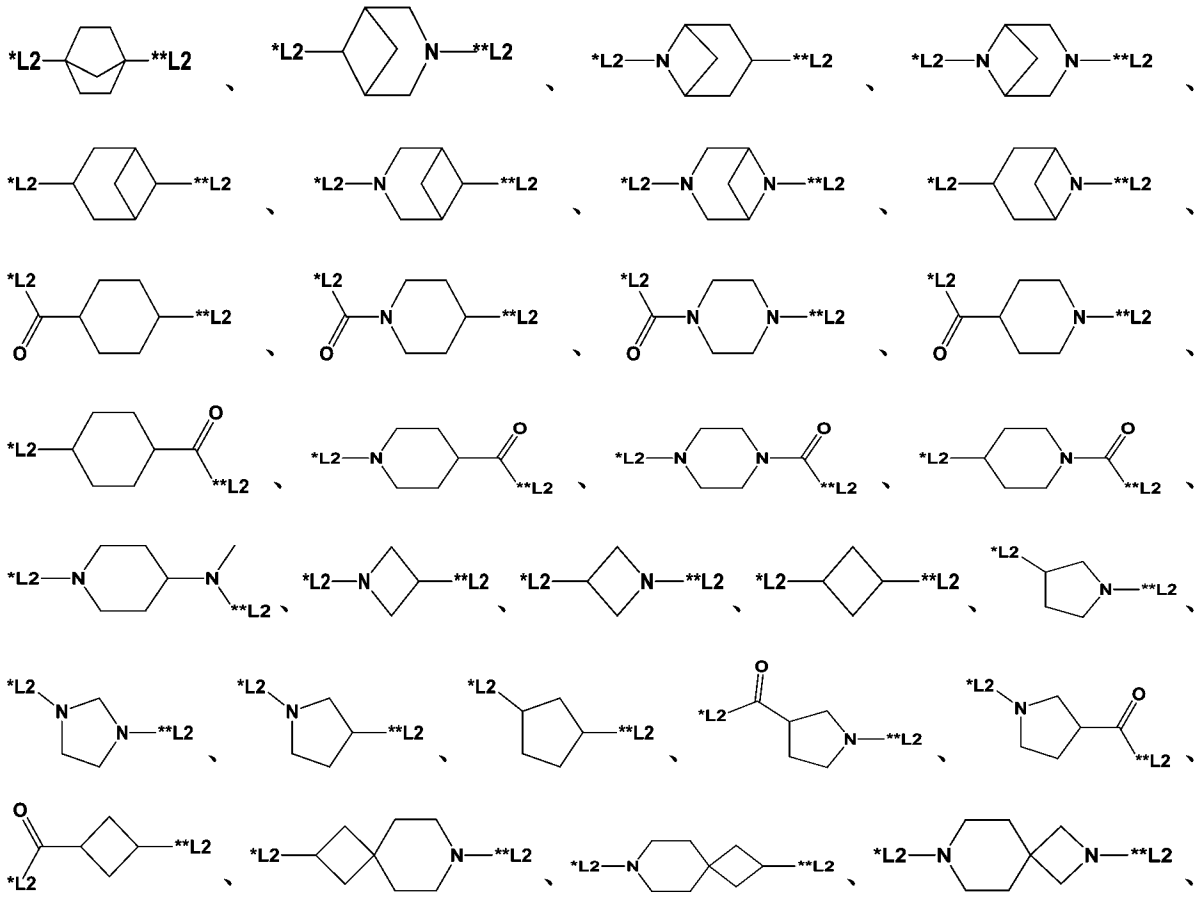
【請求項20】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 L^2 選自 -O-、-N(R^a)-、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、、、、  、  、  、

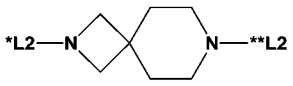
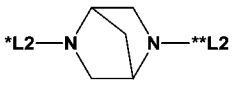
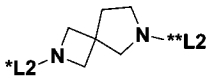
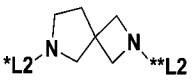
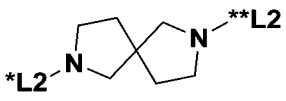
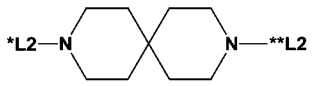
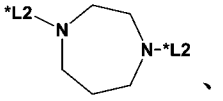
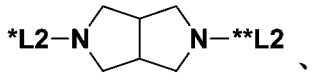


或



其中所述




、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
和 
中的每一個視需要被至少一個 R^{L2c} 取代；

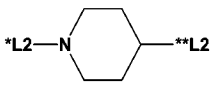
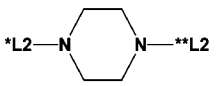
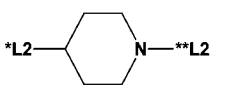
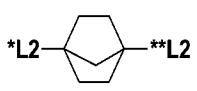
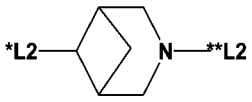
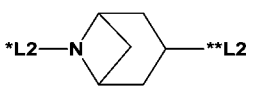
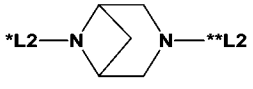
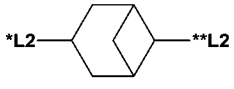
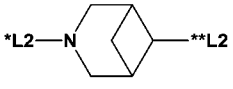
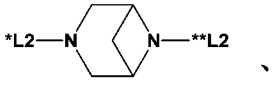
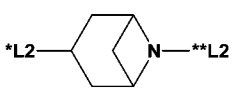
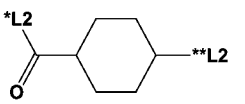
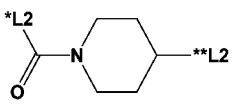
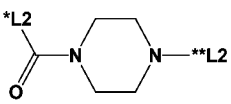
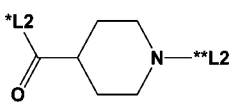
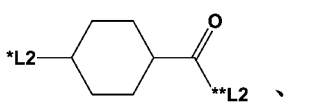
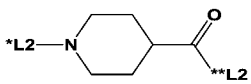
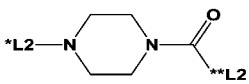
所述 R^{L2c} 中的每一個獨立地是側氧基（=O）、F、Cl、Br、I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基；所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基和 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個 R^{Lca} 取代，

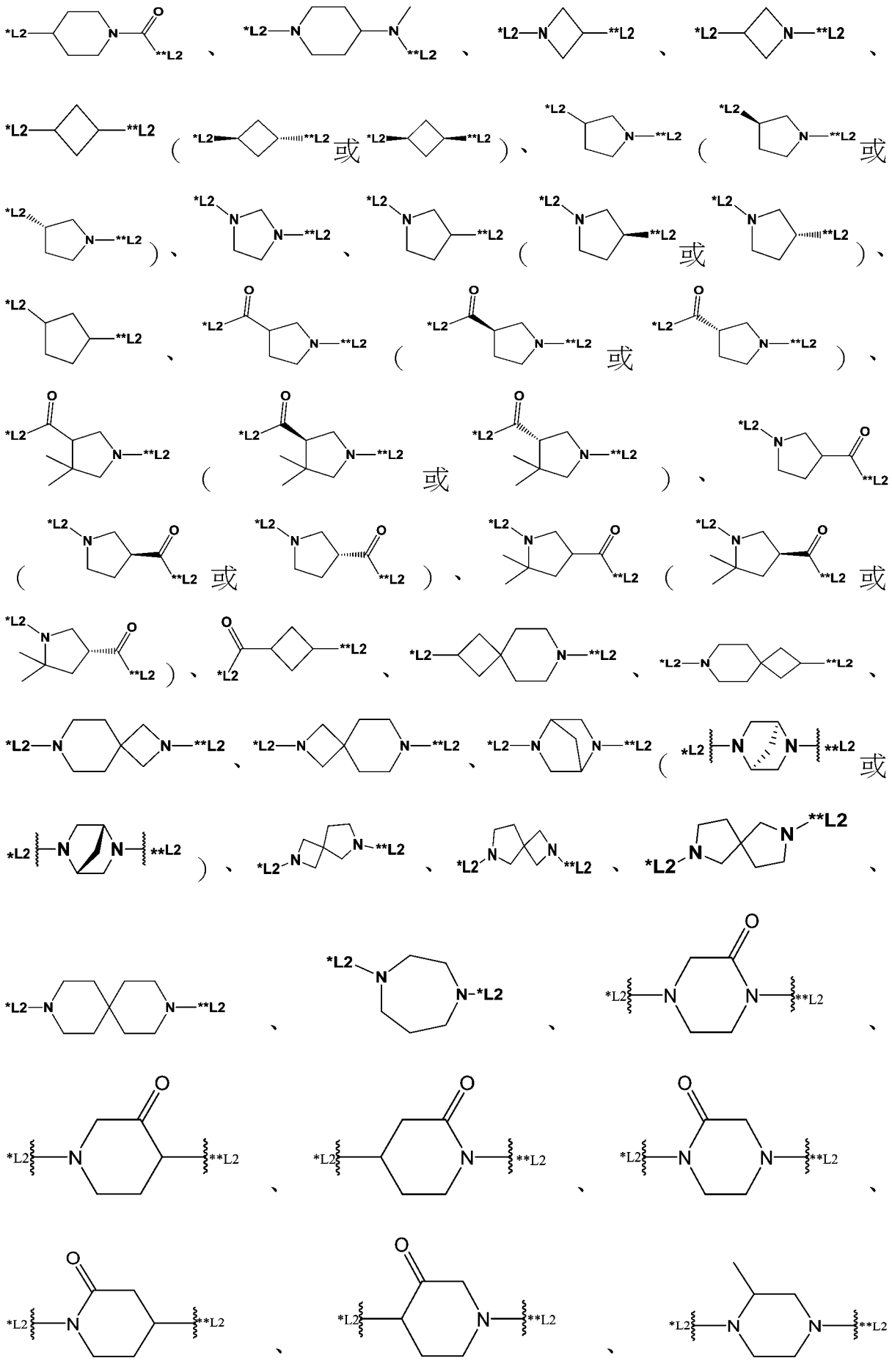
R^{Lca} 獨立地是側氧基（=O）、F、Cl、Br、I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基；或

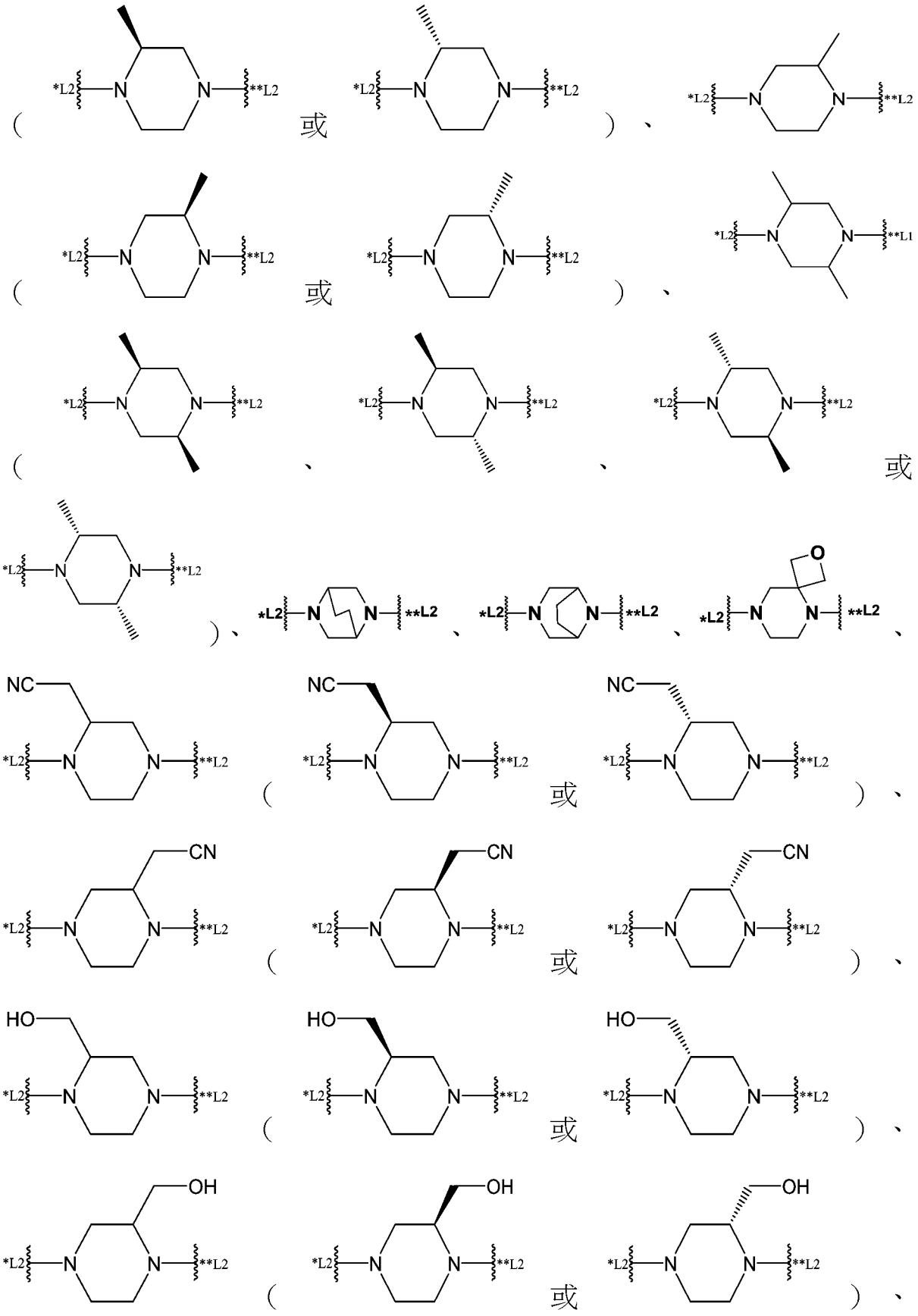
兩個 R^{L2c} 與它們所附接的碳原子一起形成 3、4、5、6、7 或

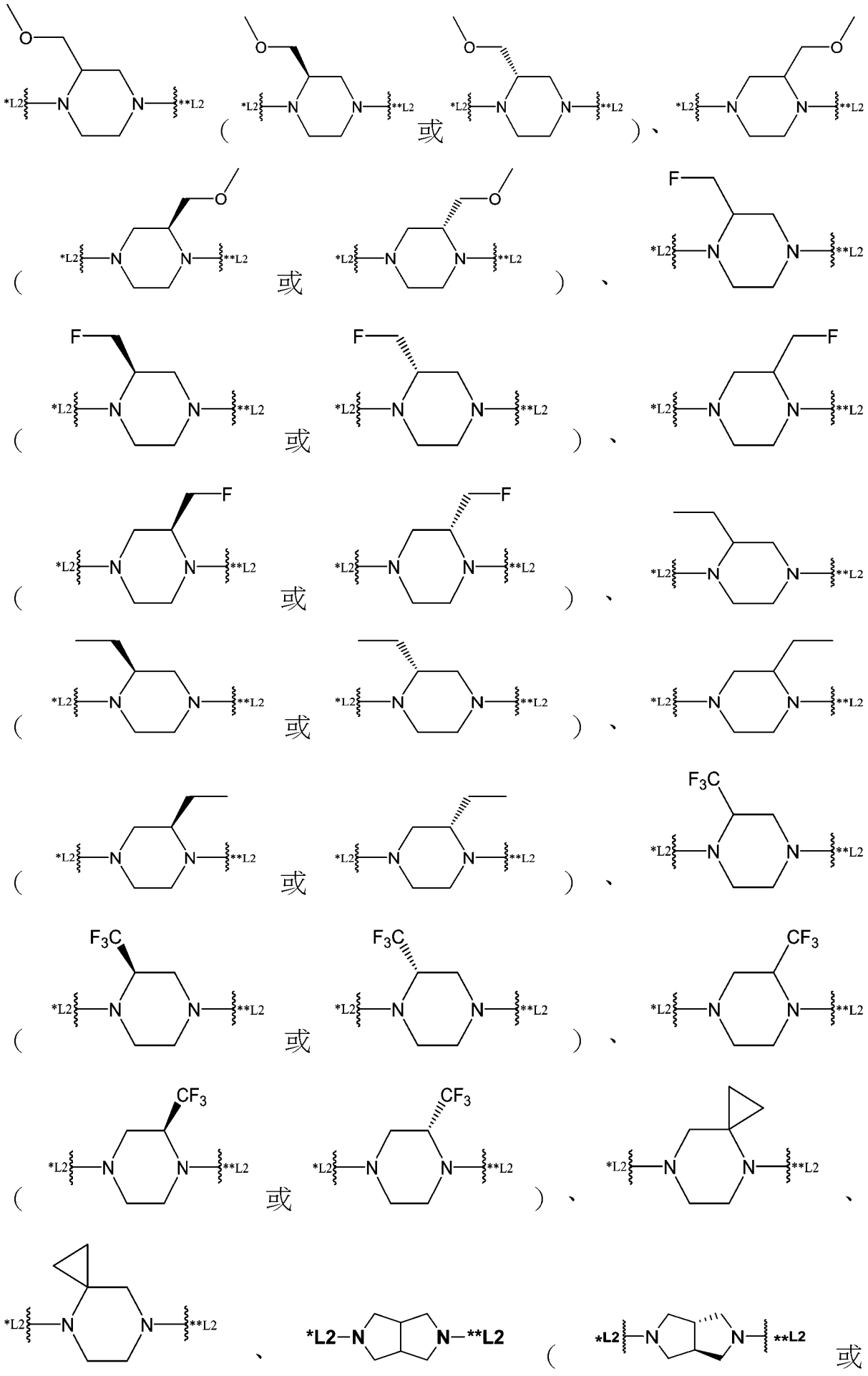
8 員環，所述環包含 0、1、2 或 3 個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個 F、Cl、Br、I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基取代基取代；

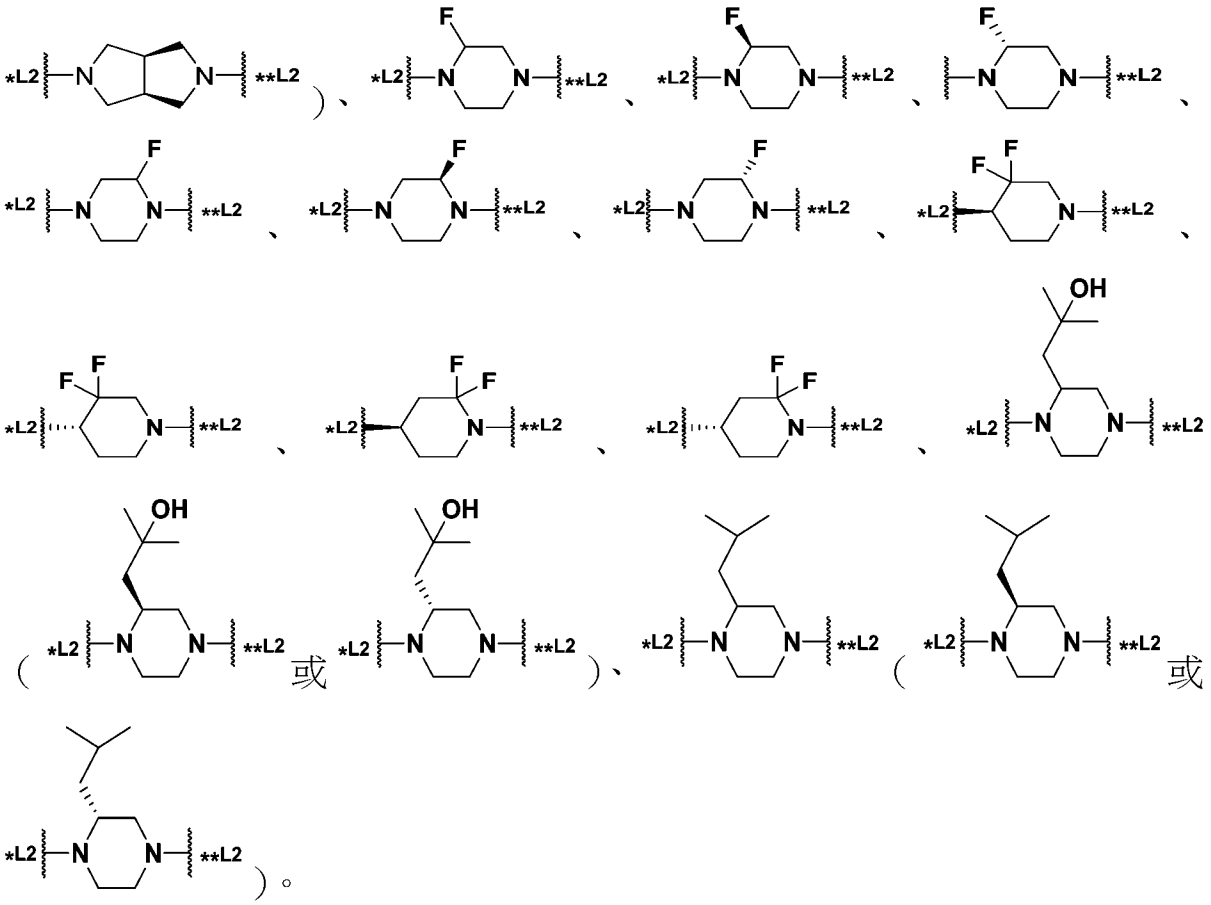
R^a 選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基，所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基中的每一個視需要被至少一個羥基、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基取代基取代。

【請求項21】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 L^2 選自 -O-、-N(CH_3)-、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、

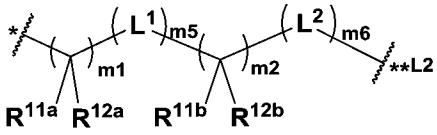


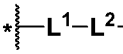
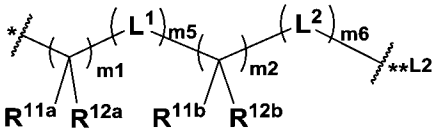
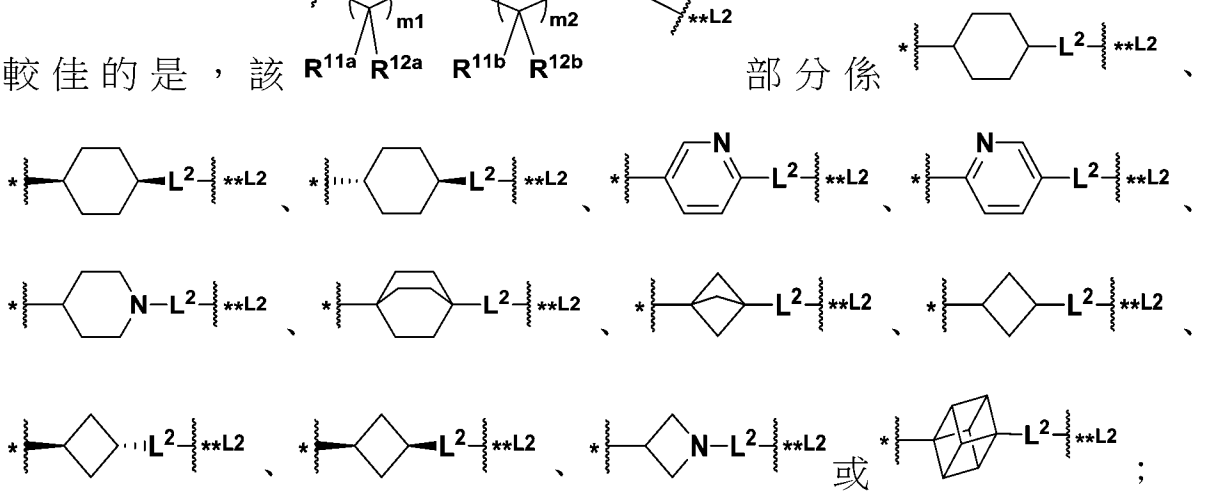

或
或
或
或
或
或
或
或
或

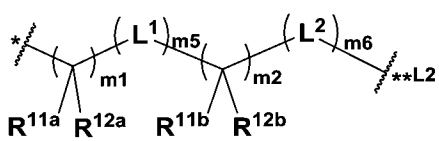
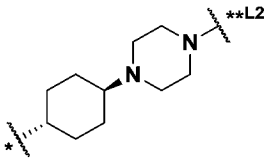
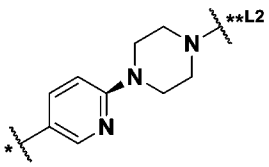
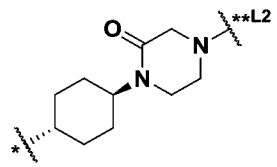
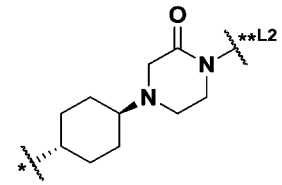
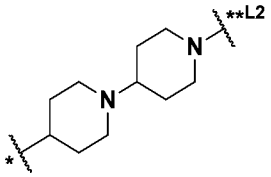
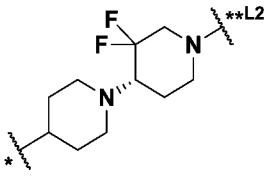
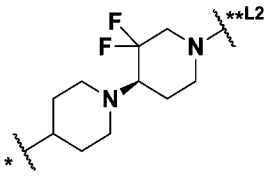
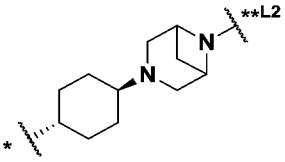
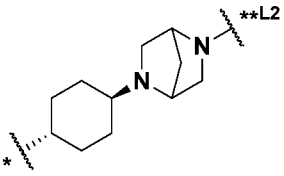
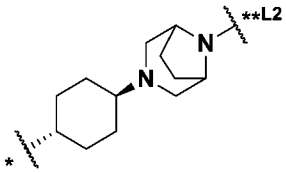
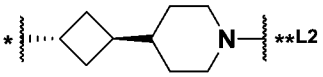
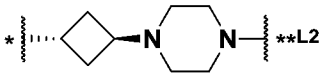
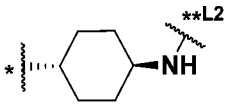
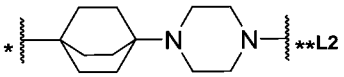
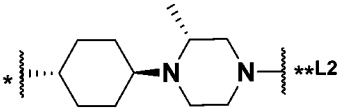
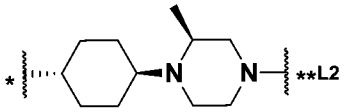
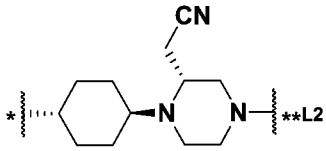
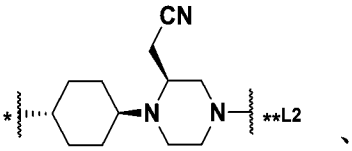
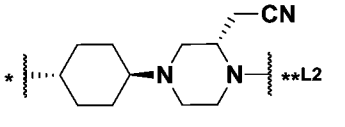
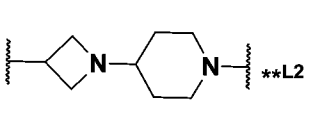
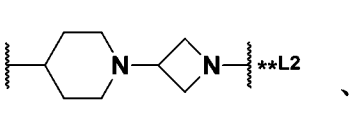
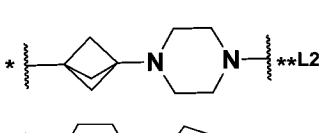
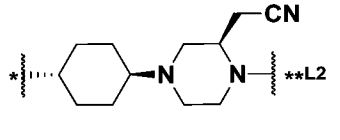
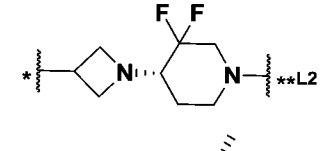
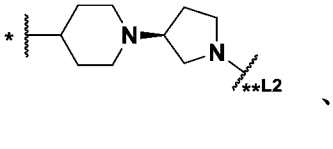
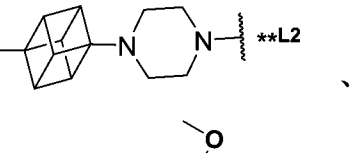
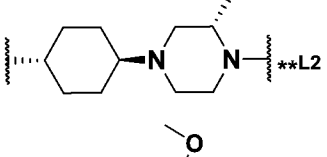
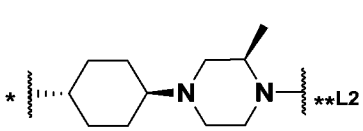
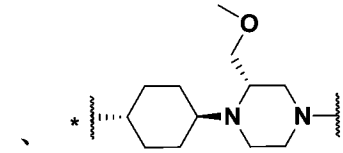
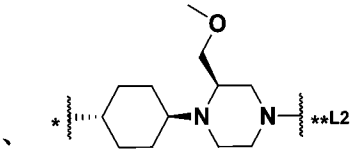
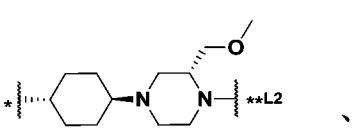
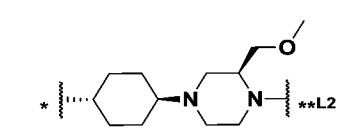
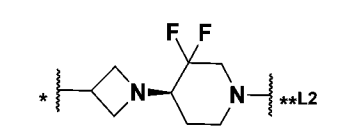
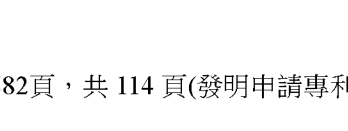


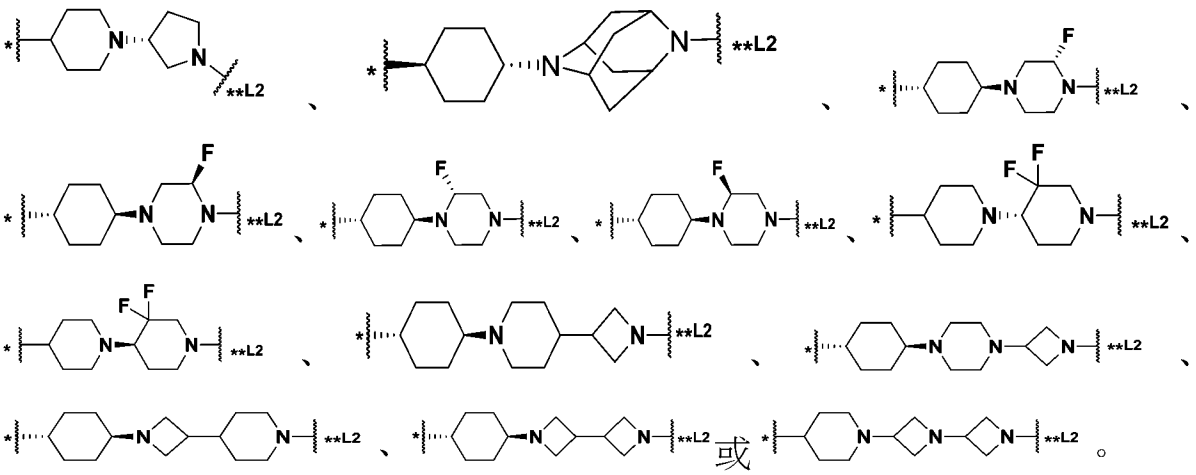


【請求項22】　如前述請求項中任一項所述之化合物，其中該

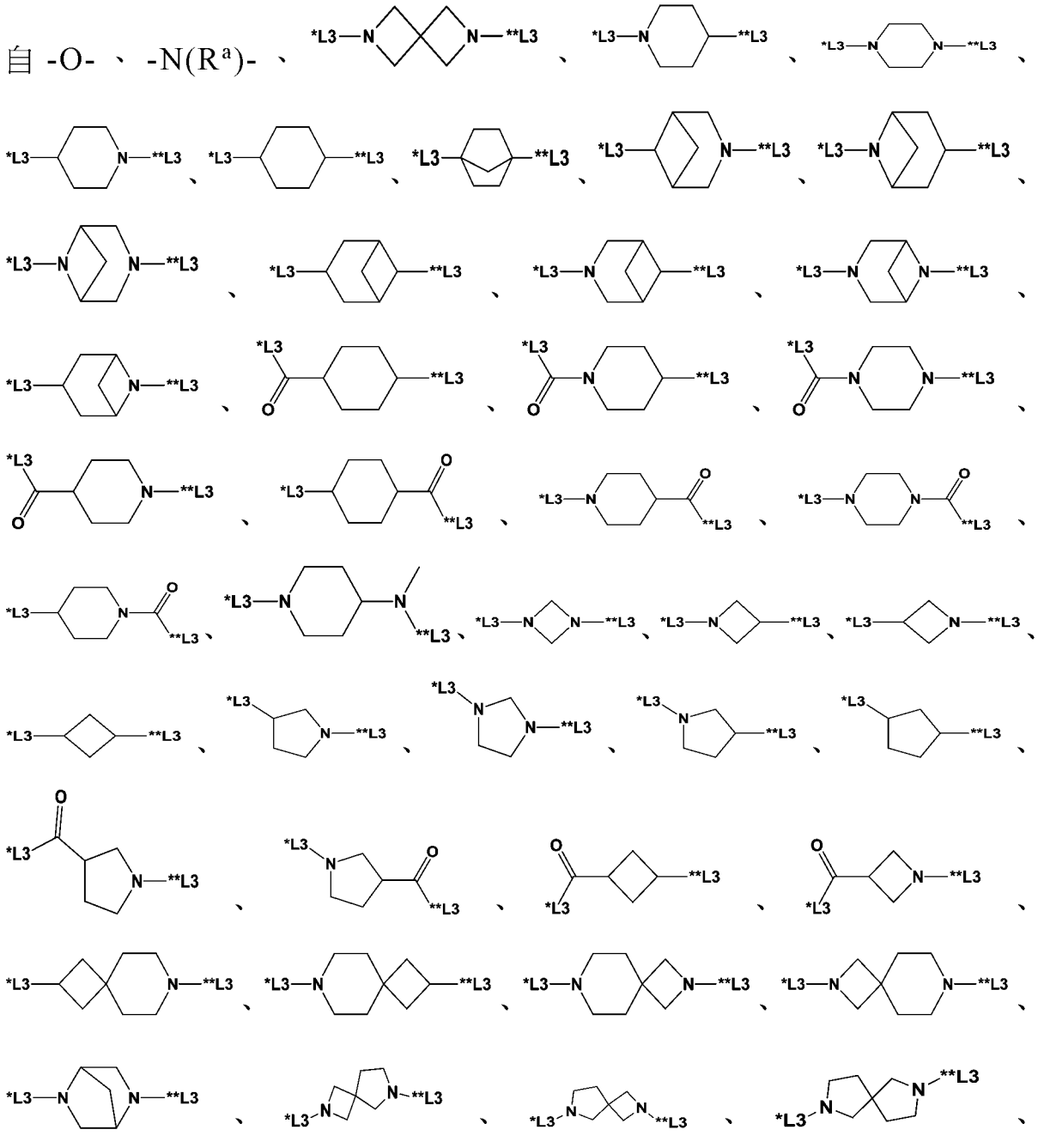


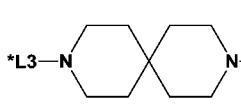
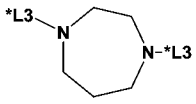
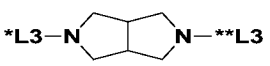
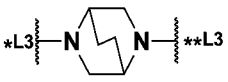
部分係  或 ；較佳的是，該  部分係 

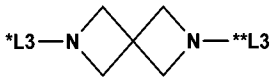
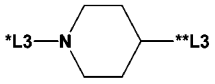
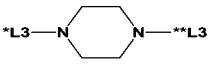
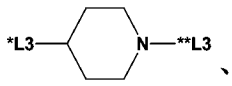
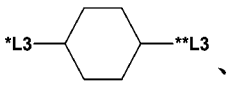
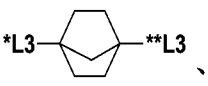
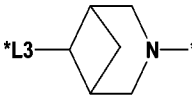
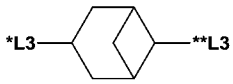
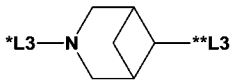
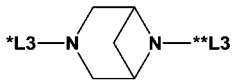
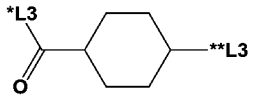
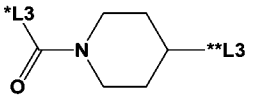
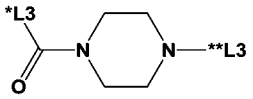
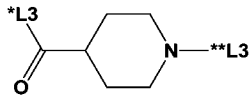
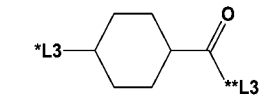
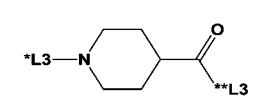
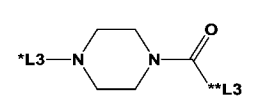
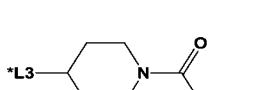
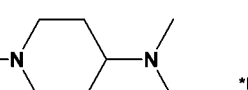
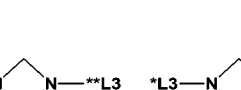
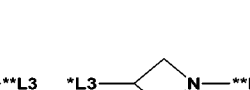
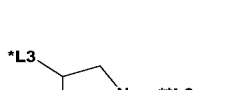
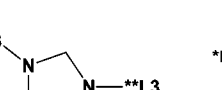
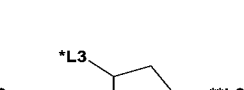
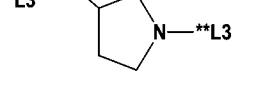
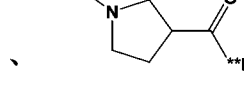
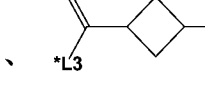
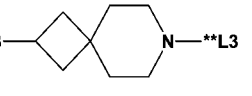
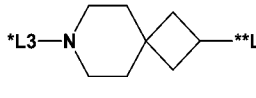
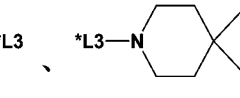
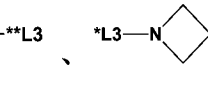
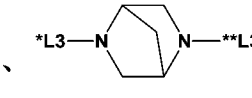
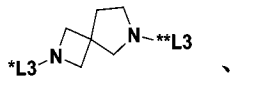
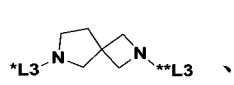
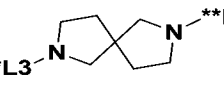
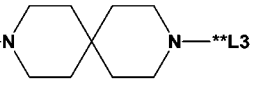
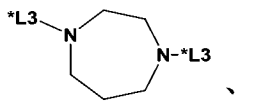
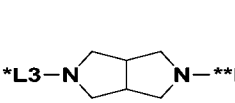
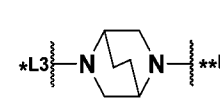
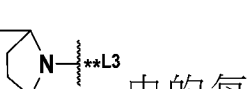
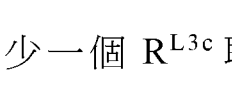
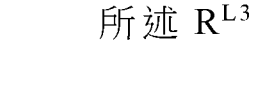
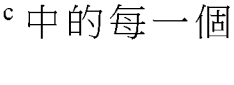
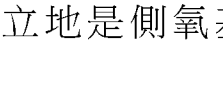
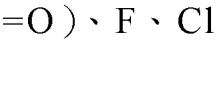
更較佳的是，該  部分係  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、  、、  、、  、



【請求項23】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 L^3 選自 -O- 、 -N(R^a)- 、




、 
、 
、 
或 
；

其中所述 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、
、
、
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、
、 
、 
、 
和 
中的每一個視需要被至少一個 R^{L3c} 取代；

所述 R^{L3c} 中的每一個獨立地是側氧基（=O）、F、Cl、Br、I、

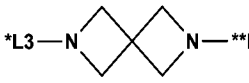
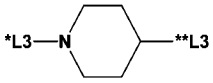
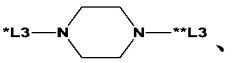
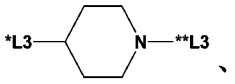
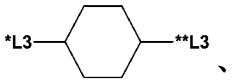
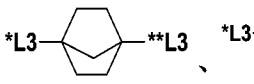
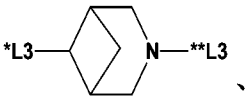
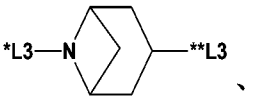
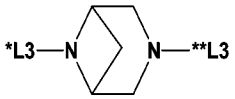
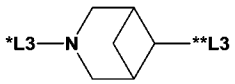
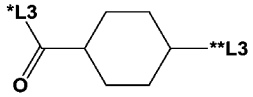
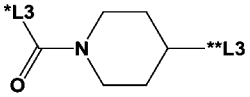
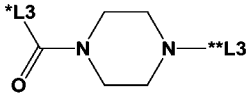
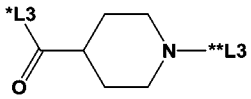
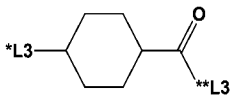
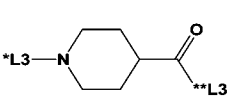
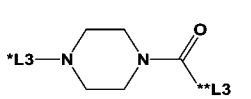
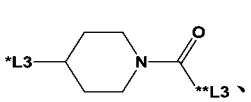
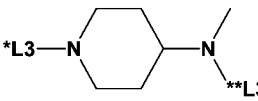
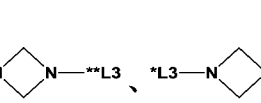
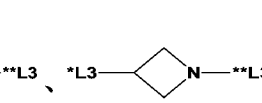
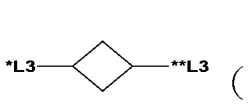
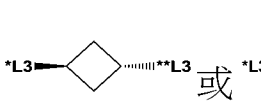
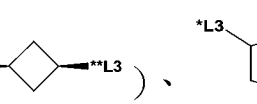
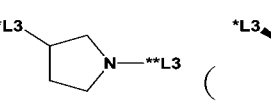
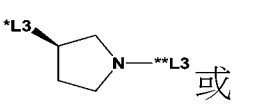
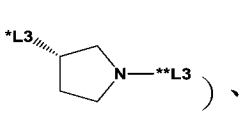
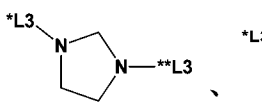
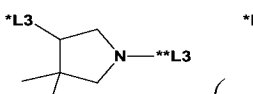
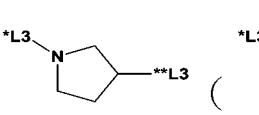
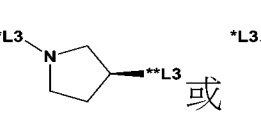
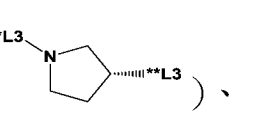
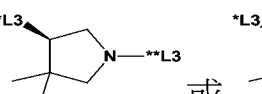
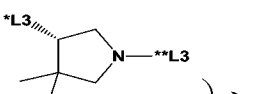
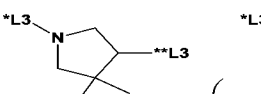
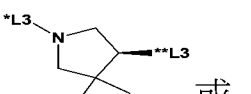
羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基；所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基和5至12員雜芳基中的每一個視需要被至少一個 R^{Lca} 取代，

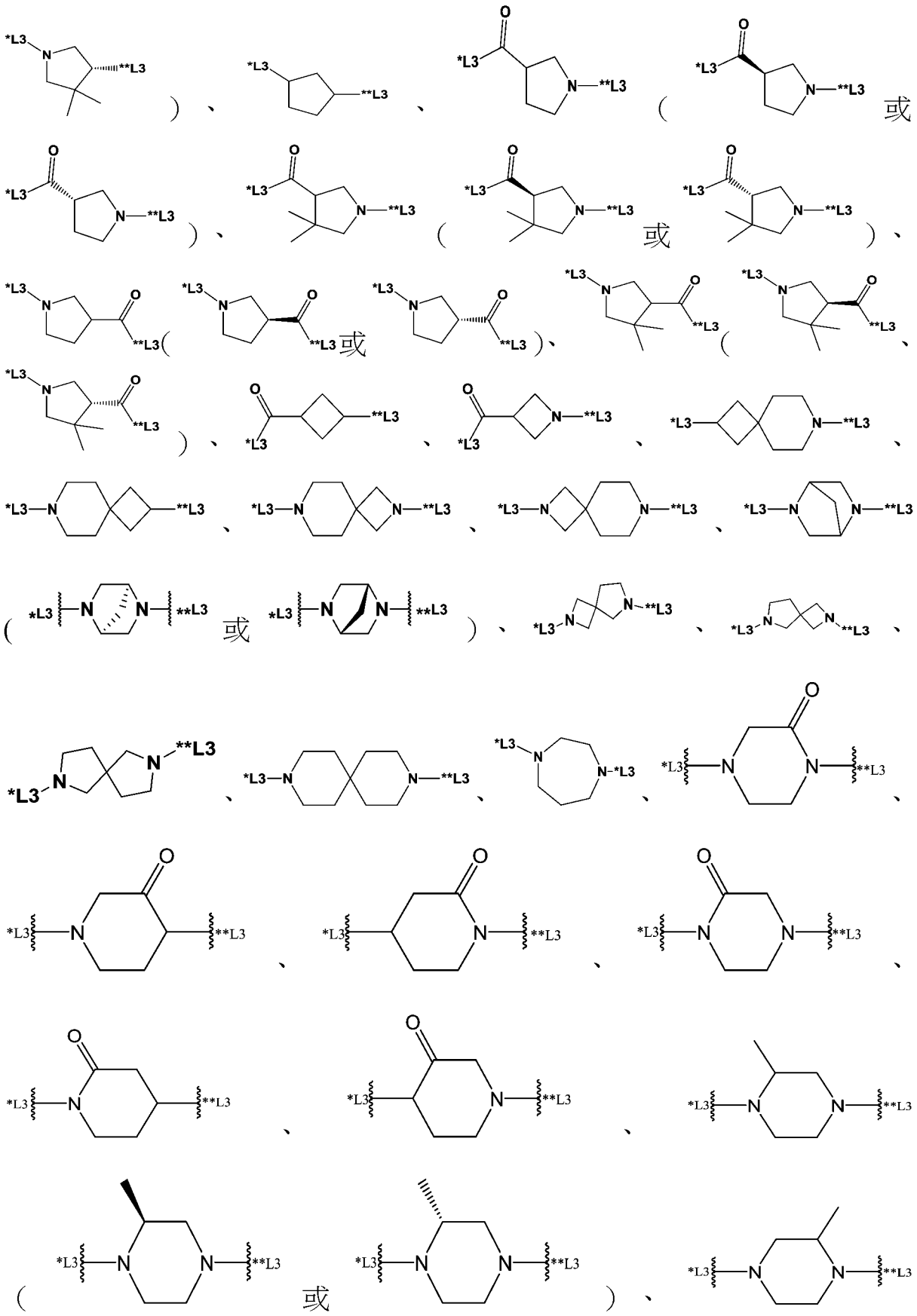
R^{Lca} 獨立地是側氧基（=O）、F、Cl、Br、I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基；或

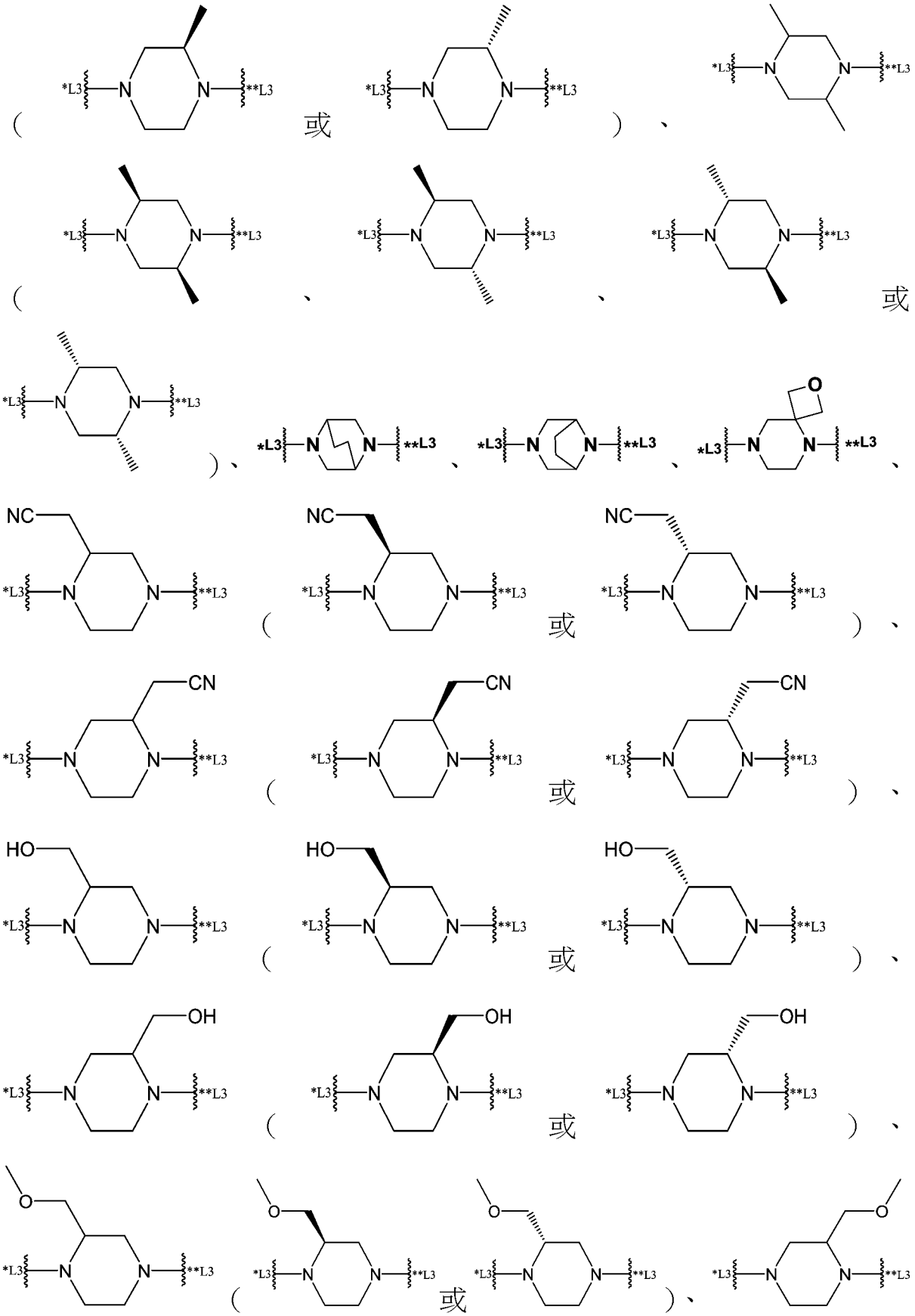
兩個 R^{L3c} 與它們所附接的碳原子一起形成3、4、5、6、7或8員環，所述環包含0、1、2或3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子；所述環視需要被至少一個F、Cl、Br、I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基取代基取代；

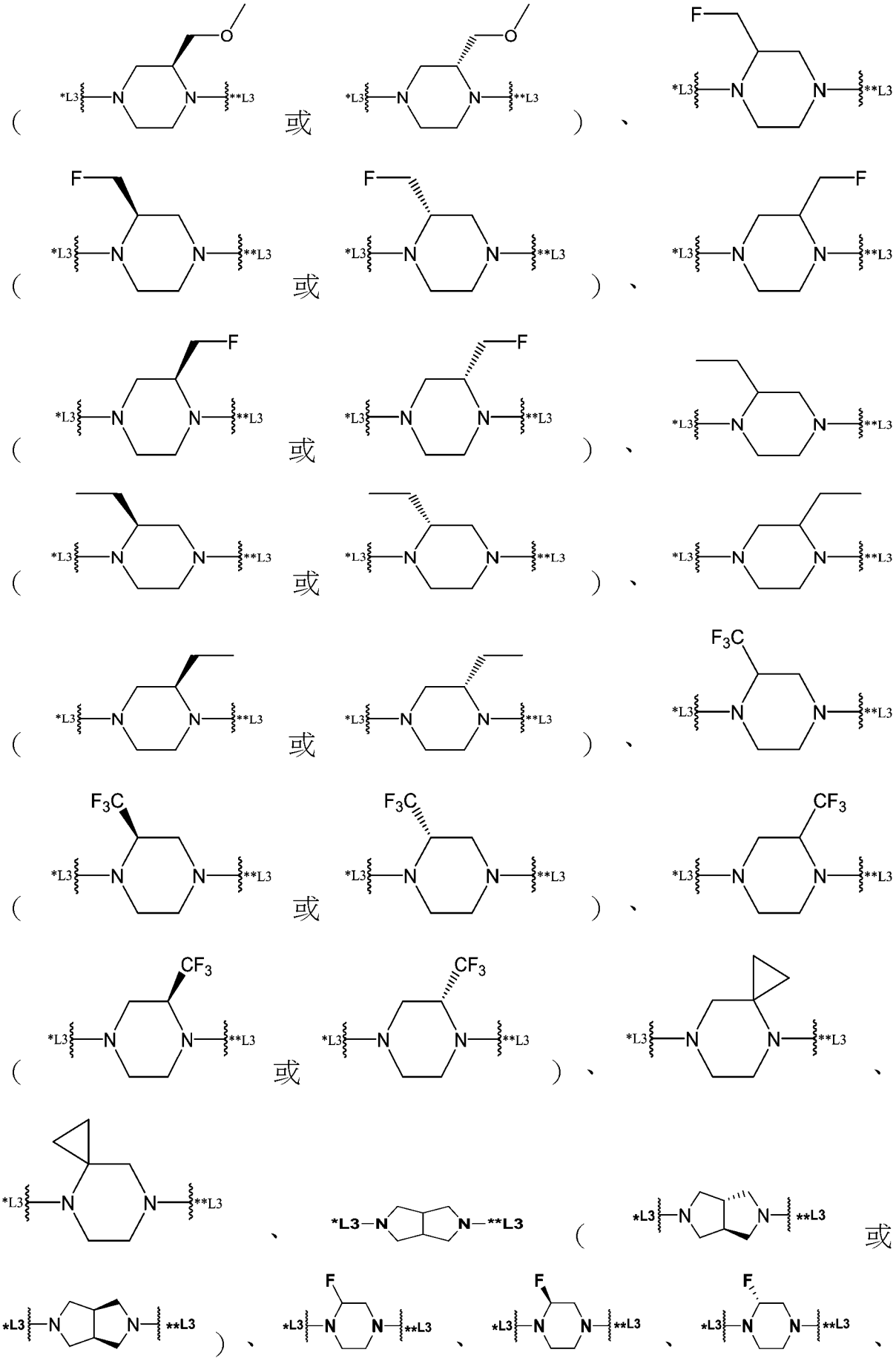
R^a 選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基，所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、

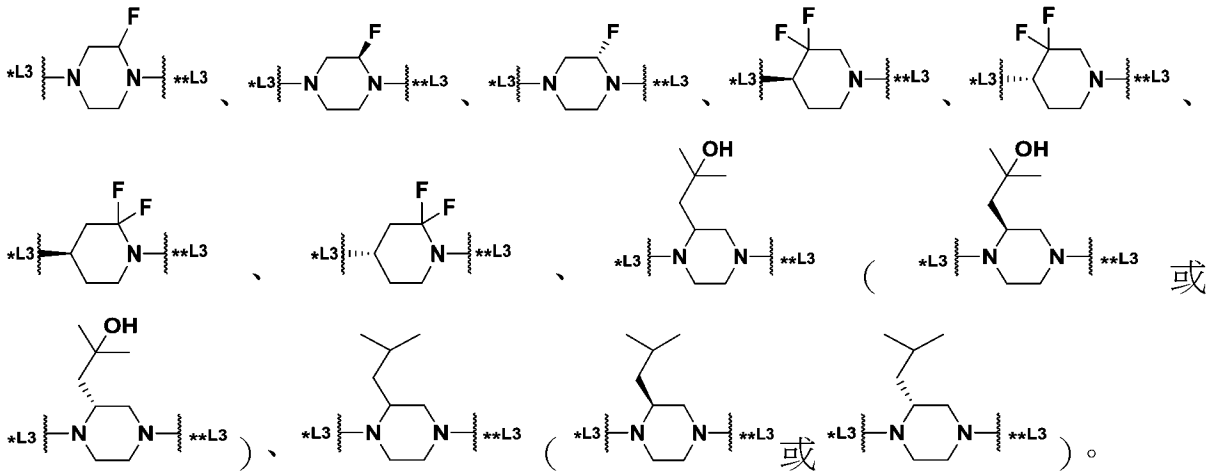
環己基、環庚基、環辛基中的每一個視需要被至少一個羥基、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基取代基取代。

【請求項24】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 L^3 選自-O-、-N(CH_3)-、-NH-、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、、  、、  、  、  、、  、  、  、  、、、、、、

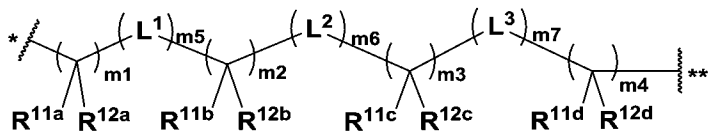




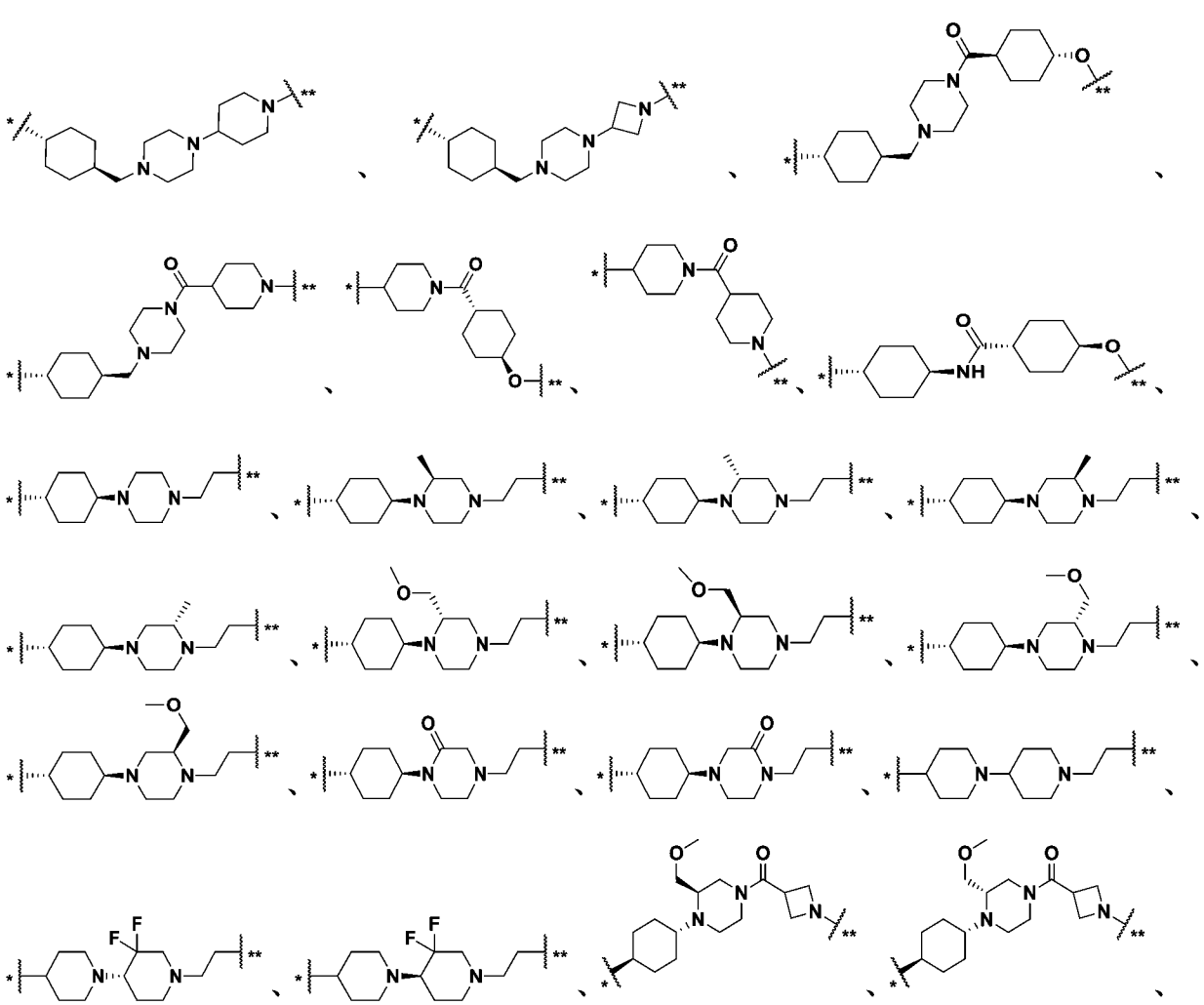


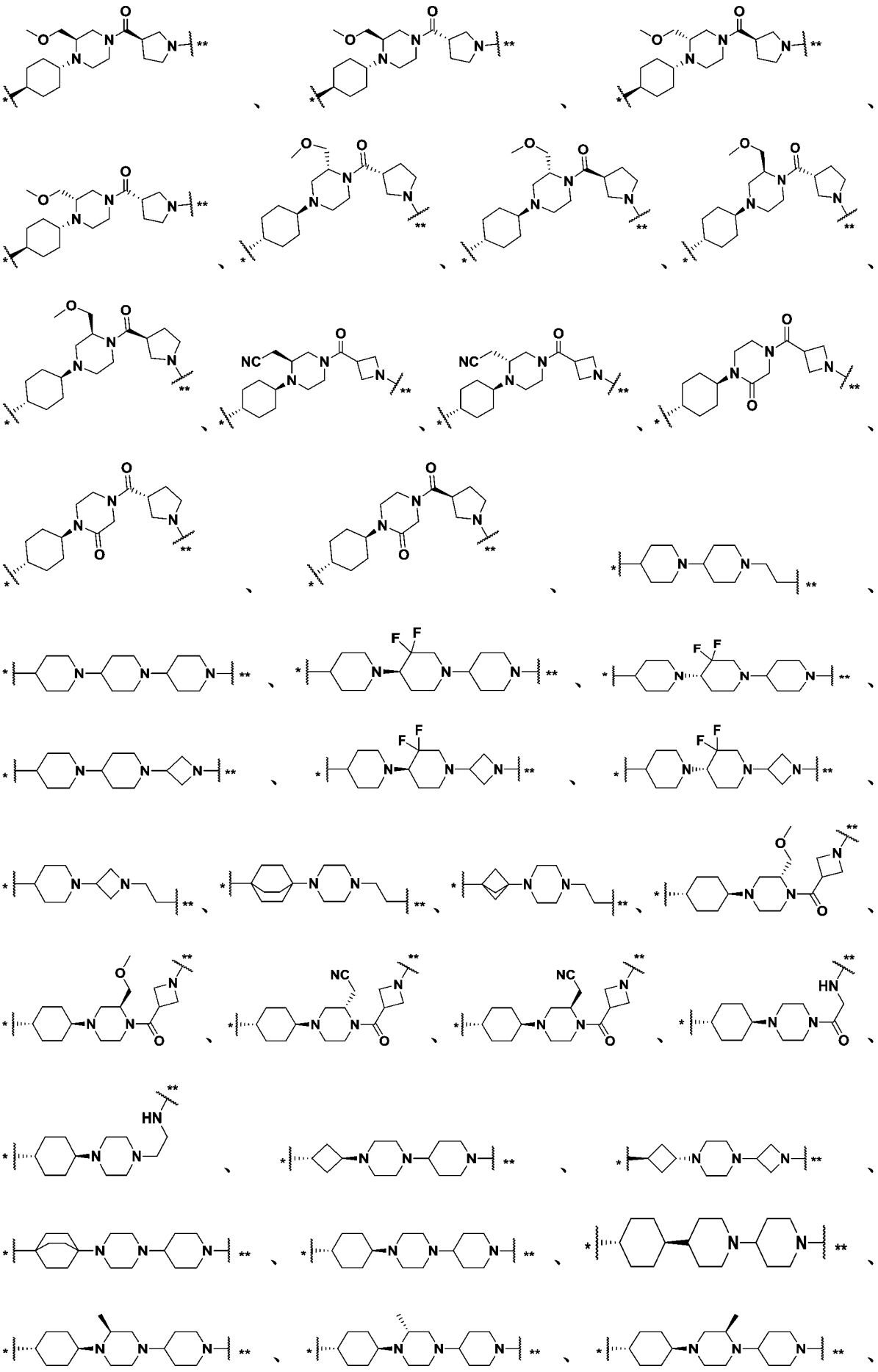


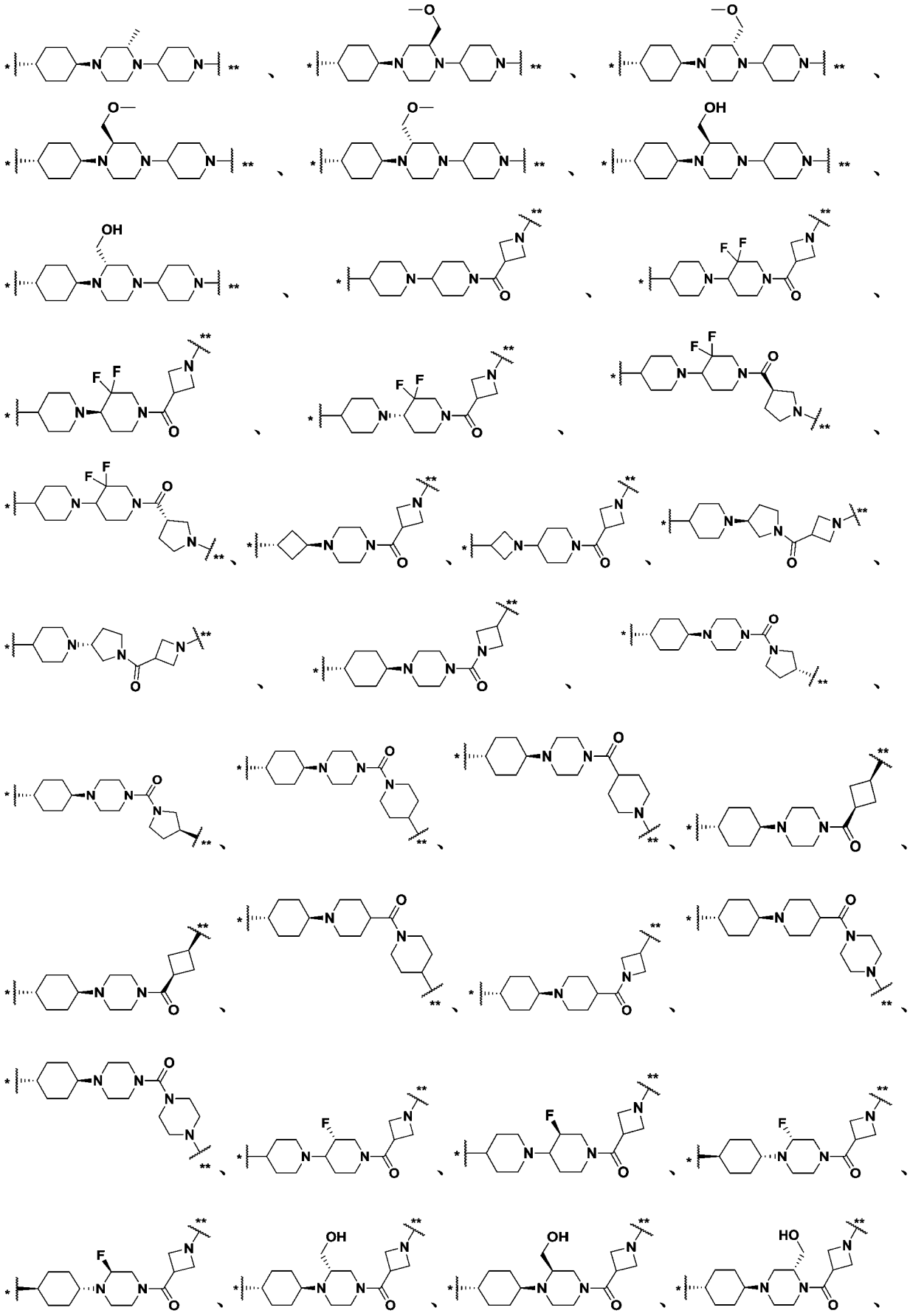
【請求項25】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中

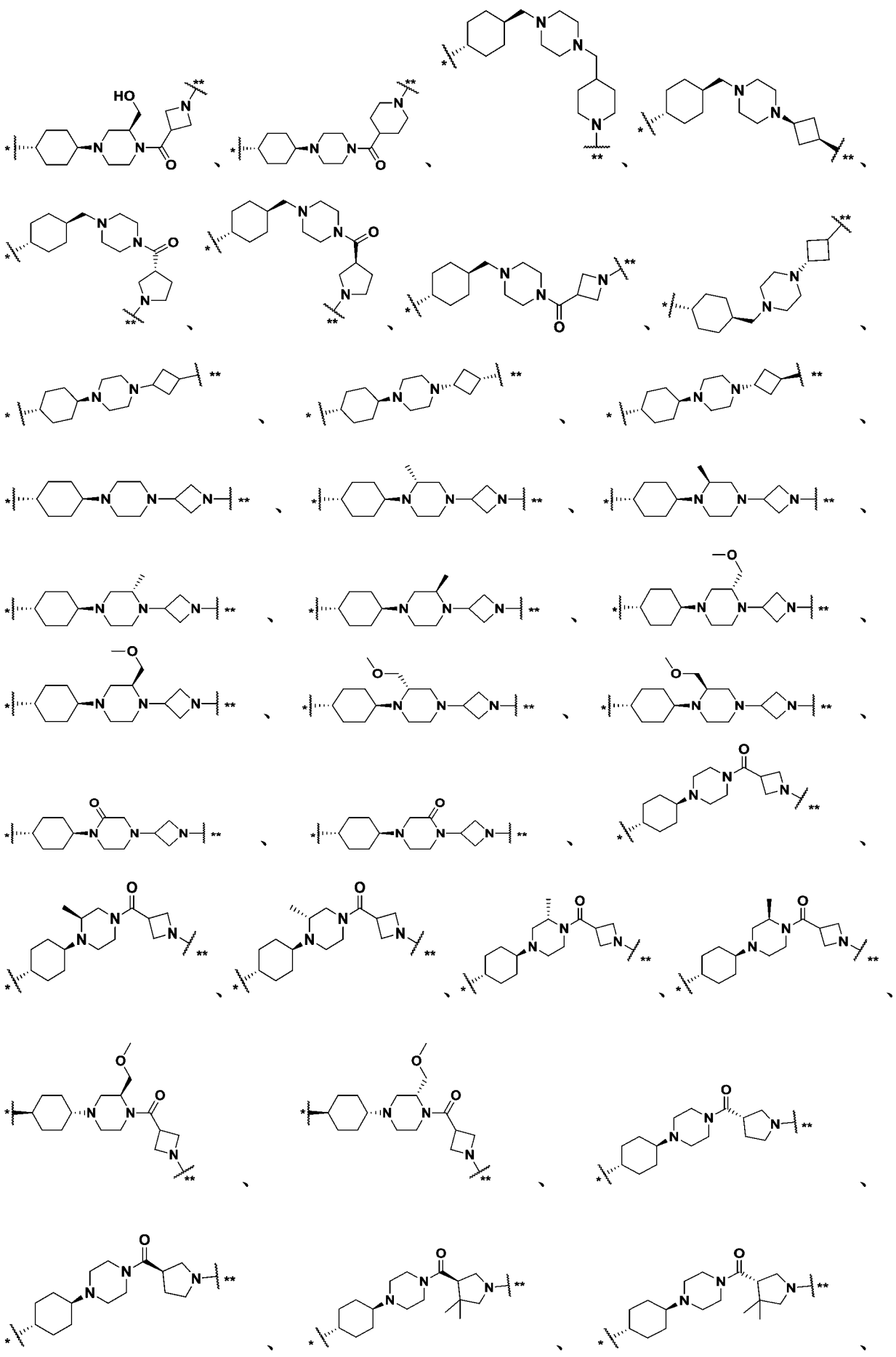


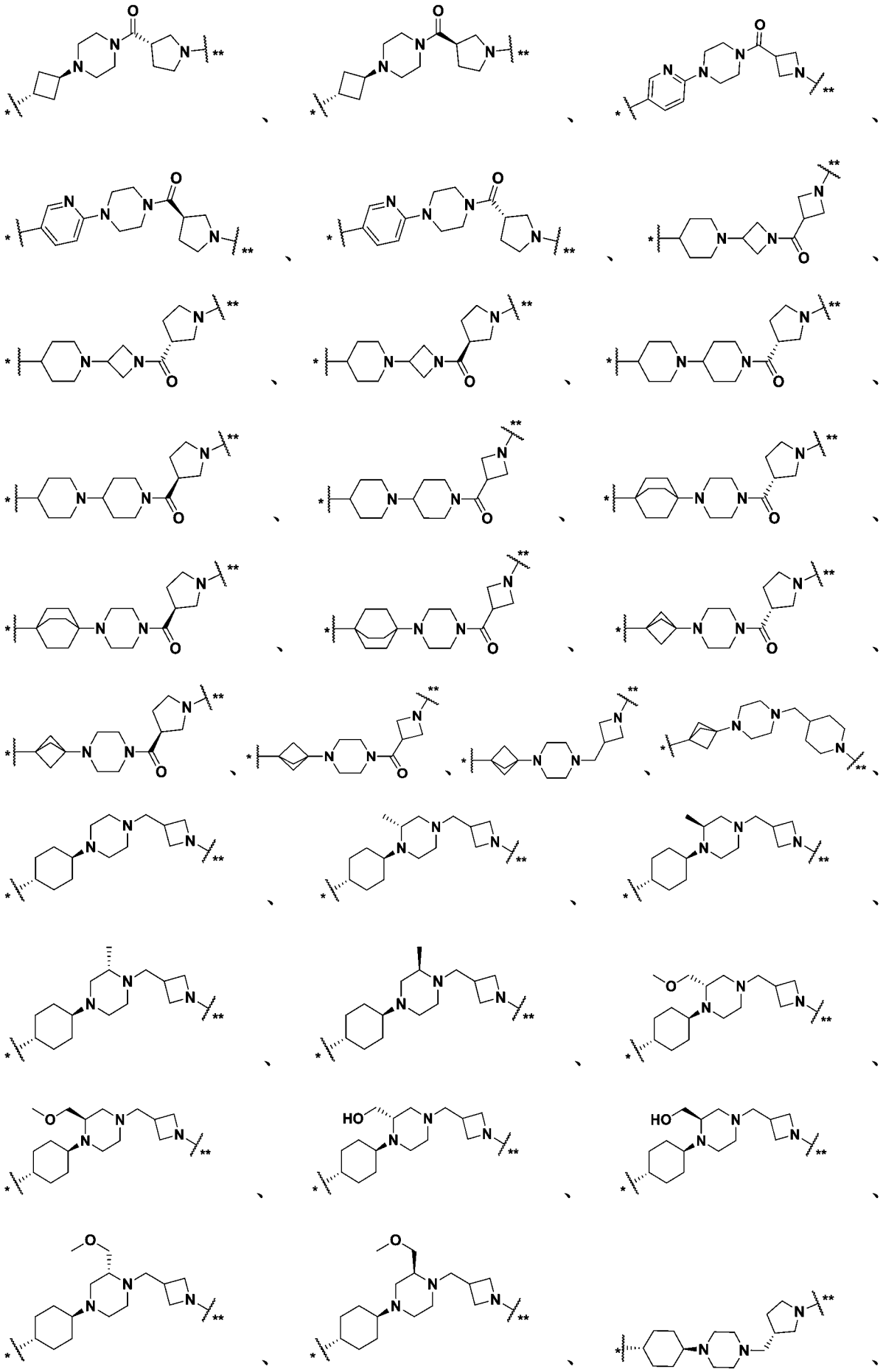
部分選自

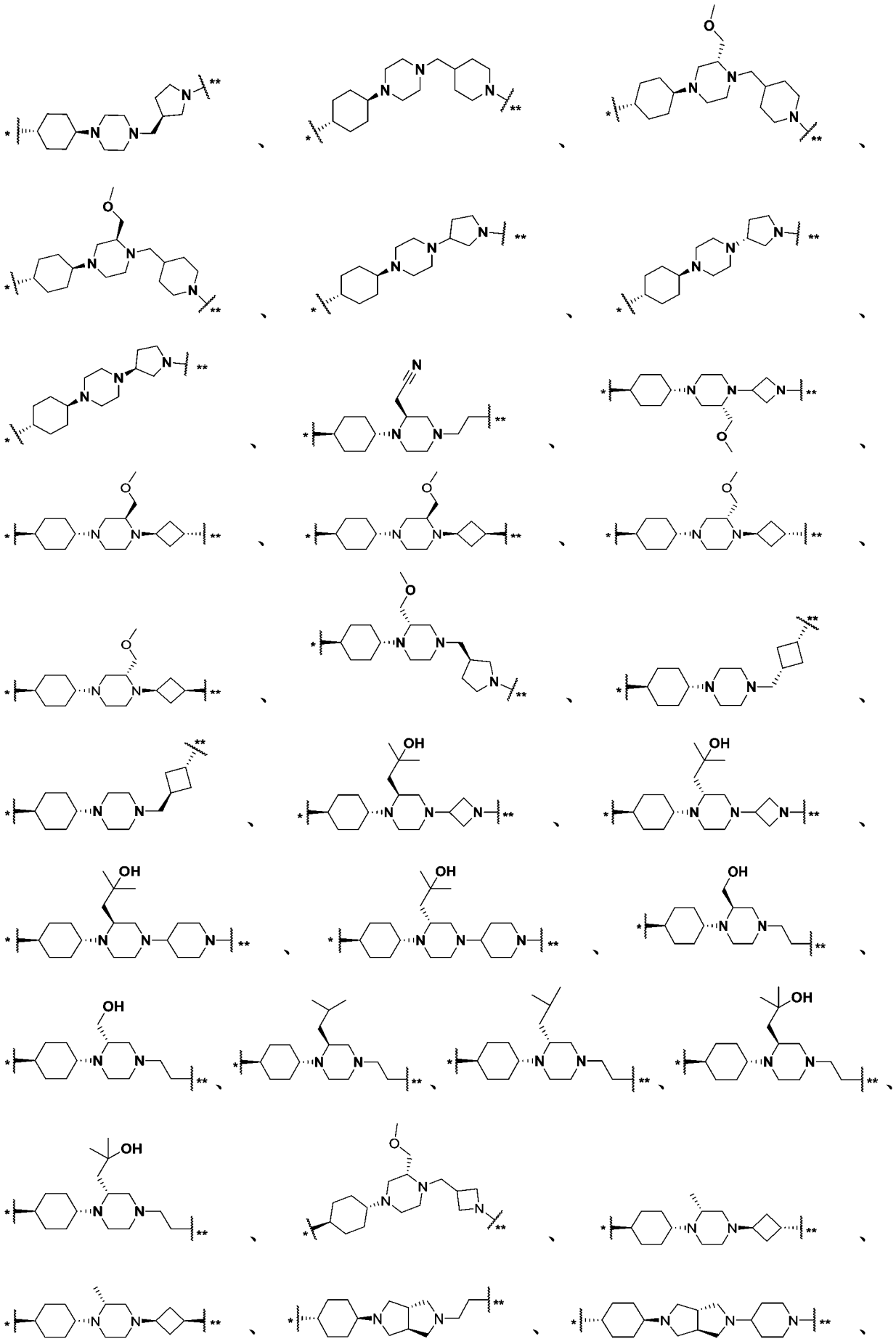


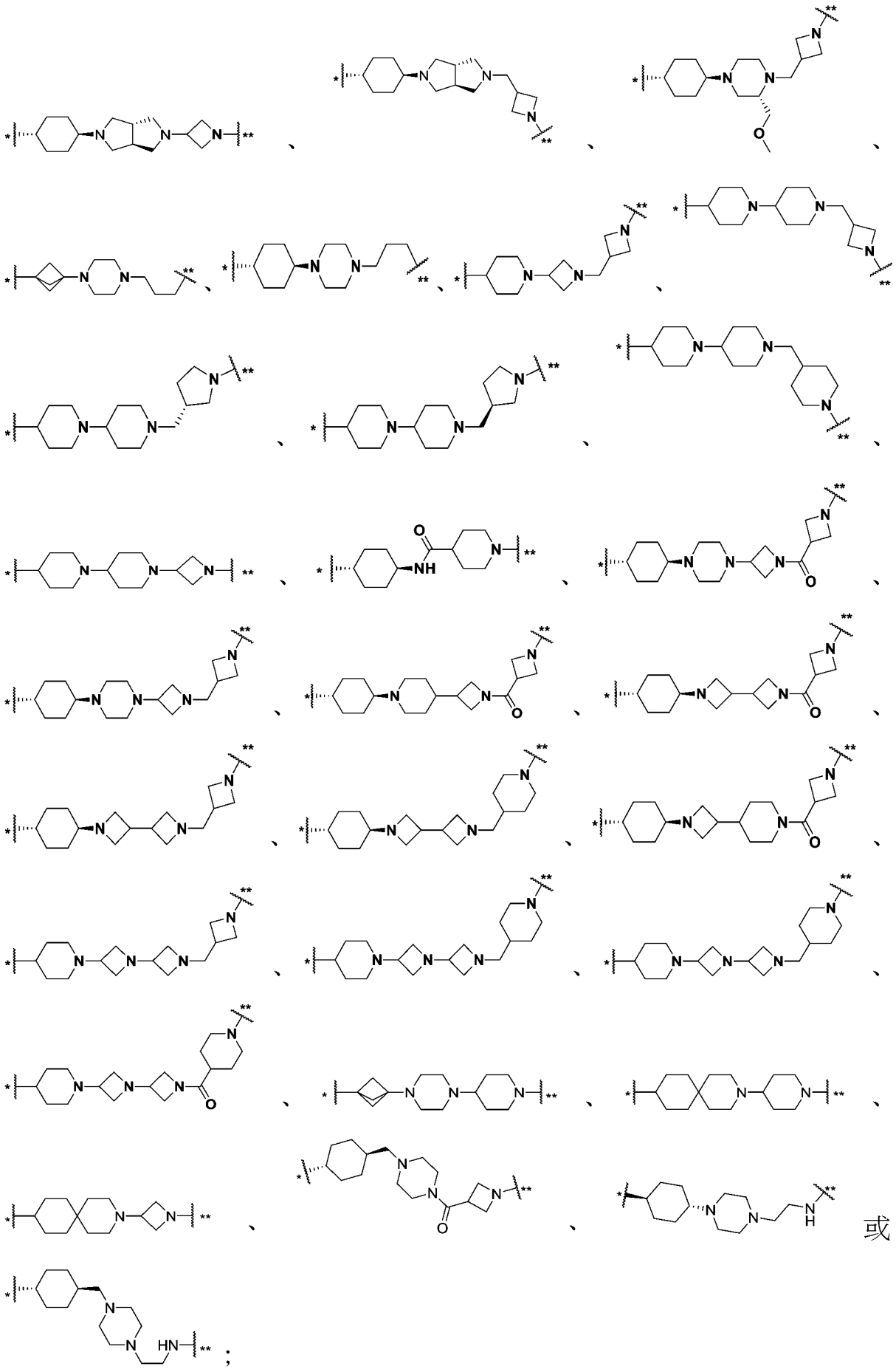




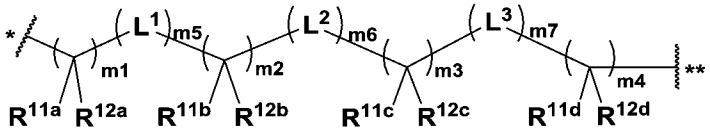


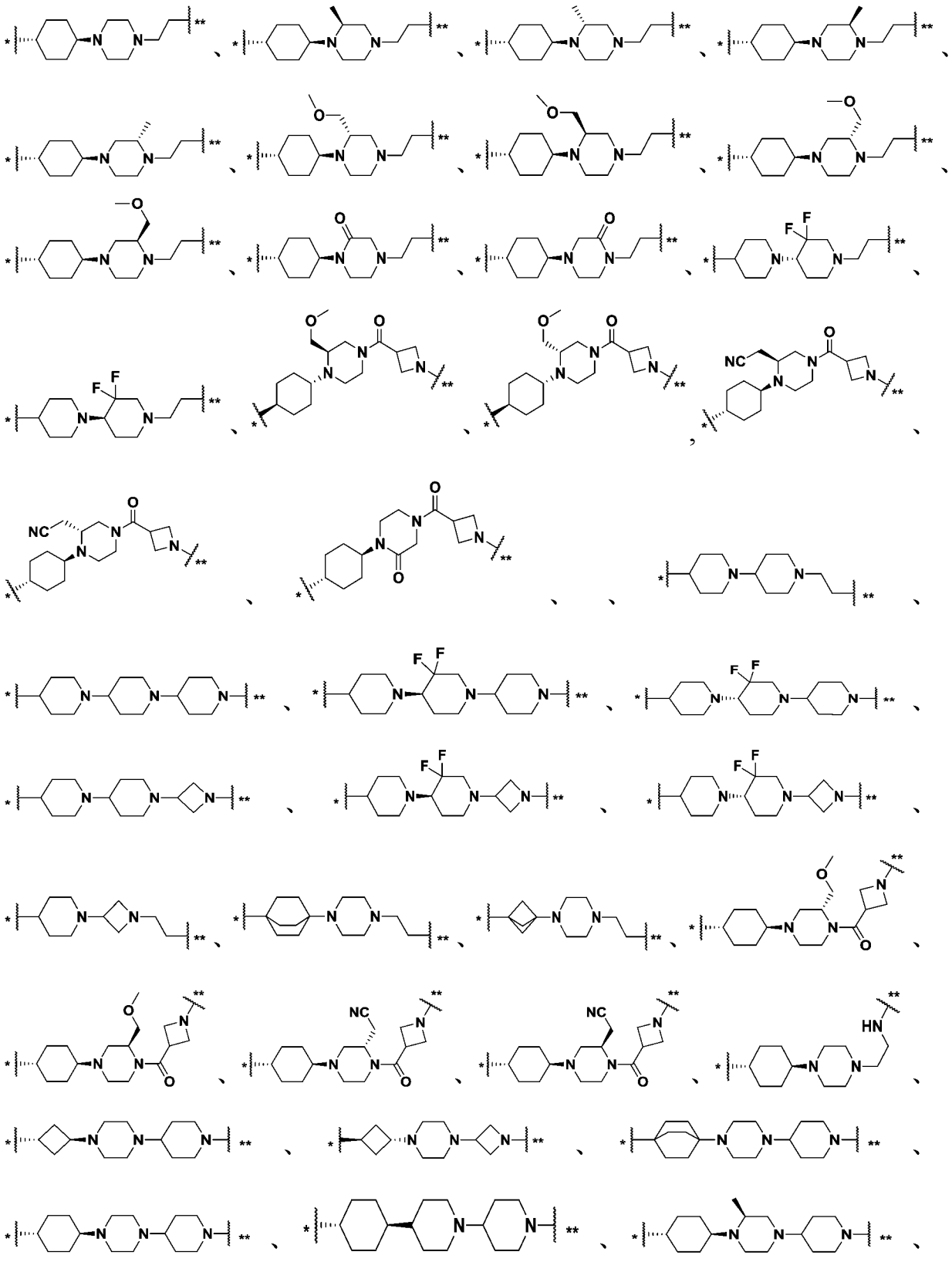


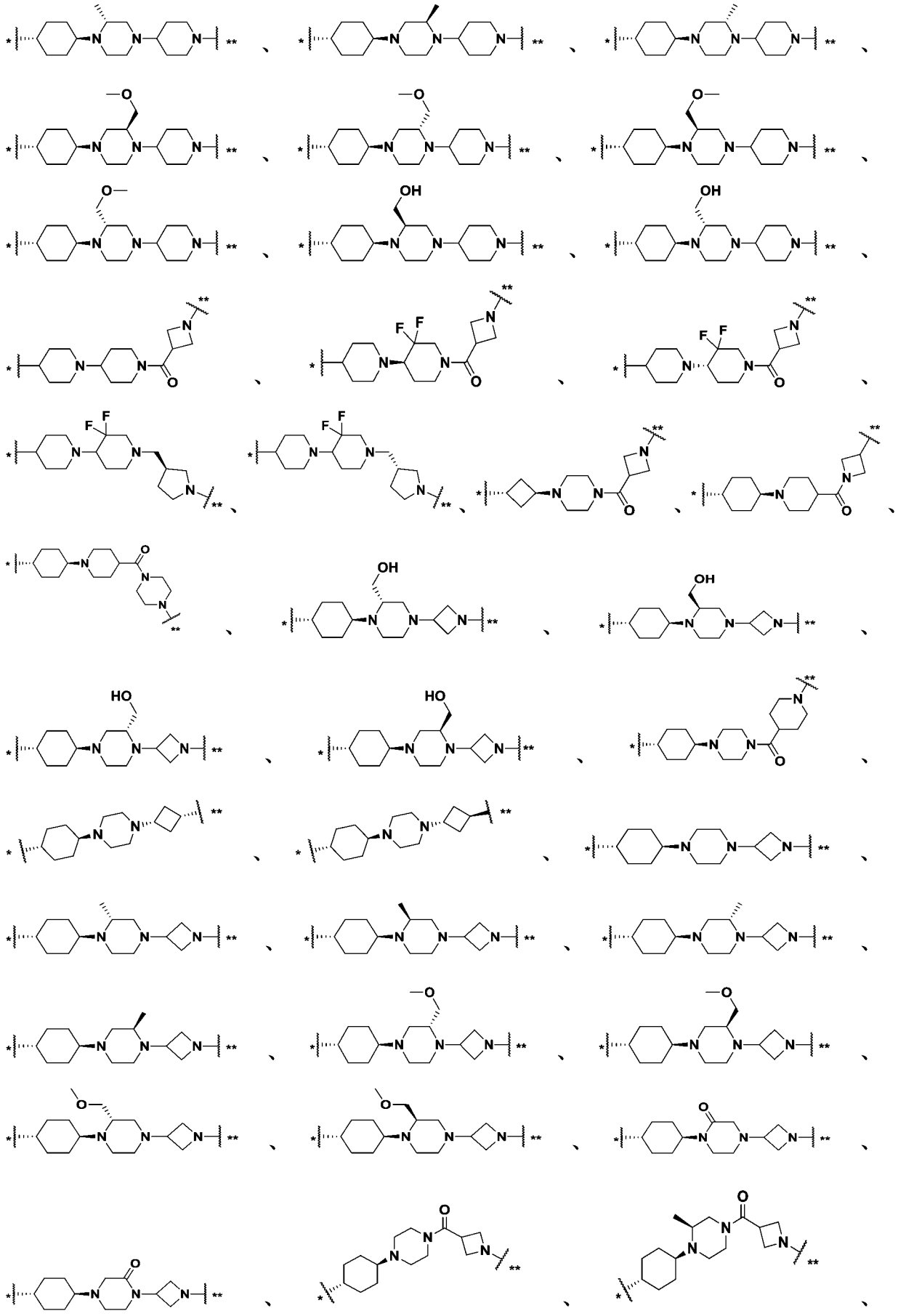


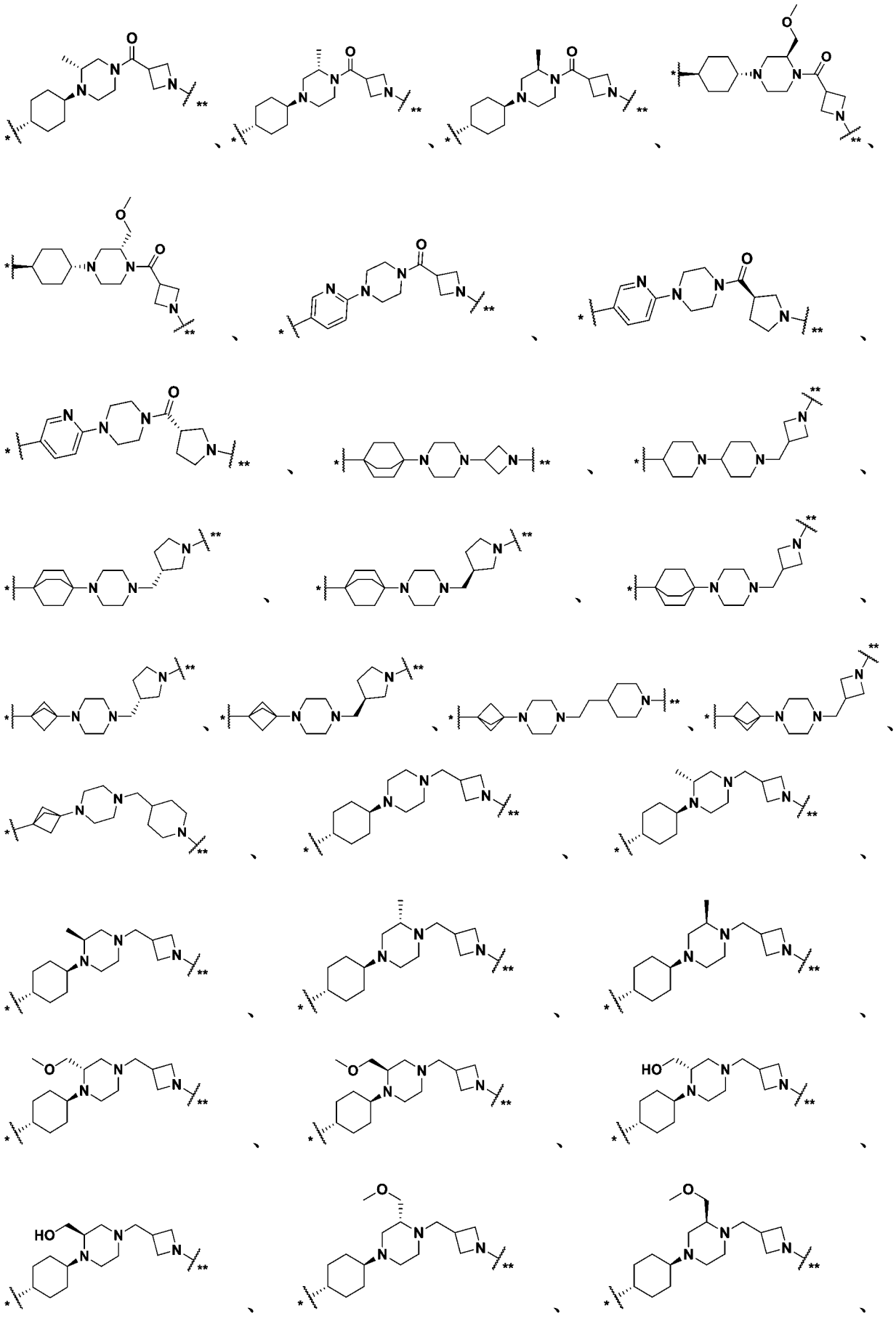


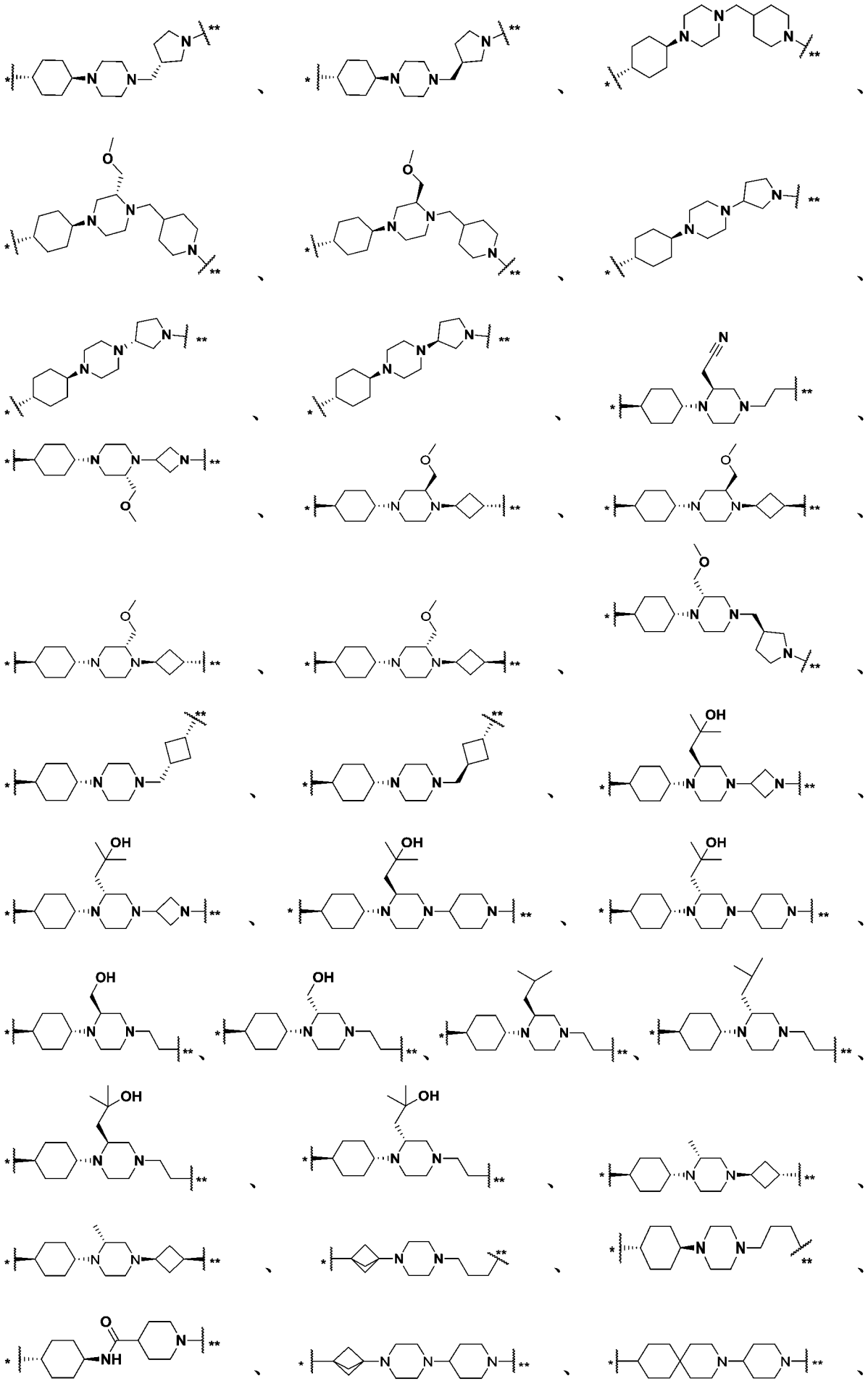
第96頁，共 114 頁(發明申請專利範圍)

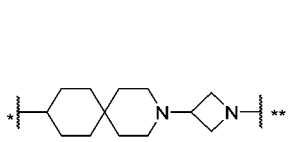
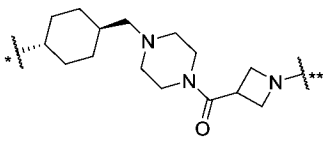
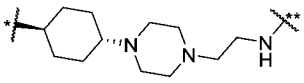
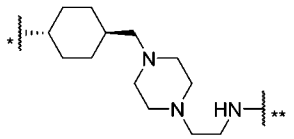
較佳的是，  部分選自










、

、

或

。

【請求項26】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 L^4 獨立地選自單鍵、-O-、-NR^a-、-$(CR^aR^b)_{n8}$-、-O$(CR^aR^b)_{n8}$-、-$NR^a(CR^aR^b)_{n8}$-或-C(O)-；

在每次出現時，R^a 和 R^b 各自獨立地選自氫、羥基、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基，所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個羥基、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基取代基取代。

【請求項27】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 L^4 獨

立地選自單鍵或-NH-。

【請求項28】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 X^7 獨立地選自-CR^a 或 N；

R^a 獨立地選自氫、羥基、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基，所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個羥基、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8 烯基、-C_2-C_8 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基取代基取代。

【請求項29】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 X^7 獨立地選自-CH、-C(CH_3)、或 N；較佳的是，X^7 獨立地選自-CH。

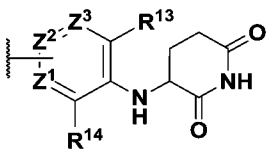
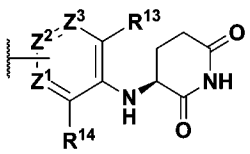
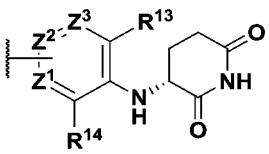
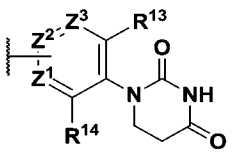
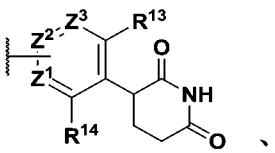
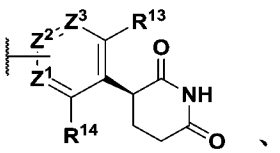
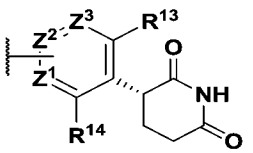
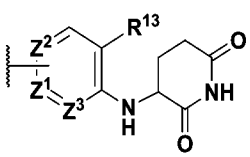
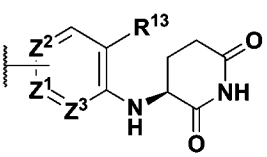
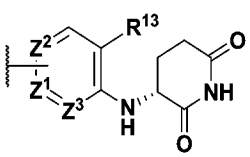
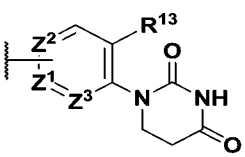
【請求項30】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 X^8 獨立地選自-NR^a-、-O-、-S-和-CR^aR^b-；

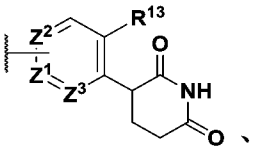
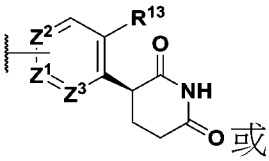
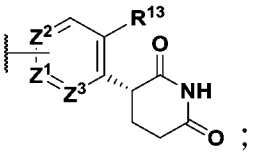
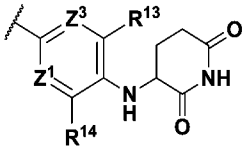
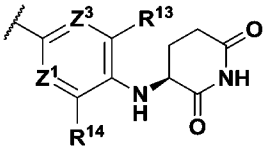
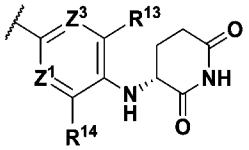
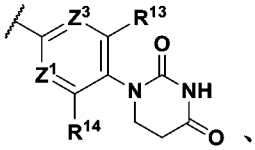
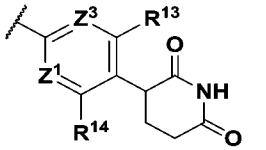
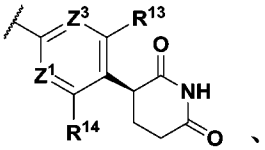
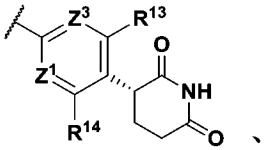
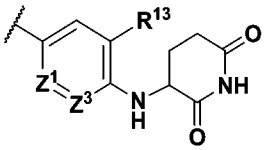
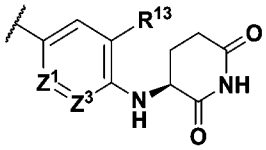
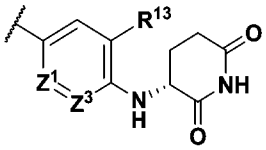
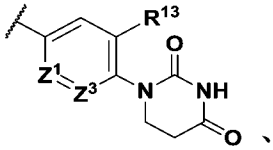
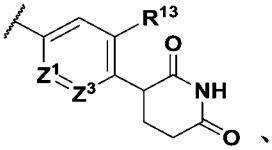
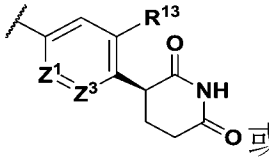
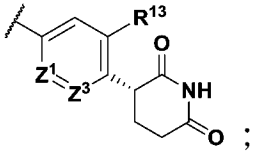
在每次出現時，R^a 和 R^b 各自獨立地選自氫、羥基、-F、-Cl、

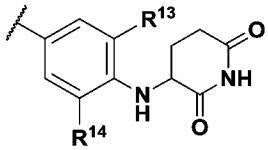
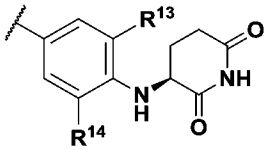
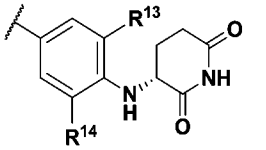
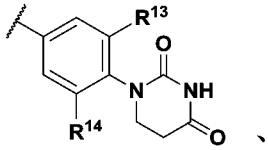
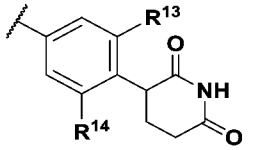
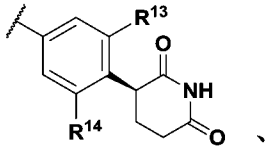
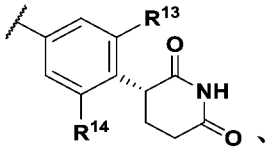
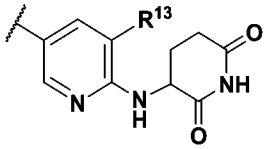
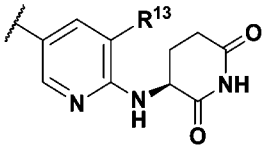
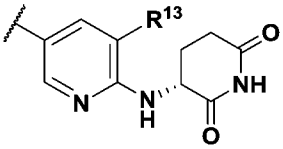
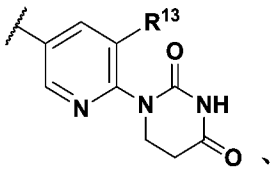
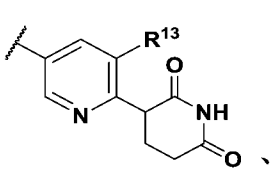
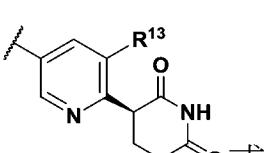
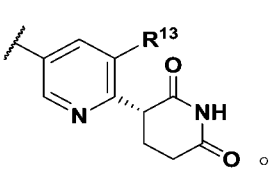
-Br、-I、-CN、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基，所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基中的每一個視需要被至少一個羥基、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基取代基取代。

【請求項31】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 X^8 獨立地選自-NH-和-CH_2-；較佳的是，X^8 獨立地選自-CH_2-。

【請求項32】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中

降解決定子 選自  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、


、 
或 
；較佳的是，降解決定子選自 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
或 
；

更較佳的是，降解決定子選自 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
或 
。

【請求項33】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 Z^1、Z^2 和 Z^3 中的至多一個係 N。

【請求項34】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 Z^1、Z^2

和 Z^3 各自獨立地是 CR^z。

【請求項35】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 R^Z，在每次出現時，獨立地選自氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、$-NR^{Za}R^{Zb}$、$-OR^{Za}$、$-SR^{Za}$、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基或 CN；甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基或 3 至 8 員雜環基中的每一個視需要被至少一個 R^{Zc} 取代；

R^{Za} 和 R^{Zb} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基，所述氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基或 5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被至少一個 R^{Zd} 取代基取代；

R^{Zc} 和 R^{Zd} 各自獨立地是-F、-Cl、-Br、-I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3 至 8 員雜環基、苯基、或 5 至 12 員雜芳基。

【請求項36】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 R^z 選自 H、$-CH_3$、$-C_2H_5$、F、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OCH_3$、$-OC_2H_5$、$-C_3H_7$、$-OCH_2F$、$-OCHF_2$、$-OCH_2CF_3$、$-OCF_3$、$-SCF_3$、$-CF_3$ 或-

$CH(OH)CH_3$。

【請求項37】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 R^{13} 和 R^{14} 各自獨立地選自氫、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基、5 至 12 員雜芳基、-CN、-SO_2R^{13a}、-$SO_2NR^{13a}R^{13b}$、-COR^{13a}、-CO_2R^{13a}、-$CONR^{13a}R^{13b}$、-$NR^{13a}R^{13b}$、-$NR^{13a}COR^{13b}$、-$NR^{13a}CO_2R^{13b}$、或-$NR^{13a}SO_2R^{13b}$；甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基、5 至 12 員雜芳基中的每一個視需要被 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、3 至 8 員雜環基、-C_6-C_{12} 芳基、5 至 12 員雜芳基、側氧基、-CN、-OR^{13c}、-SO_2R^{13c}、-$SO_2NR^{13c}R^{13d}$、-COR^{13c}、-CO_2R^{13c}、-$CONR^{13c}R^{13d}$、-$NR^{13c}R^{13d}$、-$NR^{13c}COR^{13d}$、-$NR^{13c}CO_2R^{13d}$、或-$NR^{13c}SO_2R^{13d}$ 取代；

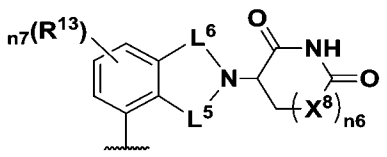
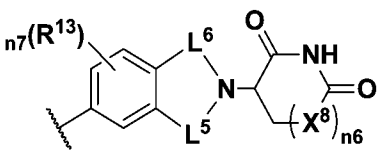
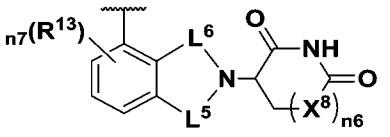
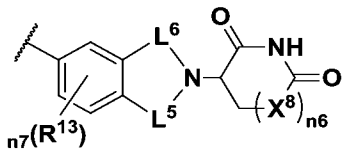
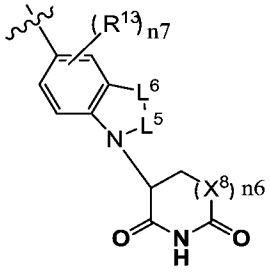
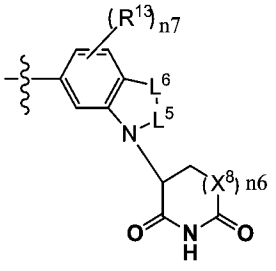
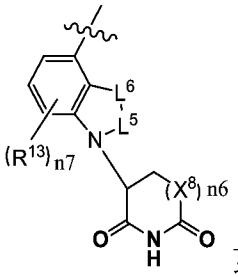
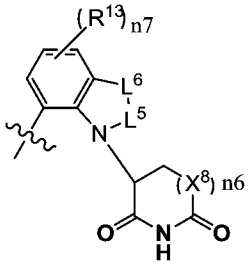
R^{13a}、R^{13b}、R^{13c} 和 R^{13d} 各自獨立地是氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、-C_{2-8} 烯基、-C_{2-8} 炔基、3 至 8 員雜環基、

-C_6-C_{12}芳基、或 5 至 12 員雜芳基。

【請求項38】　如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 R^{13} 和 R^{14} 各自獨立地選自氫、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、-CN、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-OCH_2F、-$OCHF_2$、-OCH_2CF_3、-OCF_3、-SCF_3、或苯基。

【請求項39】　如前述請求項中任一項所述之化合物，其中

降解決定子

係  、  、  、  、  、  、  或  。

【請求項40】　如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 L^5 和 L^6 各自獨立地選自單鍵、-O-、-NR^a-、-$(CR^aR^b)_{n8}$-、-$O(CR^aR^b)_{n8}$-、-$NR^a(CR^aR^b)_{n8}$-或-C(O)-；

X^8 係-CR^aR^b-；

在每次出現時，R^a和R^b各自獨立地選自氫、羥基、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基，所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基中的每一個視需要被至少一個羥基、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、3至8員雜環基、苯基或5至12員雜芳基取代基取代。

【請求項41】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中L^5和L^6各自獨立地是單鍵、  、-O-、-NH-、-NMe-、-N(CH_2CH_3)-、-CH_2-、-CHF-、-CF_2-、-C(CH_3)$_2$-或-CO-（較佳的是，L^5係-CO-或-CH_2-，並且L^6係  、-O-、-NH-、-NMe-、-N(CH_2CH_3)-、-CH_2-、-CHF-、-CF_2-、-C(CH_3)$_2$-或-CO-）；

X^8係CH_2；以及

n6係0或1。

【請求項42】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中R^{13}獨

立地選自氫、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基、5至12員雜芳基、-CN、-SO_2R^{13a}、-$SO_2NR^{13a}R^{13b}$、-COR^{13a}、-CO_2R^{13a}、-$CONR^{13a}R^{13b}$、-$NR^{13a}R^{13b}$、-$NR^{13a}COR^{13b}$、-$NR^{13a}CO_2R^{13b}$、或-$NR^{13a}SO_2R^{13b}$；甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基、5至12員雜芳基中的每一個視需要被F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基、5至12員雜芳基、側氧基、-CN、-OR^{13c}、-SO_2R^{13c}、-$SO_2NR^{13c}R^{13d}$、-COR^{13c}、-CO_2R^{13c}、-$CONR^{13c}R^{13d}$、-$NR^{13c}R^{13d}$、-$NR^{13c}COR^{13d}$、-$NR^{13c}CO_2R^{13d}$、或-$NR^{13c}SO_2R^{13d}$取代；

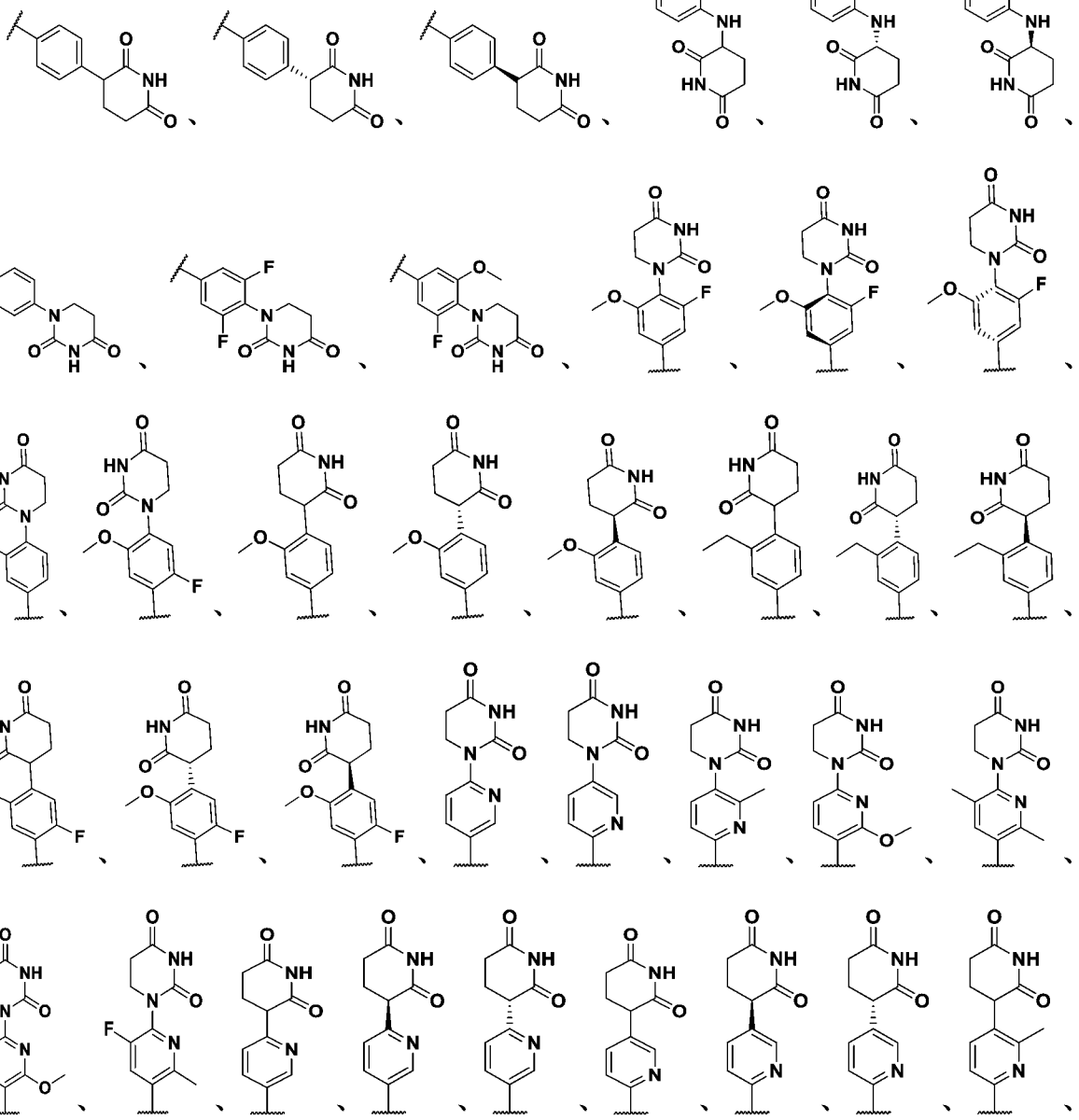
在每次出現時，R^{13a}、R^{13b}、R^{13c}和R^{13d}各自獨立地是氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、3至8員雜環基、-C_6-C_{12}芳基、或5至12員雜芳基。

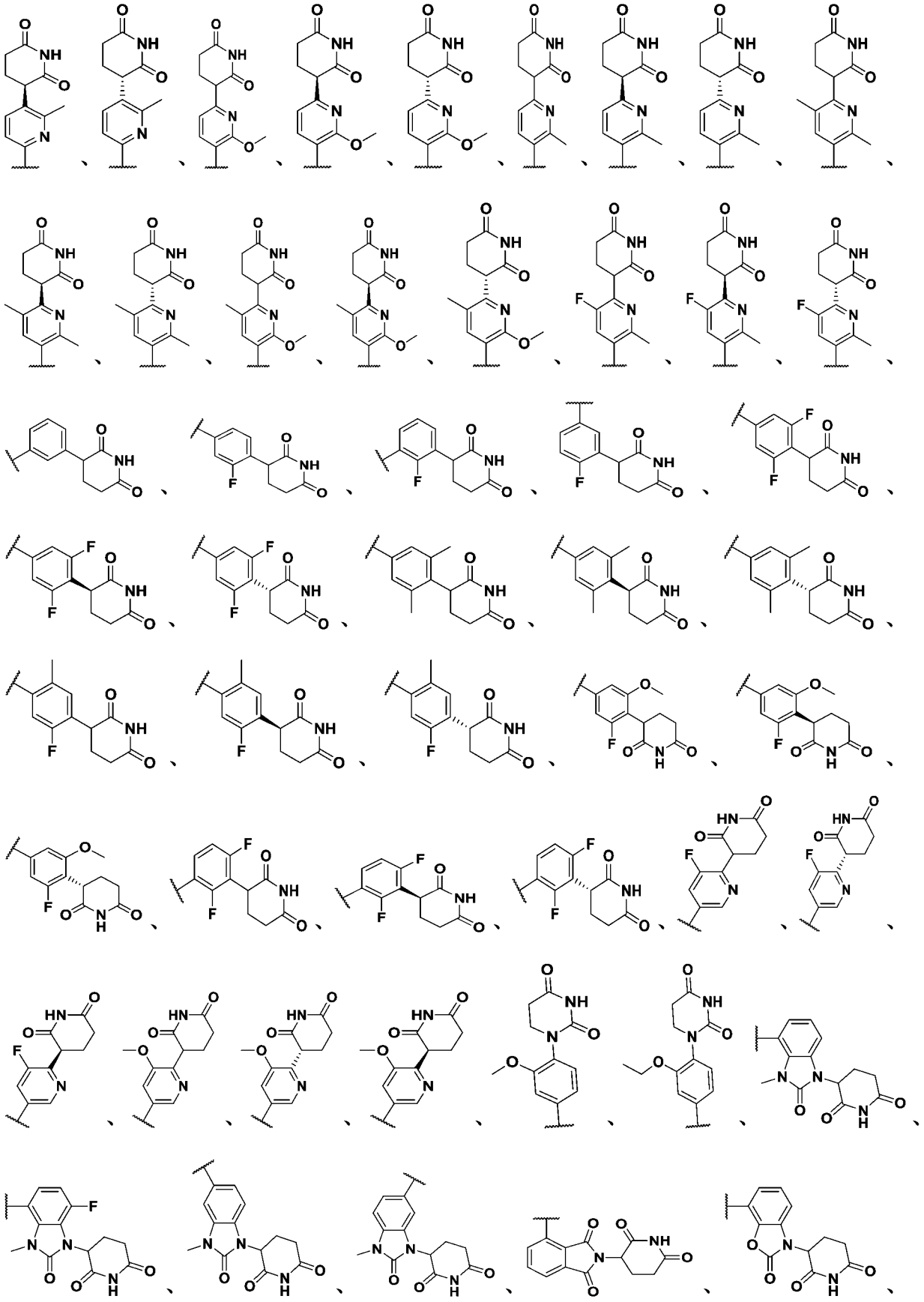
【請求項43】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中R^{13}獨

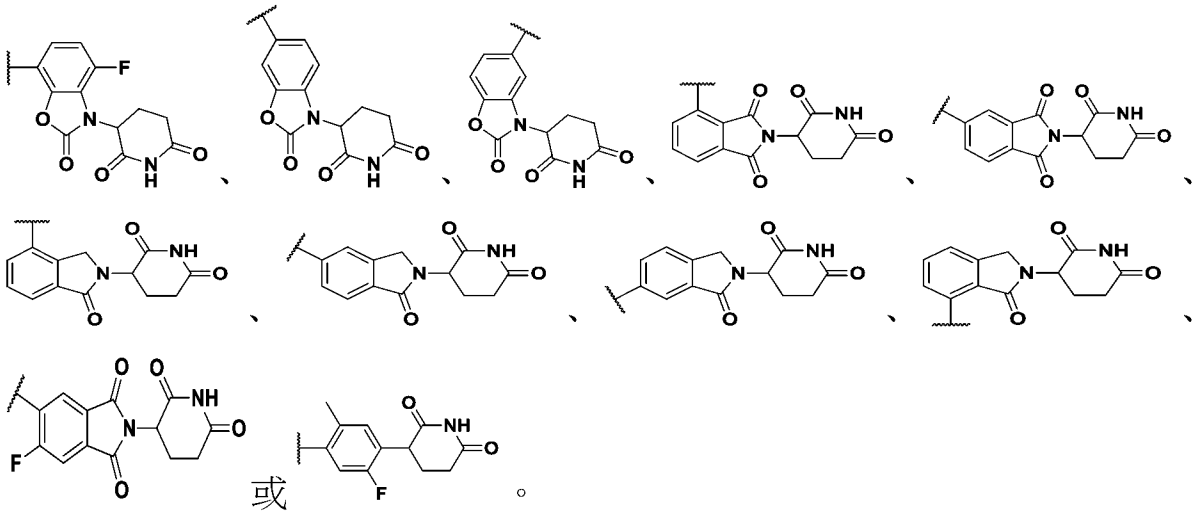
立地選自氫、F、Cl、Br、I、CN、-C_1-C_8烷基、或-C_1-C_8烷氧基；較佳的是，R^{13}獨立地選自氫、F、Cl、Br、I、CN、-Me、-Et、-C_3H_7、-C_4H_9、-OMe、-OEt、-OC_3H_7或-OC_4H_9；

n_7係0、1或2。

【請求項44】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中 降解決定子

係 





【請求項45】 如前述請求項中任一項所述之化合物，其中該化合物選自化合物編號 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、

199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440 或 441。

【請求項46】 一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項 1-45

中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥，以及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項47】 一種治療可以受 IRAK4 調節影響的疾病之方法，該方法包括向有需要的受試者投與有效量的如請求項 1-45 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥。

【請求項48】 如請求項 47 所述之方法，其中該疾病選自自體免疫性疾病和炎症性病症，較佳的是全身性狼瘡、化膿性汗腺炎、類風濕性關節炎、關節炎、痛風、多發性硬化症、牛皮癬和癌症，較佳的是急性髓性白血病、癌症、淋巴瘤、B 細胞骨髓化生不良。

【請求項49】 如請求項 1-45 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥在製備用於治療可以受 IRAK4 調節影響的疾病的藥物中之用途。

【請求項50】 如請求項 49 所述之用途，其中該疾病係癌症，較佳的是胰臟癌、乳癌、多形性神經膠質母細胞瘤、頭頸癌、或非小細胞肺癌。