I747846

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I747846 B**

(45)公告日： 中華民國 110 (2021) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：105133824 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 10 月 20 日

(51)Int. Cl.： ***C07D401/14 (2006.01)*** ***C07D405/14 (2006.01)***
C07D413/14 (2006.01) ***C07D417/14 (2006.01)***
C07D451/00 (2006.01) ***C07D471/04 (2006.01)***
C07D513/04 (2006.01) ***A61K31/506 (2006.01)***
A61K31/519 (2006.01) ***A61K31/5377(2006.01)***
A61K31/55 (2006.01) ***A61K31/553 (2006.01)***
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/10/21 英國 1518676.0
2016/06/30 英國 1611351.6

(71)申請人：日商大塚製藥股份有限公司 (日本) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：貝迪尼 瓦萊里歐 BERDINI, VALERIO (IT)；巴克 伊蒂科瑪麗亞 BUCK, ILDIKO MARIA (GB)；戴 詹姆士愛德華哈維 DAY, JAMES EDWARD HARVEY (GB)；格里菲斯瓊斯 夏綠蒂瑪麗 GRIFFITHS-JONES, CHARLOTTE MARY (GB)；海門湯姆士丹尼爾 HEIGHTMAN, THOMAS DANIEL (GB)；霍華 史蒂芬 HOWARD, STEVEN (GB)；墨瑞 克里斯多福威廉 MURRAY, CHRISTOPHER WILLIAM (GB)；諾頓 大衛 NORTON, DAVID (GB)；歐萊利 馬克 O ' REILLY, MARC (GB)；吳福 艾莉森喬安 WOOLFORD, ALISON JO-ANNE (GB)；庫克 麥可林 COOKE, MICHAEL LIAM (GB)；庫山 大衛 COUSIN, DAVID (FR)；奧年 史都華湯姆士 ONIONS, STUART THOMAS (GB)；香農 強納森馬丁 SHANNON, JONATHAN MARTIN (GB)；華茲 約翰保羅 WATTS, JOHN PAUL (GB)

(74)代理人：吳冠賜；蘇建太

(56)參考文獻：

WO 2015/108861A1

Sivaprakasam P,et al."Discovery of new acylaminopyridines as GSK-3 inhibitors by a structure guided in-depth exploration of chemical space around a pyrrolopyridinone core.",Bioorg Med Chem Lett. 2015 May 1;25(9):1856-1863.

審查人員：魏鳳鳳

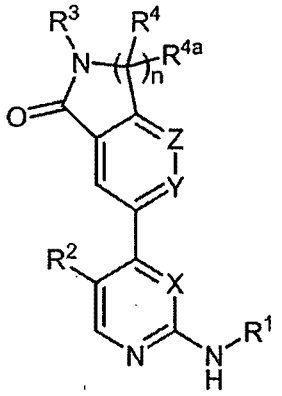
申請專利範圍項數：42 項 圖式數：0 共 1127 頁

(54)名稱

苯內醯胺化合物

(57)摘要

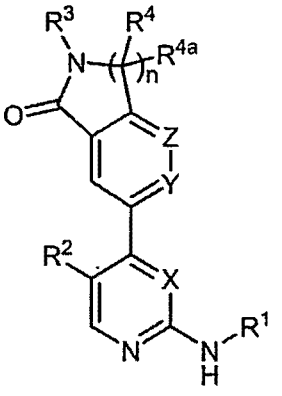
本發明提供一種化合物式(0)：



(0)

或其藥學上可接受之鹽類、N-氧化物、或互變異構物；其中，n 係 1 或 2；X 係 CH 或 N；Y 係選自 CH 和 C-F；Z 係選自 C-R^z 和 N；R^1 係選自：-$(Alk^1)_t$-Cyc^1，其中 t 係 0 或 1，以及選擇性地經取代 C_{1-6} 之非環碳氫基團；R^2 係選自氫、鹵素、和選擇性地經一或多個氟原子取代 C_{1-3} 之碳氫基團；R^3 係氫或 L^1-R^7 基團；R^4 係選自氫、甲氧基和選擇性地經取代 C_{1-3} 之烷基；以及 R^{4a} 係選自氫或 C_{1-3} 之烷基；其中，R^z、Alk^1、Cyc^1、L^1、和 R^7 定義於此；其中，該化合物非 6-苯甲基-3-{2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]吡啶-4-基}-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6H)-酮以及 3-{2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]吡啶-4-基}-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6H)-酮及其鹽類和互變異構物。本發明提供之化合物係 ERK1/2 激酶之抑制劑，可用於治療 ERK1/2-調節之疾病；故該化合物可用於治療，尤其在治療癌症。

The invention provides a compound of formula (0):

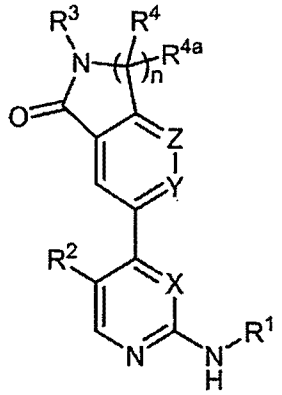


(0)

or a pharmaceutically acceptable salt, N-oxide or tautomer thereof; wherein: n is 1 or 2; X is CH or N; Y is selected from CH and C-F; Z is selected from C-$R^z$and N; $R^1$is selected from: - -$(Alk^1)_t$-Cyc^1; wherein t is 0 or 1; - Optionally substituted C_{1-6}acyclic hydrocarbon groups $R^2$is selected from hydrogen; halogen; and C_{1-3}hydrocarbon groups optionally substituted with one or more fluorine atoms; $R^3$is hydrogen or a group L^1-R^7; $R^4$is selected from hydrogen; methoxy; and optionally substituted C_{1-3}alkyl; and $R^{4a}$is selected from hydrogen and a C_{1-3}alkyl group; wherein R^z, Alk^1, Cyc^1, $L^1$and $R^7$are defined herein; provided that the compound is other than 6-benzyl-3-{2-[(2-methylpyrimidin-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-7,8-dihydro-1,6-naphth yridin-5(6H)-one and 3-{2-[(2-methylpyrimidin-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-5(6H)-one and salts and tautomers thereof.

The compounds are inhibitors of ERK1/2 kinases and will be useful in the treatment of ERK1/2-mediated conditions. The compounds are therefore useful in therapy, in particular in the treatment of cancer.

特徵化學式：



其中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^{4a}、n係如說明書之定義。

申請案號：105133824

公告本

申請日：105/10/20

IPC 分類：

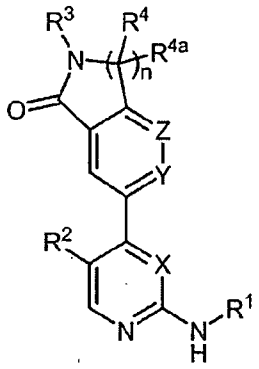
I747846

【發明摘要】

【中文發明名稱】苯內醯胺化合物

【英文發明名稱】Benzolactam Compounds

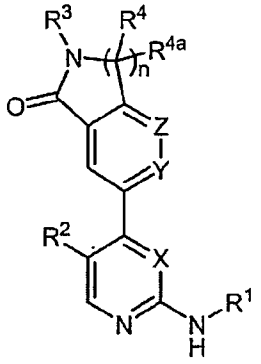
【中文】本發明提供一種化合物式(0)：



(0)

或其藥學上可接受之鹽類、N-氧化物、或互變異構物；其中，n係1或2；X係CH或N；Y係選自CH和C-F；Z係選自C-R^z和N；R^1係選自：-$(Alk^1)_t$-Cyc^1，其中t係0或1，以及選擇性地經取代C_{1-6}之非環碳氫基團；R^2係選自氫、鹵素、和選擇性地經一或多個氟原子取代C_{1-3}之碳氫基團；R^3係氫或L^1-R^7基團；R^4係選自氫、甲氧基和選擇性地經取代C_{1-3}之烷基；以及R^{4a}係選自氫或C_{1-3}之烷基；其中，R^z、Alk^1、Cyc^1、L^1、和R^7定義於此；其中，該化合物非6-苯甲基-3-{2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]吡啶-4-基}-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6H)-酮以及3-{2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]吡啶-4-基}-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6H)-酮及其鹽類和互變異構物。本發明提供之化合物係ERK1/2激酶之抑制劑，可用於治療ERK1/2-調節之疾病；故該化合物可用於治療，尤其在治療癌症。

【英文】The invention provides a compound of formula (0):



(0)

or a pharmaceutically acceptable salt, N-oxide or tautomer thereof; wherein: n is 1 or 2; X is CH or N; Y is selected from CH and C-F; Z is selected from C-R^z and N; R^1 is selected from:

- -$(Alk^1)_t$-Cyc^1; wherein t is 0 or 1;
- Optionally substituted C_{1-6} acyclic hydrocarbon groups

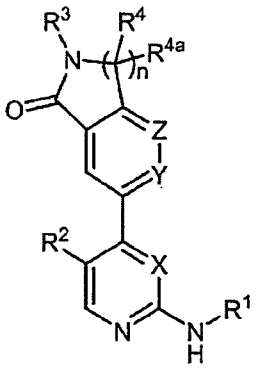
R^2 is selected from hydrogen; halogen; and C_{1-3} hydrocarbon groups optionally substituted with one or more fluorine atoms; R^3 is hydrogen or a group L^1-R^7; R^4 is selected from hydrogen; methoxy; and optionally substituted C_{1-3} alkyl; and R^{4a} is selected from hydrogen and a C_{1-3} alkyl group; wherein R^z, Alk^1, Cyc^1, L^1 and R^7 are defined herein; provided that the compound is other than 6-benzyl-3-{2-[(2-methylpyrimidin-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-5(6H)-one and 3-{2-[(2-methylpyrimidin-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-5(6H)-one and salts and tautomers thereof.

The compounds are inhibitors of ERK1/2 kinases and will be useful in the treatment of ERK1/2-mediated conditions. The compounds are therefore useful in therapy, in particular in the treatment of cancer.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

【特徵化學式】



其中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^{4a}、n係如說明書之定義。

【發明說明書】

【中文發明名稱】苯內醯胺化合物

【英文發明名稱】Benzolactam Compounds

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種新的苯內醯胺衍生化合物、一種包含該化合物之醫藥組成物，以及一種使用該化合物治療疾病如癌症的方法。

【先前技術】

【0002】 MAPK 訊息傳遞和ERK1/2的角色

【0003】 細胞外訊息調控激酶(ERK1/2)係為廣泛表現的蛋白質絲胺酸/蘇胺酸激酶(serine/threonine kinases)，其包含在促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase; MAPK)訊息傳遞路徑中之關鍵成分。MAPK路徑是一種演化保守性的訊息傳遞路徑，其調節多種細胞生理變化，包括細胞週期進程、細胞遷移、細胞存活、細胞分化、細胞代謝、細胞增生、細胞轉錄。細胞上的酪氨酸激酶受器(tyrosine kinases; RTKs)在接受細胞外物質的刺激後，ERK/MAPK訊息路徑便會啟動反應。在RTKs被激活後，RAS GTP酶(K-RAS、N-RAS和HRAS)便會從與GDP結合的非活化狀態轉變為與GTP結合的活化狀態。被激活的RAS接著藉由磷酸化激活RAF(A-RAF、B-RAF 和C-RAF)，進而激活雙特異性激酶MEK (MEK1/2)。因此，被激活的MEK藉由磷酸化激活ERK1/2。在活化的狀態下，ERK1/2會激活多種細胞核以及細胞質內的受質。目前已知的ERK1/2受質已經超過200種，包括轉錄因子、酵素、磷酸酶、細胞骨架蛋白

(Roskoski, Pharmacol. Res. 2012; 66: 105-143)。

【0004】 如今許多ERK的同功酶都已經被認明(如ERK1, ERK2, ERK3/4, ERK5, ERK7)，但是其中最廣為研究的兩種同功酶為ERK1和ERK2：請參照R. Roberts, J. Exp. Pharm., The extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway: a potential therapeutic target in hypertension, 2012: 4, 77-83,和 Cargnello et al., Microbiol. & Mol. Biol. Rev., Activation and Function of the MAPKs and Their Substrates, the MAPK-Activiated Protein Kinases 2011, 50-83.

【0005】 癌症中ERK1/2訊息傳遞的增加

【0006】 通常可在癌症中見到ERK1/2的活性增加，因此激活MAPK 訊息傳遞路徑的上游因子的突變。約有30%的癌症具有激活RAS突變的現象(Roberts and Der, Oncogene. 2007; 26: 3291–3310)。K-RAS係最常突變之同功型(isoform)，可在22%腫瘤中發現其突變。KRAS的突變特別常出現在胰腺癌(70-90%)、非小細胞癌(10-20%)、大腸直腸癌(25-35%)(Neuzillet et al., 2014. Pharmacol. Ther. 141; 160-171)。N-RAS的突變發生在8%的癌症中，H-RAS的突變發生在3%的癌症中(Prior et al., Cancer Res. 2012; 72 (10); 2457-2467)。值得注意的是，已知在15-20%的黑色素瘤中具有活化性的N-RAS突變。此外，活化性的B-RAF突變發生在8%的腫瘤中，特別是黑色素瘤(50-60%)、乳突性甲狀腺癌(40-60%)、大腸直腸癌(5-10%)、非小細胞肺癌(3-5%)(Neuzillet et al., 2014. Pharmacol. Ther. 141; 160-171)。除了活化性的RAS和RAF突變，在癌症中MAPK訊息傳遞路徑可被路徑上游的RTKS過量表現或是突變的活性促進調控，例如EGFR(Lynch et al., *N Engl J Med.* 2004; 350: 2129–2139)、HER2(Stephens et al., Nature. 2004; 431: 525-526)、FGFR (Ahmed et al, Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res. 2012; 1823:

850-860)。

【0007】 許多機制像是異常的ERK1/2訊息傳遞係為癌症進程的原因之一。在被激活的狀態之下，ERK1/2可磷酸化以及活化大範圍的轉錄因子，這些轉錄因子促進細胞的增生以及分化，像是c-Fos (Murphy et al., Nat. Cell Biol. 2002: 4 (8):556-64)和ELK-1 (Gille et al., EMBO J.1995; 14 (5):951-62)。此外，ERK1/2訊息傳遞透過不同的機制促進細胞週期進程，包括誘發D型週期蛋白(D-type cyclins)和抑制細胞週期蛋白依賴性激酶抑制劑$p27^{KIP1}$(Kawada et al., Oncogene. 1997; 15: 629 – 637, Lavoie et al., J. Biol.Chem. 1996; 271: 20608-20616)。此外，ERK1/2可透過調控細胞凋亡蛋白促進細胞存活。此機制的例子包含調控促凋亡BCL-2家族蛋白BIM1和BAD的ERK1/2依賴型抑制作用(She et al., J. Biol Chem. 2002; 277: 24039-24048. Ley et al., J. Biol. Chem.2003; 278: 18811–18816)和抗凋亡蛋白像是MCL-1的ERK1/2依賴型穩定作用(Domina et al., Oncogene. 2004; 23: 5301-5315)。

【0008】 ERK1/2在MAPK抑制劑抗藥性的角色

【0009】 許多臨床前研究顯示MAPK路徑的抑制作用會壓抑癌症細胞中B-Raf或Ras突變的增加(Friday & Adjei, Clin. Cancer Res. 2008; 14: 342-346)。RAF抑制劑威羅菲尼(vemurafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)還有MEK抑制劑曲美替尼(trametinib)被批准可用於因為BRAF突變所導致的黑色素瘤的臨床治療。雖然由於腫瘤細胞開始獲得抗藥性而使得藥劑所引起的反應期間變短暫，這些藥劑仍引起大部分病患產生強烈的抗腫瘤反應(Chapman et al., N. Engl. J. Med. 2011; 364 2507–2516 Hauschild et al., Lancet. 2012; 380: 358–365. Solit and Rosen, N Engl J Med. 2011; 364 (8): 772-774. Flaherty et al., N. Engl. J. Med. 2012; 367:1694-1703)。

許多獲得性B-RAF抑制劑抗藥性的機制已被知曉，包含促進調控或激活MEK的活化劑像是C-RAF 或 COT1(Villanueva et al., Cancer Cell. 2010; 18:683–95. Johannessen et al., Nature. 2010; 468: 968–72)，促進調控RTK或NRAS 的訊息傳遞(Nazarian et al., Nature. 2010; 468:973–7)，使MEK開始活化突變(Wagle et al., J Clin Oncol. 2011; 29:3085–96)。MEK抑制劑抗藥性的機制包括使MEK突變減少與藥物的結合或增加原有的MEK之活性(Emery et al., Proc Natl. Acad. Sci. 2009; 106: 20411-20416. Wang et al., Cancer Res. 2011; 71: 5535-5545)以及大幅增加BRAF或KRAS(Little et al., Biochem Soc. Trans. 2012; 40(1): 73-8)。

【0010】 獲得性RAF或MEK抑制劑抗藥性機制有共通的特徵，係再次活化ERK1/2訊息傳遞導致細胞增生及存活。根據此觀察，直接抑制ERK1/2可能為克服獲得性RAF或MEK抑制劑抗藥性有效的治療方式。臨床前研究證實，抑制ERK1/2克服了獲得性RAF或MEK抑制劑抗藥性的問題(Hatzivassiliou et al., Mol Cancer Ther. 2012; 11(5):1143-54.Morris et al., Cancer Discov. 2013; 3 (7):742-50)。

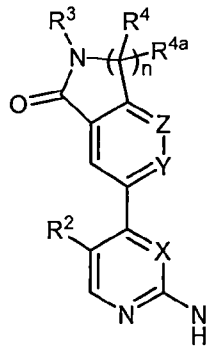
【0011】 其他疾病

【0012】 除了腫瘤以外，不正常之ERK1/2訊息傳遞也被發現在其他疾病中出現，包括新血管疾病(Muslin, Clin. Sci. 2008; 115: 203–218)、阿茲海默症(Giovannini et al., Neuroscience. 2008; 153: 618–633)、多囊性腎病變(Omori et al., J Am Soc Nephrol. 2006; 17:1604–1614)、氣喘(Duan et al., J Immunol. 2004; 172: 7053–7059)、肺氣腫(Mercer et al., J. Biol. Chem. 2004; 279: 17690–17696)。

【發明內容】

【0013】本發明之主要目的係在於提供用於醫療之化合物，尤其係用於癌症的治療。此化合物係為ERK1/2激酶抑制劑以及用於治療ERK1/2調控之疾病。

【0014】為達成上述目的，本發明案中第一部分(具體實施例0.1)提供如下式(0)所示之化合物：



(0)

或其藥學上可接受之鹽類、N-氧化物、或互變異構物；其中

n係1或2；

X係CH或N；

Y係選自CH和C-F；

Z係選自C-R^z和N；

R^z係選自氫、鹵素、甲氧基、和選擇性地經羥基或甲氧基取代之C_{1-3}烷基；

R^1係選自：

- -$(Alk^1)_t$-Cyc^1;其中，t係0或1，以及Alk^1係選擇性地經一或二羥基取代之直鏈或支鏈之C_{1-4}亞烷基；以及
- 未經取代或經1、2、或3個R^5取代之C_{1-6}非環碳氫基團；其中，R^5係選自羥基、側氧基、氟、氰基；其中，一或二但非全部該R^1之碳氫基團之碳原子可以O或N替換；

Cyc^1係環基團，選自(a)3-9員非芳香單環和雙環和包含0、1、2、或3個選自O、N、S、S(O)、和$S(O)_2$之雜原子之雜環、(b)5-6員包含1、2、或3個雜原子之

單雜芳香環，其中該Cyc^1之雜原子數為1時該雜原子係N，以及當其他雜原子存在時係選自N、O、和S、以及(c)3-7員單環碳基團，其中每個環基團(a)、(b)、和(c)各自係未經取代或經1、2、或3個R^6取代，R^6係選自羥基、側氧基、氟、胺基、$NH(Hyd^1)$、$N(Hyd^1)_2$、$O\text{-}Hyd^1$、$\text{-}C(=O)\text{-}Hyd^1$、$\text{-}C(=O)\text{-}O\text{-}Hyd^1$、和$Hyd^1$，其中$Hyd^1$係選擇性地經一或多選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之$C_{1\text{-}4}$非芳香碳氫團基；

R^2係選自氫、鹵素、和選擇性地經一或多個氟原子取代之$C_{1\text{-}3}$碳氫基團；

R^3係氫或$L^1\text{-}R^7$基團；

R^4係選自氫、甲氧基和選擇性地經羥基、胺基、單或雙$C_{1\text{-}2}$烷胺基、環胺基、或甲氧基取代之$C_{1\text{-}3}$烷基；其中，該環胺基係飽和4-7員雜環基團，包括一氮環員以及選擇性地包括一第二雜原子，該第二雜原子係選自O、N、和S；其中，該環胺基以其氮環員連結至該$C_{1\text{-}2}$烷基；其中，該環胺基係選擇性地經一或二個甲基取代；其中，不多於一個R^4非氫或甲基；

R^{4a}係選自氫或$C_{1\text{-}3}$烷基；

L^1係選自一化學鍵、Alk^2、$Alk^2\text{–}O$、和$Alk^2\text{-}C(=O)$；其中Alk^2係選擇性地經一或多選自羥基、甲氧基、胺基、甲胺基、二甲胺基、和氟之取代基取代之長鏈或支鏈之$C_{1\text{-}4}$亞烷基；

R^7係選自：

氫；

CO_2H；

NR^8R^9；

碳環或雜環，具有3-12環員，其中0、1、2、或3個雜原子環員係選自O、N、S、和S之氧化態，該碳環或雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；以及

非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、氰基、羧基、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-12環員；該3-12環員具有0、1、2、或3個雜原子環員選自O、N、S、和S之氧化態；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一或二但非全部之該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳原子選擇性地以O、S、SO、SO_2、或NR^{11}替換；

R^8係選自氫和C_{1-4}碳氫基團，該C_{1-4}碳氫基團選擇性地經一或二個取代基取代，該C_{1-4}碳氫基團之取代基係選自羥基、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、和4-7員飽和雜環，該4-7員飽和雜環具有1-2選自O和N之雜環員，該單或雙C_{1-4}烷胺基和4-7員飽和雜環各自經1-2個羥基或C_{1-3}烷基取代；

R^9係選自：

氫；

碳環或雜環，具有3-12環員，其中0、1、2、或3個雜原子環員係選自O、N、S、和S之氧化態，該碳環或雜環基團選擇性地經一或多R^{10}取代；以及

非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、氰基、羧基、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-12環員；該3-12環員具有0、1、2、或3個雜原子環員選自O、N、S、和S之氧化態；該碳

環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一或二但非全部之該非環狀C_{1-8}碳氫基團之碳原子選擇性地以O、S、SO、SO_2、或NR^{11}替換；或NR^8R^9形成一雜環基團，具有4-12環員，其中，除了NR^8R^9之氮原子之外，該雜環基團選擇性地另包含1或2個雜原子環員選自O、N、S、和S之氧化態；其中，NR^8R^9之雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；

R^{10}係選自：

鹵素、羥基、側氧基、氰基；

OR^{12}，其中R^{12}係C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基，各自選擇性地經鹵素取代；

非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、氰基、羧基、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳環和雜環具有3-7環員；該3-7環員具有0、1、2、3、或4個雜原子環員選自O、N、S；該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳環和雜環係選擇性地經一或多個R^{13}取代，其中R^{13}係選自羥基、鹵素、氰基、胺基、-NH(Hyd^1)、-N(Hyd^1)$_2$、和–$(O)_v$-Hyd^1，其中v係0或1；其中，一或二但非全部該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳原子選擇性地以O、S、SO、SO_2、或NR^{11}替換；以及

碳環和雜環基團，具有3-7環員；該3-7環員具有0、1、2、3、或4個雜原子環員選自O、N、S；其中，該碳環和雜環係選擇性地經一或多個R^{13}取代；以及

R^{11}係選自氫和C_{1-4}碳氫基團；

其中，該化合物式(0)非6-苯甲基-3-{2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]吡啶-4-基}-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6H)-酮以及3-{2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]吡啶-4-基}-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6H)-酮及其鹽類和互變異構物。

【0015】 本發明之特定概念和具體實例如下具體實施例0.2至1.179中說明。

【0016】 0.2 一種如具體實施例0.1所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自(a)3-9員非芳香單環和雙環和包含0、1、2、或3個雜原子環員選自O、N、S、和$S(O)_2$、(b)5-6員包含1、2、或3個雜原子之單雜芳香環，其中該Cyc^1之雜原子數為1時該雜原子係N，以及當其他雜原子存在時係選自O、N、和S、以及(c)3-7員單環碳基團，其中每個環基團(a)、(b)、和(c)各自係未經取代或經1、2、或3個R^6取代，R^6係選自羥基、側氧基、氟、胺基、$NH(Hyd^1)$、$N(Hyd^1)_2$、$O\text{-}Hyd^1$、$-C(=O)\text{-}Hyd^1$、$-C(=O)\text{-}O\text{-}Hyd^1$、和$Hyd^1$，其中$Hyd^1$係選擇性地經一或多選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之$C_{1\text{-}4}$非芳香碳氫團基。

【0017】 0.3 一種如具體實施例0.1或0.2所述之化合物，其R^{4a}係甲基。

【0018】 0.4 一種如具體實施例0.1或0.2所述之化合物，其R^{4a}係氫。

【0019】 0.5 一種如具體實施例0.1至0.4所述之化合物，其R^{10}係選自：

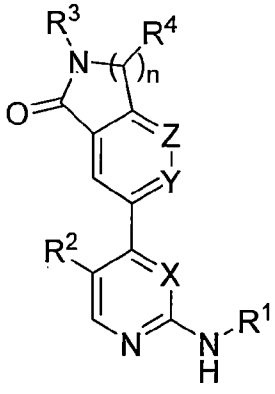
鹵素、羥基、側氧基、氰基；

OR^{12}，其中R^{12}係$C_{1\text{-}6}$烷基或$C_{3\text{-}6}$環烷基，各自選擇性地經鹵素取代；

非環狀$C_{1\text{-}8}$碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀$C_{1\text{-}8}$碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、氰基、羧基、胺基、單或雙$C_{1\text{-}4}$烷胺基、碳環和雜環，該非環狀$C_{1\text{-}8}$碳氫團基之碳環和雜環具有3-7環員；該3-7環員具有0、1、2、3、或4雜原子環員選自N、O、S；該非環狀$C_{1\text{-}8}$碳氫團基之碳環和雜環係選擇性地經一或多個R^{13}取代，其中R^{13}係選自羥基、鹵素、氰基、胺基、和$-(O)_v\text{-}Hyd^1$，其中v係0或1；其中，一或二但非全部該非環狀$C_{1\text{-}8}$碳氫團基之碳原子選擇性地以O、S、SO、SO_2、或NR^{11}替換；以及

碳環和雜環基團，具有3-7環員；該3-7環員具有0、1、2、3、或4雜原子環員選自N、O、S；其中，該碳環和雜環係選擇性地經一或多個R^{13}取代。

【0020】 1.0 一種如化學式(1)化合物：



(1)

或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物；其中

n係1或2；

X係CH或N；

Y係選自CH和C-F；

Z係選自C-R^z和N；

R^z係選自氫、鹵素、甲氧基、和選擇性地經羥基或甲氧基取代之C_{1-3}烷基；

R^1係選自：

- -$(Alk^1)_t$-Cyc^1；其中，t係0或1，以及Alk^1係選擇性地經一或二個羥基取代之直鏈或支鏈之C_{1-4}亞烷基；以及
- 未經取代或經1、2、或3個R^5取代之C_{1-6}非環碳氫基團；其中，R^5係選自羥基、側氧基、氟、氰基；其中，一或二但非全部該R^1之碳氫基團之碳原子可以O或N替換；

Cyc^1係環基團，選自(a)3-9員非芳香單環和雙環和包含0、1、2、或3個雜原子環員選自O、N、S、和$S(O)_2$、(b)5-6員包含1、2、或3個雜原子之單雜芳香環，其中該Cyc^1之雜原子數為1時該雜原子係N，以及當其他雜原子存在時係選自O、N、和S、以及(c)3-7員單環碳基團，其中每個環基團(a)、(b)、和(c)各自係未經取代或經1、2、或3個R^6取代，R^6係選自羥基、側氧基、氟、胺基、$NH(Hyd^1)$、$N(Hyd^1)_2$、$O\text{-}Hyd^1$、$-C(=O)\text{-}Hyd^1$、$-C(=O)\text{-}O\text{-}Hyd^1$、和$Hyd^1$，其中$Hyd^1$係選擇性地經一或多選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之$C_{1\text{-}4}$非芳香碳氫團基；

R^2係選自氫、鹵素、和選擇性地經一或多個氟原子取代之$C_{1\text{-}3}$碳氫基團；

R^3係氫或$L^1\text{-}R^7$基團；

R^4係選自氫、甲氧基和選擇性地經羥基、胺基、單或雙$C_{1\text{-}2}$烷胺基、環胺基、或甲氧基取代之$C_{1\text{-}3}$烷基；其中，該環胺基係飽和4-7員雜環基團，包括氮環員以及選擇性地包括第二雜原子，該第二雜原子係選自O、N、和S；其中，該環胺基以其氮環員連結至該$C_{1\text{-}2}$烷基；其中，該環胺基係選擇性地經一或二甲基取代；其中，不多於一個R^4非氫或甲基；

L^1係選自化學鍵、Alk^2、$Alk^2\text{–}O$、和$Alk^2\text{-}C(=O)$；其中Alk^2係選擇性地經一或多個選自羥基、甲氧基、胺基、甲胺基、二甲胺基、和氟之取代基取代之長鏈或支鏈之$C_{1\text{-}4}$亞烷基；

R^7係選自：

氫；

CO_2H；

NR^8R^9；

碳環或雜環，具有3-12環員，其中0、1、2、或3個雜原子環員係選自O、N、S、和S之氧化態，該碳環或雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；以及

非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、氰基、羧基、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-12環員；該3-12環員具有0、1、2、或3個雜原子環員選自O、N、S、和S之氧化態；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一或二但非全部之該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳原子選擇性地以O、S、SO、SO_2、或NR^{11}替換；

R^8係選自氫和C_{1-4}碳氫基團，該C_{1-4}碳氫基團選擇性地經一或二取代基取代，該C_{1-4}碳氫基團之取代基係選自羥基、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、和4-7員飽和雜環，該4-7員飽和雜環具有1-2個雜環員選自O和N，其中該單或雙C_{1-4}烷胺基和4-7員飽和雜環各自經1-2個羥基或C_{1-3}烷基取代；

R^9係選自：

氫；

碳環或雜環，具有3-12環員，其中0、1、2、或3個雜原子環員係選自O、N、S、和S之氧化態，該碳環或雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；以及

非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、氰基、羧基、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-12環員；該3-12環員具有0、1、2、或3個雜原子環員選自O、N、S、和S之氧化態；該碳環或

雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一或二但非全部之該非環狀C_{1-8}碳氫基團之碳原子選擇性地以O、S、SO、SO_2或NR^{11}替換；或NR^8R^9形成一雜環基團，具有4-12環員，其中，除了NR^8R^9之氮原子之外，該雜環基團選擇性地另包含1或2個雜原子環員選自O、N、S、和S之氧化態；其中，NR^8R^9之雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；

R^{10}係選自：

鹵素、羥基、側氧基、氰基；

OR^{12}，其中R^{12}係C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基，各自選擇性地經鹵素取代；

非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、氰基、羧基、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳環和雜環具有3-7環員；該3-7環員具有0、1、2、3、或4個雜原子環員選自N、O、S；該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳環和雜環係選擇性地經一或多個R^{13}取代，其中R^{13}係選自羥基、鹵素、氰基、和$-(O)_v$-Hyd^1，其中v係0或1；其中，一或二但非全部該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳原子選擇性地以O、S、SO、SO_2、或NR^{11}替換；以及

碳環和雜環基團，具有3-7環員；該3-7環員具有0、1、2、3、或4個雜原子環員選自N、O、S；其中，該碳環和雜環係選擇性地經一或多個R^{13}取代；以及

R^{11}係選自氫和C_{1-4}碳氫基團；

其中，該化合物式(1)非6-苯甲基-3-{2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]吡啶-4-基}-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6H)-酮以及3-{2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]吡啶-4-基}-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6H)-酮及其鹽類和互變異構物。

【0021】 1.01 一種如具體實施例0.1至1.0任一具體實施例所述之化合物，其中R^1係選自：

- $-(Alk^1)_t-Cyc^1$;其中，t係0或1，以及Alk^1係選擇性地經一或二個羥基取代之直鏈或支鏈之C_{1-4}亞烷基；以及
- 未經取代或經1、2、或3個R^5取代之C_{1-6}非環碳氫基團；其中，R^5係選自羥基、側氧基、氟；其中，一或二但非全部該R^1之碳氫基團之碳原子可以O或N替換；

【0022】 1.02 一種如具體實施例0.1至1.01任一具體實施例所述之化合物，其中R^6係選自羥基、側氧基、氟、O-Hyd^1、-C(=O)-Hyd^1、-C(=O)-O-Hyd^1、和Hyd^1，其中Hyd^1係選擇性地經一或多個選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之C_{1-4}非芳香碳氫團基。

【0023】 1.03 一種如具體實施例0.1至1.02任一具體實施例所述之化合物，其中R^8係選自氫和C_{1-4}碳氫基團，該C_{1-4}碳氫基團選擇性地經羥基取代。

【0024】 1.04 一種如具體實施例0.1至1.03任一具體實施例所述之化合物，其中R^{10}係選自：

鹵素、羥基、側氧基、氰基；

OR^{12}，其中R^{12}係C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基，各自選擇性地經鹵素取代；

非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、氰基、羧基、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳環和雜環具有3-6環員；該3-6環員具有0、1、或2個雜原子環員選自N、O、S；該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳環和雜環係選擇性地經一或多個R^{13}取代，其中

R^{13}係選自羥基、鹵素、氰基、和–$(O)_v$-Hyd^1，其中v係0或1；其中，一或二但非全部該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳原子選擇性地以O、S、SO、SO_2、或NR^{11}替換；以及

碳環和雜環基團，具有3-6環員；該3-6環員具有0、1、2、或3個雜原子環員選自N、O、S；其中，該碳環和雜環係選擇性地經一或多個R^{13}取代；以及R^{11}係選自氫和C_{1-4}碳氫基團。

【0025】 1.05 一種如具體實施例1.04所述之化合物，其中R^{10}係選自：

鹵素、羥基、側氧基、氰基；

OR^{12}，其中R^{12}係C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基，各自選擇性地經鹵素取代；

非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、氰基、羧基、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳環和雜環具有3-6環員；該3-6環員具有0、1、或2個雜原子環員選自N、O、S；該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳環和雜環係選擇性地經一或多個R^{13}取代，其中R^{13}係選自羥基、鹵素、氰基、和–$(O)_v$-Hyd^1，其中v係0或1；其中，一或二但非全部該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳原子選擇性地以O、S、SO、SO_2、或NR^{11}替換；以及

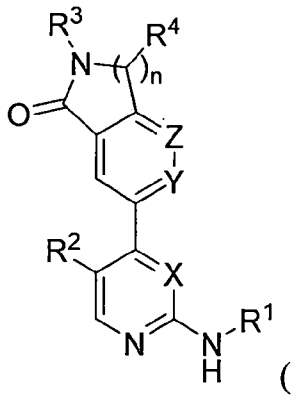
碳環和雜環基團，具有3-6環員；該3-6環員具有0、1、或2雜原子環員選自N、O、S；其中，該碳環和雜環係選擇性地經一或多個R^{13}取代；以及

R^{11}係選自氫和 C_{1-4}碳氫基團。

【0026】 1.06 一種如具體實施例0.1至1.05任一具體實施例所述之化合物，其中當Z係C-R^z，R^z係選自氫；鹵素；甲氧基；及C_{1-3}烷基，所述之C_{1-3}烷基

可任選地被羥基取代。

【0027】 1.1 一種如式(1)化合物：



(1)

或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物；其中

n係1或2；

X係CH或N；

Y係選自CH和C-F；

Z係選自C-R^z和N；

R^z係選自氫、鹵素、甲氧基、和選擇性地經羥基或甲氧基取代之C_{1-3}烷基；

R^1係選自：

- -$(Alk^1)_t$-Cyc^1;其中，t係0或1，以及Alk^1係選擇性地經一或二羥基取代之直鏈或支鏈之C_{1-4}亞烷基；以及
- 未經取代或經1、2、或3個R^5取代之C_{1-6}非環碳氫基團；其中，R^5係選自羥基、側氧基、氟；其中，一或二但非全部該R^1之碳氫基團之碳原子可以O或N替換；

Cyc^1係環基團，選自(a)3-9員非芳香單環和雙環和包含0、1、2、或3個雜原子環員選自O、N、S、S(O)、和$S(O)_2$；(b)5-6員包含1、2、或3個雜原子之單雜芳香環，其中該Cyc^1之雜原子數為1時該雜原子係N，以及當其他雜原子存在時係選

自N、O、和S；以及(c)3-7員單環碳基團，其中每個環基團(a)、(b)、和(c)各自係未經取代或經1、2、或3個R^6取代，R^6係選自羥基、側氧基、氟、O-Hyd^1、-C(=O)-Hyd^1、-C(=O)-O-Hyd^1、和Hyd^1，其中Hyd^1係選擇性地經一或多選自氟、羥基和甲氧基之取代基取代之C_{1-4}非芳香碳氫團基；

R^2係選自氫、鹵素、和選擇性地經一或多個氟原子取代之C_{1-3}碳氫基團；

R^3係氫或L^1-R^7基團；

R^4係選自氫和選擇性地經羥基、胺基、單或雙C_{1-2}烷胺基、環胺基、或甲氧基取代之C_{1-2}烷基；其中，該環胺基係飽和4-7員雜環基團，包括氮環員以及選擇性地包括第二雜原子，該第二雜原子係選自O、N、和S；其中，該環胺基以其氮環員連結至該C_{1-2}烷基；其中，該環胺基係選擇性地經一或二個甲基取代；其中，不多於一個R^4非氫或甲基；

L^1係選自一化學鍵、Alk^2、Alk^2–O、和Alk^2-C(=O)；其中Alk^2係選擇性地經一或多個選自羥基、甲氧基、胺基、甲胺基、二甲胺基、和氟之取代基取代之長鏈或支鏈之C_{1-4}亞烷基；

R^7係選自：

氫；

CO_2H；

NR^8R^9；

碳環或雜環，具有3-12環員，其中0、1、2、或3個雜原子環員係選自O、N、S、和S之氧化態，該碳環或雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；以及

非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、氰基、羧基、胺基、單

或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-12環員；該3-12環員具有0、1、2、或3雜原子環員選自O、N、S、和S之氧化態；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一或二但非全部之該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳原子選擇性地以O、S、SO、SO_2、或NR^{11}替換；

R^8係選自氫和C_{1-4}碳氫基團，該C_{1-4}碳氫基團選擇性地經羥基取代；

R^9係選自：

氫；

碳環或雜環，具有3-12環員，其中0、1、2、或3個雜原子環員係選自O、N、S、和S之氧化態該碳環或雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；

以及

非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、氰基、羧基、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-12環員；該3-12環員具有0、1、2、或3雜原子環員選自O、N、S、和S之氧化態；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一或二但非全部之該非環狀C_{1-8}碳氫基團之碳原子選擇性地以O、S、SO、SO_2或NR^{11}替換；

或NR^8R^9形成一雜環基團，具有4-12環員，其中，除了NR^8R^9之氮原子之外，該雜環基團選擇性地另包含1或2個雜原子環員選自O、N、S、和S之氧化態；其中，NR^8R^9之雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；

R^{10}係選自：

鹵素、羥基、側氧基、氰基；

OR^{12}，其中R^{12}係C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基，各自選擇性地經鹵素取代；

非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、氰基、羧基、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳環和雜環具有3-6環員；該3-6環員具有0、1、或2個雜原子環員選自N、O、S；該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳環和雜環係選擇性地經一或多個R^{13}取代，其中R^{13}係選自羥基、鹵素、氰基、和$-(O)_v$-Hyd^1，其中v係0或1；其中，一或二但非全部該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳原子選擇性地以O、S、SO、SO_2、或NR^{11}替換；以及

碳環和雜環基團，具有3-6環員；該3-6環員具有0、1、或2個雜原子環員選自N、O、S；其中，該碳環和雜環係選擇性地經一或多個R^{13}取代；以及

R^{11}係選自氫和C_{1-4}碳氫基團；

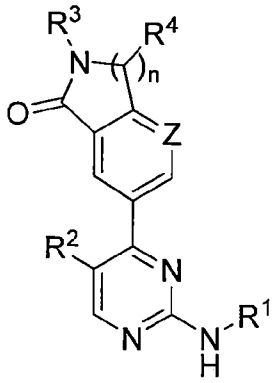
其中，該化合物式(1)非6-苯甲基-3-{2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]吡啶-4-基}-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6H)-酮以及3-{2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]吡啶-4-基}-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6H)-酮及其鹽類和互變異構物。

【0028】 1.2 一種如具體實施例0.1至1.1任一具體實施例所述之化合物，其中X係N。

【0029】 1.2A 一種如具體實施例0.1至1.1任一具體實施例所述之化合物，其中X係CH。

【0030】 1.3 一種如具體實施例0.1至1.2任一具體實施例所述之化合物，其中Y係CH。

【0031】 1.4 一種如具體實施例0.1至1.1任一具體實施例所述之化合物，其具有通式(2)：



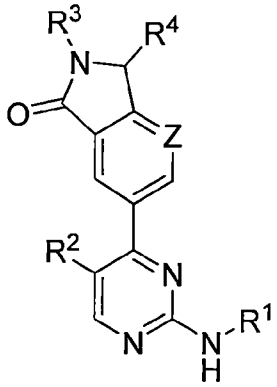
(2)

或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物；其中R^1、R^2、R^3、R^4、Z、n之定義與具體實施例0.1至1.1揭示之定義相同。

【0032】 1.5 一種如具體實施例0.1至1.4任一具體實施例所述之化合物，其中n係1。

【0033】 1.6 一種如具體實施例0.1至1.4任一具體實施例所述之化合物，其中n係2。

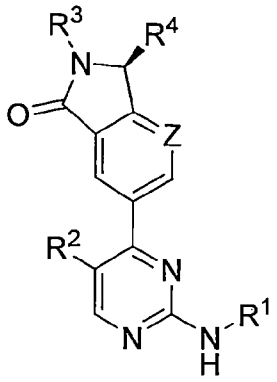
【0034】 1.7 一種如具體實施例0.1至1.1任一具體實施例所述之化合物，其具有通式(3)：



(3)

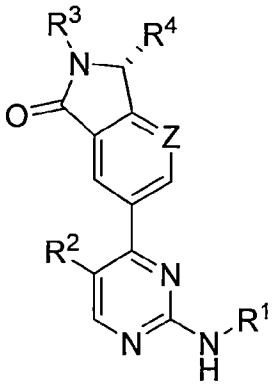
或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物；其中 R^1、R^2、R^3、R^4、Z 之定義與具體實施例 0.1 至 1.1 揭示之定義相同。

【0035】 1.7A 一種如具體實施例1.7所述之化合物，其具有結構(3A)：



(3A)

【0036】 1.7B 一種如具體實施例1.7所述之化合物，其具有結構(3B)：



(3B)

【0037】 1.8 一種如具體實施例0.1至1.7任一具體實施例所述之化合物，其中R^1係選自：

- -$(Alk^1)_t$-Cyc^1;其中，t係0或1，以及Alk^1係選擇性地經一或二個羥基取代之直鏈或支鏈之C_{1-2}亞烷基；以及
- 未經取代或經1、2、或3個R^5取代之C_{1-6}非環碳氫基團；其中，R^5係選自羥基、側氧基、氟；其中，一或二但非全部該R^1之碳氫基團之碳原子可以O或N替換。

【0038】 1.9 一種如具體實施例0.1至1.7任一具體實施例所述之化合物，其中R^1係選自：

- -$(Alk^1)_t$-Cyc^1;其中，t係0；以及

- 未經取代或經1、2、或3個R^5取代之C_{1-6}非環碳氫基團；其中，R^5係選自羥基、側氧基、氟；其中，一或二但非全部該R^1之碳氫基團之碳原子可以O或N替換。

【0039】 1.10 一種如具體實施例0.1至1.7任一具體實施例所述之化合物，其中R^1係選自：

- $-(Alk^1)_t-Cyc^1$;其中，t係0；以及
- 未經取代或經1、或2個羥基取代之C_{1-6}非環碳氫基團；其中，一但非全部該R^1之碳氫基團之碳原子可以O替換。

【0040】 1.11 一種如具體實施例0.1至1.7任一具體實施例所述之化合物，其中R^1係選自：

- $-(Alk^1)_t-Cyc^1$;其中，t係0；以及
- 未經取代或經1、或2個羥基取代之C_{3-6}非環碳氫基團；其中，一但非全部該R^1之碳氫基團之碳原子可以O替換。

【0041】 1.12 一種如具體實施例0.1至1.7任一具體實施例所述之化合物，其中R^1係選自：

- $-(Alk^1)_t-Cyc^1$;其中，t係0；以及
- 未經取代或經1、或2個羥基取代之C_{3-5}非環碳氫基團；其中，一但非全部該R^1之碳氫基團之碳原子可以O替換。

【0042】 1.13 一種如具體實施例0.1至1.7任一具體實施例所述之化合物，其中R^1係選自未經取代或經1、2、或3個R^5取代之C_{1-6}非環碳氫基團；其中，R^5係選自羥基、側氧基、氟；其中，一或二但非全部該R^1之碳氫基團之碳原子可以O或N替換。

【0043】 1.14 一種如具體實施例1.13所述之化合物，其中其中R^1係選自未

經取代或經1、2、或3個R^5取代之C_{2-6}非環碳氫基團；其中，R^5係選自羥基、側氧基、氟；其中，一或二但非全部該R^1之碳氫基團之碳原子可以O或N替換。

【0044】 1.15 一種如具體實施例1.14所述之化合物，其中R^1係選自未經取代或經1、2、或3個R^5取代之C_{3-6}非環碳氫基團；其中，R^5係選自羥基、側氧基、氟；其中，一或二但非全部該R^1之碳氫基團之碳原子可以O或N替換。

【0045】 1.16 一種如具體實施例1.15所述之化合物，其中R^1係選自未經取代或經1、2、或3個R^5取代之C_{3-5}非環碳氫基團；其中，R^5係選自羥基、側氧基、氟；其中，一或二但非全部該R^1之碳氫基團之碳原子可以O或N替換。

【0046】 1.17 一種如具體實施例1.16所述之化合物，其中R^1係選自未經取代或經1、2、或3個R^5取代之C_{3-4}非環碳氫基團；其中，R^5係選自羥基、側氧基、氟；其中，一或二但非全部該R^1之碳氫基團之碳原子可以O或N替換。

【0047】 1.17A 一種如具體實施例1.8、1.9、1.13、1.14、1.15、1.16、1.17任一具體實施例所述之化合物，其中0、1或2個R^5取代基存在於R^1中。

【0048】 1.17B 一種如具體實施例1.8、1.9、1.13、1.14、1.15、1.16、1.17任一具體實施例所述之化合物，其中0個R^5取代基存在於R^1中

【0049】 1.17C 一種如具體實施例1.8、1.9、1.13、1.14、1.15、1.16、1.17任一具體實施例所述之化合物，其中1個R^5取代基存在於R^1中

【0050】 1.17D 一種如具體實施例1.8、1.9、1.13、1.14、1.15、1.16、1.17任一具體實施例所述之化合物，其中2個R^5取代基存在於R^1中

【0051】 1.18 一種如具體實施例0.1至1.17A任一具體實施例所述之化合物，其中當R^1係未經取代或經碳氫基團取代之基團或係包含未經取代或經碳氫基團取代之基團，該碳氫基團係選自未經取代或經取代之烷基及烯基基團。

【0052】 1.19 一種如具體實施例1.18所述之化合物，其中R^1係選自未經取代或經取代之烷基基團。

【0053】 1.20 一種如具體實施例1.13至1.19任一具體實施例所述之化合物，其中非環碳氫基團係未經取代或經1或2個R^5取代，R^5係選自羥基、側氧基、氟；其中，一或二但非全部該碳氫基團之碳原子可以O或N替換。

【0054】 1.21 一種如具體實施例1.20所述之化合物，其中非環碳氫基團係未經取代或經1或2個R^5取代，R^5係選自羥基、側氧基、氟；其中，一個但非全部該碳氫基團之碳原子可以O替換。

【0055】 1.22 一種如具體實施例1.21所述之化合物，其中非環碳氫基團係未經取代或經1或2個R^5取代，R^5係選自羥基；其中，一個但非全部該碳氫基團之碳原子可以O替換。

【0056】 1.23 一種如具體實施例0.1至1.7任一具體實施例所述之化合物，其中R^1係選自Cyc^1、異丙基、三級丁基、1,3-二羥基-丙-2-基、2,3-二羥基-丙-1-基和2-甲氧基乙基。

【0057】 1.24 一種如具體實施例0.1至1.7任一具體實施例所述之化合物，其中R^1係選自$-(Alk^1)_t-Cyc^1$，其中t係0或1以及Alk^1係選擇性地經一或二個羥基取代之直鏈或支鏈之C_{1-4}亞烷基。

【0058】 1.25 一種如具體實施例1.24所述之化合物，其中R^1係選自$-(Alk^1)_t-Cyc^1$，其中t係0或1以及Alk^1係CH_2、$CH(CH_3)$或CH_2CH_2基團。

【0059】 1.26 一種如具體實施例1.25所述之化合物，其中t係0，因此R^1係Cyc^1。

【0060】 1.26A 一種如具體實施例0.1至1.7任一具體實施例所述之化合

物，其中t係0，因此R^1係Cyc^1。

【0061】 1.27 一種如具體實施例0.1至1.12以及1.23至1.26任一具體實施例所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自

(a-i)3-9員非芳香單環和雙環(例如環烷基)；

(a-ii)4-9員非芳香(例如不飽和)單環和包含1或2個雜原子環員選自O、N、S、和$S(O)_2$之雙雜環；

(b)5-6員包含1或2個雜原子環員之單雜芳香環，其中該Cyc^1之雜原子數為1時該雜原子係N，以及當其他雜原子存在時係選自O、N、和S、以及；

(c)苯基；

其中每個環基團(a-i)、(a-ii)、(b)、和(c)各自係未經取代或經1、2、或3個R^6取代，R^6係選自羥基、側氧基、氟、O-Hyd^1、-C(=O)-Hyd^1、-C(=O)-O-Hyd^1、和Hyd^1，其中Hyd^1係選擇性地經一或多個選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之C_{1-4}非芳香碳氫團基。

【0062】 1.27A 一種如具體實施例0.1至1.12以及1.23至1.26任一具體實施例所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自

(a-i)3-9員非芳香單環和雙環(例如環烷基)；

(a-ii) 4-9員非芳香(例如不飽和)單環和包含1或2個雜原子環員選自O、N、S、和$S(O)_2$之雙雜環；

(b)5-6員包含1、2、或3個雜原子環員之單雜芳香環，其中該Cyc^1之雜原子數為1時該雜原子係N，以及當其他雜原子存在時係選自O、N、和S、以及；

(c)苯基；

其中每個環基團(a-i)、(a-ii)、(b)、和(c)各自係未經取代或經1、2、或3個R^6取代，R^6係選自羥基、側氧基、氟、$NH(Hyd^1)_2$、O-Hyd^1、-C(=O)-Hyd^1、-C(=O)-O-Hyd^1、和Hyd^1，其中Hyd^1係選擇性地經一或多個選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之C_{1-4}非芳香碳氫團基。

【0063】 1.27B 一種如具體實施例0.1至1.12以及1.23至1.26任一具體實施例所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自

(a-i)3-9員非芳香單環和雙環(例如環烷基)；

(a-ii)4-9員非芳香(例如不飽和)單環和包含1或2個雜原子環員選自O、N、S、和$S(O)_2$之雙雜環；

(b)5-6員包含1、2、或3個雜原子環員之單雜芳香環，其中該Cyc^1之雜原子數為1時該雜原子係N，以及當其他雜原子存在時係選自O、N、和S、以及

(c)苯基；

其中每個環基團(a-i)、(a-ii)、(b)、和(c)各自係未經取代或經1、2、或3個R^6取代，R^6係選自羥基、側氧基、氟、$NH(Hyd^1)_2$、O-Hyd^1、-C(=O)-Hyd^1、-C(=O)-O-Hyd^1、和Hyd^1，其中Hyd^1係選擇性地經一或多選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之C_{1-4}非芳香碳氫團基。

【0064】 1.27C 一種如具體實施例0.1至1.12以及1.23至1.26任一具體實施例所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自

(a-i)3、4、5、或6員非芳香單環(例如C_{3-6}環烷基)；

(a-ii)4、5、6、或7員非芳香(例如不飽和)單環和7員包含1或2個雜原子環員選自O、N、S、和$S(O)_2$之雙雜環；

(b)5-6員包含1、2、或3個雜原子環員之單雜芳香環，其中該Cyc^1之雜原子數為1時該雜原子係N，以及當其他雜原子存在時係選自O、N、和S；以及

(c)苯基；

其中每個環基團(a-i)、(a-ii)、(b)、和(c)各自係未經取代或經1、2、或3個R^6取代，R^6係選自羥基、側氧基、氟、$N(Hyd^1)_2$、$O\text{-}Hyd^1$、$-C(=O)\text{-}Hyd^1$、$-C(=O)\text{-}O\text{-}Hyd^1$、和$Hyd^1$，其中$Hyd^1$係選擇性地經一或多個選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之$C_{1\text{-}4}$非芳香碳氫團基。

【0065】 1.27D 一種如具體實施例0.1至1.12以及1.23至1.26任一具體實施例所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自

(a-i)3、4、5、或6員未經取代或經1、2、或3個R^6取代之非芳香單環，R^6係選自羥基、側氧基、氟、$N(Hyd^1)_2$ (例如$-NMe_2$)、$O\text{-}Hyd^1$(例如甲氧基)、$-C(=O)\text{-}Hyd^1$(例如-C(=O)-甲基)、$-C(=O)\text{-}O\text{-}Hyd^1$(例如-C(=O)O-第三丁基)、和$Hyd^1$(例如甲基和異丙基)，其中$Hyd^1$係選擇性地經一或多個羥基取代之$C_{1\text{-}4}$非芳香碳氫團基；

(a-ii)4、5、6、或7員非芳香(例如不飽和)單環和7員包含1或2個雜原子環員選自O、N、S、和$S(O)_2$之雙雜環，該Cyc^1係未經取代或經1、2、或3個R^6取代，R^6係選自側氧基、$O\text{-}Hyd^1$(例如甲氧基)、Hyd^1(例如甲基和乙基)；其中Hyd^1係$C_{1\text{-}4}$非芳香碳氫團基；

(b)5-6員包含1、2、或3個雜原子環員之單雜芳香環，其中該Cyc^1之雜原子數為1時該雜原子係N，以及當其他雜原子存在時係選自O、N、和S；

(c)未經取代之苯基。

【0066】 1.28 一種如具體實施例1.27所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，

選自

(a-i)3-7員非芳香單環(例如環烷基)；

(a-ii) 4-7員非芳香(例如不飽和)單環和7-9員包含1或2個雜原子環員選自O、N、S、和$S(O)_2$之雙雜環；

(b)5-6員包含1或2個雜原子環員之單雜芳香環，其中該Cyc^1之雜原子數為1時該雜原子係N，以及當其他雜原子存在時係選自O、N、和S；以及

(c)苯基；

其中每個環基團(a-i)、(a-ii)、(b)、和(c)各自係未經取代或經1、2、或3個R^6取代，R^6係選自羥基、側氧基、氟、O-Hyd^1、-C(=O)-Hyd^1、-C(=O)-O-Hyd^1、和Hyd^1，其中Hyd^1係選擇性地經一或多個選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之C_{1-4}非芳香碳氫團基。

【0067】 1.28A 一種如具體實施例0.1至1.12以及1.23至1.26任一具體實施例所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自

(a-ii) 4-7員包含1或2個雜原子環員選自O、N、S、和$S(O)_2$之非芳香(例如不飽和)單雜環；以及

(b)5-6員包含1、2、或3個雜原子環員之單雜芳香環，其中該Cyc^1之雜原子數為1時該雜原子係N，以及當其他雜原子存在時係選自O、N、和S；

其中每個環基團(a-ii)和(b)各自係未經取代或經1、2、或3個R^6取代，R^6係選自羥基、側氧基、氟、O-Hyd^1、-C(=O)-Hyd^1、-C(=O)-O-Hyd^1、和Hyd^1，其中Hyd^1係選擇性地經一或多個選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之C_{1-4}非芳香碳氫團基。

【0068】 1.28B 一種如具體實施例1.28A所述之化合物，其中Cyc^1係環基

團，選自

(a-ii) 4-7員包含1個氧雜原子環員之飽和單雜環；以及

(b)5-6員包含1或2個氮雜原子環員之單雜芳香環，其中該Cyc^1中當其他雜原子存在時係選自O、N、和S；

其中每個環基團(a-ii)和(b)各自係未經取代或經1、2、或3個R^6取代，R^6係選自羥基、側氧基、氟、O-Hyd^1、-C(=O)-Hyd^1、-C(=O)-O-Hyd^1、和Hyd^1，其中Hyd^1係選擇性地經一或多個選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之C_{1-4}非芳香碳氫團基。

【0069】 1.28C 一種如具體實施例1.28B所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自

(a-ii)5-6員包含1個氧雜原子環員之飽和單雜環；

(b-i)5員包含2或3個氮雜原子環員之單雜芳香環；以及

(b-ii)6員包含1或2個氮雜原子環員之單雜芳香環；

其中每個環基團(a-ii)、(b-ii)和(b-ii)各自係未經取代或經1、2、或3個R^6取代，R^6係選自羥基、側氧基、氟、O-Hyd^1、-C(=O)-Hyd^1、-C(=O)-O-Hyd^1、和Hyd^1，其中Hyd^1係選擇性地經一或多個選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之C_{1-4}非芳香碳氫團基。

【0070】 1.28D 一種如具體實施例1.28B所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自：

(a-ii)4-7員包含1個氧雜原子環員之飽和單雜環；其中每個環基團(a-ii)係未經取代或經1、2、或3個R^6取代，R^6係選自羥基、側氧基、氟、O-Hyd^1、-C(=O)-Hyd^1、-C(=O)-O-Hyd^1、和Hyd^1，其中Hyd^1係選擇性地經一或多個

選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之C_{1-4}非芳香碳氫團基。

【0071】 1.28E 一種如具體實施例1.28D所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自(a-ii)4-7員包含1個氧雜原子環員之飽和單雜環；其中每個環基團(a-ii)以及(b)各自係未經取代或經1、2、或3個R^6取代，R^6係選自側氧基、氟、和Hyd^1，其中Hyd^1係選擇性地經一或多個選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之C_{1-4}非芳香碳氫團基。

【0072】 1.28F 一種如具體實施例1.28B所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自(b)5-6員包含1或2個氮雜原子環員之單雜芳香環，其中該Cyc^1中當其他雜原子存在時係選自O、N、和S；其中每個環基團(b)係未經取代或經1、2、或3個R^6取代，R^6係選自氟、O-Hyd^1、和Hyd^1，其中Hyd^1係選擇性地經一或多個選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之C_{1-4}非芳香碳氫團基。

【0073】 1.28G 一種如具體實施例1.28B所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自(b)6員包含1或2個氮雜原子環員之單雜芳香環；其中每個環基團(b)各自係未經取代或經1、2、或3個R^6取代，R^6係選自羥基、側氧基、氟、O-Hyd^1、-C(=O)-Hyd^1、-C(=O)-O-Hyd^1、和Hyd^1，其中Hyd^1係選擇性地經一或多個選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之C_{1-4}非芳香碳氫團基。

【0074】 1.28H 一種如具體實施例1.28G所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自(b)6員包含1或2個氮雜原子環員之單雜芳香環；其中環基團(b)各自係未經取代或經1、2、或3個R^6取代，R^6係選自O-Hyd^1和Hyd^1，其中Hyd^1係選擇性地經一或多個選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之C_{1-4}非芳香碳氫團基。

【0075】 1.29 一種如具體實施例1.28所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自(a-i)3-7員非芳香單環(例如環烷基)，該環基團(a-i)係未經取代或經如具體實

施例1.27定義之取代基取代。

【0076】 1.30 一種如具體實施例1.29所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自(a-i)4-6員非芳香單環(例如環烷基)，該環基團(a-i)係未經取代或經如具體實施例1.27定義之取代基取代。

【0077】 1.31 一種如具體實施例1.30所述之化合物，其中4-6員非芳香單環係4-6員未經取代或經如具體實施例1.27定義之取代基取代之環烷基。

【0078】 1.32 一種如具體實施例1.30所述之化合物，其中4-6員環烷基係選自環丁基和環己基，該4-6員環烷基係未經取代或經如具體實施例1.27定義之取代基取代。

【0079】 1.32A 一種如具體實施例0.1至1.12以及1.23至1.32任一具體實施例所述之化合物，其中有0、1、或2個R^6存在於R^1。

【0080】 1.32B 一種如具體實施例0.1至1.12以及1.23至1.32任一具體實施例所述之化合物，其中有0個R^6存在於R^1。

【0081】 1.32C 一種如具體實施例0.1至1.12以及1.23至1.32任一具體實施例所述之化合物，其中有1個R^6存在於R^1。

【0082】 1.32D 一種如具體實施例0.1至1.12以及1.23至1.32任一具體實施例所述之化合物，其中有2個R^6存在於R^1。

【0083】 1.33 一種如具體實施例1.28至1.32任一具體實施例所述之化合物，其中環基團係未經取代或經1、或2個R^6取代，R^6係選自羥基、側氧基、氟、$O\text{-}Hyd^1$、和Hyd^1。

【0084】 1.34 一種如具體實施例1.33所述之化合物，其中環基團係未經取代或經1、或2個R^6取代，R^6係選自羥基、甲氧基、和甲基；例如該環基團係未

經取代或經1個R^6取代，R^6係選自羥基、甲氧基。

【0085】 1.35 一種如具體實施例1.27所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自(a-ii)4-7員非芳香(例如不飽和)單雜環以及7-9員包含1或2個雜原子環員選自O、N、S、和$S(O)_2$之雙雜環，該環基團(a-ii)係未經取代或經如具體實施例1.27定義之取代基取代。

【0086】 1.36 一種如具體實施例1.35所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自(a-ii)4-7員包含1或2個雜原子環員選自O、N、S、和$S(O)_2$之非芳香(例如不飽和)單雜環，該環基團(a-ii)係未經取代或經如具體實施例1.27或1.28定義之取代基取代。

【0087】 1.36A 一種如具體實施例1.36所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自(a-ii)4-7員包含1或2個雜原子環員選自O和N之飽和單雜環，該環基團(a-ii)係未經取代或經如具體實施例1.27或1.28定義之取代基取代。

【0088】 1.36B 一種如具體實施例1.36所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自(a-ii)4-7員包含1個選自O和N之雜原子環員之飽和單雜環，該環基團(a-ii)係未經取代或經如具體實施例1.27或1.28定義之取代基取代。

【0089】 1.36C 一種如具體實施例1.36所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自氧環丁烷、四氫呋喃、四氫吡喃、氧雜螺[3.3]庚烷、四氫吖唉、吡咯啶、和哌啶。

【0090】 1.37 一種如具體實施例1.36所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自(a-ii) 4-6員包含1或2個選自O、N、S、和$S(O)_2$之雜原子之非芳香(例如飽和)單雜環，該環基團(a-ii)係未經取代或經如具體實施例1.27定義之取代基取代。

【0091】 1.38 一種如具體實施例1.37所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，

選自(a-ii)4-6員包含1或2個選自O、N、和S之雜原子環員之飽和非芳香單雜環，該環基團(a-ii)係未經取代或經如具體實施例1.27定義之取代基取代。

【0092】 1.39 一種如具體實施例1.38所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自(a-ii)4-6員包含1個選自O和N之雜原子還原之飽和非芳香單雜環，該環基團(a-ii)係未經取代或經如具體實施例1.27定義之取代基取代。

【0093】 1.40 一種如具體實施例1.39所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自氧環丁烷、四氫呋喃、四氫吡喃、四氫吖唉、吡咯啶、和哌啶，該環基團各自係未經取代或經如具體實施例1.27定義之取代基取代。

【0094】 1.41 一種如具體實施例1.40所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自氧環丁烷、四氫呋喃、四氫吡喃、四氫吖唉、和哌啶，該環基團各自係未經取代或經如具體實施例1.27定義之取代基取代。

【0095】 1.42 一種如具體實施例1.40所述之化合物，其中Cyc^1係四氫吡喃，該Cyc^1環基團係未經取代或經如具體實施例1.27定義之取代基取代。

【0096】 1.43 一種如具體實施例1.36至1.42任一具體實施例所述之化合物，其中該雜環基團Cyc^1係未經取代或經1或2個R^6取代，R^6係選自羥基、側氧基、氟、O-Hyd^1、-C(=O)-Hyd^1、和Hyd^1，其中Hyd^1係選擇性地經一或多個選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之C_{1-4}非芳香碳氫團基(如烷基、烯基、炔基、環烷基、或環烷基烷基)。

【0097】 1.44 一種如具體實施例1.43所述之化合物，其中該雜環基團Cyc^1係未經取代或經1或2個R^6取代，R^6係選自羥基、氟、O-Hyd^1、-C(=O)-Hyd^1、-C(=O)-O-Hyd^1和Hyd^1，其中Hyd^1係C_{1-4}飽和碳氫團基(像烷基、環烷基、或環烷基烷基)。

【0098】 1.45 一種如具體實施例1.44所述之化合物，其中該雜環基團Cyc^1係未經取代或經1或2個R^6取代，R^6係選自-C(=O)-Hyd^1、-C(=O)-O-Hyd^1和Hyd^1，其中Hyd^1係C_{1-4}飽和碳氫團基(如烷基、環烷基、或環烷基烷基)。

【0099】 1.46 一種如具體實施例1.45所述之化合物，其中該雜環基團係未經取代或經1或2個R^6取代，R^6係選自C_{1-4}烷基例如甲基、C_{1-4}烷醯基例如乙醯基、和C_{1-4}烷氧羰基例如三級丁氧羰基。

【0100】 1.47 一種如具體實施例1.46所述之化合物，其中該雜環基團Cyc^1係未經取代或經1或2個R^6取代，R^6係C_{1-4}烷基(例如甲基)，該雜環基團Cyc^1係或經單一R^6取代，R^6係選自C_{1-4}烷醯基(例如乙醯基)以及C_{1-4}烷氧羰基(例如三級丁氧羰基)。

【0101】 1.48 一種如具體實施例1.47所述之化合物，其中該雜環基團Cyc^1係未經取代或經1或2個R^6取代，R^6係甲基。

【0102】 1.49 一種如具體實施例1.47所述之化合物，其中該雜環基團Cyc^1係未經取代。

【0103】 1.50 一種如具體實施例1.27所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自(a-ii)7-9員包含1和2個雜原子環員選自O、N、S、和$S(O)_2$之雙雜環，該環基團(a-ii)係未經取代或經如具體實施例1.27定義之取代基取代。

【0104】 1.51 一種如具體實施例1.50所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自(a-ii)7-9員包含1個雜原子環員選自O和N之雙雜環，該環基團(a-ii)係未經取代或經如具體實施例1.27定義之取代基取代。

【0105】 1.52 一種如具體實施例1.51所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自(a-ii)7-9員包含1個雜原子環員選自O和N之橋接雜雙環或螺雙環，該環基團

(a-ii)係未經取代或經如具體實施例1.27定義之取代基取代。

【0106】 1.53 一種如具體實施例1.52所述之化合物，其中Cyc^1係7-9員包含1個雜原子環員選自O和N之橋接雜雙環，該環基團Cyc^1係未經取代或經如具體實施例1.27定義之取代基取代。

【0107】 1.54 一種如具體實施例1.53所述之化合物，其中雜環基團Cyc^1係氧雜二環[3.2.1]辛烷基團。

【0108】 1.55 一種如具體實施例1.52所述之化合物，其中Cyc^1係7-9員包含1個雜原子環員選自O和N之螺雙環，該環基團Cyc^1係未經取代或經如具體實施例1.27定義之取代基取代。

【0109】 1.56 一種如具體實施例1.55所述之化合物，其中該雜環基團Cyc^1係氧雜螺環[3.3]庚烷基團。

【0110】 1.57 一種如具體實施例1.27所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自(b)5-6員包含1或2個雜原子環員之單雜芳香環，其中該Cyc^1之雜原子數為1時該雜原子係N，以及當其他雜原子存在時係選自O、N、和S、以及(c)苯基；其中該環基團Cyc^1係未經取代或經如具體實施例1.27定義之取代基取代。

【0111】 1.58 一種如具體實施例1.57所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自(b)5-6員包含1或2個雜原子環員之單雜芳香環，其中該Cyc^1之雜原子數為1時該雜原子係N，以及當其他雜原子存在時係選自O、N、和S；其中該環基團Cyc^1係未經取代或經如具體實施例1.27定義之取代基取代。

【0112】 1.59 一種如具體實施例1.58所述之化合物，其中5-6員單雜芳香環係選自吡唑和吡啶，其中各自係未經取代或經如具體實施例1.27定義之取代基取代。

【0113】 1.60 一種如具體實施例1.57至1.59任一具體實施例所述之化合物，其中雜芳基團係未經取代或經1或2個R^6取代，R^6係選自羥基、側氧基、-C(=O)-Hyd^1、-C(=O)-O-Hyd^1、和Hyd^1，其中Hyd^1係選擇性地經一或多個選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之C_{1-4}非芳香碳氫團基(例如烷基、烯基、炔基、環烷基、或環烷基烷基)。

【0114】 1.61 一種如具體實施例1.60所述之化合物，其中雜芳基團係未經取代或經1或2個R^6取代，R^6係選自羥基、O-Hyd^1、-C(=O)-Hyd^1、和Hyd^1，其中Hyd^1係選擇性地經一或多個選自羥基和甲氧基之取代基取代之C_{1-4}飽和碳氫團基(例如烷基、環烷基、或環烷基烷基)。

【0115】 1.62 一種如具體實施例1.61所述之化合物，其中雜芳基團係未經取代或經1或2個R^6取代，R^6係選自O-Hyd^1和Hyd^1，其中Hyd^1係C_{1-4}飽和碳氫團基(例如烷基、環烷基、或環烷基烷基)。

【0116】 1.63 一種如具體實施例1.61所述之化合物，其中雜芳基團係未經取代或經1或2個R^6取代，R^6係選自Hyd^1，其中Hyd^1係C_{1-4}飽和碳氫團基(例如烷基、環烷基、或環烷基烷基)。

【0117】 1.64 一種如具體實施例1.61所述之化合物，其中雜芳基團係未經取代或經1或2個R^6取代，R^6係C_{1-4}烷基(例如甲基)。

【0118】 1.65 一種如具體實施例1.27所述之化合物，其中Cyc^1係環基團，選自(c)苯基；其中苯基係未經取代或經如具體實施例1.27定義之取代基取代。

【0119】 1.66 一種如具體實施例1.65所述之化合物，其中苯基係未經取代。

【0120】 1.67 一種如具體實施例0.1至1.13、1.23至1.32、1.35至1.41、1.50至1.59以及1.65任一具體實施例所述之化合物，其中存在0、1、或2個R^6，R^6係

選自羥基、側氧基、氟、O-Hyd^1、-C(=O)-Hyd^1、-C(=O)-O-Hyd^1、和Hyd^1，其中Hyd^{1}係選擇性地經一或多個選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之C_{1-4}非芳香碳氫團基(例如烷基、烯基、炔基、環烷基、或環烷基烷基)。

【0121】 1.67A 一種如具體實施例0.1至1.13、1.23至1.32、1.35至1.41、1.50至1.59以及1.65任一具體實施例所述之化合物，其中存在0、1、或2個R^6，R^6係選自羥基、側氧基、氟、胺基、NH(Hyd^1)、N(Hyd^1)$_2$、O-Hyd^1、-C(=O)-Hyd^1、-C(=O)-O-Hyd^1、和Hyd^1，其中Hyd^{1}係選擇性地經一或多個選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之C_{1-4}非芳香碳氫團基。

【0122】 1.67B 一種如具體實施例0.1至1.13、1.23至1.32、1.35至1.41、1.50至1.59以及1.65任一具體實施例所述之化合物，其中存在0、1、或2個R^6，R^6係選自羥基、側氧基、氟、N(Hyd^1)$_2$(例如–NMe_2)、O-Hyd^1(例如甲氧基)、-C(=O)-Hyd^1(例如-C(=O)--甲基)、-C(=O)-O-Hyd^1(例如-C(=O)-O-第三丁基)、和Hyd^1，其中Hyd^{1}係選擇性地經一或多個選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之C_{1-4}非芳香碳氫團基。

【0123】 1.68 一種如具體實施例1.67所述之化合物，其中存在0、1、或2個R^6，R^6係選自羥基、氟、O-Hyd^1、-C(=O)-Hyd^1、-C(=O)-O-Hyd^1、和Hyd^1，其中Hyd^{1}係選擇性地經一或多個選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之C_{1-4}非芳香碳氫團基(例如烷基、烯基、炔基、環烷基、或環烷基烷基)。

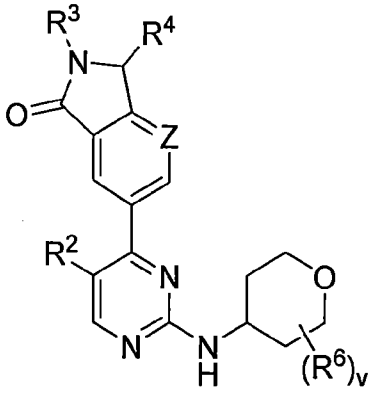
【0124】 1.69 一種如具體實施例1.68所述之化合物，其中存在0、1、或2個R^6，R^6係選自羥基、O-Hyd^1、-C(=O)-Hyd^1、-C(=O)-O-Hyd^1、和Hyd^1，其中Hyd^{1}係選擇性地經一或多個選自羥基、和甲氧基之取代基取代之C_{1-4}非芳香碳氫團基(例如烷基、烯基、炔基、環烷基、或環烷基烷基)。

【0125】 1.70 一種如具體實施例1.69所述之化合物，其中存在0、1、或2個R^6，R^6係選自羥基、O-Hyd^1、-C(=O)-Hyd^1、-C(=O)-O-Hyd^1、和Hyd^1，其中Hyd^1係選擇性地經一或多個選自羥基、和甲氧基之取代基取代之C_{1-4}飽和碳氫團基(例如烷基、烯基、炔基、環烷基、或環烷基烷基)。

【0126】 1.71 一種如具體實施例1.70所述之化合物，其中存在0、1、或2個R^6，R^6係選自羥基、O-Hyd^1、-C(=O)-Hyd^1、-C(=O)-O-Hyd^1、和Hyd^1，其中Hyd^1係C_{1-4}飽和碳氫團基(例如C_{1-3}飽和碳氫團基像烷基或環丙基)。

【0127】 1.72 一種如具體實施例1.71所述之化合物，其中存在0、1、或2個R^6，R^6係選自羥基、甲基、甲氧基、乙醯基、和三級丁氧羰基。

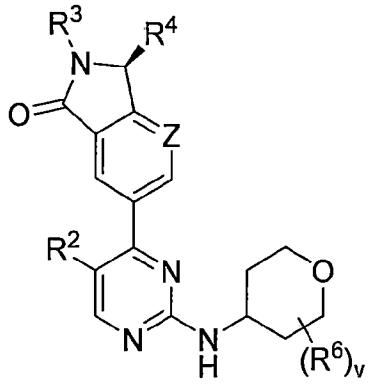
【0128】 1.73 一種如具體實施例1.7、1.42至1.49、以及1.67至1.72任一具體實施例所述之化合物，其具有通式(4)：



(4)

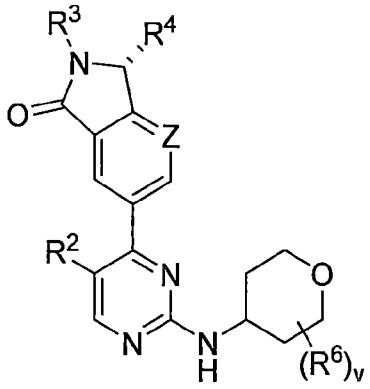
或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物；其中 R^1、R^2、R^3、R^4、和 Z 係如具體實施例 1.0、1.7、1.42 至 1.49、以及 1.67 至 1.72 任一具體實施例所定義；以及 v 係 0、1、2、或 3。

【0129】 1.73A 一種如具體實施例 1.73 所述之化合物，其具有結構(4A)：



(4A)

【0130】 1.73B 一種如具體實施例 1.73 所述之化合物，其具有結構(4B)：



(4B)

【0131】 1.74 一種如具體實施例 1.73 至 1.73B 任一具體實施例所述之化合物，其中 v 係 0、1、或 2。

【0132】 1.75 一種如具體實施例 1.73 至 1.73B 任一具體實施例所述之化合物，其中 v 係 0、或 1。

【0133】 1.76 一種如具體實施例 1.73 至 1.73B 任一具體實施例所述之化合物，其中 v 係 0。

【0134】 1.77 一種如具體實施例 1.73 至 1.73B 任一具體實施例所述之化合物，其中 v 係 1。

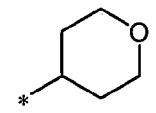
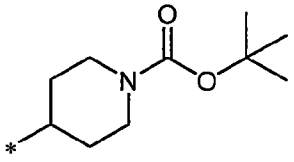
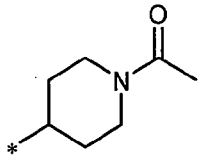
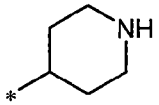
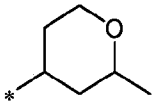
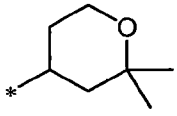
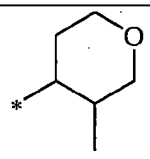
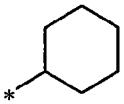
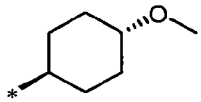
【0135】 1.78 一種如具體實施例 1.73 至 1.73B 任一具體實施例所述之化合物，其中 v 係 2。

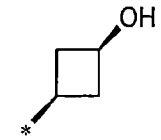
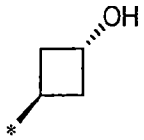
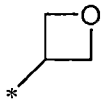
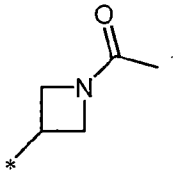
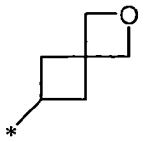
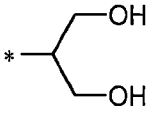
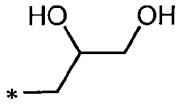
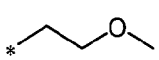
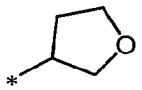
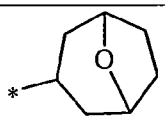
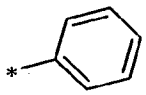
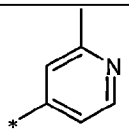
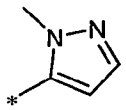
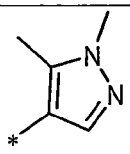
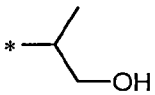
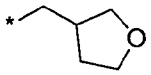
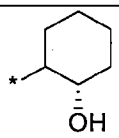
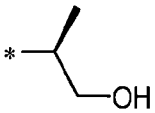
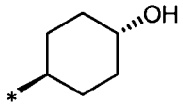
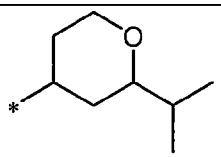
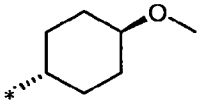
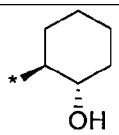
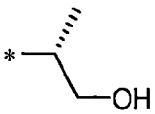
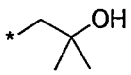
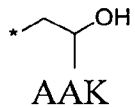
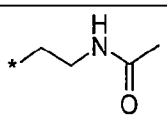
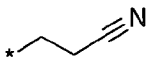
【0136】 1.79 一種如具體實施例 1.73 至 1.73B 任一具體實施例所述之化合物，其中 v 係 3。

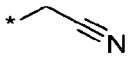
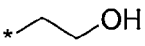
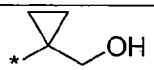
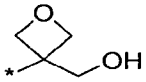
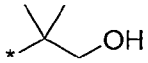
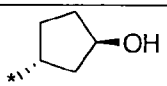
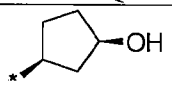
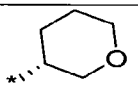
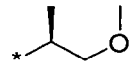
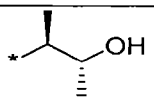
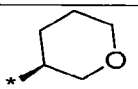
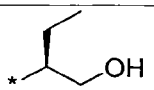
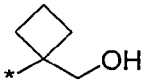
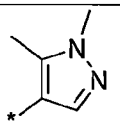
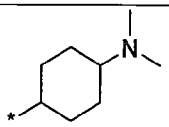
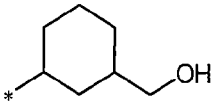
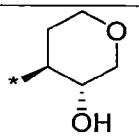
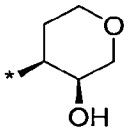
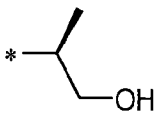
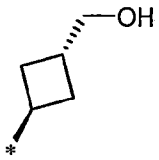
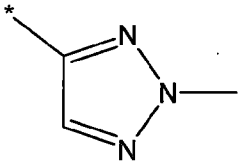
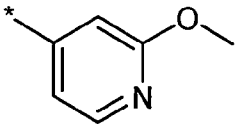
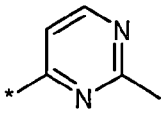
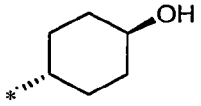
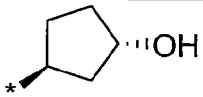
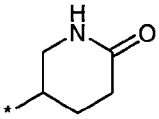
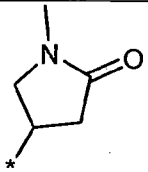
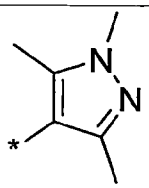
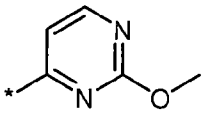
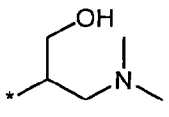
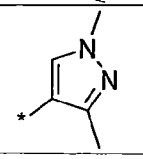
【0137】 1.80 一種如具體實施例 0.1 至 1.79 任一具體實施例所述之化合物，其中 R^1 係選自表 1 中 AA 至 ACY 基團，其中＊標記與該氮原子相連結之連結點。

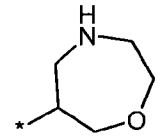
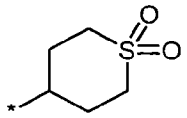
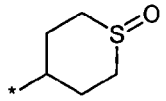
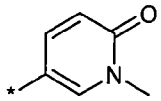
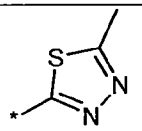
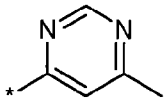
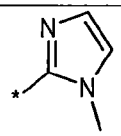
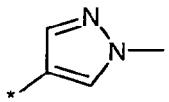
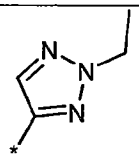
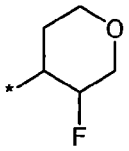
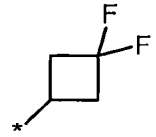
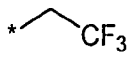
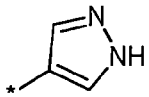
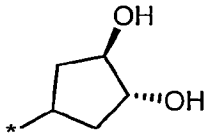
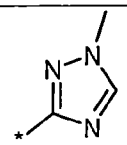
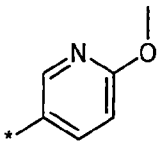
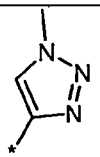
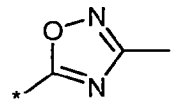
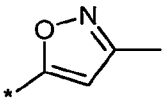
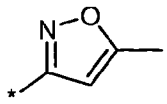
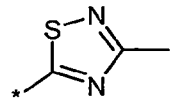
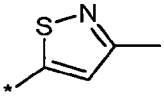
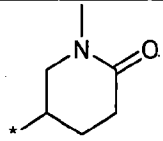
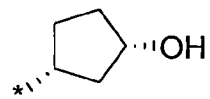
【0138】 1.80A 一種如具體實施例 0.1 至 1.79 任一具體實施例所述之化合物，其中 R^1 係選自表 1 中 AA 至 ABI 基團，其中＊標記與氮原子相連結之連結點。

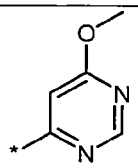
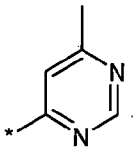
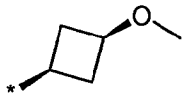
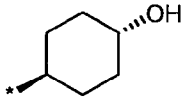
表 1

 AA	 AB	 AC
 AD	 AE	 AF
 AG	 AH	 AI

 AJ	 AK	 AL
 AM	 AN	AO
AP	 AQ	 AR
 AS	 AT	 AU
 AV	 AW	 AX
 AY	 AZ	 AAA
 AAB	 AAC	 AAD
 AAE	AAF	 AAG
 AAH	 AAI	 AAJ
 AAK	 AAL	 AAM

 AAN	 AAO	 AAP
 AAQ	 AAR	 AAS
 AAT	 AAU	 AAV
 AAW	 AAX	 AAY
 AAZ	ABA	 ABB
 ABC	 ABD	 ABE
 ABF	 ABG	 ABH
 ABI	 ABJ	 ABK
 ABL	 ABM	ABN
 ABO	 ABP	 ABQ
		

ABR	ABS	ABT
 ABU	ABV	 ABW
 ABX	 ABY	 ABZ
 ACA	 ACB	 ACC
 ACD	 ACE	ACF
 ACG	 ACH	 ACI
 ACJ	ACK	 ACL
 ACM	 ACN	 ACO
 ACP	 ACQ	 ACR
 ACS	 ACT	 ACU

 ACV	 ACW	 ACX
 ACY		

【0139】 1.81 一種如具體實施例1.80A所述之化合物，其中R^1係選自表1中AA、AE、AF、AG、和AY基團。

【0140】 1.81A 一種如具體實施例1.80A所述之化合物，其中R^1係選自表1中AA、AE、AF、AG、AY、AAC、AAF、和ABI基團。

【0141】 1.81B 一種如具體實施例1.80A所述之化合物，其中R^1係選自表1中AA、ABJ、和ABK基團。

【0142】 1.82 一種如具體實施例1.81所述之化合物，其中R^1係表1中AA基團。

【0143】 1.82A 一種如具體實施例1.81A所述之化合物，其中R^1係表1中ABI基團。

【0144】 1.82B 一種如具體實施例1.81B所述之化合物，其中R^1係表1中ABJ基團。

【0145】 1.82C 一種如具體實施例1.81B所述之化合物，其中R^1係表1中ABK基團。

【0146】 1.83 一種如具體實施例0.1至1.82任一具體實施例所述之化合物，其中R^2係選自氫、氟、氯、以及選擇性地經一或多個氟原子取代之C_{1-3}碳氫團基。

【0147】 1.83A 一種如具體實施例0.1至1.82任一具體實施例所述之化合物，其中R^2係選自氫、氟、氯、溴、以及選擇性地經一或多個氟原子取代之C_{1-3}碳氫團基。

【0148】 1.84 一種如具體實施例1.83所述之化合物，其中R^2係選自氫、氟、氯、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、環丙基、以及三氟甲基。

【0149】 1.84A 一種如具體實施例1.83所述之化合物，其中R^2係選自氫、氟、氯、溴、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、環丙基、以及三氟甲基。

【0150】 1.85 一種如具體實施例1.84所述之化合物，其中R^2係選自氫、氟、氯、甲基、乙基、異丙基、乙烯基、異丙烯基、環丙基、以及三氟甲基。

【0151】 1.85A 一種如具體實施例1.84A所述之化合物，其中R^2係選自氫、氟、氯、溴、甲基、乙基、異丙基、乙烯基、異丙烯基、環丙基、以及三氟甲基。

【0152】 1.86 一種如具體實施例1.84所述之化合物，其中R^2係選自氟、氯、乙基、異丙基、乙烯基、異丙烯基、環丙基、以及三氟甲基。

【0153】 1.86A 一種如具體實施例1.84A所述之化合物，其中R^2係選自氟、氯、溴、乙基、異丙基、乙烯基、異丙烯基、環丙基、以及三氟甲基。

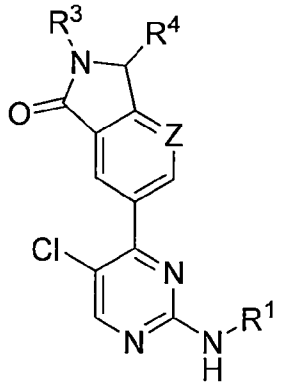
【0154】 1.87 一種如具體實施例1.84所述之化合物，其中R^2係選自氯、異丙基、乙烯基、異丙烯基、以及環丙基。

【0155】 1.87A 一種如具體實施例1.84A所述之化合物，其中R^2係選自氯、溴、異丙基、乙烯基、異丙烯基、以及環丙基。

【0156】 1.88 一種如具體實施例1.84所述之化合物，其中R^2係氯。

【0157】 1.88A 一種如具體實施例1.84A所述之化合物，其中R^2係溴。

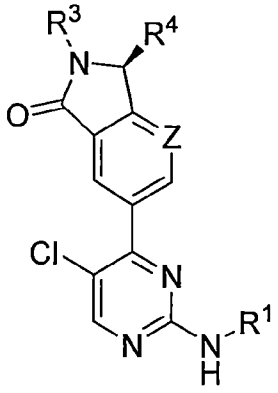
【0158】 1.89 一種如具體實施例1.88所述之化合物，其具有通式(5):



(5)

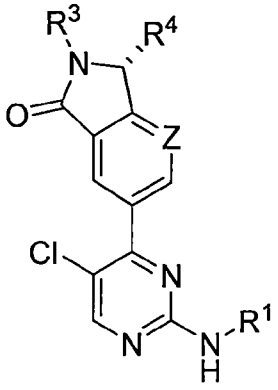
或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物。

【0159】 1.89A 一種如具體實施例1.89所述之化合物，其具有結構(5A):



(5A)

【0160】 1.89B 一種如具體實施例1.89所述之化合物，其具有結構(5B):



(5B)

【0161】 1.90 一種如具體實施例0.1至1.89B任一具體實施例所述之化合物，其中Z係CR^z。

【0162】 1.91 一種如具體實施例1.90所述之化合物，其中R^Z係選自氫、氟、氯、甲基、羥甲基、以及甲氧基甲基。

【0163】 1.92 一種如具體實施例1.90所述之化合物，其中R^Z係選自氫以及氟。

【0164】 1.93 一種如具體實施例1.92所述之化合物，其中R^Z係選自氫。

【0165】 1.94 一種如具體實施例0.1至1.89任一具體實施例所述之化合物，其中Z係氮。

【0166】 1.95 一種如具體實施例0.1至1.94任一具體實施例所述之化合物，其中R^4係選自氫以及選擇性地經羥基、胺基、甲胺基、二甲胺基、環狀胺基團、或甲氧基取代之C_{1-2}烷基；其中環狀胺基團係選自四氫吖唉、吡咯啶、哌啶、哌嗪、氮-甲基-哌嗪、嗎福林、以及硫代嗎福林。

【0167】 1.96 一種如具體實施例1.95所述之化合物，其中R^4係選自氫、甲基、$-CH_2OH$、$-CH_2NH_2$、$-(CH_2)_2OH$、$-(CH_2)_2OCH_3$、以及$-(CH_2)_2NH_2$。

【0168】 1.97 一種如具體實施例1.95所述之化合物，其中R^4係選自氫、甲基、$-CH_2OH$、以及$-(CH_2)_2OH$。

【0169】 1.98 一種如具體實施例1.97所述之化合物，其中R^4係氫。

【0170】 1.99 一種如具體實施例1.97所述之化合物，其中R^4係甲基。

【0171】 1.100 一種如具體實施例1.97所述之化合物，其中R^4係$-CH_2OH$。

【0172】 1.101 一種如具體實施例0.1至1.100任一具體實施例所述之化合物，其中R^3係氫。

【0173】 1.102 一種如具體實施例0.1至1.100任一具體實施例所述之化合物，其中R^3係L^1-R^7基團；其中L^1係選自一鍵、Alk^2、Alk^2–O、以及Alk^2-C(=O)，

其中Alk^2係選擇性地經一或多個羥基或氟取代之直鏈或支鏈之C_{1-4}亞烷基。

【0174】 1.103 一種如具體實施例1.102所述之化合物，其中L^1係一鍵結。

【0175】 1.104 一種如具體實施例1.102所述之化合物，其中L^1係Alk^2。

【0176】 1.105 一種如具體實施例1.102所述之化合物，其中L^1係Alk^2–O。

【0177】 1.106 一種如具體實施例1.102所述之化合物，其中L^1係Alk^2-C(=O)。

【0178】 1.106A 一種如具體實施例0.1至1.102以及1.104至1.106任一具體實施例所述之化合物，其中Alk^2係選擇性地經一或多個羥基取代之直鏈或支鏈之C_{1-4}亞烷基。

【0179】 1.107 一種如具體實施例0.1至1.102以及1.104至1.106任一具體實施例所述之化合物，其中Alk^2係選自直鏈或支鏈之C_{1-4}亞烷基。

【0180】 1.107A 一種如具體實施例1.106A所述之化合物，其中Alk^2係選擇性地經一或多個羥基取代之直鏈或支鏈之C_{1-3}亞烷基。

【0181】 1.108 一種如具體實施例1.107所述之化合物，其中Alk^2係選自直鏈或支鏈之C_{1-3}亞烷基。

【0182】 1.108A 一種如具體實施例1.107A所述之化合物，其中Alk^2係選自CH_2、$CH(CH_3)$、$CH(CH_2OH)$、以及$CH(CH_2CH_3)$。

【0183】 1.109 一種如具體實施例1.108所述之化合物，其中Alk^2係選自CH_2、CH_2CH_2、$CH(CH_3)$、以及$C(CH_3)_2$。

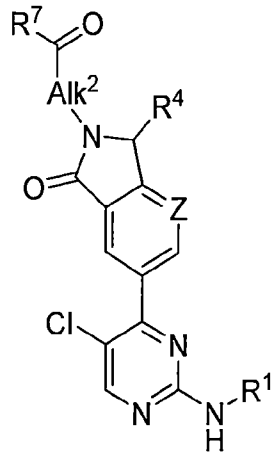
【0184】 1.109A 一種如具體實施例1.109所述之化合物，其中Alk^2係選自CH_2、以及$CH(CH_3)$。

【0185】 1.110 一種如具體實施例1.109所述之化合物，其中Alk^2係CH_2。

【0186】 1.110A 一種如具體實施例1.109所述之化合物，其中Alk^2係$CH(CH_3)$。

【0187】 1.110B 一種如具體實施例1.108所述之化合物，其中Alk^2係$CH(CH_2OH)$。

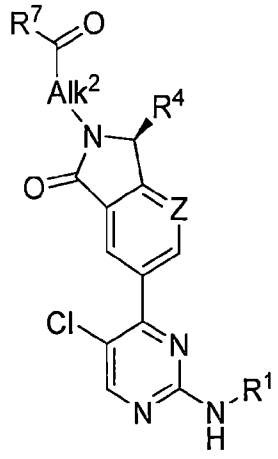
【0188】 1.111 一種如具體實施例1.106至1.110任一具體實施例所述之化合物，其具有通式(6)：



(6)

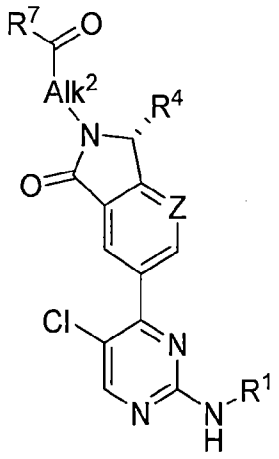
或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物。

【0189】 1.111A 一種如具體實施例1.111所述之化合物，其具有結構(6A)：



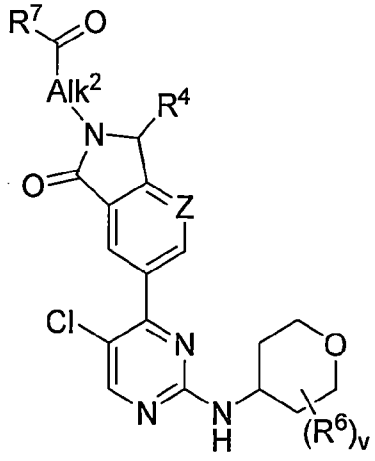
(6A)

【0190】 1.111B 一種如具體實施例1.111所述之化合物，其具有結構(6B)：



(6B)

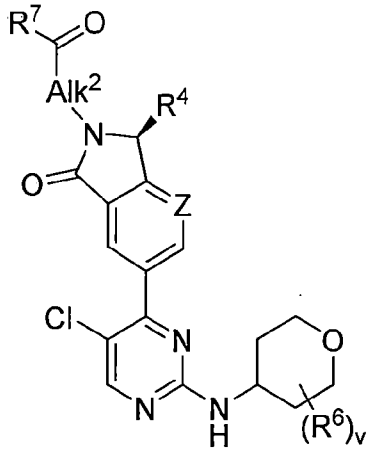
【0191】 1.112 一種如具體實施例1.111所述之化合物，其具有通式(7)：



(7)

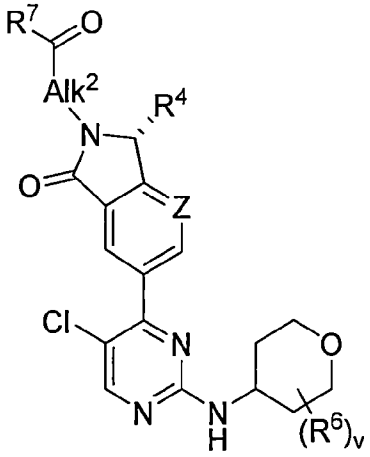
或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物。

【0192】 1.112A 一種如具體實施例1.112所述之化合物，其具有通式(7A)：



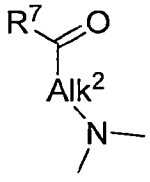
(7A)

【0193】 1.112B 一種如具體實施例1.112所述之化合物，其具有化學式(7B)：

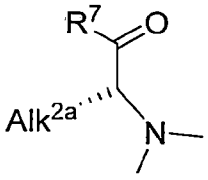


(7B)

【0194】 1.112C 一種如具體實施例1.111至1.112B任一具體實施例所述之化合物，其部分：

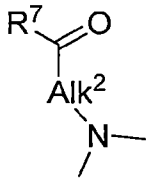


具有結構：

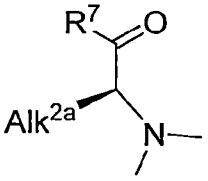


其中Alk^{2a}係Alk^2之殘基。

【0195】 1.112D 一種如具體實施例1.111至1.112B任一具體實施例所述之化合物，其部分：



具有結構：



其中Alk^{2a}係Alk^2之殘基。

【0196】 1.112E 一種如具體實施例1.112C或1.112D所述之化合物，其中Alk^{2a}係選自氫以及選擇性地經羥基取代之C_{1-3}烷基。

【0197】 1.112F 一種如具體實施例1.112E所述之化合物，其中Alk^{2a}係選自氫以及甲基。

【0198】 1.112G 一種如具體實施例1.112F所述之化合物，其中Alk^{2a}係氫。

【0199】 1.112H 一種如具體實施例1.112E所述之化合物，其中Alk^{2a}係甲基。

【0200】 1.113 一種如具體實施例0.1至1.100以及1.102至1.112H任一具體

實施例所述之化合物，其中R^7係選自：

- NR^8R^9;
- 碳環或雜環，具有3-12環員，其中0、1、2、或3個雜原子環員係選自O、N、S、和S之氧化態，該碳環或雜環基團係經由其碳環員連接L^1，其中，該碳環或雜環基團係選擇性地經一或多個R^{10}取代；以及
- 非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、氰基、羧基、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-12環員；該3-12環員具有0、1、2、或3個雜原子環員選自O、N、S、和S之氧化態；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一或二但非全部之該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳原子選擇性地以O、S、SO、SO_2、或NR^{11}替換。

【0201】 1.114 一種如具體實施例1.113所述之化合物，其中R^7係碳環或雜環，具有3-12環員，其中0、1、2、或3個雜原子環員係選自O、N、S、和S之氧化態，該碳環或雜環基團係經由其碳環員連接L^1，其中，該碳環或雜環基團係選擇性地經一或多個R^{10}取代。

【0202】 1.115 一種如具體實施例1.114所述之化合物，其中R^7係單環碳基團或雜環，具有3-7環員，其中0、1、2、或3個雜原子環員係選自O、N、S、和S之氧化態，該碳環或雜環基團係經由其碳環員連接L^1，其中，該碳環或雜環基團係選擇性地經一或多個R^{10}取代。

【0203】 1.116 一種如具體實施例1.115所述之化合物，其中R^7係單環碳基團或雜環選自：

- C_{3-6}環烷基

- 苯基
- 4-7 員非芳香雜環，其中 1、2、或 3 個雜原子環員係選自 O、N、S、和 S 之氧化態；以及
- 5-6 員雜芳基，其中 1、2、或 3 個雜原子環員係選自 O、N、和 S；

每個單環碳基團和雜環各自係選擇性地經一或多個 R^{10} 取代。

【0204】 1.117 一種如具體實施例1.116所述之化合物，其中R^7係單環碳基團或雜環選自：

- C_{3-6} 環烷基
- 苯基
- 4-7 員非芳香雜環，其中 1、2、或 3 個雜原子環員係選自 O、N、S、和 S 之氧化態；以及
- 5-6 員雜芳基，其中 1、2、或 3 個雜原子環員係選自 O、N、和 S；

每個單環碳基團和雜環各自係選擇性地經一或多個 R^{10} 取代。

【0205】 1.118 一種如具體實施例1.117所述之化合物，其中R^7係單環碳基團或雜環選自：

- C_{3-6} 環烷基
- 4-6 員非芳香雜環，其中 1、2、或 3 個雜原子環員係選自 O、N、S、和 S 之氧化態；以及
- 5 員雜芳基，其中 1、2、或 3 個雜原子環員係選自 O、N、和 S 之；

每個單環碳基團和雜環各自係選擇性地經一或多個 R^{10} 取代。

【0206】 1.119 一種如具體實施例1.118所述之化合物，其中R^7係單環碳基

團或雜環選自：

- C_{3-5}環烷基
- 4-6員非芳香雜環，其中1、2、或3個雜原子環員係選自O、N、S、和S之氧化態；以及
- 5員雜芳基，其中1、2、或3個雜原子環員係選自O和N；

每個單環碳基團和雜環各自係選擇性地經一或多個R^{10}取代。

【0207】 1.120 一種如具體實施例1.119所述之化合物，其中R^7係單環碳基團或雜環選自環丙基、環戊烷、氧環丁烷、四氫呋喃、吡咯啶、吡咯啶酮、哌啶酮、異噁唑(isoxazole)、噁二唑(oxadiazole)、以及三唑(triazole)；每個單環碳基團和雜環各自係選擇性地經一或多個R^{10}取代。

【0208】 1.121 一種如具體實施例1.113所述之化合物，其中R^7係非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、氰基、羧基、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-12環員；該3-12環員具有0、1、2、或3個雜原子環員選自O、N、S、和S之氧化態；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一或二但非全部之該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳原子選擇性地以O、S、SO、SO_2、或NR^{11}替換。

【0209】 1.122 一種如具體實施例1.121所述之化合物，其中R^7係非環狀C_{1-4}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-4}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-7環員；該3-7環員具有0、1、2、或3個雜原子環員選自O、N、S、和S

之氧化態；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一但非全部之該非環狀C_{1-4}碳氫團基之碳原子選擇性地以O、S、SO、SO_2、或NR^{11}替換。

【0210】 1.123 一種如具體實施例1.122所述之化合物，其中R^7係非環狀C_{1-4}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-4}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、氟、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-7環員；該3-7環員具有0、1、2、或3個雜原子環員選自O、N、S、和S之氧化態；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一但非全部之該非環狀C_{1-4}碳氫團基之碳原子選擇性地以O或NR^{11}替換。

【0211】 1.124 一種如具體實施例1.123所述之化合物，其中R^7係非環狀C_{1-4}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-4}碳氫團基之取代基係選自羥基、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-6環員；該3-6環員具有0、1、2、或3個雜原子環員選自O和N；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一但非全部之該非環狀C_{1-4}碳氫團基之碳原子選擇性地以O或NR^{11}替換。

【0212】 1.125 一種如具體實施例1.123所述之化合物，其中R^7係非環狀C_{1-4}碳氫團基，其中，一但非全部之該非環狀C_{1-4}碳氫團基之碳原子選擇性地以O替換。

【0213】 1.126 一種如具體實施例1.113所述之化合物，其中R^7係NR^8R^9。

【0214】 1.127 一種如具體實施例1.126所述之化合物，其中R^8係選自氫、C_{1-4}烷基、環丁基、環丙基甲基、以及羥基-C_{2-4}-烷基。

【0215】 1.128 一種如具體實施例1.127所述之化合物，其中R^8係選自氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、羥乙基、以及羥丙基。

【0216】 1.129 一種如具體實施例1.128所述之化合物，其中R^8係選自氫、甲基、乙基、以及羥乙基。

【0217】 1.130 一種如具體實施例1.129所述之化合物，其中R^8係選自氫以及甲基。

【0218】 1.131 一種如具體實施例1.130所述之化合物，其中R^8係氫。

【0219】 1.132 一種如具體實施例1.130所述之化合物，其中R^8係甲基。

【0220】 1.133 一種如具體實施例1.126至1.131所述之化合物，其中R^9係選自：

- 氫；
- 碳環或雜環，具有3-10環員，其中0、1、或2個雜原子環員係選自O、N、S、和S之氧化態，該碳環或雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；以及
- 非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、羧基、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-10環員；該3-10環員具有0、1、或2個雜原子環員選自O、N、S、和S之氧化態；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一或二但非全部之該非環狀C_{1-8}碳氫基團之碳原子選擇性地以O、S、SO_2或NR^{11}替換。

【0221】 1.133A 一種如具體實施例1.133所述之化合物，其中R^9係非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、以及碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-10環員，該3-10環員具有0、1、或2個雜原子環員選自O、N、S、和S之氧化態；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一或二但非全部之該非環狀C_{1-8}碳氫基團之碳原子

選擇性地以O、S、SO_2或NR^{11}替換。

【0222】 1.133B 一種如具體實施例1.133A所述之化合物，其中R^9係非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、以及碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-10環員，該3-10環員具有0、1、或2個雜原子環員選自O、N、S、和S之氧化態；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代。

【0223】 1.133C 一種如具體實施例1.133B所述之化合物，其中R^9係非環狀C_{1-3}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-3}碳氫團基之取代基係選自羥基、以及碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-10環員，該3-10環員具有0、1、或2個雜原子環員選自O、N、S、和S之氧化態；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代。

【0224】 1.134 一種如具體實施例1.131或具體實施例1.132所述之化合物，其中R^9係選自：

- 氫；
- 碳環或雜環，具有3-10環員，其中0、1、或2個雜原子環員係選自O和N，該碳環或雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；以及
- 非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、羧基、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-10環員；該3-10環員具有0或1個雜原子環員選自O和N；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一或二但非全部之該非環狀C_{1-8}碳氫基團之碳原子選擇性地以O、S、SO_2或NR^{11}替換。

【0225】 1.135 一種如具體實施例1.134所述之化合物，其中R^9係選自：

- 氫；
- 碳環，具有3-10環員，該碳環選擇性地經一或多個R^{10}取代；以及
- 雜環，具有4-10環員，其中1或2個雜原子環員係選自O和N，該雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；以及
- 非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、羧基、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-10環員；該3-10環員具有0或1個雜原子環員選自O和N；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一或二但非全部之該非環狀C_{1-8}碳氫基團之碳原子選擇性地以O、S、SO_2或NR^{11}替換。

【0226】 1.136 一種如具體實施例1.135所述之化合物，其中R^9係選自：

- 氫；
- 碳環，具有3-10環員，該碳環選擇性地經一或多個R^{10}取代；
- 雜環，具有4-10環員，其中1或2個雜原子環員係選自O和N，該碳環選擇性地經一或多個R^{10}取代；以及
- 非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、羧基、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-10環員；該3-10環員具有0或1個雜原子環員選自O和N；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一或二但非全部之該非環狀C_{1-8}碳氫基團之碳原子選擇性地以O、S、SO_2或NR^{11}替換。

【0227】 1.137 一種如具體實施例1.136所述之化合物，其中R^9係選自：

- 氫；
- 單環碳基團，具有3-6環員，該單環碳基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；
- 雙環碳基團，具有7-10環員，該雙環碳基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；
- 單雜環，具有4-7環員，其中1個雜原子環員係選自O和N，該單雜環選擇性地經一或多個R^{10}取代；以及
- 非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-10環員；該3-10環員具有0或1個雜原子環員選自O和N；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一或二但非全部之該非環狀C_{1-8}碳氫基團之碳原子選擇性地以O、S、SO_2或NR^{11}替換。

【0228】 1.138 一種如具體實施例1.137所述之化合物，其中R^9係選自：

- 氫；
- 非芳香單環碳基團，具有3-6環員，該非芳香單環碳基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；
- 雙環碳基團，具有7-10環員，該雙環碳基團係非芳香族或包含不超過一個芳香環；該雙環碳基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；
- 單雜環，具有4-7環員，其中1個雜原子環員係選自O和N，該單雜環選擇性地經一或多個R^{10}取代；以及
- 非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺

基、碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-10環員；該3-10環員具有0或1個雜原子環員選自O和N；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一或二但非全部之該非環狀C_{1-8}碳氫基團之碳原子選擇性地以O、S、SO_2或NR^{11}替換。

【0229】 1.138A 一種如具體實施例1.138所述之化合物，其中R^9係非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-10環員；該3-10環員具有0或1個雜原子環員選自O和N；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一或二但非全部之該非環狀C_{1-8}碳氫基團之碳原子選擇性地以O、S、SO_2或NR^{11}替換。

【0230】 1.138B 一種如具體實施例1.138A所述之化合物，其中R^9係非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-10環員；該3-10環員具有0或個1雜原子環員選自O和N；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代。

【0231】 1.138C 一種如具體實施例1.138B所述之化合物，其中R^9係非環狀C_{1-3}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-3}碳氫團基之取代基係選自羥基、碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-10環員；該3-10環員具有0或1個雜原子環員選自O和N；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代。

【0232】 1.139 一種如具體實施例1.138所述之化合物，其中R^9係選自：

- 氫；
- 飽和單環碳基團，具有3-6環員，該飽和單環碳基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；

- 雙環碳基團，具有9或10環員，該雙環碳基團包含一芳香環以及一非芳香環；該雙環碳基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；
- 單雜環，具有4-6環員，其中1個雜原子環員係選自O，該單雜環選擇性地經一或多個R^{10}取代；以及
- 非環狀飽和C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、鹵素、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、苯基、和單雜環，該單雜環具有4-6環員；該4-6環員具有1個雜原子環員選自O和N；該苯基或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一但非全部之該非環狀C_{1-8}碳氫基團之碳原子選擇性地以O、S、SO_2或NR^{11}替換。

【0233】 1.139A 一種如具體實施例1.139所述之化合物，其中R^9係非環狀飽和C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、苯基、和單雜環，該單雜環具有4-6環員；該4-6環員具有1個雜原子環員選自O和N；該苯基或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一但非全部之該非環狀C_{1-8}碳氫基團之碳原子選擇性地以O、S、SO_2或NR^{11}替換。

【0234】 1.139B 一種如具體實施例1.139A所述之化合物，其中R^9係非環狀飽和C_{1-3}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-3}碳氫團基之取代基係選自羥基、苯基、和單雜環，該單雜環具有4-6環員；該4-6環員具有1雜原子環員選自O和N；該苯基或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代。

【0235】 1.139C 一種如具體實施例1.139B所述之化合物，其中R^9係非環狀飽和C_{1-3}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-3}碳氫團基之取代基係選自羥基、苯基、和吡啶基；該苯基或吡啶基係選擇性地經一或多個R^{10}取代。

【0236】 1.139D 一種如具體實施例1.139C所述之化合物，其中R^9係非環狀飽和C_{1-3}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-3}碳氫團基之取代基係選自羥基、和苯基；該苯基係選擇性地經一或多個R^{10}取代。

【0237】 1.139E 一種如具體實施例1.139C所述之化合物，其中R^9係非環狀飽和C_{1-3}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-3}碳氫團基之取代基係選自羥基、和苯基；該苯基係選擇性地經一或多個R^{10}取代，R^{10}係選自氟、氯、羥基、側氧基、氰基、以及OR^{12}，其中，R^{12}係選擇性地經氟取代之甲基、乙基、丙基、異丙基、或環丙基。

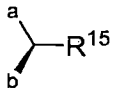
【0238】 1.139F 一種如具體實施例1.139C所述之化合物，其中R^9係非環狀飽和C_{1-3}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-3}碳氫團基之取代基係選自羥基、和苯基；該苯基係選擇性地經一或二個R^{10}取代，R^{10}係選自氟以及OR^{12}，其中，R^{12}係選擇性地經氟取代之甲基、乙基、丙基、異丙基、或環丙基。

【0239】 1.139G 一種如具體實施例1.139C所述之化合物，其中R^9係非環狀飽和C_{1-3}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-3}碳氫團基之取代基係選自羥基、和苯基；該苯基係選擇性地經一或二個R^{10}取代，R^{10}係選自氟以及OR^{12}，其中，R^{12}係未經取代之甲基、乙基、丙基、異丙基、或環丙基。

【0240】 1.139H 一種如具體實施例1.139C所述之化合物，其中R^9係非環狀飽和C_{1-3}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-3}碳氫團基之取代基係選自羥基、和苯基；該苯基係選擇性地經一或二個R^{10}取代，R^{10}係選自氟以及OR^{12}，其中，R^{12}係未經取代之甲基。

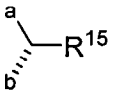
【0241】 1.139J 一種如具體實施例1.133至1.139H任一具體實施例所述之

化合物，其中R^9係經碳環或雜環取代之非環狀飽和碳氫團基、或選擇性地經羥基取代之非環狀飽和碳氫團基，該非環狀飽和碳氫團基具有結構：



其中R^{15}係C_{1-3}烷基或羥基-C_{1-3}烷基；a表示與碳環或雜環連結之連結點，b表示與NR^8R^9之氮原子連結之連結點。

【0242】 1.139K 一種如具體實施例1.133至1.139H任一具體實施例所述之化合物，其中R^9係經碳環或雜環取代之非環狀飽和碳氫團基、或選擇性地經羥基取代之非環狀飽和碳氫團基，該非環狀飽和碳氫團基具有結構：



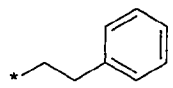
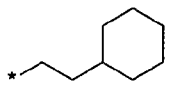
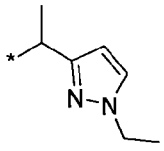
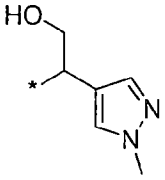
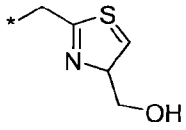
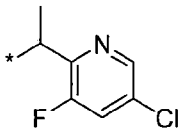
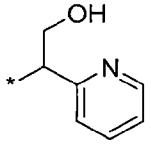
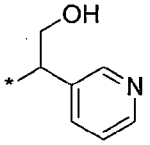
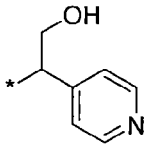
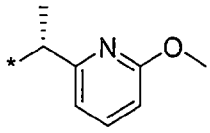
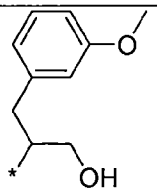
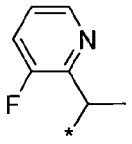
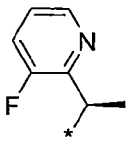
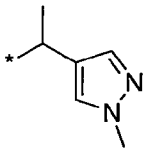
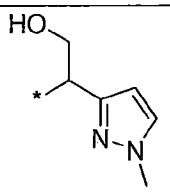
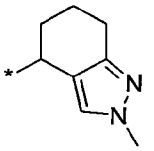
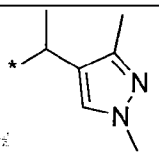
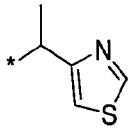
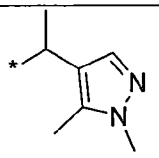
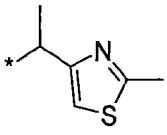
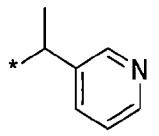
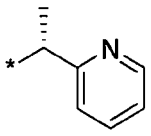
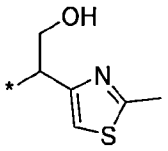
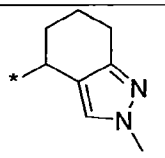
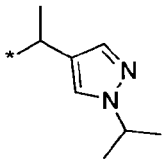
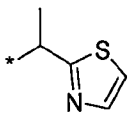
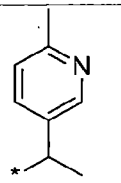
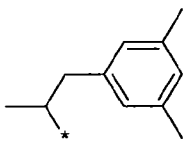
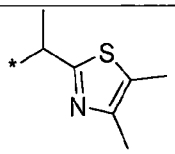
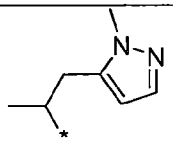
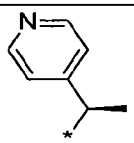
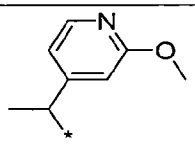
其中 R^{15} 係 C_{1-3} 烷基或羥基-C_{1-3} 烷基；a 表示與碳環或雜環連結之連結點，b 表示與 NR^8R^9 之氮原子連結之連結點。

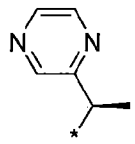
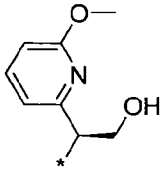
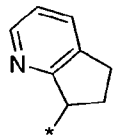
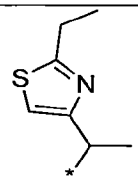
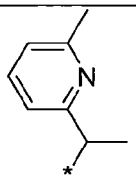
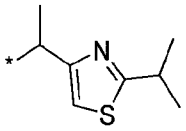
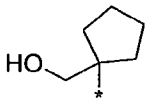
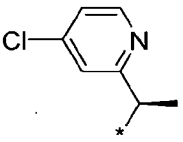
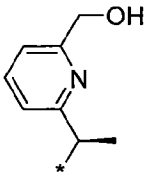
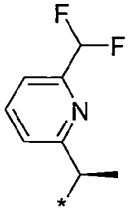
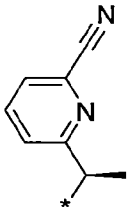
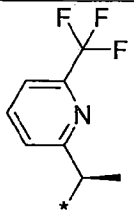
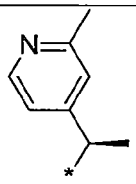
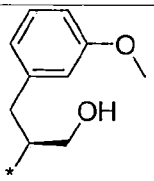
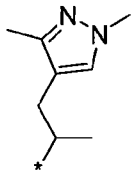
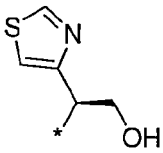
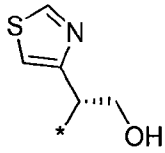
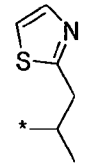
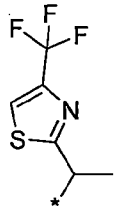
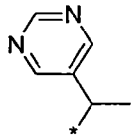
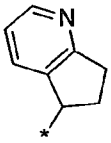
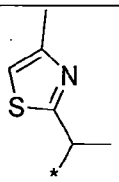
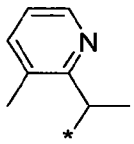
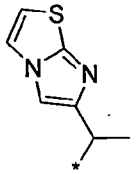
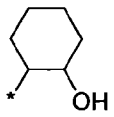
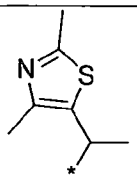
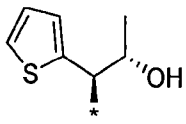
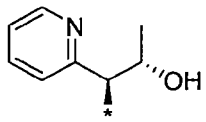
【0243】 1.140 一種如具體實施例1.139所述之化合物，其中R^9係選自：

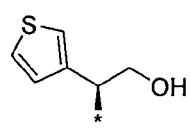
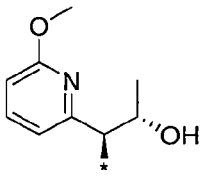
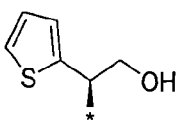
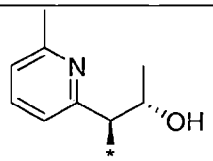
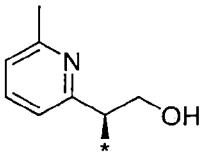
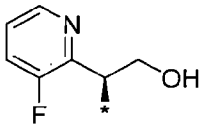
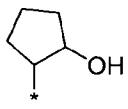
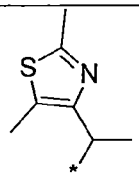
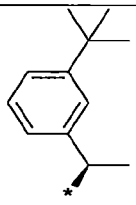
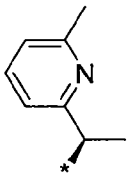
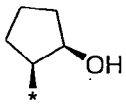
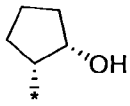
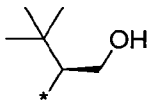
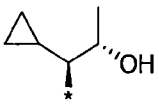
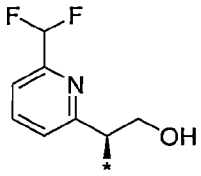
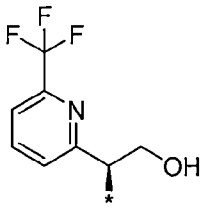
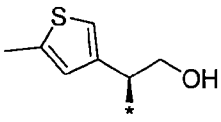
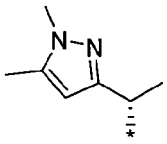
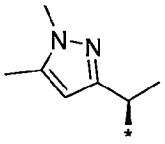
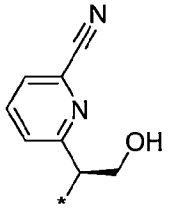
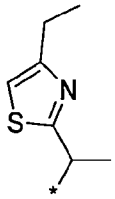
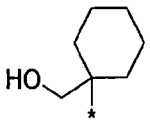
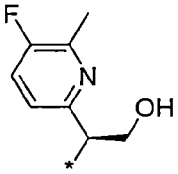
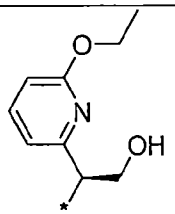
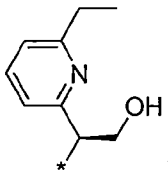
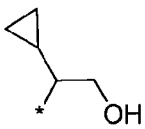
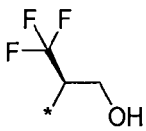
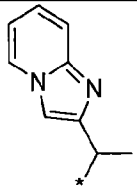
- 氫；
- 各自選擇性地經一或多個R^{10}取代之環丙基、環丁基、環戊基和環己基；
- 各自選擇性地經一或多個R^{10}取代之茚烷、四氫萘；
- 各自選擇性地經一或多個R^{10}取代之氧環丁烷和四氫吡喃基；以及
- 非環狀飽和C_{1-6}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-6}碳氫團基之取代基係選自羥基、鹵素、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、苯基、和氧環丁烷；該苯基或氧環丁烷係選擇性地經一或多個R^{10}取代。

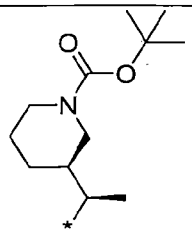
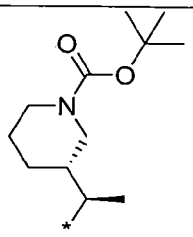
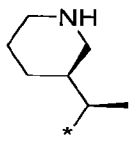
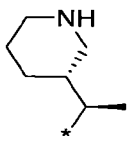
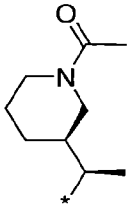
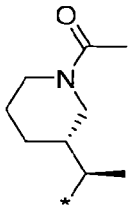
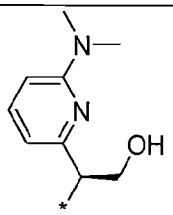
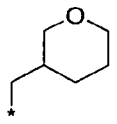
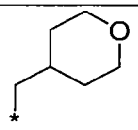
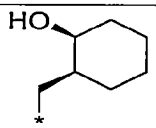
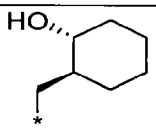
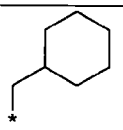
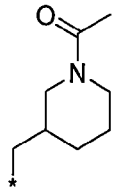
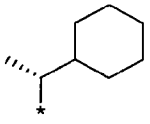
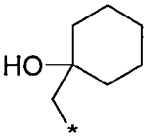
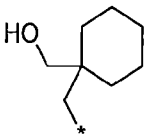
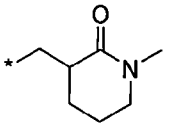
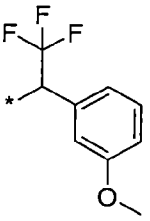
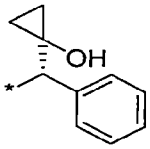
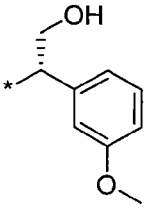
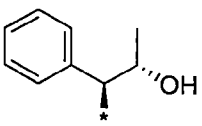
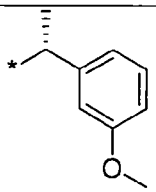
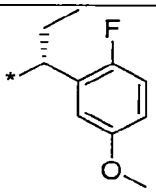
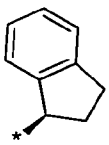
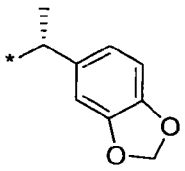
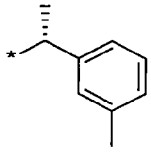
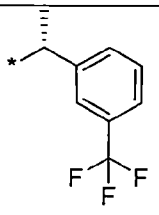
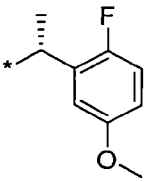
【0244】 1.140A 一種如具體實施例0.1至1.132任一具體實施例所述之化合物，其中R^9係選自表3中HA至SX基團，其中＊標記與該氮原子相連結之連結點。

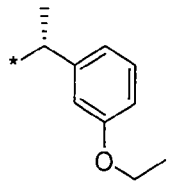
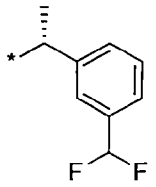
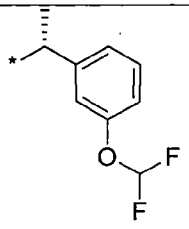
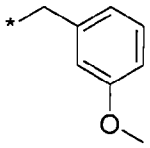
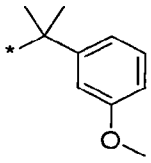
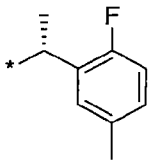
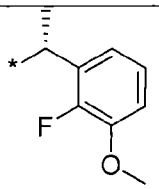
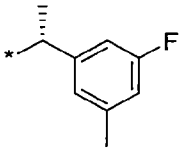
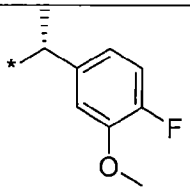
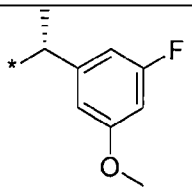
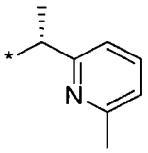
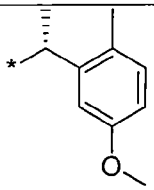
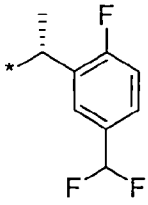
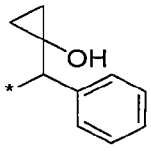
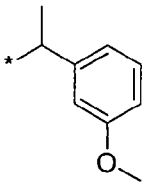
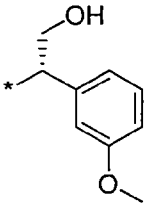
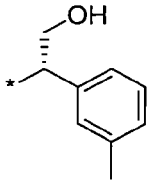
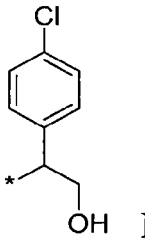
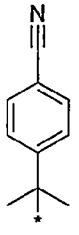
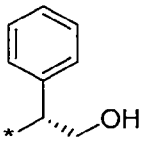
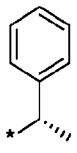
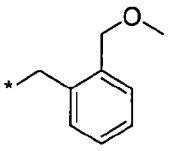
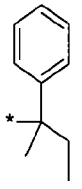
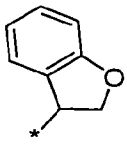
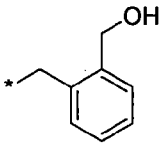
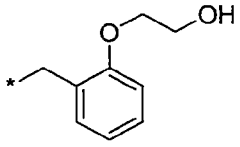
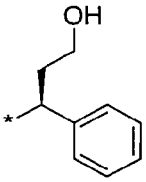
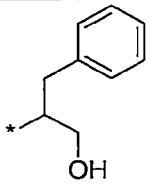
表 3

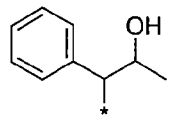
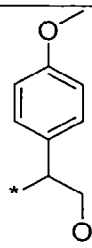
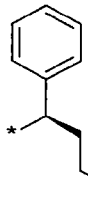
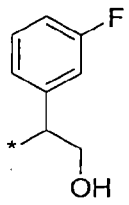
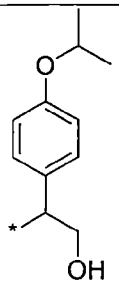
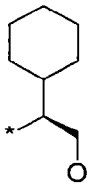
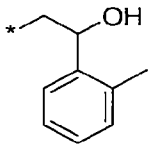
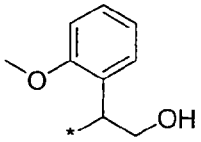
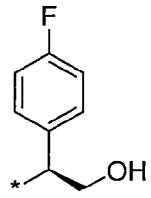
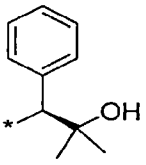
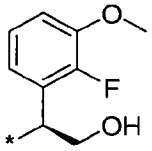
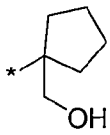
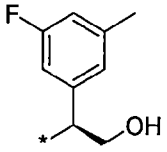
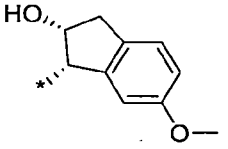
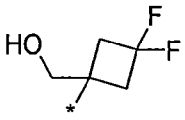
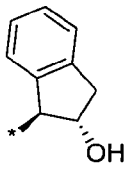
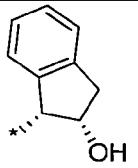
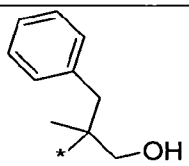
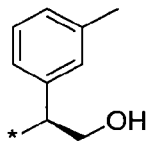
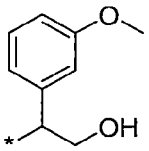
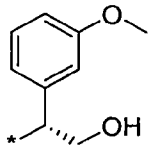
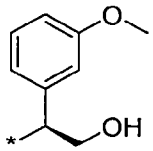
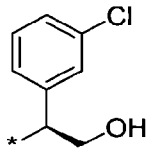
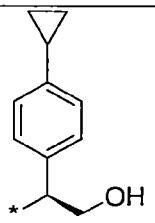
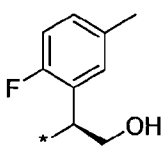
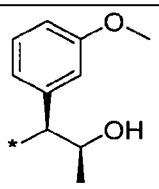
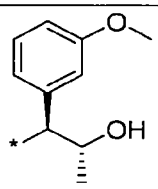
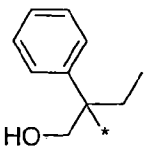
 HA	 HB	 HC	 HD
 HE	 HF	 HG	 HH
 HI	 HJ	 HK	 HL
 HM	 HN	 HO	 HP
 HQ	 HR	 HS	 HT
 HU	 HV	 HW	 HX
 HY	 HZ	 IA	 IB
 IC	 ID	 IE	 IF

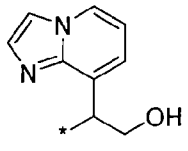
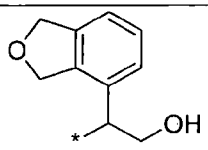
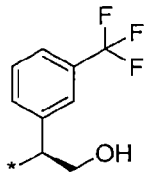
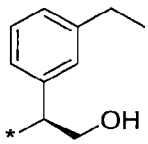
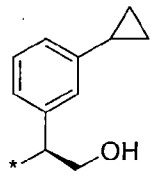
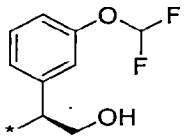
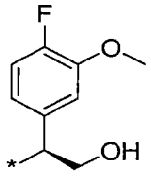
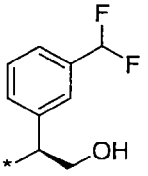
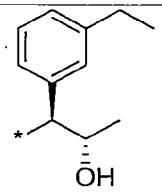
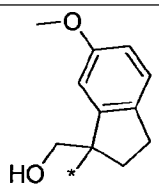
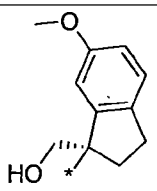
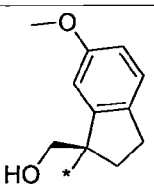
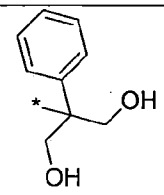
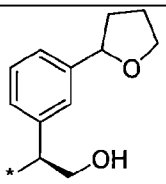
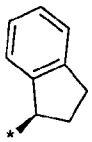
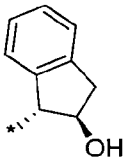
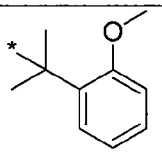
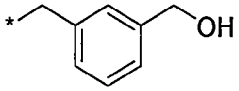
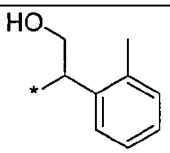
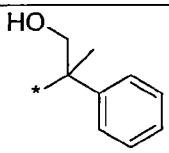
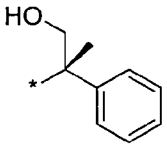
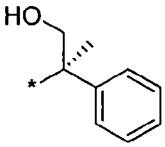
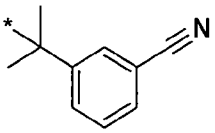
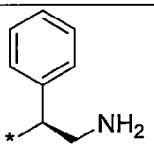
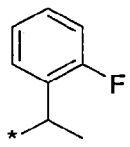
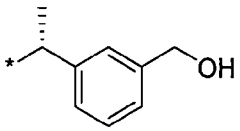
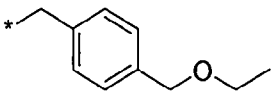
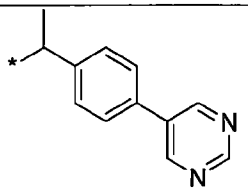
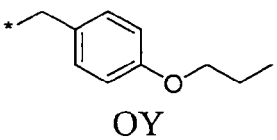
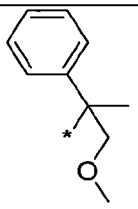
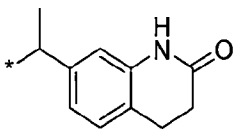
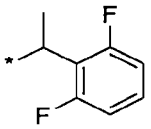
 IG	 IH	 II	 IJ
 IK	 IL	 IM	 IN
 IO	 IP	 IQ	 IR
 IS	 IT	 IU	 IV
 IW	 IX	 IY	 IZ
 JA	 JB	 JC	 JD
 JE	 JF	 JG	 JH

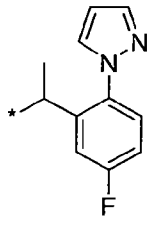
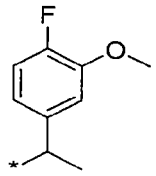
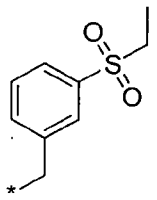
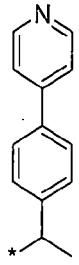
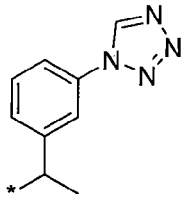
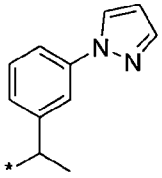
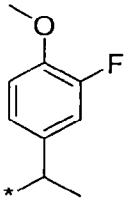
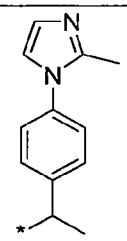
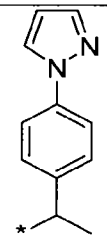
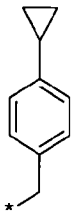
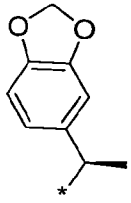
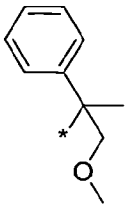
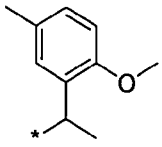
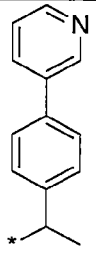
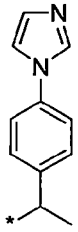
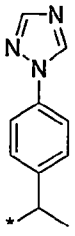
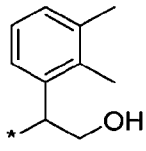
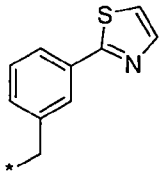
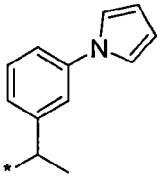
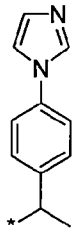
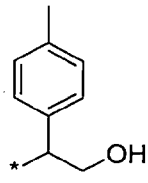
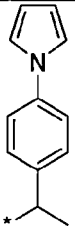
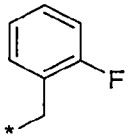
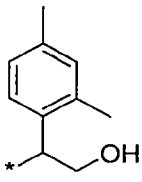
 JI	 JJ	 JK	 JL
 JM	 JN	 JO	 JP
 JQ	 JR	 JS	 JT
 JU	 JV	 JW	 JX
 JY	 JZ	 KA	 KB
 KC	 KD	 KE	 KF
 KG	 KH	 KI	 KJ

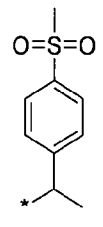
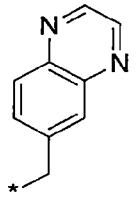
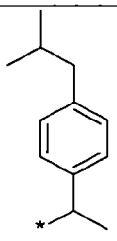
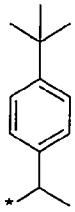
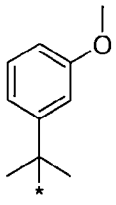
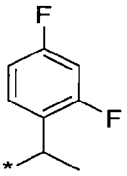
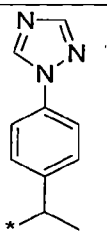
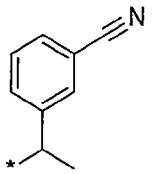
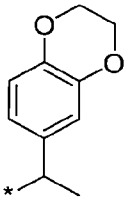
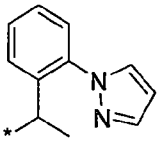
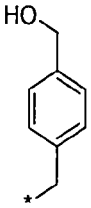
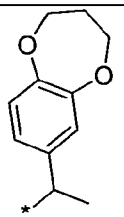
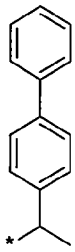
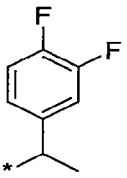
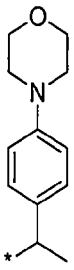
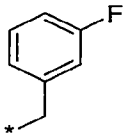
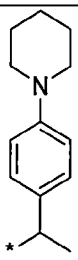
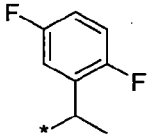
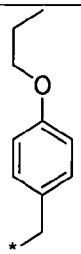
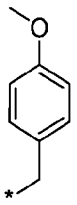
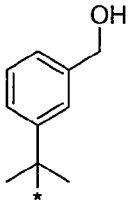
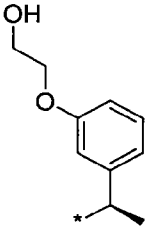
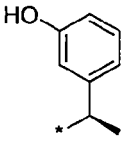
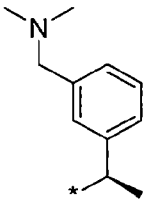
 KK	 KL	 KM	 KN
 KO	 KP	 KQ	 KR
 KS	 KT	 KU	 KV
 KW	 KX	 KY	 KZ
 LA	 LB	 LC	 LD
 LE	 LF	 LG	 LH
 LI	 LJ	 LK	 LL

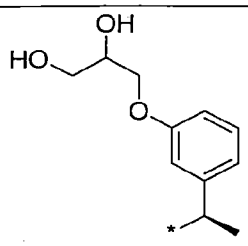
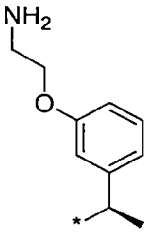
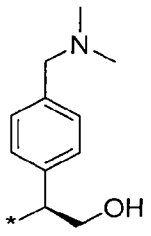
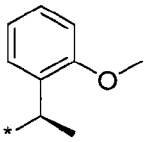
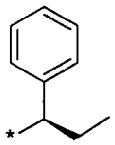
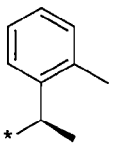
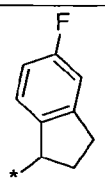
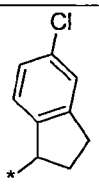
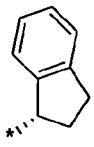
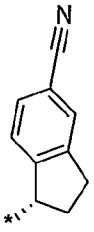
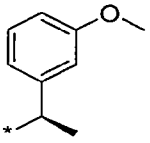
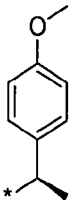
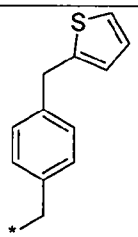
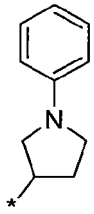
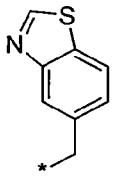
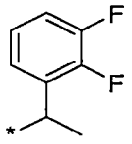
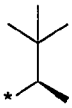
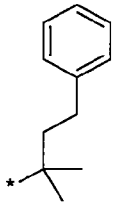
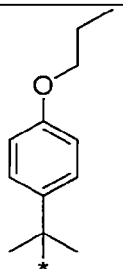
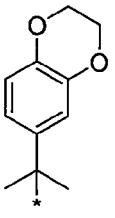
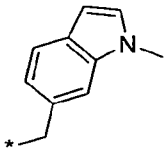
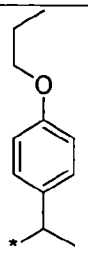
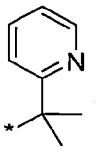
 LM	 LN	 LO	 LP
 LQ	 LR	 LS	 LT
 LU	 LV	 LW	 LX
 LY	 LZ	 MA	 MB
 MC	 MD	 ME	 MF
 MG	 MH	 MI	 MJ
 MK	 ML	 MM	 MN

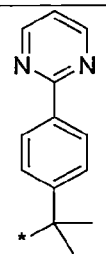
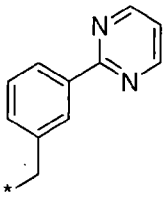
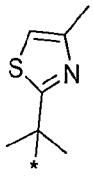
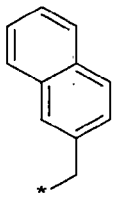
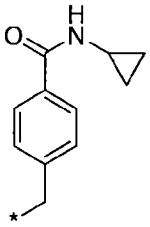
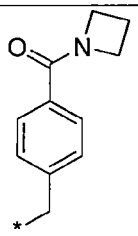
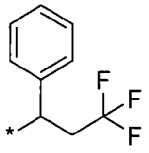
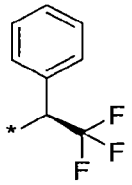
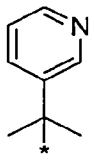
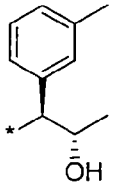
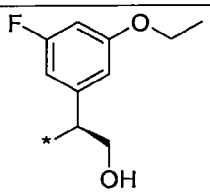
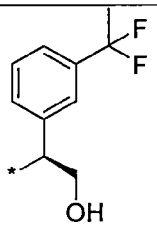
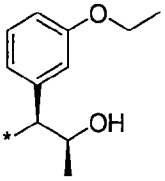
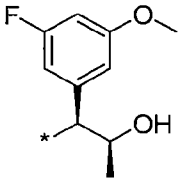
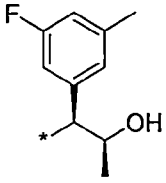
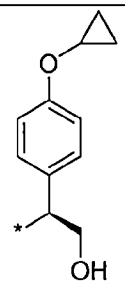
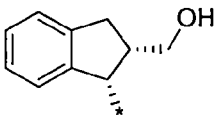
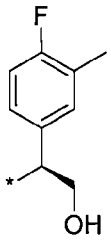
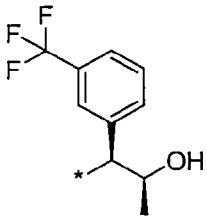
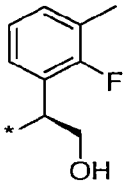
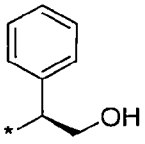
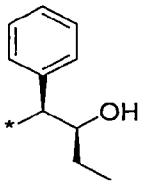
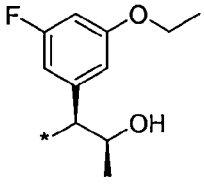
 MO	 MP	 MQ	 MR
 MS	 MT	 MU	 MV
 MW	 MX	 MY	 MZ
 NA	 NB	 NC	 ND
 NE	 NF	 NG	 NH
 NO	 NP	 NQ	 NR
 NS	 NT	 NU	 NV

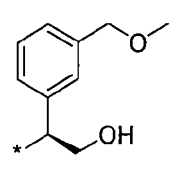
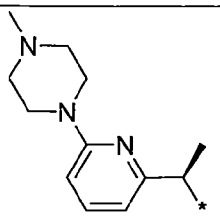
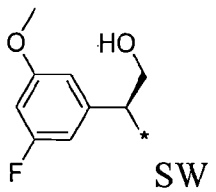
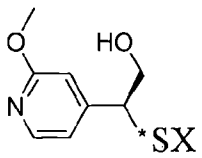
 NW	 NX	 NY	 NZ
 OA	 OB	 OC	 OD
 OE	 OF	 OG	 OH
 OI	 OJ	 OK	 OL
 OM	 ON	 OO	 OP
 OQ	 OR	 OS	 OT
 OU	 OV	 OW	 OX
 OY	 OZ	 PA	 PB

 PC	 PD	 PE	 PF
 PG	 PH	 PI	 PJ
 PK	 PL	 PM	 PN
 PO	 PP	 PQ	 PR
 PS	 PT	 PU	 PV
 PW	 PX	 PY	 PZ

 QA	 QB	 QC	 QD
 QE	 QF	 QG	 QH
 QI	 QJ	 QK	 QL
 QM	 QN	 QO	 QP
 QQ	 QR	 QS	 QT
 QU	 QV	 QW	 QX

 QY	 QZ	 RA	 RB
 RC	 RD	 RE	 RF
 RG	 RH	 RI	 RJ
 RK	 RL	RM	 RN
 RO	 RP	 RQ	 RR
 RS	 RT	 RU	 RV

 RW	 RX	 RY	 RZ
 SA	 SB	 SC	 SD
 SE	SF	 SG	 SH
 SI	 SJ	 SK	 SL
 SM	 SN	 SO	 SP
 SQ	 SR	 SS	 ST

 SU	 SV	 SW	 SX

【0245】 1.140B 一種如具體實施例1.140A所述之化合物，其中，R^9係選自表3中IH、KQ、NG以及NP基團，其中＊標記與氮原子相連結之連結點。

【0246】 1.140C 一種如具體實施例1.140A所述之化合物，其中，R^9係選自表3中SV、SW以及SX基團，其中＊標記與氮原子相連結之連結點。

【0247】 1.140D 一種如具體實施例1.140B所述之化合物，其中，R^9係選自表3中NG基團，其中＊標記與氮原子相連結之連結點。

【0248】 1.140E 一種如具體實施例1.140B所述之化合物，其中，R^9係選自表3中SW基團，其中＊標記與氮原子相連結之連結點。

【0249】 1.141 一種如具體實施例1.126所述之化合物，其中，NR^8R^9形成4-12員雜環基團，其中，除了NR^8R^9之氮原子之外，該雜環基團選擇性地另包含1或2個雜原子環員選自O、N、S、和S之氧化態；其中，NR^8R^9之雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代。

【0250】 1.142 一種如具體實施例1.141所述之化合物，其中，NR^8R^9形成4-11員雜環基團，其中，除了NR^8R^9之氮原子之外，該雜環基團選擇性地另包含1或2個雜原子環員選自O和N；其中，NR^8R^9之雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代。

【0251】 1.143 一種如具體實施例1.142所述之化合物，其中NR^8R^9形成雜

環基團，該雜環基團係選自：

- 單雜環，具有4-7環員，其中，除了NR^8R^9之氮原子之外，該雜環基團選擇性地另包含1或2個雜原子環員選自O和N；其中，NR^8R^9之雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；
- 非芳香雙雜環，具有7-10環員，其中，除了NR^8R^9之氮原子之外，該雜環基團選擇性地另包含1或2個雜原子環員選自O和N；其中，NR^8R^9之雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；以及
- 雙雜環，具有7-11環員，雙雜環中之一環係芳香環，另一環係非芳香環；其中，除了NR^8R^9之氮原子之外，該雜環基團選擇性地另包含1或2個雜原子環員選自O和N；其中，NR^8R^9之雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代。

【0252】 1.144 一種如具體實施例1.143所述之化合物，其中NR^8R^9形成雜環基團，該雜環基團係選自：

- 單雜環，具有4-7環員，其中，除了NR^8R^9之氮原子之外，該雜環基團選擇性地另包含1或2個雜原子環員選自O和N；其中，NR^8R^9之雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代。

【0253】 1.145 一種如具體實施例1.143或具體實施例1.144所述之化合物，其中單雜環係非芳香族。

【0254】 1.146 一種如具體實施例1.145所述之化合物，其中單雜環係選自四氫吖唉、吡咯啶、哌啶、氮雜環庚烷(azepane)、嗎福林、以及哌嗪，該單雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代。

【0255】 1.147 一種如具體實施例1.143所述之化合物，其中NR^8R^9形成雜環基團，該雜環基團係選自：

- 非芳香雙雜環，具有7-10環員，其中，除了NR^8R^9之氮原子之外，該雜環基團選擇性地另包含1或2個雜原子環員選自O和N；其中，NR^8R^9之雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；以及

【0256】 1.148 一種如具體實施例1.147所述之化合物，其中NR^8R^9形成雜環基團，該雜環基團係選自：

- 非芳香稠合雜雙環、螺雜雙環以及橋接雜雙環，具有7-10環員，其中，除了NR^8R^9之氮原子之外，該雜環基團選擇性地另包含1個雜原子環員選自O和N；其中，NR^8R^9之雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代。

【0257】 1.149 一種如具體實施例1.148所述之化合物，其中NR^8R^9形成雜環基團，該雜環基團係選自：

- 非芳香稠合雜雙環、螺雜雙環以及橋接雜雙環，具有7-10環員，其中，除了NR^8R^9之氮原子之外，該雜環基團另不包含雜原子環員；其中，NR^8R^9之雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代。

【0258】 1.150 一種如具體實施例1.149所述之化合物，其中NR^8R^9形成非芳香雜環係選自5.5稠合雜雙環、5.6稠合雜雙環、螺環丙基哌啶、氮雙環-庚烷、以及氮雙環辛烷；其中，NR^8R^9之雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代。

【0259】 1.151 一種如具體實施例1.141所述之化合物，其中，NR^8R^9形成雜環基團，該雜環基團係選自：

- 稠合雜雙環，具有7-10環員，雜雙環中之一環係芳香環，另一環係非芳香環；其中，除了NR^8R^9之氮原子之外，該雜環基團選擇性地另包含1或2個雜原子環員選自O和N；其中，NR^8R^9之雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代。

【0260】 1.151A 一種如具體實施例1.141所述之化合物，其中，NR^8R^9形成

雜環基團，該雜環基團係選自：

- 稠合雜雙環，具有7-12環員，該稠合雜雙環中之一環係芳香環，另一環係非芳香環；其中，除了NR^8R^9之氮原子之外，該雜環基團選擇性地另包含1或2個雜原子環員選自O和N；其中，NR^8R^9之雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代。

【0261】 1.152 一種如具體實施例1.151或具體實施例1.151A所述之化合物，其中，稠合雜雙環中之芳香環係5或6員環，該芳香環包含0、1或2個雜原子環員選自O和N。

【0262】 1.153 一種如具體實施例1.152所述之化合物，其中，稠合雜雙環中之芳香環係5或6員環，該芳香環包含0、1或2個氮環員；例如該芳香環係選自苯環、吡咯環、吡啶環、嘧啶環。

【0263】 1.154 一種如具體實施例1.151至1.153任一具體實施例所述之化合物，其中，非芳香環係選自5、6和7員環以及橋接雙環，該雜環基團之總環員數不超過11。

【0264】 1.154.1 一種如具體實施例1.151至1.153任一具體實施例所述之化合物，其中，非芳香環係選自5、6和7員環，該雜環基團之總環員數不超過11。

【0265】 1.155 一種如具體實施例1.151至1.154任一具體實施例所述之化合物，其中，NR^8R^9之氮原子係位在非芳香環中

【0266】 1.156 一種如具體實施例1.151至1.154任一具體實施例所述之化合物，其中，非芳香環係選自具有單一氮雜原子環員之5、6和7員環，以及具有一氮雜原子環員和一氧雜原子環員之6和7員環。

【0267】 1.157 一種如具體實施例1.151所述之化合物，其中，NR^8R^9形成

一雜環，該雜環係選自四氫異喹啉(tetrahydroisoquinoline)、四氫喹啉(tetrahydroquinoline)、二氫吲哚(dihydroindole)、二氫異吲哚(dihydroisoindole)、四氫苯並氮呯(tetrahydrobenzazepine)、嘧啶並哌啶(pyrimidinopiperidine)、苯並嗎啉(benzomorpholine)以及苯並-高嗎啉(benzo-homomorpholine)；其中該雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代。

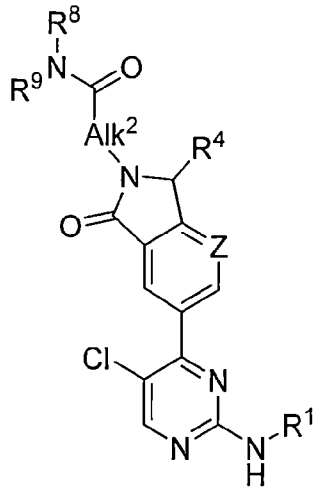
【0268】 1.157A 一種如具體實施例1.141所述之化合物，其中，NR^8R^9形成雜環基團，該雜環基團係選自四氫異喹啉(tetrahydroisoquinoline)、四氫喹啉、四氫二氮雜萘(tetrahydronapthyridine)、二氫吲哚(dihydroindole)、二氫異吲哚(dihydroisoindole)、四氫苯並氮呯(tetrahydrobenzazepine)、嘧啶並哌啶(pyrimidinopiperidine)、苯並嗎啉(benzomorpholine)、苯並-高嗎啉(benzo-homomorpholine)、氮雜三環十二碳三烯基(azatricyclododecatrienyl)、以及四氫-氧雜嘧啶並氮呯(tetrahydro-oxopyrimidoazepine)；其中，該雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代。

【0269】 1.158 一種如具體實施例1.157所述之化合物，其中，NR^8R^9形成雜環基團，該雜環基團係選自四氫異喹啉和四氫苯並氮呯；其中，該雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代。

【0270】 1.159 一種如具體實施例1.158所述之化合物，其中，NR^8R^9形成四氫異喹啉基團，該NR^8R^9基團選擇性地經一或多個R^{10}取代。

【0271】 1.160 一種如具體實施例1.158所述之化合物，其中，NR^8R^9形成四氫苯並氮呯基團，該NR^8R^9基團選擇性地經一或多個R^{10}取代。

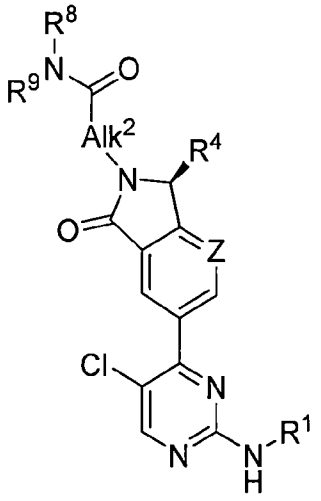
【0272】 1.161 一種如具體實施例1.126至1.160任一具體實施例所述之化合物具有式(8)：



(8)

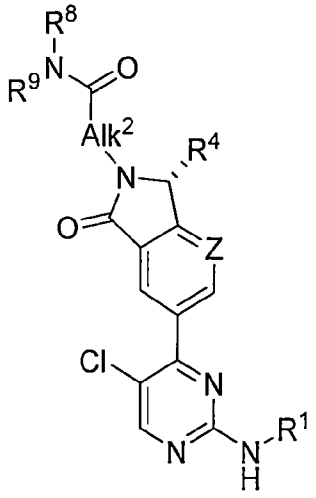
或其藥學上可接受之鹽類、或互變異構物；其中R^1、R^4、R^8、R^9、Alk^2和Z之定義係如任一前述具體實施例所定義。

【0273】 1.161A 一種如具體實施例1.161所述之化合物，其中，該化合物具有結構(8A)：



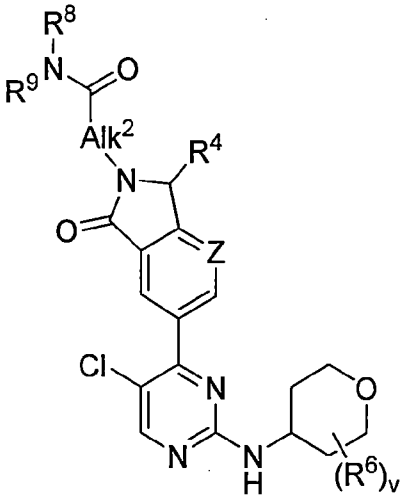
(8A)

【0274】 1.161B 一種如具體實施例1.161所述之化合物，其中，該化合物具有結構(8B)：



(8B)

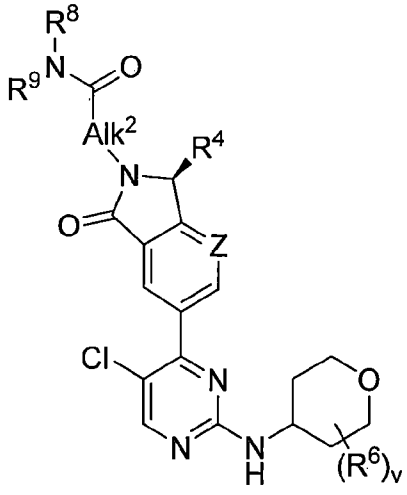
【0275】 1.162 一種如具體實施例1.126至1.160所述之化合物，其中，該化合物具有式(9)：



(9)

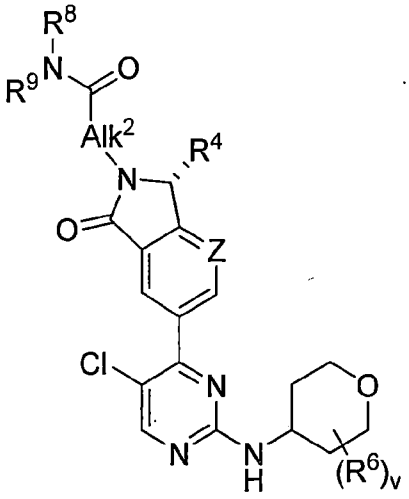
或其藥學上可接受之鹽類、或互變異構物；其中 R^4、R^8、R^9、Alk^2、Z 和 v 之定義係如任一前述具體實施例所定義。

【0276】 1.162A 一種如具體實施例1.162所述之化合物，其中，該化合物具有結構(9A)：



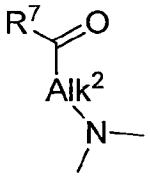
(9A)

【0277】 1.162B 一種如具體實施例1.162所述之化合物，其中，該化合物具有結構(9B)：

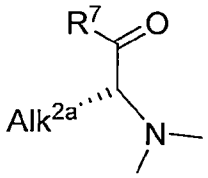


(9B)

【0278】 1.162C 一種如具體實施例1.161至1.162B任一具體實施例所述之化合物，其中部分：

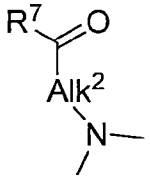


具有結構：

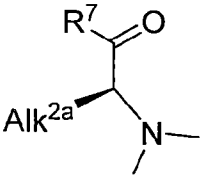


其中，Alk^{2a}係 Alk^2之殘基。

【0279】 1.162D 一種如具體實施例1.161至1.162B任一具體實施例所述之化合物，其中部分：



具有結構：



其中，Alk^{2a}係 Alk^2之殘基。

【0280】 1.163 一種如具體實施例0.1至1.100和1.102至1.162D任一具體實施例所述之化合物，其中R^{10}係選自：

- 鹵素、羥基、側氧基、氰基；
- OR^{12}，其中 R^{12}係 C_{1-6}烷基或 C_{3-6}環烷基，各自選擇性地經鹵素取代；
- 非環狀 C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀 C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、氰基、羧基、胺基、單或雙 C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該非環狀 C_{1-8}碳氫團基之碳環和雜環具有3-6環員；該3-6環員具有0、1或2個雜原子環員選自N、O、S；該非環狀 C_{1-8}碳氫團基之碳環和雜環係選擇性地經一或多個 R^{13}取代，其中

R^{13}係選自羥基、鹵素、氰基、和–$(O)_v$-Hyd^1，其中 v 係 0 或 1；其中，一或二但非全部該非環狀 C_{1-8}碳氫團基之碳原子選擇性地以 O、S、SO、SO_2、或 NR^{11} 替換；以及

- 碳環和雜環基團，具有 3-6 環員；該 3-6 環員具有 0、1、或 2 個雜原子環員選自 N、O、S；其中，該碳環和雜環係選擇性地經一或多個 R^{13} 取代；以及

R^{11}係選自氫和 C_{1-4}碳氫基團。

【0281】 1.164 一種如具體實施例1.163所述之化合物，其中R^{10}係選自：

- 鹵素、羥基、側氧基、氰基；
- OR^{12}，其中 R^{12}係 C_{1-6}烷基或 C_{3-6}環烷基，各自選擇性地經鹵素取代；
- 非環狀 C_{1-8}碳氫團基(例如：烷基、烯基、或炔基)，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀 C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、氰基、羧基、胺基、單或雙 C_{1-4}烷胺基；其中，一或二但非全部該非環狀 C_{1-8}碳氫團基之碳原子選擇性地以 O、S、SO、SO_2、或 NR^{11}替換；以及
- 芳香基和雜芳基，具有 5 或 6 環員；該 5 或 6 環員具有 0、1、或 2 個雜原子環員選自 N、O、S；其中，該芳香基和雜芳基係選擇性地經一或多個取代基取代，其中取代基係選自羥基、鹵素、氰基、和–$(O)_v$-Hyd^1，其中 v 係 0 或 1；以及

R^{11}係選自氫和 C_{1-4}碳氫基團(例如：烷基、烯基、炔基、環烷基、烷基環烷基或環烷基團)。

【0282】 1.165 一種如具體實施例1.164所述之化合物，其中R^{10}係選自：

- 氟、氯、羥基、側氧基、氰基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基；
- 非環狀 C_{1-6} 碳氫團基(例如：烷基、烯基、或炔基)，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀 C_{1-6} 碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、氟、胺基、單或雙 C_{1-2} 烷胺基；其中，一但非全部該非環狀 C_{1-6} 碳氫團基之碳原子選擇性地以 O、SO_2、或 NR^{11} 替換；以及
- 芳香基和雜芳基，具有 5 或 6 環員；該 5 或 6 環員具有 0、1、或 2 個雜原子環員選自 N、O、S；其中，該芳香基和雜芳基係選擇性地經一或多個取代基取代，其中取代基係選自羥基、氟、氯、和–$(O)_v$-Hyd^1，其中 v 係 0 或 1；以及

R^{11} 係選自氫和 C_{1-2} 烷基。

【0283】 1.166 一種如具體實施例1.165所述之化合物，其中R^{10}係選自：

- 氟、氯、羥基、側氧基、氰基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基；
- 非環狀 C_{1-4} 碳氫團基(例如：烷基、烯基、炔基、環丙基、甲基環丙基、或環丙基甲基)，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀 C_{1-4} 碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、氟、胺基、單或雙 C_{1-2} 烷胺基；其中，一但非全部該非環狀 C_{1-4} 碳氫團基之碳原子選擇性地以 O 替換；
- 苯基，選擇性地經一或多個取代基取代，其中取代基係選自羥基、氟、氯、和–$(O)_v$-Hyd^1，其中 v 係 0 或 1；

- 雜芳基，具有 5 或 6 環員；該 5 或 6 環員具有 1 或 2 個雜原子環員選自 N、O、S；其中，該雜芳基係選擇性地經一或多個取代基取代，其中取代基係選自羥基、氟、氯、和–$(O)_v$-Hyd^1，其中 v 係 0 或 1。

【0284】 1.167 一種如具體實施例1.166所述之化合物，其中R^{10}係選自：

- 氟、氯、羥基、側氧基、氰基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基；
- 飽和 C_{1-4} 碳氫團基(例如：C_{1-4} 烷基、環丙基、環丁基、環丙基甲基、或甲基環丙基)，選擇性地經一或多個取代基取代，該飽和 C_{1-4} 碳氫團基之取代基係選自羥基和氟；其中，一但非全部該飽和 C_{1-4} 碳氫團基之碳原子選擇性地以 O 替換；
- 苯基，選擇性地經一或多個取代基取代，其中取代基係選自羥基、氟、氯、和–$(O)_v$-Hyd^1，其中 v 係 0 或 1；
- 雜芳基，具有 5 或 6 環員；該 5 或 6 環員具有 1 或 2 個雜原子環員選自 N、O、S；其中，該雜芳基係選擇性地經一或多個取代基取代，其中取代基係選自羥基、氟、氯、和–$(O)_v$-Hyd^1，其中 v 係 0 或 1。

【0285】 1.168 一種如具體實施例1.167所述之化合物，其中R^{10}係選自：

- 氟、氯、羥基、側氧基、氰基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基；
- 飽和 C_{1-4} 碳氫團基(例如：C_{1-4} 烷基、環丙基、環丁基、環丙基甲基、或甲基環丙基)，選擇性地經一或多個取代基取代，該飽和 C_{1-4} 碳氫團基之取代基係選自羥基和氟；其中，一但非全部該飽和 C_{1-4} 碳氫團基之碳原子選

擇性地以O替換；

- 苯基，選擇性地經一或多個取代基取代，其中取代基係選自羥基、氟、氯、和–$(O)_v$-Hyd^1，其中v係0或1；
- 雜芳基，具有5環員；該5環員具有1或2個雜原子環員選自N、O、S；其中，該雜芳基係選擇性地經一或多個取代基取代，其中取代基係選自–$(O)_v$-Hyd^1，其中v係0。

【0286】 1.169 一種如具體實施例1.168所述之化合物，其中R^{10}係選自側氧基、氟、氯、氰基、甲基、乙基、異丙基、三級丁基、羥甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、苯基、和噻唑基。

【0287】 1.169A 一種如具體實施例1.163所述之化合物，其中R^{10}係選自氟、甲基、甲氧基、和二甲胺基。

【0288】 1.169B 一種如具體實施例0.1至1.100以及1.102至1.169任一具體實施例所述之化合物，其中，R^7中存在0、1、2、3、或4個R^{10}。

【0289】 1.169C 一種如具體實施例0.1至1.100以及1.102至1.169任一具體實施例所述之化合物，其中，R^7中存在0、1、2、或3個R^{10}。

【0290】 1.169D 一種如具體實施例0.1至1.100以及1.102至1.169任一具體實施例所述之化合物，其中，R^7中存在0、1、或2個R^{10}。

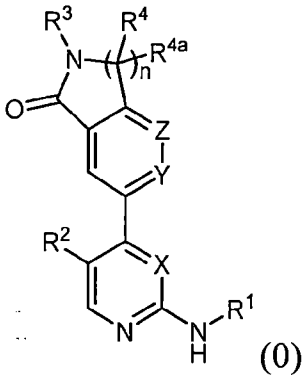
【0291】 1.169E 一種如具體實施例0.1至1.100以及1.102至1.169任一具體實施例所述之化合物，其中，R^7中存在1或2個R^{10}。

【0292】 1.169F 一種如具體實施例0.1至1.100以及1.102至1.169任一具體實施例所述之化合物，其中，R^7中存在0個R^{10}。

【0293】 1.169G 一種如具體實施例0.1至1.100以及1.102至1.169任一具體實施例所述之化合物，其中，R^7中存在1個R^{10}。

【0294】 1.169H 一種如具體實施例0.1至1.100以及1.102至1.169任一具體實施例所述之化合物，其中，R^7中存在2個R^{10}。

【0295】 1.169J 一種化學式(0)之化合物：



(0)

或其藥學上可接受之鹽類、N-氧化物、或互變異構物；其中：

n係1或2；

X係CH或N；

Y係選自CH和C-F；

Z係選自C-R^z和N；

R^z係選自氫、氟、甲氧基、和選擇性地經羥基或甲氧基取代之C_{1-2}烷基；

R^1係選自：

- -$(Alk^1)_t$-Cyc^1;其中，t係0或1，以及Alk^1係亞甲基；以及
- 未經取代或經1、2、或3個R^5取代之C_{1-6}非環碳氫基團；其中，R^5係選自羥基、側氧基、氰基；其中，一但非全部該R^1之碳氫基團之碳原子可以O替換(例如形成烷氧烷基，像是甲氧基乙基或是甲氧基丙基)；

Cyc^1係環基團，選自(a)3-8員非芳香單環和雙環和包含0或1個雜原子環員選自O、N、S、S(O)、和$S(O)_2$、(b)5-6員包含1、2、或3個雜原子環員之單雜

芳香環，其中該Cyc^1之雜原子數為1時該雜原子係N，以及當其他雜原子存在時係選自O 、N、和S、以及(c)苯基，其中環基團(a)、(b)、和(c)各自係未經取代或經1、2、或3個R^6取代，R^6係選自羥基、側氧基、氟、胺基、$N(Hyd^1)_2$、$O\text{-}Hyd^1$、$\text{-}C(=O)\text{-}Hyd^1$、$\text{-}C(=O)\text{-}O\text{-}Hyd^1$、和$Hyd^1$，其中$Hyd^1$係選擇性地經一或多個選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之$C_{1\text{-}3}$非芳香碳氫團基；

R^2係選自氫、氟、氯、溴、甲基、三氟甲基、乙基、1-羥乙基、環丙基、異丙基、乙烯基、丙烯基；

R^3係氫或$L^1\text{-}R^7$基團；

R^4係選自氫、甲氧基和選擇性地經羥基、胺基、雙$C_{1\text{-}2}$烷胺基、或甲氧基取代之$C_{1\text{-}3}$烷基；

R^{4a}係選自氫和甲基；

L^1係選自一化學鍵、Alk^2和$Alk^2\text{-}C(=O)$；其中Alk^2係選擇性地經一或多個選自羥基、甲氧基、胺基、甲胺基、二甲胺基、和氟之取代基取代之長鏈或支鏈之$C_{1\text{-}4}$亞烷基；

R^7係選自：

氫；

CO_2H；

NR^8R^9；

雜環，具有5-12環員，其中1、2、或3個雜原子環員係選自O和N，該雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；以及

非環狀$C_{1\text{-}8}$碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀$C_{1\text{-}8}$碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、單或雙$C_{1\text{-}4}$烷胺基、碳環和雜

環，該碳環和雜環具有3-10環員；該3-10環員具有0、1、2、或3個雜原子環員選自O和N；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一但非全部之該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳原子選擇性地以O或NR^{11}替換(例如形成C_{1-4}烷氧基，像是甲氧基或三級丁氧基；或是烷氧烷基，像是甲氧基甲基；或是CH_2O基團；或是O-$CH(CH_3)_2$基團)；

R^8係選自氫、甲基、乙基、羥乙基、胺乙基和二甲胺基乙基；

R^9係選自：

氫；

碳環或雜環，具有3-10環員，其中0、1、或2個雜原子環員係選自O、N、和S之氧化態，該碳環或雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；以及非環狀C_{1-6}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-6}碳氫團基之取代基係選自羥基、氟、單或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-11環員；該3-11環員具有0、1、2、或3個雜原子環員選自O、N、和S；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一或二但非全部之該非環狀C_{1-6}碳氫基團之碳原子選擇性地以O替換(例如在非環狀碳氫基團和附著之碳環取代基之間提供氧-乙醚鍵結(O-ether linkage)，或提供非環碳氫基團一烷氧取代基像是甲氧基)；

或NR^8R^9形成一雜環基團，具有5-12環員，其中，除了NR^8R^9之氮原子之外，該雜環基團選擇性地另包含1或2個雜原子環員選自O和N；其中，NR^8R^9之雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；

R^{10}係選自：

氟、氯、羥基、側氧基、氰基；

OR^{12}，其中R^{12}係甲基、乙基、丙基、異丙基、或環丙基，各自選擇性地經氟取代；

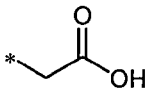
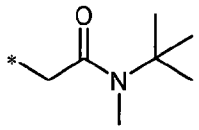
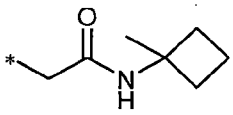
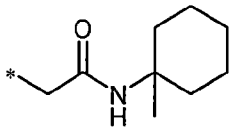
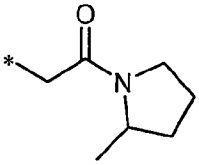
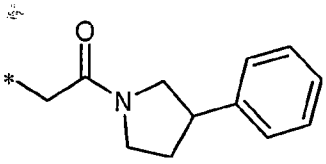
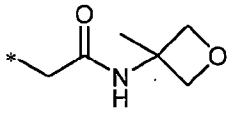
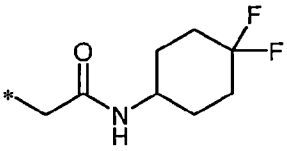
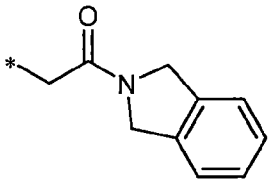
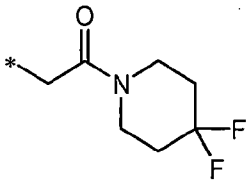
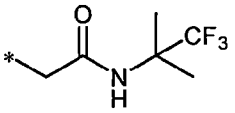
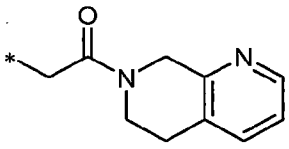
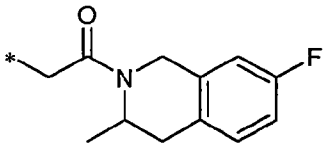
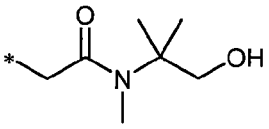
非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、氟、胺基、二甲胺基、碳環和雜環，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳環和雜環具有3-7環員；該3-7環員具有0、1、2、3、或4個雜原子環員選自N、O、S；該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳環和雜環係選擇性地經一或多個R^{13}取代，其中R^{13}係選自羥基、鹵素、$-N(Hyd^1)_2$、和$-(O)_v-Hyd^1$，其中v係0或1；其中，一或二但非全部該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳原子選擇性地以O(例如提供烷氧烷基(alkoxy alkyl group)像是甲氧基甲基(methoxymethyl)或乙氧基甲基(ethoxymethyl)、羥基烷氧基，像是羥基乙氧基(hydroxyalkoxy group)、或是$C(=O)O-C_{1-4}$烷基)、SO_2(例如提供C_{1-3}烷基磺醯基(C_{1-3} alkyl sulphonyl group)，像是乙基磺醯基(ethylsulphonyl))、或NR^{11} (例如提供烷胺基，像是甲胺基(methylamino)、乙胺基(ethylamino)、二甲胺基(dimethylamino)或甲基乙胺基(methyl(ethyl)amino)；或烷基胺烷基(alkylaminoalkyl group)，像是胺基甲基(methylaminomethyl)或二甲胺基甲基(dimethylaminomethyl)；或胺基烷氧基(aminoalkoxy group)，像是胺基乙氧基(aminoethoxy)或二甲胺基乙氧基(dimethylaminoethoxy)；或羥烷基胺基(hydroxalkylamino group)，像是羥乙基甲胺(hydroxyethyl(methyl)amino)；或醯胺基團，像是C(=O)NH)替換；以及碳環和雜環基團，具有3-7環員；該3-7環員具有0、1、2、3、或4個雜原子環員選自N、O、S；其中，該碳環和雜環係選擇性地經一或多個R^{13}取代；以及

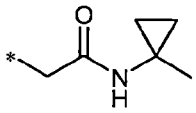
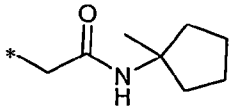
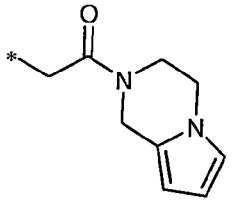
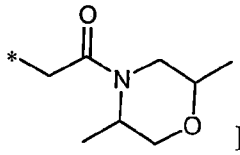
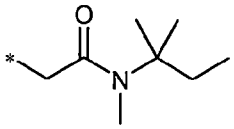
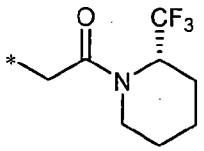
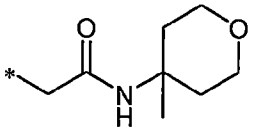
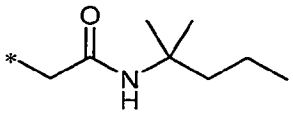
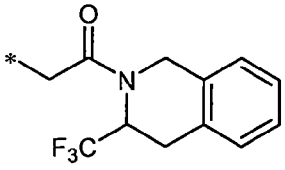
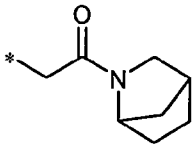
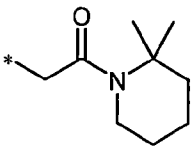
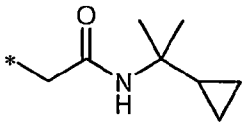
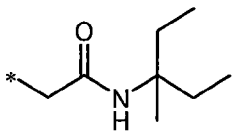
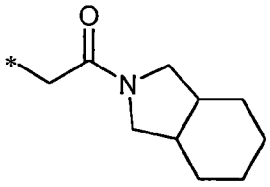
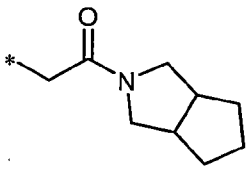
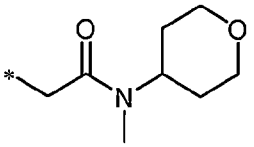
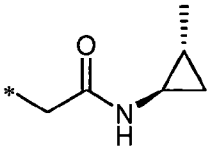
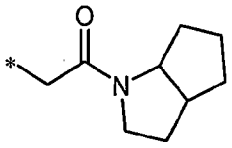
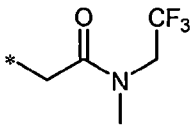
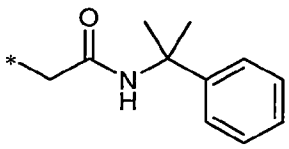
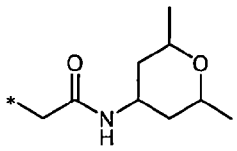
R^{11}係選自氫和C_{1-4}碳氫基團；

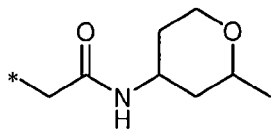
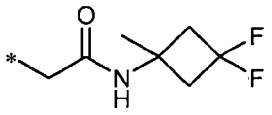
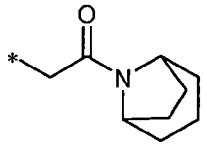
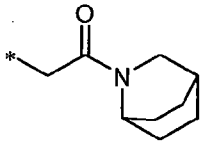
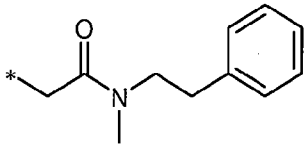
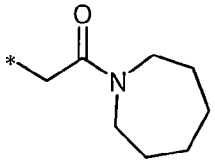
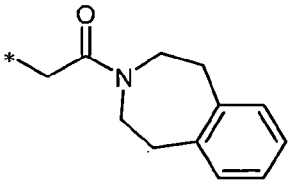
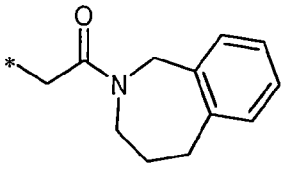
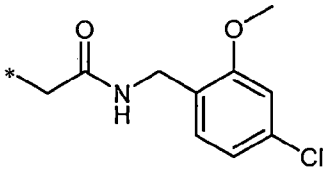
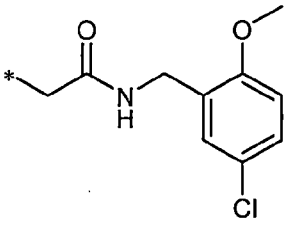
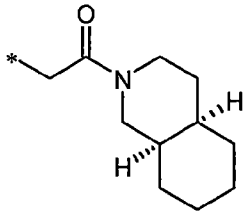
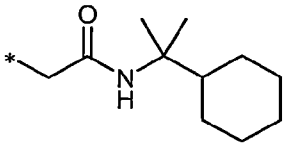
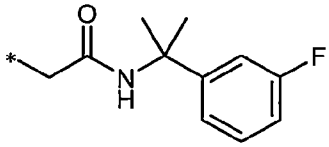
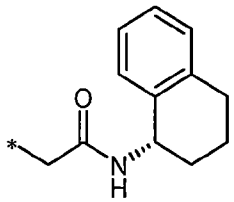
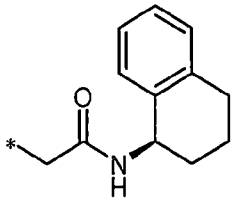
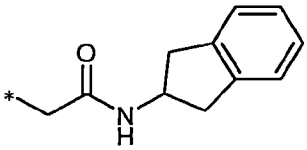
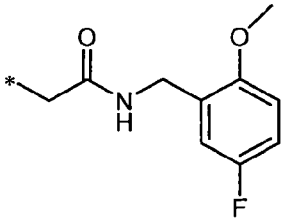
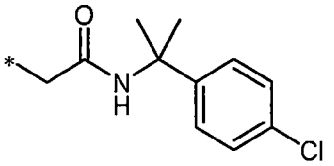
其中，該化合物非6-苯甲基-3-{2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]吡啶-4-基}-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6H)-酮以及3-{2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]吡啶-4-基}-7,8-二氫-1,6-萘啶-5(6H)-酮及其鹽類和互變異構物。

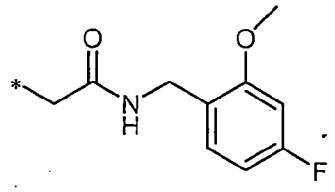
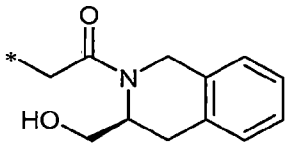
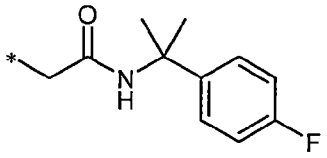
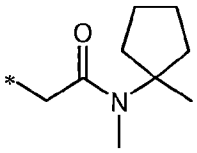
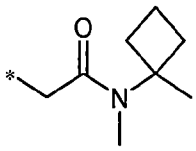
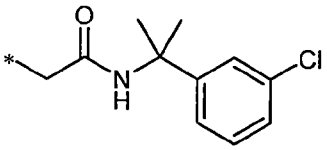
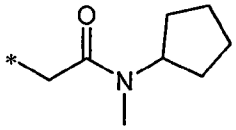
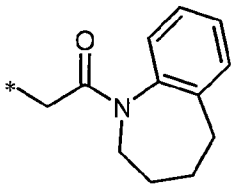
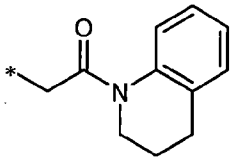
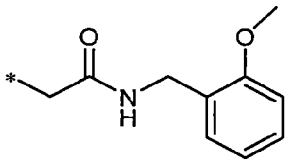
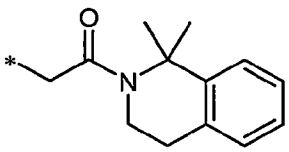
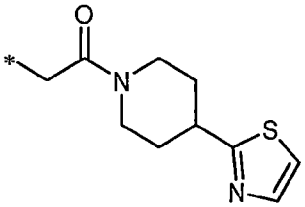
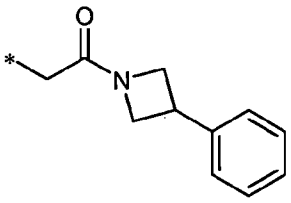
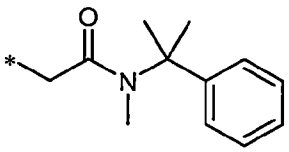
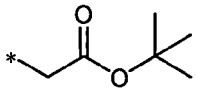
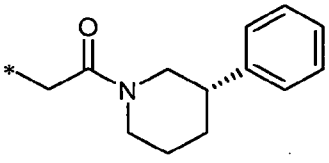
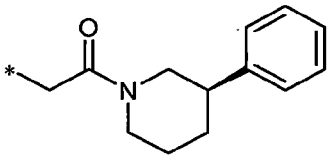
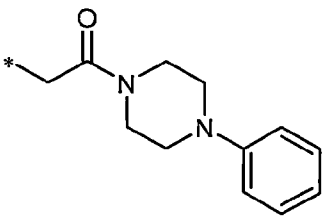
【0296】 1.170 一種如具體實施例0.1至1.100或具體實施例1.169J任一具體實施例所述之化合物，其中R^3係選自表2中BA至GBB基團，其中＊標記與氮原子相連結之連結點。

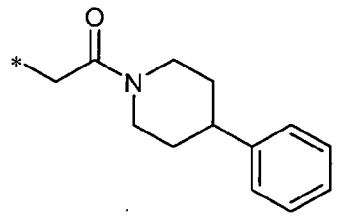
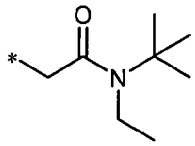
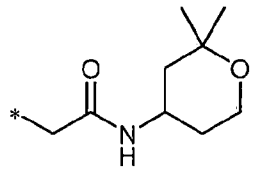
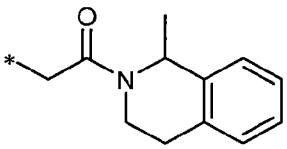
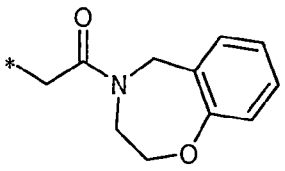
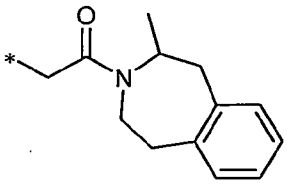
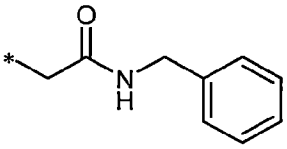
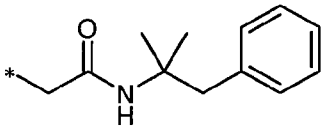
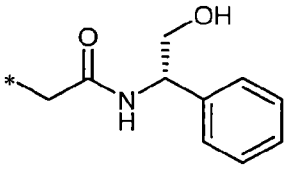
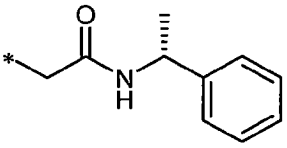
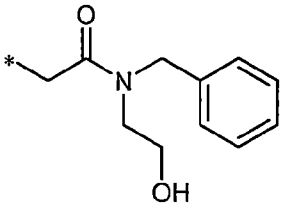
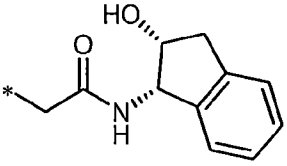
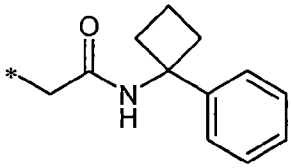
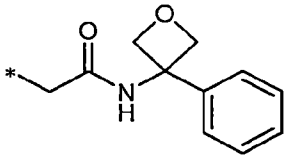
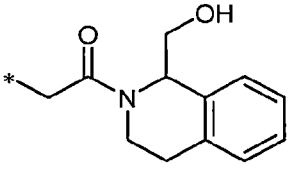
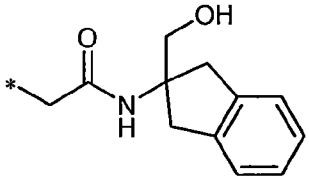
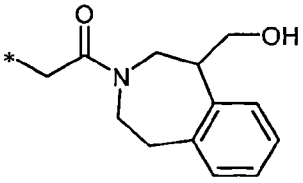
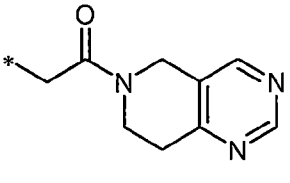
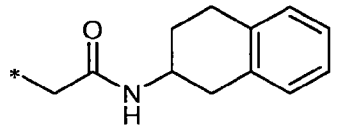
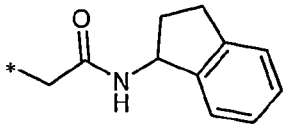
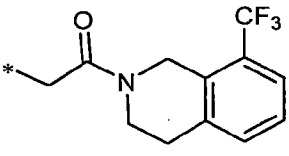
【0297】 表2

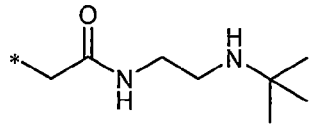
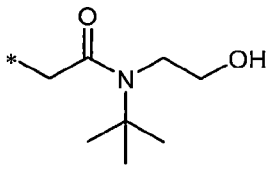
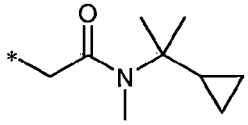
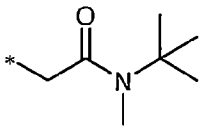
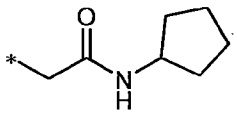
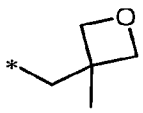
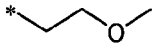
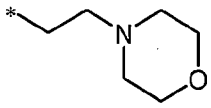
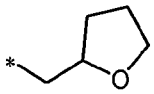
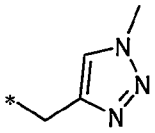
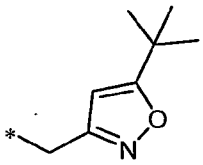
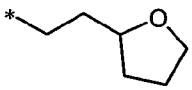
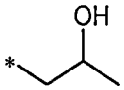
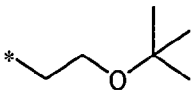
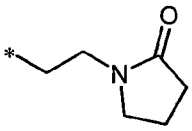
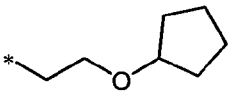
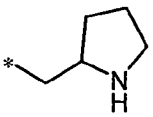
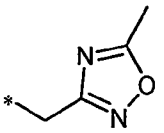
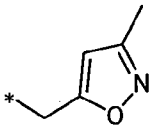
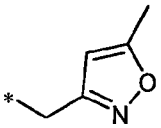
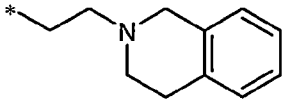
BA	 BB	 BC
 BD	 BE	 BF
 BG	 BH	 BI
 BJ	 BK	 BL
	 BN	 BO

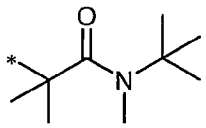
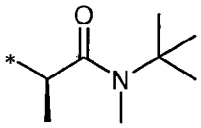
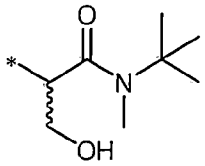
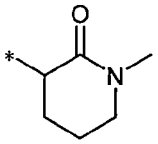
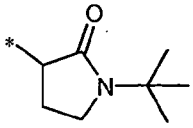
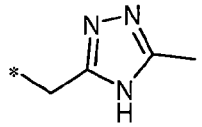
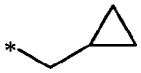
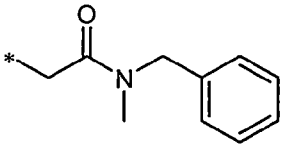
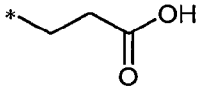
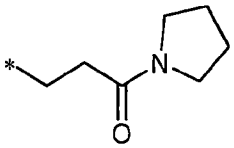
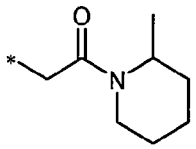
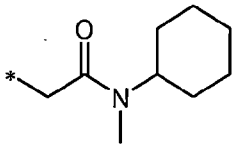
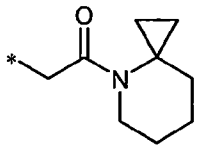
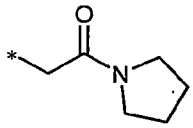
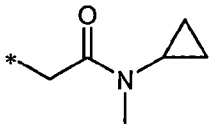
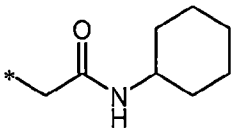
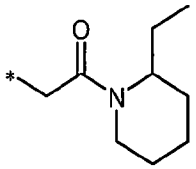
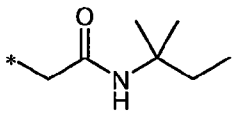
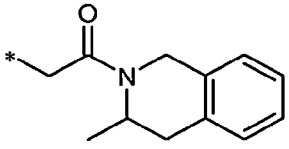
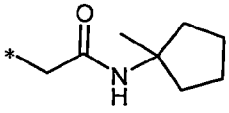
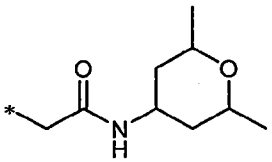
BM		
 BP	 BQ	 BR
 BS	 BT	 BU
 BV	 BW	 BX
 BY	 BZ	 CA
 CB	 CC	 CD
 CE	 CF	 CG
 CH	 CI	 CJ

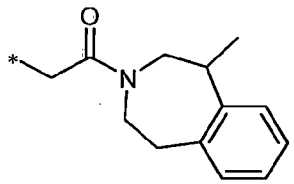
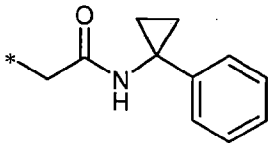
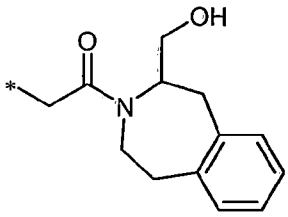
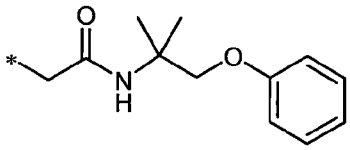
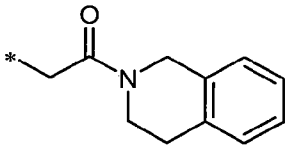
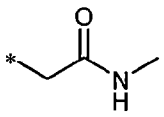
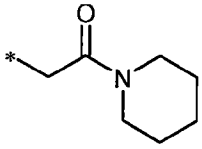
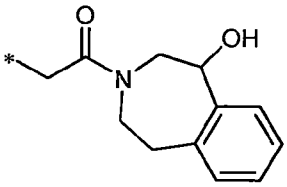
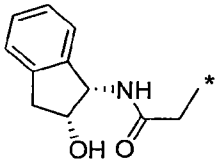
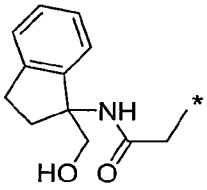
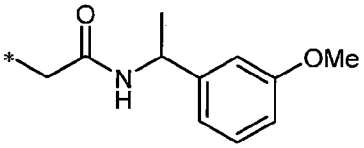
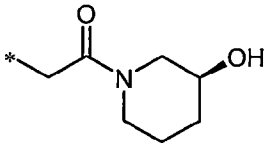
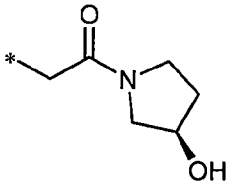
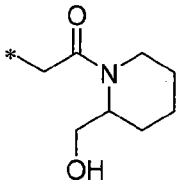
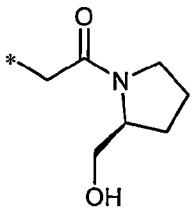
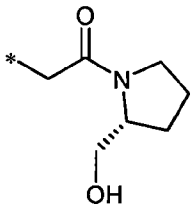
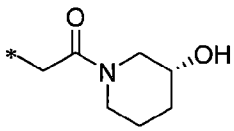
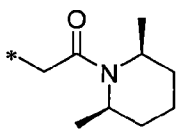
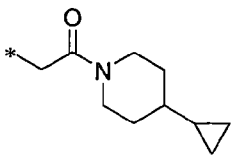
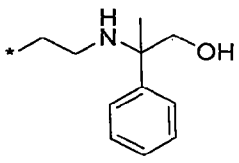
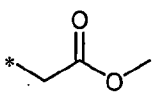
 CK	 CL	 CM
 CN	 CO	 CP
 CQ	 CR	 CS
 CT	 CU	 CV
 CW	 CX	 CY
 CZ	 DA	 DB

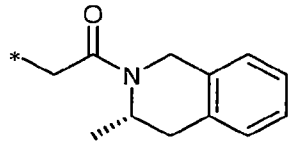
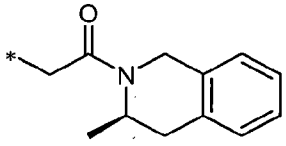
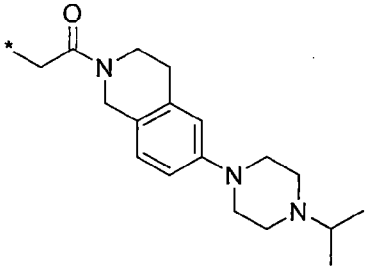
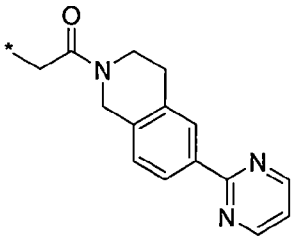
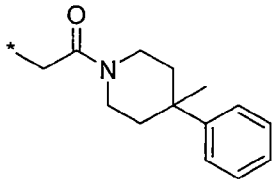
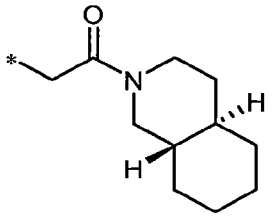
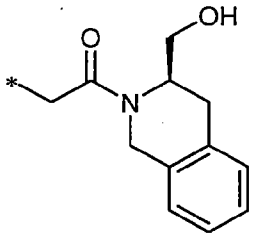
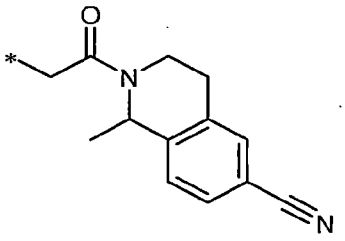
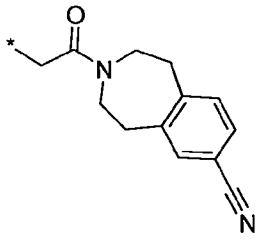
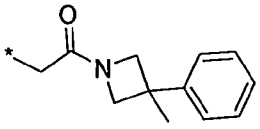
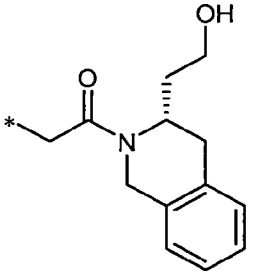
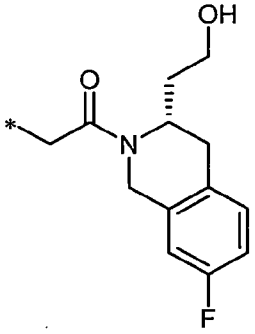
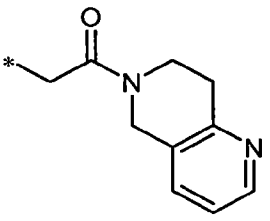
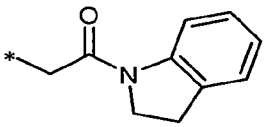
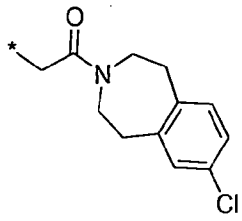
 DC	 DD	 DE
 DF	 DG	 DH
 DI	 DJ	 DK
 DL	 DM	 DN
 DO	 DP	 DQ
 DR	 DS	 DT

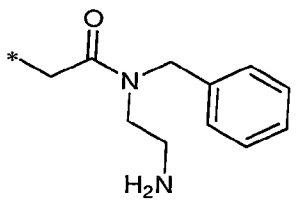
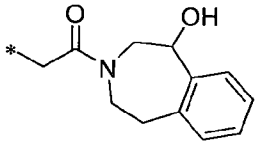
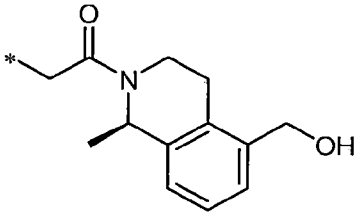
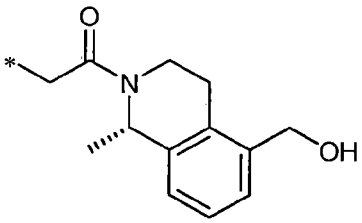
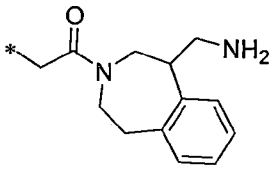
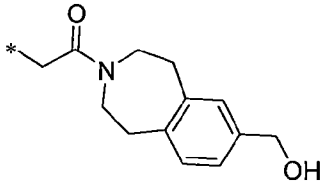
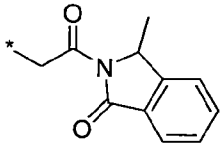
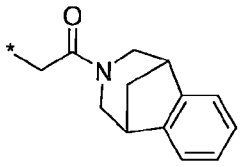
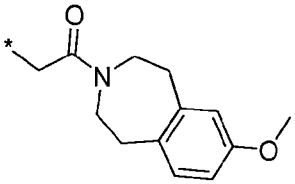
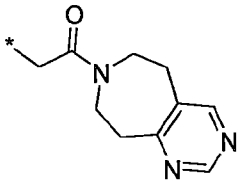
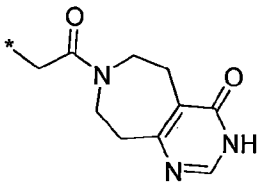
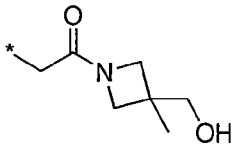
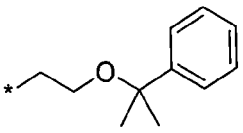
 DU	 DV	 DW
 DX	 DY	 DZ
 EA	 EB	 EC
 ED	 EE	 EF
 EG	 EH	 EI
 EJ	 EK	 EL
		

EM	EN	EO
 EP	 EQ	 ER
 ES	 ET	 EU
 EV	 EW	 EX
 EY	 EZ	 FA
 FB	 FC	 FD
 FE	 FF	 FG
 FH	 FI	 FJ

 FK	 FL	 FM
 FN	 FO	 FP
 FQ	 FR	 FS
 FT	 FU	 FV
 FW	 FX	 FY
 FZ	 GA	 GB
 GC	 GD	 GE

 GF	 GG	 GH
 GI	 GJ	 GK
 GL	 GM	 GN
 GO	 GP	 GQ
 GR	 GS	 GT
 GU	 GV	 GW
		 GZ

GX	GY	
 GAA	 GAB	 GAC
 GAD	 GAE	 GAF
 GAG	 GAH	 GAI
 GAJ	 GAK	 GAL
 GAM	 GAN	 GAO

 GAP	 GAQ	 GAR
 GAS	 GAT	 GAU
 GAV	 GAW	 GAX
 GAY	 GAZ	 GBA
 GBB		

【0298】 1.170A 一種如具體實施例0.1至1.100任一具體實施例所述之化合物，其中R^3係選自下表2A中GBC至GRJ基團

基團	基團 R^3 於實施例編號
GGO	843
GGP	844
GGR	846
GLY	983
GLZ	984
GMA	985

GBC	701
GBD	702
GBE	703
GBG	705
GBH	706
GBJ	707
GBI	708
GBK	709
GBM	711
GBN	712
GBO	713
GB	714
GBQ	715
GBR	716
GBS	717
GBT	718
GBU	719
GBV	720
GBW	721
GBX	722
GBY	723
GBZ	724
GCA	725
GCB	726

GGS	847
GGT	848
GGU	849
GGV	850
GGW	851
GGX	852
GGY	853
GGZ	854
GHA	855
GHB	856
GHC	857
GHD	858
GHE	859
GHF	860
GHG	861
GHH	862
GHJ	863
GHI	864
GHK	865
GHL	866
GHM	867
GHN	868
GHO	869
GHP	870

GMB	986
GMC	987
GMD	988
GME	989
GMF	990
GMG	991
GMH	992
GMJ	993
GMI	994
GMK	995
GML	996
GMM	997
GMN	998
GMO	999
GMP	1000
GMQ	1001
GMR	1002
GMS	1003
GMT	1004
GMU	1005
GMV	1006
GMW	1007
GMX	1008
GMY	1009

GCC	727
GCD	728
GCF	730
GCG	731
GCH	732
GCJ	733
GCI	734
GCK	735
GCM	737
GCN	738
GCP	740
GCQ	741
GCR	742
GCS	743
GCT	744
GCU	745
GCV	746
GCW	747
GCX	748
GCY	749
GCZ	750
GDA	751
GDB	752
GDC	753

GHQ	871
GHR	872
GHS	873
GHT	874
GHU	875
GHV	876
GHW	877
GHX	878
GHY	879
GHZ	880
GIA	881
GIB	882
GIC	883
GID	884
GIE	885
GIF	886
GIG	887
GIH	888
GIJ	889
GII	890
GIK	891
GIL	892
GIM	893
GIN	894

GMZ	1010
GNA	1011
GNB	1012
GNC	1013
GND	1014
GNE	1015
GNF	1016
GNG	1017
GNH	1018
GNJ	1019
GNI	1020
GNK	1021
GNL	1022
GNM	1023
GNN	1024
GNO	1025
GNP	1026
GNQ	1027
GNR	1028
GNS	1029
GNT	1030
GNU	1031
GNV	1032
GNW	1033

GDD	754
GDE	755
GDF	756
GDG	757
GDH	758
GDJ	759
GDK	761
GDL	762
GDM	763
GDN	764
GDO	765
GDP	766
GDQ	767
GDR	768
GDS	769
GDT	770
GDU	771
GDW	773
GDX	774
GDY	775
GDZ	776
GEA	777
GEB	778
GEC	779

GIO	895
GIP	896
GIQ	897
GIR	898
GIS	899
GIT	900
GIU	901
GIV	902
GIW	903
GIX	904
GIY	905
GIZ	906
GJA	907
GJB	908
GJC	909
GJD	910
GJE	911
GJF	912
GJG	913
GJH	914
GJJ	915
GJI	916
GJK	917
GJL	918

GNX	1034
GNY	1035
GNZ	1036
GOA	1037
GOB	1038
GOC	1039
GOD	1040
GOE	1041
GOF	1042
GOG	1043
GOH	1044
GOJ	1045
GOI	1046
GOK	1047
GOL	1048
GOM	1049
GON	1050
GOO	1051
GOP	1052
GOQ	1053
GOR	1054
GOS	1055
GOT	1056
GOU	1057

GED	780
GEE	781
GEF	782
GEG	783
GEH	784
GEJ	785
GEI	786
GEK	787
GEL	788
GEM	789
GEN	790
GEO	791
GEP	792
GEQ	793
GER	794
GES	795
GET	796
GEU	797
GEV	798
GEW	799
GEX	800
GEY	801
GEZ	802
GFA	803

GJM	919
GJN	920
GJO	921
GJP	922
GJR	924
GJS	925
GJT	926
GJU	927
GJV	928
GJW	929
GJX	930
GJY	931
GJZ	932
GKA	933
GKB	934
GKC	935
GKD	936
GKE	937
GKF	938
GKG	939
GKH	940
GKJ	941
GKI	942
GKK	943

GOV	1058
GOW	1059
GOX	1060
GOY	1061
GOZ	1062
GPA	1063
GPB	1064
GPC	1065
GPD	1066
GPE	1067
GPF	1068
GPG	1069
GPH	1070
GPJ	1071
GPI	1072
GPK	1073
GPL	1074
GPM	1075
GPN	1076
GPO	1077
GPP	1078
GPQ	1079
GPR	1080
GPS	1081

GFB	804
GFC	805
GFD	806
GFF	808
GFG	809
GFH	810
GFJ	811
GFI	812
GFK	813
GFL	814
GFM	815
GFN	816
GFO	817
GFP	818
GFQ	819
GFR	820
GFS	821
GFT	822
GFU	823
GFV	824
GFW	825
GFX	826
GFY	827
GFZ	828

GKL	944
GKM	945
GKN	946
GKO	947
GKP	948
GKQ	949
GKR	950
GKS	951
GKT	952
GKU	953
GKV	954
GKW	955
GKX	956
GKY	957
GKZ	958
GLA	959
GLB	960
GLC	961
GLD	962
GLE	963
GLF	964
GLG	965
GLH	966
GLJ	967

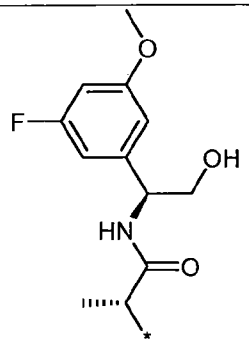
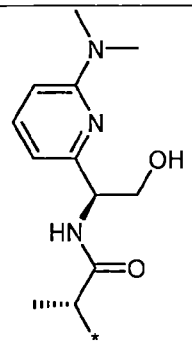
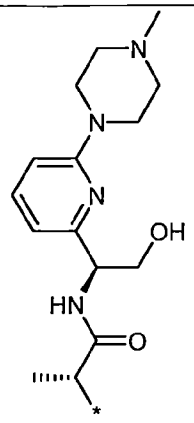
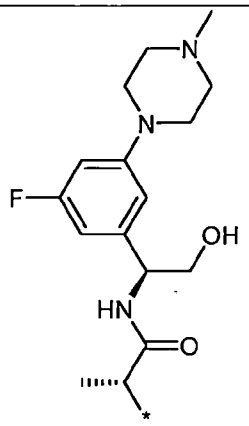
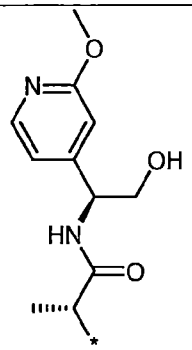
GPT	1082
GPU	1083
GPV	1084
GPW	1085
GPX	1086
GPY	1087
GPZ	1088
GQA	1089
GQB	1090
GQC	1091
GQD	1092
GQE	1093
GQF	1094
GQG	1095
GQH	1096
GQJ	1097
GQI	1098
GQK	1099
GQL	1100
GQM	1101
GQN	1102
GQO	1103
GQP	1104
GQQ	1105

GGA	829
GGB	830
GGC	831
GGD	832
GGE	833
GGF	834
GGG	835
GGH	836
GGJ	837
GGI	838
GGK	839
GGL	840
GGM	841
GGN	842

GLI	968
GLK	969
GLL	970
GLM	971
GLN	972
GLO	973
GLP	974
GLQ	975
GLR	976
GLS	977
GLT	978
GLU	979
GLV	980
GLW	981
GLX	982

GQR	1106
GQS	1107
GQT	1108
GQU	1109
GQV	1110
GQW	1111
GQX	1112
GQY	1113
GQZ	1114
GRA	1115
GRB	1116
GRC	1117
GRD	1118
GRE	1119
GRF	1120
GRG	1121
GRH	1122
GRJ	1123

【0299】 1.170B 一種如具體實施例0.1至1.100或具體實施例1.169J任一具體實施例所述之化合物，其中，R^3係選自下表中GBC、GBD、GMH、GNF和GSA基團。

 GBC	 GBD	 GMH
 GNF	 GSA	

【0300】 1.171 一種如具體實施例1.170所述之化合物，其中R^3係選自表2中BA至GP基團。

【0301】 1.172 一種如具體實施例1.171所述之化合物，其中R^3係選自表2中CO、DD、DZ、EC、EF、ES、GM、GN、GO和GP基團。

【0302】 1.172 一種如具體實施例0.1至1.172任一具體實施例所定義之化合物，且當n係2以及X係CH時，則Z係C-R^z。

【0303】 1.172B 一種如具體實施例0.1至1.172任一具體實施例所定義之化合物，且當n係2時，則X係N。

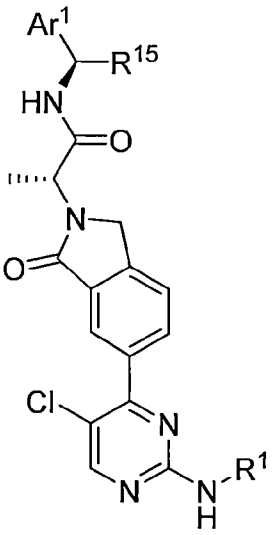
【0304】 1.172C 一種如具體實施例0.1至1.172任一具體實施例所定義之化

合物，且當n係2時，則Cyc^1非2-甲基-嘧啶-4-基。

【0305】 1.172D 一種如具體實施例0.1至1.172任一具體實施例所定義之化合物，且當n係2時，則Cyc^1非甲基-嘧啶基。

【0306】 1.172E 一種如具體實施例0.1至1.172任一具體實施例所定義之化合物，其條件係當Z係N時，則X係N。

【0307】 1.172F 一種如具體實施例1.0所述之化合物，其具有式(10):



(10)

或其藥學上可接受之鹽類、或互變異構物；其中，

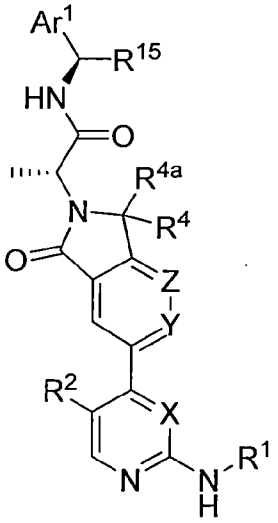
R^1係：

- 四氫哌喃；或
- 6環員之雜環，該6環員之雜環係選自選擇性地經甲基或甲氧基取代之吡啶和嘧啶；

R^{15}係C_{1-3}烷基或羥基-C_{1-3}烷基；以及

Ar^1係選擇性地經1或2個取代基取代之苯環或吡啶環，該苯環或吡啶環之取代基係選自氟、甲氧基、二甲胺基和4-甲基哌嗪。

【0308】 1.172G 一種化合物，其具有式(11):



(11)

或其鹽類、或互變異構物；其中：

R^1係

- 四氫哌喃；或
- 6環員之雜環，該6環員之雜環係選自選擇性地經甲基或甲氧基取代之吡啶和嘧啶；

R^{15}係 C_{1-3}烷基或羥基-C_{1-3}烷基；

Ar^1係選擇性地經1或2個取代基取代之苯環或吡啶環，該苯環或吡啶環之取代基係選自氟、甲氧基、二甲胺基和4-甲基哌嗪；

R^2、X、Y、Z、R^4和R^{4a}之定義係如具體實施例0.1、0.3、0.4、1.01、1.02、1.06、1.2至1.3、1.8至1.72、1.80至1.88A和1.90至1.100任一具體實施例所定義。

【0309】 1.172H 一種如具體實施例1.172F或1.172G所述之化合物，其中R^1係選自四氫哌喃、2-甲氧基吡啶-4-基和2-甲基嘧啶-4-基。

【0310】 1.172J 一種如具體實施例1.172F、1.172G和1.172H任一具體實施例所述之化合物，其中R^{15}係羥甲基或甲基。

【0311】 1.173 一種如具體實施例1.1所述之化合物，該化合物係選自實施例1至196任一實施例所述之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

【0312】 1.174 一種如具體實施例1.173所述之化合物，該化合物係選自實施例2、3、4、7、11、16、19、21、22、25、27、34、35、38、40、42、48、55、59、67、72、74、76、79、80、82、84、85、86、87、93、94、95、96、101、103、137、141、151、152、188、192、193、194、195和196任一實施例所述之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

【0313】 1.175 一種如具體實施例1.174所述之化合物，該化合物係選自實施例40、55、79和82任一實施例所述之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

【0314】 1.175A 一種如具體實施例1.0或具體實施例1.1所述之化合物，該化合物係選自實施例1至699任一實施例所述之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

【0315】 1.175B 一種如具體實施例0.1所述之化合物，該化合物係選自實施例2、3、4、7、11、16、19、21、22、25、27、34、35、38、40、42、48、55、59、67、72、74、76、79、80、82、84、85、86、87、93、94、95、96、101、103、137、141、151、152、188、192、193、194、195、196、197、201、207、209、210、214、219、221、230、232、234、235、239、240、241、242、244、260、261、262、263、264、265、266、271、280、282、283、284、287、289、290、291、292、294、303、316、317、318、319、321、322、323、324、325、326、327、328、333、334、335、336、337、341、342、344、345、346、347、348、349、351、352、354、355、356、357、358、359、360、365、367、369、370、371、372、381、383、384、385、386、389、390、391、392、393、395、

396、397、398、399、400、401、402、406、415、421、422、423、425、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、442、443、444、445、448、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、465、466、467、469、471、475、476、477、478、480、481、482、488、495、498、499、500、504、508、509、510、511、512、514、517、522、525、526、529、538、539、540、542、543,544、545、548、549、554、555、558、560、562、563、565、567、571、574、575、583、584、585、586、587、588、591、592、593、596、597、598、600、601、602、603、604、606、607、608、609、611、612、613、614、615、616、621、622、623、624、625、627、627、628、629、630、631、633、634、635、638、639、640、641、642、643、644、645、647、648、649、650、651、652、653、654、655、656、657、658、659、660、661、663、664、665、666、669、670、671、672、673、674、675、676、677、678、681、682、683、684、685、686、687、688、689、690、692、693、694、696、697、698和699所述之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

【0316】 1.175C 一種如具體實施例1.175B所述之化合物，該化合物係選自實施例303、616、683和675任一實施例所述之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

【0317】 1.175D 一種如具體實施例1.175B所述之化合物，該化合物係選自實施例685、697、698和699任一實施例所述之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

【0318】 1.175E 一種如具體實施例1.0所述之化合物，該化合物係選自實施例1至1134所述之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

【0319】 1.175F 一種如具體實施例1.0所述之化合物，該化合物係選自實施例2、3、4、7、11、16、19、21、22、25、26、27、34、35、38、40、42、48、

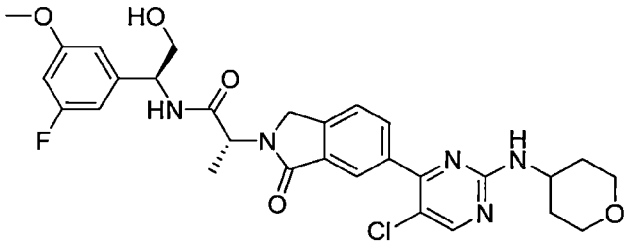
55、56、57、59、67、72、74、76、78、79、80、82、84、85、86、87、93、94、95、96、101、103、137、141、150、151、152、192、193、194、195、196、197、201、207、209、210、214、219、221、230、232、234、235、239、240、241、242、244、260、261、262、263、264、266、271、280、282、283、284、287、289、290、291、294、303、316、317、318、319、321、322、323、324、325、326、327、328、333、335、336、337、341、342、344、347、348、349、351、352、354、355、356、357、358、359、360、365、367、369、370、371、372、381、383、384、372、386、390、391、392、393、395、396、397、398、399、400、402、406、415、421、422、423、425、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、442、443、444、445、448、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、465、466、469、471、475、476、477、478、480、481、482、488、495、498、499、500、504、509、510、511、512、514、517、522、525、526、529、538、540、542、543、545、548、549、554、555、558、560、563、565、567、571、574、575、583、588、591、593、596、597、598、600、601、602、603、604、606、608、609、612、613、614、615、616、621、623、624、625、626、627、628、629、630、631、633、634、635、639、640、641、642、643、644、650、651、652、653、654、656、657、658、660、661、663、665、666、669、671、672、673、674、675、676、677、678、681、683、684、685、686、687、688、689、692、693、694、696、697、698、699、703、705、707、708、711、712、713、715、716、717、719、720、721、722、727、728、730、732、735、737、738、740、742、743、746、747、753、754、756、757、759、763、765、767、768、769、774、776、

777、779、780、781、782、783、784、785、786、787、788、789、798、799、800、801、802、803、804、805、806、808、809、810、811、812、814、815、816、817、818、819、820、822、823、824、825、826、827、828、830、831、834、835、836、837、838、840、841、843、844、846、847、848、849、850、851、852、853、855、856、857、858、859、864、865、867、868、869、870、871、872、873、875、876、877、878、880、881、882、883、886、887、888、890、891、892、894、895、896、897、986、900、902、903、907、908、909、910、911、912、913、914、915、918、919、920、921、922、924、925、926、927、928、929、930、931、932、934、935、936、940、941、942、943、944、945、947、949、950、951、952、953、954、956、957、958、959、960、961、962、963、964、965、966、968、970、971、972、973、974、975、976、977、979、980、981、982、983、984、985、986、987、988、989、990、992、995、996、997、999、1000、1001、1002、1003、1004、1005、1007、1008、1010、1011、1014、1015、1016、1017、1018、1019、1020、1021、1022、1023、1024、1025、1026、1027、1029、1030、1031、1033、1034、1035、1036、1038、1039、1040、1041、1042、1043、1044、1045、1046、1047、1048、1049、1050、1051、1052、1053、1054、1056、1057、1058、1060、1061、1062、1063、1064、1065、1066、1067、1068、1069、1070、1071、1072、1073、1074、1075、1076、1077、1078、1079、1080、1081、1083、1085、1086、1087、1088、1089、1092、1093、1094、1095、1096、1097、1098、1099、1100、1101、1102、1103、598、1105、1106、1107、1108、1109、1110、1111、1112、1113、1114、1115、1116、1117、1118、1119、1120、1121、1122、1123、1124、1125、1126、1127、1128、1129、

1130、1131、1132、1133和1134所述之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

【0320】 1.175G 一種如具體實施例0.1所述之化合物，該化合物係選自實施例685、698、701、702、992和1016所述之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

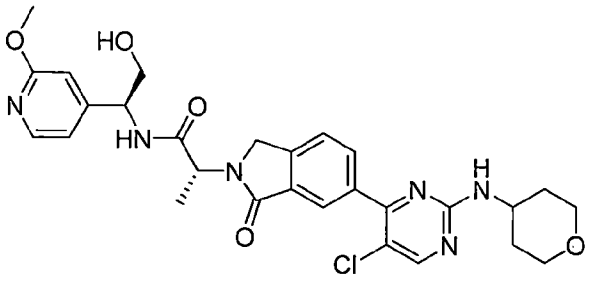
【0321】 1.175H 一種如具體實施例1.175G所述之化合物，該化合物係(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺:



或其藥學上可接受之鹽類。

【0322】 1.175J 一種如具體實施例1.175H所述之化合物，該化合物係(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺。

【0323】 1.175K 一種如具體實施例1.175G所述之化合物，該化合物係(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙醯胺：

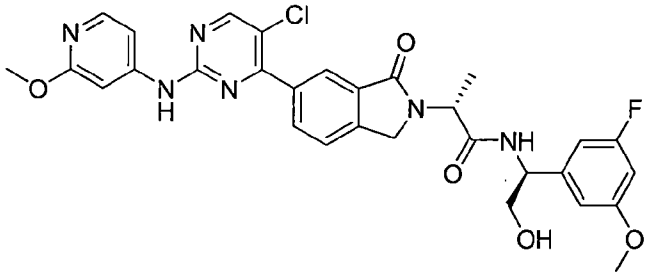


或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物。

【0324】 1.175L 一種如具體實施例1.175K所述之化合物，該化合物係

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙醯胺。

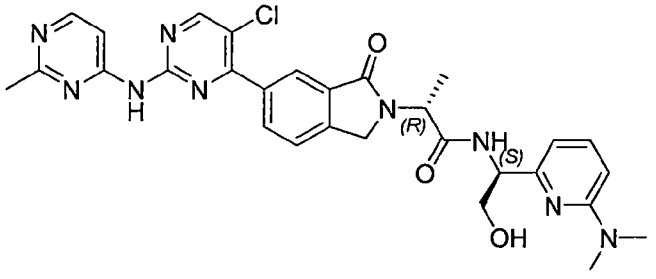
【0325】 1.175M 一種如具體實施例1.175G所述之化合物，該化合物係(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲氧吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基)丙醯胺：



或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物。

【0326】 1.175N 一種如具體實施例1.175M所述之化合物，該化合物係(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲氧吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基)丙醯胺。

【0327】 1.175P 一種如具體實施例1.175G所述之化合物，該化合物係(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲基嘧啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(6-(二甲胺基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)丙醯胺：

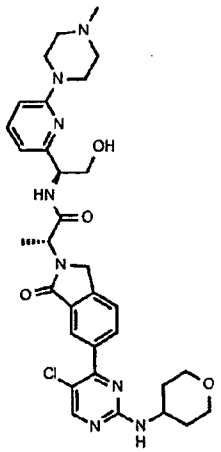


或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物。

【0328】 1.175Q 一種如具體實施例1.175P所述之化合物，該化合物係(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲基嘧啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-

基)-N-((S)-1-(6-(二甲胺基)吡啶-2-基)-2-羥乙基)丙醯胺。

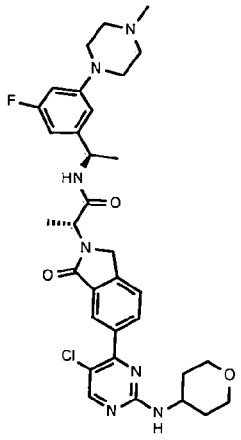
【0329】 1.175R 一種如具體實施例1.175G所述之化合物，該化合物係(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺:



或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物。

【0330】 1.175S 一種如具體實施例1.175R所述之化合物，該化合物係(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺。

【0331】 1.175T 一種如具體實施例1.175G所述之化合物，該化合物係(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙醯胺:



或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物。

【0332】 1.175U 一種如具體實施例1.175T所述之化合物，該化合物係(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙醯胺。

【0333】 1.176 一種如具體實施例0.1至1.175U所述之任一化合物，該化合物係鹽類。

【0334】 1.177 一種如具體實施例1.176所述之化合物，其中，該鹽類係酸加成鹽。

【0335】 1.178 一種如具體實施例1.176或具體實施例1.177所述之化合物，其中，該鹽類係藥學上可接受之鹽類。

【0336】 1.179 一種如具體實施例0.1至1.175U所述之任一化合物，該化合物係游離鹼。

【實施方式】

【0337】 定義

【0338】 除非內文有另外說明，在本說明書中所有部分(包括本發明之用途、方法和其他方面)中，所提及之化學式(1)包括本文所定義之化學式(0)和所有

其他子式(例如化學式(2)、(3)、(3A)、(3B)、(4)、(4A)、(4B)、(5)、(5A)、(5B)、(6)、(6A)、(6B)、(7)、(7A)、(7B)、(8)、(8A)、(8B)、(9)、(9A)、(9B)、(10)和(11))、子群、偏好選擇、具體實施例和實施例。

【0339】 用語「ERK1/2」係指細胞外訊息調控激酶(ERK)之同功酶ERK1和ERK2兩者或兩者中其中之一。

【0340】 用語「效價」在藥理學中係藥物活性的量度，以達到一定效果所需的劑量來表示，高效價之藥物在低濃度時引起較大的反應。效價和親和力以及效力成比例，親合力係指藥物和酵素結合之能力，效力係指目標占有率和在分子、細胞、組織或系統層面引起反應之能力之關係。

【0341】 用語「抑制劑」係指酵素抑制劑，其係一種配體或藥物可以封鎖或減少由ERK1/2所引起之生物反應。抑制劑藉由和酵素之活性位置或異位結合來調節效果，或抑制劑可藉由在平常不參與酵素活性生物調節之特定結合位置之交互作用以調節其效果。抑制作用可能直接發生或間接發生，且抑制作用可能由任何機制調控以及發生在任何生理層面。因此，藉由配體或藥物所產生的抑制作用可能在不同的情況下顯現出不同功能。抑制活性可能為可逆性或不可逆性，其係依抑制劑－酵素複合物之壽命而決定，其次係依抑制劑－酵素結合之性質而決定。

【0342】 本文在治療病症(condition)即狀態(state)、失調(disorder)或疾病(disease)之用語「治療」通常和病情之治療和療法有關，無論是對於人還是動物(例如獸醫應用)達成一些所需的治療效果例如抑制病症的進展，其包含進展速度的降低、進展速度的停止、病症的改善、至少一種與所治療疾病相關或由所治療疾病引起的症狀的減輕或緩解、以及病症的治癒。例如，治療可為一或多種

失調的減輕或失調的完全根除。

【0343】 本文在治療病症即狀態、失調或疾病之本文之用語「預防」(即使用化合物作為預防疾病的方法)通常和病症之預防或防止有關，無論是對於人還是動物(例如獸醫應用)達成一些所需的預防效果，例如，防止疾病的發生或預防疾病。預防包括在不定的時間內完全阻擋症狀、僅僅減緩疾病的一種或幾種症狀的攻擊、或減少疾病發生的機會，但不包括病症的改善、至少一種與所治療疾病相關或由所治療病症引起的症狀的減輕或緩解、和病症的治癒。

【0344】 本文提及之預防或治療疾病狀態或病症如癌症，包括在其範圍內緩解或降低如癌症的發生率。

【0345】 本文用語「調控」例如在本文與所述的ERK1/2相連使用(並應用於例如各種生理過程、疾病、狀態、病症、療法、治療或干預)，意在限制性地使用，使得各種過程、疾病、狀態、治療、和干預是該蛋白質起生物學作用。在該用語用於疾病、狀態或病情的情況下，該蛋白質扮演的生物學角色可以為直接或間接的，並且對於疾病、狀態或病症(或其病因或進展)的症狀的表現是必需的和/或足夠的。因此，蛋白質功能(特別是異常的功能程度，例如過大量表現或過低量表現)不一定是疾病、狀態或病症的最近端的原因；而值得注意的是所述蛋白僅部分參與那些包含有不同病因及複雜惡化之調控疾病、狀態或病症。該用語用於治療、預防或干預的情況下，該蛋白質扮演的生物學角色可以為直接或間接的，並且對於治療、預防的操作或結果的干預為必需及/或充足的。因此，由蛋白質調控的疾病狀態或病症包括對於任何特定癌症藥物或治療的抗性發展。

【0346】 本發明之組合物相較於個別使用單獨的化合物/藥劑，本發明之組

合物可能產生有利的治療效果。

【0347】用語「有利的」包含有利的效果例如可加性(additivity)、增效作用(synergism)、副作用的減少、毒性的降低、疾病進展時間的增加、存活時間的增加、一種藥劑對另一種藥劑的敏化(sensitization)或再敏化作用、或反應率(response rate)的改善。有利的是，有利的效果可允許向患者施用較低劑量的成分(每個或兩者之一)，因而降低化療的毒性，同時產生及/或維持相同的治療效果。

【0348】本文中「加乘」係指涉組合產生的治療效果大於組合中的每個藥劑單獨存在時治療效果的總和。在本上下文中的「可加性」效應係指由組合產生的治療效果，其大於當組合中任何藥劑單獨存在時的治療效果。本文用語「反應率」(response rate)係指就實質固態瘤的情況來說，於給定時間內(例如12週)腫瘤尺寸減小的程度。因此，例如50%反應率係指腫瘤大小減少50%。本文中「臨床反應」(clinical response)係指50%或更大的反應率。「部分反應」(partial response)在本文中定義為反應率大於0%但小於50%。

【0349】本文用語「組合」當用於兩種或更多種化合物及/或藥劑時，意在定義和該兩種或更多種藥劑關聯的材料。在此上下文中的用語「組合的」(combined)(combining)將被相應地解釋。組合中兩種或更多種化合物/藥劑的結合可為物理的或非物理的。

【0350】物理結合的組合化合物/藥劑的舉例包括：組合物(例如單一配方)，其包含混合的兩種或更多種化合物/藥劑(例如在相同單位劑量內)；

組合物，其包含兩種或更多種化合物/藥劑之材料被化學/物理化學地連接(例如通過交聯、分子凝聚或結合到共同的運輸基團(vehicle moiety))；

組合物，其包含兩種或更多種化合物/藥劑被化學/物理化學上共同包裝

(co-packaged)(例如，設置在脂質囊泡(lipid vesicles)、顆粒(例如微米或奈米顆粒)或乳化液滴(emulsion droplet))；藥物組(pharmaceutical kit)，兩種或更多種化合物/藥劑共同包裝或共同存在(例如作為單位劑量陣列的一部分)之藥物包(pharmaceutical pack)或患者包；非物理結合的組合化合物/藥劑的舉例包括：

材料(例如非單一配方)，其包含兩中或更多種化合物/藥劑中至少一種，以及用於使至少一種化合物即時結合以形成兩種或更多種化合物/藥劑物理結合的指示；

材料(例如非單一配方)，其包含兩種或更多種化合物/藥劑中至少一種，以及用於兩種或更多種化合物/試劑組合療法的指示；

材料，其包含兩種或更多種化合物/藥劑中至少一種，以及用於向已經(或正在)施用兩種或更多種化合物/試劑中其他化合物的患者施用的指示；

材料，其包含兩種或更多種化合物/藥劑中至少一種，其含量或形式特別適合與兩種或更多種化合物/藥劑之化合物組合使用。

【0351】 如本文用語「組合療法」意在定義包括使用兩種或更多種化合物/藥劑(如上述定義)的組合使用。因此，本文提及的「組合療法」，「組合物」和化合物/藥劑的「組合使用」可為作為相同總體治療方法的一部分所用的化合物/試劑。因此，兩種或更多種化合物/藥劑中之一的劑量學可不同：每種可以在相同時間或在不同時間施用。因此，應當理解，在相同藥物配方(即一起)或是在不同的藥物配方(即分開)，組合物之化合物/試劑可有順序地施用(例如之前或之後)或同時施用。同時在相同配方中係為單一配方，同時在不同藥物配方係為非單一。在組合療法中兩種或更多種化合物/藥劑中之一的藥劑學施用途徑可能也

不同。

【0352】 如本文用語「藥物組」(pharmaceutical kit)定義藥物組合物的一個或多個單位劑量的系列，和劑量方法(例如測量裝置)及/或傳送方法(例如吸入器或注射器)，任選地全部包含在共同的外包裝(outer packaging)。在包含兩種或更多種化合物/藥劑組合的藥物組中，單個化合物/藥劑可為單一或非單一配方。單位劑量可包含在泡包裝內。藥物組可任選地進一步包含使用指示。

【0353】 本文用語「藥物包」(pharmaceutical pack)定義藥物組合物的一個或多個單位劑量系列，任選地包含在常見的外包裝內。在包含兩種或更多種化合物/藥劑組合的藥物包中，單個化合物/藥劑可為單一或非單一配方。單位劑量可以包含在泡包裝內。藥物包可以任選地進一步包含使用指示。

【0354】 如本文所用之用語「選擇性地取代」係指一基團可能未取代或經本文所定義之取代基取代。

【0355】 如本文所用之字首「C_{x-y}」(其中X和Y係整數)係指所提及之基團之碳原子數目。因此，C_{1-6}烷基包含1至6個碳原子，C_{3-6}環烷基包含3至6個碳原子，C_{1-4}烷氧基包含1至4個碳原子，以此類推。

【0356】 如本文所用之用語「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴、碘。

【0357】 如本文所用之用語「側氧基」係指=O。

【0358】 除非本文另有說明，用語「胺基」係指$-NH_2$。

【0359】 如本文所定義之化學式(0)之化合物，除了內文另有說明，本文所用之用語「碳氫」(如用於碳氫基團)係一般性的名詞，該名詞包括具有全碳主鏈以及由碳原子和氫原子組成之脂肪族、脂環和芳香族基團。化合物中之各自和每個氫(例如在碳氫基團、烷基或其他在本文所提到之氫)包含所有氫之同位素，

特別係^{1}H和^{2}H(氘)。

【0360】 在某些情況下，如本文所定義，組成碳主鏈之一或多碳原子可能被一特定原子或原子團所替換。例如，本發明所定義之某些具體實施例中，非環狀碳氫基團(例如C_{1-8}碳氫基團或C_{1-6}碳氫基團)之1或2但非全部碳原子可被O或N或O、S、SO、SO_2、NR^{11}之原子或基團替換。碳氫基團中一或多碳原子被原子或基團替換舉例，如本文所定義，包括醚類(例如烷氧基或烷氧基-烷基)和硫醚類(C被O或S替換)、碸和亞碸類(C被SO或SO_2替換)、胺類(C被N或NR^{11}替換)、酯類(在C=C部分中一C被O替換以及另一C被O替換)、硫酯類(在C=C部分中一C被O替換以及另一C被S替換)、醯胺類(在C=C部分中一C被O替換以及另一C被NR^{11}替換)、以及腈類(在C≡C部分中一C被N替換)。然而，在一具體實施例中，沒有任何碳原子被O或N或O、S、SO、SO_2、NR^{11}之原子或基團替換。

【0361】 例如，當R^{1}係選擇性地取代之非環狀碳氫基團時，其中一但非全部該碳氫基團之碳原子可被O取代，例如R^{1}基團包含烷氧烷基像甲氧基乙基或甲氧基丙基。在每一具體實施例0.1至1.179所述之化合物之一子集中，非環狀碳氫基團R^{1}並沒有發生碳原子被其他原子或基團替換之情形。

【0362】 當R^{7}係選自選擇性地取代之非環狀C_{1-8}碳氫基團時，其中一但非全部之該非環狀碳氫基團之碳原子可選擇性地被O替換，其舉例係形成C_{1-4}烷氧基例如甲氧基或三級丁氧基、烷氧烷基例如甲氧基甲基、CH_2O、或$O\text{-}CH(CH_3)_2$。在每一具體實施例0.1至1.179所述之化合物之一子集中，該非環狀碳氫基團R^{7}並沒有發生碳原子被其他原子或基團替換之情形。

【0363】 當R^{9}係選擇性地取代之非環狀碳氫基團時，其中一或二但非全部之該非環狀C_{1-6}碳氫基團之碳原子可選擇性地被O替換，其舉例包括那些在非環

狀碳氫基團和附著的碳環取代基之間給予一O-醚鍵結；或給予非環狀碳氫基團一烷氧取代基像甲氧基。在每一具體實施例0.1至1.179所述之化合物之一子集中，該非環狀碳氫基團R^9並沒有發生碳原子被其他原子或基團替換之情形。

【0364】 當R^{10}係選擇性地取代之非環狀碳氫基團時，其中一或二但非全部之該非環狀C_{1-8}碳氫基團之碳原子可被O、SO_2或NR^{11}替換，其舉例係那些給予該非環狀C_{1-8}碳氫基團一烷氧基烷基例如甲氧基甲基(methoxymethyl)或乙氧基甲基(ethoxymethyl)、羥烷氧基(hydroxyalkoxy group)例如羥乙氧基(hydroxyethoxy)、C(=O)O-C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷基磺醯基(C_{1-3} alkyl sulphonyl group)例如乙磺醯基(ethylsulphonyl)、烷胺基例如甲胺基(methylamino)、乙胺基(ethylamino)、二甲胺基(dimethylamino)或甲基(乙基)胺基(methyl(ethyl)amino)、烷胺烷基(alkylaminoalkyl group)例如甲基胺甲基(methylaminomethyl)或二甲胺甲基(dimethylaminomethyl)、胺基烷氧基(aminoalkoxy)例如胺基乙氧基(aminoethoxy)或二甲胺基乙氧基(dimethylaminoethoxy)、羥烷基胺基(hydroxalkylamino group)例如羥乙烷基(甲基)胺基(hydroxyethyl(methyl)amino)、和醯胺基(amide group)例如C(=O)NH。在每一具體實施例0.1至1.179所述之化合物之一子集中，非環狀碳氫基團R^{10}並沒有發生碳原子被其他原子或基團替換之情形。

【0365】 碳氫基團舉例包括烷基、環烷基、環烯基、碳環芳基、烯基、炔基、環烷基烷基(cycloalkylalkyl group)、環烯基烷基(cycloalkenylalkyl group)、和碳環芳烷基(carbocyclic aralkyl group)、芳烯基(aralkenyl group)、芳炔基(aralkynyl group)。這些基團可未取代或如內文所述經一或多內文所定義之取代基取代。除非內文另有說明，以下所述碳氫基團例子與偏好選擇適用於用來定義化學式(0)

之化合物之多種碳氫取代基或包含碳氫基團之取代基，特別係非芳香碳氫基團係飽和基團，例如烷基、環烷基、烷基環烷基和環烷基烷基。

【0366】 除非內文另有指定，否則碳氫基團通常可具有至多8個碳原子。具有1至8個碳原子之碳氫基團之子集中，特別係C_{1-6}碳氫基團例如C_{1-4}碳氫基團(例如C_{1-3}碳氫基團或C_{1-2}碳氫基團)，所提到的任何以獨立數字或以數字組合表達之特定碳數之碳氫基團係選自C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7和C_8碳氫基團。

【0367】 用語「烷基」包含直鏈和支鏈烷基。烷基舉例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基和正己基和其異構物。在具有1至8個碳原子之烷基之子集中，特別係C_{1-6}烷基例如C_{1-4}烷基(像C_{1-3}烷基或C_{1-2}烷基)。

【0368】 本文之用語「環烷基」係指飽和單碳環。環烷基舉例包括環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷和環辛烷。在環烷基子集中，該環烷基具有3至8個碳原子，特別係C_{3-6}環烷基。

【0369】 本文之用語「烯基」基團或基團之部分係指具有一或多個碳碳雙鍵之直鏈或支鏈碳氫基團。烯基舉例包括但不限於：乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、異丙烯基、丁烯基、丁-1,4-二烯基、戊烯基和己烯基。在烯基之子集中，該烯基具有2至8個碳原子，特別係C_{2-6}烯基，例如C_{2-4}烯基。

【0370】 本文之用語「環烯基」係指具有碳碳雙鍵之單碳環。環烯基之例示包括但不限於：環丙烯基、環丁烯基、環戊稀基、環戊二烯基和環己烯基。在環烯基之子集中，該環烯基具有3至8碳原子，特別係C_{3-6}環烯基。

【0371】 本文之用語「炔基」基團或基團之部分係指具有一碳碳三鍵之直鏈或支鏈碳氫基團。炔基舉例包括但不限於：乙炔基和2-丙炔基。在炔基之子集

中，該炔基具有2至8個碳原子，特別是C_{2-6}炔基，例如C_{2-4}炔基。

【0372】 本文之用語「亞烷基」(例如C_{1-4}直鏈或支鏈亞烷基)係指烷二基，例如二價的飽和非環狀直鏈或支鏈碳氫基團。直鏈亞烷基舉例包括亞甲基(CH_2)、亞乙基(CH_2CH_2)和伸丙基($CH_2CH_2CH_2$)。支鏈亞烷基舉例包括$CH(CH_3)$、$CH_2CH(CH_3)CH_2$和$CH_2(CH_3)CH_2CH_2$。

【0373】 當內文有說明，亞烷基可經一或多取代基取代。

【0374】 碳環芳基舉例包括經取代和未經取代之苯基。

【0375】 環烷基烷基(cycloalkylalkyl group)、環烯基烷基(cycloalkenylalkyl group)、碳環芳烷基(carbocyclic aralkyl group)、芳烯基(aralkenyl group)、芳炔基(aralkynyl group)之例示包括苯乙基(phenethyl group)、苄基(benzyl group)、苯乙烯基(styryl group)、苯乙炔基(phenylethynyl group)、環己基甲基(cyclohexylmethyl group)、環戊基甲基(cyclopentylmethyl group)、環丁甲基(cyclobutylmethyl group)、環丙基甲基(cyclopropylmethyl group)和環戊基甲基(cyclopentenylmethyl group)。

【0376】 當內文中有呈現或說明，碳氫基團可選擇性地經一或多取代基取代。

【0377】 本文之用語「C_{1-4}烷氧基」或「C_{1-6}烷氧基」基團或基團之部分係指一–O-C_{1-4}烷基或–O-C_{1-6}烷基，其中C_{1-4}烷氧基或C_{1-6}烷氧基如本文所述之定義；其舉例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

【0378】 本文之用語「羥C_{1-4}烷基」或「羥C_{1-6}烷基」基團或基團之部分係指一或多個氫原子被羥基替換。因此用語「羥C_{1-4}烷基」或「羥C_{1-6}烷基」包含單羥基C_{1-4}烷基、單羥基C_{1-6}烷基、還有多羥基C_{1-4}烷基和多羥基C_{1-6}烷基。因為

可能有一、二、三或是更多氫原子被羥基替換，所以羥基C_{1-4}烷基或羥基C_{1-6}烷基可能有一、二、三或是更多羥基。其舉例包括羥甲基、羥乙基、羥丙基等。

【0379】本文之用語「鹵C_{1-4}烷基」或「鹵C_{1-6}烷基」基團或基團之部分係指如本文所定義之C_{1-4}烷基或C_{1-6}烷基，其中一或多個氫原子被鹵素替換。用語「鹵C_{1-4}烷基」或「鹵C_{1-6}烷基」包含單鹵C_{1-4}烷基、單鹵C_{1-6}烷基、還有多鹵C_{1-4}烷基和多鹵C_{1-6}烷基。因為可能有一、二、三或是更多氫原子被鹵素替換，所以鹵C_{1-4}烷基或鹵C_{1-6}烷基可能有一、二、三或是更多鹵素。其舉例包括氟乙基、氟甲基、三氟甲基、或三氟乙基等。

【0380】本文之用語「鹵C_{1-4}烷氧基」基團或基團之部分係指如本文所定義之O-C_{1-4}烷基，其中一或多個氫原子被鹵素替換。用語「鹵C_{1-4}烷氧基」因此包括單鹵C_{1-4}烷氧基還有多鹵C_{1-4}烷氧基。因為可能有一、二、三或是更多氫原子被鹵素替換，所以鹵C_{1-4}烷氧基或羥基C_{1-6}烷氧基可能有一、二、三或是更多鹵素。其舉例包括氟乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基等。

【0381】本文之用語「苯C_{1-6}烷基」係指如本文所定義之C_{1-6}烷基經一苯基取代。

【0382】本文之用語「氰C_{1-6}烷基」係指如本文所定義之C_{1-6}烷基經一氰基取代。

【0383】除非本文另有說明，本文之用語「碳環」和「雜環」包含芳香環和非芳香環兩者之環系統。因此舉例來說，用語「碳環」和「雜環」在其範疇內包含芳香、非芳香、不飽和、部分飽和以及完全飽和之碳環和雜環之環系統。

【0384】除非本文另有說明，否則「碳環」和「雜環」該基團可為單環或雙環(包括稠合和橋接雙環)以及舉例可包含3-12環員，通常為5-10環員。所述之

4-7環員係指在環中包含4、5、6或7個原子，以及所述之4-6環員係指在環中包含4、5或6個原子。單環舉例係指包含3、4、5、6、7和8個環員，通常為3-7個環員，特別為5、6或7個環員，更特別為5或6個環員。雙環舉例包含8、9、10、11和12環員，通常為9或10個環員。雜環可為具有5-12個環員之雜芳基，較通常為5-10個環員。除非本文另有說明，否則本文所指之雜環或碳環可選擇性地(例如未取代或取代)經一或多(例如1、2、3、或4，特別是1或2)如本文所定義之取代基取代。

【0385】 該雜環基團舉例可為一具有五或六環員之單環、由五員環和六員環稠合之雙環、由兩個六員環稠合之雙環、由兩個五員環稠合之雙環、由一個六員環和七員環稠合之雙環、或由一個五員環和七員環稠合之雙環。每一環可包含至多五個雜原子選自氮、硫和氧。原則上該雜環包含至多4個雜原子，特別為包含至多3個雜原子，更通常為包含至多2個雜原子例如指有一個雜原子。在一具體實施例中，該雜環包含一或二個選自N、O、S和N或S之氧化態之雜原子環員。在一具體實施例中，該雜環包含至少一個氮雜原子環員。該雜環中之氮原子可為基態(basic)，如在咪唑(imidazole)或吡啶(pyridine)中之氮；或可為實質非基態(essentially non-basic)氮，如在吲哚或吡咯之氮。通常在雜環中，包含環中之胺基取代基，出現之基態氮之數目會少於五。

【0386】 該雜環可經由碳原子或雜原子(例如氮原子)被附著。同樣地，該雜環之碳原子或雜原子(例如氮原子)可取代。

【0387】 本文之用語「雜芳基」係指具有芳香族性之雜環。用語「雜芳基」包含多環(例如雙環)系統，該多環系統其中至少一環係芳香環另外一或多環係非芳香環。該多環系統可被芳香環或非芳香環附著。

【0388】 雜芳基舉例係為具有5-12環員之單環或雙環，通常具有5-10環員。

【0389】 五員雜芳基舉例包含但不限於吡咯(pyrrole)、呋喃(furan)、噻吩(thiophene; thienyl)、咪唑(imidazole)、呋呫(furazan)、噁唑(oxazole)、噁二唑(oxadiazole)、噁三唑(oxatriazole)、異噁唑(isoxazole)、噻唑(thiazole)、噻二唑(thiadiazole)、異噻唑(isothiazole)、吡唑(pyrazole)、三唑(triazole)和四唑(tetrazole)。

【0390】 六員雜芳基包含但不限於吡啶(pyridine)、吡嗪(pyrazine)、噠嗪(pyridazine)、嘧啶(pyrimidine)、三嗪(triazine)。

【0391】 雙環雜芳基舉例可為選自以下之基團：

a) 一苯環與一具有 1、2 或 3 個雜原子之 5、6 或 7 員環稠合之基團；

b) 一吡啶環與一具有 0、1、2 或 3 個雜原子之 5、6 或 7 員環稠合之基團；

c) 一嘧啶環與一具有 0、1 或 2 個雜原子之 5、6 或 7 員環稠合之基團；

d) 一吡咯環與一具有 0、1、2 或 3 個雜原子之 5、6 或 7 員環稠合之基團；

e) 一吡唑環與一具有 0、1 或 2 個雜原子之 5 或 6 員環稠合之基團；

f) 一咪唑環與一具有 0、1 或 2 個雜原子之 5 或 6 員環稠合之基團；

g) 一噁唑環與一具有 0、1 或 2 個雜原子之 5 或 6 員環稠合之基團；

h) 一異噁唑環與一具有 0、1 或 2 個雜原子之 5 或 6 員環稠合之基團；

i) 一噻唑環與一具有 0、1 或 2 個雜原子之 5 或 6 員環稠合之基團；

j) 一異噻唑環與一具有 0、1 或 2 個雜原子之 5 或 6 員環稠合之基團；

k) 一噻吩環與一具有 0、1、2 或 3 個雜原子之 5 或 6 員環稠合之基團；

l) 一呋喃環與一具有 0、1、2 或 3 個雜原子之 5 或 6 員環稠合之基團；

m) 一環己基與一具有 1、2 或 3 個雜原子之 5 或 6 員環稠合之基團；以及

n) 一環戊基與一具有 1、2 或 3 個雜原子之 5 或 6 員環稠合之基團。

【0392】 具有一5員環與另一5員環稠合之雙環雜芳基舉例包括但不限於咪唑基噻唑(imidazothiazole)(例如咪唑基[2,1-b]噻唑)和咪唑基咪唑(imidazoimidazole)(例如咪唑基[1,2-a]咪唑)。

【0393】 之具有一6員環與另一5員環稠合之雙環雜芳基舉例包括但不限於：苯並呋喃(benzofuran)、苯並噻吩(benzothiophene)、苯並咪唑(benzimidazole)、苯並噁唑(benzoxazole)、異苯並噁唑(isobenzoxazole)、苯並異噁唑(benzisoxazole)、苯並噻唑(benzthiazole)、苯並異噻唑(benzisothiazole)、異苯並呋喃(isobenzofuran)、吲哚(indole)、異吲哚(isoindole)、中氮茚(indolizine)、吲哚啉(indoline)、異吲哚啉(isoindoline)、嘌呤(purine) (例如腺嘌呤(adenine)和鳥嘌呤(guanine))、吲唑(indazole)、吡唑並嘧啶(pyrazolopyrimidine) (例如吡唑基[1,5-a]嘧啶)、三唑並嘧啶(triazolopyrimidine)(例如[1,2,4]三唑基[1,5-a]嘧啶)、三唑並吡嗪(triazolopyrazine)、四氫三唑並吡嗪(tetrahydrotriazolopyrazine)、苯並二氧雜環戊(benzodioxole)、咪唑並吡啶(imidazopyridine)、和吡唑並吡啶(pyrazolopyridine)(例如吡唑基[1,5-a]吡啶)。

【0394】 具有二個稠合6員環之雙環雜芳基舉例包括但不限於：喹啉(quinoline)、異喹啉(isoquinoline)、二氫苯並哌喃(chroman)、二氫苯並噻喃(thiochroman)、異二氫苯並哌喃(isochroman)、苯並哌喃(chromene)、異苯並哌喃(isochromene)、苯並二噁烷(benzodioxan)、喹嗪(quinolizine)、苯並噁嗪(benzoxazine)、吡啶並吡啶(pyridopyridine)、喹喔啉(quinoxaline)、喹唑啉(quinazoline)、噌啉(cinnoline)、酞嗪(phthalazine)、萘啶(naphthyridine)和喋啶(pteridine)。

【0395】 具有一5員環與一7員環稠合之雙環雜芳基舉例包括：吡咯苯偶氮

駢(pyrrolobenzodiazepines)、二氫-吡咯苯偶氮駢(dihydro-pyrrolobenzodiazepines)以及四氫-吡咯苯偶氮駢(tetrahydro-pyrrolobenzodiazepines)。

【0396】 具有一6員環與一7員環稠合之雙環雜芳基舉例包括：二氫苯並氮呯(dihydrobenzazepines)、二氫-或四氫-苯二氮呯(dihydro- and tetrahydro-benzodiazepines)、二氫苯並-氧雜氮呯(dihydrobenzo-oxazepines)。

【0397】 包含一芳香環與一非芳香環之多環雜芳基舉例包括：四氫異喹啉(tetrahydroisoquinoline)、四氫喹啉(tetrahydroquinoline)、二氫苯並噻吩(dihydrobenzthiophene)、二氫苯並呋喃(dihydrobenzfuran)、2,3-二氫-苯並[1,4]二噁英(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine)、苯並[1,3]二氧雜環戊(benzo[1,3]dioxole)、4,5,6,7-四氫苯並呋喃(4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran)、四氫三唑並吡嗪(tetrahydrotriazolopyrazine)(例如5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡嗪)、二氫苯並哌喃(chroman)、二氫苯並噻喃(thiochroman)、異二氫苯並哌喃(isochroman)、苯並哌喃(chromene)、異苯並哌喃(isochromene)、苯並二噁烷(benzodioxan)、苯並噁嗪(benzoxazine)、苯偶氮駢(benzodiazepine)、吲哚啉(indoline)、異吲哚啉(isoindoline)、5,6-二氫-1,7-萘啶(例如5,6-二氫-1,7-萘啶-7(8H)-基)、3,4-二氫吡咯[1,2-a]吡嗪(例如3,4-二氫吡咯[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)、4,5-二氫-1H-苯並[d] 氮呯(例如4,5-二氫-1H-苯並[d]氮呯-3(2H)-基)、4,5-二氫-1H-苯並[c]氮呯(例如4,5-二氫-1H-苯並[c]氮呯-2(3H)-基)、2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b]氮呯(例如2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b]氮呯-1-基)、1,2,4,5-四氫-3H-苯並[d]氮呯-3-基(例如1,2,4,5-四氫-3H-苯並[d]氮呯-3-基)、2,3-二氫苯並[f][1,4]氧雜氮呯(例如2,3-二氫苯並[f][1,4]氧雜氮呯-4(5H)-基)以及7,8-二氫吡啶並[4,3-d]嘧啶(例如7,8-二氫吡啶並[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)。

【0398】一含氮之雜芳環一定包含至少一個氮原子環員。該含氮之雜芳環可為氮聯(N-linked)或碳聯(C-linked)。每個含氮之雜芳環除了至少一個氮原子環員以外可另外包含約四個雜原子環員通常選自氮、硫和氧。該含氮之雜芳環通常包含至多3個雜原子例如1、2或3個，更常見為包含至多2個氮原子例如一個氮原子。該雜芳環之氮原子可為基態，如在咪唑或吡啶中；或可為實質非基態，如吲哚或吡咯之氮。在一般的情況之下，包含任何胺基取代基之雜芳基所出現之基態氮原子數目會少於五。

【0399】含氮之雜芳基舉例包括但不限於：單環例如吡啶基(pyridinyl)、吡咯基(pyrrolyl)、咪唑基(imidazolyl)、噁唑基(oxazolyl)、噁二唑基(oxadiazolyl)、噻二唑基(thiadiazolyl)、噁三唑基(oxatriazolyl)、異噁唑基(isoxazolyl)、噻唑基(thiazolyl)、異噻唑基(isothiazolyl)、呋呫基(furazanyl)、吡唑基(pyrazolyl)、吡嗪基(pyrazinyl)、嘧啶基(pyrimidinyl)、噠嗪基(pyridazinyl)、三嗪(triazinyl)、三唑基(triazolyl) (例如 1,2,3-三唑基和1,2,4-三唑基)、四唑基(tetrazolyl)，和雙環例如喹啉基(quinolinyl)、異喹啉基(isoquinolinyl)、苯並咪唑基(benzimidazolyl)、苯並噁唑基(benzoxazolyl)、苯並異噁唑基(benzisoxazole)、苯並噻唑基 (benzothiazolyl)以及苯並異噻唑基(benzisothiazole)、吲哚基(indolyl)、3H-吲哚基、異吲哚基(isoindolyl)、中氮茚基(indolizinyl)、異吲哚啉基(isoindolinyl)、嘌呤基(purinyl)(例如腺嘌呤[6-胺基嘌呤]以及鳥嘌呤[2-胺基-6-羥基嘌呤])、吲唑基(indazolyl)、喹嗪基(quinolizinyl)、苯並噁嗪基(benzoxazinyl)、苯偶氮䓬基(benzodiazepinyl)、吡啶並吡啶基(pyridopyridinyl)、喹喔啉基(quinoxalinyl)、喹唑啉基(quinazolinyl)、噌啉基(cinnolinyl)、酞嗪基(phthalazinyl)、萘啶基(naphthyridinyl)和喋啶基(pteridinyl)。

【0400】 包含一芳香環及一非芳香環之含氮多環雜芳基舉例包含四氫異喹啉基、四氫喹啉基、異吲哚啉基和吲哚啉基。

【0401】 一含氧之雜芳環一定包含至少一個氧原子環員。該含氧之雜芳環通常為碳聯(C-linked)。每個含氧之雜芳環可另外包含約四個雜原子環員通常選自氮、硫和氧。該含氮之雜芳環通常包含至多3個雜原子例如1、2或3個，更通常為包含至多2個額外氮原子和一個氧原子。

【0402】 含氧之雜芳基舉例包括但不限於：單環例如呋喃、噁唑、異噁唑、1,2,3-噁二唑、或哌喃(pyran)(例如2H-哌喃或4H-哌喃)。

【0403】 環基或環之一定義，述明包含某些數目之雜原子環員，例如以下敘述方式「包含0、1或2個氮雜原子環員之5或6員環」，被視為除了被述明之某些數目之雜原子環員以外，剩餘之環員為碳原子。

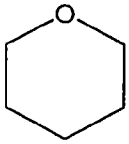
【0404】 除非本文另有說明，用語「非芳香基團」包含不具芳香族性之不飽和環系統、部分飽和和完全飽和雜芳環系統。用語「不飽和」和「部分飽和」係指環結構中有原子共用多於一個價鍵，例如包含至少一個多重鍵像是C=C、C≡C或N=C之環。用語「飽和」或「完全飽和」係指在環之中沒有多重鍵在環原子之間。飽和雜環基團包含哌啶(piperidine),嗎啉(morpholine),硫代嗎啉(thiomorpholine)。部分飽和雜環基團包含砒唑林(pyrazolines)，例如2-砒唑林和3-砒唑林。

【0405】 非芳香雜環基團舉例係指具有3-12環員之基團，通常係5-10環員。該非芳香雜環基團可為單環或雙環，例如通常具有選自氮、氧和硫之1-5個雜原子環員(更通常為1、2、3或4個雜原子環員)。雜環基團舉例可包含環醚基團(例如四氫呋喃和二噁烷(dioxane))、環硫醚基團(例如四氫噻吩

(tetrahydrothiophene)和二噻烷(dithiane))、環胺基團(例如吡咯啶(pyrrolidine))、環醯胺基團(例如吡咯啶酮(pyrrolidone)、哌啶酮(piperidone)或己內醯胺(caprolactam))、環硫醯胺(thioamide)、環硫酯、環尿素(例如四氫咪唑酮-2-酮)、環酯基團(例如丁內酯)、環碸(例如環丁碸(sulfolane)和硫烯(sulfolene))、環亞碸(sulfoxides)、環磺胺(sulfonamides) (例如異四氫噻唑1,1-二氧化物、[1,2]噻嗪1,1-二氧化物或[1,2]硫雜氮雜環庚烷(thiazepane)1,1-二氧化物) 和其組合 (例如嗎啉、硫代嗎啉和硫代嗎啉-S,S-二氧化物)。

【0406】 單環非芳香雜環舉例包括：四氫吖唉(azetidine)、吡咯啶(例如1-吡咯啶基、2-吡咯啶基 and和3-吡咯啶基)、哌啶(例如1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基和4-哌啶基)、哌啶酮、氮雜環庚烷(azepane)、哌嗪(piperazine)、二氮雜環庚烷(diazepane)、嗎啉(morpholine)、高嗎啉(homomorpholine)、哌喃(2H-哌喃或4H-哌喃)、咪唑啉(imidazoline)、四氫咪唑酮(imidazolidinone)、噁唑林(oxazoline)、噻唑啉(thiazoline)、6H-1,2,5-噻二唑、砒唑林(例如2-砒唑林和3-砒唑林)、吡唑啶(pyrazolidine)、二氫噻吩(dihydrothiophene)、二氫哌喃(dihydropyran)、二氫呋喃(dihydrofuran)、二氫噻唑(dihydrothiazole)、四氫呋喃(tetrahydrofuran)、四氫噻吩(tetrahydrothiophene)、二噁烷(dioxane)、四氫吡喃(oxan)(例如4-四氫吡喃基)。除此之外還包含：吡咯啶酮基、哌嗪酮(piperazinonyl)、和N-烷基哌嗪例如N-甲基哌嗪。 通常典型的非芳香雜環基團包括飽和基團例如：哌啶基、吡咯啶基、四氫吖唉基、嗎啉基、哌嗪基和N-烷基哌嗪例如N-甲基哌嗪。

【0407】 本文之用語「四氫吡喃」和「四氫吡喃基」係指以下基團：



其也可指「四氫哌喃」或「四氫哌喃基」。

【0408】 雜環基團可為多環稠合環系統、螺環系統或橋接環系統例如雙環烷和三環烷之氧雜和氮雜類似物(例如氧雜-金剛烷和氮雜-金剛烷)。關於稠合環系統和橋接環系統差別之定義請參照*Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992.

【0409】 雙環非芳香環系統舉例包括：氮雜-雙環[2.2.1]庚烷(例如氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)、氮雜-雙環[2.2.2]辛烷(例如1-氮雜-雙環[2.2.2]辛烷-3-基或2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-基)、氮雜-雙環[3.2.1]辛烷(例如8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8基)、六氫-1H-異吲哚基(例如六氫-1H-異吲哚-2(3H)-基)、六氫環戊烷[b]吡咯-1(2H)-基(例如六氫環戊烷[b]吡咯-1(2H)-基)、八氫異喹啉基(例如順-八氫-異喹啉-2(1H)-基)、4-氮雜螺[2.5]辛烷-4-基(例如4-氮雜螺[2.5]辛烷-4-基)和2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基環系統。

【0410】 一含氮之非芳香雜環一定包含至少一個氮原子環員。該含氮之非芳香雜環可為氮聯或碳聯。該雜環舉例包含：環胺基團(例如吡咯啶基)、環醯胺(例如吡咯啶酮基(pyrrolidinonyl)、哌啶酮基(piperidinonyl)、或己內醯胺基(caprolactamyl))、環磺胺(例如異噻唑烷基1,1-二氧化物、[1,2]噻嗪基1,1-二氧化物或[1,2]硫雜氮雜環庚烷(thiazepanyl)1,1-二氧化物)以及其組合。

【0411】 含氮之非芳香雜環舉例包括氮雜環丙烯(aziridinyl)、嗎啉基(morpholinyl)、硫代嗎啉基(thiomorpholinyl)、哌啶基(piperidinyl) (例如哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基和哌啶-4-基)、吡咯啶基(pyrrolidinyl)(例如吡咯啶-1-基、吡咯啶-2-基和吡咯啶-3-基)、吡咯啶酮基(pyrrolidonyl)、二氫噻唑基(dihydrothiazolyl)、咪唑啉基(imidazolinyl)、四氫咪唑酮基(imidazolidinonyl)、噁

唑林基(oxazolinyl)、噻唑啉基(thiazolinyl)、6H-1,2,5-噻二唑、砒唑林-2-基、砒唑林-3-基、吡唑啶基、哌嗪基(piperazinyl)、和N-烷基哌嗪例如N-甲基哌嗪基。

【0412】 一含氧之非芳香雜環一定包含至少一個氧原子環員。該含氧之非芳香雜環通常為碳聯。該雜環舉例包含：環醚基團(例如四氫吡喃基)、環尿素(cyclic ureas)(例如四氫咪唑-2-酮)、環酯基團(例如丁內酯(butyrolactone))以及其組合。含氧之非芳香雜環舉例包括：二氧戊環(dioxolanyl)、四氫吡喃基(oxanyl)、二氫呋喃基、二噁烷基、或嗎琳基。

【0413】 碳環可為脂環(例如本文所定義之環烷基或環烯基)或含有5-12環員之芳香族基團，更通常為有5-10環員。

【0414】 本文之用語「芳香基」係指含有至少一個芳香環之碳環芳族基，該芳香環包含苯基、萘基(naphthyl)、二氫茚基(indanyl)、茚基(indenyl)、和四氫萘基(tetrahydronaphthyl)。用語「芳香基」包含多環(例如雙環)環系統，其中一或多環係非芳香族時至少一環為芳香環。在該多環系統中，基團可被芳香環或非芳香環附著。

【0415】 化學式(1)之化合物可包括飽和環基團，該飽和環基團可藉由一或多個鍵和其餘的原子連結。當環基團藉由一或多個鍵和其餘的原子連結時，該些鍵(或該些鍵中兩鍵)可連結至環中之同一個原子(通常為碳原子)或不同原子。當該些鍵連結至環中同一個原子時，導致該環之一原子(通常為四級碳)和兩個基團連結。換言之，當化學式(1)之化合物包含一環基團時，該基團可藉由一鍵或該環基團連結至其餘的原子，且其餘的原子可有一個共用原子例如螺旋化合物。

【0416】 該雜環或碳環可各自獨立為未取代或如本文所述經一或多取代基取代。例如雜環或碳環可未取代或經1、2、3或4個取代基取代。該雜環或碳

環係單環或雙環，通常為未取代或有1、2、或3個如本文定義之取代基取代。當該環基團係飽和時，2個取代基會被連結至同一個碳原子(當該些取代基相同時其可指孿型(germinal; gem)雙取代)。

【0417】 取代基之組合只有在該組合產生安定或化學上可達成之化合物的情況下被允許(例如該組合在40°C或40°C以下之環境至少一星期不產生實質上轉變)。

【0418】 為了不讓本發明化合物之分子量超過1000，組成本發明化合物之不同官能基和取代基通常會經過挑選。本發明化合物之分子量更通常為少於750，例如少於700、少於650、少於600或少於550。本發明化合物之分子量較佳為少於525，舉例為500或少於500。

【0419】 鹽類、溶劑化物、異構物、N-氧化物、酯類、前驅藥、和同位素

【0420】 本文所提及化學式(0)之化合物及其子群亦包含離子型態、鹽類、異構物(包含幾何異構物和立體異構物)、互變異構物、N-氧化物、酯類、前驅藥、同位素和其受保護之型態例如以下所討論，特別係鹽類、互變異構物、同位素、N-氧化物、或其溶劑化物；以及，更特別係鹽類、互變異構物、N-氧化物、或其溶劑化物，甚至更特別係鹽類、互變異構物、或其溶劑化物。

【0421】 鹽類

【0422】 許多化學式(0)之化合物可以鹽類形式存在，例如酸加成鹽或某些情況下為有機鹼或無基鹼之鹽類，例如羧酸鹽(carboxylate)、磺酸鹽(sulfonate)和磷酸鹽(phosphate)。該些鹽類皆在本發明範圍內，以及本發明所提及之化學式(0)之化合物包含該化合物之鹽形式。

【0423】 本發明之鹽類可由習用的化學方法例如以下書籍所描述之方法

從包含鹼性或酸性基團之母化合物合成而來Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002。該些鹽類可由該些化合物之游離酸或游離鹼形式和適合的鹼或酸在水中或有機溶劑或兩者之混合物中進行反應而得；通常使用非水介質例如醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈。

【0424】 酸加成鹽(單或雙鹽類)可由各種各樣無機和有機酸類形成。酸加成鹽舉例可包括選自由以下酸類組成之群組形成之單或雙鹽類：乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸(adipic acid)、海藻酸(alginic acid)、抗壞血酸(ascorbic acid)(例如L-抗壞血酸)、天冬氨酸(L-aspartic acid)、苯磺酸(benzenesulfonic acid)、苯甲酸(benzoic acid)、4-乙醯胺基苯甲酸(4-acetamidobenzoic acid)、丁酸(butanoic acid)、(+)樟腦酸((+)camphoric acid)、樟腦-磺酸(camphor-sulfonic acid)、(+)-(1S)-樟腦-10-磺酸((+)-(1S)-camphor-10-sulfonic acid)、癸酸(capric acid)、己酸(caproic acid)、辛酸(caprylic acid)、桂皮酸(cinnamic acid)、檸檬酸(citric acid)、環己烷氨基磺酸(cyclamic acid)、十二烷基硫酸鈉(dodecylsulfuric acid)、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸(ethanesulfonic acid)、2-羥乙磺酸、甲酸(formic acid)、反丁烯二酸(fumaric acid)、半乳糖二酸(galactaric acid)、2,5-二羥苯甲酸(gentisic acid)、葡萄糖甲酸(glucoheptonic acid)、D-葡萄糖酸(D-gluconic acid)、葡萄糖醛酸(glucuronic acid)(例如 D-葡萄糖醛酸)、麩胺酸(glutamic acid) (例如L-麩胺酸)、α-側氧戊二酸(α-oxoglutaric acid)、乙醇酸(glycolic acid)、馬尿酸(hippuric acid)、氫鹵酸類(hydrohalic acids) (例如氫溴酸(hydrobromic acid)、氫氯酸(hydrochloric acid)、氫碘酸(hydriodic acid)、2-羥乙磺酸(isethionic acid)、乳酸(例如(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸)、乳糖酸(lactobionic acid)、順丁烯二酸(maleic acid)、羥基丁二酸(malic

acid)、(-)-L-羥基丁二酸、丙二酸(malonic acid)、(±)-DL-杏仁酸((±)-DL-mandelic acid)、甲磺酸(methanesulfonic acid)、萘基-2-磺酸(naphthalene-2-sulfonic)、萘基-1,5-二磺酸(naphthalene-1,5-disulfonic)、1-羥基-2-萘甲酸(1-hydroxy-2-naphthoic acid)、菸鹼酸(nicotinic acid)、硝酸(nitric acid)、十八烯酸(oleic acid)、乳清酸(orotic acid)、乙二酸(oxalic acid)、軟脂酸(palmitic acid)、撲酸(pamoic acid)、磷酸(phosphoric acid)、丙酸(propionic acid)、丙酮酸(pyruvic acid)、L-焦麩胺酸(L-pyroglutamic acid)、水楊酸(salicylic acid)、4-胺基-水楊酸、癸二酸(sebacic acid)、硬脂酸(stearic acid)、丁二酸(succinic acid)、硫酸(sulfuric acid)、單寧酸(tannic acid)、(+)-L-單寧酸、硫氰酸(thiocyanic acid)、對甲苯磺酸(p-toluenesulfonic acid)、十一碳烯酸(undecylenic acid)和戊酸(valeric acid)、以及醯化胺基酸(acylated amino acids acid)和陽離子交換樹脂(cation exchange resins)。

【0425】 一特別鹽類群組係以下酸類形成之鹽類之群組：乙酸、氫氟酸、氫碘酸、磷酸、硝酸、硫酸、檸檬酸、乳酸、丁二酸、順丁烯二酸、羥基丁二酸、2-羥乙磺酸、反丁烯二酸、苯磺酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、奈磺酸、戊酸、乙酸、丙酸、丁酸、丙二酸、葡萄糖醛酸和乳糖酸。一特別鹽類係氫氯化物鹽。

【0426】 若化合物為陰離子性或有官能基可為陰離子性(例如-COOH可為-COO^-)時，該鹽類可與有機或無機鹼類產生適合的陽離子。適合的無機陽離子舉例包括但不限於：鹼金屬離子，例如Li^+、Na^+和K^+、鹼土金屬陽離子，例如Ca^{2+}和Mg^{2+}、和其他陽離子，例如Al^{3+}或Zn^+。適合的有機陽離子舉例包括但不限於：銨離子(例如NH_4^+)和經取代的銨離子(例如NH_3R^+、 $NH_2R_2^+$、NHR_3^+、NR_4^+)。某些適合的經取代的銨離子舉例源自於：甲胺(methylamine)、乙胺

(ethylamine)、二乙胺(diethylamine)、丙胺(propylamine)、二環己胺(dicyclohexylamine)、三乙胺(triethylamine)、丁胺(butylamine)、乙二胺(ethylenediamine)、乙醇胺(ethanolamine)、二乙醇胺(diethanolamine)、哌嗪(piperazine)、苯甲胺(benzylamine)、苯苄胺(phenylbenzylamine)、膽鹼(choline)、葡甲胺(meglumine)、胺丁三醇(tromethamine)、和胺基酸例如離胺酸(lysine)和精胺酸(arginine)。常見四級銨離子為$N(CH_3)_4^+$。

【0427】 化學式(0)之化合物包含胺官能，可形成四級胺鹽類，例如根據在此領域具有通常知識者所習知方法與烷化試劑反應。該些四級胺鹽化合物在化學式(0)化合物範圍內。

【0428】 本發明之化合物可以單或雙鹽類形式存在，取決於其用來形成鹽類之酸類之pKa值。

【0429】 本發明化合物之鹽類形式通常為藥學上可接受之鹽類，在Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19中記載關於藥學上可接受之鹽類之討論。然而也有可能製備藥學上不可接受之鹽類作為用來轉變成藥學上可接受之鹽類之中間產物。該些藥學上不可接受之鹽類可為有作用的，例如本發明化合物之純化或分離以及形成本發明之部分。

【0430】 本發明之一具體實施例中提供一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含溶液(例如水溶液)，該溶液包含化學式(0)之化合物和其子群，本文所述之鹽類濃度舉例高於10 mg/ml，通常為高於15 mg/ml，特別為高於20 mg/ml。

【0431】 N-氧化物

【0432】 化學式(0)化合物包含胺官能基亦可形成N-氧化物。本文提及之包含胺官能之化學式(0)化合物亦包含N-氧化物。包含多個胺官能基之化合物之一

或多氮原子可被氧化形成N-氧化物。N-氧化物特別舉例為三級胺之N-氧化物或包含氮原子之含氮雜環。

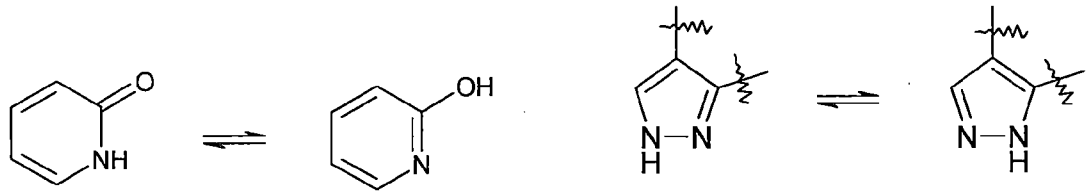
【0433】 N-氧化物可形成自以氧化劑例如過氧化氫或過酸(例如過氧羧酸)處理對應的胺基，請參照*Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience。尤其可依照L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) 之方法製造N-氧化物，在此方法中胺化合物與間氯過氧苯甲酸(*m*-chloroperoxybenzoic acid；MCPBA)反應，例如惰性溶劑例如二氯甲烷。

【0434】 本發明之一具體實施例中，該化合物為N-氧化物例如雜環基團之氮原子，或吡啶N-氧化物。

【0435】 幾何異構物和互變異構物

【0436】 化學式(0)化合物可存在於許多不同幾何異構和互變異構形式中並且本文提及之化學式(0)化合物包含該些形式。為了避免疑慮，當化合物可以多種幾何異構或互變異構形式之一存在且僅一種被具體描述或示出時，所有其它幾何異構或互變異構形式仍然被包括在式(0)、(1)和其子式中。

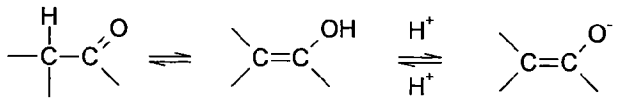
【0437】 例如某些雜環可如以下A和B存在兩互變異構形式。為了簡便，化學式可能只描述一種形式，但該化學式應被視為包含兩種互變異構形式。



A　　B　　或　　A　　B

【0438】 其他互變異構形式舉例包括酮-(keto-)、烯醇-(enol-)、和烯醇化物(enolate-)形式，例如下列互變異構物對：酮/烯醇(keto/enol)(如下所描述)、亞胺/

烯胺(imine/enamine)、醯胺/亞胺基醇(amide/imino alcohol)、脒/乙二胺(amidine/enediamines)、亞硝基/污(nitroso/oxime)、硫酮/烯硫醇(thioketone/enethiol)、和硝基/酸硝基(nitro/aci-nitro)。



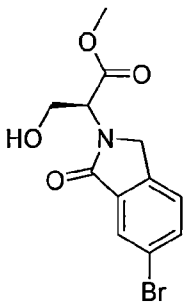
【0439】

【0440】 立體異構物

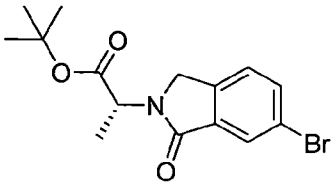
【0441】 除非本文另有說明，否則化合物之化學名稱表示所有可能之立體異構形式。

【0442】 結構不限於特定的異構形式，但是涵蓋化合物的任何異構形式以及異構形式的混合物，立體中心的構形沒有指定且由直線表示。

【0443】 習慣上使用“虛線”或“楔形線”來表示立體化學，指定特定的立體化學形式，例如下面所示之兩種合成中間產物。



甲基(S)-2-(6-溴基-1-側氧異吲哚啉-2-基)-3-羥基丙酸酯(propanoate)



三級-丁基(R)-2-(6-溴基-1-側氧異吲哚啉-2-基)丙酸酯

【0444】 化學式(0)、(1)和其子式的化合物含有一個或多個對掌性中心並且

可以以兩種或更多種光學異構體的形式存在，提及之化學式(0)、(1)和子式除非內文另有要求，否則其包括作為個別光學異構物或混合物(例如外消旋(racemic)和消旋(scalemic)混合物)或兩或多種光學異構物之所有其光學異構形式(例如鏡像異構物(enantiomers)、表異構物(epimers)、非鏡像異構物(diastereoisomers))。

【0445】 光學異構物可經由其光學活性(即+和-異構物，或 *d* 和 *l* 異構物)來辨別特徵和區別，或者它們可以藉由 Cahn、Ingold 和 Prelog 開發的"R 和 S"命名法以辨別其絕對立體化學，見 Advanced Organic Chemistry by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114，還有見 Cahn, Ingold & Prelog, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1966, 5, 385-415。光學異構物可以通過許多技術分離，包括掌性層析法(於掌性載體上的層析法)，且這些技術是本領域具有通常知識者所習知的。

【0446】 作為掌性層析法的替代方法，光學異構物可經由與掌性酸類例如(+)-酒石酸((+)-tartaric acid)、(-)-焦麩胺酸((-)-pyroglutamic acid)、(-)-二-甲醯基-L-酒石酸((-)-di-toluoyl-L-tartaric acid)、(+)-杏仁酸((+)-mandelic acid)、(-)-羥基丁二酸((-)-malic acid)、和(-)-樟腦磺酸((-)-camphorsulfonic)形成非鏡像異構鹽類分離，用優選的結晶分離非鏡像異構物，接著解離該鹽類以提供個別鏡像異構物游離鹼。同樣地，酸性化合物之光學異構物可以經由與掌性胺類例如馬錢子鹼(Brucine)、辛可尼汀(Cinchonidine)、奎寧等形成非鏡像異構鹽類而分離。

【0447】 此外，可經由共價連結一鏡像異構的純掌性助劑至化合物上然後利用慣用的方法例如色層層析進行非鏡像異構物的分離達成鏡像異構物的分離。然後切割上述共價鍵以產生適合的鏡像異構的純產物。例如，可經由形成 Mosher's 酸酯，然後經由色層層析法分離所得到的非鏡像異構物，然後裂解酯以

產生游離羥基，來分離含有游離羥基之掌性化合物之光學異構物。

【0448】 當式(0)、(1)和其子式之化合物作為兩種或更多種光學異構形式存在時，一對鏡像異構物中的一鏡像異構物可顯現優於另一鏡像異構物的優點，例如生物活性。因此，在某些情況下，可能需要僅使用一對鏡像異構物中之一鏡像異構物，或僅使用多種非鏡像異構物中的一種作為治療劑。因此，本發明提供組合物，該組合物含有具有一或多掌性中心的化學式(0)、(1)和其子式之化合物，其中至少 55%(例如至少 60%、65%、70%、75% 80%、85%、90%或95%)的化學式(0)、(1)和其子式之化合物作為單一光學異構物(例如鏡像異構物或非鏡像異構物)存在。在一個一般具體實施例中，總量 99%或更多(例如基本上全部)的化學式(0)、(1)和其子式之化合物可以作為單一光學異構體(例如鏡像異構體或非鏡像異構體)存在。

【0449】 擁有雙鍵之化合物在所述雙鍵處可具有 E(entgegen)或 Z(zusammen)立體化學。二價環狀或(部分)飽和基團上的取代基可具有順式或反式構形。本文使用之用語順式和反式是根據 Chemical Abstract 命名(J. Org. Chem. 1970, 35 (9), 2849-2867)，並且係指在環基團上的取代基的位置。

【0450】 特別是立體化學純的化學式(0)、(1)和其子式之化合物。當化學式(0)、(1)和其子式之化合物例如指定為 R 時，這表示該化合物基本上不含 S 異構物。如果化學式(0)、(1)和其子式之化合物例如規定為 E 時，這表示該化合物基本上不含 Z 異構物。用語順式、反式、R、S、E 和 Z 是此領域具有通常知識者習知的。

【0451】 同位素變異

【0452】 本發明包括所有藥學上可接受的同位素標記的本發明化合物，即

化學式(0)、(1)和其子式之化合物，其中一個或多個原子被具有相同原子序的原子替換，但原子之質量或質量數不同於通常在自然界中發現的原子質量或質量數。

【0453】 適合包括在本發明化合物中之同位素的舉例包括氫之同位素例如 ^{2}H(D)和 ^{3}H(T)、碳例如 ^{11}C、^{13}C 和 ^{14}C、氯例如 ^{36}Cl、氟例如 ^{18}F、碘例如 ^{123}I、^{125}I 和 ^{131}I、氮例如 ^{13}N 和 ^{15}N、氧例如 ^{15}O、^{17}O 和 ^{18}O、磷例如 ^{32}P 和硫例如 ^{35}S。

【0454】 某些同位素標記的化學式(0)、(1)和其子式之化合物，例如插入放射性同位素的化合物可用於藥物及/或基質組織分佈研究。該化學式(0)、(1)和其子式的化合物還可具有有價值的診斷特性，可用於檢測或分辨複合物構造(formation)之化合物與其它分子，胜肽、蛋白質、酶或受體。檢測或鑑定方法可使用以標記試劑標記的化合物，標記試劑例如放射性同位素、酶、螢光物質、發光物質(例如發光胺(luminol)，發光胺衍生物，螢光素(luciferin)，水母發光蛋白(aequorin)和螢光素酶(luciferase))等。放射性同位素氚(即 ^{3}H(T))和碳-14(即 ^{14}C)，因其易於插入和現有的檢測方法，特別可用於該目的。

【0455】 用較重同位素例如氘(即 ^{2}H(D))取代，由於較佳的代謝穩定性例如體內半衰期的增加或需求劑量的減少，而提供某些治療優勢，因此，在某些情況下可能為優選的。具體來說，本發明每次提及氫應當被解釋為涵蓋 ^{1}H 和 ^{2}H，無論氫是否被明確定義，或暗示氫的存在以滿足相關原子(特別是碳)的原子價。

【0456】 正子放射同位素(例如 ^{11}C、^{18}F、^{15}O 和 ^{13}N)的取代可用於正子放射斷層攝影(Positron Emission Topography；PET)研究以檢查目標的佔有率。

【0457】 同位素標記的化學式(0)、(1)和其子式之化合物通常可以經由此領域具有通常知識者習知的技術或使用適合的同位素標記的反應物代替之前使用

的非標記反應物，經由類似於所附具體實施例和製備方法製備，。

【0458】 酯類

【0459】 具有羧酸基團或羥基之酯類例如化學式(0)、(1)和其子式化合物之羧酸酯類(carboxylic acid esters)、醯氧基酯類(acyloxy esters)、和磷酸酯類(phosphate esters)也包括在化學式(0)、(1)和其子式中。酯類的舉例係含有-C(=O)OR 基團之化合物，其中 R 係酯取代基，例如 C_{1-7}烷基、C_{3-12}雜環基或 C_{5-12}芳香基，特別係 C_{1-6}烷基。酯基團的具體舉例包括但不限於-C(=O)OCH_3、-C(=O)OCH_2CH_3、-C(=O)$OC(CH_3)_3$、和-C(=O)OPh。醯氧基(反酯)基團可經由實例-OC(=O)R 表示，其中 R 係醯氧基取代基例如 C_{1-6}烷基、C_{3-12}雜環基或 C_{5-12}芳香基，特別係C_{1-6}烷基。醯氧基具體舉例包括但不限於-OC(=O)CH_3(乙醯氧基；acetoxy)、-OC(=O)CH_2CH_3、-OC(=O)$C(CH_3)_3$、-OC(=O)Ph、和-OC(=O)CH_2Ph。磷酸酯類的實例係衍生自磷酸之酯類。

【0460】 在本發明的一個具體實施例中，化學式(0)、(1)和其子式在其範圍內包括具有羧酸基團或羥基的化學式(0)、(1)和其子式化合物之酯類。在本發明的另一個具體實施例中，化學式(0)、(1)和其子式不包括在其範圍內具有羧酸基團或羥基之化學式(0)、(1)和其子式之化合物之酯。

【0461】 溶劑化物和晶形

【0462】 化學式(0)、(1)和其子式還包括化合物之任何多晶形(polymorphic forms)，以及溶劑化物例如水合物，醇化物等。

【0463】 本發明的化合物可形成溶劑化物，例如與水(即水合物)或普通的有機溶劑。如本文所用之用語"溶劑化物"係指本發明化合物與一個或多個溶劑分子的物理結合。這種物理結合涉及不同程度的離子和共價鍵結，包括氫鍵結。

在某些情況下，溶劑化物能夠分離，例如當一個或多個溶劑分子被插入結晶固體的晶格中時。用語“溶劑化物”意在包括溶液相和可分離的溶劑化物。合適的溶劑化物非限制性舉例包括：本發明之化合物與水、異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺等結合。本發明之化合物在溶液中時可以發揮其生物效應。

【0464】 溶劑化物在藥物化學中為大家所熟知。溶劑化物對於物質的製備(例如關於它們的純化，物質的儲存(例如其安定性)和物質的處理的容易性而言是重要的，並且通常作為化學合成中分離或純化之一部分。此領域中具有通常知識者可以藉由標準和長期使用之技術確定是否經由製備所給化合物之分離條件或純化條件形成水合物或其他溶劑化物。該些技術舉例包括熱重量分析法(thermogravimetric analysis; TGA)，示差掃描熱量分析(differential scanning calorimetry; DSC)，X 射線晶體學(例如單晶 X 射線晶體學或 X 射線粉末繞射)和固態 NMR(SS-NMR，也稱為 Magic Angle Spinning NMR 或 MAS- NMR)。這些技術與 NMR、IR、HPLC 和 MS 一樣為此領域具有通常知識化學家的標準分析工具之一部分。

【0465】 或者此領域具有通常知識人員可以使用包括特定溶劑化物所需之溶劑量之結晶條件有意地形成溶劑化物。然後，上述標準方法可用於確定是否形成溶劑化物。

【0466】 此外，本發明的化合物可以具有一種或多種多晶型或非晶形式，且皆包括在本發明的範圍內。

【0467】 複合物

【0468】 化學式(0)、(1)和其子式在其範圍內還包括化合物的複合物(例如，

與化合物如環糊精(cyclodextrins)的包含錯合物(inclusion complexes)或晶籠化合物(clathrates)或與金屬的複合物)。包含錯合物，晶籠化合物和金屬複合物可藉由此領域具有通常知識者熟知的方法形成。

【0469】 前驅藥

【0470】 化學式(0)、(1)和其子式還包括化學式(0)、(1)和其子式化合物之任何前驅藥。「前驅藥」係指例如任何可於體內轉化為化學式(0)、(1)和其子式之生物活性化合物。

【0471】 例如，某些前驅藥為活性化合物之酯類(例如，生理上可接受之代謝不穩定酯)。在新陳代謝過程中，斷裂該酯基(-C(=O)OR)以得到該活性藥物。此種酯類可以通過酯化形成，例如母化合物中之任何羧酸基團(-C(=O)OH)，在適合情況下，先保護母化合物中存在之任何其它反應基，然後若需要去保護則去保護。

【0472】 該些代謝不穩定酯舉例包括式-C(=O)OR 其中 R 係：C_{1-7}烷基(例如-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-sBu、-iBu、-tBu)、C_{1-7}胺烷基 (例如胺乙基、2-(N,N-二乙胺基)乙基、2-(4-嗎啉基)乙基)、和醯氧基-C_{1-7}烷基 (例如醯氧甲基(acyloxymethyl)、醯氧乙基(acyloxyethyl)、新戊醯氧基甲基(pivaloyloxymethyl)、乙醯氧基甲基(acetoxymethyl)、1-乙醯氧基乙基(1-acetoxyethyl)、1-(1-甲氧-1-甲基)乙基-羰氧基乙基 carbonxyloxyethyl、1-(苯甲醯氧基)乙基(1-(benzoyloxy)ethyl)、異丙氧基-羰氧基甲基(isopropoxy-carbonyloxymethyl)、1-異丙氧基-羰氧基乙基(1-isopropoxy-carbonyloxyethyl)、環己基-羰氧基甲基(cyclohexyl-carbonyloxymethyl)、1-環己基-羰氧基乙基(1-cyclohexyl-carbonyloxyethyl)、環己氧基-羰氧基甲基

(cyclohexyloxy-carbonyloxymethyl)、1-環已氧基-羰氧基乙基(1-cyclohexyloxy-carbonyloxyethyl)、(4-四氫吡喃氧基)羰氧基甲基((4-oxanyloxy)carbonyloxymethyl)、1-(4-四氫吡喃氧基)羰氧基乙基(1-(4-oxanyloxy)carbonyloxyethyl)、(4-四氫吡喃基)羰氧基甲基((4-oxanyl)carbonyloxymethyl)、和 1-(4-四氫吡喃基)羰氧基乙基(1-(4-oxanyl)carbonyloxyethyl)。

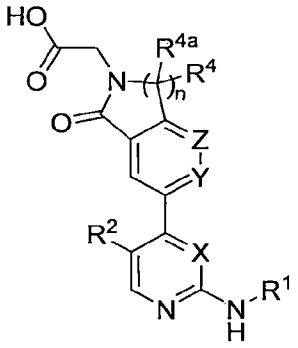
【0473】 此外，一些前驅藥被酶活化以產生活性化合物，或在進一步化學反應後產生活性化合物之化合物(例如，在抗原導向的酶前驅藥療法(antigen-directed enzyme pro-drug therapy ; ADEPT)，基因導向的酶前驅藥療法(gene-directed enzyme pro-drug therapy ; GDEPT)和配體定向酶前驅藥療法(ligand-directed enzyme pro-drug therapy ; LIDEPT)等)。例如，前驅藥可為糖衍生物或其他糖苷綴合物(glycoside conjugate)，或可為胺基酸酯衍生物。在一具體實施例中，化學式(0)、(1)和其子式不包括其範圍內的化學式(0)、(1)和其子式化合物的前驅藥。

【0474】 化學式(0)、(1)及其子式化合物之製備方法

【0475】 除非本文另有說明，否則在本部分中及本發明所有其他部分中所提及之化學式(1)亦包含化學式(0)及所有其他子群(例如化學式(2)、(3)、(3A)、(3B)、(4)、(4A)、(4B)、(5)、(5A)、(5B)、(6)、(6A)、(6B)、(7)、(7A)、(7B)、(8)、(8A)、(8B)、(9)、(9A)、(9B)、(10)和(11))、子集和如本文定義之具體例子。

【0476】 化學式(0)、(1)及其子式化合物可根據此領域具有通常知識者熟知的合成方法製備。根據本發明另外一方面(具體實施例 2.1)，提供製備如本文所定義化學式(0)、(1)及其子式化合物的方法，所述方法包括：

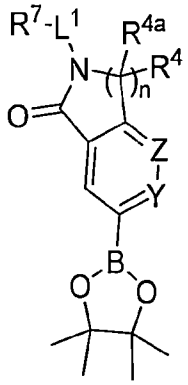
(a) (i) 將化學式(II)之化合物



(II)

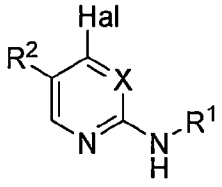
與 HNR^8R^9 之化合物反應；或

(ii) 將化學式(III)之化合物



(III)

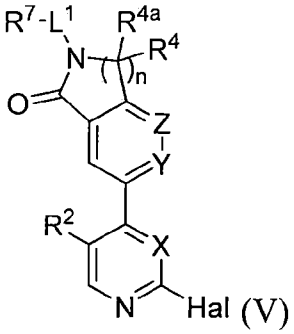
與化學式(IV)之化合物反應



(IV)

其中 Hal 係為適合的脫離基例如鹵化物(halide)，且鈀催化劑存在於此反應中；或

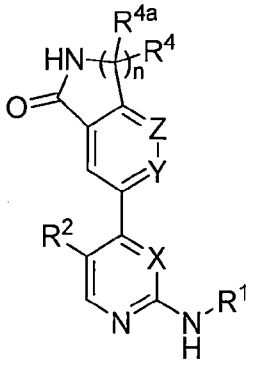
(iii) 化學式(V)之化合物



(V)

其中 Hal 係為適合的脫離基例如鹵化物(halide)，與 R^1NH_2 之化合物反應；或

(iv) 化學式(VI)之化合物



(VI)

與 R^7L^1-J 之化合物反應，其中 J 係為適合的脫離基;及/或

(b)將化學式(0)、(1)及其子式化合物之受保護的衍生物去保護；及/或

(c)將化學式(0)、(1)及其子式化合物或其受保護的衍生物互變(interconvert)為另一種化學式(0)、(1)及其子式之化合物或其受保護的衍生物；以及

(d)任選地形成化學式(0)、(1)及其子式化合物的藥學上可接受的鹽類；

其中，R^1、R^2、R^4、R^{4a}、R^7、L^1、X、Y 和 Z 係如任一具體實施例 0.1 至 1.179 所定義。

【0477】 方法(a)(i)通常包括在有醯胺偶合劑(amide coupling agent)例如 HATU、TBTU 或 HBTU 或 1-丙基磷酸酐(1-propanephosphonic anhydride)以及適合的鹼例如三乙胺(triethylamine)或 DIPEA 的存在下，在適合的溶劑裡例如二噁

烷(dioxane)、DMF 或 DCM 或其混合物，攪拌化學式(II)之化合物、HNR^8R^9之化合物。該方法可在室溫或在高溫例如 60°C 進行。該反應之實例如實施例 1 所示。

【0478】 方法(a)(ii)通常包括在有適合的催化劑例如四(三苯膦)鈀(tetrakis(triphenylphosphine) palladium)和適合的鹼例如碳酸鉀的存在下，於惰性氣氛下在適合的水性溶劑混合物例如二噁烷/水，攪拌化學式(III)之化合物和化學式(IV)之化合物。該方法可在室溫或在高溫例如 80 或 100°C 進行。該反應之實例如實施例 124 所示。

【0479】 方法(a)(iii)通常包括在適合的溶劑例如二噁烷、EtOH 或其混合物中，攪拌化學式(V)之化合物和 R^1NH_2之化合物。該方法可在室溫或高溫例如 60 或 90°C 進行。該反應之實例如實施例 102 所示。

【0480】 方法(a)(iii)或包括在有適合的催化劑例如雙(二苯亞基丙酮)鈀(bis(dibenzylideneacetone) palladium)、適合的配體例如 XPhos、和適合的鹼例如碳酸鉀的存在下，於惰性氣氛下在適合的溶劑例如乙腈(acetonitrile)，攪拌化學式(V)之化合物和 R^1NH_2之化合物。該方法可在室溫或高溫例如 90 或 150°C 進行。該反應之實例如實施例 189 所示。

【0481】 方法(b)通常包括任何適合的去保護反應，其反應條件取決於保護基的性質。當保護基為 tBoc 或 2,4-二甲氧苯甲基(2,4-dimethoxybenzyl)時，該去保護反應通常包括使用適合的酸在適合的溶劑中反應。例如，該酸可包括三氟乙酸(trifluoroacetic acid)或氯化氫(hydrogen chloride)，該溶劑可包括二氯甲烷(dichloromethane)、乙酸乙酯(ethyl acetate)、二噁烷(dioxane)、甲醇(methanol)或水、或其混合物。該反應之實例如實施例 113 所示。

【0482】 應當理解的是，當保護基為 tBoc 時，使用如上所述之適合的酸去

保護可產生化學式(0)、(1)及其子式化合物之藥學上可接受鹽類，其可直接分離。或者，可使用此領域熟知之方法分離化學式(0)、(1)及其子式化合物作為游離鹼，然後根據方法(d)任選地轉化為藥學上可接受鹽。

【0483】 方法(c)通常包括此領域具有通常知識者已知的相互轉化方法。例如，在化學式(0)、(1)和其子式的化合物中，第一取代基可經由此領域具有通常知識者已知的方法轉化為第二、交替的取代基。用來轉換前驅物化合物成為化學式(0)、(1)和其子式化合物的許多官能基已被此領域具有通常知識者所熟者，例如在 *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March & Michael B Smith, 7th edition, John Wiley & Sons, 2013 所描述。

【0484】 方法(d)可經由化學式(0)、(1)和其子式的化合物的游離鹼形式，與化學計量或是過量的藥學上可接受有機或無機酸溶於適合的溶劑中，然後經由此領域熟知的方法(例如蒸發溶劑或晶化)分離所得之鹽。

【0485】 如果適當，先前在方法(a)、(b)和(c)中描述的反應之後或之前進行此領域具有通常知識者已知的一個或多個反應，並且以適當的順序進行以達成必要的取代，用來給予其他化學式(0)、(1)和其子式化合物。此類反應之非限制性實例，其條件可在文獻中被找到，包括：

反應性官能基的保護、

反應性官能基的去保護、

鹵化作用(halogenation)、

去鹵作用(dehalogenation)、

脫烷作用(dealkylation)、

胺、苯胺、乙醇、酚之烷化作用、

羥基上的光延反應(Mitsunobu reaction)、

適當基團上的環加成反應(cycloaddition reaction)、

硝基、酯類、氰基、醛類之還原、

過渡金屬催化偶合反應(transition metal-catalyzed coupling reactions)、

醯化(acylation)、

磺醯基團的磺醯化/引入(sulfonylation/introduction of sulfonyl groups)、

酯基團的皂化/水解(saponification/hydrolysis of esters groups)、

酯基團的醯胺化或轉酯化(amidification or transesterification of ester groups)、

羧基團的酯化或醯胺化(esterification or amidification of carboxylic groups)、

鹵素的交換、

與胺基、硫基或乙醇的親核取代(nucleophilic substitution with amine, thiol or alcohol)、

還原胺化(reductive amination)、

羰基和羥胺基上的肟化(oxime formation on carbonyl and hydroxylamine groups)、

S-氧化(S-oxidation)、

N-氧化(N-oxidation)、以及

成鹽作用(salification)。

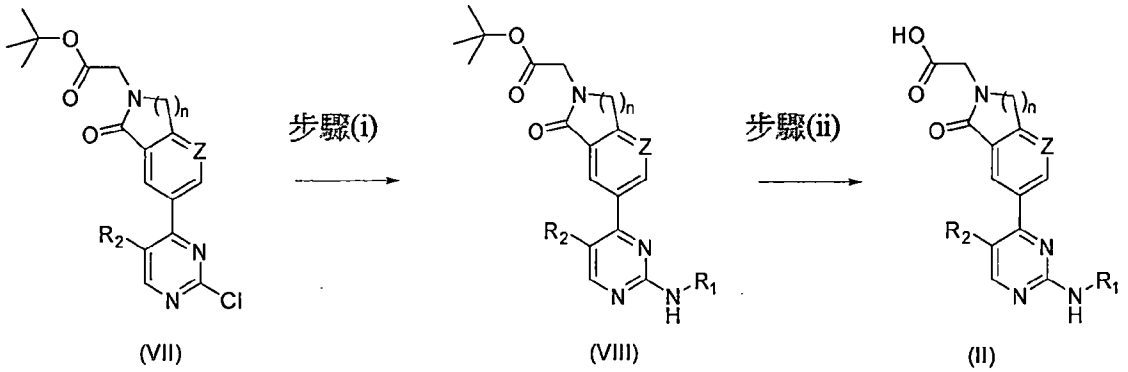
【0486】 方法(a)的中間產物

【0487】 化學式(II)之化合物中 n、R^1、R^2 和 Z 係如前文所述，R^3 係–

$CH_2CONR^8R^9$，R^4和R^{4a}係為H，Y係CH以及X係N，該化學式(II)之化合物可根據以下的流程1製備：

【0488】 流程1之步驟(i)通常包含在適合的溶劑例如二噁烷、EtOH或其混合物中，攪拌化學式(VII)之化合物和 R^1NH_2之化合物。該方法可在室溫或高溫例如60或90°C進行。該反應之實例如製備4所示。

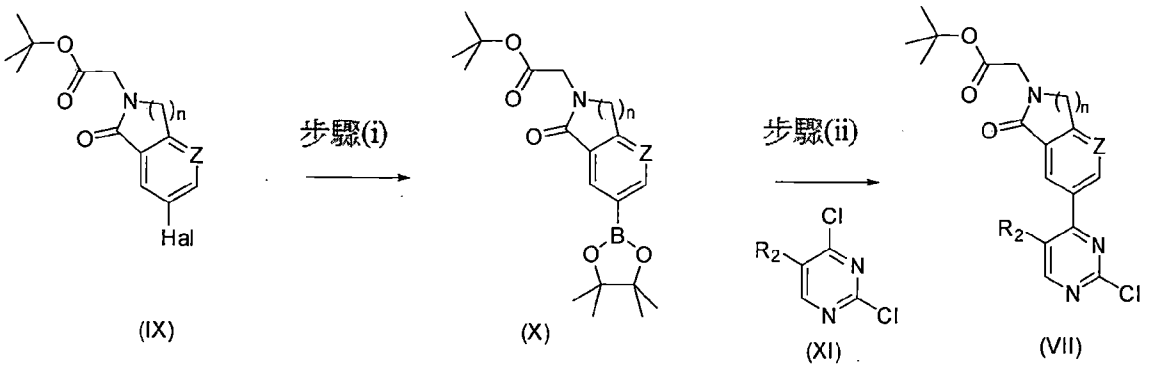
【0489】 流程1



【0490】 流程1之步驟(ii)通常包含在適合的溶劑例如二氯甲烷(dichloromethane)、乙酸乙酯(ethyl acetate)、二噁烷、甲醇或水或其混合物中，攪拌化學式(VIII)之化合物和適合的酸例如三氟乙酸(trifluoroacetic acid)或氯化氫。該反應之實例如製備5所示。

【0491】 化學式(VII)之化合物中n、R^2、R^3、和Z如化學式(0)(1)及其子式所定義，R^4和R^{4a}係H，X係N，以及Y係CH，該化學化學式(VII)之化合物可根據以下流程2製備：

【0492】 流程2



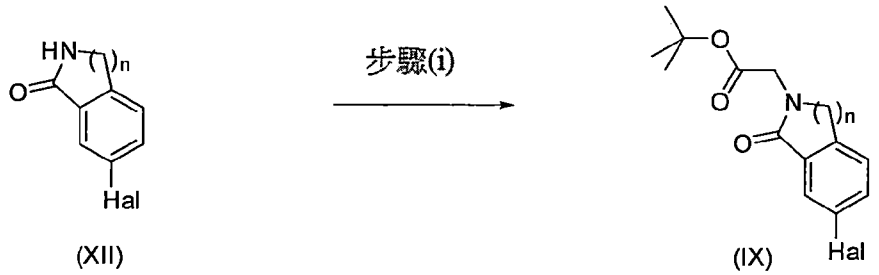
在流程 2 中，Hal 係為適合的鹵素脫離基例如 Cl、Br 或 I。

【0493】 流程 2 之步驟(i)通常包含在有適合的催化劑例如 $PdCl_2$(dppf)複合物和適合的鹼例如乙酸鉀(potassium acetate)的存在下，於惰性氣氛中在適合的溶劑例如二噁烷，攪拌化學式(IX)之化合物和雙戊醯二硼(bis(pinacolato)diboron)。該方法可在室溫或高溫例如 80 至 100°C 進行。該反應之實例如製備 2 所示。

【0494】 流程 2 之步驟(ii)通常包含在有適合的催化劑例如四(三苯膦)鈀(tetrakis(triphenylphosphine) palladium)和適合的鹼例如碳酸鉀的存在下，於惰性氣氛下在適合的水性溶劑混合物例如二噁烷/水，攪拌式(X)之化合物和式(XI)之化合物。該方法可在室溫或高溫例如 80 至 100°C 進行。該反應之實例如製備 3 所示。

【0495】 化學式(IX)之化合物中 n = 1 或 2，以及 Y 和 Z 係為 CH，該化學式(IX)之化合物可根據以下流程 3 製備。

【0496】 流程 3

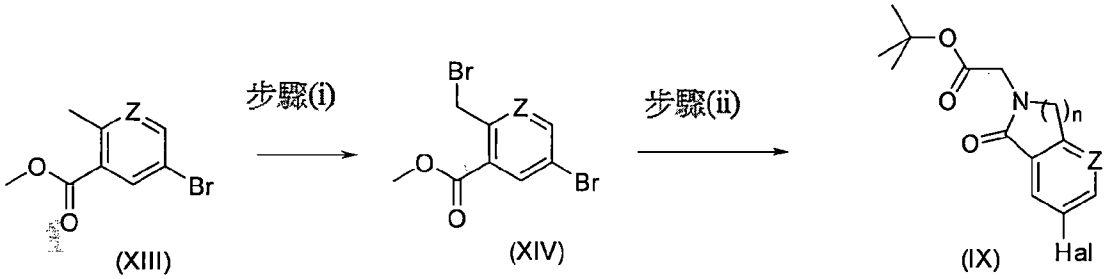


【0497】 流程 3 之步驟(i)通常包含在適合的鹼例如氫化鈉的存在下，在適

合的溶劑例如 DMF 中，攪拌化學式(XII)之市售化合物和合適的烷化劑例如 2-溴乙酸三級丁酯(tert-butyl 2-bromoacetate)。該方法可在室溫或在低溫例如 4°C 進行。該反應之實例如製備 1 所示。

【0498】 化學式(IX)之化合物中 n＝1、Y=CH，且 Z 係如前文通式(0)、(1)及其子式所定義，該化學式(IX)之化合物可根據以下流程 4 製備。

【0499】 流程 4



流程4之步驟(i)通常包含在適合的溶劑例如二氯乙烷中，攪拌化學式(XIII)之化合物和適合的溴化劑例如N-溴琥珀醯亞胺(N-bromosuccinimide)以及適合的自由基引發劑例如過氧化苯甲醯(benzoyl peroxide)或氮雜異丁腈(azaisobutyronitrile)。該方法可在室溫或高溫例如80°C進行。該反應之實例如製備6所示。

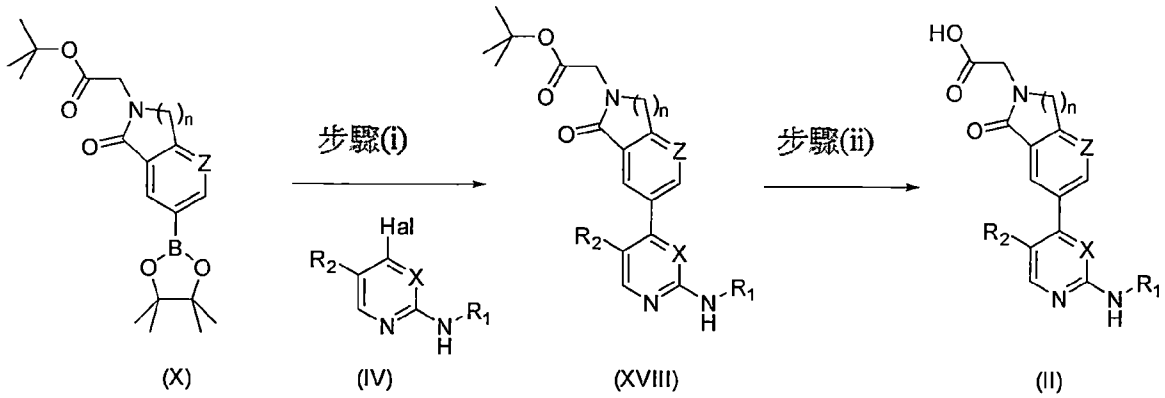
【0500】 流程4之步驟(ii)通常包含在適合的鹼例如三甲胺(trimethylamine)或二異丙基乙胺(diisopropylethylamine)的存在下，在適合的溶劑例如甲苯(toluene)或乙腈(acetonitrile)中，攪拌化學式(XIV)之化合物和三級丁基甘胺酸酯(tert-butylglycinate)。該方法可在室溫或高溫例如120°C進行。該反應之實例如製備7所示。

【0501】 溴化及合環以形成內醯胺(如上化學式(IX)所示)也可用於製備另一中間化合物，例如化學式(IX)中的Hal基團被2-鹵素-嘧啶(2-halo-pyrimidine)替

換。以下的製備225至227、401、和402中提供了製備這些中間產物的系列反應的實例。

【0502】 或者，化學式(II)之化合物中 n、R^1、R^2、X 和 Z 如前文之定義以及 Y 係為 CH，該化學式(II)之化合物可根據下列流程 5 製備：

【0503】 流程 5

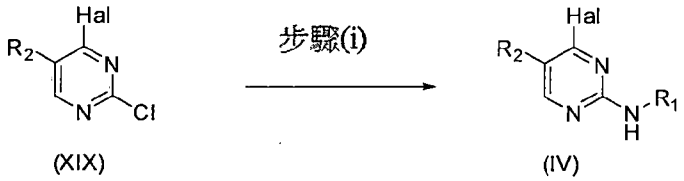


【0504】 流程 5 之步驟(i)通常包含在適合的催化劑例如四(三苯膦)鈀(tetrakis(triphenylphosphine) palladium)或 XPhos Pd G3、適合的鹼例如碳酸鉀的存在下，於惰性氣氛下在適合的水性溶劑混合物例如二噁烷/水，攪拌化學式(X)之化合物和化學式(XVI)之化合物。該方法可在室溫或高溫例如 80 至 100°C 進行。步驟(i)和步驟(ii)之實例如製備 19 所示。

【0505】 流程 5 之步驟(ii)通常包含在適合的溶劑例如二氯甲烷(dichloromethane)、乙酸乙酯(ethyl acetate)、二噁烷(dioxane)、甲醇或水或其混合物中，攪拌化學式(XVIII)之化合物和適合的酸例如三氟乙酸(trifluoroacetic acid)或氯化氫。該反應之實例如製備 20 所示。

【0506】 化學式(IV)之化合物中 X 係為 N，該化學式(IV)之化合物可根據下列流程 6 製備：

【0507】 流程 6



(XIX) (IV)

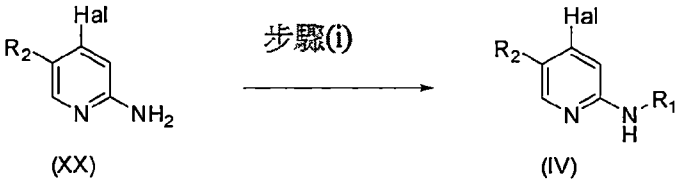
【0508】 流程 6 之步驟(i)通常包含在適合的溶劑中例如二噁烷(dioxan)、四氫呋喃、乙醇或其混合物中，攪拌化學式(XIX)之化合物和 R^1NH_2 之化合物。該方法可在室溫或高溫例如 60 至 90°C 進行。該反應之實例如製備 17 所示。

【0509】 在上述流程 6 所示反應的之一變異，其中 Hal 被 OH 替換(即該化合物為 4-嘧啶酮(4-pyrimidone))且氯原子被甲硫基(methylsulfanyl)替換之化學式(XIX)化合物，可和 R^1NH_2 在高溫下(例如約 130 °C)反應。然後嘧啶環上的羥基可經由和氯化劑例如 $POCl_3$ 反應被氯替換。該反應順序如製備 112 和 113 所述。

【0510】 作為流程 6 另一變異中，可使用鈀催化的胺化反應(例如在 Buchwald Hartwig 反應條件下)轉化氯基-中間產物(XIX)變成胺類(IV)。

【0511】 化學式(IV)之化合物中 X 係為 CH，該化學式(IV)之化合物可根據下面流程 7 製備：

【0512】 流程 7

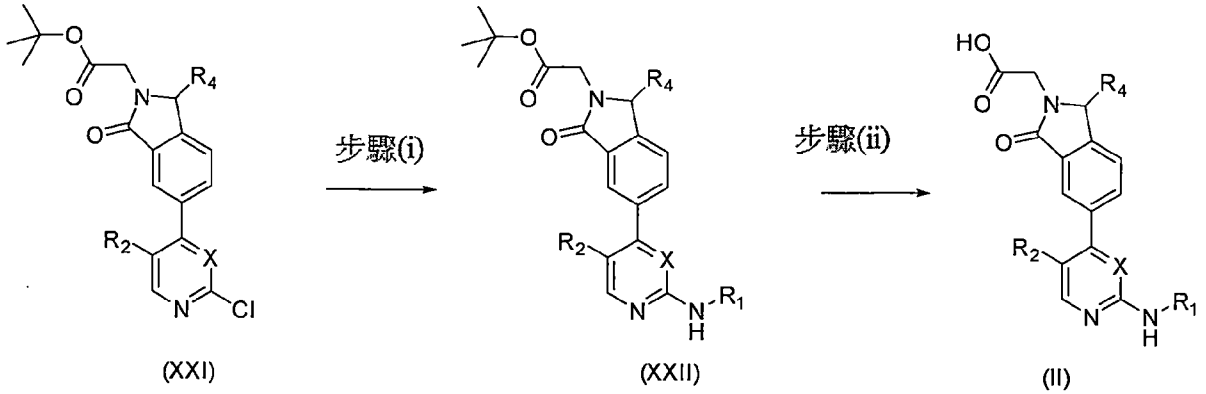


(XX) (IV)

【0513】 流程 7 之步驟(i)通常包含在適合的還原劑例如三乙醯氧基硼氫化鈉(sodium triacetoxyborohydride)的存在下，於適合的溶劑中例如二氯乙烷(dichloroethane)，攪拌化學式(XX)之化合物和適合的酮類 $R^1=O$。該方法可在室溫、低溫、或高溫例如從 0°C 至 60°C 進行。該反應之實例如製備 135 所示。

【0514】 化學式(II)之化合物中R^1、R^2和X如前文所定義、Y和Z係為CH、n=1、R^4係烷基、以及R^{4a}係H，該化學式(II)之化合物可根據下列流程8製備：

【0515】 流程8

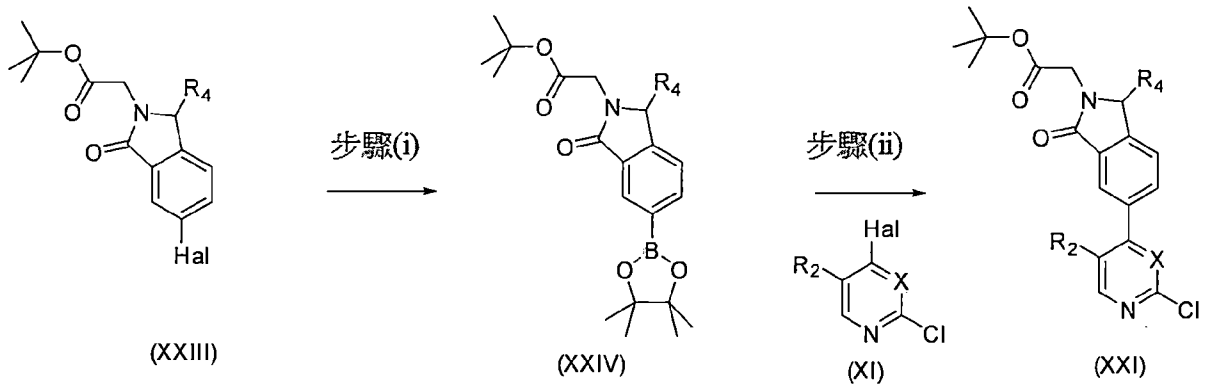


【0516】 流程8之步驟(i)通常包含在適合的溶劑例如二噁烷(dioxan)、乙醇或其混合物中，攪拌化學式(XXI)之化合物和化學式R^1NH_2之化合物。該方法可在室溫或高溫例如60或90°C進行。該反應之實例如製備33所示。

【0517】 流程8之步驟(ii)通常包含在適合的溶劑例如二氯甲烷(dichloromethane)、乙酸乙酯(ethyl acetate)、二噁烷(dioxane)、甲醇或水或其混合物中，攪拌化學式(XXII)之化合物和適合的酸例如三氟乙酸(trifluoroacetic acid)或氯化氫。該反應之實例如製備5所示。

【0518】 化學式(XXI)之化合物中R^2、X如化學式(0)、(1)及其子式所定義、Y和Z係CH、n=1、R^4係烷基、以及R^{4a}係H，該化學式(XXI)之化合物可根據下面流程9製備：

【0519】 流程9



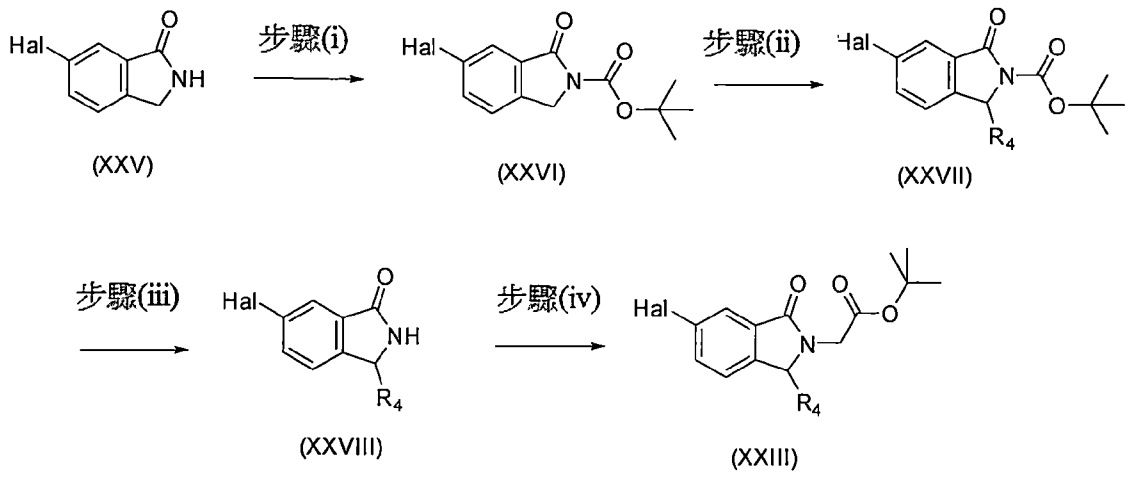
在流程9中，Hal係為適合的鹵素脫離基例如Cl、Br或I。

【0520】 流程9之步驟(i)通常包含在有適合的催化劑例如$PdCl_2$(dppf)複合物和適合的鹼例如乙酸鉀的存在下，於惰性氣氛下在適合的溶劑例如二噁烷(dioxan)中，攪拌化學式(XXIII)之化合物和雙戊醯二硼(bis(pinacolato)diboron)。該方法可在室溫或高溫例如80或100°C進行。

【0521】 流程9之步驟(ii)通常包含在有適合的催化劑例如四(三苯膦)鈀(tetrakis(triphenylphosphine) palladium)和適合的鹼例如碳酸鉀的存在下，於惰性氣氛下在適合的水性溶劑混合物例如二噁烷/水(dioxan/water)中，攪拌化學式(XXIV)之化合物和化學式(XI)之化合物。該方法可在室溫或高溫例如80或100°C進行。步驟(i)和(ii)之實例如製備32所示。

【0522】 化學式(XXIII)之化合物中n=1、Y和Z係CH、R^4係烷基以及R^{4a}係H，該化學式(XXIII)之化合物可根據流程10製備：

【0523】 流程 10



在流程 10 中 Hal 係為適合的鹵素脫離基例如 Cl、Br 或 I。

【0524】 流程10之步驟(i)通常包含在有適合的鹼例如三甲胺(trimethylamine)和親核催化劑例如DMAP的存在下，在適合的溶劑例如二氯甲烷(dichloromethane)中，攪拌化學式(XXV)之化合物和二碳酸二三級丁酯(di-tert-butyl dicarbonate)。該方法可在室溫或高溫例如60°C進行。步驟(i)過程之實例如製備21所示。

【0525】 流程10之步驟(ii)通常包含在適合的溶劑例如四氫呋喃中，攪拌化學式(XXVI)之化合物和適合的鹼例如六甲基二矽基胺基鋰(lithium hexamethyldisilazide)一段適合的時間例如一小時，然後用適合的烷化劑例如鹵烷(alkyl halide)、甲磺酸鹽(mesylate)或三氟甲磺酸鹽(triflate)進行處理。該方法可在室溫或低溫例如-78°C至0°C進行。步驟(ii)過程之實例如製備29所示。

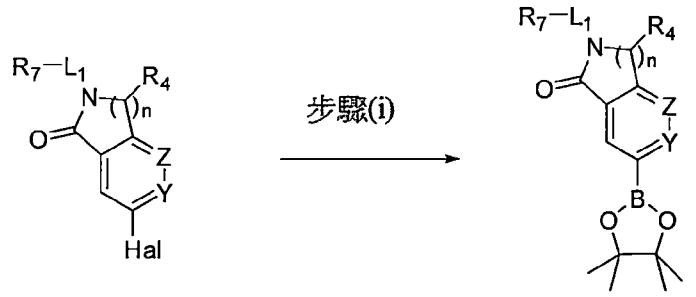
【0526】 流程10之步驟(iii)通常包含在適合的溶劑例如二氯甲烷(dichloromethane)或二噁烷(dioxan)中，攪拌化學式(XXVII)之化合物和適合的酸例如三氟乙酸(trifluoroacetic acid)或氫氯酸(hydrochloric acid)。該方法通常在室溫進行，但也可能在低溫或高溫進行。步驟(iii)過程之實例如製備30所示。

【0527】 流程10之步驟(iv)通常包含在有適合的鹼例如氫化鈉的存在下，在適合的溶劑例如二甲基甲醯胺(dimethylformamide)或NMP中，攪拌化學式(XXVIII)之化合物和適合的烷化劑例如2-溴乙酸三級丁酯(tert-butyl 2-bromoacetate)。該方法通常在室溫進行，但也可能在低溫或高溫進行。步驟(iv)過程之實例如製備1所示。

【0528】 化學式(XXIII)之化合物中n=1、Y和Z係CH、R^4係烷基以及R^{4a}係H，該化學式(XXIII)之化合物也可經由上面流程4之不同的反應順序製備，其中，流程4中化學式(XIV)化合物中溴甲基(bromomethyl group)被Alk-CH(Br)-替換。此種變化的實例在下面的製備347和348中說明。

【0529】 化學式(III)之化合物可經由下面流程11製備：

【0530】 流程 11



(XXIX) (III)

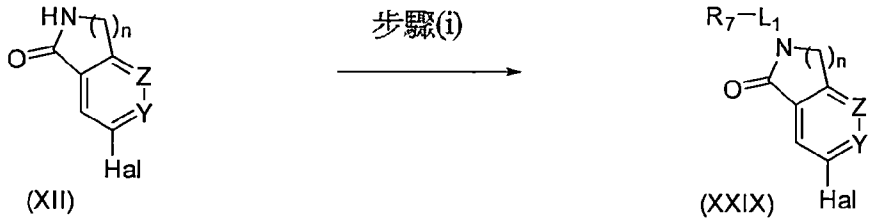
【0531】 流程 11 之步驟(i)通常包含在有適合的催化劑例如 $PdCl_2$(dppf)複合物或 XPhos Pd G3 和適合的鹼例如乙酸鉀的存在下，於惰性氣氛下在適合的溶劑例如二噁烷(dioxan)中，攪拌化學式(XXIII)之化合物和雙戊醯二硼(bis(pinacolato)diboron)。該方法可在室溫或高溫例如 80 或 100°C 進行。步驟(i)過程之實例如製備 86 所示。

【0532】 化學式(XXIX)之化合物可根據下面流程 12 或流程 13 製備，其中

R^7L 係如化學式(0)、(1)及其子式所定義：

【0533】 流程 12

【0534】 流程 13

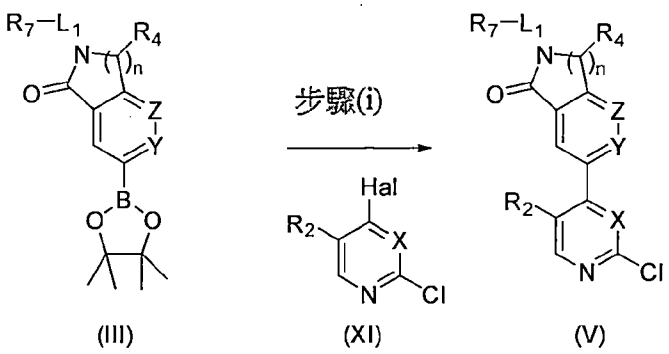


【0535】 流程12之步驟(i)通常包含在有適合的鹼例如三乙胺(triethylamine)的存在下，在適合的溶劑例如四氫呋喃、甲醇或甲苯(toluene)中，攪拌化學式(XIV)之化合物和適合的胺。該方法可在室溫或高溫例如70°C或100°C進行。該反應之實例如製備78所示。

【0536】 流程13之步驟(i)通常包含在有適合的鹼例如氫化鈉的存在下，在適合的溶劑例如DMF中，攪拌化學式(XII)之市售化合物和適合的烷化劑。該方法可在室溫或低溫例如4°C進行。該反應之實例如製備43所示。

【0537】 化學式(V)之化合物可根據下面流程14製備：

【0538】 流程 14



(III) (XI) (V)

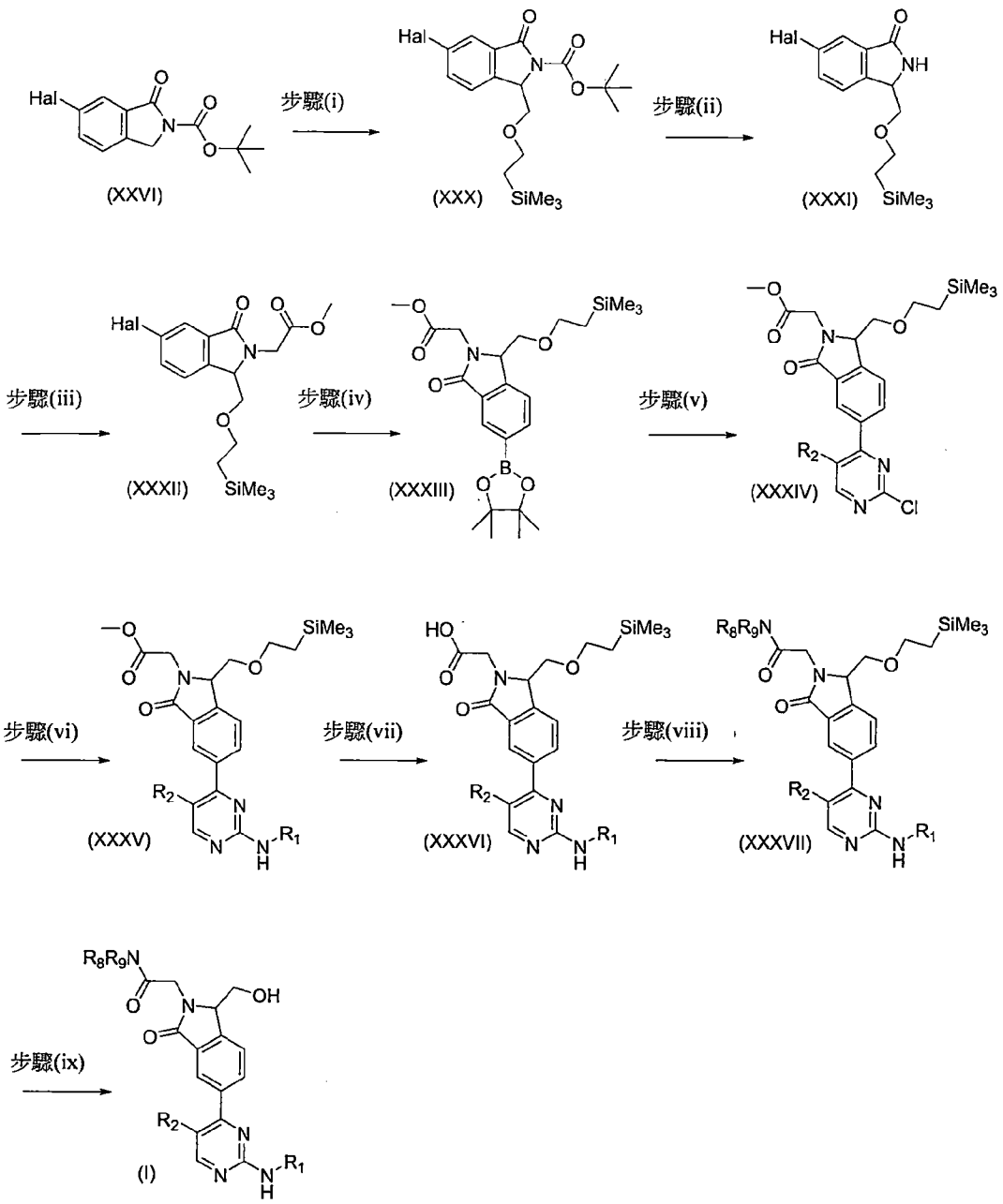
在流程14中，Hal係為適合的鹵素脫離基例如Cl、Br或I。

【0539】 流程14之步驟(i)通常包含在有適合的催化劑例如四(三苯膦)鈀(tetrakis(triphenylphosphine) palladium)和適合的鹼例如碳酸鉀的存在下，於惰性氣氛下在適合的水性溶劑混合物例如二噁烷/水(dioxan/water)中，攪拌化學式(III)之化合物和化學式(XI)之化合物。該方法可在室溫或高溫例如80或100°C進行。步驟(i)過程之實例如製備90所示。

【0540】 方法(b)之中間產物

【0541】 化學式(0)、(1)及其子式之化合物中 n=1、Y 和 Z 係 CH、R^4 係羥烷基和 R^{4a} 係 H，該化合物可根據下面流程 15 製備：

【0542】 流程 15



在流程 15 中 Hal 係為適合的鹵素脫離基例如 Cl、Br 或 I。

【0543】 流程15之步驟(i)通常包含在適合的溶劑例如四氫呋喃中，攪拌化學式(XXVI)之化合物和適合的鹼例如六甲基二矽基胺基鋰(lithium hexamethyldisilazide)一段適合的時間例如一小時，然後用適合的烷化劑例如2-(三甲基矽烷基)乙氧甲基氯(2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride)處理。該方法可在室溫或低溫例如-78°C至0°C或在不同時間的溫度組合。步驟(i)過程之實例

如製備22所示。

【0544】 流程15之步驟(ii)通常包含在適合的溶劑例如二氯甲烷(dichloromethane)或二噁烷(dioxan)中，攪拌化學式(XXX)之化合物和適合的酸例如三氟乙酸(trifluoroacetic acid)或氫氯酸(hydrochloric acid)。該方法通常在室溫進行，但也可在低溫或高溫進行。步驟(ii)過程之實例如製備23所示。

【0545】 流程15之步驟(iii)通常包含在有適合的鹼例如氫化鈉的存在下，在適合的溶劑例如四氫呋喃、二甲基甲醯胺(dimethylformamide)或NMP中，攪拌化學式(XXXI)之化合物和適合的烷化劑例如2-溴乙酸甲酯(methyl 2-bromoacetate)。該反應通常在0°C進行，但是亦有可能在低溫或高溫進行。步驟(iii)過程之實例如製備24所示。

【0546】 流程15之步驟(iv)通常包含在有適合的催化劑例如$PdCl_2$(dppf)複合物或XPhos Pd G3和適合的鹼例如乙酸鉀(potassium acetate)的存在下，於惰性氣氛下在適合的溶劑例如二噁烷(dioxan)中，攪拌化學式(XXXII)之化合物和雙戊醯二硼(bis(pinacolato)diboron)。該方法可在室溫或高溫例如80或100°C進行。步驟(iv)過程之實例如製備25所示。

【0547】 流程15之步驟(v)通常包含在有適合的催化劑例如四(三苯膦)鈀(tetrakis(triphenylphosphine) palladium)和適合的鹼例如碳酸鉀的存在下，於惰性氣氛下在適合的水性溶劑混合物例如二噁烷/水(dioxan/water)，攪拌化學式(XXXIII)之化合物和化學式(XI)之化合物。該方法可在室溫或高溫例如80或100°C進行。步驟(v)過程之實例如製備26所示。

【0548】 流程 15 之步驟(vi)通常包含在適合的溶劑例如二噁烷(dioxan)、乙醇或其混合物中，攪拌化學式(XXXIV)之化合物和化學式 R^1NH_2 之化合物。該

方法可在室溫或高溫例如 60 或 90°C 進行。該反應之實例如製備 27 所示。

【0549】 流程 15 之步驟(vii)通常包含在適合的水性溶劑混合物例如四氫呋喃-水(THF-water)中，攪拌化學式(XXXV)之化合物和適合的鹼例如氫氧化鋰。該方法可在室溫洛高溫例如 60 或 90°C 進行。該反應之實例如製備 28 所示。

【0550】 流程 15 之步驟(viii)通常包含在有適合的醯胺偶合劑(amide coupling agen)例如 HATU 或 HBTU 或 1-丙基磷酸酐(1-propanephosphonic anhydride)以及適合的鹼例如三乙胺(triethylamine)或 DIPEA 的存在下，在適合的溶劑例如二噁烷(dioxane)、DMF 或 DCM 或其混合物中，攪拌化學式(XXXVI)之化合物和式 HNR^8R^9 之化合物。該反應可在室溫或高溫例如 60°C 進行。該反應之實例如實施例 1 所示。

【0551】 流程 15 之步驟(ix)通常包含在適合的溶劑例如二氯甲烷(dichloromethane)中，攪拌化學式(XXX)之化合物和適合的酸例如三氟乙酸(trifluoroacetic acid)。該方法通常在室溫進行，但亦有可能在低溫或高溫進行。步驟(ix)過程之實例如製備 98 所示。

【0552】 流程 15 具體說明在製備化合物中，R^4 係為羥甲基，但其他羥烷基化合物可用在步驟(i)中適合的烷化劑製備。

【0553】 化合物中之 R^4 係為羥乙基，其亦可經由如下面實施例 601 至 604 形成。

【0554】 式(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XIX)和(XX)之化合物為市售可得、在文獻中已知、或可經由類似文獻中所述方法製備、或可經由類似以下所述之實例實驗過程之方法而得。可經由此領域熟知方法使官能基相互轉變製備其他化合物。

【0555】 應當理解的是，某些化合物如化學式(0)、(1)及其子式之化合物，可以不同的非鏡像及/或鏡像體形式存在，並且其製備方法可利用純的鏡像合成前驅物。

【0556】 或者，可使用外消旋前驅物，且可以經由此領域具有通常知識者熟知的方法分離在這些方法中產生的非鏡像異構物的混合物，例如使用非掌性或掌性製備型層析法或使用非鏡像異構衍生物分離方法：例如純鏡像異構酸如L-酒石酸(L-tartaric acid)形成的鹽的晶化；或經由純的鏡像掌性助劑共價連接到化合物形成的非鏡像異構衍生物的鏡像異構物的分離，然後利用常規的方法例如掌性層析法分離。然後將上述共價鍵斷裂以產生適合的純鏡像異構產物。

【0557】 在另一具體實施例中，本發明提供了一種新的中間產物。在一具體實施例中，本發明提供了選自化學式(II)、(III)、(IV)、(V)和(VI)化合物之新中間產物。

【0558】 保護基

【0559】 在上述許多反應中，可能需要保護一或多個基團以防止分子在不想要的位置發生反應。保護基之實例、保護和去保護官能基方法可見 *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)。特別是化合物可以保護形式合成，在去除保護基後產生化學式(1)。

【0560】 羥基可以被保護，例如作為醚(-OR)或酯(-OC(=O)R)被保護，例如：三級丁基醚(t-butyl ether)、四氫吡喃基(THP)醚、苯甲基(benzyl)、二苯甲基(benzhydryl)、或三苯甲基醚(trityl ether)、三甲基矽基(trimethylsilyl)或三級丁基二甲基矽烷基(t-butyldimethylsilyl)醚、或乙醯酯(-OC(=O)CH_3)。

【0561】 醛基(aldehyde)或酮基(ketone)可以分別被保護，例如作為縮醛

(R-CH(OR)$_2$)或縮酮($R_2C(OR)_2$)，其中羰基(>C=O)例如用一級醇處理。在酸的存在下使用過量的水進行水解，易於產生醛基(aldehyde)或酮基(ketone)。

【0562】 胺基可被保護，例如作為醯胺(-NRCO-R)或胺甲酸酯(carbamate)(-NRCO-OR)，例如作為：甲基醯胺(-NHCO-CH_3)、胺甲醯苄酯(benzyl carbamate)(-NHCO-$OCH_2C_6H_5$、-NH-Cbz 或 NH-Z；作為胺基甲酸三級丁酯(t-butyl carbamate)(-NHCO-$OC(CH_3)_3$,-NH-Boc)、2-聯苯-2-丙基胺甲酸酯(2-biphenyl-2-propyl carbamate)(-NHCO-$OC(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$,-NH-Bpoc)、芴甲氧羰醯胺(9-fluorenylmethyl carbamate)(-NH-Fmoc)、6-硝基藜蘆基胺甲酸酯(6-nitroveratryl carbamate)(-NH-Nvoc)、2-三甲基矽乙基胺甲酸酯(2-trimethylsilylethyl carbamate)(-NH-Teoc)、2,2,2-三氯胺甲酸酯(2,2,2-trichloroethyl carbamate)(-NH-Troc)、丙烯基胺甲酸酯(allyl carbamate)(-NH-Alloc)、或 2(-苯磺醯基)乙基胺甲酸酯(2(-phenylsulphonyl)ethyl carbamate)(-NH-Psec)。

【0563】 例如在上述流程 1 中，R_1NH-CHR_2-C(=O)NH_2 包含兩個胺基，第一胺基 R_1NH-可受前述所定義之保護基保護，當第二醯胺基 NH_2 被引入時一特定基團為三級丁氧羰基(*tert*-butyloxycarbonyl)(Boc)。當胺基不需要後續的修飾時，保護基可經由反應順序產生以得到化學式(0)、(1)及其子式之 N-保護(N-protected)形式之化合物，然後可經由標準方法(例如用酸處理 Boc 基團)使其去保護，得到化學式(0)、(1)及其子式化合物。

【0564】 其他用於胺類的保護基，例如環胺類和雜環 N-H 基團，包含甲苯磺醯基(toluenesulphonyl; tosyl)和甲磺醯基(methanesulphonyl; mesyl)、苯甲基例如對甲氧苯甲基(*para*-methoxybenzyl; PMB)以及四氫吡喃基(oxanyl)(THP)。

【0565】 羧酸基團可作為酯被保護，例如作為：C_{1-7}烷酯(例如甲基酯、三級丁基酯)、C_{1-7}鹵烷基酯(例如C_{1-7}三鹵烷基酯)、三C_{1-7}烷矽- C_{1-7}烷基酯(triC_{1-7} alkylsilyl-C_{1-7}alkyl ester)、或C_{5-20}芳基-C_{1-7}烷基酯(C_{5-20} aryl-C_{1-7} alkyl ester)(例如苯甲基酯(benzyl ester)、硝基苯甲基酯(nitrobenzyl ester)、對甲氧苯甲基酯(*para*-methoxybenzyl ester))。硫醇基可被保護例如作為硫醚(thioether)(-SR)，例如作為：苯甲基硫醚(benzyl thioether)、乙醯胺甲基醚(acetamidomethyl ether)(-S-CH_2NHC(=O)CH_3)。

【0566】 分離、純化、和分析本發明之化合物

【0567】 本發明提供之化合物可使用習知技術者所熟知之一般技術方法而分離及純化，前述技術方法之實施方式包括層析法，如管柱層析、快速層析法(flash chromatography)、及高效能液相層析法(HPLC)。

【0568】 製備型液相層析質譜法(LC-MS)

【0569】 利於純化化合物之技術之一係製備型液相層析法，以及使用質譜儀，用於偵測層析管柱純化之化合物。

【0570】 製備型LC-MS係純化小分子有機物，如本說明書所述之化合物，之標準及有效之方法。液相層析(LC)和質譜(MS)之方法可藉由調整其方法，而提供更佳之分離粗產物之功效以及質譜偵測樣本之改善。調整改善製備型梯度LC之方法包括變換管柱、揮發性沖提液及改性劑、以及梯度。可使用本發明所屬領域之一般技術調整LC-MS之方法，並用於純化化合物，該方法揭示於文獻：Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC-MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64，以及Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid

chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9。前述使用製備型LC-MS純化化合物之實施方式，揭示於本發明之實施例。

【0571】 非手性製備型層析法

【0572】 使用HPLC純化化合物可使用文獻：Snyder L. R., Dolan J. W., High-Performance Gradient Elution, The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model, Wiley, Hoboken, 2007所揭示之方法，或其類似之方法。

【0573】 手性製備型層析法

【0574】 使用手性製備型手性固定相(Chiral Stationary Phase)分離純化係離析鏡像異構物之一般技術。同樣地，可用於分離非鏡像異構物及非手性分子。可使用本發明所屬領域之一般技術調整製備型手性層析法之手性固定相，並用於純化化合物；該方法揭示於文獻：Beesley T. E., Scott R.P.W.; Chiral Chromatography; Wiley, Chichester, 1998。

【0575】 再結晶

【0576】 化合物式(0)、(1)及其次式、其鹽類之再結晶方法可依據習知技術者之一般技術而進行，如揭示於文獻之方法(P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Chapter 8, Publisher Wiley-VCH)；若直接自反應混合物中純化，有機反應之產物鮮少為高純度。若化合物或其鹽類為固態，則可純化或/及使用適當之溶劑再結晶。良好之再結晶溶劑應可於高溫溶解適中量之物質，並用於純化，但僅可於低溫溶解少量物質。該溶劑可於低溫快速溶解雜

質或不溶解。最後，該溶劑應可快速與純化產物分離；即，其通常具有相對低之沸點，習知技術者可知特定物質之再結晶溶液；若前述資訊不明，則可進行若干測試得知溶劑之特性。為得到純化物質之良好產率，應使用溶解全部雜質之最小量之溶劑；實驗中，相較於必要量，應使用額外之3-5%之加熱溶劑，故溶液非飽和。若含雜質化合物包括難溶於溶劑，則以過濾去除，再將溶液結晶。此外，若含雜質化合物包括微量有色物質，非屬於該化合物者，可加入少量脫色劑去除，如於加熱溶液加入活化碳、過濾並結晶。結晶步驟通常於冷卻溶液時同時進行；若非如此，則可以低於室溫之溶液誘發結晶，或加入純物質之單一結晶(晶種)。再結晶亦可使用反溶劑或共溶劑而調整產率，於此實施方式，化合物在高溫下溶解於適當之溶劑，過濾後再次加入溶劑，純化之化合物於第二次溶劑中具有低溶解度，如此可幫助結晶。結晶物通常使用真空過濾而分離、清洗、並乾燥，例如於烘箱或乾燥箱中乾燥。

【0577】 其他純化方法

【0578】 其他純化之方法包括昇華，其包含真空加熱之步驟，其他方法如指形冷凝器、溶解物結晶(Crystallization Technology Handbook 2nd Edition, edited by A. Mersmann, 2001)

【0579】 分析

【0580】 本發明所提供之化合物，可使用一般技術方法分析其結構，例如光譜法、LC-MS、和核磁共振(NMR)。可用於本發明實施例之LC-MS系統於本說明書中說明。

【0581】 生物特性

【0582】 本發明所提供之化合物可預期用於醫藥治療。

【0583】 本發明之化合物、次群、及其實施例，係ERK1/2之抑制劑，並且可用於預防或治療詳述於先前技術之疾病或病理狀態等，例如下面討論的疾病和病症以及上述於「本發明之背景」段落中描述的疾病和病症，其中ERK1/2均為重要因素。此外，本發明之化合物、及其次群可用於預防或治療ERK1/2相關之疾病或病理狀態，例如因MAPK路徑上游訊息(如RAS、K-RAS、NRAS、和RAF)突變，造成具有ERK1/2缺失或過度表現之癌症。

【0584】 預防或治療疾病或病理狀態，如癌症，包括改善或降低疾病或病理狀態之發生。例如，本發明之化合物可用於改善或降低癌症發生率。

【0585】 相對應地，本發明進一步具體實施方式(具體實施例3.1-3.7)，包括：

【0586】 3.1 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物，用於醫藥。

【0587】 3.2 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物，用於預防或治療ERK1/2相關之疾病或病理狀態。

【0588】 3.3 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物，用於製備預防或治療ERK1/2相關之疾病或病理狀態之藥物。

【0589】 3.4 一種預防或治療患者之ERK1/2相關之疾病或病理狀態之方法，針對之患者個體包括哺乳類個體如人類，該方法包括給予患者一治療有效劑量之具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物。

【0590】 3.5 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物用於緩解或降低ERK1/2相關之疾病或病理狀態之發生率。

【0591】 3.6 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物用於製備緩解或降低ERK1/2相關之疾病或病理狀態之發生率之藥物之用途。

【0592】 3.7 一種緩解或降低患者ERK1/2相關之疾病或病理狀態之發生率之方法，針對之患者個體包括哺乳類個體如人類，該方法包括給予患者一治療有效劑量之具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物。

【0593】 特定地，化合物式(0)、(1)及其次式、次群係ERK1/2之抑制劑。例如，本發明之化合物具有抑制ERK1或ERK2之功能，特定地，抑制ERK1/2。

【0594】 本發明之特定化合物具有低於0.1μM之半抑制濃度(IC_{50})值。

【0595】 化合物式(0)、(1)及其次式之ERK抑制劑，可結合至ERK1/2並抑制其功能。於具體實施例，化合物式(0)、(1)及其次式之抑制劑針對ERK1/2具有選擇性，相對於其他激酶族群；並且可較佳地結合至以及/或抑制ERK1及/或ERK2，相對於結合至以及/或抑制其他激酶族群。

【0596】 ERK1/2之功能係控制細胞訊息，參與於多種疾病，包括細胞累積異常(如癌症、自體免疫異常、發炎、及血管再狹窄)、或細胞凋亡異常造成之細胞過少，如中風、心衰竭、神經退化(如阿茲海默症、帕金森氏症、杭丁頓氏舞蹈症、漸凍症)、愛滋、局部缺血(中風、心肌梗塞)、骨質疏鬆症、或治療自體免疫疾病如多發性硬化症。

【0597】 敘述於具體實施例3.2-3.7其中任一之ERK1/2相關之疾病或病理狀態，可為一或多前述疾病或異常。

【0598】 因此，本發明具體實施例0.1-1.179其中任一提供之化合物可用於治療其他病理狀態如發炎、肝炎、潰瘍性結腸炎，胃炎、自體免疫疾病、血管再狹窄、中風、心衰竭、神經退化疾病(如阿茲海默症、帕金森氏症、杭丁頓氏舞蹈症、肌強直性營養不良、漸凍症)、愛滋、局部缺血(如腦創傷、脊髓創傷、腦缺血、腦缺血/再灌注創傷、急性和慢性中樞神經創傷或缺血、中風或心肌梗

塞)、肌肉骨骼退化疾病(如骨質疏鬆)、自體免疫疾病(如多發性硬化症、和第一型糖尿病)、眼疾(如計畫性細胞死亡異常造成之視網膜退化)。

【0599】 由於本發明之化合物與ERK1/2結合，可提供控制細胞訊息之方法，因此該化合物可用於預防或治療增生異常如癌症。

【0600】 相對應地，進一步具體實施方式(具體實施例3.8-3.13)，包括：

【0601】 3.8 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物，用於預防或治療增生異常如癌症。

【0602】 3.9 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物，用於製備預防或治療增生異常如癌症之藥物。

【0603】 3.10 預防或治療患者之增生異常之方法，針對患者個體包括哺乳類個體如人類，該方法包括給予患者一治療有效量之具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物。

【0604】 3.11 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物用於緩解或降低增生異常如癌症之發生率。

【0605】 3.12 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物用於製備緩解或降低增生異常如癌症之發生率之藥物。

【0606】 3.13 緩解或降低增生異常如癌症之發生率之方法，針對患者個體包括哺乳類個體如人類，該方法包括給予患者一治療有效量之具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物。

【0607】 可依據前述具體實施例3.8-3.13所述所治療之癌症及其良性腫瘤，包括但不限於上皮細胞腫瘤(多種形態之腺瘤和惡性腫瘤，包括腺癌、鱗狀細胞癌、移型細胞癌(transitional cell carcinomas)、和其他惡性腫瘤)，癌症如膀

胱及尿道、乳房、消化道(包括食道、胃、小腸、結腸、直腸、肛門)、乾(肝細胞癌)、膽囊及膽道系統、胰分泌腺、腎、肺(如腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、支氣管肺泡癌、和間皮癌)、頭頸(如舌、口腔、喉、咽、鼻咽、扁桃腺、唾腺、鼻腔、鼻副竇之癌症)，卵巢、輸卵管、腹膜、陰道、外陰、陰莖、子宮頸、子宮肌、子宮內膜、甲狀腺(如甲狀腺濾泡癌)、腎上腺、前列腺、皮膚及附屬器(如黑色素瘤、基細胞癌、鱗狀細胞癌、角質棘皮瘤、發育不良母斑)、血液癌(如白血病、淋巴瘤)、和癌前血液異常、臨界癌變異常如血液癌、淋巴系統相關病症(如急性淋巴球白血病、慢性淋巴球白血病、B細胞淋巴癌如瀰漫大B細胞淋巴瘤、濾泡淋巴瘤、伯奇氏淋巴瘤、外膜細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、白血病、自然殺手細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、毛髮細胞白血病、意義不明單株伽瑪球蛋白症(monoclonal gammopathy of uncertain significance)、漿細胞瘤、多發性骨髓瘤、和移植後淋巴增生異常)、血液癌、骨髓系統相關病症(如急性骨髓白血病、慢性骨髓白血病、慢性骨髓單核球白血病、嗜伊紅性白血球增多症候群、骨髓增生異常如真性紅血球增生症(Polycythemia Vera)、血小板增生症(Essential Thrombocythemia)、原發性骨髓纖維化(primary myelofibrosis)、骨髓增生症群、骨髓發育不良症群、和前髓細胞白血病)，和間質細胞腫瘤，例如軟組織肉瘤、骨或軟骨之骨肉瘤、纖維肉瘤、軟骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、血管肉瘤、卡波西氏肉瘤、依文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、滑液膜肉瘤(synovial sarcomas)、上皮樣肉瘤、腸胃道基質瘤、良性和惡性組織細胞瘤、和隆突性皮膚纖維肉瘤(dermatofibrosarcoma protuberans)；神經脊細胞瘤，包括黑色素腫瘤如惡性黑色素瘤或葡萄膜黑色瘤，周邊和腦神經腫瘤、周邊神經胚細胞瘤如神經胚細胞瘤、中樞神經系統胚瘤(embryonal tumors of the CNS)、副神經節瘤；中樞或周邊神經系統腫瘤，如星狀細胞瘤、神經膠瘤、神經膠質母細胞瘤、腦脊髓膜瘤、室管膜瘤、松果體腫瘤、和神經鞘瘤；類內分泌腺腫瘤，如腦下垂體、

腎上腺、胰島、副甲狀腺、類癌瘤、甲狀腺髓質癌；眼和附屬器腫瘤，如視網膜肉瘤；生殖細胞和絨毛上皮瘤如畸胎瘤、精原細胞瘤、惡性胚胎瘤、水囊狀胎塊、和絨毛膜癌；以及小兒和胚胎瘤如神經管胚細胞瘤、神經母細胞瘤、威爾姆斯瘤、和原始神經外胚層腫瘤；或症候群、先天疾病等其他，可造成患者易於罹患癌症，如著色性乾皮症。可依據具體實施例3.8-3.13被治療或抑制之癌症或其良性腫瘤之例示，進一步地包括但不限於睪丸和腦，如神經瘤。

【0608】故，本發明之醫藥組合物、用途、或方法，用於治療疾病或病理狀態包括異常細胞生長(如快速和/或無法控制細胞生長)，於一具體實施例，該疾病或病理狀態包括癌症。

【0609】於一具體實施例，該血液癌係白血病。於另一具體實施例，該血液癌係淋巴瘤。於一具體實施例，本發明之化合物係用於預防或治療白血病，例如急性或慢性白血病，特定而言，急性骨髓白血病、急性淋巴球白血病、慢性淋巴球白血病、慢性骨髓白血病。於一具體實施例，本發明之化合物用於預防或治療淋巴瘤如急性或慢性淋巴瘤，特定而言，伯奇氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、或瀰漫大B細胞淋巴瘤。於一具體實施例，本發明之化合物係用於預防或治療急性骨髓白血病、或急性淋巴球白血病。於一具體實施例，該癌症係急性骨髓白血病。於另一具體實施例，該癌症係慢性淋巴球白血病。

【0610】許多疾病具有持續地且無法控制之血管新生，慢性增生疾病通常伴隨大量血管新生，造成或維持發炎和/或增生態，或因血管之侵入性增生造成組織崩壞。腫瘤生長和轉移係依賴血管新生，本發明之化合物可用於預防或中止腫瘤產生血管新生，特定而言，本發明之化合物可用於治療癌症轉移和轉移性癌症。

【0611】 癌症轉移或轉移性疾病係疾病自一器官或其部分擴散至另一非相鄰器官或其部分。可使用本發明之化合物治療癌症，該癌症包括原發性腫瘤(即癌細胞原始位置)、原位侵入腫瘤(癌細胞穿透、遷入周遭局部正常組織)、轉移性或續發腫瘤，即惡性腫瘤細胞經由血液循環而擴散、或經淋巴系統或體腔(trans-coelomic)轉移至其他位置或組織，而形成之腫瘤。

【0612】 於前述具體實施例3.8-3.13，特定癌症包括肝癌、黑色素瘤、食管、腎、結腸、直腸、肺等癌症，例如中皮瘤、肺腺癌、乳房、膀胱、腸道、卵巢、攝護腺癌等。

【0613】 於前述具體實施例3.8-3.13，另一癌症次群組由黑色素瘤、腎、結腸、肺、乳房、卵巢、攝護腺癌所組成。

【0614】 另一癌症次群組係胰臟癌。

【0615】 於前述具體實施例3.8-3.13，另一癌症次群組由白血病如急性和慢性白血病、急性骨髓白血病、和慢性淋巴球白血病所組成。

【0616】 於前述具體實施例3.8-3.13，另一癌症次群組由中皮瘤所組成，包括惡性腹腔中皮瘤、或惡性胸膜中皮瘤。

【0617】 特殊癌症對於特定藥物具有抗性，係因腫瘤種類不同(如大多數上皮細胞癌具有化療抗藥性)，或抗藥性可歸因於病勢進展或治療結果。

【0618】 故，前述中皮瘤包括具有針對DNA拓樸酶毒素、烷化劑、抗胰蛋白酶(antitubulines)、抗葉酸劑(antifolates)、鉑化合物、和放射治療之抗藥性之中皮瘤，特定而言，抗順鉑中皮瘤。類似地，多發性骨髓瘤包括硼替佐米(Bortezomib)敏感多發性骨髓瘤或頑固型多發性骨髓瘤(refractory multiple myeloma)，慢性骨髓白血病包括伊馬替尼(imatinib)敏感骨髓白血病、或慢性頑固型多發性骨髓瘤。攝護腺癌包括具有抗雄性激素療法抗性之攝護腺癌，特定而言，具有抗阿

比特龍(abiraterone)、抗恩雜魯胺(enzalutamide)、或去勢抗性等特性攝護腺癌。黑色素瘤包括具有抗BRAF和/或MEK抑制劑特性之黑色素瘤。

【0619】 前述癌症可為ERK1或ERK2或ERK1/2抑制敏感之癌症。

【0620】 本發明之化合物特定地係具有ERK1/2抑制功效者，可用於治療或預防具有Ras、BRAF、和/或MEK過度表現之特性或與其相關之癌症。

【0621】 Ras、BRAF、或MEK過度表現係許多癌症之特性，並與預後不良相關。此外，具有活化之Ras、BRAF、或MEK突變，亦可能造成ERK1/2抑制劑敏感。Ras、BRAF、或MEK過度表現或突變可使用下開技術所偵測。特定癌症是否對於ERK1/2敏感係依據下文「診斷方法」所揭示之方法判定。

【0622】 具體實施例3.8-3.13中之癌症次群進一步由NRas黑色素瘤和NRas急性骨髓白血病所組成。

【0623】 具體實施例3.8-3.13中之另一癌症次群由KRas肺癌、KRas胰臟癌、和KRas結腸直腸癌組成。

【0624】 具體實施例3.8-3.13中之另一癌症次群由BRAF結腸直腸癌、BRAF肺癌、和BRAF黑色素瘤組成。

【0625】 進一步地，本發明提供之具體實施例3.14-3.19包括：

【0626】 3.14 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物用於預防或治療具有Ras、BRAF、或MEK突變之疾病或病理狀態。

【0627】 3.15 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物用於製備預防或治療具有Ras、BRAF、或MEK突變之疾病或病理狀態之藥物之用途。

【0628】 3.16 預防或治療具有Ras、BRAF、或MEK突變之疾病或病理狀態之方法，針對患者為哺乳類個體如人類，該方法包括給予患者一治療有效量之具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物。

【0629】 3.17 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物用於緩解或降低具有Ras、BRAF、或MEK突變之疾病或病理狀態之發生率。

【0630】 3.18 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物用於製備緩解或降低具有Ras、BRAF、或MEK突變之疾病或病理狀態之發生率之藥物之用途。

【0631】 3.19緩解或降低具有Ras、BRAF、或MEK突變之疾病或病理狀態之發生率之方法，針對患者包括哺乳類個體如人類，該方法包括給予患者具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物。

【0632】 3.19A 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物用於治療(或降低發生率)癌症，該癌症係選自NRas黑色素瘤和NRas急性骨髓白血病。

【0633】 3.19B 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物用於治療(或降低發生率)癌症，該癌症係選自KRas肺癌、KRas胰臟癌、和KRas結腸直腸癌。

【0634】 3.19C 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物用於治療(或降低發生率)癌症，該癌症係選自BRAF結腸直腸癌、BRAF肺癌、和BRAF黑色素瘤。

【0635】 3.19D 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物用於治療(或降低發生率)癌症，該癌症係選自BRAF黑色素瘤。

【0636】 3.19E 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物用於製備預防或治療癌症之藥物之用途，該癌症具體實施例3.19A-3.19D定義之癌症。

【0637】 3.19F 治療(或降低發生率)癌症之方法，針對之患者包括哺乳類個體例如人類，該癌症係具體實施例3.19A-3.19D定義之癌症，該方法包括給予患者具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物。

【0638】 本發明提供進一步之具體實施例3.20-3.25，包括：

【0639】 3.20 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物用於治療本說明書說明之疾病或病理狀態，特定地，治療癌症。

【0640】 3.21 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物用於製備治療本說明書說明之疾病或病理狀態，特定地，治療癌症。

【0641】 3.22 治療本說明書說明之疾病或病理狀態之方法，針對患者包括哺乳類個體如人類，該方法包括給予患者一治療有效量之具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物，特定地，治療癌症。

【0642】 3.23 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物用於緩解或降低本說明書說明之疾病或病理狀態之發生率，特定地，癌症。

【0643】 3.24 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物用於用於製備緩解或降低本說明書說明之疾病或病理狀態之發生率，特定地，癌症。

【0644】 3.35 緩解或降低本說明書說明之疾病或病理狀態之方法，針對患者包括哺乳類個體如人類，該方法包括給予患者一治療有效量之具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物，特定地，治療癌症。

【0645】 具體實施例0.1-1.179揭示之化合物式(0)、(1)、及其次式亦可用於治療腫瘤生長、病發、化療或放射性療法之抗性細胞對化療敏感化、抗轉移藥物。

【0646】 任何癌症之治療性干預均會增加目標腫瘤細胞之壓力。為減輕細胞壓力之副作用，ERK1/2直接與癌症藥物及療程之抗藥性相關。因此，ERK1/2抑制劑代表化學治療之潛力：(i)敏感化惡性腫瘤細胞之抗癌藥物或/和療程敏感性；(ii) 緩解或降低癌症藥物和/或治療之抗藥性之發生；(iii)反轉癌症藥物和/或治療之抗藥性；(iv)增強癌症藥物和/或治療之活性；(v)延緩或預防癌症藥物和/或治療之抗藥性之發生。

【0647】 該化合物可用於抑制ERK1/2，進而控制細胞訊息。因此，本發明之化合物亦可用於治療其他病理狀態，例如發炎異常，包括肝炎、潰瘍性結腸炎，胃炎、自體免疫疾病、血管再狹窄、中風、心衰竭、神經退化疾病(如阿茲

海默症、帕金森氏症、杭丁頓氏舞蹈症、肌強直性營養不良、漸凍症)、愛滋、局部缺血(如血管再狹窄、腦創傷、脊髓創傷、腦缺血、腦缺血/再灌注創傷、急性和慢性中樞神經創傷或缺血、中風或心肌梗塞)、肌肉骨骼退化疾病(如骨質疏鬆)、自體免疫疾病(如多發性硬化症、和第一型糖尿病)、眼疾(如視網膜退化)。

【0648】 本發明之化合物作為ERK1/2之抑制劑之親和力可使用本說明書揭示之生物或生物物理試驗而測試，並且化合物之抑制效果可以IC_{50}而判定。本發明中特定化合物具有低於1μM之IC_{50}，特定地，低於0.1μM之IC_{50}。

【0649】 於進一步之具體實施例3.26，具體實施例3.2-3.25定義之該疾病或病理狀態係與ERK1/2調控相關之疾病，具體實施例0.1-1.179揭示之化合物係ERK1/2之抑制劑，於至少一試驗中(如酵素活性試驗)具有低於10μM之抑制ERK1或ERK2之IC_{50}值。ERK1/2調控之該疾病或病理狀態可為，例如，具有Ras、BRAF、或MEK突變之癌症。

【0650】 診斷方法

【0651】 再給予化合物式(0)、(1)、即其次式之前，可先篩選患者罹患之疾病是否對於抑制ERK1/2之化合物敏感，該患者包括人類和動物病患。

【0652】 例如，取自患者之生物樣本可依分析判定其疾病或病理狀態，如癌症，是否具有基因異常或蛋白質表現異常而造成ERK1/2過度表現，或對正常ERK1/2之功能之路徑敏感化，或ERK1/2活化後之下游路徑過度表現等。

【0653】 由於造成ERK1/2路徑活化或敏感化，前述異常之例示包括Ras同功型(isoform)如KRAS或BRAF活化突變(如先前技術所揭示)。

【0654】 目前於多種細胞株和原位癌中偵測到Ras突變，包括但不限於黑色素瘤、直腸結腸癌、非小細胞肺癌、以及胰臟、攝護腺、甲狀腺、尿道、上呼吸道等癌症(Cancer Res. 2012; 72: 2457–2467)。

【0655】 本說明書用語「過度表現」可為表現量之升高或過量，包括基因擴增(即多基因複製)、轉錄造成之表現量升高和細胞遺傳缺陷、或ERK1/2活化造成之細胞訊息升高。故，患者可藉由診斷技術，偵測ERK1/2過度表現之標記或特徵。本說明書用語「診斷」包括篩檢。習知技術者可診斷基因標記，包括偵測DNA組成而判定是否存在Ras(如KRAS)或BRAF之突變。本說明書用語「標記」，包括可用於ERK1/2過度表現之特徵，如前述蛋白質之蛋白質表現量、蛋白質型態、和mRNA表現量。基因擴增，包括多於7個複製，或增加2至7個複製。

【0656】 偵測KRAS和BRAF突變之診斷技術揭示於文獻：de Castro *et al. Br. J. Cancer.* 2012 Jul 10;107(2):345-51. doi: 10.1038/bjc.2012.259. Epub 2012 Jun 19, "A comparison of three methods for detecting KRAS mutations in formalin-fixed colorectal cancer specimens."; and Gonzalez *et al., Br J Dermatol.* 2013, Apr;168(4): 700-7. doi: 10.1111/bjd.12248, "BRAF mutation testing algorithm for vemurafenib treatment in melanoma: recommendations from an expert panel"，和本說明書引用之其他文獻。

【0657】 FDA已核准多項偵測BRAF突變之診斷技術，詳細技術內容可取自FDA網站，例如cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test，即是Roche藥廠藥物威羅菲尼(vemurafenib)的搭配試驗；以及the THxlD BRAF test，即是達拉菲尼(dabrafenib)和曲美替尼(trametinib)的搭配試驗。

【0658】 診斷試驗及篩選可以生物樣本(如組織或體液)進行，該樣本可取自腫瘤樣本、血液(分離自腫瘤細胞)、腦脊髓液、血漿、血清、唾液、糞便、痰、染色體分析、胸膜液、腹腔液、頰抹片 、皮膚抹片 、或尿液。

【0659】 判定和分析細胞遺傳異常、基因擴增、突變、和蛋白質過度表現之方法，可為習知技術者所使用。臨床偵測基因變異之方法，包括但不限於等位基因特定核酸聚合酶連鎖反應(PCR)、反轉錄PCR，和DNA序列分析如傳統定

序(Sanger)、次世代定序、焦磷酸定序、多重連接依賴性探針擴增(multiplex ligation-dependent probe amplification)、或ARMS PCR。臨床偵測基因拷貝數或基因結構變液之方法，包括但不限於RNA定序、奈米弦雜合相近RNA nCounter試驗(nanostring hybridisation proximity RNA nCounter assay)、或原位雜合如螢光原位雜合。新穎次世代定序技術，如大量併行定序，可定序全外顯子或全基因體。

【0660】 若使用RT-PCR，可複製擴增cDNA，並估算腫瘤之mRNA表現量。PCR擴增之方法、引子之選擇、擴增反應之條件，為本發明所屬領域一般知識。核酸試驗和PCR可依一般方法進行，或如文獻所揭示(Ausubel, F.M. *et al.*, eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc., or Innis, M.A. *et al.*, eds. (1990) PCR Protocols: a guide to methods and applications, Academic Press, San Diego. Reactions and manipulations involving nucleic acid techniques are also described in Sambrook *et al.*, (2001), 3rd Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press.)。可使用替代之RT-PCR套組(如Roche Molecular Biochemicals)，或文獻所揭示之方法(如美國專利4,666,828、4,683,202、4,801,531、5,192,659、5,272,057、5,882,864、和6,218,529)或本說明書所揭示，例如使用原位雜合評估mRNA表現即可使用螢光原位雜合(FISH)(Angerer (1987) Meth. Enzymol., 152: 649)。

【0661】 一般而言，原位雜合包括以下步驟：(1)固定組織以分析；(2)樣本預雜合，以增加目標核酸之雜合容易度，並降低非專一性雜合；(3)雜合核酸至生物構造或組織；(4)雜合後清洗核酸片段，去除無雜合之核酸；以及(5)偵測雜合核酸片段。用於雜合之探針之標記例如放射同位素、或螢光報導子。特定之探針必須具有足夠之長度，例如大約50、100、或200個核甘酸酸至約1000個以上之核甘酸， 令探針專一且嚴格地雜合至目標。使用FISH之一般技術揭示於文獻： Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John

Wiley & Sons Inc and Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine。

【0662】 基因表現分析方法揭示於文獻：DePrimo *et al.* (2003), BMC Cancer, 3:3，該方法約略包括：自全RNA合成cDNA；使用(dT)24寡核酸合成第1股DNA如多腺苷酸化DNA；再使用隨機6子合成第2股cDNA。雙股之cDNA可用於體外轉錄cRNA之模板，並使用生物素化(biotinylated)核酸。cRNA化學片段化之方法揭示於Affymetrix (Santa Clara, CA, USA)，並且於Human Genome Array雜合隔夜，或基因特定寡核酸探針之Human Genome Array。替代地，單核酸多型性，可用於偵測群體內之基因多型性。

【0663】 替代地，自mRNA表現之蛋白質可藉由腫瘤組織之免疫組織化學(IHC)或免疫螢光分析，或微孔盤固相免疫分析、西方墨漬法、毛細管電泳、2D SDS-PAGE、ELISA、流式細胞儀、及其他偵測特定蛋白之一般技術。偵測方法另包括使用定點結合之抗體。習知技術者可知前述偵測ERK1/2過度表現、ERK1/2變異或突變、11q22擴增之技術可用於本發明。

【0664】 ERK1/2蛋白質異常表現可使用一般蛋白質試驗技術而偵測，例如本說明書說明之技術。高表現量、或過度表現可自組織樣本中偵測，例如測量腫瘤組織之蛋白質表現量，並使用Chemicon International揭示之技術。待偵測脂蛋白可使用免疫沉澱自樣本溶解物中分離，並測量其表現量。前述試驗可包括標記之使用。

【0665】 ERK過度表現可使用腫瘤切片而判定。評估基因複製數變異之方法包括細胞遺傳實驗之一般技術，例如MLPA、多重性PCR偵測異常複製數、或其他可偵測基因擴增、增加、或刪除之PCR技術。

【0666】 過度功能試驗(Ex-functional assay)亦可使用適當之方法，例如測量癌症患者之循環血癌細胞，並評估其對抑制劑之反應。

【0667】 因此，前述所有技術可用於判定腫瘤類型，特別是用於本發明之化合物之腫瘤治療。

【0668】 相對應地，本發明進一步之具體實施例4.1-4.9，包括：

【0669】 4.1 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物用於預防或治療(或用於緩解或降低發生率)疾病或病理狀態，針對之患者先行篩選並判定罹患、或罹患風險之對於ERK1/2抑制劑敏感之疾病或病理狀態。

【0670】 4.2 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物用於製備預防或治療(或用於緩解或降低發生率)疾病或病理狀態之藥物之用途，針對之患者先行篩選並判定罹患、或罹患風險之對於ERK1/2抑制劑敏感之疾病或病理狀態。

【0671】 4.3 預防或治療(或用於緩解或降低發生率)疾病或病理狀態之方法，針對之患者先行篩選並判定罹患、或罹患風險之對於ERK1/2抑制劑敏感之疾病或病理狀態，該方法包括給予患者一治療有效量之具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物。

【0672】 本發明另一實施方式包括本發明之化合物用於預防或治療患者之癌症，該癌症係選自具有ERK1/2訊息路徑(如Ras、BRAF、或MEK)之過度表現或活化突變之次群。相對應地，本發明之進一步之具體實施例，包括：

【0673】 4.4 一種具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物用於預防或治療(或用於緩解或降低發生率)患者之疾病或病理狀態之用途，該患者係選自具有過度表現或活化突變之ERK1/2訊息傳導路徑，例如KRAS、BRAF、或MEK。

【0674】 4.5 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物用於預防或治療(或用於緩解或降低發生率)患者之癌症之用途，該癌症係選自具有過度表現或活化突變之ERK1/2訊息傳導路徑，例如Ras(如KRAS)、BRAF、或MEK。

【0675】 4.6 一種預防或治療(或用於緩解或降低發生率)患者之癌症之方法，該癌症係選自具有過度表現或活化突變之ERK1/2訊息傳導路徑，例如Ras(如KRAS)、BRAF、或MEK。

【0676】 4.7 一種診斷或治療患者之ERK1/2相關之疾病或病理狀態之方法，包括：(i)篩選以判斷患者是否具有疾病或病理狀態，並且該疾病或病理狀態係對於與ERK1/2具有親和力之治療藥物敏感；以及(ii)若該患者之該疾病或病理狀態係前述藥物敏感，則給予具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物。

【0677】 4.8 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物用於具體實施例4.7之方法。

【0678】 4.9 具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物用於製備具體實施例4.7之方法之藥物之用途。

【0679】 醫藥配方

【0680】 雖活性化合物可單獨給藥，但經常可以醫藥組合物(配方)之形式給藥。

【0681】 因此，本發明於進一步之具體實施例5.1提供一種醫藥組合物，包括具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物、以及至少一藥學上可接受之賦形劑和選擇性地包括其他本說明書揭示之治療或預防藥劑。

【0682】 本發明進一步依據具體實施例5.1提供製備醫藥組合物之方法，包括混合至少一種前述化合物、和至少一前述藥學上可接受之賦形劑、並選擇性地包括其他本說明書揭示之治療或預防藥劑。

【0683】 該藥學上可接受之賦形劑係選自，例如，載劑(如固態、液態、或半固態載劑)、佐劑、稀釋劑、填充劑、或增積劑、粒化劑、塗佈劑、釋放控制劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、防腐劑、抗氧化劑、緩衝劑、懸浮劑、增稠劑、

調味劑、甜味劑、掩味劑、穩定劑、或其他傳統上用於醫藥組合物之賦形劑。賦形劑之多種例示於下文詳述。

【0684】 本說明書用語「藥學上可接受」指涉化合物、材料、組合物、和/或劑量型，其於合理的醫療判斷範圍中，適合用於與服藥者(如人類)組織接觸，並且無過量之毒性、刺激、過敏反應、或其他問題或併發症，以及具有相當合理之利益/風險比。各賦形劑必須在與其他配方成分相容之前提上，方為「可接受」。

【0685】 包含化合物式(0)、(1)、及其次式之醫藥組合物可依據本發明所屬領域一般知識而調劑，例如先前文獻(Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA)所揭示。

【0686】 該醫藥組合物可製為適用於口服、腸道外、局部、鼻腔、支氣管內、舌下、眼藥、耳藥、直腸、陰道內、或皮膚穿透等方法給藥之型式。若為腸道外給藥，該醫藥組合物可調劑為靜脈內、肌肉內、腹腔內、皮下給藥，或直接注入、灌入、或以其他方式到達目標器官、組織。給藥方式可為推注注射、短暫灌注、或長時間灌注，以及可藉由被動給藥或使用適當之灌注幫浦、或注射針筒。

【0687】 改良為腸道外給藥之醫藥配方包括液態或非液態之消毒注射溶液，該溶液可包含抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、共溶劑、表面活性劑、混合有機溶劑、環糊精錯合物、乳化劑(形成、病穩定乳化之配方)、形成脂質體之成分、形成聚合膠體之可膠化聚合物、冷凍保護劑、以及組合劑型，特別是於溶劑中穩定活性成分、並且另賦形劑於血液中維持等滲透壓。腸道外給藥之醫藥配方亦可為液態或非液態之消毒懸浮液，包括懸浮劑和增稠劑(R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, p 201-230)。

【0688】該配方可於單劑型或多劑型容器而調製，例如密封安瓿、試管、預填充針筒，以及可存放於冷凍乾燥環境而僅須於使用前加入無菌液態載劑，如注射用水。於一具體實施例，該配方以活性醫藥成分提供(如冷凍乾燥或其他可分裝之乾燥型式)，以及放置於瓶中以便後續使用適當之稀釋劑還原。

【0689】該醫藥配方可以冷凍乾燥該化合物式(0)、(1)或其次式、次群而製備。冷凍乾燥指涉冷凍以及乾燥欲使用之組合物之程序。

【0690】即時注射溶液和懸浮液可以由無菌粉末，顆粒和片劑製備。

【0691】本發明用於腸道外注射之之醫藥組合物可包括藥學上可接受之無菌液態或非液態之溶液、分散液、懸浮液、或乳化液，或使用前可還原為無菌注射溶液、分散液之無菌粉劑。適當之液態或非液態之載劑、稀釋劑、溶劑、或載體之例示包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇、及其近似)、羧甲纖維素、和前述適當之混合、植物油(如橄欖油、葵花油、紅花籽油、或玉米油)，以及可注射之有機酯如油酸乙酯。維持適當之流動性，例如使用塗佈劑或增稠劑如卵磷脂，以維持散佈顆粒大小，以及使用界面活性劑。

【0692】本發明之醫藥組合物亦可包括佐劑如防腐劑、濕潤劑、乳化劑、散佈劑。為避免微生物活動，可加入抗細菌、抗真菌劑，例如對羥苯甲酸酯、酚、山梨酸及其近似。另可包括調整滲透壓之藥劑，例如糖、氯化鈉、及其近似。為達成注射藥劑之延長吸收，可添加可延緩吸收之藥劑如單硬脂酸酯鋁和明膠。

【0693】於本發明一具體實施例5.2，該醫藥組合物係適用於靜脈注射之劑型，如注射或灌注。靜脈給藥之溶液可調劑為使用前注入之灌注包(包括藥學上可接受之賦形劑，如0.9%鹽水或5%葡萄糖)。

【0694】於另一具體實施例5.3，該醫藥組合物係適用於皮下給藥。

【0695】 適用於口服之醫藥劑型，包括藥片(塗佈或無塗佈)、膠囊(硬殼或軟殼)、塗佈膠囊、藥丸、藥錠、糖漿、溶液、粉劑、顆粒劑、酏劑、懸浮劑、舌下藥片、薄片、或貼片如口腔貼片。

【0696】 故，藥片組合物可包括單位劑量之活性化合物和非活性之稀釋劑或載劑如糖或糖醇(例如乳糖、蔗糖、山梨醣、甘露醇)，和/或非醣類衍生稀釋劑碳酸鈉、磷酸鉀、碳酸鉀、或纖維素或其衍生物如微晶纖維素(MCC)、甲基纖維素、乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、和澱粉如玉米澱粉。藥片可另包括標準其他成分，如結合劑或顆粒化劑如聚乙烯氫吡咯酮、崩解劑(如可吞食之交聯聚合物如交聯羧甲基纖維素)、潤滑劑(如硬脂酸鹽)、防腐劑(如對羥苯甲酸酯)、抗氧化劑(如BHT)、緩衝劑(如磷酸或檸檬酸緩衝液)、和起泡劑如檸檬酸/碳酸氫鹽混合物。前述賦形劑係本發明所屬領域一般技術，而無須詳述於此。

【0697】 藥片可依據是否與胃液接觸即釋放藥物、或以可控制長時間釋放、或於特定腸胃道釋放之劑型而製備。

【0698】 膠囊配方可為硬明膠或軟明膠，並可包括固態、半固態、或液態之活性成分。明膠膠囊可為動物明膠、或其合成或植物性衍生等同物。

【0699】 固態劑型(如藥片、膠囊等)可為塗佈或未塗佈。塗佈外層可為保護膜(如聚合物、蠟、漆)、或具有控制藥物釋放之機制、或為視覺或辨認用途。該塗佈(如e.g. a Eudragit ™ 聚合物)可調劑為可於適當腸道位置釋放活性物質。因此，該塗佈可依據可於腸道中適當pH值條件下崩解而製備，故化合物可選擇性地於胃、迴腸、十二指腸、結腸、或空腸中釋放。

【0700】 除塗佈之外，該藥劑可配置於固態母體中，包括控制釋放劑，例如延緩釋放劑，可調整化合物於腸胃道中之釋放。或，該藥劑可配置於聚合物塗佈，如聚甲基丙烯酸鹽聚合物塗佈，可選擇性地於不同酸、鹼性腸道環境釋放化合物。或，該母體材料或延緩釋放塗佈可為易侵蝕之聚合物如順丁烯二酐

聚合物，可於藥劑通過腸胃道時持續地被侵蝕。於另一替代方式，活性化合物可配置於提供滲透壓控制釋放之給藥系統。滲透壓釋放及其他延緩釋放或緩慢釋放藥劑之劑型，如離子交換樹酯劑型，可依據本發明所屬領域之一般技術而製備。

【0701】 化合物式(0)、(1)及其次式可與載劑配製，以及以奈米顆粒之型式給藥。奈米粒子可增加表面積、協助化合物之吸收、並提供直接穿透細胞之途徑。奈米藥物之給藥系統揭示於文獻：Nanoparticle Technology for Drug Delivery", edited by Ram B Gupta and Uday B. Kompella, Informa Healthcare, ISBN 9781574448573，公開於13th March 2006；奈米藥物亦揭示於J. Control. Release, 2003, 91 (1-2), 167-172，以及Sinha *et al.,* Mol. Cancer Ther. August 1, (2006) *5,* 1909。

【0702】 依據本發明具體實施例5.4，該醫藥組合物特定地包括約1-95%重量百分比(w/w)之活性物質以及99-5%(w/w)之藥學上可揭示之賦形劑或賦形劑組合。特定地，該組合物包括約20-90%(w/w)之活性成分以及80-10%(w/w)之藥學上可接受之賦形劑或賦形劑組合。醫藥組合物包括約1-95%，特定地20-90%，之活性成分。本發明之醫藥組合物可為，例如，單劑型如安瓿、試管、栓劑、糖衣錠、藥片、或膠囊、或預填充針筒。

【0703】 該藥學上可接受之賦形劑可依據配方之物理形式選擇，並且可選自，例如，稀釋劑(例如固態稀釋劑如填充劑、增積劑；和液態稀釋劑如溶劑和共溶劑)、崩解劑、緩衝劑、潤滑劑、助流劑、釋放控制劑(延後或減緩釋放之聚合物或蠟)、結合劑、成粒劑、色素、塑化劑、抗氧化劑、防腐劑、調味劑、掩味劑、滲透壓調整劑和塗佈劑。

【0704】 習知技術者可選擇適當量之成分，並用於組合配方。例如藥片或膠囊包含0-20%之崩解劑、0-5%潤滑劑、0-5%助流劑、和/或0-99%(w/w)填充劑/

或增積劑(依據藥物使用)。配方亦可包含0-10%(w/w)聚合物結合劑、0-5%(w/w)抗氧化劑、0-5%(w/w)色素。緩慢釋放藥片則另包括0-99%(w/w)聚合物(依據藥物使用)。藥片或膠囊之塗膜通常可包含0-10%(w/w)釋放控制(或延緩)聚合物、0-3%(w/w)色素、和/或0-2%(w/w)塑化劑。

【0705】 腸道外配方通常可包含0-20%(w/w)緩衝液、0-50%(w/w)共溶劑、和/或0-99% (w/w)注射用水(依劑量或若冷凍乾燥)。肌肉內注射配方包含0-99% (w/w)油劑。

【0706】 口服用醫藥組合物，若製備成粒藥物，可組合活性成分和固態載劑；以及，若製備藥片、糖衣錠、或膠囊，進一步加工並加入適當之賦形劑。前述組合物可包含於聚合物或蠟體，令活性成分可擴散或以計算量釋放。

【0707】 本發明之化合物亦可調劑為固態擴散劑。固態擴散劑係均質可擴散之二或多固態物質。固態溶液(分子擴散系統)係固態擴散形式之一，係藥學上一般知識(揭示於Chiou and Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971))，可用於增加溶解率和低水溶性藥物之生物利用性。

【0708】 本發明另提供固態劑型，包括前述固態溶液。固態劑型包括藥片、膠囊、嚼片、或擴散或發泡片。已知一般賦形劑可與固態溶液混合，得到適當劑型。例如，膠囊可包含固態溶液與(a)崩解劑、潤滑劑、或(b)崩解劑、潤滑劑、界面活性劑之混合。此外，膠囊可包含增積劑，如乳糖或微晶纖維素。藥片可包含固態溶液與至少一崩解劑、潤滑劑、界面活性劑、增積劑、助流劑之混合。嚼片可包含固態溶液與增積劑、潤滑劑、或依需求另包含甜味劑(如人造糖)和適當之調味。固態溶液可為藥物噴灑溶液和適當之聚合物，其位於無活性之表面載劑如糖粒(non-pareils')。前述糖粒可進一步填充於膠囊或壓縮於藥片。

【0709】 醫藥配方可配置於藥包中，包含單包之完整治療，經常為泡裝包。藥包具有優於傳統處方之優勢，其中藥劑師可將藥物分裝給患者，故患者可得到藥包中之藥物，通常於處方中無此功能。藥包中包含藥物可加強患者接受對於醫師之服藥指示。

【0710】 局部治療和鼻腔用之組合物和包括藥膏、乳劑、噴灑、貼片、膠、滴液、和插入物(例如眼插入物)。該組合物可依據本發明所屬技術領域之一般知識而調劑。

【0711】 直腸或陰道內給藥之配方，包括子宮托和塞劑，可為包含活性化合物之可塑形蠟材。活性化合物之溶液可用於直腸給藥。

【0712】 吸入性組合物可為，可吸入粉劑組合物或液體或噴灑粉劑，並且可以標準方式、使用粉劑吸入裝置或氣體散佈裝置。前述裝置係本領域一般知識。針對吸入性給藥，粉劑劑型一般包括活性化合物，以及無活性之固態粉狀稀釋劑如乳糖。

【0713】 化合物式(0)、(1)及其次式可為單劑型，以及一般可包含足夠之化合物以提供預期之生物活性。例如，配方可包含1奈克(nanogram，ng)至2克(g)之活性成分，例如1ng至2毫克(mg)之活性成分。前述範圍內，化合物之特定之次範圍係0.1mg至2g之活性成分(通常為10mg至1g，如50mg至500mg)，或1微克(μg)至20mg(例如1μg至10mg，如0.1mg至2mg之活性成分)。

【0714】 口服組合物可為單劑型，該單劑型包含1mg至2g，特定地10mg至1g，例如50mg至1g，或例如100mg至1g之活性化合物。

【0715】 活性化合物可依需求給予患者(如人類或動物患者)，給予之劑量係足夠達成所預期之治療效果之量。

【0716】 治療方法

【0717】本說明書揭示之化合物式(0)、(1)及其次式、次群可用於預防或治療多種ERK1/2調控之疾病或病理狀況。前述疾病或病理狀態之例示揭示於前文。

【0718】該化合物可給予具有服藥需求之個體，例如，人類或動物患者，特定而言，人類。

【0719】該化合物可以治療有效或預防有效量而給予，一般而言係無毒性之劑量。但於特定狀況(如致命疾病)，給予化合物式(0)、(1)及其次式之益處可能高於其毒性或副作用所帶來之害處，若是如此，則為與毒性相關連之量而施予化合物。

【0720】該化合物可長時間施予，以維持療效，或僅短時間施予。或，可以一持續時程給予，或週期性地給藥(如間歇性)。

【0721】化合物式(0)、(1)及其次式之每日劑量可介於每公斤體重劑量100皮克(pg)至100mg，特定而言每公斤體重劑量5奈克(ng)至25mg，進一步地為每公斤體重劑量10ng至15mg(例如10ng至10mg，以及較常地為每公斤體重劑量1μg至20mg，例如每公斤體重劑量1μg至10mg)，但亦可依需求給予較高或較低劑量。化合物式(0)、(1)及其次式可按日給予或每2、3、4、5、6、7、10、14、21、或28日給予藥物。

【0722】本發明之化合物可以口服給予一範圍之劑量，例如，1至1500 mg、2至800 mg、或5至500 mg，例如2至200 mg或10至1000 mg，特定而言其劑量包括10、20、50、和80mg。該化合物每日可一次或多次給予，以達到預期療效。該化合物可持續地給予(即療程內每日無間斷地給予)。或，該化合物可間歇地給予(即連續服藥一段期間如一周，再停止一段期間如一周，再連續服藥另一期間如一周，並於療程內持續前述方式)。療程之例示包含間歇性給予，包括之週期為一周服藥、一周不服藥；或兩周服藥，一周不服藥；或三周服藥、一周不服藥；或兩周服藥、兩周不服藥；或四周服藥、兩周不服藥；或一周服藥、

三周不服藥；以及持續多週期，如2、3、4、5、6、7、8、9、或10、或更多週期。前述停止給藥期間可依據日數訂定而非整週。例如，治療包括每日劑量持續1-6日、停止給藥1-6日，並以前述方式依據療程持續治療。不給予藥物之日或週數非必須與給藥之日或週數相同。

【0723】 於一特定給藥時程，患者可灌注化合物式(0)、(1)及其次式，持續每日1次或10日1次，特定而言5日至1週1次；以一預期間隔重複治療，例如2-4週，特定而言，每3週1次。

【0724】 本發明之化合物可以藥丸或連續灌注而給予。療程內，本發明之化合物可每日或1週1次給藥，或每2週1次，或每3週1次、或每4週1次。若療程內每日給藥，每日劑量可依週數而不連續給藥，例如1週(或日數)給藥、1週(或日數)不給藥，並以前述方式持續療程。

【0725】 於一給藥時程，患者可灌注化合物式(0)、(1)及其次式，期間可為每日1小時，持續5天，並每3周重複治療一次。

【0726】 於另一特定給藥時程，患者可灌注化合物式(0)、(1)及其次式，期間可為30分鐘至1小時，並持續一可變期間，例如1-5小時如3小時。

【0727】 於進一步特定給藥時程，患者不連續地灌注化合物式(0)、(1)及其次式，期間為12小時至5日，特定而言連續灌注24至72小時。

【0728】 最終地，化合物量及組合物型式，與待治療疾病或生理狀態之特性應共同考量，並參考醫師建議。

【0729】 目前已知ERK1/2抑制劑可用於單一藥物或組合其他癌症藥物。例如，可組合其他可抑制ERK訊息之拮抗劑，以及其他作用於另一傳導訊息或另一機制以調控細胞生長之藥物，針對癌症發展中二個特徵治療。組合試驗可依據先前文獻而實施：Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect

relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regulat 1984;22: 27–55。

【0730】 本說明書提供之化合物可針對特定疾病，例如癌症等本說明書說明之腫瘤疾病，以單治療劑或組合其他一或多化合物、療法治療而施藥。為治療前述病理狀態，本發明之化合物可用於組合一或多治療藥物達成較佳療效，特定而言，組合其他癌症治療中之癌症藥物或佐劑(治療中之支持藥物)。其他用於組合化合物式(0)、(1)及其次式治療之藥物或療法(可為共同給予或分別間隔給予)，包括但不限於：

- 第1型DNA拓樸酶抑制劑
- 抗代謝物
- 微管蛋白結合劑
- DNA結合物和第2型DNA拓樸酶抑制劑
- 烷基化劑
- 單株抗體
- 抗賀爾蒙物
- 訊息傳導抑制劑
- 泛素-蛋白酶體路徑抑制劑
- 免疫療法
- 細胞死亡調控劑
- DNA甲基轉移酶抑制劑
- 細胞激素和類視色素
- 染色質標的療法
- 放射療法，以及
- 其他治療或預防藥物

【0731】特定癌症藥物或佐劑(或其鹽類)之例示，包括但不限於一或多選自(i)-(xlviii)群組，和選擇性地選自(xlix)和/或(l)群組如下所示：

i. 鉑化合物，如順鉑(選擇性地組合阿米福汀(amifostine)使用)、卡鉑(carboplatin)、或奧沙利鉑(oxaliplatin)；

ii. 紫衫烷類(Taxane)化合物，例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)、亞伯杉(paclitaxel protein bound particles，Abraxane ™)、多西他賽(docetaxel)、卡巴他賽(cabazitaxel)或拉洛他賽(larotaxel)；

iii. 拓樸異構酶I抑制劑，如喜樹鹼(camptothecin)化合物，如喜樹鹼、愛萊諾迪肯(irinotecan)(CPT11)、SN-38、或托普樂肯(topotecan)；

iv. 拓樸異構酶II抑制劑，如表面鬼臼毒素(epipodophyllotoxins)或鬼臼毒素(podophyllotoxin)之衍生物，如依託泊苷(etoposide)、或替尼泊苷(teniposide)；

v. 長春花生物鹼(Vinca alkaloid)，如長春花鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春新鹼脂質體(liposomal vincristine)(Onco-TCS)、長春瑞濱(vinorelbine)、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)或長春維西(vinvesir)；

vi. 核苷酸衍生物，如5-氟尿嘧啶(5-FU，選擇性與甲醯四氫葉酸(leucovorin)組合使用)、吉西他濱(gemcitabine)、卡培他濱(capecitabine)、替加氟(tegafur)、UFT、S1、克拉屈濱(cladribine)、阿糖胞苷(cytarabine)(Ara-C,cytosine arabinoside)、氟達拉濱(fludarabine)、克羅拉濱(clofarabine)、或奈拉濱(nelarabine)；

vii. 抗代謝藥物，如克羅拉濱(clofarabine)、胺蝶呤(aminopterin)、甲胺蝶呤(methotrexate)、阿紮胞苷(azacitidine)、阿糖胞苷(cytarabine)、氟去氧尿苷(floxuridine)、噴司他丁(pentostatin)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、硫嘌呤(thiopurine)、6-巰基嘌呤(6-mercaptopurine)、羥基脲(hydroxyurea)(hydroxycarbamide)、或三氟尿苷(trifluridine)(選擇性地與替比拉西(tipiracil)組合使用)；

viii. 烷基化劑，如芥子氣(nitrogen mustards)、亞硝基脲(nitroso ureas)，如環磷醯胺(Cyclophosphamide)、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、卡氮芥(Carmustine)(BCNU)、苯達莫司汀(bendamustine)、塞替派(Thiotepa)、美法侖(melphalan)、曲奧舒凡(treosulfan)、洛莫司汀(lomustine,CCNU)、六甲蜜胺(altretamine)、白消安(Busulfan)、達卡巴嗪(Dacarbazine)、雌莫司汀(estramustine)、福莫司汀(fotemustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)(選擇性地與美司鈉(mesna)組合使用)、哌泊溴烷(pipobroman)、丙卡巴肼(procarbazine)、鏈佐星(streptozocin)、替莫唑胺(temozolomide)、尿嘧啶(uracil)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、甲基環已基氯乙基亞硝基脲(methylcyclohexylchloroethylnitrosurea)、或尼莫司汀(nimustine)(ACNU)；

ix. 蒽環(anthracycline)、蒽醌(anthracenedione)及其相關藥物，如道諾黴素(daunorubicin)、阿黴素(doxorubicin)(其係選擇性與右雷佐生(dexrazoxane)組合使用)、脂質體阿黴素(如，Caelyx™、Myocet™、Doxil™)、艾達黴素(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、表柔比星(epirubicin)、安吖啶(amsacrine)、或瓦柔比星(valrubicin)；

x. 埃坡黴素(epothilone)，如伊沙匹隆(ixabepilone)、帕土匹龍(patupilone)、BMS-310705、KOS-862及ZK-EPO、埃坡黴素A(epothilone A)、埃坡黴素B、脫氧埃坡黴素B(desoxyepothilone B)(即，埃坡黴素D或KOS-862)、氮雜埃坡黴素B(即BMS-247550)、勞力馬萊(Laulimalide)、異勞力馬萊(isolaulimalide)、或伊留塞羅賓(luetherobin)；

xi. DNA甲基轉移酶抑制劑，如替莫唑胺、氮雜胞苷(azacytidine)、地西他濱(decitabine)、或鳥苷地西他濱(guadecitabine)(SGI-110)；

xii. 抗葉酸劑，如甲胺蝶呤、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、或雷替曲塞(raltitrexed)；

xiii. 胞殺抗生素，如抗黴素D(antinomycin D)、博來黴素(bleomycin)、絲裂黴素C(mitomycin C)、放線菌素(dactinomycin)、洋紅黴素(carminomycin)、道諾黴素(daunomycin)、左旋咪唑(levamisole)、普卡黴素(plicamycin)、或光輝黴素(mithramycin)；

xiv. 微管蛋白結合劑，如考布他丁(combrestatin)、秋水仙素(colchicines)、或諾考達唑(nocodazole)；

xv. 訊息傳導抑制劑如激酶抑制劑，如受器酪胺酸激酶抑制劑(如上皮生長因子受體(EGFR)抑制劑、血管內皮生長因子受體(VEGFR)抑制劑、血小板衍生生長因子受體(PDGFR)抑制劑)、Axl抑制劑、多重目標激酶抑制劑(multi target kinase inhibitors)、Raf抑制劑、ROCK抑制劑、mTOR抑制劑、MEK抑制劑、或PI3K抑制劑)，例如甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、達沙替尼(dasatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、多韋替尼(dovotinib)、阿西替尼(axitinib)、尼洛替尼(nilotinib)、凡德他尼(vandetanib)、瓦他拉尼(vatalinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、替羅莫司(temsirolimus)、依維莫司(everolimus或RAD001)、威羅菲尼(vemurafenib或PLX4032或RG7204)、達拉菲尼(Dabrafenib)、恩拉菲尼(encorafenib)、司美替尼(Selumetinib或AZD6244)、曲美替尼(Trametinib或GSK121120212)、達妥昔布(dactolisib或BEZ235)、布帕昔布(buparlisib或BKM-120或NVP-BKM-120)、BYL719、克盤利昔布(copanlisib或BAY-80-6946)、ZSTK-474、CUDC-907、阿托昔布(apitolisib或GDC-0980或RG-7422)、皮克特昔布(pictrelisib或pictilisib或pictrelisib或GDC-0941或RG-7321)、GDC-0032、GDC-0068、GSK-2636771、艾德昔布(idelalisib，前稱CAL-101、GS 1101、GS-1101)、MLN1117(INK1117)、MLN0128(INK128)、IPI-145(INK1197)、LY-3023414、伊巴替布(ipatasertib)、阿

弗色替布(afuresertib)、MK-2206、MK-8156、LY-3023414、LY294002、SF1126、或PI-103、索諾昔布(sonolisib或PX-866)、或AT13148；

xvi. 極光激酶(Aurora kinase)抑制劑，例如AT9283、巴拉澤替(barasertib或AZD1152)、TAK-901、MK0457(VX680)、cenisertib (R-763)、達努塞替(danusertib或PHA-739358)、阿裡色替(alisertib或MLN-8237)、MP-470；

xvii. CDK抑制劑，例如AT7519、羅斯維汀(roscovitine)、賽利西克里布(seliciclib)、阿沃西地貝(alvocidib)(即夫拉平度(flavopiridol))、地那西克里布(dinaciclib或SCH-727965)、7-羥基-星形孢菌素(UCN-01)、JNJ-7706621、BMS-387032(即SNS-032)、PHA533533、ZK-304709、AZD-5438，以及包括CDK4抑制劑，例如帕博希布(Palbociclib或PD332991)和利伯希布(ribociclib或LEE-011)；

xviii. PKA/B抑制劑和PKB(akt)路徑抑制劑，例如AT13148、AZ-5363、Semaphore、SF1126和mTOR抑制劑，例如雷帕黴素(rapamycin)類似物、AP23841、和AP23573，攜鈣蛋白抑制劑(叉頭轉位抑制劑(forkhead translocation inhibitors))、API-2/TCN(曲西立濱(triciribine))、RX-0201、安佐斯汀(enzastaurin)鹽酸鹽(LY317615)、NL-71-101、SR-13668、PX-316、或KRX-0401(哌立福辛(perifosine)/NSC639966);

xix. Hsp90抑制劑，例如歐納樂比(onalespib或AT13387)、除莠黴素(herbimycin)、格爾德黴素(geldanamycin(GA))、17-烯丙胺-17-去甲氧基格爾德黴素(desmethoxygeldanamycin)(17-AAG)，如NSC-330507、Kos-953、和CNF-1010、17-二甲基胺乙基胺-17-去甲氧基格爾德黴素鹽酸鹽(17-DMAG)，如NSC-707545和Kos-1022、NVP-AUY922(VER-52296)、NVP-BEP800、CNF-2024(BIIB-021，口服用嘌呤)、加利特皮(ganetespib或STA-9090)、SNX-5422 (SC-102112)、或IPI-504或TAS-116；

xx. 單株抗體(無結合或結合至放射同位素、毒素、或其他藥劑)、抗體衍生物或類似藥物，例如抗CD、抗VEGFR、抗HER2或抗EGFR之抗體，例如利妥昔單抗(Rituximab)(CD20)、奧法木單抗(ofatumumab)(CD20)、伊布突默單抗(ibritumomab tiuxetan)(CD20)、GA101 (CD20)、托西莫單抗(tositumomab)(CD20)、依帕珠單抗(epratuzumab)(CD22)、林妥珠單抗(lintuzumab)(CD33)、吉妥單抗(gemtuzumab ozogamicin)(CD33)、阿來組單抗(alemtuzumab)(CD52)、加利昔單抗(galiximab)(CD80)、曲妥珠單抗(trastuzumab)(HER2抗體)、帕妥珠單抗(pertuzumab)(HER2)、曲妥珠單抗-DM1(HER2)、厄妥索單抗(ertumaxomab)(HER2 and CD3)、西妥昔單抗(cetuximab)(EGFR)、帕尼單抗(panitumumab)(EGFR)、奈昔木單抗(necitumumab)(EGFR)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)(EGFR)、貝伐珠單抗(bevacizumab)(VEGFR)、卡妥索單抗(catumaxomab)(EpCAM and CD3)、阿巴伏單抗(abagovomab)(CA125)、法利珠單抗(farletuzumab)(葉酸受體)、依洛珠單抗(elotuzumab)(CS1)、地諾單抗(denosumab)(RANK配體)、斐濟木單抗(figitumumab)(IGF1R)、CP751,871(IGF1R)、馬帕木單抗(mapatumumab)(TRAIL受體)、metMAB (met)、米妥莫單抗(mitumomab)(GD3神經節苷酯)、那莫單抗(naptumomab estafenatox)(5T4)、或西妥昔單抗(siltuximab)(IL6)；或免疫調節劑，例如CTLA-4阻斷抗體和/或PD-1抗體和PD-L1和/或PD-L2抗體，如易普利姆單抗(ipilimumab)(CTLA4)、MK-3475(皮落株單抗(pembrolizumab)，前稱拉立珠單抗(lambrolizumab)、抗PD-1)、尼沃魯單抗(nivolumab)(抗PD-1)、BMS-936559(抗PD-L1)、MPDL320A、AMP-514或MEDI4736(抗PD-L1)、或川利木單抗(tremelimumab)(前稱替西單抗(ticilimumab)、CP-675,206、抗CTLA-4)；

xxi. 雌激素受體拮抗劑或選擇性雌激素受體調節劑(SERMs)或雌激素合成抑制劑，例如他莫昔芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、托瑞米芬(toremifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、法洛德(faslodex)、或雷洛昔芬(raloxifene)；

xxii. 芳香酶抑制劑(aromatase inhibitors)或類似藥物，例如依西美坦(exemestane)、阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrazole)、睪內酯氨魯米特(testolactone aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)或伏氯唑(vorozole)；

xxiii. 抗雄性素(即雄性素受體拮抗劑)和相似藥物，例如比卡魯胺(bicalutamide)、尼魯米特(nilutamide)、氟他胺(flutamide)、環丙孕酮(cyproterone)、或酮康唑(ketoconazole)；

xxiv. 賀爾蒙和其近似物，例如甲羥助孕酮(medroxyprogesterone)、乙烯雌酚(diethylstilbestrol，即diethylstilboestrol)或奧曲肽(octreotide)；

xxv. 類固醇，例如屈他雄酮丙酸酯(dromostanolone propionate)、醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、諾龍(nandrolone)(癸酸酯(decanoate)、苯丙酸酯(phenpropionate))、氟羥甲基睾酮(fluoxymesterone)、或棉酚(gossypol)；

xxvi. 固醇細胞色素(Steroidal cytochrome)P450 17α-羥化酶-17,20-解離酶抑制劑(CYP17)，例如阿比特龍(abiraterone)；

xxvii. 性腺釋素(Gonadotropin releasing hormone)致效劑或拮抗劑(GnRAs)，例如阿巴瑞克(abarelix)、醋酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、醋酸組氨瑞林(histrelin acetate)、醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、曲譜瑞林(triptorelin)、布舍瑞林(buserelin)、或德舍瑞林(deslorelin)；

xxviii. 糖皮質素，例如潑尼松(prednisone)、潑尼松龍(prednisolone)、地塞米松(dexamethasone)；

xxix. 細胞分化劑，例如類視色素、類視色素X(rexinoids)、維生素D或視黃酸及視黃酸代謝阻斷劑(RAMBA)，例如阿庫坦(accutane)、阿利維A酸(alitretinoin)、貝沙羅汀(bexarotene)、或維A酸(tretinoin)；

xxx. 法尼基轉移酶(Farnesyltransferase)抑制劑，例如替吡法尼(tipifarnib)；

xxxi. 染色質標的療法，例如組織蛋白去乙醯酶(histone deacetylase，HDAC)抑制劑，如丁酸鈉、辛二醯基苯胺羥胺酸(suberoylanilide hydroxamide acid，SAHA)、酯肽(depsipeptide)(FR 901228)、達諾司他(dacinostat)(NVP-LAQ824)、R306465/JNJ-16241199、JNJ-26481585、曲古菌素A(trichostatin A)、伏立諾他(vorinostat)、厚膜素(chlamydocin)、A-173、JNJ-MGCD-0103、PXD-101、或阿比西丁(apicidin)；

xxxii. 泛素-蛋白酶體路徑標靶藥物包括蛋白酶體抑制劑，例如硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib)、CEP-18770、MLN-9708、or ONX-0912; NEDD8抑制劑；HDM2拮抗劑和去泛素蛋白酶(deubiquitinases，DUBs)；

xxxiii. 光動力藥物，例如卟吩姆鈉(porfimer sodium)或替莫泊芬(temoporfin)；

xxxiv. 海洋生物衍生癌症藥劑，如曲貝替定(trabectidin)；

xxxv. 放射免疫療法之放射標定藥物，例如釋放β粒子之同位素(如碘-131、釔-90)、或釋放α粒子之同位素(如鉍-213或錒-225)，如替伊莫單抗(ibritumomab)、托西莫單抗(Iodine tositumomab)、或α鐳；

xxxvi. 端粒酶抑制劑，例如端粒抑素(telomestatin)；

xxxvii. 基質金屬蛋白酶抑制劑，如巴馬司他(batimastat)、馬立馬司他(marimastat)、普啉司他(prinomastat)、美他司他(metastat)；

xxxviii. 重組干擾素(例如干擾素-γ及干擾素α)，和介白素(例如介白素2)，例如阿地白介素(aldesleukin)、地尼白介素(denileukin diftitox)、干擾素α2a、干擾素α2b、或聚乙二醇化干擾素α2b(peginterferon alfa 2b)；

xxxix. 選擇性免疫反應調節劑，例如沙利竇邁(thalidomide)、或來那度胺(lenalidomide)；

xl. 治療疫苗，例如西普亮塞-T(sipuleucel-T)(Provenge)或OncoVex；

xli. 細胞激素活化劑，包括畢西巴尼(picibanil)、羅莫肽(romurtide)、西佐喃(sizofiran)、維魯利秦(virulizin)、或胸腺素(Thymosin)；

xlii. 三氧化二砷；

xliii. G 蛋白偶聯受體(GPCR)抑制劑，如阿曲生坦(Atrasentan)；

xliv. 酵素，例如L-天門冬醯胺酶、培門冬酶(pegaspargase)、拉布立酶(rasburicase)、或培加酶(pegademase)；

xlv. DNA修復抑制劑，例如PARP抑制劑如奧拉帕尼(olaparib)、維利帕尼(veliparib)、依尼帕尼(iniparib)、INO-1001、AG-014699、或ONO-2231;

xlvi. 死亡受體致效劑(如TNF相關之細胞凋亡誘導配體(TRAIL)受體)，例如馬帕木單抗(mapatumumab)(前稱HGS-ETR1)、可那木單抗(conatumumab)(前稱AMG 655)、PRO95780、來沙木單抗(lexatumumab)、杜拉樂明(dulanermin)、CS-1008 、阿樸嗎啡(apomab)或重組TRAIL配體如重組人類TRAIL/Apo2配體；

xlvii. 免疫療法，例如免疫查核點抑制劑、癌症疫苗、和CAR-T細胞療法；

xlviii. 細胞死亡(細胞凋亡)調控劑，包刮Bcl-2(B細胞淋巴瘤2)拮抗劑如維內克拉(venetoclax)(ABT-199 or GDC-0199)、ABT-737、ABT-263、TW-37、撒布克拉(sabutoclax)、奧巴克拉(obatoclax)、以及MIM1和IAP節抗劑，包括LCL-161 (Novartis)、Debio-1143 (Debiopharma/Ascenta)、AZD5582、布里那盤(birinapant) / TL-32711 (TetraLogic)、CUDC-427 / GDC-0917 / RG-7459 (Genentech)、JP1201 (Joyant)、T-3256336 (Takeda)、GDC-0152 (Genentech)、HGS-1029 / AEG-40826 (HGS/ Aegera) or ASTX-660;

xlix. 預防藥物(輔劑)：降低或改善化療藥物之特定副作用之藥物，例如：

- 鎮吐劑
- 預防或減少化療相關之嗜中性球減少症之持續之藥物，和預防血小板、紅血球、或白血球減少導致之併發症，例如 interleukin-11(如奧普瑞白介素(oprelvekin))、紅血球生成素(erythropoietin)、及其類似物(如阿法達貝泊汀(darbepoetin alfa))、群落刺激因子相似物如顆粒球巨噬細胞株刺激因子(GM-CSF)(如沙格司亭(sargramostim))、和顆粒球群落刺激因子(G-CSF)極其相似物(如非格司亭(filgrastim)和乙二醇化非格司亭(pegfilgrastim)；
- 抑制骨質再吸收劑，例如地諾單抗(denosumab)或雙磷酸鹽如唑來膦酸鹽(zoledronate)、唑來膦酸(zoledronic acid)、帕米德諾內(pamidronate)及伊班膦酸鹽(ibandronate)；
- 抑制發炎反應劑，例如地塞米松(dexamethasone)、潑尼松(prednisone)、及潑尼松龍(prednisolone)；
- 用於減少肢端肥大症或其他罕見賀爾蒙導致之腫瘤之患者血液生長賀爾蒙和 IGF-I(和其他賀爾蒙)，例如體抑素之合成形式，如奧曲肽乙酸鹽(octreotide acetate)；
- 減少葉酸之藥物之解毒劑，例如甲醯四氫葉酸(leucovorin)、或亞葉酸(folinic acid)；
- 鴉片類減痛劑，如嗎啡(morphine)、二乙醯嗎啡(diamorphine)及芬太尼(fentanyl)；

– 非固醇類抗發炎藥(NSAID)，例如 COX-2 抑制劑如塞來昔布(celecoxib)、依託昔布(etoricoxib)及羅美昔布(lumiracoxib)；

– -黏膜炎藥劑，如帕利夫明(palifermin)；

– 治療厭食(anorexia)、惡病質(cachexia)、水腫(oedema)或血栓發作(thromboembolic episodes)等副作用之藥物，例如醋酸甲地羥孕酮(megestrol acetate)；以及

l. 根除、安寧、或預防目的之放射療法(或為輔助或前導性之目的)。

【0732】 本發明之藥物組合中化合物可依個別不同之劑量並透過不同途徑而給予。由於二或多種藥物各自之劑量不同，可同時給藥或不同時給藥。習知技術者可依通常知識得知欲使用之給藥療程及組合療法。例如，依據已知的組合療程，本發明之化合物可用於組合一或多藥劑而給藥。標準組合療程之例示揭示如下。

【0733】 紫杉烷化合物較佳之劑量係以體表面積每平方公尺給予50至400mg(mg/m^2)，例如75至250mg/m^2，特別是紫杉醇劑量約175至250mg/m^2，且紫杉寧(docetaxel)之劑量約75至150mg/m^2。

【0734】 喜樹鹼化合物較佳之劑量係以體表面積每平方公尺給予0.1至400mg(mg/m^2)例如1至300mg/m^2，特別是愛萊諾迪肯(irinotecan)劑量約100至350mg/m^2，且托普樂肯(topotecan)之劑量約1至2mg/m^2。

【0735】 抗腫瘤鬼臼毒素衍生物較佳之劑量係以體表面積每平方公尺給予30至300mg(mg/m^2)，例如50至250mg/m^2，特別是依託泊甙劑量約35至100mg/m^2，且替尼泊苷之劑量約50至250mg/m^2。

【0736】 抗腫瘤長春花生物鹼較佳之劑量係以體表面積每平方公尺給予2至30mg(mg/m^2)，特別是長春花鹼劑量約3至12mg/m^2，長春新鹼之劑量約1至2mg/m^2，且長春瑞濱之劑量約10至30mg/m^2。

【0737】 抗腫瘤核苷衍生物較佳之劑量係以體表面積每平方公尺給予200至2500mg(mg/m^2)，例如700至1500mg/m^2，每療程特定而言，5-FU劑量約200至500mg/m^2，吉西他濱劑量約800至1200mg/m^2，而卡培他濱劑量約1000至2500mg/m^2。

【0738】 烷基化劑如芥子氣或亞硝基脲較佳之劑量係以體表面積每平方公尺給予100至500mg(mg/m^2)，例如120至200mg/m^2，每療程特定而言，環磷醯胺劑量約100至500mg/m^2，苯丁酸氮芥劑量約0.1至0.2mg/m^2，卡氮芥劑量約150至200mg/m^2，而洛莫司汀劑量約100至150mg/m^2。

【0739】 抗腫瘤蒽環衍生物較佳之劑量係以體表面積每平方公尺給予10至75mg(mg/m^2)，例如15至60mg/m^2，特別是阿黴素劑量約40至75mg/m^2，道諾黴素劑量約25至45mg/m^2，而艾達黴素劑量約10至15mg/m^2。

【0740】 抗雌激素劑之投藥較佳之劑量，依據特定藥劑及預治療之病症，係以體表面積每平方公尺每日給予1至100mg之劑量投藥。他莫昔芬較佳係以口服方式投藥，其劑量為5至50mg，較佳為10至20mg，且每日服用兩次，並持續治療一足夠時程以達到或維持治療效果。托瑞米芬較佳係以口服方式投藥，其劑量約為60mg，且每日服用一次，並持續治療一足夠時間以達到或維持治療效果。阿那曲唑較佳係以口服方式投藥，其劑量約為1mg，且每日服用一次。屈洛昔芬較佳係以口服方式投藥，其劑量約為20-100mg，且每日服用一次。雷洛西芬較佳係以口服方式投藥，其劑量約為60mg，且每日服用一次。依西美坦較佳係以口服方式投藥，其劑量約為25mg，且每日服用一次。

【0741】 抗體較佳之劑量係以體表面積每平方公尺給予1至5mg(mg/m^2)，或如欲改變，則依本技術領域已知劑量方式給藥。曲妥珠單抗，於療程中，較佳之劑量係以體表面積每平方公尺給予1至5mg(mg/m^2)，特別是以2至4mg/m^2之劑量投藥。

【0742】 當化合物式(0)、(1)及其次式與一、二、三、四或以上(較佳為一或二，且更佳為一)其他治療藥劑組合治療時，化合物可同時或依序給藥。若為後者，二或以上化合物可於一段時間內以一定量及投藥方式投藥，以足以確保可達到較佳或加乘作用。當依序投藥時，其可在相當短之間隔時間內投藥(如5-10分鐘)或較長之間隔時間(如相距1、2、3、4或以上小時，若需要可相距更長一段時間)，且明確劑量治療須與治療藥劑特性相符合。於每一療程中，藥劑劑量可以一次、兩次或多次方式投藥，例如每7、14、21或28天重複投藥。

【0743】 較佳地，特定方法、給藥次序、以及組合物中各成分之劑量、療程係依據給予患者之本發明之化合物及特定其他藥物、給藥途徑、治療腫瘤類型、及患者條件。最適之方法、給藥次序、及劑量和療程可依據本技術領域通常方法以及本說明書揭示之資訊而定。

【0744】 若以組合治療給藥，本發明之化合物及其他一或多癌症藥物之重量比係由習知技術者判斷。比例及實際劑量及給藥頻率係依據特定之本發明化合物及其他癌症藥物、待治療之特定病症、病症嚴重度、患者年齡、體重、性別、飲食、給藥時間、患者之總括生理狀態、以及給藥模式和患者服用之其他藥物而判定，如同本領域一般知識。進一步地，依據服藥者之反應或/和依據開藥醫師之評估，每日有效劑量可降低或增加。本發明之化合物及其他癌症藥物之特定重量比，可介於1/10至10/1之範圍內，較佳於1/5至5/1之範圍內，且更佳為1/3至3/1之範圍內。

【0745】 本發明之化合物可與非化學療法一同給予，例如放射療法、光動力療法、基因療法、手術、和飲食控制。

【0746】 本發明之化合物亦具有敏感化經放射治療或化療之腫瘤細胞之治療應用。因此本發明之化合物可用於「放射敏感劑」和/或「化學敏感劑」，或可用於組合另一「放射敏感劑」和/或「化學敏感劑」。於一具體實施例，本發明之化合物係用於「化學敏感劑」。

【0747】 用語「放射敏感劑」之定義係一治療有效量給予患者之分子，用於增加細胞對於離子化放射線之敏感性或/和促進可使用離子化放射之疾病治療。

【0748】 用語「化學敏感劑」之定義係一治療有效量給予患者之分子，用於增加細胞對於化療之敏感性或/和促進可使用化療之疾病治療。

【0749】 癌症治療療程係合併使用放射敏感劑和X光照射。X照射活化之放射敏感劑，包括但不限於甲硝唑(metronidazole)、米索硝唑(misonidazole)、去甲基醚醇硝唑(desmethylmisonidazole)、哌莫硝唑(pimonidazole)、依他硝唑(etanidazole)、尼莫唑(nimorazole)、絲裂霉素C(mitomycin C)、RSU 1069、SR 4233、EO9、RB 6145、烟醯胺(nicotinamide)、5-溴去氧尿苷(5-bromodeoxyuridine，BUdR)、5-碘去氧尿苷(5-iododeoxyuridine，IUdR)、溴脫氧胞嘧啶(bromodeoxycytidine)、氟脫氧尿苷(fluorodeoxyuridine，FudR)、羥基脲(hydroxyurea)、順鉑、及治療上有效類似物及其衍生物。

【0750】 光動力療法(PDT)採用可見光做為敏感劑之放射活化。光動力放射敏感劑之例示，包括但不限於血紫質(hematoporphyrin)衍生物、光敏素(Photofrin)、苯並紫質(benzoporphyrin)衍生物、錫初紫質(tin etioporphyrin)、去鎂葉綠素酸-a(pheoborbide-a)、細菌葉綠素-a(bacteriochlorophyll-a)、萘酞菁

(naphthalocyanines)、酞青素(phthalocyanines)、酞青化鋅(zinc phthalocyanine)、及治療上有效類似物及其衍生物。

【0751】 放射敏感劑可與治療有效量之一或多其他化合物一同給藥，包括但不限於促進目標細胞吸收放射敏感劑之化合物、控制藥劑、營養、和/或氧氣流至細胞之化合物、作用於腫瘤之附加放射或無附加放射之化療藥物、或其他用於治療癌症或其他疾病之治療有效化合物。

【0752】 化學敏感劑可與治療有效量之一或多其他化合物一同給藥，包括但不限於促進目標細胞吸收放射敏感劑之化合物、控制藥劑、營養、和/或氧氣流至細胞之化合物、作用於腫瘤之化療藥物、或其他用於治療癌症或其他疾病之治療有效化合物。鈣拮抗劑，例如維拉帕米(verapamil)，已被證實可用於組合其他抗腫瘤藥劑，造成具有化療抗藥性之腫瘤細胞之化學敏感性，以及令該化合物對於藥物敏感之癌症產生療效。

【0753】 用於組合另一化療藥物時，化合物式(0)、(1)及其次式及一、二、三、四、或以上之其他治療藥物可以共同調配為單一劑型，其中包含二、三、四、或以上之治療藥劑，即含有所有成分之單一醫藥組合物。於一替代實施例，治療藥劑可分別調配，並組合為套組形式，並選擇性地包括使用說明書。

【0754】 依據前文揭示，於進一步具體實施例6.1，本發明提供具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物和另一治療藥劑之組合，例如另一於前文定義之治療藥劑。

【0755】 於另一具體實施例6.2，本發明提供一醫藥組合物，包括具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物和一藥學上可接受之載體，以及一或多前文定義之治療藥劑。

【0756】 本發明提供之進一步具體實施例6.3-6.8，包括：

【0757】 6.3 具體實施例6.1之組合或定義於具體實施例6.2之醫藥組合物用於治療(用於緩解或降低發生率)本說明書說明之疾病或病理狀態，特定而言，癌症。

【0758】 6.4 具體實施例6.1之組合用於製備治療(用於緩解或降低發生率)本說明書說明之疾病或病理狀態之藥物，特定而言，製備治療癌症之藥物之用途。

【0759】 6.5 預防或治療(用於緩解或降低發生率)本說明書說明之疾病或病理狀態之方法，針對患者包括哺乳類個體如人類，包括給予患者一治療有效量之具體實施例6.1之組合或具體實施例6.2之醫藥組合物，特定地，治療癌症。

【0760】 6.6 具體實施例6.1之組合或具體實施例6.2之醫藥組合物用於抑制腫瘤細胞生長，例如患者之腫瘤細胞。

【0761】 6.7 具體實施例6.1之組合用於製備抑制患者腫瘤細胞生長之藥物之用途。

【0762】 6.8 抑制腫瘤細胞(如患者之腫瘤細胞)生長之方法，包括將腫瘤細胞接觸具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物或具體實施例6.1之組合或具體實施例6.2之醫藥組合物。

【0763】 具體實施例6.3-6.8中，該具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物和一或多治療藥劑，其中至少一者為癌症藥物，可同時地、分別地、或依序地用於治療罹患癌症之患者。

【0764】 於進一步具體實施例6.9，本發明提供一種預防或治療(或緩解或降低發生率)癌症之方法，包括給予患者具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物組合放射療法或化學療法。

【0765】 於進一步具體實施例6.10，本發明提供具體實施例0.1-1.179其中任一揭示之化合物用於預防或治療(或緩解或降低發生率)癌症並組合放射治療或化學治療。

【0766】 實施例

【0767】 本發明現將經由參照下列實例中所述的特定實施例來說明，但並不限於此。化合物使用自動命名套裝軟體如AutoNom(MDL)或ChemAxon Structure to Name命名，或者由化學品供應商命名。在實例中，使用下列縮寫。

【0768】 經由依照類似和/或類同於以下一般方法的方法，製備下面列出的化合物。

【0769】 提供下列合成方法用於說明所使用的方法；對於給定的製品或步驟，所使用的前驅物可不一定源自依據給定的說明書中步驟所合成出的單一批式。

【0770】 當化合物被描述為兩種非鏡像立體異構體/差向異構體的混合物時，並沒有規定立體中心的組態且由直線表示。

【0771】 如本領域技術人員所理解的，使用所示的規程所合成出的化合物可以作為溶劑化物，如水合物和/或含有殘留溶劑或少量雜質。作為鹽類形式分離出的化合物可以是整數化學計量，即單鹽或二鹽，或中間化學計量。

【0772】 下面的一些化合物作為鹽類分離，例如取決於純化方法中所使用的酸。一些化合物作為游離鹼分離出。

【0773】 縮寫

【0774】 BINAP，2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘；CDI，1,1'-羰基二咪唑；DCE，1,2-二氯乙烷；DCM，二氯甲烷；DIPEA，二異丙基乙胺；DMSO，二甲基亞碸；DMF，N,N-二甲基甲醯胺；DMAP，4-(二甲基胺基)吡啶；EtOAc，乙酸乙酯；h，小時；HATU，N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)脲六氟磷

酸鹽；HBTU，3-[雙(二甲基胺基)甲基]-3H-苯並三唑-1-氧化物六氟磷酸鹽(3-[Bis(dimethylamino)methyliumyl]-3H-benzotriazol-1-oxide hexafluorophosphate)；HCl，鹽酸；HPLC，高壓液相層析法；LC-MS，液相層析-質譜法；LiHMDS，雙(三甲基矽基)胺基鋰；mins.，分鐘；MeCN，乙腈；MS，質譜法；NBS，N-溴琥珀醯亞胺；NMR，核磁共振譜法；$PdCl_2(dppf)_2$，(1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵)二氯化鈀(II)；$Pd_2(dba)_3$，三(二亞苄基丙酮)鈀(0)；汽油，沸點範圍40-60°C的石油醚餾分；PyBOP，苯並三唑-1-基氧基)三(二甲基胺基)鏻六氟磷酸鹽；RT，室溫；Sat.，飽和；SCX，固相陽離子交換樹脂；SPhos，2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯；S-Phos Pd G3，(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲烷磺酸酯；TBDMSCl，三級丁基二甲基矽基氯；TBTU，O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸鹽；TFA，三氟乙酸；THF，四氫呋喃；XPhos，2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯；XantPhos，4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯並哌喃(4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene)。

【0775】 合成方法

【0776】 所有起始材料和溶劑從商業來源獲得或依據文獻引用製備。除非另有說明，所有反應均攪拌。有機溶液常規用無水硫酸鎂乾燥。氫化反應在Parr氫化器上進行，Thales H-cube流動反應器在所述條件下或在氫氣球下進行。微波反應在CEM Discover和Smithcreator微波反應器中進行，使用可變功率的微波輻射加熱至恆溫。正相管柱層析法常規地在使用預填充二氧化矽(230-400篩目，40-63 μm)柱體的自動快速層析系統如CombiFlash Companion或CombiFlash RF系統上進行。SCX購自Supelco並在使用前用1M鹽酸處理。除非另有說明，首先用MeOH稀釋待純化的反應混合物，並用幾滴AcOH使其呈酸性。將此溶液直接加

載到SCX上並用MeOH洗滌。然後經由用MeOH中1%的NH_3洗滌來沖提所需物質。

【0777】 當化合物被描述為兩種非鏡像立體異構體/差向異構體的混合物時，並沒有規定立體中心的組態且由直線表示。

【0778】 NMR數據

【0779】 使用Bruker Avance III光譜儀於400 MHz獲得^{1}H NMR光譜。使用氯仿-d，二甲基亞碸-d_6的中心峰或四甲基矽烷的內標作為參考。對於NMR數據，其中指定的質子數小於分子中的理論質子數，假定明顯丟失的訊號被溶劑和/或水峰遮蔽。此外，若在質子NMR溶劑中獲得光譜時，會發生NH和/或OH質子與溶劑的交換，因此通常觀察不到這樣的訊號。

【0780】 分析和製備型LC-MS系統

【0781】 分析LC-MS系統和方法描述

【0782】 在下面的實例中，化合物經由使用下述系統和操作條件的質譜法示性。當存在具有不同同位素的原子並且單一引入質量時，該引入質量對於化合物是單同位素質量(即35Cl；79Br等)。

【0783】 Waters平台LC-MS系統：

HPLC 系統：Waters 2795

質譜檢測器：Micromass Platform LC

PDA檢測器：Waters 2996 PDA

【0784】 平台MS條件：

毛細管電壓：3.6 kV (3.40 kV on ES negative)

錐孔電壓：30 V

來源溫度：120 °C

掃描範圍：125-800 amu

離子化作用模式：ElectroSpray Positive或ElectroSpray Negative或ElectroSpray Positive & Negative。

【0785】 Waters Fractionlynx LC-MS系統：

HPLC系統：2767 autosampler–2525 binary gradient pump

質譜檢測器：Waters ZQ

PDA檢測器：Waters 2996 PDA

【0786】 Fractionlynx MS條件：

毛細管電壓：3.5 kV (3.25 kV on ES negative)

錐孔電壓：40 V (25 V on ES negative)

來源溫度：120 °C

掃描範圍：125-800 amu

離子化作用模式：ElectroSpray Positive或ElectroSpray Negative或ElectroSpray Positive & Negative。

【0787】 Agilent 1200SL-6140 LC-MS系統–RAPID：

HPLC系統：Agilent 1200 series SL

質譜檢測器：Agilent 6120 or 6140 single quadrupole

第二檢測器：Agilent 1200 MWD SL

【0788】 Agilent MS條件：

毛細管電壓：4000V on ES pos (3500V on ES Neg)

Fragmentor/增益：100

增益：1

乾燥氣體流量：7.0 L/min

氣體溫度：345 °C

噴霧器壓力：35 psig

掃描範圍：125-800 amu

離子化作用模式：ElectroSpray Positive-Negative switching

【0789】 管柱：

【0790】 可以使用多種市售管柱(非手性和手性兩種)，可變換流動相、有機修飾、和pH，具有大範圍之選擇性。所有管柱均按照製造商推薦的操作條件使用。例如，Waters管柱(包括但並不限於Xselect CSH C18，2.5μm，4.6 × 30 mm；Xbridge BEH C18，2.5μm，4.6 × 30)。

【0791】 製備型LC-MS系統和方法

【0792】 製備型LC-MS是用於純化小的有機分子如本文所述的化合物之標準和有效方法。可以改變用於液相層析(LC)和質譜(MS)的方法以提供更好的粗製材料分離和經由MS改進的樣品檢測。製備型梯度LC方法的最佳化將涉及不同的管柱、揮發性溶析液和修飾劑以及梯度。該方法在用於最佳化製備型LC-MS方法的領域中是眾所皆知的，然後使用它們來純化化合物。這樣的方法描述於文獻：Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC-MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64 and Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9。

【0793】 以下揭示數種經由製備型LC-MS純化化合物之系統，但習知技術者可使用本說明書揭示之替代系統和方法。依據本說明書所揭示或採用替代層析系統，習知技術者可使用製備型LC-MS純化本說明書所述之化合物。

【0794】 Waters Fractionlynx系統：

【0795】 硬體：

2767 Dual Loop Autosampler/Fraction Collector
2525製備型幫浦

CFO (管柱流動組織裝置)，供管柱選擇用

RMA (Waters試劑管理裝置)，作為外加幫浦(make up pump)

Waters ZQ質譜儀

Waters 2996光二極體陣列式檢測器

Waters ZQ質譜儀

【0796】 Waters MS進行條件：

管柱電壓：3.5 kV (3.2 kV on ES Negative)

錐孔電壓：25 V

來源溫度：20 °C

掃描範圍：125-800 amu

離子化作用模式：ElectroSpray Positive或ElectroSpray Negative

【0797】 Agilent 1100 LC-MS製備型系統：

【0798】 硬體：

自動取樣器：1100 系列「prepALS」

幫浦：1100 系列「prepALS」(用於製備型流體梯度)以及 1100 系列「QuatPump」(用於抽取製備型流體內的修飾劑)

UV 檢測器：1100 系列「MWD」多波長檢測器

MS 檢測器：1100 系列「LC-MSD VL」

餾分收集器：2 x「Prep-FC」

外加幫浦：「Waters RMA」

Agilent 活性分選儀(Active Splitter)

【0799】 Agilent MS操作條件：

毛細管電壓：4000 V (3500 V on ES Negative)

Fragmentor/增益：150/1

乾燥氣體流量：12.0 L/min

氣體溫度：350 ℃

噴霧器壓力：50 psig

掃描範圍：125-800 amu

離子化作用模式：ElectroSpray Positive 或 ElectroSpray Negative

【0800】 管柱：

【0801】 可以使用多種市售管柱(非手性和手性兩種)，可變換流動相、有機修飾、和pH，具有大範圍之選擇性。所有管柱均按照製造商推薦的操作條件使用。通常使用5微米顆粒尺寸的管柱。例如，Waters管柱(包括但並不限於XBridge™ Prep OBD™ C18和Phenyl；Xselect CSH C18，5 μm，19x50 mm；Xbridge BEH C18，5 μm，19 x 50 mm；Atlantis® Prep T3 OBD™和Sunfire™ Prep OBD C18 5 μm 19 x 100 mm)、Phenomenex(包括但並不限於Synergy MAX-RP和LUX™纖

維素-2)、Astec(Chirobiotic™管柱，包括但並不限於V、V2及T2)和Diacel®(包括但並不限於Chiralpak® AD-H)可用於篩選。

【0802】 沖提液：

【0803】 選擇流動相沖提液與管柱製造商建議之固定相條件，以最佳化管柱分離性能。一般沖提液包括但並不限於，在0.1%甲酸水溶液中的MeCN中的0.1%甲酸梯度，或者10 mM碳酸氫銨水溶液中的MeCN梯度。

【0804】 方法：

【0805】 非手性製備型層析法

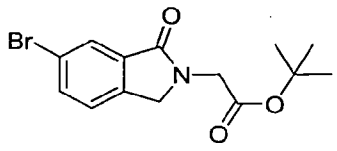
【0806】 所述的化合物實例已經過HPLC純化，其中指出，使用依照如文獻：Snyder L. R., Dolan J. W., High-Performance Gradient Elution The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model, Wiley, Hoboken, 2007中所述的建議而開發出的方法。

【0807】 手性製備型層析法

【0808】 使用手性固定相(CSP)的製備型分離係用於離析鏡像異構體混合物之技術。同樣地，它可以應用於非鏡像異構體和非手性分子的分離。在本技術領域一般技術係最佳化對CSP之製備型手性分離，並用於純化化合物。這些方法揭示於文獻：Beesley T. E., Scott R.P.W.；Chiral Chromatography；Wiley, Chichester, 1998.。

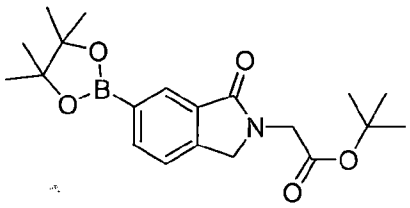
【0809】 中間物的合成

【0810】 製備例 1：2-(6-溴-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯



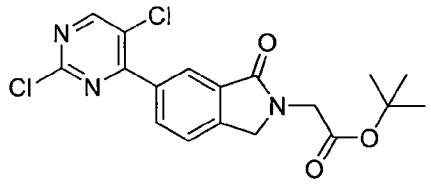
【0811】 將6-溴-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(20 g, 94 mmol)和2-溴乙酸三級丁酯(tert-butyl 2-bromoacetate)(16.94 ml, 113 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(320 mL)的懸浮液於冰浴下冷卻，小心地分批加入氫化鈉(4.53 g, 113 mmol)，反應緩慢回到室溫攪拌3小時，加入飽和氯化銨水溶液(650 mL)終止反應，粗產物以二氯甲烷萃取(2 x 650 mL)，收集有機萃取物以水(4 x 650 mL)和食鹽水(2 x 650 mL)洗，混合物透過相分離柱分離，有機相以真空濃縮後得深橘色半固體粗產物(40.1 g)。取30克的粗產物以層析法純化(二氧化矽，2 x 220 g管柱，0-50%乙酸乙酯/異己烷)，得到黃色固體產物(19.5 g, 77%)。LC-MS: $[M\text{-}tBu+H]^+ = 270/272$。

【0812】 製備例 2：2-[1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸三級丁酯



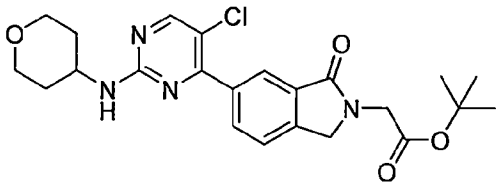
【0813】 取 2-(6-溴-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯(19.23 g, 58.4 mmol)、雙戊醯二硼(bis(pinacolato)diboron)(17.79 g, 70.0 mmol)和乙酸鉀(11.57 g, 117 mmol)溶於 1,4-二噁烷(200 mL)，將溶液除氣(藉由通氮氣至溶液中)，接著加入與二氯甲烷混合的(1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵)二氯化鈀($PdCl_2(dppf)_2$)(1.459 g, 1.751 mmol)，混合物以氮氣除氣 10 分鐘後在氮氣下加熱至 90 °C 反應至隔夜，將反應冷卻至室溫，以乙酸乙酯(600 mL)和水(600 mL)分離，水溶液層以乙酸乙酯(600 mL)萃取，收集有機萃取物以食鹽水洗(1 L)，硫酸鎂乾燥，過濾後真空濃縮得粗產物(27.3 g)，再以異己烷研磨，產生的沉澱物過濾後並乾燥得到褐色固體產物(17.1 g, 75%)。LC-MS: $[M\text{-}tBu+H]^+ = 318$。

【0814】製備例 3：2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸三級丁酯



【0815】取 2-[1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸三級丁酯(17.1 g, 44.0 mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(7.4 mL, 66.2 mmol)和碳酸鉀(12.28 g, 88 mmol)溶於 1,4-二噁烷:水(160 mL, 3:1)，以冒泡氮氣除氣 5 分鐘，加入四(三苯基膦)鈀(2.57 g, 2.199 mmol)持續除氣 10 分鐘，接著在氮氣下加熱至 90°C 反應至隔夜，將反應冷卻至室溫，以水稀釋(500 mL)，粗產物以乙酸乙酯萃取(3 x 500 mL)，收集有機萃取物以食鹽水洗(1 L)，硫酸鎂乾燥，過濾後以真空濃縮得粗產物，藉由層析法純化(二氧化矽，2 x 220 g 管柱，0-100% 乙酸乙酯/異己烷)，得黃色固體產物(12.04 g, 62%)。LC-MS: $[M\text{-}tBu+H]^+ = 338$。

【0816】製備例 4：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯

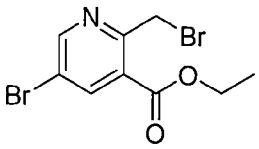


【0817】取 2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸三級丁酯(12 g, 27.1 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(DIPEA)(11.95 mL, 67.7 mmol)溶於 1,4-二噁烷(100 mL)，加入四氫吡喃-4-胺(5 mL, 48.3 mmol)，接著加熱至 70 °C 反應 72 小時，將反應冷卻至室溫並加入水(450 mL)，粗產物以乙酸乙酯(2 x 450 mL)萃取，收集有機萃取物以食鹽水洗(600 mL)，硫酸鎂乾燥，過

濾並真空濃縮後得粗產物(15.6 g)，藉由層析法純化(二氧化矽，220 g管柱，0-100%乙酸乙酯/異己烷)，得到未反應的無色固體起始物(1.8 g, 16%)和無色固體產物(8.86 g, 70.6 %)。LC-MS: $[M-tBu+H]^+ = 403$。

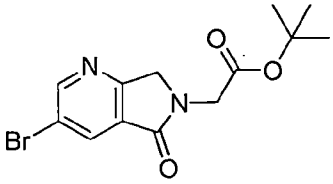
【0818】 使用回收的起始物依照上述相同步驟，可以得到其他的產物(1.52 g, 76%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 459$。

【0819】 製備例 5：5-溴-2-(溴甲基)吡啶-3-羧酸乙酯



【0820】 取混合物 5-溴-2-甲基吡啶-3-羧酸乙酯(5.0 g, 20.48 mmol)和 N-溴琥珀醯亞胺(NBS)(5.1 g, 28.7 mmol)於四氯化碳(50 mL, 518 mmol)，加熱至 100°C (外部溫度)，加入過氧化苯甲醯(0.143 g, 0.443 mmol)將反應加熱至 90°C 攪拌 7 小時，將混合物冷卻至室溫持續攪拌至隔夜，混合物以二氯甲烷(100 mL)和水(100 mL)分離，有機萃取物以水(2 x 50 mL)和食鹽水(2 x 50 mL)萃取，接著以相分離柱過濾，有機層部分減壓濃縮後得黃色油狀粗產物(6.7 g)，乾燥填充至二氧化矽，粗產物藉由層析法純化(二氧化矽，0-100% (10%乙酸乙酯/異己烷)/異己烷)，得淡黃色油狀產物(3.8 g, 50%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 322/324/326$。

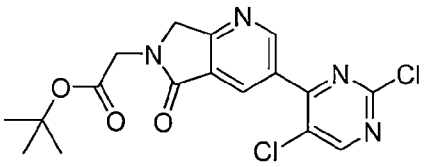
【0821】 製備例 6：2-{3-溴-5-側氧基-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基}乙酸三級丁酯



【0822】 取 5-溴-2-(溴甲基)吡啶-3-羧酸乙酯(3.8 g, 10.24 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(5.4 mL, 30.9 mmol)於乙腈(60.0 mL, 1149 mmol)，加入 2-胺乙酸三級丁酯 鹽酸鹽(2.578 g, 15.38 mmol)，將反應加熱至 75°C 攪拌至隔夜，總共經過 16.5 小時後將混合物冷卻至室溫並減壓濃縮，殘餘物以乙酸乙酯(100 mL)和飽和氯化銨水溶液(50 mL)分離，分離各層並將有機層以氯化銨(50 mL)、水(50 mL)和食鹽水(2 x 50 mL)洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並減壓濃縮得橘色固體粗產物(3.4 g)，固體以乾燥填充至二氧化矽，產物以層析法純化(二氧化矽，40 g 管柱，0-100% 乙酸乙酯/異己烷)，得無色固體產物(1.28 g, 37.8%)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 327/329。

【0823】 注意：此反應也可使用四氫呋喃作為溶劑。

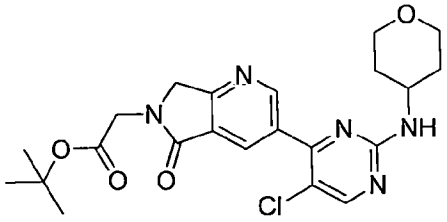
【0824】 製備例 7：2-[3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基]乙酸三級丁酯



【0825】 取 2-{3-溴-5-側氧基-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基}乙酸三級丁酯(1.28 g, 3.87 mmol)於 1,4-二噁烷(40.0 mL, 468 mmol)下攪拌，加入乙酸鉀(0.764 g, 7.78 mmol)和雙戊醯二硼(1.48 g, 5.83 mmol)，混合物加熱至 40°C 並以氮氣除氣 10 分鐘，加入(1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵)二氯化鈀(0.114 g, 0.156 mmol)，混合物再除氣 10 分鐘後加熱至 90°C，3.5 小時後將反應冷卻至室溫，以二氯甲烷(70 mL)和水(70 mL)分離，分離各層後有機層部分以水(50 mL)和食鹽水(3 x 50 mL)洗，接著以相分離柱過濾，有機濾液減壓濃縮後得黑色固體粗產物，硼酸酯中間物不需進一步純化直接進行下一步。LC-MS: $[M+H]^+$ = 293(注意：沒有觀察到硼酸酯的質譜–可能是因為在 LC-MS 的條件下產物水解成硼酸)。取粗產物

2-[5-側氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基]乙酸三級丁酯(1.448 g, 3.87 mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(0.670 mL, 5.84 mmol)和碳酸鉀(1.07 g, 7.74 mmol)溶於 1,4-二噁烷(30.0 mL, 351 mmol)和水(10.0 mL, 555 mmol)，在 40°C 下以氮氣除氣 10 分鐘後，加入四(三苯基膦)鈀(0.150 g, 0.130 mmol)，混合物再除氣 10 分鐘後將反應加熱至 90°C，2 小時後將反應回到室溫，以乙酸乙酯(75 mL)和水(75 mL)分離，分離各層後粗產物以乙酸乙酯萃取(75 mL)，收集有機萃取物以食鹽水洗(3 x 50 mL)，硫酸鎂乾燥，過濾後減壓濃縮得到深色油狀粗產物(3.17 g)，粗產乾燥填充至二氧化矽並以層析法純化(二氧化矽，40 g 管柱，0-100%(1%甲醇/二氯甲烷)/二氯甲烷)，產物進一步以層析法純化(二氧化矽，24 g 管柱，0-100%乙酸乙酯/異己烷)，得到橘色膠狀產物(0.729 g, 44%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 395$。

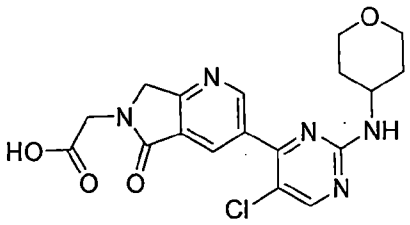
【0826】 製備例 8：2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧基-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)乙酸三級丁酯



【0827】 取 2-[3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基]乙酸三級丁酯(0.729 g, 1.697 mmol)、四氫吡喃-4-胺(0.265 mL, 2.56 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.740 mL, 4.24 mmol)於乙醇(10 mL)下迴流 3 小時，加入另外的四氫吡喃-4-胺(0.1 mL, 0.966 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.4 mL, 2.292 mmol)，總共反應 5 小時後，再加入另外的四氫吡喃-4-胺(0.1 mL, 0.966 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.4 mL, 2.292 mmol)，將反應回流至隔夜，混合物冷卻至室

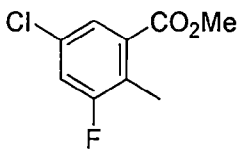
溫並減壓濃縮，殘餘物以乙酸乙酯(40 mL)和水(40 mL)分離，分離各層後將水層以乙酸乙酯(40 mL)萃取，收集有機萃取物以食鹽水洗(2 x 30 mL)，硫酸鎂乾燥，過濾並減壓濃縮，得到深黃色泡沫產物(0.758 g, 92%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 460$。

【0828】 製備例 9：2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧基-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)乙酸



【0829】 取 2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧基-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)乙酸三級丁酯(0.758 g, 1.566 mmol)於二氯甲烷(20 mL, 311 mmol)下攪拌，加入四氫呋喃(4.0 mL, 51.9 mmol)，混合物在室溫下攪拌至隔夜後減壓濃縮，接著與甲苯共沸(3 x 30 mL)，殘餘物以乙醚研磨後過濾產生的固體，以乙醚洗(3 x 20 mL)並在真空烘箱為 40°C 下乾燥，得到米色的固體產物(0.607 g, 86%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 404$。

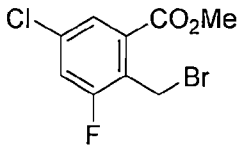
【0830】 製備例 10：甲基 5-氯-3-氟-2-苯甲酸甲酯



【0831】 取懸浮液 5-氯-3-氟-2-甲基苯甲酸(1.57 g, 8.3 mmol)和碳酸鉀(2.30 g, 16.6 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)，加入碘甲烷(1.04 mL, 16.6 mmol)，反應於室溫下攪拌 18 小時，加入另外的碳酸鉀(1.15 g, 8.3 mmol)和碘甲烷(0.52 mL, 8.3 mmol)，反應再攪拌 3 小時，混合物以乙醚(50 mL)和水(100 mL)稀釋，分離各層後將水溶液層以乙醚萃取(2x20 mL)，將合併的有機層與根據上述步驟

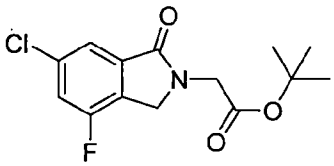
的第二實驗由 5-氯-3-氟-2-甲基苯甲酸(0.50 g, 2.7 mmol)製備的粗材料合併，混合物以食鹽水洗(4x100 mL)，硫酸鎂乾燥並真空濃縮，得到淡綠色油狀產物(2.18 g, 94%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 7.64 (1H, dd), 7.62 (1H, s), 3.85 (3H, s), 2.35 (3H, d)。

【0832】 製備例 11：甲基 2-(溴甲基)-5-氯-3-氟苯甲酸酯



【0833】 取甲基 5-氯-3-氟-2-苯甲酸甲酯(2.18 g, 10.8 mmol)於氯仿(100 mL)中，加入 N-溴琥珀醯亞胺(2.30 g, 12.9 mmol)和過氧化苯甲醯(75%, 0.174 g, 0.54 mmol)，混合物加熱至 60 °C 攪拌 18 小時，將反應冷卻至室溫並加入己烷(100 mL)，生成的沉澱物藉由過濾移除並將濾液真空濃縮，以層析法純化(二氧化矽，0-30% 二氯甲烷/異己烷)，得到無色油狀產物(2.34 g，產率 70%，純度 90%)。^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.80 (1H, t), 7.31 (1H, dd), 4.97 (2H, d), 3.99 (3H, s)。

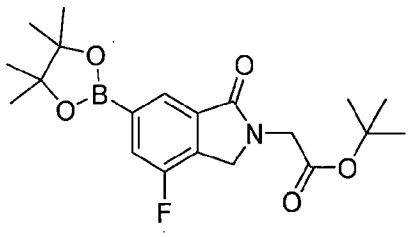
【0834】 製備例 12：2-(6-氯-4-氟-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯



【0835】 取三級丁基甘氨酸 鹽酸鹽(tert-butylglycine hydrochloride)(0.893 g, 5.33 mmol)於乙腈(20 mL)下，加入 N,N-二異丙基乙基胺(1.86 mL, 10.7 mmol)和甲基 2-(溴甲基)-5-氯-3-氟苯(1 g, 3.55 mmol)，反應加熱至 75°C 攪拌 18 小時，將混合物真空濃縮，殘餘物以乙酸乙酯(15 mL)和 1M 鹽酸(25 mL)溶解，分離各層後水溶液層以乙酸乙酯萃取(2x20 mL)，合併有機層以食鹽水洗(50 mL)，硫酸鎂

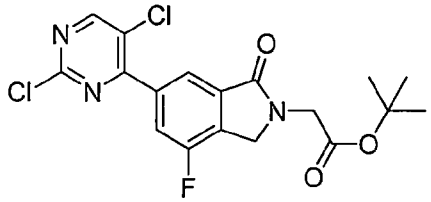
乾燥並濃縮，以層析法純化(二氧化矽，0-40%乙酸乙酯/異己烷)，得到無色固體產物(823 mg, 77%)。LC-MS: $[M+Na]^+ = 322$。

【0836】 製備例 13：2-[4-氟-1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸三級丁酯



【0837】 在反應試管中加入 2-(6-氯-4-氟-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸三級丁酯(335 mg, 1.12 mmol)、雙戊醯二硼(341 mg, 1.34 mmol)、乙酸鉀(329 mg, 3.35 mmol)和 XPhos G3(19 mg, 0.02 mmol)，試管抽真空並以氮氣回填(3x)，加入 1,4-二噁烷(2.2 mL)，將反應加熱至 110°C 反應 1 小時後，反應以乙酸乙酯(10 mL)稀釋並通過矽藻土，以乙酸乙酯沖提(50 mL)，過濾後真空濃縮，以層析法純化(二氧化矽，0-50%乙酸乙酯/異己烷)，得無色固體產物(產率 467 mg, 純度 95%)。LC-MS: $[M+Na]^+ = 414$.

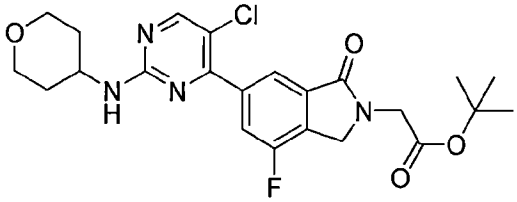
【0838】 製備例 14：2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸三級丁酯



【0839】 取 2-[4-氟-1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸三級丁酯(200 mg, 0.51 mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(0.086 mL, 0.77 mmol)於 1,4-二噁烷(1.2 mL)和 2M 碳酸鉀水溶液(0.51 mL, 1.0

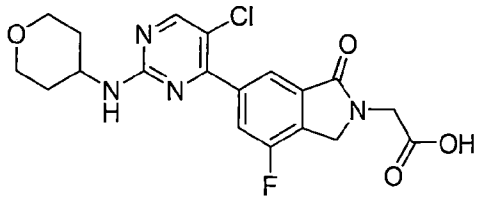
mmol)的混合溶液中，以氮氣除氣 5 分鐘，加入四(三苯基膦)鈀(30 mg, 0.03 mmol)並繼續除氣 10 分鐘，混合物加熱至 90°C 反應 2.5 小時，混合物以水(20 mL)稀釋並以乙酸乙酯萃取(3x15 mL)，合併有機層以食鹽水洗(30 mL)，硫酸鎂乾燥並真空濃縮，以層析法純化(二氧化矽，0-40%乙酸乙酯/異己烷)，得到無色固體產物(139 mg，產率 61%，純度 93%)。LC-MS: $[M+Na]^+$ = 434。

【0840】 製備例 15：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯



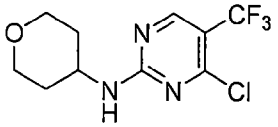
【0841】 取 2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸三級丁酯(139 mg, 0.34 mmol)、四氫吡喃-4-胺(0.070 mL, 0.67 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.15 mL, 0.85 mmol)於 1,4-二噁烷(2 mL)，將反應加熱至 85°C 攪拌 18 小時，反應以乙酸乙酯(10 mL)和水(10 mL)稀釋，分離各層後水溶液層以乙酸乙酯萃取(2x10 mL)，合併有機層以 1M 鹽酸(30 mL)、食鹽水(30 mL)洗，硫酸鎂乾燥並真空濃縮，以層析法純化(二氧化矽，0-70%乙酸乙酯/異己烷)，得到無色固體產物(102 mg, 62%)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 477。

【0842】 製備例 16：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸



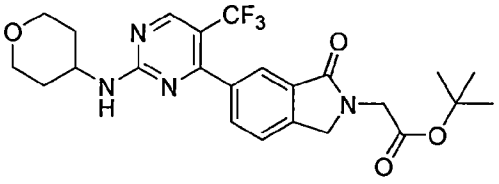
【0843】 取 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯(102 mg, 0.21 mmol)於二氯甲烷(2 mL)，加入三氟乙酸(0.8 mL, 10.4 mmol)，混合物在室溫下攪拌 2.5 小時，將混合物真空濃縮，與甲苯(3 x 5 mL)和乙腈(10 mL)共沸，得到無色固體產物(93 mg, quant. yield)。 LC-MS: $[M+H]^+ = 421$。

【0844】 製備例 17：4-氯-N-(四氫吡喃-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



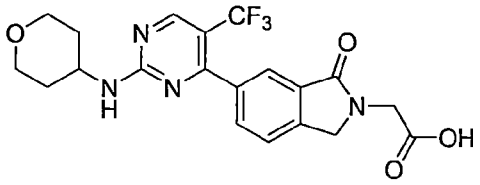
【0845】 取 2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(2.7 mL, 19.7 mmol)於四氫呋喃(130 mL)在 0 °C 下攪拌，加入溶於四氫呋喃(130 mL)的四氫吡喃-4-胺(2.1 mL, 20.3 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(4.25 mL, 23.9 mmol)，混合物回到室溫攪拌 18 小時，將混合物真空濃縮，以層析法純化(二氧化矽，0-50%乙酸乙酯/異己烷)，得產物(1.66 g, 29%)和其位置異構物(regioisomer)2-氯-N-(四氫吡喃-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺(1.23 g, 22%)，其為無色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.63-8.53 (2H, m), 4.05-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.43-3.33 (2H, m), 1.84-1.74 (2H, m), 1.59-1.45 (2H, m)；LC-MS: $[M+H]^+ = 284$。

【0846】 製備例 18：2-(6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯



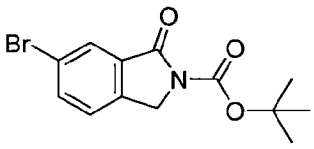
【0847】 取 2-[1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H 異吲哚-2-基]乙酸三級丁酯(202 mg, 0.53 mmol)、4-氯-N-(四氫吡喃-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(224 mg, 0.80 mmol)和碳酸鉀(147 mg, 1.06 mmol)於 1,4-二噁烷(1.5 mL)和水(0.5 mL)的混合溶液中，以氮氣除氣 5 分鐘，加入 XPhos Pd G3(14 mg, 0.016 mmol)繼續除氣 10 分鐘，混合物加熱至 90°C 反應 2 小時，將反應冷卻至室溫後以水(20 mL)稀釋，混合物以乙酸乙酯萃取(3 x 20 mL)，合併有機層以食鹽水洗(50 mL)，硫酸鎂乾燥並真空濃縮，以層析法純化(二氧化矽，0-100%乙酸乙酯/異己烷)，得到無色油狀產物(142 mg, 35%)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 493。

【0848】 製備例 19：2-(6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸



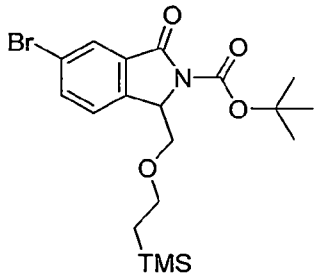
【0849】 取 2-(6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯(135 mg, 0.26 mmol)於二氯甲烷(4 mL)，加入三氟乙酸(1 mL, 13.0 mmol)，混合物在室溫下攪拌 18 小時，以真空濃縮後，與甲苯共沸(3 x 10 mL)，以乙醚研磨，過濾後乾燥得無色固體產物(76 mg, 53%)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 437。

【0850】 製備例 20：6-溴-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-羧酸三級丁酯



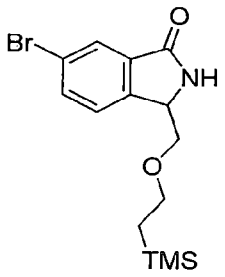
【0851】 取 6-溴-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(2.00 g, 9.43 mmol)、4-二甲氨基吡啶(DMAP) (0.058 g, 0.47 mmol)和三乙胺(1.58 mL, 11.3 mmol)於二氯甲烷(50 mL)，加入二碳酸二三級丁酯(2.47 g, 11.3 mmol)，混合物於室溫下攪拌 18 小時，產生的溶液以水稀釋(50 mL)，分離各層後將水層以二氯甲烷萃取(2x50 mL)，合併有機層以食鹽水洗(100 mL)，硫酸鎂乾燥後吸附於二氧化矽上，以層析法純化(二氧化矽，50-100%乙酸乙酯/異己烷)，得到無色固體產物(2.44 g, 81%)。LC-MS: $[M+Na]^+ = 334$。

【0852】 製備例 21：5-溴-3-側氧基-1-{[2-(三甲基矽烷)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-羧酸三級丁基酯



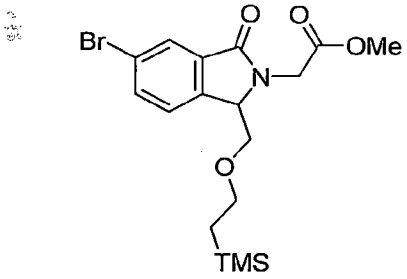
【0853】 取 6-溴-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-羧酸三級丁酯(2.00 g, 6.41 mmol)於四氫呋喃(50 mL)在−78°C 下攪拌，加入二(三甲基矽基)氨基鋰(LiHMDS)(1M 溶於四氫呋喃，7.69 mL，7.69 mmol)，混合物攪拌 1 小時後回溫至−50 °C 攪拌 10 分鐘，再冷卻至−78 °C，接著逐滴加入 2-(三甲基矽烷)乙氧基甲基氯(2.27 mL, 12.8 mmol)，並將混合物回溫至 0°C 反應 2 小時，混合物以飽和氯化銨水溶液(5 mL)終止反應，以乙酸乙酯萃取(3x30 mL)，合併有機層以食鹽水洗(30 mL)，硫酸鎂乾燥並真空濃縮，以層析法純化(二氧化矽，0-15%乙酸乙酯/異己烷)，得到黃色油狀產物(950 mg, 33%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 464$。

【0854】 製備例 22：6-溴-3-{[2-(三甲基矽烷)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【0855】 取 5-溴-3-側氧基-1-{[2-(三甲基矽烷)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-羧酸三級丁酯(950 mg, 2.15 mmol)於 0°C，逐滴加入鹽酸(4M 於 1,4-二噁烷，8 mL，32 mmol)，反應於室溫下攪拌 15 分鐘後加入飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)，混合物以乙酸乙酯萃取(2x15 mL)，合併有機層以飽和食鹽水洗(10 mL)，硫酸鎂乾燥並真空濃縮，得黃色油狀產物(707 mg, 93%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 342$。

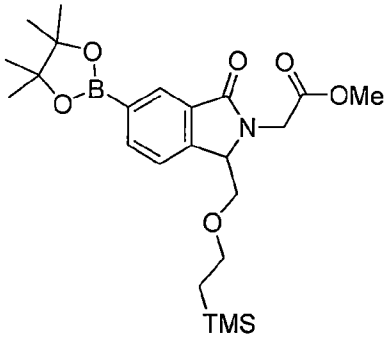
【0856】 製備例 23：2-(5-溴-3-側氧基-1-{[2-(三甲基矽烷)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸甲酯



【0857】 取 6-溴-3-{[2-(三甲基矽烷)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(707 mg, 2.07 mmol)於四氫呋喃(17 mL)在 0°C 下攪拌，加入氫化鈉(60%分散於礦物油中，99 mg，2.5 mmol)，混合物攪拌 15 分鐘後加入 2-溴乙酸甲酯(0.27 mL, 2.48 mmol)，將混合物回溫至室溫攪拌 4 小時，反應以飽和氯化銨水溶液(5 mL)終止反應，以乙酸乙酯萃取(2x40 mL)，合併有機層以食鹽水(10 mL)洗，硫酸鎂

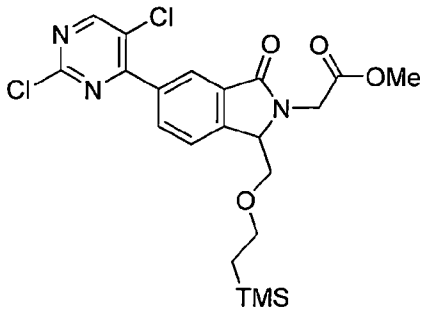
乾燥並真空濃縮，以層析法純化(二氧化矽，0-30%乙酸乙酯/異己烷)，得到黃色油狀產物(590 mg, 69%)。LC-MS: $[M+Na]^+ = 436$。

【0858】 製備例 24：2-[3-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-{[2-(三甲基矽烷)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸甲酯



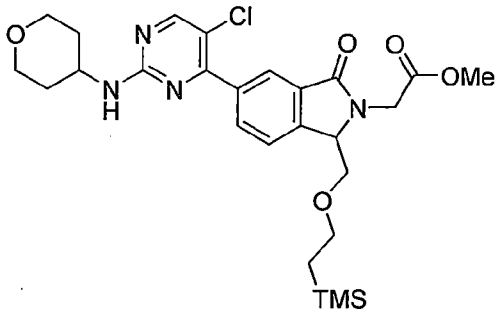
【0859】 在反應試管中加入 2-(5-溴-3-側氧基-1-{[2-(三甲基矽烷)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸甲酯(600 mg, 1.45 mmol)、雙戊醯二硼(441 mg, 1.74 mmol)、乙酸鉀(426 mg, 4.34 mmol)和 XPhos Pd G3(25 mg, 0.029 mmol)，將試管抽真空並以氮氣回填(3x)，加入 1,4-二噁烷(2.9 mL)，混合物加熱至 90°C 反應 1 小時，將反應冷卻至室溫以乙酸乙酯(10 mL)稀釋並通過矽藻土，以乙酸乙酯(30 mL)沖提(30 mL)，過濾後並濃縮，以層析法純化(二氧化矽，0-40%乙酸乙酯/異己烷)，得到無色油狀產物(635 mg, 91%)。LC-MS: $[M+Na]^+ = 484$。

【0860】 製備例 25：2-[5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-3-側氧基-1-{[2-(三甲基矽烷)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸甲酯



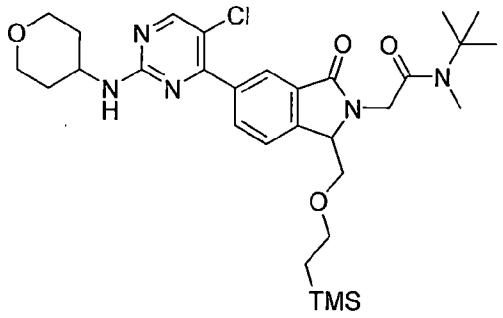
【0861】 取 2-[3-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-{[2-(三甲基矽烷)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸甲酯(640 mg, 1.39 mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(0.233 mL, 2.08 mmol)溶於 1,4-二噁烷(3.5 mL)和 2 M 碳酸鉀水溶液 (1.39 mL, 2.77 mmol)的混合物中，以氮氣除氣 5 分鐘，加入四(三苯基膦)鈀(80 mg, 0.069 mmol)後繼續除氣 10 分鐘，混合物加熱至 90°C 反應 2.5 小時，混合物以水稀釋(20 mL)，以乙酸乙酯萃取(3x15 mL)，合併有機層以食鹽水洗(30 mL)，硫酸鎂乾燥並真空濃縮，以層析法純化(二氧化矽，0-40%乙酸乙酯/異己烷)，得到黃色油狀產物(370 mg, 54%)。LC-MS: $[M+Na]^+$ = 504。

【0862】 製備例 26：2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-3-側氧基-1-{[2-(三甲基矽烷)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸甲酯



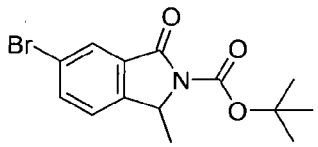
【0863】 取 2-[5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-3-側氧基-1-{[2-(三甲基矽烷)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸甲酯(200 mg, 0.415 mmol)、四氫吡喃-4-胺(0.086 mL, 0.83 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.18 mL, 1.04 mmol)於 1,4-二噁烷(3 mL)，反應加熱至 85°C 攪拌 18 小時，反應以乙酸乙酯(10 mL)和水(10 mL)稀釋，分離各層後將水溶液層以乙酸乙酯萃取(2x10 mL)，合併有機層以 1 M 鹽酸(30 mL)和食鹽水(30 mL)洗，硫酸鎂乾燥並真空濃縮，以層析法純化(二氧化矽，0-70%乙酸乙酯/異己烷)，得到無色固體產物(150 mg, 66%)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 547。

【0864】 製備例 27：N-三級丁基-2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-3-側氧基-1-{[2-(三甲基矽烷)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基乙醯胺



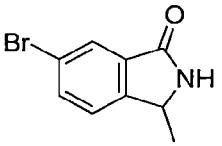
【0865】 取 2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-3-側氧基-1-{[2-(三甲基矽烷)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸甲酯(50 mg, 0.091 mmol)於四氫呋喃(1.4 mL)和水(0.4 mL)中攪拌，加入氫氧化鋰(1 M 水溶液, 0.091 mL, 0.091 mmol)，混合物在室溫下攪拌 2 小時，將混合物以乙酸乙酯(10 mL)和水(5 mL)稀釋，分離各層後水溶液層以 1 M 鹽酸酸化至 pH~3，產生的無色沉澱物藉由過濾收集，以水(5 mL)洗並真空乾燥，殘餘物以二氯甲烷(1.8 mL)和 N,N-二甲基甲醯胺(0.2 mL)懸浮，加入 1-[二(二甲胺)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶陽離子 3-氧六氟磷酸鹽(HATU)(42 mg, 0.11 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.048 mL, 0.27 mmol)，混合物攪拌 5 分鐘後加入 N-三級丁基-甲基胺(0.012 mL, 0.10 mmol)，混合物於室溫下攪拌 2 小時，以乙酸乙酯(10 mL)和水(15 mL)稀釋，分離各層後將水溶液層以乙酸乙酯萃取，合併有機層以 1M 鹽酸(50 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)、食鹽水(3x50 mL)洗，硫酸鎂乾燥，真空濃縮後得灰白色固體產物(50 mg，產率 82%，純度 90%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 602$。

【0866】 製備例 28：5-溴-1-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-羧酸三級丁酯



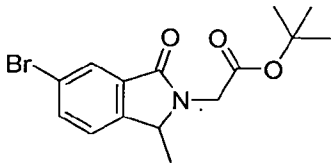
【0867】 取 6-溴-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-羧酸三級丁酯(製備例 20) (1.00 g, 3.20 mmol)於四氫呋喃(15 mL)在−78°C 下攪拌，加入二(三甲基矽基)氨基鋰(1M 溶於四氫呋喃，3.52 mL，3.52 mmol)，混合物攪拌 1 小時後加入碘甲烷(0.22 mL, 3.5 mmol，將反應回到室溫並攪拌 45 分鐘，加入飽和氯化銨水溶液(20 mL)和乙酸乙酯(20 mL)，分離各層後將水溶液層以乙酸乙酯萃取(20 mL)，合併有機層以食鹽水洗(30 mL)，硫酸鎂乾燥後吸附於二氧化矽上，以層析法純化(二氧化矽，0-20%乙酸乙酯/異己烷)，得無色固體產物(332 mg, 31%)。LC-MS: $[M-tBu+H]^+ = 270$。

【0868】 製備例 29：6-溴-3-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



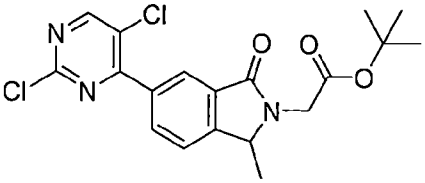
【0869】 取 5-溴-1-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-羧酸三級丁酯 (330 mg, 0.991 mmol)於二氯甲烷(5 mL)，加入三氟乙酸(0.50 mL, 6.5 mmol)攪拌 1 小時，混合物以真空濃縮後與甲苯共沸(2x5 mL)，殘餘物以乙酸乙酯(10 mL)溶解並加入飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)，分離各層後將水溶液層以乙酸乙酯(10 mL)萃取，合併有機層以食鹽水洗(20 mL)，硫酸鎂乾燥並真空濃縮，得到無色固體產物(174 mg, 75 %)。LC-MS: $[M+H]^+ = 226$。

【0870】 製備例 30：2-(5-溴-1-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯



【0871】 根據製備例 1，由 6-溴-3-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(170 mg, 0.752 mmol)和 2-溴乙酸三級丁基酯(0.13 mL, 0.90 mmol)來製備，獲得無色固體產物(218 mg, 80%)。LC-MS: $[M-tBu+H]^+ = 284$。

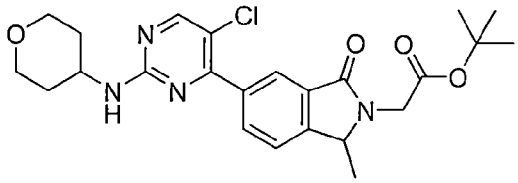
【0872】 製備例 31：2-[5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸三級丁酯



【0873】 取 2-(5-溴-1-甲基 l-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯(215 mg, 0.632 mmol)、乙酸鉀(186 mg, 1.90 mmol)於 1,4-二噁烷(4 mL)，以氮氣除氣 10 分鐘後加入雙戊醯二硼(193 mg, 0.758 mmol)和(1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵)二氯化鈀(23 mg, 0.032 mmol)，混合物在氮氣下加熱至 100°C 反應 4 小時，反應以乙酸乙酯(20 mL)和水(20 mL)稀釋，分離各層後水溶液層以乙酸乙酯萃取(2x20 mL)，合併有機層以食鹽水洗(50 mL)，硫酸鎂乾燥並濃縮，殘餘物以 1,4-二噁烷(1 mL)溶解並加入至除氣的 2,4,5-三氯嘧啶(85 mg, 0.47 mmol)和碳酸鉀(86 mg, 0.62 mmol)溶於 1,4-二噁烷(3 mL)和水(1 mL)的混合物中，加入四(三苯基膦)鈀(18 mg, 0.016 mmol)，混合物在氮氣下加熱至 100°C 反應 18 小時，將混合物冷卻至室溫，以乙酸乙酯(20 mL)和水(20 mL)稀釋，分離各層後水溶液層以乙酸乙酯萃取(2x20 mL)，合併有機層以食鹽水洗(25 mL)，硫酸鎂乾燥後吸附於二

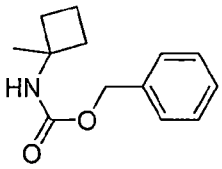
氧化矽上，以層析法純化(二氧化矽，0-40%乙酸乙酯/異己烷)，得到無色固體產物(34 mg, 26 %)。LC-MS: $[M-tBu+H]^+ = 352$。

【0874】 製備例 32：2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯



【0875】 取 2-[5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸三級丁酯(32 mg, 0.078 mmol)、四氫吡喃-4-胺(0.012 mL, 0.12 mmol 和 N,N-二異丙基乙基胺(0.041 mL, 0.24 mmol)於乙醇(0.75 mL)，加熱至 80°C 反應 3 天，反應以乙酸乙酯(10 mL)和水(10 mL)稀釋，分離各層後水溶液層以乙酸乙酯萃取(2x10 mL)，合併有機層以硫酸鎂乾燥後吸附於二氧化矽上，以層析法純化(二氧化矽，0-3%甲醇/二氯甲烷)，得到無色固體產物(22 mg，產率 50%，純度 85%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 473$。

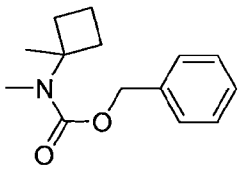
【0876】 製備例 33：苄基(1-甲基環丁基)胺基甲酸酯



【0877】 取 1-甲基環丁胺 鹽酸鹽(150 mg, 1.233 mmol)於四氫呋喃(20 mL)在 0 °C 下攪拌，加入 N,N-二異丙基乙基胺(474 µl, 2.71 mmol)，混合物於 0°C 下攪拌 10 分鐘，逐滴加入氯甲酸苄基酯(194 µl, 1.357 mmol)並將反應回溫至室溫攪拌 2 小時，混合物以真空濃縮，殘餘物以乙酸乙酯(50 mL)稀釋，依序使用 1M 鹽酸(50 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)、食鹽水(50 mL)洗，使用疏水相分離

器乾燥，有機萃取物以真空濃縮後得到淡黃色油狀苄基(1-甲基環丁基)胺基甲酸酯(288 mg, 72% (純度 68%))。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.47 - 7.30 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.88 (br. s, 1H), 2.34 - 2.30 (m, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.79 - 1.76 (m, 2H), 1.44 (s, 3H); (32%wt 氯甲酸苄基酯)。

【0878】 製備例 34：苄基 甲基(1-甲基環丁基)胺基甲酸酯

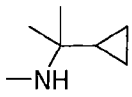


【0879】 取苄基(1-甲基環丁基)胺基甲酸酯(288 mg, 1.313 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)在 0°C 下，分批加入氫化鈉(60%於礦物油中，79 mg，1.97 mmol)，逐滴加入碘甲烷(99 µl, 1.576 mmol)，混合物於室溫下攪拌 2 小時，以乙酸乙酯(5 mL)稀釋，以水(4 x 10 mL)和食鹽水(10 mL)洗，硫酸鎂乾燥，過濾並真空濃縮，粗產物以層析法純化(二氧化矽，4g 管柱，0-25%乙酸乙酯/異己烷)，得到澄清無色油狀苄基 甲基(1-甲基環丁基)胺基甲酸酯(154 mg, 50%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.36 - 7.30 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.25 - 2.22 (m, 2H), 1.93 - 1.91 (m, 2H), 1.67 - 1.64 (m, 2H), 1.34 (s, 3H)。

【0880】 製備例 35：N,1-二甲基環丁烷-1-胺

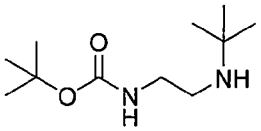
【0881】 取苄基 甲基(1-甲基環丁基)胺基甲酸酯(154 mg, 0.660 mmol)於乙酸乙酯(6 mL)，在 H-cube(10%鈀碳催化劑，全 H_2 模式，室溫，1 mL/min)中氫化 1 小時，混合物不經過進一步處理直接用於下一步。

【0882】 製備例 36：2-環丙基-N-甲基丙烷-2-胺



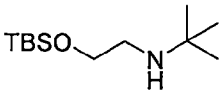
【0883】 依照如製備例 33-35 所述之相似/類似的步驟，由 2-環丙基丙烷-2-胺製備。

【0884】 製備例 37：(2-(三級丁基胺)乙基)胺基甲酸三級丁酯



【0885】 取 4Å 分子篩珠(~2 g)於 N,N-二甲基甲醯胺(6 ml)下懸浮攪拌，以氫氧化銫一水合物(1148 mg, 6.84 mmol)處理並攪拌 10 分鐘，懸浮液以三級丁基胺(718 µl, 6.84 mmol)處理並攪拌 30 分鐘，加入(2-溴乙基)胺基甲酸三級丁酯(1800 mg, 8.03 mmol)，將混合物攪拌至隔夜後過濾，濾液抽真空後殘餘物以乙醚(20 ml)溶解，依序以食鹽水(20 ml)和水(20 ml)洗，硫酸鈉乾燥並抽真空，得淡黃色油狀(2-(三級丁基胺)乙基)胺基甲酸三級丁酯(680 mg, 1.572 mmol, 23.0 %)。LC-MS: $[M+H]^+ = 217$。

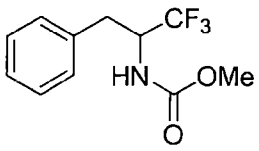
【0886】 製備例 38：N-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2-甲基丙-2-胺



【0887】 將三級丁基二甲基矽基氯(TBDMSCl)(577 mg，3.83 mmol)添加至DMF(6mL)溶解2-(三級丁基胺基)乙醇(305 mg，2.55 mmol)和咪唑(521 mg，7.65 mmol)的攪拌溶液，且反應混合物在室溫下攪拌隔夜。再添加咪唑(521 mg，7.65 mmol)，然後添加TBDMSCl(577 mg，3.83 mmol)，並在室溫下連續攪拌隔夜。將反應混合物用乙酸乙酯(30 mL)稀釋、用水(3x30 mL)和鹽水(30 mL)洗滌、乾燥

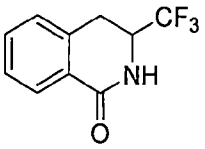
($MgSO_4$)、過濾並在真空下濃縮，得到呈油狀之粗製N-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2-甲基丙-2-胺(104 mg，17%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 3.58 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 1.16 (br. s, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 6H)。

【0888】 製備例 39：(1,1,1-三氟-3-苯基丙-2-基)胺甲酸甲酯



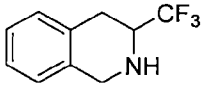
【0889】 將氯甲酸甲酯(0.343 mL，4.44 mmol)在0°C下滴加至氯仿(80 mL)溶解1,1,1-三氟-3-苯基丙-2-胺(840 mg，4.44 mmol)和吡啶(1.44 mL，17.8 mmol)之溶液。將溶液升溫至室溫並攪拌18小時。將冰水(30 mL)緩慢添加至混合物中，並將溶液攪拌15分鐘。分離各相，水相用氯仿(2×30 mL)萃取。將結合的有機相用3 M鹽酸(2x50 mL)和鹽水(30 mL)洗滌、乾燥(Na_2SO_4)並在真空下濃縮。從異己烷中再結晶，得到呈無色針狀之化合物(906 mg，3.59 mmol，81%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 7.94 (1H, d), 7.34-7.28 (4H, m), 7.27-7.19 (1H, m), 4.47-4.31 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.04 (1H, dd), 2.77 (1H, dd)。

【0890】 製備例 40：3-(三氟甲基)-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮



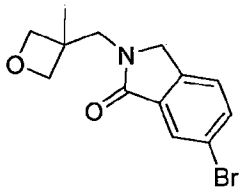
【0891】 將多磷酸(14.2 g，145 mmol)溶解(1,1,1-三氟-3-苯基丙-2-基)胺甲酸甲酯(550 mg，2.23 mmol)之溶液加熱至140°C歷時1小時。將混合物倒入冰水(40 mL)中，用氯仿(3×25 mL)萃取。結合的有機相用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌、乾燥(Na_2SO_4)並在真空下濃縮。從異己烷中再結晶，得到呈無色針狀之化合物(232 mg，48%)。LC-MS：$[M+H]^+$=216。

【0892】 製備例 41：3-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉



【0893】 將THF(15 mL)溶解3-(三氟甲基)-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮(200 mg，0.93 mmol)滴加至THF(15 mL)溶解硼烷THF錯合物溶液(1 M的THF，6.5 mL，6.5 mmol)中。將反應物加熱至70°C歷時2小時，然後冷卻至室溫。添加甲醇(5 mL)，並將混合物在真空下濃縮。將殘餘物溶解在甲醇(20 mL)和6 M鹽酸(20 mL)中，並加熱至65°C歷時2小時，然後在室溫下攪拌18小時。將溶液用10%氫氧化鈉鹼化至pH~10。將混合物用DCM(3×20 mL)萃取，然後將結合的有機相用鹽水洗滌、乾燥(Na_2SO_4)並在真空下濃縮。將殘餘物溶於甲醇(2 mL)中並裝載到SCX管柱(2 g)上。用甲醇洗滌管柱，然後用0.7 M氨在甲醇中溶析(eluted)出產物。將混合物在真空下濃縮，得到呈棕褐色固體狀之化合物(125 mg，67%)。LC-MS：$[M+H]^+$=202。

【0894】 製備例 42：6-溴-2-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮

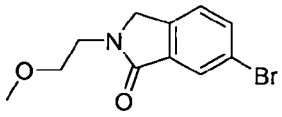
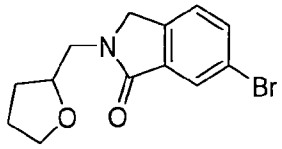
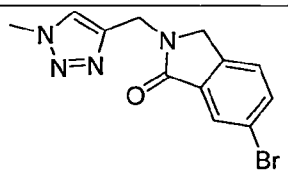
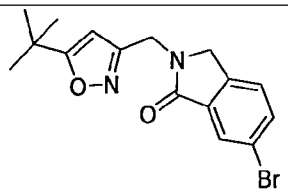
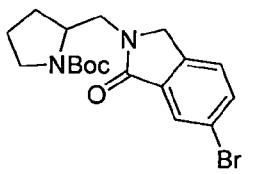


【0895】 將DMF(4 mL)溶解6-溴-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(300 mg，1.42 mmol)攪拌懸浮液在冰浴中冷卻，用氫化鈉(礦物油溶解60%分散液，68 mg，1.70 mmol)並攪拌且冷卻15分鐘。將混合物用3-(溴甲基)-3-甲基氧雜環丁烷(280 mg，1.70 mmol)處理，並在室溫下攪拌18小時。添加鹽水(20 mL)，並將粗產物用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。結合的萃取液用鹽水(20 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並蒸發。

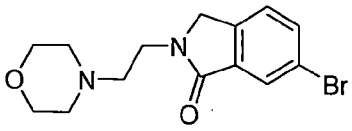
將殘餘物經由層析法(SiO_2，異己烷溶解20-100%乙酸乙酯)純化，得到黃色固體之化合物(342 mg，81%)。LC-MS：$[M+H]^+$=296/298。

【0896】 製備例 43-47

【0897】 依照與製備例42所述類同/類似的方法製備：

製備例	結構	命名	MS: $[M+H]^+$
43		6-溴-2-(2-甲氧乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	270/ 272
44		6-溴-2-[(氧雜環戊烷-2-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	296/ 298
45		6-溴-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	307/ 309
46		6-溴-2-[(5-三級丁基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	349/ 351
47		2-[(6-溴-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)甲基]吡咯啶-1-羧酸三級丁酯	295/ 297 $[M-BOC+H]^+$

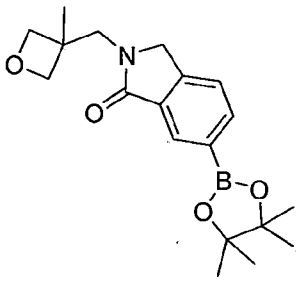
【0898】 製備例 48：6-溴-2-[2-(嗎啉-4-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【0899】 將氫化鈉(礦物油溶解60%分散液，34 mg，1.40 mmol)添加至DMF(5 mL)溶解6-溴-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(250 mg，1.18 mmol)懸浮液中，並

在停止釋出氫氣後攪拌混合物5分鐘。將4-(2-溴乙基)嗎啉(0.18 mL，1.3 mmol)添加至得到的棕色溶液中，並將混合物在室溫下攪拌18小時。將混合物用乙酸乙酯稀釋並移液至分液漏斗中。添加水，並將粗產物用乙酸乙酯萃取。將結合的有機萃取物用鹽水洗滌、乾燥($MgSO_4$)並在真空下濃縮。將殘餘物用乙醚和異己烷的混合物研磨(triturate)，並將所得的沉澱物過濾、用異己烷洗滌、抽吸乾燥，得到呈淡黃色固體狀之化合物(196 mg，50%)。LC-MS：$[M+H]^+$=325/327。

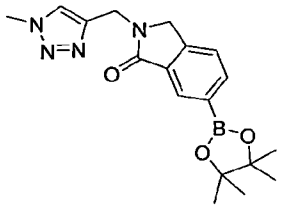
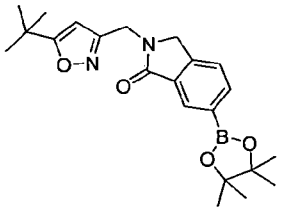
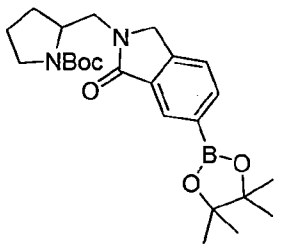
【0900】 製備例 49：2-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



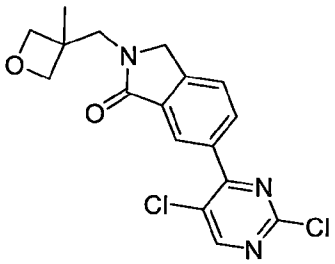
【0901】 將1,4-二噁烷(5 mL)溶解6-溴-2-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(338 mg，1.14 mmol)、乙酸鉀(336 mg，3.42 mmol)及雙戊醯二硼(bis(pinacolato)diboron)(348 mg，1.37 mmol)之混合物用氮氣在40°C下除氣10分鐘。將混合物用$PdCl_2(dppf)_2$(42 mg，0.057 mmol)處理，另外除氣10分鐘，並在90°C下攪拌2小時。使混合物冷卻，用乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用鹽水(20 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並蒸發。將殘餘物用乙醚(10 mL)和異己烷(10 mL)的混合物研磨，且經由過濾收集得到的沉澱物，用異己烷(20 mL)洗滌並乾燥，得到呈巧克力棕色粉末狀之化合物(326 mg，82%)。產物不經進一步純化而用於下一個步驟。LC-MS：$[M+H]^+$=344。

【0902】 製備例 50-52

【0903】 依照與上述製備例49所述類同/類似的方法製備：

製備例	結構	命名	MS: $[M+H]^+$
50		2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	355
51		2-[(5-三級丁基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	397
52		2-{[1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]甲基}吡咯啶-1-羧酸三級丁酯	343 $[M-Boc+H]^+$

【0904】 製備例 53：6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-[(3-甲基氧環丁烷-3-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮

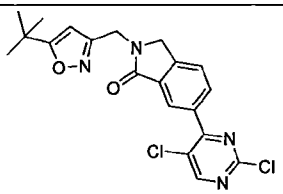
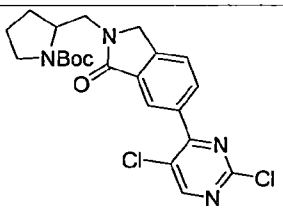


【0905】 將2-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(326 mg，0.95 mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(261 mg，1.43 mmol)、2 M碳酸鉀水溶液(0.95 mL，1.9 mmol)和1,4-二噁烷(10 mL)的

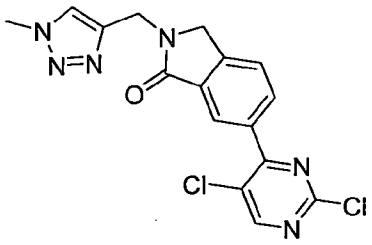
混合物攪拌，並用氮氣在40°C下除氣10分鐘，用$Pd(PPh_3)_4$(55 mg，0.048 mmol)處理，並另外除氣10分鐘。將混合物在90°C下攪拌5小時，使其冷卻並用水(20 mL)稀釋。混合物用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取，且結合的有機相用鹽水(20 mL)洗滌、乾燥(Na_2SO_4)並在真空下濃縮。經由層析法(SiO_2，異己烷溶解10-100%乙酸乙酯)純化，得到呈橙色固體狀之化合物(252 mg，73%)。LC-MS：$[M+H]^+$=364。

【0906】 製備例 54-55

【0907】 依照與製備例53所述類同/類似的方法製備：

製備例	結構	命名	MS: $[M+H]^+$
54		2-[(5-三級丁基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	417
55		2-{[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]甲基}吡咯啶-1-羧酸三級丁酯	363 $[M-Boc+H]^+$

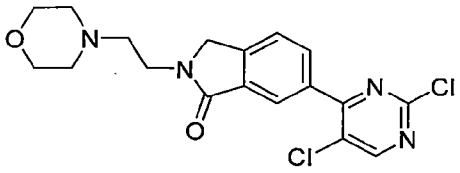
【0908】 製備例 56：6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【0909】 將1,4-二噁烷(8 mL)溶解2,4,5-三氯嘧啶(179 mg，0.98 mmol)、2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(231 mg，0.65 mmol)和S-Phos Pd G3(3 mg，0.004 mmol)之混

合物用1 M碳酸鈉水溶液(2 mL，2 mmol)處理、用氮氣除氣10分鐘，並在50°C下攪拌1.5小時。使混合物冷卻並在乙酸乙酯(20 mL)和鹽水(20 mL)之間分配。分離各相，水相用乙酸乙酯(15 mL)萃取。將結合的有機相乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。經由層析法(SiO_2，DCM溶解0-5%甲醇)純化，得到呈黃色固體狀之化合物(223 mg，82%)。LC-MS：$[M+H]^+$=375。

【0910】 製備例 57：6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-[2-(嗎啉-4-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮

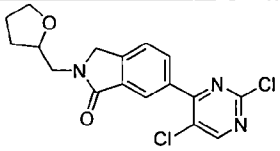
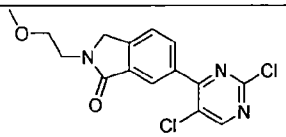


【0911】 將雙戊醯二硼(178 mg，0.70 mmol)和$PdCl_2(dppf)_2$(24 mg，0.029 mmol)添加至6-溴-2-[2-(嗎啉-4-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(190 mg，0.58 mmol)和乙酸鉀(172 mg，1.75 mmol)在1,4-二噁烷(4 mL)溶解除氣(氮氣起泡處理)混合物，並在100°C下攪拌1.5小時。使混合物冷卻至室溫，並用乙酸乙酯和水稀釋。分離各相，水相用乙酸乙酯萃取。將結合的有機相用鹽水洗滌、乾燥($MgSO_4$)並在真空下濃縮，得到粗製2-[2-(嗎啉-4-基)乙基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮。產物不經進一步純化及特性分析而用於下一個步驟。將此材料(210 mg，0.56 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)之溶液和$Pd(PPh_3)_4$(33 mg，0.028 mmol)添加至2,4,5-三氯嘧啶(155 mg，0.85 mmol)和碳酸鉀(156 mg，1.13 mmol)在1,4-二噁烷/H_2O(3:1, 8 mL)溶解除氣混合物(氮氣起泡處理)，並將混合物在100°C下在氮氣下攪拌1.5小時。將混合物冷卻至室溫，並用乙酸乙酯稀釋，然後移液至分液漏斗中。添加水，並將粗產物用乙酸乙酯萃取。將結合的有機萃取物用鹽水洗滌、乾燥($MgSO_4$)並吸收至二氧化矽上。粗產物經

由層析法(SiO_2，0-10%MeOH/DCM，然後10%[1%NH_3/MeOH]/DCM)純化，得到呈橙色油狀之化合物(113 mg，49%)。LC-MS：$[M+H]^+$=393。

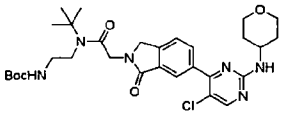
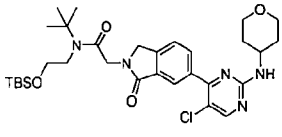
【0912】 製備例 58-59

【0913】 依照與製備例57所述類同/類似的方法製備：

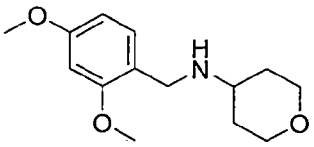
製備例	結構	命名	MS: $[M+H]^+$
58		6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-[(氧雜環戊烷-2-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	364
59		6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	338

【0914】 製備例 60-61

【0915】 依照與實施例2所述類同/類似的方法，由相應的胺(分別為製備例37和製備例38)製備：

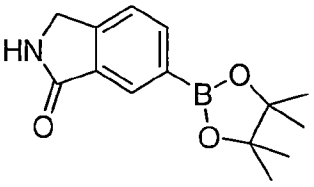
製備例	結構	命名	MS: $[M+H]^+$
60		N-{2-[N-三級丁基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺基]乙基}胺基甲酸三級丁酯	501 $[M-Boc+H]^+$
61		N-三級丁基-N-{2-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]乙基}-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺	616

【0916】 製備例 62：N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]四氫吡喃-4-胺



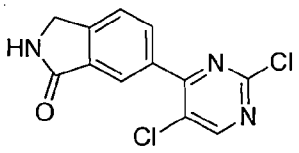
【0917】 將二氯甲烷(25 mL)溶解四氫吡喃-4-胺(1.67 g，16.6 mmol)和2,4-二甲氧基苯甲醛(2.50 g，15.0 mmol)溶液攪拌1小時，用三乙醯氧基硼氫化鈉(3.19 g，15 mmol)處理，並在室溫下攪拌18小時。將混合物用二氯甲烷(30 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)洗滌，然後用鹽水(50 mL)洗滌、乾燥(Na_2SO_4)並在真空下濃縮。經由層析法(SiO_2，二氯甲烷溶解0-5%的7 M甲醇氨溶液)純化，得到呈淡黃色油狀之N-(2,4-二甲氧基苄基)四氫吡喃-4-胺(2.68 g，67%)。LC-MS：$[M+H]^+$=252。

【0918】 製備例 63：6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【0919】 將無水1,4-二噁烷(12 mL)溶解6-溴-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(780 mg，3.68 mmol)、雙戊醯二硼(1.089 g，4.28 mmol)和乙酸鉀(1.26 g，12.87 mmol)之攪拌混合物用氮氣除氣5分鐘。然後添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(150 mg，0.18 mmol)，且反應在氮氣下在100°C加熱16小時。冷卻至室溫後，將混合物用水稀釋、用EtOAc萃取三次。結合的有機層用鹽水洗滌、用$MgSO_4$乾燥、過濾並在真空下濃縮，得到化合物(1.1 g，115%)，其不經純化即用於粗製。MS：$[M+H]^+$=260。

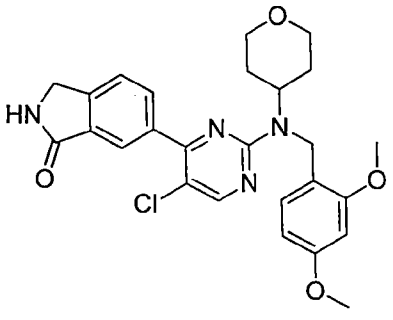
【0920】 製備例 64：6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【0921】 將1,4-二噁烷(250 mL)溶解2,4,5-三氯嘧啶(5.25 g，28.6 mmol)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(5.25 g，20.3 mmol)和S-Phos Pd G3(79 mg，0.10 mmol)之混合物用1 M的碳酸鈉水溶液(60.8 mL，60.8 mmol)處理、用氮氣除氣10分鐘，並在50°C下攪拌1小時。將混合物冷卻至室溫並攪拌18小時。將混合物在乙酸乙酯(250 mL)和水(250 mL)之間分層，並將所得懸浮液過濾。將固體懸浮於乙酸乙酯中，將混合物攪拌3天。將沉澱物過濾、用乙酸乙酯洗滌、乾燥，得到呈棕色固體狀之化合物(7.11 g，125%)。LC-MS：$[M+H]^+$=280。

【0922】 從二相濾液中沒有獲得進一步的產物。獲得的產率超過100%，這可能是由於存在無機鹽和/或水，因為產物的1H NMR分析顯示有機物質污染。

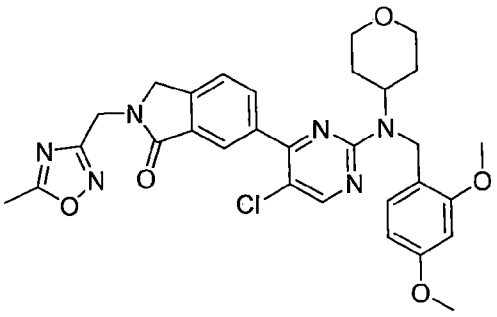
【0923】 製備例 65：6-(5-氯-2-{[(2,4-二甲氧基苯基)甲基](四氫吡喃-4-基)胺基}嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【0924】 6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(1.00 g，3.57 mmol)、N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]四氫吡喃-4-胺(0.987 g，3.93 mmol)和二異丙基乙胺(1.25 mL，7.16 mmol)溶於環丁碸(10 mL)之攪拌懸浮液加熱至100°C歷時

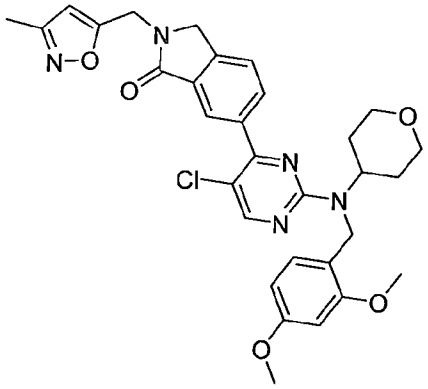
18小時。使混合物冷卻，並在水(75 mL)和乙酸乙酯(75 mL)之間分層。分離各相，水相用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。將鹽水(50 mL)添加至合併的有機相中，並將混合物過濾。將來自濾液的相分離，並將有機萃取物用水(6×50 mL)洗滌、乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。經由層析法(SiO_2，異己烷溶解20-100%乙酸乙酯)純化，得到呈黃色泡沫狀之化合物(504 mg，28%)。LC-MS：$[M+H]^+$=495。

【0925】 製備例 66：6-(5-氯-2-{[(2,4-二甲氧基苯基)甲基](四氫吡喃-4-基)胺基}嘧啶-4-基)-2-[(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【0926】 將THF(0.5 mL)溶解6-(5-氯-2-{[(2,4-二甲氧基苯基)甲基](四氫吡喃-4-基)胺基}嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-酮(50 mg，0.10 mmol)之溶液冷卻至-78°C，並用雙(三甲基矽基)醯胺鋰(THF中1 M，0.15 mL，0.15 mmol)處理。將溶液攪拌30分鐘，然後用3-(氯甲基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑(20 mg，0.15 mmol)處理，並將混合物升溫至室溫並攪拌18小時。在添加3-(氯甲基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑(10 mg，0.075 mmol)，並將混合物攪拌4小時之前，添加另一部分的雙(三甲基矽基)醯胺鋰(THF中1 M，0.15 mL，0.15 mmol)，並將反應攪拌10分鐘。將混合物用四丁基碘化銨(3 mg，0.008 mmol)處理，並攪拌3天。添加鹽水(5 mL)，並將混合物用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取。將結合的有機相用鹽水(5 mL)洗滌、乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。經由層析法(SiO_2，異己烷溶解10-100%乙酸乙酯)純化，得到呈黃色玻璃狀之化合物(11 mg，0.015 mmol，15%)。LC-MS：$[M+H]^+$=591。

【0927】 製備例 67：6-(5-氯-2-{[(2,4-二甲氧基苯基)甲基](四氫吡喃-4-基)胺基}嘧啶-4-基)-2-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮

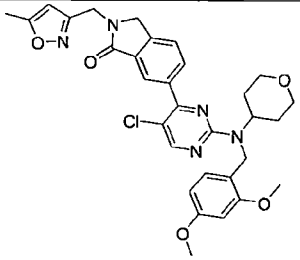
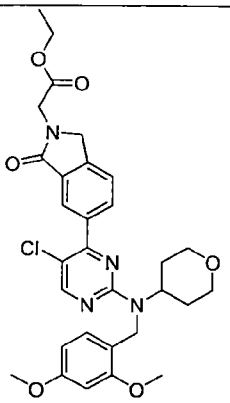


【0928】 將THF(2 mL)溶解6-(5-氯-2-{[(2,4-二甲氧基苯基)甲基](四氫吡喃-4-基)胺基}嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(100 mg，0.20 mmol)之攪拌懸浮液冷卻至-78°C，並用雙(三甲基矽基)醯胺鋰(THF溶解1 M，0.3 mL，0.3 mmol)處理。在添加5-(溴甲基)-3-甲基異噁唑(53 mg，0.30 mmol)之前，將得到的懸浮液攪拌15分鐘。使得到的懸浮液達到室溫，將得到的橙色溶液攪拌18小時。將混合物在室溫下用更多的5-(溴甲基)-3-甲基異噁唑(53 mg，0.30 mmol)處理，並攪拌5小時。在添加5-(溴甲基)-3-甲基異噁唑(53 mg，0.30 mmol)並將混合物攪拌3天之前，添加雙(三甲基矽基)醯胺鋰(THF溶解1 M，0.15 mL，0.15 mmol)並將混合物攪拌15分鐘。添加鹽水(5 mL)，並將混合物用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取。將結合的有機相用鹽水(5 mL)洗滌、乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。經由層析法(SiO_2，異己烷溶解10-100%乙酸乙酯)純化，得到呈黃色泡沫狀之化合物(79 mg，67%)。LC-MS：$[M+H]^+$=590。

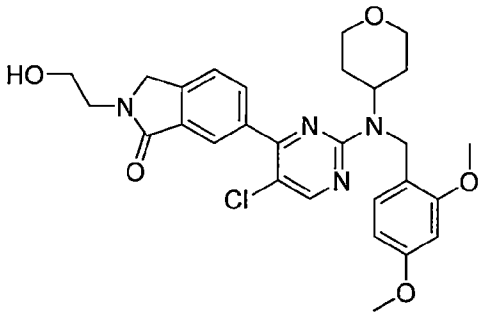
【0929】 製備例 68-69

【0930】 依照與製備例67中所述類同/類似的方法製備：

製備	結構	命名	MS:

例			$[M+H]^+$
68		6-(5-氯-2-{[(2,4-二甲氧基苯基)甲基](四氫吡喃-4-基)胺基}嘧啶-4-基)-2-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	590
69		2-[6-(5-氯-2-{[(2,4-二甲氧基苯基)甲基](四氫吡喃-4-基)胺基}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸乙酯	581

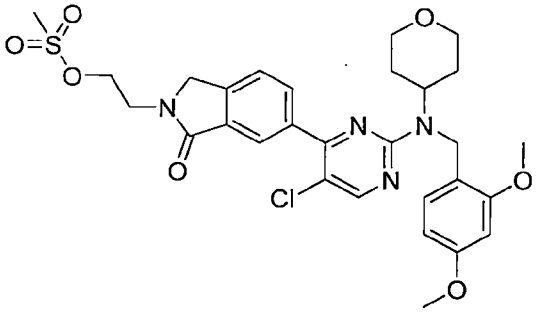
【0931】 製備例 70：6-(5-氯-2-{[(2,4-二甲氧基苯基)甲基](四氫吡喃-4-基)胺基}嘧啶-4-基)-2-(2-羥基乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【0932】 將2-[6-(5-氯-2-{[(2,4-二甲氧基苯基)甲基](四氫吡喃-4-基)胺基}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸乙酯(0.285 g，0.49 mmol)溶於無水MeOH(2.5 mL)中，並將混合物冷卻至0°C。添加硼氫化鋰(THF溶解2 M，1.3 mL，2.6 mmol)。將反應攪拌10分鐘，然後升溫至室溫。將反應混合物用甲醇(2 mL)稀釋並攪拌2小時。添加飽和的氯化銨溶液(30 mL)，並將混合物用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。結合的有機相用鹽水(3×20 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並濃縮，

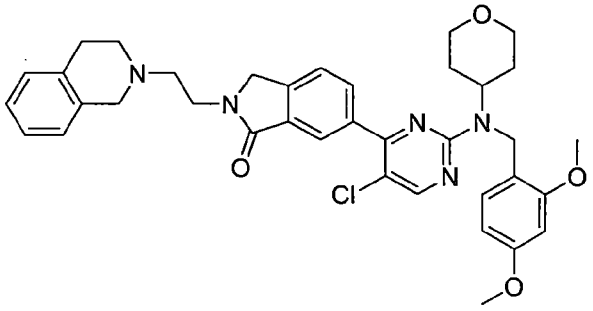
得到呈米白色固體狀之化合物(0.228 g，88%)。產物不經進一步純化而用於下一個步驟。LC-MS：$[M+H]^+$=539。

【0933】 製備例 71：2-[6-(5-氯-2-{[(2,4-二甲氧基苯基)甲基](四氫吡喃-4-基)胺基}嘧啶-4-基)1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙基甲磺酸酯



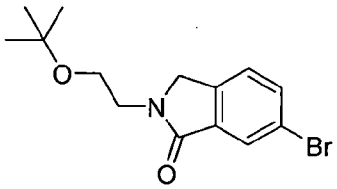
【0934】 將三乙胺(0.11 mL，0.79 mmol)和甲磺醯氯(0.045 mL，0.58 mmol)添加至DCM(4.0 mL)溶解6-(5-氯-2-{[(2,4-二甲氧基苯基)甲基](四氫吡喃-4-基)胺基}嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(0.228 g，0.39 mmol)中，並將反應混合物在室溫下攪拌1.5小時。反應混合物在DCM(30 mL)和飽和氯化銨溶液(30 mL)之間分層。分離各相，有機相用氯化銨(20 mL)、水(2×20 mL)和鹽水(2×20 mL)的飽和溶液洗滌。將有機相通過相分離管柱過濾，然後濃縮，得到呈無色泡沫狀之化合物(0.220 g，88%)。產物不經進一步純化而用於下一個步驟。LC-MS：$[M+H]^+$=617。

【0935】 製備例 72：6-(5-氯-2-{[(2,4-二甲氧基苯基)甲基](四氫吡喃-4-基)胺基}嘧啶-4-基)-2-[2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



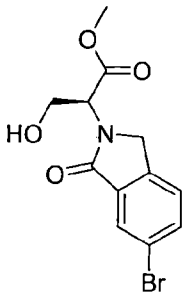
【0936】 將三乙胺(0.017 mL，0.12 mmol)和1,2,3,4-四氫異喹啉(0.013 mL，0.10 mmol)添加至微波瓶中的乙腈(1.0 mL)中的2-[6-(5-氯-2-{[(2-甲氧基苯基)甲基](四氫吡喃-4-基)胺基}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙基甲磺酸酯(51 mg，0.080 mmol)。將反應混合物在微波爐(CEM，100°C，最大功率=200 W，最大壓力=200 psi)中加熱30分鐘。將反應混合物在真空下濃縮。經由層析法(SiO_2，DCM溶解0-5%甲醇)純化，得到呈黃色膠狀之化合物(54 mg，103%)。LC-MS：$[M+H]^+$=654。

【0937】 製備例 73：6-溴-2-[2-(三級丁氧基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



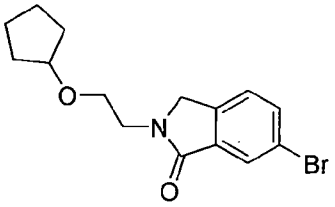
【0938】 將5-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(300 mg，0.97 mmol)、2-(三級丁氧基)乙胺(171 mg，1.46 mmol)和DIPEA(0.51 mL，2.2 mmol)在MeCN(5 mL)中的混合物在75°C下攪拌3天。將混合物冷卻至室溫，並用乙酸乙酯稀釋，然後移液至分液漏斗中。添加1 N的HCl，且粗產物用乙酸乙酯萃取。將結合的有機萃取物用$NaHCO_3$、鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)並在真空下濃縮，得到呈深褐色油狀之化合物(297 mg，98%)。產物不經進一步純化而用於下一個步驟。LC-MS：$[M+H]^+$=312/314。

【0939】 製備例 74：(2S)-2-(6-溴-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基丙酸甲酯



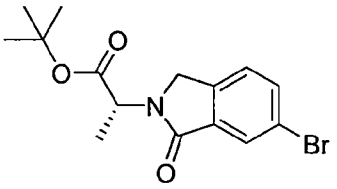
【0940】 依照與製備例73中所述類同/類似的方法製備。LC-MS：$[M+H]^+$=314/316。

【0941】 製備例75：6-溴-2-[2-(環戊氧基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



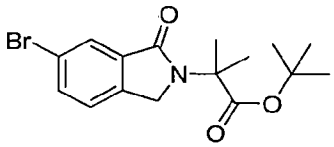
【0942】 依照與製備例73中所述類同/類似的方法製備。在這種情況下，經由層析法(SiO_2，異己烷溶解0-100%乙酸乙酯)純化，得到化合物。LC-MS：$[M+H]^+$=m/z 324/326。

【0943】 製備例 76：(2R)-2-(6-溴-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙酸三級丁酯



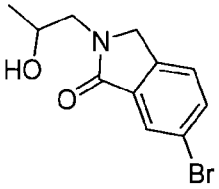
【0944】 依照與製備例73中所述類同/類似的方法製備。在這種情況下，反應在75°C的THF中進行。LC-MS：$[M+Na]^+$=362/364。

【0945】 製備例77：2-(6-溴-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-2-甲基丙酸三級丁酯



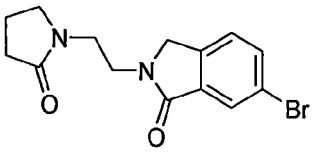
【0946】 依照與製備例73中所述類同/類似的方法製備。在這種情況下，反應在75°C的THF中進行，且產物經由層析法(SiO_2，異己烷溶解10-50%乙酸乙酯)純化。LC-MS：$[M-^tBu+H]^+$=298/300。

【0947】 製備例 78：6-溴-2-(2-羥丙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【0948】 將三乙胺(0.68 mL，4.90 mmol)和1-胺基丙-2-醇(0.30 mL，3.57 mmol)添加至THF(33 mL)溶解5-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(1.00 g，3.25 mmol)溶液中。將反應加熱至70°C並攪拌18小時。冷卻至室溫後，將反應混合物在真空下濃縮並吸附至二氧化矽上。經由層析法(SiO_2，乙酸乙酯溶解0-2.5%的MeOH)純化，得到呈米白色固體狀之化合物(704 mg，79%)。LC-MS：$[M+H]^+$=270/272。

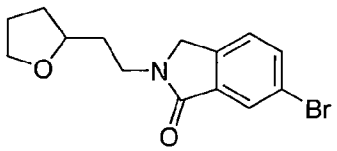
【0949】 製備例 79：6-溴-2-[2-(2-側氧吡咯啶-1-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【0950】 將三乙胺(0.30 mL，2.2 mmol)和1-(2-胺基乙基)吡咯啶-2-酮草酸鹽(212 mg，0.97 mmol)添加至MeOH(10 mL)溶解5-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(272 mg，0.88 mmol)溶液中。將混合物在50°C下攪拌18小時。將反應混合物冷卻至室溫並在真空下濃縮。將殘餘物溶於乙酸乙酯(10 mL)中，用水(10 mL)洗滌、乾

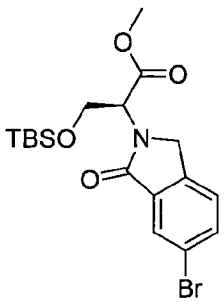
燥($MgSO_4$)並在真空下濃縮，得到無色粉末。用乙醚研磨，得到呈無色固體狀之化合物(100 mg，33%)。1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.92 (1H, d), 7.63 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 4.45 (2H, s), 3.80 (2H, t), 3.60 (2H, t), 3.52 (2H, t), 2.23 (2H, t), 1.98 (2H, m)。

【0951】 製備例 80：6-溴-2-[2-(氧雜環戊烷-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【0952】 將三乙胺(0.28 mL，2.0 mmol)和2-(氧雜環戊烷-2-基)乙-1-胺(171 mg，1.48 mmol)添加至THF(15 mL)溶解5-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(500 mg，1.35mmol)溶液中。將混合物加熱至70°C歷時18小時。將混合物在真空下濃縮，將殘餘物用乙醚(20 mL)研磨。將所得的沉澱物過濾，得到淺褐色粉末。將粉末溶解於DCM(4 mL)中，用水(10 mL)洗滌，有機相用疏水相分離器分離，並在真空下濃縮，得到呈淺褐色固體狀之化合物(253 mg，60%)。LC-MS：$[M+H]^+$=310/312。

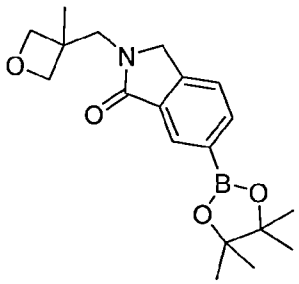
【0953】 製備例 81：(2S)-2-(6-溴-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-[(三級丁基二甲基矽基)丙酸甲酯



【0954】 將TBDMSCl(297 mg，1.97 mmol)添加至DMF(3 mL)溶解(2S)-2-(6-溴-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基丙酸甲酯(412 mg，1.31 mmol)和咪

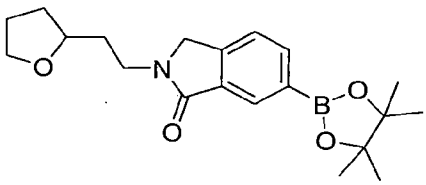
唑(268 mg，3.93 mmol)的溶液中，並將混合物攪拌18小時。將混合物用乙酸乙酯稀釋，並移液至分液漏斗中。添加水，粗產物用乙酸乙酯萃取。將結合的有機萃取物用鹽水洗滌、乾燥($MgSO_4$)並吸附至二氧化矽上。經由層析法(SiO_2，異己烷溶解0-20%乙酸乙酯)純化，得到呈無色油狀之實施例化合物(432 mg，77%)。LC-MS：$[M+H]^+$=428/430。

【0955】 製備例 82：2-(2-羥丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



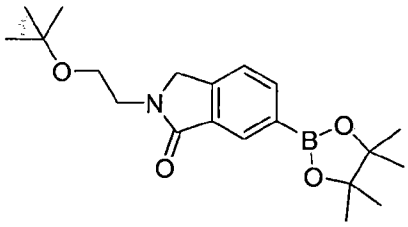
【0956】 將二噁烷(5 mL)溶解6-溴-2-(2-羥丙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(200 mg，0.740 mmol)、乙酸鉀(218 mg，2.22 mmol)和雙戊醯二硼(226 mg，0.888 mmol)的攪拌混合物在40°C下用起泡氮氣除氣10分鐘。將混合物用$PdCl_2(dppf)_2$(27 mg，0.037 mmol)處理、另外除氣10分鐘，並在90°C下攪拌2小時。使混合物冷卻，並用乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用鹽水(20 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並濃縮。將殘餘物用乙醚(10 mL)和異己烷(10 mL)的混合物研磨，得到固體。經由過濾收集固體，並用異己烷(20 mL)洗滌，得到呈巧克力棕色粉末狀之化合物(192 mg，80%)。LC-MS：$[M+H]^+$=344。

【0957】 製備例 83：2-[2-(氧雜環戊烷-2-基)乙基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【0958】將$PdCl_2(dppf)_2$(18 mg，0.024 mmol)添加至1,4-二噁烷(3 mL)溶解6-溴-2-[2-(氧雜環戊烷-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(250 mg，0.806 mmol)、雙戊醯二硼(246 mg，0.967 mmol)和乙酸鉀(160 mg，1.61 mmol)的除氣(氮氣起泡處理)溶液中。將混合物另外除氣10分鐘，然後加熱至90°C歷時3小時。將反應冷卻至室溫，並在乙酸乙酯(10 mL)和水(10 mL)之間分配。水相用乙酸乙酯(10 mL)萃取。將結合的有機相用鹽水(10 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並在真空下濃縮。經由層析法(SiO_2，異己烷溶解0-100%乙酸乙酯)純化，得到化合物(173 mg，51%)。LC-MS：$[M+H]^+$=358。

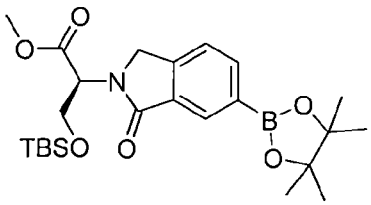
【0959】製備例 84：2-[2-(三級丁氧基)乙基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【0960】將XPhos Pd G3(16 mg，0.019 mmol)添加至1,4-二噁烷(5 mL)溶解6-溴-2-[2-(三級丁氧基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(304 mg，0.974 mmol)、雙戊醯二硼(297 mg，1.17 mmol)和乙酸鉀(287 mg，2.92 mmol)的除氣(氮氣起泡)混合物中，並將混合物在90°C下攪拌1.5小時。將混合物冷卻至室溫，用$NaHCO_3$、水和乙酸乙酯稀釋，然後移液至分液漏斗中。將粗產物用乙酸乙酯萃取，結合

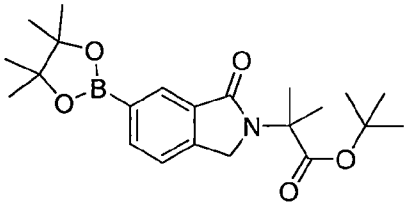
的有機萃取物用鹽水洗滌、乾燥($MgSO_4$)，並在真空下濃縮。粗產物不經進一步純化及特性分析而用於下一個步驟。假定為定量產率。

【0961】 製備例 85：(2S)-3-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]-2-[1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]丙酸甲酯



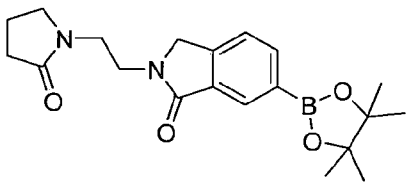
【0962】 依照製備例84中描述的方法製備。

【0963】 製備例 86：2-甲基-2-[1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]丙酸三級丁酯



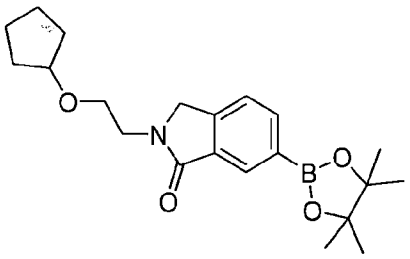
【0964】 將X-Phos Pd G3(13 mg，0.015 mmol)添加至1,4-二噁烷(5 mL)溶解2-(6-溴-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-2-甲基丙酸三級丁酯(273 mg，0.771 mmol)、雙戊醯二硼(235 mg，0.925 mmol)和乙酸鉀(229 mg，2.31 mmol)的除氣(氮氣起泡)溶液中。將混合物另外除氣10分鐘，然後加熱至90°C歷時2小時。將反應冷卻至室溫，並用乙酸乙酯稀釋。將混合物通過矽藻土過濾並在真空下濃縮，得到呈黃色膠狀之化合物(401 mg，93%，72%純度)。產物不經進一步純化而用於下一個步驟。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.91 (1H, m), 7.88 (1H, dd), 7.62 (1H, d), 4.64 (2H, s), 1.54 (6H, s), 1.32 (9H, s), 1.16 (12H, s)。

【0965】 製備例 87：2-[2-(2-側氧吡咯啶-1-基)乙基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



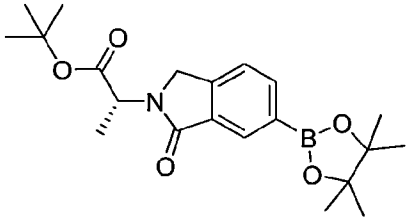
【0966】 依照製備例86中所述的方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.27 (1H, d), 7.94 (1H, dd), 7.44 (1H, d), 4.49 (2H, s), 3.81 (2H, t), 3.60 (2H, t), 3.51 (2H, t), 2.22 (2H, t), 1.96 (2H, tt), 1.35 (12H, s)。(產物被40 wt%的頻那醇和18 wt%的1,4-二噁烷污染)。

【0967】 製備例 88：2-[2-(環戊氧基)乙基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



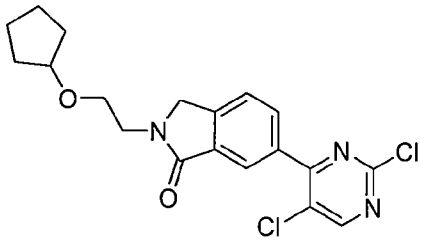
【0968】 依照製備例86中所述的方法製備。產物經由層析法(SiO_2，異己烷溶解0-100%乙酸乙酯)純化。LC-MS：$[M+H]^+$=372。

【0969】 製備例 89：(2R)-2-[1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]丙酸三級丁酯



【0970】 依照製備例86中所述的方法製備。粗產物經由層析法(SiO_2，異己烷溶解0-50%乙酸乙酯)純化，得到呈米白色固體狀之化合物(1.653 g，99%)。LC-MS：$[M+Na]^+$=410。

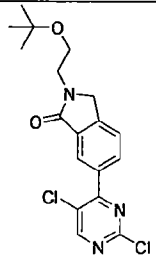
【0971】 製備例 90：2-[2-(環戊氧基)乙基]-6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮

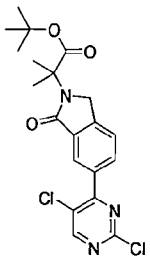
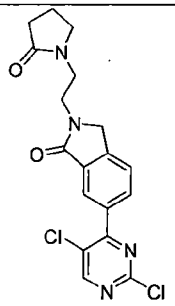
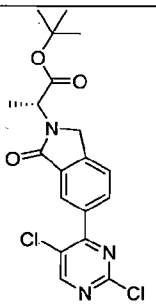


【0972】 將1,4-二噁烷(3 mL)和水(1 mL)溶解2-[2-(環戊氧基)乙基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-酮(144 mg，0.349 mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(0.060 mL，0.52 mmol)和碳酸鉀(103 mg，0.745 mmol)的混合物加熱至40°C並除氣(氮氣起泡)10分鐘。添加$Pd(PPh_3)_4$(15 mg，0.013 mmol)，並將混合物另外除氣10分鐘，然後加熱至90°C歷時1.75小時。將混合物冷卻至室溫，並在乙酸乙酯(30 mL)和水(30 mL)之間分配。分離各相，水相用乙酸乙酯(30 mL)萃取。將結合的有機相用鹽水(30 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並濃縮至二氧化矽上。經由層析法(SiO_2，異己烷溶解0-100%乙酸乙酯)純化，得到呈黃色膠狀之化合物(102 mg，64%)。LC-MS：$[M+H]^+$=392。

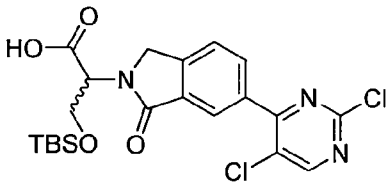
【0973】 製備例91-94

【0974】 依照與製備例90所述類同/類似的方法製備：

製備例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
91		2-[2-(三級丁氧基)乙基]-6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	-	380

92		2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-2-甲基丙酸三級丁酯	(DMSO-d6): 9.04 (1H, s), 8.09 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 7.81 (1H, d), 4.73 (2H, s), 1.56 (6H, s), 1.36 (9H, s).	-
93		6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-[2-(2-側氧吡咯啶-1-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	-	391
94		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]丙酸三級丁酯	-	430

【0975】 製備例 95：3-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]丙酸

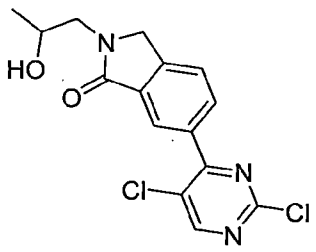


【0976】 將$Pd(PPh_3)_4$(57 mg，0.049 mmol)添加至1,4-二噁烷(9 mL)和水(3 mL)的混合物溶解(S)-(2S)-3-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]-2-[1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]丙酸甲酯(470 g，0.989 mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(272 mg，1.48 mmol)和碳酸鉀(273 mg，1.98 mmol)的除氣混合物(氮起泡)中。將混合物在90°C下攪拌2.5小時。將混合物冷卻至室溫，

並用乙酸乙酯稀釋，然後移液至分液漏斗中。添加1 M的HCl，並將粗產物用乙酸乙酯萃取。將結合的有機相用鹽水洗滌、乾燥($MgSO_4$)並吸收至二氧化矽上。經由層析法(SiO_2，異己烷溶解0-50%乙酸乙酯，然後DCM溶解0-10%甲醇)純化，得到呈無色半固體狀之(S)-3-[(三級丁基二甲基矽基)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]丙酸甲酯(68 mg，10%)(LC-MS：$[M+H]^+$=496)和呈淡黃色固體狀之(S)-3-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H- - 異吲哚-2-基]丙酸(87 mg，14%)。LC-MS：$[M-CO_2+H]^+$=437。

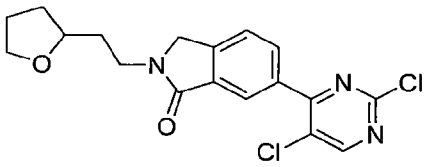
【0977】 最終產物的手性HPLC分析顯示產物在反應期間可具有差向異構化。

【0978】 製備例 96：6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-(2-羥丙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



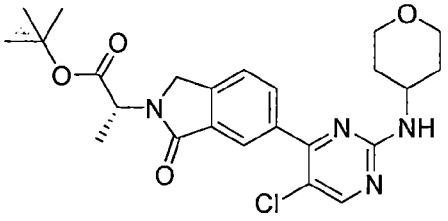
【0979】 將1,4-二噁烷(8 mL)溶解2,4,5-三氯嘧啶(166 mg，0.903 mmol)、2-(2-羥丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(191 mg，0.602 mmol)和S-Phos Pd G3(2 mg，3 μmol)的混合物用1 M的碳酸鈉水溶液(1.8 mL，1.8 mmol)處理，用起泡氮氣除氣10分鐘，並在50°C下攪拌2小時。將混合物在乙酸乙酯(20 mL)和鹽水(20 mL)之間分配。分離各相，將有機相乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。經由層析法(SiO_2，異己烷溶解20-100%乙酸乙酯)純化呈黃色固體狀之化合物(118 mg，56%)。LC-MS：$[M+H]^+$=338。

【0980】 製備例 97：6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-[2-(氧雜環戊烷-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



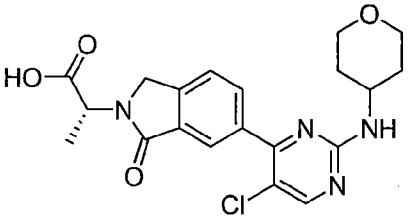
【0981】 依照與製備例96中所述類同/類似的方法製備。LC-MS：$[M+H]^+$=378。

【0982】 製備例 98：(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙酸三級丁酯



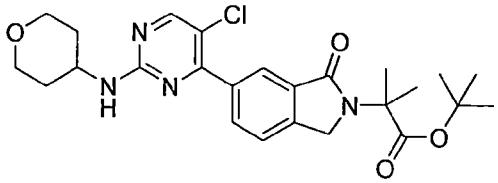
【0983】 依照與製備例8所述類似的方法製備。該反應在乙醇中在80°C下進行3天。LC-MS：$[M+H]^+$=473。

【0984】 製備例 99：(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙酸



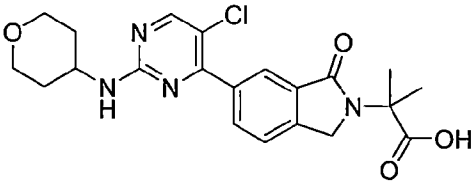
【0985】 依照與製備例9所述類似的方法製備。LC-MS：$[M+H]^+$=417。注意：產物在反應期間可具有部分差向異構化，如由最終產物的手性HPLC分析所示。

【0986】 製備例 100：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-2-甲基丙酸三級丁酯



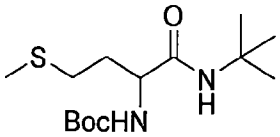
【0987】 依照與製備例8所述類似的方法製備。該反應在1,4-二噁烷中在60°C下進行隔夜。添加另外的四氫吡喃-4-胺(2當量)和DIPEA(2.5當量)，將混合物在60°C下加熱隔夜。LC-MS：$[M+H]^+$=487。

【0988】 製備例 101：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-2-甲基丙酸



【0989】 依照製備例9中所述類同/類似的方法製備產物。LC-MS：$[M+H]^+$=431。

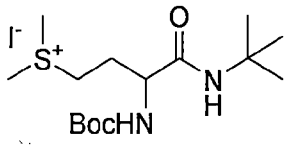
【0990】 製備例 102：(1-(三級丁胺基)-4-(甲硫基)-1-側氧丁烷-2-基)胺基羧酸三級丁酯



【0991】 將三級丁胺(1.11 mL，10.5 mmol)和二異丙基乙基胺(7.92 mL，45.4 mmol)添加至DCM(100 mL)溶解外消旋-(三級丁氧基羰基)甲硫胺酸(2.60 g，10.4 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亞胺(EDC)(2.10 g，11.0 mmol)和羥基苯並三唑(HOBT)(2.08 g，13.6 mmol)的混合物中。將反應在室溫下攪拌24小時。

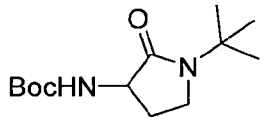
將反應用水(100 mL)稀釋。分離各相，水相用DCM(2×50 mL)萃取。結合的有機萃取物用飽和碳酸氫鈉水溶液(200 mL)、1 M鹽酸(200 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並濃縮，得到呈無色固體狀之化合物(2.79 g，83%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.31 (1H, s), 6.78 (1H, d), 3.92 (1H, q), 2.45-2.35 (2H, m), 2.03 (3H, s), 1.85-1.67 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.25 (9H, s)。

【0992】 製備例 103：(3-((三級丁氧羰基)胺基)-4-(三級丁胺基)-4-側氧丁基)二甲基銃碘化物



【0993】 將碘甲烷(1.03 mL，16.4 mmol)添加至DCM(3 mL)溶解(1-(三級丁胺基)-4-(甲硫基)-1-側氧丁烷-2-基)胺基羧酸三級丁酯(1.00 g，3.28 mmol)的溶液中。在用DCM(10 mL)稀釋之前，將反應在室溫下的暗室中攪拌4小時。將反應在室溫下攪拌3天。經由過濾分離所得固體，用乙醚(2×20 mL)洗滌，得到呈無色固體狀之化合物(1.05 g，2.24 mmol，68%產率)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.48 (1H, s), 6.95 (1H, d), 4.04-3.95 (1H, m), 3.24 (2H, t), 2.92-2.85 (6H, m), 2.07-1.87 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.27 (9H, s)。

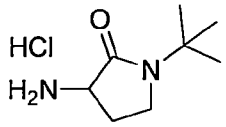
【0994】 製備例 104：(1-(三級丁基)-2-側氧吡咯啶-3-基)胺基羧酸三級丁酯



【0995】 將氫化鈉(礦物油溶解60%分散液，113 mg，2.82 mmol)在0°C下添加至DMF(15 mL)溶解(3-((三級丁氧羰基)胺基)-4-(三級丁胺基)-4-側氧丁基)二甲基銃碘化物(1.05 g，2.35 mmol)的溶液中。將反應在0°C下攪拌15分鐘，然後升

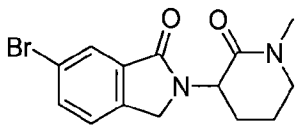
溫至室溫並攪拌1小時。將反應用水(2 mL)終止反應，然後用飽和氯化銨水溶液(50 mL)稀釋，並用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。將結合的有機相用水(50 mL)、鹽水(2×50 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並在真空下濃縮，得到靜置時固化的黃色油狀之化合物(633 mg，2.10 mmol，89%產率，85%純度)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.01 (1H, d), 4.05-3.96 (2H, m), 3.40-3.32 (1H, m), 3.24 (1H, td), 2.18-2.08 (1H, m), 1.72-1.59 (1H, m), 1.39 (9H, s), 1.31 (9H, s)。

【0996】 製備例 105：3-胺基-1-(三級丁基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽



【0997】 將HCl溶液(1,4-二噁烷中4 M，2.6 mL，10.5 mmol)在1,4-二噁烷(2.5 mL)中添加至(1-(三級丁基)-2-側氧吡咯啶-3-基)胺基羧酸三級丁酯(633 mg，2.1 mmol)的溶液中。將反應在室溫下攪拌18小時。在真空下移除溶劑，得到呈米白色固體狀之化合物(400 mg，94%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.44 (3H, br. s), 3.91-3.82 (1H, m), 3.60-3.41 (2H, m), 3.37 (1H, td), 2.34-2.24 (1H, m), 1.91-1.77 (1H, m), 1.35 (9H, s)。

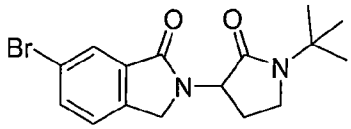
【0998】 製備例 106：6-溴-2-(1-甲基-2-側氧基哌啶-3-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【0999】 將THF(10 mL)溶解5-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(500 mg，1.62 mmol)、3-胺基-1-甲基哌啶-2-酮(208 mg，1.62 mmol)、三乙胺(0.27 mL，2.0 mmol)的溶液加熱至70°C歷時18小時。將反應物在真空下濃縮，並用乙酸乙酯(10 mL)

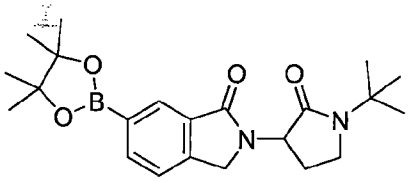
和水(10 mL)稀釋。分離各相，水相用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。結合的有機相用1 M鹽酸(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並在真空下濃縮。經由層析法(SiO_2，DCM溶解0-10%甲醇)純化，得到呈無色固體狀之化合物(208 mg，39%)。LC-MS：$[M+H]^+$=323。

【1000】 製備例 107：6-溴-2-(1-三級丁基-2-側氧吡咯啶-3-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1001】 依照製備例106由3-胺基-1-(三級丁基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(473 mg，2.46 mmol)和三乙胺(0.75 mL，5.4 mmol)製備。獲得呈棕褐色固體狀之化合物(533 mg，60%)。LC-MS：$[M+H]^+$=351。

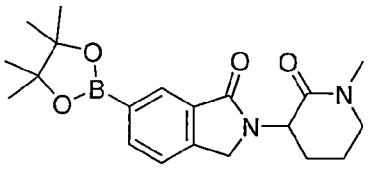
【1002】 製備例 108：2-(1-三級丁基-2-側氧基吡咯啶-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1003】 在添加$PdCl_2$(dppf)(33 mg，0.046 mmol)之前，將1,4-二噁烷(12 mL)溶解6-溴-2-(1-三級丁基-2-側氧吡咯啶-3-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(533 mg，1.52 mmol)、雙戊醯二硼(462 mg，1.82 mmol)和乙酸鉀(298 mg，3.03 mmol)的混合物用氮氣除氣10分鐘。將反應加熱至90°C歷時18小時之前，繼續另外除氣10分鐘。將反應用乙酸乙酯(20 mL)和水(20 mL)稀釋。分離各相，將水相用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。將結合的有機相用鹽水(50 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並在真空

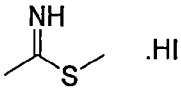
下濃縮。經由層析法(SiO_2，異己烷溶解0-100%乙酸乙酯)純化，得到呈棕褐色固體狀之化合物(308 mg，50%)。LC-MS：$[M+H]^+$=399。

【1004】製備例 109：2-(1-甲基-2-側氧基哌啶-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



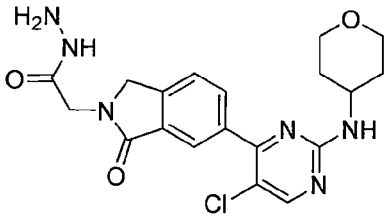
【1005】在添加$PdCl_2$(dppf)(14 mg，0.019 mmol)之前，將1,4-二噁烷(5 mL)溶解6-溴-2-(1-甲基-2-側氧基哌啶-3-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(208 mg，0.64 mmol)、雙戊醯二硼(196 mg，0.77 mmol)和乙酸鉀(126 mg，1.29 mmol)的混合物用氮氣除氣10分鐘。將反應加熱至90°C歷時18小時之前，繼續另外除氣10分鐘。將反應用乙酸乙酯(20 mL)和水(20 mL)稀釋。分離各相，將水相用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。將結合的有機相用鹽水(50 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並濃縮，得到呈棕色油狀之化合物(288 mg，81%，67%純度)。LC-MS：$[M+H]^+$=371。

【1006】製備例 110：甲基硫代乙酸酯氫碘酸鹽(methyl ethanimidothioate hydroiodide)



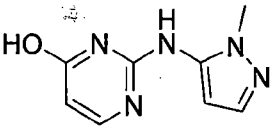
【1007】將碘甲烷(0.83 mL，13.3 mmol)添加至丙酮(45 mL)溶解硫乙醯胺(1.00 g，13.0 mmol)的攪拌溶液中。將溶液加熱至60°C歷時18小時。冷卻至室溫後，固體開始從溶液中沉澱出來。將反應體積減少至其初始體積的約三分之一，並且經由過濾收集固體、用丙酮洗滌，得到呈無色固體狀之化合物(790 mg，27%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 11.6 (2H, br. s), 2.67 (3H, s), 2.58 (3H, s)。

【1008】 製備例 111：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯肼



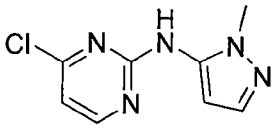
【1009】 將CDI(44 mg，0.27 mmol)添加至DCM(2 mL)溶解2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸(100 mg，0.246 mmol)的懸浮液中。在添加THF溶解1 M肼(0.37 mL，0.37 mmol)並將反應混合物攪拌18小時之前，將反應在室溫下攪拌15分鐘。添加飽和$NaHCO_3$水溶液(15 mL)，並將粗產物用DCM(2×15 mL)萃取。將結合的有機相通過相分離管柱，然後在真空下濃縮，得到呈無色固體狀之化合物(67 mg，64%)。產物不經進一步純化而用於下一個步驟。LC-MS：$[M+H]^+$=417。

【1010】 製備例 112：2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]嘧啶-4-醇



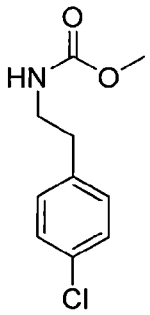
【1011】 將2-(甲基氫硫基)嘧啶-4-醇(522 mg，3.67 mmol)、1-甲基-1H-吡唑-5-基胺(428 mg，4.41 mmol)和三甲基乙酸(3.9 mL)的攪拌混合物在氮氣下在130°C(熱的)下攪拌16小時。使反應混合物緩慢冷卻，並在約70°C下添加汽油(約4 mL)。使混合物冷卻至室溫，之後過濾沉澱物並用另外的汽油洗滌，得到直接使用的呈無色固體狀之粗製2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]嘧啶-4-醇(650 mg，93%，70%純度)。MS：$[M+H]^+$=192。

【1012】 製備例 113：4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺



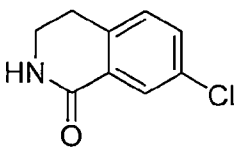
【1013】 將2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]嘧啶-4-醇(320 mg，2.25 mmol，70%純度)和$POCl_3$(2.5 mL，27.01 mmol)的攪拌混合物在氮氣下在70°C下加熱1小時。冷卻至室溫後，經由在真空下濃縮移除過量的$POCl_3$。將殘餘物用等份的CH_2Cl_2和$NaHCO_3$(飽和水溶液)稀釋並攪拌直到停止氣體釋出。然後分離各相，水相再次用CH_2Cl_2萃取。將結合的有機相用鹽水洗滌、用$MgSO_4$乾燥、過濾並在真空下濃縮，得到粗製化合物(254 mg，54%，70%純度)。MS：$[M+H]^+$=210。

【1014】 製備例 114：N-[2-(4-氯苯基)乙基]胺甲酸甲酯



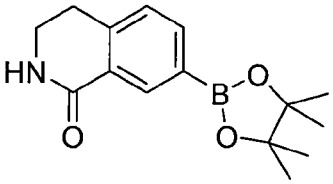
【1015】 無水THF(158 mL)溶解2-(4-氯苯基)乙-1-胺(11.30 g，71.16 mmol)和DIPEA(13.64 mL，78.27 mmol)的攪拌溶液在氮氣下在4°C下用氯甲酸甲酯(6.4 mL，78.27 mmol)緩慢處理。將溶液緩慢升溫至室溫，總計2小時後，用NH_4Cl(飽和水溶液)將反應終止反應。將混合物用EtOAc(x3)萃取，結合的有機層用鹽水洗滌，用$MgSO_4$乾燥、過濾並在真空下濃縮，得到直接使用的呈黃色固體狀之N-[2-(4-氯苯基)乙基]胺甲酸甲酯(15.4 g，101%)。MS：$[M+H]^+$=214。

【1016】 製備例 115：7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-酮



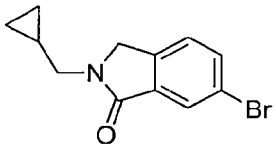
【1017】 將以下反應重複兩次。冰浴中的N-[2-(4-氯苯基)乙基]胺甲酸甲酯(7.5 g，35.10 mmol)在氮氣下用三氟甲磺酸(120 mL)攪拌緩慢處理。15分鐘後移除冰浴，並且再過30分鐘後將反應加熱至70°C(熱的)歷時24小時。冷卻至室溫後，經由傾倒在冰上將兩個反應混合，並且一旦熔化，將混合物進一步用水稀釋。混合物用IPA:$CHCl_3$(1:3，×3)萃取，並將結合的有機層用鹽水洗滌、用$MgSO_4$乾燥。在真空下濃縮濾液。將殘餘物用乙醚研磨，將沉澱物過濾，得到呈無色固體狀之7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-酮(8.5 g，67%)。MS：$[M+H]^+$=182。將濾液在真空下濃縮，得到另外2 g的粗產物。

【1018】 製備例 116：7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-酮



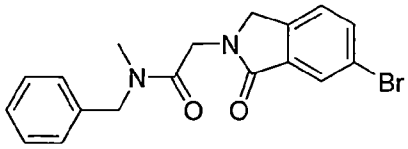
【1019】 將無水1,4-二噁烷(18 mL)溶解7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-酮(500 mg，2.75 mmol)、雙戊醯二硼(839 mg，3.30 mmol)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(135 mg，0.28 mmol)和AcOK(811 mg，8.26 mmol)的攪拌混合物用氮氣除氣10分鐘。然後添加三(二亞苄基-丙酮)二鈀(0)(63 mg，0.07 mmol)，繼續另外除氣10分鐘。將混合物在氮氣下在80°C下加熱總共18小時。冷卻至室溫後，將混合物用水稀釋，用EtOAc(x3)萃取。將結合的有機層用鹽水洗滌、用$MgSO_4$乾燥、過濾並在真空下濃縮，得到直接使用的粗製7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-酮(0.8 g，107%)。MS：$[M+H]^+$=274。

【1020】 製備例 117：6-溴-2-(環丙基甲基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



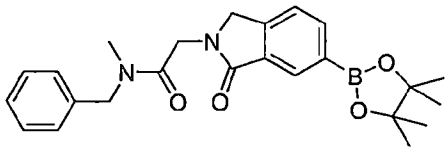
【1021】 DMF(6 mL)溶解6-溴-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(350 mg，1.65 mmol)和環丙基甲基溴(0.198 μL，1.98 mmol)的攪拌溶液在氮氣下在冰浴中冷卻。然後分批添加NaH(99 mg，2.48 mmol)。將反應攪拌1小時，然後用NH_4Cl(飽和水溶液)終止反應。將混合物用IPA:$CHCl_3$(1:3，×3)萃取。將結合的有機層用鹽水洗滌、用$MgSO_4$乾燥、過濾並在真空下濃縮，得到呈棕色油狀之粗製實施例化合物(～30%純度)。MS：$[M+H]^+$=266/268。

【1022】 製備例 118：N-苄基-2-(6-溴-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基乙醯胺



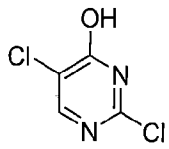
【1023】 使用與上述製備例117類似的方法，使用N-苄基-2-氯-N-甲基乙醯胺製備。MS：$[M+H]^+$=373/375。

【1024】 製備例 119：N-苄基-N-甲基-2-[1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙醯胺



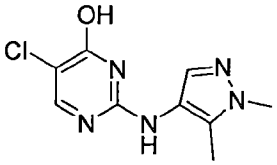
【1025】 使用與製備例116類似的方法，由N-苄基-2-(6-溴-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基乙醯胺製備。MS：$[M+H]^+$=337。

【1026】 製備例 120：2,5-二氯嘧啶-4-醇



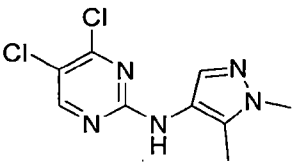
【1027】 將1,4-二噁烷(10 mL)溶解2,4,5-三氯嘧啶(1.1 mL，9.72 mmol)的攪拌溶液用水(2 mL)，然後用NaOH(11.7 mL，1 M)處理。將反應在反應瓶中在50°C下加熱24小時，之後使反應冷卻，然後用EtOAc稀釋。棄去有機層(含有初始原料)。用檸檬酸(5%，水溶液)將水溶液的pH調節至～6，且產物用IPA:$CHCl_3$(1:3×3)再萃取。將這些結合的有機層用鹽水洗滌、用$MgSO_4$乾燥、過濾並在真空下濃縮，得到粗製實施例化合物(410 mg，26%)。MS：$[M+H+]^+$=165。

【1028】 製備例 121：5-氯-2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基]嘧啶-4-醇



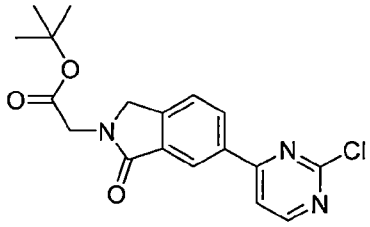
【1029】 將1,4-二噁烷(5 mL)溶解2,5-二氯嘧啶-4-醇(410 mg，2.46 mmol)、1,5-二甲基-1H-吡唑-4-胺(602 mg，5.41 mmol)和對甲苯磺酸一水合物(702 mg，3.69 mmol)的攪拌溶液在反應瓶中在105°C加熱24小時。然後將反應在室溫下攪拌2天，用水稀釋，產物用$CHCl_3$:IPA(3:1，x3)萃取。將結合的有機層用鹽水洗滌、用$MgSO_4$乾燥、過濾並在真空下濃縮，得到呈黃色固體狀之粗製5-氯-2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基]嘧啶-4-醇(280 mg，48%，80%純度)。MS：$[M+H]^+$=240。

【1030】 製備例 122：4,5-二氯-N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺



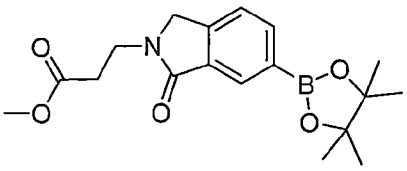
【1031】 在氮氣下向5-氯-2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基]嘧啶-4-醇(280 mg，1.17 mmol)中添加$POCl_3$(0.7 mL，7.01 mmol)。將混合物在90°C下攪拌1小時。使反應混合物冷卻至室溫，並小心地添加$NaHCO_3$(飽和水溶液)。混合物用EtOAc(x3)萃取，結合的有機層用鹽水洗滌、用$MgSO_4$乾燥、過濾並在真空下濃縮，得到直接使用的呈黃色固體狀之化合物(210 mg，70%)。MS：$[M+H]^+$=258。

【1032】 製備例 123：2-(6-{2-氯嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯



【1033】 從使用與製備例3類似方法的2,4-二氯嘧啶中製備

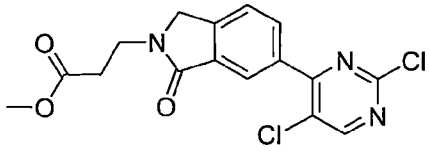
【1034】 製備例 124：3-(6-溴-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙酸甲酯



【1035】 在氮氣下向DMF(9 mL)溶解6-溴-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(550 mg，2.59 mmol)、18-冠[醚]-6(69 mg，0.26 mmol)和3-溴丙酸甲酯(350 μL，3.11 mmol)的攪拌溶液中添加Cs_2CO_3(2.113 g，6.48 mmol)。將反應緩慢加熱至70°C(熱)，並在該溫度下保持18小時。冷卻後，將反應用NH_4Cl(飽和水溶液)驟冷。將混合物用EtOAc(x3)萃取，並將結合的有機層用鹽水洗滌、用$MgSO_4$乾燥、過濾並在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之3-(6-溴-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙酸甲酯。LC-MS與呈原樣的複雜混合物一致。向殘餘物中添加雙戊醯二硼(0.746 g，2.91 mmol)、AcOK(0.491 mg，5.00 mmol)和無水1,4-二噁烷(8 mL)。

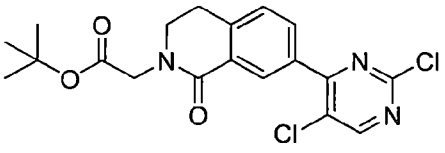
將反應用氮氣除氣5分鐘。然後添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(61 mg，0.08 mmol)，並將反應在氮氣下在90°C下加熱16小時。將反應冷卻至室溫，然後用水稀釋。混合物用EtOAc(x3)萃取，結合的有機層用鹽水洗滌、用$MgSO_4$乾燥、過濾並在真空下濃縮，得到不經進一步純化使用的實施例化合物(1.5 g，168%)。MS：$[M+H]^+$=346。

【1036】 製備例 125：3-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]丙酸甲酯



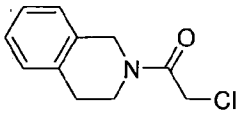
【1037】 將3-[1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]丙酸甲酯(1.5 g，2.17 mmol，～50%純度)、2,4,5-三氯嘧啶(370 μL，3.26 mmol)、K_2CO_3(600 mg，4.35 mmol)和1,4-二噁烷：水(3：1，11 mL)的攪拌混合物用氮氣除氣5分鐘。然後添加$Pd(PPh_3)_4$(120 mg，0.11 mmol)，將反應在氮氣下在100°C下加熱總共3小時。使混合物冷卻至室溫、用水稀釋，並用EtOAc(x3)萃取。將結合的有機層用鹽水洗滌、用$MgSO_4$乾燥、過濾並在真空下濃縮，殘餘物經由biotage(0-100 EtOAc/石油醚，然後0-10%MeOH)純化，得到呈紅色油狀之實施例化合物(620 mg，78%)。MS：$[M-H]^+$=364。

【1038】 製備例 126：2-(7-{2,5-二氯嘧啶-4-基}-1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-2-基)乙酸三級丁酯



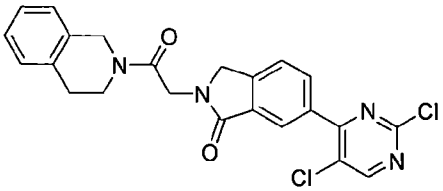
【1039】 從分別使用與製備例3和製備例1類似方法的7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-酮(製備例116)製備。LC-MS：$[M+H]^+$=408。

【1040】 製備例 127：2-氯-1-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙-1-酮



【1041】 在氮氣下，將無水CH_2Cl_2(89 mL)溶解1,2,3,4-四氫異喹啉(2.6 g，19.48 mmol)和DIPEA(3.7 mmol，21.25 mmol)的攪拌溶液在冰水浴中冷卻。非常緩慢地添加氯乙醯氯(1.4 mL，17.71 mmol)，之後將反應物攪拌30分鐘，仍然在冰水浴中。用NH_4Cl(飽和水溶液)終止反應，並用EtOAc(x3)萃取產物。 結合的有機層用水和鹽水洗滌、用$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到直接使用的化合物(4.6 g，124%)。MS：$[M+H]^+$=210。

【1042】 製備例 128：6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



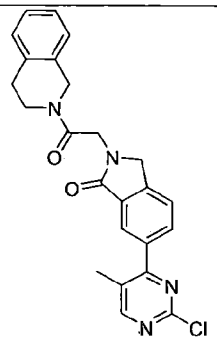
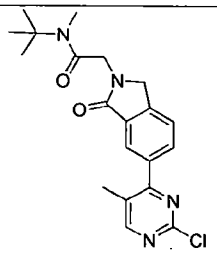
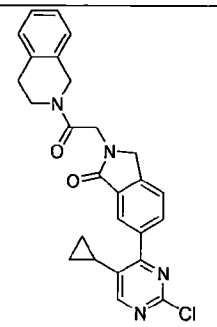
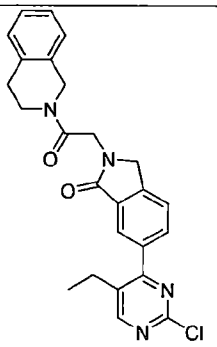
【1043】 在部分添加NaH(0.70 g，17.00 mmol)之前，將DMF(47 mL)溶解6-溴-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(3.4 g，14.16 mmol)和2-氯-1-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙-1-酮(3.6 g，17.00 mmol)的攪拌溶液在冰浴中在氮氣下冷卻。使反應升溫至室溫超過1小時，然後用NH_4Cl(飽和水溶液)終止反應。用檸檬酸(5%，水溶液)將pH調節至pH~7，產物用IPA:$CHCl_3$(1:3，x3)萃取。將結合的有機層用鹽水洗滌、用$MgSO_4$乾燥、過濾並在真空下濃縮，得到呈棕色固體狀之粗製6-溴-2-[2-

側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]為2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮。MS：$[M+H]^+$=385。向殘餘物中添加雙戊醯二硼(4.236 g，16.51 mmol)、AcOK(2.787 mg，28.40 mmol)和無水1,4-二噁烷(71 mL)。將反應用氮氣除氣10分鐘。然後添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(348 mg，0.43 mmol)，將反應在氮氣下在90°C下加熱1.5小時。將反應冷卻至室溫，然後用水稀釋。產物用EtOAc(x3)萃取，結合的有機層用鹽水洗滌、用$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到直接使用的粗製2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(經由LC-MS UV的90%純度)。MS：$[M+H]^+$=433。將該物質、2,4,5-三氯嘧啶(2.442 ml，21.30 mmol)、K_2CO_3(3.925 mg，28.40 mmol)和1,4-二噁烷/水(3:1，57 mL)的攪拌混合物用氮氣除氣10分鐘。然後添加$Pd(PPh_3)_4$(810 mg，0.70 mmol)，將反應在氮氣下在90°C加熱總共16小時。將反應冷卻至室溫，然後用水稀釋。將產物用EtOAc(x3)萃取，結合的有機層用水和鹽水洗滌、用$MgSO_4$乾燥、過濾並在真空下濃縮。經由biotage(0-100%石油/EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色固體狀之實施例化合物(經過3個步驟後4.81 g，75%)。MS：$[M+H]^+$=453。

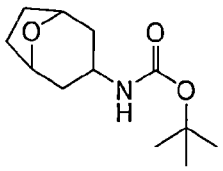
【1044】製備例 129-132

【1045】使用與製備例128類似的方法由相應的5-取代的2,4-二氯嘧啶製備：

製備例	結構	命名	MS: $[M+H]^+$

129		6-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	433
130		N-三級丁基-2-[6-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-甲基乙醯胺	387
131		6-(2-氯-5-環丙基嘧啶-4-基)-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	459
132		6-(2-氯-5-乙基嘧啶-4-基)-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	447

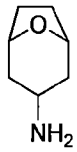
【1046】 製備例 133：N-{8-氧雜雙環[3.2.1]辛-3-基}胺基羧酸三級丁酯



【1047】 將三級丁醇(2 mL)溶解8-氧雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羧酸(250 mg，1.60 mmol)的攪拌混合物用DIPEA(341 μL，1.96)處理，然後用二苯基磷醯疊氮(392 μL，1.77 mmol)處理。將混合物加熱至回流5小時，然後在室溫下攪拌16小

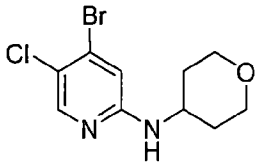
時。在真空下蒸發溶劑。將殘餘物溶於EtOAc中，所得溶液用水、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥、過濾並在真空下濃縮。經由biotage(0-100%EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈無色固體狀之化合物(200 mg，55%)。^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 4.39 (2H, s), 3.89-3.74 (1H, m), 1.99-1.90 (2H, m), 1.90-1.83 (2H, m), 1.83-1.74 (2H, m), 1.59-1.49 (2H, m), 1.45 (9H, s)。

【1048】 製備例 134：8-氧雜雙環[3.2.1]辛-3-胺鹽酸鹽



【1049】 用EtOAc溶解HCl之飽和溶液(3ml)溶解N-{8-氧雜雙環[3.2.1]辛-3-基}胺基羧酸三級丁酯(190 mg，0.84 mmol)溶液在室溫下攪拌1小時，並在真空下蒸發。將殘餘物用MeOH處理並在真空下濃縮至乾燥，得到呈無色固體狀之化合物(122 mg，114%，含有20%初始原料)。^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 4.52-4.46 (2H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 2.08-1.98 (2H, m), 1.94-1.88 (2H, m), 1.85-1.79 (2H, m), 1.76-1.67 (2H, m)。

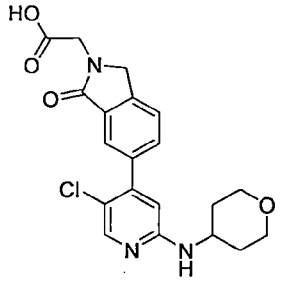
【1050】 製備例 135：4-溴-5-氯-N-(四氫吡喃-4-基)吡啶-2-胺



【1051】 將1,2-二氯乙烷(6 mL)溶解2-胺基-4-溴-5-氯吡啶(500 mg，2.34 mmol)和四氫-4H-吡喃-4-酮(654 μL，7.01 mmol)的攪拌混合物用三乙醯氧基硼氫化鈉(1.277 g，5.84 mmol)處理。5天後，將混合物用NaOH(1 M，5 ml)處理。30分鐘後，將混合物用水稀釋並用CH_2Cl_2(×3)萃取。結合的有機層用鹽水洗滌、用$MgSO_4$乾燥、過濾並在真空下濃縮。經由biotage(0-50%EtOAc)純化殘餘物，得

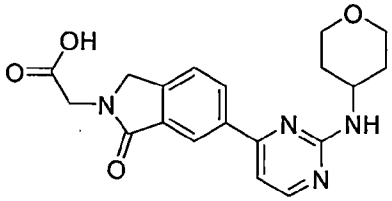
到呈黃色固體狀的4-溴-5-氯-N-(四氫吡喃-4-基)吡啶-2-胺(530 mg，78%)。MS：$[M+H]^+$=291/293/295。

【1052】製備例 136：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]吡啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸



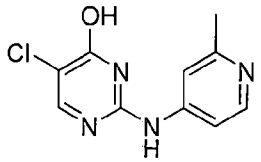
【1053】將THF/MeOH/水(5:1:1，4 mL)溶解2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]吡啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯(實施例185，165 mg，0.36 mmol)的攪拌溶液用NaOH(0.5 mL，1 M)處理。18小時後，添加水，用檸檬酸(5%水溶液)將pH調節至pH~4-5。混合物用EtOAc(x3)萃取。將結合的有機層用鹽水洗滌、用$MgSO_4$乾燥、過濾並在真空下濃縮，得到呈無色固體狀之化合物(131 mg，91%)。MS：$[M+H]_+$=402。

【1054】製備例 137：2-(6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸



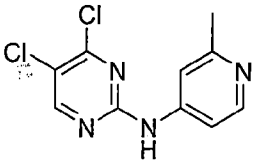
【1055】從使用與實施例1類似方法的實施例133中製備。MS：$[M+H]^+$=369。

【1056】製備例 138：5-氯-2-[(2-甲基吡啶-4-基)胺基]嘧啶-4-醇



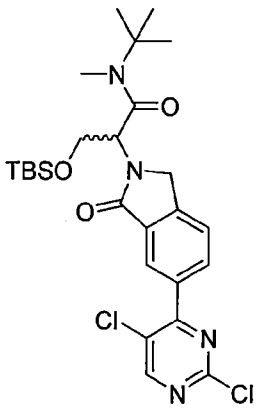
【1057】 將二噁烷(5 mL)溶解4-胺基-2-甲基吡啶(594 mg，5.5 mmol)、2,5-二氯嘧啶-4-醇(413 mg，2.5 mmol)和甲苯磺酸(713 mg，3.8 mmol)的溶液在100°C加熱60小時。將溶液倒入水(15 mL)中，用飽和$NaHCO_3$水溶液鹼化至pH ~8，並用IPA和$CHCl_3$(3×20 mL)的1:3 v/v混合物萃取。將結合的有機相乾燥($MgSO_4$)並在真空下蒸發。殘餘物不經進一步純化而使用。MS：$[M+H]^+$=237。

【1058】 製備例 139：4,5-二氯-N-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺



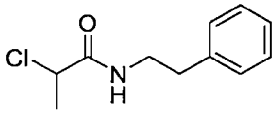
【1059】 將磷醯氯(1.5 mL，15 mmol)溶解5-氯-2-[(2-甲基吡啶-4-基)胺基]嘧啶-4-醇(2.5 mmol，假定)溶液在90°C下加熱1小時 。在冷卻之後，將溶液倒入飽和$NaHCO_3$(10 mL)中，並用EtOAc(3×10 mL)萃取。將結合的有機相乾燥($MgSO_4$)並在真空下蒸發。殘餘物不經進一步純化而使用。MS：$[M+H]^+$=255。

【1060】 製備例 140：N-三級丁基-3-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-甲基丙醯胺



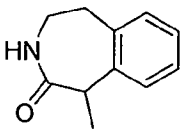
【1061】 按照如實施例2中所述類同/類似的方法製備產物。在這種情況下，另外的0.4當量的試劑(N,2-二甲基丙-2-胺，DIPEA，HATU)於40分鐘之後添加，並將混合物再攪拌45分鐘。LC-MS：$[M+H]^+$=551。注意：產物在反應期間可具有部分差向異構化，如最終產物的手性HPLC分析所示。

【1062】 製備例 141：2-氯-N-苯乙基丙醯胺



【1063】 在室溫下添加DIPEA(1.9 mL，10.88 mmol)，然後添加2-氯丙醯氯(0.950 mL，9.79 mmol)至DCM(50 mL，777 mmol)溶解2-苯基乙胺(1.1 mL，8.73 mmol)攪拌溶液中，並將所得淡黃色溶液攪拌3小時。將反應混合物用DCM(50 mL)稀釋，用飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)、水(50 mL)、飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)和鹽水(50 mL)洗滌。將有機餾分通過相分離管柱過濾，然後在減壓下濃縮，並在真空烘箱中乾燥隔夜，得到淺棕色固體。將此物質乾物加載於二氧化矽上，並經由層析法(SiO_2，40 g管柱，異己烷溶解0-100%EtOAc)純化，得到呈米白色固體(1.82 g，96%)狀之化合物。LC-MS：$[M+H]^+$=212。

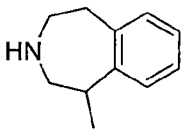
【1064】 製備例 142：1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呯-2-酮



【1065】 將2-氯-N-苯乙基丙醯胺(1.82 g，8.43 mmol)和氯化鋁(5 g，37.5 mmol)的混合物加熱至150°C。將在90°C下開始形成的所得深色油狀物在氮氣下在150°C下加熱4小時。將反應混合物冷卻至室溫，然後經由依次添加MeOH(10 mL)、10%HCl水溶液(10 mL)然後和EtOAc(20 mL)小心地終止反應。將混合物在

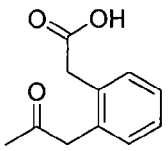
水(50 mL)和EtOAc(50 mL)之間分配，分離各層。水層用EtOAc(2×50 mL)萃取，將結合的有機萃取物乾燥($MgSO_4$)、過濾並在減壓下濃縮，得到呈橙色固體(1.3 g)狀之粗產物。將粗產物乾物加載於二氧化矽上，並經由層析法(SiO_2，40 g管柱，DCM溶解0-100%(DCM溶解10%MeOH))純化，得到呈淡黃色固體(0.639 g，39%)狀之化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.37 (t (br), 1H), 7.12-7.22 (m, 4H), 4.28 (q, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.14-3.29 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 1H), 1.35 (d, 3H)。

【1066】 製備例 143：1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呯



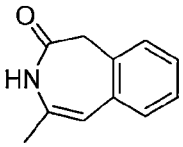
【1067】 在烘乾的圓底燒瓶中將1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呯-2-酮(0.102 g，0.524 mmol)懸浮於THF(5.0 mL，61.0 mmol)中，將混合物冷卻至0°C。添加硼烷四氫呋喃錯合物(THF溶解1 M溶液)(1.60 mL，1.600 mmol)，將所得黃色溶液在0°C下攪拌5分鐘，然後在氮氣下回流4小時。再添加硼烷四氫呋喃(THF溶解1 M溶液)(1.60 mL，1.60 mmol)，將混合物留置在氮氣下再回流1小時。將混合物冷卻至室溫，然後用冰浴冷卻。經由滴加MeOH(5 mL)驟冷反應，並將反應混合物在減壓下濃縮並與MeOH(3x10 mL)共蒸發，得到呈淡黃色膜狀之粗產物。將粗產物溶於MeOH(加幾滴AcOH)中，吸收到SCX上，用MeOH洗滌，然後用MeOH中1%的NH_3溶析。在減壓下蒸發溶劑，得到呈黃色油狀之化合物(0.056 g，0.278 mmol，53.0%，80%純度)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.09-7.11 (m, 2H), 7.04-7.06 (m, 2H), 3.32 (s (br,重疊有HDO), 1H), 2.96-3.04 (ddt, 1H), 2.71-2.90 (m, 5H), 2.61 (dd, 1H), 1.24 (d, 3H)。

【1068】 製備例 144：2-(2-(2-側氧丙基)苯基)乙酸



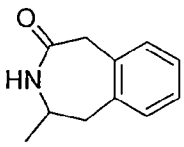
【1069】將THF(140 mL)溶解2,2'-(1,2-伸苯基)二乙酸(2 g，10.09 mmol)溶液冷卻至0°C。在二乙醚(14 mL，22.40 mmol)中滴加1.6 M甲基鋰，並將混合物在0°C下攪拌6小時。在二乙醚(14 mL，22.40 mmol)中添加另外量的1.6 M甲基鋰，並將反應混合物升溫至室溫隔夜。將混合物冷卻至0°C，用1 M的HCl(120 mL)驟冷。水層用EtOAc(2×120 mL)萃取，將結合的有機萃取物乾燥($MgSO_4$)、過濾並在真空下濃縮，得到粗產物(2.13 g)。將粗產物經由層析法(SiO_2，120 g管柱，異己烷溶解0-100%的EtOAc(0.5%的HCOOH))純化，得到呈橙色油狀之2-(2-(2-側氧丙基)苯基)乙酸(887 mg，4.38 mmol，43.4%)。LC-MS：$[M+H]^+$=193；$[M-H]^-$=191。

【1070】製備例 145：4-甲基-2,3-二氫-1H-3-苯並氮呼-2-酮



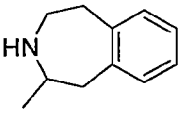
【1071】將甲苯(11 mL)溶解2-(2-(2-側氧丙基)苯基)乙酸(400 mg，1.977 mmol)和乙酸銨(305 mg，3.95 mmol)的混合物在微波爐(CEM，120°C，150W)中加熱3小時。將反應混合物在真空下濃縮，並將從以相同規模進行的分離實驗得到的粗產物結合。將粗產物經由矽膠上的層析法(40 g管柱，異己烷溶解0-100%EtOAc)純化，得到呈棕色固體狀之4-甲基-1H-苯並[d]氮呼-2(3H)-酮(370 mg，2.136 mmol，49.3%)。LC-MS：$[M+H]^+$=174。

【1072】製備例 146：4-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-2-酮



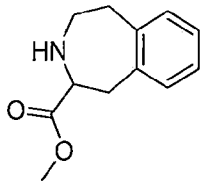
【1073】將4-甲基-2,3-二氫-1H-3-苯並氮呼-2-酮(264 mg，1.448 mmol)溶於MeOH(15 mL)中，並將反應混合物在H-Cube(10%的Pd/C，30×4 mm，全氫氣，25°C，1 mL/min)中氫化，直到經由LC-MS分析監測的反應完成。將反應混合物在真空下濃縮，並與從以100 mg規模進行的分離實驗中獲得的粗產物結合。將粗產物經由層析法(SiO_2，24 g管柱，異己烷溶解0-100%的EtOAc)純化，得到呈無色固體狀之4-甲基-4,5-二氫-1H-苯並[d]氮呼-2(3H)-酮(186 mg，1.051 mmol，51.9%)。LC-MS：$[M+H]^+$=176。

【1074】製備例 147：2-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼



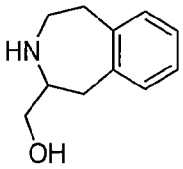
【1075】將THF(2.1 mL，2.100 mmol)溶解1 M硼烷在氮氣下添加至THF(40 mL)溶解4-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-2-酮(183 mg，1.034 mmol)的攪拌溶液，並將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加另外量的THF(2.1 mL，2.100 mmol)溶解1 M硼烷，並在室溫下繼續攪拌隔夜。將反應混合物在真空下濃縮，得到溶於最少量的MeOH中並加載到SCX上的無色半固體(230 mg)。將管柱用MeOH(3倍管柱體積)洗滌，化合物用MeOH(3倍管柱體積)溶解1%的NH_3溶析。在真空下蒸發溶劑，得到呈油狀之2-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]氮呼(113 mg)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.04-7.07 (m, 4H), 3.07 (ddd, 1H), 2.87 (ddd, 1H), 2.58-2.80 (m, 4H), 2.47-2.54 (m, 2H (重疊有DMSO)), 1.06 (d, 3H)。

【1076】製備例 148：2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-2-羧酸甲酯



【1077】將亞硫醯氯(0.160 mL，2.196 mmol)滴加至甲醇(10 mL)溶解2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]氮呼-2-羧酸鹽酸鹽(250 mg，1.098 mmol)溶液中，並將混合物在65°C加熱18小時。使混合物冷卻至室溫，並在真空下濃縮。將粗產物加載到甲醇(2 mL)流洗SCX(3 g)管柱上。用MeOH洗滌管柱，產物用MeOH溶解0.7 M氨溶析。將所得混合物在真空下濃縮，得到呈棕色油狀之甲基2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]氮呼-2-羧酸酯(218 mg，1.009 mmol，92%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.05-7.17 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.43 (dd, 1H), 3.18 (s (br), 1H), 3.12 (ddd, 1H), 3.05-3.08 (m, 2H), 2.89 (ddd, 1H), 2.78 (ddd, 1H), 2.61 (ddd, 1H)。

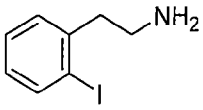
【1078】製備例 149：(2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-2-基)甲醇



【1079】將氫硼化鋰(THF中2 M)(1.062 mL，2.124 mmol)添加至THF (2 mL，24.41 mmol)溶解甲基2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-2-羧酸酯(218 mg，1.062 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌隔夜。用1 M的HCl(5 mL)終止反應，將粗製混合物加載到SCX(5 g)管柱上。將管柱用MeOH洗滌。將混合物在真空下濃縮，將殘餘物溶於2 M的NaOH(5 mL)中，並用EtOAc(3x5 mL)萃取。結合的有機相用鹽水(10 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並在真空下濃縮，得到呈無色油狀之化合物(100 mg，0.406 mmol，38.2%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)：7.04-7.14 (m, 4H), 4.72

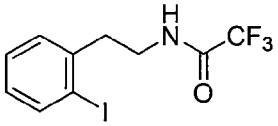
(s (br), 1H), 3.22-3.39 (m, 2H), 3.18 (ddd, 1H), 2.91 (ddd, 1H), 2.61-2.84 (m, 3H), 2.43-2.50 (m, 3H–重疊有DMSO-d6)。LC-MS：$[M+H]^+$=178。

【1080】 製備例 150：2-(2-碘苯基)乙胺



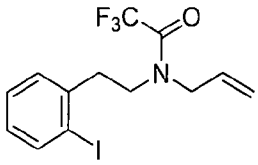
【1081】 將硼烷四氫呋喃錯合物(THF中1 M)(24.69 ml，24.69 mmol)添加至THF(23.6 ml)溶解2-(2-碘苯基)乙腈(1.702 ml，8.23 mmol)攪拌溶液中。將反應混合物在氮氣下加熱至回流2小時，並使其冷卻至室溫。然後將混合物冷卻至0°C，並添加6 M的HCl(4 mL)。然後將混合物用2 M的NaOH鹼化並用DCM(3x20 ml)萃取。有機層用水和鹽水洗滌、乾燥($MgSO_4$)，並在真空下濃縮，得到不經進一步純化用於下一個步驟中的化合物(2 g，7.69 mmol，93%)。LC-MS：$[M+H]^+$=248。

【1082】 製備例 151：2,2,2-三氟-N-(2-碘苯乙基)乙醯胺



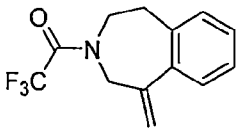
【1083】 將DCM(5 ml)溶解三氟乙酸酐(2.325 ml，16.46 mmol)滴加至DCM(10 ml)溶解2-(2-碘苯基)乙胺(2.033 g，8.23 mmol)和三乙胺(3.44 ml，24.69 mmol)冰冷溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。然後將混合物用EtOAc(500 mL)稀釋，依次用10%的HCl水溶液(100 mL)、水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並在真空下蒸發，得到油狀物。經由層析法(SiO_2，40管柱，異己烷溶解0-20%的EtOAc)純化，得到呈黃色油狀之化合物(2.5 g，6.92 mmol，84%)。LC-MS：$[M+H]^+$=344。

【1084】製備例 152：2,2,2-三氟-N-[2-(2-碘苯基)乙基]-N-(丙-2-烯-1-基)乙醯胺



【1085】將2,2,2-三氟-N-(2-碘苯乙基)乙醯胺(2.45 g，7.14 mmol)添加至甲苯(73.8 ml)溶解KOH(1.202 g，21.42 mmol)和硫酸氫四丁銨(0.242 g，0.714 mmol)的攪拌懸浮液，且溶液在室溫下攪拌10分鐘。所得混合物用溴化烯丙基(0.618 ml，7.14 mmol)處理，然後立即用$Pd(PPh_3)_4$(0.660 g，0.571 mmol)處理，將黃色懸浮液在60°C下在氮氣下加熱20分鐘。將混合物冷卻至0°C，並在攪拌下用水(5 mL)逐滴處理。分離各層，水層用DCM(50 ml)萃取。將結合的有機萃取物乾燥($MgSO_4$)、過濾並在真空下濃縮。殘餘物經由層析法(SiO_2，80 g管柱，己烷溶解0-10%的EtOAc)純化，得到呈黃色油狀之化合物(1.9 g，4.71 mmol，66.0%)。LC-MS：$[M+H]^+$=384。

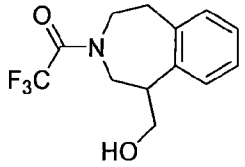
【1086】製備例 153：2,2,2-三氟-1-(1-亞甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呯-3-基)乙-1-酮



【1087】將DMF(96 ml，1240 mmol)溶解2,2,2-三氟-N-[2-(2-碘苯基)乙基]-N-(丙-2-烯-1-基)乙醯胺(1.9 g，4.96 mmol)、乙酸鈀(II)(0.111 g，0.496 mmol)、三苯基膦(0.260 g，0.992 mmol)、乙酸鉀(1.460 g，14.88 mmol)、溴化四丁銨(1.758 g，5.45 mmol)的攪拌懸浮液在氮氣下除氣10分鐘。將所得混合物在80°C下在氮氣下攪拌5小時，並使其冷卻至室溫。將混合物冷卻至0°C，用水(75 ml)和Et_2O(75

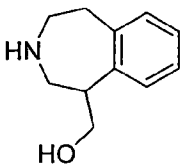
ml)稀釋。分離各層，水層用Et_2O(50 ml×2)萃取。將結合的有機萃取物乾燥($MgSO_4$)並蒸發，得到棕色油狀物。殘餘物經由層析法(SiO_2，80 g管柱，己烷溶解0-10%的EtOAc)純化，得到呈無色油狀之化合物(850 mg，3.30 mmol，66.5%)。LC-MS：$[M+H]^+$=256。

【1088】 製備例 154：2,2,2-三氟-1-[1-(羥甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呯-3-基]乙-1-酮



【1089】 將THF(3 mL，36.6 mmol)溶解2,2,2-三氟-1-(1-亞甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呯-3-基)乙-1-酮(260 mg，1.019 mmol)溶液用硼烷四氫呋喃錯合物(THF中1 M)(1.121 mL，1.121 mmol)處理，並在室溫下攪拌1小時。依次添加水(1.5 mL)、飽和$NaHCO_3$水溶液(1.5 mL)和30%的H_2O_2(0.6 mL)，並將反應攪拌1小時。將反應混合物用EtOAc(20 mL)稀釋，並分離各層。然後將有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並濃縮，得到棕色油狀物。經由層析法(SiO_2，12 g管柱，己烷中0-40%的EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物(70 mg，0.243 mmol，23 9%)。LC-MS：$[M+H]^+$=274。

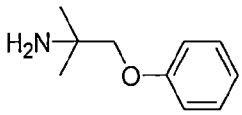
【1090】 製備例 155：(2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呯-1-基)甲醇



【1091】 將MeOH(1 ml，24.72 mmol)溶解2,2,2-三氟-1-[1-(羥甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呯-3-基]乙-1-酮(65 mg，0.238 mmol)溶液用2 N的NaOH(0.238 ml，0.476 mmol)處理，將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加乙酸(0.041 ml，0.714

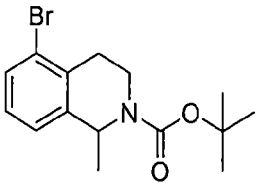
mmol)，並將混合物用MeOH(4 ml)稀釋，然後加載到SCX(2 g)管柱上。用MeOH洗滌管柱，產物用MeOH溶解0.7 M的氨溶析。在真空下蒸發溶劑，得到呈稠的無色油狀之化合物(35 mg，0.188 mmol，79%)。LC-MS：$[M+H]^+$=178。

【1092】製備例 156：2-甲基-1-苯氧基丙-2-胺



【1093】將甲基溴化鎂(Et_2O中3 M)(1314 µl，3.94 mmol)在氮氣下添加至THF(5 mL)溶解2-苯氧基乙腈(138 µl，1.127 mmol)溶液中。將所得混合物在氮氣下回流1小時，並滴加異丙醇鈦(IV)(330 µl，1.127 mmol)。在氮氣下在50°C下加熱隔夜後，添加鹽水(10 mL)。將混合物用DCM(2×20 mL)萃取，並將結合的有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌、乾燥(Na_2SO_4)並在真空下蒸發，得到呈棕色油狀之化合物(136 mg，69%)。1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：7.26-7.31 (m, 2H), 6.89-6.97 (m, 3H), 3.70 (s, 2H), 1.25 (s, 6H) (並未觀察到2個可交換質子)。

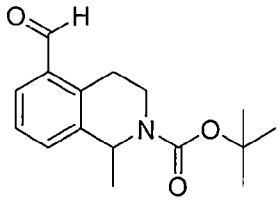
【1094】製備例 157：5-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-羧酸三級丁酯



【1095】將二碳酸二(三級丁酯)(1.324 g，6.07 mmol)在THF(5 mL)中添加至THF(15 mL)溶解5-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉(1.143 g，5.05 mmol)溶液中，並將混合物在室溫下攪拌3天。將反應混合物吸附到二氧化矽上，並將粗產物經由層析法(SiO_2，40 g管柱，異己烷中0-10%的EtOAc)純化，得到靜置固化成無色固體的無色油狀之化合物(1.549 g，93%)。1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：7.42 (dd, 1H),

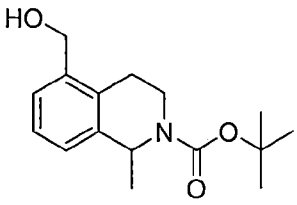
7.02-7.10 (m, 2H), 5.19 (m (br), 1H), 4.18 (m (br), 1H), 3.15 (m (br), 1H), 2.70-2.94 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.44 (d, 3H)。LC-MS：$[M-tBu+H]^+$=270。

【1096】 製備例 158：5-甲醯基-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-羧酸三級丁酯



【1097】 將三級丁基鋰(戊烷中1.7 M)(6.03 ml，10.25 mmol)在氮氣下在-78°C下滴加至THF(26 mL)溶解5-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-羧酸三級丁酯(1.535 g，4.66 mmol)攪拌溶液中超過10分鐘，並將所得的深橙色/紅色溶液在-78°C下攪拌30分鐘。滴加嗎啉-4-甲醛(0.700 ml，6.99 mmol)，將得到的淡黃色溶液緩慢升溫至室溫，並攪拌1.5小時。將反應用飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)小心驟冷，並用EtOAc(2x50 mL)萃取。將結合的有機萃取物用鹽水(1x100 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)、過濾並在真空下濃縮，得到淡黃色油狀物(1.377 g)(1399-40-4a)。將粗產物經由層析法(SiO_2，24 g管柱，異己烷中0-50%的EtOAc)純化，得到呈淡黃色油狀之化合物(793 mg，2.71 mmol，58.1%)。LC-MS：$[M+Na]^+$=298。

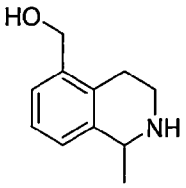
【1098】 製備例 159：5-(羥甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-羧酸三級丁酯



【1099】 將硼氫化鈉(120 mg，3.18 mmol)在氮氣下在1:1的THF/MeOH(19 mL)中添加至5-甲醯基-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-羧酸三級丁酯(777 mg，2.65 mmol)的冰冷攪拌溶液中。將反應升溫至室溫，攪拌1小時。將反應冰卻，用飽

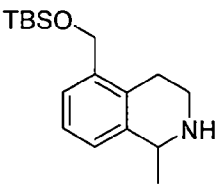
和NH_4Cl水溶液(75 mL)終止反應，並用DCM(3×75 mL)萃取。將結合的有機萃取物用鹽水(1×100 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)、過濾並在真空下濃縮，得到呈無色膠狀之化合物(756 mg，2.59 mmol，98%)。1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：7.18-7.26 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 5.06-5.32 (m (br), 1H), 4.70 (d, 1H), 4.66 (d, 1H), 3.98-4.31 (m, (br), 1H), 3.07-3.33 (m (br), 1H), 2.77-2.91 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.45 (d, 3H)。(並未觀察到1個可交換質子)。

【1100】 製備例 160：(1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)甲醇



【1101】 將HCl(二噁烷中4 M)(12.6 mL，50.4 mmol)在0°C下滴加至5-(羥甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-羧酸三級丁酯(700 mg，2.52 mmol)，並將所得溶液在室溫下攪拌3小時。將混合物在真空下濃縮，並將殘餘物加載到MeOH(15 ml)流洗SCX(10 g)管柱上。將管柱用MeOH(2×15 ml)洗滌，並將產物用MeOH中0.7 M的氨溶析。在真空下蒸發溶劑，得到呈無色固體狀之化合物(366 mg，81%)。LC-MS：$[M+H]^+$=178。

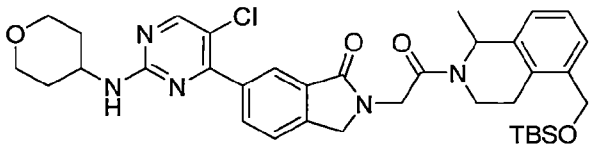
【1102】 製備例 161：5-{[(三級丁基二甲基矽基)氧基]甲基}-1-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉



【1103】 在氮氣下在0°C下，向DMF(6.4 mL)溶解(1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)甲醇(366 mg，2.065 mmol)攪拌溶液添加咪唑(422 mg，6.19 mmol)和三

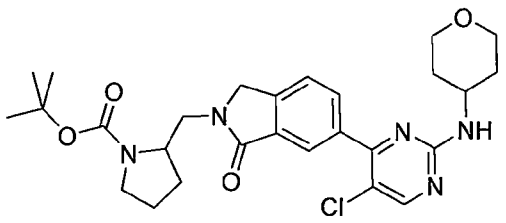
級丁基氯二甲基矽烷(467 mg，3.10 mmol)。使反應緩慢升溫至室溫，並攪拌3天。將反應用水(20 mL)終止反應，並用EtOAc(20 mL)萃取。結合有機萃取物，並用鹽水(3×20 mL)洗滌，然後乾燥($MgSO_4$)、過濾並在真空下濃縮，得到呈無色油狀之化合物和5-{[(三級丁基二甲基矽基)氧基]甲基}-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-甲醛，為物(659 mg)的3：2混合物。產物不經進一步純化而用於下一個步驟。LC-MS：$[M+H]^+$=292。

【1104】製備例 162：2-[2-(5-{[(三級丁基二甲基矽基)氧基]甲基}-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-2-側氧乙基]-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



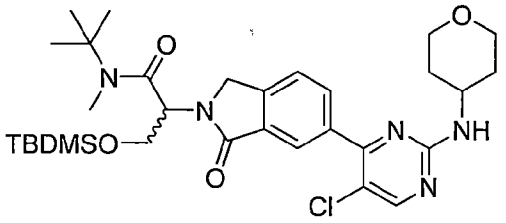
【1105】將HATU(644 mg，1.694 mmol)添加至DCM(10 ml)溶解2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸(650 mg，1.614 mmol)、5-{[(三級丁基二甲基矽基)氧基]甲基}-1-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉(659 mg，1.356 mmol)和三乙胺(337 μl，2.420 mmol)混合物中，並將混合物攪拌3小時。在真空下濃縮反應混合物，然後用EtOAc(30 mL)稀釋，用1 M的HCl(30 ml)、飽和$NaHCO_3$水溶液(30 mL)、水(30 mL)和鹽水(30 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)、過濾並在真空下濃縮，得到黃色油狀物。將殘餘物經由層析法(SiO_2，12 g管柱，DCM溶解0-6%的MeOH)純化，得到呈無色固體狀之化合物(390 mg，0.490 mmol，30.4%)。LC-MS：$[M+H]^+$=676。

【1106】製備例 163：2-[(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)甲基]吡咯啶-1-羧酸三級丁酯



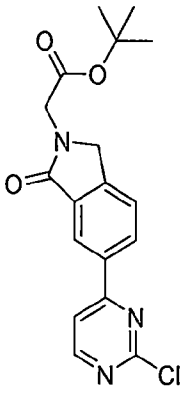
【1107】 從使用與製備例4所述類似的方法之2-{[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]甲基}吡咯啶-1-羧酸三級丁酯(製備例55)製備。

【1108】 製備例 164：(2S)-N-三級丁基-3-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基丙醯胺



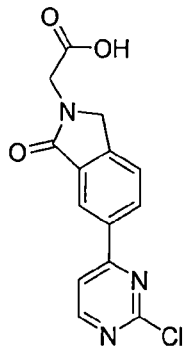
【1109】 從使用與製備例4所述類似的方法之N-三級丁基-3-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-甲基丙醯胺(製備例140)製備。

【1110】 製備例 165：2-[6-(2-氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸三級丁酯



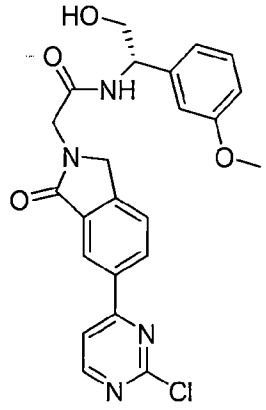
【1111】 使用2,4-二氯嘧啶依與製備例3之類同的方式製備。MS：$[M-tBu+H]^+=304$。

【1112】 製備例 166：2-[6-(2-氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸



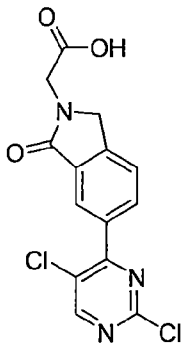
【1113】 製備例165用如製備例9所述的TFA處理來製備。MS：$[M+H]^+=304$。

【1114】 製備例 167：2-[6-(2-氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧基苯基)乙基]乙醯胺



【1115】 從使用類同實施例2的方法之製備例166中製備。MS：$[M+H]^+=453$。

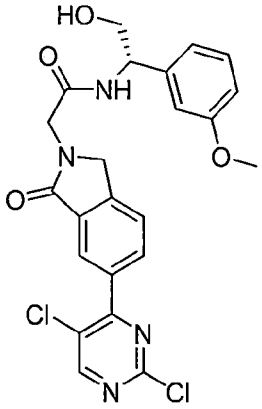
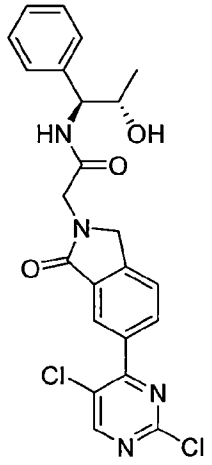
【1116】 製備例 168：2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸

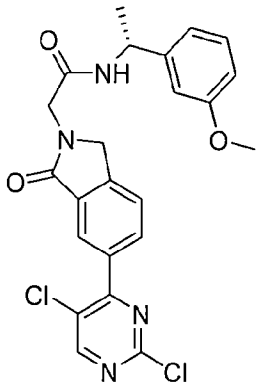


【1117】 製備例3用如製備例9中所述的TFA處理。MS：$[M+H]^+$=338。

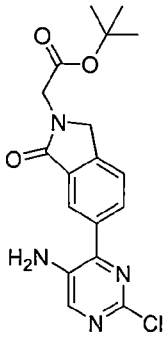
【1118】 製備例 169-171

【1119】 下列皆從製備例168中製備，且相應的胺使用類同實施例2的方法。

製備例	結構	命名	MS: $[M+H]^+$
169		2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧基苯基)乙基]乙醯胺	487
170		2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S，2S)-2-羥基-1-苯基丙基]乙醯胺	471

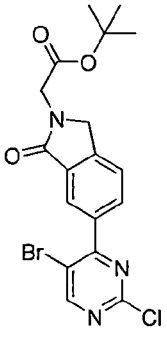
171		2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]乙醯胺	471

【1120】 製備例 172：2-[6-(5-胺基-2-氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸三級丁酯



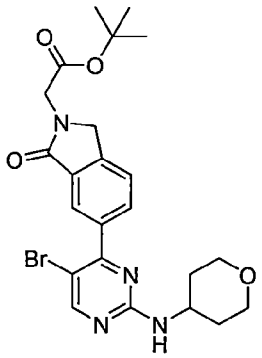
【1121】 2-[1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸三級丁酯(製備例2)與5-胺基-2,4-二氯嘧啶(1.97 g，12 mmol)以類同製備例3的方式偶合，得到化合物(2 g，5.3 mmol)。MS：$[M+H]^+$=375。

【1122】 製備例 173：2-[6-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸三級丁酯



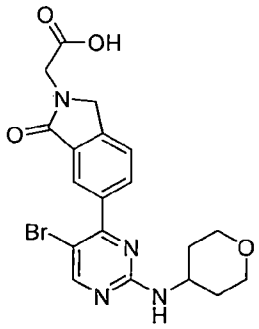
【1123】 將MeCN(5 mL)溶解2-[6-(5-胺基-2-氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸三級丁酯(374 mg，1 mmol)溶液冷卻至0°C。添加亞硝酸三級丁酯(0.23 mL，2 mmol)，隨後添加溴化銅(I)(144 mg，1 mmol)。將反應攪拌隔夜，同時升溫至室溫，然後添加水(10 mL)。分離各層，含水餾分用DCM(2x10 mL)萃取。將結合的有機餾分用硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。殘餘物經由層析法(SiO_2，25 g管柱，石油醚中20-100%的EtOAc)純化，得到化合物(175 mg，40%)。MS：$[M+H-tBu]^+$=384。

【1124】 製備例 174：2-(6-{5-溴-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2基)乙酸三級丁酯



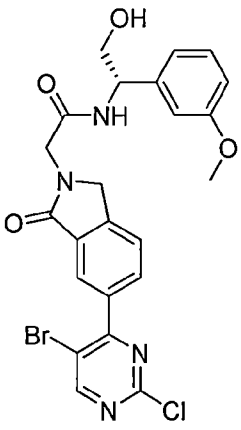
【1125】 將2-[6-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸三級丁酯(175 mg，0.4 mmol)與類同製備例4的方式用四氫吡喃-4-胺處理，得到化合物(100 mg，50%)。MS：$[M+H]^+$=503。

【1126】 製備例 175：2-(6-{5-溴-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸



【1127】 2-(6-{5-溴-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯(100 mg，0.2 mmol)如製備例9中所述用TFA處理，得到實施例化合物(90 mg，定量)。MS：$[M+H]^+$=447。

【1128】 製備例 176：2-[6-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧基苯基)乙基]乙醯胺

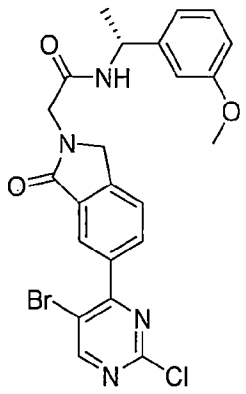
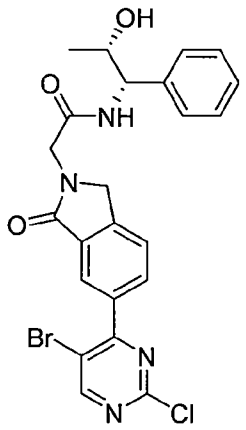


【1129】 依類同實施例2的方式從(2S)-2-胺基-2-(3-甲氧基苯基)乙-1-醇和2-[6-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸。MS：$[M+H]^+$=384。

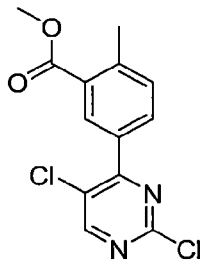
【1130】 製備例 177和178

【1131】 依類同製備例176的方式使用相應的胺來製備

製備例	結構	命名	MS:$[M+H]^+$

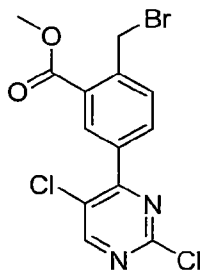
177		2-[6-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]乙醯胺	515
178		2-[6-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S，2S)-2-羥基-1-苯基丙基]乙醯胺	515

【1132】 製備例 179：5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-甲基苯甲酸甲酯



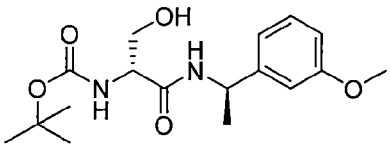
【1133】 依類同製備例7的方式從5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯中製備。MS：$[M+H]^+$=297。

【1134】 製備例 180：2-(溴甲基)-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯



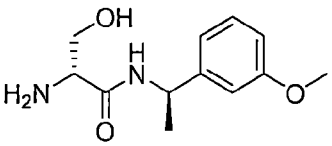
【1135】將NBS(156 mg，0.88 mmol)和AIBN(3 mg，1重量%反應物)添加至1,2-二氯乙烷(3 mL)溶解5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(260 mg，0.88 mmol)溶液。將溶液加熱至80°C歷時2小時。經由添加水(5 mL)終止反應並使其冷卻。分離各層，並將含水餾分進一步用DCM(2×10 mL)萃取。將結合的有機餾分用硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。殘餘物雖然被初始原料(10%)和2-(二溴甲基)-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(7%)污染，仍不經進一步純化而使用。MS：$[M+H]^+$=375。

【1136】製備例 181：N-[(1R)-2-羥基-1-{[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]胺基甲醯基}乙基]胺甲醯基胺羧酸三級丁酯



【1137】將DCM(10 mL)溶解N-Boc-D-絲胺酸(103 mg，0.5 mmol)、(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙-1-胺(0.1 mL，0.5 mmol)、HATU(210 mg，0.55 mmol)和三乙胺(0.3 mL，1.5 mmol)溶液在室溫下攪拌隔夜。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)，並分離各層。含水餾分進一步用DCM(2×10 mL)萃取，結合的有機餾分用硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。殘餘物經由層析法(SiO_2，25 g管柱，石油醚中0-100%的EtOAc)純化，得到化合物(164 mg，97%)。MS：$[M+H]^+$=339。

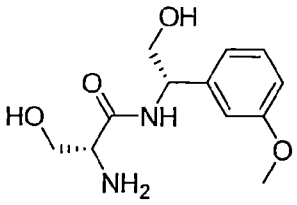
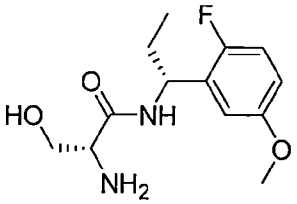
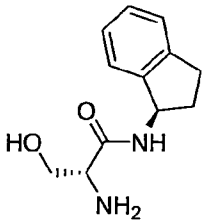
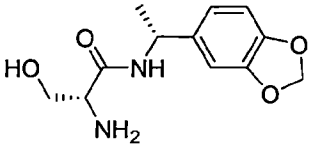
【1138】製備例 182：(2R)-2-胺基-3-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]丙醯胺

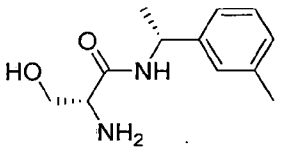
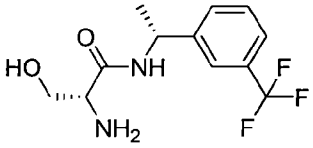
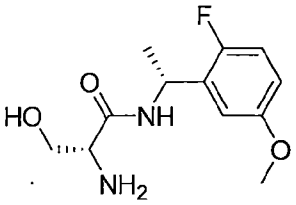
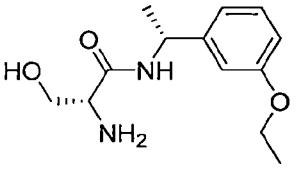
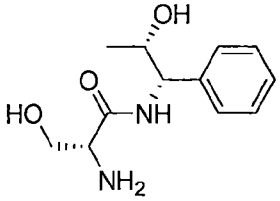
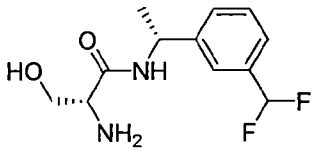
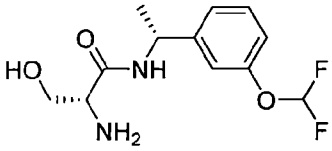
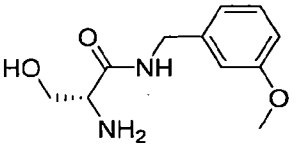


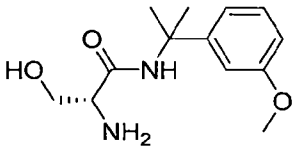
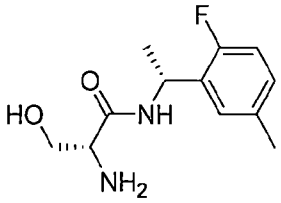
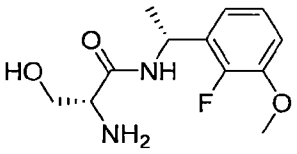
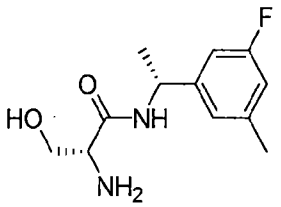
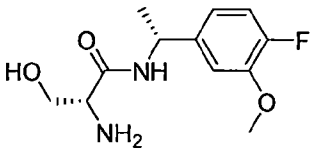
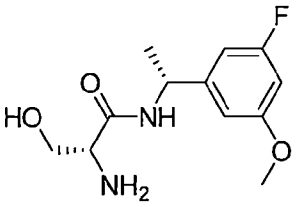
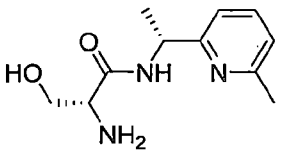
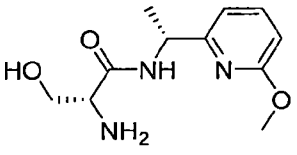
【1139】 將TFA(0.5 mL)添加至DCM(2 mL)溶解N-[(1R)-2-羥基-1-{[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]胺甲醯基}乙基]胺羧酸三級丁酯(164 mg，0.49 mmol)溶液。將所得溶液在室溫下攪拌2小時，然後真空濃縮。將甲苯(5 mL)添加至殘餘物中，並將其再次濃縮。重複此過程。該化合物無需純化即可使用。MS：$[M+H]^+$=239。

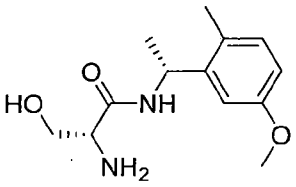
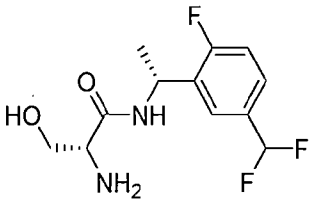
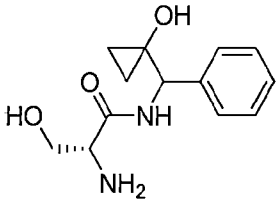
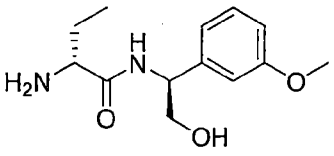
【1140】 製備例 183-206

【1141】 依序以類同製備例181和製備例182之方式製備下列化合物

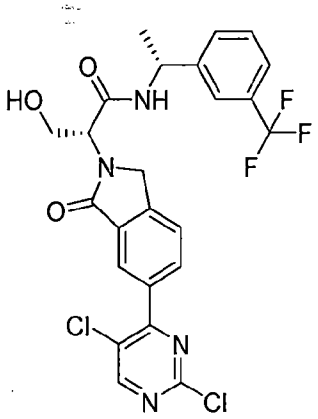
製備例	結構	命名	MS: $[M+H]^+$
183		(2R)-2-胺基-3-羥基-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧基苯基)乙基]丙醯胺	255
184		(2R)-2-胺基-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)丙基]-3-羥基丙醯胺	271
185		(2R)-2-胺基-N-[(1R)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-3-羥基丙醯胺	221
186		(2R)-2-胺基-N-[(1R)-1-(2H-1,3-苯並二氧雜環戊-5-基)乙基]-3-羥基丙醯胺	253

187		(2R)-2-胺基-3-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	233
188		(2R)-2-胺基-3-羥基-N-[(1R)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙醯胺	277
189		(2R)-2-胺基-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺	257
190		(2R)-2-胺基-N-[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺	253
191		(2R)-2-胺基-3-羥基-N-[(1S，2S)-2-羥基-1-苯基丙基]丙醯胺	239
192		(2R)-2-胺基-N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)苯基]乙基]-3-羥基丙醯胺	259
193		(2R)-2-胺基-N-[(1R)-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]乙基]-3-羥基丙醯胺	275
194		(2R)-2-胺基-3-羥基-N-[(3-甲氧基苯基)甲基〕丙醯胺	225

195		(2R)-2-胺基-3-羥基-N-[2-(3-甲氧基苯基)丙-2-基]丙醯胺	253
196		(2R)-2-胺基-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲基苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺	241
197		(2R)-2-胺基-N-[(1R)-1-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺	257
198		(2R)-2-胺基-N-[(1R)-1-(3-氟-5-甲基苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺	241
199		(2R)-2-胺基-N-[(1R)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺	257
200		(2R)-2-胺基-N-[(1R)-1-(3-氟-5-甲氧基苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺	257
201		(2R)-2-胺基-3-羥基-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	224
202		(2R)-2-胺基-3-羥基-N-[(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	240

203		(2R)-2-胺基-3-羥基-N-[(1R)-1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)乙基]丙醯胺	253
204		(2R)-2-胺基-N-[(1R)-1-[5-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]-3-羥基丙醯胺	277
205		(2R)-2-胺基-3-羥基-N-[(1-羥基環丙基)(苯基)甲基]丙醯胺	251
206		(2R)-2-胺基-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧基苯基)乙基]丁醯胺	253

【1142】 製備例 207：(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-3-羥基-N-[(1R)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙醯胺

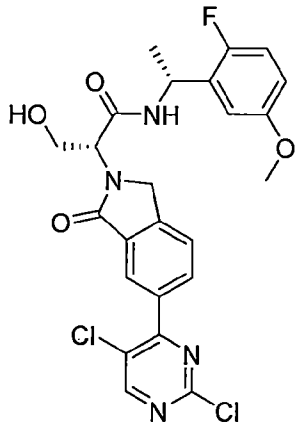
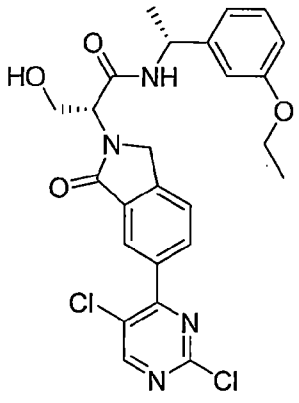


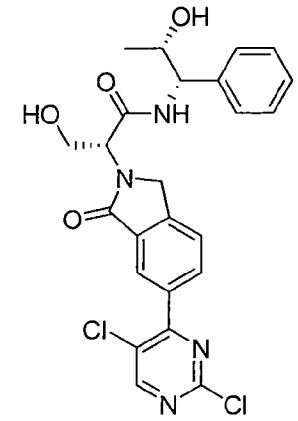
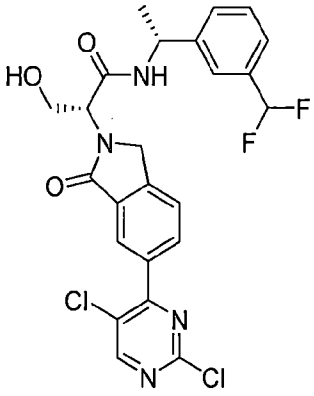
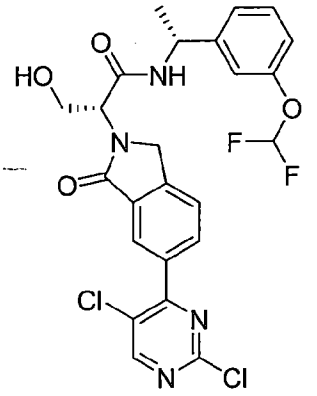
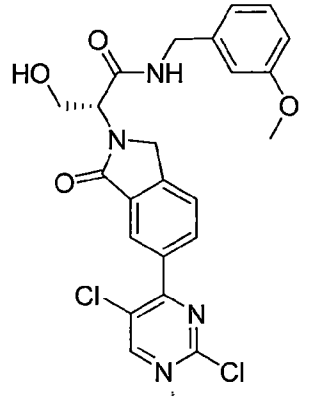
【1143】 將MeCN(5 mL)溶解2-(溴甲基)-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(製備例180，281 mg，0.75 mmol)、(2R)-2-胺基-3-羥基-N-[(1R)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]-丙醯胺(製備例189，207 mg，0.75 mmol)和DIPEA(0.26 mL，1.5 mmol)

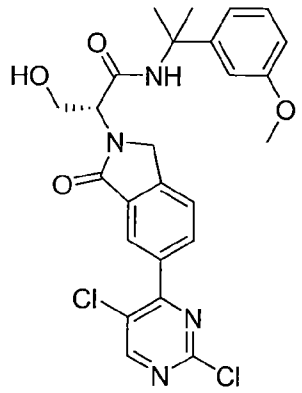
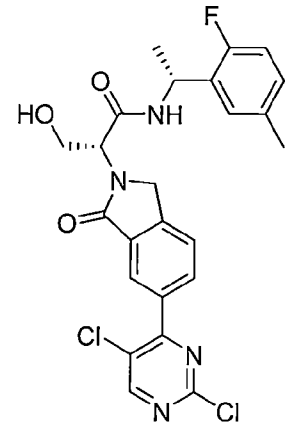
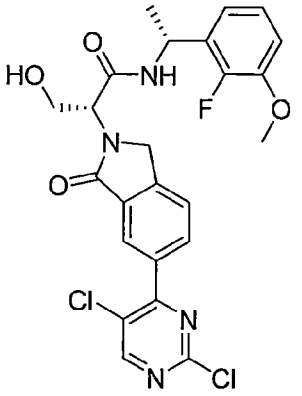
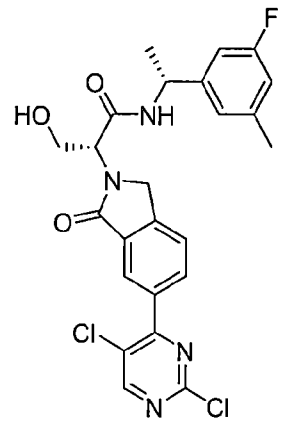
溶液加熱至80°C隔夜。將混合物濃縮，並將殘餘物溶於水(10 mL)和EtOAc(10 mL)中。分離各層，含水餾分進一步用EtOAc(10 mL)萃取。將結合的有機餾分用硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。殘餘物經由層析法(SiO_2，25 g管柱，石油醚中0-100%的EtOAc)純化，得到化合物(110 mg，27%)。MS：$[M+H]^+$=539。

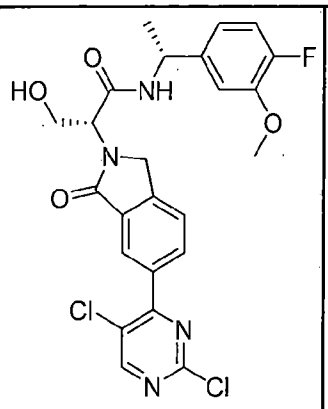
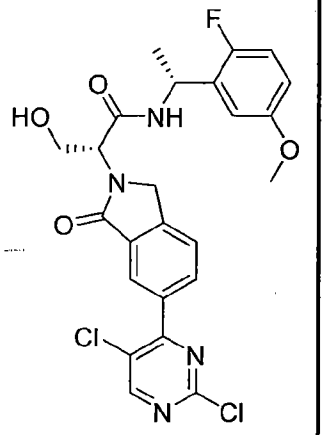
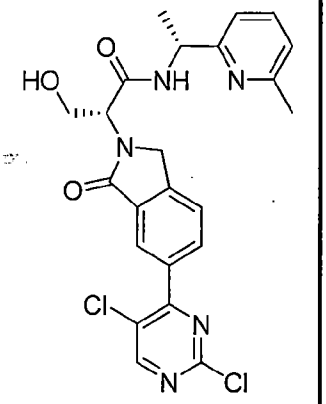
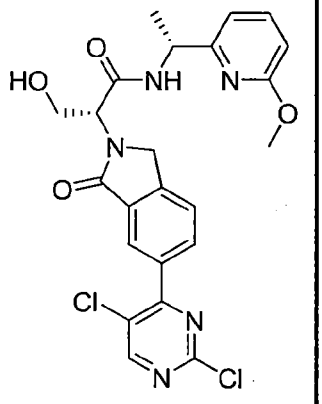
【1144】 製備例 208-224

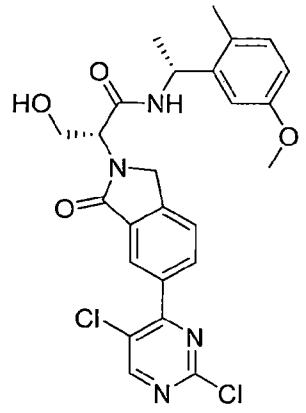
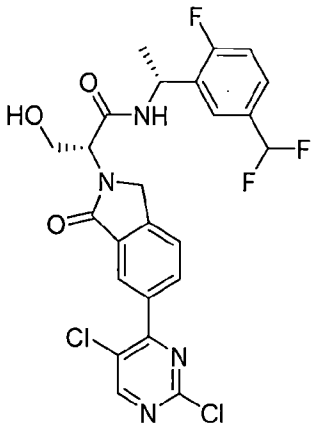
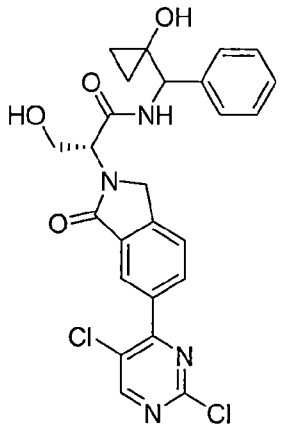
【1145】 依類同製備例207的方式製備下列化合物

製備例	結構	命名	MS: $[M+H]^+$
208		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-2-氟-5-甲氧基苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺	519
209		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-3-乙氧基苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺	515

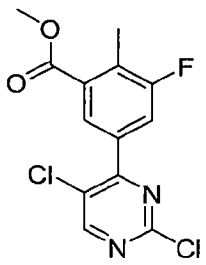
210		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-3-羥基-N-[(1S，2S)-2-羥基-1-苯基丙基]丙醯胺	501
211		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)苯基]乙基]-3-羥基丙醯胺	521
212		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(二氟甲氧基)苯基]乙基]-3-羥基丙醯胺	537
213		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-3-羥基-N-[(3-甲氧基苯基)甲基]丙醯胺	487

214		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-3-羥基-N-[2-(3-甲氧基苯基)丙-2-基]丙醯胺	515
215		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲基苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺	503
216		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺	519
217		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-氟-5-甲基苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺	503

218		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺	519
219		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺	519
220		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-3-羥基-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	486
221		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-3-羥基-N-[(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	502

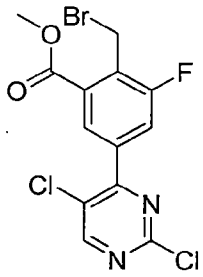
222		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-3-羥基-N-[(1R)-1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)乙基]丙醯胺	515
223		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-[(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]-3-羥基丙醯胺	539
224		2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-3-羥基-N-[(1-羥基環丙基)(苯基)甲基]丙醯胺	513

【1146】製備例 225：5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯



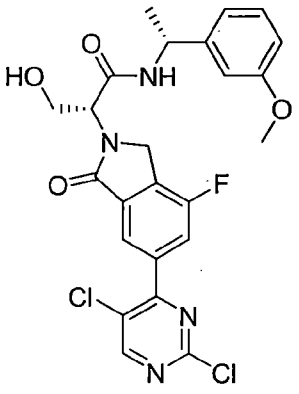
【1147】 將二噁烷(4 mL)溶解5-氯-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(412 mg，2.04 mmol)、雙戊醯二硼(621 mg，2.45 mmol)、KOAc(599 mg，6.12 mmol)和XPhos palladacycle G3(34 mg，0.041 mmol)溶液在微波爐中加熱至100°C歷時1小時。將所得混合物倒入二噁烷(5 mL)溶解2,4,5-三氯嘧啶(0.3 mL，2.79 mmol)和1 M碳酸鈉水溶液(4 mL，4 mmol)的溶液中。經由通過氮氣起泡將反應除氣，然後加熱至90°C隔夜。使反應冷卻，用水(10 mL)稀釋，並用EtOAc(3x10 mL)萃取。將結合的有機餾分乾燥、過濾並濃縮。殘餘物經由層析法(SiO_2，25 g管柱，石油醚中0-40%的EtOAc)純化，得到化合物(400 mg，62%)。MS：$[M+H]^+$=315。

【1148】 製備例 226：2-(溴甲基)-3-氟-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯



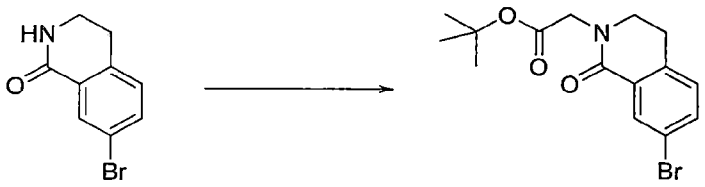
【1149】 製備例225使用與製備例180類似的方法溴化。1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8.73 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.88 (1H, dd), 5.06 (2H, d), 4.02 (3H, s)。

【1150】 製備例 227：(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-3-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]丙醯胺



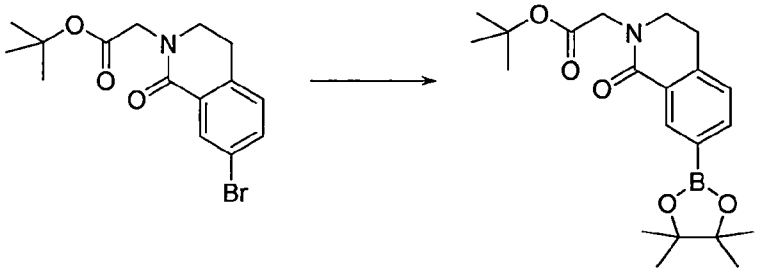
【1151】製備例226用如製備例207中所述的製備例182處理。MS:$[M+H]^+$=519。

【1152】製備例 228：2-(7-溴-1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙酸三級丁酯



【1153】向冷卻至0°C(冰浴)的DMF(7.40 mL)溶解7-溴-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(0.500 g，2.22 mmol)中部分添加氫化鈉(最少60%油狀物，0.098 g，2.44 mmol)。將反應在0°C下攪拌30分鐘。添加溴乙酸三級丁酯(0.361 mL，2.44 mmol)，將反應攪拌1小時。添加水，水層用乙酸乙酯萃取(3x)。將結合的有機物用飽和鹽水溶液(3x)洗滌、用硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。粗產物經由矽膠上的管柱層析法(梯度溶析，0-50%，40-60°C的乙酸乙酯/石油醚)純化，得到化合物(694 mg)，MS：$[M+H]^+$=284(-tBu)。

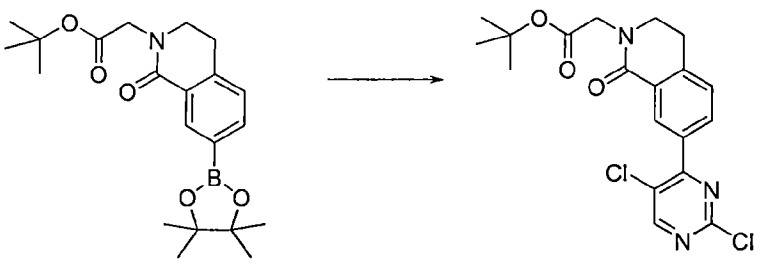
【1154】製備例 229：2-[1-側氧基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]乙酸三級丁酯



【1155】2-(7-溴-1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙酸三級丁酯(0.694 g，2.05 mmol)、雙戊醯二硼(0.676 g，2.66 mmol)[1,1'(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)(0.075 g，0.10 mmol)和乙酸鉀(0.502 g，5.12 mmol)溶於二噁烷(5.12 mL)

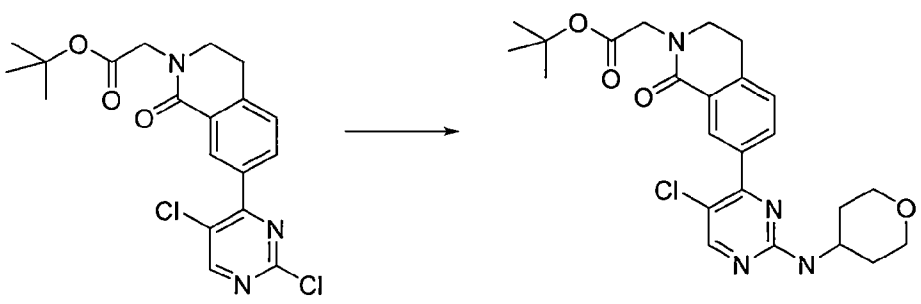
中並在氮氣下除氣(5分鐘)。將反應物加熱至90°C歷時18小時。此後，添加水和乙酸乙酯。將混合物通過相分離器過濾，分離有機層。將其用硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮，得到直接用作粗製混合物的呈棕色固體狀之化合物(777 mg)。

【1156】製備例 230：2-[7-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]乙酸三級丁酯



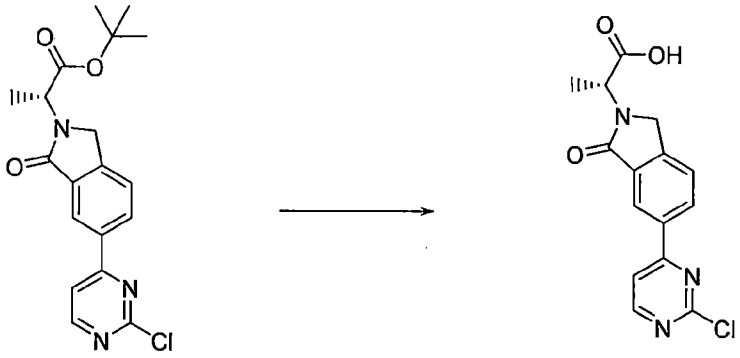
【1157】於二噁烷(5.58 mL)和水(2.79 mL)溶解2-[1-側氧基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]乙酸三級丁酯(0.777 g，2.01 mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(0.555 g，3.03 mmol)和四(三苯基膦)鈀(0)之溶液添加碳酸鉀(0.555 g，4.02 mmol)。將反應加熱至100°C歷時1小時。分離有機層並用飽和鹽水溶液洗滌。通過單程的分離器並真空濃縮。粗產物經由矽膠上的管柱層析法(梯度溶析，0-100%，40-60°C的乙酸乙酯/石油醚)純化，得到化合物(0.701 g)，MS：$[M+H]^+$=352(-tBu)。

【1158】製備例 231：2-(7-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2基)乙酸三級丁酯



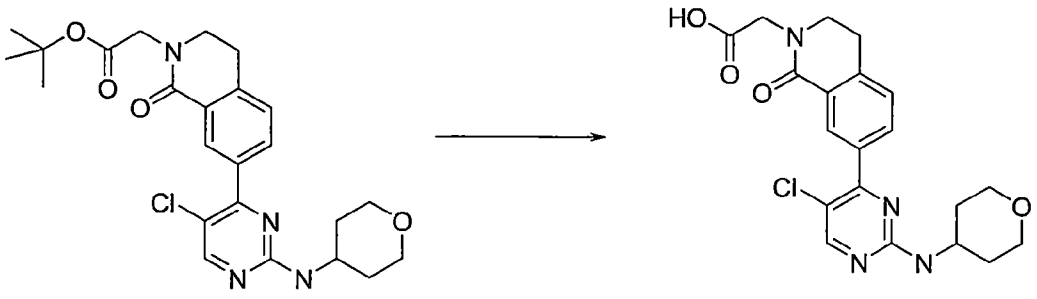
【1159】 向DMF(8.61 mL)溶解2-[7-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]乙酸三級丁酯(0.701 g，1.72 mmol)和4-胺基四氫吡喃(0.973 g，8.61 mmol)中添加二異丙基乙胺(0.900 mL，5.17 mmol)。將反應加熱至70°C歷時18小時。將反應真空濃縮，殘餘物經由逆相biotage純化，以MeCN/水，0-40%的梯度作為沖提液，得到化合物(0.497 g)，MS：$[M+H]^+$=473。

【1160】 製備例 232：(2R)-2-[6-(2-氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]丙酸



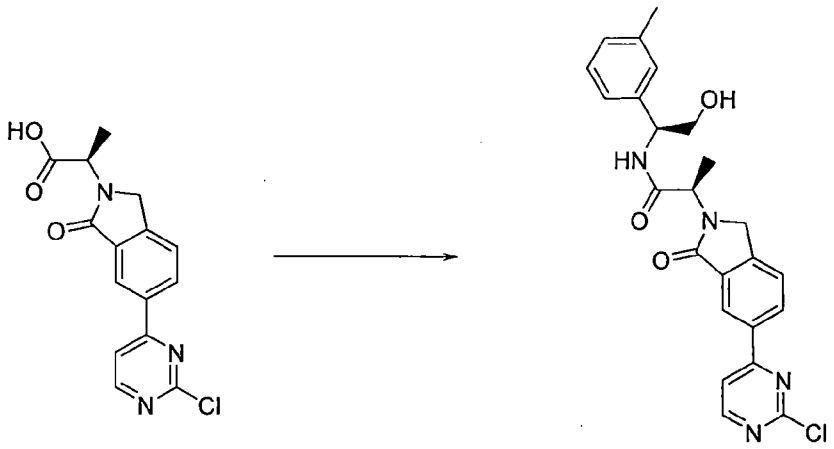
【1161】 將(2R)-2-[6-(2-氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]丙酸三級丁酯(1.10 g，2.95 mmol)溶於DCM(19.7 mL)和TFA(9.83 mL)中，並在室溫下攪拌4小時。將反應真空濃縮並從乙醚中沉澱。將固體用乙醚研磨，並真空乾燥。得到化合物(0.922 g)，MS：$[M+H]^+$=318。

【1162】 製備例 233：2-(7-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)醋酸



【1163】 如上述製備，除了使用2-(7-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉 -2-基)乙酸三級丁酯，得到化合物(0.305 g)。MS：$[M+H]^+$=417。

【1164】 製備例 234：(2R)-2-[6-(2-氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺

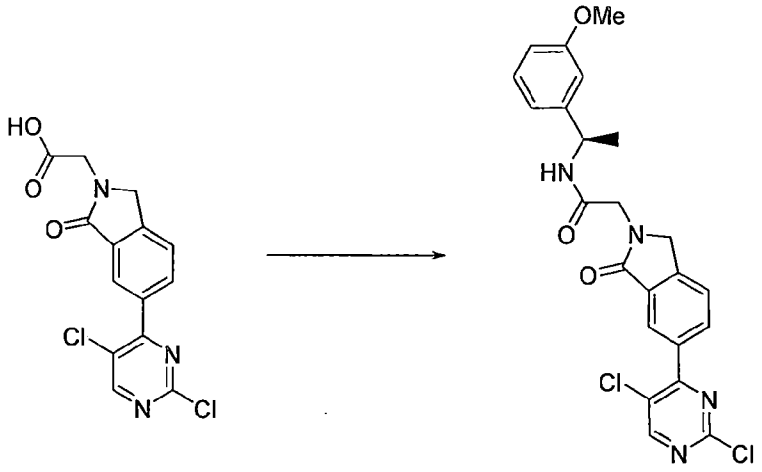


【1165】 於DMF(7.87 mL)溶解(2R)-2-[6-(2-氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]丙酸(0.499 g，1.57 mmol)、(2S)-2-胺基-2-(3-甲基苯基)乙-1-醇鹽酸鹽(0.353 g，1.89 mmol)和TBTU(0.758 g，2.36 mmol)之溶液添加二異丙基乙胺(1.10 mL，6.30 mmol)。將反應在室溫下攪拌1小時。添加水，並用乙酸乙酯(3x)萃取水層。將結合的有機物洗滌，真空濃縮。粗產物經由矽膠上的管柱層析法(梯度溶析，0-100%，40-60°C的乙酸乙酯/石油溶劑)純化，得到化合物(0.279 g)。MS：$[M-H]^-$=449。

【1166】 製備例 235：(2R)-2-[6-(2-氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧基苯基)乙基]丙醯胺

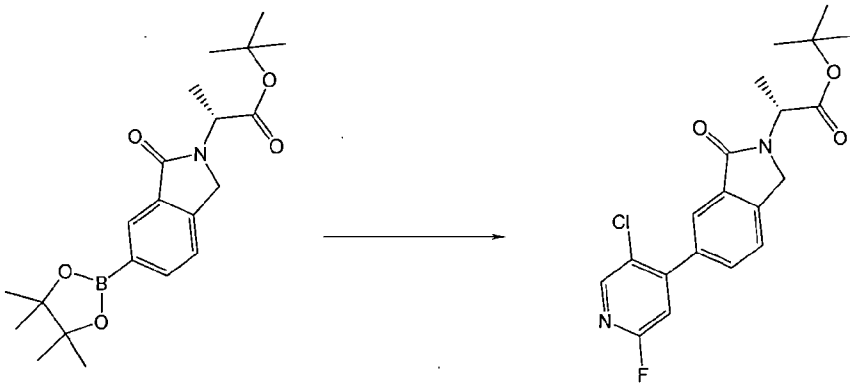
【1167】 如上述製備，除了使用(2S)-2-胺基-2-(3-甲氧基苯基)乙-1-醇鹽酸鹽，並加上使用水的後處理，經由真空過濾收集形成的沉澱物，並用水及汽油洗滌。在真空烘箱中在40°C下乾燥2小時，得到化合物(0.338 g)。MS：$[M-H]^-$=465。

【1168】 製備例 236：2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]乙醯胺



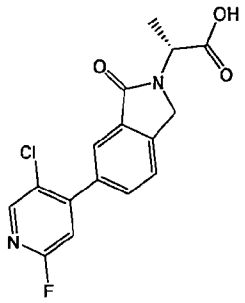
【1169】 向DMF(14.84 mL)溶解2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸(1.00 g，2.97 mmol)、(R)-(+)-1-(3-甲氧基苯基)乙胺)(0.672 g，4.45 mmol)和HATU(1.693 g，4.45 mmol)之溶液添加二異丙基乙胺(2.07 mL，11.87 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時。添加水，並用乙酸乙酯(3x)萃取水層。將結合的有機物真空濃縮。粗產物經由矽膠上的管柱層析法(梯度溶析，0-100%，40-60°C的乙酸乙酯/石油醚)純化，得到813 mg。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.03 (1H, s), 8.57 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 7.82 (1H, d), 7.28-7.20 (1H, m), 6.94-6.85 (2H, m), 6.85-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.63 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.76 (3H, s), 1.38 (3H, d)。

【1170】 製備例 237：(2R)-2-[6-(5-氯-2-氟吡啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]丙酸三級丁酯



【1171】 將(2R)-2-[1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]丙酸三級丁酯(中間體89，1.13 g，2.92 mmol)、2-氟-4-碘-5-氯吡啶(1.50 g，5.84 mmol，2當量)、$Pd(PPh_3)_4$(337 mg，0.1當量)碳酸鈉水溶液(2.92 mL，2 M，5.84 mmol)和二噁烷(20 mL)的混合物在氮氣下在90°C下加熱隔夜。將混合物在EtOAc和水之間分配。水層用另外的EtOAc萃取。將結合的有機層乾燥($MgSO_4$)之前，用水(x2)和鹽水洗滌，過濾並濃縮，得到棕色固體。經由矽膠管柱純化，用石油醚中20-100%的EtOAc溶析，得到呈白色固體狀之實施例化合物(403 mg)。LC-MS：$[M+H]^+$=391。

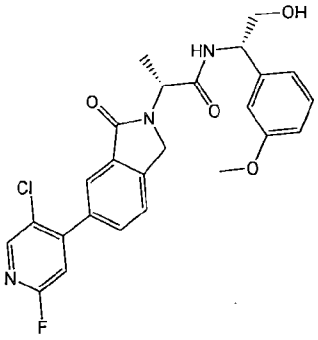
【1172】 製備例 238：(2R)-2-[6-(5-氯-2-氟吡啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]丙酸



【1173】 向DCM(8 mL)溶解(2R)-2-[6-(5-氯-2-氟吡啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]丙酸三級丁酯(403 mg，1.03 mmol)溶液中添加二噁烷(2.58

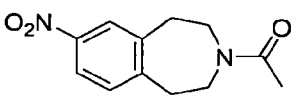
mL，10.3 mmol，10當量)中4 M的HCl，並將反應在室溫下攪拌20小時。將反應混合物濃縮至乾，得到化合物(291 mg)。LC-MS：$[M+H]^+$=335。

【1174】製備例 239：(2R)-2-[6-(5-氯-2-氟吡啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧基苯基)乙基]丙醯胺



【1175】向DCM(2 mL)溶解(2R)-2-[6-(5-氯-2-氟吡啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]丙酸(145 mg，0.43 mmol)溶液中添加三乙胺(242 mL，1.73 mmol，4當量)、(2S)-2-胺基-2-(3-甲氧基苯基)乙-1-醇鹽酸鹽(97 mg，0.48 mmol，1.1當量)和TBTU(153 mg，0.48 mmol，1.1當量)，並將反應攪拌66小時。將反應混合物在DCM和水之間分層。水溶液用另外的DCM萃取，然後將結合的有機相用水(x2)、碳酸氫鈉(x2)和鹽水洗滌，再以硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。經由矽膠管柱純化，用石油醚中50-100%的EtOAc沖提，然後用EtOAc中0-10%的MeOH沖提，得到化合物(108 mg)。LC-MS：$[M+H]^+$=484。

【1176】製備例 240：1-(7-硝基-1,2,4,5-四氫-3H-苯並[d]氮呼-3-基)乙-1-酮



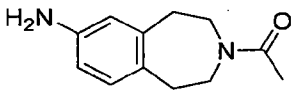
【1177】將硫酸(35.0 mL，35.0 mmol)滴加至1,4-二噁烷(35 mL)溶解2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]氮呼(3.0 g，20.4 mmol)之攪拌溶液中，並真空移除溶劑，得到黏性糊狀物。添加少量異丙醇(約5 mL)以誘導固化，然後添加EtOAc(50 mL)，將

所得混合物在室溫下攪拌1小時。經由過濾收集固體，並將濾餅用EtOAc(25 mL)和異己烷(50 mL)洗滌，得到呈米白色固體狀之2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]氮呼硫酸鹽(4.0 g，16.1 mmol，79%)。產物不經進一步純化而用於下一個步驟。

【1178】 將2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]氮呼硫酸鹽(4.0 g，16.3 mmol)在0°C下以小部份添加至硝酸(70% w/w，10.0 mL，157.0 mmol)和硫酸(95% w/w，10.0 ml，178.0 mmol)的攪拌混合物，並將所得混合物在0°C下攪拌2小時。將冷的反應混合物倒入冰中，並升溫至室溫。經由添加飽和$NaHCO_3$水溶液將混合物鹼化，並用EtOAc(3×300 mL)萃取。結合有機萃取物，然後經Na_2SO_4乾燥、過濾並真空濃縮，得到呈棕色固體狀之7-硝基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]氮呼(3.5 g，112%)。LC-MS：$[M+H]^+$=504。將產物不經進一步純化用於下一個步驟。

【1179】 將粗製7-硝基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]氮呼(3.5 g)溶於DCM(40 mL)中，添加DIPEA(3.13 mL，17.94 mmol)，然後滴加乙酸酐(1.69 mL，17.94 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，用DCM(50 mL)稀釋，然後用飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)、過濾並真空濃縮，得到棕色固體(5 g)。粗產物經由層析法(SiO_2，40 g管柱，DCM中0-5%的MeOH)純化，得到呈棕褐色固體狀之化合物(2.40 g，7.68 mmol，47%)。LC-MS：$[M+H]^+$=235。

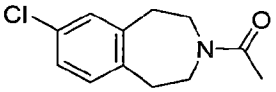
【1180】 製備例 241：1-(7-胺基-1,2,4,5-四氫-3H-苯並[d]氮呼-3-基)乙-1-酮



【1181】 將EtOH(18 mL)溶解1-(7-硝基-4,5-二氫-1H-苯並[d]氮呼-3(2H)-基)乙酮(2.40 g，7.68 mmol)和Pd-C(150 mg，0.141 mmol)混合物在2巴(bar)下氫化16小時。將非均勻混合物過濾，用EtOH(2×40 mL)洗滌，然後濃縮，得到紅色固

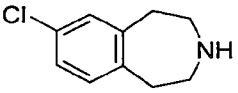
體。將粗產物加載於MeOH流洗SCX(10 g)管柱上。將管柱用MeOH洗滌，然後將產物用MeOH中0.7 M氨沖提。將所得混合物真空濃縮，得到紅色固體。將紅色固體從熱EtOH(約10 mL)中再結晶，將所得固體過濾、用EtOH洗滌、真空乾燥，得到呈黃色固體狀之實施例化合物(650 mg)。將濾餅進一步用EtOH(50 mL)洗滌，然後濃縮，得到第二批呈棕色固體狀之實施例化合物(440 mg)。將濾餅進一步用EtOH(50 mL)洗滌，然後濃縮，得到第三批呈棕色固體狀之化合物(200 mg)。結合三個餾分，得到呈棕色固體狀之實施例化合物(1.29 g，78%)。LC-MS(低發色團)：$[M+H]^+$=205。

【1182】製備例 242：1-(7-氯-1,2,4,5-四氫-3H-苯並[d]氮呼-3-基)乙-1-酮



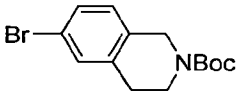
【1183】將MeCN(19.6 ml)溶解1-(7-胺基-4,5-二氫-1H-苯並[d]氮呼-3(2H)-基)乙酮(800 mg，3.92 mmol)溶液滴加至MeCN(19.6 mL)溶解氯化銅(II)(632 mg，4.70 mmol)和亞硝酸丁酯(0.687 mL，5.88 mmol)的混合物中。將所得混合物在室溫下攪拌16小時。添加水(50 mL)，並將粗產物用EtOAc(3×50 mL)萃取。將結合的有機萃取物乾燥($MgSO_4$)、過濾並真空濃縮，得到棕色固體。粗產物經由層析法(SiO_2，24 g管柱，50-100%的EtOAc/異己烷)純化，得到靜置固化時呈棕褐色固體的無色油狀之實施例化合物(260 mg，1.10 mmol，28%)。LC-MS(低發色團)：$[M+H]^+$=224。

【1184】製備例 243：7-氯-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]氮呼



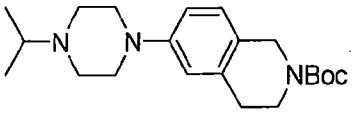
【1185】 將1-(7-氯-4,5-二氫-1H-苯並[d]氮呼-3(2H)-基)乙酮(40 mg，0.18 mmol)和6 M的HCl(2.0 mL，12.00 mmol)的混合物在回流下加熱並攪拌18小時。將反應用2M的NaOH(水溶液)鹼化並用EtOAc(3×15 mL)萃取。將有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)、過濾並真空濃縮，得到呈黃色油狀之實施例化合物。產物(80%的NMR純度)不經進一步純化用於下一個步驟。LC-MS(低發色團)：$[M+H]^+$=182。

【1186】 製備例 244：6-溴-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯



【1187】 將DCM(4 mL)溶解二碳酸二(三級丁酯)(1.11 mL，4.76 mmol)溶液滴加至DCM(6 mL)溶解6-溴-1,2,3,4-四氫異喹啉(0.990 g，4.67 mmol)懸浮液，並將混合物在室溫下攪拌3小時。真空移除溶劑，得到呈橙色油狀之6-溴-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯(1.564 g，4.66 mmol，100%)。產物不經進一步純化而用於下一個步驟。^{1}H NMR (DMSO-d_6)δ: 7.39 (1H, d), 7.36 (1H, dd), 7.14 (1H, d), 4.45 (2H, s), 3.53 (2H, dd), 2.77 (2H, dd), 1.43 (9H, s)。

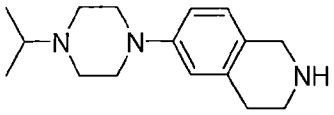
【1188】 製備例 245：6-(4-異丙基哌嗪-1-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯



【1189】 微波管中裝入RuPhos-Pd G3(25 mg，0.030 mmol)和三級丁醇鈉(92 mg，0.953 mmol)。將管抽真空並用氮氣回填(x3)。添加THF(1.2 mL)溶解6-溴-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯(200 mg，0.596 mmol)溶液，然後添加1-異丙基哌嗪(111 μL，0.774 mmol)，並將混合物在65°C下在氮氣下攪拌隔夜。將反應冷卻至室溫，用EtOAc(10 mL)稀釋並通過矽藻土過濾，用EtOAc(50 mL)沖提。濃

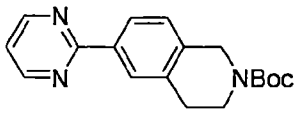
縮濾液，並將粗產物經由層析法(SiO_2，12 g管柱，DCM中0-10%(0.7 M氨/MeOH))純化，得到呈黃色油狀之化合物(125 mg，49%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ：6.98 (1H, d), 6.77 (1H, dd), 6.69 (1H, d), 4.38 (2H, s), 3.50 (2H, dd), 3.10–3.03 (4H, m), 2.71 (2H, dd), 2.68–2.62 (1H, m), 2.59–2.52 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.00 (6H, d)。

【1190】 製備例 246：6-(4-異丙基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉



【1191】 將DCM(1 mL)溶解6-(4-異丙基哌嗪-1-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯(125 mg，0.29 mmol)和TFA(0.34 mL，4.38 mmol)的混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物加載於MeOH中SCX(2 g)管柱上。將管柱用MeOH洗滌，然後將產物用MeOH中0.7 M的氨沖提。將所得混合物真空濃縮，得到呈黃色油狀之6-(4-異丙基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉(80 mg，0.2 9mmol，100%)。1H NMR (DMSO-d_6) δ：6.83 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.07–3.00 (m, 4H), 2.90 (dd, 2H), 2.71–2.58 (m, 3H), 2.59–2.51 (m, 4H), 1.00 (d, 6H)。

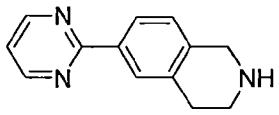
【1192】 製備例 247：6-(嘧啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯



【1193】 在微波管中裝入6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯(0.300 g，0.835 mmol)、2-氯嘧啶(0.080 g，0.696 mmol)和Sphos-Pd G3(11 mg，0.014 mmol)。將管抽真空並用氮氣回填(x3)。添加1,4-二噁烷(7 ml)，然後添加2 M氫氧化鋰(水溶液)(1.39 ml，2.78 mmol)。將管抽真空並用氮氣回填(x2)並在80°C下攪拌隔夜。將冷卻的反應混合物用EtOAc(15

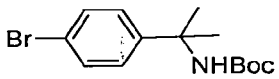
mL)和水(15 mL)稀釋。分離各相，水相用EtOAc(2x15 mL)萃取。將結合的有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並濃縮。粗產物經由層析法(SiO_2，12 g管柱，異己烷中0-50%的EtOAc)純化，得到呈無色油狀之化合物(106 mg，46%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.89 (2H, d), 8.24 – 8.17 (2H, m), 7.44 (1H, t), 7.33 (1H, d), 4.58 (2H, s), 3.60 (2H, dd), 2.89 (2H, dd), 1.45 (9H, s)。

【1194】 製備例 248：6-(嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉



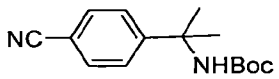
【1195】 使用與製備例246類似的方法製備。獲得純度為90%的產物，並且在下一個步驟中不經進一步純化使用。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.87 (2H, d), 8.19–8.09 (2H, m), 7.41 (1H, t), 7.16 (1H, d), 4.08 (1H, s), 3.92 (2H, s), 2.99 (2H, dd), 2.79 (2H, dd)。

【1196】 製備例 249：(2-(4-溴苯基)丙-2-基)胺基羧酸三級丁酯



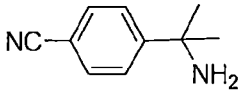
【1197】 將Boc-酸酐(278 µl，1.197 mmol)和三乙胺(306 µl，2.195 mmol)在0°C下添加至DCM(10 mL)溶解2-(4-溴苯基)丙-2-胺HCl(250 mg，0.998 mmol)的溶液中。將反應混合物升溫至室溫並攪拌隔夜。將反應混合物用1 M的HCl(水溶液)(5 mL)和鹽水(5 mL)洗滌、乾燥(Na_2SO_4)、過濾並真空濃縮，得到靜置固化時呈無色油狀之化合物(332 mg，101%)。1H NMR (Chloroform-d) δ: 7.47–7.38 (m, 2H), 7.31–7.22 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.52 (d, 9H)。

【1198】 製備例 250：(2-(4-氰基苯基)丙-2-基)胺基羧酸三級丁酯



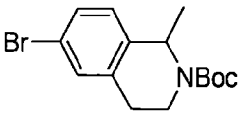
【1199】 將氰化鋅(99 mg，0.845 mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(122 mg，0.106 mmol)添加至DMF(1 mL)溶解(2-(4-溴苯基)丙-2-基)胺基羧酸三級丁酯(332 mg，1.057 mmol)溶液。將反應混合物在100°C下加熱隔夜。將混合物冷卻至室溫，並在水(2 mL)和Et_2O(3 mL)之間分配。粗產物用Et_2O(2x3 mL)萃取，將結合的有機萃取物乾燥($MgSO_4$)並真空濃縮，得到油狀物。經由層析法(SiO_2，異己烷中0-50%的EtOAc)純化，得到實施例化合物。LC-MS：$[M+Na]^+$=283。

【1200】 製備例 251：4-(2-胺基丙烷-2-基)苄腈



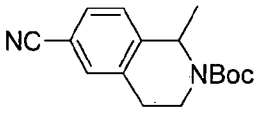
【1201】 在室溫下將(2-(4-氰基苯基)丙-2-基)胺基羧酸三級丁酯(100 mg，0.384 mmol)在甲酸(1 mL)中攪拌3小時。將反應混合物滴加至水(10 mL)溶解碳酸鈉(3.0 g，28.3 mmol)攪拌溶液中。水相用乙酸乙酯(3x10 mL)萃取，結合的有機相用鹽水(10 mL)洗滌、乾燥(Na_2SO_4)、真空濃縮至乾，得到呈無色油狀之化合物(57 mg，91%)。產物不經進一步純化而用於下一個步驟。^1H NMR ($CDCl_3$) δ：7.68–7.62 (m, 4H), 1.56–1.50 (m, 6H)。

【1202】 製備例 252：6-溴-1-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯



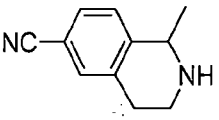
【1203】 將Boc-酸酐(0.360 mL，1.550 mmol)添加至DCM(5 mL)溶解6-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉(292 mg，1.291 mmol)溶液中，並將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物濃縮，粗產物經由層析法(12 g管柱，異己烷中0-20%的EtOAc)純化，得到呈無色油狀之實施例化合物(307 mg，67%)。LC-MS：$[M-tBu]^+$=270。

【1204】 製備例 253：6-氰基-1-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯



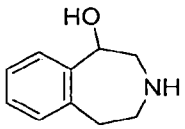
【1205】 將DMA(2 mL)溶解6-溴-1-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯(85 mg，0.261 mmol)和氰化鋅(32 mg，0.274 mmol)溶液用氮氣除氣10分鐘，並分4部分添加$Pd(PPh_3)_4$(30 mg，0.026 mmol)。然後將反應混合物在氮氣下加熱至100°C(嵌段溫度)2小時，並使其冷卻至室溫。將混合物用矽藻土過濾，用EtOAc(50 mL)沖提。濾液用飽和$NaHCO_3$(水溶液)(2x10 mL)、水(2x10 mL)和鹽水(2x10 mL)洗滌。然後將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾並濃縮。粗產物經由層析法(SiO_2，12 g管柱，異己烷中0-20%的EtOAc)純化，得到呈無色固體之化合物(56 mg，78%)。LC-MS：$[M-tBu]^+$=217。

【1206】 製備例 254：1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-甲腈(carbonitrile)



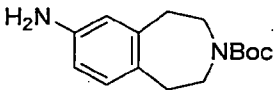
【1207】 將6-氰基-1-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯(56 mg，0.206 mmol)溶於DCM(2.6 mL)中，並在0°C下添加TFA(317 µl，4.11 mmol)。將反應升溫至室溫並攪拌1.5小時。將反應混合物加載至MeOH流洗SCX(2 g)管柱上。將管柱用MeOH洗滌，然後將產物用MeOH中0.7 M的氨沖提。將所得混合物真空濃縮，得到呈無色油狀之實施例化合物(32 mg，86%)。產物不經進一步純化而用於下一個步驟。LC-MS：$[M+H]^+$=173(低發色團)。

【1208】 製備例 255：2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]氮呼-1-醇



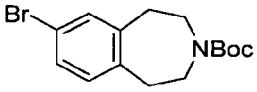
【1209】將MeOH(9.5 mL)：DCM(10 mL)溶解2,2,2-三氟-1-(1-亞甲基-4,5-二氫-1H-苯並[d]氮呼-3(2H)-基)乙酮(製備例153)(200 mg，0.784 mmol)溶液冷卻至-78°C，然後用臭氧處理，直至溶液變為藍色(約15分鐘)。將氮氣起泡直至藍色消失，然後添加$NaBH_4$(89 mg，2.351 mmol)，將所得溶液攪拌3小時，同時升溫至20°C。將反應混合物濃縮，得到不經進一步特性分析和純化而用於下一步驟的呈油狀之2,2,2-三氟-1-(1-羥基-4,5-二氫-1H-苯並[d]氮呼-3(2H)-基)乙酮(100 mg，49%產率)。將粗產物溶於MeOH(3.3 mL)中，用2 M的NaOH(水溶液)(0.784 mL，1.567 mmol)處理，並在室溫下攪拌4小時。添加乙酸(0.135 mL，2.351 mmol)，並將混合物用MeOH(4 mL)稀釋，然後裝載至SCX管柱(2g)上。管柱用MeOH洗滌，然後產物用MeOH中0.7 M的氨沖提。將所得混合物真空濃縮，得到呈無色固體之2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]氮呼-1-醇(38 mg，27%產率)。LC-MS：$[M+H]^+$=164。

【1210】製備例 256：7-胺基-1,2,4,5-四氫-3H-苯並[d]氮呼-3-羧酸三級丁酯



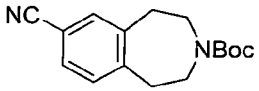
【1211】將EtOH(18 mL)：THF(4 mL)溶解7-硝基-4,5-二氫-1H-苯並[d]氮呼-3(2H)-羧酸三級丁酯(1.94 g，6.64 mmol)和Pd-C(0.127 g，0.119 mmol)溶液在2巴下氫化16小時。將所得混合物通過矽藻土過濾，用EtOH(2×10 mL)洗滌，然後濃縮，得到呈黃色油狀之化合物(1.74 g，90%)。LC-MS$[M-tBu+H]^+$=207。

【1212】製備例 257：7-溴-1,2,4,5-四氫-3H-苯並[d]氮呼-3-羧酸三級丁酯



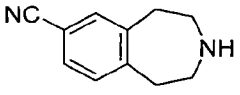
【1213】 將MeCN(33 ml)溶解7-胺基-4,5-二氫-1H-苯並[d]氮呯-3(2H)-羧酸三級丁酯(1.742 g，6.64 mmol)溶液在60°C下滴加至MeCN(33 ml)溶解溴化銅(II)(1.780 g，7.97 mmol)和亞硝酸丁酯(1.164 ml，9.96 mmol)混合物中。然後將反應混合物在80°C下加熱2小時，然後留在室溫下攪拌隔夜。添加水(50 mL)，粗產物用EtOAc(3x50 mL)萃取。將結合的有機萃取物乾燥($MgSO_4$)並過濾。將濾液真空濃縮至乾，得到呈棕色油狀之粗產物，經由層析法(SiO_2，24 g管柱，異己烷中0-20%的EtOAc)純化，得到呈無色油狀之化合物(450 mg，19%)。LC-MS$[M\text{-}tBu+H]^+$=270(對於^{79}Br)。

【1214】 製備例 258：7-氰基-1,2,4,5-四氫-3H-苯並[d]氮呯-3-羧酸三級丁酯



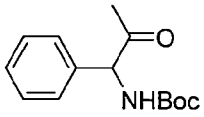
【1215】 將DMA(10 mL)溶解7-溴-4,5-二氫-1H-苯並[d]氮呯-3(2H)-羧酸三級丁酯(440 mg，1.349 mmol)和氰化鋅(166 mg，1.416 mmol)溶液用氮氣除氣10分鐘，然後添加$Pd(PPh_3)_4$(156 mg，0.135 mmol)，然後將反應混合物在氮氣下加熱至100°C歷時2小時。將反應混合物冷卻至室溫，然後經矽藻土過濾，用EtOAc(50 mL)沖提。濾液用飽和$NaHCO_3$(水溶液)(2x10 mL)、水(2x10 mL)和鹽水(2x10 mL)洗滌。然後將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾並濃縮。粗產物經由層析法(SiO_2，12 g管柱，異己烷中0-20%的EtOAc)純化，得到靜置固化時呈無色固體的無色油狀之化合物(240 mg，65%)。LC-MS：$[M\text{-}tBu+H]^+$=217。

【1216】 製備例 259：2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]氮呯-7-甲腈



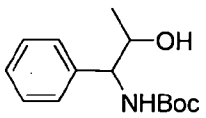
【1217】 將7-氰基-4,5-二氫-1H-苯並[d]氮呼-3(2H)-羧酸三級丁酯(50 mg，0.184 mmol)溶於DCM(2.4 mL)中，並在0°C下添加TFA(283 μl，3.67 mmol)。將反應升溫至室溫並攪拌1.5小時。將粗製反應混合物加載至MeOH流洗SCX(2 g)管柱上。用MeOH洗滌管柱，產物用MeOH中0.7 M的氨沖提。將所得溶液真空濃縮，得到呈無色油狀之化合物(27 mg，81%)。LC-MS：$[M+H]^+$=173。

【1218】 製備例 260：(2-側氧基-1-苯基丙基)胺基羧酸三級丁酯



【1219】 將三乙胺(580 μL，4.16 mmol)添加至THF(14 mL)溶解1-胺基-1-苯基丙-2-酮鹽酸鹽(350 mg，1.885 mmol)和Boc-酸酐(462 mg，2.074 mmol)溶液中，並將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物在飽和$NaHCO_3$(水溶液)(50 mL)和EtOAc(50 mL)之間分層。水層用EtOAc(50 mL)萃取，結合的有機萃取物用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)、過濾並真空濃縮，得到粗產物(470 mg)。經由層析法(SiO_2，40 g管柱，異己烷中0-100%的EtOAc)純化，得到靜置固化時呈無色油狀之化合物(183 mg，38%)。^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 7.60 (1H, d), 7.42 – 7.23 (5H, m), 5.25 (1H, d), 2.03 (3H, s), 1.38 (9H, s)。

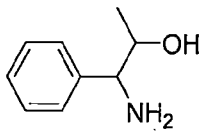
【1220】 製備例 261：(2-羥基-1-苯基丙基)胺基羧酸三級丁酯



【1221】 在0°C下，將硼氫化鈉(31.9 mg，0.825 mmol)添加至MeOH(3 mL)溶解(2-側氧基-1-苯基丙基)胺基羧酸三級丁酯(210 mg，0.825 mmol)溶液中，將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將反應用水(20 mL)驟冷並用EtOAc(3x20 mL)萃取。將結合的有機萃取物乾燥($MgSO_4$)、過濾並真空濃縮，得到呈白色固體狀

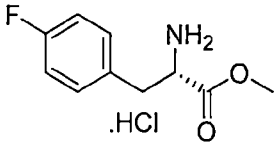
之粗產物(200 mg)。粗產物經由層析法(SiO_2，40 g管柱，DCM中0-10%的THF)純化，得到呈白色固體狀之化合物(172 mg，80%)。如經由^{1}H NMR測定的，得到順式和反式異構體的84:16混合物之產物，並且不經進一步純化用於下一個步驟。LC-MS：$[M-tBu+H]^+$=196。

【1222】 製備例262：1-胺基-1-苯基丙-2-醇



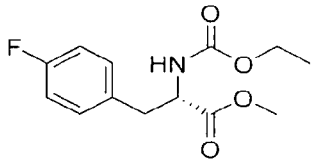
【1223】 將TFA(1.3 mL，16.70 mmol)添加至DCM(5 mL)溶解(2-羥基-1-苯基丙基)胺基羧酸三級丁酯(0.170 g，0.338 mmol)攪拌溶液中，將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將粗製反應混合物裝載至填充有SCX的管柱上。將管柱用MeOH(3個管柱體積)洗滌，產物用MeOH中1%的NH_3(3個管柱體積)沖提。將所得溶液真空濃縮，得到呈油狀之化合物(104 mg，95%)。經由^{1}H NMR測定，得到不經進一步純化用於下一個步驟的順式和反式異構體的10：1混合物之產物。LC-MS：$[M+H]^+$=152。

【1224】 製備例 263：(S)-2-胺基-3-(4-氟苯基)丙酸甲酯鹽酸鹽



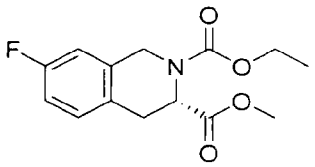
【1225】 將甲醇(10 mL)攪拌並在冰浴中冷卻，並用乙醯氯(1.8 mL，25.3 mmol)逐滴處理。將溶液攪拌10分鐘，用(S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)-3-(4-氟苯基)丙酸(730 mg，2.58 mmol)處理，並在室溫下攪拌隔夜。將溶液蒸發，得到呈黃色固體之化合物(610 mg，99%)。LC-MS：$[M+H]^+$=198。

【1226】 製備例 264：(S)-2-((乙氧基羰基)胺基)-3-(4-氟苯基)丙酸甲酯



【1227】將DCM(10 mL)和吡啶(439 μl，5.43 mmol)溶解(S)-2-胺基-3-(4-氟苯基)丙酸甲酯鹽酸鹽(610 mg，2.61 mmol)攪拌懸浮液在冰浴中冷卻，並用DCM(1 mL)溶解氯甲酸乙酯(266 μl，2.77 mmol)溶液逐滴處理。將所得溶液升溫至室溫，並將所得黃色懸浮液攪拌30分鐘。將懸浮液在水(20 mL)和乙酸乙酯(20 mL)之間分層，並分離各層。水層用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取，結合的有機萃取物用水(20 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並蒸發，經由層析法(SiO_2，12 g管柱，異己烷中0-25%的EtOAc)純化而呈黃色油狀物(683 mg)，得到呈無色油狀之化合物(648 mg，91%)。LC-MS：$[M+H]^+$=270。

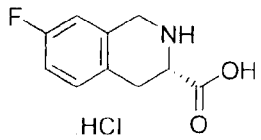
【1228】製備例265：(S)-7-氟-3,4-二氫異喹啉-2,3(1H)-二羧酸2-乙基3-甲基酯



【1229】將乙酸(3 mL)溶解(S)-2-((乙氧基羰基)胺基)-3-(4-氟苯基)丙酸甲酯(646 mg，2.399 mmol)和多聚甲醛(76 mg，2.52 mmol)攪拌懸浮液用濃硫酸(1 mL)逐滴處理並攪拌隔夜，得到澄清溶液。將混合物在水(20 mL)和乙酸乙酯(20 mL)之間分層。分離各層，水層用乙酸乙酯(2x20 mL)萃取。將結合的有機萃取物用飽和$NaHCO_3$(水溶液)(2x20 mL)洗滌，隨後用鹽水(20 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並蒸發。經由層析法(SiO_2，12 g管柱，異己烷中0-25%的EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物(492 mg，72%)。LC-MS：$[M+H]^+$=282。

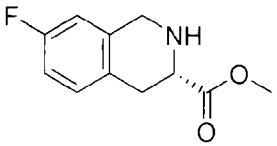
【1230】(注意：產物亦經由顯示四氫喹啉構形的混合物之^1H NMR分析)

【1231】 製備例 266：(S)-7-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸鹽酸鹽



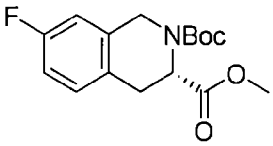
【1232】 攪拌(S)-2-乙基3-甲基-7-氟-3,4-二氫異喹啉-2,3(1H)-二羧酸酯(487 mg，1.731 mmol)和5 N鹽酸(8 mL)的混合物，並在回流下加熱24小時，然後在室溫下攪拌2天，得到懸浮在黃色溶液中的白色固體。將混合物再回流6小時，得到澄清溶液，然後得到白色沉澱物。使混合物冷卻並過濾。將固體用水(5 mL)洗滌並乾燥，得到呈奶油色固體狀之化合物(204 mg，50%)。經由在真空下濃縮濾液獲得90%純度的另外產物(170 mg，38%)。將兩種產物結合，且不經純化而用於下一個步驟。LC-MS：$[M+H]^+$=196。

【1233】 製備例 267：(S)-7-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸甲酯



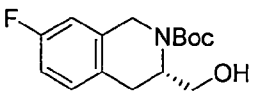
【1234】 將甲醇(10 mL)攪拌並在冰浴中冷卻，並用乙醯氯(1 mL，14.06 mmol)逐滴處理。將混合物攪拌10分鐘，用(S)-7-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸鹽酸鹽(374 mg，1.615 mmol)處理並攪拌隔夜，得到澄清溶液。蒸發溶液，將殘餘物在乙醚(10 mL)和飽和$NaHCO_3$(水溶液)(10 ml)之間分層。分離各層，水層用乙醚(2x10 mL)萃取。將結合的有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌、乾燥(Na_2SO_4)並蒸發，得到呈棕色油狀之化合物(313 mg，88%)。LC-MS：$[M+H]^+$=210。

【1235】 製備例 268：(S)-7-氟-3,4-二氫異喹啉-2,3(1H)-二羧酸2-(三級丁基)3-甲基酯



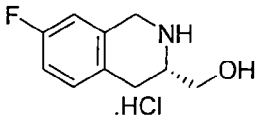
【1236】 將THF(5 mL)溶解(S)-7-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸甲酯(300 mg，1.434 mmol)和三乙胺(0.440 ml，3.15 mmol)攪拌溶液用Boc-酸酐(0.366 mL，1.577 mmol)處理，並在室溫下攪拌3天。蒸發溶液，將殘餘物吸收在乙醚(20 mL)中，用1 M硫酸氫鉀水溶液(10 mL)洗滌，然後用飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，然後乾燥($MgSO_4$)並蒸發。殘餘物經由層析法(SiO_2，12 g管柱，異己烷中0-25%的EtOAc)純化，得到呈無色油狀之化合物(426 mg，94%)。LC-MS：$[M-CO_2tBu+H]^+$=210。

【1237】 製備例 269：(S)-7-氟-3-(羥基甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯



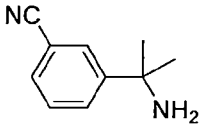
【1238】 將THF(3 mL)溶解(S)-2-三級丁基3-甲基-7-氟-3,4-二氫異喹啉-2,3(1H)-二羧酸酯(148 mg，0.478 mmol)攪拌溶液用THF溶解2 M硼氫化鋰溶液(0.48 mL，0.960 mmol)逐滴處理，並將混合物在室溫下攪拌隔夜。經由小心添加水(10 mL)驟冷混合物，並用乙醚(3×10 mL)萃取。將結合的有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌、乾燥(Na_2SO_4)並蒸發。殘餘物經由層析法(SiO_2，4 g管柱，異己烷中0-50%的EtOAc)純化，得到呈無色油狀之化合物(116 mg，83%)。LC-MS$[M-CO_2tBu+H]^+$=182。

【1239】 製備例 270：(S)-(7-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-基)甲醇鹽酸鹽



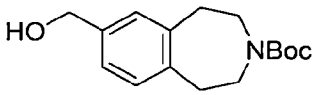
【1240】 將乙醚(2 mL)溶解(S)-7-氟-3-(羥甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯(108 mg，0.384 mmol)攪拌溶液用乙醚中氯化氫溶液的2 M溶液(2 mL，4.00 mmol)處理，將混合物攪拌1小時。再添加乙醚中氯化氫溶液的2 M溶液(2 mL，4.00 mmol)，將混合物在室溫下攪拌4小時。將所得白色懸浮液在真空下濃縮，得到呈白色固體狀之化合物(127 mg，76%)。LC-MS：$[M+H]^+$=182。

【1241】 製備例 271：3-(2-胺基丙烷-2-基)苄腈



【1242】 使用與製備例249、250和251類似的方法，由2-(3-溴苯基)丙-2-胺製備。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.78 (1H, dd), 7.70 (1H, ddd), 7.43 (1H, ddd), 7.36 (1H, dd), 1.61 (2H, s (br)), 1.42 (6H, s)。

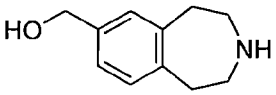
【1243】 製備例 272：7-(羥基甲基)-1,2,4,5-四氫-3H-苯並[d]氮呼-3-羧酸三級丁酯



【1244】 將THF(10 mL)溶解7-溴-4,5-二氫-1H-苯並[d]氮呼-3(2H)-羧酸三級丁酯(350 mg，1.073 mmol)攪拌溶液在氮氣下在-70°C至-65°C下用三級丁基鋰(戊烷中1.7 M，1.39 mL，2.360 mmol)滴加處理超過15分鐘，並在-70°C下攪拌30分鐘，得到深紅色溶液。將溶液用嗎啉-4-甲醛(236 μl，2.360 mmol)逐滴處理，並在室溫下攪拌1小時。所得黃色溶液經由小心添加飽和NH_4Cl(水溶液)(50 mL)

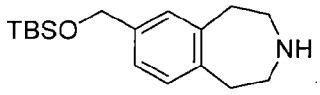
驟冷，並用EtOAc(3x15 mL)萃取。將結合的有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並蒸發，得到不經進一步純化即用於下一個步驟的呈無色油狀之7-甲醯基-1,2,4,5-四氫-3H-苯並[d]氮呼-3-羧酸三級丁酯。將$NaBH_4$(57 mg，1.500 mmol)在0°C下添加至2 M的NaOH(500 µl，1.000 mmol)和MeOH(2 mL)中7-甲醯基-4,5-二氫-1H-苯並[d]氮呼-3(2H)-羧酸三級丁酯(138 mg，0.500 mmol)溶液。將反應混合物升溫至室溫並攪拌隔夜。將反應混合物濃縮，然後用EtOAc(10 mL)和水(10 mL)稀釋。分離各層，水層進一步用EtOAc(2x15 mL)萃取。粗產物經由層析法(SiO_2，12 g管柱，異己烷中0-50%的EtOAc)純化，得到呈無色油狀之化合物(53 mg，36%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ：7.07 (3H, q), 5.09 (1H, t), 4.43 (2H, d), 3.47–3.41 (4H, m), 2.85–2.78 (4H, m), 1.42 (9H, s)。LC-MS:$[M+Na]^+$=300(非常弱的發色團)。

【1245】 製備例 273：(2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]氮呼-7-基)甲醇



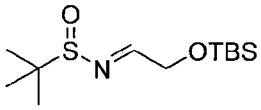
【1246】 將7-(羥基甲基)-4,5-二氫-1H-苯並[d]氮呼-3(2H)-羧酸三級丁酯(53 mg，0.191 mmol)溶於DCM(2.5 mL)中，在冰浴中冷卻，並滴加TFA(294 µl，3.82 mmol)。將反應升溫至室溫並攪拌1.5小時。將粗製反應混合物加載至MeOH流洗的SCX(2 g)管柱上。用MeOH洗滌管柱，產物用MeOH中0.7 M的氨沖提。將所得混合物真空濃縮，得到呈無色油狀之化合物(45 mg，133%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：7.19–7.07 (3H, m), 4.65 (2H, s), 3.05–2.95 (9H, m)。(未觀察到可交換的質子)。

【1247】 製備例 274：7-(((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]



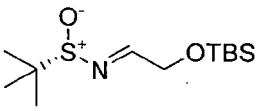
【1248】 將咪唑(52 mg，0.762 mmol)和三級丁基氯二甲基矽烷(42 mg，0.279 mmol)在0°C下添加至DCM(2 mL)溶解(2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]氮呼-7-基)甲醇(45 mg，0.254 mmol)溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用乙酸乙酯(5 mL)和水(5 mL)稀釋。分離各層，有機層用鹽水(5 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)、真空蒸發，得到呈淺黃色油狀之化合物(49 mg，66%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.12–7.02 (3H, m), 4.69 (2H, s), 3.02–2.90 (9H, m), 0.94 (9H, s), 0.10 (6H, s)。

【1249】 製備例 275：(E)-N-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



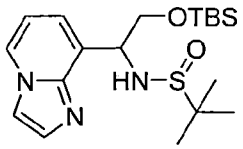
【1250】 添加2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(200 mg，1.650 mmol)，然後添加硫酸銅(II)(527 mg，3.30 mmol)至DCM(5 mL)溶解2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙醛(0.346 ml，1.815 mmol)溶液中，並將混合物在氮氣下在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物過濾，用DCM洗滌。蒸發濾液，粗產物經由層析法(SiO_2，12 g管柱，異己烷中0-40%的EtOAC)純化，得到靜置固化呈無色油狀之化合物(325 mg，70%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：8.06 (1H, t), 4.54 (2H, d), 1.21 (9H, s), 0.92 (9H, s), 0.10 (6H, s)。LC-MS：$[M+H]^+$=278。

【1251】 製備例 276：(S，E)-N-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



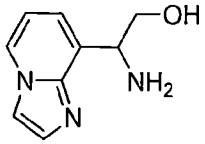
【1252】 使用與製備例275類似的方法製備。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：8.05 (1H, t), 4.54 (2H, d), 1.20 (9H, s), 0.91 (9H, s), 0.09 (6H, s)。

【1253】 製備例 277：N-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(咪唑並[1,2-a]吡啶-8-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【1254】 在-78°C下將n-BuLi(己烷中2.5 M，0.216 mL，0.541 mmol)滴加至無水THF(2 mL)溶解8-溴咪唑並[1,2-a]吡啶(97 mg，0.491 mmol)，並在添加THF(0.5 mL)溶解(E)-N-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(150 mg，0.541 mmol)之前，將混合物攪拌1小時。將反應混合物在-78°C下攪拌1小時，然後升溫至室溫並攪拌1小時。將反應用飽和NH_4Cl(水溶液)(30 mL)驟冷，並靜置隔夜。混合物用乙酸乙酯(3x30 mL)萃取，結合的有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)、過濾並真空濃縮，得到黃色油狀物。經由層析法(SiO_2，12 g管柱，DCM溶解0%至6%的MeOH)純化殘餘物，得到呈無色固體之化合物(82 mg，38%)。LCMS：$[M+H]^+$=396。

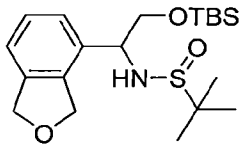
【1255】 製備例 278：2-胺基-2-(咪唑並[1,2-a]吡啶-8-基)乙-1-醇(1427-17)



【1256】 將HCl(二噁烷中4 M溶液，0.19 mL，0.748 mmol)在0°C下添加至MeOH(1 mL)溶解N-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(咪唑並[1,2-a]吡啶-8-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(82 mg，0.187 mmol)的攪拌溶液中，並將反應在室

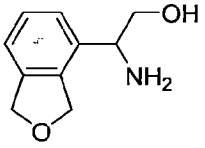
溫下攪拌30分鐘。將反應混合物真空濃縮，得到化合物(45 mg，102%)。產物不經進一步純化而用於下一個步驟。LCMS：$[M+H]^+$=178。

【1257】 製備例 278：N-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(1,3-二氫異苯並呋喃-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



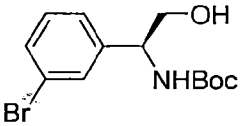
【1258】 使用與製備例277類似的方法製備。LCMS：$[M+H]^+$=398。

【1259】 製備例 280：2-胺基-2-(1,3-二氫異苯並呋喃-4-基)乙-1-醇



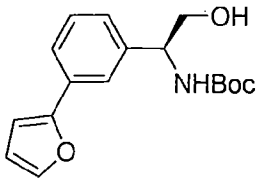
【1260】 使用與製備例278類似的方法製備。LCMS：$[M+H]^+$=180。

【1261】 製備例 281：(S)-(1-(3-溴苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸三級丁酯



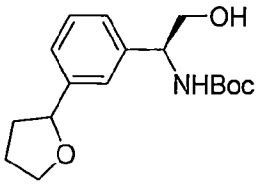
【1262】 將DIPEA(0.207 mL，1.188 mmol)和Boc-酸酐(0.138 mL，0.594 mmol)添加至DCM(2 mL)溶解(S)-2-胺基-2-(3-溴苯基)乙醇鹽酸鹽(150 mg，0.594 mmol)懸浮液中，將反應在室溫下攪拌隔夜。將溶液用水(10 mL)洗滌，水層用DCM(30 mL)萃取。將結合的有機萃取物乾燥($MgSO_4$)並真空濃縮。將粗產物吸附到二氧化矽上，經由層析法(SiO_2，12 g管柱，異己烷中0-70%的EtOAc)純化，得到呈米白色固體之化合物(164 mg，86%)。LCMS：$[M+Na]^+$=338。

【1263】 製備例 282：(S)-(1-(3-(呋喃-2-基)苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸三級丁酯



【1264】將1,4-二噁烷(1 mL)和碳酸鈉(2 M水溶液)(0.237 mL，0.474 mmol)溶解(S)-三級丁基(1-(3-溴苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸三級丁酯(50 mg，0.158 mmol)和呋喃-2-基硼酸(35 mg，0.316 mmol)混合物用氮氣除氣10分鐘。添加$Pd(PPh_3)_4$(18.27 mg，0.016 mmol)，並將混合物另外除氣5分鐘。將混合物加熱至90°C歷時6小時，然後冷卻至室溫，用水(20 mL)和EtOAc(20 mL)稀釋。分離各相，水相用EtOAc(2x15 mL)萃取。將結合的有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並濃縮。粗產物經由層析法(SiO_2，12 g管柱，異己烷中0-40%的EtOAc)純化，得到靜置固化成黃色固體的呈黃色油狀之化合物(38 mg，78%)。LCMS：$[M+Na]^+$=326。

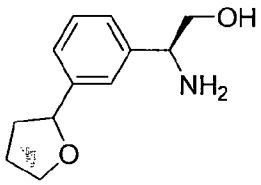
【1265】製備例 283：((1S)-2-羥基-1-(3-(四氫呋喃-2-基)苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯



【1266】將乙醇(2 ml，34.3 mmol)溶解(S)-(1-(3-(呋喃-2-基)苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸三級丁酯(18 mg，0.059 mmol)和碳上覆鈀觸媒(3R38H)(1.5 mg，0.423 μmol)或 氧化鋁上覆鈀觸媒(5R325)(1.5 mg，0.705 μmol)混合物在室溫並在1巴(bar)下分別氫化至隔夜。然後將反應混合物通過矽藻土過濾並濃縮，得到米白色固體。將殘餘物再溶於乙醇(2 mL)中，加入碳上覆鈀觸媒(3R38H)(3 mg，2.82 μmol)或氧化鋁上覆鈀觸媒(5R325))(1.5 mg，0.705 μmol)，將混合物在室溫下並

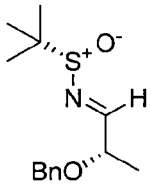
在1.5巴(bar)下分別氫化至隔夜。將懸浮液通過矽藻土過濾，濾餅用EtOH(10 mL)洗滌。將濾液濃縮，得到呈無色油狀之化合物。碳載鈀(3R38H)(16 mg，83%，95%純度(NMR))；氧化鋁上的Pd(5R325)：(19 mg，94%，90%純度(NMR))。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：7.34–7.29 (1H, m), 7.26–7.23 (2H, m), 7.18 (1H, d), 5.22 (1H, s), 4.87 (1H, td), 4.77 (1H, s), 4.14–4.04 (1H, m), 3.99–3.88 (1H, m), 3.83 (2H, d), 2.39–2.26 (1H, m), 2.09–1.93 (2H, m), 1.85–1.71 (1H, m), 1.43 (9H, s)。(未觀察到可交換的OH)。

【1267】 製備例 284：(2S)-2-胺基-2-(3-(四氫呋喃-2-基)苯基)乙-1-醇



【1268】 將((1S)-2-羥基-1-(3-(四氫呋喃-2-基)苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(19 mg，0.062 mmol)溶於DCM(1 mL)中，並在室溫下添加TFA(0.080 mL，1.041 mmol)，將混合物攪拌3小時。將粗製反應混合物加載至MeOH中SCX(1.5 g)管柱上。用MeOH洗滌管柱，產物用MeOH中0.7 M的氨沖提。將所得混合物真空濃縮，得到呈無色油狀之化合物(12 mg，87%)。LCMS：$[M+H]^+$=208。

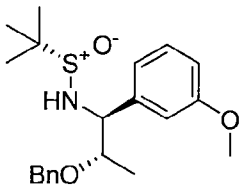
【1269】 製備例 285(S)-N-((S，E)-2-(苄氧基)亞丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【1270】 將(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.332 g，10.99 mmol)添加至THF(20 mL)溶解(S)-2-(苄氧基)丙醛(1.823 g，9.99 mmol)和異丙醇鈦(IV)(titanium(IV) isopropoxide)(7.32 mL，24.98mmol)溶液中，將混合物在室溫下攪拌隔夜。將混

合物倒入鹽水(50 mL)中，通過矽藻土墊過濾，用EtOAc(200 mL)沖提。將濾液用鹽水(100 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並濃縮。粗產物經由層析法(SiO_2，24 g管柱，異己烷中0-50%的EtOAc)純化，得到呈無色油狀之化合物(1.36 g，48%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：8.07 (1H, d), 7.38–7.32 (4H, m), 7.32–7.28 (1H, m), 4.65 (1H, d), 4.48 (1H, d), 4.39–4.28 (1H, m), 1.41 (3H, d), 1.23 (9H, s) (注意：得到的產物為立體異構體的10:1混合物)。

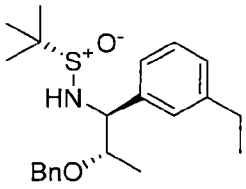
【1271】 製備例 286：(S)-N-((1S，2S)-2-(苄氧基)-1-(3-甲氧基苯基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【1272】 將1-溴-3-甲氧基苯(1.421 mL，11.22 mmol)添加至乙醚(6 mL)溶解鎂(0.300 g，12.34 mmol)之溶液中，將混合物加熱至回流1小時。添加1,2-二溴乙烷(2滴)，將混合物回流1小時，然後冷卻至室溫。單獨地將THF(9.4 mL)溶解(S，E)-N-((S)-2-(苄氧基)亞丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(0.5 g，1.870 mmol)冷卻至-78°C。滴加3 mL上述產生的格里納試劑(Grignard reagent)，並攪拌2小時。再滴加1mL格里納溶液，將混合物攪拌1小時。經由添加飽和NH_4Cl(水溶液)(5 mL)驟冷反應，並升溫至室溫隔夜。添加鹽水(15 mL)，並將混合物用EtOAc(3×20 mL)萃取。將結合的有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並濃縮。粗產物經由層析法(SiO_2，24 g管柱，異己烷中0-50%的EtOAc)純化，得到呈無色油狀之化合物(230 mg，30%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：7.43–7.30 (5H, m), 7.28–7.23 (1H, m), 6.95–6.88 (1H, m), 6.88–6.83 (2H, m), 4.72 (1H, d), 4.51 (1H, s (br)), 4.44 (1H, d),

4.28 (1H, dd), 3.81 (3H, s), 3.72–3.61 (1H, m), 1.16 (9H, s), 1.08 (3H, d) (注意：還得到了含有非鏡像異構物的1.1：1混合物之另外混合的餾分(200 mg))。

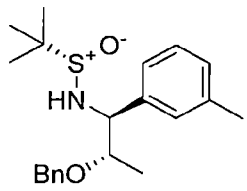
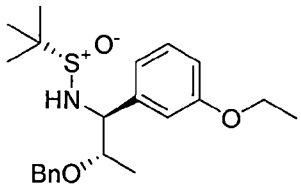
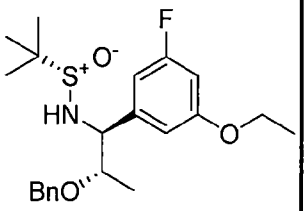
【1273】 製備例 287：(S)-N-((1S，2S)-2-(苄氧基)-1-(3-乙基苯基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



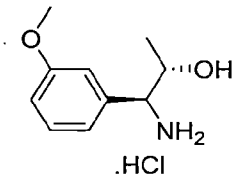
【1274】 將1-溴-3-乙基苯(2.076 g，11.22 mmol)添加至Et_2O(3.7 mL)溶解鎂(277 mg，11.41 mmol)之溶液。將混合物加熱至回流1小時，然後加入1,2-二溴乙烷(2滴)，將混合物再次回流。在引發作用發生後，將混合物加熱1小時，然後使其冷卻至室溫。單獨地將甲苯(9.4 mL)溶解(S，E)-N-((S)-2-(苄氧基)亞丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(556 mg，1.87 mmol)冷卻至-78°C。滴加2.5 mL上述產生的格里納試劑，將混合物攪拌2小時。經由添加飽和NH_4Cl(水溶液)(5 mL)，並升溫至室溫。添加鹽水(25 mL)，並將混合物用EtOAc(3x20 mL)萃取。將結合的有機相用鹽水(50 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並濃縮。粗產物經由層析法(SiO_2，24 g管柱，異己烷中0-50%的EtOAc)純化，得到呈無色油狀之化合物(482 mg，64.2%)。^1H NMR ($CDCl_3$) δ：7.37–7.21 (7H, m), 7.16–7.07 (3H, m), 4.70 (1H, d), 4.50 (1H, s), 4.42 (1H, d), 4.26 (1H, dd), 3.71–3.59 (1H, m), 2.63 (2H, q), 1.22 (2H, t), 1.13 (9H, s), 1.05 (3H, d)。

【1275】 製備例 288-290

【1276】 使用與製備例287類同的方法，從(S)-N-((S，E)-2-(苄氧基)亞丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(製備例285)和相應的芳基溴化物中製備：

製備例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)
288		(S)-N-((1S，2S)-2-(苄氧基)-1-(間甲苯基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 7.42 – 7.29 (5H, m), 7.34 – 7.16 (1H, m), 7.19 – 7.06 (3H, m), 4.65 (1H, d), 4.63 (1H, s (br)), 4.49 (1H, d), 4.14 (1H, dd), 3.76 – 3.64 (1H, m), 2.29 (3H, s), 1.04 (9H, s), 0.96 (3H, d)
289		(S)-N-((1S，2S)-2-(苄氧基)-1-(3-乙氧基苯基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 7.43 – 7.28 (5H, m), 7.33 – 7.17 (1H, m), 6.92 – 6.79 (3H, m), 4.67 (1H, d), 4.64 (1H, d), 4.49 (1H, d), 4.16 (1H, dd), 4.06 – 3.92 (2H, m), 3.77 – 3.65 (1H, m), 1.32 (3H, t), 1.05 (9H, s), 0.97 (3H, d)
290		(S)-N-((1S，2S)-2-(苄氧基)-1-(3-乙氧基-5-氟苯基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 7.43 – 7.26 (5H, m), 6.79 – 6.66 (3H, m), 4.78 (1H, d), 4.61 (1H, d), 4.48 (1H, d), 4.21 (1H, dd), 4.08 – 3.90 (2H, m), 3.79 – 3.61 (1H, m), 1.30 (3H, t), 1.05 (9H, s), 0.99 (3H, d)

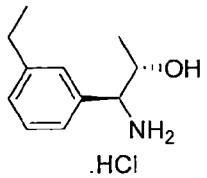
【1277】 製備例 291：(1S，2S)-1-胺基-1-(3-甲氧基苯基)丙-2-醇鹽酸鹽

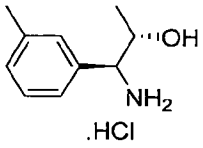
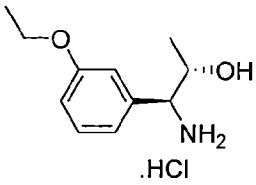
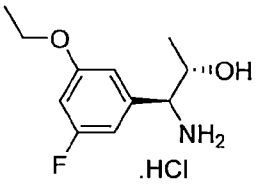


【1278】將HCl(1,4-二噁烷中4 M)(0.8 mL，3.20 mmol)添加至甲醇(6 mL，148 mmol)溶解(S)-N-((1S，2S)-2-(苄氧基)-1-(3-甲氧基苯基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(230 mg，0.612 mmol)溶液中，將混合物在室溫下攪拌1小時。真空除去溶劑，殘餘物與乙醚(5 mL)一起攪拌。經由過濾收集得到的白色固體，得到(1S，2S)-2-(苄氧基)-1-(3-甲氧基苯基)丙-1-胺鹽酸鹽。將粗製固體溶於甲醇(6 mL，148 mmol)和Pd/C(10%，類型39)(50 mg，0.470 mmol)，隨後添加HCl(1,4-二噁烷中4 M)(0.8 mL，3.20 mmol)。將混合物在氫氛圍(5巴)下攪拌2小時，然後通過矽藻土過濾，用甲醇沖提。將濾液濃縮並用乙醚研磨。經由過濾收集所得固體，得到呈褐色固體之化合物(94 mg，67%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.33 (3H, s (br)), 7.34 (1H, dd), 7.16 – 7.07 (1H, m), 7.05 (1H, d), 6.96 (1H, ddd), 5.64 (1H, s), 3.93 – 3.88 (2H, m), 3.77 (3H, s), 0.94 (3H, d)。

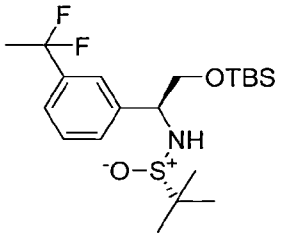
【1279】製備例 292-295

【1280】使用與製備例291類同的方法，從相應的保護的亞磺醯亞胺(製備例287-290)中製備：

製備例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)
292		(1S，2S)-1-胺基-1-(3-乙基苯基)丙-2-醇鹽酸鹽	^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8.33 (3H, s (br)), 7.38 – 7.27 (3H, m), 7.27 – 7.21 (1H, m), 5.64 (1H, d), 3.91 (2H,

			d), 2.62 (2H, q), 1.20 (3H, t), 0.92 (3H, d).
293		(1S，2S)-1-胺基-1-(間甲苯基)丙-2-醇鹽酸鹽	^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8.37 (3H, s (br)), 7.36 – 7.26 (3H, m), 7.24 – 7.17 (1H, m), 5.65 (1H, d), 4.00 – 3.83 (2H, m), 2.32 (3H, s), 0.92 (3H, d).
294		(1S，2S)-1-胺基-1-(3-乙氧基苯基)丙-2-醇鹽酸鹽	^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8.43 (3H, s (br)), 7.31 (1H, dd), 7.19 – 7.13 (1H, m), 7.04 (1H, d), 6.93 (1H, dd), 5.66 (1H, d), 4.04 (2H, q), 4.00 – 3.83 (2H, m), 1.33 (3H, t), 0.92 (3H, d).
295		(1S，2S)-1-胺基-1-(3-乙氧基-5-氟苯基)丙-2-醇鹽酸鹽	^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8.48 (3H, s (br)), 7.46 – 7.27 (5H, m), 7.05 – 6.95 (2H, m), 6.87 (1H, ddd), 4.64 (1H, d), 4.53 (1H, d), 4.25 – 4.15 (1H, m), 4.05 (2H, q), 3.97 – 3.84 (1H, m), 1.33 (3H, t), 1.01 (3H, d).

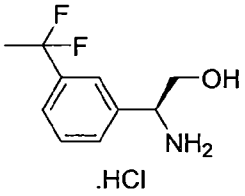
【1281】 製備例 296：(S)-N-((S)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【1282】將nBuLi(已烷中2.5 M)(1.600 ml，4.00 mmol)在-78°C下添加至Et_2O(1.6 ml，15.39 mmol)溶解1-溴-3-(1,1-二氟乙基)苯(884 mg，4.00 mmol)溶液中。將反應在-78°C下滴加至Et_2O(10 ml，96 mmol)溶解(S，E)-N-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(555 mg，2 mmol)溶液中之前，將反應攪拌1小時。將反應攪拌1小時，然後用NH_4Cl(5 mL)終止反應，並升溫至室溫。分離各相，水相用EtOAc(3x20 mL)萃取。將結合的有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並濃縮。粗產物經由層析法(SiO_2，40 g管柱，異己烷中0-50%的EtOAc)純化，得到呈無色油狀之化合物(414 mg，45.9%)。^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.49 (s, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 3H), 4.57 (ddd, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 1.90 (td, 3H), 1.23 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H)。

【1283】(注意：另一種非鏡像異構物S)-N-((R)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(153 mg，16.95%)亦分離出無色油狀物。

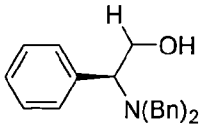
【1284】製備例 297：(S)-2-胺基-2-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽



【1285】將HCl(1,4-二噁烷中4M)(0.987 ml，3.95 mmol)添加至甲醇(4.93 ml，0.987 mmol)溶解((S)-N-((S)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(3-(1,1-二氟乙

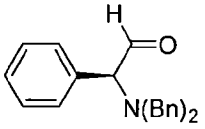
基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(0.414 g，0.987 mmol)溶液中，將混合物在室溫下攪拌隔夜。除去溶劑，殘餘物用乙醚(5 mL)研磨。經由過濾分離所得固體，用乙醚(10 mL)洗滌，得到呈白色固體之化合物(181 mg，76%)。1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.50 (s, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.66 – 7.51 (m, 3H), 5.58 (t, 1H), 4.38 (dd, 1H), 3.80 – 3.65 (m, 2H), 1.99 (t, 3H)。

【1286】 製備例 298：(S)-2-(二苄基胺基)-2-苯基乙-1-醇



【1287】 用苄基氯(1.270 ml，10.93 mmol)和碳酸鉀(1763 mg，12.76 mmol)處理MeCN(25 ml，479 mmol)溶解(S)-2-胺基-2-苯基乙醇(500 mg，3.64 mmol)，將懸浮液攪拌並在90°C下加熱4天。將懸浮液冷卻、過濾，並用DCM(50 ml)洗滌固體。將濾液濃縮至乾，經由層析法(SiO_2，12 g管柱，異己烷中15%的EtOAc)純化殘餘物，得到呈黏稠油狀之化合物(660 mg，52.5%)。LCMS：$[M+H]^+$=318。

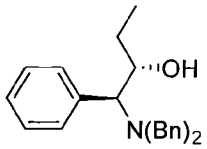
【1288】 製備例 299：(S)-2-(二苄基胺基)-2-苯基乙醛



【1289】 將三氧化硫吡啶錯合物(0.983 g，6.17 mmol)在0°C下添加至DCM(10 mL，155 mmol)和DMSO(5 mL，70.5 mmol)溶解(S)-2-(二苄基胺基)-2-苯基乙醇(0.49 g，1.544 mmol)和三乙胺(1.721 mL，12.35 mmol)溶液中。將反應升溫至室溫，攪拌2小時，然後用水(10 mL)稀釋，用EtOAc(3x10 mL)萃取。將結合的有機萃取物用鹽水(3x30 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並濃縮，得到不經進一步

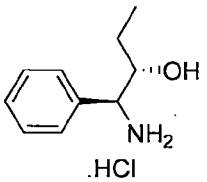
純化用於下一個步驟的化合物(462 mg，81%)。1H NMR ($CDCl_3$) δ: 9.73 (d, 1H), 7.48 – 7.21 (m, 15H), 4.40 – 4.35 (m, 1H), 3.93 – 3.84 (m, 2H), 3.52 – 3.47 (m, 2H)。

【1290】 製備例 300：(1S，2S)-1-(二苄基胺基)-1-苯基丁-2-醇



【1291】 將二乙基鋅(己烷中1M)(2.930 mL，2.93 mmol)在0°C下滴加至甲苯(5.86 mL，1.465 mmol)溶解(S)-2-(二苄基胺基)-2-苯乙醛(462 mg，1.465 mmol)溶液中。將反應在0°C下攪拌2小時，並升溫至室溫隔夜。用NH_4Cl(20 mL)終止反應，分離各相。水相用乙醚(3×20 mL)萃取。將結合的有機相用鹽水(50 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並濃縮。粗產物經由層析法(SiO_2，24 g管柱，異己烷中0-20%的EtOAc)純化，得到呈無色油狀之化合物(174 mg，0.478 mmol，33%產率)。1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 – 7.28 (m, 10H), 7.30 – 7.14 (m, 5H), 4.48 (s, 1H), 4.20 – 4.07 (m, 1H), 3.96 (d, 2H), 3.49 (d, 1H), 3.02 (d, 2H), 1.30 – 1.22 (m, 1H), 1.13 – 0.98 (m, 1H), 0.86 (t, 3H)。

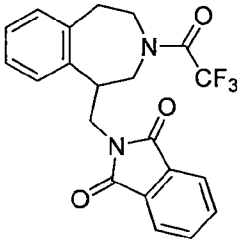
【1292】 製備例 301：(1S，2S)-1-胺基-1-苯基丁-2-醇鹽酸鹽



【1293】 將MeOH(5 mL，124 mmol)溶解(1S，2S)-1-(二苄基胺基)-1-苯基丁-2-醇(174 mg，0.504 mmol)和 Pd/C(39L型，10%)(20 mg，9.40 μmol)混合物在氫氛圍(5巴)下攪拌3小時。經由過濾除去催化劑並用新鮮催化劑代替，並將反應在氫氛圍(5巴)下攪拌3小時。添加一部分的HCl(1,4-二噁烷中4 M)(0.252 mL，

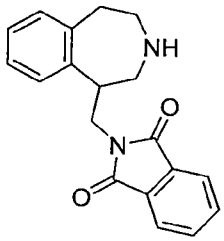
1.007 mmol)，將反應在氫氛圍(5巴)下攪拌1小時。經由過濾除去催化劑，真空除去溶劑。將殘餘物溶於MeOH(12 mL)中。將反應混合物在H-Cube(10%Pd/C，30×4 mm，20巴，60°C，1mL/min)中在連續流動下氫化2小時。添加HCl(乙醚中2M)(0.504 mL，1.007 mmol)，真空除去溶劑，得到黃色油狀物。從乙醚中重複蒸發，得到呈黃色泡沫狀之化合物(70 mg，0.330 mmol，66%產率)。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.43 (s, 3H), 7.62 – 7.49 (m, 2H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 4.02 – 3.93 (m, 1H), 3.76 – 3.66 (m, 1H), 1.22 – 1.06 (m, 2H), 0.80 (t, 3H)。

【1294】 製備例 302：2-((2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]氮呼-1-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮



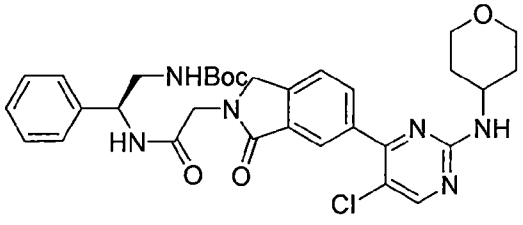
【1295】 將DIAD(74.0 μl，0.381 mmol)滴加至THF(2.9 mL)溶解2,2,2-三氟-1-(1-(羥甲基)-4,5-二氫-1H-苯並[d]氮呼-3(2H)-基)乙酮(製備例154)(80 mg，0.293 mmol)、酞醯亞胺(56.0 mg，0.381 mmol)和三苯基膦(100 mg，0.381 mmol)攪拌溶液中，將所得橙色溶液在室溫 5小時。將混合物用EtOAc(10 mL)和水(10 mL)稀釋。分離各相，水層用EtOAc(10 mL)萃取。將結合的有機萃取物乾燥($MgSO_4$)、過濾並真空濃縮，得到油狀物。粗產物經由層析法(SiO_2，12 g管柱，異己烷中0-100%的EtOAc)純化，得到呈白色固體之化合物(90 mg，46%)。LC-MS：$[M+H]^+$=403。

【1296】 製備例 303：2-((2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]氮呼-1-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮



【1297】 2-((3-(2,2,2-三氟乙醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]氮呼-1-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(90 mg，0.224mmol)溶於甲醇(941 μl)中，用2 M的NaOH(224 μl，0.447 mmol)處理，然後在室溫下攪拌4小時。添加乙酸(38.4 μl，0.671 mmol)，反應用MeOH(4 ml)稀釋，然後加載至填充有SCX(2 g)的管柱上。用MeOH洗滌管柱，產物用MeOH中0.7 M的氨沖提。將所得混合物真空濃縮，得到溶於二噁烷中4 M的HCl(1678 μl，6.71 mmol)中並回流2小時的呈無色固體之2-(((2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]氮呼-1-基)甲基)胺基甲醯基)苯甲酸(56 mg，0.173 mmol，77%產率)。使反應混合物冷卻至室溫，並加載至填充有SCX(2 g)的管柱上。用MeOH洗滌管柱，產物用MeOH中0.7 M的氨沖提。將所得混合物真空濃縮，得到呈無色固體之化合物(30 mg，42%)。LC-MS：$[M+H]^+$=307。

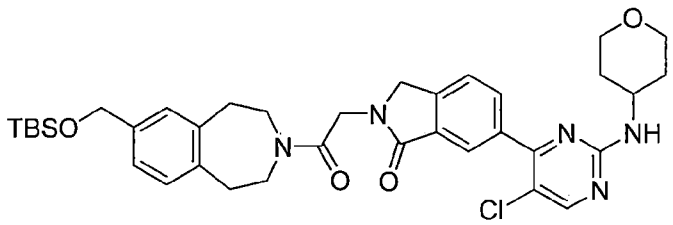
【1298】 製備例 304：(S)-(2-(2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙醯胺基)-2-苯基乙基)胺基甲酸三級丁酯



【1299】 將DIPEA(0.036 ml，0.209 mmol)和HATU(0.079 g，0.209 mmol)添加至DMF(1 mL)溶解2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸(0.08 g，0.199 mmol)和(S)-(2-胺基-2-苯基乙基)胺基甲酸三級丁酯(0.049 g，0.209 mmol)的混合物中，並將混合物攪拌40分鐘。將

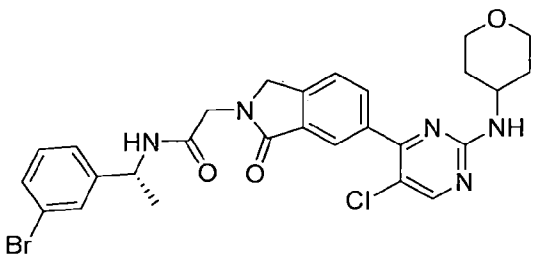
混合物用EtOAc稀釋並移液至分液漏斗中。添加1 N的HCl，產物用EtOAc萃取。將結合的有機萃取物用$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌、乾燥($MgSO_4$)並在真空下濃縮，得到呈無色玻璃狀之化合物(0.112 g，91%)。產物不經進一步純化和特性分析用於下一個步驟。

【1300】製備例 305：2-(2-(7-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-1,2,4,5-四氫-3H-苯並[d]氮呼-3-基)-2-側氧基乙基)-6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)異吲哚啉-1-酮



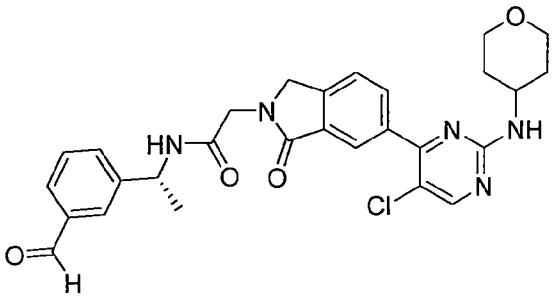
【1301】將三乙胺(69.2 μl，0.496 mmol)添加至DMF(0.5 mL)溶解2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸(50 mg，0.124 mmol)、7-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]氮呼(45 mg，0.154 mmol)和HATU(51.9 mg，0.137 mmol)混合物中。將反應在室溫下攪拌1小時，並添加水(15 mL)。將所得沉澱物過濾並用水(15 mL)洗滌。經由層析法(SiO_2，異己烷中50-100%乙酸乙酯)純化，得到呈無色泡沫狀之化合物(46 mg，54%)。LC-MS：$[M+H]^+$=676。

【1302】製備例 306：(R)-N-(1-(3-溴苯基)乙基)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙醯胺



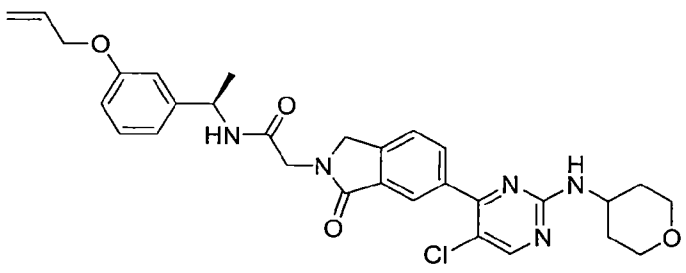
【1303】 使用與實施例405類似的方法製備。LC-MS：$[M+H]^+$=584。

【1304】 製備例 307：(R)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-(1-(3-甲醯基苯基)乙基)乙醯胺



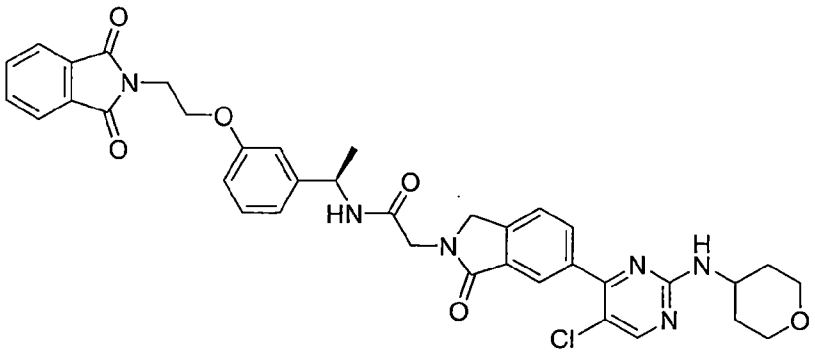
【1305】 將微波瓶中填有(R)-N-(1-(3-溴苯基)乙基)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙醯胺(58.5 mg，0.1 mmol)、3-側氧基苯並[d]異噻唑-2(3H)-甲醛-1,1-二氧化物(31.7 mg，0.150 mmol)、碳酸鈉(10.60 mg，0.100 mmol)、$Pd(OAc)_2$(0.674 mg，3.00 μmol)和1,4-雙(二苯基膦基)丁烷(1.919 mg，4.50 μmol)。將小瓶封蓋並抽真空並用氮氣回填(3x)。在除氣(氮氣吹掃10分鐘)的DMF(0.8 mL)中加入三乙基矽烷(31.9 μl，0.200 mmol)，將混合物在室溫下攪拌10分鐘。將混合物加熱至80°C並攪拌隔夜，然後使其冷卻至室溫。將混合物用EtOAc(20 mL)稀釋並用鹽水(20 mL)洗滌。將有機萃取物乾燥($MgSO_4$)、過濾並真空濃縮。粗產物經由層析法(SiO_2，12 g管柱，異己烷中0-100%的EtOAc)純化，得到呈白色固體之化合物(10 mg，18%)。LC-MS：[M+H]+=534。

【1306】 製備例 308：(R)-N-(1-(3-(烯丙氧基)苯基)乙基)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙醯胺



【1307】 將DMF(1 mL)溶解(R)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-(1-(3-羥基苯基)乙基)乙醯胺(100 mg，0.192 mmol)、碳酸鉀(132 mg，0.958 mmol)和烯丙基溴(49.7 μl，0.575 mmol)溶液在室溫下攪拌隔夜。添加入水(2 mL)和EtOAc(2 mL)，分離各層。將有機層用鹽水(2 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並真空濃縮。經由層析法(SiO_2，異己烷中0-100%的EtOAc)純化，得到呈無色玻璃狀之化合物(51 mg，45%)。LCMS：$[M+H]^+$=562。

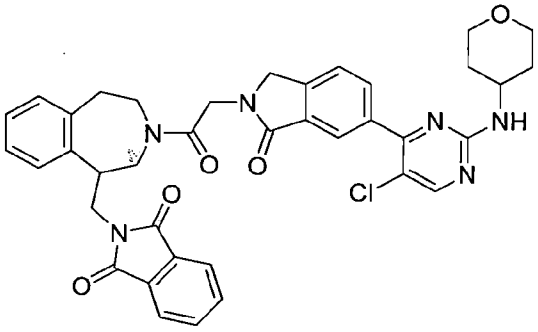
【1308】 製備例 309：(R)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-(1-(3-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙氧基)苯基)乙基)乙醯胺



【1309】 將DIAD(44.7 μl，0.230 mmol)滴加至THF(2 mL)溶解(R)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-(1-(3-羥基苯基)乙基)乙醯胺(100 mg，0.177 mmol)、酞醯亞胺(33.8 mg，0.230 mmol)和三苯

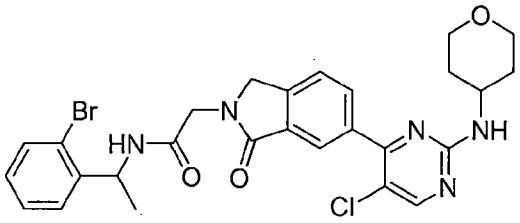
基膦(60.2 mg，0.230 mmol)溶液中，將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水(4 mL)和EtOAc(4 mL)，分離各層。將有機層用鹽水(4 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並真空濃縮。經由層析法(SiO_2，DCM中1-10%(MeOH中1%的NH_3))純化，得到呈無色玻璃狀之化合物(50 mg，40%)。LCMS：$[M+H]^+$=695。

【1310】 製備例 310：2-((3-(2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙醯基)-1,2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]氮呯-1-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮



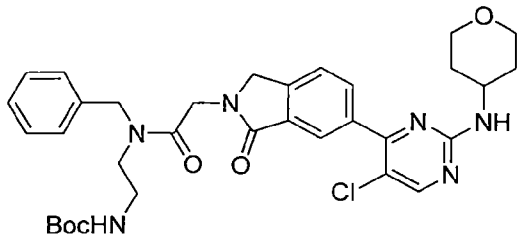
【1311】 使用與實施例548類似的方法製備。LC-MS：$[M+H]^+$=691。

【1312】 製備例 311：N-(1-(2-溴苯基)乙基)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙醯胺



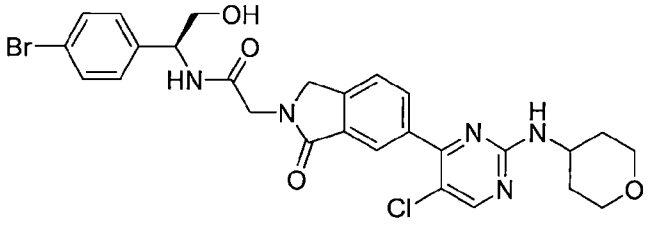
【1313】 使用與實施例553類似的方法製備(H2O/1 M HCl)。LC-MS：$[M+H]^+$=584。

【1314】 製備例 312：(2-(N-苄基-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙醯胺基)乙基)胺基甲酸酯



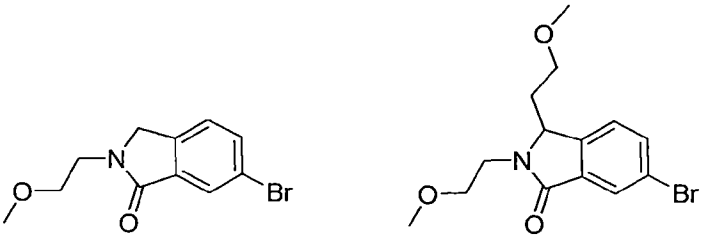
【1315】 使用與實施例548類似的方法製備。LC-MS：$[M+Na]^+$=657。

【1316】 製備例 313：(S)-N-(1-(4-溴苯基)-2-羥基乙基)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙醯胺



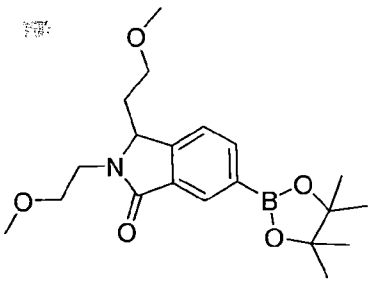
【1317】 將HATU(614 mg，1.614 mmol)添加至DMF(8 mL，103 mmol)溶解2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸(500 mg，1.241 mmol)、(S)-2-胺基-2-(4-溴苯基)乙醇鹽酸鹽(407 mg，1.614 mmol)和三乙胺(0.865 mL，6.21 mmol)溶液中，將混合物在室溫下攪拌2小時。將反應用水(20 mL)稀釋，過濾所得白色沉澱物並靜置乾燥。經由層析法(SiO_2，DCM中0-10%的MeOH)純化，得到呈無色固體之化合物(560 mg，68%)。LCMS：$[M+H]^+$=600。

【1318】 製備例 314：6-溴-2-(2-甲氧基乙基)異吲哚啉-1-酮和6-溴-2,3-雙(2-甲氧基乙基)異吲哚啉-1-酮之混合物



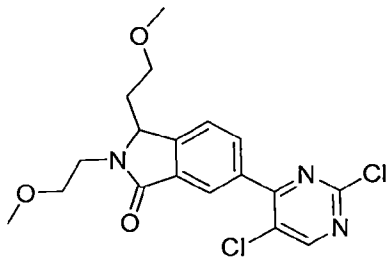
【1319】 將氫化鈉(礦物油中60重量%)(0.113 g，2.83 mmol)在0°C下在氮氣下添加至DMF(12 mL)中6-溴異吲哚啉-1-酮(0.5 g，2.358 mmol)和1-溴-2-甲氧基乙烷(0.277 ml，2.83 mmol)攪拌溶液中。將所得橙色溶液緩慢升溫至室溫，並攪拌3天。以水(15 mL)終止反應，並用EtOAc(3×15 mL)萃取。結合有機萃取物，用鹽水(50 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)、過濾並真空濃縮，得到黃色油狀物。粗產物經由層析法(SiO_2，24 g GRACE管柱，異己烷中0-100%的EtOAc)純化，得到呈黃色油狀之6-溴-2-(2-甲氧基乙基)異吲哚啉-1-酮(549 mg，62.9%)和6-溴-2,3-雙(2-甲氧基乙基)異吲哚啉-1-酮之混合物(經由LCMS分析和NMR分析為～3:1比例)。經由層析法(SiO_2，24 g GRACE管柱，DCM中0-10%的MeOH)進一步純化並沒有提高產物的比例，產物不經進一步純化用於下一個步驟。LCMS：$[M+H]^+$=270和328。

【1320】 製備例 315：6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2,3-雙(2-甲氧基乙基)異吲哚啉-1-酮



【1321】 使用與製備例63類似的方法製備。LCMS：$[M+H]^+$=396。

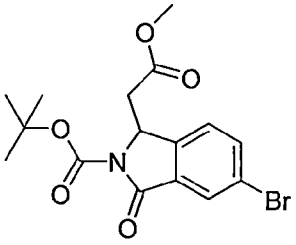
【1322】 製備例 316：6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2,3-雙(2-甲氧基乙基)異吲哚啉-1-酮



【1323】除了在第二步驟中使用SPhos-Pd G3代替$Pd(PPh_3)_4$之外，使用與製備例57類似的方法製備。在第二步驟中，在3小時後添加1 mol%催化劑，並將混合物進一步在50°C下攪拌3天。產物經由層析法(80 g管柱，異己烷中0-100%的EtOAc)進一步純化，得到呈淺黃色膠狀之6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-(2-甲氧基乙基)異吲哚啉-1-酮(225 mg，0.632 mmol，32.0%產率)和呈橙色/棕色膠狀之化合物(120 mg，15.4%)。產物不經進一步純化而用於下一個步驟。LMCS：$[M+H]^+$=396。

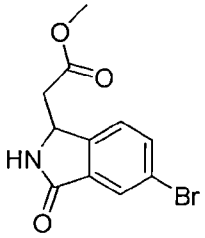
【1324】注意：獲得的產物為70%純度，並且被6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-(2-甲氧基乙基)異吲哚啉-1-酮汙染。

【1325】製備例 317：5-溴-1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3-側氧基異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯



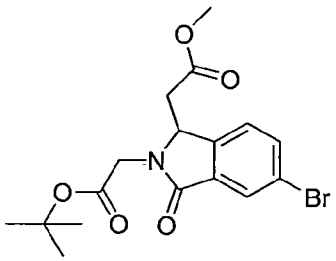
【1326】使用與製備例28類似的方法，從6-溴-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-羧酸三級丁酯(製備例20)和2-溴乙酸甲酯中製備。LCMS：$[M-Boc]^+$=286。

【1327】製備例 318：2-(5-溴-3-側氧基異吲哚啉-1-基)乙酸甲酯



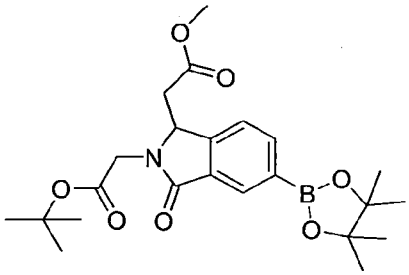
【1328】 在0°C下向5-溴-1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3-側氧基異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯(890 mg，2.316 mmol)中滴加HCl(4 M在二噁烷中)(8.69 ml，34.7 mmol)，將所得溶液在室溫下攪拌1小時。將反應濃縮並與MeCN(2x25 ml)共沸，得到呈黃色固體之化合物(610 mg，2.126 mmol，92%產率)。LCMS：$[M\text{-}tBu]^+$=284。

【1329】 製備例 319：2-(5-溴-1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3-側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸三級丁酯



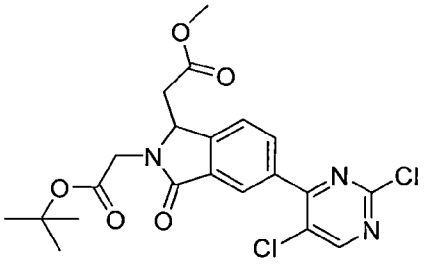
【1330】 使用與製備例1(H_2O)類似的方法，從2-(5-溴-3-側氧基異吲哚啉-1-基)乙酸甲酯中製備。LCMS：$[M+Na]^+$=420。

【1331】 製備例 320：2-(1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)乙酸三級丁酯



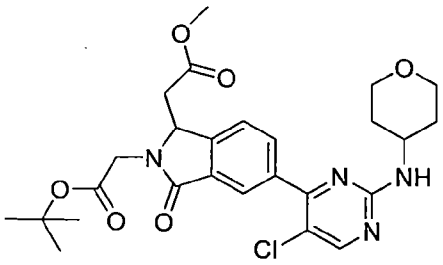
【1332】 使用與製備例84類似的方法，從2-(5-溴-1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3-側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸三級丁酯中製備。LCMS：$[M-tBu]^+$=446。

【1333】 製備例 321：2-(5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3-側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸三級丁酯



【1334】 使用與製備例53類似的方法，從2-(5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3-側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸三級丁酯中製備。LC-MS：$[M-tBu]^+$=410。

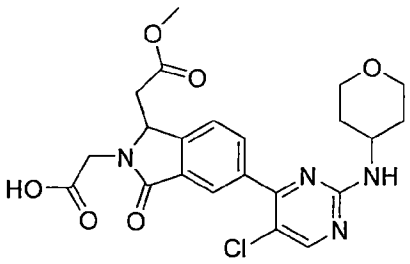
【1335】 製備例 322：2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3-側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸三級丁酯



【1336】 將乙醇(5404 µl，1.081 mmol)溶解2-(5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3-側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸三級丁酯(630 mg，1.081 mmol)、四氫吡喃-4-胺(134 µl，1.297 mmol)和DIPEA(378 µl，2.162 mmol)溶液加熱至85°C並攪拌隔夜。將反應用EtOAc(10 mL)和水(10 mL)稀釋。分離各相，水相用EtOAc(2×10 mL)萃取。將結合的有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)、過濾並濃縮，得到黃色油狀物。將粗產物經由層析法(SiO_2，40 g管柱，

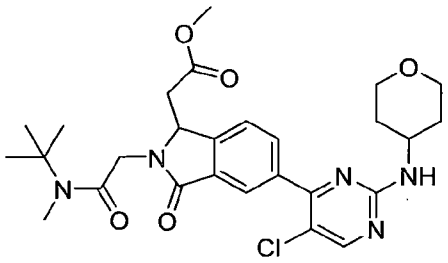
異己烷中0-100%的EtOAc)純化，得到呈無色固體之化合物(350 mg，61.0%)。LCMS：[M+H]+=531。

【1337】 製備例 323：2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3-側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸



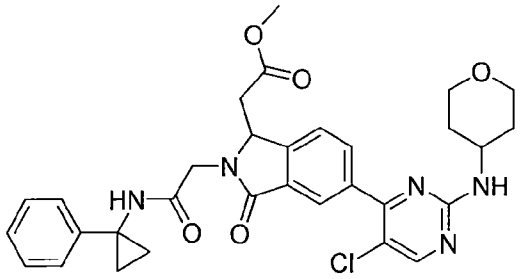
【1338】 將DCM(6 ml，93 mmol)和TFA(2.194 ml，28.5 mmol)溶解2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3-側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸三級丁酯(350 mg，0.593 mmol)溶液在室溫下攪拌3小時，然後真空濃縮。使殘餘物與甲苯(3×5 mL)和乙腈(5 ml)共沸，得到呈白色固體之化合物(315 mg，98%)。LCMS：$[M+H]^+$=475。

【1339】 製備例 324：2-(2-(2-(三級丁基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(5-氯-2-(四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-側氧基異吲哚啉-1-基)乙酸甲酯



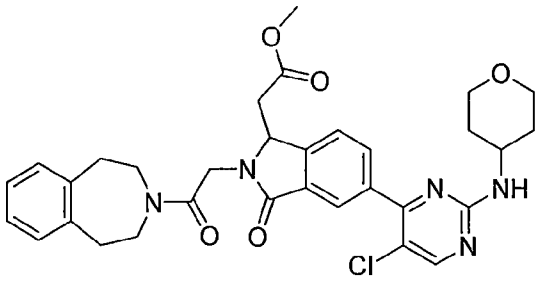
【1340】 使用類似於實施例407的方法，從2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3-側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸中製備。LCMS：$[M+H]^+$=544。

【1341】 製備例 325：2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-側氧基-2-(2-側氧基-2-((1-苯基環丙基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-基)乙酸甲酯



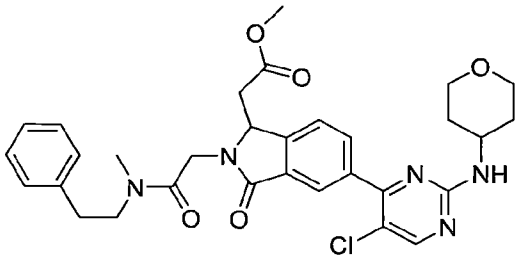
【1342】 使用與實施例547類似的方法製備。LCMS：$[M+H]^+$=590。

【1343】 製備例 326：2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-側氧基-2-(2-側氧基-2-(1,2,4,5-四氫-3H-苯並[d]氮呼-3-基)乙基)異吲哚啉-1-基)乙酸甲酯



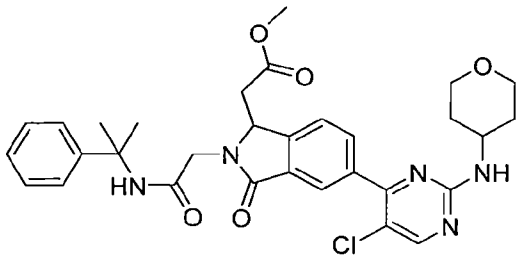
【1344】 使用與實施例547類似的方法製備。LCMS：$[M+H]^+$=604。

【1345】 製備例 327：2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-(甲基(苯乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-側氧基異吲哚啉-1-基)乙酸甲酯



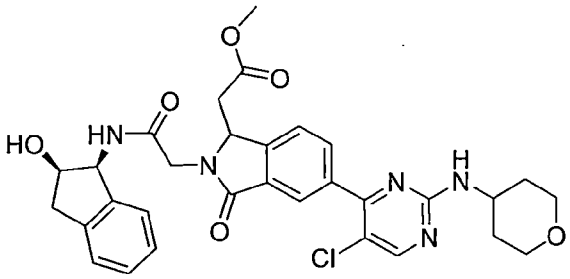
【1346】 使用與實施例552類似的方法製備。LCMS：$[M+H]^+$=592。

【1347】 製備例 328：2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-側氧基-2-(2-側氧基-2-((2-苯基丙-2-基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-基)乙酸甲酯



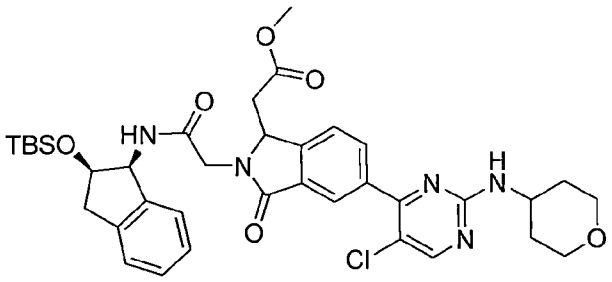
【1348】 使用與實施例552類似的方法製備。LCMS：$[M+H]^+$=592。

【1349】 製備例 329：2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-(((1S，2R)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-側氧基異吲哚啉-1-基)乙酸甲酯



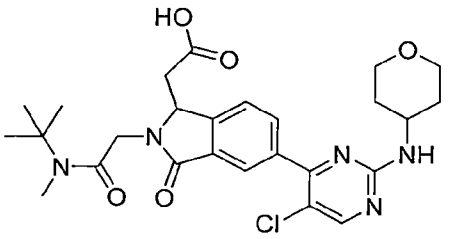
【1350】 將HATU(0.576 g，1.516 mmol)在氮氣下添加至DMF(10 mL)溶解2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3-側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸(0.5 g，1.011 mmol)、(1S，2R)-1-胺基-2,3-二氫-1H-茚-2-醇(0.166 g，1.112 mmol)和三乙胺(0.423 ml，3.03 mmol)冰冷卻溶液中，將混合物攪拌16小時。將反應混合物用水(50 mL)稀釋，過濾所得沉澱物，用水(3x10 mL)洗滌並乾燥($MgSO_4$)，得到呈淡粉紅色固體之化合物(472 mg，74.0%)。LCMS：$[M+H]^+$=606。

【1351】 製備例330：2-(2-(2-(((1S，2R)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-側氧基異吲哚啉-1-基)乙酸甲酯



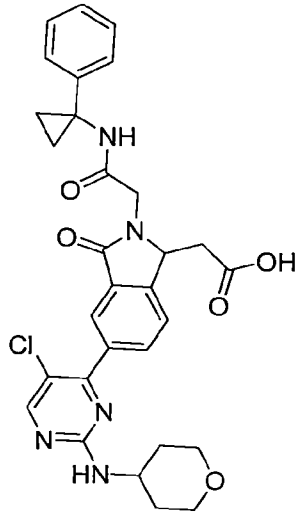
【1352】 將DCM(3 mL)溶解TBSCl(0.222 g，1.473 mmol)添加至DCM(4.4 mL)溶解2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-(((1S，2R)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-側氧基異吲哚啉-1-基)乙酸甲酯(0.465 g，0.737 mmol)、DMAP(9.00 mg，0.074 mmol)和三乙胺(0.205 ml，1.473 mmol)攪拌溶液中，將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加另外部分的DCM(1 mL)溶解DMAP(9.00 mg，0.074 mmol)、三乙胺(0.205 ml，1.473 mmol)和TBSCl(0.555 g，3.68 mmol)，繼續攪拌隔夜。添加DCM(1 mL)溶解TBSCl(1.110 g，7.37 mmol)，將反應攪拌隔夜。將混合物用DCM(20 mL)稀釋、用水(20 mL)和鹽水(20 mL)洗滌。結合有機萃取物、乾燥($MgSO_4$)、過濾並真空濃縮。粗產物經由層析法(SiO_2，40 g管柱，DCM中0-5%的MeOH)純化，得到呈淺黃色固體之化合物(257 mg，46.5%)。LCMS：$[M+H]^+$=720。

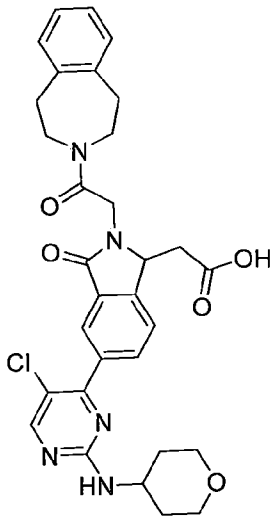
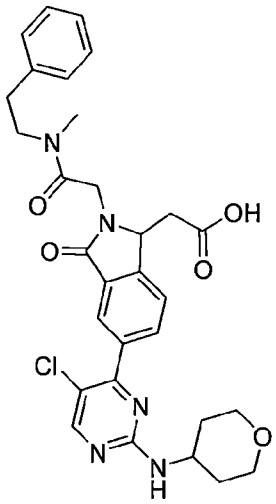
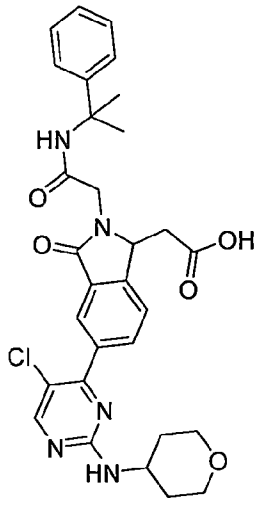
【1353】 製備例331：2-(2-(2-(三級丁基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-側氧基異吲哚啉-1-基)乙酸

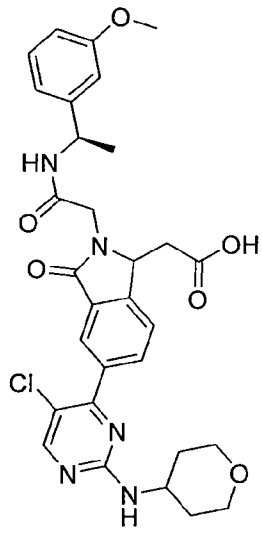
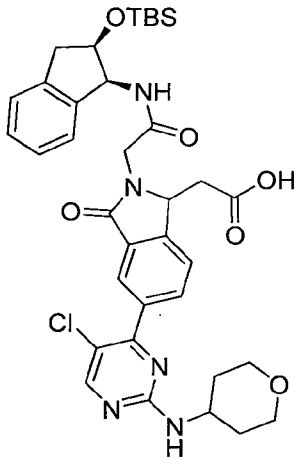


【1354】 將1M LiOH(0.202 ml，0.202 mmol)添加至THF(2.4 ml，29.3 mmol)/水(0.8 ml，44.4 mmol)溶解2-(2-(2-(三級丁基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-側氧基異吲哚啉-1-基)乙酸甲酯(100 mg，0.184 mmol)攪拌溶液中，將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物用EtOAc(10 ml)和水(5 ml)稀釋，水相用1 M HCl酸化至pH～3。水相進一步用EtOAc(2x10 ml)萃取。將結合的有機萃取物乾燥($MgSO_4$)、過濾並真空濃縮，得到呈無色固體之化合物(81 mg，79%)。LCMS：$[M+H]^+$=530。

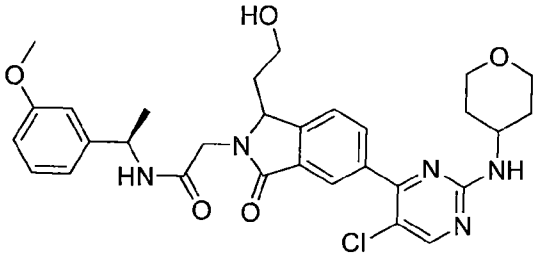
【1355】 使用與製備例331類同的方法從適當的羧酸酯中製備。用於製備例336中的前驅物酯類可以經由與上述製備例321至330中所列出的那些方法類同的方法製備。

製備例	結構	命名	MS: $[M+H]^+$
332		2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-側氧基-2-(2-側氧基-2-((1-苯基環丙基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-基)乙酸	576

333		2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-側氧基-2-(2-側氧基-2-(1,2,4,5-四氫-3H-苯並[d]氮呼-3-基)乙基)異吲哚啉-1-基)乙酸	590
334		2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-(甲基(苯乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-側氧基異吲哚啉-1-基)乙酸	578
335		2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-側氧基-2-(2-側氧基-2-((2-苯基丙-2-基)胺基)乙基)異吲哚啉-1-基)乙酸(1399-87)	578

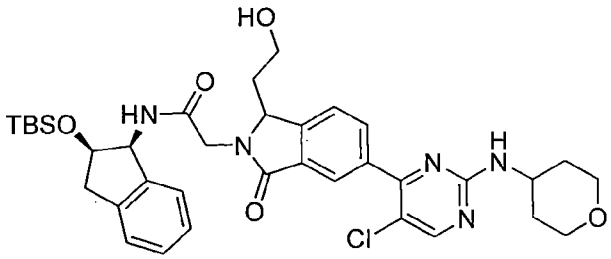
336		(2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-側氧基異吲哚啉-1-基)乙酸	594
337		2-(2-(2-(((1S，2R)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-側氧基異吲哚啉-1-基)乙酸	706

【1356】 製備例 338：2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-(2-羥基乙基)-3-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)乙醯胺



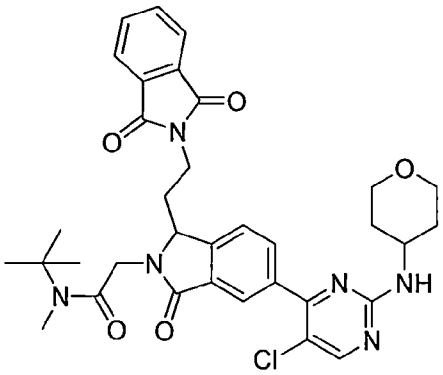
【1357】 使用與實施例601類似的方法製備。LC-MS：$[M+H]^+$=580。此化合物也出現在以下實施例700中。

【1358】 製備例 339：N-((1S，2R)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-(2-羥乙基)-3-側氧基異吲哚啉-2-基)乙醯胺



【1359】 使用與實施例601類似的方法製備。LC-MS：$[M+H]^+$=692。

【1360】 製備例 340：N-(三級丁基)-2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)-3-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-甲基乙醯胺

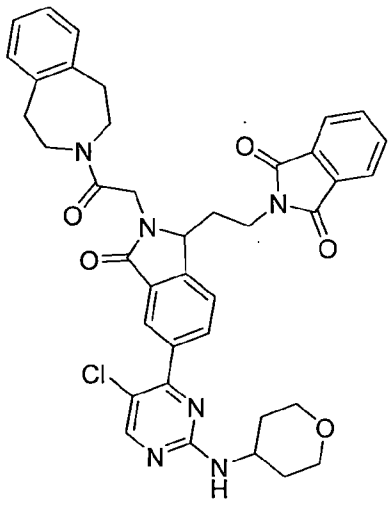
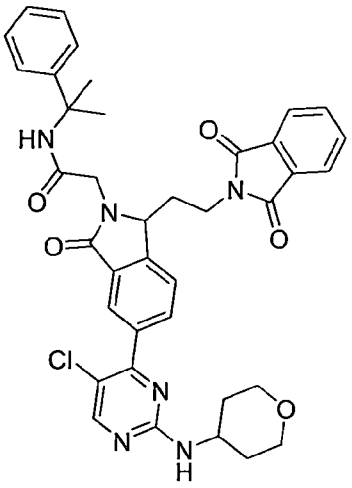


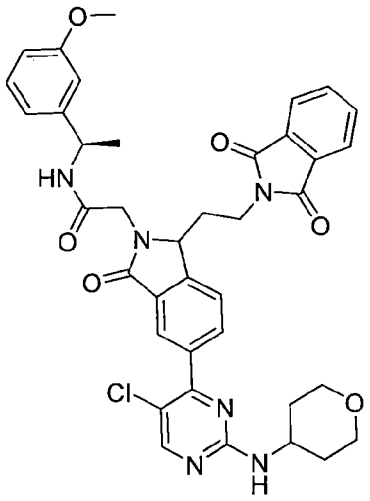
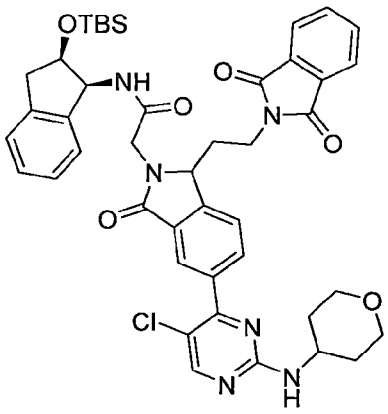
【1361】 將DIAD(24.49 μl，0.126 mmol)滴加至THF(953 μl)溶液N-(三級丁基)-2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-(2-羥基乙基)-3-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-甲基乙醯胺(實施例XX)(50 mg，0.097 mmol)、酞醯亞胺(18.53 mg，0.126 mmol)和三苯基膦(33.0 mg，0.126 mmol)攪拌溶液中。將所得橙色溶液在室溫下攪拌5小時，然後用EtOAc(10 mL)稀釋。添加水(10 mL)，分離各相。水層用EtOAc(10 mL)萃取，將結合的有機萃取物乾燥($MgSO_4$)、過濾並真空濃縮，得

到油狀物。粗產物經由層析法(12 g管柱，異己烷中0-100%的EtOAc)純化，得到呈白色固體之化合物(48 mg，76%)。

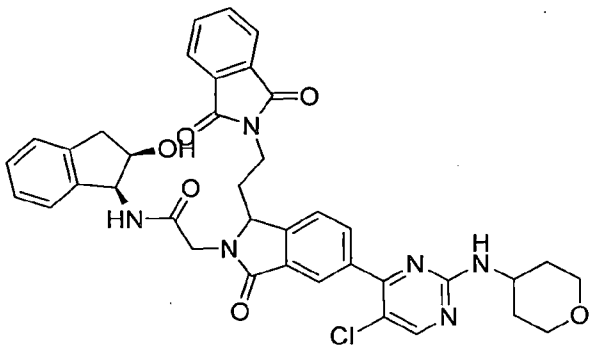
【1362】 製備例 341-345

【1363】 使用與製備例340類同的方法從合適的醇類中製備。

製備例	結構	命名	MS: $[M+H]^+$
341		2-(2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-側氧基-2-(2-側氧基-2-(1,2,4,5-四氫-3H-苯並[d]氮呼-3-基)乙基)異吲哚啉-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮	705
342		2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)-3-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-(2-苯基丙-2-基)乙醯胺(1427-19)	693

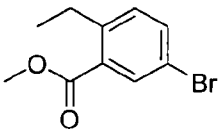
343		2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)-3-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)乙醯胺	709
344		N-((1S,2R)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)-3-側氧基異吲哚啉-2-基)乙醯胺	821

【1364】製備例 345：2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)-3-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-((1S，2R)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙醯胺



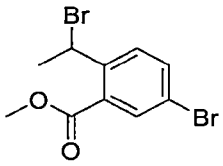
【1365】 將HCl(4.0 M在二噁烷中)(74.0 μl，0.296 mmol)添加至二噁烷(1 mL)溶解N-((1S，2R)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)-3-側氧基異吲哚啉-2-基)乙醯胺(81 mg，0.059 mmol)攪拌溶液中，將混合物在室溫下攪拌3小時。將混合物真空濃縮，經由層析法(SiO_2，12 g管柱，DCM中0-10%的MeOH)純化，得到呈白色固體之化合物(25 mg，57.4%)。LCMS：$[M+H]^+$=707。

【1366】 製備例 346：5-溴-2-乙基苯甲酸甲酯



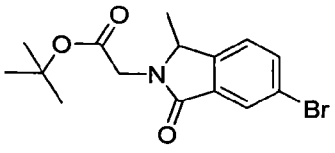
【1367】 將THF(30 mL)溶解5-溴-2-碘苯甲酸甲酯(5.0 g，14.67 mmol)和$PdCl_2(dppf)_2$(0.107 g，0.147 mmol)混合物抽真空並用氮氣回填(×3)，然後保持在氮氛圍下。將混合物冰卻，並小心地添加二乙基鋅(己烷中1.0 M)(8.07 ml，8.07 mmol)超過15分鐘。除去冷卻浴，將混合物加熱至65°C並攪拌3.5小時。冷卻至室溫後，將反應混合物倒入冰冷的1 M的HCl(50 mL)中。水相用EtOAc(3×50 mL)萃取，結合的有機萃取物用飽和鹽水(100 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)、過濾並真空濃縮，得到深棕色油狀物(4.1 g)。將粗產物溶於EtOAc(5 mL)中，加入異己烷(100 mL)。使混合物在室溫下靜置1小時，並將所得沉澱物通過二氧化矽墊過濾，用5%的EtOAc/異己烷(200 mL)洗滌。將濾液真空濃縮，得到呈淺橙色油狀(3.89 g)之5-溴-2-乙基苯甲酸甲酯(3.89 g，54.6%)。產物不經進一步純化而用於下一個步驟。1H NMR (氯仿-d) δ: 7.94 (1H, d), 7.53 (1H, dd), 7.15 (1H, dd), 3.89 (3H, s), 2.93 (2H, q), 1.21 (3H, t)。(注意：獲得的產物為具有初始原料和去碘初始原料的～1：1：0.5混合物，如經由NMR所示)。

【1368】製備例 347：5-溴-2-(1-溴乙基)苯甲酸甲酯



【1369】將過氧化苯甲醯(75重量%，餘量為水)(0.129 g，0.400 mmol)和NBS(1.709 g，9.60 mmol)添加至$CHCl_3$(80 ml，8.00 mmol)溶解5-溴-2-乙基苯甲酸甲酯(3.89 g，8.00 mmol)攪拌溶液中，將混合物加熱至回流並攪拌18小時。冷卻至室溫後，添加另外部分的過氧化苯甲醯(75重量%，餘量為水)(0.026 g，0.080 mmol)和NBS(0.427 g，2.400 mmol)，將混合物加熱至回流並攪拌2小時。冷卻至室溫後，將混合物用水(100 mL)洗滌，水相用DCM(100 mL)萃取。結合有機萃取物，用水(100 mL)、10wt%的Na_2SO_3(100 mL)和鹽水(100 mL)洗滌，然後乾燥($MgSO_4$)、過濾並真空濃縮，得到黃色油狀物(4.5 g)。粗產物經由層析法(SiO_2，120 g管柱，異己烷中0-50%的DCM)純化，得到呈白色固體之化合物(1.442 g，55.4%)。1H NMR (氯仿-d) δ: 7.98 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.65 (1H, dd), 6.24 (1H, q), 3.93 (3H, s), 2.01 (3H, d)。

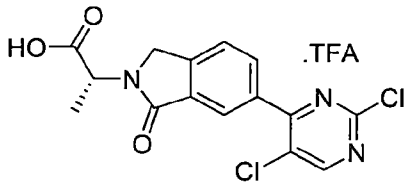
【1370】製備例 348：2-(5-溴-1-甲基-3-側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸三級丁酯



【1371】將DIPEA(1.627 ml，9.32 mmol)添加至MeCN(31.1 ml，3.11 mmol)溶解5-溴-2-(1-溴乙基)苯甲酸甲酯(1.0 g，3.11 mmol)和2-胺基乙酸三級丁酯鹽酸鹽(0.781 g，4.66 mmol)攪拌懸浮液中，將混合物加熱至75°C，在氮氣下攪拌16小時。將混合物冷卻至室溫，真空除去溶劑。將殘餘物溶於EtOAc(100 mL)中，

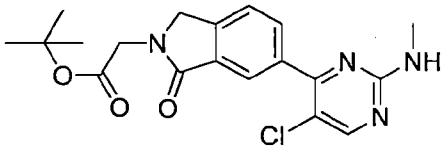
並用1 M HCl(50 mL)洗滌。水相用EtOAc(2×50 mL)萃取，結合的有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)、過濾並真空濃縮，得到淺黃色油狀物(954 mg)。將粗產物經由層析法(SiO_2，40 g管柱，異己烷中0-50%的EtOAc)純化，得到呈淺黃色油狀之化合物(627 mg，55.2%)。LCMS：$[M+Na]^+$=362。

【1372】 製備例 349：(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸三氟乙酸鹽



【1373】 使用與製備例9和19類似的方法，從(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]丙酸三級丁酯(製備例94)中製備。LCMS：$[M+H]^+$=352。

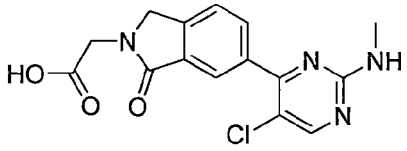
【1374】 製備例 350：2-(6-(5-氯-2-(甲基胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸三級丁酯



【1375】 將DIPEA(486 μl，2.78 mmol)添加至二噁烷(1.8 mL)和乙醇(1.8 mL)溶解2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸三級丁酯(280 mg，0.696 mmol)和甲胺鹽酸鹽(94 mg，1.392 mmol)攪拌溶液中。將混合物在密封管中加熱至80°C並攪拌16小時。冷卻後，將反應用EtOAc(20 mL)和水(20 mL)稀釋。分離各相，水相用EtOAc(2×20 mL)萃取。將結合的有機萃取物用鹽水(60 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並濃縮。粗產物經由層析法(SiO_2，24 g管柱，異己烷中0-100%

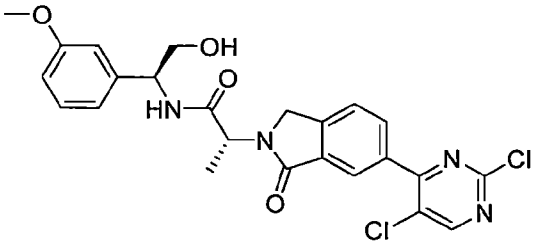
的EtOAc)純化，得到呈無色固體之實施例化合物(230 mg，0.586 mmol，84%產率)。LC-MS：$[M+H]^+$=389。

【1376】 製備例 351：2-(6-(5-氯-2-(甲基胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸



【1377】 將TFA(879 µl，11.41 mmol)添加至DCM(6 mL)中的2-(6-(5-氯-2-(甲基胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸三級丁酯(224 mg，0.570 mmol)攪拌溶液中，將混合物在室溫下攪拌2小時。添加另外部分的TFA(439 µl，5.70 mmol)，將混合物在室溫下再攪拌1.5小時。真空除去溶劑，將殘餘物與甲苯(3×3 mL)和MeCN(3×3 mL)共沸，得到呈淺黃色固體之化合物(224 mg，112%)。LC-MS：$[M+H]^+$=333。(注意：產物可以是TFA鹽)。

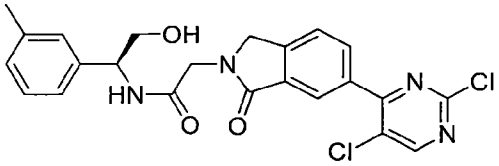
【1378】 製備例 352：((R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羥基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)丙醯胺



【1379】 將DIPEA(0.982 ml，5.62 mmol)和HATU(1051 mg，2.76 mmol)添加至乙腈(5 ml，1.874 mmol)溶解(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸(660 mg，1.874 mmol)和(S)-2-胺基-2-(3-甲氧基苯基)乙醇鹽酸鹽(420 mg，2.061 mmol)攪拌溶液中。將所得溶液在環境溫度下攪拌1小時，然後真空

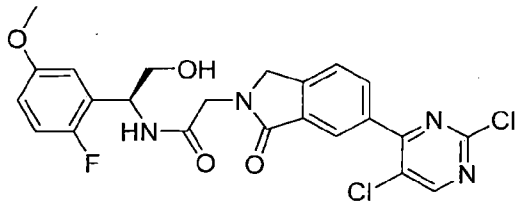
濃縮。將殘餘物溶解於少量DCM中，經由層析法(SiO_2，12 g管柱，100%EtOAc)純化，得到呈奶油色固體之化合物(728 mg，71.3%)。LCMS：$[M+H]^+$=501。

【1380】 製備例 353：(S)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-(2-羥基-1-(間甲苯基)乙基)乙醯胺



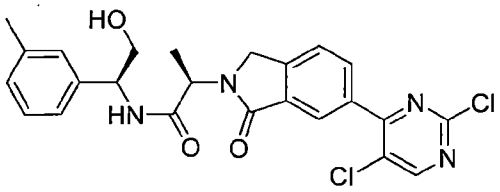
【1381】 將1:1 DCM:TFA(15 mL)溶解2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸三級丁酯(1.5 g，3.80 mmol)溶液在氮氣下攪拌2小時。將混合物真空濃縮，將殘餘物與甲苯共沸，然後與Et_2O共沸，得到呈白色固體之2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸(1.287 g，3.81 mmol，100%產率)。產物不經進一步純化和特性分析用於下一個步驟。將HATU(0.295 g，0.776 mmol)添加至DMF(2.5 mL)溶解2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸(0.25 g，0.739 mmol)、(S)-2-胺基-2-(間甲苯基)乙醇鹽酸鹽(0.146 g，0.776 mmol)和DIPEA(0.387 ml，2.218 mmol)混合物中，將混合物攪拌45分鐘。將混合物用EtOAc稀釋並移液至分液漏斗中。添加1 N的HCl，產物用EtOAc萃取。將在有機萃取物中形成的沉澱物過濾並抽氣乾燥，得到呈白色固體之化合物(0.18 g，51.7%)。濾液用$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌、乾燥($MgSO_4$)、真空濃縮，得到第二批化合物(0.17 g，048.8%)。產物不經進一步純化和特性分析用於下一步個驟。

【1382】 製備例 354：((S)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-(1-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-羥乙基)乙醯胺



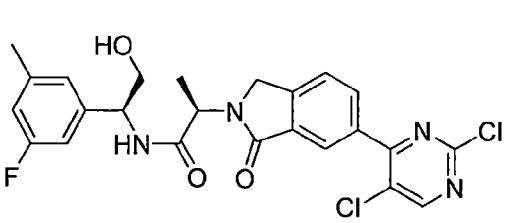
【1383】使用與實施例353類似的方法製備。

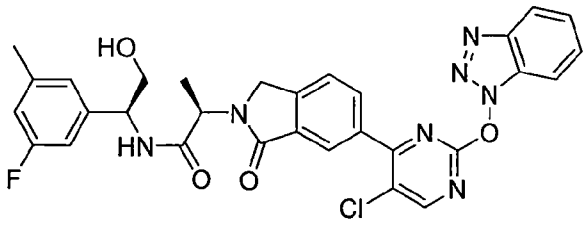
【1384】製備例 355：(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羥基-1-(間-甲苯基)乙基)丙醯胺



【1385】使用與實施例353類似的方法製備。

【1386】製備例 356：(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥基乙基)丙醯胺與(R)-2-(6-(2-((1H-苯並[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)-5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥基乙基)丙醯胺(3:2)之混合物

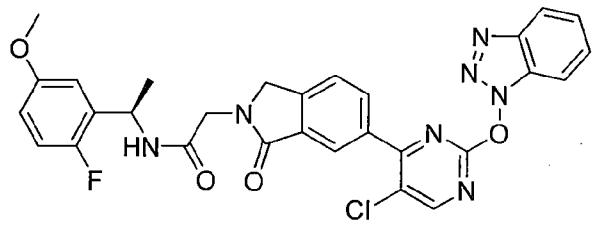




【1387】將TBTU(0.096 g，0.298 mmol)添加至DMF(1 mL)溶解(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸(0.1 g，0.284 mmol)、(S)-2-胺基-2-(3-氟-5-甲基苯基)乙醇鹽酸鹽(0.061 g，0.298 mmol)和DIPEA(0.149 ml，0.852 mmol)混合物中，將混合物攪拌2小時。將混合物用EtOAc稀釋，並移液至分液漏斗中。添加1 N HCl，產物用EtOAc萃取。將結合的有機萃取物用水、$NaHCO_3$、鹽水洗滌、乾燥($MgSO_4$)、真空濃縮，得到粗產物。產物不經進一步

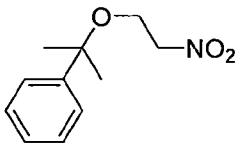
純化和特性分析用於下一個步驟。(注意：組分的比率是從反應混合物的LCMS分析中估計的，其顯示形成3:2的混合物)。

【1388】 製備例 357：(R)-2-(6-(2-((1H-苯並[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)-5-氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-(1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)乙醯胺



【1389】 將DMF(1 mL)溶解2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸(0.1 g，0.296 mmol)、(R)-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙胺HCl(0.067 g，0.325 mmol)、TBTU(0.114 g，0.355 mmol)和DIPEA(0.207 ml，1.183 mmol)混合物在室溫下攪拌20小時。將混合物用EtOAc(20 mL)稀釋，並將溶液依次用1 M HCl(15 mL)、$NaHCO_3$(15 mL)、水(10 mL)和鹽水(10 mL)洗滌。將有機溶液通過疏水玻璃料並真空濃縮，得到呈淺棕色固體之化合物(147 mg，77%)。LC-MS：$[M+H]^+$=588。產物不經進一步純化用於下一個步驟。(注意：產物含有約7%的(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-(1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)乙醯胺(LCMS))。

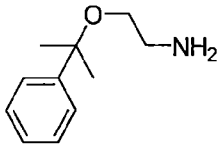
【1390】 製備例 358：(2-(2-硝基乙氧基)丙-2-基)苯



【1391】 添加2-硝基乙醇(1.0 mL，13.95 mmol)，然後添加TFA(0.100 mL，1.298 mmol)至DCM(5.0 mL，78 mmol)溶解2-苯基丙-2-醇(1.0 g，7.34 mmol)攪拌溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌隔夜，然後真空濃縮。將殘餘物用MeOH(3x20

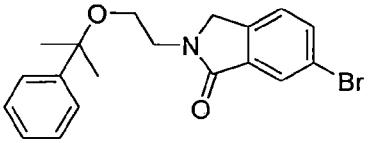
mL)共沸，得到呈淡黃色油狀之粗產物(2.16 g)，其經由層析法(12 g管柱，異己烷中0-50%的EtOAc)純化，得到呈無色油狀之化合物(764 mg，35.8%)。1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 - 7.32 (m, 4H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 4.54 - 4.38 (m, 2H), 3.78 - 3.55 (m, 2H), 1.56 (s, 6H)。

【1392】 製備例 359：2-((2-苯基丙-2-基)氧基)乙-1-胺



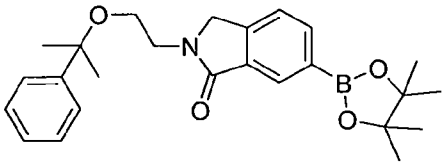
【1393】 將水(3.5 mL，194 mmol)溶解氯化銨(0.214 g，4.00 mmol)溶液添加至乙醇(17.0 mL，291 mmol)溶解(2-(2-硝基乙氧基)丙-2-基)苯(0.764 g，2.63 mmol)和鐵(1.47 g，26.3 mmol)懸浮液中，將所得混合物加熱至80°C歷時135分鐘。將混合物冷卻至室溫，通過矽藻土過濾(用EtOH洗滌)。將濾液減壓濃縮。將殘餘物在EtOAc(20 mL)和水(20 mL)之間分層。分離各層，水層用EtOAc(20 mL)萃取。經由添加飽和$NaHCO_3$水溶液將水層的pH調節至8，然後用EtOAc(3x30 mL)萃取。將結合的有機萃取物乾燥($MgSO_4$)、過濾並減壓濃縮，得到呈淺黃色油狀之化合物(158 mg，98%)。1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (ddd, J = 7.8, 6.8, 1.2 Hz, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 3.25 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.07 (s (br), 2H), 2.90 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 1.56 (s, 6H)。

【1394】 製備例 360：6-溴-2-(2-((2-苯基丙-2-基)氧基)乙基)異吲哚啉-1-酮



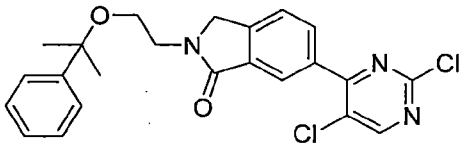
【1395】 使用與製備例73類似的方法，從5-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯和2-((2-苯基丙-2-基)氧基)乙-1-胺中製備。在此情況下，產物經由層析法(SiO_2，12 g管柱，異己烷中0-50%的EtOAc)。LC-MS：$[M+Na]^+$=396。

【1396】 製備例 361：2-(2-((2-苯基丙-2-基)氧基)乙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-酮



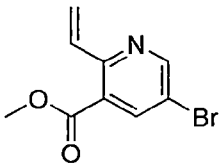
【1397】 使用與製備例84類似的方法，從6-溴-2-(2-((2-苯基丙-2-基)氧基)乙基)異吲哚啉-1-酮中製備。LC-MS：$[M+Na]^+$=444。

【1398】 製備例 362：6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-(2-((2-苯基丙-2-基)氧基)乙基)異吲哚啉-1-酮



【1399】 使用與製備例90類似的方法，從2-(2-((2-苯基丙-2-基)氧基)乙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-1-酮中製備。LC-MS：$[M+Na]^+$=464。

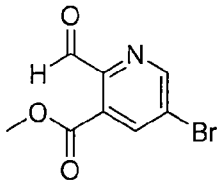
【1400】 製備例 363：5-溴-2-甲醯基菸鹼酸甲酯



【1401】 將三乙胺(6.12 ml，43.9 mmol)添加至乙醇(200 ml，39.9 mmol)溶解5-溴-2-氯菸鹼酸甲酯(10.0 g，39.9 mmol)和乙烯基三氟硼酸鉀(5.88 g，43.9 mmol)攪拌懸浮液中。將系統抽真空並用氮氣回填(x3)。添加$PdCl_2(dppf)_2$(0.584

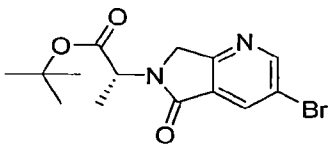
g，0.798 mmol)，將系統抽真空並用氮氣回填(x3)。將混合物加熱至80°C並在氮氣下攪拌2.5小時。冷卻至室溫後，將混合物通過矽藻土過濾。將濾液濃縮並在EtOAc(200 mL)和水(200 mL)之間分層。將有機相干燥($MgSO_4$)、過濾並真空濃縮。粗產物經由層析法(220 g管柱，異己烷中0-20%的EtOAc)純化，得到呈淡綠色固體之化合物(4.993 g，20.42 mmol，51.1%產率)。LCMS：$[M+H]^+$=242。

【1402】 製備例 364：5-溴-2-甲醯基菸鹼酸甲酯



【1403】 將臭氧/氧氣的混合物通入DCM(41.3 ml，4.13 mmol)溶解5-溴-2-乙烯基菸鹼酸甲酯(1.0 g，4.13 mmol)攪拌溶液中起泡冷卻至-78°C。5分鐘後，溶液變成藍色。使氧氣通過反應混合物起泡，直到溶液變回黃色，然後置於氮氛圍下。添加二甲基硫醚(0.917 ml，12.39 mmol)，使混合物緩慢升溫至室溫隔夜。將混合物用DCM(50 mL)稀釋，用水(100 mL)和鹽水(100 mL)洗滌。將有機萃取物乾燥($MgSO_4$)、過濾並真空濃縮，得到呈黏性棕色膠狀之5-溴-2-甲醯基菸鹼酸甲酯(718 mg，64.1%)。1H NMR (氯仿-d) δ: 10.27 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 3.98 (s, 3H)。

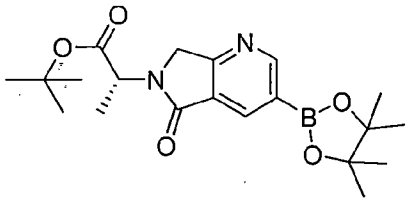
【1404】 製備例 365：(R)-2-(3-溴-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)丙酸三級丁酯



【1405】 方法A：按照製備例6中所述的方法製備。LCMS：$[M+H]^+$=341。

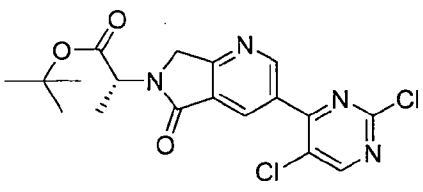
【1406】 方法B：將DIPEA(0.382 mL，2.189 mmol)添加至DCM(5 mL)溶解(R)-2-胺基丙酸三級丁酯鹽酸鹽(0.398 g，2.189 mmol)攪拌溶液中。將混合物添加至DCM(15 mL)溶解5-溴-2-甲醯基菸鹼酸甲酯(539 mg，1.988 mmol)攪拌溶液之前，在室溫下攪拌10分鐘。將混合物添加三乙醯氧基硼氫化鈉(633 mg，2.99 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌24小時之前，在室溫下攪拌2小時。將混合物用DCM(30 mL)稀釋並用$NaHCO_3$(50 mL)洗滌。水相用DCM(2x50 mL)萃取，結合的有機萃取物用鹽水(75 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)、過濾並真空濃縮，得到棕色固體(700 mg)。將粗產物吸附至二氧化矽上，經由層析法(24 g管柱，異己烷中0-100%的EtOAc)純化，得到呈淺黃色固體之化合物(277 mg，0.804 mmol，40.4%產率)。LCMS：$[M+H]^+$=341。

【1407】 製備例 366：(R)-2-(5-側氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-5,7-二氫-6H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)丙酸三級丁酯



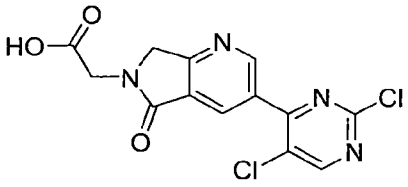
【1408】 按照製備例86中所述的方法製備。粗產物經由層析法(SiO_2，異己烷中0-50%的乙酸乙酯)純化，得到呈米白色固體之化合物(1.653 g，99%)。LC-MS：$[M-C_8H_{10}]^+$=307。

【1409】 製備例 367：(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)丙酸三級丁酯



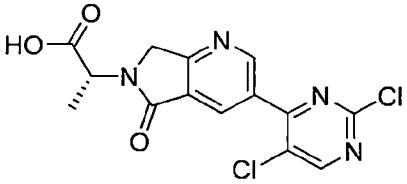
【1410】 使用與製備例53類似的方法製備。LCMS：$[M+H]^+$=409。

【1411】 製備例 368：2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)乙酸



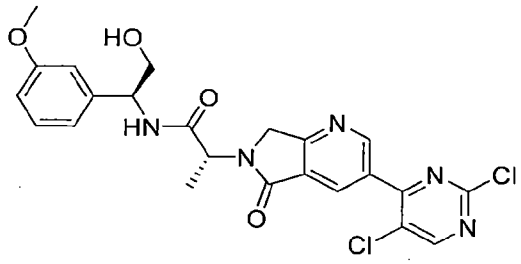
【1412】 將TFA(4.0 mL，51.9 mmol)添加至粗製的DCM(20.0 mL，311 mmol)溶解2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(7H)- 基)乙酸三級丁酯(0.989 g，2.002 mmol)溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌隔夜，然後真空濃縮。將殘餘物與甲苯(3×30 mL)共沸，然後在真空烘箱中乾燥隔夜。LCMS：$[M+H]^+$=339。

【1413】 製備例 369：(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)丙酸



【1414】 將1:1=DCM:TFA(5 mL)溶解(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙酸三級丁酯(製備例367，0.38 g，0.928 mmol)溶液攪拌3小時。將混合物在真空下濃縮，並將殘餘物與甲苯共沸。將殘餘物用Et_2O研磨，將得到的懸浮液在真空下濃縮，得到呈黃色固體之化合物(0.418 g，0.929 mmol，100%產率)。產物不經進一步純化和特性分析用於下一個步驟。假定定量產率。

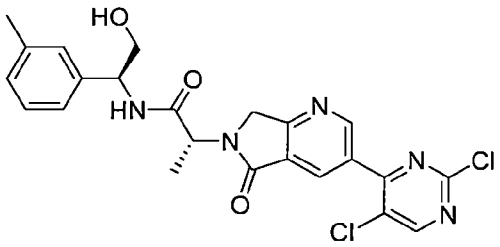
【1415】製備例 370：(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-((S)-2-羥基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)丙醯胺



【1416】將1:1=DCM:TFA(5 mL)溶解(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙酸三級丁酯(0.35 g，0.855 mmol)溶液攪拌2.5小時。將混合物在真空下濃縮，並將殘餘物與甲苯共沸。將殘餘物用～5:1的異己烷:Et_2O混合物研磨，過濾所得沉澱物，用異己烷洗滌、抽氣乾燥，得到呈白色固體之(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙酸(0.206 g，53.5%)。真空濃縮濾液，將殘餘物懸浮於Et_2O中。將懸浮液真空濃縮至乾，得到呈白色固體之(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙酸(0.044 g，0.125 mmol，14.57%產率)。產物不經進一步純化和特性分析用於下一個步驟。將HATU(0.133 g，0.350 mmol)添加至DMF(1.5 mL)溶解(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙酸(0.15 g，0.333 mmol)、(S)-2-胺基-2-(3-甲氧基苯基)乙醇鹽酸鹽(0.071 g，0.350 mmol)和DIPEA(0.180 ml，1.033 mmol)混合物中，將混合物攪拌45分鐘。將混合物用EtOAc稀釋並移液到分液漏斗中。添加飽和NH_4Cl水溶液，產物用EtOAc萃取。將結合的有機萃取物用$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌、乾燥($MgSO_4$)並真空濃縮，得到粗製的(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5H-吡咯並[3,4-b]

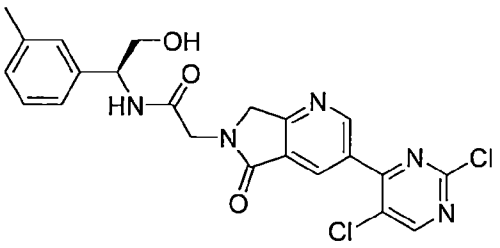
吡啶-6(7H)-基)-N-((S)-2-羥基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)丙醯胺(0.160 g，96%)。產物不經進一步純化和特性分析用於下一個步驟。

【1417】 製備例 371：(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-((S)-2-羥基-1-(間甲苯基)乙基)丙醯胺



【1418】 使用與製備例370類似的方法製備。

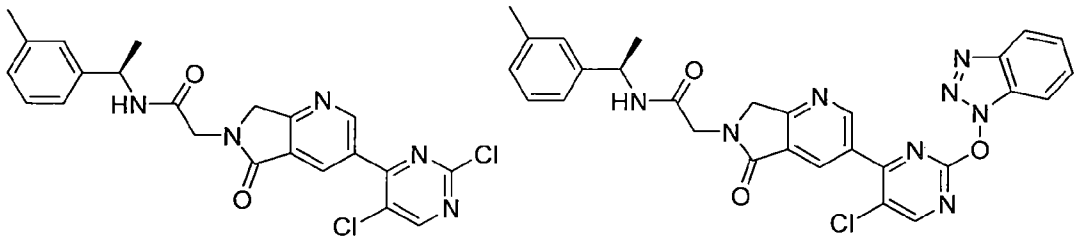
【1419】 製備例 372：(S)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-(2-羥基-1-(間甲苯基)乙基)乙醯胺



【1420】 將HATU(83 mg，0.219 mmol)在氮氣下添加至DMF(1.4 mL)溶解2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙酸(62 mg，0.146 mmol)、(S)-2-胺基-2-(間甲苯基)乙醇鹽酸鹽(30.2 mg，0.161 mmol)和三乙胺(61.2 µl，0.439 mmol)冰冷卻溶液中。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用EtOAc(30 mL)稀釋。有機相用水(30 mL)、鹽水(3x30 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)、過濾並真空濃縮，得到黃色/棕色固體(80 mg，94%)。粗產物不經進一步純化即用於下一個步驟。LCMS：$[M+H]^+$=472。

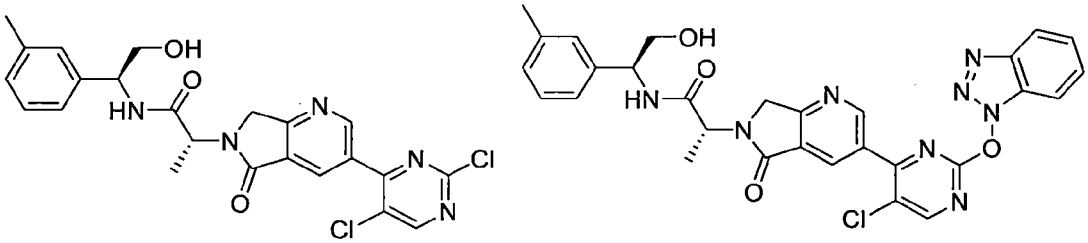
【1421】 製備例 373：(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-(1-(間甲苯基)乙基)乙醯胺和(R)-2-(3-(2-((1H-苯並

[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)-5-氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-(1-(間甲苯基)乙基)乙醯胺之混合物



【1422】 將TBTU(54.6 mg，0.233 mmol)添加至二噁烷(2 ml)溶解2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙酸、TFA(120 mg，0.212 mmol)、(R)-1-(間甲苯基)乙胺鹽酸鹽(54.6 mg，0.318 mmol)和DIPEA(148 µl，0.847 mmol)攪拌溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌4小時，然後在DCM(50 ml)和1 N HCl(50 ml)之間分配。收集有機相，用$NaHCO_3$(50 ml)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並濃縮，得到呈膠狀的標題混合物(～1:1)。產物不經進一步純化而用於下一個步驟。LCMS：$[M+H]^+$=456和555。

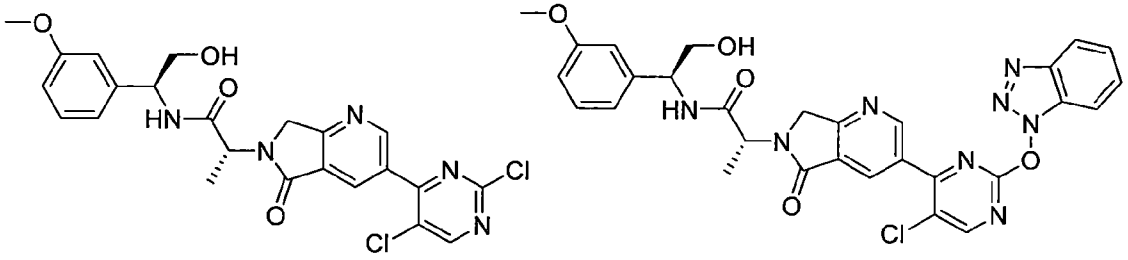
【1423】 製備例 374：(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-((S)-2-羥基-1-(間甲苯基)乙基)丙醯胺與(R)-2-(3-(2-((1H-苯並[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)-5-氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-((S)-2-羥基-1-(間甲苯基)乙基)丙醯胺(3:2)之混合物



【1424】 將TBTU(0.096 g，0.299 mmol)添加至DMF(1 mL)溶解((R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙酸(0.128 g，0.284 mmol)、(S)-2-胺基-2-(間甲苯基)乙醇鹽酸鹽(0.056 g，0.299 mmol)

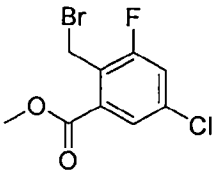
和DIPEA(0.154 ml，0.881 mmol)混合物中，將混合物攪拌3.5小時。將混合物用EtOAc稀釋並移液至分液漏斗中。添加NH_4Cl，產物用EtOAc萃取。結合的有機萃取物用$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，真空濃縮，得到呈橙色固體之粗製的(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-((S)-2-羥基-1-(間甲苯基)乙基)丙醯胺化合物與((R)-2-(3-(2-((1H-苯並[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)-5-氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-((S)-2-羥基-1-(間甲苯基)乙基)丙醯胺(3:2)(0.149 g，0.284 mmol，100%產率)。產物不經進一步純化和特性分析用於下一個步驟。假定定量產率。

【1425】 製備例 375：(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-((S)-2-羥基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)丙醯胺與(R)-2-(3-(2-((1H-苯並[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)-5-氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-((S)-2-羥基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)丙醯胺(1:1)之混合物



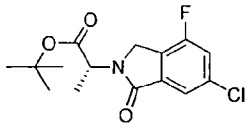
【1426】 使用與製備例374類似的方法製備。

【1427】 製備例 376：2-(溴甲基)-5-氯-3-氟苯甲酸甲酯



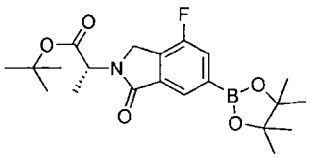
【1428】 將NBS(5.30 g，29.8 mmol)和過氧化苯甲醯(0.401 g，1.241 mmol)添加至氯仿(200 mL，2480 mL)溶解5-氯-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(5.03 g，24.83 mmol)溶液中，將混合物加熱至回流並攪拌隔夜。將反應冷卻至室溫，添加己烷(300 mL)。經由過濾除去所得沉澱物，並將濾液真空濃縮。粗產物經由層析法(SiO_2，120 g管柱，異己烷中0-30%的DCM)純化，得到呈無色油狀之化合物(5.908 g，%)。產物不經進一步純化而用於下一個步驟。1 H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.78 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 4.94 (d, 2H), 3.96 (s, 3H)。

【1429】 製備例 377：(R)-2-(6-氯-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸三級丁酯



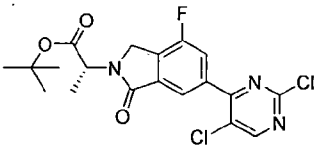
【1430】 將MeCN(30.0 mL，574 mmol)溶解2-(溴甲基)-5-氯-3-氟苯甲酸甲酯(1.54 g，5.20 mmol)、(R)-2-胺基丙酸三級丁酯鹽酸鹽(1.43 g，7.87 mmol)和DIPEA(3.0 mL，17.18 mmol)混合物加熱至75°C隔夜，然後使其冷卻至室溫並攪拌2天。將反應混合物減壓濃縮，將殘餘物在EtOAc(30 mL)和1 M HCl(30 mL)之間分層。分離各層，含水餾分用EtOAc(30 mL)萃取。將結合的有機萃取物用鹽水(3x50 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)，過濾並減壓濃縮，得到呈淺米色固體之粗產物(1.52 g)。產物不經進一步純化而用於下一個步驟。LCMS：[M-tBu+H]+=258。

【1431】 製備例 378：(R)-2-(4-氟-1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-酮基)丙酸三級丁酯



【1432】 將1,4-二噁烷(10.0 mL，117 mmol)溶解(R)-2-(6-氯-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸三級丁酯(1.52 g，4.84 mmol)、雙戊醯二硼(1.47 g，5.79 mmol)和乙酸鉀(1.44 g，14.67 mmol)混合物在40°C下除氣(起泡氮氣)10分鐘。添加XPhos Pd G3(0.054 g，0.064 mmol)，將混合物再除氣10分鐘，然後加熱至100°C歷時65分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，通過矽藻土過濾，用EtOAc(3x50 mL)洗滌。將濾液減壓濃縮，得到呈灰色膠狀之粗產物(4.4 g)。經由層析法(SiO_2，24 g管柱，異己烷中0-50%的EtOAc)純化，得到呈米白色固體之化合物(1.98 g，91%)。LCMS：$[M-tBu+H]^+$=350。

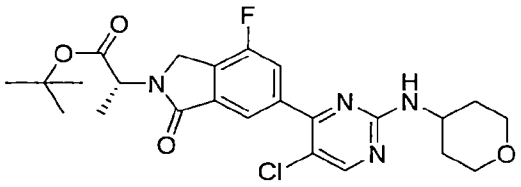
【1433】 製備例 379：(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸三級丁酯



【1434】 將1,4-二噁烷(12.0 mL，140 mmol)和水(4.0 mL，222 mmol)溶解(R)-2-(4-氟-1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)丙酸三級丁酯(1.98 g，4.40 mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(0.800 mL，6.98 mmol)和碳酸鉀(1.23 g，8.90 mmol)混合物在40°C下除氣(起泡氮氣)10分鐘。添加$Pd(Ph_3P)_4$(0.250 g，0.216 mmol)，將混合物另外除氣10分鐘，然後加熱至90°C歷時3.5小時。將混合物冷卻至室溫，然後在EtOAc(30 mL)和水(30 mL)之間分層。分離各層，含水餾分用EtOAc(30 mL)萃取。將結合的有機萃取物用鹽水(3×30 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)、過濾並減壓濃縮，得到呈橙色油狀之粗產物。經由層析法(SiO_2，24 g

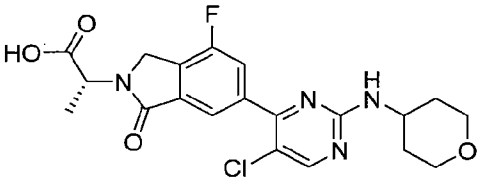
管柱，異己烷中0-50%的EtOAc)純化，得到呈米白色固體之化合物(1.15 g，60.1%)。LCMS：$[M-tBu+H]^+$=370。

【1435】 製備例 380：(R)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸三級丁酯



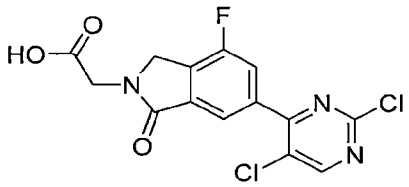
【1436】 將DIPEA(0.370 mL，2.118 mmol)和四氫吡喃-4-胺(0.120 mL，1.159 mmol)添加至1,4-二噁烷(5.0 mL，58.5 mmol)溶解(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸三級丁酯(0.298 g，0.685 mmol)混合物中，將混合物在90°C下攪拌21小時。添加另外的四氫吡喃-4-胺(0.120 mL，1.159 mmol)和DIPEA(0.370 mL，2.118 mmol)，將混合物在90°C下再攪拌5小時，然後冷卻至室溫，並在EtOAc(50 mL)和水(5 0mL)中分層。分離各層，水層用EtOAc(50 mL)萃取。結合的有機萃取物用鹽水(3x30 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)、過濾並減壓濃縮，得到粗產物，將粗產物在真空烘箱中乾燥3天，得到呈黃色膠狀之實施例化合物(0.303 g，89%)。產物不經進一步純化而用於下一個步驟。LCMS：$[M+H]^+$=491。

【1437】 製備例 381：(R)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸



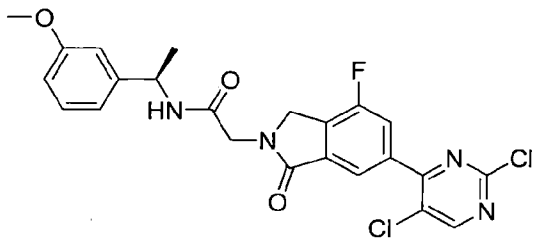
【1438】 將TFA(1.0 mL，12.98 mmol)添加至DCM(5.0 mL，78 mmol)溶解(R)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸三級丁酯(0.303 g，0.611 mmol)攪拌溶液中，將混合物攪拌22.5小時，然後真空濃縮。將殘餘物與甲苯(3×30 mL)共沸，得到粗產物，將粗產物在真空烘箱中乾燥隔夜，得到黃色膠狀物(347 mg)。將粗產物用乙醚(10 mL)研磨，將所得懸浮液傾析(decantated)，得到在真空烘箱中乾燥隔夜的固體。將醚濾液與固體結合，減壓濃縮，然後與MeCN(3x10 mL)共沸並在真空烘箱中乾燥，得到呈黃色固體之化合物(279 g，95%)。LCMS：$[M+H]^+$=435。

【1439】 製備例 382：2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸



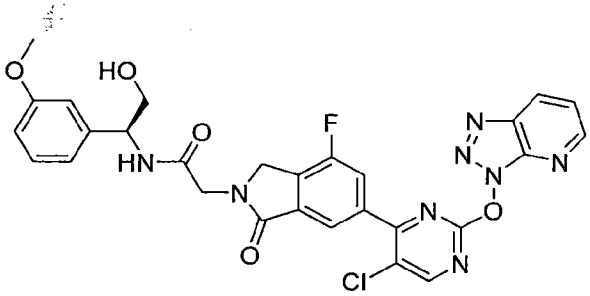
【1440】 將二氯甲烷(2 ml)溶解2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸三級丁酯(390 mg，0.918 mmol)攪拌溶液用TFA(2 ml)處理，並在室溫下攪拌2小時。蒸發混合物，將殘餘物吸收在甲苯(3×10 ml)中並蒸發，得到呈奶油色泡沫狀之2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸(356 mg，0.910 mmol，99%產率)。LCMS：$[M+H]^+$=356。

【1441】 製備例 383：(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)乙醯胺



【1442】將DMF(1 ml)溶解2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸(100 mg，0.281 mmol)、(R)-1-(-3-甲氧基苯基)乙胺(48 mg，0.317 mmol)和三乙胺(0.117 ml，0.842 mmol)攪拌溶液在冰浴中冷卻，用T3P(乙酸乙酯中50%的溶液，0.25 ml，0.424 mmol)處理並在室溫下攪拌3小時。將溶液用水(5 ml)稀釋，用乙酸乙酯(3×5 ml)萃取。結合的有機萃取液用1 M $KHSO_4$(5 ml)洗滌，隨後用$NaHCO_3$(5 ml)、鹽水(2×5 ml)洗滌，然後乾燥(Na_2SO_4)並蒸發，得到呈奶油色固體狀之化合物(131 mg，89%)。LCMS：$[M+H]^+$=489。

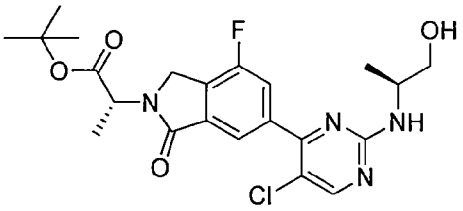
【1443】製備例 384：(S)-2-(6-(2-((3H-[1,2,3]三唑並[4,5-b]吡啶-3-基)氧基)-5-氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-(2-羥基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)乙醯胺



【1444】將DMF(2 ml)溶解2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙酸(100 mg，0.281 mmol)、(S)-2-胺基-2-(3-甲氧基苯基)乙醇鹽酸鹽(69 mg，0.339 mmol)和DIPEA(0.196 ml，1.123 mmol)攪拌溶液用HATU(117 mg，0.309 mmol)處理，並在室溫下攪拌隔夜。混合物用乙酸乙酯(10 ml)稀釋，依次用1 M $KHSO_4$(10 ml)、$NaHCO_3$(10 ml)、鹽水(2×10 ml)洗滌，然後乾燥($MgSO_4$)並蒸發。

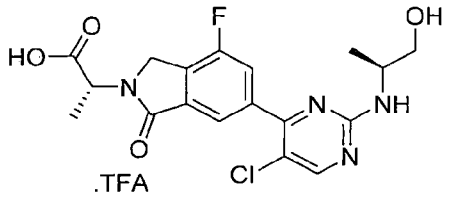
將殘餘物懸浮在乙酸乙酯和二氯甲烷(約5 ml)的混合物中，吸附到二氧化矽上，經由層析法(SiO_2，12 g管柱，異己烷中50-100%的EtOAc)純化，得到化合物(62 mg，35.4%)。LCMS：$[M+H]^+$=605。

【1445】 製備例 385：(R)-2-(6-(5-氯-2-(((S)-1-羥基丙-2-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸三級丁酯



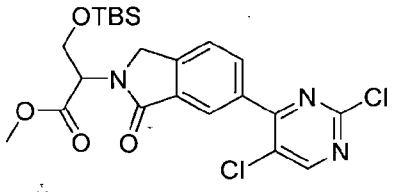
【1446】 將二噁烷(2 ml)溶解(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸三級丁酯(100 mg，0.235 mmol)、攪拌的，(S)-2-胺基丙-1-醇(27 mg，0.359 mmol)和Hunig's鹼(102 µl，0.586 mmol)攪拌溶液在70°C(水浴)下攪拌隔夜。LC/MS顯示混合物主要含有所需產物和14%初始原料。使溶液冷卻，用乙酸乙酯(10 ml)稀釋，用1 M硫酸氫鉀水溶液(5 ml)洗滌，隨後用飽和碳酸氫鈉水溶液(5 ml)洗滌，然後用鹽水(5 ml)洗滌，得到乾燥($MgSO_4$)並蒸發。使用異己烷中50至100%梯度的乙酸乙酯作為沖提液，在12 g 格雷斯瑞爾(graceresolv)二氧化矽柱上純化殘餘物，得到(R)-2-(6-(5-氯-2-(((S)-1-羥基丙烷-2-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸三級丁酯(67 mg，0.138 mmol，59.0%產率)。LCMS：$[M+H]^+$=465。

【1447】 製備例 386：(R)-2-(6-(5-氯-2-(((S)-1-羥基丙-2-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸三氟乙酸鹽



【1448】 將二氯甲烷(4 ml)溶解(R)-2-(6-(5-氯-2-(((S)-1-羥基丙烷-2-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸三級丁酯(65 mg，0.140 mmol)攪拌溶液用TFA(4 ml)處理，並在室溫下攪拌保持2小時。將殘餘物溶於甲苯(3×5 ml)中並蒸發，得到呈黃色玻璃狀之(R)-2-(6-(5-氯-2-(((S)-1-羥基丙-2-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸(91 mg，0.140 mmol，100%產率)。LCMS：$[M+H]^+$=409。

【1449】 製備例 387：3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸甲酯

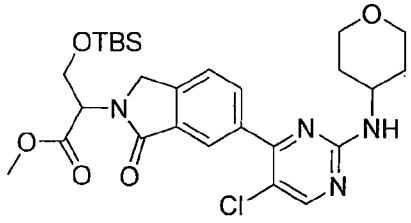


【1450】 化合物可以經由下列製備例95中得到。

【1451】 或者，可以使用下列方法：將二噁烷(8 ml)和碳酸鈉(2 M水溶液)(3.1 mL，6.20 mmol)溶解3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)丙酸甲酯(1.448 g，3.05 mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(0.511 mL，4.57 mmol)攪拌混合物用氮氣除氣10分鐘，用$Pd(PPh_3)_4$(0.176 g，0.152 mmol)處理，並在氮氣下在80°C下攪拌3.5小時。將混合物冷卻，用鹽水(25 ml)稀釋，用乙酸乙酯(3x25 ml)萃取。結合的萃取液用鹽水(25 ml)、(Na_2SO_4)洗滌並蒸發。經由層析法(SiO_2，40 g管柱，異己烷中0-50%的EtOAc)

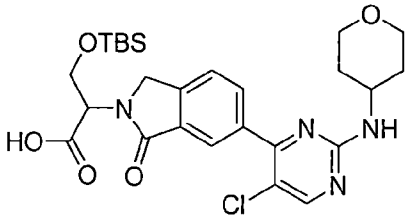
純化殘餘物，得到呈奶油色泡沫狀的化合物(862 mg，51.3%)。LC-MS：$[M+H]^+$=496。

【1452】 製備例 388：3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸甲酯



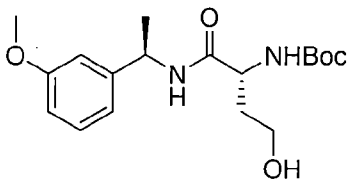
【1453】 使用與實施例102類似的方法製備。LC-MS：$[M+H]^+$=561。

【1454】 製備例 389：3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸



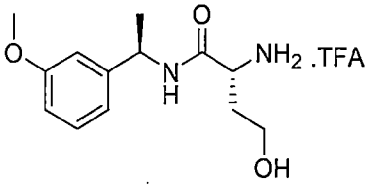
【1455】 將1 M LiOH(249 µl，0.249 mmol)添加至3:1=THF(1.8 mL)：水(0.6 mL)溶解3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸甲酯(70 mg，0.125 mmol)溶液中，將反應混合物在室溫下攪拌4小時。添加EtOAc(5 mL)，分離各層。水層用1 M HCl(0.5 mL)酸化，用EtOAc萃取。將結合的有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)並真空濃縮，得到呈黃色膠狀的粗製化合物(52 mg，50.3%)。LC-MS：$[M+H]^+$=547。

【1456】 製備例 390：((R)-4-羥基-1-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)胺基)-1-側氧基丁烷-2-基)胺基甲酸三級丁酯



【1457】將三乙胺(0.260 mL，1.865 mmol)、(R)-1-(3-甲氧基苯基)乙胺(0.150 mL，1.015 mmol)和PyBOP(0.520 g，0.999 mmol)添加至DMF(2.0 mL，25.8 mmol)溶解(R)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)-4-羥基丁酸(0.200 g，0.912 mmol)攪拌溶液中，將混合物攪拌隔夜，然後在DCM(20 mL)和水(20 mL)之間分層。分離各層，含水餾分用DCM(20 mL)萃取。將結合的有機萃取物用鹽水(3x20 mL)洗滌，通過相分離柱過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物在真空烘箱中乾燥隔夜。粗產物經由層析法(SiO_2，12 g管柱，異己烷中0-100%的EtOAc)純化，得到呈淺黃色膠狀的化合物(0.116 g，0.296 mmol，32.5%產率)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.15 (1H, d), 7.21 (1H, t), 6.85 (2H, d), 6.83 – 6.73 (2H, m), 4.87 (1H, t), 4.50 (1H, t), 4.06 – 3.99 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.45 – 3.35 (2H, m), 1.80 – 1.53 (2H, m), 1.39 – 1.33 (12H, m)。

【1458】製備例 391：(R)-2-胺基-4-羥基-N-((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)丁醯胺三氟乙酸鹽

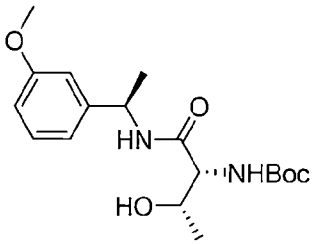


【1459】DCM(1.0 mL，15.54 mmol)溶解((R)-4-羥基-1-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)胺基)-1-側氧基丁烷-2-基)胺基甲酸三級丁酯(0.110 g，0.281 mmol)懸浮液中添加TFA(0.200 mL，2.60 mmol)，將所得混合物在室溫下攪拌4.5小時。將反應混合物減壓濃縮，與甲苯(3×20 mL)共沸，然後在真空烘箱中乾燥5天，得到

呈白色固體之化合物(0.083 g，94%)。產物不經進一步純化而用於下一個步驟。

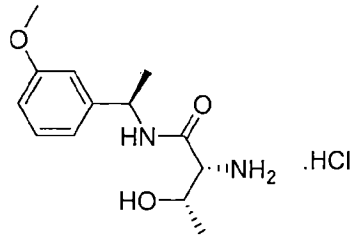
1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.95 (s (br), 1H), 8.08 (s (br), 3H), 7.25 (dd, 1H), 6.92 – 6.85 (m, 2H), 6.85 – 6.75 (m, 1H), 4.98 – 4.86 (m, 1H), 3.96-3.76 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.96 – 1.65 (m, 2H), 1.37 (d, 3H) (注意：未觀察到CH質子，並與DMSO或水峰重疊)。

【1460】 製備例 392：((2R，3S)-3-羥基-1-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)胺基)-1-側氧基丁烷-2-基)胺基甲酸三級丁酯



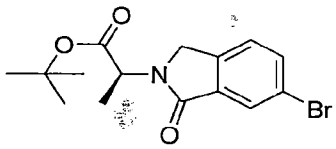
【1461】 將DMF(3 mL)溶解(2R，3S)-2-((三級丁氧羰基)胺基)-3-羥基丁酸(500 mg，2.281 mmol)和(R)-1-(3-甲氧基苯基)乙胺(371 µl，2.509 mmol)溶液在室溫下攪拌，添加三乙胺(636 µl，4.56 mmol)和PyBop(1306 mg，2.509 mmol)，將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應用DCM(10 mL)和水(10 mL)分配。將有機層用DCM(2x10 mL)萃取。將結合的有機層用鹽水(2x10 mL)洗滌，經疏水相分離器過濾，真空濃縮。經由層析法純化(SiO_2，DCM中0-10%的MeOH)，得到呈無色膠狀之化合物(504 mg，87%)。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.15 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.91 – 6.84 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.32 (d, 1H), 4.97 – 4.85 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.35 (d, 3H), 1.01 (d, 3H)。

【1462】 製備例 393：(2R，3S)-2-胺基-3-羥基-N-((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)丁醯胺鹽酸鹽



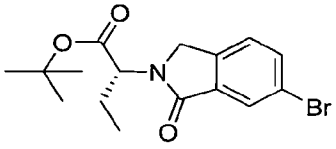
【1463】將HCl(1 ml，4.00 mmol)添加至DCM(5 mL)溶解((2R，3S)-3-羥基-1-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)胺基)-1-(4-氯苯基)-1-側氧基丁烷-2-基)胺基甲酸三級丁酯(504 mg，1.187 mmol)溶液中，並將所得混合物在室溫下攪拌3小時。將反應在減壓下濃縮並與甲苯(10 mL)共沸，得到化合物(394 mg，99%)。產物不經進一步純化而用於下一個步驟。1H NMR (DMSO-d6) δ: 9.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 3H), 7.24 (dd, 1H), 6.98 – 6.84 (m, 2H), 6.81 (ddd, 1H), 5.57 (d, 1H), 5.02 – 4.86 (m, 1H), 3.94 – 3.78 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 1.39 (d, 3H), 1.05 (d, 3H)。

【1464】製備例 394：(S)-2-(6-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸三級丁酯



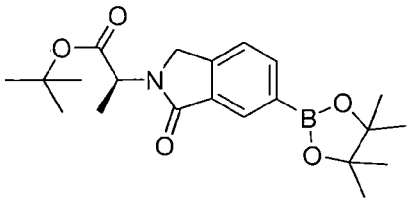
【1465】使用與製備例73類似的方法製備。LCMS：$[M\text{-}tBu]^+$=284。

【1466】製備例 395：(R)-2-(6-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丁酸三級丁酯



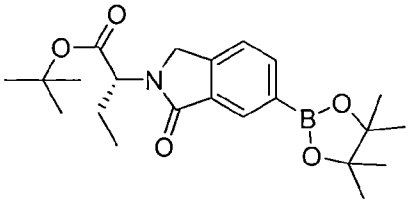
【1467】使用與製備例73類似的方法製備。LCMS：$[M\text{-}tBu]^+$=298。

【1468】製備例 396：(S)-2-(1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)丙酸三級丁酯



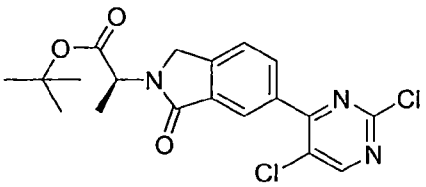
【1469】 使用與製備例89類似的方法製備。LCMS：$[M-tBu]^+$=332。

【1470】 製備例 397：(R)-2-(1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)丁酸三級丁酯



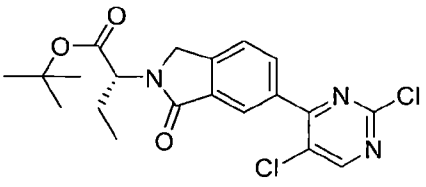
【1471】 使用與製備例88類似的方法製備。1 H NMR (氯仿-d) δ: 8.37 – 8.31 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 4.91 (dd, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 2.18 – 2.02 (m, 1H), 1.89 – 1.72 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.35 (s, 12H), 0.94 (t, 3H)。

【1472】 製備例 398：(S)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸三級丁酯



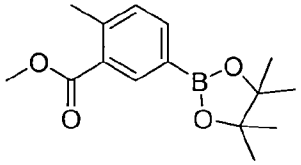
【1473】 使用與製備例90類似的方法製備。LCMS：$[M-tBu]^+$=352。

【1474】 製備例 399：(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丁酸三級丁酯



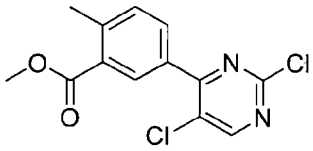
【1475】 將二噁烷(13 mL)和H_2O(3 mL)溶解(R)-2-(1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)丁酸三級丁酯(576 mg，1.435 mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(241 μl，2.153 mmol)和碳酸鈉(2.0 M水溶液)(1.43 mL，2.87 mmol)攪拌溶液用氮氣除氣10分鐘。添加$Pd(PPh_3)_4$(83 mg，0.072 mmol)，並將系統用氮氣除氣另外5分鐘。將反應加熱至90°C並攪拌隔夜。冷卻至室溫後，將反應在水(30 ml)和乙酸乙酯(40 ml)之間分層。分離各相，水相用EtOAc(2x20 mL)萃取。將結合的有機萃取物用鹽水(40 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並濃縮，得到粗產物。經由層析法(SiO_2，異己烷中0-100%的EtOAc)純化，得到呈無色膠狀之化合物(331 mg，54.6%)。LCMS：$[M-tBu]^+$=366。

【1476】 製備例 400：2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲酸甲酯



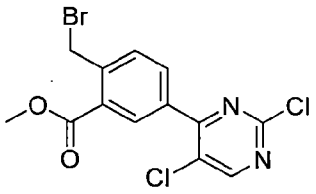
【1477】 將1,4-二噁烷(50.0 mL，585 mmol)溶解5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(5.0 g，21.83 mmol)、雙戊醯二硼(6.7 g，26.4 mmol)和乙酸鉀(4.3 g，43.8 mmol)混合物在40°C下除氣(起泡氮氣)10分鐘。添加$PdCl_2(dppf)_2$(0.800 g，1.093 mmol)，將混合物除氣另外10分鐘，然後加熱至90°C。3.5小時後，將反應混合物冷卻至室溫，通過矽藻土過濾，用EtOAc洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到深色固體。粗產物經由層析法(SiO_2，120 g管柱，異己烷中0-100%(異己烷中20%的EtOAc))純化，得到兩個餾分(2.44 g，39.7%)和(0.821 g，12.26%)的實施例化合物。將兩個餾分在下一個步驟中結合。LCMS：$[M+H]^+$=277。

【1478】 製備例 401：5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-甲基苯甲酸甲酯



【1479】 將1,4-二噁烷(30.0 mL，351 mmol)和水(10.0 mL，555 mmol)溶解2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(3.26 g，10.63 mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(1.6 mL，13.96 mmol)和碳酸鉀(2.94 g，21.27 mmol)混合物在40°C下除氣(起泡氮氣)10分鐘。添加$Pd(Ph_3P)_4$(0.266 g，0.230 mmol)，將混合物除氣另外10分鐘，然後加熱至90°C。5小時後，使反應混合物冷卻至室溫，並在EtOAc(100 mL)和水(100 mL)之間分層。分離各層，水層用EtOAc(100 mL)萃取。將結合的有機萃取物用鹽水(3x100 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)、過濾並減壓濃縮，得到呈淡黃色固體之粗產物(4.27 g)。粗產物經由層析法(SiO_2，12 g管柱，異己烷中10-100%的DCM)純化，得到化合物(2.27 g，70.5%)。LCMS：$[M+H]^+$=297。

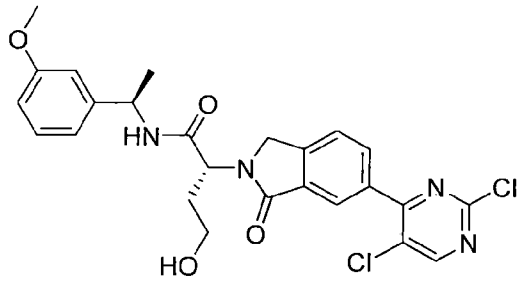
【1480】 製備例 402：2-(溴甲基)-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯



【1481】 將NBS(0.493 g，2.77 mmol)和過氧化苯甲醯(0.038 g，0.118 mmol)添加至氯仿(15.0 mL，186 mmol)溶解5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(0.698 g，2.302 mmol)攪拌溶液中，將所得混合物加熱至回流隔夜。24小時後，使反應混合物冷卻至室溫，添加異己烷(20 mL)。將混合物過濾，並將濾液在減壓下濃縮，得到在真空烘箱中乾燥3天的粗產物，得到呈黃色固體之化合物(0.924

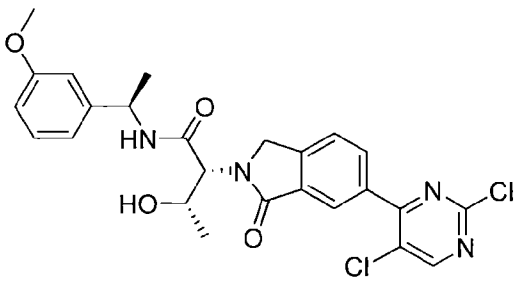
g，85%)。產物不經進一步純化而用於下一個步驟。1H NMR (DMSO-d6) δ: 9.05 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.92 (s, 3H)。

【1482】 製備例 403：(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-4-羥基-N-((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)丁醯胺(1432-65)



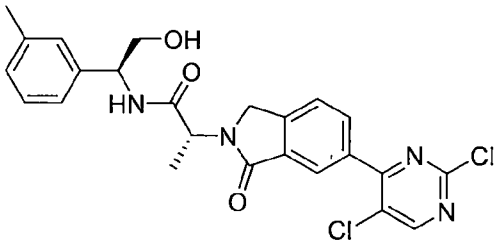
【1483】 將MeCN(5.0 mL，96 mmol)中粗製的2-(溴甲基)-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(0.075 g，0.160 mmol)、粗製的(R)-2-胺基-4-羥基-N-((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)丁醯胺(0.080 g，0.254 mmol)和DIPEA(0.110 mL，0.630 mmol)混合物加熱至80°C隔夜。17小時後，將反應混合物冷卻至室溫，減壓濃縮。將殘餘物在EtOAc(30 mL)和NH_4Cl(30 mL)之間分層。分離各層，有機層用NH_4Cl(20 mL)、水(20 mL)、$NaHCO_3$(2×20 mL)和鹽水(3×20 mL)洗滌，然後乾燥($MgSO_4$)、過濾並在減壓濃縮下得到呈淡黃色膠狀之粗產物(74 mg)。粗產物經由層析法(SiO_2，4 g管柱，異己烷中0-100%的EtOAc)純化，得到呈玻璃狀白色固體之化合物(0.023 g，27.1%)。LCMS：$[M+H]^+$=515。

【1484】 製備例 404：(2R，3S)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-3-羥基-N-((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)丁醯胺



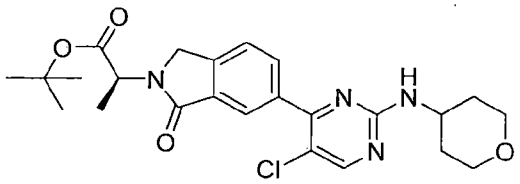
【1485】將DIPEA(0.553 mL，3.17 mmol)添加至MeCN(8 mL，153 mmol)溶解粗製的2-(溴甲基)-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(298 mg，0.791 mmol)和(2R，3S)-2-胺基-3-羥基-N-((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)丁醯胺(374 mg，1.187 mmol)混合物。將所得混合物加熱至80°C(外部溫度)6小時，然後在室溫下隔夜。將反應混合物真空濃縮。經由層析法(SiO_2，異己烷中0-100%的EtOAc)純化，得到實施例化合物(2R，3S)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-3-羥基-N-((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)丁醯胺(326 mg，0.576 mmol，72.7%產率)。LCMS：$[M+H]^+$=515。

【1486】製備例 405：(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羥基-1-(間甲苯基)乙基)丙醯胺



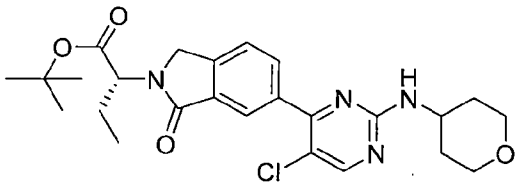
【1487】將HATU(404 mg，1.063 mmol)添加至乙腈(2 ml)溶解(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸(260 mg，0.709 mmol)、(S)-2-胺基-2-(間甲苯基)乙醇鹽酸鹽(146 mg，0.780 mmol)和DIPEA(309 µl，1.772 mmol)攪拌混合物中，將混合物攪拌0.5小時。將混合物用DCM(100 ml)稀釋，溶液用1 M HCl(2×50 ml)洗滌。收集有機相，乾燥($MgSO_4$)、過濾並濃縮，得到呈泡沫狀的化合物(400 mg，93%)。產物不經進一步純化而用於下一個步驟。LCMS：$[M+H]^+$=485。

【1488】製備例 406：(S)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸三級丁酯



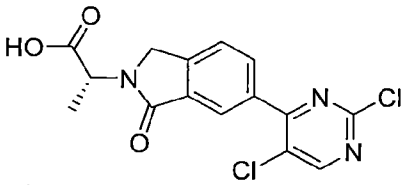
【1489】 使用與製備例111類似的方法製備。LCMS：$[M+H]^+$=473。

【1490】 製備例 407：(R)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丁酸三級丁酯



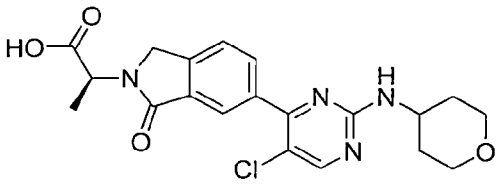
【1491】 使用與製備例2類似的方法製備。LCMS：$[M+H]^+$=487。

【1492】 製備例 408：(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸



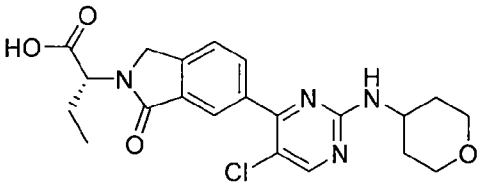
【1493】 將TFA(1 mL，12.98 mmol)添加至DCM(4 mL)溶解(R)-三級丁酯2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸(304 mg，0.745 mmol)攪拌溶液中，將反應混合物在40°C下攪拌1小時。將溶液真空濃縮，殘餘物與甲苯(3×10 mL)共沸，用乙醚(10 ml)研磨、過濾並乾燥，得到呈白色固體之化合物(260 mg，0.709 mmol，95%產率)。產物不經進一步純化而用於下一個步驟。LCMS：$[M+H]^+$=352。

【1494】 製備例 409：(S)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸



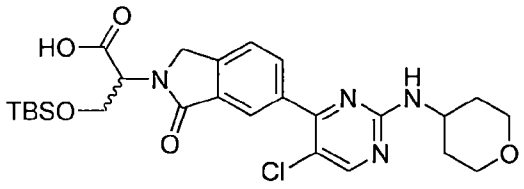
【1495】 使用與製備例408類似的方法製備。LCMS：$[M+H]^+$=417。

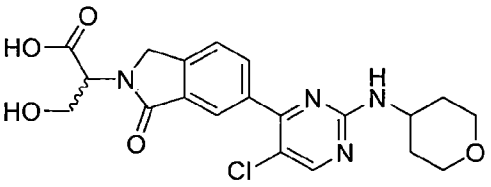
【1496】 製備例 410：(R)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丁酸

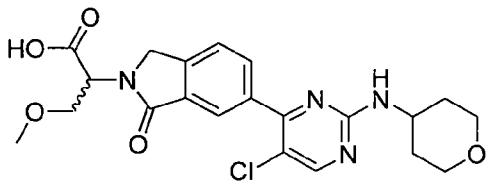


【1497】 使用與製備例408類似的方法製備。LCMS：$[M+H]^+$=431。

【1498】 製備例 411：3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸和2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-3-羥基丙酸與2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-3-甲氧基丙酸之混合物



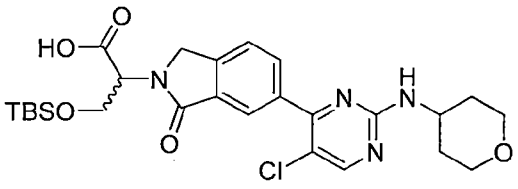


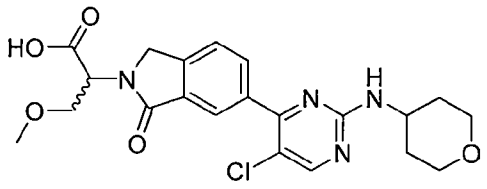


【1499】 將THF(3 ml)溶解3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸(0.580 g，1.034 mmol)攪拌溶液用水(1 ml)溶解氫氧化鋰(0.05 g，2.088 mmol)溶液處理，隨後用甲醇(1 ml)處理，得到在室溫下攪拌隔夜的均勻溶液。將混合物用鹽水(10分鐘)稀釋，

用乙醚(10 ml)萃取。乾燥結合的有機萃取物並真空濃縮，得到呈橙色固體之3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸(116 mg，14.36%，LCMS：$[M+H]^+$=547)。水層用1 M $KHSO_4$酸化，用乙酸乙酯(3×10 ml)萃取。將結合的有機萃取物用鹽水(10 ml)洗滌、乾燥(Na_2SO_4)並蒸發。將殘餘物溶於TFA(4 ml)中，攪拌2分鐘並蒸發。將殘餘物懸浮在甲苯(3×10 ml)中並蒸發，然後溶於THF(3 ml)中，用水(1 ml)溶解氫氧化鋰(0.1 g，4.18 mmol)溶液處理，接著用甲醇(1 ml)處理，得到攪拌隔夜的均勻溶液。將混合物用鹽水(10分鐘)稀釋，用乙醚(10 ml)洗滌，用1 M $KHSO_4$酸化，用乙酸乙酯(3×10 ml)萃取。結合的有機萃取物用鹽水(10 ml)洗滌、乾燥(Na_2SO_4)並蒸發，得到呈橙色泡沫狀之2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)吡啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-3-羥基丙酸和2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-3-甲氧基丙酸混合物(555 mg，LCMS：$[M+H]^+$=433和447)。

【1500】 製備例 412：3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸和2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-3-甲氧基丙酸之混合物

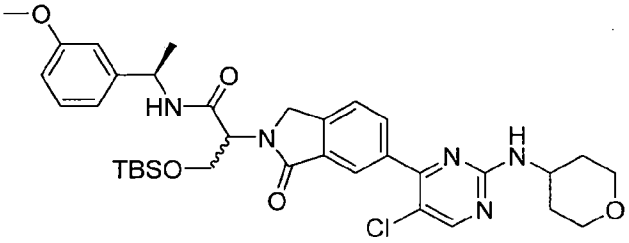




【1501】 將2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-3-羥基丙酸與2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-3-甲氧基丙酸548 mg)之混合物和DMF(2 ml)溶解咪唑(259 mg，3.80 mmol)之攪拌溶液用TBDMS-Cl(286 mg，1.898 mmol)處理並攪拌隔夜。將溶液用

鹽水(20 ml)終止反應，用1 M $KHSO_4$酸化，用乙酸乙酯(20 ml和2×10 ml)萃取。結合的萃取液用鹽水(2x20 ml)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並蒸發，得到呈黃色油狀之標題混合物(629 mg)。)。LCMS：$[M+H]^+$=447和547。

【1502】 製備例 413：3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)丙醯胺(1419-38)

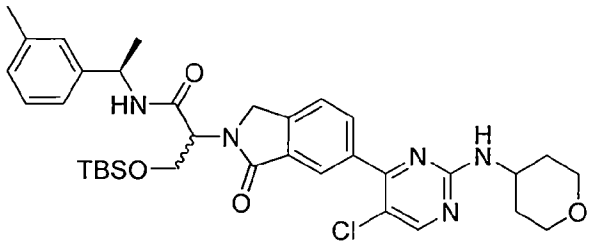


【1503】 將DMF(4 ml)溶解3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸(629 mg，1.150 mmol)(與2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-3-甲氧基丙酸(629 mg)混合)、(R)-1-(3-甲氧基苯基)乙胺(209 mg，1.382 mmol)和DIPEA(0.8 ml，4.58 mmol)攪拌溶液用HATU(481 mg，1.265 mmol)處理，並攪拌3小時。混合物用乙酸乙酯(40 ml)稀釋，依次用1 N $KHSO_4$(20 ml)、$NaHCO_3$(20 ml)、鹽水(2x10 ml)洗滌，然後乾燥($MgSO_4$)並蒸發。經由層析法(SiO_2，25 g管柱，異己烷中10-100%的EtOAc)純化殘餘物，得到呈奶油色泡沫狀的化合物(261 mg，31.7%)。LCMS：$[M+H]^+$=680。

【1504】 注意：在28 ml/min下使用10 mM碳酸氫銨水溶液中20至50%乙腈的梯度，經由逆向製備型HPLC在Waters Xbridge BEH C18 OBD，130Å，5 μm，19 mm X 50 mm管柱上進一步純化的2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-

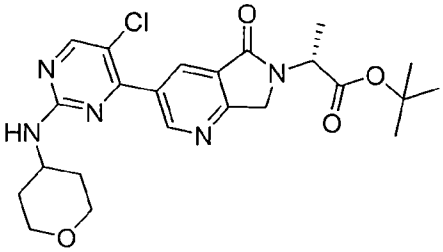
基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-3-甲氧基-N-((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)丙醯胺如沖提液也從此反應中分離。

【1505】 製備例 414：3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-((R)-1-(間甲苯基)乙基)丙醯胺



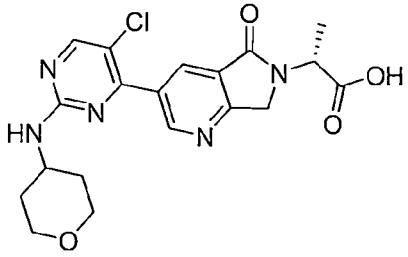
【1506】 將三乙胺(39.7 μl，0.285 mmol)添加至DMF(0.5 mL)溶解3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸(52 mg，0.095 mmol)、(R)-1-苯基乙胺(13.82 mg，0.114 mmol)和HATU(39.8 mg，0.105 mmol)的混合物中，將混合物攪拌1小時。添加水(5 mL)，並將所得沉澱物過濾，用水(5 mL)洗滌。經由層析法(SiO_2，異己烷中20-100%的乙酸乙酯)純化，得到呈無色粉末狀之化合物(24 mg，38.4%)。LCMS：$[M+H]^+$=650。

【1507】 製備例 415：(R)-2-(3-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)丙酸三級丁酯



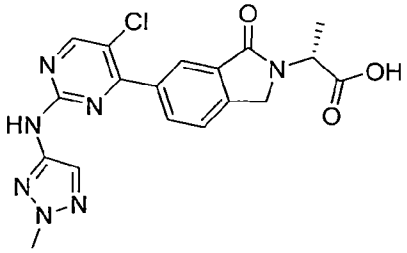
【1508】 將四氫吡喃-4-胺(0.540 ml，5.22 mmol)和DIPEA(1.140 ml，6.53 mmol)添加至1,4-二噁烷(13.05 ml，2.61 mmol)溶解(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙酸三級丁酯(製備例367，1.526 g，2.61 mmol)的溶液中，混合物在90°C下攪拌24小時，然後冷卻至室溫。將混合物真空濃縮，將殘餘物溶於EtOAc(100 mL)中。有機溶液依次用NH_4Cl(50 mL)、$NaHCO_3$(50 mL)和鹽水洗滌，然後乾燥($MgSO_4$)，過濾並吸附在二氧化矽上。將粗產物經由層析法(SiO_2，40 g管柱，異己烷中0-100%的EtOAc)純化，得到呈橙色油狀之化合物(910 mg，66.2%)。LCMS：$[M+H]^+$=474。

【1509】 製備例 416：(R)-2-(3-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-5-側氧基-5,7-二氫-6H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)丙酸



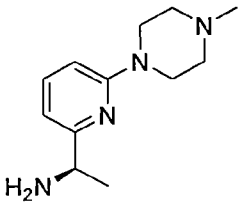
【1510】 將二氯甲烷(9 mL)溶解(R)-2-(3-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-5-側氧基-5H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙酸三級丁酯(製備例415，910 mg，1.920 mmol)攪拌溶液用TFA(8 mL)處理，將混合物在室溫下攪拌2小時。將溶液真空濃縮，並經由與甲苯(3x20 mL)共蒸發除去殘餘的TFA。將殘餘物用乙醚(20 mL)研磨，經由過濾收集固體，用乙醚(10 mL)洗滌並抽氣乾燥，得到呈黃色固體之化合物(588 mg，68.9%)。將濾液真空濃縮，然後從乙醚(3 mL)中蒸發，得到第二批呈黃色固體之化合物(209 mg，24.75%)。LCMS：$[M+H]^+$=418。

【1511】 製備例 417：(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸



【1512】 將無水DMF(25 ml)溶解(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸(製備例349)(2 g，4.77 mmol)和2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-胺氫溴酸鹽(0.939 g，5.25 mmol)溶液用碳酸銫(3.26 g，10.02 mmol)處理，將懸浮液超音波震盪(sonicated)15分鐘，形成細分散的懸浮液。經由使氮氣流通過混合物使懸浮液除氣3分鐘。添加t-BuBrettPhos Allyl(Pd-175)(0.186 g，0.239 mmol)，將懸浮液在70°C下攪拌1小時。將二乙醚(70 ml)添加至冷卻的反應混合物中，並經由過濾收集所得固體。除去濾液，並將固體溶於水(100 ml)。將溶液用1M HCl處理直到pH為1，混合物用2-甲基THF((2×150 ml)萃取。將有機萃取液乾燥($MgSO_4$)、過濾並吸附在二氧化矽上。粗產物經由層析法(SiO_2，40 g管柱，異己烷中40-80%的2-甲基THF)，得到呈黃色固體之化合物(1.6 g，72.1%)。LCMS：$[M+H]^+$=414。

【1513】 製備例 418：(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙-1-胺

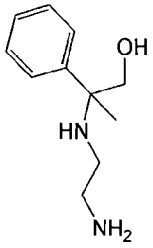


【1514】 將N-甲基-哌嗪(6.0 mL，54 mmol)溶解(1R)-1-(6-氟吡啶-2-基)乙-1-胺鹽酸鹽(1.0 g，5.6 mmol)溶液在100°C下加熱16小時。將反應混合物冷卻，添加1M Na_2CO_3(30 mL)，產物用$CHCl_3$/2-丙醇(9:1，2×30 mL)萃取。將結合的有機

相乾燥、過濾並濃縮至乾，得到呈棕色油狀之化合物(1.23 g，99%)。MS：$[M+H]^+$=221。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.46 (1H, dd), 6.71-6.56 (2H, m), 3.79 (1H, q), 3.46 (4H, t), 2.39 (4H, t), 2.21 (3H, s), 1.79 (2H, s), 1.24 (3H, d)。

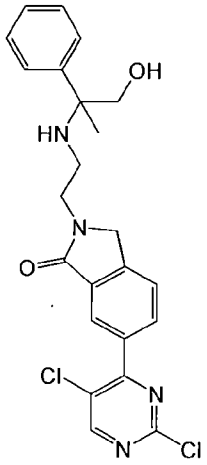
【1515】 製備例 419：6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-{2-[(1-羥基-2-苯基丙-2-基)胺基]乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮

【1516】 A. 2-[(2-胺基乙基)胺基]-2-苯基丙-1-醇



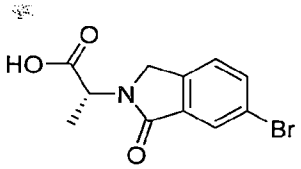
【1517】 在室溫在氮氣下向$CHCl_3$(2.2 mL)溶解2-胺基-2-苯基丙-1-醇(100 mg，0.66 mmol)中添加n-(2-側氧基乙基)胺基甲酸三級丁酯(134 mg，0.76 mmol)，然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(217 mg，0.99 mmol)。將混合物攪拌16小時。用$NaHCO_3$(飽和水溶液)終止反應，用$CHCl_3$(x3)萃取產物。將結合的有機層用水、鹽水洗滌，並用$MgSO_4$乾燥。將產物過濾並蒸發至乾。經由biotage(石油中0-100%的EtOAc)純化產物。向殘餘物中添加EtOAc溶解HCl之飽和溶液。將混合物再次洗滌攪拌2小時，並蒸發至乾，再次從MeOH中得到淺棕色泡沫(81 mg，42%)。^{1}H NMR (Me-d_3-OD): 7.66 (2H, d), 7.59-7.44 (3H, m), 4.17 (1H, d), 3.88 (1H, d), 3.31 (2H, d), 3.20-3.02 (2H, m), 1.84 (3H, s)。LC-MS：$[M+H]^+$=195。

【1518】 B. 6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-{2-[(1-羥基-2-苯基丙-2-基)胺基]乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-1-酮



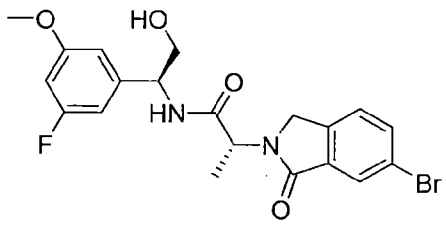
【1519】 將THF(0.5 mL)溶解2-(溴甲基)-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(製備例180)(52 mg，0.14 mmol)和2-[(2-胺基乙基)胺基]-2-苯基丙-1-醇 (38 mg，0.17 mmol)和DIPEA(53 μL，0.31 mmol)在室溫下攪拌24小時。將樣品濃縮並經由製備型HPLC純化，得到無色油狀的產物(10 mg，16%)。^{1}H NMR (Me-d_3-OD): 8.86 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.16 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.41-7.37 (2H, m), 7.23-7.17 (3H, m), 4.63 (1H, d), 4.58-4.50 (1H, m), 3.83-3.72 (2H, m), 3.68-3.59 (2H, m), 2.89-2.79 (1H, m), 2.72-2.62 (1H, m), 1.52 (3H, s)。LC-MS：$[M+H]^+$=457。

【1520】 製備例 420：(R)-2-(6-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸



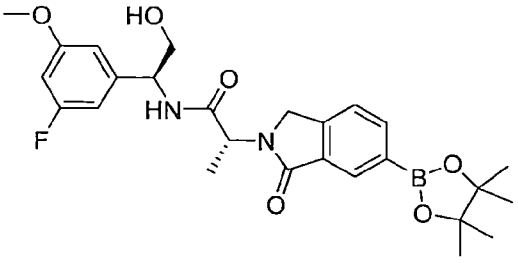
【1521】 將DCM(100 mL)溶解(R)-2-(6-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸三級丁酯(61.7 mmol)攪拌溶液用TFA(75 mL，973 mmol)處理，並在室溫下攪拌2小時。將混合物濃縮，將殘餘物與甲苯(3x100 mL)蒸發，然後用乙醚研磨、過濾並在50°C下真空乾燥隔夜，得到呈米白色固體之化合物(16.22 g，92%)。LCMS：$[M+H]^+$=284。

【1522】 製備例 421：(R)-2-(6-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2-羥基乙基)丙醯胺



【1523】 將DMF(10 ml)溶解(S)-2-胺基-2-(3-氟-5-甲氧基苯基)乙醇鹽酸鹽(1.716 g，7.74 mmol)、(R)-2-(6-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸(2 g，7.04 mmol)和三乙胺(3.92 ml，28.2 mmol)攪拌溶液用TBTU(2.373 g，7.39 mmol)處理，並在室溫下攪拌1.5小時。添加飽和NH_4Cl水溶液(100 mL)，過濾所得沉澱物，用水洗滌，然後在真空烘箱中在40°C下乾燥隔夜，得到淺棕色固體(2.94 g)。粗產物經由層析法(SiO_2，DCM中0-10%(1%NH_3 MeOH))純化，得到呈奶油色泡沫狀的化合物(2.6 g，80%)。LCMS：$[M+H]^+$=451。

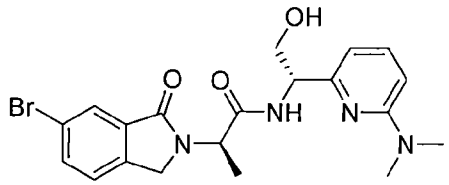
【1524】 製備例 422：(R)-N-((S)-1-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2-羥基乙基)-2-(1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)丙醯胺



【1525】 將(R)-2-(6-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2-羥基乙基)丙醯胺(2.6 g，5.76 mmol)、雙戊醯二硼(2.195 g，8.64 mmol)、乙酸鉀(1.696 g，17.28 mmol)和XPhos G3(0.244 g，0.288 mmol)抽空(evacuated)，並用氮氣回填(x3)。添加1,4-二噁烷(11.52 ml，5.76 mmol)，將系統抽空並用氮氣回

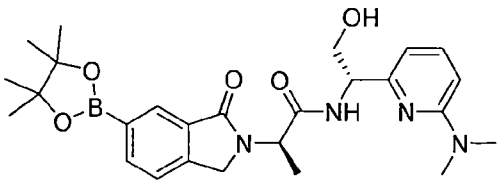
填(x3)。將混合物加熱至90°C並攪拌1.5小時。使反應混合物冷卻，用EtOAc(50 mL)稀釋，然後通過矽藻土床過濾，用EtOAc(100 mL)洗滌。將混合物濃縮，得到呈深棕色膠狀之粗產物。粗產物經由層析法(SiO_2，DCM中0-10%的MeOH)純化，得到呈之白色固體化合物(1.52 g，47.5%)。LCMS：$[M+H]^+$=499。

【1526】 製備例 423：(R)-2-(6-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(6-(二甲基胺基)吡啶-2-基)-2-羥基乙基)丙醯胺



【1527】 將TBTU(0.831 g，2.59 mmol)添加至DMF(12.32 ml，2.464 mmol)溶解(S)-2-胺基-2-(6-(二甲基胺基)吡啶-2-基)乙醇(0.491 g，2.71 mmol)、(R)-2-(6-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸(0.7 g，2.464 mmol)和三乙胺(1.374 ml，9.86 mmol)混合物中，將混合物在室溫攪拌隔夜。添加水(100 mL)，過濾所得沉澱物，用水洗滌，減壓乾燥，然後在真空烘箱中隔夜。將粗產物用Et_2O研磨、過濾並乾燥，得到呈淺棕色固體之化合物(844 mg，75%)。LCMS：$[M+H]^+$=447。

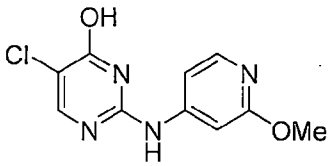
【1528】 製備例 424：(R)-N-((S)-1-(6-(二甲基胺基)吡啶-2-基)-2-羥基乙基)-2-(1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異吲哚啉-2-基)丙醯胺



【1529】 將(R)-2-(6-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(6-(二甲基胺基)吡啶-2-基)-2-羥基乙基)丙醯胺(0.800 g，1.788 mmol)、雙戊醯二硼(0.681 g，2.68 mmol)、乙酸鉀(0.527 g，5.37 mmol)和XPhos Pd G3(0.076 g，0.089 mmol)抽空並

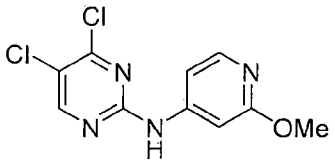
用氮氣(x3)回填。添加1,4-二噁烷(3.58 ml，1.788 mmol)，將系統抽空並用氮氣回填(x3)。將混合物加熱至90°C並攪拌1.5小時，然後在室溫下靜置隔夜。反應混合物用EtOAc(50 mL)稀釋，通過矽藻土過濾，用EtOAc(100 mL)洗滌。濃縮濾液，得到深棕色膠狀物。將粗產物用二異丙醚(50 mL)研磨、超音波震盪並靜置攪拌，得到經由過濾收集並在40°C的真空烘箱中乾燥的淺棕色固體，得到化合物(763 mg，82%)。LCMS：$[M+H]^+$=495。

【1530】 製備例 425：5-氯-2-((2-甲氧基吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-醇



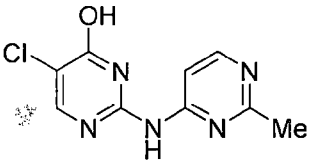
【1531】 將Cs_2CO_3(1.775 g，5.45 mmol)添加至DMF(8 mL，103 mmol)溶解2,5-二氯嘧啶-4-醇(0.428 g，2.59 mmol)和2-甲氧基吡啶-4-胺(0.354 g，2.85 mmol)溶液中。將混合物除氣(用氮氣3次)，然後添加[Pd(allyl)tBuBrettPhos)]OTf(Pd-175)(0.071 g，0.091 mmol)。將反應進一步除氣，然後置於氮氣下並加熱至90°C歷時3小時。將混合物冷卻至室溫，添加Et_2O(30 mL)。經由過濾收集所得黃棕色固體，並用Et_2O(15 mL)洗滌。將濾液真空濃縮，然後與固體結合，並懸浮於DCM(20 mL)中。在經由真空過濾收集淡棕色固體之前，在攪拌下添加二噁烷(4.5 mL)溶解4 M HCl，然後攪拌混合物。將固體用DCM(15 mL)洗滌，然後風乾，得到粗製的實施例化合物(2.48 g)。含有銨鹽混合物的產物無需進一步純化即可用於下一個步驟。LCMS：$[M+H]^+$=253。

【1532】 製備例 426：4,5-二氯-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺



【1533】 將$POCl_3$(0.966 ml，10.36 mmol)添加至甲苯(10 ml，94 mmol)溶解5-氯-2-((2-甲氧基吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-醇(654 mg，2.59 mmol攪拌懸浮液中，將混合物加熱至90°C歷時2.5小時。添加0.75 mL的$POCl_3$，然後在90°C下繼續攪拌4小時。將混合物冷卻至環境溫度，然後添加另外的0.5 mL的$POCl_3$，並在90°C下持續加熱3小時。添加另一部分的$POCl_3$(0.5 mL)，並在90°C下繼續加熱3小時。將混合物真空濃縮，殘餘物與甲苯(3×5 mL)共沸，然後懸浮於水(45 mL)中，並用2 M NaOH(水溶液)鹼化至pH = 14。經由過濾收集黃色固體，然後用水(20 mL)洗滌，風乾隔夜，然後在乾燥箱中得到化合物(277 mg，33%)。產物不經進一步純化而用於下一個步驟。LCMS：$[M+H]^+$=271。

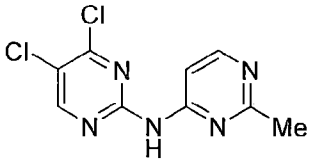
【1534】 製備例427：5-氯-2-((2-甲基嘧啶-4-基)胺基)嘧啶-4-醇



【1535】 將Cs_2CO_3(27.0 g，83 mmol)添加至DMF(100 mL，1291 mmol)溶解2,5-二氯嘧啶-4-醇(6.5 g，39.4 mmol)和2-甲基嘧啶-4-胺(4.51 g，41.4 mmol)溶液中。將混合物除氣(用氮氣3次)，然後添加[Pd(allyl)tBuBrettPhos)]OTf(Pd-175)(0.646 g，0.827 mmol)。將反應進一步除氣，然後置於氮氣下，加熱至95°C歷時3小時，然後在室溫下隔夜。添加Et_2O(300 mL)，經由過濾收集所得淺黃色固體，並用Et_2O(150 mL)洗滌。將固體懸浮於DCM(100 mL)中，並部分添加二噁烷溶解4 M HCl(60 mL)(pH = 1)。經由過濾收集淡黃色固體，用DCM(50 mL)洗滌，然後真空乾燥，得到化合物(38.66 g)。將

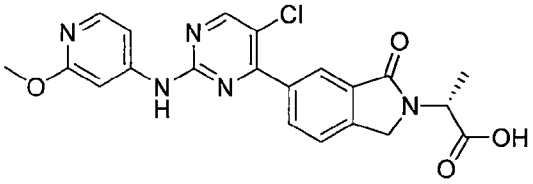
含有銫鹽的混合物之產物不經進一步純化即用於下一個步驟中。LCMS：$[M+H]^+$=238。

【1536】製備例 428：4,5-二氯-N-(2-甲基嘧啶-4-基)嘧啶-2-胺



【1537】將$POCl_3$(14.69 mL，158 mmol)添加至甲苯(150 mL，1408 mmol)溶解5-氯-2-((2-甲基嘧啶-4-基)胺基)嘧啶-4-醇(9.36 g，39.4 mmol)攪拌懸浮液中。將反應加熱至90°C歷時130分鐘，然後真空除去溶劑。將殘餘物與甲苯(3x75 mL)共沸，然後懸浮在水(300 mL)中。將攪拌的懸浮液用2 M NaOH(水溶液，100 mL)鹼化至pH = 14，然後用水(100 mL)稀釋。經由在真空中過濾收集淺黃色固體，然後用水(100 mL，然後50 mL)洗滌。使用MeCN(100 mL)和甲苯(75 mL)將固體移液至燒瓶中，然後真空濃縮。然後將黃色固體與甲苯(2×75 mL)共沸，得到化合物(7.7 g，73%)。LCMS：$[M+H]^+$=256。

【1538】製備例 429：(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲氧基吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸



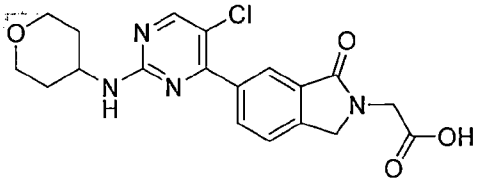
【1539】在250 mL圓底燒瓶中裝入(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸(4.85 g，13.50 mmol)、2-甲氧基吡啶-4-胺(2.51 g，20.25 mmol)、碳酸銫(9.24 g，28.4 mmol)和Xantphos(0.391 g，0.675 mmol)。將系統抽空並用氮氣回填(x3)，並添加DMF(90 ml，13.50 mmol)。將混合物再次抽空並用

氮氣回填(x3)，然後加熱至75°C並攪拌15分鐘，然後一次性添加乙酸鈀(II)(0.152 g，0.675 mmol)。將混合物在75°C下攪拌110分鐘，然後用冰浴冷卻並倒入Et_2O(400 mL)中。經由過濾收集所得沉澱物，並用另外部分的Et_2O(2×100 mL)洗滌，然後乾燥，得到呈淺棕色固體之粗製物質。將粗產物溶於MeOH中含有5%的AcOH之DCM中，吸附在二氧化矽上，並經由層析法(SiO_2，3-10%(DCM中5%(10%的MeOH/DCM溶解AcOH))純化，得到呈奶油固體狀之產物。固體用Et_2O研磨、過濾並用另外部分的Et_2O(3×50 mL)洗滌。然後收集固體並與甲苯(3x40 mL)共沸。再用Et_2O研磨，得到呈白色固體之化合物(4.744 g，79%)。LCMS：$[M+H]^+$=440。

【1540】 實施例

【1541】 式(1)之化合物

【1542】 實施例 1：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸

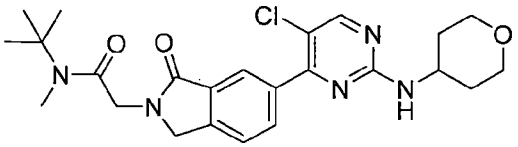


【1543】 方法A：將TFA(75 mL，954 mmol)添加至DCM(150 mL)溶解2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯(製備例4)(8.9 g，19.39 mmol)的攪拌溶液中，將反應在室溫下攪拌隔夜。將混合物真空濃縮，殘餘物與甲苯(3x150 mL)共沸，然後用乙醚研磨。將所得沉澱物過濾並乾燥，得到呈無色固體之實施例化合物(7.49 g，18.41 mmol，95%)。1H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD)：8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.06 (1H,

dd), 7.71 (1H, dd), 4.70 (2H, s), 4.32 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.55 (2H, td), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m)。LC-MS：$[M+H]^+$=403。

【1544】 方法B：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯(製備例4)(1.2 g)溶於用塞子密封的HCl(5 mL)中飽和的EtOAc中，並在室溫下攪拌2小時。經由酯交換存在乙酯，以及所需的產物。將反應物真空蒸發並溶於THF/MeOH/水(5:1:1，2 mL)中，添加NaOH(1 M，0.5 ml)。將混合物在室溫下攪拌24小時，用水稀釋，並用檸檬酸(5%水溶液)將pH調節至～pH 4-5。混合物用$CHCl_3$：IPA(3:1，x3)萃取，結合的有機層用鹽水洗滌、用$MgSO_4$乾燥、過濾並真空濃縮，得到用於進一步反應的粗製備例之產物。經由製備型HPLC純化部分(～60 mg)，得到呈無色固體之實施例化合物(16 mg，25%)。1H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD)：8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.06 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 4.70 (2H, s), 4.32 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.55 (2H, dt), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m)。

【1545】 實施例2：N-三級丁基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基乙醯胺

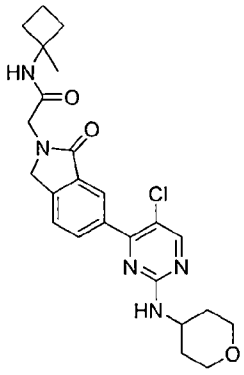


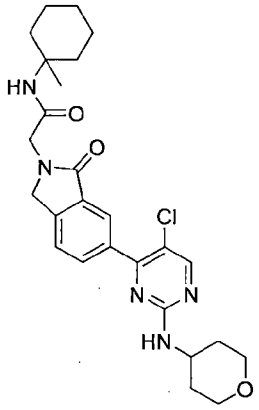
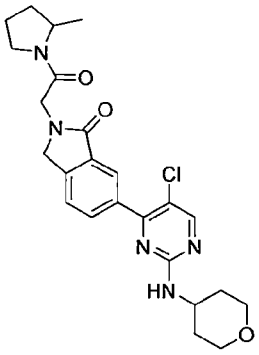
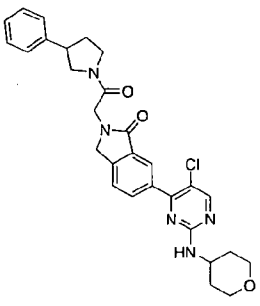
【1546】 將三乙胺(0.071 mL，0.51 mmol)添加至DCM(2.7 mL)和DMF(0.3 mL)溶解2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1，70 mg，0.17 mmol)、N-三級丁基-甲胺(0.021 mL，0.17 mmol)和HATU(71 mg，0.19 mmol)溶液中。將混合物在室溫下攪拌18小時。將反應用水(10 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3x10 mL)萃取。將結合的有機相用鹽水(3x20

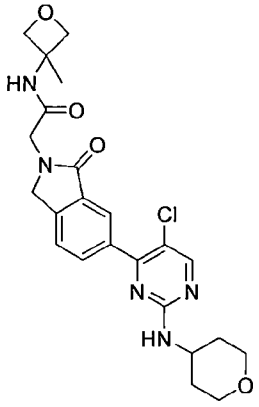
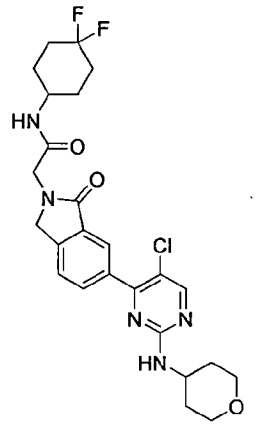
mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並濃縮。經由層析法(SiO_2，EtOAc中0-5%的甲醇)純化，得到呈無色固體之實施例化合物(46 mg，56%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03-8.02 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.53 (2H, s), 4.39 (2H, s), 3.96-3.85 (3H, m), 3.40-3.34 (2H, m), 2.92 (3H, s), 1.84 (2H, br. d), 1.57-1.47 (2H, m), 1.35 (9H, s)。LC-MS：$[M+H]^+$=472。

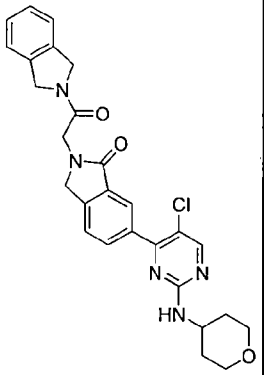
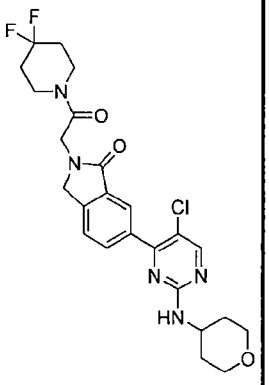
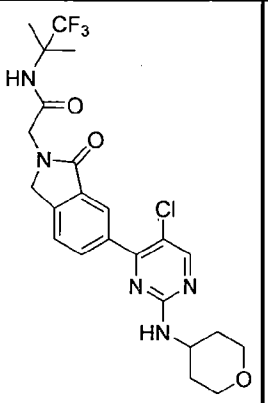
【1547】 實施例 3-88

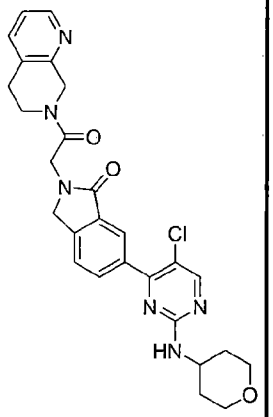
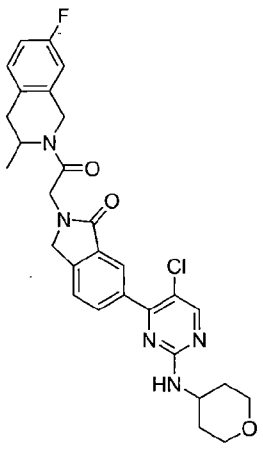
【1548】 使用與實施例2類同的方法，從2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1)和相應的胺中製備：

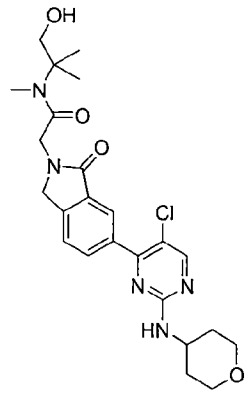
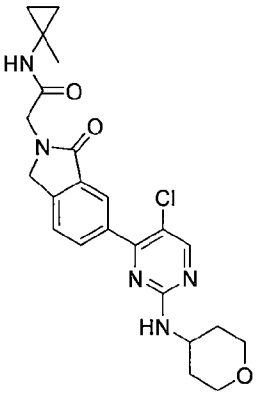
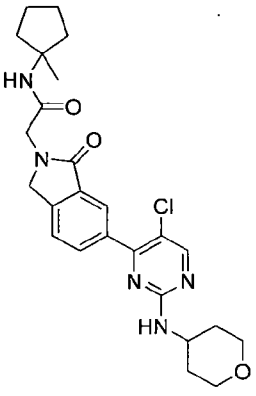
實施例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
3		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-甲基環丁基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.03-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.59 (2H, s), 4.14 (2H, s), 3.98-3.84 (3H, m), 3.41-3.35 (2H, m), 2.31-2.23 (2H, m), 1.92-1.72 (6H, m), 1.58-1.48 (2H, m), 1.38 (3H, s)。	470

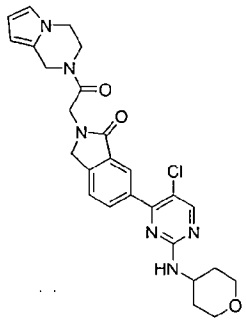
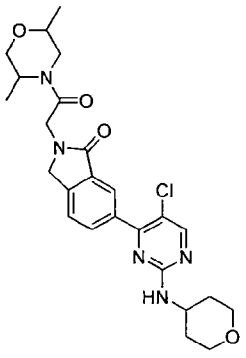
4		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-甲基環己基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.02-8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.50 (1H, s), 4.58 (2H, s), 4.18 (2H, s), 3.97-3.85 (3H, m), 3.41-3.34 (2H, m), 2.03-2.00 (2H, m), 1.86-1.83 (2H, m), 1.57-1.37 (7H, m), 1.31-1.20 (6H, m)。	498
5		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(2-甲基吡咯烷-1-基)-2-側氧基乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6, VT T=373 K) 8.40 (1H, s), 8.10-8.07 (1H, m), 8.01 (1H, dd), 7.74-7.70 (1H, m), 7.13 (1H, d), 4.63 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.12 (1H, s), 4.05-3.94 (1H, m), 3.89 (2H, dt), 3.58-3.37 (4H, m), 1.99 (2H, s), 1.91 (3H, d), 1.68-1.50 (3H, m), 1.21 (3H, s)。	470
6		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(3-苯基吡咯烷-1-基)乙基]-2,3-二氫	(DMSO-d_6) 8.46 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.37-7.32 (4H, m), 7.29-7.25 (1H,	532

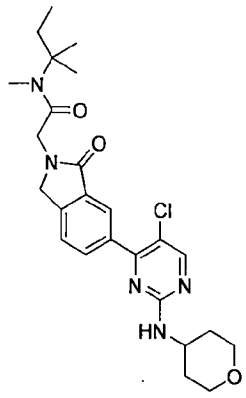
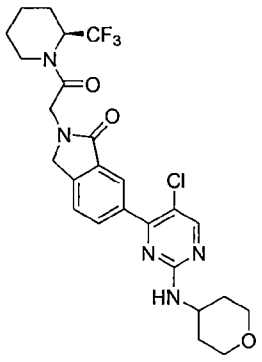
		-1H-異吲哚-1-酮	m), 4.61 (2H, d), 4.46 (2H, dd), 3.77-4.04 (4H, m), 3.64 (1H, m), 3.49 (1H, m), 3.38 (3H, m), 3.24 (1H, m), 2.21-2.40 (1H, m), 1.92-2.13 (1H, m), 1.84-1.87 (2H, m), 1.53 (2H, ddd)。	
7		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(3-甲基氧環丁烷-3-基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.60 (s, 1H), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.60 (1H, br. s), 4.61-4.59 (4H, m), 4.29 (2H, d), 4.19 (2H, s), 3.94-3.85 (3H, m), 3.40-3.37 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.57-1.47 (5H, m)。	472
8		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(4,4-二氟環己基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.44 (1H, s), 8.12 (1H, d), 8.02 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.60 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 4.19 (2H, s), 3.92-3.80 (4H, m), 3.17 (1H, d), 1.99-1.79 (9H, m), 1.57-1.47 (4H, m)。	520

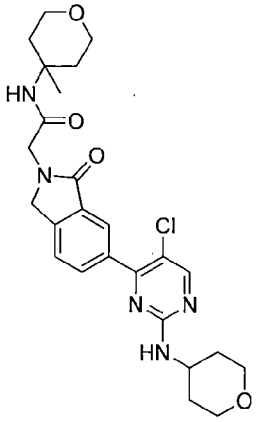
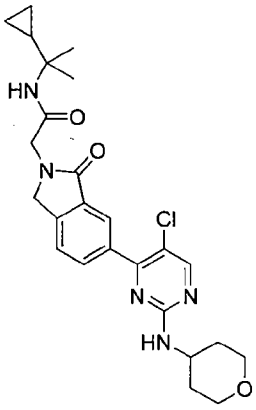
9		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-2-側氧基乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.06-8.04 (1H, br. m), 7.99 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.40-7.37 (2H, m), 7.35-7.32 (2H, m), 4.97 (2H, s), 4.70 (2H, s), 4.62 (2H, s), 4.54 (2H, s), 3.97-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.58-1.48 (2H, m)。	504
10		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-側氧基乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.57 (2H, s), 4.55 (2H, s), 3.95-3.86 (3H, m), 3.63-3.58 (4H, m), 3.38-3.35 (2H, m), 2.16-1.84 (6H, m), 1.58-1.48 (2H, m)。	506
11		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.44 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.02 (1H, t), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 4.58 (2H, s), 4.24 (2H, s), 3.98-3.81 (3H, m), 3.42-3.33 (2H, m), 1.84	512

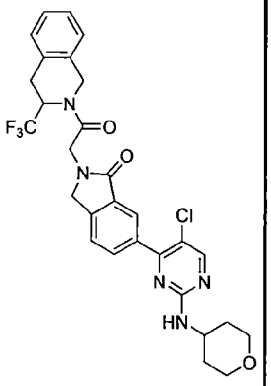
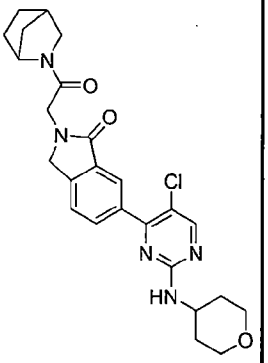
			(2H, d), 1.57-1.47 (8H, m)。	
12		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(5,6,7,8-四氫-1,7-萘啶-7-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.48-8.37 (2H, m), 8.06-8.02 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.64 (2H, d), 7.30-7.20 (1H, m), 4.79 (1H, s), 4.68-4.55 (5H, m), 3.98-3.79 (4H, m), 3.76 (1H, t), 3.39 (2H, d), 2.97 (1H, t), 2.83 (1H, t), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd)。	519
13		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(7-氟-3-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-2-側氧基乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6, 353 K) 8.41 (1H, s), 8.09-8.06 (1H, m), 8.00 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 7.28-7.20 (2H, m), 7.08 (1H, dd), 7.02 (1H, td), 4.91 (1H, d), 4.75-4.27 (6H, m), 3.96 (1H, ddt), 3.88 (2H, dt), 3.41 (2H, td), 2.69 (1H, d), 1.89 (2H, dd), 1.66-1.51 (2H, m), 1.10 (3H, d)。	550

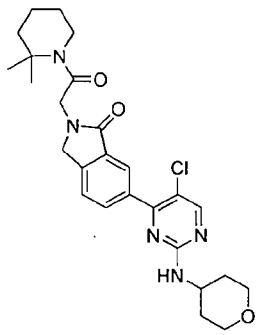
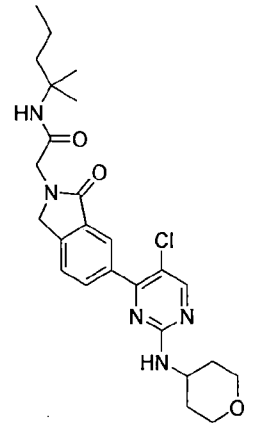
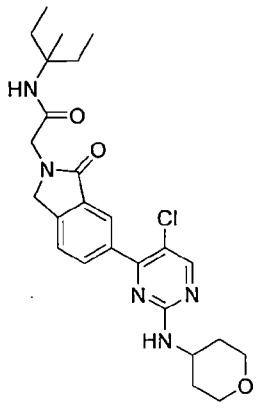
14		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-N-甲基乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.77 (1H, t), 4.54 (2H, s), 4.40 (2H, s), 3.94-3.86 (3H, m), 3.56 (2H, d), 3.40-3.35 (2H, m), 2.96 (3H, s), 1.86-1.83 (2H, m), 1.57-1.47 (2H, m), 1.29 (6H, s)。	488
15		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-甲基環丙基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.02-8.01 (1H, br. m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.56 (2H, s), 4.09 (2H, s), 3.98-3.82 (3H, m), 3.37-3.40 (2H, m), 1.88-1.80 (2H, m), 1.57-1.47 (2H, m), 1.27 (3H, s), 0.64-0.61 (2H, m), 0.54-0.51 (2H, m)。	456
16		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-甲基環戊	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.02-8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 4.14 (2H, s), 3.97-3.85 (3H,	484

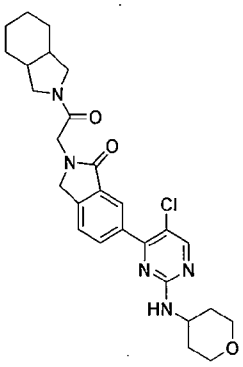
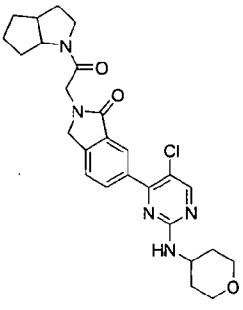
		基)乙醯胺	m), 3.37 (2H, t), 2.00-1.92 (2H, m), 1.87-1.81 (2H, br. m), 1.70-1.46 (8H, m), 1.32 (3H, s)。	
17		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-(2-側氧基-2-{1H，2H，3H，4H-吡咯並[1,2-a]吡嗪-2-基}乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.46 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 6.72 (1H, m), 6.03 (1H, dt), 5.87 (1H, m), 4.80 (1H, s), 4.58-4.62 (5H, m), 4.10 (1H, m), 3.82-3.99 (6H, m), 3.34-3.41 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.53 (2H, ddd)。	507
18		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(2,5-二甲基嗎啉-4-基)-2-側氧基乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6, 373 K) 8.41 (1H, s), 8.08 (1H, d), 8.01 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.27 (1H, d), 4.60 (2H, d), 4.49 (1H, d), 4.43 (1H, d), 4.18 (0.68H, m), 3.86-3.99 (5H, m), 3.61-3.69 (2H, m), 3.35-3.48 (4H, m), 1.89 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.15-1.28 (8H, m) (由於旋轉異構物和立	500

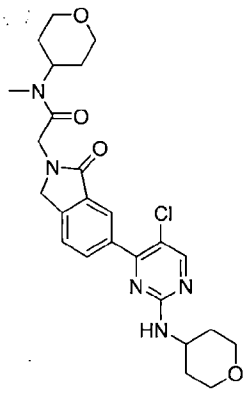
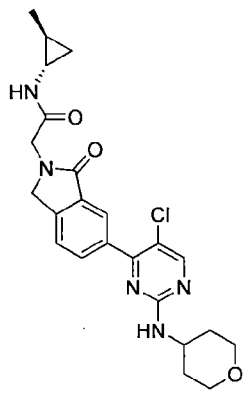
			體異構物的存在而導致額外的氫計數)。	
19		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基-N-(2-甲基丁-2-基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.46 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.97 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.54 (2H, s), 4.43 (2H, s), 3.93 (1H, m), 3.87 (2H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 2.93 (3H, s), 1.80-1.86 (4H, m), 1.53 (2H, ddd), 1.31 (6H, s), 0.76 (3H, t)。	486
20		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-{2-側氧基-2-[(2S)-2-(三氟甲基)哌啶-1-基]乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 5.20-5.08 (0.75H, m, major rotamer), 4.98-4.84 (0.25H, m, minor rotamer), 4.77-4.32 (4H, m), 3.98-3.82 (4H, m), 3.42-3.34 (2H, m), 3.16 (0.75H, t, major rotamer), 2.66 (0.25H, t, minor rotamer), 2.04-1.43 (10H, m)。	538

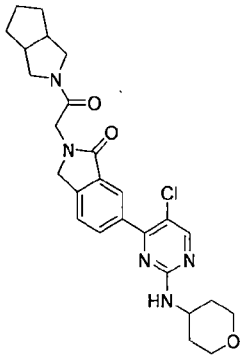
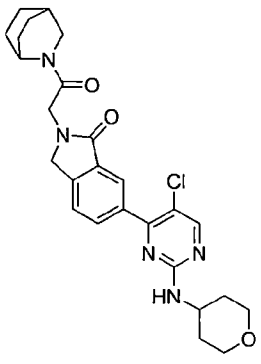
21		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(4-甲基四氫吡喃-4-基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, br. s), 7.98 (1H, dd), 7.75 (2H, m), 7.63 (1H, br. s), 4.60 (2H, s), 4.22 (2H, s), 3.83-3.98 (3H, m), 3.51-3.62 (4H, m), 3.35-3.41 (2H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 1.45-1.58 (4H, m), 1.31 (3H, s)。	500
22		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-環丙基丙-2-基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, dd), 7.67 (1H, s), 7.61 (1H, br. s), 4.59 (2H, s), 4.17 (2H, s), 3.99-3.79 (3H, m), 3.44-3.34 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.64-1.45 (2H, m), 1.30-1.22 (1H, m), 1.18 (6H, s), 0.33 (4H, ddt)。	484

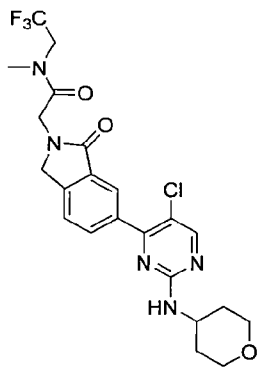
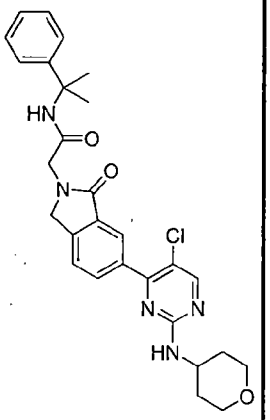
23		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-{2-側氧基-2-[3-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.46 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.00 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.34-7.19 (4H, m), 5.51-5.41 (0.6H, m), 5.49-5.32 (0.4H, m), 5.11-4.99 (1H, m), 4.84-4.52 (4.6H, m), 4.20 (0.4H, d), 4.00-3.81 (3H, m), 3.48-3.35 (2H, m), 3.30-3.05 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd)。	586
24		2-(2-{2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基}-2-側氧基乙基)-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.59-4.19 (5H, m), 3.97-3.83 (3H, m), 3.48-3.43 (0.5H, br. m), 3.40-3.35 (2H, m), 3.23-3.17 (1H, m), 3.01-2.98 (0.5H, m), 2.63-2.54 (1H, m), 1.86-1.83 (2H, m), 1.73-1.34 (8H, m)。	482

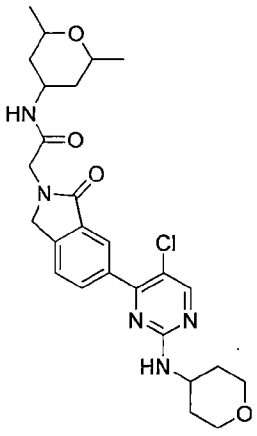
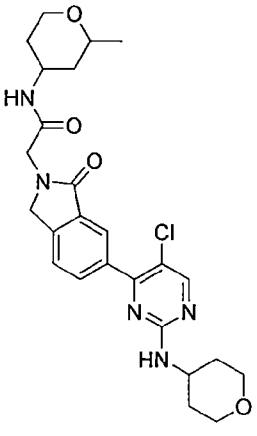
25		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(2,2-二甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.46 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.53 (2H, s), 4.39 (2H, s), 3.90-3.97 (1H, m), 3.87 (2H, m), 3.34-3.41 (4H, m), 1.85 (2H, m), 1.48-1.67 (8H, m), 1.39 (6H, s)。	498
26		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-甲基戊-2-基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.44 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.63 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 4.14 (2H, s), 3.89-3.97 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.35-3.40 (2H, m), 1.81-1.87 (2H, m), 1.47-1.61 (4H, m), 1.19-1.29 (2H, m), 1.22 (6H, s), 0.86 (3H, t)。	486
27		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(3-甲基戊-3-基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.44 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 7.44 (1H, s), 4.58 (2H, s), 4.17 (2H, s), 3.89-3.97 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.34-3.40 (2H, m), 1.80-1.87 (2H, m),	486

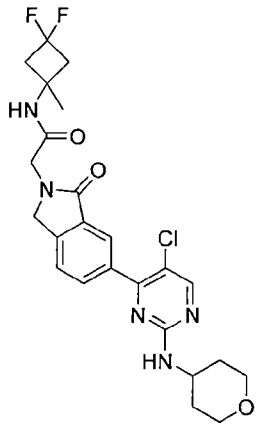
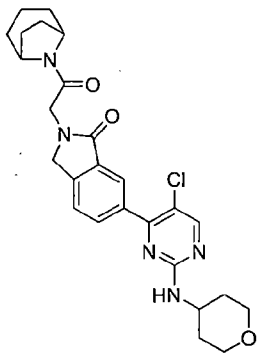
			1.75 (1H, qt), 1.72 (1H, qt), 1.46-1.57 (4H, m), 1.13 (3H, s), 0.78 (6H, t)。	
28		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(八氫-1H-異吲哚-2-基)-2-側氧基乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, br. s), 8.03 (1H, br. s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 4.42 (1H, d), 4.35 (1H, d), 3.93 (1H, m), 3.87 (2H, m), 3.54 (1H, dd), 3.31-3.42 (4H, m), 3.22 (1H, dd), 2.30 (1H, m), 2.15 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.28-1.63 (10H, m)。	510
29		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-(2-{八氫環戊二烯並[b]吡咯-1-基}-2-側氧基乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.46 (1H, br. s), 8.03 (1H, br. s), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.59 (2H, m), 4.32-4.52 (4H, m), 4.16 (0.75H, ddd), 3.93 (1H, m), 3.87 (2H, m), 3.62 (1.25H, m), 3.49 (0.75H, m), 3.31-3.40 (2H, m), 3.25 (0.75H, m), 2.80 (0.5H, m), 2.62 (0.75H, m), 2.12 (0.5H,	496

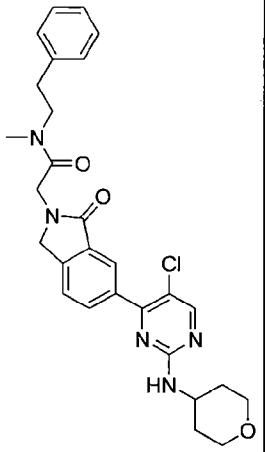
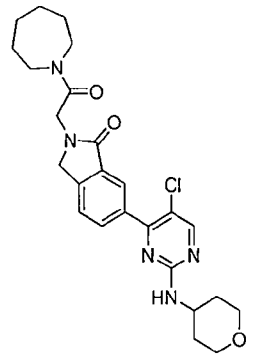
			m), 2.10 (0.75H, m), 1.36-1.90 (12H, m)。(部分積分是由於旋轉異構物的存在)。	
30		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基-N-(四氫吡喃-4-基)乙醯胺	(DMSO-d_6, VT T=350 K) 8.42 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.01 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.28 (1H, br. d), 4.59 (2H, s), 4.49 (2H, br. s), 3.86-4.00 (5H, m), 3.38-3.44 (5H, m), 3.05 (3H, br. s), 1.89 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.50-1.64 (4H, m)。	500
31		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R，2R)-2-甲基環丙基]乙醯胺	(DMSO-d_6, VT T=350 K) 8.45 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.02 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 4.13 (2H, s), 3.93 (1H, m), 3.87 (2H, m), 3.39 (2H, m), 2.35 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.53	456

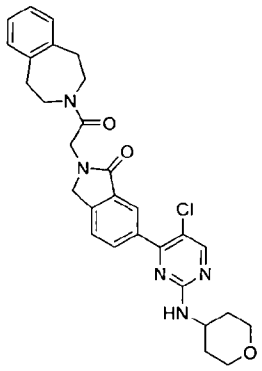
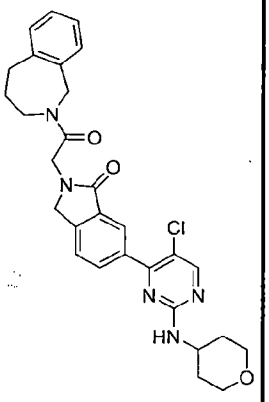
			(2H, m), 1.00 (3H, d), 0.77-0.84 (1H, m), 0.58-0.63 (1H, m), 0.40-0.44 (1H, m)。	
32		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-(2-{八氫環戊二烯並[c]吡咯-2-基}-2-側氧基乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.57 (2H, s), 4.36 (2H, s), 3.93-3.85 (3H, m), 3.72 (1H, dd), 3.55 (1H, dd), 3.41-3.34 (2H, m), 3.29 (1H, dd), 3.12 (1H, dd), 2.76-2.69 (1H, m), 2.63-2.56 (1H, m), 1.86-1.69 (5H, m), 1.60-1.37 (5H, m)。	496
33		2-(2-{2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基}-2-側氧基乙基)-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.03-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.58 (2H, d), 4.39 (2H, d), 3.94-3.85 (3H, m), 3.55 (1H, d), 3.41-3.35 (2H, m), 3.27 (1H, d), 1.94-1.83 (4H, m), 1.72-1.47 (10H, m)。	496

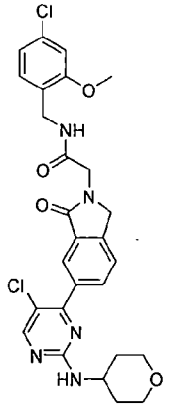
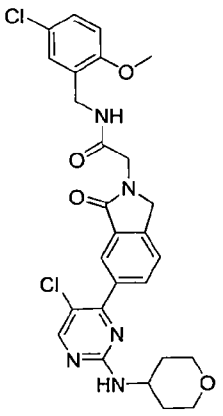
34		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.04-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, dd), 7.61 (1H, br. s), 4.59 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.43 (0.6H, q), 4.19 (1.4H, q), 3.96-3.85 (3H, m), 3.41-3.31 (2H, m), 3.19 (2H, s), 2.95 (1H, s), 1.86-1.83 (2H, m), 1.57-1.48 (2H, m)。	499
35		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-苯基丙-2-基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.38-7.33 (2H, m), 7.29 (2H, dd), 7.22-7.08 (1H, m), 4.56 (2H, s), 4.26 (2H, s), 3.91-3.83 (3H, m), 3.44-3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.58 (6H, s), 1.56-1.45 (2H, m)。	520

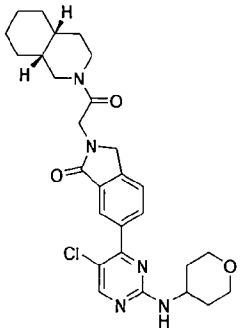
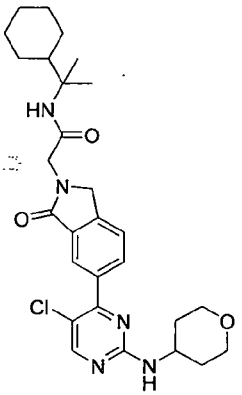
36		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2,6-二甲基四氫吡喃-4-基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.26 (0.5H, d), 8.06 (0.5H, d), 8.02 (1H, br. s), 7.99-7.95 (1H, m), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.59 (2H, d), 4.20 (2H, d), 4.05-4.01 (0.5H, m), 3.94-3.90 (0.5H, m), 3.88-3.81 (3H, m), 3.78-3.71 (1H, m), 3.46-3.37 (3H, m), 1.84 (2H, d), 1.74 (1H, dd), 1.60-1.47 (3H, m), 1.34-1.26 (1H, m), 1.08 (3H, d), 1.04 (3H, d), 1.01-0.95 (1H, m)。	514
37		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-甲基四氫吡喃-4-基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.44 (1H, s), 8.27 (0.8H, d), 8.10 (0.2H, d), 8.02 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.60 (1.6H, s), 4.58 (0.4H, s), 4.26 (1.6H, s), 4.17 (0.4H, s), 4.03-4.02 (1H, m), 3.94-3.85 (3H, m), 3.7 4-3.64 (3H, m), 3.40-3.37 (2H, m), 1.86-1.82 (2H, m), 1.69-1.47 (5H, m),	500

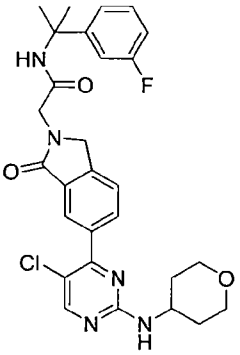
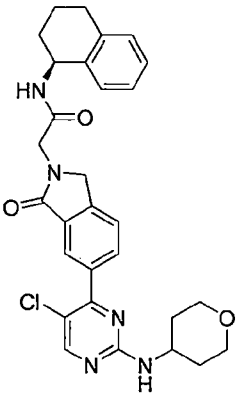
			1.44-1.36 (1H, m), 1.06 (3H, d)。	
38		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.49 (2H, d), 8.03 (1H, d) 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.59 (2H, s), 4.18 (2H, s), 3.98-3.83 (3H, m), 3.37 (2H, t), 2.95-2.84 (2H, m), 2.69-2.54 (2H, m), 1.88-1.80 (2H, m), 1.60-1.46 (2H, m). 1.43 (3H, s)。	506
39		2-(2-{8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}-2-側氧基乙基)-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d) ,7.61 (1H, br. s), 4.61 (2H, s), 4.32-4.47 (4H, m), 3.85-3.97 (3H, m), 3.36-3.41 (2H, m), 1.97-2.04 (1H, m), 1.42-1.86 (13H, m)。	496

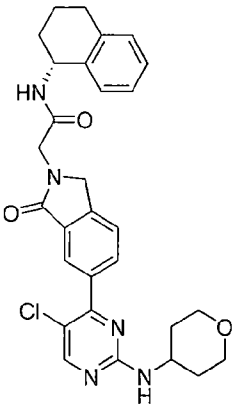
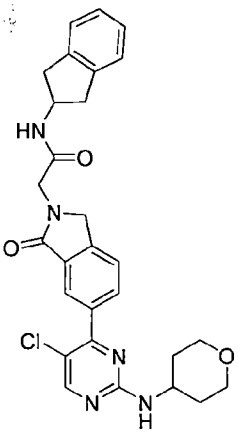
40		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基-N-(2-苯基乙基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, m), 7.74 (1H, m), 7.61 (1H, br. s), 7.19-7.37 (5H, m), 4.51 (1H, s), 4.43 (1H, s), 4.37 (1H, s), 4.20 (1H, s), 3.85-3.98 (3H, m), 3.60 (1H, br. t), 3.51 (1H, br. t), 3.35-3.40 (2H, m), 3.01 (1.5H, s), 2.91 (1H, br. t), 2.88 (1.5H, s), 2.77 (1H, br. t), 1.85 (2H, m), 1.53 (2H, m)。	520
41		2-[2-(氮雜環庚烷-1-基)-2-側氧基乙基]-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.46 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.59 (2H, s), 4.47 (2H, s), 3.99-3.86 (3H, m), 3.52 (2H, t), 3.46-3.34 (4H, m), 1.85 (2H, br. d), 1.78-1.73 (2H, m), 1.66-1.45 (8H, m)。	484

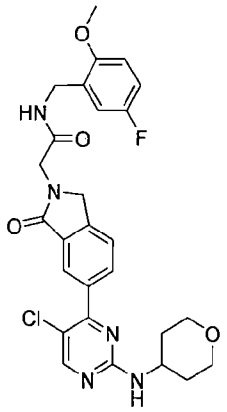
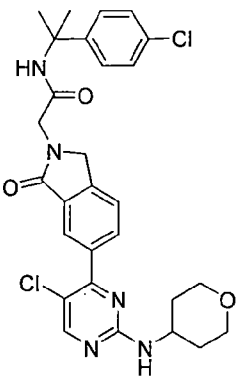
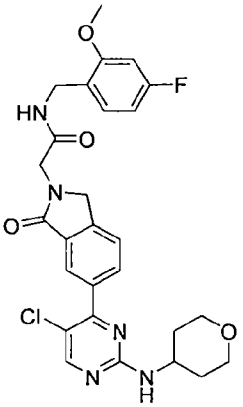
42		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-3-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.23-7.08 (4H, m), 4.56 (4H, d), 3.98-3.82 (3H, m), 3.70-3.54 (4H, m), 3.37 (2H, t), 3.00-2.95 (2H, m), 2.88-2.83 (2H, m), 1.88-1.81 (2H, m), 1.57-1.47 (2H, m)。	532
43		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(2,3,4,5-四氫-1H-2-苯並氮呼-2-基)乙基] -2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.44 (1H, s), 8.06-7.88 (2H, m), 7.70 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 7.45-7.41 (0.5H, m), 7.26-7.06 (3.5H, m), 4.69 (1H, s), 4.50-4.44 (5H, m), 3.97-3.74 (5H, m), 3.36 (2H, t), 3.02-2.96 (2H, br. m), 1.89-1.75 (3H, m), 1.72-1.62 (1H, m), 1.56-1.47 (2H, m)。	532

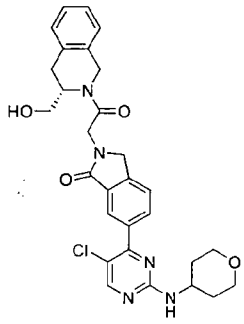
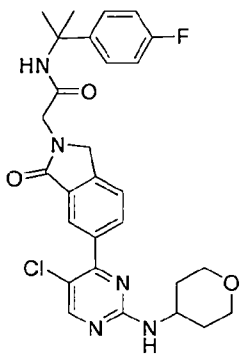
44		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(4-氯-2-甲氧基苯基)甲基]乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.49 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.22 (d, 2H), 3.90 - 3.84 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 1.86 - 1.82 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H)。	556
45		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(5-氯-2-甲氧基苯基)甲基]乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.52 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.24 (d, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H)。	556

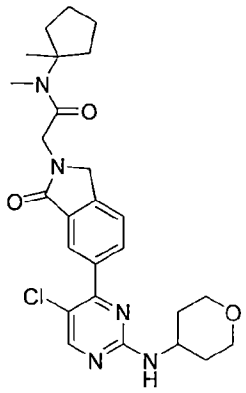
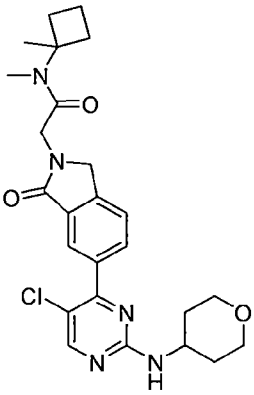
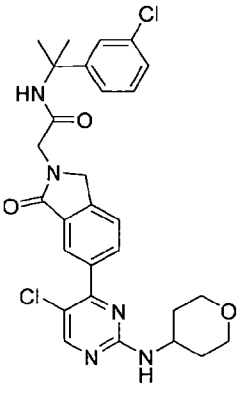
46		2-{2-[(4aR，8aR)-十氫異喹啉-2-基]-2-側氧基乙基}-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6, VT T=350K) 8.41 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.44 (br. s, 2H), 3.92-4.02 (m, 1H), 3.85-3.92 (m, 2H), 3.64-3.83 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 2H), 3.00-3.31 (m, 1H), 1.85-1.93 (m, 3H), 1.26-1.80 (m, 15H)。	524
47		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-環己基丙-2-基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.45 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.55 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.90-3.98 (m, 1H), 3.83-3.91 (m, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 3H), 1.59-1.78 (m, 6H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.05-1.20 (m, 2H), 0.91-0.99 (m, 2H)。	526

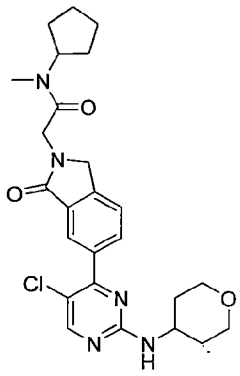
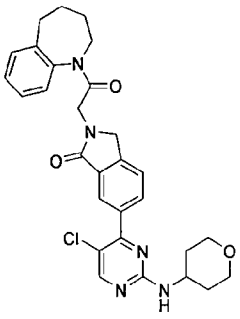
48		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(3-氟苯基)丙-2-基]乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.45 (s, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (ddd, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.82-3.97 (m, 3H), 3.35-3.42 (m, 2H), 1.83-1.88 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.47-1.57 (m, 2H)。	538
49		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (br. s, 1H), 7.14-7.22 (m, 3H), 7.08-7.13 (m, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.83-3.98 (m, 3H), 3.35-3.41 (m, 2H), 2.67-2.81 (m, 2H), 1.81-1.94 (m, 4H), 1.67-1.78 (m, 2H), 1.47-1.58 (m, 2H)。	532

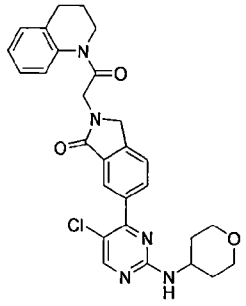
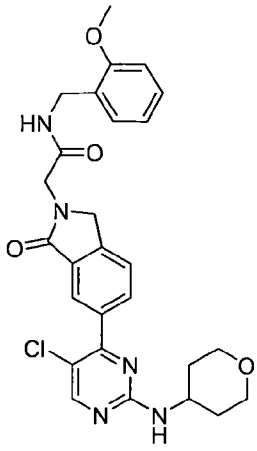
50		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (br. s, 1H), 7.14-7.22 (m, 3H), 7.08-7.13 (m, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.83-3.98 (m, 3H), 3.35-3.41 (m, 2H), 2.67-2.81 (m, 2H), 1.81-1.94 (m, 4H), 1.67-1.78 (m, 2H), 1.47-1.58 (m, 2H)。	532
51		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.47 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.23 - 7.22 (m, 2H), 7.16 - 7.14 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.52 - 4.47 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 3H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 3.18 (dd, 2H), 2.80 (dd, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H)。	518

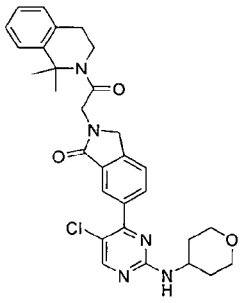
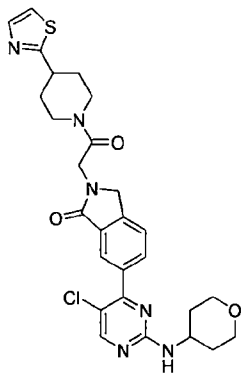
52		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(5-氟-2-甲氧基苯基)甲基]乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.53 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.25 (d, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H)。	540
53		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(4-氯苯基)丙-2-基]乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.45 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 4H), 4.55 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 3H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.56 - 1.51 (m, 8H)。	554
54		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(4-氟-2-甲氧基苯基)甲基]乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.48 - 8.45 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.75 (td, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.22	540

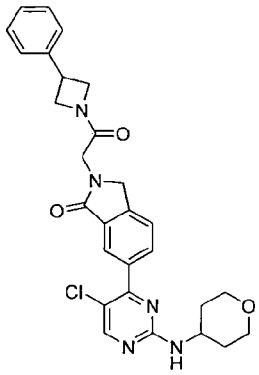
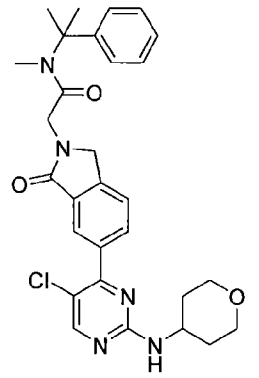
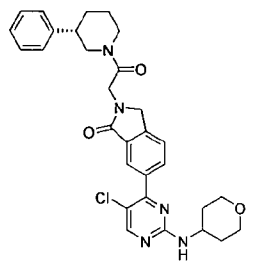
			(d, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 1.86 - 1.84 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H)。	
55		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3S)-3-(羥甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]-2-側氧基乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6, VT T=353K) 8.41 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.19 (s, 4H), 5.00 - 4.75 (br. s, 3H), 4.62 - 4.60 (m, 4H), 4.52 - 4.17 (br. s, 2H), 4.00 - 3.86 (m, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 4H), 2.95 - 2.85 (br. s, 1H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 2H)。	548
56		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(4-氟苯基)丙-2-基]乙醯胺	DMSO-d_6) 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.60 (br. s, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.11 - 7.07 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 3H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 1.85 - 1.82 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.56 - 1.47 (m, 2H)。	538

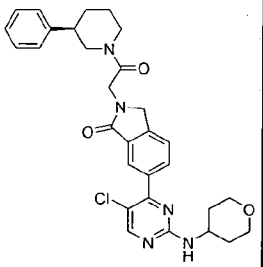
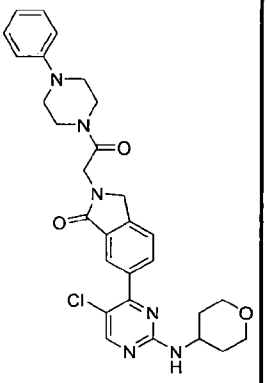
57		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基-N-(1-甲基環戊基)乙醯胺	DMSO-d_6) 8.45 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.96 - 1.93 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 4H), 1.62 - 1.50 (m, 6H), 1.19 (s, 3H)。	498
58		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基-N-(1-甲基環丁基)乙醯胺	(DMSO-d_6, VT T=353K) 8.40 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.99 - 3.86 (m, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.27 (br. s, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 4H), 1.75 - 1.62 (m, 2H), 1.59 - 1.53 (m, 2H), 1.38 (br. s, 3H)。	484
59		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(3-氯苯基)	(DMSO-d_6) 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.36 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.23-7.27 (m,	554

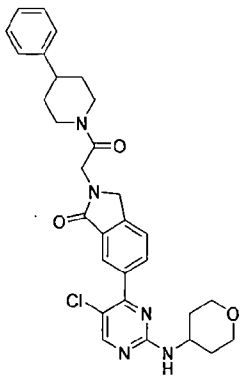
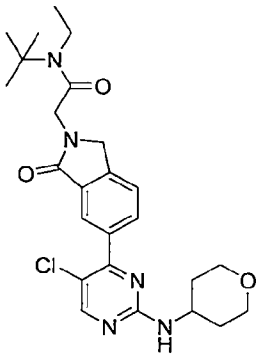
		丙-2-基]乙醯胺	1H), 4.55 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.82-3.97 (m, 3H), 3.35-3.41 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.47-1.57 (m, 2H)。	
60		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-環戊基-N-甲基乙醯胺	(DMSO-d_6, VT T=350K) 8.41 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.39-4.60 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.93-4.02 (m, 1H), 3.86-3.91 (m, 2H), 3.42 (ddd, 2H), 2.85 (s (br), 3H),1.86-1.93 (m, 2H), 1.66-1.85 (m, 4H), 1.53-1.65 (m, 6H)。	484
61		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並氮呼-1-基)乙基] -2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.44 (s, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 4.66 - 4.47 (m, 3H), 4.32 (d, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 3H), 3.76 (d, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.84 - 2.79 (m, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 1H),	532

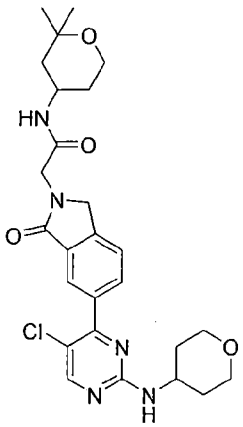
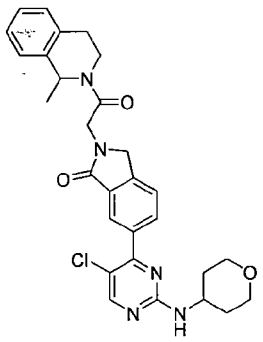
			1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 4H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.34 - 1.31 (m, 1H)。	
62		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫喹啉-1-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (br. s, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 4.61 (s, 4H), 3.93 - 3.85 (m, 3H), 3.75 (dd, 2H), 3.37 (dd, 2H), 2.75 (dd, 2H), 1.96 - 1.91 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H)。	518
63		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(2-甲氧基苯基)甲基]乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.47-8.44 (m, 2H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.99-6.90 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.27-4.26 (m, 4H), 3.96-3.83 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.37 (t, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.57-1.57 (m, 2H)。	522

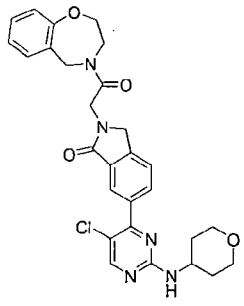
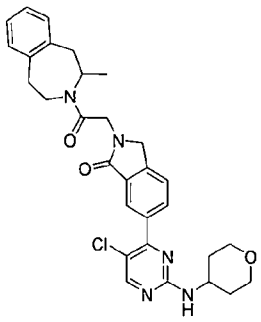
64		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(1,1-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-2-側氧基乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.45 (s, 1H), 8.05-8.04 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 4.57-4.56 (m, 4H), 3.98-3.83 (m, 3H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.86-2.83 (m, 2H), 1.86-1.83 (br m, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.57-1.48 (m, 2H)。	546
65		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-{2-側氧基-2-[4-(1,3-噻唑-2-基)哌啶-1-基]乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.45 (s, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 4.57-4.47 (m, 4H), 4.38 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.96-3.82 (m, 3H), 3.42-3.22 (m, 4H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 3H), 1.60-1.47 (m, 3H)。	553

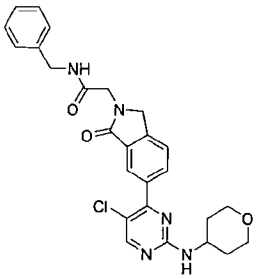
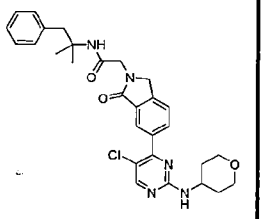
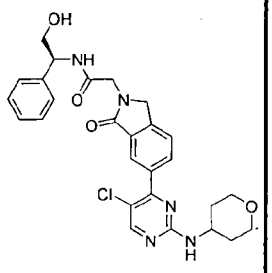
66		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(3-苯基氮雜環丁烷-1-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.45 (br. s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.37-7.43 (m, 4H), 7.27-7.31 (m, 1H), 4.63-4.67 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.26-4.36 (m, 4H), 3.84-3.98 (m, 5H), 3.36-3.42 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)。	518
67		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基-N-(2-苯基丙-2-基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.43 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.60 (br. s, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 4H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 4.40 (s, 4H), 3.92 - 3.84 (m ,3H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.85 - 1.81 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.56 - 1.46 (m, 2H)。	534
68		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-{2-側氧基-2-[(3S)-3-苯基哌啶-1-基]乙基}-2,3-二氫	(DMSO-d_6) 8.45 (s, 1H), 8.03 - 8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 5H), 4.60 - 4.35 (m, 5H), 3.99 - 3.85 (m,	546

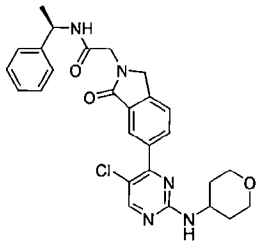
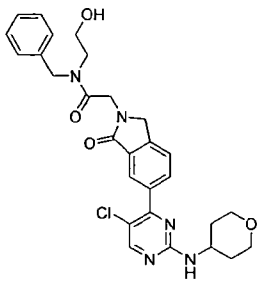
		-1H-異吲哚-1-酮	4H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.27 - 3.10 (m, 1H), 2.74 - 2.60 (m, 2H), 1.95 - 1.73 (m, 5H), 1.57 - 1.47 (m, 3H)。	
69		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-{2-側氧基-2-[(3R)-3-苯基哌啶-1-基]乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.45 (s, 1H), 8.03 - 8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 5H), 4.60 - 4.35 (m, 5H), 3.99 - 3.85 (m, 4H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.27 - 3.10 (m, 1H), 2.74 - 2.60 (m, 2H), 1.95 - 1.73 (m, 5H), 1.57 - 1.47 (m, 3H)。	546
70		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.59 (1H, br. s), 7.24 (2H, dd), 6.98 (2H, d), 6.82 (1H, dd), 4.58 (2H, s), 4.54 (2H, s), 3.95 - 3.91 (1H, m), 3.88 - 3.85 (2H, m), 3.69 - 3.67 (2H, m), 3.63 - 3.61 (2H, m), 3.40 - 3.35 (2H, m), 3.23 - 3.21 (2H, m), 3.15 - 3.13 (2H,	547

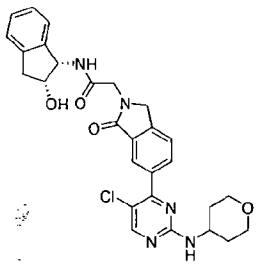
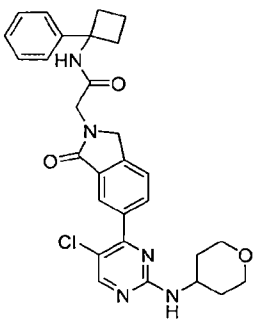
			m), 1.87 - 1.83 (2H, m), 1.58 - 1.49 (2H, m)。	
71		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(4-苯基哌啶-1-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 7.33 - 7.18 (5H, m), 4.59 (2H, s), 4.53 - 4.47 (3H, m), 4.05 (1H, d), 3.95 - 3.85 (3H, m), 3.41 - 3.35 (2H, m), 3.19 (1H, t), 2.83 - 2.66 (2H, m), 1.86 - 1.79 (4H, m), 1.68 - 1.64 (1H, m), 1.58 - 1.48 (3H, m)。	546
72		N-三級丁基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-乙基乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 4.44 (2H, s), 3.96 - 3.86 (3H, m), 3.46 - 3.35 (4H, m), 1.87 - 1.84 (2H, m), 1.58 - 1.54 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.23 (3H, t)。	486

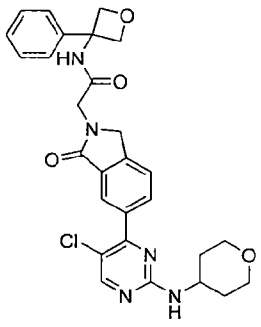
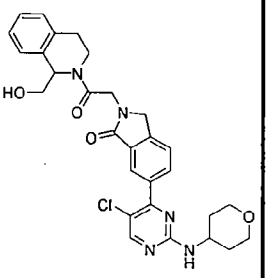
73		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.05 - 8.03 (2H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.59 (2H, s), 4.17 (2H, s), 3.98 - 3.86 (4H, m), 3.66 - 3.54 (2H, m), 3.41 - 3.35 (2H, m), 1.87 - 1.84 (2H, m), 1.71 - 1.66 (2H, m), 1.58 - 1.48 (2H, m), 1.36 - 1.20 (2H, m), 1.16 (3H, s), 1.14 (3H, s)。	514
74		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-2-側氧基乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 7.27-7.14 (4H, m), 5.43 (0.75H, q), 5.24 (0.25H, q), 4.72-4.47 (4H, m), 4.42-4.37 (0.5H, m), 3.97-3.83 (4H, m), 3.59-3.52 (0.5H, m), 3.37 (2H, t), 3.14-2.75 (2H, m), 1.86-1.83 (2H, br. m), 1.57-1.47 (3H, m), 1.38 (2H, d)。(觀察到旋轉異構物的混合物)。	532

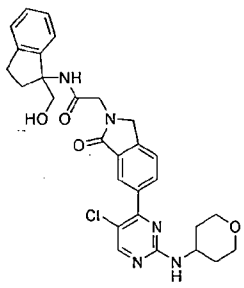
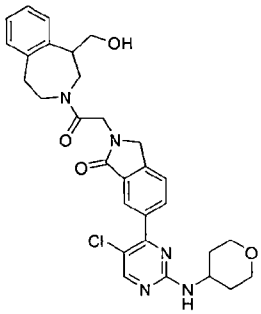
75		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(2,3,4,5-四氫-1,4-苯並氮呼-4-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.44 (1H, s), 8.02-7.93 (2H, m), 7.71 (1H, dd), 7.61 (1H, br. s), 7.47-7.45 (0.5H, m), 7.29-7.17 (1.5H, m), 7.11-6.97 (2H, m), 4.73 (1H, s), 4.60 (1H, s), 4.53-4.50 (4H, m), 4.21-4.19 (1H, m), 4.11-4.09 (1H, m), 3.97-3.80 (5H, m), 3.36 (2H, t), 1.89-1.79 (2H, m), 1.57-1.47 (2H, m)。	534
76		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(2-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-3-基)-2-側氧基乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.44 (s, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.15-6.99 (m, 4H), 4.81-4.71 (m, 0.5H), 4.57-4.25 (m, 5H), 3.97-3.85 (m, 3.5H), 3.45-3.34 (m, 2.5H), 3.06-2.82 (m, 4.5H), 1.88-1.81 (m, 2H), 2.57-1.47 (m, 2H), 1.10 (d, 1.3H), 0.98 (d, 1.7H)。(觀察到旋轉異構物的混合物)。	546

77		N-苄基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.63 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.35-7.22 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 4.31 (d, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.98-3.85 (m, 3H), 3.37 (t, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H)。	492
78		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-甲基-1-苯基丙-2-基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.45 (s, 1H), 8.05-8.04 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H) 7.14-7.12 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.41-3.35 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.23 (s, 6H)。	534
79		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-	(DMSO-d_6) 8.56 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.35-7.30 (m, 4H),	522

		苯基乙基]乙醯胺	7.27-7.22 (m, 1H), 4.93-4.85 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.29 (dd, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H)。	
80		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-苯基乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.60 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.31-7.37 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 4.97 (dq, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.28 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.82-3.98 (m, 3H), 3.33-3.42 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.46-1.59 (m, 2H), 1.39 (d, 3H)。	506
81		N-苄基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-羥乙基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.45 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.44-7.24 (m, 5H), 5.03 (t, 0.8H), 4.74-4.48 (m, 6.2H), 3.97-3.85 (m, 3H),	536

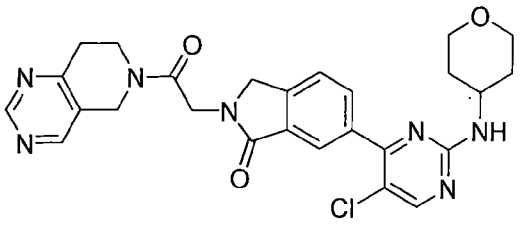
			3.62-3.47 (m, 2H), 3.42-3.30 (m, 4H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.52 (qd, 2H)。	
82		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S，2R)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.45 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.05-8.04 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.25-7.18 (m, 4H), 5.22 (dd, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.46-4.38 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.06 (dd, 1H), 2.81 (dd, 1H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.59-1.45 (m, 2H)。	534
83		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-苯基環丁基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.79 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.46 - 7.37 (2H, m), 7.32 (2H, dd), 7.26 - 7.13 (1H, m), 4.56 (2H, s), 4.22 (2H, s), 3.90 (3H, dd), 3.39 (2H, d), 2.48 - 2.40 (4H, m), 2.09 - 1.94 (1H, m), 1.90 - 1.76 (3H, m),	532

			1.53 (2H, m)。	
84		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(3-苯基氧雜環丁-3-基)乙醯胺	(DMSO-d_6) 9.21 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.05-8.04 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 4.90 (d, 2H), 4.69 (d, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.96-3.84 (m, 3H), 3.39-3.34 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H)。	534
85		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-{2-[1-(羥基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]-2-側氧基乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.44 (s, 1H), 8.04-8.03 (m, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.29-7.15 (m, 4H), 5.44 (t, 0.6H), 5.35 (t, 0.4 H), 5.14-5.11 (m, 0.6H), 4.90-4.87 (m, 0.4H), 4.75-4.44 (m, 4.5H), 3.97-3.61 (m, 6H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.17-2.84 (m, 1.5H), 2.79-2.76 (m, 1H), 1.86-1.83 (m (br), 2H),	548

			1.57-1.47 (m, 2H) (觀察到旋轉異構物的混合物)。	
86		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(羥甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺	(DMSO-d_6) 8.44 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01-8.00 (m, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 3H), 5.01 (t (br), 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.27-4.19 (m, 2H), 3.97-3.84 (m, 3H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.39-2.24 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H)。	548
87		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-{2-[1-(羥甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-3-基]-2-側氧基乙基}-2,3-二氫-1H-異	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.98 (1H, ddd), 7.73 (1H, dd), 7.63 (1H, s), 7.22 - 7.02 (4H, m), 5.11 (0.6H, dd), 4.77 (0.6H, d), 4.62 - 4.34 (3.8H, m), 4.00 - 3.34 (11H, m), 3.25 - 3.10	562

		吲哚-1-酮	(1H, m), 3.02 (1H, t), 2.92 - 2.74 (1H, m), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd) (觀察到旋轉異構物的 3:2 混合物)。	

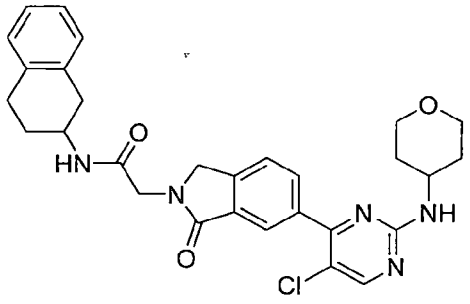
【1549】 實施例 88：6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-(2-側氧基-2-{5H，6H，7H，8H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-6-基}乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1550】 將HATU(0.079 g，0.21 mmol)添加至DMF(1 mL)溶解2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1)(0.08 g，0.20 mmol)、5,6,7,8-四氫吡啶並[4,3-d]嘧啶(0.028 g，0.21 mmol)和DIPEA(0.036 mL，0.21 mmol)混合物中，將混合物攪拌1小時。添加5,6,7,8-四氫吡啶並[4,3-d]嘧啶(8.05 mg，0.060 mmol)，隨後添加HATU(0.023 g，0.060 mmol)，將混合物再攪拌2.75小時。添加另外部分的5,6,7,8-四氫吡啶並[4,3-d]嘧啶(0.081 g，0.60 mmol)、HATU(0.079 g，0.21 mmol)和DIPEA(0.139 ml，0.79 mmol)，並將混合物再攪拌1.5小時，然後用EtOAc稀釋並移液至分液漏斗中。添加1 N HCl，粗產物用EtOAc萃取。將結合的有機萃取物用飽和$NaHCO_3$水溶液、鹽水洗滌，然後乾燥($MgSO_4$)。經由添加2 N NaOH將酸性水層鹼化至pH 8-9，粗產物用EtOAc萃取。將結合的有機萃取物用鹽水洗滌、乾燥($MgSO_4$)並吸附在二氧化矽上。將粗產物經由層析法(SiO_2，DCM中0-10%的MeOH)純化，得到無色

固體。將產物溶解在MeOH中並裝載在填充有SCX的管柱上。將管柱用MeOH洗滌，化合物用MeOH中1%的NH_3沖提，得到無色固體。將固體溶解於DCM(和幾滴MeOH)中，並將溶液通過棉絨過濾。真空濃縮濾液，得到呈無色固體之實施例化合物(0.022 g，20%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, VT T=350K) 8.96 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.28 (d (br), 1H), 4.78 (s (br), 2H), 4.61 (m, 4H), 3.92-4.03 (m, 1H), 3.86-3.92 (m, 4H), 3.38-3.86 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 1.85-1.93 (m, 2H), 1.53-1.64 (m, 2H)。LC-MS：$[M+H]^+$=520。

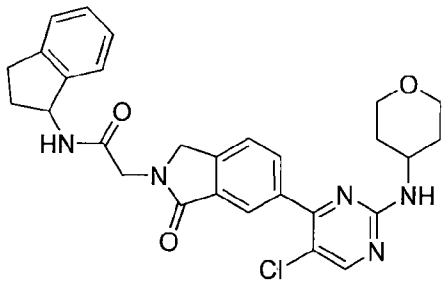
【1551】 實施例 89：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1,2,3,4-四氫萘-2-基)乙醯胺



【1552】 將HATU(0.079 g，0.21 mmol)添加至DMF(1 mL)溶解2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1)(0.08 g，0.20 mmol)、1,2,3,4-四氫萘-2-胺(0.031 g，0.21 mmol)和DIPEA(0.036 mL，0.21 mmol)混合物中，將混合物攪拌30分鐘。將所得濃稠懸浮液用1 N HCl稀釋，過濾沉澱物，依次用水、$NaHCO_3$、水洗滌，並在抽吸下乾燥。將所得固體在真空烘箱中在40°C下乾燥隔夜，得到呈無色固體之實施例化合物(0.096 g，90%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.45 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.05-7.12 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.84-4.05 (m, 4H), 3.34-3.42 (m, 2H), 2.98 (dd, 1H), 2.78-2.90 (m, 2H), 2.67 (dd, 1H),

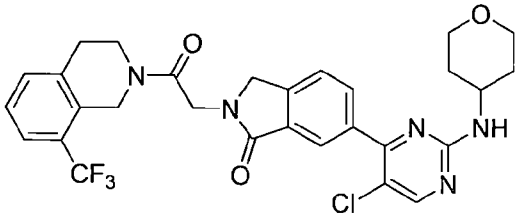
1.92-2.00 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 1H), 1.47-1.59 (m, 2H)。LC-MS：$[M+H]^+$=532。

【1553】 實施例 90：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙醯胺



【1554】 依照實施例2使用二異丙基乙胺作為鹼和使用DMF作為溶劑來製備。在這種情況下，將經由層析法純化後獲得的產物溶於EtOAc中，並依次用1 N HCl、水、飽和$NaHCO_3$水溶液、鹽水洗滌，然後乾燥($MgSO_4$)、過濾並在真空下濃縮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.18-7.27 (m, 4H), 5.34 (dd, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.83-3.98 (m, 3H) ,3.36-3.42 (m, 2H), 2.94 (ddd, 1H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.36-2.44 (m, 1H), 1.79-1.89 (m, 3H), 1.48-1.58 (m, 2H)。LC-MS：$[M+H]^+$=518。

【1555】 實施例 91：6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-{2-側氧基-2-[8-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



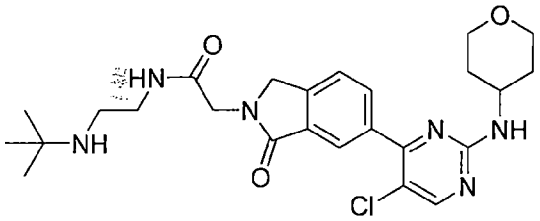
【1556】 依照實施例2使用二異丙基乙胺作為鹼和使用DMF作為溶劑來製備。在這種情況下，將經由層析法純化後獲得的產物溶於EtOAc中，並依次用1 N

HCl、水、飽和$NaHCO_3$水溶液、鹽水洗滌，然後乾燥($MgSO_4$)、過濾並真空濃縮。

1 H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, VT T=350K) 8.41 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.92-4.02 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.43 (dd, 1H), 3.40 (dd, 1H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.53-1.64 (m, 2H) (2個質子與水峰重疊)。

LC-MS：$[M+H]^+$=586。

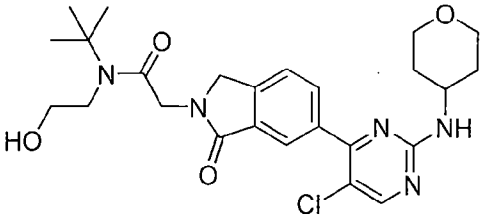
【1557】 實施例92：N-[2-(三級丁基胺基)乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺



【1558】 將甲酸(1 mL)溶解N-{2-[N-三級丁基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺基]乙基}胺基甲酸三級丁酯(製備例60,63 mg，0.105 mmol)混合物攪拌3小時。將溶液滴加至水(20 mL)溶解攪拌碳酸鈉(3 g，28.3 mmol)水溶液中，並用乙酸乙酯(20 mL，然後2×10 mL)萃取。將結合的有機萃取物用鹽水(20 ml)洗滌、乾燥(Na_2SO_4)、過濾並蒸發。殘餘物經由層析法(SiO_2，4 g管柱，二氯甲烷中0-5%的7 M甲醇氨溶液)純化，得到呈無色泡沫狀之實施例化合物(30 mg，56%)，並非預期的N-三級丁基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-胺基乙基)乙醯胺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.44 (s, 1H), 8.05 (t, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.97

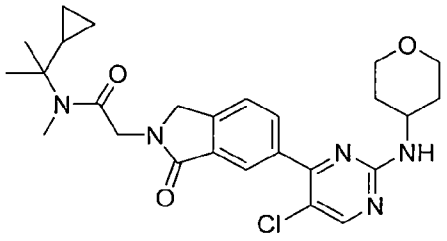
- 3.81 (m, 3H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.55 - 2.51 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.62 - 1.32 (m, 3H), 1.00 (s, 9H)。LC-MS：$[M+H]^+$=501。

【1559】 實施例 93：N-三級丁基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-羥乙基)乙醯胺



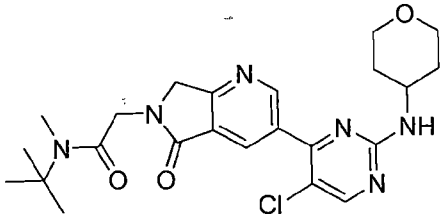
【1560】 將THF中1 M TBAF(70.1 μl，0.070 mmol)在0°C下添加至無水THF(1 mL)中N-三級丁基-N-{2-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]乙基}-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺(製備例61,36 mg，0.058 mmol)。將反應混合物升溫至室溫並攪拌1小時。將反應混合物在EtOAc(15 mL)和水(15 mL)之間分層，有機層用鹽水(15 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)、過濾並真空濃縮，得到粗產物(46 mg)。粗產物經由層析法(SiO_2，EtOAc中0-10%的MeOH)純化，得到無色玻璃狀物，將其用乙醚研磨並乾燥，得到呈無色固體之實施例化合物(13 mg，44%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.45 (s, 1H), 8.02-8.01 (br m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (br s, 1H), 5.00 (t, 1H), 4.53 (d, 4H), 3.99-3.84 (m, 3H), 3.61-3.56 (m, 2H), 3.47-3.34 (m, 4H), 1.86-1.83 (br m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。LC-MS：$[M+H]^+$=502。

【1561】 實施例94：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-環丙基丙-2-基)-N-甲基乙醯胺



【1562】 依照實施例2製備。經由層析法(SiO_2)純化後，經由製備型HPLC(Varian，Basic(0.1%碳酸氫銨)，Basic，Waters X-Bridge Prep-C18,5μm，19×50 mm管柱，水中20-50%的MeCN)進一步純化產物。1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.30 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 5.16 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 3H), 3.56 - 3.51 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.07 - 2.02 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.27 - 1.23 (m, 1H), 0.53 - 0.48 (m, 2H), 0.41 - 0.37 (m, 2H)。LC-MS：$[M+H]^+$=498。

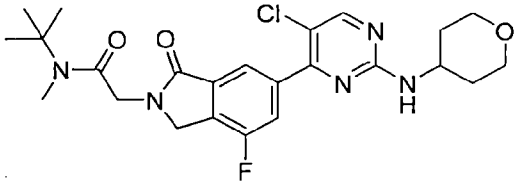
【1563】 實施例 95：N-三級丁基-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-5-側氧基-5H，6H，7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-甲基乙醯胺



【1564】 添加N，2-二甲基丙-2-胺(0.015 mL，0.13 mmol)、DIPEA(0.035 mL，0.2 mmol)，隨後添加HATU(52 mg，0.14 mmol)至DMF(2 mL)溶解2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-5-側氧基-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)乙酸(製備例9)(41 mg，0.088 mmol)攪拌溶液中，將所得溶液在室溫下攪拌1.5小時。將反應混合物在乙酸乙酯(30 mL)和飽和NH_4Cl溶液(20 mL)之間分層。分離各層，有機相用NH_4Cl(20 mL)、水(2x20 mL)、飽和$NaHCO_3$(2x20 mL)和鹽水(2x20 mL)洗滌。將有機相乾燥($MgSO_4$)並真空濃縮。經由層析法純化(SiO_2，DCM

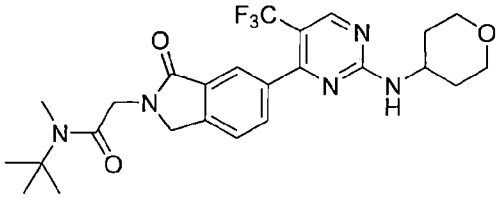
中0-10%的甲醇)，得到呈無色固體之實施例化合物(17 mg，39%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.10 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.42 (1H, d), 7.72 (1H, s), 4.58 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.02 – 3.82 (3H, m), 3.38 (2H, t), 2.93 (3H, s), 1.86 (2H, br. d), 1.53 (2H, m), 1.36 (9H, s)。LC-MS：$[M+H]^+$=473。

【1565】 實施例 96：N-三級丁基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基乙醯胺



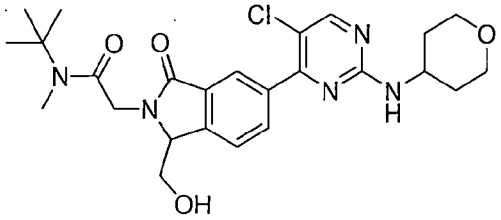
【1566】 將二異丙基乙胺(0.11 mL，0.64 mmol)添加至DCM(1.8 mL)和DMF(0.2 mL)的混合物中2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸(製備例16)(90 mg，0.21 mmol)和HATU(98 mg，0.26 mmol)懸浮液中。添加N-三級丁基-甲胺(0.028 mL，0.24 mmol)之前，將反應攪拌5分鐘。將混合物在室溫下攪拌18小時。混合物用乙酸乙酯(10 mL)和水(15 mL)稀釋。分離各相，水相用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。結合的有機相用鹽酸(1 M，50 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)、鹽水(3×50 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並真空濃縮。經由層析法(SiO_2，DCM中0-5%的甲醇)純化，得到呈無色固體之實施例化合物(72 mg，67%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.47 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.67 (1H, s), 4.60 (2H, s), 4.40 (2H, s), 3.98-3.89 (1H, m), 3.86 (2H, d), 3.43-3.34 (2H, m), 2.92 (3H, s), 1.84 (2H, d), 1.60-1.46 (2H, m), 1.35 (9H, s)。LC-MS：$[M+H]^+$=490。

【1567】 實施例 97：N-三級丁基-N-甲基-2-(6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺



【1568】將DCM(2.7 mL)和DMF(0.3 mL)溶解2-(6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸(製備例19)(73 mg，0.17 mmol)攪拌溶液用三乙胺(70 μL，0.50 mmol)、N-三級丁基-甲胺(21 μL，0.17 mmol)和HATU(70 mg，0.18 mmol)處理。2小時後，將混合物用乙酸乙酯(30 mL)稀釋，用1 M鹽酸(30 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)、水(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並真空濃縮。經由層析法(SiO_2，乙酸乙酯中0-10%的甲醇)純化，得到玻璃狀物，將其用乙醚研磨並乾燥，得到呈無色固體之實施例化合物(46 mg，54%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.72-8.67 (1H, m), 8.23 (1H, dd), 7.76-7.72 (3H, m), 4.53 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.11-3.81 (3H, m), 3.43-3.31 (2H, m), 2.92 (3H, s), 1.89-1.80 (2H, br. m), 1.62-1.49 (2H, m), 1.35 (9H, s)。LC-MS：$[M+H]^+$=506。

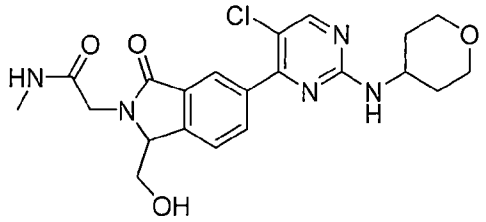
【1569】實施例 98：N-三級丁基-2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-(羥甲基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基乙醯胺



【1570】將三氟乙酸(0.12 mL，1.5 mmol)在0°C下添加至DCM(0.9 mL)溶解N-三級丁基-2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-3-側氧基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基乙醯胺(製備例27,50

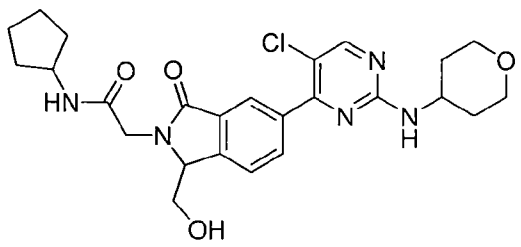
mg，0.075 mmol，90%純度)溶液中。將反應升溫至室溫並攪拌1.5小時。將混合物添加至冰冷的飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)中，並用DCM(2x15 mL)萃取。將結合的有機相結合、乾燥($MgSO_4$)並真空濃縮。製備型HPLC(酸性方法，20-50%MeCN)得到呈無色固體之實施例化合物(13 mg，34%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03-7.95 (2H, m), 7.80 (1H, d), 7.60 (1H, d), 5.00 (1H, t), 4.69 (1H, t), 4.57 (1H, d), 4.28 (1H, d), 4.00-3.81 (5H, m), 3.43-3.34 (2H, m), 2.95 (3H, s), 1.85 (2H, d), 1.60-1.47 (2H, m), 1.36 (9H, s)。LC-MS：$[M+H]^+$=502。

【1571】 實施例 99：2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-(羥甲基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基乙醯胺



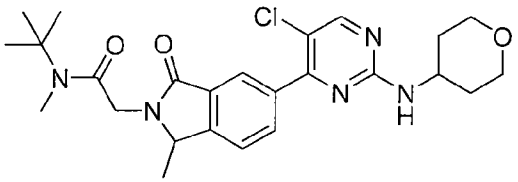
【1572】 得到作為實施例98的副產物之呈無色固體的實施例化合物(6 mg，18%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.02-7.96 (2H, m), 7.79 (1H, d), 7.60 (1H ,d), 5.14 (1H, dd), 4.75 (1H, t), 4.34 (1H, d), 4.07 (1H, d), 3.91 (5H, m), 3.38 (2H, t), 2.63 (3H, d), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, m)。LC-MS：$[M+H]^+$=446。

【1573】 實施例 100：2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-(羥甲基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-環戊基乙醯胺



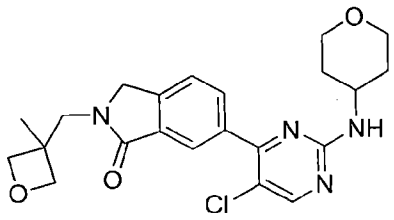
【1574】將氫氧化鋰(1 M水溶液，0.24 mL，0.24 mmol)溶液添加至THF(3.5 mL)和水(1 mL)溶解2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-3-側氧基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸甲酯(製備例26,130 mg，0.24 mmol)攪拌溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物用乙酸乙酯(10 mL)和水(5 mL)稀釋。分離各相，並將水相用1 M鹽酸酸化至pH～3。經由過濾收集所得的無色沉澱物，用水(5 mL)洗滌並在真空下乾燥。將殘餘物懸浮於DCM(4 mL)中。添加HATU(108 mg，0.285 mmol)和二異丙基乙胺(0.048 mL，0.27 mmol)。添加環戊胺(0.026 mL，0.26 mmol)之前，將混合物攪拌5分鐘。用乙酸乙酯(10 mL)和水(10 mL)稀釋之前，將混合物在室溫下攪拌2小時。分離各相，水相用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。結合的有機相用1 M鹽酸(20 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)、鹽水(3x10 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並真空濃縮。將殘餘物溶於DCM(3 mL)中，添加三氟乙酸(0.37 mL，4.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌18小時。真空除去溶劑，將殘餘物溶於甲醇(0.9 mL)中。添加碳酸鉀(99 mg，0.71 mmol)，將混合物在室溫下攪拌3小時。將反應混合物在真空下濃縮，並再溶於水(10 mL)和DCM(10 mL)溶解10%甲醇中。分離各相，水相用DCM(2×10 mL)中10%甲醇萃取。將結合的有機相乾燥($MgSO_4$)並真空濃縮。將所得固體從熱乙醇(～5 mL)中再結晶。將所得固體過濾，用乙醇(2 mL)潤洗，得到呈無色固體之實施例化合物(60 mg，50%)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) 8.45 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.05-7.91 (2H, m), 7.79 (1H, d), 7.59 (1H, d), 4.75 (1H, t), 4.32 (1H, d), 4.08 (1H, d), 3.98-3.82 (5H, m), 3.55-3.30 (3H, m), 1.91-1.75 (5H, m), 1.72-1.60 (2H, m), 1.60-1.34 (6H, m)。LC-MS：$[M+H]^+$=500。

【1575】 實施例 101：N-三級丁基-2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基乙醯胺



【1576】 將三氟乙酸(0.05 mL，0.6 mmol)添加至DCM(0.5 mL)溶解2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯(製備例32,20 mg，0.042 mmol)溶液中。將混合物在室溫下攪拌5小時。真空除去溶劑，殘餘物與甲苯(3×5 mL)共沸，然後與乙醚(5 mL)共沸。將殘餘物溶於DMF(0.5 mL)中。添加N-三級丁基-甲胺(0.005 mL，0.04 mmol)，然後添加二異丙基乙胺(0.015 mL，0.084 mmol)和HATU(16 mg，0.042 mmol)，將混合物在室溫下攪拌45分鐘。將反應用乙酸乙酯(5 mL)和1 M鹽酸(5 mL)稀釋。分離各相，水相用乙酸乙酯(2x5 mL)萃取。將結合的有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並吸吸附二氧化矽上。經由層析法(SiO_2，DCM中0-3%甲醇)純化，得到呈無色固體之實施例化合物(15 mg，75%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.01 (1H, br. s), 7.99 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.60 (1H, br. d), 4.70 (1H, qt), 4.57 (1H, d), 4.11 (1H, d), 3.93 (1H, m), 3.86 (2H, m) ,3.37 (2H, m), 2.94 (3H, s), 1.84 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.44 (3H, d), 1.34 (9H, s)。LC-MS：$[M+H]^+$=486。

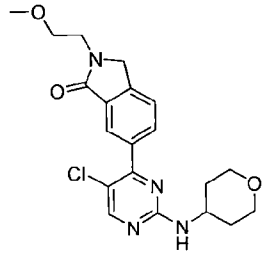
【1577】 實施例 102：6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[(3-甲基氧環丁烷-3-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮

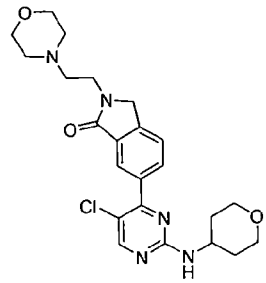
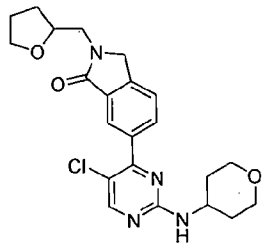
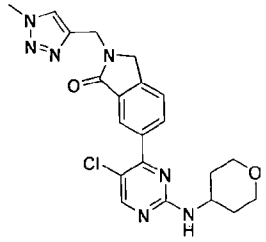


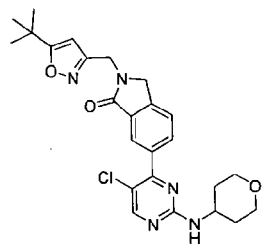
【1578】將1,4-二噁烷(10 mL)溶解6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-[(3-甲基氧環丁烷-3-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(製備例53，249 mg，0.684 mmol)和二異丙基乙胺(0.36 mL，2.1 mmol)攪拌溶液用四氫吡喃-4-胺(0.21 mL，2.1 mmol)處理，並在80°C下攪拌18小時。使混合物冷卻，用鹽水(20 mL)稀釋，並用乙酸乙酯(2x20 mL)萃取。將結合的有機相用鹽水(20 mL)洗滌、乾燥(Na_2SO_4)並真空濃縮。經由層析法(SiO_2，異己烷中50-100%乙酸乙酯)純化，得到呈奶油色粉末狀之實施例化合物(106 mg，36%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.60 (1H, s), 4.60 - 4.52 (4H, m), 4.30 (2H, d), 3.99 - 3.81 (3H, m), 3.79 (2H, s), 3.43 - 3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 - 1.45 (2H, m), 1.24 (3H, s)。LC-MS：$[M+H]^+$=429。

【1579】實施例 103-107

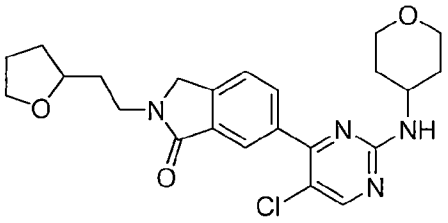
【1580】依照與實施例102類似/類同的方法製備。

實施例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS：$[M+H]^+$
103		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	($CDCl_3$): 8.30 (2H, m), 7.97 (1H, dd), 7.54 (1H, d), 5.15 (1H, br. d), 4.60 (2H, s), 4.05 (1H, m), 3.99 (2H, dt), 3.83 (2H, t), 3.66 (2H, t), 3.55 (2H,	403

			dt), 3.37 (3H, s), 2.05 (2H, m), 1.56 (2H, m)。	
104		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(嗎啉-4-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6) 8.45 (1H, br. s), 8.01 (1H, s), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.64 (2H, s), 3.86-3.96 (3H, m), 3.68 (2H, m), 3.56 (4H, m), 3.39 (2H, m), 2.57 (2H, m), 2.44 (4H, m), 1.85 (2H, m), 1.53 (2H, ddd)。	458
105		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[(四氫呋喃-2-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, br. s), 8.02 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.68 (1H, d), 4.61 (1H, d), 4.08 (1H, m), 3.84-3.96 (3H, m), 3.80 (1H, dd), 3.66 (2H, m), 3.55 (1H, dd), 3.39 (2H, m), 1.93-2.01 (1H, m), 1.84 (4H, m), 1.48-1.62 (3H, m)。	429
106		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[(1-甲基	DMSO-d_6): 8.44 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.60 (1H, s),	440

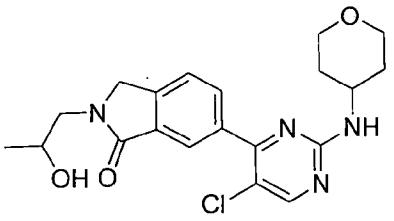
		-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	4.80 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.01 (3H, s), 3.97 - 3.80 (3H, m), 3.41 - 3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 - 1.46 (2H, m)。	
107		2-[(5-三級丁基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	DMSO-d_6): 8.44 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.60 (1H, d), 6.22 (1H, s), 4.79 (2H, s), 4.59 (2H, s), 3.97 - 3.83 (3H, m), 3.41 - 3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd), 1.27 (9H, s)。	482

【1581】 實施例 108：6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(四氫呋喃-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



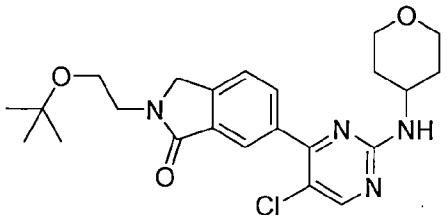
【1582】 依照實施例102的方法製備。在這種情況下，反應在1,4-二噁烷中在60°C下進行18小時。1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.32 (1H, s), 8.27 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.54 (1H, dd), 5.15 (1H, d), 4.49 (2H, s), 4.07-3.96 (3H, m), 3.90-3.85 (2H, m), 3.77-3.70 (3H, m), 3.54 (2H, td), 2.07 2.02 (3H, m), 1.95-1.87 (4H, m), 1.61-1.49 (3H, m)。LC-MS：$[M+H]^+$=443。

【1583】 實施例 109：6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-(2-羥丙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



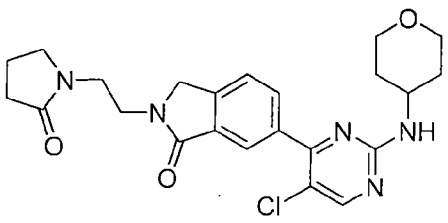
【1584】 依照實施例102的方法製備。反應在1,4-二噁烷中在80°C下進行18小時。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.44 (1H, s), 8.00 (1H, dd), 7.95 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.60 (1H, s), 4.88 (1H, d), 4.65 (2H, d), 4.00-3.77 (4H, m), 3.55-3.33 (4H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd), 1.08 (3H, d)。LC-MS：$[M+H]^+$=403。

【1585】 實施例 110：2-[2-(三級丁氧基)乙基]-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



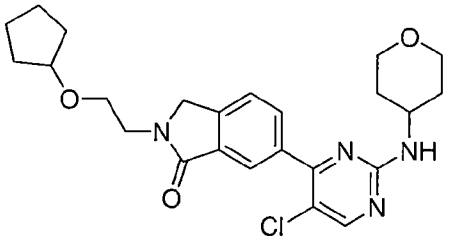
【1586】 依照實施例102的方法製備。反應在1：1的EtOH：二噁烷中在80°C下進行18小時。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.64 (2H, s), 3.83-3.97 (3H, m), 3.65 (2H, t), 3.56 (2H, t), 3.35-3.40 (2H, m), 1.81-1.89 (2H, m), 1.47-1.58 (2H, m), 1.13 (9H, s)。LC-MS：$[M+H]^+$=445。

【1587】 實施例 111：6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



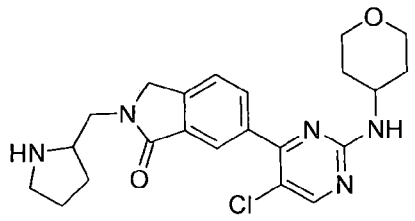
【1588】 依照實施例102的方法製備。反應在1,4-二噁烷中在60°C下進行2天。1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.31 (1H, s), 8.24 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.54 (1H, d), 5.16 (1H, d), 4.56 (2H, s), 4.07-3.96 (3H, m), 3.85-3.82 (2H, m), 3.64-3.61 (2H, m), 3.57-3.51 (4H, m), 2.25-2.21 (2H, m), 2.07-1.96 (4H, m), 1.61-1.54 (2H, m)。LC-MS：$[M+H]^+$=456。

【1589】 實施例 112：6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(環戊氧基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



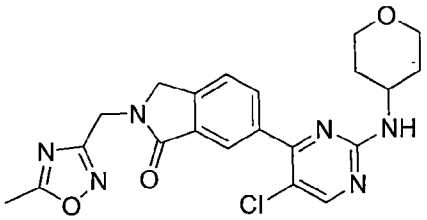
【1590】 依照實施例102的方法製備。反應在1：1的EtOH：二噁烷中在80°C下進行18小時。18小時後添加另外的四氫吡喃-4-胺(1.5當量)和DIPEA(2.55當量)，將混合物再攪拌24小時。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.67 – 7.52 (1H, m), 4.61 (2H, s), 3.98 – 3.81 (4H, m), 3.68 (2H, t), 3.58 (2H, t), 3.42 – 3.34 (2H, m), 1.85 (2H, br. d), 1.71 – 1.39 (10H, m)。LC-MS：$[M+H]^+$=457。

【1591】 實施例 113：6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[(吡咯啶-2-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1592】 將二氯甲烷(1 mL)溶解2-[(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)甲基]吡咯啶-1-羧酸三級丁酯(製備例163,35 mg，0.066 mmol)攪拌溶液用TFA(1 mL)處理並攪拌30分鐘。將溶液濃縮，並將殘餘物在乙酸乙酯(5 mL)和飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)之間分配。分離各相，水相用乙酸乙酯(2x5 mL)萃取。將結合的有機相用鹽水(5 mL)洗滌、乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。經由層析法(SiO_2，二氯甲烷中0-10%的7 M甲醇氨溶液)純化，得到呈無色泡沫狀之實施例化合物(21 mg，73%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.44 (1H, s), 8.00 (1H, d), 7.95 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.60 (1H, s), 4.77 - 4.52 (2H, m), 3.97 - 3.81 (3H, m), 3.56 (1H, dd), 3.45 - 3.35 (4H, m), 2.87 - 2.69 (2H, m), 1.90 - 1.31 (9H, m)。LC-MS：$[M+H]^+$=428。

【1593】 實施例 114：6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



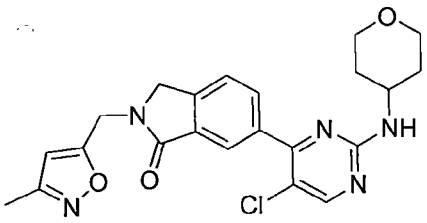
【1594】 將二氯甲烷(1 mL)溶解6-(5-氯-2-{[(2,4-二甲氧基苯基)甲基](四氫吡喃-4-基)胺基}嘧啶-4-基)-2-[(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基))甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(11 mg，0.019 mmol)攪拌溶液用TFA(1 mL)處理並攪拌30分鐘。將混合物真空濃縮並溶於乙酸乙酯(5 mL)中，用飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)、鹽水(5 mL)

洗滌，並通過相分離柱過濾，然後濃縮。經由層析法(SiO_2，二氯甲烷中0-5%甲醇)純化，得到呈黃色粉末狀之實施例化合物(5.7 mg，68%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.63 (1H, s), 4.89 (2H, s), 4.63 (2H, s), 3.98-3.82 (3H, m), 3.43-3.28 (2H, m), 2.57 (3H, s), 1.88-1.80 (2H, m), 1.59-1.45 (2H, m)。LC-MS：$[M+H]^+$=441。

【1595】 實施例 115-117

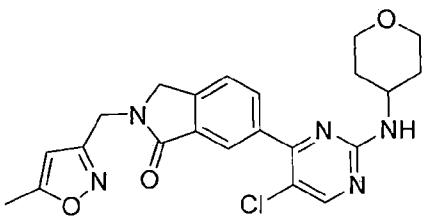
【1596】 依照類似/類同於上述實施例114的方法製備。

【1597】 實施例 115：6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-1,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



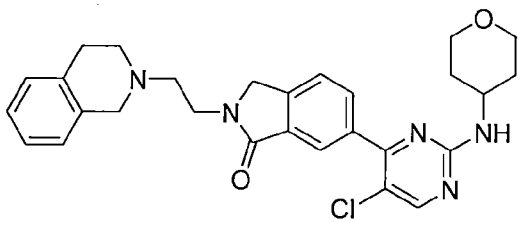
【1598】 在這種情況下，使用含有0.1%甲酸之25-45%之乙腈水溶液之梯度沖提液，經由逆相製備型HPLC在Waters XSelect CSH C18 OBD，130 Å，5 μm，19 mm X 50 mm管柱上純化，沖提速度為每分鐘28ml，接著蒸發乾淨之餾分並依此用乙腈和乙醚共沸。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.44 (1H, s), 8.05 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 6.35 (1H, s), 4.89 (2H, s), 4.59 (2H, s), 3.96-3.80 (3H, m), 3.43-3.28 (2H, m), 2.20 (3H, s), 1.89-1.79 (2H, m), 1.60-1.44 (2H, m)。LC-MS：$[M+H]^+$=440。

【1599】 實施例 116：6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-1,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



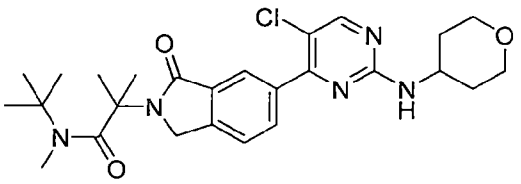
【1600】 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.44 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 6.21 (1H, d), 4.78 (2H, s), 4.56 (2H, s), 3.98-3.82 (3H, m), 3.41-3.34 (2H, m), 2.37 (3H, d), 1.84 (2H, d), 1.60-1.43 (2H, m)。LC-MS：$[M+H]^+$=440。

【1601】 實施例 117：6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1602】 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.44 (1H, s), 8.00 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.13 – 7.00 (4H, m), 4.65 (2H, s), 3.98 – 3.82 (3H, m), 3.78 (2H, t), 3.66 (2H, s), 3.41 - 3.34 (2H, m), 2.83 - 2.71 (6H, m), 1.88 - 1.78 (2H, m), 1.59 - 1.43 (2H, m)。LC-MS：$[M+H]^+$=504。

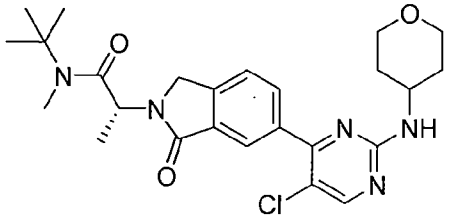
【1603】 實施例 118：N-三級丁基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N，2-二甲基丙醯胺



【1604】 依照實施例2中所述類似/類同的方法製備產物。在這種情況下，1小時後，再添加N，2-二甲基丙-2-胺(1.2當量)，將反應攪拌隔夜。添加另外的N，

2-二甲基丙-2-胺(1.2當量)和HATU(1.1當量)，將混合物攪拌4小時。添加最終1.2當量的N，2-二甲基丙-2-胺(1.2當量)，將反應物攪拌隔夜。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.44 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 3H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.85 - 1.82 (m, 2H), 1.53 - 1.47 (m, 8H), 1.34 (s, 9H)。LC-MS：$[M+H]^+$=500。

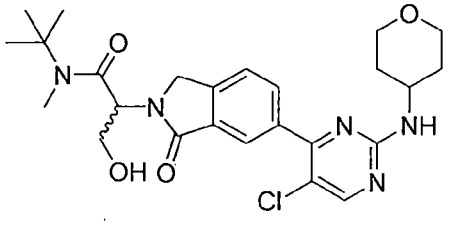
【1605】 實施例 119：(2R)-N-三級丁基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基丙醯胺



【1606】 依照實施例2中所述類似/類同的方法製備產物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.44 (1H, s), 8.04-8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 5.26 (1H, q), 4.60 (1H, d), 4.52 (1H, d), 3.98 - 3.79 (3H, m), 3.43-3.30 (2H, m), 2.91 (3H, s), 1.89 - 1.78 (2H, m), 1.60 - 1.45 (2H, m), 1.36-1.32 (12H, m)。LC-MS：$[M+H]^+$=486。

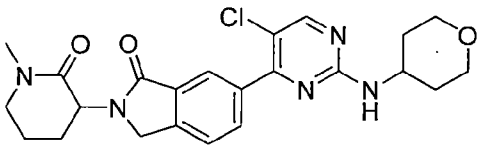
【1607】 注意：產物在反應期間可具有部分差向異構化，如最終產物的手性HPLC分析所示。

【1608】 實施例 120：N-三級丁基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-甲基丙醯胺



【1609】 將TBAF(THF中1 M，0.055 mL，0.055 mmol)添加至THF(0.5 mL)溶解(2S)-N-三級丁基-3-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基丙醯胺(製備例164,28 mg，0.045 mmol)溶液中，並將混合物攪拌1小時。經由添加飽和$NaHCO_3$水溶液和水終止反應，並將混合物用乙酸乙酯稀釋，然後移液至分液漏斗中。粗產物用乙酸乙酯萃取，結合的有機萃取液用鹽水洗滌、乾燥($MgSO_4$)、過濾並吸附在二氧化矽上。經由層析法(SiO_2，DCM中0-10%的MeOH)純化，得到呈無色固體之實施例化合物(13 mg，55%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.46 (1H, s), 8.03 (1H, d),7.98 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 5.24 (1H, dd), 7.93 (1H, t), 4.61 (2H, s), 3.71-3.97 (5H, m), 3.36-3.41 (2H, m), 2.97 (3H, s), 1.85 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.35 (9H, s)。LC-MS：$[M+H]^+$=502。

【1610】 實施例 121：6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-(1-甲基-2-側氧基哌啶-3-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮

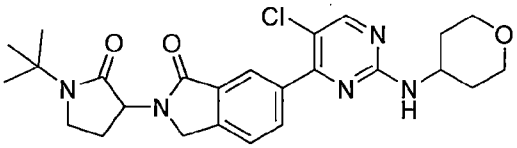


【1611】 將1,4-二噁烷(2 mL)和水(0.6 mL)溶解2,4,5-三氯嘧啶(0.13 mL，1.17 mmol)、2-(1-甲基-2-側氧基哌啶-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(製備例109)(288 mg，0.78 mmol)和碳酸鉀(215 mg，1.56 mmol)混合物用氮氣除氣10分鐘。

【1612】 添加四(三苯基膦)鈀(0)(45 mg，0.039 mmol)，將反應加熱至100°C歷時1小時。將混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(20 mL)和水(20 mL)稀釋。分離各相，水相用乙酸乙酯(2x20 mL)萃取。將結合的有機相用鹽水(25 mL)洗滌、乾

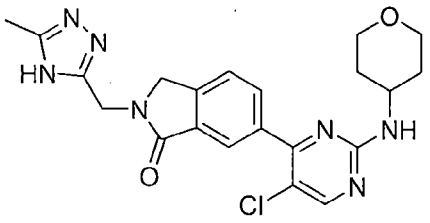
燥($MgSO_4$)並真空濃縮。將殘餘物溶解在1,4-二噁烷(5 mL)中，並添加四氫吡喃-4-胺(0.14 mL，1.4 mmol)和二異丙基乙胺(0.30 mL，1.70 mmol)。將混合物加熱至90°C歷時18小時。將反應用水(10 mL)和乙酸乙酯(10 mL)稀釋。水相用乙酸乙酯(2x10 mL)萃取。結合的有機相用1M鹽酸(25 mL)洗滌。將酸性水相用2 M氫氧化鈉溶液鹼化至pH 8，並用乙酸乙酯(3x20 mL)萃取。將結合的有機相用鹽水(25 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)並真空濃縮。經由層析法(SiO_2，DCM中0-10%甲醇)純化，得到呈淺黃色泡沫狀之實施例化合物(80 mg，25%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.63 (1H, s), 4.75 (1H, dd), 4.54 (1H, d), 4.32 (1H, d), 3.98-3.78 (3H, m), 3.41-3.33 (4H, m), 2.85 (3H, s), 2.18-2.04 (1H, m), 2.04-1.93 (3H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd)。LC-MS：$[M+H]^+$=456。

【1613】 實施例 122：2-(1-三級丁基-2-側氧基吡咯啶-3-基)-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



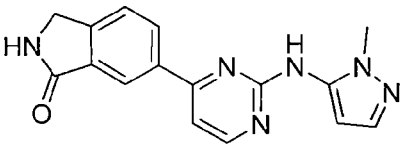
【1614】 依據實施例121從2-(1-三級丁基-2-側氧基吡咯啶-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(製備例108)(150 mg，0.38 mmol)中製備。獲得淺黃色泡沫狀實施例化合物(96 mg，50%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.64 (1H, s), 4.94 (1H, dd), 4.62 (1H, d), 4.31 (1H, d), 3.99-3.81 (3H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 3.49-3.34 (3H, m), 2.30-2.20 (1H, m), 2.15-2.00 (1H, m), 1.84 (2H, d), 1.54 (2H, dt), 1.37 (9H, s)。LC-MS：$[M+H]^+$=484。

【1615】 實施例 123：6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1616】 將三乙胺(0.065 mL，0.47 mmol)、乙酸銨(120 mg，1.55 mmol)和矽膠(120 mg)添加至DMF(2 mL)溶解2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯肼(製備例111)(66 mg，0.16 mmol)和乙亞胺基硫酸甲酯氫碘酸鹽(methyl ethanimidothioate hydroiodide)(36 mg，0.16 mmol)溶液。將反應在120°C加熱2.5小時。將反應冷卻至室溫，用乙酸乙酯(20 mL)稀釋並通過矽藻土過濾。濾液用水(20 mL)和鹽水(2x20 mL)洗滌，然後乾燥($MgSO_4$)並真空濃縮。經由層析法(SiO_2，乙酸乙酯中0-10%甲醇)純化，得到無色玻璃狀物，將其用乙醚研磨並乾燥，得到呈無色固體之實施例化合物(36 mg，52%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 13.50 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.74 (2H, s), 4.59 (2H, s), 3.97-3.85 (3H, m), 3.37 (2H, t), 2.29 (3H, s), 1.84 (2H, br. d), 1.57-1.47 (2H, m)。LC-MS：$[M+H]^+$=440。

【1617】 實施例 124：6-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮

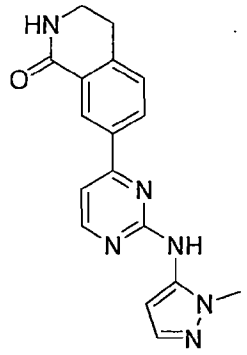
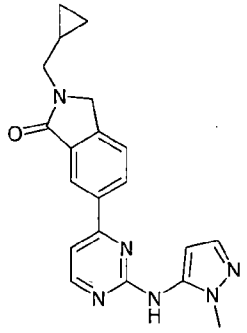


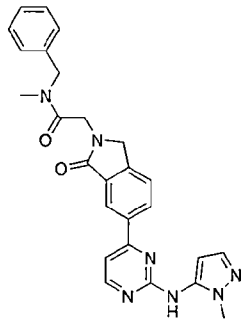
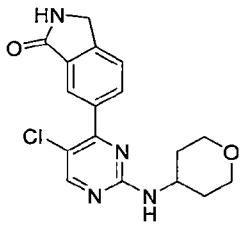
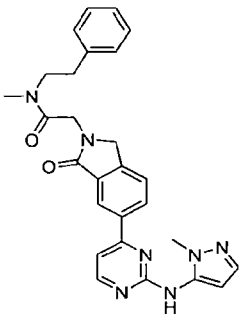
【1618】 將4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(製備例113)(250 mg，1.19 mmol，70%純度)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-

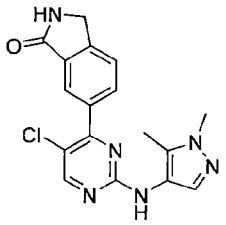
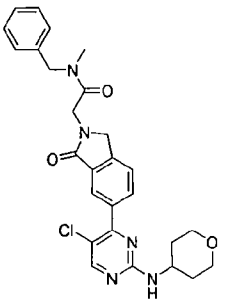
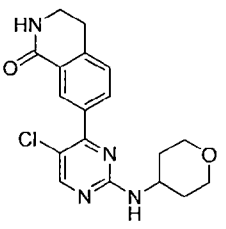
異吲哚-1-酮(製備例63)(773 mg，2.39 mmol)、K_2CO_3(330 mg，2.39 mmol)和1,4-二噁烷：水(3:1,4 mL)的攪拌混合物用氮氣除氣5分鐘。然後添加$Pd(PPh_3)_4$(68 mg，0.06 mmol)，將反應在氮氣下在90°C下加熱總共24小時。冷卻至室溫後，將混合物用水稀釋，用EtOAc(x3)萃取。將結合的有機層用鹽水洗滌，用$MgSO_4$乾燥，過濾並真空濃縮。經由製備型HPLC純化殘餘物，得到6-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(46 mg，12%)。1H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.54 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.40 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 7.48-7.45 (2H, m), 6.39 (1H, d), 4.56 (2H, s), 3.80 (3H, s)。MS：$[M+H]^+$=307。

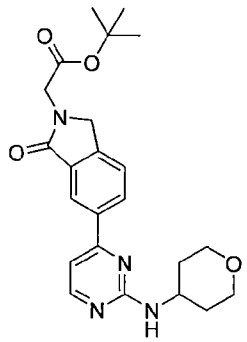
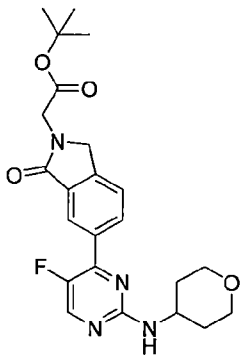
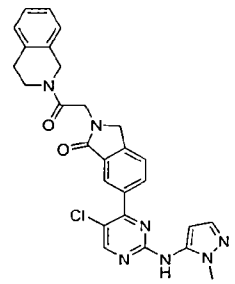
【1619】 實施例 125-135

【1620】 使用與實施例124相似的步驟，由相對應的硼酸酯和經取代之4-氯嘧啶製備：

實施例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
125		7-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-酮	(Me-d_3-OD): 8.71 (1H, d), 8.48 (1H, d), 8.26 (1H, dd), 7.48-7.45 (2H, m), 7.42 (1H, d), 6.38 (1H, d), 3.79 (3H, s), 3.56 (2H, t), 3.09 (2H, t).	321
126		2-(環丙烷甲基)-6-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(Me-d_3-OD): 8.52-8.50 (2H, m), 8.38 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 7.48 (1H, d), 7.46 (1H, d), 6.39 (1H, d), 4.72 (2H, s), 3.80	361

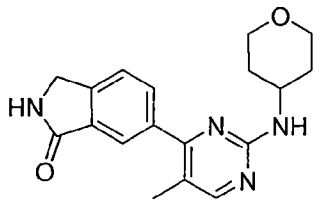
			(3H, s), 3.54 (2H, d), 1.20-1.11 (1H, m), 0.68-0.60 (2H, m), 0.44-0.37 (2H, m).	
127		N-苯甲基-N-甲基-2-(6-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.55 (0.6H, d), 8.51 (1.4H, dd), 8.42-8.37 (1H, m), 7.73 (1H, t), 7.52-7.26 (8H, m), 6.39 (1H, d), 4.73 (0.7H, s), 4.70 (1.3H, s), 4.67-4.63 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.09 (2H, s), 2.98 (1H, s).	468
128		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 4.57 (2H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 2.02 (2H, dd), 1.69-1.57 (2H, m).	345
129		N-甲基-2-(6-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-苯	(Me-d_3-OD): 8.55-8.48 (2H, m), 8.42-8.35 (1H, m), 7.70 (1H, dd), 7.49-7.43 (2H, m), 7.41-7.36 (1H, m), 7.34-7.19 (4H, m), 6.39 (1H, dd), 4.58 (1H, s),	482

		乙基)乙醯胺	4.52 (1H, s), 4.35 (1H, s), 4.14 (1H, s), 3.80 (1.7H, s), 3.79 (1.3H, s), 3.71 (1H, t), 3.64 (1H, t), 3.07-2.99 (4H, m), 2.89 (1H, t).	
130		6-{5-氯-2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6): 9.05 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.50 (1H, s), 4.47 (2H, s), 3.71 (3H, s), 2.18 (3H, s).	355
131		N-苯甲基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.13-8.03 (1H, m), 7.76-7.60 (1H, m), 7.44-7.27 (5H, m), 4.72 (2H, d), 4.68-4.63 (4H, m), 4.12-4.02 (1H, m), 3.98 (2H, dt), 3.54 (2H, dt), 3.09 (2H, s), 2.98 (1H, s), 2.01 (2H, d), 1.70-1.56 (2H, m).	504
132		7-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-酮	(DMSO-d_6): 8.42 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.01 (1H, s), 7.86 (1H, dd), 7.59-7.51 (1H, m), 7.45 (1H, d), 3.99-3.83 (3H, m),	359

			3.45-3.37 (4H, m), 2.99 (2H, t), 1.89-1.80 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	
133		2-(6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯	($CDCl_3$): 8.48 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.06 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.24-4.12 (1H, m), 4.07-3.98 (2H, m), 3.66-3.55 (2H, m), 2.11 (2H, d), 1.69-1.55 (2H, m), 1.50 (9H, s).	425
134		2-(6-{5-氟-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯	($Me\text{-}d_3$-OD): 8.49 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.31 (1H, d), 7.73 (1H, d), 4.71-4.62 (2H, m), 4.36 (2H, s), 4.16-4.04 (1H, m), 4.04-3.95 (2H, m), 3.59 (2H, t), 2.04 (2H, d), 1.71-1.57 (2H, m), 1.51 (9H, s).	443
135		6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異	($Me\text{-}d_3$-OD): 8.52 (1H, d), 8.28 (1H, s), 8.13-8.06 (1H, m), 7.42 (1H, d), 7.25-7.13 (5H, m), 6.38-6.33 (1H, m), 4.75-4.64 (6H, m), 3.83 (2H, q), 3.80-3.73 (3H,	514

		吲哚-1-酮	m), 3.02 (1H, t), 2.90 (1H, t).	

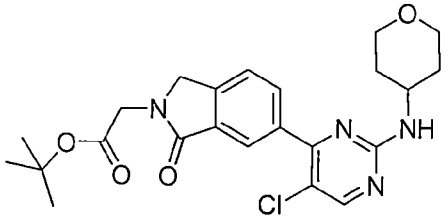
【1621】 實施例 136：6-{5-甲基-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮 甲酸鹽



【1622】 取2,4-二氯-5-甲基嘧啶(157 mg, 0.96 mmol)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(製備例63)(250 mg, 0.96 mmol)和碳酸鉀(266 mg, 1.93 mmol)於1,4-二噁烷：水 (3: 1, 3 mL)混合攪拌，以氮氣除氣5分鐘。 接著加入四(三苯基膦)鈀($Pd(PPh_3)_4$)(55 mg, 0.05 mmol)並且將混合物於氮氣下加熱至 80 °C共16小時，將反應冷卻至室溫，接著以水稀釋，混合物以乙酸乙酯萃取3次，混合有機層並過濾，真空蒸發後得無色固體之實施例化合物6-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮。 MS: $[M+H]^+$ = 260/262. 取該材料之溶液 (50 mg, 0.19 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(DIPEA)(117 μL, 0.67 mmol) 於無水1,4-二噁烷 (1.9 mL) 與4-胺基四氫吡喃(4-aminooxan)(41 μL, 0.39 mmol)反應並密封於反應瓶中，反應在90°C下攪拌16小時後冷卻，混合物以水稀釋並以乙酸乙酯萃取3次， 收集有機層後以食鹽水洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並減

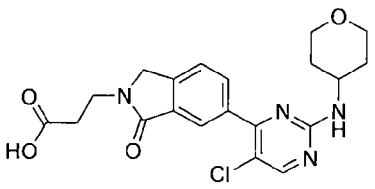
壓濃縮，殘餘物以製備型HPLC純化，得無色固體實施例化合物(7 mg, 11 %)。^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.23 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.88 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.56 (2H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 4.00 (1H, t), 3.97 (1H, t), 3.55 (2H, dt), 2.21 (3H, s), 2.06-1.98 (2H, m), 1.69-1.55 (2H, m). MS: [M+H]+ = 325.

【1623】 實施例 137:2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯



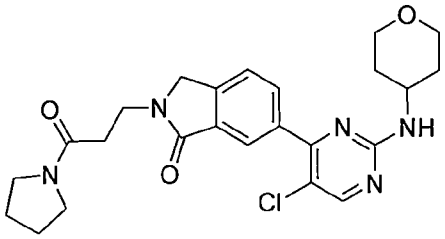
【1624】 取2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸三級丁酯(製備例3)(1.87 g, 6.58 mmol, 純度約60%)和N,N-二異丙基乙基胺(2.865 mL, 16.44 mmol)於無水1,4-二噁烷(21.9 mL) 水溶液下攪拌，與4-胺基四氫吡喃(0.998 mL, 9.86 mmol)在氮氣下反應，反應加熱至90°C攪拌16小時後冷卻，混合物以水稀釋並以乙酸乙酯萃取3次，收集有機層後以食鹽水洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並減壓濃縮，約100 mg 部分的殘餘物以製備型HPLC純化，得無色固體實施例化合物(63 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.09 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 4.68 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.60-3.51 (2H, m), 2.05-1.97 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.51 (9H, s). MS: [M+H]+ = 459.

【1625】 實施例 138: 3-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙酸



【1626】 取3-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]丙酸甲酯(製備例125, 550 mg, 1.50 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(785 μL, 4.51 mol)於無水1,4-二噁烷(7.5 mL)水溶液下攪拌，與4-胺基四氫吡喃(277 μL, 1.95 mmol)在氮氣下反應，反應加熱至90°C攪拌16小時後冷卻，接著加入氫氧化鈉(3ml, 1M)，混合物在室溫下攪拌24小時，以檸檬酸水溶液(5%)調整pH值至5，以三氯甲烷: 異丙醇(IPA)(3:1)萃取2次，收集有機層後以食鹽水洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並減壓濃縮，殘餘物以製備型HPLC純化，得無色固體之實施例化合物(104 mg, 17 %)。^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.35 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 4.68 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.92 (4H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 2.71 (2H, t), 2.06-1.97 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m). MS: [M+H]+ = 417.

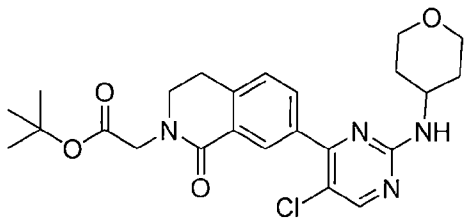
【1627】 實施例 139: 6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[3-側氧基-3-(吡咯啶-1-基)丙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1628】 取3-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙酸(實施例138)(99 mg, 0.24 mmol)於無水 1,4-二氧已環: N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(3:1, 3 mL)水溶液下攪拌，在氮氣下與N,N-二異丙基乙基胺(DIPEA)(62 μL, 0.36 mmol)、HBTU(138 mg, 0.36 mmol)和吡咯啶(pyrrolidine)(25

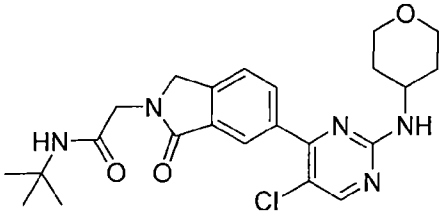
μL, 0.36 mmol)反應，反應在室溫下攪拌16小時後，加入碳酸氫鈉(飽和水溶液)終止反應，生成物以乙酸乙酯萃取(x3)，收集有機層後以食鹽水洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並減壓濃縮，殘餘物以製備型HPLC純化，得無色固體之實施例化合物(69 mg, 61 %)。^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.35 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 4.69 (2H, s), 4.10-4.03 (1H, m), 4.02-3.94 (4H, m), 3.58-3.51 (4H, m), 3.43 (2H, t), 2.81 (2H, t), 2.05-1.94 (4H, m), 1.93-1.85 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m). MS: [M+H]+ = 470.

【1629】 實施例 140: 2-(7-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙酸三級丁酯



【1630】 使用與實施例137相似的步驟製備，一小部分的粗產物(約40 mg)以製備型HPLC純化得黃色固體之實施例化合物(7 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.43 (1H, d), 8.33 (1H, s), 7.97 (1H, dd), 7.45 (1H, d), 4.28 (2H, s), 4.09-4.04 (1H, m), 3.99 (2H, dd), 3.75 (2H, t), 3.59-3.51 (2H, m), 3.17 (2H, t), 2.01 (2H, s), 1.69-1.56 (2H, m), 1.51 (9H, s). MS: [M+H]+ = 473.

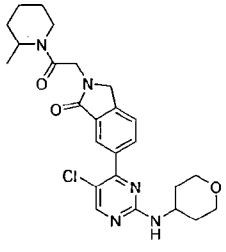
【1631】 實施例 141: N-三級丁基 -2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺

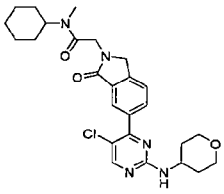
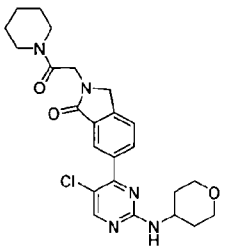
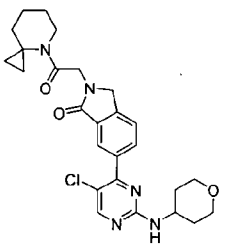


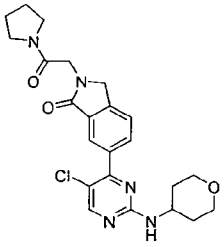
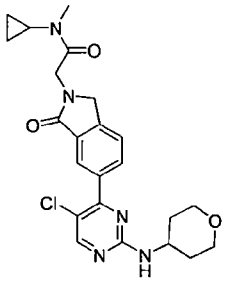
【1632】 取2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1, 60 mg, 0.10 mmol, 純度70 %)於無水1,4-二噁烷: N,N-二甲基甲醯胺(3:1, 1.5 mL)水溶液下攪拌，在氮氣下與DIPEA(36 μL, 0.21 mmol)、 HBTU(81 mg, 0.21 mmol) 和三級丁基胺(tert-butylamine)(17 μL, 0.16 mmol)反應，反應在室溫下攪拌4天後加水終止反應，生成物以乙酸乙酯萃取(x3)，收集有機層後以鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並減壓濃縮，殘餘物以製備型HPLC純化，得無色固體之實施例化合物(32 mg, 70 %)。^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 4.66 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 2.05-1.97 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.38 (9H, s). MS: [M+H]+ = 458.

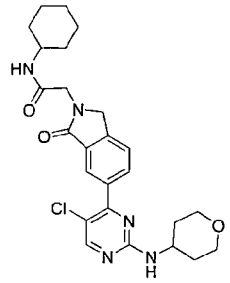
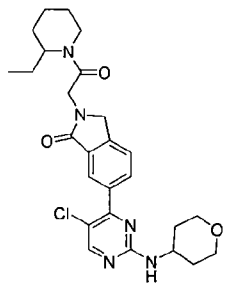
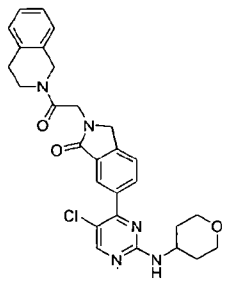
【1633】 實施例 142-158

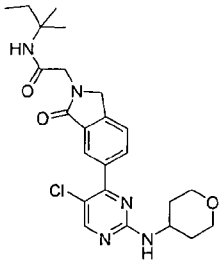
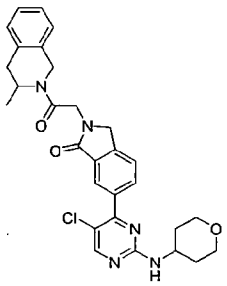
【1634】 使用與實施例141相似的步驟製備。

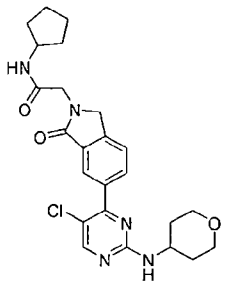
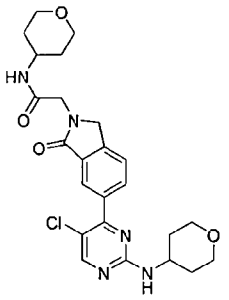
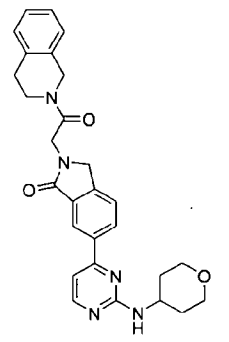
實施例	結構	命名	^{1}H NMR Data (400 Mhz)	MS: $[M+H]^+$
142		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-(2-甲基哌啶-1-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.62 (4H, s), 4.44-4.26 (1H, m), 4.11-4.03 (1H, m), 4.03-3.94 (2H, m), 3.86-3.70 (1H, m), 3.55 (2H, dt), 2.05-1.98 (2H, m), 1.86-1.57 (7H, m), 1.40 (2H, d), 1.24 (2H, d).	484

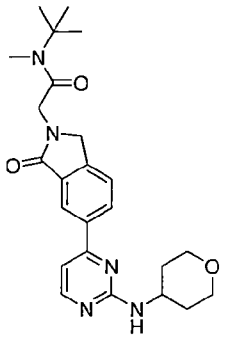
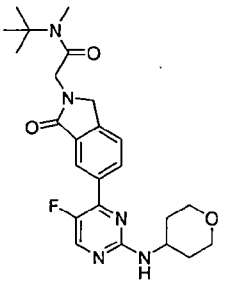
143		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-環己基-N-甲基乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.67 (2H, s), 4.62 (1H, s), 4.56 (1H, s), 4.39-4.28 (0.5H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.81-3.70 (0.5H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 3.01 (2H, s), 2.88 (1H, s), 2.05-1.98 (2H, m), 1.94-1.77 (3H, m), 1.76-1.33 (8H, m), 1.27-1.15 (1H, m).	498
144		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62-7.55 (1H, m), 4.57 (2H, s), 4.46 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.87 (2H, d), 3.50-3.42 (4H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.82 (2H, m), 1.65-1.51 (6H, m), 1.51-1.43 (2H, m).	470
145		2-(2-{4-氮雜螺[2.5] 辛烷基-4-基}-2-側氧乙基)-6-{5-氯	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 4.76-4.62 (4H, m), 4.12-3.95 (4H,	496

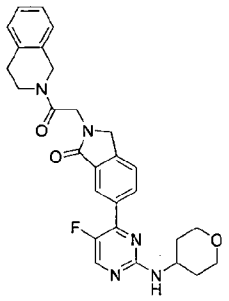
		-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	m), 3.68-3.59 (1H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 2.02 (2H, d), 1.95-1.49 (8H, m), 1.27-0.70 (4H, m).	
146		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.70 (2H, s), 4.51 (2H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.96 (2H, m), 3.62 (2H, t), 3.55 (2H, dt), 3.49 (2H, t), 2.11-1.98 (4H, m), 1.98-1.90 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m).	456
147		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-環丙基-N-甲基乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.59 (1H, br s), 4.62-4.58 (4H, m), 3.99-3.91 (1H, m), 3.91-3.84 (2H, m), 3.43-3.38 (2H, m), 2.90-2.81 (4H, m), 1.90-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 0.95-0.83 (4H, m).	456

148		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-環己基乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 8.01-7.96 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.63-7.54 (1H, m), 4.59 (2H, s), 4.17 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.61-3.52 (1H, m), 1.85 (2H, d), 1.79-1.65 (4H, m), 1.61-1.47 (3H, m), 1.31-1.10 (5H, m).	484
149		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-(2-乙基哌啶-1-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.59 (1H, br s), 4.64-4.38 (4.5H, m), 4.27 (0.5H, d), 3.99-3.83 (3.5H, m), 3.72 (0.5H, d), 3.43-3.35 2.5H, m), 3.14-3.02 (0.5H, m), 1.90-1.22 (12H, m), 0.97-0.85 (1.5H, m), 0.78 (1.5H, t).	498
150		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.11-8.06 (1H, m), 7.74-7.69 (1H, m), 7.25-7.19 (4H, m), 4.73 (1.5H, s), 4.72-4.66 (4.5H, m), 4.11-4.03 (1H,	518

		異吲哚-1-酮	m), 4.03-3.95 (2H, m), 3.89-3.81 (2H, m), 3.55 (2H, dt), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.58 (2H, m).	
151		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-甲基丁烷-2-基)乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 4.67 (2H, s), 4.30 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.55 (2H, dt), 2.05-1.98 (2H, m), 1.77 (2H, q), 1.70-1.57 (2H, m), 1.33 (6H, s), 0.91 (3H, t).	472
152	 甲酸鹽	6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-(3-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.09 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 7.30-7.16 (4H, m), 5.04 (0.5H, d), 4.97-4.90 (0.5H, m), 4.76-4.59 (5H, m), 4.63-4.58 (0.5H, m), 4.35 (0.5H, d), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 3.30-3.23 (0.5H, m), 3.17-3.07 (0.5H, m), 2.83-2.68 (1H, m), 2.02 (2H, d), 1.69-1.58 (2H, m),	532

			1.27 (1.5H, d), 1.12 (1.5H, d).	
153		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-環戊基乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.68 (2H, s), 4.32 (2H, s), 4.21-4.13 (1H, m), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.55 (2H, dt), 2.05-1.92 (4H, m), 1.80-1.69 (2H, m), 1.69-1.57 (4H, m), 1.57-1.48 (2H, m).	470
154		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(四氫吡喃-4-基)乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.68 (2H, s), 4.35 (2H, s), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.91 (5H, m), 3.59-3.45 (4H, m), 2.05-1.98 (2H, m), 1.91-1.83 (2H, m), 1.69-1.53 (4H, m).	486
155		6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-	($CDCl_3$): 8.49 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.29 (1H, d), 7.56 (1H, t), 7.26-7.20 (2H, m), 7.20-7.12 (2H, m), 7.06 (1H, d), 5.19 (1H, d), 4.76 (2H, s), 4.66 (2H, d), 4.59 (2H, d), 4.26-4.14 (1H, m),	484

		異吲哚-1-酮	4.08-3.99 (2H, m), 3.90-3.80 (2H, m), 3.67-3.56 (2H, m), 2.99-2.87 (2H, m), 2.12 (2H, d), 1.79 (2H, s), 1.71-1.56 (2H, m).	
156		N-三級丁基-N-甲基-2-(6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺	($CDCl_3$): 8.48 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.07 (1H, d), 5.13 (1H, d), 4.65 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.28-4.13 (1H, m), 4.11-3.98 (2H, m), 3.69-3.56 (2H, m), 3.01 (3H, s), 2.22-2.04 (2H, m), 1.66-1.60 (2H, m), 1.45 (9H, s).	438
157		N-三級丁基-2-(6-{5-氟-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.51 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.31 (1H, d), 7.73 (1H, d), 4.65 (2H, s), 4.52 (2H, s), 4.17-4.05 (1H, m), 4.05-3.93 (2H, m), 3.66-3.54 (2H, m), 3.06 (3H, s), 2.05 (2H, d), 1.74-1.54 (2H, m), 1.46 (9H, s).	456

158		6-{5-氟-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	($CDCl_3$): 8.58 (1H, s), 8.30-8.25 (2H, m), 7.63-7.54 (1H, m), 7.25-7.15 (4H, m), 4.76 (2H, s), 4.67 (2H, d), 4.59 (2H, d), 4.12-3.99 (3H, m), 3.89-3.81 (2H, m), 3.64-3.56 (2H, m), 2.98-2.89 (2H, m), 2.10 (2H, d), 1.66-1.60 (2H, m).	502

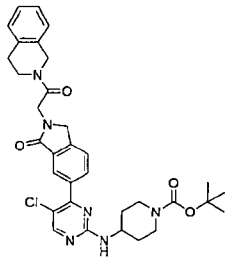
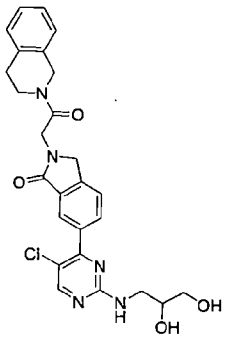
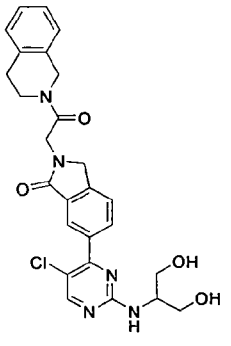
【1635】 實施例 159-178

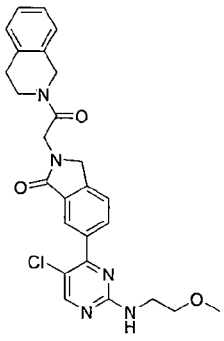
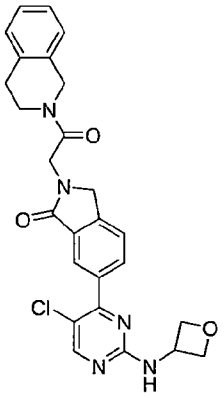
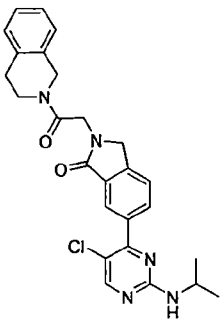
【1636】 根據以下步驟合成

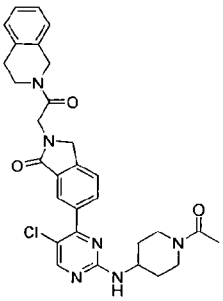
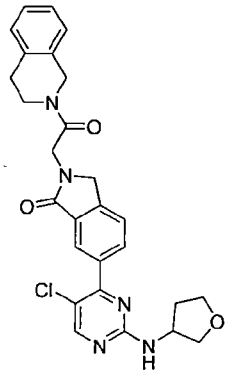
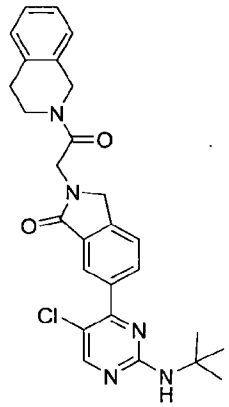
【1637】 一般的S_NAR取代反應

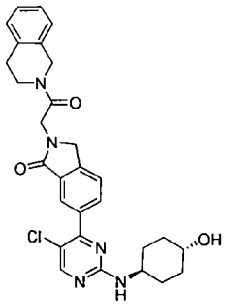
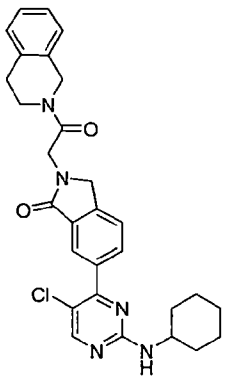
【1638】 混合6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(製備例 128, 130 mg, 0.29 mmol)、胺(0.57 mmol)和DIPEA(0.100 μL, 0.57 mmol)於無水1,4-二噁烷(2.0 mL)下攪拌，將反應加熱至90°C反應16小時後冷卻至室溫，接著以水稀釋，生成物以乙酸乙酯萃取(x3)，收集有機層後以水和食鹽水洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並減壓濃縮，殘餘物以製備型HPLC純化後得到產物。

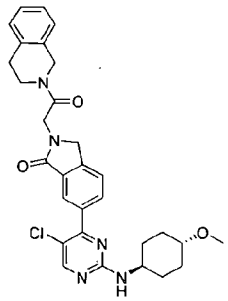
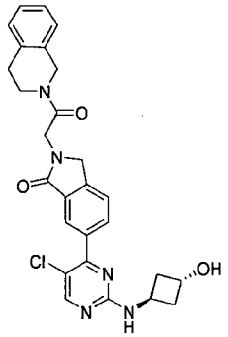
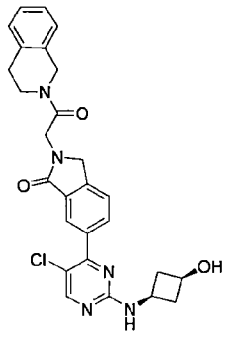
實施例	結構	命名	^1H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$

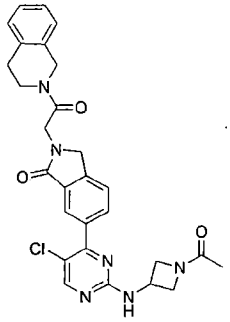
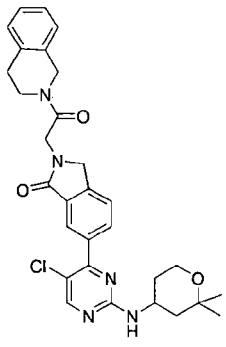
159		4-[(5-氯-4-{3-側氧基-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}嘧啶-2-基)胺]哌啶-1-羧酸三級丁酯	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.08 (1H, d), 7.74-7.69 (1H, m), 7.24-7.17 (4H, m), 4.75-4.62 (6H, m), 4.09-3.99 (3H, m), 3.89-3.79 (2H, m), 3.06-2.89 (4H, m), 2.05 (1H, d), 2.01 (1H, s), 1.50-1.46 (11H, m).	615
160		6-{5-氯-2-[(2,3-二羥丙基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(Me-d_3-OD): 8.38 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.13-8.07 (1H, m), 7.75-7.69 (1H, m), 7.24-7.19 (4H, m), 4.76-4.65 (6H, m), 3.89-3.81 (3H, m), 3.66-3.54 (3H, m), 3.47 (1H, dd), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t).	508
161		6-{5-氯-2-[(1,3-二羥基丙-2-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(Me-d_3-OD): 8.38 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.13-8.08 (1H, m), 7.75-7.69 (1H, m), 7.24-7.19 (4H, m), 4.74-4.66 (6H, m), 4.21-4.14 (1H, m), 3.85 (2H, q), 3.78-3.74 (4H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t).	508

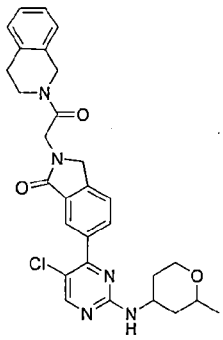
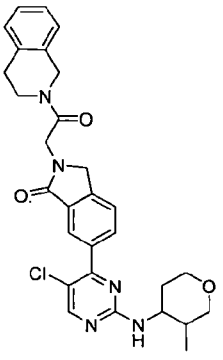
162		6-{5-氯-2-[(2-甲氧基乙基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.12-8.07 (1H, m), 7.72 (1H, dd), 7.24-7.19 (4H, m), 4.75-4.66 (6H, m), 3.88-3.82 (2H, m), 3.63-3.58 (4H, m), 3.40 (3H, s), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t).	492
163		6-{5-氯-2-[(環氧丁烷-3-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(Me-d_3-OD): 8.39 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.12-8.07 (1H, m), 7.72 (1H, dd), 7.21 (4H, d), 5.13-5.06 (1H, m), 4.96 (2H, t), 4.77-4.63 (8H, m), 3.88-3.81 (2H, m), 3.04 (1H, t), 2.92 (1H, t).	490
164		6-{5-氯-2-[(丙-2-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(Me-d_3-OD): 8.34 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.09 (1H, d), 7.71 (1H, dd), 7.25-7.15 (4H, m), 4.75-4.63 (6H, m), 4.21-4.11 (1H, m), 3.89-3.80 (2H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 1.26 (6H, d).	476

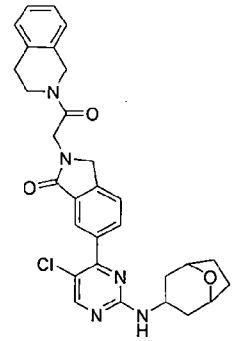
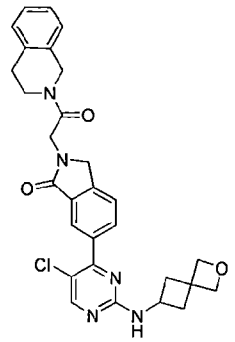
165		6-{2-[(1-乙醯哌啶-4-基)胺]-5-氯嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(Me-d_3-OD): 8.37 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.12-8.07 (1H, m), 7.72 (1H, dd), 7.24-7.17 (4H, m), 4.75-4.66 (6H, m), 4.48-4.40 (1H, m), 4.15-4.07 (1H, m), 3.94 (1H, d), 3.88-3.81 (2H, m), 3.30-3.26 (1H, m), 3.03 (1H, t), 2.97-2.86 (2H, m), 2.18-2.06 (5H, m), 1.53 (2H, d).	559
166		6-{5-氯-2-[(四氫呋喃-3-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(Me-d_3-OD): 8.38 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.13-8.08 (1H, m), 7.75-7.69 (1H, m), 7.24-7.18 (4H, m), 4.74-4.66 (6H, m), 4.59-4.52 (1H, m), 4.04-3.96 (2H, m), 3.89-3.82 (3H, m), 3.74 (1H, dd), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.37-2.27 (1H, m), 2.04-1.95 (1H, m).	504
167		6-[2-(三級丁基胺)-5-氯嘧啶-4-基]-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-	(Me-d_3-OD): 8.34 (1H, s), 8.30-8.23 (1H, m), 8.12-8.05 (1H, m), 7.75-7.68 (1H, m), 7.25-7.16 (4H, m), 4.77-4.63 (6H, m),	490

		異吲哚-1-酮	3.88-3.80 (2H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 1.48 (9H, s).	
168		6-(5-氯-2-{[反式-4-羥基環己烷基]胺}嘧啶-4-基)-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6): 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.21 (4H, d), 4.76 (1H, s), 4.63 (1H, s), 4.59 (4H, s), 4.50 (1H, s), 3.77 (1H, t), 3.73-3.61 (2H, m), 3.44-3.35 (1H, m), 2.94 (1H, t), 2.82 (1H, t), 1.88 (4H, dd), 1.37-1.18 (4H, m).	532
169		6-[5-氯-2-(環己基胺) 嘧啶-4-基]-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(Me-d_3-OD): 8.33 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.10-8.05 (1H, m), 7.74-7.68 (1H, m), 7.24-7.17 (4H, m), 4.75-4.62 (6H, m), 3.88-3.79 (3H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.07-2.00 (2H, m), 1.85-1.76 (2H, m), 1.73-1.62 (1H, m), 1.46-1.28 (5H, m).	516

170		6-(5-氯-2-{[反-4-甲氧基環己烷基]胺}嘧啶-4-基)-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6): 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.53-7.42 (1H, m), 7.21 (4H, d), 4.76 (1H, s), 4.63 (1H, s), 4.59 (4H, s), 3.77 (1H, t), 3.74-3.64 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.17-3.05 (1H, m), 2.94 (1H, t), 2.82 (1H, t), 2.06-1.91 (4H, m), 1.39-1.28 (2H, m), 1.26-1.15 (2H, m).	546
171		6-(5-氯-2-{[反-3-羥基環丁烷基]胺}嘧啶-4-基)-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6): 8.44 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.03-7.97 (1H, m), 7.89-7.84 (1H, m), 7.75 (1H, d), 7.25-7.18 (5H, m), 4.97 (1H, d), 4.64-4.57 (6H, m), 4.37-4.28 (2H, m), 3.77 (1H, t), 3.70 (1H, t), 2.94 (1H, t), 2.82 (1H, t), 2.28-2.21 (2H, m), 2.19-2.12 (2H, m).	504
172		6-(5-氯-2-{[順-3-羥基環丁烷基]胺}嘧啶-4-基)-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙	(DMSO-d_6): 8.42 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.02-7.96 (1H, m), 7.84-7.77 (1H, m), 7.75 (1H, d), 7.21 (4H, d), 4.77 (1H, s), 4.60 (6H, d), 3.88-3.75 (3H, m), 3.70	[M-H] ion 502

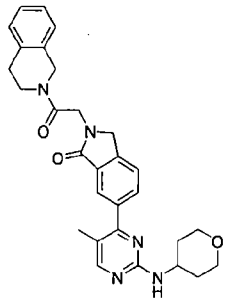
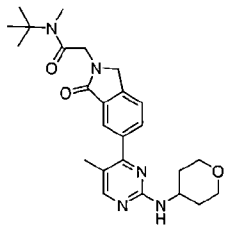
		基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(1H, t), 2.94 (1H, t), 2.85-2.78 (1H, m), 2.63-2.54 (1H, m), 1.89-1.79 (2H, m).	
173		6-{2-[(1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺]-5-氯嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6): 8.51 (1H, s), 8.23 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.25-7.19 (4H, m), 4.77 (0.8H, s), 4.63 (1.2H, s), 4.62-4.54 (5H, m), 4.40 (1H, t), 4.12 (1H, t), 4.03 (1H, dd), 3.87-3.80 (1H, m), 3.77 (1H, t), 3.70 (1H, t), 2.94 (1H, t), 2.82 (1H, t), 1.76 (3H, s).	531
174		6-{5-氯-2-[(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.13-8.07 (1H, m), 7.75-7.68 (1H, m), 7.24-7.17 (4H, m), 4.75-4.66 (6H, m), 4.30-4.20 (1H, m), 3.88-3.77 (4H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.04-1.95 (2H, m), 1.56-1.46 (1H, m), 1.46-1.33 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.26 (3H, s).	546

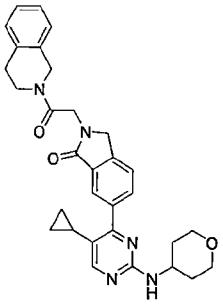
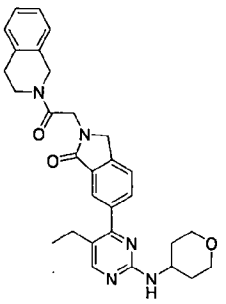
175		6-{5-氯-2-[(2-甲基四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(Me-d_3-OD): 8.38 (0.7H, s), 8.35 (0.3H, s), 8.26 (0.7H, s), 8.24 (0.3H, s), 8.12-8.06 (1H, m), 7.71 (1H, dd), 7.24-7.16 (4H, m), 4.76-4.62 (6H, m), 4.32-4.25 (0.7H, m), 4.11-3.97 (0.7H, m), 3.94-3.78 (4.3H, m), 3.61-3.49 (0.7H, m), 3.03 (1H, t), 2.91 (1H, t), 2.10-1.98 (0.8H, m), 1.96-1.79 (2.2H, m), 1.67-1.58 (0.7H, m), 1.52 (0.3H, dd), 1.21 (0.9H, d), 1.18 (2.1H, d).	532
176		6-{5-氯-2-[(3-甲基四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(Me-d_3-OD): 8.37 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.12-8.05 (1H, m), 7.72 (1H, dd), 7.25-7.16 (4H, m), 4.76-4.63 (6H, m), 4.32-4.24 (0.5H, m), 4.03-3.75 (4.5H, m), 3.73-3.57 (1.5H, m), 3.57-3.48 (0.5H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.26-2.17 (0.5H, m), 2.04-1.98 (0.5H, m), 1.96-1.85 (0.5H, m),	532

			1.85-1.70 (1H, m), 1.66-1.55 (0.5H, m), 1.02 (1.5H, d), 0.92 (1.5H, d).	
177		6-[5-氯-2-({8-氧雜二環(oxabicylco)[3.2.1]辛烷-3-基}胺)嘧啶-4-基]-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(Me-d_3-OD): 8.35 (1H, br s), 8.28-8.24 (1H, m), 8.12-8.07 (1H, m), 7.75-7.69 (1H, m), 7.21 (4H, d), 4.74-4.67 (6H, m), 4.45 (2H, s), 4.41-4.32 (1H, m), 3.88-3.82 (2H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.03-1.90 (6H, m), 1.73-1.63 (2H, m).	[M-H] 542
178		6-[5-氯-2-({2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基}胺)嘧啶-4-基]-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(Me-d_3-OD): 8.34 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.11-8.06 (1H, m), 7.74-7.68 (1H, m), 7.24-7.17 (4H, m), 4.78 (2H, s), 4.73 (1H, s), 4.72-4.61 (7H, m), 4.30-4.20 (1H, m), 3.85 (2H, q), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.78-2.70 (2H, m), 2.28-2.20 (2H, m).	530

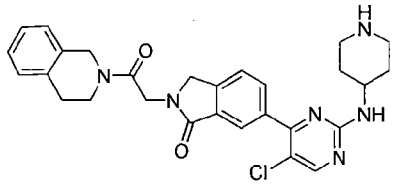
【1639】 實施例 179-182

【1640】 使用與實施例159-178相似的步驟，由相對應的2-氯嘧啶(製備例129-132)和胺製備：

實施例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
179		6-{5-甲基-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(CDCl3): 8.22 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.85-7.72 (1H, m), 7.56 (1H, t), 7.25-7.15 (4H, m), 4.76 (2H, s), 4.66 (2H, d), 4.59 (2H, d), 4.21-4.06 (1H, m), 4.04-3.97 (2H, m), 3.89-3.82 (2H, m), 3.62-3.53 (2H, m), 2.98-2.90 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.12-2.05 (2H, m), 1.64-1.59 (2H, m).	498
180		N-三級丁基-N-甲基-2-(6-{5-甲基-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-i 異吲哚-2-基)乙醯胺	(CDCl3): 8.16 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.75 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.09 (1H, d), 4.04-3.76 (2H, m), 3.62-3.37 (2H, m), 3.05-2.90 (3H, m), 2.20 (3H, s), 2.13-2.01 (2H, m), 1.71-1.56 (2H, m), 1.44 (9H, s).	452

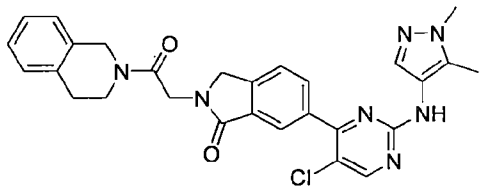
181		6-{5-環丙烷基-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(CDCl3): 8.27 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.70-7.65 (1H, m), 7.59-7.54 (1H, m), 7.25-7.13 (4H, m), 4.76 (2H, s), 4.72-4.63 (2H, m), 4.60 (2H, d), 4.16-4.06 (1H, m), 4.05-3.96 (2H, m), 3.90-3.75 (2H, m), 3.62-3.52 (2H, m), 3.00-2.89 (2H, m), 2.11-2.03 (2H, m), 1.90-1.79 (1H, m), 1.68-1.55 (2H, m), 0.93-0.81 (2H, m), 0.56-0.49 (2H, m).	360
182		6-{5-乙基-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(CDCl3): 8.27 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.73-7.68 (1H, m), 7.58-7.53 (1H, m), 7.26-7.14 (4H, m), 4.76 (2H, s), 4.66 (2H, d), 4.59 (2H, d), 4.22-4.04 (1H, m), 4.04-3.97 (2H, m), 3.89-3.81 (2H, m), 3.61-3.52 (2H, m), 2.98-2.89 (2H, m), 2.57 (2H, q), 2.12-2.04 (2H, m), 1.61-1.52 (2H, m), 1.09 (3H, t).	512

【1641】 實施例 183: 6-{5-氯-2-[(哌啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮鹽酸鹽



【1642】 根據前述一般步驟以及以下去保護步驟製備。混合三級丁基4-[(5-氯-4-{3-側氧基-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5基}嘧啶-2-基)胺]哌啶-1-羧酸酯(約80 mg, 0.13 mmol)、乙酸乙酯與鹽酸(2 mL)和甲醇(2 mL)中和，在室溫下攪拌2小時，減壓濃縮至乾燥，接著加入乙酸乙酯，藉由過濾分離新的沉澱物，再以甲醇重新溶解，該溶液再次真空蒸發，得到非常淺的黃色固體之實施例化合物之鹽酸鹽(74 mg, 102 %). MS: [M+H]+ = 517.

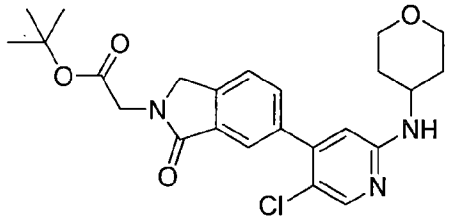
【1643】 實施例 184: 6-{5-氯-2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1644】 混合4,5-二氯-N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(製備例122, 233 mg, 0.27 mmol, 70 % pure)、2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(製備例128, 112 mg, 0.18 mmol)和碳酸鉀(50 mg, 0.36 mmol) 於1,4-二噁烷:水(3:1, 2 mL)水溶液下攪拌，反應在氮氣下除氣10分鐘，接著加入四(三苯基膦)鈀(10 mg,

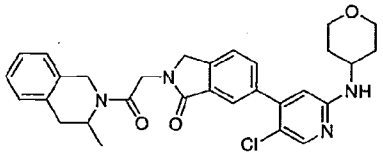
0.0.01 mmol)，在氮氣下將混合物加熱至90°C反應16小時後冷卻至室溫，接著以水稀釋，生成物以乙酸乙酯萃取(x3)，收集有機層後以食鹽水洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並減壓濃縮，殘餘物以製備型HPLC純化後得淡黃色固體之實施例化合物之(45 mg, 47 %)。^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.40 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.09 (1H, d), 7.74-7.66 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.25-7.19 (4H, m), 4.77-4.63 (6H, m), 3.84 (2H, q), 3.79 (3H, s), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.25 (3H, s). MS: [M+H]+ = 528.

【1645】 實施例 185:2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]吡啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯



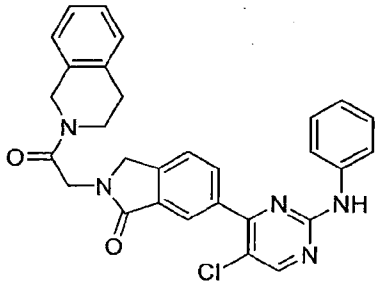
【1646】 混合4-溴-5-氯-N-(四氫吡喃-4-基)吡啶-2-胺(製備例 135, 310 mg, 1.06 mmol)、2-[1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]乙酸三級丁酯(製備例2, 397 mg, 1.06 mmol)和碳酸鉀(294 mg, 2.13 mmol)於1,4-二噁烷:水 (3:1, 4 mL)水溶液下攪拌，反應在氮氣下除氣10分鐘，接著加入四(三苯基膦)鈀(61 mg, 0.05 mmol)，在氮氣下將混合物加熱至90°C反應16小時後冷卻至室溫，接著以水稀釋，再以乙酸乙酯萃取(x3)，收集有機層後以食鹽水洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並減壓濃縮，大約40 mg的殘餘物以製備型HPLC純化後得無色固體之實施例化合物(10 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.05 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.73 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 6.57 (1H, s), 4.66 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.02-3.93 (3H, m), 3.61-3.53 (2H, m), 2.05-1.97 (2H, m), 1.62-1.53 (2H, m), 1.51 (9H, s). MS: [M+H]+ = 458.

【1647】 實施例 186: 6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]吡啶-4-基}-2-[2-(3-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1648】 取2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]吡啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(製備例136, 130 mg, 0.32 mmol) 於無水1,4-二噁烷(3.2 mL)溶液下攪拌，在氮氣下與DIPEA(113 μL, 0.65 mmol)、HBTU(250 mg, 0.65 mmol)和3-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉(71 mg, 0.49 mmol)反應16小時，接著以水稀釋，以乙酸乙酯萃取(x3)，收集有機層後以食鹽水洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並減壓濃縮，大約40 mg的殘餘物以製備型HPLC純化後得無色固體之實施例化合物(57 mg, 34 %)。^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.05 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.74-7.67 (2H, m), 7.23 (4H, d), 6.57 (1H, s), 5.04 (1H, d), 4.73-4.64 (5H, m), 4.64-4.60 (1H, m), 4.38-4.31 (1H, m), 3.99 (3H, d), 3.60-3.54 (4H, m), 3.17-3.08 (1H, m), 2.82-2.69 (1H, m), 2.01 (2H, d), 1.62-1.50 (2H, m), 1.27 (2H, d), 1.12 (2H, d). MS: [M+H]+ = 531.

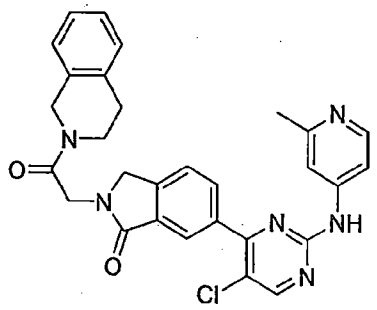
【1649】 實施例 187: 6-[5-氯-2-(苯胺)吡啶-4-基]-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1650】 取苯胺(0.035 mL, 0.38 mmol) 和6-(2,5-二氯吡啶-4-基)-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(製備例 128, 113

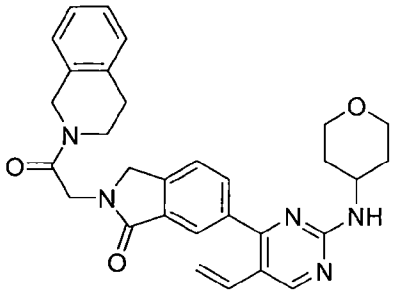
mg, 0.25 mmol)於乙腈(2 mL)溶液下，加入碳酸鉀(69 mg, 0.5 mmol)，混合物通氮氣5分鐘後，加入XPhos(9 mg, 0.013 mmol)和雙(二亞苄基丙酮)鈀(7 mg, 0.013 mmol)，以微波加熱至150°C反應30分鐘，混合物在水(10 mL)和乙酸乙酯(3 x 10 mL)下分層，收集有機層以硫酸鎂乾燥後減壓濃縮，殘餘物以製備型HPLC純化(酸性法)後得到之實施例化合物(9 mg, 7%)。^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.51 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.16 (1H, dd), 7.71 (1H, s), 7.45 (1H, dd), 7.37-7.25 (3H, m), 7.24-7.19 (4H, m), 7.01 (1H, t), 5.50 (2H, s), 4.69 (4H, d), 3.84 (2H, q), 3.03 (1H, t), 2.91 (1H, t). MS: [M+H]+ = 510.

【1651】 實施例 188: 6-{5-氯-2-[(2-甲基吡啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



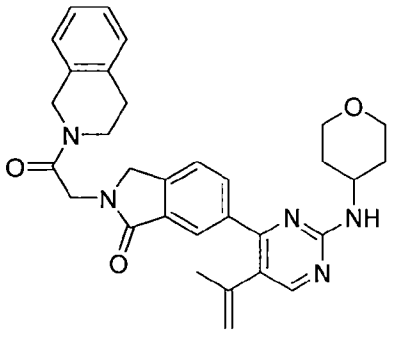
【1652】 使用與實施例124相似之步驟，由4,5-二氯-N-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(製備例139)和2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(製備例 128)製備。^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.75 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.22 (1H, d), 7.99-7.88 (2H, m), 7.78 (1H, dd), 7.27-7.14 (4H, m), 4.77-4.63 (6H, m), 3.89-3.80 (2H, m), 3.04 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.69-2.54 (3H, m). MS: [M+H]+ = 525.

【1653】 實施例 189: 6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]-5-(乙烯基)嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1654】 取一溶液6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(實施例150, 52 mg, 0.1 mmol)、乙烯基三氟硼酸鉀(16 mg, 0.12 mmol)和氟化銫(30 mg, 0.2 mmol)於DME(1 mL)和水(1 mL)下，以氮氣除氣5分鐘，加入[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II)([1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II))(8 mg, 0.01 mmol)並以微波加熱至140°C反應20分鐘，混合物在水(10 mL)和乙酸乙酯(3×10 mL)下分層，收集有機層以硫酸鎂乾燥後減壓濃縮，殘餘物以製備型HPLC純化(鹼性法)，生成固體以甲醇和乙醚研磨(triturated)後得產物(2 mg, 4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.55 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.86-7.78 (1H, m), 7.55 (1H, t), 7.25-7.15 (4H, m), 6.58 (1H, dd), 5.61 (1H, d), 5.17 (1H, d), 4.76 (2H, s), 4.66 (2H, d), 4.58 (2H, d), 4.22-4.09 (1H, m), 4.01 (2H, d), 3.89-3.80 (2H, m), 3.64-3.44 (2H, m), 3.01-2.87 (2H, m), 2.09 (2H, d), 1.67-1.52 (2H, m). MS: [M+H]+ = 510.

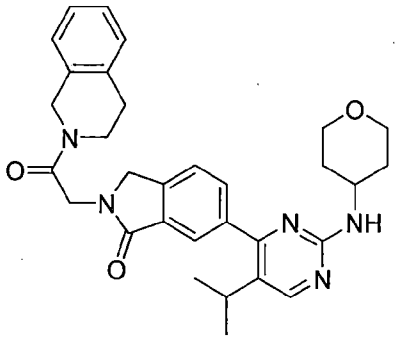
【1655】 實施例 190: 6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]-5-(丙-1-烯-2-基)嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1656】

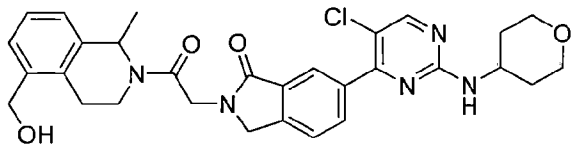
【1657】 以類似實施例190的方法，使用異丙烯基三氟硼酸鉀製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.37-8.04 (2H, m), 7.52 (2H, s), 7.34-6.99 (4H, m), 6.22-5.90 (1H, m), 5.12 (1H, d), 4.95-4.49 (6H, m), 4.15 (1H, s), 4.01 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.58 (2H, s), 2.94 (2H, d), 2.07 (2H, s), 1.86-1.48 (5H, m). MS: $[M+H]^+ = 524$.

【1658】 實施例 191: 6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]-5-(丙-2-基)嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1659】 取6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]-5-(丙-1-烯-2-基)嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(實施例190, 30 mg, 0.057 mmol)於甲醇(3 mL)下，以鈀/碳(重量比10%)(5 mg, 0.005 mmol)處理，並於氫氣環境下搖晃96小時，混合物以矽藻土過濾，以甲醇洗並濃縮，再以甲醇回溶並傾倒在強陽離子交換(SCX)管柱上，管柱以甲醇清洗，並將產物以2M氨甲醇溶液沖提，移除溶劑後得到實施例化合物(1.5 mg, 5%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.37 (1H, s), 7.98-7.93 (1H, m), 7.70-7.61 (1H, m), 7.55 (1H, t), 7.25-7.14 (4H, m), 4.76 (2H, s), 4.66 (2H, d), 4.58 (2H, d), 4.20-4.04 (1H, m), 4.04-3.94 (2H, m), 3.91-3.77 (2H, m), 3.63-3.50 (2H, m), 3.10-2.87 (3H, m), 2.14-2.02 (2H, m), 1.65-1.49 (2H, m), 1.32-1.16 (6H, m). MS: [M+H]+ = 526.

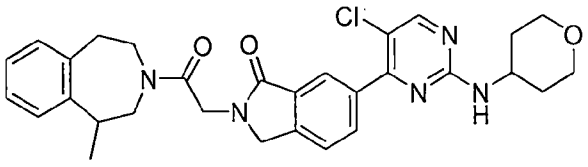
【1660】 實施例 192: 6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[5-(羥甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1661】 取2-[2-(5-{[(三級丁基二甲矽烷基)氧基]甲基}-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-2-側氧乙基]-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(390 mg, 0.490 mmol)於四氫呋喃(THF)(5 ml, 61.0 mmol)下，加入四正丁基氟化銨(TBAF)(1M溶於THF)(0.588 ml, 0.588 mmol) 攪拌1小時，再加入飽和碳酸氫鈉水溶液和水(15 ml)終止反應，以乙酸乙酯稀釋(30 ml)，水溶液層進一步以乙酸乙酯萃取(2 x 20 ml)，收集有機層以食鹽水洗(15 ml)，以硫酸鎂乾燥後減壓濃縮，殘餘物以層析法純化(二氧化矽，12 g 管柱，0-8%甲醇/二氯甲烷)後得無色固體實施例化合物(170 mg, 0.299 mmol, 61.1 %)。^{1}H NMR (400 MHz, 297K, DMSO-d_6) δ 8.45 (s (br), 1H), 8.04 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.12-7.31 (m, 3H), 5.44 (q, 0.7H), 5.23 (q, 0.3 H), 5.07-5.13 (m, 1H), 4.41-4.71 (m, 6H), 3.82-4.06 (m, 4H), 3.47-3.57 (m, 0.7H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.03-3.13 (m, 0.3H), 2.73-2.96 (m, 1.4H), 2.60-2.71 (m, 0.6H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.47-1.61 (m, 2.9H), 1.40 (d, 2.1H). LC-MS: [M+H]+ = 562.

【1662】 實施例 193: 6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-3-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮

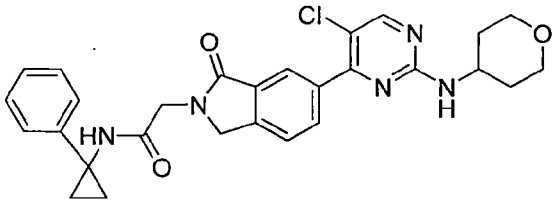
【1663】



【1664】 根據實施例2，使用DIPEA作為鹼、N,N-二甲基甲醯胺作為溶劑製備，產物進一步以製備型HPLC純化(鹼性法)(0.007 g, 11.6 % yield)。^{1}H NMR (400 MHz, 297K, DMSO-d_6) δ 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.73 (1H, d),

7.62 (1H, br. s), 7.22 – 7.06 (4H, m), 4.64 – 4.52 (1H, m), 4.51 – 4.37 (3H, m), 3.99 – 3.74 (5H, m), 3.66 (1H, t), 3.53 – 3.37 (3.5H, m), 3.21 – 3.10 (1.5 H, m), 3.08 – 2.79 (1H, m), 1.85 (d, 2H), 1.53 (2H, qd), 1.32 (1.3 H, d), 1.20 (1.7H, d). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, T=373K) δ 8.40 (1H, s), 8.08 (1H, d), 8.00 (1H, dd), 7.71 – 7.66 (1H, m), 7.21 – 7.04 (5H, m), 4.55 – 4.37 (4H, m), 4.04 – 3.93 (1H, m), 3.89 (2H, dt), 3.85 – 3.79 (1H, m), 3.68 (2H, br. s), 3.59 – 3.37 (4H, m), 3.29 – 3.20 (1H, m), 3.14 – 3.07 (1H, m), 1.92 – 1.87 (2H, m), 1.65 – 1.55 (2H, m), 1.30 (3H, br. d). LC-MS: [M+H]+ = 546.

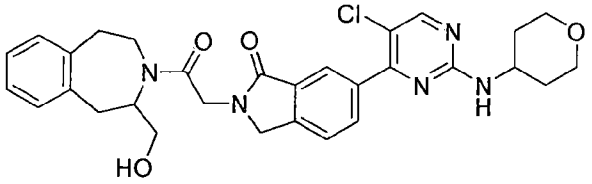
【1665】 實施例 194: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-苯基環丙烷基)乙醯胺



【1666】 在氮氣環境下取2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸(實施例1)(80 mg, 0.199 mmol)、1-丙基磷酸酐 (T3P,重量百分比50%溶於乙酸乙酯)(176 µl, 0.298 mmol)和三乙胺(83 µl, 0.596 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(3.0 mL)之冰涼攪拌溶液，加入溶於DMF(1.0 mL)之1-苯基環丙胺(30.6 mg, 0.218 mmol)後，將反應回溫至室溫攪拌20小時，混合物以1 M鹽酸水溶液(10 mL)稀釋，以乙酸乙酯(20 mL)萃取，收集有機層以飽和碳酸氫鈉溶液(1 x 20 mL)和食鹽水(2 x 20 mL)洗，以硫酸鎂乾燥並過濾，減壓濃縮後得淡黃色固體實施例化合物(78 mg, 0.148 mmol, 74.3 %)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.87 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.80 - 7.70 (1H, m), 7.67 - 7.56 (1H, br m), 7.33 - 7.23 (2H, m), 7.21 - 7.10 (3H, m), 4.60 (2H,

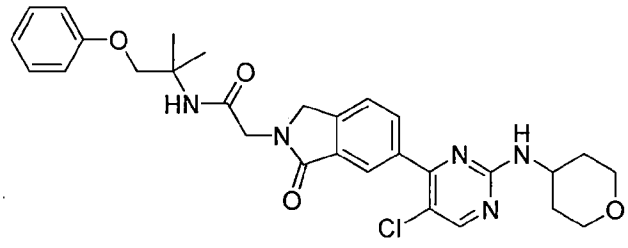
s), 4.24 (2H, s), 3.98-3.79 (3H, m), 3.43 - 3.33 (2H, m), 1.91 - 1.79 (2H, m), 1.52 (2H, qd), 1.17 (4H, s). LC-MS: [M+H]+ = 518.

【1667】 實施例 195: 6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[2-(羥甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-3-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1668】 根據實施例2製備，以層析法(二氧化矽)純化，產物進一步以製備型HPLC純化(Gilson,酸(0.1%甲酸), 酸,Waters X-Select Prep-C18, 5 μm, 19x50 mm 管柱, 20-50%乙腈水溶液)，得無色固體實施例化合物(7 mg, 9%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.01 (1H, dt), 7.97 (1H, ddd), 7.70 (1H, dd), 7.63 (1H, br. s), 7.16 - 7.04 (3.4H, m), 7.02 - 6.95 (0.6H, m), 4.99 (0.6H, t), 4.73 (0.4H, t), 4.66 - 4.30 (4.6H, m), 4.25 - 4.11 (1.4H, m), 3.98 - 3.82 (4H, m), 3.56 - 3.36 (3H, m), 3.08 - 2.83 (5H, m), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd) (觀察到螺旋異構體之混合物). LC-MS: [M+H]+ = 562.

【1669】 實施例 196: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-甲基-1-苯氧丙-2-基)乙醯胺



【1670】

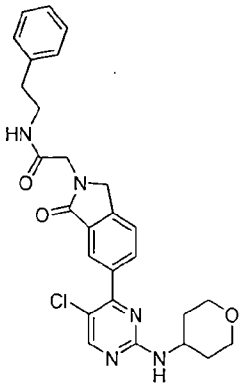
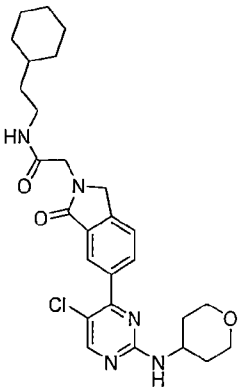
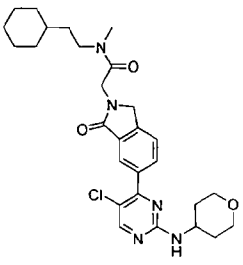
【1671】 取2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸(實施例1)(70 mg, 0.170 mmol)、2-甲基-1-苯氧基丙烷-2-胺(29.6 mg, 0.170 mmol)和三乙胺(71.2 μL, 0.511 mmol)於DMF(1 mL)在冰浴下冷

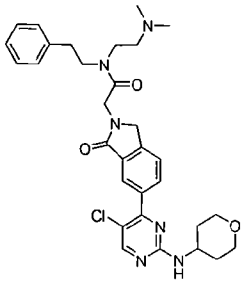
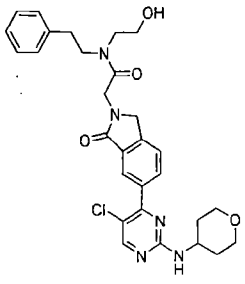
卻攪拌，加入T3P(重量百分比50%溶於乙酸乙酯)(150 μL, 0.252 mmol)後，移除冰浴回到室溫反應2小時，加入水(5 mL)，並過濾生成的無色沉澱物，以製備型HPLC純化(鹼性法)後得無色粉末之實施例化合物(25 mg, 0.045 mmol, 產率26.2 %)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.35 - 8.29 (2H, m), 8.01 (1H, dd), 7.51 (1H, dd), 7.20 - 7.14 (2H, m), 6.88 (1H, tt), 6.75 - 6.70 (2H, m), 6.23 (1H, s), 5.18 (1H, d), 4.50 (2H, s), 4.19 (2H, s), 4.13 - 3.95 (5H, m), 3.54 (2H, td), 2.09 - 2.01 (2H, m), 1.57 (2H, dtd), 1.45 (6H, s). LC-MS: [M+H]+ = 550.

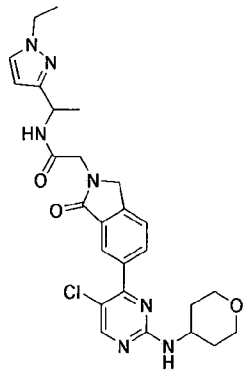
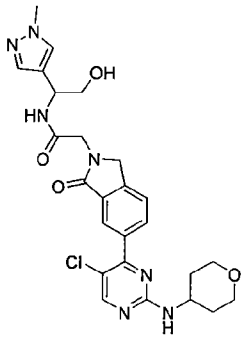
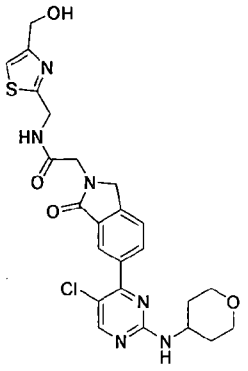
【1672】 實施例 197-295以下列步驟合成

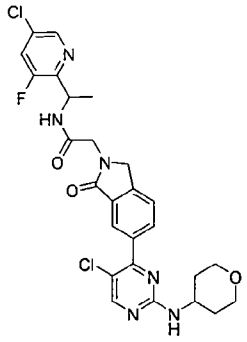
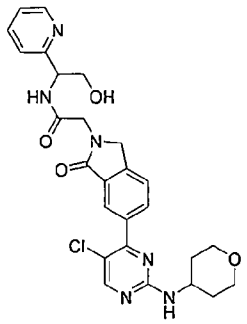
【1673】 取1-[雙(二甲基氨基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑並[4,5-B]吡啶鎓-3-氧化氮六氟磷酸鹽(HATU)或O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲四氟硼酸鹽並(TBTU，O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetramethyluronium tetrafluoroborate)(1.5當量)和2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸(實施例1)(1.0當量)，加入二氯甲烷(0.05-0.10 M)，接著在氮氣下加入DIPEA(1.2-3.5當量)，反應10分鐘後加入胺耦合配偶體，混合物於室溫下攪拌2-16小時，再使用檸檬酸水溶液(5%)稀釋以終止反應，以乙酸乙酯(x3)萃取，收集有機層以食鹽水洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發至乾燥，產物以二氧化矽層析法或逆相製備型HPLC純化。

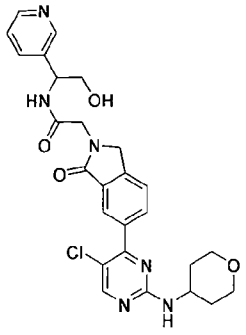
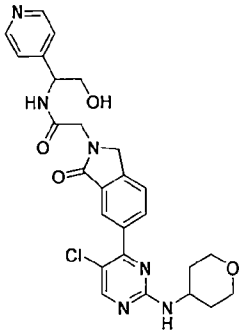
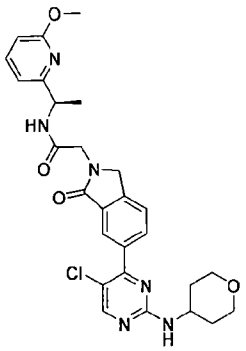
實施例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$

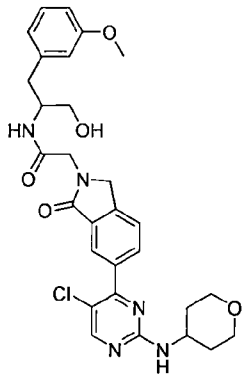
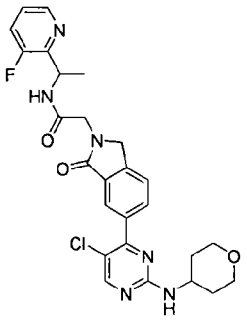
197		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-苯乙基)乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.38-8.35 (1H, m), 8.25-8.23 (1H, m), 8.08 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.30-7.17 (5H, m), 4.57 (2H, s), 4.30 (2H, s), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 3.51-3.47 (2H, m), 2.84 (2H, t), 2.06-1.98 (2H, m), 1.69-1.59 (2H, m).	506
198		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N- (2-環己基乙基) 乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 4.67 (2H, s), 4.33 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.55 (2H, td), 3.27 (2H, t), 2.05-1.98 (2H, m), 1.82-1.56 (7H, m), 1.44 (2H, q), 1.40-1.13 (4H, m), 1.02-0.89 (2H, m).	512
199		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-環己基	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 4.67 (2H, d), 4.57 (2H, d), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.55 (2H, dt), 3.50-3.41 (2H, m), 3.13 (2H, s), 2.97 (1H, s),	526

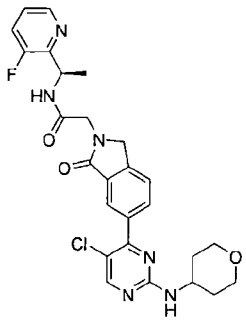
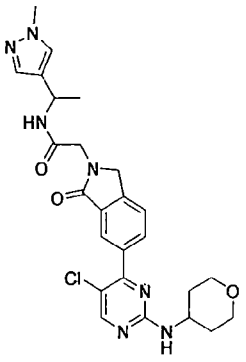
		乙基)-N-甲基乙基胺	2.05-1.98 (2H, m), 1.88-1.53 (8H, m), 1.48 (1H, q), 1.41-1.17 (4H, m), 1.12-0.91 (2H, m).	
200		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(二甲基胺)乙基]-N-(2-苯乙基)乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.12-8.04 (1H, m), 7.70 (1H, dd), 7.42-7.17 (5H, m), 4.65 (1H, s), 4.60 (1H, s), 4.43 (1H, s), 4.25 (1H, s), 4.12-4.03 (1H, m), 4.03-3.93 (2H, m), 3.70 (1H, t), 3.65-3.49 (4H, m), 3.46-3.39 (1H, m), 3.03 (1H, t), 2.91 (1H, t), 2.55 (2H, q), 2.33 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.06-1.97 (2H, m), 1.70-1.58 (2H, m).	577
201		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-羥乙基)-N-(2-苯乙基)乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, d), 8.23 (1H, dd), 8.11-8.04 (1H, m), 7.70 (1H, dd), 7.41-7.16 (5H, m), 4.67 (1H, s), 4.62 (1H, s), 4.42 (1H, s), 4.24 (1H, s), 4.11-4.03 (1H, m), 3.99 (2H, d), 3.81-3.70 (3H, m), 3.67-3.61 (1H, m), 3.59-3.45 (4H, m), 3.03 (1H, t), 2.91 (1H, t),	550

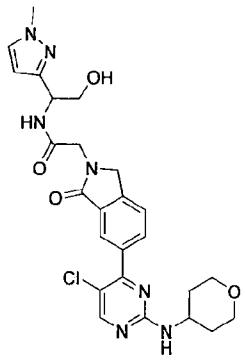
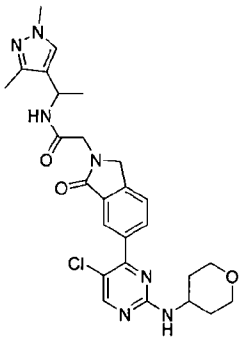
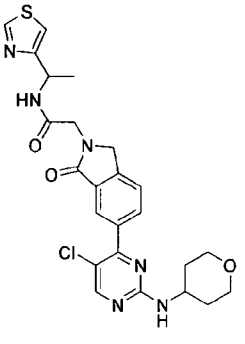
			2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m).	
202		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)乙基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.54 (1H, d), 6.24 (1H, d), 5.15 (1H, q), 4.69 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.14 (2H, q), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.55 (2H, dt), 2.06-1.98 (2H, m), 1.70-1.56 (2H, m), 1.51 (3H, d), 1.43 (3H, t).	524
203		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.48 (1H, s), 5.06 (1H, t), 4.69 (2H, s), 4.40 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.92 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.78 (2H, dq), 3.54 (2H, dt), 2.06-1.96 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m).	526
204		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.34 (1H, t), 4.71 (4H, s), 4.67 (2H, d), 4.44 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.54	529

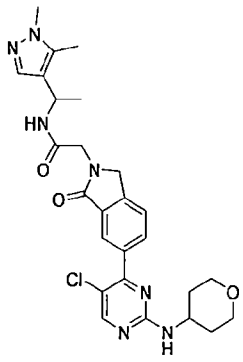
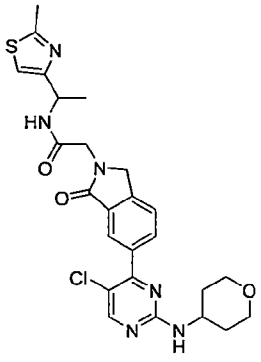
		基)-N-{[4-(羥甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲基}乙醯胺	(2H, dt), 2.04-1.96 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m).	
205		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)乙基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.40 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.75 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 5.40 (1H, dq), 4.65 (2H, s), 4.42 (1H, d), 4.39 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.01-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, dt), 2.04-1.98 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m), 1.50 (3H, d).	559
206		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-1-(吡啶-2-基)乙基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.53 (1H, dq), 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.82 (1H, dt), 7.71 (1H, dd), 7.49 (1H, d), 7.32 (1H, ddd), 5.14 (1H, t), 4.69 (2H, s), 4.48 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.95-3.84 (2H, m), 3.54 (2H, dt), 2.04-1.98 (2H, m), 1.71-1.56 (2H, m).	523

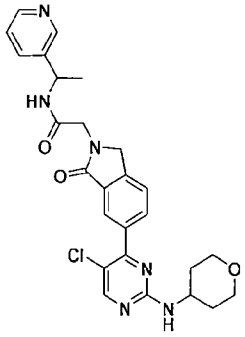
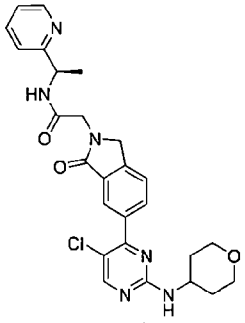
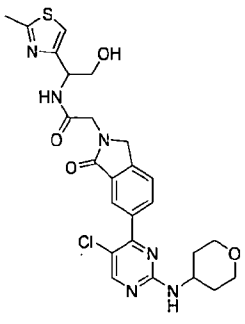
207		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-1-(吡啶-3-基)乙基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.59 (1H, d), 8.47 (1H, dd), 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.91-7.86 (1H, m), 7.71 (1H, dd), 7.45 (1H, ddd), 5.09 (1H, t), 4.68 (2H, s), 4.47 (1H, d), 4.43 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.85 (2H, dd), 3.55 (2H, dt), 2.04-1.98 (2H, m), 1.70-1.58 (2H, m).	523
208		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-1-(吡啶-4-基)乙基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.53-8.49 (2H, m), 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.47 (2H, d), 5.06 (1H, t), 4.69 (2H, s), 4.48 (2H, d), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.86 (1H, dd), 3.82 (1H, dd), 3.54 (2H, dt), 2.04-1.98 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m).	523
209		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-	(Me-d_3-OD): 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.61 (1H, dd), 6.93 (1H, d), 6.64 (1H, d), 5.05 (1H, q), 4.68 (2H, s), 4.43 (2H, s), 4.11-4.02 (1H,	537

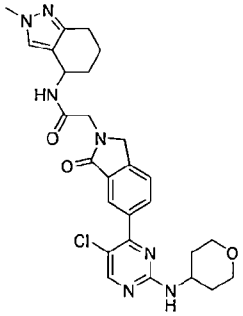
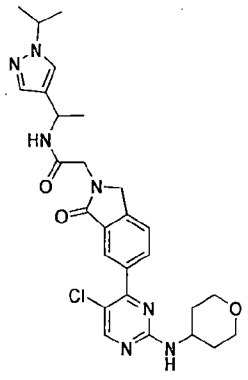
		甲氧基吡啶-2-基)乙基]乙醯胺	m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.54 (2H, dt), 2.04-1.98 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m), 1.51 (3H, d).	
210		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-羥基-3-(3-甲氧苯基)丙-2-基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.67 (1H, dd), 7.19-7.13 (1H, m), 6.84-6.80 (2H, m), 6.78-6.73 (1H, m), 4.43 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.26-4.17 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.64-3.51 (4H, m), 2.94 (1H, dd), 2.73 (1H, dd), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m).	566
211		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(3-氟吡啶-2-基)乙基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.37 (1H, dt), 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.58 (1H, ddd), 7.37 (1H, quintet), 5.48-5.41 (1H, m), 4.66 (2H, s), 4.44 (1H, d), 4.41 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.04-1.98 (2H, m),	525

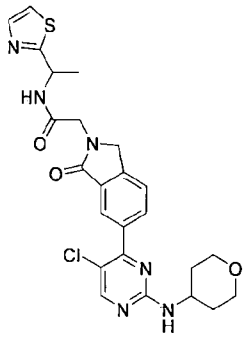
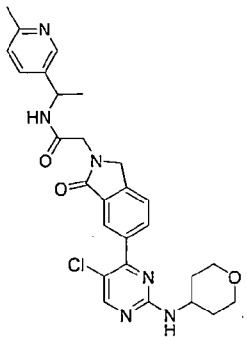
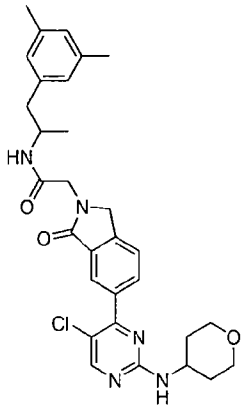
			1.70-1.56 (2H, m), 1.51 (3H, d).	
212		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-氟吡啶-2-基)乙基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.37 (1H, dt), 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.07 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.58 (1H, ddd), 7.41-7.34 (1H, m), 5.44 (1H, q), 4.66 (2H, s), 4.44 (1H, d), 4.41 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.51 (3H, d).	525
213		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.56 (1H, s), 7.45 (1H, s), 5.08 (1H, q), 4.68 (2H, s), 4.35 (2H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.55 (2H, td), 2.05-1.97 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.50 (3H, d).	510

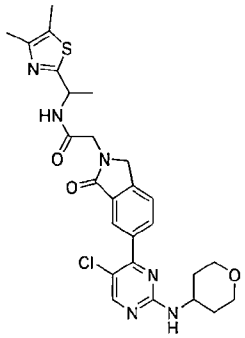
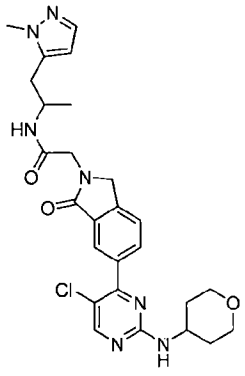
214		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.10-8.06 (1H, m), 7.72 (1H, d), 7.51 (1H, d), 6.28 (1H, d), 5.17-5.13 (1H, m), 4.70 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.10-4.02 (1H, m), 3.99 (2H, d), 3.91-3.84 (4H, m), 3.83-3.78 (1H, m), 3.58-3.51 (2H, m), 2.06-1.98 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m).	526
215		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.48 (1H, s), 5.09-4.99 (1H, m), 4.68 (2H, s), 4.33 (2H, s), 4.13-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.55 (2H, td), 2.21 (3H, s), 2.06-1.97 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.48 (3H, d).	524
216		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(1,3-噻	(Me-d_3-OD): 8.97 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.47 (1H, dd), 5.29 (1H, q), 4.69 (2H, s), 4.41 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m),	513

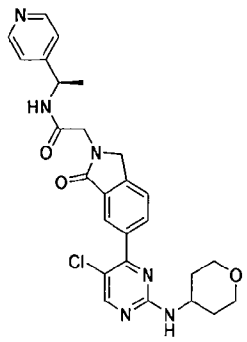
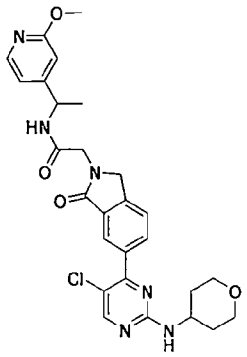
		唑-4-基)乙基]乙醯胺	4.02-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.06-1.97 (2H, m), 1.70-1.60 (2H, m), 1.58 (3H, d).	
217		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br s), 7.31 (1H, s), 4.92-4.83 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.17 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.38 (2H, t), 2.18 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.36 (3H, d).	524
218		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)乙基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 5.17 (1H, q), 4.69 (2H, s), 4.40 (2H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.61-3.48 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.05-1.97 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.54 (3H, d).	527

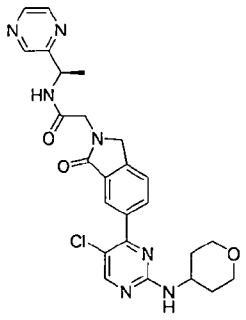
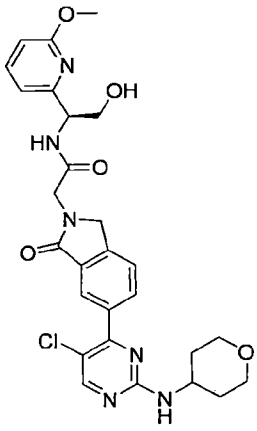
219		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(吡啶-3-基)乙基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.57 (1H, d), 8.44 (1H, dd), 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.89-7.84 (1H, m), 7.70 (1H, dd), 7.44 (1H, ddd), 5.13 (1H, q), 4.67 (2H, s), 4.42 (1H, d), 4.38 (1H, d), 4.10-4.02 (1H, m), 4.01-3.94 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.04-1.97 (2H, m), 1.68-1.58 (2H, m), 1.55 (3H, d).	507
220		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.50 (1H, ddd), 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.82 (1H, dt), 7.71 (1H, dd), 7.46 (1H, d), 7.30 (1H, ddd), 5.12 (1H, q), 4.68 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.04-1.98 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m), 1.53 (3H, d).	507
221		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-	(Me-d_3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.28 (1H, d), 5.18 (1H, t), 4.70 (2H, s), 4.45 (2H, s), 4.11-4.02 (1H,	543

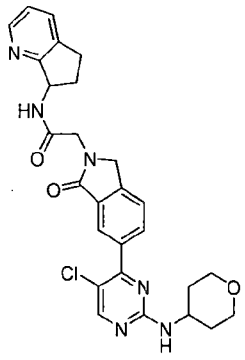
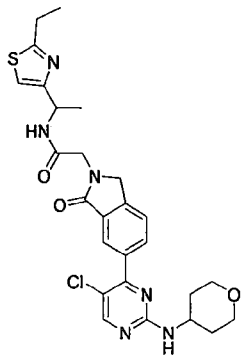
		基)-N-[2-羥基-1-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)乙基]乙醯胺	m), 4.02-3.96 (2H, m), 3.93 (1H, dd), 3.86 (1H, dd), 3.54 (2H, td), 2.69 (3H, s), 2.04-1.97 (2H, m), 1.70-1.56 (2H, m).	
222		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吲唑-4-基)乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.47 (1H, s), 5.01 (1H, dd), 4.70 (2H, s), 4.37 (1H, d), 4.33 (1H, d), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.55 (2H, td), 2.67-2.59 (2H, m), 2.05-1.97 (4H, m), 1.89-1.70 (2H, m), 1.70-1.56 (2H, m).	536
223		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]乙基}乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.64 (1H, s), 7.47 (1H, s), 5.09 (1H, q), 4.68 (2H, s), 4.56-4.43 (1H, m), 4.35 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.04-1.98 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.50 (3H, d), 1.48 (6H, d).	538

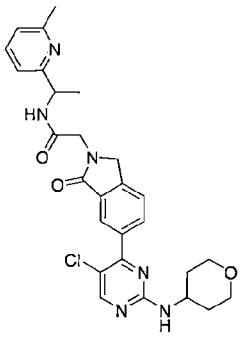
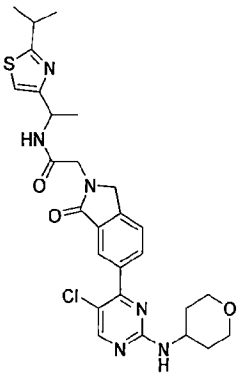
224		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(1,3-噻唑-2-基)乙基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.52 (1H, d), 5.40 (1H, q), 4.70 (2H, s), 4.45 (1H, d), 4.43 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.55 (2H, td), 2.05-1.98 (2H, m), 1.69-1.58 (5H, m).	513
225		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.41 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.74 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.29 (1H, d), 5.09 (1H, q), 4.66 (2H, s), 4.41 (1H, d), 4.36 (1H, d), 4.11-4.03 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.52 (3H, s), 2.04-1.97 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.53 (3H, d).	521
226		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(3,5-二	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.68 (1H, dd), 6.83 (3H, br s), 4.45 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.23-4.14 (1H, m), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.55	548

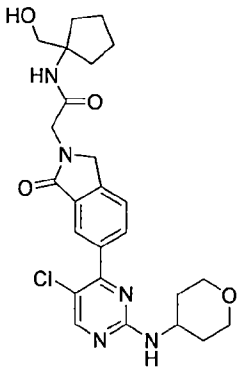
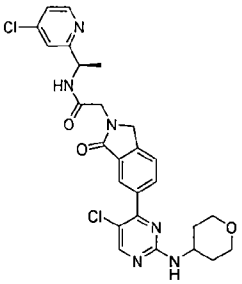
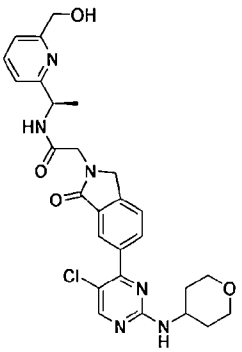
		甲苯基)丙-2-基]乙醯胺	(2H, td), 2.73 (1H, dd), 2.70 (1H, dd), 2.26 (6H, s), 2.04-1.97 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.18 (3H, d).	
227		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-基)乙基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 5.25 (1H, q), 4.69 (2H, s), 4.43 (1H, d), 4.41 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.34 (3H, s), 2.29 (2H, s), 2.28 (1H, s), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.61 (2H, m), 1.59 (3H, d).	541
228		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)丙-2-基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.11 (1H, d), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.29 (1H, d), 6.05 (1H, d), 4.53 (2H, s), 4.17 (1H, d), 4.15 (1H, d), 4.09-3.99 (1H, m), 3.99-3.91 (1H, m), 3.91-3.83 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.38 (2H, t), 2.81 (1H, dd), 2.73 (1H, dd), 1.90-1.81 (2H, m),	524

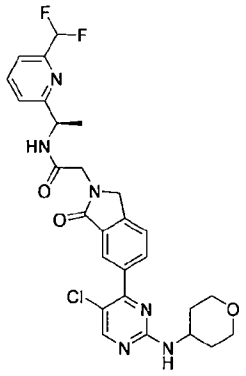
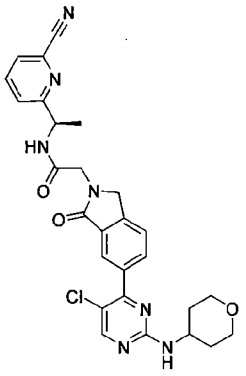
			1.60-1.47 (2H, m), 1.12 (3H, d).	
229		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(吡啶-4-基)乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.68 (1H, d), 8.53-8.50 (2H, m), 8.44 (1H, s), 8.05-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.35-7.32 (2H, m), 4.98-4.90 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.29 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.90-1.80 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.39 (3H, d).	507
230		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.63 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.10 (1H, dd), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 6.94 (1H, dd), 6.75-6.73 (1H, m), 4.94-4.85 (1H, m), 4.59 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.98-3.91 (1H, m), 3.91-3.85 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.38 (2H, t), 1.90-1.79 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.37 (3H, d).	537

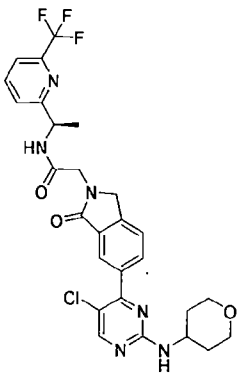
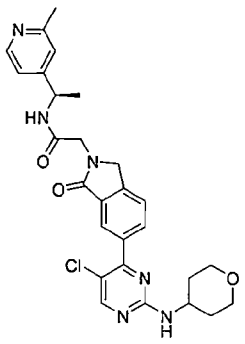
231		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(吡嗪2-基)乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.74 (1H, d), 8.67 (1H, d), 8.61 (1H, dd), 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.11-5.02 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.29 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.48 (2H, m), 1.45 (3H, d).	508
232		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.42 (1H, d), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.66 (1H, dd), 7.58 (1H, br d), 6.96 (1H, d), 6.68 (1H, d), 4.90-4.83 (2H, m), 4.62 (2H, s), 4.34 (2H, s), 3.98-3.85 (3H, m), 3.84 (3H, s), 3.81-3.74 (1H, m), 3.74-3.64 (1H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	553

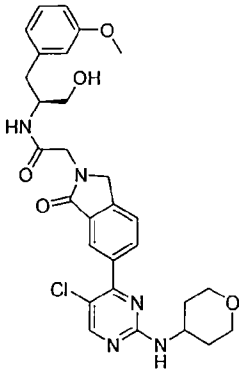
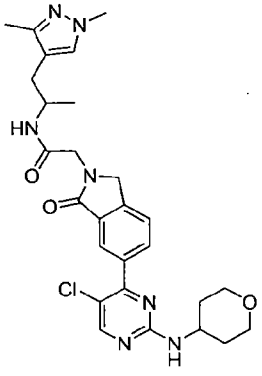
233		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{5H,6H,7H-環戊烷[b]吡啶-7-基}乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.52 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.42-8.39 (1H, m), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.69-7.65 (1H, m), 7.62-7.55 (1H, m), 7.22 (1H, ddd), 5.28 (1H, q), 4.65 (2H, s), 4.27 (2H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.43-3.33 (2H, m), 2.99-2.90 (1H, m), 2.89-2.79 (1H, m), 1.91-1.78 (4H, m), 1.59-1.48 (2H, m).	519
234		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2-乙基-1,3-噻唑-4-基)乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.55 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.25 (1H, d), 5.10-5.00 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.27 (1H, d), 4.25 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.97 (2H, q), 1.89-1.81 (2H, m), 1.61-1.47 (2H, m), 1.42 (3H, d), 1.30 (3H, t).	541

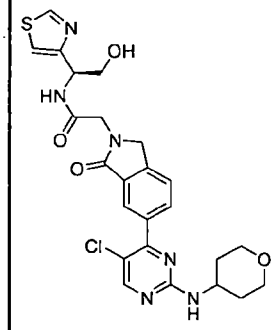
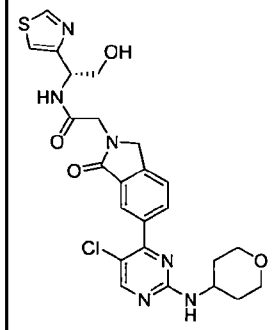
235		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.57 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.65 (1H, t), 7.58 (1H, br d), 7.16 (1H, d), 7.12 (1H, d), 4.99-4.90 (1H, m), 4.62 (1H, d), 4.60 (1H, d), 4.28 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.45 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.40 (3H, d).	521
236		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[2-(丙-2-基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.54 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.26 (1H, d), 5.10-5.00 (1H, m), 4.62 (2H, s), 4.28 (1H, d), 4.25 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 3.29-3.21 (1H, m), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.42 (3H, d), 1.33 (6H, d).	555

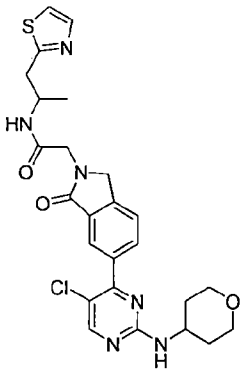
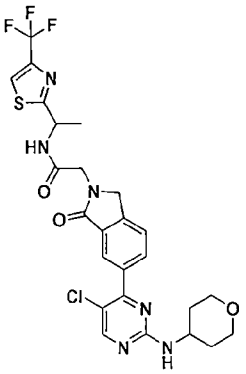
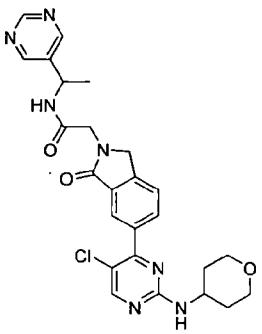
237		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(羥甲基)環戊基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 4.68 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.92 (2H, m), 3.55 (2H, td), 2.03-1.90 (4H, m), 1.84-1.73 (5H, m), 1.72-1.57 (5H, m).	500
238		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(4-氯吡啶-2-基)乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.66 (1H, d), 8.51 (1H, dd), 8.44 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.50 (1H, d), 7.42 (1H, dd), 5.04-4.95 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.30 (2H, s), 3.99-3.91 (1H, m), 3.91-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.46 (2H, m), 1.42 (3H, d).	541
239		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(羥甲基)吡啶-2-	(DMSO-d_6): 8.59 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.05-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.80-7.72 (2H, m), 7.58 (1H, br d), 7.34 (1H, d), 7.23 (1H, d), 5.35 (1H, t), 5.02-4.92 (1H, m), 4.61 (2H, d), 4.55 (2H, d), 4.29 (2H, s), 3.99-3.90	537

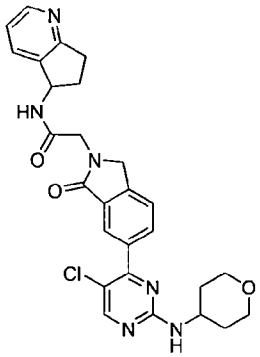
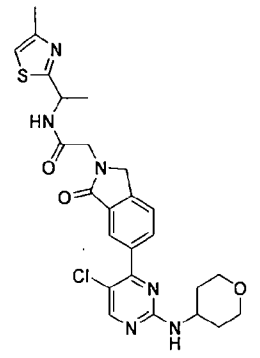
		基)乙基]乙醯胺	(1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.40 (3H, d).	
240		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基)乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.70 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 8.02-7.96 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.57 (3H, dd), 6.92 (1H, t), 5.08-4.98 (1H, m), 4.62 (1H, d), 4.59 (1H, d), 4.30 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.81 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.44 (3H, d).	557
241		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-氰吡啶-2-基)乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.75 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.08-8.02 (2H, m), 7.98 (1H, dd), 7.93 (1H, dd), 7.76-7.71 (2H, m), 7.58 (1H, br d), 5.07-4.99 (1H, m), 4.61 (1H, d), 4.59 (1H, d), 4.29 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.43 (3H, d).	532

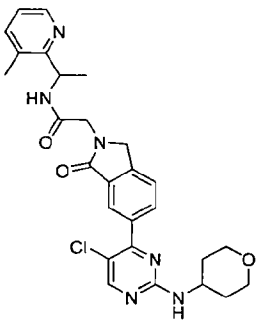
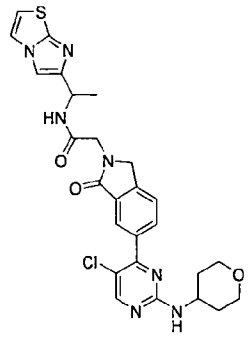
242		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.75 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.08 (1H, t), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 7.72 (2H, t), 7.58 (1H, br d), 5.09-5.00 (1H, m), 4.61 (1H, d), 4.58 (1H, d), 4.30 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.90-1.80 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.45 (3H, d).	575
243		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-甲基吡啶-4-基)乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.64 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.05-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.19 (1H, s), 7.15-7.11 (1H, m), 4.95-4.85 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.47 (2H, m), 1.38 (3H, d).	521

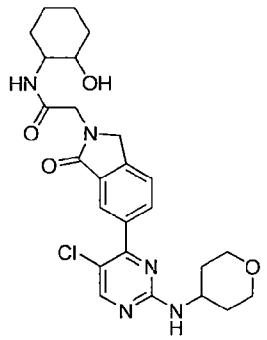
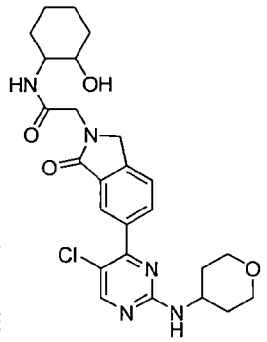
244		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(2S)-1-羥基-3-(3-甲氧苯基)丙-2-基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24-8.22 (1H, m), 8.08 (1H, dd), 7.68 (1H, dd), 7.19-7.14 (1H, m), 6.84-6.80 (2H, m), 6.78-6.73 (1H, m), 4.43 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.25-4.18 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.61-3.50 (4H, m), 2.98-2.90 (1H, m), 2.79-2.68 (1H, m), 2.05-1.98 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m).	566
245		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)丙-2-基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 8.01-7.96 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.59 (1H, br d), 7.14 (1H, s), 4.55 (2H, s), 4.17 (1H, d), 4.15 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.78 (3H, m), 3.68 (3H, s), 3.38 (2H, t), 2.49-2.37 (2H, m), 2.16 (3H, s), 1.85 (2H, d), 1.61-1.47 (2H, m), 1.03 (3H, d).	538

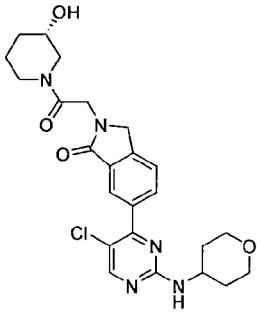
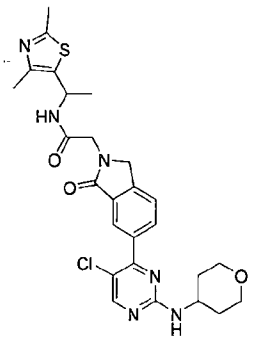
246		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(1,3-噻唑-4-基)乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 9.07 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.50 (1H, dd), 5.15-5.08 (1H, m), 4.89 (1H, t), 4.61 (2H, s), 4.32 (1H, d), 4.30 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.81-3.74 (1H, m), 3.72-3.65 (1H, m), 3.38 (2H, t), 1.90-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	529
247		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-2-羥基-1-(1,3-噻唑-2-基)乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.86 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.77-7.73 (2H, m), 7.64 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.23-5.17 (1H, m), 5.11 (1H, t), 4.62 (2H, s), 4.35 (1H, d), 4.32 (1H, d), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.80 (3H, m), 3.80-3.72 (1H, m), 3.38 (2H, t), 1.90-1.80 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	529

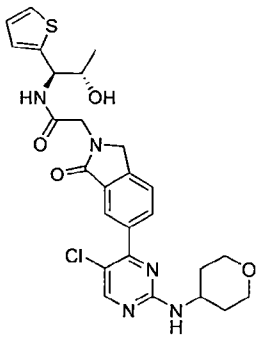
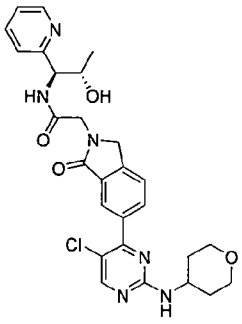
248		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(1,3-噻唑-2-基)丙-2-基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.63-7.54 (2H, m), 4.55 (1H, d), 4.53 (1H, d), 4.23-4.10 (3H, m), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.42-3.35 (2H, m), 3.16 (1H, dd), 3.13 (1H, dd), 1.90-1.81 (2H, m), 1.61-1.47 (2H, m), 1.13 (3H, d).	527
249		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]乙基}乙醯胺	(DMSO-d_6): 9.04 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.43-8.41 (1H, m), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.30-5.22 (1H, m), 4.63 (1H, d), 4.61 (1H, d), 4.31 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.38 (2H, dd), 1.90-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (5H, m).	581
250		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-	(DMSO-d_6): 9.09 (1H, s), 8.78 (2H, s), 8.70 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.05-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d),	508

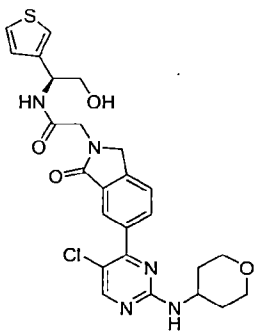
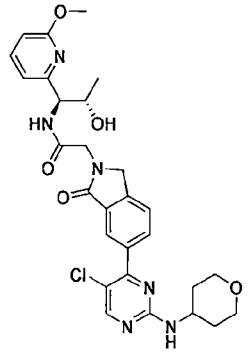
		基)-N-[1-(嘧啶-5-基)乙基]乙醯胺	5.06-4.98 (1H, m), 4.59 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.90-1.80 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.46 (3H, d).	
251		2-(6-{5 氯 -2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{5H,6H,7H-環戊烷[b]吡啶-5-基}乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.58 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.40-8.37 (1H, m), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.62-7.55 (2H, m), 7.20 (1H, dd), 5.36 (1H, q), 4.64 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 3.02-2.85 (2H, m), 2.48-2.41 (2H, m), 1.88-1.82 (2H, m), 1.61-1.47 (2H, m).	519
252		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)乙	(DMSO-d_6): 8.89 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.16-7.14 (1H, m), 5.24-5.15 (1H, m), 4.63 (1H, d), 4.61 (1H, d), 4.28 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m),	527

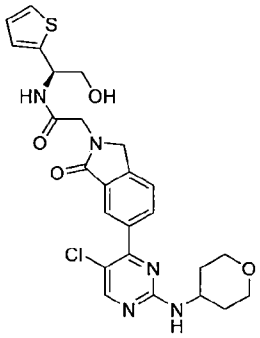
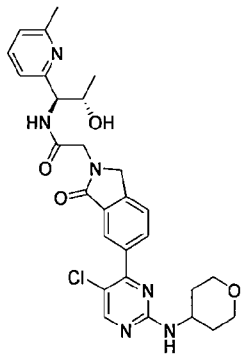
		基]乙醯胺	3.87 (2H, d), 3.38 (2H, t), 2.34 (3H, d), 1.89-1.82 (2H, m), 1.59-1.48 (5H, m)	
253		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(3-甲基吡啶-2-基)乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.40 (1H, d), 8.02 (1H, s), 7.99-7.96 (1H, m), 7.73 (1H, d), 7.61-7.54 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 5.28-5.20 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.24 (2H, d), 3.97-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.34 (3H, s), 1.90-1.81 (2H, m), 1.59-1.47 (2H, m), 1.37 (3H, d).	521
254		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-{咪唑[2,1-b][1,3]噻唑-6-基}乙基乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.47 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.87 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.61-7.56 (2H, m), 7.21 (1H, d), 5.05-4.96 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.24 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.85 (2H, d), 1.59-1.48 (2H, m), 1.43 (3H, d).	552

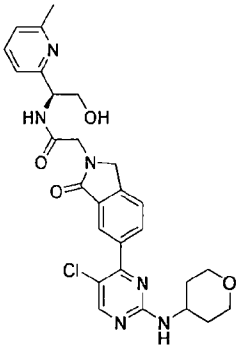
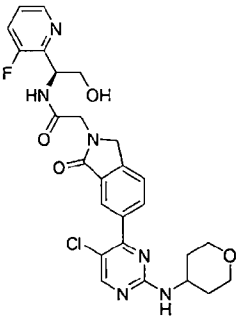
255	 反式外消旋混合物	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-羥基環己烷基)乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.89 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.62-7.55 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.55 (1H, d), 4.23 (1H, d), 4.18 (1H, d), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.49-3.34 (3H, m), 3.28-3.24 (1H, m), 1.89-1.82 (3H, m), 1.82-1.76 (1H, m), 1.66-1.49 (4H, m), 1.27 (1H, t), 1.21-1.15 (3H, m).	500
256	 順式外消旋混合物	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-羥基環己烷基)乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.76 (2H, dd), 7.58 (1H, br d), 4.61-4.58 (3H, m), 4.25 (1H, d), 4.23 (1H, d), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.77-3.72 (1H, m), 3.72-3.64 (1H, m), 3.38 (2H, td), 1.89-1.82 (2H, m), 1.73-1.64 (1H, m), 1.64-1.48 (5H, m), 1.48-1.36 (2H, m), 1.28 (2H, d).	500

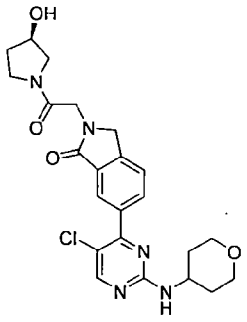
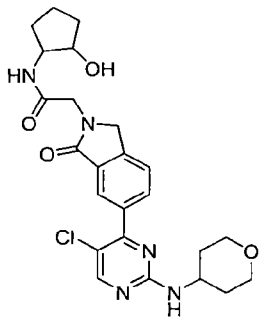
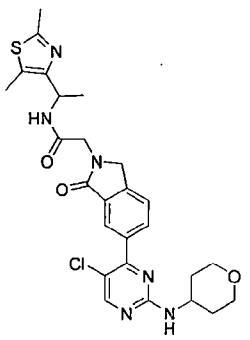
257		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3S)-3-羥基哌啶-1-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br s), 4.90 (1H, dd), 4.56 (2H, s), 4.49-4.45 (2H, m), 4.04 (0.5H, d), 4.00-3.91 (1H, m), 3.87 (2H, d), 3.70-3.61 (1H, m), 3.60-3.53 (0.5H, m), 3.52-3.30 (4H, m), 3.22 (0.5H, dd), 3.15-3.06 (0.5H, m), 1.90-1.65 (4H, m), 1.61-1.28 (4H, m).	486
258		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.62 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.20-5.12 (1H, m), 4.57 (2H, s), 4.20 (1H, d), 4.18 (1H, d), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.55 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.41 (3H, d).	541

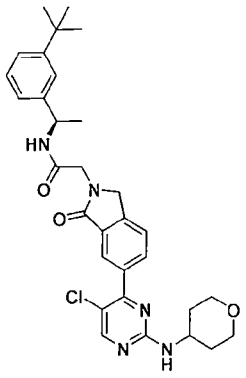
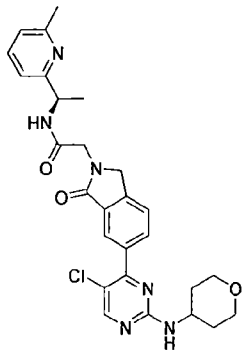
259		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R,2S)-2-羥基-1-(噻吩-2-基)乙基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.32 (1H, dd), 7.11-7.08 (1H, m), 7.00 (1H, dd), 5.20 (1H, d), 4.67 (2H, s), 4.44 (1H, d), 4.40 (1H, d), 4.18-3.93 (5H, m), 3.55 (2H, td), 2.01 (2H, d), 1.69-1.57 (2H, m), 1.19 (3H, d).	542
260		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-(吡啶-2-基)丙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.54-8.51 (1H, m), 8.46-8.42 (2H, m), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.79-7.72 (2H, m), 7.63-7.54 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.27 (1H, ddd), 4.84 (1H, dd), 4.81 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.39 (1H, d), 4.37 (1H, d), 4.16-4.08 (1H, m), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.84 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.82 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.05 (3H, d).	537

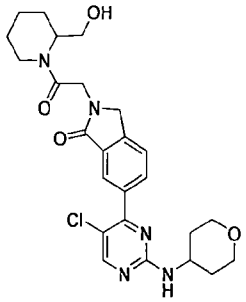
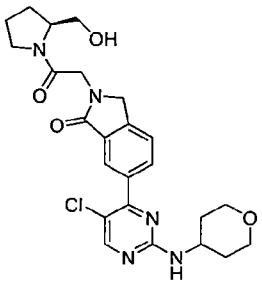
261		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(噻吩-3-基)乙基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.40 (1H, dd), 7.35-7.32 (1H, m), 7.13 (1H, dd), 5.18 (1H, dd), 4.69 (2H, s), 4.44 (1H, d), 4.43 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.86 (1H, dd), 3.79 (1H, dd), 3.54 (2H, td), 2.05-1.98 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m)	528
262		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)丙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.66 (1H, dd), 7.58 (1H, br d), 6.97 (1H, d), 6.67 (1H, d), 4.77-4.73 (2H, m), 4.61 (2H, s), 4.40 (1H, d), 4.38 (1H, d), 4.22-4.14 (1H, m), 3.98-3.91 (1H, m), 3.91-3.84 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.08 (3H, d).	567

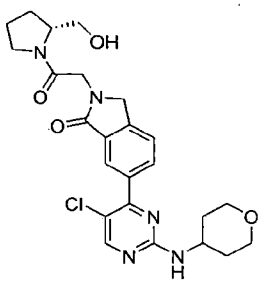
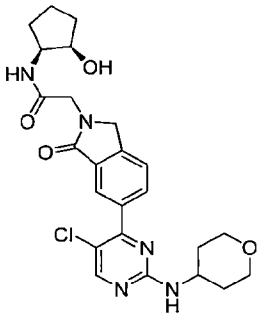
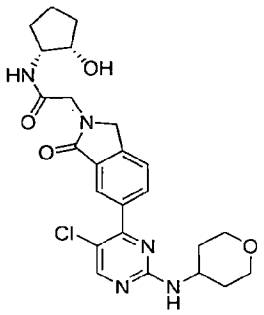
263		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-2-羥基-1-(噻吩-2-基)乙基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 7.08 (1H, dt), 6.99 (1H, dd), 5.36-5.31 (1H, m), 4.68 (2H, s), 4.44 (1H, d), 4.41 (1H, d), 4.09-4.02 (1H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.89 (1H, dd), 3.84 (1H, dd), 3.54 (2H, td), 2.04-1.98 (3H, m), 1.69-1.57 (2H, m).	528
264		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)丙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.44 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.04-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.58 (1H, br d), 7.18 (1H, d), 7.12 (1H, d), 4.81-4.75 (2H, m), 4.61 (2H, s), 4.38 (2H, s), 4.16-4.08 (1H, m), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.44 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.05 (3H, d).	551

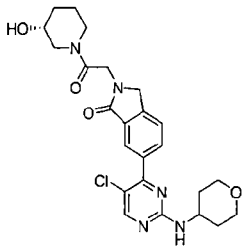
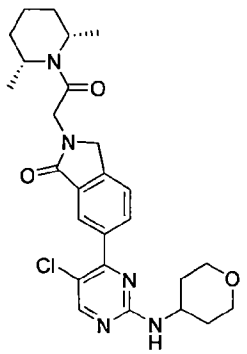
265		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.48 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.58 (1H, br d), 7.16 (1H, d), 7.12 (1H, d), 4.94-4.88 (1H, m), 4.86 (1H, t), 4.61 (2H, s), 4.33 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.78-3.70 (1H, m), 3.70-3.63 (1H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	537
266		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟吡啶-2-基)-2-羥乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.56 (1H, d), 8.46-8.43 (2H, m), 8.03-8.01 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.68 (1H, ddd), 7.58 (1H, br d), 7.44-7.39 (1H, m), 5.32 (1H, q), 4.95 (1H, br s), 4.58 (2H, s), 4.30 (1H, d), 4.26 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.69 (2H, d), 3.42-3.37 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.60-1.47 (2H, m).	541

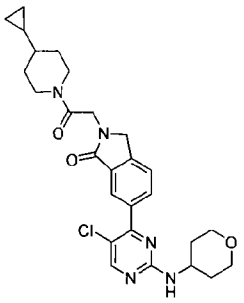
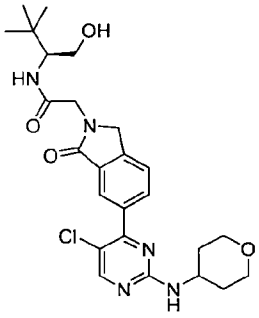
267		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.59 (1H, br d), 5.07 (0.5H, d), 4.96 (0.5H, d), 4.59 (2H, s), 4.48-4.32 (2.5H, m), 4.31-4.26 (0.5H, m), 4.00-3.91 (1H, m), 3.91-3.81 (2H, m), 3.67-3.53 (1.5H, m), 3.50-3.31 (4.5H, m), 2.06-1.70 (4H, m), 1.60-1.48 (2H, m).	472
268	 反式外消旋混合物	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-羥基環戊烷基)乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.69 (2H, s), 4.36 (2H, s), 4.11-3.94 (5H, m), 3.55 (2H, dt), 2.18-2.08 (1H, m), 2.05-1.92 (3H, m), 1.86-1.70 (2H, m), 1.70-1.47 (4H, m).	486
269		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2,5-二甲基-1,3-噻唑-4-	(DMSO-d_6): 8.53 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.03-8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.09-4.99 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.20 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m),	541

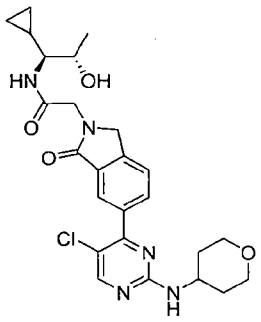
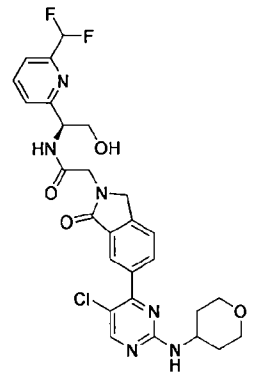
		基)乙基]乙醯胺	3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.57 (3H, s), 2.34 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.46 (2H, m), 1.39 (3H, d).	
270		N-[(1R)-1-(3-三級丁基苯基)乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.41-7.39 (1H, m), 7.30 (1H, dt), 7.29-7.24 (1H, m), 7.19-7.15 (1H, m), 5.07 (1H, q), 4.66 (2H, s), 4.40 (1H, d), 4.38 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.06-1.97 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.50 (3H, d), 1.33 (9H, s).	562
271		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.57 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.65 (1H, t), 7.58 (1H, br d), 7.16 (1H, d), 7.12 (1H, d), 4.99-4.89 (1H, m), 4.62 (1H, d), 4.60 (1H, d), 4.28 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.45 (3H, s),	521

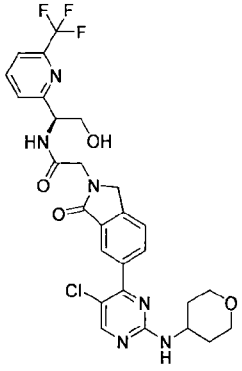
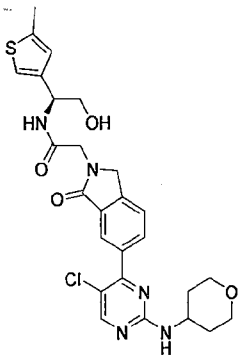
			1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.40 (3H, d).	
272		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[2-(羥甲基)哌啶-1-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.01-4.93 (1H, m), 4.71-4.23 (5H, m), 4.07-3.98 (1H, m), 3.98-3.91 (1H, m), 3.87 (2H, d), 3.75 (1H, d), 3.59-3.43 (1H, m), 3.38 (2H, t), 3.10 (0.5H, s), 2.71-2.60 (0.5H, m), 1.92-1.21 (10H, m).	500
273		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(2S)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.01-7.96 (1H, m), 7.75 (1H, dd), 7.59 (1H, br d), 5.06 (0.3H, t), 4.72 (0.7H, t), 4.59 (2H, s), 4.53 (0.7H, s), 4.38 (1.3H, s), 4.13-4.09 (0.3H, m), 4.00-3.90 (1.7H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.56-3.31 (6H, m), 2.01-1.74 (6H, m), 1.61-1.47 (2H, m).	486

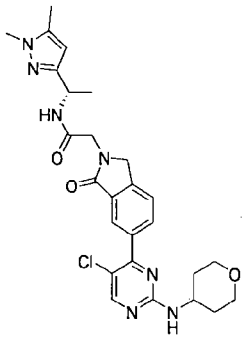
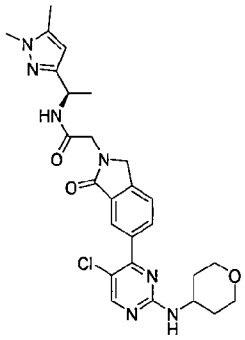
274		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.05-8.02 (1H, m), 8.01-7.96 (1H, m), 7.75 (1H, dd), 7.58 (1H, br d), 5.06 (0.3H, t), 4.72 (0.7H, t), 4.59 (2H, s), 4.54 (0.7H, s), 4.38 (1.3H, s), 4.14-4.05 (0.3H, m), 4.00-3.90 (1.7H, m), 3.90-3.81 (2H, m), 3.56-3.32 (6H, m), 2.03-1.78 (6H, m), 1.60-1.48 (2H, m).	486
275		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2R)-2-羥基環戊烷基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.04-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.80 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br m), 4.67 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.26 (1H, d), 4.23 (1H, d), 3.98-3.91 (2H, m), 3.91-3.83 (3H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.66 (5H, m), 1.61-1.42 (5H, m).	486
276		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R,2S)-2-	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.80 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 4.67 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.26 (1H, d), 4.23 (1H, d), 3.98-3.92	486

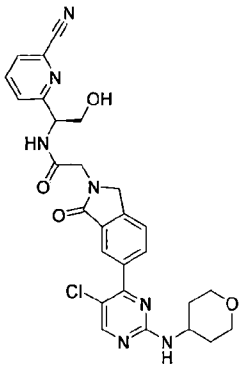
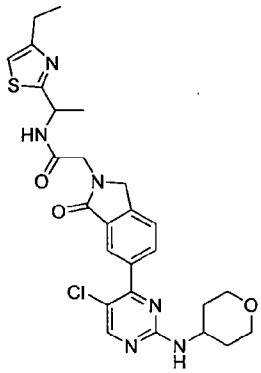
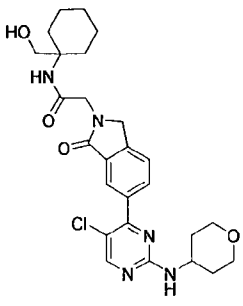
		羥基環戊烷基]乙醯胺	(2H, m), 3.91-3.83 (3H, m), 3.38 (2H, t), 1.85 (2H, d), 1.81-1.65 (3H, m), 1.62-1.41 (5H, m).	
277		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3R)-3-羥基哌啶-1-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 4.89 (1H, br s), 4.56 (2H, s), 4.49-4.44 (2H, m), 4.07-4.01 (0.5H, m), 3.98-3.91 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.65 (1H, t), 3.56 (0.5H, dd), 3.42-3.34 (4H, m), 3.25-3.19 (0.5H, m), 3.15-3.07 (0.5H, m), 1.90-1.66 (4H, m), 1.61-1.28 (4H, m).	486
278		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(2R,6S)-2,6-二甲基哌啶-1-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.59 (1H, br d), 4.69-4.44 (4H, m), 4.44-4.10 (2H, m), 4.00-3.90 (1H, m), 3.90-3.81 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.92-1.72 (3H, m), 1.72-1.37 (7H, m), 1.37-1.02 (6H, m).	498

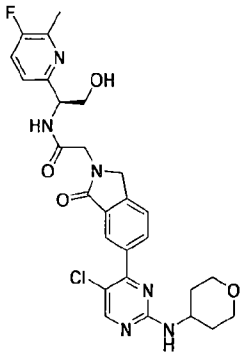
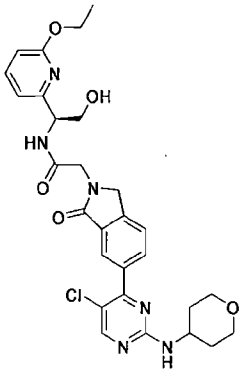
279		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-(4-環丙烷基哌啶-1-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 4.57 (2H, s), 4.49 (1H, d), 4.45 (1H, d), 4.31 (1H, d), 3.99-3.82 (4H, m), 3.42-3.35 (2H, m), 3.01 (1H, t), 2.62-2.53 (1H, m), 1.89-1.82 (2H, m), 1.80-1.68 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.37-1.23 (1H, m), 1.23-1.08 (1H, m), 0.86-0.75 (1H, m), 0.64-0.54 (1H, m), 0.41-0.35 (2H, m), 0.14-0.09 (2H, m).	510
280		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(2S)-1-羥基-3,3-二甲基丁烷-2-基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.77-7.71 (2H, m), 7.59 (1H, br d), 4.60 (2H, s), 4.43 (1H, t), 4.29 (1H, d), 4.26 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.69-3.55 (2H, m), 3.42-3.36 (2H, m), 1.90-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 0.88 (9H, s).	502

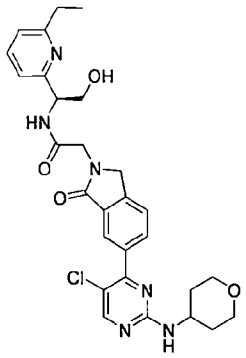
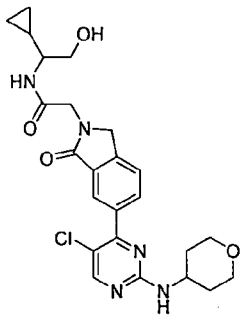
281		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-1-環丙烷基-2-羥丙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.83 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 4.63 (1H, d), 4.59 (2H, s), 4.27 (1H, d), 4.24 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.79-3.71 (1H, m), 3.38 (2H, t), 3.09 (1H, td), 1.85 (2H, d), 1.60-1.47 (2H, m), 1.06 (3H, d), 1.04-0.94 (1H, m), 0.48-0.40 (1H, m), 0.40-0.32 (1H, m), 0.25-0.20 (2H, m).	500
282		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-2-羥乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.63 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.01-7.96 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.61-7.54 (3H, m), 6.92 (1H, t), 5.02-4.97 (1H, m), 4.95 (1H, t), 4.61 (2H, d), 4.35 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.82-3.68 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.90-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	573

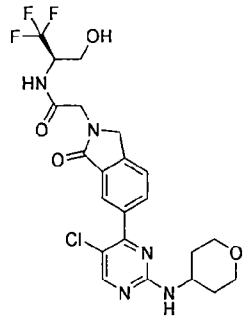
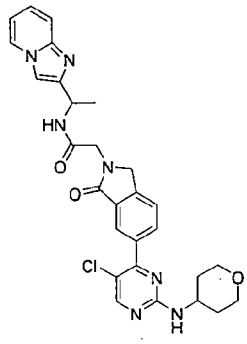
283		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.67 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.08 (1H, t), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.03-4.95 (2H, m), 4.61 (1H, d), 4.59 (1H, d), 4.35 (2H, s), 3.93 (1H, d), 3.90-3.82 (2H, m), 3.82-3.70 (2H, m), 3.43-3.34 (2H, m), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m).	591
284		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(5-甲基噻吩-3-基)乙基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.26-8.23 (1H, m), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.05-7.03 (1H, m), 6.81-6.78 (1H, m), 5.07 (1H, dd), 4.69 (2H, s), 4.43 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.83 (1H, dd), 3.75 (1H, dd), 3.55 (2H, td), 2.46 (3H, d), 2.05-1.97 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m).	542

285		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.93 (1H, s), 4.95-4.87 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.21 (2H, s), 3.98-3.91 (1H, m), 3.87 (2H, d), 3.66 (3H, s), 3.38 (2H, t), 2.21 (3H, s), 1.85 (2H, d), 1.60-1.47 (2H, m), 1.34 (3H, d).	524
286		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.93 (1H, s), 4.96-4.87 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.21 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.38 (2H, t), 2.21 (3H, s), 1.90-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.34 (3H, d).	524

287		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(6-氰吡啶-2-基)-2-羥乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.69 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.07-8.01 (2H, m), 7.98 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.76-7.69 (2H, m), 7.58 (1H, br d), 5.02-4.95 (2H, m), 4.61 (1H, d), 4.59 (1H, d), 4.34 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.77-3.71 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	548
288		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(4-乙基-1,3-噻唑-2-基)乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.89 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62-7.55 (1H, m), 7.15 (1H, s), 5.24-5.16 (1H, m), 4.63 (1H, d), 4.61 (1H, d), 4.28 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.73-2.68 (2H, m), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.47 (5H, m), 1.21 (3H, t).	541
289		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.63-7.53 (1H, m), 7.35 (1H, s), 4.62 (1H, t), 4.59	514

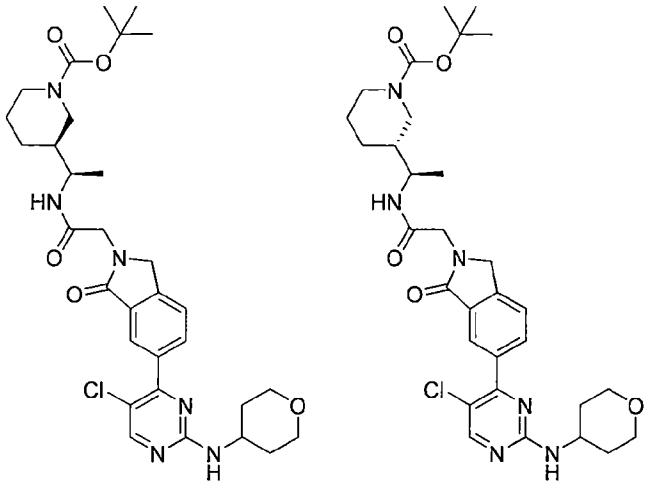
		基)-N-[1-(羥甲基)環己烷基]乙醯胺	(2H, s), 4.23 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.45 (2H, d), 3.38 (2H, t), 2.05-1.98 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.60-1.40 (7H, m), 1.35-1.14 (3H, m).	
290		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-2-羥乙基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.51 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62-7.55 (2H, m), 7.26 (1H, dd), 4.91 (1H, q), 4.86 (1H, t), 4.61 (2H, s), 4.32 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.76-3.62 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.43 (3H, d), 1.85 (2H, d), 1.60-1.47 (2H, m).	555
291		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(6-乙氧基吡啶-2-基)-2-羥乙基]乙醯胺	(Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.09 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.65-7.60 (1H, m), 6.96 (1H, dd), 6.65 (1H, d), 5.05 (1H, t), 4.71 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.34-4.20 (2H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.96 (2H, m), 3.93 (1H, dd), 3.87 (1H, dd), 3.55 (2H, td), 2.05-1.98	567

			(2H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.31 (3H, t).	
292		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(6-乙基吡啶-2-基)-2-羥乙基]乙醯胺三氟乙酸	(Me-d_3-OD): 8.47-8.39 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.24-8.21 (1H, m), 8.08 (1H, dd), 7.90-7.85 (1H, m), 7.83-7.78 (1H, m), 7.71 (1H, d), 5.19 (1H, t), 4.70 (1H, d), 4.67 (1H, d), 4.50 (1H, d), 4.45 (1H, d), 4.10-4.02 (1H, m), 4.01-3.93 (4H, m), 3.54 (2H, td), 3.12-3.05 (2H, m), 2.04-1.96 (2H, m), 1.70-1.56 (2H, m), 1.41 (3H, t).	551
293		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-環丙烷基-2-羥乙基)乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.94 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 4.65 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.23 (1H, d), 4.21 (1H, d), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.84 (2H, m), 3.52-3.42 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 0.96-0.86 (1H, m),	486

			0.47-0.39 (1H, m), 0.39-0.31 (1H, m), 0.29-0.16 (2H, m).	
294		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥丙-2-基]乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.71 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.04 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.59 (1H, br d), 5.20 (1H, t), 4.60 (2H, s), 4.59-4.51 (1H, m), 4.37 (1H, d), 4.31 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.74-3.66 (1H, m), 3.66-3.58 (1H, m), 3.38 (2H, td), 1.90-1.81 (2H, m), 1.61-1.47 (2H, m).	514
295		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-{咪唑[1,2-a]吡啶-2-基}乙基)乙醯胺	(DMSO-d_6): 8.56 (1H, d), 8.53-8.49 (1H, m), 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.79 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.50 (1H, dd), 7.24-7.19 (1H, m), 6.86 (1H, td), 5.17-5.09 (1H, m), 4.63 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m),	546

			1.59-1.51 (2H, m), 1.49 (3H, d).	

【1674】 實施例 296和297: 3-{1-[2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺基]乙基}哌啶-1-羧酸三級丁酯

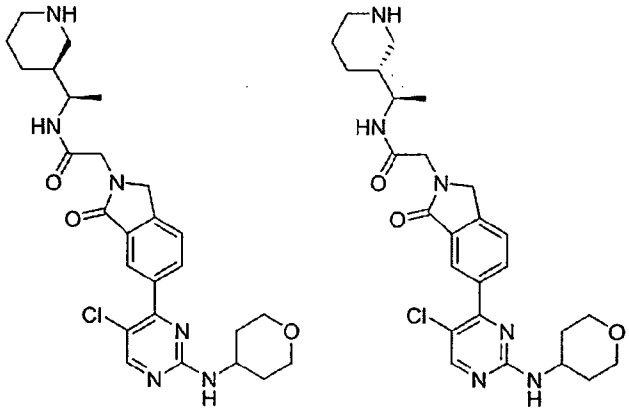


【1675】 取HATU(1.2當量)和2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1)(1.0當量)，加入二氯甲烷(0.1 M)、DIPEA(1.2當量)，接著在氮氣環境下加入3-(1-胺-乙基)-哌啶-1-羧酸三級丁基酯(1.5當量)，在室溫下攪拌4小時，再加入水終止反應，以乙酸乙酯萃取(x3)，收集有機層以食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發至乾燥，非鏡像異構物(實施例296和297)以製備型HPLC分離。

【1676】 第一個非鏡像異構物(實施例296): ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.68 (2H, s), 4.35 (2H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (3H, m), 3.92-3.77 (2H, m), 3.54 (2H, dt), 2.92-2.82 (1H, m), 2.82-2.58 (1H, m), 2.01 (2H, d), 1.94-1.85 (1H, m), 1.76-1.69 (1H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.57-1.49 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.44-1.37 (1H, m), 1.31 (1H, d), 1.21 (3H, d). LC-MS: [M+H]+ = 613.

【1677】 第二個非鏡像異構物(實施例297): ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 4.70 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.11-4.03 (2H, m), 4.02-3.93 (3H, m), 3.86-3.77 (1H, m), 3.55 (2H, dt), 2.83-2.71 (1H, m), 2.56 (1H, s), 2.01 (2H, d), 1.96-1.86 (1H, m), 1.76-1.69 (1H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.48 (10H, s), 1.33-1.21 (2H, m), 1.19 (3H, d). LC-MS: [M+H]+ = 613.

【1678】 實施例 298和299：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(哌啶-3-基)乙基]乙醯胺鹽酸鹽

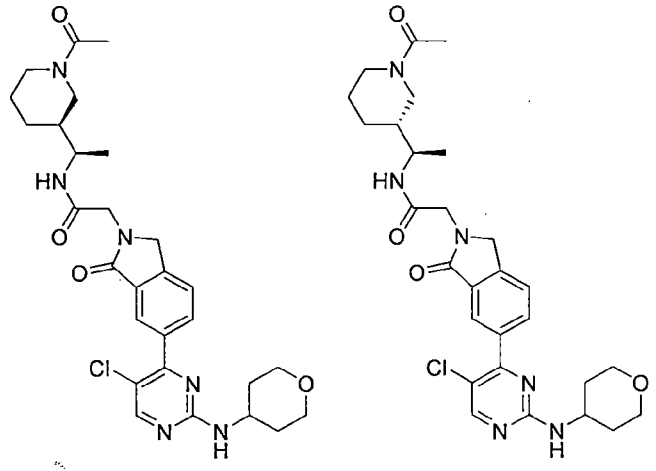


【1679】 非鏡像異構物： 3-{1-[2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺基]乙基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(實施例296或297)分別加入飽和鹽酸之乙酸乙酯溶液，攪拌溶液2小時使其反應。溶液真空乾燥，加入甲醇(x2)後，得到無色固態之實施例化合物298和299之鹽酸鹽。

【1680】 第一個非鏡像異構物(實施例298): 1H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.44 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.20 (0.5H, d), 8.12 (1H, dd), 7.76 (1H, dd), 4.74 (1H, d), 4.70 (1H, d), 4.42 (1H, d), 4.30 (1H, d), 4.15-4.04 (1H, m), 4.04-3.96 (3H, m), 3.55 (2H, td), 3.40-3.34 (2H, m), 2.92 (1H, td), 2.78 (1H, t), 2.05-1.88 (5H, m), 1.78-1.61 (3H, m), 1.44-1.33 (1H, m), 1.23 (3H, d)

【1681】 第二個非鏡像異構物(實施例299): 1H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.21 (0.5, m), 8.08 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 4.74 (1H, d), 4.69 (1H, d), 4.40 (1H, d), 4.29 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.93-3.83 (1H, m), 3.54 (2H, td), 3.41 (1H, d), 2.99-2.86 (1H, m), 2.76 (1H, t), 2.04-1.93 (4H, m), 1.88-1.58 (4H, m), 1.44-1.33 (1H, m), 1.24 (3H, d)

【1682】 實施例 300和301: N-[1-(1-乙醯哌啶-3-基)乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺



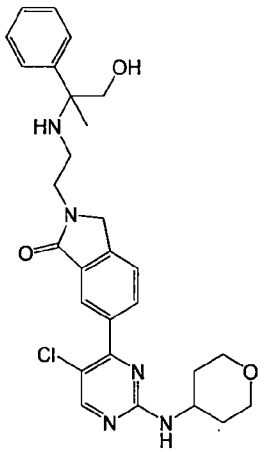
【1683】 取HATU(1.2當量)和2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(哌啶-3-基)乙基]乙醯胺 鹽酸(實施例298或299)(1.0當量)，加入二氯甲烷(0.1 M)、DIPEA(1.2當量)，接著在氮氣環境下加入乙酸(1.2當量)，在室溫攪拌4小時，再加入檸檬酸水溶液(5%)終止反應，以乙酸乙酯萃取(x3)，收集有機層以食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發至乾燥後得非鏡像異構物實施例300或301。

【1684】 第一個非鏡像異構物(實施例300): ^{1}H NMR (400 MHz, (Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.1 1-8.05 (1H, m), 7.72 (1H, d), 4.69 (2H, d), 4.49-4.32 (3H, m), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.84 (3H, m), 3.83-3.68 (1H, m), 3.58-3.47 (2H, m), 3.18-3.10 (0.5H, m), 2.91 (0.5H, dd), 2.73-2.54 (1H, m), 2.05-1.93 (3H, m),

1.86-1.75 (1H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.55-1.32 (6H, m), 1.23 (1.5H, d), 1.21 (1.5H, d). LC-MS: [M+H]+ = 555.

【1685】 第二個非鏡像異構物(實施例301): ^{1}H NMR (400 MHz, (Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.25-8.22 (1H, m), 8.08 (1H, dt), 7.76-7.71 (1H, m), 4.73-4.69 (2H, m), 4.52-4.32 (3H, m), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.96 (2H, m), 3.93-3.75 (2H, m), 3.55 (2H, td), 3.14-3.05 (0.5H, m), 2.89 (0.5H, dd), 2.73-2.63 (0.5H, m), 2.49 (0.5H, dd), 2.02 (2H, d), 1.97-1.92 (1H, m), 1.86-1.73 (1H, m), 1.69-1.55 (3H, m), 1.52-1.34 (5H, m), 1.21 (2H, d), 1.19 (1H, d). LC-MS: [M+H]+ = 555.

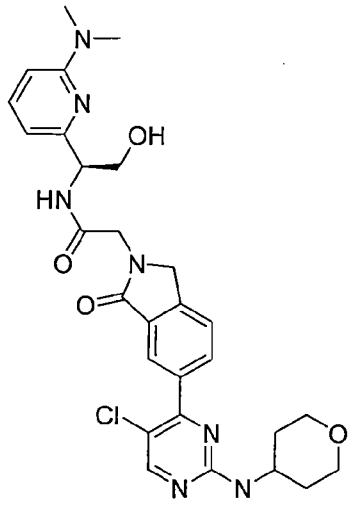
【1686】 實施例 302: 6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(1-羥基-2-苯丙-2-基)胺]乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1687】 取6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-{2-[(1-羥基-2-苯基丙-2-基)胺]乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(製備例419)(10 mg, 0.02 mmol)於乙醇下，加入4-胺基四氫吡喃(7 μL, 0.07 mmol)和DIPEA (11 μL, 0.07 mmol)，反應加熱至90°C攪拌24小時，混合物真空蒸發後，直接以製備型HPLC純化得無色固體之實施例化合物(2 mg, 18%)。^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.37 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.69 (1H, d), 7.40-7.33 (2H, m), 7.19-7.14 (3H, m), 4.65-4.47 (2H, m), 4.12-4.03 (1H, m), 4.03-3.95 (2H, m), 3.80-3.65 (2H, m), 3.63-3.51 (4H, m), 2.83-2.75 (1H, m),

2.66-2.57 (1H, m), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.58 (2H, m), 1.49 (3H, s). LC-MS: [M+H]+ = 522.

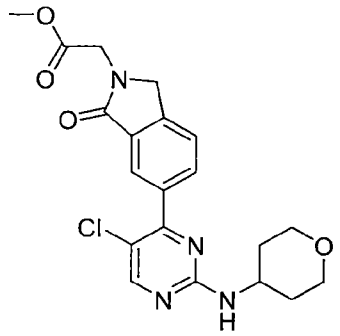
【1688】 實施例 303: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲基胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]乙醯胺



【1689】 取(2S)-2-胺-2-(6-氯吡啶-2-基)乙醇鹽酸鹽(100 mg, 0.40 mmol)於二甲基胺(3.0 mL, 2M溶於四氫呋喃)，混合物以微波加熱至60°C反應1小時，接著加熱至120°C反應18小時，加入碳酸鉀飽和水溶液稀釋並終止反應，以乙酸乙酯萃取(x3)，收集有機層以食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並真空蒸發，直接用於下一反應。LC-MS: [M+H]+ = 182. 取TBTU(99 mg, 0.30 mmol)和2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1)(80 mg, 0.20 mmol)，加入二氯甲烷(4.0 mL)，接著在氮氣下加入DIPEA(52 μL, 0.30 mmol)，反應10分鐘後加入胺，混合物於室溫下攪拌4小時，再加入檸檬酸水溶液(5%)稀釋並終止反應，以乙酸乙酯萃取(x3)，收集有機層以食鹽水洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並真空蒸發，產物以製備型HPLC純化並以真空離心濃縮儀(genevac)乾燥，得無色固體之實施例化合物(實施例303)(53 mg, 47%)。^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6): 8.45 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63-7.53 (1H, m), 7.45 (1H, dd), 6.55 (1H, d), 6.50 (1H, d), 4.82-4.76 (2H, m), 4.62 (2H, s), 4.34 (1H, d), 4.31 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.77-3.70 (1H, m), 3.68-3.61 (1H, m), 3.38 (2H, t), 2.98 (6H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.48 (2H, m). LC-MS: [M+H]+ = 566.

【1690】 實施例 304: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸甲酯

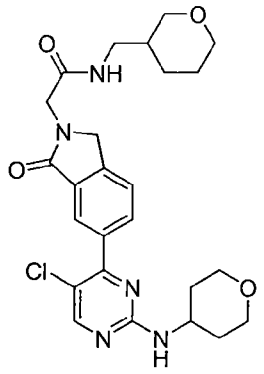
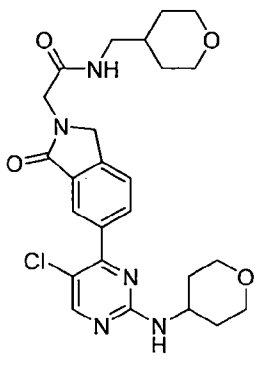


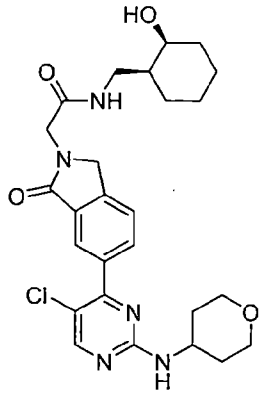
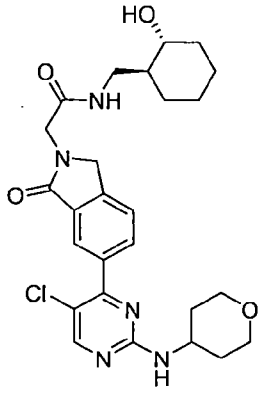
【1691】 使用與製備例4相似之步驟製備實施例化合物。

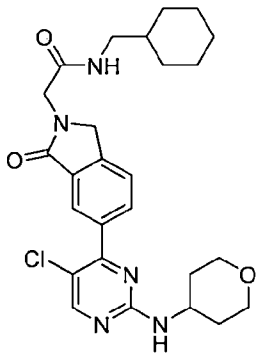
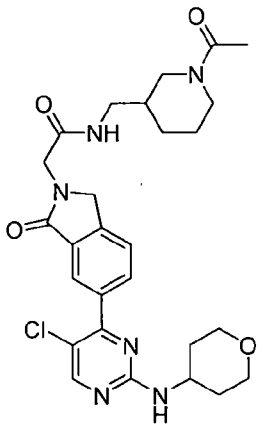
【1692】 ^{1}H NMR (400Mz, Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.10 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 4.69 (2H, s), 4.49 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.59-3.51 (2H, m), 2.06-1.98 (2H, m), 1.70-1.58 (2H, m). LC-MS: [M+H]+ = 417.

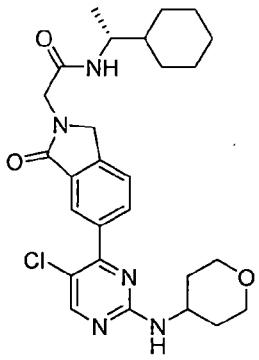
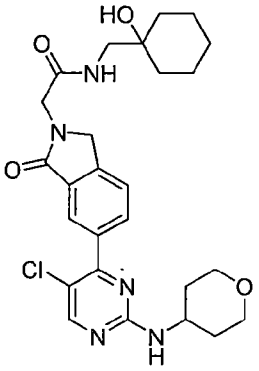
【1693】 實施例 305-316

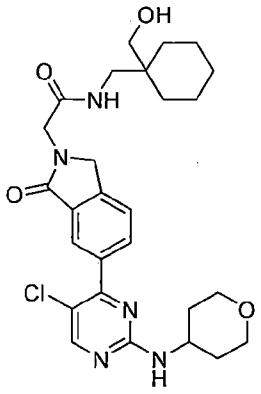
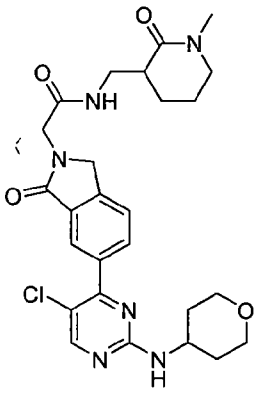
【1694】 使用與實施例2相似之步驟，由2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1)及其對應之胺類製備：

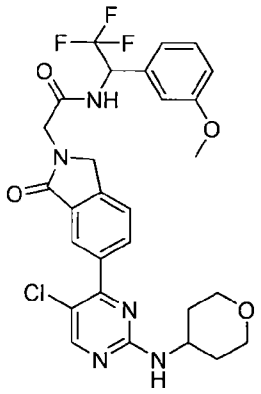
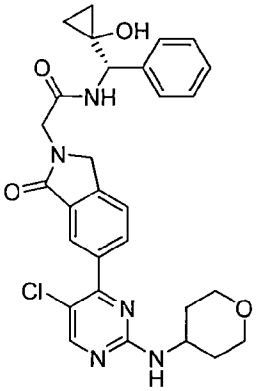
實施例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
305		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(四氫吡喃-3-基)甲基]乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.34 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 6.64 (1H, s), 5.31 (1H, d), 4.63 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.14-4.04 (1H, m), 4.04-3.89 (2H, m), 3.89-3.71 (2H, m), 3.63-3.46 (2H, m), 3.45-3.30 (1H, m), 3.25-3.07 (3H, m), 2.12-1.97 (2H, m), 1.83-1.76 (2H, m), 1.70-1.36 (4H, m), 1.34-1.17 (1H, m).	500
306		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(四氫吡喃-4-基)甲基]乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.35 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 6.49 (1H, s), 5.18 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.17-4.06 (1H, m), 4.06-3.92 (4H, m), 3.61-3.48 (3H, m), 3.42-3.30 (2H, m), 3.23-3.11 (2H, m), 2.12-2.04 (2H, m),	500

			1.83-1.70 (1H, m), 1.59-1.54 (2H, m), 1.38-1.20 (3H, m).	
307		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[(1S,2S)-2-羥環己基]甲基}乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.39-8.32 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.58 (1H, d), 6.82 (1H, s), 5.33-5.17 (1H, m), 4.72-4.52 (2H, m), 4.39-4.18 (2H, m), 4.18-3.88 (3H, m), 3.88-3.71 (1H, m), 3.64-3.47 (3H, m), 3.04-2.88 (1H, m), 2.07 (2H, d), 1.88-1.67 (5H, m), 1.65-1.53 (4H, m), 1.48-1.38 (3H, m).	514
308		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[(1S,2R)-2-羥環己基]甲基}乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.34 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.59 (1H, d), 7.06 (1H, s), 5.26 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.30 (2H, d), 4.14-3.95 (3H, m), 3.87-3.75 (1H, m), 3.61-3.46 (2H, m), 3.24-3.15 (1H, m), 2.97-2.86 (1H, m), 2.06 (2H, d), 1.91 (1H, d),	514

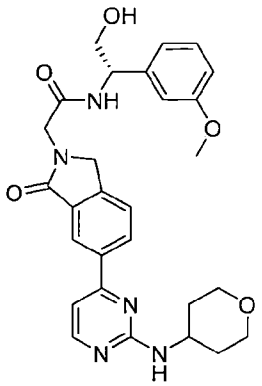
			1.73-1.52 (6H, m), 1.46-1.33 (1H, m), 1.33-1.11 (3H, m), 1.11-0.96 (1H, m).	
309		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(環己基甲基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.35 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 6.32 (1H, s), 5.18 (1H, d), 4.63 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.17-3.96 (3H, m), 3.62-3.49 (2H, m), 3.12 (2H, t), 2.07 (2H, d), 1.70 (5H, d), 1.53-1.38 (2H, m), 1.33-1.13 (4H, m), 0.98-0.86 (2H, m).	498
310		N-[(1-乙醯哌啶-3-基)甲基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.32 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.04-7.94 (1H, m), 7.56 (1H, d), 7.09 (1H, s), 4.64 (2H, s), 4.30 (2H, d), 4.10-4.02 (2H, m), 3.99 (2H, d), 3.58-3.50 (3H, m), 3.40-3.24 (1H, m), 3.24-3.08 (1H, m), 3.08-2.94 (1H, m), 2.86-2.70 (1H, m), 2.41-2.22 (2H, m), 2.06-2.04 (2H, m), 2.00	541

			(3H, s), 1.82 (1H, d), 1.77-1.64 (2H, m), 1.64-1.50 (2H, m).	
311		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-環己基乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.35 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 6.07 (1H, d), 5.16 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.34-4.18 (2H, m), 4.17-4.05 (1H, m), 4.05-3.94 (2H, m), 3.92-3.80 (1H, m), 3.62-3.53 (2H, m), 3.51 (3H, d), 2.08 (2H, d), 1.77-1.67 (3H, m), 1.67-1.59 (3H, m), 1.38-1.26 (1H, m), 1.10 (3H, d), 1.00-0.90 (3H, m).	512
312		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1-羥環己基)甲基]乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.35 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 6.61-6.46 (1H, m), 5.15 (1H, d), 4.65 (2H, s), 4.33 (2H, s), 4.20-4.05 (1H, m), 4.05-3.93 (2H, m), 3.66-3.45 (2H, m), 3.32 (2H, d), 2.08 (2H, d), 1.66-1.60 (2H, m),	514

			1.47-1.38 (3H, m), 1.38-1.20 (4H, m), 0.94-0.79 (3H, m).	
313		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[1-(羥甲基)環己基]甲基}乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.05 (1H, dd), 7.61 (1H, d), 6.79 (1H, d), 5.17 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.31 (2H, s), 4.17-4.05 (1H, m), 4.05-3.91 (2H, m), 3.66-3.46 (2H, m), 3.31 (2H, d), 3.25 (3H, t), 2.07 (2H, d), 1.45 (6H, s), 1.39-1.32 (2H, m), 1.32-1.22 (3H, m).	528
314		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1-甲基-2-側氧哌啶-3-基)甲基]乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.35 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 6.06 (1H, d), 5.16 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.37-4.19 (2H, m), 4.16-4.05 (1H, m), 4.05-3.96 (2H, m), 3.92-3.80 (1H, m), 3.62-3.53 (2H, m), 3.51 (3H, d), 2.08 (2H, d), 1.75-1.60 (6H, m), 1.38-1.11 (4H, m),	528

			0.99-0.91 (3H, m).	
315		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2,2,2-三氟-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.33 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.05 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 7.34 (1H, t), 7.09 (2H, d), 7.04-6.94 (1H, m), 5.73 (1H, q), 4.65 (2H, s), 4.57-4.42 (2H, m), 4.08-3.90 (3H, m), 3.83 (3H, s), 3.60-3.46 (2H, m), 2.02-1.96 (2H, m), 1.70-1.54 (2H, m).	591
316		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(S)-(1-羥環丙基)(苯基)甲基]乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.30 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.44 (2H, d), 7.39-7.29 (2H, m), 7.25 (1H, t), 4.80 (1H, s), 4.61 (2H, s), 4.54-4.36 (2H, m), 4.06-3.88 (3H, m), 3.50 (2H, t), 1.97 (2H, d), 1.80-1.51 (2H, m), 0.85-0.64 (4H, m).	549

【1695】 實施例 317: N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]-2-(6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺

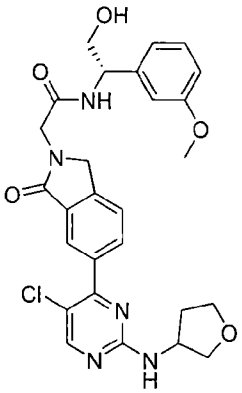
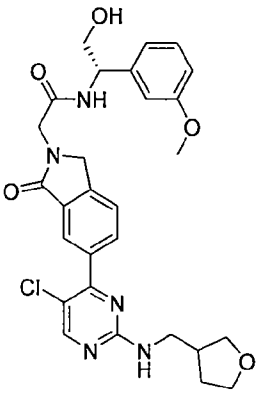


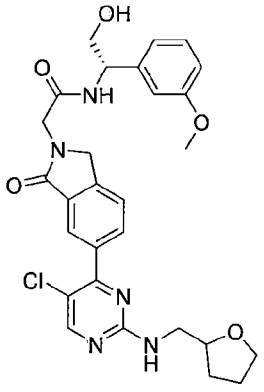
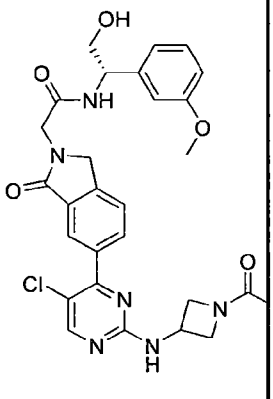
【1696】 使用與製備例4相似的方法，使用2-[6-(2-氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺(製備例167)以及乙醇作為溶劑製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.47 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.25 (1H, t), 7.12 (1H, d), 7.05 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.82 (1H, dd), 5.20 (1H, d), 5.08 (1H, q), 4.77-4.53 (2H, m), 4.44-4.28 (2H, m), 4.27-4.11 (1H, m), 4.09-3.98 (2H, m), 3.94-3.82 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.68-3.54 (2H, m), 2.12 (2H, d), 1.70-1.64 (2H, m). MS: [M+H]+ = 518.

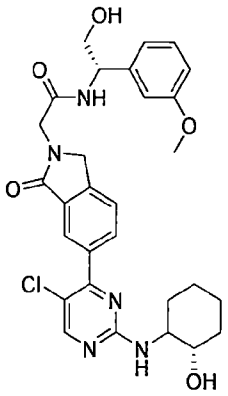
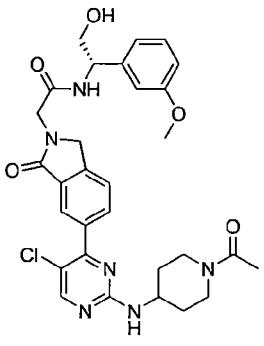
【1697】 實施例 318-325

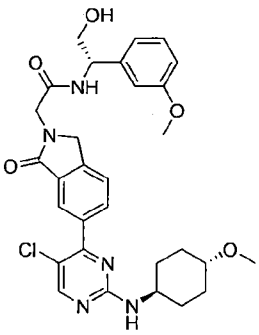
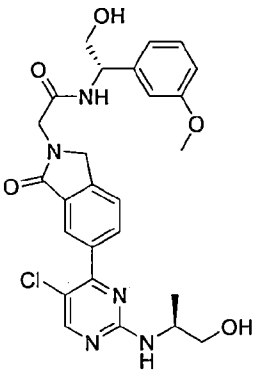
【1698】 使用與製備例4相似的方法，使用2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧基苯基)乙基]乙醯胺(製備例169)以及乙醇作為溶劑製備。

實施例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$

318		2-(6-{5-氯-2-[(四氫呋喃-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.25 (1H, t), 7.20 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.85 (1H, s), 6.81 (1H, dd), 5.49 (1H, d), 5.07 (1H, q), 4.76-4.57 (3H, m), 4.43-4.24 (2H, m), 4.05-3.97 (2H, m), 3.92-3.85 (3H, m), 3.83-3.73 (5H, m), 2.44-2.29 (1H, m), 1.98-1.87 (1H, m).	538
319		2-[6-(5-氯-2-{[(四氫呋喃-3-基)甲基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.38-8.33 (1H, m), 8.32 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.18 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.81 (1H, dd), 5.42 (1H, s), 5.08 (1H, q), 4.75-4.49 (2H, m), 4.49-4.23 (2H, m), 3.98-3.80 (5H, m), 3.80-3.71 (4H, m), 3.71-3.60 (1H, m), 3.53-3.46 (3H, m), 2.16-2.05 (1H, m), 1.76-1.67 (1H, m).	552

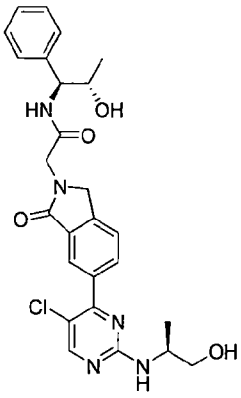
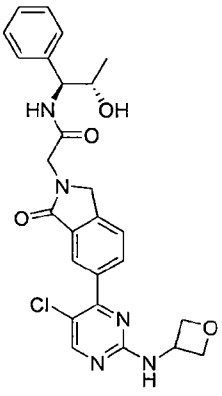
320		2-[6-(5-氯-2-{[(四氫呋喃-2-基)甲基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.34 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.27-7.15 (2H, m), 6.89 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.81 (1H, dd), 5.61 (1H, d), 5.08 (1H, q), 4.76-4.55 (2H, m), 4.45-4.28 (2H, m), 4.22-4.04 (1H, m), 3.98-3.82 (3H, m), 3.80 (1H, d), 3.77 (3H, s), 3.74-3.65 (1H, m), 3.55-3.43 (2H, m), 1.97 (3H, s), 1.73-1.66 (1H, m).	552
321		2-(6-{2-[(1-乙醯四氫吖唉-3-基)胺]-5-氯嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.39 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.06 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.25 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.86 (1H, s), 6.82 (1H, dd), 5.15-4.97 (1H, m), 4.81-4.55 (3H, m), 4.53-4.23 (4H, m), 4.10-3.96 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.81-3.71 (3H, m), 2.86-2.57 (1H, m), 1.89 (3H, s).	565

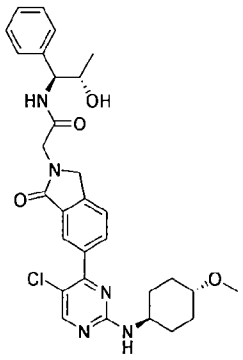
322		2-[6-(5-氯-2-{[(1S,2S)-2-羥基環己烷基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.29 (1H, d), 8.20 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.62-7.41 (2H, m), 7.21 (1H, t), 6.96-6.83 (2H, m), 6.78 (1H, dd), 5.13-5.00 (1H, m), 4.86 (1H, s), 4.77-4.50 (2H, m), 4.50-4.22 (2H, m), 4.22-3.99 (1H, m), 3.95 (1H, d), 3.91-3.77 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.73-3.59 (2H, m), 3.28-2.95 (2H, m), 2.13-2.02 (2H, m), 1.75-1.58 (2H, m).	566
323		2-(6-{2-[(1-乙醯哌啶-4-基)胺]-5-氯嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.35 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.25 (1H, t), 6.89 (1H, d), 6.85 (1H, s), 6.81 (1H, dd), 5.08 (1H, q), 4.75-4.56 (2H, m), 4.54-4.27 (3H, m), 3.95-3.81 (3H, m), 3.77 (3H, s), 3.34-3.10 (1H, m), 3.10-2.68 (3H, m), 2.21-2.01 (5H, m), 1.55-1.22 (2H, m).	593

324		2-[6-(5-氯-2-{[反式-4-甲氧環已基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.31 (1H, s), 8.24 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.20 (1H, t), 6.95-6.83 (2H, m), 6.76 (1H, dd), 5.28 (1H, s), 5.07 (1H, s), 4.74-4.50 (2H, m), 4.50-4.20 (2H, m), 3.99-3.76 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.28-3.09 (1H, m), 2.13 (5H, dd), 1.47-1.26 (4H, m).	580
325		2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.29 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.62 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.21 (1H, t), 6.92-6.82 (2H, m), 6.78 (1H, dd), 5.59 (1H, s), 5.11-5.02 (1H, m), 4.75-4.49 (2H, m), 4.48-4.22 (2H, m), 4.23-4.10 (1H, m), 3.92-3.79 (2H, m), 3.77-3.61 (7H, m), 1.27 (3H, d).	526

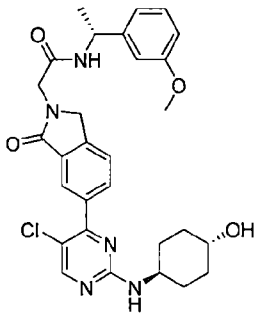
【1699】 實施例 326-328

【1700】使用與製備例4相似的方法，使用2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-苯基丙基]乙醯胺(製備例170)以及乙醇作為溶劑製備。

實施例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
326		2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S,2S)-2-羥基 1-苯丙基]乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.30 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.60-7.40 (2H, m), 7.30-7.28 (4H, m), 7.27-7.18 (1H, m), 5.55 (1H, d), 4.88 (1H, dd), 4.77-4.49 (2H, m), 4.49-4.24 (2H, m), 4.24-4.12 (1H, m), 4.12-4.01 (1H, m), 3.80-3.61 (2H, m), 3.31-3.18 (1H, m), 1.28 (3H, d), 1.18 (3H, d).	510
327		2-(6-{5-氯-2-[(氧環丁烷-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.38 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.07 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.43-7.31 (4H, m), 7.31-7.21 (1H, m), 5.13-5.03 (1H, m), 4.95 (2H, t), 4.73-4.57	508

		基 1-苯丙基]乙醯胺	(4H, m), 4.57-4.29 (2H, m), 4.09-3.99 (1H, m), 3.39-3.34 (1H, m), 1.46-1.19 (1H, m), 1.13 (3H, d).	
328		2-[6-(5-氯-2-{[反式-4-甲氧基環己烷基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-苯丙基]乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.34 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.10-8.03 (1H, m), 7.70 (1H, d), 7.43-7.30 (4H, m), 4.66 (2H, s), 4.52-4.36 (2H, m), 4.09-4.00 (1H, m), 3.81 (1H, d), 3.37 (3H, s), 3.32-3.19 (3H, m), 2.18-2.03 (4H, m), 1.46-1.27 (4H, m), 1.12 (3H, d).	564

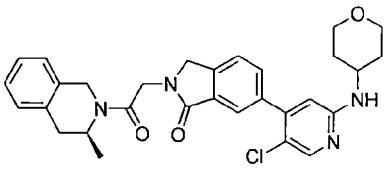
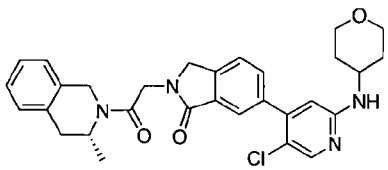
【1701】 實施例 329: 2-[6-(5-氯-2-{[反式-4-羥環己基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺



【1702】 使用與製備例4相似的方法，使用2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺(製備例171)以

及乙醇作為溶劑製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.33 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.20 (1H, t), 7.03-6.85 (2H, m), 6.82 (1H, s), 6.76 (1H, dd), 5.39 (1H, d), 5.14-5.02 (1H, m), 4.72-4.52 (2H, m), 4.30 (2H, s), 3.94 (2H, d), 3.75 (3H, s), 1.85-1.72 (8H, m), 1.47 (3H, d). MS: [M+H]+ = 564.

【1703】 實施例 330和331: 6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3S)-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮和 6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3R)-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮

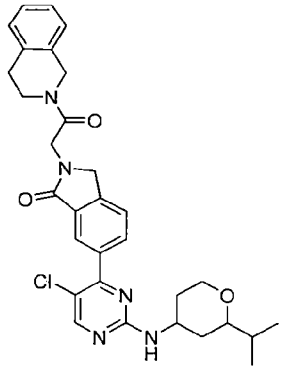



【1704】 使用手性製備型HPLC分離實施例186(106 mg, 0.20 mmol)，得到二互為鏡像異構物之無色固體之實施例化合物。

【1705】 實施例 330 (3 mg) ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.76 (1H, s), 8.64-8.57 (1H, m), 8.28 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.27-7.20 (4H, m), 5.15-4.98 (1H, m), 4.74-4.64 (6H, m), 4.41-4.28 (1H, m), 4.14-3.92 (2H, m), 3.73-3.63 (2H, m), 3.20-3.05 (1H, m), 2.84-2.69 (1H, m), 2.05 (3H, d), 1.87-1.71 (2H, m), 1.12 (3H, d). MS: [M+H]+ = 531.

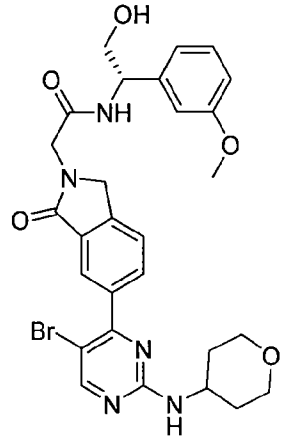
【1706】 實施例 331 (3 mg) ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.76 (1H, s), 8.67-8.52 (1H, m), 8.32-8.27 (1H, m), 7.69 (1H, d), 7.27-7.20 (4H, m), 5.10-4.97 (1H, m), 4.73-4.66 (6H, m), 4.41-4.27 (1H, m), 4.05 (2H, d), 3.68 (2H, dd), 3.19-3.04 (1H, m), 2.81-2.70 (1H, m), 2.09-1.99 (3H, m), 1.84-1.73 (2H, m), 1.12 (3H, d). MS: [M+H]+ = 531.

【1707】 實施例 332: 6-(5-氯-2-{[2-(丙-2-基)四氫吡喃-4-基]胺}嘧啶-4-基)-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1708】 使用與實施例159-179相似的方法，以外消旋2-異-丙基四氫吡喃-4-胺作為非鏡像異構之1:1混合物。^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.41-8.30 (1H, m), 8.30-8.15 (1H, m), 8.09 (1H, t), 7.75-7.64 (1H, m), 7.29-7.11 (4H, m), 5.50 (2H, s), 4.71 (2H, d), 4.68 (2H, s), 4.36-4.26 (1H, m), 3.94-3.72 (4H, m), 3.47-3.38 (1H, m), 3.08-2.97 (1H, m), 2.97-2.85 (1H, m), 2.04 (2H, s), 1.96-1.61 (4H, m), 1.07-0.83 (6H, m). MS: [M+H]+ = 560.

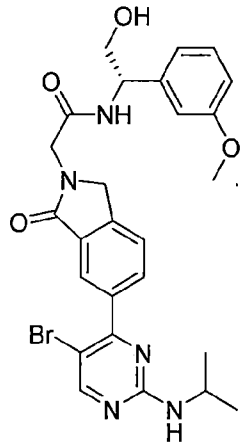
【1709】 實施例 333: 2-(6-{5-溴-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺



【1710】 使用與製備例2相似的方法，以2-(6-{5-溴-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸(製備例175)和相對應的胺類

製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.44 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.93 (1H, d), 7.58-7.40 (2H, m), 7.21 (1H, t), 6.95-6.83 (2H, m), 6.83-6.72 (1H, m), 5.35 (1H, d), 5.08 (1H, q), 4.77-4.52 (2H, m), 4.52-4.20 (2H, m), 4.20-3.93 (3H, m), 3.93-3.79 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.54 (2H, t), 2.05 (2H, d), 1.67-1.48 (2H, m). MS: [M+H]+ = 596.

【1711】 實施例 334: 2-(6-{5-溴-2-[(丙-2-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺

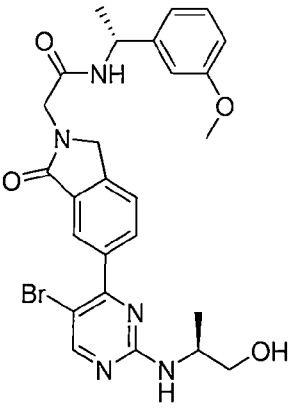
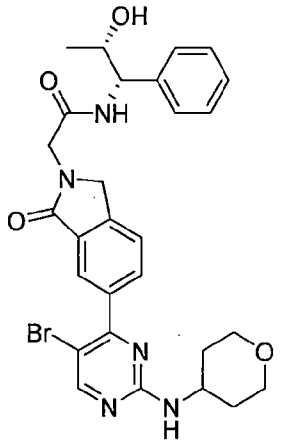


【1712】 使用與製備例4相似的方法，以2-[6-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺(製備例176)和異丙胺製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.45 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.04-7.92 (1H, m), 7.58 (1H, d), 7.26-7.24 (1H, m), 7.07-6.94 (1H, m), 6.88 (1H, d), 6.86-6.77 (2H, m), 5.13-5.01 (2H, m), 4.73-4.55 (2H, m), 4.35 (2H, d), 4.23-4.12 (1H, m), 3.94-3.84 (2H, m), 3.78 (3H, s), 1.28 (6H, d). MS: [M+H]+ = 554.

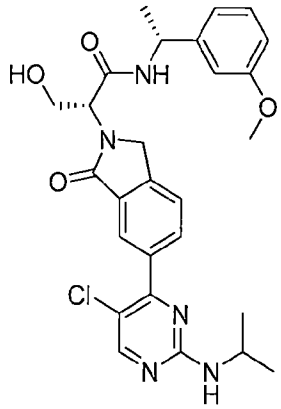
【1713】 實施例 335和336

【1714】 使用與實施例334相似的方法，由製備例177和178製備。

實施例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$

335		2-[6-(5-溴-2-{[(2S)-1-羥基丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.41 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.95 (1H, dd), 7.53 (1H, d), 7.20 (1H, t), 6.91 (1H, d), 6.87 (1H, d), 6.83 (1H, s), 6.76 (1H, dd), 5.51 (1H, d), 5.14-5.03 (1H, m), 4.68-4.51 (2H, m), 4.29 (2H, s), 4.24-4.10 (1H, m), 3.81-3.62 (5H, m), 1.47 (3H, d), 1.29 (3H, d).	554
336		2-(6-{5-溴-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-苯基丙基]乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.43 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.93 (1H, dd), 7.51 (2H, dd), 7.29 (3H, s), 7.27-7.19 (1H, m), 5.41-5.29 (1H, m), 4.91-4.81 (1H, m), 4.71-4.54 (2H, m), 4.45-4.26 (2H, m), 4.10-4.02 (2H, m), 3.53 (2H, t), 3.42-3.35 (1H, m), 1.76 (2H, dd), 1.63-1.52 (2H, m), 1.42-1.34 (1H, m), 1.18 (4H, d).	580

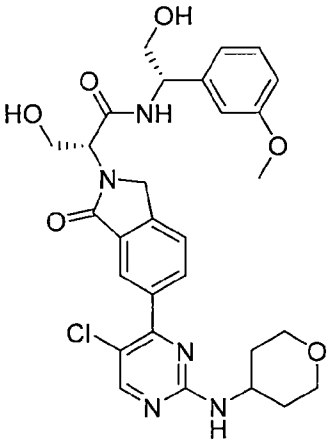
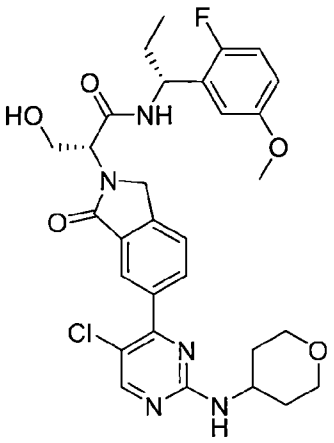
【1715】 實施例 337: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(丙-2-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺

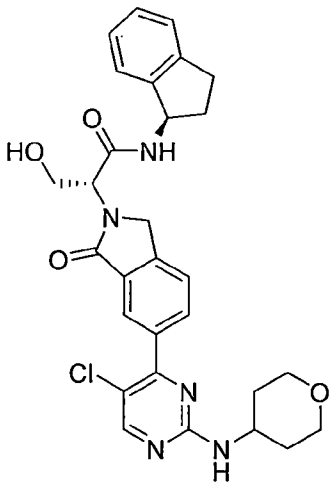


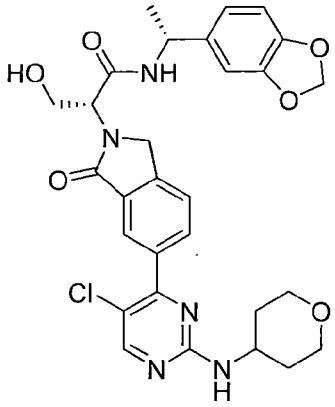
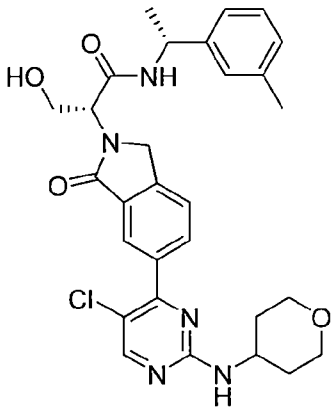
【1716】 取2-(溴甲基)-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(製備例180, 100 mg, 0.27 mmol)、(2R)-2-胺-3-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺(製備例182, 95 mg, 0.4 mmol)和DIPEA(0.09 mL, 0.5 mmol)溶於乙腈(3 mL)加熱至90°C反應3小時，接著加入異-丙胺(0.1 mL, 1.17 mmol)持續加熱反應隔夜，反應濃縮後以水(10 mL)和乙酸乙酯(10 mL)分層，水層進一步以乙酸乙酯萃取(2 x 10 mL)，收集有機層以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，殘餘物以逆相管柱層析純化(20 – 60% 乙腈/水)，得到實施例化合物(52 mg, 37%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.38-8.25 (2H, m), 8.05 (1H, d), 7.61-7.52 (1H, m), 7.26 (1H, d), 7.20 (1H, d), 6.91 (1H, d), 6.87 (1H, d), 6.81 (1H, dd), 5.12 (1H, d), 5.09-5.00 (1H, m), 4.92 (1H, t), 4.85-4.72 (2H, m), 4.27-4.12 (2H, m), 4.06 (1H, d), 3.80 (4H, d), 1.44 (3H, d), 1.28 (6H, d). MS: [M+H]+ = 524

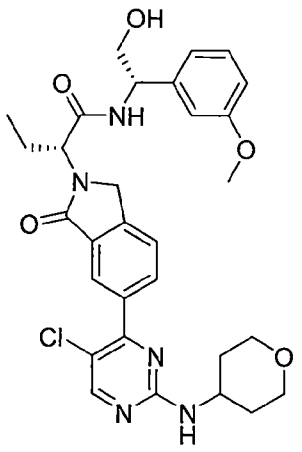
【1717】 實施例 338-343

【1718】 使用與實施例337相似的方法，由2-(溴甲基)-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(製備例180)與適當的胺類(製備例183–187)和四氫吡喃-4-胺製備。

實施例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
338		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1S)-2 羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.35 (1H, s), 8.31-8.21 (1H, m), 8.12-8.02 (1H, m), 7.75-7.66 (1H, m), 7.26 (1H, t), 7.00-6.88 (2H, m), 6.88-6.81 (1H, m), 5.11 (1H, dd), 5.00 (1H, dd), 4.89 (1H, d), 4.78-4.72 (1H, m), 4.18-4.02 (3H, m), 3.98 (2H, d), 3.89-3.79 (3H, m), 3.79-3.70 (2H, m), 3.54 (2H, dd), 2.02 (2H, d), 1.71-1.55 (2H, m).	582
339		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)丙基]-3-羥基丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.49-8.28 (1H, m), 8.28-8.14 (1H, m), 8.07 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.00 (1H, t), 6.96-6.88 (1H, m), 6.86-6.76 (1H, m), 5.09 (1H, t), 5.06-5.01 (1H, m), 4.18-3.90 (7H, m), 3.79 (3H, s),	598

			3.54 (2H, t), 3.43 (1H, t), 2.09-1.94 (2H, m), 1.86-1.79 (2H, m), 1.75-1.54 (2H, m), 1.53-1.39 (1H, m), 1.01-0.81 (3H, m).	
340		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-3-羥基丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.35-8.29 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.02-7.94 (1H, m), 7.59-7.51 (1H, m), 7.28-7.22 (1H, m), 7.22-7.14 (3H, m), 5.50-5.30 (2H, m), 5.07-4.99 (1H, m), 4.77 (2H, s), 4.30-4.16 (1H, m), 4.16-4.04 (2H, m), 4.00 (2H, d), 3.54 (2H, t), 3.07-2.89 (1H, m), 2.89-2.75 (1H, m), 2.63-2.46 (1H, m), 2.09-2.01 (2H, m), 1.83-1.72 (1H, m), 1.69-1.50 (2H, m).	548

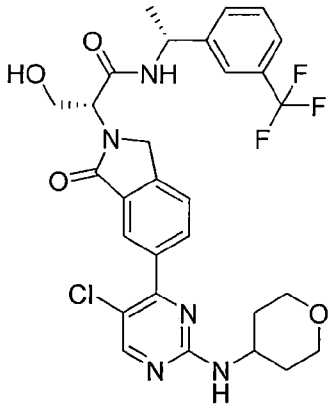
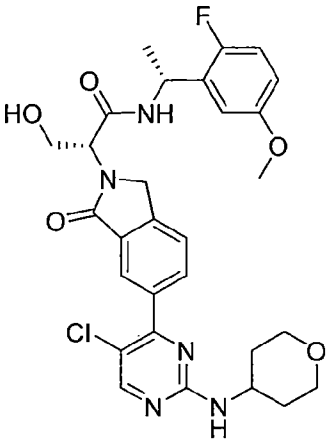
341		(2R)-N-[(1R)-1-(2H-1,3-苯並二氧雜環戊-5-基)以基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.35 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.06 (1H, d), 7.65 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.79 (3H, d), 5.96 (2H, s), 5.07-4.93 (1H, m), 4.89 (1H, d), 4.88-4.66 (2H, m), 4.27 (1H, dd), 4.21-4.10 (1H, m), 4.10-3.94 (3H, m), 3.62-3.48 (2H, m), 1.69 (2H, d), 1.42 (3H, d), 0.96-0.79 (2H, m).	580
342		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲苯基)乙基]丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.38-8.33 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.59 (1H, d), 7.27-7.20 (1H, m), 7.17-7.06 (4H, m), 5.24 (1H, d), 5.10-4.99 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.87-4.66 (2H, m), 4.23 (1H, dd), 4.14-3.95 (4H, m), 3.62-3.51 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.13-2.04 (2H, m), 1.63-1.54 (2H, m), 1.44 (3H, d).	550

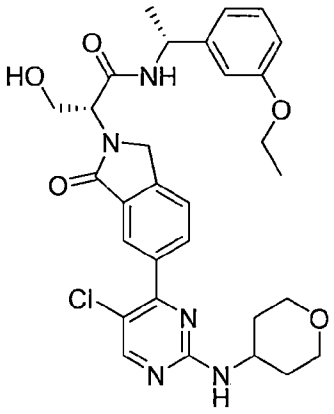
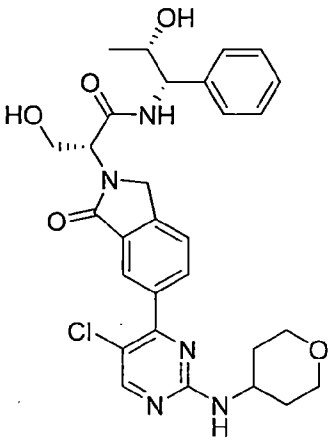
343		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丁醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.35 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.31-7.21 (1H, m), 6.98-6.88 (2H, m), 6.84 (1H, dd), 5.14-5.10 (1H, m), 4.97 (1H, t), 4.86 (1H, d), 4.70 (1H, d), 4.12-4.01 (1H, m), 4.01-3.90 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.79-3.66 (2H, m), 3.60-3.52 (2H, m), 2.01 (2H, d), 1.70-1.52 (4H, m), 1.14 (3H, t).	566

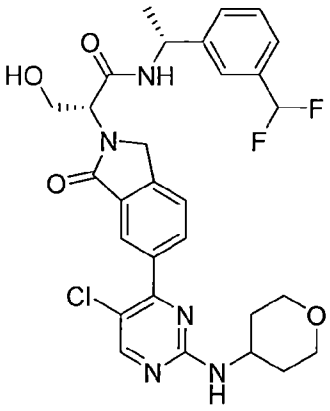
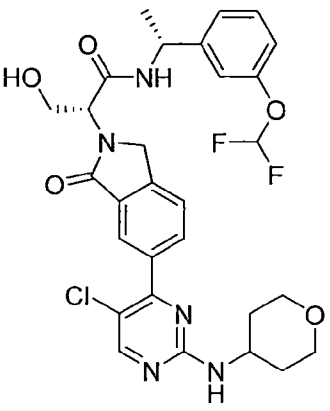
【1719】 實施例 344-367

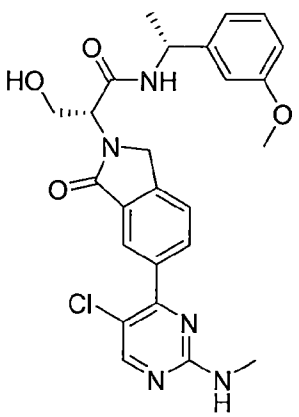
【1720】 使用與製備例4相似的方法，並使用適當的二氯嘧啶(製備例207–224、227)和相對應的胺類在乙醇作為溶劑下製備。

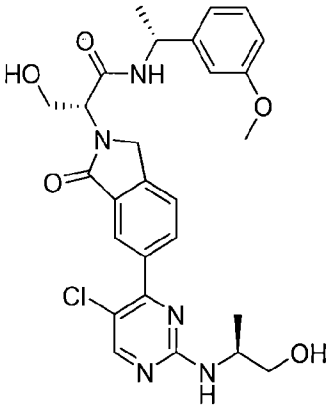
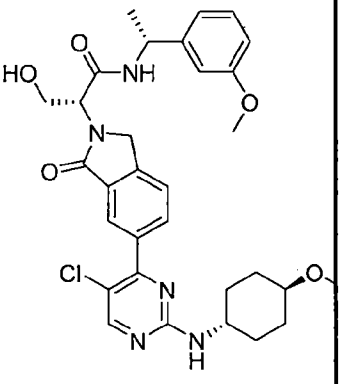
實施例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$

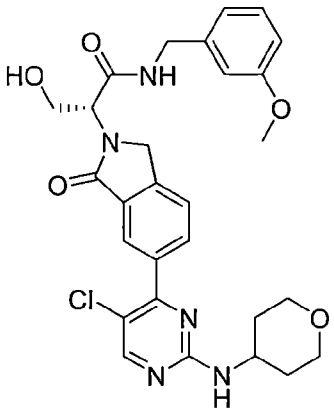
344		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1R)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.31 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.96 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.56-7.46 (3H, m), 7.42 (1H, t), 5.46 (1H, d), 5.17-5.03 (2H, m), 4.87-4.64 (2H, m), 4.64-4.64 (1H, m), 4.09-3.94 (5H, m), 3.53 (2H, t), 2.04 (2H, d), 1.57 (2H, dd), 1.48 (3H, d).	604
345		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.59 (1H, d), 7.21 (1H, d), 6.98 (1H, t), 6.82 (1H, dd), 6.79-6.72 (1H, m), 5.26-5.16 (2H, m), 4.90 (1H, t), 4.87-4.67 (2H, m), 4.26 (1H, dd), 4.12-3.95 (5H, m), 3.79 (3H, s), 3.62-3.51 (2H, m),	584

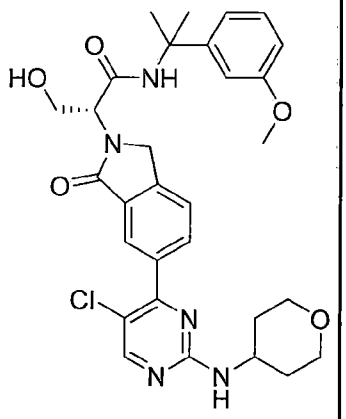
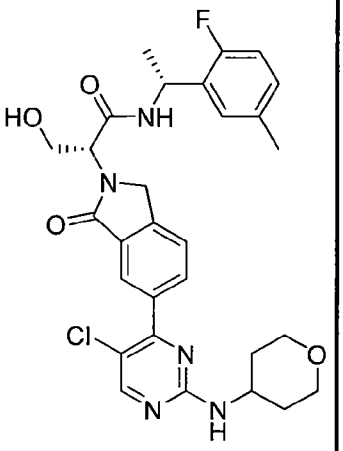
			2.08 (2H, d), 1.65-1.58 (2H, m), 1.46 (3H, d).	
346		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-乙氧基苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.34 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.56 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.23 (1H, t), 6.89 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.78 (1H, dd), 5.37-5.22 (1H, m), 5.09-5.00 (1H, m), 5.00-4.92 (1H, m), 4.83-4.70 (2H, m), 4.19 (1H, dd), 4.16-3.97 (7H, m), 3.56 (2H, t), 2.09-2.04 (2H, m), 1.66-1.52 (2H, m), 1.44 (3H, d), 1.40 (3H, t).	580
347		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1S,2S)-2-羥基	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.32 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.50 (1H, d), 7.36-7.30 (3H, m), 7.27-7.20 (1H, m),	566

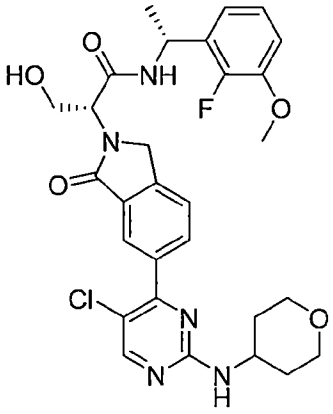
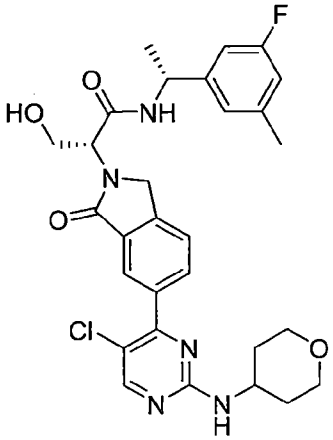
		-1-苯丙基]丙醯胺	5.45 (1H, s), 5.21-5.11 (1H, m), 4.92-4.66 (3H, m), 4.17-3.92 (7H, m), 3.54 (2H, t), 2.04 (2H, d), 1.66-1.47 (2H, m), 1.45-1.22 (1H, m), 1.10 (3H, d).	
348		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)苯基]乙基]-3-羥基丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.34 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.00 (1H, dd), 7.55 (2H, d), 7.49-7.38 (4H, m), 6.63 (1H, t), 5.32 (1H, d), 5.15-5.04 (1H, m), 5.00 (1H, t), 4.76 (2H, s), 4.17 (1H, dd), 4.13-3.94 (5H, m), 3.60-3.50 (2H, m), 2.06 (2H, d), 1.66-1.51 (2H, m), 1.48 (3H, d).	586
349		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.35 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.33 (1H, t), 7.18 (1H, d),	602

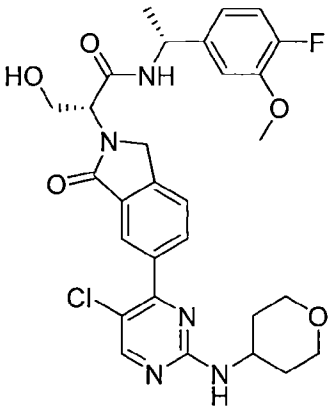
		二氟甲氧)苯基]乙基]-3-羥基丙醯胺	7.09 (1H, s), 7.02 (1H, d), 6.53 (1H, t), 5.26 (1H, d), 5.11-5.01 (1H, m), 4.95 (1H, t), 4.84-4.69 (2H, m), 4.22 (1H, dd), 4.11-3.98 (4H, m), 3.61-3.51 (2H, m), 2.14-2.03 (2H, m), 1.63-1.57 (2H, m), 1.46 (3H, d).	
350		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲基胺)嘧啶-4-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-3-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.35 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.26 (1H, t), 6.92 (1H, d), 6.88 (1H, d), 6.80 (1H, dd), 5.31 (1H, s), 5.10-4.99 (1H, m), 4.96 (1H, t), 4.83-4.69 (2H, m), 4.21 (1H, dd), 4.05 (1H, dd), 3.80 (3H, s), 3.05 (3H, d), 1.45 (3H, d).	496

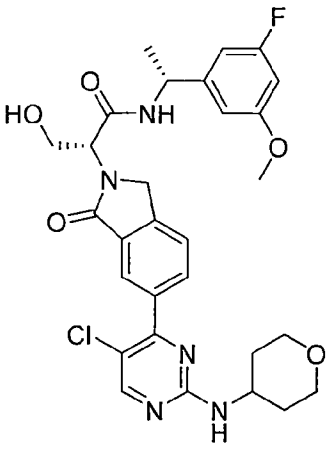
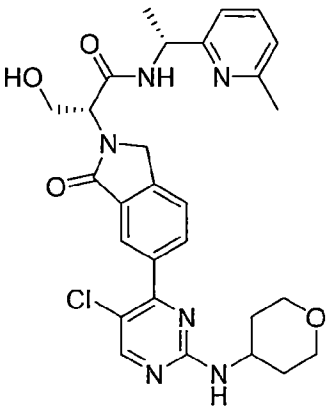
351		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥基丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-3-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.31 (1H, s), 8.28-8.20 (1H, m), 8.00 (1H, dd), 7.50 (1H, d), 7.27-7.19 (1H, m), 7.08 (1H, t), 6.76 (1H, d), 6.73-6.64 (2H, m), 5.46 (1H, d), 5.11-5.01 (1H, m), 5.01-4.92 (1H, m), 4.79-4.68 (1H, m), 4.51 (1H, d), 4.28-4.14 (2H, m), 4.06 (1H, dd), 3.82-3.75 (1H, m), 3.68 (1H, dd), 3.62 (3H, s), 1.48 (3H, d), 1.30 (4H, d).	540
352		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[反式-4-甲氧環己基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-3-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.33 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.01 (1H, t), 7.52 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.13-7.03 (1H, m), 6.74 (1H, d), 6.72-6.66 (2H, m), 5.17 (1H, d), 5.10-5.00 (1H, m),	594

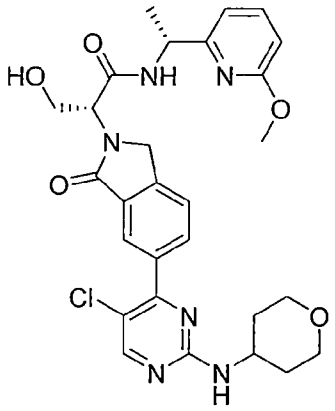
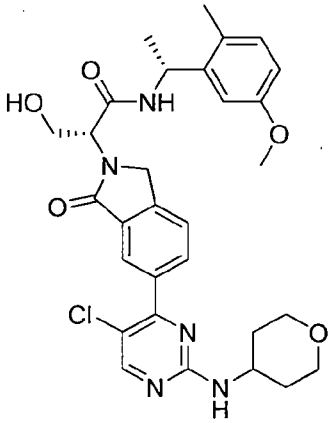
			4.97 (1H, t), 4.78-4.71 (1H, m), 4.51 (1H, d), 4.24 (1H, dd), 4.06 (1H, dd), 3.91-3.82 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.36 (2H, s), 3.26-3.17 (1H, m), 3.17-3.08 (1H, m), 2.76-2.66 (1H, m), 2.19 (2H, d), 2.14-2.03 (4H, m), 1.89 (2H, d), 1.49 (3H, d).	
353		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(3-甲氧苯基)甲基]丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.43 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.24-7.17 (1H, m), 6.84-6.80 (2H, m), 6.78 (1H, dd), 4.90 (1H, dd), 4.77 (1H, d), 4.70 (1H, d), 4.27 (2H, s), 3.98-3.91 (3H, m), 3.87 (2H, d), 3.72 (3H, s), 3.43-3.32 (3H, m), 1.85 (2H, d), 1.61-1.47 (2H, m).	552

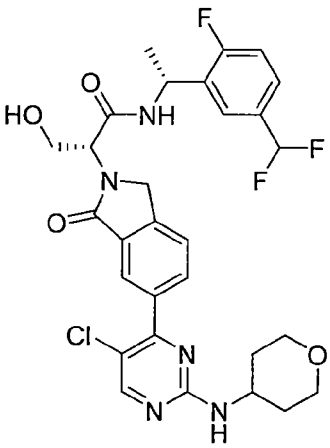
354		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[2-(3-甲氧苯基)丙-2-基]丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.35 (2H, d), 8.05 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.17 (1H, s), 7.13 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.82 (1H, s), 6.73 (1H, dd), 5.24 (1H, d), 4.97-4.87 (1H, m), 4.78 (1H, d), 4.63 (1H, d), 4.21 (1H, dd), 4.03 (3H, d), 3.90-3.74 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.57 (2H, t), 2.13-1.96 (2H, m), 1.70 (6H, s), 1.62-1.54 (2H, m).	580
355		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲基苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.35 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.06-7.00 (1H, m), 6.93 (1H, dd), 5.29-5.14 (2H, m), 4.91 (1H, t), 4.86-4.67 (2H, m), 4.24 (1H, dd), 4.14-3.98 (4H, m), 3.63-3.51 (2H, m),	568

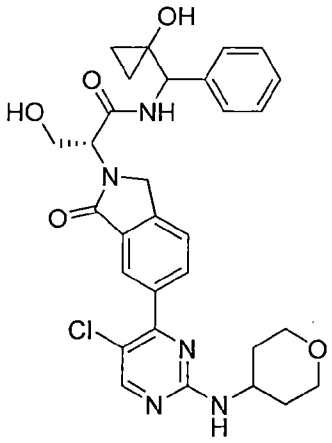
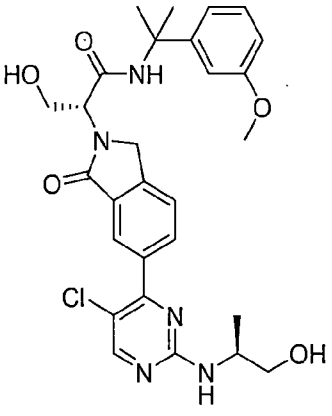
			2.31 (3H, s), 2.07 (2H, d), 1.61-1.54 (2H, m), 1.45 (3H, d).	
356		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-氟-3-甲氧苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.34 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.58 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.11-6.99 (1H, m), 6.93-6.81 (2H, m), 5.33-5.20 (2H, m), 4.96 (1H, t), 4.84-4.70 (2H, m), 4.20 (1H, dd), 4.15-3.94 (4H, m), 3.88 (3H, s), 3.64-3.48 (2H, m), 2.07 (2H, d), 1.67-1.50 (2H, m), 1.46 (3H, d).	584
357		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-氟-5-甲基苯基)乙	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.05 (1H, dd), 7.61 (1H, d), 7.14 (1H, d), 6.90 (1H, s), 6.81 (2H, t), 5.20 (1H, d), 5.08-4.95 (1H, m),	568

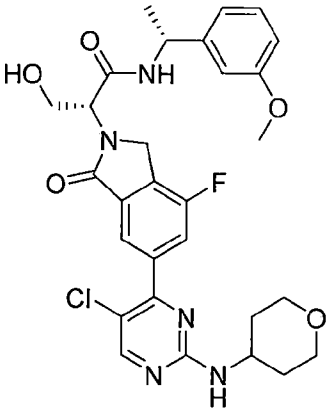
		基]-3-羥基丙醯胺	4.90 (1H, t), 4.88-4.61 (2H, m), 4.35-4.21 (1H, m), 4.11-3.98 (4H, m), 3.69 (1H, s), 3.63-3.50 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.11-2.06 (2H, m), 1.60-1.53 (2H, m), 1.42 (3H, d).	
358		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.35 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.04 (1H, dd), 6.93 (1H, dd), 6.88-6.79 (1H, m), 5.23 (1H, d), 5.09-4.97 (1H, m), 4.89 (1H, t), 4.86-4.77 (2H, m), 4.28-4.19 (1H, m), 4.11-3.98 (5H, m), 3.90 (3H, s), 3.62-3.49 (2H, m), 2.07 (2H, d), 1.62-1.54 (2H, m), 1.44 (3H, d).	584

359		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.36 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.16 (1H, d), 6.71-6.58 (2H, m), 6.57-6.44 (1H, m), 5.20 (1H, d), 5.06-4.95 (1H, m), 4.90 (1H, t), 4.87-4.65 (2H, m), 4.35-4.21 (1H, m), 4.11-3.97 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.74-3.64 (1H, m), 3.62-3.49 (2H, m), 2.11-2.06 (2H, m), 1.43 (3H, d).	584
360		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.35 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.67 (1H, t), 7.22 (1H, d), 7.14 (1H, d), 5.11-4.99 (2H, m), 4.87 (1H, d), 4.80-4.75 (1H, m), 4.18-4.02 (3H, m), 3.98 (2H, d),	551

			3.59-3.48 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.01 (2H, d), 1.70-1.55 (2H, m), 1.48 (3H, d).	
361		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.36 (1H, s), 8.32 (1H, s), 7.69 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.54 (1H, dd), 6.79 (1H, d), 6.61 (1H, d), 5.23 (1H, d), 5.12-5.00 (2H, m), 4.88-4.66 (2H, m), 4.31 (1H, dd), 4.15-4.06 (2H, m), 4.05-3.97 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.61-3.52 (2H, m), 2.08 (2H, d), 1.62-1.55 (2H, m), 1.43 (3H, d).	567
362		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1R)-1-(5-甲氧	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.33 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.10-7.99 (1H, m), 7.66 (1H, dd), 7.03 (1H, dd), 6.90 (1H, dd), 6.76-6.59 (1H,	580

		基-2-甲苯基)乙基]丙醯胺	m), 5.23-5.11 (1H, m), 5.11-5.01 (1H, m), 4.87 (1H, d), 4.81 (5H, s), 4.76-4.63 (1H, m), 4.15-3.84 (5H, m), 3.53 (2H, t), 2.29 (3H, d), 2.00 (2H, d), 1.71-1.54 (2H, m), 1.41 (3H, dd).	
363		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[5-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]-3-羥基丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.34 (1H, d), 8.24 (1H, d), 8.12-8.00 (1H, m), 7.68 (1H, dd), 7.60-7.42 (1H, m), 7.42-7.26 (1H, m), 7.26-7.18 (1H, m), 6.74 (1H, dt), 5.35-5.23 (1H, m), 5.14-5.01 (1H, m), 4.87 (1H, d), 4.77-4.69 (1H, m), 4.23-4.01 (3H, m), 3.97 (2H, d), 3.64-3.48 (2H, m), 2.01 (2H, d), 1.70-1.55 (2H, m), 1.51 (3H, dd).	604

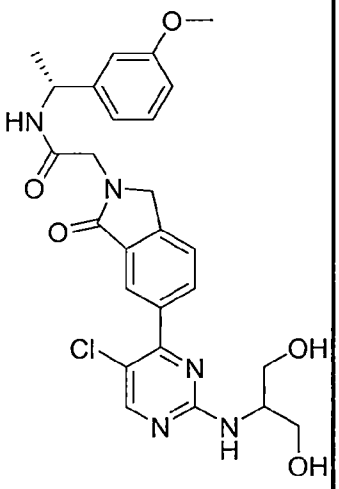
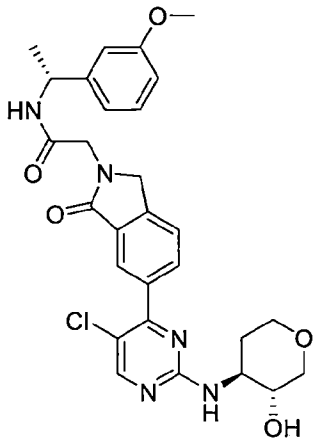
364		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1-羥環丙基)(苯基)甲基]丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.19-8.03 (1H, m), 7.71 (1H, dd), 7.45 (1H, d), 7.36 (2H, t), 7.32-7.16 (2H, m), 5.20-5.06 (1H, m), 4.88 (1H, d), 4.79 (1H, s), 4.16-4.03 (4H, m), 3.99 (2H, d), 3.80-3.68 (1H, m), 3.56 (2H, d), 2.01 (2H, s), 1.67-1.60 (2H, m), 0.89 (4H, s).	578
365		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥基丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-3-羥基-N-[2-(3-甲氧苯基)丙-2-基]丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.32 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.14 (1H, t), 6.93 (1H, d), 6.89 (1H, t), 6.70 (1H, dd), 5.06 (1H, dd), 4.78-4.58 (2H, m), 4.23-4.11 (1H, m), 4.11-3.90 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.67-3.52 (2H, m), 1.68 (3H, s), 1.61	554

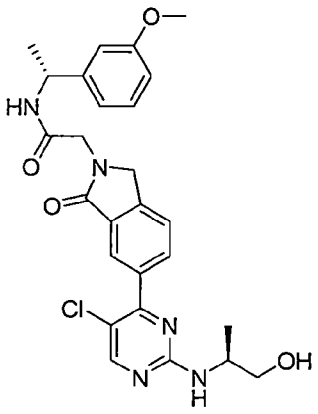
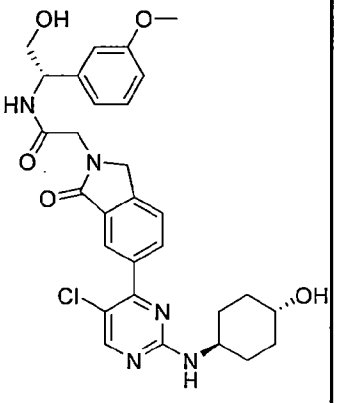
			(3H, s), 1.26 (3H, d).	
367		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.37 (1H, s), 8.17 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 6.91 (2H, d), 6.88-6.79 (2H, m), 5.19 (1H, d), 5.11-5.00 (1H, m), 4.90-4.73 (3H, m), 4.33-4.22 (1H, m), 4.11-3.98 (4H, m), 3.83 (3H, s), 3.60-3.54 (2H, m), 2.07 (2H, d), 1.65-1.58 (2H, m), 1.46 (3H, d).	584

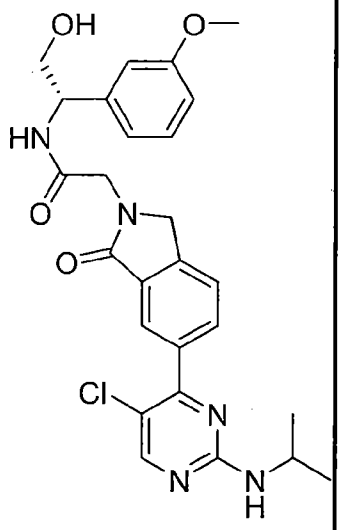
【1721】 實施例 368-400

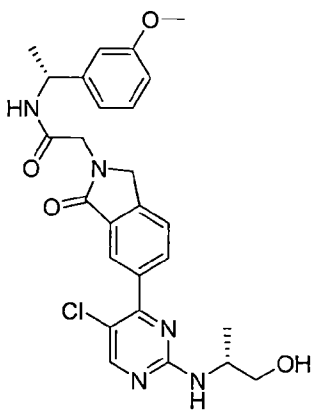
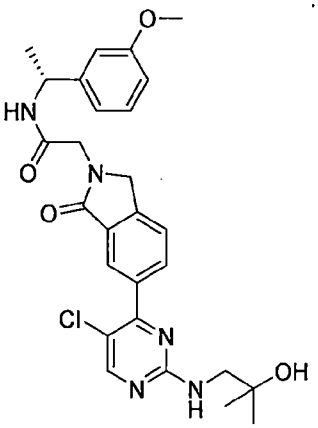
【1722】 使用與製備例231相似的步驟製備下表中的化合物，起始物為適當之經鹵素取代之嘧啶。

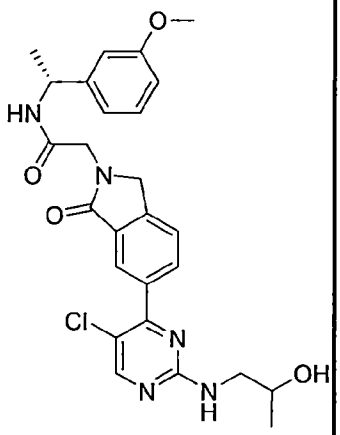
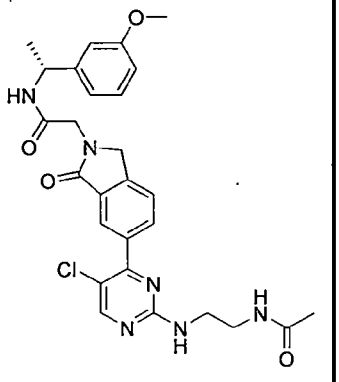
實施例	結構	命名	LCMS $[M+H]^+$	NMR

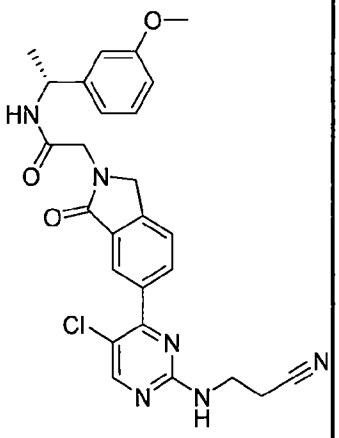
368		2-(6-{5-氯-2-[(1,3-二羥基丙-2-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	526	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.37 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.09 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.25 (1H, t), 7.01-6.88 (2H, m), 6.88-6.78 (1H, m), 5.11-4.96 (1H, m), 4.66 (2H, s), 4.49-4.32 (2H, m), 4.24-4.12 (1H, m), 3.86-3.79 (3H, m), 3.79-3.71 (4H, m), 1.50 (3H, d).
369		2-[6-(5-氯-2-{[(3R,4S)-3-羥基四氫吡喃-4-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	552	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.25 (1H, t), 6.94 (2H, d), 6.82 (1H, dd), 5.14-4.97 (1H, m), 4.66 (2H, s), 4.57-4.31 (2H, m), 4.02-3.87 (3H, m), 3.81 (3H, s), 3.73-3.56 (1H, m), 3.56-3.42 (1H, m),

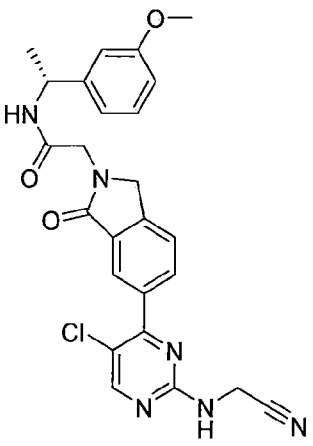
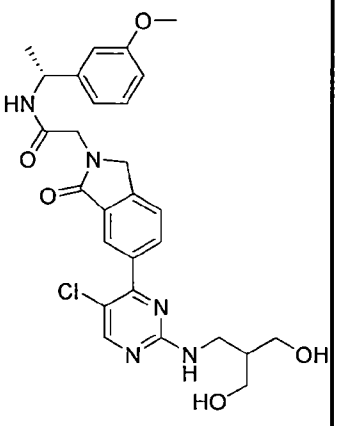
				3.29-3.03 (1H, m), 2.25-2.09 (1H, m), 1.78-1.56 (1H, m), 1.48 (3H, d).
370		2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥基丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	510	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.55 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.06-7.95 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.24 (2H, t), 6.93-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.98-4.89 (1H, m), 4.69-4.54 (3H, m), 4.25 (2H, s), 4.03-3.93 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.53-3.44 (1H, m), 3.39-3.31 (1H, m), 1.37 (3H, d), 1.14 (3H, d).
371		2-[6-(5-氯-2-{[反式-4-羥基環己基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	564	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.50 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.06-7.93 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78

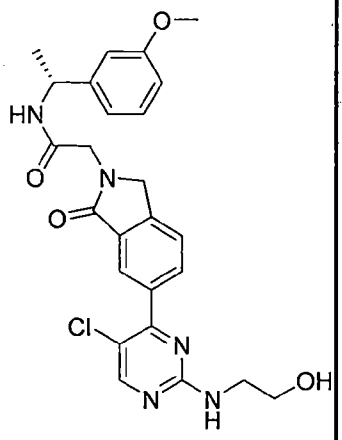
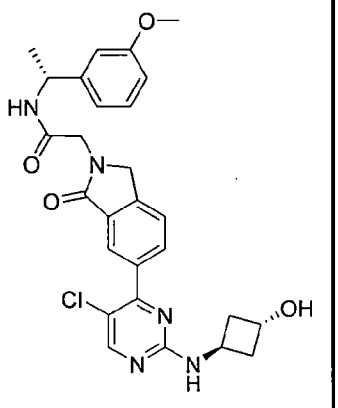
				(1H, m), 4.92-4.82 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.50 (1H, s), 4.36-4.23 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.71-3.52 (3H, m), 3.45-3.34 (1H, m), 1.97-1.66 (4H, m), 1.38-1.11 (4H, m).
372		2-(6-{5-氯-2-[(丙-2-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	508	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.51 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.07-7.94 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.23 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.92-4.82 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.40-4.23 (2H, m), 4.10-3.98 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.63-3.51 (2H, m), 1.18 (6H, d).

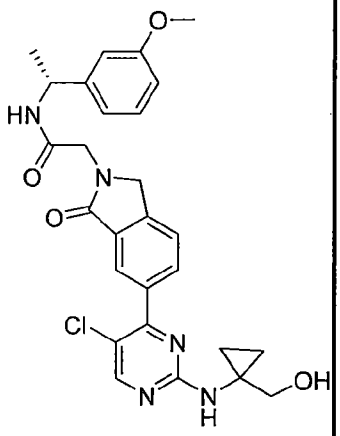
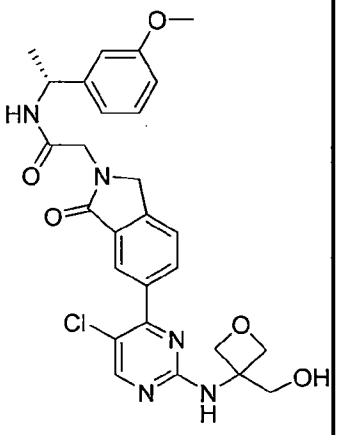
373		2-[6-(5-氯-2-{[(2R)-1-羥基丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	510	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.55 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.06-7.95 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.24 (2H, t), 6.90 (2H, d), 6.84-6.77 (1H, m), 4.98-4.89 (1H, m), 4.65 (1H, t), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.03-3.93 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.53-3.45 (1H, m), 3.39-3.33 (1H, m), 1.37 (3H, d), 1.14 (3H, d).
374		2-(6-{5-氯-2-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	524	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.55 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.28-7.16 (2H, m), 6.94-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.50 (1H, s), 4.25 (2H,

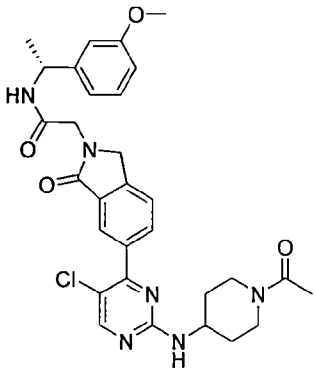
				s), 3.76 (3H, s), 3.33 (2H, d), 1.38 (3H, d), 1.13 (6H, s).
375		2-(6-{5-氯-2-[(2-羥丙基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	510	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.55 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.67 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.87-3.79 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.28-3.21 (2H, m), 1.38 (3H, d), 1.08 (3H, d).
376		2-(6-{5-氯-2-[(2-乙醯胺乙基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	537	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.56 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.02 (2H, d), 7.91 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d),

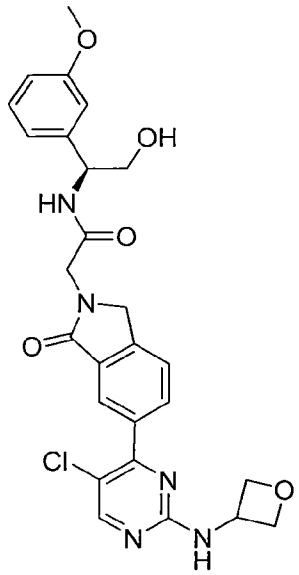
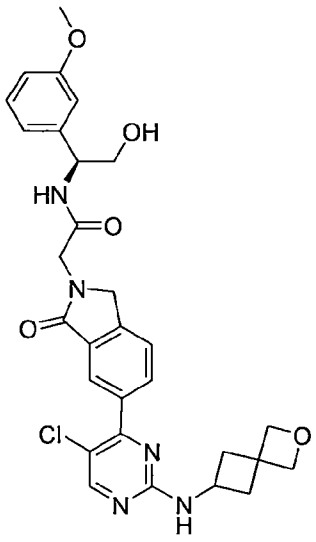
				6.84-6.77 (1H, m), 4.98-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.26 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.42-3.32 (2H, m), 3.28-3.20 (2H, m), 1.79 (3H, s), 1.38 (3H, d).
377		2-(6-{5-氯-2-[(2-氰乙基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	505	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.55 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.09-7.94 (2H, m), 7.88 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.28-7.21 (1H, m), 6.93-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.56 (2H, q), 2.80 (2H, t), 1.38 (3H, d).

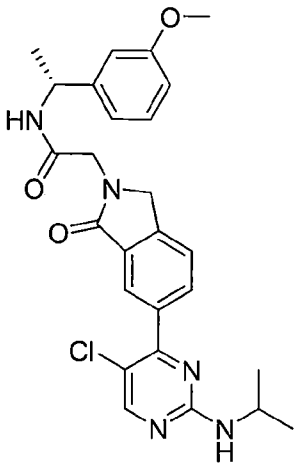
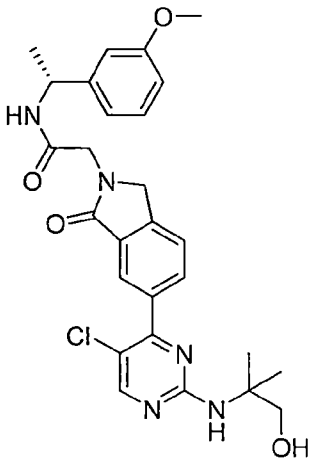
378		2-(6-{5-氯-2-[(氰甲基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	489	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.62 (1H, s), 8.56 (1H, d), 8.21-7.94 (3H, m), 7.80-7.72 (1H, m), 7.28-7.21 (1H, m), 6.93-6.85 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.98-4.90 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.35 (2H, d), 4.26 (2H, s), 3.79-3.72 (3H, m), 1.38 (3H, d).
379		2-[6-(5-氯-2-{[3-羥基-2-(羥甲基)丙基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	526	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.08-7.93 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.36-7.20 (2H, m), 6.94-6.85 (2H, m), 6.85-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.73 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.52 (1H, t), 4.26 (2H, s), 4.13-4.00 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.72-3.63 (1H, m),

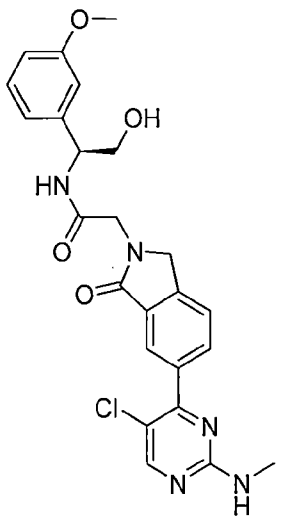
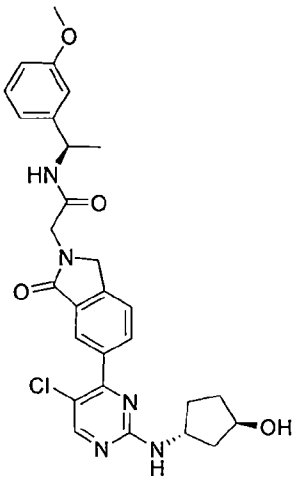
				3.49-3.33 (3H, m), 3.26 (1H, dd), 1.38 (3H, d).
380		2-(6-{5-氯-2-[(2-羥乙基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	496	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.55 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.28-7.21 (1H, m), 6.90 (2H, d), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.69-4.55 (3H, m), 4.25 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.54 (2H, q), 3.38 (2H, q), 1.38 (3H, d).
381		2-[6-(5-氯-2-{[反式-3-羥環戊烷基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	522	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.56 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.98 (1H, d), 7.86 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.76 (1H, m), 5.00-4.88 (2H, m), 4.60 (2H, s),

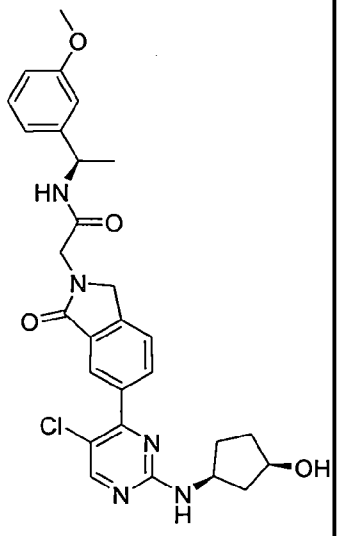
				4.39-4.19 (4H, m), 3.76 (3H, s), 2.36-2.07 (4H, m), 1.38 (3H, d).
382		2-[6-(5-氯-2-{[1-(羥甲基)環丙基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	522	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.56 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.39 (1H, s), 7.28-7.20 (1H, m), 6.94-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 5.35 (1H, s), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.50 (2H, d), 1.38 (3H, d), 0.55 (4H, s).
383		2-[6-(5-氯-2-{[3-(羥甲基)氧環丁-3-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	538	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04 (2H, d), 7.96 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.28-7.20 (1H, m), 6.93-6.85 (2H, m), 6.84-6.76 (1H, m),

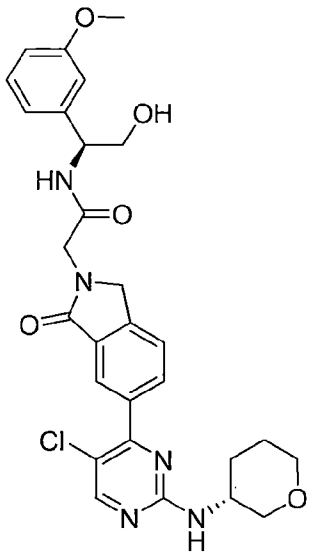
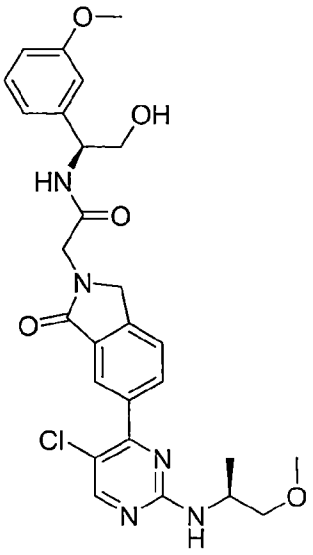
				5.06 (1H, t), 4.99-4.89 (1H, m), 4.66-4.57 (4H, m), 4.53 (2H, d), 4.25 (2H, s), 3.79-3.73 (5H, m), 1.38 (3H, d).
384		2-(6-{2-[(1-乙醯哌啶-4-基)胺]-5-氯嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	577	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.56 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-7.94 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.28-7.21 (1H, m), 6.93-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.98-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.25 (3H, s), 4.02-3.91 (1H, m), 3.85-3.70 (4H, m), 3.20-3.09 (1H, m), 2.80-2.66 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.98-1.78 (2H, m), 1.52-1.26 (5H, m).

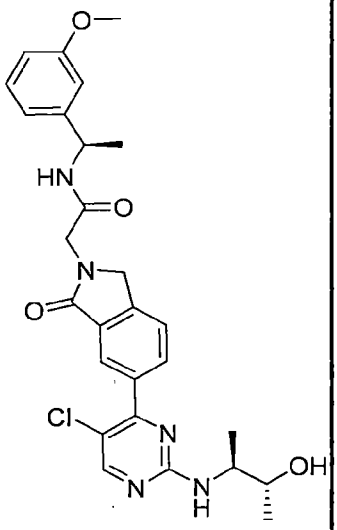
385		2-(6-{5-氯-2-[(氧環丁烷-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	524	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.53-8.46 (2H, m), 8.31 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.97-4.82 (3H, m), 4.77 (2H, t), 4.60 (2H, s), 4.55 (2H, t), 4.38-4.22 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.63-3.53 (2H, m).
386		2-{6-[5-氯-2-({2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基}胺)嘧啶-4-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	564	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.50 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.91-4.80 (2H, m), 4.60 (4H, d), 4.50 (2H, s), 4.37-4.23 (2H, m), 4.20-4.07 (1H, m), 3.75 (3H,

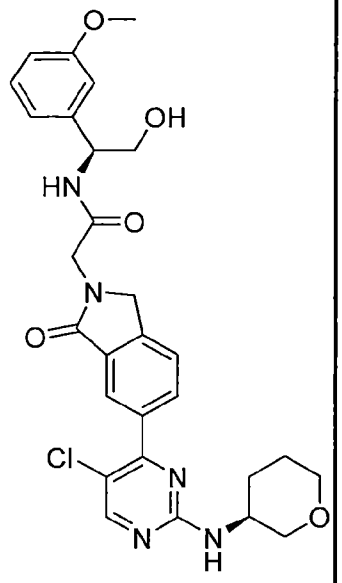
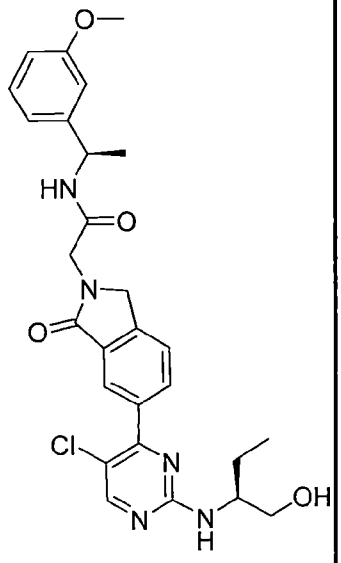
				s), 3.67-3.51 (2H, m), 2.64-2.55 (2H, m), 2.18 (2H, d).
387		2-(6-{5-氯-2-[(丙-2-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	492	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.55 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.93-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.10-3.98 (1H, m), 3.76 (3H, s), 1.38 (3H, d), 1.18 (6H, d).
388		2-(6-{5-氯-2-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	524	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.55 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.28-7.21 (1H, m), 6.94-6.86 (2H, m), 6.86-6.76 (2H, m), 4.99-4.89 (1H, m),

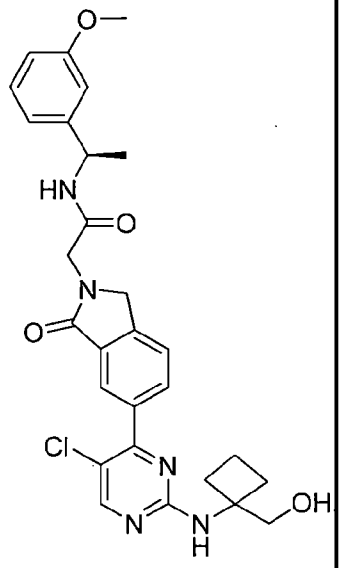
				4.82 (1H, t), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.53 (2H, d), 1.38 (3H, d), 1.33 (6H, s).
389		2-{6-[5-氯-2-(甲基胺)嘧啶-4-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	482	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.50 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (2H, d), 7.74 (1H, d), 7.47 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.91-4.82 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.37-4.22 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.63-3.53 (2H, m), 2.84 (3H, d).
390		2-[6-(5-氯-2-{[(1R,3R)-3-羥基環戊烷基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	536	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.55 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.07-7.94 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.28-7.21 (1H, m), 6.93-6.87 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m),

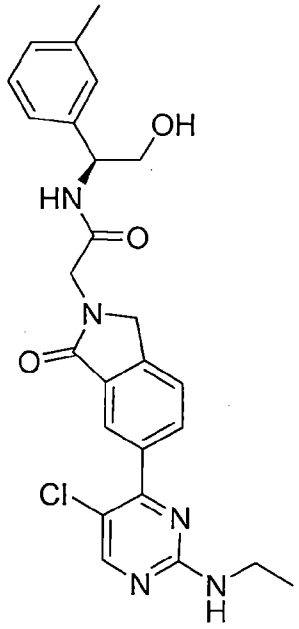
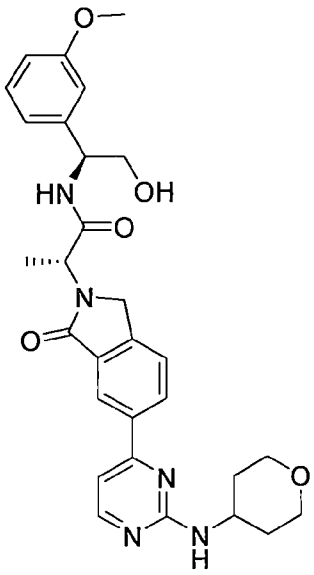
				4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.46 (1H, d), 4.37 (1H, dd), 4.26 (2H, s), 4.24-4.16 (1H, m), 3.76 (3H, s), 2.15-2.02 (1H, m), 1.98-1.83 (2H, m), 1.75-1.62 (1H, m), 1.54-1.41 (2H, m), 1.38 (3H, d).
391		2-[6-(5-氯-2-{[(1S,3R)-3-羥基環戊烷基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	536	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.55 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.06-7.94 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.28-7.21 (1H, m), 6.93-6.87 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, d), 4.25 (2H, s), 4.20-4.08 (2H, m), 3.76 (3H, s), 2.25-2.14 (1H, m), 1.98-1.85 (1H, m), 1.79-1.55 (3H, m), 1.55-1.43 (1H, m), 1.38 (3H, d).

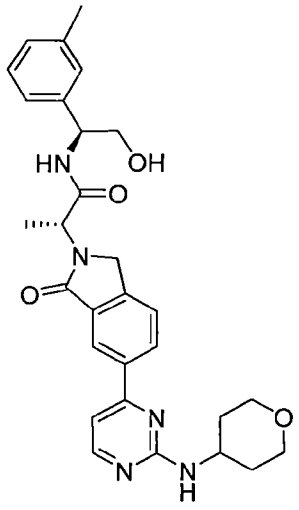
392		2-[6-(5-氯-2-{[(3R)-四氫吡喃-3-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	552	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.50 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.06-7.94 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.93-6.86 (2H, m), 6.85-6.78 (1H, m), 4.92-4.82 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.39-4.21 (2H, m), 3.87 (2H, d), 3.79-3.69 (4H, m), 3.63-3.52 (2H, m), 3.12 (1H, t), 1.97 (1H, s), 1.70 (1H, s), 1.56 (2H, t).
393		2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-甲氧丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	540	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.50 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.07-7.96 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.91-4.82 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.36-4.30 (1H,

				m), 4.30-4.23 (1H, m), 4.21-4.11 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.63-3.52 (2H, m), 3.43 (1H, dd), 3.26 (3H, s), 1.15 (3H, d).
394		2-[6-(5-氯-2-{[(2S,3R)-3-羥基丁烷-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	524	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.55 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.06-7.95 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.28-7.13 (2H, m), 6.93-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.90-3.80 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.73-3.63 (1H, m), 1.38 (3H, d), 1.10 (6H, dd).

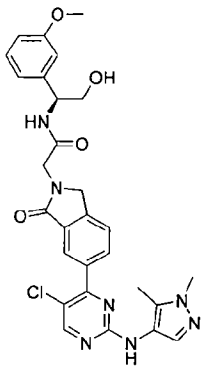
395		2-[6-(5-氯-2-{[(3S)- 四氫吡喃-3-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	552	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.50 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.91-4.82 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.36-4.23 (2H, m), 3.93-3.80 (2H, m), 3.79-3.70 (4H, m), 3.63-3.53 (2H, m), 3.12 (1H, t), 1.97 (1H, s), 1.70 (1H, s), 1.57 (2H, t).
396		2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥基丁烷-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	524	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.55 (1H, d), 8.41 (1H, s), 8.07-7.96 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.28-7.13 (2H, m), 6.90 (2H, d), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.91-3.80

				(1H, m), 3.76 (3H, s), 3.53-3.44 (1H, m), 3.44-3.34 (1H, m), 1.77-1.61 (1H, m), 1.54-1.40 (1H, m), 1.38 (3H, d), 0.94-0.87 (3H, m).
397		2-[6-(5-氯-2-{[1-(羥甲基)環丁基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	536	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.55 (1H, d), 8.46-8.40 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.04-7.96 (1H, m), 7.74 (1H, d), 7.45 (1H, s), 7.28-7.21 (1H, m), 6.93-6.87 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.98-4.90 (1H, m), 4.72 (1H, t), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.66 (2H, d), 2.31-2.19 (2H, m), 2.19-2.07 (2H, m), 1.89-1.68 (2H, m), 1.38 (3H, d).

398		2-{6-[5-氯-2-(乙基胺)嘧啶-4-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲苯基)乙基]乙醯胺	480	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.49 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.01-7.92 (1H, m), 7.74 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.16-7.09 (2H, m), 7.06 (1H, d), 4.90-4.80 (2H, m), 4.59 (2H, s), 4.38-4.22 (2H, m), 3.57 (2H, t), 3.37-3.32 (1H, m), 2.30 (3H, s), 1.15 (3H, t).
399		(2R)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]-2-(6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺	532	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.52 (1H, d), 8.47-8.30 (3H, m), 7.74 (1H, d), 7.30-7.18 (3H, m), 6.89 (2H, d), 6.84-6.77 (1H, m), 5.02 (1H, q), 4.88-4.71 (3H, m), 4.60 (1H, d), 4.10-3.97 (1H, m), 3.90 (2H, d), 3.75

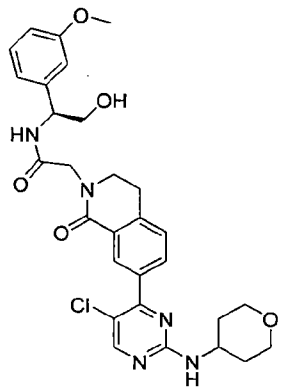
				(3H, s), 3.61-3.50 (2H, m), 3.43 (2H, t), 1.89 (2H, d), 1.63-1.49 (2H, m), 1.45 (3H, d).
400		(2R)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲苯基)乙基]-2-(6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺	516	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.50 (1H, d), 8.47-8.30 (3H, m), 7.74 (1H, d), 7.29-7.17 (3H, m), 7.14-7.02 (3H, m), 5.01 (1H, q), 4.86-4.71 (3H, m), 4.59 (1H, d), 4.10-3.98 (1H, m), 3.90 (2H, d), 3.59-3.50 (2H, m), 3.43 (2H, t), 2.29 (3H, s), 1.90 (2H, d), 1.63-1.49 (2H, m), 1.43 (3H, d).

【1723】 實施例 401: 2-(6-{5-氯-2-[(1,5-二甲基-1H- 吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺



【1724】 取2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧基苯基)乙基]乙醯胺(製備例169, 0.05 g, 0.10 mmol)、1,5-二甲基-1H-吡唑-4-胺(0.011 g, 0.10 mmol)和4M鹽酸溶於二噁烷(3 μL, 0.01 mmol)在N-甲基吡咯啶酮(0.23 mL)下加熱至100°C反應18小時，混合物直接以逆相管柱(biotage)(梯度沖提，0-40%，乙腈/水)純化後得產物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.08-9.03 (1H, m), 8.50 (2H, d), 8.08-7.97 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.93-6.87 (2H, m), 6.84-6.79 (1H, m), 4.91-4.83 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.36-4.24 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.62-3.54 (2H, m), 2.18 (3H, s).. MS: [M+H]+ = 562.

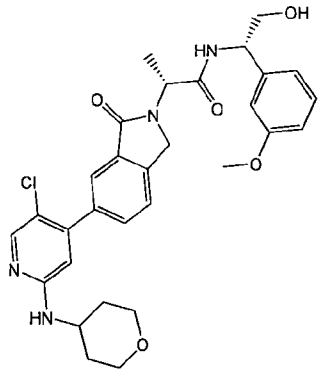
【1725】 實施例 402: 2-(7-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺



【1726】 取2-(7-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙酸(製備例233, 0.200 g, 0.48 mmol)、(2S)-2-胺-2-(3-甲苯基)乙

-1-醇 鹽酸鹽(0.088 g, 0.53 mmol)和HATU(0.274 g, 0.53 mmol)於二氯甲烷(7.87 mL)，加入DIPEA(1.10 mL, 6.30 mmol)，反應於室溫下攪拌1小時後加入水，水溶液以乙酸乙酯萃取(x3)，收集有機層以真空濃縮，粗產物以逆相管柱(biotage)(梯度沖提，0-40%，乙腈/水)純化後得產物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.42 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.27 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.57 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.23 (1H, t), 6.93-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.89-4.80 (2H, m), 4.31-4.18 (2H, m), 3.98-3.81 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.68-3.55 (4H, m), 3.38 (2H, t), 3.12-3.00 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59-1.45 (2H, m). MS: [M+H]+ = 566.

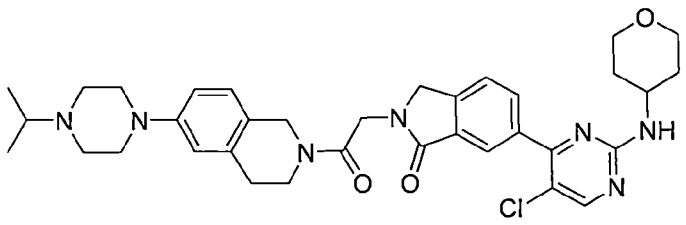
【1727】 實施例 403: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺



【1728】 取(2R)-2-[6-(5-氯-2-氟吡啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧基苯基)乙基]丙醯胺(製備例239, 54 mg, 0.11 mmol)溶於N-甲基吡咯啶酮(NMP)(0.1 mL)，加入DIPEA(58 μL, 0.33 mmol, 3 eq.)和4-胺基四氫吡喃(58μL, 0.56 mmol, 5 eq.)，以微波加熱至140°C反應2小時，部分反應在140°C下再加熱2小時，混合物以水和乙酸乙酯分層，水溶液層進一步以乙酸乙酯萃取，接著收集有機層以水(x2)和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，使用二氧化矽管柱純化(10g SNAP - 0-10% 甲醇/乙酸乙酯)，產物進一步以逆相C18柱(30 g SNAP)純化(沖提液45-70%乙腈/水)，得白色固體之實施例

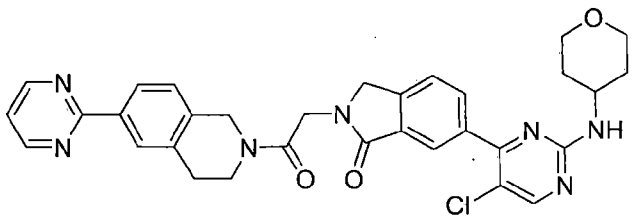
化合物(20 mg)。LC-MS: [M+H]+ = 565. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.51 (1H, d), 8.09 (1H, s), 7.75-7.63 (3H, m), 7.27-7.20 (1H, m), 6.91-6.84 (2H, m), 6.84-6.75 (2H, m), 6.57-6.52 (1H, m), 5.01 (1H, q), 4.88-4.79 (2H, m), 4.75 (1H, d), 4.59 (1H, d), 3.98-3.83 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.60-3.51 (2H, m), 3.42 (2H, dd), 1.89 (2H, d), 1.48-1.41 (5H, m).

【1729】 實施例 404: 6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-(2-側氧基-2-{6-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基}乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



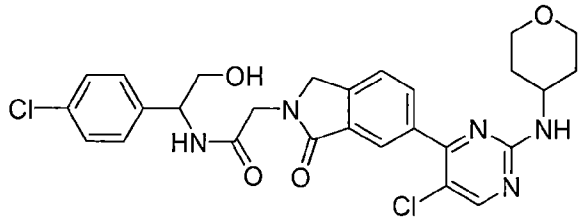
【1730】 使用與實施例2相似的步驟製備，產物進一步在甲醇中以SCX(3 g)純化，管柱以甲醇洗，產物以0.7M氨/甲醇沖提，混合物以真空濃縮後得到白色固體之實施例化合物(69 mg, 0.105 mmol, 44% yield)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.06 – 8.02 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s (br)), 7.09 – 7.01 (1H, m), 6.85 – 6.73 (2H, m), 4.67 – 4.49 (6H, m), 3.99 – 3.83 (3H, m), 3.72 (1H, t), 3.65 (1H, t), 3.42 – 3.35 (2H, m), 3.09 (4H, br. s), 2.87 (1H, t), 2.75 (1H, t), 2.58 (4H, br. s), 1.90 – 1.82 (2H, m), 1.61 – 1.47 (2H, m), 1.02 (6H, d) (一個質子被溶劑峰遮住). LC-MS: [M+H]+ = 644.

【1731】 實施例 405: 6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-側氧基-2-[6-(嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



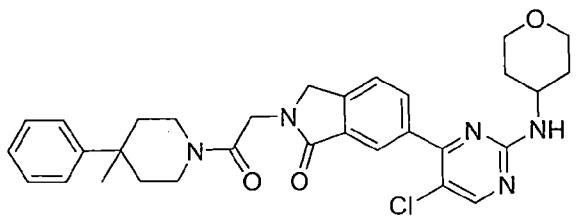
【1732】 使用與實施例2相似的步驟製備，產物進一步在甲醇中以SCX(3 g)純化，管柱以甲醇洗，產物以0.7M氨/甲醇沖提，混合物以真空濃縮後得到白色固體之實施例化合物(63 mg, 46%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.91 (2H, d), 8.46 (1H, s), 8.30 – 8.21 (2H, m), 8.06 – 8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.48 – 7.43 (1H, m), 7.38 (1H, dd), 4.86 (1H, s), 4.71 (1H, s), 4.65 – 4.59 (4H, m), 3.99 – 3.80 (4H, m), 3.75 (1H, t), 3.43 – 3.35 (2H, m), 3.06 (1H, t), 2.93 (1H, t), 1.90 – 1.82 (2H, m), 1.60 – 1.47 (2H, m). LC-MS: [M+H]+ = 596.

【1733】 實施例 406: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(4-氯苯基)-2-羥乙基]乙醯胺



【1734】 使用與實施例2相似的步驟製備。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.61 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br)), 1H), 7.45 – 7.29 (m, 4H), 4.97 (t, 1H), 4.87 (dt, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.99 – 3.79 (m, 3H), 3.57 (dd, 2H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 1.93 – 1.77 (m, 2H), 1.60 – 1.43 (m, 2H). LC-MS : [M+H]+ = 556.

【1735】 實施例 407: 6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-(4-甲基-4-苯基哌啶-1-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮

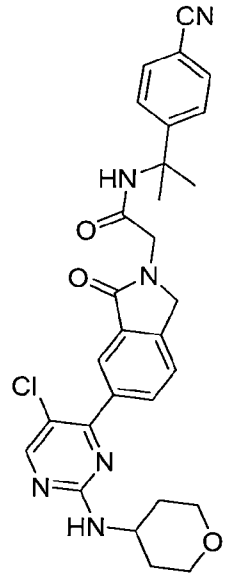
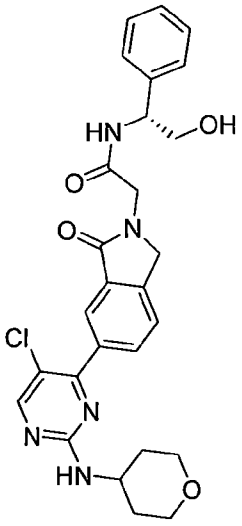
【1736】 

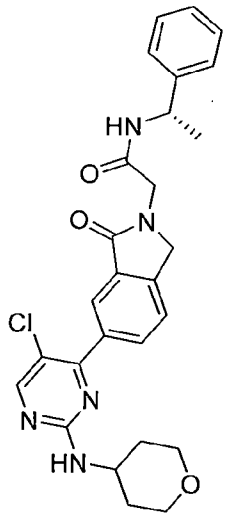
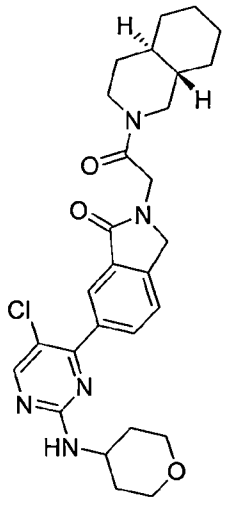
【1737】 取2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1, 80 mg, 0.199 mmol)、4-甲基-4-苯基哌啶(34.8 mg, 0.199 mmol)和HATU (83 mg, 0.218 mmol)於二氯甲烷:DMF(3 mL (10:1))溶液中，加入三乙胺(83 µl, 0.596 mmol)，於室溫下攪拌1小時，混合物以二氯甲烷(5 mL)稀釋，接著以1M鹽酸(5mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(5mL)、食鹽水(5mL)洗，以硫酸鎂乾燥後真空濃縮，粗產物以層析法(SiO_2, 4 g 管柱, 50-100% 乙酸乙酯/異己烷)純化後得無色玻璃狀物，以乙醚粉碎並乾燥後得無色粉末之實施例化合物(75 mg, 66%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (bs, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.48 (d, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 3H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 3.45 - 3.34 (m, 4H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.96 (m, 1H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.74 (m, 1H), 1.69 - 1.65 (m, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.25 (s, 3H). LC-MS: [M+H]+ = 560.

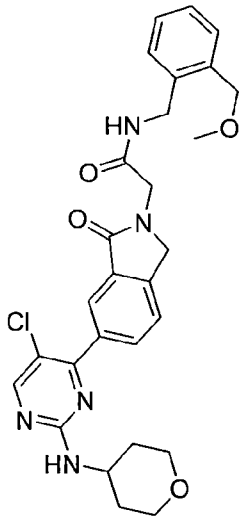
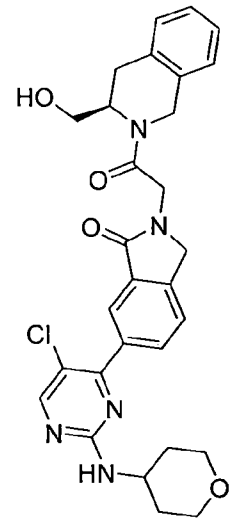
【1738】 實施例 408-436

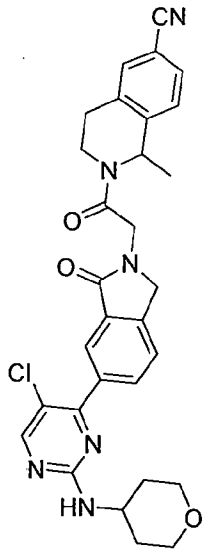
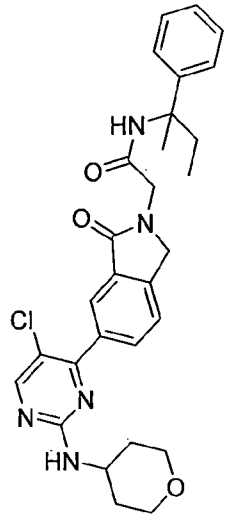
【1739】 使用與實施例407相似的步驟，以2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1)和相對應的胺類製備:

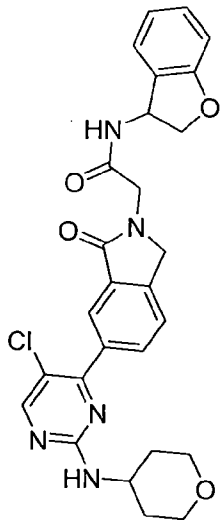
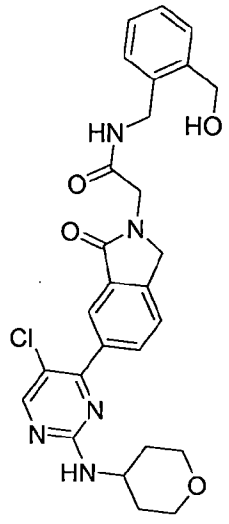
實施例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$

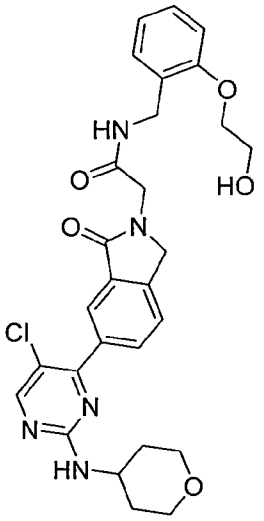
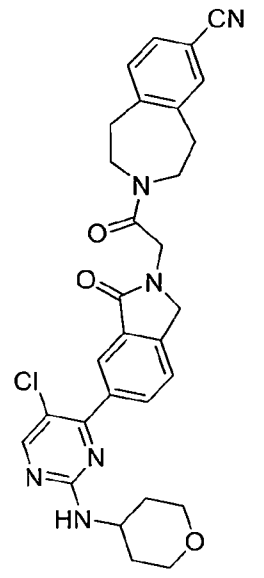
408		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(4-氰苯基)-丙-2-基]乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (s (br), 1H), 7.54 (d, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 1.86 - 1.82 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.54 - 1.47 (m, 2H)	545
409		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-2-羥基-1-苯乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.56 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03-8.02 (br m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.60 (s (br), 1H), 7.35-7.30 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 1H), 4.97-4.85 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.29 (dd, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 1.87-1.83 (br m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H)	522

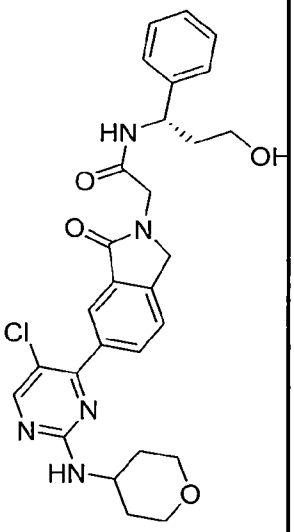
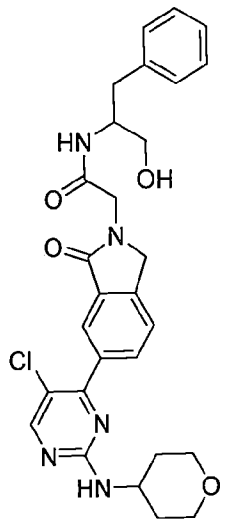
410		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-苯乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.60 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br)), 1H), 7.31-7.37 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 4.97 (dq, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.28 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.82-3.98 (m, 3H), 3.33-3.43 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.46-1.59 (m, 2H), 1.39 (d, 3H)	506
411		(反式) 2-{2-[(4aS,8aR)-十氫異喹啉-2-基]-2-側氧乙基}-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.45 (s, 1H), 8.02-8.01 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 4.55-4.38 (m, 5H), 4.25-4.22, 3.78-3.74, 3.07-3.01, 2.71-2.65 and 2.57-2.51 (m, 2H), 3.97-3.74 (m, 4H), 3.40-3.34 (m, 2H), 1.86-1.83 (br m, 2H), 1.70-1.47 (m, 8H), 1.31-0.88 (m, 6H)	524

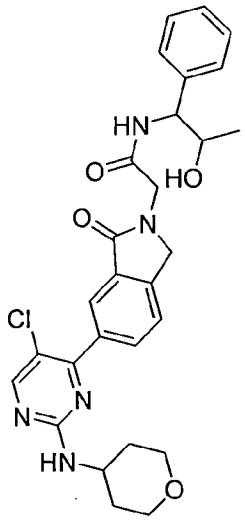
412		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[2-(甲氧基甲基)苯基]甲基}乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.51 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.37 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.86-1.83 (br m, 2H), 1.52 (qd, 2H)	536
413		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3R)-3-(羥甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 @ 373K) δ: 8.40 (s, 1H), 8.09-8.08 (m, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.24-7.10 (m, 5H), 5.11-4.15 (br m, 9H), 4.03-3.86 (m, 3H), 3.47-3.31 (m, 4H), 3.07 (s (br), 1H), 1.92-1.89 (br m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H).	548

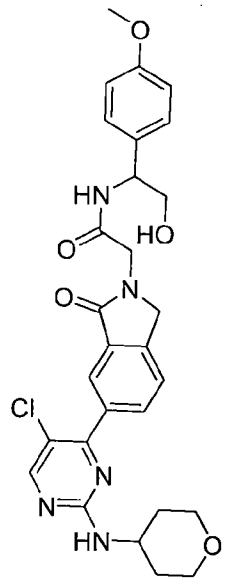
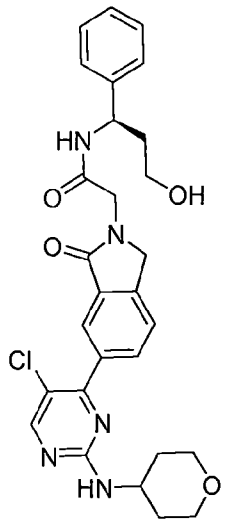
414		2-[2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯基]-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-腈	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.07 - 8.01 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.80 - 7.55 (4H, m), 7.50 (1H, t), 5.52 (0.6H, q), 5.37 (0.4H, q), 4.76 - 4.39 (4H, m), 4.06 - 3.81 (4H, m), 3.55 (1H, ddd), 3.44 - 3.34 (1H, m), 3.14 - 2.76 (3H, m), 1.85 (2H, d), 1.61 - 1.46 (3H, m), 1.40 (2H, d). (3:2 mixture of rotamers).	557
415		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-苯基丁-2-基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.44 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01-8.00 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.32-7.26 (m, 4H), 7.19-7.14 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.33-4.25 (m, 2H), 3.95-3.84 (m, 3H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 3H), 1.56-1.47 (m, 5H), 0.76	534

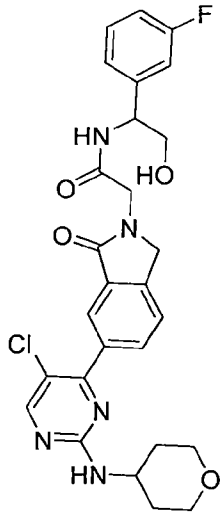
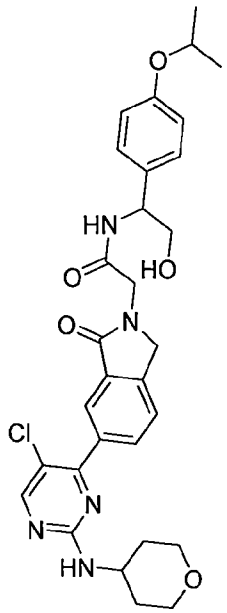
			(t, 3H).	
416		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2,3-二氫-1-苯並呋喃-3-基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.81 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.92 (dt, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.57-5.51 (m, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27-4.23 (m, 3H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.37 (t, 2H), 1.88-1.81 (br m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H).	520
417		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[2-(羥甲基)苯基]甲基}乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.52 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02-8.01 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 5.14 (t, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.55 (d, 2H), 4.34 (d, 2H), 4.26 (s, 2H),	522

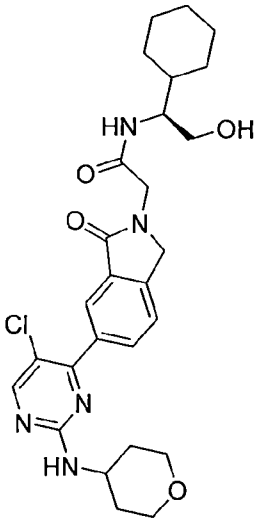
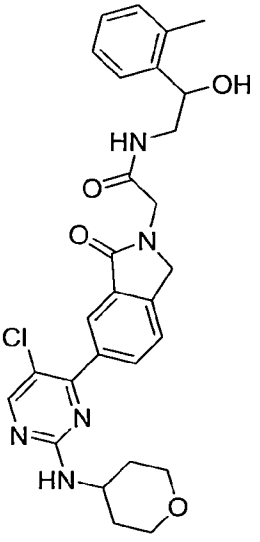
			3.98-3.85 (m, 3H), 3.37 (t, 2H), 1.86-1.82 (br m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H)	
418		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[2-(2-羥乙氧基)苯基]甲基}乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.44 (2H, d), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.80 - 7.70 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.31 - 7.14 (2H, m), 6.97 (1H, dd), 6.91 (1H, app td), 4.88 (1H, t), 4.62 (2H, s), 4.31 (2H, d), 4.27 (2H, s), 4.01 (2H, dd), 3.98 - 3.80 (3H, m), 3.77 - 3.69 (2H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.89 - 1.78 (2H, m), 1.59 - 1.46 (2H, m).	552
419		3-[2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-7-腈	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.06 - 8.02 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.80 - 7.55 (4H, m), 7.41 (1H, dd), 4.56 (4H, d), 3.87 (3H, s), 3.73 - 3.56 (4H, m), 3.38 (2H, t), 3.14 - 3.00 (2H, m), 3.01 - 2.86 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.53	557

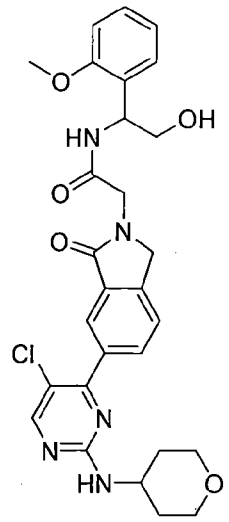
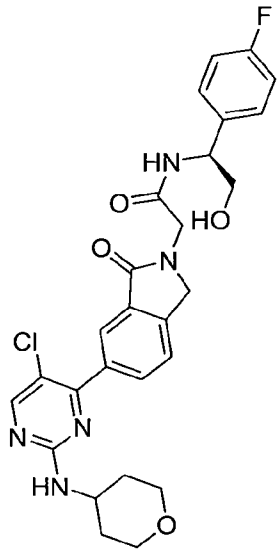
			(2H, qd).	
420		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-3-羥基-1-苯丙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.57 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.37 - 7.27 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.52 (t, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.82-3.98 (m, 3H), 3.46 - 3.35 (m, 4H), 1.76-1.95 (m, 4H), 1.53 (qd, 2H).	536
421		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-羥基-3-苯基丙-2-基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.98 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.33 - 7.16 (m, 5H), 4.84 (t, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.83-4.01 (m, 4H), 3.43 - 3.35 (m, 4H), 2.86 (dd, 1H), 2.65 (dd, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (qd, 2H).	536

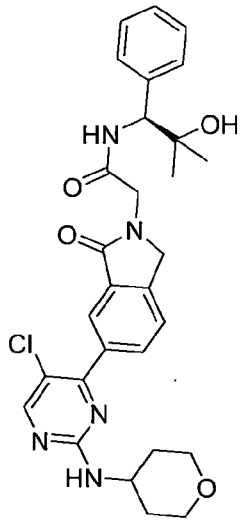
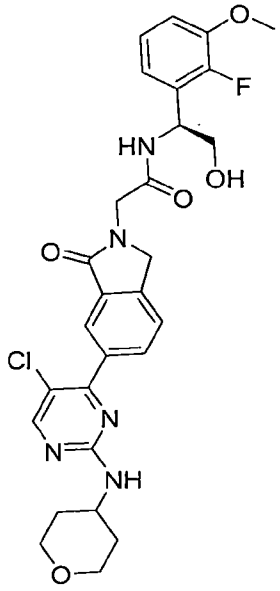
422		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-羥基-1-苯丙基)-乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.51 (dd, 1H), 8.50 (dd, 0.22H), 8.44 (s (br), 1.22H), 8.01 (d, 1.22H), 7.96 (dd, 1.22H), 7.73 (d, 1.22H), 7.62 (s, 1.22H), 7.36 – 7.26 (m, 4.88H), 7.26 – 7.19 (m, 1.22H), 4.82 (d, 0.22H), 4.74 (d, 2H), 4.70 - 4.73 (m, 1.22H), 4.57 (s (br), 2.44H), 4.37 (d, 0.22H), 4.32 (d, 1H), 4.28 (d, 0.22H), 4.25 (d, 1H), 3.98 – 3.79 (m, 4.88H), 3.42 – 3.33 (m, 2.44H), 1.88 – 1.79 (m, 2.44H), 1.58 – 1.46 (m, 2.44H), 1.02 (d, 3H), 0.99 (d, 0.66H). (82:18 順/反異構物之混合物)	536

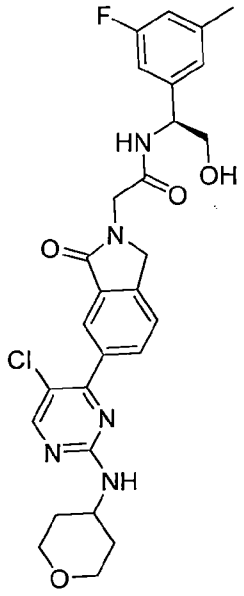
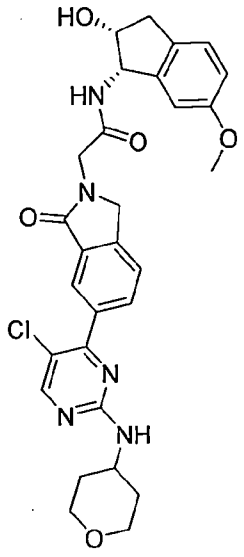
423		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-1-(4-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.49 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.24 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 4.88 (t, 1H), 4.83 (dt, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (dd, 2H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.61 – 1.45 (m, 2H).	552
424		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-3-羥基-1-苯丙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.57 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.37 – 7.28 (m, 4H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 4.96 (td, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.53 (s (br), 1H), 4.28 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.99 – 3.79 (m, 3H), 3.47 – 3.36 (m, 4H), 1.96 – 1.74 (m, 4H), 1.60 – 1.44 (m, 2H)	536

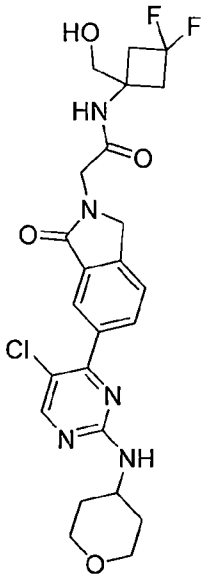
425		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(3-氟苯基)-2-羥乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.59 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.42 – 7.32 (m, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 7.13 – 7.03 (m, 1H), 4.99 (t, 1H), 4.91 (td, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.34 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.00 – 3.80 (m, 3H), 3.64 – 3.53 (m, 2H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 1.91 – 1.79 (m, 2H), 1.60 – 1.44 (m, 2H)	540
426		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{2-羥基-1-[4-(丙-2-基氧基)苯基]乙基}乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.48 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.21 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.86 (t, 1H), 4.82 (dt, 1H), 4.62 – 4.52 (m, 3H), 4.31 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.00 – 3.81 (m, 3H), 3.55 (dd, 2H), 3.44 – 3.34 (m, 2H), 1.91 – 1.78 (m, 2H), 1.60 – 1.46 (m, 2H), 1.25 (d,	580

			6H)	
427		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-環己基-2-羥乙基]-乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 4.59 (s, 3H), 4.27-4.18 (m, 2H), 3.98-3.81 (m, 3H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 4H), 1.86-1.83 (br m, 2H), 1.75-1.42 (m, 7H), 1.26-0.84 (m, 6H)	528
428		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-2-(2-甲苯基)乙基]-乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.46 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.45 (d, 1H), 7.23 – 7.08 (m, 3H), 5.38 (d, 1H), 4.86 (dt, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.26 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.01 – 3.82 (m, 3H), 3.43 – 3.29 (m, 3H), 3.04 – 2.93 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.61 –	536

			1.45 (m, 2H).	
429		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-1-(2-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.50 - 8.43 (2H, m), 8.06 - 8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.29 (1H, dd), 7.26 - 7.21 (1H, m), 6.97 (1H, dd), 6.95 - 6.90 (1H, m), 5.29 - 5.22 (1H, m), 4.88 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.34 (1H, d), 4.27 (1H, d), 3.98 - 3.83 (3H, m), 3.79 (3H, s), 3.59 - 3.52 (1H, m), 3.47 - 3.36 (3H, m), 1.89 - 1.81 (2H, m), 1.59 - 1.47 (2H, m).	552
430		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羥乙基]-乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.57 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 4.95 (t, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 3H), 3.57 (dd, 2H), 3.44	540

			- 3.33 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H).	
431		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-2-甲基-1-苯丙基]-乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.48 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.97 - 3.81 (m, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).	550
432		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-3-甲氧苯基)-2-羥乙基]-乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.63 (d, 1H), 8.45 (s (br), 1H), 8.02 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.16 - 7.02 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 5.04 (t, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.98 - 3.83	570

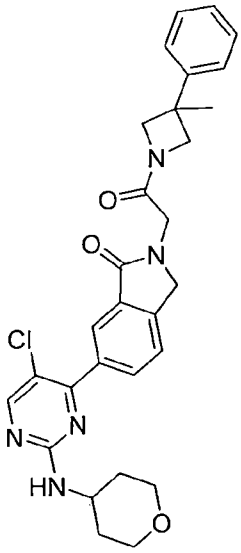
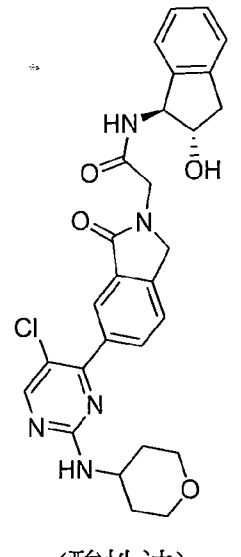
			(m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.62 - 1.45 (m, 2H).	
434		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲苯基)-2-羥乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.55 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 4.96 (t, 1H), 4.85 (td, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.33 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 2H).	554
435		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2R)-2-羥基-6-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.46 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.14 (d, 1H), 6.82 - 6.73 (m, 2H), 5.19 (dd, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.46 - 4.36 (m, 3H), 4.00 - 3.82	564

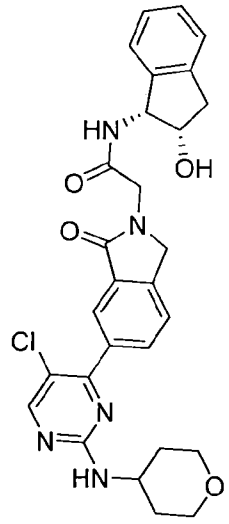
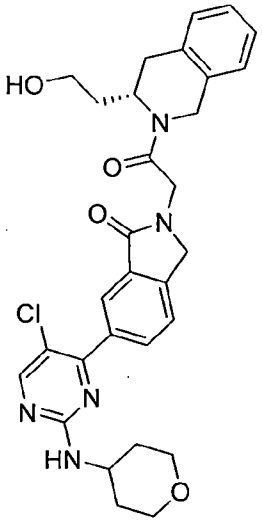
		乙醯胺	(m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.98 (dd, 1H), 2.74 (d, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.60 - 1.45 (m, 2H).	
436		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[3,3-二氟-1-(羥甲基)環丁基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.52 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 5.17 (t, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.51 (d, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.84 - 2.63 (m, 4H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 2H).	522

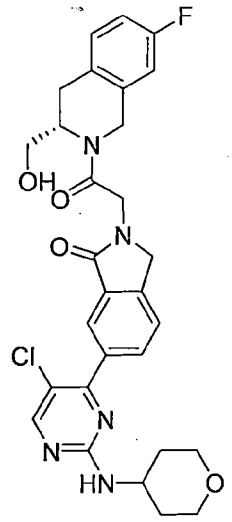
【1740】 實施例 437-443

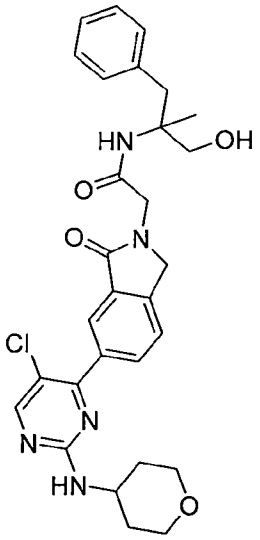
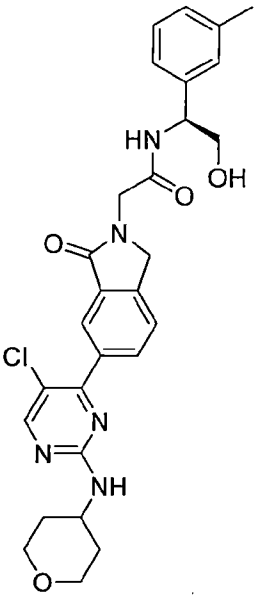
【1741】 使用與實施例407相似的步驟，以2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1)和相對應的胺類製備，於下列實施例，產物進一步以製備型HPLC純化(依據說明以酸性或鹼性方法):

實施例	結構/製備條件	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$

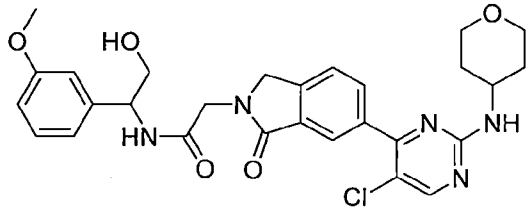
437	 (鹼性法)	6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-(3-甲基-3-苯基四氫吖唉-1-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 2H), 4.52 (d, 1H), 4.36 - 4.22 (m, 4H), 4.08 - 3.96 (m, 4H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 2.06 - 2.02 (m, 2H), 1.83 (bs, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.61 - 1.51 (m, 2H)	532
438	 (酸性法)	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.50 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.06 - 8.01 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.23 - 7.16 (3H, m), 7.16 - 7.08 (1H, m), 5.33 (1H, d), 5.07 (1H, t), 4.65 (2H, d), 4.37 - 4.19 (3H, m), 3.99 - 3.80 (3H, m), 3.42 - 3.33 (2H, m), 3.11 (1H, dd), 2.77 - 2.63 (1H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd).	534

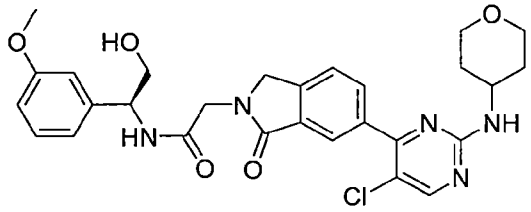
439	 (鹼性法)	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.04 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.62 (1H, bs), 7.26 - 7.17 (4H, m), 5.22 (1H, dd), 5.09 (1H, d), 4.66 (2H, s), 4.44 (1H, dd), 4.38 (2H, s), 3.95 - 3.85 (3H, m), 3.42 - 3.34 (2H, m), 3.06 (1H, dd), 2.81 (1H, dd), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd).	534
440	 (酸性法)	6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3S)-3-(2-羥乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, t), 7.98 (1H, dd), 7.77 - 7.72 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.25 - 7.16 (4H, m), 5.06 (0.7H, d, 主要旋轉異構體), 4.90 - 4.81 (0.7H, m, 主要旋轉異構體), 4.74 - 4.72 (0.5H, m, 少量旋轉異構體), 4.68 - 4.44 (5H, m), 4.37 - 4.33 (0.5H, m, 少量旋轉異構體), 4.09 (0.7H, d, 主要旋轉異構體), 3.99 - 3.80 (3H, m),	562

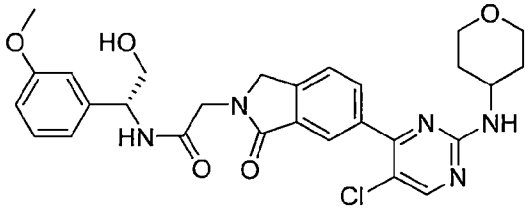
			3.55 - 3.47 (0.7H, m, 主要旋轉異構體), 3.44 - 3.34 (3H, m), 3.19 (0.7H, dd, 主要旋轉異構體), 2.94 (0.5H, dd, 少量旋轉異構體), 2.81 - 2.64 (1.3H, m), 1.84 (2H, d), 1.70 - 1.36 (4H, m).	
441	 (酸性法)	6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3S)-7-氟-3-(羥甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.04 - 8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.23 (1H, ddd), 7.11 (1H, ddd), 7.03 (1H, qd), 5.11 (1H, t), 4.99 (1H, d), 4.88 - 4.78 (1H, m), 4.70 - 4.48 (5H, m), 4.39 - 4.32 (1H, m), 4.16 (1H, d), 3.97 - 3.83 (3H, m), 3.41 - 3.34 (2H, m), 3.20 - 3.01 (1H, m), 2.93 - 2.78 (1H, m), 1.84 (2H, d), 1.60 - 1.44 (2H, m).	566

442	 (酸性法)	N-(2-苯甲基-1-羥丙-2-基)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, 90°C) δ 8.41 (1H, s), 8.09 (1H, d), 8.01 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 7.29 - 7.14 (6H, m), 7.09 (1H, s), 4.61 - 4.57 (3H, m), 4.17 (2H, s), 4.03 - 3.86 (3H, m), 3.57 - 3.34 (4H, m), 3.11 (1H, d), 2.89 (1H, d), 1.96 - 1.82 (2H, m), 1.69 - 1.50 (2H, m), 1.18 (3H, s).	550
443		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.54 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.20 (1H, t), 7.15 - 7.07 (2H, m), 7.05 (1H, d), 4.93 (1H, s), 4.83 (1H, q), 4.58 (2H, s), 4.35 - 4.22 (2H, m), 3.97 - 3.81 (3H, m), 3.56 (2H, d), 2.29 (3H, s), 1.89 - 1.79 (2H, m), 1.59 - 1.46 (2H, m). (2 質子訊號與水之波峰重疊)	536

【1742】 實施例 444、445和456: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺和2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺

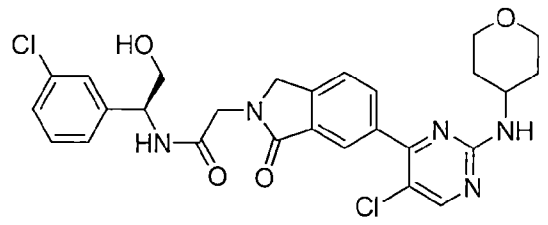






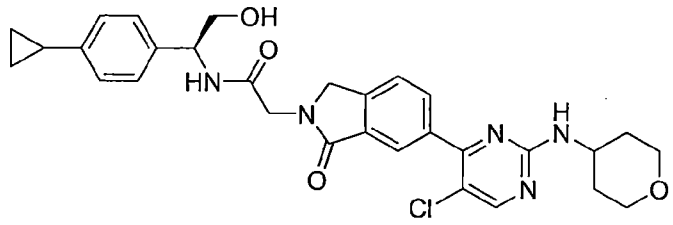
【1743】 使用與實施例407相似的步驟製備2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 2H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 4.92 (t, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.33 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 3.43 - 3.33 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.60 - 1.43 (m, 2H). LC-MS： [M+H]+ = 552. 鏡像異構物以製備型HPLC (用Lux C4 (21.2mm×250mm, 5μm)管柱，用0.1%氨/甲醇作為沖提液，流洗速度為每分鐘21ml)分離，得到白色固體之實施例化合物實施例445和446。

【1744】 實施例 447: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氯苯基)-2-羥乙基]乙醯胺



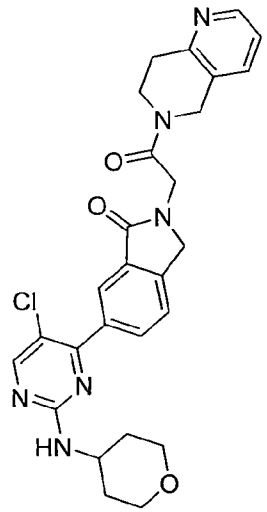
【1745】 使用與實施例407相似的步驟或其他類似的方法來製備實施例447。

【1746】 實施例 448: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(4-環丙基苯基)-2-羥乙基]乙醯胺



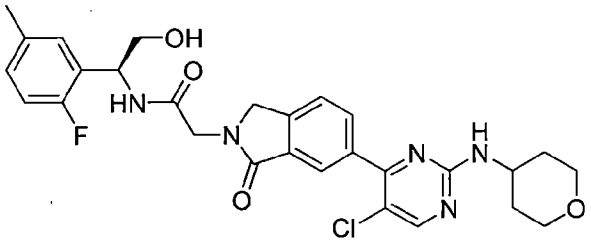
【1747】 使用與實施例407相似的步驟製備，在此情況下，產物進一步以製備型HPLC純化(Varian, 酸(0.1%甲酸), 酸,Waters X-Select Prep-C18, 5 μm, 19x50 mm 管柱, 20-50% 乙腈水溶液)，接著以鹽酸、碳酸氫鈉和食鹽水清洗。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.51 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.21 - 7.15 (2H, m), 7.06 - 6.98 (2H, m), 4.86 - 4.78 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.33 - 4.20 (2H, m), 3.98 - 3.81 (3H, m), 3.54 (2H, d), 3.42 - 3.36 (2H, m), 1.93 - 1.78 (3H, m), 1.60 - 1.45 (2H, m), 0.94 - 0.88 (2H, m), 0.66 - 0.60 (2H, m). (注意：沒有觀察到OH) LCMS: [M+H]+ = 562.

【1748】 實施例 449: 6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-6-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1749】 使用與實施例95相似的步驟，以2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1)和相對應的胺類製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, VT T=350K) δ: 8.38-8.43 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.57-7.67 (m (br), 2H), 7.28 (d (br), 1H), 7.23 (dd, 1H), 4.74 (s (br), 1H), 4.61 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.82-4.03 (m, 5H), 3.41 (ddd, 2H), 3.01 (m (br), 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 1.53-1.65 (m, 2H). MS: [M+H]+ = 519.

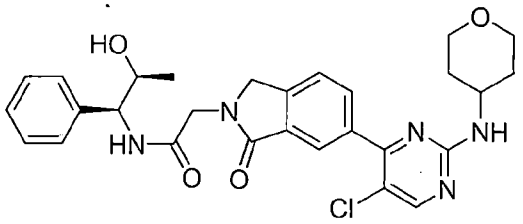
【1750】 實施例 450: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-5-甲苯基)-2-羥乙基]乙醯胺



【1751】 使用與實施例95相似的步驟製備，在此情況下且純化後，產物以乙酸乙酯溶解，以1M鹽酸(10 mL)洗，各層分離且有機層以水(2x10 mL)、碳酸氫鈉(10 mL)和食鹽水(3x10 mL)洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並減壓濃縮。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.60 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.74

(1H, d), 7.63 (1H,br. s), 7.24 - 7.18 (1H, m), 7.13 - 6.99 (2H, m), 5.14 (1H, q), 5.04 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.30 (2H, d), 3.97 - 3.84 (3H, m), 3.61 - 3.51 (2H, m), 3.40 - 3.33 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.85 (2H, br. d), 1.53 (2H, qd). LCMS: [M+H]+ = 554.

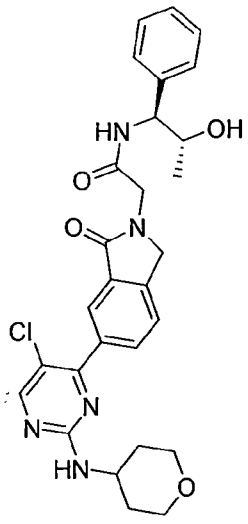
【1752】 實施例 451: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-苯丙基]乙醯胺

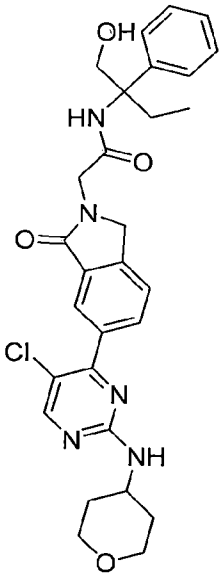
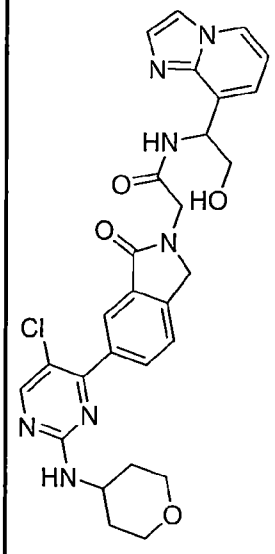


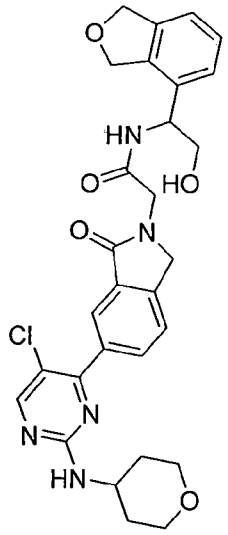
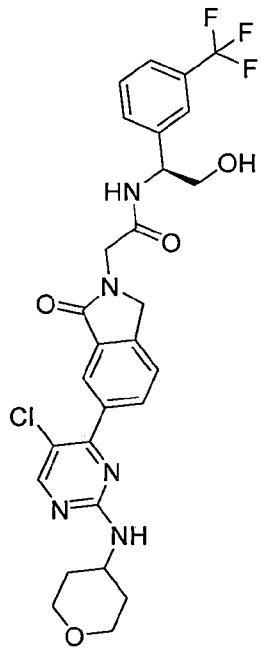
【1753】 取2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸(100 mg, 0.248 mmol)、(1S,2S)-1-胺-1-苯基丙烷-2-醇 鹽酸鹽(51.2 mg, 0.273 mmol)和三乙胺(0.138 mL, 0.993 mmol)於DMF(1.5 mL, 19.37 mmol)，加入HATU(104 mg, 0.273 mmol)，於室溫下攪拌2小時，反應以水稀釋(20 mL)，以乙酸乙酯萃取(3x10 mL)，收集有機層以1M鹽酸(2x20 mL)、食鹽水(3x20 mL)洗，以硫酸鎂乾燥並濃縮，粗產物以層析法純化(二氧化矽, 12 g 管柱, 0-10% 甲醇/二氯甲烷)，得白色固體之實施例化合物(73 mg, 54.3 %)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.50 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.04 - 8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.38 - 7.28 (4H, m), 7.26 - 7.20 (1H, m), 4.82 (1H, d), 4.72 (1H, dd), 4.58 (2H, s), 4.37 (1H, d), 4.29 (1H, d), 4.00 - 3.82 (4H, m), 3.41 - 3.35 (2H, m), 1.90 - 1.81 (2H, m), 1.59 - 1.46 (2H, m), 1.00 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ = 536.

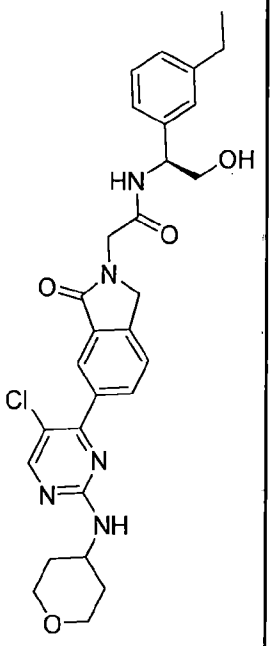
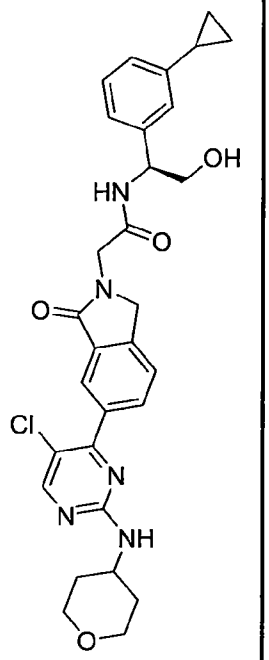
【1754】 實施例 452-462

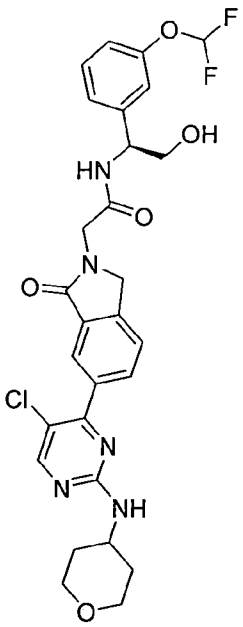
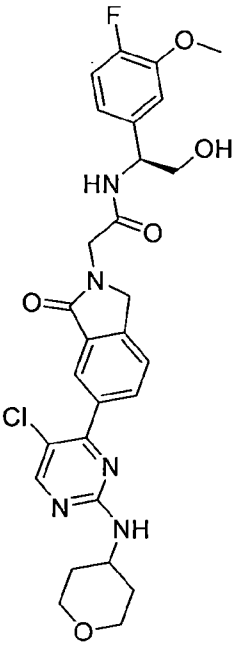
【1755】 使用與實施例451相似的步驟，以2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1)和相對應的胺類製備。

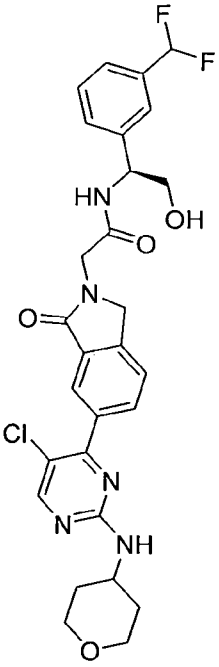
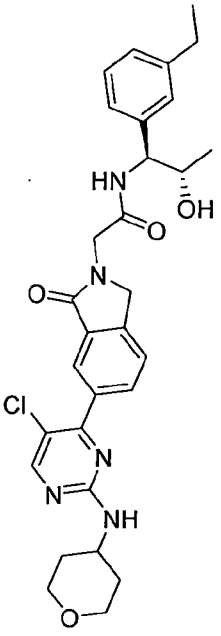
實施例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
452		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2R)-2-羥基-1-苯丙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.51 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 - 8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.35 - 7.28 (4H, m), 7.26 - 7.20 (1H, m), 4.76 - 4.70 (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.32 (1H, d), 4.26 (1H, d), 4.01 - 3.82 (4H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.89 - 1.81 (2H, m), 1.60 - 1.46 (2H, m), 1.03 (3H, d).	536

453		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-羥基-2-苯基丁-2-基)乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.04 - 7.94 (3H, m), 7.73 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 7.32 - 7.25 (4H, m), 7.21 - 7.14 (1H, m), 4.85 (1H, t), 4.60 (1H, d), 4.54 (1H, d), 4.34 (2H, s), 3.99 - 3.82 (4H, m), 3.74 (1H, dd), 3.42 - 3.36 (2H, m), 2.04 - 1.91 (2H, m), 1.89 - 1.82 (2H, m), 1.59 - 1.45 (2H, m), 0.73 (3H, t)	550
454		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-羥基-1-{咪唑[1,2-a]吡啶-8-基}乙基)乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.87 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.03 (1H, d,), 7.98 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, s (br)), 7.63 (d, 1H), 7.43 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 5.36 (1H, q), 5.20 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.38 (1H, d), 4.30 (1H, d), 3.85 (5H, td), 3.42 - 3.37 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.53 (2H, qd).	562

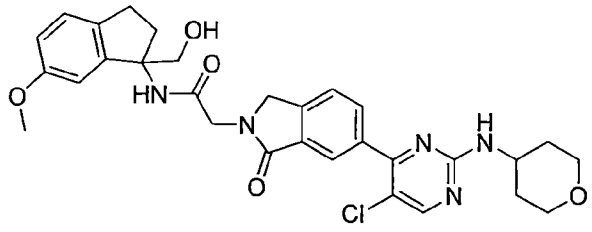
455		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(1,3-二氫-2-苯並呋喃-4-基)-2-羥乙基]-乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.60 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.32 - 7.22 (2H, m), 7.19 (1H, d), 5.08 (2H, d), 4.94-501 (3H, m), 4.75 (1H, q), 4.58 (2H, s), 4.36 - 4.19 (2H, m), 3.90 (3H, dd), 3.67 - 3.49 (2H, m), 3.39 (1H, d), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd)	564
456		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.70 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.80 - 7.68 (2H, m), 7.68 - 7.54 (4H, m), 5.03 (1H, t), 5.01 - 4.94 (1H, m), 4.59 (2H, s), 4.44 - 4.23 (2H, m), 3.89 (3H, dd), 3.62 (2H, t), 3.33-3.43 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.52 (2H, qd).	590

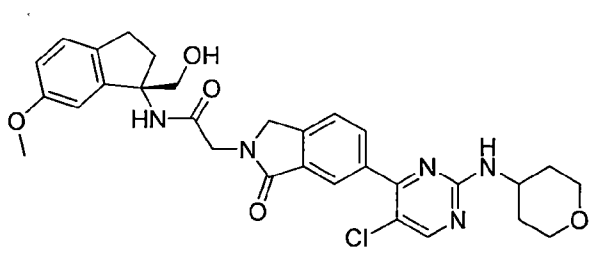
457		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-乙苯基)-2-羥乙基]-乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.54 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.24 (1H, t), 7.19 - 7.06 (3H, m), 4.92 (1H, t), 4.86 (1H, q), 4.59 (2H, s), 4.29 (2H, d), 3.89 (3H, dd), 3.61 - 3.53 (2H, m), 3.33-3.43 (2H, m), 2.59 (2H, q), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd), 1.18 (3H, t).	550
458		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-環丙基苯基)-2-羥乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.52 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.19 (1H, t), 7.11 - 7.01 (2H, m), 6.93 (1H, dt), 4.91 (1H, t), 4.83 (1H, q), 4.59 (2H, s), 4.29 (2H, dd), 3.90 (3H, dd), 3.55 (2H, t), 3.33-3.43 (2H, m), 1.94 - 1.79 (3H, m), 1.53 (2H, qd), 0.99 - 0.88 (2H, m), 0.73 - 0.58 (2H, m)	562

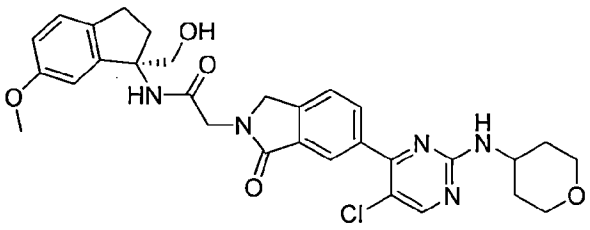
459		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-羥乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.61 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.43 - 7.35 (1H, m), 7.25 - 7.18 (2H, m), 7.14 (1H, t), 7.08 - 7.02 (1H, m), 4.99 (1H,), 4.89 (1H, q), 4.58 (2H, s), 4.38 - 4.22 (2H, m), 3.89 (3H, dd), 3.58 (2H, t), 3.42 - 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, dddd).	588
460		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(4-氟-3-甲氧苯基)-2-羥乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.54 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.20 - 7.09 (2H, m), 6.87 (1H, ddd), 4.92 (1H, t), 4.86 (1H, q), 4.59 (2H, s), 4.29 (2H, s), 3.99-3.78 (6H, m), 3.62 - 3.52 (2H, m), 3.43 - 3.32 (2H, m), 1.90-1.78 (2H, m), 1.52 (2H, dddd).	570

461		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-(二氟甲基)苯基]-2-羥乙基]-乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.66 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.56 - 7.42 (4H, m), 7.03 (1H, t), 5.03 - 4.96 (1H, m), 4.96 - 4.89 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.33 (1H, d), 4.27 (1H, d), 4.00 - 3.78 (3H, m), 3.60 (2H, dd), 3.45 - 3.34 (2H, m), 1.88 - 1.78 (2H, m), 1.61 - 1.43 (2H, m).	572
462		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-1-(3-乙基苯基)-2-羥丙基]-乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.50 - 8.44 (2H, m), 8.06 - 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 7.25 - 7.20 (1H, m), 7.18 - 7.12 (2H, m), 7.09 - 7.04 (1H, m), 4.80 (1H, d), 4.70 (1H, dd), 4.58 (2H, s), 4.36 (1H, d), 4.30 (1H, d), 4.00 - 3.81 (4H, m), 3.42 - 3.36 (2H, m), 2.59 (2H, q), 1.91 - 1.81 (2H, m), 1.58 - 1.46 (2H, m), 1.18 (3H, t), 1.00 (3H, d).	564

【1756】 實施例 463、464和465: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(羥甲基)-6-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺、2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(羥甲基)-6-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺和2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(羥甲基)-6-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺。

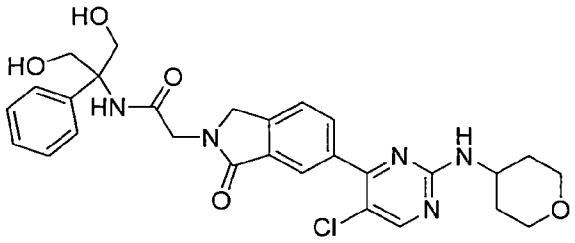






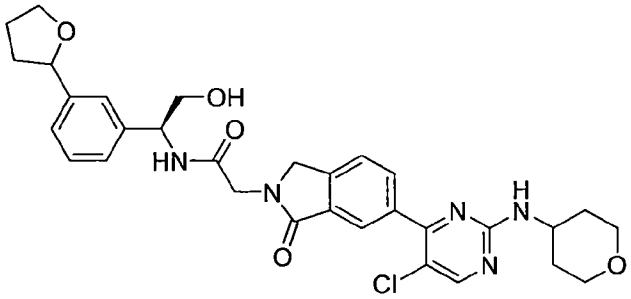
【1757】 使用與實施例451相似的步驟製備。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.09 (1H, d), 6.88 (1H, d), 6.77 (1H, dd), 5.02 (1H, t), 4.57 (2H, s), 4.33 - 4.15 (2H, m), 3.90 (3H, dd), 3.72 (3H, s), 3.64 (1H, dd), 3.56 (1H, dd), 3.33-3.42 (2H, m), 2.83 (1H, ddd), 2.73 (1H, dt), 2.43 - 2.23 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd). LCMS: [M+H]+ = 578. 鏡像異構物以手性製備型HPLC分離(Gilson, IA 管柱，等梯度20%乙醇溶於80% 4:1(異己烷 + 0.2% 二乙胺):二氯甲烷)

【1758】 實施例 466: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1,3-二羥基-2-苯基丙-2-基)乙醯胺



【1759】 使用與實施例451相似的步驟製備，於本實施例，產物進一步以製備型HPLC純化(Waters, 鹼(0.1%碳酸氫銨), 鹼,Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μm, 19x50 mm 管柱, 20-40%乙腈水溶液)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.06 - 8.01 (2H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.37 - 7.32 (2H, m), 7.31 - 7.25 (2H, m), 7.22 - 7.15 (1H, m), 4.88 (2H, t), 4.59 (2H, s), 4.36 (2H, s), 3.99 - 3.80 (7H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.90 - 1.80 (2H, m), 1.59 - 1.46 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 552.

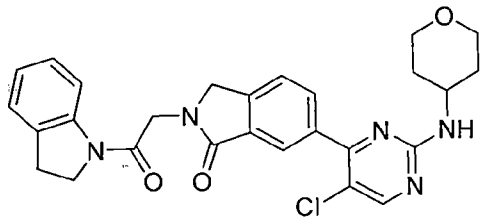
【1760】 實施例 467: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[3-(四氫呋喃-2-基)苯基]乙基]乙醯胺



【1761】 使用與實施例451相似的步驟製備，純化後，產物以乙酸乙酯溶解並以1N鹽酸洗，水溶液層以乙酸乙酯萃取，收集有機層以碳酸氫鈉、食鹽水洗，以硫酸鎂乾燥並減壓濃縮，以乙醚研磨並抽氣乾燥後得白色固體之實施例

化合物(0.007 g, 0.011 mmol)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.58 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 4.93 (t, 1H), 4.87 (td, 1H), 4.81 - 4.74 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.04 - 3.76 (m, 5H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.58 - 1.46 (m, 2H). LCMS: [M+H]+ = 592.

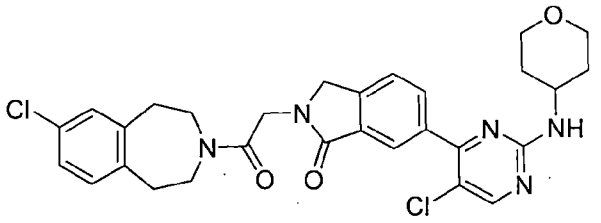
【1762】 實施例 468: 6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-(2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1763】 取2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1, 0.100 g, 0.246 mmol)於DMF(2.0 mL, 25.8 mmol)在室溫下攪拌，加入DIPEA(0.090 mL, 0.515 mmol)、吲哚啉(0.040 mL, 0.356 mmol)和HATU(0.142 g, 0.373 mmol)，反應2.5小時後以乙酸乙酯(30 mL)和氯化銨(30 mL)分層，收集有機層以水(20 mL)、碳酸氫鈉(20 mL)和食鹽水(2 x 20 mL)洗，接著真空濃縮；水層含有白色固體以過濾分離，接著以水(10 mL)和乙醚(2 x 10 mL)洗，固體以乙醚(3 mL)研磨，超聲震盪後將溶液傾析(重複3次)，固體接著以甲醇：水(5 mL, 1：1)懸浮，超音波震盪後加熱得到白色溶液，溶液冷卻至隔夜，產生的固體以傾析溶劑來分離，固體在乾燥器中於50°C乾燥5小時後得到實施例化合物(0.049 g, 37.2 %)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.01 (2H, dd), 7.79 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.29 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.03 (1H,

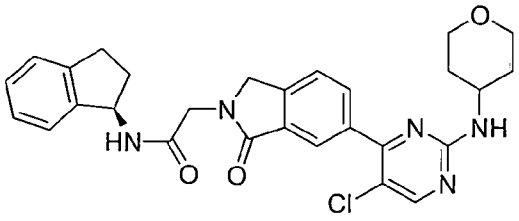
t), 4.62 (4H, d), 4.23 (2H, t), 3.98 – 3.85 (3H, m), 3.39 (2H, t), 3.23 (2H,t), 1.86 (2H, d), 1.54 (2H, qd). LC-MS: [M+H]+ = 504.

【1764】 實施例 469: 2-[2-(7-氯-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-3-基)-2-側氧乙基]-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



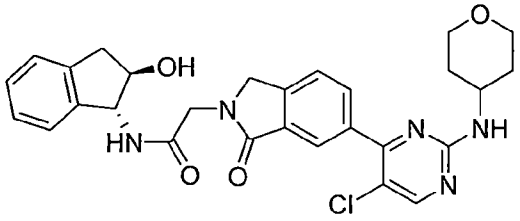
【1765】 取2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1, 65 mg, 0.161 mmol)、7-氯-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]氮呼(29.3 mg, 0.161 mmol)和HATU(67.5 mg, 0.177 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中在室溫下攪拌，加入三乙胺(67.5 µl, 0.484 mmol)反應至隔夜，混合物以乙酸乙酯(30 mL)稀釋，以1M鹽酸(30 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)、水(30 mL)和食鹽水(30 mL)洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並真空濃縮得粗產物，粗產物以層析法純化(二氧化矽, 40 g 管柱, 0-10% 甲醇/乙酸乙酯)，得白色固體之實施例化合物(50 mg, 0.087 mmol, 54.2 %)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.29 (1H, dd), 7.25 - 7.14 (2H, m), 4.56 (4H, t), 4.00 - 3.82 (3H, m), 3.72 - 3.55 (4H, m), 3.45 - 3.34 (2H, m), 2.99 (2H, t), 2.87 (2H, q), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd). LC-MS: [M+H]+ = 566.

【1766】 實施例 470: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺



【1767】 取2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1, 0.08 g, 0.199 mmol)和(R)-2,3-二氫-1H-茚-1-胺鹽酸鹽(0.035 g, 0.209 mmol)於DMF(1 mL)，於反應中加入DIPEA(0.073 ml, 0.417 mmol)，接著加入HATU(0.079 g, 0.209 mmol)，混合物攪拌30分鐘後，加入1N鹽酸並以水稀釋，將生成的沉澱物過濾，以水、碳酸氫鈉洗並抽真空乾燥，固體接著以二氯甲烷溶解並加入食鹽水，透過分離柱分離各層，有機層以硫酸鎂乾燥並真空濃縮，在研磨並蒸發乙醚後得白色固體之實施例化合物(0.065 g, 62.6 %)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.55 (d, 1H), 8.45 (s (br), 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.23 (m, 4H), 5.34 (dd, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.05 - 3.79 (m, 3H), 3.39 (d, 2H), 2.94 (ddd, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.40 (dtd, 1H), 1.83 (m, 3H), 1.53 (qd, 2H). LC-MS: [M+H]+ = 518.

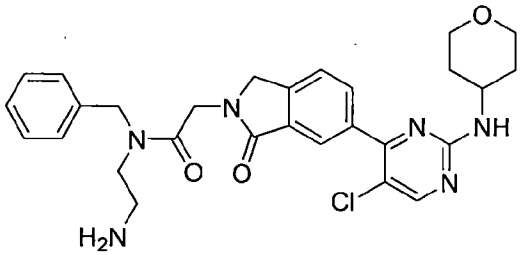
【1768】 實施例 471: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R,2R)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺



【1769】 取2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1, 80 mg, 0.199 mmol) 和(1R,2R)-1-胺-2,3-二氫-1H-茚-2-醇(29.6 mg, 0.199 mmol)於DMF(3 mL)，加入HATU(83 mg, 0.218 mmol)

後再加入三乙胺(83 µl, 0.596 mmol)，接著加入鹽酸(1M, 2 mL)後再加入水(10 mL)，將生成的白色固體過濾，以碳酸氫鈉(10 mL)洗，在40°C下以真空乾燥，殘餘物與甲醇/乙醚研磨後，得淡褐色粉末之實施例化合物(63 mg, 58.2 %)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.33 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.02 (1H, dd), 7.59 (1H, d), 7.25 - 7.15 (3H, m), 7.08 (1H, d), 5.18 (1H, d), 5.11 (1H, t), 4.67 (2H, s), 4.46 - 4.36 (4H, m), 4.11 - 3.94 (3H, m), 3.58 - 3.50 (2H, m), 3.28 (1H, dd), 2.92 (1H, dd), 2.05 (2H, d), 1.56 (2H, qd) (未觀察到一個可交換的質子) . LC-MS : [M+H]+ = 534.

【1770】 實施例 472: N-(2-胺乙基)-N-苯甲基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺

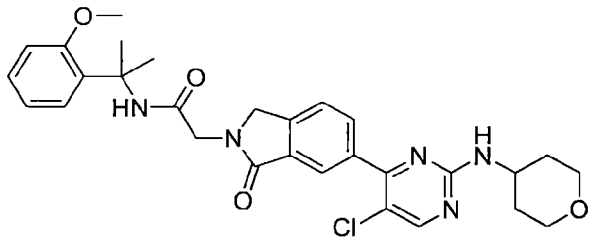


【1771】 在氮氣下取三級丁基(2-(N-苄基-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙醯胺基)乙基)胺基甲酸酯(製備例312, 75 mg, 0.118 mmol)於二氯甲烷(1.2 mL, 0.1 M)下攪拌，加入三氟乙酸(455 µl, 5.90 mmol)，反應於室溫下攪拌30分鐘，混合物以真空濃縮，殘餘物與甲苯(4x3 mL)和乙腈(2x3 mL)共沸後得淺黃色固體粗產物(60 mg)，粗產物以甲醇充填至SCX(600 mg)管柱，管柱以甲醇流洗，接著產物以0.7 M氨/甲醇沖提，生成的混合物以真空濃縮後得白色固體之實施例化合物(51 mg,77 %)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz @ 60 °C) δ 8.42 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.03 - 7.95 (1H, m), 7.73 (1H, t), 7.42 - 7.24 (6H, m), 4.79 - 4.44 (6H, m), 4.03 - 3.80 (3H, m), 3.49 - 3.27 (4H, m), 2.81 - 2.66

(2H, m), 1.93 - 1.83 (2H, m), 1.64 - 1.49 (2H, m) (缺少NH_2-，可能與水峰重疊).

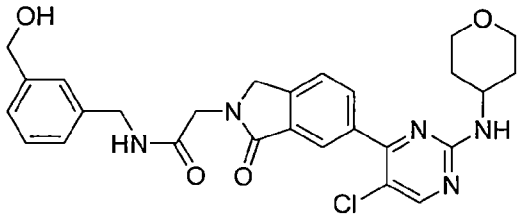
LC-MS : [M+H]+ = 535.

【1772】 實施例 473: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(2-甲氧苯基)丙-2-基]乙醯胺



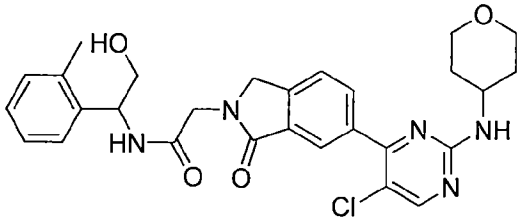
【1773】 取2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1, 80 mg, 0.199 mmol)和2-(2-甲氧苯基)丙烷-2-胺(32.8 mg, 0.199 mmol)於DMF(1 mL)，加入HATU(83 mg, 0.218 mmol)後再加入三乙胺(83 µl, 0.596 mmol)，混合物在室溫下攪拌1小時後加入水(10 mL)，將生成的白色沉澱物過濾，固體研磨(甲醇/乙醚)後得無色粉末之實施例化合物(76 mg, 66.8 %)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.44 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.95 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.62 (1H, bs), 7.24 - 7.15 (2H, m), 6.97 (1H, dd), 6.85 (1H, td), 4.54 (2H, s), 4.22 (2H, s), 3.99 - 3.82 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.41 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.64 (6H, s), 1.52 (2H, qd). LC-MS : [M+H]+ = 550.

【1774】 實施例 474: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[3-(羥甲基)苯基]甲基}乙醯胺



【1775】 使用與實施例94相似的步驟製備。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.33 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.59 - 7.54 (1H, m), 7.25 - 7.12 (4H, m), 6.85 (1H, bs), 5.30 (1H, bs), 4.63 (2H, s), 4.58 (2H, s), 4.42 (2H, d), 4.30 (2H, s), 4.11 - 3.93 (3H, m), 3.53 (2H, td), 2.09 - 1.99 (2H, m), 1.62 - 1.49 (2H, m). (1 exchangeable proton not observed). LC-MS : [M+H]+ = 522.

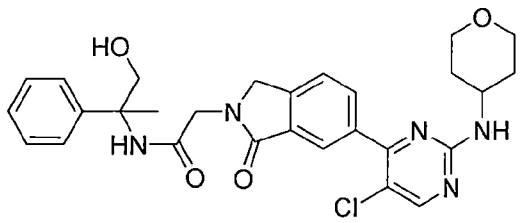
【1776】 實施例 475: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-1-(2-甲基苯基)乙基]乙醯胺



【1777】 取2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1, 80 mg, 0.199 mmol)和2-胺-2-(鄰-甲苯基)乙醇(30.0 mg, 0.199 mmol)於DMF(1 mL)，加入HATU(83 mg, 0.218 mmol)後再加入三乙胺(83 μl, 0.596 mmol)，反應於室溫下攪拌1小時後加入水(10 mL)，將生成的白色沉澱物過濾，粗產物以層析法純化(二氧化矽, 0-5%甲醇/乙酸乙酯)，得無色粉末之實施例化合物(12 mg, 11.05 %)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.33 (1H, s), 8.31 - 8.28 (1H, m), 8.00 (1H, dd), 7.58 - 7.53 (1H, m), 7.24 - 7.10 (4H, m), 7.06 (1H, d), 5.35 - 5.27 (2H, m), 4.62 (2H, dd), 4.32 (2H, dd), 4.11 - 3.95 (3H, m), 3.87 - 3.76 (2H, m), 3.58 - 3.48 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.05 (2H, d), 1.62 - 1.50 (2H, m). (1個可交換姪子位於水之波峰) LC-MS : [M+H]+ = 536.

【1778】 實施例 476、 477和478: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-羥基-2-苯基丙-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(2R)-1-羥基-2-苯基丙-2-基]乙醯胺、2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(2S)-1-羥基-2-苯基丙-2-基]乙醯胺



【1779】 取2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(80 mg, 0.199 mmol)和2-胺-2-苯基丙-1-醇(30.0 mg, 0.199 mmol)於DMF(1 mL)，加入HATU(83 mg, 0.218 mmol)後再加入三乙胺(83 µl, 0.596 mmol)，反應於室溫下攪拌1小時後加入水(10 mL)，將生成的白色沉澱物過濾，以層析法純化(二氧化矽，0-5%甲醇/乙酸乙酯)，再以製備型HPLC(酸性)純化後，得無色粉末之實施例化合物(22 mg, 20.46 %)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.44 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.61 (1H, bs), 7.35 - 7.25 (4H, m), 7.21 - 7.15 (1H, m), 5.07 (1H, s), 4.56 (2H, s), 4.30 (2H, s), 3.99 - 3.81 (3H, m), 3.67 (1H, d), 3.54 - 3.46 (1H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, dd), 1.60 (3H, s), 1.58 - 1.46 (2H, m). LC-MS : [M+H]+ = 536. 鏡相異構物以手性製備型HPLC分離(Daicel IA 2cm×25cm 5µm, 60% (異己烷 + 0.2% 三氟乙酸) : 40% 乙醇, 運作時間為60分鐘)，得二部分(fraction)：

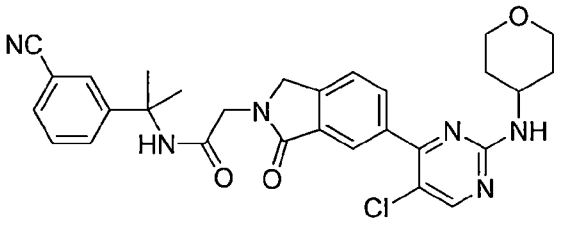
【1780】 部分1，進一步使用快速層析法(二氧化矽，0-5%甲醇/二氯甲烷)純化後得2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(2R)-1-羥基-2-苯基丙-2-基]乙醯胺。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.36 – 7.25 (4H, m), 7.22 – 7.14 (1H, m), 5.03 (1H, t), 4.57 (2H, s), 4.31 (2H, s), 3.99 –

3.85 (3H, m), 3.67 (1H, dd), 3.50 (1H, dd), 3.41 – 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, br. d), 1.60 (3H, s), 1.58 – 1.48 (2H, m) ppm. LC-MS : [M+H]+ = 536.

【1781】 部分1進一步使用快速層析法(二氧化矽，20% (1%氨/甲醇)/二氯甲烷)純化，再進一步使用快速層析法(二氧化矽，0 – 10%甲醇/二氯甲烷)純化後，得乾淨之峰2(19 mg)。

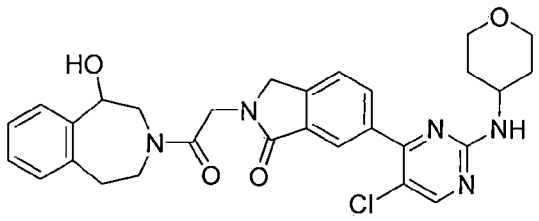
【1782】 峰2：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(2S)-1-羥基-2-苯基丙-2-基]乙醯胺。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.36 – 7.25 (4H, m), 7.22 – 7.14 (1H, m), 5.03 (1H, t), 4.57 (2H, s), 4.31 (2H, s), 3.99 – 3.85 (3H, m), 3.67 (1H, dd), 3.50 (1H, dd), 3.41 – 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, br. d), 1.60 (3H, s), 1.58 – 1.48 (2H, m) ppm. LC-MS : [M+H]+ = 536.

【1783】 實施例 479: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(3-氰苯基)丙-2-基]乙醯胺



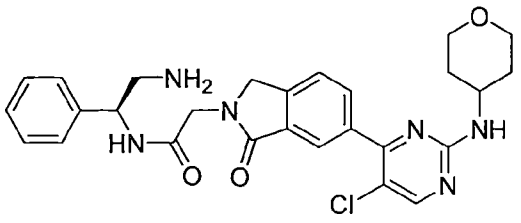
【1784】 使用與實施例476相似的步驟製備。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.37 - 8.30 (2H, m), 8.03 (1H, dd), 7.62 - 7.54 (3H, m), 7.49 (1H, dt), 7.39 - 7.33 (1H, m), 6.88 (1H, bs), 5.20 (1H, d), 4.61 (2H, s), 4.23 (2H, s), 4.12 - 3.94 (3H, m), 3.54 (2H, td), 2.12 - 2.00 (2H, m), 1.65 (6H, s), 1.59 - 1.52 (2H, m). LC-MS : [M+H]+ = 545.

【1785】 實施例 480: 6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-(1-羥基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-3-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1786】 取2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1, 65 mg, 0.161 mmol)、2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]氮呼-1-醇(26.3 mg, 0.161 mmol)和HATU(67.5 mg, 0.177 mmol)溶於二氯甲烷(3 mL)攪拌，加入三乙胺(67.5 µl, 0.484 mmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜，反應以乙酸乙酯稀釋(30 mL)，以1M鹽酸(30 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)、水(30 mL)和食鹽水(30 mL)清洗，以硫酸鎂乾燥，以過濾收集水層中形成的沉澱物以水清洗(5 ml x2)，以20%甲醇/二氯甲烷(50 ml)溶解，生成的溶液以硫酸鎂乾燥，真空濃縮後得無色固體之實施例化合物(38 mg, 42.5 %)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.46 (1H, s), 8.06 - 8.01 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.48 - 7.33 (1H, m), 7.27 - 7.10 (3H, m), 5.78 - 5.71 (1H, m), 4.78 (1H, d), 4.68 (1H, s), 4.63 (1H, d), 4.59 - 4.46 (3H, m), 3.99 - 3.75 (5H, m), 3.61 (1H, d), 3.40 (2H, d), 3.11 (1H, dd), 2.73 (1H, dd), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd). LC-MS : [M+H]+ = 548. (NMR顯示幾種相異旋轉異構體).

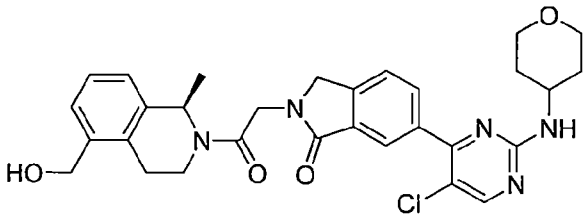
【1787】 實施例 481: N-[(1S)-2-胺-1-苯乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺

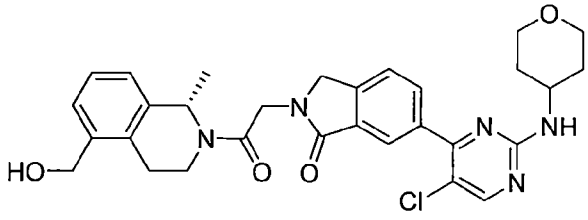


【1788】 取(S)- (2-(2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙醯胺基)-2-苯基乙基)胺基甲酸三級丁酯(製備例304, 0.11 g,

0.177 mmol)溶於二氯甲烷(1 mL)，加入三氟乙酸(0.3 ml, 0.177 mmol)攪拌1小時，混合物真空濃縮後加入碳酸氫鈉和二氯甲烷，透過相分離柱分離各層並將有基層真空濃縮，殘餘物以甲醇溶解並充填至SCX管柱，管柱以甲醇洗，產物以1%氨/甲醇沖提，將混合物真空濃縮並將殘餘物以二氯甲烷溶解且以棉絨過濾，混合物真空濃縮後殘餘物以乙醚研磨，接著真空濃縮後得到無色固體之實施例化合物(0.072 g, 76 %)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, VT T=350K) δ: 8.41 (s, 1H), 8.32 (s (br, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.34 (d, 4H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 4.88 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.28 (d, 1H), 4.02 - 3.83 (m, 3H), 3.41 (td, 3H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.58 (m, 2H). LC-MS : [M+H]+ = 521.

【1789】 實施例 482和483: 6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基}-2-{2-[(1R)-5-(羥甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮和 6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基}-2-{2-[(1S)-5-(羥甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮

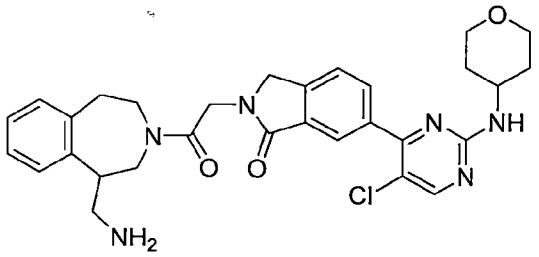




【1790】 鏡像異構物6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[5-(羥甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(實施例192, 170mg)以手性製備型HPLC分離(Gilson, Chiralpak IA, 2 cm x 25 cm, 40%乙醇溶於3:1己烷(+0.2%三氟乙酸):二氯甲烷)，得到6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基)-2-(2-(5-(羥甲基)-1-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-側氧乙基) 異吲哚啉-1-酮(異構物 1, 20 mg, 7.3 %)(滯留時間：24分鐘)和6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基)-2-(2-(5-(羥甲基)-1-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-yl)-2-側氧乙基)

異吲哚啉-1-酮(異構物 2, 20 mg, 7.3 %)，為無色固體。在溶液收縮時，得到的產物為與約略10%的其三氟乙酸鹽的混合物((2-(2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙醯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)甲基 2,2,2-三氟乙酸鹽)，每個鏡像異構物的無色固體以甲醇(1.5 ml, 37.1 mmol)溶解，加入碳酸鉀(16.94 mg, 0.123 mmol)，混合物在室溫下攪拌2小時，將混合物濃縮後以二氯甲烷(30 ml)稀釋，接著以水(10 mL)清洗，有機層以硫酸鎂乾燥並真空濃縮，得無色固體之實施例化合物(17 mg, 6.1 %)。LC-MS： [M+H]+ = 562.

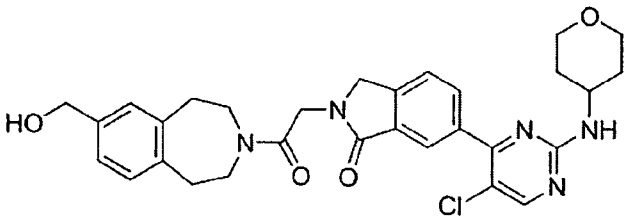
【1791】 實施例 484: 2-{2-[1-(胺甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-3-基]-2-側氧乙基}-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1792】 取2-((3-(2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]氮呼-1-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(製備例310, 20 mg, 0.029 mmol)於乙醇(1 ml)下攪拌，與水合肼(5.68 µl, 0.116 mmol)反應，生成的白色懸浮物加熱迴流3小時，混合物真空濃縮後，殘餘物以層析法純化(二氧化矽，12 g 管柱，0-10%甲醇/二氯甲烷)，得無色固體之實施例化合物(8 mg, 0.014 mmol, 產率48.8%)。^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8.39 - 8.33 (1H, m), 8.26 - 8.19 (1H, m), 8.14 - 8.04 (1H, m), 7.73 - 7.66 (1H, m), 7.29 - 7.04 (4H, m), 4.72 - 4.45 (4H, m), 4.25 - 4.16 (1H, m), 4.10 - 3.85 (4H, m), 3.55 (2H, td), 3.23 - 3.12 (1H, m), 3.11 - 2.77 (3H, m), 2.07 - 1.97 (2H, m), 1.73 - 1.55 (2H, m) (沒有觀察

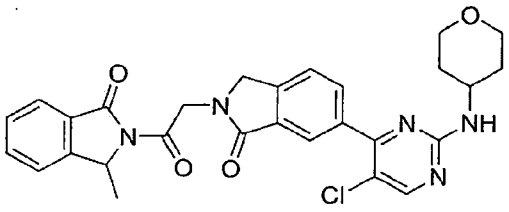
到可交換之NH和NH_2，4個質子訊號與氘代甲醇(MeOD)和/或水峰重疊). LC-MS : [M+H]+ = 561.

【1793】 實施例 485: 6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[7-(羥甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-3-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



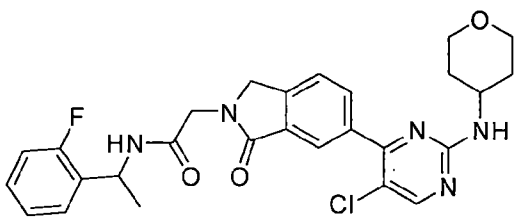
【1794】 取2-(2-(7-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4,5-二氫-1H-苯並[d]氮呼-3(2H)-基l)-2-側氧乙基)-6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基)異吲哚啉-1-酮(製備例305, 46 mg, 0.067 mmol)於四氫呋喃(1 mL)下攪拌，加入溶於四氫呋喃(81 µl, 0.081 mmol) 的1M四正盯基氟化胺(TBAF)，混合物在室溫下攪拌至隔夜，反應以乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL)分層，有機層以食鹽水洗，以硫酸鎂乾燥過濾，真空濃縮後得粗產物(70 mg)，以層析法純化(二氧化矽，24 g 管柱，0-10%甲醇/乙酸乙酯)，得一玻璃狀物，其以乙醚研磨並乾燥後得白色固體之實施例化合物(10 mg, 25.9 %)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.15-7.03 (m, 3H), 5.11 (t, 1H), 4.55 (s, 4H), 4.44 (d, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.67-3.55 (m, 4H), 3.37 (t, 2H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 2H), 1.86-1.83 (br m, 2H), 1.52 (qd, 2H). LC-MS : [M+H]+ = 562.

【1795】 實施例 486: 6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-(1-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



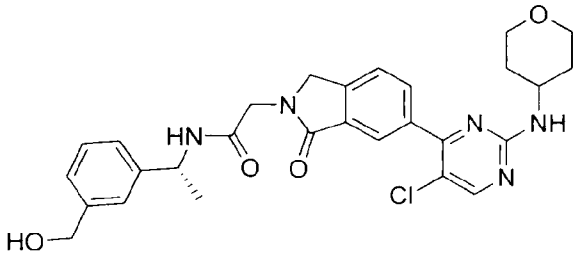
【1796】 在微波反應瓶中裝入N-(1-(2-溴苯基)乙基)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)乙醯胺(製備例311, 102 mg, 0.167 mmol)、3-側氧基苯並[d]異噻唑-2(3H)-甲醛 1,1-二氧化物(52.9 mg, 0.251 mmol)、碳酸鈉(17.70 mg, 0.167 mmol)、乙酸鈀($Pd(OAc)_2$)(1.125 mg, 5.01 μmol)和1,4-雙(二苯基膦基)丁烷(1,4-bis(diphenylphosphino)butane)(3.20 mg, 7.52 μmol)，將反應瓶上蓋後抽真空並以氮氣回填(3X)，三乙基矽烷(34.7 μl, 0.217 mmol)加入至除氣的(氮氣噴灑10分鐘)DMF(0.8 mL)中並且混合物於室溫下攪拌10分鐘，反應在氮氣下加熱至80°C攪拌至隔夜，反應以乙酸乙酯(10 mL)稀釋並以食鹽水(10 mL)清洗，水溶液層以乙酸乙酯萃取(1x10 mL)，收集有機層以硫酸鎂乾燥，過濾並真空濃縮後得黃色膠狀物質(120 mg)，粗產物使用層析法純化(二氧化矽，12 g 管柱，0-100%乙酸乙酯溶於異己烷)，得無色玻璃狀之實施例化合物(16 mg, 17.83 %)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.45 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.60 (s (br), 1H), 5.24 (q, 1H), 5.06 (d, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.00 – 3.81 (m, 3H), 3.43 – 3.33 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.57 (d, 3H), 1.55 – 1.47 (m, 2H). LC-MS : [M+H]+ = 532.

【1797】 實施例 487: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2-氟苯基)乙基]乙醯胺



【1798】 取1-(2-氟苯基)乙胺(5.5 mg, 0.040 mmol)、2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1, 15 mg, 0.037 mmol)和Hunig's鹼(即DIPEA)(0.020 ml, 0.112 mmol) 於DMF(0.2 ml)中，與溶於DMF(0.2 ml)的HATU(14.5 mg, 0.038 mmol)反應並搖晃至均相，混合物靜置1小時後以甲醇(40 µL)稀釋，過濾並以逆相製備型HPLC純化(Waters XSelect CSH C18 OBD, 130Å, 5 µm, 19 mm X 50 mm 管柱，使用梯度5-95%乙腈/水，分別含有0.1%甲酸，作為沖提液，流速為每分鐘28 ml)， 將沖提液蒸發後得無色玻璃狀物質(17.3 mg)，產物進一步以逆向製備型HPLC純化(Waters XBridge BEH C18 OBD，130Å，5 µm，19 mm X 50 mm 管柱，使用梯度5-95%乙腈/10mM碳酸氫銨水溶液作為沖提液，流速28 ml/min)，合併乾淨的部分並抽氣乾燥，得白色固體之實施例化合物(11.3 mg, 55.0 %)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.70 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.47 - 7.38 (1H, m), 7.34 - 7.25 (1H, m), 7.24 - 7.08 (2H, m), 5.17 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.26 (2H, s), 3.98 - 3.81 (3H, m), 3.47 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.62 - 1.44 (2H, m), 1.38 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ = 524.

【1799】 實施例 488: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(羥甲基)苯基]乙基]乙醯胺



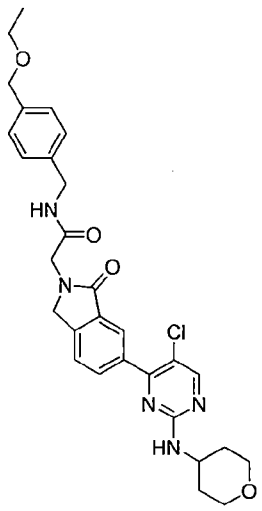
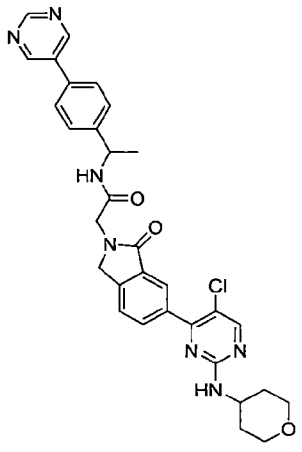
【1800】 在氮氣環境下取(R)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-(1-(3-甲醯基苯基)乙基)乙醯胺(製備例307, 10 mg, 0.018 mmol)溶於1:1=四氫呋喃:甲醇(1 mL)冷卻攪拌，加入硼氫化鈉(0.808 mg,

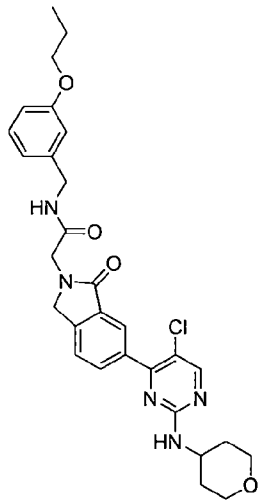
0.021 mmol)，混合物回溫到室溫攪拌隔夜，並進一步加入硼氫化鈉(0.808 mg, 0.021 mmol)於室溫下持續攪拌1小時，加入氯化銨水溶液(10 mL)終止反應，以二氯甲烷萃取(3x10 mL)，收集有機層以食鹽水清洗(1x30 mL)，以硫酸鎂乾燥，過濾並真空濃縮，粗產物以層析法純化(二氧化矽，4 g 管柱，0-5%甲醇/二氯甲烷)，得白色固體之實施例化合物(7 mg, 71.9 %)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.61 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.32 - 7.24 (2H, m), 7.21 - 7.15 (2H, m), 5.19 (1H, t), 4.94 (1H, dq), 4.58 (2H, s), 4.49 (2H, d), 4.24 (2H, d), 3.98 - 3.81 (3H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.58-1.46 (2H, m), 1.37 (3H, d). LC-MS： [M+H]+ = 536.

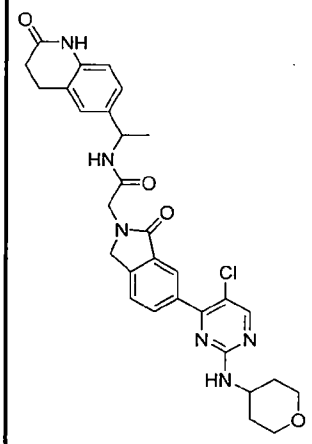
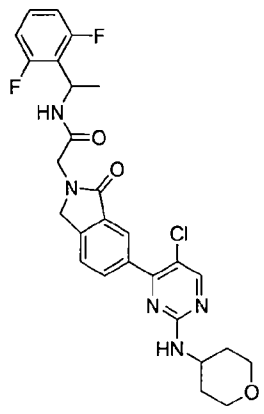
【1801】 實施例 489-537:

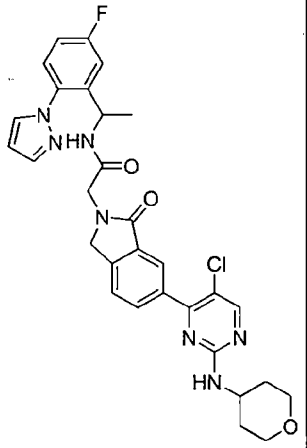
【1802】 取同屬性之胺類(0.039 mmol)、 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1, 15 mg, 0.037 mmol)和DIPEA(0.026 ml, 0.149 mmol)於DMF(0.2 ml)，與溶於DMF(0.2 ml)的HATU(15.5 mg, 0.041 mmol)反應並搖晃至均相，混合物靜置隔夜，以逆向製備型HPLC純化(Waters XBridge BEH C18 OBD，130Å，5 μm，19 mm X 50 mm 管柱，使用梯度20-50%(條件A)、35-65%(條件B)或50-80%(條件C)的乙腈/10 mM碳酸氫銨水溶液作為沖提液，流速28 ml/min)，將乾淨的部分以真空離心濃縮儀(genevac)抽氣乾燥，固體殘餘物即實施例化合物，或進一步如下表所述製備。

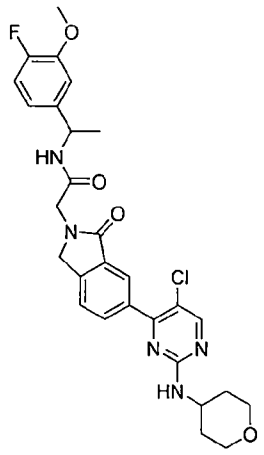
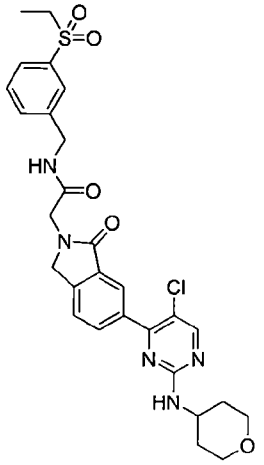
實施例	結構	製備方法	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$

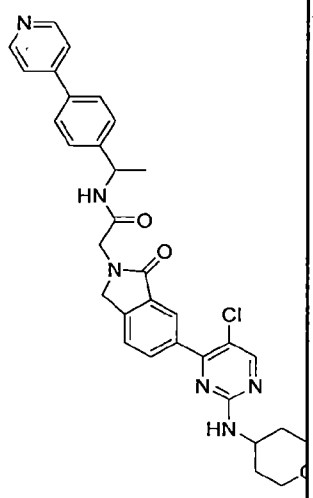
489		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[4-(乙氧基甲基)苯基]甲基}乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.64 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.27 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 3.45 (q, 2H), 3.41 – 3.34 (m, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.58 – 1.44 (m, 2H), 1.13 (t, 3H).	550
490		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(嘧啶-5-基)苯基]乙基}乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.18 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.69 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 5.01 (qd,	584

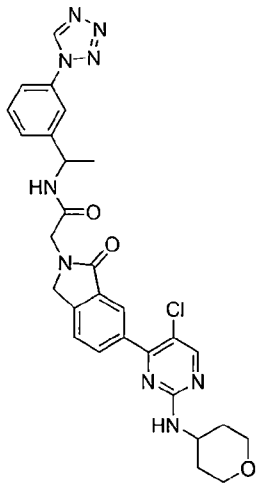
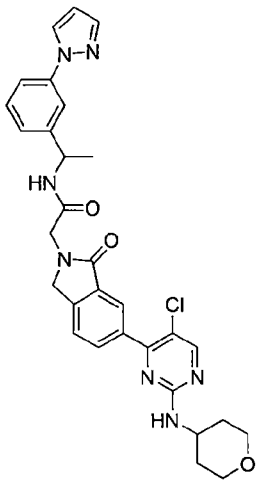
				1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.01 – 3.77 (m, 3H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.57 – 1.45 (m, 2H), 1.42 (d, 3H)	
491		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(3-丙氧基苯基)甲基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.61 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.86 – 6.76 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.27(d, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.93 – 3.80 (m, 3H), 3.38 (d, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.78 – 1.64 (m, 2H), 1.60 – 1.45 (m, 2H), 0.97 (t, 3H)	550

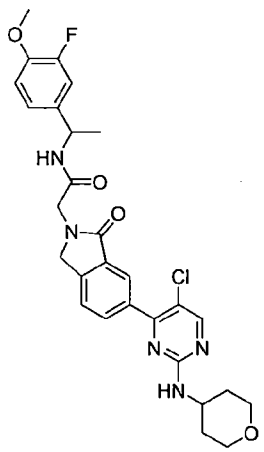
492		A	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10.03 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.93 – 4.82 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.99 – 3.81 (m, 3H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 2.89 – 2.80 (m, 2H), 2.43 (dd, 2H), 1.91 – 1.78 (m, 2H), 1.60 – 1.45 (m, 2H), 1.35 (d, 3H)	575
493		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2,6-二氟苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.73 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.38 – 7.28 (m, 1H), 7.10 – 7.00 (m, 2H),	542

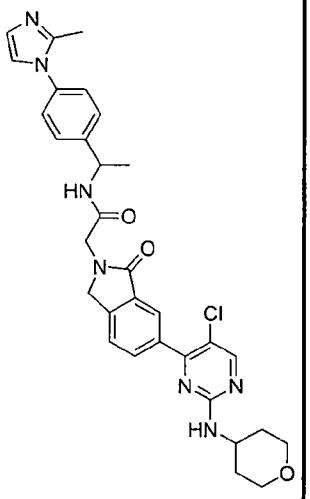
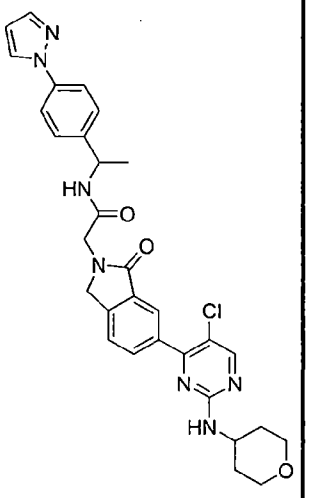
				5.23 (qd, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.00 – 3.76 (m, 3H), 3.46 – 3.34 (m, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.57 – 1.48 (m, 2H), 1.47 (d, 3H)	
494		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[5-氟-2-(1H-吡唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.68 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 6.48 (dd, 1H), 4.88 (qd, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.00 – 3.77 (m, 3H), 3.48 – 3.34 (m, 2H), 1.95 – 1.75 (m, 2H), 1.63 – 1.40 (m,	590

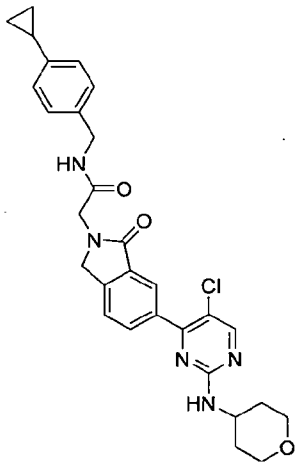
				2H), 1.25 (d, 3H)	
495		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.59 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.88 (ddd, 1H), 4.94 (qd, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.96 – 3.85 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 1.91 – 1.76 (m, 2H), 1.59 – 1.44 (m, 2H), 1.37 (d, 3H)	554
496		A	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[3-(乙磺醯基)苯基]甲基}乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.77 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.82 – 7.70 (m, 3H), 7.68 – 7.55 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.28	584

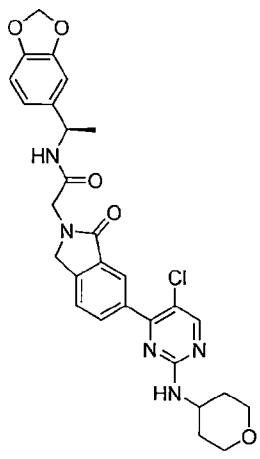
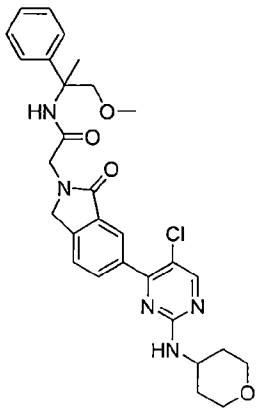
				(s, 2H), 3.86 (d, 3H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 3.29 (q, 2H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.61 – 1.46 (m, 2H), 1.10 (t, 3H)	
497		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(吡啶-4-基)苯基]乙基}乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.68 (d, 1H), 8.65 – 8.59 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.71 – 7.67 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 5.01 (qd, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.01 – 3.79 (m, 3H), 3.42 – 3.34 (m, 2H), 1.92 – 1.76 (m, 2H), 1.58 – 1.45 (m, 2H), 1.42 (d, 3H)	583

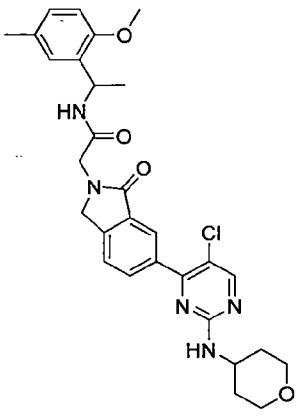
498		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[3-(1H-1,2,3,4- 四唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10.12 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 1H), 7.78 (ddd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 5.06 (qd, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.00 – 3.79 (m, 3H), 3.37 (d, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.58 – 1.47 (m, 2H), 1.45 (d, 3H)	574
499		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.70 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.70 (ddd, 1H), 7.62 (s (br),	572

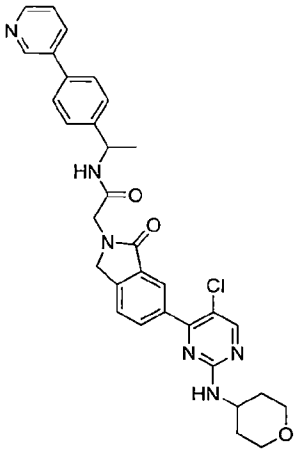
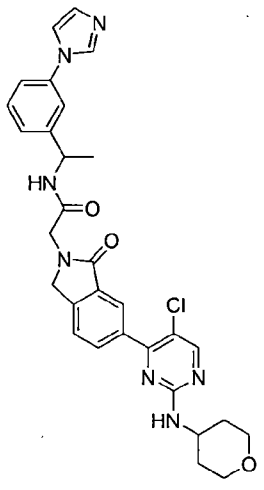
				1H), 7.45 (dd, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 6.55 (dd, 1H), 5.02 (qd, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.98 – 3.78 (m, 3H), 3.42 – 3.34 (m, 2H), 1.91 – 1.78 (m, 2H), 1.59 – 1.46 (m, 2H), 1.43 (d, 3H)	
500		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(3-氟-4-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.55 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.19 – 7.04 (m, 3H), 4.90 (qd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.98 – 3.83 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.43 – 3.33 (m, 2H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.61 – 1.44 (m, 2H), 1.35 (d, 3H)	554

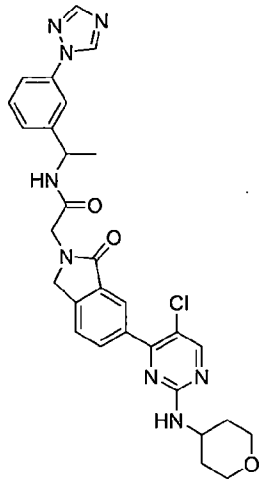
501		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.69 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.48 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.03 (qd, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.97 – 3.78 (m, 3H), 3.42 – 3.36 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.59 – 1.46 (m, 2H), 1.42 (d, 3H)	586
502		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.65 (d, 1H), 8.47 (dd, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.61 (s (br), 1H), 7.44 (d, 2H), 6.53 (dd, 1H), 5.00 (qd, 1H), 4.59	572

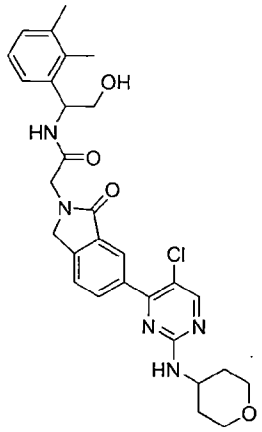
				(s, 2H), 4.29 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.98 – 3.78 (m, 3H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 1.90 – 1.75 (m, 2H), 1.59 – 1.44 (m, 2H), 1.41 (d, 3H)	
503		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(4-環丙基苯基)甲基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.58 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.14 (d, 2H), 7.04 – 6.98 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.29 – 4.16 (m, 4H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 1.94 – 1.77 (m, 3H), 1.61 – 1.44 (m, 2H), 0.95 – 0.85 (m, 2H), 0.68 – 0.57 (m, 2H)	532

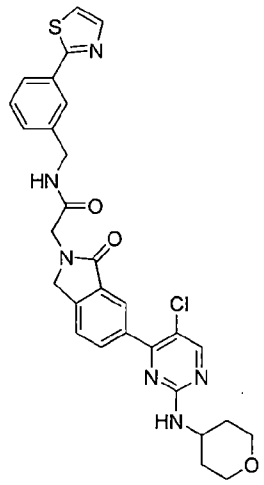
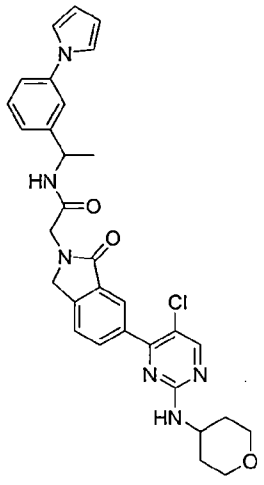
504		B	N-[(1R)-1-(2H-1,3-苯並二氧雜環戊-5-基)乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.52 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 6.91 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.88 (qd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.99 – 3.79 (m, 3H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 1.91 – 1.77 (m, 2H), 1.59 – 1.44 (m, 2H), 1.34 (d, 3H)	550
505		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-甲氧基-2-苯基丙-2-基)乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.43 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.37 – 7.24 (m, 4H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.29 (s,	550

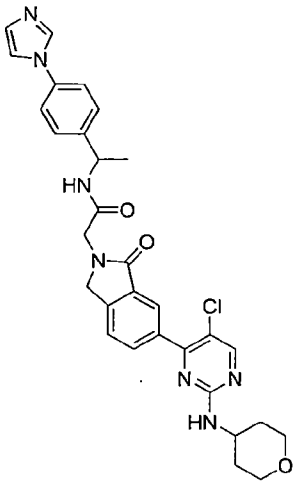
				2H), 3.95 – 3.82 (m, 3H), 3.60 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.42 – 3.36 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.59 – 1.44 (m, 2H)	
506		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2-甲氧基-5-甲基苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.48 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.19 (qd, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.98 – 3.79 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.61 – 1.44 (m, 2H), 1.28 (d, 3H)	550

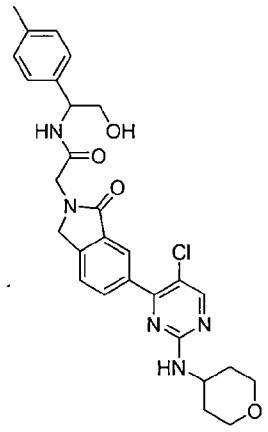
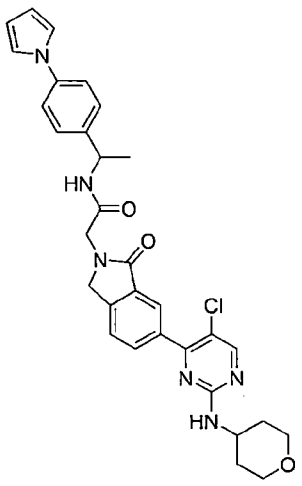
507		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(吡啶-3-基)苯基]乙基}乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.89 (dd, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.07 (ddd, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.62 (s (br), 1H), 7.52 – 7.43 (m, 3H), 5.02 (qd, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 3.42 – 3.37 (m, 2H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.60 – 1.47 (m, 2H), 1.43 (d, 3H)	583
508		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[3-(1H-咪唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.67 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.61 – 7.59 (m, 1H), 7.55 – 7.44	572

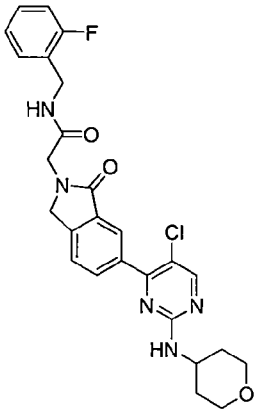
				(m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 5.03 (qd, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.01 – 3.81 (m, 3H), 3.33-3.45 (m, 2H), 1.91 – 1.78 (m, 2H), 1.60 – 1.47 (m, 2H), 1.43 (d, 3H)	
509		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.32 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.83 (td, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.62 (s (br), 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 5.05 (qd, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.96 – 3.82 (m, 3H), 3.38 (d, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 2H), 1.60 – 1.45 (m, 2H), 1.44 (d,	573

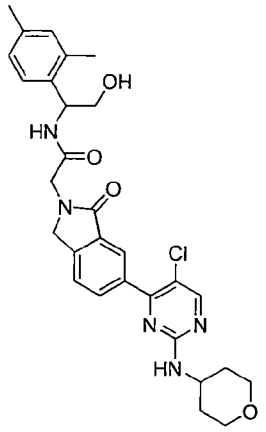
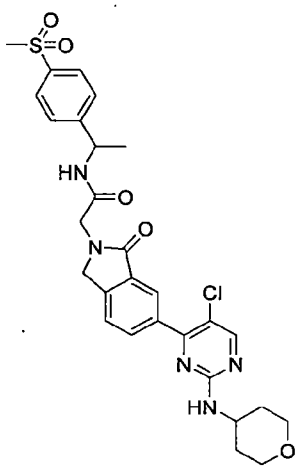
				3H)	
510		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2,3-二甲基苯基)-2-羥乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.59 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 7.11 – 6.99 (m, 2H), 5.23 – 5.10 (m, 1H), 4.94 (t, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.98 – 3.80 (m, 3H), 3.56 – 3.44 (m, 2H), 3.42 – 3.36 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.91 – 1.77 (m, 2H), 1.60 – 1.43 (m, 2H)	550

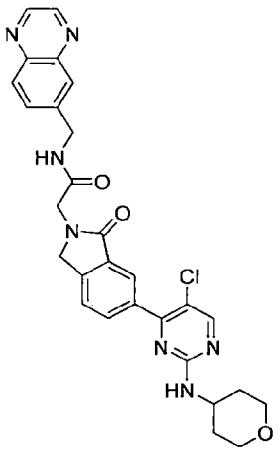
511		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[3-(1,3-噻唑-2-基)苯基]甲基}乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.75 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.89 – 7.86 (m, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.39 (d, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.98 – 3.78 (m, 3H), 3.43 – 3.34 (m, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.60 – 1.44 (m, 2H)	575
512		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[3-(1H-吡咯-1-基)苯基]乙基}乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.65 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.36 (m,	571

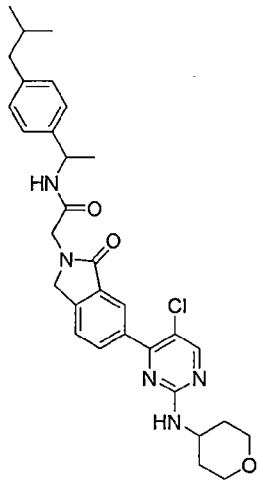
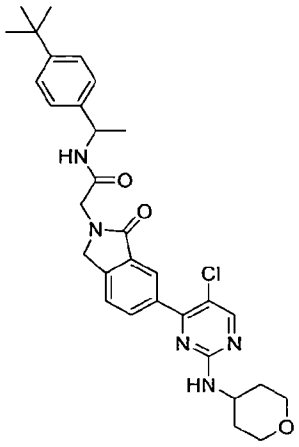
				2H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 6.27 (dd, 2H), 5.02 (qd, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.99 – 3.74 (m, 3H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 1.94 – 1.73 (m, 2H), 1.60 – 1.44 (m, 2H), 1.42 (d, 3H)	
513		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.66 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 3H), 7.46 (d, 2H), 7.10 (dd, 1H), 5.00 (qd, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.00 – 3.79 (m, 3H), 3.42 – 3.35 (m, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.60 – 1.45 (m, 2H), 1.41 (d, 3H).	572

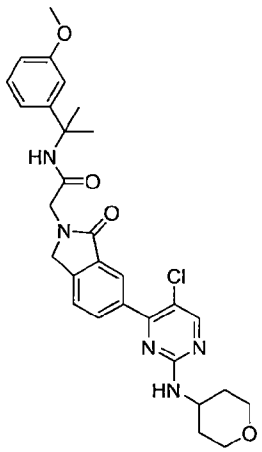
514		A	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-1-(4-甲苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.51 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.20 (2H, d), 7.12 (2H, d), 4.89 (1H, t), 4.83 (1H, q), 4.58 (2H, s), 4.29 (2H, dd), 3.99 – 3.80 (3H, m), 3.54 (2H, t), 3.38 (2H, d), 2.27 (3H, s), 1.84 (2H, d), 1.59 – 1.43 (2H, m)	536
515		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(1H-吡咯-1-基)苯基]乙基}乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.63 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.55 – 7.49 (2H, m), 7.42 – 7.36 (2H, m), 7.33 (2H, t), 6.25 (2H, t), 4.98 (1H, p), 4.59 (2H,	571

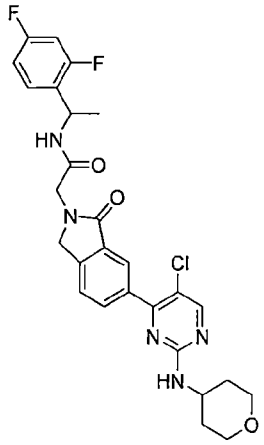
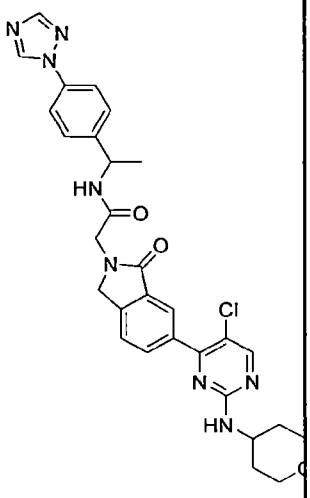
				s), 4.26 (2H, dd), 3.99 – 3.79 (3H, m), 3.42 – 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 – 1.45 (2H, m), 1.40 (3H, d)	
516		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(2-氟苯基)甲基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.65 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.04 – 8.01 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.39 – 7.28 (2H, m), 7.22 – 7.13 (2H, m), 4.61 (2H, s), 4.34 (2H, d), 4.27 (2H, s), 3.99 – 3.79 (3H, m), 3.43 – 3.36 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.60 – 1.45 (2H, m)	510

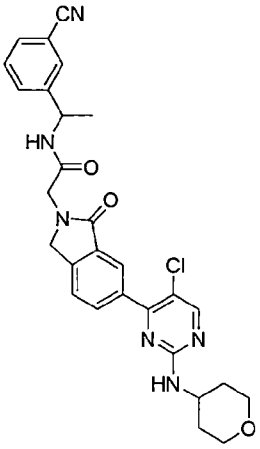
517		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2,4-二甲基苯基)-2-羥乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04 – 7.99 (1H, m), 7.96 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.19 (1H, d), 6.97 (1H, d), 6.94 (1H, s), 5.03 (1H, q), 4.92 (1H, t), 4.56 (2H, s), 4.26 (2H, q), 3.97 – 3.78 (3H, m), 3.48 (2H, t), 3.42 – 3.34 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.22 (3H, s), 1.84 (2H, d), 1.59 – 1.43 (2H, m)	550
518		A	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(4-甲磺醯基苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.75 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04 – 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.92 – 7.86 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.66 – 7.55 (3H,	584

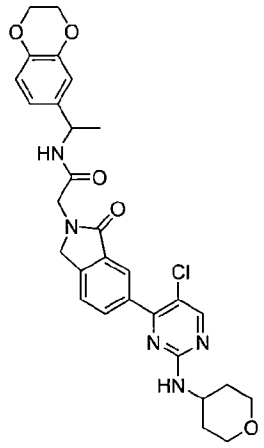
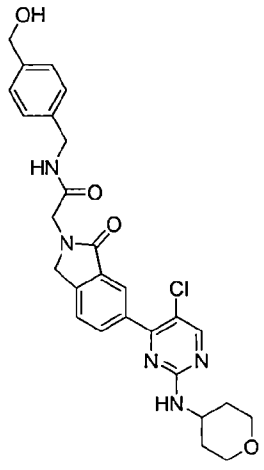
				m), 5.02 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.99 – 3.78 (3H, m), 3.44 – 3.35 (2H, m), 3.20 (3H, s), 1.84 (2H, d), 1.60 – 1.44 (2H, m), 1.40 (3H, d)	
519		A	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(喹噁啉-6-基)甲基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.96 – 8.89 (2H, m), 8.86 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.10 – 8.02 (2H, m), 8.00 – 7.94 (2H, m), 7.82 – 7.72 (2H, m), 7.62 (1H, s), 4.64 (2H, s), 4.58 (2H, d), 4.33 (2H, s), 3.99 – 3.80 (3H, m), 3.41 – 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 – 1.43 (2H, m)	544

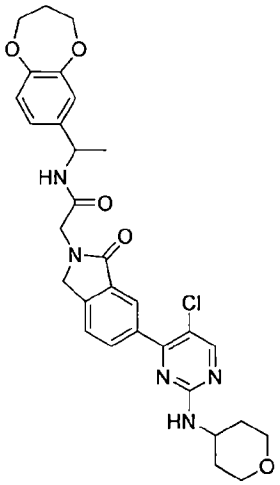
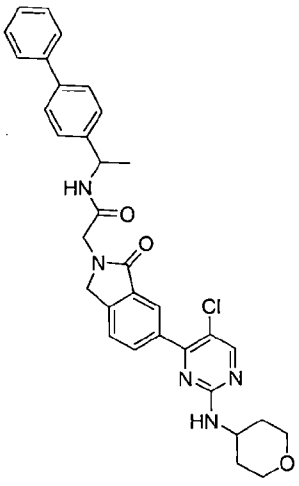
520		C	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(2-甲基丙基)苯基]乙基}乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.56 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.23 (2H, d), 7.11 (2H, d), 4.94 (1H, p), 4.59 (2H, s), 4.29 – 4.17 (2H, m), 3.99 – 3.79 (3H, m), 3.43 – 3.35 (2H, m), 2.41 (2H, d), 1.91 – 1.72 (3H, m), 1.59 – 1.43 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.85 (6H, dd)	562
521		B	N-[1-(4-三級丁基苯基)乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.56 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.34 (2H, d), 7.24 (2H, d), 4.92 (1H, p), 4.59 (2H, s),	562

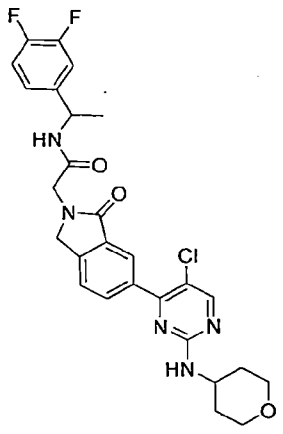
				4.23 (2H, s), 3.98 – 3.80 (3H, m), 3.42 – 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 – 1.44 (2H, m), 1.36 (3H, d), 1.26 (9H, s)	
522		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(3-甲氧苯基)丙-2-基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.44 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.00 (1H, dd), 7.95 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.20 (1H, t), 6.92 (1H, ddd), 6.87 (1H, t), 6.74 (1H, ddd), 4.56 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.98 – 3.80 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.42 – 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.58 – 1.45 (8H, m)	550

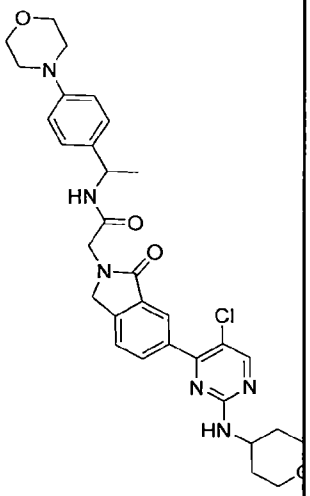
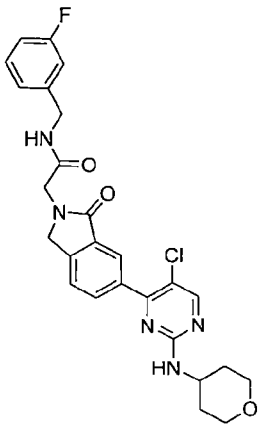
523		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2,4-二氟苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.70 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04 – 7.99 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.49 – 7.40 (1H, m), 7.24 – 7.16 (1H, m), 7.14 – 7.05 (1H, m), 5.13 (1H, p), 4.57 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.99 – 3.80 (3H, m), 3.44 – 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.63 – 1.44 (2H, m), 1.37 (3H, d)	542
524		A	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.26 (1H, s), 8.68 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.05 – 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.85 – 7.78 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.54 – 7.48 (2H,	573

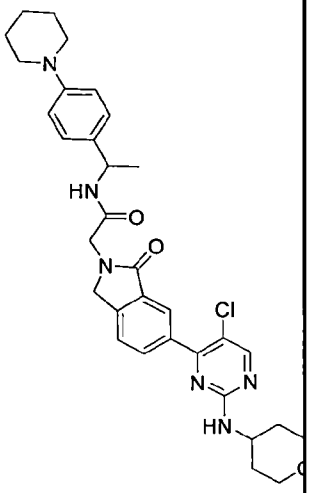
				m), 5.01 (1H, p), 4.59 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.99 – 3.80 (3H, m), 3.43 – 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.58 – 1.44 (2H, m), 1.41 (3H, d)	
525		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(3-氰苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.68 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04 – 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 7.76 – 7.65 (3H, m), 7.62 (1H, s), 7.55 (1H, t), 4.99 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.27 (2H, s), 4.00 – 3.79 (3H, m), 3.43 – 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 – 1.43 (2H, m), 1.39 (3H, d)	531

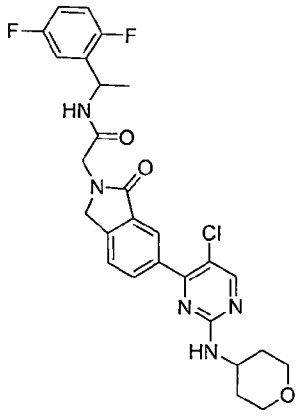
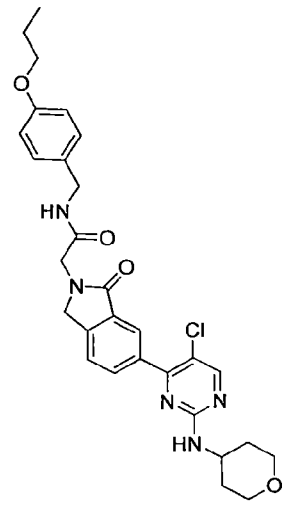
526		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2,3-二氫-1,4-苯並並二氧雜環己烯(benzodioxin)-6-基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.56 – 8.40 (2H, m), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 6.86 – 6.73 (3H, m), 4.84 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.29 – 4.14 (6H, m), 4.00 – 3.79 (3H, m), 3.43 – 3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.61 – 1.44 (2H, m), 1.32 (3H, d)	564
528		A	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[4-(羥甲基)苯基]甲基}乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.62 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.04 – 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.29 – 7.18 (4H, m), 5.15 (1H, t), 4.61 (2H, s), 4.46 (2H, d), 4.33 – 4.22 (4H, m), 3.89 (3H, dd), 3.40 –	522

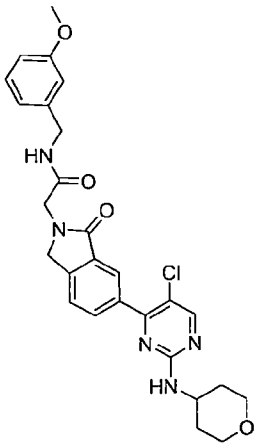
				3.36 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.60 – 1.42 (2H, m)	
529		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(3,4-二氫-2H-1,5-苯並並二氧雜環庚烯-7-基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.53 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 6.97 – 6.84 (3H, m), 4.87 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.23 (2H, s), 4.16 – 4.03 (4H, m), 4.00 – 3.80 (3H, m), 3.38 (2H, d), 2.16 – 2.04 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd), 1.33 (3H, d)	578
530		B	N-(1-{[1,1'-聯苯]-4-基}乙基)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.66 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.69 – 7.56 (5H, m), 7.52 – 7.39	582

			吲哚-2-基)乙醯胺	(4H, m), 7.39 – 7.31 (1H, m), 5.00 (1H, p), 4.60 (2H, s), 4.27 (2H, d), 4.00 – 3.78 (3H, m), 3.43 – 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd), 1.42 (3H, d)	
531		B	2-(6-{5 氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(3,4-二氟苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.62 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.44 – 7.34 (2H, m), 7.15-7.21 (1H, m), 4.95 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.02 – 3.79 (3H, m), 3.44 – 3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd), 1.36 (3H, d)	542

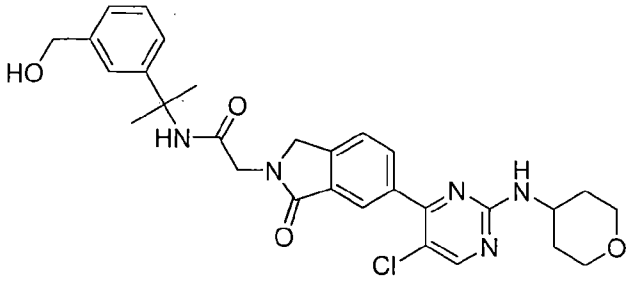
532		A	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(嗎啉-4-基)苯基]乙基}乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.49 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.79 – 7.69 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.25 – 7.13 (2H, m), 6.96 – 6.85 (2H, m), 4.88 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.22 (2H, d), 4.00 – 3.80 (3H, m), 3.80 – 3.67 (4H, m), 3.48 – 3.34 (2H, m), 3.14 – 2.98 (4H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 – 1.45 (2H, m), 1.34 (3H, d)	591
533		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(3-氟苯基)甲基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.68 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.06 – 8.01 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.41 – 7.33 (1H, m), 7.14 –	510

				7.03 (3H, m), 4.61 (2H, s), 4.32 (2H, d), 4.28 (2H, s), 3.98 – 3.78 (3H, m), 3.43 – 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.58 – 1.45 (2H, m)	
534		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(哌啶-1-基)苯基]乙基}乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.50 – 8.42 (2H, m), 8.03 – 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.15 (2H, d), 6.87 (2H, d), 4.87 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.29 – 4.15 (2H, m), 3.99 – 3.79 (3H, m), 3.43 – 3.34 (4H, m), 3.14 – 3.01 (3H, m), 1.84 (2H, d), 1.65 – 1.43 (7H, m), 1.34 (3H, d)	589

535		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.69 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.05 – 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.28 – 7.18 (2H, m), 7.18 – 7.07 (1H, m), 5.14 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.27 (2H, s), 4.00 – 3.77 (3H, m), 3.43 – 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.62 – 1.42 (2H, m), 1.37 (3H, d)	542
536		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(4-丙氧苯基)甲基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.57 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.05 – 8.00 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.20 – 7.14 (2H, m), 6.90 – 6.83 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.27 – 4.18 (4H, m), 3.99 –	550

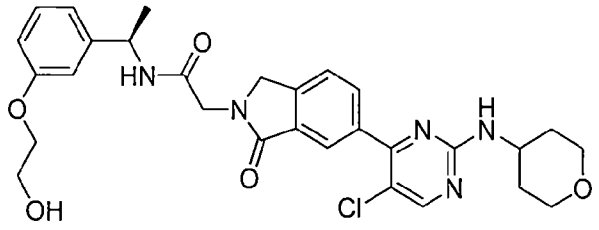
				3.80 (5H, m), 3.38 (2H, d), 1.84 (2H, d), 1.77 – 1.63 (2H, m), 1.60 – 1.45 (2H, m), 0.96 (3H, t)	
537		B	2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(3-甲氧苯基)甲基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.63 (1H, t), 8.45 (1H, s), 8.05 – 8.00 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.87 – 6.77 (3H, m), 4.61 (2H, s), 4.32 – 4.22 (4H, m), 3.97 – 3.81 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.44 – 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd)	522

【1803】 實施例 538: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{2-[3-(羥甲基)苯基]丙-2-基}乙醯胺



【1804】 取2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1, 150 mg, 0.372 mmol)、(3-(2-胺基丙-2-基)苯基)甲醇、鹽酸(83 mg, 0.410 mmol)和HATU(156 mg, 0.410 mmol)於DMF(5 mL)，加入三乙胺(208 µl, 1.489 mmol)攪拌1小時後加入水(15 mL)，將生成的沉澱物過濾並以水(15 mL)洗，以製備型HPLC(酸性)純化得無色粉末產物(60 mg, 29.0 %)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.44 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.00 (1H, d), 7.95 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.26 - 7.18 (2H, m), 7.12 (1H, dt), 5.16 (1H, s), 4.55 (2H, s), 4.48 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.97 - 3.80 (3H, m), 3.39 - 3.35 (2H, m), 1.87 - 1.79 (2H, m), 1.57 (6H, s), 1.56 - 1.45 (2H, m). LC-MS : [M+H]+ = 550.

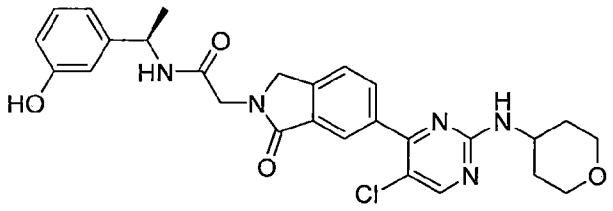
【1805】 實施例 539: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(2-羥基乙氧基)苯基]乙基]乙醯胺



【1806】 取2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1, 200 mg, 0.496 mmol)、(R)-2-(3-(1-胺基乙基)苯氧基)乙醇、鹽酸(99 mg, 0.455 mmol)和HATU(208 mg, 0.546 mmol)於DMF(2 mL)，加入三乙胺(277 µl, 1.986 mmol)攪拌1小時後加入水(15 mL)，將生成的沉澱物過濾並以水(15 mL)洗，以層析法純化(二氧化矽，0-5%甲醇/異己烷)，得無

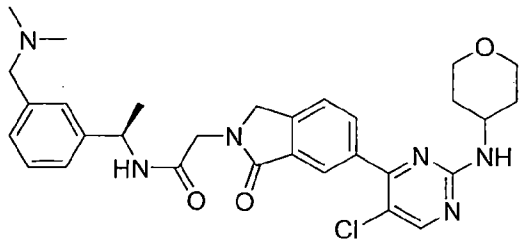
色粉末產物(98 mg, 33.5 %)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.58 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, bs), 7.22 (1H, dd), 6.91 - 6.86 (2H, m), 6.80 (1H, ddd), 4.97 - 4.89 (1H, m), 4.86 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.25 (2H, d), 3.97 (2H, t), 3.94 - 3.81 (3H, m), 3.71 (2H, q), 3.38 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.36 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ = 566.

【1807】 實施例 540: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-羥苯基)乙基]乙醯胺



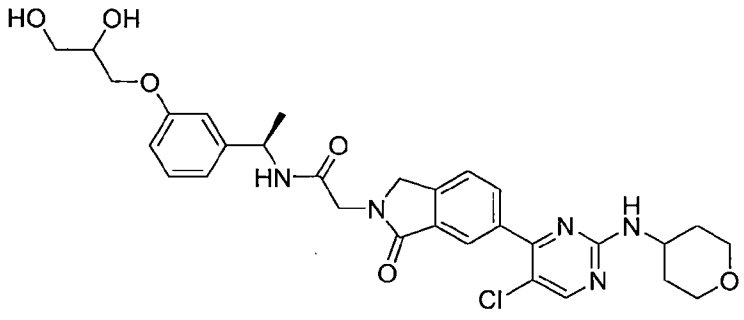
【1808】 取2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1, 200 mg, 0.496 mmol)、(R)-3-(1-胺基乙基)酚(79 mg, 0.546 mmol)和HATU(208 mg, 0.546 mmol)於DMF(2 mL)，加入三乙胺(277 µl, 1.986 mmol)攪拌1小時後加入水(15 mL)，將生成的沉澱物過濾並以水(15 mL)洗，乾燥後得無色粉末產物(211 mg，80 %)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.37 (1H, s), 8.57 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, bs), 7.10 (1H, dd), 6.76 - 6.70 (2H, m), 6.62 (1H, ddd), 4.90 - 4.81 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.23 (2H, d), 3.99 - 3.78 (3H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.34 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ = 522.

【1809】 實施例 541: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{3-[(二甲基胺)甲基]苯基}乙基]乙醯胺



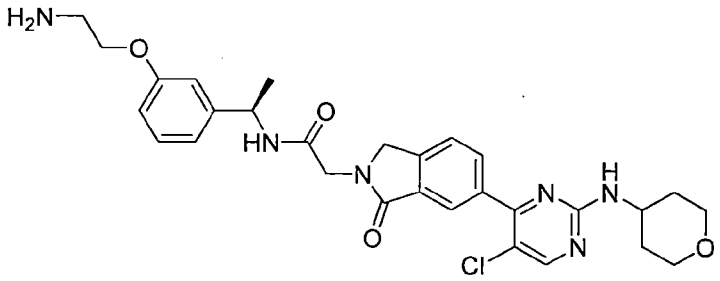
【1810】 在微波試管中裝入(R)-N-(1-(3-溴苯基)乙基)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚-2-基)乙醯胺(製備例306, 50 mg, 0.081 mmol)、((二甲基胺)甲基)三氟硼酸鉀(20.10 mg, 0.122 mmol)、乙酸鈀(0.912 mg, 4.06 μmol)、XPhos和碳酸銫 (79 mg, 0.244 mmol)，將試管抽真空並以氮氣回填(3X)，加入1,4-二噁烷(0.8 mL, 9.35 mmol)和水(0.2 mL, 11.10 mmol)，將反應加熱至100°C反應1.5小時 ，混合物以水(10 mL)稀釋，以乙酸乙酯萃取(3x10 mL)，收集有機層以碳酸氫鈉(10 mL)、食鹽水(10 mL)洗，以硫酸鎂乾燥並濃縮，粗產物以層析法純化(二氧化矽，12 g 管柱，0-10%(0.7 M氨/甲醇)/二氯甲烷)，得淡黃色固體之實施例化合物(16 mg, 33.2 %)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.62 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 7.31 - 7.24 (2H, m), 7.24 - 7.19 (1H, m), 7.17 - 7.13 (1H, m), 5.02 - 4.91 (1H, m), 4.64 - 4.53 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.04 - 3.81 (3H, m), 3.41 - 3.36 (3H, m), 2.14 (6H, s), 1.89 - 1.80 (2H, m), 1.58 - 1.47 (3H, m), 1.38 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 563.

【1811】 實施例 542: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(2,3-二羥丙基)苯基]乙基]乙醯胺



【1812】 取(R)-N-(1-(3-(烯丙氧基)苯基)乙基)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚-2-基)乙醯胺(製備例308, 50 mg, 0.089 mmol)和NMO(15.63 mg, 0.133 mmol)於三級丁醇/水(2:1, 1mL)中，加入溶於水(50 μL)的鋨酸鉀二水(0.656 mg, 1.779 μmol)，混合物於室溫下攪拌2天後，加入亞硫酸鈉水溶液(3 mL)，水溶液層以乙酸乙酯萃取(2×3 mL)，有機層以硫酸鎂乾燥並真空濃縮，使用層析法(二氧化矽，0-10%甲醇溶於二氯甲烷)純化後得無色粉末產物(31 mg, 0.051 mmol, 57.9 % yield)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.59 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.22 (1H, t), 6.92 - 6.86 (2H, m), 6.79 (1H, dd), 4.98 - 4.87 (2H, m), 4.68 (1H, td), 4.59 (2H, s), 4.25 (2H, m), 3.99 (1H, ddd), 3.94 - 3.82 (2H, m), 3.79 (1H, m), 3.45 (2H, t), 3.40 - 3.36 (2H, m), 2.54 (2H, s), 1.88 - 1.80 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.36 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 596.

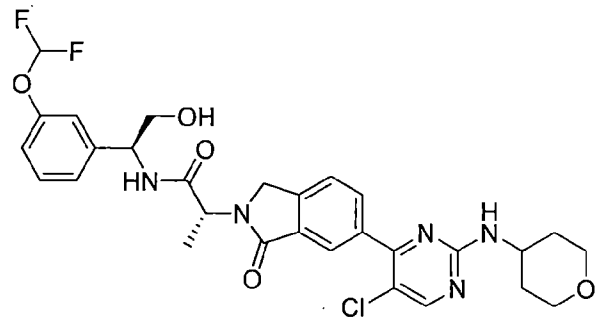
【1813】 實施例 543: N-[(1R)-1-[3-(2-胺基乙氧基)苯基]乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺



【1814】 在氮氣環境下取 (R)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚-2-基)-N-(1-(3-(2-(1,3-二側氧基異吲哚-2-基)乙氧基)苯基)乙基)乙醯胺(製備例309, 90 mg, 0.129 mmol)於四氫呋喃(2.5 mL)，加入水合肼(60%溶於水, 106 μl, 1.295 mmol)，加熱至65°C攪拌2小時，混合物冷卻至室溫，生成的懸浮物藉由疏水相分離器過濾，以乙酸乙酯(1 mL)洗後，過濾並真空濃縮，以乙醚(3 mL)研磨後得淡褐色粉末產物(31 mg, 41.1 %)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.58 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H,

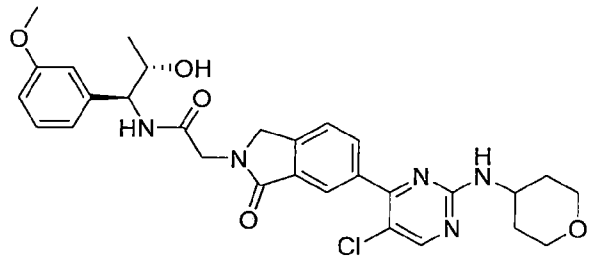
s), 7.22 (1H, dd), 6.92 - 6.84 (2H, m), 6.79 (1H, d), 4.92 (1H, dq), 4.59 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.98 - 3.82 (4H, m), 3.43 - 3.35 (3H, m), 2.87 (2H, t), 1.89 - 1.78 (2H, m), 1.60 - 1.44 (2H, m), 1.36 (3H, d). (2質子訊號與水波峰重疊) LCMS: [M+H]+ = 565.

【1815】 實施例 544: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-羥乙基]丙醯胺



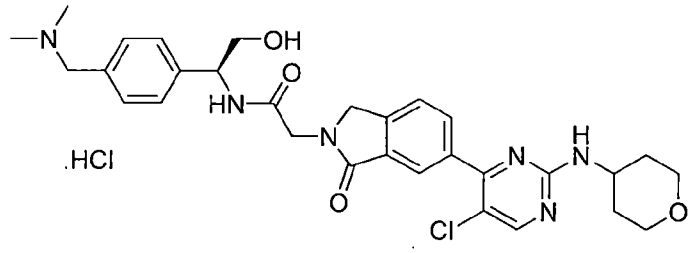
【1816】 取(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙酸(製備例99, 90 mg, 0.216 mmol)和(S)-2-胺-2-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙醇 鹽酸鹽(51.7 mg, 0.216 mmol)於乙腈(8.86 mg, 0.216 mmol)下攪拌，加入DIPEA(111 µl, 0.637 mmol)和HATU(121 mg, 0.318 mmol)反應1小時，將溶液濃縮並將殘餘物以少量二氯甲烷溶解，以層析法純化(二氧化矽，12 g 管柱，100%乙酸乙酯)，收集純化分層並濃縮後得無色固體(75mg)，固體以甲醇(2 ml)溶解並填充至SCX管柱，管柱以甲醇流洗，產物以1%氨之甲醇溶液沖提，濃縮生成的溶液得到玻璃狀物質，將其置於乙醚(4 ml)中攪拌隔夜，過濾後收集得到實施例化合物(50 mg, 38.5 %)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.63 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.98 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.46 - 6.96 (5H, m), 5.06-4.9 (2H, m), 4.85 (1H, q), 4.76 (1H, d), 4.61 (1H, d), 3.99-3.8 (3H, d), 3.62 - 3.50 (2H, m), 3.44-3.28 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.6-1.46 (2H, m), 1.45 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 602.

【1817】 實施例 545: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)丙基]乙醯胺



【1818】 取2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1, 80 mg, 0.199 mmol)和 (1S,2S)-1-胺-1-(3-甲氧苯基)丙烷-2-醇 鹽酸鹽(47.6 mg, 0.218 mmol)於二氯甲烷(1 mL, 15.54 mmol)，加入三乙胺(0.111 mL, 0.794 mmol)，反應15分鐘後加入HATU(83 mg, 0.218 mmol)於室溫下攪拌2小時，反應以乙酸乙酯(10 mL)和水(10 mL)稀釋， 分離各相後水層以乙酸乙酯萃取(2x10 mL)，收集有機層以1M鹽酸(20 mL)、和食鹽水(2x20 mL)清洗，以硫酸鎂乾燥並濃縮，粗產物以層析法純化(二氧化矽，12 g 管柱，0-10%甲醇溶於二氯甲烷)，產物以甲醇溶解並填充至SCX(2 g)管柱，管柱以甲醇流洗，產物以0.7M氨之甲醇溶液沖提，生成之混合物真空濃縮後得無色玻璃狀物質(50 mg)，產物進一步以層析法純化(二氧化矽，12 g 管柱，0-10%甲醇溶於二氯甲烷)，得到白色固體之實施例化合物(50 mg, 43.6 %)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.52 - 8.41 (2H, m), 8.03 - 8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 7.25 - 7.19 (1H, m), 6.94 - 6.88 (2H, m), 6.83 - 6.78 (1H, m), 4.81 (1H, d), 4.70 (1H, dd), 4.58 (2H, s), 4.36 (1H, d), 4.29 (1H, d), 3.98 - 3.82 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.40 - 3.36 (2H, m), 1.90 - 1.79 (2H, m), 1.58 - 1.46 (2H, m), 1.00 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 566.

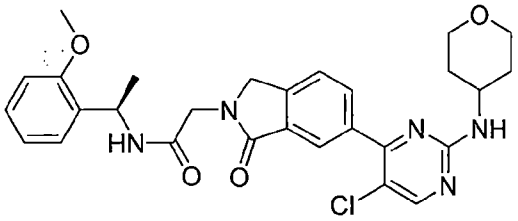
【1819】 實施例 546: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-{4-[(二甲基胺)甲基]苯基}-2-羥乙基]乙醯胺鹽酸鹽



【1820】 取(S)-N-(1-(4-溴苯基)-2-羥基乙基)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚-2-基)乙醯胺(製備例313, 130 mg, 0.216 mmol)、((二甲基胺)甲基)三氟硼酸鉀(54 mg, 0.327 mmol)、XPhos Pd G3(11 mg, 0.023 mmol)、碳酸銫(211 mg, 0.649 mmol)和乙酸鈀(3 mg, 0.013 mmol)密封於微波反應瓶中，抽真空並以氮氣通氣沖洗(3X)，加入1,4-二噁烷(0.8 mL)和水(0.2 mL)於100°C水浴攪拌4小時，將化合物冷卻以水稀釋(5 ml)，以乙酸乙酯萃取(3x 5 ml)，收集有機層以食鹽水(5 ml)洗，以硫酸鈉乾燥並蒸發後得膠狀物質(55 mg)，收集水層以2-甲基-四氫呋喃萃取(3x10 ml)，以硫酸鈉乾燥，與乙酸乙酯萃取物合併後蒸發得白色固體(115 mg)，固體以逆相製備型HPLC純化(Waters XBridge BEH C18 OBD，130Å，5 μm，19 mm X 50 mm 管柱，使用梯度15-35%乙腈/10 mM碳酸氫銨水溶液作為沖提液，流速為每分鐘28 ml)，合併乾淨的部分並濃縮去除大部分的乙腈，殘餘物冷凍乾燥，接著溶於甲醇(1 ml)和醋酸(0.1 ml)的混合物中，並充填至SCX管柱，將溶液浸泡1小時後以甲醇(6 ml)洗，樹脂以3M 甲醇氨水溶液(6 ml)沖提並將沖提液蒸發後得玻璃狀物，玻璃狀物以乙醚(3 ml)研磨後得一固體，藉由過濾收集固體，以乙醚(1 ml)洗並乾燥後得乳白色粉末(27mg)，產物進一步以逆相製備型HPLC純化(Waters XSelect CSH C18 OBD，130Å，5 μm，19 mm X 50 mm 管柱，使用梯度5-20%乙腈/水，分別含有0.1%甲酸，作為沖提

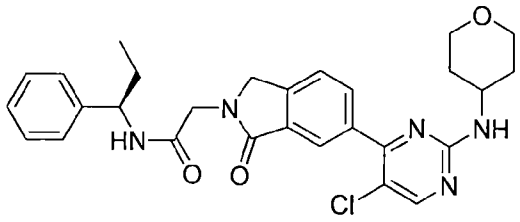
液，流速每分鐘28 ml)，合併乾淨的部分並蒸發，殘餘物溶於甲醇(5 ml)，以一滴濃鹽酸處理並蒸發(3X)，將殘餘物溶於水(5 ml)後冷凍乾燥得黃色固體之實施例化合物(19 mg, 13.84 %)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.70 (1H, s), 8.71 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04 - 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.64 (1H, s), 7.52 (2H, d), 7.41 (2H, d), 4.97 - 4.85 (1H, m), 4.59 (2H, s), 4.37 - 4.26 (2H, m), 4.23 (2H, d), 3.97 - 3.86 (3H, m), 3.59 (2H, d), 3.36 (2H, t), 2.67 (6H, d), 1.89 - 1.77 (2H, m), 1.59 - 1.43 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 579.

【1821】 實施例 547: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-甲氧苯基)乙基]乙醯胺



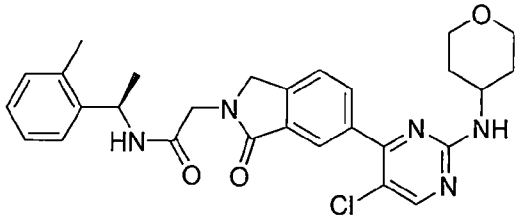
【1822】 取2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1, 80 mg, 0.199 mmol)、(R)-1-(2-甲氧苯基)乙胺(33.0 mg, 0.218 mmol)和三乙胺(0.083 mL, 0.596 mmol)於DMF(2 mL, 25.8 mmol)，加入丙基膦酸酐(重量比50%溶於乙酸乙酯)(0.177 mL, 0.298 mmol)於室溫下攪拌2小時，反應以1M鹽酸(3 mL)和水(10 mL)稀釋，以過濾分離生成的沉澱物並以水(10 mL)洗，固體溶於二氯甲烷(3 mL)後以食鹽水(5 mL)洗，並通過相分離柱，接著真空濃縮得白色固體之實施例化合物.。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.52 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 7.30 (1H, dd), 7.22 (1H, ddd), 7.00 - 6.91 (2H, m), 5.24 (1H, dq), 4.59 (2H, s), 4.26 (2H, s), 3.99 - 3.83 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.44 - 3.35 (2H, m), 1.85 (2H, br. d), 1.53 (2H, qd), 1.30 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ =536.

【1823】 實施例 548: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-苯基丙基]乙醯胺



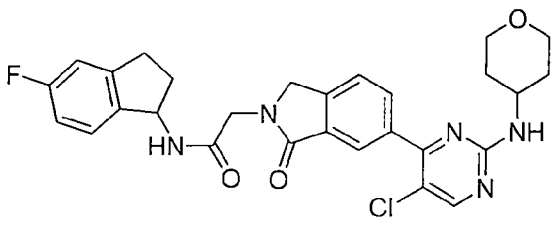
【1824】 使用與實施例547相似的步驟製備。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.54 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05 - 8.01 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 7.37 - 7.29 (4H, m), 7.27 - 7.20 (1H, m), 4.73 (1H, q?), 4.59 (2H, s), 4.30 (1H, d), 4.24 (1H, d), 3.99 - 3.81 (3H, m), 3.42 - 3.34 (2H, m), 1.89-1.81 (2H, m), 1.72 (2H, qd), 1.53 (2H, qd), 0.86 (3H, t). LC-MS : [M+H]+ =520.

【1825】 實施例 549: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-甲苯基)乙基]乙醯胺



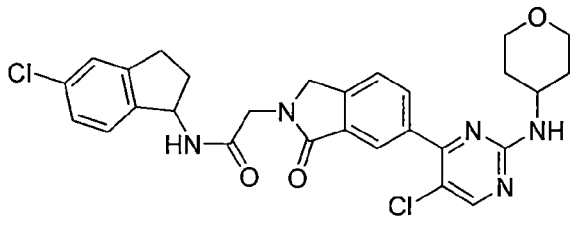
【1826】 使用與實施例547相似的步驟製備。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.61 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.81 - 7.67 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.23 - 7.16 (1H, m), 7.14 - 7.11 (2H, m), 5.10 (1H,dq), 4.59 (1H, d), 4.54 (1H, d), 4.24 (1H, d), 4.19 (1H, d), 4.00 - 3.79 (3H, m), 3.44 - 3.35 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.94 - 1.75 (2H, m), 1.59 - 1.45 (2H, m), 1.34 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ = 520

【1827】 實施例 550: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(5-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙醯胺



【1828】 在氮氣環境下取2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1, 80 mg, 0.199 mmol)、丙基膦酸酐(50%wt 於乙酸乙酯)(176 µl, 0.298 mmol)和三乙胺(111 µl, 0.794 mmol)於DMF(3.0 mL)冷卻攪拌，加入5-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-胺鹽酸鹽(43.1 mg, 0.218 mmol)，將反應回至室溫攪拌20小時，混合物以1M鹽酸稀釋，過濾生成的沉澱物並分別以水(10 mL)、碳酸氫鈉(10 mL)和水(10 mL)洗，收集固體以二氯甲烷(20 mL)回溶並以食鹽水清洗(20 mL)，收集有機層以硫酸鎂乾燥，過濾並真空濃縮得灰白色固體之實施例化合物(77 mg, 71.6 %)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.53 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.83 - 7.70 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.23 (1H, ddd), 7.08 (1H, dd), 7.05 - 6.97 (1H, m), 5.28 (1H, dd), 4.63 (2H, s), 4.26 (2H, s), 4.01 - 3.78 (3H, m), 3.43-3.32 (2H, m), 2.94 (1H, ddd), 2.81 (1H, dt), 2.41 (1H, dtd), 1.95 - 1.77 (3H, m), 1.62 - 1.45 (2H, m). LC-MS : [M+H]+ = 536.

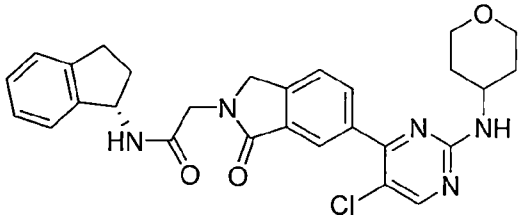
【1829】 實施例 551: N-(5-氯-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺



【1830】 使用與實施例547相似的步驟製備。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, dd), 7.61 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.28 - 7.20 (2H, m), 5.29 (1H, q), 4.63 (2H, s), 4.26 (2H, s), 3.89 (3H, dd),

3.44 - 3.32 (2H, m), 2.93 (1H, ddd), 2.81 (1H, dt), 2.40 (1H, dtd), 1.86 (3H,m), 1.52 (2H,m). LC-MS : [M+H]+ = 552.

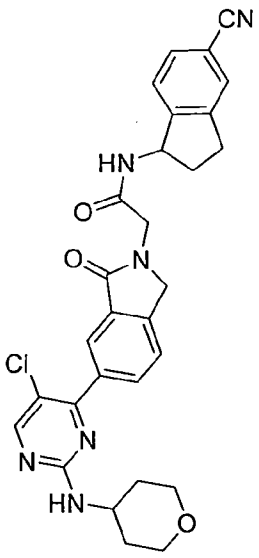
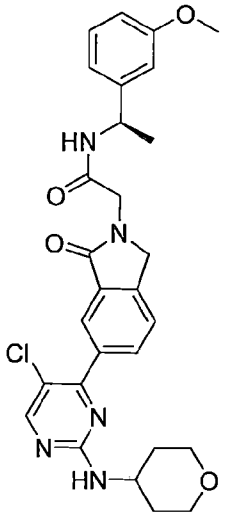
【1831】 實施例 552: 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺

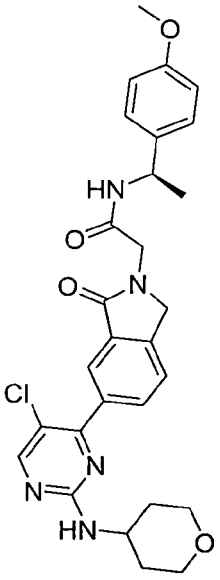
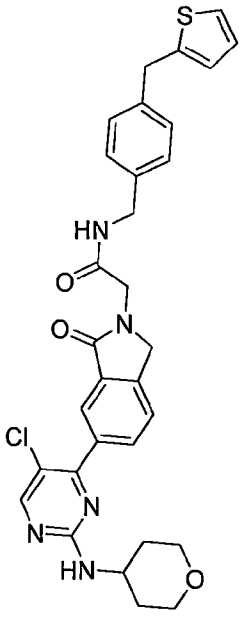


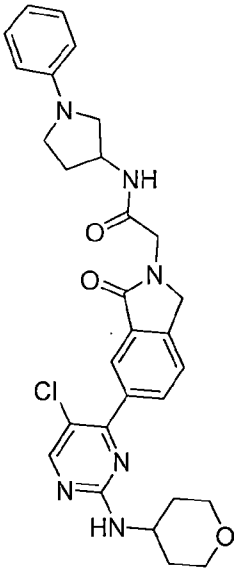
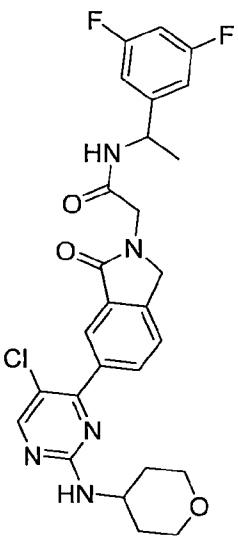
【1832】 取2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1, 70 mg, 0.170 mmol)、(S)-2,3-二氫-1H-茚-1-胺(24.95 mg, 0.187 mmol)和三乙胺(71.2 μL, 0.511 mmol)於DMF(1 mL)下攪拌，加入2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三膦烷-2,4,6-三氧化(50%wt於乙酸乙酯) (150 μL, 0.252 mmol)，混合物於室溫下攪拌3小時後加入水，過濾生成的沉澱物並乾燥，得無色粉末產物(S)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚-2-基)-N-(2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙醯胺(75 mg, 0.140 mmol, 產率為82 %)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.54 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, bs), 7.28 - 7.16 (4H, m), 5.33 (1H, q), 4.63 (2H, s), 4.26 (2H, s), 3.97 - 3.81 (3H, m), 2.93 (1H, ddd) , 2.81 (1H, dt), 2.44 - 2.33 (1H, m), 1.84 (3H, qd), 1.60 - 1.41 (3H, m), 1.15 - 1.08 (0.5H, m), 0.93 - 0.91 (0.5H, m). LC-MS : [M+H]+ = 518.

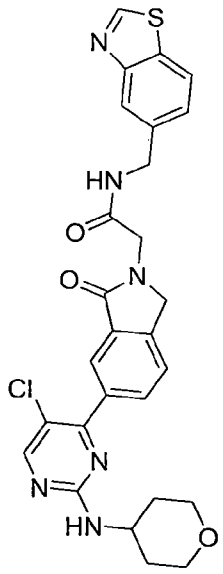
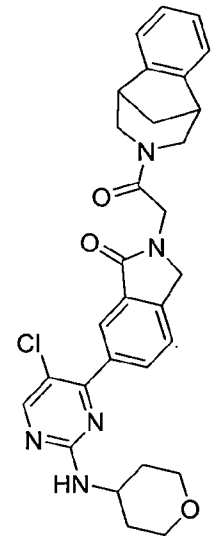
【1833】 實施例 553-562:

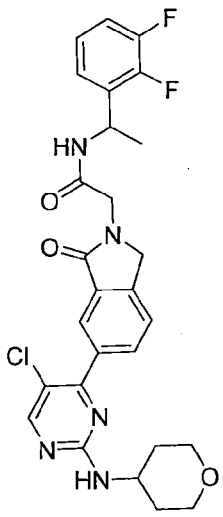
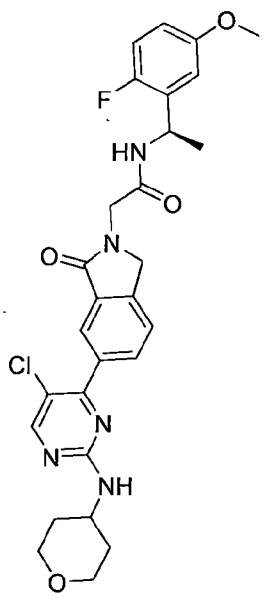
【1834】 使用與實施例552相似的步驟，由2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1)與相對應的胺類製備。

實施例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
553		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(5-氰-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.63 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.06 - 8.01 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.78 - 7.64 (3H, m), 7.61 (1H, bs), 7.39 (1H, d), 5.38 (1H, q), 4.63 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.98 - 3.81 (3H, m), 3.39 - 3.35 (2H, m), 2.98 (1H, ddd), 2.86 (1H, dt), 2.47 - 2.38 (1H, m), 1.92 - 1.79 (3H, m), 1.52 (2H, qd).	543
554		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.59 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 4.94 (dq, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.87 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.34-344 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.37 (d, 3H).	536

555		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(4-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.53 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 4.92 (dq, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.26 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.82-3.98 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.34-3.42 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.36 (d, 3H).	536
556		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-({4-[(噻吩-2-基)甲基]苯基}甲基)乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.62 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.22 (s, 4H), 6.94 (dd, 1H), 6.92 – 6.85 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.12 (d, 2H), 4.00 – 3.80 (m, 3H), 3.44 – 3.37 (m, 2H), 1.93 – 1.78 (m, 2H), 1.62 – 1.45 (m, 2H).	588

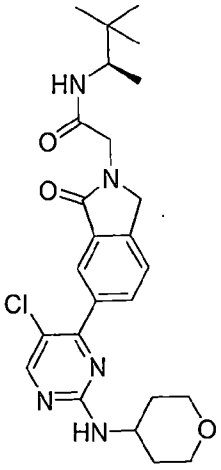
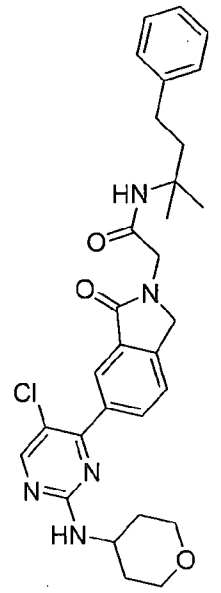
557		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-苯基吡咯啶-3-基)乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.49 (d, 1H), 8.45 (s (br), 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.17 (dd, 2H), 6.66 - 6.58 (m, 1H), 6.58 - 6.49 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.49 - 4.37 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.49 (dd, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.63 - 1.46 (m, 2H).	547
558		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(3,5-二氟苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.65 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 4.97 (dq, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.01 - 3.80 (m, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (m 2H), 1.38 (d, 3H).	542

559		N-[(1,3-苯並並噻唑-5-基)甲基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.37 (s, 1H), 8.75 (t, 1H), 8.45 (s (br), 1H), 8.09 - 8.01 (m, 3H), 7.98 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.47 (dd, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.47 (d, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.98 - 3.81 (m, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 2H).	549
560		2-(2-{10-氮雜三環[6.3.1.02,7]十二烷-2,4,6-三烯-10-基}-2-側氧乙基)-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.44 (s, 1H), 8.00 - 7.97 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.22 (d, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 4.28 - 3.98 (m, 5H), 3.97 - 3.81 (m, 3H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 1.94 (d, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 2H)	544

561		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2,3-二氟苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.77 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.38 - 7.16 (m, 3H), 5.18 (qd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 3H), 3.39 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.40 (d, 3H).	542
562		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.68 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 5.22 - 5.08 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 2H), 1.37 (d, 3H).	554

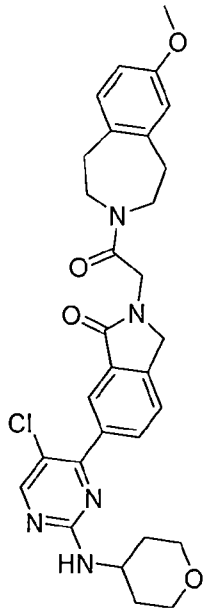
【1835】 實施例 563-564:

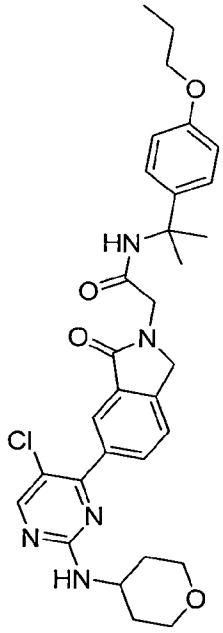
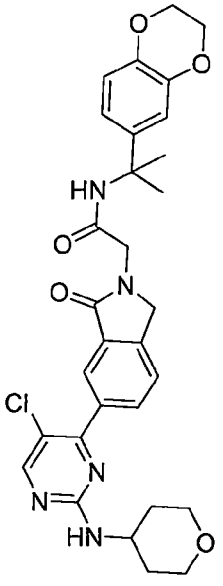
【1836】 使用與實施例547相似的步驟，由2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1)和相對應的胺類製備，於下列實施例，產物進一步以製備型HPLC純化(酸性) 。

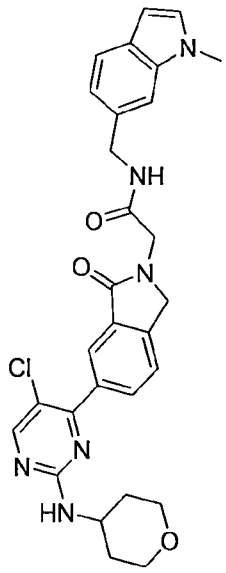
實施例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
563		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(2R)-3,3-二甲基丁-2-基]乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.44 (s, 1H), 8.02-8.01 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 4.59 (s, 2H), 4.26-4.17 (m, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.37 (t, 2H), 1.86-1.83 (br m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.00 (d, 3H), 0.85 (s, 9H).	486
564		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-甲基-4-苯基丁-2-基)乙醯胺	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.36 - 8.32 (2H, m), 8.03 (1H, dd), 7.60 (1H, dd), 7.25 (2H, dt), 7.20 - 7.13 (3H, m), 6.04 (1H, s), 5.18 (1H, d), 4.63 (2H, s), 4.17 (2H, s), 4.14 - 3.97 (3H, m), 3.61 - 3.52 (2H, m), 2.60 - 2.53 (2H, m), 2.12 - 2.00 (4H, m), 1.39 (6H, s). (2 個質子與水峰重疊)	548

【1837】 實施例 565-568:

【1838】 使用與實施例547相似的步驟，由2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1)和相對應的胺類製備，於下列實施例，產物進一步使用層析法純化(二氧化矽，梯度的甲醇溶於二氯甲烷)。

實施例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
565		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-(7-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並並氮呼-3-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.46 (s, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.69 (ddd, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 4H), 3.85-3.98 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.67 - 3.52 (m, 4H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.90-2.95 (m, 2H), 2.76-2.84 (m, 2H), 1.81-1.88 (m, 2H), 1.53 (m, 2H).	562

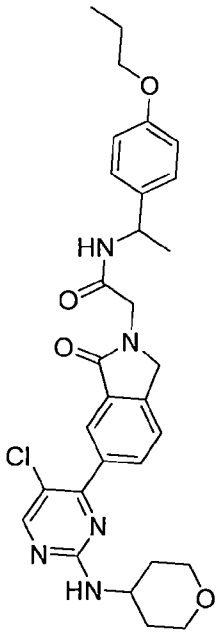
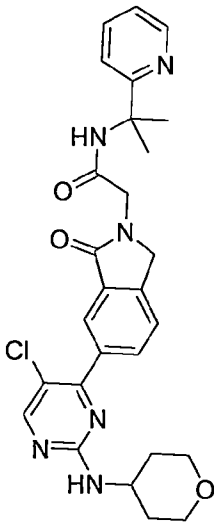
566		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(4-丙氧苯基)丙-2-基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.25 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.82-3.98 (m, 5H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.57-1.47 (m, 2H), 0.97 (t, 3H).	578
567		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(2,3-二氫-1,4-苯並並二雜環己烯-6-基)丙-2-基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 6.83 - 6.70 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.26 - 4.17 (m, 6H), 3.98 - 3.82 (m, 3H), 3.45 - 3.34 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.56 - 1.48 (m, 2H).	578

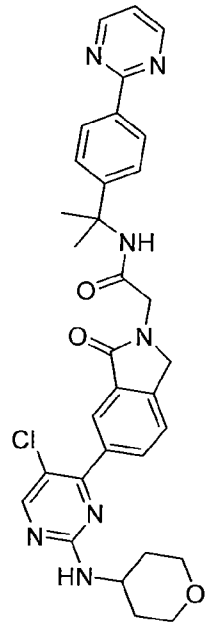
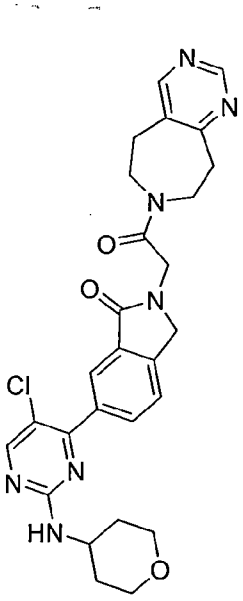
568		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲基]乙醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.64 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.01 – 3.82 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.45 – 3.37 (m, 2H), 1.94 – 1.78 (m, 2H), 1.63 – 1.43 (m, 2H).	545

【1839】 實施例 569-572

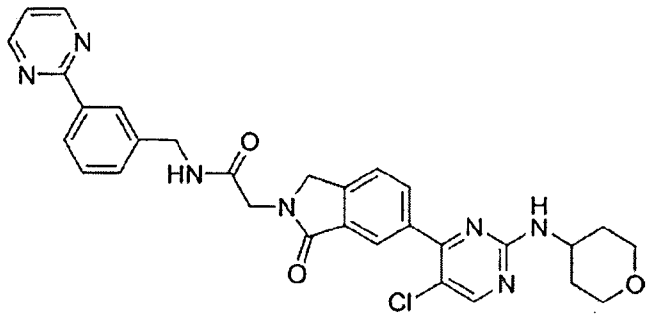
【1840】 使用與實施例194近似之步驟和2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1)及其對應之胺而製備；實施例產物則進一步使用層析法(SiO_2，梯度的甲醇溶於二氯甲烷)純化。

實施例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$

569		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(4-丙氧苯(propoxyphenyl))乙基]乙醯胺	1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.53 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.23 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 4.96 – 4.85 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.90 (t, 2H), 4.00 – 3.80 (m, 3H), 3.44 – 3.36 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.72 (qt, 2H), 1.60 – 1.46 (m, 2H), 1.36 (d, 3H), 0.97 (t, 3H).	564
570		(2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(吡啶-2-基)丙-2-基]乙醯胺	1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.55 – 8.39 (m, 3H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.62 (s (br), 1H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 7.20 (ddd, 1H), 4.57 (d, 2H), 4.28 (d, 2H), 4.02 – 3.79 (m, 3H), 3.45 – 3.36 (m, 2H), 1.91 – 1.79 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.57 – 1.46 (m, 2H).	521

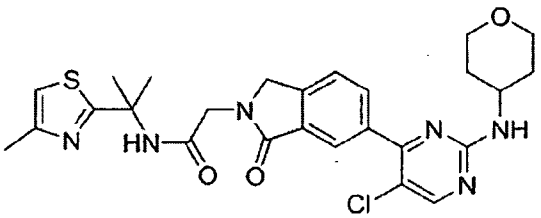
571		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{2-[4-(嘧啶-2-基)苯基]丙-2-基}乙醯胺	1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.88 (2H, d), 8.50 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.35 - 8.25 (2H, m), 8.01 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.75 - 7.68 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.54 - 7.47 (2H, m), 7.41 (1H, t), 4.55 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.00 - 3.77 (3H, m), 3.43 - 3.34 (2H, m), 1.90 - 1.77 (2H, m), 1.62 (6H, s), 1.58 - 1.43 (2H, m).	598
572		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-(2-側氧-2-{5H,6H,7H,8H,9H-嘧啶並並(pyrimido)[4,5-d]氮呼(azepin)-7-基}乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.93 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 4.64 – 4.52 (m, 4H), 4.01 – 3.82 (m, 3H), 3.81 – 3.62 (m, 4H), 3.44 – 3.37 (m, 2H), 3.25 – 3.15 (m, 1H), 3.10 – 2.98 (m, 2H), 2.94 – 2.85 (m, 1H), 1.92 – 1.76 (m, 2H), 1.60 – 1.45 (m, 2H).	534

【1841】 實施例 573：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[3-(嘧啶-2-基)苯基]甲基}乙醯胺



【1842】 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1，80 mg，0.195 mmol)、(3-(嘧啶-2-基)苯基)甲胺(32.6 mg，0.176 mmol)、以及三乙胺(73.6 μL，0.528 mmol)溶於二甲基甲醯胺(DMF，dimethylformamide)(1 mL)之混合物攪拌後於冰浴冷卻，加入T3P(丙基膦酸酐，Propylphosphonic anhydride)(重量比50%溶於乙酸乙酯)(175 μL, 0.294 mmol)並移離冰浴，於室溫下反應並攪拌2小時。再加入5ml水，濾出白色沉澱產物，並以5ml清洗。產物以甲醇和乙醚粉碎，得到無色粉狀之實施例化合物(79 mg, 77%)。1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.92 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.76 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.28 (1H, dt), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, bs), 7.53 - 7.42 (3H, m), 4.63 (2H, s), 4.41 (2H, d), 4.28 (2H, s), 3.88 - 3.84 (3H, m), 3.39 - 3.35 (2H, m), 1.89 - 1.79 (2H, m), 1.62 - 1.45 (2H, m). LC-MS： [M+H]+ = 570

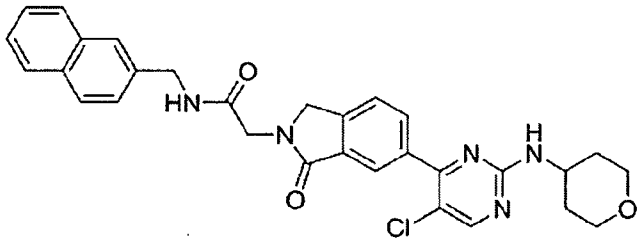
【1843】 實施例 574：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺] 嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(4-甲基-1,3-噻唑(thiazol)-2-基)丙-2-基]乙醯胺



【1844】 使用與實施例573近似之步驟而製備。1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.71 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.08

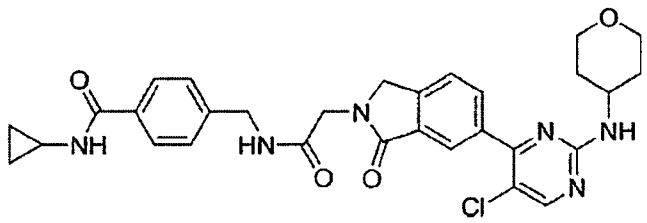
(1H, s), 4.56 (2H, s), 4.24 (2H, s), 3.98 - 3.81 (3H, m), 3.38 (2H, m), 2.29 (3H, d), 1.90 - 1.80 (2H, m), 1.64 (6H, s), 1.58 - 1.44 (2H, m). LC-MS： [M+H]+ = 541

【1845】 實施例 575：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(萘-2-基)甲基]乙醯胺



【1846】 使用與實施例573近似之步驟而製備。1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.75 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.88 (3H, td), 7.79 - 7.73 (2H, m), 7.62 (1H, bs), 7.54 - 7.46 (2H, m), 7.44 (1H, dd), 4.64 (2H, s), 4.48 (2H, d), 4.30 (2H, s), 3.89 - 3.87 (3H, m), 3.39 - 3.35 (2H, m), 1.86 - 1.82 (2H, m), 1.57 - 1.47 (2H, m). LC-MS： [M+H]+ = 542

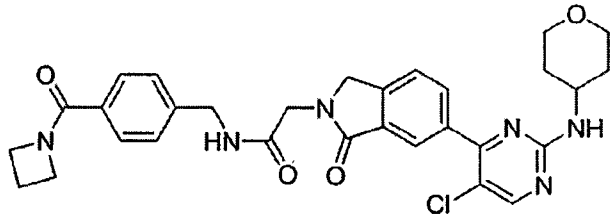
【1847】 實施例 576： 4-{[2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺] 嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基) 乙醯胺]甲基}-N-環丙基苯甲醯胺 (cyclopropylbenzamide)



【1848】 將T3P(50%溶於乙酸乙酯)(0.177 ml, 0.298 mmol)加入2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1，0.08 g，0.199 mmol)、4-(胺甲基(aminomethyl))-N-環丙基苯甲醯胺鹽酸鹽(0.045 g，0.199 mmol)、和三乙胺(0.111 ml，0.794 mmol)溶於DMF(1 mL)之混合

物並攪拌3小時。再將4-(胺甲基)-N-環丙基苯甲醯胺鹽酸鹽(0.019 g，0.099 mmol)、三乙胺(0.028 ml，0.199 mmol)、和T3P(50%溶於乙酸乙酯)(0.059 ml, 0.099 mmol)加入混合物並隔夜攪拌。再加入水，濾出沉澱產物，並以水清洗以及抽氣乾燥。固態產物再以DCM和甲醇溶解，並將溶解物以抽氣濃縮。濃縮產物再以乙酸乙酯粉碎，過濾沉澱物，並以乙酸乙酯和乙醚清洗。最終產物於40℃真空烘箱隔夜乾燥，得到白色固態之實施例化合物。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.70 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.63 (s (br), 1H), 7.34 (d, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.99 - 3.82 (m, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 2.87-2.80 (m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.60 - 1.45 (m, 2H), 0.72-0.67 (m, 2H), 0.58 - 0.54 (m, 2H). LC-MS： [M+H]+ = 575

【1849】 實施例 577： N-{[4-(四氫吖唉-1-羰基)苯基]甲基}-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺

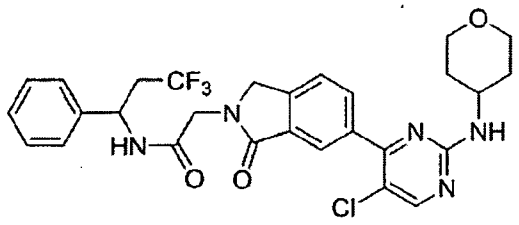


【1850】 將T3P(50%溶於乙酸乙酯)(0.177 ml，0.298 mmol)加入2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1，0.08 g，0.199 mmol)、(4-(胺甲基)苯基)(四氫吖唉-1-基)甲酮(methanone)(0.038 g， 0.199 mmol)、和三乙胺(0.111 ml，0.794 mmol)溶於DMF(1 mL)之混合物並攪拌4.5小時。再加入(4-(胺甲基)苯基)(吖咀-1-基)甲酮(0.038 g，0.199 mmol)、三乙胺(0.083 ml，0.596 mmol)、和T3P(50%溶於乙酸乙酯)(0.118 ml, 0.199 mmol)並隔夜攪拌。再依序加入DCM、水，並以相分離匣(phase separating cartridge)分

離各層。有機層萃出物乾燥($MgSO_4$)、過濾、並以二氧化矽吸附之。粗產物使用層析法(SiO_2，12 g 管柱，0-5%甲醇溶於DCM)純化，以乙醚粉碎和蒸發後得到白色固態之實施例化合物(0.015 g，12.87%)。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.71 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.59 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.33 - 4.23 (m, 4H), 4.04 (t, 2H), 3.98 - 3.83 (m, 3H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 2.25 (quint, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 2H). LCMS： [M+H]+ = 575

【1851】 實施例 578： 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N -(3,3,3-三氟-1-苯基丙基)乙醯胺

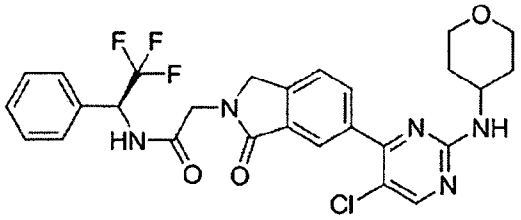
【1852】



【1853】 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1，75 mg，0.182 mmol)、3,3,3-三氟-1-苯基丙-1-胺(34.5 mg，0.182 mmol)、以及三乙胺(76 µl, 0.547 mmol)溶於DMF(1 mL)之混合物攪拌後於冰浴冷卻，再加入T3P(50%溶於乙酸乙酯，163 µl，0.274 mmol)，並移離冰浴於室溫進行反應，再隔夜攪拌。再加入水，並將混合物以乙酸乙酯(20 mL)萃取。混合有機萃取物以水(15ml)和鹽水(15ml)清洗，乾燥($MgSO_4$)後過濾並抽氣濃縮，得到粗產物。再將粗產物以層析法純化(SiO_2，24 g管柱，0-10%甲醇溶於乙酸乙酯)，得到白色固態之實施例化合物(48 mg, 44.9%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.43-7.33 (m, 4H), 7.33-7.25 (m, 1H), 5.27-5.21 (m, 1H), 4.57 (s, 2H),

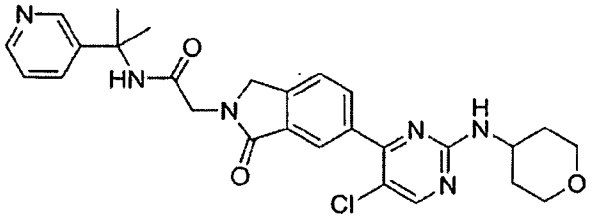
4.28-4.20 (m, 2H), 3.98-3.80 (m, 3H), 3.36 (t, 2H), 2.91-2.71 (m, 2H), 1.85-1.82 (m (br), 2H), 1.52 (qd, 2H). LCMS： [M+H]+ = 574

【1854】 實施例 579： 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基]乙醯胺



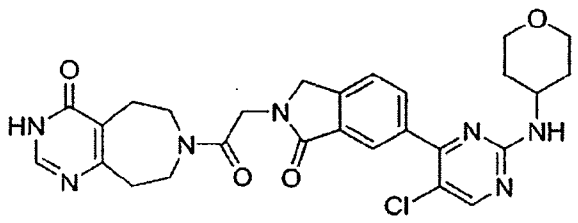
【1855】 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸(實施例1，75 mg，0.182 mmol)、(S)-2,2,2-三氟-1-苯乙胺(phenylethanamine)(26.1 μl，0.182 mmol)、和三乙胺(76 μl，0.547 mmol)溶於DMF (1 mL)之混合物攪拌後於冰浴冷卻，再加入T3P(50%溶於乙酸乙酯，163 μl，0.274 mmol)，並移離冰浴於室溫進行反應，再隔夜攪拌。再加入水，過濾收集沉澱物並以水清洗。以乙醚/異己烷(1:1)粉碎固體沉澱物，過濾並乾燥後得到白色固態之實施例化合物(70 mg, 67.8%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.70-7.53 (m, 3H), 7.51-7.38 (m, 3H), 5.81 (p, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.46-4.32 (m, 2H), 3.98-3.80 (m, 3H), 3.37 (t, 2H), 1.85-1.82 (m (br), 2H), 1.57-1.47 (m, 2H). LCMS : [M+H]+ = 560

【1856】 實施例 580： 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(吡啶-3-基)丙-2-基]乙醯胺



【1857】 依序加入T3P(重量比50%溶於乙酸乙酯)、三乙胺(0.090 mL，0.646 mmol)至2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1，0.085 g，0.209 mmol)和2-(吡啶-3-基)丙-2-胺(0.043 g，0.316 mmol)溶於DMF(2.5 mL，32.3 mmol)之混合溶液，淡黃色之混合溶液於室溫攪拌75分，並以水(5ml)稀釋。再將攪拌後混合物於飽和氯化銨(10 mL)以及乙酸乙酯(20ml)之中分層，分離各層後將水層以乙酸乙酯(20ml)萃取。混合有機萃取物以水(10ml)飽和碳酸氫鈉溶液(10ml)、和鹽水(3x10 mL)清洗，再($MgSO_4$)乾燥過濾，並減壓濃縮，得到白色固態物(63mg)。將白色固態物溶於乙酸乙酯(20ml)，再以鹽水(5x20 mL)清洗，乾燥($MgSO_4$)過濾並減壓濃縮，於50℃乾燥箱隔夜乾燥，得到白色固態之實施例產物(0.053 g，46.8%)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.60 - 8.55 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.72 (dq, 2H), 7.61 (s (br), 1H), 7.31 (ddd, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 3H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 1.84 (d (br), 2H), 1.59 (s, 6H), 1.51 (qd, 2H). LCMS： [M+H]+ = 521

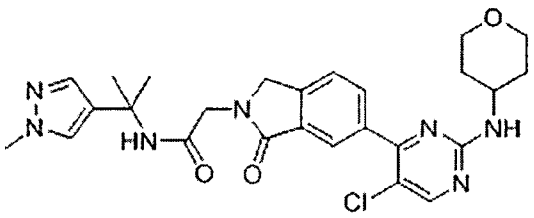
【1858】 實施例 581： 6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-(2-側氧-2-{4-側氧-3H,4H,5H,6H,7H,8H,9H-嘧啶並並[4,5-d]氮呼-7-基}乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1859】 使用與實施例580近似之步驟而製備。本實施例產物以層析法(SiO_2，24 g管柱，0-10%甲醇溶於DCM)純化。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ

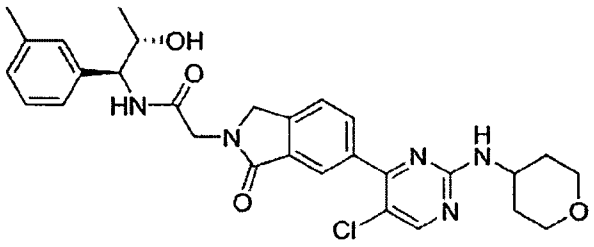
12.42 (s (br), 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.53 (d, 2H), 3.93 - 3.81 (m, 3H), 3.77 - 3.56 (m, 4H), 3.38 - 3.35 (m, 2H), 3.02 - 2.72 (m, 4H), 1.84 (d, 2H), 1.52 (qd, 2H). LCMS : [M+H]+ = 550

【1860】 實施例 582： 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙-2-基]乙醯胺



【1861】 使用與實施例580近似之步驟而製備。本實施例產物以層析法(SiO_2，4 g管柱，0-5%甲醇溶於DCM)純化。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.45 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.56 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.82 - 3.98 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.57 - 1.47 (m, 2H). LCMS : [M+H]+ =524

【1862】 實施例 583： 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥-1-(3-甲基苯基)丙基]乙醯胺



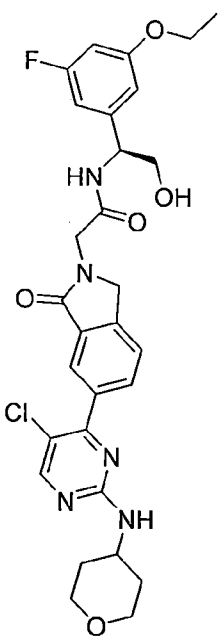
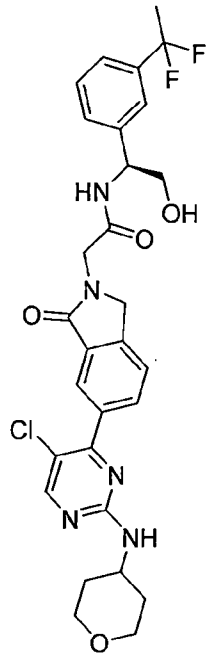
【1863】 將O-(苯並並三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲四氟硼酸鹽(TBTU，O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetramethyluronium tetrafluoroborate) (96 mg，0.298 mmol)加入2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1，0.08 g，0.199 mmol)、(1S,2S)-1-胺-1-(m-甲苯基)

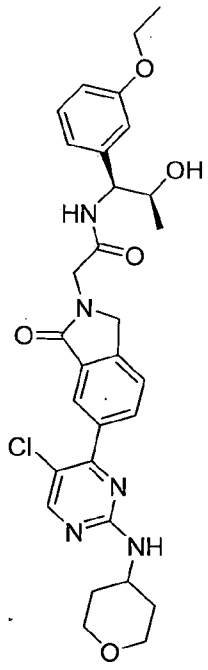
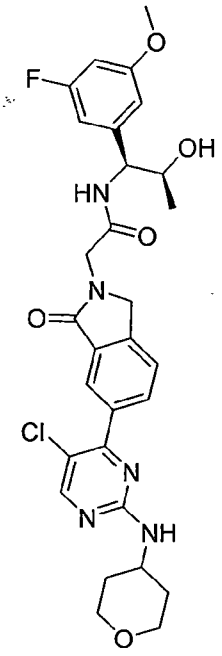
丙-2-醇鹽酸鹽(44.1 mg，0.218 mmol)、和三乙胺(111 μl，0.794 mmol)溶於DMF(2 mL)之冰冷攪拌混合液，再將混合液於室溫攪拌1小時，並以乙酸乙酯(30ml)稀釋。有機層以水(30 mL)、1 M鹽酸(30 mL)、和鹽水(3x30 mL)清洗，乾燥($MgSO_4$)後過濾並真空濃縮，得到白色半固態粗萃物(150mg)。再將粗萃物以層析法(SiO_2，24 g管柱，0-10%甲醇溶於DCM)純化，得到白色固態之實施例化合物(95 mg, 86%)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.54 - 8.35 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.67 (dd, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.35 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.01 - 3.77 (m, 4H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 1.62 - 1.44 (m, 2H), 0.98 (d, 3H). LCMS: $[M+H]^+$ = 550

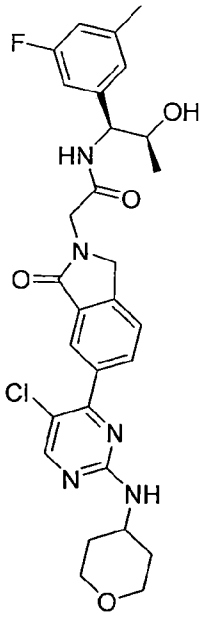
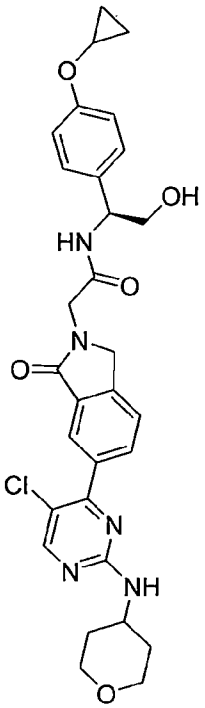
【1864】 實施例 584-589

【1865】 使用與實施例583近似之步驟和2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1)及其對應之胺而製備。

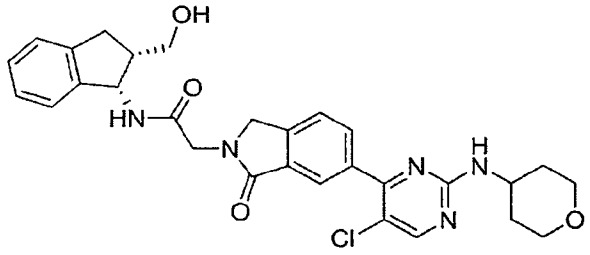
實施例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$

584		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-乙氧基-5-氟苯(fluorophenyl))-2-羥乙基]乙醯胺	1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 6.76 - 6.65 (m, 3H), 4.96 (t, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.35 - 4.26 (m, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.98 - 3.83 (m, 3H), 3.59 - 3.54 (m, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 2H), 1.32 (t, 3H).	584
585		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-2-羥乙基]乙醯胺	1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.65 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 3H), 5.01 - 4.90 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.36 - 4.24 (m, 2H), 3.98 - 3.82 (m, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 1.97 (t, 3H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 2H).	586

586		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-1-(3-乙氧苯基)-2-羥丙基]乙醯胺	1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.54 - 8.37 (2H, m), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.20 (1H, dd), 6.94 - 6.84 (2H, m), 6.77 (1H, ddd), 4.80 (1H, d), 4.68 (1H, dd), 4.57 (2H, s), 4.35 (1H, d), 4.28 (1H, d), 4.00 (2H, q), 3.96 - 3.78 (4H, m), 3.45 - 3.35 (2H, m), 1.92 - 1.76 (2H, m), 1.61 - 1.44 (2H, m), 1.32 (3H, t), 0.98 (3H, d).	580
587		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥丙基]乙醯胺	1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.54 - 8.36 (m, 2H), 8.02 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.83 - 6.72 (m, 2H), 6.68 (dt, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.72 (dd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 3.98 - 3.81 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.43 - 3.32 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 2H), 1.02 (d, 3H).	584

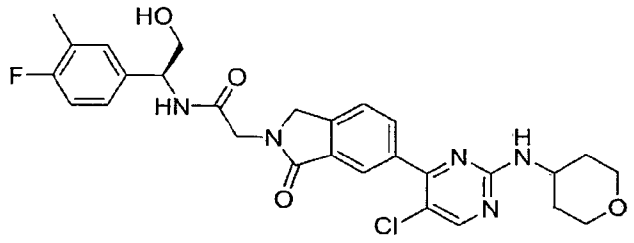
588		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥丙基]乙醯胺	1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.54 - 8.38 (2H, m), 8.03 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s (br)), 7.05 - 6.94 (2H, m), 6.93 - 6.85 (1H, m), 4.86 (1H, d), 4.72 (1H, dd), 4.59 (2H, s), 4.37 (1H, d), 4.31 (1H, d), 4.04 - 3.80 (4H, m), 3.47 - 3.34 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.89 - 1.80 (2H, m), 1.62 - 1.45 (2H, m), 1.02 (3H, d).	568
589		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(4-環丙氧苯基(cyclopropoxyphenyl))-2-羥乙基]乙醯胺	1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.50 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s (br)), 7.31 - 7.14 (2H, m), 7.06 - 6.91 (2H, m), 4.88 (1H, s), 4.82 (1H, ddd), 4.58 (2H, s), 4.30 (1H, d), 4.24 (1H, d), 3.97 - 3.82 (3H, m), 3.83 - 3.75 (1H, m), 3.54 (2H, d), 3.46 - 3.35 (2H, m), 1.89 - 1.77 (2H, m), 1.60 - 1.43 (2H, m), 0.83 - 0.72 (2H, m), 0.67 - 0.58 (2H, m).	578

【1866】 實施例 590：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N- [2-(羥甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺(相對順式立體化學)(relative cis stereochemistry)



【1867】 將TBTU(0.067 g, 0.209 mmol)加入2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1，0.08 g，0.199 mmol)、(反-1-胺基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)甲醇(0.034 g，0.209 mmol)、以及N,N-二異丙基乙基胺(DIPEA，N,N-Diisopropylethylamine)(0.036 m， 0.209 mmol)溶於DMF(1 mL)之混合物並攪拌1小時，再以乙酸乙酯稀釋並轉移至分離漏斗(separating funnel)。加入1 N HCl溶液，並且使用乙酸乙酯萃取產物。混合有機萃取物以水、飽和$NaHCO_3$、和鹽水清洗，乾燥($MgSO_4$)並過濾，再以二氧化矽吸附之。粗產物使用層析法(SiO_2，12 g 管柱0-6% 甲醇溶於DCM)純化，以乙醚粉碎並抽氣乾燥後得到白色固態之實施例化合物(0.07 g，62.4%)1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.46 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.30 - 7.16 (m, 4H), 5.38 (t, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.98 - 3.81 (m, 3H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.29 (ddd, 1H), 2.88 (ddd, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.59 - 1.47 (m, 2H). LCMS: [M+H]+ = 548

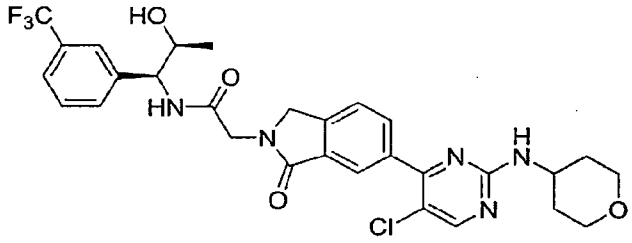
【1868】 實施例 591：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-2-羥乙基]乙醯胺



【1869】

【1870】 使用與實施例590近似之步驟而製備。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.17 (ddd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 4.94 (t, 1H), 4.84 (td, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 3H), 3.56 (dd, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 2.23 (d, 3H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 2H). LCMS: [M+H]+ = 554

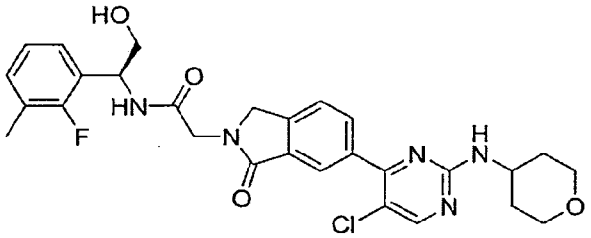
【1871】 實施例 592：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥-1-[3-(三氟甲基)苯基]丙基]乙醯胺



【1872】 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1， 70 mg，0.170 mmol)、(1S,2S)-1-胺基-1-(3-(三氟甲基)苯基)丙-2-醇、HCl(48 mg，0.188 mmol)、和三乙胺(95 µl，0.681 mmol)溶於DMF (1 ml)之溶液攪拌後與TBTU(66 mg，0.206 mmol)反應，並於室溫下隔夜攪拌。而後，溶液以乙酸乙酯(20 ml)稀釋，再依序以飽和$NaHCO_3$(10 ml)溶液、鹽水(2x10 ml)、和1M $KHSO_4$(10 ml)溶液清洗，乾燥($MgSO_4$)、過濾並抽氣乾燥。剩餘物以層析法(SiO_2，12 g管柱，0-6%乙醇溶於乙酸乙酯)純化，得到玻璃狀半固態物質。再以逆向製備HPLC以及Waters XBridge BEH C18 OBD，130 Å，5 µm，19 mm ×50 mm 管柱純化產物，其中之梯度係使用20-50%乙腈溶於10 mM碳酸氫

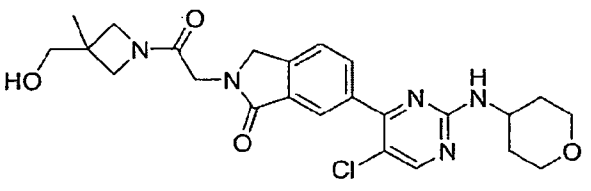
銨溶液，溶析液之流洗速度係每分鐘28毫升。流洗後之分層經收集及濃縮後，去除大部分的乙腈。剩餘物冷凍乾燥後，可得白色粉末狀之實施例化合物(41 mg，39.5%)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.62 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.69 - 7.50 (m, 4H), 5.01 - 4.82 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.44 - 4.25 (m, 2H), 3.99 - 3.78 (m, 4H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.61 - 1.43 (m, 2H), 1.04 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 604

【1873】 實施例 593：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-3-甲基苯基)-2-羥乙基]乙醯胺



【1874】 使用與實施例590近似之步驟而製備。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.68 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.67 (s (br), 1H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 7.13 (dd, 1H), 5.23 (td, 1H), 5.09 (t, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.06 - 3.87 (m, 3H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 2.28 (d, 3H), 1.98 - 1.84 (m, 2H), 1.68 - 1.50 (m, 2H). LCMS: [M+H]+ = 554

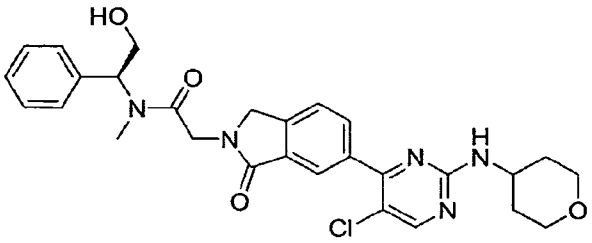
【1875】 實施例 594：6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[3-(羥甲基)-3-甲基四氫吖唉-1-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1876】 將DIPEA(0.073 ml，0.417 mmol)加入2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1，0.08 g，0.199

mmol)、(3-甲基四氫吖唉-3-基)甲醇鹽酸鹽 (0.029 g，0.209 mmol)、和TBTU(0.032 g，0.099 mmol)溶於DMF(1 mL)之混合物並於室溫攪拌45分鐘。再加入TBTU(0.067 g，0.209 mmol)、DIPEA(0.017 ml，0.099 mmol)、和(3-甲基吖咀-3-基)甲醇鹽酸鹽(0.014 g, 0.099 mmol)並攪拌1.75小時。攪拌後混合物以乙酸乙酯稀釋，並轉移至分離漏斗。加入1 N HCl溶液之後，以乙酸乙酯萃取產物。再加入2 N NaOH溶液中和酸性溶液層，並以DCM萃取。混合有機萃取物乾燥($MgSO_4$)後，以二氧化矽吸附之，並使用層析法(SiO_2，12 g管柱，0-100%甲醇溶於DCM)，以乙醚粉碎和抽氣乾燥後得到白色固態之實施例化合物(0.034 g，34.5 %)。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 5.00 (s (br), 1H), 4.57 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.02 (d, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.79 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.43 - 3.31 (m, 4H), 1.85 (d, 2H), 1.61 - 1.45 (m, 2H), 1.21 (s, 3H). LCMS: [M+H]+ = 486

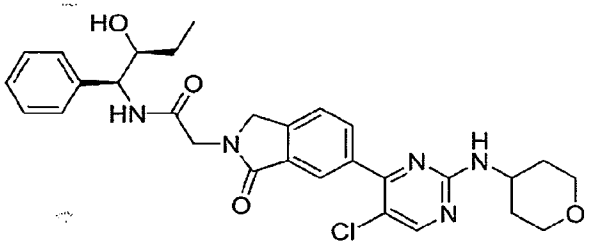
【1877】 實施例 595：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥-1-苯乙基]-N-甲基乙醯胺



【1878】 將TBTU(67.0 mg，0.209 mmol)加入2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1，80 mg，0.199 mmol)、(S)-2-(甲胺)-2-苯乙醇、HCl (41.0 mg，0.218 mmol)、和DIPEA(72.8 µl，0.417 mmol)溶於DMF(2 mL)之混合液，並於室溫下隔夜攪拌反應。再加入

$KHSO_4$(1 M，10 mL)溶液，粗產物以乙酸乙酯萃取(15 mL)。有機萃取物進一步以飽和$NaHCO_3$(10 mL)溶液和鹽水(10 mL)清洗，乾燥($MgSO_4$)、過濾、並抽氣濃縮。再使用層析法(SiO_2，0-100%乙酸乙酯溶於異己烷)純化，而後使用酸性製備型HPLC純化得到無色粉末狀實施例化合物(20 mg，18.6%)。1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.46 (s, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.44 - 7.26 (m, 5H), 5.61 (t, 0.6H), 5.24 (s (br), 0.4H), 5.12 (t, 0.4H), 4.97 (s (br), 0.6H), 4.69 - 4.52 (m, 4H), 3.99 - 3.83 (m, 5H), 3.41 (m, 2H), 2.89 (s, 1.8H), 2.65 (s, 1.2H), 1.85 (m, 2H), 1.61 - 1.46 (m, 2H). LCMS: [M+H]+ = 536

【1879】 實施例 596：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺] 嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N - [(1S,2S)-2-羥-1-苯丁基]乙醯胺

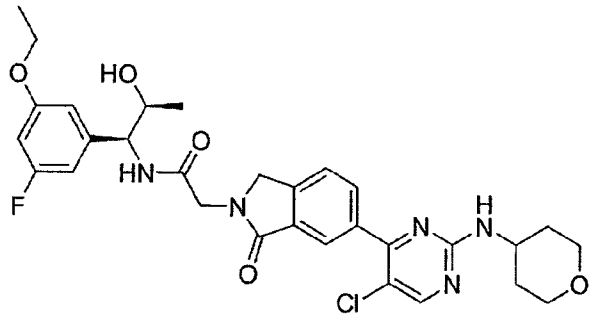


【1880】 使用與實施例583近似之步驟而製備。但於本實施例，產物進一步使用製備型HPLC(Waters，鹼(0.1%碳酸氫銨)，鹼，Waters X-Bridge Prep-C18，5 μm，19x50 mm column, 35-65%乙腈溶於水)純化。分層組合後以真空抽氣去除有機溶液殘留。剩餘溶液以乙酸乙酯(3x50 mL)萃取，混合有機層則以鹽水(100 mL)清洗，乾燥($MgSO_4$)、過濾、濃縮後得到白色固態實施例化合物(78 mg, 44.5%)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.55 - 8.49 (2H, m), 8.10 - 8.05 (1H, m), 8.03 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 7.68 (1H, br. s), 7.43 - 7.34 (4H, m), 7.32 - 7.25 (1H, m), 4.88 (1H, dd), 4.85 (1H, d), 4.63 (2H, s), 4.43 (1H, d), 4.35 (1H, d), 4.04 - 3.87 (3H, m),

3.70 - 3.57 (1H, m), 3.47 - 3.41 (2H, m), 1.97 - 1.76 (2H, m), 1.65 - 1.52 (2H, m), 1.47 - 1.28 (2H, m), 0.93 (3H, t). LCMS: [M+H]+ = 550

【1881】 實施例 597：2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺) 嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((1S,2S)-1-(3-乙氧基-5-氟苯基)-2-羥丙基)乙醯胺

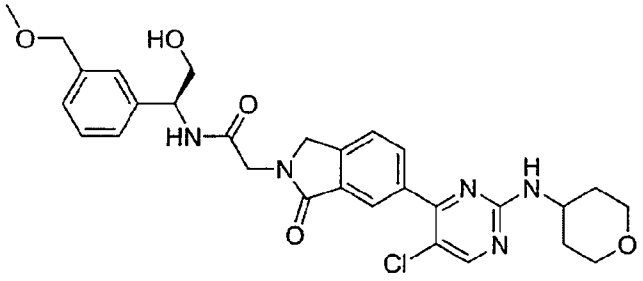
【1882】



【1883】 2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸(實施例1，70 mg, 0.170 mmol)、(1S,2S)-1-胺基-1-(3-乙氧基-5-氟苯基)丙-2-醇鹽酸鹽(47 mg，0.188 mmol)、和三乙胺(95 µl，0.681 mmol)溶於DMF(1 ml)之混合液，加入TBTU(66 mg，0.206 mmol)隔夜攪拌。以乙酸乙酯(20 ml)稀釋，再依序以1 M $KHSO_4$ (10 ml)溶液、飽和$NaHCO_3$ (10 ml)溶液、鹽水 (2x10 ml)、和水(4x10 ml)清洗，乾燥($MgSO_4$)、過濾、並抽氣蒸發。剩餘物以12g 格雷斯瑞爾(graceresolv)二氧化矽匣(silica cartridge)純化，其中溶析液使用0-5%乙醇/乙酸乙酯梯度得到玻璃狀產物，並以乙醚(2 ml)粉碎後得到固態產物。固態產物可以過濾、乙醚(2x1 ml)清洗、50°C真空隔夜乾燥而收集，得到白色粉末狀產物(61 g)。液相層析質譜儀之分析揭示前述產物含有5.7%之乙醚二聚體，故進一步以逆相製備型HPLC(Waters XSelect CSH C18 OBD，130 Å，5 µm，19 mm ×50 mm管柱，20-50%乙腈及0.1%甲酸水溶液梯度，溶析液流洗速度為每分鐘28ml)純化。流洗後分層收集並濃縮，去除大部分的乙腈。剩餘物以冷凍乾燥，得到乳黃色固態之實施例化合物(34 mg, 33.0%)。1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ

8.51 - 8.40 (m, 2H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.79 - 6.70 (m, 2H), 6.70 - 6.61 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.42 - 4.27 (m, 2H), 4.01 (q, 2H), 3.97 - 3.76 (m, 4H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.59 - 1.43 (m, 2H), 1.31 (t, 3H), 1.01 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 598

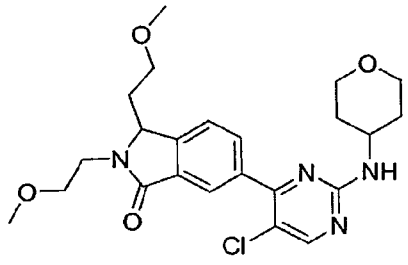
【1884】 實施例 598：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥-1-[3-(甲氧甲基)苯基]乙基]乙醯胺



【1885】 使用與實施例583近似之步驟而製備。但於本實施例，產物進一步以製備型HPLC(Waters，鹼(0.1%甲酸)，酸，Waters X-Select Prep-C18，5 μm，19×50 mm管柱，20-50%乙腈水溶液)純化。

【1886】 實施例 599：6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二(2-甲氧乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮

【1887】

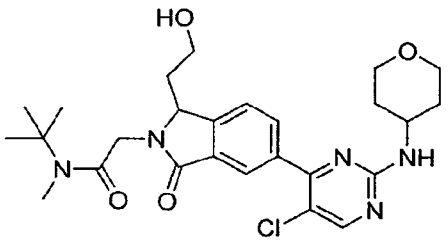


【1888】 使用與製備例48近似之步驟和6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(實施例128)而製備。使用製備型HPLC(Waters，鹼(0.1%甲酸)，酸，Waters X-Select Prep-C18，5 μm，19×50 mm管柱，20-50%

乙腈水溶液)，將產物自6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-(2-甲氧乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(實施例103)分離，可得白色固態產物(36 mg，25.8 %)。1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 - 8.23 (m, 2H), 7.98 (dd, 1H), 7.55 (dt, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.93 (dd, 1H), 4.21 (dt, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.99 (dt, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.54 (td, 2H), 3.39 (ddd, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.27-3.15 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.37 (dtd, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.56 (dtd, 2H). LCMS: [M+H]+ = 461

【1889】 實施例 600：N-三級-丁基-2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-(2-羥乙基)-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基乙醯胺

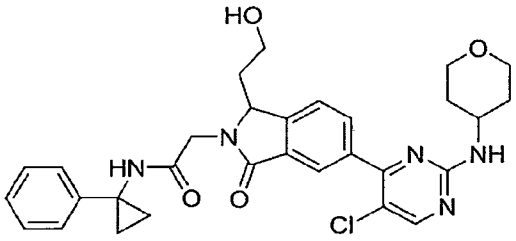
【1890】



【1891】 依序將氯甲酸乙酯(15.9 μl，0.166 mmol)、氯甲酸異丁酯(19.6 μl，0.151 mmol)加入2-(2-(2-(三級丁基(甲基)胺)-2-側氧乙基)-5-(5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基)-3-側氧基異吲哚啉-1-基)乙酸(製備例331，80 mg，0.151 mmol)和N-甲基嗎啉(morpholine)(17.4 μL，0.158 mmL)溶於THF(5 mL)之攪拌溶液。反應1小時後，過濾混合液並再加入THF(10 mL)清洗。過濾清洗後之產物於冰浴冷卻至0°C，再依序加入甲醇(5 mL)以及$NaBH_4$(6.00 mg，0.158 mmol)，混合後於0°C攪拌2小時。再收集混合溶液，以乙酸乙酯(50 ml)稀釋並轉移至分離漏斗。轉移後混合溶液以NH_4Cl(20 ml)、鹽水(20 ml)清洗，乾燥($MgSO_4$)並濃縮後得到無色油狀產物。粗產物以層析法純化(SiO_2，24 g管柱，0-10%甲醇溶於DCM)，得到無色固態實施例化合物(56 mg, 71.2 %)。1H NMR (DMSO-d_6, 400

MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.06 - 7.94 (2H, m), 7.78 (1H, d), 7.60 (1H, s), 4.81 (1H, t), 4.68 - 4.54 (2H, m), 4.10 (1H, d), 4.00 - 3.81 (3H, m), 3.39 (3H, dd), 2.95 (3H, s), 2.20 (1H, ddd), 1.99 (1H, dq), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd), 1.35 (9H, s). LC-MS : [M+H]+ =516

【1892】 實施例 601 ：2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺] 啶-4-基}-1-(2-羥乙基)-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-苯基環丙基)乙醯胺

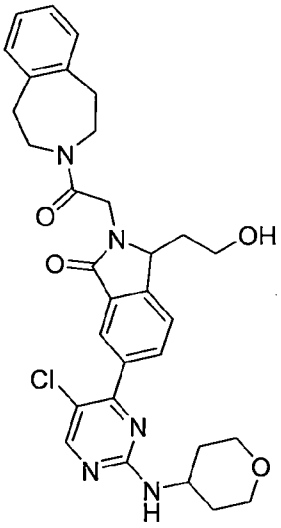


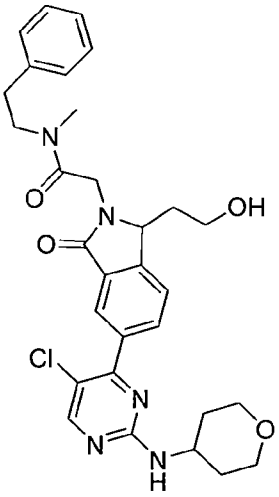
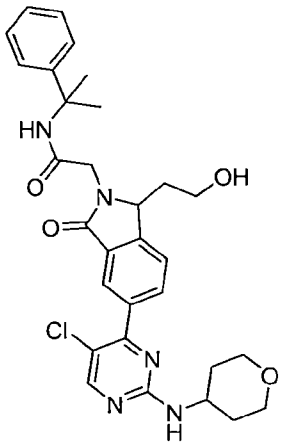
【1893】 於氮氣環境下將氯甲酸異丁酯(0.108 mL, 0.825 mmol)加入2-(5-(5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基)-3-側氧基-2-(2-側氧基-2-((1-苯基環丙基)胺)乙基)異吲哚啉-1-基)乙酸(製備例332，480 mg，0.750 mmol)和4-甲基嗎啉(0.091 mL, 0.825 mmol)溶於THF (25 mL)之攪拌溶液，於室溫攪拌反應2.5小時。反應混合溶液過濾後，將過濾後之固體以THF(30 mL)清洗。將甲醇(25 mL)加入過濾產物，用冰降溫後加入硼氫化鈉(31.2 mg，0.825 mmol)。緩慢上升至室溫後，隔夜攪拌。攪拌完成後進一步加入硼氫化鈉(31.2 mg, 0.825 mmol)再攪拌1小時。將反應混合液濃縮並以乙酸乙酯(100 ml)稀釋。有機層以NH_4Cl (100 ml)和鹽水(100 ml)清洗，乾燥($MgSO_4$)、濃縮後得到黃色固體(470 mg)。粗產物以層析法(40 g管柱，0-5%甲醇溶於乙酸乙酯)純化，得到淡灰色固態之實施例化合物(224 mg，51.0 %)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.88 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.99 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.31 - 7.22 (2H, m), 7.21 - 7.11 (3H, m), 4.86 (1H, dd), 4.67 (1H, t), 4.43 (1H, d), 3.99 (1H, d), 3.96 - 3.79 (3H, m), 3.46 - 3.33 (4H,

m), 2.29 - 2.14 (1H, m), 2.06 - 1.94 (1H, m), 1.92 - 1.78 (2H, m), 1.59 - 1.45 (2H, m), 1.26 - 1.12 (4H, m). LC-MS : [M+H]+ = 562.

【1894】 實施例 602-604

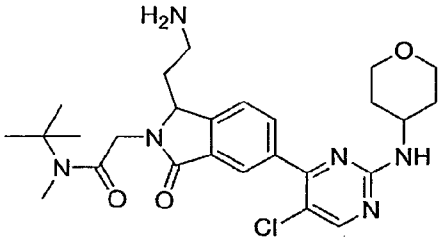
【1895】 使用與實施例601近似之步驟以及適當之羧酸而製備。

實施例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
602		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-3-(2-羥乙基)-2-[2-側氧-2-(2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並並氮呼(benzazepin)-3-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.06 - 7.96 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.60 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.25 - 7.10 (4H, m), 4.88 - 4.76 (2H, m), 4.62 (1H, t, J=4.8, 4.8 Hz), 4.23 (1H, d, J=16.8 Hz), 4.00 - 3.80 (3H, m), 3.75 - 3.54 (4H, m), 3.44 - 3.34 (3H, m), 3.09 - 2.90 (2H, m), 2.84 (2H, q, J=4.2, 4.0, 4.0 Hz), 2.19 (1H, ddd, J=14.0, 11.2, 6.7 Hz), 2.09 - 1.95 (1H, m), 1.85 (2H, d, J=12.6 Hz), 1.61 - 1.45 (2H, m).	576

603		2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-(2-羥乙基)-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基-N-(2-苯乙基)乙醯胺	1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, 373 K) δ 8.40 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.02 (1H, dd), 7.79 - 7.71 (1H, m), 7.36 - 7.19 (5H, m), 7.11 (1H, d), 4.87 - 4.82 (1H, m), 4.67 (1H, d), 4.25 - 4.19 (1H, m), 4.12 - 3.93 (2H, m), 3.93 - 3.86 (2H, m), 3.67 - 3.56 (2H, m), 3.48 - 3.39 (4H, m), 2.24 - 2.11 (1H, m), 2.04 - 1.86 (4H, m), 1.66 - 1.54 (2H, m) (4 protons obscured by solvent peak).	564
604		2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-(2-羥乙基)-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-苯丙-2-基)乙醯胺	1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.44 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.37 (2H, dd), 7.29 (2H, dd), 7.22 - 7.12 (1H, m), 4.78 (1H, dd), 4.64 (1H, t), 4.50 (1H, d), 3.98 (1H, d), 3.90 (3H, dd), 3.46 - 3.34 (4H, m), 2.22 (1H, ddd), 1.99 (1H, dq), 1.85 (2H, d), 1.58 (6H, d),	564

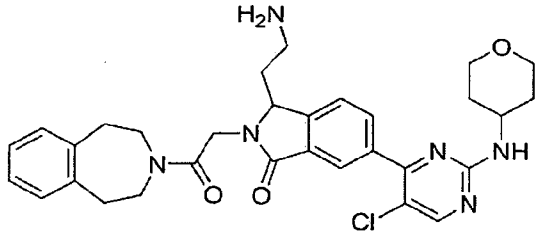
			1.57 - 1.47 (2H, m).	

【1896】 實施例 605：2-[1-(2-胺乙基)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-三級-丁基-N-甲基乙醯胺



【1897】 N-(三級-丁基)-2-(5-(5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基)-1-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)-3-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-甲基乙醯胺(製備例340，20 mg，0.031 mmol)溶於乙醇(1 ml)之攪拌溶液以水合肼(hydrazine hydrate)(6.08 μl，0.124 mmol)處理，處理後之白色懸浮液震盪1小時。前述反應混合物冷卻至室溫，並以DCM(0.5 ml)稀釋。稀釋後之同質溶液震盪5小時，震盪後之白色懸浮液冷卻至室溫，並且以DCM(0.5 ml)稀釋。進一步再加入水合肼(6.08 μl，0.124 mmol)，並且將同質溶液隔夜震盪。反應混合物真空濃縮，剩餘物以層析法(SiO_2，12 g管柱，0 to 10%甲醇溶於DCM)純化，得到無色固體之實施例化合物(8 mg，49.6 %)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.41 (1H, s), 8.06 (1H, dd), 8.02 (1H, dd), 7.75 (1H, dt), 7.22 (1H, d), 4.88 (1H, t), 4.67 (1H, d), 4.06 (1H, d), 4.02 - 3.93 (1H, m), 3.89 (2H, dt), 3.42 (2H, td), 2.98 (3H, s), 2.44 - 2.38 (1H, m), 2.20 - 2.08 (1H, m), 2.04 - 1.94 (1H, m), 1.90 (2H, d), 1.59 (2H, qd), 1.39 (9H, s). (三個質子與水峰重疊). LC-MS： [M+H]+ = 515

【1898】 實施例 606：3-(2-胺乙基)-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧-2-(2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並並氮呼-3-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮

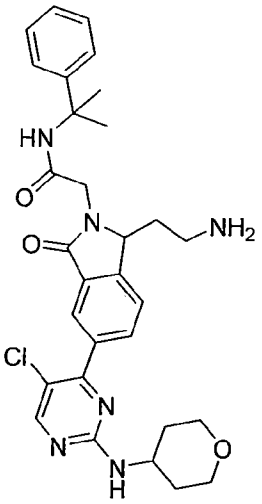
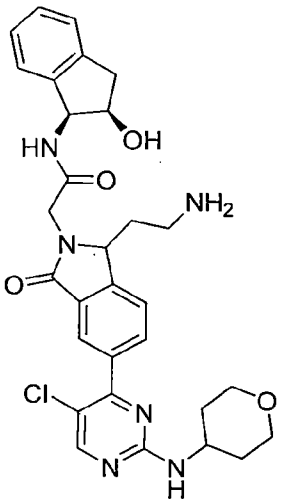


【1899】 於氮氣環境下，將水合肼(60.1 μl，0.741 mmol)加入2-(2-(5-(5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基)-2-(2-(4,5-二氫-1H-苯並並[d]氮呼-3(2H)-基)-2-氧乙基)-3-側氧基異吲哚-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(製備例341，55 mg，0.074 mmol)溶於THF(1.5 mL)之攪拌溶液，並加溫至65℃隔夜攪拌。以真空抽氣去除溶劑，粗產物以二氧化矽吸附之，並以層析法(SiO_2, 12 g column, 0-10% (0.7 M氨/甲醇)/二氯甲烷)除化，得到白色固態之實施例化合物(40 mg，92 %)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.05 - 7.97 (2H, m), 7.76 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.24 - 7.10 (4H, m), 4.91 - 4.73 (2H, m), 4.19 (1H, d), 3.91 (3H, dddd), 3.75 - 3.51 (4H, m), 3.43 - 3.35 (2H, m), 3.07 - 2.90 (2H, m), 2.89 - 2.77 (2H, m), 2.46 (1H, s), 2.27 (1H, s), 2.16 - 2.05 (1H, m), 2.04 - 1.91 (1H, m), 1.91 - 1.78 (2H, m), 1.60 - 1.45 (2H, m). LC-MS : [M+H]+ = 575

【1900】 實施例 607-608

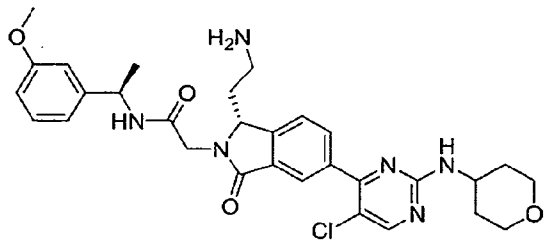
【1901】 使用與實施例606近似之步驟以及適當之羧酸而製備。

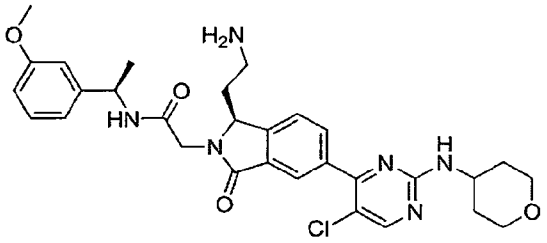
實施例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$

607		2-[1-(2-胺乙基)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-(2-苯丙-2-基)乙醯胺	1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.43 (2H, d), 8.00 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, brs), 7.43 – 7.34 (2H, m), 7.33 – 7.24 (2H. m), 7.22 – 7.12 (1H, m), 4.84 – 4.72 (1H, m), 4.51 (1H, d), 4.02 – 3.80 (5H, m), 3.43 – 3.38 (1H, m), 2.47 – 2.42 (2H, m), 2.36 – 2.25 (2H, m), 2.17 – 2.08 (1H, m), 2.02 – 1.90 (1H, m), 1.90 – 1.78 (2H, m), 1.58 (6H, s), 1.56 – 1.46 (2H, m	563
608		2-[1-(2-胺乙基)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S,2R)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚基-1-基]乙醯胺	1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.46 (1H, s), 8.37 - 8.25 (1H, m), 8.12 - 7.94 (2H, m), 7.88 - 7.73 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.33 - 7.13 (4H, m), 5.29 - 5.14 (1H, m), 5.03 - 4.91 (1H, m), 4.60 (1H, d), 4.53 - 4.35 (1H, m), 4.23 - 4.03 (1H, m), 4.01 - 3.79 (3H, m), 3.45 - 3.38 (3H, m), 3.07 (1H,	577

			dd), 2.92 - 2.76 (1H, m), 2.42 - 2.15 (2H, m), 2.14 - 1.99 (1H, m), 1.94 - 1.79 (2H, m), 1.62 - 1.43 (2H, m). 未觀察到 3 個質子，可能為水或 DMSO 波峰下之 OH 和 NH_2。	

【1902】 實施例 609和610：2-[(1S)-1-(2-胺乙基)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺和2-[(1R)-1-(2-胺乙基)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺





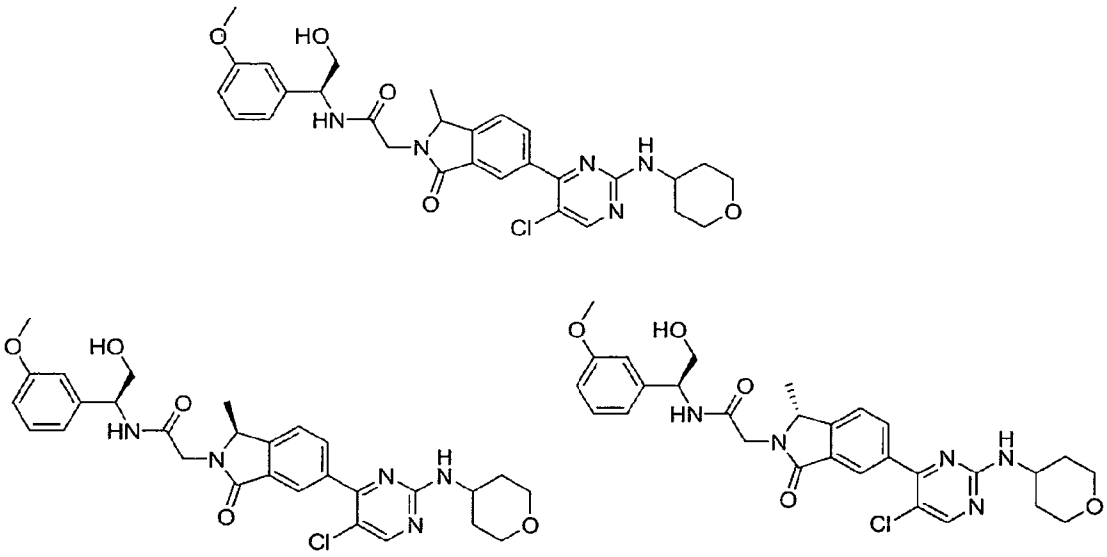
【1903】 本實施例之外消旋混合物使用與實施例606近似之步驟而製備。

【1904】 將前揭非鏡像異構物以手性製備型HPLC(Gilson，Diacel Chiralpak IA，5 um，20×250 mm 72:10:18 異己烷+0.2%三氟乙酸(TFA)/乙醇/DCM)分離，各別之分層(波峰A和波峰B)各自組合，並以$NaHCO_3$(~40 mL)中和。以真空抽氣除去大部分之有機溶劑，剩餘物用水(100 ml)稀釋，並用乙酸乙酯(3x50 ml)萃取。混合之萃取物以鹽水(100 ml)清洗，乾燥(Na_2SO_4)並真空濃縮。個別非鏡像異構物進一步以層析法(4 g管柱，0-10% (0.7 M氨/乙醇)溶於DCM)純化，得到白色固

態之化合物：2-[(1S)-1-(2-胺乙基)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺(17 mg, 4.34 %) (A)和2-[(1R)-1-(2-胺乙基)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺(20 mg, 5.10 %) (B)。

(A): 1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.60 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.06 - 7.92 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s (br)), 7.24 (1H, t), 6.98 - 6.85 (2H, m), 6.80 (1H, ddd), 5.01 - 4.86 (1H, m), 4.82 (1H, dd), 4.48 (1H, d), 4.02 - 3.80 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.43 - 3.33 (2H, m), 2.46 - 2.35 (1H, m), 2.27 (1H, s), 2.17 - 2.02 (1H, m), 1.94 (1H, dt), 1.89 - 1.77 (2H, m), 1.63 - 1.43 (2H, m), 1.36 (3H, d) (未觀察到NH_2之訊號，推測可能與水或DMSO之波峰重疊) LCMS: [M+H]+ = 579 (B): 1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.60 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.09 - 7.92 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.60 (1H, s (br)), 7.23 (1H, t), 6.97 - 6.84 (2H, m), 6.79 (1H, ddd), 5.00 - 4.81 (2H, m), 4.46 (1H, d), 4.03 - 3.80 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.48 - 3.34 (2H, m), 2.47 - 2.37 (1H, m), 2.36 - 2.21 (1H, m), 2.19 - 2.05 (1H, m), 2.03 - 1.89 (1H, m), 1.90 - 1.74 (2H, m), 1.61 - 1.43 (2H, m), 1.37 (3H, d) (觀察到NH_2之訊號，推測可能與水或DMSO之波峰重疊) LCMS: [M+H]+ = 579

【1905】 實施例 611、612、和613：2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺



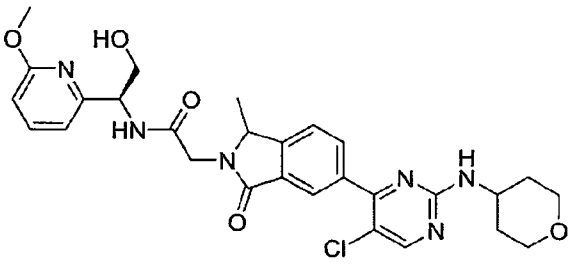
【1906】 使用與實施例590近似之步驟而製備。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.53 (d, 0.5H), 8.51 (d, 0.5H), 8.45 (s, 1H), 8.05 – 7.95 (m, 2H), 7.82 – 7.72 (m, 1H), 7.62 (s (br), 0.5H), 7.61 (s (br), 0.5H), 7.24 (m, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 6.84 – 6.77 (m, 1H), 4.94 -4.90 (m, 1H), 4.88- 4.80 (m, 1H), 4.78 (q, 0.5H), 4.73 (q, 0.5H), 4.49 (d, 0.5H), 4.46 (d, 0.5H), 4.04 (d, 0.5H), 4.03 (d, 0.5H), 3.97- 3.82 (m, 3H), 3.76 (s, 1.5H), 3.75 (s, 1.5H), 3.63 -3.52 (m, 2H), 3.44 – 3.36 (m, 2H), 1.90 -1.80 (m, 2H), 1.5- 1.47 (m, 2H), 1.46 (d, 1.5H), 1.44 (d, 1.5H). LCMS: [M+H]+ = 566 非鏡像異構物以手性製備型HPLC(Acquity，Basic，Waters X-Bridge Prep-C18，5 μm，19×50 mm管柱，25%乙腈溶於10mM NH_4HCO_3)分離。分離後之分層包含各鏡像異構物，各自收集並抽氣濃縮。剩餘物溶於DCM並加入水。分層以相分離匣(phase separating cartidge)分離，有機層乾燥並真空濃縮，得到：

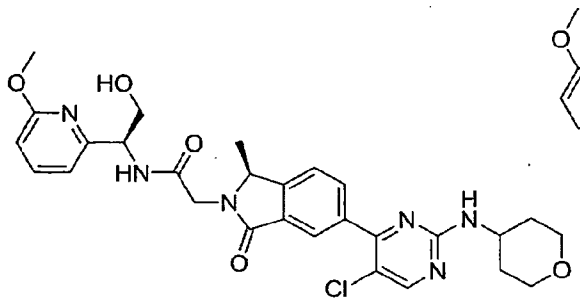
【1907】 白色固態之2-((S)-5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺) 嘧啶-4-基)-1-甲基-3-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基)乙醯胺(0.0073 g，0.013 mmol，產率6.72 %)。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.51 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 – 7.96 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.94 – 6.86 (m, 2H), 6.80

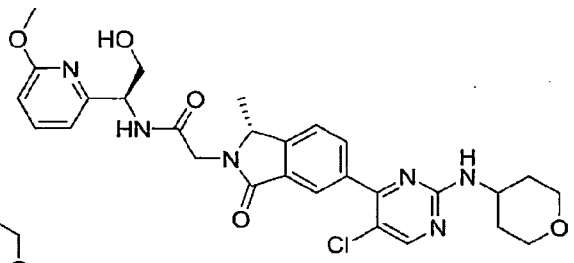
(ddd, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.87 – 4.81 (m, 1H), 4.78 (q, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.61 – 3.53 (m, 2H), 3.41 – 3.35 (m, 2H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.59 – 1.47 (m, 2H), 1.45 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 566

【1908】 以及白色固態之2-((R)-5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基)-1-甲基-3-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基)乙醯胺 (0.0082 g, 0.014 mmol, 產率7.55 %)。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 – 8.01 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 6.86 – 6.78 (m, 1H), 4.92 (t, 1H), 4.90 – 4.79 (m, 1H), 4.72 (q, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.97 – 3.83 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.62 – 3.53 (m, 2H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.60 – 1.47 (m, 2H), 1.44 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 566

【1909】 實施例 614、615、和616：2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]乙醯胺







【1910】 使用與實施例590近似之步驟而製備。1H NMR (DMF-d_7) δ: 8.47 – 8.35 (m, 2H), 8.04 – 7.95 (m, 2H), 7.77 (d, 0.5H), 7.76 (d, 0.5H), 7.66 (dd, 0.5H), 7.65 (dd, 0.5H), 7.61 (s (br), 0.5H), 7.60 (s (br), 0.5H), 6.95 (d, 0.5H), 6.94 (d, 0.5H), 6.68 (d, 0.5H), 6.67 (d, 0.5H), 4.91 – 4.70 (m, 3H), 4.52 (d, 0.5H), 4..49 (d, 0.5H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 3.97 – 3.83 (m, 3H), 3.82 (s, 1.5H), 3.81 (s, 1.5H), 3.78 – 3.62 (m, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.58 – 1.42 (m, 5H). LCMS: [M+H]+ = 567

【1911】 非鏡像異構物以手性製備型HPLC(Acquity，Basic，Waters X-Bridge Prep-C18，5 μm，19×50 mm 管柱，25%乙腈溶於10mM NH_4HCO_3)分離。分離後之分層包含各鏡像異構物，各自收集並抽氣濃縮。剩餘物溶於DCM並加入水。分層以相分離匣(phase separating cartidge)分離，有機層乾燥並真空濃縮，得到：

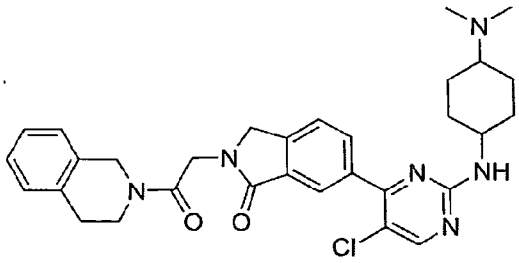
【1912】 2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]乙醯胺(0.0089 g，0.016 mmol，產率7.79 %)。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 6.95 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.91 – 4.77 (m, 3H), 4.50 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.98 – 3.84 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80 – 3.65 (m, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 2H), 1.58 – 1.49 (m, 2H), 1.47 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 567

【1913】 以及2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]乙醯胺

【1914】 (0.0108 g，0.019 mmol，產率9.45 %)。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.45 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.88 – 4.82 (m, 1H), 4.76 (q, 1H), 4.52 (d,

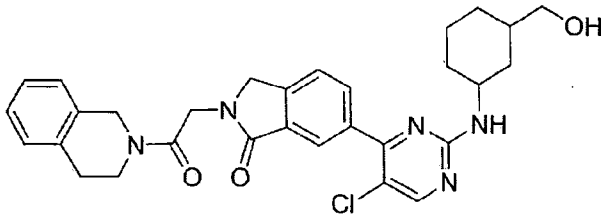
1H), 4.10 (d, 1H), 3.98 – 3.84 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.79 – 3.62 (m, 2H), 3.42 – 3.34 (m, 2H), 1.92 – 1.78 (m, 2H), 1.60 – 1.47 (m, 2H), 1.45 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 567

【1915】 實施例 617：6-(5-氯-2-{[4-(二甲胺)環己基]胺}嘧啶-4-基)-2-[2-側氧-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



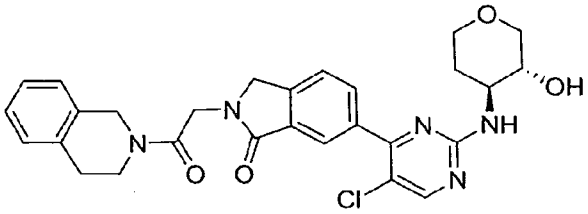
【1916】 6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(製備例128，0.1 g，0.221 mmol)、N1,N1-二甲基環己烷-1,4-二胺(0.047 g，0.331 mmol)、和DIPEA(0.077 ml，0.441 mmol)溶於1:1二噁烷:乙醇(1.5 mL)之混合溶液加熱至80°C放置隔夜。再將混合溶液冷卻至室溫，並真空濃縮。剩餘物以乙酸乙酯稀釋並轉移至分離漏斗。再加入$NaHCO_3$，並使用乙酸乙酯萃取粗產物。混合有機萃取物以鹽水清洗，乾燥並以二氧化矽吸附。粗產物以層析法(SiO_2，12 g管柱，0 -10 %之1% NH_3:甲醇溶於DCM)純化，得到淡褐色固態之實施例化合物(0.048 g, 38.5 %)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, VT T=350K) δ: 8.39 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.01 (ddd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.21 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 4.69 (s (br), 2H), 4.61 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.95 (m, 0.7H), 3.63-3.81 (m, 2.5H), 2.91 (m (br), 2H), 2.23 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.13-2.21 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 1.72-1.89 (m, 3.5H), 1.48-1.66 (m, 2.5H), 1.24-1.39 (m, 2H) (旋轉異構物和鏡像異構物僅部分地以VT(variable temperature)鑑別，但難以判讀，部分訊號可能過度解讀或與水或半重水(Semiheavy water)重疊，造成較高之氫之數量) LC-MS: [M+H]+ = 559.1

【1917】 實施例 618：6-(5-氯-2-{[3-(羥甲基)環己基]胺}嘧啶-4-基)-2-[2-側氧-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



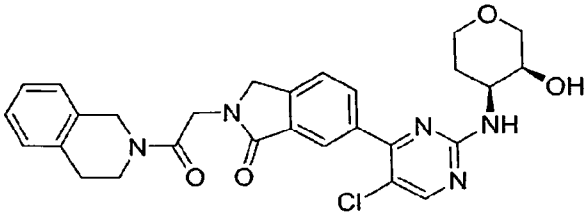
【1918】 6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(製備例128，0.2 g，0.441 mmol)、(3-胺環己基)甲醇(0.086 g，0.662 mmol)、和DIPEA(0.077 ml，0.441 mmol)溶於1:1二噁烷:乙醇(1.5 mL)之混合溶液加熱至80°C放置隔夜。再將混合溶液冷卻至室溫，並真空濃縮。剩餘物以乙酸乙酯稀釋並轉移至分離漏斗。再加入水，並以乙酸乙酯萃取粗產物。混合有機萃取物以鹽水清洗，並乾燥($MgSO_4$)。混合實驗1360-53之粗產物後，該混合溶液以二氧化矽吸附。粗產物使用快速純化系統(Companion)層析法(24g Grace column，100%-95% DCM:甲醇梯度)純化，得到淡褐色固態之實施例化合物(0.078 g，25.1 %)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, VT T=350K) δ: 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.12 (d (br), 1H), 4.69 (m (br), 2H), 4.61 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.11 (t, 1H), 3.69-3.82 (m, 3H), 3.21-3.34 (m, 2H), 3.06 (s, 6H), 3.06 (m (br), 1H), 2.91 (m, (br), 2H), 1.93-2.08 (m, 2H), 1.67-1.82 (m, 2H), 1.45-1.56 (m, 1H), 1.16-1.39 (m, 3H), 0.93-1.04 (dd, 1H), 0.86 (ddd, 1H) (旋轉異構物和鏡像異構物僅部分地以VT鑑別，但難以判讀，部分訊號可能過度解讀或與水或半重水重疊，造成較高之氫之數量). LC-MS: [M+H]+ = 546

【1919】 實施例 619：(反式)6-(5-氯-2-{[(3R,4S)-3-羥四氫吡喃-4-基]胺}嘧啶-4-基)-2-[2-側氧-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1920】 將DIPEA(128 μl，0.731 mmol)加入6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(製備例128，120 mg，0.244 mmol)、和(反式)-4-胺四氫吡喃-3-醇(外消旋)(73.5 mg，0.609 mmol)溶於二噁烷/乙醇(1:1) (2.7 mL，0.1 M)之混合懸浮液，加熱至80°C並且隔夜攪拌其褐色溶液。再加入(反式)-4-胺四氫吡喃-3-醇(外消旋)(14.26 mg，0.122 mmol)，並加熱至80°C4小時。冷卻至室溫後，以真空抽氣去除溶劑。剩餘物使用乙酸乙酯(20 ml)和水(20 mL)分層。分離分層厚，使用乙酸乙酯(2x20 mL)萃取水層。有機萃取物混合後，以1M HCl(1x100 mL)、鹽水(1x100 mL)清洗，乾燥($MgSO_4$)、過濾並真空濃縮，得到黃褐色膠狀物質。粗產物使用層析法(SiO_2，12 g管柱，0-5%甲醇溶於DCM)純化淡黃色固態之實施例化合物(79 mg，58.9 %)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.43 (1H, s), 8.07 - 8.02 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.50 (1H, s (br)), 7.26 - 7.17 (4H, m), 4.93 (1H, d), 4.76 (1H, s), 4.62 (1H, s), 4.59 (4H, m), 3.79 (4H, dq), 3.69 (1H, t), 3.49 (1H, tt), 3.29 (1H, s (br)), 3.04 (1H, dd), 2.93 (1H, t), 2.81 (1H, t), 1.94 (1H, br d), 1.49 (1H, qd). LC-MS : [M+H]+ =534

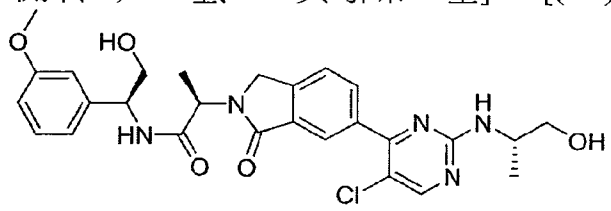
【1921】 實施例 620: (順式)6-(5-氯-2-{[(3S,4S)-3-羥四氫吡喃-4-基]胺}嘧啶-4-基)-2-[2-側氧-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1922】 使用與實施例619(HCl)近似之步驟而製備。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.46 (1H, s), 8.08 - 8.01 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.29 - 7.13

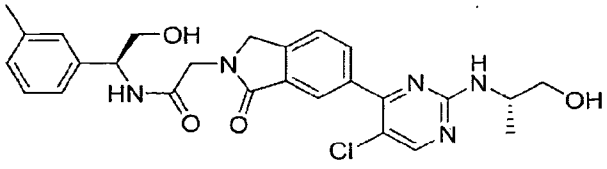
(4H, m), 7.00 (1H, s), 4.89 (1H, d), 4.76 (1H, s), 4.64 - 4.55 (5H, m), 3.99 (1H, dddd), 3.85 - 3.65 (5H, m), 3.51 - 3.35 (2H, m), 2.93 (1H, t), 2.81 (1H, t), 1.98 - 1.84 (1H, m), 1.67 - 1.55 (1H, m). LC-MS : [M+H]+ =534

【1923】 實施例 621：(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺



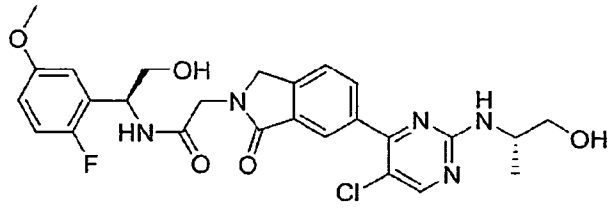
【1924】 (R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基)丙醯胺(製備例352，120 mg，0.215 mmol)、DIPEA(94 µl，0.539 mmol)、和(S)-2-胺丙-1-醇(24.27 mg，0.323 mmol)溶於1,4-二噁烷(2ml)之混合物攪拌後加熱至70°C放置24小時，並放置於室溫4日。再將溶劑減壓去除，剩餘物則以(SiO_2, 4 g管柱，100%乙酸乙酯)純化。收集純化分層，將剩餘物以乙醚粉碎並過濾，得到固態物質(90 mg)。將前述固態物質溶於甲醇，再注入強陽離子交換(SCX)之管柱。使用甲醇流洗管柱，化合物則可被1%NH_3/甲醇沖提而出。沖提後溶液以真空濃縮，剩餘物再次以乙醚粉碎。沉澱物經過濾、乾燥，得到無色固態之實施例化合物(69 mg，59.3 %)。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.18 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.84 (1H, d), 7.7 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.15 (1H, d), 6.83 (2H, m), 6.72 (1H, d), 5.69 (1H, s), 5.06 (1H, m), 4.99 (1H, m), 4.72 (1H, d), 4.42 (1H, d), 4.09 (1H, m), 3.75-3.55 (7H, m), 1.44 (3H, d), 1.19 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ = 540

【1925】 實施例 622：2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基) 乙基]乙醯胺



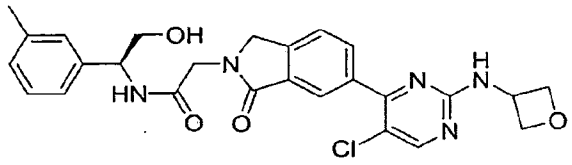
【1926】 (S)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-(2-羥基-1-(間-甲苯基)乙基)乙醯胺(製備例353，0.18 g，0.382 mmol)、DIPEA(0.133 ml，0.764 mmol)、和(S)-2-胺丙-1-醇(0.041 g，0.542 mmol)溶於1:1=乙醇:二噁烷(3 mL)之混合溶液於氮氣環境下，加熱至80°C放置隔夜。而後混合溶液冷卻至室溫，再真空濃縮。剩餘物以DCM和水分層，再將分層以相分離匣分離。有機層乾燥($MgSO_4$)後，以二氧化矽吸附。粗產物以層析法(SiO_2，12 g管柱，0–7%甲醇溶於DCM)純化，再以乙醚粉碎並抽氣乾燥後，得到白色固態之實施例化合物(0.016 g，8.05 %)。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.53 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.16 - 7.02 (m, 3H), 4.91 (t, 1H), 4.84 (q, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.98 (p, 1H), 3.56 (t, 2H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 3.34 - 3.29 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.14 (d, 3H). LC-MS : [M+H]+ = 510

【1927】 實施例 623：2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N- [(1S)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]乙醯胺



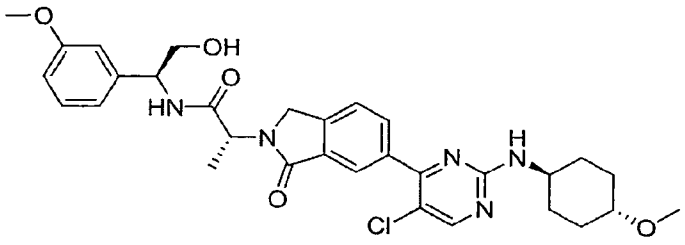
【1928】 使用與實施例617近似之步驟而製備。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.61 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.29 (s (br), 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.89 - 6.79 (m, 1H), 5.15 (td, 1H), 5.05 (t, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62 - 3.44 (m, 3H), 3.34 - 3.28 (m, 1H), 1.14 (d, 3H). LC-MS : [M+H]+ = 544

【1929】 實施例 624：2-(6-{5-氯-2-[(氧環丁烷(oxetan)-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺



【1930】 (S)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-(2-羥基-1-(間-甲苯基)乙基)乙醯胺(製備例353，0.17 g，0.361 mmol)、DIPEA(0.133 ml，0.764 mmol)、氧環丁烷-3-胺(0.038 ml，0.382 mmol)、和DMF(0.2 mL)溶於1:1=乙醇:二噁烷(3 mL)之混合溶液於氮氣環境下加熱至80°C放置隔夜，再加入氧環丁烷-3-胺(0.038 ml，0.382 mmol)和DIPEA(0.067 ml，0.382 mmol)並於氮氣環境下維持80℃隔夜攪拌。攪拌溶液以乙酸乙酯稀釋，並轉移至分離漏斗，再加入1N HCl。粗產物先以乙酸乙酯萃取，而後以DCM萃取。二萃取物再以$NaHCO_3$、鹽水清洗，並混合及真空濃縮。剩餘物懸浮於DCM:MeOH之溶液並以二氧化矽吸附之。粗產物以層析法(SiO_2，12 g管柱，0- 5%甲醇溶於DCM)純化，得到白色固態物質。再將產物懸浮於DCM並轉移至分離漏斗，加入1N HCl，並以DCM萃取。混合有機萃取物以$NaHCO_3$清洗，再以鹽水清洗。清洗後之精粹懸浮液加熱、乾燥($MgSO_4$)，並以真空濃縮，獲得白色固態之實施例化合物(0.026 g，13.27 %)。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.53 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (s (br), 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 3H), 4.97 - 4.88 (m, 2H), 4.83 (td, 1H), 4.76 (dd, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.54 (dd, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 2H), 2.29 (s, 3H). LC-MS : [M+H]+ = 508

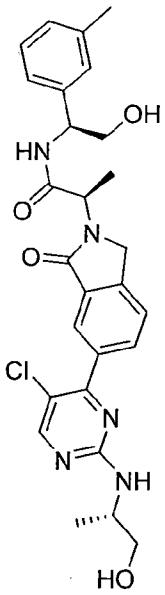
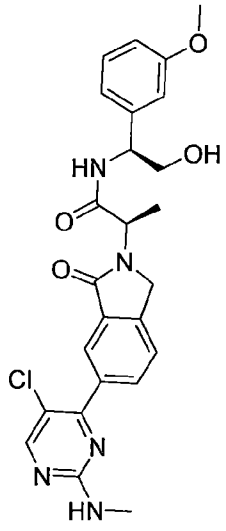
【1931】 實施例 625：(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[反-4-甲氧環己基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺

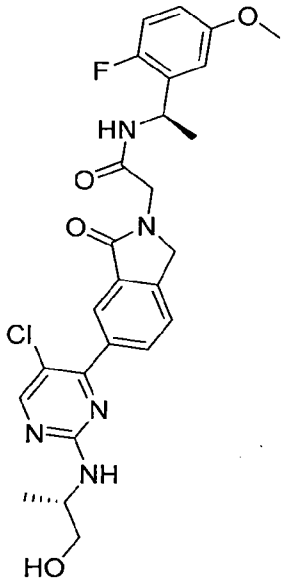
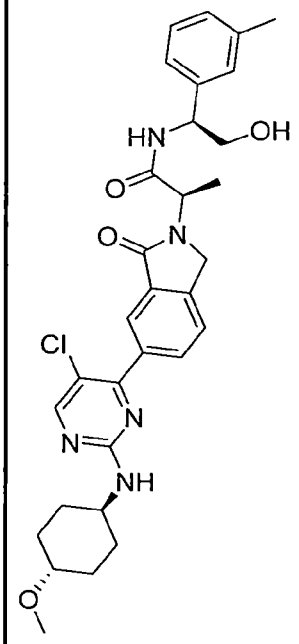


【1932】 (R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺(製備例352，0.1 g，0.199 mmol)、DIPEA(0.070 ml，0.399 mmol)和反式4-甲氧環己醯胺(0.039 g，0.299 mmol) (0.024 ml，0.232 mmol)溶於1:1=乙醇:二噁烷(1 mL)之混合溶液於氮氣環境下加熱至80°C放置隔夜。將混合溶液冷卻至室溫並以真空乾燥，剩餘物溶解於乙酸乙酯，並轉移至分離漏斗，再加入1N HCl以及以乙酸乙酯萃取粗產物。將混合萃取物以$NaHCO_3$、鹽水清洗，乾燥($MgSO_4$)並以二氧化矽吸收。粗產物以快速純化系統層析法 (12 g管柱，0- 5 %甲醇溶於DCM)純化，以乙醚粉碎及抽氣乾燥後，得到白色固態之實施例化合物(0.06g，050.1 %)。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.56 (d, 1H), 8.44 (s (br), 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.52 (s (br), 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.83 - 6.76 (m, 1H), 5.06 - 4.96 (m, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.85 - 4.80 (m, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.57 - 3.52 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 4H), 1.45 (d, 3H), 1.39 - 1.13 (m, 4H). LCMS: [M+H]+ = 594

【1933】 實施例 626-629：使用與實施例625近似之步驟以及適當之二氯嘧啶而製備。

實施例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$

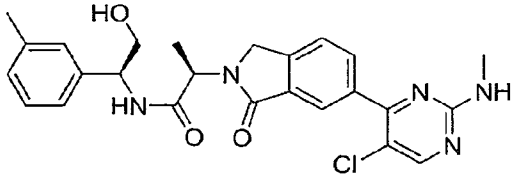
626		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.55 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.29 (s (br), 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 - 7.00 (m, 3H), 5.01 (td, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.84 - 4.67 (m, 3H), 4.60 (d, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 3H), 3.35 - 3.29 (m, 1H - overlapped with water peak), 2.30 (s, 3H), 1.43 (d, 3H), 1.14 (d, 3H).	524
627 a)		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺) 嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲苯基)乙基]丙醯胺	1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.57 (d, 1H), 8.44 (s (br), 1H), 8.05 (s (br), 1H), 7.99 (s (br), 1H), 7.75 (d, 1H), 7.51 (s (br), 1H), 7.30 - 7.19 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.84 - 6.76 (m, 1H), 5.01 (td, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.85 - 4.80 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 2.84 (d, 3H), 1.45 (d, 3H).	496
628		2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, 1H),	528

		-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	8.43 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.29 (br. s, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.87 - 6.77 (m, 1H), 5.15 (p, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.99 (td, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (dt, 1H), 3.34 - 3.30 (m, 1H), 1.36 (d, 3H), 1.14 (d, 3H).	
629 b)		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[反-4-甲氧環己基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.09 - 8.02 (1H, m), 7.74 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.14 - 6.99 (3H, m), 5.00 (1H, q), 4.88 (1H, t), 4.84 - 4.72 (3H, m), 4.60 (1H, d), 3.77 - 3.60 (1H, m), 3.58 - 3.49 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.16 - 3.03 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.06 - 1.88 (4H, m), 1.43 (3H, d), 1.39 - 1.26 (2H, m), 1.26 - 1.13 (2H, m).	578

a) 該實施例使用密封之微波試管(Biotage)

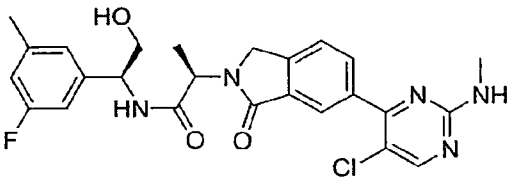
b) 該實施例於二噁烷中以及80℃下進行

【1934】 實施例 630：(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺



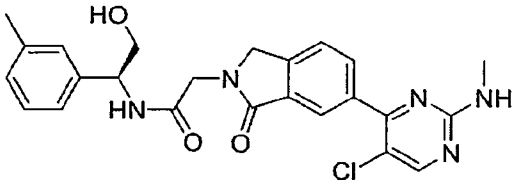
【1935】 (R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羥基-1-(m-甲苯基)乙基)丙醯胺(2:1比例與(R)-2-(6-(2-((1H-苯並並[d][1,2,3]三唑-1-基)氧)-5-氯嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羥基-1-(間-甲苯基)乙基)丙醯胺混合)(製備例355，0.147 g，0.284 mmol)、DIPEA(0.198 ml，1.136 mmol)、和甲胺鹽酸鹽(38 mg，0.568 mmol)溶於1:1=乙醇:二噁烷(1 mL)之混合溶液於密封之微波試管(Biotage)加熱至80°放置3日，再降低至室溫以及真空濃縮。剩餘物使用DCM和水分層，再以相分離匣分離各分層。有機層乾燥($MgSO_4$)後，乙二氧化矽吸附。粗產物使用(SiO_2，4 g管柱，0-4%甲醇溶於DCM)純化，以乙醚粉碎及抽氣乾燥後，得到白色固態之實施例化合物(0.039 g，28.3 %)。1H NMR ($DMSO-d_6$) δ: 8.55 (d, 1H), 8.45 (s (br), 1H), 8.05 (s (br), 1H), 7.99 (s (br), 1H), 7.75 (d, 1H), 7.51 (s (br), 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 3H), 5.01 (td, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.66 - 3.47 (m, 2H), 2.84 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.43 (d, 3H). LC-MS : [M+H]+ = 480

【1936】 實施例 631：(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺



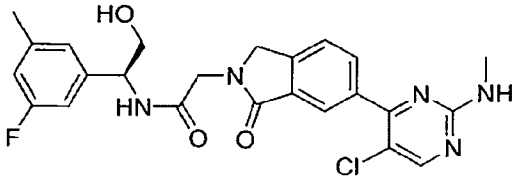
【1937】 使用與實施例630近似之步驟。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.57 (d, 1H), 8.45 (s (br), 1H), 8.05 (s (br), 1H), 7.99 (s (br), 1H), 7.75 (d, 1H), 7.51 (s (br), 1H), 6.93 (dd, 3H), 5.00 (td, 1H), 4.94 (t, 1H), 4.86 - 4.79 (m, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 2H), 2.84 (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.44 (d, 3H). LC-MS : [M+H]+ = 498

【1938】 實施例 632：2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺



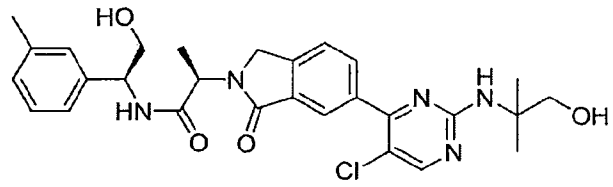
【1939】 將TBTU(96 mg，0.300 mmol)加入冰涼之2-(6-(5-氯-2-(甲基胺基)嘧啶-4-基]-1-側氧異吲哚啉-2-基)乙酸(製備例351，70 mg，0.200 mmol)、(S)-2-胺基-2-(間-甲苯基)乙醇鹽酸鹽(41.3 mg，0.220 mmol)、和三乙胺(111 μl，0.799 mmol)溶於DMF(2 mL)之混合溶液，於室溫攪拌16小時，再以乙酸乙酯(30 mL)稀釋。有機層以水(30 mL)、NH_4Cl (30 mL)、和鹽水(3x30 mL)清洗，乾燥($MgSO_4$)、過濾並真空濃縮後得到白色固態物質(100 mg)。粗產物使用(SiO_2，12 g管柱，0-6%甲醇溶於DCM)純化，得到白色固態之實施例化合物(31 mg，32.1 %)。1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.52 (1H, d), 8.44 (1H, s (br)), 8.12 - 7.88 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.50 (1H, s (br)), 7.20 (1H, t), 7.16 - 7.08 (2H, m), 7.08 - 7.02 (1H, m), 4.90 (1H, dd), 4.83 (1H, ddd), 4.59 (2H, s), 4.31 (1H, d), 4.26 (1H, d), 3.62 - 3.50 (2H, m), 2.83 (3H, d), 2.29 (3H, s). LC-MS : [M+H]+ = 466.

【1940】 實施例 633：2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥乙基]乙醯胺



【1941】 使用與實施例632近似之步驟而製備。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.54 (1H, d), 8.44 (1H, s (br)), 8.11 - 7.91 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.50 (1H, s (br)), 7.05 - 6.81 (3H, m), 4.95 (1H, dd), 4.85 (1H, ddd), 4.59 (2H, s), 4.32 (1H, d), 4.27 (1H, d), 3.63 - 3.48 (2H, m), 2.83 (3H, d), 2.30 (3H, s). LC-MS : [M+H]+ = 484

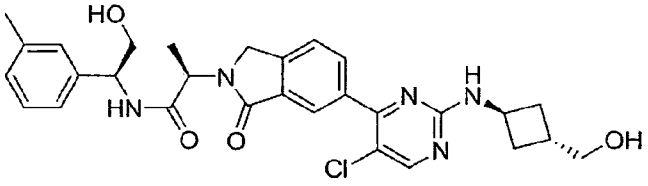
【1942】 實施例 634：(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺] 嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺



【1943】 (R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羥基-1-(間-甲苯基)乙基)丙醯胺與(R)-2-(6-(2-((1H-苯並並[d][1,2,3]三唑-1-基) 氧)-5-氯嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羥基-1-(間-甲苯基)乙基)丙醯胺 (5:1)之化合物(製備例355，0.1 g，0.206 mmol)、DIPEA(0.108 ml, 0.618 mmol)、和2-胺基-2-甲基丙-1-醇(0.037 g，0.412 mmol)溶於1:1=乙醇:二噁烷(2 mL)之混合溶液於氮氣環境加熱至80°C放置隔夜，再加入2-胺基-2-甲基丙-1-醇(0.037 g，0.412 mmol)和DIPEA (0.144 ml，0.824 mmol)並於80℃隔夜攪拌。將混合溶液冷卻至室溫並真空濃縮。剩餘物使用乙酸乙酯和NH_4Cl分層分離，粗產物以乙酸乙酯萃取。混合有機萃取物以水、$NaHCO_3$、鹽水清洗，乾燥($MgSO_4$)並以二氧化矽吸附。粗產物使用快速純化系統層析法(12 g管柱，DCM:甲醇梯度100%-95%)純化，以乙醚粉碎並抽氣乾燥後，得到無色固態之實施例化合物(0.036 g, 32.5 %)。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.56 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 5.01 (q, 1H), 4.92 - 4.72

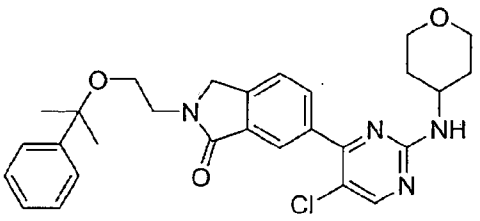
(m, 4H), 4.60 (d, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.43 (d, 3H), 1.33 (s, 6H). LC-MS : [M+H]+ = 538

【1944】 實施例 635：(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[反-3-(羥甲基)環丁基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺



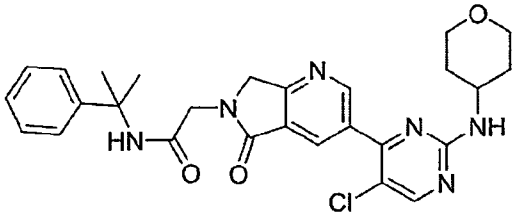
【1945】 (R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羥基-1-(間-甲苯基) 乙基)丙醯胺與(R)-2-(6-(2-((1H-苯並並[d][1,2,3]三唑-1-基)氧)-5-氯嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羥基-1-(間-甲苯基)乙基)丙醯胺 (5:1)之化合物(製備例355，0.1 g，0.206 mmol)、DIPEA(0.108 ml，0.618 mmol)、和反-3-胺環丁基甲醇鹽酸鹽(0.057 g，0.412 mmol)溶於1:1=乙醇:二噁烷(2 mL)於氮氣環境下加熱至80°C放置隔夜。而後，混合溶液冷卻至室溫並以真空濃縮。剩餘物使用乙酸乙酯和NH_4Cl分層分離，粗產物以乙酸乙酯萃取。混合有機萃取物以水、$NaHCO_3$、鹽水清洗，乾燥($MgSO_4$)並以二氧化矽吸附。粗產物使用快速純化系統層析法(12 g管柱，DCM:甲醇梯度100%-95%)純化，以乙醚粉碎並抽氣乾燥後，得到無色固態之實施例化合物(0.061 g，0.111 mmol，產率53.8 % yield)。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.56 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.91 (s (br), 1H), 7.75 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 – 7.01 (m, 3H), 5.01 (q, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.85 – 4.70 (m, 2H), 4.64 – 4.54 (m, 2H), 4.35 (m (br), 1H), 3.58 – 3.49 (m, 2H), 3.50 – 3.39 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.29 – 2.18 (m, 1H), 2.17 – 2.00 (m, 4H), 1.43 (d, 3H). LC-MS : [M+H]+ = 550

【1946】 實施例 636：6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(2-苯丙-2-基)氧]乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮



【1947】 依據實施例102之步驟而製備。於乙醇:二噁烷之回流(reflux)以及90℃隔夜反應，再加入四氫吡喃-4-胺(0.050 mL，0.483 mmol)和DIPEA(0.100 mL，0.573 mmol)並隔夜回流。1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.02 - 7.93 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.65 - 7.57 (1H, m), 7.35 - 7.27 (2H, m), 7.22 - 7.16 (3H, m), 4.61 (2H, s), 3.99 - 3.90 (1H, m), 3.86 (2H, d), 3.66 (2H, t), 3.42 - 3.33 (4H, m), 1.85 (2H, d), 1.58 - 1.49 (2H, m), 1.45 (6H, s). LC-MS: $[M+H]^+$ = 507

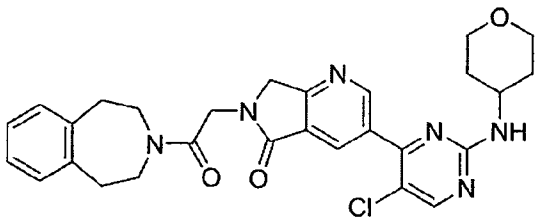
【1948】 實施例 637：2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-(2-苯丙-2-基)乙醯胺



【1949】 於室溫將三乙胺(0.075 mL，0.538 mmol)、2-苯丙-2-胺(0.030 mL，0.209 mmol)和T3P (重量比50 %溶於乙酸乙酯) (0.160 mL, 0.269 mmol)加入2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)乙酸(製備例9，0.080 g，0.178 mmol)溶於DMF (2.0 mL，25.8 mmol)之攪拌溶液，4.5小時後再加入2-苯丙-2-胺(15 μL)、三乙胺(35 μL)、和T3P (重量比50 wt%溶於乙酸乙酯) (80μL)。自反應開始6小時45分之後，反應混合溶液以DCM (20 mL)和水(20 mL)分層分離，再於水層加入$NaHCO_3$(約5 mL)並以DCM(2x20 mL)萃取。混合萃取物經相分離匣過濾，並減壓濃縮。剩餘物以層析法(SiO_2，0 – 5%甲醇溶於DCM)純化，得到粗產物。再將粗產物溶於DCM (5 mL)並以NH_4Cl(2x5 mL)和鹽水(2x5 mL)清洗，有機層則以相分離匣過濾。減壓濃縮後得

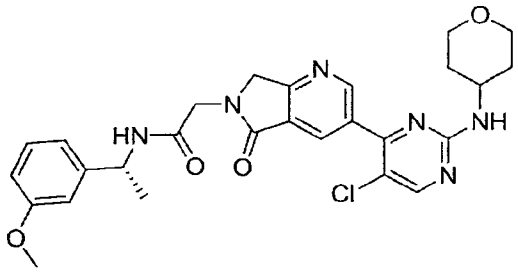
到白色固態之實施例化合物(13 mg，13%)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.10 - 9.02 (1H, m), 8.48 (1H, s), 8.42 - 8.36 (2H, m), 7.70 (1H, s (br)), 7.38 - 7.33 (2H, m), 7.29 (2H, dd), 7.22 - 7.11 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.29 (2H, s), 3.98 - 3.80 (3H, m), 3.38 (2H, t), 1.84 (2H, br. d), 1.58 (6H, s), 1.55 - 1.44 (2H, m). LC-MS : [M+H]+ = 521

【1950】 實施例 638：3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-6-[2-側氧-2-(2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並並氮呼-3-基)乙基]-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-5-酮



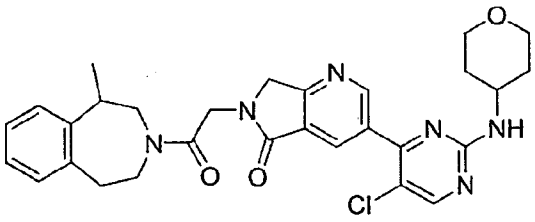
【1951】 依序將三乙胺(0.080 mL，0.574 mmol)、T3P(重量比50%溶於EtOAc) (0.180 mL，0.302 mmol)加入2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)乙酸(製備例9，0.081 g，0.181 mmol)和2,3,4,5-四氫-1H-苯並並[d]氮呼(0.041 g, 0.279 mmol)溶於DMF (2.0 mL，25.8 mmol)之攪拌混合溶液，並持續攪拌1小時，而後加入水(5 mL)，並於室溫下繼續攪拌10分鐘。固態產物過濾後以水(3x10 mL)清洗，再回溶於DCM(30 mL)，再以NH_4Cl(10 mL)和鹽水清洗(3x10 mL)。將有機層以相分離匣過濾，並減壓濃縮，剩餘物回溶於乙酸乙酯(20 mL)，再以鹽水(4x20 mL)清洗。將有機層乾燥($MgSO_4$)、過濾並減壓濃縮，得到米黃色固態之實施利化合物(0.052 g, 51.9 %)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.10 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.42 (1H, d), 7.72 (1H, br. s), 7.23 - 7.10 (4H, m), 4.60 (4H, d), 3.99 - 3.81 (3H, m), 3.70 - 3.55 (4H, m), 3.39 (2H, t), 3.02 - 2.93 (2H, m), 2.90 - 2.82 (2H, m), 1.85 (2H, br. d), 1.53 (2H, qd). LC-MS : [M+H]+ = 533

【1952】 實施例639：2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧基-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺



【1953】 使用與實施例638近似之步驟而製備。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.09 (1H, s), 8.58 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.40 (1H, d), 7.70 (1H, s), 7.27 - 7.20 (1H, m), 6.92 - 6.85 (2H, m), 6.83 - 6.74 (1H, m), 4.94 (1H, p), 4.64 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.93 (1H, br. s), 3.86 (2H, br. d), 3.75 (3H, s), 3.39 - 3.32 (2H, m), 1.84 (2H, br. d), 1.52 (2H, qd), 1.37 (3H, d).). LC-MS： [M+H]+ = 537

【1954】 實施例 640：3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-6-[2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並並氮呼-3-基)-2-側氧乙基]-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-5-酮

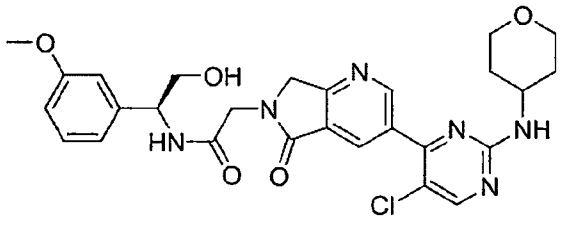


【1955】 依序將三乙胺(0.080 mL，0.574 mmol)、T3P(重量比50%溶於EtOAc) (0.180 mL，0.302 mmol)加入2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)乙酸(製備例9，0.085 g，0.189 mmol)和1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並並[d]氮呼(0.056 g, 0.278 mmol)溶於DMF(2.0 mL，25.8 mmol)之攪拌混合溶液，並持續攪拌2小時。而後加入水(5 mL)，並於室溫下繼續攪拌5分鐘，過濾後以水(3x10 mL)清洗。過濾物以NH_4Cl酸化，再以DCM(3x50 mL)萃取。固態萃取物回溶於DCM，再混合其他DCM萃

取物。混合之DCM分層以鹽水(3x50 mL)清洗，再使用相分離匣過濾，並減壓濃縮。將剩餘物回溶於乙酸乙酯(30 mL)，再以鹽水(5x20 mL)清洗，乾燥($MgSO_4$)、過濾、並減壓濃縮得到黃色膠狀物質(78 mg)。產物使用層析法(SiO_2，12 g管柱，0 - 100% (3%甲醇溶於DCM)溶於DCM)純化，並進一步使用逆向製備型HPLC(Waters XSelect CSH C18 OBD，130Å，5 μm，19 mm×50 mm管柱，使用梯度為25-55%乙腈溶於0.1%甲酸水溶液，溶析液流洗速度均為每分鐘28 ml)純化。收集並濃縮純化之分層去除大部分之乙腈，將剩餘物冷凍乾燥，得到白色固態之實施例化合物(32.3 mg，70.3 %)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, 90°C) δ 9.12 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.40 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.19 - 7.08 (4H, m), 4.60 - 4.40 (4H, m), 4.03 - 3.48 (8H, m), 3.42 (2H, td), 3.24 (2H, s (br)), 1.93 - 1.86 (2H, m), 1.67 - 1.53 (2H, m), 1.29 (3H, s (br)). LC-MS : [M+H]+ = 547

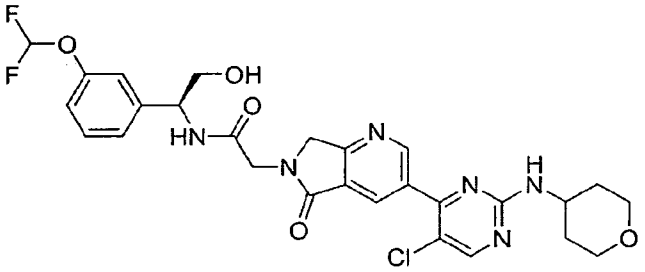
【1956】 實施例 641：2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺

【1957】



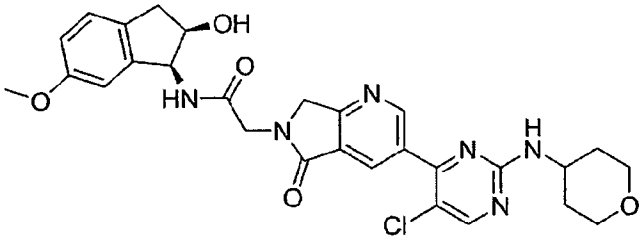
【1958】 使用與實施例95近似之步驟而製備。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.09 (1H, s), 8.55 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.41 (1H, d), 7.71 (1H, s (br)), 7.23 (1H, t), 6.93 - 6.85 (2H, m), 6.81 (1H, ddd), 4.92 (1H, t), 4.86 (1H, q), 4.64 (2H, s), 4.39 - 4.23 (2H, m), 3.99 - 3.80 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.62 - 3.51 (2H, m), 3.39 - 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd). LC-MS : [M+H]+ = 553

【1959】 實施例 642：2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-[3-(二氟甲氧)苯基]-2-羥乙基]乙醯胺



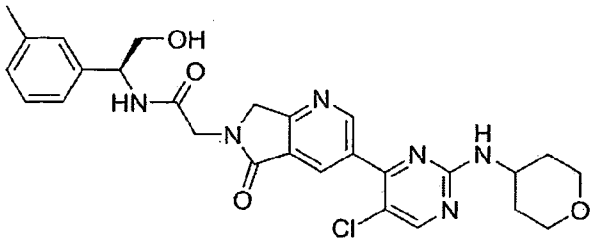
【1960】 使用與實施例95近似之步驟而製備。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.09 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.41 (1H, d), 7.71 (1H, br. s), 7.43 - 7.33 (1H, m), 7.26 - 7.16 (2H, m), 7.14 (1H, d), 7.08 - 7.01 (1H, m), 4.98 (1H, t), 4.90 (1H, q), 4.64 (2H, s), 4.40 - 4.22 (2H, m), 3.99 - 3.80 (3H, m), 3.64 - 3.53 (2H, m), 3.39 - 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, br d), 1.52 (2H, qd). LCMS: [M+H]+ = 589.

【1961】 實施例 643：2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S,2R)-2-羥基-6-甲氧-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺



【1962】 使用與實施例407近似之步驟而製備。1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9.11 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.29 (1H, d), 7.72 (1H, s), 7.14 (1H, d), 6.81 - 6.75 (2H, m), 5.19 (1H, dd), 5.04 (1H, d), 4.72 (2H, s), 4.47 - 4.40 (3H, m), 3.99 - 3.83 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.43 - 3.35 (2H, m), 2.98 (1H, dd), 2.74 (1H, d), 1.90 - 1.80 (2H, m), 1.60 - 1.47 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 603.

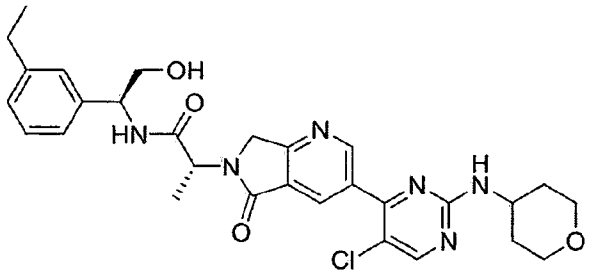
【1963】 實施例 644：2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺



【1964】 於氮氣環境下將1-[二(二甲胺) 亞甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶陽離子3-氧六氟磷酸鹽(HATU，

(1-[Bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexafluorophosphate))(77 mg, 0.202 mmol)加入冰涼之2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)乙酸(製備例9，68 mg，0.135 mmol)、(S)-2-胺-2-(m-甲苯基)乙醇鹽酸鹽(27.8 mg，0.148 mmol)和三乙胺(56.3 μl，0.404 mmol)溶於DMF(1.4 mL)之混合溶液，並攪拌1.5小時，再以乙酸乙酯(30 mL)稀釋。有機層以水(30 mL)和鹽水(3x30 mL)清洗，乾燥($MgSO_4$)、過濾並真空濃縮，得到黃色剩餘物。粗產物使用層析法(SiO_2，24 g管柱，0-10%甲醇溶於DCM)純化，得到米色固態物質(58 mg)。再將產物注入填充SCX(0.5 g)和甲醇/DCM之管柱，以甲醇清洗管柱，並使用0.7 M氨之甲醇溶液析出產物。再將產物真空濃縮，得到米色固態之實施例化合物(50 mg，68.4 %)(1458-13-5c)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.09 (1H, s), 8.54 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.41 (1H, d), 7.71 (1H, s (br)), 7.21 (1H, t), 7.15 - 7.08 (2H, m), 7.08 - 7.03 (1H, m), 4.91 (1H, t), 4.88 - 4.80 (1H, m), 4.64 (2H, s), 4.34 (1H, d), 4.29 (1H, d), 4.02 - 3.77 (3H, m), 3.63 - 3.49 (2H, m), 3.44 - 3.33 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.90 - 1.78 (2H, m), 1.61 - 1.45 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 537

【1965】 實施例 645：(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(3-乙基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺

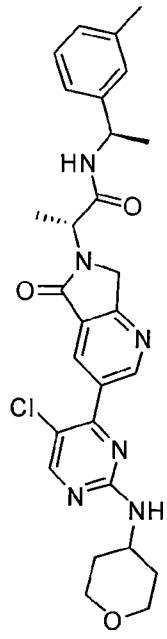
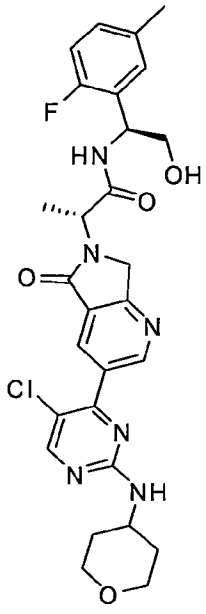


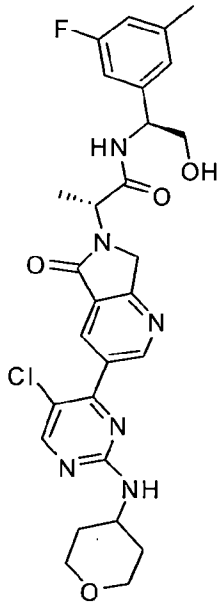
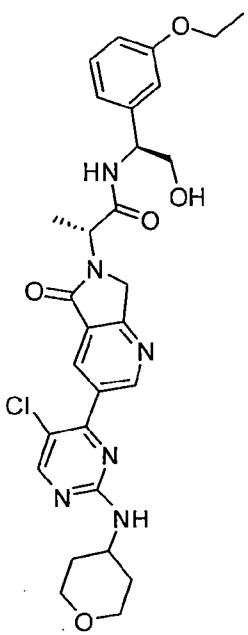
【1966】 將TBTU(0.056 g，0.176 mmol)加入(R)-2-(3-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基)-5-側氧基-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙酸(製備例416，0.07 g，0.168 mmol)、(S)-2-胺-2-(3-乙基苯基)乙醇磷酸鹽(0.035 g, 0.176 mmol)、和DIPEA(0.091 ml，0.519 mmol)溶於DMF(1 mL)之溶液，攪拌45分鐘，再以乙酸乙酯稀釋並轉移至分離漏斗。加入NH_4Cl，並以乙酸乙酯萃取產物，混合之有機萃取物再以水、$NaHCO_3$、鹽水清洗，乾燥($MgSO_4$)後以二氧化矽吸附。粗產物以層析法(SiO_2，12g管柱，0-5%甲醇溶於DCM)純化，並以乙醚粉碎及抽氣過濾後，得到白色固態之實施例化合物(0.046 g，0.078 mmol，46.6 %)。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.09 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.49 (s (br), 1H), 8.41 (d, 1H), 7.71 (s (br), 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.17 - 7.03 (m, 3H), 5.04 (td, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.86 - 4.79 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.01 - 3.80 (m, 3H), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 2.59 (q, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.64 - 1.49 (m, 2H), 1.46 (d, 3H), 1.18 (t, 3H).
LCMS: [M+H]+ = 565

【1967】 實施例 646-649

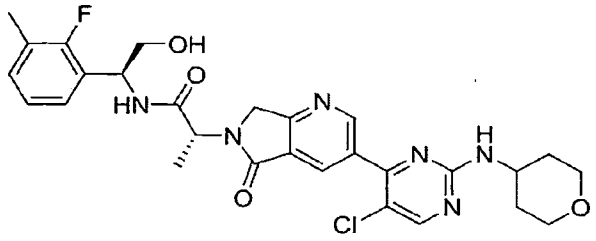
【1968】 使用與實施例645近似之步驟而製備。

實施例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$

646		(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b] 吡啶-6-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.14 - 6.98 (m, 3H), 4.96 (q, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 2H), 4.04 - 3.75 (m, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.85 (d, 2H), 1.61 - 1.43 (d, 4H), 1.35 (d, 3H) (1 proton was not observed and was possibly overlapped with water or DMSO peaks).	535
647		(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.14 - 6.98 (m, 2H), 5.17 - 4.97 (m, 3H), 4.73 (q, 2H), 4.03 - 3.79 (m, 3H), 3.62 - 3.44 (m, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.85 (d, 2H), 1.62 - 1.39 (m, 5H).	569

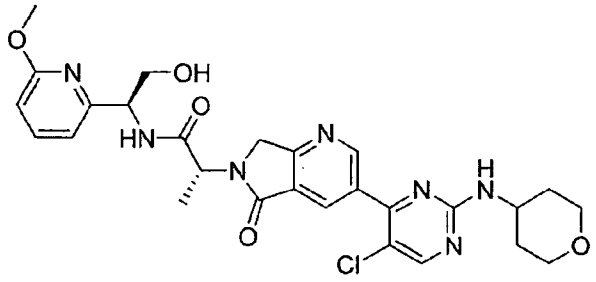
			LCMS: [M+H]+ = 569.	
648		(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.01 - 6.84 (m, 3H), 5.03 (q, 1H), 4.94 (t, 1H), 4.89 - 4.61 (m, 3H), 3.96 - 3.86 (m, 3H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.85 (d, 2H), 1.63 - 1.39 (m, 5H).	569
649		(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(3-乙基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 6.82 - 6.76 (m, 1H), 5.04 (q, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.87 - 4.62 (m, 3H), 4.01 (q, 2H), 3.97 - 3.81 (m, 3H), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 1.85 (d, 2H), 1.62 - 1.43 (m, 5H), 1.33 (t, 3H).	581

【1969】 實施例 650：(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧基-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-3-甲基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺



【1970】 使用與實施例645近似之步驟而製備。但於本實施例，產物進一步以製備型HPLC(Varian，鹼(0.1%碳酸氫胺)，鹼，Waters X-Bridge Prep-C18，5 μm，19×50 mm管柱，20-50%乙腈水溶液)純化。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.71 (br. s, 1H), 7.17 (q, 2H), 7.06 (t, 1H), 5.14 (q, 1H), 5.09 - 4.96 (m, 2H), 4.72 (q, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 3H), 3.61 - 3.44 (m, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.84 (d, 2H), 1.53 (qd, 2H), 1.44 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 569

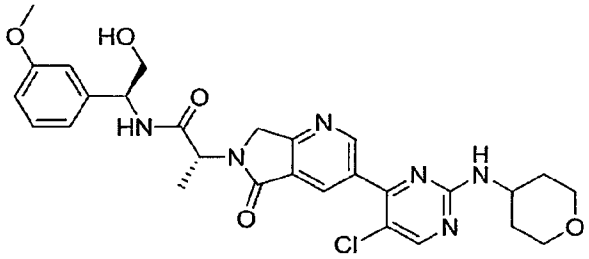
【1971】 實施例 651：(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧基-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]丙醯胺



【1972】 將TBTU(67.6 mg，0.211 mmol)加入(R)-2-(3-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基)-5-側氧基-5H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙酸(製備例416，80 mg，0.191 mmol)、(S)-2-胺-2-(6-甲氧吡啶-2-基)乙醇、鹽酸(43.1 mg，0.211 mmol)、和三乙胺(107 μl, 0.766 mmol)溶於DMF (1 mL)之溶液，並於室溫隔夜攪

拌。反應溶液以乙酸乙酯(10 mL)稀釋，再依序以$KHSO_4$(1M，10 mL)、$NaHCO_3$(10 mL)、鹽水(10 mL)清洗，乾燥($MgSO_4$)並真空濃縮。再使用層析法(SiO_2，0-100%乙酸乙酯溶於異己烷)，得到無色玻璃狀之實施例化合物(56 mg，50.5 %)。1H NMR (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 9.06 (1H, s), 8.50 - 8.44 (2H, m), 8.38 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.63 (1H, dd), 6.88 (1H, d), 6.64 (1H, d), 5.07 (1H, dt), 4.86 (1H, t), 4.83 - 4.77 (1H, m), 4.74 (1H, d), 4.66 (1H, d), 3.95 - 3.80 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.74 - 3.67 (1H, m), 3.63 - 3.56 (1H, m), 3.39 - 3.32 (2H, m), 1.86 - 1.76 (2H, m), 1.55 - 1.43 (5H, m). LCMS: [M+H]+ = 568

【1973】 實施例 652：(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b] 吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺

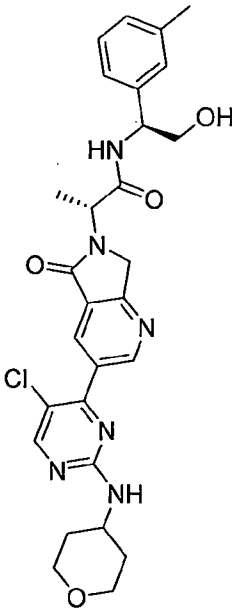


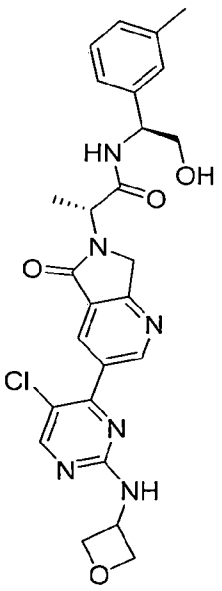
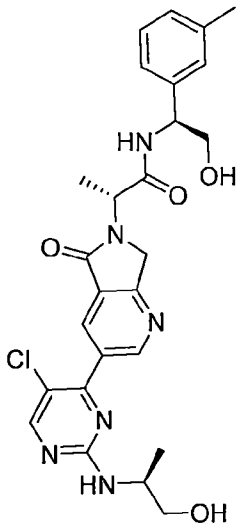
【1974】 (R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧-5H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-((S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基)丙醯胺(0.08 g，0.159 mmol)、DIPEA(0.056 ml，0.319 mmol)、和四氫吡喃-4-胺(0.025 ml，0.239 mmol)溶於1:1乙醇:二噁烷(1 mL)之混合溶液，於氮氣環境加熱至80°C並放置隔夜。冷卻至室溫後，以乙酸乙酯稀釋，再轉移至分離漏斗。注入飽和NH_4Cl溶液，再以乙酸乙酯萃取粗產物。混合有機萃取物以$NaHCO_3$、鹽水清洗，乾燥($MgSO_4$)後以二氧化矽吸附。再將粗產物以層析法(12 g管柱，0 – 6%甲醇溶於DCM)純化，並再次以層析法純化(12 g管柱，5-10%乙酸乙酯溶於甲醇)，以乙醚粉碎並抽氣乾燥後，得到淡黃色固態之實施例化合物(0.033 g，35.8 %)。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.10 (s,

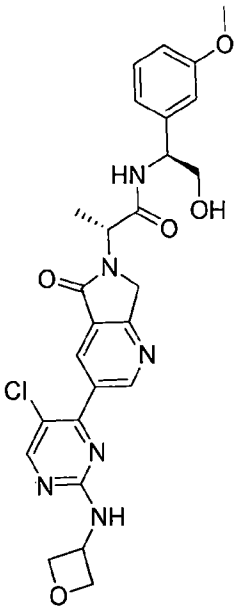
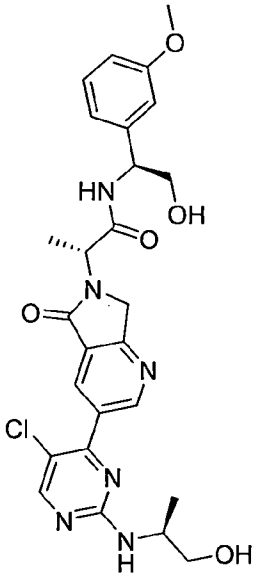
1H), 8.58 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.72 (s (br), 1H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.81 (dd, 1H), 5.11 - 4.98 (m, 1H), 4.92 (t, 1H), 4.87 - 4.74 (m, 2H), 4.68 (d, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.61 - 3.48 (m, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.48 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 567

【1975】 實施例 653-657

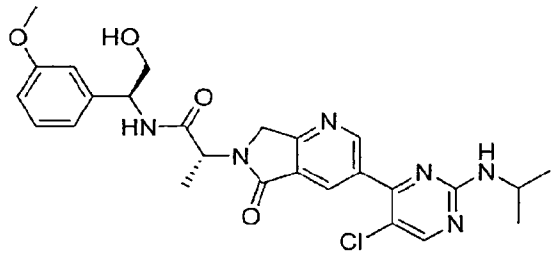
【1976】 使用與實施例652近似之步驟而製備。

實施例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
653		((2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b] 吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	1H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.10 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.72 (s (br), 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.15 - 6.99 (m, 3H), 5.09 - 4.99 (m, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.86 - 4.73 (m, 2H), 4.67 (d, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 3H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.61 - 1.48 (m, 2H), 1.46 (d, 3H).	551

654		(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(氧環丁烷-3-基)胺] 嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	1H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.11 (d, 1H), 8.59 – 8.50 (m, 2H), 8.43 (d, 1H), 8.43 (s (br), 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.15 – 7.01 (m, 3H), 5.04 (td, 1H), 4.98 – 4.86 (m, 2H), 4.86 – 4.73 (m, 4H), 4.68 (d, 1H), 4.56 (t, 2H), 3.60 – 3.48 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.46 (d, 3H).	523
655		(2R)-2-[3-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	1H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.11 (s (br), 1H), 8.55 (d, 1H), 8.48 (s (br), 1H), 8.42 (d, 1H), 7.39 (s (br), 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 3H), 5.04 (td, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.86 - 4.74 (m, 2H), 4.74 - 4.62 (m, 2H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.60 - 3.44 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.46 (d, 3H), 1.15 (d, 3H) (一個質子與水峰重疊).	525

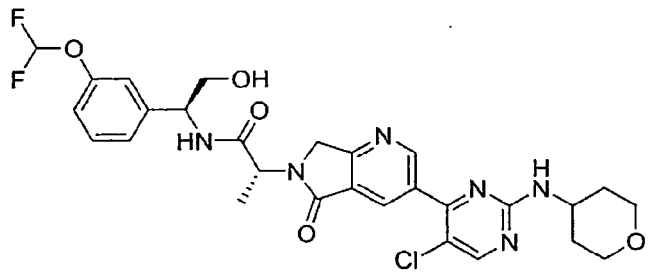
656		(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(氧環丁烷-3-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺	1H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.11 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.43 (s (br), 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.81 (ddd, 1H), 5.04 (td, 1H), 4.98 - 4.88 (m, 2H), 4.88 - 4.73 (m, 4H), 4.69 (d, 1H), 4.56 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 1.48 (d, 3H).	539
657		(2R)-2-[3-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺	1H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.11 (s (br), 1H), 8.56 (d, 1H), 8.51 - 8.35 (m, 2H), 7.39 (s (br), 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.84 - 6.76 (m, 1H), 5.04 (td, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.87 - 4.61 (m, 4H), 4.05 - 3.91 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.61 - 3.42 (m, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.15 (d, 3H). (一個質子與水峰重疊)。	541

【1977】 實施例 658：(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺



【1978】 (R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧基-5H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-((S)-2-羥基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)丙醯胺(製備例370，0.08 g，0.159 mmol)、DIPEA (0.056 ml，0.319 mmol)和丙-2-胺(0.041 ml，0.478 mmol)溶於1:1=乙醇:二噁烷(1 mL)之混合溶液於密封之微波試管(Biotage)中加熱至80°C並放置隔夜。冷卻至室溫後，以乙酸乙酯稀釋，再轉移至分離漏斗。注入飽和NH_4Cl溶液，再以乙酸乙酯萃取粗產物。混合有機萃取物以$NaHCO_3$、鹽水清洗，乾燥($MgSO_4$)後以二氧化矽吸附。再將粗產物以層析法(SiO_2，4 g管柱，0-4%甲醇溶於DCM)純化，以乙醚粉碎並抽氣乾燥後，得到淡黃色固態之實施例化合物(0.01 g, 11.84 %)。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.11 (s (br), 1H), 8.56 (d, 1H), 8.48 (s (br), 1H), 8.42 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.81 (ddd, 1H), 5.11 - 4.98 (m, 1H), 4.91 (t, 1H), 4.87 - 4.73 (m, 2H), 4.68 (d, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.18 (d, 6H). LCMS: [M+H]+ = 525

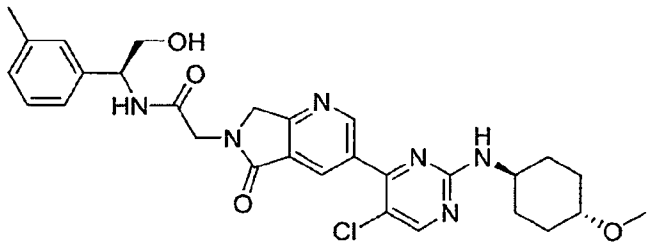
【1979】 實施例 659：(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-[3-(二氟甲氧)苯基]-2-羥乙基]丙醯胺



【1980】 依序將DIPEA(0.060 mL，0.344 mmol)、四氫吡喃-4-胺(0.020 mL，0.193 mmol)加入(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧-5H-吡咯並並[3,4-b]吡啶

-6(7H)-基)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧)苯基)-2-羥乙基)丙醯胺(0.057 g，0.093 mmol)溶於1,4-二噁烷(1.0 mL，11.69 mmol)之攪拌溶液，並加熱至90 °C維持3.5小時。4小時後，進一步加入四氫吡喃-4-胺(0.020 mL，0.193 mmol)、DIPEA (0.060 mL，0.344 mmol)、和乙醇(1 mL)，並加熱2小時使其反應，再冷卻至室溫並隔夜攪拌。使用乙酸乙酯(50 mL)和水(50 mL)將溶液分層，分離後之水層再以乙酸乙酯(50 mL)萃取。混合之有機萃取物以鹽水(350 mL)清洗、乾燥($MgSO_4$)、過濾並濃縮，再以層析法(SiO_2，12 g管柱，0-100% (10% 甲醇溶於DCM)溶於DCM)得到淡黃色固態之實施例化合物(16mg，27.9%)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.10 (1H, d), 8.61 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.41 (1H, d), 7.71 (1H, br. s), 7.44 - 7.32 (1H, m), 7.24 - 7.14 (2H, m), 7.11 (1H, t), 7.07 - 7.01 (1H, m), 5.03 (1H, q), 4.95 (1H, t), 4.86 (1H, q), 4.81 - 4.60 (2H, m), 3.96 - 3.85 (3H, m), 3.63 - 3.49 (2H, m), 3.43 - 3.33 (2H, m), 1.89 - 1.78 (2H, m), 1.54 (2H, td), 1.47 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 603

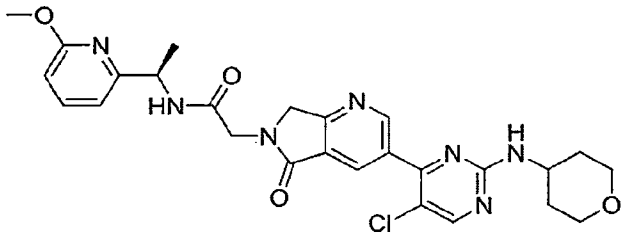
【1981】 實施例 660：2-[3-(5-氯-2-{[反-4-甲氧環己基]胺}嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺



【1982】 於氮氣環境下將DIPEA(59.9 µl，0.343 mmol)加入(S)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧-5H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-(2-羥基-1-(m-甲苯基)乙基)乙醯胺(80 mg, 0.137 mmol)和(1r,4r)-4-甲氧環己胺(26.6 mg，0.206 mmol)溶於二噁烷(1 mL)之攪拌溶液，並加熱至90°C攪拌16小時。混合溶液冷卻至室溫後以乙酸乙酯(20 mL)和水(20 mL)稀釋。分離不同相之分層並使用乙酸乙酯(2×20

mL)萃取水層，混合之有機萃取物以鹽水(60 mL)清洗，乾燥($MgSO_4$)並濃縮後，粗產物使用層析法(SiO_2，24 g管柱， 0-10% 甲醇溶於DCM)純化，得到褐色固態物質。再將產物注入填充SCX(0.5 g)和甲醇之管柱，再以甲醇流洗，產物以0.7 M氨之甲醇溶液析出。流洗產物以真空濃縮，得到褐色固態之實施例化合物(52 mg，66.4 %)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.09 (1H, s), 8.54 (1H, d), 8.48 (1H, s (br)), 8.40 (1H, d), 7.62 (1H, s (br)), 7.21 (1H, t), 7.15 - 7.08 (2H, m), 7.07 - 7.03 (1H, m), 4.91 (1H, t), 4.88 - 4.80 (1H, m), 4.64 (2H, s), 4.34 (1H, d), 4.29 (1H, d), 3.77 - 3.62 (1H, m), 3.61 - 3.50 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.17 - 3.05 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.10 - 1.84 (4H, m), 1.41 - 1.24 (2H, m), 1.24 - 1.11 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 565

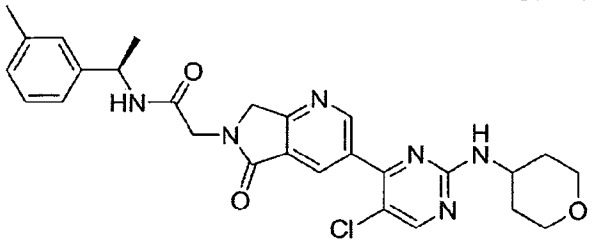
【1983】 實施例 661：2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1R)-1-(6-甲氧吡啶-2)乙基]乙醯胺



【1984】 將(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧-5H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-(1-(6-甲氧吡啶-2)乙基)乙醯胺(0.115 g，0.243 mmol)、DIPEA(0.085 ml，0.486 mmol)、和四氫吡喃-4-胺(0.038 ml，0.364 mmol)溶於1:1=甲醇:二噁烷(1.5 mL)之混合溶液於氮氣環境加熱至80°C放置隔夜，待溶液冷卻至室溫後以乙酸乙酯稀釋，再轉移至分離漏斗。再加入水，並以乙酸乙酯萃取粗產物。混合之有機萃取物以$NaHCO_3$、鹽水清洗，乾燥後($MgSO_4$)以二氧化矽吸附。粗產物再以層析法(SiO_2，12 g管柱，0-5% 甲醇溶於DCM)純化，以乙醚粉碎並抽氣乾燥後，得到淡黃色固態之實施例化合物(0.085 g，64.4 %)。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.10 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.72 (s (br), 1H), 7.67 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.92 (dq, 1H), 4.70 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.98

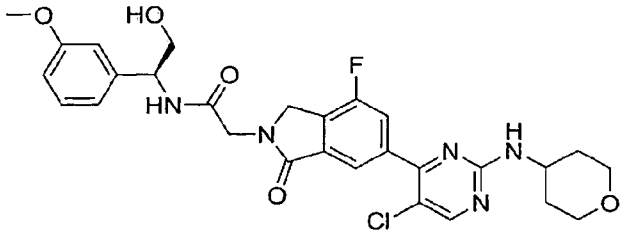
- 3.86 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.61 - 1.46 (m, 2H), 1.42 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 538

【1985】 實施例 662：2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1R)-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺



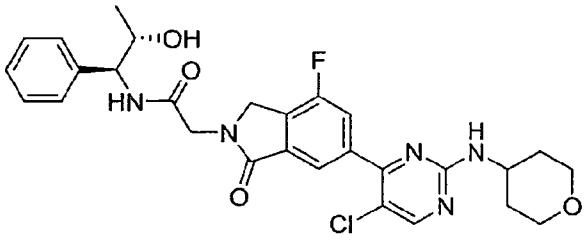
【1986】 將四氫吡喃-4-胺(108 mg，1.063 mmol)加入粗(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-側氧-5H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-(1-(m-甲苯基)乙基)乙醯胺(97 mg，0.213 mmol) (含有(R)-2-(3-(2-((1H-苯並[d][1,2,3]三唑-1-基)氧)-5-氯嘧啶-4-基)-5-側氧-5H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-(1-(m-甲苯基)乙基)乙醯胺之雜質)溶於二噁烷(2 ml)之溶液，並加熱至90°C放置隔夜。待反應溶液冷卻至室溫，再以水(50 ml)和1N HCl (50 ml)分層，並收齊有機層。該DCM溶液以10% $NaHCO_3$ 溶液(50 ml)清洗，並乾燥($MgSO_4$)，再以層析法(SiO_2，4 g管柱，100% 乙酸乙酯)純化，得到到玻璃狀產物。純化後之分層乾燥濃縮，剩餘物使用乙醚使之結晶，得到奶油色固態之實施例化合物(70 mg，63.2 %)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.10 (1H, d), 8.58 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.41 (1H, d), 7.72 (1H, s), 7.26 - 6.90 (4H, m), 5.02 - 4.85 (1H, m), 4.64 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.98 - 3.80 (3H, m), 3.41 - 3.36 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.90 - 1.79 (2H, m), 1.62 - 1.42 (2H, m), 1.37 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 521

【1987】 實施例 663：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺



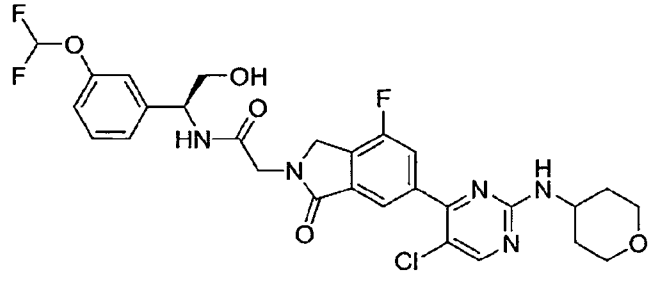
【1988】 將HATU(115 mg，0.303 mmol)加入2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸(118 mg, 0.275 mmol)、(S)-2-胺-2-(3-甲氧苯基)乙醇鹽酸鹽(61.6 mg，0.303 mmol)、和三乙胺(0.153 mL，1.100 mmol)溶於DMF (1.5 mL，19.37 mmol)之懸浮液並放置於室溫，攪拌1小時，再以水(10 mL)和1 M HCl (5 mL)稀釋。沉澱之產物再以過濾分離，回溶於乙酸乙酯(10 mL)，乾燥($MgSO_4$)並濃縮，得到淡黃色固態物質。再回溶於乙酸乙酯(15 mL)，以1 M HCl (2×15 mL)和鹽水 (2×15 mL)清洗，乾燥($MgSO_4$)並濃縮，得到淡黃色固態物質。前述粗產物注入填充SCX (5 g)和甲醇之管柱，再以甲醇流洗產物則以0.7 M氨之甲醇溶液析出。將析出之產物真空濃縮，得到白色粉末狀之實施例化合物(49 mg，30.0 %)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.55 (1H, d), 8.48 (1H, s), 7.96 - 7.89 (1H, m), 7.83 (1H, dd), 7.68 (1H, br. s), 7.27 - 7.20 (1H, m), 6.92 - 6.88 (2H, m), 6.85 - 6.79 (1H, m), 4.93 (1H, t), 4.89 - 4.83 (1H, m), 4.68 (2H, s), 4.33 (1H, d), 4.28 (1H, d), 3.98 - 3.82 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.62 - 3.53 (2H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 - 1.47 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 570

【1989】 實施例 664：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-苯基丙基]乙醯胺



【1990】將DIPEA (0.110 ml，0.631 mmol)和HATU (120 mg, 0.315 mmol)加入2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸(製備例16，90 mg，0.214 mmol)和 (1S,2S)-1-胺-1-苯基丙-2-醇鹽酸鹽(40.1 mg，0.214 mmol)溶於乙腈(2 ml, 0.214 mmol)之溶液，並於室溫攪拌48小時。再將溶液濃縮，剩餘物回溶於少量之DCM，並使用層析法(SiO_2，12 g管柱，100% 乙酸乙酯)純化，得到無色固態物質(75mg)。該固態物質回溶於甲醇(2 ml)，再將其注入SCX管柱。管柱以甲醇流洗，再以1%胺之乙醇溶液析出產物。將產物乾燥濃縮，剩餘之玻璃狀產物以乙醚(2 ml)粉碎，剩餘沉澱物過濾後得到無色固態之實施例化合物(53 mg，44.2 %)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.53 (1H, d), 8.48 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.68 (1H, s), 7.36 - 7.21 (5H, m), 4.83 (1H, d), 4.72 (1H, dd), 4.66 (2H, s), 4.38 (1H, d), 4.30 (1H, d), 3.99 - 3.80 (3H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.58 - 1.46 (2H, m), 1.00 (3H, d) (並未觀察到其中一可交換質子可能與DMSO或水之波峰重疊) LCMS: [M+H]+ = 554

【1991】實施例 665：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-(二氟甲氧)苯基]-2-羥乙基]乙醯胺

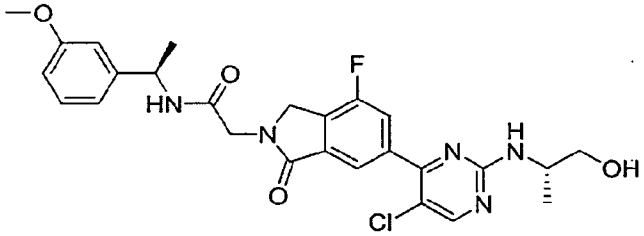


【1992】

【1993】將DIPEA(110 μl，0.631 mmol)和HATU(120 mg，0.315 mmol)加入2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸(製備例16，90 mg，0.214 mmol)和(S)-2-胺-2-(3-(二氟甲氧)苯基)乙醇鹽酸鹽(51.3 mg，0.214 mmol)溶於乙腈(8.78 mg，0.214 mmol)之溶液，並於室溫攪拌48小時。攪拌後乾燥濃縮，剩餘物回溶於少量之DCM，再使用層析法(SiO_2，

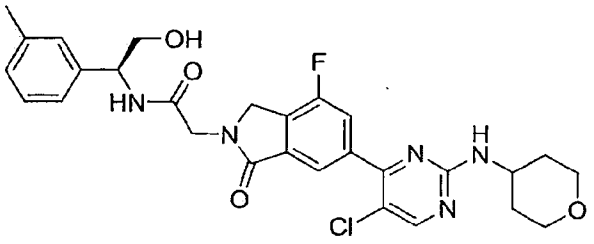
12 g管柱，100%乙酸乙酯)純化，得到無色固態物質(89 mg)。該固態物質回溶於甲醇(2 ml)，並注入SCX管柱，再以甲醇流洗並以1%胺之甲醇溶液析出產物。析出產物濃縮乾燥，剩餘玻璃狀產物以乙醚(2 ml)粉碎，沉澱物過濾後得到無色固態物質(60 mg)。而後，再次回溶於DCM(30 ml)，並以1N HCl(20 ml)清洗。將其有機層乾燥($MgSO_4$)並濃縮，再以製備型HPLC(酸性)純化，得到無色固態之實施例化合物(15 mg，11.57 %)。1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.62 (1H, d), 8.48 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.83 (1H, d), 7.68 (1H, s (br)), 7.45 - 6.97 (5H, m), 4.99 (1H, t), 4.96 - 4.80 (1H, m), 4.67 (2H, s), 4.42 - 4.20 (2H, m), 4.06 - 3.72 (3H, m), 3.41 - 3.47 (2H, m), 3.69 - 3.49 (2H, m), 1.93 - 1.72 (2H, m), 1.64 - 1.42 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 606

【1994】 實施例 666：2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺



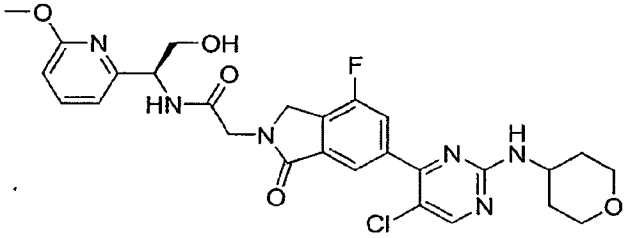
【1995】 使用與實施例102近似之步驟而製備。1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.58 (1H, d), 8.45 (1H, s), 7.92 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.34 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.92 - 6.86 (2H, m), 6.83 - 6.76 (1H, m), 4.93 (1H, p), 4.73 - 4.61 (3H, m), 4.25 (2H, s), 4.00 - 3.90 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.53 - 3.44 (1H, m), 3.32 - 3.26 (1H, m), 1.36 (3H, d), 1.13 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 528

【1996】 實施例 667：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺



【1997】 使用與實施例583近似之步驟而製備。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.54 (1H, d), 8.47 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.67 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.17 - 7.08 (2H, m), 7.07 - 7.02 (1H, m), 4.92 (1H, t), 4.88 - 4.79 (1H, m), 4.66 (2H, s), 4.32 (1H, d), 4.26 (1H, d), 4.00 - 3.80 (3H, m), 3.66 - 3.49 (2H, m), 3.38 (2H, d), 2.29 (3H, s), 1.90 - 1.78 (2H, m), 1.58 - 1.46 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 554

【1998】 實施例 668：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]乙醯胺



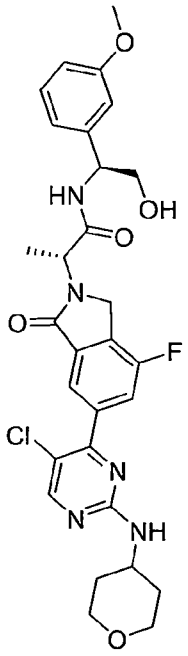
【1999】 將TBTU(47.8 mg，0.149 mmol)加入冰涼之2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸(製備例16，44 mg，0.099 mmol)、(S)-2-胺-2-(6-甲氧吡啶-2-基)乙醇鹽酸鹽(22.36 mg，0.109 mmol)、和三乙胺(55.4 µl，0.397 mmol)溶於DMF(1 mL)之攪拌溶液，並於室溫攪拌16小時，再以乙酸乙酯(30 mL)稀釋。有機層以水(30 mL)、NH_4Cl(30 mL)、和鹽水(3×30 mL)清洗，乾燥($MgSO_4$)後過濾並真空濃縮。粗產物使用層析法(SiO_2, 12 g column, 0-6%甲醇/二氯甲烷)純化，得到米白色固態之實施例化合物(39 mg，68.1 %)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.58 - 8.40 (2H, m), 7.91 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.75 - 7.59 (2H, m), 7.03 - 6.88 (1H, m), 6.68 (1H, d), 4.95 - 4.81 (2H, m), 4.69 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.00 - 3.85 (3H, m), 3.84 (3H, s), 3.81 - 3.73 (1H,

m), 3.72 - 3.63 (1H, m), 3.42 - 3.36 (2H, m), 1.88 - 1.78 (2H, m), 1.60 - 1.45 (2H, m).

LCMS: [M+H]+ = 571

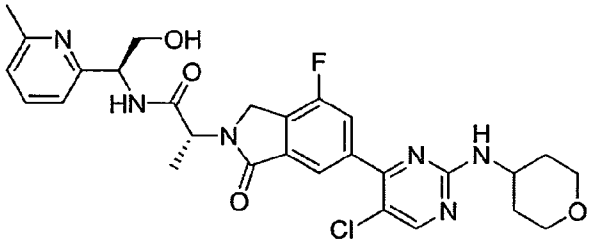
【2000】 實施例 669-670

【2001】 使用與實施例668近似之步驟而製備。

實施例	結構	命名	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
669		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺	1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.58 (1H, d), 8.48 (1H, s), 7.95 - 7.90 (1H, m), 7.82 (1H, dd), 7.68 (1H, br. s), 7.24 (1H, t), 6.91 - 6.84 (2H, m), 6.81 (1H, ddd), 4.99 (1H, q), 4.91 (1H, t), 4.87 - 4.67 (3H, m), 3.97 - 3.85 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.61 - 3.49 (2H, m), 3.41 - 3.36 (2H, m), 1.85 (2H, br. d), 1.54 (2H, tt), 1.46 (3H, d).	584

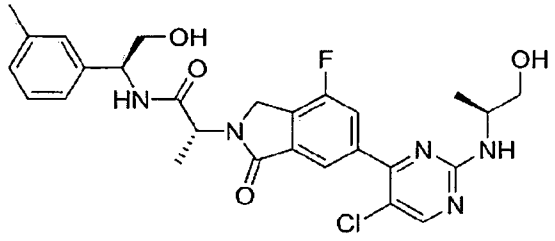
670		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.56 (1H, d), 8.48 (1H, s), 7.93 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.68 (1H, br. s), 7.21 (1H, t), 7.12 - 7.01 (3H, m), 4.99 (1H, q), 4.89 (1H, t), 4.86 - 4.67 (3H, m), 4.01 - 3.81 (3H, m), 3.59 - 3.49 (2H, m), 3.40 - 3.34 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.85 (2H, br. d), 1.53 (2H, qd), 1.45 (3H, d).	568

【2002】 實施例 671：(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺



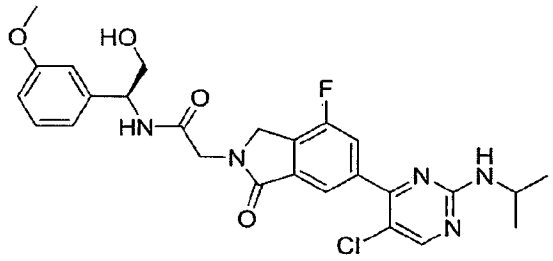
【2003】 使用與實施例668近似之步驟而製備。但於本實施例，產物進一步使用製備型HPLC (Varian，酸，15-35%，10分鐘流洗)純化，並冷凍乾燥。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.55 (1H, d), 8.48 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.83 (1H, dd), 7.72 - 7.63 (2H, m), 7.13 (2H, dd), 5.03 (1H, q), 4.93 - 4.69 (4H, m), 3.97 - 3.85 (3H, m), 3.74 - 3.68 (1H, m), 3.67 - 3.57 (1H, m), 3.41 - 3.34 (2H, m), 2.43 (3H, s), 1.85 (2H, br. d), 1.57 - 1.47 (5H, m). LCMS: [M+H]+ = 569

【2004】 實施例 672：(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺



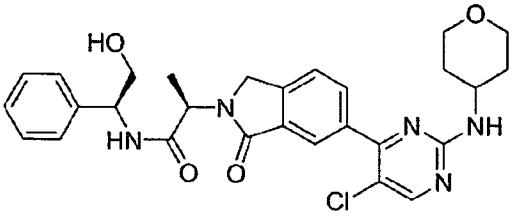
【2005】 (S)-2-胺-2-(m-甲苯基)乙醇、HCl (32 mg，0.171 mmol)、(R)-2-(6-(5-氯-2-(((S)-1-羥丙-2-基)胺)嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧異吲哚啉-2-基)丙酸(91 mg，0.140 mmol)、和三乙胺(78 μl，0.561 mmol)溶於DMF (2 ml)之攪拌溶液以TBTU (50 mg，0.156 mmol)處理，並於室溫隔夜攪拌。攪拌後溶液以乙酸乙酯(10 ml)稀釋，並依序以1M $KHSO_4$ (5 ml)、$NaHCO_3$ (5 ml)、鹽水(2×5 ml)、水(4×5 ml)清洗，並乾燥($MgSO_4$)及待其揮發。剩餘物剩餘物以12g 格雷斯瑞爾(graceresolv)二氧化矽匣純化，其中沖提液使用梯度0-5%乙醇/乙酸乙酯得到無色玻璃狀產物，並將產物進一步使用逆相製備型HPLC(Waters XSelect CSH C18 OBD，130 Å，5 μm，19 mm ×50 mm管柱，20-50% 乙腈及0.1% 梯度甲酸水溶液，沖提液流洗速度為每分鐘28ml)純化。流洗後分層收集並濃縮，去除大部分的乙腈。剩餘物以冷凍乾燥，得到絨毛狀白色固態之實施例化合物 (21 mg，27.4 %)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.56 (1H, d), 8.45 (1H, s), 7.97 - 7.88 (1H, m), 7.83 (1H, d), 7.34 (1H, s), 7.20 (1H, t), 7.13 - 7.00 (3H, m), 4.98 (1H, q), 4.89 (1H, t), 4.85 - 4.76 (2H, m), 4.74 - 4.67 (2H, m), 4.05 - 3.90 (1H, m), 3.59 - 3.41 (3H, m), 2.29 (3H, s), 1.44 (3H, d), 1.13 (3H, d) (其中一個質子未被觀察到，與水之波峰重疊) LCMS: [M+H]+ = 542

【2006】 實施例 673：2-(6-{5-氯-2-[(丙-2-基)胺] 嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺



【2007】 (S)-2-(6-(2-((3H-[1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶-3-基)氧)-5-氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-(2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基)乙醯胺(62 mg，0.102 mmol)、異丙胺(0.018 ml、0.205 mmol)、和DIPEA(0.054 ml，0.307 mmol)溶於二噁烷(2 mL)之溶液於密封之微波試管中，放置於85°C隔夜攪拌。攪拌混合物與其他反應混合物(規模37 mg)混合，並以乙酸乙酯(20 ml)稀釋，再依序以水(10 ml)、鹽水(20 ml)稀釋，乾燥(Na_2SO_4)待其揮發。剩餘物使用層析法 (SiO_2，24 g管柱，0-5%乙醇溶於乙酸乙酯)純化，得到白色粉末狀實施例化合物(42 mg，44.5 %)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.54 (1H, d), 8.45 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.83 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.23 (1H, t), 6.92 - 6.85 (2H, m), 6.84 - 6.77 (1H, m), 4.92 (1H, t), 4.89 - 4.79 (1H, m), 4.67 (2H, s), 4.37 - 4.23 (2H, m), 4.08 - 3.95 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.64 - 3.48 (2H, m), 1.16 (6H, d). LCMS: [M+H]+ = 528.

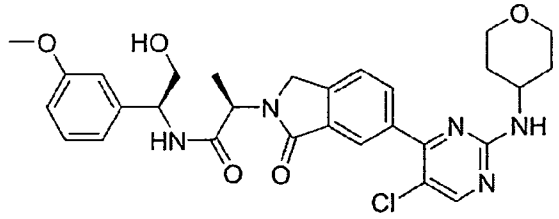
【2008】 實施例 674：(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-苯基乙基]丙醯胺



【2009】 使用與實施例406近似之步驟而製備。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.59 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.36 –

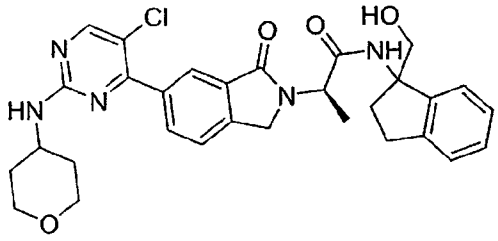
7.28 (m, 4H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 5.01 (q, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.84 (td, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.01 – 3.81 (m, 3H), 3.61 – 3.50 (m, 2H), 3.45 – 3.36 (m, 2H), 1.91 – 1.79 (m, 2H), 1.62 – 1.47 (m, 2H), 1.44 (d, 3H). LC-MS： [M+H]+ = 536

【2010】 實施例 675：(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺



【2011】 使用與實施例451近似之步驟而製備。 1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.56 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05 – 8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. S), 7.27 – 7.20 (1H, m), 6.90 – 6.86 (2H, m), 6.85 – 6.76 (1H, m), 5.01 (1H, q), 4.89 (1H, t), 4.84 – 4.80 (1H, m), 4.77 (1H, d), 4.60 (1H, d), 3.99 – 3.83 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.57 – 3.52 (2H, m), 3.42 – 3.35 (2H, m), 1.88 – 1.80 (2H, m), 1.59 – 1.48 (2H, m), 1.45 (3H, d). LC-MS： [M+H]+ = 566

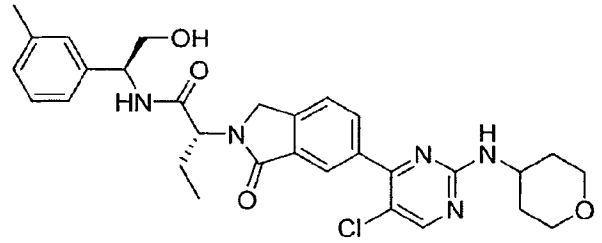
【2012】 實施例 676：(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(羥甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]丙醯胺



【2013】 使用與實施例95近似之步驟而製備。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.45 (s, 1H), 8.15 – 8.00 (m, 2H), 7.99 – 7.88 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.26 – 7.05 (m, 4H), 5.05 – 4.91 (m, 2H), 4.70 (dd, 1H), 4.58 (dd, 1H), 3.96 – 3.83 (m, 3H), 3.61 (dt, 1H), 3.54 – 3.45 (m, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 2.95 – 2.79 (m, 2H), 2.42 –

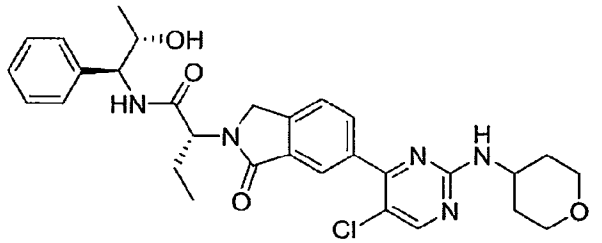
2.19 (m, 2H), 1.89 – 1.81 (m, 2H), 1.60 – 1.48 (m, 2H), 1.51 – 1.34 (m, 3H). LCMS: [M+H]+ = 562

【2014】 實施例 677：(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丁醯胺



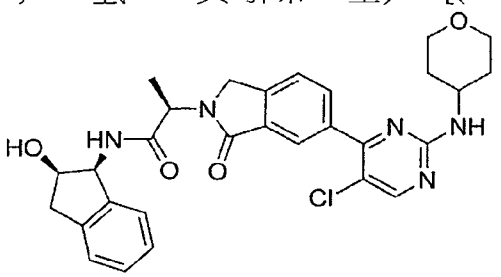
【2015】 使用與實施例406近似之步驟而製備。1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.69 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.20 (1H, dd), 7.12 – 7.07 (2H, m), 7.04 (1H, d), 4.90 – 4.81 (3H, m), 4.78 (1H, dt), 4.54 (1H, d), 3.97 – 3.82 (3H, m), 3.52 (2H, dd), 3.41 – 3.35 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.96 – 1.88 (1H, m), 1.88 – 1.80 (2H, m), 1.78 – 1.68 (1H, m), 1.58 – 1.46 (2H, m), 0.80 (3H, t). LCMS: [M+H]+ = 564

【2016】 實施例 678：((2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-苯基丙基]丁醯胺



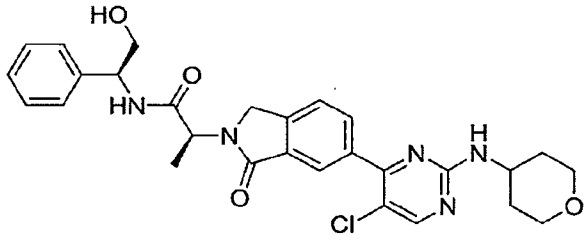
【2017】 使用與實施例406近似之步驟而製備。1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.62 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.34 – 7.28 (4H, m), 7.24 – 7.19 (1H, m), 4.95 (1H, dd), 4.85 (1H, d), 4.75 (1H, d), 4.67 (1H, dd), 4.54 (1H, d), 3.97 – 3.80 (4H, m), 3.41 – 3.36 (2H, m), 1.95 – 1.81 (3H, m), 1.77 – 1.67 (1H, m), 1.58 – 1.47 (2H, m), 0.93 (3H, d), 0.80 (3H, t). LCMS: [M+H]+ = 564

【2018】 實施例 679：(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2R)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基] 丙醯胺



【2019】 使用與實施例95近似之步驟而製備。但於本實施例，產物進一步使用製備型HPLC(酸)純化。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.42 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.25 – 7.10 (m, 4H), 5.19 (dd, 1H), 5.11 – 4.99 (m, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.46 – 4.36 (m, 1H), 3.95 – 3.77 (m, 3H), 3.45 – 3.28 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H), 2.79 (d, 1H), 1.94 – 1.74 (m, 2H), 1.56 (d, 4H), 1.55 – 1.43 (m, 2H). LC-MS： [M+H]+ = 548

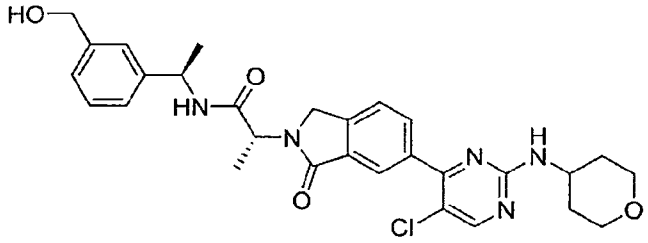
【2020】 實施例 680：(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-苯基乙基]丙醯胺



【2021】 將DIPEA (0.075 ml，0.427 mmol)和HATU (121 mg，0.318 mmol)加入(S)-2-(6-(5-c氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)丙酸(90 mg，0.216 mmol)和(S)-2-胺-2-苯基乙醇(29.6 mg，0.216 mmol)溶於DCM (2ml，0.216 mmol)之攪拌溶液，並加入乙腈(2ml)反應，再攪拌1小時以及真空濃縮。剩餘物回溶於DCM，並使用層析法(SiO_2，12g管柱，0-10%乙腈溶於乙酸乙酯)純化，得到乳白色固態之實施例化合物(90 mg，78 %)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.5 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (d,1H) 7.73 (d, 1H), 7.61 (s

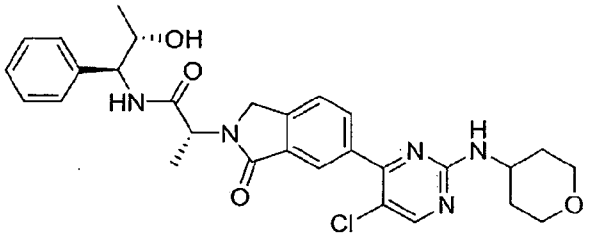
(br),1H),7.3-.7.18 (m, 5H), 4.98 (q,1H) 4.89 (t,1H), 4.83 (q,1H), 4.63 (q, 2H), 4-3.8 (m, 3H), 3.57 (t, 2H), 3.4-3.3 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.56-1.5 (m, 5H). LCMS: [M+H]+ = 534

【2022】 實施例 681：(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(羥甲基)苯基)乙基]丙醯胺



【2023】 將DIPEA(0.079 ml，0.452 mmol)和HATU(127 mg，0.333 mmol)加入(R)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基}-1-側氧異吲哚啉-2-基)丙酸、TFA(120 mg，0.226 mmol)、和 (R)-(3-(1-胺乙基)苯基)甲醇(68.4 mg，0.452 mmol)溶於乙腈(5 ml，0.226 mmol)之溶液，並於室溫攪拌1小時。將攪拌後溶液濃縮，其剩餘物回溶於少量DCM，再使用層析法(SiO_2，4g管柱，100%乙酸乙酯)純化。濃縮純化後之分層可得到無色固態物質(107 mg)，並回溶於甲醇以及注入SCX管柱。管柱以甲醇流洗，直到析出液體非酸性為止，再以1%胺之甲醇溶液析出產物。析出之產物以真空乾燥濃縮，剩餘物以乙醚(1 ml)粉碎，得到無色固態之實施例化合物(60mg，0.106 mmol，產率46.8 %)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.27 (m, 2H), 7.17 (d, 2H), 5.19 (t, 1H), 4.93 (m, 2H), 4.75 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.99 – 3.82 (m, 3H), 3.43 – 3.34 (m, 2H), 1.85 (d, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.36 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 550

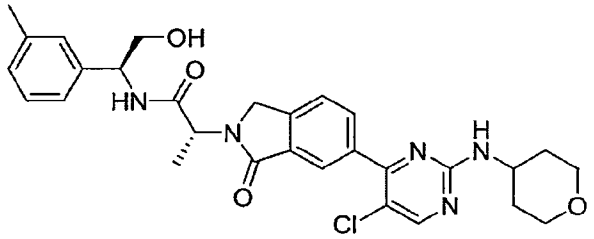
【2024】 實施例 682: (2R)- (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-苯基丙基]丙醯胺



【2025】 使用與實施例539近似之步驟而製備。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.49 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.00 – 7.95 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.37 – 7.19 (5H, m), 5.07 (1H, q), 4.78 (1H, d), 4.69 (1H, m), 4.61 (1H, d), 3.99 – 3.80 (4H, m), 3.35 (2H, m + water) 1.92 – 1.78 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.42 (3H, d), 0.96 (3H, d) (無觀察到可交換之OH之訊號，可能與水或DMSO之波峰重疊)。

LCMS: [M+H]+ = 550

【2026】 實施例 683：(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺

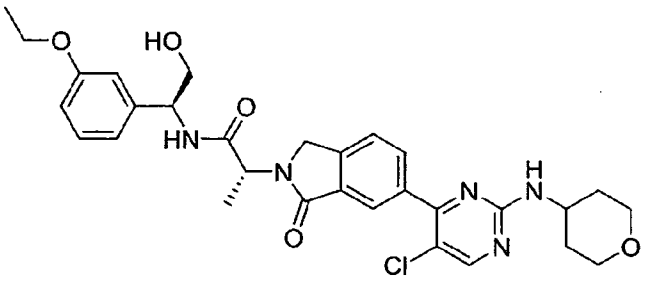


【2027】 方法A： (R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羥基-1-(m-甲苯基)乙基)丙醯胺(200mg，0.330 mmol)、四氫吡喃-4-胺(50.0 mg，0.494 mmol)、和N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(144 µl，0.824 mmol)溶於乾燥二噁烷(3 ml)之溶液加熱至85°C隔夜攪拌，反應混合溶液冷卻至室溫後以1M HCl(50 ml)和二氯甲烷(100 ml)分層，並收集有機層再以$NaHCO_3$ (25 ml)清洗，乾燥($MgSO_4$)並過濾濃縮至乾燥，剩餘油狀物質使用層析法(SiO_2，4g管柱，100%乙酸乙酯)純化。純化後之分層混合後濃縮得到泡沫狀物質(95 mg)，再以乙醚(15 ml)粉碎，得到奶油色固態之實施例化合物(75 mg，41.4 %)。

【2028】 方法B：將三乙胺(2.060 mL，14.78 mmol)加入(R)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)丙酸(1.54 g，3.69 mmol)和(S)-2-胺-2-(m-甲苯基)乙醇鹽酸鹽(0.763 g，4.06 mmol)溶於DMF (15 mL，194 mmol)之懸浮溶液，並於15分鐘後加入TBTU (1.305 g，4.06 mmol)，再於室溫攪拌2小時。反應溶液以乙酸乙酯(30 mL)和水(100 mL)稀釋，待二相分離後以乙酸乙酯(2×30 mL)萃取水層。混合有機萃取物再以NH_4Cl(100 mL)、$NaHCO_3$(100 mL)、和鹽水(2×100 mL)清洗，乾燥($MgSO_4$)並過濾。粗產物使用層析法(SiO_2，40 g管柱，0-7% 甲醇溶於DCM)純化，得到無色膠狀物質。該物質以乙醚(100 mL)粉碎，得到白色固態之實施例化合物(1.409 g，68.0 %)。

【2029】 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.56 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.08 – 8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.13 – 6.96 (3H, m), 5.01 (1H, q), 4.93 – 4.84 (1H, m), 4.83 – 4.72 (2H, m), 4.60 (1H, d), 4.01 – 3.80 (3H, m), 3.59 – 3.50 (2H, m), 3.43 – 3.36 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.90 – 1.79 (2H, m), 1.60 – 1.46 (2H, m), 1.43 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 550.

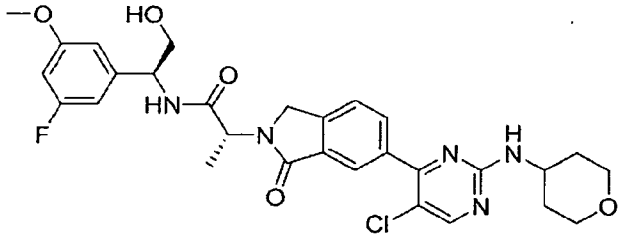
【2030】 實施例 684：(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-乙氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺



【2031】 使用與實施例592近似之步驟而製備。1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.57 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.06 – 8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.25 – 7.16 (1H, m), 6.89 – 6.82 (2H, m), 6.81 – 6.74 (1H, m), 5.05 – 4.85 (2H, m),

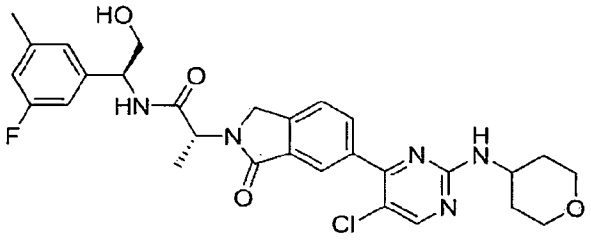
4.85 – 4.71 (2H, m), 4.59 (1H, d), 4.07 – 3.80 (5H, m), 3.60 – 3.48 (2H, m), 3.43 – 3.36 (2H, m), 1.91 – 1.77 (2H, m), 1.60 – 1.37 (5H, m), 1.32 (3H, t). LCMS: [M+H]+ = 580

【2032】 實施例 685：(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺



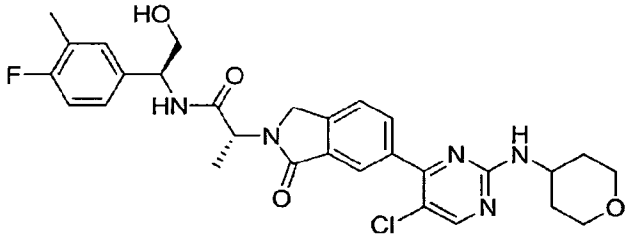
【2033】 (R)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)丙酸(70 mg，0.168 mmol)、(S)-2-胺-2-(3-氟-5-甲氧苯基)乙醇、HCl (41 mg，0.185 mmol)、和三乙胺(0.094 ml，0.672 mmol)溶於DMF (1 ml)之攪拌溶液加入TBTU (65 mg，0.202 mmol)處理，並於室溫隔夜攪拌。再將溶液以乙酸乙酯(20 ml)稀釋，並依序以1M $KHSO_4$ (10 ml)、$NaHCO_3$(10 ml)、鹽水(2×10 ml)、以及水(4×10 ml)清洗，乾燥($MgSO_4$)並待其蒸發。剩餘物使用層析法(SiO_2，12 g管柱，0- 5% 乙醇溶於乙酸乙酯)純化，得到玻璃狀物質，再以乙醚(2 ml)粉碎得到固態物質。過濾收集該固態物質，並以乙醚(2×1 ml)清洗，於50°C真空狀態下隔夜乾燥，得到奶油色固態之實施例化合物(64.3 mg，64.3 %)。1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.56 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.07 – 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 6.76 – 6.64 (3H, m), 4.99 (1H, q), 4.91 (1H, t), 4.86 – 4.70 (2H, m), 4.60 (1H, d), 4.00 – 3.80 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.60 – 3.47 (2H, m), 3.40 – 3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 – 1.39 (5H, m).). LCMS: [M+H]+ = 584

【2034】 實施例 686：(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺



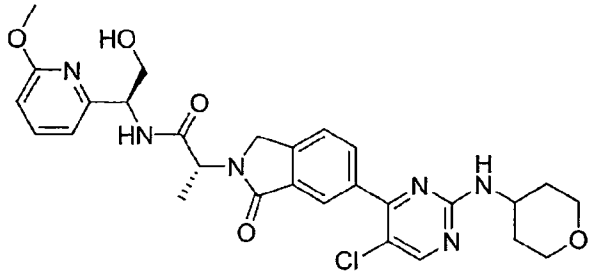
【2035】使用與實施例685近似之步驟而製備。1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.06 – 8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 6.99 – 6.84 (3H, m), 4.99 (1H, q), 4.91 (1H, t), 4.86 – 4.74 (1H, m), 4.72 (1H, s), 4.60 (1H, d), 4.00 – 3.79 (3H, m), 3.60 – 3.46 (2H, m), 3.41 – 3.34 (2H, m), 2.35 – 2.24 (3H, m), 1.84 (2H, d), 1.61 – 1.37 (5H, m). LCMS: [M+H]+ = 568

【2036】實施例 687：(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺



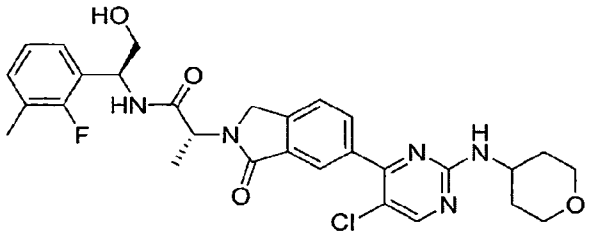
【2037】使用與實施例590近似之步驟而製備。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (br. S, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (td, 1H), 7.07 (dd, 1H), 4.98 (q, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.83 – 4.53 (m, 3H), 3.92 – 3.85 (m, 3H), 3.52 (t, 2H), 3.33 - 3.40 (m, 2H), 2.22 (d, 3H), 1.84 (d, 2H), 1.52 (qd, 2H), 1.42 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 568

【2038】實施例 688：(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]丙醯胺



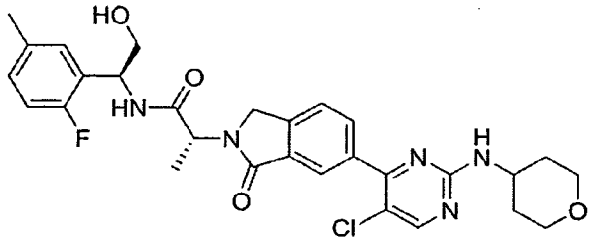
【2039】 將TBTU (0.057 g，0.176 mmol)加入(R)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)丙酸(0.07 g，0.168 mmol)、(S)-2-胺-2-(6-甲氧吡啶-2-基)乙醇鹽酸鹽(0.036 g，0.176 mmol)和DIPEA(0.062 ml，0.353 mmol)溶於DMF (1 mL)之溶液並攪拌45分，再加入DIPEA (0.032 ml，0.185 mmol)以及再次攪拌45分。混合溶液以乙酸乙酯稀釋並轉移至分離漏斗，加入NH_4Cl後以乙酸乙酯萃取產物。混合有機萃取物以水、$NaHCO_3$、鹽水清洗，乾燥($MgSO_4$)並以二氧化矽吸收。粗產物使用層析法(SiO_2，12 g管柱，0-5%甲醇溶於DCM)純化，得到無色玻璃狀物質(64mg)。產物再次使用層析法(SiO_2，12 g管柱，0-2% 甲醇溶於乙酸乙酯)純化，再以製備型HPLC(Varian，酸(0.1%甲酸)，酸，Waters X-Select Prep-C18，5 μm，19×50 mm管柱，20-50%乙腈水溶液)收集分層並以真空降低體積，剩餘物以乙酸乙酯和$NaHCO_3$分層，產物再以乙酸乙酯萃取。混合有機萃取物以鹽水清洗，乾燥($MgSO_4$)並真空濃縮，再以乙醚粉碎及抽氣乾燥後，得到白色固態之實施例化合物(0.028 g, 28.8 %)。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.55 – 8.47 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.69 (s (br), 1H), 6.98 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.13 (td, 1H), 4.93 (t, 1H), 4.90 – 4.87 (m, 1H), 4.84 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.04 – 3.89 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 3.74 – 3.66 (m, 1H), 3.48 – 3.41 (m, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 2H), 1.65 – 1.57 (m, 2H), 1.55 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 567

【2040】 實施例 689：(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-3-甲基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺



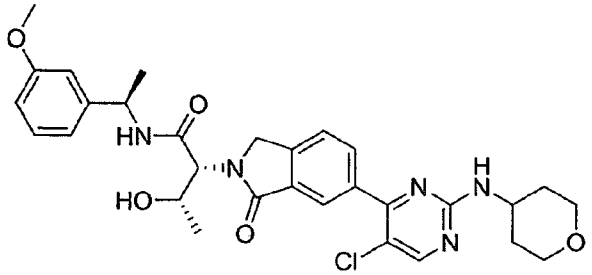
【2041】使用與實施例685近似之步驟而製備。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.64 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05 – 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.23 – 7.11 (2H, m), 7.06 (1H, t), 5.18 – 5.06 (1H, m), 5.06 – 4.94 (2H, m), 4.80 – 4.52 (2H, m), 3.98 – 3.80 (3H, m), 3.59 – 3.45 (2H, m), 3.43 – 3.33 (2H, m), 2.22 (3H, d), 1.84 (2H, d), 1.60 – 1.46 (2H, m), 1.41 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 568

【2042】實施例 690：(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺



【2043】使用與實施例590近似之步驟而製備。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (br. S, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.13 – 6.98 (m, 2H), 5.09 (q, 1H), 5.05 – 4.99 (m, 2H), 4.81 – 4.54 (m, 2H), 4.01 – 3.80 (m, 3H), 3.54 (q, 2H), 3.39 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.85 (d, 2H), 1.61 – 1.47 (m, 2H), 1.43 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 568

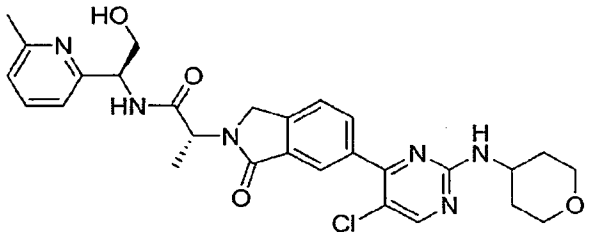
【2044】實施例 691：(2R,3S)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丁醯胺



【2045】(2R,3S)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-3-羥基-N-((R)-1-(3-甲氧苯基)乙基)丁醯胺(150 mg，0.239 mmol)、四氫吡喃-4-胺(49.4

μl，0.477 mmol)、和DIPEA (108 μl，0.621 mmol)溶於1,4-二噁烷(5 mL)之溶液於80℃隔夜攪拌，溶液冷卻至室溫後，以乙酸乙酯(10 mL)稀釋，依序以$KHSO_4$(1M，10 mL)、$NaHCO_3$(10 mL)、和鹽水(10 mL)清洗，乾燥($MgSO_4$)並真空濃縮，並使用層析法(SiO_2，0-100%乙酸乙酯溶於異己烷)，得到無色玻璃狀之實施例化合物(58 mg，40.6 %)。1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.88 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.07 - 8.03 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.22 (1H, dd), 6.95 - 6.88 (2H, m), 6.78 (1H, ddd), 5.03 (1H, d), 4.96 - 4.84 (2H, m), 4.77 - 4.69 (2H, m), 4.14 (1H, q), 3.97 - 3.83 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.89 - 1.81 (2H, m), 1.60 - 1.49 (2H, m), 1.34 (3H, d), 1.03 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 580

【2046】 實施例 692：(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺

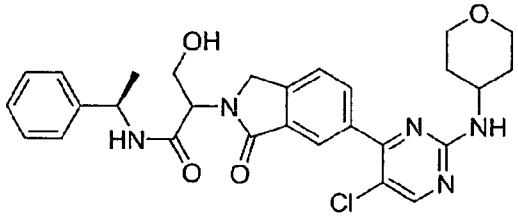


【2047】 將TBTU (0.065 g，0.202 mmol)加入(R)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)丙酸(0.08 g，0.192 mmol)、((S)-2-胺-2-(6-甲基吡啶-2-基)乙醇鹽酸鹽(0.045 g，0.202 mmol)、和DIPEA(0.134 ml，0.768 mmol)溶於DMF (1 mL)之溶液，並攪拌45分，再以乙酸乙酯稀釋以及轉移至分離漏斗。再加入NH_4Cl，並以乙酸乙酯萃取產物。混合有機萃取物以水、$NaHCO_3$、鹽水清洗，乾燥($MgSO_4$)並以二氧化矽吸收。粗產物使用層析法(SiO_2，12 g管柱，DCM:甲醇梯度為100%-95%)純化，得到(R)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺之白色固態物質(32 mg)。產物再次以製備型HPLC(Waters，酸(0.1% 甲酸)，酸，Waters X-Select Prep-C18，5 μm，19×50 mm管柱，10-40%乙腈水溶液)。收集分層並真

空濃縮，剩餘物以乙酸乙酯和$NaHCO_3$稀釋，產物再以乙酸乙酯萃取。混合之有機萃取物以鹽水清洗，乾燥($MgSO_4$)並真空濃縮，於乙醚粉碎及抽氣乾燥後，得到白色固態之實施例化合物(0.032 g，30.0 %)。1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.52 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (s (br), 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.79 - 7.58 (m, 3H), 7.13 (dd, 2H), 5.05 (td, 1H), 4.91 - 4.80 (m, 2H), 4.77 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.00 - 3.82 (m, 3H), 3.77 - 3.58 (m, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 2H), 1.48 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ =551

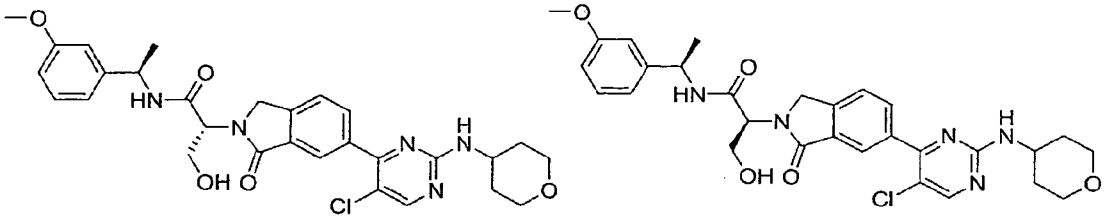
【2048】 實施例 693：2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1R)-1-苯基乙基]丙醯胺

【2049】



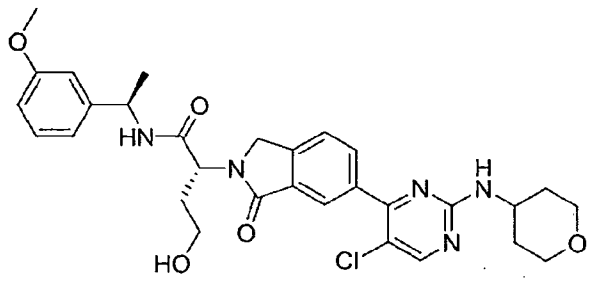
【2050】 使用與實施例120近似之步驟而製備。但於本實施例中，產物進一步以製備型HPLC(酸)純化，得到之產物係比例為3:2之非鏡像異構物之混合物。1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.33 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.00 (1H, m), 7.58 (0.6H, d), 7.51 (0.4H, d), 7.36 – 7.28 (2H, m), 7.16 – 7.09 (2.6H, m), 7.04 (0.4H, d), 5.23 (1H, d), 5.05 (1H, p), 4.93 (0.4H, t), 4.90 (0.6H, t), 4.84 – 4.66 (1.6H, m), 4.42 (0.4H, d), 4.29 – 4.18 (1H, m), 4.11 – 3.95 (4H, m), 3.77 (1H, bs), 3.54 (2H, td), 2.04 (2H, m), 1.57 (2H, m), 1.47 (1H, d), 1.43 (2H, d). (無觀察到可交換之OH) LC-MS : [M+H]+ = 536

【2051】 實施例 694和695：(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺；以及，(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺



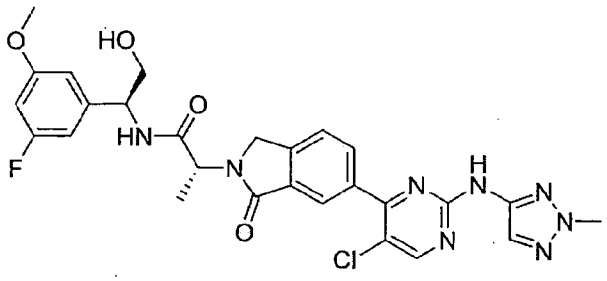
【2052】 3-((三級丁基二甲基矽基)氧)-2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-((R)-1-(3-甲氧苯基)乙基)丙醯胺(製備例413，260 mg，0.382 mmol)溶於三氟乙酸(TFA)(2 ml)，靜置2分再抽氣蒸發，剩餘物以$NaHCO_3$ (10 ml)鹼化，再以乙酸乙酯(3×10 ml)萃取。混合有機萃取物以鹽水(10 ml)清洗，乾燥(Na_2SO_4)並待其蒸發，得到黃色黏稠油狀物質。該物質使用層析法(SiO_2，12g管柱，50-100%乙酸乙酯溶於異己烷)純化，得到均為白色粉末狀之(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺(55 mg，25.4 %) (A)和(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺(19 mg，8.78 %)(B)。 A: 1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.69 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 6.78 (ddd, 1H), 5.13 (t, 1H), 4.98 – 4.86 (m, 2H), 4.81 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 3.97 – 3.77 (m, 5H), 3.75 (s, 3H), 3.41 – 3.34 (m, 2H), 1.91 – 1.77 (m, 2H), 1.60 – 1.43 (m, 2H), 1.34 (d, 3H). LCMS: $[M+H]^+$ = 566. B: 1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.68 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.88 – 6.82 (m, 2H), 6.75 (ddd, 1H), 5.13 (s (br), 1H), 4.96 – 4.83 (m, 2H), 4.75 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 3.98 – 3.78 (m, 5H), 3.68 (s, 3H), 3.49 – 3.38 (m, 2H), 1.90 – 1.76 (m, 2H), 1.60 – 1.43 (m, 2H), 1.34 (d, 3H). LCMS: $[M+H]^+$ = 566.

【2053】 實施例 696：(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-4-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丁醯胺



【2054】 (R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-4-羥基-N-((R)-1-(3-甲氧苯基)乙基)丁醯胺(製備例403，0.023 g，0.043 mmol)、四氫吡喃-4-胺(0.010 mL，0.097 mmol)、和DIPEA (0.020 mL，0.115 mmol)溶於1,4-二噁烷(2.0 mL，23.38 mmol)之混合溶液加熱至90 °C放置隔夜，16.5小時後再加入四氫吡喃-4-胺(0.010 mL，0.097 mmol)和DIPEA (0.020 mL，0.115 mmol)，再加熱至90°C放置41小時。而後，待反應溶液冷卻至室溫後，再以乙酸乙酯(30 mL)和NH_4Cl (20 mL)分層，分離分層後，有機層以NH_4Cl(20 mL)、水(20 mL)、和鹽水(3×20 mL)清洗，並乾燥($MgSO_4$)、過濾及減壓濃縮，得到淡黃色固態之粗產物(26 mg)。粗產物再以層析法(SiO_2，4 g管柱，0-10%甲醇溶於DCM)純化，得到白色固態之實施例化合物(0.015 g，58.5 %)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.70 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, t), 7.97 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.24 (1H, t), 6.91 – 6.87 (2H, m), 6.80 (1H, ddd), 4.99 (1H, dd), 4.88 (1H, p), 4.81 (1H, d), 4.65 – 4.51 (2H, m), 3.90 (3H, dd), 3.96 – 3.85 (3H, m), 3.44 – 3.34 (4H, m), 2.06 (1H, dq), 2.01 – 1.88 (1H, m), 1.85 (2H, br. d), 1.53 (2H, qd), 1.34 (3H, d). LCMS: $[M+H]^+$ = 580

【2055】 實施例 697：(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺



【2056】 方法A

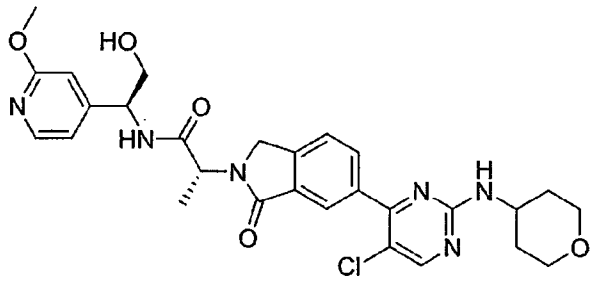
【2057】 (R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺)嘧啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸(製備例417，2.2 g，4.78 mmol)、(S)-2-胺-2-(3-氟-5-甲氧苯基)乙醇鹽酸鹽(1.167 g，5.26 mmol)、和DIPEA(2.76 ml，15.79 mmol)溶於乾燥DMF(5 ml)之攪拌溶液加入TBTU(1.997 g，6.22 mmol)反應，並於室溫攪拌30分。攪拌後，黃色之溶液以DCM(200 ml)和水(200 ml)分層，收集有機層並依序以10%$NaHCO_3$水溶液(100ml)、1M HCl(100ml)、和水(2×100ml)清洗，乾燥($MgSO_4$)並真空濃縮。剩餘物回溶於DCM，並使用層析法(SiO_2，80 g管柱，0-100%乙酸乙酯溶於庚烷)純化，產物則以乙醚/庚烷粉碎，再過濾沉澱物，以及於56°C乾燥箱放置隔夜。而後，回溶於DCM,、乙酸乙酯、和乙腈之混合溶液，再濃縮乾燥，剩餘物以乙醚粉碎，過濾沉澱物後放置於60℃真空乾燥，得到黃色固態之實施例化合物(2.2 g，79 %)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 6.78 - 6.66 (m, 3H), 5.02 (q, 1H), 4.93 (t, 1H), 4.88 - 4.74 (m, 2H), 4.64 (d, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 1.46 (d, 3H). LCMS: $[M+H]^+$ = 581

【2058】 方法B

【2059】 (R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)丙酸(製備例349) (185 mg，0.525 mmol)、2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4胺鹽酸鹽(85 mg，0.630 mmol)、和碳酸銫(455 mg，1.397 mmol)之混合溶液懸浮於乾燥DMF，並以氮氣流通氣5分將其除氣。而後，加入t-BuBrettPhos Allyl (Pd-175)(24.62 mg，0.032

mmol)，並以微波加熱至70°C維持2小時。待冷卻至室溫後，加入DIPEA(0.212 ml，1.211 mmol)和(S)-2-胺-2-(3-氟-5-甲氧苯基)乙醇鹽酸鹽(163 mg, 0.734 mmol)反應，再於室溫攪拌5分鐘。而後，加入TBTU(177 mg，0.551 mmol)並再次攪拌1.5小時。懸浮液以DCM(50 ml)回溶，以2M $NaHCO_3$(20 ml)、10%檸檬酸水溶液(20 ml)、和水(20 ml)清洗。收集有機層，乾燥($MgSO_4$)並真空濃縮。粗產物使用層析法(SiO_2，12 g管柱，0-100%乙酸乙酯溶於異己烷)純化，得到奶油色固態之實施例化合物(55 mg，25.8 %)。

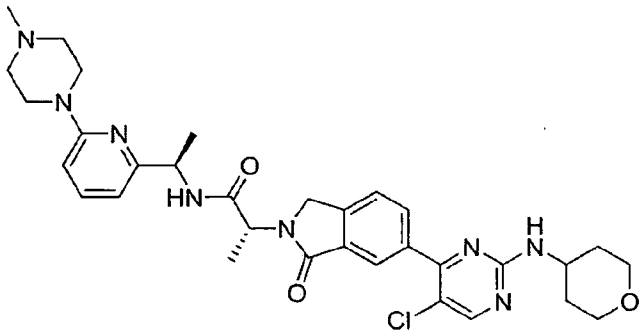
【2060】 實施例 698：(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙醯胺



【2061】 將TBTU(0.095 g，0.29 mmol)加入(2S)-2-胺-2-(2-甲氧吡啶-4-基)乙醇鹽酸鹽(0.047 g，0.23 mmol)、(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙酸(製備例99，0.080 g，0.19 mmol)、和DIPEA(0.0101 mL，0.58 mmol)溶於DCM(1.9 mL)之混合溶液，並攪拌2小時。而後加入水稀釋終止反應，再以乙酸乙酯萃取(x3)。混合之有機層以鹽水清洗，乾燥($MgSO_4$)、過濾並濃縮至乾燥狀態。剩餘物以管柱(Biotage)(乙酸乙酯/0-15%甲醇)純化，得到無色固態之實施例化合物。1H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.67-8.51 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.12-8.03 (2H, m), 7.73 (1H, d), 6.96 (1H, dd), 6.80 (1H, s), 5.11 (1H, q), 4.98-4.91 (1H, m), 4.85 (1H, d), 4.71 (1H, d),

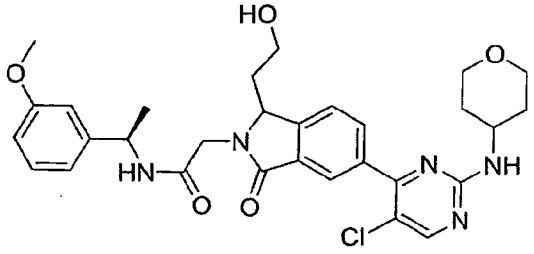
4.11-4.03 (1H, m), 4.02-3.96 (2H, m), 3.92 (3H, s), 3.84-3.72 (2H, m), 3.55 (2H, td), 2.02 (3H, d), 1.72-1.55 (5H, m). [M+H]+ = 567

【2062】 實施例 699：(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-2-基]乙基]丙醯胺



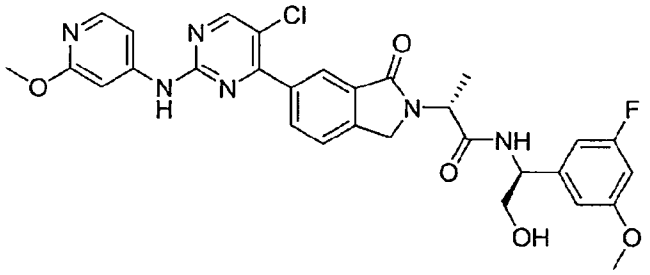
【2063】 以(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙-1-胺(製備例418)和(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙酸(製備例99)，並使用與實施例2近似之步驟而製備。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.05 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.49 (1H, dd), 6.66 (1H, d), 6.59 (1H, d), 4.98 (1H, q), 4.84-4.70 (2H, m), 4.63 (1H, d), 3.99-3.83 (3H, m), 3.46 (4H, t), 2.39-2.33 (4H, m), 2.20 (3H, s), 1.85 (2H, d), 1.61-1.43 (5H, m), 1.34 (3H, d).. LCMS: $[M+H]^+ = 619$

【2064】 實施例700: 2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基)-1-(2-羥乙基)-3-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((R)-1-(3-甲氧苯基)乙基)乙醯胺



【2065】 使用與實施例601近似之步驟而製備。 LC-MS : [M+H]+ = 580 (亦參製備例338)。

【2066】 實施例 701：(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲氧吡啶-4-基)胺)嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基)丙醯胺



【2067】 方法A

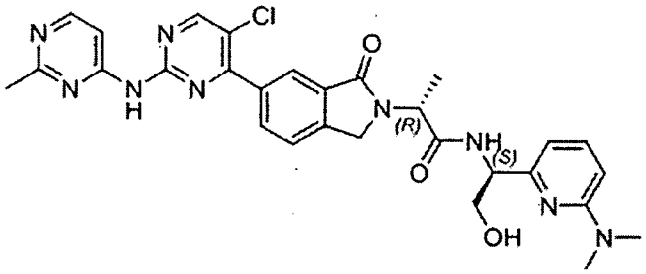
【2068】 將TBTU(3.19 g，9.95 mmol)加入(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲氧吡啶-4-基)胺) 嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)丙酸(3.4 g，7.65 mmol)、(S)-2-胺-2-(3-氟-5-甲氧苯基)乙醇鹽酸鹽(2.035 g，9.18 mmol)、和DIPEA (4.14 ml, 23.72 mmol)溶於無水DMF(30 mL)之溶液，並於室溫攪拌1小時。再加入飽和NH_4Cl水溶液(200 mL)，並再次攪拌直到形成奶油色沉澱。懸浮液加水稀釋(100 mL)，再過濾沉澱，並以水清洗，放置於半乾燥真空烘箱，得到奶油色固態物質。該固態物質回溶於乙酸乙酯，再以$NaHCO_3$(200 mL)清洗。分離各相，並以乙酸乙酯(2×100 mL)萃取水層。混合之有機萃取物以鹽水清洗(3×100 mL)，乾燥($MgSO_4$)、過濾、待其蒸發得到淡黃色泡狀物質，並放置於50°C真空烘箱隔夜。固態物質以乙醚粉碎，粉碎後之沉澱物過濾後獲得淡褐色固態物質，並置於45°C乾燥箱隔夜，得到4.5g淡褐色固態物質(93 %)。第二批合成(3g)依據相同步驟，混合溶液容於乙酸乙酯(600 mL)，再以鹽水(4×200 mL)清洗，乾燥($MgSO_4$)、過濾並放置於45°C乾燥，得到固態物質(7.75 g)。該固態物質以乙醚(200 mL)粉碎，粉碎後沉澱物過濾、並以大量乙醚清洗，在減壓乾燥，得到濕潤固態物質，並且進一步放置於45 °C乾燥箱隔夜。乾燥後物質回溶於乙腈(3×50 mL)，並真空濃縮，濃縮後固態產物放置於45°C乾燥箱隔夜，得到實施例化合物(6.55g, 82%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.40 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 8.05

(dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.78 - 6.65 (m, 3H), 5.01 (q, 1H), 4.93 (t, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 1.46 (d, 3H). LCMS: $[M+H]^+ = 607$

【2069】 方法B

【2070】 將四(三苯基膦)鈀($Pd(PPh_3)_4$)(48.9 mg，0.042 mmol)加入(R)-N-((S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基)-2-(1-側氧-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁氧硼雜環戊-2-基)異吲哚啉-2-基)丙醯胺(422 mg，0.847 mmol)、4,5-二氯-N-(2-甲氧吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(270 mg，0.847 mmol)、和2M Na_2CO_3(0.847 mL，1.693 mmol)溶於1,4-二噁烷(5 mL，58.5 mmol)之除氣(使用氮氣3次)懸浮溶液，反應物再次除氣，並於85°C氮氣環境下攪拌1.5小時。待溶液冷卻至室溫後，以水(30 mL)稀釋，並使用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取粗產物，再混合有機萃取物，以1:1之水:鹽水(40 mL)、鹽水(30 mL)清洗，乾燥($MgSO_4$)、過濾、以及真空濃縮，得到褐色泡狀物質(505 mg)。粗產物使用層析法(SiO_2，10-100%乙酸乙酯溶於異己烷)，得到淡黃色固態物質(195 mg)，產物再次使用層析法(SiO_2，0-4%甲醇溶於DCM)純化，並再次使用層析法(SiO_2，0-100% THF溶於DCM)，得到白色固態物質(39 mg)。混合分層進一步使用層析法(RP Flash C18， 0.1%甲酸乙腈溶液: 0.1%甲酸水溶液之10-80%溶液)，得到淡褐色固態物質。各批合成產物混合後再次使用層析法(SiO_2，0-50%(10% 甲醇溶於DCM)/DCM溶液)純化，得到白色固態之實施例化合物(72 mg, 13.59 %)。

【2071】 實施例 702：(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲基嘧啶-4-基)胺)嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(6-(二甲胺)吡啶-2-基)-2-羥乙基)丙醯胺



【2072】 方法A：

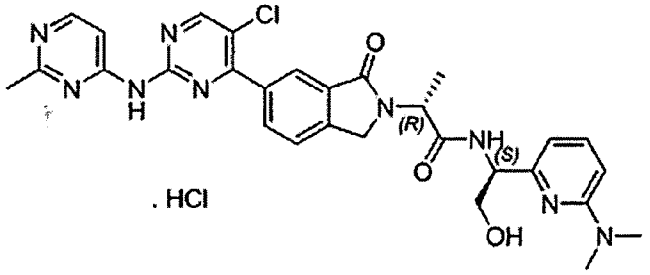
【2073】 將DMF(109 mL)加入裝有(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)丙酸(4.4 g，10.87 mmol)、2-甲基嘧啶-4-胺(1.542 g，14.13 mmol)、和碳酸銫(7.44 g，22.83 mmol)之 500 mL圓底錐形瓶，再抽氣並回充氮氣(3次)，加熱至75°C再攪拌10分鐘。再加入XantPhos Allyl (Pd-177) (0.414 g, 0.543 mmol)抽氣再回充氮氣(3次)，並於75°C攪拌2.5小時。冷卻至室溫後，加入(S)-2-胺-2-(6-(二甲胺)吡啶-2-基)乙醇(2.257 g，11.96 mmol)溶於DMF(27 mL)、N-甲基嗎啉(5.38 ml，48.9 mmol)，並於冰浴加入TBTU(5.76 g，17.93 mmol)，待回復至室溫後攪拌1小時。溶液以乙醚(350 mL)稀釋，稀釋後沉澱物抽氣過濾 ，再以乙醚(4×100 mL)清洗，得到暗黃色固態物質(16.5 g)。該固態物質回溶於水(50 mL)，並抽氣過濾，再以水(4×50 mL)清洗，乾燥後得到淡黃色固態物質(14.05 g)。該固態物質回溶於10% 甲醇/DCM(150 mL)，過濾並以10%甲醇/DCM (2×100 mL)清洗，再以二氧化矽吸附，以及使用層析法(SiO_2，0 - 10% (0.7 M NH_3/甲醇)溶於DCM)純化，得到淡黃色固態之實施例化合物(3.63 g，產率56.2 %)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 1H), 8.12 - 8.00 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 1H), 6.50 (dd, 2H), 5.06 (q, 1H), 4.95 - 4.58 (m, 4H), 3.77 - 3.64 (m, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 2.97 (s, 6H), 2.51 (s, 3H), 1.49 (d, 3H). LCMS: $[M+H]^+ = 588$

【2074】 第一步驟可使用替代催化系統(Xanpthos/$Pd(OAc)_2$, Xantphos Pd G3)。

【2075】 方法B

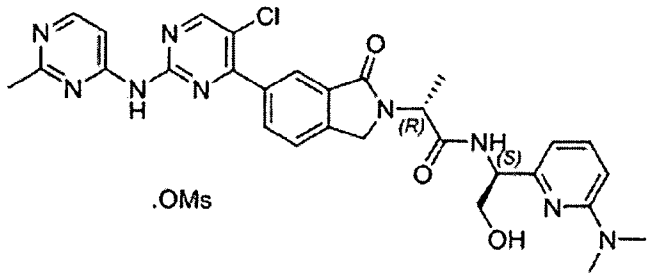
【2076】 裝有4,5-二氯-N-(2-甲基嘧啶-4-基)嘧啶-2-胺(124 mg，0.485 mmol)、(R)-N-((S)-1-(6-(二甲胺)吡啶-2-基)-2-羥乙基)-2-(1-側氧-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁氧硼雜環戊-2-基)異吲哚啉-2-基)丙醯胺(200 mg，0.405 mmol)、1,4-二噁烷(2 mL)、和2M碳酸鈉水溶液(0.405 mL，0.809 mmol)之微波試管，除氣5分鐘，再加入$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2C_{l2}$(16.52 mg，0.020 mmol)。混合溶液於氮氣環境下加熱至80°C維持1.5小時，再冷卻至室溫並以水(10 mL)稀釋。過濾分離沉澱物，再以水(30 mL)清洗，固態物質回溶於DCM/甲醇(9:1，100 mL)，並通過相分離器再以二氧化矽吸附。粗產物使用層析法(SiO_2，0-10%(0.7 M氨/甲醇)溶於DCM)純化，得到灰白色固態之實施例化合物(168 mg，68.5 %)。

【2077】 實施例 702a：(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲基嘧啶-4-基)胺)嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(6-(二甲胺)吡啶-2-基)-2-羥乙基)丙醯胺鹽酸鹽



【2078】 實施例702之產物(154 mg)溶於THF(8 mL)之攪拌溶液，加入HCl(2N溶於乙醚，127μL，1莫耳當量)，過濾收集沉澱物，並依序以THF和乙酸乙酯清洗，得到白色固態之實施例化合物(55 mg)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11.72 (1H, br s), 8.95 (1H, s), 8.64 (1H, d), 8.48 (1H, br s), 8.24 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.10 (1H, dd), 7.84 (1H, d), 7.58 (1H, br s), 6.63 (2H, m), 5.06 (1H, q), 4.94-4.75 (2H, m), 4.68 (1H, d), 3.76-3.58 (3H, m), 3.05 (6H, s), 2.63 (3H, s), 1.51 (3H, d). LCMS: $[M+H]^+ = 588$

【2079】 實施例 702b：(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲基嘧啶-4-基)胺)嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(6-(二甲胺)吡啶-2-基)-2-羥乙基)丙醯胺甲烷磺酸鹽

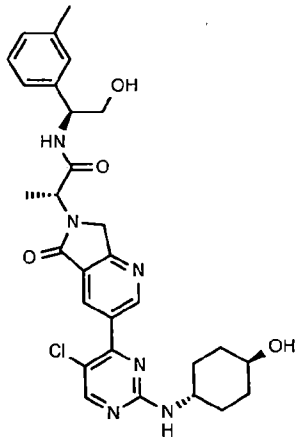
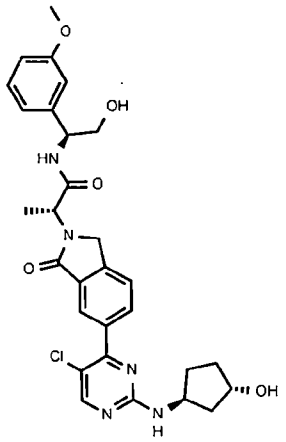
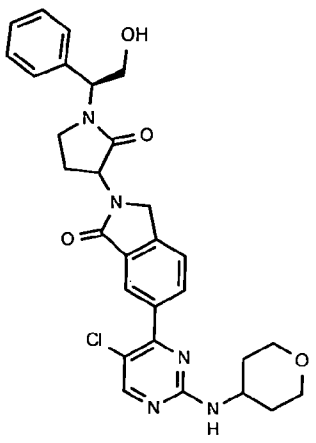


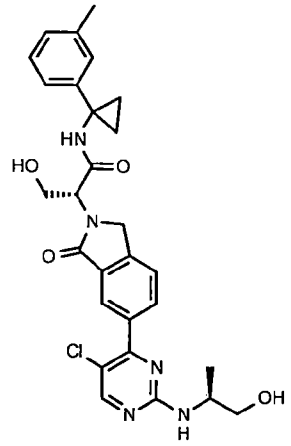
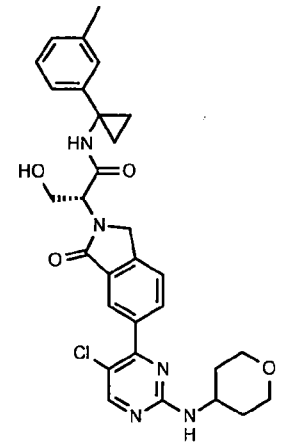
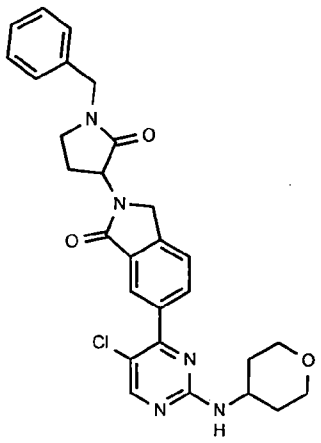
【2080】 實施例702之產物(152 mg)溶於THF(8 mL)之攪拌溶液，加入甲烷磺酸(24.8 mg，1莫耳當量)，過濾收集沉澱物，並依序以THF和乙酸乙酯清洗，得到白色固態之實施例化合物(106 mg)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 12.06 (1H, br s), 9.00 (1H, s), 8.71 (1H, d), 8.59 (1H, br s), 8.31 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.11 (1H, dd), 7.85 (1H, d), 7.72 (1H, br s), 6.83 (1H, br s), 6.70 (1H, d), 5.11-4.94 (2H, m), 4.79 (1H, d), 4.68 (1H, d), 3.79-3.63 (2H, m), 3.12 (6H, s), 2.66 (3H, s), 2.33 (5H, s), 1.51 (3H, d). LCMS: $[M+H]^+ = 588$

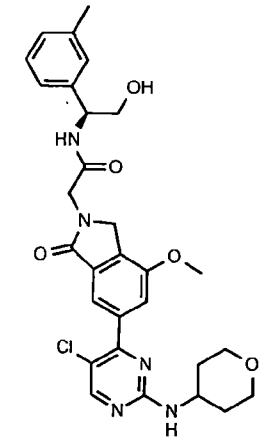
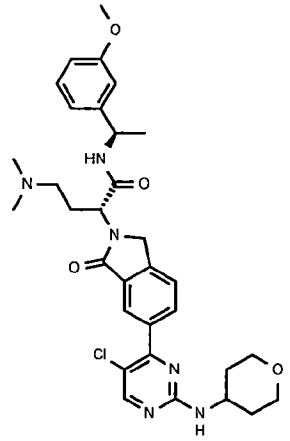
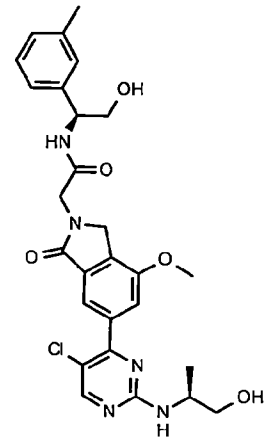
【2081】 實施例 703-1123

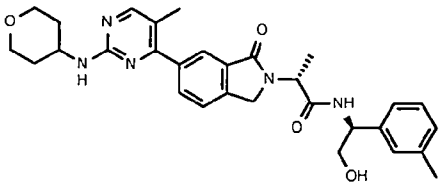
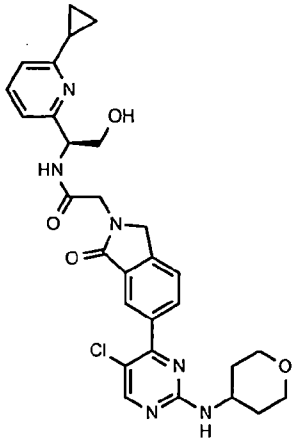
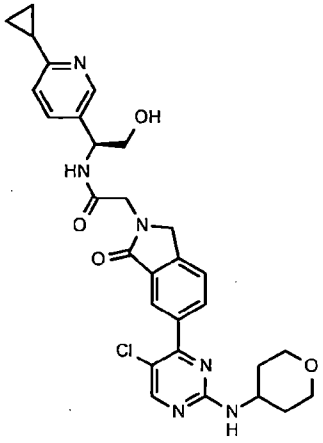
【2082】 以下實施例使用與本說明書實施例1-702近似之步驟而製備。

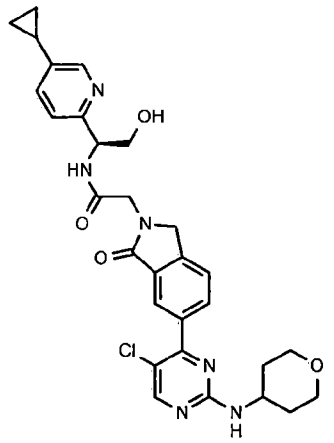
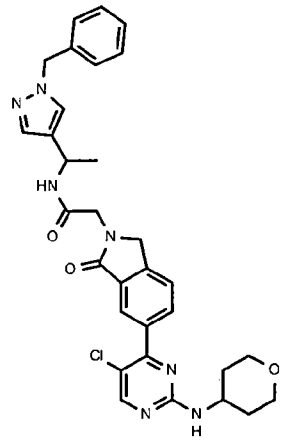
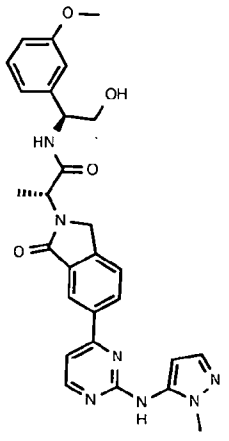
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明

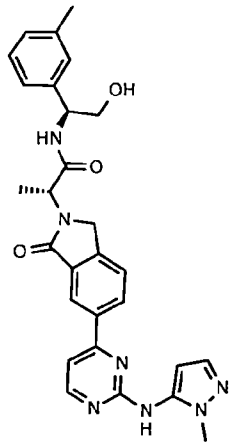
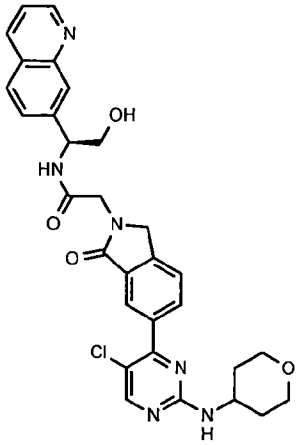
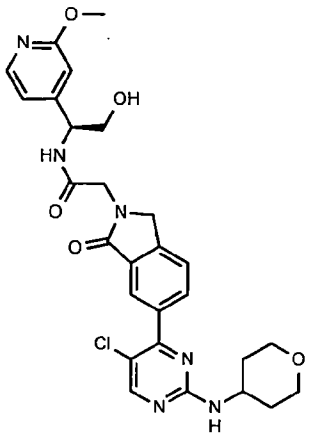
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
703		(2R)-2-[3-(5-氯-2-{[反-4-羥環己基]胺}嘧啶-4-基)-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	565
704	無實施例 704		
705		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(1S,3S)-3-羥環戊基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺	566
706		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{1-[(1S)-2-羥基-1-苯基乙基]-2-側氧吡咯啶-3-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	548

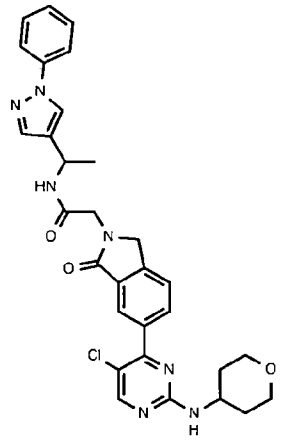
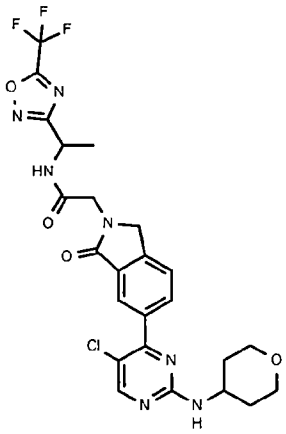
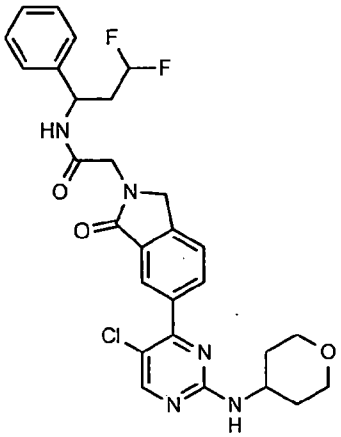
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
707		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-3-羥基-N-[1-(3-甲基苯基)環丙基]丙醯胺	536
708		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[1-(3-甲基苯基)環丙基]-丙醯胺	562
709		2-(1-苯甲基-2-側氧吡咯啶-3-基)-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	518
710	無實施例 710		

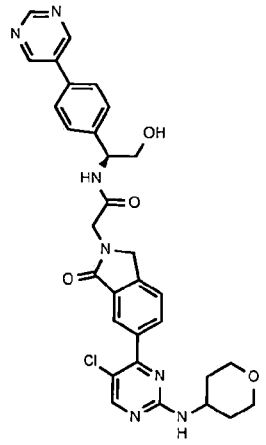
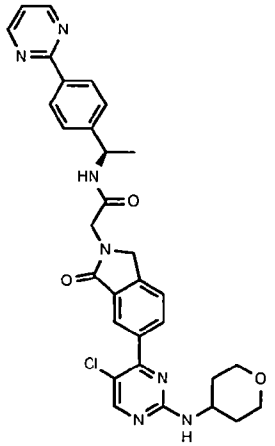
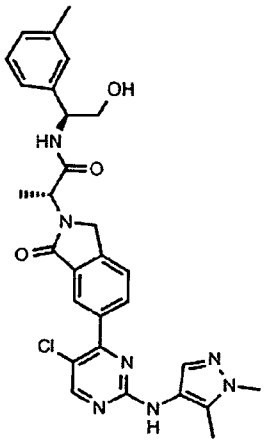
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
711		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-甲氧-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺	566
712		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-4-(二甲胺)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丁醯胺	607
713		2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-4-甲氧-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺	540

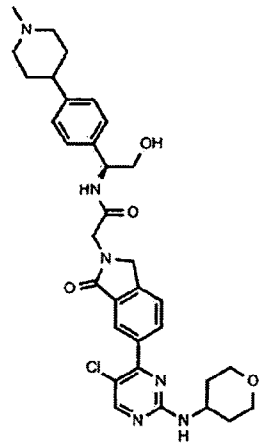
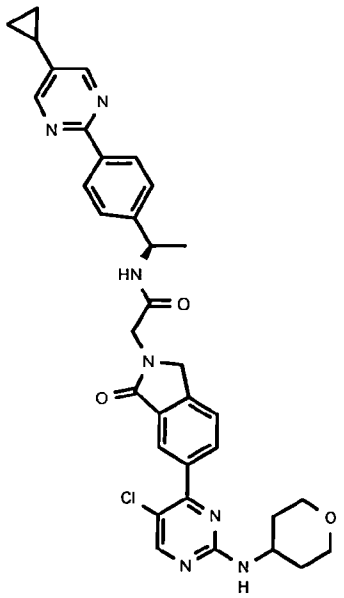
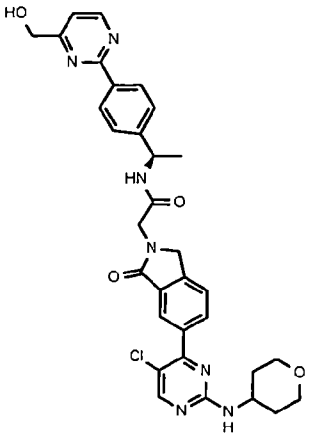
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
714		N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]-2-(6-{5-甲基-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺	530
715		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(6-環丙基吡啶-2-基)-2-羥乙基]乙醯胺	563
716		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(6-環丙基吡啶-3-基)-2-羥乙基]乙醯胺	561 $[M-H]^-$

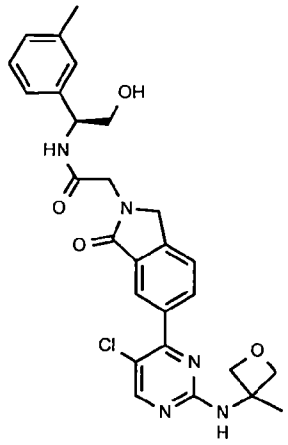
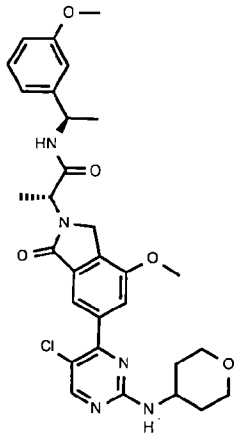
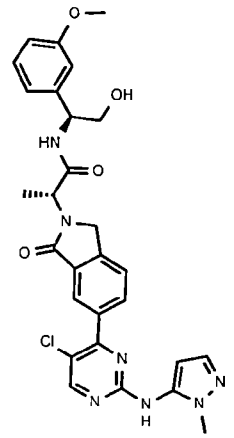
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
717		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-環丙基吡啶-2-基)-2-羥乙基]乙醯胺	563
718		N-[1-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺	586
719		(2R)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]-2-(6-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺	528

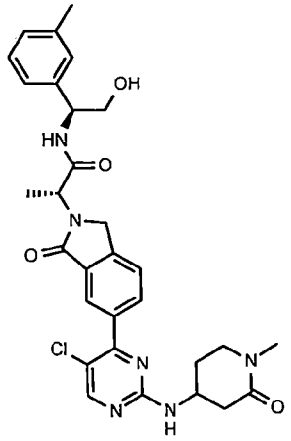
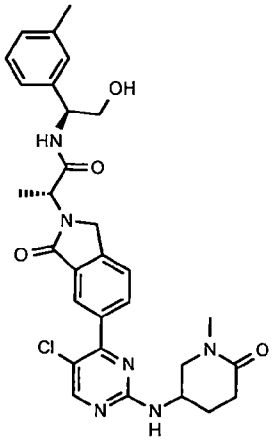
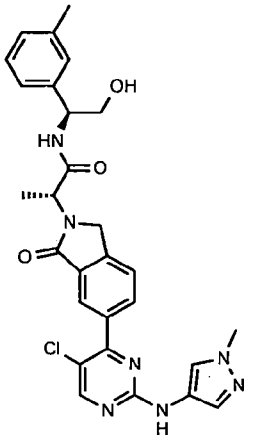
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
720		(2R)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]-2-(6-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺	510 $[M-H]^-$
721		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(喹啉-7-基)乙基]乙醯胺	573
722		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]乙醯胺	553

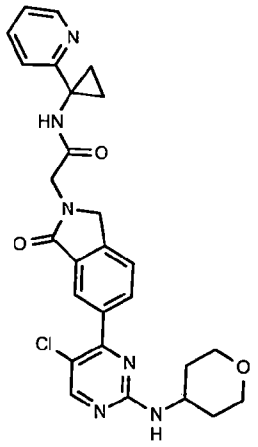
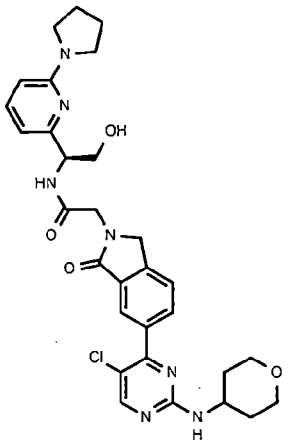
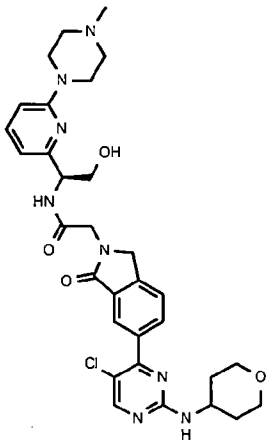
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
723		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(1-苯基-1H-吡唑-4-基)乙基]乙醯胺	572
724		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}乙醯胺	566
725		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(3,3-二氟-1-苯基丙基)乙醯胺	556

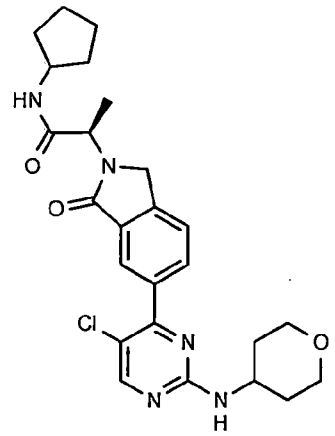
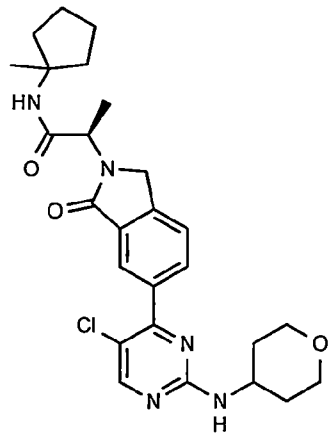
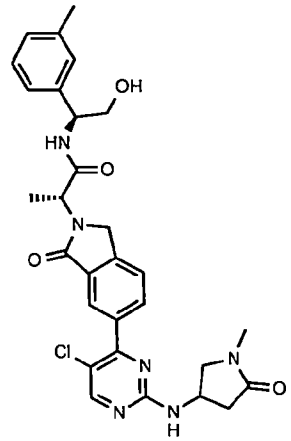
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
726		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[4-(嘧啶-5-基)苯基]乙基]乙醯胺	600
727		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[4-(嘧啶-2-基)phenyl]乙基]乙醯胺	584
728		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	560
729	無實施例 729		

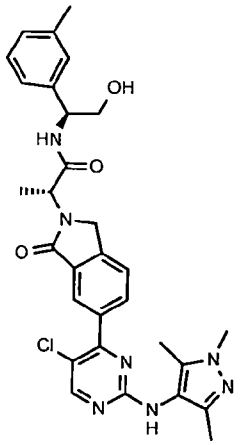
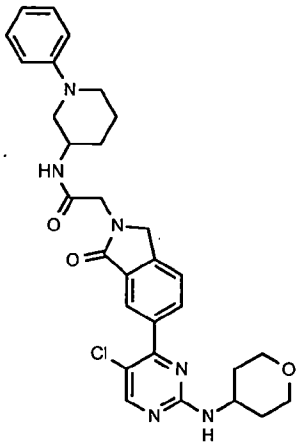
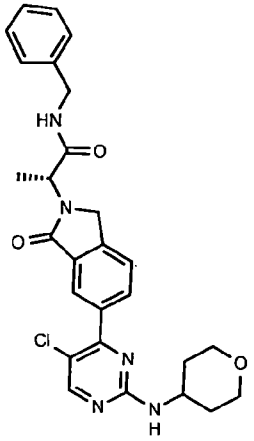
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
730		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[4-(1-甲基哌啶-4-基) 苯基]乙基]乙醯胺	619
731		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[4-(5-環丙基嘧啶-2-基)苯基]乙基]乙醯胺	624
732		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{4-[4-(羥甲基)嘧啶-2-基]苯基}乙基]乙醯胺	614

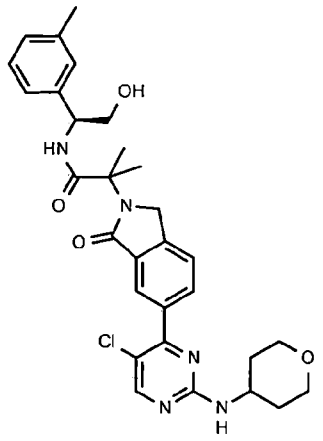
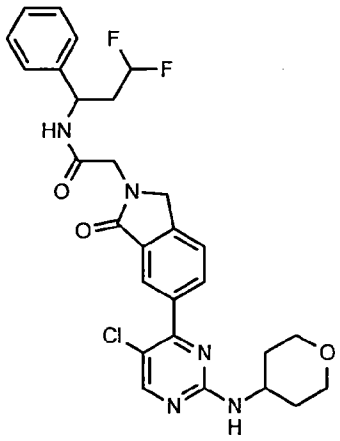
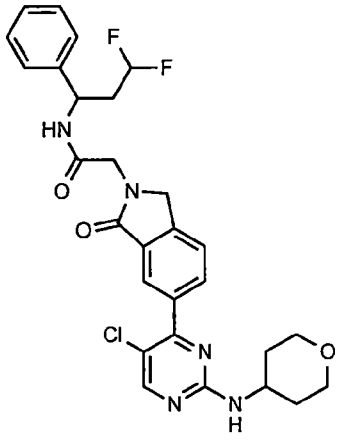
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
733		2-(6-{5-氯-2-[(3-甲基氧環丁(methyloxetan)-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺	521 $[M-H]^-$
734		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-甲氧-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺	580
735		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺	562
736	無實施例 736		

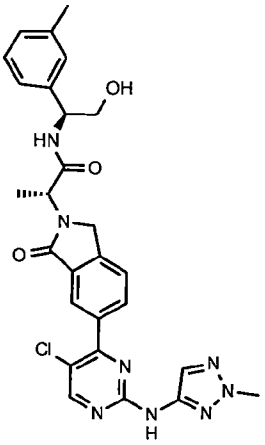
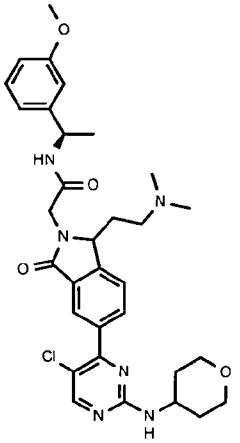
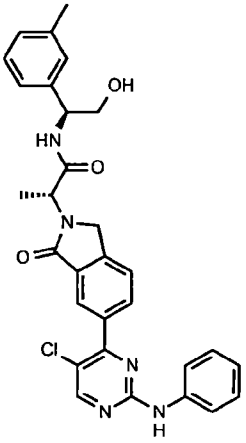
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
737		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-2-側氧哌啶(oxopiperidin)-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	577
738		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-6-側氧哌啶-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	577
739	無實施例 739		
740		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	546

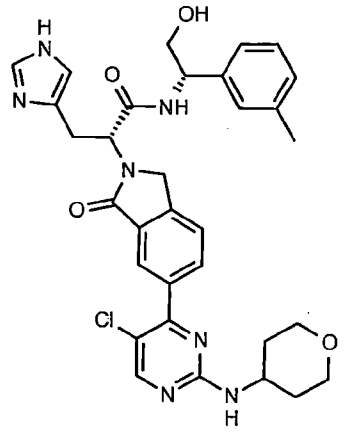
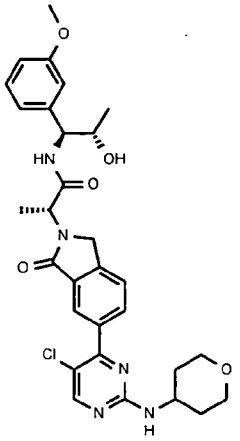
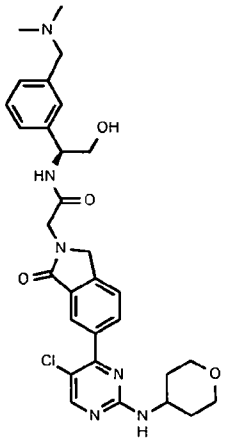
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
741		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(吡啶-2-基)環丙基]乙醯胺	519
742		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基]乙基]乙醯胺	592
743		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]乙醯胺	621

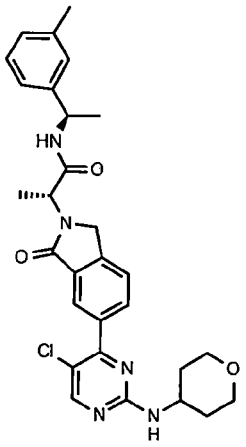
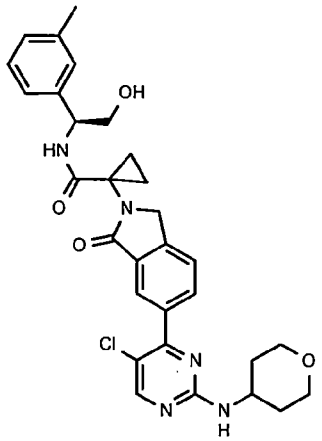
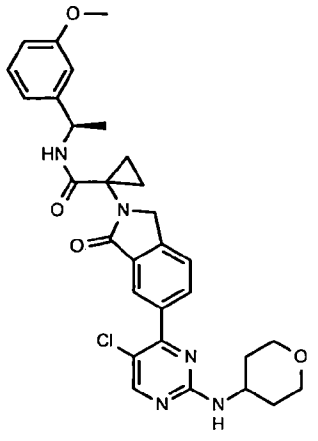
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
744		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-環戊基丙醯胺	484
745		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-甲基環戊基)丙醯胺	498
746		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-5-側氧吡咯啶-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	563

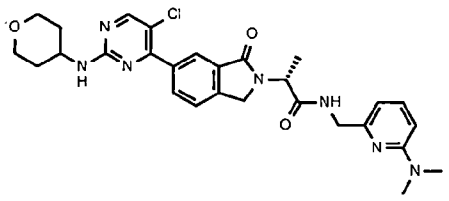
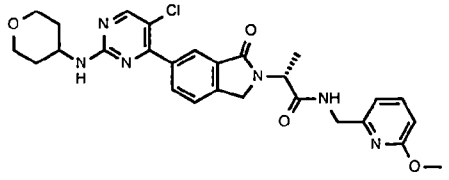
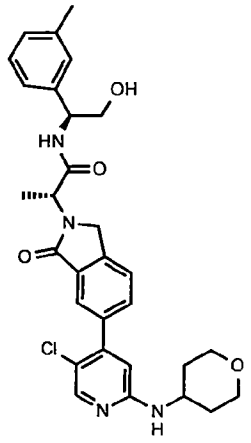
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
747		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	574
748		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-苯基哌啶-3-基)乙醯胺	561
749		(2R)-N-苯甲基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺	506

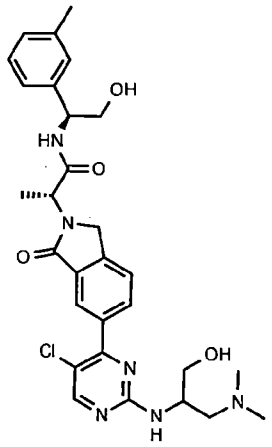
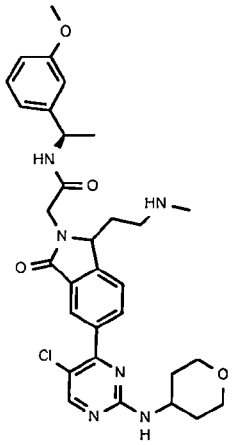
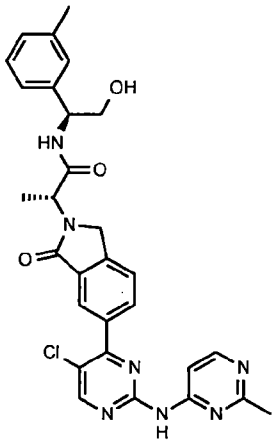
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
750		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]-2-甲基丙醯胺	564
751		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(3,3-二氟-1-苯基丙基)乙醯胺 立體異構物 1	556
752		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(3,3-二氟-1-苯基丙基)乙醯胺 立體異構物 2	556

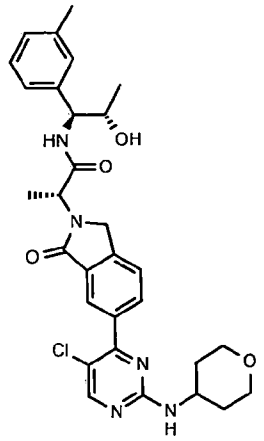
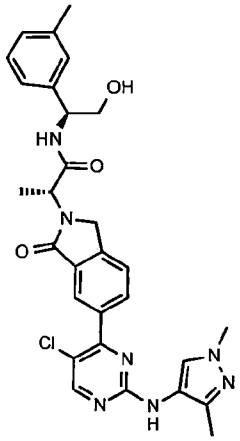
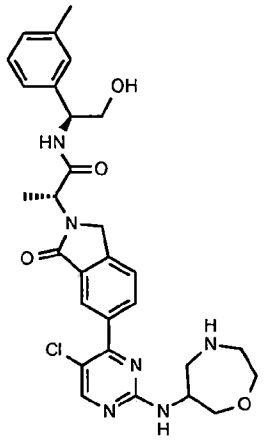
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
753		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	547
754		2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-[2-(二甲胺)乙基]-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	607
755		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(苯基胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	542

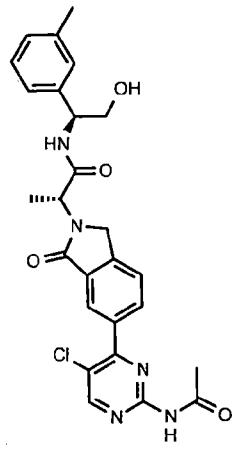
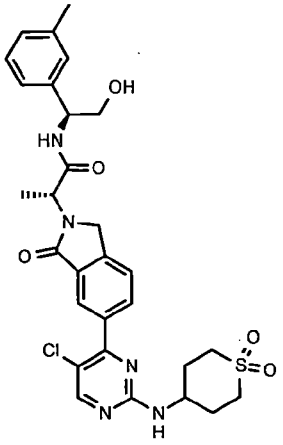
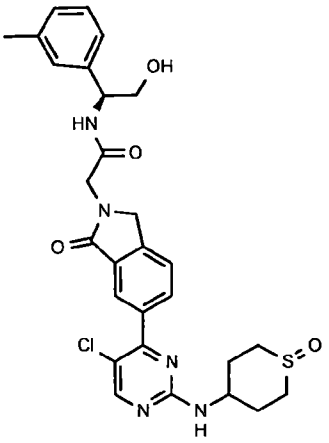
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
756		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]-3-(1H-咪唑-4-基)丙醯胺	616
757		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)丙基]丙醯胺	580
758		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-{3-[(二甲胺)甲基]苯基}-2-羥乙基]乙醯胺	579

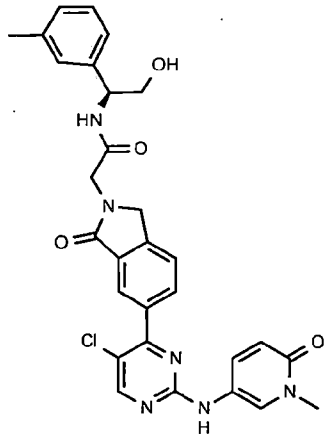
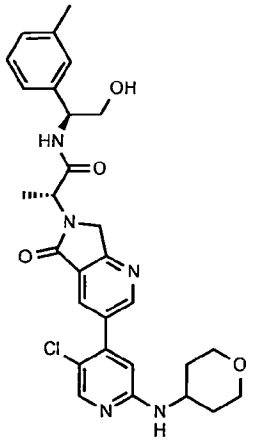
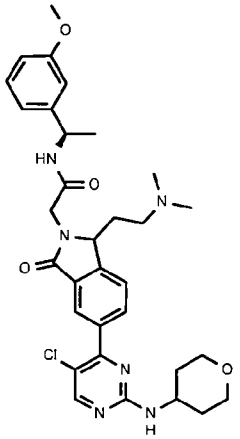
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
759		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	534
760	無實施例 760		
761		1-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]環丙烷-1-甲醯胺	562
762		1-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]環丙烷-1-甲醯胺	562

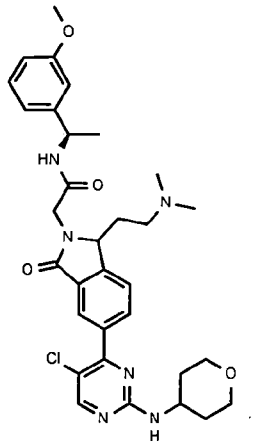
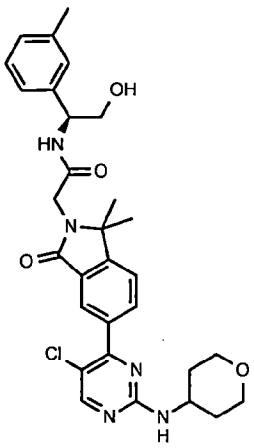
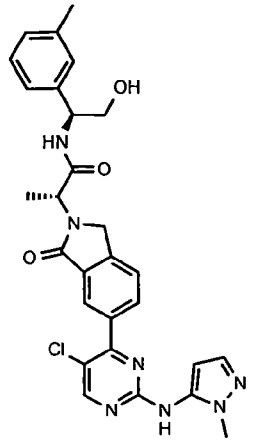
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
763		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[6-(二甲胺)吡啶-2-基]甲基}乙醯胺	550
764		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(6-甲氧吡啶-2-基)甲基]乙醯胺	537
765		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]吡啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	549

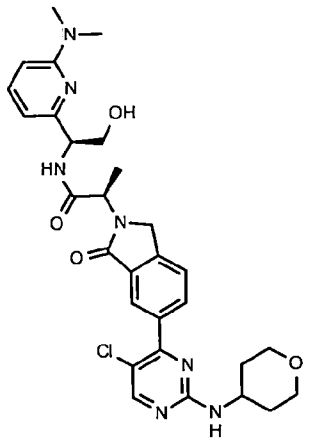
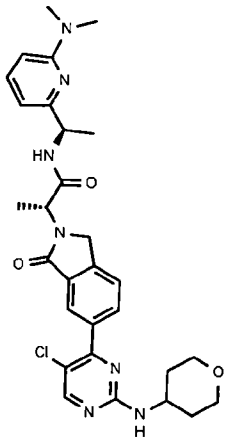
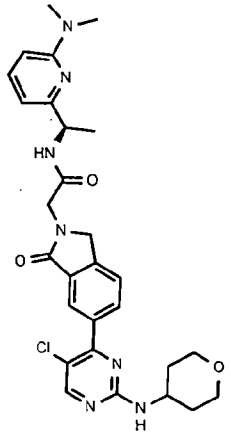
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
766		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[1-(二甲胺)-3-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	567
767		2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-[2-(甲胺)乙基]-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	593
768		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	558

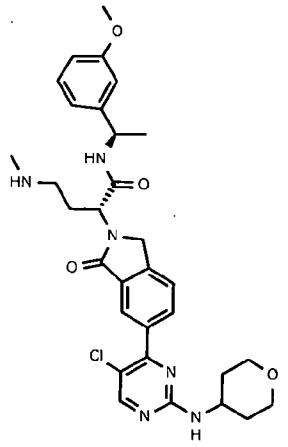
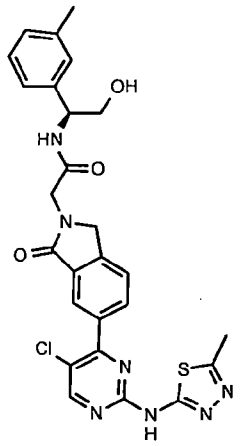
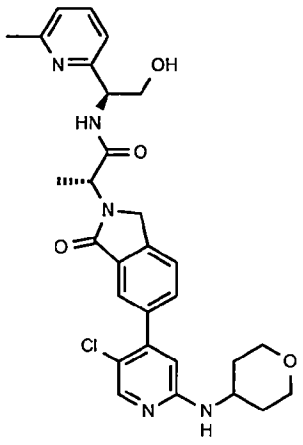
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
769		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)丙基]丙醯胺	564
770		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	560
771		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1,4-氧雜氮雜環庚(oxazepan)-6-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	565
772	無實施例 772		

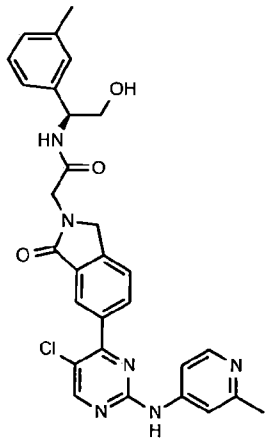
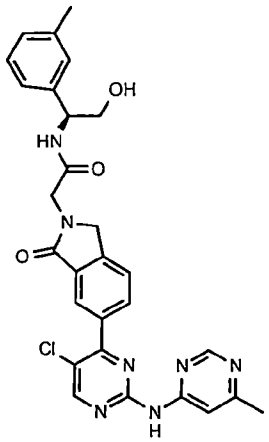
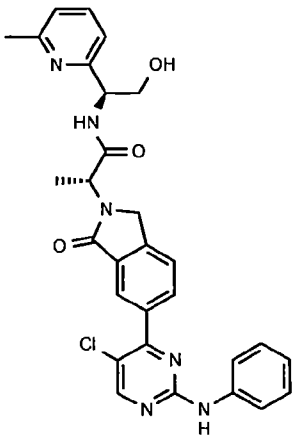
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
773		(2R)-2-[6-(5-氯-2-乙醯胺基嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	508
774		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1,1-二氧-1λ⁶-噻嗯(thian)-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	598
775		2-(6-{5-氯-2-[(1-側氧-1λ⁴-噻嗯-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺	568

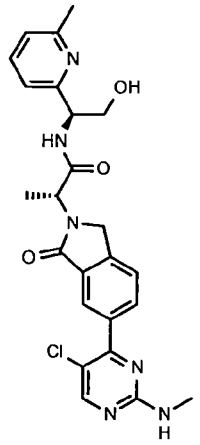
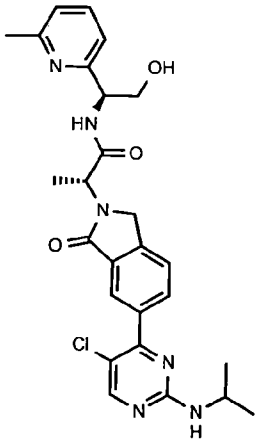
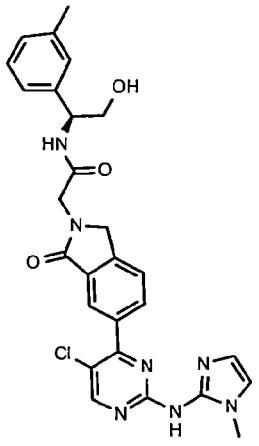
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
776		2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-6-側氧-1,6-二氫吡啶-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺	559
777		(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]吡啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	550
778		2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-[2-(二甲胺)乙基]-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺 立體異構物 1	607

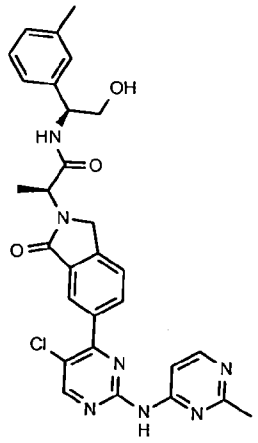
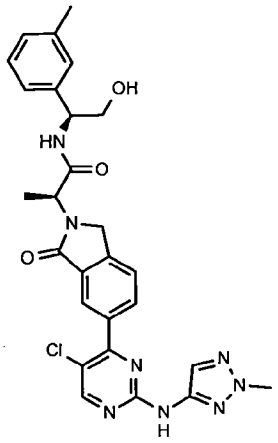
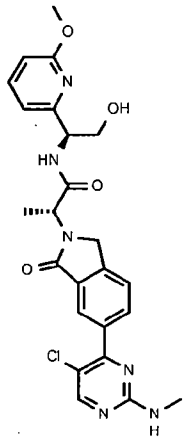
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
779		2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-[2-(二甲胺)乙基]-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺 立體異構物 2	607
780		2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1,1-二甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺	564
781		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	546

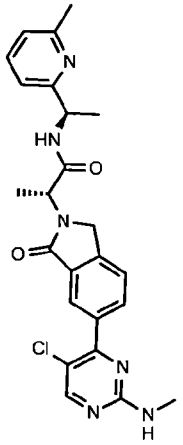
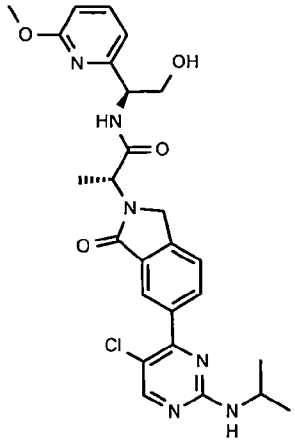
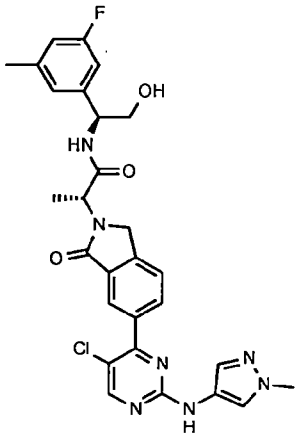
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
782		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	580
783		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	564
784		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]乙基]乙醯胺	550 $[M-H]^+$

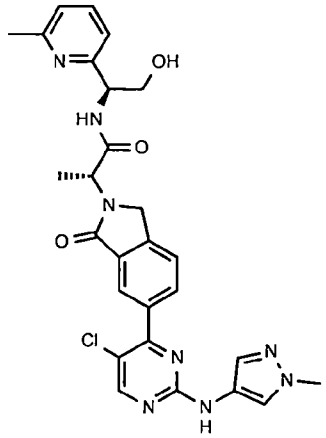
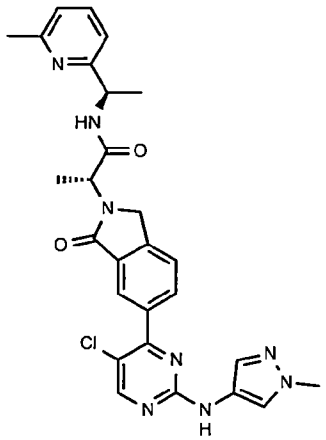
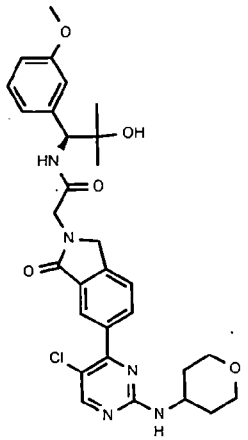
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
785		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]-4-(甲胺)丁醯胺	593
786		2-(6-{5-氯-2-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺	550
787		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]吡啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	550

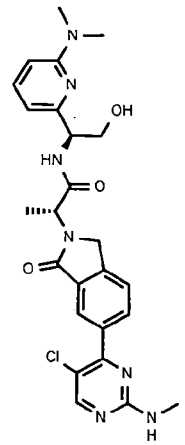
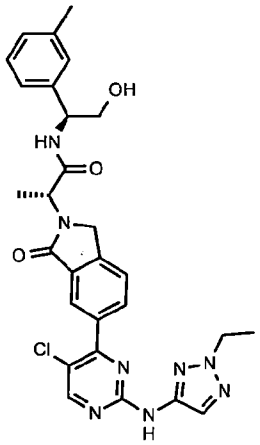
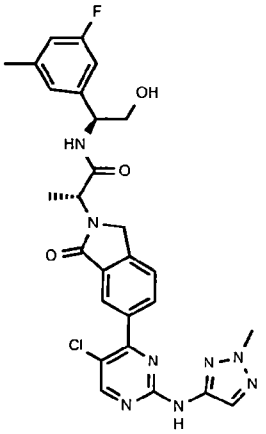
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
788		2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基吡啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺	543
789		2-(6-{5-氯-2-[(6-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺	544
790		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(苯基胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	543

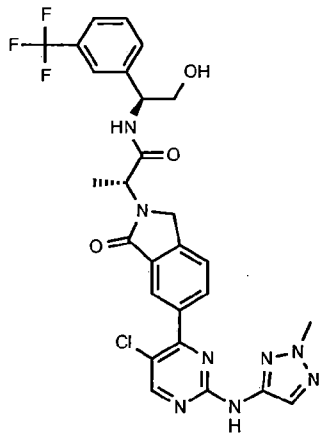
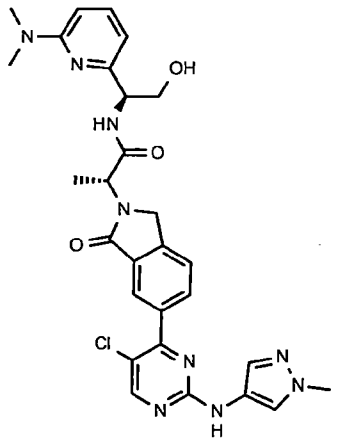
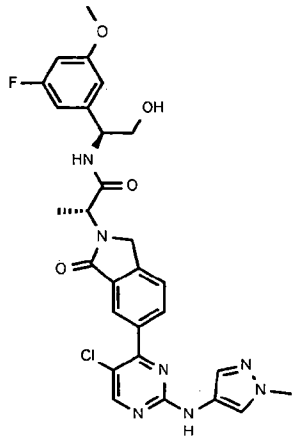
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
791		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	481
792		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(丙-2-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	509
793		2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺	532

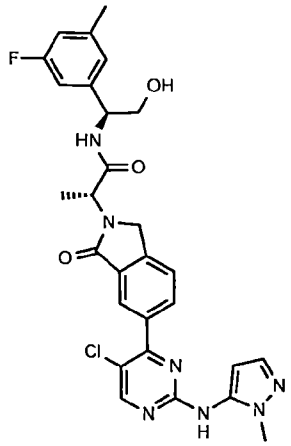
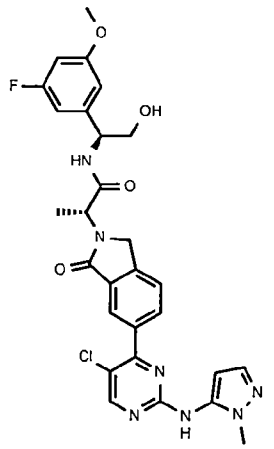
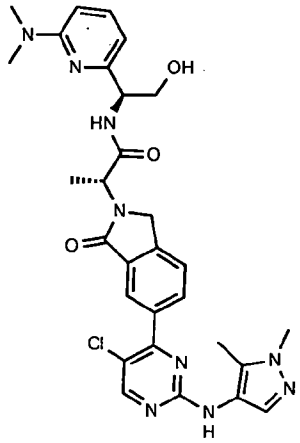
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
794		(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	558
795		(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	547
796		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	497

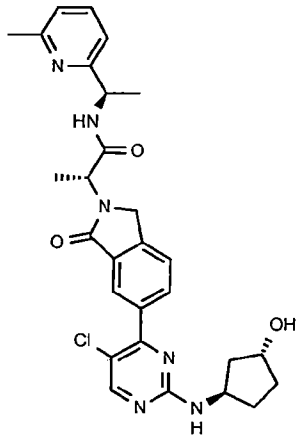
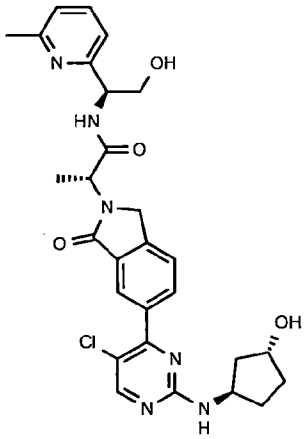
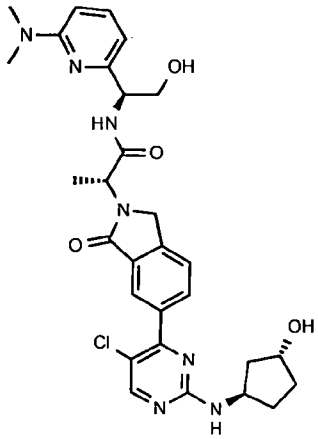
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
797		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	465
798		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(丙-2-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	525
799		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	564

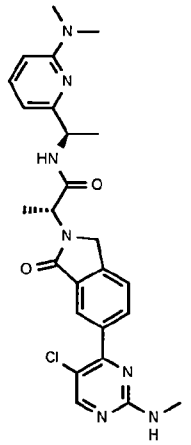
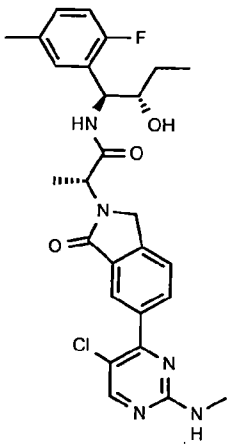
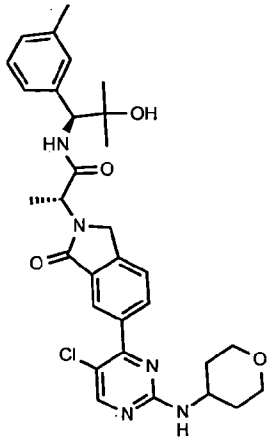
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
800		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	547
801		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	531
802		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)-2-甲基丙基]乙醯胺	580

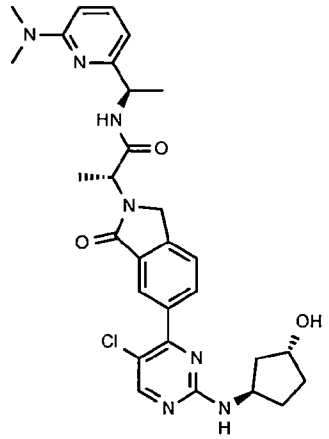
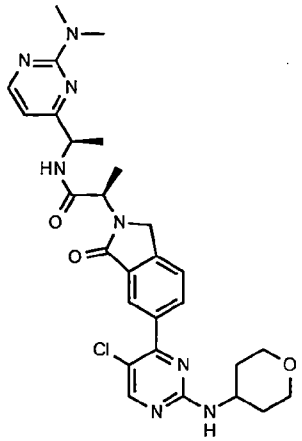
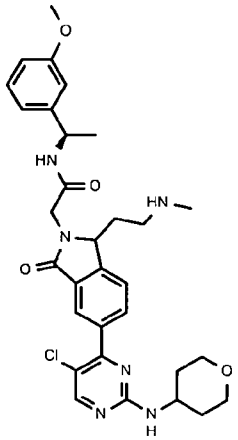
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
803		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	510
804		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	561
805		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-triazol-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	565

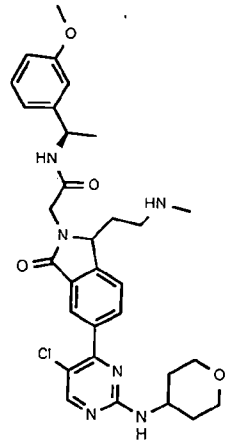
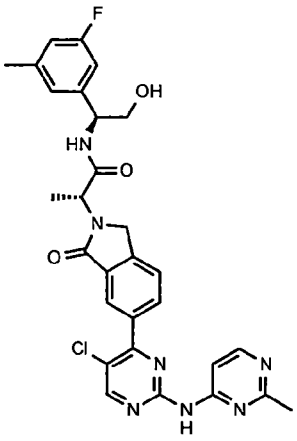
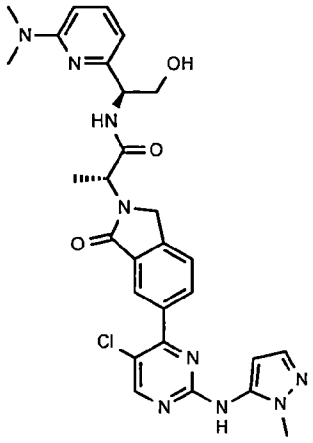
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
806		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙醯胺	599
807	無實施例 807		
808		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	576
809		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	580

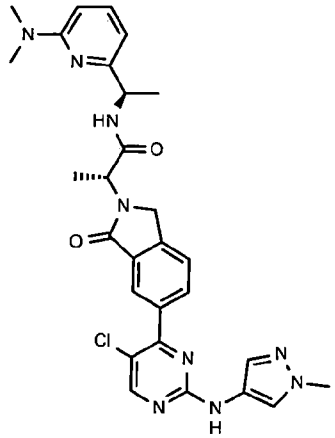
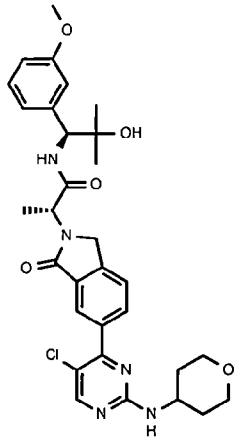
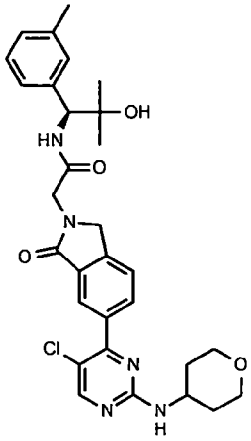
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
810		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	564
811		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	580
812		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	590

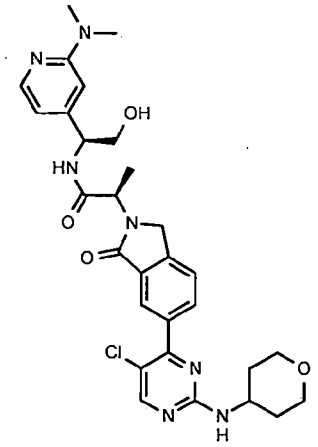
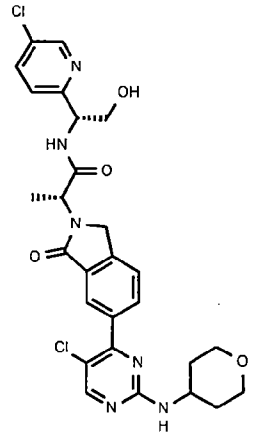
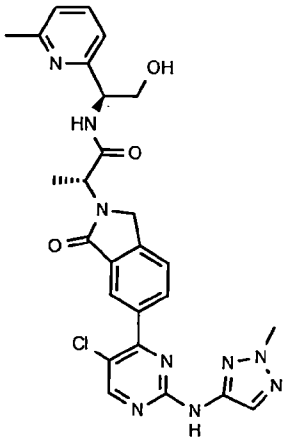
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
813		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(1R,3R)-3-羥環戊基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	535
814		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(1R,3R)-3-羥環戊基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	551
815		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(1R,3R)-3-羥環戊基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	580

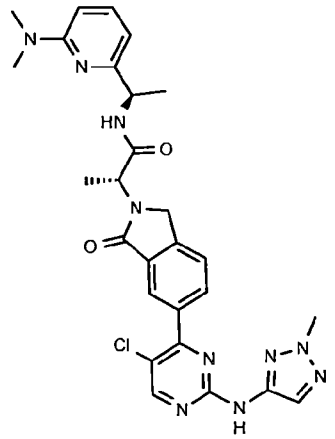
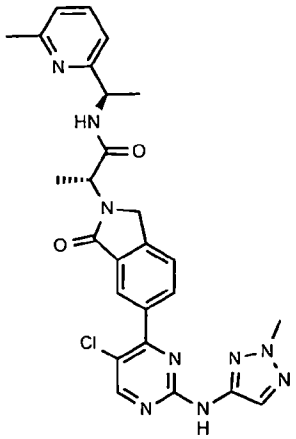
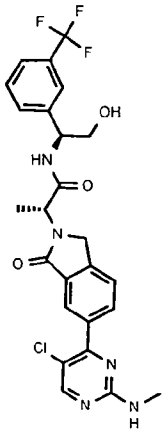
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
816		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1R)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	494
817		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S,2S)-1-(2-氟-5-甲基苯基)-2-羥丁基]丙醯胺	526
818		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-2-甲基-1-(3-甲基苯基)丙基]丙醯胺	578

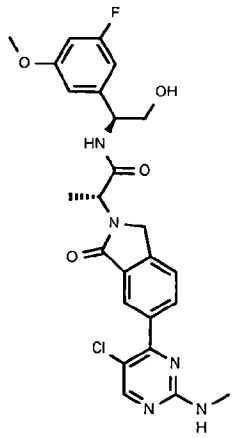
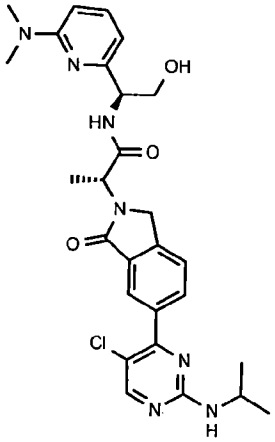
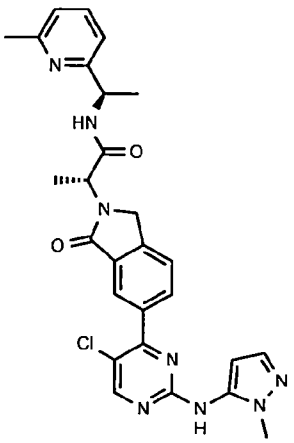
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
819		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(1R,3R)-3-羥環戊基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	564
820		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(二甲胺)嘧啶-4-基]乙基]丙醯胺	565
821		2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-[2-(甲胺)乙基]-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺 立體異構物 1	593

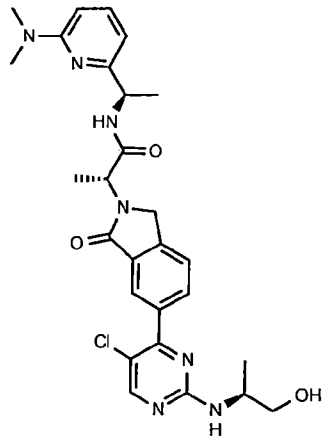
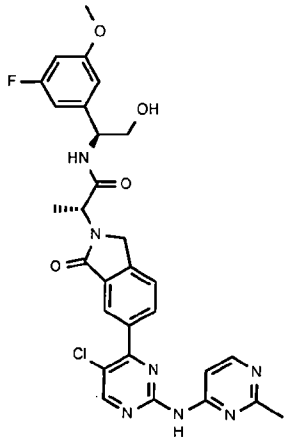
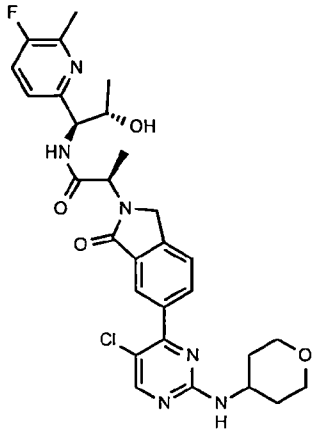
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
822		2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-[2-(甲胺)乙基]-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺 立體異構物 2	593
823		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	576
824		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	576

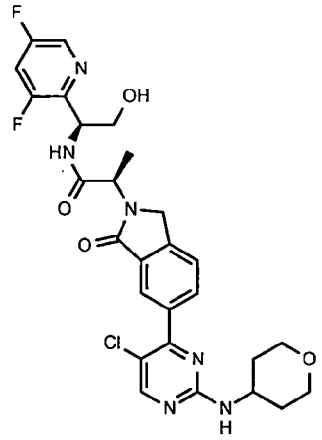
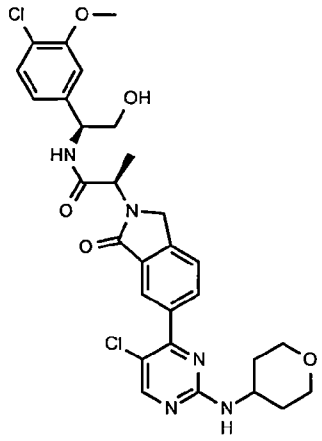
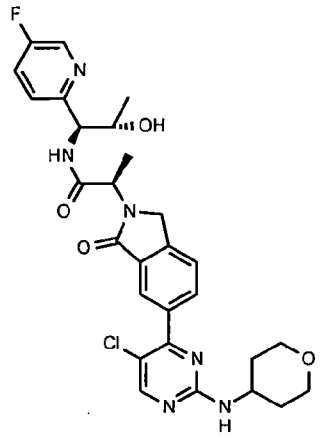
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
825		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	560
826		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)-2-甲基丙基]丙醯胺	594
827		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-2-甲基-1-(3-甲基苯基)丙基]乙醯胺	564

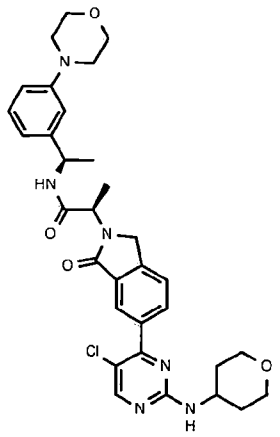
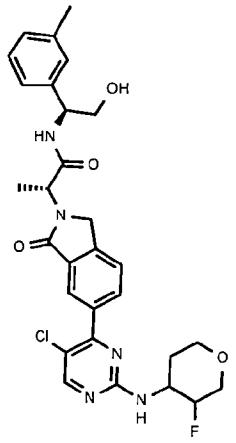
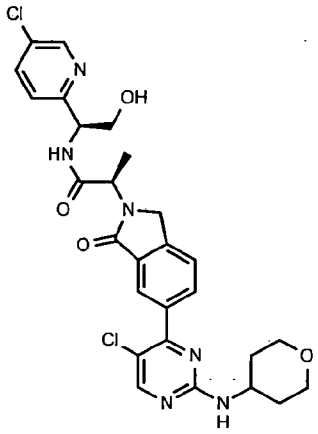
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
828		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[2-(二甲胺)吡啶-4-基]-2-羥乙基]丙醯胺	580
829		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-2-羥乙基]丙醯胺	571
830		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	548

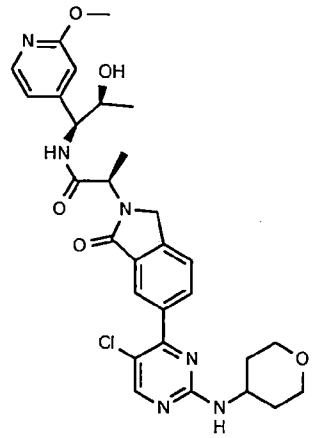
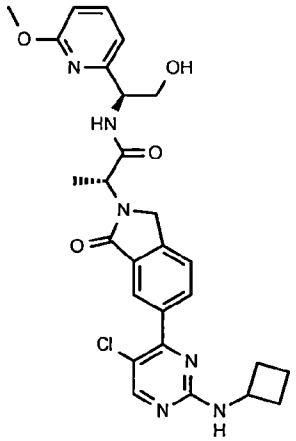
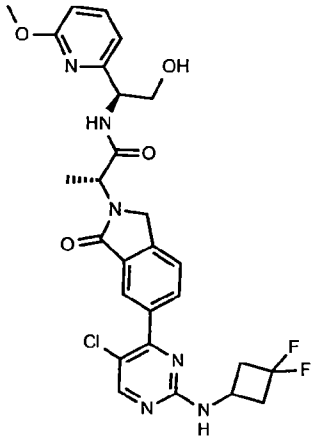
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
831		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	561
832		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	532
833		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羥基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙醯胺	534

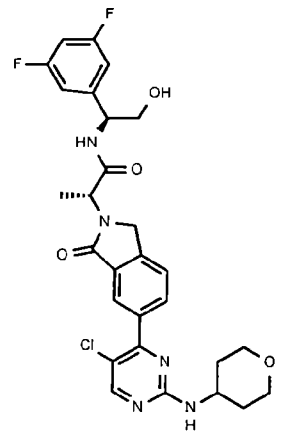
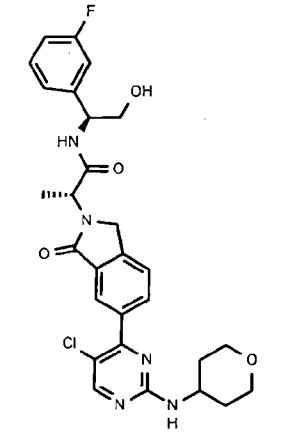
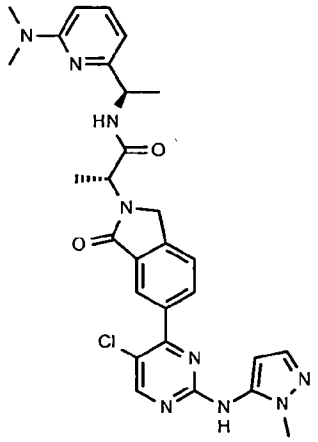
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
834		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	514
835		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(丙-2-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	538
836		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	531

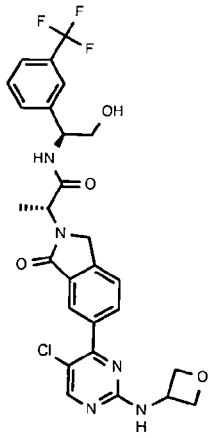
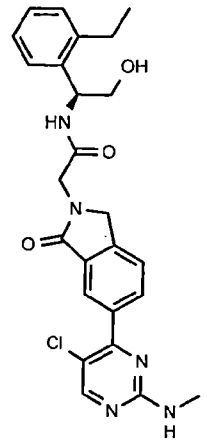
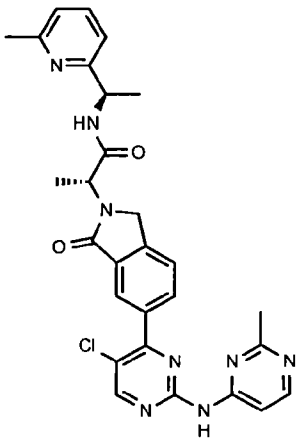
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
837		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	538
838		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	592
839		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-1-(5-氟-6-methyl 吡啶-2-基)-2-羥乙基]丙醯胺	583

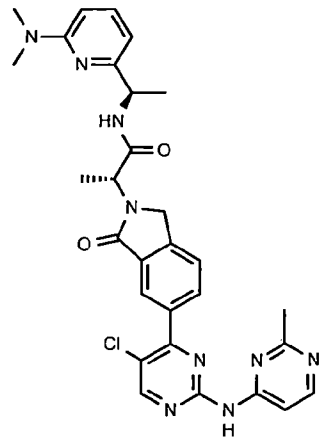
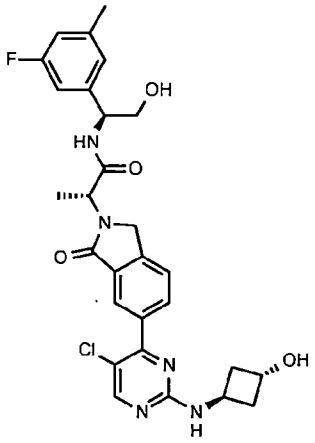
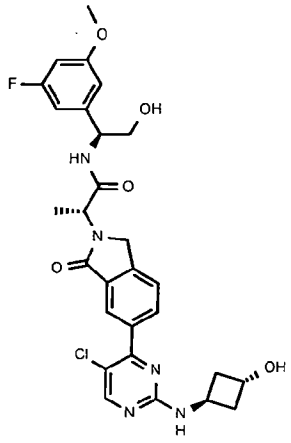
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
840		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2-羥乙基]丙醯胺	573
841		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(4-氯-3-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	600
842		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-1-(5-氟吡啶-2-基)-2-羥丙基]丙醯胺	567 $[M-H]^-$

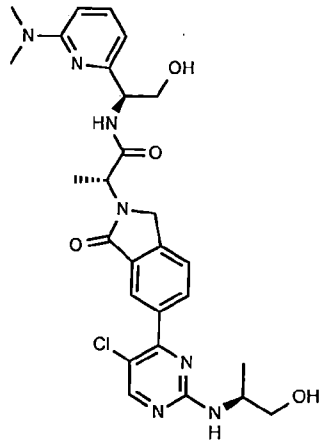
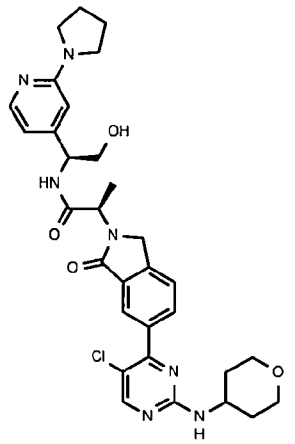
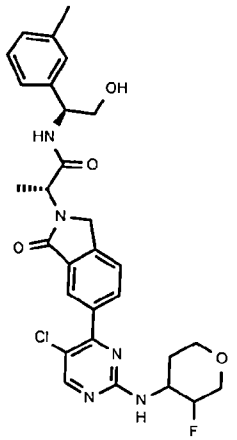
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
843		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(嗎啉-4-基)苯基]乙基]丙醯胺	605
844		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	568
845	無實施例 845		
846		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-氯吡啶-2-基)-2-羥乙基]丙醯胺	569 $[M-H]^-$

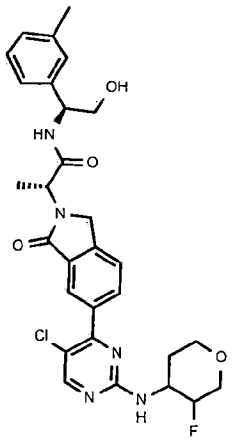
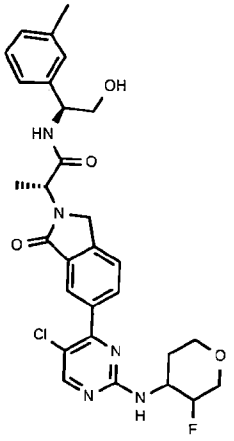
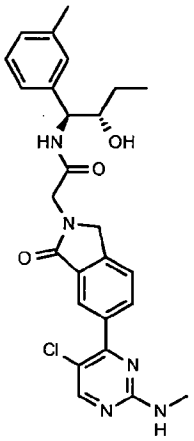
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
847		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)丙基]丙醯胺	581
848		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(環丁胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	537
849		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3,3-二氟環丁基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	573

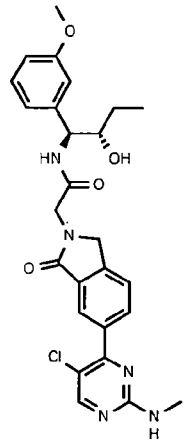
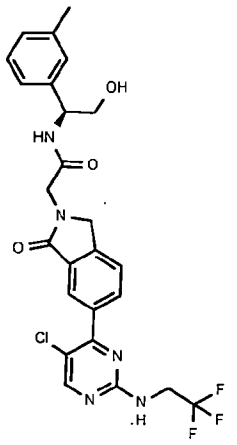
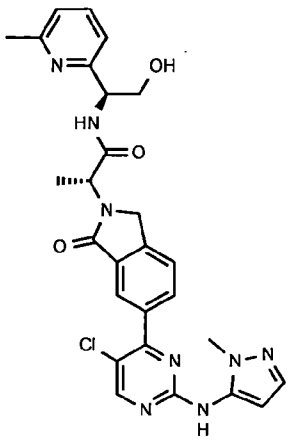
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
850		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	572
851		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	554
852		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	560

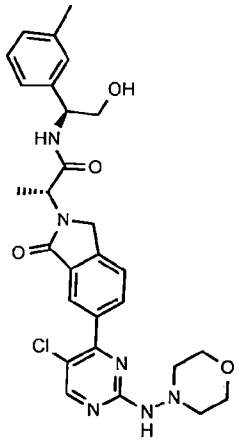
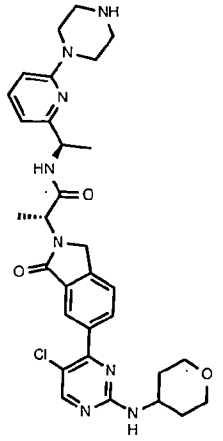
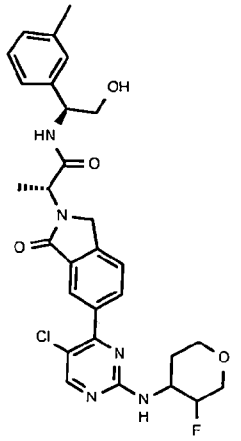
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
853		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧環丁-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[3-(三氟甲基)苯基] 乙基]丙醯胺	576
854		2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-1-(2-乙基苯基)-2-羥乙基]乙醯胺	480
855		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	543

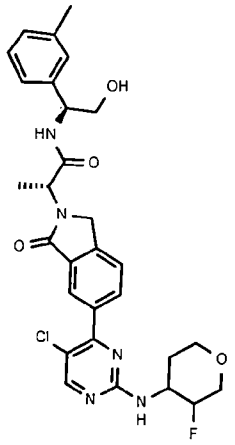
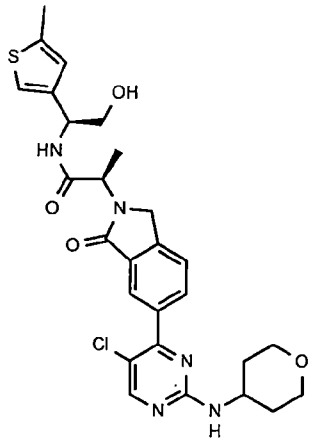
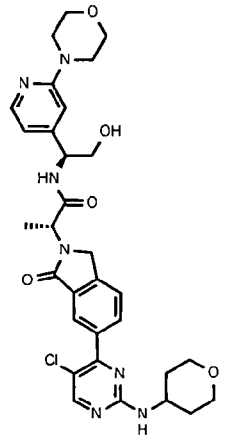
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
856		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	572
857		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[反-3-羥環丁基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	554
858		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[反-3-羥環丁基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	570

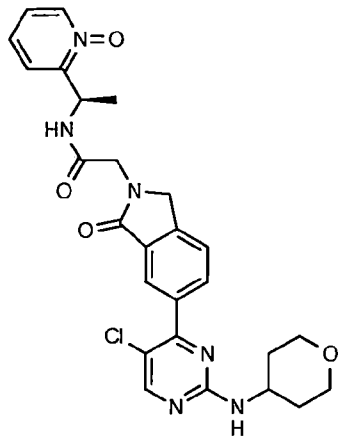
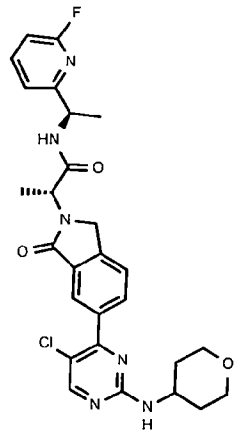
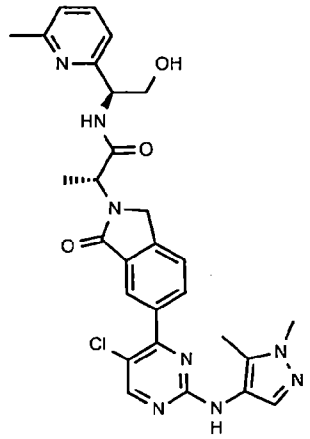
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
859		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	554
860		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺	606
861		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺 立體異構物 1	568

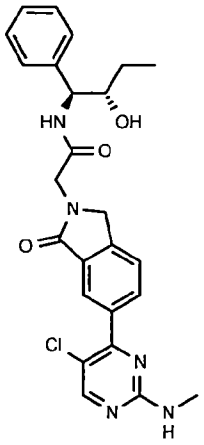
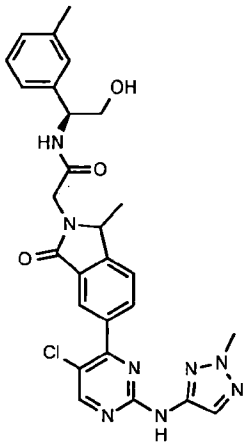
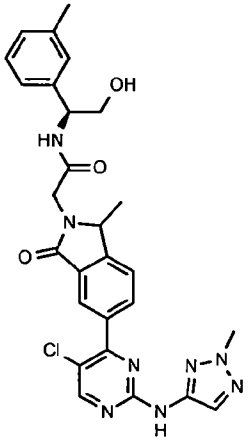
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
862		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺 立體異構物 2	568
863		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺 立體異構物 3	568
864		2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)丁基]乙醯胺	494

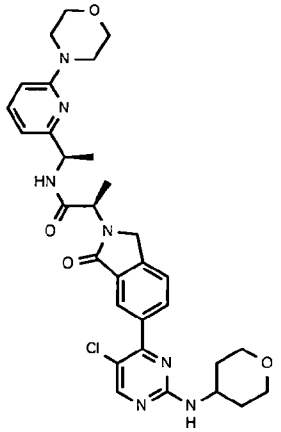
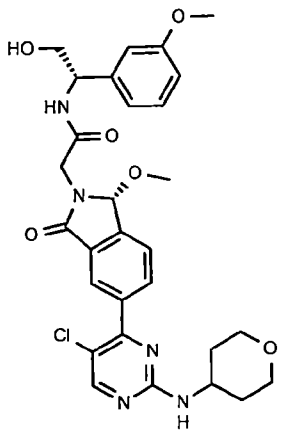
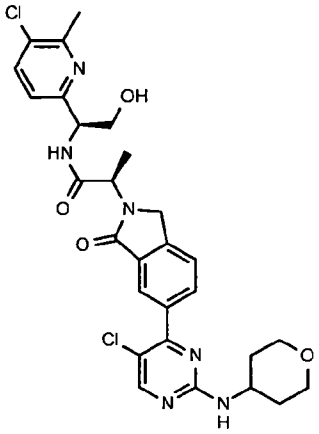
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
865		2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)丁基]乙醯胺	510
866		2-(6-{5-氯-2-[(2,2,2-三氟乙基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺	534
867		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	547

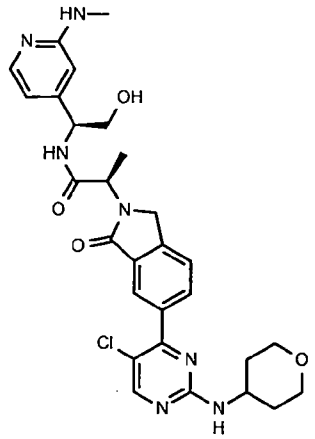
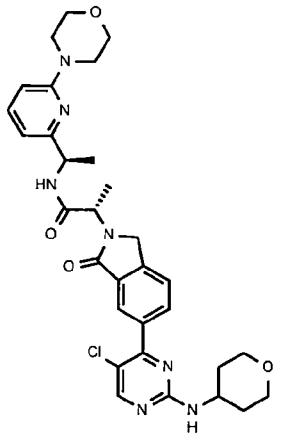
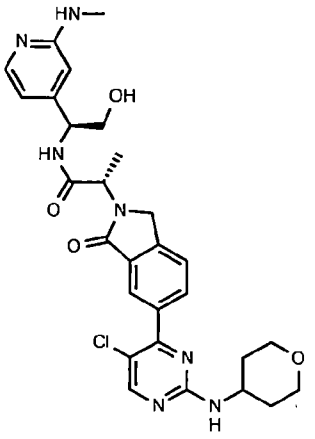
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
868		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(嗎啉-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺	551
869		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	605
870		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺 立體異構物 1	566 $[M-H]^-$

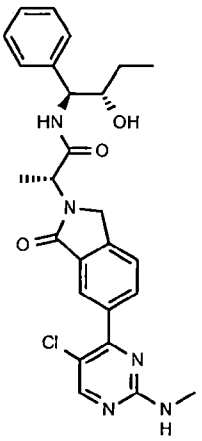
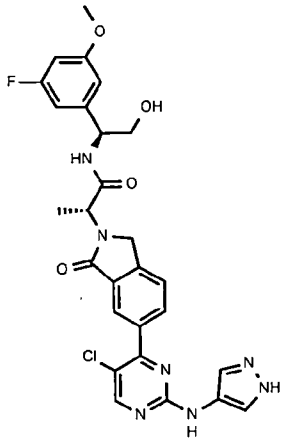
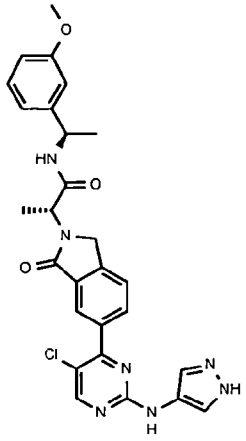
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
871		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺 立體異構物 2	566 $[M-H]^-$
872		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(5-甲基苯硫基-3-基)乙基]丙醯胺	554 $[M-H]^-$
873		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺	622

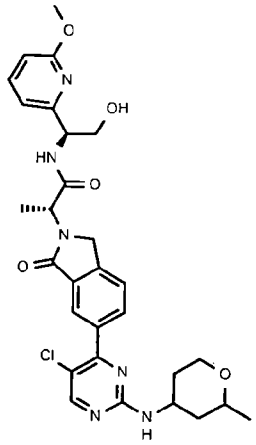
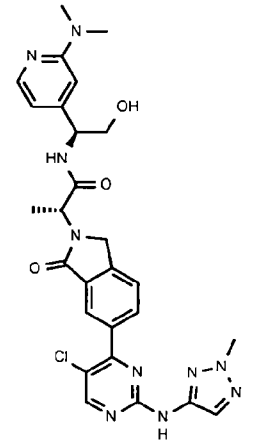
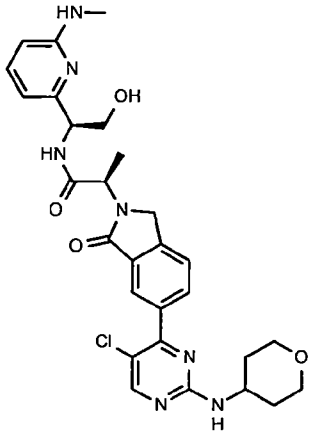
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
874		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(1-側氧-1λ^5-吡啶-2-基)乙基]乙醯胺	523
875		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-氟吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	539
876		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	561

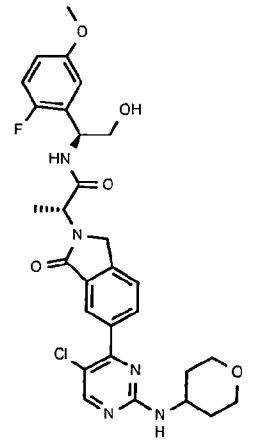
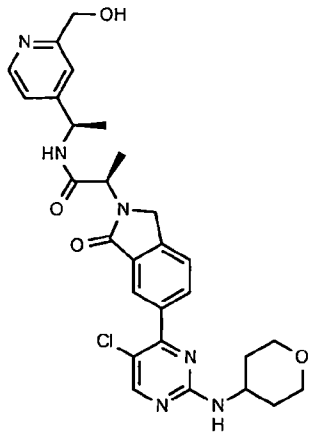
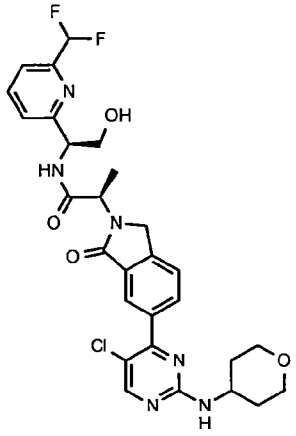
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
877		2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-苯基丁基]乙醯胺	480
878		2-(5-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺 立體異構物 1	547
879		2-(5-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺 立體異構物 2	547

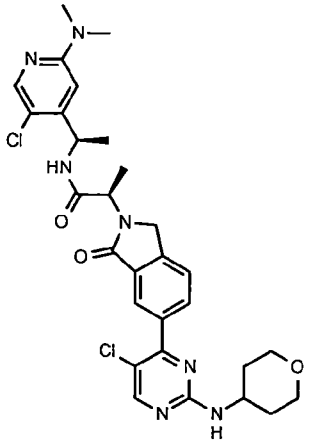
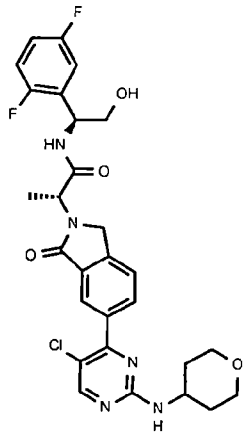
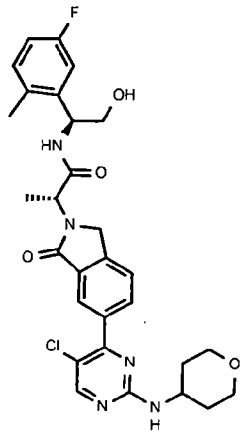
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
880		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(嗎啉-4-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	606
881		2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲氧-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺	580 $[M-H]^-$
882		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-氯-6-甲基吡啶-2-基)-2-羥乙基]丙醯胺	585

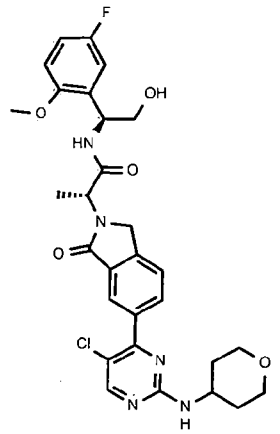
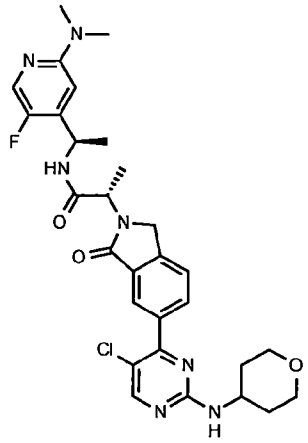
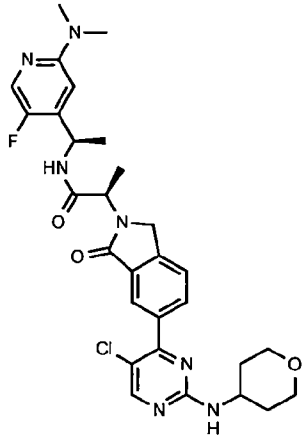
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
883		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[2-(甲胺)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺	566
884		(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(嗎啉-4-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	606
885		(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[2-(甲胺)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺	566

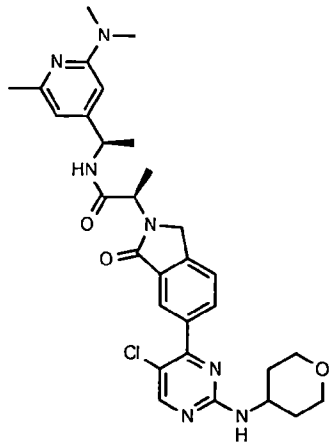
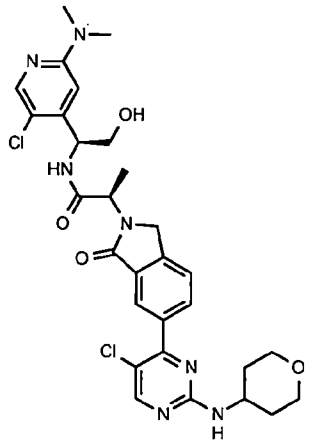
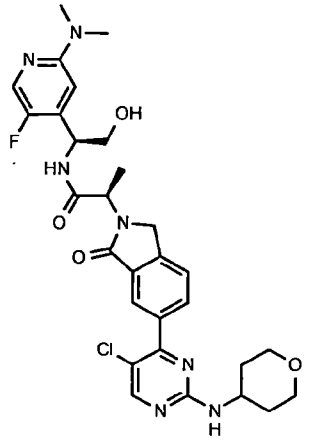
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
886		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-苯基丁基]丙醯胺	494
887		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	566
888		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺	532

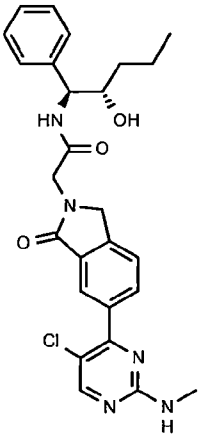
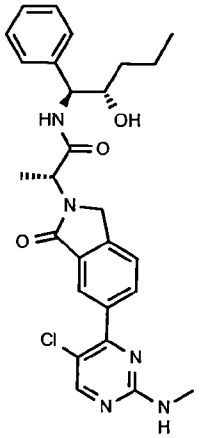
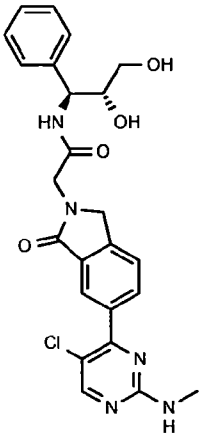
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
889		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	581
890		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[2-(二甲胺)吡啶-4-基]-2-羥乙基]丙醯胺	577
891		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(甲胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	566

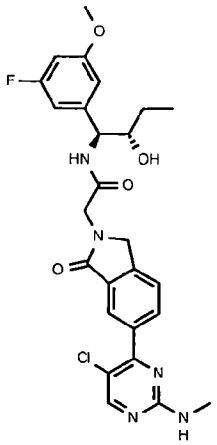
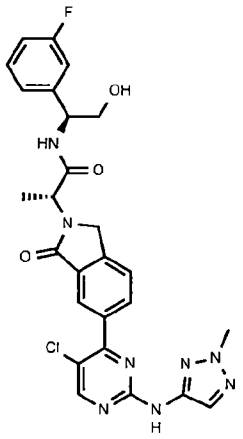
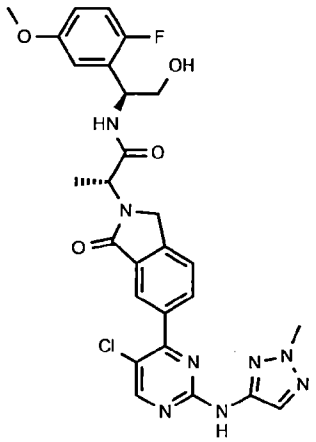
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
892		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	584
893		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(羥甲基)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺	551
894		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	587

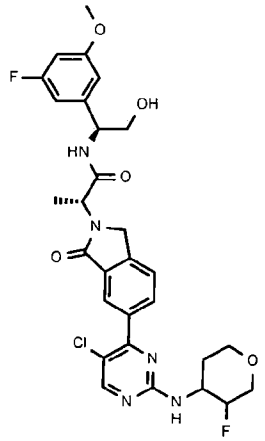
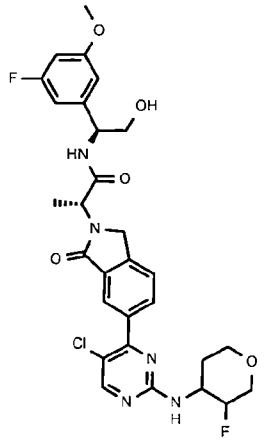
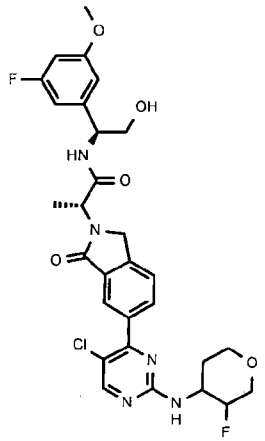
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
895		(2R)-N-[(1R)-1-[5-氯-2-(二甲胺)吡啶-4-基]乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺	598
896		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2,5-二氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	572
897		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	568

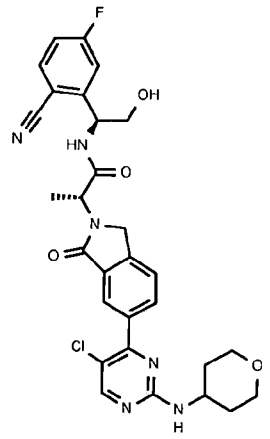
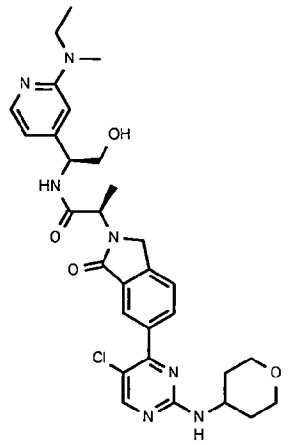
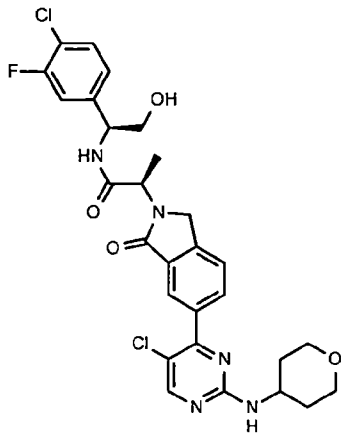
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
898		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-氟-2-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	584
899		(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(二甲胺)-5-氟吡啶-4-基]乙基]丙醯胺	582
900		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(二甲胺)-5-氟吡啶-4-基]乙基]丙醯胺	582

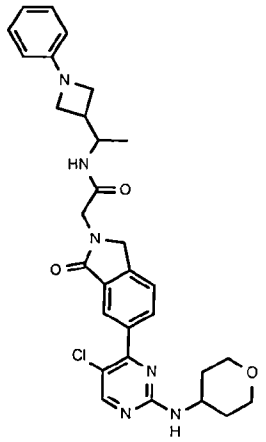
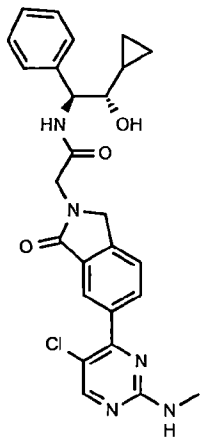
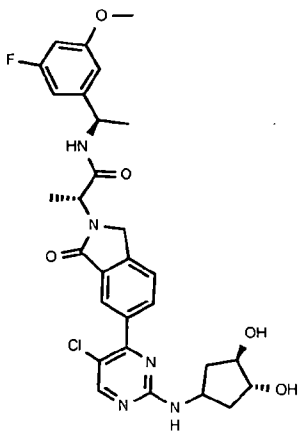
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
901		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(二甲胺)-6-甲基吡啶-4-基]乙基]丙醯胺	578
902		(2R)-N-[(1S)-1-[5-氯-2-(二甲胺)吡啶-4-基]-2-羥乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺	614
903		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[2-(二甲胺)-5-氟吡啶-4-基]-2-羥乙基]丙醯胺	598

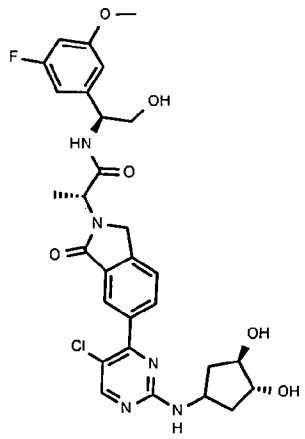
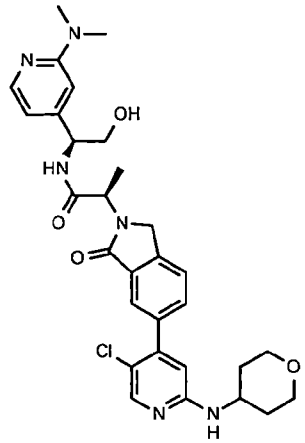
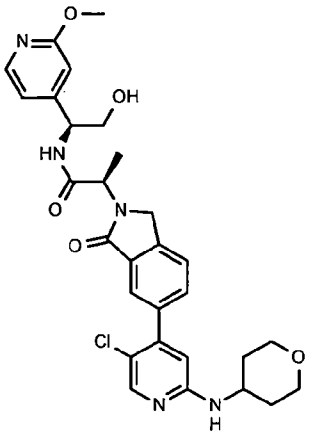
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
904		2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-苯基戊基]乙醯胺	494
905		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-苯基戊基]丙醯胺	508
906		2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S,2R)-2,3-二羥基-1-苯基丙基]乙醯胺	482

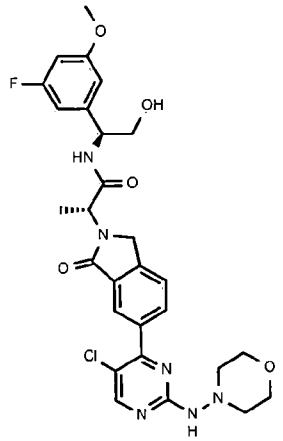
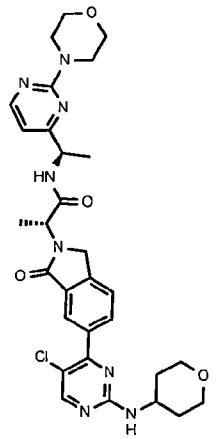
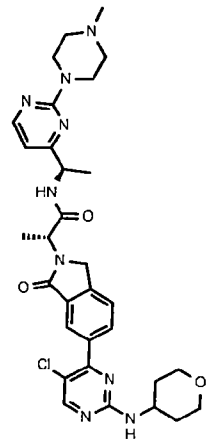
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
907		2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S,2S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥丁基]乙醯胺	528
908		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	551
909		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	581

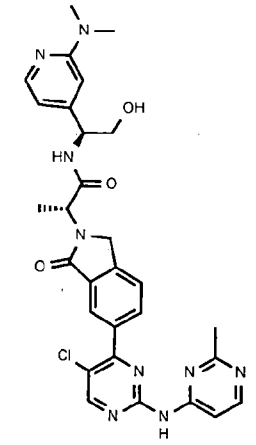
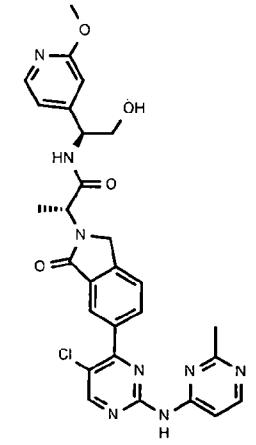
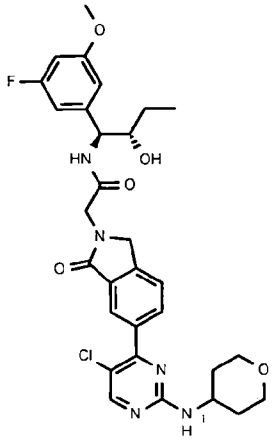
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
910		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	600 $[M-H]^-$
911		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺 立體異構物 1	602 $[M+H]+$
912		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺 立體異構物 2	600 $[M-H]^-$

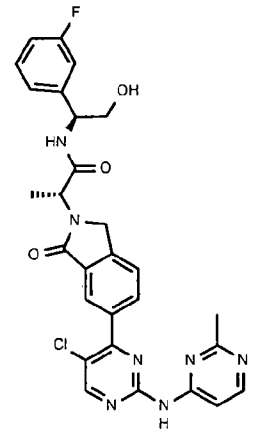
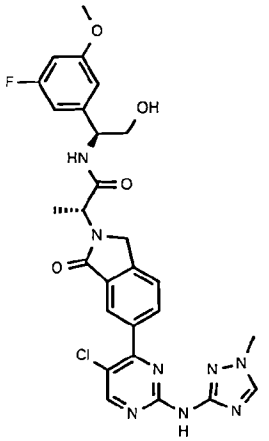
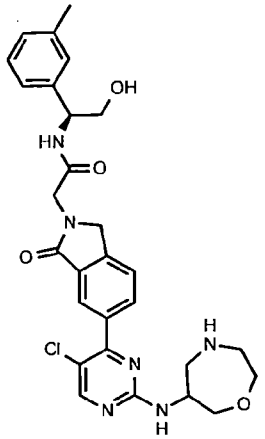
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
913		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氰基-5-氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	577 $[M-H]^-$
914		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-{2-[乙基(甲基)胺]吡啶-4-基}-2-羥乙基]丙醯胺	594
915		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	588

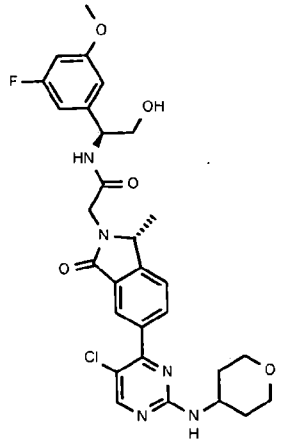
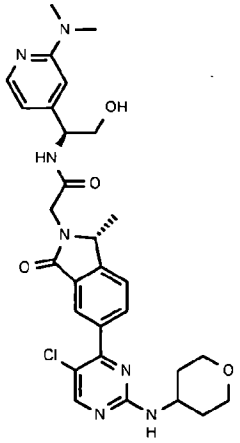
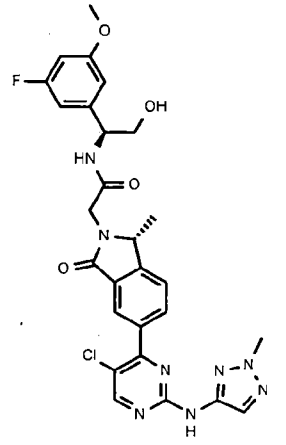
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
916		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(1-苯基四氫吖唳(phenylazetidin)-3-基)乙基]乙醯胺	561
917		2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S,2S)-2-環丙基-2-羥基-1-苯基乙基]乙醯胺	492
918	無實施例 918		
919		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(3R,4R)-3,4-二羥環戊基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)乙基]丙醯胺	584

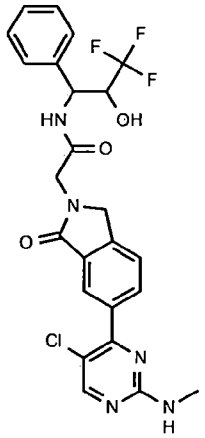
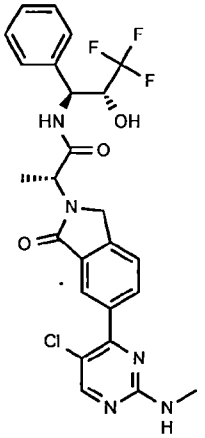
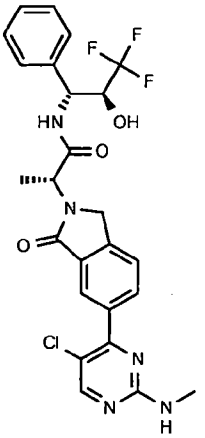
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
920		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(3R,4R)-3,4-二羥環戊基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	598 $[M-H]^-$
921		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]吡啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[2-(二甲胺)吡啶-4-基]-2-羥乙基]丙醯胺	579
922		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]吡啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙醯胺	566
923	無實施例 923		

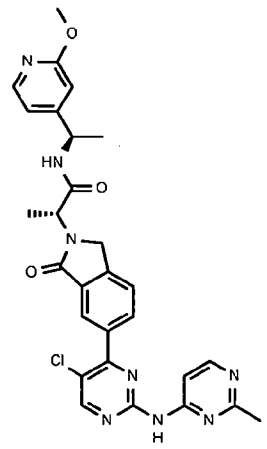
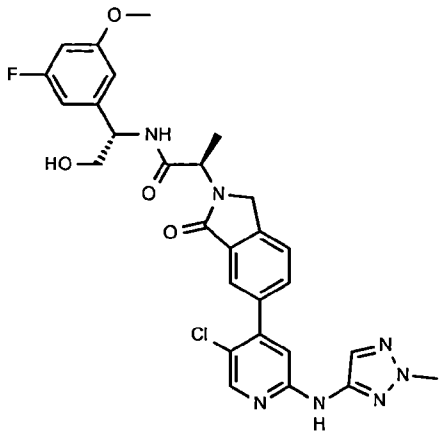
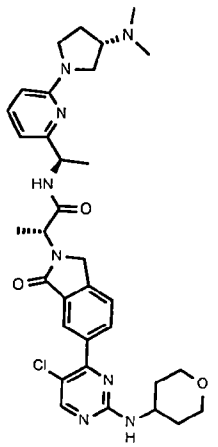
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
924		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(嗎啉-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	585
925		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(嗎啉-4-基)嘧啶-4-基]乙基]丙醯胺	607
926	無實施例 926		
927		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基]乙基]丙醯胺	620

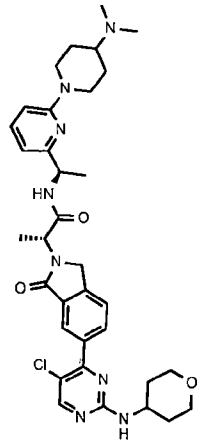
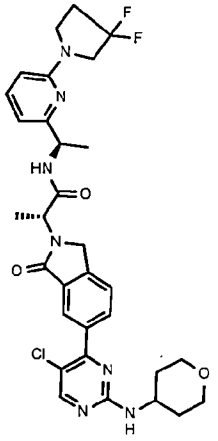
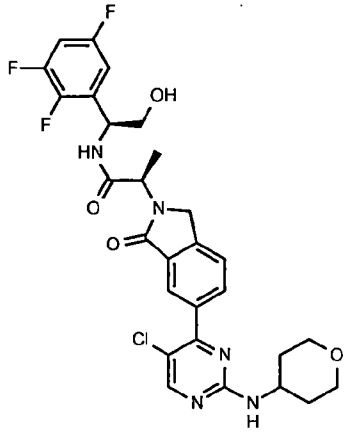
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
928		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[2-(二甲胺)吡啶-4-基]-2-羥乙基]丙醯胺	588
929		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙醯胺	575
930		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥丁基]乙醯胺	598

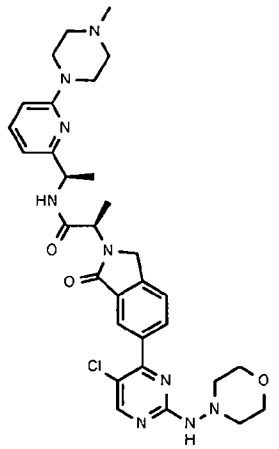
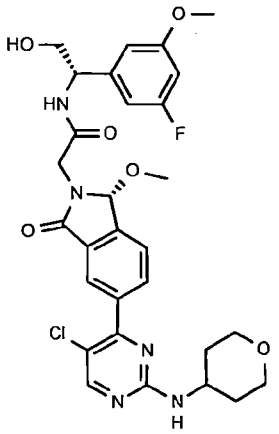
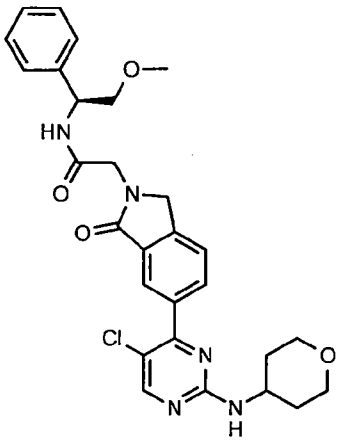
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
931		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	562
932		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	581
933		2-(6-{5-氯-2-[(1,4- 氧雜氮雜環庚烷-6-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺	551

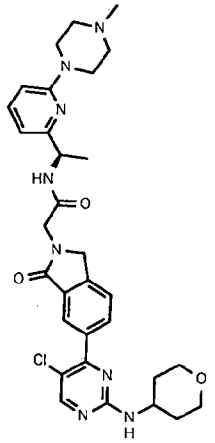
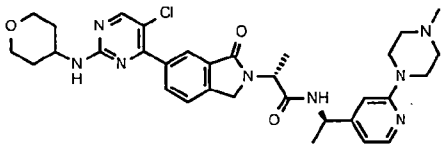
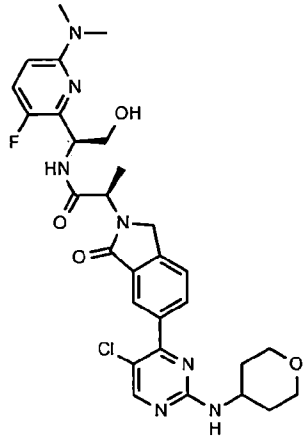
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
934		2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]乙醯胺	584
935		2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-[2-(二甲胺)吡啶-4-基]-2-羥乙基]乙醯胺	580
936		2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]乙醯胺	581

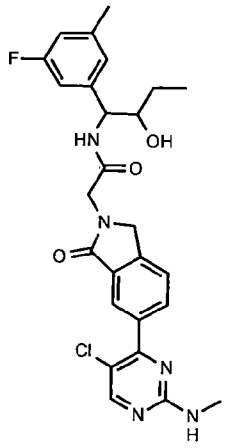
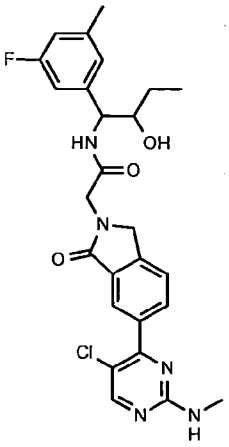
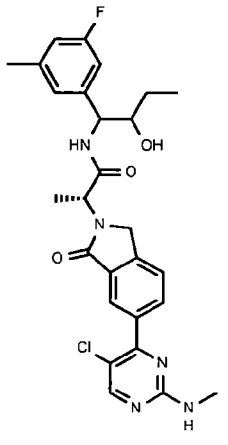
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
937		2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-1-苯基丙基)乙醯胺	520
938		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S,2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-苯基丙基]丙醯胺	534
939		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1R,2S)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-苯基丙基]丙醯胺	534

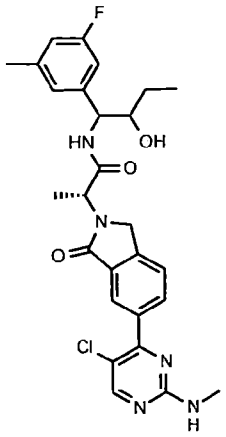
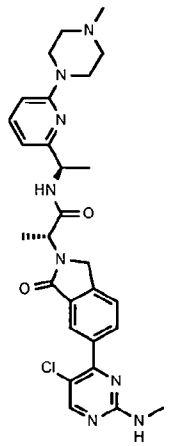
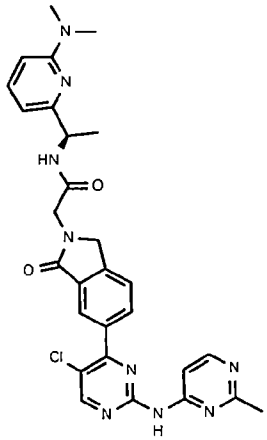
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
940		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙醯胺	559
941		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]吡啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	580
942		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[(3S)-3-(二甲胺)吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙醯胺	633

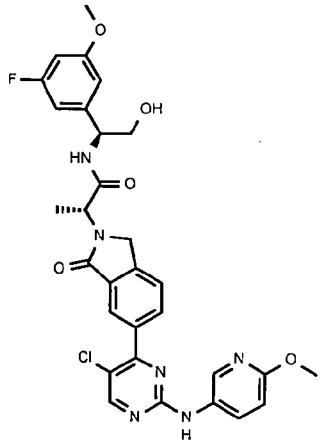
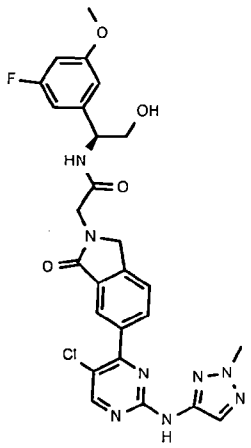
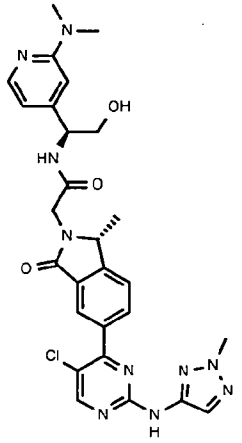
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
943		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[4-(二甲胺)哌啶-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙醯胺	647
944		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	626
945		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(2,3,5-三氟苯基)乙基]丙醯胺	590

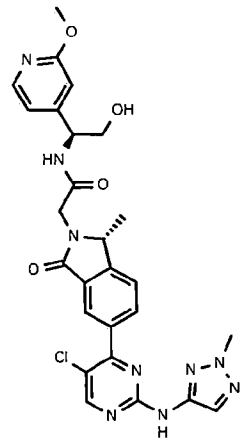
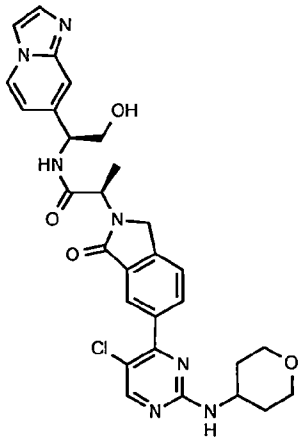
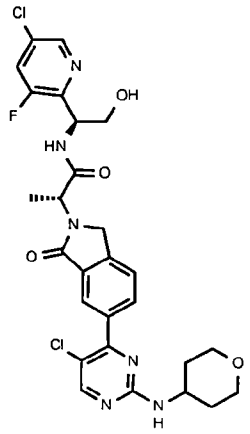
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
946		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(嗎啉-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	620
947		2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲氧-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]乙醯胺	598 $[M-H]+$
948		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-甲氧-1-苯基乙基]乙醯胺	536

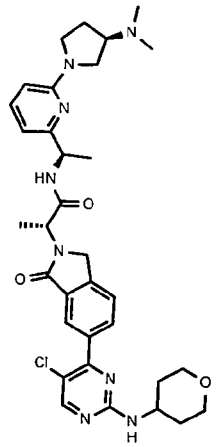
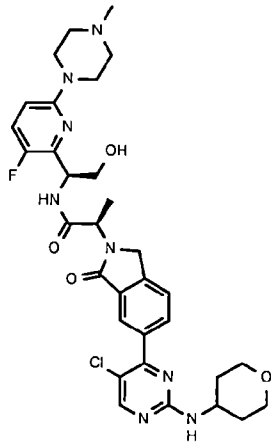
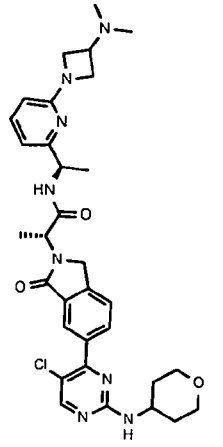
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
949		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]乙醯胺	605
950		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺	617 $[M-H]^+$
951		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)-3-氟吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	596 $[M-H]^-$

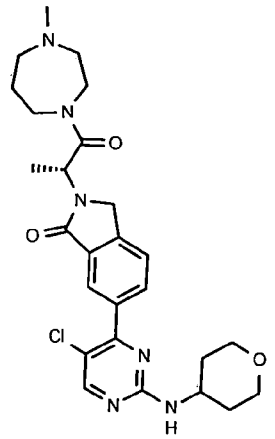
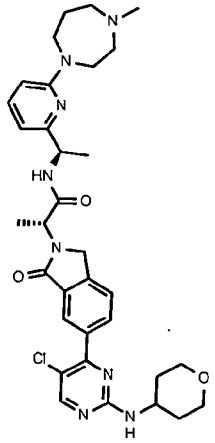
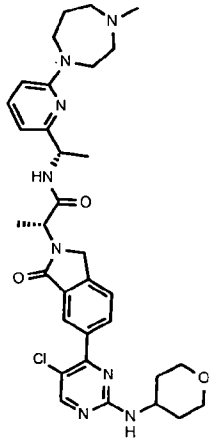
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
952		2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥丁基]乙醯胺	512
953		2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥丁基]乙醯胺	512
954		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥丁基]丙醯胺	526

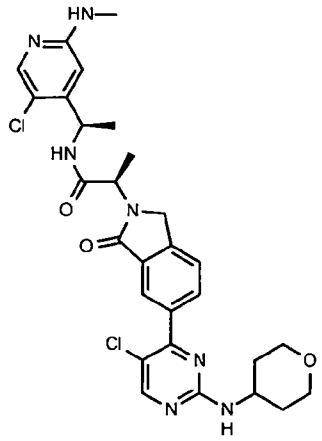
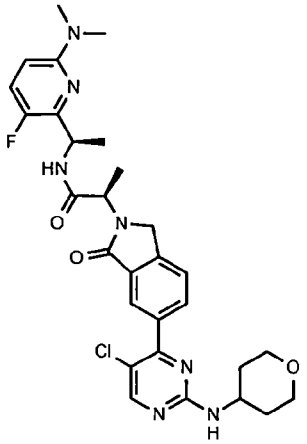
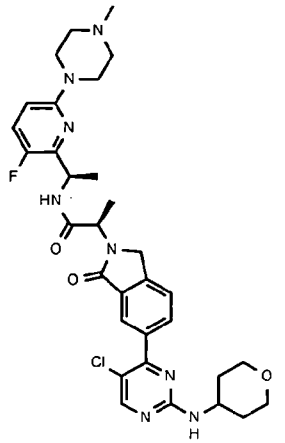
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
955		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥丁基]丙醯胺	526
956		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	607
957		2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]乙基]乙醯胺	558

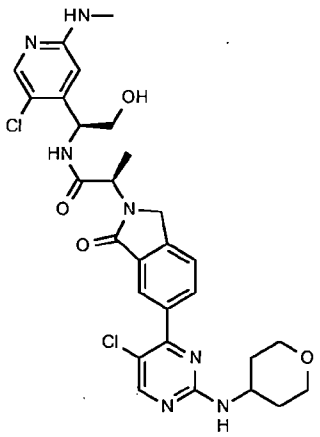
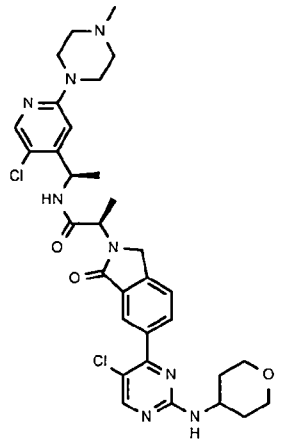
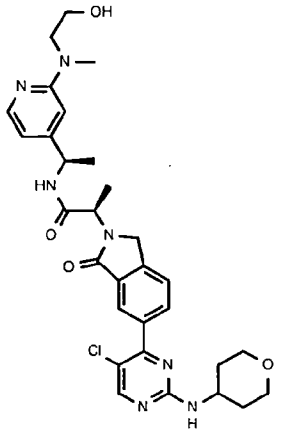
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
958		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(6-甲氧吡啶-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	607
959		2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]乙醯胺	567
960		2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-[2-(二甲胺)吡啶-4-基]-2-羥乙基]乙醯胺	577

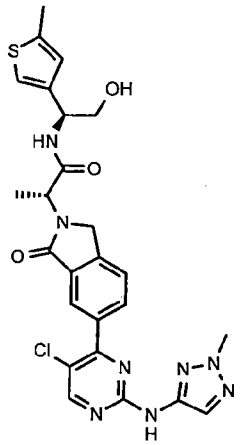
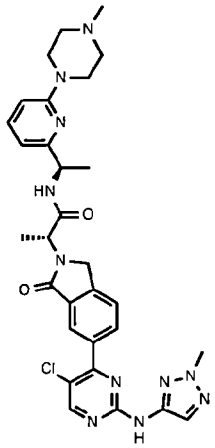
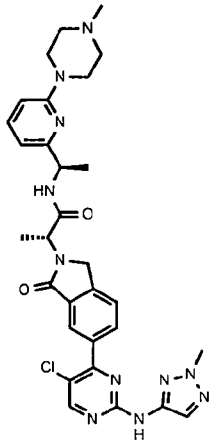
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
961		2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]乙醯胺	564
962		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-{咪唑[1,2-a]吡啶-7-基}乙基]丙醯胺	574 $[M-H]^-$
963		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-羥乙基]丙醯胺	587 $[M-H]^+$

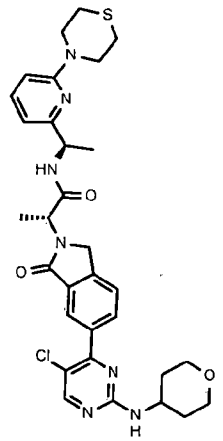
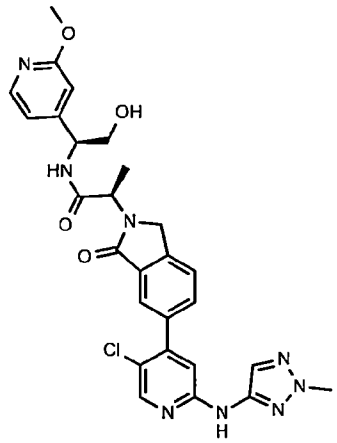
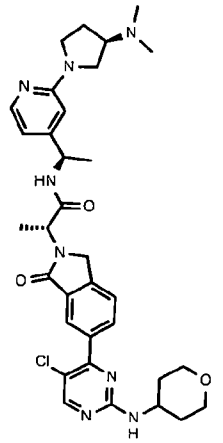
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
964		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[(3R)-3-(二甲胺) 吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙醯胺	633
965		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	651 $[M-H]^-$
966		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[3-(二甲胺)四氫吖唉-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙醯胺	619

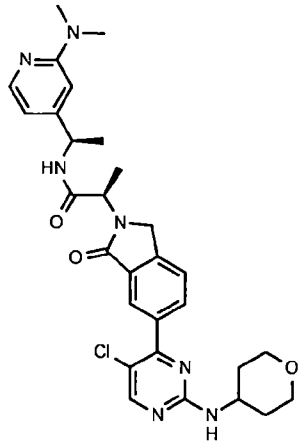
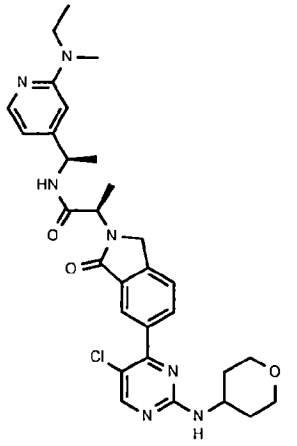
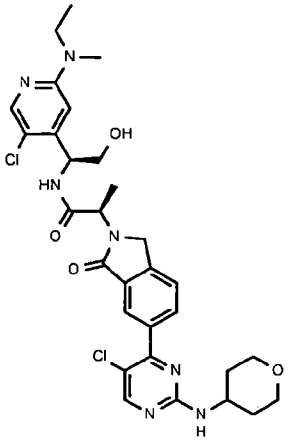
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
967		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[(2R)-1-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚(diazepam)-1-基)-1-側氧丙-2-基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	513
968		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	633
969		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	633

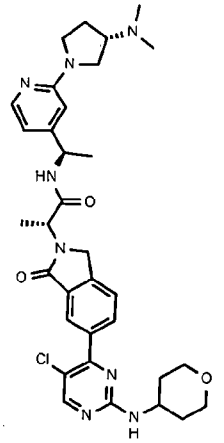
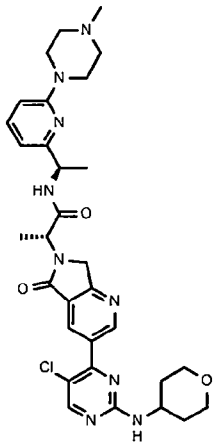
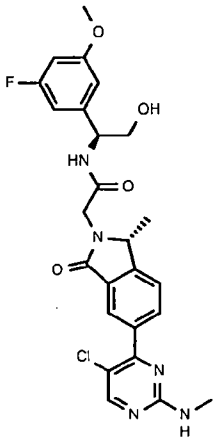
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
970		(2R)-N-[(1R)-1-[5-氯-2-(甲胺)吡啶-4-基]乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺	584
971		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二甲胺)-3-氟吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	582
972		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	637

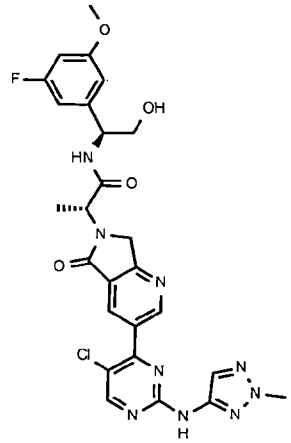
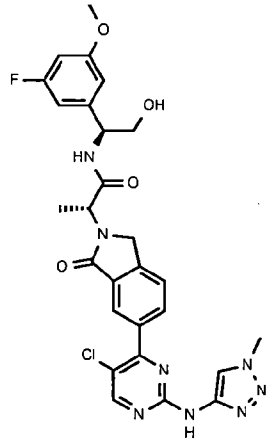
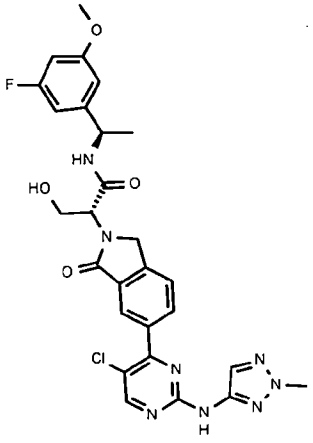
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
973		(2R)-N-[(1S)-1-[5-氯-2-(甲胺)吡啶-4-基]-2-羥乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺	598 $[M-H]^-$
974		(2R)-N-[(1R)-1-[5-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺	651 $[M-H]^-$
975		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{2-[(2-羥乙基)(甲基)胺]吡啶-4-基}乙基]丙醯胺	592 $[M-H]^-$

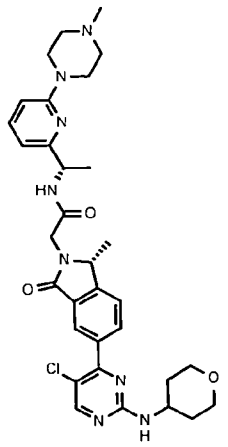
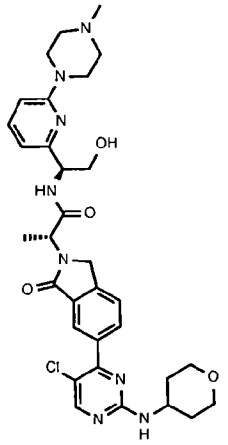
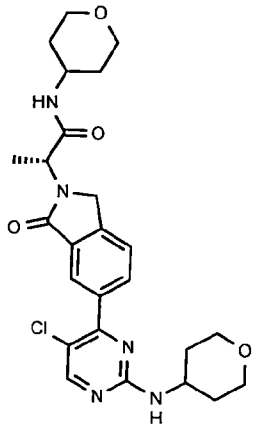
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
976		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(5-甲基苯硫基-3-基)乙基]丙醯胺	553
977		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺 立體異構物 1	616
978		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺 立體異構物 2	616

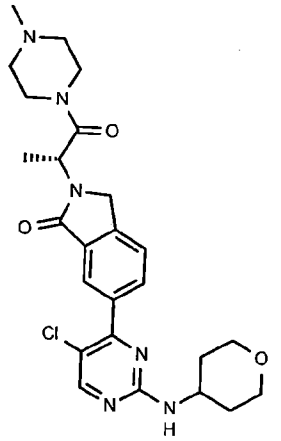
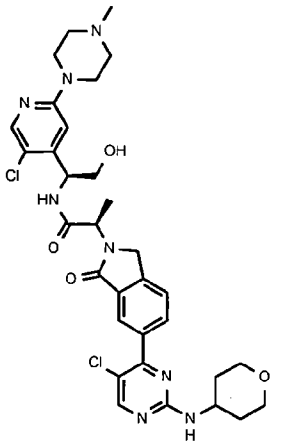
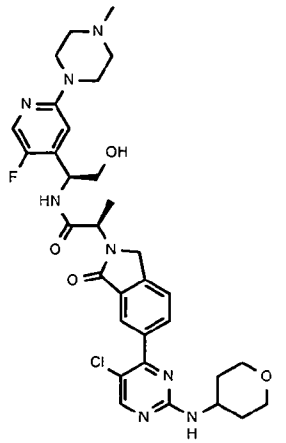
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
979		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(硫嗎啉-4-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	622
980		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]吡啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙醯胺	561 $[M-H]^+$
981		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{2-[(3R)-3-(二甲胺) 吡咯啶-1-基]吡啶-4-基}乙基]丙醯胺	633

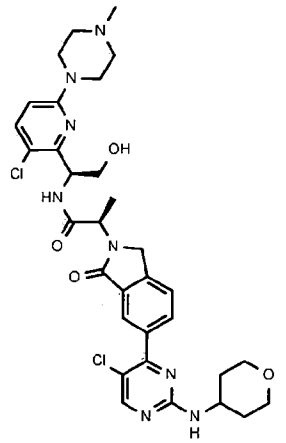
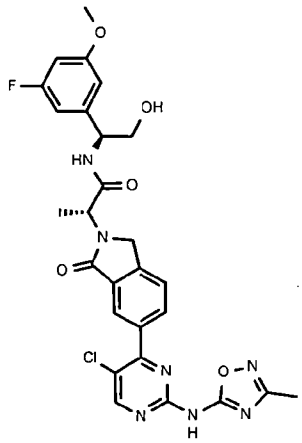
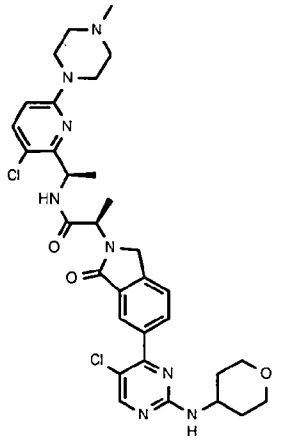
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
982		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(二甲胺)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺	564
983		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{2-[乙基(甲基)胺]吡啶-4-基}乙基]丙醯胺	578
984		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-{5-氯-2-[乙基(甲基)胺]吡啶-4-基}-2-羥乙基]丙醯胺	626 $[M-H]^-$

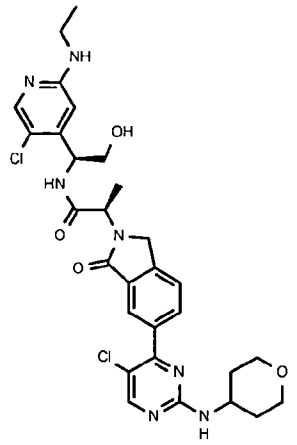
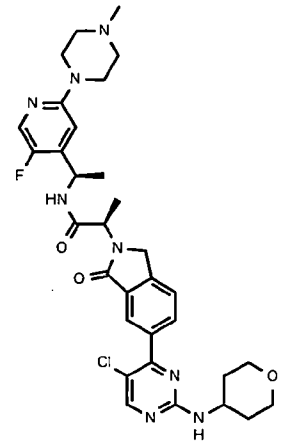
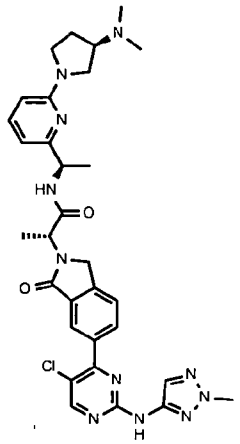
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
985		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{2-[(3S)-3-(二甲胺)吡咯啶-1-基]吡啶-4-基}乙基]丙醯胺	633
986		(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	620
987		2-[(1R)-5-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]乙醯胺	514

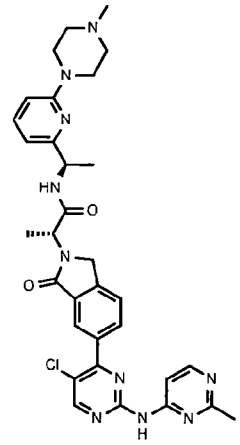
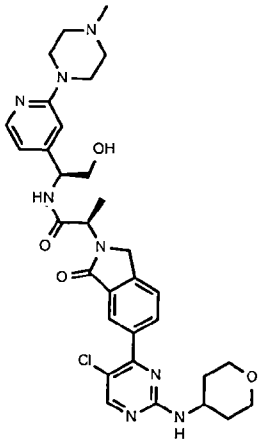
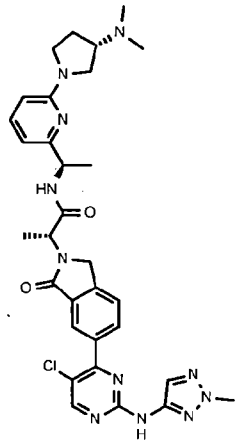
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
988		(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	582
989		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	581
990		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)乙基]-3-羥丙醯胺	581

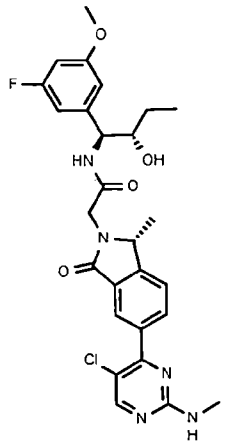
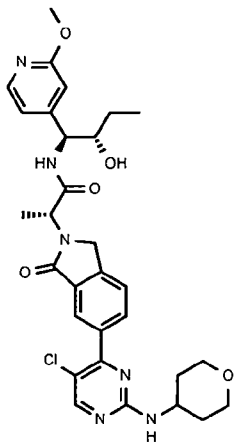
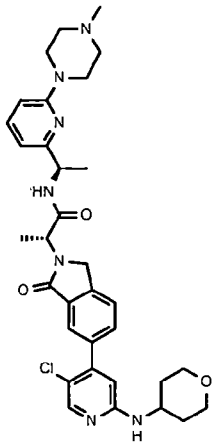
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
991		2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]乙醯胺	619
992		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	635
993		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(四氫吡喃-4-基)丙醯胺	499

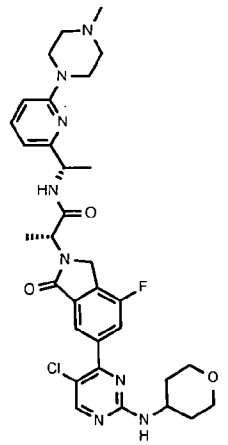
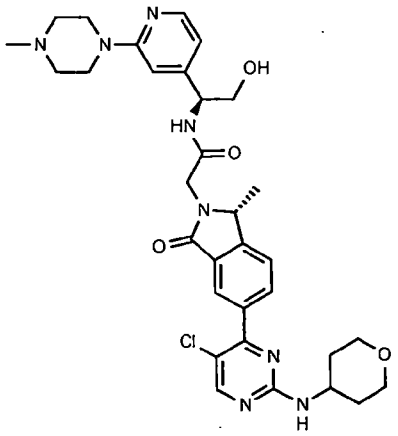
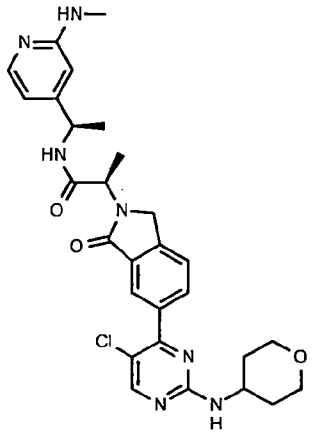
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
994		6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[(2R)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-側氧丙-2-基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮	500
995		(2R)-N-[(1S)-1-[5-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]-2-羥乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺	669
996		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[5-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]-2-羥乙基]丙醯胺	653

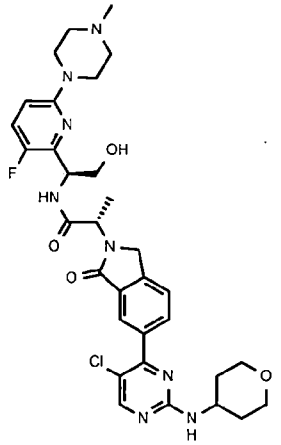
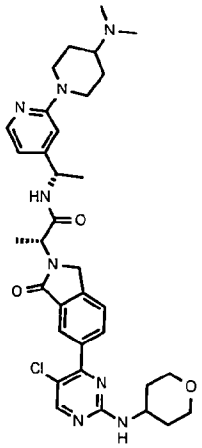
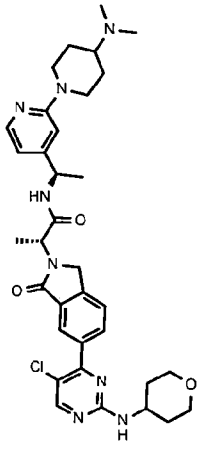
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
997		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	669
998		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	582
999		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	653

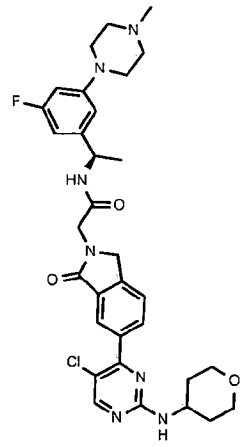
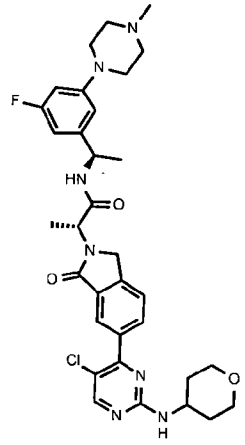
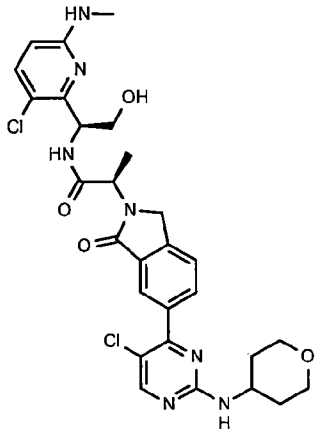
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1000		(2R)-N-[(1S)-1-[5-氯-2-(乙胺)吡啶-4-基]-2-羥乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺	612 $[M-H]^-$
1001		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[5-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺	637
1002		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[(3R)-3-(二甲胺)吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙醯胺	630

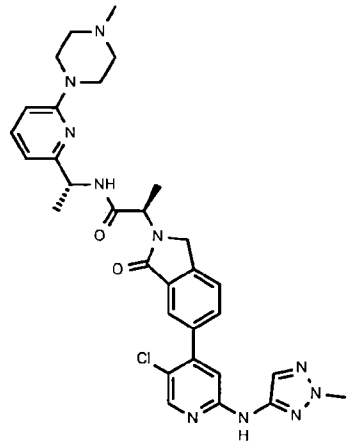
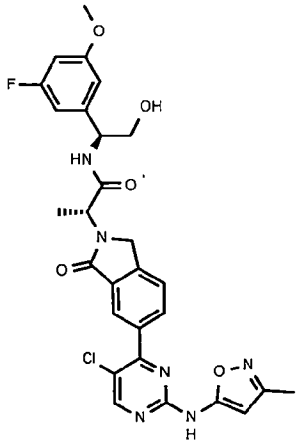
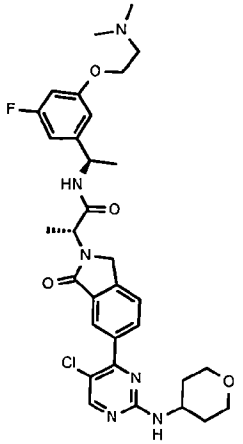
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1003		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	627
1004		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺	635
1005		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[(3S)-3-(二甲胺)吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙醯胺	630

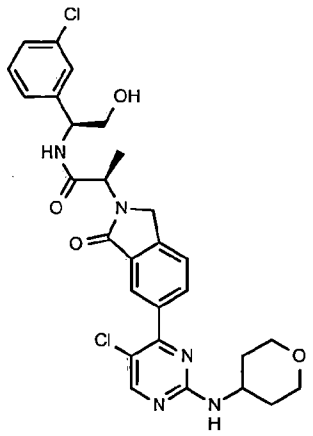
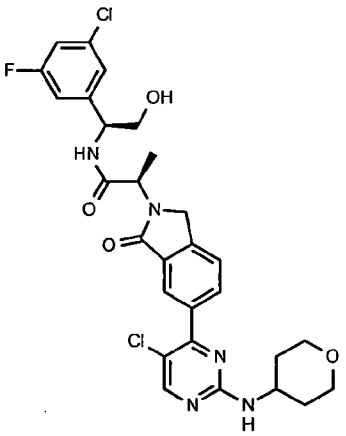
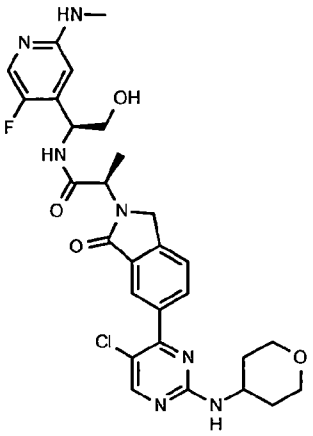
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1006		2-[(1R)-5-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S,2S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥丁基]乙醯胺	542
1007		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)丁基]丙醯胺	595
1008		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]吡啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	618

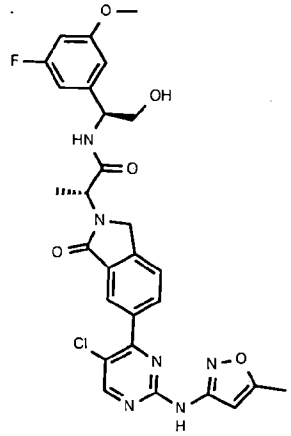
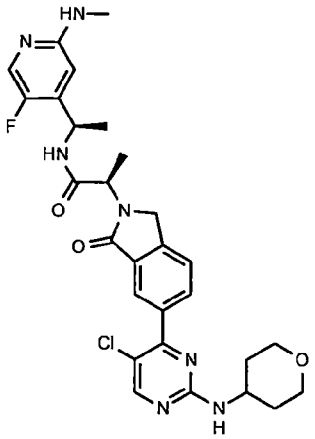
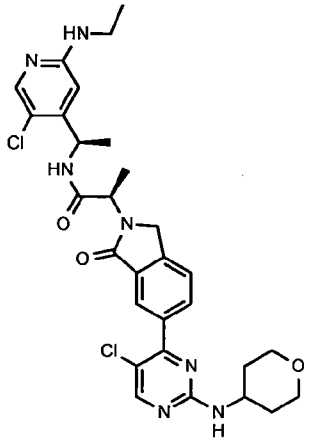
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1009		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	637
1010		2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]乙基]乙醯胺	635
1011		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(甲胺)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺	550

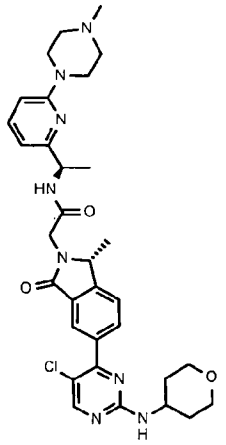
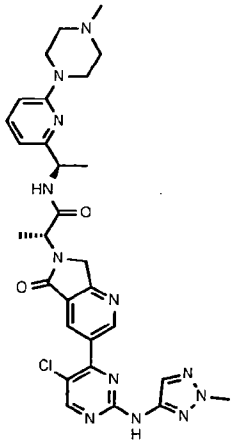
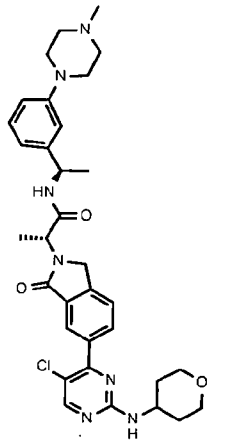
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1012		(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	651 $[M-H]^+$
1013		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-{2-[4-(二甲胺)哌啶-1-基]吡啶-4-基}乙基]丙醯胺	647
1014		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{2-[4-(二甲胺)哌啶-1-基]吡啶-4-基}乙基]丙醯胺	647

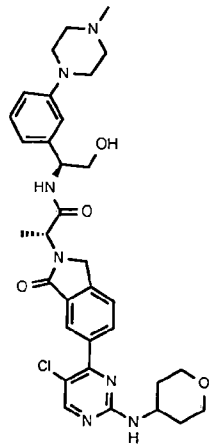
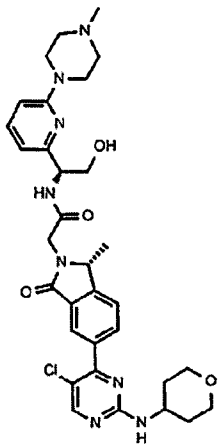
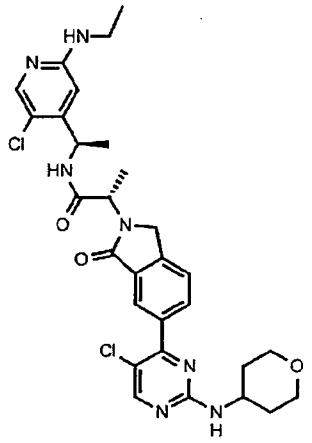
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1015		2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]乙醯胺	622
1016		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙醯胺	634 $[M-H]+$
1017		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氯-6-(甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	600

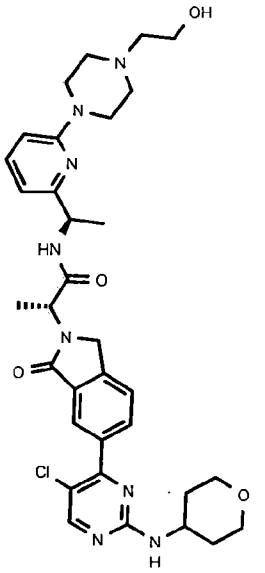
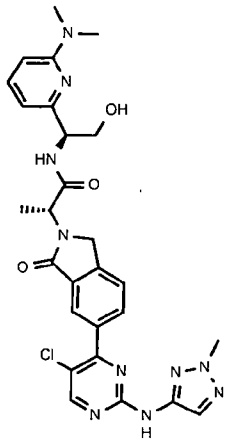
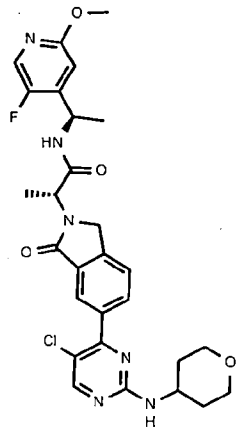
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1018		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]吡啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	615
1019		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-甲基-1,2-噁二唑(oxazol)-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	579 $[M-H]^-$
1020		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{3-[2-(二甲胺)乙氧]-5-氟苯基}乙基]丙醯胺	625

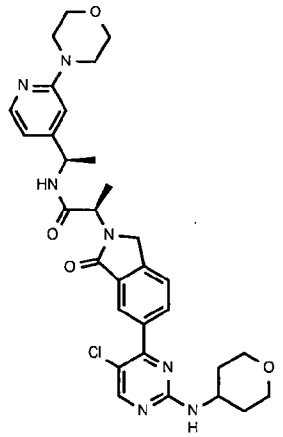
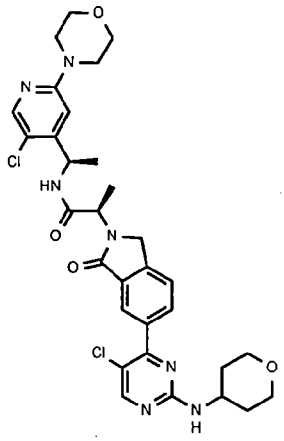
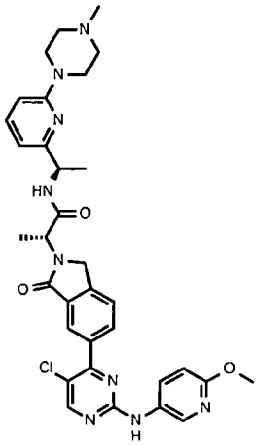
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1021		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氯苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	570
1022		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氯-5-氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	588
1023		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[5-氟-2-(甲胺)吡啶-4-基]-2-羥乙基]丙醯胺	582 $[M-H]^-$

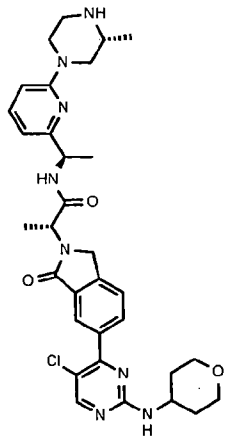
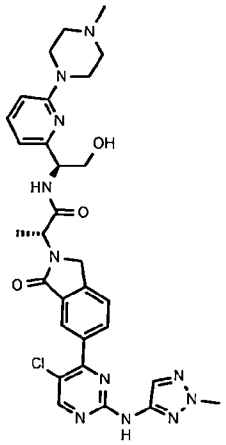
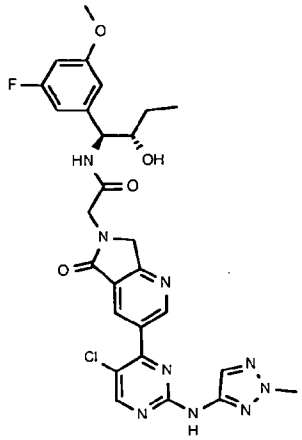
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1024		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(5-甲基-1,2-噁二唑-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	579 $[M-H]^-$
1025		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[5-氟-2-(甲胺)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺	568
1026		(2R)-N-[(1R)-1-[5-氯-2-(乙胺)吡啶-4-基]乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺	598

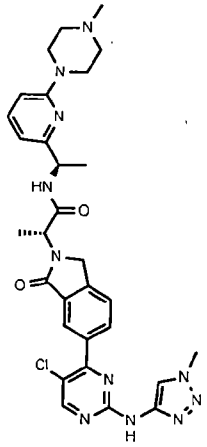
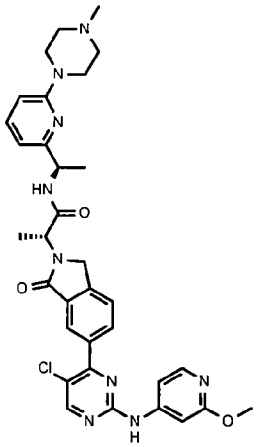
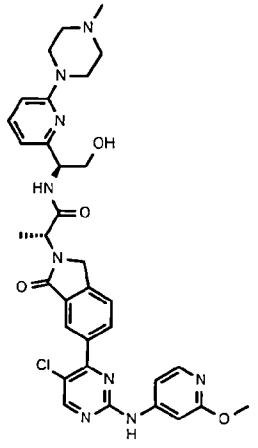
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1027		2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]乙醯胺	619
1028		(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	617
1029		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙醯胺	618

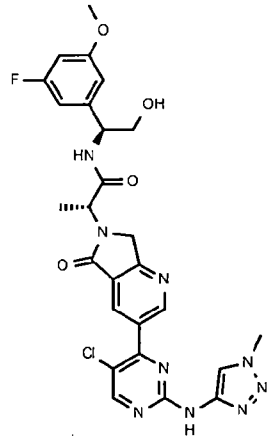
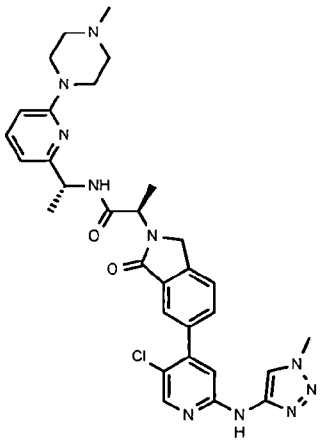
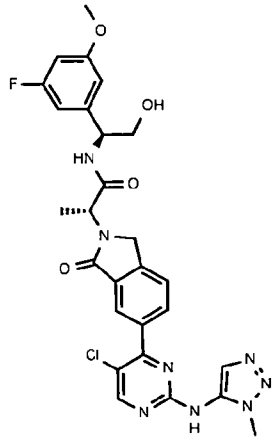
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1030		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙醯胺	634
1031		2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]乙醯胺	635
1032		(2S)-N-[(1R)-1-[5-氯-2-(乙胺)吡啶-4-基]乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺	598

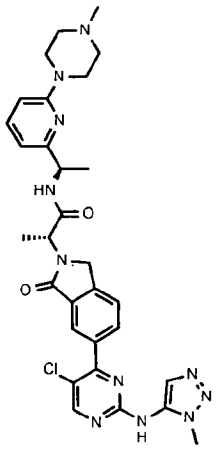
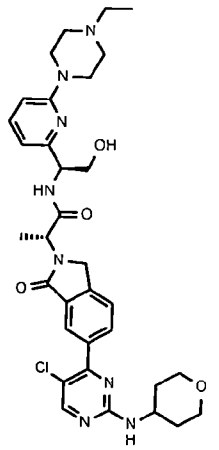
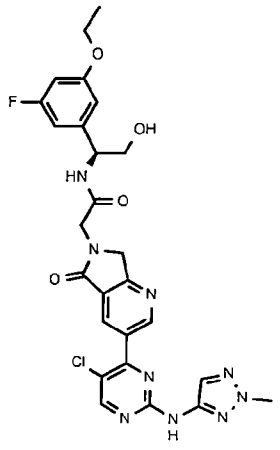
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1033		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[4-(2-羥乙基) 哌嗪-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙醯胺	649
1034		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	575 $[M-H]^+$
1035		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(5-氟-2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙醯胺	569

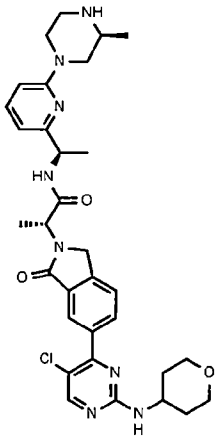
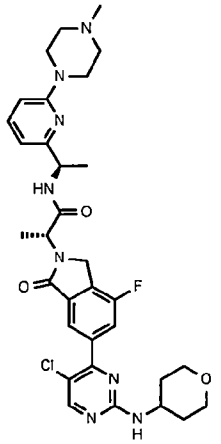
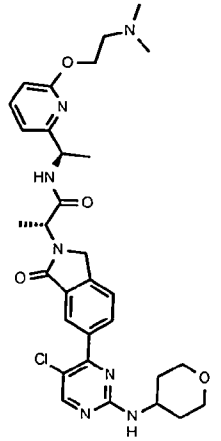
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1036		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺	606
1037		(2R)-N-[(1R)-1-[5-氯-2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基]乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺	638 $[M-H]^-$
1038		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(6-甲氧吡啶-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	642

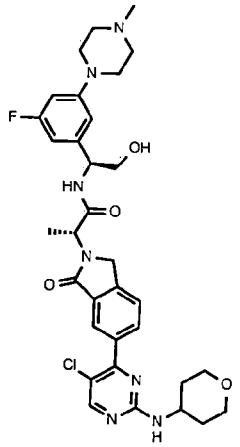
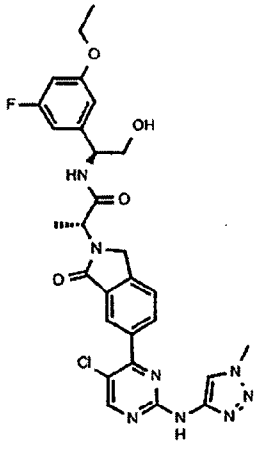
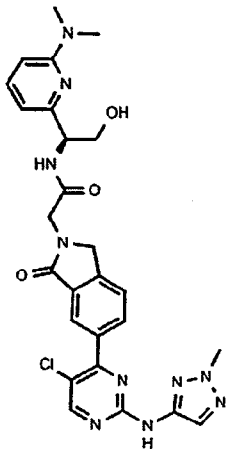
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1039		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙醯胺	619
1040		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	632
1041		2-(3-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S,2S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥丁基]乙醯胺	596

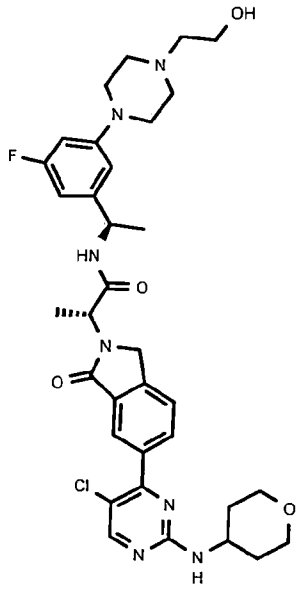
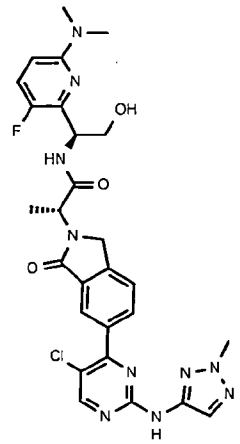
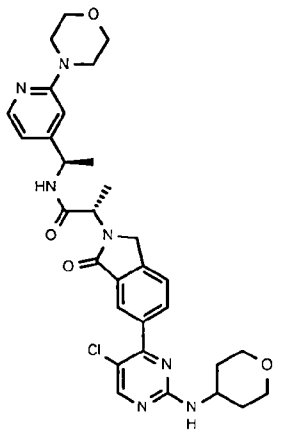
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1042		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	616
1043		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	642
1044		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	658

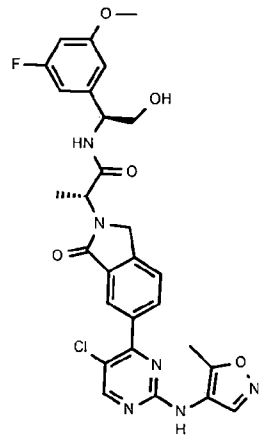
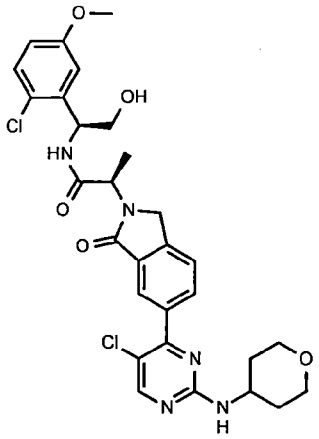
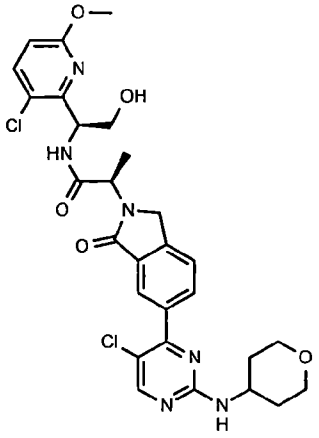
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1045		(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	582
1046		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)胺]吡啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	613 $[M-H]^+$
1047		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	581

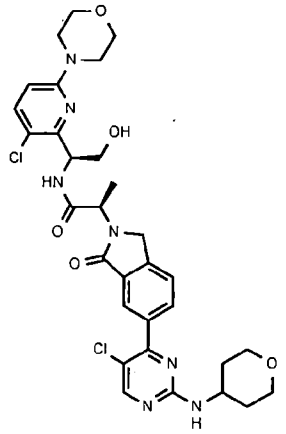
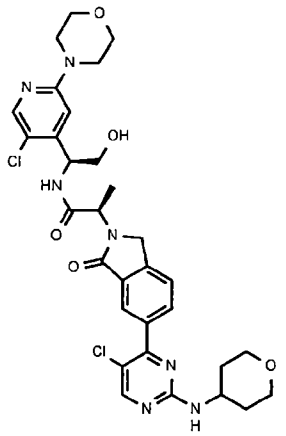
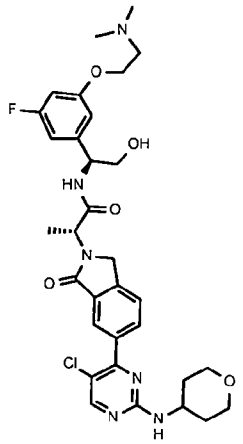
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1048		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	616
1049		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	649
1050		2-(3-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(3-乙氧-5-氟苯基)-2-羥乙基]乙醯胺	582

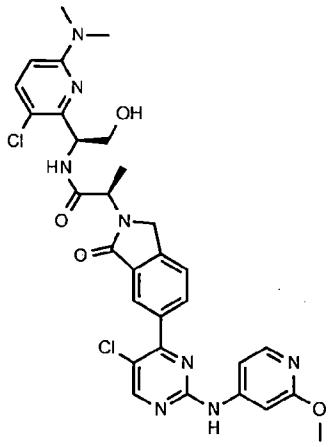
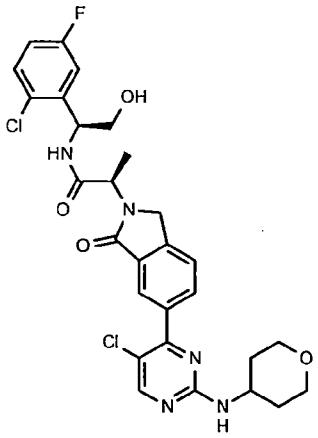
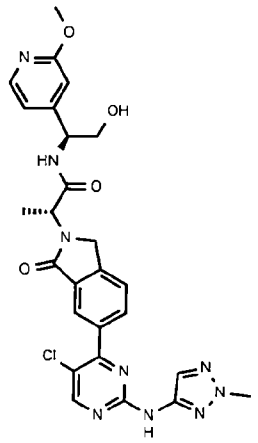
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1051		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙醯胺	619
1052		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	637
1053		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[2-(二甲胺)乙氧]吡啶-2-基}乙基]丙醯胺	608

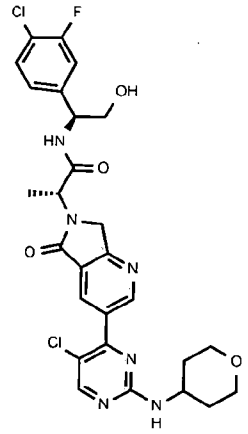
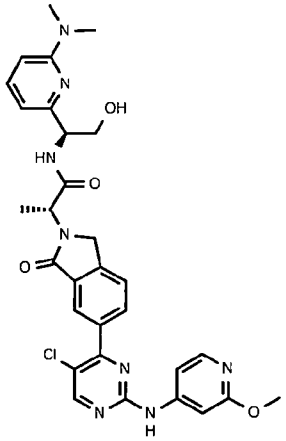
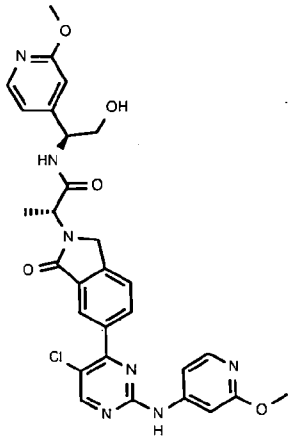
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1054		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-2-羥乙基]丙醯胺	650
1055		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-乙氧-5-氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	595
1056		2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]乙醯胺	561 $[M-H]^+$

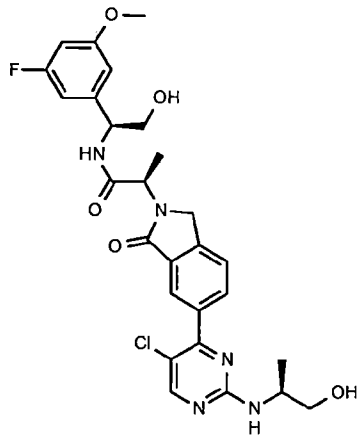
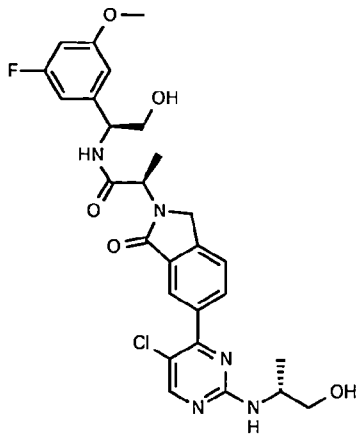
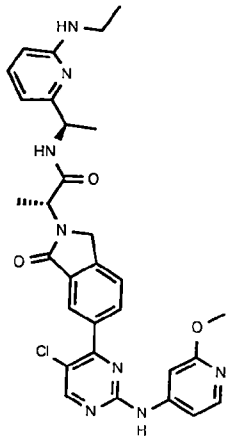
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1057		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{3-氟-5-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]苯基}乙基]丙醯胺	664 $[M-H]^+$
1058		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)-3-氟吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	[M-H]+ 593
1059		(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺	606

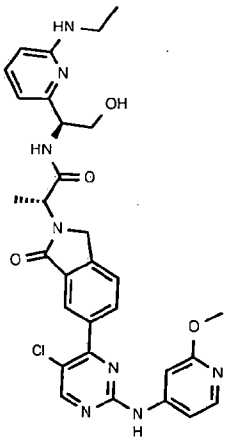
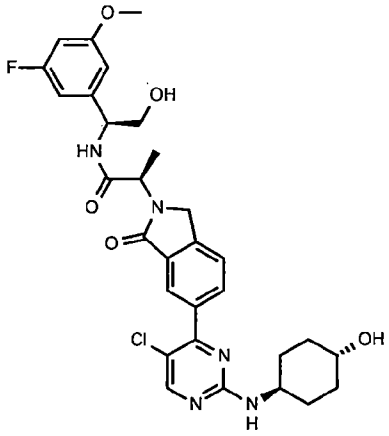
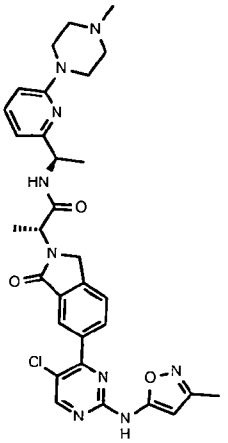
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1060		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(5-甲基-1,2-噁唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	581
1061		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氯-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	M-H ion 598
1062		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氯-6-甲氧吡啶-2-基)-2-羥乙基]丙醯胺	M-H ion 599

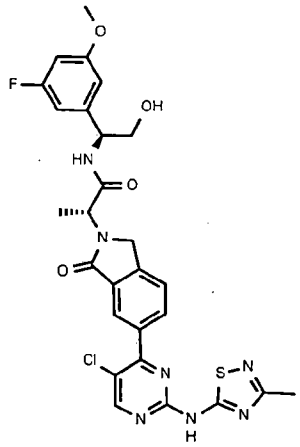
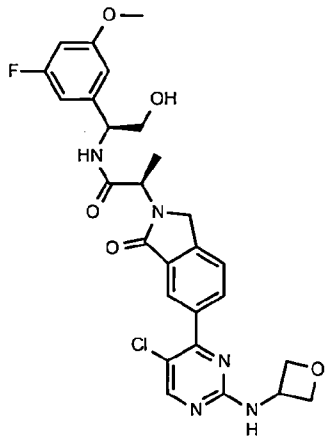
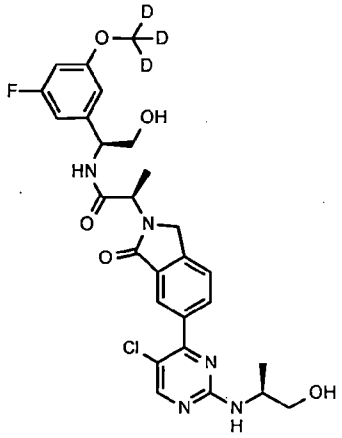
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1063		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氯-6-(嗎啉-4-基)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	M-H ion 654
1064		(2R)-N-[(1S)-1-[5-氯-2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基]-2-羥乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺	M-H 645
1065		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-{3-[2-(二甲胺)乙氧]-5-氟苯基}-2-羥乙基]丙醯胺	M-H 639

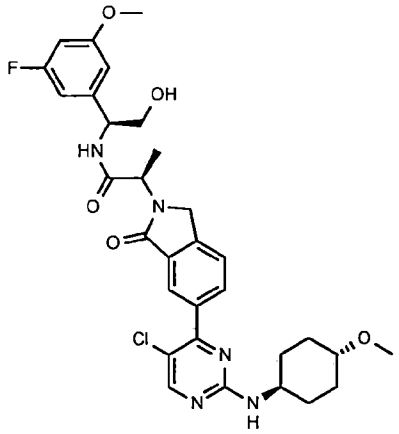
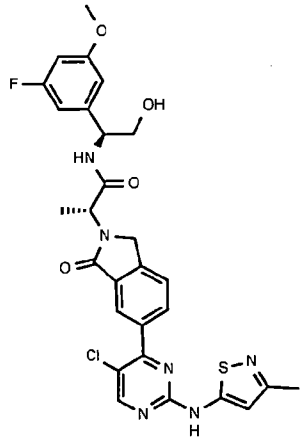
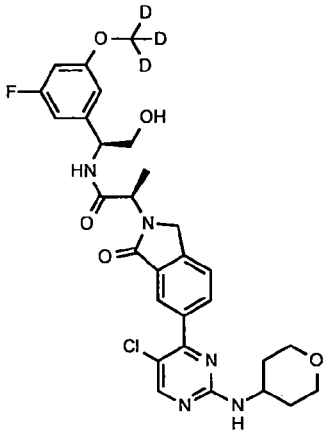
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1066		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氯-6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	M-H ion 635
1067		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氯-5-氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	588
1068		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙醯胺	564

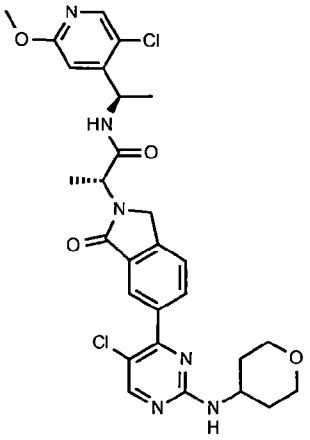
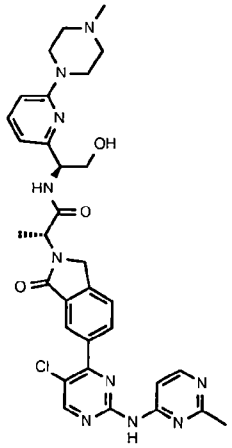
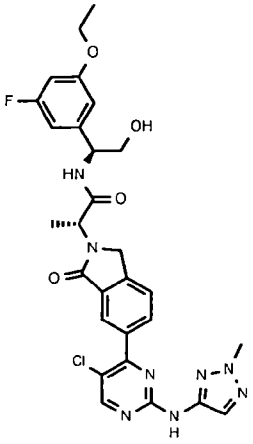
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1069		(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	589
1070		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	603
1071		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙醯胺	590

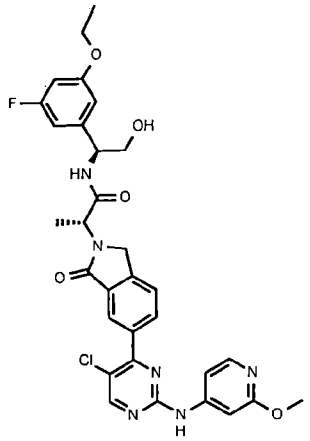
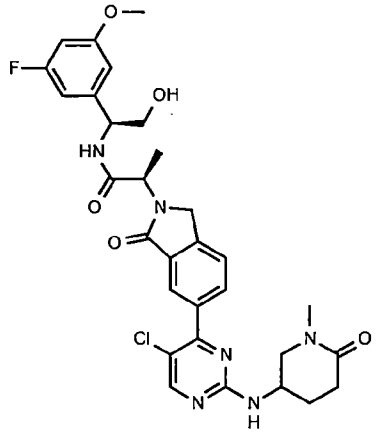
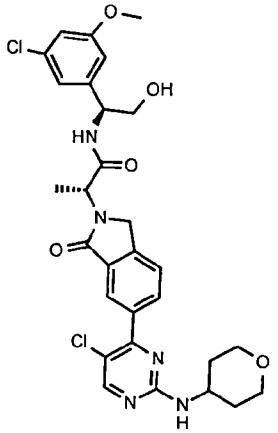
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1072		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	558
1073		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2R)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	M-H ion 556
1074		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(乙胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	587

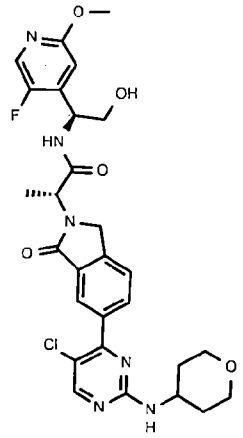
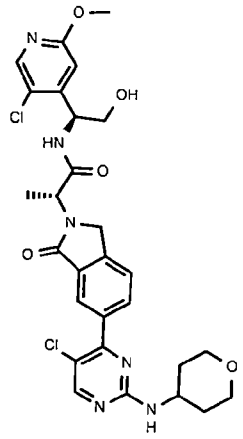
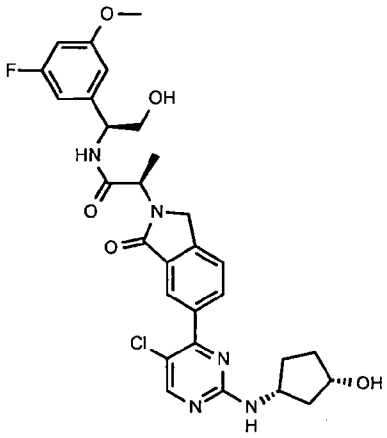
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1075		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(乙胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	603
1076		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[反-4-羥環己基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	M-H ion 596
1077		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	616

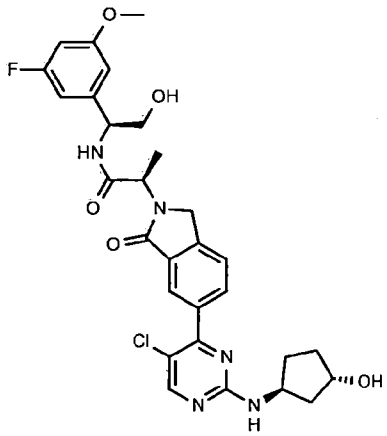
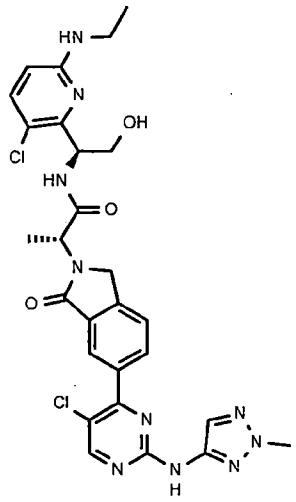
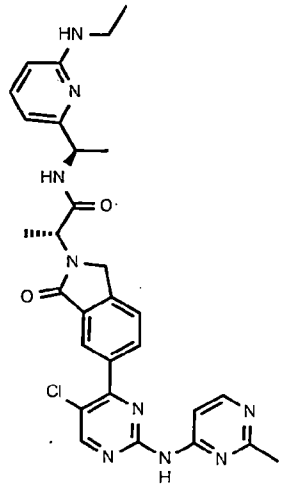
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1078		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	M-H 596
1079		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧環丁-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	556
1080		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-[3-氟-5-三氘甲氧苯基]-2-羥乙基]丙醯胺	561

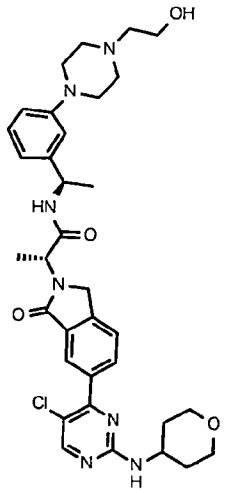
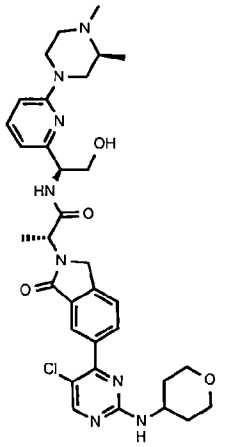
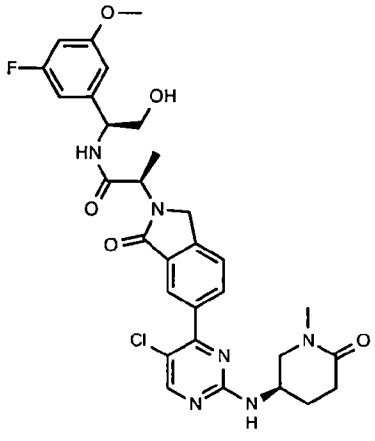
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1081		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[反-4-甲氧環己基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	M-H 610
1082		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-甲基-1,2-噻唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	597
1083		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氟-5-三氘甲氧苯基]-2-羥乙基]丙醯胺	M-H ion 585

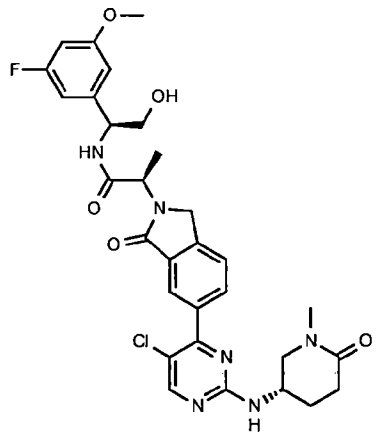
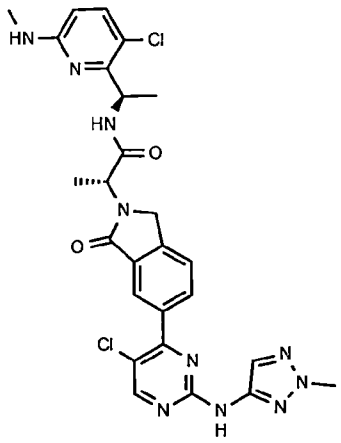
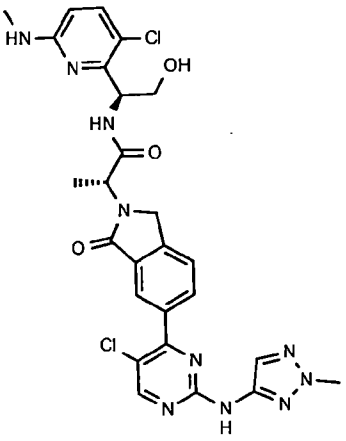
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1084		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(5-氯-2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙醯胺	585
1085		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	643
1086		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-乙氧-5-氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	595

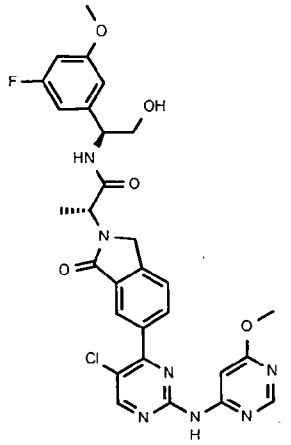
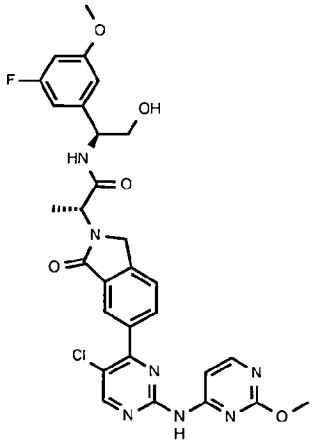
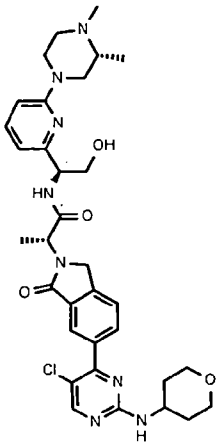
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1087		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-乙氧-5-氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	621
1088		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-6-側氧哌啶-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	609 $[M-H]^-$
1089		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氯-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	598

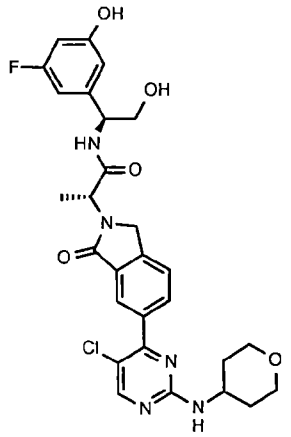
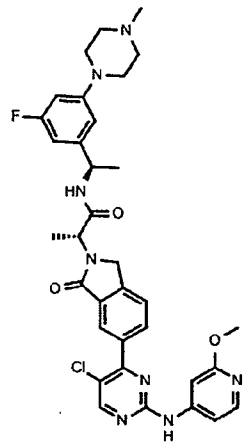
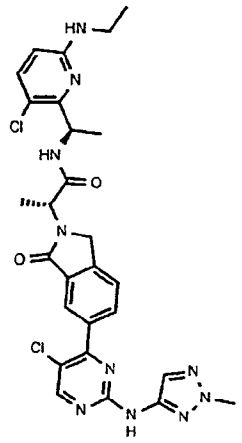
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1090		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-氟-2-甲氧吡啶-4-基)-2-羥乙基]丙醯胺	585
1091		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-氯-2-甲氧吡啶-4-基)-2-羥乙基]丙醯胺	M-H 599
1092		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(1R,3S)-3-羥環戊基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	M-H 離子 582

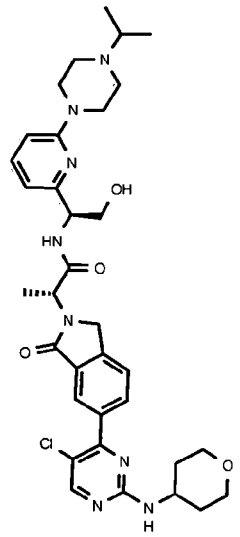
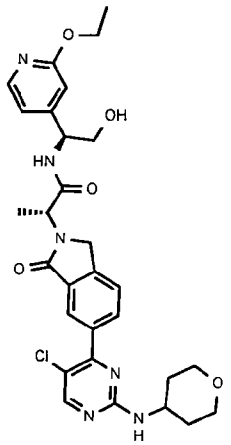
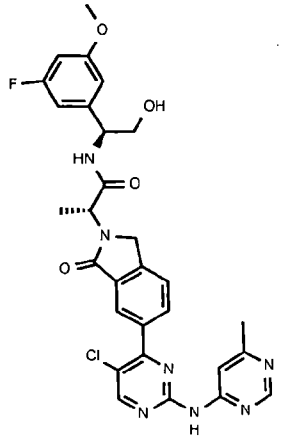
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1093		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(1S,3S)-3-羥環戊基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	582
1094		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氯-6-(乙胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	611
1095		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(乙胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	572

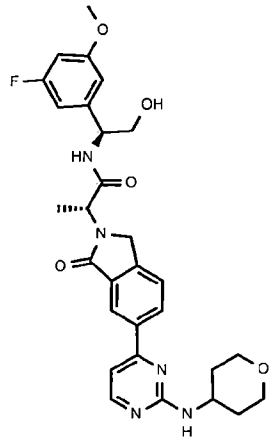
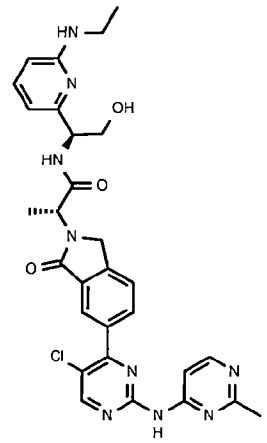
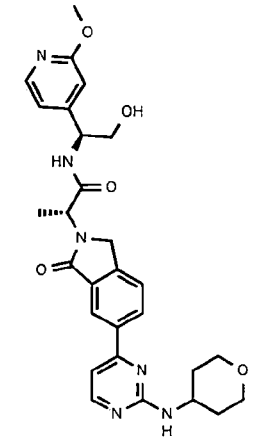
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1096		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{3-[4-(2-羥乙基) 哌嗪-1-基]苯基}乙基]丙醯胺	648
1097		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-{6-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-基}-2-羥乙基]丙醯胺	M+H 649
1098		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(3R)-1-甲基-6-側氧哌啶-3-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	M-H 609

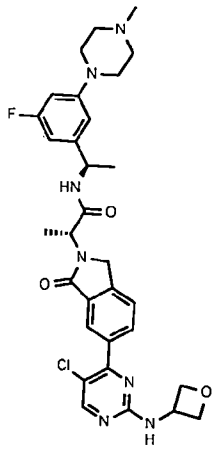
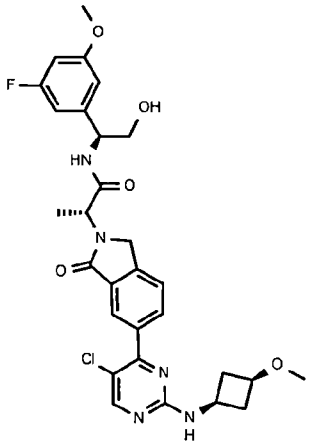
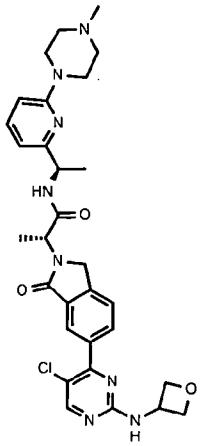
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1099		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(3S)-1-甲基-6-側氧哌啶-3-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	M-H 609
1100		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氯-6-(甲胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	581
1101		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氯-6-(甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	597

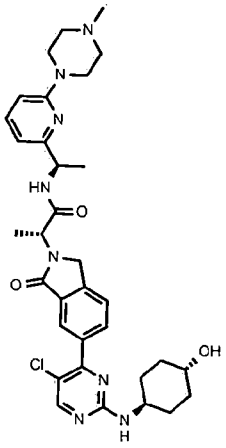
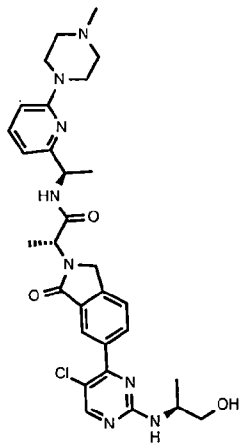
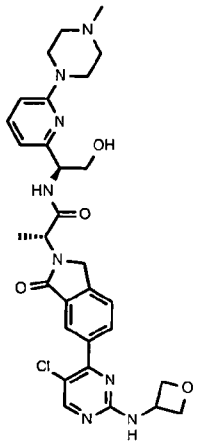
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1102		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(6-甲氧嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	608
1103		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	608
1104		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-{6-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-基}-2-羥乙基]丙醯胺	M-H 647

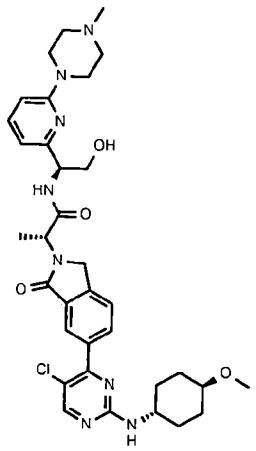
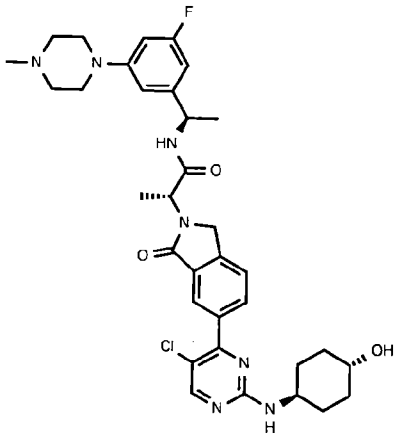
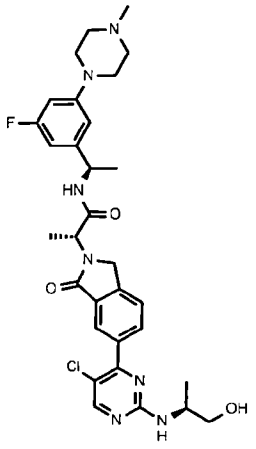
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1105		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-羥苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	M-H 568
1106		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙醯胺	659
1107		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氯-6-(乙胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	595

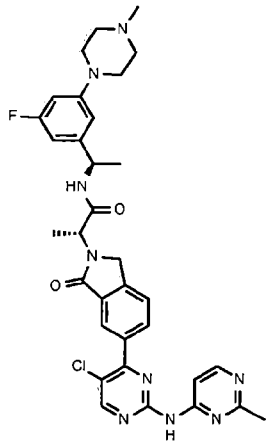
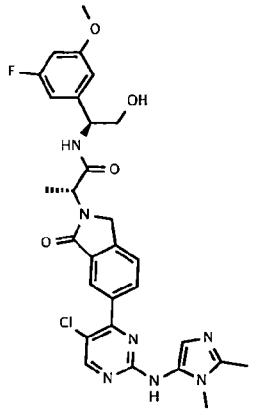
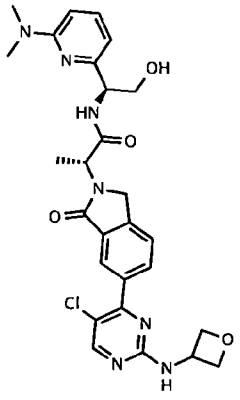
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1108		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-{6-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙醯胺	M+H 663
1109		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-乙氧吡啶-4-基)-2-羥乙基]丙醯胺	579
1110		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(6-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	592

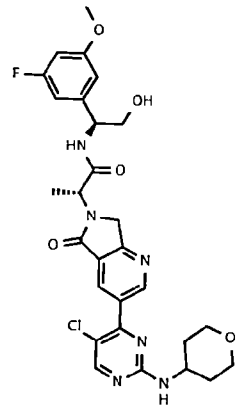
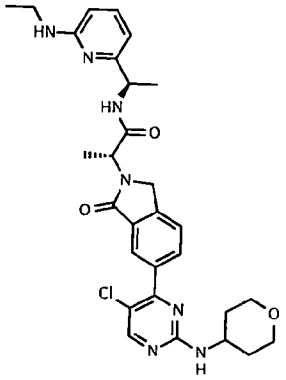
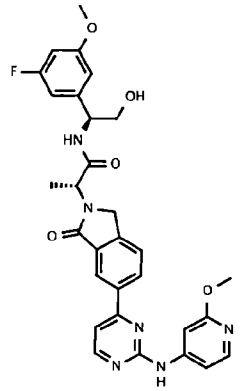
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1111		(2R)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]-2-(6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺	550
1112		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(乙胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	588
1113		(2R)-N-[(1S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]-2-(6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺	533

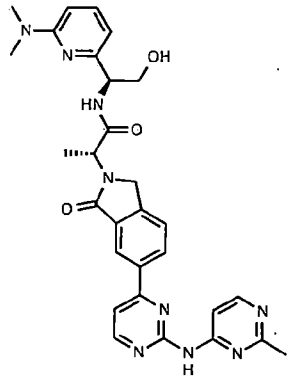
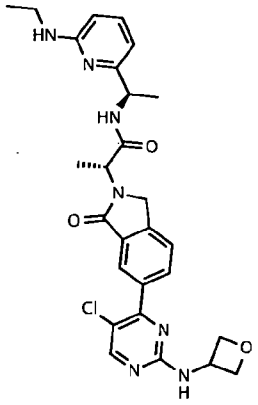
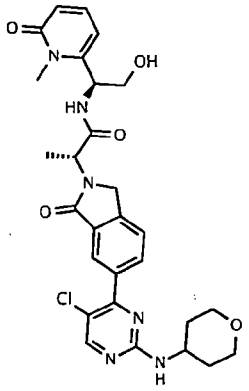
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1114		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧環丁-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙醯胺	608
1115		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[順-3-甲氧環丁基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	[M-H]+ 582
1116		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧環丁-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	591

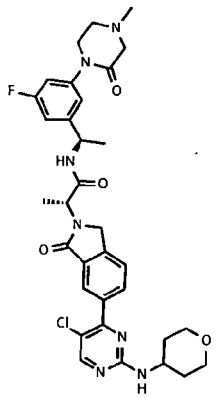
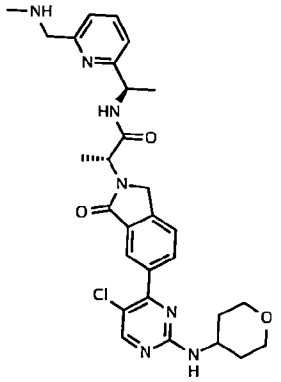
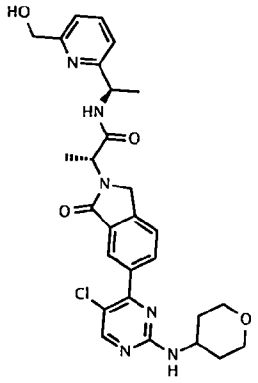
實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1117		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[反-4-羥環己基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	633
1118		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	593
1119		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧環丁-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	607

實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1120		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[反-4-甲氧環己基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	663
1121		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[反-4-羥環己基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)phenyl]乙基]丙醯胺	650
1122		(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙醯胺	610

實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1123		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-methyl嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙醯胺	644
1124		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	594
1125		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧環丁-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺	552

實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1126		(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺	585
1127		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(乙胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	564
1128		(2R)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]-2-(6-{2-[(2-甲氧吡啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺	573

實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1129		(2R)-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]-2-(6-{2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺	554
1130		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧環丁-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(乙基胺基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	536
1131		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(1-甲基-6-側氧-1,6-二氫吡啶-2-基)乙基]丙醯胺	567

實施例	結構	命名	MS 數據 $[M+H]^+$ 除非另有說明
1132		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基-2-側氧哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙醯胺	648 [M-H]+
1133		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[(甲胺)甲基]吡啶-2-基}乙基]丙醯胺	564
1134		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(羥甲基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺	551

【2083】 生物活性

【2084】 實施例A

【2085】 ERK2 體外抑制試驗

【2086】 本發明提供之化合物之抑制活性依據以下實驗方法而測定。

【2087】 ERK2(Life Technologies)之活性依據時間解析螢光技術測定，並測量ATF-GFP(標定綠色螢光蛋白之活化轉錄因子(Activating transcription factor 2))之截斷蛋白(Life Technologies)之磷酸化。試驗之反應含有50 mM三羥甲基氨基甲烷(Tris) pH 7.5、10mM $MgCl_2$、1 mM乙二醇雙氨乙基醚四乙酸(EGTA)、0.01%曲拉通(Triton) X-100，1mM 二硫蘇糖醇(DTT)、2.5%二甲基亞碸(DMSO)、0.4 μM ATF2-GFP，20 μM三磷酸腺苷(ATP)、和0.25 nM ERK2，並加入本發明揭示之化合物以及於室溫反應30分鐘。加入TR-FRET稀釋緩衝液(Life Technologies)、25mM乙二胺四乙酸(EDTA)、和2 nM Tb-Anti-pATF2 (Thr71) (Life Technologies)停止反應，靜置30分鐘反應後，以Pherastar reader (Lanthascreen optic module；激發：340 nm，發光：520 nm (channel A)，495 nm (channel B))讀取螢光。A和B之比例依據計算訊號而定；IC_{50}則以S狀劑量反應方程式(sigmoidal dose response equation)(Prism GraphPad software，La Jolla，CA，USA)計算。

【2088】 ERK2試驗中，實施例125、127、162、181、183、289、299、310、和939之IC_{50}值為1 μM(微體積莫爾濃度)-10 μM，即試驗中於10 μM濃度下至少50%之ERK2之活性被抑制，或可預期試驗中於10 μM濃度下(依據3 μM濃度下之抑制活性之程度)至少50%之ERK2之活性被抑制。

【2089】 實施例1、12、24、28、30、36、37、44、45、51、61、65、69、71、73、89、92、106、109、111、113、114、118、119、121、124、126、129、133、135、138、139、140、143、156、158、159、160、161、166、167、169、170、171、172、173、174、178、180、182、184、185、187、189、191、198、199、204、215、222、223、243、251、255、258、279、285、296、297、301、302、305、306、307、308、309、314、331、363、378、382、404、411、414、483、486、492、494、496、501、503、513、515、520、521、528、530、532、

534、536、541、546、551、553、556、572、576、577、581、594、617、618、620、680、706、709、719、724、737、749、750、752、762、766、793、794、821、874、893、917、937、938、967、978、991、993、994、1006、1013、1014、1059、和1113之化合物之IC_{50}值為0.1 μM至1 μM，即試驗中於1 μM濃度下至少50%之ERK2之活性被抑制，或可預期試驗中於1 μM濃度下(依據0.10 μM濃度下之抑制活性之程度)至少50%之ERK2之活性被抑制。

【2090】實施例5、6、8、9、10、13、14、15、17、18、20、23、29、31、32、33、39、41、43、46、47、49、50、52、53、54、58、60、62、63、64、66、68、70、75、77、81、83、88、90、91、97、98、99、100、102、104、105、107、108、110、112、115、116、117、120、122、123、128、130、131、132、134、136、142、144、145、146、147、148、149、153、154、155、157、163、164、165、168、175、176、177、179、186、188、190、200、202、203、205、206、208、211、212、213、216、217、218、220、224、225、226、227、228、229、231、233、236、238、245、246、247、248、249、250、252、253、254、256、257、259、265、267、268、269、270、272、273、274、275、276、277、278、281、286、288、292、293、295、300、304、311、312、313、315、320、329、330、334、338、339、340、343、345、346、350、353、361、362、364、368、373、374、375、376、377、379、380、387、388、389、394、401、405、407、408、409、410、412、413、416、417、418、419、420、424、426、427、438、439、440、441、446、449、464、467、470、472、473、474、479、484、485、487、489、490、491、493、497、502、505、506、507、508、516、518、519、523、524、531、533、535、537、539、544、547、550、552、557、559、

561、562、564、566、568、569、570、573、578、579、580、582、584、585、586、587、589、590、592、595、599、605、607、610、611、619、622、632、636、637、638、645、646、647、648、649、655、659、662、664、667、668、670、679、682、690、691、695、714、718、723、725、726、731、733、734、741、744、745、748、751、755、758、761、764、770、771、773、775、778、790、791、792、796、797、813、829、832、833、839、842、854、866、879、884、885、889、899、901、904、905、906、916、933、946、948、955、969、998、1009、1012、1028、1032、1055、1082、1084、和1091之化合物之IC_{50}值為0.01 μM至0.1 μM，即試驗中於0.1 μM濃度下至少50%之ERK2之活性被抑制，或可預期試驗中於0.1 μM濃度下(依據0.0030μM或0.010 μM濃度下之抑制活性之程度)至少50%之ERK2之活性被抑制。

【2091】 實施例2、3、4、7、11、16、19、21、22、25、26、27、34、35、38、40、42、48、55、56、57、59、67、72、74、76、78、79、80、82、84、85、86、87、93、94、95、96、101、103、137、141、150、151、152、192、193、194、195、196、197、201、207、209、210、214、219、221、230、232、234、235、237、239、240、241、242、244、260、261、262、263、264、266、271、280、282、283、284、287、289、290、291、294、303、316、317、318、319、321、322、323、324、325、326、327、328、333、335、336、337、341、342、344、347、348、349、351、352、354、355、356、357、358、359、360、365、367、369、370、371、372、381、383、384、372、386、390、391、392、393、395、396、397、398、399、400、402、403、406、415、421、422、423、425、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、442、443、444、

445、448、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、465、466、469、471、475、476、477、478、480、481、482、488、495、498、499、500、504、509、510、511、512、514、517、522、525、526、529、538、540、542、543、545、548、549、554、555、558、560、563、565、567、571、574、575、583、588、591、593、596、597、598、600、601、602、603、604、606、608、609、612、613、614、615、616、621、623、624、625、626、627、628、629、630、631、633、634、635、639、640、641、642、643、644、650、651、652、653、654、656、657、658、660、661、663、665、666、669、671、672、673、674、675、676、677、678、681、683、684、685、686、687、688、689、692、693、694、696、697、698、699、701、702、703、705、707、708、711、712、713、715、716、717、719、720、721、722、727、728、730、732、735、737、738、740、742、743、746、747、753、754、756、757、759、763、765、767、768、769、774、776、777、779、780、781、782、783、784、785、786、787、788、789、798、799、800、801、802、803、804、805、806、808、809、810、811、812、814、815、816、817、818、819、820、822、823、824、825、826、827、828、830、831、834、835、836、837、838、840、841、843、844、846、847、848、849、850、851、852、853、855、856、857、858、859、864、865、867、868、869、870、871、872、873、875、876、877、878、880、881、882、883、886、887、888、890、891、892、894、895、896、897、986、900、902、903、907、908、909、910、911、912、913、914、915、918、919、920、921、922、924、925、926、927、928、929、930、931、932、934、935、936、940、941、942、943、944、945、947、949、950、951、952、

953、954、956、957、958、959、960、961、962、963、964、965、966、968、970、971、972、973、974、975、976、977、979、980、981、982、983、984、985、986、987、988、989、990、992、995、996、997、999、1000、1001、1002、1003、1004、1005、1007、1008、1010、1011、1014、1015、1016、1017、1018、1019、1020、1021、1022、1023、1024、1025、1026、1027、1029、1030、1031、1033、1034、1035、1036、1038、1039、1040、1041、1042、1043、1044、1045、1046、1047、1048、1049、1050、1051、1052、1053、1054、1056、1057、1058、1060、1061、1062、1063、1064、1065、1066、1067、1068、1069、1070、1071、1072、1073、1074、1075、1076、1077、1078、1079、1080、1081、1083、1085、1086、1087、1088、1089、1092、1093、1094、1095、1096、1097、1098、1099、1100、1101、1102、1103、598、1105、1106、1107、1108、1109、1110、1111、1112、1113、1114、609、1116、1117、1118、1119、1120、1121、1122、1123、1124、1125、1126、1127、1128、1129、1130、1131、1132、1133、和1134之化合物之IC_{50}值為0.001 μM至0.01 μM，即試驗中於0.01 μM濃度下至少50%之ERK2之活性被抑制，或可預期試驗中於0.01 μM濃度下(依據0.00050μM、0.0010μM、或0.0030 μM濃度下之抑制活性之程度)至少50%之ERK2之活性被抑制。

【2092】 實施例B

【2093】 抗增生活性

【2094】 本發明提供之化合物之抗增生活性依據測量化合物抑制人類黑色素瘤細胞株A375之能力而測定。

【2095】細胞增生依據測量刃天青(rezasurin)(阿爾瑪藍，Almar Blue)至試鹵靈(resorufin)之轉換對於粒線體活性之反應而定 (Nociari, M. M, Shalev, A., Benias, P., Russo, C. *Journal of Immunological Methods* 1998, 213, 157-167)。A375細胞 (American Type Culture Collection, Teddington, UK)生長於杜爾貝科改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium) + 10 % 小牛胎兒血清(FBS)。黑色96孔平底培養盤中，各孔以200μl完全培養基(complete culture medium)培養2×10^3個細胞1日，而後給予化合物。0.1%(v/v)之化合物溶於DMSO並加入細胞培養4日，而後加入20 μl阿爾瑪藍。加入阿爾瑪藍於37℃反應6小時後，使用Spectramax Gemini reader (Molecular Devices；激發：535 nm，發光：590 nm)讀取結果。GI_{50}值以S狀劑量反應方程式(sigmoidal dose response equation)(Prism GraphPad software，La Jolla，CA，USA)計算。

【2096】使用A375之試驗中，實施例5、6、7、8、9、10、15、18、20、25、29、41、42、46、49、50、51、53、58、60、62、68、78、81、88、97、98、100、102、108、110、112、115、116、120、122、124、128、130、134、137、144、145、146、147、149、154、155、157、158、163、165、168、170、174、176、177、179、184、、368、405、407、410、412、417、418、426、438、439、445、449、471、481、483、485、553、564、566、569、578、582、599、619、632、636、771、776、913、920、932、和1055之GI_{50}值為1 μM至10 μM，即試驗中於10 μM濃度下至少50%之A375之生長被抑制，或可預期試驗中於10 μM濃度下(依據1 μM濃度下之抑制活性之程度)至少50%之A375之生長被抑制。

【2097】使用A375之試驗中，實施例2、3、4、11、13、16、17、19、21、22、23、26、27、31、33、34、35、38、39、40、43、47、48、54、55、56、

57、59、63、64、66、67、70、72、74、75、76、82、83、84、85、87、90、91、93、94、95、96、101、103、107、117、141、148、150、151、152、153、164、175、186、190、193、194、195、196、197、201、221、237、287、294、317、318、319、320、322、323、328、337、369、371、381、383、386、389、398、401、406、413、415、416、419、421、423、424、426、427、428、429、430、437、440、441、442、447、453、455、469、470、473、476、477、479、480、487、488、495、497、498、500、511、538、540、547、548、549、550、552、555、558、559、560、561、563、565、567、568、570、571、573、574、575、580、600、601、602、603、605、606、607、630、637、638、639、640、643、654、655、656、657、666、693、703、712、716、717、719、720、727、731、737、738、746、747、756、774、785、786、787、790、798、800、801、813、816、830、834、836、839、840、846、848、849、855、867、875、876、883、886、889、901、918、919、921、926、927、928、929、940、946、949、950、956、960、961、962、968、975、977、981、983、985、986、987、996、1001、1002、1003、1004、1008、1011、1014、1015、1018、1020、1027、1038、1039、1042、1045、1046、1047、1048、1050、1051、1053、1065、1073、1077、1078、1113、1117、1118、1121、1123、1124、1132、和1134之GI_{50}值為0.1 μM至1 μM，即試驗中於1 μM濃度下至少50%之A375之生長被抑制，或可預期試驗中於1 μM濃度下(依據0.30 μM濃度下之抑制活性之程度)至少50%之A375之生長被抑制。

【2098】使用A375之試驗中，實施例52、77、79、80、86、192、209、232、240、261、264、265、271、282、283、291、292、316、324、325、326、327、

334、335、336、342、347、348、349、351、354、355、356、357、359、360、367、370、372、385、390、392、393、395、399、400、402、403、422、425、431、432、444、448、451、452、459、460、467、475、478、482、499、504、508、510、517、525、539、554、562、579、591、593、598、609、611、612、613、614、616、621、622、623、624、625、626、627、628、629、631、633、634、635、641、642、644、645、648、650、653、658、659、663、664、665、668、669、670、671、672、673、674、681、682、687、688、689、692、696、697、698、699、701、702、705、708、711、713、715、721、722、728、734、735、740、743、753、754、755、759、763、765、767、768、770、777、780、781、783、784、788、789、799、802、803、804、805、806、809、810、811、817、818、819、820、822、823、824、825、826、827、828、831、835、837、838、841、843、847、850、851、852、853、856、857、858、860、861、864、865、868、869、870、871、872、873、877、878、882、887、888、890、894、895、896、897、898、900、902、903、907、908、912、914、915、922、924、925、931、935、936、941、942、943、944、945、952、953、954、957、958、959、963、964、965、966、970、971、972、973、974、976、979、980、982、984、988、989、990、992、995、999、1000、1005、1007、1016、1019、1023、1024、1025、1026、1029、1030、1031、1033、1034、1035、1036、1037、1040、1041、1043、1044、1049、1052、1054、1056、1057、1058、1060、1064、1066、1067、1068、1069、1071、1072、1074、1075、1076、1079、1080、1081、1082、1084、1085、1086、1087、1088、1089、1090、1092、1093、1094、1095、1096、1097、1098、1099、1100、1101、1102、1103、1104、1105、1106、1107、1108、

1109、1110、1111、1112、1114、1115、1116、1119、1120、1122、和1126之GI_{50}值為0.01 μM至0.1 μM，即試驗中於0.1 μM濃度下至少50%之A375之生長被抑制。

【2099】使用A375之試驗中，實施例262、284、303、333、345、346、434、443、446、450、456、457、458、461、462、463、465、544、545、583、584、585、586、587、588、592、596、597、598、609、647、649、652、667、675、683、684、685、686、690、694 、742、757、769、782、808、812、815、859、862、880、881、891、892、909、910、911、923、930、934、947、951、997、1017、1021、1022、1061、1062、1063、1070、1083、1125、1127、1128、1129、和1130之GI_{50}值為0.001 μM至0.01 μM，即試驗中於0.01 μM濃度下至少50%之A375之生長被抑制。

【2100】實施例A中測試之個別化合物之IC_{50}值揭示於下表。

實施例	ERK2 IC_{50} (μM)	實施例	ERK2 IC_{50} (μM)	實施例	ERK2 IC_{50} (μM)
1	0.21	2	0.0030	3	0.0039
4	0.0053	5	0.027	6	0.027
7	46%@0.0030	8	0.063	9	0.067
10	0.057	11	0.0019	12	0.27
13	0.014	14	0.016	15	0.023
16	0.0059	17	0.061	18	0.038
19	0.0068	20	0.035	21	0.0050
22	0.0028	23	0.025	24	0.11

25	0.0069	26	0.010	27	0.0039
28	0.29	29	0.014	30	0.19
31	0.044	32	0.10	33	0.031
34	0.0063	35	0.0079	36	0.77
37	0.13	38	0.0035	39	0.038
40	0.0064	41	0.035	42	0.0058
43	0.014	44	0.13	45	0.11
46	0.094	47	0.027	48	0.0088
49	0.045	50	0.020	51	0.17
52	0.062	53	0.027	54	0.027
55	0.0048	56	0.010	57	0.010
58	0.020	59	0.0034	60	0.083
61	0.160	62	0.032	63	0.019
64	0.015	65	0.15	66	0.034
67	48%@0.0030	68	0.061	69	0.11
70	0.041	71	0.18	72	0.0068
73	0.50	74	0.0065	75	0.02
76	0.0040	77	0.021	78	0.0052
79	49%@0.0010	80	0.0043	81	0.012
82	0.0099	83	0.032	84	0.0097
85	0.0060	86	0.0028	87	0.0040
88	0.016	89	0.20	90	0.043
91	0.056	92	0.14	93	53% @ 0.0030

94	0.0072	95	0.0065	96	0.0028
97	0.04	98	0.012	99	0.057
100	0.020	101	0.0046	102	0.074
103	0.0039	104	0.012	105	0.038
106	0.12	107	0.051	108	0.023
109	0.12	110	0.016	111	0.34
112	0.019	113	1.0	114	0.36
115	0.012	116	0.024	117	0.072
118	0.87	119	0.12	120	0.091
121	0.62	122	0.018	123	0.072
124	0.12	125	1.2	126	0.36
127	5.2	128	0.011	129	0.11
130	0.035	131	0.025	132	0.023
133	0.17	134	0.057	135	0.14
136	0.069	137	0.0087	138	0.16
139	0.16	140	0.12	141	0.009
142	0.033	143	0.17	144	0.023
145	0.032	146	0.034	147	0.09
148	0.029	149	0.032	150	0.010
151	0.0023	152	0.0044	153	0.011
154	0.014	155	0.098	156	0.11
157	0.030	158	0.13	159	40% @ 0.30
160	0.49	161	0.21	162	2.0
163	0.048	164	0.059	165	0.083

166	0.14	167	0.69	168	0.048
169	0.47	170	0.11	171	0.12
172	0.24	173	1.0	174	0.14
175	0.09	176	0.081	177	0.082
178	0.22	179	0.084	180	0.19
181	1.2	182	0.39	183	1.4
184	0.17	185	0.22	186	0.030
187	54% @ 1.0	188	41% @ 0.030	189	0.45
190	0.036	191	0.32	192	0.0068
193	0.0051	194	0.0094	195	0.0051
196	0.0034	197	0.004	198	0.11

【2101】

199	0.3
200	0.053
201	0.01
202	0.041
203	0.014
204	0.21
205	0.012
206	0.014
207	0.0062
208	0.015
209	0.0033
210	0.01

511	0.0036
512	0.0082
513	0.2
514	0.0065
515	0.25
516	0.014
517	0.0034
518	0.051
519	0.016
520	0.38
521	0.66
522	0.0054

828	0.0017
829	0.083
830	0.0086
831	0.0077
832	0.024
833	0.027
834	0.0073
835	0.0074
836	0.0097
837	64% @ 0.0030 μM
838	0.0028
839	0.014

211	0.019
212	0.013
213	0.095
214	0.01
215	0.33
216	0.022
217	0.042
218	0.014
219	0.01
220	0.021
221	0.0047
222	0.11
223	0.16
224	0.023
225	0.024
226	0.023
227	0.013
228	0.045
229	0.033
230	0.01
231	0.048
232	0.0018
233	0.033
234	0.01
235	0.0085
236	0.022

523	0.023
524	0.049
525	0.0051
526	0.0069
528	0.15
529	0.0078
530	0.48
531	0.029
532	0.23
533	0.046
534	0.29
535	0.014
536	0.14
537	0.02
538	0.01
539	53% @ 0.0030μM
540	0.0028
541	0.15
542	0.0025
543	0.009
544	60% @ 0.0030μM
545	0.0017
546	0.2
547	0.035
548	0.005
549	0.0084

840	0.0099
841	0.0043
842	0.064
843	49% @ 0.0030 μM
844	0.0026
846	0.0088
847	0.0046
848	0.0069
849	0.0091
850	43% @ 0.0010 μM
851	40% @ 0.0010 μM
852	57% @ 0.0030 μM
853	39% @ 0.0010 μM
854	0.052
855	0.0065
856	0.0028
857	47% @ 0.0010 μM
858	71% @ 0.0030 μM
859	35% @ 0.0010 μM
864	0.0031
865	0.0024
866	54% @ 0.030 μM
867	0.0069
868	0.0055

237	0.0069
238	0.015
239	0.0097
240	0.0061
241	0.0093
242	0.0086
243	0.65
244	0.0078
245	0.038
246	0.033
247	0.054
248	0.038
249	0.078
250	0.074
251	0.27
252	0.031
253	0.023
254	0.016
255	0.31
256	0.06
257	0.026
258	0.25
259	0.06
260	0.0065
261	54% @ 0.0010μM
262	0.0021

550	0.055
551	0.14
552	0.031
553	0.12
554	0.0021
555	0.0066
556	0.11
557	0.1
558	0.0085
559	0.017
560	0.0046
561	0.018
562	61% @ 0.0030μM
563	0.01
564	0.016
565	0.0048
566	0.03
567	0.005
568	0.031
569	0.045
570	0.021
571	0.006
572	0.32
573	0.015
574	0.008
575	0.0086

869	0.0025
870	54% @ 0.0030 μM
871	0.0095
872	0.0016
873	64% @ 0.0030 μM
874	0.26
875	0.0045
876	0.0067
877	0.004
878	0.0023
879	36% @ 0.010 μM
880	0.0033
881	56% @ 0.0030 μM
882	0.0038
883	55% @ 0.0030 μM
884	0.019
885	0.054
886	0.01
887	0.0018
888	63% @ 0.0030 μM
889	0.011
890	0.0023
891	0.0018
892	67% @ 0.0030 μM

263	0.0057
264	0.0025
265	57% @ 0.0030μM
266	0.008
267	0.058
268	0.1
269	0.028
270	0.036
271	0.0054
272	0.012
273	0.036
274	0.061
275	0.039
276	0.1
277	0.079
278	0.031
279	0.38
280	0.0048
281	0.044
282	0.0024
283	0.0026
284	39% @ 0.0010μM
285	0.2
286	0.032
287	0.004
288	0.016

576	0.27
577	0.15
578	0.046
579	0.051
580	0.015
581	0.17
582	0.041
583	40% @ 0.0010μM, 55% @ 0.0030μM
584	48% @ 0.0030μM
585	65% @ 0.0030μM
586	57% @ 0.0030μM
587	35% @ 0.0010μM
588	0.002
589	0.011
590	0.035
591	0.0033
592	38% @ 0.0030μM
593	0.0029
594	0.39
595	0.097
596	0.0019
597	0.0029
598	43% @ 0.0010μM
599	0.015

893	0.21
894	0.002
895	0.005
896	42% @ 0.0010 μM
897	47% @ 0.0010 μM
898	55% @ 0.0030 μM
899	0.07
900	0.0036
901	0.012
902	0.0033
903	56% @ 0.0030 μM
904	0.024
905	0.1
906	0.047
907	0.002
908	0.0039
909	0.0018
910	0.0024
911	42% @ 0.0030 μM
912	0.0058
913	0.0028
914	0.0033
915	0.0041
916	0.068
917	0.31

289	0.0063
290	0.0085
291	0.0031
292	48% @ 0.0030μM
293	0.019
294	0.002
295	0.018
296	0.16
297	0.2
298	1.8
299	1.2
300	0.053
301	0.18
302	0.14
303	0.002
304	0.015
305	0.45
306	0.72
307	0.21
308	0.36
309	0.12
310	1.3
311	0.023
312	0.035
313	0.088
314	0.42

600	0.0085
601	0.0089
602	0.0036
603	0.0043
604	0.008
605	0.011
606	0.0048
607	32% @ 0.0030μM
608	0.005
609	47% @ 0.0010μM, 50% @ 0.0030μM
610	0.057
611	62% @ 0.0030μM
612	0.0034
613	0.0025
614	0.004
615	0.0013
616	0.0023
617	0.38
618	0.13
619	0.087
620	0.52
621	0.0017
622	60% @ 0.0030μM
623	41% @ 0.0010μM

918	0.0023
919	0.0021
920	64% @ 0.0030 μM
921	0.0027
922	57% @ 0.0030 μM
924	0.0035
925	43% @ 0.0010 μM
926	42% @ 0.0030 μM
927	0.0037
928	40% @ 0.0030 μM
929	0.0018
930	35% @ 0.0010 μM
931	0.0025
932	0.009
933	0.054
934	0.0011
935	47% @ 0.0030 μM
936	0.0017
937	0.15
938	0.3
939	40% @ 3.0 μM
940	0.0073
941	0.0041
942	0.0021

315	0.014
316	71% @ 0.0010μM
317	0.0037
318	0.0049
319	0.0059
320	0.011
321	0.0078
322	0.0026
323	0.0021
324	0.0019
325	48% @ 0.0010μM
326	40% @ 0.0010μM
327	40% @ 0.0010μM
328	0.0046
329	0.029
330	0.092
331	0.23
332	59% @ 3.0μM
333	51% @ 0.00050μM, 51% @ 0.0010μM
334	62% @ 0.0030μM
335	0.0029
336	0.0016
337	0.0071

624	43% @ 0.0010μM
625	0.0027
626	41% @ 0.0010μM
627	0.0059
628	0.004
629	0.0037
630	0.0075
631	0.0067
632	0.013
633	0.006
634	0.0034
635	0.0021
636	0.021
637	0.021
638	42% @ 0.0030μM
639	0.0055
640	0.0038
641	42% @ 0.0010μM
642	0.0017
643	0.0065
644	0.0021
645	55% @ 0.0030μM
646	0.016
647	47% @ 0.0030μM

943	0.0025
944	0.0057
945	0.0021
946	0.011
947	0.0013
948	0.057
949	0.0034
950	0.0055
951	65% @ 0.0030 μM
952	0.0017
953	0.0015
954	0.0044
955	0.03
956	0.0061
957	38% @ 0.0010 μM
958	0.0052
959	44% @ 0.0010 μM
960	0.0052
961	0.0039
962	0.0016
963	0.004
964	0.0021
965	0.0024
966	0.0047
967	0.57

338	0.022
339	0.021
340	0.1
341	0.0038
342	0.0028
343	0.013
344	0.0098
345	57% @ 0.0030μM
346	45% @ 0.0030μM
347	0.0032
348	0.0031
349	0.0047
350	0.054
351	0.0035
352	0.0067
353	0.031
354	0.0052
355	0.0047
356	0.0044
357	0.0038
358	0.0056
359	0.0042
360	0.0039
361	0.035
362	0.016
363	0.22

648	45% @ 0.0030μM
649	50% @ 0.0030μM
650	0.0051
651	0.0061
652	0.0032
653	0.0026
654	0.0026
655	54% @ 0.0030μM
656	0.0024
657	0.0023
658	0.0044
659	46% @ 0.0030μM
660	0.0064
661	0.0099
662	0.015
663	0.0024
664	62% @ 0.0030μM
665	0.003
666	0.0094
667	0.029
668	0.035
669	0.0028
670	42% @ 0.0030μM
671	0.0046

968	0.003
969	0.071
970	0.0031
971	0.004
972	0.0029
973	40% @ 0.0010 μM
974	0.0029
975	0.0051
976	0.0021
977	0.0023
978	62% @ 0.30 μM
979	52% @ 0.0030 μM
980	0.0051
981	0.0073
982	0.0034
983	0.0074
984	0.0026
985	0.0035
986	0.0056
987	0.0041
988	0.0014
989	48% @ 0.0010 μM
990	0.003
991	0.19
992	0.0031

364	0.08
365	0.0079
367	0.0043
368	0.011
369	0.0056
370	0.0026
371	45% @ 0.0010μM
372	44% @ 0.0010μM
373	0.015
374	0.035
375	0.025
376	0.053
377	0.05
378	0.14
379	0.027
380	0.011
381	0.0052
382	0.13
383	0.0017
384	0.0084
385	41% @ 0.0010μM
386	0.00363
387	0.018
388	0.011
389	55% @ 0.0030μM

672	42% @ 0.0010μM
673	0.0051
674	0.0025
675	0.0013
676	0.0083
677	0.0062
678	0.0092
679	0.015
680	44% @ 0.10μM
681	0.0034
682	60% @ 0.0030μM
683	0.003
684	0.003
685	0.0025
686	0.0027
687	0.0028
688	0.0026
689	0.0026
690	63% @ 0.0030μM
691	0.031
692	0.0032
693	0.0046
694	0.0025
695	0.03
696	0.0035

993	0.43
994	0.12
995	66% @ 0.0030 μM
996	0.0015
997	0.0014
998	0.027
999	0.0023
1000	70% @ 0.0050 μM
1001	0.0026
1002	0.0035
1003	0.0028
1004	0.0037
1005	0.0019
1006	54% @ 1.0 μM
1007	0.0021
1008	0.0028
1009	0.07
1010	0.0055
1011	0.0028
1012	0.038
1013	0.2
1014	0.0071
1015	42% @ 0.0010 μM
1016	0.0021
1017	38% @ 0.0010 μM

390	0.0036
391	0.009
392	0.003
393	0.0042
394	0.034
395	0.0029
396	0.0089
397	0.0069
398	0.0034
399	0.0026
400	0.0024
401	51% @ 0.0030μM
402	0.0036
403	49% @ 0.0030 μM
404	0.32
405	0.033
406	0.0085
407	0.027
408	0.1
409	0.032
410	0.059
411	0.35
412	0.026
413	0.017
414	0.11
415	0.007

697	0.0020
698	0.0023
699	37% @ 0.0010 μM
701	44% @ 0.0030 μM
702	65% @ 0.0030 μM
703	0.0074
705	37% @ 0.0010 μM
706	0.77
707	0.01
708	61% @ 0.0030 μM
709	0.37
711	0.0024
712	0.009
713	55% @ 0.0030 μM
714	36% @ 0.010 μM
715	60% @ 0.0010 μM
716	0.003
717	0.0051
718	0.086
719	0.005
720	0.0067
721	43% @ 0.0010 μM
722	56% @ 0.0030 μM
723	0.029

1018	0.0056
1019	43% @ 0.0010 μM
1020	0.0044
1021	60% @ 0.0030 μM
1022	0.0027
1023	35% @ 0.0010 μM
1024	0.0028
1025	0.0026
1026	0.0037
1027	0.0047
1028	0.014
1029	0.0035
1030	0.0034
1031	0.0023
1032	0.07
1033	0.003
1034	35% @ 0.0010 μM
1035	0.0039
1036	0.0035
1038	0.0027
1039	0.0026
1040	69% @ 0.0030 μM
1041	38% @ 0.0010 μM
1042	52% @ 0.0030 μM

416	0.03
417	0.024
418	0.022
419	0.011
420	0.062
421	0.0079
422	0.0042
423	0.0053
424	0.013
425	0.0029
426	0.036
427	0.027
428	0.0055
429	0.0045
430	0.0035
431	0.0037
432	42% @ 0.0010μM
433	0.0069
434	57% @ 0.0010μM
435	0.0064
436	0.0076
437	0.01
438	0.053
439	0.052
440	0.042
441	0.016

724	0.16
725	0.036
726	0.011
727	64% @ 0.010 μM
728	0.0038
730	59% @ 0.030 μM
731	45% @ 0.010 μM
732	72% @ 0.030 μM
733	0.015
734	0.012
735	0.0023
737	0.0064
738	45% @ 0.0030 μM
740	0.0021
741	0.035
742	64% @ 0.0030 μM
743	49% @ 0.0030 μM
744	0.04
745	0.022
746	0.0067
747	0.0082
748	0.055
749	0.15
750	0.18

1043	65% @ 0.0030 μM
1044	41% @ 0.0010 μM
1045	0.0017
1046	0.0037
1047	44% @ 0.0010 μM
1048	0.0015
1049	50% @ 0.0030 μM
1050	42% @ 0.0010 μM
1051	0.0026
1052	0.0044
1053	0.0083
1054	0.0018
1055	0.041
1056	54% @ 0.0010 μM
1057	0.0022
1058	0.0017
1059	0.11
1060	51% @ 0.0030 μM
1061	68% @ 0.0030 μM
1062	0.0022
1063	0.0016
1064	0.0024
1065	63% @ 0.0030 μM
1066	0.0031

442	0.0069
443	0.0019
444	0.0023
445	48% @ 0.0010μM
446	0.09
448	0.0051
449	0.055
450	0.0016
451	0.0017
452	37% @ 0.0010μM
453	0.0064
454	0.009
455	0.0033
456	43% @ 0.0010μM
457	54% @ 0.0010μM
458	55% @ 0.0010μM
459	51% @ 0.0010μM
460	0.0025
461	43% @ 0.0010μM
462	0.0021
463	0.002
464	0.087
465	0.0032
466	0.007

751	0.025
752	0.11
753	66% @ 0.0030 μM
754	0.0076
755	0.021
756	0.0028
757	0.0028
758	0.051
759	0.0055
761	0.037
762	0.2
763	0.0029
764	0.013
765	0.0031
766	0.2
767	0.006
768	56% @ 0.0030 μM
769	40% @ 0.0030 μM
770	33% @ 0.0030 μM
771	53% @ 0.030 μM
773	0.03
774	0.0029
775	0.016
776	0.0026
777	0.0076

1067	38% @ 0.0010 μM
1068	0.0037
1069	0.004
1070	51% @ 0.0030 μM
1071	65% @ 0.0030 μM
1072	0.0012
1073	0.0021
1074	0.01
1075	0.0027
1076	0.0028
1077	0.004
1078	0.003
1079	48% @ 0.0010 μM
1080	45% @ 0.0010 μM
1081	0.0054
1082	0.017
1083	0.0023
1084	0.012
1085	0.003
1086	0.0023
1087	56% @ 0.010 μM
1088	0.0094
1089	0.0029
1090	0.0044
1091	0.059

467	52% @ 0.0030μM
469	0.0054
470	0.04
471	0.01
472	0.036
473	0.012
474	0.078
475	0.0033
476	0.0052
477	0.01
478	0.0024
479	0.016
480	0.0028
481	0.0082
482	0.003
483	0.19
484	0.082
485	0.021
486	0.15
487	0.021
488	0.0047
489	0.066
490	0.033
491	0.062
492	0.15
493	0.03

778	0.062
779	0.0062
780	0.0044
781	0.0026
782	0.0036
783	0.0038
784	0.002
785	0.0039
786	58% @ 0.0030 μM
787	0.0054
788	54% @ 0.0010 μM
789	42% @ 0.0010 μM
790	0.012
791	0.062
792	0.017
793	0.5
794	0.18
796	0.031
797	0.098
798	0.0061
799	33% @ 0.0010 μM
800	0.0027
801	0.0054
802	0.002
803	0.0017

1092	32% @ 0.0010 μM
1093	45% @ 0.0010 μM
1094	38% @ 0.0010 μM
1095	0.0016
1096	65% @ 0.0030 μM
1097	0.0026
1098	71% @ 0.0030 μM
1099	36% @ 0.0010 μM
1100	70% @ 0.010 μM
1101	35% @ 0.0010 μM
1102	61% @ 0.0030 μM
1103	67% @ 0.0030 μM
1104	37% @ 0.0030 μM
1105	0.0016
1106	0.0022
1107	0.0043
1108	0.0032
1109	0.0031
1110	46% @ 0.0010 μM
1111	51% @ 0.0030 μM
1112	0.0015
1113	0.0075
1114	0.0015

494	0.11
495	0.0094
496	0.18
497	0.012
498	0.0022
499	0.0035
500	0.0073
501	0.24
502	0.052
503	0.17
504	0.0024
505	0.027
506	0.06
507	0.028
508	61% @ 0.0030μM
509	0.0029
510	0.0028

804	0.002
805	0.0018
806	0.0033
808	71% @ 0.0030 μM
809	37% @ 0.0010 μM
810	64% @ 0.0030 μM
811	68% @ 0.0030 μM
812	60% @ 0.0030 μM
813	0.013
814	0.01
815	71% @ 0.0030 μM
816	0.0043
817	52% @ 0.0030 μM
818	0.0035
819	0.0019
820	0.0024
821	0.37
822	0.0032
823	0.0019
824	0.0026
825	0.0026
826	0.0035
827	60% @ 0.0030 μM

1115	0.0016
1116	59% @ 0.0030 μM
1117	0.0028
1118	0.0029
1119	41% @ 0.0010 μM
1120	0.003
1121	45% @ 0.0030 μM
1122	0.0024
1123	0.0033
1124	0.0025
1125	50% @ 0.0010 μM
1126	0.0028
1127	60% @ 0.0030 μM
1128	43% @ 0.0030 μM
1129	0.0024
1130	51% @ 0.0010 μM
1131	0.0059
1132	0.0060
1133	0.071
1134	47% @ 0.0030 μM

【2102】 細胞增生組合治療方法

【2103】 化合物式(0)(化合物I)與抗癌藥物(化合物II)之組合治療效果係以以下方法評估。人類癌細胞株，如A375，以2×10^3-4×10^3細胞/孔之數量培養於96孔細胞培養盤。細胞先行培養16-24小時再給予化合物或控制組DMSO(0.1-0.5%)，細胞經化合物(0.1%-0.5%(v/v)溶於DMSO)處理72-96小時後，加入20μl阿爾瑪藍反應。於37℃反應6小時之後，使用Spectramax Gemini reader (Molecular Devices；激發：535 nm，發光：590 nm)讀取結果。GI_{50}值以S狀劑量反應方程式(sigmoidal dose response equation)(Prism GraphPad software，La Jolla，CA，USA)計算，得出組合不同劑量之化合物I時化合物II之GI_{50}。於化合物I次有效劑量存在下GI_{50}之降低時，判定加乘作用。於化合物I和化合物II之組合造成之藥效與個別化合物造成之藥效之總和相等時，判定累加效應。若造成GI_{50}提高，如二化合物之藥效低於個別造成之藥效之總和，判定拮抗作用。

【2104】 藥學配方

【2105】 (i) 錠劑配方

【2106】 錠劑組合物，包含本說明書定義式(0)、(1)和其次式之化合物，藉由混合適當量之化合物(例如50-250mg)和適當之稀釋劑、崩解劑、壓縮劑(compression agent)、和/或助流劑(glidant)來製備。一可能之劑型包刮50mg之化合物和197mg之乳糖(BP)作為稀釋劑，以及3mg之硬脂酸鎂作為潤滑劑，並且使用習知技術壓縮錠劑；錠劑壓縮後可另覆膜。

【2107】 (ii) 膠囊配方

【2108】 膠囊配方之製備方法包括，混合100-250mg(例如100mg)之本說明書定義式(0)、(1)和其次式之化合物，以及等量之乳糖(例如100mg)，並填充至標準不透光之明膠硬膠囊；可依實際需求，另混入適當量之崩解劑和/或助流劑。

【2109】 (iii) 注射劑配方I

【2110】 腸道外注射之組合物之製備方法包括，將本說明書定義式(0)、(1)和其次式之化合物(如化合物鹽類)溶解於10%丙二醇(propylene glycol)水溶液，得到活性化合物之重量百分比為1.5%之溶液；將該化合物溶液過濾消毒，填充至安瓿並密封。該化合物溶液於消毒前，可選擇性地製備為等滲透壓溶液。

【2111】 (iv) 注射劑配方II

【2112】 腸道外注射之組合物之製備方法包括，將本說明書定義式(0)、(1)和其次式之化合物(如化合物鹽類)(2mg/ml)和甘露醇(50mg/ml)溶解於水，過濾消毒後填充至可密封之1ml試管、安瓿、或預填充針筒。

【2113】 (v) 注射劑配方III

【2114】 靜脈注射或輸液之配方之製備方法包括，將本說明書定義式(0)、(1)和其次式之化合物(如化合物鹽類)溶解於水(20mg/ml)，且可選擇性地調整為等滲透壓，而後將試管密封以及高壓蒸氣消毒；或填充至安瓿、試管、或預填充針筒，並過濾消毒及密封。

【2115】 (vi) 注射劑配方IV

【2116】 靜脈注射或輸液之配方之製備方法包括，將本說明書定義式(0)、(1)和其次式之化合物(如化合物鹽類)溶解於緩衝溶液如0.2M乙酸(pH 4.6)(20mg/ml)，再密封試管並高壓蒸氣消毒；或填充至預填充針筒，並過濾、或高壓蒸氣消毒及密封。

【2117】 (vii) 皮下或肌肉內注射配方

【2118】 皮下或肌肉內注射之配方之製備方法包括，將本說明書定義式(0)、(1)和其次式之化合物(如化合物鹽類)混合於醫藥等級之玉米油，得到濃度為5-50mg/ml(如5mg/ml)之溶液，再消毒並填充至適當容器。

【2119】 (viii) 冷凍劑型配方

【2120】 本說明書定義式(0)、(1)和其次式之化合物等分裝於50ml試管並冷凍乾燥；冷凍乾燥時，使用單步驟冷凍方法於-45℃將醫藥組合物冷凍；回溫時溫度上升至-10℃，再下降至-45℃冷凍，而後於25℃初步乾燥約3400分鐘，再於50℃以多步驟再次乾燥。初步及再次乾燥時，壓力為80毫托(millitorr)。

【2121】 (ix) 冷凍劑型配方II

【2122】 本說明書定義式(0)、(1)和其次式之化合物或其鹽類等分裝於50ml試管並冷凍乾燥；冷凍乾燥時，使用單步驟冷凍方法於-45℃將醫藥組合物冷凍；回溫時溫度上升至-10℃，再下降至-45℃冷凍，而後於25℃初步乾燥約3400分鐘，再於50℃以多步驟再次乾燥。初步及再次乾燥時，壓力為80毫托(millitorr)。

【2123】 (x) 用於靜脈注射之冷凍劑型配方 III

【2124】 緩衝溶液之製備方法包括，將本說明書定義式(0)、(1)和其次式之化合物溶解於緩衝溶液，過濾去除特定雜質後填充入容器(如第一型玻璃試管)，並部分密封(例如使用Fluorotec封存)。若該化合物及配方足夠穩定，可以高溫(121℃)蒸氣消毒適當時間；若於高溫蒸氣中不穩定，則使用適當之過濾殺菌，並於無菌環境填充至無菌試管。以適當循環將該溶液冷凍乾燥，完成冷凍乾燥後，試管回填氮氣至一般氣壓，封存並密封(例如使用鋁片)。針對靜脈注射，冷凍乾燥之固態物溶解於藥學上可接受之稀釋劑，如0.9%鹽水或5%葡萄糖。該溶液可

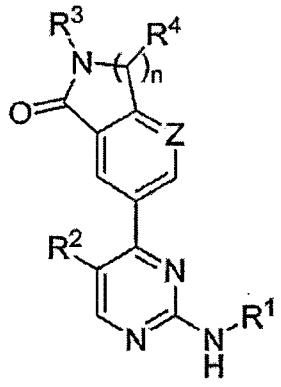
於給藥前調劑或稀釋至輸液袋(包含藥學上可接受之稀釋劑，如0.9%鹽水或5%葡萄糖)。

【2125】 (xii) 瓶裝粉劑

【2126】 口服組合物之製備方法包括，將式(0)、(1)和其次式之化合物填充至瓶罐或試管，並回溶於適當之稀釋劑如水、果汁、或市面上可購得之載劑，如OraSweet或Syrspend，還原溶液可調配於量杯或口服注射器以便給藥。

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種化合物或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物，其中，該化合物如式(2)所示：



(2) ；其中：

n係1或2；

Z係選自C-R^z和N；

R^z係選自氫、鹵素、甲氧基、和選擇性地經羥基或甲氧基取代之C_{1-3}烷基；

R^1係選自：

- -$(Alk^1)_t$-Cyc^1；其中，t係0或1，以及Alk^1係選擇性地經一或二羥基取代之直鏈或支鏈之C_{1-4}亞烷基；以及
- 未經取代或經1、2、或3個R^5取代之C_{1-6}非環碳氫基團；其中，R^5係選自羥基、側氧基、氟、氰基；其中，一或二但非全部該碳氫基團之碳原子可以O或N替換；

Cyc^1係環基團，選自(a)3-9員非芳香單環和雙環和包含0、1、2、或3個選自O、N、S、S(O)、和$S(O)_2$之雜原子之雜環、(b)5-6員包含1、2、或3個雜原子之單雜芳香環，其中雜原子數為1時該雜原子係N，以及當其他雜原子存在時係選自N、O、和S、以及(c)3-7員單環碳基團，其中每個環基團(a)、(b)、和(c)各自係未經取代或經1、2、或3個R^6取代，R^6係選自羥基、側氧基、氟、胺

基、$NH(Hyd^1)$、$N(Hyd^1)_2$、$O\text{-}Hyd^1$、$-C(=O)\text{-}Hyd^1$、$-C(=O)\text{-}O\text{-}Hyd^1$、和$Hyd^1$，其中$Hyd^1$係選擇性地經一或多選自氟、羥基、和甲氧基之取代基取代之$C_{1\text{-}4}$非芳香碳氫團基；

R^2係選自氫、鹵素、和選擇性地經一或多個氟原子取代之$C_{1\text{-}3}$碳氫基團；

R^3係氫或$L^1\text{-}R^7$基團；

R^4係選自氫、甲氧基和選擇性地經羥基、胺基、單或雙$C_{1\text{-}2}$烷胺基、環胺基、或甲氧基取代之$C_{1\text{-}3}$烷基；其中，該環胺基係飽和4-7員雜環基團，包括一氮環員以及選擇性地包括一第二雜原子，該第二雜原子係選自O、N、和S；其中，該環胺基以其氮環員連結至該$C_{1\text{-}3}$烷基；其中，該環胺基係選擇性地經一或二個甲基取代；其中，不多於一個R^4非氫或甲基；

L^1係選自一化學鍵、Alk^2、$Alk^2\text{-}O$、和$Alk^2\text{-}C(=O)$；其中Alk^2係選擇性地經一或多個選自羥基、甲氧基、胺基、甲胺基、二甲胺基、和氟之取代基取代之長鏈或支鏈之$C_{1\text{-}4}$亞烷基；

R^7係選自：

氫；

CO_2H；

NR^8R^9；

碳環或雜環，具有3-12環員，其中0、1、2、或3個雜原子環員係選自O、N、S、和S之氧化態，該碳環或雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；以及

非環狀$C_{1\text{-}8}$碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀$C_{1\text{-}8}$碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、氰基、羧基、胺基、單

或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-12環員；該3-12環員具有0、1、2、或3個雜原子環員選自O、N、S、和S之氧化態；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一或二但非全部之該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳原子選擇性地以O、S、SO、SO_2、或NR^{11}替換；

R^8係選自氫和C_{1-4}碳氫基團，該C_{1-4}碳氫基團選擇性地經一或二個取代基取代，該C_{1-4}碳氫基團之取代基係選自羥基、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、和4-7員飽和雜環，該4-7員飽和雜環具有1-2個雜原子環員選自O和N，該單或雙C_{1-4}烷胺基和4-7員飽和雜環各自選擇性地經1-2個羥基或C_{1-3}烷基取代；

R^9係選自：

氫；

碳環或雜環，具有3-12環員，其中0、1、2、或3個雜原子環員係選自O、N、S、和S之氧化態，該碳環或雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；以及

非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、氰基、羧基、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該碳環和雜環具有3-12環員；該3-12環員具有0、1、2、或3個雜原子環員選自O、N、S、和S之氧化態；該碳環或雜環係選擇性地經一或多個R^{10}取代；其中，一或二但非全部該非環狀C_{1-8}碳氫基團之碳原子選擇性地以O、S、SO、SO_2、或NR^{11}替換；

或NR^8R^9形成一雜環基團，具有4-12環員，其中，除了NR^8R^9之氮原子之外，該雜環基團選擇性地另包含1或2個雜原子環員選自O、N、S、和S之氧化態；其中，NR^8R^9之雜環基團選擇性地經一或多個R^{10}取代；

R^{10}係選自：

鹵素、羥基、側氧基、氰基；

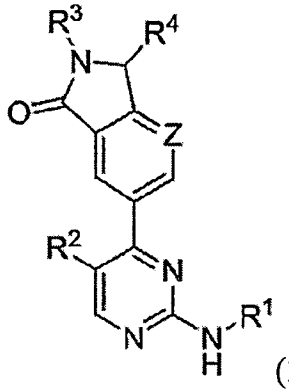
OR^{12}，其中R^{12}係C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基，各自選擇性地經鹵素取代；

非環狀C_{1-8}碳氫團基，選擇性地經一或多個取代基取代，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之取代基係選自羥基、側氧基、鹵素、氰基、羧基、胺基、單或雙C_{1-4}烷胺基、碳環和雜環，該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳環和雜環具有3-7環員；該3-7環員具有0、1、2、3、或4個雜原子環員選自O、N、S；該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳環和雜環係選擇性地經一或多個R^{13}取代，其中R^{13}係選自羥基、鹵素、氰基、胺基、$-NH(Hyd^1)$、$-N(Hyd^1)_2$、和$-(O)_v-Hyd^1$，其中v係0或1；其中，一或二個但非全部該非環狀C_{1-8}碳氫團基之碳原子選擇性地以O、S、SO、SO_2、或NR^{11}替換；以及

碳環和雜環基團，具有3-7環員；該3-7環員具有0、1、2、3、或4個雜原子環員選自O、N、S；其中，該碳環和雜環係選擇性地經一或多個R^{13}取代；以及

R^{11}係選自氫和C_{1-4}碳氫基團。

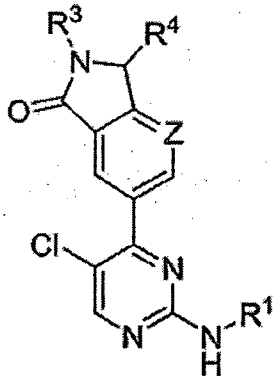
【第2項】如申請專利範圍第1項揭示之化合物或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物，其中，該化合物如式(3)所示：



(3)

其中，R^1、R^2、R^3、R^4、和Z之定義與申請專利範圍第1項揭示之定義相同。

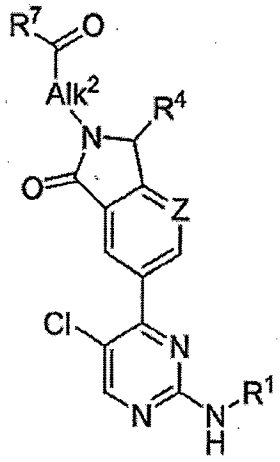
【第3項】 如申請專利範圍第1項揭示之化合物或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物，其中，該化合物如式(5)所示：



(5)

其中，R^1、R^3、R^4、和Z之定義與申請專利範圍第1項揭示之定義相同。

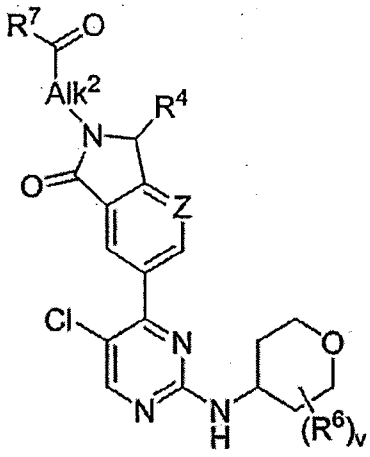
【第4項】 如申請專利範圍第1項揭示之化合物或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物，其中，該化合物如式(6)所示：



(6)

其中，R^1、R^4、R^7、Alk^2、和Z之定義與申請專利範圍第1項揭示之定義相同。

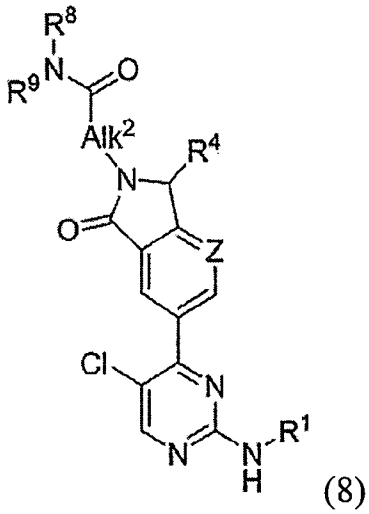
【第5項】 如申請專利範圍第1項揭示之化合物或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物，其中，該化合物如式(7)所示：



(7)

其中，R^4、R^6、R^7、Alk^2、和Z之定義與申請專利範圍第1項揭示之定義相同，且v係0、1、2或3。

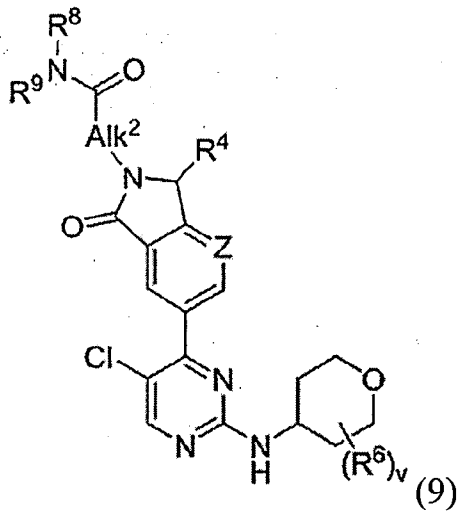
【第6項】如申請專利範圍第1項揭示之化合物或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物，其中，該化合物如式(8)所示：



(8)

其中，R^1、R^4、R^8、R^9、Alk^2、和Z之定義與申請專利範圍第1項揭示之定義相同。

【第7項】如申請專利範圍第1項揭示之化合物或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物，其中，該化合物如式(9)所示：



(9)

其中，R^4、R^6、R^8、R^9、Alk^2、和Z之定義與申請專利範圍第1項揭示之定義相同，v係0、1、2、或3。

【第8項】 如申請專利範圍第7項揭示之化合物或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物，其中

R^4係氫；

v係0；

R^8係氫；

R^9係選擇性地經一或多個取代基取代之飽和非環C_{1-3}碳氫基團，該飽和非環C_{1-3}碳氫基團之取代基係選自羥基和選擇性地經一或多個取代基R^{10}取代之苯基；

R^{10}係選自氟、甲基、甲氧基、二甲胺基；

Alk^2係選自CH_2和$CH(CH_3)$；以及

Z係CH。

【第9項】 一種化合物或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物，其中，該化合物係選自：

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)醋酸、

N-三級丁基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-甲基環丁基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-甲基環己基)乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(2-甲基吡咯烷-1-基)-2-側氧基乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(3-苯基吡咯烷-1-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(3-甲基氧環丁烷-3-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(4,4-二氟環己基)乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-2-側氧基乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-側氧基乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(5,6,7,8-四氫-1,7-萘啶-7-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(7-氟-3-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-2-側氧基乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-N-甲基乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-甲基環丙基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-甲基環戊基)乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-(2-側氧基-2-{1H，2H，3H，4H-吡咯並[1,2-a]吡嗪-2-基}乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(2,5-二甲基嗎啉-4-基)-2-側氧基乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基-N-(2-甲基丁-2-基)乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-{2-側氧基-2-[(2S)-2-(三氟甲基)哌啶-1-基]乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(4-甲基四氫吡喃-4-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-環丙基丙-2-基)乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-{2-側氧基-2-[3-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(2-{2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基}-2-側氧基乙基)-6-{5-氯-2 -[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(2,2-二甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-甲基戊-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(3-甲基戊-3-基)乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(八氫-1H-異吲哚-2-基)-2-側氧基乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-(2-{八氫環戊二烯並[b]吡咯-1-基}-2-側氧基乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基-N-(四氫吡喃-4-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R，2R)-2-甲基環丙基]乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-(2-{八氫環戊二烯並[c]吡咯-2-基}-2-側氧基乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(2-{2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基}-2-側氧基乙基)-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-苯基丙-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2,6-二甲基四氫吡喃-4-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-甲基四氫吡喃-4-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)乙醯胺、

2-(2-{8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}-2-側氧基乙基)-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基-N-(2-苯基乙基)乙醯胺、

2-[2-(氮雜環庚烷-1-基)-2-側氧基乙基]-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-3-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(2,3,4,5-四氫-1H-2-苯並氮呼-2-基)乙基] -2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(4-氯-2-甲氧基苯基)甲基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(5-氯-2-甲氧基苯基)甲基]乙醯胺、

2-{2-[(4aR，8aR)-十氫異喹啉-2-基]-2-側氧基乙基}-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-環己基丙-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(3-氟苯基)丙-2-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(5-氟-2-甲氧基苯基)甲基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(4-氯苯基)丙-2-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(4-氟-2-甲氧基苯基)甲基]乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3S)-3-(羥甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]-2-側氧基乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(4-氟苯基)丙-2-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基-N-(1-甲基環戊基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基-N-(1-甲基環丁基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(3-氯苯基)丙-2-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-環戊基-N-甲基乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並氮呯-1-基)乙基] -2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫喹啉-1-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(2-甲氧基苯基)甲基]乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(1,1-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-2-側氧基乙基] -2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-{2-側氧基-2-[4-(1,3-噻唑-2-基)哌啶-1-基]乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(3-苯基氮雜環丁烷-1-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基-N-(2-苯基丙-2-基)乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-{2-側氧基-2-[(3S)-3-苯基哌啶-1-基]乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-{2-側氧基-2-[(3R)-3-苯基哌啶-1-基]乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(4-苯基哌啶-1-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

N-三級丁基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-乙基乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-2-側氧基乙基] -2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(2,3,4,5-四氫-1,4-苯並氮呯-4-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(2-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呯-3-基)-2-側氧基乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

N-苄基-2-(6-{5-氯-2 -[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-甲基-1-苯基丙-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-苯基乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-苯基乙基]乙醯胺、

N-苄基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-羥乙基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S，2R)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-苯基環丁基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(3-苯基氧雜環丁-3-基)乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-{2-[1-(羥基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]-2-側氧基乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(羥甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-{2-[1-(羥甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-3-基]-2-側氧基乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-(2-側氧基-2-{5H，6H，7H，8H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-6-基}乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1,2,3,4-四氫萘-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-{2-側氧基-2-[8-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

N-[2-(三級丁基胺基)乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

N-三級丁基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-羥乙基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-環丙基丙-2-基)-N-甲基乙醯胺、

N-三級丁基-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-5-側氧基-5H，6H，7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-甲基乙醯胺、

N-三級丁基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基乙醯胺、

N-三級丁基-N-甲基-2-(6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

N-三級丁基-2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-(羥甲基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基乙醯胺、

2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-(羥甲基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基乙醯胺、

2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-(羥甲基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-環戊基乙醯胺、

N-三級丁基-2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[(3-甲基氧環丁烷-3-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(嗎啉-4-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[(四氫呋喃-2-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-[(5-三級丁基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(四氫呋喃-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-(2-羥丙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-[2-(三級丁氧基)乙基]-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(環戊氧基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[(吡咯啶-2-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-1,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-1,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

N-三級丁基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N，2-二甲基丙醯胺、

(2R)-N-三級丁基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基丙醯胺、

N-三級丁基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-甲基丙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-(1-甲基-2-側氧基哌啶-3-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(1-三級丁基-2-側氧基吡咯啶-3-基)-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-2-[(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

7-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-酮、

2-(環丙烷甲基)-6-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

N-苯甲基-N-甲基-2-(6-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

N-甲基-2-(6-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-苯乙基)乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

N-苯甲基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基乙醯胺、

7-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-酮、

2-(6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯、

2-(6-{5-氟-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯、

6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-甲基-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮 甲酸鹽、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯、

3-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙酸、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[3-側氧基-3-(吡咯啶-1-基)丙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(7-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙酸三級丁酯、

N-三級丁基 -2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-(2-甲基哌啶-1-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-環己基-N-甲基乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(2-{4-氮雜螺[2.5] 辛烷基-4-基}-2-側氧乙基)-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-環丙基-N-甲基乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-環己基乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-(2-乙基哌啶-1-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-甲基丁烷-2-基)乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-(3-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-環戊基乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(四氫吡喃-4-基)乙醯胺、

6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

N-三級丁基-N-甲基-2-(6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

N-三級丁基-2-(6-{5-氟-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基乙醯胺、

6-{5-氟-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

4-[(5-氯-4-{3-側氧基-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}嘧啶-2-基)胺]哌啶-1-羧酸三級丁酯、

6-{5-氯-2-[(2,3-二羥丙基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(1,3-二羥基丙-2-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(2-甲氧基乙基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(環氧丁烷-3-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(丙-2-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{2-[(1-乙醯哌啶-4-基)胺]-5-氯嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫呋喃-3-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-[2-(三級丁基胺)-5-氯嘧啶-4-基]-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-(5-氯-2-{[反式-4-羥基環己烷基]胺}嘧啶-4-基)-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-[5-氯-2-(環己基胺) 嘧啶-4-基]-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-(5-氯-2-{[反-4-甲氧基環己烷基]胺}嘧啶-4-基)-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-(5-氯-2-{[反-3-羥基環丁烷基]胺}嘧啶-4-基)-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-(5-氯-2-{[順-3-羥基環丁烷基]胺}嘧啶-4-基)-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{2-[(1-乙醯基四氫吖唉-3-基)胺]-5-氯嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(2-甲基四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(3-甲基四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-[5-氯-2-({8-氧雜二環(oxabicylco)[3.2.1]辛烷-3-基}胺)嘧啶-4-基]-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-[5-氯-2-({2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基}胺)嘧啶-4-基]-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-甲基-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

N-三級丁基-N-甲基-2-(6-{5-甲基-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-i 異吲哚-2-基)乙醯胺、

6-{5-環丙烷基-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-乙基-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(哌啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮鹽酸鹽、

6-{5-氯-2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]吡啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸三級丁酯、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]吡啶-4-基}-2-[2-(3-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-[5-氯-2-(苯胺)吡啶-4-基]-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(2-甲基吡啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]-5-(乙烯基)嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]-5-(丙-1-烯-2-基)嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]-5-(丙-2-基)嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[5-(羥甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-3-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-苯基環丙烷基)乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[2-(羥甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-3-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-甲基-1-苯氧丙-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-苯乙基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N- (2-環己基乙基) 乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-環己基乙基)-N-甲基乙基胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(二甲基胺)乙基]-N-(2-苯乙基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-羥乙基)-N-(2-苯乙基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[4-(羥甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-1-(吡啶-2-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-1-(吡啶-3-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-1-(吡啶-4-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-羥基-3-(3-甲氧苯基)丙-2-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(3-氟吡啶-2-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-氟吡啶-2-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(1,3-噻唑-4-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(吡啶-3-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-1-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吲唑-4-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(1,3-噻唑-2-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(3,5-二甲苯基)丙-2-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)丙-2-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(吡啶-4-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(吡嗪 2-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{5H,6H,7H-環戊烷[b]吡啶-7-基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2-乙基-1,3-噻唑-4-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[2-(丙-2-基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(羥甲基)環戊基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(4-氯吡啶-2-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(羥甲基)吡啶-2-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧、基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-氰吡啶-2-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-甲基吡啶-4-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(2S)-1-羥基-3-(3-甲氧苯基)丙-2-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)丙-2-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(1,3-噻唑-4-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-2-羥基-1-(1,3-噻唑-2-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(1,3-噻唑-2-基)丙-2-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(嘧啶-5-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5 氯 -2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{5H,6H,7H-環戊烷[b]吡啶-5-基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(3-甲基吡啶-2-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-{咪唑[2,1-b][1,3]噻唑-6-基}乙基乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-羥基環己烷基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-羥基環己烷基)乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3S)-3-羥基哌啶-1-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R,2S)-2-羥基-1-(噻吩-2-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-(吡啶-2-基)丙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(噻吩-3-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)丙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-2-羥基-1-(噻吩-2-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)丙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟吡啶-2-基)-2-羥乙基]乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-羥基環戊烷基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2,5-二甲基-1,3-噻唑-4-基)乙基]乙醯胺、

N-[(1R)-1-(3-三級丁基苯基)乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[2-(羥甲基)哌啶-1-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(2S)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2R)-2-羥基環戊烷基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R,2S)-2-羥基環戊烷基]乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3R)-3-羥基哌啶-1-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(2R,6S)-2,6-二甲基哌啶-1-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-(4-環丙烷基哌啶-1-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(2S)-1-羥基-3,3-二甲基丁烷-2-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-1-環丙烷基-2-羥丙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(5-甲基噻吩-3-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(6-氰吡啶-2-基)-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(4-乙基-1,3-噻唑-2-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(羥甲基)環己烷基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(6-乙氧基吡啶-2-基)-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(6-乙基吡啶-2-基)-2-羥乙基]乙醯胺三氟乙酸、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-環丙烷基-2-羥乙基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥丙-2-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-{咪唑[1,2-a]吡啶-2-基}乙基)乙醯胺、

3-{1-[2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺基]乙基}哌啶-1-羧酸三級丁酯、

(S)3-{(R)1-[2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺基]乙基}哌啶-1-羧酸三級丁酯、

(R)3-{(R)1-[2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺基]乙基}哌啶-1-羧酸三級丁酯、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(哌啶-3-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(R)-1-((S)-哌啶-3-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(R)-1-((R)-哌啶-3-基)乙基]乙醯胺、

N-[1-(1-乙醯哌啶-3-基)乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

N-[(R)-1-((S)-1-乙醯哌啶-3-基)乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

N-[(R)-1-((R)-1-乙醯哌啶-3-基)乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(1-羥基-2-苯丙-2-基)胺]乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲基胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙酸甲酯、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(四氫吡喃-3-基)甲基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(四氫吡喃-4-基)甲基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[(1S,2S)-2-羥環己基]甲基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[(1S,2R)-2-羥環己基]甲基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(環己基甲基)乙醯胺、

N-[(1-乙醯哌啶-3-基)甲基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-環己基乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1-羥環己基)甲基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[1-(羥甲基)環己基]甲基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1-甲基-2-側氧哌啶-3-基)甲基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2,2,2-三氟-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(S)-(1-羥環丙基)(苯基)甲基]乙醯胺、

N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]-2-(6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫呋喃-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[(四氫呋喃-3-基)甲基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[(四氫呋喃-2-基)甲基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{2-[(1-乙醯四氫吖唉-3-基)胺]-5-氯嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[(1S,2S)-2-羥基環己烷基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{2-[(1-乙醯哌啶-4-基)胺]-5-氯嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[反式-4-甲氧環己基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S,2S)-2-羥基 1-苯丙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(氧環丁烷-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基 1-苯丙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[反式-4-甲氧基環己烷基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-苯丙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[反式-4-羥環己基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3S)-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3R)-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-(5-氯-2-{[2-(丙-2-基)四氫吡喃-4-基]胺}嘧啶-4-基)-2-[2-側氧基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-溴-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-溴-2-[(丙-2-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-溴-2-{[(2S)-1-羥基丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-溴-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-苯基丙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(丙-2-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1S)-2 羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)丙基]-3-羥基丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-3-羥基丙醯胺、

(2R)-N-[(1R)-1-(2H-1,3-苯並二氧雜環戊-5-基)以基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丁醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1R)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-乙氧基苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-苯丙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)苯基]乙基]-3-羥基丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(二氟甲氧)苯基]乙基]-3-羥基丙醯胺、

(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲基胺)嘧啶-4-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-3-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥基丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-3-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[反式-4-甲氧環己基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-3-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(3-甲氧苯基)甲基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[2-(3-甲氧苯基)丙-2-基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲基苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-氟-3-甲氧苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-氟-5-甲基苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)乙基]-3-羥基丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1R)-1-(5-甲氧基-2-甲苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[5-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]-3-羥基丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1-羥環丙基)(苯基)甲基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥基丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-3-羥基-N-[2-(3-甲氧苯基)丙-2-基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(1,3-二羥基丙-2-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[(3R,4S)-3-羥基四氫吡喃-4-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥基丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[反式-4-羥基環己基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(丙-2-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[(2R)-1-羥基丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(2-羥丙基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(2-乙醯胺乙基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(2-氰乙基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(氰甲基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[3-羥基-2-(羥甲基)丙基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(2-羥乙基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[反式-3-羥環戊烷基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[1-(羥甲基)環丙基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[3-(羥甲基)氧環丁-3-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{2-[(1-乙醯哌啶-4-基)胺]-5-氯嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(氧環丁烷-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-{6-[5-氯-2-({2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基}胺)嘧啶-4-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(丙-2-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-{6-[5-氯-2-(甲基胺)嘧啶-4-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[(1R,3R)-3-羥基環戊烷基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[(1S,3R)-3-羥基環戊烷基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[(3R)- 四氫吡喃-3-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-甲氧丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[(2S,3R)-3-羥基丁烷-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[(3S)- 四氫吡喃-3-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥基丁烷-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[1-(羥甲基)環丁基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-{6-[5-氯-2-(乙基胺)嘧啶-4-基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲苯基)乙基]乙醯胺、

(2R)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]-2-(6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺、

(2R)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲苯基)乙基]-2-(6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(1,5-二甲基-1H- 吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(7-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-(2-側氧基-2-{6-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基}乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-側氧基-2-[6-(嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(4-氯苯基)-2-羥乙基]乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-(4-甲基-4-苯基哌啶-1-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(4-氰苯基)-丙-2-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-2-羥基-1-苯乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-苯乙基]乙醯胺、

(反式) 2-{2-[(4aS,8aR)-十氫異喹啉-2-基]-2-側氧乙基}-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[2-(甲氧基甲基)苯基]甲基}乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3R)-3-(羥甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-[2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯基]-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-腈、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-苯基丁-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2,3-二氫-1-苯並呋喃-3-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[2-(羥甲基)苯基]甲基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[2-(2-羥乙氧基)苯基]甲基}乙醯胺、

3-[2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呯-7-腈、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-3-羥基-1-苯丙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-羥基-3-苯基丙-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-羥基-1-苯丙基)-乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-1-(4-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-3-羥基-1-苯丙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(3-氟苯基)-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{2-羥基-1-[4-(丙-2-基氧基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-環己基-2-羥乙基]-乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-2-(2-甲苯基)乙基]-乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-1-(2-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羥乙基]-乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-2-甲基-1-苯丙基]-乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-3-甲氧苯基)-2-羥乙基]-乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲苯基)-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2R)-2-羥基-6-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[3,3-二氟-1-(羥甲基)環丁基]乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-(3-甲基-3-苯基四氫吖唉-1-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮 、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3S)-3-(2-羥乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3S)-7-氟-3-(羥甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

N-(2-苯甲基-1-羥丙-2-基)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氯苯基)-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(4-環丙基苯基)-2-羥乙基]乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧基-2-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-6-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-5-甲苯基)-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-苯丙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2R)-2-羥基-1-苯丙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-羥基-2-苯基丁-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-羥基-1-{咪唑[1,2-a]吡啶-8-基}乙基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(1,3-二氫-2-苯並呋喃-4-基)-2-羥乙基]-乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-乙苯基)-2-羥乙基]-乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-環丙基苯基)-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(4-氟-3-甲氧苯基)-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-(二氟甲基)苯基]-2-羥乙基]-乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-1-(3-乙基苯基)-2-羥丙基]-乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(羥甲基)-6-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(羥甲基)-6-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(羥甲基)-6-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1,3-二羥基-2-苯基丙-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[3-(四氫呋喃-2-基)苯基]乙基]乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-(2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-[2-(7-氯-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-3-基)-2-側氧乙基]-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R,2R)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺、

N-(2-胺乙基)-N-苯甲基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(2-甲氧苯基)丙-2-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[3-(羥甲基)苯基]甲基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-1-(2-甲基苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-羥基-2-苯基丙-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(2R)-1-羥基-2-苯基丙-2-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(2S)-1-羥基-2-苯基丙-2-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(3-氰苯基)丙-2-基]乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-(1-羥基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-3-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

N-[(1S)-2-胺-1-苯乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基}-2-{2-[(1R)-5-(羥甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基}-2-{2-[(1S)-5-(羥甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-{2-[1-(胺甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-3-基]-2-側氧乙基}-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[7-(羥甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-3-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-(1-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2-氟苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(羥甲基)苯基]乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[4-(乙氧基甲基)苯基]甲基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(嘧啶-5-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(3-丙氧基苯基)甲基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2,6-二氟苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[5-氟-2-(1H-吡唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[3-(乙磺醯基)苯基]甲基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(吡啶-4-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[3-(1H-1,2,3,4- 四唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(3-氟-4-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(4-環丙基苯基)甲基]乙醯胺、

N-[(1R)-1-(2H-1,3-苯並二氧雜環戊-5-基)乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-甲氧基-2-苯基丙-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2-甲氧基-5-甲基苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(吡啶-3-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[3-(1H-咪唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2,3-二甲基苯基)-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[3-(1,3-噻唑-2-基)苯基]甲基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[3-(1H-吡咯-1-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-1-(4-甲苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(1H-吡咯-1-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(2-氟苯基)甲基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2,4-二甲基苯基)-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(4-甲磺醯基苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(喹噁啉-6-基)甲基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(2-甲基丙基)苯基]乙基}乙醯胺、

N-[1-(4-三級丁基苯基)乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(3-甲氧苯基)丙-2-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2,4-二氟苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(3-氰苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2,3-二氫-1,4-苯並並二氧雜環己烯(benzodioxin)-6-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[4-(羥甲基)苯基]甲基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(3,4-二氫-2H-1,5-苯並並二氧雜環庚烯-7-基)乙基]乙醯胺、

N-(1-{[1,1'-聯苯]-4-基}乙基)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5 氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(3,4-二氟苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(嗎啉-4-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(3-氟苯基)甲基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(哌啶-1-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(4-丙氧苯基)甲基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(3-甲氧苯基)甲基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(3-氰苯基)丙-2-基]乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-(1-羥基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-3-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

N-[(1S)-2-胺-1-苯乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基}-2-{2-[(1R)-5-(羥甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基}-2-{2-[(1S)-5-(羥甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-{2-[1-(胺甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-3-基]-2-側氧乙基}-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[7-(羥甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並氮呼-3-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-(1-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2-氟苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(羥甲基)苯基]乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[4-(乙氧基甲基)苯基]甲基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(嘧啶-5-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(3-丙氧基苯基)甲基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2,6-二氟苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[5-氟-2-(1H-吡唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[3-(乙磺醯基)苯基]甲基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(吡啶-4-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[3-(1H-1,2,3,4- 四唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(3-氟-4-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(4-環丙基苯基)甲基]乙醯胺、

N-[(1R)-1-(2H-1,3-苯並二氧雜環戊-5-基)乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-甲氧基-2-苯基丙-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2-甲氧基-5-甲基苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(吡啶-3-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[3-(1H-咪唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2,3-二甲基苯基)-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[3-(1,3-噻唑-2-基)苯基]甲基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[3-(1H-吡咯-1-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-羥基-1-(4-甲苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(1H-吡咯-1-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(2-氟苯基)甲基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2,4-二甲基苯基)-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(4-甲磺醯基苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(喹噁啉-6-基)甲基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(2-甲基丙基)苯基]乙基}乙醯胺、

N-[1-(4-三級丁基苯基)乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(3-甲氧苯基)丙-2-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2,4-二氟苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(3-氰苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2,3-二氫-1,4-苯並並二氧雜環己烯(benzodioxin)-6-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[4-(羥甲基)苯基]甲基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(3,4-二氫-2H-1,5-苯並並二氧雜環庚烯-7-基)乙基]乙醯胺、

N-(1-{[1,1'-聯苯]-4-基}乙基)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5 氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(3,4-二氟苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(嗎啉-4-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(3-氟苯基)甲基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[4-(哌啶-1-基)苯基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(4-丙氧苯基)甲基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(3-甲氧苯基)甲基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{2-[3-(羥甲基)苯基]丙-2-基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(2-羥基乙氧基)苯基]乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-羥苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{3-[(二甲基胺)甲基]苯基}乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(2,3-二羥丙基)苯基]乙基]乙醯胺、

N-[(1R)-1-[3-(2-胺基乙氧基)苯基]乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-羥乙基]丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)丙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-{4-[(二甲基胺)甲基]苯基}-2-羥乙基]乙醯胺鹽酸鹽、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-苯基丙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-甲苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(5-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙醯胺、

N-(5-氯-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(5-氰-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(4-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-({4-[(噻吩-2-基)甲基]苯基}甲基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-苯基吡咯啶-3-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(3,5-二氟苯基)乙基]乙醯胺、

N-[(1,3-苯並並噻唑-5-基)甲基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

2-(2-{10-氮雜三環[6.3.1.02,7] 十二烷-2,4,6-三烯-10-基}-2-側氧乙基)-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(2,3-二氟苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(2R)-3,3-二甲基丁-2-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-甲基-4-苯基丁-2-基)乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-(7-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並並氮呯-3-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(4-丙氧苯基)丙-2-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(2,3-二氫-1,4-苯並並二雜環己烯-6-基)丙-2-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(4-丙氧苯(propoxyphenyl))乙基]乙醯胺、

(2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(吡啶-2-基)丙-2-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{2-[4-(嘧啶-2-基)苯基]丙-2-基}乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-(2-側氧-2-{5H,6H,7H,8H,9H-嘧啶並並(pyrimido)[4,5-d]氮呯(azepin)-7-基}乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[3-(嘧啶-2-基)苯基]甲基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺] 嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(4-甲基-1,3-噻唑(thiazol)-2-基)丙-2-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(萘-2-基)甲基]乙醯胺、

4-{[2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺] 嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基) 乙醯胺]甲基}-N-環丙基苯甲醯胺、

N-{[4-(四氫吖唉-1-羰基)苯基]甲基}-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N -(3,3,3-三氟-1-苯基丙基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(吡啶-3-基)丙-2-基]乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-(2-側氧-2-{4-側氧-3H,4H,5H,6H,7H,8H,9H-嘧啶並並[4,5-d]氮呼-7-基}乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙-2-基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥-1-(3-甲基苯基)丙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-乙氧基-5-氟苯(fluorophenyl))-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N- [(1S)-1-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N- [(1S,2S)-1-(3-乙氧苯基)-2-羥丙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥丙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥丙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(4-環丙氧苯基(cyclopropoxyphenyl))-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N- [2-(羥甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺(相對順式立體化學)、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥-1-[3-(三氟甲基)苯基]丙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-3-甲基苯基)-2-羥乙基]乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[3-(羥甲基)-3-甲基四氫吖唉-1-基]-2-側氧乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥-1-苯乙基]-N-甲基乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺] 嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N - [(1S,2S)-2-羥-1-苯丁基]乙醯胺、

2-(6-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺) 嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((1S,2S)-1-(3-乙氧基-5-氟苯基)-2-羥丙基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥-1-[3-(甲氧甲基)苯基]乙基]乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二(2-甲氧乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

N-三級-丁基-2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-(2-羥乙基)-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基乙醯胺、

2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺] 啶-4-基}-1-(2-羥乙基)-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-苯基環丙基)乙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-3-(2-羥乙基)-2-[2-側氧-2-(2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並並氮呼(benzazepin)-3-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-(2-羥乙基)-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-甲基-N-(2-苯乙基)乙醯胺、

2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-(2-羥乙基)-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(2-苯丙-2-基)乙醯胺、

2-[1-(2-胺乙基)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-三級-丁基-N-甲基乙醯胺、

3-(2-胺乙基)-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[2-側氧-2-(2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並並氮呼-3-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-[1-(2-胺乙基)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-(2-苯丙-2-基)乙醯胺、

2-[1-(2-胺乙基)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S,2R)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚基-1-基]乙醯胺、

2-[(1S)-1-(2-胺乙基)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[(1R)-1-(2-胺乙基)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-((S)-5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺) 嘧啶-4-基)-1-甲基-3-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基)乙醯胺、

2-((R)-5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基)-1-甲基-3-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基)乙醯胺、

2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]乙醯胺、

2-((R)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]乙醯胺、

2-((S)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]乙醯胺、

6-(5-氯-2-{[4-(二甲胺)環己基]胺}嘧啶-4-基)-2-[2-側氧-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

6-(5-氯-2-{[3-(羥甲基)環己基]胺}嘧啶-4-基)-2-[2-側氧-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

(反式)6-(5-氯-2-{[(3R,4S)-3-羥四氫吡喃-4-基]胺}嘧啶-4-基)-2-[2-側氧-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

(順式)6-(5-氯-2-{[(3S,4S)-3-羥四氫吡喃-4-基]胺}嘧啶-4-基)-2-[2-側氧-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基) 乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N- [(1S)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(氧環丁烷(oxetan)-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[反-4-甲氧環己基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺) 嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲苯基)乙基]丙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[反-4-甲氧環己基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺] 嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[反-3-(羥甲基)環丁基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{2-[(2-苯丙-2-基)氧]乙基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-(2-苯丙-2-基)乙醯胺、

3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-6-[2-側氧-2-(2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並並氮呼-3-基)乙基]-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-5-酮、

2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧基-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-6-[2-(1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯並並氮呼-3-基)-2-側氧乙基]-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-5-酮、

2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-[3-(二氟甲氧)苯基]-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S,2R)-2-羥基-6-甲氧-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙醯胺、

2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(3-乙基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b] 吡啶-6-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(3-乙基苯基)-2-羥乙基] 丙醯胺、

(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧基-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-3-甲基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧基-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b] 吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺、

((2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b] 吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(氧環丁烷-3-基)胺] 嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[3-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(氧環丁烷-3-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[3-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-[3-(二氟甲氧)苯基]-2-羥乙基]丙醯胺、

2-[3-(5-氯-2-{[反-4-甲氧環己基]胺}嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺、

2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1R)-1-(6-甲氧吡啶-2)乙基]乙醯胺、

2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1R)-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-苯基丙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-(二氟甲氧)苯基]-2-羥乙基]乙醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(丙-2-基)胺] 嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-苯基乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(羥甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丁醯胺、

((2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-苯基丙基]丁醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2R)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基] 丙醯胺、

(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-苯基乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(羥甲基)苯基)乙基]丙醯胺、

682: (2R)- (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-苯基丙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-乙氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-3-甲基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R,3S)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丁醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1R)-1-苯基乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺、

(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-4-羥基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丁醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-2-基]乙基]丙醯胺、

2-(5-(5-氯-2-((四氫吡喃-4-基)胺)嘧啶-4-基)-1-(2-羥乙基)-3-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((R)-1-(3-甲氧苯基)乙基)乙醯胺、

(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲氧吡啶-4-基)胺)嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基)丙醯胺、

(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲基嘧啶-4-基)胺)嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(6-(二甲胺)吡啶-2-基)-2-羥乙基)丙醯胺、

(2R)-2-[3-(5-氯-2-{[反-4-羥環己基]胺}嘧啶-4-基)-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(1S,3S)-3-羥環戊基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-{1-[(1S)-2-羥基-1-苯基乙基]-2-側氧吡咯啶-3-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-3-羥基-N-[1-(3-甲基苯基)環丙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-羥基-N-[1-(3-甲基苯基)環丙基]-丙醯胺、

2-(1-苯甲基-2-側氧吡咯啶-3-基)-6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-甲氧-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-4-(二甲胺)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丁醯胺、

2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-4-甲氧-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺、

N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]-2-(6-{5-甲基-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(6-環丙基吡啶-2-基)-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(6-環丙基吡啶-3-基)-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-環丙基吡啶-2-基)-2-羥乙基]乙醯胺、

N-[1-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙醯胺、

(2R)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]-2-(6-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺、

(2R)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]-2-(6-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(喹啉-7-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(1-苯基-1H-吡唑-4-基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{1-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(3,3-二氟-1-苯基丙基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[4-(嘧啶-5-基)苯基]乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[4-(嘧啶-2-基)phenyl]乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[4-(1-甲基哌啶-4-基) 苯基]乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[4-(5-環丙基嘧啶-2-基)苯基]乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{4-[4-(羥甲基)嘧啶-2-基]苯基}乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(3-甲基氧環丁(methyloxetan)-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-甲氧-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-2-側氧哌啶(oxopiperidin)-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-6-側氧哌啶-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(吡啶-2-基)環丙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基]乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-環戊基丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-甲基環戊基)丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-5-側氧吡咯啶-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(1-苯基哌啶-3-基)乙醯胺、

(2R)-N-苯甲基-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]-2-甲基丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(3,3-二氟-1-苯基丙基)乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(3,3-二氟-1-苯基丙基)乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-[2-(二甲胺)乙基]-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

(2R)-2-{6-[5-氯-2-(苯基胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]-3-(1H-咪唑-4-基)丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)丙基]丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-{3-[(二甲胺)甲基]苯基}-2-羥乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

1-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]環丙烷-1-甲醯胺、

1-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]環丙烷-1-甲醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-{[6-(二甲胺)吡啶-2-基]甲基}乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(6-甲氧吡啶-2-基)甲基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]吡啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[1-(二甲胺)-3-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-[2-(甲胺)乙基]-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)丙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1,4-氧雜氮雜環庚(oxazepan)-6-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-乙醯胺基嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1,1-二氧-1λ6-噻嗯(thian)-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(1-側氧-1λ4-噻嗯-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-6-側氧-1,6-二氫吡啶-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]吡啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-[2-(二甲胺)乙基]-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-[2-(二甲胺)乙基]-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1,1-二甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]-4-(甲胺)丁醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]吡啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基吡啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(6-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺、

(2R)-2-{6-[5-氯-2-(苯基胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(丙-2-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺、

(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(丙-2-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)-2-甲基丙基]乙醯胺、

(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-triazol-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(1R,3R)-3-羥環戊基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(1R,3R)-3-羥環戊基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(1R,3R)-3-羥環戊基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1R)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S,2S)-1-(2-氟-5-甲基苯基)-2-羥丁基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-2-甲基-1-(3-甲基苯基)丙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(1R,3R)-3-羥環戊基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(二甲胺)嘧啶-4-基]乙基]丙醯胺、

2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-[2-(甲胺)乙基]-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

2-(5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-[2-(甲胺)乙基]-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)-2-甲基丙基]丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-2-甲基-1-(3-甲基苯基)丙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[2-(二甲胺)吡啶-4-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羥基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(丙-2-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-1-(5-氟-6-methyl吡啶-2-基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(4-氯-3-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-1-(5-氟吡啶-2-基)-2-羥丙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(嗎啉-4-基)苯基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-氯吡啶-2-基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)丙基]丙醯胺、

(2R)-2-{6-[5-氯-2-(環丁胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3,3-二氟環丁基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧環丁-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[3-(三氟甲基)苯基] 乙基]丙醯胺、

2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S)-1-(2-乙基苯基)-2-羥乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[反-3-羥環丁基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[反-3-羥環丁基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)丁基]乙醯胺、

2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)丁基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(2,2,2-三氟乙基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(嗎啉-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(5-甲基苯硫基-3-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(1-側氧-1λ5-吡啶-2-基)乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-氟吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-苯基丁基]乙醯胺、

2-(5-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺、

2-(5-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(嗎啉-4-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲氧-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-氯-6-甲基吡啶-2-基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[2-(甲胺)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺、

(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(嗎啉-4-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[2-(甲胺)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-苯基丁基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1H-吡唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[2-(二甲胺)吡啶-4-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(甲胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(羥甲基)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-N-[(1R)-1-[5-氯-2-(二甲胺)吡啶-4-基]乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2,5-二氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-氟-2-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(二甲胺)-5-氟吡啶-4-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(二甲胺)-5-氟吡啶-4-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(二甲胺)-6-甲基吡啶-4-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-N-[(1S)-1-[5-氯-2-(二甲胺)吡啶-4-基]-2-羥乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[2-(二甲胺)-5-氟吡啶-4-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-苯基戊基]乙醯胺、

(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-苯基戊基]丙醯胺、

2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S,2R)-2,3-二羥基-1-苯基丙基]乙醯胺、

2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S,2S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥丁基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氰基-5-氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-{2-[乙基(甲基)胺]吡啶-4-基}-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[1-(1-苯基四氫吖唉(phenylazetidin)-3-基)乙基]乙醯胺、

2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S,2S)-2-環丙基-2-羥基-1-苯基乙基]乙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(3R,4R)-3,4-二羥環戊基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(3R,4R)-3,4-二羥環戊基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]吡啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[2-(二甲胺)吡啶-4-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]吡啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(嗎啉-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(嗎啉-4-基)嘧啶-4-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[2-(二甲胺)吡啶-4-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥丁基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(1,4- 氧雜氮雜環庚烷-6-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙醯胺、

2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]乙醯胺、

2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-[2-(二甲胺)吡啶-4-基]-2-羥乙基]乙醯胺、

2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]乙醯胺、

2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-1-苯基丙基)乙醯胺、

(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1S,2R)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-苯基丙基]丙醯胺、

(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1R,2S)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-苯基丙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]吡啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[(3S)-3-(二甲胺)吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[4-(二甲胺) 哌啶-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(2,3,5-三氟苯基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(嗎啉-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲氧-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-甲氧-1-苯基乙基]乙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)-3-氟吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥丁基]乙醯胺、

2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥丁基]乙醯胺、

(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥丁基]丙醯胺、

(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羥丁基]丙醯胺、

(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(6-甲氧吡啶-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]乙醯胺、

2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-[2-(二甲胺)吡啶-4-基]-2-羥乙基]乙醯胺、

2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-{咪唑[1,2-a]吡啶-7-基}乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[(3R)-3-(二甲胺) 吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[3-(二甲胺) 四氫吖唉-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[(2R)-1-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚(diazepam)-1-基)-1-側氧丙-2-基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-N-[(1R)-1-[5-氯-2-(甲胺)吡啶-4-基]乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二甲胺)-3-氟吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-N-[(1S)-1-[5-氯-2-(甲胺)吡啶-4-基]-2-羥乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺、

(2R)-N-[(1R)-1-[5-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{2-[(2-羥乙基)(甲基)胺]吡啶-4-基}乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(5-甲基苯硫基-3-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(硫嗎啉-4-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]吡啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{2-[(3R)-3-(二甲胺) 吡咯啶-1-基]吡啶-4-基}乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(二甲胺)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{2-[乙基(甲基)胺]吡啶-4-基}乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-{5-氯-2-[乙基(甲基)胺]吡啶-4-基}-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{2-[(3S)-3-(二甲胺)吡咯啶-1-基]吡啶-4-基}乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

2-[(1R)-5-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)乙基]-3-羥丙醯胺、

2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-(四氫吡喃-4-基)丙醯胺、

6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-2-[(2R)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-側氧丙-2-基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮、

(2R)-N-[(1S)-1-[5-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]-2-羥乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[5-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-N-[(1S)-1-[5-氯-2-(乙胺)吡啶-4-基]-2-羥乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[5-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[(3R)-3-(二甲胺)吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[(3S)-3-(二甲胺)吡咯啶-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙醯胺、

2-[(1R)-5-[5-氯-2-(甲胺)嘧啶-4-基]-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S,2S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥丁基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)丁基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]吡啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(甲胺)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺、

(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-{2-[4-(二甲胺) 哌啶-1-基]吡啶-4-基}乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{2-[4-(二甲胺) 哌啶-1-基]吡啶-4-基}乙基]丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氯-6-(甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]吡啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-甲基-1,2-噁二唑(oxazol)-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{3-[2-(二甲胺)乙氧]-5-氟苯基}乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氯苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氯-5-氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[5-氟-2-(甲胺)吡啶-4-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(5-甲基-1,2-噁二唑-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[5-氟-2-(甲胺)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-N-[(1R)-1-[5-氯-2-(乙胺)吡啶-4-基]乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺、

2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙醯胺、

2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]乙醯胺、

(2S)-N-[(1R)-1-[5-氯-2-(乙胺)吡啶-4-基]乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[4-(2-羥乙基) 哌嗪-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(5-氟-2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-N-[(1R)-1-[5-氯-2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基]乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(6-甲氧吡啶-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺

2-(3-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S,2S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥丁基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)胺]吡啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

2-(3-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(3-乙氧-5-氟苯基)-2-羥乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-4-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[2-(二甲胺)乙氧]吡啶-2-基}乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-乙氧-5-氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]乙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{3-氟-5-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]苯基}乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)-3-氟吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(5-甲基-1,2-噁唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氯-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氯-6-甲氧吡啶-2-基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氯-6-(嗎啉-4-基)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-N-[(1S)-1-[5-氯-2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基]-2-羥乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-{3-[2-(二甲胺)乙氧]-5-氟苯基}-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氯-6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氯-5-氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2R)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(乙胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(乙胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[反-4-羥環己基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧環丁-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-[3-氟-5-三氘甲氧苯基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[反-4-甲氧環己基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-甲基-1,2-噻唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氟-5-三氘甲氧苯基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(5-氯-2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-乙氧-5-氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-乙氧-5-氟苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-6-側氧啶啶-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氯-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-氟-2-甲氧吡啶-4-基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-氯-2-甲氧吡啶-4-基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(1R,3S)-3-羥環戊基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(1S,3S)-3-羥環戊基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氯-6-(乙胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(乙胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{3-[4-(2-羥乙基) 哌嗪-1-基]苯基}乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-{6-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-基}-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(3R)-1-甲基-6-側氧哌啶-3-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(3S)-1-甲基-6-側氧哌啶-3-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氯-6-(甲胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氯-6-(甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(6-甲氧嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-{6-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-基}-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-羥苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氯-6-(乙胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-{6-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-乙氧吡啶-4-基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(6-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]-2-(6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(乙胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-N-[(1S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]-2-(6-{2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧環丁-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[順-3-甲氧環丁基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧環丁-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[反-4-羥環己基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧環丁-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[反-4-甲氧環己基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[反-4-羥環己基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)phenyl]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-[6-(5-氯-2-{[(2S)-1-羥丙-2-基]胺}嘧啶-4-基)-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-methyl 嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧環丁-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-5-側氧-5H,6H,7H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(乙胺)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]-2-(6-{2-[(2-甲氧吡啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺、

(2R)-N-[(1S)-1-[6-(二甲胺)吡啶-2-基]-2-羥乙基]-2-(6-{2-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧環丁-3-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(乙基胺基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(1-甲基-6-側氧-1,6-二氫吡啶-2-基)乙基]丙醯胺、

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基-2-側氧哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙醯胺、

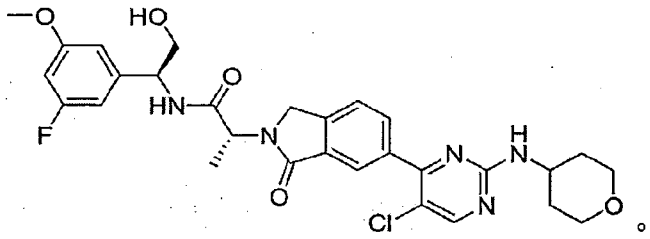
(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[(甲胺)甲基]吡啶-2-基}乙基]丙醯胺、以及

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(羥甲基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺。

【第10項】 如申請專利範圍第9項揭示之化合物或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物，其中，該化合物係選自：

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺、(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙醯胺、(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲氧吡啶-4-基)胺)嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基)丙醯胺、(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲基嘧啶-4-基)胺)嘧啶-4-基)-1-側氧異吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(6-(二甲胺)吡啶-2-基)-2-羥乙基)丙醯胺、(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羥基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙醯胺、以及(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙醯胺。

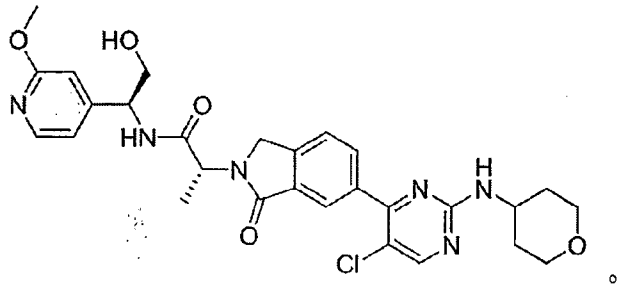
【第11項】 如申請專利範圍第10項揭示之化合物或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物，其中該化合物如下列化學式所示：



。

【第12項】 一種化合物，其中該化合物為(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺。

【第13項】 如申請專利範圍第10項揭示之化合物或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物，其中該化合物如下列化學式所示：



。

【第14項】 一種醫藥組合物，包括如申請專利範圍第1至11項和第13項其中任一項揭示之化合物或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物以及藥學上可接受之賦形劑。

【第15項】 一種醫藥組合物，包括如申請專利範圍第12項揭示之化合物以及藥學上可接受之賦形劑。

【第16項】 如申請專利範圍第14項或第15項揭示之醫藥組合物，其適合用於口服。

【第17項】 如申請專利範圍第1至11項和第13項其中任一項所揭示之化合物或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物，

(a) 用於治療ERK1/2調節之疾病或症狀；或

(b) 用於治療癌症疾病；或

(c) 用於治療選自肝癌、黑色素瘤、食管、腎、結腸、直腸、肺等癌症，例如中皮瘤、肺腺癌、乳房、膀胱、腸道、卵巢、攝護腺癌等疾病或症狀；或

(d) 用於治療具有Ras突變、BRAF突變、或MEK突變之疾病或症狀；或

(e) 用於治療癌症，其中該化合物或該組合物係與一或多種其他化合物或療法合併使用；或

(f) 用於治療血液癌；或

(g) 用於治療白血病和淋巴瘤；或

(h) 用於治療血液癌、淋巴系統相關病症；或

(i) 用於治療急性淋巴球白血病、慢性淋巴球白血病、B細胞淋巴癌如瀰漫大B細胞淋巴瘤、濾泡淋巴瘤、伯奇氏淋巴瘤、外膜細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、白血病、自然殺手細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、毛髮細胞白血病、意義不明單株伽瑪球蛋白症(monoclonal gammopathy of uncertain significance)、漿細胞瘤、多發性骨髓瘤、和移植後淋巴增生異常；或

(j) 用於治療血液癌、骨髓系統相關病症；或

(k) 用於治療急性骨髓白血病、慢性骨髓白血病、慢性骨髓單核球白血病、嗜伊紅性白血球增多症候群、骨髓增生異常如真性紅血球增生

症(Polycythemia Vera)、血小板增生症(Essential Thrombocythemia)、原發性骨髓纖維化(primary myelofibrosis)、骨髓增生症群、骨髓發育不良症群、和前髓細胞白血病；或

(l) 用於治療腺瘤和惡性腫瘤；或

(m) 用於治療上皮細胞腫瘤、血液癌、癌前血液異常、臨界癌變異常、間質細胞腫瘤、神經脊細胞瘤、中樞或周邊神經系統腫瘤、類內分泌腺腫瘤、眼和附屬器腫瘤、生殖細胞和絨毛上皮瘤、小兒和胚胎瘤；或症候群、先天疾病等其他，可造成患者易於罹患癌症；或

(n)用於治療胰臟癌；或

(o)用於治療NRas黑色素瘤和NRas急性骨髓白血病；或

(p)用於治療KRas肺癌、KRas胰臟癌、和KRas結腸直腸癌；或

(q)用於治療BRAF結腸直腸癌、BRAF肺癌、和BRAF黑色素瘤。

【第18項】如申請專利範圍第14項或15項所揭示之醫藥組合物，

(a)用於治療ERK1/2調節之疾病或症狀；或

(b)用於治療癌症疾病；或

(c)用於治療選自肝癌、黑色素瘤、食管、腎、結腸、直腸、肺等癌症，例如中皮瘤、肺腺癌、乳房、膀胱、腸道、卵巢、攝護腺癌等疾病或症狀；或

(d)用於治療具有Ras突變、BRAF突變、或MEK突變之疾病或症狀；或

(e)用於治療癌症，其中該化合物或該組合物係與一或多種其他化合物或療法合併使用；或

(f) 用於治療血液癌；或

(g)用於治療白血病和淋巴瘤；或

(h)用於治療血液癌、淋巴系統相關病症；或

(i) 用於治療急性淋巴球白血病、慢性淋巴球白血病、B細胞淋巴癌如瀰漫大B細胞淋巴瘤、濾泡淋巴瘤、伯奇氏淋巴瘤、外膜細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、白血病、自然殺手細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、毛髮細胞白血病、意義不明單株伽瑪球蛋白症(monoclonal gammopathy of uncertain significance)、漿細胞瘤、多發性骨髓瘤、和移植後淋巴增生異常；或

(j) 用於治療血液癌、骨髓系統相關病症；或

(k)用於治療急性骨髓白血病、慢性骨髓白血病、慢性骨髓單核球白血病、嗜伊紅性白血球增多症候群、骨髓增生異常如真性紅血球增生症(Polycythemia Vera)、血小板增生症(Essential Thrombocythemia)、原發性骨髓纖維化(primary myelofibrosis)、骨髓增生症群、骨髓發育不良症群、和前髓細胞白血病；或

(l) 用於治療腺瘤和惡性腫瘤；或

(m) 用於治療上皮細胞腫瘤、血液癌、癌前血液異常、臨界癌變異常、間質細胞腫瘤、神經脊細胞瘤、中樞或周邊神經系統腫瘤、類內分泌腺腫瘤、眼和附屬器腫瘤、生殖細胞和絨毛上皮瘤、小兒和胚胎瘤；或症候群、先天疾病等其他，可造成患者易於罹患癌症；或

(n)用於治療胰臟癌；或

(o)用於治療 NRas 黑色素瘤和 NRas 急性骨髓白血病；或

(p)用於治療 KRas 肺癌、KRas 胰臟癌、和 KRas 結腸直腸癌；或

(q)用於治療BRAF結腸直腸癌、BRAF肺癌、和BRAF黑色素瘤。

【第19項】一種如申請專利範圍第1至11項和第13項其中任一項所揭示之化合物或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物之用途，用於製造藥物，該藥物係：

(a)用於治療ERK1/2調節之疾病或症狀；或

(b)用於治療癌症疾病；或

(c)用於治療選自肝癌、黑色素瘤、食管、腎、結腸、直腸、肺等癌症，例如中皮瘤、肺腺癌、乳房、膀胱、腸道、卵巢、攝護腺癌等疾病或症狀；或

(d)用於治療具有Ras突變、BRAF突變、或MEK突變之疾病或症狀；或

(e)用於治療癌症，其中該化合物或該組合物係與一或多種其他化合物或療法合併使用；或

(f)用於治療血液癌；或

(g)用於治療白血病和淋巴瘤；或

(h)用於治療血液癌、淋巴系統相關病症；或

(i)用於治療急性淋巴球白血病、慢性淋巴球白血病、B細胞淋巴癌如瀰漫大B細胞淋巴瘤、濾泡淋巴瘤、伯奇氏淋巴瘤、外膜細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、白血病、自然殺手細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、毛髮細胞白血病、意義不明單株伽瑪球蛋白症(monoclonal gammopathy of uncertain significance)、漿細胞瘤、多發性骨髓瘤、和移植後淋巴增生異常；或

(j)用於治療血液癌、骨髓系統相關病症；或

(k)用於治療急性骨髓白血病、慢性骨髓白血病、慢性骨髓單核球白血病、嗜伊紅性白血球增多症候群、骨髓增生異常如真性紅血球增生

症(Polycythemia Vera)、血小板增生症(Essential Thrombocythemia)、原發性骨髓纖維化(primary myelofibrosis)、骨髓增生症群、骨髓發育不良症群、和前髓細胞白血病；或

(l) 用於治療腺瘤和惡性腫瘤；或

(m) 用於治療上皮細胞腫瘤、血液癌、癌前血液異常、臨界癌變異常、間質細胞腫瘤、神經脊細胞瘤、中樞或周邊神經系統腫瘤、類內分泌腺腫瘤、眼和附屬器腫瘤、生殖細胞和絨毛上皮瘤、小兒和胚胎瘤；或症候群、先天疾病等其他，可造成患者易於罹患癌症；或

(n)用於治療胰臟癌；或

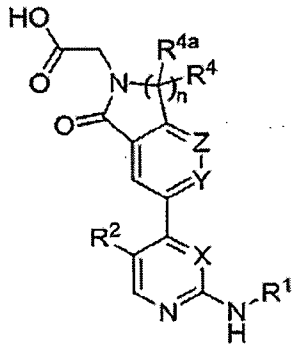
(o)用於治療NRas黑色素瘤和NRas急性骨髓白血病；或

(p)用於治療KRas肺癌、KRas胰臟癌、和KRas結腸直腸癌；或

(q)用於治療BRAF結腸直腸癌、BRAF肺癌、和BRAF黑色素瘤。

【第20項】 一種製備如申請專利範圍第1至11項和第13項其中任一項揭示之化合物或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物之方法，包括：

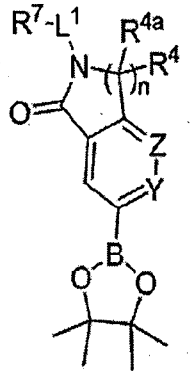
(a) (i) 將化合物式(II)：



(II)

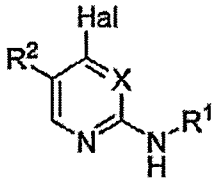
與化合物式 HNR^8R^9 於醯胺形成條件下反應；或

(ii) 將化合物式(III)：



(III)

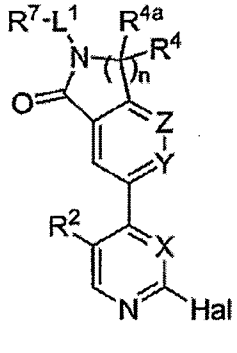
與化合物式(IV)：



(IV)

於鈀催化物存在之條件下反應，其中 Hal 係適當之脫離基；或

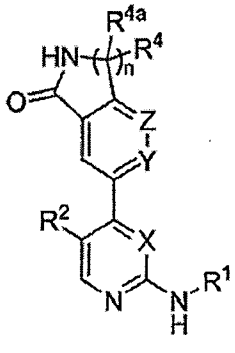
(iii) 將化合物式(V)：



(V)

與化合物式 R^1NH_2 反應，其中 Hal 係適當之脫離基；或

(iv) 將化合物式(VI):



(VI)

與化合物式 R^7L^1-J 反應，其中 J 係適當之脫離基；以及/或

(b) 將化合物式(2)、及其次式之受保護衍生物去保護；以及/或

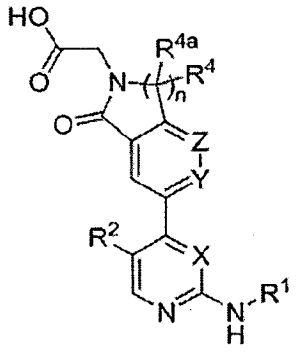
(c) 將化合物式(2)、及其次式或其受保護衍生物互變為化合物式(2)、及其次式或其受保護衍生物；以及

(d) 選擇性地形成化合物式(2)、及其次式之藥學上可接受之鹽類；

其中 R^1、R^2、R^4、R^7、R^8、R^9、L^1、n、和 Z 與申請專利範圍第 1 至 8 項其中任一項揭示之定義相同，R^{4a} 係氫，X 係 N 以及 Y 係 CH。

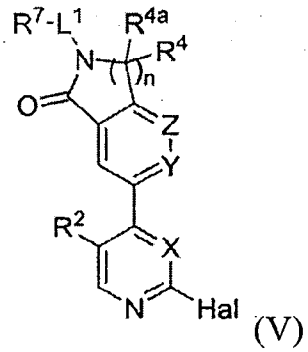
【第21項】 一種化合物，選自下列化合物：

(i) 式(II)：



(II)

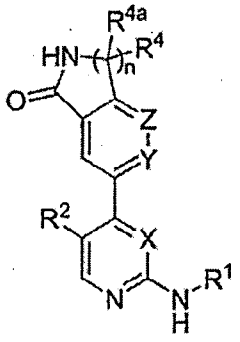
(ii)式(V)：



(V)

其中 Hal 係適當之脫離基；或

(iii)式(VI):

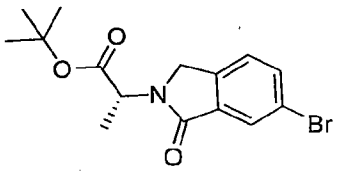


(VI)

其中R^1、R^2、R^4、R^7、L^1、n、和Z與申請專利範圍第1至8項其中任一項揭示之定義相同，R^{4a}係氫，X係N以及Y係CH。

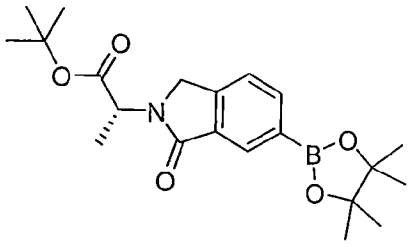
【第22項】一種化合物，其係選自：

(i) (R)-2-(6-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)丙酸三級丁酯，如下所示：



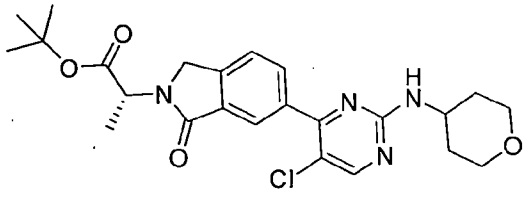
;

(ii) (2R)-2-[1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]丙酸三級丁酯，如下所示：



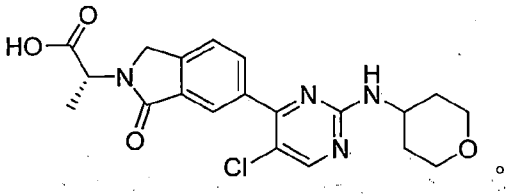
;

(iii) (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙酸三級丁酯，如下所示：



；以及

(iv) (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺基]嘧啶-4-基}-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙酸，如下所示：



。

【第23項】 一種如申請專利範圍第1至11項和第13項其中任一項所揭示之化合物或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物和另一治療藥物的組合物。

【第24項】 一種如申請專利範圍第1至11項和第13項其中任一項所揭示之化合物或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物和另一抗癌症藥物的組合物。

【第25項】 如申請專利範圍第23項之組合物，其中該治療藥物係選自：

(i) 一激酶抑制劑；或

(ii) 泛素-蛋白酶體路徑標靶藥物；或

(iii) 細胞死亡對抗劑之調控劑；或

(iv) 一DNA甲基轉移酶抑制劑。

【第26項】 一種醫藥組合物，包括如申請專利範圍第1至11項和第13項其中任一項揭示之化合物或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物以及藥學上可接受之載劑，以及一或多治療藥物。

【第27項】 一種醫藥組合物，包括如申請專利範圍第1至11項和第13項其中任一項揭示之化合物或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物以及藥學上可接受之載劑，以及一或多抗癌症藥物。

【第28項】 如申請專利範圍第1至11項和第13項 其中任一項揭示之化合物或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物，用於預防或治療癌症上，其中該化合物係與一或多種其他化合物或療法合併使用。

【第29項】 如申請專利範圍第14項揭示之醫藥組合物，用於預防或治療癌症上，其中該組合物係與一或多種其他化合物或療法合併使用。

【第30項】 一種如申請專利範圍第1至11項和第13項其中任一項揭示之化合物或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物用於製備預防或治療癌症之醫藥組合物之用途，選擇性地與一或多種其他化合物或療法合併使用。

【第31項】 如申請專利範圍第11項所揭示之化合物或其藥學上可接受之鹽類或互變異構物，用於治療癌症。

【第32項】 一種(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(四氫吡喃-4-基)胺]嘧啶-4-基}-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羥乙基]丙醯胺或其藥學上可接受之鹽類之用途，其係用於製備治療一癌症之一藥物。

【第33項】 如申請專利範圍第12項所揭示之化合物，

(a) 用於治療ERK1/2調節之疾病或症狀；或

(b) 用於治療癌症疾病；或

(c) 用於治療選自肝癌、黑色素瘤、食管、腎、結腸、直腸、肺等癌症，例如中皮瘤、肺腺癌、乳房、膀胱、腸道、卵巢、攝護腺癌等疾病或症狀；或

(d) 用於治療具有Ras突變、BRAF突變、或MEK突變之疾病或症狀；或

(e) 用於治療癌症，其中該化合物或該組合物係與一或多種其他化合物或療法合併使用；或

(f) 用於治療血液癌；或

(g) 用於治療白血病和淋巴瘤；或

(h)用於治療血液癌、淋巴系統相關病症；或

(i) 用於治療急性淋巴球白血病、慢性淋巴球白血病、B細胞淋巴癌如瀰漫大B細胞淋巴瘤、濾泡淋巴瘤、伯奇氏淋巴瘤、外膜細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、白血病、自然殺手細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、毛髮細胞白血病、意義不明單株伽瑪球蛋白症(monoclonal gammopathy of uncertain significance)、漿細胞瘤、多發性骨髓瘤、和移植後淋巴增生異常；或

(j) 用於治療血液癌、骨髓系統相關病症；或

(k) 用於治療急性骨髓白血病、慢性骨髓白血病、慢性骨髓單核球白血病、嗜伊紅性白血球增多症候群、骨髓增生異常如真性紅血球增生症(Polycythemia Vera)、血小板增生症(Essential Thrombocythemia)、原發性骨髓纖維化(primary myelofibrosis)、骨髓增生症群、骨髓發育不良症群、和前髓細胞白血病；或

(l) 用於治療腺瘤和惡性腫瘤；或

(m) 用於治療上皮細胞腫瘤、血液癌、癌前血液異常、臨界癌變異常、間質細胞腫瘤、神經脊細胞瘤、中樞或周邊神經系統腫瘤、類內分泌腺腫瘤、眼和附屬器腫瘤、生殖細胞和絨毛上皮瘤、小兒和胚胎瘤；或症候群、先天疾病等其他，可造成患者易於罹患癌症；或

(n) 用於治療胰臟癌；或

(o) 用於治療NRas黑色素瘤和NRas急性骨髓白血病；或

(p) 用於治療KRas肺癌、KRas胰臟癌、和KRas結腸直腸癌；或

(q) 用於治療BRAF結腸直腸癌、BRAF肺癌、和BRAF黑色素瘤。

【第34項】 一種如申請專利範圍第12項所揭示之化合物之用途，用於製造藥物，該藥物係：

(a) 用於治療ERK1/2調節之疾病或症狀；或

(b) 用於治療癌症疾病；或

(c) 用於治療選自肝癌、黑色素瘤、食管、腎、結腸、直腸、肺等癌症，例如中皮瘤、肺腺癌、乳房、膀胱、腸道、卵巢、攝護腺癌等疾病或症狀；或

(d) 用於治療具有Ras突變、BRAF突變、或MEK突變之疾病或症狀；或

(e) 用於治療癌症，其中該化合物或該組合物係與一或多種其他化合物或療法合併使用；或

(f) 用於治療血液癌；或

(g) 用於治療白血病和淋巴瘤；或

(h) 用於治療血液癌、淋巴系統相關病症；或

(i) 用於治療急性淋巴球白血病、慢性淋巴球白血病、B細胞淋巴癌如瀰漫大B細胞淋巴瘤、濾泡淋巴瘤、伯奇氏淋巴瘤、外膜細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、白血病、自然殺手細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、毛髮細胞白血病、意義不明單株伽瑪球蛋白症(monoclonal gammopathy of uncertain significance)、漿細胞瘤、多發性骨髓瘤、和移植後淋巴增生異常；或

(j) 用於治療血液癌、骨髓系統相關病症；或

(k)用於治療急性骨髓白血病、慢性骨髓白血病、慢性骨髓單核球白血病、嗜伊紅性白血球增多症候群、骨髓增生異常如真性紅血球增生症(Polycythemia Vera)、血小板增生症(Essential Thrombocythemia)、原發性骨髓纖維化(primary myelofibrosis)、骨髓增生症群、骨髓發育不良症群、和前髓細胞白血病；或

(l) 用於治療腺瘤和惡性腫瘤；或

(m) 用於治療上皮細胞腫瘤、血液癌、癌前血液異常、臨界癌變異常、間質細胞腫瘤、神經脊細胞瘤、中樞或周邊神經系統腫瘤、類內分泌腺腫瘤、眼和附屬器腫瘤、生殖細胞和絨毛上皮瘤、小兒和胚胎瘤；或症候群、先天疾病等其他，可造成患者易於罹患癌症；或

(n)用於治療胰臟癌；或

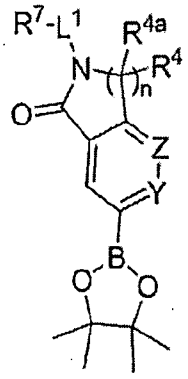
(o)用於治療NRas黑色素瘤和NRas急性骨髓白血病；或

(p)用於治療KRas肺癌、KRas胰臟癌、和KRas結腸直腸癌；或

(q)用於治療BRAF結腸直腸癌、BRAF肺癌、和BRAF黑色素瘤。

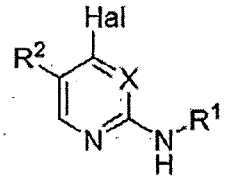
【第35項】 一種製備如申請專利範圍第12項揭示之化合物之方法，包括：

(a) (i) 將化合物式(III)：



(III)

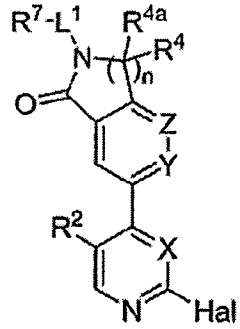
與化合物式(IV)：



(IV)

於鈀催化物存在之條件下反應，其中 Hal 係適當之脫離基；或

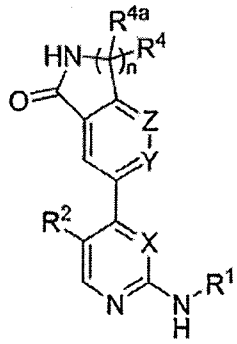
(ii) 將化合物式(V)：



(V)

與化合物式 R^1NH_2 反應，其中 Hal 係適當之脫離基；或

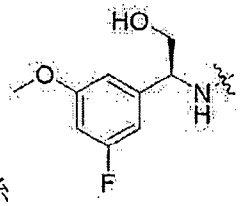
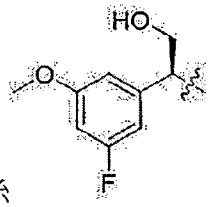
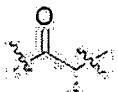
(iii) 將化合物式(VI):



(VI)

與化合物式 R^7L^1-J 反應，其中 J 係適當之脫離基；以及/或

(b) 將如請求項 12 所揭示之化合物之受保護衍生物去保護；

其中 R^1 係四氫吡喃-4-基，R^2 係氯，R^4 係氫， R^7 係  ，R^8 係氫，R^9 係  ，L^1 係  ，n 係 1，Z 係 CH，R^{4a} 係氫，X 係 N 以及 Y 係 CH。

【第36項】 一種如申請專利範圍第12項所揭示之化合物和另一治療藥物的組合物。

【第37項】 一種如申請專利範圍第12項所揭示之化合物和另一抗癌症藥物的組合物。

【第38項】 如申請專利範圍第36項之組合物，其中該治療藥物係選自：

(i) 一激酶抑制劑；或

(ii) 泛素-蛋白酶體路徑標靶藥物；或

(iii) 細胞死亡對抗劑之調控劑；或

(iv) 一DNA甲基轉移酶抑制劑。

【第39項】 一種醫藥組合物，包括如申請專利範圍第12項揭示之化合物以及藥學上可接受之載劑，以及一或多治療藥物。

【第40項】 一種醫藥組合物，包括如申請專利範圍第12項揭示之化合物以及藥學上可接受之載劑，以及一或多抗癌症藥物。

【第41項】 如申請專利範圍第12項揭示之化合物，用於預防或治療癌症上，其中該化合物係與一或多種其他化合物或療法合併使用。

【第42項】 一種如申請專利範圍第12項揭示之化合物用於製備預防或治療癌症之醫藥組合物之用途，選擇性地與一或多種其他化合物或療法合併使用。