202525792

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202525792 A

(43)公開日： 中華民國 114 (2025) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：113134636 (22)申請日： 中華民國 113 (2024) 年 09 月 12 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/04 (2006.01)* *C07D401/14 (2006.01)*
C07D413/14 (2006.01) *C07D405/14 (2006.01)*
C07D407/14 (2006.01) *C07D409/14 (2006.01)*
A61K31/454 (2006.01) *A61K31/4545 (2006.01)*
A61K31/5377 (2006.01) *A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2023/09/13 美國 63/582,266

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

(72)發明人：費拉堤 丹尼爾 FERRANTE, DANIEL (US)；陸 忠輝 LU, ZHONGHUI (US)；朴 彼得 其南 PARK, PETER KINAM (US)；托加斯基 約翰 S TOKARSKI, JOHN S. (US)；亞達夫 維平 YADAV, VIPIN (US)；楊 光 YANG, MICHAEL G. (US)；朱晋熠 ZHU, JINYI (CN)；迪南 安德魯 P DEGNAN, ANDREW P. (US)；肯普森 詹姆士 KEMPSON, JAMES (GB)；伯瑞爾 理查 查爾斯 BURRELL, RICHARD CHARLES (US)

(74)代理人：陳長文

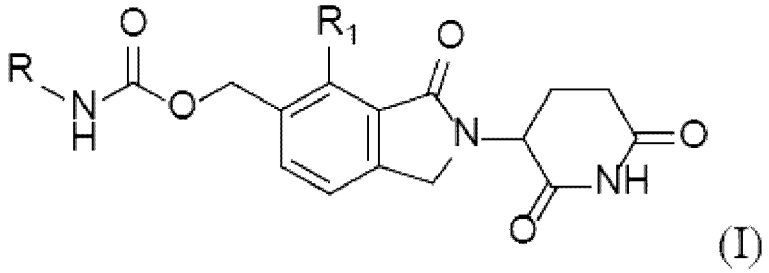
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：48 項 圖式數：4 共 258 頁

(54)名稱

經取代之側氧異吲哚啉基哌啶－２，６－二酮化合物

(57)摘要

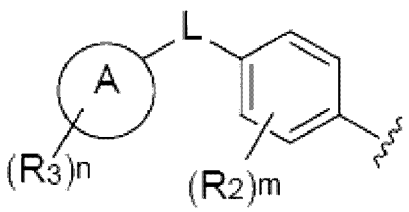
本發明揭示式(I)化合物：



(I)

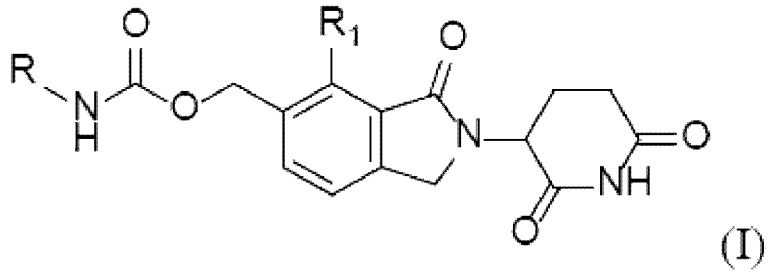
或其立體異構體、互變異構體或鹽，其中：

R 為



；且環 A、L、R_1、R_2、R_3、m 及 n 係本文中定義。本發明亦揭示使用此等化合物降低細胞週期素(Cyclin) E1 之含量之方法；及包含此等化合物之醫藥組合物。此等化合物可用於治療增生性病症，諸如癌症。

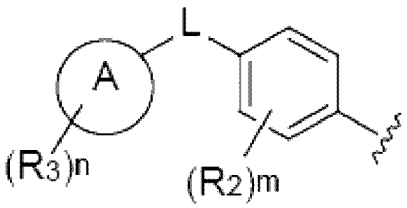
Disclosed are compounds of Formula (I):



(I)

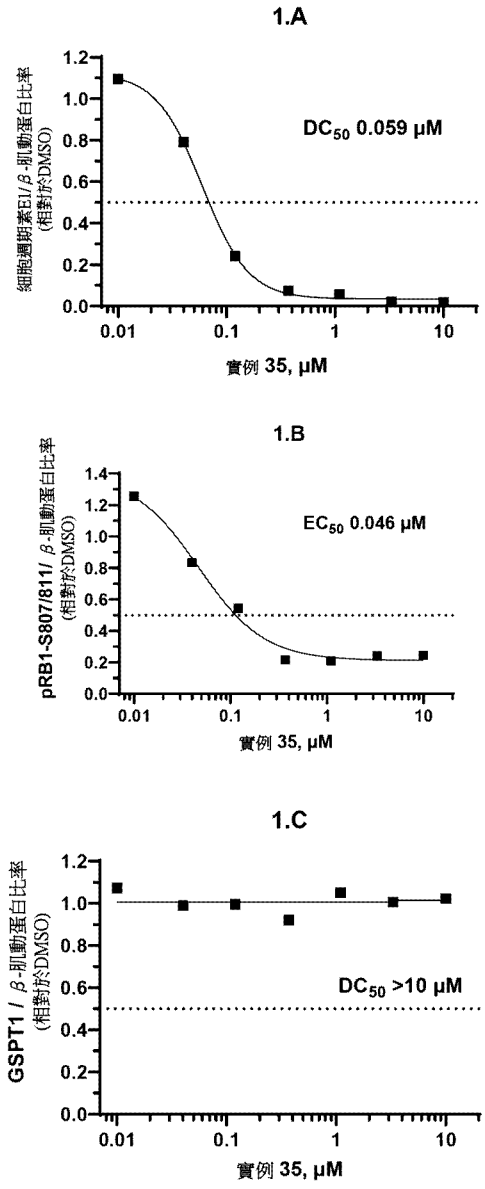
or stereoisomers, tautomers, or salts thereof, wherein:

R is



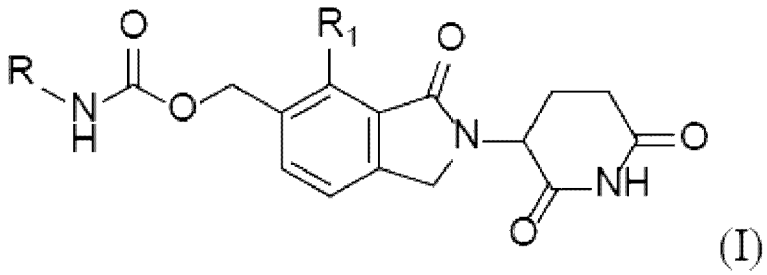
; and Ring A, L, R_1, R_2, R_3, m, and n are defined herein. Also disclosed are methods of using such compounds to decrease the level Cyclin E1; and pharmaceutical compositions comprising such compounds. These compounds are useful in the treatment of proliferative disorders, such as cancer.

指定代表圖：


1.A
細胞週期素E1/β-肌動蛋白比率
(相對於DMSO)
DC50 0.059 μM
實例 35, μM
1.B
pRB1-S807/811/β-肌動蛋白比率
(相對於DMSO)
EC50 0.046 μM
實例 35, μM
1.C
GSPT1/β-肌動蛋白比率
(相對於DMSO)
DC50 >10 μM
實例 35, μM

【圖1】

特徵化學式：


R
N
H
O
O
O
R1
O
N
O
NH
O

(I)

2025.12.發明專利說明書 113134636
2025.12.19

【發明摘要】

【中文發明名稱】

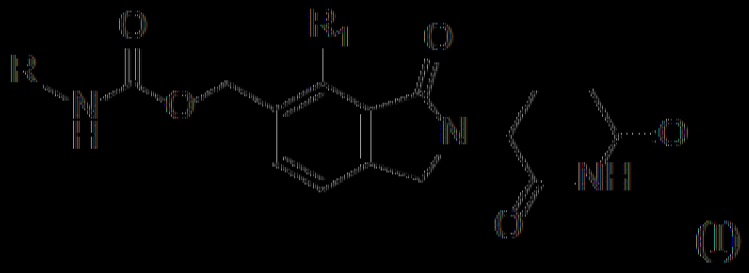
經取代之側氧異吲哚啉基哌啶-2,6-二酮化合物

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED OXOISOINDOLINYL PIPERIDINE-2,6-DIONE COMPOUNDS

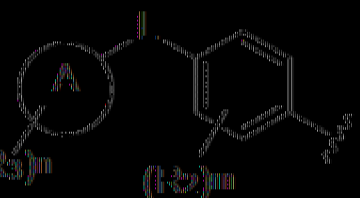
【中文】

本發明揭示式(I)化合物：



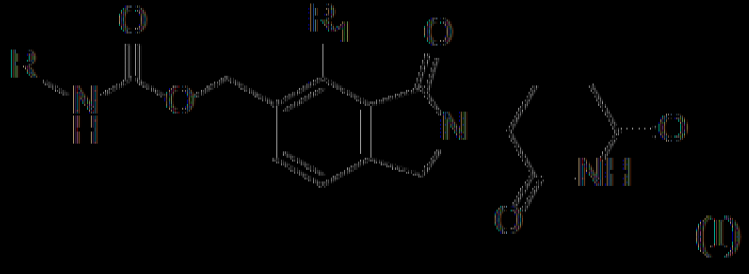
(I)

或其立體異構物、互變異構物或鹽，其中：

R為  ；且環A、L、R_1、R_2、R_3、m及n係本文中定義。本發明亦揭示使用此等化合物降低細胞週期素(Cyclin) E1之含量之方法；及包含此等化合物之醫藥組合物。此等化合物可用於治療增生性病症，諸如癌症。

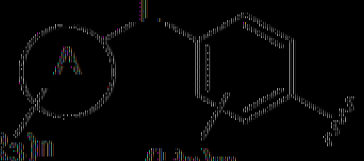
【英文】

Disclosed are compounds of Formula (I):



(I)

or stereoisomers, tautomers, or salts thereof, wherein:

R is  ; and Ring A, L, R_1, R_2, R_3, m, and n are defined herein. Also disclosed are methods of using such compounds to decrease the level Cyclin E1; and pharmaceutical compositions comprising such compounds. These compounds are useful in the treatment of proliferative disorders, such as cancer.

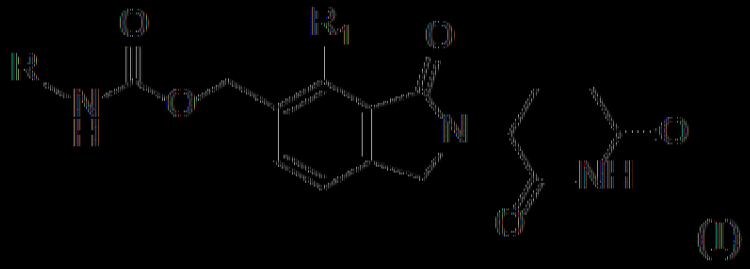
|(指定代表圖)|

圖1A

|(代表圖之符號簡單說明)|

無

|(特徵化學式)|



【發明說明書】

【中文發明名稱】

經取代之側氧異吲哚啉基哌啶-2,6-二酮化合物

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED OXOISOINDOLINYL PIPERIDINE-2,6-DIONE COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於經取代之側氧異吲哚啉基哌啶-2,6-二酮化合物，其可用於降低細胞週期素E1蛋白之含量。本文中提供經取代之側氧異吲哚啉基哌啶-2,6-二酮化合物，包含此等化合物之組合物，及其使用方法。本發明進一步關於包含至少一種根據本發明之化合物之醫藥組合物，其可用於治療增生性病症，諸如癌症。

【先前技術】

【0002】 細胞週期素E1為由CCNE1基因編碼之E型細胞週期素家族之成員。細胞週期素E1調節各種細胞過程，包括細胞週期進展、DNA複製、組蛋白生物合成及轉錄調節。在細胞週期之G1階段期間，細胞週期素E1結合並活化細胞週期素依賴性激酶(CDK)，特定言之CDK2，以形成活性細胞週期素E1/CDK2複合物。此複合物將RB1及其他RB家族蛋白磷酸化，從而導致E2F家族轉錄因子蛋白之活化及細胞週期之後續進展(Asghar等人，*Nat. Rev. Drug. Dis.* 14:130-146 (2015)；Otto及Sicinski, *Nat. Rev. Can.* 17:93-115 (2017))。

【0003】 細胞週期之失調為癌症之標誌。細胞週期素E1於癌症中頻繁過度表現及擴增且與細胞週期失調相關聯(Witkiewicz等人，*Trends in*

Cancer 第8卷(9) 711-725 (2022))。CCNE1基因之擴增與各種癌症之差的臨床結果相關，該等癌症包括婦科癌症(乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌)、胃腸癌(例如，胃癌、膀胱癌)及實體或血液來源之其他癌症(Keyomarsi等人，*NEJM* 347(20):1566-1575 (2002)；Macheret等人，*Nature* 555:112-116 (2018)；Etemadmoghadam等人，*PLos One* 5(11):e15498第1至14頁(2010)；Au-Yeung等人，*Clin. Can. Res.* 23(7):1862-1874 (2017))。細胞週期素E1蛋白之耗盡為治療此等癌症之潛在治療策略。

【0004】細胞週期素E1過度表現已牽涉對若干抗癌劑，諸如CDK4/6抑制劑、內分泌療法、Her2靶向劑、PARP抑制劑及化療劑之抗性，這表明細胞週期素E1蛋白之耗盡可幫助克服或防止對此等劑(呈單藥劑或與其他療法組合)之抗性(Turner等人，*J. Clin. Oncol.* 37(14):1169-1178 (2019)；Herrera-Abreu等人，*Cancer Res.* 76(8):2301-2313 (2016)；Scaltriti等人，*PNAS* 108(9):3761-3766 (2011)；Freeman-Cook等人，Cancer Cell 39, 1-18 (2021))。

【0005】仍存在對可直接靶向細胞週期素E1以降低癌症中之細胞週期素E1蛋白之含量之療法的需求。仍存在對可選擇性降低癌細胞中之細胞週期素E1蛋白之含量，同時最小化正常組織中之GSPT1 (轉譯終止因子G1至S相變蛋白1)之降解以最大化治療指數且促進臨床中之有效反應之療法的需求。正常人類組織中之GSPT1蛋白之減少被報導與劑量限制及目標毒性相關聯(Uy等人，Blood 2019年11月13日，http://doi.org/10.1182/blood-2019-123966)。

【0006】仍存在對可降低細胞週期素E蛋白之含量之療法的需求。

【0007】仍存在對可降低細胞週期素E蛋白之含量且最小化GSPT1

之降解之療法的需求。

【0008】 本發明藉由提供可用於降低細胞週期素E之含量且選擇性針對GSPT1之降解之化合物來滿足上述需求。

【發明內容】

【0009】 本發明提供式(I)之經取代之側氧基異吲哚啉基哌啶-2,6-二酮化合物，包含其立體異構體、互變異構體、鹽及前藥，其可用於降低細胞週期素E1之含量。

【0010】 本發明亦提供醫藥組合物，其包含式(I)化合物、其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或前藥；及醫藥上可接受之載劑。

【0011】 本發明亦提供藉由降低細胞週期素E1之含量來治療疾病或病症之方法，該方法包括向患者投與式(I)化合物、其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或前藥。

【0012】 本發明亦提供製備式(I)化合物、其立體異構體、互變異構體或鹽之方法及中間體。

【0013】 本發明亦提供式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或前藥之用途，其用於製造降低細胞週期素E蛋白含量來治療某些疾病(包括癌症)之藥劑。

【0014】 式(I)化合物及包含式(I)化合物之組合物可用於治療、預防或治癒各種增生性病症，諸如癌症。包含此等化合物之醫藥組合物可用於治療、預防或減慢各種治療領域之疾病或病症(諸如癌症)之進展。

【0015】 本發明之此等及其他特徵將隨著本發明繼續以擴展形式闡述。

【圖式簡單說明】

【0016】 本發明藉由參考下述附圖說明。

【0017】 圖1顯示實例35對HCC1569細胞中之細胞週期素E1之降解(圖1A)、RB1磷酸化之抑制(圖1B)及GSPT1之降解(圖1C)的劑量反應。

【0018】 圖2顯示以10 mpk、30 mpk及100 mpk每日一次經口給藥28天之實例35針對小鼠中之HCC1569異種移植物的抗腫瘤活性。

【0019】 圖3顯示以30 mpk、100 mpk及250 mpk每日一次經口給藥28天之實例35針對小鼠中之OVCAR3異種移植物的抗腫瘤活性。

【0020】 圖4顯示以3 mpk、10 mpk及30 mpk每日一次經口給藥28天之實例35針對小鼠中之MKN1異種移植物的抗腫瘤活性。

【實施方式】

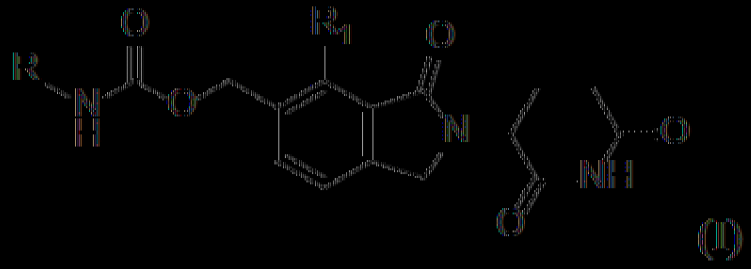
【0021】

交互參照

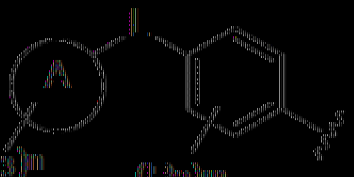
本申請案主張2023年9月13日申請之美國臨時申請案序列號63/582,266之權益，其全文係併入本文中。

【0022】 申請者已發現經取代之側氧基異吲哚啉基哌啶-2,6-二酮化合物，其降低細胞週期素E1蛋白之含量。據信經取代之側氧基異吲哚啉基哌啶-2,6-二酮化合物促進細胞週期素E1蛋白與對應E3泛素連接酶複合物(Cullin4-Cereblon，CUL4-CRBN)之相互作用，伴隨細胞週期素E1蛋白之降解。此等化合物可用於治療某些疾病，包括癌症。提供該等化合物可用作具有對其成藥性重要之所需穩定性、生物可利用率、治療指數及毒性值之醫藥劑。

【0023】 本發明之第一態樣提供至少一種式(I)化合物：



或其立體異構體、互變異構體或鹽，其中：

R為  ；

L為-O-、-CH_2-、-$C(CH_3)_2$-、-CF_2-、-NH-、-$N(CH_3)$-或  ；

環A為苯基、萘基或苯并[*b*]噻吩基；

R_1為-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH(CH_3)_2$、-$OCH_2CH(CH_3)_2$、-$OCHF_2$、-$OCH_2C(CH_3)_2OH$、-$OCH_2CH_2OCH_3$、-$OCH_2C(O)OCH_3$、-$OCH_2C(O)NH_2$、-$OCH_2C(O)N(CH_3)_2$、-$OCH_2C(O)N(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$OCH_2CH_2CH_2$(苯基)、-$OCH_2C(O)$(嗎啉基)、-O($C_{4-6}$環烷基)、-O(經取代環烷基)、-O(氧雜環烷基)、-O(氧雜環丁烷基)、-O(四氫呋喃基)、-O(四氫哌喃基)、-O(氧雜環庚烷基)、-O(苯基)、-O(吡啶基)或-O(乙醯基哌啶基)；

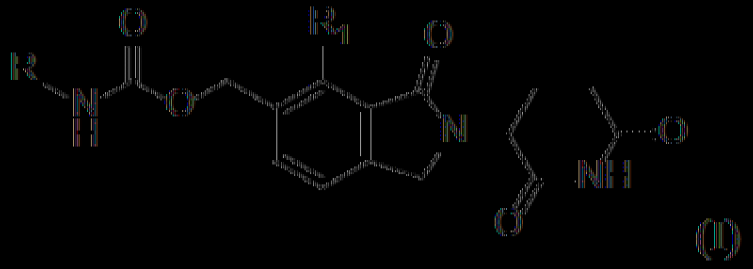
R_2為F、Cl、-CH_3或-OCH_3；

各R_3獨立地為F、Cl、Br、-CH_3、-CD_3、-CHF_2、-CF_3、-OCH_3或環內基；

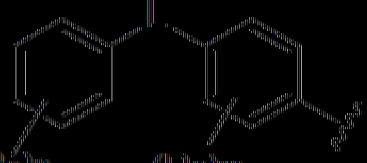
m為0或1；且

n為0、1、2或3。

[0024] 本發明之第二態樣提供至少一種式(I)化合物：



或其立體異構體、互變異構體或鹽，其中：

R為  ；

L為-O-、-CH_2-、-$C(CH_3)_2$-、-CF_2-、-NH-、-$N(CH_3)$-或  ；

R_1為-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH(CH_3)_2$、-$OCHF_2$、或-O(末端)；

R_2為F、Cl、-CH_3或-OCH_3；

各R_3獨立地為F、Cl、Br、-CH_3、或-OCH_3；

m為0或1；且

n為0、1、2或3。

[0025] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽。

[0026] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體或互變異構體。

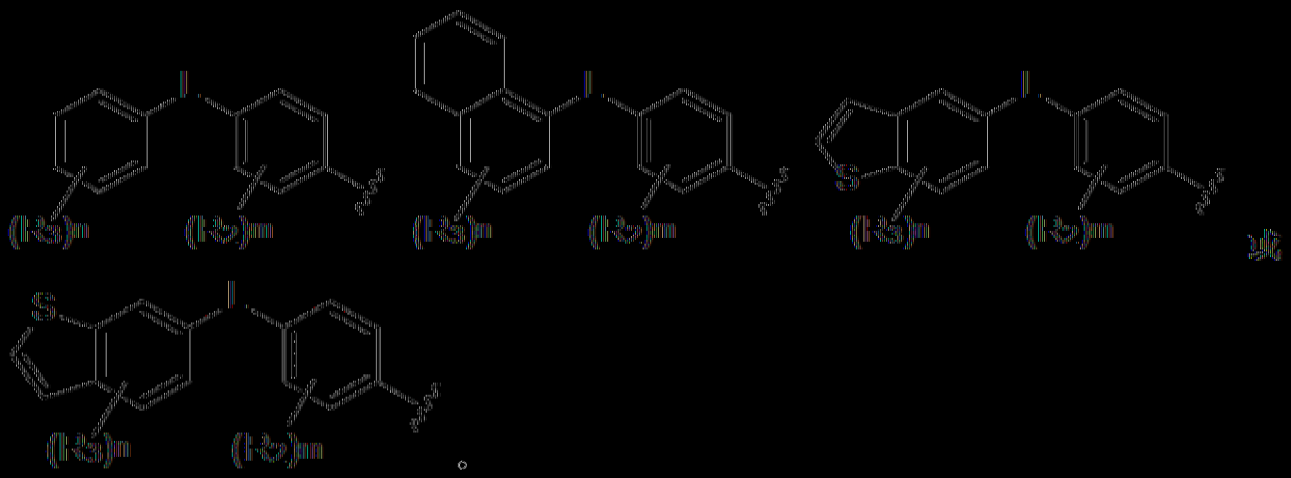
[0027] 一個實施例提供式(I)化合物之鹽或其立構異構體或互變異構體。

[0028] 一個實施例提供式(I)化合物之醫藥上可接受之鹽或其立構異構體或互變異構體。

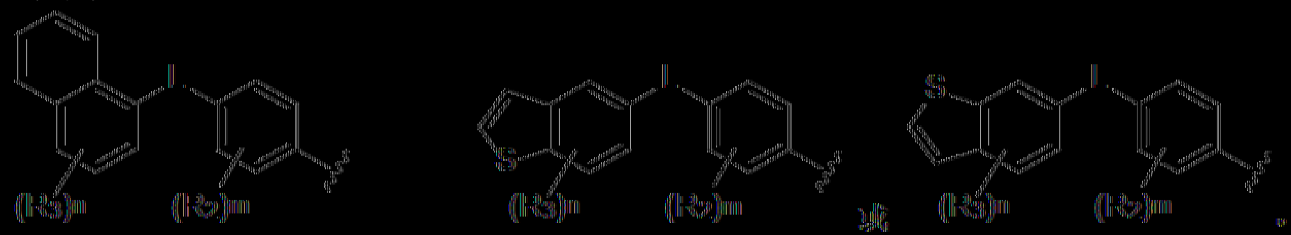
[0029] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中環A為苯基。

[0030] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中環A為萘基或苯并[b]噻吩基。

[0031] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中R為：



[0032] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中R為：



[0033] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中L為 O、CH_2、$C(CH_3)_2$、CF_2、NH 或 $N(CH_3)$。

[0034] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體或互變異構體，其中L為 O、CH_2 或 $C(CH_3)_2$。

[0035] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體或互變異構體，其中L為 O 或 CH_2。

[0036] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體或互變異構體，其中L為 O。

【0037】一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體或互變異構體，其中L為-CH_2-、-$C(CH_3)_2$-、-CF_2-或  。

【0038】一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體或互變異構體，其中L為-CH_2-、-$C(CH_3)_2$-或  。

【0039】一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體或互變異構體，其中L為-CH_2-或-$C(CH_3)_2$-。

【0040】一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體或互變異構體，其中L為-CH_2-。

【0041】一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體或互變異構體，其中L為-$C(CH_3)_2$-。

【0042】一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體或互變異構體，其中L為-CF_2-。

【0043】一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體或互變異構體，其中L為  。

【0044】一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中L為-NH-或-$N(CH_3)$-。

【0045】一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中L為-NH-。

【0046】一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中L為-$N(CH_3)$-。

【0047】一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體

或鹽，其中各R_3獨立地為F、Cl、Br、$-CH_3$、$-CD_3$、$-CHF_2$、$-CF_3$或$-OCH_3$。

【0048】一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中各R_3獨立地為F、Cl、Br、$-CH_3$或$-CD_3$。

【0049】一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中各R_3獨立地為F、Cl、Br或$-CH_3$。

【0050】一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中各R_3獨立地為F、Cl或$-CH_3$。

【0051】一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中各R_3獨立地為F或Cl。

【0052】一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中各R_3獨立地為F。

【0053】一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中各R_3獨立地為F、Cl、$-CH_3$、$-CD_3$或$-OCH_3$。

【0054】一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中各R_3獨立地為F、Cl、$-CH_3$或$-OCH_3$。

【0055】一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中各R_3獨立地為F、$-CH_3$或$-OCH_3$。

【0056】一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中各R_3獨立地為F、$-CH_3$、$-CD_3$或$-OCH_3$。

【0057】一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中各R_3為F。

【0058】一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體

或鹽，其中m為0。

【0059】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為1。

【0060】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中n為0。

【0061】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中n為1、2或3。

【0062】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中n為1或2。

【0063】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中n為2或3。

【0064】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中n為1。

【0065】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中n為2。

【0066】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中n為3。

【0067】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為0且n為0、1或2。

【0068】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為0且n為1、2或3。

【0069】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為0且n為0或2。

【0070】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為0且n為0。

【0071】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為0且n為1。

【0072】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為0且n為2。

【0073】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為0且n為3。

【0074】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為1且n為0、1或2。

【0075】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為1且n為1、2或3。

【0076】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為1且n為0或2。

【0077】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為1且n為0。

【0078】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為1且n為1。

【0079】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為1且n為2。

【0080】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為1且n為3。

【0081】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體

或鹽，其中m為1；且R_2為F、-CH_3或-OCH_3。

【0082】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為1；且R_2為Cl、-CH_3或-OCH_3。

【0083】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為1；且R_2為F、Cl或-OCH_3。

【0084】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為1；且R_2為F、Cl或-CH_3。

【0085】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為1；且R_2為F。

【0086】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為1；且R_2為Cl。

【0087】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為1；且R_2為F或Cl。

【0088】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為1；且R_2為-CH_3。

【0089】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為1；且R_2為-OCH_3。

【0090】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為1；且R_2為-CH_3或-OCH_3。

【0091】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為1；且R_2為F或-OCH_3。

【0092】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中n為1；且R_3為F、Cl、-CH_3或-OCH_3。包含於此實施例中為其

中R_3為F、Cl或-CH_3之化合物。

【0093】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中n為2；且各R_3獨立地為F、Cl、-CH_3或-OCH_3。包含於此實施例中為其中各R_3獨立地為F、Cl或-CH_3之化合物。

【0094】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中n為3；且各R_3獨立地為F、Cl、-CH_3或-OCH_3。包含於此實施例中為其中各R_3獨立地為F、Cl或-CH_3之化合物。

【0095】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為0；n為1；且R_3為F、Cl、-CH_3或-OCH_3。包含於此實施例中為其中R_3為F、Cl或-CH_3之化合物。

【0096】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為0；n為2；且各R_3獨立地為F、Cl、-CH_3或-OCH_3。包含於此實施例中為其中各R_3獨立地為F、Cl或-CH_3之化合物。

【0097】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為0；n為3；且各R_3獨立地為F、Cl、-CH_3或-OCH_3。

【0098】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為1；n為1；且R_3為F、Cl、-CH_3或-OCH_3。包含於此實施例中為其中R_3為F、Cl或-CH_3之化合物。

【0099】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為1；n為2；且各R_3獨立地為F、Cl、-CH_3或-OCH_3。包含於此實施例中為其中各R_3獨立地為F、Cl或-CH_3之化合物。

【0100】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中m為1；n為3；且各R_3獨立地為F、Cl、-CH_3或-OCH_3。包含

於此實施例中為其中各R_3獨立地為F、Cl或$-CH_3$之化合物。

【0101】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中R_1為$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH(CH_3)_2$、$-OCH_2CH(CH_3)_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2C(CH_3)_2OH$、$-OCH_2CH_2OCH_3$、$-OCH_2C(O)OCH_3$、$-OCH_2C(O)NH_2$、$-OCH_2C(O)N(CH_3)_2$或$-OCH_2C(O)N(CH_3)(CH_2CH_3)$。

【0102】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中R_1為$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH(CH_3)_2$、$-OCH_2CH(CH_3)_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2C(CH_3)_2OH$、$-OCH_2CH_2OCH_3$或$-OCH_2C(O)OCH_3$。

【0103】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中R_1為$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH(CH_3)_2$或$-OCH_2CH(CH_3)_2$。

【0104】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中R_1為$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$或$-OCH(CH_3)_2$。

【0105】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中R_1為$-OCH_3$或$-OCH_2CH_3$。

【0106】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中R_1為$-OCH_3$。

【0107】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中R_1為$-OCH_2CH_3$。

【0108】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中R_1為$-OCH_2CH_2CH_2$(苯基)、$-OCH_2C(O)$(嗎啉基)、$-O(C_{4-6}$環烷基)、-O(羥基環己基)、-O(氧雜環丁烷基)、-O(四氫呋喃基)、-O(四氫哌喃基)、-O(氧雜環庚烷基)、-O(苯基)、-O(吡啶基)或-O(乙醯基哌啶

基)。

【0109】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中R_1為-O(C_{4-6}環烷基)或-O(羥基環己基)。包含於此實施例中為其中R_1為-O(環丁基)或-O(環戊基)之化合物。亦包含於此實施例中為其中R_1為-O(環己基)或-O(羥基環己基)之化合物。

【0110】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中R_1為-OCH_3、-OCH_2CH_3或-$OCH(CH_3)_2$；m為0；n為1；且R_3為F、Cl、-CH_3或-OCH_3。包含於此實施例中為其中R_3為F、Cl或-CH_3之化合物。亦包含於此實施例中為其中R_1為-OCH_3且R_3為F、Cl或-CH_3之化合物。

【0111】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中R_1為-OCH_3、-OCH_2CH_3或-$OCH(CH_3)_2$；m為0；n為2；且各R_3獨立地為F、Cl、-CH_3或-OCH_3。包含於此實施例中為其中各R_3獨立地為F、Cl或-CH_3之化合物。亦包含於此實施例中為其中R_1為-OCH_3且各R_3獨立地為F、Cl或-CH_3之化合物。

【0112】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中R_1為-OCH_3、-OCH_2CH_3或-$OCH(CH_3)_2$；m為0；n為3；且各R_3獨立地為F、Cl、-CH_3或-OCH_3。包含於此實施例中為其中各R_3獨立地為F、Cl或-CH_3之化合物。亦包含於此實施例中為其中R_1為-OCH_3且各R_3獨立地為F、Cl或-CH_3之化合物。

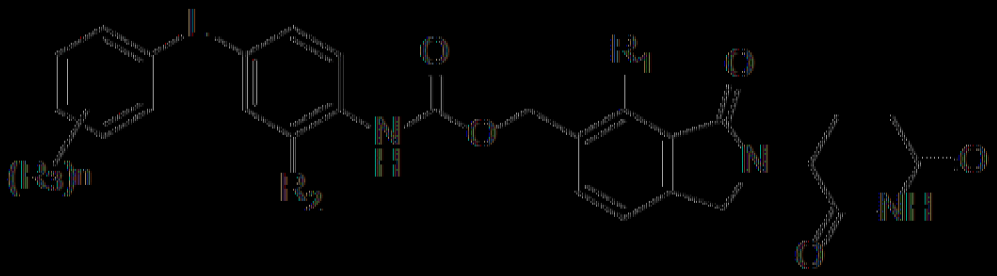
【0113】 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中R_1為-OCH_3、-OCH_2CH_3或-$OCH(CH_3)_2$；m為1；n為1；且R_3為F、Cl、-CH_3或-OCH_3。包含於此實施例中為其中R_3為F、Cl或-CH_3之

化合物。亦包含於此實施例中為其中R_1為$-OCH_3$且R_3為F、Cl或CH_3之化合物。

[0114] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中R_1為$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$或$-OCH(CH_3)_2$；m為1；n為2；且各R_3獨立地為F、Cl、$-CH_3$或$-OCH_3$。包含於此實施例中為其中各R_3獨立地為F、Cl或$-CH_3$之化合物。亦包含於此實施例中為其中R_1為$-OCH_3$且各R_3獨立地為F、Cl或$-CH_3$之化合物。

[0115] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中R_1為$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$或$-OCH(CH_3)_2$；m為1；n為3；且各R_3獨立地為F、Cl、$-CH_3$或$-OCH_3$。包含於此實施例中為其中各R_3獨立地為F、Cl或$-CH_3$之化合物。亦包含於此實施例中為其中R_1為$-OCH_3$且各R_3獨立地為F、Cl或$-CH_3$之化合物。

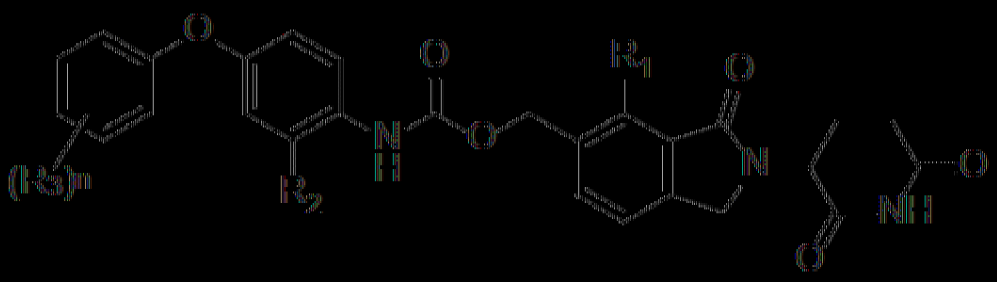
[0116] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中該化合物具有結構：



。

包含於此實施例中為其中n為0、1或2之化合物。亦包含於此實施例中為其中n為1之化合物。另外，包含於此實施例中為其中n為2之化合物。此外，包含於此實施例中為其中L為O或CH_2之化合物。

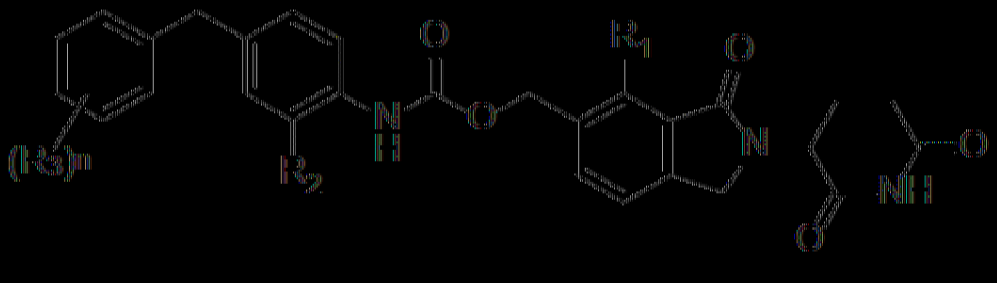
[0117] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體或互變異構體，其中該化合物具有結構：



。

包含於此實施例中為其中n為0、1或2之化合物。亦包含於此實施例中為其中n為1之化合物。另外，包含於此實施例中為其中n為2之化合物。

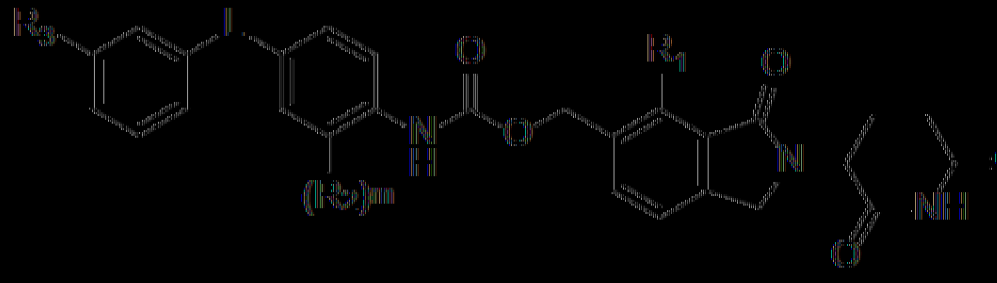
〔0118〕一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體或互變異構體，其中該化合物具有結構：



。

包含於此實施例中為其中n為0、1或2之化合物。亦包含於此實施例中為其中n為1之化合物。另外，包含於此實施例中為其中n為2之化合物。

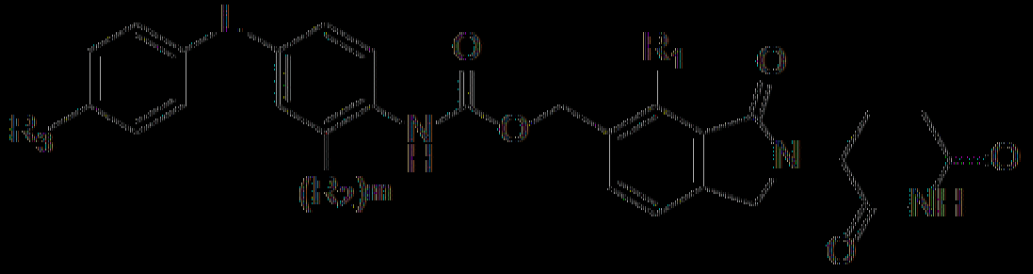
〔0119〕一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中該化合物具有結構：



且其中m為0或1。包含於此實施例中為其中m為0之化合物。亦包含於此實施例中為其中m為1之化合物。另外，包含於此實施例中為其中L為-O-或-CH_2-之化合物。另外，包含於此實施例中為其中L為-O-之化合

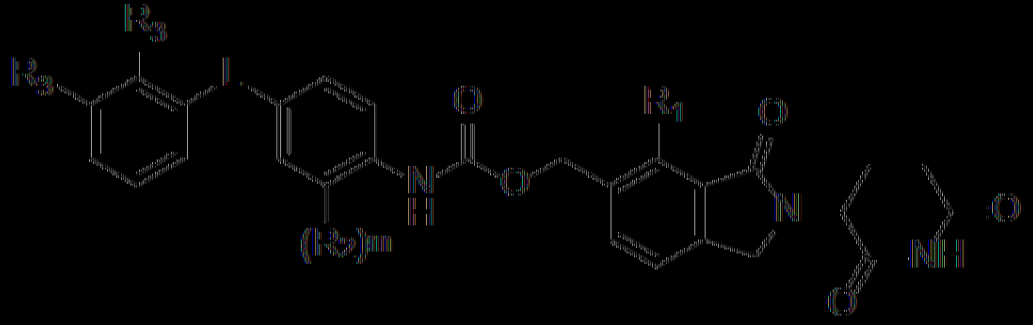
物。

[0120] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中該化合物具有結構：



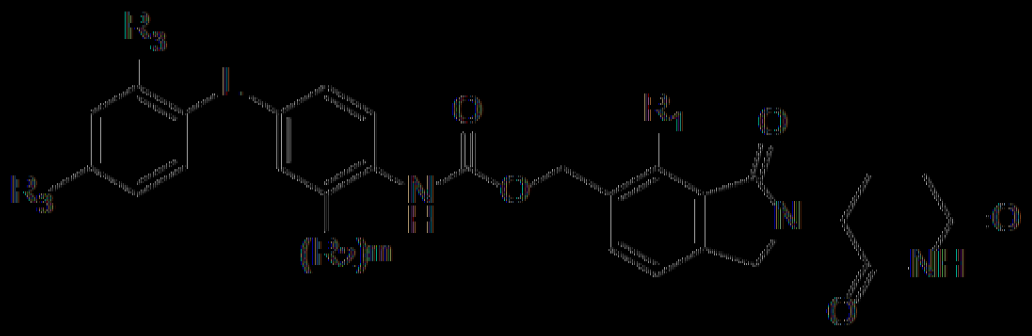
且其中m為0或1。包含於此實施例中為其中m為0之化合物。亦包含於此實施例中為其中m為1之化合物。另外，包含於此實施例中為其中L為-O-或-CH_2-之化合物。另外，包含於此實施例中為其中L為-O-之化合物。

[0121] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中該化合物具有結構：



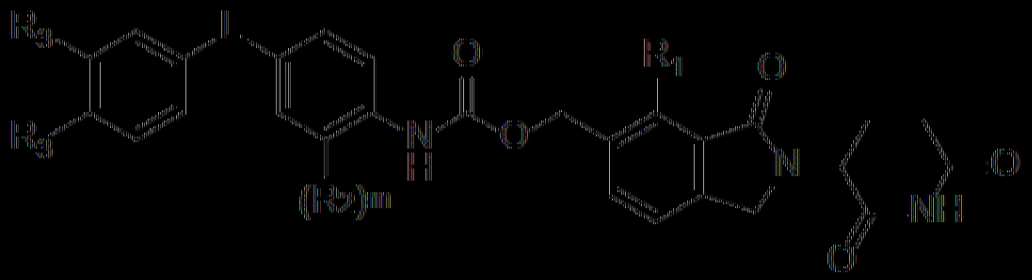
且其中m為0或1。包含於此實施例中為其中m為0之化合物。亦包含於此實施例中為其中m為1之化合物。另外，包含於此實施例中為其中L為-O-或-CH_2-之化合物。另外，包含於此實施例中為其中L為-O-之化合物。

[0122] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中該化合物具有結構：



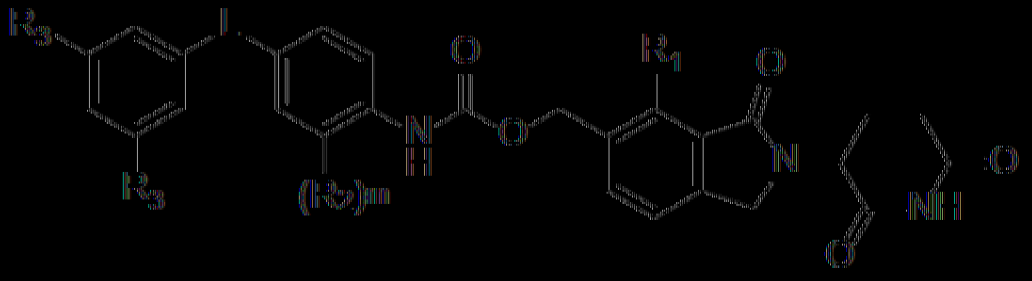
且其中m為0或1。包含於此實施例中為其中m為0之化合物。亦包含於此實施例中為其中m為1之化合物。另外，包含於此實施例中為其中L為-O-或-CH_2-之化合物。另外，包含於此實施例中為其中L為-O-之化合物。

[0123] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中該化合物具有結構：



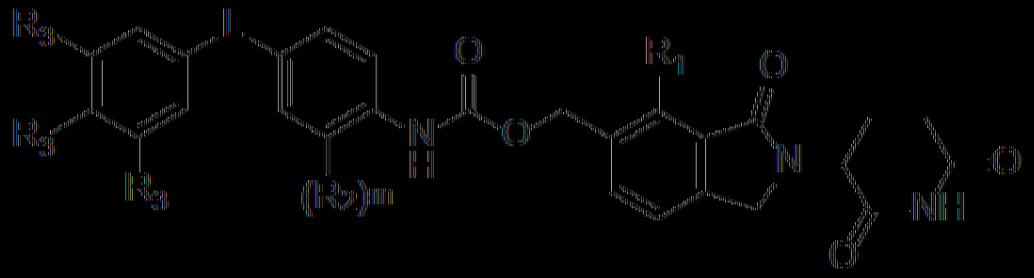
且其中m為0或1。包含於此實施例中為其中m為0之化合物。亦包含於此實施例中為其中m為1之化合物。另外，包含於此實施例中為其中L為-O-或-CH_2-之化合物。另外，包含於此實施例中為其中L為-O-之化合物。

[0124] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中該化合物具有結構：



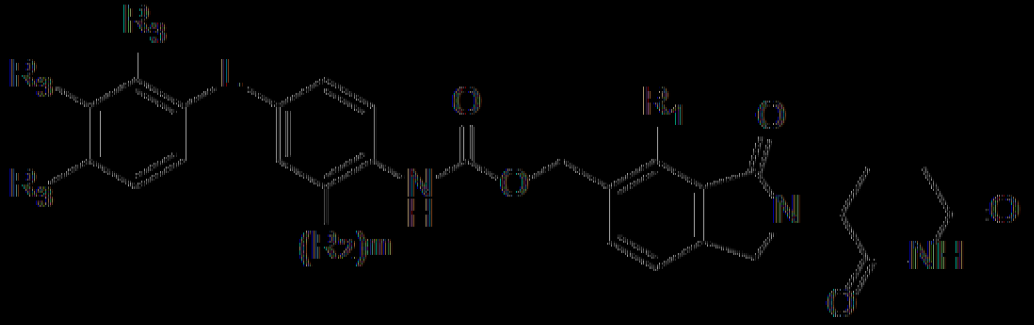
且其中m為0或1。包含於此實施例中為其中m為0之化合物。亦包含於此實施例中為其中m為1之化合物。另外，包含於此實施例中為其中L為-O-或-CH_2-之化合物。另外，包含於此實施例中為其中L為-O-之化合物。

[0125] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中該化合物具有結構：



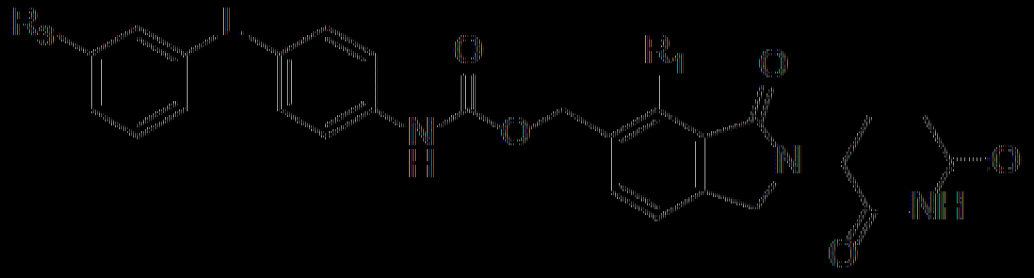
且其中m為0或1。包含於此實施例中為其中m為0之化合物。亦包含於此實施例中為其中m為1之化合物。另外，包含於此實施例中為其中L為-O-或-CH_2-之化合物。另外，包含於此實施例中為其中L為-O-之化合物。

[0126] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中該化合物具有結構：



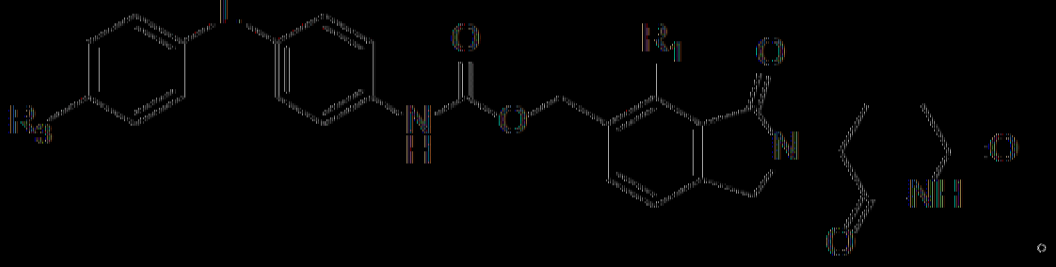
且其中m為0或1。包含於此實施例中為其中m為0之化合物。亦包含於此實施例中為其中m為1之化合物。另外，包含於此實施例中為其中L為-O-或-CH_2-之化合物。另外，包含於此實施例中為其中L為-O-之化合物。

[0127] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中該化合物具有結構：



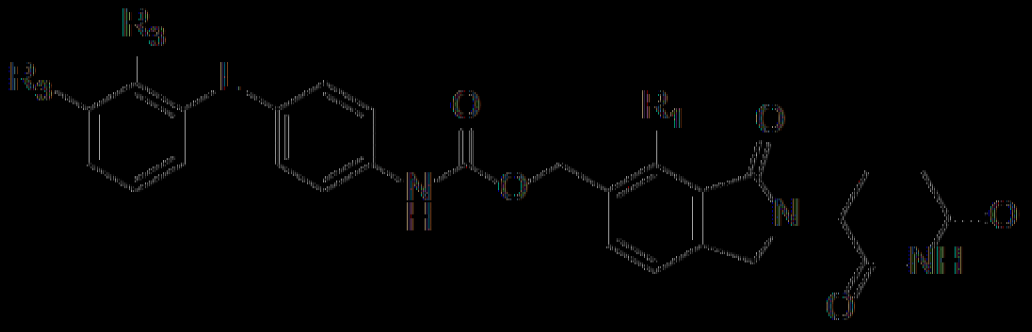
包含於此實施例中為其中L為O或CH_2之化合物。亦包含於此實施例中為其中L為O之化合物。另外，包含於此實施例中為其中R_1為OCH_3或OCH_2CH_3；且R_3為F、Cl、CH_3或OCH_3之化合物。亦包含於此實施例中為其中L為O；R_1為OCH_3；且R_3為F、Cl或CH_3之化合物。

[0128] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中該化合物具有結構：



包含於此實施例中為其中L為O或CH_2之化合物。亦包含於此實施例中為其中L為O之化合物。另外，包含於此實施例中為其中R_1為OCH_3或OCH_2CH_3；且R_3為F、Cl、CH_3或OCH_3之化合物。亦包含於此實施例中為其中L為O；R_1為OCH_3；且R_3為F、Cl或CH_3之化合物。

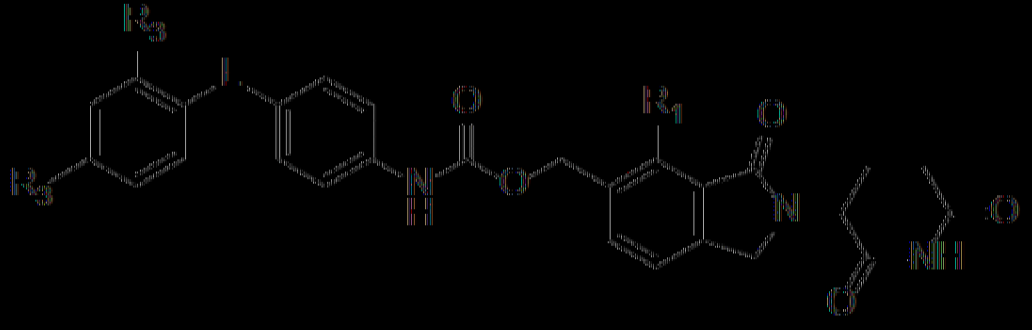
[0129] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中該化合物具有結構：



。

包含於此實施例中為其中L為O或CH_2之化合物。亦包含於此實施例中為其中L為O之化合物。另外，包含於此實施例中為其中R_1為OCH_3或OCH_2CH_3；且R_3為F、Cl、CH_3或OCH_3之化合物。亦包含於此實施例中為其中L為O；R_1為OCH_3；且R_3為F、Cl或CH_3之化合物。

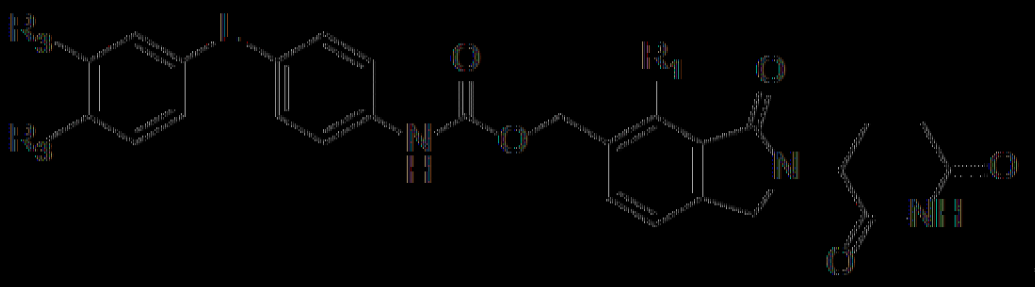
〔0130〕一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中該化合物具有結構：



。

包含於此實施例中為其中L為O或CH_2之化合物。亦包含於此實施例中為其中L為O之化合物。另外，包含於此實施例中為其中R_1為OCH_3或OCH_2CH_3；且R_3為F、Cl、CH_3或OCH_3之化合物。亦包含於此實施例中為其中L為O；R_1為OCH_3；且R_3為F、Cl或CH_3之化合物。

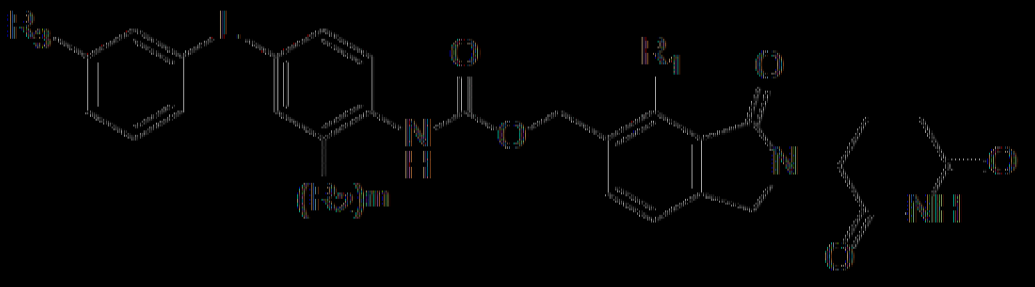
〔0131〕一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中該化合物具有結構：



。

包含於此實施例中為其中L為O或CH_2之化合物。亦包含於此實施例中為其中L為O之化合物。另外，包含於此實施例中為其中R_1為OCH_3或OCH_2CH_3；且R_3為F、Cl、CH_3或OCH_3之化合物。亦包含於此實施例中為其中L為O；R_1為OCH_3；且R_3為F、Cl或CH_3之化合物。

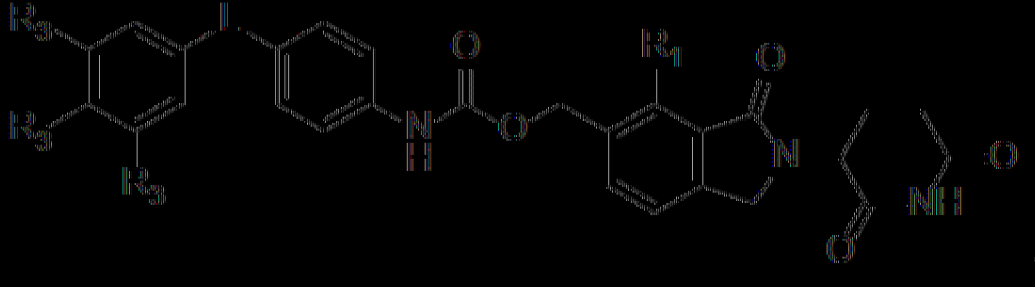
[0132] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中該化合物具有結構：



。

包含於此實施例中為其中L為O或CH_2之化合物。亦包含於此實施例中為其中L為O之化合物。另外，包含於此實施例中為其中R_1為OCH_3或OCH_2CH_3；且R_3為F、Cl、CH_3或OCH_3之化合物。亦包含於此實施例中為其中L為O；R_1為OCH_3；且R_3為F、Cl或CH_3之化合物。

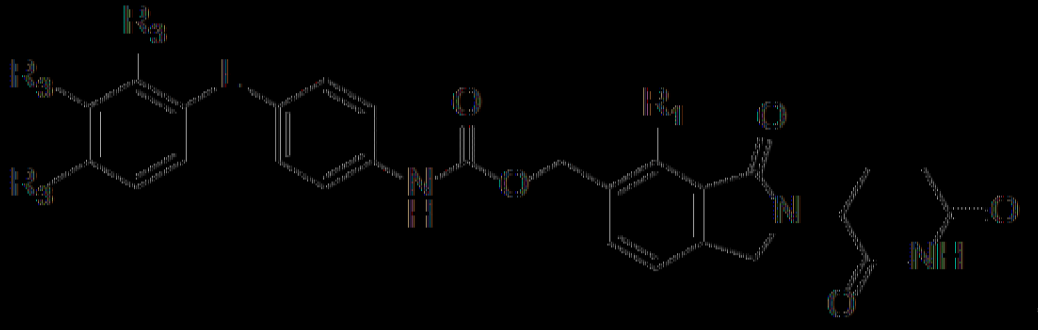
[0133] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中該化合物具有結構：



。

包含於此實施例中為其中L為O或CH_2之化合物。亦包含於此實施例中為其中L為O之化合物。另外，包含於此實施例中為其中R_1為OCH_3或OCH_2CH_3；且R_3為F、Cl、CH_3或OCH_3之化合物。亦包含於此實施例中為其中L為O；R_1為OCH_3；且R_3為F、Cl或CH_3之化合物。

[0134] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中該化合物具有結構：

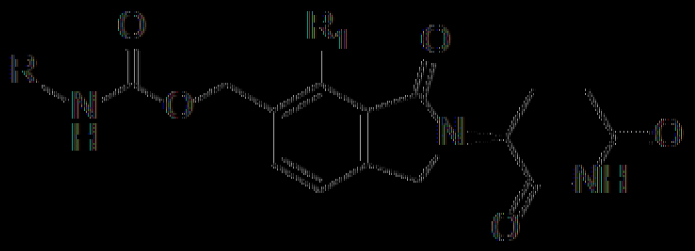


。

包含於此實施例中為其中L為O或CH_2之化合物。亦包含於此實施例中為其中L為O之化合物。另外，包含於此實施例中為其中R_1為OCH_3或OCH_2CH_3；且R_3為F、Cl、CH_3或OCH_3之化合物。亦包含於此實施例中為其中L為O；R_1為OCH_3；且R_3為F、Cl或CH_3之化合物。

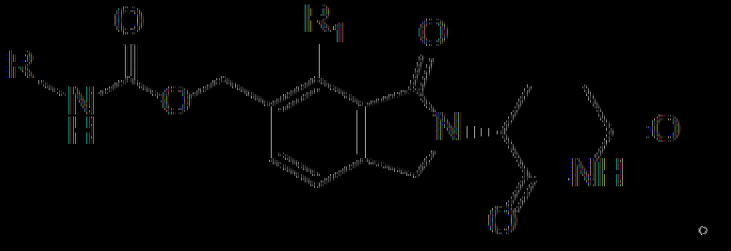
[0135] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中n為2；且各R_3獨立地為F、Cl或CH_3。

[0136] 一個實施例提供式(I)化合物或其互變異構體或鹽，其中該化合物具有結構：



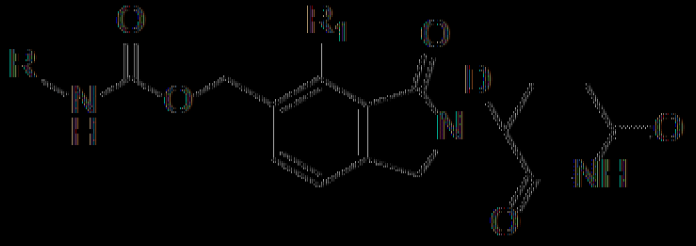
。

[0137] 一個實施例提供式(I)化合物或其互變異構體或鹽，其中該化合物具有結構：



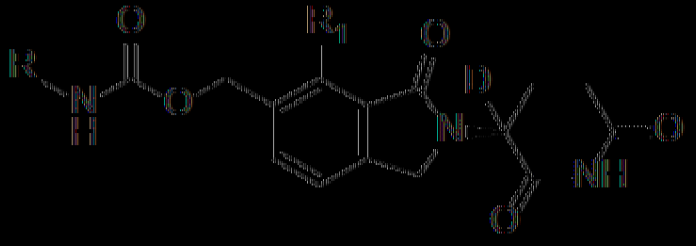
。

[0138] 一個實施例提供一種化合物，其具有結構：



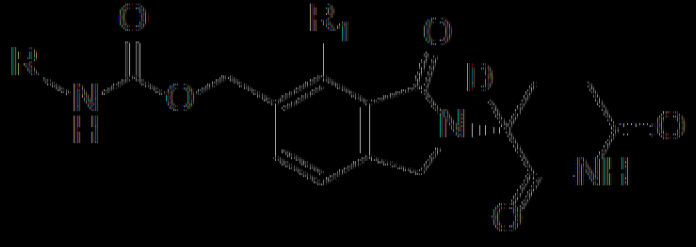
或其立體異構體、互變異構體或鹽。

[0139] 一個實施例提供一種化合物，其具有結構：



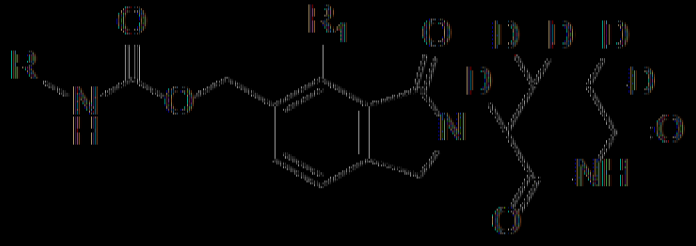
或其互變異構體或鹽。

[0140] 一個實施例提供一種化合物，其具有結構：



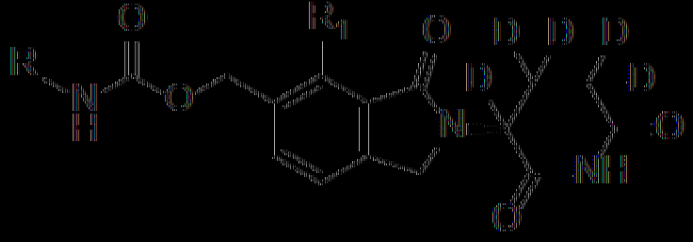
或其互變異構體或醫藥上可接受之鹽。

[0141] 一個實施例提供一種化合物，其具有結構：



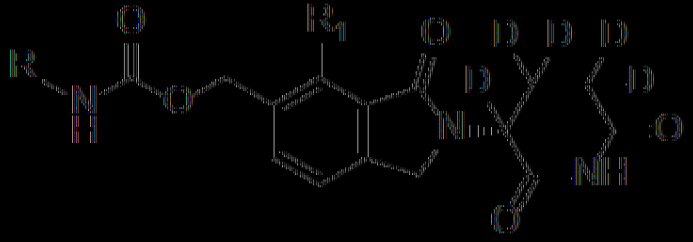
或其立體異構體、互變異構體或鹽。

[0142] 一個實施例提供一種化合物，其具有結構：



或其立體異構體、互變異構體或鹽。

[0143] 一個實施例提供一種化合物，其具有結構：



或其立體異構體、互變異構體或鹽。

[0144] 一個實施例提供式(I)化合物或其立構異構體、互變異構體或鹽，其中該化合物為：N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(1)；N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(2)；N-[4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(3)；N-[4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(4)；N-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(5)；N-{4-[(3-氟苯基)甲基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(6)；N-[4-(1-苯基環內基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(7)；N-{4-[(3-氟

苯基)(甲基)胺基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(8)；N-{4-[(3-氟苯基)胺基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(9)；N-[4-(3-溴苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(10)；N-[4-(3-甲基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(11)；N-[4-(3,5-二甲基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(12)；N-[4-(3,5-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(13)；N-[4-(3-氯-4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(14)；N-[2-氟-4-(3,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(15)；N-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(16)；N-{4-[(3,4-二氟苯基)甲基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(17)；N-{4-[(3,4-二氟苯基)甲基]-2-甲基苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(18)；N-{4-[(3,4,5-三氟苯基)甲基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(19)；N-{2-氟-4-[(3-氟苯基)甲基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(20)；N-{4-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]苯基}胺基

甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(21)；N-[4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(22)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(23)；N-[4-(3,5-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(24)；N-[2-氯-4-(3,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(25)；N-[4-(3-氯苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(26)；N-[2-氯-4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(27)；N-[2-氟-4-(4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(28)；N-{4-[二氟(苯基)甲基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(29)；N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(30)；N-[4-(2-甲氧基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(31)；N-[4-(3-甲氧基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(32)；N-[4-(4,5-二氟-2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(33)；N-[2-甲氧基-4-(2,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-

(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(34)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(35)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{2-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(36)；N-[4-(4-氟苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(37)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(38)；N-[4-(3-氟苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(39)；N-[2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(40)；N-[4-(2-苯基丙-2-基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(41)；N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(42)；N-[2-氟-4-(2,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(43)；N-[4-(2,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(44)；N-[2-甲基-4-(2,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(45)；N-[2-氯-4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(46)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲氧基苯

基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(47)；N-[4-(3-氟苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(48)；N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(49)；N-[4-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(50)；N-[4-(4-氟苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(51)；N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-乙氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(52)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-乙氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(53)；N-[4-(3-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-乙氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(54)；N-[4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-乙氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(55)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(56)；N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(57)；N-[4-(3-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(58)；N-[4-(4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(59)；N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[4-(二氟甲氧基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-

3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(60)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-(二氟甲氧基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(61)；N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(62)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(63)；N-[4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(64)；N-[4-(2-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(65)；N-[4-(2-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(66)；N-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(67)；N-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(68)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(69)；N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(70)；N-[4-(4-氯-3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(71)；N-[2-甲氧基-4-(3,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(72)；N-[4-(4,5-二氟-2-甲基苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-

基]甲酯(73)；N-[4-(4,5-二氟-2-甲基苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(74)；N-[4-(4-氟-2-甲基苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(75)；N-[4-(4-氟-2-甲基苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(76)；N-[4-(3,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(77)；N-[4-(4,5-二氟-2-甲基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(78)；N-[4-(2-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(79)；N-[4-(2-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(80)；N-[4-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(81)；N-[4-(4-氟-3-甲基苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(82)；N-[4-(3-氯-4-氟苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(83)；N-[4-(4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(84)；N-{4-[2-(二氟甲基)苯氧基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(85)；N-{4-[2-(二氟甲基)苯氧基]-2-氟苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二

氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(86)；N-[4-(2-環丙基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(87)；N-{4-[2-(二氟甲基)苯氧基]-2-甲氧基苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(88)；N-{4-[2-(二氟甲基)-4-氟苯氧基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(89)；N-{2-氯-4-[2-(三氟甲基)苯氧基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(90)；N-[4-(4-氯-3-氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(91)；N-{4-[2-(²H3)甲基苯氧基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(92)；N-(2-甲氧基-4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(93)；N-[4-(4,5-二氟-2-甲基苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(94)；N-[2-氟-4-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(95)；N-[4-(4-氟-3-甲基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(96)；N-[4-(4-氟-3-甲基苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(97)；N-[4-(3-氯-4-氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(98)；N-[2-氟-4-(4-氟-3-甲基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌

啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(99)；N-[4-(3-氯-4-氟苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(100)；N-[4-(2-甲基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(101)；N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(102)；N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(103)；N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(104)；N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(105)；N-[4-(2-氯-5-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(106)；N-[4-(2-氯苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(107)；N-[4-(2-氯-4,5-二氟苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(108)；N-[4-(2-氯-4,5-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(109)；N-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(110)；N-[4-(2-氯-3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(111)；N-[4-(2,6-二氟苯氧基)苯基]胺基甲

酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(112)；N-[4-(萘-1-基氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(113)；N-[4-(1-苯并噻吩-5-基氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(114)；N-[4-(1-苯并噻吩-6-基氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(115)；N-[4-(2,3-二氯苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(116)；N-[4-(3,4-二氯苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(117)；N-[4-(3,5-二氯苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(118)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(119)；N-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(120)；N-[4-(2-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(121)；N-[4-(2-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(122)；N-[4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(123)；N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(124)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺

基甲酸{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(125)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-環丁氧基-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(126)；N-[4-(2-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-環丁氧基-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(127)；N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-環丁氧基-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(128)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(129)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(130)；N-[4-(2-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(131)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(132)；N-[4-(4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(133)；N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(134)；N-[2-氟-4-(4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(135)；N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(136)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-(環己基氧基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯

(137)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-甲基丙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(138)；N-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(139)；N-[4-(3,5-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(140)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(141)；N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(142)；N-[4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(143)；N-[4-(4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(144)；N-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(145)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(146)；N-[2-氟-4-(4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(147)；N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(148)；N-[4-(3,5-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(149)；N-

[2-氟-4-(3,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(150)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-(環戊基氧基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(151)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-[(3S)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(152)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(153)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(154)；N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(155)；N-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(156)；N-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(157)；N-[4-(3-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(158)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(159)；N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(160)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-

側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(161)；N-[2-氟-4-(4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(162)；N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(163)；N-[4-(3,5-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(164)；N-[2-氟-4-(3,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(165)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-{[(1r,4r)-4-羥基環己基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(166)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-{[(1s,4s)-4-羥基環己基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(167)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-甲氧乙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(168)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-甲氧乙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(169)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(氧雜環庚烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(170)；N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(吡啶-3-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(171)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(吡啶-3-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(172)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-3-側氧

基-4-(3-苯基丙氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(173)；2-({5-[({[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺甲醯基}氧基)甲基]-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-4-基}氧基)乙酸甲酯(174)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{4-[(二甲基胺甲醯基)甲氧基]-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(175)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-(胺甲醯基甲氧基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(176)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-{[乙基(甲基)胺甲醯基]甲氧基}-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(177)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[2-(嗎啉-4-基)-2-側氧基乙氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(178)；N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{4-[(1-乙醯基哌啶-4-基)氧基]-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(179)；或N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{2-[(3S)-2,6-二側氧基(3,4,4,5,5-$^2H_5$)哌啶-3-基]-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(180)。

【0145】 式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體或鹽可用於降低細胞週期素E1蛋白之含量。

【0146】 本發明可在不背離其精神或基本屬性下以其他特定形式體現。本發明包含本文中指定之本發明之態樣及/或實施例之所有組合。應瞭解，本發明之任何及所有實施例可結合任何其他實施例採用以描述另外實施例。亦應瞭解，該等實施例之各個別要素意欲與來自任何實施例之任何及所有其他要素組合以描述另外實施例。

【0147】 本發明之特徵及優點可藉由一般技術者在閱讀下列實施方

式後更容易理解。應瞭解，出於清楚原因，上文及下文在分開實施例之背景下描述之本發明之某些特徵亦可經組合以形成單一實施例。相反，出於簡潔原因，在單一實施例之背景下描述之本發明之各種特徵亦可經組合以便形成其子組合。本文中識別為示例性或較佳之實施例意欲係說明性且非限制性。

【0148】 除非本文中另有明確指定，否則以單數進行之提及物亦可包含複數。例如，「一(a/an)」可係指一個或一或多個。

【0149】 如本文中所用，短語「化合物及/或其鹽」係指至少一種化合物、至少一種化合物之鹽、或其組合。例如，式(I)化合物及/或其鹽包含式(I)化合物；兩種式(I)化合物；式(I)化合物之鹽；式(I)化合物及一或多種式(I)化合物之鹽；及兩種或更多種式(I)化合物之鹽。

【0150】 除非另有指定，否則假設具有不滿足價之任何原子具有足以滿足價之氫原子。

【0151】 本文中闡述之定義優先於以引用的方式併入本文中之任何專利、專利申請案及/或專利申請公開案中闡述之定義。

【0152】 下文列出用於描述本發明之各種術語之定義。此等定義適用於該等術語，因為其在整篇本說明書中個別或作為更大基團之部分使用(除非其原本受限於特定實例)。

【0153】 整篇本說明書，基團及其取代基可藉由熟習該領域者選擇以提供穩定部分及化合物。

【0154】 根據此項技術中所用之慣例，



係用於本文中結構式中以描述為部分或取代基至核或主鏈結構之連

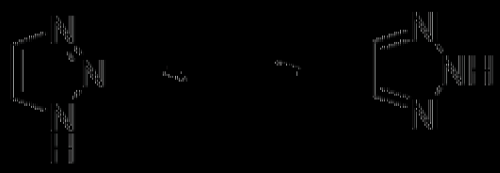
接點之鍵。

[0155] 術語「胺基」係指基團 $-NH_2$。

[0156] 術語「側氧基」係指基團 =O。

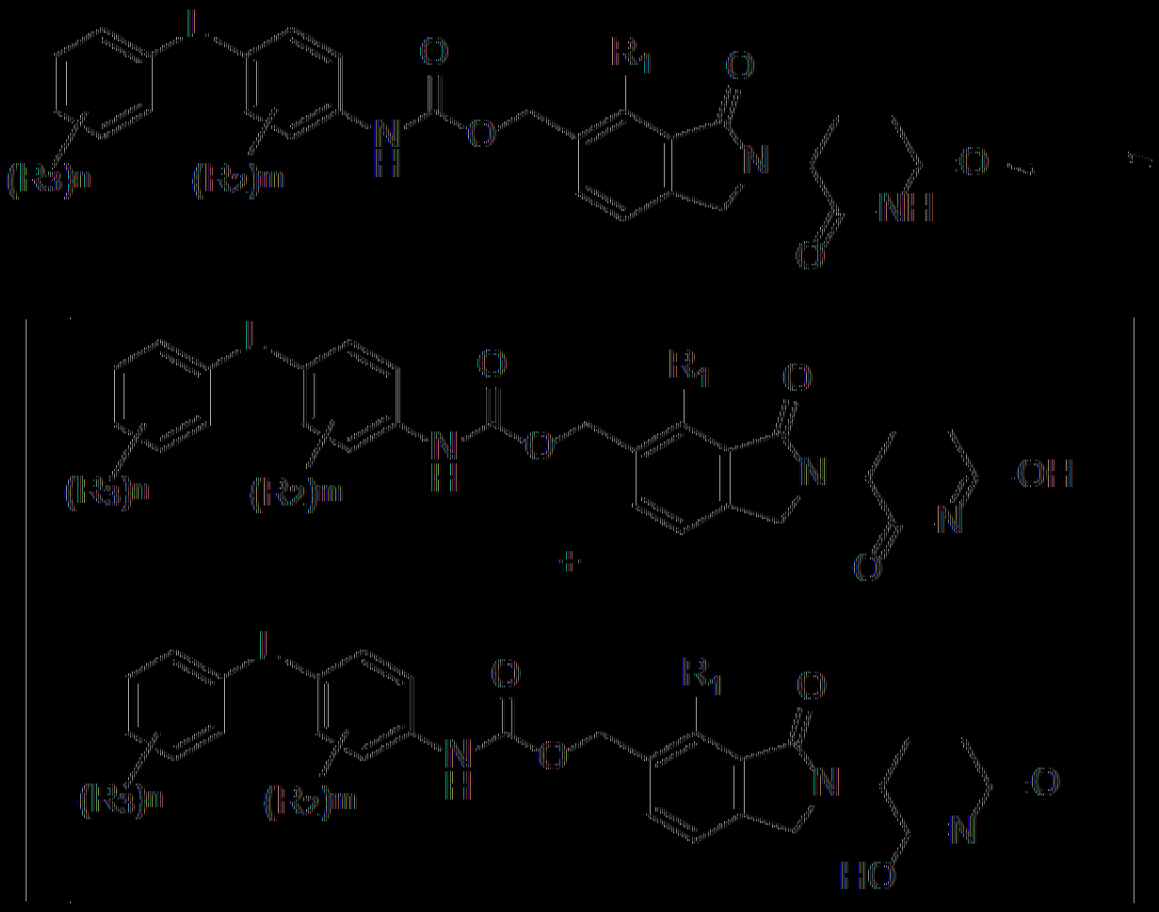
[0157] 本發明之化合物包含於本發明化合物中出現之原子之所有同位素。同位素包括具有相同原子數但是不同質量數之彼等原子。經由一般實例且非限制性，氫之同位素包含氘(D)及氚(T)。碳之同位素包含 ^{13}C 及 ^{14}C。本發明之同位素標記化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似於本文中所述彼等之方法，使用適宜同位素標記試劑代替原本採用之非標記試劑來製備。

[0158] 如本文中所用，術語「互變異構體」係指一起以平衡存在且容易藉由分子內之原子或基團之遷移而互換之化合物之兩種或更多種異構體各者。例如，熟習此項技術者應容易理解，1,2,3-三唑是如上所定義之兩種互變異構體形式存在：



1H-1,2,3-三唑　　2H-1,2,3-三唑。

[0159] 因此，即使當結構描述其中僅一者時，本發明意欲覆蓋所有可能互變異構體。例如，式(I)化合物可呈互變異構體形式存在：



[0160] 本文中採用短語「醫藥上可接受」係指在合理醫學判斷之範圍內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過量毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理效益/風險比相稱之彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

[0161] 式(I)化合物可形成鹽，該等鹽亦於本發明之範圍內。除非另有指定，否則提及本發明化合物應理解為包含提及其一或多種鹽。術語「鹽」表示與無機及/或有機酸形成之酸性鹽。此外，術語「鹽」可包含兩性離子(內鹽)，例如，當式(I)化合物含有鹼性部分(諸如胺或吡啶或咪唑環)，及酸性部分(諸如羧酸)時。醫藥上可接受(即，無毒生理上可接受)之鹽係較佳，諸如，例如，可接受之金屬及胺鹽，其中陽離子不顯著促進鹽之毒性或生物活性。然而，其他鹽可用於(例如)在製備期間可採用之分離或純化步驟中，及因此，涵蓋於本發明之範圍內。式(I)化合物之鹽可

(例如)藉由使式(I)化合物與一定量之酸或鹼(諸如當量)於諸如其中鹽沉澱者之介質中或於水性介質中反應，接著凍乾來形成。

【0162】 示例性酸加成鹽包括乙酸鹽(諸如與乙酸或三鹵乙酸，例如三氟乙酸形成之彼等)、己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽(與鹽酸形成)、氫溴酸鹽(與溴化氫形成)、氫碘酸鹽、馬來酸鹽(與馬來酸形成)、2-羥基乙磺酸鹽、乳酸鹽、甲磺酸鹽(與甲磺酸形成)、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽(諸如與硫酸形成之彼等)、磺酸鹽(諸如本文中提及之彼等)、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(toluenesulfonate/tosylate)、十一酸鹽及類似者。

【0163】 式(I)化合物可呈非晶型固體或結晶固體提供。可採用凍乾以提供呈固體之式(I)化合物。

【0164】 應進一步瞭解，式(I)化合物之溶劑合物(例如，水合物)亦於本發明之範圍內。術語「溶劑合物」意指式(I)化合物與一或多種溶劑分子(無論有機或無機)之物理締合。此物理締合包含氫鍵結。於某些實例中，例如，當將一或多種溶劑分子併入結晶固體之晶格中時，溶劑合物將能分離。「溶劑合物」包含溶液相及可分離溶劑合物二者。示例性溶劑合物包括水合物、乙醇酸鹽、甲醇酸鹽、異丙醇酸鹽、乙腈溶劑合物及乙酸乙酯溶劑合物。溶劑化之方法係此項技術中已知。

【0165】 各種形式之前藥係此項技術中熟知及述於Rautio, J.等人，

Nature Review Drug Discovery, 17, 559-587 (2018)中。

【0166】 此外，繼式(I)化合物之製備後，可將其分離及純化以獲得含有等於或大於99重量%之量之式(I)化合物的組合物(「實質上純」)，然後將其如本文中所述使用或調配。本文中亦考慮此等「實質上純」式(I)化合物作為本發明之部分。

【0167】 「穩定化合物」及「穩定結構」意欲指示足夠穩健以自反應混合物生存分離至可用純度，及調配成有效治療劑之化合物。本發明意欲體現穩定化合物。

【0168】 術語「細胞週期素E1降解劑」係指能藉由降解及/或不活化及/或抑制及/或降低細胞週期素E1蛋白之表現程度或其組合來降低細胞週期素E1蛋白之含量的劑。

【0169】 如本文中所用，「細胞週期素E1」蛋白藉由CCNE1基因編碼。細胞週期素E1亦稱作CCNE、細胞週期素E、E1型細胞週期素、G1/S特異性細胞週期素E1或pCCNE1。「細胞週期素E1」蛋白包含藉由CCNE1基因編碼之所有人類同功異型物，如以下所列。

同功異型物1 (UniPort P24864-1)

MPRERRERDAKERDTMKEDGGAEFSARSRKRKANVTVFLQDP
DEEMAKIDRTARDQCGSQPWDNNAVCADPCSLIPTPDKEDDDRVYP
NSTCKPRIIAPSRGSPLPVLSWANREEVWKIMLNKEKTYLRDQHFLE
QHPLLQPKMRAILLDWLMEVCEVYKLHRETFYLAQDFFDRYMATQE
NVVKTLLQLIGISSLFIAAKLEEIYPPKLHQFAYVTDGACSGDEILTME
LMIMKALKWRLSPLTIVSWLNVYMQVAYLNDLHEVLLPQYPQQIFIQ
IAELLDLCVLDVDCLEFPYGILAASALYHFSSSELMQKVSGYQWCDI

ENCVKWMVPFAMVIRETGSSKLKHFRGVADEDAHNIQTHRDSLDLL DKARAKKAMLSEQNRASPLPSGLLTPPQSGKKQSSGPEMA (SEQ ID NO: 1)

同功異型物2 (UniProt P24864-2)

MPRERRERDAKERDTMKEDGGAEFSARSRKRKANVTVFLQDP DEEMAKIDRTARDQCGSQPWDNNAVCADPCSLIPTPDKEDDDRVYP NSTCKPRIIAPSRGSPLPVLSWANREEVWKIMLNKEKTYLRDQHFLE QHPLLQPKMRAILLDWLMFIAAKLEEIYPPKLHQFAYVTDGACSGDE ILTMELMIMKALKWRLSPLTIVSWLNVYMQVAYLNDLHEVLLPQYP QQIFIQIAELLDLCVLDVDCLEFPYGILAASALYHFSSSELMQKVSGY QWCDIENCVKWMVPFAMVIRETGSSKLKHFRGVADEDAHNIQTHRD SLDLLDKARAKKAMLSEQNRASPLPSGLLTPPQSGKKQSSGPEMA (SEQ ID NO: 2)

同功異型物3 (UniProt P24864-3)

MKEDGGAEFSARSRKRKANVTVFLQDPDEEMAKIDRTARDQC GSQPWDNNAVCADPCSLIPTPDKEDDDRVYPNSTCKPRIIAPSRGSPL PVLSWANREEVWKIMLNKEKTYLRDQHFLEQHPLLQPKMRAILLDW LMEVCEVYKLHRETFYLAQDFFDRYMATQENVVKTLLQLIGISSLFI AAKLEEIYPPKLHQFAYVTDGACSGDEILTMELMIMKALKWRLSPLT IVSWLNVYMQVAYLNDLHEVLLPQYPQQIFIQIAELLDLCVLDVDCL EFPYGILAASALYHFSSSELMQKVSGYQWCDIENCVKWMVPFAMVI RETGSSKLKHFRGVADEDAHNIQTHRDSLDLLDKARAKKAMLSEQN RASPLPSGLLTPPQSGKKQSSGPEMA (SEQ ID NO: 3)

同功異型物4 (UniProt C9J2U0)

MKEDGGAEFSARSRKRKANVTVFLQDPDEEMAKIDRTARDQC GSQPWDNNAVCADPCSLIPTPDKEDDDRVYPNSTCKPRIIAPSRGSPL PVLSWANREEVWKIMLNKEKTYLRDQHFLEQHPLLQPKMRAILLDW LMEVCEVYKLHRETFYLAQDFFDRYMATQENVVKTLLQLIGISSLFI AAKLEEIYPPKLHQFAYVTDGACSGDEILTMELMIMKLLDLCVLDVD CLEFPYGILAASALYHFSSSELMQKVSGYQWCDIENCVKWMVPFAM VIRETGSSKLKHFRGVADEDAHNIQTHRDSLDLLDKARAKKAMLSE QNRASPLPSGLLTPPQSGKKQSSGPEMA (SEQ ID NO: 4)

同功異型物5 (UniProt I3L413)

DDRVYPNSTCKPRIIAPSRGSPLPVLSWANREEVWKIMLNKEKT YLRDQHFLEQHPLLQPKMRAILLDWLMEVCEVYKLHRETFYLAQDF FDRYMATQENVVKTLLQLIGISSLFIAAKLEEIYPPKLHQFAYVTDGA CSGDEILTMELMIMKLLDLCVLDVDCLEFPYGILAASALYHFSSSEL MQKVSGYQWCDIENCVKWMVPFAMVIRETGSSKLKHFRGVADEDA HNIQTHRDSLDLLDKARAKKAMLSEQNRASPLPSGLLTPPQSGKKQS SGPEMA (SEQ ID NO: 5)

同功異型物6 (UniProt I3L1Q9)

MPRERRERDAKERDTMKEDGGAEFSARSRKRKANVTVDPDEE MAKIDRTARDQCGSQPWDNNAVCADPCSLIPTPDKEDDDRVYPNST CKPRIIAPSRGSPLPVLSWANREEVWKIMLNKEKTYLRDQHFLEQHP LLQPKMRAILLDWLMEVCEVYKLHRETFYLAQDFFDRYMATQENV VKTLLQLIGISSLFIAAKLEEIYPPKLHQFAYVTD (SEQ ID NO: 6)

同功異型物7 (UniProt I3L1Q9)

MPRERRERDAKERDTMKEDGGAEFSARSRKRKANVTVDPDEE MAKIDRTARDQCGSQPWDNNAVCADPCSLIPTPDKEDDDRVYPNST CKPRIIAPSRGSPLPVLSWANREEVWKILNKEKTYLRDQHFLEQHPLL QPKMRAILLDWLMEVCEVYKLHRETFYLAQDFFDRYMATQENVVK TLLQLIGISSLFIAAKLEEIYPPKLHQFAYVTD (SEQ ID NO: 7)

同功異型物8 (UniProt A0A0G3DHS8)

MPRERRERDAKERDTMKEDGGAEFSARSRKRKANVTVFLQDP DEEMAKIDRTARDQCGSQPWDNNAVCADPCSLIPTPDKEDDDRVYP NSTCKPRIIAPSRGSPLPVLSWANREEVWKIMLNKEKTYLRDQHFLE QHPLLQPKMRAILLDWLMEVCEVYKLHRETFYLAQDFFDRYMATQE NVVKTLLQLIGISSLFIAAKLEEIYPPKLHQFAYVTDGACSGDEILTME LMIMKLLDLCVLDVDCLEFPYGILAASALYHFSSSELMQKVSGYQW CDIENCVKWMVPFAMVIRETGSSKLKHFRGVADEDAHNIQTHRDSL DLLDKARAKKAMLSEQNRASPLPSGLLTPPQSGKKQSSGPEMA (SEQ ID NO: 8)

同功異型物9 (UniProt V5W5X2)

MPRERRERDAKERDTMKEDGGAEFSARSRKRKANVTVFLQDP DEEMAKIDRTARDQCGSQPWDNNAVCADPCSLIPTPDKEDDDRVYP NSTCKPRIIAPSRGSPLPVLSWANREEVWKIMLNKEKTYLRDQHFLE QHPLLQPKMRAILLDWLMEEIYPPKLHQFAYVTDGACSGDEILTMEL MIMKALKWRLSPLTIVSWLNVYMQVAYLNDLHEVLLPQYPQQIFIQI AELLDLCVLDVDCLEFPYGILAASALYHFSSSELMQKVSGYQWCDIE

NCVKWMVPFAMVIRETGSSKLKHFRGVADEDAHNIQTHRDSLDLLD KARAKKAMLSEQNRASPLPSGLLTPPQSGKKQSSGPEMA (SEQ ID NO: 9)

【0170】 如本文中所用，術語「接觸」係指將指定部分一起帶入活體外系統或活體內系統中。例如，使細胞週期素E1蛋白與式(I)化合物「接觸」包括向具有細胞週期素E1蛋白之個體或患者(諸如人類)投與本發明之化合物，以及例如將式(I)化合物引入含有細胞之樣本或含有細胞週期素E1蛋白之經純化之製劑中。

【0171】 如本文中所用，術語「治療(treat/treating/treatment)」係指在個體上進行之任何類型之干預或處理，或向個體投與活性劑，目標為逆轉、減輕、改善、抑制、或減慢下來或防止與疾病相關聯之症狀、併發症、病狀或生化標記之進展、發展、嚴重度或復發。相比之下，「預防(prophylaxis/prevention)」係指向未患有疾病之個體投與以防止該疾病發生。「治療(treat/treating/treatment)」不包含預防(prophylaxis/prevention)。

【0172】 「治療上有效量」意欲包含本發明化合物單獨之量或所主張化合物之組合之量或本發明化合物與有效降低細胞中之細胞週期素E1蛋白之含量或有效治療增生性病症(諸如癌症)之其他活性成分組合之量。

【0173】 如本文中所用，術語「細胞」意欲係指活體外、離體或活體內細胞。於一些實施例中，離體細胞可為自生物體(諸如哺乳動物)切除之組織樣本之一部分。於一些實施例中，活體外細胞可為細胞培養物中之細胞。於一些實施例中，活體內細胞為於生物體(諸如哺乳動物)中生活之細胞。

【0174】 術語「患者」包含人類個體。

【0175】 如本文中所用，短語「醫藥上可接受之載劑」意指醫藥上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填料、稀釋劑、賦形劑、製造助劑(例如，潤滑劑、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鋅、或硬脂酸)或涉及將標的化合物自身體之一個器官或部分攜帶或轉運至身體之另一器官或部分之溶劑封裝材料。各載劑在與調配物之其他成分相容之意義上必須係「可接受」，包括(即)佐劑、賦形劑或媒劑，諸如稀釋劑、防腐劑、填料、流動調節劑、崩解劑、潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、甜味劑、矯味劑、芳香劑、抗細菌劑、抗真菌劑、潤滑劑及分散劑，取決於投與模式之性質及劑型；且對患者無害。

【0176】 術語「醫藥組合物」意指包含本發明之化合物與至少一種另外醫藥上可接受之載劑組合之組合物。

【0177】

效用

式(I)化合物可用於治療癌症。

【0178】 於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽。

【0179】 一個態樣提供藉由降低細胞週期素E1蛋白之含量來治療疾病或病症之方法，該方法包括向患者投與治療上有效量之用於之用於降低細胞週期素E1蛋白含量之劑之劑。適宜劑包括小分子及異雙功能分子，諸如蛋白水解靶向嵌合體(PROTAC)分子。於一個實施例中，該疾病或病症為癌症。於另一實施例中，該劑為具有1000或更低之分子量之小化合

物。於另一實施例中，該劑為式(I)化合物、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽。於另一實施例中，該劑為蛋白水解靶向嵌合體分子。小分子之實例包括分子膠(Sasso等人，*Biochemistry* 2023, 62, 601-623)。

【0180】 於一個實施例中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低細胞週期素E1蛋白含量之劑，其中：該細胞週期素E1蛋白為藉由SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、6、7、8或9編碼之胺基酸序列。於一個實施例中，該疾病或病症為癌症。於另一實施例中，該劑為具有1000或更低之分子量之小化合物。於另一實施例中，該劑為式(I)化合物、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽。於另一實施例中，該劑為蛋白水解靶向嵌合體分子。

【0181】 於實施例1中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低細胞週期素E1蛋白含量之劑，其中該細胞週期素E1蛋白含量降低至少30%。包含於此實施例中為一種方法，其中該疾病或病症為癌症。亦包含於此實施例中為一種方法，其中該劑為式(I)化合物、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽。

【0182】 於實施例2中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低細胞週期素E1蛋白含量之劑，其中該細胞週期素E1蛋白含量降低至少40%。包含於此實施例中為一種方法，其中該疾病或病症為癌症。亦包含於此實施例中為一種方法，其中該劑為式(I)化合物、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽。

【0183】 於實施例3中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低細胞週期素E1蛋白含量之劑，其中該細胞週期素E1蛋白含量降低至少50%。包含於此實施例中為一種方法，其中該疾病或病症為癌症。亦包含於此實施例中為一種方法，其中該劑為式(I)化合物、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽。

【0184】 於實施例4中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低細胞週期素E1蛋白含量之劑，其中該細胞週期素E1蛋白含量降低至少60%。包含於此實施例中為一種方法，其中該疾病或病症為癌症。亦包含於此實施例中為一種方法，其中該劑為式(I)化合物、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽。

【0185】 於實施例5中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低細胞週期素E1蛋白含量之劑，其中該細胞週期素E1蛋白含量降低至少70%。包含於此實施例中為一種方法，其中該疾病或病症為癌症。亦包含於此實施例中為一種方法，其中該劑為式(I)化合物、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽。

【0186】 於實施例6中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低細胞週期素E1蛋白含量之劑，其中該細胞週期素E1蛋白含量降低至少80%。包含於此實施例中為一種方法，其中該疾病或病症為癌症。亦包含於此實施例中為一種方法，其中該劑為式(I)化合物、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之

鹽。

【0187】 於實施例7中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低細胞週期素E1蛋白含量之劑，其中該細胞週期素E1蛋白含量降低至少90%。包含於此實施例中為一種方法，其中該疾病或病症為癌症。亦包含於此實施例中為一種方法，其中該劑為式(I)化合物、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽。

【0188】 於實施例8中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低細胞週期素E1蛋白含量之劑，其中該細胞週期素E1蛋白含量降低至少95%。包含於此實施例中為一種方法，其中該疾病或病症為癌症。亦包含於此實施例中為一種方法，其中該劑為式(I)化合物、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽。

【0189】 於實施例9中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低細胞週期素E1蛋白含量之劑，其中該細胞週期素E1蛋白含量降低至少98%。包含於此實施例中為一種方法，其中該疾病或病症為癌症。亦包含於此實施例中為一種方法，其中該劑為式(I)化合物、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽。

【0190】 於實施例10中，提供一種治療患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之用於降低細胞週期素E1蛋白含量之劑，其中該細胞週期素E1蛋白含量降低至少99%。包含於此實施例中為一種方法，其中該疾病或病症為癌症。亦包含於此實施例中為一種方法，其

中該劑為式(I)化合物、其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽。

【0191】 於實施例1至10中，細胞週期素E1蛋白之蛋白含量之降低可使用下文中所述之細胞週期素E1細胞降解分析量測。

【0192】 可利用式(I)化合物治療之癌症之類型包括(但不限於)腦癌、皮膚癌、膀胱癌、卵巢癌、乳癌、胃癌、胰臟癌、前列腺癌、結腸癌、血液癌、肺癌及骨癌。此等癌症類型之實例包括神經母細胞瘤、腸癌(諸如直腸癌、結腸癌、肛門癌、家族性腺瘤性息肉癌及遺傳性非息肉性結腸直腸癌)、食道癌、鼻咽癌、唇癌、喉癌、下嚥癌、舌癌、唾腺癌、胸癌、食道胃癌、胃癌、腺癌、髓樣甲狀腺癌、乳突甲狀腺癌、腎癌、腎實質癌、卵巢癌、子宮頸癌、子宮體癌、子宮內膜癌、絨膜癌、胰臟癌、前列腺癌、睪丸癌、乳癌、尿道癌、黑色素瘤、腦瘤(諸如神經膠質母細胞瘤、星形細胞瘤、腦膜瘤、神經管胚細胞瘤及外周神經外胚層母細胞瘤)、霍奇金氏(Hodgkin)淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、伯基特氏(Burkitt)淋巴瘤、急性淋巴球性白血病(ALL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、成人T-細胞白血病淋巴瘤、瀰漫性大B-細胞淋巴瘤(DLBCL)、肝細胞癌、膽囊癌、支氣管癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、間皮瘤、多發性骨髓瘤、基底細胞瘤、畸胎瘤、視網膜母細胞瘤、脈絡膜黑色素瘤、精原細胞瘤、橫紋肌肉瘤、顱咽管瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纖維肉瘤、尤因氏(Ewing)肉瘤及漿細胞瘤。

【0193】 於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互

變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症具有CCNE1基因之擴增、過度表現或可檢測表現。

【0194】 於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為黑色素瘤。

【0195】 於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為肺癌，包括小細胞肺癌(SCLC)及非小細胞肺癌(NSCLC)。

【0196】 於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為間皮瘤。

【0197】 於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為乳癌，包括導管癌、浸潤性導管癌、轉移性乳癌、三陰性乳癌、人類表皮生長因子受體2 (HER2)-陽性乳癌、雌激素受體(ER)-陽性乳癌、激素受體陽性乳癌及激素受體陰性乳癌。

【0198】 於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為前列腺癌，包括前列腺之腺癌及去勢抗性前列腺癌。

【0199】 於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包

括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為胰臟癌，包括胰腺癌、外分泌胰臟癌及神經內分泌胰臟癌。

【0200】 於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為腎癌，包括腎細胞癌、透明細胞腎細胞癌及非透明細胞腎細胞癌、乳突腎細胞癌、威爾姆氏瘤(Wilms tumor)及腎肉瘤。

【0201】 於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為胃癌(gastric cancer)，包括胃癌(gastric carcinoma)。

【0202】 於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為腎癌(kidney cancer)，包括腎癌(renal carcinoma)及腎實質癌。

【0203】 於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為肝癌，包括肝細胞癌。

【0204】 於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為卵巢癌(ovarian cancer)，包括卵巢癌(ovarian carcinoma)。

【0205】 於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為淋巴瘤，包括霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、急性淋巴球性白血病(ALL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、成人T-細胞白血病、及瀰漫性大B-細胞淋巴瘤(DLBCL)。

【0206】 於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為白血病，包括急性淋巴球性白血病(ALL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、成人T-細胞白血病淋巴瘤及瀰漫性大B-細胞淋巴瘤(DLBCL)。

【0207】 於一個實施例中，提供一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之根據式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該癌症為多發性骨髓瘤。

【0208】 式(I)化合物及包含至少一種式(I)化合物之醫藥組合物可用於治療或預防與細胞週期素E1蛋白之活性相關聯之任何疾病或病狀。可使用任何投與方法向患者遞送該化合物或醫藥組合物。於某些實施例中，式(I)化合物或包含至少一種式(I)化合物之醫藥組合物係經口投與。於其他實施例中，式(I)化合物或包含至少一種式(I)化合物之醫藥組合物係非經腸投與。

【0209】 於一個實施例中，本發明提供式(I)化合物及/或其醫藥上可接受之鹽及另外治療劑之組合製劑以同時、分開或依序用於治療及/或

預防與細胞週期素E1蛋白之活性相關聯之多種疾病或病症。該組合製劑可用於降低蛋白含量、降低蛋白活性程度及/或抑制細胞週期素E1蛋白之表現程度。

【0210】 於一個態樣中，該(等)式(I)化合物在投與免疫腫瘤劑之前依序投與。於另一態樣中，式(I)化合物係與免疫腫瘤劑同時投與。於又一態樣中，式(I)化合物於投與免疫腫瘤劑後依序投與。

【0211】 於另一態樣中，式(I)化合物可與免疫腫瘤劑共同調配。

【0212】 免疫腫瘤劑包括(例如)小分子藥物、抗體或其他生物或小分子。生物免疫腫瘤劑之實例包括(但不限於)癌症疫苗、抗體及細胞激素。於一個態樣中，該抗體為單株抗體。於另一態樣中，該單株抗體為人源化或人類。

【0213】 於一個態樣中，該免疫腫瘤劑為(i)刺激性(包含共刺激性)受體之促效劑或(ii) T細胞上之抑制性(包含共抑制性)信號之拮抗劑，其之二者均導致抗原特異性T細胞反應放大(通常稱作免疫檢查點調節劑)。

【0214】 某些刺激及抑制分子為免疫球蛋白超家族(IgSF)之成員。結合至共刺激性或共抑制性受體之膜結合配位體之一個重要家族為B7家族，其包含B7-1、B7-2、B7-H1 (PD-L1)、B7-DC (PD-L2)、B7-H2 (ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5 (VISTA)及B7-H6。結合至共刺激或共抑制受體之膜結合配位體之另一家族為結合至同源TNF受體家族成員之TNF家族之分子，其包含CD40及CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137 (4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、

XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LTβR、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素α/TNFβ、TNFR2、TNFα、LTβR、淋巴毒素α 1β2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

【0215】 於一個態樣中，T細胞反應可藉由式(I)化合物及下列中之一或多者之組合刺激：(i)抑制T細胞活化之蛋白質之拮抗劑(例如，免疫檢查點抑制劑)，諸如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳凝集素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1及TIM-4，及(ii)刺激T細胞活化之蛋白質之促效劑，諸如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB (CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3及CD28H。

【0216】 可與式(I)化合物組合用於治療癌症之其他劑包括NK細胞上之抑制性受體之拮抗劑或NK細胞上之活化受體之促效劑。例如，式(I)化合物可與 KIR之拮抗劑，諸如利瑞魯單抗(lirilumab)組合。

【0217】 用於組合療法之又其他劑包括抑制或耗盡巨噬細胞或單核細胞之劑，包括(但不限於) CSF-1R拮抗劑，諸如CSF-1R拮抗劑抗體，包括 RG7155 (WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、WO13/87699、WO13/119716、WO13/132044) 或 FPA-008 (WO11/140249、WO13169264、WO14/036357)。

【0218】 於另一態樣中，式(I)化合物可與下列中之一或多者使用：連接陽性共刺激性受體之促效劑、使透過抑制性受體之信號減弱之阻斷劑、拮抗劑及增加全身性抗腫瘤T細胞之頻率之一或多種劑、克服腫瘤微

環境內之不同免疫抑制路徑(例如，阻斷抑制性受體接合(例如，PD-L1/PD-1相互作用)、耗盡或抑制Treg (例如，使用抗CD25單株抗體(例如，達利珠單抗(daclizumab))或藉由離體抗CD25珠耗盡)、抑制代謝酶(諸如IDO)或逆轉/防止T細胞無能或耗竭)之劑及觸發腫瘤部位處之先天性免疫活化及/或發炎之劑。

【0219】 於一個態樣中，該免疫腫瘤劑為CTLA-4拮抗劑，諸如拮抗性CTLA-4抗體。適宜CTLA-4抗體包括(例如) YERVOY (伊匹單抗(ipilimumab))或曲美木單抗(tremelimumab)。

【0220】 於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為PD-1拮抗劑，諸如拮抗性PD-1抗體。適宜PD-1抗體包括(例如) OPDIVO (納武單抗(nivolumab))、KEYTRUDA (派姆單抗(pembrolizumab))、MEDI-0680 (AMP-514；WO2012/145493)、LIBTAYO (西米普利單抗(cemiplimab))、JEMPERLI (多塔利單抗(dostarlimab))及ZYNYZ (瑞弗利單抗(retifanlimab))。免疫腫瘤學劑亦可包括匹地利珠單抗(pidilizumab) (CT-011)，儘管已討論其針對PD-1結合之特異性。靶向PD-1受體之另一方法為由融合至IgG1之Fc部分之PD-L2 (B7-DC)之細胞外域組成的重組蛋白(稱作AMP-224)。

【0221】 於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為PD-L1拮抗劑，諸如拮抗性PD-L1抗體。適宜PD-L1抗體包括(例如) MPDL3280A (RG7446；WO2010/077634)、德瓦魯單抗(durvalumab) (MEDI4736)、BMS-936559 (WO207/005874)、MSB0010718C (WO2013/79174)、TECENTRIQ (阿特珠單抗(atezolizumab))及BAVENCIO (阿伐單抗(avelumab))。

【0222】於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為LAG-3拮抗劑，諸如拮抗性LAG-3抗體。適宜LAG3抗體包括(例如) BMS-986016 (WO10/19570、WO14/08218)或IMP-731或IMP-321 (WO08/132601、WO09/44273)。

【0223】於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為CD137 (4-1BB)促效劑，諸如促效性CD137抗體。適宜CD137抗體包括(例如)烏瑞蘆單抗(urelumab)及PF-05082566 (WO12/32433)。

【0224】於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為GITR促效劑，諸如促效性GITR抗體。適宜GITR抗體包括(例如) BMS-986153、BMS-986156、TRX-518 (WO06/105021、WO09/009116)及MK-4166 (WO11/028683)。

【0225】於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為IDO拮抗劑。適宜IDO拮抗劑包括(例如) INCB-024360 (WO206/122150、WO07/75598、WO08/36653、WO08/36642)、吲哚莫德(indoximod)或NLG-919 (WO09/73620、WO09/1156652、WO11/56652、WO12/142237)。

【0226】於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為OX40促效劑，諸如促效性OX40抗體。適宜OX40抗體包括(例如) MEDI-6383或MEDI-6469。

【0227】於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為OX40L拮抗劑，諸如拮抗性OX40抗體。適宜OX40L拮抗劑包括(例如) RG-7888 (WO06/029879)。

【0228】於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為CD40促效劑，諸如促效性CD40抗體。於又一實施例中，該免疫腫瘤學劑為CD40拮抗劑，諸如拮抗性CD40抗體。適宜CD40抗體包括(例如)蘆卡木單抗(lucatumumab)

或達西組單抗(dacetuzumab)。

【0229】 於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為CD27促效劑，諸如促效性CD27抗體。適宜CD27抗體包括(例如)伐立魯單抗(varlilumab)。

【0230】 於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為MGA271 (至B7H3) (WO11/109400)。

【0231】 於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為抗TIGIT劑。適宜抗TIGIT劑包括抗體，諸如BMS-986207、替瑞利尤單抗(tiragolumab)或MK-7684。

【0232】 於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為KRAS G12C抑制劑。適宜KRAS G12C抑制劑包括LUMAKRAS (索托拉西布(sotorasib))或KRAZATI (阿達格拉西布(adagrasib))。

【0233】 組合療法意欲包含以依序方式投與此等治療劑，即，其中各治療劑在不同時間投與，以及以實質上同時方式投與此等治療劑或該等治療劑中之至少兩者。實質上同時投與可(例如)藉由向個體投與具有固定比率之各治療劑之單一劑型或以針對治療劑各者之多個單一劑型來實現。各治療劑之依序或實質上同時投與可藉由任何適宜途徑實現，包括(但不限於)口服途徑、靜脈內途徑、肌肉內途徑及透過黏膜組織直接吸收。治療劑可藉由相同途徑或藉由不同途徑投與。例如，所選組合之第一治療劑可藉由靜脈內注射投與，而組合之其他治療劑可經口投與。或者，例如，所有治療劑可經口投與或所有治療劑可藉由靜脈內注射投與。組合療法亦可包含以與其他生物活性成分及非藥物療法(例如，手術或放射治療)之進一步組合投與如上所述之治療劑。在組合療法進一步包含非藥物治療之情況下，該非藥物治療可在任何適宜時間進行，只要達成來自治療劑及非藥

物治療之組合之共同作用之有益效果。例如，在適宜情況下，當自投與治療劑暫時移除非藥物治療可能幾天或甚至幾週時，仍達成有益效果。

【0234】 一或多種另外醫藥劑或治療方法，諸如，例如，化療劑或其他抗癌劑、免疫增強劑、免疫抑制劑、輻射、抗腫瘤疫苗、細胞激素療法(例如，IL-2及GM-CSF)及/或酪胺酸激酶抑制劑可視情況與式(I)化合物組合使用用於治療細胞週期素E1蛋白相關疾病、病症或病狀。該等劑可呈單一劑型與本發明化合物組合，或該等劑可呈分開劑型同時或依序投與。

【0235】 適宜化療劑或其他抗癌劑包括(例如)烷基化劑(包括不限於氮芥、乙烯亞胺衍生物、烷基磺酸酯、亞硝基脲及三氮烯)，諸如尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、氮芥(chlormethine)、環磷醯胺(CYTOXAN®)、異環磷醯胺、美法崙(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、哌泊溴烷(pipobroman)、三乙烯-三聚氰胺、三伸乙基硫代磷胺、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、羅莫司汀(lomustine)、鏈佐星(streptozocin)、達卡巴嗪(dacarbazine)及替莫唑胺(temozolomide)。

【0236】 適宜化療劑或其他抗癌劑包括(例如)抗代謝劑(包括不限於葉酸拮抗劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物及腺苷脫胺酶抑制劑)，諸如胺甲喋呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷(cytarabine)、6-巰嘌呤、6-硫鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱(fludarabine)、噴司他丁(pentostatine)及吉西他濱(gemcitabine)。

【0237】 適宜化療劑或其他抗癌劑進一步包括(例如)某些天然產物及其衍生物(例如，長春花生物鹼、抗腫瘤抗生素、酶、淋巴因子及表鬼臼毒素)，諸如長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛

(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine) (Vavelbene®)、博來黴素(bleomycin)、更生黴素(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、ara-C、紫杉醇(paclitaxel) (Taxol)、光神黴素(mithramycin)、脫氧助間型黴素(deoxyco-formycin)、絲裂黴素(mitomycin)-C、L-天冬醯胺酶、干擾素(尤其IFN-x)、依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)。

【0238】亦適宜為細胞毒性劑，諸如表臼毒素(epidophyllotoxin)；抗腫瘤酶抑制劑；拓撲異構酶抑制劑，諸如伊立替康(irinotecan) (Camptosar®、CPT-11)；丙卡巴嗪(procarbazine)；米托蒽醌(mitoxantrone)；鉑配合錯合物，諸如順鉑(cisplatin)及卡鉑(carboplatin)；生物反應調節劑；生長抑制劑；替加氟(tegafur)；卡培他濱(capecitabine)；及造血生長因子。

【0239】其他抗癌劑包括抗激素或內分泌治療劑。適宜內分泌治療劑包括(但不限於)芳香酶抑制劑，諸如來曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)及依西美坦(exemestane)；選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，諸如他莫昔芬(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)及屈洛昔芬(droloxifene)；及選擇性雌激素受體降解劑(SERD)，諸如氟維司群(fulvestrant)。

【0240】其他抗癌劑包括抗體治療劑，諸如帕妥珠單抗(pertuzumab)、共刺激性分子(諸如CTLA-4、4-1BB及PD-1)之抗體或細胞激素(IL-10或TGF-β)之抗體。

【0241】其他抗癌劑亦包含阻斷免疫細胞遷移之彼等，諸如趨化因子受體(包括CCR2及CCR4)之拮抗劑。

【0242】 其他抗癌劑亦包含增強免疫系統之彼等，諸如佐劑或授受性T細胞轉移。

【0243】 抗癌疫苗包括樹突狀細胞、合成肽、DNA疫苗及重組病毒。

【0244】 本發明之醫藥組合物可視情況包含至少一種信號轉導調節劑(STM)。「信號轉導調節劑」為選擇性調節癌細胞之正常功能中之信號路徑中之一或多個重要步驟，從而導致生長抑制及/或細胞凋亡的劑。適宜STM包括(但不限於)：(i) bcr/abl激酶抑制劑，諸如，例如，STI 571 (GLEEVEC®)；(ii)表皮生長因子(EGF)受體抑制劑，諸如，例如，激酶抑制劑(IRESSA®，SSI-774)及抗體(Imclone：C225 [Goldstein等人，*Clin. Cancer Res.*, 1:1311-1318 (1995)]，及Abgenix：ABX-EGF)；(iii) her-2/neu受體抑制劑，諸如，例如，曲妥珠單抗(trastuzumab) (Herceptin®)及法呢基轉移酶抑制劑(FTI)，諸如，例如，L-744,832 (Kohl等人，*Nat. Med.*, 1(8):792-797 (1995))；(iv) Akt家族激酶或Akt路徑之抑制劑，諸如，例如，雷帕黴素(rapamycin) (參見，例如，Sekulic等人，*Cancer Res.*, 60:3504-3513 (200))；(v)細胞週期激酶抑制劑，諸如，例如，帕博西尼(palbociclib) (Ibrance®)、瑞博西尼(ribociclib) (Kisqali®)及阿貝西利(abemaciclib) (Verzenio®) (參見，例如，Jhaveri等人，*Expert Rev. Anticancer Ther.*, 21(10):1105-1124 (2021))；及(vi)磷脂醯肌醇激酶抑制劑，諸如，例如，LY294002 (參見，例如，Vlahos等人，*J. Biol. Chem.*, 269:5241-5248 (1994))。或者，至少一種STM及至少一種式(I)化合物可於分開醫藥組合物中。於本發明之特定實施例中，至少一種式(I)化合物及至少一種STM可同時或依序向患者投與。換言

之，可首先投與至少一種式(I)化合物，可首先投與至少一種STM，或可同時投與至少一種式(I)化合物及至少一種STM。另外，當使用超過一種式(I)化合物及/或STM時，該等化合物可以任何順序投與。

【0245】 於本發明之特定實施例中，至少一種式(I)化合物及至少一種化療劑同時或依序向患者投與。換言之，可首先投與至少一種式(I)化合物，可首先投與至少一種化療劑，或可同時投與至少一種式(I)化合物及至少一種STM。另外，當使用超過一種式(I)化合物及/或化療劑時，該等化合物可以任何順序投與。相似地，與投與式(I)化合物相比，任何STM亦可在任何點投與。

【0246】 組合療法意欲包含以依序方式投與此等治療劑，即，其中各治療劑在不同時間投與，以及以實質上同時方式投與此等治療劑或該等治療劑中之至少兩者。實質上同時投與可(例如)藉由向個體投與具有固定比率之各治療劑之單一劑型或以針對治療劑各者之多個單一劑型來實現。各治療劑之依序或實質上同時投與可藉由任何適宜途徑實現，包括(但不限於)口服途徑、靜脈內途徑、肌肉內途徑及通過黏膜組織直接吸收。治療劑可藉由相同途徑或藉由不同途徑投與。例如，所選組合之第一治療劑可藉由靜脈內注射投與，而組合之其他治療劑可經口投與。或者，例如，所有治療劑可經口投與或所有治療劑可藉由靜脈內注射投與。組合療法亦可包含以與其他生物活性成分及非藥物療法(例如，手術或放射治療)之進一步組合投與如上所述之治療劑。在組合療法進一步包含非藥物治療之情況下，該非藥物治療可在任何適宜時間進行，只要達成來自治療劑及非藥物治療之組合之共同作用之有益效果。例如，在適宜情況下，當自投與治療劑暫時移除非藥物治療可能幾天或甚至幾週時，仍達成有益效果。

【0247】

醫藥組合物

本發明亦提供醫藥組合物，其包含治療上有效量之與一或多種醫藥上可接受之載劑(添加劑)及/或稀釋劑一起調配之式(I)化合物中的一或多者，及視情況，上述一或多種另外治療劑。

【0248】 式(I)化合物可藉由任何適宜途徑，較佳地以適於此途徑之醫藥組合物之形式，及以針對意欲治療有效之劑量投與。該等化合物及式(I)化合物之組合物可針對本文中所述用途中之任一者藉由任何適宜方式投與，例如，口服，諸如錠劑、膠囊(其各者包含持續釋放或定時釋放調配物)、丸劑、粉末、顆粒、酏劑、酊劑、懸浮液(包括奈米懸浮液、微懸浮液、噴霧乾燥分散液)、糖漿及乳液；經舌下；經頰；非經腸，諸如藉由皮下、靜脈內、肌肉內或胸骨內注射或輸注技術(例如，呈無菌可注射水性溶液或非水性溶液或懸浮液)；經鼻，包括向鼻膜投與，諸如藉由吸入噴霧；經局部，諸如以乳霜或軟膏之形式；或經直腸，諸如以栓劑之形式。其可單獨投與，但是一般與基於所選投與途徑及標準醫藥實務選擇之醫藥載劑投與。

【0249】 針對口服投與，該醫藥組合物可呈(例如)錠劑、膠囊、液體膠囊、懸浮液或液體之形式。該醫藥組合物較佳地以含有特定量之活性成分之劑量單位之形式製備。例如，該醫藥組合物可呈包含約0.1至1000 mg，較佳地約0.25至250 mg，及更佳地約0.5至100 mg之範圍之量之活性成分的錠劑或膠囊提供。針對人類或其他哺乳動物之適宜每日劑量可取決於患者之狀況及其他因素廣泛變化，但是可使用例行方法測定。

【0250】 本文中涵蓋之任何醫藥組合物可(例如)經由任何可接受且

適宜口服製劑經口遞送。示例性口服製劑包括(但不限於)例如，錠劑、片劑、口含錠、水性及油性懸浮液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬及軟膠囊、液體膠囊、糖漿及酏劑。意欲用於口服投與之醫藥組合物可根據此項技術中已知用於製造意欲用於口服投與之醫藥組合物之任何方法製備。為提供醫藥上可口製劑，根據本發明之醫藥組合物可含有選自甜味劑、矯味劑、著色劑、緩和劑、抗氧化劑及防腐劑之至少一種劑。

【0251】 錠劑可(例如)藉由將至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥上可接受之鹽與適用於製造錠劑之至少一種無毒醫藥上可接受之賦形劑混合來製備。示例性賦形劑包括(但不限於)例如惰性稀釋劑，諸如，例如，碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣及磷酸鈉；造粒及崩解劑，諸如，例如，微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、玉米澱粉及藻酸；黏合劑，諸如，例如，澱粉、明膠、聚乙烯吡咯啶酮及阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如，例如，硬脂酸鎂、硬脂酸及滑石。另外，錠劑可未經塗覆，或藉由已知技術塗覆以掩蓋不愉快品嘗藥物之壞口味，或延遲活性成分於胃腸道中之崩解及吸收，從而使活性成分之效應持續更長時間。示例性水溶性味道掩蓋材料包括(但不限於)羥丙基-甲基纖維素及羥丙基-纖維素。示例性時間延遲材料包括(但不限於)乙基纖維素及乙酸丁酸纖維素。

【0252】 硬明膠膠囊可(例如)藉由將至少一種式(I)化合物及/或至少一種其鹽與至少一種惰性固體稀釋劑(諸如，例如，碳酸鈣、磷酸鈣及高嶺土)混合來製備。

【0253】 軟明膠膠囊可(例如)藉由將至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥上可接受之鹽與至少一種水溶性載劑(諸如，例如，聚乙二醇)及至少一種油性介質(諸如，例如，花生油、液體石蠟及橄欖油)混合來製

備。

【0254】 水性懸浮液可(例如)藉由將至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥上可接受之鹽與適用於製造水性懸浮液之至少一種賦形劑混合來製備。適用於製造水性懸浮液之示例性賦形劑包括(但不限於)例如，懸浮劑，諸如，例如，羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、藻酸、聚乙烯吡咯啶酮、黃蓍膠及阿拉伯膠；分散劑或潤濕劑，諸如，例如，天然產生之磷脂，例如，卵磷脂；環氧烷與脂肪酸之縮合產物，諸如，例如，聚氧乙烯硬脂酸酯；環氧乙烷與長鏈脂肪醇之縮合產物，諸如，例如，十七乙烯-氧基鯨蠟醇；環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇之部分酯之縮合產物，諸如，例如，聚氧乙烯山梨醇單油酸酯；及環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之部分酯之縮合產物，諸如，例如，聚乙烯山梨糖醇單油酸酯。水性懸浮液亦可含有至少一種防腐劑，諸如，例如，對羥基苯甲酸乙酯及對羥基苯甲酸正丙酯；至少一種著色劑；至少一種矯味劑；及/或至少一種甜味劑，包括(但不限於)例如，蔗糖、糖精及阿斯巴甜。

【0255】 油性懸浮液可(例如)藉由將至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥上可接受之鹽懸浮於植物油(諸如，例如，花生油、橄欖油、芝麻油及椰子油)或礦物油(諸如，例如，液體石蠟)中來製備。油性懸浮液亦可含有至少一種增稠劑，諸如，例如，蜂蠟、硬石蠟及鯨蠟醇。為提供可口油性懸浮液，可將上文已述之甜味劑中之至少一者及/或至少一種矯味劑添加至油性懸浮液中。油性懸浮液可進一步含有至少一種防腐劑，包括(但不限於)例如，抗氧化劑，諸如，例如，丁基化羥基苯甲醚及α-生育酚。

【0256】 可分散粉末及顆粒可(例如)藉由將至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥上可接受之鹽與至少一種分散劑及/或潤濕劑、至少一種懸浮劑、及/或至少一種防腐劑混合來製備。以上已描述適宜分散劑、潤濕劑及懸浮劑。示例性防腐劑包括(但不限於)例如，抗氧化劑，例如，抗壞血酸。此外，可分散粉末及顆粒亦可含有至少一種賦形劑，包括(但不限於)例如，甜味劑、矯味劑及著色劑。

【0257】 至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥上可接受之鹽之乳液可(例如)呈水包油乳液製備。包含式(I)化合物之乳液之油相可以已知方式自已知成分構成。油相可藉由(但不限於)例如植物油(諸如，例如，橄欖油及花生油)、礦物油(諸如，例如，液體石蠟)及其混合物提供。雖然該相可僅包含乳化劑，但是其可包含至少一種乳化劑與脂肪或油或與脂肪及油二者之混合物。適宜乳化劑包括(但不限於)例如，天然產生之磷脂，例如，大豆卵磷脂；衍生自脂肪酸及己糖醇酐之酯或部分酯，諸如，例如，山梨糖醇單油酸酯；及部分酯與環氧乙烷之縮合產物，諸如，例如，聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯。較佳地，包含親水性乳化劑連同充當穩定劑之親脂性乳化劑。亦較佳地包含油及脂肪二者。一併考慮，具有或不具有穩定劑之該(等)乳化劑組成所謂之乳化蠟，及該蠟與油及脂肪一起組成所謂之乳化軟膏基，其形成乳霜調配物之油性分散相。乳液亦可含有甜味劑、矯味劑、防腐劑及/或抗氧化劑。適用於本發明之調配物之乳化劑及乳液穩定劑包括吐溫(Tween) 60、司盤(Span) 80、鯨蠟硬脂醇、肉豆蔻醇、單硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸鈉、二硬脂酸甘油酯單獨或與蠟、或此項技術中熟知之其他物質。

【0258】 式(I)化合物及/或至少一種其醫藥上可接受之鹽亦可(例如)

經由任何醫藥上可接受且適宜可注射形式經靜脈內、經皮下及/或經肌肉內遞送。示例性可注射形式包括(但不限於)例如，包含可接受媒劑及溶劑(諸如，例如，水、林格氏(Ringer's)溶液及等滲氯化鈉溶液)之無菌水性溶液、無菌水包油微乳液及水性或油性懸浮液。

【0259】 用於非經腸投與之調配物可呈水性或非水性等滲無菌注射溶液或懸浮液之形式。此等溶液及懸浮液可自無菌粉末或顆粒使用用於口服投與之調配物提及之載劑或稀釋劑中之一或多者或藉由使用其他適宜分散劑或潤濕劑及懸浮劑來製備。可將化合物溶解於水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苄基醇、氯化鈉、黃蓍膠及/或各種緩衝劑中。其他佐劑及投與模式於醫藥技術中熟知且廣泛已知。活性成分亦可呈與適宜載劑，包括鹽水、右旋糖或水，或與環糊精(即，Captisol)、共溶劑增溶(即，丙二醇)或膠束增溶(即，吐溫80)之組合物藉由注射投與。

【0260】 無菌可注射製劑亦可為含於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如，呈含於1,3-丁二醇中之溶液。可採用之可接受之媒劑及溶劑為水、林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，習慣採用無菌固定油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和固定油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。此外，發現脂肪酸(諸如油酸)用於可注射劑之製備中。

【0261】 無菌可注射水包油微乳液可(例如)藉由以下製備：1)將至少一種式(I)化合物溶解於油相(諸如，例如，大豆油及卵磷脂之混合物)中；2)將含有油相之式(I)與水及甘油混合物組合；及3)將該組合加工，以形成微乳液。

【0262】 無菌水性或油性懸浮液可根據此項技術中已知方法製備。例如，無菌水性溶液或懸浮液可利用無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑(諸如，例如，1,3-丁二醇)製備；及無菌油性懸浮液可利用無菌無毒可接受之溶劑或懸浮介質(諸如，例如，無菌固定油，例如，合成單甘油酯或二甘油酯；及脂肪酸，諸如，例如，油酸)製備。

【0263】 醫藥上可接受之載劑係根據一般技術者之權限內之許多因素調配。此等包括(不限於)：正在調配之活性劑之類型及性質、待投與含劑組合物之個體、組合物之意欲投與途徑、及正在靶向之治療適應症。醫藥上可接受之載劑包括水性及非水性液體介質二者，以及各種固體及半固體劑型。此等載劑可包含許多不同成分及除了活性劑之添加劑，此等另外成分出於一般技術者熟知之各種原因(例如，穩定活性劑、黏合劑等)包含於調配物中。適宜醫藥上可接受之載劑及涉及其選擇之因素之描述見於各種易得資源，諸如，例如，Allen, L. V. Jr.等人，*Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2卷)*，第22版(2012), Pharmaceutical Press中。

【0264】 可用於本發明之醫藥組合物中之醫藥上可接受之載劑、佐劑及媒劑包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、自乳化藥物遞送系統(SEDDS) (諸如d-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸鹽)、用於醫藥劑型之表面活性劑(諸如吐溫、聚乙氧基化蓖麻油(諸如CREMOPHOR表面活性劑(BASF))或其他相似聚合物遞送基質)、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘油、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質(諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽)、膠體二氧化矽、三

矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素基物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。環糊精(諸如α-、β-及γ-環糊精)或經化學修飾衍生物(諸如羥烷基環糊精，包括2-及3-羥丙基環糊精)或其他增溶衍生物亦可有利地用於增強本文中所述式之化合物之遞送。

【0265】 本發明之醫藥活性化合物可根據習知配藥方法處理以產生向患者(包括人類及其他哺乳動物)投與之醫藥劑。醫藥組合物可經受習知醫藥操作(諸如滅菌)及/或可含有習知佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、緩衝劑等。錠劑及丸劑可另外利用腸塗層製備。此等組合物亦可包含佐劑，諸如潤濕劑、甜味劑、矯味劑及芳香劑。

【0266】 出於治療目的，本發明之活性化合物一般與適於指定投與途徑之一或多種佐劑組合。若經口投與，則可將化合物與乳糖、蔗糖、澱粉粉末、烷酸之纖維素酯、纖維素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、氧化鎂、磷酸及硫酸之鈉及鈣鹽、明膠、阿拉伯膠、藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮及/或聚乙烯醇混合，及然後製錠或封裝用於方便投與。此等膠囊或錠劑可含有控制釋放調配物，如可以含於羥丙基甲基纖維素中之活性化合物之分散液提供。

【0267】 投與之化合物之量及利用本發明之化合物及/或組合物治療病狀之劑量方案取決於各種因素，包括個體之年齡、體重、性別、醫療狀況、疾病類型、疾病嚴重度、投與途徑及頻率及所採用之特定化合物。因此，劑量方案可廣泛變化，但是可使用標準方法常規確定。約0.001至100 mg/kg體重，較佳地約0.0025與約50 mg/kg體重之間及最佳地約0.005至10 mg/kg體重之每日劑量可係適宜。每日劑量可以每天1至4個劑量投

與。其他給藥時程表包含每週一個劑量及每兩天週期一個劑量。

【0268】 本發明之醫藥組合物包含至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥上可接受之鹽，及視情況選自任何醫藥上可接受之載劑、佐劑及媒劑之另外劑。本發明之替代組合物包含本文中所述之式(I)化合物或其前藥，及醫藥上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【0269】 本發明亦包含可用於(例如)治療或預防細胞週期素E1蛋白相關疾病或病症及本文中提及之其他疾病之醫藥套組，其包含含有醫藥組合物之一或多個容器，該醫藥組合物包含治療上有效量之式(I)化合物。若所需，則此等套組可進一步包含各種習知醫藥套組組件中之一或多者，諸如，例如，具有一或多種醫藥上可接受之載劑之容器、另外容器，如對熟習此項技術者顯而易見。作為插入物或標籤之指示待投與之組分之量、投與指南、及/或將組分混合之指南的說明書亦可包含於套組中。

【0270】 本發明之化合物之劑量方案當然將取決於諸如以下之已知因素變化：特定劑之藥效動力學特徵及其投與模式及途徑；接受者之物種、年齡、性別、健康、醫療狀況及體重；症狀之性質及程度；合併治療之種類；治療頻率；投與途徑、患者之腎及肝功能及所需效應。

【0271】 經由一般指南，當用於指定效應時，各活性成分之每日口服劑量範圍為約0.001至約5000 mg/天，較佳地約0.01至約1000 mg/天及最佳地約0.1至約250 mg/天。經靜脈內，在恆定速率輸注期間之最佳劑量範圍為約0.01至約10 mg/kg/分鐘。式(I)化合物可以單次每日劑量投與，或總每日劑量可以每日兩次、三次或四次之分開劑量投與。

【0272】 該等化合物通常與相對於意欲投與形式，例如，口服錠劑、膠囊、酏劑及糖漿適宜選擇之適宜醫藥稀釋劑、賦形劑或載劑(本文

中統稱作醫藥載劑)混合投與，且與習知醫藥實務一致。

【0273】 適用於投與之劑型(醫藥組合物)可含有約1毫克至約200毫克活性成分/劑量單位。於此等醫藥組合物中，活性成分一般以基於組合物之總重量計約0.1至95重量%之量存在。

【0274】 用於口服投與之典型膠囊含有式(I)化合物中之至少一者(250 mg)、乳糖(75 mg)及硬脂酸鎂(15 mg)。將混合物通過60目篩及包裝至1號明膠膠囊中。

【0275】 典型可注射製劑藉由將式(I)化合物中之至少一者(250 mg)無菌放入小瓶中，無菌冷凍乾燥及密封來生產。針對使用，將小瓶之內容物與2 mL生理鹽水混合，以產生可注射製劑。

【0276】 本發明於其範圍內包含包含活性成分、治療上有效量之式(I)化合物中之至少一者單獨或與醫藥載劑組合之醫藥組合物。視情況，式(I)化合物可單獨，與其他式(I)化合物組合，或與一或多種其他治療劑(例如，抗癌劑或其他醫藥活性物質)組合使用。

【0277】 不管所選投與途徑，可以適宜水合物形式使用之式(I)化合物及/或本發明之醫藥組合物藉由熟習此項技術者已知之習知方法調配成醫藥上可接受之劑型。

【0278】 可改變本發明之醫藥組合物中之活性成分之實際劑量水平以便獲得一定量之活性成分，其有效達成針對特定患者、組合物及投與模式之治療反應而對患者無毒。

【0279】 所選劑量水平將取決於各種因素，包括所採用之特定式(I)化合物或其酯、鹽或醯胺之活性、投與途徑、投與時間、正在採用之特定化合物之排洩速率或代謝、吸收速率及程度、治療之持續時間、與所採用

之特定化合物組合使用之其他藥物、化合物及/或物質、正在治療之患者之年齡、性別、體重、狀況、一般健康及先前醫療史及醫療技術中熟知之類似因素。

【0280】 一般熟習此項技術之醫生或獸醫可容易確定所需醫藥組合物之有效量及開處方。例如，醫生或獸醫可以低於為達成治療效應所需之含量開始醫藥組合物中採用之式(I)化合物之劑量及逐漸增加劑量直至達成效應。

【0281】 一般而言，式(I)化合物之適宜每日劑量將為有效產生治療效應之最低劑量之化合物的量。此有效劑量一般取決於上述因素。一般地，式(I)化合物針對患者之口服、靜脈內、腦室內及皮下劑量範圍為約0.01至約50 mg/kg體重/天。

【0282】 若所需，則活性化合物之有效每日劑量可在整天以適宜間隔分開投與之兩個、三個、四個、五個、六個或更多個子劑量，視情況，以單位劑型投與。於本發明之某些態樣中，給藥為一次投與/天。

【0283】 雖然式(I)化合物可單獨投與，但是較佳地呈醫藥調配物(組合物)投與該化合物。

【0284】 當與式(I)化合物組合採用時，以上其他治療劑可(例如)以Physicians' Desk Reference (PDR)中所指示或如藉由一般技術者以其他方式測定之彼等量使用。於本發明之方法中，此(等)其他治療劑可在投與本發明化合物之前、同時或之後投與。

【0285】

製備方法

本發明之化合物可以熟習有機合成之技術者熟知之許多方法製備。

本發明之化合物可使用下述方法，連同合成有機化學之技術中已知之合成方法或如由熟習此項技術者所瞭解之其變型合成。較佳方法包括(但不限於)下述彼等。本文中引用之所有參考文獻之全文係引用的方式併入本文中。

【0286】 本發明之化合物可使用此節中所述之反應及技術製備。反應係於適於所採用之試劑及材料之溶劑中進行及適用於正在實現之轉化。同樣，於下述合成方法之描述中，應瞭解，選擇所有建議之反應條件，包括溶劑、反應氛圍、反應溫度、實驗之持續時間及處理程序之選擇為該反應之標準條件，其應由熟習此項技術者容易識別。熟習有機合成技術者應瞭解，分子之各種部分上存在之功能性必須與建議之試劑及反應相容。與反應條件相容之取代基之此等限制將對熟習此項技術者顯而易見及然後必須使用替代方法。此有時需要判斷以修改合成步驟之順序或選擇一個特定製程方案優於另一者以獲得本發明之化合物。亦應知曉，在計劃此領域之任何合成途徑中之另一主要考量為明智選擇用於保護存在於本發明中所述化合物中之反應性官能基之保護基。對經訓練實踐者描述許多替代之權威性報道為Wuts, P. G.、Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*，第4版；Wiley-Interscience: Hoboken, N.J., 2007。

【0287】

實例

下列實例說明本發明之特定實施例且不限制本發明之範圍。除非另有指定，否則化學縮略語及符號以及科學縮略語及符號具有其通常且習慣含義。以上定義於實例及本申請案之其他地方中所採用之另外縮略語。常見中間體一般可用於製備超過一個實例。實例之化合物藉由製備其之實例

及步驟(例如，「1-A」表示實例1，步驟A)或僅藉由其中化合物為實例之標題化合物之實例(例如，「1」表示實例1之標題化合物)識別。於一些實例中，描述中間體或實例之替代製法。通常，熟習合成技術之化學家可基於一或多個考量，諸如更短反應時間、更少昂貴起始物質、容易操作或分離、提高產率、適合於催化、避免毒性試劑、專用儀器之可及性及減少之線性步數等設計替代製法，其可係所需。描述替代製法之意圖為進一步使能製備本發明之實例。於一些實例中，概述之實例及申請專利範圍中之一些官能基可藉由此項技術中已知之熟知生物電子等排替換物來替換，例如，將羧酸基團用四唑或磷酸酯部分替換。

縮略語

AIBN	偶氮二異丁腈
Boc	第三丁氧羰基
BPR	背壓調節器

cataCXium A Pd G3甲磺酸[(二(1-金剛烷基)-正丁基膦)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)

CH_2Cl_2	二氯甲烷
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIEA	N,N-二異丙基乙胺
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
EtOAc	乙酸乙酯

EtOH	乙醇
GCMS	氣相層析法質譜法
h	小時
HATU	六氟磷酸氮雜苯并三唑四甲基脲鎓鹽
HCl	鹽酸
Hex	己烷
HFIP	1,1,1,3,3,3-六氟異丙醇
HPLC	高效液相層析法
LCMS	液相層析法質譜法
MeOH	甲醇
$MgSO_4$	硫酸鎂
min	分鐘
mL	毫升
Na_2SO_4	硫酸鈉
NBS	N-溴琥珀醯亞胺
NMP	*N*-甲基吡咯啶酮
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1′-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
$Pd(PPh_3)_4$	肆(三苯基膦)鈀(0)
RT	滯留時間
SFC	超臨界流體層析法
SiO_2	矽膠
TBS	第三丁基二甲基矽基
TEA	三乙胺

TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
VCD	振動圓二色性
XPhos Pd G2	第二代Xphos預觸媒

【0288】

分析型HPLC條件

方法A：管柱：Acquity UPLC BEH C18，3.0 mm x 50 mm，1.7 μm粒子；流動相A：乙腈/水(2:98)與5 mM甲酸銨(pH 3.3)；流動相B：乙腈/水(98:2)與5 mM甲酸銨(pH 3.3)；溫度：25℃；梯度：5至98%B (0.0至1.5 min)，98%B (1.5至2.0 min)；流率：0.7 mL/min；檢測：UV (220 nm)及MS (DUIS-ESI+APCI)。

方法B：管柱：Acquity UPLC BEH C18，2.1 mm x 50 mm，1.7 μm粒子；流動相A：具有0.1% TFA之水；流動相B：具有0.1% TFA之乙腈；溫度：25℃；梯度：5%B (0.0至0.5 min)，5至98%B (0.5至2.5 min)，98%B (2.5至3.0 min)；流率：0.7 mL/min；檢測：UV (220 nm)及MS (DUIS-ESI+APCI)。

方法C：管柱：XBridge C18，2.1 mm x 50 mm，1.7 μm粒子；流動相A：乙腈/水(5:95)與10 mM乙酸銨；流動相B：乙腈/水(95:5)與10 mM乙酸銨；溫度：50℃；梯度：0至100%B (0.0至3.0 min)，100%B (3.0至3.5 min)；流率：1.0 mL/min；檢測：UV (220 nm)及MS (ESI^+)。

方法D：管柱：XBridge C18，2.1 mm x 50 mm，1.7 μm粒子；流動相A：乙腈/水(5:95)與0.05% TFA；流動相B：乙腈/水(95:5)與0.05% TFA；溫度：50℃；梯度：0至100%B (0.0至3.0 min)，100%B (3.0至3.5

min)；流率：1.0 mL/min；檢測：UV (220 nm)及MS (ESI^+)。

方法E：管柱：Acquity UPLC BEH C18，2.1 mm x 50 mm，1.7 μm粒子；流動相A：乙腈/水(5:95)與0.05% TFA；流動相B：乙腈/水(95:5)與0.05% TFA；溫度：50℃；梯度：0至100%B (0.0至1.0 min)，100%B (1.0至1.5 min)；流率：1.0 mL/min；檢測：UV (220 nm)及MS (DUIS-ESI+APCI)。

方法F：管柱：Acquity UPLC BEH C18，2.1 mm x 50 mm，1.7 μm粒子；流動相A：乙腈/水(5:95)與10 mM乙酸銨；流動相B：乙腈/水(95:5)與10 mM乙酸銨；溫度：50℃；梯度：0至100%B (0.0至1.0 min)，100%B (1.0至1.5 min)；流率：1.0 mL/min；檢測：UV (220 nm)及MS (DUIS-ESI+APCI)。

方法G：管柱：CHIRALPAK AS，0.46 cm x 25 cm，5 μm粒子；流動相：二氧化碳/MeOH (70:30)；溫度：40℃；BPR壓力：140巴；流率：3.0 mL/min；檢測：UV (200至400 nm)。

方法H：管柱：Acquity UPLC BEH C18，2.1 mm x 50 mm，1.7 μm粒子；流動相A：具有0.1% TFA之水；流動相B：具有0.1% TFA之乙腈；溫度：25℃；梯度：20至98%B (0.0至1.5 min)，98%B (1.5至2.0 min)；流率：0.7 mL/min；檢測：UV (254 nm)及MS (DUIS-ESI+APCI)。

方法I：管柱：Acquity UPLC BEH C18，2.1 mm x 50 mm，1.7 μm粒子；流動相A：具有0.1% TFA之水；流動相B：具有0.1% TFA之乙腈；溫度：25℃；梯度：60至98%B (0.0至1.0 min)，98%B (1.0至2.0 min)；流率：0.7 mL/min；檢測：UV (220 nm)及MS (DUIS-

ESI+APCI)。

方法J：管柱：Kinetex XB-C18，3 mm x 75 mm，2.6 μm粒子；流動相A：具有0.1% TFA之水；流動相B：具有0.1% TFA之乙腈；溫度：25℃；梯度：5至95%B (0.0至2.5 min)，95%B (2.5至4.0 min)；流率：1.0 mL/min；檢測：UV (220 nm)及MS (DUIS-ESI+APCI)。

方法K：Kinetex XB-C18，3 mm x 75 mm，2.6 μm粒子；流動相A：乙腈/水(2:98)與5 mM甲酸銨；流動相B：乙腈/水(98:2)與5 mM甲酸銨；溫度：25℃；梯度：20至100%B (0.0至4.0 min)，100%B (4.0至4.6 min)；流率：1.0 mL/min；檢測：UV (220 nm)及MS (DUIS-ESI+APCI)。

方法L：管柱：Acquity UPLC BEH C18，3.0 mm x 50 mm，1.7 μm粒子；流動相A：具有0.1% TFA之水；流動相B：具有0.1% TFA之乙腈；溫度：25℃；梯度：20至98%B (0.0至1.5 min)，98%B (1.5至2.0 min)；流率：0.7 mL/min；檢測：UV (220 nm)及MS (DUIS-ESI+APCI)。

方法M：管柱：Acquity UPLC BEH C18，3.0 mm x 50 mm，1.7 μm粒子；流動相A：乙腈/水(2:98)與5 mM甲酸銨(pH 3.3)；流動相B：乙腈/水(98:2)與5 mM甲酸銨(pH 3.3)；溫度：25℃；梯度：20至98%B (0.0至1.5 min)，98%B (1.5至2.0 min)；流率：0.7 mL/min；檢測：UV (220 nm)及MS (DUIS-ESI+APCI)。

方法N：管柱：Acquity UPLC BEH C18，2.1 mm x 50 mm，1.7 μm粒子；流動相A：具有0.1% TFA之水；流動相B：具有0.1% TFA之乙腈；溫度：25℃；梯度：5至98%B (0.0至1.5 min)，98%B (1.5至2.0

min)；流率：0.7 mL/min；檢測：UV (220 nm)及MS (DUIS-ESI+APCI)。

方法O：管柱：纖維素-4，0.46 cm x 25 cm，5 μm粒子；流動相：二氧化碳/MeOH (50:50)；溫度：40℃；BPR壓力：140巴；流率：3.0 mL/min；檢測：UV (200至400 nm)。

方法P：Kinetex XB-C18，3 mm x 75 mm，2.6 μm粒子；流動相A：乙腈/水(2:98)與5 mM甲酸銨；流動相B：乙腈/水(98:2)與5 mM甲酸銨；溫度：25℃；梯度：40至100%B (0.0至3.5 min)，100%B (3.5至4.5 min)；流率：1.0 mL/min；檢測：UV (220 nm)及MS (DUIS-ESI+APCI)。

方法Q：Kinetex XB-C18，3 mm x 75 mm，2.6 μm粒子；流動相A：乙腈/水(2:98)與5 mM甲酸銨；流動相B：乙腈/水(98:2)與5 mM甲酸銨；溫度：25℃；梯度：20至100%B (0.0至4.0 min)，100%B (4.0至4.06 min)；流率：1.0 mL/min；檢測：UV (220 nm)及MS (DUIS-ESI+APCI)。

方法R：Kinetex XB-C18，3 mm x 75 mm，2.6 μm粒子；流動相A：乙腈/水(2:98)與5 mM甲酸銨；流動相B：乙腈/水(98:2)與5 mM甲酸銨；溫度：25℃；梯度：80至100%B (0.0至4.0 min)，100%B (4.0至4.06 min)；流率：1.0 mL/min；檢測：UV (220 nm)及MS (DUIS-ESI+APCI)。

方法S：管柱：Kinetex XB-C18，3 mm x 75 mm，2.6 μm粒子；流動相A：具有0.1% TFA之水；流動相B：具有0.1% TFA之乙腈；溫度：25℃；梯度：5至95%B (0.0至2.5 min)，95%B (2.5至4.5 min)；流率：

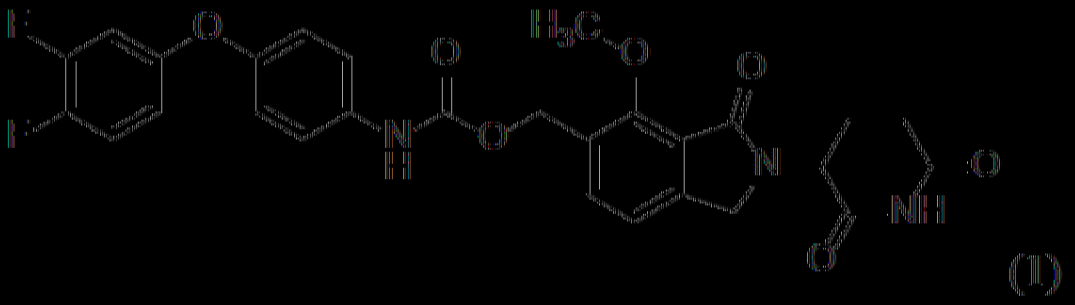
1.0 mL/min；檢測：UV (220 nm)及MS (DUIS-ESI+APCI)。

方法T：管柱：(R,R) Whelk-O 1，0.46 cm x 25 cm，5 μm粒子；流動相A：二氧化碳；流動相B：具有0.1%氫氧化胺之甲醇；溫度：40℃；BPR壓力：140巴；梯度：35至70%B (0.0至6.0 min)，70%B (6.0至9.0 min)；流率：3.0 mL/min；檢測：UV (200 nm)。

[0289]

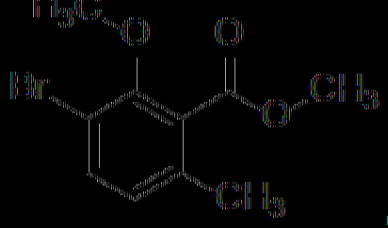
實例1

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



(I)

中間體1A：3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸甲酯



(1A)

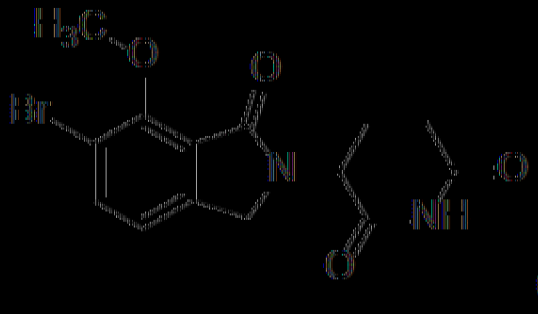
在室溫下，向含於HFIP (250 mL，56.3 mmol)中之3-溴-2-甲氧基苯甲酸(13 g，56.3 mmol)之溶液中添加碳酸鉀(15.55 g，113 mmol)、碳酸銀(31.0 g，113 mmol)、五甲基環戊二烯基銥(III)氯化物二聚體(4.48 g，5.63 mmol)及甲基三氟硼酸鉀(13.72 g，113 mmol)。將所得混合物在100℃下攪拌4小時。然後使反應混合物通過燒結漏斗，及將濾液在減壓下濃縮。將粗製殘留物用乙酸乙酯(100 mL)及HCl水溶液(1.5 N)稀釋。分

離析，及將有機相用鹽水(90 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，得到粗製物3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸(12 g)。

[0290] 在氮氣氛圍下，向含於DMF (70 mL)中之粗製物3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸(12 g)之溶液中添加碳酸鉀(15.95 g，49.0 mmol)及碘甲烷(3.06 mL，49.0 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌12小時。然後將反應用冷水(100 mL)淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯(3 x 90 mL)萃取。將有機層用鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將粗物質藉由急驟層析法(SiO_2，10%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸甲酯(12 g，歷經兩個步驟82%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H) , 6.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

[0291]

中間體1B：3-(6-溴-7-甲氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(1B)

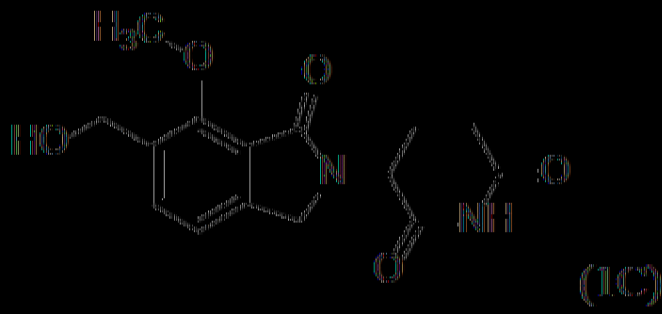
在氮氣氛圍下，向含於DCE (100 mL)中之3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸甲酯(12 g，46.3 mmol)之溶液中添加NBS (9.89 g，55.6 mmol)及AIBN (0.761 g，4.63 mmol)。將所得混合物在80°C下攪拌90分鐘。然後將反應混合物濃縮。將殘留物溶於石油醚中，過濾，及濃縮，得到粗製物3-溴-6-(溴甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(15 g)。

[0292] 在氮氣氛圍下，向含於DMF (100 mL)中之粗製物3-溴-6-

(溴甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(15 g)及3-胺基哌啶-2,6-二酮HCl (10.23 g，62.1 mmol)之溶液中添加DIEA (16.28 mL，93 mmol)。將所得混合物在100℃下攪拌2小時。然後將反應混合物在減壓下濃縮以移除過量溶劑。添加冷水(200 mL)，導致沉澱形成。將混合物透過布氏漏斗過濾及在真空下乾燥，得到3-(6-溴-7-甲氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(10 g)。LCMS (方法A)：滯留時間1.12 min，[M+H]+ 353.0, 355.0。

[0293]

中間體1C：3-(6-(羥甲基)-7-甲氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(1C)

將合於1,4-二噁烷(20 mL)及DMA (5 mL)中之3-(6-溴-7-甲氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(2.0 g，5.66 mmol)之溶液用氮氣沖洗5分鐘，及然後添加Pd(PPh$_3$)$_4$ (0.654 g，0.566 mmol)及(三丁基甲錫烷)甲醇(3.64 g，11.3 mmol)。將所得混合物在120℃下攪拌12小時。然後將反應混合物濃縮，接著添加乙酸乙酯，其導致沉澱形成。過濾固體及在真空下乾燥。將粗物質藉由逆相層析法(30%乙腈/含0.1% TFA之水)純化，得到3-(6-(羥甲基)-7-甲氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(1.0 g，58%產率)。LCMS (方法B)：滯留時間1.21 min，[M+H]+ 305.0。

[0294]

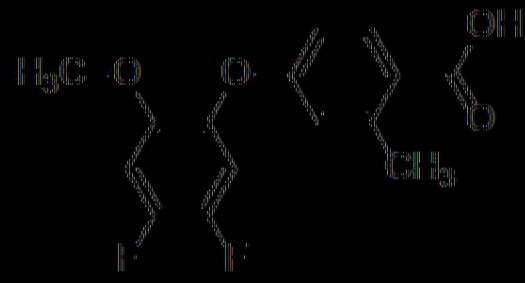
實例1：

將含於1,4-二噁烷(1 mL)中之3-(6-(羥甲基)-7-甲氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(25 mg，0.082 mmol)、4-(3,4-二氟苯氧基)苯甲酸(26.7 mg，0.107 mmol)、疊氮膦酸二苯酯(29.4 mg，0.107 mmol)及TEA (0.029 mL，0.205 mmol)之混合物在110℃下加熱5小時。允許將反應混合物冷卻至室溫及經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 mm x 200 mm，5 μm粒子；流動相A：乙腈/水(5:95)與10 mM乙酸銨，流動相B：乙腈/水(95:5)與10 mM乙酸銨；溫度：25℃；梯度：46至66%B (0.0至20.0 min)，66至100%B (20.0至20.1 min)，100%B (20.1至24.0 min)；流率：20 mL/min)純化。合併含有產物之溶離份及經由離心蒸發乾燥，得到N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(15.5 mg，34%產率)。LCMS (方法C)：滯留時間2.00 min，$[M+H]^+$ 552.1；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (br s, 1H), 9.76 (br s, 1H), 7.66 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.48 (br d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.33 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 7.01 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 6.80-6.73 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.06 (dd, *J*=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.43 (d, *J*=17.3 Hz, 1H), 4.30 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.97-2.81 (m, 1H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 1H)。

【0295】

中間體I-1

4-(4,5-二氟-2-甲氧苯氧基)-2-甲基苯甲酸



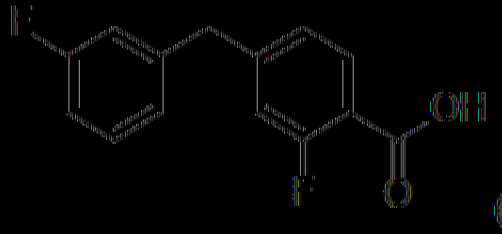
(I-1)

向含於1,4-二噁烷(3 mL)中之4-溴-2-甲基苯甲酸第三丁酯(150 mg，0.553 mmol)及4,5-二氟-2-甲氧基苯酚(97 mg，0.609 mmol)之溶液中添加碳酸鉋(360 mg，1.11 mmol)、N,N-二甲基甘胺酸(17.1 mg，0.166 mmol)及溴化銅(I) (15.9 mg，0.111 mmol)。將所得混合物在120℃下在氮氣氛圍下攪拌12小時。然後將反應混合物用EtOAc稀釋及透過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，及將殘留物用含50% TFA之DCM處理及在室溫下攪拌2小時。然後將反應混合物用水稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液處理，及用EtOAc洗滌。收集水層，用1 N HCl酸化，及用EtOAc (3x)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮，得到呈棕褐色固體之4-(4,5-二氟-2-甲氧苯氧基)-2-甲基苯甲酸(90 mg)。LCMS (方法E)：滯留時間1.12 min，[M+H]+ 295.0。

|(0296)|

中間體I-2

2-氟-4-(3-氟下基)苯甲酸



(I-2)

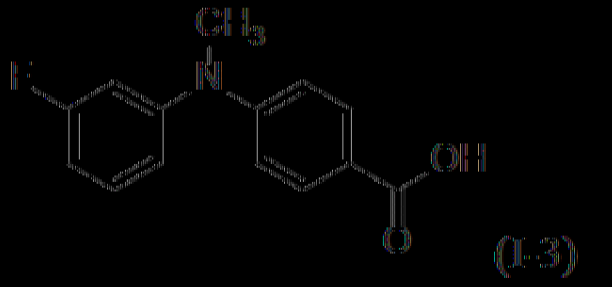
向含於1,4-二噁烷(2 mL)中之4-溴-2-氟苯甲酸甲酯(100 mg，0.429 mmol)、三氟(3-氟下基)硼酸鹽(114 mg，0.644 mmol)及三元磷酸鉀水溶液(2.0 M，429 µL，0.858 mmol)之混合物中添加$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$複

合物(17.5 mg，0.021 mmol)。將所得混合物用氮氣沖洗及在110°C下加熱6小時。然後將反應混合物透過矽藻土墊過濾，用EtOAc沖洗，用經稀釋之鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾及濃縮。將殘留物溶解於THF (1 mL)、MeOH (1 mL)及水(0.5 mL)之混合物中，然後添加氫氧化鋰(103 mg，4.29 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。然後將反應混合物用水稀釋及用EtOAc (2x)洗滌。分離水層，用1N HCl酸化及用EtOAc萃取。分離有機相，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮，得到呈棕褐色粉末之2-氟-4-(3-氟苄基)苯甲酸(94 mg)。LCMS (方法F)：滯留時間0.75 min，[M-H]- 246.9。

[0297]

中間體I-3

4-((3-氟苯基)(甲基)胺基)苯甲酸



(I-3)

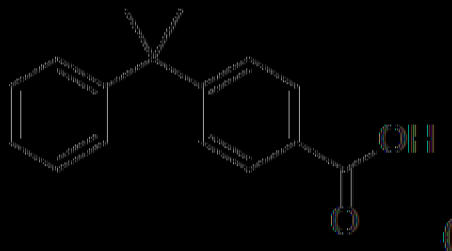
在室溫下，向含於1,4-二噁烷(5 mL)中之4-溴苯甲酸第三丁酯(370 mg，1.44 mmol)及3-氟-N-甲基苯胺(150 mg，1.20 mmol)之溶液中添加碳酸銫(781 mg，2.40 mmol)及XPhos Pd G2 (56.6 mg，0.072 mmol)。將反應容器用氮氣沖洗及在95°C下加熱過夜。然後將反應混合物透過矽藻土墊過濾及用EtOAc沖洗。將濾液濃縮，及將殘留物經由矽膠急驟層析法純化，得到4-((3-氟苯基)(甲基)胺基)苯甲酸第三丁酯。隨後將酯溶解於1:1 DCM/TFA (3 mL)中及在室溫下攪拌1小時。然後在氮氣物流下移除揮發物。將粗物質溶解於1:1 DCM/TEA (2 mL)中及藉由急驟層析法

(SiO_2，0至10% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體之4-((3-氟苯基)(甲基)胺基)苯甲酸(217 mg，74%產率)。LCMS (方法E)：滯留時間 0.94 min，[M+H]+ 245.9。

[0298]

中間體I-4

4-(1-苯基環丙基)苯甲酸



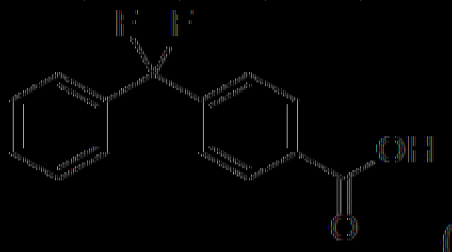
(I-4)

向含於甲苯(12 mL)及水(1.6 mL)中之三氟(1-苯基環丙基)硼酸鉀(125 mg, 0.558 mmol)及4-溴苯甲酸甲酯(240 mg，1.116 mmol)之混合物中添加碳酸鉀(545 mg，1.67 mmol)及cataCXium® A Pd G3 (24.4 mg，0.033 mmol)。將所得混合物藉由氮氣鼓泡而脫氣10分鐘及在95℃下攪拌過夜。然後將反應混合物冷卻至室溫，透過矽藻土墊過濾，及用EtOAc沖洗。將濾液濃縮，及將殘留物經由矽膠急驟層析法純化，得到呈無色油之4-(1-苯基環丙基)苯甲酸甲酯。向該油中添加MeOH (1 mL)、THF (3 mL)及水(1 mL)之混合物，接著氫氧化鋰單水合物(134 mg，5.58 mmol)。將所得混合物在60℃下攪拌1小時。然後將反應混合物冷卻至室溫，用1 N HCl酸化，及用EtOAc (3x)萃取。將合併之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將所得固體在真空下乾燥，得到呈淺棕褐色固體之4-(1-苯基環丙基)苯甲酸(105 mg，77%產率)。LCMS (方法E)：滯留時間1.04 min，[M+H]+ 239.0。

[0299]

中間體I-5

4-(二氟(苯基)甲基)苯甲酸



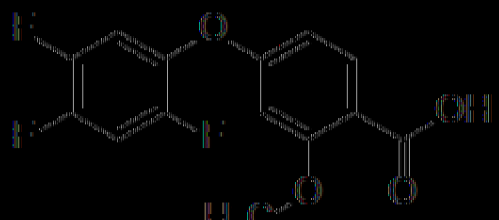
(I-5)

在氮氣氛圍下，將4-苯甲醯基苯甲酸甲酯(200 mg，0.832 mmol)及硼三氟乙酸複合物(876 µL，2.08 mmol)於無水DCM中合併。經由注射器添加乙-1,2-二硫醇(140 µL，1.67 mmol)，及將所得溶液在室溫下攪拌過夜。將反應混合物分配在DCM與水之間。將有機相濃縮及藉由矽膠急驟層析法純化，得到呈透明油之4-(2-苯基-1,3-二硫戊環-2-基)苯甲酸甲酯。於塑膠小瓶中，將油溶解於DCM (3 mL)中，然後添加氟化氫吡啶(70% HF，1 mL)及Selectfluor (369 mg，1.04 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。然後將反應混合物用DCM稀釋及用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。將有機相乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將殘留物溶解於MeOH (1 mL)及THF (2 mL)之混合物中，及用含於水(1 mL)中之氫氧化鋰單水合物(100 mg，4.16 mmol)之溶液處理。將所得混合物在室溫下攪拌過夜。然後將反應混合物用水稀釋及用EtOAc洗滌。將水相藉由添加過量1N HCl酸化及用EtOAc (3x)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮，得到呈棕褐色固體之4-(二氟(苯基)甲基)苯甲酸(115 mg，56%產率)。LCMS (方法F)：滯留時間 0.82 min，[M-H]- 247.2。

|0300|

中間體I-6

2-甲氧基-4-(2,4,5-三氟苯氧基)苯甲酸



(I-6)

向含於1,4-二噁烷(3 mL)中之4-溴-2-甲氧基苯甲酸第三丁酯(129 mg，0.450 mmol)及2,4,5-三氟苯酚(80 mg，0.540 mmol)之溶液中添加碳酸銫(293 mg，0.900 mmol)、N,N-二甲基甘胺酸(13.9 mg，0.135 mmol)及溴化銅(I) (12.9 mg，0.090 mmol)。將所得混合物在110℃下在氮氣氛圍下攪拌12小時。將反應混合物過濾及在空氣物流下自濾液移除溶劑。將殘留物溶解於DCM (1 mL)中及用TFA (4 mL)處理。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，然後用水稀釋，及用EtOAc萃取。收集有機層及濃縮，得到2-甲氧基-4-(2,4,5-三氟苯氧基)苯甲酸。LCMS (方法E)：滯留時間0.96 min，[M+H]+ 298.8。

|0301|

實例2至34

表1中之化合物係根據針對實例1所述之一般程序，用適宜酸(其係市售或如針對中間體I-1、I-2、I-3、I-4、I-5或I-6所述或以相似方式合成)代替4-(3,4-二氟苯氧基)苯甲酸來製備：

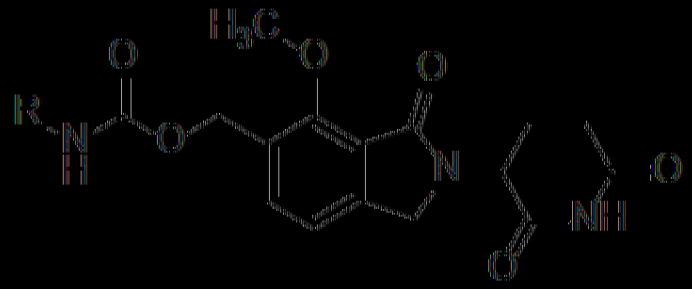
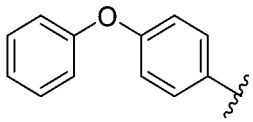
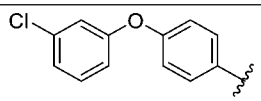
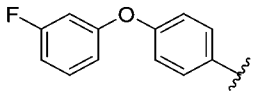
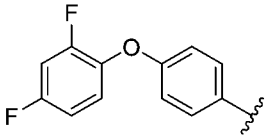
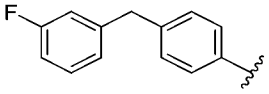
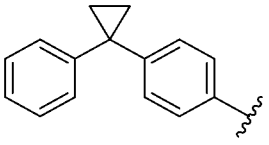
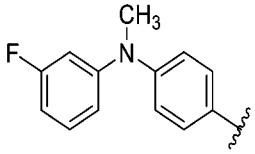
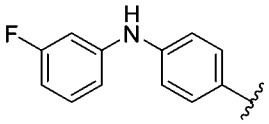
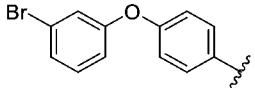
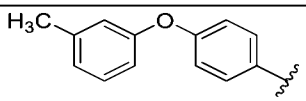
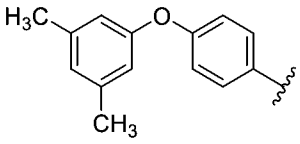
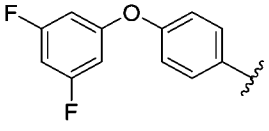
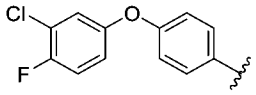
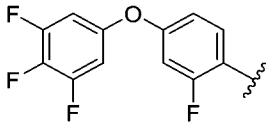
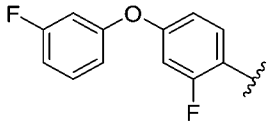
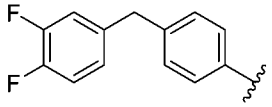
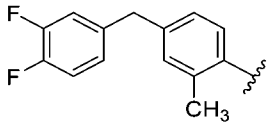
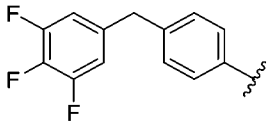
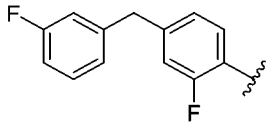
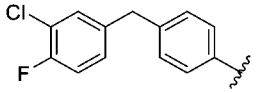
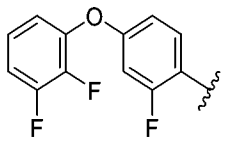
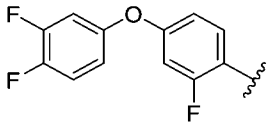
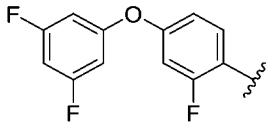
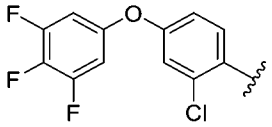
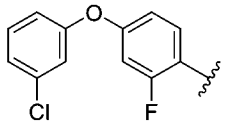
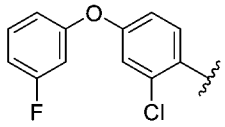
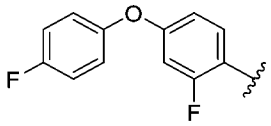
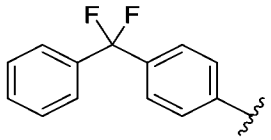
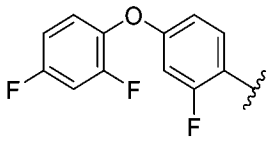
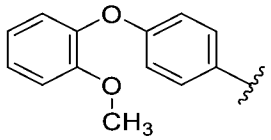
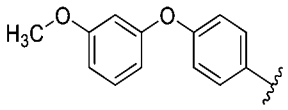
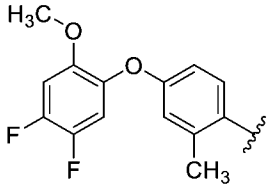
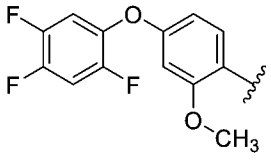


表1

實例編號	R	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
2		516.1	0.92	E
3		550.1	2.16	D
4		533.8	1.99	C
5		552.0	1.94	D
6		532.0	1.99	C
7		540.0	2.11	D
8		547.2	2.12	C
9		533.0	1.91	D
10		594.0	2.06	C
11		530.1	2.15	C
12		544.0	2.06	C
13		552.0	1.95	C

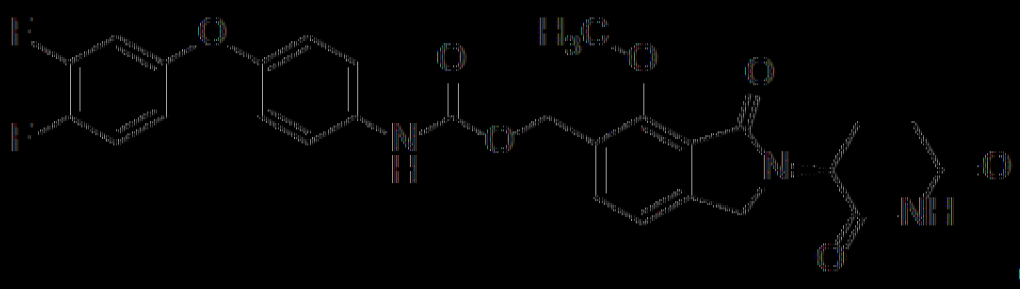
實例編號	R	LCMS $[M+H]^+$	RT (min)	HPLC 方法
14		567.9	2.02	C
15		588.1	1.99	C
16		552.0	1.93	C
17		549.9	1.99	D
18		564.2	2.14	C
19		568.2	2.17	D
20		550.2	2.13	C
21		566.0	1.98	C
22		570.3	1.93	D
23		570.1	1.96	C
24		570.0	2.00	C
25		604.0	2.19	C

實例編號	R	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
26		568.0	2.07	C
27		568.1	1.99	D
28		552.3	1.86	D
29		550.1	1.91	C
30		570.1	1.86	C
31		546.0	1.74	C
32		546.2	1.83	C
33		596.0	1.87	D
34		599.9	1.96	C

【0302】

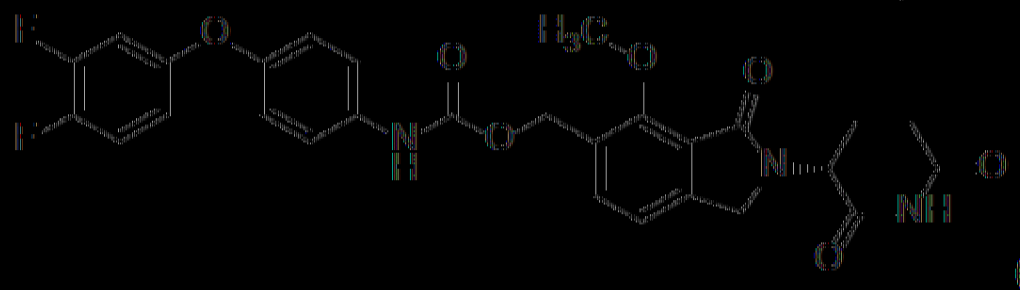
實例35及36

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯



(35)

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{2-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯



(36)

將外消旋N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(700 mg)溶解於MeOH/DCM (1:1)中及藉由SFC對掌性分離(管柱：Cellulose-4，3 x 25 cm，5 μm粒子；流動相：二氧化碳/MeOH (48:52)；溫度：35°C；BPR壓力：100巴；流率：200 mL/min)解析。

[0303] 合併含有第一峰之溶離份及凍乾，得到N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(270 mg)。藉由比較實驗VCD光譜與(*R*)及(*S*)異構體之經預測之VCD光譜將絕對構型指定為(*S*)。SFC (方法G)：滯留時間：5.50 min (>99% ee)；LCMS (方法E)：滯留時間1.05 min，$[M+H]^+$ 552.2；^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27–7.15 (m, 1H), 7.01–6.92 (m, 2H), 6.86 (ddd, *J* = 11.8, 6.7, 2.9 Hz, 1H), 6.77–6.69 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.12 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.52–4.39 (m, 2H), 4.10

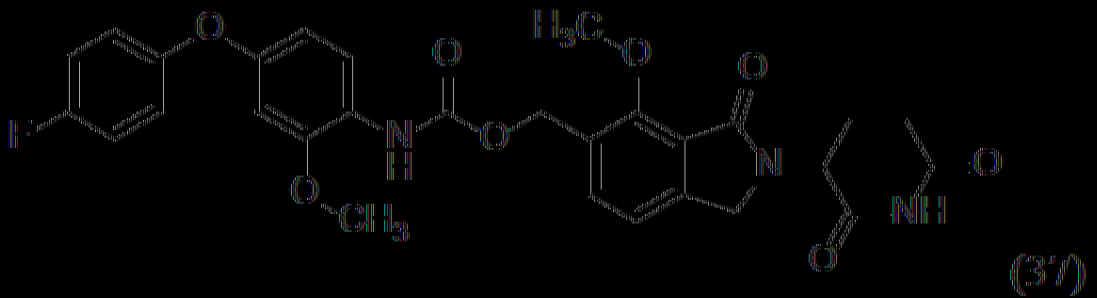
(s, 3H), 2.98–2.85 (m, 1H), 2.84–2.72 (m, 1H), 2.48 (qd, *J* = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 2.23–2.11 (m, 1H)。

[0304] 合併含有第二峰之溶離份及凍乾，得到N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(260 mg)。藉由比較實驗VCD光譜與(*R*)及(*S*)異構體之經預測之VCD光譜將絕對構型指定為(*R*)。SFC (方法G)：滯留時間：4.19 min (>99% ee)；LCMS (方法E)：滯留時間1.05 min，[M+H]+ 552.2；^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (br d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26–7.14 (m, 1H), 7.01–6.93 (m, 2H), 6.86 (ddd, *J* = 11.7, 6.7, 2.9 Hz, 1H), 6.78–6.68 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.12 (dd, *J* = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.53–4.37 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.98–2.84 (m, 1H), 2.83–2.72 (m, 1H), 2.48 (qd, *J* = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.24–2.10 (m, 1H)。

[0305]

實例37

N-[4-(4-氟苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



(37)

向含於THF (5 mL)中之碳氯甲酸4-硝基苯酯(42.8 mg，0.212 mmol)之溶液中添加4-(4-氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺(45 mg，0.193 mmol)。將所得混合物攪拌5分鐘，然後逐滴添加吡啶(46.8 μL，0.579 mmol)。將反應

混合物在室溫下攪拌3小時。在空氣物流下移除溶劑，及將殘留物重新溶解於DMF (2 mL)中，接著添加3-(6-(羥甲基)-7-甲氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(41.1 mg，0.135 mmol)及三乙胺(81 μL，0.579 mmol)。將所得混合物在80℃下攪拌3小時。然後將反應混合物用水稀釋及用EtOAc萃取。收集有機層及濃縮。將粗物質經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 mm x 200 mm，5 μm粒子；流動相A：乙腈/水(5:95)與10 mM乙酸銨，流動相B：乙腈/水(95:5)與10 mM乙酸銨；溫度：25℃；梯度：30至70%B (0.0至20.0 min)，70至100%B (20.0至20.1 min)，100%B (20.1至24.0 min)；流率：20 mL/min)純化。合併含有產物之溶離份及經由離心蒸發乾燥，得到呈灰白色固體之N-[4-(4-氟苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基l)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(10.6 mg，28%產率)。LCMS (方法D)：滯留時間1.88 min，$[M+H]^+$ 563.9；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.67 (br d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.56-7.44 (m, 1H), 7.33 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 7.08-6.99 (m, 2H), 6.74 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J*=8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.07 (dd, *J*=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.43 (d, *J*=17.4 Hz, 1H), 4.30 (d, *J*=17.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.97-2.82 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.46-2.31 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 1H)。

【0306】

實例38至51

表2中之化合物係根據針對實例37所述之一般程序，用適宜苯胺代替4-(4-氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺來製備：

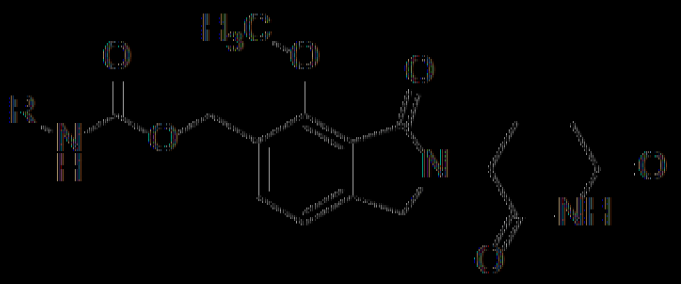
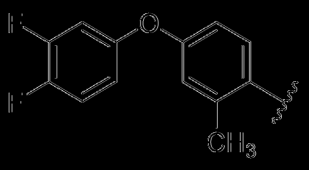
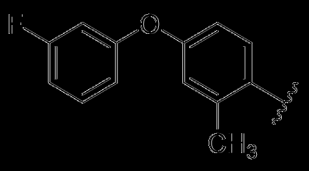
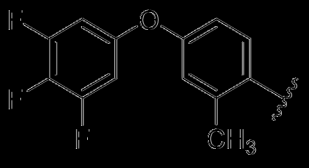
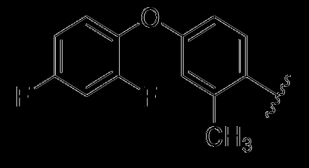
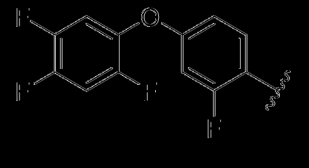
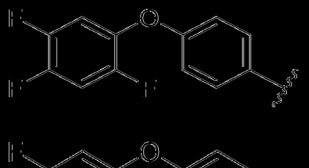
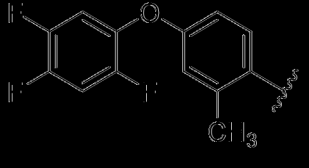
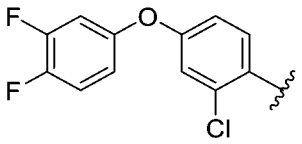
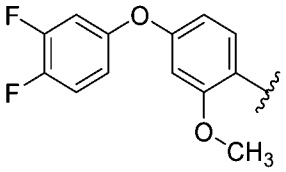
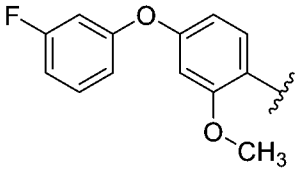
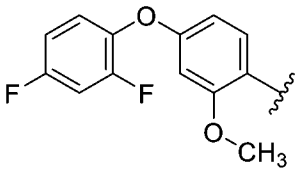
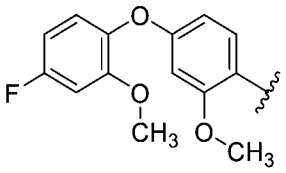
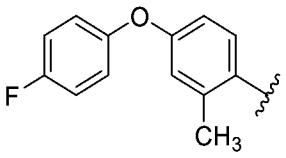


表2

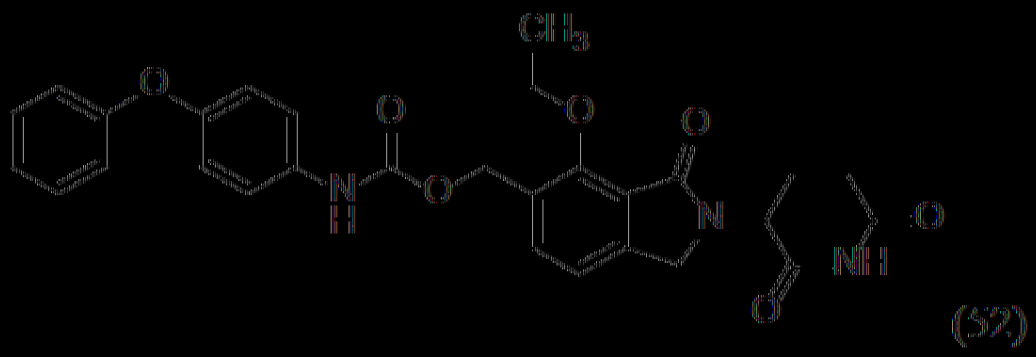
實例編號	R	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
38		565.9	2.00	D
39		547.1	1.98	D
40		584.2	2.22	C
41		542.2	2.28	C
42		566.1	2.01	D
43		587.1	2.16	C
44		570.1	1.87	D
45		584.0	2.04	D

實例編號	R	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
46		586.0	2.26	C
47		582.1	1.95	C
48		564.1	1.91	C
49		582.1	1.91	C
50		594.1	1.83	C
51		548.1	1.92	C

【0307】

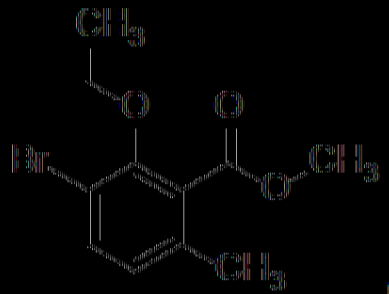
實例52

N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-乙氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



(52)

中間體52A：3-溴-2-乙氧基-6-甲基苯甲酸甲酯

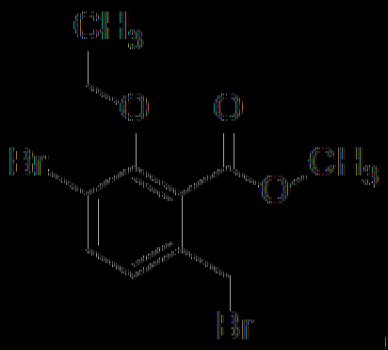


(52A)

將含於丙酮(6 mL)中之3-溴-2-羥基-6-甲基苯甲酸甲酯(800 mg，3.26 mmol)、碘乙烷(611 mg，3.92 mmol)及碳酸鉀(1.12 g，8.16 mmol)之混合物在60℃下攪拌2小時。將反應混合物冷卻至室溫及透過矽藻土墊過濾，將其用DCM (10 mL)沖洗。將濾液濃縮及將所得殘留物藉由急驟層析法(SiO_2，0至20% EtOAc/Hex)純化，得到3-溴-2-乙氧基-6-甲基苯甲酸甲酯(700 mg，79%產率)。LCMS (方法E)：滯留時間1.05 min，$[M+H]^+$ 272.9, 274.8；^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

|(0308)|

中間體52B：3-溴-6-(溴甲基)-2-乙氧基苯甲酸甲酯

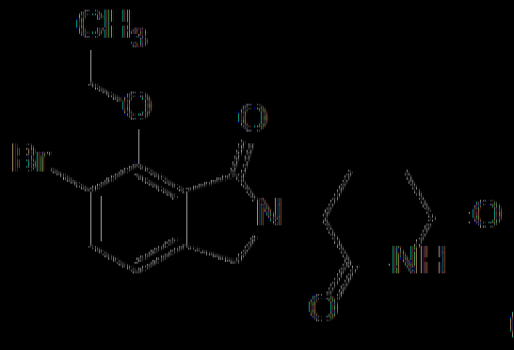


(52B)

將含於1,2-二氯乙烷(8 mL)中之3-溴-2-乙氧基-6-甲基苯甲酸甲酯(700 mg，2.56 mmol)、NBS (547 mg，3.08 mmol)及AIBN (21.0 mg，0.128 mmol)之混合物在60°C下攪拌4小時。將反應混合物冷卻至室溫及濃縮。將殘留物藉由急驟層析法(SiO_2，0至10% EtOAc/Hex)純化，得到3-溴-6-(溴甲基)-2-乙氧基苯甲酸甲酯(550 mg，61%產率)。LCMS (方法E)：滯留時間1.06 min，[M+H]+ 350.7, 352.7, 354.7；^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

|(0309)|

中間體52C：3-(6-溴-7-乙氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



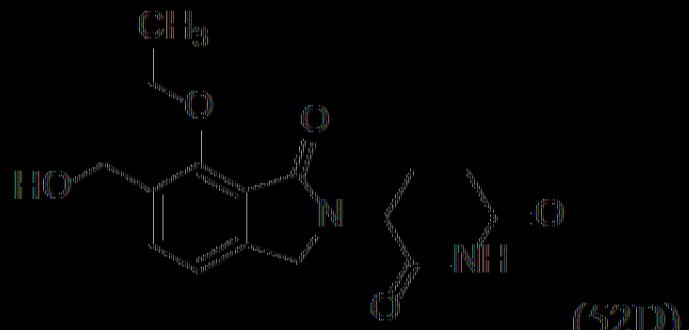
(52C)

將含於乙腈(8 mL)中之3-溴-6-(溴甲基)-2-乙氧基苯甲酸甲酯(400 mg，1.14 mmol)、3-胺基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(206 mg，1.25 mmol)及DIEA (0.50 mL，2.84 mmol)之混合物在80°C下攪拌15小時。將反應混合

物冷卻至室溫及濃縮。將殘留物藉由急驟層析法(SiO_2，0至100% EtOAc/Hex)純化，得到3-(6-溴-7-乙氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(350 mg，84%產率)。LCMS (方法E)：滯留時間0.82 min，$[M+H]^+$ 366.9, 368.8；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.57-4.29 (m, 2H), 4.28-4.18 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.43-2.29 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

|(0310)|

中間體52D：3-(7-乙氧基-6-(羥甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(52D)

將含於1,4-二噁烷(2 mL)中之3-(6-溴-7-乙氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(280 mg，0.763 mmol)、(三丁基錫烷基)甲醇(294 mg，0.915 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (44.1 mg，0.038 mmol)之混合物於密封管中在氮氣氛圍下在100℃下攪拌15小時。將反應混合物冷卻至室溫及濃縮。將殘留物藉由急驟層析法(SiO_2，0至10% MeOH/DCM)純化，得到3-(7-乙氧基-6-(羥甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100 mg，41%產率)。LCMS (方法E)：滯留時間0.73 min，$[M+H]^+$ 319.0；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* =

7.7 Hz, 1H), 5.14 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.47-4.27 (m, 2H), 4.28-4.11 (m, 2H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.62 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

【0311】

實例52：

將含於1,4-二噁烷(1 mL)中之3-(7-乙氧基-6-(羥甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(25 mg，0.079 mmol)、4-苯氧基苯甲酸(25.2 mg，0.118 mmol)、疊氮膦酸二苯酯(32.4 mg，0.118 mmol)及TEA (0.033 mL，0.236 mmol)之混合物在105℃下加熱15小時。允許將反應混合物冷卻至室溫及經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 mm x 200 mm，5 μm粒子；流動相A：乙腈/水(5:95)與10 mM乙酸銨，流動相B：乙腈/水(95:5)與10 mM乙酸銨；溫度：25℃；梯度：42至62%B (0.0至30.0 min)，62至100%B (30.0至30.1 min)，100%B (30.1至34.0 min)；流率：20 mL/min)純化。合併含有產物之溶離份及經由離心蒸發乾燥，得到N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-乙氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(3.4 mg，8%產率)。LCMS (方法C)：滯留時間2.01 min，$[M+1]^+$ 530.1；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (br s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (br d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.40-7.29 (m, 3H), 7.08 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (br dd, *J* = 17.8, 8.3 Hz, 4H), 5.21 (s, 2H), 5.03 (dd, *J* = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 4.56-4.15 (m, 4H), 2.92-2.77 (m, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

|(0312)|

實例53至55

表3中之化合物係根據針對實例51所述之一般程序，用適當酸代替4-苯氧基苯甲酸來製備：

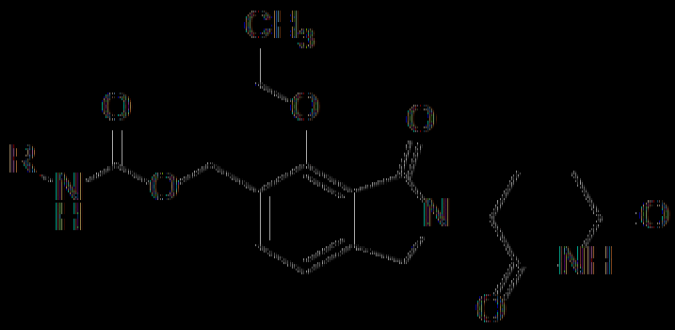
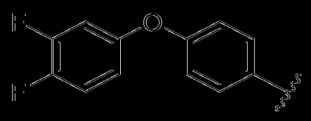
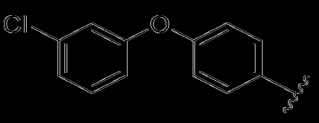
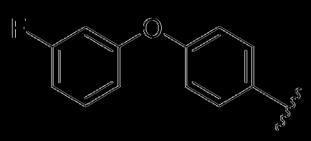


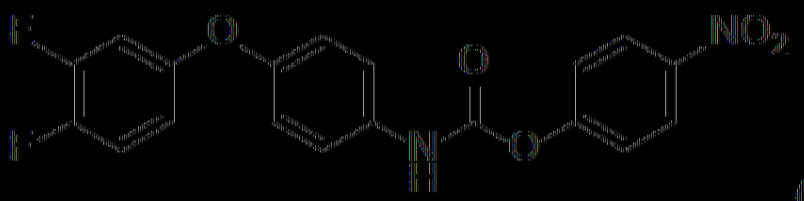
表3

實例編號	R	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
53		566.1	2.12	C
54		564.2	2.16	C
55		548.2	2.05	C

|(0313)|

中間體I-7

(4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺基甲酸4-硝基苯酯



(I-7)

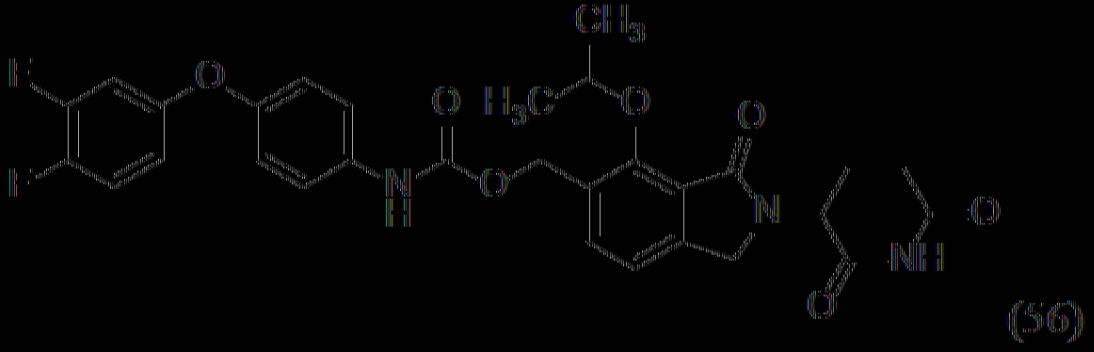
向經冷卻(0°C)之經充分攪拌之含於1,4-二噁烷(40 mL)中之4-(3,4-二氟苯氧基)苯胺(5 g，22.6 mmol)的溶液中添加吡啶(3.66 mL，45.2

mmol)，接著碳氫甲酸4-硝基苯酯(5.01 g，24.9 mmol)。允許將所得混合物在室溫下攪拌2小時。然後將反應混合物用水(50 mL)淬滅及用EtOAc (2 x 200 mL)萃取。將合併之有機物乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將殘留物用乙醚(3 x 20 mL)研磨，獲得呈灰白色固體之粗製物(4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺基甲酸4-硝基苯酯(10.5 g)，將其用於後續步驟中無需進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.31-8.38 (m, 2H), 7.56-8.14 (m, 4H), 7.43-7.54 (m, 2H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.08-7.10 (m, 1H), 6.80-6.83 (m, 1H)。

|0314|

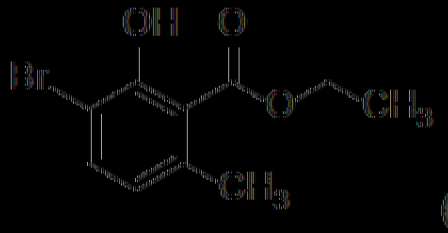
實例56

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-炔氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



(56)

中間體56A：3-溴-2-羥基-6-甲基苯甲酸乙酯



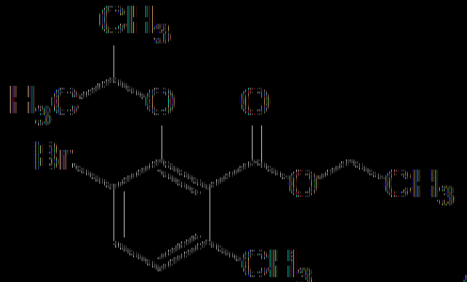
(56A)

歷時1小時之時期向經冷卻(0°C)之經攪拌之含於DCM (250 mL)中之2-羥基-6-甲基苯甲酸乙酯(15 g，83 mmol)及二異丙胺(1.19 mL，8.32 mmol)的溶液中添加含於DCM (750 mL)中之NBS (14.8 g，83 mmol)之

溶液。將所得混合物在環境溫度下攪拌2小時。將反應混合物用水(500 mL)稀釋及用DCM (2 x 500 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將粗產物藉由逆相層析法純化，得到呈淺棕色固體之3-溴-2-羥基-6-甲基苯甲酸乙酯(18 g，63.0 mmol，76%產率)。LCMS (方法H)：滯留時間1.61 min，$[M+H]^+$ 259.0, 261.0。

|(0315)|

中間體56B：3-溴-2-異內氧基-6-甲基苯甲酸乙酯

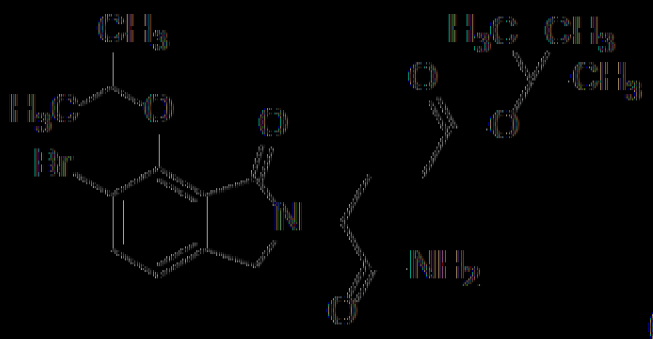


(56B)

向合於DMF (50 mL)中之3-溴-2-羥基-6-甲基苯甲酸乙酯(5 g，19.3 mmol)及碳酸鉀(12.58 g，38.6 mmol)之經攪拌溶液中添加2-碘丙烷(4.92 g，28.9 mmol)。將所得混合物在100℃下攪拌16小時。將反應混合物用水(200 mL)稀釋及用DCM (2 x 200 mL)萃取。將合併之有機層用水(200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將粗產物藉由急驟層析法(SiO_2，0至10% EtOAc/石油醚)純化，得到呈無色液體之3-溴-2-異內氧基-6-甲基苯甲酸乙酯(4 g，12.4 mmol，64%產率)。LCMS (方法I)：滯留時間1.05 min，$[M+H]^+$ 301.0, 303.2。

|(0316)|

中間體56C：5-胺基-4-(6-溴-7-異內氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯



(56C)

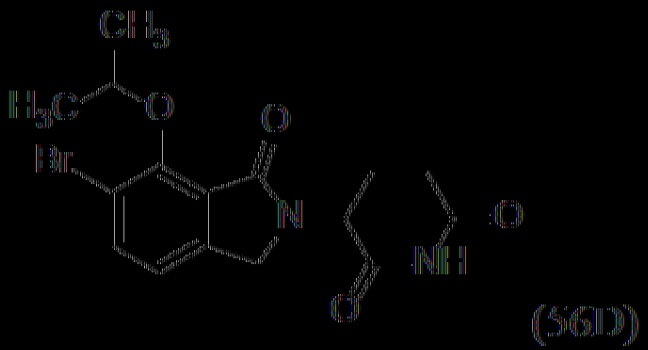
向合於1,2-二氯乙烷(50 mL)中之3-溴-2-異丙氧基-6-甲基苯甲酸乙酯(7 g，23.2 mmol)之經攪拌溶液中添加NBS (4.55 g，25.6 mmol)及AIBN (1.145 g，6.97 mmol)。將所得混合物在80°C下攪拌6小時。將反應混合物用水稀釋及用DCM (2 x 150 mL)萃取。將合併之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將殘留物藉由急驟層析法(SiO_2，10% EtOAc/石油醚)純化，得到呈淺棕色固體之3-溴-6-(溴甲基)-2-異丙氧基苯甲酸乙酯(7.5 g，藉由HPLC約58%純度)。

[0317] 向合於DMF (70 mL)中之3-溴-6-(溴甲基)-2-異丙氧基苯甲酸乙酯(6.5 g)之經攪拌溶液中添加DIEA (9.0 mL，51.3 mmol)及(S)-4,5-二胺基-5-側氧基戊酸第三丁酯(4.15 g，20.5 mmol)。將所得混合物在80°C下攪拌16小時。將反應利用添加水淬滅。將反應混合物用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將粗產物藉由急驟層析法(SiO_2，0至70% EtOAc/石油醚)純化，得到呈淺棕色黏性固體之5-胺基-4-(6-溴-7-異丙氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(7.1 g，藉由HPLC約60%純度)。未檢測到此物質及後續中間體之對映異構體過量。LCMS (方法D)：滯留時間1.44 min；[M+H]+ 455.2, 457.2。

[0318]

中間體56D：3-(6-溴-7-異丙氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-

二酮

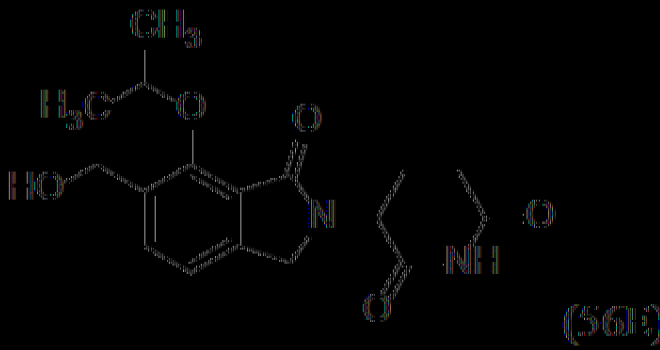


(56D)

向含於乙腈(15 mL)中之5-胺基-4-(6-溴-7-異丙氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(3 g)之溶液中添加TFA (2.54 mL，32.9 mmol)。將所得混合物於微波反應器中在120℃下加熱1小時。然後將反應混合物濃縮。將反應利用添加飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅。將混合物用水稀釋及用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將粗產物藉由急驟層析法(SiO_2，60% EtOAc/石油醚)純化，得到呈灰白色固體之3-(6-溴-7-異丙氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(1.4 g，藉由HPLC約81%純度)。LCMS (方法H)：滯留時間1.27 min；[M+H]+ 381.0, 383.0。

[0319]

中間體56E：3-(6-(羥甲基)-7-異丙氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(56E)

將含於1,4-二噁烷(10 mL)中之3-(6-溴-7-異丙氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(1.2 g，3.15 mmol)及(三丁基錫烷)甲醇(1.01 g，

3.15 mmol)之溶液用氮氣沖洗5分鐘，然後添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.364 g，0.315 mmol)。將所得混合物再用氮氣沖洗2分鐘，然後將其在100℃下攪拌16小時。將反應利用添加水淬滅。將反應混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層乾燥(Na_2SO_4), 過濾及濃縮。將粗產物藉由急驟層析法(SiO_2，70至80% EtOAc/石油醚)純化，得到呈灰白色固體之3-(6-(羥甲基)-7-異丙氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(0.43 g，40%產率)。LCMS (方法J)：滯留時間1.64 min，$[M+H]^+$ 333.1；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.08-5.03 (m, 2H), 4.83-4.87 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.39 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.02-2.00 (m, 1H), 1.25-1.20 (m, 6H)。

【0320】

實例56：

將含於DMF (2 mL)中之3-(6-(羥甲基)-7-異丙氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(50 mg，0.150 mmol)及DIEA (0.079 mL，0.451 mmol)之混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌10分鐘。然後添加(4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺基甲酸4-硝基苯酯(87 mg，0.226 mmol)，及將所得混合物在室溫下攪拌6小時。將反應混合物濃縮及經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 mm x 200 mm，5 μm粒子；流動相A：具有5 mM甲酸銨之水，流動相B：乙腈；溫度：25℃；梯度：40至60%B (0.0至20.0 min)；流率：25 mL/min)純化。合併含有產物之溶離份及凍乾，得到呈灰白色固體之N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(12 mg，

14%產率)。LCMS (方法K):滯留時間3.03 min,[M+H]+ 578.0;^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.77 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.78-6.76 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.96-4.93 (m, 1H), 4.43 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.89-2.87 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 6H)。

[0321]

實例57至59

表4中之化合物係根據針對實例56所述之一般程序,用適宜胺基甲酸4-硝基苯酯(以類似於中間體1-7之方式製備)代替(4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺基甲酸4-硝基苯酯來製備:

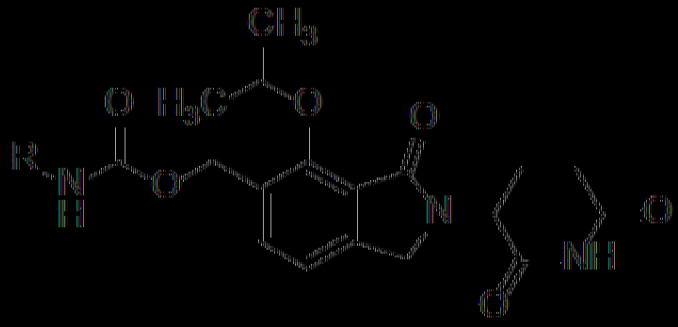
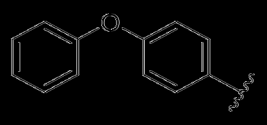
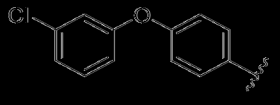
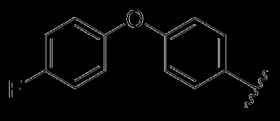


表4

實例編號	R	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
57		544.2	2.91	K
58		578.0	3.19	K
59		562.0	2.94	K

[0322]

實例60

N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[4-(二氟甲氧基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



(60)

中間體60A：3-溴-2-(二氟甲氧基)-6-甲基苯甲酸乙酯

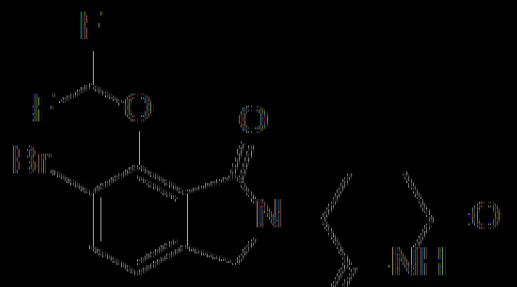


(60A)

向經冷卻(-20°C)之經充分攪拌之含於乙腈(50 mL)中之3-溴-2-羥基-6-甲基苯甲酸乙酯(5 g，19.3 mmol)的溶液中添加含於水(30 mL)中之氫氧化鉀(10.83 g，193 mmol)之冷溶液，接著逐滴添加(溴二氟甲基)磷酸二乙酯(10.3 mL，57.9 mmol)，同時維持溫度低於-20°C。在添加結束時，將反應介質升溫至室溫並攪拌16小時。將反應混合物用EtOAc (2 x 100 mL)萃取，及將合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。將粗產物藉由逆相層析法純化，得到 3-溴-2-(二氟甲氧基)-6-甲基苯甲酸乙酯(3 g，藉由GC約76%純度)。GCMS：滯留時間5.89 min，[M]+ 308.0, 310.0。

[0323]

中間體60B：3-(6-溴-7-(二氟甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(60B)

向含於DCE (30 mL)中之3-溴-2-(二氟甲氧基)-6-甲基苯甲酸乙酯(3.4 g，7.37 mmol)之經充分攪拌溶液中添加AIBN (0.363 g，2.21 mmol)及NBS (1.71 g，9.58 mmol)。將所得混合物90℃下攪拌3小時。將反應混合物冷卻至室溫及通過矽膠床過濾，將其用20% EtOAc/石油醚沖洗。將濾液濃縮及將粗製殘留物藉由急驟層析法(SiO_2，100 g管柱，0至100% EtOAc/石油醚)純化，得到呈淺黃色油之3-溴-6-(溴甲基)-2-(二氟甲氧基)苯甲酸乙酯。GCMS：滯留時間6.73 min，[M]+ 387.9。

[0324] 向含於DMF (25 mL)中之3-溴-6-(溴甲基)-2-(二氟甲氧基)苯甲酸乙酯(4.85 g，8.58 mmol)之經充分攪拌溶液中添加3-胺基哌啶-2,6-二酮(2.20 g，17.2 mmol)，接著緩慢添加DIEA (4.50 mL，25.7 mmol)。將所得混合物在90℃下攪拌16小時。然後移除溶劑及將粗產物藉由逆相層析法純化，得到呈暗棕色固體之3-(6-溴-7-(二氟甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(2.09 g，60.0%產率)。LCMS (方法L)：滯留時間1.06 min，[M+H]+ 389.0, 391.0。

[0325]

實例60：

向含於DMF (2 mL)中之3-(7-(二氟甲氧基)-6-(溴甲基)-1-側氧基異吲

啉啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(117 mg，0.325 mmol)之經充分攪拌溶液中添加(4-苯氧基苯基)胺基甲酸4-硝基苯酯(228 mg，0.649 mmol)及DIEA (0.284 mL，1.62 mmol)。於6小時後，將反應混合物濃縮。將粗物質經由逆相製備型HPLC純化，得到呈白色固體之N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[4-(二氟甲氧基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(34 mg，16%產率)。LCMS (方法K)：滯留時間2.84 min，$[M+NH_4]^+$ 569.0。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 1H)。

|0326|

實例61

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-(二氟甲氧基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



(61)

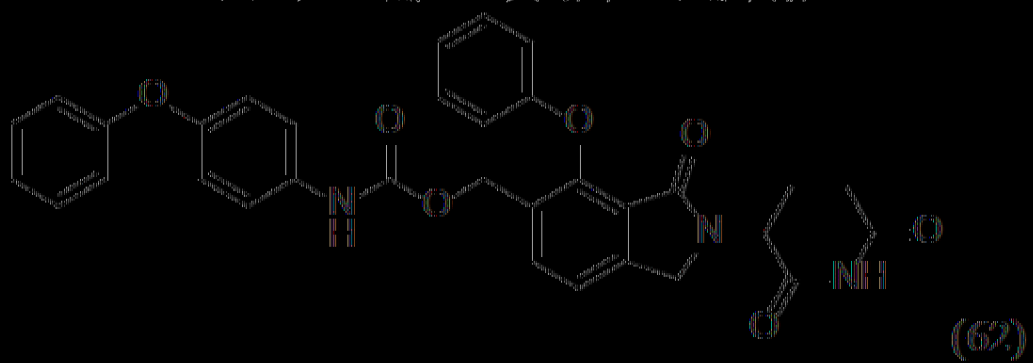
歷時3分鐘向含於DMF (2 mL)中之3-(7-(二氟甲氧基)-6-(羥甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(117 mg，0.325 mmol)及DIEA (0.284 mL，1.624 mmol)之經充分攪拌溶液中逐滴添加含(4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺基甲酸4-硝基苯酯(251 mg，0.649 mmol)之DMF。將所得混

合物在室溫下攪拌16小時。將反應混合物濃縮及將粗產物經由製備型HPLC (管柱：SunFire C18，19 mm x 150 mm，5 μm粒子；流動相A：具有5 mM甲酸銨之水，流動相B：乙腈；溫度：25℃；梯度：60至90%B (0.0至12.0 min)；流率：12 mL/min)純化。合併含有產物之溶離份及凍乾，得到呈白色固體之N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-(二氟甲氧基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(20 mg，10%產率)。LCMS (方法K)：滯留時間2.96 min，[M+H]+ 588.0；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 75.2 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 6.80-6.76 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.08 (m, 1H)。

[0327]

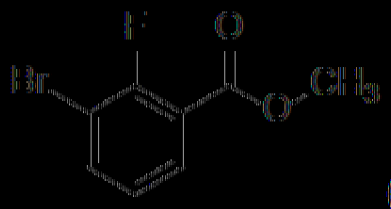
實例62

N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



(62)

中間體62A：3-溴-2-氟苯甲酸甲酯

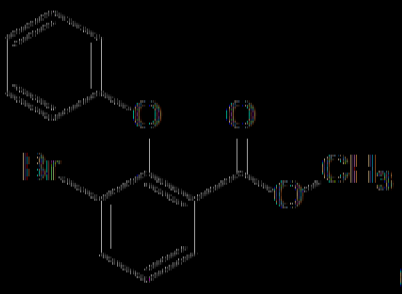


(62A)

向經冷卻(0°C)之含於DMF (80 mL)中之3-溴-2-氟苯甲酸(25 g，114 mmol)之溶液中添加碳酸鉀(74.4 g，228 mmol)及碘甲烷(24.30 g，171 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌12小時。將反應利用添加冷水(100 mL)淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯(3 x 90 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(90 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將殘留物藉由急驟層析法(SiO_2，10% EtOAc/石油醚)純化，得到呈無色油之3-溴-2-氟苯甲酸甲酯(25 g，94%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92-7.88 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 3.97 (s, 3H)。

[0328]

中間體62B：3-溴-2-苯氧基苯甲酸甲酯



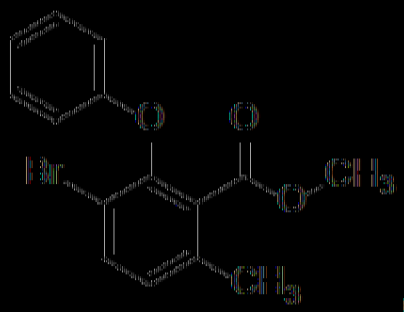
(62B)

在氮氣氛圍下，向含於NMP (100 mL)中之3-溴-2-氟苯甲酸甲酯(25 g，107 mmol)之溶液中添加苯酚(12.12 g，129 mmol)及碳酸鉀(26.7 g，193 mmol)。將所得混合物在130°C下攪拌12小時。將反應利用添加冷水(150 mL)淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯(3 x 90 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(90 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將粗產物藉由急驟層析法(SiO_2，3% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油之3-溴-2-苯氧基苯甲酸甲酯(16 g，49%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93-7.90

(m, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.83-6.79 (m, 2H), 3.71 (s, 3H)。

[0329]

中間體62C：3-溴-6-甲基-2-苯氧基苯甲酸甲酯



(62C)

向含於MeOH (50 mL)及THF (50 mL)中之3-溴-2-苯氧基苯甲酸甲酯(15 g，48.8 mmol)之溶液中添加含於水(50 mL)中之氫氧化鋰(3.51 g，147 mmol)之溶液。將所得混合物在80℃下攪拌5小時。將反應混合物濃縮，用水(100 mL)稀釋，及用EtOAc (1 x 150 mL)洗滌。將水相用過量1.5 N HCl (60 mL)酸化及用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮，得到3-溴-2-苯氧基苯甲酸。LCMS (方法M)：滯留時間1.26 min，[M-H]⁻ 291.0, 293.0。

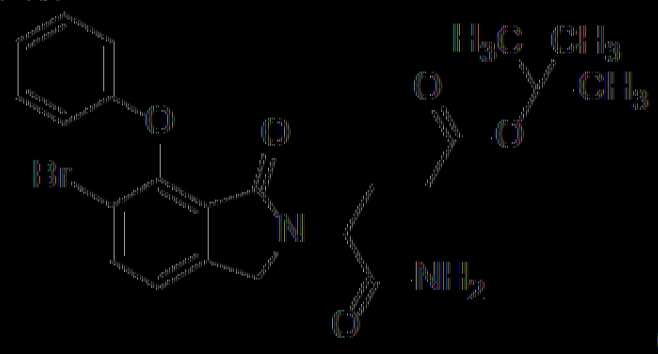
[0330] 向含於HFIP (50 mL)中之3-溴-2-苯氧基苯甲酸(5 g，17.1 mmol)之溶液中添加碳酸鉀(4.72 g，34.1 mmol)、碳酸銀(9.41 g，34.1 mmol)、甲基三氟硼酸鉀(4.16 g，34.1 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(1.36 g，1.71 mmol)。將所得混合物在100℃下攪拌12小時。然後使反應混合物通過燒結漏斗及將濾液濃縮。將殘留物用EtOAc (150 mL)稀釋及用1.5N HCl酸化。將有機層用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，得到3-溴-6-甲基-2-苯氧基苯甲酸。

[0331] 在氮氣氛圍下，向經冷卻(0°C)之含於DMF (50 mL)中之3-

溴-6-甲基-2-苯氧基苯甲酸(9 g，29.3 mmol)之溶液中添加碳酸鉀(4.05 g，29.3 mmol)及碘甲烷(1.83 mL，29.3 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌12小時。將反應利用添加冷水(100 mL)淬滅。將反應混合物用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(70 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將粗製殘留物藉由急驟層析法(SiO_2，10% EtOAc/石油醚)純化，得到呈無色油之3-溴-6-甲基-2-苯氧基苯甲酸甲酯(9.0 g，80%產率)。LCMS (方法K)滯留時間3.23 min，$[M]^+$ 320.0, 322.0；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.79-6.83 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

[0332]

中間體62D：5-胺基-4-(6-溴-1-側氧基-7-苯氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯



(62D)

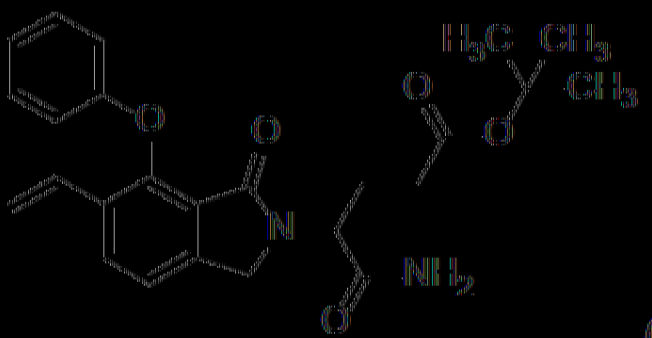
在氮氣氛圍下，向含於DCE (70 mL)中之3-溴-6-甲基-2-苯氧基苯甲酸甲酯(8 g，24.9 mmol)之溶液中添加NBS (5.32 g，29.9 mmol)及AIBN (0.409 g，2.491 mmol)。將所得混合物在85℃下攪拌2小時。然後使反應混合物通過燒結漏斗，用石油醚(100 mL)沖洗，及將濾液濃縮，得到3-溴-6-(溴甲基)-2-苯氧基苯甲酸甲酯。

[0333] 在氮氣氛圍下，向含於DMF (50 mL)中之(S)-4,5-二胺基-

5-側氧基戊酸第三丁酯鹽酸鹽(7.61 g，31.9 mmol)之溶液中添加DIEA (11.1 mL，63.7 mmol)及3-溴-6-(溴甲基)-2-苯氧基苯甲酸甲酯(8.5 g，21.3 mmol)。將所得混合物在90℃下攪拌12小時。將反應利用添加冷水(100 mL)淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機物用鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將粗產物藉由急驟層析法(SiO_2，70% EtOAc/石油醚)純化，得到呈淺棕色固體之5-胺基-4-(6-溴-1-側氧基-7-苯氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(4.0 g，27%產率)。未檢測到此物質及後續中間體之對映異構體過量。LCMS (方法M)：滯留時間1.41 min，[M+Na]+ 511.0, 513.0。

[0334]

中間體62E：5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-7-苯氧基-6-乙烯基異吲哚啉-2-基)戊酸第三丁酯



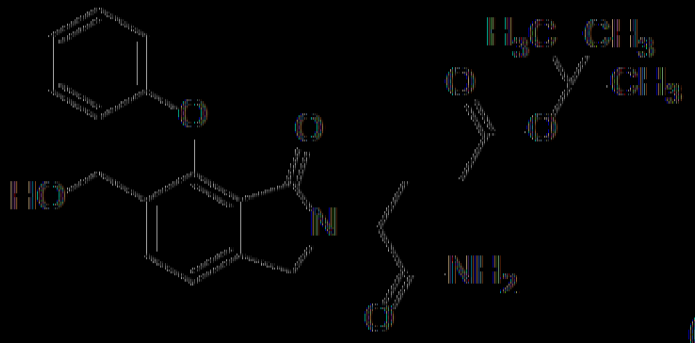
(62E)

在氮氣氛圍下，向含於1,4-二噁烷(50 mL)中之5-胺基-4-(6-溴-1-側氧基-7-苯氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(4.0 g，8.17 mmol)之溶液中添加乙烯基三丁基錫(3.89 g，12.26 mmol)及$PdCl_2(dppf)_2$ (0.598 g，0.817 mmol)。將所得混合物用氮氣沖洗10分鐘及在100℃下攪拌12小時。然後使反應混合物通過矽藻土墊，將其用EtOAc (100 ml)沖洗。將濾液濃縮及將粗產物藉由急驟層析法(SiO_2，70% EtOAc/石油醚)純化，得到呈淺棕色固體之5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-7-苯氧基-6-乙

烯基異吲哚啉-2-基)戊酸第三丁酯(3.0 g，61%產率)。LCMS (方法N)：滯留時間1.48 min，[M+H]+ 437.2。

[0335]

中間體62F：5-胺基-4-(6-(羥甲基)-1-側氧基-7-苯氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯



(62F)

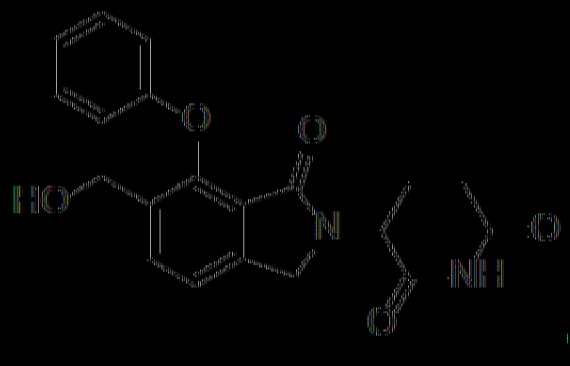
將經冷卻(-78°C)之含於DCM (20 mL)及第三丁醇(2 mL)中之5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-7-苯氧基-6-乙烯基異吲哚啉-2-基)戊酸第三丁酯(3 g，6.87 mmol)之溶液用臭氧沖洗40分鐘，同時攪拌。將反應利用在相同溫度下添加二甲基硫醚(0.508 mL，6.87 mmol)淬滅。將所得混合物升溫至室溫及蒸餾，得到5-胺基-4-(6-甲醯基-1-側氧基-7-苯氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯。

[0336] 向經冷卻(0°C)之含於THF (60 mL)中之5-胺基-4-(6-甲醯基-1-側氧基-7-苯氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(5.0 g，5.93 mmol)之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.51 g，11.9 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌12小時。將反應利用添加冷水(50 mL)淬滅。將反應混合物用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機物用鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將粗產物藉由逆相層析法(80 g RediSep Silver管柱，40%乙腈/具有0.1%甲酸銨之水)純化。將溶離份凍乾，得到呈灰白色固體之5-胺基-4-(6-(羥甲基)-1-側氧基-7-苯氧基異吲哚啉-2-基)-

5-側氧基戊酸第三丁酯(1.2 g，44%產率)。LCMS (方法M)：滯留時間1.07 min，[M+H]+ 441.2。

[0337]

中間體62G：3-(6-(羥甲基)-1-側氧基-7-苯氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(62G)

在氮氣氛圍下，向含於1,4-二噁烷(10 mL)中之5-胺基-4-(6-(羥甲基)-1-側氧基-7-苯氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(1.1 g，2.50 mmol)之溶液中添加甲磺酸(0.480 g，4.99 mmol)。將所得混合物在85℃下攪拌4小時。將反應混合物濃縮及將粗產物藉由逆相層析法(40 g RediSep Gold管柱，40%乙腈/具有0.1% TFA之水)純化。將溶離份凍乾，得到呈淺黃色固體之3-(6-(羥甲基)-1-側氧基-7-苯氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(0.2 g，16%產率)。LCMS (方法N)：滯留時間0.93 min，[M+H]+ 367.2。

[0338]

實例62：

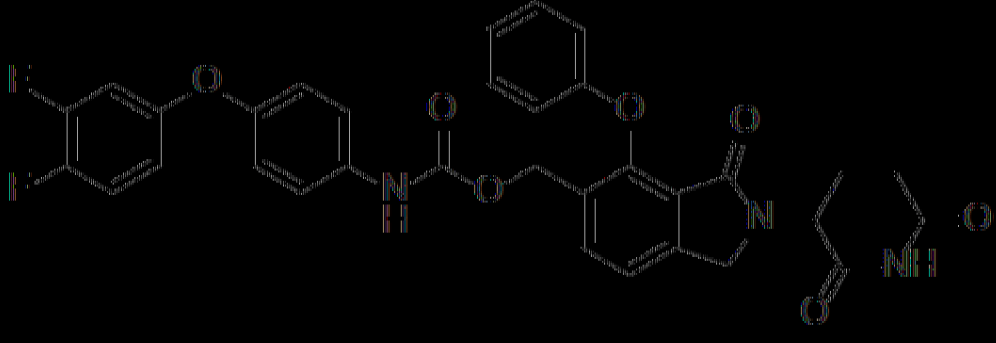
向含於THF (5 mL) 中之3-(6-(羥甲基)-1-側氧基-7-苯氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(80 mg，0.159 mmol)之溶液中添加碳酸鉀(66.1 mg，0.478 mmol)。將所得混合物攪拌10分鐘，然後歷時15分鐘逐滴添加含(4-(苯氧基)苯基)胺基甲酸4-硝基苯酯(123 mg，0.319 mmol)之THF (5

mL)。將反應混合物在室溫下攪拌12小時。然後將混合物濃縮及經由逆相層析法(80 g RediSep管柱，75%乙腈/具有0.1% TFA之水)純化。合併含有產物之溶離份及凍乾，得到N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(35 mg，32%產率)。LCMS (方法K)：滯留時間2.94 min，[M+H]+ 578.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.95 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 5H), 6.79 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 4.95 (dd, *J* = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.83-2.67 (m, 1H), 2.51-2.50 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 1H)。

[0339]

實例63

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



(63)

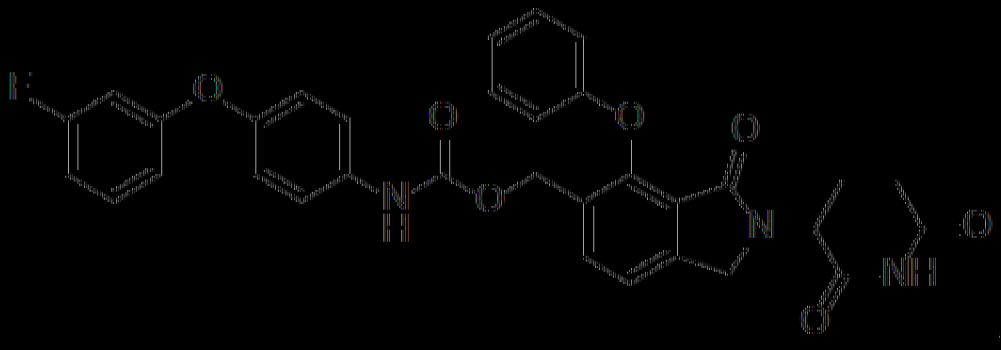
向含於THF (5 mL)中之3-(6-(羥甲基)-1-側氧基-7-苯氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(80 mg，0.159 mmol)之溶液中添加碳酸鉀(66.1 mg，0.478 mmol)。將所得混合物攪拌10分鐘，然後歷時15分鐘逐滴添加含(4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺基甲酸4-硝基苯酯(123 mg，0.319 mmol)之THF

(5 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌12小時。然後將混合物濃縮及經由逆相層析法(80 g RediSep管柱，75%乙腈/具有0.1% TFA之水)純化。將產物經由製備型HPLC (管柱：SunFire C8，19 mm x 250 mm，5 μm粒子；流動相A：水，流動相B：乙腈；溫度：25℃；溶離劑：95%B (0.0至13.0 min)；流率：15 mL/min)進一步純化。合併含有產物之溶離份及凍乾，得到呈灰白色固體之N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(36 mg，31%產率)。LCMS (方法K)：滯留時間3.16 min，[M+H]+ 614.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.96 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 3H), 6.80-6.78 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 4.95 (dd, *J* = 5.2, 13.4 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.50-2.32 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 1H)。

[0340]

實例64

N-[4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



(64)

將含於1,4-二噁烷(1 mL)中之3-(6-(羥甲基)-1-側氧基-7-苯氧基異吲

啉啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(30 mg，0.082 mmol)、4-(3-氟苯氧基)苯甲酸(15.95 mg，0.069 mmol)、疊氮膦酸二苯酯(25.8 mg，0.094 mmol)及DIEA (0.027 mL，0.156 mmol)之混合物在105℃下加熱15小時。允許將反應混合物冷卻至室溫及經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 mm x 200 mm，5 μm粒子；流動相A：乙腈/水(5:95)與10 mM乙酸銨，流動相B：乙腈/水(95:5)與10 mM乙酸銨；溫度：25℃；梯度：41至71%B (0.0至20.0 min)，71至100%B (20.0至20.1 min)，100%B (20.1至24.0 min)；流率：20 mL/min)純化。合併含有產物之溶離份及經由離心蒸發乾燥，得到N-[4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(22 mg，57%產率)。LCMS (方法C)：滯留時間2.07 min，$[M+H]^+$ 596.1；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (br s, 1H), 7.84 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.57 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.45 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.37 (q, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.07-6.96 (m, 3H), 6.92-6.83 (m, 1H), 6.80-6.68 (m, 4H), 5.12 (s, 2H), 4.93 (dd, *J*=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.58-4.29 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.59 (br d, *J*=1.8 Hz, 1H), 2.39-2.26 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H)。

【0341】

實例65至66

表5中之化合物係根據針對實例64所述之一般程序，利用適宜酸代替4-(3-氟苯氧基)苯甲酸來製備：

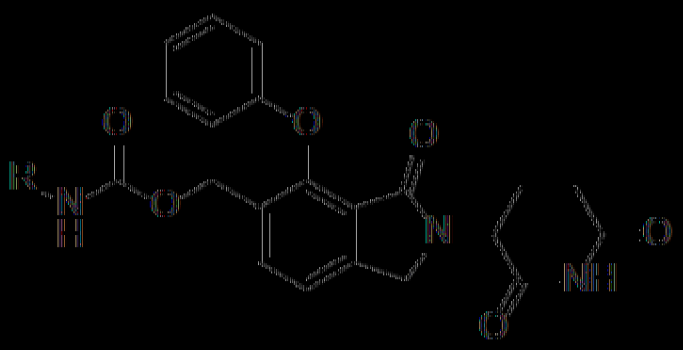
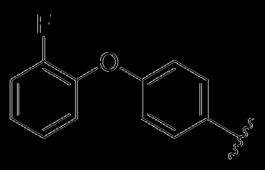
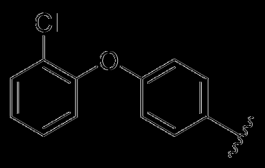


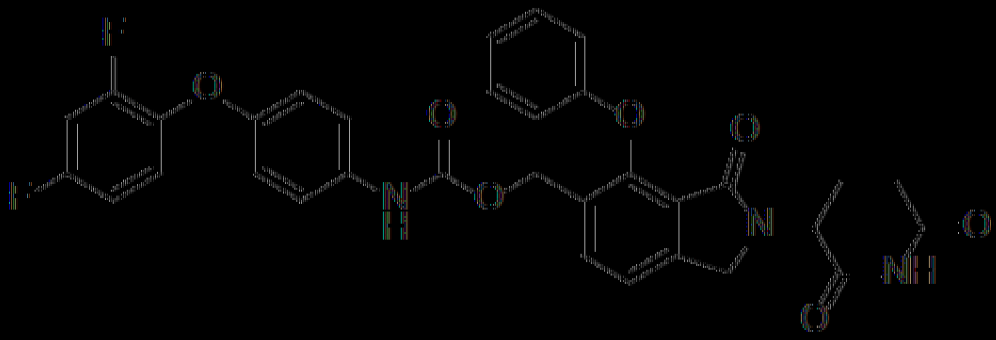
表5

實例編號	R	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
65		596.0	2.08	C
66		612.1	1.83	D

[0342]

實例67

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



(67)

將光氣(15%含於甲苯中，64.8 mg，0.098 mmol)添加至含於THF (1 mL)及DCM (1 mL)中之3-(6-(溴甲基)-1-側氧基-7-苯氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(30 mg，0.082 mmol)中。將所得混合物在室溫下攪拌1小時及然後於真空中濃縮。將殘留物溶解於THF (1 mL)中，然後添加4-

(2,4-二氟苯氧基)苯胺(18.1 mg，0.082 mmol)，接著TEA (0.029 mL，0.205 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時及經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 mm x 200 mm，5 μm粒子；流動相A：乙腈/水(5:95)與10 mM乙酸銨；流動相B：乙腈/水(95:5)與10 mM乙酸銨；溫度：25℃；梯度：50至80%B (0.0至20.0 min)，80至100%B (20.0至20.1 min)，100%B (20.1至24.0 min)；流率：20 mL/min)純化。合併含有產物之溶離份及經由離心蒸發乾燥，得到N-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(2.5 mg，5%產率)。LCMS (方法D)：滯留時間2.02 min，[M+H]+ 614.1；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.69 (br s, 1H), 7.82 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 3H), 7.26 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.90 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.77 (d, J=7.9 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.92 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54-4.29 (m, 2H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H)。

|0343|

實例68至70

表6中之化合物係根據針對實例67所述之一般程序，利用適宜苯胺代替4-(2,4-二氟苯氧基)苯胺來製備：

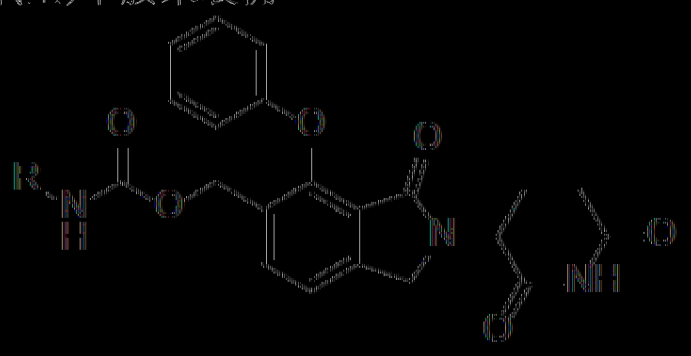
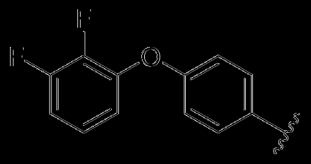
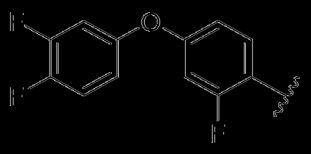


表6

實例編號	R	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
68		614.1	2.15	C
69		631.8	2.20	D
70		630.0	2.18	D

[0344]

實例71至92

表7中之化合物係根據針對實例1所述之一般程序，利用適宜酸(其係市售，或如針對中間體I-1、I-2、I-3、I-4、I-5或I-6所述或以相似方式合成)代替4-(3,4-二氟苯氧基)苯甲酸來製備：

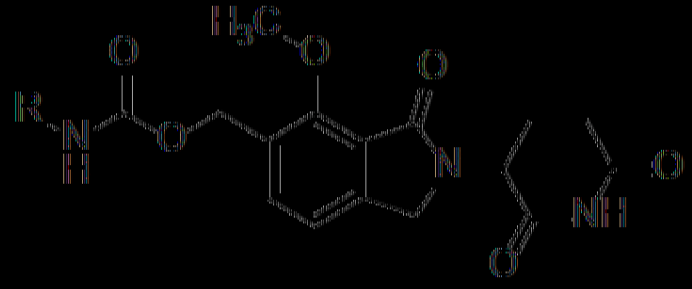
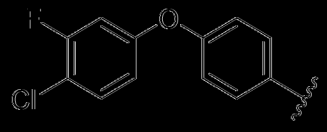
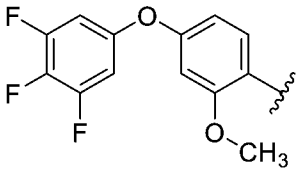
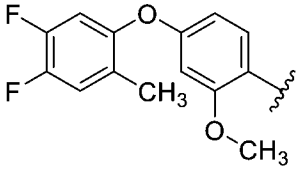
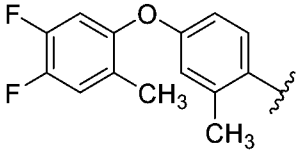
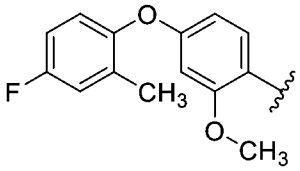
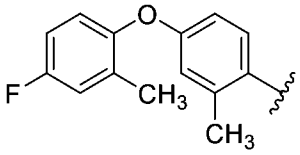
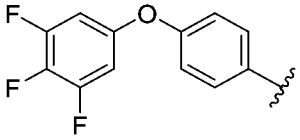
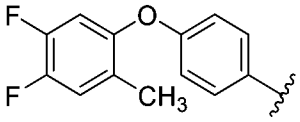
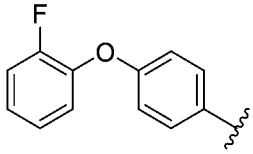
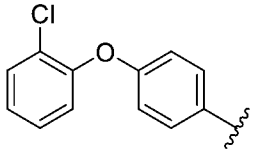
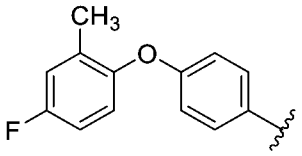
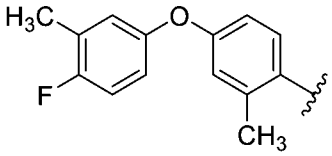
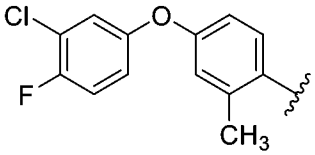
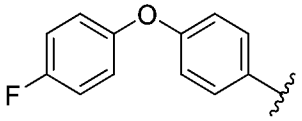
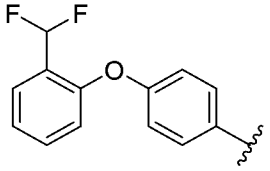
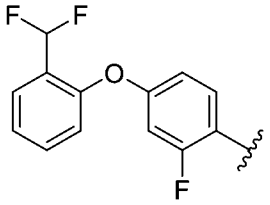
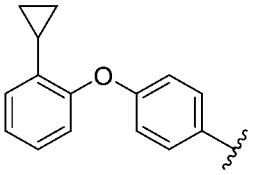
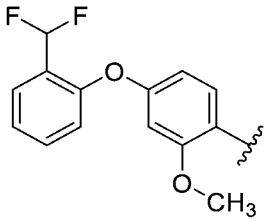
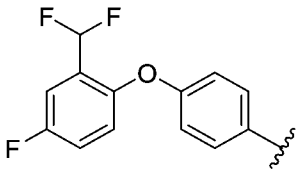
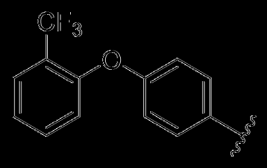
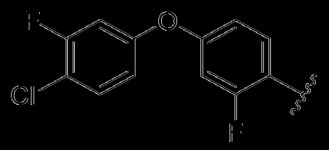
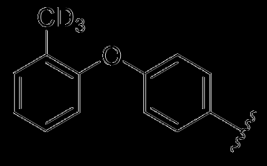


表7

實例編號	R	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
71		568.0	2.08	C

實例編號	R	LCMS $[M+H]^+$	RT (min)	HPLC 方法
72		600.2	2.31	C
73		596.2	2.4	C
74		580.1	2.01	C
75		578.0	2.09	C
76		562.1	1.96	D
77		570.2	2	C
78		565.9	2.01	C
79		534.0	1.81	D
80		550.2	1.97	C

實例編號	R	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
81		548.2	1.96	D
82		562.5	2.08	C
83		581.9	2.08	C
84		534.0	1.95	D
85		566.2	1.92	C
86		584.2	1.88	C
87		556.2	2.09	C
88		596.2	1.93	D
89		584.1	1.97	C

實例編號	R	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
90		618.0	2.11	C
91		586.0	2.08	C
92		533.1	1.97	C

[0345]

實例93至112

表8中之化合物係根據針對實例37所述之一般程序，利用適宜苯胺代替4-(4-氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺來製備：

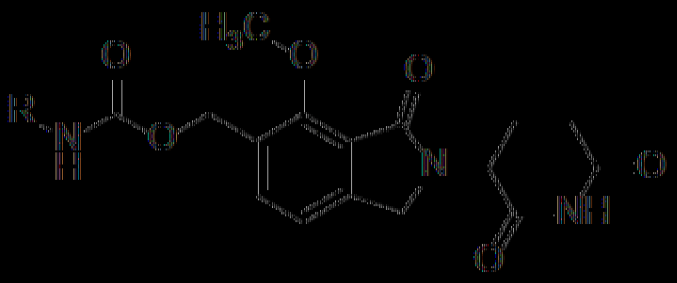
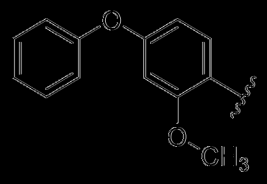
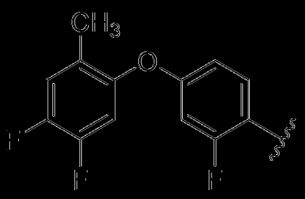
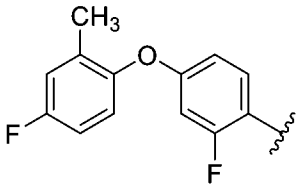
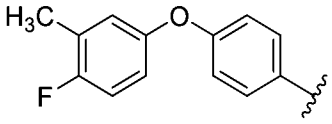
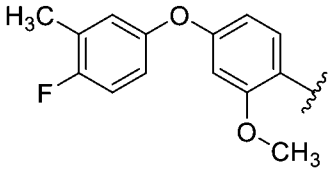
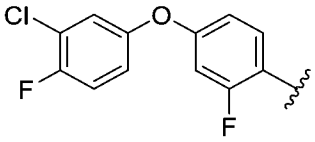
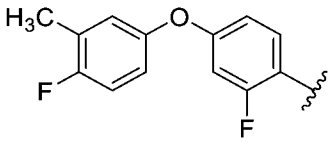
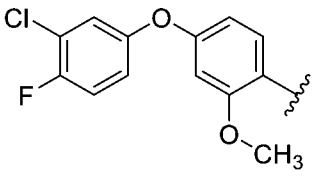
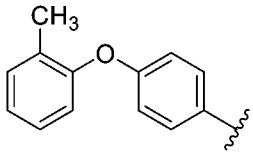
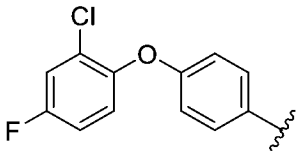
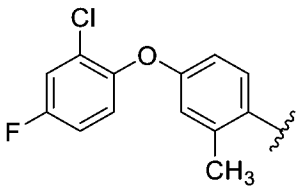
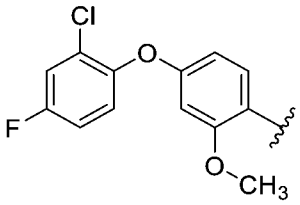
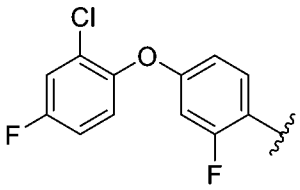
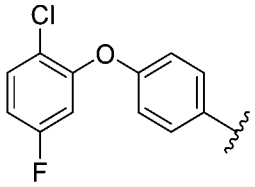
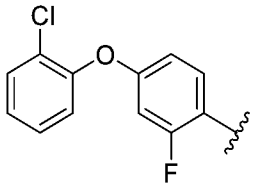
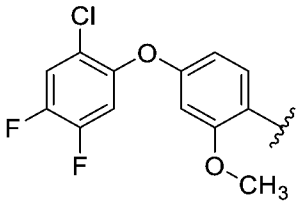
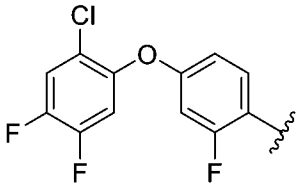
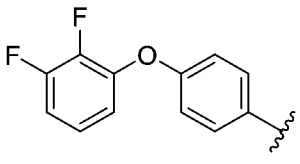
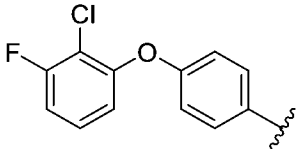
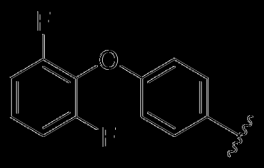


表8

實例編號	R	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
93		546.2	1.89	C
94		584.3	2.07	C

實例編號	R	LCMS $[M+H]^+$	RT (min)	HPLC 方法
95		566.1	2.26	C
96		547.9	2.07	D
97		578.1	2.37	C
98		586.0	2.36	C
99		566.0	2.07	D
100		598.2	2.07	D
101		529.9	2.08	D
102		568.0	2.10	D
103		582.0	2.09	D

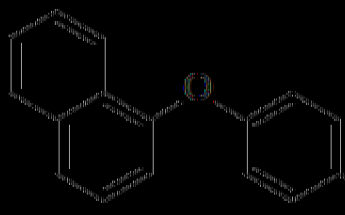
實例編號	R	LCMS $[M+H]^+$	RT (min)	HPLC 方法
104		598.4	2.10	C
105		586.2	2.05	C
106		568.3	2.04	D
107		567.9	1.99	C
108		615.9	2.13	C
109		604.0	2.21	D
110		552.2	1.86	D
111		568.3	2.05	D

實例編號	R	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
112		552.0	1.87	D

[0346]

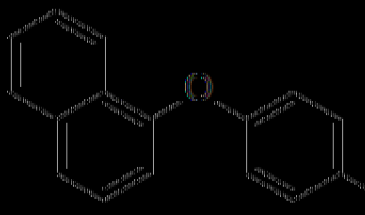
中間體I-8

4-(萘-1-基氧基)苯胺



(I-8)

中間體I-8A：1-(4-硝基苯氧基)萘



(I-8A)

在氮氣下，向含有經充分攪拌之含於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之萘-1-醇(1.0 g，6.94 mmol)及1-氟-4-硝基苯(1.077 g，7.63 mmol)之溶液的20 mL小瓶中添加碳酸鉀(5.65 g，17.34 mmol)。將反應混合物在120℃下攪拌12小時。將反應混合物透過矽藻土墊過濾，用EtOAc (300 mL)沖洗。將合併之濾液在減壓下濃縮。將所得殘留物分配在水(50 mL)與EtOAc之間。將水層用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併之有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。將所得殘留物藉由矽膠(100至230目)層析法利用石油醚/EtOAc純化，得到呈棕色固體之1-(4-硝基苯氧基)萘(1.2 g，65%產率)。LCMS (方法K)：滯留時間0.75 min，[M+H]+ 265.0。

[0347]

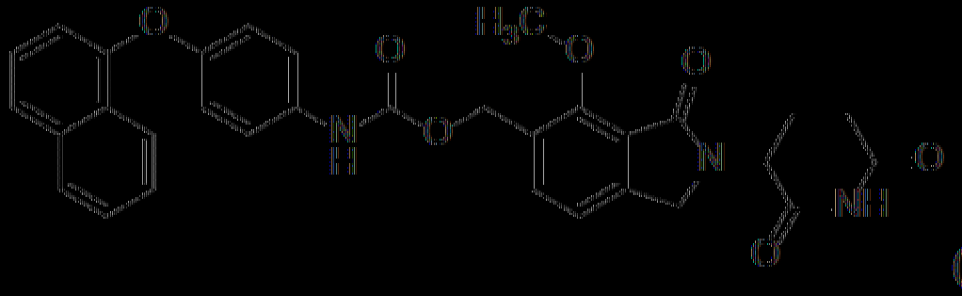
中間體I-8B：

在環境溫度下，在氮氣下，向含有經充分攪拌之含於無水DMF (10 mL)中之1-(4-硝基苯氧基)萘(500 mg，1.885 mmol)之溶液的100 mL圓底燒瓶中添加四羥基二硼(676 mg，7.54 mmol)及4,4'-聯吡啶(118 mg，0.754 mmol)。將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時。將反應混合物用冰水(100 mL)淬滅及透過矽藻土墊過濾，用EtOAc (200 mL)沖洗。將合併之濾液在減壓下濃縮及藉由急驟矽膠 (230至400目)層析法利用0至100%石油醚/EtOAc純化，得到呈褐棕色液體之4-(萘-1-基氧基)苯胺(240 mg，52%產率)。LCMS (方法K)：滯留時間2.93 min，[M+H]+ 236.0；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (dd, *J* = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 2.8, 6.8 Hz, 1H), 7.53-7.58 (m, 3H), 7.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.82-6.85 (m, 2H), 6.68 (dd, *J* = 0.4, 7.6 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H)。

[0348]

實例113

N-[4-(萘-1-基氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



(113)

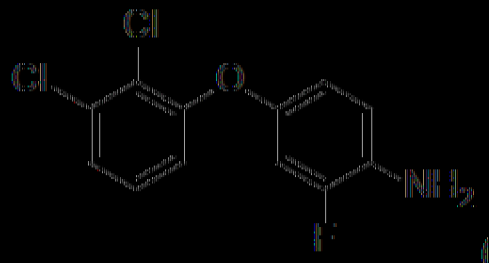
將含於THF (1 mL)中之3-(6-(羥甲基)-7-甲氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(15 mg，0.049 mmol)之懸浮液升溫至50°C及用力攪拌

15分鐘，得到渾濁混合物。將混合物冷卻至室溫及用光氣(20%含於甲苯中；0.039 mL，0.074 mmol)處理。於15分鐘後，將反應混合物升溫至45℃及在該溫度下用力攪拌90分鐘。將反應混合物濃縮。將所得殘留物懸浮於THF (1 mL)中及用4-(萘-1-基氧基)苯胺(11.60 mg，0.049 mmol)，接著DIEA (0.019 mL，0.108 mmol)處理。將反應混合物在室溫下攪拌10分鐘，升溫至45℃，攪拌15分鐘，及然後允許冷卻至室溫。將反應混合物濃縮，溶解於DMF中，用乙酸(0.014 mL，0.246 mmol)處理，過濾，及藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 mm x 200 mm，5 μm粒子；流動相A：乙腈/水(5:95)與0.05% TFA，流動相B：乙腈/水(95:5)與0.05% TFA；溫度：25 ℃；梯度：35至75%B (0.0至20.0 min)，75至100%B (20.0至20.1 min)，100%B (20.1至24.0 min)；流率：20 mL/min)純化。合併含有產物之溶離份及經由離心蒸發乾燥，得到N-[4-(萘-1-基氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(7.2 mg，26%產率)。LCMS (方法C)：滯留時間2.14 min，$[M+H]^+$ 566.2；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.74 (br s, 1H), 8.13 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.97 (br d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.68 (br d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.49 (br d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.44 (br t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.34 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.87 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.07 (br dd, *J*=13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.62 (br d, *J*=17.9 Hz, 1H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 1H)。

【0349】

中間體I-9

4-(2,3-二氯苯氧基)-2-氟苯胺



(I-9)

向經攪拌之含於1,4-二噁烷(100 mL)中之4-溴-2-氟苯胺(10 g，52.6 mmol)及2,3-二氯苯酚(8.58 g，52.6 mmol)之溶液中添加碳酸銫(34.3 g，105 mmol)。將所得混合物用氮氣沖洗5分鐘。向此中添加N,N-二甲基甘胺酸(1.628 g，15.79 mmol)及溴化銅(I) (2.265 g，15.79 mmol)。將混合物升溫至80℃及在此溫度下保持16小時。將反應混合物冷卻至室溫及通過矽藻土過濾。將濾液用水(100 mL)淬滅及用乙酸乙酯(2 x 150mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，及濃縮。將殘留物使用矽膠層析法，利用石油醚/EtOAc溶離純化，得到4-(2,3-二氯苯氧基)-2-氟苯胺(1.77 g，12%產率)。LCMS (方法K)：滯留時間3.21 min，$[M+H]^+$ 274.0。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (dd, *J* = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 2.8, 12.0 Hz, 1H), 6.78-6.83 (m, 2H), 6.65-6.68 (m, 1H), 5.08 (s, 1H)。

|(0350)|

實例114至118

表9中之化合物係根據針對實例113所述之一般程序，利用適宜苯胺(如針對中間體I-8或I-9所述或以相似方式合成)代替4-(萘-1-基氧基)苯胺來製備：

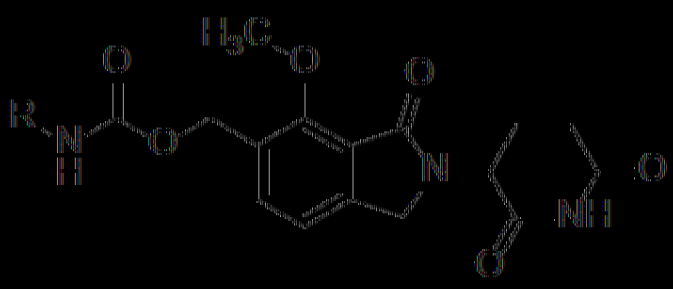
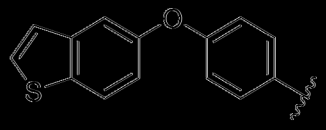
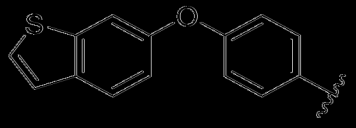
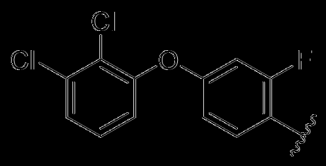
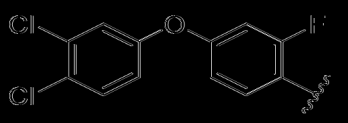
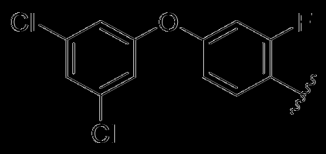


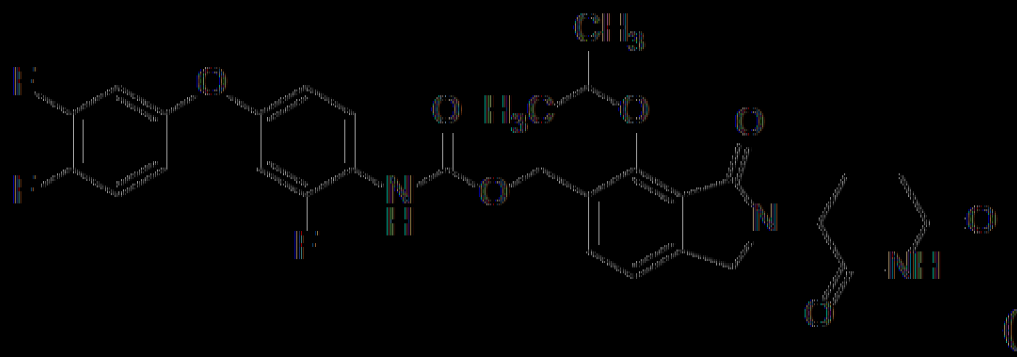
表9

實例編號	R	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
114		572.2	2.07	C
115		572.0	2.06	D
116		602.2	2.19	C
117		601.8	2.23	D
118		601.9	2.30	D

[0351]

實例119

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-炔氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



(119)

將光氣(15%含於甲苯中，71.4 mg，0.108 mmol)添加至含於THF (1 mL)及DCM (1 mL)中之3-(6-(羥甲基)-7-異丙氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(30 mg，0.090 mmol)中。將所得混合物在室溫下攪拌1小時及然後於真空中濃縮。將殘留物溶解於THF (1 mL)中，然後添加4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯胺 (21.59 mg，0.090 mmol)，接著TEA (0.031 mL，0.226 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時及經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 mm x 200 mm，5 μm粒子；流動相A：乙腈/水(5:95)與10 mM乙酸銨，流動相B：乙腈/水(95:5) 與10 mM乙酸銨；溫度：25℃；梯度：34至74%B (0.0至20.0 min)，74至100%B (20.0至20.1 min)，100%B (20.1至24.0 min)；流率：20 mL/min)純化。合併含有產物之溶離份及經由離心蒸發乾燥，得到N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(4.1 mg，8%產率)。LCMS (方法D)：滯留時間2.20 min，[M+H]+ 598.2；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (br s, 1H), 7.65 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.52-7.38 (m, 1H), 7.33-7.17 (m, 2H), 7.01 (dd, *J* = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 6.94-6.79 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.05 (br dd, *J* = 13.0, 4.9 Hz, 1H), 4.93 (quin, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.50-4.21 (m, 2H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.09-1.93 (m, 1H), 1.24 (br dd, *J* = 17.3, 6.0 Hz, 6H)。

[0352]

實例120至124

表10中之化合物係根據針對實例119所述之一般程序，利用適宜苯胺代替4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯胺來製備：

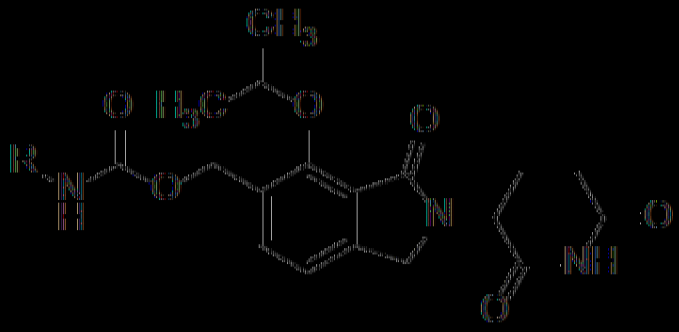
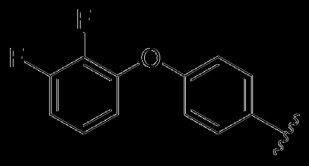
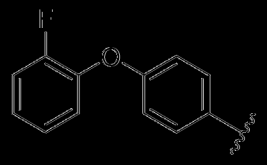
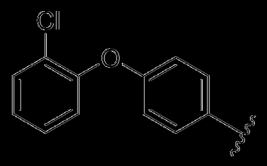
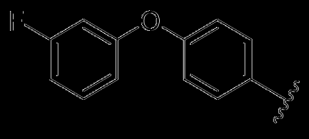
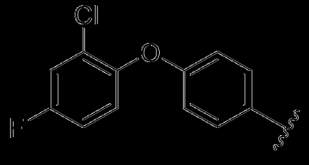


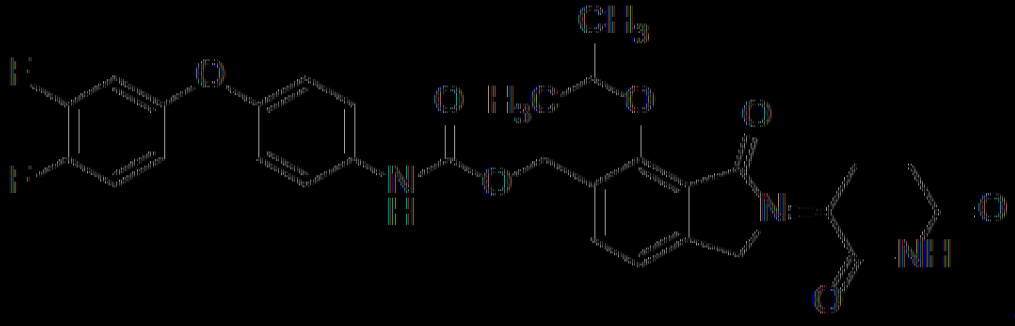
表10

實例編號	R	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
120		580.2	2.15	D
121		562.2	2.03	D
122		578.2	2.14	D
123		561.9	2.10	C
124		596.2	2.18	D

[0353]

實例125

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯



(125)

將光氣(20%含於甲苯中，446 mg，0.903 mmol)添加至含3-(6-(羥甲基)-7-異內氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(200 mg，0.602 mmol) (中間體56E，衍生自(S)-4,5-二胺基-5-側氧基戊酸第三丁酯建構組元)之THF (6 mL)中。將所得混合物在室溫下攪拌1小時及然後於真空中濃縮。將殘留物溶解於THF (6 mL)中，然後添加4-(3,4-二氟苯氧基)苯胺(146 mg，0.662 mmol)，接著DIEA (0.231 mL，1.324 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時及經由急驟層析法在矽膠上純化，得到呈(S)及(R)-對映異構體之約82:18混合物(藉由SFC測定)之N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯。將物質溶解於MeOH/DCM (1:1)中及藉由SFC對掌性分離(管柱：Cellulose-4，5 x 25 cm，5 μm粒子；流動相：二氧化碳/MeOH (40:60)；溫度：35°C；BPR壓力：120巴；流率：250 mL/min)解析。合併含有主要峰(峰1)之溶離份及凍乾，得到N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(160 mg，45%產率)。SFC (方法O)：滯留時間：4.31 min (>99% ee)；LCMS (方法E)：滯留時間1.05 min，[M+H]+ 580.1；^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 7.69 (d, J 7.7 Hz,

1H), 7.46 (br d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32–7.14 (m, 2H), 7.01–6.92 (m, 2H), 6.86 (ddd, J = 11.8, 6.6, 2.9 Hz, 1H), 6.72 (dtd, J = 9.0, 3.3, 1.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.12–4.95 (m, 2H), 4.54–4.35 (m, 2H), 2.96–2.73 (m, 2H), 2.47 (dd, J = 13.0, 4.9 Hz, 1H), 2.15 (dtd, J = 12.8, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.1 Hz, 6H)。

[0354]

實例126至131

表11中之化合物係根據針對實例52所述之一般程序，利用適宜烷基鹵化物代替第一步驟中之碘乙烷，及利用適宜苯甲酸代替最後步驟中之4-苯氧基苯甲酸來製備：

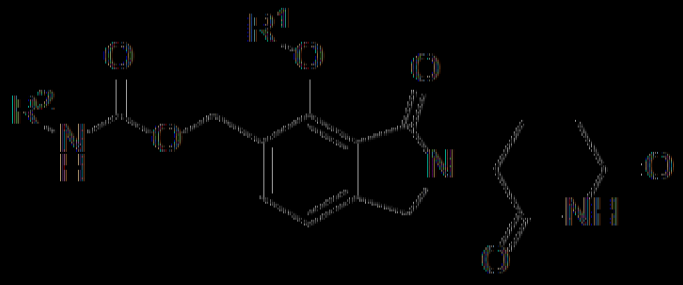
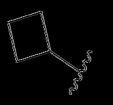
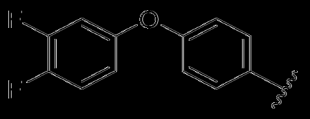
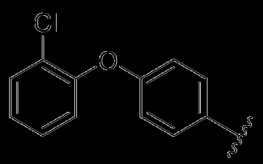
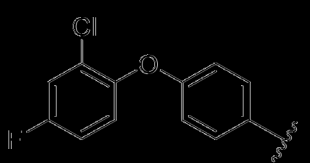
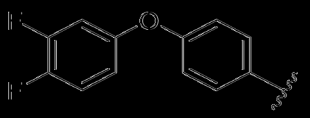
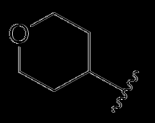
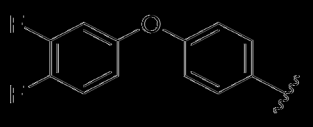
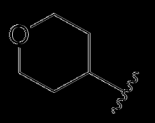
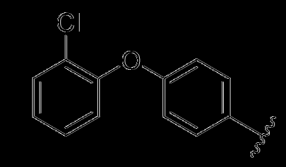


表11

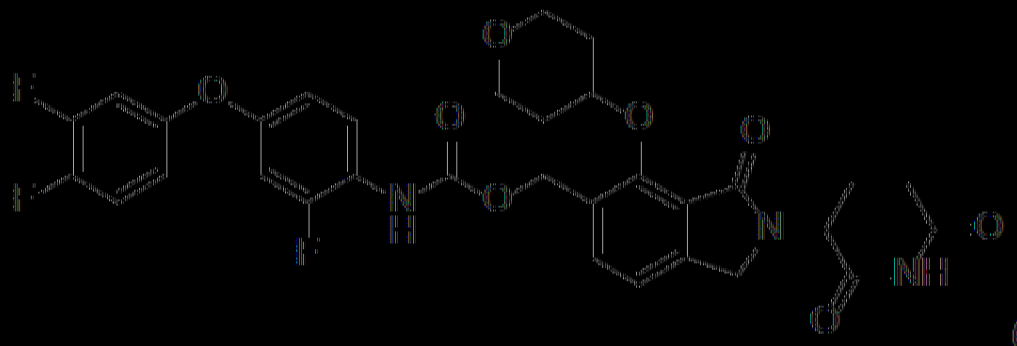
實例編號	R^1	R^2	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
126			592.1	2.14	D
127			590.1	2.13	C
128			608.1	2.19	D
129			594.0	1.96	D

實例編號	R^1	R^2	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
130			622.2	1.01	E
131			620.0	2.01	C

[0355]

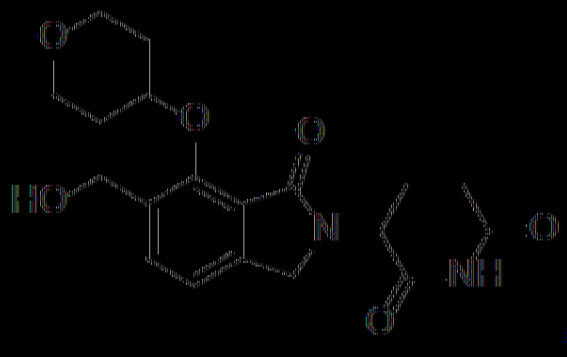
實例132

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



(132)

中間體132A：3-(6-(溴甲基)-1-側氧基-7-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(132A)

根據針對實例52，中間體52D所述之一般程序，利用4-碘四氫-2H-哌喃代替第一步驟中之碘乙烷來製備。LCMS（方法E）：滯留時間0.75 min，[M+H]+ 375.1；^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.72 (d, J= 7.7 Hz,

1H), 7.28 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J*=13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.82-4.77 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.51-4.34 (m, 2H), 3.97 (dt, *J*=11.8, 4.0 Hz, 2H), 3.51-3.39 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.48 (qd, *J*=13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 2.02 (br dd, *J*=11.4, 1.4 Hz, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H)。

【0356】

實例132：

將光氣(15%含於甲苯中，19.8 mg，0.040 mmol)添加至含3-(6-(羥甲基)-1-側氧基-7-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(10 mg，0.027 mmol)之THF (1 mL)中。將所得混合物在室溫下攪拌1小時及然後於真空中濃縮。將殘留物溶解於THF (1 mL)中，然後添加4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯胺(7.0 mg，0.029 mmol)，接著DIEA (10 μL，0.059 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時及經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 mm x 200 mm，5 μm粒子；流動相A：乙腈/水(5:95)與0.05% TFA，流動相B：乙腈/水(95:5)與0.05% TFA；溫度：25℃；梯度：35至65%B (0.0至20.0 min)，65至100%B (20.0至20.1 min)，100%B (20.1至24.0 min)；流率：20 mL/min)純化。合併含有產物之溶離份及經由離心蒸發乾燥，得到N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(4.6 mg，26%產率)。LCMS (方法C)：滯留時間2.00 min，$[M+H]^+$ 640.1；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.54-9.21 (m, 1H), 7.66 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.59-7.50 (m, 1H), 7.49-7.39 (m, 1H), 7.31 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.00 (dd,

J = 11.4, 2.6 Hz, 1H), 6.92–6.80 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.07 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.84–4.72 (m, 1H), 4.47–4.36 (m, 1H), 4.34–4.22 (m, 1H), 3.89–3.80 (m, 2H), 3.36–3.25 (m, 2H), 2.93–2.80 (m, 1H), 2.61 (br d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.36 (qd, *J* = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.04–1.84 (m, 3H), 1.76–1.58 (m, 2H)。

[0357]

實例133至136

表12中之化合物係根據針對實例132所述之一般程序，利用適宜苯胺代替4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯胺來製備：

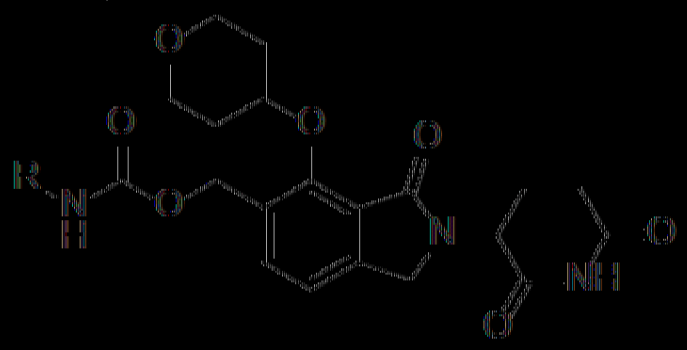
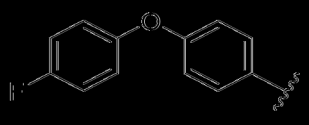
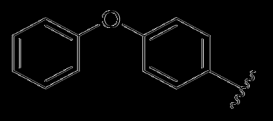
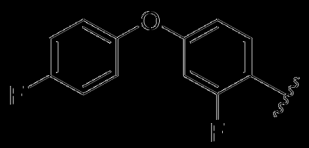
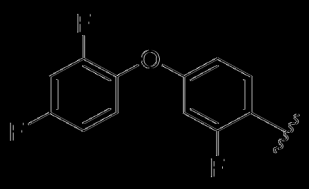


表12

實例編號	R	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
133		604.2	1.95	C
134		586.3	1.92	C
135		621.9	1.95	D
136		640.2	2.05	D

[0358]

實例137

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基胺基甲酸[4-(環丙氧基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



(137)

中間體137A：3-溴-2-(環丙氧基)-6-甲基苯甲酸乙酯

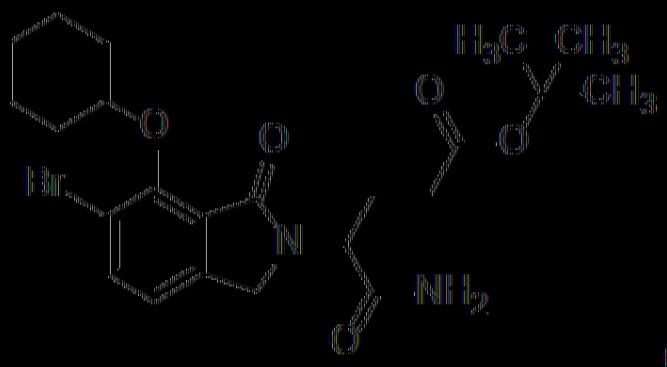


(137A)

向經冷卻(0°C)之含於THF (20 mL)中之3-溴-2-羥基-6-甲基苯甲酸乙酯(10 g，38.6 mmol)、環丙醇(5.80 g，57.9 mmol)及三苯基膦(20.25 g，77 mmol)之溶液中逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(22.5 mL，116 mmol)。將所得混合物在25°C下攪拌16小時及濃縮。將粗物質藉由急驟層析法(SiO_2，0至10%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到3-溴-2-(環丙氧基)-6-甲基苯甲酸乙酯(11 g，84%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.96 (dd, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1 H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.11 (tt, *J* = 9.7, 3.9 Hz, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.92-1.80 (m, 2 H), 1.71 (m, 2 H), 1.55-1.38 (m, 3 H), 1.30 (t, 3H), 1.26-1.14 (m, 3 H)。

|0359|

中間體137B：5-胺基-4-(6-溴-7-(環丙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯



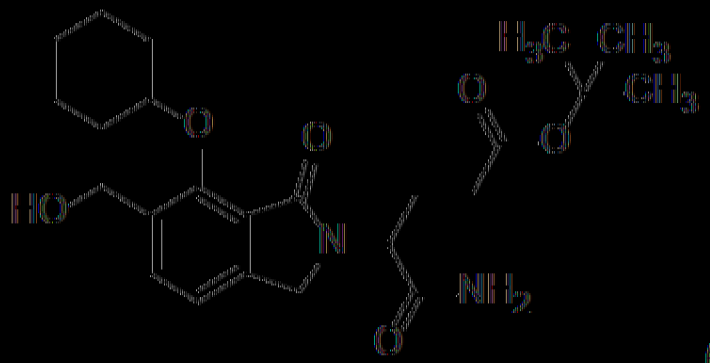
(137B)

向含於DCM (500 mL)及水(8.45 mL，469 mmol)中之3-溴-2-(環丙氧基)-6-甲基苯甲酸乙酯(4 g，11.72 mmol)及oxone (7.21 g，11.72 mmol)之溶液中添加 KBr (1.395 g，11.72 mmol)。將所得混合物在25℃下在LED光下攪拌16小時。將反應用水淬滅及然後用DCM (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機物用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮，得到粗製物3-溴-6-(溴甲基)-2-(環丙氧基)苯甲酸乙酯(4.5 g)。

|0360| 向含於DMF (10 mL)中之粗製物3-溴-6-(溴甲基)-2-(環丙氧基)苯甲酸乙酯(4.5 g)之溶液中添加DIEA (5.6 mL，32.1 mmol)及(S)-4,5-二胺基-5-側氧基戊酸第三丁酯(3.25 g，16.07 mmol)。將所得混合物在90℃下攪拌4小時。將反應用水淬滅及用乙酸乙酯(2x)萃取。將合併之有機物用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將粗物質藉由急驟層析法(SiO_2，5至100%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到5-胺基-4-(6-溴-7-(環丙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(4.4 g，歷經兩個步驟68%產率)。未檢測到此物質及後續中間體之對映異構體過量。LCMS (方法L)：滯留時間1.32 min，$[M+H]^+$ 497.2。

|0361|

中間體137C：5-胺基-4-(7-(環丙氧基)-6-(羥甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯

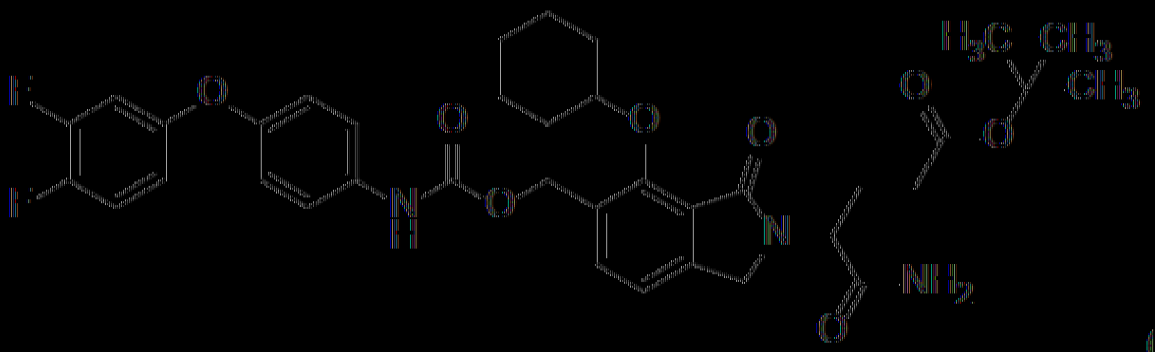


(137C)

將含於1,4-二噁烷(20 mL)中之5-胺基-4-(6-溴-7-(環丙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(4.4 g，8.88 mmol)及1-(三丁基錫烷基)甲醇(5.70 g，17.76 mmol)之溶液用氮氣沖洗5分鐘。添加肆(三苯基膦)鈀(0.888 mg，8.88 mmol)及將所得混合物在90℃下攪拌16小時。將反應用水淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯(2x)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將粗物質藉由急驟層析法(SiO_2，5至100%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到5-胺基-4-(7-(環丙氧基)-6-(羥甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(2.4 g，4.92 mmol，55%產率)。LCMS (方法K)：滯留時間2.45 min，$[M+H]^+$ 447.2。

[0362]

中間體137D：5-胺基-4-(7-(環丙氧基)-6-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯



(137D)

向含於DMF (1 mL)中之5-胺基-4-(7-(環己氧基)-6-(羥甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(250 mg，0.560 mmol)之溶液中添加DIEA (0.293 mL，1.680 mmol)，接著含(4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺基甲酸4-硝基苯酯(433 mg，1.120 mmol)之DMF (1 mL)。將所得混合物在25℃下攪拌3小時。將反應用水淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯(2x)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將粗物質藉由急驟層析法(SiO_2，5至100%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到5-胺基-4-(7-(環己氧基)-6-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(300 mg，61%產率)。LCMS (方法M)：滯留時間1.83 min，$[M+H]^+$ 694.2。

【0363】

實例137：

向含於1,4-二噁烷(0.5 mL)中之5-胺基-4-(7-(環己氧基)-6-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(200 mg，0.288 mmol)之溶液中添加甲磺酸(0.112 mL，1.730 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌1小時。然後將反應混合物過濾及濃縮。將粗物質經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 mm x 250 mm，5 μm粒子；流動相A：5 mM甲酸銨，流動相B：乙腈；溫度：25℃；梯度：60至90%B (0.0至7.0 min)，90%B (7.0至10.0 min)；流率：15 mL/min)純化。合併含有產物之溶離份及濃縮，得到(4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺基甲酸(4-(環己氧基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基異吲哚啉-5-基)甲酯(40 mg，21. %產率)。LCMS (方法P)：滯留時間2.71 min，$[M-H]^-$ 618.2；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (br s,

1H), 9.76 (br s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47–7.53 (m, 2H), 7.37–7.46 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (ddd, *J* = 12.0, 6.8, 3.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.77 (dtd, *J* = 9.0, 3.3, 3.3, 1.8 Hz, 1H), 5.17–5.28 (m, 2H), 5.10 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.57–4.67 (m, 1H), 4.40–4.44 (m, 1H), 4.25–4.46 (m, 1H), 2.82–2.96 (m, 1H), 2.57–2.69 (m, 1H), 2.31–2.41 (m, 1H), 1.91–2.06 (m, 3H), 1.65–1.78 (m, 2H), 1.40–1.55 (m, 3H), 1.13–1.27 (m, 3H)。

|0364|

實例138至140

表13中之化合物係根據針對實例137所述之一般程序，利用適宜醇代替第一步驟中之環己醇，及利用適宜胺基甲酸4-硝基苯酯(以類似於中間體I-7之方式製備)代替倒數第二步中之(4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺基甲酸4-硝基苯酯來製備：

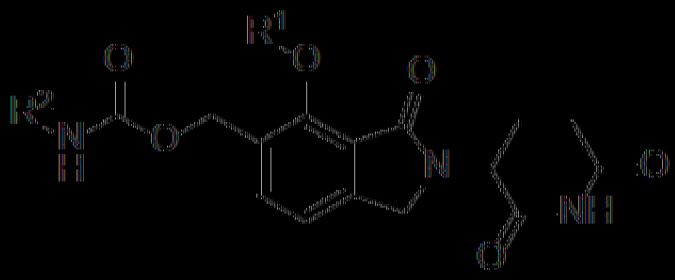
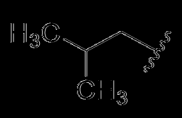
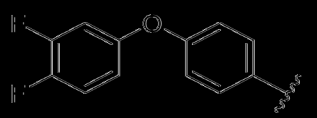
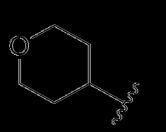
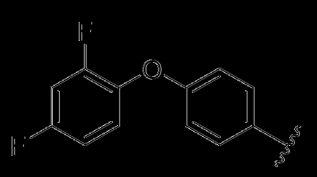
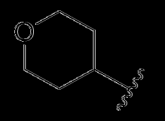
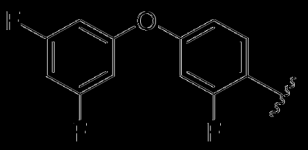


表13

實例編號	R^1	R^2	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
138			594.3	2.52	K
139			622.2	1.94	C

實例編號	R^1	R^2	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
140			640.0	2.06	D

[0365]

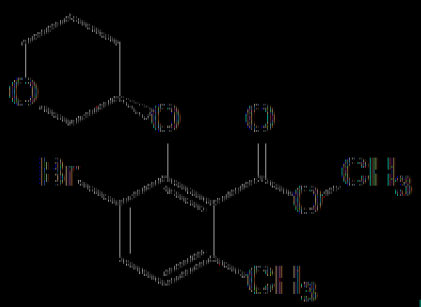
實例141

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



(141)

中間體141A：(R)-3-溴-6-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-3-基)氧基)苯甲酸甲酯



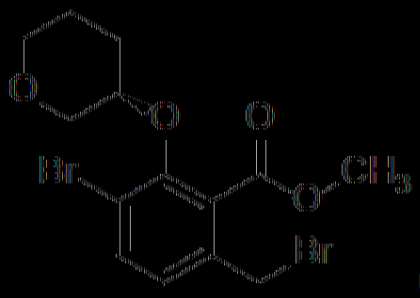
(141A)

向經冷卻(0°C)之含於THF (30 mL)中之3-溴-2-羥基-6-甲基苯甲酸甲酯(2.44 g，9.96 mmol)及(S)-四氫-2H-哌喃-3-醇(1.02 g，9.96 mmol)之混合物中添加偶氮二甲酸二乙酯(40%含於甲苯中，4.7 mL，12.0 mmol)。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稀釋，用水、鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)及濃縮。將殘留物藉由矽膠層析法，

利用0至10%乙酸乙酯/庚烷溶離純化，得到(R)-3-溴-6-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-3-基)氧基)苯甲酸甲酯(900 mg，27%產率)。LCMS (方法E)：滯留時間1.03 min，[M+H]+ 329.0；^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 4.43-4.20 (m, 1H), 3.96 (dd, *J* = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (dt, *J* = 11.1, 4.5 Hz, 1H), 3.56-3.41 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 2H), 1.59-1.53 (m, 1H)。

|0366|

中間體141B：(R)-3-溴-6-(溴甲基)-2-((四氫-2H-哌喃-3-基)氧基)苯甲酸甲酯



(141B)

向含於DCM (4 mL)中之(R)-3-溴-6-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-3-基)氧基)苯甲酸甲酯(450 mg，1.37 mmol)、溴化鉀(211 mg，1.78 mmol)及Oxone (1.09 g，1.78 mmol)之混合物中添加水(1.0 mL)。將所得混合物於密封管中在利用5 cm間距之LED光照射下攪拌2小時。將反應利用Na_2SO_3水溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)及濃縮。將殘留物藉由矽膠層析法，利用0至10%乙酸乙酯/庚烷溶離純化，得到(R)-3-溴-6-(溴甲基)-2-((四氫-2H-哌喃-3-基)氧基)苯甲酸甲酯(400 mg，72%產率)。LCMS (方法E)：滯留時間1.05 min，[M+H]+ 408.8；^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.55-4.31 (m, 2H), 4.27-4.16 (m, 1H), 3.95 (s,

3H), 3.91–3.85 (m, 1H), 3.74–3.64 (m, 1H), 3.55–3.39 (m, 2H), 2.11–1.95 (m, 1H), 1.87–1.72 (m, 2H), 1.62–1.47 (m, 1H)。

|0367|

中間體141C：3-(6-溴-1-側氧基-7-(((R)-四氫-2H-哌喃-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

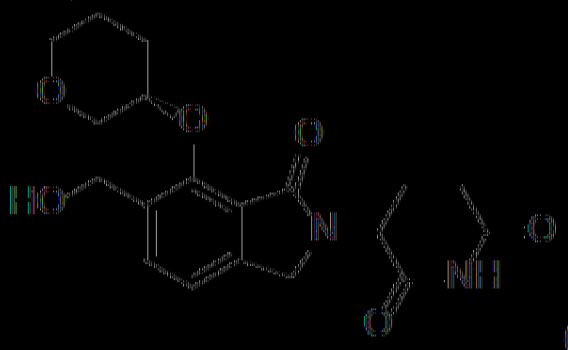


(141C)

將含於乙腈(2 mL)中之(R)-3-溴-6-(溴甲基)-2-((四氫-2H-哌喃-3-基)氧基)苯甲酸甲酯(400 mg，0.948 mmol)、3-胺基哌啶-2,6-二酮HCl鹽(234 mg，1.42 mmol)及DIEA (0.497 mL，2.84 mmol)之混合物在70℃下攪拌15小時。允許將反應混合物冷卻至室溫及濃縮。將殘留物藉由矽膠層析法，利用0至10% MeOH / DCM溶離純化，得到3-(6-溴-1-側氧基-7-(((R)-四氫-2H-哌喃-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(350 mg，84%產率)。LCMS (方法E)：滯留時間0.87 min，[M+H]+ 423.9；^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 13.3, 4.9 Hz, 1H), 4.64 (dt, *J* = 7.7, 3.9 Hz, 1H), 4.51–4.30 (m, 2H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.00–3.89 (m, 1H), 3.82–3.68 (m, 2H), 3.63–3.51 (m, 1H), 3.00–2.85 (m, 1H), 2.83–2.72 (m, 1H), 2.47 (ddd, *J* = 13.0, 4.7, 2.0 Hz, 1H), 2.23–2.06 (m, 2H), 1.92–1.84 (m, 1H), 1.61–1.51 (m, 1H)。

|0368|

中間體141D：3-(6-(羥甲基)-1-側氧基-7-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基)氧基)-異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(141D)

將含於1,4-二噁烷(4 mL)中之3-(6-溴-1-側氧基-7-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(280 mg，0.662 mmol)、(三丁基錫烷基)甲醇(255 mg，0.794 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (76 mg，0.066 mmol)之混合物於密封管中在100℃下在氮氣下攪拌15小時。允許將反應混合物冷卻至室溫及藉由矽膠層析法，利用0至10% MeOH / DCM溶離純化，得到3-(6-(羥甲基)-1-側氧基-7-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基)氧基)-異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(190 mg，77%產率)。LCMS (方法E)：滯留時間0.70 min，$[M+H]^+$ 375.0；^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.82-4.77 (m, 1H), 4.74-4.65 (m, 1H), 4.48-4.37 (m, 2H), 3.86-3.57 (m, 4H), 2.98-2.71 (m, 2H), 2.55-2.37 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.01 (m, 4H), 1.61-1.47 (m, 1H)。

|(0369)|

實例141：

將光氣(20%含於甲苯中，49.5 mg，0.100 mmol)添加至含3-(6-(羥甲基)-1-側氧基-7-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基)氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(25 mg，0.067 mmol)之THF (1 mL)中。將所得混合物在室溫下

攪拌1小時及然後於真空中濃縮。將殘留物溶解於THF (1 mL)中，然後添加4-(3,4-二氟苯氧基)苯胺(16.3 mg，0.073 mmol)，接著DIEA (0.026 mL，0.147 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時及經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 mm x 200 mm，5 μm粒子；流動相A：乙腈/水(5:95)與10 mM乙酸銨，流動相B：乙腈/水(95:5)與10 mM乙酸銨；溫度：25℃；梯度：42至62%B (0.0至30.0 min)，62至100%B (30.0至30.1 min)，100%B (30.1至34.0 min)；流率：20 mL/min)純化。合併含有產物之溶離份及經由離心蒸發乾燥，得到N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(25.8 mg，61%產率)。LCMS (方法C)：滯留時間2.08 min，$[M+H]^+$ 622.3；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.77 (br s, 1H), 7.66 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.49 (br d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.32 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.08 (ddd, *J*=11.9, 6.8, 2.9 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 6.88-6.60 (m, 1H), 5.50-5.21 (m, 2H), 5.13-5.02 (m, 1H), 4.78-4.58 (m, 1H), 4.49-4.28 (m, 2H), 3.82-3.66 (m, 1H), 3.64-3.30 (m, 2H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 2H), 2.44-2.27 (m, 1H), 2.09-1.70 (m, 4H), 1.52-1.32 (m, 1H)。

【0370】

實例142至150

表14中之化合物係根據針對實例141所述之一般程序，利用適宜苯胺代替4-(3,4-二氟苯氧基)苯胺來製備：

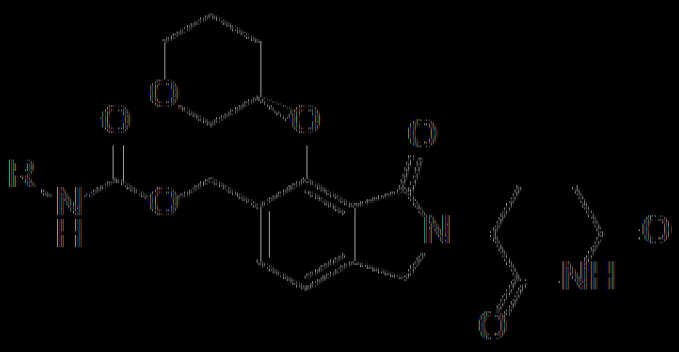
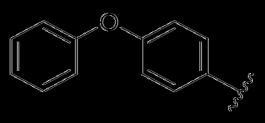
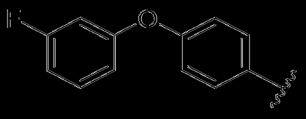
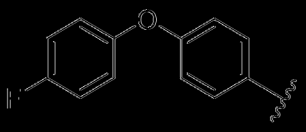
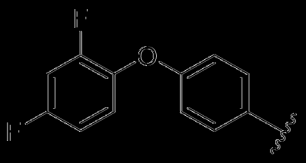
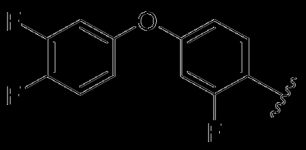
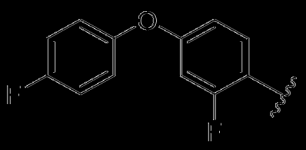
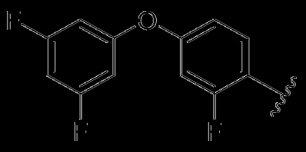
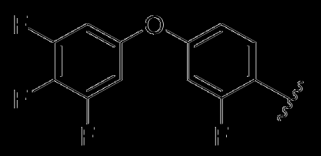


表14

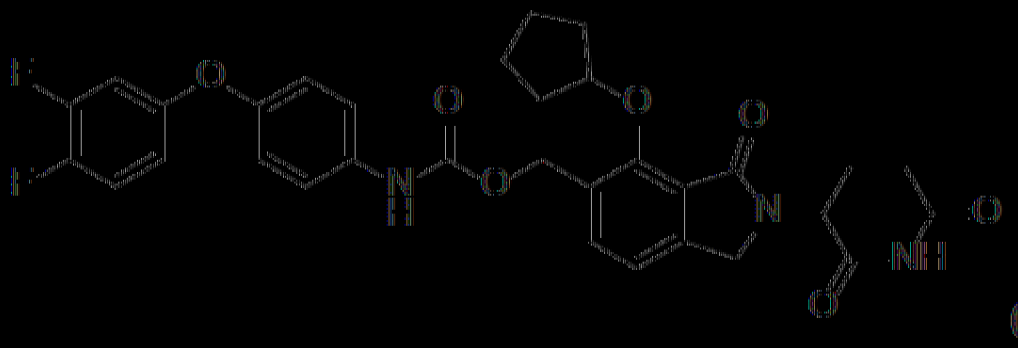
實例編號	R	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
142		586.2	2.00	C
143		604.0	2.07	D
144		604.2	2.03	C
145		622.3	2.03	D
146		640.1	2.08	C
147		622.1	2.04	C
148		640.2	2.02	D
149		640.1	2.06	C

實例編號	R	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
150		658.1	2.10	C

[0371]

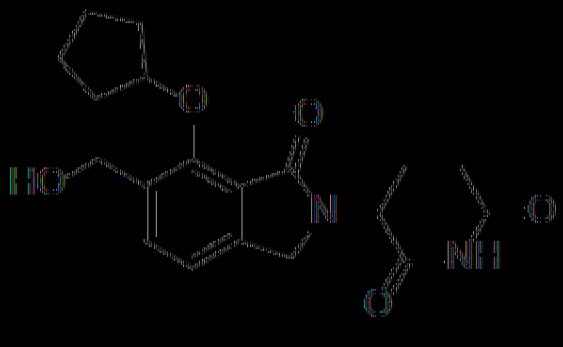
實例151

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基胺基甲酸[4-(環戊氧基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



(151)

中間體151A：3-(7-(環戊氧基)-6-(羥甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(151A)

根據針對實例141，中間體141D所述之一般程序，利用環戊醇代替第一步驟中之(S)-四氫-2H-哌喃-3-醇來製備。LCMS (方法E)：滯留時間0.75 min，[M+H]+ 359.0；^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.35 (tt, *J* = 5.1, 2.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.48-4.30 (m, 2H), 2.97-2.71 (m,

2H), 2.47 (qd, *J*=13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.96-1.81 (m, 4H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H)。

【0372】

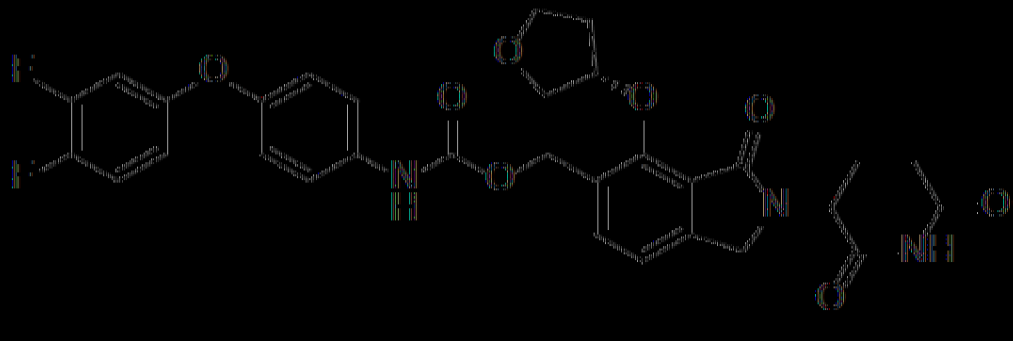
實例151：

將含於1,4-二噁烷(1 mL)中之3-(7-(環戊氧基)-6-(羥甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(20 mg，0.056 mmol)、4-(3,4-二氟苯氧基)苯甲酸(15.4 mg，0.061 mmol)、DIEA (0.013 mL，0.073 mmol)及疊氮膦酸二苯酯(18.4 mg，0.067 mmol)之混合物在105℃下加熱15小時。允許將反應混合物冷卻至室溫及經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 mm x 200 mm，5 μm粒子；流動相A：乙腈/水(5:95)與10 mM乙酸銨，流動相B：乙腈/水(95:5)與10 mM乙酸銨；溫度：25℃；梯度：42至62%B (0.0至30.0 min)，62至100%B (30.0至30.1 min)，100%B (30.1至34.0 min)；流率：20 mL/min)純化。合併含有產物之溶離份及經由離心蒸發乾燥，得到N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-(環戊氧基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(11.2 mg，33%產率)。LCMS (方法C)：滯留時間2.27 min，$[M+H]^+$ 606.0；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (br s, 1H), 7.65 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.48 (br d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.29 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.17-7.05 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.82-6.66 (m, 1H), 5.40 (br s, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.04 (dd, *J*=13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.46-4.20 (m, 2H), 2.98-2.80 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.42-2.29 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.88-1.46 (m, 8H)。

【0373】

實例152

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基胺基甲酸]2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-[(3S)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



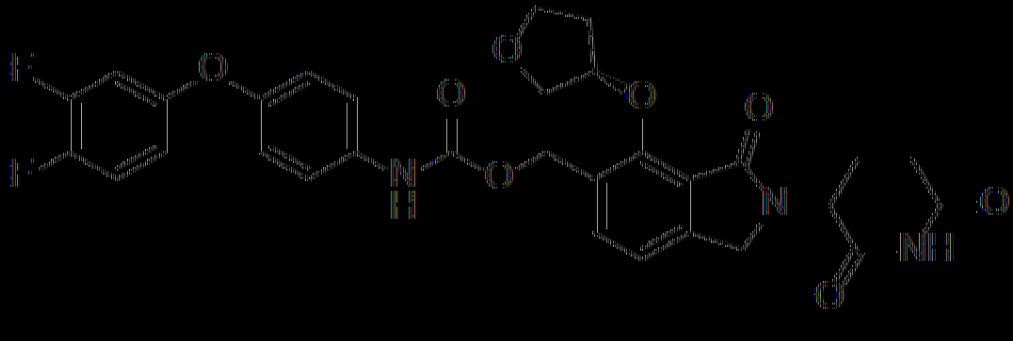
(152)

根據針對實例151所述之一般程序，利用(R)-四氫呋喃-3-醇代替第一步驟中之環戊醇來製備。LCMS（方法C）：滯留時間2.02 min，[M+H]+ 608.2；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.77 (br s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.44–7.39 (m, 1H), 7.37–7.30 (m, 1H), 7.26–7.18 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.82–6.70 (m, 1H), 5.81–5.50 (m, 1H), 5.31–5.15 (m, 2H), 5.06 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.48–4.27 (m, 2H), 4.02–3.65 (m, 4H), 2.92–2.80 (m, 1H), 2.61 (br d, *J* = 19.1 Hz, 1H), 2.42–2.27 (m, 1H), 2.15–1.93 (m, 3H)。

[0374]

實例153

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基胺基甲酸]2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



(153)

根據針對實例151所述之一般程序，利用(S)-四氫呋喃-3-醇代替第一步驟中之環戊醇來製備。LCMS (方法D)：滯留時間1.95 min，[M+H]+ 608.3；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (br s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (br d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (ddd, *J* = 11.9, 6.8, 3.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.80-6.73 (m, 1H), 5.60-5.51 (m, 1H), 5.26-5.12 (m, 2H), 5.05 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.50-4.39 (m, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.01-3.63 (m, 4H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.17-1.94 (m, 3H)。

[0375]

實例154至158

表15中之化合物係根據針對實例141所述之一般程序，利用(S)-四氫呋喃-3-醇代替第一步驟中之(S)-四氫-2H-哌喃-3-醇及利用適宜苯胺代替最後步驟中之4-(3,4-二氟苯氧基)苯胺來製備：

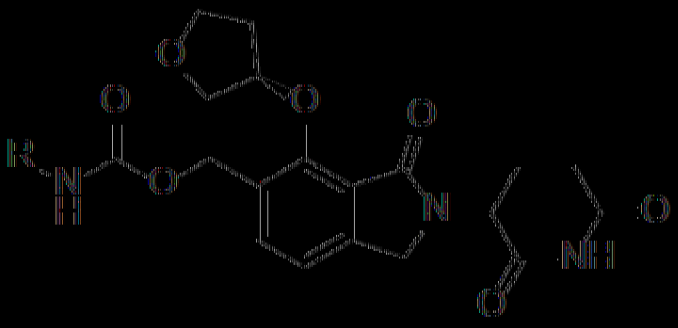
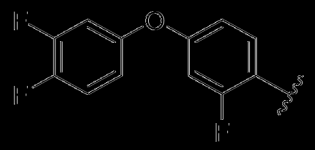
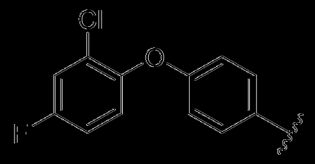
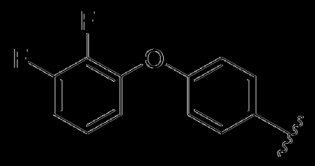
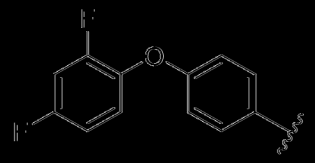
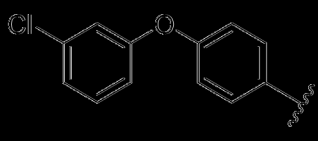


表15

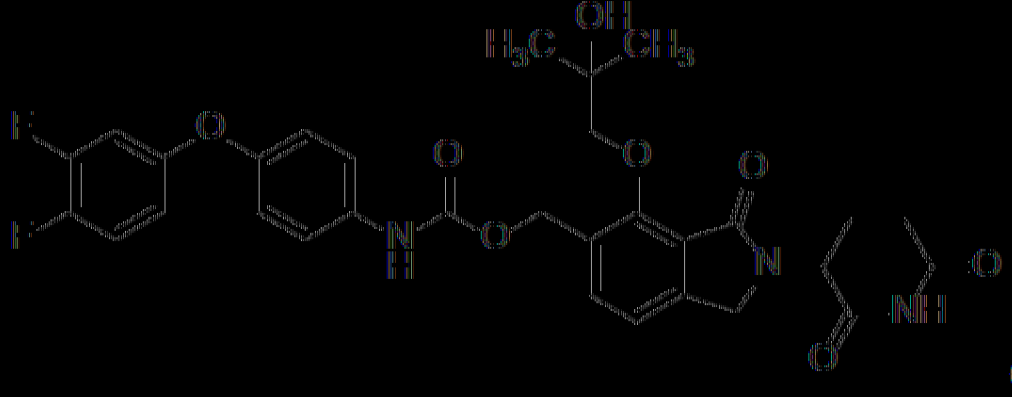
實例編號	R	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
154		626.2	2.04	D

實例編號	R	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
155		624.1	2.04	C
156		608.2	1.97	D
157		608.1	1.90	C
158		606.0	2.05	C

[0376]

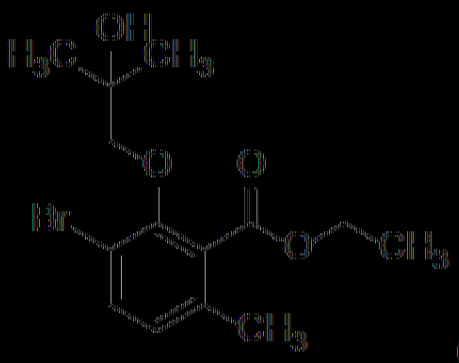
實例159

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



(159)

中間體159A：3-溴-2-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-6-甲基苯甲酸乙酯



(159A)

將含於DMF (10 mL)中之3-溴-2-羥基-6-甲基苯甲酸乙酯(2.00 g，7.72 mmol)、2,2-二甲基環氧乙烷(0.612 g，8.49 mmol)及碳酸鉀(2.67 g，19.3 mmol)之混合物在100℃下攪拌15小時。允許將反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)及濃縮。將殘留物藉由矽膠層析法，利用0至20%乙酸乙酯/己烷溶離純化，得到3-溴-2-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-6-甲基苯甲酸乙酯(1.60 g，63%產率)。LCMS (方法E)：滯留時間1.02 min，$[M+H]^+$ 331.8; 333.9；^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.93-6.80 (m, 1H), 4.49-4.35 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (s, 6H)。

|(0377)|

實例159：

根據針對實例141所述之一般程序，利用3-溴-2-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-6-甲基苯甲酸乙酯(中間體159A)代替第一步驟中之(R)-3-溴-6-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-3-基)氧基)苯甲酸甲酯(中間體141A)來製備。LCMS (方法D)：滯留時間2.05 min，$[M+H]^+$ 610.2；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (br s, 1H), 7.65 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 7.00 (br d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.76 (br d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.05 (br dd,

J = 13.1, 4.6 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.50–4.23 (m, 2H), 4.16–3.95 (m, 2H), 2.91–2.78 (m, 1H), 2.64–2.58 (m, 1H), 2.45–2.27 (m, 1H), 2.00 (br dd, *J* = 10.6, 4.9 Hz, 1H), 1.21 (s, 6H)。

|(0378)|

實例160至165

表16中之化合物係根據針對實例159所述之一般程序，利用適宜苯胺代替4-(3,4-二氟苯氧基)苯胺來製備：

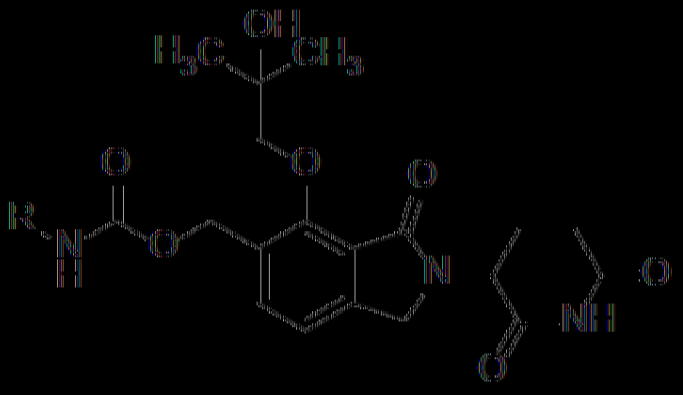
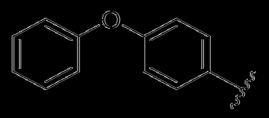
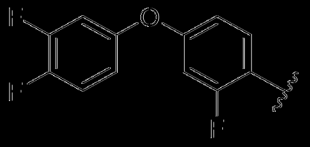
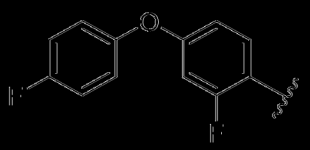
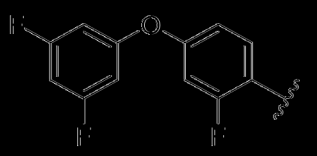
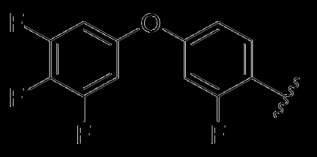


表16

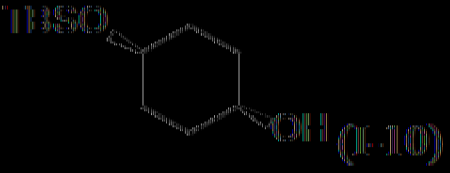
實例編號	R	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
160		574.2	1.87	C
161		628.2	2.11	D
162		610.2	1.95	D
163		627.9	1.96	C

實例編號	R	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
164		628.2	2.11	D
165		646.2	2.09	C

[0379]

中間體I-10

(1S,4S)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己-1-醇



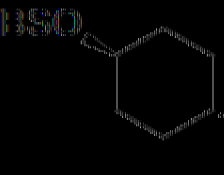
(I-10)

向含於DMF (5 mL)中之(1S,4S)-環己烷-1,4-二醇(500 mg，4.30 mmol)之溶液中添加咪唑(293 mg，4.30 mmol)。將所得混合物冷卻至0℃，然後分部分添加第三丁基二甲基矽基氯化物(649 mg，4.30 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌6小時。將反應混合物倒入冰冷水(20 mL)中及用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將粗物質藉由急驟層析法(SiO_2，25至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈白色半固體之(1S,4S)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己-1-醇(410 mg，41%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4.36 (br s, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.47 (br s, 1H), 1.4-1.7 (m, 8H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H)。

[0380]

中間體I-11

(1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己-1-醇



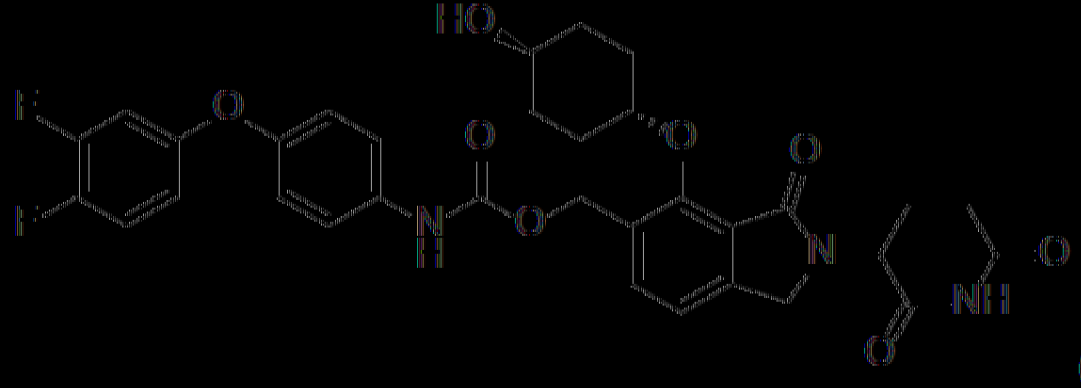
(I-11)

向含於DMF (5 mL)中之(1R,4R)-環己烷-1,4-二醇(500 mg，4.30 mmol)之溶液中添加咪唑(293 mg，4.30 mmol)。將所得混合物冷卻至0℃，然後分部分添加第三丁基二甲基矽基氯化物(649 mg，4.30 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌6小時。將反應混合物倒入冰冷水(20 mL)中及用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將粗物質藉由急驟層析法(SiO_2，25至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈白色半固體之(1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己-1-醇(400 mg，40%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.43 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.67-3.51 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 1H), 1.74 (td, *J* = 3.6, 8.9 Hz, 4H), 1.30-1.11 (m, 4H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H)。

[0381]

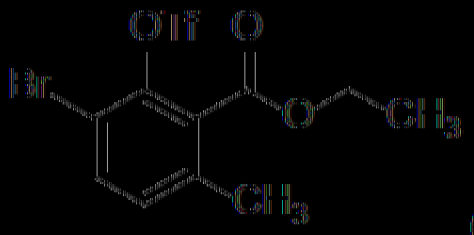
實例166

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基胺基甲酸]2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-{[(1R,4R)-4-羥基環己基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基甲酯



(166)

中間體166A：3-溴-6-甲基-2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)苯甲酸乙酯

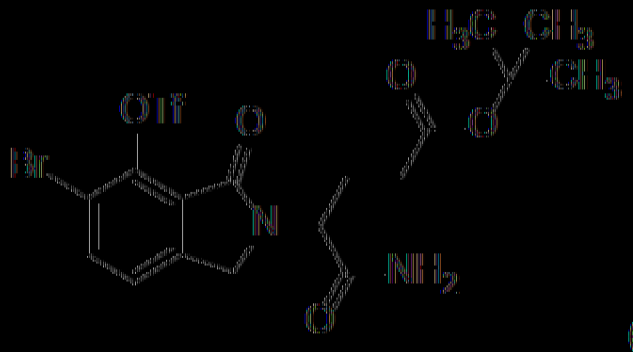


(166A)

向含於DCM (20 mL)中之3-溴-2-羥基-6-甲基苯甲酸乙酯(15 g，57.9 mmol)之溶液中添加DIEA (30.3 mL，174 mmol)。將混合物冷卻至-78°C，然後添加三氟甲磺酸酐(14.7 mL，87.0 mmol)。將反應混合物在-78°C下攪拌過夜。然後將混合物用二氯甲烷稀釋，用1 N HCl (100 mL)、10% NaOH (100 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)及濃縮，得到呈暗黃色液體之3-溴-6-甲基-2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)苯甲酸乙酯(21 g，93 %產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 0.7, 8.3 Hz, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)；^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -72.95。

|(0382)|

中間體166B：5-胺基-4-(6-溴-1-側氧基-7-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯



(166B)

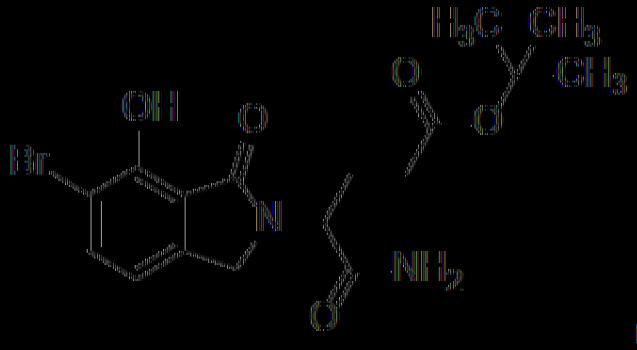
向含有合於DCM (10 mL)中之3-溴-6-甲基-2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)苯甲酸乙酯(2.00 g，5.11 mmol)、溴化鉀(0.608 g，5.11 mmol)及Oxone (3.14 g，5.11 mmol)之無色混合物的小瓶中添加水(3.68 mL)，導

致暗橙色出現。將小瓶立即用特氟龍(Teflon)內襯之蓋子密封，及將反應混合物在室溫下在利用23W CFL燈照射下用力攪拌。於18小時後，將反應混合物用固體亞硫酸鈉淬滅。然後添加水及將混合物用DCM (3x)萃取。合併有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及於真空中濃縮。合併總計十個批次，得到23.7 g粗製物3-溴-6-(溴甲基)-2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)苯甲酸乙酯，將其用於下個步驟無需進一步純化。

[0383] 向含於DMF (150 mL)中之粗製物3-溴-6-(溴甲基)-2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)苯甲酸乙酯(23.7 g)之溶液中添加(S)-4,5-二胺基-5-側氧基戊酸第三丁酯(10.20 g，50.4 mmol)及DIEA (44.0 mL，252 mmol)。將所得混合物在85℃下攪拌3小時。將反應混合物用冰冷水(100 mL)及EtOAc (100 mL)稀釋，然後分離層，及將水層用EtOAc (100 mL)回萃取。將合併之有機層乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。將粗物質藉由逆相層析法純化，得到呈淺棕色固體之5-胺基-4-(6-溴-1-側氧基-7-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(12.9 g，歷經兩個步驟45%產率)。未檢測到此物質及後續中間體之對映異構體過量。LCMS (方法K)：滯留時間2.97 min，$[M+Na]^+$ 567.0, 569.0。

[0384]

中間體166C：5-胺基-4-(6-溴-7-羥基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯

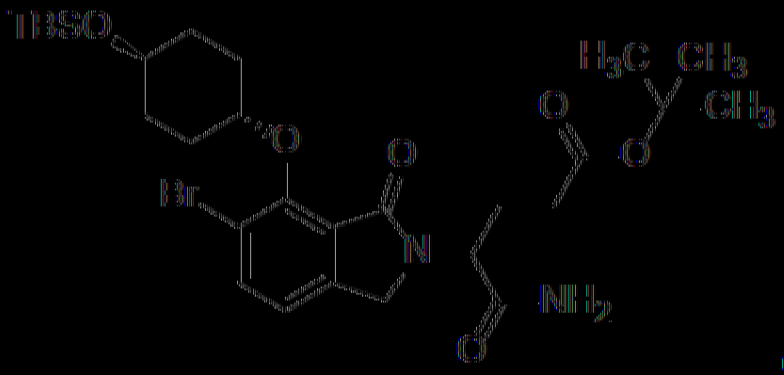


(166C)

向含於THF (5 mL)中之5-胺基-4-(6-溴-1-側氧基-7-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(1.5 g，2.75 mmol)之溶液中添加四甲基氟化銨(0.769 g，8.25 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時。將反應混合物濃縮及將粗產物藉由逆相層析法(150 g RediSep C18管柱，30%乙腈/70%含5 mM甲酸銨之水，60 mL/min)純化。合併含有產物之溶離份及濃縮，得到呈淺黃色固體之5-胺基-4-(6-溴-7-羥基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(800 mg，63%產率)。LCMS (方法Q)：滯留時間2.25 min，[M+H]+ 413.1, 415.1。

|0385|

中間體166D：5-胺基-4-(6-溴-7-(((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯



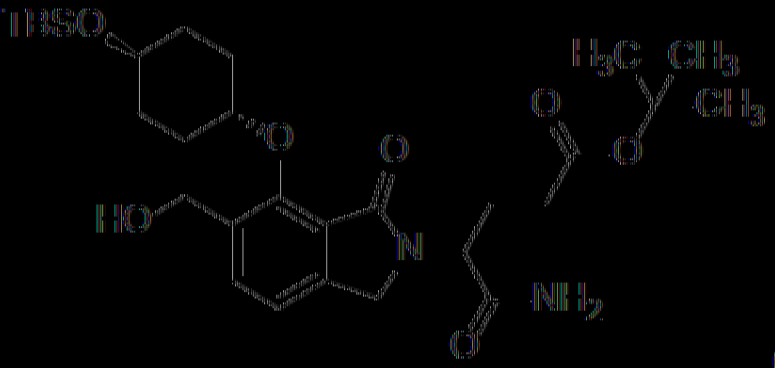
(166D)

將偶氮二甲酸二異丙酯(0.565 mL，2.90 mmol)逐滴添加至經冷卻(0℃)之含於THF (15 mL)中之5-胺基-4-(6-溴-7-羥基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(400 mg，0.968 mmol)、(1S,4S)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己-1-醇(268 mg，1.161 mmol)及三苯基膦(508 mg，1.936 mmol)之懸浮液中。將所得混合物在25℃下攪拌16小時。然後將反應混合物在減壓下蒸發至乾。將粗物質藉由急驟層析法(SiO_2，30至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈白色固體之5-胺基-4-(6-溴-7-

(((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(330 mg，50%產率)。LCMS (方法R)：滯留時間2.17 min，[M+H]+ 625.2, 627.1。

[0386]

中間體166E：5-胺基-4-((7-(((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己基)氧基)-6-(羥甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯



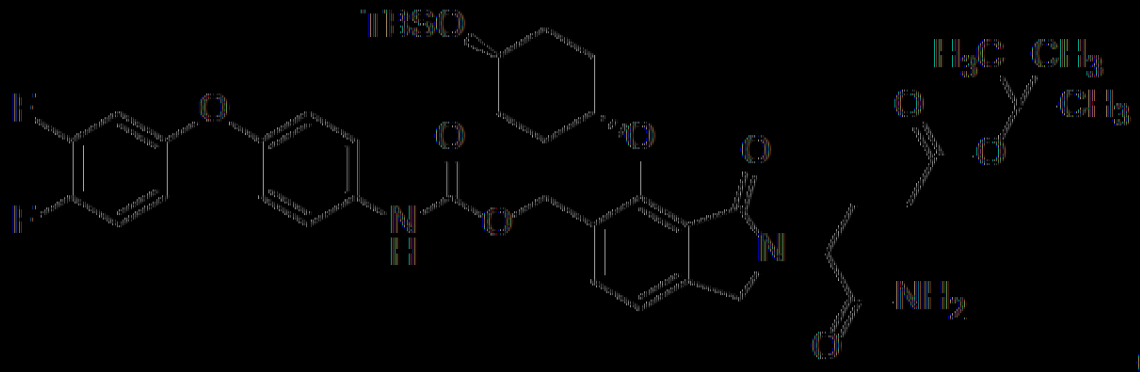
(166E)

將含於1,4-二噁烷(6 mL)中之5-胺基-4-(6-溴-7-(((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(200 mg，0.320 mmol)及雙(二苯基膦)鈀(44.3 mg，0.038 mmol)之溶液用氮氣沖洗5分鐘。添加1-(三丁基錫烷基)甲醇(308 mg，0.959 mmol)及將所得混合物在100℃下攪拌16小時。然後將反應混合物在減壓下蒸發至乾。將粗物質藉由急驟層析法(SiO_2，50至80%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淺黃色固體之5-胺基-4-(7-(((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己基)氧基)-6-(羥甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(70 mg，藉由HPLC約76%純度)。LCMS (方法Q)：滯留時間3.49 min，[M+H]+ 577.2。

[0387]

中間體166F：5-胺基-4-(7-(((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)

環[1,2]氧基)-6-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯



(166P)

向含於DMF (1 mL)中之5-胺基-4-((7-(((1r,4r)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環[1,2]氧基)-6-(溴甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(70 mg，藉由HPLC約76%純度)之溶液中添加DIEA (0.064 mL，0.364 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌10分鐘，然後添加含於DMF (0.5 mL)中之(4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺基甲酸4-硝基苯酯(70.3 mg，0.182 mmol)之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。然後將混合物在減壓下蒸發至乾。將粗物質藉由急驟層析法(SiO_2，50至80%乙酸乙酯/[石油醚])純化，得到呈淺黃色膠之5-胺基-4-((7-(((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環[1,2]氧基)-6-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯。LCMS (方法K)：滯留時間4.59 min，[M+H]+ 822.2。

[0388]

實例166：

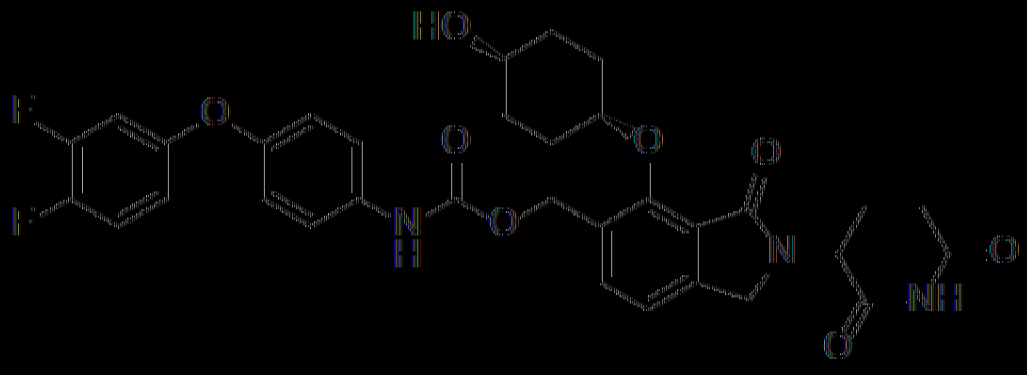
向含於1,4-二噁烷(1 mL)中之5-胺基-4-((7-(((1R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環[1,2]氧基)-6-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(40 mg，藉由HPLC約83%純度)之溶液中添加甲磺酸(0.032 mL，0.485 mmol)。將反應

混合物在80℃下攪拌2小時。然後將混合物藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 mm x 150 mm，5 μm粒子；流動相A：含有5 mM甲酸銨之水，流動相B：乙腈；溫度：25℃；梯度：20至60%B (0.0至15.0 min)；流率：15 mL/min)純化。合併含有產物之溶離份及凍乾，得到呈灰白色固體之N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-{[(1R,4R)-4-羥基環己基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(2.0 mg，6%產率)。LCMS (方法K)：滯留時間2.72 min，$[M-H]^-$ 634.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.30 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.03 (dd, *J*=2.0, 6.8 Hz, 2H), 6.77-6.80 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.12 (dd, *J*=5.2, 13.4 Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.50 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.43 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.30 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 3.46-3.47 (m, 1H), 2.86-2.89 (m, 1H), 2.59-2.63 (m, 1H), 2.36-2.41 (m, 1H), 1.99-2.03 (m, 3H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.47-1.54 (m, 2H), 1.43-1.48 (m, 2H), 1.24 (s, 1H)。

【0389】

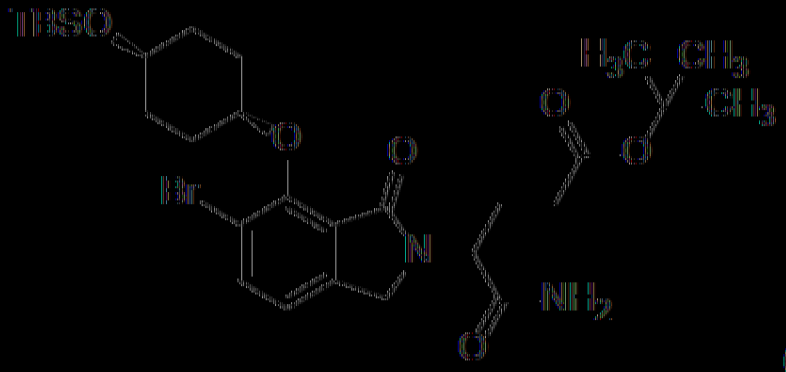
實例167

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-{[(1S,4S)-4-羥基環己基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



(167)

中間體167A：5-胺基-4-(6-溴-7-(((1S,4S)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯



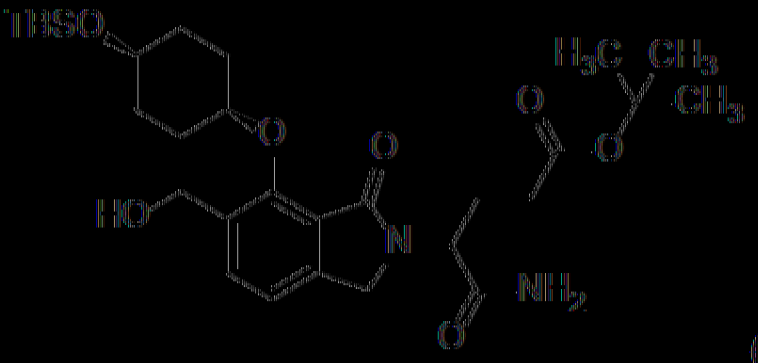
(167A)

將偶氮二甲酸二異丙酯(0.847 mL，4.36 mmol)逐滴添加至經冷卻(0°C)之含於THF (15 mL)中之5-胺基-4-(6-溴-7-羥基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(600 mg，1.45 mmol)、(1r,4r)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己-1-醇(401 mg，1.742 mmol)及三苯基膦(762 mg，2.90 mmol)之懸浮液中。將所得混合物在25°C下攪拌16小時。然後將反應混合物在減壓下蒸發至乾。將粗物質藉由急驟層析法(SiO_2，30至50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈白色固體之5-胺基-4-(6-溴-7-(((1S,4S)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(410 mg，藉由HPLC約61%純度)。LCMS (方法Q)：滯留時間4.40 min，$[M+H]^+$ 625.3, 627.2。

|(0390)|

中間體167B：5-胺基-4-(7-(((1S,4S)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)

環丁基)氧基)-6-(羥甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯

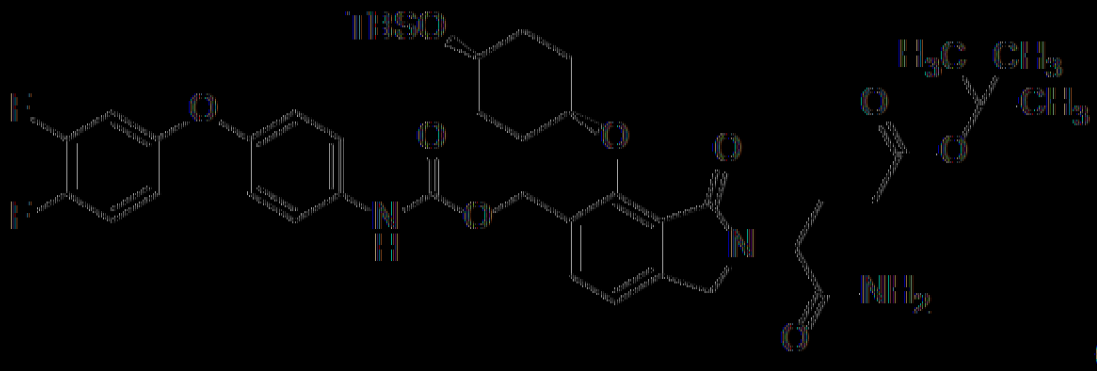


(167B)

將含於1,4-二噁烷(6 mL)中之5-胺基-4-(6-溴-7-(((1S,4S)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(410 mg，0.655 mmol)及雙(三苯基膦)鈀(91 mg，0.079 mmol)之溶液用氮氣沖洗5分鐘。添加1-(三丁基錫烷基)甲醇(631 mg，1.966 mmol)及將所得混合物在100℃下攪拌16小時。然後將反應混合物在減壓下蒸發至乾。將粗物質藉由急驟層析法(SiO_2，50至80%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈淺黃色固體之5-胺基-4-(7-(((1s,4s)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己基)氧基)-6-(羥甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(200 mg，藉由HPLC約65%純度)。LCMS (方法K)：滯留時間3.90 min，$[M+H]^+$ 577.2。

|(0391)|

中間體167C：5-胺基-4-(7-(((1S,4S)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己基)氧基)-6-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯



(167C)

向含於DMF (2 mL)中之5-胺基-4-((7-(((1s,4s)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己基)氧基)-6-(羥甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(200 mg，藉由HPLC約65%純度)之溶液中添加DIEA (0.182 mL，1.040 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌10分鐘，然後添加含於DMF (0.5 mL)中之(4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺基甲酸4-硝基苯酯(201 mg, 0.520 mmol)之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。然後將混合物在減壓下蒸發至乾。將粗物質藉由急驟層析法(SiO_2，50至80%乙酸乙酯/己烷(油醚))純化。將產物藉由逆相層析法(30 g RediSep C18管柱，100%乙腈，30 mL/min)進一步純化，得到呈淺黃色膠之5-胺基-4-((7-(((1S,4S)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己基)氧基)-6-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(80 mg，26%產率)。LCMS (方法R)：滯留時間2.56 min，[M+H]+ 822.4。

|(0392)|

實例167：

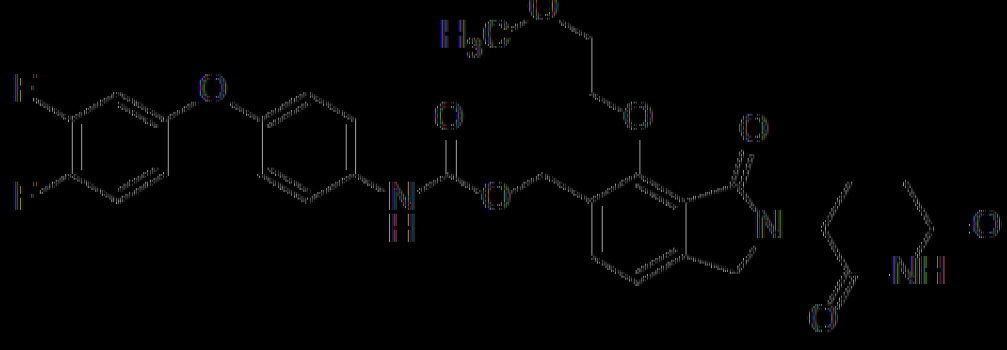
向含於1,4-二噁烷(2 mL)中之5-胺基-4-((7-(((1S,4S)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己基)氧基)-6-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(80 mg，0.097 mmol)之溶液中添加甲磺酸(0.063 mL，0.971 mmol)。將反應混合物在

80°C下攪拌2小時。然後將混合物藉由製備型HPLC（管柱：XBridge C18，19 mm x 150 mm，5 μm粒子；流動相A：含有5 mM甲酸銨之水，流動相B：乙腈；溫度：25°C；梯度：20至60%B (0.0至15.0 min)；流率：15 mL/min)純化。合併含有產物之溶離份及凍乾，得到呈灰白色固體之N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基胺基甲酸]2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-{[(1S,4S)-4-羥基環己基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(3.8 mg，6%產率)。LCMS（方法K）：滯留時間2.71 min，[M-H]⁻ 634.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.03 (dd, *J* = 2.0, 6.8 Hz, 2H), 6.77-6.80 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.12 (dd, *J* = 5.2, 13.4 Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.46-3.47 (m, 1H), 2.86-2.89 (m, 1H), 2.59-2.63 (m, 1H), 2.36-2.41 (m, 1H), 1.99-2.03 (m, 3H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.47-1.54 (m, 2H), 1.43-1.48 (m, 2H), 1.24 (s, 1H)。

|0393|

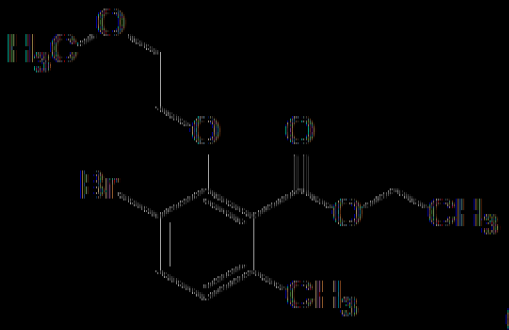
實例168

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基胺基甲酸]2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-甲氧乙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



(168)

中間體168A：3-溴-2-(2-甲氧乙氧基)-6-甲基苯甲酸乙酯

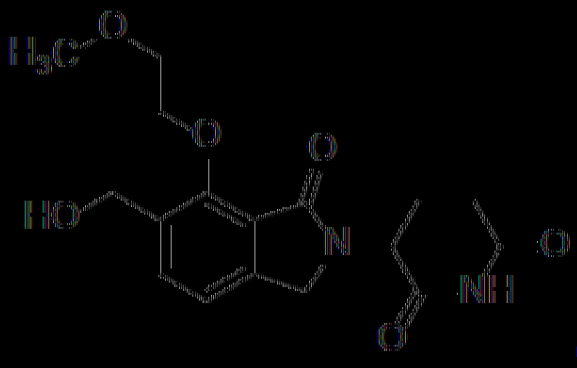


(168A)

將含於丙酮(10 mL)中之3-溴-2-羥基-6-甲基苯甲酸乙酯(1.30 g，5.02 mmol)、1-溴-2-甲氧基乙烷(0.767 g，5.52 mmol)及碳酸鉀(1.73 g，12.5 mmol)之混合物在80℃下攪拌2小時。允許將反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)及濃縮。將殘留物藉由矽膠層析法，利用0至20%乙酸乙酯/己烷溶離純化，得到3-溴-2-(2-甲氧乙氧基)-6-甲基苯甲酸乙酯(1.15 g，72%產率)。LCMS (方法E)：滯留時間1.02 min，[M+H]+ 316.8; 318.9；^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.46 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 4.50-4.33 (m, 2H), 4.26-4.11 (m, 2H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.42-1.35 (m, 3H)。

|(0394)|

中間體168B：3-(6-(羥甲基)-7-(2-甲氧乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(168B)

根據針對實例141，中間體141D所述之一般程序，利用3-溴-2-(2-甲氧乙氧基)-6-甲基苯甲酸乙酯(中間體168A)代替第二步驟中之(R)-3-溴-6-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-3-基)氧基)苯甲酸甲酯(中間體141A)來製備。LCMS (方法E)：滯留時間0.67 min，$[M+H]^+$ 349.0；^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.66 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.13-5.01 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.52-4.44 (m, 2H), 4.43 (d, J=6.9 Hz, 2H), 3.75-3.69 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.51-2.38 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H)。

【0395】

實例168：

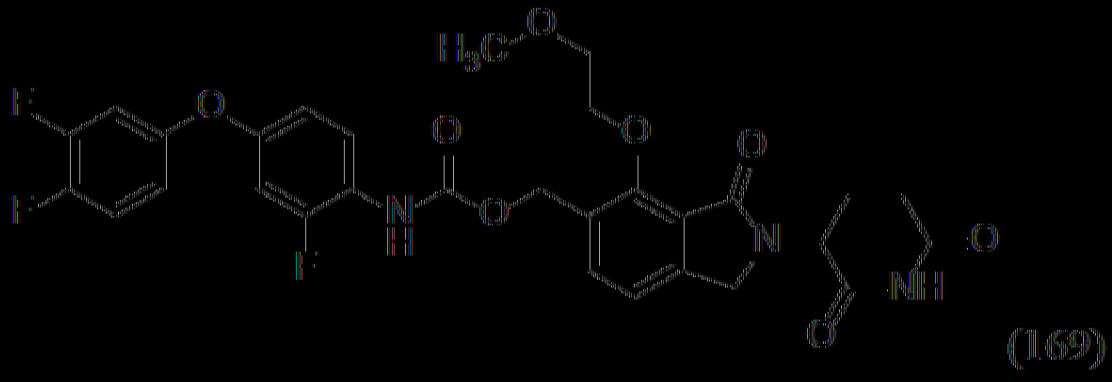
將含於1,4-二噁烷(1 mL)中之3-(6-(羥甲基)-7-(2-甲氧乙氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(20 mg，0.057 mmol)、4-(3,4-二氟苯氧基)苯甲酸(15.8 mg，0.063 mmol)、DIEA (0.013 mL，0.075 mmol)及疊氮膦酸二苯酯(19.0 mg，0.069 mmol)之混合物在105℃下加熱15小時。允許將反應混合物冷卻至室溫及經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 mm x 200 mm，5 μm粒子；流動相A：乙腈/水(5:95)與10 mM乙酸銨，流動相B：乙腈/水(95:5)與10 mM乙酸銨；溫度：25℃；梯度：42至62%B (0.0至30.0 min)，62至100%B (30.0至30.1 min)，100%B (30.1至34.0 min)；流率：20 mL/min)純化。合併含有產物之溶離份及經由離心蒸發乾燥，得到N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-甲氧乙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(20 mg，56%產率)。LCMS (方法D)：滯留時間1.98 min，$[M+H]^+$ 596.2；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.76 (br s, 1H),

7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.42–7.31 (m, 2H), 7.27–7.15 (m, 2H), 7.07 (ddd, *J* = 12.0, 6.8, 2.9 Hz, 1H), 7.02–6.93 (m, 2H), 6.82–6.70 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.04 (br dd, *J* = 13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.57–4.27 (m, 4H), 3.92 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.61 (br t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.97–2.83 (m, 1H), 2.61 (br d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.41–2.31 (m, 1H), 2.06–1.94 (m, 1H)。

[0396]

實例169

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基胺基甲酸]2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-甲氧乙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基甲酯



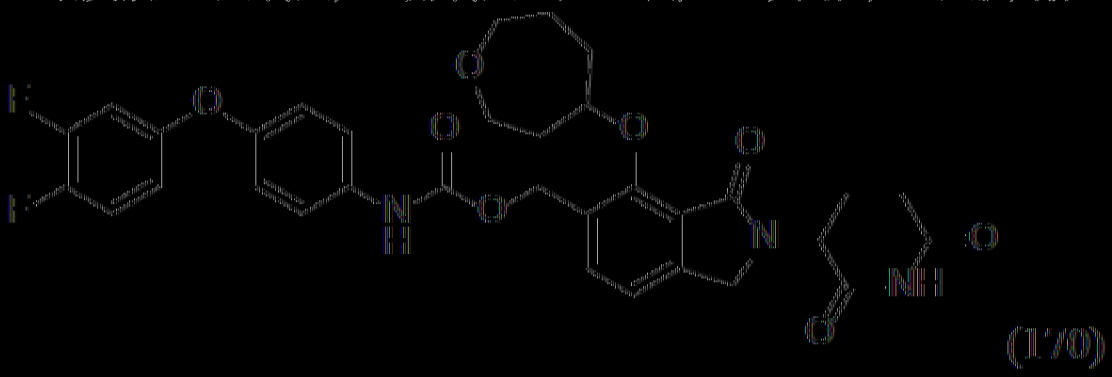
(169)

根據針對實例168所述之一般程序，利用4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯甲酸代替4-(3,4-二氟苯氧基)苯甲酸來製備。LCMS (方法D)：滯留時間 2.01 min，[M+H]+ 613.9；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.38 (br d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.65 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61–7.54 (m, 1H), 7.49–7.42 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (ddd, *J* = 11.7, 6.9, 2.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 11.5, 2.6 Hz, 1H), 6.94–6.80 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.05 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.59–4.24 (m, 4H), 3.61 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.00–2.82 (m, 2H), 2.60 (br d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 2.43–2.32 (m, 1H), 2.07–1.94 (m, 1H)。

[0397]

實例170

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(氧雜環庚烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



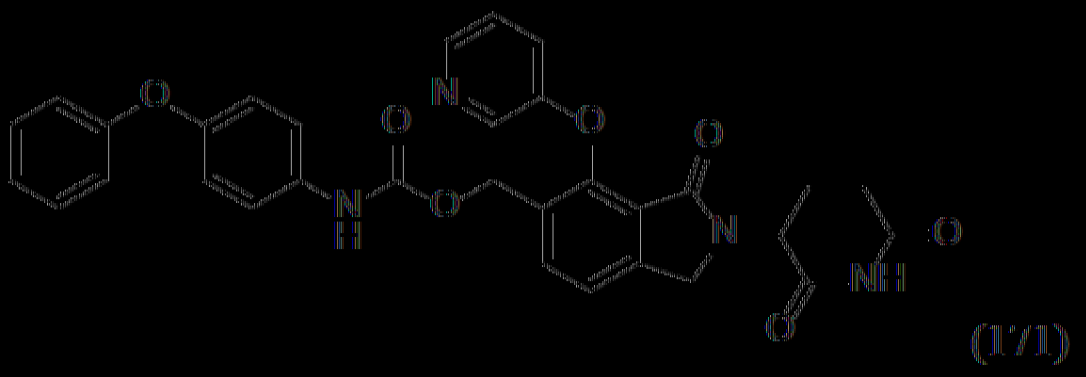
(170)

根據針對實例141所述之一般程序，利用外消旋氧雜環庚烷-4-醇代替(S)-四氫-2H-哌喃-3-醇來製備。LCMS (方法D)：滯留時間2.14 min，[M+H]+ 636.2；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.96 (s, 1H), 9.73 (br s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.30 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12-6.93 (m, 3H), 6.80-6.64 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.05 (dd, *J* = 13.3, 4.9 Hz, 1H), 4.92-4.79 (m, 1H), 4.47-4.21 (m, 2H), 3.73-3.40 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.42-2.28 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.07-1.68 (m, 6H), 1.57-1.38 (m, 1H)。

[0398]

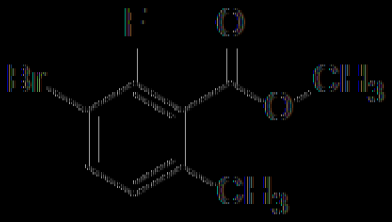
實例171

N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(吡啶-3-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



(171)

中間體171A：3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸



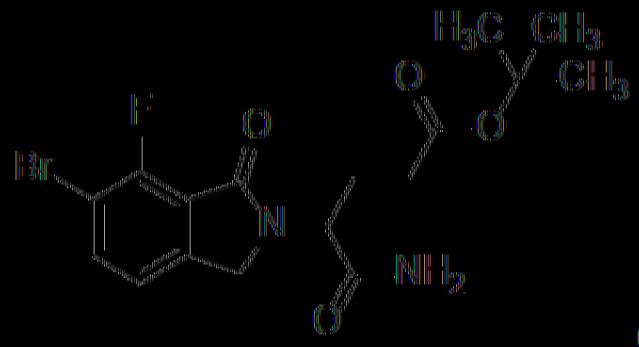
(171A)

在室溫下，向含於DMP (350 mL)中之3-溴-2-氟苯甲酸(7.0 g，32.0 mmol)之溶液中添加碳酸鉀(14 g，101 mmol)、碳酸銀(14 g，50.8 mmol)、[1,2,3,4,5-五甲基環戊二烯基]銥(III)氯化物二聚體(2.1 g，3.94 mmol)及甲基三氟硼酸鉀(14 g，115 mmol)。將所得混合物在100℃下攪拌12小時。將反應混合物用甲醇稀釋，過濾，及將濾液在減壓下濃縮，得到粗製物3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸(7.0 g)。

[0399] 向經冷卻(0℃)之含於DMF (50 mL)中之粗製物3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸(7.0 g)之溶液中添加碳酸鉀(4.15 g，30.0 mmol)及碘甲烷(1.9 mL，30.0 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌12小時。將反應用冷水(100 mL)淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯(3 x 90 mL)萃取。將有機層用鹽水(90 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將粗物質藉由急驟層析法(SiO_2，10%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸甲酯(6.0 g，歷經兩個步驟76%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (dd, *J* = 7.0, 8.0 Hz, 1 H), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H)。

[0400]

中間體171B：5-胺基-4-(6-溴-7-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯



(171B)

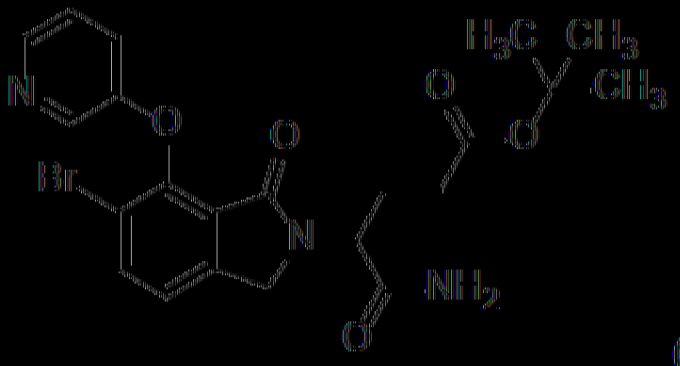
向含於DCE (50 mL)中之3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸甲酯(5.0 g，20.24 mmol)之溶液中添加NBS (4.32 g，24.29 mmol)及AIBN (0.332 g，2.024 mmol)。將所得混合物在85℃下攪拌2小時。然後將反應混合物濃縮。將殘留物用水(50 mL)處理及用二氯甲烷(2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮，得到粗製物3-溴-6-(溴甲基)-2-氟苯甲酸甲酯(6.0 g)。

[0401] 向含於DMF (150 mL)中之粗製物3-溴-6-(溴甲基)-2-氟苯甲酸甲酯(6.0 g)之溶液中添加(S)-4,5-二胺基-5-側氧基戊酸第三丁酯鹽酸鹽(4.22 g，17.67 mmol)及DIEA (6.2 mL，35.3 mmol)。將所得混合物在100℃下攪拌12小時。將反應用冷水(100 mL)淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將有機層用鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將粗產物藉由急驟層析法(SiO_2，0至50% EtOAc/石油醚)純化，得到5-胺基-4-(6-溴-7-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(4.0 g，歷經兩個步驟43%產率)。未檢測到此物質及後續中間體之對映異構濃過量。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (dd, J = 8.3, 6.3 Hz, 1 H), 7.58 (bs, 1 H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.21 (bs, 1 H), 4.70-

4.67 (m, 1 H), 4.61-4.11 (m, 2 H), 2.21-2.10 (m, 3 H), 2.03-1.90 (m, 1 H), 1.33 (s, 9 H)。

|0402|

中間體171C：5-胺基-4-(6-溴-1-側氧基-7-(吡啶-3-基氧基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯

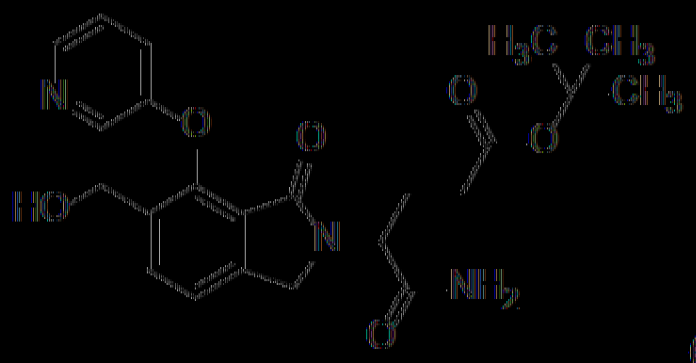


(171C)

向含於乙腈(5 mL)中之5-胺基-4-(6-溴-7-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(2.0 g，4.33 mmol)之溶液中添加碳酸鉀(1.198 g，8.67 mmol)及吡啶-3-醇(1.237 g，13.00 mmol)。將所得混合物在100℃下攪拌12小時。使反應混合物通過矽藻土墊，用乙酸乙酯(150 mL)洗滌，及將濾液濃縮。將粗產物藉由急驟層析法(SiO_2，0至100% EtOAc/石油醚)純化，得到5-胺基-4-(6-溴-1-側氧基-7-(吡啶-3-基氧基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(1.0 g，45%產率)。LCMS (方法M)：滯留時間1.24 min，$[M+H]^+$ 490.2, 492.0。

|0403|

中間體171D：5-胺基-4-(6-(羥甲基)-1-側氧基-7-(吡啶-3-基氧基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯



(1-1D)

向含於1,4-二噁烷(10 mL)中之5-胺基-4-(6-溴-1-側氧基-7-(吡啶-3-基氧基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(1.0 g，1.958 mmol)之溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.113 g，0.098 mmol)及1-(三丁基錫烷基)甲醇(0.629 g，1.958 mmol)。將所得混合物用氮氣沖洗5分鐘，然後將其在100℃下攪拌12小時。然後將反應混合物濃縮。將粗物質藉由逆相層析法(150 g RediSep C18管柱，45%乙腈/含5 mM甲酸銨之水，40 mL/min)純化，得到5-胺基-4-(6-(羥甲基)-1-側氧基-7-(吡啶-3-基氧基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(350 mg，38%產率)。LCMS (方法S)：滯留時間1.69 min，$[M+H]^+$ 442.2；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.21 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 5.27-5.29 (m, 1H), 4.44-4.62 (m, 5H), 2.07-2.14 (m, 3H), 1.91-1.96 (m, 1H), 1.32 (s, 9H)。

|(0404)|

實例171：

向含於四氫呋喃(10 mL)中之5-胺基-4-(6-(羥甲基)-1-側氧基-7-(吡啶-3-基氧基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(100 mg，0.227 mmol)之溶液中添加碳酸鉀(62.6 mg，0.453 mmol)及(4-苯氧基苯基)胺基甲酸4-硝基苯酯(238 mg，0.680 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌12小時。使反應混合物通過矽藻土墊，用甲醇洗滌，及濃縮。將粗物質藉由逆相層

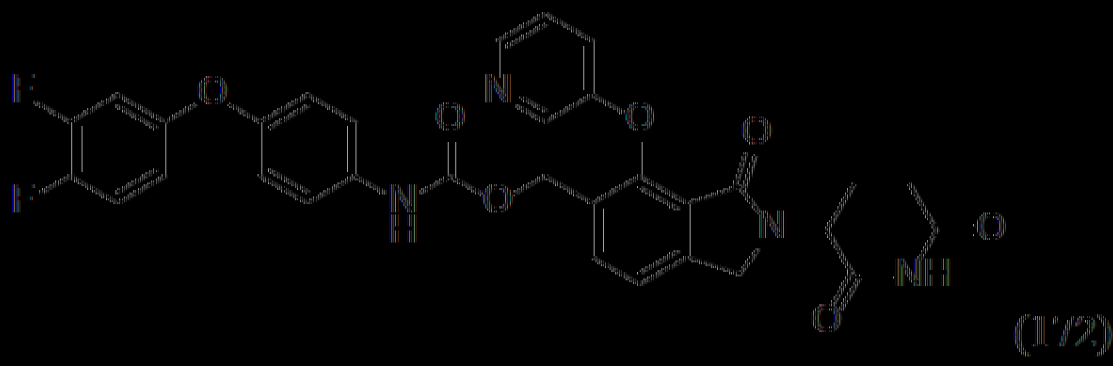
析法純化，得到低純度之5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-6-((((4-苯氧基苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-7-(吡啶-3-基氧基)異吲哚啉-2-基)戊酸第三丁酯(60 mg)。將此物質用於下個步驟無需進一步純化。

【0405】 向含於1,4-二噁烷(5 mL)中之經部分純化之5-胺基-5-側氧基-4-(1-側氧基-6-((((4-苯氧基苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-7-(吡啶-3-基氧基)異吲哚啉-2-基)戊酸第三丁酯(60 mg)之溶液中添加甲磺酸(0.96 μL，0.015 mmol)。將所得混合物在80℃下攪拌2小時。然後將反應混合物於真空中濃縮。將粗物質藉由製備型HPLC純化，得到(4-苯氧基苯基)胺基甲酸(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(吡啶-3-基氧基)異吲哚啉-5-基)甲酯(6.50 mg，歷經兩個步驟4%產率)。LCMS (方法S)：滯留時間2.20 min，$[M+H]^+$ 579.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.69 (br s, 1H), 8.29 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.44-7.30 (m, 5H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 4.94 (dd, *J*=5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.53-4.31 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H) 2.36-2.26 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H)。

【0406】

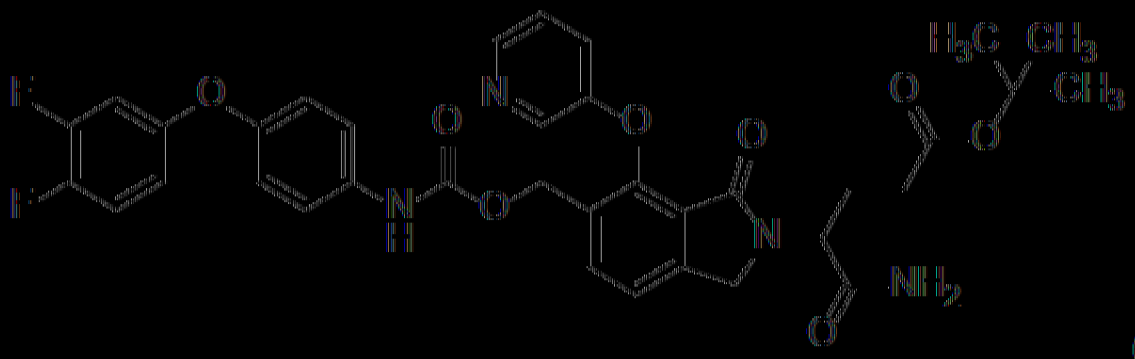
實例172

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(吡啶-3-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



(172)

中間體172A：5-胺基-4-(6-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-1-側氧基-7-(吡啶-3-基氧基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯



(172A)

將含於丙酮(3 mL)中之5-胺基-4-(6-(羥甲基)-1-側氧基-7-(吡啶-3-基氧基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(60 mg，0.136 mmol)、(4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺基甲酸4-硝基苯酯(68.3 mg，0.177 mmol)及碳酸鉀(56.3 mg，0.408 mmol)之混合物在70℃下攪拌2小時。允許將反應混合物冷卻至室溫及過濾。將濾液濃縮及將所得殘留物藉由矽膠層析法，利用0至10% MeOH / DCM溶離純化，得到5-胺基-4-(6-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-1-側氧基-7-(吡啶-3-基氧基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(60 mg，64%產率)。LCMS (方法E)：滯留時間0.96 min，[M+H]+ 689.1；^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.36-8.20 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.09 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.97-6.90 (m, 2H), 6.78 (ddd, *J* = 11.3, 6.6,

2.9 Hz, 1H), 6.68 (dtd, *J*=8.9, 3.2, 1.8 Hz, 1H), 6.23 (br s, 1H), 5.32 (br s, 2H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.65-4.40 (m, 2H), 2.39-2.12 (m, 4H), 1.38 (s, 9H)。

【0407】

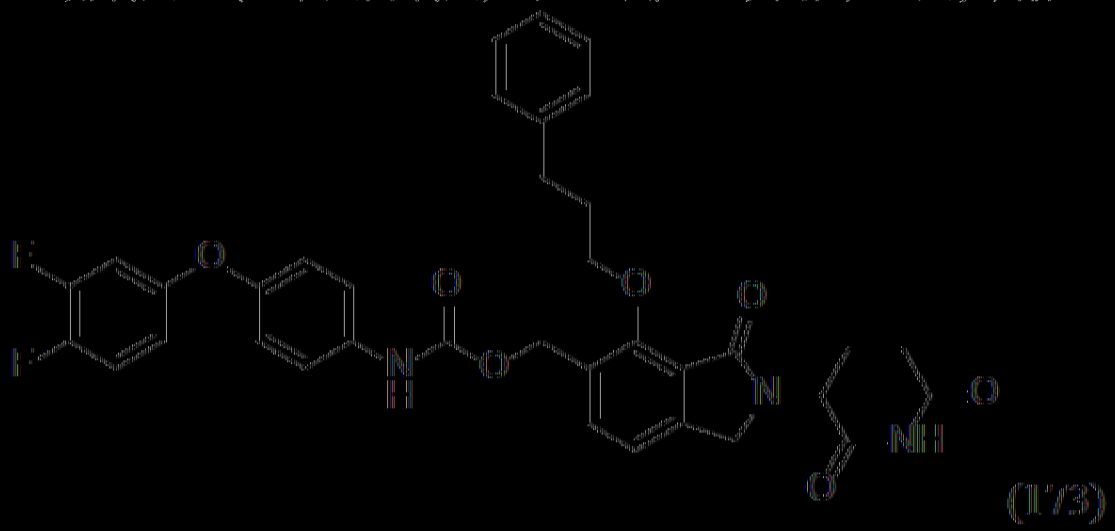
實例172：

將含於1,4-二噁烷(2 mL)中之5-胺基-4-(6-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-1-側氧基-7-(吡啶-3-基氧基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(60 mg，0.087 mmol)及甲磺酸(0.023 mL，0.348 mmol)之混合物在70℃下攪拌2小時。允許將反應混合物冷卻至室溫及經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 mm x 200 mm，5 μm粒子；流動相A：乙腈/水(5:95)與10 mM乙酸銨，流動相B：乙腈/水(95:5)與10 mM乙酸銨；溫度：25℃；梯度：42至62%B (0.0至30.0 min)，62至100%B (30.0至30.1 min)，100%B (30.1至34.0 min)；流率：20 mL/min)純化。合併含有產物之溶離份及經由離心蒸發乾燥，得到N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(吡啶-3-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(31 mg，55%產率)。LCMS (方法D)：滯留時間1.71 min，$[M+H]^+$ 615.2；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (br s, 1H), 8.25-8.12 (m, 2H), 7.85 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.58 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.47-7.32 (m, 3H), 7.28 (br dd, *J*=8.0, 4.4 Hz, 1H), 7.14 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.06 (ddd, *J*=11.6, 6.6, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (br d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.75 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.91 (br dd, *J*=12.9, 4.5 Hz, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 4.41-4.29 (m, 1H), 2.87-2.72 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.38-2.23 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H)。

[0408]

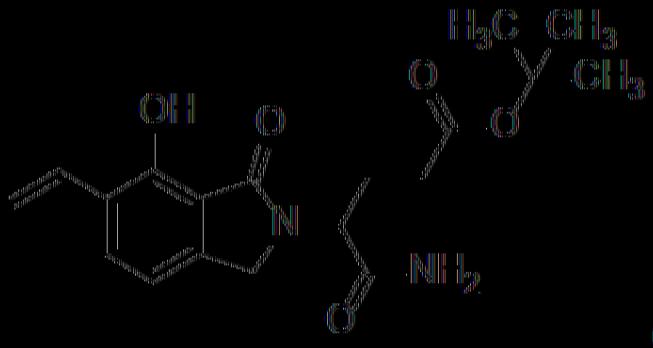
實例173

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-3-側氧基-4-(3-苯基丙氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



(173)

中間體173A：5-胺基-4-(7-溴基-1-側氧基-6-乙烯基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯



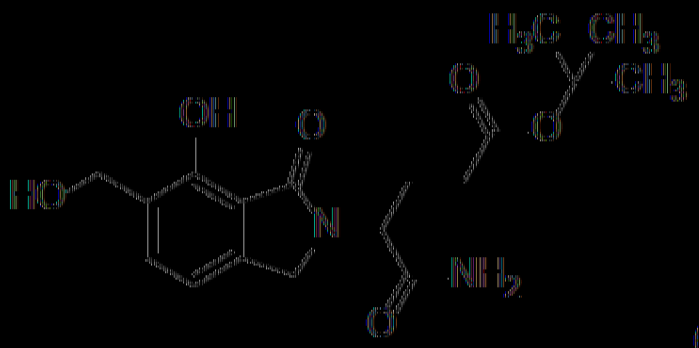
(173A)

向含於1,4-二噁烷(100 mL)中之5-胺基-4-(6-溴-7-溴基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(30.0 g，61.7 mmol)之溶液中添加乙烯基三氟硼酸鉀(16.53 g，123 mmol)、三級磷酸鉀水溶液(2 M，93 mL，185 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (4.51 g，6.17 mmol)。將所得混合物用氮氣沖洗10分鐘及在100℃下攪拌12小時。將反應混合物用水(100 mL)稀釋及用乙酸乙酯(3 x 70 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，

乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮。將粗物質藉由急驟層析法(SiO_2，0至40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到5-胺基-4-(7-羥基-1-側氧基-6-乙烯基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(19 g，76%產率)。LCMS (方法S)：滯留時間2.51 min，[M+2H-tBu]+ 305.0。

[0409]

中間體173B：5-胺基-4-(7-羥基-6-(羥甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯



(173B)

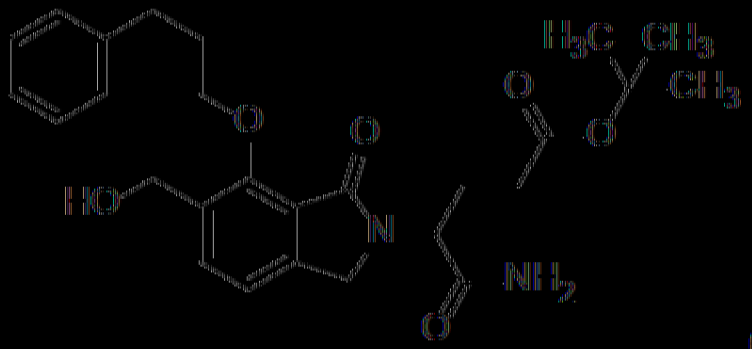
在氮氣氛圍下，向經冷卻(0°C)之含於THF (100 mL)及水(20 mL)中之5-胺基-4-(7-羥基-1-側氧基-6-乙烯基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(19 g，46.9 mmol)之溶液中添加四氧化鋨溶液(4重量%含於水中，29.8 g，4.69 mmol)。將所得混合物在0°C下攪拌30分鐘及然後在室溫下攪拌1小時。將反應混合物再次冷卻至0°C及歷時10分鐘之時期緩慢添加高碘酸鈉(30.1 g，141 mmol)。然後將混合物在室溫下攪拌12小時。將反應混合物用冷水(30 mL)稀釋及用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將有機層用鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾及濃縮，得到粗製物5-胺基-4-(6-甲醯基-7-羥基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(20 g)。

[0410] 向經冷卻(0°C)之含於甲醇(30 mL)中之粗製物5-胺基-4-(6-甲醯基-7-羥基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(20 g)之溶液中添加硼氫化鈉(7.10 g，188 mmol)。將所得混合物在0°C下攪拌4小

時。然後將反應混合物濃縮及將粗產物藉由逆相層析法(415 g RediSep C18管柱，35%乙腈/具有5 mM甲酸銨之水，100 mL/min)純化兩次，得到5-胺基-4-(7-羥基-6-(羥甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(6.2 g，歷經兩個步驟34%產率)。LCMS (方法K)：滯留時間1.55 min，[M+H]+ 365.0。

|(0411)|

中間體173C：5-胺基-4-(6-(羥甲基)-1-側氧基-7-(3-苯基丙氧基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯



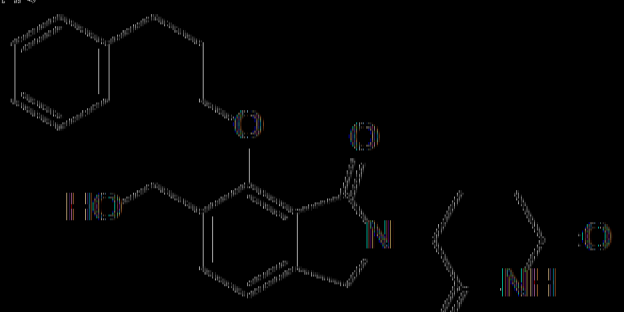
(173C)

將含於DMF (1 mL)中之5-胺基-4-(7-羥基-6-(羥甲基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(50 mg，0.137 mmol)、(3-溴丙基)苯(41.0 mg，0.206 mmol)及碳酸鉀(56.9 mg，0.412 mmol)之混合物在80℃下攪拌2小時。允許將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋，及用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層乾燥($MgSO_4$)，過濾及濃縮。將殘留物藉由矽膠層析法，利用20至100%乙酸乙酯/己烷溶離純化，得到5-胺基-4-(6-(羥甲基)-1-側氧基-7-(3-苯基丙氧基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(49 mg，74%)。LCMS (方法 E)：滯留時間0.95 min，[M+H]+ 483.2；^{1}H NMR (500 MHz，氯仿-d) δ 7.57 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.16 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.33 (br s, 1H), 5.41 (br s, 1H), 4.88 (dd, J= 8.7, 6.4 Hz, 1H), 4.83-4.72 (m, 2H),

4.53-4.37 (m, 3H), 4.33 (dt, *J* = 9.3, 6.6 Hz, 1H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.43-2.08 (m, 7H), 1.44 (s, 9H)。

|0412|

中間體173D：3-(6-(羥甲基)-1-側氧基-7-(3-苯基丙氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(173D)

將含於1,4-二噁烷(1 mL)中之5-胺基-4-(6-(羥甲基)-1-側氧基-7-(3-苯基丙氧基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(45 mg，0.093 mmol)及甲磺酸(0.036 mL，0.559 mmol)之混合物在80℃下攪拌2小時。允許將反應混合物冷卻至室溫及藉由逆相層析法(30%乙腈/具有0.1% TFA之水)純化，得到3-(6-(羥甲基)-1-側氧基-7-(3-苯基丙氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(14 mg，37%)。LCMS (方法E)：滯留時間0.83 min，[M+H]+ 409.1。

|0413|

實例173：

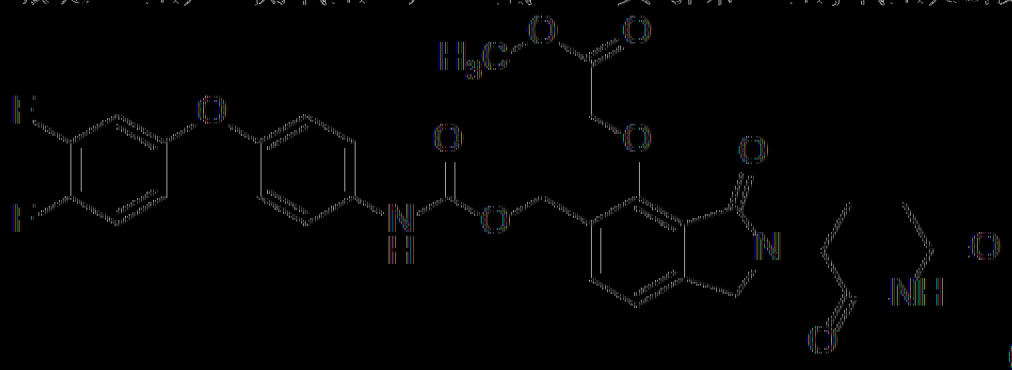
將光氣(20%含於甲苯中，36.3 mg，0.073 mmol)逐滴添加至含3-(6-(羥甲基)-1-側氧基-7-(3-苯基丙氧基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(20 mg，0.049 mmol)之THF (1 mL)中。將所得混合物在室溫下攪拌1小時及然後於真空中濃縮。將殘留物溶解於THF (1 mL)中，然後添加4-(3,4-二氟苯氧基)苯胺(11.9 mg，0.054 mmol)，接著DIEA (0.019 mL，0.108

mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時及經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 mm x 200 mm，5 μm粒子；流動相A：乙腈/水(5:95)與10 mM乙酸銨，流動相B：乙腈/水(95:5)與10 mM乙酸銨；溫度：25℃；梯度：49至79%B (0.0至20.0 min)，79至100%B (20.0至20.1 min)，100%B (20.1至24.0 min)；流率：20 mL/min)純化。合併含有產物之溶離份及經由離心蒸發乾燥，得到N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-3-側氧基-4-(3-苯基丙氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(2.5 mg，8%產率)。LCMS (方法D)：滯留時間2.51 min，[M+H]+ 656.0；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (br s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44–7.35 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.26–7.10 (m, 5H), 7.07 (ddd, *J* = 11.9, 6.8, 3.1 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.79–6.72 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.06 (dd, *J* = 13.0, 5.0 Hz, 1H), 4.47–4.38 (m, 1H), 4.38–4.24 (m, 3H), 2.95–2.83 (m, 1H), 2.78–2.69 (m, 2H), 2.66–2.56 (m, 1H), 2.38 (qd, *J* = 13.4, 4.7 Hz, 1H), 2.10–1.94 (m, 3H)。

|0414|

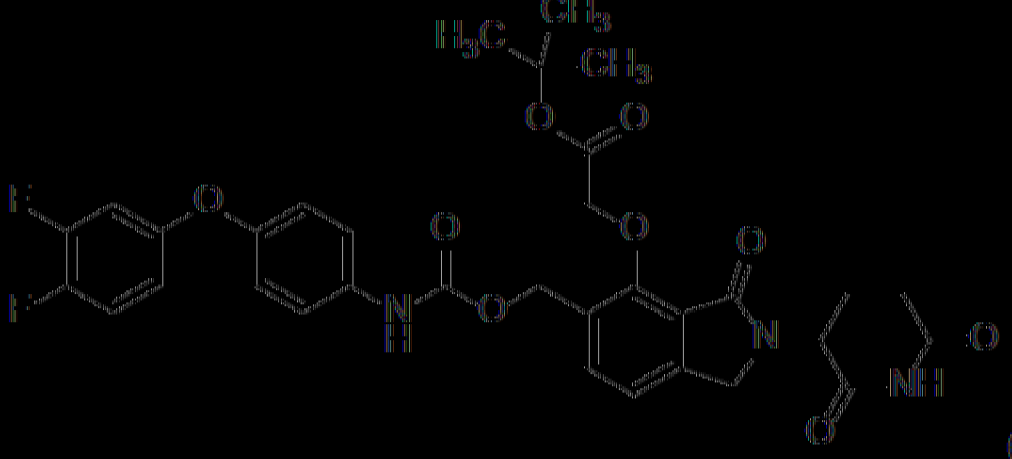
實例174

2-({5-[({[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺甲醯基}氧基)甲基]-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-4-基}氧基)乙酸甲酯



(174)

中間體174A：2-((5-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基異吲哚啉-4-基)氧基)乙酸第三丁酯

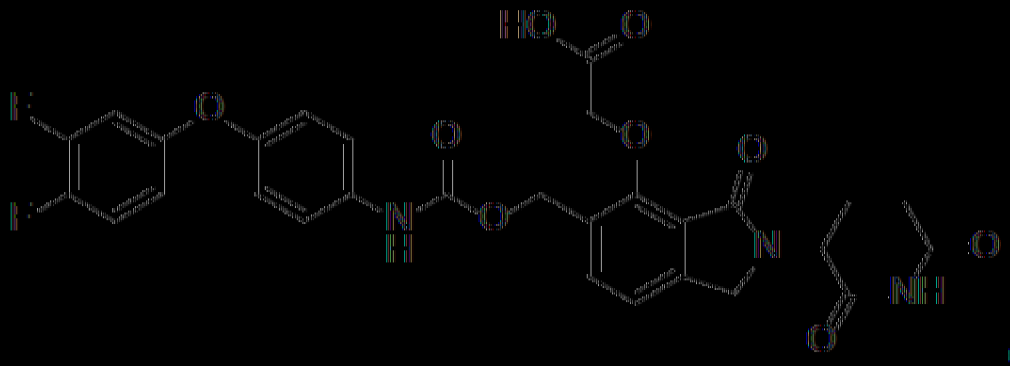


(174A)

中間體174A係根據針對實例52所述之一般程序，利用2-溴乙酸第三丁酯代替第一步驟中之碘乙烷及利用4-(3,4-二氟苯氧基)苯甲酸代替最後步驟中之4-苯氧基苯甲酸來製備。LCMS (方法E)：滯留時間1.09 min，[M+H]+ 652.1；^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (br d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (dt, *J* = 10.2, 9.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.86 (ddd, *J* = 11.8, 6.7, 2.9 Hz, 1H), 6.73 (dtd, *J* = 9.0, 3.2, 1.7 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.11 (dd, *J* = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 4.54-4.37 (m, 2H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.47 (qd, *J* = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.16 (dtd, *J* = 12.7, 5.2, 2.4 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H)。

|(0415)|

中間體174B：2-((5-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基異吲哚啉-4-基)氧基)乙酸



(174B)

將HCl溶液(4N含於1,4-二噁烷中，0.192 mL，0.767 mmol)添加至含2-((5-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基異吲哚啉-4-基)氧基)乙酸第三丁酯(25 mg，0.038 mmol)之DCM (1 mL)中。將所得混合物在室溫下攪拌15小時。將反應混合物於真空中濃縮，得到2-((5-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基異吲哚啉-4-基)氧基)乙酸(22 mg，87%產率)。LCMS (方法E)：滯留時間0.97 min，[M+H]+ 596.1；^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.72 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26-7.14 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.86 (ddd, *J* = 11.8, 6.7, 2.9 Hz, 1H), 6.73 (dtd, *J* = 9.0, 3.2, 1.9 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.17-5.05 (m, 3H), 4.55-4.38 (m, 2H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.56-2.42 (m, 1H), 2.17 (ddt, *J* = 12.7, 5.2, 2.6 Hz, 1H)。

|(0416)|

實例174：

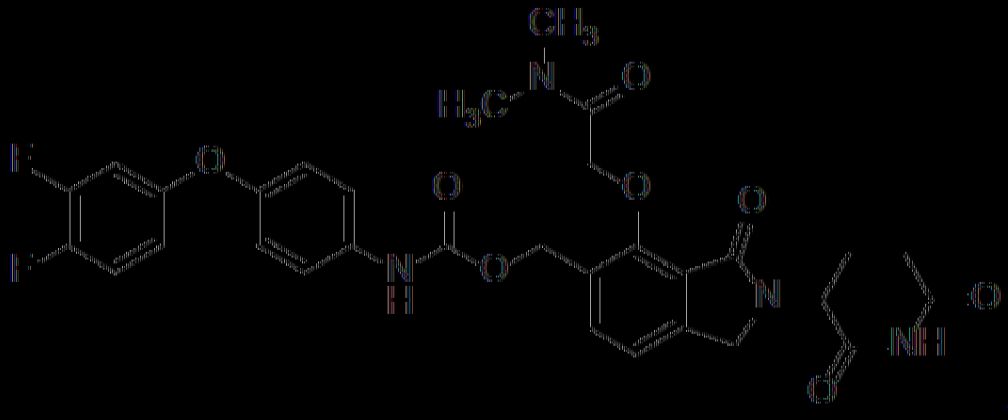
將TMS-二偶氮甲烷之溶液(2 M含於己烷中，0.020 mL，0.040 mmol)添加至含於甲醇(0.5 mL)及甲苯(0.5 mL)中之2-((5-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基異吲哚啉-4-基)氧基)乙酸(8 mg，0.013 mmol)中。將所得混合物在室溫

下攪拌1小時及於真空中濃縮，得到2-({5-[({[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺甲醯基}氧基)甲基]-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-4-基}氧基)乙酸甲酯(6 mg，66%產率)。LCMS (方法E)：滯留時間1.01 min，[M+H]+ 610.1；^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25-7.08 (m, 3H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.88-6.80 (m, 1H), 6.73 (dtd, *J* = 9.0, 3.2, 1.9 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.19-5.06 (m, 3H), 4.46 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.98-2.74 (m, 2H), 2.54-2.41 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H)。

[0417]

實例175

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{4-[(二甲基胺甲醯基)甲氧基]-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯



(175)

將含於DMF (1 mL)中之2-((5-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基異吲哚啉-4-基)氧基)乙酸(30 mg，0.050 mmol)、二甲胺溶液(11%含於2-丙醇中，20.7 mg，0.050 mmol)、HATU (28.7 mg，0.076 mmol)及DIEA (0.018 mL，0.101 mmol)之混合物在室溫下攪拌1小時。將反應混合物經由製備型HPLC (管

柱：XBridge C18，19 mm x 200 mm，5 μm粒子；流動相A：乙腈/水(5:95)與10 mM乙酸銨，流動相B：乙腈/水(95:5)與10 mM乙酸銨；溫度：25℃；梯度：42至62%B (0.0至30.0 min)，62至100%B (30.0至30.1 min)，100%B (30.1至34.0 min)；流率：20 mL/min)純化。合併含有產物之溶離份及經由離心蒸發乾燥，得到N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{4-[(二甲基胺甲醯基)甲氧基]-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(17.1 mg，53%產率)。LCMS (方法C)：滯留時間1.88 min，[M+H]+ 623.2；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (br s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (br d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.44–7.35 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16–7.05 (m, 1H), 7.01 (br d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.85–6.70 (m, 1H), 5.46–5.34 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.07 (dd, *J* = 13.0, 5.1 Hz, 1H), 4.52–4.21 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.86–2.83 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.64–2.55 (m, 1H), 2.43–2.30 (m, 1H), 2.05–1.96 (m, 1H)。

|0418|

實例176至178

表17中之化合物係根據針對實例175所述之一般程序，利用適宜胺代替二甲胺來製備：

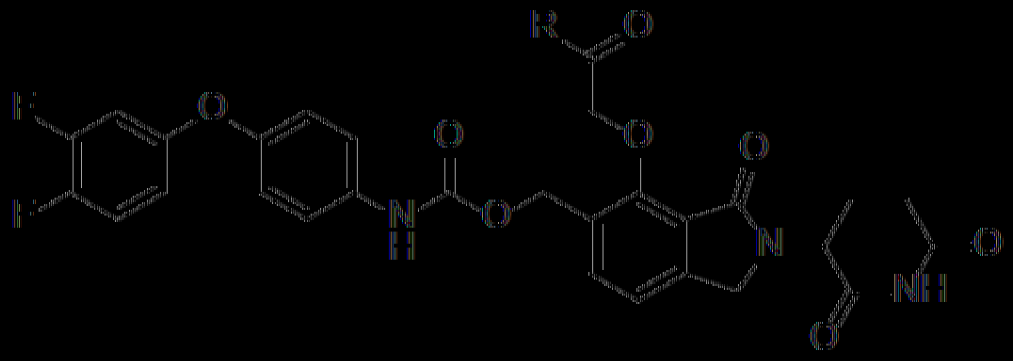
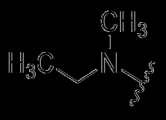
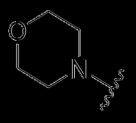


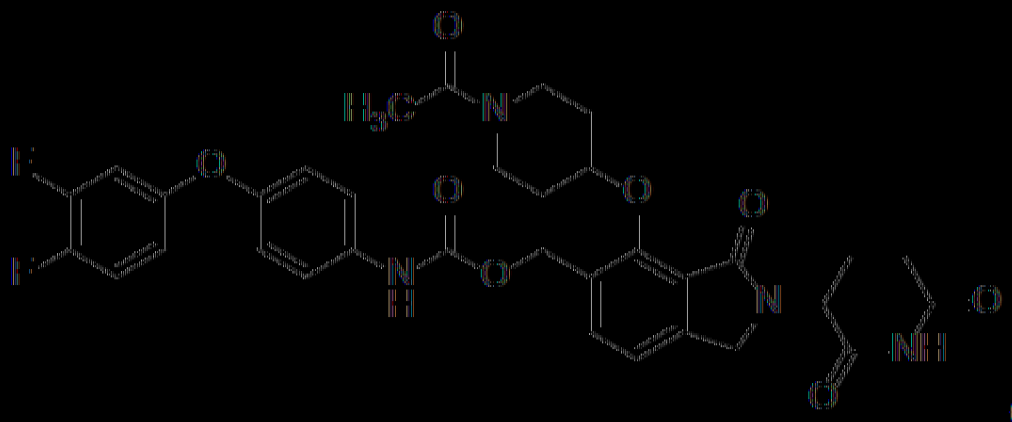
表17

實例編號	R	LCMS [M+H]+	RT (min)	HPLC 方法
176		595.4	1.76	D
177		637.0	1.91	C
178		665.0	1.83	C

|(0419)|

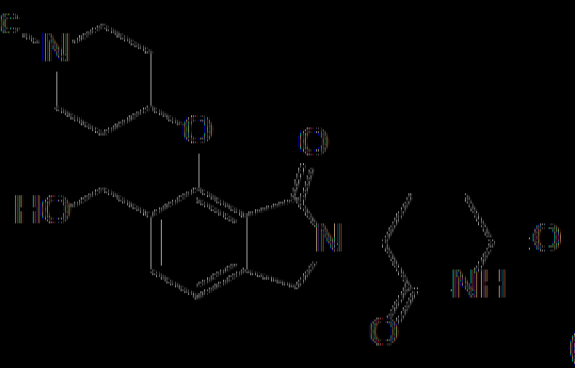
實例179

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-[(1-乙醯基哌啶-4-基)氧基]-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯



(179)

中間體179A：4-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-(溴甲基)-3-側氧基異吲哚啉-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



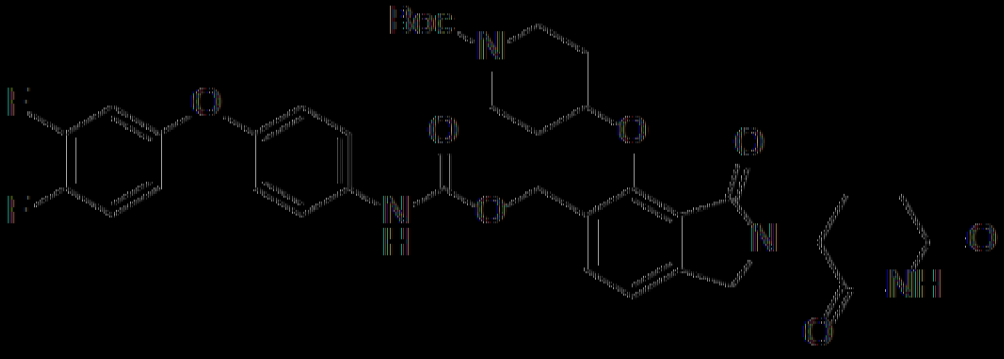
(179A)

中間體179A係根據針對實例141，中間體141D所述之一般程序，利

用4-溴基哌啶-1-甲酸第三丁酯代替(S)-四氫-2H-哌喃-3-醇來製備。LCMS (方法E)：滯留時間0.79 min，[M+H]+ 474.0；^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.13-5.03 (m, 1H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.48-4.32 (m, 2H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.95-2.71 (m, 2H), 2.52-2.35 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

|0420|

中間體179B：4-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-(溴甲基)-3-側氧基異吲哚啉-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



(179B)

將含於1,4-二噁烷(1 mL)中之4-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-(溴甲基)-3-側氧基異吲哚啉-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(40 mg，0.084 mmol)、4-(3,4-二氟苯氧基)苯甲酸(23.3 mg，0.093 mmol)、DIEA (0.019 mL，0.110 mmol)及磷氫酸二苯酯(27.9 mg，0.101 mmol)之混合物在105°C下加熱15小時。允許將反應混合物冷卻至室溫及藉由矽膠層析法，利用0至10% MeOH / DCM溶離純化，得到4-((5-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基異吲哚啉-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(40 mg，66%產率)。LCMS (方法E)：滯留時間1.10 min，[M+H]+ 721.1；^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.07 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17

(s, 1H), 7.13-7.04 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.88-6.76 (m, 2H), 6.74-6.63 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.18 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.99-4.88 (m, 1H), 4.58-4.27 (m, 2H), 3.96 (br d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.15-2.94 (m, 2H), 2.92-2.73 (m, 2H), 2.34 (dd, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

[0421]

中間體179C：4-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-(羥甲基)-3-側氧基異吲哚啉-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



(179C)

在室溫下，將HCl溶液(4N含於1,4-二噁烷中，0.132 mL，0.527 mmol)添加至含4-((5-((((4-(3,4-二氯苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基異吲哚啉-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(38 mg，0.053 mmol)之DCM (0.5 mL)中。將所得混合物攪拌15小時及然後於真空中濃縮，得到呈HCl鹽之(4-(3,4-二氯苯氧基)苯基)胺基甲酸(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(哌啶-4-基氧基)異吲哚啉-5-基)甲酯(34 mg，93%產率)。LCMS (方法E)：滯留時間0.88 min，$[M+H]^+$ 621.2；^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.22-7.07 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.91-6.79 (m, 1H), 6.69-6.57 (m, 2H), 6.53-6.46 (m, 1H), 6.44-6.35 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.74 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.59 (tt, *J* = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 4.21-4.03 (m, 2H),

3.19-3.07 (m, 2H), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.59-2.36 (m, 2H), 2.15 (qd, *J*=13.2, 4.9 Hz, 1H), 1.99-1.73 (m, 5H)。

【0422】

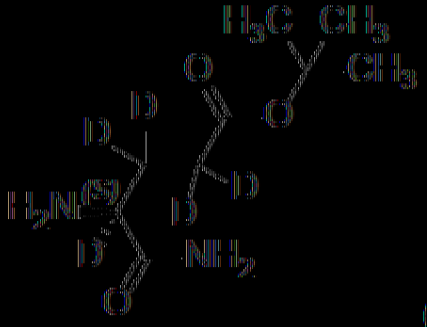
實例179：

向經冷卻(0℃)之含於DCM (0.5 mL)中之(4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺基甲酸(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(哌啶-4-基氧基)異吲哚啉-5-基)甲酯HCl鹽(15 mg，0.023 mmol)之混合物中添加乙酸酐(2.2 μL，0.023 mmol)。將反應混合物攪拌1小時及經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 mm x 200 mm，5 μm粒子；流動相A：乙腈/水(5:95)與10 mM乙酸銨，流動相B：乙腈/水(95:5)與10 mM乙酸銨；溫度：25℃；梯度：42至62%B (0.0至30.0 min)，62至100%B (30.0至30.1 min)，100%B (30.1至34.0 min)；流率：20 mL/min)純化。合併含有產物之溶離份及經由離心蒸發乾燥，得到N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{4-[(1-乙醯基哌啶-4-基)氧基]-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(7.6 mg，50%產率)。LCMS (方法C)：滯留時間1.85 min，$[M+1]^+$ 663.0；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (br s, 1H), 7.72-7.57 (m, 2H), 7.48 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.08 (ddd, J=11.7, 6.8, 2.7 Hz, 1H), 7.01 (br d, J=8.9 Hz, 2H), 6.81-6.72 (m, 1H), 5.32-5.19 (m, 2H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.73 (dd, J=10.0, 4.8 Hz, 1H), 4.59-4.39 (m, 2H), 4.38-4.22 (m, 1H), 4.09-3.93 (m, 1H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.47-3.33 (m, 1H), 3.20-3.06 (m, 1H), 2.99-2.83 (m, 1H), 2.28-2.12 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.63-1.45 (m, 1H)。

[0423]

中間體I-12

(S)-4,5-二胺基-5-側氧基戊酸第三丁酯-2,2,3,3,4-d_5鹽酸鹽



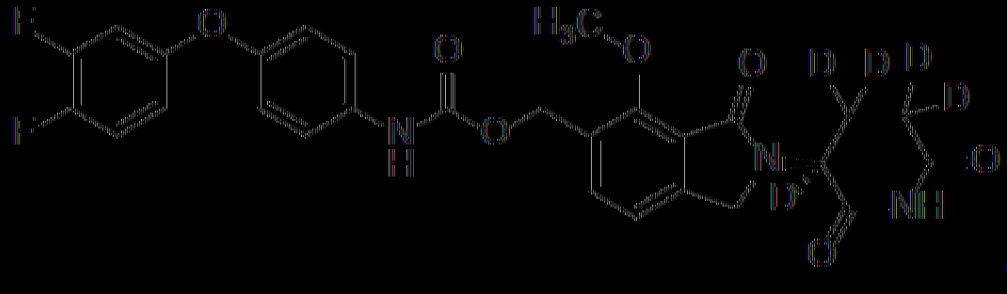
(I-12)

(S)-4,5-二胺基-5-側氧基戊酸第三丁酯-2,2,3,3,4-d_5鹽酸鹽係自市售L-麩胺酸-2,3,3,4,4-d_5根據WO2019040109 A1中所揭示之用於製備(S)-4,5-二胺基-5-側氧基戊酸第三丁酯之一般方法製備。

[0424]

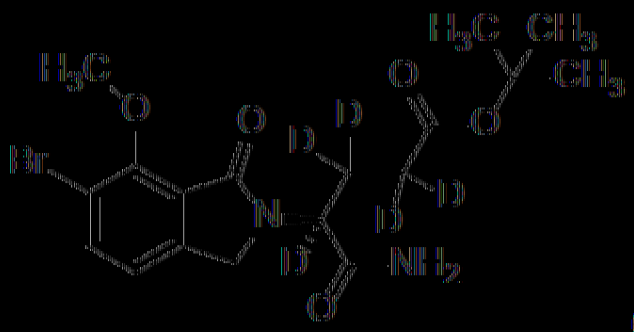
實例180

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基胺基甲酸{2-[(3S)-2,6-二側氧基(3,4,4,5,5-$^2H_5$)哌啶-3-基]-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯



(180)

中間體180A：(S)-5-胺基-4-(6-溴-7-甲氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯-2,2,3,3,4-d_5



(180A)

將含於乙腈(3.75 mL)中之3-溴-6-(溴甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(575 mg，1.70 mmol)、(S)-4,5-二胺基-5-側氧基戊酸第三丁酯-2,2,3,3,4-d_5鹽酸鹽(431 mg，1.77 mmol)及DIEA (0.743 mL，4.25 mmol)之混合物在60℃下攪拌15小時。將反應混合物濃縮，重新溶解於乙酸乙酯中，用水，然後鹽水洗滌。將有機物經$MgSO_4$乾燥。於過濾及濃縮後，將粗產物重新溶解於最少量乙酸乙酯中。然後添加己烷以沉澱產物，得到呈白色固體之(S)-5-胺基-4-(6-溴-7-甲氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯-2,2,3,3,4-d5 (0.66 g，90 %產率)。LCMS (方法E)：滯留時間0.92 min，[M+H]+ 432.1, 434.1；^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.38 (br s, 1H), 5.43 (br s, 1H), 4.62-4.34 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

|0425|

中間體180B：(S)-5-胺基-4-(6-(溴甲基)-7-甲氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯-2,2,3,3,4-d_5



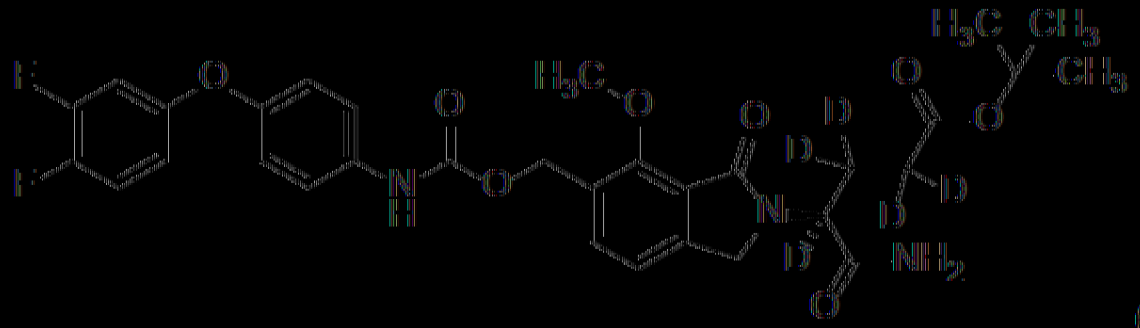
(180B)

將含於1,4-二噁烷(10.7 mL)中之(S)-5-胺基-4-(6-溴-7-甲氧基-1-側

氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯-2,2,3,3,4-d_5 (650 mg，1.50 mmol)、1-(三丁基錫烷基)甲醇(724 mg，2.26 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (174 mg，0.150 mmol)之混合物用氮氣脫氣，然後加熱至100°C持續5小時。將反應混合物濃縮及藉由急驟層析法(80 g SiO_2管柱，0至20% MeOH/DCM)純化，得到呈淺色發泡體之(S)-5-胺基-4-(6-(羥甲基)-7-甲氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯-2,2,3,3,4-d_5 (0.43 g，75%產率)。LCMS (方法E)：滯留時間0.76 min，$[M+H]^+$ 384.1；^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 5.49-5.33 (m, 1H), 4.78 (dd, *J* = 6.0, 4.9 Hz, 2H), 4.58-4.34 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 2.28 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H)。

|0426|

中間體180C：(S)-5-胺基-4-(6-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-7-甲氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯-2,2,3,3,4-d_5



(180C)

將含於1,4-二噁烷(2.65 mL)中之(S)-5-胺基-4-(6-(羥甲基)-7-甲氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯-2,2,3,3,4-d_5 (400 mg，1.04 mmol)、4-(3,4-二氟苯氧基)苯甲酸(522 mg，2.09 mmol)、二苯基膦醯基疊氮化物(718 mg，2.61 mmol)及DIEA (0.455 mL，2.61 mmol)之混合物加熱至90至98°C持續1至2小時。(一)-1內部溫度達到約80°C，就觀察

到顯著放熱；停止加熱以避免過熱；觀察到氣體逸出)。將反應混合物冷卻至室溫及濃縮以移除所有揮發物。將粗物質藉由急驟層析法(40 g SiO_2管柱，0至80%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈淺色發泡體之(S)-5-胺基-4-(6-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-7-甲氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯-2,2,3,3,4-d_5 (498 mg，76%產率)。LCMS (方法E)：滯留時間1.06 min，$[M+H]^+$ 631.3，$[M+K]^+$ 669.3；^1H NMR (499 MHz，氯仿-d) δ 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (br d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.05 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.80 (ddd, *J* = 11.4, 6.7, 2.9 Hz, 1H), 6.74-6.62 (m, 2H), 6.30 (br s, 1H), 5.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 5.29 (br s, 1H), 4.58-4.38 (m, 2H), 4.19 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

|(0427)|

中間體180D：(S)-5-胺基-4-(6-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-7-甲氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊-2,2,3,3,4-d_5酸



(180D)

將TFA (2.13 mL，27.6 mmol)添加至含(S)-5-胺基-4-(6-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-7-甲氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯-2,2,3,3,4-d_5 (498 mg，0.790 mmol)之DCM (4.4 mL)中。將所得混合物在室溫下攪拌2小時及然後於真空中濃縮，得到呈灰白色發泡體之(S)-5-胺基-4-(6-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯

基)氧基)甲基)-7-甲氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊-2,2,3,3,4-d_5酸(450 mg，99%產率)。LCMS (方法E)：滯留時間0.95 min，$[M+H]^+$ 575.2，$[M+K]^+$ 613.2；^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.83-7.74 (m, 1H), 7.68 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.38 (br d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.16-7.05 (m, 1H), 6.97 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 6.80 (ddd, *J*=11.4, 6.6, 2.9 Hz, 2H), 6.74-6.66 (m, 1H), 6.61 (br d, *J*=1.5 Hz, 1H), 5.57-5.46 (m, 1H), 5.33 (d, *J*=2.2 Hz, 2H), 4.78 (d, *J*=18.0 Hz, 1H), 4.48 (d, *J*=18.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H)。

【0428】

實例180：

將亞硫醯氯(0.380 mL，5.21 mmol)用無水1,4-二噁烷稀釋及緩慢添加至經冷卻(-55℃)之含於DMF (8.54 mL)中之(S)-5-胺基-4-(6-((((4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲基)-7-甲氧基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊-2,2,3,3,4-d_5酸(374 mg，0.651 mmol)的溶液中。將所得混合物在-55℃下攪拌15分鐘，然後緩慢添加吡啶(0.948 mL，11.72 mmol)。將反應混合物在-55℃下攪拌約20分鐘。然後將反應用冰，接著冰水(3x體積之DMF)淬滅，導致膠之形成，該膠後來利用延長之攪拌固化。將懸浮液在0至5℃下攪拌1至2小時及然後過濾。將固體用水充分沖洗及乾燥過夜。將物質藉由SFC (管柱：CHIRALPAK AS-H，5 x 25 cm，5 μm粒子；流動相：二氧化碳/1:1 v/v MeOH:乙腈(59:41)；溫度：35℃；BPR壓力：100巴；流率：320 mL/min)純化，得到呈灰白色固體之N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{2-[(3S)-2,6-二側氧基(3,4,4,5,5-$^2H5$)哌啶-3-基]-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(280

mg，77 %產率)。SFC (方法T)：滯留時間：5.65 min (≥99.9% ee)。LCMS (方法E)：滯留時間0.99 min，$[M+H]^+$ 557.3，$[M+K]^+$ 595.4；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.68 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.56-7.30 (m, 4H), 7.10 (ddd, *J*=12.0, 6.8, 2.9 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 6.88-6.63 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.52-4.25 (m, 2H), 4.05 (s, 3H)；^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -135.53, -146.01。

【0429】

生物學分析

本發明之化合物之藥理學性質可藉由許多生物學分析確認。跟隨之例示生物學分析已利用本發明之至少一種化合物進行。

【0430】

細胞週期素E1細胞降解分析(MSD)

培養細胞：在第0天，將OVCAR3細胞於384孔細胞培養板中於40 μL培養基(RPMI1640，20% FBS，0.01胰島素，1% Anti/Anti)中以15,000個細胞/孔平板接種。將細胞培養物在37℃及5% CO_2下培育24小時。

【0431】塗覆MSD板：在第1天，將兔抗CCNE1抗體(Abcam ab33911，1 μg/mL含於DPBS中，10 nμL/孔)分配至Meso Scale Discovery板(MSD L21XA)中。將MSD板短暫旋轉以確保溶液塗覆孔之頂部及在4℃下培育過夜。在第2天，將板用TBS + 0.2%吐溫洗滌3次，用3% MSD阻斷劑A (MSD R93AA-1，30 μL/孔)阻斷1小時，然後再次用TBS + 0.2%吐溫洗滌3次。

【0432】處理及溶解細胞：在第1天，將所關注之化合物藉由聲學分配技術分配至細胞培養物中。然後將細胞培養物在400 *g*下旋轉4分鐘以

分配化合物及在37℃及5% CO_2下培育24小時。於培育後，將40 μL DPBS添加至細胞培養物中以稀釋培養基。輕輕遺棄所有液體及立即用30 μL溶解緩衝液(MSD Tris溶解緩衝液(MSD R60TX-2)，Halt蛋白酶抑制劑(ThermoFisher 78438)，磷酸酶抑制劑II (Sigma-Aldrich P5726)，磷酸酶抑制劑III (Sigma-Aldrich P0044)，0.02M PMSF (Sigma-Aldrich 7626)，0.1% SDS (VWR E719-100ML))更換。然後將板密封，在室溫下在300 rpm下振盪5分鐘，及冷凍-解凍用於最佳細胞溶解。

【0433】 收集數據：於解凍後，將25 μL溶解產物轉移至經塗覆之MSD板中。然後將板密封及在4℃下在300 rpm下振盪過夜。在第3天，將MSD板用TBS + 0.2%吐溫洗滌3次。將小鼠抗CCNE1抗體(Abcam ab238081，0.5 μg/mL含於1% MSD阻斷劑A中，10 μL/孔)分配至MSD板中，然後將該板密封及在室溫下振盪3小時。於第一抗體培育後，將板用TBS + 0.2%吐溫洗滌3次，然後將山羊抗小鼠Sulfo-Tag抗體(MSD R32AC，1 μg/mL含於1% MSD阻斷劑A中，10 μL/孔)分配至MSD板中。將板再次密封及在室溫下振盪1小時，然後用TBS + 0.2%吐溫洗滌3次。於最後洗滌後，將35 μL 1x Read緩衝液(MSD R92TC-1)添加至各孔中及使用MSD板閱讀器捕獲數據。10 μM之參考化合物N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯係用於定義110%反應。各化合物之分析結果以DC_{50}(得到50%反應之濃度)及D_{max} (利用該化合物觀察到之最大反應)報告。

【0434】

磷酸化視網膜母細胞瘤(pRB)細胞分析

使NIH OVCAR3 (HTB-161，美國模式培養物保藏所(American

Type Culture Collection)，Manassas VA)細胞於補充有RPMI (11835-030 Gibco，Grand Island NY)、20% HI FBS (16140-071，Gibco，Grand Island NY)及0.01 mg/mL來自牛胰腺之胰島素(I6634-1G，Sigma Aldrich，St. Louis, MO)之培養基中長大至通道10。

【0435】將細胞於384孔培養板(6007688，Perkin Elme，Waltham MA)中於20 μL以上培養基中以10,000個細胞/孔之密度接種及在37℃及5% CO_2下培育過夜。

【0436】第二天，將細胞使用Echo 650 (Beckman Coulter，Indianapolis IN)聲學分配器利用40 nL溶解於DMSO中之化合物以適宜系列稀釋(10 mM至1.7 μM)處理。然後將細胞如上培育24小時。

【0437】於24小時消逝後，自各孔移除培養基及之後立即添加20 μL下列混合物：12 μL去離子水，4 μL溶解緩衝液，4 μL經重新構成之抗體混合物，及1:100磷酸酶抑制劑。此等組分屬於Phospho-Rb (Ser807/811)細胞套組(64RBS807PEY，Perkin Elmer，Waltham MA)。

【0438】將板密封及在室溫下避光培育至少4小時，之後根據套組製造商之協定在EnVision板閱讀器(Perkin Elmer, Waltham MA)上閱讀該等板。10 μM之參考化合物N-(5-{[(5-第三丁基-1,3-噁唑-2-基)甲基]氫硫基}-1,3-噻唑-2-基)哌啶-4-甲醯胺係用於定義100%反應。各化合物之分析結果以IC_{50} (得到50%反應之濃度)及Y_{max} (利用該化合物觀察到之最大反應)報告。

【0439】

GSPT1細胞降解分析

DF15-GSPT1-ePL係用於以化學發光信號之形式之細胞內GSPT1蛋

白質降解檢測，該信號係在人類DF15細胞系(CVCL_Y429)上利用嵌合GSPT1(標靶)及ePL/供體(由DiscoverX之增強型ProLabel®，其用於利用供體-受體配對之酶片段互補)之條件共同表現建立。細胞使用兩種配置之培養基用於分析及維持。在分析期間，其使用具有10%胎牛血清(熱滅活)及1X盤尼西林(Penicillin)/鏈黴素(Streptomycin)之Core-RPMI 1640培養基；及在通道維持期間，使用新增之成分：0.1 mM NEAA，1 mM丙酮酸鈉，25 mM Hepes，0.1%普朗尼克(Pluronic) F-68，1X麩胺醯胺，4 μg/mL殺稻瘟菌素(Blasticidin) (選擇劑)。在1536孔組織培養板(Corning# 3727)上進行檢測，其中於藉由使用ECHO (來自Labcyte之經由聲能之液體處理系統)將ECHO板上之含於DMSO中之預先滴定之測試化合物分配至分析板上後，於3.5 μL核心RPMI 1640中以25萬個/mL之密度接種細胞。分析培育於具有5% CO_2之37℃培育箱中持續20小時；然後接著在室溫下將板冷卻30分鐘；然後以3.5 μL/孔以酶受體、受質及溶解緩衝液之預定比例添加檢測試劑混合物。於前一步驟60分鐘後，在室溫下進行EnVision板閱讀器(PerkinElmer)上之發光之板信號讀取。收集原始數據及利用Dotmatics (數據分析儀)處理用於測試化合物之效力值。1.43 μM之參考化合物3-[5-(3,6-二甲氧基異吲哚啉-1-基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮係用於定義75%反應。各化合物之分析結果以DC_{50} (得到50%反應之濃度)及D_{max} (利用該化合物觀察到之最大反應)報告。

表18

細胞週期素E1降解、pRB抑制及GSPT1降解活性

實例	細胞週期素E1	pRB	GSPT1	GSPT1 DC_{50}/

編號	DC_{50} (nM)	D_{max} (%)	IC_{50} (nM)	Y_{max} (%)	DC_{50} (nM)	D_{max} (%)	細胞週期素E1 DC_{50}之比率
1	199	110	133	104	>14,000	27	>70
2	78	108	83	123	>14,000	32	>180
3	91	112	103	120	>14,000	34	>153
4	39	108	89	109	>14,000	35	>355
5	299	118	3	131	>14,000	33	>47
6	62	94	149	117	>14,000	6	>226
7	203	90	1,783	101	>14,000	21	>69
8	353	104	1,230	99	>14,000	15	>40
9	648	86	3,010	85	>14,000	38	>22
10	114	106	352	105	>14,000	54	>123
11	61	112	356	98	>14,000	33	>228
12	82	100	483	111	>14,000	11	>171
13	55	113	278	97	>14,000	7	>254
14	59	108	363	96	>14,000	43	>239
15	35	109	127	109	>14,000	48	>395
16	161	107	130	105	>14,000	46	>87
17	447	99	225	114	>14,000	15	>31
18	89	100	85	110	>14,000	13	>157
19	146	105	701	92	>14,000	9	>96
20	96	101	440	103	>14,000	11	>146
21	40	101	818	92	>14,000	14	>353
22	26	109	263	97	11,400	57	431
23	71	105	158	97	>14,000	27	>196
24	39	107	229	105	>14,000	10	>358
25	184	107	187	96	>14,000	37	>76
26	97	106	428	96	>14,000	32	>145
27	93	104	1,183	86	>14,000	30	>151
28	110	103	100	106	>14,000	45	>127
29	1,434	92	865	99	>14,000	45	>10
30	672	103	442	107	>14,000	31	>21
31	735	83	2,306	81	6,600	64	9

實例編號	細胞週期素E1		pRB		GSPT1		GSPT1 DC_{50}/細胞週期素E1 DC_{50}之比率
	DC_{50} (nM)	D_{max} (%)	IC_{50} (nM)	Y_{max} (%)	DC_{50} (nM)	D_{max} (%)	
32	67	96	498	83	>14,000	24	>208
33	1,631	85	809	87	>14,000	8	>9
34	194	107	77	122	>14,000	19	>72
35	159	107	85	114	>14,000	46	>88
36	257	108	339	98	>14,000	28	>54
37	107	102	289	111	>14,000	28	>131
38	91	107	128	111	4,000	46	44
39	103	108	127	111	>14,000	20	>136
40	41	108	128	110	>14,000	9	>339
41	336	92	248	100	>14,000	13	>42
42	96	106	132	110	>14,000	20	>146
43	165	111	131	121	>14,000	33	>85
44	273	111	109	111	>14,000	42	>51
45	129	112	112	116	>14,000	38	>108
46	357	105	376	102	>14,000	42	>39
47	320	101	361	107	>14,000	20	>44
48	139	111	69	108	>14,000	46	>101
49	77	106	171	116	>14,000	24	>181
50	463	77	2,085	77	>14,000	25	>30
51	363	106	188	109	>14,000	16	>39
52	134	107	81	111	>14,000	13	>105
53	176	109	86	99	>14,000	37	>80
54	58	116	624	102	>14,000	22	>241
55	141	108	185	114	>14,000	21	>99
56	159	106	113	127	>14,000	19	>88
57	128	102	212	114	>14,000	36	>109
58	139	104	298	109	>14,000	48	>100
59	131	104	175	113	>14,000	48	>107
60	184	104	503	109	>14,000	19	>76
61	157	104	412	107	>14,000	22	>89

實例編號	細胞週期素E1		pRB		GSPT1		GSPT1 DC_{50}/細胞週期素E1 DC_{50}之比率
	DC_{50} (nM)	D_{max} (%)	IC_{50} (nM)	Y_{max} (%)	DC_{50} (nM)	D_{max} (%)	
62	98	102	676	94	>14,000	33	>143
63	113	104	136	121	>14,000	41	>124
64	133	109	83	111	>14,000	22	>105
65	164	101	59	127	>14,000	0	>85
66	111	103	55	148	>14,000	19	>126
67	112	99	144	127	>14,000	10	>125
68	179	107	83	127	>14,000	16	>78
69	263	105	94	125	>14,000	11	>53
70	185	94	223	114	>14,000	9	>76
71	241	105	234	97	>14,000	27	>58
72	394	103	364	120	>14,000	5	>36
73	312	102	272	118	>14,000	27	>45
74	222	111	53	116	>14,000	37	>63
75	328	109	287	120	>14,000	23	>43
76	267	111	104	122	>14,000	33	>52
77	284	113	163	94	>14,000	32	>49
78	316	113	165	126	>14,000	2	>44
79	375	112	128	120	>14,000	31	>37
80	181	115	73	119	>14,000	40	>77
81	92	110	64	103	>14,000	37	>152
82	327	109	354	97	>14,000	25	>43
83	136	110	172	117	>14,000	31	>103
84	94	108	254	95	>14,000	22	>149
85	181	105	117	98	>14,000	35	>77
86	205	107	176	112	>14,000	33	>68
87	414	100	272	98	>14,000	39	>34
88	203	104	227	101	>14,000	30	>69
89	289	101	159	108	>14,000	42	>48
90	200	100	479	103	>14,000	10	>70
91	223	106	160	101	>14,000	20	>63

實例編號	細胞週期素E1		pRB		GSPT1		GSPT1 DC_{50}/細胞週期素E1 DC_{50}之比率
	DC_{50} (nM)	D_{max} (%)	IC_{50} (nM)	Y_{max} (%)	DC_{50} (nM)	D_{max} (%)	
92	170	114	34	112	>14,000	23	>82
93	338	103	159	111	>14,000	5	>41
94	198	106	287	107	>14,000	25	>71
95	274	110	63	125	>14,000	36	>51
96	129	106	100	117	>14,000	27	>109
97	357	106	326	101	>14,000	24	>39
98	97	109	92	106	>14,000	28	>144
99	118	109	221	114	>14,000	22	>118
100	327	112	140	118	>14,000	33	>43
101	72	108	61	111	>14,000	18	>194
102	59	108	121	120	>14,000	35	>236
103	148	107	86	100	>14,000	22	>95
104	37	108	50	118	>14,000	7	>380
105	52	107	33	120	>14,000	50	>268
106	57	106	178	113	>14,000	47	>245
107	69	108	106	124	10,019	63	146
108	99	106	111	112	>14,000	24	>142
109	111	107	66	114	>14,000	42	>127
110	173	106	72	99	>14,000	20	>81
111	95	106	74	99	>14,000	15	>147
112	226	105	46	115	>14,000	26	>62
113	190	113	99	93	>14,000	37	>74
114	282	106	640	110	>14,000	29	>50
115	217	108	247	114	10,344	63	48
116	87	110	73	107	>14,000	43	>160
117	104	108	115	108	>14,000	28	>135
118	417	96	299	105	>14,000	24	>34
119	116	107	54	111	>14,000	10	>120
120	148	108	55	121	>14,000	6	>95
121	53	107	40	125	>14,000	9	>263

實例編號	細胞週期素E1		pRB		GSPT1		GSPT1 DC_{50}/細胞週期素E1 DC_{50}之比率
	DC_{50} (nM)	D_{max} (%)	IC_{50} (nM)	Y_{max} (%)	DC_{50} (nM)	D_{max} (%)	
122	61	106	54	122	>14,000	16	>230
123	131	107	110	121	>14,000	4	>107
124	195	103	163	121	>14,000	15	>72
125	263	107	98	138	>14,000	7	>53
126	140	107	117	129	>14,000	9	>100
127	126	105	48	121	>14,000	8	>111
128	101	106	136	124	>14,000	10	>139
129	221	107	187	117	>14,000	19	>63
130	19	106	22	119	>14,000	19	>738
131	31	102	28	129	>14,000	0	>450
132	20	107	66	142	>14,000	10	>693
133	25	106	42	145	>14,000	16	>569
134	13	107	14	144	>14,000	0	>1,066
135	17	110	27	148	>14,000	5	>847
136	38	110	24	144	>14,000	11	>368
137	26	108	19	123	>14,000	1	>547
138	173	108	45	120	>14,000	9	>81
139	67	105	27	170	>14,000	8	>210
140	30	105	16	132	>14,000	0	>474
141	34	112	55	136	>14,000	9	>418
142	22	108	145	139	>14,000	4	>635
143	31	110	66	153	>14,000	8	>445
144	106	103	23	145	>14,000	4	>133
145	57	111	37	145	>14,000	9	>247
146	47	112	38	133	>14,000	8	>296
147	12	110	43	137	>14,000	2	>1,121
148	33	110	75	136	>14,000	10	>423
149	67	109	71	144	>14,000	15	>209
150	182	100	96	137	>14,000	0	>77
151	71	108	31	113	>14,000	10	>196

實例編號	細胞週期素E1		pRB		GSPT1		GSPT1 DC_{50}/細胞週期素E1 DC_{50}之比率
	DC_{50} (nM)	D_{max} (%)	IC_{50} (nM)	Y_{max} (%)	DC_{50} (nM)	D_{max} (%)	
152	152	108	152	120	>14,000	32	>92
153	84	107	37	124	>14,000	19	>166
154	147	100	225	123	>14,000	26	>95
155	176	100	188	116	-	-	-
156	101	103	39	116	-	-	-
157	116	99	65	119	-	-	-
158	74	104	175	109	-	-	-
159	15	101	47	145	>14,000	21	>937
160	23	98	131	145	>14,000	16	>615
161	62	102	37	129	>14,000	10	>225
162	27	107	24	133	>14,000	8	>521
163	15	110	112	137	>14,000	7	>921
164	75	118	25	142	>14,000	2	>187
165	42	107	28	133	>14,000	10	>332
166	87	108	95	134	>14,000	27	>160
167	13	111	8	148	>14,000	6	>1,042
168	62	110	19	118	>14,000	33	>226
169	88	104	36	120	>14,000	7	>159
170	15	109	52	142	>14,000	0	>930
171	170	107	160	130	>14,000	0	>82
172	79	100	118	120	>14,000	6	>177
173	156	105	129	127	>14,000	14	>89
174	204	100	473	99	>14,000	16	>69
175	45	110	30	128	>14,000	11	>308
176	179	101	44	112	>14,000	20	>78
177	299	108	161	126	>14,000	0	>47
178	110	105	131	126	>14,000	16	>127
179	224	104	42	140	>14,000	10	>62
180	60	111	54	108	>14,000	48	>233

【0440】 表18顯示實例1至180針對細胞週期素E1之降解、pRB之抑制及GSPT1之降解之活性。細胞週期素E1分析中之DC_{50}值越小指示細胞週期素E1分析中之化合物之活性越大。細胞週期素E1分析中之DC_{50}值越大指示細胞週期素E1分析中之化合物之活性越小。pRB分析中之IC_{50}值越小指示pRB分析中之化合物之活性越大。pRB分析中之IC_{50}值越大指示pRB分析中之化合物之活性越小。GSPT1分析中之DC_{50}值越小指示GSPT1分析中之化合物之活性越大。GSPT1分析中之DC_{50}值越大指示GSPT1分析中之化合物之活性越小。GSPT1 DC_{50}/細胞週期素E1 DC_{50}之比率之值越大指示化合物具有朝向細胞週期素E1降解之活性較朝向GSPT1降解之活性之選擇性越大，及因此較GSPT1降解更具選擇性。

【0441】 於表18中所報告之研究中，例示化合物實例1至154及159至180顯示朝向細胞週期素E1降解之活性優於朝向GSPT1降解之活性至少9倍選擇性。

【0442】 本發明之化合物具有作為細胞週期素E1之降解劑之活性且優於GSPT1之降解之選擇性。因此，本發明之化合物可用於治療癌症及其他增生性疾病，同時降低或最小化與GSPT1之降解相關聯之副作用。因此，本發明藉由提供可用於降低細胞週期素E1之含量且針對GSPT1之降解具有選擇性的化合物來滿足上述需求。

【0443】

細胞週期素E1之細胞降解及RB1磷酸化之抑制(西方墨點法(Western blot))

該分析量測化合物於癌細胞中於活體外降解細胞週期素E1、抑制RB磷酸化且測定針對GSPT1之降解之選擇性的能力。將HCC1569細胞

(ATCC#CRL-2330)於補充有10% FBS (Gibco，目錄10091148)之RPMI培養基(Gibco，目錄A104910)中培養。將細胞於經組織培養物處理之6孔板中於2 mL培養基中以50萬個細胞/孔之密度平板接種。然後將細胞於細胞培養培育箱(5% CO_2及37℃)中培育過夜及允許黏附至板。第二天，將細胞給予所需濃度之化合物。首先將化合物再懸浮於DMSO中以製備10 mM儲備溶液，及藉由將10 mM儲備溶液於培養基中稀釋來製備20 μM儲備溶液。將細胞用不同濃度之化合物(10 μM至0.05 μM範圍)處理及使用DMSO作為陰性對照。於給予化合物後，將細胞板在37℃及5% CO_2下培育24小時。於24小時後，將細胞板放在冰上，小心移除生長培養基及用冷1X PBS洗滌一次。藉由添加50 μL含有蛋白酶及磷酸酶抑制劑之冰冷RIPA緩衝液將細胞溶解。使用細胞刮刀刮取細胞及將提取物轉移至離心管中及保持在冰上。為了完全溶解，將細胞提取物在20 kHz下音波振盪兩次持續10秒。將管在4℃下在13K RPM下旋轉15分鐘以移除細胞碎片。然後將上清液轉移至新的微量離心管中及保持在冰上。使用BCA分析套組(Thermo Scientific，目錄號PI23227)測量總蛋白質濃度。接下來，藉由將所需量之細胞溶解產物、3X LDS樣本緩衝液(Invitrogen，目錄號B0007添加DTT作為還原劑)及RIPA緩衝液混合來製備100 μL 1 μg/μL蛋白質樣本。藉由將蛋白質樣本在90℃下煮沸5分鐘來將其還原及變性。接下來，將10 μg總蛋白質連同經預先染色之分子量標誌物裝載至4至20% TGX凝膠(來自Bio-Rad)上。在90至130V下進行凝膠電泳，然後將經分離之蛋白質電轉移至0.2 μm硝基纖維素膜(Bio-Rad目錄號1704159)上。於具有5% w/v脫脂乳粉之1X TBST中製備阻斷緩衝液。於轉移後，藉由將膜用25 mL阻斷緩衝液培育1小時來進行膜阻斷。於阻斷後，將墨點用1X

TBST洗滌一次持續5分鐘及然後用於阻斷緩衝液中稀釋之一級抗體(針對細胞週期素E1及GSPT1 1:2,000；針對β-肌動蛋白1:10,000)培育過夜，同時在振盪器上輕輕攪動。第二天，將經培育之墨點各於15 mL 1X TBST中洗滌三次持續5分鐘及然後在室溫下用於阻斷緩衝液中稀釋(1:10,000稀釋)之物種適宜HRP結合之二級抗體培育1小時，同時輕輕攪動。然後將墨點於1X TBST中洗滌三次持續5分鐘，之後進行蛋白質檢測。然後藉由將墨點在室溫下用2 mL HRP檢測試劑(Thermo scientific目錄號A38556)培育1分鐘來檢測蛋白質。將過量試劑排空及在Kimwipe上輕輕移除及使用Fluorchem成像系統檢測化學發光信號。一級抗體之列表：細胞週期素E1-細胞信號，目錄20808；GSPT1-細胞信號，目錄14990；pS807/811 Rb1-細胞信號，目錄8516；β-肌動蛋白-細胞信號，目錄5125。使用ImageJ軟體進行西方墨點之相對定量，然後將數據首先標準化至加載對照(β-肌動蛋白)及然後至經DMSO處理之樣本。非線性回歸及s形劑量反應曲線係用於利用GraphPad Prism軟體計算DC_{50}或EC_{50}。

【0444】 圖1顯示，實例35(i)誘導細胞週期素E1蛋白以劑量依賴性形式之降解(圖1A)；(ii)以劑量依賴性方式抑制RB1磷酸化(圖1B)；及(iii)不顯著降解HCC1569癌細胞中之GSPT1蛋白質上至10 μM之濃度(圖1C)。

【0445】

活體內異種移植物腫瘤功效研究

於異種移植物模型中藉由量測經實例35處理之動物與媒劑對照動物相比之腫瘤體積之減少來評價實例35的抗癌功效。首先，將1:1 Matrigel®混合物(0.2 mL總體積)中之5至10 x 10^6個腫瘤細胞/動物經皮下

注射至雌性NSG小鼠(針對NIHOVCAR3)及SCID小鼠(針對HCC1569)中。小鼠之兩個株系係購自Jackson Laboratory。一旦腫瘤達到約150至200 mm^3，將動物隨機分組成8至10隻動物/治療臂之組用於功效研究。經由口服管飼(PO)以指定劑量及方案(表7)投與實例35。在研究過程期間每週兩次量測腫瘤生長及體重以評價功效及毒性徵兆。

【0446】 於10%乙醇、10%維生素E – TPGS、30%丙二醇、50% PEG400中調配實例35及藉由口服管飼(最終體積0.2 mL)以表7中指定之劑量投與。每週調配實例35並儲存在室溫下。根據以0.2 mL/小鼠之體積給藥之用於實例35之時程表向對照組投與媒劑。

【0447】 使用下式計算各治療臂在不同劑量水平下之功效：$\%\Delta T/\Delta C = [(TV_T-TV_{T0})/(TV_C-TV_{C0})] \times 100\%$。此處，$TV_T$及$TV_C$各自為治療組及對照組中之平均終點腫瘤體積。$TV_{T0}$及$TV_{C0}$為彼等組中之平均基線腫瘤體積。自公式計算腫瘤生長抑制百分比：$\%TGI = [100\% - (\%\Delta T/\Delta C)]$。當$\%\Delta T/\Delta C$變成負的時，使用下列公式計算腫瘤生長消退百分比：$\%TGR = [(TV_T-TV_{T0})/TV_{T0}] \times 100\%$。

【0448】 評價實例35針對HCC1569乳癌異種移植物模型及NIHOVCAR3卵巢腺癌異種移植物模型之活體內單藥劑功效。表19中顯示研究及結果之概述。

表19

模型	組織學	實例35劑量 (mg/kg)	時程表	腫瘤功效
HCC1569	乳	10	QDx28	70% TGI
		30	QDx28	100% TGI
		100	QDx28	100% TGI
NIHOVCAR3	卵巢	30	QDx28	67% TGI
		100	QDx28	90% TGI

		250	QDx28	-11% TGR
MKN1	胃	3	QDx28	58% TGI
		10	QDx28	95% TGI
		30	QDx28	-4% TGR

TGI：腫瘤生長抑制；TGR：腫瘤生長消退

【0449】 於表19及圖2中所報告之研究中，實例35針對小鼠之所有三種異種移植物模型係活性。實例35證明在重複給藥後於HCC1569、OVCAR3及MKN1異種移植物中之劑量依賴性抗腫瘤活性。實例35於HCC1569乳癌異種移植物模型中在10 mpk，QDx28之劑量下具有70%及在30 mpk及100 mpk，QDx28之劑量下具有100%之腫瘤生長抑制(TGI)值。實例35於NIHOVCAR3卵巢腺癌異種移植物模型中在30 mpk，QDx28之劑量下具有67%及在100 mpk QDx28之劑量下具有90%之腫瘤生長抑制(TGI)值；及在250 mpk QDx28之劑量下具有-11%之腫瘤生長消退(TGR)。實例35於MKN1胃癌異種移植物模型中在3 mpk，QDx28之劑量下具有58%及在30 mpk QDx28之劑量下具有95%之腫瘤生長抑制(TGI)值；及在30 mpk QDx28之劑量下具有-4%之腫瘤生長消退(TGR)。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing  dtdVersion="V1_3" fileName="C268033SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2024-12-
10">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
  <FilingDate></FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>14268-WO-PCT</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/582,266</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-09-13</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商必治妥美雅史谷比公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY</ApplicantNameLatin>
 <InventorName languageCode="zh">丹尼爾  費拉堤</InventorName>
 <InventorNameLatin>FERRANTE, DANIEL</InventorNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">經取代之側氧異吲哚啉基哌啶-2,6-二酮化合物
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>9</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>410</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..410</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MPRERRERDAKERDTMKEDGGAEFSARSRKRKANVTVFLQDPDEEMAKIDRTARDQCGSQPW
DNNAVCADPCSLIPTPDKEDDDRVYPNSTCKPRIIAPSRGSPLPVLSWANREEVWKIMLNKEKTYLRDQHFLEQHPLLQP
KMRAILLDWLMEVCEVYKLHRETFYLAQDFFDRYMATQENVVKTLLQLIGISSLFIAAKLEEIYPPKLHQFAYVTDGACS
GDEILTMELMIMKALKWRLSPLTIVSWLNVYMQVAYLNDLHEVLLPQYPQQIFIQIAELLDLCVLDVDCLEFPYGILAAS
ALYHFSSSELMQKVSGYQWCDIENCVKWMVPFAMVIRETGSSKLKHFRGVADEDAHNIQTHRDSLDLLDKARAKKAMLSE
QNRASPLPSGLLTPPQSGKKQSSGPEMA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>367</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..367</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q4">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MPRERRERDAKERDTMKEDGGAEFSARSRKRKANVTVFLQDPDEEMAKIDRTARDQCGSQPW
DNNAVCADPCSLIPTPDKEDDDRVYPNSTCKPRIIAPSRGSPLPVLSWANREEVWKIMLNKEKTYLRDQHFLEQHPLLQP
KMRAILLDWLMFIAAKLEEIYPPKLHQFAYVTDGACSGDEILTMELMIMKALKWRLSPLTIVSWLNVYMQVAYLNDLHEV
LLPQYPQQIFIQIAELLDLCVLDVDCLEFPYGILAASALYHFSSSELMQKVSGYQWCDIENCVKWMVPFAMVIRETGSSK
LKHFRGVADEDAHNIQTHRDSLDLLDKARAKKAMLSEQNRASPLPSGLLTPPQSGKKQSSGPEMA</INSDSeq_seque
```

```
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>395</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..395</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q6">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKEDGGAEFSARSRKRKANVTVFLQDPDEEMAKIDRTARDQCGSQPWDNNAVCADPCSLIPT
PDKEDDDRVYPNSTCKPRIIAPSRGSPLPVLSWANREEVWKIMLNKEKTYLRDQHFLEQHPLLQPKMRAILLDWLMEVCE
VYKLHRETFYLAQDFFDRYMATQENVVKTLLQLIGISSLFIAAKLEEIYPPKLHQFAYVTDGACSGDEILTMELMIMKAL
KWRLSPLTIVSWLNVYMQVAYLNDLHEVLLPQYPQQIFIQIAELLDLCVLDVDCLEFPYGILAASALYHFSSSELMQKVS
GYQWCDIENCVKWMVPFAMVIRETGSSKLKHFRGVADEDAHNIQTHRDSLDLLDKARAKKAMLSEQNRASPLPSGLLTPP
QSGKKQSSGPEMA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>350</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..350</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q8">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKEDGGAEFSARSRKRKANVTVFLQDPDEEMAKIDRTARDQCGSQPWDNNAVCADPCSLIPT
PDKEDDDRVYPNSTCKPRIIAPSRGSPLPVLSWANREEVWKIMLNKEKTYLRDQHFLEQHPLLQPKMRAILLDWLMEVCE
VYKLHRETFYLAQDFFDRYMATQENVVKTLLQLIGISSLFIAAKLEEIYPPKLHQFAYVTDGACSGDEILTMELMIMKLL
DLCVLDVDCLEFPYGILAASALYHFSSSELMQKVSGYQWCDIENCVKWMVPFAMVIRETGSSKLKHFRGVADEDAHNIQT
HRDSLDLLDKARAKKAMLSEQNRASPLPSGLLTPPQSGKKQSSGPEMA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="5">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>283</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..283</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q10">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DDRVYPNSTCKPRIIAPSRGSPLPVLSWANREEVWKIMLNKEKTYLRDQHFLEQHPLLQPKM
RAILLDWLMEVCEVYKLHRETFYLAQDFFDRYMATQENVVKTLLQLIGISSLFIAAKLEEIYPPKLHQFAYVTDGACSGD
EILTMELMIMKLLDLCVLDVDCLEFPYGILAASALYHFSSSELMQKVSGYQWCDIENCVKWMVPFAMVIRETGSSKLKHF
RGVADEDAHNIQTHRDSLDLLDKARAKKAMLSEQNRASPLPSGLLTPPQSGKKQSSGPEMA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="6">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>215</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..215</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q12">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MPRERRERDAKERDTMKEDGGAEFSARSRKRKANVTVDPDEEMAKIDRTARDQCGSQPWDNN
AVCADPCSLIPTPDKEDDDRVYPNSTCKPRIIAPSRGSPLPVLSWANREEVWKIMLNKEKTYLRDQHFLEQHPLLQPKMR
AILLDWLMEVCEVYKLHRETFYLAQDFFDRYMATQENVVKTLLQLIGISSLFIAAKLEEIYPPKLHQFAYVTD</INSDS
eq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="7">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q14">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MPRERRERDAKERDTMKEDGGAEFSARSRKRKANVTVDPDEEMAKIDRTARDQCGSQPWDNN
AVCADPCSLIPTPDKEDDDRVYPNSTCKPRIIAPSRGSPLPVLSWANREEVWKILNKEKTYLRDQHFLEQHPLLQPKMRA
ILLDWLMEVCEVYKLHRETFYLAQDFFDRYMATQENVVKTLLQLIGISSLFIAAKLEEIYPPKLHQFAYVTD</INSDSe
q_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="8">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>365</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..365</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q16">
```

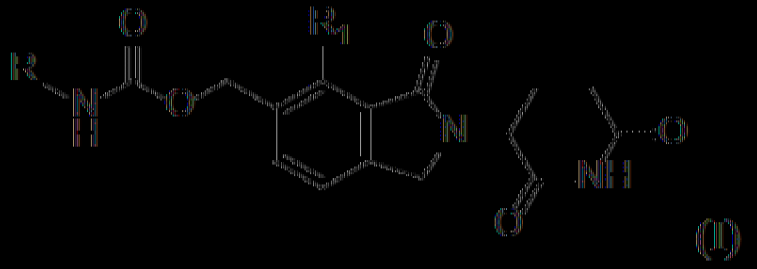
```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MPRERRERDAKERDTMKEDGGAEFSARSRKRKANVTVFLQDPDEEMAKIDRTARDQCGSQPW
DNNAVCADPCSLIPTPDKEDDDRVYPNSTCKPRIIAPSRGSPLPVLSWANREEVWKIMLNKEKTYLRDQHFLEQHPLLQP
KMRAILLDWLMEVCEVYKLHRETFYLAQDFFDRYMATQENVVKTLLQLIGISSLFIAAKLEEIYPPKLHQFAYVTDGACS
GDEILTMELMIMKLLDLCVLDVDCLEFPYGILAASALYHFSSSELMQKVSGYQWCDIENCVKWMVPFAMVIRETGSSKLK
HFRGVADEDAHNIQTHRDSLDLLDKARAKKAMLSEQNRASPLPSGLLTPPQSGKKQSSGPEMA</INSDSeq_sequenc
e>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="9">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>361</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..361</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q18">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MPRERRERDAKERDTMKEDGGAEFSARSRKRKANVTVFLQDPDEEMAKIDRTARDQCGSQPW
DNNAVCADPCSLIPTPDKEDDDRVYPNSTCKPRIIAPSRGSPLPVLSWANREEVWKIMLNKEKTYLRDQHFLEQHPLLQP
KMRAILLDWLMEEIYPPKLHQFAYVTDGACSGDEILTMELMIMKALKWRLSPLTIVSWLNVYMQVAYLNDLHEVLLPQYP
QQIFIQIAELLDLCVLDVDCLEFPYGILAASALYHFSSSELMQKVSGYQWCDIENCVKWMVPFAMVIRETGSSKLKHFRG
VADEDAHNIQTHRDSLDLLDKARAKKAMLSEQNRASPLPSGLLTPPQSGKKQSSGPEMA</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

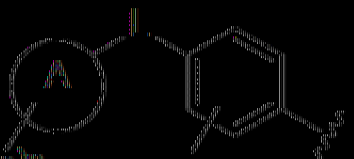
【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物：



或其立體異構體、互變異構體或鹽，其中：

R為  ；

L為O、CH_2、$C(CH_3)_2$、CF_2、NH、$N(CH_3)$或  ；

環A為苯基、萘基或苯并[*b*]噻吩基；

R_1為OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OCHF_2$、$OCH_2C(CH_3)_2OH$、$OCH_2CH_2OCH_3$、$OCH_2C(O)OCH_3$、$OCH_2C(O)NH_2$、$OCH_2C(O)N(CH_3)_2$、$OCH_2C(O)N(CH_3)(CH_2CH_3)$、$OCH_2CH_2CH_2$(苯基)、$OCH_2C(O)$(嗎啉基)、O($C_{4-6}$環烷基)、O(經基環烷基)、O(氧雜環烷基)、O(四氫呋喃基)、O(四氫哌喃基)、O(氧雜環庚烷基)、O(苯基)、O(吡啶基)或O(乙醯基哌啶基)；

R_2為F、Cl、CH_3或OCH_3；

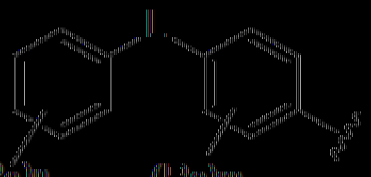
各R_3獨立地為F、Cl、Br、CH_3、CD_3、CHF_2、CF_3、OCH_3或環丙基；

m為0或1；且

n為0、1、2或3。

[請求項2]

如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體或鹽，其中

R為  ；

R_1為-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH(CH_3)_2$、-$OCHF_2$或-O(苯基)；且

各R_3獨立地為F、Cl、Br、-CH_3或-OCH_3。

[請求項3]

如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體或鹽，其中

環A為苯基。

[請求項4]

如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體或鹽，其中L為-O-。

[請求項5]

如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體或鹽，其中：

環A為苯基；且

L為-O-。

[請求項6]

如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體或鹽，其中R_1為-OCH_3、-OCH_2CH_3或-$OCH(CH_3)_2$。

[請求項7]

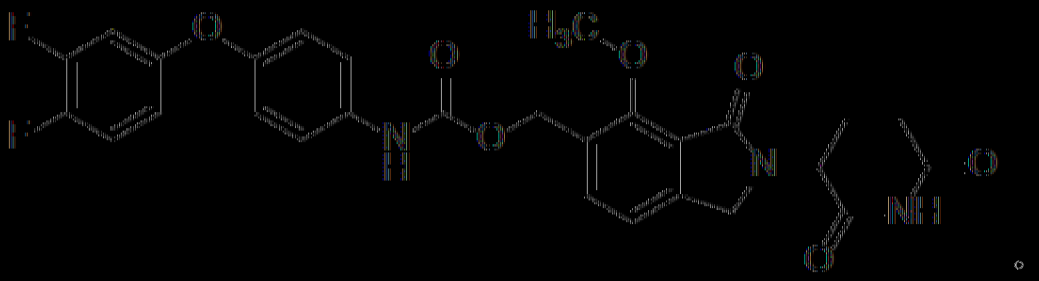
如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體或鹽，其中環A為苯基；

L為-O-；且

R_1為-OCH_3。

[請求項8]

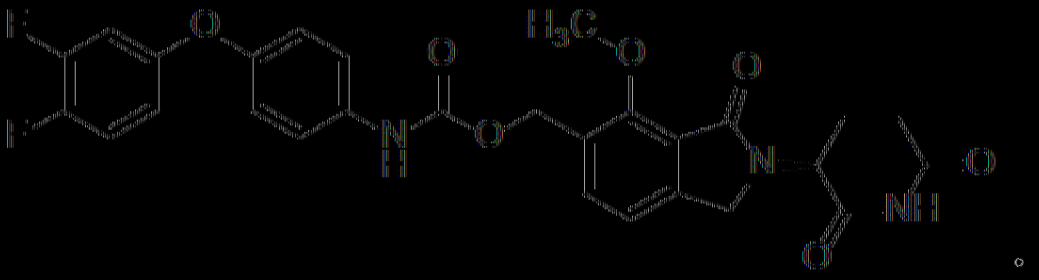
如請求項1之化合物或其立體異構體或/及變異構體，其具有結構：



。

[請求項9]

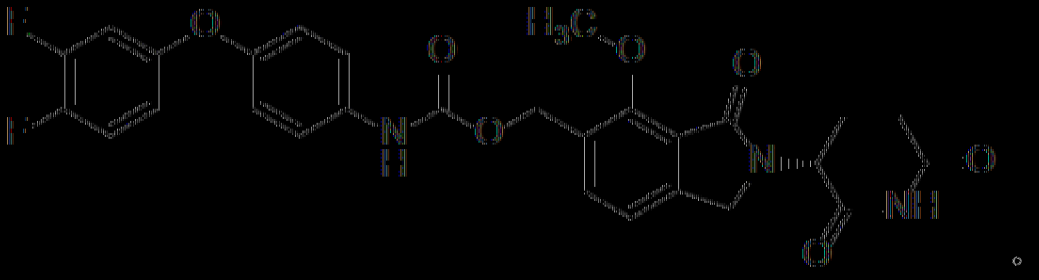
一種化合物或其/及變異構體，其具有結構：



。

[請求項10]

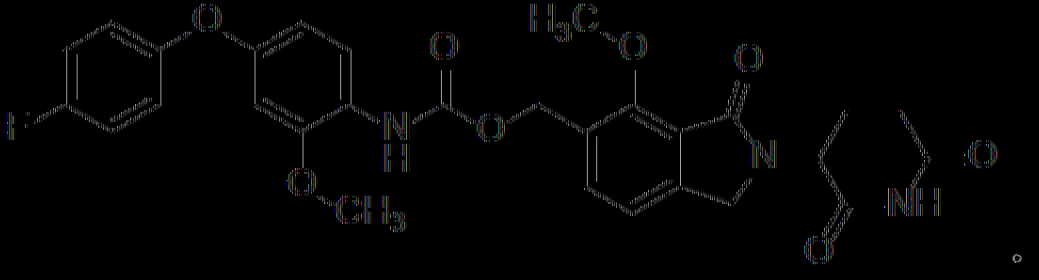
一種化合物或其/及變異構體，其具有結構：



。

[請求項11]

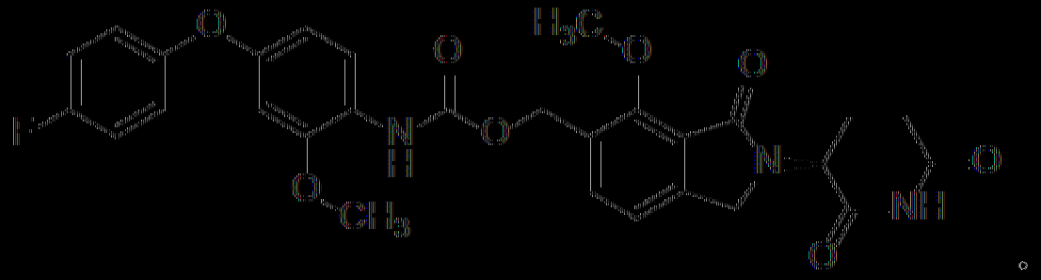
如請求項1之化合物或其立體異構體或/及變異構體，其具有結構：



。

【請求項12】

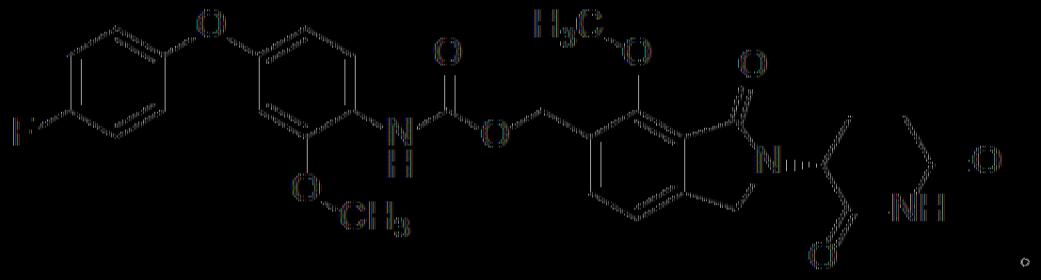
一種化合物或其互變異構體，其具有結構：



。

【請求項13】

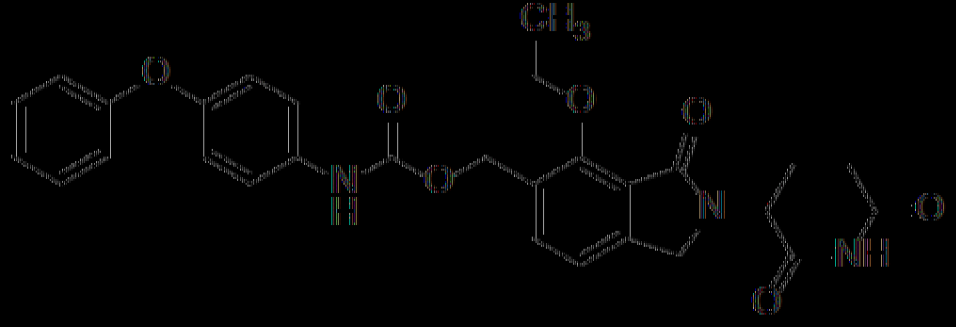
一種化合物或其互變異構體，其具有結構：



。

【請求項14】

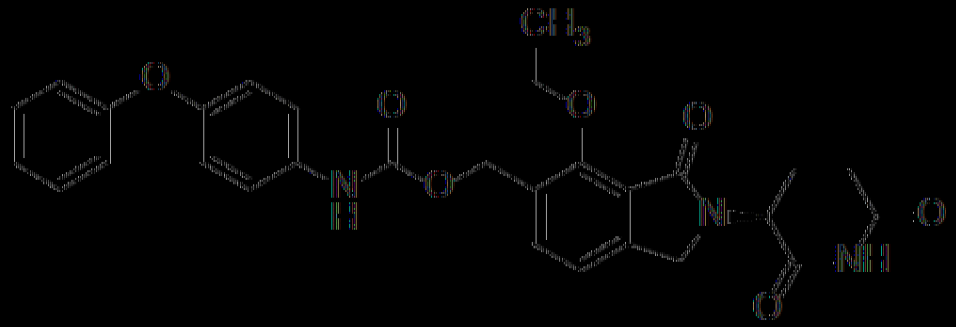
如請求項1之化合物或其N氧異構體或互變異構體，其具有結構：



。

【請求項15】

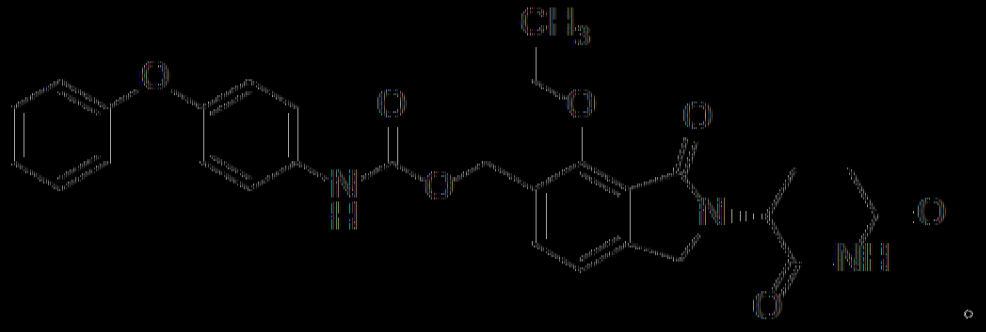
一種化合物或其互變異構體，其具有結構：



。

【請求項16】

一種化合物或其互變異構體，其具有結構：



【請求項17】

如請求項1之化合物或其互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為：

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(1)；

N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(2)；

N-[4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(3)；

N-[4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(4)；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(5)；

N-{4-[(3-氟苯基)甲基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(6)；

N-[4-(1-苯基環內基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(7)；

N-{4-[(3-氟苯基)(甲基)胺基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(8)；

N-{4-[(3-氟苯基)胺基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(9)；

N-[4-(3-溴苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(10)；

N-[4-(3-甲基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(11)；

N-[4-(3,5-二甲基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(12)；

N-[4-(3,5-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(13)；

N-[4-(3-氯-4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(14)；

N-[2-氟-4-(3,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(15)；

N-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(16)；

N-{4-[(3,4-二氟苯基)甲基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(17)；

N-{4-[(3,4-二氟苯基)甲基]-2-甲基苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(18)；

N-{4-[(3,4,5-三氟苯基)甲基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-

基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(19)；

N-{2-氟-4-[(3-氟苯基)甲基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(20)；

N-{4-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(21)；

N-[4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(22)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(23)；

N-[4-(3,5-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(24)；

N-[2-氯-4-(3,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(25)；

N-[4-(3-氯苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(26)；

N-[2-氯-4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(27)；

N-[2-氟-4-(4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(28)；

N-{4-[二氟(苯基)甲基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(29)；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(30)；

N-[4-(2-甲氧基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(31)；

N-[4-(3-甲氧基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(32)；

N-[4-(4,5-二氟-2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(33)；

N-[2-甲氧基-4-(2,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(34)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(35)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{2-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(36)；

N-[4-(4-氟苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(37)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(38)；

N-[4-(3-氟苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(39)；

N-[2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(40)；

N-[4-(2-苯基丙-2-基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(41)；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-

3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(42)；

N-[2-氟-4-(2,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(43)；

N-[4-(2,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(44)；

N-[2-甲基-4-(2,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(45)；

N-[2-氯-4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(46)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(47)；

N-[4-(3-氟苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(48)；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(49)；

N-[4-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(50)；

N-[4-(4-氟苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(51)；

N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-乙氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(52)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-乙氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(53)；

N-[4-(3-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-乙氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(54)；

N-[4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-乙氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(55)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(56)；

N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(57)；

N-[4-(3-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(58)；

N-[4-(4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(59)；

N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[4-(二氟甲氧基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(60)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-(二氟甲氧基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(61)；

N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(62)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(63)；

N-[4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(64)；

N-[4-(2-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧

基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(65)；

N-[4-(2-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(66)；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(67)；

N-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(68)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(69)；

N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(70)；

N-[4-(4-氯-3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(71)；

N-[2-甲氧基-4-(3,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(72)；

N-[4-(4,5-二氟-2-甲基苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(73)；

N-[4-(4,5-二氟-2-甲基苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(74)；

N-[4-(4-氟-2-甲基苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(75)；

N-[4-(4-氟-2-甲基苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(76)；

N-[4-(3,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(77)；

N-[4-(4,5-二氟-2-甲基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(78)；

N-[4-(2-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(79)；

N-[4-(2-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(80)；

N-[4-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(81)；

N-[4-(4-氟-3-甲基苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(82)；

N-[4-(3-氯-4-氟苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(83)；

N-[4-(4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(84)；

N-{4-[2-(二氟甲基)苯氧基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(85)；

N-{4-[2-(二氟甲基)苯氧基]-2-氟苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(86)；

N-[4-(2-環丙基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(87)；

N-{4-[2-(二氟甲基)苯氧基]-2-甲氧基苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧

基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(88)；

N-{4-[2-(二氟甲基)-4-氟苯氧基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(89)；

N-{2-氯-4-[2-(三氟甲基)苯氧基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(90)；

N-[4-(4-氯-3-氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(91)；

N-{4-[2-(^{2}H3)甲基苯氧基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(92)；

N-(2-甲氧基-4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(93)；

N-[4-(4,5-二氟-2-甲基苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(94)；

N-[2-氟-4-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(95)；

N-[4-(4-氟-3-甲基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(96)；

N-[4-(4-氟-3-甲基苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(97)；

N-[4-(3-氯-4-氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(98)；

N-[2-氟-4-(4-氟-3-甲基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(99)；

N-[4-(3-氯-4-氟苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(100)；

N-[4-(2-甲基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(101)；

N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(102)；

N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(103)；

N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(104)；

N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(105)；

N-[4-(2-氯-5-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(106)；

N-[4-(2-氯苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(107)；

N-[4-(2-氯-4,5-二氟苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(108)；

N-[4-(2-氯-4,5-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(109)；

N-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(110)；

N-[4-(2-氯-3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-

4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(111)；

N-[4-(2,6-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(112)；

N-[4-(萘-1-基氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(113)；

N-[4-(1-苯并噻吩-5-基氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(114)；

N-[4-(1-苯并噻吩-6-基氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(115)；

N-[4-(2,3-二氯苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(116)；

N-[4-(3,4-二氯苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(117)；

N-[4-(3,5-二氯苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(118)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(119)；

N-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(120)；

N-[4-(2-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(121)；

N-[4-(2-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(122)；

N-[4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(123)；

N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(124)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(125)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-環丁氧基-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(126)；

N-[4-(2-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-環丁氧基-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(127)；

N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-環丁氧基-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(128)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(129)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(130)；

N-[4-(2-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(131)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(132)；

N-[4-(4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(133)；

N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基

氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(134)；

N-[2-氟-4-(4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(135)；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(136)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-(環己基氧基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(137)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-甲基丙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(138)；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(139)；

N-[4-(3,5-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(140)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(141)；

N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(142)；

N-[4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(143)；

N-[4-(4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(144)；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(145)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(146)；

N-[2-氟-4-(4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(147)；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(148)；

N-[4-(3,5-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(149)；

N-[2-氟-4-(3,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(150)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-(環戊基氧基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(151)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-[(3S)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(152)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(153)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-

基)-3-側氧基-4-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(154)；

N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(155)；

N-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(156)；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(157)；

N-[4-(3-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(158)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(159)；

N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(160)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(161)；

N-[2-氟-4-(4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(162)；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(163)；

N-[4-(3,5-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(164)；

N-[2-氟-4-(3,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(165)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-{[(1r,4r)-4-羥基環己基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(166)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-{[(1s,4s)-4-羥基環己基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(167)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-甲氧乙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(168)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-甲氧乙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(169)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(氧雜環庚烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(170)；

N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(吡啶-3-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(171)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(吡啶-3-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(172)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-3-側氧基-4-(3-苯基丙氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(173)；

2-({5-[({[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺甲醯基}氧基)甲基]-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-4-基}氧基)乙酸甲酯(174)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{4-[(二甲基胺甲醯基)甲氧基]-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(175)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-(胺甲醯基甲氧基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(176)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-{[乙基(甲基)胺甲醯基]甲氧基}-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(177)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[2-(嗎啉-4-基)-2-側氧基乙氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(178)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{4-[(1-乙醯基哌啶-4-基)氧基]-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(179)；或

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{2-[(3S)-2,6-二側氧基(3,4,4,5,5-$^{2}H_5$)哌啶-3-基]-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}

甲酯(180)。

【請求項18】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物或其互變異構體或醫藥上可接受之鹽；及醫藥上可接受之載劑。

【請求項19】

一種醫藥組合物，其包含如請求項9之化合物或其互變異構體；及醫藥上可接受之載劑。

【請求項20】

一種醫藥組合物，其包含如請求項10之化合物或其互變異構體；及醫藥上可接受之載劑。

【請求項21】

一種醫藥組合物，其包含如請求項11之化合物或其互變異構體；及醫藥上可接受之載劑。

【請求項22】

一種醫藥組合物，其包含如請求項12之化合物或其互變異構體；及醫藥上可接受之載劑。

【請求項23】

一種醫藥組合物，其包含如請求項13之化合物或其互變異構體；及醫藥上可接受之載劑。

【請求項24】

一種醫藥組合物，其包含如請求項15之化合物或其互變異構體；及醫藥上可接受之載劑。

【請求項25】

一種醫藥組合物，其包含如請求項16之化合物或其互變異構體；及醫藥上可接受之載劑。

【請求項26】

一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之如請求項1之化合物、其互變異構體或醫藥上可接受之鹽。

【請求項27】

如請求項26之方法，其中該癌症選自結腸癌、胃癌、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、腎癌、頭頸癌、淋巴瘤、白血病及黑色素瘤。

【請求項28】

如請求項26之方法，其進一步包括在投與該化合物之前、同時或之後向該患者投與治療上有效量之第二劑，其中該第二劑選自PD1/PD-L1軸之拮抗劑、CTLA4之拮抗劑、化療劑、輻射或抗腫瘤疫苗。

【請求項29】

如請求項26之方法，其中該化合物降低細胞週期素(Cyclin) E1蛋白之含量且其中該細胞週期素E1為由SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、6、7、8或9編碼之胺基酸序列。

【請求項30】

如請求項29之方法，其中該細胞週期素E1蛋白含量降低了至少50%。

【請求項31】

一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之如請求項9之化合物、其互變異構體或醫藥上可接受之鹽。

【請求項32】

如請求項31之方法，其中該癌症選自結腸癌、胃癌、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、腎癌、頭頸癌、淋巴瘤、白血病及黑色素瘤。

【請求項33】

如請求項31之方法，其進一步包括在投與該化合物之前、同時或之後向該患者投與治療上有效量之第二劑，其中該第二劑選自PD1/PD-L1軸之拮抗劑、CTLA4之拮抗劑、化療劑、輻射或抗腫瘤疫苗。

【請求項34】

一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之如請求項10之化合物、其互變異構體或醫藥上可接受之鹽。

【請求項35】

如請求項34之方法，其中該癌症選自結腸癌、胃癌、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、腎癌、頭頸癌、淋巴瘤、白血病及黑色素瘤。

【請求項36】

如請求項34之方法，其進一步包括在投與該化合物之前、同時或之後向該患者投與治療上有效量之第二劑，其中該第二劑選自PD1/PD-L1軸之拮抗劑、CTLA4之拮抗劑、化療劑、輻射或抗腫瘤疫苗。

【請求項37】

一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之如請求項12之化合物、其互變異構體或醫藥上可接受之鹽。

【請求項38】

如請求項37之方法，其中該癌症選自結腸癌、胃癌、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、腎癌、頭頸癌、淋巴瘤、白血病及黑色素瘤。

【請求項39】

如請求項37之方法，其進一步包括在投與該化合物之前、同時或之後向該患者投與治療上有效量之第二劑，其中該第二劑選自PD1/PD-L1軸之拮抗劑、CTLA4之拮抗劑、化療劑、輻射或抗腫瘤疫苗。

【請求項40】

一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之如請求項13之化合物、其互變異構體或醫藥上可接受之鹽。

【請求項41】

如請求項40之方法，其中該癌症選自結腸癌、胃癌、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、腎癌、頭頸癌、淋巴瘤、白血病及黑色素瘤。

【請求項42】

如請求項40之方法，其進一步包括在投與該化合物之前、同時或之後向該患者投與治療上有效量之第二劑，其中該第二劑選自PD1/PD-L1軸之拮抗劑、CTLA4之拮抗劑、化療劑、輻射或抗腫瘤疫苗。

【請求項43】

一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之如請求項15之化合物、其互變異構體或醫藥上可接受之鹽。

【請求項44】

如請求項43之方法，其中該癌症選自結腸癌、胃癌、胰臟癌、乳

癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、腎癌、頭頸癌、淋巴瘤、白血病及黑色素瘤。

【請求項45】

如請求項43之方法，其進一步包括在投與該化合物之前、同時或之後向該患者投與治療上有效量之第二劑，其中該第二劑選自PD1/PD-L1軸之拮抗劑、CTLA4之拮抗劑、化療劑、輻射或抗腫瘤疫苗。

【請求項46】

一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之如請求項16之化合物、其互變異構體或醫藥上可接受之鹽。

【請求項47】

如請求項46之方法，其中該癌症選自結腸癌、胃癌、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、腎癌、頭頸癌、淋巴瘤、白血病及黑色素瘤。

【請求項48】

如請求項46之方法，其進一步包括在投與該化合物之前、同時或之後向該患者投與治療上有效量之第二劑，其中該第二劑選自PD1/PD-L1軸之拮抗劑、CTLA4之拮抗劑、化療劑、輻射或抗腫瘤疫苗。

【發明圖式】

圖1A

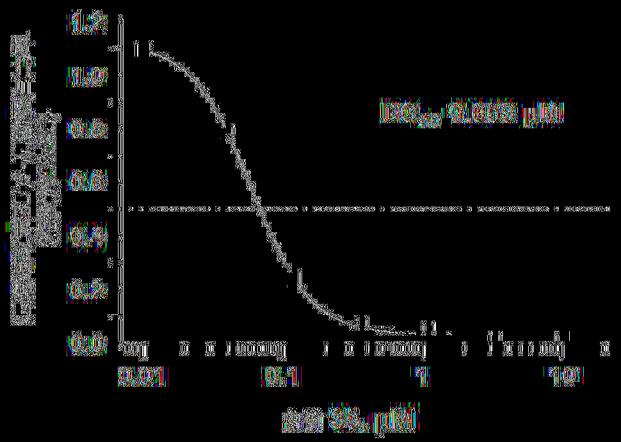


圖1B

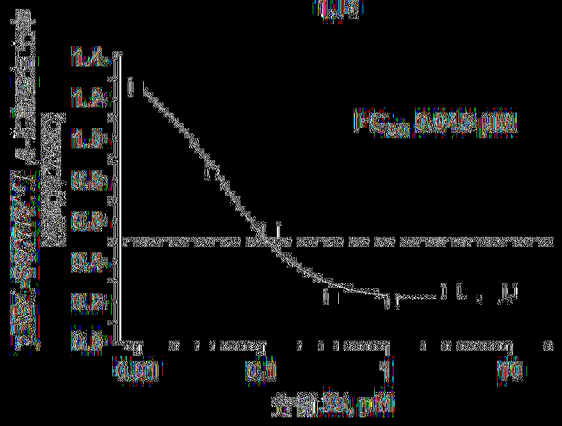


圖1C

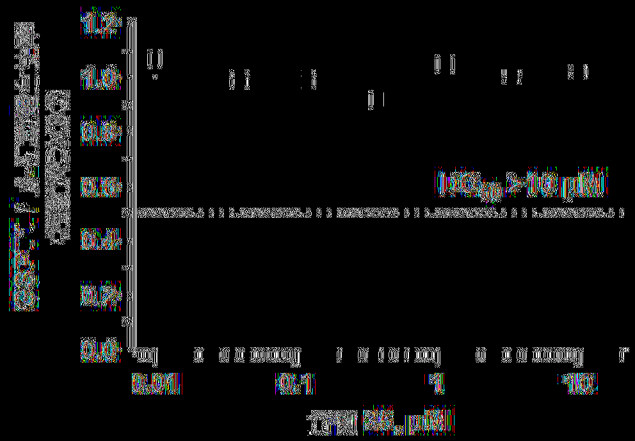
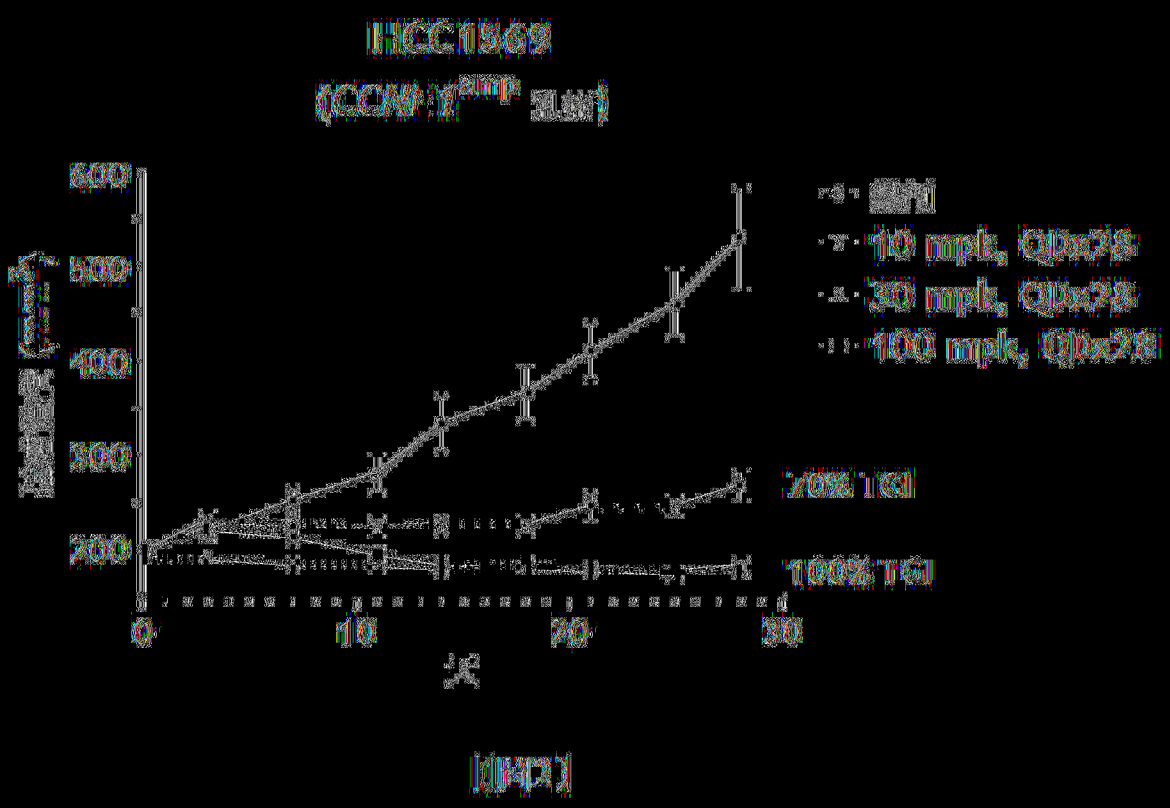
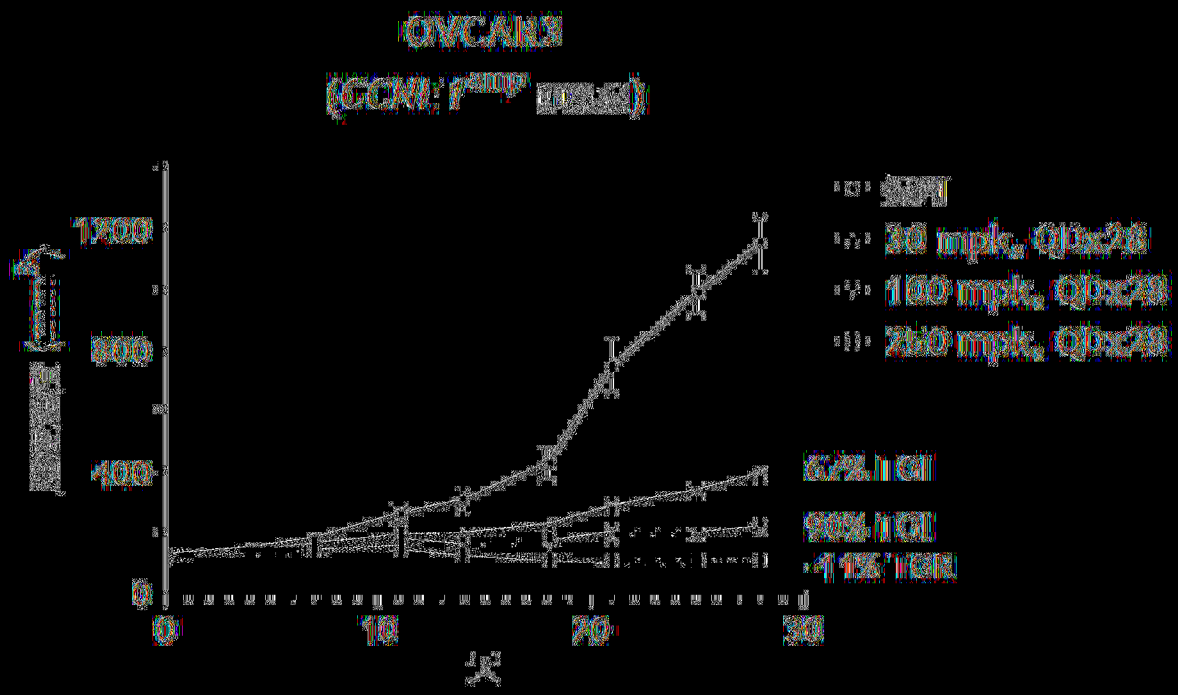


圖2

第 1頁，共 4頁(發明圖式)


HCC1569
(CCK-8 法)
600
500
400
300
200
0
10
20
30
天
10 mpk, QDx28
30 mpk, QDx28
100 mpk, QDx28
70% TGI
100% TGI

圖(四)


OVCAR3
1500
1000
500
0
0
10
20
30
天
對照組
30 mpk, QDx28
100 mpk, QDx28
250 mpk, QDx28
62% TGI
90% TGI
112% TGI

第3頁，共4頁(發明)

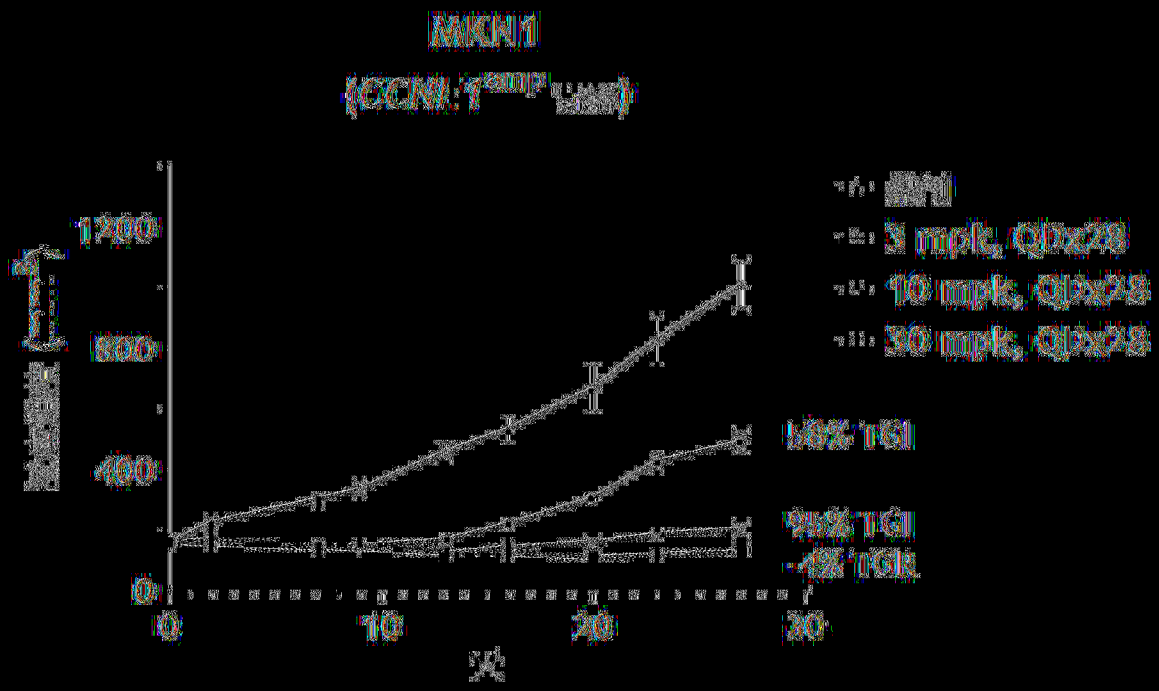
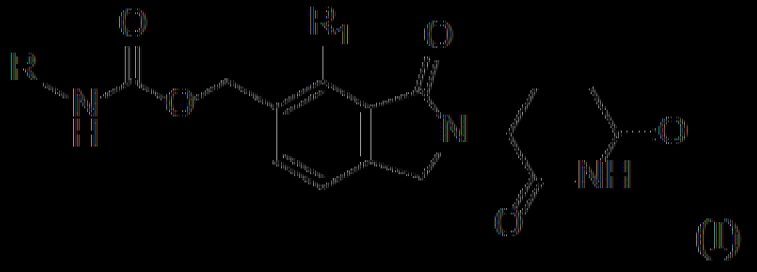

MKN1
1200
800
400
0
0
10
20
30
天
Vehicle
3 mpk, QDx28
10 mpk, QDx28
30 mpk, QDx28
16% TGI
25% TGI
42% TGI

圖4

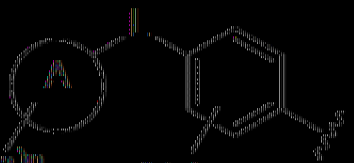
【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物：



或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

R為  ；

L為O、CH_2、$C(CH_3)_2$、CF_2、NH、$N(CH_3)$或  ；

環A為苯基、萘基或苯并[*b*]噻吩基；

R_1為OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OCHF_2$、$OCH_2C(CH_3)_2OH$、$OCH_2CH_2OCH_3$、$OCH_2C(O)OCH_3$、$OCH_2C(O)NH_2$、$OCH_2C(O)N(CH_3)_2$、$OCH_2C(O)N(CH_3)(CH_2CH_3)$、$OCH_2CH_2CH_2$(苯基)、$OCH_2C(O)$(嗎啉基)、O($C_{4-6}$環烷基)、O(經基環丁基)、O(氧雜環丁烷基)、O(四氫呋喃基)、O(四氫哌喃基)、O(氧雜環庚烷基)、O(苯基)、O(吡啶基)或O(乙醯基哌啶基)；

R_2為F、Cl、CH_3或OCH_3；

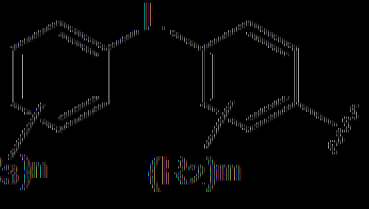
各R_3獨立地為F、Cl、Br、CH_3、CD_3、CHF_2、CF_3、OCH_3或環丙基；

m為0或1；且

n為0、1、2或3。

[請求項2]

如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中

R為  ；

R_1為-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH(CH_3)_2$、-$OCHF_2$或-O(苯基)；且

各R_3獨立地為F、Cl、Br、-CH_3或-OCH_3。

[請求項3]

如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中

環A為苯基。

[請求項4]

如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中L為-O-。

[請求項5]

如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為苯基；且

L為-O-。

[請求項6]

如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中R_1為-OCH_3、-OCH_2CH_3或-$OCH(CH_3)_2$。

[請求項7]

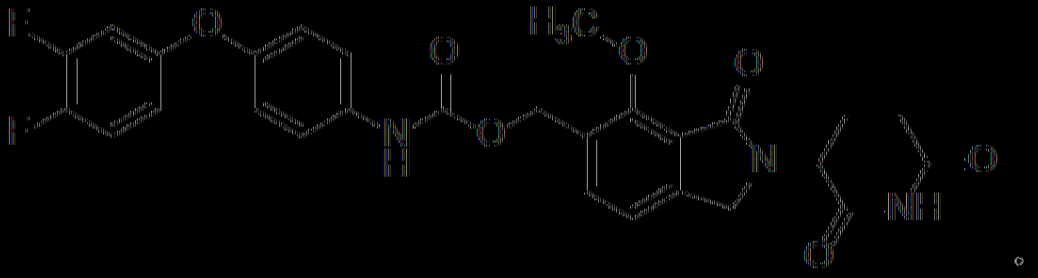
如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中環A為苯基；

L為-O-；且

R_1為-OCH_3。

[請求項8]

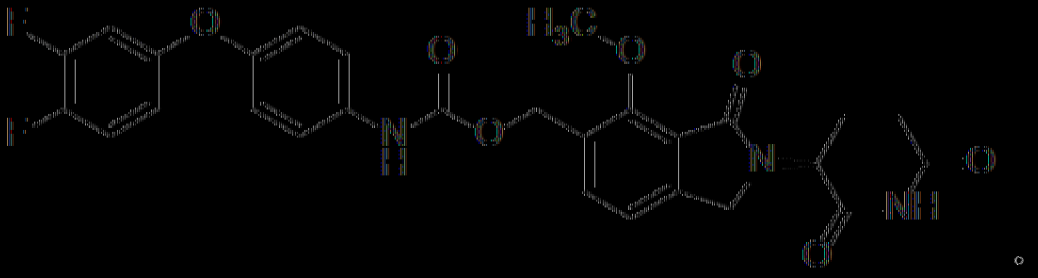
如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有以下結構：



。

[請求項9]

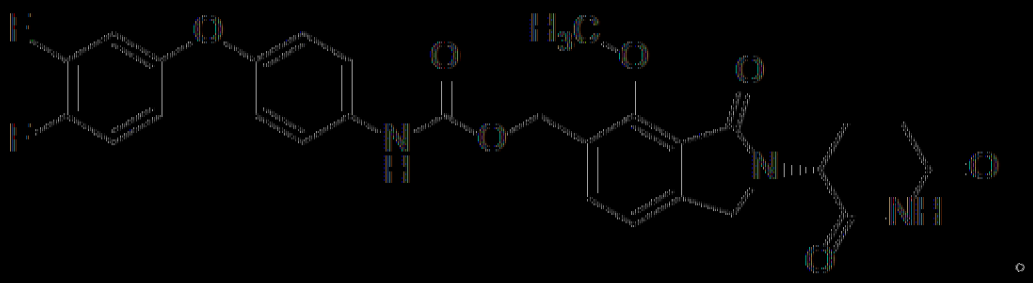
一種化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有以下結構：



。

[請求項10]

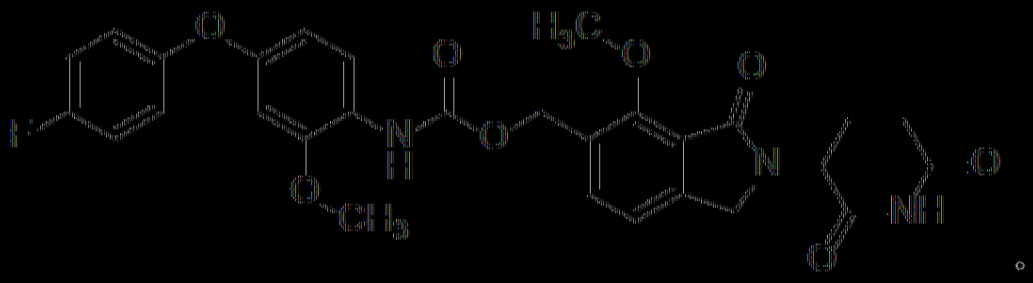
一種化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有以下結構：



。

[請求項11]

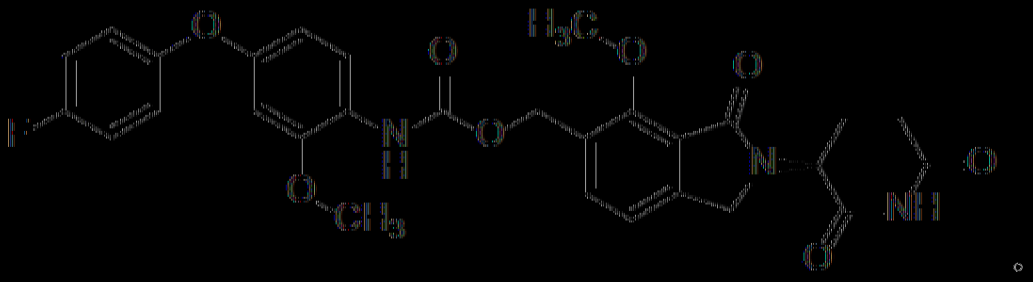
如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有以下結構：



。

[請求項12]

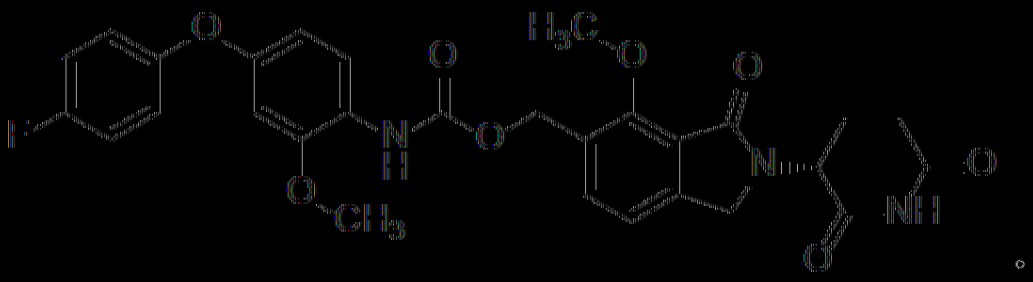
一種化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有以下結構：



。

[請求項13]

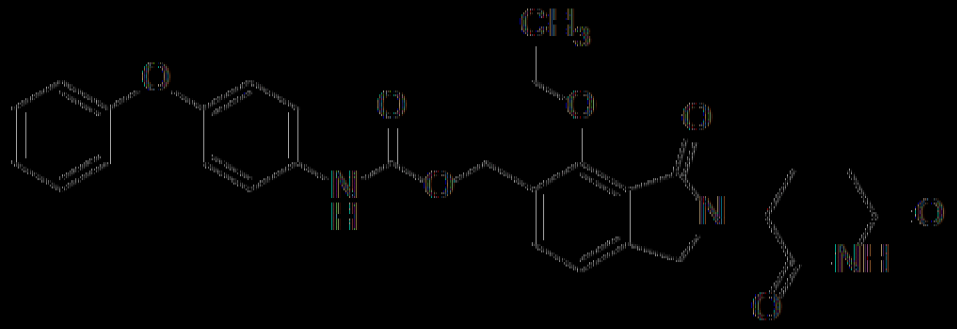
一種化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有以下結構：



。

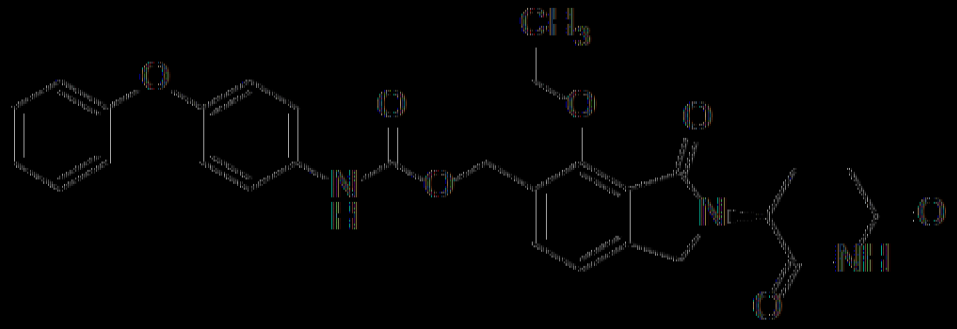
[請求項14]

如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有以下結構：



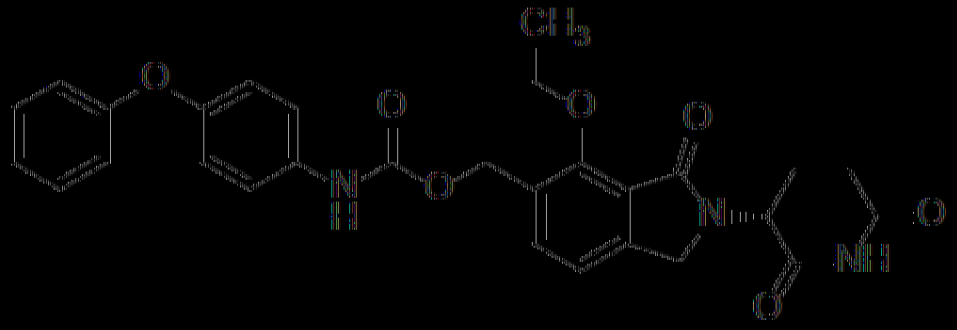
[請求項15]

一種化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有以下結構：



[請求項16]

一種化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有以下結構：



[請求項17]

如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之

鹽，其中該化合物為：

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(1)；

N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(2)；

N-[4-(3-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(3)；

N-[4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(4)；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(5)；

N-{4-[(3-氟苯基)甲基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(6)；

N-[4-(1-苯基環丙基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(7)；

N-{4-[(3-氟苯基)(甲基)胺基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(8)；

N-{4-[(3-氟苯基)胺基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(9)；

N-[4-(3-溴苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(10)；

N-[4-(3-甲基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(11)；

N-[4-(3,5-二甲基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(12)；

N-[4-(3,5-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(13)；

N-[4-(3-氯-4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(14)；

N-[2-氟-4-(3,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(15)；

N-[2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(16)；

N-{4-[(3,4-二氟苯基)甲基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(17)；

N-{4-[(3,4-二氟苯基)甲基]-2-甲基苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(18)；

N-{4-[(3,4,5-三氟苯基)甲基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(19)；

N-{2-氟-4-[(3-氟苯基)甲基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(20)；

N-{4-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(21)；

N-[4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(22)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-

基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(23)；

N-[4-(3,5-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(24)；

N-[2-氯-4-(3,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(25)；

N-[4-(3-氯苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(26)；

N-[2-氯-4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(27)；

N-[2-氟-4-(4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(28)；

N-{4-[二氟(苯基)甲基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(29)；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(30)；

N-[4-(2-甲氧基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(31)；

N-[4-(3-甲氧基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(32)；

N-[4-(4,5-二氟-2-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(33)；

N-[2-甲氧基-4-(2,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(34)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(35)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{2-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(36)；

N-[4-(4-氟苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(37)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(38)；

N-[4-(3-氟苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(39)；

N-[2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(40)；

N-[4-(2-苯基丙-2-基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(41)；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(42)；

N-[2-氟-4-(2,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(43)；

N-[4-(2,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(44)；

N-[2-甲基-4-(2,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(45)；

N-[2-氯-4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-

基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(46)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(47)；

N-[4-(3-氟苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(48)；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(49)；

N-[4-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(50)；

N-[4-(4-氟苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(51)；

N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-乙氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(52)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-乙氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(53)；

N-[4-(3-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-乙氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(54)；

N-[4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-乙氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(55)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(56)；

N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(57)；

N-[4-(3-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(58)；

N-[4-(4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(59)；

N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[4-(二氟甲氧基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(60)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-(二氟甲氧基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(61)；

N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(62)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(63)；

N-[4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(64)；

N-[4-(2-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(65)；

N-[4-(2-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(66)；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(67)；

N-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(68)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-

基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(69)；

N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-苯氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(70)；

N-[4-(4-氯-3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(71)；

N-[2-甲氧基-4-(3,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(72)；

N-[4-(4,5-二氟-2-甲基苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(73)；

N-[4-(4,5-二氟-2-甲基苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(74)；

N-[4-(4-氟-2-甲基苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(75)；

N-[4-(4-氟-2-甲基苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(76)；

N-[4-(3,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(77)；

N-[4-(4,5-二氟-2-甲基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(78)；

N-[4-(2-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(79)；

N-[4-(2-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(80)；

N-[4-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(81)；

N-[4-(4-氟-3-甲基苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(82)；

N-[4-(3-氯-4-氟苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(83)；

N-[4-(4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(84)；

N-{4-[2-(二氟甲基)苯氧基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(85)；

N-{4-[2-(二氟甲基)苯氧基]-2-氟苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(86)；

N-[4-(2-環丙基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(87)；

N-{4-[2-(二氟甲基)苯氧基]-2-甲氧基苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(88)；

N-{4-[2-(二氟甲基)-4-氟苯氧基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(89)；

N-{2-氯-4-[2-(三氟甲基)苯氧基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(90)；

N-[4-(4-氯-3-氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(91)；

N-{4-[2-(^{2}H3)甲基苯氧基]苯基}胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-

基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(92)；

N-(2-甲氧基-4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(93)；

N-[4-(4,5-二氟-2-甲基苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(94)；

N-[2-氟-4-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(95)；

N-[4-(4-氟-3-甲基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(96)；

N-[4-(4-氟-3-甲基苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(97)；

N-[4-(3-氯-4-氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(98)；

N-[2-氟-4-(4-氟-3-甲基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(99)；

N-[4-(3-氯-4-氟苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(100)；

N-[4-(2-甲基苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(101)；

N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(102)；

N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)-2-甲基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(103)；

N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(104)；

N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(105)；

N-[4-(2-氯-5-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(106)；

N-[4-(2-氯苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(107)；

N-[4-(2-氯-4,5-二氟苯氧基)-2-甲氧基苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(108)；

N-[4-(2-氯-4,5-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(109)；

N-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(110)；

N-[4-(2-氯-3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(111)；

N-[4-(2,6-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(112)；

N-[4-(萘-1-基氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(113)；

N-[4-(1-苯并噻吩-5-基氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(114)；

N-[4-(1-苯并噻吩-6-基氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-

基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(115)；

N-[4-(2,3-二氯苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(116)；

N-[4-(3,4-二氯苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(117)；

N-[4-(3,5-二氯苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(118)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(119)；

N-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(120)；

N-[4-(2-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(121)；

N-[4-(2-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(122)；

N-[4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(123)；

N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(124)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-3-側氧基-4-(丙-2-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(125)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-環丁氧基-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(126)；

N-[4-(2-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-環丁氧基-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(127)；

N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-環丁氧基-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(128)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(129)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(130)；

N-[4-(2-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(131)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(132)；

N-[4-(4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(133)；

N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(134)；

N-[2-氟-4-(4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(135)；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(136)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-(環己基氧基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(137)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-

(2-甲基丙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(138)；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(139)；

N-[4-(3,5-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(噁烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(140)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(141)；

N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(142)；

N-[4-(3-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(143)；

N-[4-(4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(144)；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(145)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(146)；

N-[2-氟-4-(4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(147)；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(148)；

N-[4-(3,5-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(149)；

N-[2-氟-4-(3,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[(3R)-噁烷-3-基氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(150)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-(環戊基氧基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(151)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-[(3S)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(152)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(153)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(154)；

N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(155)；

N-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(156)；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(157)；

N-[4-(3-氯苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(158)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(159)；

N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(160)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(161)；

N-[2-氟-4-(4-氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(162)；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(163)；

N-[4-(3,5-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(164)；

N-[2-氟-4-(3,4,5-三氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯

(165)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-{[(1r,4r)-4-羥基環己基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(166)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-{[(1s,4s)-4-羥基環己基]氧基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(167)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-甲氧乙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(168)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(2-甲氧乙氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(169)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(氧雜環庚烷-4-基氧基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(170)；

N-(4-苯氧基苯基)胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(吡啶-3-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(171)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-4-(吡啶-3-基氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(172)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-3-側氧基-4-(3-苯基丙氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(173)；

2-({5-[({[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺甲醯基}氧基)甲基]-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-4-基}氧基)乙酸甲酯(174)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{4-[(二甲基胺甲醯基)甲氧基]-

2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(175)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[4-(胺甲醯基甲氧基)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(176)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-{[乙基(甲基)胺甲醯基]甲氧基}-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(177)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-[2-(嗎啉-4-基)-2-側氧基乙氧基]-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]甲酯(178)；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{4-[(1-乙醯基哌啶-4-基)氧基]-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(179)；或

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)苯基]胺基甲酸{2-[(3S)-2,6-二側氧基(3,4,4,5,5-$^{2}H_5$)哌啶-3-基]-4-甲氧基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}甲酯(180)。

【請求項18】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至8、11、14及17中任一項之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽或如請求項9、10、12、13、15及16中任一項之化合物或其互變異構體或醫藥上可接受之鹽；及醫藥上可接受之載劑。

【請求項19】

一種如請求項1至8、11、14及17中任一項之化合物或其立體異構

體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽、如請求項9、10、12、13、15及16中任一項之化合物或其互變異構體或醫藥上可接受之鹽或如請求項17之醫藥組合物之用途，其係用於製備在患者治療癌症之醫藥品。

【請求項20】

如請求項19之用途，其中該癌症係選自結腸癌、胃癌、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、腎癌、頭頸癌、淋巴瘤、白血病及黑色素瘤。

【請求項21】

如請求項19之用途，其進一步包括在投與該醫藥品之前、同時或之後向該患者投與治療上有效量之第二劑，其中該第二劑係選自PD1/PD-L1軸之拮抗劑、CTLA4之拮抗劑、化療劑、輻射及抗腫瘤疫苗。

【請求項22】

如請求項19之用途，其中該醫藥品降低細胞週期素(Cyclin) E1蛋白之含量且其中該細胞週期素E1為由SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、6、7、8或9編碼之胺基酸序列。

【請求項23】

如請求項22之用途，其中該細胞週期素E1蛋白含量降低了至少50%。